検査を通して学ぶ内科学

(2025.7.3)

目次 ---------- 1
目次(詳細) ---------- 2
身体計測 ---------- 31
血圧 ---------- 41
血球 ---------- 53
凝固機能---------- 75
肝機能 ---------- 102
膵臓 ---------- 122
筋肉 ---------- 128
蛋白質 ---------- 141
糖代謝 ---------- 150
脂質代謝 ---------- 172
核酸代謝 ---------- 190
腎機能 ---------- 200
電解質 ---------- 209
血液ガスと酸塩基平衡 ----- 240
内分泌 ---------- 253
炎症反応 ---------- 301
免疫 ---------- 308
アレルギー ---------- 326
感染症 ---------- 331
腫瘍マーカー ---------- 424
骨の検査 ---------- 440
穿刺液 ---------- 447
尿検査 ---------- 454
消化管の検査(内視鏡検査を除く) -- 471
心電図 ---------- 481
心臓超音波検査 ---------- 497
腹部超音波検査 ---------- 511
胸部X線検査 ---------- 523
CT ---------- 528
MRI ---------- 537
消化管内視鏡検査 --------- 550
あとがき ---------- 557

令和以降の医学雑誌を中心とした800冊以上の書籍の記述をまとめたものです。
ほぼ毎日内容を更新しています。
最新版を読むには、以下のアドレスをクリックもしくはタップして下さい。
http://www.nishimuraiin.com/naikakensa.html
右はアドレスのQRコードです。スマホ等での読み込みに利用して下さい。

デジタル書籍の利点を生かして、インターネット上の各種ガイドラインや様々な検査画像の閲覧が可能です。本書の内容だけでなく、ネット上の様々な知識を得ることができます。

教科書は出版された時点で既にに半年～1年前の知識に基づいた内容になっていますが、デジタル書籍の本書では最新の知識を伝えることができ、さらに近未来の医療も内容に加えています。

修正した方がよい記述がありましたら naikakensa@muse.ocn.ne.jp にご連絡下さい。

本書は個人的に作成した解説書をネットにて無償公開したものです。
本書を利用した結果に関しては、責任を負いかねますのでご了承ください。

著者　西村利朗

検査を通して学ぶ内科学

身体計測 ---------- 31
肥満と内臓肥満･肥満症･メタボリック症候群 ---------- 32
標準体重を目標体重
目標体重･エネルギー係数･エネルギー消費量 ---------- 33
肥満の治療
肥満の治療薬　セマグルチド･SGLT2阻害薬･オルリスタト･マジンドール -- 34
肥満の外科治療
運動療法 ---------- 35
睡眠時無呼吸症候群(SAS)
脂肪性肝疾患 ---------- 36
二次性肥満
クッシング症候群･多嚢胞性卵巣症候群･偽性副甲状腺機能低下症
やせ･神経性食欲不振症 ---------- 37
サルコペニアとフレイル･カヘキシア（悪液質）
食品カロリー表 ---------- 38
日本人の食事摂取基準 ---------- 39
適正な栄養配分
脂肪細胞とアディポサイトカイン ---------- 40
レプチン・アディポネクチン･TNFα　カドヘリン
脂肪細胞の種類
白色脂肪細胞･褐色脂肪細胞･ベージュ脂肪細胞
脱共役タンパク質
血圧 ---------- 41
血圧の基準値
降圧目標 ---------- 42
圧力の単位
塩分･嗜好品と血圧･DASH食 ---------- 43
新型タバコ
家庭血圧 ---------- 44
白衣高血圧
仮面高血圧
SPRINT試験 ---------- 45
レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
二次性高血圧
原発性アルドステロン･褐色細胞腫･腎血管性高血圧 ---------- 46
妊娠と高血圧 ---------- 47
妊娠高血圧症候群　病型分類
高血圧緊急症
高血圧性脳･悪性高血圧
脳の血流自動調節
脳血管障害時の高血圧治療 ---------- 48
脳出血時の血圧管理･脳梗塞時の血圧管理
血管と血圧
血圧の左右差･上下肢の血圧差･Fontaine分類･心臓足首血管指数(CAVI)
間欠性跛行を示す疾患
低血圧
起立性低血圧･失神･血管迷走神経反射性失神･奇脈 ---------- 49
ショック･ショック指数
降圧薬 ---------- 50
糖尿病合併の高血圧治療 ---------- 51

降圧薬が、アルドステロン値とレニン値に与える影響
昇圧薬
肺高血圧症 ---------- 52
血球 ---------- 53
赤血球
ヘモグロビン・鎌状赤血球症
白血球・血小板
赤血球数(RBC)・ヘモグロビン(Hb)・ヘマトクリット(Ht) ---------- 54
赤血球指数
赤血球分布幅(RDB) ---------- 55
鉄欠乏性貧血
サラセミア ---------- 56
溶血性貧血
遺伝性球状赤血球症(HS)・自己免疫性溶血性貧血(AIHA) ---------- 57
冷式自己免疫性溶血性貧血・寒冷凝集素症・
発作性寒冷ヘモグロビン尿症・発作性夜間血色素尿症(PNH)
グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症
直接Coombsテスト・間接Coombsテスト ---------- 58
ハプトグロビン
心腎貧血症候群 (cardio-renal anemia syndrome:CRAS)
エリスロポエチン・低酸素誘導因子(HIF) ---------- 59
巨赤芽球性貧血 ---------- 60
ビタミンB_{12}(VB_{12})・葉酸(FA)
無効造血・アルコール性造血障害 ---------- 61
再生不良性貧血・骨髄異形成症候群(MDS)
妊娠と血球異常
輸血製剤
多血症(赤血球増加症・循環血液量過多症) ---------- 62
真性赤血球増加症・二次性赤血球増加症
ガイスベック症候群
白血球(WBC) ---------- 63
白血球の種類
好中球・好酸球
高塩基球・単球・リンパ球(B細胞・T細胞・NK細胞) ---------- 64
リンパ節の構造 ---------- 65
B細胞の成熟分化・B細胞リンパ腫の正常対応細胞
T細胞の成熟分化・主な白血球表面マーカー・フローサイトメトリー
好中球の増加する疾患・好中球の減少する疾患 ---------- 66
汎血球減少・G-CFS製剤
末梢血に幼若球が出現する原因
白血病
WHO分類
急性骨髄性白血病(AML)・FAB分類 ---------- 67
白血病の遺伝子変異
fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) ---------- 68
急性前骨髄球性白血病(APL)・APLの治療
慢性骨髄性白血病(CML)・CMLの治療 ---------- 69
好中球アルカリホスファターゼ(NAP)スコア
原発性骨髄線維症(PMF) ---------- 70
リンパ球の疾患
リンパ球増多・リンパ球減少
急性リンパ性白血病(ALL)・慢性リンパ性白血病(CLL)
悪性リンパ腫 ---------- 71

びまん性大細胞リンパ腫・濾胞性リンパ腫・MALTリンパ腫
血管内リンパ腫・バーキットリンパ腫・ホジキンリンパ腫
CAR-T療法・サイトカイン放出症候群 ---------- 72
神経学的有害事象・dual-target CAR-T細胞
形質細胞と多発性骨髄腫
myeloma-defining events (CRAB症状) ---------- 73
myeloma-defining biomarkers (SLiMの3因子)
POEMS症候群
造血幹細胞移植
HLA・GVHD・幹細胞移植統計 ---------- 74
組織球性壊死性リンパ節炎 (菊池病)
凝固機能---------- 75
一次止血と二次止血・血栓の種類
出血について・抗凝固薬
血小板(PLT) ---------- 76
巨核球と血小板
網血小板と血小板に関する指標 ---------- 77
血小板第4因子(PF-4)・β-トロンボグロブリン(β-TG)
偽性血小板減少症
血小板が減少する主な疾患 ---------- 78
特発性血小板減少性紫斑病(ITP)
血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)・肝硬変
ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)とHIT抗体
ワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症
血小板増多 ---------- 79
血小板の活性化・抗血小板薬
ステント留置後の抗血小板薬 ---------- 80
PCI施行後の血栓予防に関する臨床試験
Rumpel-Leede test ---------- 81
血小板輸血
von Willebrand因子(VWF) ---------- 82
血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)・ADAMTS13
ナノボディー・inhibitor boosting ---------- 83
フォン・ヴィレブランド病(VWD)
抗血栓薬の休薬期間
凝固因子 ---------- 84
凝固系カスケード
第Ⅰ因子・第Ⅱ因子・第Ⅲ因子・第Ⅳ因子・第Ⅴ因子・第Ⅶ因子・第Ⅷ因子- 85
第Ⅸ因子・第Ⅹ因子・第ⅩⅠ因子・第ⅩⅡ因子・第ⅩⅢ因子 ---------- 86
プロトロンビン時間(PT) ---------- 87
活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)
PTとAPTTが延長する疾患
クロスミキシングテスト ---------- 88
凝固因子に拮抗する物質
組織因子経路インヒビター(TFPI)
フィブリノゲン(Fbg)
フィブリノゲンとフィブリンの構造 ---------- 89
新鮮凍結血漿(FFP)
Dダイマー
線溶系 ---------- 90
DダイマーとFDP
フィブリン/フィブリノゲン分解産物(FDP)
トロンビンーアンチトロンビン複合体(TAT) ---------- 91

がんと血栓塞栓症
可溶性フィブリンモノマー(SFM)・プロトロンビンフラグメント1+2(PF1+2)
アンチトロンビン(AT) ---------- 92
トロンボモジュリン(TM)
プロテインC(PC) ---------- 93
ヘパリン
プロテインS(PS) ---------- 94
ループスアンチコアグラント(LAC)
抗リン脂質抗体症候群(APS)・抗リン脂質抗体(aPL) ---------- 95
線溶系の活性化と制御 ---------- 96
プラスミノゲン(PLG)・プラスミン
組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)
プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1 (PAI-1) ---------- 97
α2-プラスミンインヒビター(α2-PI)
プラスミン・α2-プラスミンインヒビター複合体(PPIC, PIC)
凝固系と線溶系の制御(失活)
播種性血管内凝固症候群(DIC) ---------- 98
線溶抑制型・線溶亢進型・線溶均衡型・DICの治療
血栓以外が原因の塞栓症
コレステロール塞栓症・羊水塞栓症
血友病・血友病の治療・血友病の新しい治療 ---------- 99
主な抗凝固薬 ---------- 100
直接経口凝固薬(DOAC)・ワルファリンカリウム
深部静脈血栓症
抗血栓薬の休薬期間 ---------- 101
出血リスクの評価 (HAS-BLED Score)
肝機能 ---------- 102
AST(GOT)
AST(GOT)の酵素反応
ASTとALTの比較
ALT(GPT) ---------- 103
ALT(GPT)の酵素反応
γ-GTP(γ-GT)
飲酒マーカー　平均赤血球容積・糖鎖欠損トランスフェリン ------- 104
直接マーカー：EtG・PEth
アルカリフォスファターゼ(ALP)
アイソザイム ---------- 105
ビリルビン
直接ビリルビンと間接ビリルビン
ビリルビンの代謝 ---------- 106
黄疸
急性胆管炎・新生児黄疸
体質性黄疸 ---------- 107
肝予備能力評価法　Child-Pugh分類・ALBIグレード
胆汁酸 ---------- 108
ミセルとは
胆汁酸の代謝 ---------- 109
胆汁酸に関連する薬剤
ウルソデオキシコール酸・コレスチミド・エロビキシバット
ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)
コリンエステラーゼ(CHE) ---------- 110
肝硬変時の栄養療法等による管理
アンモニア(NH_3) ---------- 111

尿素回路(オルニチン回路)
肝性脳症
分岐鎖アミノ酸(BCAA)・芳香族アミノ酸(AAA) ---------- 112
フィッシャー比・総分枝アミノ酸チロシンモル比(BTR)
食道静脈瘤
脂肪肝 ---------- 113
非アルコール性脂肪性肝(NAFLD)
代謝異常を有する脂肪肝(MAFLD)
脂肪性疾患の新たな分類・MASLDの規程について ---------- 114
脂肪肝の治療
アルコール代謝と肝疾患 ---------- 115
アルコール関連肝疾患(ALD)
肝臓の線維化 ---------- 116
肝線維化の種々の診断方法
FIB-4・エラストグラフィ・肝生検
肝硬度の測定・肝脂肪化の定量
ヒアルロン酸(HA)・Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体(M2BPGi) --------- 117
プロコラーゲンⅢペプチド(P-Ⅲ-P)・Ⅳ型コラーゲン
オートタキシン(ATX)・TIMP-1
enhanced liver fibrosis(ELF)
肝星細胞
免疫機序が関与する肝胆管疾患 ---------- 118
自己免疫性肝炎・疾患・原発性胆汁性胆管炎(PBC)
原発性硬化性胆管炎(PSC)・IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)
薬物性肝障害(DILI) ---------- 119
他の章に記載されている肝臓に関連した検査
肝機能検査と一般健康診断 ---------- 120
肝機能検査と特定健康診査 ---------- 121
膵臓 ---------- 122
アミラーゼ
マクロアミラーゼ血症
尿アミラーゼとアミラーゼアイソザイム
酵素以外の膵液について
リパーゼ ---------- 123
膵ホスホリパーゼA2
トリプシン(IRT) ---------- 124
尿中トリプシノーゲン
エラスターゼ1(IRE)
好中球エラスターゼ
急性膵炎・慢性膵炎 ---------- 125
IgG4関連疾患(IgG4-RD) ---------- 126
IgG4-RDの治療・自己免疫性膵炎
ミクリッツ病・その他のIgG4-RD ---------- 127
Castleman病(MCD)
膵炎の痛みについて
他の章に記載されている膵臓に関連した検査
筋肉 ---------- 128
骨格筋の微細構造・ジストロフィン
筋ジストロフィー(DMD/BMD)・筋強直性ジストロフィー(DM)
LDH(LD) ---------- 129
LDHアイソザイム
解糖・糖新生とLDH ---------- 130

心臓のエネルギー代謝
筋炎について　多発性筋炎･免疫介在性壊死性ミオパチー･封入体筋炎
乳酸 ---------- 131
乳酸アシドーシス
脚気心
ピルビン酸 ---------- 132
ピルビン酸とブドウ糖とアミノ酸
ミトコンドリア脳筋症　MELAS･MERRF
ミトコンドリア病の遺伝子･タウリン修飾
CPK(CK) ---------- 133
CPKの働き･CPKアイソザイム
急性心筋炎
筋肉損傷を起こす疾患 ---------- 134
横紋筋融解症
圧挫症候群･低カリウム血性ミオパチー･悪性症候群･悪性高熱
ミオグロビン ---------- 135
心筋シンチグラフィ
アルドラーゼ ---------- 136
糖原病　Ⅰa型(von Gierke病)･Ⅰb型･Ⅱ型(Pompe病)
Ⅲ型(Cori/Forbes病)･Ⅳ型(Anderson病)
Ⅴ型(McArdle病)･Ⅵ型(Hers病)･Ⅶ型(Tarui病)･Ⅸ型
トロポニン ---------- 137
急性冠症候群(ACS)の初期治療
脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)･NT-proBNP ---------- 138
NP-pGC-cGMP系とNO-sGC-cGMP系 ---------- 139
心不全の定義･心不全の身体所見
HFpEFの診断
心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP) ---------- 140
カルペリチド･サクビトリルバルサルタンナトリウム
蛋白質 ---------- 141
分子の質量の表記法
総蛋白質
蛋白分画
アルブミン(Alb)分画 ---------- 142
アルブミン･プレアルブミン･レチノール結合蛋白
α1-グロブリン分画
α1アンチトリプシン･α1ミクログロブリン
α1アンチキモトリプシン･αフェトプロテイン
α2-グロブリン分画 ---------- 143
α2マクログロブリン･セルロプラスミン･ハプトグロビン
β-グロブリン分画
トランスフェリン･プラスミノーゲン
フィブリノーゲン･β2ミクログロブリン
γ-グロブリン分画 ---------- 144
免疫グロブリン･CRP
原発性マクログロブリン血症
アルブミン/グロブリン比(A/G比) ---------- 145
免疫電気泳動法
遊離L鎖κ/λ比(FLC比)
主な蛋白質の分子量 ---------- 146
蛋白質の消化と吸収･食事誘発性熱産生(DIT)
蛋白質の食事摂取基準
糖質制限と高蛋白食

慢性腎臓病(CKD)の場合の蛋白摂取量 ---------- 147
アミノ酸
コラーゲン ---------- 148
クリオグロブリン(CG)
Ⅰ型・Ⅱ型・Ⅲ型
アミロイド
ALアミロイドーシス・AAアミロイドーシス ---------- 149
ATTRwtアミロイドーシス・ATTRvアミロイドーシス
透析アミロイドーシス
アミロイド腎AL,AA・手根管症候群
糖代謝 ---------- 150
解糖 ---------- 151
クエン酸回路(TCA回路)
糖新生・糖原性アミノ酸 ---------- 152
電子伝達系
炭水化物の消化と吸収 ---------- 153
膵β細胞のインスリン分泌機序
グルコーストランスポーター・その他のインスリン作用 ---------- 154
糖代謝と運動
SGLT(sodium/glucose cotransporter)
腎とSGLT・SGLT2阻害薬による糖尿病の治療・緻密斑と糸球体内圧 ------ 155
心不全治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用
血糖 ---------- 156
持続グルコースモニタリング(CGM)
低血糖 ---------- 157
インスリン自己免疫症候群(IAS)・IASの原因となる薬剤
インスリン(IRI) ---------- 158
HOMA-IR・インスリン分泌指標(II)・HOMA-β・CPR index
高インスリン・正常血糖クランプ法・高血糖クランプ法
C-ペプチド(CPR) ---------- 159
朝の高血糖
暁現象・ソモジー現象
膵島移植・膵臓移植
糖負荷試験(75gOGTT) ---------- 160
糖尿病の診断
HbA1c ---------- 161
NGSP値とJDS値
糖尿病コントロール目標
グリコアルブミン ---------- 162
1,5-アンヒドロ-D-グルシトール(1,5AG)
抗GAD抗体 ---------- 163
ケトン体分画
動脈血ケトン体比(AKBR)
糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)・正常血糖ケトアシドーシス -------- 164
高浸透圧高血糖状態(HHS)
糖尿病の分類
◎1型糖尿病　急性発症1型糖尿病・劇症1型糖尿病・緩徐進行1型糖尿病・
◎2型糖尿病
◎その他の特定の機序、疾患による糖尿病 ---------- 165
家族性若年糖尿病(MODY)・ステロイド糖尿病
◎妊娠糖尿病
糖尿病性網膜症・糖尿病性腎症・糖尿病性神経障害
インスリン治療

インスリンの必要量 ---------- 166
インスリン製剤
糖尿病治療薬
インスリン分泌促進薬(β細胞直接刺激)
インスリン分泌促進薬(インクレチン製剤) ---------- 167
インスリン抵抗性改善薬・糖吸収排泄調節薬
ミトコンドリア機能改善薬
配合薬・糖尿病治療薬の選択 ---------- 168
インクレチン
GLP-1受容体作動薬・DPP-4阻害薬
シックデイの血糖管理 ---------- 169
周術期の血糖管理・術前血糖管理・術後血糖管理
カーボカウント
糖尿病の合併症 ---------- 170
大血管合併症・糖尿病性網膜症・糖尿病性腎症・糖尿病性神経障害
糖尿病性潰瘍・壊疽 ---------- 171
ライソゾーム病
他の章に記載されている糖代謝に関連した検査
脂質代謝 ---------- 172
脂質の種類
コレステロール・中性脂肪・遊離脂肪酸・リン脂質・糖脂質
栄養素としての脂質
脂質の消化と吸収・血清脂質に影響を与える食品 ---------- 173
アポ蛋白とリポ蛋白
リポ蛋白とコレステロール ---------- 174
LDL受容体の調整
脂質の経静脈内投与
リポ蛋白の組成
リポ蛋白の代謝 ---------- 175
スフィンゴリピドーシス
総コレステロール ---------- 176
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
シトステロール血症・ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(LAL-D)
LDLコレステロール ---------- 177
LDL-Cの測定
アポBと動脈硬化
妊娠と脂質
脂質管理治療目標値・動脈硬化性疾患予測モデル ---------- 178
HDLコレステロール ---------- 179
高HDLコレステロール症例の管理
タンジール病
中性脂肪(トリグリセリド) ---------- 180
中性脂肪と動脈硬化・中性脂肪と脂肪肝・中性脂肪と急性膵炎
中性脂肪蓄積血管心筋症
遊離脂肪酸(FFA) ---------- 181
脂肪酸の種類
各種リパーゼとインスリン ---------- 182
カルニチン
脂肪酸の代謝・脂肪酸の合成・ペントースリン酸回路 ---------- 183
脂質異常症の診断基準 ---------- 184
脂質異常症の表現型分類
脂質異常症の治療薬 ---------- 185

スタチン･フィブラート
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬･陰イオン交換樹脂
PCSK9阻害薬
MTP阻害薬･n-3系多価不飽和脂肪酸･その他･合剤･開発中の薬剤 -------- 186
LDLアフェレーシス　単純血漿交換･二重膜濾過法･LDL吸着法
脂質代謝の性差と加齢による変化
脂質代謝に関する用語の説明 ---------- 187
リポ蛋白分画･VLDL･IDL･LDL･HDL･CM
レムナント･レムナント様リポ蛋白コレステロール
small dens LDL･LP(a)･Lp-X･酸化LDL
Apo A･Apo B-100･Apo B-48･Apo C-Ⅰ･Apo C-Ⅱ･Apo C-Ⅲ --------- 188
Apo E･Apo(a)･ANGPTL3･MTP･LPL･HTGL･EL･HSL･CETP･LCAT
血管と動脈硬化 ---------- 189
弾性動脈･筋性動脈･細動脈･静脈
動脈硬化(アテローム性動脈硬化症･中膜硬化症･細動脈硬化症)
核酸代謝 ---------- 190
遺伝子と多機能肝細胞・NIPT・PGT-M
プリンの代謝 ---------- 191
ピリミジンの代謝
尿酸(UA) ---------- 192
尿酸の尿細管からの再吸収･尿酸の尿細管への分泌
高尿酸血症の分類 ---------- 193
尿酸クリアランス
高尿酸血症の治療
非ミオグロビン尿性急性腎不全･尿酸と中枢神経疾患 ---------- 194
ラスブリカーゼ
痛風関節炎 ---------- 195
痛風関節炎の診断・痛風発作時の治療・痛風発作の機序
コルヒチン・痛風発作後の治療
痛風腎･痛風結節 ---------- 196
偽痛風
エネルギー代謝に関与する核酸含有物質 ---------- 197
CoA･ATP･cAMP･GTP･FAD
NAD･NADH･NADP･NADPH ---------- 198
トリプレット病･ハンチントン病
ゲノム編集 ---------- 199
small interfering ribonucleic acid(siRNA)
DNAメチル化･ヒストンアセチル化
腎機能 ---------- 200
尿毒素の生成
糸球体の濾過について
糸球体濾過量とイヌリンクリアランス(Cin)
電解質異常と腎機能障害
腎動脈の狭窄 ---------- 201
利尿薬の作用機序
ループ利尿薬･サイアザイド系利尿薬･炭酸脱水素酵素阻害薬
カリウム保持性降圧利尿薬･抗アルドステロン薬
バソプレシンV2受容体拮抗薬･SGLT2阻害薬
慢性腎臓病(CKD)･急性腎障害(AKI)･運動後急性腎障害 ---------- 202
尿素窒素(BUN,UN) ---------- 203
BUN/Cr比･尿素クリアランス(Curea)
腎臓の血管の特徴

薬剤性腎障害
クレアチニン(Cr) ---------- 204
クレアチニンクリアランス(Ccr)
Cockcroft&Gaultの式 ---------- 205
eGFR
eGFRの正確性
専門医に紹介するeGFRの基準 ---------- 206
eGFRと透析・腎移植/CHD・CHF・CHDF
fractional excretion(FE)
高Ca血症と腎濃縮能
シスタチンC(Cys-C) ---------- 207
Cys-CによるeGFRの計算
急速進行性糸球体腎炎
ペントシジン ---------- 208
急性間質性腎炎・慢性間質性腎炎・紅麹による腎障害・腎硬化症
電解質 ---------- 209
アニオンギャップ・周期表
体内の水分・輸液 ---------- 210
腎と電解質 ---------- 211
尿細管での電解質の動き ---------- 212
緻密斑 ---------- 213
尿アニオンギャップ・尿浸透圧ギャップ
血清浸透圧と張度
ナトリウム(Na) ---------- 214
Naの濃度調節と浸透圧
低ナトリウム血症(低Na血症)
低ナトリウム血症の原因
偽性低ナトリウム血症・高浸透圧性低ナトリウム血症 ---------- 215
低ナトリウム血症の鑑別
低ナトリウム血症の補正
熱中症 ---------- 216
高ナトリウム血症(高Na血症) ---------- 217
尿崩症
高Na血症の治療
塩素(Cl) ---------- 218
偽性高Cl血症・動脈血と静脈血との塩素濃度の違い
腸管と塩素
カリウム(K) ---------- 219
血清K値の調節
高カリウム血症 ---------- 220
低カリウム時の心電図・高カリウム時の心電図
高カリウム血症の治療
インスリンブドウ糖・グルコン酸カルシウム
ループ利尿薬・炭酸水素ナトリウム
β_2刺激薬・陽イオン交換樹脂
ループ利尿薬 ---------- 221
アルドステロンのカリウム調節作用
RAA系阻害薬と高カリウム血症
偽性高カリウム血症
低カリウム血症 ---------- 222
低カリウム血症の症状と原因・血清低カリウム血症の補正
腎臓からKが喪失する先天性の疾患
Bartter症候群

Gitelman症候群・Liddle症候群 ---------- 223
乳酸アシドーシスと高カリウム血症
代謝性アシドーシスと低カリウム血症
神経性食欲不振症(AN)と電解質異常
周期性四肢麻痺 ---------- 224
電解質とビタミンDの吸収部位
カルシウム(Ca) ---------- 225
イオン化カルシウム・カルシウム感知受容体
日本人の一日のカルシウム摂取量 ---------- 226
ビタミンD
カルシウムとリンの動態
低カルシウム血症 ---------- 227
低カルシウム血症の所見・低カルシウム血症の治療
低カルシウム血症の病態
腎機能障害時のCaとP
高カルシウム血症
高カルシウム血症を来す疾患 ---------- 228
サルコイドーシス・甲状腺機能亢進症・ミルクアルカリ症候群
家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症(FHH)
高カルシウム血症の治療
ループ利尿薬・カルシトニン・ビスホスホネート・抗RANKL抗体
グルココルチコイド・Ca受容体作動薬・血液透析
リン(P) ---------- 229
線維芽細胞増殖因子23(FGF23)
腎機能障害とリンの排泄・リン吸着薬・リン吸収抑制薬 ---------- 230
低リン血症
再栄養症候群・静注鉄剤と低リン血症
リンと酸素解離曲線・リンの調節
マグネシウム(Mg) ---------- 231
マグネシウム値の腎での調整
酸化マグネシウム
低マグネシウム血症・高マグネシウム血症 ---------- 232
鉄(Fe) ---------- 233
トランスフェリン・フェリチン ---------- 234
ヘプシジン
2価鉄・3価鉄と鉄の吸収・フェントン反応 ---------- 235
鉄過剰症・ヘモクロマトーシス
銅(Cu) ---------- 236
銅の欠乏
セルロプラスミン(Cp)
Wilson病・Menkes病 ---------- 237
金属シャペロン
亜鉛(Zn) ---------- 238
亜鉛を含む酵素
その他の微量元素 ---------- 239
血液ガスと酸塩基平衡 ---------- 240
健常人の部位別の酸素分圧の概算値 ---------- 241
A-aDO_2(肺胞気動脈血酸素分圧較差)・一酸化炭素肺拡散能(DLco)
酸素解離曲線 ---------- 242
酸素吸入と酸素の供給量・在宅酸素療法と非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)
呼吸商 ---------- 243
パルスオキシメーター
パルスオキシメーターの原理と測定の注意点

呼吸困難の原因疾患・上気道閉塞について
呼気終末二酸化炭素分圧 ---------- 244
血液の二酸化炭素の運搬
ホールデン効果・ボーア効果
酸素の需給バランス
酸塩基平衡 ---------- 245
base excess(BE)
人体で発生する酸への対応
呼吸性アシドーシス・代謝性アシドーシス ---------- 246
呼吸性アルカローシス・代謝性アルカローシス
尿細管性アシドーシス
尿中塩素(Cl) ---------- 247
Stewartアプローチ
血液ガス・酸塩基平衡に異常を来す病態 ---------- 248
PaO_2が低下する原因
肺胞低換気・拡散障害・換気血流比不均等・シャント
スパイロメトリー
高流量鼻カニュラ酸素療法(HFNC)
気管支喘息 ---------- 249
過換気症候群
CO_2ナルコーシス
換気不十分時の対応 ---------- 250
高山病・減圧症
アセタゾラミド
ヘモグロビンの酸素運搬を阻害する中毒 ---------- 251
一酸化炭素中毒・シアン中毒・メトヘモグロビン
高圧酸素療法
メタノール中毒・エチレングリコール中毒・血清浸透圧ギャップ --------- 252
炭酸水素ナトリウム・アルブミンと酸塩基平衡
急性呼吸窮迫症候群(ARDS)
内分泌 ---------- 253
下垂体より分泌されるホルモン・下垂体の血管
副腎より分泌されるホルモン
副腎皮質刺激ホルモン(ACTH) ---------- 254
ACTHの構造
甲状腺刺激ホルモン(TSH) ---------- 255
TSHの構造・TRHについて
成長ホルモン(GH) ---------- 256
成長ホルモンに関する負荷試験
インスリン負荷試験・アルギニン負荷試験・75g糖負荷試験
甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン負荷試験(TRH負荷試験) ---------- 257
IGF-1(ソマトメジンC)・ソマトスタチン
グレリン・レプチン
プロラクチン(PRL) ---------- 258
プロラクチノーマ
卵胞刺激ホルモン(FSH) ---------- 259
αサブユニットとβサブユニット
月経について
インヒビン
LH-RH負荷試験・LH-RH連続負荷試験 ---------- 260
性腺機能が低下する疾患
Turner症候群・Klinefelter症候群
アンドロゲン不応症

黄体形成ホルモン(LH) ---------- 261
多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)
下垂体卒中 ---------- 262
オキシトシン(OXT)
α-メラニン細胞刺激ホルモン(α-MSH)
バソプレシン(ADH)/抗利尿ホルモン(AVP) ---------- 263
中枢性尿崩症・薬剤の影響
尿崩症の鑑別のための試験 ---------- 264
水制限試験・高張食塩水負荷試験・バソプレシン負荷試験
バソプレシンの分泌と作用機序・バソプレシンの分泌異常
睡眠に関連する伝達物質
オレキシン・メラトニン ---------- 265
汎下垂体機能低下症 ---------- 266
甲状腺ホルモン ---------- 267
サイロキシン結合グロブリン ---------- 268
甲状腺ホルモンが多いとき・バセドウ病眼症
一過性の甲状腺中毒症をおこす疾患
無痛性甲状腺炎・亜急性甲状腺炎・化膿性甲状腺炎
産後無痛性甲状腺炎・薬物性甲状腺炎
アミオダロンと甲状腺機能
バセドウ病の検査所見・バセドウ病の治療 ---------- 269
バセドウ病眼症 ---------- 270
甲状腺クリーゼ
シアル酸結合免疫グロブリン様レクチン1(SIGLEC1)
甲状腺ホルモンが少ないとき ---------- 271
甲状腺ホルモン補充療法
粘液水腫性昏睡・橋本脳症
Low T3症候群(nonthyroidal illness) ---------- 272
甲状腺ホルモンと妊娠
健康診断で甲状腺機能異常を疑うきっかけは
サイログロブリン ---------- 273
甲状腺腫瘍
インタクト副甲状腺ホルモン(intact PTH) ---------- 274
原発性副甲状腺機能亢進症
副甲状腺ホルモン関連蛋白質(PTHrP) ---------- 275
腫瘍随伴体液性高カルシウム血症(HHM)
偽性副甲状腺機能低下症(PHP)
副甲状腺ホルモン(PTH)と骨粗鬆症治療
カルシトニン ---------- 276
甲状腺髄様癌
他の章に記載されている甲状腺に関連した検査
カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP) ---------- 277
CGRPと片頭痛
片頭痛経口治療薬の特徴 ---------- 278
グルカゴン
グルカゴンの分泌抑制および促進機序・グルカゴン負荷試験
グルカゴンとアナフィラキシー
ガストリン ---------- 279
Zollinger-Ellison syndrome
胃酸の産生機序
胃腺の細胞・胃酸の分泌調整 ---------- 280
メッケル憩室
胃酸分泌抑制薬
レニン(血漿レニン活性:PRA　血漿レニン濃度:PRC) ---------- 281

アンジオテンシンⅡ ---------- 282
アンジオテンシンⅡの生成と代謝･アンジオテンシンⅡと心不全
アンジオテンシノーゲンと食塩感受性･RAS阻害薬の注意点
アンジオテンシン変換酵素(ACE) ---------- 283
サルコイドーシス
アルドステロン(PAC) ---------- 284
原発性アルドステロン症
従来の判定基準と新判定基準の比較表 ---------- 285
カプトプリル負荷試験･フロセミド立位試験
続発性アルドステロン症･偽性アルドステロン症 ---------- 286
偽性低アルドステロン症
抗アルドステロン薬
コルチゾール ---------- 287
副腎皮質ホルモンの増加
クッシング症候群
サブクリニカルクッシング症候群･デキサメタゾン抑制試験判定基準 - 288
副腎皮質機能低下
急性副腎機能不全(副腎クリーゼ)
コルチゾール･ステロイドホルモン ---------- 289
合成グルココルチコイド･グルココルチコイド誘発性副腎不全
ステロイドホルモンの合成 ---------- 290
合成グルココルチコイド使用時の注意点 ---------- 291
合成グルココルチコイドの力価 ---------- 292
コルチゾール合成阻害薬
メチラポン･トリロスタン･ミトタン･オシロドロスタット
先天性副腎過形成症
デヒドロエピアンドロステロン(DHEA) ---------- 293
デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)
DHEA-S値に影響を与える因子
カテコールアミン3分画
血中遊離メタネフリン･遊離ノルメタネフリン分画 ---------- 294
尿中メタネフリン･ノルメタネフリン
カテコールアミン受容体
カテコールアミンの生成･カテコールアミンの代謝 ---------- 295
レストレスレッグス症候群
多発性内分泌腫瘍(MEN) MEN-1･MEN-2A･MEN-2B
エストラジオール(卵胞ホルモン) ---------- 296
月経周期と性ホルモン・早発閉経･早発卵巣不全
ホルモン補充療法･ピル･選択的エストロゲン作動薬(SERM) --------- 297
プロゲステロン(黄体ホルモン) ---------- 298
黄体ホルモン製剤
テストステロン ---------- 299
ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG) ---------- 300
炎症反応 ---------- 301
炎症局所での反応･炎症の分類
ヤヌスキナーゼ(JAK)
CRP(C-reactive protein) ---------- 302
CRPが上昇しやすい膠原病､自己免疫疾患
CRPが上昇しにくい膠原病､自己免疫疾患
高感度CRP
高安動脈炎と炎症反応
血清アミロイド蛋白(SAA) ---------- 303
赤血球沈降速度(ESR)

不明熱
プロカルシトニン(PCT) ---------- 304
プレセプシン・Leucin rich α_2-glycoprotein (LRG)
自己炎症性疾患
家族性地中海熱・PAAND ---------- 305
pyrin・TNF受容体関連周期性症候群
成人スチル病
ベーチェット病 ---------- 306
血管炎症候群
巨細胞性動脈炎(GCA)・高安動脈炎・川崎病・ANCA関連血管炎(AAV) ---- 307
結節性多発動脈炎・クリオグロブリン血症性血管炎・IgA血管炎
免疫 ---------- 308
NK細胞(natural killer cell)・TLR(Toll-like receptor)
好中球細胞外トラップ(NETs)
獲得免疫
樹状細胞・Tリンパ球
細胞障害性T細胞・ヘルパーT細胞・Bリンパ球 ---------- 309
免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の副作用
自己免疫疾患
関節リウマチ(RA) ---------- 310
シェーグレン症候群(SS) ---------- 311
全身性強皮症(SSc)
CREST症候群 ---------- 312
全身性エリテマトーデス(SLE)
ループス腎炎 ---------- 313
抗核抗体
間接蛍光抗体法(IIF法)の判定
Peripheral型・Homogeneous型・Nucleolar型
Speckled型・Centromere型/Discrete-Speckled型
膠原病の抗核抗体 ---------- 314
抗DNA抗体
抗ss-DNA抗体・抗ds-DNA抗体
混合性結合組織病(MCTD)
TSH受容体抗体(TRAb) ---------- 315
TRAb・TBII・TSAb・TSBAb
TRAbと寛解
抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(抗TPO抗体、抗マイクロゾーム抗体) ------- 316
抗サイログロブリン抗体(TgAb)
抗CCP抗体
clinically suspect arthralgia(CSA) ---------- 317
マトリックスメタロプロティナーゼ-3(MMP-3)
RS3PE症候群とリウマチ性多発筋痛症(PMR)
抗好中球細胞質抗体(ANCA)
ANCA関連血管炎(AAV) ---------- 318
GPA・MPA・EGPA
種々の自己抗体 ---------- 319
リウマチ因子(RF)・抗ガラクトース欠損IgG抗体
抗U1-RNP抗体・抗Sm抗体・抗SS-A/Ro抗体・抗SS-B/La抗体
抗ARS抗体・抗Jo-1抗体・抗MDA5抗体・抗Mi-2抗体・抗TIF1-γ抗体
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 --------- 320
抗SRP抗体・抗HMGCR抗体・抗ミトコンドリア抗体(AMA)
抗平滑筋抗体(SMA)・抗肝腎ミクロソーム抗体(抗LKM-1抗体)
抗糸球体基底膜抗体(抗GBM抗体)

抗PLA2R抗体･副腎皮質自己抗体
抗アクアポリン4抗体(抗AQP4抗体)・抗MOG抗体 ---------- 321
抗GM1 IgG抗体(抗GM1抗体)･抗GQ1b IgG抗体(抗GQ1b抗体)
抗LGI1抗体,抗CASPR2抗体･抗NMDA受容体抗体
抗GRP78抗体･抗アセチルコリン受容体抗体(抗AChR抗体)
抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体(抗MuSK抗体)
抗P/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体
補体 ---------- 322
補体の活性化経路
古典経路･副経路･レクチン経路
補体の活性化･補体の制御 ---------- 323
TMAを疑う時の精査 ---------- 324
急性糸球体腎炎
補体を制御する薬剤
C1-インアクチベーター･C3阻害薬
抗C5モノクローナル抗体･C5a受容体阻害薬
C5の開裂及びC5b6の生成を阻害する薬剤
免疫複合体(IC) ---------- 325
腎疾患と免疫複合体
IgA腎症･膜性腎症･膜性増殖性糸球体腎炎Ⅰ型
急性感染症後糸球体腎炎･抗GBM病(グッドパスチャー症候群)
微小変化群･巣状糸球体硬化症
アレルギー ---------- 326
アレルギーのクームス分類
Ⅰ型アレルギー･Ⅱ型アレルギー･Ⅲ型アレルギー
Ⅳ型アレルギー･Ⅴ型アレルギー
食物アレルギー
食物経口負荷試験
免疫グロブリンE(IgE) ---------- 327
IgEに関する抗体薬　オマリズマブ･デュピルマブ
好酸球に関する抗体薬　メポリズマブ・ベンラリズマブ
アレルゲン特異的ＩｇＥ ---------- 328
好酸球性鼻副鼻腔炎・アレルギー性鼻炎・花粉症の発症する時期
花粉食物アレルギー症候群 ---------- 329
過敏性肺炎
アナフィラキシー･アドレナリンの自己注射 ---------- 330
食物依存性運動誘発アナフィラキシー
アレルゲン免疫療法
感染症 ---------- 331
病原体の特徴
病原体の大きさの比較
寄生虫について
消毒薬の効果
学校感染症 ---------- 332
出席停止の基準 ---------- 333
感染症の分類 ---------- 334
一類感染症 ---------- 335
ラッサ熱･エボラ出血熱･マールブルグ病･クリミアコンゴ出血熱
南米出血熱･天然痘･ペスト
エムポックス(mpox)について
感染症の診断法 ---------- 336
PCR法・質量分析
イムノクロマト法 ---------- 337

赤血球凝集抑制法(HI)　粒子凝集法　中和試験(NT)
酵素免疫測定法(EIA,ELISA)　化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)
補体結合試験(CF)
ワクチン
抗体･IgA抗体
アジュバント･生ワクチン･不活化ワクチン ---------- 338
リコンビナントワクチン･T細胞依存性経路･結合型ワクチン
DNAワクチン･mRNAワクチン･mRNAワクチン(レプリコンワクチン)
複数ワクチンの接種 ---------- 339
乳幼児と高齢者の免疫･局所感染症と全身感染症における免疫応答
ワクチンの種類
ワクチンの追加接種基準 ---------- 340
ウイルス概説 ---------- 341
ウイルスの分類とエンベロープの有無
Ｂ型肝炎ウイルス(HBV) ---------- 342
HBs抗原
HBs抗体
HBe抗原 ---------- 343
HBe抗体
HBc抗体
IgM型HBc抗体
HBコア関連抗原(HBcrAg)
B型肝炎ウイルス核酸定量(HBV-DNA) ---------- 344
HBV遺伝子型
母子感染や乳幼児期のB型肝炎ウイルス感染の自然経過
B型肝炎ウイルス検査結果の判定 ---------- 345
B型肝炎ウイルスワクチン
B型肝炎の治療 ---------- 346
B型肝炎ウイルス関連の用語の説明 ---------- 347
中和抗体･B型肝炎ウイルス遺伝子･逆転写酵素
コアプロモーター領域とプレコア領域･セロコンバージョン･cccDNA
Ｃ型肝炎ウイルス(HCV) ---------- 348
HCV抗体
HCV-RNA
HCVコア蛋白(HCVコア抗原)
HCV-Duo検査
HCV遺伝子型と血清型 ---------- 349
C型肝炎ウイルスの構造と感染･HCVとHBVの共感染
針刺し事故について(HBV･HCV･HIV)
C型肝炎の治療 ---------- 350
Ａ型肝炎ウイルス(HAV) ---------- 351
IgM型抗体･IgG型抗体
A型肝炎ウイルスの構造と感染
Ｅ型肝炎ウイルス(HEV) ---------- 352
D型肝炎ウイルス(HDV)
水痘帯状疱疹ウイルス抗体 ---------- 353
ウイルス抗体価･イムノクロマト法･Tzanck試験
抗ヘルペスウイルス薬 ---------- 354
核酸アナログ製剤･アメナメビル･patient initiated therapy
帯状疱疹と免疫
ヘルペスウイルス ---------- 355
α-ヘルペスウイルス･β-ヘルペスウイルス･γ-ヘルペスウイルス
ヘルペスウイルス感染症
単純ヘルペス脳炎 ---------- 356

薬剤性過敏症候群(DIHS)
Epstein-Barr Virus(EBウイルス:EBV)抗体 ---------- 357
EBVに対する抗体
抗VCA-IgG抗体・抗VCA-IgM抗体・抗EA-IgG抗体・抗EBNA抗体
EBV感染症による伝染性単核球症の診断の目安
蛍光抗体法(FA法)
Epstein-Barr Virusによる感染症 ---------- 358
急性感染症・慢性感染症
血球貪食症候群
サイトメガロウイルス感染症・抗原検査(アンチゲネミア法)・治療薬 ---- 359
エンテロウイルス感染症 手足口病・ヘルパンギーナ
アデノウイルス感染症 咽頭結膜熱・流行性角結膜炎
麻疹ウイルス抗体 ---------- 360
麻疹の症状・麻疹の診断・麻疹の感染力・麻疹ワクチン
修飾麻疹・亜急性硬化性全脳炎(SSPE) ---------- 361
風疹ウイルス抗体
風疹ワクチン接種対象者の変遷 ---------- 362
ムンプスウイルス抗体
MMRワクチンとおたふくかぜワクチン
RSウイルス・ヒトメタニューモウイルス ---------- 363
RSウイルスワクチンについて
インフルエンザウイルス抗原 ---------- 364
インフルエンザウイルス抗原簡易診断キット
抗インフルエンザ薬の使用について
インフルエンザウイルスの変異 ---------- 365
高病原性鳥インフルエンザ・インフルエンザ濾胞
インフルエンザウイルスの増殖と薬剤 ---------- 366
インフルエンザワクチン・ワクチン接種について ---------- 367
SARS-CoV-2 ---------- 368
検体採取部位 ---------- 369
検査法の比較
RT-PCR・抗原定量検査・抗原定性検査・抗体検査
コロナウイルスの構造と分類・ACE2について ---------- 370
SARS-CoV-2の感染様式・重症化因子について
COVID-19の検査・データCOVID-19と免疫・COVID-19の肺病変 ---------- 371
COVID-19の治療
抗ウイルス薬・中和抗体薬・その他の薬剤・呼吸機能の補助
抗SARS-CoV-2薬の効果の比較 ---------- 372
COVID-19ワクチン
重症急性呼吸器症候群(SARS)・中東呼吸器症候群(MERS) ---------- 373
ヒトパルボウイルスB19(HPV-B19) ---------- 374
臨床症状・診断・HPV-B19感染と造血障害
ヒトパピローマウイルスDNA(HPV-DNA) ---------- 375
ヒトパピローマウイルスワクチン
デングウイルス抗原抗体 ---------- 376
その他の蚊が媒介する疾患 ---------- 377
ジカ熱・日本脳炎・黄熱・ウエストナイル熱・マラリア
ノロウイルス検査 ---------- 378
ノロウイルスの診断・ノロウイルスの感染予防
ノロウイルスの汚染物の処理・ノロウイルスによる胃腸炎の治療
ノロウイルスの構造と分類 ---------- 379
ノロウイルス感染と血液型・ヒト血液型関連抗原
ロタウイルス検査 ---------- 380
ロタウイルスの構造・ロタウイルスとワクチン

ヒト免疫不全ウイルス(HIV) ---------- 381
HIV感染症の診断
HIV感染症の初期症状･HIVの増殖と合併症 ---------- 382
HIV感染症の治療開始時期･ウイルス量と感染力
抗HIV療法(ART) ---------- 383
成人T細胞白血病ウイルス(HTVL-1)抗体 ---------- 384
レトロウイルスについて
HTLV-Ⅰの検査
成人T細胞白血病
HTLV-Ⅰの感染様式と疾患 ---------- 385
成人T細胞白血病(ATL)･HTLV-Ⅰ関連脊髄症(HAM/TSP)
HTLV-Ⅰ関連ぶどう膜炎(HAU/HU)
細菌の検査 ---------- 386
塗抹検査･培養検査･細菌の同定
薬剤感受性検査
薬剤感受性判定と感染部位
細菌の膜構造 ---------- 387
グラム染色
腸内細菌 ---------- 388
腸管感染症(食中毒)をおこす病原体 ---------- 389
サルモネラ･腸炎ビブリオ･病原性大腸菌
細菌性赤痢･カンピロバクター･エルシニアエンテロコリチカ ----- 390
黄色ブドウ球菌･ウエルシュ菌・セレウス菌･ボツリヌス菌
薬剤性腸炎 ---------- 391
細菌性髄膜炎
主に呼吸器に感染する病原体 ---------- 392
溶血連鎖球菌(溶連菌)･肺炎球菌･肺炎桿菌(クレブシエラ)
modified Centor's criteria
溶連菌感染症の診断･溶連菌感染症の治療 ---------- 393
重篤な咽頭喉頭感染症(killer sore throat)
急性喉頭蓋炎･レミエール症候群･咽頭周囲膿瘍･咽頭後膿瘍･口腔底蜂窩織炎
細菌性心内膜炎(感染性心内膜炎) ---------- 394
血液培養の注意点
感染性心内膜炎の原因菌 ---------- 395
敗血症と敗血症性ショック
敗血症と敗血症性ショックの定義、診断･Sepsis-3
SOFAスコア
抗菌薬 ---------- 396
細胞壁の製造を攻撃する薬剤･細胞膜を障害する薬剤
蛋白質合成を阻害する薬剤･遺伝子合成を阻害する薬剤
薬剤耐性菌 ---------- 397
MRSA･VRE･ESBL･BLNAR･AmpC型βL産生菌･メタロβL産生菌･MDRP･MDRA
セフィデロコル
抗ストレプトリジンO抗体(ASO) ---------- 398
溶血連鎖球菌(溶連菌)の血清型と溶血環
抗ストレプトキナーゼ抗体 (ASK)
劇症型溶血性連鎖球菌感染症(STSS)･壊死性軟部組織感染症(NSTI)
肺炎球菌抗原定性 ---------- 399
肺炎球菌莢膜とワクチン
百日咳抗体 ---------- 400
PT-IgG抗体･ IgMもしくはIgA抗体
百日咳ワクチン
尿中レジオネラ抗原定性 ---------- 401

レジオネラ菌の特徴・レジオネラ症の細菌学的検査
レジオネラ症の臨床所見・Geckler分類
レジオネラ症の臨床検査所見・レジオネラ症の治療 ---------- 402
A-DROPスコア（肺炎の重症度評価の指標）
抗菌薬の予防的投与について
結核菌特異的インターフェロン-γ遊離試験(IGRA) ---------- 403
クォンティフェロン（QFT）
Tスポット(TSPOT)
IGRAの意義・潜在性結核(LTBI)
クォンティフェロン(QFT)の測定法 ---------- 404
Tスポットの測定法
ツベルクリン反応
BCGワクチン・コッホ現象 ---------- 405
結核菌感染症
抗酸菌塗抹検査 ---------- 406
抗酸菌の種類
抗酸菌遺伝子検査
抗酸菌培養検査
抗酸菌培養と増殖 ---------- 407
抗酸菌培養培地
肺結核の治療
非結核性抗酸菌 ---------- 408
梅毒血清反応 ---------- 409
梅毒の症状と経過・梅毒の検査
梅毒の治療 ---------- 410
スピロヘータによる疾患
レプトスピラ症・ライム病
ヘリコバクター・ピロリ検査 ---------- 411
H. pyloriの病原因子
空胞化毒素(VacA)・cag pathogenicity island(PAI)
CagA蛋白質
分離培養・組織検鏡
他のヘリコバクタによる胃炎
ウレアーゼ活性を利用した検査 ---------- 412
尿素呼気試験(UBT)・迅速ウレアーゼ試験(RUT)
検鏡法・培養法
抗原抗体反応を利用した検査
抗体測定法・便中抗原測定法
核酸検査
Helicobacter pylori が関与する疾患 ---------- 413
消化性潰瘍・過形成性ポリープ・胃癌
胃リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病(ITP)
Helicobacter pylori 除菌療法
一次除菌・二次除菌
CagAと発癌・p53とRUNX3
マイコプラズマ・ニューモニエ抗体 ---------- 414
マイコプラズマ肺炎の症状と診断
マイコプラズマ肺炎の感染発病機序・CT画像検査所見
マイコプラズマ肺炎の検査所見 ---------- 415
咳の出る疾患　咳喘息・アトピー咳嗽・GERD・副鼻腔気管支症候群
ツツガムシ病抗体 ---------- 416
ツツガムシ病の症状と診断
日本紅斑熱
その他のリケッチア感染症 ---------- 417

Q熱（Q fever）　発疹チフス
その他のマダニが媒介する感染症
重症熱性血小板減少症(SFTS)・ライム病
ダニの特徴とノミ・シラミとの違い・疥癬
クラミジア・トラコマチス抗体 ---------- 418
クラミジア トラコマチスの診断
クラミジア（Chlamydia)の生活環 ---------- 419
Fitz-Hugh-Curtis syndrome(FHCS)
淋菌感染症・*Mycoplasma genitalium*
クラミドフィラ・ニューモニエ抗体 ---------- 420
クラミドフィラ・ニューモニエの診断
クラミドフィラ・シッタシ抗体
β-D-グルカン
Pneumocystis jirovecii・アスペルギルス ---------- 421
カンジダマンナン抗原・抗アスペルギルスIgG抗体
アスペルギルスガラクトマンナン抗原
クリプトコッカス・ネオフォルマンス抗原
イヌ、ネコがもたらす感染症 ---------- 422
パスツレラ症・カプノサイトファーガ感染症
ネコひっかき病・破傷風・狂犬病
おもな寄生虫 ---------- 423
トキソプラズマ・胃アニサキス症・赤痢アメーバ・回虫・蟯虫
旋毛虫・旋尾線虫・糞線虫・トキソカラ症・肺吸虫・肝吸虫・日本住血吸虫
無鉤条虫・有鉤条虫・日本海裂頭条虫・エキノコックス
クドア・クリプトスポリジウム
腫瘍マーカー ---------- 424
主な腫瘍マーカー
腫瘍マーカーと糖鎖
リキッドバイオプシーとコンパニオン診断 ---------- 425
AFP(α-フェトプロテイン) ---------- 426
α-フェトプロテインレクチン分画(AFP-L3)
肝炎ウイルス排除後の肝細胞癌
精巣癌
PIVKA-Ⅱ ---------- 427
肝癌の治療
放射線療法・ミラノ基準・5-5-500基準・肝移植
CEA ---------- 428
大腸ポリープ・大腸癌
大腸癌の肝転移 ---------- 429
肺腺癌とドライバー遺伝子
ばち指
SLX
CA19-9 ---------- 430
膵癌の病理診断・膵癌のリスクファクター・膵癌と糖尿病
膵癌の術前化学療法(NAC)・内視鏡ステント治療
DUPAN-2 ---------- 431
SPan-1
APOA2-iTQ
膵癌手術について
SCC ---------- 432
シフラ・抗p53抗体
ProGRP ---------- 433
NSE
腫瘍熱について

PSA ---------- 434
遊離型PSA/総PSA(F/T比)・PSA density・PSA velocity
proPSAとphi
S2,3PSA%
前立腺肥大症の治療・前立腺癌の治療 ---------- 435
生検前立腺組織の悪性度評価
前立腺癌根治治療後のモニタリング
前立腺酸ホスファターゼ(PAP) ---------- 436
CA125
可溶性インターロイキン2レセプター(sIL-2R) ---------- 437
デオキシチミジンキナーゼ(TK)
可溶性メソテリン関連ペプチド ---------- 438
シアル化糖鎖抗原KL-6
肺胞上皮細胞
サーファクタントプロテインA(SP-A) ---------- 439
サーファクタントプロテインD(SP-D)
サーファクタント
肺胞蛋白症(PAP)
骨の検査 ---------- 440
骨粗鬆症・骨軟化症・くる病
骨密度 ---------- 441
二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)
その他の骨密度の測定方法
microdensitometry(MD)・末梢骨定量的CT(pQCT)
骨代謝マーカー
骨代謝回転マーカー
オステオカルシン(OC)
骨形成マーカー ---------- 442
Ⅰ型プロコラーゲンC末端プロペプチド(P1CP)
Ⅰ型プロコラーゲンN末端プロペプチド(P1NP)
骨型アルカリホスファターゼ(BAP)
骨吸収マーカー
尿中デオキシピリジノリン(DPD) ---------- 443
Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)
Ⅰ型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX)
Ⅰ型コラーゲンC-テロペプチド(1CTP)
酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ(TRACP-5b)
FRAX ---------- 444
骨密度と内分泌疾患
グルココルチコイド(GC)と骨粗鬆症
水酸化ビタミンD［25(OH)D］
骨粗鬆症治療薬 ---------- 445
活性型ビタミンD・ビスホスホネート(BP)・女性ホルモン
選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)・ビタミンK
カルシトニン
薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)
副甲状腺ホルモン(PTH)・抗RANKL抗体・抗スクレロスチン抗体6 ------ 446
穿刺液 ---------- 447
髄液検査
Queckenstedt test・髄液の流れ・頭蓋内圧低下薬 ---------- 448
蛋白細胞乖離・神経伝導検査
IgG index・抗体の検出部位

その他の髄液検査 ---------- 449
Cl^-・乳酸・オリゴクローナルIgGバンド・Myelin basic protein(MBP)
IL-6・アミロイドβ_{1-42}・タウ蛋白・14-3-3蛋白
ネオプテリン・CXCL10・Nonne-Apelt・Pandy
無菌性髄膜炎・多発性硬化症
胸水検査 ---------- 450
胸水の生成
滲出液を疑う胸水の基準(Lightの基準)
胸水の性状や検査所見からの推定
腹水検査 ---------- 451
腹水の漏出液と滲出液の判断の目安特発性
特発性細菌性腹膜炎(SBP)・腹膜透析関連腹膜炎
骨髄検査 ---------- 452
骨髄の細胞比率
血球の染色法 ---------- 453
メイ・ギムザ染色・ペルオキシダーゼ染色・PAS染色
エステラーゼ染色・非特異的エステラーゼ・特異的エステラーゼ
鉄染色
無効穿刺(dry tap)・骨髄線維症
尿検査 ---------- 454
尿の量と排尿の回数
下部尿路障害(LUTS)・過活動膀胱(OAB)
尿失禁について ---------- 455
ネフロン
試験紙法・検体の取り方・特殊な検査
尿蛋白 ---------- 456
一日の尿蛋白の量の推測値
尿道カテーテル
糸球体の膜構造とバリア ---------- 457
サイズバリア・チャージバリア
ネフローゼ症候群
一次性ネフローゼ症候群 ---------- 458
膜性腎症(MN)・巣状分節性糸球体硬化症(FGS)
微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)・膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)
ベンスジョーンズ蛋白 ---------- 459
薬剤による糸球体内圧低下と尿蛋白の減少
急性腎炎症候群・腎生検
尿潜血 ---------- 460
ナットクラッカー現象・菲薄基底膜症候群
糸球体性血尿・非糸球体性血尿・Alport症候群
尿糖 ---------- 461
グルコースオキシダーゼ法
尿ケトン
ケトン体 ---------- 462
尿ビリルビン
ジアゾカップリング法
尿ウロビリノーゲン ---------- 463
尿PH
尿比重・尿浸透圧 ---------- 464
尿白血球
尿亜硝酸塩
尿路感染症 ---------- 465
尿沈渣

円柱・結晶 ---------- 466
シュウ酸カルシウム結晶・急性尿細管壊死
尿細胞診
尿細管障害を見つける検査 ---------- 467
尿中β_2ミクログロブリン(β_2MG)・尿中α_1ミクログロブリン(α_1MG)
尿中好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL)・尿中NAG
敗血症による尿細管障害 ---------- 468
早期糖尿病性腎症の検査
尿中微量アルブミン・尿中Ⅳ型コラーゲン
尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)・尿中微量トランスフェリン
糖尿病性腎症の病期分類 ---------- 469
ポルフィリン尿
急性ポルフィリン症・皮膚ポルフィリン症・ALA合成酵素
ヘムの合成とポルフィリン症 ---------- 470
消化管(内視鏡検査を除く) ---------- 471
ペプシノゲンⅠ・ペプシノゲンⅡ・ペプシノゲンⅠ/Ⅱ比
胃がんリスク層別化検診(ＡＢＣ検診)
腹部単純XP検査 ---------- 472
主な上部消化管疾患 ---------- 473
胃食道逆流症(GERD)・バレット粘膜・好酸球性食道炎(EoE)・食道憩室
食道癌・マロリーワイス症候群・ブールハーフェ症候群・食道アカラシア
機能性ディスペプシア(FD)・急性胃粘膜病変(AGML)・消化性潰瘍 ------- 474
過形成性ポリープ・胃底腺ポリープ・胃腺腫・胃癌・A型胃炎・十二指腸憩室症
便潜血検査 ---------- 475
免疫学的便潜血反応・化学的便潜血反応
消化管出血の出血量の推定と重症度分類
糞便中カルプロテクチン ---------- 476
炎症性腸疾患に有用な検査
便中ラクトフェリン・ロイシンリッチα2グリコプロテイン
抗αvβ6インテグリン抗体
主な下部消化管の疾患 ---------- 477
潰瘍性大腸炎・クローン病
免疫調整による炎症性腸疾患治療薬 ---------- 478
好酸球性胃腸炎(non-EoE EGIDs)・腸管ベーチェット
大腸ポリープ・粘膜下腫瘍・神経内分泌腫瘍・単純性潰瘍
虚血性大腸炎・急性腸間膜虚血 ---------- 479
腸間膜動脈塞栓症・腸間膜動脈血栓症
非閉塞性腸管膜虚血・上腸間膜静脈血栓症
腸間膜静脈硬化症・大腸憩室症・microscopic colitis・赤痢アメーバ症
便秘と下痢の定義 ---------- 480
過敏性腸症候群・腸管と便秘
便通を改善させる食品等
心電図 ---------- 481
上室性不整脈
心房細動 ---------- 482
心房粗動
アブレーションと左心耳閉鎖 ---------- 483
$CHADS_2$スコアとCHA_2DC_2-VAS_Cスコア ---------- 484
脳梗塞リスクの評価(HELT-E_2S_2 Score)
発作性上室性頻拍(PSVT)
PSVTの伝導路・PSVTの治療
心室性不整脈

心室性不整脈 ---------- 485
心室性不整脈(VPC)
心室頻拍(VT)
心室細動(VF)
不整脈の薬物治療・Lown分類 ---------- 486
ブロック
MobitzⅠ型(Wenckebach型)・MobitzⅡ型・2:1ブロック・高度房室ブロック
洞不全症候群・ペースメーカーモード・リードレスペースメーカー ------ 487
WPW症候群
WPW症候群による頻拍発作の治療
促進性心室調律
冠動脈不全 ---------- 488
心臓カテーテル検査
急性冠症候群・慢性冠症候群
心筋梗塞の診断・急性心膜炎・胸膜炎との鑑別 ---------- 489
心筋梗塞の治療
下壁梗塞と右室梗塞 ---------- 490
percutaneous coronary intervention・血栓溶解療法
血行再建術
肺血栓塞栓症 ---------- 491
心肥大・右胸心
rSr'パターン・ブルガダ型心電図
不整脈を招く疾患と注目される疾患 ---------- 492
ブルガダ症候群・早期再分極症候群
QT延長症候群(LQTS)・微小血管狭心症
CFR・IMR・HMR
心電図ミネソタコード ---------- 493
ミネソタコード ST所見の詳記 ---------- 494
ミネソタコード T波の詳記
長時間心電図・負荷心電図 ---------- 495
心肺蘇生法
心筋細胞の活動電位 ---------- 496
Vaughan Williams 分類・Sicilian Gambit
J波・ε波
低体温症
心臓超音波検査 ---------- 497
主なMモード画像と左室長軸像 ---------- 498
左室収縮能の評価・左室拡張能の評価
スペックルトラッキング法 ---------- 499
弁膜症
大動脈弁狭窄症・大動脈弁閉鎖不全
僧帽弁狭窄症・僧帽弁閉鎖不全・三尖弁閉鎖不全 ---------- 500
人工弁と抗凝固療法・人工弁の耐久性 ---------- 501
心筋症
原発性心筋症　肥大型心筋症・拡張型心筋症・非拡張型左室心筋症
拘束型心筋症・不整脈原性右室心筋症
二次性心筋症 ---------- 502
たこつぼ型心筋症・左室緻密化障害・ファブリー病
心アミロイドーシス・心サルコイドーシス・筋ジストロフィー
ミトコンドリア心筋症・アルコール性心筋症
心不全 ---------- 503
心不全の分類
心不全の分類と予後

心不全管理のための分類 ---------- 504
心不全診療ガイドライン(2025年改訂版)でのステージ分類
Forrester分類
Nohria-Stevenson分類
クリニカルシナリオ
心不全の薬物治療 ---------- 505
アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)
βブロッカー・鉱質コルチコイド受容体拮抗薬(MRA)
ナトリウム・グルコース共役受容体2(SGLT2)阻害薬
アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)
可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化薬
Na^+チャンネル(HCN)阻害薬・ジギタリス製剤・併用について
心原性ショックの治療
ASV・CRT・IABP・Impella・VAD・VA-ECMO
心不全の非薬物治療・機械的補助循環(MCS) ---------- 506
スポーツ心臓
心室中隔欠損症・心房中隔欠損症 ---------- 507
Eisenmenger症候群
心嚢液
心タンポナーデ
急性心膜炎 ---------- 508
大血管の胸部超音波検査
大動脈解離に伴う心筋梗塞
肺動脈圧(sPAP・mPAP)
動脈管開存症
体液量と中心静脈圧 ---------- 509
下大静脈の超音波画像・内頸静脈圧・外頸静脈圧
循環器以外の胸部超音波検査
頸動脈検査 ---------- 510
内膜中膜複合体厚(IMT)の測定・頸動脈血流速度・頸動脈IMT測定の問題点
腹部超音波検査 ---------- 511
超音波検査のプローブ
高エコーと低エコー
肝臓の超音波画像 ---------- 512
脂肪肝
血管腫と肝細胞癌
ソナゾイド ---------- 513
肝細胞癌のソナゾイド造影像
肝膿瘍
胆嚢の超音波画像 ---------- 514
胆嚢ポリープ・胆石症
胆嚢腺筋腫症
急性胆嚢炎・慢性胆嚢炎 ---------- 515
胆嚢癌・胆管癌・膵胆管合流異常・膵管癒合不全
膵臓の超音波画像 ---------- 516
膵臓炎炎
急性膵炎・慢性膵炎
膵嚢胞
膵臓に腫瘤があるときの精査
真性嚢胞 ---------- 517
IPMN・MCN・SCN
膵癌 ---------- 518

腎臓の超音波画像・抵抗指数
脾臓の超音波画像 ---------- 519
脾腫
消化管の超音波画像
虫垂炎
前皮神経絞扼症候群 ---------- 520
便秘
腸閉塞
腹水の超音波画像
腹部の血管の超音波画像
腹部大動脈瘤
上腸間膜動脈症候群・腹腔動脈圧迫症候群 ---------- 521
下大静脈(IVC)の超音波画像
四肢の静脈の超音波画像
膀胱と生殖器の超音波画像
前立腺の超音波画像 ---------- 522
子宮卵巣の超音波画像
リンパ節の超音波画像・関節の超音波画像・皮膚と筋膜の超音波画像
胸部Ｘ線検査 ---------- 523
気管支喘息・慢性閉塞性肺疾患(COPD)・特発性間質性肺炎(IIPs)---------- 524
間質性肺炎の病理組織像 ---------- 525
気胸・緊張性気胸と縦隔気腫・肺炎・肺結核
肺癌 ---------- 526
肺癌の画像
腺癌・扁平上皮癌・大細胞癌・小細胞癌・肺の良性腫瘍
腺癌のドライバー遺伝子変異
肺水腫
心原性肺水腫・非心原性肺水腫 ---------- 527
縦隔陰影
肺の副雑音
ＣＴ ---------- 528
頭部CT
Early CT sign(早期虚血サイン)
脳出血増大を予測する所見
blend sign・spot sign
脳出血の手術適応
Japan Coma Scale・Glasgow Coma Scale ---------- 529
くも膜下出血のCT像とMR像
頭痛の精査を行う基準
胸部CT
気道の解剖・肺の解剖
ground-glass opacity(GGO)・consolidation(浸潤影) ---------- 530
air broncogram・crazy-paving appearance
肺の小葉構造と肺疾患の分類
小葉中心性パターン・汎小葉性パターン
小葉辺縁性パターン・ランダムパターン
肺胞性肺炎(大葉性肺炎)・気管支肺炎(小葉性肺炎) ---------- 531
新型コロナウイルス感染症の胸部CT像
結節の性状と悪性度
気管支拡張症・空洞・膿胸
アスベスト肺(石綿肺)・胸膜中皮腫　アスベスト・珪肺 ---------- 532
心臓のCT
CT石灰化スコアリング・fractional flow reserve(FFR)

大動脈のCT ---------- 533
大動脈瘤と大動脈解離
腹部CT
肝・胆石・副腎・尿路
ダイナミックCT ---------- 534
消化管のCT ---------- 535
急性虫垂炎・消化管穿孔・炎症性腸疾患
造影剤腎症
FDG-PET/CT
被曝 ---------- 536
低線量CT
ＭＲＩ ---------- 537
頭部ＭＲＩ
脳血管障害
脳梗塞・脳出血
一過性脳虚血発作(TIA)
血栓溶解療法・ラクナ梗塞・脳静脈洞血栓症 ---------- 538
MRIによる脳内出血の検出
脳動脈瘤 ---------- 539
PHASES aneurysm risk score
脳動脈瘤の処置・脳動脈解離
動眼神経麻痺・後頭神経痛
ワレンベルク症候群 ---------- 540
ホルネル症候群
脳の脱髄疾患・脳の変性疾患
PML免疫再構築症候群
アルツハイマー型認知症・レヴィ小体型認知症 ---------- 541
前頭側頭型認知症(ピック病)・血管性認知症
アミロイド関連画像異常症(ARIA) ---------- 542
ドーパミントランスポーターシンチグラフィー
パーキンソン病・レビー小体病・パーキンソン症候群
α-シヌクレインについて ---------- 543
ウェルニッケ脳症
正常圧水頭症(NPH)
治癒可能な認知力低下疾患 ---------- 544
低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症)
めまい
回転性めまいとMRI・めまいの鑑別
めまいを起こす疾患 ---------- 545
ring-enhancement lesions・脳膿瘍
脳のMRI撮影法の見分け方 ---------- 546
心臓のMRI
冠動脈MRA
T1マッピング・心臓の遅延造影
腹部臓器のMRI ---------- 547
肝臓疾患のMRI
膵癌のMRI・炎症性腸疾患のMRI
骨盤臓器のMRI
子宮疾患のMRI
卵巣疾患のMRI
前立腺のMRI・前立腺癌のMRI像 ---------- 548
骨のMRI
腎性全身性線維症(NSF)

MRI装置について
MRIの原理と撮影法の種類 ---------- 549
T1強調画像・T2強調画像・FLAIR画像・プロトン密度強調画像
T2*強調画像・拡散強調画像(DWI)・脂肪抑制画像・MRA
消化管内視鏡検査 ---------- 550
上部消化管内視鏡検査
前処置
経鼻内視鏡
内視鏡観察
通常白色光観察
画像強調観察 ---------- 551
色素法
デジタル法・光デジタル法
拡大内視鏡観察
治療 ---------- 552
内視鏡的粘膜切除術EMR/内視鏡的粘膜下層剥離術 ESD
内視鏡的止血術
内視鏡的硬化療法EIS/内視鏡的静脈瘤結紮術EVL
消化管狭窄治療
異物除去
経皮内視鏡的胃瘻造設術PEG ---------- 553
胃炎の分類
木村・竹本分類
京都分類
胃X線検査との比較
下部消化管内視鏡検査 ---------- 554
前処置
内視鏡観察
通常白色光観察
色素内視鏡観察
特殊光併用拡大内視鏡観察
推奨およびエビデンスの分類 ---------- 555
その他の外部参照 ---------- 556
あとがき ---------- 557

身体計測

身長や体重を測定することは、健康状態を判断する貴重な指標です。身長と体重のバランスをみる最も普及している指標はBMI(body mass index)です。体重を身長の2乗で割った数値です。ちょっと考えると、人体は立体的ですから身長の3乗で割った方が合理的と思われ、小児ではローレル指数として使われます。

Rohrer index＝体重(kg)/{身長(m)}^{3}×10。しかし成人の場合は、2乗で割ったBMIの方が様々な健康指標と相関し、健康状態の判断に有用なものとなっています。内臓の重量は身長の3乗より2乗によく相関する、というデータにも関連すると思われます。

ＢＭＩ	日本の判定	ＷＨＯの判定
16未満	低体重(痩せ型)	痩せすぎ
16～17未満		痩せ
17～18.5未満		痩せぎみ
18.5～25未満	普通体重	普通体重
25～30未満	肥満(1度)	前肥満
30～35未満	肥満(2度)	肥満(1度)
35～40未満	肥満(3度)	肥満(2度)
40以上	肥満(4度)	肥満(3度)

	必要水分量 mL/kg/日	必要栄養量 kcal/kg/日
出生直後	80～100	80
新生児	125～150	100
乳児(～5ヵ月)	140～160	120
乳児(6ヵ月～)	120～150	100
幼児	100～130	80
学童(低学年)	80～100	70
学童(高学年)	60～80	60
中学･高校生	40～60	50
成人	30～40	30～40

「平成30年 国民健康･栄養調査結果の概要」によると、男性は32.2%、女性は21.9%が肥満です。男性は50歳代が37.2%で最も多く、女性は年齢とともに肥満が増え70歳以上で27.7%と最も高くなります。近年は、女性の痩せが増加し、男女ともにBMI 35以上の高度肥満が増加する傾向があります。

肥満の定義は、「脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態」です。体重は、脂肪だけでなく筋肉を含めた他の組織重量の総和ですので、BMIが多いことは肥満とは必ずしも一致しません。BMIは、肥満の代替指標に過ぎません。

脂肪量を評価するため、水中体重測定法やDEXA法がありますが、一般診療では不向きです。インピーダンス法は簡便ですが、正確さに欠けますので目安と考えるのがよいでしょう。

BMI 30の白人と、BMI 24～25のアジア人の2型糖尿病発症率はほぼ同等であり、アジア人は肥満の程度が軽くても発症しやすく、肥満の予防が必要です。日本人は、皮下脂肪を貯蔵する能力が低いため、肥満の程度が軽くても内臓脂肪が増加し、肝臓や筋肉でのインスリン抵抗性が増加しやすいと言われています。脂肪組織が、貯蔵能力の限界を超えると脂肪酸が血中に過剰に放出されLipid Spill overという状態になります。血中の過剰な脂肪酸は、筋肉や肝臓にとりこまれ、異所性脂肪蓄積を招きます。インスリン抵抗性があると、脂肪酸の放出が加速化され、この傾向が強まります。

肥満と内臓肥満

肥満には、皮下に脂肪がたまる肥満と、内臓に脂肪がたまる肥満があります。内臓にたまった脂肪を内臓脂肪といい、腸間膜等にたまります。内臓脂肪量はCTスキャンで評価します。臍レベルのスキャンで、内臓脂肪面積が100cm^{2}以上あれば内臓脂肪型肥満と判定します。ただ、一般臨床ではたびたびCTを撮ることはできませんので、腹囲で代用します。腹囲の測定は立位で臍の高さで息を吐いた状態で行います。巻き尺は水平にします。ただし、肥満が強くて臍が垂れ下がっている場合は、肋骨の下縁と上前腸骨棘（腸骨前側の出っ張ったところ）の中点の高さで測ります。男性で85cm以上、女性で90cm以上あれば内臓脂肪型肥満と判断します。女性の方が基準値が大きいのは、女性は皮下脂肪が多いためという理由です。この腹囲の基準については、各国で基準が異なり、女性の基準を大きくとる日本の基準は、やや特異的とも言われています。欧米では腹囲は一番くびれているウェストラインで測定しており、基準値の違いにも影響している可能性があります。

肥満症

肥満症は、「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併する、もしくは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」と定義されています。

肥満症は、「BMI 25以上で、耐糖能障害、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、冠動脈疾患、脳梗塞、非アルコール性脂肪性肝疾患、月経異常・不妊、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、運動器疾患、肥満関連腎臓病の11の健康障害のいずれかの合併またはその合併が予想される病態」という、より具体的な定義もあります。

メタボリック症候群

メタボリック症候群とは、肥満、高血圧、血糖異常、脂質異常などの病態が重なっている状況を言います。この状態が続くと、動脈硬化が進行し、虚血性心疾患や脳血管障害などの病気を起こす可能性があります。日本では2005年にその定義、診断基準が明確にされ、一般に認知されつつあります。内臓肥満があり、かつ血圧・血糖・脂質の3つのうち2つ以上が基準値から外れると、メタボリック症候群と診断されます。メタボリック症候群と診断されたら、食事療法や運動療法にて肥満を改善し、必要であれば薬剤により合併する病気を治療することになります。

外部参照
BMI計算等　http://www.nishimuraiin.com/kensa/calculate.html
肥満症診療ガイドライン2022　http://www.jasso.or.jp/contents/magazine/journal.html

標準体重と目標体重

BMIが22前後の方が、最も死亡率が低いことから、一般に22を目指すように体重管理の指導がなされてきました。しかし、高齢者は、より体重の多い方のほうが死亡率が低いというデータがあり、幅を持たせて目標体重を決めたほうがよいという考えに変わってきました。2019年の糖尿病学会によるガイドラインでは、標準体重を目標体重という用語に変更し、年齢により変化を持たせています。高齢者にとって、筋肉量の減少は、体のバランスを悪くしたり様々な病気の原因となり得るという要素を加味したとも言えます。ただ、悪性疾患のために体重が減少している人も統計に含みますので、単純に高齢者は体重増加を許容しても良いという結論にはなりません。
目標体重にエネルギー係数をかけたものが総エネルギー摂取量です。

目標体重

65歳未満では、身長×身長×22
65歳から74歳は、身長×身長×22～25
75歳以上では、身長×身長×22～25とした上で、フレイル、ADL、併発症、体組成、身長の短縮、摂食状況や代謝状態の評価を踏まえ、適宜判断します。

エネルギー係数(kcal/kg)

軽い労作（大部分が座位の静的活動）では、	25～30
普通の労作（座位中心だが通勤・家事、軽い労作を含む）では	30～35
重い労作（力仕事、活発な運動習慣がある）では	35～

となります。

エネルギー係数は以前の身体活動量と同じですが、高齢者のフレイル予防ではより大きな値を、肥満者では減量を図るためにより小さな値を設定する等、柔軟な対応をしています。事務職や主婦等の座業中心方は、旧基準では軽い労作に分類されていましたが、()内に示される説明がやや変更され、普通の労作に分類されるようになりました。

エネルギー消費量

どれだけのカロリーを摂取するのが良いかという根拠となるのが、エネルギー消費量です。この測定について、近年二重標識水法という精度の高い検査法が出てきました。酸素と水素のアイソトープを投与し、その排泄率の違いから、二酸化炭素の排出量を求めるものです。二酸化炭素の排出量は、エネルギー消費量につながります。正確なエネルギー消費量のデータが蓄積されれば、総エネルギー摂取量の基準も変わってくるかも知れません。

肥満の治療

肥満症診療ガイドラインでは、現体重の3%以上の減量目標設定を推奨しています。これは、3%以上減量すると、高血圧、脂質異常、高血糖、肝機能障害、高尿酸血症が改善するというエビデンスに基づいています。一日の標準体重に換算したときの体重1kgにつき摂取カロリーを25kcal以下にすることが基本です。BMI 35以上の高度肥満では5～10%の減量目標を設定し、摂取カロリーを20kcal/kg以下にしたり、一日摂取量を600kcal以下の超低エネルギー食(VLCD)にすることもあります。フォーミュラ食は、糖質脂質を極端に少なくし、蛋白質を20g前後、ビタミンとミネラルを1日必要量の1/3程度加えたものです。3食の内の1～2食を通常の食事と置換すると、安全な減量ができます(亜鉛とビタミンDの欠乏には注意が必要です)。高齢者は、厳格な摂取エネルギー制限を行うとサルコペニアを惹起する恐れがありますので、緩やかなカロリー制限に止めます。食事療法に運動療法を併用すると効果が増します。運動は筋肉を増やすだけでなく、発生した乳酸が糖代謝を改善する作用も知られています。一日の摂取量を極端に減らすときは医師の指導に基づくことが必要であり、原則として入院して行います。通常の摂取栄養素の配分については、39頁を参照してください。禁煙は、体重増加や糖尿病の悪化をもたらすことがありますが、動脈硬化性疾患の発症や発癌リスクを低下させる作用によるメリットが勝ります。

グラフ化体重日記をつけることも有用です。起床直後、朝食直後、夕食直後、就寝直前に体重測定を行い視覚化します。通常、夕食直後をピークとする二等辺三角形となり、夕食直後から翌朝の起床直後の間に十分に体重が落ちることが重要です。

肥満の治療薬

セマグルチド(ウゴービ™)

糖尿病治療に開発されたGLP-1受容体作動薬は血糖降下だけでなく減量にも有用です。ただし、高血圧症、脂質異常症、2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法･運動療法をを行っても効果が得られない場合に限られます。BMIが35以上もしくは27以上で2つ以上の肥満に関する健康障害〔32頁参照〕を有するという条件もあります。血糖値の抑制､食欲の抑制､胃の動きの抑制等の働きにより体重減少をもたらし、1年で10%以上の減量効果が得られます。68週まで継続できます。但し､下記(注1)の極めて厳しい条件が求められ､実質的に大学病院等の一部の病院でのみ処方可能です｡悪心､嘔吐､下痢､便秘等の副作用があり､時に急性膵炎､胆嚢炎､胆管炎等の重篤な疾患を招くことがあります(既往のある方は特に注意)。

セマグルチドは、アルブミンの脂肪酸結合部位に親和性を持つ側鎖を持たせることにより、血中の半減期を1週間に延ばしています。

糖尿病の治療に使われるセマグルチド(オゼンピック™)の最大容量は1.0mg/回で、1本を複数回使用できます。ウゴービ™は2.4mg/回まで使用可能で、1回打ち切り使い捨てのペン型製剤です。0.25mgより開始し、5段階で増量して最大量まで使用します。　〔166頁参照〕

SGLT2阻害薬　〔155頁参照〕

糖を腎から排泄することにより血糖値を低下させる治療薬ですが､体重減少作用もあります。

オルリスタット(アライ™)

リパーゼ(中性脂肪を脂肪酸とグリセロールに加水分解)の活性を阻害して脂肪吸収を抑制することにより半年で内臓脂肪面積を14%程度、体重を3%程度減少させます。肥満の治療薬ですが既に健康障害が出ている肥満症には適用がありません。薬剤師の指導の下薬局で購入可能ですが、BMIが35未満で男性は腹囲85cm以上、女性は腹囲90cm以上という条件があります。「3ヵ月以上、生活習慣改善の取り組みを行なっていること」「体重や腹囲などを1ヵ月以上(少なくとも直近1ヵ月)記録していること」「定期的に健康診断を受けていること」という条件もあります。副作用として、脂肪便､放屁､便失禁等があります。脂溶性ビタミン(A,D,E,K)の吸収不良を招きます。

マジンドール(サノレックス™)

食欲抑制薬であり､BMI35以上もしくは肥満度+70%以上の高度肥満に対して保険適用となっています。同薬は視床下部摂食調節中枢である腹内側核(VMH)と外側野(LHA)への作用と､神経終末のモノアミンの再吸収抑制作用により、摂食抑制､消化吸収抑制､消費エネルギー促進をもたらします。アンフェタミンと類似性があります。

注1：投与前に治療計画を作成し、投与中も食事療法と運動療法が必要。投与前に常勤の管理栄養士による2ヵ月に一度の栄養指導を半年間行い、減量の評価と投与の必要性を判断し、投与開始後も同じ頻度で栄養士の指導を行う。管理栄養士の登録番号と栄養指導を行った日付及び内容を記載すること。施設基準として、糖尿病専門医、内分泌専門医､循環器専門医のいずれかの教育認定施設であること、同専門医の常勤医師が1人以上所属していること、専門医の教育認定施設であること。

注2：体重減少効果はGLP-1受容体作動薬のclass effectとしてみられます。体重減少作用の強さの順に並べると、チルゼパチド＞セマグルチド＞リラグルチド＝経口セマグルチド＞デュラグルチド＞エキセナチドER＝エキセナチドBID＝リキシセナチドとなり、ほぼ血糖降下作用の強さの順と同じです。GLP-1とGIPの両受容体に対するアゴニストであるチルゼパチドは最も強い肥満改善作用を示し、さらにGLP-1/GIP/グルカゴンのトリプルアゴニストである単一ペプチドからなる注射薬のレタトルチドは､グルカゴンのエネルギー消費量増加作用も加わるため臨床試験においてさらに強い減量効果を示しています。

注3：日本では、糖尿病治療薬のオゼンピック™が体重減少を目的として不正に利用されたため、供給不足に陥りました。米国の薬価が日欧に比し高いため、メーカーが優先的に米国に配分したことも一因です。

肥満の外科治療　(2024年診療報酬改定)

6ヵ月以上内科的治療を行っても十分な効果を得られず、以下の条件を満たす場合に、外科的治療の適用となります。糖尿病､高血圧症､脂質異常症､閉塞性睡眠時無呼吸症候群､非アルコール性脂肪性肝疾患の1つ以上を合併しているBMI35以上の肥満者は、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術(LSG)の適用があります。BMI 32～34.9でHbA1c 8.0%以上の者は、上記疾患を2つ以上合併している場合にLSGの適用となります。同術式は、胃の大弯側を切除して、胃内腔を小さくして食事摂取量を減少させます。また、胃穹窿部から分泌される食欲亢進ホルモンのグレリンが減少することも体重減少に寄与すると考えられています。術後にGERDの悪化がしばしばみられます。胃スリーブ状切除と十二指腸-空腸バイパスを組み合わせた腹腔鏡下のスリーブバイパス術は、BMI 35以上で糖尿病を合併している場合のみ適用となります。肥満の外科手術は肥満2型糖尿病の改善にも有効であり、代謝手術と呼ばれることもあります。

運動療法

体重を減らすことは食事療法のみでも可能ですが、筋肉も減ってしまうため長期的にはマイナス要因をかかえることになり、リバウンドも起こりやすいことが知られています。逆に運動のみで体重を減らすことは、かなりの量と時間を必要とし、難しい場合が多いと思われます。両者を組み合わせた減量が、効果的であり、現実的です。以前は、体重を減らすためには、最低20分以上の連続した運動が必要と言われていましたが、現在は、連続性にこだわる必要はなく、断片的な運動でも同量の運動であれば、効果は同じと言われています。　運動の強度を表す指標としてメッツという単位が使われます。これは、身体活動の強さを、安静時の何倍に相当するかで表す単位で、座って安静にしている状態が1メッツとなります。1メッツは、酸素消費量3.5ml/kg/min、エネルギー消費1kcal/kg/h(4.184kJ/kg/h)の代謝率に相当します。普通歩行は3メッツ、速歩は4メッツ、ジョギングは6メッツ、ランニングは8メッツです。この数値に時間をかけたものが運動量であり、エクササイズという単位であらわします。さらにこれに体重と1.05という係数を掛けると、ほぼ消費カロリーとなります。例えば、体重60kgの人が15分間(0.25時間)のジョギングを行うと、運動量は、6メッツ×0.25時間＝1.5エクササイズ、消費カロリーは、6メッツ×0.25時間×60kg×1.05＝94.5kcalとなります。1.05という数値は1に近い数値であり、演算をするのも面倒ですので、無視して90kcalと計算しても実際の運動療法にて問題となることはありません。安静にしていても生きていくために必要最小限の生命活動は行わなければならず、それにはエネルギーが必要です。これを基礎代謝と言い、1メッツの仕事量に相当します。運動により余分に使われたエネルギーを求めるには、この値を引かねばなりません。上記の運動で余分に消費される、すなわちやせるために使われるカロリーは、(6－1)メッツ×0.25時間×60kg×1.05＝78.75kcalとなります(1.05を省略して計算すれば75kcal)。もし、60kgの人がやせるために運動で120kcalほど多く消費しようと思えば、ジョギングですと20分余り、散歩ですと1時間程度が必要量となります。体重を1ヵ月で1kg減らしたい場合(腹囲を1cm減らすことになります)、7000kcalの削減が必要です。これを食事と運動で半分ずつ受けもつ場合、1日あたり、食事ではごはん軽く1膳分相当の減量、運動では1時間の散歩相当の運動ということになります。運動をするに当たって、目安の数字をいくつかあげますと、10分の歩行は、1000歩に相当します。平均的な体重であれば、3000歩の歩行で100kcalを消費します。痩せるための消費は基礎代謝を差し引きますので、その3分の2となります。

運動をすることは、健康によいことですが、時に有害な事象も引き起こします。歩行程度の運動であれば通常問題を起こすことはありませんが、きわめて体重が多い方は、膝を傷めることがありますので、場合によっては整形外科医の指導も必要です。冠動脈循環不全など心臓疾患のある方や糖尿病のある方も、発作や合併症を起こさぬよう、慎重な指導が必要です。

睡眠時無呼吸症候群(SAS)

閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)と中枢性睡眠時無呼吸(CSA)に大別され、SASの大部分は前者によるOSASであり睡眠中の呼吸努力を伴います。以下はOSASについて記します。肥満は主たる誘因ですが、小顎や短頸などの顎顔面形態の存在でも発症します。いびき、日中の眠気が主たる症状ですが、高血圧、脳血管疾患、冠動脈疾患、心房細動、糖尿病など様々な疾患を誘発しやすいことがOSASの存在の重大性です。

ポリソムノグラフィ(PSG)にて1時間あたりの10秒以上の無呼吸と低呼吸の和を無呼吸低呼吸指数(apnea-hypopnea index：AHI)として算出し、AHI＞5を睡眠呼吸障害(SDB)と定義します。5≦AHI＜15は軽症，15≦AHI＜30は中等症，AHI≧30を重症に分類します。

肥満者には減量指導を行い、節酒や側臥位での睡眠の指導も併せて行います。CPAPは、AHI≧20が保険適用となります。簡易モニターの場合は、正確な睡眠時間が測定出来ないため、１時間あたりの10秒以上続く無呼吸･低呼吸数の呼吸イベント指数(respiratory event index:REI)で評価し、REI≧40がCPAPの保険適用となります。同治療が困難な方や軽症者は口腔内補助具を使用します。CPAP療法が不適で、BMIが30未満、扁桃腫大がない等の基準を満たせば、吸気時に気道を広げる舌下神経電気刺激療法も可能です。

外部参照

睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診療ガイドライン2020
https://www.jrs.or.jp/publication/file/guidelines_sas2020.pdf

2023年改訂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
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_kasai.pdf

脂肪性肝疾患　〔113～114頁参照〕

新しい分類〔114頁〕が提唱されていますが、新ガイドラインは作成中ですので旧疾患名で記しています。

過栄養により肝臓に脂肪がたまっている場合、5%の減量で肝脂肪化が改善し、7%以上の減量で炎症細胞浸潤や風船化が軽減し、10%以上の減量で肝線維化の改善効果が見られます。低炭水化物と不飽和脂肪酸の摂取も脂肪肝を改善させます。糖質制限食(ケトジェニック食)の継続はNAFLDの改善に有用ですが、安全性は確立されていません。フルクトース摂取量の増加は、インスリン抵抗性をもたらし、肝のde novo脂肪合成を増加させます。果物の摂取は、食物線維と抗酸化物質を取り込むことができ、フルクトースのデメリットを軽減します。ウオーキング等の有酸素運動も筋トレ等のレジスタンス運動(無酸素運動)も脂肪肝の改善に有効ですが、線維化の改善効果は明確ではありません。

アジア人は、肥満を伴わないNAFLDがしばしば存在し、lean NAFLDと呼ばれます。一部のlean NAFLDは肥満を伴うものより予後が悪いとも言われています。遺伝的因子では、*PNPLA 3* G alleleはlean NAFLDのリスクファクターと考えられています。治療は、3～5%程度の体重減少の他、通常のNAFLD同様の生活療法を行いますが、予後改善のエビデンスは十分ではありません。

二次性肥満

肥満の多くは生活習慣に依存するものですが、何らかの疾患による肥満を二次性肥満と呼び、以下のものがあります。

クッシング症候群　〔287頁参照〕

副腎からコルチゾールというホルモンが多く出て、肥満をおこします。通常コルチゾールの基準値は3.7～12.4μg/dLです。クッシング症候群では、顔、首、体幹は肥満しますが、四肢は細いのが特徴です。また、高血圧、脂質異常、糖尿病、骨粗鬆症等の合併症を起こします。

一晩法1mgデキサメタゾン抑制試験において、健常者ではコルチゾールが1.8μg/dL未満に抑制されますが、サブクリニカルクッシング症候群では1.8μg/dL以上に、クッシング症候群では5μg/dL以上となります。

一晩法8mgデキサメタゾン抑制試験では、クッシング病は前値の50%以下に抑制されますが、異所性ACTH症候群は抑制されません。CRH負荷試験では、クッシング病でACTH頂値が1.5倍以上に上昇します。

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)　〔261頁参照〕

卵巣が多嚢胞性腫大をおこし、男性ホルモンであるアンドロゲンが卵巣の莢膜細胞より分泌され、増加するのが特徴です。インスリン抵抗性をを伴い、それによる高インスリン血症は、莢膜細胞を増殖させます。多毛、にきび、男性化、生理不順をおこします。血液検査ではLH基礎値は高値となりますが、FSH基礎値は正常です。超音波検査(USG)では、卵巣表面に多数の小卵胞がみられます。治療として、減量が必要ですが、ホルモン療法も必要に応じて行います。

偽性副甲状腺機能低下症　〔275頁参照〕

円形顔貌、低身長、手足の骨の短縮が特徴です。アドレナリンの脂肪分解作用が低下している等が肥満の原因と考えられています。低カルシウム血症と高リン血症を呈します。

やせ

肥満は様々な病気につながることから減量することが求められますが、やせもよいことではありません。若い女性は、自身の美貌に対する理想から、過度の減量を行うことがあります。若い頃の過度な減量は、骨の成長を妨げ、高齢になってから骨粗鬆症になるリスクが高まります。食欲が亢進しているにも関わらず痩せていく疾患は甲状腺機能亢進症です。代謝が亢進し、頻脈、発汗、振戦がみられます。中年以降の方が急に痩せてきたときは、癌の可能性があります。特に胃癌や大腸癌等の消化器の癌は痩せやすく、内視鏡等による精査が必要です。2型糖尿病患者は肥満傾向がありますが、1型糖尿病では痩せとなります。

神経性食欲不振症

思春期の女性にみられる過度の痩せ願望に基づく疾患です。摂食制限や過剰運動のみの摂食制限型(AN-R)と過食と自己誘発性嘔吐・下剤や利尿薬の使用を伴うむちゃ食い・排出型(AN-BP)があります。低血圧、低体温、貧血、浮腫、無月経になり、命に関わる状態にもなります。

診断基準(以下の2項目を満たす場合に診断)

①有意に低い低体重(BMI 18.5未満)

②「体重増加恐怖・肥満恐怖」または「体重増加を妨げる持続した行為」

③「ボディーイメージの歪み」または「現在の低体重の深刻さの認識の欠如」

過食症に対する薬剤は存在しますが、拒食症に対するエビデンスのある薬剤は存在しません。

栄養補給を行う場合は、refeeding症候群〔230頁参照〕に対する注意が必要であり、基礎代謝量(BMR)の計算には、Scalfiの式を利用します。

18歳未満：BMR(kcal/日)=[92.8×体重(kg)]×0.238

18歳以上：BMR(kcal/日)=[96.3×体重(kg)]×0.238

必要エネルギー量(ER)=BMR×活動係数

活動係数は、家でのみ生活:1.5、

学校や仕事:1.7、毎日運動する:2.0

摂取エネルギー量(kcal/日)=ER＋体重回復のための栄養量

体重回復のための栄養量(kcal)=１週間での目標体重回復量(g/週)　　通常、週0.5～1kgの回復を目標とします。7000kcal余分に摂取すると、体重は約1kg回復します。

サルコペニアとフレイル

高齢になり、身体能力の低下を表す用語として、しばしば使われる用語です。

サルコペニアは、ギリシャ語で筋肉という意味のサルコと、喪失を表すペニアを結合した造語で、筋肉量が減少して筋力や身体機能が低下している状態のことをいいます。握力低下(男性28kg未満、女性18kg未満)もしくは5回椅子立ち上がりテストで12秒以上はサルコペニアを疑います。下腿の最も太い部分の周囲径が、男性は34cm未満、女性は33cm未満の場合、低筋肉量と判定します。サルコペニアそのものが身体機能障害の原因になるだけでなく、転倒により更なる障害を招くリスクともなります。

フレイルは、加齢に伴い身体の予備能力が低下し、健康障害を起こしやすくなった状態です。フレイルは体重減少、身体機能の低下、活力の低下などを含み、より広い概念と言えます。消化管蠕動運動低下による腹部膨満や便秘もおこります。フレイルがあると免疫応答が低下し、インフルエンザワクチン、帯状疱疹ワクチン、肺炎球菌ワクチンの効果が低下するという報告があります。フレイルに対して、高カロリー食、高蛋白食、ロイシンやアラニン添加、ビタミンDの有用性が指摘されています。腎機能障害がある場合、一般には低蛋白食が必要ですが、サルコペニアやフレイルのある高齢者は、蛋白摂取量が0.8g/体重g/日を下回らないようにします。運動を評価する報告もあります。しかしながら、長期的な治療に関してのエビデンスは十分とは言えません。

サルコペニアとフレイルは似たような概念であり、共に筋力低下と身体機能低下があります。サルコペニアは筋肉量の減少を、フレイルは体重減少、疲労感の増大、身体活動の低下を要素として持ちます。いずれも低栄養と関連しており、除脂肪量(lean body mass:LBM)が減少し、免疫能や創傷治癒能力が低下します。LBMが30%以上減少すると不可逆的な状況に陥り、生命の危機となります(nitrogen death)。

カヘキシア（悪液質）

悪液質は、炎症性蛋白質の合成増加により、安静時のエネルギー消費量が増加し、骨格筋量が減少するものです。脂肪量の減少の有無は問いません。通常の摂取不足によるやせは、エネルギー消費量は減少し、筋肉量は比較的保たれます。治療薬として、食欲亢進ペプチドホルモンであるグレリン様の作用を持つアナモレリンが承認されています。

食品カロリー表　（調理品は、作り方により大きな差があります。おおまかな目安として下さい。）

ご飯類	ご飯茶碗1杯150g	252Kcal
	おにぎり100g	179Kcal
	オムライス	680Kcal
	ポークカレーライス	730Kcal
	ハヤシライス	874Kcal
	カツカレー	980Kcal
	カツ丼	990Kcal
	ウナ丼	640Kcal
	親子丼	680Kcal
	天丼	836Kcal
弁当	幕の内弁当	770Kcal
	コロッケ弁当	640Kcal
	ハンバーグ弁当	740Kcal
	焼き肉弁当	970Kcal
	のり弁当	580Kcal
	鮭弁当	640Kcal
寿司	いなり寿司	330Kcal
	太巻き 6切れ	490Kcal
	カッパ巻き1本	90Kcal
	鉄火巻き1本	130Kcal
魚介類	マグロ･赤身150g	188Kcal
	トロ150g	516Kcal
	イカ刺し100g	88Kcal
	アユ1尾80g	61Kcal
	アジフライ	350Kcal
	サンマ1尾150g	297Kcal
	塩鮭	120Kcal
	ブリの照り焼き	350Kcal
	ウナギの蒲焼き100	293Kcal
	エビ天､ぷら中1尾	110Kcal
	タコの酢の物	80Kcal
	イカの塩辛	40Kcal
	ホタルイカ1ぱい6g	6Kcal
	牡蠣1個15g	9Kcal
	ハマグリ1個25g	9Kcal
	かまぼこ100g	95Kcal
	タラコ50g	70Kcal
肉料理	サ-ロインステ-キ150g	501Kcal
	牛ひき肉100g	272Kcal
	生姜焼き用豚肉40g	101Kcal
	トンカツ用豚肉100g	263Kcal
	ローストビーフ100g	200Kcal
	唐揚げ もも肉100g	340Kcal
	フランクフルトソ-セ-ジ	329Kcal
	メンチカツ1枚	280Kcal
	ハンバーグ おろし	640Kcal
	ピーマンの肉詰め3個	310Kcal
	皮付き鶏胸肉280g	406Kcal
	鶏もも肉280g	571Kcal
	ベーコン20g	80Kcal
	コンビーフ40g	80Kcal

麺類	そば1玉170g	224Kcal
	ざるそば	250Kcal
	とろろそば	340Kcal
	きつねそば	360Kcal
	たぬきそば	380Kcal
	ソース焼きそば	512Kcal
	うどん1玉220g	231Kcal
	カうどん	420Kcal
	カレーうどん	450Kcal
	鍋焼きうどん	520Kcal
	にゅうめん	403Kcal
	ラーメン	450Kcal
	味噌ラーメン	520Kcal
	とんこつラーメン	490Kcal
	担々麺	580Kcal
	焼きそば	600Kcal
	冷やし中華	520Kcal
	チキンラーメン	377Kcal
	カップヌードル	131Kcal
パスタ	ミートソース	720Kcal
	カルボナーラ	720Kcal
	ボンゴレ	500Kcal
	たらこ	600Kcal
	和風キノコ	500Kcal
中華	チャーハン	700Kcal
	中華丼	770Kcal
	餃子6個	450Kcal
	肉野菜炒め	350Kcal
	酢豚	450Kcal
	レバニラ炒め	300Kcal
たまご・乳製品	卵65g	83Kcal
	うずら卵12g	18Kcal
	ハムエッグ	172Kcal
	プレーンオムレツ	250Kcal
	普通牛乳	134Kcal
	低脂肪牛乳	92Kcal
	プレ-ンヨ-グルト80g	50Kcal
	プロセスチーズ100g	339Kcal
	カマンベールチーズ	310Kcal
大豆製品	納豆40g	80Kcal
	豆腐　木綿 150g	108Kcal
	豆腐　絹 150g	84Kcal
	油揚げ 1枚20g	82Kcal
パン	食パン4枚切1枚	238Kcal
	ロールパン30g1個	80Kcal
	フランスパン230g	642Kcal
	クロワッサン40g1個	179Kcal
	たまごサンド	80Kcal
	あんパン	170Kcal
	メロンパン82g	286Kcal

野菜・果物	きゅうり1本100g	14Kcal
	なす1本80g	15Kcal
	キャベツ1枚95g	18Kcal
	大根200g	32Kcal
	さつまいも1本200g	241Kcal
	じゃがいも1個1500g	103Kcal
	トマト1個200g	36Kcal
	バナナ1本	80Kcal
	みかん1個100g	37Kcal
	りんご1個250g	120Kcal
	いちご10粒	40Kcal
	もも1個250g	86Kcal
	ぶどう100g	59Kcal
	パイナップル缶詰100g	84Kcal
お菓子	飴1個	27Kcal
	アイスクリーム小1個	400Kcal
	ポテトチップ1枚	10Kcal
	ようかん1切れ	170Kcal
	クッキー1枚	110Kcal
	チョコレート1枚	320Kcal
	プリン	170Kcal
	あんみつ	190Kcal
	せんべい1枚	123Kcal
	バームクーヘン26g	117Kcal
	チーズケーキ1個	350Kcal
	ショートケーキ1個	390Kcal
	シュークリーム1個1	210Kcal
飲み物	缶コーヒー250ml	95Kcal
	オレンジジュ-ス200ml	88Kcal
	リンゴジュース200ml	92Kcal
	コーラ200ml	97Kcal
	サイダー200ml	86Kcal
	野菜ジュース200ml	36Kcal
	トマトジュース	40Kcal
	カフェオレ200ml	98Kcal
	ミルクココア粉末9g	37Kcal
	ミルクティ107ml砂糖入	19Kcal
	ヤクルト	50Kcal
	ポカリスエット100ml	25Kcal
	アクエリアス100ml	11Kcal
酒類	カンビール350ml	140Kcal
	発泡酒200ml	91Kcal
	ウオッカ30ml	70Kcal
	焼酎25度180ml	256Kcal
	日本酒1合　180ml	193Kcal
	ウイスキーシングル	71Kcal
	ウイスキーダブル	142Kcal
	白ワイン　80ml	58Kcal
	赤ワイン　80ml	58Kcal
	ロゼワイン　180cc	138Kcal
	梅酒　100ml	162Kcal
	ウオッカ　20cc	48Kcal

日本人の食事摂取基準(2020年版)　　厚生労働省

表２　エネルギー産生栄養素バランスの食事摂取基準(% エネルギー)

性別	男性				女性			
年齢等	目標量*,**				目標量*,**			
	たんぱく質***	脂質+		炭水化物#,##	たんぱく質***	脂質+		炭水化物#,##
		脂質	飽和脂肪酸			脂質	飽和脂肪酸	
0～11(月)	－	－	－	－	－	－	－	－
1～2(歳)	－	－	－	－	－	－	－	－
3～5(歳)	13～20	20～30	10 以下	50～65	13～20	20～30	10 以下	50～65
6～7(歳)	13～20	20～30	10 以下	50～65	13～20	20～30	10 以下	50～65
8～9(歳)	13～20	20～30	10 以下	50～65	13～20	20～30	10 以下	50～65
10～11(歳)	13～20	20～30	10 以下	50～65	13～20	20～30	10 以下	50～65
12～14(歳)	13～20	20～30	10 以下	50～65	13～20	20～30	10 以下	50～65
15～17(歳)	13～20	20～30	6 以下	50～65	13～20	20～30	8 以下	50～65
18～29(歳)	13～20	20～30	7 以下	50～65	13～20	20～30	7 以下	50～65
30～49(歳)	13～20	20～30	7 以下	50～65	13～20	20～30	7 以下	50～65
50～64(歳)	14～20	20～30	7 以下	50～65	14～20	20～30	7 以下	50～65
65～74(歳)	15～20	20～30	7 以下	50～65	15～20	20～30	7 以下	50～65
75 以上(歳)	15～20	20～30	7 以下	50～65	15～20	20～30	7 以下	50～65
妊婦　初期					13～20			
中期					13～20	20～30	7 以下	50～65
後期					15～20			
授乳婦					15～20	20～30	7 以下	50～65

*必要なエネルギー量を確保したうえでのバランスとすること.
**各栄養素の範囲については，おおむねの値を示したものであり，弾力的に運用すること.
***65 歳以上の高齢者について，フレイル予防を目的とした量を定めることは難しいが，身長・体重が参照体位に比べて小さい者や，特に 75 歳以上であって加齢に伴い身体活動量が大きく低下した者など，必要エネルギー摂取量が低い者では，下限が推奨量を下回る場合があり得る．この場合でも，下限は推奨量以上とすることが望ましい.
+脂質については，その構成成分である飽和脂肪酸など，質への配慮を十分に行う必要がある.
#アルコールを含む．ただし，アルコールの摂取を勧めるものではない.
##食物繊維の目標量を十分に注意すること.
(文献１より)

日本人の食事摂取基準(2025年版)の策定ポイント　厚生労働省
https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/001396865.pdf

適正な栄養配分

肥満症診療ガイドライン2022では、摂取エネルギーの50～65%を糖質で、13～20%を蛋白質で、20～30%を脂質でとることが推奨されています。日本人の食事摂取基準2020年版では、成人の場合、炭水化物50～60%、蛋白質12～20%、脂質20～30%としています。

米国の大規模コホート研究では、低炭水化物食と高炭水化物食は共に、予後の悪化を招きました。2008年のDIRECT試験では、低脂肪食、地中海食、低炭水化物食のいずれも代謝の改善や減量に好ましい結果を招きました。地中海食は炭水化物の含有量が少なく、一価不飽和脂肪酸とω-3脂肪酸を多く含有する食事です。糖質減量分を脂質で補う場合は、多価不飽和脂肪酸の摂取が推奨されます。減量のための食事療法では、蛋白質の摂取も低下しますが、サルコペニア予防のため、1.0g×目標体重/日の摂取は最低限必要です。必須アミノ酸摂取という意味では、動物性蛋白の方が有利です。海外では、COVID-19によるロックダウンで、若年層の超加工食品の摂取が増えました。これらは、糖質、脂質、食塩を多く含み、摂取エネルギー量が増え、体重増加の傾向が見られます。

食物繊維は、18歳以上の男性で20～22g、女性で17～18gの摂取が目標とされています。　アルコールは1gあたり7kcalを有し、インスリン作用を抑制し、食欲を増進させます。

日本食品標準成分表七訂(2013年)までは、1gあたり、蛋白質は4kcal、脂質は9kcal、糖質は4kcal、食物繊維は2kcal

とされてきましたが、八訂(2020年)では糖質は3.75kcalに変更されています。アルコールは7kcalとされています。ただし、これらの数値は丸められたものであり、実際には食品によって炭水化物は5～4.5、蛋白質は5～4.5、脂質は8.5～9.5となります。上限と下限にすくなからずの差がありますので、正確にエネルギー量を判断することは実際には難しいと言えます。動物性蛋白質の摂取比率が増えると糖尿病発症リスクが増えるとの報告がありますが、同時に摂取する脂質の影響かもしれません。

いわゆる早食いは満腹感を感じる前に食べるために摂取過剰になり、高血糖に伴う高インスリン血症を招き、脂肪の蓄積を促す可能性があります。食後高血糖を防ぐには食べる順番も重要です。蛋白質や脂肪を多く含む食品を糖質の前に摂取すると、GLP-1の分泌が増強し、インスリンの分泌促進と胃運動の抑制により食後の血糖上昇を緩やかにします。

GLP-1は食欲抑制作用があるため、体重増加を防ぐことも出来ます。野菜等に含まれる食物繊維は、消化管からの糖の吸収を抑制します。飽和脂肪酸は動物性食品に多く含まれ、GIPの分泌を強力に促進し、脂肪組織へのエネルギー貯蔵に向かうため肥満を促進します。(GLP-1及びGIPに関しては167頁を参照してください。)

脂肪細胞とアディポサイトカイン

脂肪組織は、脂肪細胞が多くを占めています。脂肪細胞は、以前は中性脂肪を蓄えるだけの細胞と考えられていましたが、現在は様々な生理活性物質を放出する内分泌器官ともとらえられています。この活性物質をアディポサイトカインと呼んでいます。アディポサイトカインは多種類存在し、主なものを以下に記します。

レプチン：摂食調整ホルモンであり、摂食抑制効果とエネルギー消費増加効果を示します。肥満の方の多くは、レプチンが働かない「レプチン抵抗性」と呼ばれる状態になっています。

アディポネクチン：内臓肥満になると分泌が低下するという特異なホルモンです。動脈硬化を防ぐ作用を持ち、インスリンを介さずにGLUT4による糖の細胞内への取り込みを行う働きもします。脂肪細胞から分泌され、血中濃度が5～30μg/mLもあり、他のホルモンやサイトカインの千～100万倍に相当する高濃度です。アディポネクチンは細胞膜上のT-カドヘリンと結合し、エクソソームの産生･分泌を促進し、様々な臓器保護作用を示します。(抗動脈硬化、抗心血管疾患、インスリン感受性増強、腎保護作用、糖尿病における細小血管障害の抑制等)

TNF-α：肥満になると増加し、慢性炎症を起こす一因と考えられています。

カドヘリン：細胞接着を行う糖タンパク質です。機能発現にカルシウムイオンを必要とすることから名付けられました。100種類を超えるスーパーファミリーを形成しており、T-カドヘリンはGPIアンカーを介して細胞膜と結合しています。

脂肪細胞の種類

白色脂肪細胞：全身に多数存在する脂肪細胞です。単一の脂肪滴を含みます。

褐色脂肪細胞：齧歯類に多く存在する細胞ですが、人間でも新生児には多数存在し、成人では頸部、鎖骨上部、腋窩部、傍脊柱部に少量みられます。通常、体温を上げるには筋肉で体を震わせて熱を産生させますが、褐色脂肪細胞は、体を震わせないで熱を産生することができます。β_3アドレナリン受容体が刺激されると、脂肪酸､糖､BCAAをエネルギー源として熱を産生します。褐色(茶色)に見えるのは、多くの鉄を含んでいるためです。細胞質には多胞性の脂肪滴を含有します。熱を産生するのは細胞内に多数存在するミトコンドリアであり､多くの酸素を供給するために褐色脂肪組織には毛細血管が発達しています。

ベージュ脂肪細胞：寒冷、運動、交感神経、PPAR-γ等の刺激により白色脂肪内に散在的に誘導されます。しかし、刺激がなくなると2週間程度で白色脂肪細胞に戻ります。褐色脂肪細胞同様に、多胞性の脂肪滴を含有し、UCPを発現し熱産生を行いますが、他の機序による熱産生が主流とも言われています。

脱共役タンパク質(Uncoupling protein)

酸化的リン酸化で得たエネルギーは通常はATPの生成に使われますが、ATPを作らずに熱の産生に「浪費」するミトコンドリア内膜の蛋白です。UCP1～UCP5の5種類が存在し、UCP1は褐色脂肪細胞に、UCP2は主に白色脂肪細胞に、UCP3は主に骨格筋、心筋に存在します。細胞上にあるβ_3受容体にノルアドレナリンが結合するとUCPが生成され、熱の産生がおこります。

血圧

血液を循環させる力が血圧です。血圧を直接測るには、血管内に管を入れる必要がありますが、診療では腕にカフをまいて圧力をかけ、動脈がひしゃげて血流障害がおきることで測定をしています。カフはフランス語でマンシェットと言い、この用語もしばしば使われます。カフに空気を送り込むと腕を締め付け、同時に血管も圧迫されて血流が止まってしまいます。この時の圧力が収縮期血圧(SBP)です。カフの空気を徐々に抜いていくと血流が再開し、さらに抜いていくと血管の変形が解除されます。その時の圧力が拡張期血圧(DBP)です。

診察室で医師が聴診器をあてて測る血圧計と聴診器をあてない家庭血圧計では測る原理が異なります。聴診器を当てる方はコロトコフ法と言い、血管を振動させる音を聴いて血圧を測ります。聴診器を使わない家庭血圧計はオシロメトリック法と言って血管の拍動を感知して血圧を測ります。原理は異なりますが、経験的に両者は同一の血圧を示すことがわかっています。徐脈の心房細動では、オシロメトリック法では、測定しにくいことがあります。また、これまで医療機関では水銀血圧計が使われてきましたが、水俣条約により、水銀血圧計の製造は中止されました。

診察室血圧の測定の際は、診察室で座位･安静2分後、1～2分あけて2回以上測定し、少なくとも2機会以上の平均血圧が140/90mmHg以上を高血圧と診断します。

脈圧は、収縮期血圧ー拡張期血圧で示され、

平均血圧は、(収縮期血圧ー拡張期血圧)/3＋拡張期血圧で示されます。

血圧の基準値

2019年に日本高血圧学会より「高血圧治療ガイドライン2019」が発表され、
高血圧の基準が以下のようになりました。JSH2019と略して言われます。

外部参照　https://www.jpnsh.jp/data/jsh2019/JSH2019_hp.pdf

分類	診察室血圧(mmHg)			家庭血圧(mmHg)		
	収縮期血圧(SBP)		拡張期血圧(DBP)	収縮期血圧(SBP)		拡張期血圧(DBP)
正常血圧	＜120	かつ	＜80	＜115	かつ	＜75
正常高値血圧	120～129	かつ	＜80	115～124	かつ	＜75
高値血圧	130～139	かつ/または	80～89	125～134	かつ/または	75～84
Ⅰ度高血圧 Ⅱ度高血圧 Ⅲ度高血圧	140～159 160～179 ≧180	かつ/または	90～99 100～109 ≧110	135～144 145～159 ≧160	かつ/または	85～89 90～99 ≧100
(孤立性)収縮期高血圧	≧140	かつ	＜90	≧135	かつ	＜85

JSH2019では、これまで正常域としていたSBP130～139mmHgを「高値血圧」という「Ⅰ度高血圧と同等のリスクを有する群 」として分類しています。

「健康日本21」では、SBPを平均4mmHg低下させると、年間約1万人の脳卒中死亡数と約5000人の冠動脈死亡数を減らすことができると記しています。

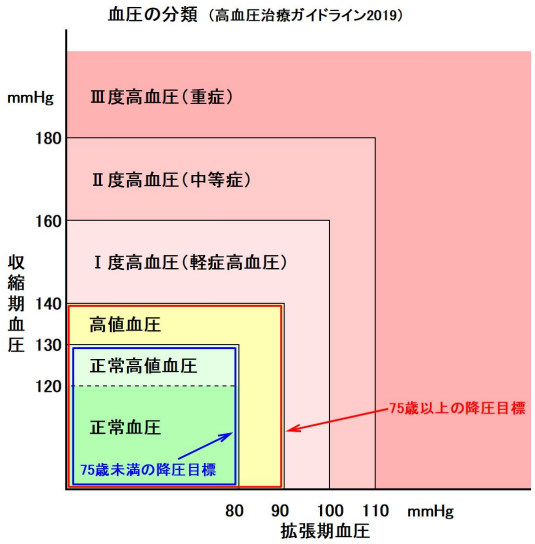
降圧目標

75歳未満の成人は正常高値血圧もしくは正常血圧まで、75歳以上の高齢者は高値血圧まで降圧することになりますが、基礎疾患により目標値は異なります。

	診察室血圧 (mmHg)	家庭血圧 (mmHg)
75歳未満の成人 脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし） 冠動脈疾患患者 慢性腎臓病患者(蛋白尿陽性:0.15g/gCr以上) 糖尿病患者 抗血栓薬服用中	＜ 130/80	＜ 125/75
75歳以上の高齢者 脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり、または未評価） 慢性腎臓病患者(蛋白尿陰性)	＜ 140/90	＜ 135/85

JSH2019の降圧目標値の最大の変更点は、合併症のない75歳未満の成人を130/80mmHg以下と厳しくしたことです。収縮期血圧を10mmHg低下させると、冠動脈疾患発症を20%、心不全を40%低下させることができます。久山町研究では、わずかに正常血圧より値が高い正常高値血圧であっても、心血管患者の増加がみられています。

JSH2019では、正常血圧者を1とした場合の脳･心血管疾患発症ハザード比は、
正常高値血圧 1.98、高値血圧 2.1、
Ⅰ度高血圧 3.48、Ⅱ度高血圧 4.12、
Ⅲ度高血圧 7.81という数値が示されています。



圧力の単位：血圧の単位としてmmHgを使用しています。これは、近年まで血圧を水銀柱の高さで測っていましたので、水銀柱何mmに相当する血圧かと言うことで表記する慣例となっています。Torrも圧力の単位であり、mmHgと同じ数値となります。日本では、生体内の圧力の単位としてTorrを使用し、血圧の単位としてmmHgを使用するのが慣例となっています。

国際単位であるパスカル(Pa)が本来使用すべき単位で、パスカルは、N/m^2の圧力です。1Paは、0.0075006mmHgとなります。気圧で使われるヘクトパスカル(hPa)は1/100Paで、以前使われていたミリバール(mbar)と同じ数値です。

以前、一定の値より拡張期血圧が低下すると、冠血流量が減少して心筋虚血を招いて予後を悪化させるJカーブ現象の存在が危惧されていましたが、現在は否定的であり、拡張期血圧の過降圧を気にせずに収縮期血圧を130mmHg以下にすることが求められています。但し、冠動脈狭窄をもつ高齢者は、過降圧にならないよう注意が必要です。

高齢者は血管壁が硬いので体液量の増減が血圧に大きな影響を与えます。少しの体液量の増加で血圧が上昇し軽度の脱水でも低血圧になることがあります。若年者は血管が柔らかくWindkessel効果により収縮期に拡張した血管に血液が保たれ、拡張期に末梢に流れて拡張期血圧が上昇しやすい傾向があります。

糖尿病患者では、収縮期血圧が10mmHg上昇するごとに虚血性脳卒中リスクが29%上昇し、冠動脈疾患のリスクも18%上昇することがメタ解析にて示されています。2型糖尿病患者に130/80mmHg以下の厳格な血圧コントロールを行うと脳卒中は有意に抑制されますが、心筋梗塞の抑制にはつながらないことがメタ解析にて示されています。

高血圧が続くと腎臓の細動脈が硬化して糸球体内圧を適切に調整することが困難になり、虚血性変化が生じたり糸球体の硬化を招きます。高血圧の治療は、慢性腎臓病(CKD)の予防にも重要です。

塩分・嗜好品と血圧

黒人は約80%、黄色人種は約50%、白人は30%に塩分感受性があり、塩分摂取が血圧の上昇につながります。日本人の塩分の1日の摂取量は、男性10.8g、女性9.2gであり、WHOの推奨する5gを大きく上回っています。日本人の食事摂取基準(2020年版)では、1日の食塩摂取目標量は、男性7.5g未満、女性6.5g未満となっています。日本高血圧学会は、高血圧症の患者は、1日の塩分摂取量を6g以下に抑えることを推奨しています。Na摂取量を1000mmol(NaClで5.8g)減らすと、血圧は3.5/1.5mmHg低下すると推計されています。経口摂取をしている場合はNa摂取が不足することは殆どありませんが、経腸栄養や静脈栄養のみの医療環境下ではNa摂取不足にも注意が必要です。

尿中のNaとCrを測定することにより1日の食塩摂取量を推測することが可能であり、下記サイトにて自動計算できます。1日のNa排泄量(mEq/L)を17で除すると1日の食塩排泄量(g)となります。ただし、尿中のNa排出量は、数日前～数時間前の食塩摂取量の影響を受けるため、1回の測定では平均的な摂取量を示さない可能性があります。また、筋肉、骨、皮膚がNaのリザーバーの役割しているとの考えがあり、短期的なNaの摂取量と尿中排泄量は必ずしも一致しません。また、MR阻害薬が組織からのNa放出を促す可能性も示唆されています。

K、Ca、Mgの摂取は降圧に働き、90mmol(約3400mg)/日のK摂取で脳卒中のリスクが最低となるメタ解析があります。2017年の国民健康栄養調査では、日本人のK摂取量は男性は2382mg/日、女性は2256mg/日でした。

日本食は、調味料の食塩でNaを摂取する比率が少なく、漬物、味噌汁等の食品からのNa摂取が多いため、Kを含む代替塩の効果は少ないとも言われています。飲酒直後数時間は血圧を低下させますが、長期に飲酒を続けると血圧は上昇してきます。肥満も血圧上昇を促進します。

喫煙後15分間は、一過性に血圧が上昇します。加熱式タバコはタバコの葉を原料として作られ、毒性に大きな差がないことから喫煙歴に含めます。電子タバコの原液には、ニコチン(輸入品のみ)、プロピレングリコール、グリセリンが含まれており、有毒なホルムアルデヒドとアクロレインに変化し、血管内皮障害等をおこします。新型たばこについては、下記を参照してください。

DASH食

DASHというのは、Dietary Approaches to Stop Hypertensionの頭文字をとったものです。米国で考案された降圧を目的とした食事療法です。K、Ca、Mgを多く摂り、食物繊維の多い野菜や果物を多く摂り、低脂肪の乳製品を摂取を推奨します。食塩制限を加えたものをDASH-sodium食と言います。

新型タバコ：加熱式タバコと電子タバコがあります。加熱式タバコはタバコの葉を加熱し、電子タバコはリキッドと呼ばれる液体を加熱して、蒸気(ベイパー)を発生させ吸入します。紙巻きたばこのように燃やさないので煙は出ません。
加熱式タバコは紙巻きたばこと同程度のニコチンを吸入しますが、電子タバコは日本ではニコチンの含有は禁止されています。加熱式タバコを使用すると発癌物質であるタールを紙巻きたばこの70%程度吸入します。

外部参照　食塩摂取量等計算　　http://www.nishimuraiin.com/kensa/calculate.html

家庭血圧

日本では、家庭血圧の測定が普及しています。診察室は特殊な環境なのでどうしても緊張し、白衣効果にて血圧が上昇しやすい環境にあります。家庭での血圧測定はリラックスして測れますので、日常の真の血圧を知ることができます。毎日測定できることも利点であり、平均をとることにより特殊な状況に左右されることがなくなります。測定時間は起床後と寝る前が基本です。起床時は、排尿を済ませた後、朝食までに行います。眠る前に測るときは、入浴後30分以上の間隔を開けます。座位で1～2分安静にした後測定します。2回測定し、平均値をとることが推奨されています。上腕、手首、指先を測定部位とする3種類の家庭血圧計が市販されていますが、上腕での測定が推奨されています。

家庭血圧は、通常は診察室血圧よりも低く、血圧を分類する基準値はより厳しい数値となっています。正常血圧、正常高値血圧、高値血圧の家庭血圧における基準値は、診察室血圧の基準値より5mmHg減じた値となります。高血圧の領域ではその差は広がり、診察室血圧でⅡ度以上の高血圧と判定される数値は、家庭血圧ではⅢ度高血圧となります。

一般に、朝の血圧値は夜の血圧値より高値を示す場合が多くみられます。顕著に早朝血圧が高い場合は睡眠時無呼吸症候群(SAS)を疑うきっかけとなります。SASでは気道閉塞のために睡眠中に何度も呼吸が止まり、体にストレスを与え、血圧が上昇します。米国では、医療機関で自動血圧計を使って血圧を測るというAOBPが普及していますが、場所の確保やスタッフによる操作説明など医療機関の負担が大きく、日本では普及していません。AOBPは、診察室血圧より15/8mmHg低いことがメタ解析で示されています。24時間継続的に血圧を測り自動的に記録するABPMという方法があり、夜間睡眠中の血圧低下の少ないnon-dipperや血圧の上昇を認めるriserを見つけることができます。これらの人は夜間睡眠時に血圧が適度(10～20%)に下がるdipperの人に比べ心血管疾患を起こしやすいことがわかっています。家庭早朝血圧は就眠前血圧より強い脳卒中リスク因子であることが知られています。

家庭血圧において、個人内標準偏差を個人内平均値で除したものを変動係数(CV:単位は%)と呼び、大きな日間変動は、血圧とは独立した脳心血管リスクの予測となり、認知機能の低下とも関連することが知られています。

白衣高血圧(white coat hypertension)

家庭血圧は正常ですが、診察室での血圧が高いことを、白衣高血圧と言います。医師の前では、精神的緊張感から血圧が上昇すると考えられています。白衣高血圧は、これまでリスクが少ないと言われてきましたが、観察研究のメタ解析では、脳心血管系疾患の発症および死亡は、非高血圧症に比較し有意に高リスクであることが示されています。また、持続性の高血圧に移行するリスクも有意に高いことが示されています。注意深い経過観察が必要です。

仮面高血圧(masked hypertension)

白衣高血圧とは反対に、診察室血圧が正常であるにも関わらず、診察室以外の血圧が高いことを言います。診察室血圧が正常血圧者の約10%が仮面高血圧と言われ、降圧療法を受けている患者にかぎると30～50%にも達すると言われています。医療機関では正常血圧であることからしばしば見過ごされます。医療機関内では禁煙を強いられるため、喫煙者は日常の血圧より診察室血圧の方が低くなることがあり、仮面高血圧の一因となります。仮面高血圧の心血管イベントのリスクは正常血圧や白衣高血圧と比較して有意に高く、通常の高血圧患者と同程度と言われています。

診察室外血圧の測定方法として、家庭血圧と自由行動下血圧があります。どちらか一方の場合で仮面高血圧の時は、部分仮面高血圧と言い、大迫コホート研究では、脳卒中発症リスクが高いことが指摘されています。

SPRINT試験

治療前収縮期血圧130～180mmHgかつ糖尿病と脳卒中の既往のない患者を厳格降圧治療群(目標収縮期血圧120mmHg未満)と標準降圧治療群(目標収縮期血圧140mmHg未満)に無作為に分け比較したものです。実際の降圧は、前者が121.5/68.7mmHg、後者が134.6/76.3mmHgでした。前者は後者より、全死亡、心血管死、心不全が有意に少なく、降圧による臓器障害はみられませんでした。この結果により、世界的に降圧を強める傾向となりました。前者では心不全の減少も見られましたが、降圧薬に利尿薬が優先的に使用されていたのが一因かも知れません。ただ、この試験では自動血圧計を用いて血圧測定しており、日本で一般に行われている医療者による測定とは異なります。一般に自動血圧計の方が低値に出ることが多く、降圧目標を定める際には、この点を考慮する必要があります。

2021年に中国から報告された高齢者を対象としたSTEP試験では、SBP 100～130mmHg未満にする厳格治療群は、SBP 130～150mmHg未満にする標準治療群より心血管イベントが抑制されました。

ONTARGET試験とTRANSCEND試験では、SPRINT試験･STEP試験とは逆に、降圧目標値を120mmHgとした群は、心血管疾患のリスクが増え、拡張期血圧が70mmHg未満の群では、心筋梗塞と心不全の入院リスクが増えました。これらの試験は条件に違いがあり、単純に比較できませんが、過度な降圧には危険性があるということの認識は必要です。

降圧薬を服用すると、脳血流の減少による立ちくらみが起こることがありますが、体が順応してくると軽快することが多いので、そのまま服薬を続けることが望まれます。降圧利尿薬は塩分排出を目的とした薬剤ですが、服用開始当初は尿量が増加します。降圧しにくい症例は、SASの型の割合が多くみられます。疑った場合は精査が必要です。

レニン･アンジオテンシン･アルドステロン系

腎臓は、老廃物を尿として排出する臓器ですが、レニンという酵素を出して血圧を管理する臓器でもあります。アンジオテンシノーゲンという物質はレニンによりアンジオテンシンⅠ[Ang-(1-10)]に変換され、さらに肺から出るACEという酵素によりアンジオテンシンⅡ[Ang-(1-8)]に変換されます〔282頁参照〕。アンジオテンシンⅡは血管を収縮させる強い昇圧物質です。さらにアンジオテンシンⅡは副腎からアルドステロンというホルモンの分泌を促します。アルドステロンは尿を作成する過程でナトリウムを回収し、体液を増やすことにより血圧を上げます。アルドステロンは、ミネラルコルチコイド受容体(MR)に結合して作用しますが、MRは心筋細胞や血管内皮細胞等様々な細胞に発現しており、直接的に心血管障害を与えることがわかっています。コルチゾールもMRに結合可能ですが、11βHSD2という酵素により結合能力のないコルチゾンに変換して影響を排除しています。また､ACE2という酵素が、AngⅡを血管拡張作用をもつAng-(1-7)に変換させます｡Ang-(1-7)はMas受容体に結合して、降圧作用を発揮します。ACE-AngⅡ-AT1受容体という昇圧系をACE2-Ang-(1-7)-Mas受容体という降圧系が緩和させているということになります。ACE2はコロナウイルスのレセプターとなることが知られています。

二次性高血圧

血圧の高い方の90%以上は原因のはっきりしない本態性高血圧です。
原因が判明している高血圧を、二次性高血圧と言い、次頁のものがあります。

原発性アルドステロン症　〔284頁参照〕

副腎皮質からアルドステロンというホルモンが多く出て血圧が上がる病気です。レニン活性は低下します。アルドステロン値(PAC)の安静臥位の状態の基準値は新しい測定法であるCLEIAで4～82.1pg/mLです。レニン活性との比率である、ARR(aldosterone renin ratio)は、PAC(pg/mL)/PRA(ng/mL/時)で求められます。ARRが200以上であり、かつPACが60以上の場合原発性アルドステロン症が疑われます。但し、ARR 100～200を境界域とし、PACが60以上であれば、暫定的に陽性とします。旧測定法であるRIAからの変更後の暫定基準です。4分の1程度の人にカリウム値の低下がみられます。診断のためには、カプトプリル負荷試験等の機能確認検査を行います。微小腺腫であることも多いので、CT検査の際は、thin sliceで行うことが必要です。MRI検査のT2強調画像では低信号となります。画像診断で副腎腫瘍が発見されて手術を考慮する場合は、ホルモン分泌確認のため、副腎静脈サンプリング(AVS)を行うことが望まれます。

副腎皮質からコルチゾールが過剰に分泌されるクッシング症候群でも血圧が上昇します。肝臓におけるアンジオテンシノーゲンの合成が増えてアンジオテンシンⅡが上昇すること、11β-HSD2による不活化が追いつかないことによりコルチゾールがミネラルコルチコイド受容体に結合してしまうことが原因です。

治療は、腹腔鏡下手術を行うことが標準ですが、ラジオ波焼灼療法も可能です。

褐色細胞腫･パラガングリオーマ（PPGL）

副腎髄質や傍神経節からアドレナリンやノルアドレナリンという血圧を上昇させるホルモンが出て高血圧になります。

副腎原発の褐色細胞腫はアドレナリンが増加し、パラガングリオーマではノルアドレナリンが増加します。ドーパミンの診断的意味はあまりありません〔294頁参照〕。血圧の上下が激しいのが特徴であり、5Hと言われる症状が出現します。5HはHypertension(高血圧)、Headache(頭痛)、Hyperhidrosis(発汗過多)、Hyperglycemia(高血糖)、Hypermetabolism(代謝亢進)。甲状腺機能亢進症と似ていますが、収縮期高血圧ではなく拡張期の血圧も上昇し下痢傾向とはならず便秘傾向となることが異なります。10%が悪性化します。血中カテコールアミン分画や尿中VMAの測定に加え、近年血中遊離メタネフリン2分画の測定が診断に使えるようになりました。特異度はやや低いですが感度が高く、外来の一回の採血での診断精度が上がりました。画像診断では、腫瘍内に脂肪を含まない特徴があるため、CT値は20HU以上を示します。壊死、嚢胞、出血をしばしば認めます。副腎褐色細胞腫が疑われる際は、造影はクリーゼ誘発の可能性があるため禁忌です。MRI検査では、T2強調画像で高信号に映ることが特徴です。^{123}I-MIBGシンチグラフィーでは、腫瘍に集積がみられ有用です。遺伝性の褐色細胞腫は、両側の副腎にできることが多いと言われています。β遮断薬単独の治療は禁忌であり、必ずα遮断薬を併用します。αβ遮断薬は、β遮断作用が優位なものが多く、カルベジロールとアロチノロールは同疾患に対して禁忌となっています。α遮断薬に加えてβ遮断薬を使用する場合は、禁忌疾患がない限り非選択的β遮断薬を使用します。便秘の改善にはα_2遮断薬が必要ですが、α遮断の経口薬は全てα_1遮断薬です。非選択的α遮断静注薬にフェントラミンがあります。手術は厳重な血圧管理のもとで行います。

腎血管性高血圧　〔201頁参照〕

腎動脈狭窄により腎血流が減少し、高レニンとなり血圧が上昇する疾患です。レニン活性(PRA)の基準値は、臥位で0.3～2.9ng/mL/時、立位で0.3～5.4ng/mL/時ですが、この値が上昇します。ただし両側性の狭窄の場合はNa排泄障害が起こるため、RAA系が活性化しないことがあります。中高年者では粥状動脈硬化症が、若年者では線維筋性異形成(FMD)がしばしば原因となります。腎動脈超音波ドプラー検査では、腎動脈収縮期最高血流速度(PSV)、腎動脈起始部PSV/腹部大動脈PSV比(renal/aortic retio:RAR)を求め、腎動脈PSV＞180～200cm/秒、RAR＞3.5、腎動脈狭窄率60%以上で、腎血管性高血圧を診断します。感度は84%～98%、特異度は62～99%です。50%以上の腎動脈狭窄に対する単純MRAの感度は74～89%、特異度93～96%、造影MRAの感度は94～97%、特異度85～93%、CT血管造影での感度は64～100%、特異度92～98%です。CT血管造影は石灰化病変があると狭窄を過大評価することがあります。片側性狭窄に対してはRAS阻害薬を少量から開始し、Crが30%以上増加すれば中止します。両側性狭窄には同薬は禁忌でありCa拮抗薬等を使用します。

妊娠と高血圧

妊娠高血圧症候群

妊娠中に高血圧を認めた者で、高血圧発症時期が、妊娠前か妊娠中かは問いません。子癇前症と同義語です。細分類では、発症時期と腎症の有無で4つに病型分類されています。

血管内皮障害を原因とする肝動脈の攣縮により肝虚血を招き、溶血、肝機能障害、血小板減少を三徴とするHELLP症候群を伴うことがあります。典型的な症状は、右季肋部痛、心窩部痛、嘔気、嘔吐です。母体合併症には、DIC、常位胎盤早期剥離、子癇、急性腎不全、脳出血、肝皮膜下出血があります。

生活療法として、活動制限を行いますが、塩分制限は行いません。妊娠中の降圧薬として、メチルドーパ、ラベタロール、ヒドララジンが推奨されています。Ca拮抗薬に関しては、2022年11月に制限が緩和され、長時間型ニフェジピンは20週以 降の制限がはずれて全期間で使用可能となり、アムロジピンも同条件での使用が可能となりました。授乳時になるとこれらに加え、カプトプリル、エナラプリルも使えるようになります。降圧目標値は、130/85mmHgとします。子癇の発症リスクが高いと判断される場合は、硫酸マグネシウム水和物の静脈内投与を行います。

病型分類(説明上、順を変えています)

②妊娠高血圧(GH)

妊娠20週以降に初めて高血圧を発症し、分娩後12週までに正常に復するもの。

①妊娠高血圧腎症(PE)

上記に加え、肝、腎、神経、血液凝固、子宮胎盤機能のいずれかに異常があるもの。

④高血圧合併妊娠(CH)

妊娠20週までに高血圧を発症するもの。

③加重型妊娠高血圧腎症(SPE)

上記に加え、臓器障害や子宮胎盤機能不全を伴うもの。

胎盤増殖因子(PlGF)と、その阻害因子である可溶性fms様チロシンキナーゼ-1(sFlt-1)の比である、sFlt-1/PlGF比が38を超えると4週間以内のPE発症陽性的中率が37%、超えなかった場合は1週間以内にPEを発症しない陰性的中率は99%です。発症予測に有用であり、条件付きですが保険適用されています。

高血圧緊急症

血圧が180/120mmHg以上になり、脳、心、腎、大血管等の臓器に急性に障害が生じ進行していく状態です。臓器障害の急速な進行がない場合は、高血圧切迫症と呼びます。

状況により異なりますが、最初の1時間は25%以下の降圧に止め、次の2～6時間は160/100mmHgを目標に、その後は24～48時間を掛けて140/90mmHg未満に降圧します。主な疾患に、以下のものがあります。

高血圧性脳症

高血圧性脳症は、「急激または著しい血圧上昇により脳血流の自動能が破綻し、必要以上の血流量と圧のために脳浮腫を生じる状態」と定義されています。

脳は、脳動脈の収縮により血流と血圧が適正になるように調節されていますが、血管機能が破綻し調節ができなくなった状態です。頭痛、悪心、嘔吐にはじまり、意識障害、痙攣を生じるようになります。慢性的な高血圧患者では220/110mmHg以上で発症し、急性の高血圧患者では160/100mmHg程度でも発症しやすくなります。両側の後頭及び頭頂部の白質に血管原性浮腫を生じることが多く、FLAIR画像とT2強調画像で高信号となり、拡散強調画像では等～低信号となります。可逆性後部白質脳症(PRES)とよばれ、この部分の交感神経支配が弱く、高血圧に対して脆弱なことが原因と考えられます。眼底では、乳頭浮腫がみられます。

自動調節能が破綻しているため急激な降圧は脳虚血を招きますので、治療には血圧の調節がしやすい持続静注製剤を使用します。ニカルジピンは、脳の酸素供給量を減少させないので、しばしば使用されます。大部分は、適切な治療を行えば予後は良好ですが、脳出血等の合併症を起こすと不可逆的影響を残します。

悪性高血圧

拡張期血圧が120～130mmHg以上であり、腎機能障害が急速に進行し、全身の臓器に障害が及ぶものを言います。腎障害は、悪性腎硬化症と呼ばれます。高血圧性脳症にいたるものもあります。加速型悪性高血圧とも呼ばれます。組織的には、細動脈の内皮障害がみられ、血管壁への血漿成分の侵入と、フィブリノイド壊死がみられます。

治療は降圧ですが、脳卒中では、緊急降圧は禁忌です。

脳の血流自動調節：脳血流は、血圧が60～150mmHgの範囲では、50～60ml/100g/minに保たれています。血圧が上昇すると抵抗血管(径100～200μm)が収縮し末梢に過剰な血流が流れないようにします。この作用は血管の瞬時の拡張や収縮を行う自動応答と自律神経の制御により行われます。抵抗血管の可逆的な壁肥厚(inward remodeling)も生じますが、長期間高血圧が続くと細動脈硬化がおこり不可逆的となります。このようになると、血圧低下時に抵抗血管の末梢領域に虚血をきたしやすくなります。

脳血管障害時の高血圧治療

脳出血時の血圧管理

急性期においては、できるだけ早期に収縮期血圧を140mmHg未満に低下させ、7日間維持します。血腫の増大、再出血の予防のため、積極的な降圧を行いますが、降圧に伴う腎機能障害には注意が必要です。収縮期血圧の90mmHg超の降圧は勧めていません。慢性期では130/80mmHg未満を目標とします。

くも膜下出血では160mmHg未満の降圧を行いますが、頭蓋内圧が亢進しているときは、脳灌流圧が低下し脳虚血を悪化させるため、慎重な降圧が必要です。

脳梗塞時の血圧管理

急性期においては、SBP＞220mmHg、DBP＞120mmHgの場合、及び大動脈解離、急性心筋梗塞、心不全、腎不全を合併している場合に、前値の85%を目標に慎重に降圧を行います。血栓溶解療法中及び24時間以内は、180/105mmHg未満に管理します。機械的血栓回収を行う場合は、術前の降圧は必ずしも必要としません。慢性期は130/80mmHg未満を目標としますが、両側頸動脈高度狭窄、脳主幹動脈閉塞を有する場合、血管未評価の場合は140/90mmHg未満を目標とします。

血管と血圧

血圧の左右差

血圧を右腕と左腕で測定した場合、通常は差はありませんが、5mmHg以上の差がある人は、有意に心血管疾患のある可能性が高いことが臨床試験で示されています。
高安動脈炎、動脈硬化、大動脈解離による血管の狭窄の可能性がありますので、10mmHg以上差がある場合は血管系の精査が必要です。

上下肢の血圧差

足関節と上肢血圧の比をankle brachial index(ABI)と言います。ABIが0.9未満は下肢血管に狭窄ありと判断しますが、狭窄率が75%以上にならないと0.9未満にはならず、感度は高くありません。基準値は1.0以上です。逆に1.40より高値に場合は動脈の石灰化を疑います。

狭窄の原因として、閉塞性動脈硬化症(ASO)や閉塞性血栓血管炎(Buerger病)があります。前者は近年は下肢閉塞性動脈疾患(LEAD)とも呼ばれ、治療には抗血小板薬とスタチンの投与に加え禁煙が必要です。Buerger病は、青壮年において中型動脈の分節的な血栓閉塞性の血管全層炎を起こす疾患です。四肢末端に潰瘍や壊死を生じ、血栓性静脈炎もおこす疾患です。レイノー症状やしびれ感も伴うことがあります。

Fontaine 分類

下肢動脈の狭窄の重症度を表す指標です。
Ⅰ度：足先のしびれや冷感がある軽度の循環不全です。
Ⅱ度：間欠性跛行を示すようになります。
Ⅲ度：安静時疼痛がおこるようになります。
Ⅳ度：潰瘍・壊死が皮膚や筋肉に起こる等、他覚的所見がみられます。
間欠性跛行は、歩きだして暫くすると下肢に疼痛やしびれが起こり歩けなくなりますが、短時間休むとまた歩けるようになる現象です。

心臓足首血管指数 CAVI

大動脈、大腿動脈、脛骨動脈までを一体の動脈とみなし、その硬さを脈波速度と血圧から求めた指標です。stiffness parameter βは、血管径、拍動幅、血管内圧から算出される血管弾性指標であり、CAVIはこの理論に基づいています。同様の検査に脈波伝搬速度(PWV)がありますが、結果が血圧の影響を受けるのが欠点です。CVAIは、血圧に依存しない、大動脈起始部から足首まで血管の弾性を測定する検査です。CAVIは動脈硬化により高値となり、冠動脈疾患に対するカットオフ値は8.8です。日本血管不全学会は、基準値を8.0未満とし、9.0以上を異常値としています。

間欠性跛行を示す疾患：上記の血管性以外に神経性の腰部脊柱管狭窄症があります。前屈みの姿勢で改善すること、痛みが下腿のみでなく大腿に及ぶこと、下腿動脈の拍動が保たれること等が鑑別点です。
中心性狭窄では圧迫に弱い馬尾が圧迫され膀胱直腸障害を誘発し、早期の手術が必要です。外側狭窄では圧迫部位により障害部位が異なり、L4はスクワットが不可、L5は踵歩きが不可、S1はつま先歩きが不可となります。

低血圧

WHOの基準では、「収縮期血圧が100mmHg以下、拡張期血圧が60mmHg以下」とされていますが、日本国内での基準はありません。

低血圧の原因がない本態性低血圧では、水分の十分な補給と、10～20g/日の塩分摂取が必要です。低血圧そのものは、予後に影響を与えるかどうか不明です。

起立性低血圧

起立時に血圧が下がる病態です。正常な人は、立ち上がったときに血液が下半身にたまらないように、交感神経の働きで下肢の血管を収縮させ、心拍出量を増やして血圧を維持しようとします。この働きがうまくいかないのが起立性低血圧です。仰臥位または座位から起立後3分以内に収縮期血圧が20mmHg以上低下、拡張期血圧が10mmHg以上低下、収縮期血圧の絶対値が90mmHg未満に低下、のいずれかを満たす場合と定義されています。Schellong試験(坐位から立位へ体位変換)やhead-up tilt test(電動で0～60度に起き上がる受動立位)等の起立負荷試験により、立位前、立位直後、1分後、2分後、3分後の血圧を測定して診断します。

失神

一過性の脳の低灌流によって、一過性の意識消失をきたし、体位の維持ができなくなるものです。数分以内に自然回復します。反射性失神、心原性失神があり、起立性低血圧も原因となります。低血糖発作やてんかんは、意識消失の原因が異なるので含まれません。

血管迷走神経反射性失神

疼痛、精神的ショックなどが引き金になり、交感神経系の緊張が生じて左室の機械受容器が刺激され、次いで副交感神経である迷走神経が過活動となり、心機能が抑制されて徐脈や血圧低下を招く自律神経反射です。神経調節性失神とも言います。発作直前に、眼前暗黒感、嘔気、腹痛等の症状がみられることがあります。神経反射の強い場合、脳血流の減少による失神を起こしますが、不整脈やてんかんのように突然意識を失い転倒することは少なく、兆候が見られた時に、頭位を低くする脳循環に有利な姿勢をとれば、意識消失を防ぎ、短時間で回復させることができます。起立性低血圧と紛らわしいことがありますが、起立後5分以上経過してからの失神の場合は、本疾患を考えます。

本疾患は、頸動脈洞失神と状況失神とともに反射性失神の一つとされます。状況失神は、排尿、排便、咳嗽、嚥下などが誘因となるものです。てんかん等による痙攣後に意識消失を起こすことがありますが、代謝性アシドーシスや乳酸値の上昇を認め、顔面紅潮が見られることが顔面蒼白となる反射性失神と異なります。失神において痙攣を伴うことがありますが、通常は10回以下であり、てんかん発作のように開眼していることはありません。運動中の失神は心原性失神の可能性が高く、精査が必要です。心原性失神の原因として不整脈、急性冠症候群、大動脈弁狭窄症、心タンポナーデ、左房粘液腫、肺塞栓等があります。

食事性低血圧

食事により内臓血流の増加とインスリンや消化管ペプチドによる血管抵抗の減少に起因する低血圧です。神経性や体液性の調整機構が十分に作動しないときに発生します。炭水化物や食事量を少なくして予防します。

奇脈

吸気時に呼気時より収縮期血圧が10mmHg以上低下する現象です。心タンポナーデを疑わせる所見ですが、緊張性気胸、上大静脈症候群でもみられることがあります。

健常人でも血圧は吸気時に低下し、呼気時に上昇しますが、3～9mmHg程度の変動に留まります。

起立性低血圧を起こす頻度の高い薬剤順に、テラゾシン、ラサギリン、ドキサゾシン、タムスロシン、アポモルヒネ、ニトログリセリン、ドロキシドパ、フロセミド、スピロノラクトン、ビソプロロール

ショック

ショックは「酸素供給の減少、酸素消費量の増加、不適切な酸素利用の複合による組織の低酸素状態」と定義されています。血圧低下はしばしばみられますが必須条件ではありません。乳酸値は組織循環不全の指標となり、増加はショックを示唆する所見です。〔131頁参照〕

ショックの原因は4つに分類されています。

①血液分布異常性ショック：甲状腺クリーゼ[270頁]、アナフィラキシー[330頁]、副腎不全[288頁]等

②心原性ショック：低血圧と肺水腫を伴い、SPO_2の低下や頸静脈の怒張がみられます。[503～506頁]

③循環血液量減少性ショック：大量出血、熱傷、膵炎[125頁]、下痢、腸閉塞[518頁]等による前負荷の減少が原因となり、大量輸液が必要です。

④閉塞性ショック：緊張性気胸[522頁]、肺塞栓症[490頁]、心タンポナーデ[507頁]が原因となります。

分類以外のものもあります。電解質異常、薬物中毒[252頁]、低血糖[157頁]等。

ショック指数 (Shock index)

救急現場では、血圧と脈拍数は重症度をみる指標となります。Shock indexという数値があり、脈拍数を収縮期血圧値で除したものです。正常者は0.5程度ですが、1を越えると出血等により循環血液量が減少してショックに陥っている可能性が高いと判断されます。出血性ショックでは、1の場合1L、2の場合2Lの出血量と推定します。体温が1℃上昇すると脈拍数は18上昇しますので、体温を考慮することは必要です。

降圧薬

降圧利尿薬

サイアザイド系利尿薬

水分と塩分を尿として排泄させ、体液量を減らします。K値が低下します。
eGFR 30mL/分/1.73㎡未満では効果が減弱するため、ループ利尿薬を使用します。
トリクロルメチアジド(フルイトラン™)、インダパミド(ナトリックス™･テナキシル™)

K保持性利尿薬 〔286頁参照〕

ナトリウムの再吸収を阻害し、体液量を減らします。K値が増加します。
ミネラルコルチコイド受容体の活性が亢進している場合があり､アルドステロン値が基準値内であっても有効である場合があります。
スピロノラクトン、エプレレノン、エサキセレノン、トリアムテレン(トリテレン™)

カルシウム拮抗薬 血管を拡張させることにより、血圧を下げます。

ジヒドロピリジン系：アムロジピン(ノルバスク™･アムロジン™)、
ニフェジピン(アダラートCR™他)、シルニジピン(アテレック™)、ニカルジピン(ペルジピン™)
マニジピン(カルスロット™)、アゼルニジピン(カルブロック™)、バルニジピン(ヒポカ™)

ベンゾチアゼピン系：ジルチアゼム(ヘルベッサー™)

レニンアンジオテンシンアルドステロン系に作用する薬剤

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬

血管を収縮させるアンジオテンシンⅡの生成を減少させます。
ブラジキニンの作用増強による咳嗽がしばしば問題となります。
カプトプリル(カプトプリル™)、イミダプリル(タナトリル™)、エナラプリル(レニベース™)
リシノプリル(ロンゲス™･ゼストリル™)、ベンドプリル(コバシル™)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)

アンジオテンシンⅡが受容体に結合するのを阻害して、血圧を下げます。
ロサルタン(ニューロタン™)、テルミサルタン(ミカルディス™)
オルメサルタン(オルメテック™)、アジルサルタン(アジルバ™)

ARB･NEP阻害薬

サクビトリルバルサルタン(エンレスト™) 〔140頁参照〕

レニン阻害薬

アンジオテンシンを作る酵素の作用を阻害して、血圧を下げます。
アリスキレン(ラジレス™)

α遮断薬 カテコールアミンの血管収縮作用を抑えます。
ドキサゾシン(カルデナリン™)、ブナゾシン(デタントール™)、フェントラミン(レギチーン™)

β遮断薬 カテコールアミンの心機能亢進作用を抑えます。
β1選択制 アテノロール(テノーミン™)、ビソプロロール(メインテート™)
ランジオロール(オノアクト™･コアベータ™) 半減期4分の頻脈性不整脈の治療薬。
β1非選択制 プロプラノロール(インデラール™)

αβ遮断薬

カルベジロール(アーチスト™)、ラベタロール(トランデート™)

配合剤 ARB+利尿薬 プレミネント™、コディオ™、エカード™、ミコンビ™、イルトラ™

ARB+Ca拮抗薬　エックスフォージ™、レザルタス™、ユニシア™、ミカムロ™
アイミクス™、アテディオ™、ザクラス™
ARB+Ca拮抗薬+利尿薬　ミカトリオ™

高血圧症治療ガイドライン2019においては、第一選択薬はACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬とされ、3剤使用しても目標血圧が達成できない治療抵抗性高血圧に対してミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の併用が推奨されるようになりました。心不全もしくは心筋梗塞後には、ACE阻害薬が優先されます。一般にはβ遮断薬は、第一選択薬としては推奨されません。特発性アルドステロン症の薬物治療を行う場合は、MR拮抗薬を第一選択とします。Ca拮抗薬やループ利尿薬は、頻尿や夜間頻尿を悪化させることがありますが、サイアザイド系利尿薬は夜間頻用は悪化させません。

治療抵抗性高血圧は、「利尿薬を含むクラスの異なる3剤の降圧薬を用いても血圧が目標まで下がらない高血圧」定義されます。

RAA系を標的とした、高血圧ワクチンは開発中です。B細胞とヘルパーT細胞のみを活性化させ、自己免疫疾患の発生を防ぐため細胞障害性T細胞を活性化させない工夫が必要です。カテーテルによる腎交感神経デナベーションの評価は確定していませんが、夜間及び早朝高血圧に対して有効性が示されるなど、有意な結果も出ています。

糖尿病合併の高血圧治療

糖尿病では、これまで治療薬としてレニンアンジオテンシン系に作用する、ACE阻害薬とARBが第一選択とされてきました。これは、糖尿病の主たる合併症である糖尿病性腎症の一因として糸球体内圧の上昇とそれに伴う蛋白尿が認められ、糸球体の輸出細動脈を拡張させて糸球体内圧を下げるこれらの薬剤が有用と考えられたからです。しかしながら、糖尿病性腎臓病(DKD)という腎障害患者の中には、蛋白尿を認めない者が少なくないことがわかってきました。これらは、腎硬化症が腎機能障害の主たる原因であり、糸球体内圧の上昇を伴いません。疾患概念として、DKDは糖尿病性腎症を包括した病態と考えられています。高血圧治療ガイドライン2019では、蛋白尿を伴わない糖尿病患者の高血圧治療の第一選択薬は、ACE阻害薬とARBに加え、カルシウム拮抗薬とサイアザイド系利尿薬も含まれるようになりました。

降圧薬が、アルドステロン値とレニン値に与える影響

	PAC	PRA	ARR
ACE阻害薬/ARB	↓	↑↑	↓
Ca拮抗薬	→↓	↑	↓
MR拮抗薬	↑	↑↑	↓
サイアザイド系利尿薬	↑	↑↑	↓
α遮断薬	→	→	→
β遮断薬	↓	↓↓	↑
レニン阻害薬	↓	↓↓	↑

昇圧薬：昇圧薬は降圧薬ほど種類がなく、薬効も不明瞭です。低血圧症や起立性低血圧に対し、α1選択的刺激薬のミドドリン(メトリジン™)が第一選択として用いられますが、効果が出るまで1～2週間かかります。αβの両受容体の刺激作用を持つアメジニウム(リズミック™)もしばしば用いられます。重症起立性低血圧に対してはNaを保持して循環血液量を増加させるフルドロコルチゾン(フロリネフ™)を用います。同薬は交感神経受容体の反応性の改善作用もあります。

肺高血圧症(PH)

安静臥位の平均肺動脈圧が25mmHg以上、かつ肺血管抵抗が3 Wood Unit以上あるものと厚生労働省は規定していますが、欧州の2022年ESC/ERSガイドラインでは＞20mmHg、＞2WUとしており、日本でも欧州の基準値に準じた診療が行われています。平均肺動脈圧は、(収縮期肺動脈圧ー拡張期肺動脈圧)/3＋拡張期肺動脈圧で示されます。PHは1～5群の臨床病型に分類され、それぞれに対応した診療ガイドラインが存在します。

1群：肺動脈性肺高血圧症(PAH)：特発性(IPAH)、遺伝性、先天性(左右短絡)、薬剤性、膠原病等 左房圧の上昇を伴わない。カルシウム拮抗薬に長期に反応する予後良好例が一部にあり、血管反応性試験にて鑑別します。

2群：左心疾患に伴うPH：うっ血性心不全、弁膜症等 肺動脈楔入圧の上昇を伴う。1群との鑑別に輸液負荷試験を行うことがあり、生食500ml急速注入で同値が18mmHg以上に上昇すれば2群と判断します。

3群：慢性肺疾患および/または低酸素血症に伴うPH：肺動脈楔入圧≦15mmHg。

4群：肺動脈の閉塞に伴うPH:慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)等の近位肺動脈内の血栓残存による器質化。肺換気血流シンチグラムが鑑別に有用です。胸部XP動態診断(DCR)では両肺に散在する楔状の血流低下を認めます。

5群：詳細不明および/または多因子のメカニズムに伴うPH：血液疾患、代謝疾患等

肺動脈のリモデリングや内腔狭窄により肺動脈圧が上昇して息切れや浮腫等の右心不全症状をおこします。聴診では、Ⅱp音の亢進や三尖弁閉鎖不全に伴う収縮期雑音を認めます。シャント量の多いASDでは、肺高血圧がなくてもⅡpの亢進を認めることがあります。BNPの上昇を認め、上昇のない場合は肺高血圧をほぼ否定できます。心電図では、右軸偏位、P波の増高、V_1のR波増高、右室ストレイン(V_1～V_3におけるSTの右下がりの低下)を認めます。エコー検査にて、収縮期肺動脈圧は三尖弁逆流最大速度より、平均肺動脈圧は肺動脈弁逆流最大速度より求めることができます〔508頁参照〕。スクリーニングとして三尖弁逆流最大速度が2.8m/sec以下を低リスク、3.4m/secを超えるものを高リスク、その間を中等度リスクとします。

治療薬として、血管の拡張とリモデリングの抑制効果のあるエンドセリン受容体拮抗薬[注1]、一酸化窒素製剤(PDE5阻害薬[注2]・可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬[注3])、プロスタグランジン製剤[注4]があり、3剤併用が推奨されます。アクチビンシグナル伝達阻害薬のソタテルセプトは前3者と併用することによりPAHでの有用性が確認されており、2025年6月に承認されました。PAHは肺毛細血管より前の肺動脈の狭窄が原因であるため、上記併用療法を行いますが、CTEPHでは肺動脈血栓内膜摘除術(PEA)が第1選択となり、症例によってはバルーン肺動脈形成術も試みられています。再発と伸展予防には抗凝固療法が必要であり、エビデンスは不十分ながらワルファリンが使用されます。ASDでは、PVRが5WU未満、もしくは薬物療法に反応し肺体血流比が1.5を超えている場合は閉鎖の適応となります。COPD等の慢性呼吸器疾患を原因とする肺高血圧症は、換気不良の部位の血管攣縮が原因であり、前期血管拡張薬を全身投与すると攣縮がとれて換気血流比が悪化します。プロスタグランジンI_2誘導体のトレプロスチニル(トレプロスト™)の吸入が病態の改善に有効です。

膠原病は、しばしば肺動脈性肺高血圧症を合併します。CTD-PAHと言われるこの病態については、エビデンスが少ない状況です。SScとMCTDは10%程度、SLEとSSは3%未満の合併率です(文献によってはより高い数値を記しているものもあります)。SLE、MCTD、SSによるものは免疫抑制療法をおこないますが、重症例は血管拡張薬も併用します。SScによるものは免疫抑制療法は無効で他の膠原病によるものより予後不良であり、初期より複数の血管拡張薬による治療を行います。細胞増殖抑制作用も持つソタテルセプトの併用が期待されています。肺線維症合併例には上記吸入薬の有効性が期待されます。しばしば肺静脈閉塞症(PVOD)を合併することが知られており、血管拡張薬による肺水腫をおこすことがあります。いずれの治療も無効の場合は、肺移植を考慮します。

SScの血管病変には以下の特徴があります。

①内膜から中膜にかけての高度の線維化を認め、内腔狭窄をきたす。

②毛細血管の消失。

③血管内皮障害が誘因となり、血小板の活性化、炎症・免疫応答により細胞増殖や線維化。

サイトカイン、虚血、再灌流、酸化ストレス等により血管病変が進行。

注1：ボセンタン、アンブリセンタン(ETA受容体選択的)、マシテンタン(長時間作用) 注2：シルデナフィル、タダラフィル (長時間作用) 注3:リオシグアト(PDE阻害薬との併用禁)
注4：ベラプロスト(経口)、エポプロステノール(持続静注)、トレプロスチニル(持続静注・持続皮下投与・吸入)、セレキシパグ(経口)

肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン2025 https://www.jrs.or.jp/publication/file/pulmonary_hypertension_2025.pdf
肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版) https://plaza.umin.ac.jp/~jscvs/wordpress/wp-content/uploads/2020/06/JCS2017_fukuda_h.pdf
慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)診療ガイドライン http://jpcphs.org/pdf/guideline/cteph_guideline.pdf
肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン http://www.jpcphs.org/pdf/guideline/lung_guideline.pdf
結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症診療ガイドライン http://jpcphs.org/pdf/guideline/ketugou_guideline.pdf
特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症(IPAH/HPAH)診療ガイドライン http://jpcphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_guideline.pdf
慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)診療ガイドライン2022 http://jpcphs.org/pdf/guideline/cteph_guideline2022.pdf
肺静脈閉塞症(PVOD)肺毛細血管腫症(PCH)診療ガイドライン2022 http://jpcphs.org/pdf/guideline/pvodpch_guideline2022.pdf

血球の検査

血液の細胞成分には、以下のものがあります。

赤血球：細胞内にヘモグロビンを含み、全身の臓器や組織に酸素を運ぶ働きをします。直径7～8μmです。中心部がくぼんで薄く見えるcentral pallorが1/3程度に認められます。膨化すると球状赤血球となり、ヘモグロビン合成障害や鉄欠乏があると体積に比し細胞膜が過剰な菲薄赤血球となります。血栓性微小血管症(TMA)、播種性血管内凝固(DIC)、人工弁では破砕赤血球がみられます。末梢血に赤血球の幼若細胞である赤芽球を認める場合は、溶血、骨髄疾患、悪性腫瘍の骨髄転移を考えます。

ヘモグロビン

酸素を運ぶ血色素であるヘモグロビンは鉄を含むヘムと4個のポリペプチドのグロビンから成り立っています。ヘムの合成異常は、鉄芽球性貧血をもたらします。

ヘムの合成は、哺乳類では主に肝臓と骨髄赤芽球において行われます。スクシニルCoAとグリシンから、δ-アミノレブリン酸(ALA)が作られ、ALA脱水素酵素の働きによりポルホビリノーゲン(PBG)となります。PBGが4個結合しその後様々な酵素の働きを経てヘムの構造が作られます。これらの酵素の働きが阻害されると反応の前駆物質が蓄積されてポルフィリン症となります。〔469頁参照〕

グロビンには、α、β、γ、δがあり、正常成人の場合、$\alpha_2\beta_2$が主に占めています。胎児期は、HbF($\alpha_2\gamma_2$)が主たる成分です。HbSは、βグロビンの1塩基変異により作られ、低酸素になると鎌状赤血球となり、塞栓症や溶血をおこします。

鎌状赤血球症：しばしば血管閉塞による疼痛発作(血管閉塞性クリーゼ)をおこします。脳梗塞や肺血管閉塞による呼吸困難は重篤になることがあります。脾臓は血管閉塞が起こりやすく免疫機能が低下します。溶血を起こすため赤血球寿命が10～20日しかなく、貧血となります。常染色体潜性遺伝疾患であり、骨髄移植のみが根治治療です。

白血球：病原体を貪食･殺菌し、それらを分析して免疫を構築します。最も数の多い好中球の直径は、12～15μmほどです。 〔63頁参照〕

幼弱な骨髄芽球は骨髄内でのみみられますが、白血病では末梢血に出現します。骨髄芽球は、径は12～20μmでやや大きく、核のクロマチン構造は繊細緻密で、数個の核小体がみられます。細胞質は塩基性で青色に染まります。

血小板：出血時に、止血作用を行います。骨髄巨核球がちぎれて出来る細胞のかけらです。核はなく、2～4μmの円盤形をしています。〔76頁参照〕

血球数の測定にはフローサイトメトリー(FCM)法や電気抵抗法が、白血球分類にはFCM法が使われます。電気抵抗法は、血球が細孔を通る際の電気抵抗の変化から、容積を測定し、血球を分類するものです。白血球数は、溶血させた後に測定します。慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)では成熟リンパ球の増多が起こり、同法では正常なリンパ球と判断される可能性があります。

赤血球数（ＲＢＣ）　基準値　男　427～570　女　375～500　(万/μL)
ヘモグロビン（Ｈｂ）　基準値　男　13.5～17.6　女　11.3～15.2 (g/dL)
ヘマトクリット（Ｈｔ）　基準値　男　39.8～51.8　女　33.4～44.9 (%)

貧血の指標となる検査です。

【低下する疾患】貧血　　【上昇する疾患】赤血球増加症

血液の働きの中で最も重要なものは、酸素を体中に運ぶことです。酸素を運ぶのはヘモグロビン(Hb)という色素です。Hbは血色素とも言われます。Hbは赤血球という容器に詰め込まれ体中に運ばれます。赤血球の大きさは直径が7～8μm程、厚さは2μm強ほどの両面中央が凹んだ円盤状をしています。

Hbが上記基準値を下回ることを貧血といいます。65歳以上の高齢者は、Hb 11.0g/dL未満を貧血とします。高齢者の10%、80歳以上では40%が基準値を下回り、貧血となります。高齢者で軽度の貧血を認めながら1年以上にわたって進行せず、原因が特定できないものを老人性貧血と定義しています。

貧血では多くの場合、赤血球数(RBC)も基準値を下回りますが、RBCは貧血の定義には含まれていません。貧血の程度を知る指標としてヘマトクリット(Ht)も使われます。これは、血液中に占める赤血球の体積の割合を表したものです。

貧血があるときは、血小板数を確認することが必要です。血小板減少を伴っているときは､骨髄不全症や造血器腫瘍の可能性があり、専門医による精査が必要です。

網状赤血球数は、貧血の原因を推測する有力な手段となり有用です。

赤血球指数(赤血球恒数)

貧血の原因を知る手がかりとなる数値に赤血球指数があります。

	計算式	基準値
平均赤血球容積	**MCV**＝Ht(%)/RBC(10^6/μL)×10	男 83 ～ 102　女 79 ～ 100
平均赤血球Hb量	**MCH**＝Hb(g/dL)/RBC(10^6/μL)×10	男 28.0 ～ 34.6　女 26.3 ～ 34.3
平均赤血球Hb濃度	**MCHC**＝Hb(g/dL)/Ht(%)×100	男 31.6 ～ 36.6　女 30.7 ～ 36.6

これらの数値をみると、貧血の原因をある程度推測できます。

◎小球性低色素性貧血(MCV 80以下 MCHC 30以下)

ヘモグロビンの産生障害､赤血球膜蛋白の異常､銅,亜鉛の欠乏が原因となります。

鉄欠乏性貧血、サラセミア、鉄芽球性貧血(遺伝性鉄芽球性貧血では、小赤血球と大赤血球が混在して、正球性となることがあります。この場合、RDWは高値となります。)

◎正球性正色素性貧血(MCV 80～100 MCHC 30～35)

溶血性貧血、甲状腺機能低下症、腎性貧血、急性失血、慢性炎症に伴う貧血

妊娠､心不全､大量輸液等による体液の希釈によってもおこります。

◎大球性正色素性貧血(MCV 100以上 MCHC 30～35)

ビタミンB12欠乏(MCVが120以上のことがあります)、葉酸欠乏、アルコール多飲、

骨髄異形成症候群(上記疾患が否定された高齢者は要注意)

網赤血球は、赤血球より大きいため、溶血性貧血等で網赤血球が増加すると、大球性貧血のように見えます。網赤血球は、骨髄赤芽球が脱核した直後の幼弱赤血球です。RNAが残存しており、超生体染色を行うと可視化され網状に見えます。骨髄における赤血球産生の指標となります。正常者は、5万/μL(0.2～2.7%)程度です。

アルコール多飲とMCV：MCVの増加は多量飲酒者にしばしばみられる所見です。アルコールによる尿中への葉酸排泄亢進､葉酸代謝の阻害､エタノールの赤血球自体への直接作用､代謝産物のアセトアルデヒドの作用､ビタミンB_{12}およびビタミンB_6の欠乏等が原因です。赤血球膜脂質の代謝異常による赤血球の膨張ともいわれます。

網赤血球産生指標(RPI)：網赤血球数は、造血が盛んになると増加しますので造血能を知る指標となります。
しかし、網赤血球の成熟時間は貧血が強くなると増加しますので、単純な網赤血球数の評価では造血能を知ることができません。RPIはHt値を加味した網赤血球数の評価であり、真の造血能を知る指標となります。
RPI＝網赤血球(%)×{Ht(%)/正常Ht(%)}/成熟時間(日)
成熟時間は、Ht36～45%:1.0、26～36%:1.5。16～25%:2.0、～15%:2.5です。
正常Htは通常45とします。成熟時間は、成書により多少異なります。
RBIの正常値は0.5～2.5%、造血正常の貧血＞2.0%、造血不全の貧血＜2.0%、造血正常の場合の急性貧血＞3%

赤血球分布幅(RDW)

RDWは、赤血球の大きさのばらつきの強さの指標です。　CV法とSD法があります。

RDW-CV:(MCVの標準偏差)/MCV×100(%)

基準値　11.6～14.0(%)

RDW-SD:分布のピークの高さを100%とした時の20%の高さにおける赤血球分布幅。

基準値　37.2～47.8(fL:1000fL=pL)

赤血球指数と併用すると貧血の原因診断に役立ちます。CV法が汎用されています。

高値となるのは、鉄欠乏性貧血、鉄芽球性貧血、VB_{12}欠乏または葉酸欠乏による貧血、赤血球破砕を来す疾患(播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、人工弁置換、人工弁輪周囲逆流、巨大血管腫症候群)等です。

遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、ヘテロ接合型サラセミア、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群では基準値内です。

鉄欠乏性貧血

鉄がないとヘモグロビンを作ることができず、鉄欠乏性貧血となります。動悸、息切れ、易疲労感がみられるようになりますが、徐々に進行する場合は無症状のこともあります。手掌皮溝の蒼白は特異的です。爪の菲薄化による匙状爪(spoon nail)という状態になります。コラーゲンの合成が障害されて眼の強膜が薄くなり、ぶどう膜が透けて見えるため青色強膜もみられます。舌乳頭が萎縮して赤色平滑舌となり、口角炎や刺激痛を伴います。氷食症や土食症がしばしばみられます。

鉄が不足する原因には、偏食、吸収不良、生理過多・消化管出血・発汗による鉄の流出があります。グルテンに対して過分反応を示すセリアック病では小腸粘膜が障害され、鉄の吸収不良がおこります。鉄は肉類に多く含まれ、一部の野菜にも含まれます。
肉類には吸収されやすいヘム鉄が含まれており、貧血の予防に適しています。植物性食品にはフィチン酸塩が含まれており、鉄の吸収が阻害されます。

鉄の過不足を調べるには、血清鉄､総鉄欠乏能(TIBC)､不飽和鉄(UIBC)､フェリチンをチェックします。鉄はトランスフェリン(Tf)という蛋白質に結合して血液中に存在し､Tfが全部でどれだけの鉄を結合できるかというのが総鉄結合能､あとどれだけの鉄を結合できるかというのが不飽和鉄結合能です。フェリチンも鉄結合蛋白であり、体内の貯蔵鉄の量を表します。〔234頁参照〕

鉄欠乏性貧血では、血清鉄とフェリチンが低下し、TIBCとUIBCが上昇します。血清鉄が低下するものとして、炎症性疾患による貧血(ACD)があります。この場合は逆にフェリチンは上昇しTIBCは低下します。通常はフェリチン12ng/mLを鉄剤投与の基準としますが、このような場合はトランスフェリン飽和度(TSAT:血清鉄/総鉄結合能)が20%未満を鉄剤投与の基準とします。鉄欠乏性貧血は、赤血球一つ一つの大きさが小さくなるという特徴があり、その結果MCV値が低下します。
鉄の補充は原則としてクエン酸第1鉄(フェロミア™)等の経口鉄剤により行います。
経静脈的に補充する場合、不足量は以下のいずれかの式を参考に推測します。
中尾の式：鉄の不足量(mg)＝〔2.7×(16-Hb(g/dL))＋17〕×体重(kg)
内田の式：鉄の不足量(mg)＝〔2.2×(16-Hb(g/dL))＋10〕×体重(kg)
静注の注意点：含糖酸化鉄(フェジン™)はブドウ糖で希釈します。生食での希釈はコロイドが不安定になるので不可です。鉄の過剰投与にならないように注意が必要であり、連日投与の場合はFGF23増加による血清P値の低下にも注意が必要です。

近年、経静脈製剤のカルボキシマルトース第二鉄注射液(フェインジェクト™)とデルイソマルトース第二鉄(モノヴァー™)が使用可能となりました。一旦、網内系に取り込まれた後に徐放され、トランスフェリンと結合して体内を循環します。週1回、生食で希釈して投与します。前者は500mgを3回、後者は1000mgを1～2回の投与で、治療が完結します。原則として、Hb値が8.0g/dL以下の場合に使用します。低リン血症には注意が必要です。〔230頁参照〕鉄欠乏性貧血と心不全の合併例に投与すると心不全が改善する報告があります。〔58頁参照〕

経口鉄剤ではクエン酸第二鉄(リオナ™)が使用可能になりました。〔230頁参照〕経口鉄剤は、連日投与より隔日投与の方が副作用(悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、便通異常)が少なく効果も劣りません。鉄剤を投与するとヘプシジンは8時間後をピークに上昇し、mucosal blockをおこします。48時間後に前値に戻り、吸収力が回復します。このことは、隔日投与の有用性を示します。

サプリメントとして販売されているアミノ酸キレート鉄(フェロケル™)は、鉄の過剰投与のリスクがあり注意が必要です。鉄の吸収に関しては、234～235頁を参照してください。

鉄欠乏性貧血では、鉄を補充すると貧血は速やかに改善しますが、その後フェリチンが十分な値になるまで補充を続ける必要があります。

鉄欠乏性貧血は悪性疾患に起因する場合があり、貧血の原因は十分に調べないといけません。*H.pylori* に感染すると、萎縮性胃炎の進展により胃酸分泌が減少し、胃内のアスコルビン酸濃度も低下して、鉄の吸収効率が低下します。*TMPRSS6*遺伝子にコードされたマトリプターゼ-2に変異があると、ヘプシジンの発現が増加して鉄不応性鉄欠乏性貧血となります。小球性低色素性貧血ですが、血清フェリチン値は低下しません。常染色体潜性遺伝を示します。〔234頁参照〕

鉄以外の元素では、亜鉛、銅、セレンの欠乏で貧血となります。セレンの欠乏ではDNA合成障害が起こり、大球性貧血となります。

外部参照

鉄剤の適正使用による貧血治療指針　第3版
https://jbis.bio/wp-content/uploads/pdf/zyouzaiv3.pdf

サラセミア

小球性貧血であり、しばしば鉄欠乏貧血と誤って診断される疾患です。地中海沿岸地方に多い常染色体顕性遺伝の溶血性貧血です。ヘモグロビンを構成するグロビンの合成障害が原因で、合成が抑制されているグロビンの種類により、αサラセミアとβサラセミアに大別されます。重症型は余剰のグロビンが赤血球膜に結合し、重篤な溶血性貧血を起こします。日本人の頻度は、αサラセミアが1/3500人、βサラセミアが1/1000人です。日本人に多いのは軽症型ですが、MCVは60～70と赤血球の著明な小型化がみられます。貧血がなく小型化のみを認める場合もあります。鉄欠乏性貧血では赤血球数に変化はありませんが、サラセミアでは増加することが多くみられます。MCV/RBC数(百万/μL)はthalassemia indexもしくはMentzer indexと言われ、13以下の場合が疑う根拠となります。標的赤血球がみられ、中等症以上では赤血球の大小不同や奇形赤血球をみます。重症の場合は、溶血により赤血球数が減少し、網状赤血球が増加しますので、Mentzer indexによる診断は不確実となります。βサラセミアでは、好塩基性斑点赤血球やPappenheimer bodyが見られます。確定には遺伝子診断が必要ですが、可能な施設は限られます。

鉄剤は無効であり、軽症は治療しません。重症は輸血と鉄のキレートが必要です。

溶血性貧血(hemolytic anemia)

溶血とは赤血球が壊れることで、造血を上回ると貧血となります。赤血球が崩壊しても産生で代償されて貧血にならない状態は、溶血性疾患と呼ばれます。赤血球が血管内で補体やリンパ球によって破壊される血管内溶血と、赤血球が肝臓、脾臓、骨髄内で食細胞により貪食されて破壊される血管外溶血があります。

赤血球の膜蛋白、酵素、ヘモグロビン等の遺伝子異常や自己免疫によって溶血が起こります。溶血が起こるとLDH、間接ビリルビンの上昇を認め、ハプトグロビンが低下します。胆石もよく見られる合併症です。血管内溶血はLD上昇が顕著で、ヘモグロビン尿を伴います。血管外溶血では脾腫を伴うことがあります。溶血のロスを補うため、骨髄では6～8倍造血を増やすことができ、幼若赤血球である網赤血球が増加します。網赤血球は成熟赤血球より大きく見かけ上MCVが増加します。網赤血球基準値は0.5～2.0%ですが、近年は実数の方が重要視され、4万～8万/μlです。溶血性貧血には遺伝性溶血性貧血と後天性溶血性貧血(AHA)があります。前者は遺伝性球状赤血球症(HS)が多くを占めます。後者の代表的な疾患は、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)、発作性夜間血色素尿症(PHN)です。メチルドパ、βラクタム薬、PI、H_2受容体拮抗薬でおこることがあります。

遺伝性球状赤血球症(HS)

遺伝子異常による溶血の中で最も多くを占め、日本人の5～10万人に1人存在します。遺伝形式は、常染色体顕性遺伝です。赤血球の膜蛋白(アンキリン、α・βスペクトリン、バンド3、バンド4.2)の異常により、小型球状赤血球(10%程度の割合)や有口赤血球(球状化する前段階)がみられます。MCHCが高値となる、唯一の高色素性貧血です。赤血球の変形能が低下し、最終的に細網内皮系細胞にとりこまれ溶血します。腹痛、嘔吐もみられます。治療として摘脾が有効です。HSの人が伝染性紅斑の原因ウイルスであるパルボウイルスB19に感染すると、赤血球前駆細胞が細胞死を起こし、一時的に赤血球の産生が止まり、aplastic crisisを起こすことがあります。これは発疹出現前のウイルス血症の時に起こり、伝染性紅斑の診断が難しい時期です。感冒、月経、薬剤により溶血発作を起こすこともあります。

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)

抗赤血球自己抗体により溶血し、抗赤血球自己抗体の作用する至適温度により、温式(体温)と冷式(4℃)に分類されます。温式では抗体はIgGであり、抗原はRhポリペプチドとバンド3蛋白です。自己抗体が赤血球膜に結合すると、網内系マクロファージに貪食されて溶血します。AIHAでは、直接クームス試験が陽性を示します。副腎皮質ステロイド薬で治療します。

冷式抗体によるものは、保温が必須です。

冷式自己免疫性溶血性貧血 (CAD・PCH)

寒冷凝集素症(CAD)

I血液型物質に対するIgM抗体(寒冷凝集素)が原因です。9割以上がIgM-κ型です。37℃で抗体は離れますが補体は残存し、主にC3bのオプソニン化により網内系で補足され血管外溶血します。寒冷凝集素は体温が低い手足の先端において赤血球を凝集させ、レイノー現象や壊疽をおこします。リンパ増殖性疾患が背景にあり、単クローン性免疫グロブリン血症の一種と位置づけられています。治療薬として抗C1s抗体薬のスチムリマブ(エジャイモ™)が認可されました。

発作性寒冷ヘモグロビン尿症(PCH)

P血液型物質に対するIgG抗体(Donath-Landsteiner抗体)が原因です。寒冷条件で赤血球に結合し補体第1成分を活性化し、再加温により古典経路により補体が活性化されて血管内溶血を起こします。

発作性夜間血色素尿症(PNH) 〔324頁参照〕

赤血球を補体による溶血から守るCD55およびCD59は、膜蛋白のGPIアンカーに結合しています。PNHでは、GPIアンカーが欠損しているためCD55およびCD59を失い、感染等を契機に赤血球は溶血をおこします。フローサイトメトリーでGPI-AP欠損のPNH型赤血球(Ⅱ型+Ⅲ型)を1%以上検出し、溶血を反映する血清LDHが正常上限の1.5倍以上であることにより診断が確定します。

Hb尿(早朝のコーラ色の尿)、骨髄不全、血栓症が3大症状です。高度な溶血では、血管内に遊離したHbはNOを補足するためにNOが枯渇し、消化管や血管の平滑筋攣縮がおこります(嚥下困難、腹痛等)。腎保護のためハプトグロビン製剤と十分な補液を行います。ヒト化抗C5抗体のエクリズマブ(ソリリス™)、ラブリズマブ(ユルトミリス™)、クロバリマブ(ピアスカイ™)は、溶血と血栓症のいずれをも抑制しますが、C3のPNH型赤血球への蓄積によりオプソニン作用が亢進し脾臓等での血管外溶血は増加します。これには、ペグセタコプラン(エムパベリ™)等の近位補体阻害剤で対応します。補体D因子阻害薬のダニコパン(ボイデヤ™)や補体B因子阻害薬のイプタコパン(ファビハルタ™)も有効です。しかし、これらの治療よっても溶血リスクの高い血球比率が増加し、時に重大な溶血が起こります。唯一の根治治療は同種骨髄幹細胞移植です。

グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症

X染色体潜性遺伝の酵素異常による溶血性疾患です。赤血球内還元型グルタチオンが低下することにより赤血球膜脂質やヘモグロビンの過酸化が生じ溶血します。検鏡でハインツ小体を認めます。〔183頁参照〕

直接Coombsテスト

赤血球表面に結合した不完全抗体(自己抗体)を検出する検査です。抗ヒトグロブリン血清(Coombs血清)を加えると、赤血球に結合した抗体が、これにより架橋でつながり、赤血球が凝集します。寒冷凝集素は、IgMよりなる完全抗体ですので、温度を下げただけで凝集がおこります。

間接Coombsテスト

血液中に遊離した不完全抗体を検出する検査です。自己の赤血球とは反応しない同種抗体を検出します。抗体検出用の赤血球と反応させた後、Coombs血清を加えて、凝集の有無をみます。不規則抗体検査や交差適合試験に用いられます。

広範囲直接クームス試験：抗ヒトIgG血清と抗ヒト補体血清を混合したものを使用。
特異的直接クームス試験：上記のいずれかを含んだものを使用。C3dが陽性の場合にはCADを疑います。

ハプトグロビン(Hp) 基準値 19～170mg/dL

溶血がおこると、ヘモグロビンが血漿中に出てきて腎臓で濾過され、分離されたヘムが尿細管障害や血管内皮障害を起こします。ハプトグロビンはヘモグロビンと結合して腎臓での濾過を防ぎ、肝臓に運搬して回収させます。このため、溶血がおこるとHpは消費されて低下し、溶血の存在を示唆する指標となります。溶血には、血管内溶血、血管外溶血、無効造血があります。血管内溶血では、直ちにHpとヘモグロビンが結合し、Hpが消費されます。血管外溶血は、脾臓等で貪食細胞が赤血球を破壊することによっておこります。貪食されたヘモグロビンは結局細胞より排出されHpが処理しますので、やはりHpは低下します。他の検査では、血管内溶血ではLDの上昇が、血管外溶血では間接ビリルビンの上昇がより顕著となります。無効造血は、血球前駆細胞が成熟血球に分化する途上で細胞死が生じる状態です。巨赤芽球性貧血、サラセミア、骨髄異形成症候群等でみられます。

Hpは、急性相反応物質の1つですので、炎症があると増加します。

外部参照

自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和 4 年度改訂版
http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Autoimmune_hemolytic_anemia.pdf

赤血球疾患画像リンク集 http://www.nishimuraiin.com/kensa/rbc.html

心腎貧血症候群
(cardio-renal anemia syndrome:CRAS)

心不全、貧血、慢性腎臓病はしばしば合併し、悪循環を形成することからこのように呼ばれます。さらに鉄欠乏を加えて、CRAIDS(cardio-renal anemia iron deficiency syndrome)という概念も提唱されています。心不全は全身の血流低下を伴う慢性の炎症でもあり、IL-6を介したペプシジン増加を伴います。腸管の浮腫や虚血を招くため、鉄を含む微量栄養素の吸収不全も生じます。心不全では、一般にHb濃度以上に、EPO産生が亢進しています。

CRAIDSに対して、臨床試験で静注鉄剤は①運動耐用能を改善し、②心血管死や心不全増悪による入院を有意に減少させました。(①FAIR-HF試験ではカルボキシマルトース第二鉄が、②IRONMAN試験ではデルイソマルトース第二鉄が使用されています。心不全は、HFrEFを対象としています。)しかしながら、経口鉄剤、輸血は予後を改善するというエビデンスは得られていません。経口鉄剤が予後を改善しなかった原因として、十二指腸での鉄吸収阻害の関与が考えられています。CRASやCRAIDSにおいて予後を改善するのは、ESA製剤等による貧血の補正ではなく、鉄の補給であることが臨床研究より判明しています。貧血よりも鉄欠乏が重要であることから、CRIDSという概念も提唱されています。STLT2阻害薬は、EPO産生増加だけでなくヘプシジンを低下させるためこれらの症候群の治療薬として有効です。HIF-PH阻害剤の有用性に関しては、現在ランダム化試験が進行中です。

エリスロポエチン　基準値 8～30mU/mL

エリスロポエチン(EPO)は、尿細管上皮細胞と血管内皮細胞の間にある腎尿細管間質の線維芽細胞で産生され、骨髄の赤芽球系前駆細胞に作用して造血を促すホルモンです。酸素供給の少ない皮髄境界部で最も多く産生されます。貧血等による酸欠状態になると産生が促されますが、腎機能が障害されると十分量のEPOが分泌されず貧血となります。CKDでは、産生細胞が形質転換することや、腎尿細管の酸素消費量が減少するため酸素不足にならないため、EPOは必要量より低下します。EPO値を評価する場合、値のみではなくヘモグロビン(Hb)値との相対的な関係を考慮する必要があります。Hb＜10g/dLの場合、EPO＜50mU/Lであれば腎性貧血が疑われますが、EPO≧50mU/Lの場合は他の原因の可能性があります。腎性貧血では正球性～大球性貧血となりますが、鉄欠乏を合併すると赤血球は小型化します。網赤血球は、貧血に不相応な低下を示します。

IL-6とTNF-αは、腎臓でEPO産生を阻害し、骨髄でのEPOの反応を鈍化させます。アンジオテンシンⅡは、腎血流の低下による腎の低酸素を招き、EPO産生を刺激します。ACE阻害薬とARBは、造血阻害物質(N-アセチル-セリル-アスパルチル-リシル-プロリン)の分解を阻害する作用があり、貧血を促進します。

赤血球が増加する多血症には、腫瘍性疾患の真性赤血球増加症と、EPO産生が増えて生じる二次性赤血球増加症があります。前者は、EPOは低値となります。両者の鑑別には、EPO値と酸素分圧の比較が役立ちます。循環血漿量の減少による相対的赤血球増加症ではEPOは増加しません。

腎性貧血では、EPO製剤を治療に使います。保存期CKD患者や腹膜透析患者の場合は、目標Hb値は10g/dL以上13g/dL未満とします。血液透析患者の場合は、目標Hb値は10g/dL以上12g/dL未満とします。製剤の投与によりEPOがスパイク状に上昇するため、交感神経亢進による高血圧や血小板凝集作用等の副作用があり、過剰にならないよう注意が必要です。抗EPO抗体陽性投与が必要なので血液透析時に用いられ、ミルセラ™は半減期が長く2～4週に一度の投与でよいので保存期CKD患者に使用されます。ネスプ™は1～2週に一度の投与でいずれにも使用されます。

低酸素誘導因子(HIF)

HIFはαとβのヘテロ2量体で構成される転写因子です。体が低酸素状態になるとHIFαが増加し、様々な蛋白質を誘導します。1α,2α,3αの3型が存在し、2αは肺と上皮細胞に発現して、最も生理的意義を持ちます。EPO産生、VEGFの増加による血管新生、肺血管拡張をもたらすNOの産生など多くの働きをします。HIFは、プロリル水酸化酵素(prolyl hydroxylase:PH)の作用によって水酸化され、ユビキチン修飾を受けることで、プロテアソームで分解されます。低酸素状態では、PHによる水酸化が行われないため、HIFは分解を免れます。HIF-PH阻害薬は、PHを阻害することによりHIFを増加させ、EPO産生を亢進させ、貧血を改善します。HIF-PH阻害薬は、ヘプシジンを低下させる作用も持ち、機能的鉄欠乏も改善させ、鉄吸収促進作用もあります。EPO製剤(ESA)は注射薬ですが、HIF-PH阻害薬は経口薬ですので、患者の負担は大きく改善します。EPOがスパイク状に上昇しないので、安定したEPO濃度を保てることも利点です。EPO製剤では、HbサイクリングといわれるHb値の3g/dL程度の変動がみられることがありますが、HIF-PH阻害薬は変動が小さく安定した貧血改善がみられます。効果を十分に発揮させるには、鉄が不足に陥らないよう積極的に補充することも大切です。ESAは腎のみに作用しますが、HIF-PH阻害薬は全身に作用し、VEGFやEGFを誘導する作用もあるため、悪性腫瘍や糖尿病性網膜症への影響が懸念され、検討課題です。血栓症や肺塞栓症のリスクが否定できないため、Hb上昇速度が0.5g/dL/weekを上回らないよう投与を調整します。

エベレンゾ™は週3回、ダーブロック™、バフセオ™、エナロイ™、マスーレッドは連日投与です。

甲状腺ホルモンはHIFの発現を亢進させ、分泌低下は、正球性貧血となります。ACE阻害薬は、HIF-PH阻害薬の効果を減弱させるという報告があります。

CKD診療ガイドライン2023年では、エビデンスは不十分ながら、腎性貧血の目標Hb下限値は10g/dLを目安とし、個々の症例のQOLや背景因子、病態に応じて判断することになりました。

ESA療法やHIF-PH阻害薬は、治療中にしばしば鉄欠乏を合併します。トランスフェリン飽和度(TSAT) 20%未満かつフェリチン100ng/mL未満となった場合は赤芽球癆の発症報告があります。

エスポー™とエポジン™は半減期が短く週数回の、鉄の補充を行います。鉄過剰を防ぐため、フェリチン値が300ng/mLを超えないようにします。

外部参照　日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation 2020年9月29日版
https://jsn.or.jp/data/HIF-PH_recommendation.pdf

巨赤芽球性貧血

DNA合成障害が原因で，骨髄に巨赤芽球が出現する造血障害です。網赤血球増加のない大球性貧血(MCVは120fL以上)となり、巨赤芽球は、クロマチンが凝集されずに大きな核となります。しばしば好中球や血小板の減少を伴い、巨大後骨髄球や好中球の過分葉もみられます。ビタミンB_{12}、葉酸、銅の欠乏により生じますが、一部の薬剤(H_2阻害薬、PPI、メトホルミン、亜鉛製剤、抗癌剤、メトトレキサート等)も原因となります。神経障害や認知機能障害を伴うこともあります。欠乏成分の補充が治療となりますが、補充により鉄欠乏が生じることがあります。
巨赤芽球性貧血は、進行すると汎血球減少をきたすので、再生不良性貧血との鑑別が必要です。

ビタミンB_{12}(VB_{12})

基準値 233～914pg/mL (CLIA法)

VB_{12}は動物性の肉や魚介類に含まれています。食餌内のVB_{12}は蛋白質と結合しており、胃酸とペプシンにより蛋白質から分離します。VB_{12}は消化を免れるため唾液腺から分泌されて胃に到達したハプトコリンに結合します。十二指腸で膵液によりハプトコリンが分解されると、胃の壁細胞から分泌された内因子と結合して、膵液からの分解を免れます。回腸末端に到達して血液中に吸収されると、トランスコバラミンⅡもしくは再びハプトコリンと結合して全身に運ばれます。

VB_{12}が不足すると、赤血球の大きさを示すMCVが増加し130fL以上となる巨赤芽球性貧血がおこります。舌乳頭が萎縮し味覚障害や舌痛を伴うHunter舌炎となり、鉄欠乏性貧血と同様に赤色平滑舌となります。年齢不相応の白髪もみられます。多発神経障害を起こすことがあり、急性に手足に同時発症することが特徴です。亜急性連合性脊髄変性症(SCDC)を起こすこともあり、ロンベルグ徴候陽性となります〔542頁参照〕。認知機能の低下をみることもあります。ホモシステインの増加により、右記のごとく様々な障害をおこします。血清メチルマロン酸も増加し、葉酸欠乏との鑑別になります。抗内因子抗体による悪性貧血では抗胃壁細胞抗体もできますが、病態とは無関係です。悪性貧血の10%に胃癌が合併します。

H.pylori による萎縮性胃炎、プロトンポンプ阻害薬の長期服用、腸管アミロイドーシスはVB_{12}の吸収不良を招き、菜食主義者は摂取量が不足します。胃全摘および噴門側胃切除後は、内因子欠乏、胃酸やペプシンの低下消失、小腸での細菌叢増殖により、数年を経てVB_{12}の欠乏がおこります。胃切除後は、筋肉注射での補充が確実ですが、高用量内服でも同等の効果ありとの報告もあります。逆に、慢性骨髄性白血病、真性多血症では高値となります。

葉酸 (folic acid FA)

基準値 3.6～12.9ng/mL (CLIA法)

欠乏すると、大球性貧血をおこします。葉酸は肝臓等に貯蔵されていますが、その量は少なく、摂取を中止すると半年以内に欠乏がおこります。アルコール依存は、摂取不足の原因となり、葉酸の吸収や代謝も障害します。

葉酸は緑黄色野菜、米、肝臓に含まれるビタミンです。吸収は近位小腸で行われ、肝臓に貯蔵されます。葉酸が欠乏すると、血清葉酸値の低下、LDH高値、好中球過分葉、大赤血球出現、骨髄巨赤芽球出現の順に経時的に変化がみられ、巨赤芽球性貧血となります。巨赤芽球性貧血の2%ほどを占めます。骨髄検査にて巨大後骨髄球もみられます。VB_{12}欠乏時においても、同様の所見が末梢血や骨髄にみられます。VB_{12}が欠乏すると葉酸の利用が障害されますので、血清葉酸値は増加傾向を示します。葉酸やVB_{12}が欠乏すると、ホモシステインをメチオニンに変換することができず、ホモシステインが増加します。高ホモシステイン血症では、活性酸素種を発生させ、動脈硬化を促進させ、遺伝子ではDNAメチル化障害をおこし、神経変性疾患の原因ともなります。うつ症状もしばしば認めます。易血栓性にもなります。妊娠初期の葉酸不足は、胎児の神経管閉鎖障害を起こすため、妊婦はサプリメント等による葉酸摂取が望まれます。葉酸欠乏は潜在的なVB_{12}欠乏を合併していることが多く、葉酸のみを補充すると、VB_{12}不足による神経障害を悪化させる事があるため、両者を投与するようにします。葉酸欠乏による神経障害は、VB_1欠乏同様に下位ニューロン障害ですが、VB_{12}欠乏症は上位ニューロン障害です。胃切除後は、VB_{12}とともに葉酸も欠乏することがあります。食餌の摂取量の減少に加え、吸収や代謝障害が原因と考えられています。メトホルミンは、VB_{12}と葉酸の両者を低下させます。

注1：VB_{12}と葉酸はともに一炭素代謝に必要であり、産生されたメチル基はDNAやヒストンのメチル化修飾に利用されます。なお、一炭素代謝にはVB_6とコリンも必要です。
注2：VB_{12}注射薬のメコバラミンは、2024年8月にALSの治療薬としても承認されました。(ロゼバラミン™)

無効造血：血球前駆細胞が分化する途上でアポトーシスをおこす状態です。主に赤芽球系細胞に使われますが、他の系統も含みます。巨赤芽球性貧血、サラセミア、骨髄異形成症候群、白血病等でみられます。無効造血を起こしている系列の細胞は、骨髄中には十分にみられるにもかかわらず、末梢血では減少しています。骨髄内で溶血がおこり、ハプトグロビンの低下やI-BilとLDHの増加を認めますが、溶血性貧血とは異なり網赤血球は減少します。

アルコール性造血障害　貧血を伴わないMCVの増大を大赤血球症といいます。その大部分がアルコールの過剰摂取です。アルコール性の造血障害の機序として、血球膜脂質組成、細胞内代謝酵素、細胞内鉄代謝等の変化が関与していると考えられています。血球寿命の短縮も一因のようです。

再生不良性貧血　aplastic anemia

Hb値10g/dL未満、好中球数1500/μL未満、血小板数10万/μL未満のうちの2項目以上を満たし、骨髄が低形成で汎血球減少を来す他の疾患が除外されれば、再生不良性貧血と診断します。巨核球の減少は、特徴の一つです。EPO、TPOは増加します。病初期では、血小板の減少のみみられることがあります。骨髄検査は、穿刺より生検が正確な診断に有用です。発症機序として、Tリンパ球による造血幹細胞の障害と造血幹細胞自身の質的異常の両者の存在が考えられています。年間の新患者発生数は人口100万人当たり約14人です。

輸血を必要としない場合、血小板10万/μL以上の場合は経過観察か蛋白同化ホルモンを、未満の場合はシクロスポリンもしくはトロンボポエチン受容体作動薬(TPO-RA)を使用します。輸血を必要とする場合はATG(ウマATGが使用可能になりました)、シクロスポリン、TPO-RAを併用します。早期に治療を開始することが望まれます。

40歳未満の場合は、同種骨髄幹細胞移植を考えます。GVHDが少ない骨髄からの幹細胞移植が推奨されます。40歳未満でHLA一致同胞からの移植の生存率は80～100%です。非血縁者ドナーではHLAが一致していても生存率は6割程度なので第一選択とはしません。

適宜、照射赤血球濃厚液-LRや血小板の輸血を行いますが、鉄過剰症に注意が必要です。

骨髄異形成症候群　myelodysplastic syndrome(MDS)

WHO分類第5版では、myelodysplastic neoplasmsに名称変更されています。

汎血球減少と血球形態異常を示し、白血病に移行する単クローン性造血幹細胞の異常です。単一の疾患ではなく、様々な遺伝子変異を含む疾患群です。年齢中央値は70歳で、罹患率は10万人あたり2～3人です。様々な血球系に変化が及び、好中球系には眼鏡様の偽ペルゲル核異常が、赤血球系には環状鉄芽球の出現が、巨核球系には微小巨核球が出現します。これらは、再生不良性貧血との鑑別に役立ちます。

骨髄芽球比率、核型、Hb、PLT、好中球数により低リスク群と高リスク群に分けられ、前者は骨髄不全が主体であるのに対し、後者は1/3以上の者が急性骨髄性白血病に移行します。アザシチジン、レナリドミド等にて治療しますが、同種骨髄幹細胞移植以外は治癒させることは出来ません。55歳未満の高リスク群に対しては、可能な限り幹細胞移植を目指します。del(5q)を伴うものは、低リスク群であり、血小板減少を伴わない貧血を認め、レナリドミドが使用されます。貧血に対してエリスロポエチン製剤を用いますが、適宜輸血等の支持療法も行います。鉄過剰に対しては、デフェラシロクスを使用します。TGF-βを阻害する赤血球成熟促進薬のルスパテルセプトが低リスクMDSに対して承認されました。感染症に対しては抗菌薬や抗真菌薬にて治療しますが、適宜G-CSFも使用します。

ルスパテルセプト(LUSP)：ヒトアクチビン受容体ⅡB(ActRⅡB)型の細胞外ドメインとIgG1のFc領域との融合蛋白です。ActRⅡBのリガンドと結合することにより赤血球の成熟を抑制しているSmad2/3シグナル経路を阻害し、赤芽球系細胞の分化過程の後期段階に作用し、成熟した赤血球の増加を促進します（ESAは赤芽球系前駆細胞に作用します)。環状鉄芽球が赤芽球の15%以上を占める低リスクMDSに高い有効性を示します。

再生不良性貧血診療の参照ガイド　令和4年度改訂版
http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Aplastic_Anemia.pdf

骨髄異形成症候群診療の参照ガイド　令和4年度改訂版
http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Myelodysplastic_Syndromes.pdf

妊娠と血球異常：妊娠するとエリスロポエチンが50%増加し、赤血球数は20%増加します。しかし血漿量が50%増えるため、希釈されて貧血となります。妊娠時には、鉄が1000mg必要であり、そのうち赤血球増加に500mg、胎児と胎盤に300mgが使用されます。その結果妊婦の4割は鉄欠乏性貧血となります。妊娠中の鉄の必要量(mg/日)は、初期 1～2、中期 4～5、後期 6です。葉

酸とビタミンB_{12}も需要が高まります。しばしば葉酸は欠乏気味になりますが、ビタミンB_{12}は貯蔵量が多いため、菜食主義者以外は不足することはあまりありません。サプリメントの合成葉酸は、食品由来の葉酸より生物学的利用能が高く、妊娠予定時より1日400μgの摂取が勧められています。白血球数は、9000～15000/μLに増加します。妊娠中の貧血の基準は概ね、妊娠初期 11g/dL未満、妊娠中期 10.5g/dL未満、妊娠後期 11g/dL未満、産褥期 10g/dL未満です。フェリチン30ng/mL未満も鉄欠乏性貧血と判断します。貧血は、母体の出産時や産後のリスクを増やすだけでなく、低出生体重児、成長障害、神経系の発達障害のリスクともなります。

輸血製剤：現在の全ての製品は副作用の原因である白血球を除去し、1バッグあたり1×10^6個以下にしています。そのため、白血球除去フィルターは不要です。さらにGVHD予防のために、15～50Gyの放射線照射も行われます。

感染を防ぐため、HBV、HCV、HEV、HIV、HTLV-1、human parvovirus B19の核酸増幅検査(NAT)を行っています。しかし、感染早期のウインドウピリオドでは病原体を検出できず、完全な予防対策ではありません。採血時の不十分な消毒による汚染もあり得るので、血液製剤の黒変等の色調変化に注意が必要です。

外傷や心臓血管外科において、大量の輸血を行う際は、新鮮凍結血漿：赤血球濃厚液：血小板濃厚液を1:1:1もしくは3:2:2の比率で行うことが推奨されます。低Ca血症に注意が必要です。

輸血に伴い肺水腫が起こることがあります。
transfusion-related acute lung injury(TRALI):免疫反応に起因した血管内皮障害と血管透過性亢進による非心原性肺水腫です。
transfusion-associated circulatory overload(TACO):容量負荷に起因した心原性肺水腫です。

多血症(赤血球増加症・循環血液量過多症)

ヘマトクリット値が正常以上に増加した状態です。循環赤血球量が予測値の125%以上に増加している絶対的赤血球増加症と、実際の赤血球量は正常だが循環血液量の減少によりHtやHbが見かけ上高値を示している相対的赤血球増加症があります。一般には、男性はHb 18.0g/dL・Ht 55%以上、女性はHb 16.0g/dL・Ht 50%以上の状態をさします。WHOの真性赤血球増加症の診断基準は、男性はHb 16.5g/dL・Ht 49%以上、女性はHb 16.0g/dL・Ht 48%以上の状態と決められています。

多能性幹細胞の異常により骨髄細胞が増殖する真性多血症と、エリスロポエチン産生増加に伴う二次性赤血球増加症があり、いずれも絶対的赤血球増加症です。脱水等で循環血液量が減少すると、ヘマトクリットが上昇し相対的赤血球増加となります。

真性赤血球増加症

多能性幹細胞の腫瘍性増殖により赤血球数が増加する疾患です。高血圧、頭痛、めまい、血栓症、脾腫を認めます。赤血球増加の際、脾腫の感度は70%、特異度は100%です。動脈血の酸素飽和度は正常です。通常、血小板と白血球の増加を伴い、LDH、尿酸、好中球アルカリホスファターゼ、ビタミンB_{12}の高値を認めます。エリスロポエチン(EPO)は低下しています。JAK2チロシンキナーゼの遺伝子変異によるチロシンキナーゼの恒常的活性化が疾患の原因です。大部分はexon14のJAK2V617Fという変異です。生命予後を規定する最大の因子は血栓症であり、脳梗塞、心筋梗塞、静脈血栓症をもたらします。

治療には、血栓症のリスクファクターである喫煙、肥満、高血圧、脂質異常、糖代謝異常を除去することが大切です。薬剤ではヒドロキシウレア、低用量アスピリンを使用します。効果不十分の時は、JAK阻害薬のルキソリチニブやロペグインターフェロンアルファ2bも使用します。

Ht45%未満を目標に瀉血も適宜行います。5%が二次性骨髄線維症に、数%が急性骨髄性白血病に進展します。

二次性赤血球増加症

EPOの産生亢進によって生じる赤血球の増加です。白血球と血小板は正常値です。低酸素状態によりHIFの発現が誘導され、EPOが増加して、造血がおこります。心不全、COPDなど低酸素血症をもたらす様々の疾患により発生する他、多量の喫煙者でも認めます。腎腫瘍や肝細胞癌などの腫瘍がEPOを産生する場合にもおこります。治療はEPOを増加させる原因を取り除くことですが、場合によっては瀉血も行います。最も頻度が高いのは喫煙者多血症です。COヘモグロビンの増加による酸素運搬能低下を代償する循環赤血球の増加と、循環血液量の減少が原因です。

ガイスベック症候群(Gaisböck syndrome)：喫煙や飲酒等の生活習慣や、肥満や高血圧の疾患を持つ中年男性に多くみられる、循環血液量が減少し、循環赤血球量が増加していない相対的赤血球増加症です。脾腫は認めません。EPOは正常または低値です。ストレスが関連しているとも言われます。ヘマトクリットが上昇するため、心筋虚血や脳虚血のリスクが増加します。

白血球（ＷＢＣ）

基準値　男性 3900～9800/μL　　女性 3500～9100/μL
白血球像　桿状核球：0.0～18.0　　分葉核球：27.0～72.0%
好酸球：0.0～10%　　好塩基球：0.0～3.0%
単球：2.0～12.0%　　リンパ球：20.0～51.0%

細菌を貪食殺菌して、感染から体を守る血液細胞です。

【増加する疾患】白血病、骨髄増殖性疾患、感染症
【減少する疾患】ウイルス感染症、薬剤アレルギー、無顆粒球症、急性白血病
再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、脾機能亢進症、腸チフス

白血球は骨髄で作られ血液中に出てきます。血液中の白血球数は、朝少なく夕方に多くなり、10%程の変動幅を持ちます。食後に増加するため、空腹時の採血での値を基準とします。喫煙によっても増加します。ステロイド薬は、白血球数を増加させます。

白血球の種類

白血球には様々な種類があり、以前は塗抹標本を目視して分類してきましたが、近年は日常の検査は自動血球計数装置で行います。

好中球　好中球には、桿状核好中球と分葉核好中球があります。好中球の直径は、12～15μmほどであり、赤血球よりやや大きな細胞です。最も数の多い白血球で、細菌感染防御の中心的役割を果たします。成熟過程の前骨髄球以降の段階で、赤紫色のアズール顆粒を細胞質内に持ちます。好中球は、細菌等の外敵から人体を守る細胞です。細菌が体に入ってくると、白血球は細菌に近寄り(遊走)、細菌を細胞内に取り込み(貪食)、菌体を破壊します(殺菌)。殺菌作用の中心は活性酸素によるものであり、好中球自身を保護するために細胞質には高濃度のビタミンCを含みます。

成熟好中球の半数は骨髄内にとどまり、半数は骨髄外に出て行きます。骨髄外では好中球の半数は血液中を流れますが、ほぼ同等数が血管壁に接着しています。この血管壁の好中球は、感染が起こると直ちに血管壁から離れて動員されます。短時間で好中球が急速に増えるのはこのためです

好酸球　直径は13～18μmほどであり、好中球よりやや大きな細胞です。核の多くは眼鏡型をしており、細胞質は好酸球性顆粒を多数含みます。アレルギーや寄生虫感染で増加します。後者は組織侵入性の場合より顕著となります。ヒスタミナーゼ等の酵素を放出し、アレルギー反応をおさめる方向に働きます。クッシング症候群では減少します。好酸球の増加は､末梢血中の好酸球数が500/μLを超える場合と定義されています。さらに、軽度は500～1500、中等度は1500～5000、重度は5000を超えるという分類がされています。1500/μL以上が1ヶ月以上続く場合を好酸球増加症とし､臓器障害や機能障害を伴う場合を好酸球増加症候群と言います。好酸球性気道炎症は、喀痰中好酸球比率が2%以上と定義されています。実臨床では測定は難しいので､ほぼ血液中の好酸球数と相関することから､末梢血好酸球数が単回測定では150/μLあるいは過去1年以内に300/μL以上を認めたときに好酸球性喘息と定義しています。

好酸球が増加する疾患：　気管支喘息〔249,524頁参照〕、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎〔326頁参照〕、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症〔328頁参照〕、好酸球性食道炎〔473頁参照〕、好酸球性胃腸炎〔478頁参照〕、薬剤アレルギー、皮膚筋炎〔319頁参照〕、関節リウマチ〔310頁参照〕、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〔318頁参照〕、急性副腎不全〔288頁参照〕、アジソン病〔288,320頁参照〕、慢性好酸球性白血病、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫〔71頁参照〕、寄生虫感染症〔423頁参照〕

好酸球性血管浮腫：若い女性に多く、突然四肢に強い浮腫が生じます。多くは自然治癒しますが、ステロイドにもよく反応します。

好酸球性筋膜炎：四肢の筋膜を主座として線維化をきたす疾患です。四肢に有痛性の発赤を伴

う浮腫を生じ､その後皮膚の硬化と運動制限出現します。病初期に血液中の好酸球の増加と組織への浸潤を認めます。炎症後に筋膜や皮膚の対称性板状硬化がみられ、皮膚は柑橘類の皮のようになります。表在静脈に沿って皮膚が陥凹しgroove signと呼ばれます。全身性強皮症と類似しますが、レイノー症状は認めず、手関節や足関節以遠の手指や顔面は侵されないところが異なります。1/3程度の症例に、発症1～2週間前の激しい運動や外傷の病歴があります。血液検査では､IgGやアルドラーゼが高値を示し、赤沈が亢進します。診断には、皮膚から筋膜までを一塊として採取するen bloc生検が有用です。治療はステロイドが第一選択です。内臓病変はなく、生命予後は良好です。

急性好酸球性肺炎：若年男性に多く大部分が喫煙者です。アレルギー素因はなく、末梢好酸球数はあまり上昇しません。しばしば呼吸不全に至りますが、再発はありません。

慢性好酸球性肺炎：中年女性に多く喫煙者は小数です。多くはアレルギー素因を持ち、末梢好酸球数は上昇します。呼吸不全はあまり起こしませんが、しばしば再発します。

好塩基球　好中球と好酸球の間の大きさです。暗青紫色の大型の好塩基性顆粒を持ちます。アレルギー反応が起こると、内蔵している顆粒からヒスタミンやセロトニン等の物質を放出し、蕁麻疹、気管支喘息、アナフィラキシー等をおこします。IL-4/13を分泌し、T細胞のTh2細胞への分化を促します。慢性骨髄性白血病で増加が見られます。

単球　直径が15～20μmほどの最も大きな白血球です。微細な赤紫色のアズール顆粒を細胞質に含ます。細菌等を貪食し、免疫のための情報を得る働きをします。さらに同機能の発達したマクロファージや樹状細胞に変化します。

リンパ球　リンパ球は、感染や癌に対する生体防御の要となる細胞です。B細胞、T細胞、ナチュラルキラー細胞（NK細胞）があります。

B細胞　末梢血のリンパ球の10%程度を占めます。抗原刺激を受けると分化して形質細胞になり、抗体を産生して様々な病原体を攻撃します。

T細胞　末梢血のリンパ球の70～90%を占めます。免疫の働きを助けるヘルパーT細胞と、ウイルス感染細胞や癌細胞を攻撃するキラーT細胞があります。前者はCD4という細胞表面物質を持ち、後者はCD8という細胞表面物質を持ちます。

T細胞は異物を認識するT細胞受容体(TCR)を持っており、あらゆるものに反応できる多様性を持っています。B細胞は、あらゆる異物に対応する抗体を作る能力があります。これらの多様性は、遺伝子の再構成を起こすことにより作られます。細胞は通常、遺伝子を変化させることはありませんが、リンパ球のみ例外的に可能です。

NK細胞　末梢血のリンパ球の10%以下の小数のリンパ球です。キラーT細胞同様、ウイルス感染細胞や癌細胞を攻撃しますが、あらかじめ免疫情報を得なくても攻撃できる点がキラーT細胞とは異なります。

白血球は、骨髄で作られます。様々な血球のもとは造血幹細胞ですが、それが分化して様々な血球が作られます。好中球の場合、骨髄芽球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球を経て成熟好中球となります。この過程にはG-CSFが必要です。骨髄芽球が好中球になるまで7～14日かかりますが、感染症時には約48時間で骨髄球が好中球になります。好中球は定常状態では、1日に10^{11}個作られます。好中球の内、比較的若いものは桿状核球という細長い核を持ち、時間が経つと分葉核球といういびつな形の核を持った好中球となります。白血球数増加だけでなく、桿状核球比率の増加も、感染症を歌わせる所見です。

桿状核球比率が10～12%を超える場合もしくは700個/μLを超える場合は左方移動といい、細菌感染､中毒症､出血､骨髄増殖性腫瘍でみられます。白血病は、途中の段階で分化が止まり、未熟な白血球が増殖し、血液中に出てくる疾患です。骨髄が未熟な白血病細胞で占められる結果、他の血球の造血が阻害され、赤血球や血小板の減少ももたらします。

発熱性好中球減少症は好中球数が500/μL未満､あるいは1000/μL未満で48時間以内に500/μL未満に減少すると予測される状態で､腋窩温37.5℃(口腔内温38℃以上)の発熱を生じた場合と定義されています。

リンパ節の構造

リンパ節は、以下の部分から構成されています。

辺縁洞:被膜の直下にあり、辺縁帯マクロファージが存在して、抗原を捕まえます。

皮質:辺縁洞の内側にあり、一次濾胞、二次濾胞が存在し、B細胞を多く含みます。

傍皮質:T細胞が多く存在し、クラスⅡMHCを発現した樹状細胞と接しています。

髄質:マクロファージと形質細胞が多数存在し、抗体が産生されます。

リンパ濾胞:リンパ球と抗原提示細胞が密集した領域です。未刺激のリンパ節では一次濾胞が、抗原提示をうけたリンパ節では二次濾胞が存在します。

胚中心:二次濾胞の中心にあり、急速に分裂しているB細胞が存在する領域です。B細胞の増殖が終了すると、胚中心は小さくなり、一次濾胞にもどります。

マントル層:胚中心の外側にある暗く染色される領域です。胚中心で増殖したB細胞の一部がマントル層に入り、メモリーB細胞となります。

輸入リンパ管:リンパ球がリンパ節に入るリンパ管です。周辺に複数存在します。

輸出リンパ管:リンパ節からリンパ球が出ていく太いリンパ管です。１本のみ存在します。

高内皮細静脈(HEV):血液からリンパ球がリンパ節に入ってくる通路となります。

リンパ節への血管は、動静脈共にリンパ門より入ります。悪性リンパ腫や癌のリンパ節転移では、複数方向から血管が入り込みます。〔522頁参照〕

B細胞の成熟分化

B細胞は、骨髄でProB細胞、PreB細胞、未熟B細胞を経てナイーブB細胞となり、骨髄を出てリンパ節に入ります。リンパ節では、マントル層を経て胚中心に入り、centroblast、centrocyteと成熟していきます。その後胚中心を出て、メモリーB細胞、形質細胞に変化していきます。

B細胞リンパ腫の正常対応細胞

ナイーブB細胞→CLL/SLL,MCL
centroblast→DLBCL,GCBtype,FL,BL
centrocyte→FL
形質細胞→MM,plasmacytoma,LPL
メモリーB細胞→CLL/SLL,MZL
immunoblast→DLBCL,non-GCB type

内科学会誌　加留部謙之輔の文献より

T細胞の成熟分化

骨髄で作られたプレT細胞が胸腺に移動し、被膜下領域で分裂増殖します。この段階ではCD4とCD8は共に陰性ですが、皮質に移動後いずれも陽性になり分裂します。髄質に移動後にCD4とCD8のどちらかが陽性の細胞となります。MHC分子と相互作用できた細胞は増殖し、自己抗原を認識した細胞は負の選択を受けます。

主な白血球表面マーカー

CD4:ヘルパーT細胞
CD8:キラーT細胞、NK細胞
CD19:B細胞
CD20:成熟B細胞
CD34:造血幹細胞
CD80:成熟樹状細胞
CD86:活性化樹状細胞

フローサイトメトリー

管の中に細胞を含んだ液体を高速で流し、細胞の性状を観察する機器です。観測窓よりレーザー光をあて、側方散乱光より細胞の内部構造(DNA/RNA量等)を、前方散乱光より細胞の大きさを、蛍光標識抗体との反応より細胞表面抗原の有無を知ることができます。一秒間に数千の細胞の判別が可能です。

急性骨髄性白血病:CD13CD33,CD34が陽性
単球系白血病:CD14,CD64が陽性
赤白血病:CD235aが陽性
急性巨核芽球性白血病:CD41,CD42,CD61が陽性
急性前骨髄性白血病:CD34が陰性
B細胞性急性白血病:CD10,CD19,CD20,CD22,細胞質(cyt)CD79aが陽性
T細胞性急性白血病:CD7,cytCD3が陽性

リンパ組織や骨髄生検材料の細胞表面マーカーの解析には、免疫組織染色(IHC)を用います。

好中球の増加する疾患：好中球数が8000/μL以上に増加した状況を好中球増多と言います。顆粒球増加とほぼ同義語です。細菌感染症、ストレス、喫煙で増加します。薬剤では、ステロイド、G-CSF製剤、カテコラミン、リチウム、ATRAで増加します。

好中球の減少する疾患：好中球減少症は、末梢血好中球が1500/μL以下に減少した状態です。200/μL以下に低下すると無顆粒球症と言います。ウイルス感染症では一般に好中球は減少し、細菌感染症では増加しますが、腸チフス、赤痢、結核では減少します。グラム陰性菌による敗血症では、エンドトキシンが好中球の産生を抑制し好中球を破壊することから、好中球は減少します。好中球を製造する骨髄が障害を受けると、白血球数は低下します。肝硬変等による脾腫があると、好中球は壊され減少します。原因疾患が存在せず、骨髄検査で異常が見られない場合は、慢性特発性好中球減少症と言われ、しばしば健診等で見つかります。予後は良好であり、治療の必要はありません。

汎血球減少：赤血球、白血球、血小板のすべての系統の血球の減少を汎血球減少と言います。肝硬変、骨髄異形成症候群(MDS)、再生不良性貧血、全身性エリテマトーデス(SLE)、ウイルス感染症、敗血症など多々あります。急性白血病は、白血球が増加することが多いですが、白血球が減少して汎血球減少症となることがあります。

G-CFS製剤：①骨髄内での好中球前駆細胞の増殖と分化促進、②骨髄・脾臓プールからの成熟好中球放出、③好中球の貪食能、殺菌能の亢進という作用があります。フィルグラスチム、レノグラスチムに加え、ペグ化により半減期を延長させたペグフィルグラスチム(単回投与可)があります。好中球は二峰性に増加し、一峰目は②の作用により二峰目は①の作用によります。

末梢血に幼若球が出現する原因

類白血病反応：骨髄球と後骨髄球が出現します。

白血病：上記に加え骨髄芽球と前骨髄球が出現します。

白赤芽球症：上記に加え赤芽球が出現します。白血球に分化する以前の幼若球が腫瘍化した場合と、非造血細胞によって骨髄が占拠され幼若球が末梢血に押し出される骨髄癆があります。

白血病

白血病は遺伝子変異の結果、血球の元になる細胞がコントロールを受けずに増殖する疾患です。成熟する能力を失った幼若細胞が増加する急性白血病と、成熟してほぼ正常な形態を有する細胞が増殖する慢性白血病に分けられます。分化の方向性の違いを含め、白血病は急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性リンパ性白血病(CLL)の4つに分類されます。骨髄検査にて骨髄芽球が20%以上認められ、芽球の3%以上がミエロペルオキシダーゼ染色で陽性の場合、AMLと診断されますが、WHO分類第5版より*BCR::ABL1*と*CEBPA*変異以外の遺伝子異常があった場合は芽球数に関係なくAMLと診断され、MPO染色が陰性であっても細胞表面抗原で骨髄系抗原が陽性の場合はAMLと診断されます。フローサイトメトリーによる細胞質表面抗原の検出により白血病の分類に役立ちます〔65頁参照〕。遺伝子変異解析検査は*FLT3*変異検査が一回のみ認められています。

骨髄での白血病細胞が増加すると、赤血球や正常な白血球を作ることが困難になり減少します。血小板も通常減少しますが、慢性白血病では増加することもあります。正常な白血球減少は感染症を招きやすくなり、血小板が減少することにより容易に出血するようになります。前者による発熱や後者による紫斑はよく見られる症状です。

一般の癌が高齢者に多いこととは異なり、年齢に関係なく発症します。主たる治療は抗癌剤による化学療法です。治療によるHBVや結核菌の再活性化には注意が必要です。AMLでは、好中球が下がり出すと、最初の1週間は細菌感染が、その後は真菌感染も発生しやすくなるため、フルオロキノロン系の抗菌薬やフルコナゾール等の抗真菌薬の予防投与も行います。ALLの治療にはリンパ球の機能を抑制する薬剤を使用するので、HSVやVZVによる感染が起こりやすくなります。チロジンキナーゼ阻害薬使用時は、CMV感染症発症に注意が必要です。

ＷＨＯ分類：造血期腫瘍の分類は主にWHO分類が用いられており、2022年にweb公開され、2024年に出版された第5版が最新です。以前の改訂第4版では大項目が14章ありましたが、第5版では6章になり、由来となる細胞系列別にまとめられています。大分類は、骨髄増殖性疾患・腫瘍、組織球・樹状細胞腫

瘍、B細胞性リンパ増殖性疾患・リンパ腫、T/NK細胞性リンパ増殖性疾患・リンパ腫、リンパ組織の間質由来腫瘍、遺伝性腫瘍症候群となっています。**骨髄系腫瘍の主な病型**は下記のようになります。

骨髄前腫瘍性疾患
- クローン性造血(CHIP)
- 意義不明のクローン性血球減少(CCUS)

骨髄増殖性腫瘍(MPN)
- 慢性骨髄性白血病(CML)
- 慢性好中球性白血病(CNL)
- 慢性好酸球性白血病(CEL)
- 真性赤血球増加症(PV)
- 本態性血小板血症(ET)
- 原発性骨髄線維症(PMF)
- 若年性骨髄単球性白血病(JMML)
- 非特異型(MPN-NOS)

肥満細胞症

骨髄異形成腫瘍(MDS)
- 特異的遺伝子異常を有する骨髄異形成腫瘍
- 形態で定義される骨髄異形成腫瘍
- 小児骨髄異形成腫瘍

骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍(MDN/MPN)
- 慢性骨髄単球性白血病(CMML)

急性骨髄性白血病(AML)
- 特異的遺伝子異常を有する急性骨髄性白血病
  - 急性前骨髄性白血病
  - *RUNX1::RUNX1T1*を伴う急性骨髄性白血病
  - その他の遺伝子異常を伴う急性骨髄性白血病
  - 骨髄異形成変化を伴う急性骨髄性白血病
- 分化系統により定義される急性骨髄性白血病
- 骨髄性肉腫

二次性骨髄性腫瘍

骨髄性/リンパ性腫瘍

系統不明瞭な急性白血病
- 特異的遺伝子異常を有する急性混合系統性白血病
  - *BCR::ABL1*を伴う急性混合系統性白血病
  - その他の遺伝子異常を伴う急性混合系統性白血病

B細胞性腫瘍の主な病型　(疾患名は一部のみ記載)

B細胞優位の腫瘍様病変　IgG4関連疾患、キャッスルマン病

前駆B細胞腫瘍　Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫

成熟B細胞腫瘍　MALTリンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫

ホジキンリンパ腫　古典的ホジキンリンパ腫

形質細胞腫瘍およびパラプロテインを有する疾患　単クローン性ガンマグロブリン増多症、ALアミロイドーシス、形質細胞骨髄腫

T/NK細胞性腫瘍の主な病型　(疾患名は一部のみ記載)

T細胞優位の腫瘍様病変　菊池・藤本病、自己免疫性リンパ増殖症候群、インドレントTリンパ芽球増殖症

前駆T細胞腫瘍　Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫

成熟T/NK細胞腫瘍　成人T細胞白血病/リンパ腫、Sezary症候群、EBウイルス陽性NK/T細胞リンパ腫

骨髄異形成症候群は、骨髄異形成腫瘍に改名されていますが、略称はMDSのままです。急性リンパ性白血病はB細胞性とT細胞性に分割され、それぞれの細胞系統の章に組み込まれています。

第3版、第4版、改訂第4版まではほぼ同じ執筆陣によって記載されてきましたが、世代交代がなされ第5版からは新しい世代の執筆陣となりました。それにより大幅な改訂がなされました。しかし、旧執筆陣は改訂内容に不満があり、独自にInternational Consensus Classification(ICC)という分類を論文公表しています。臨床の場では、両者を参考にして診断が行われます。ICCでは「MDS/AML」という区分を新設し、骨髄の芽球が11～20%の場合に使用しています。

急性骨髄性白血病(AML)

AMLは骨髄系の前駆細胞に遺伝子異常が生じ、クローン性に増殖したものです。
FAB分類とWHO分類の2種類の分類があります。骨髄もしくは末梢血の有核細胞中の芽球が占める割合が、FAB分類では30%以上、WHO分類では20%以上をAMLと診断します。両分類で基準が異なりますが、通常は、20%を基準に診断することが多いようです。WHO分類は、遺伝子異常を含めた新しい分類ですが、専門的で難解です。

FAB分類
- M0:最未分化型AML
- M1:未分化型AML
- M2:分化型AML
- M3:急性前骨髄球性白血病
- M4:急性骨髄単球性白血病
- M5a:未分化型急性単球性白血病
- M5b:分化型急性単球性白血病
- M6a:分化型赤白血病
- M6b:未分化型赤白血病
- M7:急性巨核球性白血病

白血病の遺伝子変異　染色体(遺伝子)異常と予後との関係

予後良好群：t(8;21), inv(16), t(16;16), t(15;17)　　予後不良群：-7, -5/5q-, 17p異常, 3q異常, t(6;9)

7番染色体は、造血幹・前駆細胞の分化や増殖、DNA修復、エピゲノム制御などに関与する重要な遺伝子群を多数含みます。

fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3)

受容体型チロシンキナーゼのFLT3の変異は、AMLの約30%に認められます。リガンド非依存的に恒常的に活性化され、白血病細胞の増殖がおこります。傍膜貫通領域の一部が重複して繰り返されるFLT3-ITD変異と、チロシンキナーゼ領域に変異のあるFLT3-TKD変異があります。FLT3-ITD変異は、予後不良因子です。FLT3-ITD変異とFLT3-TKD変異の両者に有効なgilteritinib(ゾスパタ™)と、FLT3-ITD変異のみに有効なquizartinib(ヴァンフリタ™)があります。gilteritinibは、再発・難治のFLT3陽性AMLに対し、単剤投与が認められていますが、副作用に血球減少と肝機能障害があります。これまで、化学療法との併用は不可でしたが、2023年5月に、quizartinibが、古典的寛解導入・地固め療法において化学療法と併用して使用することが可能となりました。QT間隔延長や好中球減少による重症感染症の発症やCYP3A4の影響を受けることに注意が必要です。

若年者のAMLに対してはアントラサイクリン系薬剤(イダルビシン・ダウノルビシン)にキロサイドを加えた寛解導入療法を行い、寛解後は地固め療法を行います。初回治療時は、腫瘍量が多く骨髄抑制も強い状態のため、最も治療時の死亡率が高くなりますが、地固め療法ではより安全に治療できます。標準的な化学療法で70%は寛解しますが、半数以上で再発します。予後を予測するバイオマーカーとして、定量的逆転写PCRによる微小残存病変(MRD)の解析が有用です。予後中間群や予後不良群は、状況が整えば、骨髄移植(BMT)、末梢血造血幹細胞移植(PBSCT)、臍帯血移植(CBT)等を行い、根治を目指します〔73頁参照〕。これらに加え、輸血や感染症治療などの支持療法も必要です。GVHDに対しては、ステロイドを使用しますが、同薬抵抗性の場合は、ミコフェノール酸モフェチル、ATGを使用します。JAK阻害薬のルキソリチニブは急性および慢性のGVHDに対して従来薬より良好な結果が出ています。高齢者AMLでは、DNAメチル化阻害薬のアザシチジン(AZA)とBCL-2を阻害してアポトーシスを誘導するベネトクラクスを併用します。AZAはメチル化された癌抑制遺伝子プロモーター領域からメチル基を引き離し、本来の働きを復活させます。

造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版が出版されています（ネット非公開です)。

アントラサイクリン心筋症：ドキソルビシンでは累積投与量が体表面積あたり550mgを超えると7～26%に心不全が発症します。二本鎖DNAを切断し再結合させるトポイソメラーゼ2βの機能不全によるDNA障害や鉄の蓄積による活性酸素産生が作用機序として有力です。治療終了後平均3.5ヵ月で発症しますが、20年後に発症することもあります。拡張型心筋症より予後不良です。なお、他の抗癌剤にも心毒性を持つものは多々あり、同薬剤に固有のものではありません。

急性前骨髄球性白血病(APL)

APLは、FAB分類でM3に分類され、AMLの10～15%を占めます。末梢血では白血球が減少することや芽球が認められないこともあります。数十年前までは最も予後の悪い急性白血病の一つであり、予後の悪化は、播種性血管内凝固症候群(DIC)を高率に起こすことに起因しています。アネキシンⅡがAPL細胞表面に高発現し、t-PAとプラスミノゲンの両者と結合してプラスミンが大量に生成され、線溶亢進型DICとなります。

病因は染色体の転座 t(15;17)(q24;q21)にあり、これによりPML-RARA融合遺伝子が形成され、その結果作られるPML-RARA融合蛋白により白血球の分化が阻害されAPLが発症します。

ミエロペルオキシダーゼ染色は、強陽性です。AMLではギムザ染色で骨髄性芽球において赤色の桿状体であるAuer小体がみられますが、さらにAPLではこれが束になったファゴットがみられます。ただし顆粒やAuer小体を欠く、M3 variant(M3v)も存在します。APLでは白血球数の増多は余りみられず、しばしば汎血球減少症となります。

APLの治療

APLを疑った場合は、レチノイン酸(ATRA)による分化誘導療法を直ちに行います。完全寛解率は90%に上ります。しかしATRAのみでは寛解は2～5ヵ月しか持続しないので、リスク(白血球数等)に応じて、IDRとAraCを併用します。再発・難治例では亜ヒ酸(ATO)を第一選択とします。海外では、ATRAとATOの併用が標準治療となっており、化学療法との併用より良好な成績を残しています。ATRAやATOの副作用として、レチノイン酸症候群があり、発熱、呼吸困難、胸水貯留、間質性肺炎、心嚢液貯留を起こします。類似の症状を示すAPL分化症候群(DS)では、APL細胞が分化増殖して多臓器に浸潤し、重篤になります。その際は、副腎皮質ホルモンを使用し、薬剤を中止します。遺伝子組み換えトロンボモジュリンは推奨されますが、トラネキサム酸はATRAとの併用で血栓症のリスクがあるため推奨されません。

DICに対しては血小板及び新鮮凍結血漿輸血を行い、血小板は3～5万/μL、フィブリノゲンは150mg/dL以上を保つようにします。〔98頁参照〕

慢性骨髄性白血病(CML)

白血球だけでなく、赤血球、血小板等の血液幹細胞の増殖がおこる疾患です。骨髄芽球から成熟顆粒球までの全ての成熟段階の顆粒球が、骨髄および末梢血中で著しく増加し、白血病裂孔は認めません。好塩基球の増加は、本疾患を疑います。造血幹細胞に染色体転座t(9；22)(q34；q11.2)が起こり、22番染色体に9番染色体の一部が融合してフィラデルフィア染色体(Ph染色体)を作ります。その中に、*BCR-ABL1*融合遺伝子が形成され、持続的チロシンキナーゼ活性化が生じ、異常な細胞増殖がおこります。Ph染色体は多系統に存在するため、赤芽球､好酸球､好塩基球､巨核球にも影響が及びます。脾腫を約半数に､肝腫大を10～20%に認めます。高ヒスタミン血症による胃潰瘍や皮膚掻痒感を伴う場合があります。血液検査では、好中球アルカリホスファターゼは低値となり、骨髄では著明な骨髄球系細胞の増加を認め､M:E比は10～30となります。ビタミンB_{12}､LDH､尿酸､リゾチームは高値となります。*BCR::ABL1*遺伝子には、P190/P210/P230の3つのサブタイプがあり、FISH法による検出は確定診断に利用されます。近年Major BCR-ABL1 mRNA定量PCR検査(BCR-ABL1(IS))が診断及び治療効果判定に使用出来るようになりました。無治療では、3～4年の慢性期の後、急性白血病様の血液所見を示す急性転化となり死亡します。

CMLの治療

以前はブスルファン等の薬剤にて細胞増殖を抑えてきましたが、インターフェロンαが使用できるようになり、一部の症例に高い効果を示すようになりました。しかし､10年生存率は25%程度であり､治癒を目指すには同種造血幹細胞移植術(alloHSCT)が必要な状況でした。近年では経口薬のチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が治療の主流となっています。本薬剤は、病因となるBCR-ABL1チロシンキナーゼを選択的に阻害する分子標的治療薬です。BCR-ABL1のATP結合ポケットを塞いでATPの結合を妨げ、チロシン残基へのリン酸転移を防ぎます。チロシンキナーゼは他の臓器の細胞にも存在するため様々な副作用を生じます。TKIは第一世代(イマチニブ)、第二世代（ダサチニブ,ニロチヌブ,ボスチニブ)、第三世代(ポナチニブ)と改良され、現在の10年生存率は約90%です。これらは肝臓のCYP酵素系で代謝されますので、薬物相互作用に注意が必要です。イマチニブは、効果は劣りますが唯一保険で血中濃度の測定が可能であり、安価なジェネリック薬も存在します。ポナチニブはT315Iの変異にも有効ですが、心血管イベントの頻度が高く、前世代薬の無効例に使用します。さらに2022年には、チロシンキナーゼを自己制御機能するミリストイルポケットに入り込んで、同酵素を不活性型にするSTAMP阻害薬のアシミニブがサードラインの治療薬として使用出来るようになりました。副作用が少なく、今後ファーストラインでの使用も視界にあります。

寛解を一定期間持続した場合、薬剤を中止できる症例があることが、複数のTKI中止試験で示されました。より早くより深い寛解を達成することが寛解維持のための必要条件です。妊娠を望む女性には、中止可能は大きな意義があります。CML-CPでの治療目標は急性転化を防ぐことから、長期間の無治療寛解(TFR)を維持することに変化しつつあります。

芽球が増え移行期(CML-AP)となった場合はTKIにて治療します。急性期(CML-BP)に進行すると、白血病裂孔を認めるようになり、NAPスコアは上昇します。CML-BPでは化学療法も加えた治療とし、可能であれば造血幹細胞移植〔73頁参照〕も行います。

TKIの副作用：イマチニブは嘔気･嘔吐･皮疹･浮腫･筋けいれん、ニロチニブは急性冠症候群･末梢動脈閉塞性疾患･QT延長･肝炎･膵炎･高血糖、ダサチニブは出血･胸水･心嚢液貯留･QT延長･肺高血圧症･間質性肺炎、ボスチニブは肝機能障害･下痢・皮疹

好中球アルカリホスファターゼ(NAP)スコア

基準値　陽性指数(スコア)：200～320

陽性率：71～98%

アルカリホスファターゼ(NAP)は好中球が細菌などを貪食し殺菌する際に用いられる酵素です。NAPスコアは、好中球内のアルカリホスファターゼ(ALP)活性を、塗抹標本を染色することにより求める検査です。好中球100個の検鏡にて、活性度を点数化します。低値となる慢性骨髄性白血病(CML)と高値となる類白血病反応や真性赤血球増多症の鑑別に有用です。CMLは急性転化をすると高値となります。

0型(0点)：陽性顆粒なし
Ⅰ型(1点)：陽性顆粒5個まで
Ⅱ型(2点)：陽性顆粒30個まで
Ⅲ型(3点)：30個以上が不均一に分布
Ⅳ型(4点)：均一に分布するが間隙あり
Ⅴ型(5点)：均一で密に分布
Ⅵ型(6点)：胞体からあふれる

陽性指数(NAP)スコアとは、成熟好中球100個の活性度の点数総和です。

陽性率は全成熟好中球の陽性好中球の百分率です。近年は本検査を行っていない検査所もあり、Major BCR-ABL1 mRNA定量PCR検査にてCMLの診断を行います。

白血球疾患画像リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/wbc.html

原発性骨髄線維症(PMF) 〔79頁参照〕

巨核球や好中球系細胞が骨髄でクローン性に増殖する疾患です。造血幹細胞レベルでの遺伝子変異が原因です。早期は、線維化は軽度であり自覚症状も乏しいですが、線維化期になると、発熱、全身倦怠感、体重減少が起こり、髄外造血による巨大脾腫を伴うようになります。血液検査では標的細胞や涙滴赤血球を伴う貧血や血小板減少、骨髄芽球や赤芽球の出現(白赤芽球症)がみられます。LDH、尿酸、VB_{12}の増加もみられます。骨髄検査ではしばしばdry tapとなります。骨髄の線維化は、巨核球の産生するTGFβ等のサイトカインによります。前線維化期では、アスピリン投与と対症療法を行います。進行すれば、JAK2阻害薬(ルキソリチニブ)を使用します。線維化期では、可能であれば造血幹細胞移植を行います。PMFの一部は急性骨髄性白血病に進展します。

リンパ球の疾患

リンパ球増多

リンパ球増多は、リンパ球が4000/μL以上の場合を指します。形態学的に成熟リンパ球が増加する場合と、異型リンパ球が増加する場合があります。成熟リンパ球が増加する場合、確定診断にはフローサイトメトリーを使用した表面マーカーの解析が不可欠です。CLLは、成熟リンパ球が増加する代表的疾患で、増殖しているのは、CD5やCD23をマーカーとして持つB細胞で、小型の成熟リンパ球です。血液塗抹標本を作製する際、日本では冷風で強制乾燥させるのが一般的ですが、細胞が広がった形でスライドグラスに張り付き、大きさを見誤ることがあります。CLL細胞の形態観察には、自然乾燥の標本が望まれます。異型リンパ球は、抗原刺激により反応性に増加したリンパ球です。大型のリンパ球で、好塩基性の強い細胞質に富みます。核は偏在し、クロマチン凝集がみられ、核網は粗造です。細胞の大きさに関しては、例外もあります。尚、悪性リンパ腫等の腫瘍性疾患でみられるリンパ球は、異常リンパ球と呼ばれます。多くのウイルス感染では、白血球分画の10%未満を占めるに過ぎませんが、EBウイルスの初感染時には20%以上となり、扁桃炎、頸部リンパ節腫脹を伴う伝染性単核球症となります。増加しているリンパ球はウイルス感染症に反応して活性化したT細胞やNK細胞です。サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型/7型、トキソプラズマ、HIVの感染時にも伝染性単核球症様の所見をしばしば認めます。
薬剤アレルギーのうち、Ⅱ～Ⅳ型ではリンパ球が介在しており、異型リンパ球が出現することがあります。

リンパ球減少

末梢血中のリンパ球数が1500/μL以下に減少した状態です。感染症、尿毒症、種々の癌、悪性リンパ腫、エイズ、膠原病、結核等様々な疾患で減少します。副腎皮質ステロイド薬の投与や放射線治療でも減少します。

栄養不良では、胸腺等の免疫組織が萎縮するため、リンパ球が減少します。これを利用して、リンパ球数は栄養状態の指標にも使われます。

急性リンパ性白血病(ALL)

リンパ芽球が分化を停止して単クローン性増殖をきたす疾患です。正常造血障害による貧血、易感染性、出血傾向を認めるほかリンパ節腫大、肝脾腫、中枢神経浸潤を伴います。リンパ芽球はミエロペルオキシダーゼ染色陰性です。悪性リンパ腫の骨髄浸潤とALLの鑑別には、ALLで陽性となるTdT染色が役立ちます。

治療は、Ph陰性ALLに対しては多剤併用療法(ビンクリスチン、ステロイド、シクロホスファミド、アントラサイクリン)を行います。CD22陽性の場合は、イノツズマブオゾガマイシン(ベスポンサ™)が有効であり、ALL細胞上のCD19とT細胞のCD3を認識する二重特異性T細胞誘導抗体(bi-specific T cell engagaers:BiTE)であるブリナツモマブ細胞誘導抗体 (bi-specific T cell engagaers:BiTE)のビーリンサイト™も用いられます。難治例には、CAR-T療法も行われます〔72頁参照〕。ALLは中枢神経浸潤の頻度が高いので、無症状でも髄液検査と髄腔内抗癌剤(MTX)投与が必要です。さらに全脳照射も行いますので、認知機能の低下もしばしば発生します。腫瘍崩壊症候群にも注意が必要です。〔194頁参照〕BCR/ABL1融合遺伝子が作られるPh陽性ALLには陰性例同様の化学療法に加え、チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)を併用します。第二世代のTKIのダサチニブとプレドニゾロンの2剤で治療することもあります。寛解時には、同種造血幹細胞移植も考慮します。

慢性リンパ性白血病(CLL)

日本人にはまれですが、欧米では最も多い成人白血病です。高齢者に多く発症し、成熟Bリンパ球が増殖します。CD19、$CD20^{low}$の発現、免疫グロブリンκ鎖/λ鎖クローナリティ、CD5とCD23陽性、特異的な形態と免疫形質を持つB細胞数が5000/μL以上により診断します。無症状の間は治療をしませんが、有症状(発熱、盗汗、体重減少、倦怠感、無痛性のリンパ節腫脹等)になればBTK阻害薬、PI3K阻害薬、BCL-2阻害薬等で治療します。抗体薬や分子標的薬も使用されます。17p欠失(*TP53*変異)は予後不良因子です。

悪性リンパ腫

リンパ組織由来の腫瘍の総称です。ホジキンリンパ腫とそれ以外のリンパ腫(以前は非ホジキンリンパ腫と言われていました)に大別されます。後者はB細胞(80%)によるものとT細胞(20%)によるものがあります。B細胞由来の場合、一般にCD19、CD20、CD22、CD79a、PAXが陽性です。リンパ腫の代表的症状は、IL-6やTNF-α等のサイトカイン産生亢進に起因する発熱、盗汗、体重減少でB症状と言われますが、全てがそろうわけではありません。LDHの単独高値は特徴的です。

悪性リンパ腫ではリンパ節は無痛性に腫脹し、弾性硬で可動性があります。急速に増大する場合はリンパ節被膜の伸展痛を伴うことがあります。癌のリンパ節転移は、表面が不整で石のように硬く相互に癒合し、周辺組織と癒着して可動性ありません。〔522頁参照〕

病型分類(Ann Arbor分類/Lugano改定分類)にはFDGによるPET-CTが利用され、FDG集積の強さにより疾患の進行速度も推測できます。

びまん性大細胞リンパ腫(DLBCL)

B細胞由来リンパ腫の約半数を占め、大型のリンパ腫細胞よりなります。大型リンパ腫細胞は、小型リンパ球の核の2倍以上の大きさの核を持つものを言います。月単位で進行するアグレッシブリンパ腫であり、発症年齢中央値は70歳代で男性に多い傾向があります。進行ははやいものの治癒可能な疾患です。

R-CHOP療法(リツキシマブ・シクロホスファミド・ドキソルビシン・ビンクリスチン・プレドニゾロン)が標準治療ですが、抗CD79b抗体と抗腫瘍薬のMMAE(微小管重合阻害)の薬物複合体であるポラツズマブ ベチドンを用いたPola-R-CHP療法の方が無増悪生存期間で有意な延長を認めたため、未治療DCBCL全例に使用可能となりました。再発時には、エプコリタマブ(CD20とCD3に対する二重特異性抗体であり、腫瘍細胞とT細胞を接近させます)の使用、自家移植、CAR-T療法を行うことがあります。

異常遺伝子のプロファイルに基づいたLymphGen分類が考案され、それに基づく有効な治療薬とR-CHOPの併用が主流となる可能性があります。

濾胞性リンパ腫(FL)

増加傾向にあり現在は20%ほどを占めています。FLの90%以上にt(14;18)(q32;q21)の転座がみられます。FLは進行が年単位の緩徐進行性(インドレント)ですが、大部分は進行期で診断されます。限局期(診断時の10～30%)は放射線療法を行います。進行期低腫瘍量の場合はリツキシマブ単独療法を、高腫瘍量の場合はR-CHOP療法を行います(CHOPに代えて、ベンダムスチン(アルキル化作用によるDNA損傷、アポトーシス誘導、分裂期崩壊誘導)、CVPも可能です)。前者で臓器障害のない時は経過観察することもあります(watchful waiting)。反応性はよいものの根治困難で、再発を繰り返します。リツキシマブに代えてオビヌツズマブを使用することもあります。リンパ球低下時は、ST合剤を併用します。再発時は、レナリドミドを含めた併用療法も選択肢となります。約2割に*EZH2*遺伝子の機能獲得型変異がみられ、EZH2阻害薬のタゼメトスタットも治療の選択肢となります。50%生存率は20年以上ですが、根治可能なアグレッシブリンパ腫よりよいとは言い切れません。年2%程度がDLBCLに形質転換します。

MALTリンパ腫

感染や炎症に伴う慢性の刺激が原因となって発生する消化管に多いリンパ腫です。

血管内リンパ腫：リンパ節腫脹を伴わない特殊なリンパ腫です。大部分がB細胞由来で、接着分子(β1インテグリン・ICAM-1)を欠くため腫瘤を形成しません。高齢者に多く、不明熱や全身倦怠感等で発症し、LDHの上昇、貧血、血小板減少が見られます。肝脾腫を認め、腎や副腎が腫大することもあります。肺循環不全のためPaO_2が低下し、胸部CTではスリガラス影を認めます。橋等に微小脳梗塞が見られます。診断は骨髄検査もしくはランダム皮膚生検にて行います。R-CHOPにMTXと髄腔内抗がん剤投与を加えた治療が必要です。なお、脾臓原発の悪性リンパ腫も、一般にリンパ節腫脹を伴いません。

バーキットリンパ腫

きわめて進行の早いB細胞由来のリンパ腫で、LDHが急速に上昇します。骨髄浸潤や中枢神経浸潤を生じやすく、速やかで強力な化学療法が必要です。腫瘍崩壊症候群のリスクも高い疾患です。

ホジキンリンパ腫(HL)

欧米ではリンパ腫の3割を占めますが、日本では5%程度です。胚中心由来のクローン性B細胞腫瘍であり、単核のHodgkin細胞や1～2核の大型の腫瘍細胞であるReed-Sternberg細胞を多彩な炎症細胞(T細胞等)が取り囲む病理像を示します。H/RS細胞の多くにCD30が発現しています。*JAK2, JMJD2C, PDL1, PDL2*遺伝子の脱制御がみられます。男性に多く20歳代と50～60歳代の2峰性のピークを認めます。大部分は古典的HLと呼ばれるもので、頸部もしくは鎖骨上リンパ節腫大で発症することが多く、リンパ節にそって連続的に進展してゆきます。若年者は縦隔腫瘍が多く、時に巨大となります。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)が基本であり、進行期や再発例にはブレンツキシマブ ベドチンを使用したり(Bv-AVD)、抗PD-1抗体薬を使用します。難治性の若年者には自家移植が勧められます。

CAR-T療法：CAR-TはB細胞の産生する抗体の可変領域と、T細胞活性化に必要な細胞内蛋白分子を結合したキメラ蛋白質を作る遺伝子を導入したT細胞であり、CD19を認識する受容体の遺伝子を導入したT細胞(tisa-cel)を体内に戻すことで抗腫瘍効果を発揮させます。製造施設で作成された後、凍結された状態で医療機関に届けられます。がん関連抗原は正常細胞にも発現するため、正常B細胞が消失しても免疫グロブリン投与で対応できるB細胞系腫瘍にかぎられた適応となっています。T細胞の一部はメモリーT細胞として残存し、持続的な抗腫瘍効果も発揮します。再発・難治例に対し、約半数が完全奏効します。サイトカイン放出症候群(CRS)や神経学的有害事象(ICANS)等の副作用が知られています。しばしばCNS再発がおこり、めまい、頭痛、性格変化を生じます。

サイトカイン放出症候群(CRS)：薬剤投与中もしくは投与開始後24時間以内に現れる過敏症等による症候群です。モノクローナル抗体やCAR-Tによる細胞障害時のサイトカイン放出が一因と考えられ、発熱、発疹、嘔吐、呼吸困難、血圧低下等の症状を認めます。治療には抗IL-6受容体抗体のトシリズマブを使用します。予防として、薬剤使用前に抗ヒスタミン薬やステロイドを投与します。

神経学的有害事象(ICANS)：サイトカインによる、血管内皮細胞活性化と脳血液関門破綻を一因とし、傾眠、認知障害、記憶障害、けいれん、めまい、運動失調、ミオクローヌス発作等を認めます。CATR-T輸注後、一週間頃に発症し、書字障害、表出性言語障害、振戦が初発症状のことがあります。多くは一過性で、3週間程度で改善します。

dual-target CAR-T細胞：1つの抗原を標的としたものは、抗原エスケープによる再発が起こりやすくなります。これを防ぐために、CD19/CD20やCD19/CD22を標的としたCAR-T療法の開発が進められています。

形質細胞と多発性骨髄腫

形質細胞は、B細胞が分化してできる細胞です。小型で核が偏在し、核の周囲が明るい核周明庭と呼ばれる領域を持ちます。免疫グロブリンを産生し、液性免疫の中心となります。形質細胞が、腫瘍化して制限なく増殖する疾患が多発性骨髄腫(MM)です。骨髄にクローナルの形質細胞を10%以上認めるか生検にて骨もしくは髄外の形質細胞腫が確認されるものと定義されます。同じクローンから同一のグロブリンが産生され、蛋白分画にてγグロブリン領域に鋭いピークをもつM蛋白が示されます。主に骨髄内で増殖するため、他の血球増殖を阻害し、正球性正色素性貧血を起こします。M蛋白が膜荷電に影響を与え、赤血球の連銭形成を認めることがあります。高Ca血症、腎機能障害を生じ、尿検査では免疫グロブリンL鎖よりなるベンスジョーンズ蛋白を認めます。X線写真では骨融解による打ち抜き像がみられ、溶骨性病変による病的骨折もおこします。これはRANKLによる破骨細胞の活性化とDKK1とsFRP-2による骨芽細胞の抑制によります。MRIでは、骨髄腫病変はT1低信号、T2高信号、脂肪抑制法(STIR)高信号です。過粘稠症候群のため神経症状をおこし、血栓や出血傾向も出現します。免疫能が低下し、易感染状態となります。免疫グロブリン軽鎖由来のALアミロイドーシスの原因となります。

骨髄腫診断事象(CRAB症状)もしくはmyeloma-defining biomarkers(SLiMの3因子)を1つ以上認める場合は症候性多発性骨髄腫とされ、治療対象となります。年に2回以上の感染症、アミロイドーシスを有する者も症候性とされます。

骨髄腫治療の目的は、腫瘍量を減少させて長期予後を改善し、症状をコントロールすることです。65歳未満の重篤な臓器障害がない者には、自家末梢血造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を行います。上記以外の者には、全身状態に応じた薬物治療を行います。キードラッグは、プロテアソーム阻害薬とサリドマイド誘導体の免疫調節薬です。前者は不要になった蛋白をプロテアソームで分解できなくして蓄積させ、骨髄腫細胞をアポトーシスに導きます。後者は多発性骨髄腫の増殖抑制に加え、IL-2依存性のT細胞の増殖促進、TNF-α産生抑制、血管新生阻害などの複合的作用を持ちます。難治例には、CAR-T療法が行われることがあり、BCMA(B-cell maturation antigen)を認識させます。骨髄腫細胞のBCMAとT細胞のCD3に結合し、T細胞による細胞傷害性を活性化することで骨髄腫細胞の細胞死を誘導する二重特異性抗体のエルラナタマブも2024年3月に承認されています。

単クローン性高ガンマグロブリン血症(MGUS)は、MM同様に単クローン性のγグロブリンを産生する良性疾患です。MGUSでは、Mタンパク量は3g/dL未満、24時間尿中M蛋白量500mg未満、骨髄中の形質細胞は10%未満であり、CRAB症状を認めません。年1%の割合でMMや全身性アミロイドーシスに進展します。

くすぶり型骨髄腫(SMM)は、Mタンパク量は3g/dL以上、もしくは24時間尿中M蛋白量500mg以上、または骨髄のクローナルな形質細胞割合が10～60%であり、骨髄腫診断事象およびアミロイドーシスの合併を認めない場合に診断されます。MGUS以上の確率で骨髄腫に進展します。2年以内に多発性骨髄腫に進展する危険因子として、M蛋白≧2g/dL、血清遊離軽鎖比≧20、骨髄形質細胞割合≧20%の3因子が同定されています。現在は治療の対象になっていません。

monoclonal gammopathy of renal significance(MGRS)という疾患概念が提唱されています。M蛋白が腎機能障害の病態形成に関与し、ALアミロイドーシスが原因として最多です。診断には、腎生検が必須です。骨髄腫に移行する割合はMGUSの3倍以上あり、骨髄腫治療に準じた治療が必要です。

骨髄腫診断事象(myeloma-defining events:MDE)

CRAB症状　(2003年IMWGによる基準)

C(高Ca血症):Ca＞11mg/dL or
正常上限より1mg/dLを超えて増加
R(腎障害):Cr＞2mg/dL or　Ccr＜40mL/min
A(貧血):Hb＜10g/dL or
正常下限値より2g/dLを超えて低下
B(骨病変):1つ以上の病変をXP、CT、PET-CTで認める

myeloma-defining biomarkers

SLiMの3因子　(2014年IMWGによる基準)

・骨髄中形質細胞≧60%
(骨髄内の不均一性に注意が必要)
・血清遊離軽鎖(FLC)比≧100
・MRIで2ヵ所以上の5mm以上の巣状骨病変

注:IMWGは、国際骨髄腫作業部会

原発性マクログロブリン血症は、144頁を参照してください。

POEMS症候群　(Crow-Fukase症候群・高月病)

P:Polyneuropathy　多発神経障害
O:Organomegaly　臓器腫大
E:Endocrinopathy　内分泌障害
M:M-protein　　M蛋白血症(λ鎖)
S:Skin changes　皮膚症状
を特徴とする疾患です。

病態に大きく関わっているのはVEGFであり、血管の新生作用と透過性亢進作用が、浮腫、胸腹水、皮膚血管腫、臓器腫大に関わっています。形質細胞の大部分は正常細胞であり、M蛋白を作るPOEMSクローンの割合は少ないところが次頁の骨髄腫等と異なる所です。VEGF産生抑制作用を持つサリドマイドが保険適用となっています。

造血幹細胞移植

骨髄移植の適応年齢は引き上げられる傾向にあり、70歳以上の症例も見られ、臓器障害の有無も判断基準となります。急性白血病は同種移植が、リンパ腫や多発性骨髄腫は自家移植が主流です。

前処置として体内に存在する腫瘍細胞を可能な限り減少させるため、全身放射線照射(TBI)と最大限の薬剤を投与します。cyclophosphamide(CY)120mg/kgとその前後に12Gyを2～4Gyずつ照射するTBI/CYレジメが一般的です。TBIに代えてbusulfan(BU)16mg/kgを使用することも可能であり、TBIとほぼ同等の治療成績です。

ドナーは、HLA一致と1座不一致の間で、成績の差はありません。現在、HLA半合致移植(ハプロ移植)が多く行われています。親子は合致し、兄弟も半数が合致するため、ドナーが見つけやすいのが利点です。ハプロ移植を可能にしたのは、移植後大量cyclophosphamide(PTCy)療法の確立によりますが、移植片からのT-リンパ球(移植片対宿主病:GVHDをおこす免疫細胞)の除去やCD34陽性細胞(造血幹細胞)の選択的分離技術も貢献しています。PTCyハプロは、HLA一致血縁者移植とHLA一致非血縁者移植の中間的な成績という報告があります。低用量ATGとステロイドを使用する「ステロイドハプロ」という方法もあります。T細胞はGVHDの原因となりますが、移植片対白血病(GVL)効果で、白血病細胞を排除する作用もあります。

血縁者以外からドナーを得る方法もあります。骨髄バンクには54万人のドナー登録がされていますが、54歳以下という年齢制限があるためドナーの高齢化が問題視されています。

採取前にG-CSFを投与し、骨髄からの採取では全身麻酔下で両側の腸骨より採取し、末梢血幹細胞移植では血液中に流出した造血幹細胞を血液成分分離装置を使って採取します。後者の方が、ドナーの負担は軽く済む反面、GVHDのリスクは高くなりますが、ATGの使用などで対応可能となっています。

臍帯血移植は、ドナーの負担がないことや供給が迅速であることが利点です。成人では体重あたりの細胞数が不足気味であることは欠点でしたが、保存時に造血幹細胞数を増加させることができるようになりました。免疫学的寛容性が強く、HLA2座不一致まで移植可能です。GVL効果が高いことも利点です。HHV-6脳炎が、海馬で発生することがあります。

生着までの期間は、骨髄移植では2～3週間、末梢血幹細胞移植では10～14日間、臍帯血移植では3～4週間です。生着は、移植幹細胞が骨髄の中で造血をはじめ、好中球が基準値に達することを言います(一般に、3ポイント以上で500/μLを超えた際の第1測定日を生着日とします)。生着期に、非感染性の発熱、非心原性肺水腫を起こすことがあり、生着症候群と呼ばれ、GVHDと鑑別困難なことがあります。

ミニ移植は、薬物療法や放射線量を少なくして骨髄非破壊的処置を行い造血幹細胞を輸注するものです。前処置による合併症が少ないため、高齢者や臓器障害のある患者にも行うことが出来ますが、GVHDは同様に起こります。

HLA(human leukocyte antigen)：様々な細胞に発現している組織適合性抗原です。A座、C座、B座、DR座、DQ座、DP座がありますが、造血幹細胞移植では、A座、C座、B座、DR座が重要であり、両親からの遺伝子を引き継ぐため、8個のHLAを検討することになります。同胞ドナーの場合、25%の確率で完全一致します。ABO血液型は不一致でも問題なく、移植後はドナーの血液型に置き換わります。

GVHD(graft versus host disease)：移植3ヵ月以内におこる同種免疫反応である急性GVHDと移植3ヵ月以後におこる自己免疫疾患様の慢性GVHDがあります。急性GVHDは、Th1/Tc1細胞が組織をサイトカインや細胞障害性T細胞により攻撃することによりおこります。皮疹、黄疸、下痢等を生じ、肝中心静脈閉塞症や移植関連血栓性微小血管症も時に合併します。慢性GVHDはTh17/Th1細胞が働き、B細胞及び自己抗体も関与しています。

移植後早期の大量シクロホスファミド療法(PTCY)では、抗原刺激を受けて分裂期にあるアロ応答性T細胞を選択的に殺細胞するので、その他のT細胞は温存されます。ドナー細胞による造血も妨げられません。

幹細胞移植の統計：同種移植のうち1/3は血縁者間移植、2/3は非血縁者間移植です。血縁者間移植では、85%が末梢血幹細胞移植によります。非血縁者間移植では、臍帯血移植が57%、骨髄移植が30%、末梢血幹細胞移植が13%です。欧米では血縁者間と非血縁者間のいずれにおいても、末梢血幹細胞移植が80%以上を占めています。

自家移植はほとんど末梢血幹細胞移植にて行われ、主に多発性骨髄腫や悪性リンパ腫が原因疾患です。

同種移植の原因疾患は多い順に、急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫であり、適応年齢は70歳程度までです。急性白血病の移植後の10年生存率は、約40%です。

組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）

10歳代から30歳代に発症する、上気道炎の解熱後に側頸部リンパ節が有痛性に腫大する疾患です。まれに、腋窩や鼠径部のリンパ節腫大も認めます。リンパ節内では、組織球と大型リンパ球の増殖がみられ、逆に好中球、好酸球、形質細胞が認められないことが特徴です。男女比は1：2と女性に多くみられます。

検査所見では、CRP上昇、白血球数の減少、トランスアミナーゼの上昇がみられ、異型リンパ球が出現することもあります。LDHの上昇がみられ、重症度と相関します。$CD4^+/CD8^+$比の低下もみられます。原因不明の疾患であり、治療は対症療法となり、NSAIDsまたはステロイドを使用します。予後は良好ですが、SLEを合併もしくは続発することがあり、抗核抗体に注意が必要です。

凝固機能

血液は、血管の中で固まらないように、血管が破損したときは出血を最小限に押さえるよう様々な仕掛けが用意されています。これらに関与するのは、血小板､凝固因子､線溶系､血管内皮細胞です。凝固を促進するのが血小板と凝固因子であり、防ぐのが線溶系です。血管内皮細胞はどちらの役割も果たしますが、平時には凝固阻止の役割が主となります。

一次止血と二次止血

血管の内皮細胞が傷害されるとコラーゲンが露出し、von Willebrand因子を介して血小板表面のGP Ⅰb/Ⅸと結合します。さらに血小板の表面にはGP Ⅱb/Ⅲaがあり、フィブリノゲンを介して血小板同士が凝集します。この血小板血栓での止血を一時止血と言います。この状態は脆弱ですので、二次止血に引き継がれます。二次止血は12種類の凝固因子にて行われ、最終的にフィブリンが膜を作って血小板血栓を覆い完成します。これにより強固な血栓となります。

血栓の種類

白色血栓：血小板を多く含む血栓です。動脈系にみられ、赤血球の含量が少なく、白色に見えます。抗血小板療法の対象となります。

赤色血栓：主に凝固因子が作用することで生じる血栓です。静脈系にみられ、赤血球を含むため赤く見えます。抗凝固療法の対象となります。

ヒアリン血栓：毛細血管に生じる微小血栓です。血小板やフィブリンより成り、白色半透明です。

出血について：血小板機能が低下すると出血しやすくなり、凝固因子の機能が低下すると出血が止まりにくくなります。凝固機能に異常があると真皮内に出血がおこり紫斑となります。表皮には血管がないため出血は起こりません。

紫斑は、大きさにより分類されています。

点状出血：3㎜未満。血小板や毛細血管の異常時に出現します。

斑状出血：2㎝未満。凝固因子の異常により出現します。

溢血斑：2㎝以上。FⅩⅢ欠乏症、劇症型リン脂質抗体症候群で出現します。

IgA血管炎では、わずかに盛り上がった紅～紫色の出血斑がみられます。

凝固因子の異常には、先天性疾患が多く、血友病は常染色体潜性遺伝、VWD病は常染色体顕性遺伝、その他の大部分は常染色体潜性遺伝です。尚、近年では優性遺伝は顕性遺伝、劣性遺伝は潜性遺伝に名称変更されています。

皮下に血腫ができると、ガラス板で圧迫したときのみ発赤が表れます(例:Achenbach症候群:中年以上の女性に多い突然に手指掌側におこる有痛性の血腫で、数日以内に自然軽快します）。

抗凝固薬　血液検査で使用する抗凝固薬には以下のものがあります。

EDTA:Ca^{2+}をキレートすることにより強力に抗凝固作用を発揮します。血球形態をを保存する利点があります。凝固検査には使用不可です。

クエン酸ソーダ：可逆的にCa^{2+}をキレートすることにより抗凝固作用を発揮し、Ca^{2+}を添加すると凝固反応が再開します。凝固検査や輸血血液の保存に使用します。

ヘパリン：アンチトロンビンを活性化します。生体内でも使用可能であり、血液ガス分析や体外循環に使用します。血球の形態を変化させるため、血液塗抹標本の作製には不向きです。

血小板（ＰＬＴ）

基準値　13.0～36.9 万/μL

血管が損傷したとき、出血を止めるために最初に働く血液成分です。

【上昇する疾患】本態性血小板血症、慢性骨髄性白血病、真性多血症
骨髄線維症、脾臓摘出後
【低下する疾患】白血病、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)
血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)
血栓性微小血管障害(TMA)、播種性血管内凝固症候群(DIC)、肝硬変
全身性エリテマトーデス(SLE)、脾機能亢進症、妊娠(血液の希釈による)
【巨大血小板が出現する疾患】ITP、メイ-ヘグリン異常(May-Hegglin anomaly):血小板減少、顆粒球細胞質の塩基性封入体(デーレ小体)、常染色体顕性遺伝
ベルナール-スリエ症候群(Bernard-Soulier syndrome):GPⅠb･Ⅸ･Ⅴ複合体が減少、コラーゲンへの血小板粘着低下による出血時間延長、常染色体潜性遺伝
【小型血小板が出現する疾患】Wiskott-Aldrich症候群:X連鎖血小板減少、湿疹、易感染性

血小板(PLT)は、止血の中心的役割をする血球です。血小板は骨髄で巨核球より作られます。巨核球の細胞質がちぎれてできるため、核を持ちません。大きさは2μmほどであり、他の血球より遥かに小型です。血小板は円盤状をしていますが、血管が破れると活性化され、偽足を伸ばすなどの変形を起こして、他の活性化された血小板と供に血管の内皮細胞に接着し、物理的な止血を行います。さらに、血小板からは様々な活性物質が出てきて、血液中にある凝固因子と供に、血栓を作って強力な止血作用をもたらします。

血小板数は、一般に女性は男性より多く、冬に増加する傾向があります。

体内では、一日に何千回という微小出血が生じており、血管内皮細胞を貫通する穴を、血小板がその都度閉じていきます。血小板が減少すると、毛細血管から血液が漏出し、皮膚の点状出血や粘膜の出血がおこります。点状出血は、平坦、赤紫色、辺縁明瞭という特徴を持ちます。IgA血管炎の紫斑は、赤みを帯びて盛り上がります。

血小板が減少する疾患の中には、血栓症が病態の首座を占め、血小板が消費され結果として血小板が減少する疾患もあり、血栓性血小板減少症(TTP)〔82頁参照〕やヘパリン起因性血小板減少症(HIT)〔78頁参照〕等が属します。

血小板内には、α顆粒、濃染顆粒が存在します。α顆粒は、血小板に数十個存在し、顆粒内にはフォン・ヴィレブランド因子(VWF)、血小板由来成長因子（PDGF)、凝固第Ⅴ因子、血小板第4因子(PF4)、β-トロンボグロブリン(β-TG)を含み、α顆粒上の膜タンパク質として、Pセレクチン、GPⅡb/Ⅲaが存在します。濃染顆粒は血小板内に数個あり、ADP、ATP、セロトニン、Caを含みます。

巨核球と血小板

巨核球は、細胞質分裂が起こらずに核が多倍体化して大型の細胞となったものです。骨髄内の類洞の近傍に存在し、proplateletという突起様構造物を進展させて、血小板を放出します。血小板の3分の1は脾臓に分布します。血小板の寿命は7～10日であり、最終的には脾臓や肝臓で破壊されます。

網血小板と血小板に関する指標

網血小板(RP)：網血小板は、産生されたばかりの細胞質内にRNAを多く含む血小板です。赤血球系統の網赤血球に相当します。網血小板は成熟した血小板より大きく、さらに成熟血小板は時間と共に小型化して行きます。血小板に占めるRPの比率（RP%)を求めます。しかし測定にはフローサイトメーターが必要なため､自動血液解析装置で測定可能なほぼ同義のIPFが普及しています。

IPF:未熟血小板分画です。未熟血小板はほぼ網血小板と同義です。核酸を含む血小板分画の細胞数の比率を示します。血小板寿命の短いITPではIPF(%)は高値となり、再生不良性貧血では低値となります。骨髄巨核球数と相関します。MPVとPDWは血小板が1万以下では算出できませんが、IPFは算出可能です。

MPV:血小板容積の平均値です。MPV(fL)=1000×PCT(%)/血小板数(万/μL)
基準値は、7～11fLです。(fL:1000fL=pL)

PDW:血小板容積の不均一性を示します。PDW(%)=100×血小板容積の1SD/MPV
基準値は、15～17%です。(CV法)

MPVとPDWは、ほとんどの病態で並行して変動します。

PCT:赤血球のヘマトクリットに相当します。基準値は、0.16～0.33%です。

P-LCR:血小板全体に占める12fL以上の大型血小板の比率を表します。

塗抹標本で、4μm以上を大型血小板、赤血球以上のものを巨大血小板、2μm以下を小型血小板と呼びます。ベルナール-スリエ症候群やメイ-ヘグリン異常(血小板減少症のひとつ)は、巨大血小板が出現する代表的な疾患です。

血小板第4因子(PF-4)

基準値　20ng/mL以下（EIA法）

血小板のα顆粒中に含まれる蛋白質です。血小板が活性化されると、血液中に放出されます。半減期は約2分と短く、ヘパリン中和作用を持ちます。高値の場合、血栓症の存在が疑われますが、加齢により高値となります。採血時に駆血すると高値となりますので、駆血帯を使用せずに太い注射針をつけたシリンジにて採血し、冷却した試験管に注入します。

ヘパリン投与により、血管内皮に結合していたPF-4が遊離して高値となりますので、ヘパリン投与時は、血小板活性化の指標にはなりません。

β-トロンボグロブリン(β-TG)

基準値　60ng/mL以下（EIA法）

血小板のα顆粒中に含まれる蛋白質です。PF-4とほぼ同じく血小板活性化の指標となり、採血上の注意等も同様です。半減期は約100分と長いため、PF-4より血中の存在量は多くなります。腎より排出されるため腎機能障害で血中濃度が上昇します。ヘパリンの影響を受けませんので、ヘパリン投与下でも使用可能です。

PF-4とβ-TG共に下記疾患で増減します。

【上昇する疾患】　DIC、心筋梗塞、血栓症、糖尿病性血管障害

【低下する疾患】　血小板減少症

PF-4もβTGも採血手技による血小板活性化により上昇しますので、安定した値を得にくい検査です。
血小板活性化時に放出されるC-type lectin-like receptor2 (sCLEC-2)は、安定した測定値が得られるため、新たな血小板活性化マーカーとなる可能性があります。

偽性血小板減少症：血小板の採血をする場合、凝集しないようにEDTAという抗凝固薬入りの容器に入れますが、このEDTAにより血小板膜抗原のGPⅡbⅢa上のエピトープが構造変化し、免疫グロブリンが反応することにより凝固してしまうことがあり、偽性血小板減少症という見かけ上の血小板数低下を起こすことがあります。末梢血の塗抹標本を観察すると凝集を確認することができます。他の抗凝固薬であるクエン酸ソーダを使った採血でも起こりえます。このような時は、ヘパリンを使った採血を行うと正しい血小板数を得ることができます。
注:自動血球計数器は血小板を大きさで判別しているため、血小板凝集塊や巨大血小板は白血球と判定されます。

血小板が減少する主な疾患

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)：GPⅡb/Ⅲa等の血小板膜蛋白に対する抗体により血小板がオプソニン化され、網内系で破壊される疾患です。これらの抗体は、巨核球の成熟障害やアポトーシスを誘導するため、血小板の産生障害も伴います。骨髄検査では、正形成であり、巨核球数は正常もしくは増加を示し、形態的にはほぼ正常です。急性型は小児に、慢性型は成人女性に多くみられます。紫斑を生じない例もあることから、primary immune thrombocytopeniaという名称も使われます。網血小板(もしくはIPF%)が増加し、トロンボポエチン(TPO)が増加しないことは再生不良性貧血(AA)との鑑別に有用です。MPVおよびPDWが高値となり、AAではいずれも低値となります。PAIgGは血小板に非特異的に結合するものまで測定しますので、有用とされていません。赤血球と白血球に異常を認めず、他の血小板減少を来す疾患の除外により診断します。治療の目標は、血小板数を正常化させることではなく、重篤な出血を予防し得る血小板数を維持することです。ファーストライン治療は、副腎皮質ステロイドですが、日本では*H.pylori* の除菌も加えられています。緊急時には、免疫グロブリン静注療法(IVIG)やステロイドのパルス療法を行います。IVIG後無菌性髄膜炎を起こすことがありますが自然に治癒します。血小板輸血は、すぐに破壊されてしまうため一時的効果しかありません。セカンドライン治療としては、TPO受容体作動薬やリツキシマブが使われ、脾摘も行われます。VWFに対するナノボディであるカプラシズマブが承認されています〔82頁参照〕。脾臓チロシンキナーゼ(Syk)阻害薬のホスタマチニブも2023年に認可され、マクロファージの血小板貪食とB細胞自己抗体産生を抑制します。抗FcRn抗体フラグメントのエフガルチギモドアルファも適用になっています〔321頁参照〕。ITPの約1割が、後日SLE等の膠原病を発症します。ITP患者がCOVID-19ワクチンを接種すると、増悪することがあります。

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)〔82頁参照〕

肝硬変：脾での血小板破壊に加え、肝臓でのTPO産生低下による骨髄での血小板の製造が低下します。脾腫を合併するため、脾臓内の血小板が相対的に増え、血液中の血小板が減少する一因となります。血小板数は肝硬変の有無の予測基準となり、C型肝炎の場合は10万/μL以下で、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の場合は15万/μL以下で肝硬変の可能性を考えます。

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)とHIT抗体

ヘパリンは、注射用抗凝固薬として、しばしば治療に使われます。ところが、一部の人に血小板第4因子(PF4)とヘパリンが結合した複合体に対する抗体(HIT抗体)ができて、FcγⅡA受容体を介する血小板の活性化と減少をきたすことがあります。これをヘパリン起因性血小板減少症と言い、ヘパリン投与後5～10日ほどして発症します。HITを疑った場合4TsスコアでHITの除外診断を行い、HITの可能性が強いと判断したときは抗体測定を行います。4Tsスコアは、①血小板減少、②血小板減少の時期、③血栓症の有無、④その他の血小板減少症の除外の4項目を点数化してHITかどうかの判断をするツールです。下記のガイドラインを参照してください。

IgG抗体が最も血小板活性化能を有しますが、ラテックス免疫比濁法では総HIT抗体測定は、血小板第4因子・ヘパリン複合体と反応するIgG、IgM、IgAの総量を示します。1.0U/mL以上の場合本疾患が疑われますが、少量のヘパリン使用者でも高率に陽性となる等のため特異性に欠けます。化学発光免疫測定法によるIgG抗体の測定は、基準値は1.00U/mL未満であり、特異度がやや高いため高値であればHITと診断できます。2023年5月にIgG抗体に反応するイムノクロマト法が使用できるようになりました。定性検査ですが、反応の強さをみて半定量的な使用も可能です。

血小板第4因子に対する抗体は、他の血小板抗体と異なり、血小板を活性化させ、トロンビンの産生を促進させます。そのため出血より動静脈の血栓が起こることが問題となり、時に脳梗塞、心筋梗塞、門脈血栓症等を発症し重篤になります。Dダイマーが診断に有用です。ヘパリンを中止してアルガトロバン等の他の抗血栓薬を使用して治療します。

ワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症

アデノウイルスベクターの新型コロナワクチン接種後に陰性荷電のワクチン成分と陽性荷電のPF4が結合して抗原となり、血栓症を引き起こすことがあります(VITT)。作られた抗体は複合体だけでなくPF4単体にも結合して血小板を活性化させるため、ヘパリン起因性より重篤になります。

外部参照　ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン　(診断のための4Tsスコアリングは21頁を参照)
https://www.jsth.org/pdf/oyakudachi/202208_19.pdf

血小板増多

血小板増多には、腫瘍性に血小板が増加する一次性血小板増多と基礎疾患があり反応性に増加する二次性血小板増多があります。一次性血小板増多には、慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症等があり100万/μLを超えることもあります。これらの疾患にはJAK2V617FやW515L/K等のドライバー変異がみられます。

本態性血小板血症では、60歳以上、JAK2変異、血栓既往は、血栓症発症のリスクファクターとなります。血小板数が100万/μL以上になると、VWFが過剰に血小板に付着するため減少し、易出血性となることがあります。治療にアスピリンを使用しますが、その際はvon Willebrand因子活性を測定し、30%以上であることを確認します。高リスク者や血小板数が100万/μLを超える者は、ヒドロキシカルバミド等による細胞減少療法を行います。

炎症、感染、腫瘍、熱傷等があると反応性に血小板が増加し、二次性血小板増多となります。鉄欠乏性貧血では、内因性EPOの作用により増加することがあります。脾摘後も増加します。脾臓は血小板貪食の場であると同時に、抗血小板自己抗体産生の場にもなります。

見かけ上血小板が増加する偽性血小板増多症があります。混合型クリオグロブリン血症では、沈殿したクリオグロブリンが誤って血小板とカウントされます。TTPや各種疾患で、細胞が壊れてその断片がカウントされると同様なことがおこります。

血小板増多症では、採血後に血小板凝集によるカリウム流出が起こり、偽性高カリウム血症となることがあります。

血小板の活性化

血管が損傷し内皮細胞が傷害され、コラーゲンが血管内腔に露出されると、コラーゲンとvon Willebrand因子(vWF)のA3ドメインが結合し、vWFのA1ドメインと血小板上のⅠb/Ⅸが結合します。さらに多数の血小板上のGPⅡb/Ⅲaを介して多数のフィブリノゲンと結合し、血小板の凝集がおこります。GPⅡb/Ⅲaは細胞内Caにより活性化され、cAMPはこれを抑制します。ADPは、adenylate cyclaseを活性化を抑制し、cAMPを減少させます。血小板は、ADPやトロンボキサンA2(TXA_2)前駆体のアラキドン酸(AA)を放出し、血小板凝集を促進します。凝固系が組織因子により活性化されると産生されたトロンビンは血小板を活性化させます。

血小板無力症は、GPⅡb/Ⅲaが先天的に欠損した疾患です。GPⅡb/Ⅲa欠損症では、リストセチン以外の全ての凝集(ADP、コラーゲン、エピネフリン)が欠如しますが、Ⅰb/Ⅸ欠損症である、Bernard-Soulier syndromeでは、リストセチン凝集のみ欠如します。

抗血小板薬

アスピリン(バイアスピリン™)は、アラキドン酸(AA)を血小板凝集作用を持つトロンボキサンA_2(TXA_2)に変えるシクロオキシゲナーゼ(COX)を不可逆的に阻害します。血小板は染色体を持たないため、補充はできません。血管内皮細胞にも作用して血小板凝集抑制作用を持つプロスタサイクリン(PGI_2)の合成も低下させますが細胞内で補充されます。

チエノピリジン系薬剤(チクロピジン(パナルジン™)、クロピドグレル(プラビックス™)、プラスグレル(エフィエント™)) は代謝産物がADP受容体($P2Y_{12}$受容体)と不可逆的に結合することにより、非チエノピリジン系(チカグレロル(ブリリンタ™))は直接同受容体と可逆的に結合することにより血小板のADPを介する活性化を阻害します。この中では、一回の代謝で活性化され遺伝子多型の影響も受けにくいプラスグレルが汎用されています。血小板特異的に作用するため、アスピリンと異なり、消化管出血が少ない利点があります。

シロスタゾール(プレタール™)はcAMPを分解するホスホジエステラーゼ(PDE)type3を阻害することにより血小板凝集を阻害します。血管平滑筋弛緩による血管拡張作用や血管内皮機能保護作用もあるため動脈血栓の防止作用も持ちます。血管にも作用することや出血合併症を増加させない利点を持ちますが、頭痛や頻脈には注意が必要であり、心房細動時には使用しません。

急性心筋梗塞時には効果発現を早めるため、アスピリン160～200mgを噛み砕いて服用させます。非心原性脳梗塞では、発症48時間以内の脳梗塞に対し、アスピリン160～300mg/日の経口投与が適用となっています。抗血小板薬2剤併用はより強い再発予防効果がありますが出血合併症は増加しますので、長期の使用は好ましくなく1ヵ月以内に単剤とします。

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の際、抗凝固薬投与下では死亡率が上昇しますが、抗血小板薬投与下では上昇しないという報告があります。

注：プラスグレルは日本人の体格を考慮して海外と比較して低用量の使用となっています。
プロドラッグではないチカグレロルは即効性ですが、出血のリスクが高く、冠動脈疾患への適応はありますが、脳血管障害には使用できません。

ステント留置後の抗血小板薬

血小板の働きを抑える抗血小板薬は、血栓症を防ぐために様々な病気に使われます。その一つに、冠動脈カテーテル治療をしてステントを留置した場合のステント血栓の予防があります。現在の主流は内膜の増殖を抑えて再狭窄を防ぐ、薬剤溶出性ステント(DES)ですが、内皮細胞がステントを覆うことも阻害するため、ステント内血栓はできやすくなります。

治療前から、血栓防止のためにアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬(P2Y$_{12}$受容体阻害薬)の2剤を投与するDAPTを行います。血栓リスクの高い人はDAPTを3～12ヵ月行い、血栓リスクの低い人はDAPTは1～3ヵ月に止めます。その後はいずれか1剤のみ服用しますが、近年は多数の臨床試験の結果よりチエノピリジン系を継続することが主流になっています。チエノピリジン系薬剤は従来はクロピドグレルが主に使われましたが、作用発現が早くCYP2C19の遺伝子多型の影響も少ないプラスグレルの使用が推奨されています。

DAPTの期間は、ステントの改良と出血リスク低減という観点からより短い期間にする傾向となっています。DAPT期間中の手術への対応は悩ましいところです。一般に、出血のリスクが低い場合はDAPTを継続し、中等度以上のリスクがある場合はアスピリンのみを継続します。ただ、脊柱管や頭蓋内等の閉鎖腔内の手術は、出血が致死的になりますので、DAPTは中止します。抗血小板薬投与中の出血合併症の最多を占めるのが消化管出血です。消化性潰瘍の予防には、HP除菌とPPIの処方が有効です。

心房細動等で、経口抗凝固薬を服用している場合は、PCI直後の2週間以内のみDAPTを上乗せし、その後は経口抗凝固薬と抗血小板薬1剤の併用としてきました。近年は3剤併用を回避し、イベント減少で劣らないDOACとチエノピリジン系の2剤併用が、出血防止の点から選択されることも増えています。12ヵ月以降は、経口抗凝固薬のみの服用とします。

PCI施行後の血栓予防に関する臨床試験

STARS試験(1998年)：アスピリン＋チクロピジンは、アスピリン単独及びアスピリン＋ワルファリンと比較して30日までのステント血栓を有意に減少させた(0.5%,3.6%,2.7%)。DAPT推奨の根拠となった。
ISAR-SAFE試験、ITALIC試験、SECURITY試験、NIPPON試験：6ヵ月とより長期のDAPT期間を比較し。長期のDAPTの有用性は証明されなかった。
WOEST試験(2013年)：抗凝固薬投与中のPCI施行後のグロピログレルとアスピリン＋クロピドグレルの上乗せを比較。2剤併用群と3剤併用群で、出血イベントは19.4%対44.4%、複合イベントは11.1%対17.6%。2剤併用が主流となるきっかけとなった。(複合エンドポイントは、全死亡､心筋梗塞､脳卒中､標的血管血行再建術､ステント血栓症)
その後、4つの臨床試験が行われ、いずれも2剤使用群の優位性が示されている。
AFIRE試験(2019年)：心房細動を有し、PCIもしくは冠動脈バイパス後1年以上経過、冠動脈に50%以上の狭窄を有しない患者が対象。リバーロキサバンと同薬＋抗血小板剤1剤を比較し、後者の出血及び死亡が有意に多く試験は早期に中止された。1年以上経過した者に対しては、抗凝固薬単独が選ばれる根拠となった。

Rumpel-Leede test

紫斑の一因となる血管側の要因を加えた検査です。毛細血管脆弱性駆血試験とも言います。上腕部に血圧計のマンシェットを巻き、収縮期圧と拡張期圧の中間値に5分間血圧を維持した後にマンシェットをはずし、2～10分後に前腕屈側の肘窩から3～5cm下の部位にスライドガラスを押しあて、直径2.5cmの円の中にある0.5mm以上の出血斑の数を数えるものです。

基準値は5個以下です。血小板の減少症や機能異常症だけでなく、血管壁の脆弱性や透過性の亢進時に増加します。後者には、老人性紫斑病、IgA血管炎、遺伝性出血性末梢血管拡張症(Osler病)や若い女性に好発する単純性紫斑病があります。

血小板輸血

血小板が減少して、出血の危険性がある場合に行います。血小板濃縮液0.2単位/kgを輸血することで，血小板数は約2万/μL上昇します。日本赤十字社等のHPにて、自動計算が可能です。どの程度血小板が減少した場合に血小板輸血を行うかは、ケースバイケースですが、一般的には治療的投与もしくは外科手術時の予防的投与や活動性の出血を認める場合には血小板数5万/μL、内科的疾患における予防的投与には1万～2万/μL、中枢神経系の手術時や外傷性頭蓋内出血時には10万/μL以上、中心静脈カテーテル挿入時は2万/μL以上、腰椎穿刺時は5万/μL以上を維持するというのが目安です。観血的処置は､血小板輸血後4時間以内に実施します。慢性の血小板減少の場合は、血小板数がかなり少なくても持ちこたえることが多く、0.5万/μL程度を基準とする施設もあります。血栓性血小板減少症(TTP)では、予防的血小板輸血は通常行いません。

現在使用されている血小板濃厚液は、成分献血による白血球除去製剤です。また、混入したリンパ球による、GVHDを防ぐため放射線照射を受けています。血小板の輸血を行っても有効な血小板数の増加が得られないことがあり、血小板輸血不応状態と言います。再生不良性貧血などで、何度も血小板輸血を行った際によく見られます。原因として多いのは、抗HLA抗体やヒト血小板特異抗原(HPA)に対する抗体を原因とする血小板同種免疫によるものです。特に前者はその8割以上を占めることから重要です。血小板同種免疫患者ではHLA適合血小板の使用が有用です。濃厚血小板剤の有効期限は、採血日を1日めとして4日めの24時までです。洗浄血小板製剤は、製造後48時間以内に使用しないといけません。将来は、iPS細胞によりHLAⅠノックアウト血小板を作成することが期待されています。

血小板製剤の保存は、20～24℃で行います(赤血球製剤は2～6℃です)。

補正血小板増加数(corrected count increment:CCI)：血小板不応状態の診断に使う指数です。一般的に血小板輸血24時間後の血小板数で判断します。CCIが5000/μL未満で非免疫性の原因が存在しない場合は、日本赤十字社にHLA抗体検査を依頼し､陽性であればHLA適合血小板の適応となります。
CCI＝輸血血小板増加数(/μL)×体表面積(m^2)/輸血血小板総数(×10^{11})

外部参照

成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド　2019 改訂版
https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/60/8/60_877/_pdf

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)診療ガイド 2020
https://trans.naramed-u.ac.jp/news/pdf/ttp.pdf

血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド2023
https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/64/6/64_445/_article/-char/ja

科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン：2019 年改訂版
http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2019/09/badd84e9a5f80b8d2f826fd7e19b4fdf.pdf

ｖｏｎ Ｗｉｌｌｅｂｒａｎｄ因子（ＶＷＦ）

活性　60～170%（固定血小板凝集法）　　抗原定量　50～155%（ラテックス凝集法）

VWFは、止血の際に最初に働く物質です。

【上昇する疾患】　肝硬変、ネフローゼ症候群、糖尿病、心筋梗塞
播種性血管内凝固症候群(DIC)、白血病、敗血症、妊娠　　薬剤性（経口避妊薬）
【低下する疾患】　フォン・ヴィレブランド病(VWD)

von Willebrand因子(VWF)は、高分子糖蛋白であり、80%は血管内皮細胞で20%は巨核球で産生されます。標準血漿中のVWFを100%とし、検体血漿中のVWF抗原量を%で表します。リストセチンにより活性化させたVWFに、ホルマリン固定された血小板を添加し、血小板の凝集の度合いにより判定します。

血管が損傷されて内皮細胞が消失すると、コラーゲン線維にVWFが結合します。結合したVWFはずり応力を受けて立体構造を変え、反応面が露出し、血小板のGPⅠbと結合できるようになります。その結果、VWFを介して血小板と内皮細胞が結合することになります。ずり応力には速い血流が必要ですので、血小板の凝集は動脈でより強く働きます。血流中のVWFはもとの立体構造をしているため、反応性を持ちません。VWFと結合した血小板は活性化され、内部の顆粒が放出され、GPⅡbⅢaが活性化されます。GPⅡbⅢaは、VWFとフィブリノゲンのいずれとも結合することができ、血小板同士を結合させて血小板凝集を完成させます。血小板凝集塊は脆く容易に崩壊しますので、その後凝固系が活性化され、フィブリンによる強固な血栓となります。凝固反応は、酵素反応の連鎖ですので、血流が遅い方が効率よく進行し、動脈より静脈の方が有利です。下腿静脈の弁ポケットは特に血流がうっ滞しやすく、血栓の好発部位となります。

VWFには、第Ⅷ因子と結合して安定化させる働きもあります。血液型が0型の人は、低い傾向があります。

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)

TTPは、溶血性貧血、血小板減少、発熱、腎機能障害、動揺する精神神経症状を特徴とする疾患です。Crは2mg/dL以上になることはまれです。血液塗抹標本で破砕赤血球が見られ、ハプトグロビンは低値となり、LDは上昇します。①PLT＜3万/μL、②Cr＜2mg/dL、③溶血所見(I-Bil≧2mg/dL or 網赤血球≧2.5% or Hp検出感度以下)、④活動性の固形癌がない、⑤移植歴を有さない、⑥MCV＜90fL、⑦PT-INR＜1.5の7項目をそれぞれ1点として合計を出します(PLASMICスコア)。同スコアが6点以上かADAMTS13が低値であれば、直ちに血漿交換療法(FFPを50～75mL/kg)を実施し、UL-VWFMの除去、ADAMTS13の補充及びインヒビターの除去を行います。大量のステロイドも有効です。難治例にはリツキシマブを使用し、抗ADAMTS13抗体を抑制します。VWFと血小板との相互作用を阻害するナノボディ(次頁参照)の抗VWF免疫グロブリン(カプラシズマブ)も使用できるようになり、血漿交換、免疫抑制と合わせたトリプレット治療を行うことが標準となりました。その結果、以前8割あった死亡率が、9割の救命率になりました。副作用の多い血漿交換を省く治療も行われ、良好な結果を得ています。

TTPと似た血栓形成を示す疾患に劇症型抗リン脂質抗体症候群(CAPS)があります。CAPSはTTPと比較して破砕赤血球の出現やフィブリン分解産物が少ないとされています。

ADAMTS13　　基準値は、0.1IU/ml(10%以上)(ELISA法)。肝臓の星細胞で産生される糖蛋白です。VWFはお互いが結合することによりマルチマーを形成し、大きなマルチマーほど強い血小板凝集作用を示します。マルチマーを切断することにより凝集作用を調整しているのがADAMTS13です。この作用が低下する疾患が血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)であり、10%未満になります。先天性TTPはADAMTS13遺伝子異常により、後天性はADAMTS13に対するIgG型の自己抗体(インヒビター)によっておこります。後天性TTPには二次性と原発性があり、前者は膠原病やチクロピジンが原因となります。VB_{12}欠乏症でTTP類似の病態を示すことがあり、MCVが125以上で疑います。

ナノボディ：ラクダ科の哺乳類で見られる、重鎖のみから成る免疫グロブリンの可変領域です。単鎖抗体とも言われ、従来の抗体の1/10のサイズであり治療薬や実験ツールとして期待されています。カプラシズマブは、VWFのA1ドメインに結合することにより、血小板とVWFの結合を阻害します。

Inhibitor boosting：FFPや血漿交換によりADAMTS13酵素を外因的に補充すると、免疫系がこれを「外来抗原」とみなして、インヒビターである抗ADAMTS13抗体をさらに増強してしまうことを言います。トリプレット治療に加えてリツキシマブを投与すると奏功することがあります。

フォン・ヴィレブランド病(VWD)

VWFが質的、量的に異常を起こすことにより発生する疾患です。VWFは、血流が速い部位で強く働き、VWDでは動脈系血管や毛細血管での血小板粘着凝集能が低下します。VWFは、第Ⅷ因子(FⅧ)と結合して分解から守る作用もありますので、VWFの欠乏はFⅧの欠乏も招き、APTTが延長します。たたし、延長に至らないものも多く、APTTが基準値内であっても否定はできません。血友病同様に、PTは正常です。鼻出血や過多月経等の止血困難な皮膚粘膜出血をおこします。

VWDには、VWFの量的異常のtype1と質的異常のtype2があり、後者はさらに2A,2B,2N,2Mの4つのsubtypeに分かれます。2Nは常染色体潜性遺伝ですが、その他は、常染色体顕性遺伝形式をとります。女性の先天性出血疾患として最も多い存在です。頻度に男女差はありませんが、過多月経等により女性の方が発見されやすい疾患です。

type 1:VWDの70～80%を占めます。皮膚粘膜出血、鼻出血、月経過多をおこします。

type 2A:高分子マルチマーが喪失します。

type 2B:GPⅠbαへの結合力が強くなり、血小板凝集能亢進のため、消費され、血小板減少を引き起こします。

type 2M:GPⅠbαへの結合力が低下しています。

type 2N:FⅧとの結合力が低下し、FⅧが低下します。血友病Aと似た病態となります。

type 3:VWFが完全に欠損しています。FⅧも10%以下に低下し、血小板粘着障害と凝固障害の両者を認めます。

治療にはデスモプレシン(DDAVP)を使用します。ただし、type 2Bには禁忌、type 3には無効です。DDAVP投与の前に、必ずtype 2Bでないことの確認が必要です。同薬は、血管内皮下のWeibel Palade小体に貯蔵されている第Ⅷ因子とVWFを放出させます。昇圧作用はほとんど有しません。繰り返しの使用により貯蔵が枯渇して効果が減弱し、大量出血への対応、観血処置の前投与には力不足です。同薬が無効の場合は、VWF含有濃縮製剤を使用します。FⅧは投与後数時間をかけて徐々に上昇します。pdVWF/FⅧ製剤は、両者を補給可能です。軽度の出血、過多月経等の線溶活性の高い粘膜からの出血、再出血予防にはトラネキサム酸が有効ですが、腎尿路出血では尿路閉塞を招くことがあるため禁忌です。

凝固因子

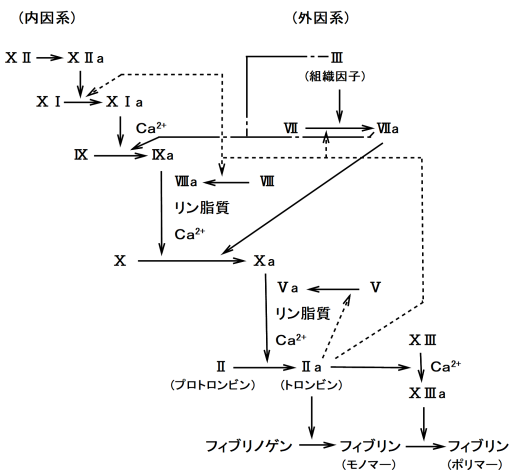
血管が損傷したとき、出血を止めるために血小板の次に働く血液成分です。活性化した血小板は細胞膜リン脂質の表面が陰性荷電しており、凝固因子が結合して反応する足場となり、様々な因子が次々と活性化され強固な血栓を作ります。

凝固系カスケード

血小板による一次止血の後、二次止血は、主に凝固因子によって進行します。凝固因子の多くは、セリンプロテアーゼです。 二次止血には、内因系と外因系の2つの経路が存在します。内因系では、第ＸⅡ因子(ハーゲマン因子)が活性化され、次いで第ＸⅠ因子が活性化され、第Ⅷ因子と第Ⅳ因子の作用を受けて第Ⅸ因子が活性化されます。外因系では第Ⅲ因子(組織因子)が第Ⅶ因子を活性化させることで始まります。その後は、共通経路の第Ｘ因子と第Ⅱ因子(プロトロンビン)の活性化を経て第Ⅰ因子（フィブリノゲン）からフィブリンが形成され凝固が完成します。さらに第ＸⅢ因子の働きによりフィブリン間に架橋を作り強固なものとなります。第ＸⅢ因子は、フィブリンα鎖にプラスミンインヒビターを取り込み、線溶系による分解を防ぐ作用も行います。外因系の共通経路の活性化作用は、内因系の2%程度しかありませんが、生じたトロンビンが内因系を活性化させて、凝固反応を強化します。

凝固系の検査で汎用される検査は、活性化トロンボプラスチン時間(APTT)とプロトロンビン時間(PT)です。前者は内因系の凝固機能を、後者は外因系の凝固機能の指標となります。ただ、第Ⅲ因子、第Ⅶ因子は外因系凝固因子ですが、第Ⅸ因子にも影響を与えますので、完全に両系統を分離できないとも言われています。APTTとPTの検査を行えば、第ＸⅢ因子以外の働きを大まかにチェックできます。凝固因子の多くは肝臓で作られますので、肝機能が悪いと低下します。また、凝固因子のⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ｘを作るにはビタミンKが必要です。(肉納豆と覚えます)

抗凝固薬のワルファリンは、ビタミンKの働きを阻害して、これらの凝固因子の生合成を抑えます。薬剤の量を調整する際PT値を参考にしますが、時間そのものより基準値と比較した数値であるINRを使用します。年齢等により目標値は異なりますが、2.0～3.0ぐらいの範囲になるよう服薬量を調整します。近年は、第Ⅱ因子や第Ｘ因子を直接阻害するDOACと言われる薬剤が、抗凝固薬としてワルファリンに代わり主流になりつつあります。一般に静脈系の血栓症、心房細動、大動脈弁の機械弁置換後に凝固因子阻害薬を使用します。第Ⅷ因子の低下する疾患は、血友病Aですが、それ以外にもvon Willebrand病やIgA血管炎で低下します。第Ⅸ因子が低下するのは、血友病Bです。



実線は主たる活性化経路です。
点線はトロンビンバーストを示します。

凝固因子　()内は凝固因子活性基準値　%

第Ⅰ因子(フィブリノゲン)〔88頁参照〕

第Ⅱ因子(プロトロンビン)　(70～120%)

肝細胞で作られる分子量7.2万の糖蛋白質です。遺伝子は第11染色体に存在します。合成過程でVK依存性カルボキシラーゼによりアミノ末端領域のグルタミン酸がγガルボキシル化されます。これにより、反応の場であるリン脂質と結合できるようになります。血中濃度は10mg/dL、基準値は60～130%です。FVaとFXaにより活性化されてトロンビンとなり、フィブリノゲンをフィブリンに変換します。トロンビンはFV、FⅧ、FⅧ、FXⅠを活性化させ、トロンビンバーストと言われる凝固反応加速を行います。ダビガトランは直接トロンビン阻害薬です。イダルシズマブは同薬に対するヒト化モノクローナル抗体であり、トロンビンの350倍の親和性を持ち、抗凝固作用を1分以内に完全に中和します。〔100頁参照〕

第Ⅲ因子組織因子(TF)

組織由来の血液凝固因子で、分子量4.5万の糖蛋白質です。血管が損傷を受けると、血管内皮細胞下にあったTFが血液と接し、FⅦと複合体を形成し、FXとFⅨの活性化を行います。この反応を外因系の凝固反応と言います。敗血症等では血球細胞を含めた様々な細胞に発現し、DICの引き金になります。

第Ⅳ因子 (Ca^{2+})

カルシウムイオンです。FX、FⅨ、FⅡ、FXⅢ、PCの活性化に必要な因子です。Ca^{2+}をキレートすると、凝固反応が進行せず、採血後の検体保存に利用されます。

第Ⅴ因子(プロアクセレリン)　(70～120%)

分子量33万半減期約12時間の糖蛋白質です。血漿中に大部分存在しますが、血小板α顆粒中にも20%程度存在し、局所での止血を制御しています。トロンビンやFXaによって活性化されてFVaとなると、FXa、Ca^{2+}、リン脂質とプロトロンビナーゼ複合体を作り、FⅡの活性化を促します。FVaは、活性化プロテインC(APC)によって不活化されます。FVの遺伝子変異があるとAPCによる不活化が阻害され、易血栓性となり、APCレジスタンスと言われます。欧米人の5%以上に見られ、深部静脈血栓症をおこします。FV欠乏症は、常染色体潜性遺伝で発生し、パラヘモフィリアと言われます。基準値は75～120%ですが、治療では15%以上を目標とします。FFPにて補充しますが、血小板輸血もFVの補充になります。FVインヒビターが生じることがありますが、しばしば自然寛解します。

第Ⅶ因子　(60～120%)

肝で産生される分子量5万の糖蛋白質です。Gla化のために、VKが必要です。半減期は3～5時間で、凝固因子中最短であり、ワルファリンの影響を最も早く受けます。FⅢにより活性化されてFⅦaとなり、FⅢ、Ca^{2+}、陰性荷電リン脂質と複合体を形成し、FⅨとFXを活性化します。FⅢだけでなく、FXa、トロンビンもFⅦをFⅦaに活性化し反応を加速化させます。TFPI (tissue factor pathway inhibitor) は複合体による活性化を阻害し、アンチトロンビンはⅦaを不活化する作用があります。FⅦaの血中半減期は約2.4時間です。先天性の欠乏症では、遺伝子組み換えFⅦ製剤を使用します。VK不足やDICでは低下し、妊娠等のエストロゲン高値の時や高齢者は増加します。抗凝固薬投与下で、偽低値となります。

第Ⅷ因子　(60～120%)　〔99頁参照〕

分子量約33万の一本鎖糖蛋白質です。遺伝子はX染色体長腕上にあり、186kbに及びます。FⅨaとFXをリン脂質とCa^{2+}存在下に近接させて、FXを活性化させFXaとします。抗凝固薬投与下では、偽低値となります。欠乏症は血友病Aです。APCやFXaにより不活化され、後者はフィードバックと言えます。循環血漿中ではフォン・ヴィレブランド因子と結合して保護されており、活性化されてFⅧaとなるとVWFから遊離します。フォン・ヴィレブランド病では、FⅧも低下します。emicizumabは、血友病治療の新しい抗体薬として利用されています。FⅧインヒビターは、凝固活性を失わせる中和抗体です。存在する場合は、高用量FⅦ製剤、FX加FⅦa製剤、emicizumab等にて治療を行います。FⅧの遺伝的な増加(FⅧ Padua)はVTEの危険因子となります。

第Ⅸ因子(クリスマス因子) (70～120%)

ビタミンK存在下に肝臓で作られる分子量5万7000の糖蛋白です。FⅩⅠaやFⅢとFⅦ複合体により活性化されFⅨaとなります。FⅨaは、FⅧaとCa^{2+}存在の補助を得てFⅩを活性化します。遺伝子はX染色体長腕に存在し、34kbの大きさです。先天的にFⅨが低下する疾患が血友病Bです。長期間の抗菌薬投与による腸内細菌叢の破壊や、閉塞性黄疸でも低下します。抗凝固薬投与下では偽低値となります。血友病Bの治療にFⅨ製剤を長期間使用すると、中和抗体であるインヒビターができることがあります。その際、FⅩ加FⅦa製剤を使うバイパス止血療法は、選択肢の一つです。FⅨ活性が異常高値を示すPadua変異が発見され、その遺伝子情報が血友病Bの遺伝子治療開発に役立ちました。

第Ⅹ因子 (70～120%)

ビタミンK依存性に肝で産生される分子量5.9万の糖蛋白質です。濃度5～10μg/mLで半減期30～40時間です。第13染色体に遺伝子は位置します。血液凝固反応の内因系のFⅨa,FⅧaと外因系のFⅢ,FⅦaのいずれの経路によっても活性化されます。FⅩは、蛇毒プロテアーゼによっても活性化され、ループスアンチコアグラントの検出に利用されています。活性化第Ⅹ因子(FⅩa)は、FⅤa,Ca^{2+},陰性荷電リン脂質存在下にプロトロンビンを活性化してトロンビンに変換します。アンチトロンビン(AT)と外因系凝固因子インヒビター(TFPI)は、FⅩaを抑制する作用を持ちます。〔93頁参照〕ALアミロイドーシスでは、FⅩが吸着されて低値となります。

FⅩaを阻害する経口薬(DOAC)は3剤あります。アンデキサネットアルファはFⅩaの遺伝子組み換え改変デコイ蛋白質であり、DOACに結合して作用を速やかに中和します。注射薬の抗凝固薬の抗トロンビン/Xa比は、未分画ヘパリン1:1､低分子ヘパリン1:4であり､フォンダパリヌクスはXa選択性です。

第ⅩⅠ因子(プラスマトロンボプラスチン前駆物質 PTA) (75～125%)

遺伝子は第4染色体上にあります。高分子キニノゲンとの等分子複合体として血漿中に存在し、FⅫaにより活性化されFⅪaとなります。トロンビンによる活性化も受けます。FⅪaは、C1エステラーゼインヒビターおよびアンチトロンビンにより不活化されます。FⅪaはFⅨをCa^{2+}依存性に活性化してFⅨaとします。肝硬変等の肝機能障害では低下し、経口避妊薬により増加します。低値の場合で、外傷や手術の際は、新鮮凍結血漿(FFP)にて補充します。

第ⅩⅡ因子(ハーゲマン因子HF) (50～150%)

肝臓で産生される分子量8万のポリペプチドです。遺伝子は第5染色体に存在します。血中濃度は約3mg/dL、血中半減期は50～70時間です。陰性荷電の表面に接触すると活性化され、FⅫaとなります。FⅫaは, FⅪとFⅦの他にプレカリクレインやプラスミノゲンを活性化します。逆に生じたカリクレインはFⅫを活性化し、両者は活性を高め合う関係にあります。〔323頁参照〕東洋人は、西洋人の半分程度の抗原量と活性量しか持ちません。FⅫは、低下しても、臨床的に問題となる出血傾向はおこらず、治療も不要です。FⅫ阻害薬はFⅪ阻害薬とともに、出血リスクの少ない新しい抗凝固薬となる可能性があります。

第ⅩⅢ因子(フィブリン安定化因子) (70～140%)

骨髄で作られる分子量7.5万のA鎖と肝臓で作られる分子量8万のB鎖が2つずつ結合した四量体を構成しており、分子量は32万です。A鎖は第6染色体、B鎖は第1染色体に遺伝子が存在します。

Ca^{2+}存在下にトロンビンによって活性化されると、フィブリン間をイソペプチド結合により架橋してフィブリン網を安定させます。欠乏すると、一旦止血後に再出血する後出血を起こします。フィブリンα鎖にフィブロネクチンを取り込んで、創傷治癒を促進させる働きもあります。

IgA血管炎はIgA免疫複合体や補体C3の沈着を伴う白血球破砕性血管炎であり、FⅫⅢが低下し重症度と相関します。先天性の欠損は常染色体潜性遺伝で存在し、新生児の頭蓋内出血や臍出血を起こす可能性があります。DICは後天性低下の代表的原因です。

FⅫⅢ製剤は半減期は10日と長く、月一回程度の補充で十分です。出血時や手術時だけでなく、妊娠の維持にも用いられます。

プロトロンビン時間(ＰＴ)　基準値　9.4～12.2秒

活性化部分トロンボプラスチン時間(ＡＰＴＴ)　基準値　26.5～37.2秒

血液の凝固機能を見る検査です。

【ＰＴが延長する疾患】 肝硬変、肝炎，肝癌、播種性血管内凝固症候群(DIC)
抗凝固薬投与時、ビタミンK欠乏症、骨髄腫、凝固因子(Ⅰ，Ⅱ，Ⅴ，Ⅶ，Ⅹ)欠乏症
【ＡＰＴＴが延長する疾患】ヘパリン治療時、肝硬変、肝癌、ビタミンK欠乏症
血友病A、血友病B、播種性血管内凝固症候群(DIC)、抗リン脂質抗体症候群
von Willebrand病、凝固因子(Ⅰ，Ⅱ，Ⅴ，Ⅷ，Ⅸ，Ⅹ，ＸⅠ，ＸⅡ)欠乏症
プレカリクレイン欠乏症､高分子キニノゲン欠乏症

血液は、血管外への喪失を防ぐため、凝固させる機能を持っています。
また、血管内をスムーズの循環できるよう不必要な凝固を押さえる機能も持っています。これらを調整するのは、血小板、凝固因子、血管内皮細胞であり、さらに各種の酵素や蛋白質が関与します。PTとAPTTは、凝固因子の働きを大まかに調べる検査です。但し、APTTは単一の凝固因子活性低下では10～30%以下にならないと延長が明らかになりません。

凝固因子には、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、ＸⅠ、ＸⅡ、ＸⅢと名付けられた12個の因子があります。Ⅵは欠番です。多くの因子は肝臓で作られる蛋白質ですが、第Ⅳ因子はカルシウムイオンです。血管が損傷すると、血小板が働く一次止血がまずおこなわれ、次いで凝固因子による二次止血が行われます。二次止血には、内因系と外因系の2つの経路が存在します。

活性化部分トロンボプラスチン時間（ＡＰＴＴ）

血漿にセライト、カオリン等とCaイオンとリン脂質を加えて、ＸⅡ因子を活性化させて内因系の凝固系を進行させ、フィブリンが析出するまでの時間を測定します。

プロトロンビン時間（ＰＴ）

血漿に組織トロンボプラスチン(組織因子とリン脂質の複合体)とCaイオンを加え、Ⅶ因子を活性化させて外因系凝固系を進行させ、フィブリンが析出する時間を測定します。
抗凝固薬の薬効の評価にはPT-INRを用い、次式で計算されます。
INR＝｛検体のPT(秒)/正常のPT(秒)｝^{ISI}＝(プロトロンビン比)^{ISI}　基準値 0.80～1.20

試薬の国際感度比(international sensitivity index；ISI)が決められ，プロトロンビン比を国際的に標準化してINRと表現します。WHOのガイドラインではISIが1に近い試薬を使用することが推奨されています。採血管内のクエン酸ナトリウムと血液の比率は1/9ですが、血漿との比率は、貧血では小さくなり多血症では大きくなります。そのためPT-INR値は、僅かながら前者では低値に後者では高値になります。採血量が不足の場合は、PTとAPTTは共に延長し、PT-INRは高値となります。

PTとAPTTが延長する疾患

PTとAPTTが延長する疾患は共通のものが多いですが、FⅦ欠乏、ALアミロイドーシスではPTのみ延長し、血友病、ＦＸⅠ欠乏、ＦＸⅡ欠乏、von Willebrand病ではAPTTのみ延長します。APTTのみが延長する疾患で、出血傾向を示さず逆に血栓症を起こす抗リン脂質抗体症候群という病気があります。同疾患では、血栓は動脈と静脈の両者に起こり、動脈血栓は心臓の冠動

脈より脳血管のほうに圧倒的に多いことが特徴です。血管内皮細胞のリン脂質に作用して内皮細胞を傷害し、血栓を誘発すると考えられています。DICではPTとAPTTが共に延長することが多いですが、線溶亢進型DICではAPTTが短縮することもしばしばあります。PTとAPTTのいずれも異常値を示さない疾患に、第13因子欠乏と一部のvon Willebrand病があります。老人性紫斑病は、血管壁の変性によるものであり、血小板､PT､APTTに異常を認めませんが、Rumpel-Leede試験が陽性となることがあります。血友病Aの抗体治療薬であるemicizumabは、凝固機能検査に影響を与えます。

クロスミキシングテスト

PTやAPTTが延長した場合、凝固因子の不足によるものか、阻害物質が存在することによるものかを判別する検査です。

患者血漿と正常血漿を一定の比率で混合し、直後(即時反応)と37℃で2時間インキュベート後(遅延反応)にPTやAPTTの反応を行い、正常血漿による改善状況から、原因を判別します。

PTやAPTTを縦軸に､正常血漿の割合を横軸にとるグラフを書くと、凝固因子の不足が原因の場合は、正常血漿添加が少ない割合でも値が改善し、下に凸のグラフになりますが、阻害物質が存在する場合は、遅延反応において正常血漿の割合を多くしないと改善せず、上に凸のグラフとなります。ループスアンチコアグラント(LA)が存在する場合は、試験管内で複数の凝固因子が阻害されるため、即時反応でも遅延反応でも阻害パターンとなります。

凝固因子に拮抗する物質

凝固因子は、出血を防ぐための物質ですが、過度の凝固は血栓症を起こす可能性があります。アンチトロンビン(AT)、プロテインC(PC)、プロテインS(PS)は過凝固を防ぐ物質です。いずれも肝臓で生成され、PCとPSはビタミンK依存性に作られます。ATは、トロンビンや活性型第Ｘ因子に結合することにより、抗凝固作用を示し、その作用はヘパリン存在下で飛躍的に向上します。PCは、トロンビンとトロンボモジュリン複合体により活性化PC(APC)となり、PSを補助因子として、活性化第Ⅴ因子と活性化第Ⅷ因子を不活化します。

これらが先天的に欠乏すると、小児期から血栓症を起こします。遺伝性血栓症の原因の比率は、PC欠乏が50.0%、PS欠乏が16.7%、AT欠乏が13.0%です。

DOAC投与中は、活性化第Ｘ因子を阻害するため、いずれの活性検査も偽高値となることがあります。血栓症を防ぐ薬剤のワルファリンは、ビタミンKの作用を阻害して凝固因子の生合成を押さえますが、同時にPCとPSの製造も阻害しますので、ワルファリン投与1～2日後に一過性の過凝固状態が生じ、微小血栓が多発して皮膚壊死等をおこすことがあります。ワルファリン投与初期にヘパリンを併用すると防ぐことができます。

組織因子経路インヒビター　tissue factor pathway inhibitor:TFPI

TFPIは血管内皮細胞で産生され、外因系凝固系のⅦa･TF複合体による開始反応とⅦa･TF･Ⅹa複合体による凝固反応を負に制御します。TFPIは1本鎖の糖蛋白質であり､Kunitz型の第1ドメインでⅦa･TF複合体を、第2ドメインでⅩaを阻害します。

フィブリノゲン(Ｆｂｇ)　　基準値　160～410mg/dL(トロンビン時間法)

フィブリノゲンは、止血の初期と最終段階に働く重要な血液成分です。

【上昇する疾患】炎症性疾患、感染症、悪性腫瘍、血栓症、ネフローゼ症候群
【低下する疾患】播種性血管内凝固症候群(DIC)､無フィブリノゲン血症､肝硬変

フィブリノゲン(Fbg)は、凝固第Ⅰ因子であり、フィブリンの前駆体です。肝臓で産生される分子量約34万の巨大糖蛋白質で、血中半減期は3～4日です。一次止血では、活性化血小板の膜蛋白質GPⅡb/Ⅲaに結合して血小板同士を結合させます。二次止血では、トロンビンによりフィブリンに変換され、重合してフィブリン網をつくり止血作用を示します。このように、フィブリノゲンは一次止血にも二次止血にも重要な役割をする凝固因子ですので、減少は重篤な出血傾向を招きます。

フィブリノゲンはプラスミンにより分解され、FDPとなって網内系で処理されますので、線溶系の亢進では低値を示します。フィブリノゲンは急性相反応性蛋白でもありますので、感染症を含めた炎症時に高値を示します。このような時は、線溶系の亢進を伴うDICに対する反応が見かけ上マスクされますが、急速な低下はDICを疑うことが必要です。ネフローゼ症候群では高値となり、これは肝臓の代償性機能によるものです。

日内変動があり、午前中はやや高値となります。ダビガトラン内服にて、偽低値となることがあります。

フィブリノゲンとフィブリンの構造

フィブリノゲンは、E分画1分子とD分画2分子より構成され、D-E-Dという構造になっています。EにはFPAとFPBという小ペプチド(フィブリノペプチドとも言われ陰性荷電して結合を妨げています）が結合しており、トロンビンの作用で外れると、フィブリンとなります。フィブリンは重合してフィブリンポリマーとなり、さらに第ⅩⅢ因子の働きでイソペプチド結合が出来て強固な安定化フィブリンとなります。

新鮮凍結血漿 fresh frozen plasma (FFP)

出血傾向や血栓傾向に対し、凝固因子、凝固阻止因子、線溶因子、血漿因子等を補充するために利用されます。凝固因子補充の場合、PT-INRが2.0以上、APTTの基準値上限の2倍以上または25%以下、フィブリノゲン150mg/dL以下が投与する目安です。DICの補充療法で使用する場合は、1回あたりFFP4単位をフィブリノゲン値を100～150mg/dLに保つように投与します。リンパ系腫瘍でL-アスパラギナーゼ投与中は、肝臓での凝固因子や線溶因子の合成障害が起こるため、適宜FFPを投与します。アンチトロンビン製剤の併用も推奨されます。CAR-T療法後のサイトカイン放出症候群では、PAI-1上昇による線溶抑制と凝固亢進がみられ、消費による低フィブリノーゲン血症の補充にも使用されます。

30～37℃で融解し原則として直ちに投与しますが、4℃で保管すれば24時間使用可能です。一旦融解したものを再凍結してはいけません。大量投与時は、ナトリウムの負荷がかかります。抗凝固薬として含まれるクエン酸中毒による低カルシウム血症やアシドーシスにも注意が必要です。

凝固機能関連リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/coagulation.html

Dダイマー　基準値　0.5μg/mL未満(D-dimer単位)、0.3μg/mL未満(FEU)

基準値は標準化されておらず、キットにより異なります。

血液凝固後、溶け出すと血液中に出てきます。

【上昇する疾患】播種性血管内凝固症候群(DIC)、血栓塞栓症、心筋梗塞
大動脈解離　　血栓疾患以外では、妊娠、炎症、腹水胸水の貯留

Dダイマーは、血栓が第ⅩⅢ因子までの作用で安定化した血栓が、プラスミンにより溶かされたときに出てくる物質です。二次線溶のおこるDIC、肺血栓塞栓症等、血栓ができる様々な疾患で上昇します。過去1週間ほどのフィブリンクロットの形成を反映します。

Dダイマーは感度が高いので、陰性の場合は肺塞栓症(PTE)や深部静脈血栓症(DVT)等の血栓に由来する疾患をほぼ否定することが出来ますが、特異度は高くありませんので、陽性だけでは血栓症の確定は出来ません。なお、近年PTEのうちDVTを伴わないものが30%程度存在することが知られ、isolated PEと呼ばれています。DVTに続発するPTEと比較して凝固因子異常を持つものは少ない傾向があります。脳梗塞と心筋梗塞は血栓量は微量であるため、検出能力は不足しています。

測定方法によりカットオフ値は異なりますが､500ng/mLがしばしば用いられます。高齢者は疾患がなくても高値を示す傾向がるため、50歳以上は年齢×10ng/mLをカットオフ値とすることがあり、年齢調整Dダイマーと言われます。

線溶系

凝固系により形成されたフィブリン血栓を分解し，フィブリン分解産物として排除する機構を線溶系と言います。中心となるのがプラスミンで、プラスミノゲンアクチベーターによりプラスミノゲンから作られます。線溶系は、凝固系の暴走を防ぐ役目もしていますが、線溶系そのものも、α2プラスミンインヒビター(α2-PI)とプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1(PAI-1)により制御されています。フィブリノゲンの段階で分解するものを一次線溶、フィブリンの段階までいってから分解するものを二次線溶と言います。生理的な線溶は二次線溶ですが、血栓を溶かすために組織プラスミノゲン・アクチベータ(t-PA)を投与したときは､一次線溶も起こります。

DダイマーとFDP

Dダイマーの測定においては、安定化フィブリンのDドメイン2分子が結合してできるD-D複合体に特異的に結合するモノクローナル抗体を用いていますので、フィブリノゲンのDドメインには反応しません。

同様の目的で使用する検査に、フィブリン/フィブリノゲン分解産物(FDP)がありますが、フィブリンだけでなくフィブリノゲンの分解産物も含み、一次線溶でも二次線溶でも上昇します。FDPは線溶活性の指標の意味合いを持ちます。

線溶亢進型DIC等の線溶亢進状態ではではFDP/Dダイマー比が上昇し、低い場合は線溶抑制状態です。FDPもDダイマーも標準品がありませんが､FDP/Dダイマー比が1に近いものが主流です。

フィブリン/フィブリノゲン分解産物(FDP)

基準値 2.5μg/mL以下

基準値は標準化されておらず、キットにより異なります。

血液凝固後、溶け出すと血液中に出てきます。

【上昇する疾患】播種性血管内凝固症候群(DIC)、劇症肝炎、肝硬変
悪性腫瘍、血栓症、ネフローゼ症候群

止血は最終段階で、フィブリノゲンがフィブリンになり、さらに第ＸⅢ因子の作用を受けて完成します。フィブリノゲンやフィブリンがプラスミン等の蛋白分解酵素により分解されてできた断片を測定する検査です。

血栓が溶解される時にｊｐ２２は、高分子のフィブリンポリマー、2つのDドメインと1つのEドメインを持つフィブリンモノマー、さらに分解された低分子フラグメントなどが血流中に流出してきます。臨床検査では，フィブリノゲンに対するポリクローナル抗体を用いて測定しており、フィブリノゲン分解産物も検出されます。FDPは一次線溶と二次線溶におけるプラスミンの生成物を測定したものです。Dダイマーはフィブリンの分解産物であり二次線溶のみを反映し、FDPの一部とも言えます。

トロンビンーアンチトロンビン複合体（TAT） 基準値 3.0ng/mL以下（CLEIA法）

凝固因子のトロンビンとATが1対1で結合したものです。分子量は78000です。トロンビンは血中半減期が短く測定困難ですが、TATは半減期が15分程度あるため、代わりに測定することによりトロンビンの生成量を推定でき、凝固活性化の程度を評価することができます。TATとプロトロンビンフラグメント1+2(PF1+2)は、トロンビンと同数作られ、トロンビン生成量を推定する共通の目的を持ちます。TATはartifactが出やすい検査ですので、検査意義の近いPF1+2やDダイマーの方が信頼性があります。ただし、Dダイマーの上昇は、新たな血栓ができているのか、過去にできた血栓が線溶を受けているのか判断できませんが、TATやPF1+2は両者を判別する指標となります。近年は、これらに代わる凝固指標として、SFやFMCが普及しつつあります。

【上昇する疾患】 線溶優位型の播種性血管内凝固症候群(DIC)、心筋梗塞、敗血症、妊娠急性前骨髄球性白血病、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、ネフローゼ症候群、悪性腫瘍

がんと血栓塞栓症

がん患者は、しばしば血栓塞栓症をおこします。がん細胞が組織因子を含め様々な血栓を誘発する因子を放出することが一因ですが、抗がん剤が血管を障害するため、さらに血栓傾向が促進されます。

がんの死因の71%はがんの進行によるものですが、血栓塞栓症の9%と感染症の9%が続いています。がん関連静脈血栓塞栓症の治療には、海外では低分子量ヘパリンが使用されますが、日本では保険適用がないため、DOACが主に使用されています。

可溶性フィブリンモノマー（ＳＦＭ）

基準値 6.1μg/mL未満 (FMC)
7μg/mL未満 (SF)

フィブリノゲンにトロンビンが作用して一部が切断されてできる物質が、フィブリンモノマー(FM)です。FMの増加はF1+2同様にトロンビン生成量を示し、過凝固状態の診断や血栓マーカーとして使用します。切断された小ペプチドは、fibrinopeptide A(FPA)とfibrinopeptide B(FPB)と呼ばれます。

FM1分子はフィブリノゲン2分子と結合し、3分子複合体(フィブリノゲン-フィブリン-フィブリノゲン)が形成され、可溶性フィブリンモノマー複合体(SFMC)となります。SMFCには、可溶性フィブリン(SF)とフィブリンモノマー複合体(FMC)があります。SFは血栓形成を反映して上昇します。線溶系が活性化され凝固作用を打ち消して血栓形成に至らなくても、凝固亢進を反映してFMCは増加します。FPAも、トロンビン産生のバイオマーカーですが、半減期が4分程度と短く、測定も難しいことから、一般的な検査としては使われていません。

【上昇する疾患】 播種性血管内凝固症候群(DIC)、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、ネフローゼ症候群

プロトロンビンフラグメント1+2 (PF1+2) 基準値

Enzygnost F1+2：0.44～1.1nmol/L
Thrombonostika F1+2：0.45±0.2nmol/L

プロトロンビンが活性型第Ｘ因子により切断され，トロンビンとともに生成される分子量4000のポリペプチドです。血中半減期は約90分です。凝固状態を知る上で、トロンビン量を知ることは重要ですが、血中半減期が非常に短く、測定することは困難です。トロンビンの生成時に同数作られるPF1+2を測ることにより、トロンビンの産生量を推定可能です。DICの治療でヘパリンを使用する際、PF1+2の低下は、治療が有効であることを示します。凝固活性化のマーカーのartifactを受けやすい順は、TAT、SF、PF1+2、Dダイマーとなります。

PF1+2は有用な検査ですが、凝固検査測定汎用機による測定ができないことや、試薬コストの面から普及が遅れています。

【上昇する疾患】播種性血管内凝固症候群(DIC)、心筋梗塞、脳梗塞、大動脈瘤

【低下する疾患】 先天性血液凝固障害
薬剤性(抗凝固薬)

アンチトロンビン（ＡＴ）　基準値　80～135%(活性)　25～35mg/dL(LPIA法)　15～31mg/dL(TIA法)

血液の凝固を抑制する物質です。

【低下する疾患】播種性血管内凝固症候群(DIC)、血栓症、肝硬変
劇症肝炎、先天性AT欠損症、敗血症、薬剤性(経口避妊薬)

AT欠損症では凝固優位の状態がもたらされ，血栓症を起こしやすくなります。肝臓での産生低下、血栓症による消費、ネフローゼ症候群による腎からの喪失により低下します。DICや血栓症では、低下の度合いにより重症度を推測することができます。高値が問題となることは少ないですが、血友病や抗凝固薬服用下で上昇します。

肝臓で合成される分子量5.8万の糖蛋白質で、セリンプロテアーゼインヒビターです。以前はアンチトロンビンⅢと呼ばれていました。血液凝固反応に関与するトロンビン、活性化第Ⅸ～ＸⅡ因子等の凝固因子に対して阻害作用を示します。凝固因子以外では、カリクレインやプラスミンの活性も阻害します。半減期は約72時間です。アンチトロンビン欠乏症は、常染色体顕性遺伝であり、ヘテロ接合体は、0.15%の割合で存在します。

ATにはトロンビンやＦＸａと結合する部位とヘパリンと結合する部位とがあります。生理的な状態では、トロンビンやＦＸａとの反応は緩徐ですが、未分画ヘパリン存在下ではATの立体構造が変化してトロンビンやＦＸａと速やかに結合し、阻害反応が著しく速くなります。トロンビンに対しては約1,000倍、ＦＸａに対しては約300倍になります。アンチトロンビン活性が70%以下になると、ヘパリン療法の効果は低下します。低分子ヘパリンの場合は、トロンビンの阻害はあまり強くありません。ヘパラン硫酸存在下ではＦＸａへの阻害がさらに強くなります。AT欠乏症には、量的欠乏症のⅠ型と質的欠乏症のⅡ型があります。Ⅰ型AT欠乏症は遺伝性血栓性素因のなかで最も血栓症のリスクが高く、VTEのリスクは他の血栓性素因の3～7倍あります。Ⅰ型の妊婦は、AT製剤の補充の検討が必要です。Ⅱ型欠乏症は、トロンビン結合部位異常、ヘパリン欠乏部位異常、多面的な機能異常の3種類があります。トロンビンのAT結合部位変異をおこす異常プロトロンビン(p.Arg596Leu)は血栓傾向となり、AT resistance(ATR)と呼ばれます。

敗血症の場合、血管外への漏出により低下しますが、AT自身はプロスタサイクリンを介して炎症を抑制する作用があり、敗血症の治療薬ともなります。

トロンボモジュリン(TM)

基準値　12.1～24.9U/mL (CLEIA法)

トロンボモジュリン(TM)は血管内皮細胞膜を貫通する糖蛋白で、トロンビンと結合してその凝固活性を失わせ、さらに複合体はプロテインCを活性化させて、抗血栓作用を発揮します。TMは、脳以外の全身の血管やリンパ管に存在します。炎症時には、凝固系優位になりますが、TNF-α等によりトロンボモジュリン遺伝子の発現が抑制されることが一因です。

血中TMは、白血球や内皮細胞由来のエラスターゼ等の酵素により切断されたものです。血管壁の障害で血中への遊離が増加しますので、血栓性微小血管障害(TMA)であるTTPやHUSでは、病勢を判断する指標となります。糖尿病を含め血管を傷害する疾患の指標となります。

【上昇する疾患】
播種性血管内凝固症候群(DIC)
血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、腎不全
溶血性尿毒症症候群(HUS)、膠原病
急性呼吸促迫症候群(ARDS)、糖尿病

プロテインC（PC）

基準値　活性　70～140%（染色性合成基質法）
総抗原量　69～144%（ラテックス凝集法）

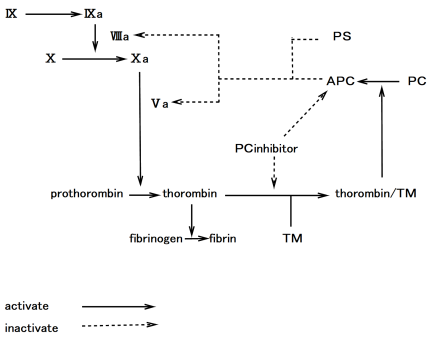
血液が凝固して血栓ができないように制御する物質です。

【低下する疾患】　ビタミンK欠乏、肝硬変、PC欠損症、ネフローゼ症候群
播種性血管内凝固症候群、抗リン脂質抗体症候群、薬剤性(ワルファリン)

プロテインC(PC)は、肝臓で作られる分子量約6.2万の糖蛋白質です。S-S結合で連結された2本鎖分子であり、Gla残基が9個存在します。セリンプロテアーゼ前駆物質で、血中半減期は6～8時間です。トロンボモジュリンが結合して機能が反転したトロンビンにより、内皮細胞上のPCレセプター(EPCR)に結合したPCが活性化されてAPCとなり、プロテインSを補助因子としてFⅤaとFⅧaを分解して不活化します。凝固系機能を低下させるだけでなく、PAI-1を不活化して線溶を亢進させます。APC自身は、PCインヒビター(PCI)でネガティブフィードバックを受けます。欧米人には、FⅤaの分子異常により、APCによって不活化が出来ないAPCレジスタンスが人口の5%以上存在し、易血栓傾向となります(factor Ⅴ Leiden)。欧米人の静脈血栓症患者の20～30%に同変異が存在します。同変異は日本人を含めた非白人には認められていませんが、FⅤ Nara(p.Trp1920Arg)が同様の病態となります。

先天性PC欠損は常染色体顕性遺伝であり、500～1,000人に1人程度存在します。静脈血栓症を繰り返しますが、動脈血栓症を起こすこともあります。プロテインCとプロテインSは、ビタミンK依存性にGla化されますので、ワーファリンを投与すると低下します。半減期が大部分の凝固因子より短いため、同薬投与初期は過凝固となることがあり、初期にヘパリンを併用することで回避します。

APCは、抗炎症作用や細胞保護作用を持ち、敗血症治療薬として使用されます。



ヘパリン

凝固カスケードの最終段階のトロンビンを阻害することにより過凝固を防ぐ因子が複数存在し、アンチトロンビン、トロンボモジュリン、プロテインCがあります。薬剤としては、ヘパリンとダビガトランが存在します。

ヘパリンは、血液凝固阻止作用を有する酸性ムコ多糖類です。ウロン酸とグルコサミンが交互に結合する分子量5000～2万程度の不均一物質です。アンチトロンビンと複合体を形成し、トロンビンやXa因子に対する阻害作用を示します。ワルファリンやDOACと異なり妊娠中も使用可能です。中和剤にはプロタミンを用います。従来の未分画ヘパリンは、様々な分子量のものが混在しているのに対し、分子量4000～6000のものを低分子ヘパリンと言います。抗凝固作用は同等ですが、抗Xa活性/抗トロンビン活性の比が大きいため出血を起こしにくく、使いやすい製剤となっています。但し、PTやAPTTでの薬効の評価はできず、プロタミンによる拮抗は不十分です。

プロテインＳ（ＰＳ）　基準値　活性　64～149%（凝固時間法）
総抗原量　70～140%（ラテックス凝集法）
遊離型抗原量　男性 50～131%　女性 49～133%（ラテックス凝集法）

血液が凝固して血栓ができないように制御する物質です。

【低下する疾患】　ビタミンK欠乏症、肝硬変、PS欠損症、ネフローゼ症候群
播種性血管内凝固症候群(DIC)、妊娠、薬剤性（ワルファリン、経口避妊薬）

プロテインS(PS)は、Gla残基を11個もつ分子量7.5万の糖蛋白質です。遺伝子PROS1により主に肝臓で産生されますが、血管内皮細胞、単球、骨髄巨核球などでも産生されます。産生にはビタミンKが必要です。血中半減期は約2日です。血漿中の約40%が遊離型として存在し、約60%が補体系制御因子のC4b結合タンパク質(C4bp)と結合しています。遊離型は、内皮細胞や血小板のリン脂質の膜上で、活性化プロテインC(APC)の補助因子となり、APCのFⅤaとFⅧaの不活化作用を促進します。

エストロゲンによりPROS1の発現量が抑制され、出産時の出血抑制に寄与しますが、静脈血栓症等の過凝固疾患のリスクを高めます。

先天性PS欠損症は常染色体顕性遺伝であり、100人に1～2人くらいの頻度で存在して易血栓傾向となります。

欠損症は3型あります。
TypeⅠ:抗原量と活性が共に低下
TypeⅡ:分子機能異常により活性が低下
TypeⅢ:総抗原量が正常で遊離型PSが低下

ATとPCの欠乏症の頻度は、日本人と欧米人の間で差はありませんが、PS欠乏症は日本人に多く、TypeⅡの徳島変異(p.Lys196Glu変異)が多数みられることによります。同変異のヘテロ接合体は55人に1人、ホモ接合体は12000人に1人にみられます。PC、PS、ATの遺伝子異常はいずれも常染色体顕性遺伝であり、ヘテロの場合活性は30～70%となります。これらの活性低下は、静脈血栓症の素因となります。正常コホートと比較した生涯血栓症発病率は、プロテインS欠損症 8.5倍、アンチトロンビン欠損症 8.1倍、プロテインC欠損症 7.3倍、FV Leiden 2.2倍という報告があります。PC欠乏症やPS欠乏症のホモ接合体は、微小血管に生じた血栓により出生直後より四肢に電撃性紫斑病と言われる出血性壊死を起こすことがあり、時に致死的となります。

プロテインS分子あたりのプロテインS活性を表すプロテインS活性比は、男女差、年齢、ホルモンによる影響を受けないため、機能判定に活用することもあります。

ループスアンチコアグラント　基準値　陰性

凝固検査を阻害する、後天的に出現する物質です。

【上昇する疾患】　抗リン脂質抗体症候群、全身性エリテマトーデス(SLE)
血小板減少性紫斑病(ITP)

ループスアンチコアグラント(LA,LAC)は、「個々の凝固因子活性を低下させることなくリン脂質依存性の凝固時間を阻害する免疫グロブリン」と定義されています。
抗リン脂質抗体の一つであり、FXやリン脂質を含む凝固因子の複合体形成を阻害して、プロトロンビンからトロンビンへの変換を妨げます。検査は、特定の抗体を検出するのではなく、凝固時間の延長によってその存在を証明するものです。凝固カスケードの下流を活性化する特異度の高い蛇毒法と、シリカで上流を活性化する感度の高いリン脂質中和法があります。

抗リン脂質抗体症候群に対するLAの感度は81%、特異度が97%でいずれも高値であり、診断根拠となります。同疾患では、凝固機能が低下していながら、出血傾向を認めず、逆に動静脈血栓症がみられるのが特徴です。

血管内皮細胞膜のリン脂質に作用して血管内皮傷害を起こすこと、リン脂質を必要とするプロテインC依存性の抗凝固機構も阻害すること、血小板からの組織因子や接着因子の発現亢進等が血栓症の原因と考えられています。NETsによる凝固カスケードの亢進の関与も指摘されています。LA-低プロトロンビン血症症候群では、出血傾向を示します。

LAはAPTT測定系において、リン脂質に結合して試験管内の凝固反応を阻害するため、APTTの延長をおこします。LAのスクリーニングにはAPTTのクロスミキシング試験が行われ、即時反応及び遅延反応ともにインヒビターパターンを示します。血小板はリン脂質の供給源となり検査に影響を与えますので、検査時には血小板をとり除くことが必要です。ヘパリンやDOAC投与中は偽陽性に、ワルファリンやステロイド投与中は偽陰性になることがあります。妊娠、炎症性疾患では活性型凝固因子が増加するため偽陰性となることがあります。

抗リン脂質抗体症候群(APS)

抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibody:aPL)により、動静脈血栓症を繰り返す症候群です。後天性血栓性疾患では最も高頻度です。原発性のAPSとSLE等に合併する二次性APSがあり、ほぼ同頻度です(併せて本邦に4万人程度存在します)。脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症の順に多く発生し、心筋梗塞は小数です。血栓塞栓症により多臓器障害を起こし、妊婦に対しては補体の活性化等による胎盤機能不全をおこし流産や胎児発育不全を招きます。心臓弁膜症、腎症、紅斑、紫斑も合併します。APS腎症は、糸球体係蹄腔内の微小血栓、内皮細胞腫大、メサンギウム融解によるものです。APSの多くがSLEを合併していますので、ループス腎炎との鑑別が必要です。

診断にはaCL、aβ_2GPI、LAのいずれかが12週間以上の間隔を開けて2回以上検出されることが条件となります。抗CL IgG/IgM抗体と抗β_2GPI IgG/IgM抗体の4項目を同時に測定できる抗リン脂質抗体検査パネルもあります。

出血傾向がないにもかかわらず、APTTの延長がみられます。正常血漿を添加しても改善しませんが、過剰なリン脂質を添加すると改善されます。消費等による血小板減少も伴います。

急性期の血栓症に対しては、t-PAによる治療を行います。慢性期には、静脈血栓症に対してはワルファリンをPT-INR 2.0～3.0を目標に使用し、動脈血栓症に対しては低用量アスピリン、もしくは同薬とワルファリンの併用を行います。妊娠中はワルファリン禁忌ですので、ヘパリン皮下注で代用します。劇症型APS(CAPS)にはステロイドや免疫抑制薬を用い、場合によっては血漿交換療法を行います。

抗リン脂質抗体(aPL)

aPLはカルジオリピン(CL)やホスファチジルセリン等の陰性荷電リン脂質に結合する自己抗体の総称ですが、APS患者のaPLの実際の対応抗原はβ_2GPIやプロトロンビン等の血漿中に存在する蛋白です。β_2GPIは凝固、線溶、補体制御等の様々な機能を持っており、液相では環状構造をしていますが、CL等の陰性荷電リン脂質に結合すると変形して通常隠されているエピトープが表出します。これに対する抗原抗体反応の結果、血栓、血管障害、炎症が引き起こされます。抗リン脂質抗体は偽陽性が多く、複数回の検査(12週以上間隔を開ける)で陽性を確認することが望まれます。

抗リン脂質抗体症候群分類基準(札幌基準シドニー改変　2006年)

比較的簡便なため、臨床現場でしばしば用いられます。

臨床所見

血栓症　画像診断、あるいは病理学的に確認された血管壁の炎症を伴わない動静脈あるいは小血管の血栓症

妊娠合併症

a.妊娠10週以降で、他の原因のない正常形態胎児の死亡、または

b.①子癇、重症の妊娠高血圧腎症または②胎盤機能不全による妊娠34週以前の正常形態胎児の早産、または

c.3回以上続けての、妊娠10週以前の流産(母体の解剖学的異常、内分泌学的異常、父母の染色体異常を除く)

検査所見

1.International Society on Thrombosis and Haemostasisのガイドラインに基づいた測定法で、ループスアンチコアグラントが12週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。

2.標準化されたELISA法において、中等度以上の力価(＞40GPL or MPL,または＞99パーセンタイル)IgG型またはIgM型の抗カルジオリピン抗体が、12週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。

3.標準化されたELIZA法において、中等度以上の力価(＞99パーセンタイル)IgG型あるいはIgM型の抗β_2グリコプロテインI抗体が、12週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。

抗リン脂質抗体症候群の新分類基準が(ACR/EULAR 2023年)

新しい分類基準ですが、臨床研究目的に特化しており、日本の検査状況に合わない部分があります。
診断基準ではありませんが、臨床における診断に大きな影響を与えます。8つのdomainがあり、程度により複数の点数が与えられ、集計して臨床項目3点以上かつ検査項目3点以上であればAPSと診断します。

臨床項目：D1.静脈血栓塞栓症　D2.動脈血栓症　D3.微小血管病変
D4.産科項目　D5.心臓弁膜症　D6.血小板減少症

検査項目：D7.ループスアンチコアグラント(LA)陽性
D8.抗カルジオリピン(aCL)/抗β2GPI抗体（aβ2GPI)陽性　（日本では保険収載されておらず測定不可）

2025年9月に国際リン脂質抗体学会が京都で開催される予定であり、妥当性の検証が行われる見込みです。
日本母性内科学会のHPに簡単にまとめられています。　https://boseinaika.jp/literature/508
カルジオリピンは、細胞のリン脂質二重膜の内側に存在する陰性荷電のリン脂質です。カルジオリピンに対する抗体の実態の大部分はカルジオリピンに結合したβ2GPIに対する抗体です。しかし、その他の因子に対する抗体もあり、それらを総合的に検出するのが抗カルジオリピン抗体です。IgG抗体のほうがIgM抗体より診断意義が高いとされています。

線溶系の活性化と制御

↓ 組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)
プラスミノゲン(PLG)　→　プラスミン

プラスミンは、フィブリノゲン、フィブリン、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子を分解します。
t-PA自体もプラスミノゲンアクチベータインヒビター-1(PAI-1)と結合することにより失活し、制御を受けています。
カルバゾクロム(アドナ)は、t-PAを減少させ、毛細血管の透過性を減少させます。
トラネキサム酸(トランサミン)は、フィブリンに拮抗してプラスミノゲンに結合し、フィブリンの分解を抑制します。

プラスミノゲン（PLG)

基準値 活性 80～130%（合成基質法）
抗原量 9.1～14.5mg/dL
（ラテックス凝集法）

肝臓で産生される791個のアミノ酸よりなる分子量約92000の糖蛋白質です。血中半減期は2日ほどです。プラスミノゲンアクチベーター(PA)により切断され二本鎖となり、セリン蛋白分解酵素活性をもつプラスミンに変わります。この反応は、両者がフィブリンに結合し、近接した状態になることにより進行します。プロテアーゼ活性によりフィブリンを分解していく際リジン残基が露出し、その場所にPLGとPAが多数結合する結果、プラスミン生成が加速されます。

線溶活性は、本来はプラスミンで測るべきですが、血中半減期が極めて短く、測定系として使えませんので、前駆物質であるPLGにて判断します。ただし、線溶亢進による消費だけでなく、肝臓での製造が低下しても低値となります。

日本人には、機能低下の遺伝子多型が30～50人に約1人の割合で存在します。ヘテロは、日本人では250人に約1人見られ、抗原量と活性の低下や両者の解離例も見られます。

【上昇する疾患】炎症性疾患、悪性腫瘍
【低下する疾患】播種性血管内凝固症候群(DIC)、血栓症、肝硬変、敗血症、薬剤性(t-PA)

プラスミン

プラスミノゲンがプラスミノゲンアクチベーターにより561番のアルギニンと562番バリンの間で切断されて二本鎖となり、セリンプロテアーゼ活性を持つようになったものです。フィブリン分解が主たる作用ですが、炎症や創傷治癒にも関わります。血液中ではα2プラスミンインヒビターにより直ちに中和されますので、測定することはできませんが、プラスミン･α2-インヒビター複合体を測定することで生体内で生成したプラスミン量を推定します。

組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)

t-PAは、血管内皮細胞で産生されます。分子量は約7万でセリンプロテアーゼ活性を持ち、プラスミノゲンをプラスミンに変換します。t-PAとプラスミノゲンは共にフィブリンに親和性があり、血栓中で接近するため、プラスミンの生成は加速されます。t-PAが血栓融解療法に使われるのはこのためです。以前使用されたウロキナーゼはフィブリンとの親和性が低いため強い血栓溶解作用を示すことができません。現在はアルテプラーゼが0.6mg/kgの容量で静脈内に点滴投与されます。半減期が長く血栓により親和性の高くワンショット投与可能なテネクテプラーゼが治験中です。なお、血管内皮から放出されたt-PAの約80%はPAI-1に捕捉され、t-PA/PAI-1複合体を形成して活性を失います。

プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1(PAI-1)

基準値　50.0ng/mL以下　(ラテックス凝集法)

血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、脂肪細胞、骨髄巨核球等で産生される分子量約52,000のセリンプロテアーゼインヒビターです。t-PAと結合して、線溶活性をコントロールする働きを持ちます。測定しているトータルPAI-1は遊離PAI-1だけでなく、これら複合体も含めた総量です。

PAI-2は同様の働きを持ち、マクロファージや胎盤で産生されますが、t-PAの中和作用は弱いものです。

PAI-1欠乏では出血傾向となり、重篤な過多月経をおこすこともあります。PAI-1過剰は血栓傾向になります。敗血症など線溶抑制型のDICではエンドトキシンの作用でPAI-1が増加しますが、急性前骨髄球性白血病などの線溶優位型のDICではあまり増加しません。メタボリックシンドロームではPAI-1が増加しており、動脈硬化や血栓傾向の一因と言われています。

PAI-1は、午前6時がピークとなります。午前中は高く午後は低くなる日内変動があり、心筋梗塞が午前中に多い一因とも言われています。静脈の駆血や運動負荷で増加します。

【上昇する疾患】播種性血管内凝固症候群(DIC)、血栓症、敗血症、悪性腫瘍
糖尿病
【低下する疾患】先天性PAI-1欠乏症

α2-プラスミンインヒビター(α2-PI)

基準値　77～120%（発色性合成基質法）

肝臓で作られる、分子量約67,000の糖蛋白で、血中半減期は2～3日です。自身はセリンプロテアーゼですが、セリンプロテアーゼインヒビター(SERPIN)として、プラスミンの作用が過剰にならないように失活させて調節します。欠乏すると、一旦止血した後に再出血する、後出血と言われる状態になります。低下は線溶活性化を示し、DICの病型分類に有用です。

【低下する疾患】線溶優位型播種性血管内凝固症候群(DIC)、ネフローゼ症候群
急性前骨髄球性白血病、α2-PI欠損症
肝硬変、薬剤性(t-PA)

プラスミン・α2-プラスミンインヒビター複合体(PPICもしくはPIC)

基準値 0.8μg/mL以下(ラテックス凝集法)

プラスミンは、α2-PIを限定分解した後にα2-PIと1:1で結合し、不活化されます。α2-PIの血中半減期は約2.5日ですが、PPICの血中半減期は6時間程度ですので、直近のプラスミン生成マーカーとなります。PPICの増加は、線溶活性の亢進を示唆します。一次線溶時、二次線溶時において、ともに有用であり、特にDICの病型分類に役立ちます。

【上昇する疾患】線溶優位型播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性前骨髄球性白血病、腹部大動脈瘤、悪性腫瘍、ALアミロイドーシス、薬剤性(ウロキナーゼ、t-PA)

凝固系と線溶系の制御(失活)

凝固活性はトロンビン、線溶活性はプラスミンがそれぞれの主役ですが、いずれも半減期が極めて短いため、測定に適しません。不活化された産物であるトロンビンアンチトロンビン複合体(TAT)とプラスミン・α2-プラスミンインヒビター複合体(PIC)を測定することにより、凝固活性化や線溶活性化の有無を判断します。TATの代わりにプロトロンビンフラグメント1+2(PF1+2)を測定することも有用です〔90,91頁参照〕。

凝固系　　↓アンチトロンビン(AT)
トロンビン(Ⅱa) → トロンビンアンチトロンビン複合体(TAT)

線溶系　　↓ α2-プラスミンインヒビター(α2-PI)
プラスミン → プラスミン・α2-プラスミンインヒビター複合体(PIC)

TATとPICは、凝固と線溶という逆のものをみていますが、凝固系の亢進は線溶系の亢進を招くことが多く、しばしば両者は正の相関をします。DICにおいてはどちらがより上昇しているかをみることにより、DICの種類を判別できます〔次頁参照〕。

播種性血管内凝固症候群（DIC）

全身の微小血管内で血栓形成が生じる疾患です。血小板や凝固因子の消費は出血も招きます。悪性腫瘍、敗血症、外傷、出産等に合併します。血小板数の低下、PT・APTTの延長、FDPやD-dimerの上昇を認めます。DICと類似の病態に血栓性微小血管障害(TMA)があります。DICの主体は凝固活性化ですが、TMAの主体は血小板活性化と内皮細胞障害です。TMAではFDPやDDの増加は軽度である反面、LDHが増加するのが特徴的です〔324頁参照〕。DICは凝固活性化だけでなく線溶系も種々の程度に活性化され、その程度により3種類に分類されます。

線溶抑制型播種性血管内凝固

微小血栓が溶解されにくく、循環障害による臓器障害が高度になりますが、出血は少ない傾向があります。敗血症では、LPS、TNF、IL-1等により単球やマクロファージから大量のTFが産生されて外因系凝固カスケードが活性化され、好中球から放出されるNETsが内因系凝固カスケードを活性化します。さらに、血管内皮のPAI-1が過剰に産生されるため、プラスミンの産生が抑制されてフィブリンの血栓の溶解がおこらず、循環不全をまねき、臓器障害が強くなります。内皮細胞も炎症性サイトカインやNETsに含まれるヒストンにより損傷し、過凝固を促進します。TATは上昇しますがPICはあまり上昇しません。フィブリノゲンは著増し、FDPやD-ダイマーは軽度上昇します。重症の熱中症や外傷では、当初は線溶亢進型DICですが、線溶抑制型DICに変化します。

線溶亢進型播種性血管内凝固

線溶活性化が強く、急性前骨髄球性白血病(APL)、動脈瘤、サイトカインストームで見られます。AML細胞はTFを強く発現しますが、とりわけAPL細胞は発現が強く、30%にDICを発生させ、初期死亡の半数の原因となっています。APL細胞は、FXを活性化するcancer procoagulantも分泌します。APL細胞には、アネキシンⅡが強く発現し、S100A10蛋白と4量体を形成し、そのリジン残基を介してt-PAとプラスミノーゲンを結合させてプラスミンを産生します。出血症状が強く出ますが無症状のこともあります。臓器障害は軽度です。PTやAPTTが正常にもかかわらずフィブリノゲンの低下やFDPの上昇がみられるときに疑います。TATとPICは共に著増します。

線溶均衡型播種性血管内凝固

凝固と線溶のバランスのとれ、前2者の中間的な症状です。しばしば固形癌の合併症としておこります。出血も臓器障害も比較的軽度です。

DICの治療

DICの治療には、ヘパリン、アンチトロンビン(AT)、合成プロテアーゼインヒビター、遺伝子組換えトロンボモジュリン(rTM)を使用します。rTMはいずれの型にも有用で、最も多く使用されています。DICにおける線溶系の亢進は、微小血栓を溶解する生体の防御反応でもあります。トラネキサム酸等による抗線溶療法は全身血栓症を誘発するため原則禁忌です。同薬は線溶亢進型DICで出血抑制効果を発揮しますが、ATRAとの併用は、過剰な抗線溶作用となり予後を悪化させます。ATRAは、アネキシンⅡの発現を抑えることにより、プラスミノゲンの活性化を抑制します。線溶亢進型に対しては、血小板輸血(3万/μl以上に維持)と新鮮凍結血漿(フィブリノゲンを150mg/dl以上に維持)による補充は予後を改善しますが、ヘパリンの効果はあまりありません。

血栓以外が原因の塞栓症

コレステロール塞栓症：動脈硬化巣のコレステリン結晶が逸脱して、末梢動脈(小動脈以遠)を詰まらせるものです。カテーテル操作、抗凝固療法、大動脈瘤が誘因となることがあります。網状皮疹やBlue toe症候群(足趾に突然おこる冷感、疼痛、チアノーゼ)がみられ、血中の好酸球増加や低補体血症が生じます。眼底検査で網膜動脈内に小塞栓を認めることがあります。皮疹部を生検すると、動脈内にコレステロールクレフトと呼ばれる針状の裂隙がみられ、これはコレステロール結晶が標本作製中に溶け出した跡です。生検部位は治癒しにくく、疼痛悪化もみられ、安易な生検は勧められません。抗凝固薬や抗血小板薬は禁忌です。

羊水塞栓症：分娩中、分娩前後あるいは帝王切開中に羊水が母体血中に流入し、胎児扁平上皮、ムチン、胎便などで肺小血管が閉塞します。さらに胎便中のプロテアーゼや組織トロンボプラスチンも流入しアナフィラクトイド反応が惹起されます。呼吸不全、循環不全に加え、DICを合併し重篤な事態に陥ります。凝固と線溶の亢進がきわめて強いため、凝固因子補充と抗線溶療法が直ちに必要です。発症30分以内に心停止となることがあり、母体救命を最優先とします。産後出血が大量に起こり、輸液、輸血に加え、FFPの投与を必要とします。子宮収縮薬や物理的圧迫で止血に至らない場合は、子宮動脈塞栓術や子宮全摘術を行います。

血友病

代表的な先天性凝固障害疾患です。第Ⅷ因子(FⅧ)の異常によるものを血友病A、第Ⅸ因子(FⅨ)の異常によるものを血友病Bと呼びます。血友病AとBの頻度は、約5:1です。いずれもX染色体連鎖潜性遺伝形式をとり、男性に発症します。女性の保因者もやや凝固活性が低下しおり、月経過多等の不都合を来すことが知られてきました。1/3程度孤発例が存在します。凝固因子活性が40%未満で診断し、凝固因子活性が1%未満は重症、1～5%は中等症、5%以上を軽症と分類します。APTTの延長を認めますが、軽症例では基準値内のこともあります。多くは、乳幼児期に皮下血腫、関節内出血、口腔内出血などで発症します。関節内出血は、膝、足、肘関節の順に多発します。出血は滑膜細胞の増生を刺激し、軟骨や骨を破壊し、強い疼痛をもたらします。関節は徐々に拘縮して血友病関節症となり、関節機能を失います。関節内出血を早期に検出するため、MSKUSと呼ばれる超音波検査による評価が重要視されています。頭蓋内出血、腹腔内出血、腸腰筋内出血、血管や神経を圧迫するコンパートメント症候群の併発は重篤となります。自己抗体によりFⅧもしくはFⅨが阻害される後天性血友病(AHA)は、家族歴も出血傾向の既往もなく、成人以降に突然出血で発症します。広範な皮下出血や筋肉内出血が多い反面、関節内出血はまれです。交差混合試験(クロスミキシング試験)により抗体(インヒビター)の存在を調べます。多くの凝固因子は酵素として働きますが、FVとFⅧは補因子として働きます。他の凝固因子を近づけることにより反応を促進する大分子であるため、抗体ができやすい性質を持ちます。

血友病の治療

治療はFⅧあるいはFⅨ製剤による補充療法です。凝固因子にポリエチレングリコール等を付加して、半減期を延長させたものを使用します。これらは静注製剤であり、自己注射が許可されています。FⅨ製剤が1～2週に1度の投与でよいのに対し、FⅧ製剤は週に2回の投与が必要です。これはFⅧの半減期がVWFの半減期に依存するためです。血友病Aの軽症例ではデスモプレシンを使用することもあります〔83頁参照〕。

補充療法中にインヒビター（同種抗体)が出現すると、治療効果が減弱します。この場合は、バイパス製剤である活性型第Ⅶ因子製剤であるeptacog alfa(ノボセブンHI™)を使用します。ただしバイパス止血療法は常に血栓症のリスクを伴いますので、虚血性心疾患、肥満、脂質異常症等の血栓症のリスクファクターを持つものは、血栓マーカー等による管理が必要です。インヒビターに対して免疫療法を行いますが、一旦消失しても再燃することがあります。

血友病の新しい治療

FⅧは、活性型の第Ⅹ因子(FⅩa)により活性型のFⅧaに変換されます。FⅧaが存在すると、FⅨaによるFⅩの活性化速度が20万倍となります。これは、FⅧaがFⅨaとFⅩを空間的に近づけることによります。近年、非対称性二重特異性抗体(バイスペシフィック抗体)を使った血友病治療薬が使用できるようになりました。FⅩとFⅨaに対するヒト化バイスペシフィック抗体であるemicizumab(ヘムライブラ™)は、FⅩとⅨaを近接させることにより、FⅩを活性化させFⅩaとします。週1回の皮下注射により、インヒビターの有無にかかわらず、これまでの補充療法より高い出血抑制効果を得ることが出来ます。AHAでは免疫抑制療法による感染症が予後を悪化させてきましたが、emisizumabuによりこの問題を回避できそうです。バイパス製剤との併用は、血栓塞栓症が発生する危険性があります。抗TFPI抗体のコンシズマブは2023年9月に承認され、同薬による予防治療は有意に年間の出血率を減らす報告があります〔88頁参照〕。2023年11月に発売されたエフアネソクトコグアルファは、VWFの一部が結合している第Ⅷ因子製剤で、半減期が劇的に延長しており、週1回の投与が可能です。アンチトロンビン阻害薬(siRNA)や活性化プロテインC阻害薬も期待されています。これらはリバランス薬と呼ばれ、血友病以外の出血性疾患にも有用ですが、血栓塞栓症には注意が必要です。欧米ではAAVベクターを使用したFⅧ(roctavian)あるいはFⅨ遺伝子(hemgenix)を肝細胞に導入する遺伝子治療も試みられています。350万ドルという高額医療ですが、後者は一度の投与ですむため生涯をとおしてみれば医療費削減となります。前者は、数年で効果が半減し効果は有限です(FⅧは巨大分子なので、細胞に負担がかかり、apoptosisを起こすようです)。AAV遺伝子は核内に挿入されるもののゲノムへは挿入されないので、細胞分裂すると遺伝子発現が低下するため小児は対象外です。AAVベクターに対して抗体が産生されるため再投与はできません。血友病患者の治療が飛躍的に向上し、平均寿命は健常者とほぼ同等になりました。そのため、血栓性疾患を患うことも珍しくなくなり、抗凝固薬の使用方法の検討が必要です。

主な抗凝固薬　（ヘパリン は93頁参照）

直接経口抗凝固薬（ＤＯＡＣ）

DOACは、トロンビンもしくはXaの活性部位に直接結合して活性を阻害して抗凝固作用を発揮する薬剤です。服用後直ちに作用するため、ヘパリンによる橋渡しは不要です。トロンビンを阻害するのがダビガトラン、Xaを阻害するのが、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンです。ダビガトランはAPTTとリバーロキサバンはPTとある程度薬効と相関を認めますが、基本的にINRのモニターを必要としないことが特徴です。しかし、薬剤を代謝するCYP3A4やP-糖蛋白に影響を与える薬剤の併用は薬効の増減を起こし、モニターがないことが事故につながる可能性があります。CYP3A4に影響を与える薬剤は、クラリスロマイシン、フルコナゾール等多数存在します。肝代謝と腎排泄を受けるため、高度の肝障害(Child-Pugh score10点以上は推奨せず。リバーロキサバンは7点以上は推奨せず。)と腎障害(CCr＜15及び透析患者)では使用できません。2024年の不整脈ガイドラインアップデート版では、高齢者心房細動に対して、30mL/分≦CCr＜50mL/分の場合は可能な限りDOACを使用し、15mL/分≦CCr＜30mL/分の場合は可能な限りダビガトラン以外のDOACを使用するとされています。ワルファリンと比較して脳出血の頻度が少ないという利点があり、これは第Ⅶ因子を阻害しないためと推測されています。消化管出血は多く、消化管内での局所作用が原因とされています。アピキサバンは比較的大出血が少ないという報告があります。エドキサバンは、出血ハイリスク者には低用量処方が可能です。いずれも非弁膜症性心房細動の心房内血栓の予防〔482頁参照〕に保険適用がありますが、Xa阻害薬は深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症の治療にも適用があります。心房粗動、弁膜症性心房細動、機械弁、妊婦には使用できません。ダビガトランには、中和薬のイダルシズマブ(プリズバインド™)が承認されており、投与1分以内に効果を発揮し24時間持続します。Xa阻害薬のデコイ製剤であるアンデキサネットアルファ(オンデキサ™)も承認されましたが、薬剤ごとに投与量は異なります。DOAC服薬4時間以内であれば、活性炭により吸収を減少させることができます。フォンダパリヌクス(アリクストラ™)は、皮下注用のXa阻害薬です。

ワルファリンカリウム

ビタミンKの生体内活性化に拮抗し、ビタミンK依存性血液凝固因子であるⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹの生合成を抑制して抗凝血作用を発揮します。活性化した血小板では、陰性荷電のホスファチジルセリン(PS)が血小板上に移動し凝固因子を集積させて活性化させます。この集積を阻害する作用も、凝固阻止に働きます。服用後12～24時間で効果が現れます。代謝は肝臓で行われ、血中半減期は平均36時間程度ですが、個体差が大きく持続時間に幅があります。腎機能にかかわらず投与可能ですが、透析時は原則禁忌です。半減期がDOACより長いので、調整が難しい場合がありますが、飲み忘れの場合の効果の減少が少ない利点もあります。低コストも利点です。静脈系や心房内血栓の予防に主に使用されますが、効果が個体間で差があるため、プロトロンビン時間(PT-INR)等を参考にして投与量を調整します。頻回の採血が必要なことは、患者にとっては負担です。国際的にはPT-INRを2.0～3.0(70歳以上は1.6～2.6)に調整しますが、日本ではやや少なめの処方が行われています。非弁膜症性心房細動では、高リスク群を除き年齢にかかわらず1.6～2.6に調整します。薬物相互作用を受けやすく、薬剤の併用には慎重さが求められます。納豆やクロレラ食品は薬効を減弱させます。CYP2C9で代謝され、同酵素に影響を与える薬剤の併用に注意が必要です。妊婦には禁忌です。開始時のヘパリン併用は93頁参照。2024年に発表されたFRAIL-AFでは、ワルファリンで安定している場合、DOACに切り替えても血栓塞栓性合併症は減少せず、出血合併症がハザード比で1.69に増加したという結果でした。

過量投与時や出血時にはビタミンKを静注することにより対応しますが効果発現に3時間以上を要します。緊急性の高い場合は、プロトロンビン複合体製剤(4F-PCC:four-factor prothrombin complex concentrate:ケイセントラ™:Ⅱ,Ⅶ,Ⅸ,Ⅹ,PC,PSを含有)を併用します。新鮮凍結血漿は、容量負荷が大きく効果も劣ります。

深部静脈血栓症：多くは下肢に発生し、腫脹・疼痛・色調変化を生じ、浮遊血栓があると剥がれて肺塞栓症となることがあります。中枢進展や浮遊血栓のないときは弾性ストッキングで様子を見ますが、これらがあるときはDOACを使用します。浮遊血栓のあるときは下大静脈フィルターを、強い疼痛がありチアノーゼ様の色調変化(有痛性青股腫)を認める場合はカテーテル血栓除去術を考慮します。〔521頁参照〕

外部参照　肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン　2025年改訂版
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf

一般名	商品名	投与回数	容量	減量容量	腎排泄	3A4代謝	減量基準　　(禁忌 Ccr mL/分未満)
ダビガトラン	プラザキサ™	2/日	150mg	110mg	80%	ほぼ0%	Ccr＜50mL/分、年齢≧70、P糖蛋白阻害薬、消化管出血のいずれかに該当　(30)
リバーロキサバン	イグザレルト™	1/日	15mg	10mg	33%	18%	Ccr＜50mL/分　(15)
アピキサバン	エリキュース™	2/日	5mg	2.5mg	25%	25%	cr≧1.5mg/dL、年齢≧80、体重≦60kgの2つ以上に該当　(15)
エドキサバン	リクシアナ™	1/日	60mg	30mg	50%	4%未満	Ccr＜50mL/分、体重≦60kg、P糖蛋白阻害薬のいずれかに該当　(15)
				15mg			80歳以上で、下記のいずれかを満たす場合 15mL≦CCr＜30mL/分、体重≦45kg、重要部位の出血既往，NSAIDs常用、抗血小板薬の使用　(15)

抗血栓薬の休薬期間

出血を伴う危険性がある処置をする前に一時的に抗血栓薬を休薬することがあります。何日前から休薬するかは、それぞれの薬物動態により異なります。低リスクの処置の場合は、休薬しません。休薬した場合、ヘパリン置換は出血増加の点から推奨されていません。機械弁を装着している場合は休薬できません。

DOAC服用下で内視鏡生検等を行う場合は、血中濃度がピークとなる服用後2～4時間は避ける方がよいでしょう。

アスピリンを休薬すると、血栓塞栓症の発症リスクは、2週間で2倍、4週間で3倍に増加します。さらにクロピドグレルの中止は、より危険性が高いと考えられています。クロピドグレルは、シロスタゾールに置換する方が安全です。

ワルファリンの中止は、血栓塞栓症発症リスクを5.5倍高めるというデータがあります。DOACの中止はそれよりもリスクが少ないという報告があります。

術中の出血を防ぐために薬剤中止を始める時期

ヘパリン	4～6時間前
アスピリン	7日前
チカグレロル	3日前
クロピドグレル	5日前
プラスグレル	7日前
シロスタゾール	3日前
ワルファリン	3～5日前

DOAC	極めて低リスク	当日朝より
	低リスク	24時間前
	中高リスク	48時間前

ダビガトラン

	低リスク	中高リスク
CCr≧80mL/分	24時間前	48時間前
CCr50～79mL/分	36時間前	72時間前
CCr30～49mL/分	48時間前	96時間前

薬剤の再開は1～3日以内が望ましい

(深谷英平氏の文献より)

出血リスクの評価 (HAS-BLED Score)　　3点以上で出血の高リスクと判断します

	危険因子		点数
H	Hypertention	高血圧(収縮期血圧＞160mmHg) *1	1
A	Abnormal renal and liver function(1 point each)	腎機能障害･肝機能障害(各1点)	1 or 2
S	Stroke	脳卒中	1
B	Bleeding	出血 *2	1
L	Labile INRs	不安定な国際標準比(INR) *3	1
E	Elderly(＞65 y)	高齢者(＞65歳)	1
D	Drugs or alcohol(1 point each)	薬剤、アルコール(各1点) *4	1 or 2

*1:腎機能障害(慢性透析、腎移植、血清クレアチニン200μmol/L[2.26mg/dL])、肝機能障害(慢性肝障害[肝硬変など]または検査値異常[ビリルビン値＞正常上限×2倍、AST/ALT/ALP＞正常上限×3倍)。

*2:出血歴、出血傾向(出血素因、貧血など)。

*3:不安定なINR、高値またはINR至適範囲内時間(TTR)＜60%。

*4:抗血小板薬、消炎鎮痛薬の併用、アルコール依存症。

最大スコア9点

肝臓の検査

ＡＳＴ（ＧＯＴ）

基準値　10～40 U/L（JSCC標準化対応法）

主に肝機能障害を検出しますが、心臓、筋肉、血液疾患等でも上昇します。

【上昇する疾患】　ウイルス肝炎(急性及び慢性)、薬物性肝障害、胆道閉塞
脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝障害
原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎、肝硬変
心筋梗塞、うっ血性心不全、筋肉疾患、溶血性貧血

ASTはGOTとも呼ばれています。肝臓、骨格筋、心筋、腎臓、赤血球等の細胞に含まれており、化学反応を触媒する酵素として働きます。これらの細胞が障害されると、血液中にASTが逸脱して血中濃度を上昇させます。大酒家やイソニアジド服用者はビタミンB_6が欠乏し､AST活性が低下することがあります。採血時に溶血すると、赤血球内のASTが逸脱するため高値となりまが、ALTは影響を受けません。

ASTには、細胞質内に存在するs-ASTとミトコンドリア内に存在するm-ASTがあります。m-ASTは、細胞に強い障害あるときに逸脱してきますが、僅かな活性ですので、検査としてはあまり利用されることはありません。

AST(GOT)の酵素反応

AST(GOT)は、アスパラギン酸のアミノ基とα-ケトグルタル酸のケト基の転移反応を触媒して、アスパラギン酸をオキサロ酢酸に、α-ケトグルタル酸をグルタミン酸に変化させる酵素です。逆反応も可能です。

アスパラギン酸＋α-ケトグルタル酸　→　オキサロ酢酸＋グルタミン酸

ASTは、ミトコンドリア内膜を通過できないオキサロ酢酸やNADHを、一時的に他の化学物質に変換させる際に必要です。これにより、通過が可能となります。

ASTは aspartate aminotransferase
GOTは glutamic-oxaloacetic transaminase
の略ですが、前者はアミノ基を与える分子名が、後者は転移後の分子の名称が酵素名に組み込まれています。尚、ケト酸というのは、ケトン基とカルボキシル基を含む有機酸を言います。

ASTとALTの比較：AST(GOT)とALT(GPT)を比較すると、血中半減期はASTが約13時間、ALTが約41時間であり、急性肝炎初期では含有量の多いASTがより強く上昇しますが、慢性の肝障害では半減期の長いALTがASTより高値となります。肝硬変やアルコール性の肝機能障害では、ASTがALTより高値となります。肝臓以外では、ALTは、持続性の骨格筋障害でも高値となります。いずれも、基準値の上限は40U/L程度ですが、ALTが20～30U/L以上の場合は、肝疾患が潜んでいる可能性を念頭に置く必要があります。MASLD等の非アルコール性の脂肪肝では、ALT＞ASTの上昇を認めます。

ＡＬＴ（ＧＰＴ）

基準値　5～45 U/L（JSCC標準化対応法）

主に肝機能障害を検出する検査です。

【上昇する疾患】　ウイルス肝炎(急性及び慢性)、薬物性肝障害、胆道閉塞
脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝障害
原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎、肝硬変、うっ血性心不全

ALTはGPTとも呼ばれています。AST同様に細胞内で、化学反応の触媒をする酵素です。

ALTは肝臓、腎臓、心筋、骨格筋の細胞に存在しますが、特に肝細胞内に多いため、ALTの上昇は肝細胞障害によるALTの逸脱を最も疑います。肝小葉内分布では、門脈領域に多く存在し、その部分の炎症の影響を強く受けます。

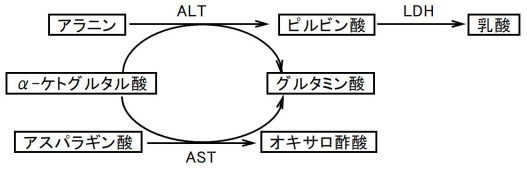
基準値は検査所によって多少異なりますが、概ね10年以上前に策定された日本臨床検査標準協議会(JCCLS)共同基準範囲に基づいた43U/L前後以下の値に設定されています。基準値は、一般に健常人の95%が含まれる統計値により決められますが、BMI25以上の人やアルコールを1日に60g以上飲む人も当時は「健常人」に含まれていましたので、現在は適切な基準値ではないとされています。現在は、30U/Lを超えれば肝疾患の可能性があるとして、精査が勧められます。B型肝炎〔347頁参照〕やC型肝炎〔351頁参照〕においても、30U/Lを超えた値が治療に踏み切る基準値となっています。

ALT(GPT)の酵素反応

ALT(GPT)は、アラニンのアミノ基とα-ケトグルタル酸のケト基の転移反応を触媒して、アラニンをピルビン酸に、α-ケトグルタル酸をグルタミン酸に変化させる酵素です。逆反応も可能です。

アラニン＋α-ケトグルタル酸　→　ピルビン酸＋グルタミン酸

筋肉組織では、代謝により生じたピルビン酸の一部をアラニンに変え、肝臓に転送します。ALTは、肝臓に運ばれてきたアラニンをピルビン酸に変換し、糖新生を行う準備をします。



ALTは alanine amino transferase
GPTは glutamic pyruvic transaminase
の略ですが、前者はアミノ基を与える分子名が、後者は転移後の分子の名称が酵素名に組み込まれています。

γ-ＧＴＰ（γ-ＧＴ）

基準値　男性：75U/L以下（JSCC標準化対応法）
女性：45U/L以下（JSCC標準化対応法）

肝臓の機能と、胆汁の排泄に異常がないかをみる検査です。

【上昇する疾患】　アルコール性肝障害、胆管閉塞、IgG4関連硬化性胆管炎
脂肪肝、肝内胆汁うっ滞、膵頭部癌、薬物(抗精神薬、抗てんかん薬)
注：妊娠中の胆汁うっ滞では上昇せず、これは女性ホルモンの作用と考えられています。

γ-GTP(γ-glutamyl transpeptidase)は、γ-GT(γ-glutamyltransferase)とも呼ばれます。膜結合性の酵素であり、腎臓に最も多く分布し、その他膵臓、肝臓にも含まれます。腎臓のγ-GTPは、尿細管上皮細胞に存在し、尿から排泄されるため血液中に出てくることはほとんどなく、通常血液検査で測定しているγ-GTPの大部分は肝臓由来です。肝臓のγ-GTPは胆道より排出されるため、肝臓及び胆道疾患で上昇します。胆道疾患で上昇する場合は、通常ALPも上昇します。

γ-GTPの上昇には、肝細胞膜の傷害による逸脱と、酵素誘導作用の両者がかかわります。γ-GTPの半減期は2週間であり、禁酒後はγ-GTPは低下していきます。飲酒に全く反応しないpoor responderと言われる人が10～20%存在し、必ずしも飲酒の指標になりません。薬物性肝障害でも軽度上昇します。

男性が女性より高値なのは、精嚢、前立腺、精巣上体にγ-GTPが存在するためです。一部の女性は、疾患と関係なく高値です。

γ-GTPは、γ-glutamylpeptideを加水分解し、γ-glutamyl基を他のペプチドやアミノ酸に転移する酵素です。γ-GTPはエタノール、フェニトイン、フェノバルビタール、ジアゼパムなどによって酵素誘導されます。肝臓内の解毒作用に必要なグルタチオンの生成にγ-GTPが関与します。

飲酒マーカー　(γ-GTP以外)

平均赤血球容積(MCV)

血液算定の際に自動的に数値が得られるため、利用しやすい検査です。飲酒によりMCVが増大し、断酒をしても正常化するまで数ヵ月を要しますので、過去の飲酒を推定できます。

糖鎖欠損トランスフェリン(CDT)

過度の飲酒をすると様々な血清蛋白の糖鎖に微小変異が生じます。その中でもトランスフェリンが最も影響を受けるため、飲酒の指標として利用されています。CDTは、トランスフェリンに2つ結合しているN-結合型糖鎖の1つまたは2つを欠損した結果、糖鎖末端に存在するシアル酸が2つ以下となったアイソフォームの総称です。飲酒により肝ゴルジ体のグルコシルトランスフェラーゼ減少による糖鎖形成不全が原因として考えられています。鉄の過不足によりトランスフェリン値が変化するため、CDT/トランスフェリン(%CDT)で評価します。γ-GTPと相関がないため、両者を併用すると大多数のアルコール性肝障害を検出することが出来ます。非アルコール性肝疾患では上昇しないため、陰性の患者はアルコール性疾患をほぼ否定できます。現在は保険適用外です。

直接マーカー(direct marker)

エタノールの代謝産物をみる検査です。

ethyl glucuronide(EtG):尿中のEtGは断酒後も数日間検出されるので、この間の飲酒の有無のチェックが可能です。毛髪中にも検出されるので、長期の飲酒状況の把握が可能です。60g/日の飲酒の場合、感度91.5%、特異度97.4%で検出可能という報告があります。

phosphatidyl ethanol(PEth):血液検体で行い、感度・特異度に優れます。半減期は数日です。

アルカリフォスファターゼ（ＡＬＰ）

基準値　38～113U/L（IFCC標準化対応法）　106～322IU/L（JSCC法）

胆道系に異常がないかをみる検査です。

【上昇する疾患】胆道閉塞（胆管癌、総胆管結石)、原発性胆汁性胆管炎(PBC)
原発性硬化性胆管炎(PSC)、薬物性肝障害、肝アミロイドーシス、アルコール性肝障害、脂肪肝、急性肝炎、慢性肝炎、肝癌、膵臓炎、甲状腺機能亢進症、骨軟化症
【低下する疾患】甲状腺機能低下症、亜鉛欠乏症、マグネシウム欠乏症

但し、思春期は成人の基準値の数倍まで上昇します。

アルカリフォスファターゼ(ALP)は、アルカリ条件下でリン酸モノエステルを加水分解する酵素です。膜結合酵素であり、ホスホリパーゼによって切断され、血中に入ります。多くは肝胆道系の疾患で上昇しますが、甲状腺機能亢進症では骨で作られるALPが上昇し、しばしばバセドウ病を疑うきっかけとなります。ALアミロイドーシスではALPのみ高値の肝機能障害が見られ、正常上限の1.5倍程度になり、最大肝横径が15cm以上になります。高値の原因は産生増加であり、逸脱ではないので、ASTやALTのような極端な値に上昇することはありません。

日本のこれまでの測定方法のJSCC法は国際的な測定法であるIFCC法と値が乖離し、国際的な治験に支障を来していました。2020年4月よりIFCC法に移行がはじまり、同法が主流となっています。IFCC法は、JSCC法と比較して、ALP4に対して反応性が高く、ALP5に対しては低い反応を示す傾向があります。

アイソザイム

ALPは様々な臓器で作られますが、臓器によってALPが少しずつ異なります。このように酵素としての働きは同じながら、アミノ酸配列が異なるものをアイソザイムと言います。

ALPには、以下のアイソザイムがあり、上昇する疾患は以下の通りです。

ALP1 肝臓で作られます。	胆道閉塞や転移性肝癌
ALP2 肝臓で作られます。(20.5～54.5%)	急性肝炎、肝癌、肝硬変、脂肪肝
ALP3 骨で作られます。 (43.4～78.3%)	骨肉腫、くる病、甲状腺機能亢進症
ALP4 胎盤で作られます。	癌疾患、妊娠末期
ALP5 小腸で作られます。 (0～5.7%)	血液型がB型とO型の人に高い傾向 (IFCC法では、血液型の影響を受けません)
ALP6 ALP2にIgGが結合したものです。	潰瘍性大腸炎、関節リウマチ

健常人のALPはおもにALP2で占められます。甲状腺ホルモンが多く分泌されるバセドウ病では骨の代謝が亢進し、ALP3が増えます。

ビリルビン

基準値　総ビリルビン　0.2～1.1mg/dL（バナジン酸酸化法）
直接ビリルビン　0.4mg/dL以下（バナジン酸酸化法）

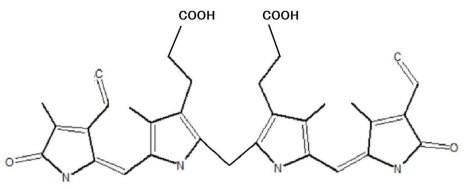
肝臓で作られる老廃物です。胆道の閉塞や肝臓の障害で上昇します。

【上昇する疾患】
間接ビリルビン：溶血性貧血、新生児黄疸、体質性黄疸(ジルベール症候群等)
直接ビリルビン：急性肝炎、肝硬変、脂肪肝、原発性胆汁性胆管炎
原発性硬化性胆管炎、閉塞性黄疸、体質性黄疸(ローター症候群等)

ビリルビンは、赤血球の中にある血色素の分解産物です。血色素はヘムとグロビンという蛋白質からなり、ビリルビンはヘムに由来し、1日あたり250～400mg産生されます。

直接ビリルビンと間接ビリルビン

赤血球が老朽化すると、脾臓等の組織マクロファージ内で、ヘモグロビンはヘムとグロビンに分かれ、ヘム環が開いて4つのピロール核の直鎖を生じてビリベルジンとなります。これが還元され脂溶性の非抱合型ビリルビンが作られ、血中に放出されてアル



ブミンと結合して肝臓に送られます。非抱合型ビリルビンは、間接ビリルビンとも呼ばれます。その後肝臓内でグルクロン酸抱合を受け、水溶性の抱合型ビリルビンに変えられ、ABCC2により胆汁中に排泄されます。抱合型ビリルビンのことを直接ビリルビンとも言います。急性肝炎の後、トランスアミナーゼに比してビリルビンの低下が遅い場合は、δ-ビリルビンの存在による場合があります。これは、何らかの原因により血中に逆流した抱合型ビリルビンにアルブミンが非酵素的に結合したもので、アルブミンの代謝に依存するため血中半減期が長くなります。直接ビリルビンは、抱合型ビリルビンとδ-ビリルビンの和ですので、δ-ビリルビンが存在するときは直接ビリルビン＝抱合型ビリルビンとはなりません。

ビリルビンの代謝

胆汁成分として腸管に排出された抱合型ビリルビンは、腸内細菌の働きでウロビリノーゲンとなり、さらにステルコビリノーゲンを経てステルコビリンになります。ステルコビリンは便の色の原因物質です。ウロビリノーゲンの一部は再吸収されて、黄色のウロビリンとなり尿から排泄されます。胆道が閉塞すると、胆汁の排泄がみられないため、便の着色が起こらず、灰白色の便となります。腸管内に、H_2O_2産生菌が存在すると、ビリルビンが酸化されてビリベルジンに戻り、緑色便となります。緑色便はSMONでも生じます。腸内のpHも便の色に関係し、酸性では黄色に、中性では茶色に、アルカリ性では黒色になります。

黄疸

血中のビリルビンが増加し、皮膚や粘膜に沈着して黄染することを言います。柑橘類等を多く摂取すると、カロテノイドが血液中に増加して皮膚が黄色くなりますが、眼球結膜の黄染を認めないため、黄疸と鑑別できます。

血中総ビリルビン値が2mg/dLになると黄疸として認識されはじめ、3mg/dLを超えると明らかな黄疸となります。直接ビリルビンは親水性が高く、皮膚色に影響を与えやすく、酸化されビリベルジンとなると緑色の要素が加わります。軽度の黄疸は、蛍光灯等の人工灯のもとでは観測しにくく、自然光のもとでの観察が望まれます。

急性胆管炎

結石等により胆管が閉塞し、十二指腸から侵入した細菌により胆管感染を起こします。胆道内圧の上昇のため胆汁内の細菌やエンドトキシンが血中やリンパ流に移行し、しばしば敗血症となります。Charcot3徴(発熱・黄疸・腹痛)が有名ですが、診断は全身の炎症所見・胆汁うっ滞所見・胆管病変の画像所見により行います。膵頭部癌や胆管腫瘍による胆管閉塞は徐々に進行し、無菌性で炎症所見が軽度の事が多く、より黄疸が顕著な状態で受診することが多くみられます。胆管ドレナージの第一選択は内視鏡的経乳頭的ドレナージ(EBD)ですが、不可の時は経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)を行います。抗菌薬はCEZ、CTRXが第一選択ですが、無効の場合はカルバペネム、メトロニダゾール等を使用します。

新生児黄疸

生後2,3日頃に始まり、5日目頃に最も強くなる黄疸です。生理的黄疸では、多くは自然に軽快し、2週間ごろに消退します。一部は、ビリルビン値が著しく高値となり、核黄疸をきたして重篤な後遺症を残すことがあります。ビリルビンの大部分は間接ビリルビンであり、総ビリルビンで経過を追うことができますが、閉塞性黄疸が合併している場合もあり、直接ビリルビンの測定も考慮します。脂溶性ビリルビンを水溶性ビリルビンに変えて、肝での代謝や腎からの排出を促進する光線療法を行いますが、重症例は交換輸血を行います。光線療法の際は、アイマスクが必要です。血液型不適合の場合は、ガンマグロブリン療法を行い、効果不十分の場合は交換輸血を行います。

体質性黄疸

先天性のビリルビン代謝異常により、ビリルビン値が上昇し、時に黄疸となるものです。体質性黄疸には、間接ビリルビンが上昇するGilbert症候群、Crigler-Najjar症候群と、直接ビリルビンが上昇するDubin-Johnson症候群、Rotor症候群が存在します。

Gilbert症候群：日本人では最も多く、人口の5～6%にみられます。軽度の間接ビリルビンの上昇がみられ、総ビリルビン値も3mg/dL以下にとどまり無症状です。健診でビリルビンの基準値を超える最も多い原因であり、食事摂取により軽減するのが特徴です。治療の必要はなく、予後は良好です。グルクロン酸抱合を行うUDP-glycosyltransferase(UGT)1A1の活性が30%程に低下しているのが原因です。

Crigler-Najjar症候群：UGT1A1の活性の低下による疾患であり、CN症候群Ⅱ型は10%以下の活性になり、CN症候群Ⅰ型は完全に欠如しています。

Dubin-Johnson症候群：ABCC2欠損による直接ビリルビンの毛細胆管への排出障害です。黒色肝がみられます。

Rotor症候群：organic anion transporting polypeptide(OATP)1B1とOATP1B3の欠損による肝細胞の直接ビリルビンの取り込み障害です。

ビリルビンには抗酸化作用やPPARαを介した脂質代謝調節作用があり、軽度の間接ビリルビン上昇を示すGilbert症候群では、冠動脈疾患の有病率が低くなります。0.4mg/dL未満の低ビリルビン血症では動脈硬化性疾患や糖尿病の有病率が高いという疫学調査結果があります。

肝予備能力評価法

Child-Pugh分類

肝硬変重症度の指標として、日常的に利用されています。

	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	2.0～3.0	＞3.0
血清アルブミン値（g/dL）	＞3.5	2.8～3.5	＜2.8
プロトロンビン時間（INR）	＜1.7	1.7～2.3	＞2.3

各項目のポイントを加算し、その合計点をChild-Pugh scoreとします。
Child-Pugh分類は、A:score 5,6　B:score 7,8,9　C:score 10以上

ALBIグレード

血清の総ビリルビンとアルブミンにより算出したスコアで肝予備能を評価する方法です。主に、肝細胞癌の治療法を選択する際に用いられます。

計算式は、以下になります。

$\{\log_{10}(17.1\times T\text{-}Bil[mg/dL])\times 0.66\} + (10\times Alb[g/dL]\times -0.085)$

Grade 1：≦-2.60　Grade 2：＞-2.60 to ≦-1.39　Grade 3：＞-1.39

Child-Pugh分類では脳症や腹水の判断に主観が入りますが、ALBIグレードは検査値のみでのGrade分類ですので、客観的評価が可能です。

Grade 2の範囲が広いので、-2.27でサブグループに分け1,2a,2b,3の4グレードで評価するmodified ALBI(mALBI)が日本では使われています。

急性肝不全

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状から8週以内にプロトロンビン時間が40%以下ないしPT-INRが1.5以上になる肝疾患です。臨床現場では通常INR値を基準として判断します。

非昏睡型：肝性脳症が認められないか昏睡度がⅠ度までのもの。

昏睡型：昏睡Ⅱ度以上のもの。Ⅱ度以上の出現時期より以下の細分類がなされます。

急性型：10日以内に出現

亜急性型：11日以降56日以内に出現

劇症肝炎より疾患概念が広く、肝性脳症を認めないか軽度のもの、薬物性肝障害も含まれます。アルコール性肝炎によるものはacute on chronicの要素が強いので、急性肝不全には含めません。

遅発性肝不全(LOHF)

急性肝不全類似疾患であり、発症から肝不全に至るまでの期間が8週以降24週以内のものを言います。日本では大部分が肝炎によるものですが、欧米ではアセトアミノフェン中毒等の肝炎以外が大部分を占めます。

慢性肝不全

症状の初発から24週以降に肝不全徴候が出現するものを言います。慢性肝不全(肝硬変)は通常、徐々に進行します。

acute on chronic liver failure(ACLF)

Child-Pughスコアが5-9点の代償性ないし非代償性肝硬変に増悪要因(アルコール多飲、感染症、消化管出血、原疾患増悪等)が加わって、28日以内にPT-INRが1.5以上か、総ビリルビン値が5.0 mg/dL以上を示す肝疾患を言います。増悪要因はアルコール多飲が最多です。

胆汁酸

基準値　10.0μmol/L以下（酵素法）

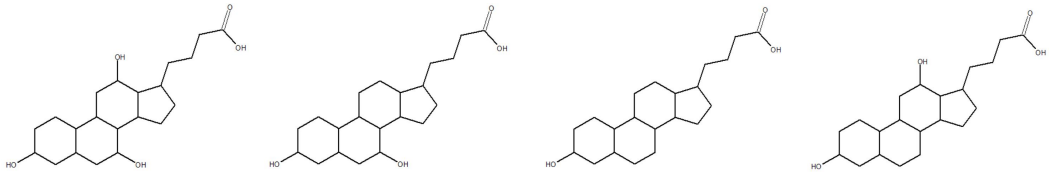
肝臓で作られる消化吸収の補助物質です。

【上昇する疾患】　肝硬変、肝炎、胆汁うっ滞、腸内細菌異常増殖
【低下する疾患】　回盲部疾患、吸収不良症候群

胆汁酸は、肝臓でコレステロールから合成されて胆汁中に分泌されます。胆汁は一旦胆嚢内に貯められ、食事をとると分泌されるコレシストキニンというホルモンの刺激を受けて、胆嚢の収縮により十二指腸に排出されます。GLP-1は、コレシストキニンの分泌を抑制しますので、同作動薬は胆嚢及び胆道疾患のリスクを高めます。
胆汁酸は消化管内の脂肪をミセル化して吸収を助けます。

ミセルとは：分子内に親水性部分と親油性(疎水性)部分とをあわせもつ物質を両親媒性物質と呼びます。両親媒性物質を水に溶かすと、親水基を外に親油基を内に向けて数十から百数十分子が集まって会合体をつくります。これをミセルと言います。ミセルは、消化管内での脂肪吸収に重要な役割を演じます。ミセルは、胆汁酸、モノグリセリドによって構成され、中心部にコレステロールを含みます。ミセルの形成により脂質は水に溶けやすくなります。

コール酸　ケノデオキシコール酸　リトコール酸　デオキシコール酸



胆汁酸の合成障害や吸収障害は下痢の原因となります。腸内細菌過多になると脱抱合が増え、遊離胆汁酸の刺激により下痢になります。

肝細胞障害による高胆汁酸血症では，コール酸/ケノデオキシコール酸比が1以下になることが多いですが､胆汁うっ滞によるものではこの比が1以上になることが多い傾向があります。

胆汁酸の代謝

胆汁酸は、肝臓にてチトクロムP450の作用でコレステロールを酸化することにより産生されます。これを一次胆汁酸と言い、コール酸、ケノデオキシコール酸があります。胆汁酸は、大部分はグリシンと一部はタウリンと抱合して、胆嚢内に蓄えられ、食事が十二指腸に流入すると、胆嚢の収縮により放出されます。小腸内で腸内細菌のbile salt hydrolase(BSH)により脱抱合されミセルの形成に加わります。一次胆汁酸の95%は回腸末端の胆汁酸トランスポーター(IBAT)により吸収され腸肝循環により再利用されます。

一次胆汁酸の一部は大腸に流れて腸内細菌(Eubacterium、Clostridiumu)により7位の水酸基の脱水酸化(dehydroxylation)を受け二次胆汁酸(デオキシコール酸、リトコール酸)となります。二次胆汁酸は、腸管神経内分泌細胞のTGR5受容体を介して大腸の水分泌や蠕動運動に関与します。

近年、胆汁酸はシグナル伝達物質として注目されており、核内受容体やG蛋白質共役型受容体のリガンドとして作用し、糖脂質代謝や炎症免疫調節機能に関与しています。全身の様々な細胞に､胆汁酸の受容体が発現していることが､明らかになっています。

胆汁酸に関連する薬剤

ウルソデオキシコール酸（ウルソ™）

ウルソデオキシコール酸は胆汁分泌を促進する作用(利胆作用)により胆汁うっ滞を改善します。ウルソデオキシコール酸は肝臓において、細胞傷害性の強い疎水性胆汁酸と置き換わり、疎水性胆汁酸の肝細胞障害作用を軽減します(置換効果)。サイトカイン・ケモカイン産生抑制作用や肝臓への炎症細胞浸潤抑制作用があり、肝機能を改善します。胆石溶解作用もあります。

コレスチミド（コレスチラミン™）

血中コレステロールを低下させる薬剤です。コレステロールは、肝臓において胆汁酸に変換され、胆汁中に排泄されます。胆汁酸は、腸管より再吸収され、コレステロールの原料となります。これを腸肝循環と言います。コレスチミドは、消化管で胆汁酸を吸着して排泄を促進し、胆汁酸の腸肝循環を阻害します。原料の胆汁酸が減少し、肝でのコレステロールの製造が低下すると、肝のLDL受容体が増加し、血中LDL取り込みが亢進し血清LDLコレステロールが減少します。

エロビキシバット（グーフィス™）

胆汁酸トランスポーター阻害薬です。

胆汁酸は、水分分泌と大腸運動促進の2つの作用で排便効果を促す働きを持ちます。エロビキシバットは、回腸末端部の上皮細胞に発現している胆汁酸トランスポーター(IBAT)を阻害し，一次胆汁酸の再吸収を抑制します。その結果、大腸管腔内での二次胆汁酸が生成が増え、大腸内への水分分泌が増加し、排便が促進されます。

ウルソデオキシコール酸とエロビキシバットは、胆汁酸そのものが大腸に流入するため排便を促進しますが、コレスチミドに結合した胆汁酸は、本来の働きを失いますので、同薬の服用は、便秘傾向となります。

ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)　　基準値　30～70U/L（酵素法）

LAPはペプチドのN末端を切ってロイシン等のアミノ酸を分離する酵素です。肝細胞からの逸脱や、胆汁のうっ滞で上昇します。アルコール性肝障害では酵素誘導により上昇します。その他、肝硬変、肝癌、胆道閉塞、薬物性肝障害で上昇します。γ-GTPと診断意義が似ており、両者を同時に測定する意義はあまりありません。女性は男性より低値ですが、妊娠5ヵ月以降は上昇します。

コリンエステラーゼ(ＣＨＥ)　基準値　男性：235～494U/L(IFCC標準化対応法)
女性：196～452U/L（IFCC標準化対応法）

肝臓の蛋白合成能力を示します。

【上昇する疾患】　過栄養性脂肪肝、糖尿病、ネフローゼ症候群
甲状腺機能亢進症、本態性家族性高ChE血症、薬剤性(ハプトグロビン)
【低下する疾患】　肝硬変や劇症肝炎等による肝の合成力の低下、低栄養
有機リン中毒、コリン作動性クリーゼ

CHEは肝臓で作られ、肝臓の合成能の指標として使われます。半減期は10日でアルブミンの約半分であり、より短期の合成能の指標となります。CHEはコリンエステルをコリンと有機酸に加水分解する酵素で､主に脂質代謝に関与します。アセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼの2種類が存在します。前者は、神経､筋肉､赤血球に存在しますが、血清中と肝臓には両者が存在し、血液検査ではあわせた量を測定しています。ネフローゼ症候群では、腎臓から失われた蛋白質を補充するため蛋白合成能が高まり、甲状腺機能亢進症では異化される蛋白を補うために蛋白合成が増加します。その結果、コリンエステラーゼも高値を示すことになります。その他、肝癌細胞で作られて高値となる腫瘍随伴症候群もあります。低値となる場合は、肝硬変などの肝機能の低下疾患を意味します。女性は性ホルモンの影響で、妊娠後半と月経時に低下の傾向を示します。

有機リンは、CHEと不可逆的に結合しますので、有機リン酸中毒で低下します。その他、サリン等の薬物中毒でも低下します。重症筋無力症では治療に抗コリンエステラーゼ薬を用いますが、過剰投与により全身の脱力、筋線維束攣縮を招きコリン作動性クリーゼ(cholinergic crisis)となります。呼吸筋麻痺が回復するまで呼吸管理が必要です。抗コリンエステラーゼ薬の不足による筋無力性クリーゼ(myasthenic crisis)と症状での鑑別は困難です。なお、同疾患で行われてきた胸腺摘除術と高用量ステロイドの併用による治療は､現在は推奨されていません。排尿障害の治療にも抗コリンエステラーゼ薬は使用しますので要注意です。

肝硬変時の栄養療法等による管理

肝硬変においては、1日の食事を4～7回に分ける分割食にし､就寝前エネルギー投与(late evening snack:LES)を行います。LESでは200kcal程度を摂り、夜間と早朝のエネルギー不足を補います。LESでは、BCAA含有肝不全用経腸栄養剤が有用であり、血清アルブミン値を上昇させ、予後を改善します。

肝硬変では、こむら返りが発生することがあり、しばしばカルニチン欠乏が一因となるため、L-カルニチンを投与します。低亜鉛血症もに対しては、酢酸亜鉛製剤の投与を行います。肝性脳症(高アンモニア血症)に対しては、肝不全用経腸栄養剤､ラクツロース､リファキシミンを投与します。腹水に対しては、スピロノラクトンやループ利尿薬を用いますが、効果不十分の時はトルバプタンを併用します。利尿薬使用時は血管内脱水を防ぐため、BUNを30mg/dL未満にコントロールします。腹水の大量穿刺廃液時に、十分量のアルブミンの投与を行うことが保険適用となりました。

アンモニア(NH_3)

基準値　30～86μg/dL（奥田･藤井変法）
12～66μg/dL（酵素サイクリング法）

肝臓で処理する老廃物です。肝臓が機能不全に陥ったときに調べます。

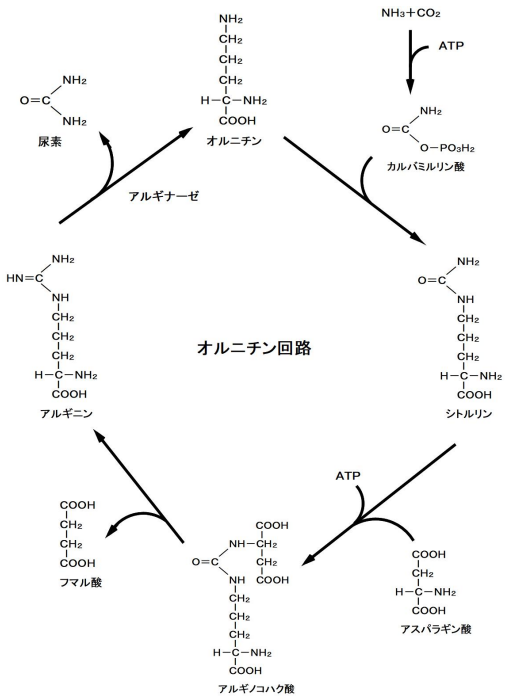
【上昇する疾患】肝不全、非代償性肝硬変、ショック、ライ症候群、肝性脳症
先天性代謝異常症(新生児で200μg/dL以上、乳児期で100μg/dL以上の場合に疑います)
【低下する疾患】低蛋白食、貧血

採血後に全血のまま室温に放置すると、赤血球からアンモニアが遊離して時間とともに高値となるため、氷冷してできれば30分以内に酵素法で測定します。速やかに測れない場合は、徐蛋白後にpHを調整して比色測定します。

尿素回路(オルニチン回路)

NH_3は、食物中の蛋白質から腸内細菌でつくられるものと、体内でアミノ酸が脱アミノ化されて生じるものがあります。NH_3の一部はグルタミン酸と結合してグルタミンとなり、肝臓に運ばれます。NH_3は肝臓にて尿素回路で尿素に変換されます。この中間過程でオルニチンが利用されることからオルニチン回路とも言われます。2分子のNH_3から1分子の尿素が作られ、この反応で3分子のATPが消費されます。肝不全によりこの回路が十分に働かないとNH_3が上昇し、門脈-大循環短絡においては、門脈血が処理されないためNH_3が上昇します。便秘、高蛋白食、消化管出血が加わると、さらに高値となります。

NH_3とCO_2からカルバミルリン酸を作る反応は、カルバミルリン酸合成酵素1により行われ、カルニチンにより促進されます。シトルリン合成反応は、亜鉛含有酵素であるオルニチントランスカルバミラーゼにより行われます。カルニチンと亜鉛が不足すると、アンモニア処理能力が低下します。この2つの反応のみ、ミトコンドリア内で行われます。



肝性脳症

肝不全時にみられる精神神経症状です。広範な肝細胞障害による解毒作用の低下や、門脈血流が大循環に流れてアンモニア等の有害物質が中枢神経に流入することが原因です。軽度の見当識障害から昏睡まで程度は様々です。明らかな臨床症状を呈さないが、神経機能検査で異常を認める肝性脳症は、不顕性(covert)肝性脳症と言われます。

肝性脳症では、様々な精神神経症状がみられます。羽ばたき振戦という手関節の振戦は、特徴としてあげられます。身体所見としては、黄疸、手掌紅斑、女性化乳房、くも状血管拡張、腹水、腹壁静脈の怒張などがみられます。検査では、MRIのT1強調画像で淡蒼球の高信号、脳波では前昏睡期において三相波がみられます。アンモニアが肝性脳症を引き起こす原因は、TCA回路を介するATP産生の低下や、脳内セロトニン系への関与が指摘されています。

治療には、分岐鎖アミノ酸製剤、ラクツロース、腸管非吸収性抗菌薬(リファキシミン等)を

使用します。ラクツロースは、ガラクトースとフルクトースを結合させた合成二糖類であり、大腸で腸内細菌に分解されて乳酸や酢酸等の有機酸になり、腸管内のpHを低下させてアンモニアの吸収を抑えます。浸透圧により水分を消化管内に引き込む作用に加え、有機酸による蠕動亢進作用が加わり、下剤としても働きます。アンモニアを処理するオルニチン回路には、カルニチンと亜鉛が必要であり、これらの補充も行います。

分岐鎖アミノ酸(BCAA)

分枝アミノ酸とも言われ、任意の炭素原子に2個以上の炭素原子が結合したアミノ酸であり、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)を指します。いずれも必須アミノ酸であり、不可欠です。ValとIleは、スクシニルCoAとなりTCA回路に組み込まれ、オキサロ酢酸を経由して糖新生に使われます。Leuは、最終的にケトン体のアセト酢酸や脂肪酸合成の元になるアセチルCoAとなります。肝硬変では、オルニチン回路によるアンモニア処理が低下し、骨格筋でBCAAを利用したアミノ基転移酵素によるアンモニア処理が増加するため、BCAAの低下を招きます。BCAAの代謝には分枝鎖α-ケト酸デヒドロゲナーゼ複合体(BCKDH)が必要であり、欠損すると代謝前産物が蓄積し、メープルシロップ尿症となります。

芳香族アミノ酸(AAA)

AAAには、ベンゼン環などの芳香族基を有するアミノ酸です。フェニルアラニン(Phe)、チロシン(Tyr)、トリプトファン(Trp)を指します。AAAは肝細胞で利用されますが、肝硬変ではこの作用が低下し、血中濃度が上昇します。AAAとBCAAは、血液脳関門(BBB)を通過するのに同じ輸送担体を使用しますので、BCAA/AAA比(フィッシャー比)は脳機能に影響を与えます。

慢性肝不全においてBCAAが減少している場合は、肝不全用アミノ酸注射液の点滴投与を行い、インバランスを補正します。

急性肝不全の場合は、インバランスのないことが多く、尿素回路が高度に障害されているため、アミノ酸負荷により脳症を悪化させる可能性があります。原則として肝不全用アミノ酸注射液は使用しません。

フィッシャー比(Fischer比)

基準値　2.4～4.4 (LC/MS法)

Fischer比とは分枝アミノ酸(BCAA)である、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)と芳香族アミノ酸(AAA)であるフェニルアラニン(Phe)、チロシン(Tyr)のモル比です。肝機能障害が起こると、代謝の低下によりAAAの血中濃度が上昇しますが、BCAAは上昇しにくいことを利用して、肝不全の程度を測る検査です。BCAAが上昇しにくいのは、末梢でエネルギー源として代謝されることによります。

総分枝アミノ酸チロシンモル比(BTR)

基準値　4.41～10.05(酵素法)

BTRはBCAAとチロシン(Tyr)のモル比です。Fischer比と測定意義は同じですが、短時間で測定可能なことが利点です。Fischer比が検体として血漿が必要なのに対し、BTRは血清で測定可能なので、生化学検査の検体と共通化でき、BTRがより多く利用されています。BCAAは、αケトグルタル酸からグルタミン酸を作る際に消費されます。グルタミン酸は、NH_3の運搬で消費され、BCAAとNH_3は負の相関関係にあります。

食道静脈瘤

肝硬変では門脈圧亢進症により代償性に形成された肝遠性側副血行路として、食道の粘膜下層の静脈が拡張し、時に大出血をもたらします。内視鏡にて食道静脈瘤の所見を得たときは、食道静脈径に加え、超音波内視鏡にて食道外膜に接するperi-vや外膜と離れて存在するpara-vの状態を把握することが望まれます。para-vの発達している症例では、内視鏡処置後の再発が少ないことが知られています。出血の際には、内視鏡的に硬化療法(EIS)や静脈瘤結紮術(EVL)を行います。〔552頁参照〕

EVLは手技は簡単ですが、静脈瘤局所の血流制御しか行えないため、再発が多いことが問題です。Ethanolamine Oleate(EO)を血管内に注入し、静脈瘤および供血路を遮断し、さらにAethoxysklerol(AS)を血管外に注入し静脈瘤を完全消失させます。Cyanoacrylate(CA)による塞栓療法も緊急時と予防に有用です。アルゴンプラズマ(APC)で焼灼凝固し地固めを行うことが可能です。

脂肪肝

脂肪肝は、中性脂肪が肝細胞内に過剰に蓄積した状態です。過栄養、飲酒、糖尿病等が主な原因です。C型慢性肝炎も脂肪肝を合併しやすい疾患です。現在大きな課題となっているのは、日常的な飲酒がないにもかかわらず、肝臓に脂肪がたまる疾患です。

肝臓内の脂肪酸の由来は、60%が脂肪組織の中性脂肪分解で生じたものであり、20%は肝臓内でde novo 合成経路で作られたものです。これらの脂肪酸はβ酸化で代謝されるか、エステル化され中性脂肪に変換されて脂肪滴として肝臓に蓄えられます。このバランスが崩れると脂肪肝となります。PPARは、前者を促進するため脂肪肝発生に抑制的に働きますが、その過程で生じた活性酸素が肝毒性を有する可能性もあります。飽和脂肪酸そのものに肝毒性があり、代謝物のセラミドやジアシルグリセロールも肝毒性を持ちます。

脂質の蓄積と小胞体ストレスはお互いが高め合う関係にあり、肝毒性をもたらします。小胞体ストレスは、正常な高次構造にフォールディングされなかった蛋白が小胞体に蓄積し、細胞の生理機能を害することです。

摂取アルコール量は、「アルコール度数(%)×アルコール量(mL)×アルコール比重(0.8)」で計算し、男性は30g/日、女性は20g/日未満の人を非アルコール性の目安とします。

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)

脂肪肝の分類は次頁の新分類が発表されていますが、対応するガイドラインは作成途上であり、現ガイドラインは、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)を以下の様に説明しています。

非アルコール性脂肪性肝疾患には、肝細胞の脂肪変性(steatosis)を主体とする非アルコール性脂肪肝(NAFL)と、さらに炎症、肝細胞の風船様変化が加わった非アルコール性脂肪肝炎(NASH)があります。日本にはNAFLDは2000万人以上存在し、NASHはNAFLDの10～20%程度です。肝臓の脂肪沈着は、組織学的に5%以上を有意とします。NASHは大滴性の脂肪沈着を認め、細胞質は淡明化し肝細胞は丸く腫大します。細胞質内には、好酸性の糸くず状のMallory-Denk体、巨大ミトコンドリアを認めます。好中球を中心とした炎症細胞浸潤がみられます。線維化は中心静脈周囲より始まり、門脈域に広がってゆきます。NASHは、将来肝硬変や肝癌に進展することが多く、最近は肝癌の主要な原因となっています。ただ、NAFLとNASHは相互に移行する病変であり、いずれも線維化に発展する疾患であるため、NAFLだから安心と言うわけではありません。2020年診療ガイドラインのNAFLDの定義は、「主にメタボリックシンドロームに関連する諸因子とともに、組織診断あるいは画像診断にて脂肪肝を認めた病態」とされています。*PNPLA3*遺伝子多型がNAFLDの発症進展に関与しています。小滴性脂肪変性のライ症候群や急性妊娠性脂肪肝は除外されます。ウイルス肝炎の患者が過食により脂肪肝になってもNAFLDとは診断されません。NAFLDをしばしば起こす薬剤として、抗エストロゲン薬のタモキシフェンがあります。成長ホルモンの分泌不全では、全身に脂肪が蓄積しますが筋肉が減少するため、肥満を伴わない脂肪肝となります。

肝に起因する予後を左右するのは線維化の程度ですが、NAFLD患者の2大イベントは、心血管疾患と肝臓以外の悪性腫瘍であり、全身疾患として考える必要があります。NASHの肝線維化は、男性は40歳より進み、女性は当初は進行が遅いですが閉経後に急速に進みます。男性は60代迄に、女性は65歳以降に肝硬変に至ります。線維化進展に伴って肝の脂肪は減少し、ASTやALTが低下していくことがあります(burn-out NASH)。

代謝異常を有する脂肪肝(MAFLD)

アルコール性脂肪性肝疾患(AFLD)は、1日のアルコール摂取量60g以上と規定されており、NAFLDのアルコール摂取量が男性30g以下女性20g以下との間にギャップがあり、分類不能の脂肪肝が存在していました。MAFLDは、代謝異常を基礎に持つ脂肪肝として、2020年6月に、国際的に提唱された肝疾患の概念です。NAFLDより肝線維化との関連が強く、肝硬変に至る頻度も高くなります。治療は生活習慣の是正であり、肝線維化も改善も期待できます。少量の飲酒でも線維化を促進します。MAFLD-HCCは急速に増加しており、進行癌で診断される場合が多い状況です。非ウイルス性HCCの中では、MAFLD-HCCはマルチキナーゼ阻害薬であるレンバチニブの治療効果が良好な結果が出ています。MAFLDの診断基準は右記の通りです。

脂肪肝があり、以下のいずれかが存在

① 過体重・肥満(アジア人はBMI 23以上)
② 2型糖尿病
③ やせ・正常体重で2項目以上の代謝異常
- ウエスト周囲径　男性 90cm以上　女性 80cm以上
- 血圧 130/85mHg以上　または降圧薬使用
- トリグリセリド値 150mg/dL以上　または治療薬使用
- HDLコレステロール値　男性 40mg/dL未満
  女性 50mg/dL 未満　または治療薬使用
- 糖代謝異常　空腹時血糖値 100～125mg/dL
  75gOGTT2時間血糖値 140～199mg/dL
  HbA1c 5.7～6.4%　等のいずれか
- HOMA-IR値 2.5以上
- 高感度CRP値 2mg/Lを超える値

その後、次頁に示す脂肪性肝疾患の新たな分類が発表されています。

NAFLD/NASH診療ガイドライン2020 （改訂第2版）
https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/nafldnash2020_2_re.pdf

脂肪性肝疾患の新たな分類

2023年6月24日に、欧米の肝臓病に関する学会が合同で、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)と非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の病名変更に関する合意声明を発表しました。これはAlcoholicやFattyといった用語が差別や偏見を生む用語であるための変更です。これを受け、2023年9月29日に日本消化器病学会と日本肝臓学会が、病名変更と分類に賛同を示す声明を出しました。

○脂肪性肝疾患 steatotic liver disease(SLD)
様々な病因の脂肪肝を包括する用語とします。
重要な病態生理学的概念である脂肪肝炎を意味するsteatohepatitisという用語は変更しません。

○代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 metabolic dysfunction associated steatotic liver disease(MASLD) 飲酒量は、女性140g/週未満、男性210g/週未満で、以下の心代謝危険因子を持つもの。

① BMI≧25(アジア人は23)
　または腹囲径　男性＞94cm　女性＞80cm
② 空腹時血糖値＞100mg/dLまたは
　食後2時間血糖値≧140mg/dL、または
　HbA1c≧5.7%または2型糖尿病または糖尿病薬治療中
③ 血圧≧130/85mmHg　または降圧薬治療中
④ 血清中性脂肪値≧150mg/dLまたは
　脂質異常症改善薬治療中
⑤ 血清HDLコレステロール値　男性≦40mg/dL、
　女性≦50mg/dL　または脂質異常症改善薬治療中

○代謝機能障害アルコール関連肝疾患　MASLD and increased alchol intake(MetALD)
アルコール摂取量が中等量のMASLD患者
女性では20～50g/日or140～350g/週
男性では30～60g/日or210～420g/週)

○アルコール関連肝疾患 アルコール関連肝障害 Alcohol-Related Liver Disease(ALD)
飲酒量が、女性350g/週以上、男性420g/週以上

○特定成因脂肪性肝疾患 Specific etiology SLD
薬剤やウイルス等の原因があるもの

○成因不明脂肪性肝疾患 cryptogenic SLD
心血管代謝リスク因子の何れにも該当せず、原因不明のもの

○代謝機能障害関連脂肪肝炎 metabolic dysfunction associated steathepatitis(MASH)
NASHを改名したもの。厳密には診断に肝生検が必須で、組織診断がない場合はMASLDとします。実診療では、様々な臨床所見から診断がなされます。

MASLDの規程について

MASLDの5種類の心代謝危険因子(cardiometabolic criteria)のうちいずれか一つでも満たす脂肪肝をMASLDと診断します。NAFLDがウイルス性肝疾患、自己免疫性肝疾患、アルコール性肝疾患等の除外診断であったことと異なります。前頁MAFLDの基準とほぼ一致していますが、インスリン抵抗性(HOMA-IR)の条件は含まれていません。

危険因子のなかの欧米で決められた値は、日本の基準値とは異なるものがあります。腹囲は、日本のメタボリック症候群の基準では男性＞85cm、女性＞90cmであり欧米で決められた本基準とは異なります。新分類に基づいた次期ガイドラインでは、どのような値になるか注目されます。また、日本の値はCTの内臓脂肪量100cm^{2}から決定されており、体格の異なる男女が同じ値を基準としてよいかという議論にもつながります。なお、腹囲を日本と欧米のいずれの基準を用いても、診断の一致率の大勢に影響を与えないという試算もあります。空腹時血糖値が110mg/dLではなく100mg/dLとなっていること、女性のHDLコレステロール値が40mg/dLではなく50mg/dLになっていることも議論されるでしょう。

NAFLDの大部分(95～99%)はMASLDの基準を満たしますが、満たさないものは肥満や代謝異常を伴わないものであり、臨床的に問題がない症例(lean MASLD)と考えられます。NAFLDの様々な研究データは、MASLDとしてもほぼ問題ないと考えられています。

今後新しい分類を元に様々な研究がなされていきますが、過去のデータベースを元にした解析では、肝関連イベントは、ALDが最も悪く、MASLDが最もよく、MetALDは両者の中間でした。しかし、心血管イベントでは、逆の順になりました。心代謝危険因子数の多い者ほど、心血管イベント発生率が明確に高くなることが示されました。

脂肪肝の治療

内臓肥満を伴う場合、まず食事・運動療法により7～10%の減量を目指します。摂取カロリーの制限はもちろんですが、低脂肪食や低炭水化物食は有用です〔36頁参照〕。地中海食〔39頁参照〕やコーヒーの摂取は脂肪肝を改善します。有酸素運動とレジスタンス運動は、いずれも有用です。肥満者の減量では、5%以上で肝脂肪化の減少、7%以上でNASHの改善、10%以上で肝線維化の改善がみられます。ビタミンEは、脂肪の酸化を防止し、肝脂肪を軽減させます。ピオグリタゾン、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬は肝組織改善作用があり、さらに後2者は2型糖尿病において心血管イベント抑制が大規模臨床試験で証明されています。ペマフィブラートは、肝線維化の改善が報告されています。UDCAの使用は推奨されていません。

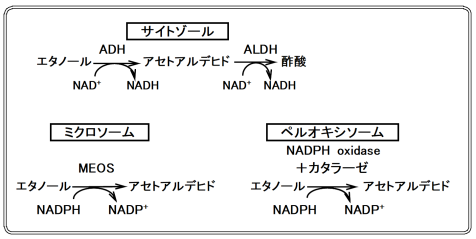
アルコール代謝と肝疾患

アルコールは25%が胃で、75%が空腸で吸収されます。肝臓ではアルコール脱水素酵素(alcohol dehydrogenase：ADH)でアセトアルデヒドとなり、さらにアルデヒド脱水素酵素(aldehyde dehydrogenase 2：ALDH2)により酢酸となります。いずれの反応でもNADHが生成され、NADH/NAD^+比の増加(Redox Shift)がおこります。クエン酸回路が抑制され、脂質や糖質の代謝が低下し、糖質が脂質に変換されることも加わり脂肪肝となります。解糖系で生じたジヒドロキシアセトンリン酸がNADH処理のためにグリセロール3リン酸に変化し、中性脂肪の原料となります。中間産物のアセトアルデヒドはミトコンドリアの機能障害や微小管の障害をおこし、最終産物の酢酸はアセチルCoAを経てマロニルCoAとなり脂肪酸合成に使用されます。βヒドロキシ酪酸優位にケトン体が産生されケトアシドーシスとなります。

ALDH2には活性型のALDH2*1と非活性型のALDH2*2が存在し、後者のホモは全く飲酒ができず、両者のヘテロはアセトアルデヒドによる肝機能障害を起こしやすい体質となります。

エタノールは左記のサイトゾールでの代謝以外に、肝ミクロソームにて還元型NADPH依存性のチトクロームP450(CYP)を介するミクロソーム・エタノール酸化酵素系(MEOS)でも行われ、活性酸素の産生を伴います。ペルオキシソームにあるカタラーゼはNADPH酸化酵素とH_2O_2の存在下でエタノールを代謝します。

肝細胞でのアルコール代謝



肝硬変や肝癌に発展しやすい遺伝子変異として、patatin-like phospholipase domain-containing 3(*PNPLA3*)のrs738409 SNP(Ile148Met)があり、ALDにもMASHにも関与します。その他、*MBOAT7*、*TM6SF2*、*HSD17B13*、*MARC1*等の変異が知られています。

アルコール関連肝疾患 (alcoholic liver disease:ALD)

アルコールの過飲により起こる肝障害です。近年は欧米にならい、alcohol-associated(related) liver diseaseと呼称することが好ましいと判断されています。脂肪肝にはじまり脂肪肝炎をへて肝の線維化がおこり肝硬変に進展し、時に肝癌を発生します。通常、エタノール換算で60g/日以上の飲酒を5年以上継続することによって発症しますが、女性やアルデヒド脱水素酵素(ALDH2)活性欠損者ではより少ない量で発症します。女性は男性に比し体内水分の比率が小さく、血中アルコール濃度が上昇しやすくなります〔210頁参照〕。糖鎖欠損トランスフェリン/トランスフェリン比(%CDT)は直近2～3週間の飲酒量を反映する検査値であり、禁酒の有無の客観的指標にもなります。〔104頁参照〕

アルコール性肝炎では肝硬変の有無にかかわらず、食欲不振や全身倦怠感等の自覚症状が現れ、黄疸や腹水が出現し、肝性脳症に至ることもあります。血液検査では、ASTとALTが共に上昇しますが、AST＞ALTとなります。γ-GTPの上昇が特徴的ですが、無反応な人も少なからず存在します。またMCVの上昇は、より感度が高い指標となります。〔104頁参照〕

IgA値の上昇も認められます。重症例では、総ビリルビン値の上昇やプロトロンビン時間の延長がみられます。

腹部超音波検査では、アルコール性脂肪肝においてもNAFLD同様に肝実質エコー輝度は上昇し、肝腎コントラストがみられます。肝硬変になると肝右葉萎縮と左葉腫大がみられ肝表面が不整を認めることもあります。

増悪因子が加わって、短期間に肝予備能が増悪することがあり、acute-on-chronic failure(ACLF)と言い、アルコール性肝障害でしばしばみられます。〔108頁参照〕

ナルメフェン(セリンクロ™)は、飲酒の1～2時間前に内服すると、オピオイド受容体を介して飲酒欲求を抑えます。断酒継続の補助薬としてアカンプロサート(レグテクト™)があります。

アルコールは肝臓以外に種々の疾患を引き起こします。末梢神経障害はその一つであり、単神経障害、多発神経障害、多発ニューロパチーがあります。多発ニューロパチーは多量飲酒を5年以上続けると生じ、手袋靴下型の知覚障害を生じます。進行するに従い、知覚鈍麻、異常感覚、疼痛の順に自覚するようになります。

アルコールは小腸粘膜障害や酵素活性の低下により、腸管からのMg吸収を低下させ、低Mg血症は血清のK値とCa値の低下をもたらします。〔232頁参照〕

以前は、大量の飲酒は有害だが、少量の飲酒は心筋梗塞のリスクを減らし寿命を延長させるというJカーブ説が言われていましたが、不適切な解析による誤った結論であり、現在は少量の飲酒でも有害と考えられています。

肝臓の線維化

肝線維化の種々の診断方法

FIB-4 index

FIB-4 indexは、(AST×年齢)/(血小板数×√ALT)で計算され、2.67以上をカットオフ値とした場合、高度線維化の感度は26.6%、特異度は96.5%です。1.3未満が低リスク、1.3～2.67が中間リスク、2.67以上が高リスクです。感度を上げるにはもう少し小さい値で判断して精査の必要性を判断するのがよいでしょう。2.0をカットオフ値にしている専門家もいます。分子に年齢が入っており、高齢者では大半が1.3以上となります。FIB-4 indexを自動計算してくれるホームページがあります。血小板数は、単独でもC型慢性肝炎の線維化の指標になりますが、NAFLDでは血小板が低下するより前に線維化が進行します。NAFLDの線維化の指標にNAFLD線維化スコア(NFS)があります。

エラストグラフィ

超音波エラストグラフィは、非侵襲的検査の中核となる検査です。フィブロスキャン(TE)が標準的な検査装置で、肝線維化の指標となる肝硬度(Liver Stiffness値)に加え、減衰法による脂肪肝判定(CAP値)も同時に測定できます。Liver Stiffnessは肝線維化の他、炎症や肝うっ血で高値となります。ウイルス性肝炎とNAFLDでは、正常値は5kPa(1.3m/s)未満で、9.0～13 kPa(1.7～2.1 m/s)は肝硬変疑い、13kPa以上は肝硬変となります。フィブロスキャン以外の装置を使うと、肝硬度の測定値が異なるので、注意が必要です。なお、診療報酬は後述のM2BPGiやATXと同じ扱いとなるため、3月以内に保険請求できるのは1項目に限られます。

MRIを使ったMRエラストグラフィ(MRE)が、NASH(疑いを含む)に対して年1回に限り保険適応となりました。一部の先端施設で施行できますが、腹部MRIの費用も発生するため、高額な検査となります。同一月にフィブロスキャンは併用できません。

肝生検

肝生検は組織を直接視ることが出来る確かな方法ですが、体積で肝の5万分の1の情報を、肝全体に適応できるか疑問が残ります。2ヵ所の生検を行った場合、ステージの一致率は6割弱というデータもあります。

FIB-4 indexで線維化の可能性が高い患者を絞り込み、専門機関でエラストグラフィを行うのが効率のよい方法です。

$NFS = -1.675 + 0.037 \times 年齢 + 0.094 \times BMI + 1.13 \times (糖尿病あり1、なし0) + 0.99 \times AST/ALT - 0.013 \times PLT_{(10^9/L)} - 0.66 \times Alb_{(g/dl)}$

FIB-4 index,NFS 計算等　http://www.nishimuraiin.com/kensa/calculate.html

肝硬度の測定

超音波エラストグラフィー

shear wave imaging:振動波が肝臓内を伝わるときに生じる剪断波(横波)の伝播速度を求めます。

$E = 3\rho Vs^2$　(E:弾性率, ρ:組織密度, Vs:速度)　フィブロスキャンは本法を使用しています。

strain imaging:心拍動や徒手による肝の歪みを測定し、解析します。

$E = \delta / \varepsilon$　(E:弾性率, δ:力, ε:単位長さあたりの伸びひずみ)

MRIエラストグラフィー

体外振動により弾性波を生じさせ、振動位相をプロトンの回転位相に変換させ測定します。

$V^2 = \mu / \rho$　(V:弾性波の速度, μ:弾性率, ρ:組織密度)　ρは1g/cm³で近似。肝全体の評価が可。

肝脂肪化の定量

controlled attenuation parameter(CAP):100～400dB/mの範囲で肝臓内の超音波減衰を測定することにより肝臓の脂肪化を定量します。

attenuation imaging:キャノンメディカルシステムズが採用しているB-modeを利用して肝脂肪化を定量する方法です。GEや富士フイルムヘルスケアも同様の機序で定量をしています。

MRI-PDFF:組織中の水素原子の磁気共鳴現象を利用した信号を計測し、画像構成します。一定の磁場内では、プロトンは分子環境に従い固有の回転周波数をもつため、水分子と脂肪分子のプロトン比を求め、脂肪比率の定量評価を行います。(病理標本での脂肪滴比率とは意味が異なります。)病理標本と異なり、脂肪化が不均一でも計測可能です。肝脂肪化の診断能が最も高く、診断のゴールドスタンダードとなっています。

ヒアルロン酸(HA) 基準値　50ng/mL以下
（ラテックス凝集比濁法）

ヒアルロン酸は、結合組織を形成する、D-グルクロン酸とN-アセチルグルコサミンが交互につながった酸性ムコ多糖類です。線維芽細胞や滑膜細胞の細胞膜で作られ、肝類洞の内皮細胞で分解されます。肝臓が線維化すると、星細胞でのヒアルロン酸産生が亢進するだけでなく、肝類洞内皮細胞が毛細血管化し、ヒアルロン酸レセプターが減少し、肝臓内外で作られたヒアルロン酸の分解が低下します。130ng/mL以上は、肝硬変を疑います。慢性肝疾患における肝線維化の程度の把握に主に用いられますが、C型慢性活動性肝炎におけるIFN治療効果予測にも役立ちます。肝疾患以外では、関節リウマチ、強皮症、腎障害、加齢でも上昇します。

Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体(M2BPGi)
基準値　陰性　cut off index 1.00未満
(CLEIA法) Mac-2 binding protein(M-2BP)は、糖タンパク質で、環状のポリマーとなって多数の糖鎖で覆われています。肝病態により糖鎖構造が変化し、glycoprotein isomerのM2BPGiとなります。M2BPGiは肝星細胞から分泌され、Kupper細胞や星細胞自身の活性化に寄与します。肝線維化に伴ってM2BP自体も若干上昇しますが、特にM2BPGiが肝線維化の程度や、肝炎の活動性を反映して上昇し、特にF4で強く上昇します。C型肝炎では、抗C型肝炎治療薬(DAAs)開始後にM2BPGiがすみやかに低下し、治療終了後には肝発癌を予測するために最も有用なマーカーとなります。肝硬変のステージが同一でも、M2BPGiの高い症例は、肝癌の発生率が高くなります。C型肝炎以外は、上昇の程度がやや鈍くなります。肝疾患以外では上昇しません。診療報酬は前頁のフィブロスキャンと同じ扱いとなり、3か月に1回に限り算定できます。

プロコラーゲンⅢペプチド(P-Ⅲ-P)
基準値　0.3～0.8U/mL（IRMA法）

正常肝では、Ⅰ型とⅢ型のコラーゲンはほぼ等量含みますが、肝臓に線維化が起こるとⅢ型が優位となります。コラーゲンは、プロコラーゲンの両端がエンドペプチダーゼにより切断されて生成されます。P-Ⅲ-Pは、切断されたN末端側のペプチドです。P-Ⅲ-Pは慢性肝炎では活動性と相関し、肝硬変では肝癌を合併すると著しく上昇します。肝疾患以外では、活動性の関節リウマチ、肺線維症、骨髄線維症、腎不全でも増加します。

Ⅳ型コラーゲン　基準値　150ng/mL以下
Ⅳ型コラーゲン7S　基準値　4.4ng/mL以下
(CLEIA法)

Ⅳ型コラーゲンは基底膜の主要構成成分です。類洞には基底膜は存在しませんが、肝の線維化がおこると類洞の毛細血管化が生じ基底膜構造が出現し、代謝により遊離して血中Ⅳ型コラーゲンが増加します。Ⅳ型コラーゲンは比較的炎症の影響を受けにくい特徴があります。世界的にはⅣ型コラーゲン7Sが好んで利用されています。Ⅳ型コラーゲン7SはⅣ型コラーゲンN末端の7S領域に存在します。

肝細胞癌でも増加し、肝疾患以外では糖尿病、腎症、肺線維症、甲状腺機能亢進症、心筋症でも増加します。肝線維化の程度により相関した値となり、測定法もRIA法からCLEIA法に変わって簡便になりました。

オートタキシン(ATX)
基準値（FEIA）
男性 0.910mg/L以下　女性 1.27mg/L以下

ATXは、リゾホスファチジン酸の産生酵素です。脂肪組織等で産生され、肝類洞の内皮細胞で代謝されます。肝線維化により類洞が基底膜化すると取り込みが減少し、ATXが上昇します。線維化のステージに相関して上昇し、肝硬変では男性では1.69mg/L以上に、女性では2.12mg/L以上となります。肝線維化初期の診断に優れるという報告もあります。診療報酬は3か月に1回に限る算定となり、M2BPGiやフィブロスキャンと併用すると査定されます。

TIMP-1

TIMP-1は、線維形成をを増強するMMP酵素の阻害物質です。2024年2月に保険収載されました。下記ELFスコアの計算式に組み込まれ、肝線維化の程度を判断します。

enhanced liver fibrosis(ELF)：欧米で使用されてきた、複数の検査値を組み合わせた計算値で肝線維化を判断する指標です。日本でも、TIMP-1が新たに保険収載されたため利用可能になりました。
ELF score = 2.278 + 0.851 ln(HA) + 0.751 ln(PIIINP) + 0.394 ln(TIMP-1)
肝線維化の判定　＜9.80 無～軽度　≧9.80～＜11.30 中等度　≧11.30 著明

肝星細胞(HSC)：類洞内皮細胞(LSEC)と肝細胞の間のDisse腔に存在する和氣健二郎氏が発見した細胞です。ビタミンAの貯蔵作用に加え、収縮弛緩することにより類洞の微小循環の調節を行っています。肝臓が障害を受けると、HSCは活性化して筋線維芽細胞(MFB)に形質転換し、コラーゲンなどの細胞外マトリックス（ECM)を産生するようになります。この過程において様々なサイトカインが働きますが、最も強く作用するのはTGF-βであり、SMAD2やSMAD3を介してHSCを活性化させます。

免疫機序が関与する肝胆管疾患

自己免疫性肝炎(AIH)　〔320頁参照〕

免疫寛容が破綻し、自己反応性T細胞の活性化や制御性T細胞の機能異常により、肝細胞が傷害されて肝線維化が起こる疾患です。中年以上の女性に好発します。AIHでは、AST、ALTの上昇が見られますが、ALP、γGTP等の胆道系酵素の上昇は軽度に止まります。IgGの上昇も特徴の一つです。日本人では、抗核抗体は90%､抗平滑筋抗体は40%に陽性となり、抗LKM-1抗体はまれに陽性となります。AIHは、ウイルス性慢性肝炎と比較して肝硬変への進行が早く起こりますが、ステロイドや免疫抑制薬が有効です。ステロイドを減量する際は、再発を防ぐためALTやIgGの値を確認しながらゆっくり行います。アザチオプリンは重度の急性白血球減少と脱毛の副作用があり、使用する際はNUDT15遺伝子多型検査を行い、安全性を確認します。欧米ではミコフェノール酸モフェチルが推奨されています。重症例に対し、生体肝移植が行われることがあり、ほぼ良好な成績を収めています。

原発性胆汁性胆管炎(PBC)

旧名は原発性胆汁性肝硬変ですが、必ずしも肝硬変になるわけではないので疾患名が変更されました。胆管上皮細胞の細胞内HCO_3^-と細胞外Cl^-の交換を担うanion exchanger 2が病因に関係しているという報告があります。中年以降の女性に好発します。肝内小型胆管が選択的に傷害され、病理組織ではリンパ球主体の炎症細胞の胆管への浸潤(慢性非化膿性破壊性胆管炎:CNSDC)と胆管消失を認めます。無症候性(aPBC)と症候性(sPBC)があり、後者は皮膚掻痒感､腹水､黄疸､肝性脳症等の症状を伴います。ALP､γGTP､ビリルビン(D＞I)の上昇がみられ、IgMが高値となるのが特徴です。自己抗体に関しては、抗ミトコンドリアM2抗体が診断に有用です。抗セントロメア抗体陽性例は、門脈圧亢進症を起こしやすい傾向があります。肝内外の胆管拡張は認めません。AIHとPBCを合併するオーバラップ症候群もあり、シェーグレン症候群を高率に合併します。ステロイドは無効であり、親水性胆汁酸であるウルソデオキシコール酸(UDCA)やベザフィブラートが治療に使われますが､後者は妊婦には使えません。aPBCの場合､ALP､γGTPが基準値の1.5倍になった達した時点でUDCAの投与開始を考えます。脂溶性ビタミン吸収障害による骨粗鬆症にも注意が必要です。T-Bil5mg/dL以上は､肝移植も考慮します。回腸末端の胆汁酸トランスポーター阻害薬のlinerixibatが治験中です。

原発性硬化性胆管炎(PSC)

肝内外胆管の線維性の狭窄と壁肥厚がおこり慢性的に胆汁うっ滞をきたす疾患です。胆管上皮に強い炎症を認めます。病因は不明ですが、腸内細菌や微生物由来産物に対する過剰免疫の関与が推定されています。ALP等の胆管系酵素の上昇が見られます。若年者には潰瘍性大腸炎(UC)の合併が多くみられます。全大腸炎型が多いですが、右側優位や直腸病変が軽微である傾向を持ちます。近年抗インテグリンα5β6抗体が新たな診断バイオマーカーとなる可能性が出てきました。胆管上皮に発現するインテグリンα5β6とフィブロネクチンの結合を阻害して病態に関与している可能性もあります。超音波検査､造影CT､ERCP等の画像診断にて胆管壁の肥厚を捉えることが診断に役立ち、帯状狭窄(全周性の狭窄)、数珠状所見､剪定状所見(肝内胆管分枝が描出されない)､憩室状突出(肝外胆管の狭窄と狭窄の間)等の所見を認めます。病理組織で、胆管にonion skin-like lesionを認めることがあります。ステロイドは無効であり、UDCAとベザフィブラートが治療に使われます。生体肝移植の予後は必ずしも良好でなく、移植肝に高率にPSCの再発が見られることが一因です。胆管癌の合併が､4～20%にみられます。

IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)

肝内、肝外の胆管の壁肥厚がみられ、限局性の胆管狭窄を伴う、IgG4関連疾患の一つです。血清のIgG4が高値となり、病変部にIgG陽性形質細胞の浸潤が見られます。IgG4-SCの10%はIgG4の上昇がみられず、PSCでも12.5%にIgG4の上昇がみられます。IgG4-SCでは比較的長い狭窄と膵内胆管の狭窄、上流胆管の拡張がみられます。PSCでは短い狭窄が多発しますので、鑑別の目安となります。IgG4-SCは、高齢男性に多いですが、PSCは男女差はなく若年と高齢の二峰性を示します。IBDの合併はほぼありません。胆管上皮には障害がなく、粘膜表面と外層が高エコーを呈し、間の肥厚した低エコー層がみられる3層構造となります(高-低-高パターン)。自己免疫性膵炎(AIP)の90%以上が十二指腸乳頭部にIgG4陽性リンパ球の浸潤を認めIgG4-SCを合併している可能性があり、逆にAIPを伴わないIgG4-SCは殆どないと言われます。他のIgG4関連疾患と同様にステロイド治療が奏功し、短期的予後は良好です。ステロイドに反応が乏しい場合は､悪性胆管腫瘍の可能性も考えます。長期的には、再発や悪性腫瘍の併発も指摘されています。〔126頁参照〕

外部参照

自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2021年）
https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001350/4/autoimmune_hepatitis.pdf

原発性胆汁性胆管炎（PBC）の診療ガイドライン（2023年）
https://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/080/image/PBCguideline.pdf

IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン （2019年）
https://www.tando.gr.jp/wp/wp-content/themes/tando-wp/img/tdo02-13_iinkaihokoku-.pdf

肝硬変診療ガイドライン 2020年（改訂第3版）
https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/kankouhen2020_re.pdf

日本肝臓学会ガイドライン
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/

薬物性肝障害
drug-induced liver injury (DILI)

薬物による肝障害はその原因により、中毒性と特異体質性に分けられ、後者はさらに代謝性とアレルギー性に分けられます。中毒性肝障害では一定量以上の投与を受けると、全ての人が投与量に応じた程度の肝障害が出現します。アセトアミノフェンによる肝障害がこれにあたります。アセトアミノフェンはグルクロン酸抱合や硫酸抱合により代謝されますが、一部はCYP2E1で代謝されて有毒のNAPQIを生じます。通常NAPQIはグルタチオン抱合をうけ無毒化されますが、大量に服用すると体内に蓄積します。特異体質性肝障害では、薬物投与を受けた一部の人にのみ肝障害が発生し、投与量と障害程度は無関係であり潜伏期間も不定です。

2004年のJDDWの診断基準では、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に分類されます。治療にはステロイドを使用し、胆汁うっ滞がある場合はウルソを併用します。アセトアミノフェンによるものは、アセチルシステインを使用します。プロトロンビン時間の著明な延長や意識障害は劇症化を示すものであり、血漿交換や血液濾過透析を行います。効果が認められない場合は、肝移植を考慮します。

特殊な病型として、免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による免疫関連有害事象(irAE)があります。胆汁うっ滞型肝障害が多く、免疫チェックポイント阻害薬関連硬化性胆管炎(ICIrSC)の症例も報告されています。IgG値は正常であり、抗核抗体陰性例が多く、AIHに比し帯状壊死や形質細胞浸潤が少ないことが知られています。$CD20^{+}$B細胞や$CD3^{+}$T細胞が少なく、$CD8^{+}$T細胞が多いことも特徴です。休薬して改善しない場合にはプレドニゾロンや免疫抑制薬の投与が推奨されています。

薬物性肝障害スコアリングシステムは下記を参照して下さい。

外部参照　薬物性肝障害スコアリングシステム―RECAM-J2023
https://www.jstage.jst.go.jp/article/kanzo/65/10/65_482/_pdf

他の章に記載されている肝臓に関連した検査

PT･APTT　87頁　　フィブリノゲン　88頁
B型肝炎ウイルス　342～347頁　　C型肝炎ウイルス　348～350頁
A型肝炎ウイルス　351頁　　E型肝炎ウイルス　352頁　　D型肝炎ウイルス　352頁
AFP　426頁　　PIVKAⅡ　427頁
尿ビリルビン　462頁　　尿ウロビリノーゲン　463頁
肝臓、胆嚢の超音波検査　512～515頁
肝海綿状血管腫、肝癌のダイナミックCT　534頁　　肝癌のMRI　547頁

肝機能検査と一般健康診断

職場の雇入れ健康診断及び定期健康診断では、肝機能検査としてAST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPが義務づけられています。一方、重篤な肝臓疾患では肝予備能評価が重要であり、肝不全の際に最も重視されるのは血清総ビリルビン値です。

一般健康診断の項目

雇入れ時の健康診断	定期健康診断
1 既往歴及び業務歴の調査	1 既往歴及び業務歴の調査
2 自覚症状及び他覚症状の有無の検査	2 自覚症状及び他覚症状の有無の検査
3 身長、体重、腹囲、視力及び聴力の検査	3 身長*、体重、腹囲*、視力及び聴力の検査
4 胸部エックス線検査	4 胸部エックス線検査*及び喀痰検査*
5 血圧の測定	5 血圧の測定
6 貧血検査(血色素量及び赤血球数)	6 貧血検査(血色素量及び赤血球数)*
7 肝機能検査(AST、ALT、γ-GTP)	7 肝機能検査(AST、ALT、γ-GTP)*
8 血中脂質検査(LDL-C、HDL-C、TG)	8 血中脂質検査(LDL-C、HDL-C、TG)*
9 血糖検査	9 血糖検査*
10 尿検査(尿中の糖及び蛋白の有無の検査)	10 尿検査(尿中の糖及び蛋白の有無の検査)
11 心電図検査	11 心電図検査*

*定期健康診断における健康診断項目の省略基準

定期健康診断については、以下の健康診断項目については、それぞれの基準に基づき、医師が必要でないと認めるときは省略することができます。なお、「医師が必要ないと認める」とは、自覚症状及び他覚症状、既往歴等を勘案し、医師が総合的に判断することをいいます。したがって、以下の省略基準については、年齢等により機械的に決定されるものではないことに留意してください。

項目	医師が必要でないと認めるときに左記の健康診断項目を省略できる者
身長	20歳以上の者
腹囲	1 40歳未満(35歳を除く)の者 2 妊娠中の女性その他の者であって、その腹囲が内臓脂肪の蓄積を反映していないと診断された者 3 BMIが20未満であるもの 4 BMIが22未満であって、自ら腹囲を測定し、その値を申告した者
胸部エックス線検査	40歳未満のうち、次のいずれにも該当しない者 1 5歳毎の節目年齢(20歳、25歳、30歳及び35歳)の者 2 感染症法で結核に係わる定期の健康診断の対象とされる施設等で働いている者 3 じん肺法で3年に1回のじん肺健康診断の対象とされている者
喀痰検査	1 胸部エックス線検査を省略された者 2 胸部エックス線検査によって病変の発見されない者又は胸部エックス線検査によって結核発病のおそれがないと診断された者
貧血検査、肝機能検査、血中脂質検査、血糖検査、心電図検査	35歳未満の者及び36～39歳の者

外部参照　人間ドック学会判定区分(2025年度版)
https://www.ningen-dock.jp/ningendock/wp-content/uploads/2025/01/2025hanteikubun.pdf

肝機能検査と特定健康診査

特定健康診査においても、肝機能検査としてAST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPが項目に入れられています。特定健康診査は、一般健康診断と異なり、メタボリック症候群の発見と合併症の予防及び、生活指導を目的として行われています。

対象者	実施年度中に40-75歳に達する加入者(被保険者・被扶養者) 実施年度を通じて加入している(年度途中に加入・脱退がない)者 除外規定(妊産婦・刑務所服役中・長期入院・海外在住等)に該当しない者 ※年度途中に75歳に達する加入者は、75歳に達するまでの間が対象
基本的な検診の項目	○質問票(服薬歴、喫煙歴 等) ○身体計測(身長、体重、BMI、腹囲) ○理学的検査(身体診察) ○血液検査 ・脂質検査(中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール) ・血糖検査(空腹時血糖又はHbA1c) 注)摂食時はHbA1c ・肝機能検査(AST、ALT、γ-GPT) ○検尿(尿糖、尿蛋白)
詳細な検診の項目	○心電図検査 ○眼底検査 ○貧血検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値) 注)一定の基準の下、医師が必要と認めた場合に実施

	保健指導判定値	受診勧告判定値
血圧(収縮期) mmHg	130 以上	140 以上
血圧(拡張期) mmHg	85 以上	90 以上
空腹時血糖 mg/dL	100 以上	126 以上
ＨｂA1c (NGSP) %	5.6 以上	6.5 以上
中性脂肪 mg/dL	150 以上	300 以上
ＨＤＬ-Ｃ mg/dL	40 未満	35 未満
ＬＤＬ-Ｃ mg/dL	120 以上	140 以上
Ｎｏｎ-ＨＤＬ-Ｃ mg/dL	150 以上	170 以上
腹囲(男性) cm	85 以上	
腹囲(女性) cm	90 以上	
ＢＭＩ kg/m^2	25 以上	

2023年6月の日本肝臓病学会の「奈良宣言」において、ALT値30U/L以上の者への医療機関の受診勧奨提言がなされています。

英国でも同様の検診が行われており、多数の疾病の罹患率の減少、心血管疾患脂肪の減少、全死亡率の減少がみられています。しかし日本では有効性が証明されておらず、保健指導を受ける者が特定健診受診者の4人に1人程度に止まっていることが一因と考えられています。

特定健康診査や特定保健指導に毎年200億円が使われていますが、それに見合う医療費の抑制には至っていません。

健康診断等でウイルス肝炎の可能性を調べる場合、HBs抗原とHCV抗体を調べ、ウイルス肝炎が疑わしいと判断された場合はIgM-HBc抗体〔343参照〕とHCV-RNA〔348頁参照〕の測定が必須となっています。

膵臓の検査

アミラーゼ

基準値　37～125U/L（JSCC標準化対応法）

膵臓や唾液腺の病気を見つける検査です。

【上昇する疾患】　急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞、膵癌、耳下腺炎、腸閉塞
消化管穿孔、マクロアミラーゼ血症、ストレス(S型)、アシドーシス
【低下する疾患】　慢性膵炎による膵臓の高度の荒廃
（血中トリグリセリド1,000mg/dL以上の高トリグリセリド血症は、アミラーゼ活性の測定に影響し、アミラーゼ値が高値を示さないことがあります）

アミラーゼは、デンプンをマルトースに分解する酵素です。主な産生臓器は、唾液腺と膵臓です。最も高値となるのは急性膵炎であり、男性ではアルコール摂取、女性では胆石による膵管閉塞が最も多い原因です。

慢性膵炎の急性増悪期に、血中・尿中アミラーゼが上昇することがあります。非代償期の慢性膵炎や膵癌では、血中アミラーゼが低下することもあります。慢性膵炎診断における血中・尿中膵酵素測定の感度は高くありません。低頻度ながら肺癌や卵巣癌でアミラーゼを産生することがあり、その大部分はS型アミラーゼです。

マクロアミラーゼ血症

アミラーゼの分子量は、5.5万～6万程度であり、アルブミンより小さいため、糸球体で濾過され排出されます。アミラーゼに免疫グロブリン、シアル酸、多糖類などが結合して巨大分子となり、腎臓からの濾過が減少するため、高値となることがあります。これを、マクロアミラーゼ血症と言い、高アミラーゼ血症の0.6～1.6%にみられます。マクロアミラーゼ血症があるかどうかを調べるには、アミラーゼクレアチニンクリアランス比(ACCR)を利用します。
ACCR(%)＝(尿アミラーゼ値/血清アミラーゼ値)/(尿Cr値/血清Cr値)×100。
基準値：1.4～4.0ですが、マクロアミラーゼ血症では1%以下となります。
確定診断には、電気泳動によるアイソザイム分析が必要です。

尿アミラーゼとアミラーゼアイソザイム　（アガロース電気泳動法）

アミラーゼには、膵臓で産生されるP型と唾液腺で産生されるS型があります。P型：S型の比率は、血中では4：6ですが、尿中では6：4です。P型の比率が血中で少なく尿中で多いのは、分子量が小さく尿から排泄されやすいためです。

S型は、手術後、外傷後、全身性ショックの際にも上昇することがあります。

酵素以外の膵液について

一日に1L以上分泌される膵液には、100～130mEq/L の HCO_3^- が含まれます。ドレナージ等により体外に排出した際は、代謝性アシドーシスとそれに伴う高カリウム血症に注意が必要です。

リパーゼ

基準値　13～55U/L　(酵素法)

膵臓の病気を見つける検査です。

【上昇する疾患】　急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞、膵癌
【低下する疾患】　慢性膵炎による膵臓の高度の荒廃

膵疾患で上昇し、急性膵炎の感度と特異度は共に85%以上あり、診断に有用です。上昇の程度と疾患重症度は相関しません。アミラーゼと異なり、唾液腺疾患では上昇しません。リパーゼには、膵リパーゼだけでなく、肝リパーゼやリポ蛋白リパーゼ(LPL)も存在し、比濁法ではこれらに加えエステラーゼも測定に含まれます。膵リパーゼをより正確に測定するには、酵素法が望まれます。急性膵炎時にはアミラーゼがより早期に上昇しますが、リパーゼのほうがより長く持続します。分子量がアルブミンより小さく、糸球体から濾過されますが、腎尿細管では、再吸収や代謝を受けるため、尿中ではリパーゼの有意な検出はできません。腎不全では血清値は上昇します。

著明な高脂血症ではアミラーゼが高値を示さないことがありますが、リパーゼはエラスターゼとともに高値を示しますので、このような場合でも有用です。

膵炎で上昇する酵素には、リパーゼ、トリプシン、ホスホリバーゼA2、エラスターゼ1があります。膵酵素半減期の短い順に並べると、アミラーゼ(2時間)、リパーゼ、ホスホリパーゼA2、トリプシン、エラスターゼ1(1週間)となります。アミラーゼは早期に膵炎を診断する際に有用と言えます。

アミラーゼとリパーゼを比較すると、急性膵炎に対する感度は78.7%対90.3%、特異度は92.6%対93.0%とリパーゼの方がいずれも優れています。

膵ホスホリパーゼＡ２

基準値　130～400ng/dL (RIA･固相法)

膵臓の病気を見つける検査です。

【上昇する疾患】　急性膵炎、慢性膵炎、膵腫瘍、腎機能障害
【低下する疾患】　慢性膵炎による膵臓の高度の荒廃、1型糖尿病

膵消化酵素の一つであり、逸脱により上昇します。他の膵酵素同様、膵疾患で上昇します。急性膵炎では数十～数百倍の高値を示し、重症度と相関します。慢性膵炎等で膵組織が荒廃すると、一般に膵酵素は減少しますが、膵ヒスホリパーゼA2はその程度が強く、膵荒廃を判断する指標として適しています。

トリプシン　　基準値　210～570ng/mL（ラテックス凝比濁法）

膵臓の病気を見つける検査です。

【上昇する疾患】　急性膵炎、慢性膵炎増悪期、膵嚢胞、膵癌、乳頭部癌
【低下する疾患】　慢性膵炎による膵臓の高度の荒廃、1型糖尿病

トリプシンは膵特異性が高い蛋白分解酵素で、膵臓からの逸脱により上昇します。血中には前駆体のトリプシノゲンとして存在する他、活性化したトリプシンはα1アンチトリプシン(α1-AT)またはα2マクログロブリンに結合して存在しています。血液中に活性阻害物質が存在するため、血中酵素活性の測定はできませんので、蛋白の定量により評価します。

尿中トリプシノーゲン：尿中trypsinogen-2(UT-2)簡易試験紙検査は5分で急性膵炎の診断が可能であり、アミラーゼやリパーゼとほぼ同等の感度と特異度を示します。トリプシノーゲンは通常十二指腸で活性化されトリプシンとなりますが、膵内でトリプシンに活性化されると、自己消化を起こします。

エラスターゼ１　　基準値　300ng/dL以下（ラテックス凝比濁法）

膵炎の診断だけでなく、膵癌の腫瘍マーカーとしても利用されます。

【上昇する疾患】　急性膵炎、膵癌、慢性膵炎、膵嚢胞、膵腫瘍
【低下する疾患】　慢性膵炎による膵臓の高度の荒廃

弾性線維であるエラスチンを分解する酵素で、トリプシンにより活性化されます。血中エラスターゼ１の大部分は膵由来ですので、膵疾患に対する特異性はアミラーゼより高く有用です。肝臓で代謝されるため、膵炎後の正常化は他の膵酵素より長くかかります。他の膵酵素と異なり、腎機能の影響を受けません。同酵素に抗体ができると、見かけ上高値となります。

急性膵炎、慢性膵炎の再燃期、膵嚢胞で上昇します。比較的早期にも上昇する腫瘍マーカーとしての意味合いも持っていますが、ある程度の大きさにならないと上昇しないのは他の腫瘍マーカーと変わりません。膵尾部癌より膵頭部癌の方が上昇する程度が強く、随伴する膵炎の影響が推察されます。

好中球エラスターゼ：好中球にもエラスターゼが存在します。好中球エラスターゼは基質特異性が低く、コラーゲンを含め殆ど全ての蛋白質を分解することが出来ます。炎症の際には異常に有用ですが、他の場所で活性化すると生体にとって有害ですので、α1-アンチトリプシン等のインヒビターにより直ちに活性化を阻害されます。気管支拡張症は、好中球エラスターゼの活性化が、病態の形成に関わっていると考えられています。

急性膵炎

急性膵炎は、「膵酵素が何らかの原因で膵内にて病的な活性化を受けておこる急性炎症で他の隣接する臓器や遠隔臓器にも影響を及ぼし得るもの」と定義されています。診断は、①上腹部に急性腹痛発作と圧痛、②血中または尿中の膵酵素(リパーゼを推奨)の上昇、③超音波、CT、MRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見、の3項目の内の2項目以上を満たせば急性膵炎と診断します。男女比は、2:1で男性に多く、男性はアルコールが、女性は胆石が主な原因です。ALTやALPが高値の場合、胆石が関与している可能性が高くなります。胆石は小結石が多く、十二指腸に自然落下すると、特発性膵炎のように見えることがあり、本当に胆石が原因かどうかの判断に主観が入ることがあります。また、アルコール性はacute on chronicが多く、厳密には急性と言えないものもあります。　急性膵炎は、突然発症する上腹部痛を特徴とし、嘔吐、発熱を伴います。血液検査では、白血球の上昇、アミラーゼ、リパーゼ等の膵酵素の上昇を認めます。リパーゼが中性脂肪を分解し、生じた脂肪酸がカルシウムイオンと結合し、不溶性の沈殿物を作ります。低カルシウム血症は予後不良因子の一つであり、テタニーを起こすこともあります。尿中トリプシノーゲン2の検査キットの使用が認可され、ベッドサイドでの即座の診断が可能となりましたが、血中膵酵素との同時測定には保険診療上の制約があります。重症度判定には、血中IL-6の測定が推奨されています。

初期では循環血液量減少によるショックが、10日目以降では壊死組織の感染が致死的要素となります。血管透過性の亢進により、血管外への血漿漏出が起こり、循環血液量の極度の減少が起こりますので、3L以上の大量の補液を行います。過剰な輸液は、呼吸不全、心不全の原因になりますので、血圧、尿量を測定し、各種検査や臨床症状から血管内体液量を推測しながらの治療が求められます。膵酵素の異所性活性化による組織破壊を防ぐため、蛋白分解酵素阻害薬を投与しますが、エビデンスは不十分です。内視鏡手技が発達し、ステントの留置や壊死組織の除去を行うこともあります。予防的抗菌薬の投与は、軽症例には必要とされず、重症例においても推奨されていません。胆石性膵炎は、感染の合併が多く、投与が許容されています。腸内細菌の血中へのトランスロケーションを防ぎ、壊死組織や貯留液体の感染の予防のため、絶食は短期に止め、診断後48時間以内に経腸栄養を少量から開始することが勧められます。血液浄化療法は、循環動態が不安定で利尿が得られない状態や腹部コンパートメント症候群を合併した場合に行います。ネクロセクトミーは、できれば発症4週間以降まで待機し、壊死巣が十分に被包化されたwalled-off necrosisの時期に行うことが望ましいとされています。軽症であっても急性胆石性膵炎に対しては胆石関連合併症を防ぐため、早期に胆嚢摘出術を行うことが推奨されています。

慢性膵炎

慢性膵炎は、「遺伝的因子、環境因子、その他の危険因子を有する患者において、膵実質の傷害やストレスに対して持続的に病的な反応が起こる、膵の病的な線維性、炎症性の症候群」と定義されています。膵組織が破壊される難治性進行性の疾患で、外分泌機能及び内分泌機能が障害されていきます。MRI検査にて「主膵管の不規則な拡張とともに膵全体に不均等に分布する分枝膵管の不規則な拡張」を確診所見とし「膵全体に不均等に分布する分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不規則な拡張・蛋白栓のいずれか」を準確信所見としています。2016年の全国集計では、成因の72%はアルコール性で、男女比は4.7:1でした。遺伝性/家族性は1.6%に過ぎませんでした。特発性が20%を占めるという報告もありますが、データの取り方により大きく変動します。遺伝子異常としてPRSS1, SPINK1等が指摘されていますが、患者数が少なく正確な統計はありません。

代償期は急性増悪時に腹痛が生じ膵酵素が増加することはありますが、病期が進行し非代償期になると膵臓は荒廃し、腹痛は軽減し膵酵素も低値となります。生涯の禁酒(断酒)は治療の第一歩です。禁煙も必要です。膵消化酵素を服用し、腹痛発作を繰り返す場合は、1日30g程度の脂肪摂取制限を行いますが治療効果は大きくなく、長期にわたると栄養障害も招きます。蛋白分解酵素阻害薬や、消化酵素補充のためpancrelipase等を服用しますが効果は限定的です。腹痛に対してはNSAIDsを使用し、無効な場合は弱オピオイドやプレガバリンを使用します。

IgG4関連疾患（IgG4-RD）

血清IgG4高値と病変部への著明なIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化を特徴とする、全身性の慢性炎症性疾患であり、時間的空間的多発性に病変を形成するのが特徴です。臨床症状は、罹患臓器腫大による圧迫症状が主体であり、4:1で男性に多く年齢の中央値は67歳です。日本の研究者の主導の下に解明された疾患です。病因として、リツキシマブが有効であることからB細胞の関与が、病巣にT細胞が多く含まれることからT細胞の関与も考えられます。

複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認め、本疾患を疑った場合は全身の検索が必要です。血液検査では高IgG4血症(135mg/dL以上)を認めます。病理所見としては、①著明なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化、②IgG4/IgG陽性細胞比40%以上かつIgG4陽性細胞数＞10/強拡大１視野、③特徴的な線維化あるいは閉塞性静脈炎の3項目中2項目を満たすと病理的な診断となります。線維化は、花筵様線維化(storiform fibrosis)と言われ、炎症細胞浸潤と小型紡錘形細胞からなる花筵(むしろ)状の錯綜配列を示し、様々な程度の線維化を伴う病変です。通常の炎症はリンパ球や形質細胞の浸潤及び線維化は組織障害の周辺に主に起こりますが、本疾患では組織障害が不明瞭な反面あらゆる場所にこれらの所見を認め、線維化が起こっても組織が萎縮せずに逆に腫大するのは炎症細胞を含むためと考えられます。閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)は、炎症細胞による線維性の静脈閉塞と定義されます。生検に際し、FDG-PET/CTを行いFDGの異常集積部位を選択すると確実性が上がりますが被曝を避けるため、EUS-FNAにて通常行います。できる限り組織診断を行い、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫等)や以下の類似疾患との鑑別が必要です。シェーグレン症候群、原発性硬化性胆管炎、キャッスルマン病(MCD)、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)等。高熱、高CRP、好中球増多等を呈する場合、感染症や炎症性疾患との鑑別が重要です。

臨床病型により4つに分類されています。

group1：肝胆膵疾患(31%)
group2：後腹膜線維症and/or大動脈炎(24%)
group3：頭頸部限局性疾患(24%)
group4：全身疾患を伴うミクリッツ症候群(22%)

IgG4-RDの治療

治療には初期量としてプレドニン換算 0.6mg/kg/日のステロイドを使用します。「ステロイド治療に全く反応しない場合は診断を再考する」と診断基準に記されています。多くは良好な反応が認められますが、減量後しばしば再燃し、別の臓器に起こることも少なくありません。再燃のリスクファクターは、男性、若年発症、血清IgG及びIgE高値、好酸球増多です。再燃後は、免疫抑制薬の併用が必要となることがあります。ステロイドの絶対適応となるのは、視神経周囲炎の続発、大動脈病変、後腹膜線維症、総胆管狭窄、尿細管性間質性腎炎、肥厚性硬膜炎、膵機能低下を伴う膵病変、心膜炎、眼窩内病変、下垂体病変です。現在は、ステロイドによる非特異的な治療が行われていますが、分子標的治療薬も開発中です。

自己免疫性膵炎

「しばしば閉塞性黄疸で発症し、時に膵腫瘤を形成する特有の膵炎であり、リンパ球と形質細胞の高度な浸潤と線維化を組織学的特徴とし、糖質コルチコイドに劇的に反応することを治療上の特徴とする」と定義されています。日本では大部分はⅠ型であり、IgG4関連疾患に属します。中高年男性に多く、閉塞性黄疸や腹痛はあっても軽度で、無症状の人も少なくありません。浸潤する形質細胞はIgG4陽性です。ラミニン511-E8等の蛋白が抗原の候補となっています。画像診断では、膵のソーセージ様腫大と、主膵管のびまん性不整狭窄像を認めます。狭窄部上流の膵管が拡張している場合は、膵癌の存在を疑う必要があります。超音波内視鏡下生検(EUS-FNA)にて病理診断を行うこともありますが、診断に必須ではありません。CTやMRIでのダイナミック撮影では、斑点状/点状濃染、被膜様構造(capsule-like rim)や造影後期相での遅延性造影がみられます。MRCPでは主膵管は狭窄のため写らないことが多いですが、非連続性の複数の欠損像としてみられます。エラストグラフィーでは、病変及び周囲の膵実質の硬度上昇がみられます。約30～40%に低補体血症がみられ、古典的経路の活性化が考えられています。

IgG4-RDはまれに自然寛解することがあり、自己免疫性膵炎はその頻度が他疾患より高いため、膵外病変のない無症候例では経過観察することがあります。プレドニン30～40mgを用いると劇的な改善が見られますが、再燃もしばしばあるため、少量のプレドニゾロンを継続します。

ミクリッツ病

ミクリッツ病は、IgG4関連涙腺･唾液腺炎とも言われ、涙腺と唾液腺が弾性硬に無痛性に腫脹する疾患で、特に顎下腺が強く腫脹します。腫脹は、対称性かつ持続性です。シェーグレン症候群では主に発作性に耳下腺が腫脹します(有痛性のことがあります)。ミクリッツ病は、乾燥症状は軽度です。超音波検査では、血流豊富な結節状低エコーと、深部ほど正常像に移行していく網状低エコーが見られます。MRIでは、線維化を反映して、T2強調画像にて低信号を示します。自然寛解は少ない疾患です。多臓器を含む進行度やコスメティックな要素を加味してステロイドの適応を決定します。

その他のIgG4-RD

自己免疫性膵炎とミクリッツ病がIgG4-RDの2大疾患と呼ばれます。硬化性胆管炎も重要な疾患です。〔118頁参照〕その他、下垂体炎、甲状腺炎、大動脈周囲炎、尿細管間質性腎炎、前立腺炎、リンパ節炎などが知られています。IgG4関連呼吸器疾患(IgG4-RRD)は、しばしば間質性肺炎や腫瘤性病変を示し、後者はMCDとの鑑別が必要です。腎尿細管間質性腎炎は、時に急速な経過をたどり、NAG等の尿細管障害マーカーが検出に有用です。後腹膜線維症が尿路系を圧排して水腎症を起こした場合は、速やかにステントを挿入する必要があります。ステロイドは、軽快後も再燃を防ぐため維持量を継続します。

Castleman病(MCD)

原因不明のリンパ増殖性疾患で、リンパ節腫大や多クローン性高ガンマグロブリン血症を伴います。HHV-8感染が関与するものもあり、高IL-6となり、B細胞分化が促進され形質細胞増殖、高VEGF血症、血小板増多がおこります。炎症による、CRPやフィブリノゲンの上昇、ヘプシジンの増加による小球性貧血もみられます。

idiopathic plasmacytic lymphadenopathy(IPL)typeのidiopathic multicentric Castleman disease(iMCD)は、iMCD-IPLと言われ、IgG4陽性細胞の増加が見られるためIgG4-RDとの鑑別が問題となることがあります。他のtypeのMCDは亜急性もしくは急性の経過をとりますが、iMCD-IPLはIgG4-RD同様に緩徐な経過をとることも類似しています。いずれの疾患も、リンパ節や肺を病巣とすることがあります。

外部参照

急性膵炎診療ガイドライン2021 http://www.suizou.org/APCGL2010/APCGL2021.pdf

慢性膵炎診療ガイドライン2021
https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/manseisuien_2021.pdf

自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020 http://www.suizou.org/pdf/aip_GL2020.pdf

膵炎の痛みについて

膵炎の痛みは、仰向けに寝ると強くなり、起き上がって前屈みの姿勢になると楽になります。後者は膵のむくみにより引っ張られた神経が緩むことによります。

油物やカプサイシン系の辛いものを摂ると痛みが増強し、背部の叩打痛も食後に増強します。

慢性膵炎が進行し、膵腺房細胞が壊れて減少していくと、痛みも低下していきます。

他の章に記載されている膵臓に関連した検査

CEA　428頁　　SLX 429頁　　CA19-9 430頁　　DUPAN-2･SPan-1　431頁
膵臓の超音波検査　516～518頁
膵癌のダイナミックCT　534頁　　膵癌のMRI　547頁

筋肉の検査

骨格筋：体を動かす筋肉の主体をなすものです。強い力を出すことが出来ますが、持続的な運動には限界があります。自分の意志で動かすことができる随意筋です。
平滑筋：主に消化管に存在します。収縮する速度は遅いですが、収縮率が大きい特徴があります。自分の意志で動かすことは出来ない、不随意筋です。
心筋：横紋筋と似ていますが、持続的な運動が可能な不随意筋です。収縮命令は、神経線維ではなく、刺激伝導系という特殊な心筋により伝えられます

赤筋と白筋：骨格筋には、Ⅰ型、ⅡA型,ⅡB型が存在し、前者は赤筋(遅筋)、後2者は白筋(速筋)とも呼ばれます。Ⅰ型は、収縮は遅く発生張力も小さいですが、ミオグロビンやミトコンドリアを多く含み、有酸素下に持続的な運動を可能にします。ⅡB型は、収縮が早く発生張力も大きいですが、ミオグロビンもミトコンドリアも少なく、解糖によるエネルギー産生が主体なので、短時間しか運動が持続しません。ⅡA型は、両者の中間的な性質を持っています。

骨格筋の微細構造

骨格筋には筋フィラメントが規則的に配列され、これが横紋と呼ばれる模様を作っています。筋フィラメントにはアクチンで作られた細いフィラメントとミオシンで作られた太いフィラメントがあります。細胞膜が脱分極すると、直角に走行するT細管(横行小管)を介して刺激が筋組織全体に伝わり、筋小胞体の終末槽に到達します。T細管も筋小胞体も電位依存性Caチャネルを持っており、脱分極により、Caイオンを放出します。これが刺激となり、フィラメントがスライドして、重なり部分が増え、筋肉が収縮することになります。

ジストロフィン

ジストロフィンは分子量42万7,000の巨大な桿状の蛋白で、筋形質膜直下に存在します。ジストログリカンやサルコグリカンとともにジストロフィン糖蛋白複合体を形成し、細胞内のアクチン線維と細胞外基底膜成分のラミニンをつないでいます。

筋ジストロフィー(DMD/BMD)

ジストロフィン遺伝子に欠失、重複、点変異が生じると筋ジストロフィーが発症し、フレームシフトが生じればDuchenne型(DMD)となり、インフレームの場合にはBecker型(BMD)となります。一般に、DMDのほうがBMDより重篤です。遺伝子は、X染色体上にあるため通常男性に発症しますが、保因者の女性も軽度の症状を示すことがあり、X染色体不活化のパターンによって程度が異なります。

DMD/BMDでは、生下時には異常はなく歩行能力を獲得します。DMDは2～4歳頃になって易転倒性、階段が昇りにくい等の症状で発症します。腰帯部の筋肉が強く侵されるため動揺性歩行となり、登攀性起立(膝に手をついて自分の体をよじ登るように立ち上がる)を認めるようになります。進行すると自力歩行不可となり、車椅子生活を強いられます。心筋が侵されると心不全となり、不整脈と共に生命予後に大きく関与します。軽度の知能障害が3割程度に認められます。

アンチセンス･オリゴヌクレオチド(ASO)を用いてmRNAを修復してインフレーム化をおこすエクソン･スキップ治療が、DMDで行われます。

筋強直性ジストロフィー(DM)

最も患者数の多い筋ジストロフィーです。19番染色体の*DMPK*遺伝子のCTG繰り返し配列の延長によっておこる1型(DM1)と3番染色体の*CNBP*遺伝子のCCTG繰り返し配列の延長によって起こる2型(DM2)があり、本邦では大部分が1型です。繰り返し配列は減数分裂時に多くなりやすく、次世代はより重篤化する傾向があります(表現促進現象)。CAGリピートRNAが凝集してmuscleblindに吸着することにより不活化し、CUG binding proteinが活性化され、胎児型スプライジングパターンが現れて、様々な臓器に異常をもたらします。

Clイオンチャネルのスプライシング異常により筋の興奮が沈静化しにくくなり、把握ミオトニー(握った手をすぐに開けない)、叩打ミオトニー(腹筋をハンマーで叩くと収縮が暫く続く)がみられます。筋電図ではミオトニー放電(興奮電位が持続する)を生じます。認知機能障害、白内障、難聴、糖脂質代謝障害、脂肪肝炎、胆石、便秘等の多彩な症状を伴います。呼吸不全が予後を左右します。心伝導障害、頻脈性不整脈は、突然死と関連があり、定期的なフォローが必要です。ミオトニーに対する薬物療法は、心伝導障害を助長することがあります。手術において、麻酔後覚醒不全、誤飲性肺炎を起こすことがあり注意が必要です。

ＬＤＨ（ＬＤ）

基準値　115～245U/L（IFCC標準化対応法）

心筋、骨格筋、肝臓、血球等の各種細胞が障害されると上昇します。

【上昇する疾患】急性心筋梗塞、肝炎(急性･慢性)、白血病、悪性リンパ腫
悪性貧血、悪性腫瘍、皮膚筋炎、筋ジストロフィー、心筋炎、肝硬変、腎梗塞

LDHは、Lactate Dehydrogenaseのことで、日本語では乳酸脱水素酵素となります。ブドウ糖を解糖という経路で代謝する最後の段階で必要な酵素です。逆方向の反応も可能です。

LDHは、肝臓、筋肉、血球をはじめ様々な細胞に含まれています。細胞が障害を受けると、LDHが細胞外に逸脱し、血清中の濃度が上がります。
心筋梗塞、急性肝炎、白血病、悪性リンパ腫等など様々な疾患で上昇します。

LDHもトランスアミナーゼ(AST、ALT)も多くの細胞に含まれているため、一方が上昇するときは他方も上昇しますが、悪性腫瘍や間質性肺炎ではLDHのみ上昇することがあります。腎梗塞でもLDHは上昇しますが、トランスアミナーゼはあまり上昇しません。腎梗塞の約半数は、心房細動を原因とする塞栓症であり、その際は抗凝固療法が必要です。急激に側腹部痛や腰痛が出現し、血尿(頻度は30%程度)や血圧の上昇を認めた場合に疑います。造影CTで、閉塞血管の支配領域に一致した陰影欠損を認めます。〔518頁参照〕

悪性腫瘍は好気的環境でも解糖系を利用する傾向があり、LDHが上昇します。この性質は、血管内リンパ腫の発見に有用です。

LDH/AST比は病態の把握に有用です。
LDH/AST比5以下:肝機能障害。急性肝炎極期では1程度となり、回復期は5に近づきます。
LDH/AST比5～10:心筋や骨格筋の障害(急速な筋の崩壊時は10以上になります)
LDH/AST比10以上:溶血性貧血、白血病、悪性リンパ腫、進行癌

赤血球中には、血清中の200倍以上のLDHが含まれるため、採血の検体が溶血すると高値となります。長時間の駆血、細い針による採血、採血時の加度の吸引圧は溶血を招きます。

LDHアイソザイム　（アガロース電気泳動法）

LDHはHとMと名付けられた2種類のサブユニットが4つ合わさってできています。その結果、LDH1型(H4M0)、LDH2型(H3M1)、LDH3型(H2M2)、LDH4型(H1M3)、LDH5型(H0M4)の5つの型が存在します。この5つは、蛋白質の成分は別物ですが、酵素としての活性はほぼ同じです。このようなものを、アイソザイムと言います。
1型は心筋細胞、2型は血液細胞、5型は肝細胞に多く含まれ、疾患により上昇するアイソザイムが異なり、傷害されている臓器をある程度予測することが出来ます。LDHアイソザイムを測定する場合は、検体を冷蔵保存すると不安定になるため、室温保存が必要です。現在は様々な有用な検査がありますので、LDHアイソザイム検査は、あまり使用されません。

LDHの測定法は、日本のJSCC法から、国際標準のIFCC法に変わることになりました。基準値に変化はありませんが、JSCC法ではLD5が高く、LD1が低く測定される傾向があります。

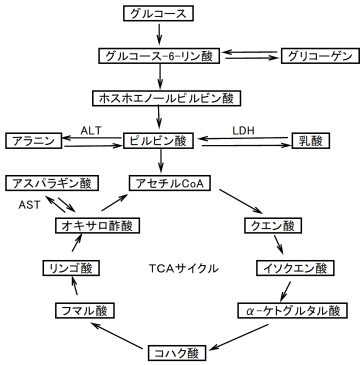
解糖・糖新生とLDH

解糖は、酸素のない条件下でも、ブドウ糖からエネルギーを得ることができる細胞質内での生化学反応です。1分子のブドウ糖から2個のATPを産生することができます。ミトコンドリア内で好気的状態でエネルギーを産生するTCA回路より産生数は少ないですが、TCA回路の約100倍の速度で反応が進むので、激しい無酸素運動でのエネルギーの供給に有用です。解糖の過程で、NAD^+を消費してNADHに変換します。NAD^+を補給していかないと反応は停止しますが、LDHの働きでピルビン酸を乳酸に変換することにより、NADHからNAD^+を生み出し、解糖系の継続的な反応を維持することができます。〔132頁参照〕

ピルビン酸＋NADH＋H^+ → 乳酸＋NAD^+

産生された乳酸は、血流に乗って肝臓に運ばれ、LDHによりピルビン酸に戻され、ATPを6個消費して糖新生が行われます。〔152頁参照〕

この、筋肉での解糖による乳酸産生と、肝臓での糖新生をあわせて、コリ回路と言います。コリ回路では、差し引き4個のATPを消費することになります。尚、糖新生に関しては、ピルビン酸の段階で、アミノ酸から得られるアミノ基を転移させてアラニンに変換し、血流で肝臓に送って、アラニン→ピルビン酸→グルコース というグルコースアラニン回路もあります。



心臓のエネルギー代謝

健常な心筋は、1日に3.5～5kgのATPを消費し、通常必要なエネルギーの6～7割を脂肪酸から得、3割を炭水化物より残りをケトン体や乳酸から得ています。エネルギー産生の大部分は、酸素を大量に消費して、ミトコンドリアで行われます。

急激な必要エネルギーの増加時や虚血時には解糖系によるエネルギーの供給が増えます。心不全になると、脂肪酸と炭水化物の両者からエネルギーを得にくくなり、ケトン体からのエネルギー供給依存が増加します。総エネルギー供給が低下すると、まずクレアチンリン酸が減少し、次いでATPも減少するようになります。

筋炎について：LDHは筋炎にて上昇します。以下は代表的筋炎です。

多発性筋炎(PM)：近位筋優位の対称性の筋力低下を示します。CD8陽性T細胞の非壊死性浸潤が定義となっています。〔319頁参照〕

免疫介在性壊死性ミオパチー(IMNM)：亜急性に進行する左右対称の近位筋優位の筋力低下を認めます。炎症性細胞浸潤をほとんど認めませんが活動性の筋線維の壊死と再生を認める筋炎です。顕著なCK上昇を認めます。5～10%に皮疹を認めます。抗SRP抗体、抗HMGCR抗体、抗ARS抗体等を認めます。HMGCRは、メバロン酸経路の律速酵素であり、スタチン内服はリスク因子となりますが、服用と無関係に抗体陽性となることもあります。補体の膜侵襲複合体(MAC)やC5b9が筋線維膜上に沈着し、筋線維膜に穴を空けて壊死を引き起こすと考えられます。

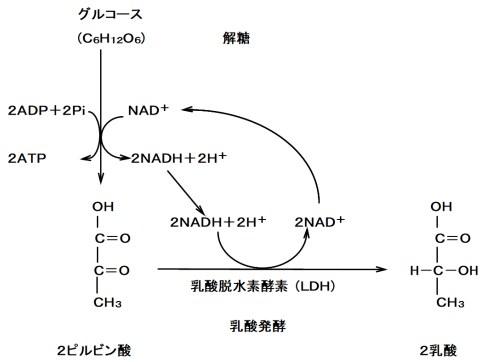
封入体筋炎(IBM)：中高年に発症し、遠位筋優位に非対称性の筋力低下が緩徐に進行します。手指屈曲筋および膝伸展筋が主に侵されます。大腿四頭筋は膝に近い部分から侵され、大腿直筋は比較的保たれます。男性に多くみられ、サルコペニアに類似性があります。血清CK値は正常上限の15倍未満です。非壊死性筋繊維を包囲もしくは内部に侵入するCD8陽性の細胞障害性Tリンパ球の筋鞘内浸潤を認めます。縁取り空胞、TDP-43およびp62の細胞質内凝集体等の筋線維内の変性所見がみられます(筋線維内の異常蛋白凝集とそれに対するオートファジーを反映したものです)。抗細胞質5'-ヌクレオチダーゼ1A(cN1A)抗体を認めます。

以前PMと考えられていた疾患が、病態の理解が深まりIMNMやIBMに診断が修正されることがあり、PMの診断は減少しています。

酸素を利用したエネルギー産生が行えないときに増加します。

【上昇する疾患】
組織の酸素不足により、嫌気代謝が亢進した状態：筋肉痙攣、ショック、心筋梗塞、大量失血、呼吸不全、貧血、シアン中毒、一酸化炭素中毒
代謝異常によるもの：糖尿病、ビタミンB_1欠乏、肝不全、ミトコンドリア脳筋症
【低下する疾患】　Ⅰ型以外の糖原病、乳酸脱水素酵素欠損症

ブドウ糖は、解糖という反応系を経て、酸素のない嫌気状態でエネルギーを産生します。その結果生じるのは、ピルビン酸であり、さらに乳酸脱水素酵素(LDH)の作用で乳酸となります。酸素のある状態では、ピルビン酸がエネルギー産生能力の大きいクエン酸回路に投入されますので、乳酸の産生は低下します。増加するのは、循環不全や呼吸不全等で組織に十分な酸素が供給されない場合です。ショック､心筋梗塞､大量失血､呼吸不全､慢性貧血等の疾患が原因となります。シアンや一酸化炭素中毒でも上昇します。痙攣では局所的に循環不全がおこり、乳酸が産生されます。肝不全では、静脈血は動脈血より乳酸値が高値となります。



運動強度の指標としても使われ、血液中濃度が急増する時点を乳酸変移点と言い、通常最大酸素摂取量の50～60%に相当します。

採血は、空腹安静時に非駆血下で行うことが望まれます。

心筋虚血が起こると、嫌気性代謝が生じて乳酸が産生されます。冠動脈と冠静脈洞にカテーテルを挿入して、薬物負荷前後で採血を行い乳酸値を測定すると、可視化できない冠微小血管攣縮を診断する一助となります。

乳酸アシドーシス

乳酸の産生過剰や代謝障害により、血中の乳酸が増加し、代謝性アシドーシスとなった状態であり、予後不良です。低酸素状態、VB_1欠乏、ショック、重症呼吸器疾患、DIC、ビグアナイド、アセトアミノフェン等が原因となります。VB_1を含まない食生活を20日以上おくると、VB_1が欠乏し、糖代謝に障害が生じます。〔151頁参照〕ヨード造影剤使用時は、一過性に腎機能が低下し、ビグアナイド薬濃度の上昇による乳酸アシドーシスのリスクが高まります。原則として造影当日から48時間はビグアナイド薬は休薬します。

代謝性アシドーシスを認め、血中乳酸濃度が5mmol/L(45mg/dL)以上、動脈血のpH 7.35未満、アニオンギャップが16mEq/L以上の場合に乳酸アシドーシスと診断されます。治療は、原因疾患の治療となります。炭酸水素ナトリウムの効果は否定的で、肺水腫や高浸透圧の誘因ともなります。ビグアナイドによる場合は、透析が有効との報告があります。

空腸バイパス等で大量の炭水化物が大腸に流入すると腸内細菌によりD-乳酸が産生され、D-乳酸アシドーシスとなります。通常の検査で測定するのはL-乳酸であり、D-乳酸は測定されません。

脚気心：VB_1欠乏のために乳酸アシドーシスとなり、末梢血管拡張、高心拍性心不全となります。下腿の浮腫や腱反射の消失もみられます。心拍出量は低下している場合もあります。VB_1投与により速やかに改善します。

ピルビン酸　分子量 88.06　基準値 0.3～0.9mg/dL（酵素法）

組織の酸素の過不足状態、各種酵素活性の異常の有無を判断します。

【上昇する疾患】 循環不全、肝不全、ビタミンB_1欠乏症、糖尿病、尿毒症
糖原病Ⅰ型、ミトコンドリア脳筋症
【低下する疾患】 筋型糖原病(Ⅴ型、Ⅶ型)　2分程度の駆血でも低下します。

ピルビン酸は解糖系で、ホスホエノールピルビン酸から作られます。有酸素状態ではクエン酸回路に投入され、多くのエネルギーを得る材料として使用されます。酸素の少ない状態では乳酸に変換され、解糖系の継続に必要なNAD^+を産生します。

ビグアナイド系経口血糖降下薬で上昇することがあります。運動や食事により上昇しますので、安静空腹時の採血が望まれます。

ピルビン酸とブドウ糖とアミノ酸

ピルビン酸は、糖新生の材料ともなり、オキサロ酢酸、リンゴ酸を経由して、肝臓にてブドウ糖に変えられます。

アミノ酸の中でも、アラニン、セリン、グリシン、システイン、トリプトファンはピルビン酸に変化して糖新生に使われますので、糖原性アミノ酸とも言われます。逆に、ピルビン酸はアミノ基転移反応によるアミノ酸産生の基質ともなります。

ミトコンドリア脳筋症

ミトコンドリアの機能異常によりエネルギー産生低下が起こり、エネルギー要求量が多い脳と筋が病変の主体となる疾患です。血中乳酸値＞22.5mg/dLおよび乳酸/ピルビン酸比(L/P)＞20が疑う根拠となりますが、20%の症例は乳酸値が上昇しません。乳酸値が安静時に基準値内でも、好気性運動負荷試験を行うと2倍以上の上昇を認めることがあります。筋生検では、Gomoriトリクローム変法染色で赤色ぼろ線維(RRF)、コハク酸脱水素酵素染色で濃染する高SDH活性血管(SSV)を認めます。

MELAS:有病率は10万人あたり0.18人で、最も頻度が多い疾患です。80%が小児期に発症し、知的障害、痙攣、感音性難聴、筋力低下、糖尿病、骨粗鬆症、多毛、低身長、悪心嘔吐を伴う片頭痛様発作を認めます。同名半盲をしばしばおこし、皮質盲になることもあります。大脳後方の脳卒中様発作を起こし、浮腫性病変を呈しますが、血管の狭窄や閉塞はなく、灌流MRI画像(ASL)やシンチグラフィーにて病変部の血流は増加しています。中枢神経系の乳酸が高値であり、髄液中乳酸値や^{1}H-MRスペクトロスコピーで知ることが出来ます。40%に肥大型心筋症を認め、大小不同のミトコンドリアが筋原繊維間に充満しています。刺激伝導系の障害は突然死のリスクとなります(ペースメーカーで対応します)。

mtDNAのロイシンtRNAのA3243G点変異が80%を占め、tRNAタウリン修飾の異常のため、電子伝達系が障害されます。(遺伝子変異のみでは診断出来ず、上記の臨床及び検査臨床所見が診断に必要です。)

タウリン大量補充療法が有効です。脳卒中様発作急性期治療にはL-アルギニン酸塩酸塩の静注を、脳浮腫にはD-マンニトールを使用します。アルギニンは、NO合成酵素の基質としてNOの供給源となります。バルプロ酸はカルニチンを欠乏させ、ミトコンドリア機能を悪化させるため使用しません。

MERRF:進行性ミオクローヌスてんかんで発症し、小脳症状も出現します。mtDNAのリジンtRNA遺伝子内のA8344G変異が80%を占めます。

ミトコンドリア病の遺伝子：mtDNAは16.6kbの環状DNAで、13種類の呼吸鎖複合体サブユニット、2個のリボゾームRNAと22個のtRNAをコードしています。しかし、1500種類のミトコンドリア蛋白遺伝子の大部分は核DNAにあり、細胞質で翻訳されて、蛋白はミトコンドリアに転送されます。mtDNAの異常による疾患は母系遺伝しますが、核DNA異常によるものは常染色体潜性遺伝します。mtDNAは核DNAと比較して遺伝子修復機構が十分ではありません。ただ、mtDNAは数百～数千の多コピー性を持つため、変異の影響が希釈され、閾値を超えるまで症状が出ません。

タウリン修飾：ミトコンドリアtRNAのアンチコドンの解読には、1文字目(tRNAの34位の塩基)がタウリン修飾されていることが必要です。A3243G点変異ではこの修飾が欠損しており、コドン3文字目が正確に翻訳されなくなります。高用量のタウリンを補充すると改善されます。

ＣＰＫ(ＣＫ)　基準値　男性：50～250U/L　女性：45～210U/L（JSCC標準化対応法）

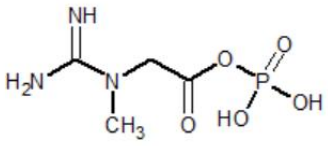
心筋や骨格筋が損傷すると、上昇します。

【上昇する疾患】急性心筋梗塞、心筋炎、甲状腺機能低下症、運動、筋肉注射
多発性筋炎、皮膚筋炎、筋ジストロフィー、悪性高熱症、筋型糖原病
【低下する疾患】甲状腺機能亢進症

CPKは、creatine phosphokinaseの略です。CK(creatine kinase)とも言います。
CPKは、筋肉内にある酵素です。骨格筋が損傷する疾患や、心筋が損傷する疾患で上昇します。急性心筋梗塞では、CPKは発症後3～6時間で上昇しはじめ、12～24時間でピークに達し、3～4日で正常に戻ります。血中CPKのピーク値は心筋梗塞のサイズとほぼ相関すると言われています。心筋由来か、骨格筋由来かは、CK/AST比である程度判断でき、心筋由来の場合は10以下、骨格筋由来の場合は15以上となります。
甲状腺機能低下症によるCPKの上昇は、筋内での同酵素の代謝障害によります。

CPKの働き：
筋肉の収縮するエネルギーは、ATPによってもたらされます。しかし、全力疾走した場合ATPのストックは数秒しかなく、その後は、CPKの作用でクレアチンリン酸からATPを供給します。
Creatine-P ＋ ADP → Creatine ＋ ATP
全力疾走の場合、数十秒程度ATPの供給が可能となります。

クレアチンはアルギニン、グリシン、メチオニンより合成され、大部分が骨格筋内に存在します。クレアチンは代謝されてクレアチニンとなり、尿中に排出されます。



クレアチンリン酸

CPKアイソザイム　　基準値　CK-MM：88～96%　CK-MB：1～4%　CK-BB：1%未満
アイソザイムは、酵素としての働きは同じですが、多少構造の違うものです。
CPKには、CK-MM、CK-MB、CK-BBの3種類のアイソザイムが存在します。
骨格筋には通常CK-MMが含まれ、CK-MBの上昇は心筋疾患が疑われます。しかし、骨格筋も再生中はCK-MBを多く含みますので、多発性筋炎などではCK-MBの上昇をみることがあります。
CK-BBは脳や平滑筋に含まれ、これらの疾患で上昇することがあります。ミトコンドリア内にも存在し、mt-CKと呼ばれます。
CLIEA法によるCK-MBの定量では、基準値は0.6～6.3ng/mLです。
STEMIでは発症後3～8時間で上昇し、1024時間でピークアウトし、3～6日で正常値に戻ります。早期再灌流が行われると、ピーク時間が早くなり、最大値も高くなります。
心筋梗塞の診断や予後評価において心筋トロポニンより有用性が劣るため、近年はガイドラインにおいて選択肢から外されています。しかし、心筋梗塞発症後の再梗塞発症の鑑別には、CK-MBの定量は有用です。

急性心筋炎
ウイルス感染等が誘因となり、心筋への炎症細胞浸潤と心筋壊死をおこす疾患です〔374頁参照〕。薬物、毒物、免疫系の賦活等も原因となり得ます。感染による場合は、感冒様症状や胃腸炎症状が先行し、その後発熱や全身倦怠感等の症状が現れます。血液検査では、CKやトロポニン等の心筋からの逸脱酵素の上昇が見られ、心電図では低電位、ブロック、ST-T異常が見

られます。洞性頻脈や期外収縮も生じます。UCGでは、左心室の収縮能の低下､拡大がみられしばしば僧帽弁閉鎖不全を伴います。求心性心室壁肥厚や心嚢水貯留がみられることもあります。MRI検査では、炎症部位の造影像、T1及びT2値の上昇を認ます。治療は、心機能が回復するまで強心薬､抗不整脈薬にて循環を保ち、臓器障害を防ぐことです。IABP､VA-ECMO､IMPELLA等による循環補助も行います。心筋障害の抑制のため､ステロイドの大量投与を行い､ヒト免疫グロブリンを使用をすることもあります。好酸球性心筋炎や巨細胞性心筋炎では免疫抑制療法が有用です。治療が奏功すれば、1～2週間で心機能は回復しますが、しばしば予後不良です。

筋肉損傷を起こす疾患

横紋筋融解症(rhabdomyolysis)

骨格筋細胞が破壊されて、細胞内の成分が血液中に流入する病態です。血液検査では、CK、AST(GOT)、アルドラーゼ等の筋肉細胞内の酵素が逸脱し、筋肉成分のミオグロビンが血液中に流入します。ミオグロビンは、ヘモグロビンと異なり、ハプトグロビンに捕捉されないため、糸球体を通過して腎尿細管を閉塞して急性腎障害(AKI)をおこします。〔202頁参照〕AKIの発症率は10～50%という報告があり、外傷､アルコール､薬物が原因の場合は高率となります。脂質異常症の薬剤である、スタチン系やフィブラート系薬剤が時に発症の原因となります。スタチンによるものは通常は薬剤による直接の筋障害が原因ですが、抗HMGCR抗体を持つものは自己免疫により筋障害をおこします。後者は、薬剤中止の後も症状が遷延し、ステロイド等による免疫療法が必要なことがあります。糖尿病性ケトアシドーシスや感染症も誘因となります。

横紋筋が融解してミオグロビンが尿中に出てくると赤褐色の尿となり潜血反応は陽性となりますが、尿沈渣で赤血球は認めません。電解質では、細胞内のカリウムとリンが逸脱して血清値が上昇し、融解した横紋筋にカルシウムが沈着するため、低カルシウム血症となります。早急な大量の輸液が必要であり、カリウムを含まない製剤を選びます。血液浄化療法を行うこともあります。

圧挫症候群(crush syndrome)

体の一部が長時間圧迫を受けた場合、圧迫解除後に骨格筋の損傷がおこり横紋筋融解症が起こる現象です。逸脱したミオグロビンが直接尿細管を障害し、急性腎不全を引き起こしてショック状態となります。

低カリウム血性ミオパチー(hypokalemic myopathy)

低カリウム血症が誘因となり、横紋筋融解を来たし、四肢の脱力、筋痛、起立歩行障害を来す疾患です。原因としては、グリチルリチン摂取が最も多く、カフェイン過剰摂取、原発性アルドステロン症、アルコール依存症の他多数の原因が存在します。

悪性症候群(malignant syndrome)

黒質線条体や視床下部のドパミン神経系の機能低下により起こる症候群です。ドパミンD_2受容体遮断作用の強い抗精神病薬の服用やドパミン作動薬の服用中止後数日～数週間後に発症します。高熱、筋強剛、自律神経症状(頻脈､過呼吸､発汗､高血圧等)､意識障害が4大症状です。CK等の筋肉内成分の増加に加え、白血球の増加がみられます。下記のセロトニン症候群と酷似しますが、反射は減弱します。治療薬は、ダントロレンとドパミン作動薬です。

セロトニン症候群(serotonin syndrome)

抗うつ薬等の、脳内のセロトニンを増やす薬剤投与開始もしくは増量後24時間以内に引き起こされます。精神症状(不安､興奮)､自律神経症状(発熱､発汗､高血圧､頻脈､下痢)､神経症状(振戦､筋強剛､反射亢進)をもたらします。

悪性高熱(malignant hyperpyrexia)

全身麻酔薬(ハロタン等)と脱分極性筋弛緩薬(サクシニルコリン)により骨格筋細胞内のCa^{2+}濃度が上昇し、代謝が亢進して発症する常染色体顕性遺伝の疾患です。リアノジン受容体の遺伝子異常との関連が示唆されており、高熱と筋硬直を特徴とします。ダントロレンにより治療します。

ダントロレン(ダントリウム™)：筋小胞体からのCa^{2+}遊離を抑制し､骨格筋の興奮収縮関連を抑制し､骨格筋の筋痙縮を緩和します。悪性症候群や悪性高熱に対しては、蒸留水で溶解後静注します。痙性麻痺やこむら返りには経口薬を使用します。

ミオグロビン　基準値　男性　17.4～105.7 ng/mL以下　(CLEIA法)
女性　14.3～65.8 ng/mL以下　(CLEIA法)

筋肉に含まれる酵素です。筋肉が損傷をうけると上昇します。

【上昇する疾患】急性心筋梗塞、横紋筋融解症、筋ジストロフィー
多発性筋炎、皮膚筋炎、糖原病、悪性高熱、甲状腺機能低下症

筋肉細胞内で酸素貯蔵の働きをする、分子量約1万7000のヘム蛋白です。筋細胞の破壊により逸脱します。心筋梗塞では発症1～3時間という短時間で上昇し、早期の診断に役立ちます。ピークは7～10時間で、2日間で正常化します。心筋だけでなく骨格筋の障害でも上昇しますので、鑑別は必要です。心筋梗塞の診断には、より特異度の高いトロポニン検査が主流となっています。現在は、横紋筋融解症等の骨格筋疾患の診断に主に用いられます。血中濃度が300～2000ng/mLを超えるとミオグロビンは尿中に排出され、試験紙法による潜血検査でも陽性となります。排出量が多い場合は、尿が赤褐色となります。日内変動は認められませんが、筋肉注射や運動により上昇します。胸骨圧迫による心マッサージでも増加します。

ミオグロビンは、153個のアミノ酸残基からなる1本のポリペプチドと、鉄1原子を含む1個のヘム基からなります。小分子なので、筋細胞の膜の透過性の亢進でも、細胞外に湧出します。酸素解離曲線は、単量体のため、ヘモグロビンのようにS字型とはならず双曲線型となります。〔242頁参照〕ヘム鉄は2価で、酸化により3価になると酸素結合能は失われます。筋肉壊死や横紋筋融解では大量に血中に放出されることがあり、その際は輸液と重曹による尿の希釈とアルカリ化を行い、ミオグロビン円柱形成を防ぐことが腎臓保護の上で大切です。ハプトグロビンは、ヘモグロビンと結合することにより、溶血時の腎機能障害を防ぎますが、ミオグロビンとは結合しないので、ミオグロビンによる腎機能障害の予防には無効です。冠動脈閉塞後の再開通時にはwashout効果を強く受け、再環流後急激に上昇し、1時間後にピークに達します。

心筋ミオシン軽鎖I：心筋の筋原線維の太いフィラメントを構成する筋収縮蛋白です。AMI発症後4～8時間で上昇し、2～5日で最大値となります。最大値は梗塞サイズに依存し、再灌流の影響を受けにくいことが特徴です。測定に使用する抗体は、骨格筋ミオシンと交差反応するため、心筋特異性に欠け、臨床現場ではあまり用いられません。

心筋シンチグラフィ

虚血性心疾患の画像診断の一つとして心筋シンチグラフィがあります。

^{99m}Tc-tetrofosmin：心筋細胞膜およびミトコンドリアを介した電位依存性の受動拡散によって心筋細胞内に取り込まれます。安静時に集積するにもかかわらず、負荷時に集積しない場合は、心臓虚血領域と判断します。負荷、安静時ともに集積が悪い場合は心筋梗塞の可能性が疑われます。運動負荷を行う場合はエルゴメーター等を使用し、薬剤負荷を行う場合はアデノシンやジピリダモールを用います。

^{99m}Tc-ピロリン酸：梗塞部位やATTRアミロイドの沈着部位に集積します。肋骨への集積度の比較でGradeの判断をします。HFpEFの一因にアミロイドーシスがあり、検出に有用です。

^{201}TlCl：TlはKと類似した体内挙動を示し、Na^+-K^+ポンプを介して能動輸送により心筋細胞内に取り込まれます。負荷時と3～4時間後の2回撮像を行います。後者は、安静時に近い画像が得られます。心筋の血流を反映します。

^{123}I-BMIPP：パルミチン酸にメチル基を付与したものです。心筋の脂肪酸代謝を反映し、集積の低下は心筋の障害を示します。TGCV(中性脂肪蓄積心筋血管症)の診断にも有用です。FDG-PET/CTは糖代謝を反映し、心サルコイドーシスの診断に利用されます。

^{123}I-MIBG：ノルエピネフリンと似た動態をし、uptake-1機構によって交感神経終末に取り込まれます。早期像(15～20分後)と後期像(180～210分後)を撮影します。心臓と縦隔のカウント比(H/M比)の下限値は2.2であり、心不全では低下します。パーキンソン病の診断にも用いられます。

アルドラーゼ

基準値　1.2～7.6U/L（酵素法）

心筋や骨格筋が損傷すると、上昇します。

【上昇する疾患】急性心筋梗塞、心筋炎、多発性筋炎、皮膚筋炎
甲状腺機能低下症、筋ジストロフィー、外傷等による筋傷害、筋型糖原病
【低下する疾患】果糖不耐症、テイ-サックス病

アルドラーゼは、様々な細胞にある酵素であり、細胞障害により逸脱して血中濃度が上昇します。一般には、筋肉疾患の診断に利用されますが、肝疾患、血液疾患を含め様々な疾患でも上昇し、臓器特異性は高くありません。

アルドラーゼとは

アルドラーゼは、解糖系の酵素です。
D-フルクトース-1.6-ビスリン酸を、グリセルアルデヒド-3-リン酸とジヒドロキシアセトンリン酸に分割し、6炭糖を2つの3炭糖に変化させます。
ジヒドロキシアセトンリン酸は、ホスホトリオースイソメラーゼによりグリセルアルデヒド-3-リン酸に変換され、更なるリン酸化を受け、解糖系を進んでいきます。

糖原病　〔150頁参照〕

グルコースの代謝異常により、グリコーゲンが蓄積する疾患です。肝型と筋型に大別され、肝型は2万人に1人､筋型は10万～80万に1人と推測されています。肝型糖原病では肝腫大･低血糖･発育障害がみられ、AST･ALT･尿酸･中性脂肪が高値となります。筋型糖原病では運動時の筋痛･筋力低下･運動不耐性が起こり、CPK･アルドラーゼ･尿酸が上昇し、乳酸･ピルビン酸が低下します。Ⅸ型が最多でⅠ型、Ⅲ型が続きます。Ⅸ型の一部を除き、常染色体潜性遺伝です。

Ⅰa型(von Gierke病)：グルコース-6-ホスファターゼの欠損症です。G6Pからグルコースへの変換ができないため､数時間の絶食で低血糖となります。人形様顔貌･血小板機能障害を伴います。

Ⅰb型：グルコース-6-リン酸トランスロカーゼの欠損症です。Ⅰa型症状に加え、好中球減少による易感染性がみられます。

Ⅱ型(Pompe病)：α-1,4-グルコシダーゼ欠損症です。筋疾患であり、筋緊張低下を認め、特に横隔膜筋が強く障害されます。乳児型は巨大舌･肥大型心筋症を伴い､無治療では2歳までに死亡します。成人型は呼吸筋力低下により呼吸不全となり、人工呼吸療法等の対症療法となります。

Ⅲ型(Cori/Forbes病)：グリコーゲン脱分枝酵素の欠損症です。肝臓と筋肉に蓄積するⅢa型が大部分を占め、後に筋萎縮･心筋症を合併します。PCOSの合併があります。

Ⅳ型(Anderson病)：グリコーゲン分枝鎖酵素の欠損症です。乳児型は心筋症･肝硬変を、成人型は認知症をもたらします。

Ⅴ型(McArdle病)：筋肉型グリコーゲンホスホリラーゼの欠損症です。グリコーゲン分解が障害されて運動の際に有痛性筋けいれんが起こりますが、運動を継続すると運動能力が改善します(second wind現象)。改善は、糖新生が行われることによります。運動後にミオグロビン尿がみられます。

Ⅵ型(Hers病)：肝臓型グリコーゲンホスホリラーゼが欠損し、肝臓に蓄積します。Ⅰ型に比し軽度であり､無症状例もみられます。

Ⅶ型(Tarui病)：筋型ホスホフルクトキナーゼの欠損症です。激しい運動を行うと筋肉痛や筋けいれんが起こります。second wind現象はありません。溶血を伴います。

Ⅸ型：ホスホリラーゼキナーゼの欠損症です。肝型、筋型、肝筋型が存在します。肝型はⅥ型に類似し､肝筋型はミオパチーを伴います。

0型：合成不全によりグリコーゲンを肝臓に蓄積できず､空腹時低血糖を起こします。蓄積する他の糖原病と逆であり､肝腫大はありません。

Fernandes負荷試験：ブドウ糖、クルカゴン、ガラクトースを負荷して糖原病を診断する試験です。
Ⅰ型では空腹時に高乳酸血症を認め、ブドウ糖負荷で乳酸値が減少します。Ⅰ型が疑われるときは、グルカゴン負荷は推奨されません。
糖原病の治療：肝型では低血糖の予防のため少量頻回の食事を行い、筋型では激しい運動を避けます。Ⅱ型は酵素補充療法を行うと、生命予後が飛躍的に改善します。運動前にショ糖を摂取すると、Ⅴ型は改善しますがⅦ型は悪化します。

トロポニン

基準値　トロポニンT 0.014ng/mL以下（ECLIA法）
トロポニンI 0.1ng/mL未満

心筋梗塞など、心臓の筋肉を傷害する病気で上昇します。

【上昇する疾患】　急性心筋梗塞、不安定狭心症、心筋炎、心アミロイドーシス

トロポニンは心筋にのみ含まれ、心筋梗塞後2時間程度で上昇してきます。

トロポニンTは、虚血後12～18時間をピークとする細胞質からの可溶性のトロポニンTの流出と、90～120時間後をピークとする筋原線維壊死にともなう不溶性トロポニンTの流出がおこり、2峰性の血中濃度となり、心筋梗塞早期の診断だけでなく発症1週間後の診断にも有用です。トロポニンIは、2峰性の濃度を示さず低下速度はトロポニンTより速くなります。上昇している期間はがCKが3～6日間、トロポニンIは5～8日間に対し、トロポニンTは8～12日間です。トロポニンTは溶血でやや高値となりますが、トロポニンIは溶血の影響を受けません。

胸痛で心筋梗塞を疑うものの結果が陰性の場合は、初回測定3時間以後に再測定を行います。高感度トロポニンでは、陽性とも陰性とも判断がつかない中間的な値の場合、1時間後に再測定を行い心筋梗塞かどうかを判断します(0h/1h algorithm)。慢性的な心筋障害でもトロポニンが上昇します。上昇している場合、1～3時間後に再測定し20%を超す変化率があれば、慢性疾患より急性心筋梗塞を疑うより強い根拠となります。実際の医療現場では、心電図の変化と合わせて確定診断します。

心筋障害の指標であるため、心筋炎でも上昇し、診断及び再燃の判断に有用です。急な胸痛を訴える疾患に、肺血栓塞栓症があり、二次的な右室負荷や心筋虚血によると思われる軽度のトロポニン上昇が認められることがあります。腎排泄のため、高度の腎機能障害では上昇することがあります。

トロポニンは、心筋特異性が高く健常人で上昇することはなく、CKが上昇しないような微小梗塞でも上昇することがあります。心筋梗塞時に上昇するものにはその他に、心筋型脂肪酸結合蛋白(H-FABP)、アイソザイムのCK-MB、ミオグロビンがあります。H-FABPは心筋障害から1時間後の早期に上昇しますが、骨格筋にも含まれるためトロポニンより特異度は劣ります。CK-MBも心筋に対する特異性はありますが、トロポニンには劣ります。ミオグロビンは、心筋梗塞後早期に上昇しますが、骨格筋に多く含まれており特異度が低い検査です。

急性冠症候群(ACS)の初期治療

ACSが疑われた場合には、硝酸薬とアスピリンの投与を行います。前者は、NTGの舌下もしくはスプレーで口腔内噴霧にて行います。効果のないときは、モルヒネを静脈投与して鎮痛し、酸素消費量を減らします。アスピリンは、162～200mgを効果発現迄の時間を短くするために咀嚼して服用します。未分画ヘパリンを5000U投与し、その後持続点滴します。

酸素投与は、酸素飽和度90%未満もしくは心不全徴候のある場合にのみ行います。〔489頁参照〕
硝酸薬禁忌：収縮期血圧90mmHg未満、平時より30mmHg以上の血圧低下、心拍数50/分未満もしくは100/分以上、右室梗塞合併の急性下壁梗塞、勃起不全治療薬服用24時間以内。
アスピリン禁忌：アスピリン喘息、アスピリン過敏症

脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)　基準値　18.4pg/mL以下（CLIA法）
ＮＴ－ｐｒｏＢＮＰ　基準値　125pg/mL未満（CLIA法）

心臓に負担がかかると上昇します。

【上昇する疾患】　心不全、腎機能障害、心筋症、急性心筋梗塞、高血圧症

BNPは、ブタ脳より発見されたペプチドホルモンです。そのため脳性と命名されましたが、現在は大部分が左心室で産生されることがわかっています。

Pro-BNPが切断されて2つに分かれて、アミノ酸32個からなる血中半減期が20分程度のBNPと、アミノ酸76個よりなる血中半減期が120分程度のNT-proBNPが作られます。心筋が伸展されるときに主に心室筋で産生されます。BNPとNT-proBNPは同数作られますので、いずれも心臓負荷のマーカーとなり、重症心不全では基準値の1000倍近くに増加します。急性心筋梗塞例では発症直後から急激に上昇し、24時間以内にピークに達します。BNPの測定には血漿が必要ですが、NT-proBNPでは血清での測定が可能ですので、生化学等の一般の血液検体で測定でき、BNPより多く利用されています。BNPは検体が溶血すると赤血球中の酵素にて分解され低値を示しますが、NT-proBNPは溶血の影響を受けません。

BNPは心不全の予後指標としても使用され、Val-HeFT試験のサブ解析で10pg/mL上昇するごとに死亡率が1.2%上昇することが示されています。

BNPは中性エンドペプチダーゼ(NEP)により分解されます。BNPとNT-proBNPは心不全の診断に利用されますが、BNPもNT-proBNPも腎臓から排出されるため、腎機能低下時にも増加します。NT-proBNPはNEPによる代謝は受けませんのでBNP以上に腎機能の影響を受け、腎機能障害ではより高値となります。腎不全例では、NT-proBNPよりもBNPのほうが心不全をより反映する値となります。肥満者は低値の傾向があり、心不全の見逃しに注意が必要です。BNPは一部心房からも分泌され、心房細動時には洞調律の2.4倍程度になります。

NEP阻害活性を持つ薬剤を使用するとBNP分解が阻害され、心不全の評価が出来なくなります。NT-proBNPはNEPによる分解を受けないので、同阻害薬使用の際に影響を受けません。NEP阻害作用を持つアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)であるサクビトリル・バルサルタンは、新規心不全治療薬として注目されており、同薬で治療するとBNPは2～3倍に上昇しますが、心不全の悪化を示すものではありません。DPP-4阻害薬やSGLT2は、BNPの分解を抑制します。

ガイドラインでは、心不全診断のカットオフ値として、BNPは35～40pg/mL、NT-proBNPは125pg/mLが推奨されています。陰性的中率は94～98%であり、この値を下回る場合は心不全の可能性は低いと判断します。逆に腎機能低下がない場合、NT-proBNPが400pg/mL以上(BNPでは100pg/mL以上)は治療対象となる心不全の可能性があります。

国際的基準では心不全診断の基準値として、外来患者ではBNPは35pg/mL、NT-proBNPは125pg/mL、入院/非代償性患者ではBNPは100pg/mL、NT-proBNPは300pg/mLとされています。

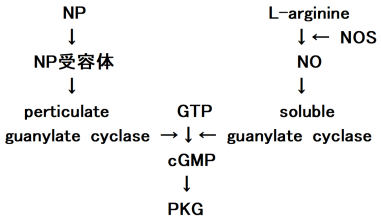
心不全の治療は、505～506頁を参照してください。SGLT2阻害薬はRAS阻害薬と異なり、BNPおよびNT-proBNPを変化させないため、治療効果の判定に同値は不向きです。

保険診療では、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回に限り算定されます。

NP-pGC-cGMP系とNO-sGC-cGMP系

血管や心筋細胞では、cGMPによりprotain kinase G(PKG)が活性化され、血管拡張、血小板凝集阻害、線維化抑制、抗炎症作用が示されます。その結果、心肥大抑制や腎保護作用をもたらします。cGMPを増加させる経路には、natriuretic peptide(NP)を介するNP-pGC-cGMP系とnitric oxide(NO)を介するNO-sGC-cGMP系があります。BNPとANPはNP-pGC-cGMP系を活性化させます。

ベルイシグアトは、NO産生の促進に加えNO非依存性にNO結合部位以外を介してsoluble guanyl cyclase(sGC)を直接刺激することによりNO-sGC-cGMP系を活性化します。ベルイシグアトは、重症心不全に対する効果は十分ではありませんが、血圧低下時や腎機能低時に使いやすい薬剤です。



血管拡張･血小板凝集阻害
線維化抑制･抗炎症作用

心不全の定義

心不全の世界共通の定義が、日米欧の学会が中心となり、その後5カ国が加わり作成され「器質的および/あるいは機能的な心臓の異常を原因とする症状や兆候を呈し、ナトリウム利尿ペプチド高値および/あるいは肺または全身のうっ血の客観的エビデンスが現在または過去に認められる臨床症候群」と定義されています。BNP上昇のみや心エコーでの異常所見だけの場合は、心不全前段階と呼ばれます。

心不全の身体所見

心不全は、自覚症状や身体所見をみることで診断することができ、起座呼吸や頸静脈怒張が知られています。起座呼吸とは、臥位になると息苦しくなるので、座って呼吸することです。下腿浮腫は、重度にならないとみられません。

新たに注目されているのは、Bendopnea(前屈呼吸苦)という現象です。靴紐を結ぶときのように座って前かがみになり、10秒ほどその姿勢を続けると、呼吸苦が増悪するというものです。「椅子に前かがみになって手で足の甲をつかみ、30秒以内に息苦しさを自覚したら陽性とする。」という判断基準もあります。

心膜炎では、胸痛が仰臥位で増悪し、座位や前屈で改善します。〔489頁参照〕

座位や立位で低酸素血症がみられる現症をPlatypnea-orthodeoxia症候群(POS)と言い、卵円孔開存(PFO)による右左シャントの増加でみられます。立位時に拡大した上行大動脈で右房が圧排され、心房中隔の向きが変化し、下大静脈血が直接左心房に流入することによります。PFOは4人に1人の割合で存在するというデータがあり、多くは無症状ですが、時に脳梗塞の原因となります。卵円孔開存者が、心房細動になると心房が拡大して心房中隔欠損症になることがあります。〔497頁参照〕

生涯で心不全になる確率は、男女で大きく変わりませんが、女性は高齢になってから発症する傾向があります。

HFpEFの診断　〔503頁参照〕

駆出率(EF)の低下しない心不全の早期診断ツールとしてH_2FPEF scoreが用いられます。

評価項目		点数
肥満	BMI＞30kg/m^2	2
高血圧	2剤以上の降圧薬服用	1
心房細動	心房細動既往あり	3
肺高血圧	PASP＞35mmHg	1
高齢	＞60歳	1
左房圧上昇	E/e'＞9	1

判定

0～1点　HFpEFの可能性は低い
2～5点　HFpEFが疑われるため負荷試験を追加
6～9点　HFpEFが疑わしい

BNPもしくはNT-proBNPも参考にします。
BNP 18pg/mL、NT-proBNP 55pg/mL未満では否定的
BNP 35pg/mL、NT-proBNP 125pg/mLを超える場合は精査が必要

心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP) 基準値　43.0pg/mL以下（CLEIA法）

心臓に負担がかかると上昇します。

【上昇する疾患】　心不全、心房細動、腎機能障害、急性心筋梗塞

BNPと似た心臓ホルモンです。ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(HANP)とも言われます。半減期は、BNPより短く数分程度です。心房の筋肉が引き延ばされる刺激により、合成され分泌されます。ANP及びBNPの心臓組織内の濃度は、血中濃度の100～1000倍に上ります。心房内圧力の増加や体液量過剰により分泌が増加し、心不全、腎不全、高血圧症等の疾患で上昇します。

ANPは透析後の変動が大きいので、透析終了時の体重設定の指標として用いられています。しかし、心不全の検査としては、一般に変動幅の大きいBNPが用いられ、ANPが使われることはほとんどありません。むしろ心不全時に利尿作用を期待して薬剤として用いられることが多いといえます。ANPは左心耳にて多く産生されるため、心房細動に伴う血栓症の対策ために切除や閉鎖を行うと、ANPは急激に低下しますが、数ヶ月後には右心耳からの産生増加により元の値に戻るとされています。

ANPは、ネプリライシンという中性エンドペプチダーゼ(NEP)により分解されますが、この酵素を阻害するサクビトリルは心不全の治療薬として有用です。

カルペリチド(ハンプ™)

血管平滑筋のANP受容体に結合して、膜結合型グアニル酸シクラーゼを活性化させることにより細胞内cGMPを増加させて血管拡張作用と利尿作用を発現させます。急性心不全や慢性心不全増悪期において、尿量確保が困難な場合に使用します。急性心筋梗塞後において心不全の発症予防にも有用です。0.1μg/kg/分の用量で点滴投与を行います。

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物(エンレスト™)

バルサルタンとNEP阻害薬のサクビトリルが結合した薬剤であり、ARNIに分類されます。胃酸の作用により両者が分離し、それぞれの薬効を発揮します。事実上合剤ですが、単剤として扱われます。サクビトリルは、NEPの活性部位に結合して作用を阻害します。NEPは約50種類のペプチドを分解し、アンジオテンシンⅡ(ATⅡ)も分解しますので、NEPを阻害するとATⅡを上昇させます。バルサルタンは、ATⅡ受容体拮抗薬ですので両者を組み合わせるとより効果を発揮します。ARBは腎糸球体の輸出細動脈を拡張しますが、Na利尿ペプチドの輸入細動脈の拡張作用も加わり、GFRの増加と循環血液量の減少をもたらします。

副作用として、眩暈、咳嗽、血管浮腫があります。ACE阻害薬の併用は禁忌であり、同薬から変更する際は、血管浮腫を避けるため36時間以上休薬してから行います。ARNIは、高血圧や心不全に適用があり、サイアザイド系利尿薬やループ利尿薬のように、血糖値や尿酸値の上昇を招きません。RA系薬剤と比較して、血清カリウム値の上昇や腎機能の悪化を招きません。

心不全の治療薬として使用する場合は、血圧低下と腎機能低下に留意しながら少量より開始し、値をみながら増量してゆきます。（例 100mg/日→200mg/日→400mg/日）最大使用量に達しなくても心保護効果はみられます。

PARADIGM-HF試験では、HFrEFにおいてエナラプリルより優越性が示され、早期終了となりました。AMIに対しては、PARADISE-MI試験が行われましたが、ACEIに対する優越性は示せませんでした。ただ、冠動脈イベント減少効果は示されました。

NEPはアミロイドβも分解しますので、阻害すると脳内アミロイドβの蓄積及び認知症発症が関連する可能性があり、安全性の確認のために臨床試験が進行中です。

同薬により、ヘプシジンが低下し、鉄利用率が上昇するという報告があります。

蛋白質

蛋白質は、糖や脂質と共に人体を構成する基本的な物質です。蛋白質は、20種類のアミノ酸が多数つながってできたものであり、さらに糖や脂質など他の物質が付加されて完成します。血液中の多種類の蛋白質は、浸透圧維持に関与し、それぞれが固有の働きをして生命を支えています。組織構成蛋白や機能性蛋白(ホルモン、酵素)として必要不可欠ですが、貯蔵形態を持たないため、摂取量が減少すると、筋蛋白等を分解して生命維持に必要な蛋白を供給せねばなりません。健康を保持するためには、0.8～1.0/kg/日程度の摂取が必要です。代謝亢進時や低栄養状態では1.1～2.0/kg/日程度に摂取量を増やします。

蛋白質に関する計算式には以下のものがあります。

蛋白質の崩壊量＝1日の尿中尿素窒素×6.25

窒素出納(g)＝[蛋白摂取量(g)/6.25]－[尿中尿素窒素(g/24時間)＋4(g)]

4(g)は、非尿素窒素によるものです。窒素出納の目標値は、1～3gです。負の値は蛋白質の崩壊を意味します。

総蛋白必要量＝(エネルギー必要量÷C/N)×6.25　C/Nはエネルギー窒素比であり、150～200になるよう調整。

蛋白必要量(g/日)＝[尿素窒素排出量(g)＋0.031×体重(kg)]×6.25　Maroniの式

分子の質量の表記法

分子や蛋白の大きさを表すのに、しばしば分子量が示されます。分子量は、炭素原子(^{12}C)を12とした場合の相対的な質量を表示したものです。比率であるため、単位はありません。

ダルトン(Da)という質量を表す単位があり、^{12}C原子の質量の1/12を１と定義されています。分子量と全く同じ数値になりますので、どちらで分子の大きさを表しても変わりません。

似たものにモル質量もあり、物質1モル当たりのグラム数を示します。単位はg/molです。

分子3.02214076×10^{23}個分の質量が、モル質量とも言えます。

上記2者と意味は違いますが、値は同じになります。

総蛋白質

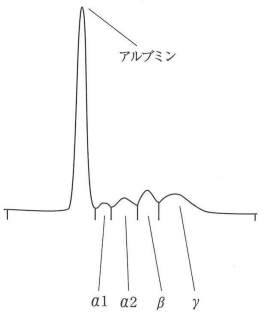
総蛋白基準値　6.7～8.3g/dL（Biuret法）

血清中には様々な蛋白質が存在し、それら全てを合わせた値です。栄養状態の指標となりますが、蛋白の種類により意味合いが異なり、アルブミン量や蛋白分画にて判断する方が正確です。臥位で採血すると、座位での採血より0.5～1.0g/dL程度低い値となります。

蛋白分画

蛋白質を大まかに分類する方法として使われるのが電気泳動による血清蛋白分画です。血清をセルロースアセテート膜を支持体として電気泳動法を行って分画します。陽性側にアルブミン(Alb)という最も基本的な蛋白があつまり、それより陰性側はグロブリンを中心とした他の蛋白が集まります。前者をアルブミン分画、後者をグロブリン分画と言い、後者はさらにα1、α2、β及びγグロブリンという分画に分かれます。それぞれの分画には多数の蛋白が存在します。

アルブミン/グロブリン比(A/G比)の基準値は、1.20～2.00です。



アルブミン(Alb)分画　　基準値　57.5～69.2%

アルブミン　　基準値　3.8～5.3g/dL

アルブミン分画に含まれるのは大部分アルブミンであり、一部プレアルブミンが含まれます。アルブミン濃度の基準値は、3.8～5.2g/dLです。血漿浸透圧の保持に関わり、薬物、脂肪酸、金属など様々な物質を運搬する働きを持っています。アルブミンは肝臓で作られ、半減期は20日です。アルブミンの異常値の大部分は減少によるものです。原因としては、ネフローゼ症候群、重症肝障害、栄養障害、熱傷等があります。甲状腺機能亢進症では代謝の亢進により軽度低下することがあります。逆に上昇する場合で多いのは、脱水等による血液の濃縮による見かけ上の高値です。これ以外で高値となることは、ほとんどありません。様々な薬剤がアルブミンと結合し、遊離した薬剤が薬効を発揮します。低アルブミン血症では、薬効がしばしば強くなります。やや長期的な栄養状態の指標となりますが、炎症の重症度とも関連するため評価には注意が必要です。コレステロール、コリンエステラーゼ、リンパ球数と共に静的栄養指標とも言われます。

プレアルブミン（トランスサイレチン:TTR)　　基準値　22～40mg/dL

プレアルブミンは肝臓で合成される蛋白質です。半減期が約2日と短いことから、rapid turnover protain(RTP)と呼ばれ、肝障害や栄養障害の影響を速やかに受け、レチノール結合蛋白(RBP)と共にこれらを評価する指標として利用されます(動的栄養指標)。プレアルブミンは、甲状腺ホルモンであるサイロキシン(T_4)の輸送担体でもあることから、トランスサイレチン(TTR)という名称が主に使われます〔267頁参照〕。RBPと結合してビタミンAの運搬も担っています。甲状腺機能亢進症やネフローゼ症候群では産生亢進で増加し、炎症時には異化亢進や炎症巣への滲出で低下します。トランスサイレチンは、4量体を形成して安定していますが、加齢により単量体となると、変性して重合しアミロイドとなり、組織に沈着するとアミロイドーシスとなります。〔149頁参照〕

レチノール結合蛋白（RBP)

RPBは大部分が肝臓で作られますが、一部は脂肪組織でも作られます。RBPはビタミンAと結合し、さらにTTRと複合体を形成します。ビタミンAを標的組織に輸送するとTTRと解離します。RBPは腎臓の糸球体で濾過された後、大部分が近位尿細管で再吸収されるため、尿細管機能の評価にも使用可能です。半減期が12～16時間と短いため、TTRとともに栄養状態の把握に使用されます。

α1-グロブリン分画　　基準値　2.0～3.3%

α1アンチトリプシン（α1-AT)　　基準値　94～150mg/dL（ネフェロメトリー法）

α1アンチトリプシンは、肝臓で生合成される最も多いプロテアーゼインヒビターです。生体には様々な酵素が存在しますが、それらが過剰に働かないように、分解して制御する蛋白質です。欠損すると、慢性閉塞性肺疾患(COPD)や肝障害を若年より起こします。急性期蛋白質でもあり、炎症開始後2～3日後にピークとなる上昇を示します。

α1-ATクリアランスは、血清α1-ATと3日間の糞便中α1-ATから計算される数値であり、蛋白漏出性胃腸症の診断に用いられます(基準値:13mL/日以下)。

α1ミクログロブリン(AMG)　　基準値　12.7～27.3mg/L（ラテックス凝集比濁法）

免疫抑制機能を持つ糖蛋白質です。血中では約半数がIgAと結合しており、IgAが増加するとAMGも増加します。主に、肝臓とリンパ球で産生されるため、劇症肝炎や肝硬変では低下します。尿中AMGについては、468頁を参照してください。

α1アンチキモトリプシン　　基準値　21～38mg/dL

α1アンチキモトリプシンは、セリンプロテアーゼという一群の酵素を阻害する蛋白質です。

αフェトプロテイン（AFP)　　基準値　10ng/mL以下(CLIA法)　〔426頁参照〕

胎児で産生される蛋白質ですが、成人は肝細胞癌で高値を示すことから肝癌の診断に使われます。

α2-グロブリン分画　　基準値　5.5～9.7%

α2マクログロブリン　　基準値 男性：100～200mg/dL　女性：130～250mg/dL

α2マクログロブリンは、α2分画の4/5を占める蛋白質です。血液中にある様々な蛋白分解酵素を阻害する蛋白分解酵素阻害蛋白(protease inhibitor)の中で最大のものです。トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼ、トロンビン等のプロテアーゼを非特異的に阻害します。IL-6や成長ホルモンの輸送蛋白としての働きもあります。造血器腫瘍や各種癌で低下するほか、線溶系亢進時に消費されるため播種性血管内凝固(DIC)でも低下します。増加するのは、感染症、炎症性疾患、膠原病、エストロゲン製剤服用時です。大分子なので糸球体から漏れ出さず、ネフローゼ症候群では蛋白合成亢進により増加します。

セルロプラスミン　　基準値　21～37mg/dL（ネフェロメトリー法）　〔236頁参照〕

セルロプラスミンは、銅を結合する蛋白で、通常血清銅の95%はセルロプラスミンと結合した状態にあります。1分子あたり、6～7個の銅を結合します。
2価鉄を3価鉄にするオキシダーゼ活性も持ちます。上昇するのは、感染症、膠原病等の炎症を伴う状態、エストロゲン製剤やフェニトインの服用です。低下するのは低栄養、肝硬変、ネフローゼ症候群、ウイルソン病、メンケス病、副腎皮質ホルモンの服用です。

ハプトグロビン　　基準値　19～170mg/dL（TIA法）　〔58頁参照〕

赤血球が壊れて逸脱したヘモグロビン(Hb)と結合し、Hbが腎尿細管に障害をあたえることを防ぎます。溶血性貧血の時は、大量のHbを処理するために消費されて低下します。通常は半減期3.5～5日ですが、溶血があると10～30分と著しく短縮します。その他に低下するのは、無効造血、肝機能障害です。
増加するのは、炎症性疾患、急性心筋梗塞、ネフローゼ症候群等です。

β-グロブリン分画　　基準値　8.0～12.2%

トランスフェリン(Tf)　基準値　男性 190～300mg/dL　女性 200～340mg/dL（TIA法）

トランスフェリンは、鉄を結合して運搬する蛋白です〔234頁参照〕。1分子のTfは、2個の鉄イオンと結合します。1mgのTfは1.3μgの鉄と結合可能です。
低下するのは、肝機能障害、栄養障害、感染症、ネフローゼ症候群、増加するのは、鉄欠乏性貧血、妊娠です。

プラスミノゲン(Plg)　　基準値　9.1～14.5mg/dL（ラテックス凝集法）〔96頁参照〕

血栓に関わるフィブリンや凝固因子を分解するプラスミンの前駆体です。減少するのは血栓を伴う各種疾患、増加するのは炎症を伴う疾患です。

フィブリノゲン　　基準値　160～410mg/dL（トロンビン時間法）〔88頁参照〕

血液凝固の最終部分で働きます。低下するのは、播種性血管内凝固(DIC)、肝不全、肝硬変、増加するのは感染症、悪性腫瘍、血栓症、経口避妊薬服用。

β2ミクログロブリン(BMG)　　基準値　2.0mg/L以下　（ラテックス凝集比濁法）

赤血球を除く細胞表面に分布し、HLA1型の一部として免疫応答に重要な役割を果たします。リンパ腫瘍、自己免疫疾患などで上昇します。尿中BMGは、468頁を参照してください。

γ-グロブリン分画　　基準値　11.1～22.0%

免疫グロブリン　　肝臓以外で作られる数少ない蛋白です。

IgGは、体内の液性免疫の主力です。(870～1700mg/dL)

IgG1(346～807mg/dL)、IgG3(6.7～89.2mg/dL) ウイルスや蛋白に対する抗体

IgG2(222～805mg/dL)　細菌多糖体に対する抗体　欠損症は、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌に易感染性。

IgG4(5.3～116mg/dL)　IgG2とIgG4は胎児と生後直後は作れませんが、胎盤を通して母体より受けとることができます。

補体を固定できるのはIgG1とIgG3であり、IgG2とIgG4はできません。

IgG4：IgG4は、C1qを結合することが出来ず、Fcγレセプタに対しては弱い親和性しか持ちません。そのため補体の活性化能や細胞障害活性化能はなく、オプソニン化能は存在しますが強くはありません。IgG4関連疾患では増加しますが、疾患によっては組織障害の原因ではなく、過剰な免疫応答の抑制に働いていると考えられます。IgEの免疫応答を阻止する作用も持ちます。尋常性天疱瘡では、デスモグレイン対する自己抗体となります。IgG4欠損症では易感染性となり、毛細血管拡張性運動失調症でもIgG4は低下します。IgG4関連疾患は、118､126､127頁を参照してください。

IgAは､粘膜の免疫に関与します。　(110～410mg/dL)

IgMは､感染初期の免疫に働きます。(35～220mg/dL)　女性ホルモンは産生を促進しますので女性はやや高値です。

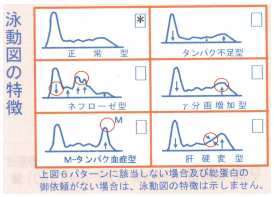
IgEは､アレルギーに関与します。　(170IU/mL以下)　〔327頁参照〕

CRP　CRPは炎症や組織破壊が起こると血中に増加する蛋白質です。〔302頁参照〕

蛋白分画のグラフを見ると､どのような疾患かおおよその見当がつくことがあります。

M-蛋白血症は、均一なグロブリンが増加したものです。多発性骨髄腫でみられます。著明な増加は、過粘稠度症候群(HVS)を招き、脳血管や様々な粘膜よりの出血、中枢神経症状、高拍出性心不全等をもたらします。特にIgA型はHVSを招きやすく、6～7g/dLで発症します。

保健科学西日本検査伝票より



原発性マクログロブリン血症

WHO分類では､年の単位で緩徐に進行する低悪性度B細胞リンパ腫の一つであるリンパ形質細胞性リンパ腫(lymphplasmacytic lymphoma:LPL)の一亜型で、腫瘍細胞の骨髄浸潤とIgM型M蛋白血症を認めるものと定義されています。Waldenstrom's macroglobulinemia(WM)とも言われます。成熟B細胞と形質細胞の中間分化段階のリンパ形質細胞が起源とされ､クラススイッチに至らないため、IgMのみ産生されます。Toll様受容体の細胞内アダプター分子MYD88遺伝子の変異(L265P)を90%の頻度で認め､ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の活性化→NF-κB経路の活性化→B細胞の細胞死を抑制という機序が関与しています。発病年齢のピークは60歳代であり､男女比は約2:1です。WM/LPLの細胞表面形質は､CD19,CD20,CD22,CD79aが陽性でCD5,CD10,CD103,CD23が陰性です。IgM型M蛋白を産生する低悪性度B細胞リンパ腫やIgM型多発性骨髄腫との鑑別が必要です。

骨髄での腫瘍細胞の増殖による造血障害により正球性正色素性貧血､血小板減少がみられます。全身倦怠感､出血傾向､視力障害､リンパ節腫脹､肝脾腫による腹部膨満感を認めます。多発性骨髄腫の様な著明な骨破壊はなく、腰痛や骨痛は多くありません。赤血球の連銭形成や眼底検査にてソーセージ様の網膜静脈の怒張､出血､白斑､乳頭浮腫を認めます。症状や所見の多くはIgMの高値による過粘稠度症候群に起因します。アミロイドーシスやクリオグロブリン血症を起こすこともあります。

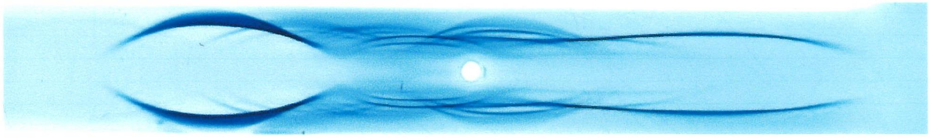
症候性マクログロブリン血症(symptomatic WM)となれば化学療法で治療します。緊急を要する過粘稠度症状には血漿交換を行います。リツキシマブ投与後に一過性にIgMが上昇するIgMフレア現象が起こり､過粘稠症候群の増悪をきたすことが半数程度にみられるため、治療前に血漿交換を行うことが推奨されています。BTK阻害薬のイブルチニブやチラブルチニブの使用も有用です。

アルブミン/グロブリン比（A/G比）　　基準値　1.2～2

A/G比の上昇は、一般にはグロブリンの減少でみられます。
逆に、A/G比の減少は、アルブミンの減少とグロブリンの増加のいずれでも起こりえます。アルブミンとグロブリンの両者が共に高値になるのは脱水症ですが、この場合はA/G比の変化はありません。A/G比は大ざっぱな指標なので、異常が見られたときは蛋白分画で病態を判断することが勧められます。

免疫電気泳動法　immunoelectrophoresis(IEP)

電気泳動法と二重拡散法を組み合わせて、20種類程の蛋白成分を分析する方法です。寒天やアガロースにて電気泳動を行った後、泳動の方向と平行した溝に抗血清を入れ、抗原抗体反応により沈降線を作らせます。多発性骨髄腫、良性M蛋白血症、マクログロブリン血症など、M蛋白が出現する疾患の診断に利用します。M蛋白とは、抗体産生細胞の単クローン異常増殖によってもたらされた均一なグロブリン分子です。その他、特定蛋白の欠損の診断にも利用できます。
負の電荷を持つアルブミンは陽極側に、正の電荷をもつグロブリンは陰極側に移動します。抗原抗体反応に一夜かかり、迅速性で下記のIFEに劣ります。



↑　↑　↑　↑　↑　↑　↑

アルブミン　α_1AT　α_2M　Tf　IgM　IgA　IgG

Hp(外側)

α_1AT：α_1アンチトリプシン　α_2M：α_2マクログロブリン　Tf：トランスフェリン　Hp：ハプトグロビン

微量のM蛋白の検出には、免疫固定電気泳動法(IFE)のほうが有用です。これは、電気泳動後、泳動位置に直接抗血清を反応させて検出するものです。短時間で結果が出ることや自動化されていることから、主流になりつつあります。

遊離L鎖κ/λ比(FLC比)

基準値：κ鎖 3.3～19.4mg/L(LA)　λ鎖 5.7～26.3mg/L(LA)　κ/λ比 0.26～1.65

単クローン性に形質細胞増殖する骨髄腫ではκ鎖とλ鎖の一方が多量に作られるため、FLC比は、基準値を外れて増減します。感度が高く、非分泌型骨髄腫やALアミロイドーシスの診断にも有用です。FLCは半減期が数時間と短く、FLC比は骨髄腫治療効果を迅速に知ることができます。遊離軽鎖は、糸球体で濾過された後、少量の場合は近位尿細管で吸収され、大量の場合は尿細管閉塞による腎不全を起こすため、尿での評価はできません。IgGの半減期は約3週間あり、Mタンパク量は、治療効果の迅速な判定には不向きです。

健常者ではκFLCはλFLCの約2倍産生されます。κFLCは単量体、λFLCは2量体で存在するため、腎からの濾過速度の差から半減期が異なり、κは2～4時間、λは3～6時間となります。

主な蛋白質の分子量

アルブミン	66000	トランスフェリン	79600
プレアルブミン	55000	IgG	160000
α1アンチトリプシン	54000	IgA	160000
α2マクログロブリン	725000	IgA(2量体+J鎖+SC)	385000
ハプトグロビン	100000	IgM	971000

蛋白質の消化と吸収

蛋白質は、まず胃から分泌されるペプシンで消化を受けます。コラーゲンは主にペプシンで消化され、コラーゲンを消化することにより、結合組織内にある他の蛋白質も消化可能になります。食物が胃を出て、十二指腸に入ると、膵酵素による消化を受けます。膵から十二指腸に分泌されたトリプシノーゲンは、腸上皮刷子縁に存在するエンテロキナーゼによってトリプシンに変換され活性型となります。トリプシンは、膵から出てきたキモトリプシノーゲンをキモトリプシンに、プロエラスターゼをエラスターゼに、プロカルボキシペプチダーゼをカルボキシペプチダーゼに変え、複数の蛋白消化酵素を活性型に変換します。

カルボペプチダーゼは、C末端のアミノ酸を加水分解するエキソペプチダーゼですが、他は内部のペプチド結合を加水分解するエンドペプチダーゼです。最終的に、小腸上皮細胞刷子縁の種々のペプチダーゼにより大部分アミノ酸に分解され吸収されます。一部はジペプチドとトリペプチドの形で吸収されますが、上皮細胞内でアミノ酸まで分解されます。吸収に関与するトランスポーターは7種類知られており、そのうち5つはNa^+を必要とします。

食事誘発性熱産生
Diet Induced Thermogenesis (DIT)

食物を消化する際に発生する熱です。蛋白質は最も多く、摂取カロリーの約30%が消化時の化学反応に使われ放出されます。糖質は約6%、脂質は約4%です。すなわち、食事で摂取すると、蛋白質は70%、糖質は94%、脂質は96%の実質的なカロリー摂取となります。食事をすると体が温まるのは、主に蛋白質の消化による熱の発生によります。アルコールのDITは20%です。

蛋白質の食事摂取基準　　推定平均必要量及び推奨量はg/日　目標量は%エネルギー

男性:年齢(歳)	推定平均必要量	推奨量	目標値	女性:年齢(歳)	推定平均必要量	推奨量	目標値
18～49	50	65	13～20	18～49	40	50	13～20
50～64	50	65	14～20	50～64	40	50	14～20
65～74	50	60	15～20	65～74	40	50	15～20
75以上	50	60	15～20	75以上	40	50	15～20

糖質制限と高蛋白食

糖質制限を行うと、摂取する糖分の不足を補うため肝臓で糖新生が行われます。糖新生に必要なエネルギーは糖を代謝して得られるエネルギーより多いため、カロリーの損失となります。

糖質制限食では、摂取カロリーを保つために必然的に高蛋白食となります。高蛋白食では、消化の際のエネルギーの損失が30%程になります。異化にはアミノ基から生じたアンモニアをオルニチン回路にて尿素に変換する必要があり、これにもエネルギーを必要とします。

上記のごとく、糖質制限食は、エネルギーの損失が多く、体重減少には有利と言えます。しかし、従来より推奨されている食事の栄養バランスからは逸脱し、健康によいかどうかは検討課題と言えます。

ロカボと言われる緩やかな糖質制限を提唱する専門家も存在します。糖質を70～130g以内に制限し、三食で約30%ずつ、間食で10%程度に分割摂取します。エネルギー、蛋白、脂質の摂取量には制限を加えません。

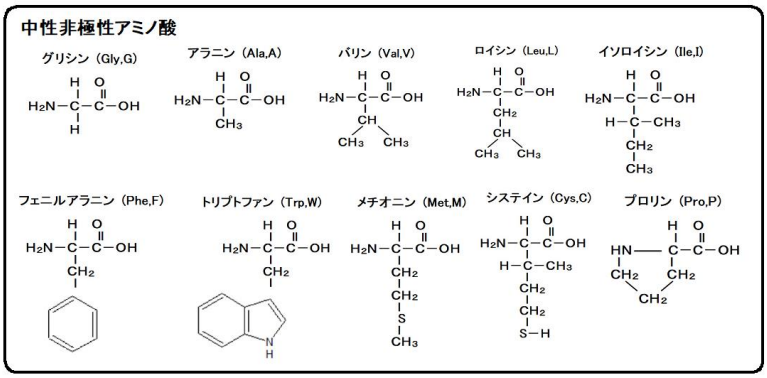
2型糖尿病の血糖コントロールのために6～12ヵ月以内の短期間であれば炭水化物制限は有用です(推奨グレードB)。

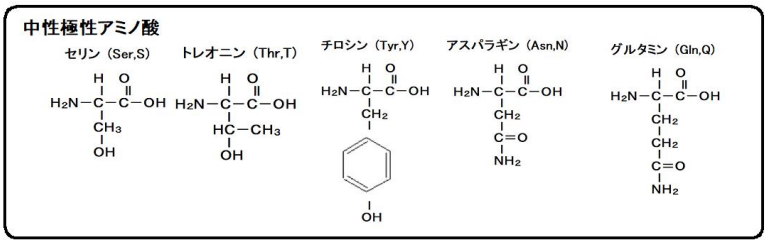
慢性腎臓病(CKD)の場合の蛋白摂取量：CKDにおいては、ステージ進行を抑制するため、必要とされるエネルギー摂取量を維持しつつ、蛋白摂取量を制限することが推奨されています。
GFRが60以上のG1,G2では、過剰な摂取を避けます。
GFRが60未満45以上のG3aでは、0.8～1.0 g/kgBW/日とします。
GFRが45未満のG3b,G4,G5では、0.6～0.8 g/kgBW/日とします。
サルコペニア合併例では、適宜緩和します。

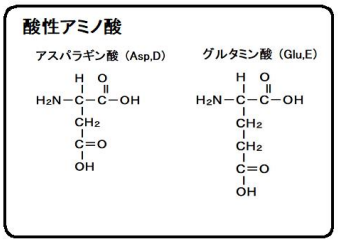
アミノ酸

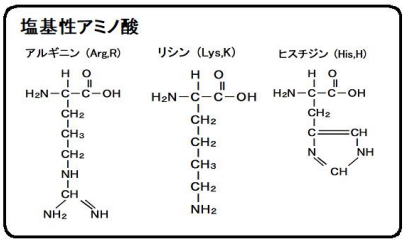
アミノ酸は、蛋白質を構成する単位です。ヒトの蛋白質は、20種類のアミノ酸より作られています。構造的には、NH_2というアミノ基とCOOHというカルボキシル基をもち、これらを介して縮合しつながって蛋白質を作ります。50個程度までのアミノ酸のつながりは、ペプチドと呼ばれます。

アミノ酸には、体内で合成可能なものと、合成不可能で食事として取り入れなければならないものがあります。後者は必須アミノ酸と呼ばれ、ヒトでは9種類存在します。グリシン以外のアミノ酸では、アミノ基とカルボキシル基の結合様式が立体的に2通りあり光学異性体と呼ばれています。これには、D型、L型と名付けられており、生体ではL型のものだけが蛋白質の構成成分となっています。









食事から摂取されたアミノ酸(蛋白質)やオートファジーによる体蛋白分解により生じたアミノ酸は、遊離アミノ酸としてアミノ酸プールに貯められ、蛋白合成に利用されます。前者が減少しても、後者による供給が増加するため遊離アミノ酸の動的平衡状態は保たれます。1gの窒素は、6.26gの蛋白質に相当します。高齢者では蛋白合成に際して、若年者に比しより多くの蛋白摂取を必要とします。

必須アミノ酸は、バリン、ロイシン、イソロイシン、スレオニン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファンの9種類です。

糖に変換されるアミノ酸を糖原性アミノ酸と言います。大部分のアミノ酸が相当し、含まれないのは、ロイシン、リシンです。〔152頁参照〕

脂肪酸やケトン体に変換されるアミノ酸をケト原性アミノ酸と言い、ロイシン、リシン、イソロイシン、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、トレオニンです。

コラーゲン (collagen)

血液中に最も多く含まれる蛋白質はアルブミンですが、体全体を見ると最も多い蛋白質はコラーゲンです。コラーゲンは、生体の蛋白質の約30%を占め、約1000残基のアミノ酸からなるα鎖と呼ばれるポリペプチド3本が螺旋状に巻き付いて形成されています。コラーゲンのアミノ酸組成には偏りがあり、3個ごとにグリシンが存在し総アミノ酸の3分の1を占めます。プロリン、アラニン、ヒドロキシプロリンが1割程度ずつ存在し、他の蛋白にはほとんど存在しないヒドロキシプロリンが多量に含まれることは特異的です。ヒドロキシプロリンは、ビタミンCの作用でプロリンより作られますので、ビタミンCの欠乏はコラーゲンの合成の低下による血管の脆弱を招き、皮下出血をおこす壊血病となります。これら4種類のアミノ酸で3分の2を占め、残り3分の1を他のアミノ酸が占めます。ヒドロキシリシンが少量ながら含まれることはもう一つの特徴であり、そのOH残基にグルコースやガラクトースが結合します。

Ⅰ～Ⅹ型のコラーゲンが存在し、アミノ酸組成等に違いがあります。Ⅰ型が最も多く典型的存在です。Ⅳ型は基底膜に存在し、ヒドロキシリシンを多く含みます。血液中のⅣ型コラーゲン値は肝の線維化の指標に使われ、尿中Ⅳ型コラーゲン値の上昇は糖尿病性腎症の早期発見に役立ちます。

コラーゲンは食品中にも多量に含まれており、ペプシンにより消化されます。

一般に食品中の蛋白質はアミノ酸やペプチドに分解されて吸収されますので、吸収後に元の蛋白が合成されるわけではありません。しかし、摂取したコラーゲンはグリシンやヒドロキシプロリンの材料にもなるプロリン等のコラーゲン合成に必要なアミノ酸を多く含むため、コラーゲン含有食品はその再合成に有利な素材を提供することになります。

クリオグロブリン (cryoglobulin)

クリオグロブリン(CG)は、37℃以下に冷却すると凝集し、37℃に再加温すると溶解する免疫グロブリンです。CGが血中に増加した状態をクリオグロブリン血症と言い、何らかの臓器障害をおこしたものをクリオグロブリン血管炎(CV)と呼びます。CVは、血管内で沈着物が形成されることにより細動脈レベルで全身の血管炎が生じる疾患です。3型に分類され、

Ⅰ型：単クローン性IgGで形成され、血液粘稠度亢進による微小血栓が病態です。多発性骨髄腫、B細胞系悪性腫瘍でみられます。

Ⅱ型：多クローン性IgGと単クローン性IgMで形成され、免疫複合体血管炎が病態です。下記の他､慢性リンパ性白血病でみられます。

Ⅲ型：多クローン性IgGと多クローン性IgMで形成され、免疫複合体血管炎が病態です。　Ⅱ型及びⅢ型は混合型クリオグロブリン血症と呼ばれ、C型慢性肝炎や膠原病でみられます。

HCVのエンベロープ蛋白質であるE2は、CD81と相互作用により慢性的なB細胞刺激を与え、B細胞のクローン性増殖をもたらします。混合型の90%にHCV RNAが検出されたという報告もあります。免疫複合体性血管炎は､CGが増加して血管壁に沈着し、補体が活性化されることにより起こります。CVでは、紫斑が大部分の症例にみられ、関節痛、筋力低下とともに｢Meltzerの三徴｣と言われます。その他、皮膚潰瘍、関節炎、末梢神経障害、腎機能障害がみられます。

検査所見では、CRP上昇、赤沈亢進、リウマチ因子の陽性化を認めます。補体系では、C3、C4、CH50の低下がみられ特に後2者は高度の低下を示します。これは、古典的経路やレクチン経路を介して補体が活性化されるためです。腎の病理組織像では、膜性増殖性糸球体腎炎を示します。

治療は、ステロイド、免疫抑制薬、血漿交換療法等にて行います。

アミロイド (amyloid)

線維性蛋白質の一種です。アミロイド線維は径8～10nmであり、βシート構造をとっています。不溶性のため細胞外に沈着し、組織障害をもたらします。プロテオグリカンやグリコサミノグリカンと結合するため、デンプン(アミロース)に類似する染色性を示します。蛋白質でありながらアミロイドと名付けられた原因です。アミロイドの原因となる蛋白は42種類以上ありますが、臨床的に問題となるのは5種類です。アミロイドが沈着して起こる疾患をアミロイドーシスと言い、組織診断には、コンゴー・レッド染色が用いられ赤色を呈します。弾性線維や膠原線維も赤く染まりますので、偏光顕微鏡で緑色偏光を確認することが望まれます。アミロイドタイピングは、免疫組織学染色で行います。アミロイド沈着部位をレーザーマイクロダイセクションで分取し、質量分析法でショットガン解析するLMD-LC-MS/MS法を用いることもあります。

◎ALアミロイドーシス（AL）

免疫グロブリン(M蛋白)の軽鎖由来のアミロイドで、λtypeが70%以上を占めます。ATTRwtアミロイドーシスの次に頻度が高いアミロイドーシスです。多発性骨髄腫やマクログロブリン血症に伴うものと、原発性のものがあります。心､肺､肝､腎､消化管等様々な臓器に沈着し、重篤な不整脈､心不全､起立性低血圧､蛋白尿､巨舌､下痢､消化管出血をもたらします。全身性のものは他のアミロイドーシスより予後は不良であり､50%生存期間は13ヵ月で､死因の多くは心不全です。後天性のFX欠乏と線溶活性化による出血傾向が見られ、raccoon eyes sign(アライグマの眼)と呼ばれる眼周囲の紫斑は､ALアミロイドーシスに特徴的です。血清FLC値の測定は疾患発見の糸口となり､腹壁脂肪生検や口唇唾液腺生検が確定診断に使われます。プロテアソーム阻害薬(bortezomib)､抗CD38抗体薬(daratumumab)､cyclophosphamide､dexamethasoneを加えたD-BCD療法が標準治療です。同治療後に自己末梢血幹細胞移植を行う場合があります。

◎AAアミロイドーシス（AA）

血清アミロイドA(SAA)の代謝産物です。慢性炎症性疾患に合併し、関節リウマチが約90%を占めます。消化管､腎臓､心に沈着します。消化管アミロイドーシスではAAが最多です。ALとの比較では、ALでは蛋白尿が出やすく、AAでは腎血流やGFRが低下しやすい傾向があります。治療は、原因となる炎症性疾患の沈静化です。IL-6受容体抗体(トシリズマブ)のアミロイド沈着消失効果の報告があります。

◎ATTRwtアミロイドーシス（ATTRwt）

トランスサイレチン(TTR)は、4量体を形成して安定していますが、加齢により単量体となり、変性して重合しアミロイドとなり組織に沈着したものです。最も頻度が高い全身性アミロイドーシスです。手根管症候群(しばしば両側)が初発症状として最多であり、心筋伝導障害、脊柱管狭窄症も引き起こします。

◎ATTRvアミロイドーシス（AF）

変異トランスサイレチンが原因蛋白質であり、旧名は家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)です。常染色体顕性遺伝を示し、国内には500～1000人の患者が存在します。神経を含めた様々な組織にアミロイドが沈着します。変異は1塩基置換が多く、30番目のバリンがメチオニンに変異するVal30Metが最も高頻度であり、集積地として長野県と熊本県が知られています。遺伝性ニューロパチーを起こし、知覚神経、運動神経、自律神経の障害をもたらします。集積地では非集積地と比較して。年齢が若く､アミロイド線維が長く､小径線維と無髄線維の脱落が多くみられ､解離性感覚障害や自律神経障害が目立ちます。心筋伝導障害もみられます。心アミロイドーシスでは両心室の拡張不全をもたらしますが、収縮性心膜炎と異なり、両心室拡張期圧が同圧化しないdip & plateau patternとなります。〔501頁参照〕両側手根管症候群、脊柱管狭窄症をもたらし、前者は心アミロイドーシスに数年先行してみられます。

タファミジスは、TTRのサイロキシン結合部位に結合して4量体を安定化させ、単量体が変性してアミロイドになるのを防ぎます。siRNAであるパチシラン(脂質ナノ粒子に包含：3週間に1回点滴)(3ヵ月に1回の皮下注射。GalNAcを3分子結合し､アシアロ糖タンパク受容体を介して肝に特異的に送達され､副作用も少ない)は、遺伝子サイレンシングによる治療を行います。いずれの薬剤もトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーに保険適用が及びブトリシランありますが、トランスサイレチン型心アミロイドーシスに保険適用があるのはタファミジスのみです。TTRの95%以上が肝臓で産生されていますので、肝移植による根治的治療が行われることもありますが、治療薬の進歩で少なくなっています。いずれの治療法も、沈着したアミロイドに対してではなく、新たなアミロイドの沈着を押さえるものですので、早期の治療開始が大切です。アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)製剤のinotersenは治験中止となりましたがeplontersenは治験継続中です(米国では承認されています)。

◎透析アミロイドーシス（Aβ_2M）

β_2ミクログロブリンが前駆蛋白です。
長期透析者に起こります。肩関節周囲炎、手根管症候群、手の屈筋腱鞘炎は、特徴的な3徴候です。
β_2ミクログロブリン吸着カラム(リクセル)の使用が有効です。

アミロイド腎 ：アミロイド腎を起こしやすいのは、ALアミロイドーシス(AL)とAAアミロイドーシス(AA)です。前者は過マンガン酸処理をしても、染色性や偏光性は変わりませんが、後者は処理により失われますので、判別可能です。特異抗体を用いた免疫染色でも判別可能です。糸球体メサンギウム領域､糸球体係蹄等に沈着し糸球体基底膜に刷毛状の構造がみられます。多量の蛋白尿がみられ、腎不全に進行します。

AL:多臓器へのアミロイド沈着を起こし、特に心機能障害をおこすと予後不良です。メルファランとデキサメサゾンによる治療が行われますが、自家末梢血幹細胞移植も行われます。

AA:前駆物質であるSAAの産生を抑えるため強力な免疫抑制療法を行います。治療により感染症を併発するとSAAが増加し悪化を起こすので注意が必要です。

手根管症候群 ：手根管内の正中神経の圧迫や虚血によって､手のしびれや筋肉の萎縮を招きます。
Phalen徴候:手関節を最大屈曲して1分間以上保持してしびれが誘発されると陽性とします。
Tinel徴候:手根管付近を叩打することで正中神経支配領域に異常感覚が放散すれば陽性とします。
Flick徴候:手を振るとしびれや痛が軽快する現象を言います。

糖代謝

糖代謝検査各論　156頁より

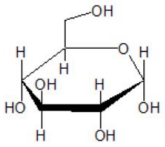
糖質は、炭水化物から食物繊維を除外したものを言います。炭水化物は炭素に水が結合したものです。糖質には様々なものがありますが、エネルギー源として最も重要なものがブドウ糖です。一日に300～800gのブドウ糖が利用されると言われています。また、貯蔵のためのグリコーゲンも重要です。食品として、フルクトース(果糖)、ガラクトースや2つの糖がつながった2糖類である、スクロース(ショ糖)、ラクトース(乳糖)、マルトース(麦芽糖)も生活でよく接する糖です。糖尿病は、糖の代謝が正常に行われないため、血液中のブドウ糖が高値となる疾患です。ブドウ糖の値は、血糖値とも言われ、膵臓から分泌されるインスリンというホルモンで主に調節されています。

空腹時は、静脈血に比し、毛細血管で4mg/dL高く、動脈血で10mg/dL高くなります。
糖負荷時は、静脈血に比し、毛細血管で10～20mg/dL高く、動脈血で20mg/dL高くなります。

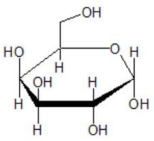
1型糖尿病はインスリンをつくる膵臓のβ細胞の障害により高血糖となります。発症には免疫機序が関与しており、エンテロウイルス等によるウイルス感染がきっかけとなっていると考えられています。

2型糖尿病は、肥満や運動不足などでインスリンに対する反応が弱まることでおこりますが、インスリン分泌低下もしばしば併存します。

糖質の基本形は、アルコール性の水酸基(-OH)と、アルデヒド基(CHO)またはケトン基(C=O)を持っていることです。多くの糖は、水酸基とアルデヒド基が結合して環状構造をとっています。



グルコース

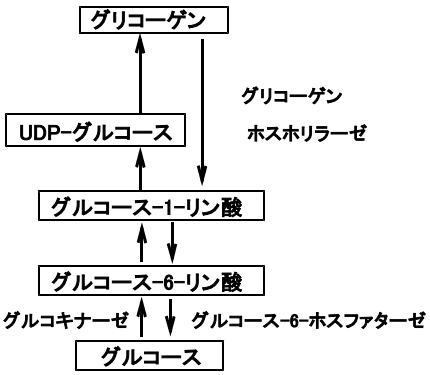


ガラクトース

多糖類には、デンプンとグリコーゲンがあります。前者は植物に、後者は動物に多く存在します。動物は、活動のエネルギーを得るため、短時間に大量の糖を必要とすることがあり、末端の多いグリコーゲンの方が急速なブドウ糖の分離と利用に有利なので、動物は優先的にグリコーゲンとして糖を蓄えると考えられます。代謝酵素の欠損等でグリコーゲンが蓄積する疾患を糖原病と言います。

グルコース-6-ホスファターゼの欠損は、von Gierke病に、グリコーゲンホスホリラーゼの筋肉型欠損はMcArdle病を肝臓型の欠損はHers病となります。〔136頁参照〕

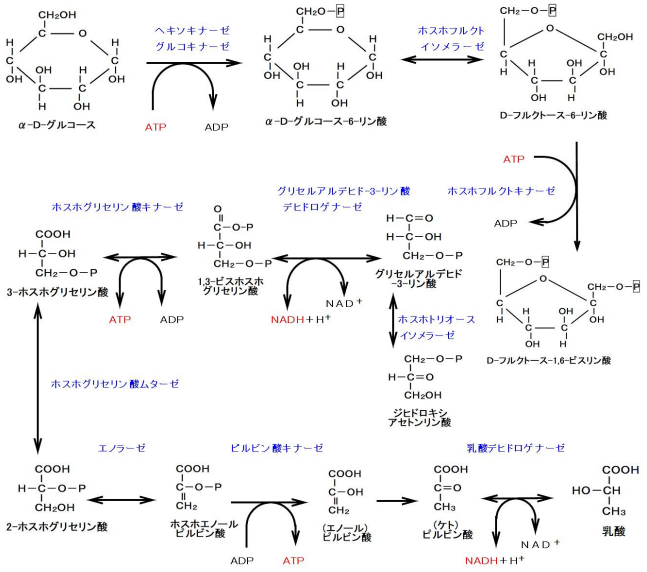
グリコーゲンの合成はUDP-グルコースを経由し、グリコーゲンの分解はUDP-グルコースを経由せず、直接グルコース-1-リン酸となります。



酸化：水素(電子)が奪われる反応です。　　還元：水素(電子)が与えられる反応です。
異化：栄養素をより単純な分子に分解する反応であり、ATPが産生されます。
同化：異化によって得られたエネルギーを利用して、単純な分子から複雑な高分子を合成する還元反応です。

解糖

ブドウ糖は、細胞がエネルギーを得る際に原料となる基本的な物質です。ブドウ糖は、解糖という過程を経て、1分子から2個のATPと2個のNADHを産生します。この際NAD^+を消費します。ATPはエネルギーを管理する最小単位です。解糖には酸素が必要とされませんが、解糖の最終段階で生じたピルビン酸をミトコンドリアに送り、クエン酸回路にて酸素を使ってエネルギーを引き出します。クエン酸回路に組み込むためピルビン酸はアセチルCoAに変換され、その際NADHが生成されます。この反応にはビタミンB_1が必要であり、ビタミンB_1が欠乏すると、ピルビン酸と乳酸が蓄積します。酸素のない状態では、クエン酸回路を使うことはできませんので、解糖の最終産物のピルビン酸はNADHを消費して乳酸とNAD^+に変えられます。生じたNAD^+は再度解糖系に回され、解糖系の持続が可能となります。

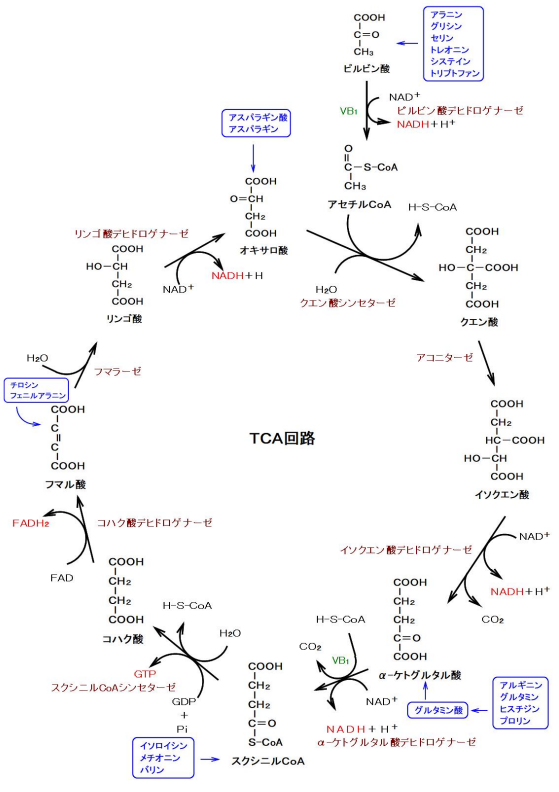


ピルビン酸は、ピルビン酸デヒドロゲナーゼによりアセチルCoAの生成にはたらくだけでなく、ピルビン酸カルボキシラーゼによりオキサロ酢酸にも変換されます。TCAサイクルの出発点の両分子の生成に貢献できます。

クエン酸回路（TCA回路）

クエン酸回路は、TCAサイクルとも言われる酸素を必要とする、エネルギー産生機構です。この回路により、NADHは3個、$FADH_2$は1個、GTPが1個産生され、ATPに換算して12個が産生されることになります。アセチルCoAとオキサロ酢酸が1:1で供給されるときに最も効率よく回路が働きます。イソクエン酸→αケトグルタル酸→スクシニルCoAの2つの反応は、脱炭酸とNADHの生成を伴い、TCA回路の律速段階となっています。後者の反応にはビタミンB_1が必要であり、欠乏するとAMPが増加し、代謝産物のアデノシンの作用により末梢血管が拡張し、高拍出性心不全となります。ビタミンB_1は、分枝鎖アミノ酸をTCA回路に組み込むための分枝鎖αケト酸デヒドロゲナーゼ複合体にも必要です。長距離走のような持続的な運動では、酸素を使ってクエン酸回路で大量のエネルギーを得ることになります。

ミトコンドリア内の酸素分圧は、1mmHg以下という極めて低い値ですが、0.1mmHgあれば、好気代謝が可能です。

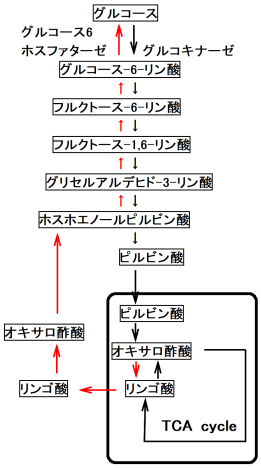


糖新生

解糖と逆に、エネルギーを消費してピルビン酸からブドウ糖を作ることを糖新生と言い、主に肝臓で行われます。解糖と逆の経路をたどるだけで簡単そうに見えますが、実は大変な作業です。ホスホエノルピルビン酸は、ピルビン酸に簡単に変化させることができますが、逆の反応はできませんので、ピルビン酸カルボキシラーゼによりオキサロ酢酸経由で逆反応を進行させます。ミトコンドリア内にあるピルビン酸はオキサロ酢酸に変えられますが、オキサロ酢酸はミトコンドリア膜を通過できないため、TCAサイクルを逆回転させリンゴ酸に変換してミトコンドリア外に出します。細胞質内でオキサロ酢酸に戻され、ピルビン酸を介さずにホスホエノールピルビン酸となります。その後は、解糖系を逆行しますが、最後のグルコース-6-リン酸をグルコースにする反応は、解糖系のグルコキナーゼでは触媒できないので、グルコース-6-ホスファターゼにより触媒されます。同酵素は、肝臓と腎臓にしか存在しないので、糖新生はこれらの臓器に限られ、筋肉のグリコーゲンは筋収縮に用いられても血糖維持には活用されません。同酵素が欠損したのが von Gierke病です。ビグアナイド薬は肝臓における乳酸からの糖新生を抑制します。

アラニンはアミノ基転移反応によりピルビン酸に、アスパラギン酸は脱アミノによりオキサロ酢酸になるなど、糖新生の原料としてアミノ酸も利用されます。

糖新生の過程で4個のATPと2個のGTPが消費されます。解糖では、2個のATPしか作られないことから、糖新生には余分なエネルギーの消費を必要とすると言えます。糖質制限食では生存に必要なブドウ糖を糖新生で作る必要があり、カロリーの消費が多くなることは体重減少の一因です。



糖原性アミノ酸

脱アミノ化を受けた後に糖新生に組み込まれるアミノ酸です。多くはTCA回路を利用してオキサロ酢酸になり、糖新生に組み込まれます。

○ピルビン酸になり糖新生に入るもの
アラニン、グリシン、セリン、トレオニン、システイン、トリプトファン

○プロピオン酸を経由してスクシニルCoAになり糖新生に入るもの
イソロイシン、メチオニン、バリン

○オキサロ酢酸になり糖新生に入るもの
アスパラギン酸、アスパラギン

○グルタミン酸を経由してα-ケトグルタル酸になり糖新生に入るもの
アルギニン、グルタミン、ヒスチジン、プロリン

○フマル酸になり糖新生に入るもの
チロシン、フェニルアラニン

エネルギー産生系に向かうか、エネルギーを消費して合成系に向かうかの調整には、AMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK：AMP-activated protein kinase)が」一翼を担っています。AMPKは、細胞内のAMP/ATPとADP/ATPの比率をモニターするエネルギーセンサーとして働き、AMP/ATP 比率の上昇に応答して活性化されます。 活性化AMPKは糖輸送，脂肪酸化等のエネルギー産生経路を亢進し、糖新生や蛋白質合成等のエネルギー消費経路を遮断することにより細胞内ATPレベルを回復させます。メトホルミンや運動によりAMPKが活性化されます。

電子伝達系

クエン酸回路にて作られたNADHと$FADH_2$は、ミトコンドリア内膜の電子伝達系により、それぞれ3個と2個のH^+が膜の外側に放り出され、ミトコンドリア内膜の内外で電位差を生じることになります。この電位差により、H^+が再び内側に戻ってくるエネルギーを利用してADPをATPに変化させます。

細胞質内で生じたNADHはNAD^+に変換し、その際にオキサロ酢酸をリンゴ酸に変えてミトコンドリア内膜を通過させます。次いでオキサロ酢酸に戻す際にNAD^+からNADHが生じ、結果としてNADHが移動したことになります。オキサロ酢酸は、AST(GOT)の作用によりグルタミン酸と反応して、αケトグルタル酸とアスパラギン酸を生み、どちらもミトコンドリア外に出て行きます。尚、グルタミン酸は、アスパラギン酸と交換でミトコンドリア内に入ってきます。

炭水化物の消化と吸収

炭水化物(糖質)は、炭素に水分子がついた化合物です。グルコース(ブドウ糖)、ガラクトース、フルクトース(果糖)は単糖類という糖の基本的な単位です。二糖類には、グルコースとガラクトースが結合したラクトース(乳糖)、グルコースとフルクトースが結合したスクロース(蔗糖)、グルコースが2つ結合したマルトース(麦芽糖)があります。食品として摂取する多糖類の大部分はデンプンであり、グルコースが直線状につながったアミロースと枝分かれするアミロペクチンがあります。摂取されたデンプンは、唾液のプチアリンと呼ばれるαアミラーゼによりある程度切断され、さらに十二指腸でより強力な膵液のαアミラーゼの作用を受けて、二糖類のマルトース、三糖類のマルトトリオースもしくは小分子グルコースポリマーに分解されます。最終的に小腸上皮細胞の微絨毛刷子縁でマルターゼでブドウ糖に分解されます。消化液でブドウ糖まで分解すると、先に腸内細菌に栄養を取られてしまうので、あえて吸収直前まではマルトースまでの分解に止めていると考えられています。他の二糖類は、同様に小腸刷子縁でラクターゼ、スクラーゼ、αデキストリナーゼにより単糖類に分解され吸収されます。

グルコースとガラクトースは、Na^+依存性グルコーストランスポーター(SGLT)の一つであるSGLT1によりNa^+と一緒に細胞内に吸収されます。フルクトースはGLUT5というトランスポーターを介して取り込まれます。ラクターゼが欠損すると乳糖が分解できず、スクラーゼが欠損すると蔗糖が分解できず、これらの糖は大腸に達し、腸内細菌により分解を受けます。その結果、腸内浸透圧が上がり水分を腸管内に引き込み、腸内ガスの産生も招き、下痢や鼓腸がおこります。牛乳を飲むと腹部症状が生じる乳糖不耐症は、このような機序で起こります。酸っぱい便臭のする下痢が特徴とされ、便のpH<5.5、Na^+<70mEq/Lとなります。

糖の吸収にNa^+は必要ですが、逆にNa^+の吸収にも糖が大きな働きをしています。スポーツ飲料水に糖が含まれているのは、エネルギー補給や味覚のためだけでなく、Na^+の吸収を効率よく行うためです。

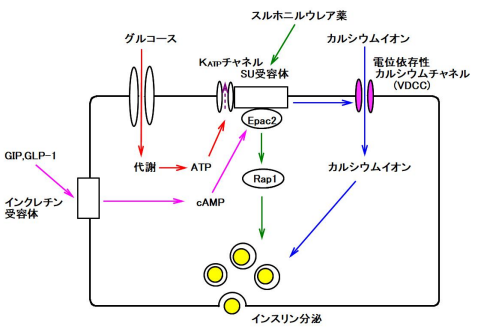
糖が消化管に入ると、GIPとGLP-1の分泌が亢進し、インスリンの分泌が促進されます。門脈内のインスリン濃度の上昇は、肝のブドウ糖の取り込みを上昇させます。さらに動脈血中のインスリンの上昇は、肝をすり抜けたブドウ糖の、筋や脂肪での取り込みを増加させます。このような調整により、血液中の全ブドウ糖は5g程度に調整されています。輸液では500ml当たり10～50g程度のブドウ糖が血液中に入りますが、インクレチンの分泌がないためインスリン分泌反応は鈍く、容易に高血糖となります。

glycemic index(GI)は、炭水化物を含む食品を摂取した際の食後血糖値の上昇を示す指数です。2型糖尿病の管理においては低GI食の摂取が有用との報告がありますが、エビデンスは十分ではありません。低GI食品には、全粒穀物、豆類、野菜、果物、乳製品があります。

蛋白質と脂質は、糖質摂取による血糖上昇を抑制する作用があり、これらを先に食すると血糖値の上昇を抑えることができます。

膵β細胞のインスリン分泌機序

グルコースが膵β細胞で代謝されると、ATPが増加し、それに反応してATP感受性Kチャネル(Kir6.2)が閉鎖します。そのため細胞外へのK排泄が低下して細胞膜の電位が上昇し、電位依存性Caチャネル(VDCC)が開いてCaイオンが細胞内に流入します。これによりインスリン分泌顆粒が細胞膜にtranslocationして、インスリンが分泌されます。スルホニル尿素薬およびグリニド薬は、K_{ATP}チャネルのサブユニットである、SUR1に結合して作用を発揮します。インクレチンは、β細胞の膜上の受容体に作用し、インスリン合成分泌増強シグナルであるcAMPを増加せます。cAMPは、PKA依存性及び非依存性の経路を活性化します。



グルコーストランスポーター

ブドウ糖は、促進拡散か二次性能動輸送によって細胞内に取り込まれます。前者を仲介するのは、グルコーストランスポーター(GLUT)です。後者は腎や腸で行われ、SGLTによりNa^+とともに細胞内に取り込まれます。GLUTもSGLTも12回の膜貫通領域を持っている点は同じですが、両者の構造は全く異なります。

GLUTには、GLUT1～GLUT7の7種類が存在します。GLUT4は、筋肉と脂肪組織に存在し、インスリンが、細胞の表面にある受容体に結合すると、受容体が活性化され、GLUT4は細胞質の小胞から細胞膜に移動して融合します。インスリン感受性を持たない他の細胞は、GLUTが常に細胞膜に存在します。肝細胞では、グルコキナーゼを活性化させることにより、グルコースはリン酸化され、遊離グルコースが低下します。このことが、ブドウ糖を取り込む促進因子になっています。

運動によっても血糖は下がりますが、これは運動によって細胞膜に移行するGLUT4小胞の存在によると考えられています。

脳の神経細胞は、インスリン非依存的なGLUT1とGLUT3を発現しており、インスリンがなくてもブドウ糖を取り込むことが可能です。

その他のインスリン作用

インスリンは、ブドウ糖を細胞内に取り込む作用以外の様々な働きをします。

秒単位に即座に行われる反応として、アミノ酸とK^+の輸送の促進があります。

分単位で行われる作業には、蛋白質の合成の促進と分解の抑制、グリコーゲンの合成と解糖酵素の促進、ホスホリラーゼと糖新生酵素の抑制があります。時間をかけて行われる働きは、脂質生成酵素とその他の酵素のmRNAの増加に基づいて行われます。

糖代謝と運動

運動は、体重を減少させ筋肉量を増加させることが知られていますが、血糖値やインスリン抵抗性の改善作用もあります。さらに高血圧症や脂質異常症を軽快させ、様々なイベントを減らすことにつながります。

運動療法には、有酸素運動とレジスタンス運動があります。有酸素運動には、ウオーキング、ジョギング、サイクリング、水泳等があり、レジスタンス運動には腹筋運動、腕立て伏せ、スクワット、ダンベル運動等があります。有酸素運動にはHbA1cの低下作用があることがメタ解析で示されており、レジスタンス運動は筋肉を増加させる作用がありますが、さらに血糖値の改善やインスリン抵抗性の改善にも有用であるエビデンスが蓄積されてきました。有酸素運動とレジスタンス運動の併用がそれぞれの単独よりHbA1cを低下させるというデータもあります。

長期間運動を継続すると、運動終了後もインスリンによる血糖低下作用が改善され運動の慢性効果と言います。

有酸素運動は週に150分以上、週3回以上行い、運動しない日が連続しないようにします。

レジスタンス運動は週2～3回行い、筋疲労を避けるため運動日が連続しないようにします。一回の運動時間は20分程度にとどめ、血圧の上昇を防ぐため、息こらえはしないようにします。速筋が多く大きな容量の大腿四頭筋や大胸筋の運動は、エネルギー消費には効率的です。

運動には短期的効果もあり、運動は骨格筋のAMPKを活性化させてGLUT4のトランスロケーションを促進するため、一度の運動でも食後の高血糖を改善します(運動の急性効果)。

運動部療法の強度の説明は35頁を参照して下さい。生活療法においては食事療法も重要であり、運動療法との併用が必要です。

SGLT (sodium/glucose cotransporter)

消化管と腎尿細管には、Na^+とブドウ糖を運搬するtransporterが存在します。消化管には小腸上皮細胞の基底膜側に、腎近位尿細管上皮細胞の側底膜には、Na^+K^+-ATPaseが存在し能動的にNaを細胞外に排出します。その結果、細胞内のNa^+が低下し、腸管腔や尿細管腔からNa^+を引き込みます。その時に働くのが刷子縁にあるtransporterのSGLTであり、一緒にブドウ糖も上皮細胞内に引き込み、浸透圧によるH_2Oの吸収ももたらします。消化管にはSGLT1が存在し、腎尿細管にはSGLT1とSGLT2が存在します。

腎とSGLT

前頁のごとく、SGLTの作用により、Na^+,ブドウ糖、H_2Oが近位尿細管腔より引き込まれます。細胞内のブドウ糖は、GLUT2により血管側に出て行きます。近位尿細管にあるSGLTの90%はSGLT2であり、10%がSGLT1です。SGLT2を阻害する薬剤は、腎臓の近位尿細管でのブドウ糖の再吸収を阻害するため、血糖値が低下します。同時にNa^+の再吸収を阻害し、電気的中性を保つためCl^-の再吸収も阻害されます。原尿のCl^-の上昇は遠位尿細管の緻密斑に感知され、レニン分泌量の低下、輸入細動脈の収縮、輸出細動脈の拡張、糸球体内圧の低下をもたらします。その結果、尿中蛋白も減少し、腎保護作用を示します。DKDではSGLT2が過剰発現しているためNa^+とブドウ糖の再吸収が増加し、緻密斑の感知するCl^-も低下するため、輸入細動脈が拡張して過剰濾過を生じます。

当初開発されたフロリジンはSGLT1も阻害するため、腸管でのグルコースやガラクトースの吸収を阻害し下痢を起こしましたが、現在の薬剤はSGLT2への選択性が強く、最も選択性の高いエンパグリフロジンでは2677倍あります。使用開始時に一時的にeGFRが低下することが多く、initial dip(drop)と呼ばれます。これは、上記の機序で糸球体内圧を低下させることが原因です。糖尿病合併CKDでは、蛋白尿の有無にかかわらず腎保護作用を示しますが、糖尿病非合併腎症では尿蛋白陽性例にのみ腎保護作用のエビデンスがあります。SGLT2阻害薬は、高カリウム血症を抑制する作用があり、腎保護作用を持つフィネレノンを含むRAS阻害薬の副作用を軽減する可能性があります。DKDは無治療の場合、eGFR slopeは-10mL/分/1.73m^2/年となり、急速に腎機能が低下してゆきます。ACE阻害薬やARBを使用すると-5に、SGLT2阻害薬の使用により-2～-3に、さらにGLP-1受容体作動薬やMRAを上乗せすると-1になるとの記載もあります〔205頁参照〕。SGLT2阻害薬は、腎髄質のエリスロポエチン産生細胞の周囲のうっ血を解除して、腎性貧血を改善させる作用もあります。同細胞の形質転換を抑制するとも言われます。

SGLT2阻害薬による糖尿病の治療

SGLT2阻害薬と他の糖尿病治療薬には大きな違いがあります。他の治療薬は、細胞内に糖を取り込んで高血糖を改善するのに対し、SGLT2阻害薬は体外に糖を出すことによって高血糖を改善します。SGLT2阻害薬は、細胞が糖を利用しにくい状態を改善しておらず、ケトーシスを起こしやすい性質があります〔164頁参照〕。しかし適度なケトン体の生成は、効率的な心筋代謝をもたらし、腎酸素消費量を低下させ、低酸素ストレスを軽減し、心腎症候群(CRS)の進行を遅らせる作用を期待できます。同薬中止の最も多い理由は、頻尿という報告があります。

eGFRが40以下になると血糖値を下げる効果は少なくなりますが、腎機能障害の抑制は期待できます。SGLT2阻害薬は、正常・微量・顕性アルブミン尿期のいずれにおいても腎機能低下速度を改善できる唯一の薬剤です。尿路及び性器の感染症には注意が必要です。術後はケトーシスを起こしやすいので、術前3日前より休薬します。

緻密斑と糸球体内圧：緻密斑にNa^+Cl^-が到達すると、NKCC2が活性化され、ATPが細胞外に放出されます。放出されたATPは、糸球体外メサンギウム細胞に存在するCD73/39により代謝され、アデノシンが生成されます。アデノシンは血管内皮細胞に対しては血管収縮作用を示し、輸出細動脈に対しては血管拡張作用を示し、その結果糸球体内圧は低下します。高血糖状態では、グルコース再吸収の増加に伴いNa^+Cl^-の再吸収も増加し、緻密斑に到達するNa^+Cl^-は減少し、上記作用が働かず、糸球体内圧の増加と単一糸球体濾過量(snGFR)の増加を招きます。

心不全治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用

日本心不全学会より2023年にrecommendationが示されています。

①心不全患者において、SGLT2阻害薬は2型糖尿病の合併や左室駆出率にかかわらず、心不全イベント抑制が報告されており、リスクとベネフィットを十分に勘案して積極的にその使用を検討すべきである。

②心不全患者では利尿薬を使用する頻度が高いことから、SGLT2阻害薬の併用により過度の体重減少をきたすリスクがあるため、腎機能や電解質のモニタリングを適宜行い、必要に応じて利尿薬や降圧薬の用量を調節する必要がある。

③2型糖尿病を合併したSGLT2阻害薬を使用中の心不全患者では、食事摂取制限を伴う手術を受ける場合には、手術3日前から休薬し、術後は食事摂取が可能になってから再開すべきである。

④2型糖尿病を合併しない心不全患者では、術前の終日絶食日にSGLT2阻害薬を休薬し、術後は食事摂取が可能になってから再開すべきである。

⑤SGLT2阻害薬は、尿路・性器感染症の発生・増悪が懸念されるため、リスクとベネフィットを十分に勘案して適応を検討し、投与後は注意を払う必要がある。

血糖

基準値　空腹時血漿血糖 70～109mg/dL（酵素法）

最も重要な栄養源であるブドウ糖の値を測定する検査です。

【上昇する疾患】糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群
クッシング症候群、褐色細胞腫、グルカゴノーマ
【低下する疾患】インスリンや糖尿病薬の過量使用、ダンピング症候群
インスリノーマ、インスリン自己免疫症候群、下垂体機能低下症、副腎機能低下症
偽性低血糖(採血管内で血球成分が糖を消費)

ブドウ糖は、最も重要なエネルギー源です。ブドウ糖が、細胞内に入るためには、膵臓のβ細胞から分泌されるインスリンが必要です。

血液内のブドウ糖は全血の状態では血球により消費され、時間がたつと低下して偽性低血糖となります。多くの場合、採血から30分以内に血清分離ができないので、フッ化ナトリウムを試験管内に入れて、解糖を阻止します。しかし、阻害するエノラーゼは解糖系の後半で働き、効果発現まで3時間程度かかり、10mg/dL程度は低下します。血漿分離をすれば、血糖値は低下しません。

持続グルコースモニタリング
(continuous glucose monitoring:CGM)

HbA1cやグリコアルブミンは、血糖値の管理の指標として広く用いられていますが、新たな血糖管理ツールとしてCGMがあります。これまでの簡易血糖測定器と異なり、持続的な血糖情報が得られることが利点です。CGMは、皮下組織に留置したセンサーフィラメントにより間質液中のグルコース濃度を測定します。血糖値が安定しているときは、血液中と間質液中のグルコース濃度はほぼ等しいですが、食後等の血糖値が変化するときは、5分程度のタイムラグで間質液中の濃度に反映されますので、値が乖離することがあります。

センサーには、装着中はグルコース値が表示されず、後に遡って解析するprofessional CGM (retrospective CGM)と随時血糖値を確認出来るreal time CGMがあります。後者は、リーダーでスキャンしたときのみ値が表示されるintermittently scanned CGM (isCGM) と常に値がモニターに表示されるreal-time CGM(rtCGM)に分けられます。

糖尿病の合併症抑制のため、HbA1cを7%未満にすることが推奨されますが、CGMで血糖値が70～180mg/dLの至適範囲内にあるTime in range(TIR)はよりよい指標となります。HbA1cやグリコアルブミンは血糖の平均値を適正化させる指標として役立ちますが、TIRはさらに食後の高血糖や、夜間の低血糖までも含めた情報を与えてくれます。TIRの目標値は70%とされ、これはほぼHbA1c 7%に相当します。高血糖域はtime above range(TAR)と言われ、181～250mg/dLのレベル1と250mg/dLを超えるレベル2に分けられます。70mg/dL未満の低血糖は、time below range(TBR)という指標で示され、54～69mg/dLのレベル1と54mg/dL未満のレベル2に分けられます。血糖管理においては、まずTBR4%未満を目指し、目標以下になればHbA1cの目標値(7%等)を目指し、その達成のためにTBRが増加しないように注意しながらTARが25%未満を目指します。また、%CV値(SD/平均グルコース値)が36%以下を目指します。平均血糖値であるblucose management indicator(GMI)はHbA1cと類似の指標ですが、しばしば両者は乖離します。FreeStyleリブレ2™では、スマートフォンに専用のアプリを入れると自動的に1分ごとにBluetoothを介してデータが送られ、低高血糖アラート機能も持ちます。rtCGMのDexcomG7やガーディアン™4センサでは、予測アラート機能もを付加されています。後者は、インスリンポンプ(CSII)と連動するSensor Augmented Pump(SAP)としてMiniMed™780Gが使用可能です。目標設定値は、120,110,100mmg/dLから選択可能です。基礎インスリン投与量を機器が自動調節するため、低血糖や高血糖が少ない安定した血糖管理が得られますが、食事の際の追加インスリン量はカーボカウントから決めます。目標血糖値は120mg/dLですが運動時には150mg/dLに設定します。妊娠中は主治医の判断で行い、100mg/dLとして使用します。

real time CGM：Dexcom G7™とガーディアン4スマートCGMシステム™があります。

低血糖

血糖値が70mg/dL以下になると、自律神経が働き、発汗、動悸、振戦が生じ、さらに低血糖が進行すると中枢神経症状である頭痛、意識の混乱、眠気がおこり、血糖値が50mg/dL以下になると、錯乱、痙攣、昏睡にまで発展します。重症低血糖は、自力で改善が不可能で、グルコース静注等の医学的介入を必要とする低血糖を言います。たびたび低血糖発作を起こす人は、無自覚低血糖になりやすく、症状を予知する前に意識障害を起こします。長期的には心血管イベントのリスクを増やします。高齢者の場合は、自律神経症状を欠いて無自覚となりやすく、転倒による骨折、うつ病、認知症をもたらします。低血糖の原因として、インスリノーマ、インスリン自己免疫症候群、胃切除後の後期ダンピング症候群等があります。インスリン製剤とスルホニル尿酸薬は、低血糖を起こしやすい薬剤です。

糖尿病治療において、血糖値を低下させることは治療の指標ですが、ACCORD試験では強化療法群で総死亡率や心血管イベントが増加し、頻発した重症低血糖が予後の悪化の原因と考えられています。日本人を対象としたメタアナリシスでも同様の結果が出ています。ただし、ACCORD試験ではDPP4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬のような低血糖を起こしにくい薬剤は使用されていません。

dead-in-bed syndorme:早朝の重症低血糖によりQT延長をもたらし、不整脈死がおこることです。

低血糖の診断は、Whippleの三徴(空腹時の低血糖症状、血糖値50mg/dL以下、ブドウ糖投与による速やかな症状の回復)の存在により診断できます。血糖値が83mg/dL以下になるとインスリン分泌は抑制され、68mg/dL以下になるとアドレナリンやグルカゴンが分泌されます。低血糖による昏睡の場合、Babinski徴候が陽性となることがありますので、中枢神経疾患と即断しないよう注意が必要です。時に片麻痺を生じることもあります。頭部MRI検査では一般に異常は認めませんが、両側内包や放線冠等にDWI高信号を呈することがあり、乳児では頭頂後頭葉優位にみられます。低血糖による細胞障害性浮腫によるものと考えられています。

低血糖の際は、ブドウ糖の補充が必要です。ブドウ糖1gで5mg/dL程度の血糖上昇が期待できます。ブドウ糖以外の糖類では、効果発現が遅れます。経口摂取が不可能な場合で緊急時は、ブドウ糖や砂糖を口唇と歯肉の間に塗りつけます。経静脈的に投与する場合は、10～20%のブドウ糖液を使用します。50%ブドウ糖液は静脈炎や血管外漏出による皮膚壊死を起こす可能性があるため、避ける傾向にあります。インスリン過剰の低血糖(特に持効型インスリン)では、インスリンの効果が長時間持続しますので、治療により一旦正常血糖に復しても治療終了後に再度低血糖に陥ることがあります。筋注グルカゴン(IMG)の自己注射やグルカゴン点鼻粉末薬(NG:バクスミー™)も使用可能です。点鼻薬は室温保存が可能で携帯に便利ですが、強い鼻痛を伴います。投与後10～15分で効果が現れ、1～2時間効果が持続しますが再投与は無効です。同製剤は、グルコースの経口補給ができない場合に使用します。アルコール性低血糖では、糖新生が十分に行われないため効果が低下します。飢餓状態や肝硬変等の肝のグリコーゲン枯渇時は無効です。注射薬は1mg、点鼻液は3mgのグルカゴンを含み効果はほぼ同等です。低血糖の検査や治療は、一部の救急救命士にも許可されています。

インスリノーマは、膵臓に発生する大部分が良性の腫瘍です。男女比は1:1.7で60代に好発します。軽症のインスリノーマでは、72時間絶食試験による55mg/dL以下の低血糖誘発を試み、IRI 3μU/mL以上もしくはCPR 0.6ng/mL以上を確認します。さらにグルカゴン1mgを静注すると25mg/dL以上血糖値が上昇します。多くは20mm以下の内部血流に富む腫瘍であり、UAGやダイナミックCT/MRIで局在診断をします。発見できない場合は選択的動脈内カルシウム注入試験を行い、腫瘍からのインスリン分泌がCaで誘発される性質を利用して腫瘍の存在位置を確定することもあります。側頭葉は低血糖に脆弱なため、側頭葉てんかんに類似した症状と脳波を示すことがあり、時に鑑別が必要です。糖質摂取で改善することは重要な鑑別点です。

グルカゴンは、肝臓ではグリコーゲン分解を促進し合成を抑制し、グルコース-アラニン経路〔130頁参照〕を促進して血糖値を上げます。アドレナリンは、肝臓でのグリコーゲン分解を促進し、脂肪組織でのHSL活性化を介してトリグリセリド分解を促進し、血糖値を上昇させます。

インスリン自己免疫症候群（IAS）：IASは、インスリン投与歴がないにもかかわらず、血中に大量のインスリン自己抗体(IAA)が存在し、食後分泌されたインスリンに抗体が結合して作用を阻害します。しかし、まもなく遊離するため、突然遊離したインスリンが作用を示して低血糖になる疾患です。日本人に多く、特定のHLAとの関連も指摘されています。多く

IASの原因となる薬剤：SH基を有する薬剤やα-リポ酸を含むサプリメントがしばしば原因となります。SH基や代謝により生成されたジヒドロリポ酸の還元作用により、インスリンのS-S結合が構造変化をおこし、自己抗原となります。バセドウ病治療薬のチアマゾールも原因薬剤の一つです。

インスリン（ＩＲＩ）　　基準値(空腹時) 2.7～10.4μU/mL (CLIA法)

膵臓のランゲルハンス島のβ細胞から分泌される血糖を下げるホルモンです。

【上昇する疾患】インスリノーマ、インスリン自己免疫症候群、肥満、肝不全、腎不全
クッシング症候群、インスリン抗体の存在
【低下する疾患】1型糖尿病

細胞はインスリンがないとブドウ糖を十分に取り込むことができません。糖を細胞内に取り込んだ結果、血糖値は下がります。血糖値を上昇させるホルモンは多々ありますが、インスリンは、血糖値を下げる唯一のホルモンです。糖尿病は、インスリンの分泌が少なくなったり、インスリンに対する感受性が悪くなったりするときにおこる病気です。早朝空腹時血清IRIが15μU/mL以上を示す場合は、インスリン抵抗性が考えられます。

慢性的に高血糖が続くと、インスリンの分泌不全やインスリン抵抗性をもたらし、糖毒性と呼ばれます。インスリン治療にて高血糖を改善させると、糖毒性は次第に解除されます。

血糖値の調節以外にも、インスリンは様々な働きをします。高インスリン血症では、腎臓の遠位尿細管でのNaの再吸収を促進して体液を増加させ、血管平滑筋の細胞増殖を促進し、血管リモデリングを引き起こします。

エストロゲンはインスリン感受性を高め、プロゲステロンはインスリン感受性を低下させます。そのため、排卵後から月経開始までは血糖コントロールが悪化しやすくなります。テストステロンは、多すぎても少なすぎてもインスリン抵抗性が増加します。

妊娠時において母体が高血糖になると、ブドウ糖は胎盤を通過するため児も高血糖となります。インスリンは胎盤を通過できないため、児は高血糖に対応するためインスリンを過剰に分泌することを迫られます。このため、膵臓の肥大、巨大児、新生児低血糖をもたらします。

◎HOMA-R　　基準値　1.6以下　　2.5以上でインスリン抵抗性があると判断。
HOMA-Rは空腹時血糖と空腹時のIRIから算出されるインスリン抵抗性指標です。
HOMA-R＝［空腹時インスリン値(μU/mL)×空腹時血糖値(mg/dL)］/405

◎HOMA-β　　基準値　40～60%　　30%未満はインスリン分泌能低下と判断。
HOMA-β＝360×［空腹時インスリン値(μU/mL)］/［空腹時血糖値(mg/dL)－63］

◎CPR index (CPI)　　0.8未満でインスリン治療必要と判断。
CPR index＝［空腹時Cペプチド(ng/mL)/空腹時血糖値(mg/dL)］×100

◎インスリン分泌指標(insulinogenic index；II)
インスリン分泌初期反応と呼ばれる指標です。0.4以下は初期分泌低下と判断。
糖負荷試験での負荷前血糖値とIRI、負荷後30分のIRIと血糖値から計算します。
II＝［後IRI(μU/mL)－前IRI(μU/mL)］/［(後血糖値(mg/dL)－前血糖値(mg/dL)］

外部参照　インスリン関連計算　　http://www.nishimuraiin.com/kensa/calculate.html

高インスリン・正常血糖クランプ法
(Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamp) インスリン感受性の評価が目的です。インスリンを一定速度(40mU/m²/min)で静脈注射して血中インスリン濃度を100μU/mlに保ち、同時にグルコースを静注し、血糖値が90 mg/dL前後になるように調節します。グルコース注入速度(GIR)をIRIで除した値(M/I)によりインスリン抵抗性(ISI)を判断します。肝での糖産生と尿糖を0と判断して計算。

高血糖クランプ法 (Hyperglycemic Clamp)
インスリン分泌能の評価が目的です。ブドウ糖を静注して血糖値を急激に200mg/dLまで上昇させ、その状態を維持した状態でインスリン濃度を時間経過(前,5,10,15,60,75,90分後)で測定します。初期(開始10分間)の鋭いインスリン分泌(第一相分泌)と、その後の持続的な分泌(第二相分泌)を評価します。研究や糖尿病の病態解明に用いられますが、日常診療ではあまり使われません。

C-ペプチド（ＣＰＲ） 基準値(空腹時負荷前):血中CPR 0.78～5.19ng/mL（CLIA法）
1日尿中C-ペプチド排泄量 23.74～206.96μg/日（CLIA法）

膵臓からのインスリンの分泌を評価する指標です。

【上昇する疾患】慢性腎不全、肥満、インスリノーマ
【低下する疾患】1型糖尿病
2型糖尿病では、上昇する場合も低下する場合もあります。

インスリンは、膵臓内でプロインスリンから作られます。プロインスリン1分子が2つに分かれ、一方がインスリンとなり、もう一方がC-ペプチドとなります。インスリン治療中は、インスリン値を測定しても、治療で投与したインスリンと体内で分泌されたインスリンの両者を測ってしまうので、どれだけのインスリンが膵臓から分泌されているかを知ることはできませんが、インスリンと等量作られるCPRを測定すると、インスリンの分泌能を知ることができます。測定値は、抗インスリン抗体の影響を受けません。

抗インスリン抗体には、外因性のインスリンに対する抗体と自己のインスリンに対する抗体の2種類が存在します。測定可能であり、基準値は0.4U/mL未満(RIA法)です。

C-ペプチドは、大部分は腎において代謝され、尿中に排泄されます。このことを利用して、尿中CPRの測定により、膵β細胞の機能を推測することが出来ます。尿中濃度は腎機能低下や尿路感染症では低値となりますので、注意が必要です。血中半減期は、インスリンより長い特徴があります。

測定において、プロインスリンと一部交差反応を示すことがあります。

24時間蓄尿による尿中C-ペプチド測定により、内因性インスリン分泌量の評価ができます。蓄尿には、安定化剤が必要です。

空腹時血清CPR 0.6ng/mL未満や尿中CPR 20μg/日以下の場合は、インスリン依存状態と判断できます。食後2時間のCPRが1μg/日以下の場合はインスリン依存の目安となり、食前との差が2μg/日以上あれば絶対的インスリン依存状態を否定できます。

グルカゴン1mgを静注後の5分または6分後の採血において、負荷後のCPRが1.0ng/mL未満、負荷後の増加が、1.5～2.0ng/mL未満は分泌低下、0.5ng/mL未満はインスリン依存状態の目安となります。(グルカゴン負荷試験)

急性代謝障害の際は、上記を満たさなくてもインスリン依存状態であることがあり、血中ケトン体の3-OHBAの値を参考にします。

朝の高血糖

一般に空腹時は血糖値が低く、食後高くなりますが、空腹にもかかわらず夜間から早朝時に血糖値が高くなることがあります。

暁現象：夜間のインスリン濃度の低下と、成長ホルモンやコルチゾールによるインスリン抵抗性の増大が関与して起こる早朝の血糖上昇現象です。

ソモジー効果：インスリン必要量は午前3時頃が最も少なく、投与されたインスリンにより夜間低血糖になり、是正のためカテコールアミンやコルチゾールが分泌され、反跳的に血糖値が上昇する現象です。

膵島移植

内因性インスリン分泌が著しく低下し、重症低血糖等の血糖変動が激しい1型糖尿病に対し行われます。摘出された膵臓から膵島を単離し、経門脈的に注入します。糖尿病を根治させることはできませんが、安定した血糖管理ができるようになります。

膵臓移植

侵襲度が高いリスクの大きな手術なので、主に末期腎不全患者に膵腎同時移植(SPK)を行います。しかし、腎移植後膵移植(PAK)や膵単独移植(PTA)のほうが、グラフトの長期生着率がよいという現実はあります。

糖負荷試験（75g OGTT）

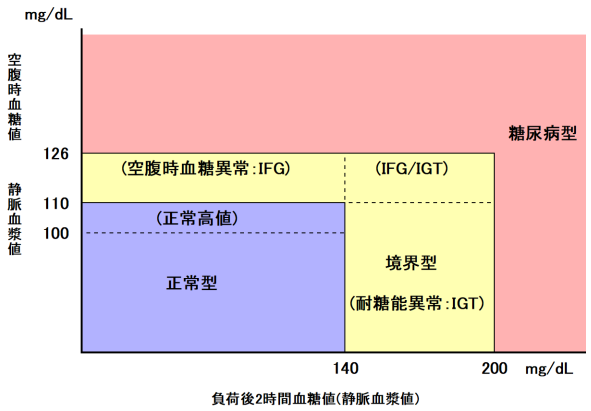
基準値　負荷前血糖値：110mg/dL未満　　負荷後2時間血糖値：140mg/dL未満

糖尿病を正確に診断する試験です。

【異常を示す疾患】1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能異常

糖尿病の診断には必ず静脈血漿で測定した血糖値を用います。
糖質を150g以上含む食事を3日以上摂取したあと、10～14時間絶食後の早朝空腹時に検査前の採血をした後に、ブドウ糖を75gを含む250～350mlの溶液を5分以内に服用します。
一般にトレーランG™という製剤を使用します。飲み始めてから30分、1時間、2時間に採血をし、血糖値とインスリン値(IRI)を測定します。
負荷後2時間血糖値：200 mg/dL以上(糖尿病型)
負荷後2時間血糖値：140～200 mg/dL（境界型）
1時間値180mg/dL以上を呈する正常型は境界型に準じて取り扱います。

糖尿病の診断
①空腹時血糖値≧126mg/dL
②75g OGTT 2時間値≧200mg/dL
③随時血糖値≧200mg/dL
④HbA1c≧6.5%



上記のいずれかを満たした場合は、糖尿病型と判定します。
上記条件の内、
同日検査で①、②、③のいずれかを認め、かつ④を認めた場合糖尿病と診断します。
別の日に検査を行った場合、①～④いずれかにより糖尿病型を2回とも認めれば，糖尿病と診断します。ただし、HbA1cのみが糖尿病型であった場合には，糖尿病とは診断しません。（必ず、1度は血糖値の条件を満たすことが必要です。）
①、②、③のいずれかを認め、口渇・多飲・多尿・体重減少などの糖尿病の典型的な症状を認める場合、もしくは確実な網膜症が存在する場合には、1回の検査でも糖尿病と診断可能です。
病型は、病歴、家族歴、インスリン分泌能、自己抗体等の情報を元に決定します。

DECODE研究では、心血管死亡の相対リスクは空腹時血糖が126mg/dL以上になると増加しますが、75gOGTTの2時間値が140mg/dL値では2倍になると報告されています。

日本では、船山町研究や久山町研究においても同様の結果が示され、後者は男性において心血管疾患発症のリスクは、正常者と比較してIGTは1.9倍、糖尿病になると2.4倍になると報告しています。

65歳以上の糖尿病は高齢者糖尿病と定義されています。75～80歳以上になると発汗、動悸、手の震え等の低血糖症状を伴わない無自覚低血糖を起こしやすくなります。

糖尿病診療ガイドライン2024
https://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4

高齢者糖尿病診療ガイドライン2023
https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/publications/other/diabetes_treatment_guideline.html

糖尿病標準診療マニュアル2024
https://human-data.or.jp/wp/wp-content/uploads/2024/04/DMmanual_2024.pdf

日本糖尿病学会より「糖尿病治療ガイド2022-2023」が出版されていますが、ネット上で視ることはできません。同書は、糖尿病を専門としない医師や、療養指導を担当するコメディカルを主対象として書かれたものです。

ＨｂＡ１ｃ

基準値(NGSP) 4.6～6.2%（酵素法）

数ヵ月間の糖代謝状況を判断する指標です。

【上昇する疾患】糖尿病、赤芽球癆、再生不良性貧血
【低下する疾患】溶血性貧血や脾機能亢進等赤血球寿命の短縮する状態、治療による造血改善期

ブドウ糖は、様々な蛋白質に結合する性質があり、ヘモグロビンにも結合します。これを、グリコヘモグロビンもしくは糖化ヘモグロビンと言います。その中で、ヘモグロビンβ鎖N末端のバリンが糖化されたものをHbA1cと呼びます。赤血球の寿命は120日程度ですので、過去1～2ヵ月程度の血糖の平均に比例した数値になります。検査直前の食事や運動に影響されないことが利点です。その他の利点として、測定値の標準化が進んでいる、血糖値は直ちに血清分離を行わないと値が低下する、空腹時血糖に比較して変動係数が3.6%とばらつきが少ない(空腹時血糖は5.6%)。糖尿病性網膜症の発症がHbA1c6.5%以上であることがメタ解析で解明されている、絶食採血でなくてもよい等です。その他、メタ解析で、HbA1cの1%の増加は冠動脈疾患の発症を13%増加させ、致死的心筋梗塞の発症を16%増加させることが報告されています。

溶血性貧血や肝硬変など赤血球寿命が短くなる疾患があるときには低値になります。鉄剤、ESA、HIF-PH阻害薬投与による造血の亢進時や輸血後も低値となります。脾臓摘出後や鉄欠乏性貧血では赤血球寿命が長くなるので高値となります。アルコール多飲者では、アルデヒドがHbに結合し、偽高値となることがあります。

血糖値が大きく上下する人は、HbA1cがよくてもよいコントロールとは言えません。劇症1型糖尿病では、急激な血糖の上昇で発症するため、HbA1cの上昇が間に合わず、初診時は基準値内に収まっていることもあり、注意が必要です。

基準値は、特定健診では5.2%未満、人間ドック学会では5.5%以下という厳しい数値になっています。これは、将来において糖尿病や脳心血管疾患を発症しうる可能性を判断する基準値で、現在病的かどうかを判断する基準値ではありません。

NGSP値とJDS値：HbA1cには、NGSP値とJDS値の2つの規格がありますが、2014年4月1日より国際標準値であるNGSP値のみを表記することとなりました。それ以前のデータと比較するには、値の換算が必要です。換算には、以下の式を使用します。　HbA1c(NGSP)＝1.02×HbA1c(JDS)＋0.25
概算式のHbA1c(NGSP)＝HbA1c(JDS)＋0.4を使用してもかまいません。
HbA1c(JDS) 値が7.5の時は両計算値は一致しますが、7.5から大きく外れるときは概算式は不正確となります。

糖尿病コントロール目標　(妊娠例を除く成人に対しての目標値)

血糖正常化を目指す際の目標	HbA1c 6.0%未満
合併症予防のための目標	HbA1c 7.0%未満
（対応する血糖値として、空腹時130mg/dL未満、食後2時間値180mg/dL未満とする）	
低血糖等の副作用で治療強化が困難な際の目標	HbA1c 8.0%未満
（慢性膵炎等による膵性糖尿病時も同値を目標とする）	

災害時等の特殊な状況下では、低血糖を起こさないように目標値を高めに設定します。

高齢者に対しては、認知機能が正常でADLが保たれているカテゴリーⅠ、
軽度の認知機能低下もしくは手段的ADLの低下を認めるカテゴリーⅡ、
中等度以上の認知機能低下もしくは基本的ADLの低下もしくは多くの共存疾患や機能障害のあるカテゴリーⅢに分類し、さらに重症低血糖を起こす可能性のあるインスリン製剤、SU薬、グリニド薬の使用の有無で分類してコントロールの目標値を決めます。

カテゴリーⅠ	使用無	7.0%未満	使用有	65歳以上75歳未満　7.5%未満（6.5%以上）
			75歳以上	8.0%未満（7.0%以上）
カテゴリーⅡ	使用無	7.0%未満	使用有	8.0%未満　（7.0%以上）
カテゴリーⅢ	使用無	8.0%未満	使用有	8.5%未満　（7.5%以上）

グリコアルブミン　　基準値　11～16%（酵素法）

採血条件に左右されない、糖代謝の指標です。

【上昇する疾患】糖尿病､甲状腺機能低下症や肝硬変など血中アルブミン半減期が延びた状態
【低下する疾患】甲状腺機能亢進症やネフローゼ症候群など血中アルブミン半減期の短縮した状態

アルブミンは血液中で最も多い蛋白質です。アルブミンにブドウ糖が非酵素的に結合したものがグリコアルブミンです。アルブミンの半減期は17～20日ですので、2～3週間程度の血糖値の平均の比例値に準じた値となります。HbA1c同様、長期間の血糖コントロールを判断できるのが利点です。グリコアルブミンの方がHbA1cより短期間の値を反映しますので、双方の検査を上手に使い分けるとよいでしょう。アルブミンはヘモグロビンより10倍グルコースと結合しやすいため、食後の高血糖をより鋭敏に反映します。このため、血糖の変動が激しい症例ではHbA1cより適した管理指標となります。

血糖コントロールが安定している場合、グリコアルブミン値は、HbA1c値の約3倍となります。HbA1c＝GA/4＋2.2という計算式を使うこともあります。

HbA1cと異なり、異常Hb、腎不全、貧血の影響を受けませんが、蛋白質の代謝回転の速度の影響を受けます。甲状腺機能低下症、肝硬変、栄養不良では高値となり、甲状腺機能亢進症(バセドウ病)､ネフローゼ症候群､ステロイド薬服用では低値となります。肝硬変では、HbA1cとGA/3の平均値をCLD(chronic liver disease)-HbA1cと称して、糖尿病管理に利用することもあります。

1,5-アンヒドロ-D-グルシトール(1,5AG)　基準値　14μg/mL以上(酵素法)

採血条件に左右されない、短期間の糖代謝の指標です。

【低下する疾患】　糖尿病、慢性腎不全、妊娠後期、肝硬変

1,5AGは、ブドウ糖と構造が類似した物質です。通常は、腎糸球体で濾過された後、大部分が尿細管で再吸収され、尿中に排泄されるのはごくわずかです。しかし、血糖値が上昇し糸球体で濾過されるブドウ糖が増えてくると、尿細管での再吸収が競合するため、排泄量が多くなり、血中の1,5AGは、減少します。直近の血糖値には影響されないという意味で、HbA1cやグリコアルブミンと似ていますが、より短期間の血糖に依存します。食後の高血糖のみを示す耐糖能障害の段階から上昇を示すこと、低血糖には影響を受けないので､低血糖の影響で高血糖が打ち消されないという利点があります。

尿細管からのグルコースの再吸収閾値の個人差が大きいことと同様に､1,5-AGも個人差がみられますので､値の評価には注意が必要です。

血糖値が安定している場合､1,5AGはHbA1cの3倍程度の値ですが､急激に血糖コントロールが悪化しているときは､1,5AG/HbA1cが低下します。尿糖の再吸収を阻害して血糖を下げるSGLT2阻害薬を服用している方は､この検査は役に立ちません。また､腸管からの糖の吸収を緩徐にさせるアカルボースを服用している方は､低値を示すことがあります。1,5-AG値と1日尿糖排泄量(g)との積をA・G indexと呼び､ほぼ16となることから､後者を推測することができます。

抗ＧＡＤ抗体

基準値　5.0U/mL未満（ELISA法）

インスリンを分泌する膵臓のβ細胞の破壊を示す自己抗体です。

【陽性となる疾患】　1型糖尿病

抗GAD抗体(抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ抗体)は、もともと神経疾患で発見された抗体ですが、その後1型糖尿病で陽性になることがわかり、診断に利用されています。膵島関連自己抗体の代表的なものです。

GADは、グルタミン酸からγ-アミノ酪酸を合成する酵素です。1型糖尿病の遺伝的素因を持った人がウイルス感染等で膵β細胞が破壊されると、様々な抗原が逸脱し、それに対する抗体ができます。抗GAD抗体はその一つです。1型糖尿病の診断に有用であり、発症直前より検出され、発症直後に最も高率に陽性となります。

緩徐進行1型糖尿病は、初期には2型糖尿病と似ており紛らわしいですが、抗GAD抗体が陽性の場合その鑑別に役立ちます。同疾患でHLA-*DRB1*04:05*を有し180U/mL以上の値を示すものは、インスリン依存状態への進展リスクが高いことが知られています。

劇症1型糖尿病の場合は通常陰性ですが、5～10%は陽性に出ます。

抗GAD抗体が陰性でも、1型糖尿病を否定するものではなく、他の膵島関連自己抗体(抗IA-2抗体等)のチェックが必要です。1型糖尿病の10-15%は、すべての膵島関連自己抗体が陰性で、特発性1型糖尿病と言われます。

糖尿病以外では、自己免疫疾患で陽性になることがあります。

抗CD3抗体であるテプリズマブを膵島自己抗体陽性者(1型糖尿病患者の血縁者)に耐糖能異常の段階で投与すると、1型糖尿病の発症を2年間遅らせたという報告があります。また、新たに発症した1型糖尿病患者に投与するとインスリン分泌能の低下が抑えられたという報告もあります。

ケトン体分画

基準値（酵素法）　アセト酢酸：14～68μmol/L
β-ヒドロキシ酪酸：74μmol/L以下
総ケトン体：28～120μmol/L

ケトン体は、アセト酢酸(AcAc)、3-ヒドロキシ酪酸(3-OHBA)、アセトンよりなります。アセトンは速やかに呼気中に排出されるため血中には検出されませんので、総ケトン体は前2者の和を言います。これらは血液中でほぼイオン化しており、蓄積すると血液の緩衝能を超えて酸性化をもたらします。インスリンの欠乏や飢餓などで、エネルギーの供給が脂肪組織での脂肪分解に依存している時にアセチルCoAを経由して作られて上昇します。SGLT2阻害薬服用者は、血糖値が正常であるにもかかわらず、しばしばケトアシドーシスとなります。糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)では、ヒドロキシ酪酸が有意に上昇し、回復過程ではヒドロキシ酪酸がまず低下し、その後アセト酢酸が低下します。健常者は、血中インスリン濃度に逆比例した日内変動がみられます。〔461頁参照〕

動脈血ケトン体比(AKBR)　　基準値　0.7以上

アセト酢酸/3-ヒドロキシ酪酸という比を測定したものです。

肝ミトコンドリアのNAD$^+$/NADH比を反映し、肝予備能を推定する指標として使われます。アセト酢酸は、ミトコンドリア内で3-ヒドロキシ酪酸と相互変換されるため、AKBRは肝不全や肝ミトコンドリア機能の評価に有用であり、主に救急医療の場で利用されます。

糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)

インスリン欠乏により糖代謝が行えず著しい高血糖(300～1000mg/dL以上)になり、さらに脂質代謝等により発生した血中ケトン体(アセトン、βヒドロキシ酪酸)の上昇を伴う代謝性アシドーシスが認められる状態で、pHは7.3以下、HCO_3^-は18mEq/L以下、AGは12mEq/L以上に開大します。

欧米では血糖値≧200mg.dL、ヒドロキシ酪酸≧3.0mmol/L or 尿ケトン体≧2+、pH＜7.3、HCO_3^-＜10mmol/Lとしています。

1型糖尿病患者の発症直後やインスリン治療の中断、ペットボトル症候群等がきっかけとなり、高血糖に伴う高浸透圧性利尿により高度の脱水となります。口渇、多飲、多尿、倦怠感、悪心、腹痛などの症状をおこし、腹部に反跳痛を認める時は、急性腹症を疑わせることがあります。重篤な場合は意識障害から昏睡にいたります。アセトン臭やクスマウルの大呼吸は、よく知られた症状です。

体重の10%の水分、7～10mEq/LのNa、3～5mEq/LのKが喪失(欠乏)していますので、大量の生理食塩水による補液が必要です。500mL/時の輸液を行いますが、脱水が強い場合は1000mL/時で始めます。速効型インスリンを持続静注等により投与します(0.1 U/kg/時)。アシドーシスにより細胞内のKが血液中のHと交換で移動し高K血症となることが多いですが、体内の総K量は低下していることが多く、インスリン作用により血中のKとPが細胞内に移動しますので、低K血症と低P血症にも注意が必要です。急速な浸透圧の低下は、脳浮腫を起こすため、血糖値の低下速度は、50～75mg/dL/時程度にとどめます。血糖値が250～300mg/dLに改善すれば、輸液をブドウ糖含有製剤に変更します。その際、ブドウ糖5gにつき1Uの速効型インスリンを入れておきます。pHが6.9以上の場合は、重炭酸の投与は行いません。同薬は、ヘモグロビンの酸素解離曲線を左方移動させ、酸素の供給障害を起こす可能性があります。過換気状態を消失させるため、CO_2の蓄積を招き、脳血液関門を通過したCO_2が髄液のpHの奇異的低下をもたらし、意識障害を遷延化させます。

正常血糖ケトアシドーシス

SGLT2阻害薬の服用によって起こるAG開大性の代謝性アシドーシスです。悪心、嘔吐、腹痛、呼吸困難感等の症状があります。日常的に摂取する炭化物比率が40%以下になると、発症リスクがあります。治療は十分なブドウ糖の補充と少量のインスリン持続注入が中心となります。

高浸透圧高血糖状態(HHS)

以前、高浸透圧性非ケトン性昏睡と呼ばれていたものです。著しい高血糖と脱水により高浸透圧血症となり、循環不全をきたした状態です。血糖値は、600～1500mg/dLにもなります。通常2型糖尿病者にみられ、インスリンの相対的欠乏はありますが、強いケトーシスやアシドーシスは認めません。血清浸透圧は上昇し350mOsm/L以上に上昇します。2型糖尿病患者が下痢、脳血管障害、ステロイドの大量投与等をきっかけに発症します。頭痛、振戦、痙攣、片麻痺等が見られ、意識障害に至ります。高齢者に多く、これは口渇中枢の機能障害による飲水不良が一因と考えられます。

治療として、生理食塩水の大量輸液を行いますが、下記の補正Na値が146mEq/L以上であれば1/2生理食塩水の点滴を行います。インスリンは0.05～0.1U/Kg/時で投与しますが、水分喪失は平均9Lとされ、脱水による循環不全を防ぐため補液を優先します。KとPはブドウ糖とともに細胞内に取り込まれて血清値が低下するので、場合によっては補充が必要です。血糖値が目標値まで低下したら、血糖値維持のためブドウ糖含有輸液に変更します。

補正Na値＝実測Na＋{(血糖値－100)/100}×1.65

高血糖緊急患者において、血清K値が3.5～5.0mEq/Lの場合、K含量を1Lあたり10～20mEqで治療を開始し、K値を4～5mEq/Lになるように調整し、診断時に3.5mEq/Lの場合は、インスリン投与より先にKの補充を行い、正常化を目指します。

糖尿病の分類

◎1型糖尿病

急性発症1型糖尿病

口渇、多飲、多尿、体重減少等の高血糖症状出現後3ヵ月以内にケトーシスとなります。膵島関連自己抗体が陽性です。

継続したインスリン治療が必要です。

劇症1型糖尿病

糖尿病発症後1週間程度で、ケトーシスに陥ります。初診時の血糖は288mg/dL以上ありますが、HbA1cは8.7%以下です。原則として、膵島関連自己抗体は陰性です。膵外分泌酵素の上昇がみられます。インスリン治療の絶対適応です。免疫チェックポイント阻害薬使用時に発症することがあり、血糖値の変化に注意が必要です。

緩徐進行1型糖尿病

糖尿病発症後徐々にインスリン分泌能が低下し、3ヵ月以上過ぎてからインスリン治療が必要となります。膵島関連自己抗体(GAD, ICA, IA-2, ZnT8, IAA)は、一時期陽性となります。

インスリン依存状態に進行したものを

緩徐進行1型糖尿病(definite) CPR＜0.6, g/mL

インスリン非依存状態のものを

緩徐進行1型糖尿病(probable) CPR≧0.6, g/mL

と定義されています。

◎2型糖尿病

インスリン分泌低下やインスリン抵抗性によりインスリンの相対性不足が発生し、糖尿病を発症します。発症は緩徐でケトーシス傾向は乏しく、

通常は生命維持にインスリン治療を必要としません。膵島関連自己抗体は原則として陰性です。

◎その他の特定の機序、疾患による糖尿病

様々なものがありますが、例として以下の2疾患を記します。

家族性若年糖尿病(MODY)

25歳以下で発症する常染色体顕性遺伝の疾患で、責任遺伝子により5疾患が知られています。

ステロイド糖尿病

もともと糖代謝異常を認めない人が、副腎皮質ステロイド薬の服用により、糖尿病型を呈するものを言います。薬剤を中止すると正常型となります。原因として、膵β細胞の機能低下、インスリンの受容体への親和性の低下、末梢組織でのインスリン抵抗性の増加が指摘されています。

◎ 妊娠糖尿病(GDM)

妊娠中に初めて発見または発症した糖代謝異常で、糖尿病の基準を満たさないものです。妊娠糖尿病の診断は、75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)にて行い、以下のいずれかを満たした場合に確定されます。

空腹時血糖値≧92mg/dL、1時間値≧180mg/dL、2時間値≧153mg/dL

妊娠中は下記血糖値に加え、HbA1c＜6.2%、グリコアルブミン(GA)＜15.8%を目標とします。

HbA1cは変化が遅いため、血糖コントロール指標としてGAの使用がより有用です。糖尿病に至らない程度の血糖値上昇でも周産期合併症のリスクを上昇させますので、厳しい基準となっています。

妊娠中の糖尿病の管理：血糖コントロールの目標値は、早朝空腹時95mg/dL未満かつ食後1時間値140mg/dL未満、あるいは空腹時95mg/dL未満かつ食後2時間値120mg/dL未満が推奨されています。適切な食事療法を行っても目標が達成できないときは、インスリン療法を行います。妊婦には、スルホニル尿素薬とメトホルミンは禁忌です。血糖コントロール不良、糖尿病合併症悪化、巨大児疑いの際は、選択的帝王切開を行うことがあります。

インスリン治療

生理的なインスリンは膵臓のβ細胞より分泌され、基礎分泌及び食後の追加分泌がなされます。追加分泌は糖分とともに肝臓に運ばれますので、肝臓細胞は効率よくブドウ糖を取り込むことができます。皮下に投与されたインスリンは、一部は肝臓に作用しますが、大部分は大循環系に存在し、筋肉や脂肪細胞がブドウ糖を取り込む作用に使われます。1型糖尿病の場合、(0.2～0.3)/kg×現体重(kg)で一日の総インスリン必要量を計算し、一般に導入時は1/4を毎食事直前に超速効型インスリンで、1/4を持効型溶解インスリンで血糖コントロールを始めます。2型糖尿病の場合は、3～5単位から持効型インスリンで慎重に開始し、2～4週間ごとに1単位ずつ増量します。一般にSU薬は低血糖のリスクがあるので併用は避けますが、他の糖尿病薬は半量から2/3程度に減量してインスリン治療を開始します。測定した血糖値に最も影響を及ぼしているインスリンを責任インスリンと呼び、通常は直近に投与したインスリンを指します。

65歳未満や糖尿病合併症の少ない患者では、HbA1c7.0%未満を目標とし、高齢者や重症の糖尿病合併症のある患者は、HbA1c7.5～8.5%を目標とします。HbA1cが9%以上の場合、急速に血糖値を改善させると、網膜症を悪化させることがあります。

2型糖尿病では、内因性インスリン分泌能が保たれている早期にインスリンを導入すれば、糖毒性解除後にインスリン治療から離脱できる可能性があります。

妊娠中はインスリン治療を行います。インスリンの必要量は22週頃より増加し、出産直後は大幅に減少します。GDMでは食後血糖上昇を抑える超速効型インスリンの投与で十分ですが、2型糖尿病はSMBGかisCGMで血糖を管理しながらインスリン頻回注射を行います。1型糖尿病は、CSIIにて血糖管理を行います。〔156頁参照〕

授乳中は血糖値は上昇しにくいですが、授乳を中止すると血糖値は上がりやすくなります。血糖コントロールの指標として、70～180mg/dLを治療域としますが、糖尿病妊婦や妊娠糖尿病では63～140mg/dLを治療域とします。

インスリンの吸収速度は、注射部位により異なり、速い順に腹壁、上腕、臀部、大腿となります。針を深く刺す方が速く吸収されます。皮膚温が高いほど、運動等で血流が速いほど吸収速度は増します。長期に同一部位に皮下注射を行うと皮下組織のアミロイド変性を惹起し、インスリンボールを形成し(リポハイパートロフィー)、インスリンの吸収が50%程度に低下します。

インスリン治療には、打ち忘れ、二重打ち、打ち間違い等の問題がつきまといます。投与時間と投与量を記憶して後に確認できるスマートインスリンペンは一つの改善策となります。

インスリンの保存は、原則冷蔵かつ暗所で行います。冷凍は禁です。使用開始後のプレフィルド製剤やペン型注射器に装着後のカートリッジ製剤は室温でもかまいません。

インスリンの必要量：内因性のインスリンが全く出ない場合、体重1kgあたり0.7単位のインスリンの補充が必要です。通常そのうちの約25～30%を基礎インスリンとして持効型を、約70～75%を追加インスリンとして食事ごとに分割して超速効型を投与します。感染症等で、TNF-αやIL-6をはじめとする炎症性サイトカインの分泌が亢進しているときはインスリン受容体以降の細胞内情報伝達経路が抑制されるため、インスリン抵抗状態となります。さらに、副腎からのステロイドホルモンの分泌増加も加わり、血糖が上昇しやすくなります。そのため、血糖値を正常に保つためには通常以上のインスリンが必要となります。

インスリン製剤

超速効型インスリン：インスリンのアミノ酸配列の一部を変化させ、6量体の形成を抑制した製剤です。血液中に吸収可能な2量体または単量体なので、効果発現が早くなります。15分程度で薬効が現れます。効果の速い順に、インスリングルリジン(アピドラ™)、インスリンリスプロ(ヒューマログ™)、インスリンアスパルト(ノボラピッド™)。

さらに投与部位の血管を拡張させたり透過性を亢進させる等により効果発現をより早くした超速効型インスリンが出てきました。プロスタサイクリン誘導体を加えたインスリンリスプロ(ルムジェブ™)とニコチン酸アミドを加えたインスリンアスパルト(フィアスプ™)です。最大血中濃度の50%に至る時間は、前者(URLi)が13分、後者(FAsp)が19分、従来の超速効型であるILisは26分、IAspは27分です。作用消失時間も早いため、残存効果による食後3時間ほどしておこる低血糖リスクが低下しています。食後20分以内の投与が可能ですが、効果は食直前投与の方が優れます。食後投与は、食事摂取量が不安定な人や食前血糖が低い人に有用です。

速効型インスリン：6量体の製剤なので、2量体もしくは単量体に分解されてから吸収されます。効果発現まで0.5～1時間、持続時間は5～8時間です。

中間型インスリン：プロタミンを添加して結晶化し、吸収を緩徐にした製剤です。効果発現は皮下注射2～4時間後、作用のピークは6～10時間後、持続時間は12～24時間です。

混合型インスリン：速効型もしくは超速効型インスリンを中間型インスリンと種々の比率で混合した製剤です。食後の追加分泌と基礎分泌の両者を補充する目的で使用します。

持効型溶解インスリン：インスリンのアミノ酸を置換したり追加することにより作用時間を延長させた製剤です。ピークが緩やかもしくはほぼなくなり、薬効が24時間持続します。内因性インスリン分泌能がある程度保たれている場合、抗肥満作用のあるGLP-1受容体作動薬と併用すると、強化インスリン療法と同等以上の血糖管理を得ることができます。効果時間は、インスリンデグルデク(トレシーバ™)は30～42時間、インスリングラルギン(ランタス™)は24時間程度、インスリンデテミル(レベミル™)は20～24時間です。インスリンイコデク(アウィクリ™)は週1回の投与です。

ランタス™XRは従来の製品より濃度を3倍に濃縮したものであり、24時間以上効果が持続します。アウィクリ™は、長鎖脂肪酸を付加し、3ヵ所のアミノ酸を置換することにより半減期を196時間に延長させた製剤です。毎日1回の従来の持効型より週1回の製剤に移行するときは、最初の一週間は効果が弱いので、7日分ではなくその1.5倍投与とします。3週目より効果は安定します。投与後2～4日目がピークとなるので、そのころを基準として投与量を調節し、低血糖を防ぎます。半減期を17日に延長させたインスリンエフシトラも開発中です。同薬はIgG Fcドメインと融合し、内皮細胞内でFc受容体と結合して分解から保護されます。

配合溶解インスリンアナログ：超速効型と持効型を3:7のモル比で配合した製剤です。血糖値が高いときを選んで投与すると、混合型より安定した血糖値を保つことができます。

ライゾデグ™(インスリンデグルデク+インスリンアスパルト)

内因性インスリン分泌能が枯渇していない2型糖尿病患者にインスリン治療を開始する場合、持効型溶解インスリンとGLP-1受容体作動薬の合剤を使用することが可能です。インスリン単独に比較し、体重増加が抑えられます。併用により、前者の低血糖、後者の腹部症状という有害事象を避ける利点もあります。

ゾルトファイ™(インスリンデグルデク+リラグルチド)、ソリクア™(インスリングラルギン+リキシセナチド)

糖尿病治療薬

インスリン分泌促進薬（膵臓のβ細胞を直接刺激してインスリンを出させます） 〔153頁参照〕

スルホニル尿素薬（SU薬）　現在は、使用頻度も使用量も減少しています。

強力な血糖降下作用がありますが、即効性にややかけます。
グリベンクラミド(オイグルコン™)、グリクラジド(グリミクロン™)、グリメピリド(アマリール™)

速効型インスリン分泌促進薬　速効性で食後血糖値の上昇を抑えますが、持続時間は短く、作用は強くありません。
ナテグリニド(ファスティック™･スターシス™)、ミチグリニド(グルファスト™)、
レパグリニド(シュアポスト™)

インスリン分泌促進薬　GLP-1は、消化管ホルモン(インクレチン)です。
GLP-1は、膵β細胞に作用しインスリン分泌を刺激します。
血糖が高いときにのみ、インスリン分泌が行われます。

DPP-4阻害薬　インクレチンを分解するDPP-4を阻害します。
シダグリプチン(ジャヌビア™･グラクティブ™)、アログリプチン(ネシーナ™)、
サキサグリプチン(オングリザ™)、リナグリプチン(トラゼンタ™)、
テネリグリプチン(テネリア™)、ビルダグリプチン(エクア™)、
アナグリプチン(スイニー™)　以上1日に1回もしくは2回投与
トレラグリプチン(ザファテック™)、オマリグリプチン(マリゼブ™)　週1回投与(通常同一曜日に服用)

GLP-1受容体作動薬　インクレチンの類似薬です。(胆道系の副作用の記載が追加)　〔34頁参照〕
リラグルチド(ビクトーザ™)、リキシセナチド(リキスミア™)。エキセナチド(バイエッタ™)は2024年9月に販売中止
デュラグルチド(トルリシティ™:週1回皮下注)　アミノ酸置換によりDPP-4に抵抗性。
IgG4Fc領域を付加することにより吸収速度及び腎クリアランス低下。
セマグルチド(オゼンピック™:週1回皮下注･リベルサス™:経口　胃粘膜に確実に付着して吸収させるため、
朝空腹時に約120ml以下の水とともに服用し、その後30分間は飲食及び他の薬剤の服用はできません。
現在、これらの制限のない次世代経口GLP-1作動薬であるオルフォルグリプロンが臨床試験中です。)
チルゼパチド(マンジャロ™:週1回皮下注)はGIP受容体にも作動します。GLP-1受容体よりGIP受容体への結合が強く、C20脂肪酸側鎖を付加することにより内因性アルブミンとの結合を高めて半減期を長くしています。バイアス型アゴニスト特性を有するため、細胞内に取り込まれにくく、インスリン分泌を持続的に増強します。

インスリン抵抗性改善薬(インスリンの効果を高めます)

ビグアナイド薬　肝での糖新生を抑制し、末梢組織での糖利用を促進し、GLP-1濃度の上昇をもたらします。
肝でミトコンドリア複合体１を軽度に阻害し、ATP合成低下とAMP低下の結果AMP kinaseの活性化を介してグルコースを低下。腸管では、解糖系を促進し乳酸産生、糖吸収の抑制、SGLT2やGLUT2の抑制。腸管からのグルコース排泄による腸内細菌での短鎖脂肪酸合成促進。グルカゴンシグナルを抑制することで糖新生を抑制。
体重増加をきたしにくいという利点があります。
メトホルミン(メトグルコ™)･･･ eGFR 30未満は禁忌。ビタミンB_{12}の低下に注意。
乳酸アシドーシスの発生頻度は、9.6～16.2/10万人

チアゾリジン薬　脂肪細胞核内の転写調節因子のPPAR-γのアゴニストです。
ピオグリタゾン(アクトス™) 心不全には禁忌です。脂肪肝の改善作用はありますが、骨折を増加させます。

糖吸収排泄調節薬

SGLT2阻害薬　腎臓の糸球体で濾過されたブドウ糖を再吸収するSGLT2を阻害することにより、ブドウ糖を体外に排出します〔155頁参照〕。シックデイには、特に服薬の中止が必要です。
カナグリフロジン(カナグル™)、イプラグリフロジン(スーグラ™)、
タバグリフロジン(フォシーガ™)、ルセオグリフロジン(ルセフィ™)、
トホグリフロジン(デベルザ™)、エンパグリフロジン(ジャディアンス™)

α-グルコシダーゼ阻害薬　でんぷんを加水分解する酵素を阻害します。
腸管からの糖の吸収速度を緩やかにして、血糖値のピークを抑えます。
アカルボース(グルコバイ™)、ボグリボース(ベイスン™)、ミグリトール(セイブル™)

ミトコンドリア機能改善薬　ミトコンドリア呼吸鎖複合体Ｉを部分的に阻害して、酸化ストレスを減らし、ATP産生を抑制することによりAMP/ATP比を増加させ、AMPK(AMP活性化プロテインキナーゼ)を介した糖新生抑制が誘導されます。主たる糖代謝改善作用は、糖依存性のインスリン分泌やインスリン感受性を増大によります。GLP-1分泌の増加や膵β細胞保護等を示す報告があります。メトホルミンと作用機序は似ていますが、腸管への作用は少ないと考えられています。
イメグリミン(ツイミーグ™)　eGFR 45以上の場合に使用

配合薬：メタクト™(ピオグリタゾン+メトホルミン)、ソニアス™(ピオグリタゾン+グリメピリド)、
リオベル™(ピオグリタゾン+アログリプチン)、グルベス™(ミチグリニド+ボグリボース)、

エクメット™(ビルダグリプチン+メトホルミン)、イニシンク™(アログリプチン+メトホルミン)、
メトアナ™(アナグリプチン+メトホルミン)、カナリア™(テネリグリプチン+カナグリフロジン)、
スージャヌ™(シタグリプチン+イプラグリフロジン)、トラディアンス™(エンパグリフロジン+リナグリプチン)

糖尿病治療薬の選択：現在使用量として多い順は、①DPP-4i、②SGLT-2i、③メトホルミンです。
糖尿病の原因として、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性の要素がありますが、いずれにおいてもGLP-1受容体作動薬とSGLT-2阻害薬はfirst choiceとして勧められます。特に心機能障害、腎機能障害、過体重のある方には勧められます。GLP-1受容体作動薬は主に注射薬ですのでやや敷居が高いですが、セマグルチドには経口薬もあります。

米国糖尿病学会の診療ガイドラインでは体重との関連を以下のように示しており、薬剤選択の参考となります。体重減少効果については、超高度:セマグルチド,チルゼパチド、高度:デュラグルチド,リラグルチド、中等度:前述以外のGLP-1受容体作動薬,SGLT-2阻害薬、影響なし:DPP-4阻害薬,メトホルミン、体重増加作用があるのは、チアゾリジン薬,スルホニル尿酸薬,インスリンです。SGLT-2阻害薬の体重減少効果は脂肪と水分の減少が主であり、GLP-1受容体作動薬に比し、除脂肪体重(LBM)の減少は少ないと言われています。

インクレチン

インスリン分泌を刺激する消化管ホルモンです。糖、アミノ酸、脂質等の栄養素の摂取が分泌刺激となります。小腸上部のK細胞から分泌される胃抑制ペプチド(GIP)と小腸下部のL細胞から分泌されるグルカゴン様ペプチド1(GLP-1)が代表的なものです。血糖値が低いときはインスリン分泌を刺激しませんが、食後等の血糖値が高いときのみ分泌を促進します。健常人においては、食後のインスリン分泌の33%はグルコースの直接刺激によるものですが、残りはインクレチンが担います(GIPが44%,GLP-1が22%)。インクレチンは、β細胞の7回膜貫通型Gタンパク質共役受容体に結合してcAMPを上昇させ、プロテインキナーゼA(PKA)を活性化することによりインスリン分泌を促進します。GLP-1は消化管近傍の求心性迷走神経を介してインスリン分泌を制御している可能性もあります。インクレチンは、dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)により分解されます。

GLP-1には食欲抑制作用もあり、迷走神経を介して延髄孤束核を経由して視床下部に作用します。GIPは生理的濃度では肥満やインスリン抵抗性を誘導しますが、薬理学的濃度では逆の有益な作用を示します。GLP-1は生理的濃度で食欲抑制や体重減少という糖代謝を改善する作用があります。GLP-1は膵β細胞からのソマトスタチン分泌を介して高血糖時のグルカゴン分泌を抑制し、GIPは低血糖時のグルカゴン分泌を促進します。GIPには、レプチンを介する食欲抑制、筋肉組織での脂肪細胞の増加、骨芽細胞の活性化と破骨細胞の抑制による骨形成促進作用を持つ等の可能性も指摘されています。インクレチン製剤は低血糖を起こしにくい治療薬として広く使われていますが、SU薬やグリニド薬との併用時は要注意です。

インクレチン関連薬剤は、肥満が少なくインスリン分泌障害という特徴を持つ日本人(東アジア人)に有用な薬剤です。インスリン非依存状態であることが必要ですので、内因性インスリン能の評価が重要であり、微妙な場合はグルカゴン負荷試験が推奨されます〔159頁参照〕。GLP-1はコレシストキニンの分泌を抑制して胆嚢の収縮機能を低下させますので、インクレチン製剤は胆嚢関連疾患を誘発する可能性があります。

GLP-1受容体作動薬：グルカゴンの分泌抑制、胃内容物の排出遅延、視床下部の弓状核等への作用による食欲の抑制作用もあります。後2者は、迷走神経を介してだけでなく、脳脊髄関門を通過して直接中枢神経に作用することにもよります。GLP-1製剤はDPP-4により分解されにくくなっています。短時間作用型(リキシセナチド)は胃内容排泄遅延作用が、長時間作用型はインスリン・グルカゴンの分泌正常化が主たる作用です。GLP-2受容体作動薬もあり、腸管の絨毛高を増加させ、吸収能を改善させることから、クローン病術後等の短腸症候群に使用されます。経口薬はサルカプロザートNaを含有し、セマグルチドを単量体にし、局所での胃酸を中和し、吸収効率を高めています。GLP-1受容体とGIP受容体の両方にアゴニスト作用を持つキメラペプチドであるチルゼパチドは強力な血糖降下作用と体重減少作用を持ちます。デュラグルチドは高分子であるため脳血液関門を通過しないため食欲抑制作用が少ないことからサルコペニアの患者にも使用することがあります。心血管疾患抑制作用があり、臨床試験の副次評価項目で腎保護効果が示されています。

DPP-4阻害薬：インクレチンの分解を阻止することによりインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する薬剤です。α-GIと併用すると糖質の吸収が小腸下部に移動するため、GLP-1の分泌が増加して糖代謝に有利に働きます。血管障害や腎症を防ぐエビデンスは不十分ですが、低血糖を起こさない使用しやすい薬剤です。非肥満でインスリン分泌障害を有する高齢者がよい適応です。水疱性類天疱瘡やRS3PE症候群の発生との関連が指摘されています。

日本糖尿病学会は2013年に熊本宣言を行い、HbA1cを6.0%にすることを治療目標としています。従来の薬剤では低血糖のリスクから達成が難しい数値でしたが、チルゼパチドは臨床試験において約6割が5.7%以下を達成しました。

外部参照　インクレチン関連薬の安全な使用に関するRecommendation 第2版　2024年5月
https://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/incretin.pdf

シックデイの血糖管理

インスリンを使用している場合は、中止せずに、水分と糖質を中心としたカロリーを補給し、摂取状況に見合ったインスリン投与を行います。発熱時は、HHSのリスクが増すため、特に水分の摂取は重要です。ビグアナイド薬やSGLT2阻害薬は中止します。チアゾリジンン薬やαグルコシダーゼ阻害薬は、状況により中止します。嘔吐や下痢により食事摂取ができない時、尿ケトン体が強陽性の時、血糖値が350mg/dL以上の時は、入院が望ましい状態です。

1型糖尿病患者が血糖値をみて超速効型インスリンを追加投与する場合、目安として血糖値(mg/dl)が201～300は2U、301～400は4U、401～500は6U、500を超える時は8U追加し医療機関に連絡して指示を仰ぎます。逆に朝食前血糖が110mg/dL未満の場合は、持効型インスリン等の基礎インスリン量を10～20%減量します。

2型糖尿病の場合は、食事量が8割以上は通常通り、4～7割は半量を目安に超速効型インスリンを食後に投与します。3割以下の食事摂取量の場合は中止します。　血糖値が70mg/dL以下の時は、糖分を補給します。

周術期の血糖管理

周術期の血糖管理は、低血糖を起こさないよう、やや高めの設定で行います。

術前血糖管理：空腹時血糖は130mg/dL未満、食後2時間血糖は180mg/dL未満、HbA1cは8%未満とするのが望ましいとされています。手術前日までは、糖尿病治療薬は継続し、当日に中止します。ただし、SGLT2阻害薬は手術2～3日前より休薬します。

術後血糖管理：140～180mg/dLとするのが望ましいとされています。

カーボカウント

カーボカウントは、食事中の炭水化物に焦点を当てた食事療法です。糖尿病の食事療法はこれまでエネルーギー量で決められていましたが、血糖値の管理のしやすさやインスリンの必要量を知ることができる点で有用です。血糖管理に重点を置いた食事療法の一つですが、肥満を防ぐという意味ではカロリー量の管理も必要ですし、食品交換表による栄養素のバランスも必要です。

基礎カーボカウントは、食事中の炭水化物量を毎食一定量にすることにより、食後の血糖値の上昇を安定化させる方法です。

応用カーボカウントは、炭水化物の摂取量に合わせて超速効型インスリンの投与量を調節する方法です。食前血糖値や身体活動の程度も投与量決定に関わってきます。炭水化物量の見積もりは、栄養成分表示と重量から計算するのが一般的です。コース料理等のように多種類の食品を順に食する場合は、炭水化物を多く含んだ料理を食する直前にインスリンを投与するのが効果的であり、投与のタイミングにも関わってきます。応用カーボカウントを利用すると間食をしてもインスリンの投与により血糖値の上昇を抑えられるので、厳格な食事療法に縛られない利点があります。

インスリン投与量を決める上で、糖質/インスリン比を算出することが必要です。これは、1単位のインスリンで処理できる糖質量を示します。通常は10程度ですが、インスリン抵抗性があると5以下になることがあり、体重を減少させたり運動をすると15以上になることもあります。一日の内でも変動があり、一般に朝はインスリン感受性が悪いので低値となります。

インスリン効果値(ISF)は、1単位のインスリンで低下させる血糖値です。計算には1800ルールもしくは1700ルールが用いられ、ISFは1800(もしくは1700)を1日総インスリン量(TDD)で除した値となります。ISF＝1800/TDD

ISFがわかると、高血糖時の追加インスリンの量は、現在の血糖値から目標血糖値を減じ、その値をISFで除すると求めることができます。

超速効型インスリンは、投与後効果発現が早く持続時間も短い製剤ですが、投与後毛細血管内に吸収が始まるのは10～15分後であり、皮下組織から消失するのに4～6時間かかります。後者によるものを残存インスリンと呼び、超速効型インスリンでも連続して投与すると前回投与したインスリン効果が加わるため、低血糖となることがあります。また、生理的にはインスリンは膵臓から分泌されて直接肝臓に作用しますが、皮下投与したインスリンが肝臓に達するのはわずかずつであるため、インスリンは食事開始の15～30分前に投与する必要があります。

食事には、糖質だけでなく蛋白質や脂質が含まれており、炭水化物の吸収に影響を与えます。糖質単独の摂取と比較すると、食後血糖値のピークが遅れますので、そのことを加味して投与時間を調整します。

糖尿病の合併症

大血管合併症：糖尿病に伴う動脈硬化症で、脳卒中、虚血性心疾患、末梢動脈疾患と定義されます。様々な因子が関与しますが、急激な血糖変動による酸化ストレスの亢進やインスリン抵抗性による血管内皮機能障害が大きな因子となっています。虚血性心疾患では痛みがみられないこともあり、心電図等による定期的なチェックが必要です。HbA1cが1%上昇すると、心血管疾患のリスクが1.15倍、1.28倍になるという2つの報告があり、脳卒中は約12%発生確率が上昇するという報告があります。糖尿病で厳密にHbA1cをコントロールしても短期間では心血管イベントを有意に下げることはできず、長期のコントロールを必要とします。低血糖の発生に注意しつつ厳格なコントロールを目指すことが予防に必要です。治療薬として特に注目されているのは、SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬です。心血管疾患の死亡を前者は38%、後者は22%減少させるという臨床試験があります。冠動脈の多枝病変がしばしばみられ、PICよりCABGが推奨されます。

糖尿病性網膜症：長期間持続する高血糖により、網膜細小血管障害がおこり、網膜の機能が失われる疾患です。網膜血管の透過性亢進と網膜血管の乏血、閉塞があり、血管増殖因子であるVEGFが関与しています。単純性糖尿病網膜症では、毛細血管瘤や硬性白斑がみられます。後者は、血管外に流出した蛋白質や脂質が凝縮して沈着したものです。増殖前糖尿病網膜症は、さらに毛細血管の閉塞をきたした状態です。細小血管枝の途絶や先細りが見られ、虚血により境界不鮮明な軟性白斑が生じます。増殖糖尿病網膜症ではさらに網膜や視神経乳頭上に新生血管を生じます。新生血管は脆弱なため、血漿成分が漏出します。硝子体出血、牽引性網膜剥離、血管新生緑内障による視神経障害を招き、失明に至ることもあります。加齢黄斑変性症の失明は60歳代以降に起こりますが、糖尿病性網膜症による失明は40代でも少なくなく、家族を含めた社会生活上もより大きな問題となります。視力障害を自覚していなかった者が、眼底出血で突然失明するということもあります。糖尿病黄斑浮腫はどの時期でもおこる事があり、視力障害をもたらします。血糖コントロールが治療の基本であり、HbA1cを7%以下にすると、細小血管の合併症を防止できます。ただし、急激な高血糖の是正や、低血糖は網膜症を悪化させます。高血圧は悪化因子であり、血圧の適正化も必要です。眼科的処置の網膜光凝固(視細胞を選択的に破壊することにより視細胞数を減らして虚血を改善しますが、黄斑浮腫のリスクがあります)や硝子体手術も行います。新生血管を抑制する抗VEGF薬も有用です(保険適用外)。

糖尿病性腎症：新規透析導入の最も多い原因疾患です。糖尿病性腎症(diabetic nephropathy:DN)はアルブミン尿が先行し糸球体濾過量(GFR)等で示される腎機能が障害されていくものを指します。〔468･469頁参照〕採尿日の異なる検体で、3回中2回以上微量アルブミン尿が確認できれば、早期腎臓病と診断します。蛋白尿をほとんど認めず病変の首座を尿細管において腎機能が低下する病態が注目され、1型糖尿病の20%、2型糖尿病の40%に存在します。両者を包括して糖尿病関連腎臓病(DKD)とします。DKDは糖尿病を中心とした生活習慣因子が腎血行動態の変化、酸化ストレス、RAASの活性化等を通じて腎の構造変化を引き起こします。糖尿病性腎症は蛋白尿のあるDKDと見なし、糸球体の結節性病変とメサンギウム融解を特徴とし、治療は血糖管理に加え糸球体内圧を低下させるレニン・アンギオテンシン系阻害薬が主に用いられます。アルブミン尿を認めないものは腎硬化症を主とする腎障害が考えられ、同薬は腎の虚血を招く可能性があるため、Ca拮抗薬が推奨されます。SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬は、複数の臨床試験で腎関連の様々な指標を30%以上改善させています。

糖尿病性神経障害：末梢神経の変性による神経機能障害です。アルドース還元酵素(AR)の作用により、グルコースから生成されたソルビトールが細胞内に蓄積することが一因として知られています。一般に合併症は、神経障害、網膜症、腎症の順に発生します。神経障害により、しびれ感、腱反射消失、起立性低血圧等が認められます。遠位優位性軸索障害であり、感覚障害は左右対称性に四肢の末端からおこります。上肢より下肢に早くからみられ、神経の長さが関連しています。早期はしびれ感、疼痛、灼熱感ですが、進行すると足底の感覚鈍麻を認めます。インスリン治療で急激に血糖値を低下させたときに治療後有痛性神経障害を起こすことがあります。運動神経障害は少ないですが、こむら返りは高頻度に見られます。神経栄養血管の梗塞では単神経障害がみられます。アキレス腱反射や振動覚検査(10秒未満で神経障害あり)がベッドサイドで行われますが、神経伝導検査は診断上最も信頼できる検査です。原因治療としてのAR阻害薬のエパルレスタットに加え、対症療法として、SNRI、プレガバリン、ミロガバリン、メキシチレンが使われます。

糖尿病性神経障害の、電気生理学的診断(案)では以下のうちの2項目を満たすことが条件です。
① 安静時の心電図R-R間隔変動係数(CV_{R-R})＜1.6%　② 簡易神経伝導検査において腓腹神経伝導速度＜40m/s
⑤ 簡易神経伝導検査において腓腹神経活動電位振幅＜10μV

糖尿病性潰瘍・壊疽：糖尿病性神経障害や末梢動脈疾患を背景に生じます。糖尿病性足潰瘍の年間発症率は2%程度、生涯発症リスクは15～25%です。治療には、抗血小板薬、血管拡張薬を使用し、感染を合併する場合は抗菌薬も加えます。感染の40%は好気性菌と嫌気性菌の合併であり、広域スペクトラムの抗菌薬を使用します。。

ライソゾーム病

ライソゾームは細胞内物質を分解する細胞内小器官です。エンドサイトーシス、ファゴサイトーシス、オートファジーにより分解基質を除去します。ライソゾーム病は、代謝に関わる蛋白質の遺伝的欠損により基質が蓄積する疾患です。以下のような分類があります。

ムコ多糖症：ムコ多糖体は、二糖が繰り返す構造をする多糖体です。疾患と蓄積物質は、

Ⅰ型(Hurler症候群)デルマタン硫酸/ヘパラン硫酸
Ⅱ型(Hunter症候群)デルマタン硫酸/ヘパラン硫酸
Ⅲ型(Sanfilippo症候群)　ヘパラン硫酸
Ⅳ型(Morquio症候群)　ケタラン硫酸
Ⅵ型(Maroteaux-Lamy症候群)　デルマタン硫酸
Ⅶ型(Sly症候群)　デルマタン硫酸/ヘパラン硫酸
Ⅸ型　ヒアルロン酸

これらの蓄積物質は、本来はコア蛋白質と結合してプロテオグリカンとなり、大量の水分を保持して潤滑作用や圧緩衝作用を発揮します。これらを分解する酵素の活性の低下により発症します。X連鎖潜性遺伝のⅡ型が半数を占め、その他は常染色体潜性遺伝です。精神運動発達遅延、角膜混濁、顔貌異常、心臓弁膜症、多発性異骨症等。

糖原病：糖代謝が障害され、組織にグリコーゲンが蓄積する疾患です。〔136頁参照〕
スフィンゴリピドーシス：〔175頁参照〕
中性脂肪代謝異常、**糖タンパク代謝障害**
ライソゾーム酵素修飾障害症
ライソゾーム膜タンパク異常症
ライソゾーム関連オルガネラ病
セロイドリポフスチン症

ライソゾーム病の診断

血液、尿、線維芽細胞の酵素活性の測定及び原因遺伝子の同定の両者を行い診断します。

ライソゾーム病の治療

最も一般的な治療は、欠損している酵素を経静脈的に投与する酵素補充療法(enzyme replacement therapy:ERT)です。1～2週に一度点滴投与が必要であり、一定の条件の下在宅投与も可能になっています。しかしながら、治療が終生必要なこと、薬剤が脳血液関門を通過できず中枢神経病変に対する効果が少ないこと、免疫原性となる可能性があることが指摘されています。これらを改善するため、低分子の経口薬の開発され、薬理学的シャペロン療法(変異酵素に低分子化合物を結合させて構造を安定化し、酵素活性を上昇させる)と基質合成抑制療法が行われています。脳血液関門に対する対策として、脳室内酵素補充療法やトランスフェリン受容体を介して脳血液関門を通過させる抗体薬による治療もMPSⅡ(Hunter症候群)等で行われています。

長期の効果をもたらす遺伝子治療(ウイルスベクター等により、蛋白質をコードする遺伝子を注入)や根治を目指す造血幹細胞移植があります。ウイルスベクターとして、アデノ随伴ウイルス(AAV)とレンチウイルス(LV)がしばしば用いられ、AAVは宿主DNAに組み込まれないことから安全性が高く、LVは標的細胞のゲノムに組み込まれるため長期間の発現が期待できます。造血幹細胞移植はドナーの選択やGVHDの危険性に難点がありますが、目的遺伝子を組み込んだ自己造血幹細胞移植はこれらの問題を解決する方法となります。

先天性代謝異常疾患一覧(小児慢性特定疾患情報センター)
https://www.shouman.jp/disease/search/group/list/08/%E5%85%88%E5%A4%A9%E6%80%A7%E4%BB%A3%E8%AC%9D%E7%95%B0%E5%B8%B8

ライソゾーム病精密検査施設一覧(日本先天代謝異常学会)　https://jsimd.net/iof/iof_01.html

他の章に記載されている糖代謝に関連した検査

乳酸　131頁　　ピルビン酸　132頁　　糖原病　136頁　　グルカゴン 278頁
尿糖　461頁　　尿ケトン体　461頁
早期糖尿病性腎症の検査(尿中微量アルブミン・尿中Ⅳ型コラーゲン・尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白・尿中微量トランスフェリン)　468頁
糖尿病性腎症の病期分類　469頁

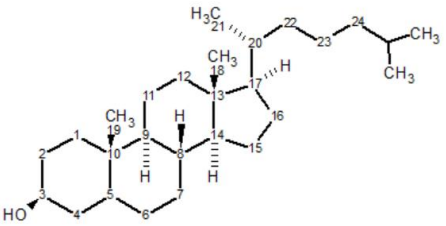
脂質代謝

脂質代謝の図と用語の説明　186頁より

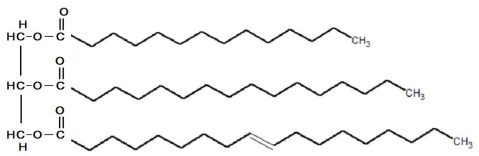
脂質は、もともと生物から単離される水に溶けない物質を総称したものですが、現在の生化学的定義では「長鎖脂肪酸あるいは炭化水素鎖を持つ生物体内に存在あるいは生物由来の分子」とされています。

脂質の基本機能は、エネルギー燃料となり、生体膜の構成成分となり、様々な生体内情報の伝達物質となることです。

脂質の種類



コレステロール：27個の炭素からなる脂質です。細胞膜の成分となったり、ホルモンやビタミンDの原料となります。代謝産物は胆汁酸であり、胆汁成分として十二指腸に放出され、一部は回収されます。コレステロールは全身で合成され、肝臓で合成されるのは10%程度です。しかし、血清リポ蛋白コレステロール濃度の調整の70%は肝臓で行っています。日本人の食事よりの摂取比率は。卵51%、肉21%、魚介17%です。遊離型コレステロールは25%、エステル型コレステロールは75%の比率で存在します。後者は、コレステロール核の3位の位置に脂肪酸が結合したものです。



中性脂肪：トリグリセライドもしくはトリグリセリドとも言われます。グリセリンに3個の脂肪酸が結合したものです。皮下脂肪として、エネルギーの貯蔵や、衝撃の緩衝材、断熱材として利用されます。ホルモン感受性リパーゼの作用を受けると脂肪酸を遊離し、エネルギー源として全身の細胞に供給します。

遊離脂肪酸：炭化水素の末端にカルボキシル基が結合したものです。炭素数や二重結合の数により性質が異なります。主に心筋や血管内皮細胞のエネルギー源となります。

リン脂質：リン酸は親水性であり、他の部分が疎水性のことから、両親媒性を持ち、脂質二重膜の主要な構成成分となります。細胞膜や細胞内小器官に多く存在します。細胞内では、一重のリン脂質が疎水性の中性脂肪を取り囲んで脂肪滴を作ります。

糖脂質：スフィンゴシンに脂肪酸と糖質が結合したもので、神経組織に多く分布します。

脂質は全てリポ蛋白粒子内に存在しているので、界面活性剤にて可溶化して、内部の脂質を酵素法で測定します。総コレステロールは、エステル型コレステロールを遊離型に変換した後、もとの遊離型と合わせて測定します。

栄養素としての脂質

栄養素には、炭水化物、蛋白質、脂質の3種類があります。脂質が他の栄養素と異なる点は、分解されずにそのまま吸収されるということです。脂肪は吸収された後、エネルギー源となるだけでなく、中性脂肪に組み込まれて体内に貯められたり、生体膜の構成因子として組み込まれたりします。つまり、どのような脂肪を食するかにより、人体の組成や機能に影響を与えるのです。細胞膜の主たる構造は、リン脂質が2層重なったものです。リン脂質には脂肪酸が含まれ、飽和脂肪酸がまっすぐなのに対し、不飽和脂肪酸は折れ曲がっています。前者を多く含んだ細胞膜はリン脂質が密集し、流動性が少ないですが、後者を多く含んだ細胞膜は、リン脂質の間に隙間ができるので、流動性が大きくなります。柔軟性がよくなると言ってもよいでしょう。天然の不飽和脂肪酸の大部分はシス型ですが、人工的に硬化したマーガリンでは、製造過程でトランス型が作られ、心血管病の発症のリスクを高めます。

脂質のエネルギー比率は、通常は20～40%としますが、COPDでは総エネルギーの50%を脂質で供給し、糖質は30%以下に抑えます。脂質は呼吸商が小さいため、CO_2の排出量が少なくてすみます〔243頁参照〕。膵外分泌機能や胆汁分泌機能が低下しているときは、脂肪摂取制限を行います。中鎖脂肪酸は、炭素数8～10個の脂肪酸で、ココナッツやパームフルーツに多く含まれます。速やかに消化吸収されて熱量として使用される性質を持ちますので、CKD、糖尿病、呼吸器疾患糖を持つ者には、有用な栄養成分となります。

脂質の消化と吸収

食品中の脂質の大部分は中性脂肪です。脂質の消化は、舌の裏面のエブネル腺から分泌される舌リパーゼにより始まりますが、口腔内での消化はごくわずかであり、大部分は十二指腸内から空腸内で膵リパーゼにより行われます。膵リパーゼは、トリグリセリドを遊離脂肪酸と2モノグリセリドに分解します。これらは、胆汁中のホスファチジルコリン、胆汁酸、コレステロールとともにミセルを作ります。ミセルの外側は親水性に、内側は疎水性になっています。 小腸の上皮細胞刷子縁から、遊離脂肪酸と2モノグリセリドが吸収され、ミセルの他の成分は吸収されず再度吸収を助ける働きをします。上皮細胞内で再びトリグリセリドが合成され、カイロミクロンとなって胸管に入りま。短鎖脂肪酸と中鎖脂肪酸は、水溶性であるため直接吸収されて門脈系に入ります。なお、肥満の治療薬であるオルリスタットは、リパーゼの活性を阻害することにより脂肪の吸収を30%程度抑制します。

食事として摂取したコレステロールの吸収率には個人差があり、20～80%です。コレステロール摂取量や鶏卵摂取量と循環器疾患発症率や死亡率の間に有意な相関があることが、複数の報告で示されています。

血清脂質に影響を与える食品

水溶性食物繊維は、LDL-Cを低下させます。糖質の過剰摂取は、脂肪酸に転換されます。n-3系多価不飽和脂肪酸(EPA,DHA)は、肝臓におけるトリグリセリドの合成を低下させます。アルコールは、トリグリセリドの合成とVLDL分泌を促進します。ポリフェノールは、LDL-Cを低下させ、HDL-Cを上昇させます。

アポ蛋白とリポ蛋白

脂質は水に溶けないので、単独で血液中に存在することはできず、アポ蛋白と結合してリポ蛋白となり血液中を移動します。アポ蛋白は受容体やトランスポーターに結合するためのリガンドとして働いたり、脂質代謝酵素の活性化作用や抑制作用も持ちます。

リポ蛋白は超遠心法による比重によって分類され、比重の小さいものから、カイロミクロン(CM)、VLDL、IDL、LDL、HDLとなります。

CM:＜1.006 g/mL
VLDL:1.006～1.019 g/mL
IDL:1.019～1.063 g/mL (粒径 約25～30nm)
LDL:1.019～1.063 g/mL (粒径 約18～25nm)
HDL:1.063～1.210 g/mL

IDLはApoB-100とApoEを含みますが、
LDLはApoB-100を含みApoEを含みません。

薄膜アガロースゲル電気泳動による分類も行われ、カイロミクロンは起点にとどまり、βリポ蛋白、pre-βリポ蛋白、αリポ蛋白の順に移動速度が速くなっていきます。βリポ蛋白はLDLに、pre-βリポ蛋白はVLDLに、αリポ蛋白はHDLにほぼ一致します。前2者の間に、broad-βやmid-bandといわれるものが家族性Ⅲ型高脂血症等でみられることがあります。これにはレムナントリポ蛋白、small dense LDL、LP(a)等が含まれます。

超遠心法は数時間から1日の時間を要し高度な議樹と装置が必要で高コストですが、精度が高く定量的です。実臨床では、比重による分類を高速液体クロマトグラフィー(HPLC法)にて行っています。同法は精度が高く簡便ですが、標準化は十分ではありません。電気泳動法は、2時間以内に測定でき簡便で低コストですが、精度は低めで半定量的な結果となります。

カイロミクロンはアポB48を持ち、消化管から吸収された中性脂肪を多く含みます。VLDLはアポB100を持ち、肝臓で作られ、コレステロールと中性脂肪を含みます。LDLはコレステロールを多く含み、様々な組織にコレステロールを供給します。HDLはアポA-Ⅰを持ち、末梢組織の余分のコレステロールを回収し、肝臓へ運んだり、LDLに渡して必要な組織への供給を助けたりします。

リポ蛋白とコレステロール

コレステロールは生体にとって重要な脂質ですが、多すぎて血管壁にたまると動脈硬化の原因ともなります。HDLは、体内の余分なコレステロールを回収して肝臓に戻したり、LDLに渡したりします。この働きを、逆転送系といいます。一般にHDL中のコレステロールをHDLコレステロール(HDL-C)と言います。HDL-Cが多い人は、動脈硬化の進行が遅い傾向があります。ただ、薬剤などでHDL-Cが増えても、本当に余分なコレステロールの回収が増えているかどうかはわかりません。HDLからLDLにコレステロールを渡す働きをする蛋白が、cholesterol ester transfer protein(CETP)です。この蛋白が低下している人は、HDL-Cが増加しますが、動脈硬化を防ぐことによいことかは疑問です。IDLは、カイロミクロンやVLDLがリポ蛋白リパーゼ(LPL)の働きを受けて、中にある中性脂肪を組織に配り、組成が変化しつつある途中経過のリポ蛋白で、レムナントリポ蛋白とも言われます。レムナント粒子は、LDL粒子とほぼ同じサイズであり、血管壁に取り込まれやすい性質を持ちます。さらに、レムナントは炎症を惹起させる作用がもあり、動脈硬化を進展させます。

LDL受容体の調整

LDLは、肝臓にあるLDL受容体を介して肝臓に取り込まれます。LDL側のリガンドはアポB100ですが、IDLやVLDLは粒子径が大きくリガンドとして機能できません。IDLやVLDLでは、アポEがリガンドとして働きます。しかしLDL受容体との親和性が低いE2/E2のアイソフォームを持つ人は、IDLが蓄積します。

LDL受容体の発現は、転写因子であるSREBPに依存します。HMG-CoA酵素阻害薬であるスタチンが作用すると、コレステロールの製造が阻害され、細胞内のコレステロールを補うためにSREBPを活性化し、細胞外から取り込みます。

LDL受容体は、LDLを結合すると、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、LDLをライソソームに放出した後、細胞表面にリサイクルされます。PCSK9は、LDL受容体を分解してリサイクルを妨げるため、LDLを血液中から取り込むことができなくさせます。PCSK9阻害薬は、LDL受容体の働きを最大限にすることにより、LDLコレステロール低下作用を示します。スタチンは、SREBPを活性化してコレステロール低下作用を示しますが、SREBPはPCSK9の発現を亢進させる作用を持つため、スタチンの効果は、頭打ちになります。

PCSK9をブロックするPSCK9阻害薬をスタチンに併用することは、理にかなっています。

脂肪の経静脈内投与

脂肪を全く摂取しない場合、2～3週間で必須脂肪酸の欠乏を招きます。長期の経口摂取不良の場合、脂肪乳剤を末梢静脈から点滴投与して補います。

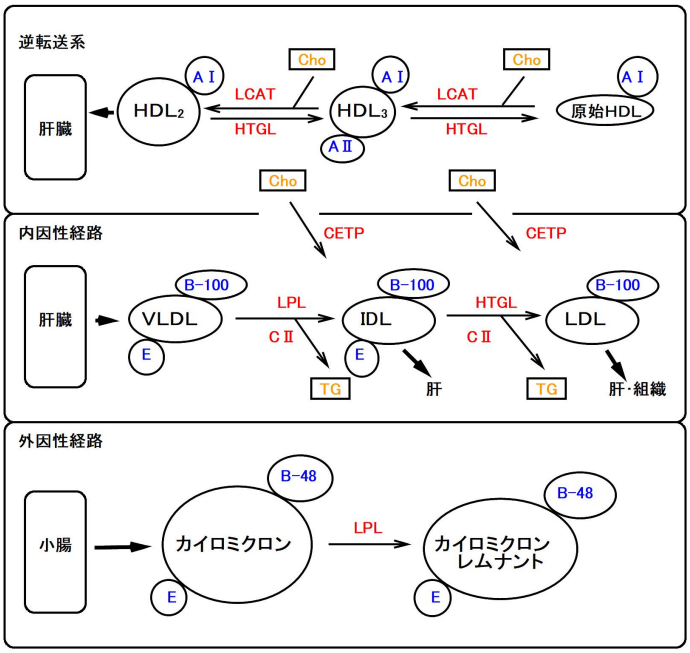
現在日本で使用できるのは、長鎖脂肪酸製剤であり、不飽和脂肪酸はn-6系が主体で、n-3系はわずかしか含みません。

乳化薬としてレシチンが、等張化薬としてグリセロールが含まれます。高カロリー輸液製剤と混合すると脂肪滴のサイズが大きくなり、脂肪塞栓の危険があります。投与速度は0.1g/kg/h以下が望ましく、これより大きいとリポ蛋白化されない脂肪粒子が網内系に補足され、網内系の機能低下を招きます。

リポ蛋白の組成

	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL2	HDL3
トリグリセリド	84%	55%	24%	12%	5%	4%
コレステロールエステル	5%	12%	29%	37%	16%	12%
遊離コレステロール	3%	7%	9%	8%	5%	3%
リン脂質	7%	18%	19%	22%	33%	26%
アポ蛋白	2%	8%	19%	21%	41%	55%

リポ蛋白の代謝



HTGL:
hepatic triacylglycerol lipase

CETP:
cholesterol ester transfer protein

LCAT:
lecithin-cholesterol acyltransferase

LPL:
lipoprotein lipase

スフィンゴリピドーシス

スフィンゴ糖脂質は、セラミドと糖鎖より構成され、細胞膜外層ににおいて細胞内外のシグナル伝達に関わります。スフィンゴ糖脂質の加水分解に関わる様々な酵素の欠損により、対応する基質が蓄積します。()内は蓄積物質。

Tay-Sachs病(GM2ガングリオシド):β-ヘキソサミニダーゼA活性の低下。聴覚過敏、筋緊張低下、眼底にチェリーレッドスポット(他のスフィンゴリピドーシスでも見られ特異的ではありません)。

Sandhoff病(GM2ガングリオシド):β-ヘキソサミニダーゼA,B活性の低下。Tay-Sachs病に類似。

GM1ガングリオシドーシス(GM1ガングリオシド):GM1ガングリオシドβガラクトシダーゼA,Bの欠損。不随意運動。

異染性白質ジストロフィー(スルファチド):アリルスルファターゼAの欠損。錐体路障害、腱反射消失、知能障害、視力障害。

Krabbe病(ガラクトシルセラミド):ガラクトセレブロシダーゼの欠損。精神運動発達遅延、易刺激性亢進(聴覚過敏等)、錐体路障害、運動失調、腱反射消失、視力障害。

Fabry病(ガラクトシルセラミド):〔502頁参照〕

Gaucher病(グルコシルセラミド):β-グルコシダーゼ欠損。肝脾腫、貧血、血小板減少、ACE上昇。2型,3型は神経症状を伴う。3型は水平眼球運動障害。骨髄中にゴーシェ細胞(細網細胞由来の大型の細胞)が見られる。血漿,尿中Lyso-Gb1が高値。アンブロキサールによるシャペロン療法。

Farber病(セラミド):酸性セラミダーゼの欠損

Niemann-Pick病A型B型(スフィンゴミエリン):スフィンゴミエリナーゼの異常。活性低下の強いA型と軽度のB型があり。肝脾腫。A型は運動失調、錐体路障害等の神経症状を認める。

Niemann-Pick病C型(遊離コレステロール、糖脂質ガングリオシド):肝脾腫、垂直眼球運動障害、嚥下障害、構音障害、ジストニア、精神症状。

外部参照
ファブリー病診療ガイドライン20120　https://jsimd.net/pdf/fabry2020.pdf
ゴーシェ病診療ガイドライン2019(2021はネット非公開)　https://jsimd.net/pdf/gaucher_guideline2020.pdf

総コレステロール

基準値　130～219mg/dL（酵素法）

様々なリポ蛋白に含まれるコレステロールの合計です。

【上昇する疾患】家族性高コレステロール血症、家族性複合型高脂血症
甲状腺機能低下症、家族性Ⅲ型高脂血症、糖尿病、クッシング症候群、CETP欠損症
先端巨大症、原発性胆汁性胆管炎、ネフローゼ症候群、閉塞性黄疸
薬剤(副腎皮質ステロイド、β遮断薬、ザイアザイド、アルコール)
【低下する疾患】甲状腺機能亢進症、栄養障害、吸収不良、肝硬変、劇症肝炎
悪液質、家族性低βリポ蛋白血症、タンジール病、アジソン病

総コレステロールは、1984年からの米国でのframingham studyにて冠動脈の危険因子となることが明らかとなりました。現在はより動脈硬化と関連が深いLDLコレステロールを指標として脂質異常症の診療を行うことが主流となっています。しかし、T-ChはLDL-Cより測定手法が安定しており、過去のデータも多く、価値を失ったわけではありません。

家族性高コレステロール血症(FH)

LDL受容体の異常、PCSK9の活性上昇、アポB蛋白の異常等のいずれかにより生じる常染色体顕性遺伝形式の疾患です。肝臓にLDLを取り込めないので、コレステロール値が上昇します。遺伝的疾患で、ヘテロは500人に1人、ホモは100万人に1人と言われています。幼児期より動脈硬化が認められ、虚血性心疾患等の重篤な病気を引き起こします。一般の高コレステロール血症と異なるのは、小児の頃より高コレステロール血症にさらされていることであり、成人になって健康診断等で見つかった時には、かなり動脈硬化が進んでいる可能性があります。腱黄色腫や皮膚結節性黄色腫が見られるのはこのためです。診断基準では、①未治療時のLDL-C値180mg/dL以上②腱黄色腫あるいは皮膚結節性黄色腫③FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴、の3項目の2項目以上を満たせばFHと診断します。FHホモ接合体に対する遺伝学的検査も保険収載されています。アキレス腱を側面よりX線撮影して、腱の最も太い部分が男性8mm以上、女性7.5mm以上ある場合、肥厚と判断します。超音波により計測する場合は、最も太い部分の短径が男性は6mm以上、女性は5.5mm以上を肥厚とします。アキレス腱は断面が楕円形をしており、X線では正確に短径の計測ができないので、大きめの数値となります。アキレス腱断裂の既往者は、肥厚がみられるため本基準は使用できません。若年から治療している場合は、肥厚は必ずしも見られません。常染色体潜性遺伝の下記の疾患の鑑別が時に必要です。

動脈硬化合併症を防ぐためには強力な治療を行うことが必要です。LDL-Cの管理目標値は1次予防は100mg/dL未満、2次予防は70mg/dL未満ですが、達成困難な時は前値の50%未満を目標値としてもかまいません。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」のリスクチャートによるリスク評価は適応されません。

ホモ接合体の治療では選択的LDL吸着法(アフェレーシス)による治療が必須でしたが、MTP阻害薬であるロピタミド(ジャクスタピッド™)やLPL活性を低下させるANGPTL3に対する阻害薬のエビナクマブ(エヴキーザ™)は、LDL受容体完全欠損患者にも有効であり、薬物療法にも期待が持てるようになりました。

家族性複合型高脂血症(FCHL)

Ⅱb型を示す脂質異常症です。Ⅱa型，Ⅳ型に変化することもあります。動脈硬化を起こしやすく、心筋梗塞患者の3割は、本疾患を基礎疾患として持ちます。small dense LDLが増加します。

家族性Ⅲ型高脂血症

レムナントが増加し、コレステロールと中性脂肪が共に高値を示します。アポリポ蛋白E(Apo E)の異常が原因とされています。ApoEは脂質を細胞から出し入れする際に働く蛋白質で、抗酸化作用も持っています。ApoE/ApoCⅢ比が0.7以上になり、FCHLとの鑑別点になります。

手掌線状黄色腫を認めることがあります。ApoEの異常は、脂質異常症だけでなく、アルツハイマー病とも関連があります。

シトステロール血症：植物ステロールを腸から過剰吸収し、胆汁から排泄できず全身に蓄積します。エゼチミブで治療。
ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(LAL-D)：コレステロールエステルと中性脂肪が分解できないため、肝に蓄積します。

ＬＤＬ-コレステロール（ＬＤＬ-Ｃ）　基準値　70～139mg/dL（酵素法）

組織にコレステロールを供給しますが、動脈硬化の原因にもなります。

【上昇する疾患】
家族性高コレステロール血症、家族性複合型高脂血症、甲状腺機能低下症
家族性Ⅲ型高脂血症、糖尿病、クッシング症候群、ネフローゼ症候群
先端巨大症、閉塞性黄疸、メタボリック症候群(LDL-Cは診断基準の要素ではありませんが、高値を示すことがしばしばみられます)
【低下する疾患】
甲状腺機能亢進症、栄養障害、吸収不良、肝硬変、アジソン病、悪液質
家族性無βリポ蛋白血症、タンジール病、急性肝炎、劇症肝炎

LDLコレステロールは動脈硬化になりやすいかどうかを判定する指標として、総コレステロールに代わって使われるようになりました。2024年の厚生労働省の「健康日本21(第三次)」の目標としてLDL-Cを160mg/dL以上の者を今後10年間で25%減少させる目標を掲げています。LDL-Cは、直接測定する方法と、計算により求める方法があります。

non-HDLコレステロールは、総コレステロールからHDLコレステロールを引いたものであり、アポBとよい相関を示し、動脈硬化になりやすさの判断の指標としてLDLコレステロールに代えて使われることもあります。但し、TG≧600mg/dLではカイロミクロンやVLDLのコレステロールも含まれ、指標としての信頼性は低下します。久山町研究では、non-HDL-Cとアテローム血栓性脳梗塞の間に有意な正の関連を認めています。

LDL-Cの測定

LDL-C直接測定法はTGが1,000mg/dL以上の場合、正確な値を測定できません。
空腹時の場合、Friedewaldの式でLDL-Cを概算として求めることができます。
LDL-C(mg/dL)＝TC(mg/dL)－HDL-C(mg/dL)－TG(mg/dL)×0.2
計算法によるLDL-Cは、HPLC法によるLDL-CとIDL-Cの和に相当します。
TGが400mg/dL以上の場合、計算式にないIDLが増加しており、使用不可です。
直接法は、TGが400mg/dL以上の場合でも測定可能です。

外部参照　Friedewald式計算等　　http://www.nishimuraiin.com/kensa/calculate.html

アポBと動脈硬化

アポBは動脈硬化惹起性リポ蛋白1粒子あたり1個含まれるため、アポBを測定すれば、動脈硬化惹起性リポ蛋白の総量を把握することができます。これまで、総コレステロール、LDLコレステロール、small dense LDLなど様々な動脈硬化惹起性物質が測定されてきました。

アポB濃度は最も動脈硬化の進展と相関する可能性がありますが、現時点ではエビデンスは十分ではありません。LDL-Cが治療目標を達成した際の残余リスクの評価には有用です。アポ蛋白は一般に日内変動が少なく、食後と食前で大きな違いはありません。

妊娠と脂質

妊娠すると徐々に脂質値は上昇し、LDL-C値は26%、中性脂肪値は83%の上昇率となり、FH患者では、より高い上昇率を示します。HDL-Cは妊娠中も大きな変化はありません。

妊娠中においても生活習慣の是正が治療の中心ですが、高値の場合は胎児への影響が少ない陰イオン交換樹脂(レジン)を使用します。FHの場合はLDLアフェレーシスを行います。スタチンは、米国以外では妊娠中は禁忌となっています。

脂質管理目標値

血清コレステロール値をどのぐらいの値にコントロールするのがよいかは、基礎疾患をどれだけ持っているかによって異なります。冠動脈疾患もしくはアテローム血栓性脳梗塞の二次予防ではLDL-Cを100mg/dL以下にするという厳しい基準となり、さらに両疾患持つ者、急性冠症候群の既往者、家族性高コレステロール血症、糖尿病を持つ者の二次予防には70mg/dL以下にするという最も厳しい基準が適用されます。これは、LDL-Cが70mg/dL以上ではプラークが進行し、それ以下では退縮するというデータに基づいています。

一次予防では、糖尿病がありかつ末梢動脈疾患、微小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)合併時、喫煙者のいずれかを満たすときは100mg/dL以下とします。これらを伴わない糖尿病、慢性腎臓病(CKD)、末梢動脈疾患(PAD)を持っている方は、高リスク者に分類されLDL-Cを120mg/dL以下にする基準が適用されます。それ以外の方は、久山町スコアを算出します。これは、性別、収縮期血圧、糖代謝異常、LDL-C値、HDL-C値、現在の喫煙で点数をつけ、年齢を合わせてリスクを評価するものです。予想される10年間の動脈硬化性疾患発症リスクが、2%未満を低リスク、2%～10%未満を中リスク、10%以上を高リスクとします。低リスク、中リスク、高リスクのLDL-Cの治療目標値は、160mg/dL以下、140mg/dL以下、120mg/dL以下です。Non-HDL-Cを治療目標値として使用する場合は、LDL-Cの値に30mg/dLを足した値とします。

LDL-Cが低いほどCVDとなる確率が低いというメタアナリシスもあり、現在では the lower, the betterが主流の考えです。さらに、より早期に治療することが心血管疾患予防につながり、the lower, the earlier, the better とも言われるようになりました。続発性脂質異常症では、原疾患を治療することが大切です。甲状腺機能低下症にスタチンを投与すると横紋筋融解症を起こす可能性が高くなります。コレステロールは、小腸のNiemann-pick C1-like 1(NCP1L1)を介して吸収され、この機能の亢進している者はコレステロールの摂取制限は血清のLDL-C値を下げるのに有用です。運動療法は、LDL-C値の低下にはほとんど寄与しませんが、様々な代謝を改善し、CVDの抑制効果があります。

TGは空腹時採血では150mg/dL未満、随時採血では175mg/dL未満を、HDL-Cは40mg/dL以上を管理目標値とします。

久山町スコアによる動脈硬化性疾患予測モデル（動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版より）

①性別	ポイント
女性	0
男性	7

②収縮期血圧	ポイント
<120 mmHg	0
120～129 mmHg	1
130～139 mmHg	2
140～159 mmHg	3
160 mmHg～	4

③糖代謝異常(糖尿病は含まない)	ポイント
なし	0
あり	1

④血清 LDL-C	ポイント
<120 mg/dL	0
120～139 mg/dL	1
140～159 mg/dL	2
160 mg/dL～	3

⑤血清 HDL-C	ポイント
60 mg/dL～	0
40～59 mg/dL	1
<40 mg/dL	2

⑥喫煙	ポイント
なし	0
あり	2

注１：過去喫煙者は⑥喫煙はなしとする。

①～⑥のポイント合計	点

右表のポイント合計より年齢階級別の絶対リスクを推計する。

ポイント合計	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳
0	<1.0%	<1.0%	1.7%	3.4%
1	<1.0%	<1.0%	1.9%	3.9%
2	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.5%
3	<1.0%	1.1%	2.6%	5.2%
4	<1.0%	1.3%	3.0%	6.0%
5	<1.0%	1.4%	3.4%	6.9%
6	<1.0%	1.7%	3.9%	7.9%
7	<1.0%	1.9%	4.5%	9.1%
8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%
9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%
10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%
11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%
12	1.9%	3.9%	9.1%	17.7%
13	2.2%	4.5%	10.4%	20.2%
14	2.6%	5.2%	11.9%	22.9%
15	3.0%	6.0%	13.6%	25.9%
16	3.4%	6.9%	15.5%	29.3%
17	3.9%	7.9%	17.7%	33.0%
18	4.5%	9.1%	20.2%	37.0%
19	5.2%	10.4%	22.9%	41.1%

ＨＤＬ-コレステロール（ＨＤＬ-Ｃ） 基準値　男性　40～86mg/dL （酵素法）
女性　40～96mg/dL（酵素法）

組織から回収したコレステロールを多く含みます。

【上昇する疾患】コレステロールエステル転送蛋白(CETP)欠損症
肝性リパーゼ(HTGL)欠損症、飲酒、原発性胆汁性胆管炎、肺気腫
薬剤性(フィブラート系薬剤、ニコチン酸、HMG-CoA還元酵素阻害薬
経口避妊薬、インスリン)
【低下する疾患】甲状腺機能亢進症、肝硬変、肥満、糖尿病、慢性腎不全喫煙、アポ蛋白A-Ⅰ欠損症、タンジール病、LCAT欠損症　　薬剤性（プロブコール）

HDLは細胞膜や血管壁からコレステロールを引き抜く性質があり、HDL-Cが高い人はその作用が強く、動脈硬化になりにくく、結果として脳梗塞や心筋梗塞となる可能性が低くなります。測定は、直接法が主流です。
HDL-Cの低い人は、通常高TG血症を伴いますので、高TG血症に対する治療を行います。HDL-Cが低くても高TG血症や高LDL-C血症を伴わないIsolated low HDL-Cは、冠動脈疾患との関連を認めないため、2022年のガイドラインでは薬物介入の対象とはならないとされています。

高HDLコレステロール症例の管理

HDLコレステロール(HDL-C)は、善玉コレステロールとも言われ、動脈硬化性疾患の進展に防御的に働くと言われています。しかし、100mg/dL近い人やそれ以上の高すぎる人にもよい影響を与えているかは疑問があります。HDL-Cを高める薬剤としてCETP阻害薬があり、同薬の有効性をみた4つの臨床試験では、動脈硬化性疾患の予防に否定的な結果です。日本人を対象としたコホート研究でもHDL-Cが90mg/dLを超る集団では、動脈硬化性疾患のリスクが上昇していました。CETP阻害薬での治療時やHDLが高すぎる人は、末梢から引き抜いたコレステロールを処理できず、動脈硬化を防ぐHDLの機能が果たされていないからと考えられます。大量飲酒によるHDL-Cの上昇は、CETP活性の低下が一因です。

HDL-Cが高すぎる場合は、LDL-Cやnon-HDL-Cに基づく診療を行い、頸動脈超音波検査や負荷心電図にて動脈硬化が進展していないかを確認することが大切です。

タンジール病（Tangier病）

ATP binding cassette transporter A1(ABCA1)の機能異常によりHDL-Cが低下する常染色体潜性遺伝疾患です。ABCA1は細胞膜上にあり、細胞内の遊離コレステロールとリン脂質をアポA-Ⅰに受け渡す役割をします。Tangier病では細胞内にコレステロールエステルが蓄積します。HDL-Cは極めて少量となり、アポA-Ⅰも異化により20mg/dL以下に減少します。オレンジ色の扁桃腫脹、肝脾腫、血小板減少、角膜混濁、冠動脈疾患、末梢神経障害がみられます。

HDL-Cが低下する疾患に、アポA-1欠損症とLCAT欠損症があり、共に角膜混濁がみられ、前者は黄色腫を認め、後者は蛋白尿を認めます。

中性脂肪(トリグリセリド:ＴＧ) 基準値　空腹時 35～149mg/dL（酵素法）

体内に蓄積される皮下脂肪と内臓脂肪の大部分を占める脂質です。

【上昇する疾患】
アルコール多飲、肥満、甲状腺機能低下症、糖尿病、Cushing症候群、
ネフローゼ症候群、閉塞性黄疸、脂肪肝、急性膵炎、妊娠、LCAT欠損症
家族性Ⅲ型高脂血症、家族性複合型高脂血症、家族性Ⅳ型高脂血症
リポ蛋白リパーゼ欠損症、アポ蛋白C-Ⅱ欠損症、アポ蛋白E欠損症
【低下する疾患】
甲状腺機能亢進症、吸収不良症候群、肝硬変、副腎不全、低βリポ蛋白血症

10時間以上の絶食後に採血した場合、空腹時の値として扱います。

皮下脂肪や内臓脂肪の大部分は、中性脂肪です。カロリーを多く摂取すると余剰の栄養素は中性脂肪に変えられ体内に蓄積します。血液中の中性脂肪が高値になる原因の多くは、カロリー摂取過多とアルコール多飲です。アルコールは脂肪酸合成酵素遺伝子の転写因子であるSREBP-1cの活性を亢進させ、脂肪酸消費を促すAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)を抑制します。さらに、アルコール代謝産物のアセトアルデヒドがTG分解に関与するPPAR-αを抑制します。

中性脂肪単独の低値は問題となることはまれですが、同時にLDLコレステロールも低下している場合は精査が必要です。

中性脂肪と動脈硬化

TGは、これまで冠動脈性疾患等の動脈硬化性疾患との関連は薄いと考えられてきました。これは早朝空腹時での値での解析結果によるものですが、非空腹時の値で解析すると、強い危険因子となることが明らかになってきました。食後のTGの多くが、カイロミクロンレムナントやIDLに含まれることが、動脈硬化を惹起する原因と考えられます。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版では、脂質異常症の診断基準に随時採血時の中性脂肪値が加わりました。

中性脂肪と脂肪肝

脂肪肝は肝細胞内に中性脂肪が蓄積したものであり、通常血液中の高中性脂肪血症を伴います。脂肪肝があるにもかかわらず、血液中のVLDLが多くない場合、VLDLの形成に重要な役割を果たすMTP(microsomal TG transfer protein)の発現が低下している可能性があります。

中性脂肪と急性膵炎

中性脂肪が1000mg/dl以上になると、急性膵炎が発症するリスクがあります。特にカイロミクロン(CM)が高値の者はハイリスクです。これは、CMが膵臓の微小循環を障害するためや、TGが加水分解されて生じる遊離脂肪酸が膵臓を障害するためと考えられています。

原発性高カイロミクロン血症

LPLやアポCⅡの欠損や異常によりおこります。TGは1000mg/dL以上に上昇し、小児期にしばしば急性膵炎を発症します。発疹性黄色腫は特徴的です。高度の脂肪摂取制限やTGの上昇をもたらさない中鎖脂肪酸の摂取が必要です。

中性脂肪蓄積血管心筋症(TGCV)

血清中性脂肪値や肥満の程度とは関係なく冠動脈や心筋細胞にTGが蓄積する疾患です。罹患臓器・細胞の主たるエネルギー源である長鎖脂肪酸(LCFA)の細胞内代謝異常の結果、蓄積するTGによる脂肪毒性とLCFAが供給されないためのエネルギー不全を生じると考えられています。TGが異所的に様々な細胞内に蓄積し、心不全や冠動脈疾患だけでなく、耐糖能異常や様々な臓器障害を起こします。複合心血管イベントや不整脈により、致死的ともなり、突然死もあります。

腎機能障害と脂質異常

重度のCKD患者ではスタチン等によるLDL-C低下療法ではCVDリスクの低下がみられないことが知られており、フィブラート系薬によるTGやHDL-Cの是正がCVD発症を抑えるという報告もあります。透析患者の心血管イベントの発生には、高P血症にともなう血管石灰化が強く関与しており、血清P値の是正が予後の改善に寄与し、スタチンのCVD低下効果も現れるようになります。

外部参照　中性脂肪蓄積心筋血管症　https://tgcv.org/about-tgcv.html

遊離脂肪酸（ＦＦＡ）

基準値　140～850μEq/L（酵素法）

直線状に炭素がつながった脂質です。エネルギー源となります。

【上昇する疾患】
肥満、甲状腺機能亢進症、糖尿病、クッシング症候群、褐色細胞腫、先端巨大症
ネフローゼ症候群
薬剤性(カフェイン、テオフィリン、α遮断薬、L-ドーパ)
【低下する疾患】
甲状腺機能低下症、インスリノーマ、下垂体機能低下症、アジソン病
薬剤(インスリン、β遮断薬)

脂肪酸の種類

脂肪酸は、炭化水素が鎖のように長くつながり、一方の端にカルボキシル基がついたものです。炭素数2-4個のものを短鎖脂肪酸、5-12個のものを中鎖脂肪酸、12-22個のものを長鎖脂肪酸、23個以上のものを極長鎖脂肪酸と呼びます。長鎖脂肪酸と極長鎖脂肪酸を高級脂肪酸と呼ぶことがありますが、品質がよいという誤解を与えることがあります。炭素の結合が全て単結合のものを飽和脂肪酸、二重結合を含むものを不飽和脂肪酸と呼びます。二重結合の位置が、メチル末端から数えて何番目にあるかということで脂肪酸の性質が変わり、その位置を示した分類がなされます。例えば3番目に不飽和結合があるものを、ω-3脂肪酸と呼びます。ωの代わりにnを使用するn-3という表記もあります。人体にとって重要な脂肪酸は、ω-3、ω-6、ω-9です。

ω-3　α-リノレン酸(ALA 18:3)、エイコサペンタエン酸 (EPA 20:5)、ドコサヘキサエン酸 (22:6 DHA)

ω-6　リノール酸(18:2)、アラキドン酸(20:4)

ω-9　オレイン酸(18:1)

()の中の数値は、(炭素数:二重結合の数)を表します。

飽和脂肪酸の代表的なものは、パルミチン酸(16:0)とステアリン酸(18:0)です。

体内で合成できないために食事から摂取しなければならない脂肪酸を必須脂肪酸と言い、狭義にはリノール酸とα-リノレン酸を指します。これらから作られるγ-リノレン酸、アラキドン酸、EPA、DHAも広義の必須脂肪酸に含まれます。

脂肪を含まない中心静脈栄養(TPN)を行うと、2～3週間ほどで必須脂肪酸の欠乏をおこします。

ω-3脂肪酸は抗炎症作用や抗動脈硬化作用があり、ω-6脂肪酸は免疫に重要な働きをします。両者のバランスが大切ですが、多くの人はω-6脂肪酸を摂りすぎる傾向があります。飽和脂肪酸の摂取制限は、冠動脈疾患イベントを抑制します。

脂肪酸の大部分は、様々な脂質のエステルとして存在しますが、総脂肪酸の4～5%は遊離脂肪酸(FFA)として存在し、アルブミンと結合して血液中を運ばれ、末梢組織のエネルギー原となっています。細胞は遊離脂肪酸を取り込みエステル化し、脂肪細胞では大脂肪滴として、心筋や骨格筋細胞は小脂肪滴として、肝細胞は状況により脂肪滴の大きさを変えて細胞内に保存します。蓄えた中性脂肪はホルモン感受性リパーゼ(HSL)の作用により分解され放出されます。遊離脂肪酸の血液中濃度は、蓄積と遊離のバランスにより決定されます。

各種リパーゼとインスリン　〔188頁参照〕

Lipoprotein Lipase(LPL)：血管内皮細胞に存在し、カイロミクロンやVLDLから脂肪酸を放出し、細胞に取り込む作用を持ちます。インスリンは脂肪組織でのLPL活性を高め、血中の中性脂肪を効率的に分解し、脂肪細胞への取り込みを促進します。筋組織でのLPL活性を抑制し、エネルギーの貯蔵を優先させます。

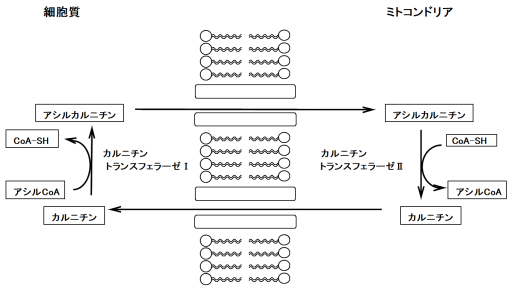
Hepatic Triglyceride Lipase(HTGL)：主に肝臓の血管内皮細胞に存在しIDLのTGを分解し、LDLへの移行を促進します。、HDL2をHDL3に変換する作用も持ちます。インスリンはHTGLの活性を促進します。

Hormone-Sensitive Lipase(HSL)：脂肪細胞内で中性脂肪を分解し、遊離脂肪酸とジアシルグリセロール，モノアシルグリセロールを生成します。インスリンはHSLを抑制します。空腹時や運動時はインスリン作用が少ないためHSLの活性が上がり、脂肪分解が促進されます。

Monoacylglycerol Lipase(MAGL)：HSLが分解したモノアシルグリセロールをさらに分解し、遊離脂肪酸とグリセロールを生成します。インスリンは直接的にはMAGLの活性に影響を与えませんが、インスリンはHSLを抑制するため、MAGLの基質であるモノアシルグリセロールの供給が減少します。

カルニチン

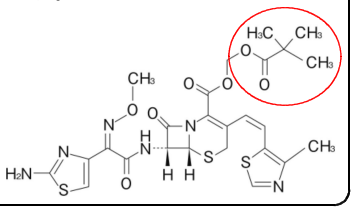
脂肪酸は、細胞質からミトコンドリアに移って、β酸化による代謝を受けエネルギー源となります。脂肪酸は単体ではミトコンドリア内に入ることができず、カルニチンとエステル結合をしてアシルカルニチンとなりミトコンドリア内膜を通過します。カルニチンの化学式は$(CH_3)_3N^+$-CH_2-CH(OH)-CH_2-COOHであり、この反応を触媒するのがCPT-Ⅰ(carnitine-palmitoyltransferase typeⅠ)です。CPT-1はβ酸化の律速酵素となります。ミトコンドリア内に入ったアシルカルニチンは、CPT-Ⅱ(carnitine-palmitoyltransferase typeⅡ)の働きにより、CoAと反応してアシルCoAを生み、カルニチンを遊離させます。カルニチンはミトコンドリア外に出て再利用され、アシルCoAはβ酸化の基質としてエネルギー産生に使われます。



CPT-Ⅱ遺伝子多型の中に熱に不安定なものがあり、このような遺伝子多型と熱中症やインフルエンザ脳症との関係が議論されています。

カルニチンは、肉や乳製品から75%が供給され、25%は肝臓及び腎臓でリジンとメチオニンから合成されます。遊離カルニチン濃度の基準値は36.0～74.0μmol/Lであり、20μmol/L以下になると、欠乏症状が出ることがあります。低カルニチン血症になると、脂肪酸酸化ができなくなり、痙攣、意識障害、横紋筋融解症を起こすことがあります。$NADH_2^+$やATPの供給も止まるので、糖新生ができなくなり低血糖も起こります。一般にカルニチン欠乏による低血糖は、ケトン体によるエネルギーのバックアップができないので重篤となります。その他、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、肝機能障害、電解質異常、貧血がおこります。

カルニチンは尿より排泄され、体内の量が調整されています。腸管からの吸収促進のためにピボキシル基を持つセフェム系抗菌薬は、消化管から吸収される際にピバリン酸を遊離します。ピバリン酸はカルニチン抱合を受け、尿中にピバロイルカルニチンとして排出されますので、血清中カルニチンが低下します。同薬を長期に服用すると、低カルニチン血症となります。ピボキシル基(下図)を持つ抗菌薬は、セフジトレンピボキシル(メイアクト™)、セフテラムピボキシル(トミロン™)、セフカペンピボキシル(フロモックス™)、テビペネムピボキシル(オラペネム™)です。長期間の投与には注意が必要です。バルブロ酸ナトリウムもカルニチンを低下させます。カルニチンを含んだ製剤に、エルカルニチン™があります。



脂肪酸の代謝

脂肪酸は、β酸化という反応で代謝され、エネルギーを産み出します。β酸化はミトコンドリアにて行われますが、炭素数21以上の極長鎖脂肪酸はペルオキシソームで行われます。

脂肪酸
↓　アシルCoAシンテターゼ
アシルCoA　　－ATP
↓　アシルCoA脱水素酵素
エノイルCoA　　＋$FADH_2$
↓　エノイルCoAヒドラターゼ
3-ヒドロキシアシルCoA
↓　ヒドロキシアシルCoAデヒドロゲナーゼ
3-ケトアシルCoA　　＋NADH
↓　アシルCoAアセチルトランスフェラーゼ
2炭素鎖短いアシルCoA＋アセチルCoA

この過程を繰り返すことによって偶数炭素鎖の飽和脂肪酸の全ての炭素はアセチルCoAに変換されます。

$FADH_2$とNADHの電子はミトコンドリアの呼吸鎖電子伝達系に入り前者は2個、後者は3個のATPを産生します。アセチルCoAは、クエン酸回路(TCA cycle)に入り、ATP12個が産生されます。2個の炭素が外れるたびに、合計17個のATPが産生されます。最初にアシルCoAを作るときに1個だけATPを消費しますが、以後のサイクルでは消費しません。

糖代謝で作られるピルビン酸は、アセチルCoAの生成にもオキサロ酢酸の生成にも関わることが出来るため効率よくTCAサイクルを回すことが出来ますが、脂肪酸はアセチルCoAの供給しか出来ないので、脂肪酸の代謝には糖代謝の助けが必要です。

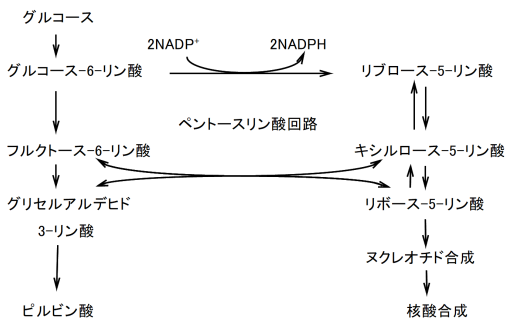
脂肪酸の合成

脂肪酸の合成は主として、肝細胞と脂肪細胞の細胞質で行われます。β酸化ではアセチルCoAが次々と外れていきますが、合成の際はマロニル-ACPを次々につないでいきます(マロン酸の化学式は$COOH\text{-}CH_2\text{-}COOH$です)。ACPは、脂肪酸の担体として働くタンパク質です。脂肪酸合成酵素の分子内に、1つの機能ドメインとして存在します。1サイクルごとに2個のNADPHを消費してエネルギーを得ます。NADPHはTCA回路では作られず、主にペントースリン酸回路から供給されます。

ペントースリン酸回路

hexose monophosphate shunt:HMSとも呼ばれます。解糖系のグルコース6リン酸から分枝し、フルクトース6リン酸とグリセルアルデヒド3リン酸を生成して再合流します。この間、NADPHを産生や核酸の成分であるリボース(5炭糖)を生成を行います。NADPHは、合成系にエネルギーを供給したり、グルタチオンの還元に用いられます。還元型グルタチオン(GSH)はヘモグロビン、赤血球膜、酵素などの蛋白質のSH基を保護する重要な還元性物質です。

グルコース6リン酸は、glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD)により6ホスホグルコノラクトンに変換され、NADPHを産生します。6ホスホグルコノラクトンは、6ホスホグルコン酸を経てリブロース5リン酸となり、その際にもNADPHが産生されます。細胞の活動が低下している時は、解糖系よりHMSに代謝が流れ、生じたNADPHにより脂肪酸合成に向かいます。G6PDが欠損している人は、GSHが低下して、赤血球構成蛋白が酸化されて溶血に至ります。欠損者は、アセトアミノフェン、サリチル酸、ラスブリカーゼ、ST合剤、プリマキンの投与やソラマメの摂取で溶血をおこしますが、マラリアに抵抗力を持ちます。



脂質異常症の診断基準　（動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版）　外部参照

https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/GL2022_s/jas_gl2022_3_230210.pdf

LDLコレステロール		140mg/dL以上	高LDLコレステロール血症
		120～139mg/dL	境界域高LDLコレステロール血症
HDLコレステロール		40mg/dL未満	低HDLコレステロール血症
トリグリセライド	空腹時採血	150mg/dL以上	高トリグリセライド血症
	随時採血	175mg/dL以上	
non-HDLコレステロール		170mg/dL以上	高non-HDLコレステロール血症
		150～169mg/dL	境界域高non-HDLコレステロール血症

基本的に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みの摂取は空腹時とし、空腹時であることを確認できない場合は「随時」とする。
LDL-Cは直接法で求めるが、空腹時はFriedewald式で計算してもよい。
TGが400mg/dL以上や随時採血の場合はnon-HDL-CかLDL-C直接法を使用する。

以上がガイドラインの記述です。Non-HDL-Cには、レムナントやVLDLなどのHDL以外のあらゆるコレステロールが含まれます。Non-HDL-Cを一般集団のスクリーニング検査に用いる場合は、Non-HDL-CとLDL-Cの差は30mg/dLより小さく、おおむね20mg/dL前後となります。

健康診断でしばしば用いられる人間ドック学会の基準では、LDL-Cが120mg/dL以上を要再検査･生活指導とし180mg/dL以上を要精密検査･治療としています。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版では、後期高齢者は対象に含まれていませんでしたが、2022年版では80歳までが対象となっています。

脂質異常症の表現型分類

	CM(カイロミクロン)	VLDL	IDL	LDL	増加する脂質
Ⅰ	○				高度TG(中性脂肪)
Ⅱa				○	Cho(コレステロール)
Ⅱb		○		○	Cho TG
Ⅲ			○		Cho TG
Ⅳ		○			TG　軽度Cho
Ⅴ	○	○			高度TG　Cho

中性脂肪の値の高い人には、VLDLの多い人とCMの多い人がいます。CMが多く中性脂肪が1000以上になると膵臓炎を併発する可能性があり、特に治療が必要です。VLDLの多い人は、動脈硬化を進行させやすく、アルコール摂取とカロリー摂取の両者の制限が必要です。CMの多い人は、食事での脂肪摂取制限が最も有用です。

ステロイドはVLDL､HDL､LDLを上昇させます。エストロゲンはLDLを減少させHDLとTGを増加させますが、プロゲステロンは逆の働きをします。原発性胆汁性胆管炎ではLDL-CとHDL-Cが共に上昇します。ネフローゼ症候群では、LDL-CとTGが共に上昇します。

脂質異常症の治療薬

スタチン：コレステロールを体内で合成する際に必要なHMG-CoA還元酵素を阻害する事により、肝細胞でのコレステロール合成を押さえます。その結果、肝細胞内の転写因子のSREBP-2が活性化されて核内に移動してLDL受容体の転写が行われ、肝細胞のLDL受容体の増加により血中のコレステロールが取り込まれます。様々なpleiotropic effect（抗動脈硬化作用）も提唱されています。プラバスタチン(メバロチン™)、シンバスタチン(リポバス™)、フルバスタチン(ローコール™)、アトルバスタチン(リピトール™)、ピタバスタチン(リバロ™)、ロスバスタチン(クレストール™)があります。投与量を倍増しても、更なる低下効果は6%程に止まるので、効果不十分の時は他剤を併用します。なお、甲状腺機能低下症を合併している場合、同疾患の治療をせずにスタチンを投与すると、横紋筋融解症のリスクが高くなります。

フィブラート：PPARαのリガンドとなり、肝臓で脂肪酸のβ酸化を亢進させてVLDLの合成、分泌を抑制します。Apo C-Ⅲ抑制を介してリポ蛋白から脂肪酸を抜き取るためのリパーゼ活性を高めて中性脂肪を減少させ、動脈硬化を起こしやすいレムナントと呼ばれるリポ蛋白や小粒子のLDLを減少させます。（ベザフィブラート(ベザトール™)、フェノフィブラート(リピディル™)、クロフィブラート(クロフィブラート「ツルハラ」™)）。フィブラート製剤は、PPARαやPPARδにも作用しますが、ペマフィブラート(パルモディア™)は、選択的PPARαモジュレーター(SPPARMα)とも言われ、PPARαに対して2000倍以上の選択性を示します。1日2回服用のIR錠に加え、徐放性製剤で1日1回投与のXR錠があります。血管内の余分なコレステロールを取り除く作用が強い小粒子のHDLの数を増やし、small dense LDLを減らします。胆石症には禁忌です。メタ解析で冠動脈疾患を抑制するという結果がある一方、2型糖尿病患者にスタチンの上乗せにフィブラート(ペマフィブラート)を処方したPROMINENT試験では、予後の改善は得らませんでした。しかし、同薬はNAFLDにおいてMRエラストグラフィーによる肝硬度を改善したという報告もあります。ベザフィブラートは2mg/dL、フェノフィブラートは2.5mg/dLを血清Crが超えると使用禁忌ですが、ペマフィブラートは肝臓で代謝され胆汁中に排泄されるため、使用に際し高度腎機能障害を除き影響を受けません。

小腸コレステロールトランスポーター阻害薬：NPC1L1というコレステロールの消化管からの吸収にかかわるトランスポーターを阻害することにより、Chol値を低下させます。レジンと異なり腸管より吸収され腸肝循環しますが最終的には大部分が糞便とともに排泄されます。脂溶性ビタミンの吸収には影響を与えません。（エゼチミブ(ゼチーア™)）

陰イオン交換樹脂（レジン）：腸管内で胆汁酸と結合して、脂質の吸収を阻害するとともに胆汁酸の再吸収を抑制し、コレステロールから胆汁酸への変換を亢進させ、肝臓のLDL受容体を増加させます。（コレスチラミン(クエストラン™)、コレスチミド(コレバイン™)）

PCSK9阻害薬：LDL-Cは、肝臓でLDL受容体によって取り込まれます。LDL受容体が増加すると取り込みが増え血中のLDL値が低下します。LDL受容体数を調整しているのがPCSK9です。PCSK9は肝細胞内で合成され、細胞外に出てLDL受容体に結合します。PCSK9の結合した受容体は、LDLを結合して肝細胞内に取り込まれた後分解されます。〔174頁参照〕PCSK9阻害薬は、LDL受容体の分解を防ぐことによりコレステロールを強力に低下させますが、高額な薬剤であり、スタチンを最大容量使用し他の薬剤の併用でも十分な効果がない場合に使用される注射剤です。脳梗塞のリスクを下げ、脳出血のリスクを上げないことが臨床試験で示されています。当初、PCSK9阻害薬は抗体薬のエボロクマブ(レパーサ™:140mgを2週間に1回筋注もしくは420mgを4週間に1回筋注)のみでしたが、2023年9月にsiRNA製剤のインクリシラン(レクビオ皮下注300mgシリンジ™:300mgを初回及び3ヵ月に皮下投与し、以後は6ヵ月ごとに皮下投与:GalNAcが結合しており、肝細胞のアシアロ糖蛋白受容体を介して取り込まれます)が承認され、MK-0616(大環状ペプチド経口薬でPCS9がLDL受容体に結合することを阻害し、LDL受容体の分解を阻止します)も開発中です。FHホモ接合体でLDL受容体の残

存活性のない場合はPCSK9阻害薬は無効であり、LDLアフェレーシスが必要です。

MTP阻害薬：MTPは、アポBからカイロミクロンやVLDLを作る蛋白です。MTPを阻害するとVLDLが減少し、VLDLから作られるLDLも減少します。MTP阻害薬は、スタチンやPCSK9阻害薬が無効とされる上記の症例でも有効です。(ロミタピドメシル(ジャクスタピッド™))

n-3系多価不飽和脂肪酸(PUFA)：n-3系PUFAは、PPARαのリガンドとなることにより肝でのVLDL合成を抑制します。n-3系PUFAの一つであるEPA(エパデール™)は、抗血栓作用や抗炎症作用も抗動脈硬化として働いている可能性があります。EPAとDHAの両者を含む薬剤もあります(ロトリガ™)。スタチン内服者にEPAの併用効果をみたJELIS試験(冠動脈イベント)やREDUCE-IT試験(脳血管イベント)ではイベントが抑制されましたが、スタチン内服にEPA/DHA合剤の併用を行ったSTRENGTH試験(脳血管イベント)では抑制効果は得られませんでした。

その他：コレステロールの胆汁中への異化排泄促進作用と抗酸化作用を持つプロブコール(シンレスタール™・ロレルコ™)や、肝でのVLDL合成抑制作用とLPL活性増加作用を持つニコチン酸系薬剤(ユベラN™・ペリシッド™・コレキサミン™)があります。LPLを阻害するANGPTL3に対する抗体薬であるエビナクマブ(エヴキーザ™)があり、ホモ接合体家族性高コレステロール血症に適用があります。4週ごとに点滴静注し、年間の医療費は5000万円程度となります。

合剤：エゼチミブ＋アトルバスタチン(アトーゼット™)
エゼチミブ＋ロスバスタチン(ロスーゼット™)、エゼチミブ＋ピタバスタチン(リバゼブ™)

開発中の薬剤：ベムペド酸は、肝でのATPクエン酸リアーゼ(ACL)を阻害することにより、コレステロール合成の基質であるアセチルCoAの合成を阻害して作用を発揮します(同薬はプロドラッグであり活性化にはACSVL1が必要です。同酵素は筋には存在しないので、筋障害の可能性は低くなります。)

外部参照　スタチン不耐に関する診療指針2018
https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/statin_intolerance_2018.pdf

LDLアフェレーシス

家族性高コレステロール血症(FH)のホモ接合体では、薬剤療法が無効の場合があり、LDLを血漿中より強制的に除去するLDLアフェレーシスが行われます。

LDLアフェレーシスは、LDL-Cを低下させるだけでなく、ICAM-1やPAI-1を除去するなど様々な機序により、動脈硬化の進行を防ぎます。FHホモ接合体の予後改善のためには､小児よりLDLアフェレーシスを始めることが重要です。

単純血漿交換：自己の血漿を除去してヒトアルブミン製剤と置換します。免疫グロブリン等の生体に必要な成分まで除去されることが欠点です。

二重膜濾過法：孔径の異なる膜を使って除去します。一次膜で血球と血漿を分離し、二次膜で粒子径の大きいLDLとVLDLを除去します。アルブミンやグロブリンもある程度除去されることや、二次膜が目詰まりを起こしやすいことが欠点です。

LDL吸着法：アポリポ蛋白Bが陽性に荷電していることを利用し、VLDL､LDL､Lp(a)を陰性荷電したデキストラン硫酸に吸着させて除去します。カラム容量が小さく、体外循環に伴う心負荷が少ない利点があります。欠点はカラムの陰性荷電により凝固系が活性化され、ブラジキニン値が上昇することです。アナフィラキシー症状を防ぐため、ACE阻害薬の服用は禁忌です。

脂質代謝の性差と加齢による変化：エストロゲンは、LDL-Cのレセプタを増加させる作用があるため、女性の総コレステロール値の平均は、男性より低い値を示します。しかし、エストロゲンにはHDL-Cの合成を促進する作用もあるため、HDL-Cの平均値は女性の方が高値を示します。血中中性脂肪の平均値は、女性は男性より低い値となります。閉経以降では、女性の総コレステロールの平均は男性を上回るようになります。

加齢と共に、男女にかかわらずLDL-Cレセプタの数が減少しますので、LDL-C値は男女とも上昇します。HDL-Cの合成は、男女とも加齢と共に低下します。

脂質代謝に関する用語の説明

リポ蛋白分画

リポ蛋白を分類する検査です。比重による分類では、CM、VLDL、LDL、HDLに分けられます。電気泳動法では、preβ、β、αに分けられます。

VLDL(very low-density lipoprotein)

肝臓でMTPの作用により作られる、TGを多く含んだリポ蛋白です。LPLの作用により、TGが加水分解され、エネルギー源である脂肪酸を組織に供給します。糖尿病では、HSL活性亢進によるFFA増加に起因するVLDL産生増加と、インスリン抵抗性によるLPL活性低下により、VLDLが増加します。

IDL(intermediate-density lipoprotein)

VLDLがLPLの働きで加水分解され、中性脂肪を放出したものです。さらにHTGLによりLDLとなります。

LDL(low density lipoprotein)

コレステロール(Cho)を多く含むリポ蛋白です。apo Bを含み、これをリガンドとして肝臓や末梢組織のLDL受容体に結合して取り込まれ、Choを供給します。健常者では、Choの2/3がLDLに含まれます。

HDL(high-density lipoprotein)

apo Bを含まず、apo Aを持つリポ蛋白です。脂質の比率が少ないため、比重が大きいのが特徴です。apo Aにリン脂質が結合して円盤状の原始HDLができ、ATP-binding cassette蛋白質の一つであるABCA1によりFCが加わり、さらにLCATの働きでCEとなり、球状の形態をした小型のHDL3となります。さらに上記を繰り返して大きくなり大型のHDL2となります。HDL中のCEは、CETPの作用で、apo B含有リポ蛋白に転送され、代わりにTGを受け取ります。これを逆転送系と呼びます。受け取ったTGはリパーゼによって水解されるため、HDLは小さくなっていきます。スカベンジャー受容体のSR-BⅠはHDLの受容体として働きます。同受容体は、副腎ではCEを取り込んでステロイドホルモンを合成しています。HDLは、末梢細胞に蓄積したコレステロールを引き抜き、動脈硬化を防ぐ働きをしています。

CM(chylomicron):小腸から吸収された脂質を運搬するリポ蛋白です。小腸上皮で作られ、リンパ管に分泌され、胸管を経由して大循環に入ります。血液中で、HDLからapo C群を獲得し、LPLの作用を受けるようになります。CM高値の場合は、LPLとApo c-Ⅱを測定し、低下がないかを確認します。

レムナント:VLDLもしくはCMがLPLの働きで加水分解され、中性脂肪を放出したものです。IDLもその一つです。

レムナント様リポ蛋白コレステロール(RLP-C):アポ蛋白B-48とアポ蛋白Eのみをもつリポ蛋白を分離し、含まれるコレステロール量を測定したものです。通常は、レムナントCに近い値を示します。動脈硬化のリスク因子であり、Ⅲ型高脂血症、家族性複合型高脂血症で増加します。

small dense LDL:粒子径が25.5nm以下、比重1.044～1.063g/mLの小型のLDLです。LDLレセプターとの親和性が低く、長時間内皮細胞と接触するため、活性酸素による酸化を受けやすくなります。小型ゆえ細胞壁の易通過性も加わり、動脈硬化惹起性リポ蛋白と呼ばれています。生成にはインスリン抵抗性が関与しています。sd LDL-コレステロールの基準値は、直接法で35.0mg/dL未満です。現時点では、保険診療で測定することはできませんが、LDL-CとTGの値より概数を推測できます(LDL window)。以下の単位はすべてmg/dLです。

LDL-Cが100未満、100～139、140以上において

DMなしTG150未満	15.7	27.1	37.5
DMなしTG150以上	26.3	37.4	53.0
DMありTG150未満	16.2	29.1	43.7
DMありTG150以上	27.5	38.6	57.8

Lp(a):LDLのapo B-100にapo(a)がS-S結合したリポ蛋白です。LDLとHDLの比重領域に重なって存在します。電気泳動では、preβに位置します。LDL-Cとは独立した冠動脈危険因子であり、50mg/dLでリスクとなります。腎不全、エストロゲン低下、外科的侵襲、炎症でも上昇することがあります。

Lp-X:脂質成分の60%以上がリン脂質という特異なリポ蛋白です。胆汁うっ滞時に出現。

酸化LDL:リン脂質やApo-Bが酸化を受けたLDLです。内皮細胞を介して酸化され、内皮下に侵入するとマクロファージに貪食され、泡沫細胞化を促進します。

Apo A:肝臓と小腸で合成される、主にHDLの表面に存在する蛋白です。カイロミクロンにも存在します。LCATの活性化作用があります。Apo A-ⅠとApo A-Ⅱがあり、前者はHDL2とHDL3に存在し、後者はHDL3に存在します。Apo A-Ⅰ欠損症では遊離コレステロールが増加し、角膜混濁、扁平黄色腫を認めます。

Apo B-100:VLDL、IDL、LDLに存在する肝臓で作られる蛋白です。それぞれに一個のみ存在し、Apo Bの濃度は、これらの粒子数やnon-HDL-Cに比例し、高値は冠動脈疾患のリスク因子となります。LDL受容体のリガンドとして働きます。

Apo B-48:小腸で作られ、カイロミクロンの成分となります。受容体のリガンドとしては働きません。遺伝子はapo B-100と共通ですが、mRNAが転写後にシトシンからウラシルへと変換されて終止コドンとなり、N末端の48%のみとなります。

Apo C-Ⅰ:CETP抑制作用と軽度のLCAT活性化作用を持ちます。

Apo C-Ⅱ:LPLの補酵素として働きます。欠損すると、高TG血症となり、膵炎の危険因子となります。

Apo C-Ⅲ:LPL活性を阻害します。

Apo E:LDL以外の全てのリポ蛋白に存在し、各種リポ蛋白受容体のリガンドとなります。肝臓、脳、マクロファージ等で作られます。野生型のE3に加え、E2、E4のアイソフォームが存在し、E2ホモではLDL受容体への結合能が低下してⅢ型高脂血症となります。E4保持は、アルツハイマー病のリスク因子になります。

Apo(a):プラスミノーゲンと相同性を持ち、プラスミノーゲンの線溶活性を競合的に阻害します。

ANGPTL3:アンジオポエチン様蛋白で、血管新生だけでなく、LPL活性を阻害します。*ANGPLT3*遺伝子の欠損は家族性複合型低脂血症の原因となり、阻害薬はLDL受容体欠損のホモ接合体家族性高コレステロール血症(HoFH)の治療薬となります。阻害薬によりLPLやELが活性化され、VLDLがIDLに代謝されてレムナント受容体に取り込まれます。

MTP(microsomal triglyceride transfer protein):TGとCholとApo B-100からVLDLを作る働きをします。Apo B-48からカイロミクロンも作ります。

LPL(lipoprotein lipase):脂肪組織、骨格筋、心筋で産生される糖蛋白です。細胞内で作られた後、GPIHPB1により細胞表面に移動し、ヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)に結合して存在します。CMやVLDLに作用し、apo C-Ⅱ存在下でTGをFFAとグリセロールに加水分解して遊離させます。欠損すると著しい高CM血症となり、急性膵炎を繰り返します。LPL、HTGL、ELは、いずれもヘパリンにより遊離する性質を持ち、採血時に使用します。

HTGL(hepatic triacylglycerol lipase):肝細胞で作られる糖蛋白です。類洞血管内皮細胞や肝細胞表面にHSPGに結合して存在します。apo C-Ⅱ非依存的にTGとリン脂質を加水分解する作用を持ちます。IDLをLDLに変化させ、HDL2をHDL3に変化させます。欠損すると、IDLとHDLの増加がみられます。

EL(endothelial lipase):血管内皮細胞で合成される糖蛋白です。リン脂質の加水分解が主作用ですが、TGも加水分解できます。HDL2をHDL3に変換します。

HSL(hormone-sensitive lipase):リン酸化されると活性化し、TGを加水分解してFFAを放出します。脂肪細胞では、ペリリピンによる制御を受けます。インスリンは活性を抑制し、血糖値を上げるホルモンは活性を上昇させます。特にアドレナリンは、飢餓時や興奮時に脂肪酸の動員に働きます。

CETP(cholesterol ester transfer protein):肝臓と小腸で作られる糖蛋白です。HDLに含まれるCEをVLDLやIDLに転送し、LVDLやIDLに含まれるTGをHDLに転送します。その結果、HDL-Cは低下しますが、HDL内のTGは速やかに水解されるためTGはそれほど高くはなりません。CETPが欠損すると、HDL-Cの増加がみられますが、逆転送の機能がなくなるので、抗動脈硬化には働かない可能性があります。

LCAT(lecithin-cholesterol acyltransferase):肝臓で生産される糖蛋白です。レシチンの不飽和脂肪酸を遊離コレステロールに転移させ、コレステロールエステル(CE)を作ります。HTGLやELとは逆向きに、原始HDL→HDL3→HDL2として成熟させます。LCATが欠損すると、角膜混濁、腎障害、溶血性貧血、低HDL-Cとなりますが、動脈硬化は促進しません。

血管と動脈硬化

血管壁は、内膜、中膜、外膜で構成されています。動脈壁の主体をなすのは、平滑筋細胞よりなる中膜です。動脈には、大動脈、総頸動脈、総腸骨動脈等の弾性動脈と、それよりやや細い筋性動脈があります。冠動脈、脳動脈、外腸骨動脈以下の下肢動脈は筋性動脈です。

弾性動脈

中膜には弾性線維が豊富に含まれ、心臓の収縮時に血液を受け入れて拡張し、心臓の拡張期に逆に収縮して、送り出す血液量をある程度一定に保つ整流化作用を発揮します。これを、ウインドケッセル機能とも言います。動脈硬化で血管が硬くなると、脈波速度が高くなり、脳や腎臓は高い圧エネルギーを受けて障害を起こします。弾性線維はエラスチンと細線維(microfibril)からなる構造蛋白質です。外膜は中膜に比べて厚く、疎性結合組織であり、栄養血管が多数存在します。疎性結合組織とは、中胚葉由来の細胞外基質に占める線維性要素が比較的少ない組織です。

筋性動脈

外膜と中膜は、ほぼ同じ厚さで、内膜と中膜の間には、エラスチンを主成分とする内弾性板が存在します。中膜には弾性繊維は少なく、中膜の平滑筋細胞の収縮によって臓器の血流を調節したり、全身の血圧を維持する働きをします。

細動脈

各臓器に入った筋性動脈は分枝を繰り返して小動脈、細動脈となります。細動脈は、内径が約100～10μmの範囲にあり、平滑筋の収縮と弛緩により血管抵抗を変化させて、臓器の血流と全身の血圧に影響を与えます。細動脈は、その機能から抵抗血管とも呼ばれます。

静脈

動脈に比し血管壁が薄く、外膜が最も厚くなっています。

動脈硬化症

動脈硬化には、粥状硬化(アテローム硬化)症、中膜硬化症、細動脈硬化症があります。

アテローム性動脈硬化症

動脈の内側にプラークと呼ばれる粥状の隆起が発生する状態です。プラークは、血管壁内に侵入したLDLをマクロファージが貪食し、蓄積されていったものです。LDLの中でも、small dense LDLや酸化LDLはプラークを作りやすいことがわかっています。プラークが大きくなると血管内腔が狭くなり、血流障害をおこします。厚さ65μm未満の薄い線維皮膜をもつ脆弱な不安定プラークが破綻して、内容物が血液と接すると、血液の凝固が起こり、血栓による閉塞を起こします。心臓の冠状動脈で起こると心筋梗塞となります。頸動脈内で起こると、血栓が剥がれて脳動脈に流れていき、脳梗塞を起こします。プラーク内の主成分はコレステロールであり、血液中のLDLコレステロールを低下させると、プラークを小さくすることが出来ます。また、薬剤によってはプラークの膜を厚くして破れにくくする作用もあります。内膜の石灰化も生じます。

中膜硬化症

動脈の中膜にカルシウムが蓄積して石灰化する動脈硬化です。メンケベルグ硬化症とも言われます。血管の狭窄はありませんが、中膜が硬く脆くなり、時に血管が破裂することもあります。大動脈、下肢動脈、頚動脈が好発部位です。透析患者にしばしばみられます。転写因子のRUNX2の活性化が石灰化に関与しているとの仮説があります。

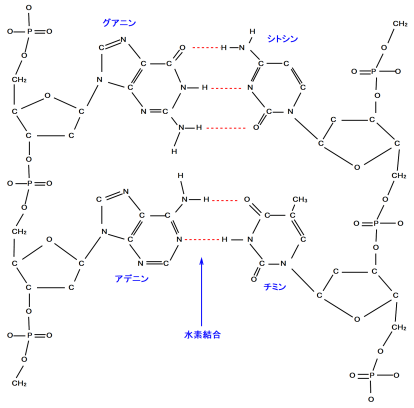
細動脈硬化症

動脈壁内への血漿および脂肪成分のしみ込みと壁成分の退行性変化で、細胞や線維の増殖性変化に乏しいのが特徴です。硝子変性やフィブリノイド変性がみられます。高血圧や糖尿病患者に多くみられ、腎臓に虚血をおこすほか、脳の穿通枝におこると脳出血の原因ともなります。降圧が重要です。

核酸代謝

核酸は、塩基、五炭糖、リン酸で構成され、4種類の塩基配列の違いにより遺伝情報を記憶しています。DNAの場合、塩基はアデニン、グアニンというプリン体と、シトシン、チミンというピリミジン体より構成されています。RNAの場合は、チミンの代わりにウラシルが入ります。核酸が代謝されると、プリン体は尿酸となります。

生体を作る蛋白はアミノ酸からできており、どのアミノ酸を組成に加えるかの情報は3つの塩基の組み合わせにより決定されます。下図はコドンとアミノ酸の対応表です。多くの遺伝子疾患は塩基の1個の変化によりアミノ酸が1つ変化し、様々な症状をもたらします。



1文字目	2文字目							
	U		C		A		G	
U	UUU	フェニルアラニン	UCU	セリン	UAU	チロシン	UGU	システイン
	UUC		UCC		UAC		UGC	
	UUA	ロイシン	UCA		UAA	禁止	UGA	禁止
	UUG		UCG		UAG		UGG	トリプトファン
C	CUU		CCU	プロリン	CAU	ヒスチジン	CGU	アルギニン
	CUC		CCC		CAC		CGC	
	CUA		CCA		CAA	グルタミン	CGA	
	CUG		CCG		CAG		CGG	
A	AUU	イソロイシン	ACU	トレオニン	AAU	アスパラギン	AGU	セリン
	AUC		ACC		AAC		AGC	
	AUA		ACA		AAA	リシン	AGA	アルギニン
	AUG	メチオニン	ACG		AAG		AGG	
G	GUU	バリン	GCU	アラニン	GAU	アスパラギン酸	GGU	グリシン
	GUC		GCC		GAC		GGC	
	GUA		GCA		GAA	グルタミン酸	GGA	
	GUG		GCG		GAG		GGG	

メチオニンは、開始コドンを兼ねています。

遺伝子と多能性幹細胞

体細胞は、機能が限定された分化した細胞ですが、多能性幹細胞は様々な細胞に分化する可能性をもった細胞です。iPS細胞は、体細胞を多能性幹細胞に変化させた細胞で、この変化をリプログラミンと呼びます。ES細胞も多能性幹細胞ですが、発生初期の胚盤胞から細胞を取り出して作成しますので、高いハードルがあります。iPS細胞は、ES細胞で特徴的に働いている4つの遺伝子（Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc）をウイルス・ベクター等を使用して細胞内に導入することによりリプログラミングを起こさせ、多能性幹細胞としたものです。c-Mycは癌化させることがありますので、その後L-Mycに変更されています。iPS細胞を患者自身の細胞から作成すると、拒絶反応を起こさない細胞を作成することが可能です。

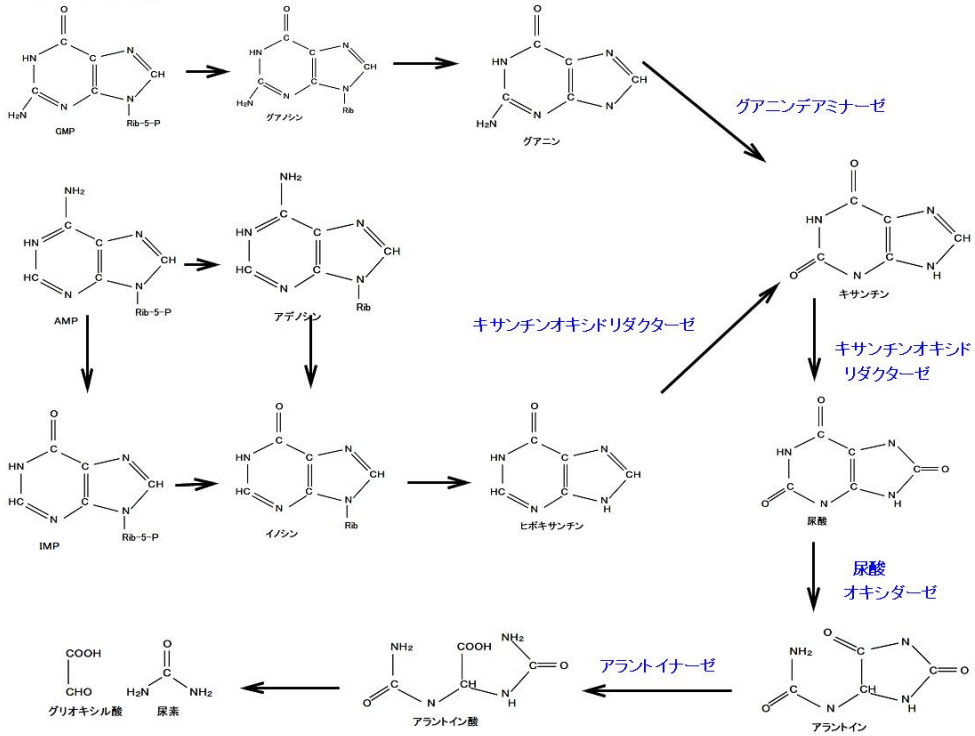
NIPT(Non-Invasive Prenatal Testing：非侵襲的出生前遺伝学的検査)

妊婦の血液中に存在する胎児由来のDNA(セルフリーDNA)を分析し、胎児に染色体異常がある可能性を調べます。母体の採血を行い、妊娠10週以降の胎児が対象です。21トリソミー(ダウン症)、18トリソミー(エドワーズ症候群)、13トリソミー(パトウ症候群)の有無を調べます。スクリーニング検査であり、陽性の場合は羊水検査などの確定診断が必要です。

PGT-M(Preimplantation Genetic Testing for Monogenic diseases：着床前遺伝学的検査)

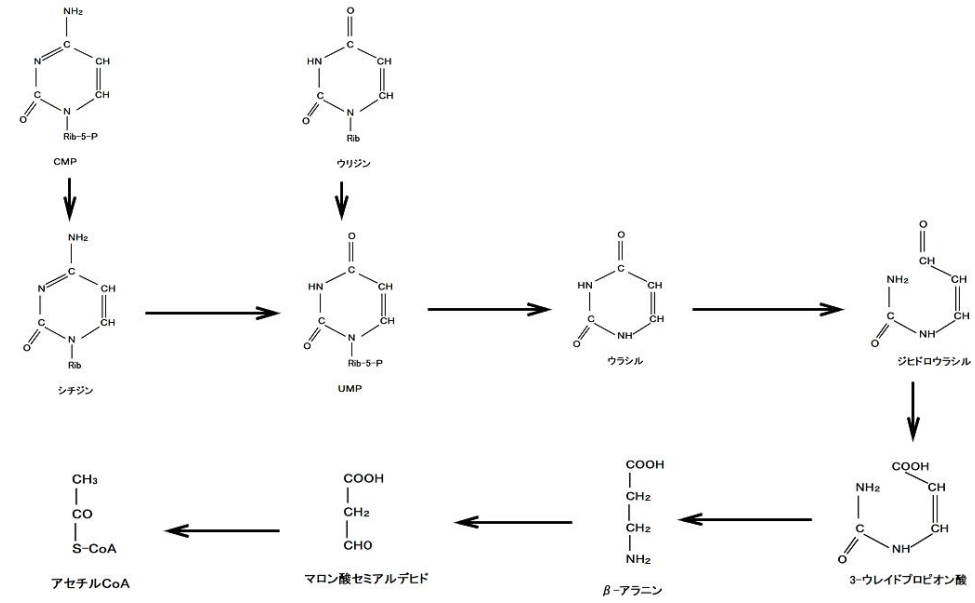
体外受精で得られた胚から細胞を採取し、遺伝子変異の有無を検査します。家族性の遺伝疾患をもつカップルが対象です。重篤な遺伝性疾患をもつ胚の移植を回避するのが目的です。筋ジストロフィー、嚢胞性線維症、脊髄性筋萎縮症など、単一遺伝子異常で起こる疾患が対象です。IVF(体外受精)で胚を作成後、胚の細胞を採取して遺伝子検査をし、異常がない胚を子宮に移植します。胚に対して微小な侵襲があります。

プリンの代謝



キサンチンオキシドリダクターゼ(XOR)には、キサンチンデヒドロゲナーゼ(XDH)とキサンチンオキシダーゼ(XO)の2つのアイソフォームが存在し、いずれもヒポキサンチン→キサンチン→尿酸の反応を触媒します。
XDHはNADHを生じ、XOは過酸化水素とスーパーオキサイドを生じます。
アロプリノールとトピロキソスタットはXOの活性中心に結合し酵素反応を強く抑制しますが、フェブロキソスタットは、活性中心の近傍に結合しXOを不完全に抑制します。

ピリミジンの代謝



尿酸（ＵＡ）

基準値　男性：3.7～7.0mg/dL　女性：2.5～7.0mg/dL
（ウリカーゼ･ペルオキシダーゼ法）

核酸の代謝産物です。関節にたまると痛風の原因になります。

【上昇する疾患】痛風、腎機能障害、白血病等の細胞増殖疾患、腫瘍崩壊症候群、挫滅症候群
飲酒、運動、飢餓、利尿薬(サイアザイド等)でも上昇します。
インスリン抵抗性があるとグリセロアルデヒド3リン酸脱水素酵素活性が低下し､プリン体合成が亢進します。
【低下する疾患】腎性低尿酸血症、キサンチンオキシダーゼ欠損症、尿細管性アシドーシス
ファンコニ症候群、ウイルソン病
尿中排泄促進作用のある薬剤(SGLT2阻害薬､ロサルタン､フェノフィブラート)
アスピリンは、少量では尿酸排泄を低下させ、大量では尿酸排泄を促進します。

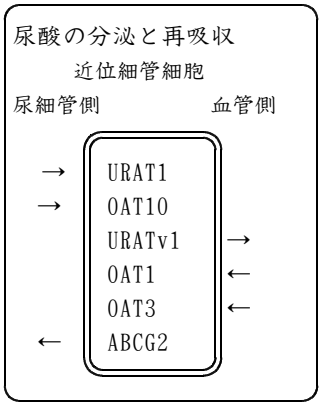
早朝は高くなり夜は低くなるという1.0mg/dL程度の日内変動があります。早朝の尿酸値の上昇にはキサンチン酸化還元酵素(xanthine oxidoreductase;XOR)の活性化と夕食のプリン体摂取過剰が関与しています。尿酸排泄を低下させるRA系が早朝に活性化されることも一因です。

一般に臨床データの基準値は、正常者の値の統計的処理に基づいて決められますが、尿酸値の基準値は尿酸の溶解度をもとに決められています。尿酸が体液中で溶解している間は直接的な害を及ぼさないので、析出し始める限界値が6.8mg/dLであることから、7mg/dL以下を基準値としています。基準値は男女とも同じですが、一般に女性は男性より低値です。エストロゲンに、尿酸排泄を促進する作用があることが関与していると思われます。痛風発作時は、炎症性サイトカインの影響で尿酸値が低下します。

腎性低尿酸血症ガイドラインでは、2.0mg/dL以下を低尿酸血症としています。

尿酸(UA)は、遺伝子を構成する核酸やエネルギーの供給源であるATPの代謝産物であり、主に肝臓､小腸､脂肪細胞で作られます。尿酸は、血液中ではNa塩として存在します。多くの哺乳類では、尿酸は尿酸酸化酵素(ウリカーゼ)の作用でさらに水様性のアラントインに代謝されてから排泄されますが、ヒトを含めた高等霊長類は、偽遺伝子化によりウリカーゼを欠失しているため、水に溶けにくい尿酸として尿中に排泄することになります。尿酸は尿路結石症や痛風関節症を起こす物質ですが、パーオキシラジカルと反応して抗酸化作用を示します。人血清中のスカベンジャーの30～60%を占め、人類がビタミンCを体内で造る能力を失った代わりに尿酸を体内に残すようになったという説もあります。

尿酸の分泌と再吸収



尿酸の尿細管からの再吸収

糸球体を濾過された尿酸は、近位尿細管細胞の管腔側(頂端側膜)にあるURAT1(urate transporter 1)とOAT10(Organic anion transporter 10)により有機酸(モノカルボン酸)との交換で再吸収されます。細胞内は-70mVの陰性電位を持っていますので、陰性荷電の尿酸は電気的に押し出される形で、URATv1(voltage-driven urate transporter 1)により血管側に排出されます。URATv1は別途発見されたGLUT9と同一です。

尿酸の尿細管への分泌

尿酸は近位尿細管から分泌されます。近位尿細管細胞血管側には有機酸トランスポーターであるOAT1とOAT3が存在し､有機酸(大部分はカルボン酸)との交換で尿酸を細胞内に取り込みます。管腔側にはATP-Binding Casetteの1つであるABCG2というトランスポーターが存在し､尿酸を尿細管内に分泌します。ABCG2は尿毒症物質であるインドキシル硫酸の排泄にも関わっています。ABCG2は腸管よりの尿酸排泄にも関わっています。

トランスポーターとチャネルについて：トランスポーターは、構造変化により外向や内向きに基質を輸送しますが、チャネルは孔の開閉によりイオン等を通過させます。トランスポーターにはATPの加水分解エネルギーを利用して輸送するATP-binding cassette transporter(ABC)ファミリーと、ATPの加水分解エネルギーにより形成されたイオン勾配駆動力や濃度勾配を利用するsolute carrier(SLC)ファミリーがあります。腎や腸管以外では、血液中の尿酸を肝細胞に取り込むトランスポーターとしてGLUT12が知られています。

アルコールの尿酸代謝に与える影響：アルコールを代謝する際に大量のATPが消費されてアデノシンヌクレオチドの分解が亢進して尿酸となり、アルコール代謝時に産生された乳酸により近位尿細管管腔側のURAT1からの尿酸の再吸収と乳酸の排泄が亢進します。ビール等のプリン体を含む飲料では､その分解により尿酸が生成されます。

高尿酸血症の分類

尿酸の体外への排泄は、ABCG2を介して行われます。尿酸の排出はこれまで腎臓でのみ行われると考えられてきましたが、腸管にもABCG2が存在し排泄に関わっていることがわかってきました。ただ、腸管から排泄された尿酸は腸内細菌の働きで分解されてしまうため、どの程度排泄されているかを測定することは不可能です。以前の高尿酸血症の治療ガイドラインでは、高尿酸血症を原因により分類し、産生過剰型と排泄低下型及び混合型に分類されてきました。しかし、腸管からの排泄が無視できないことがわかったため、2018年のガイドラインから分類が変わりました。高尿酸血症を尿酸排泄低下型と腎負荷型に分け､後者を腎外排泄低下型と尿酸産生過剰型にさらに分けています｡腎外排泄低下型と診断するには、腸管にある腸管トランスポーターの*ABCG2*遺伝子の機能低下型変異を同定する必要があり、診断は現実的には不可能な状態です。

選択的尿酸再吸収阻害薬であるドチヌラドは、ABCG2に対する阻害作用が弱いため、腸管からの尿酸排泄を阻害する作用が少ない特徴を持ちます。同薬は、血中から近位尿細管細胞内への尿酸取り込みに寄与するOAT1とOAT3に対する阻害作用も少なくなっています。尿中から近位尿管上皮細胞内へ尿酸を取り込むURAT1を選択的に阻害することにより、効率よく尿酸を排泄するので、投与初期の尿路結石症の発生に注意が必要です。すでに尿路結石を合併している場合には、用いません。

尿酸クリアランス

腎負荷型か尿酸排泄低下型かは、日常検査データである尿中尿酸量(UUA)と尿酸クリアランス(CUA)を求めることにより分類可能です。CUAは、次の計算式で求めます。CUA＝
{尿中尿酸濃度(mg/dL)×60分間尿量(mL)×1.73}／{血漿尿酸濃度(mg/dL)×60×体表面積(m^2)}
尿酸クリアランスの正常値は、11.0(7.3～14.7)mL/分

病型	尿中尿酸排泄量(mg/kg/時)		CUA(mL/分)
腎負荷型	＞ 0.51	および	≧ 7.3
尿酸排泄低下型	＜ 0.48	あるいは	＜ 7.3
混合型	＞ 0.51	および	＜ 7.3

尿酸は、低温環境下では結晶として析出しますので、検体を測定するときは加温が必要なこともあります。

肥満は、プリン体の過剰摂取や高インスリン血症により尿酸値を上昇させます。インスリンは、URATの発現を増加させ、ABCG2の発現を低下させます。

アルコールは、代謝過程においてATPを消費して核酸代謝産物を生むことや、高乳酸血症を生じて尿酸再吸収促進をおこすことにより尿酸値を上昇させます。

高尿酸血症の治療

尿酸管理においては､「6･7･8ルール」があり、7mg/dLで高尿酸血症と診断し、合併症のある場合は8mg/dLから、合併症のない場合は9mg/dLから、薬剤治療を考慮します。治療目標値は6mg/dLとします。6mg/dL以下まで低下させないと、関節内の尿酸塩結晶を消失させることはできません。

尿酸値を下げる薬には2種類あり、尿酸の生成を抑える薬と、尿酸の尿からの排出を促進する薬があります。尿酸の生成を抑える薬剤はキサンチンオキシダーゼ(XOR)を阻害し、尿酸の尿からの排出を促進する薬剤はURAT1を阻害します。前者にはプリン骨格を有するアロプリノール(ザイロリック™)と、非プリン骨格を有するフェブキソスタット(フェブリク™)とトピロキソスタット(トピロリック™)があります〔191頁参照〕。後者には、ベンズブロマロン(ユリノーム™)、ドチヌラド(ユリス™)〔前頁参照〕があります。

一般に尿酸値の低下作用は、尿酸排泄促進薬の方がつよく見られますが、予後においてどちらが優れるかのデータはありません。6-MPや前駆体であるアザチオプリンを使用中にXOR阻害薬を服用すると6-MPの分解が阻害されるため、血中濃度が上昇しますので注意が必要です。

尿酸の排泄が多いと尿路結石症を起こしやすいので、尿pH6場合は1200ml/日の尿量が、尿pH5の場合は2000ml/日の尿量が必要です。尿量が十分でない場合は、クエン酸塩等の尿アルカリ化薬の服用で対応します。クエン酸は肝臓で代謝されて重炭酸イオンが生成されます。海藻等のアルカリ化食品も有用です。ARBのロサルタンは主にOAT10を阻害する作用を持つため、尿酸の排泄を促進します(URAT1阻害作用も持ちます)。SGLT2阻害薬は、GLIT9(URATv)による尿細管での再吸収を阻害するため尿酸値が低下します。急激な尿酸値の低下は、関節内の尿酸塩結晶が剥がれ落ちて痛風発作を招くので、尿酸低下薬は最小量で開始し徐々に増量します。断続的な服用も血清尿酸値の変動をおこし、痛風発作を招きます。

高尿酸血症はメタボリックシンドロームや心血管疾患に多く合併しますが、薬剤で尿酸値を下げることがこれらの疾患の予防になるかどうかははっきりしません。日本では無症候であっても尿酸値が9.0mg/dL以上の人は薬物治療が勧められています。これに対し欧米のガイドラインでは、無症候性尿酸血症だけでなく、1回の痛風発作では薬物治療を勧めておらず、重症になって初めて尿酸降下薬の投与の対象とします。

尿酸の元になるプリン体は核酸であるため、細胞数に依存して食品中に含まれます。鶏卵と明太子1粒は1つの細胞であるため、鶏卵は尿酸値を上昇させない食品です。小魚は大魚に比して大きさほど細胞数は少なくないため、尿酸値を上昇しやすい食品です。一般に野菜や豆類に含まれる核酸は、消化吸収されにくく、尿酸値を上昇させません。清涼飲料水等に含まれる果糖は、アデニンヌクレオチドの分解亢進とプリン体合成亢進により尿酸値を上昇させます。

有酸素運動は尿酸値を低下させますが、無酸素運動は乳酸を発生させて尿細管での尿酸の再吸収を促進し尿酸値を上昇させます。

アロプリノールはStevens-Johnson症候群等の重篤な皮膚粘膜の副作用が時に見られますが、フェブキソスタットやトピロキソスタットにはほぼありません。これらの新薬は、中等度までの腎障害では用量を変更せずに使用可能です。

非ミオグロビン尿性急性腎不全(ALPE)

尿酸値が極めて低い人は、無酸素運動後1～48時間後に背部痛を伴う急性腎不全を起こすことがあります。URAT1やURATv1(GLUT9)の機能欠損があると低尿酸血症となります。尿酸の活性酸素除去能力の低下のために一過性に血管収縮をおこして腎臓の血流が低下し、尿細管障害がおこるためと考えられています。脱水は通常ありません。乏尿はなく、血清ミオグロビンやCKの上昇は認めても軽度に止まります。少量の造影剤投与1～2日後のCTで、斑状の楔形造影剤残像がみられるのが特徴です。多くは保存的治療で回復しますが、一部は透析を必要とします。

尿酸と中枢神経疾患

尿酸が高値の人ほど、神経変性疾患(アルツハイマー型認知症、パーキンソン病等)が少なく、虚血性脳卒中では尿酸値の低い群は予後不良です。脳血液関門にあるABCG2は中枢神経の尿酸値を制御しているという報告もあります。尿酸がこれらの疾患の予防に関与してる可能性があるため、欧州リウマチ学会(EULAR)では血清尿酸値を3mg/dL以下にすべきでないとしています。

ラスブリカーゼ

腫瘍崩壊症候群(TLS)では、抗癌剤により腫瘍細胞が崩壊して大量の核酸代謝物である尿酸が発生します。特に急性リンパ性白血病は高リスクです。尿酸による腎障害の予防のため、尿酸オキシダーゼであるラスブリカーゼが使用されます。同薬により尿酸は5-ヒドロキシイソ尿酸と過酸化水素に変換され、前者は自発的にアラントインと二酸化炭素に分解します。尿のアルカリ化はリン酸Ca析出リスクを増加させるため、同薬使用時は行いません。G6PD欠乏症患者に投与すると急性溶血発作を惹起するため、投与前に赤血球G6PD活性測定が必要です。人体に存在しない酵素製剤ですので抗体産生リスクがあり、再投与は不可です。

国内約50万人の解析では、最も死亡リスクが低いのは男女とも4.0～4.9mg/dLであり、男性は7.0mg/dL以上から、女性は5.0mg/dL以上から有意に心血管死亡リスクが増すという結果でした。3.0mg/dL未満になると有意に心血管死亡のリスクが増すという報告や、2.0～4.0mg/dLが至適レベルであり、2.0mg/dL以下は内皮細胞機能障害と相関しているという報告もあります。

尿酸診療の問題点は、十分な大規模介入試験がないことです。糖尿病、脂質異常症、高血圧の診療が数多くの大規模介入試験の結果に基づいて行われていることとは大きな違いです。

現時点では、介入による血清尿酸値の低下が、動脈硬化性疾患や心血管疾患の予後を改善するエビデンスに乏しい状況です。前頁のガイドラインにおいても、高血圧合併例や心不全合併例に対して、生命予後の改善や心血管リスクの軽減を目的とした尿酸降下薬の投与は推奨されていません。

細胞内尿酸値を重要視し、血清尿酸値はサロゲートマーカーとして位置づける考えもあります。尿酸塩結晶が血管内皮細胞に沈着し、NLRP3インフラマソームが活性化され、IL-1βの分泌を介して動脈硬化が促進されるという報告があります。

痛風関節炎

痛風関節炎は、関節内の尿酸ナトリウム塩の結晶を貪食した白血球による急性発症の単関節の炎症です(尿酸結晶ではありません)。痛風関節炎の原因は関節局所の尿酸塩の蓄積であり、血清尿酸値が高いことは直接の原因ではありません。足の親指の基部の小関節が好発部位であり、初発の6割を占めます。その他の足関節や膝関節も好発部位です。痛風発作の多くは夜間に発症し、発症後12時間でピークに達し、2～3週間で自然軽快します。発赤、腫脹、疼痛が症状ですが、関節の炎症によるものか周囲の軟部組織の炎症によるものかの判断が必要です。痛風は前者ですが、後者の場合感染による炎症も鑑別しないといけません。

痛風関節炎の診断

関節炎には痛風以外のものもあり、超音波検査やMRI検査にて鑑別が可能です。関節超音波検査では、関節軟骨表面に尿酸塩結晶沈着を示す線状の輝度の上昇が見られ、double contour sign(DCS)と言われます。ただし、DCSは結晶誘発性関節炎であることは示しますが、偽痛風との鑑別はできません。整形外科では関節穿刺がしばしば行われます。関節液を採取して、偏光顕微鏡で白血球に貪食された負の複屈折性を示す針状の尿酸ナトリウム塩結晶を認めれば、確定診断となります。痛風関節炎は、尿酸値の変動により関節内の尿酸塩結晶が剥離したときにおこりますので、血清尿酸値が低下したときに起こりやすいと言われています。痛風発作中の尿酸値は痛風診断にはあまり役に立たず、以前から高尿酸血症があったかどうかということが診断上重要です。関節炎を繰り返す疾患に回帰性リウマチがありますが、期間が1～数日と短く、手や手指の関節にみられます。蜂窩織炎との鑑別にはプロカルシトニンの測定が有用です。

痛風発作時の治療

発作時は、多量の消炎鎮痛薬(NSAIDs)を使って、炎症と痛みを軽快させます。しばしば通常量を超えた量を服用します。発作のごく初期であれば、白血球の働きを抑えるコルヒチンを使うこともありますが、日本人は下痢等の副作用が出やすい傾向があります。腎機能障害等でNSAIDsを使用しにくいときは、短期間少量のステロイドを使用することもあります。痛風関節炎は、治療の有無にかかわらず、1～2週間で自然寛解します。痛風の原因は関節内にたまった尿酸であり、血清尿酸値を低下させることが根本的治療です。痛風発作時に薬剤で尿酸値を下げると、かえって痛風発作を増強させることがありますので、痛風発作が治まるまでは尿酸値を下げる薬剤は服用しません。発作軽快後尿酸に対する治療を始める際に、痛風発作の再発を予防するためにコルヒチンを併用することがあり、コルヒチンカバーと言います。すでに薬剤服用下で発作が起こったときは、そのままの量を服用し続けます。コルヒチンはNLRP3インフラマソームの活性化を強力に抑制する作用があり、それにより心血管イベント抑制作用も示します。欧州では、半減期が長い(26日)抗IL-1β抗体薬のカナキヌマブの痛風発作治療に対して使用され良好な結果を得ていますが、極めて高価な薬剤です。局所を冷却すると、痛みを軽減させることができます。

痛風発作の機序：痛風発作の発生には、自然免疫系のNOD-like receptor(NLR)が関与しており、NLRファミリーに属するNLRP3を含むNLRP3インフラマソームが尿酸塩血症により活性化されます。インフラマソーム

に含まれるcaspase-1によりIL-1βやIL-18が活性化され、ケモカイン産生を誘導し、好中球等の炎症細胞を関節内に誘導します。好中球は活性化すると好中球細胞外トラップ(NETs)を放出し、その中に含まれる二重鎖DNA、ミエロペルオキダーゼ、ヒストン等により、強い炎症が発生します。

コルヒチン：細胞内微小管の構築を停止することにより好中球の遊走能を低下させ、caspase-1の活性化を抑制することによりIL-1の産生を阻害します。発作の初期に使用すると有用であり、発症12時間以内に1.0mgを服用し、その1時間後に0.5mgを服用し、その後は疼痛の程度により0.5～1.0mg/日を継続する低用量コルヒチン法が行われることがあります。痛風発作予兆時に0.5mgを頓服させることもあります。副作用に、下痢等の胃腸障害があります。

痛風発作後の治療：痛風発作の再発の予防のために、緩徐に血清尿酸値を低下させます。1ヵ月の血清尿酸値の低下は1.0mg/dL以内とし、目標値は5～6mg/dLとします。

痛風腎

尿酸塩結晶が尿細管および間質に析出沈着することにより起こる慢性尿酸塩性腎症です。糸球体機能障害より髄質機能障害が主であるため、蛋白尿もCcrの低下も軽度ですが、尿濃縮の低下が早期より認められます。エコー検査では、腎髄質が皮質より高エコーとなり、hyperechoic medullaと呼ばれます。治療には、尿酸生成抑制薬を使用します。低プリン食、飲水、尿アルカリ化薬の投与も重要です。

腫瘍崩壊症候群や挫滅症候群による大量の細胞破壊による急激な尿酸値の増加により、尿酸結晶の沈殿物が尿細管腔の閉塞を起こし急性腎不全に陥るものを、急性尿酸性腎症と呼び、痛風腎とは区別しています。

痛風結節

痛風結節は、沈着した尿酸塩に対する慢性肉芽腫性反応によって作られる結節です。痛風患者の5%に存在します。痛風結節を有する関節では、滑膜肥厚、骨びらん、骨破壊を呈することがあります。痛風発作の後10年ほど無治療で放置しているとおこり、体内に大量の尿酸の蓄積が推測されます。母趾、アキレス腱、耳介等が好発部位です。通常は無症状ですが、炎症を起こすと痛みが生じます。穿刺すると白色の内容物があり、偏光顕微鏡により負の複屈折性をもつ針状結晶がみられます。

米国リウマチ学会(ACR)の分類基準では、痛風結節の証明は、関節内の尿酸塩結晶の検出とともに痛風の確定診断の要素とされています。

偽痛風 (Pseudogout)

偽痛風は，軟骨細胞や軟骨小胞で産生された無機ピロリン酸が、カルシウムと複合体ををを作ることによりピロリン酸カルシウム二水化物(CPPD)となり、結晶が関節内に沈着することによっておこる関節炎です。

CPPDをcalcium pyrophosphate deposition diseaseという病名として使用している書籍もあります。痛風関節炎に症状が似ていることから、名前がつけられています。痛風に比し高齢者が多いですが、低P血症、低Mg血症、副甲状腺機能亢進症、ヘモクロマトーシスがある場合は、中年以下でも罹患します。変形性関節症(OA)との合併が少なくないことは留意しないといけません。結晶沈着に男女差はありませんが、急性関節炎は女性に多い傾向があります。ピロリン酸(PPi)は、ATPがエネルギーを渡してAMPに変わる際に生じます。偽痛風は関節軟骨のピロリン酸産生増加による局所的な病態です。痛風関節炎は足趾等の小関節に発生しやすいですが、偽痛風発作は、膝関節、手関節、足関節などの大関節に起こりやすいことが異なります。大部分は単関節炎ですが、両側膝関節同時発症も珍しくありません。偽痛風発作では、関節は炎症により発赤、腫脹、疼痛を生じます。痛風よりやや長引きますが、数日～2週間で軽快します。

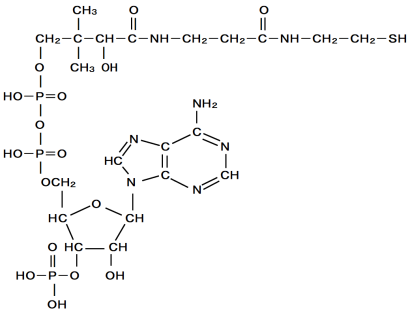
血液検査を行うと、白血球増多や炎症反応の亢進を認め、局所症状も似ていることから感染性関節炎との鑑別が必要です。X線写真では、膝関節の半月板等の関節軟骨に線状の石灰化像を認めます。超音波検査でも半月板の石灰化を検出できます。関節液を採取して偏光顕微鏡で観察すると、白血球に貪食されたCPPD結晶を認めます。CPPD結晶は、尿酸とは逆に正の複屈折性を示します。治療には、NSAIDsを使用します。

第二頚椎歯突起周囲にCPPDが沈着して頭痛をおこす軸椎歯突起症候群(crowned dens syndrome:CDS)があります。突然の後頸部痛で発症し、首を横に振ると特に痛みが増強します。2週間ほどで自然軽快しますが、少量のプレドニンで数日で軽快します。　痛風では尿酸値を低下させることが予防につながりますが、偽痛風ではCPPD濃度を減少させて発作を予防することはできません。対症療法のみ可能です。

外部参照　高尿酸血症・痛風治療ガイドライン　第3集　(2019年改訂)
https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001086/4/Clinical_Practice_Guidelines_of_Hyperuricemia_and_Gout.pdf

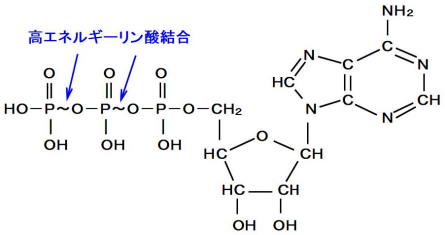
エネルギー代謝に関与する核酸含有物質

coenzyme A (CoA)



アデノシンリン酸-ピロリン酸ーパントテン酸ーメルカプトエチルアミンが順に結合した構造です。最後のSHの部分にアセチル基が付加されたものがアセチルCoAです。アセチル基は、解糖系のピルビン酸や、脂肪酸のβ酸化から供給されます。アセチルCoAは、エネルギーの供給回路であるTCAサイクルを動かす原動力となります。

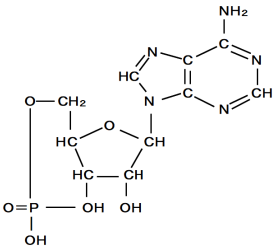
adenosine triphosphate (ATP)



物質のエネルギーの受け渡しに利用され、ATPは「生体のエネルギー通貨」とも言われます。

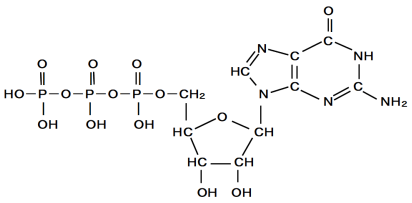
リン酸基が3個結合しており、リン酸同士の結合はリン酸無水物結合と呼ばれ、酸素原子が電気的に反発し合い、高エネルギー状態に置かれています。このリン酸基の加水分解やリン酸基の転移により安定なADPやAMPになる際にエネルギーを放出します。ATPはミトコンドリア内膜にて作られ、細胞質や核質に輸送されエネルギーを供給します。

cyclic adenosine 3′,5′-monophosphate (cAMP)



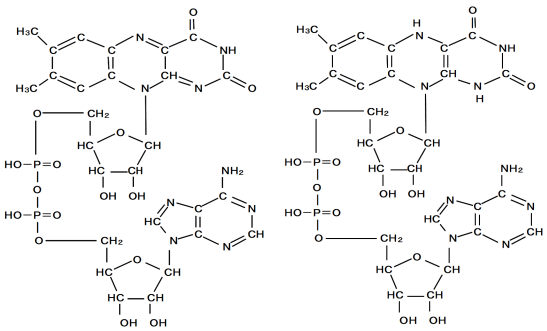
cAMPは細胞膜に存在するadenylate cyclaseによってATPから合成される環状ヌクレオチドです。細胞内の情報を伝達するセカンドメッセンジャーとして働き、様々なプロテインキナーゼの活性化に重要な役割を演じます。

guanosine triphosphate (GTP)



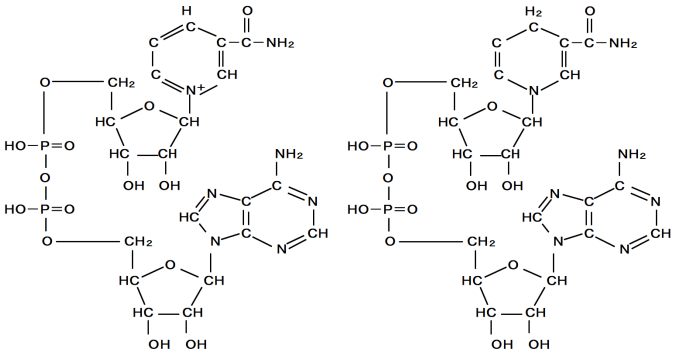
TCA回路にて、スクシニルCoAがコハク酸に変換される際等で作られます。ATPが生体内でエネルギー供給の通貨として用いられるのに対し、GTPは主に細胞内シグナル伝達やタンパク質の機能の調節に使われます。GTPからguanylate cyclaseにより作られるcGMPもセカンドメッセンジャーとして働きます。

flavin adenine dinucleotide (FAD)



FADはリボフラビン(ビタミンB$_2$)を元に作られます。FADH$_2$も電子伝達体であり、エネルギーキャリアとして働きます。電子の受け渡しは、1個でも2個同時でも可能です。NADH同様に、FADH$_2$はミトコンドリアの電子伝達系で酸化的リン酸化によりATPを2分子生み出します。

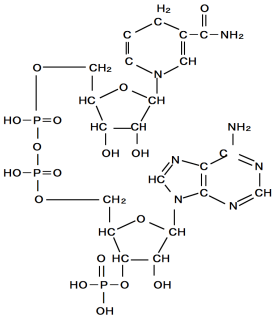
nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)
reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)



アデノシンにリボースを介してニコチンアミドが結合した物質です。さまざまな脱水素酵素の補酵素として機能し、酸化型(NAD^+)および還元型(NADH)の2つの状態を取り得ます。NAD^+を単にNADと書くこともあります。電子伝達体として機能し、還元型のNADHが電子を蓄えている状態であり、酸化型のNAD^+が電子を放した状態です。電子の受け渡しに関わるのは、ニコチンアミドの部分で、常に2電子ごとの受け渡しが行われます。ミトコンドリアの電子伝達系において、チトクロームは1電子しか受け取ることができないので、1個でも2個でも電子の受け渡しができるユビキノンが仲介します。NADHが持つエネルギーの70%を、3個のATPとして伝えることができます。

NADは、ニコチンアミドから、NAMPT(nicotinamide phosphoribosyltransferase)により作られます。

nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP)
reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)



NAD^+やNADHにリン酸が1つ結合した構造です。$NADP^+$および$NADPH$は、NAD^+とNADHと同様に、生体内の電子伝達体として働きます。NADPHは、様々な生合成経路において電子の供給を行います。酸化型グルタチオンを還元型グルタチオンにする反応にも必要です。
NADPHは、主にペントースリン酸回路にて作られますが、リンゴ酸をピルビン酸に変えるリンゴ酸デヒドロゲナーゼによっても作られます。

トリプレット病 (triplet repeat disease)

ゲノム内の3塩基の繰り返し配列が異常に伸長することによって起こる一群の遺伝子疾患です。リピート長は、親から子に伝わる際に変動します。現在17種類の疾患が知られており、約半数はCAGリピートに起因するポリグルタミン病であり、ハンチントン病、脊髄小脳失調症があります。

強直性筋ジストロフィー1型はCTGリピートによるものであり、50回以上の反復が異常とされ、先天型では数千以上の反復がみられます。〔128頁参照〕

その他、CGC、CCGのリピートによるものがあります。フリードライヒ失調症は、イントロンにGAAリピートがあり、感覚失調、心筋症、糖尿病をおこします。

ハンチントン病

最もよく知られたポリグルタミン病であり、第4番染色体短腕のHTT遺伝子にCAGリピートがみられます。同疾患では36回以上のリピートがみられ、世代が受け継がれるごとにリピート数が増え、発症年齢が早くなる表現促進現象を認めます。常染色体顕性遺伝を示します。40歳での発症が多いですが、20歳以下で発症する若年型ハンチントン病もみられます。不随意運動で発症し、舞踏運動や歩行障害を認めます。認知機能も障害されます。最終的に臥床状態となり、15～20年の予後であり、死因は栄養失調、誤飲、窒息等です。尾状核と被核に神経細胞の脱落と萎縮を認め、核内及び細胞質に封入体を認めます。MRIでは尾状核頭部の萎縮と側脳室前角の拡大が特徴的所見です。

ゲノム編集

ゲノム編集は、遺伝子(DNA)の任意の場所を切断し遺伝子の改変を行う技術です。遺伝子組み換えによる遺伝子の改変は、どこに新しい遺伝子が組み込まれるかはわからず、希望の遺伝子改変を達成するために何度も作業を繰り返さなくてはならない欠点がありました。ゲノム編集は、ほぼ100%の確率で目的部位の遺伝子改変をする技術です。

大腸菌の中に同じ遺伝子配列(塩基配列)が繰り返し出てくることが1980年代に日本の学者により発見されました。その後この配列はCRISPRと名付けられ、微生物の免疫システムということがわかりました。ジェニファー・ダウドナとエマニュエル・シャルパンティエがCRISPRの働きが解明し、この2人は2020年にノーベル賞を受賞しています。

微生物にウイルスが入り込むと、そのウイルス遺伝子は細切れにされて微生物の遺伝子の中にCRISPR配列とともに組み込まれて記憶されます。その後再度感染を受けたときに記憶された遺伝子とCRISPR配列がガイドRNAという特殊なRNAに転写されCAS9というDNA切断酵素と複合体を成します。これが、ウイルス遺伝子に結合し遺伝子を切断することによりウイルスを失活させ感染から守ります。この機序を利用し、DNAの目的部位を高確率で切断して遺伝子の改変を実現した技術がゲノム編集です。DNAが切断されると細胞は高確率で元通りに修復しますが、時に修復時にエラーが生じます。修復エラーを利用して遺伝子を破壊するのがノックアウトであり、切断箇所に目的の遺伝子を挿入するのがノックインです。

CRISPR/CASシステムを使ったゲノム編集技術は瞬く間に世界に広がり、様々な分野の研究に利用されています。例えば、飼育動物の筋肉量を増やす試みです。動物の筋肉量はミオスタチンという物質によって増えすぎないように制御されています。ゲノム編集を利用してミオスタチンが発現しないようにすると、筋肉量の極めて多い牛や魚が作られ、食料の供給を増やすことができます。食物アレルギーを起こす蛋白質が発現しないようにゲノム編集をすれば、食物アレルギーを防ぐことができます。様々な実験で使われるノックアウトマウスは、これまでは、遺伝子組み換えと交配により、熟練の技術者が1年ほどの期間をかけて作ってきました。ところが、ゲノム編集を使うと、高度の技術を必要とせず短期間でノックアウトマウスを作ることが可能です。ゲノム編集技術とiPS細胞を組み合わせると、病気の研究や治療にも有用です。筋ジストロフィーの患者から作ったiPS細胞の遺伝子を、ゲノム編集を使って正常の筋肉がつくれる細胞に修正し、筋肉細胞に分化させるということができます。T細胞のcoreceptorのCCR5が発現しないように遺伝子を改変すれば、エイズの進行を止めることができます。Tリンパ球の働きを抑えるPD-1が発現しないように遺伝子を改変すれば、癌治療に役立ちます。ATTRアミロイドーシスの治療にも期待されます。

small interfering ribonucleic acid(siRNA)

1998年に発見された、遺伝子発現を制御する2本鎖RNAです。ゲノム領域以外から転写されたノンコーディングRNAの一つであり、siRNAは細胞内にある長鎖のRNAからダイサーと呼ばれる酵素で切り出されて作られ、21～24塩基対の長さを持ちます(24～30塩基のものをpiRNA、20～50塩基のものをmiRNAと呼びます)。ヘリカーゼにより一本鎖に解離し、標的となるmRNAと結合するのはガイド鎖、反対側はパッセンジャー鎖と呼ばれ、いずれも5'末端にリン酸基を、3'末端にヒドロキシル基を持ちます。細胞内ではガイド鎖は、エンドヌクレアーゼ活性を持つArugonaute蛋白とRNA-induced silencing complex(RISC)と呼ばれる複合体を形成します。相補的配列を持つmRNAと対合するとAGO蛋白質の切断酵素によりmRNAが分解され、遺伝子をノックダウンすることにより目的とする蛋白の製造を阻害します。

RNAを安定した分子にするため、ヌクレオチドの糖部にフッ素や0メチル基等による修飾を入れ、リン酸部分をホスホロチオエート化するなどを行います。標的以外の遺伝子を抑制してしまうことをオフターゲット効果といい、siRNAを薬剤として利用する際は、防ぐことが必要であり、熱力学的安定性を持たせることが重要です。

薬剤には、PCSK9阻害薬のインクリシラン、ATTRアミロイドーシス治療薬のパチシラン及びブトリシラン、急性肝性ポルフィリン症に対するギボシランがあります。

DNAメチル化：CpG領域においてシトシンの5位炭素原子にメチル基が負荷される現象。プロモーター領域で起こると、遺伝子発現が抑制されます。

ヒストンアセチル化：ヒストン蛋白のリジン残基のアミノ基にアセチル基が付加される。リジン残基の正の荷電が失われ、DNAとヒストンの結合が緩まり、転写因子がDNAに結合しやすくなり、転写が活性化されます。

腎機能

腎臓の主たる役割は、尿毒素等の老廃物を尿として排泄することです。糸球体でろ過し、尿細管で必要なものを再吸収する構造であり、糸球体と尿細管を合わせてネフロンと呼びます。ネフロンは左右の腎臓に100万個ずつ存在します。疾患や加齢により減少した場合、再生することがないため数が回復することはありません。腎動脈には約1200mL/分の血液が流れ、輸入細動脈となります。約1割の120mL/分は濾過されて原尿となり尿細管へ向かいますが、残りの9割は傍尿細管毛細血管(PTC)となり尿細管に酸素や栄養を与え、物質交換を行います。役割を終えた血流は小葉間静脈を経て腎静脈に向かいます。

腎臓には、心拍出量の1/5の血液が流れ、尿細管は様々な物質と濃縮されて接します。そのため、薬剤の副作用を受けやすい臓器となっており、さらに排泄経路であることから薬剤の用量調整に大きな影響を与えます。

NSAIDsは、尿細管細胞に対して直接的に障害を与えるだけでなく、アレルギーにより間質性腎炎をもたらします。また、RAA系を介して、腎や糸球体の血流を減少させます。PPIも間質性腎炎を起こすことが知られています。

尿毒素(ウレミックトキシン)の生成

トリプトファン→インドール　　→インドキシル硫酸
チロシン→フェノール、パラクレゾール→フェニル硫酸、パラクレシル硫酸
コリン→トリメチルアミン　　→トリメチルアミンN-オキシド(TMOA)
中間の産物は腸内細菌により作られ、最終産物は肝臓で作られます。
インドキシル硫酸は、アルブミンと結合するため透析で除去しにくい物質です。

糸球体の濾過について

腎臓は、糸球体にて血液を濾過して原尿を作ります。そのときの原動力になるのが糸球体濾過圧です。糸球体濾過圧は、以下の式で求められます。
糸球体濾過圧＝糸球体静水圧－糸球体膠質浸透圧－Bowman嚢圧
単位はmmHgであり、健常者ではほぼ 10=60-32-18という計算になります。
Bowman嚢圧は、尿細管内腔圧に等しくなります。

糸球体濾過量とイヌリンクリアランス(Cin)

GFRは、腎臓の機能評価に最も用いられる数値です。単位時間に全糸球体で濾過される血漿量と定義されます。糸球体濾過によってのみ排泄され、尿細管で分泌や再吸収されない物質が、1分間に除去される血漿量と言い換えることができます。この条件を満たす理想的な物質がイヌリンであり、同薬を使った検査がゴールドスタンダードとされています。1%イヌリン静注後、採血と蓄尿を行い、血液中と尿中の濃度からGFR(Cin)を計算します。

イヌリンを使ってGFR測定の検査をするためには、開始時に500mlの飲水が必要であり、検査中も180mlの追加の飲水が必要です。標準法では4回の採血と5回の排尿が必要であり、簡易法でも2回の採血と2回の排尿が必要です。正確に尿を採取するために、膀胱留置カテーテルが必要なこともあります。イヌリン製剤であるイヌリードは、100℃での溶解が必要です。

このように、検査が煩雑であることから、特殊な場合を除いて行われることはなく、一般診療ではクレアチニンを使ったクリアランスを求めることが通常行われます。最近は推定糸球体濾過量(eGFR)が、簡便さから汎用されています。

電解質異常と腎機能障害

高Ca血症では、Ca感受性受容体(CaSR)のadenylate cyclaseの抑制によりAQP2の移動を抑制する等の多種の機序により尿濃縮力の低下が起こります。慢性的な高Ca血症では、腎間質へのCa沈着が起こり線維化を生じます。

低K血症では、Henle上行脚でのNa^+-K^+-$2Cl^-$共輸送体によるNaClの再吸収が低下し、腎髄質の高浸透圧が維持できなくなり、尿濃縮力が低下します。

高P血症ではリン酸Caが尿細管に沈着し、腎機能障害を起こします。

腎動脈の狭窄　〔46頁参照〕

腎動脈の狭窄や血圧の低下があると糸球体静水圧は低下し、糸球体濾過量は低下します。静脈のうっ滞があると、Bowman嚢圧は上昇し、糸球体濾過量は低下します。心不全では両者の機序により腎機能は低下します。片側の腎動脈の狭窄では狭窄側の糸球体傍細胞よりレニンが分泌され、RAA系が活性化され血圧が上昇します。アルドステロンの増加によりNaの吸収が増加し体液の増加につながりますが、健側での代償がおこるため体液の増加は軽微に止まります。両側性の腎動脈狭窄では、体液が増加します。両側性の腎動脈狭窄時に、RAA系の降圧薬を服用すると、輸出糸球体細動脈の拡張により糸球体内圧が低下し、糸球体濾過量が低下するため、腎不全が誘発されます。腎動脈線維筋性異形成のように腎動脈本幹のみの狭窄では腎の線維化は起こりませんが、末梢の動脈まで狭窄する疾患では、腎の線維化をおこします。

利尿薬の作用機序

ループ利尿薬・サイアザイド系利尿薬：Na利尿薬であり、Na再吸収阻害が1次的に行われ、H_2Oが2次的に排泄されます。いずれの薬剤もアルブミンと結合しているため、糸球体で濾過されず、血管より尿細管細胞に取り込まれ、さらに尿細管腔に分泌されて作用します。低K血症を招きやすく、薬剤が尿細管細胞に取り込まれる際に尿酸が再吸収され血清尿酸値が上昇します。代謝性アルカローシスを起こすことがあります(アルドステロン上昇、低K血症による集合管でのH^+排泄増加、NH_4^+排泄増加、Cl^-欠乏等が原因)。

ループ利尿薬はヘンレループの太い上行脚管腔側のNa-K-Cl輸送系を阻害し、体液過剰に対する第一選択薬として使用します。低アルブミン血症では取り込まれる薬剤の量が減少し、尿蛋白が多い場合は尿細管でアルブミン等と結合し、いずれの場合も作用が減弱します。短時間作用型のフロセミド、マイルドに長時間作用するアゾセミド(ダイアート™)、軽度の抗アルドステロン作用も持つトラセミド(ルプラック™)があります。〔221頁参照〕利尿薬抵抗性を示す心不全(Na再吸収亢進)では投与回数を増やし、腎不全(尿細管腔への分泌不全)では投与量を増やす対応が必要です。

サイアザイド系利尿薬は、遠位尿細管管腔側のNa^+-Cl^-共輸送体を阻害し、Na^+-Ca^{2+}交換を阻害し、Na^+排泄とCa^{2+}保持の作用を持ちます。低Na血症に注意が必要であり、塩分摂取制限ができれば中止する方が安全です〔211頁参照〕。低Mg血症にも注意が必要です。

炭酸脱水素酵素阻害薬：尿細管上皮の炭酸脱水素酵素を阻害してH^+の産生を低下させ、Na-H交換系阻害によりNa再吸収を低下させます。H^+の排泄阻害により、尿のアルカリ化とアシドーシスがおこり、呼吸中枢を刺激します。作用部位が近位尿細管であり、下位の尿細管での代償のため作用は強くありませんが、心不全時のループ利尿薬との併用は有用です。

カリウム保持性降圧利尿薬：集合管細胞のNaチャネルに直接作用してNaの再吸収を抑制し、トリアムテレンが属します。

抗アルドステロン薬：ミネラルコルチコイド受容体は血管側にありますが、アルドステロンは、管腔側のNaチャネルと血管側の$Na^+$$K^+$-ATPaseの両者を誘導合成しますので、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は遠位尿細管細胞の管腔側と血管側の両方に働きます〔286頁参照〕。肝硬変では抗アルドステロン薬→ループ利尿薬→トルバプタンの順での併用が推奨されています。

バソプレシンV2受容体拮抗薬：Na再吸収には影響を与えず、水のみの利尿を行います。トルバプタン(サムスカ™)があります。バソプレシンV2受容体は集合管細胞の血管側にありますが、バソプレシンの調節を受けるアクアポリン2(AQP2)は管腔側にあります。AQP1は近位尿細管の管腔側と血管側に、AQP3とAQP4は集合管の血管側に存在しH_2O再吸収に働きますが、これらはバソプレシンの調整を受けません。〔264頁参照〕心不全でフロセミドと併用すると、同薬の減量が可能です。高Na血症と肝機能障害に注意が必要です。

SGLT2阻害薬：利尿薬ではありませんが、近位尿細管のナトリウム・グルコース共輸送体による再吸収を阻害することにより、Na利尿及び浸透圧利尿をおこします。ただし、尿量の有意な増加は最初の数日のみであり、1ヵ月程度でもとの尿量に戻ります。SGLT2阻害薬はループ利尿薬と異なり、体液量が減少するとバソプレシンの分泌増加と飲水量の増加を招くため、体液量減少にブレーキがかかると考えられます。

慢性腎臓病(CKD)

腎臓が障害されている状態、または腎機能が低下している状態が3ヵ月以上持続している病態です。診断基準は、

①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか。

（尿異常は、0.15g/gCr以上の蛋白尿もしくは30mg/gCr以上のアルブミン尿）

②糸球体濾過量(GFR)＜60mL/分/1.73m²

①②のいずれかまたは両者が、3ヵ月以上持続すること。

CKDの原因として、糖尿病や高血圧症が多いですが、多発性嚢胞腎、アルポート症候群、常染色体顕性尿細管間質性腎疾患、ファブリー病等の遺伝性疾患もあります。

一般にCKDは腎萎縮や腎臓辺縁の不整が、AKIでは腎の腫大がみられます。高度のAKIは間質が線維化し、CKDに発展します。

RAS阻害薬〔282頁参照〕、SGLT2阻害薬〔155頁参照〕、MRA〔286頁参照〕、GLP-1受容体作動薬〔167頁参照〕が治療薬のFour Pillars(四本柱)として推奨されています。RAS阻害薬(ARB及びACE阻害薬)は、蛋白尿を伴う高血圧症の降圧薬の第一選択となりますが、蛋白尿を伴わない場合はCa拮抗薬、利尿薬も第一選択となります。GFRが30mL/分/1.73m²未満のステージG4,G5ではCa拮抗薬が第一選択となり、RAS阻害薬は推奨されず、MRAも有用性のエビデンスはありません。

SGLT2阻害薬の腎保護作用は、糸球体内圧の低下による糸球体過剰濾過の是正、尿細管での糖の再吸収抑制による仕事量の抑制、尿細管における酸素消費量の低下等様々な機序が考えられています。但し、eGFR 15ml/min/1.73m²未満では新規投与はしません。エンパグリフロジンとダパグリフロジンは非糖尿病性CKDにも保険適用があります。ただし、常染色体顕性多発性嚢胞腎(ADPKD)に対しては嚢胞増大のリスクがあり推奨されません。また、一般論としてSGLT2阻害薬の尿路感染症のリスクには注意が必要です。

GLP-1受容体作動薬は、腎臓内のGLP-1受容体に結合し、cAMPの産生を増加させることによりNa^+/H^+交換輸送体を活性化させ、Naの排泄亢進による利尿効果をもたらします。

保存期CKDやAG開大性アシドーシスとなる進行期CKDにおいて、$NaHCO_3$の投与が予後を改善させるデータがあります。2018年のCKDガイドラインでは高K血症の恐れから、代謝性アシドーシスの治療を目的とした野菜や果物摂取を推奨していませんでした。しかし、2023年のガイドラインでは高K血症に注意しながらの摂取を推奨しています。

CKDでは異化が亢進しているため、高カロリー、低蛋白が糸球体過剰濾過を防ぐため推奨されますが、必須アミノ酸を補充することも蛋白異化の抑制と尿毒症症状の改善に有用です。〔147頁参照〕

食塩摂取量はいずれのステージにおいても6g以下に抑えます。肥満を伴うCKD患者では、運動は尿蛋白を減少させる可能性があり推奨されます。高尿酸血症や脂質異常症はCKDを悪化させる可能性があるため治療が必要です。アロプリノールを使用する際は、腎機能に応じた容量調整が必要です。痛風発症時には通常はNSAIDsを使用しますが、CKDにおいては腎機能の更なる悪化をきたすことがあり注意が必要です。CKDではしばしば貧血を合併しますが、赤血球以外の系統の低下時は、血液疾患の合併の可能性があります。ステージG4まで悪化した際は、腎代替え療法の説明を始め、将来に備えます。

急性腎障害(AKI)

軽度の腎機能低下や尿量減少でも生命予後に影響することから、早期の段階で診断し治療するために作られた疾患概念です。

血清Cr値(Scr)が48時間以内に0.3mg/dL以上または7日以内に1.5倍以上増加した場合もしくは尿量の減少(0.5mL/kg/時以下が6時間以上持続)を認めた場合に診断します。

原因別に腎前性、腎性、腎後性に分けられてきましたが、腎うっ血によるAKIは、いずれにも属しません。腎前性のAKIの場合、早期の輸液や輸血により腎性AKI(急性尿細管壊死)への進展を防ぐことが大切です。フロセミド100mg静注で、尿量が2倍にならない場合、腎性AKIへの移行の可能性があります。うっ血腎は初期は小葉間静脈や傍尿細管血管周囲の間質性浮腫による尿細管障害が生じ、進展すると輸出細動脈やボウマン嚢の圧が上昇し、GFRが低下します。

非乏尿性AKIは乏尿性AKIに比して予後がよい傾向があります。低用量ドパミンの使用は、現在は推奨されていません。

AKIの基準を満たさなくても、尿細管障害マーカーが上昇している場合、subclinical AKIとすることが提唱されています。

旧来のARFは急激にCrが2～2.5mg/dL上昇等の統一のない様々な基準がありました。

運動後急性腎障害　〔194頁参照〕

マラソン等の長時間の運動で起こるミオグロビン尿を伴うものと、短距離を全力疾走した後に発生するミオグロビン尿を伴わないものがあります。後者は低尿酸血症の者に発生しやすい疾患です。

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023 （腎臓専門医が対象）
https://jsn.or.jp/medic/guideline/pdf/guide/viewer.html?file=001-294.pdf

CKD診療ガイド2024（開業医・プライマリケア医師が対象）
https://cdn.jsn.or.jp/medic/guideline/pdf/guide/viewer.html?file=1-178_v2.pdf

尿素窒素（ＢＵＮもしくはＵＮ）基準値　8～22mg/dL（ウレアーゼ･GLDH法）

腎臓から排泄される体の老廃物です。

【上昇する疾患】腎機能障害、心不全、脱水、消化管出血
【低下する疾患】肝不全、低蛋白食、妊娠、尿崩症

蛋白質が分解されるとアンモニアが生じ、さらに肝臓の尿素回路で代謝されて尿素となります。尿素は腎臓より排泄されるため、腎機能が障害され､GFRが50mL/分以下になると血中尿素窒素(BUN)が増加してきます。男女でやや値が異なり、男性は女性より10～20%程高い傾向があります。肝不全では、生成低下のため低値となります。
薬剤との関係では、副腎皮質ホルモン薬や利尿薬で一過性に上昇します。

BUN/Cr比

健常者のBUN/Cr比は､10～15程度です。尿素は、糸球体で濾過された後、50%程度尿細管で再吸収されます。脱水時にはその率が上昇し、BUN/Cr比が15以上となってきます。消化管出血では赤血球や血漿蛋白が分解され生じたアンモニアが尿素サイクルで尿素に変換され、急速にBUN/Cr比が上昇します。急速な上昇は消化管出血を疑いますが、それ以外でも心不全､ネフローゼ症候群､肝不全等による循環血液量の低下や蛋白異化亢進によるUN産生増加でBUN/Cr比が増加します。

尿素クリアランス(Curea)

尿素は糸球体で濾過され尿中に排泄されますので、尿素クリアランスを計算すると、糸球体濾過値(GFR)を近似的に求めることができます。今日ではあまり使用されることがなく、通常はクレアチニンクリアランス(Ccr)を用います。

クレアチニンは尿細管からも分泌されるため、CcrはGFRよりやや多めに計算されますが、尿素は一部尿細管から再吸収されますので、CureaはGFRよりやや少なめに計算されます。腎機能低下時には、CcrとCureaの平均値がGFRのより正確な近似値になるということで利用されることもあります。

腎臓の血管の特徴：腎臓への循環は、腎動脈→葉間動脈→弓状動脈→小葉間動脈→輸入細動脈→糸球体毛細血管→輸出細動脈→尿細管周囲毛細血管→弓状静脈という血管を通じて行われます。2度の毛細血管を通るのが一つの特徴です。尿細管を貫流する血液は糸球体で濾過された残りという不利な状態で灌流されます。酸素分圧は、皮質30～60mmHg、髄質10～15mmHgであり、慢性的な低酸素状態です。弓状動脈は、皮質と髄質の境界を走行し、糸球体への血管を垂直に分岐します。輸入細動脈は弓状動脈に近い血圧にさらされ、strain vesselともよばれ、弓状動脈からの距離が近いほど圧負担が強いものになります。糸球体障害が、皮質の最も髄質に近い領域である傍髄質部よりおこるのはこのためと考えられます。

薬剤性腎障害：NSAIDsはCOX-2を阻害するため糸球体血流を減少させて腎虚血をおこし、さらに近位尿細管から分泌され直接尿細管細胞障害をおこします。すべてのNSAIDsは急性尿細管間質性腎炎を起こす可能性がありますが、フェノプロフェンが最多です。ネフローゼ症候群をおこすこともあります。NSAIDs＋ARB/ACEI＋利尿薬は、急性腎障害のリスクが高く、triple whammyやdangerous trioと言われます。

アセトアミノフェンは単剤で腎障害をおこすことはまれであり、腎機能が低下している高齢者の強い疼痛には、しばしばオピオイド(ドラマドール等)と併用して使用されます。

PPIは観察研究ですが、腎障害を起こすことが指摘されています。機序は不明です。

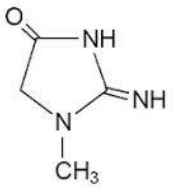
アシクロビル､ガンシクロビルは、脱水や過剰投与により尿細管や集合管で結晶化して管を閉塞させたり、周囲の間質炎をおこします。

クレアチニン（Ｃｒ）

基準値　男性 0.61～1.04mg/dl（酵素法）
女性 0.47～0.79mg/dl（酵素法）

腎臓の機能を推定する、最も汎用される指標です。

【上昇する疾患】腎機能障害、心不全、脱水、甲状腺機能低下症
尿細管からの分泌を抑制する薬剤（アスピリン、シメチジン、トリメトプリム、一部の抗HIV薬）
【低下する疾患】妊娠、尿崩症、筋ジストロフィー、多発性筋炎、甲状腺機能亢進症



クレアチニン(Cr:分子量113)は、筋肉内でクレアチンリン酸やクレアチンから生成されます。前駆物質のクレアチンは肝臓で作られ、骨格筋に取り込まれます。Crは腎糸球体で濾過され、尿細管ではほとんど再吸収されずに尿として排泄されますので、腎機能の評価に使われます。

CrはBUNと同様にGFRが50mL/分以下になるまで上昇の度合いが少なく評価がしにくいので、医療現場ではeGFRを計算して腎機能の評価に利用しています。Crは生成量も尿への排泄量も、筋肉量に影響を受け、男女で基準値が異なる一因となっています。Crは、筋肉を使用すると放出量が増えますので、入院等で長時間臥床していると低下します。そのため、eGFRは計算上改善を示しますが、腎機能がよくなったわけではありません。

標準的な体格の場合、1日1g程度尿に排出されますので、随時尿中のCr量を測定すれば、1日の何分の1に相当する尿かを計算でき、この値を利用して、様々な尿中排泄物質の1日の排泄量を、随時尿で推測することができます。

クレアチニンクリアランス(Ccr)　　基準値　91～130mL/分

クレアチニン(Cr)は、糸球体で濾過された後、尿細管で少量分泌されるものを加えて尿中に排泄されます。この性質を利用して、糸球体濾過値(GFR)を近似的に求めることができます。GFRは、腎機能を評価するもっとも信頼できる数値です。

計算式は、Ccr＝(Ucr×V)/Pcrとなります。

体の大きさにより、同じ数値でも意味が異なりますので、体表面積で補正して評価することがあります。Ccr＝ {(Ucr×V)/Pcr} ×(1.73/BSA)

Ucr：尿中クレアチニン濃度(mg/dL)　V：単位時間当たり尿量(mL/分)
Pcr：血清クレアチニン濃度(mg/dL)　BSA：体表面積(m^2)
BSA＝(体重kg)$^{0.425}$×(身長cm)$^{0.725}$×0.007184　　(デュポア式)
計算は難しいですが、自動計算してくれるホームページがあります。
近似式として {身長(cm)×体重(kg)/3,600}$^{0.5}$ を使うこともあります。

体表面積で補正するのは、腎重量と体表面積に良好な相関があるためです。

尿中Crの10～15%は尿細管からの分泌が加わりますので、GFRよりやや大きめの値となります。分泌量をより大きく見積もってGFR=0.715×Ccr(mL/分)という換算式を使うこともあります。

24時間の蓄尿により行う24時間内因性クレアチニンクリアランスが標準的な方法ですが、2時間法もあります。これは、400～500mLの飲水と完全排尿の後、60分後と120分後に採尿し、30分後と90分後のクリアランスの平均値をCcrとするものです。Ccrは昼間に増加する性質があり、24時間法より10%ほど高値となります。水負荷を行いますので、腎不全や心不全の患者には行いません。Ccrは、一部の薬剤の影響を受けます。アスピリンは尿細管でのCr分泌を抑制しますので、Ccrは低くなります。活性炭のクレメジンは、糞中にCrを排泄させますのでCcrは上昇します。一部の細菌はCrを分解しますので、尿中Crが低値となることがあります。

外部参照　腎機能･体表面積等計算　http://www.nishimuraiin.com/kensa/calculate.html

個々の患者のGFRを求めるのは難しいので、実臨床ではCr値から推測したGRF値が使用されます。

Cockcroft&Gaultの式

血清CrからCcrを推測する計算式です。

Ccr＝〔{(140－年齢)×体重(kg)} / {72×Cr(mg/dL)}〕(女性では×0.85)

GFRではなく、Ccrの推算式ですので、GFRより高めに出ます。

日本人ではGFR＝0.789×Ccr推算式となります。

肥満者は高めに、高齢者は低めに計算されます。

Cockcroft&GaultのCcr推算式は体表面積で補正されていませんので、薬剤投与量の調節にはそのまま使用できる便利さがあります。

この式が開発された当時、CrはJaffe法で測定しており、現在使用されている酵素法より0.2mg/dL程度高値となります。現在の測定法では、Ccrを過大評価する可能性があります。

eGFR

GFRは、腎機能を評価する最も基本的な数値ですが、求めるには蓄尿が必要ですので、外来診療には適しません。そこで使われるのがeGFRという数値です。これは、標準化された体格に換算した場合、どれだけの糸球体濾過量があるかを血清クレアチニン値(Cr)、年齢、性別から推測するものです。

Crは、酵素法で測定された少数点以下2桁表記のものを用います。

eGFR(mL/分/1.73m^2)は、次の計算式で求めます。18歳以上に適応可能です。

男性　　eGFR＝194×血清Cr$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$

女性　　eGFR＝194×血清Cr$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$×0.739

この式は、2008年に日本腎臓病学会総会で発表されたもので、日本人の体格に合わせて作られています。海外で使用しているeGFRとは計算式が異なります。

クレアチニンを含む筋肉細胞の量に左右されますので、筋肉の萎縮した高齢者ではeGFRが多めに計算され、筋肉量の多い人は少なめに計算されます。その他、直前の運動や食事の内容にも影響を受けます。

eGFRは、体表面積が1.73m^{2}の標準的な体格に補正した数値ですので、そのままでは薬剤量の設定には使用できません。体表面積補正を外して実体格に対応した値に戻すには、BSA/1.73m^{2}の積をとることが必要です。

CKDの重症度(ステージ)を決める要素であるGFR(mL/分/1.73m^2)区分は以下のように決められています。G3b以上は、腎臓専門医に紹介することが望まれます。

G1 ≧90、G2 60～89、G3a 45～59、G3b 30～44、G4 15～29、G5 ＜15

蛋白質の摂取制限はステージに依存しており、

G1,G2は過剰な摂取をしない、G3aは0.8～1.0g/kgBW/日、G3b,G4,G5は0.6～0.8g/kgBW/日。

eGFRは、抗CKD薬の有効性の指標としても使用されます。Crの2倍化の指標では年月がかかりすぎるため、サロゲートエンドポイントとして1年間で失われるeGFRを示すeGFRスロープを使用することが多くなりました。同値が0.5ml/分/1.73m^2/年以上緩やかになれば有効と判断します。

eGFRの正確性

eGFR推算式は、血清Cr、年齢、性別のみから計算された簡便な方法で、正確なものではありません。75%が、実測GFR±30%に入るという程度のものです。

血清Crの変化は、GFRの急激な変化には対応できませんので、急性腎不全のような腎機能の変化が激しいときは、推算式を利用するのは不適切です。腎機能が突然なくなってもCrは1日に1～1.5mg/dLの上昇に止まります。

甲状腺機能亢進症では、心悸亢進による腎血流量の増加、RAA系の活性化、Crの排泄亢進によりeGFRが上昇し、甲状腺機能低下症ではその逆となります。これらのeGFRの変化は、本質的な腎機能の変化ではありません。妊娠時は、Crの排泄亢進、末梢血管抵抗減少による腎血流量増加、プロゲステロンの作用等によりeGFRが増加し、産後は4～6週後に本来の数値に戻ります。妊娠中は、蓄尿によるCCrの算定が推奨されています。

専門医に紹介するeGFRの基準：日本腎臓学会の作成した「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」では、以下のように定めています。

○ 40歳未満：eGFR＜30ml/分/1.73m²
○ 40歳以上：尿蛋白を有する場合　eGFR＜60ml/分/1.73m²
　　検尿所見に関わらず　eGFR＜45ml/分/1.73m²
○ 3ヵ月以内に30%以上の減少がみられたとき
○ 年間5ml/分/1.73m²以上の減少

ドブタミン投与中の採血時に同薬が混入すると、ペルオキシダーゼ反応に影響を与えCrが著減します。
デキサメタゾン注射液にはCrが含まれており、同薬が混入するとCrが異常高値を示します。

eGFRと透析：eGFRが30mL/分/1.73m²以下になれば、患者に透析等の腎代替療法の説明を始めることが勧められ、15mL/分/1.73m²以下になった時点で血液透析等の実施を考慮します。開始時期の決定に当たっては、症状、日常生活の活動性、栄養状態を含めた総合的所見で判断します。統計上、透析開始時期は早すぎても遅すぎても予後に良い影響を与えず、eGFRが5～10mL/分/1.73m²で透析が開始されることが多くなってきているようです。持続的腎代替え療法(Continuous Renal Replacement Therapy：CRRT)には下記のものがあります。標準的な血液透析では、4時間程度の透析を週3回行います。CCrで10%程度の代替えとなりますが、在宅血液透析を行うと4～5時間の透析を週5回以上行うことができるので、30～50%に代替え機能を高めることができます。本人のトレーニングが必要なこと、費用が自己負担であること、出血のリスクがあること等が問題点です。

腎移植：腎移植を行う場合は、透析を経ない(もしくは少数回の透析後)先行的腎移植(PEKT)が予後の点で優れています。日本では大部分が生体腎移植です。ドナーは親族に限られ、血族は6親等以内、姻族は3親等以内です。年齢は80歳以下、GFRは70mL/分/1.73m²以上です。インスリン使用やアルブミン尿のある糖尿病は不可です。軽度の高血圧や、悪性腫瘍治癒後5年以上経過した者は可です。ドナーと一般健康人口との比較では、生命予後、末期腎不全、心血管疾患発症率において、ドナーは有意に悪いデータがありますが、その差は僅かです。

CHD (Continuous Hemodialysis)：拡散により主に小分子(BUN,Cr)物質を除去します。高カリウム血症・アシドーシスの是正に有用です。

CHF (Continuous Hemofiltration)：濾過によりサイトカイン等の中分子以上の物質を除去します。SIRS・敗血症・サイトカイン除去に有用です。

CHDF (Continuous Hemodiafiltration)：上記両者の機能を併せ持ちます。最も効果がすぐれますが、装置と管理がやや複雑です。

fractional excretion(FE)

尿細管機能を評価したり急性腎不全の鑑別に有用な指標です。
FENa＝(UNa/PNa)/(Ucr/Pcr)×100　　Naの再吸収亢進を判定する基準です。
FEurea＝(Uurea/Purea)/(Ucr/Pcr)×100　　FEUNとも言います。
UNa：尿中Na濃度，PNa：血清Na濃度，Ucr：尿中Cr濃度，Pcr：血清Cr濃度
Uurea：尿中尿素窒素濃度，Purea：血清尿素窒素濃度
　FENa＜1%，FEurea＜35%は腎前性の急性腎障害を示します。
ループ利尿薬使用時はFENaが高値となるため、FEureaが使用されます。
　FENaは糸球体のNaの濾過量と再吸収量の比でもあり、GFRが大きいとFENaの値は小さくなり、Na摂取量が多いと尿のNa排泄量が多くなるためFENaは大きくなります。
FENaはしばしば腎機能障害の鑑別に使われますが、解釈には注意が必要です。

高Ca血症と腎濃縮能：高Ca血症になるとヘンレ係蹄の太い上行脚の血管側のカルシウム感知受容体(CaSR)を介してROMKチャネル(尿細管にKを排出)の働きが阻害され、Na^+-K^+-2Cl^-輸送体を介した管腔→尿細管細胞→間質へのNa^+Cl^-イオンの輸送が障害され、水を再吸収するための浸透圧勾配が作れなくなります(Kがリサイクルされないため)。

尿中Ca濃度が高くなると、集合管の管腔側に発現しているCaSRを介して、水チャネルであるアクアポリン2(AQP-2)の管腔側への移動が障害され、腎性尿崩症の状態となります。

シスタチンC(Cys-C)　基準値　男性：0.63～0.94mg/L（ラテックス凝集比濁法）
女性：0.52～0.85mg/L（ラテックス凝集比濁法）

腎臓の機能を推定する、新しい指標です。軽度の腎機能障害時に有用です。

【上昇する疾患】腎機能障害、甲状腺機能亢進症、うっ血性心不全
【低下する疾患】甲状腺機能低下症

Cys-Cは、分子量約13000の一本鎖ポリペプチドです。全身の有核細胞から産生され、システインプロテアーゼ・インヒビターとして働きます。体内で一定量産生され、蛋白と結合することがない低分子なので腎糸球体から濾過され、近位尿細管でほぼすべてが再吸収され異化されます。これらの性質を利用し、腎機能を知る新しい指標として注目されています。

Cys-Cは、筋肉量や体格に影響を受けにくく、クレアチニン(Cr)の欠点を補います。年齢、食事、運動等にも左右されません。甲状腺機能の影響を受け、機能亢進症では高値に、機能低下症では低値となり、これはCrとは逆の変動となります。Cys-Cは、胎盤からも生成･分泌されますので、妊娠中は高値となり、腎機能の評価には適しません。GFRの増加により妊娠中は低下するCrと対照的です。

Cys-Cは、軽度の腎機能障害にCrより敏感に反応します。逆に、腎機能の低下が高度になると、Cys-C値の反応は鈍くなり、5～6mg/dL程度までしか上昇しません。腎機能障害が軽度なときはCys-Cが、高度なときはCrがより有用な腎機能の指標になります。保険では3か月に1回のみ算定可です。

Cys-CによるeGFRの計算

Cys-Cを使って、eGFRを求めることができ、以下の計算式を用います。

男性　$eGFR=(104\times Cys\text{-}C^{-1.019}\times 0.996^{年齢})-8$

女性　$eGFR=(104\times Cys\text{-}C^{-1.019}\times 0.996^{年齢}\times 0.929)-8$

eGFRcysは、腎機能が比較的保たれている時期においても、腎機能の軽微な低下を反映しやすいため、早期の腎機能障害の発見や経過観察に有用です。

eGFRcreとeGFRcysの平均値は、正確な腎機能を反映しているとも言われています。

実際の計算は、自動計算をしてくれるHPを利用するとよいでしょう。

Cys-CによるeGFRを過小評価する疾患には、甲状腺機能亢進症があります。

逆にeGFRを過大評価する疾患には、甲状腺機能低下症、炎症性疾患があり、肥満や喫煙も原因となります。副腎皮質ステロイド薬も過大評価の原因となります。

日本腎臓学会の各種診療ガイドライン　https://jsn.or.jp/medic/guideline/
日本腎臓病薬物療法学会　https://jsnp.org/egfr/

急速進行性糸球体腎炎(RPGN)

数週～数ヵ月の経過で、急速に腎不全が進行する症候群です。最も高頻度の抗好中球細胞質抗体関連腎炎をはじめ、抗糸球体基底膜抗体型腎炎、ループス腎炎、IgA腎症、薬剤性等多くの疾患を含みます。

一次性のものは腎のみ障害されますが、二次性のものは全身の様々な臓器が障害されます。検査では、腎機能低下、尿所見の異常に加え、炎症所見を認めます。組織所見は、壊死性半月体形成性糸球体腎炎を呈します。

ペントシジン

基準値　0.02～0.04μg/mL（HPLC法）

初期の腎機能障害の診療に有用な検査です。

【上昇する疾患】腎機能障害、糖尿病、慢性炎症性疾患
グリオキシラーゼⅠ欠損症

ペントシジンは糸球体濾過量(GFR)の軽度の低下に鋭敏に反応します。
シスタチンCとともに初期の腎機能障害の診断に有用と考えられています。

ペントシジンは糖化最終産物(advanced glycation end products；AGEs)の一種です。リジン残基とアルギニン残基がキシロースやリボース等の五炭糖(ペントース)により架橋された構造を持つ分子量379の物質です。高血糖や酸化ストレス下において、糖から変化したカルボニル化合物と生体蛋白とのメイラード反応等の非酵素学的反応によって生成されます。血液中では、大部分がアルブミンと結合して存在しています。腎機能障害時には酸化ストレスの亢進とカルボニル化合物の排泄の低下により、高度の上昇を認めます。グリオキシラーゼⅠは、カルボニル化合物を消去する酵素であり、欠損するとペントシジンは増加します。糖尿病では糖由来のカルボニル化合物の産生増加のため、慢性炎症性疾患では酸化ストレスの亢進によるカルボニル化合物の産生増加により、ペントシジンの軽度の上昇を認めます。糖尿病性腎症の診断には適していません。

骨のコラーゲンは代謝回転が遅いので、AGEs修飾を受けやすい蛋白です。骨のコラーゲン中のペントシジンの量は、血中のペントシジン値と相関があるため、骨質の評価への応用が注目されています。慢性腎臓病の患者は、骨折しやすいことが知られています。副甲状腺機能亢進による骨量の低下が一因ですが、AGE蓄積による骨質の低下の関与も少なくありません。

急性間質性腎炎・慢性間質性腎炎

病変の主座を腎尿細管や間質におく腎炎です。糸球体の変化に乏しく、尿細管の拡張、萎縮、破壊、腎間質への細胞浸潤がみられます。浸潤細胞の主体はTリンパ球です。蛋白尿、血尿は軽微ですが、血清Cr、尿中BMGの上昇を認めます。急性の場合は、発熱、皮疹、末梢好酸球増多を古典的3徴としますが、全てそろうのは1割程度です。尿中好酸球が出現することもありますが、感度特異度とも低値です。薬剤性(抗生物質・PPI・NSAIDs(浮腫が強い)等)、サルコイドーシス、シェーグレン症候群(プラズマ細胞が浸潤)、IgG4関連疾患(浸潤IgG4産生プラズマ細胞が40%以上を占める)など原因は様々です。急性の場合は薬剤アレルギーが70%以上を占め、血中好酸球やIgEが上昇します。薬剤による慢性の場合は、腎毒性物質の慢性的な暴露が原因となります。

紅麹による腎障害

2024年3月に紅麹サプリメントの一部のロットによる腎障害が報道され、原因は製造過程で混入した青カビの産生したプベルル酸と判明しました。Fanconi症候群を呈し、血清P、K、尿酸の低下と代謝性アシドーシスを示します。尿細管間質領域に、炎症細胞の浸潤と線維化がみられます。ステロイド等により治療しますが、CKDに移行します。

腎硬化症

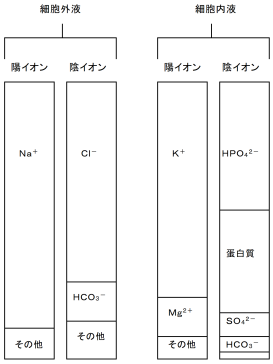
腎内の太い動脈に起因する動脈硬化性腎硬化症と、腎内小動脈～細動脈に起因する高血圧性腎硬化症があります。いずれも動脈硬化が主因です。後者には、緩徐に進行する良性腎硬化症と高血圧緊急症において急速に腎障害が進行する悪性腎硬化症があります。単に腎硬化症と言えば良性腎硬化症を指すことが多く、長期間の高血圧に起因し、小動脈硬化、細動脈硝子化、糸球体硬化、尿細管萎縮、間質線維化を認めます。腎臓は萎縮し、辺縁不整となります。初期は血尿はなく軽度の蛋白尿が見られますが、腎機能障害が進行すると高度の蛋白尿も認めます。尿沈渣では円柱や糸球体型赤血球を認めません。RAS阻害薬等による降圧が必要です。

電解質

電解質各論　214頁より

電解質とは、水に溶けると電気を通す物質のことです。イオンとも呼ばれます。陽イオンと陰イオンは等量存在し、電気的に中性を保っています。生体を構成する元素のうち、C、H、O、N以外をミネラルと言います。

mEq/L		細胞外液		細胞内液
		血漿	組織間液	
陽イオン	Na^+	142	144	15
	K^+	4	4	150
	Ca^{2+}	5	2.5	2
	Mg^{2+}	3	1.5	27
	計	154	152	194
陰イオン	Cl^-	103	114	1
	HCO_3^-	27	30	10
	HPO_4^{2-}	2	2	100
	SO_4^{2-}	1	1	20
	有機酸	5	5	−
	タンパク質	16	0	63
	計	154	152	194



アニオンギャップ(anion gap：AG)

血液中には、様々なイオンが存在しますが、陽イオンと陰イオンは同数存在します。アニオンギャップは、最も簡単にはかれるNa^+、Cl^-、HCO_3^-のイオンから体のイオンの状態を推測する数値です。

$AG=Na^+-(Cl^-+HCO_3^-)$

陽イオンから陰イオンを引いたものであり、通常は12±2の範囲です。

アルブミンは陰イオンとして働きますので、低値のときは補正が必要です。

補正AG＝AG＋2.5×{4－Alb(g/dL)}

高IgG血症、高Ca血症、高Mg血症は、AGを低下させます。

AGが増加しているときは、乳酸アシドーシス，ケトアシドーシス，急性アルコール中毒，アスピリン中毒等何らかの陰イオンが増加している状態を考えます。重炭酸イオン(HCO_3^-)が失われる尿細管性アシドーシスや下痢では、代わりにCl^-が同量増加するので、AGに変化を与えません。陰イオンのアルブミンの低下や陽イオンのIgGの増加はAGが低下します。ハロゲン族を含む薬剤は、AGを低下させます。

周期表　(mgをmEqに変換する際に原子量が必要ですので、参考にしてください。)

族	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1 K殻	1 H 水素 1.008																	2 He ヘリウム 4.003
2 L殻	3 Li リチウム (6.941)	4 Be ベリリウム 9.012						原子番号 元素記号 元素名 原子量					5 B ホウ素 10.81	6 C 炭素 12.01	7 N 窒素 14.01	8 O 酸素 16.00	9 F フッ素 19.00	10 Ne ネオン 20.18
3 M殻	11 Na ナトリウム 22.99	12 Mg マグネシウム 24.31											13 Al アルミニウム 26.98	14 Si ケイ素 28.09	15 P リン 30.97	16 S 硫黄 32.07	17 Cl 塩素 35.45	18 Ar アルゴン 39.95
4 N殻	19 K カリウム 39.10	20 Ca カルシウム 40.08	21 Sc スカンジウム 44.96	22 Ti チタン 47.87	23 V バナジウム 50.94	24 Cr クロム 52.00	25 Mn マンガン 54.94	26 Fe 鉄 55.85	27 Co コバルト 58.93	28 Ni ニッケル 58.69	29 Cu 銅 63.55	30 Zn 亜鉛 65.38	30 Ga ガリウム 69.72	32 Ge ゲルマニウム 72.64	33 As ヒ素 74.92	34 Se セレン 78.96	35 Br 臭素 79.9	36 Kr クリプトン 83.80
5 O殻	37 Rb ルビジウム 85.47	38 Sr ストロンチウム 87.62	39 Y イットリウム 88.91	40 Zr ジルコニウム 91.22	41 Nb ニオブ 92.91	42 Mo モリブデン 95.96	43 Tc テクネチウム (99)	44 Ru ルテニウム 101.1	45 Rh ロジウム 102.9	46 Pd パラジウム 106.4	47 Ag 銀 107.9	48 Cd カドミウム 112.4	49 In インジウム 114.8	50 Sn スズ 118.7	51 Sb アンチモン 121.8	52 Te テルル 127.6	53 I ヨウ素 126.9	54 Xe キセノン 131.3
6 P殻	55 Cs セシウム 132.9	56 Ba バリウム 137.3	57~71 ランタノイド	72 Hf ハフニウム 178.5	73 Ta タンタル 180.9	74 W タングステン 183.8	75 Re レニウム 186.2	76 Os オスミウム 190.2	77 Ir イリジウム 192.2	78 Pt 白金 195.1	79 Au 金 197	80 Hg 水銀 200.6	81 Tl タリウム 204.4	82 Pb 鉛 207.2	83 Bi ビスマス 209.0	84 Po ポロニウム (210)	85 At アスタチン (210)	86 Rn ラドン (222)
7	87 Fr フランシウム (223)	88 Ra ラジウム (226)	アクチノイド	104 Rf ラザホージウム (267)	105 Db ドブニウム (268)	106 Sg シーボーギウム (271)	107 Bh ボーリウム (272)	108 Hs ハッシウム (277)	109 Mt マイトネリウム (276)	110 Cs ダームスタチウム (281)	111 Rg レントゲニウム (280)	112 Cn コペルニシウム (285)	113 Uut ウンウントリウム (284)	114 Uuq ウンウンクワジウム (289)	115 Uup ウンウンペンチウム (288)	116 Uuh ウンウンヘキシウム (293)		118 Uuo ウンウンオクチウム (294)
族の一般名	アルカリ金属	アルカリ土類金属	希土類元素													カルコゲン元素	ハロゲン元素	不活性ガス

ランタノイド	57 La ランタン 138.9	58 Ce セリウム 140.1	59 Pr プラセオジム 140.9	60 Nd ネオジム 144.2	61 Pm プロメチウム (145)	62 Sm サマリウム 150.4	63 Eu ユウロピウム 152.0	64 Gd ガドリニウム 157.3	65 Tb テルビウム 158.9	66 Dy ジスプロシウム 162.5	67 Ho ホルミウム 164.9	68 Er エルビウム 167.3	69 Tm ツリウム 168.9	70 Yb イッテルビウム 173.0	71 Lu ルテチウム 175.0
アクチノイド	89 Ac アクチニウム (227)	90 Th トリウム 232.0	91 Pa プロトアクチニウム 231.0	92 U ウラン 238.0	93 Np ネプツニウム (237)	94 Pu プルトニウム (239)	95 Am アメリシウム (243)	96 Cm キュリウム (247)	97 Bk バークリウム (247)	98 Cf カリホルニウム (252)	99 Es アインスタイニウム (252)	100 Fm フェルミウム (257)	101 Md メンデレビウム (258)	102 No ノーベリウム (259)	103 Lr ローレンシウム (262)

体内の水分

成人男子の場合、体の60%は水分です。内訳は、細胞内が45%、細胞外が15%です。細胞内外の比率を2:1としている記載もあります。細胞外液の4分の1が血漿として存在し、残りは間質液として存在します。組織によって水分量は異なり、筋肉や臓器が68～83%程度の水分を含んでいるのに対し、脂肪組織は10%しか含んでいません。このため、女性は男性より水分比率が少なく、肥満者も少なくなっています。主要電解質は、細胞内がK^+、Mg^{2+}、HPO_4^{2-}であり、細胞外はNa^+、Cl^-です。血漿と間質液の大きな違いは蛋白質の濃度であり、血漿に多く存在して膠質浸透圧を生み、水分を血管内に引き留めています。

血漿浸透圧のセンサーは視床下部に、ボリュームセンサーは、頸動脈洞・心房・腎輸入細動脈にあります。浸透圧は抗利尿ホルモン(ADH)により調節され、血漿量の調節はレニンアンジオテンシン・心房性Na利尿ペプチド(ANP)・ADHが関与します。尿中Na量は、血中Na濃度には依存せず、体液量に依存します。尿中Na濃度をCr補正したFENa(fractional excretion of sodium)はより正確な体液指標となります。FENa＝(尿Na÷血漿Na)×(血漿Cr÷尿Cr)健常者は通常1%以下を示します。FENaは腎機能障害が腎前性か腎実質性かの鑑別にも用いられ、前者は低値に後者は高値となります。Na再吸収障害のあるBartter症候群やGitelman症候群でも高値です。

脱水：Naは細胞外液分画に閉じ込められており、細胞外液量を規定しています。脱水は、細胞外液分画外へ水が移動することであり、細胞内液からの水の移動で補填するため、細胞内液の減少を招きます。細胞外液量減少の臨床所見で感度が高いのは口腔粘膜の乾燥であり、特異度が高いのは毛細血管再充満時間(CRT)の延長です。後者は、爪を圧迫解除後、色が戻るまでに2秒以上時間を要する場合に細胞外液量減少と判断します。絶食による体重の減少は一日あたり0.3kg程度ですので、それ以上の体重の減少は、脱水が考えられます。逆に座位で頸静脈の拍動が確認できれば細胞外液量過剰です。〔509頁参照〕

浮腫：浮腫は細胞間隙に過剰に液体が貯留した状態です。ネフローゼ症候群や肝硬変の浮腫は、低アルブミン血症により毛細血管内膠質浸透圧が低下し細胞外液が間質に移動することが原因です。甲状腺機能低下症では、ムコ多糖類の蓄積により間質浸透圧が上昇することが原因です。心不全や腎不全では毛細血管静水圧の上昇が浮腫の原因です。深部静脈血栓症やCa拮抗薬による浮腫も同様の機序ですが、細胞外液量の増加は伴っていません。その他、血管透過性の亢進でも浮腫が生じます。

輸液

輸液に含まれる主なものは、NaClとブドウ糖です。この両者は、輸液をした場合の動態が異なります。ブドウ糖のみの輸液をした場合、投与したブドウ糖は、血管内にとどまることなく速やかに細胞内に移行していきます。水分も浸透圧調整のため、同様に移行しますので、血管内にとどまる水分量は、輸液量の12分の1程度となります。細胞内液の補充に有用です。生理食塩水を点滴した場合は、細胞内外での浸透圧差はありませんので、細胞内への水の移動はなく、細胞外にとどまります。結果として、投与した水分の4分の1が血管内に止まります。細胞外液の補充に有用です。ブドウ糖液を負荷した場合より生理食塩水を負荷した場合の方が、血管内の容量負荷が大きく、心不全の場合はより注意が必要です。実際の輸液は、電解質とブドウ糖が混合されていますが、比率から計算することが可能です。

膠質輸液を投与する場合、血管内皮障害がなければ全量血管内に止まるので、より心臓への負荷に注意しないといけません。

毛細血管の内皮細胞の内側には血漿蛋白の漏出を防ぐglycocalyxという層が存在します。敗血症等の炎症性サイトカインが増加した状態ではこの層が障害され、血管透過性が亢進します。このような状態で、過剰な電解質輸液や膠質輸液を行うと、浮腫を増悪させ、組織の酸素化が妨げられます。

輸液の多くに乳酸や酢酸が加えられており、いずれも代謝されてHCO_3^-となり、アシドーシスの補正に役立ちます。乳酸は肝臓でのみ代謝されるので、肝機能障害時、肝血流が低下したショック状態、乳酸アシドーシスの場合には不適切です。酢酸は全身で代謝されますので、肝機能の影響を受けません。

高浸透圧の輸液は、中心静脈よりの投与が必要です。末梢静脈から静脈炎を起こさずに投与できるのは900mOsm/kg(血漿浸透圧比約3)以下です。

腎と電解質

腎血漿流量(RPF)は500～600ml/minあり、そのうち100～120ml/minが腎糸球体で濾過され、一日に150Lの原尿が作られます。腎糸球体で濾過されたNa^+、K^+、Cl^-は、ヘンレ係蹄ではNa^+-K^+-2Cl^-共輸送体により、遠位尿細管ではNa^+-Cl^-共輸送体により管腔から尿細管細胞に入っていきます。尿細管細胞と間質の間にはNa^+K^+-ATPaseがありNa^+はK^+との交換で、Clは、ClC-Kb Cl^-チャネルを通って、間質に出て行きます。Na^+-K^+-2Cl^-共輸送体(NKCC2)が障害されたのがBartter症候群Ⅰ型でありループ利尿薬を服用した状態でもあります。Na^+-Cl^-共輸送体(NCC)が阻害されたのがGitelman症候群でありサイアザイド系利尿薬を服用した状態です。ループ利尿薬は、間質の浸透圧勾配形成を阻害しますが、サイアザイド系利尿薬は影響を与えないので水の再吸収低下は少なく、低Na血症を招きやすくなります。遠位尿細管遠位部や集合管の細胞の管腔側にはNa^+チャネル(ENaC)があり、機能が亢進して高血圧症となるのがLiddle症候群です。アミロライドやトリアムテレンはこの機能を低下させて降圧効果をもたらします。

近位尿細管も遠位尿細管も、H^+を尿細管に排出しHCO_3^-を吸収することにより、アシドーシスを防いでいます。糸球体を濾過された原尿中のH^+とHCO_3^-は、炭酸脱水素酵素Ⅳ型により、CO_2+H_2Oとなります。($H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2+H_2O$)
CO_2は細胞膜を自由に透過でき尿細管細胞内に入り、細胞質内の炭酸脱水素酵素Ⅱ型の働きでH_2Oと反応して再びH^+とHCO_3^-を生じます。($CO_2+H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$)

近位尿細管では、H^+はNa^+との交換輸送体で尿細管腔に排出され、HCO_3^-はNa^+と共輸送体で間質に出されます。遠位尿細管では、H^+はH^+-ATPaseの働きでプロトンポンプにより尿細管腔に排出され、HCO_3^-はCl^-との交換輸送体で間質に出されます。

近位尿細管性アシドーシス(Ⅱ型RTA)では、近位尿細管細胞の$HCO_3^-Na^+$の共輸送体の機能が低下してHCO_3^-が溜まるため$CO_2+H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$の反応が進まず、$H^+$の排泄が低下してアシドーシスとなります。ファンコニ症候群では低K・低P血症を伴います。

遠位尿細管性アシドーシス(Ⅰ型RTA)では、遠位尿細管細胞の H^+を管腔に排出するプロトンポンプの機能不全により酸の排出が低下し、H^+がたまるため $CO_2+H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$の反応も進まなくなり、アシドーシスとなります。代償性にK^+が排出されるので、低K血症となります。酸を負荷しても、尿のPHは、5.5未満になりません。しばしば腎の石灰化を伴います。

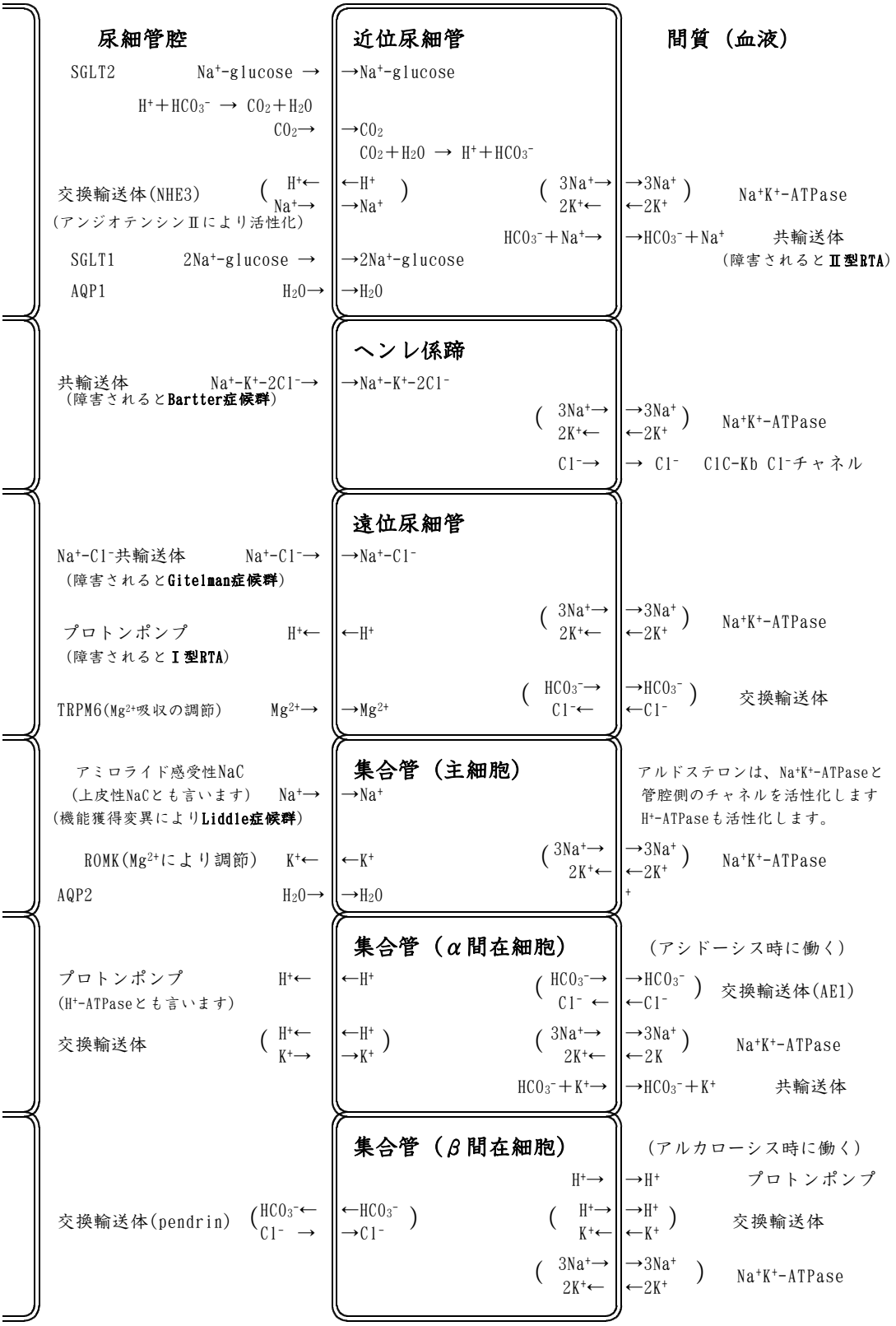
集合管の主細胞では、上皮性ナトリウムチャネル(ENaC)がNa^+の吸収を行います。ENaCは、アミロライド感受性ナトリウムチャンネルとも呼ばれます。K^+を尿細管に排出するROMKも存在し、血清K^+濃度の調節に大きく関与します。

集合管のα間在細胞(A型間在細胞)は、H^+ポンプとH^+-K^+ポンプを管腔膜上に有し、アシドーシスにおいてH^+を分泌し、HCO_3^-とK^+を再吸収します。

集合管のβ間在細胞(B型間在細胞)は、H^+ポンプとH^+-K^+ポンプを基底側膜上に有し、アルカローシスにおいてH^+を再吸収しHCO_3^-とK^+を分泌します。HCO_3^-の移動には、Cl^-とHCO_3^-との交換輸送体が働いています。

尿のpHは最大、4.5まで下げることができ、この時の尿中H^+濃度は、血漿の1000倍となります。しかしこれだけではH^+の排泄は不十分なので、腎臓は、より多くのH^+を排出するため、リン酸緩衝系($NaHPO_4 \rightarrow NaH_2PO_4$)やアンモニア緩衝系($NH_3 \rightarrow NH_4^+$)をつかって尿細管中の$H^+$を捕捉し、尿細管が新たな$H^+$の産生を受け入れられるようにしています。特に$NH_3$は、グルタミン代謝によって、平時の10倍程度まで増加させることができるので、対応幅が大きく、酸排泄に寄与しています。NH_3がH^+を捕捉してくれると、その分HCO_3^-の再吸収が増え、細胞外液のアルカリ化に寄与します。

尿細管での電解質の動き（輸送体やチャネルの一部を記載しています）



緻密斑(macula densa)

尿細管は、糸球体から腎盂の方向に伸びていきますが、ヘンレ係蹄で折り返して、遠位尿細管は再び糸球体の近傍に戻ってきます。遠位尿細管は糸球体の細動脈と接する部位があり、細胞の丈が高くて核が密集して配列しています。この部分を緻密斑と言い、遠位尿細管を流れる原尿のCl^-イオン濃度を感知する働きを持ちます。Na^+濃度を感知すると書かれている書籍もありますが、正確にはCl^-です。

血圧が低下すると、糸球体濾過量が減り、尿細管を流れる原尿の量が減るため、Na^+とCl^-の再吸収効率が上昇し、これらの遠位尿細管中の濃度が低下します。緻密斑の上皮細胞はこれにより血圧低下を感知して、糸球体傍複合体からのレニンを分泌を促します。

傍糸球体装置は、遠位尿細管の緻密斑細胞、糸球体外メサンギウム細胞、輸入細動脈の平滑筋細胞と顆粒細胞、輸出細動脈の平滑筋細胞等の集合体を指します。

尿アニオンギャップ(urinary anion gap)

尿AGは尿Na^+＋尿K^+－尿Cl^-より計算されます。尿中にはNH_4^+が多く含まれますが、測定することができません。尿AGを計算すると、NH_4^+の増減を推定することができます。尿AGが正の数値の場合は、NH_4^+排泄障害を示し、遠位尿細管性アシドーシス等の疾患を疑う根拠となります。ただしケト酸等の他のイオンが存在する場合には、あまり役には立ちません。

NH_3は、近位尿細管にてグルタミンからHCO_3^-とともに生成され、NH_4^+として管腔内に分泌されます。一旦太いヘンレ上行脚で再吸収された後、NH_3として集合管髄質に蓄積されます。その際生じるH^+は前記HCO_3^-と相殺されます。集合管内のpHが低下するとNH_3が分泌されH^+を捕捉してNH_4^+となり、尿として排泄されます。体内の酸を処理する大きな要素となります。

尿浸透圧ギャップ

尿浸透圧(mOsm/L)の計算式は、

2×(Na＋K)＋(UN/2.8)＋(Glu/18)

NaとKはmEq/L、UNとGluはmg/dLです。尿浸透圧実測値との差を尿浸透圧ギャップと言い、通常40以下です。ギャップを生じる主たる原因は塩化アンモニウムであり、NH_4^+とCl^-が関与するので、尿中NH_4^+は浸透圧ギャップを2で割った値と推測できます。

血清浸透圧と張度

血清浸透圧は主としてNa濃度によって規定されます。健常者の血清浸透圧はおおよそ275～290mOsm/kgです。浸透圧は、次式により推定することが出来ます。

計算浸透圧＝2×Na(mmol/L)＋{グルコース(mg/dL)/18}＋{BUN(mg/dL)/2.8}。

1価の元素は 1mEq＝1mmol、2価の元素は1mEq＝0.5mmolという換算になります。

NaClでは1mmol/L=2mOsm/L、ブドウ糖では1mmol/L=1mOsm/L　(1mOsm/LはmOsm/kgとほぼ同値)

尿素窒素は細胞膜を自由に通過しますので、細胞内外の浸透圧差という観点では、尿素窒素は影響を及ぼしません。細胞膜を通過しない物質による浸透圧は張度と呼ばれ、張度＝2×Na＋(グルコース/18)となります。

透析等で血液中の尿素を急速に低下させた時は、脳脊髄液や脳細胞との間での尿素の移動が間に合わないため、浸透圧格差が生じ、頭痛、嘔吐、痙攣等の不均衡症候群が生じることがあります。予防のために、マンニトールの静注を行うことがあります。

ナトリウム（Ｎａ）　原子量 22.99　基準値　135～147mEq/L（電極法）

尿Na:1.6～5.8g/日(70～250mmol/日)

ナトリウムは塩(NaCl)の成分であり、血液中に最も多い電解質です。

【上昇する疾患】　中枢性尿崩症、腎性尿崩症、水摂取制限、発汗
【低下する疾患】　ADH不適切分泌症候群(SIADH)、副腎不全、熱痙攣、腎不全
うっ血性心不全、肝硬変、心因性多飲、中枢性塩類喪失症候群(CSWS)
鉱質コルチコイド低反応性低Na血症(MRHE)、アルコール多飲
薬剤性(ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、SSRI)
サイアザイドに起因するものは、thiazide-associated hyponatremia(TAH)と呼ばれます。

人体の60%は水分ですが、細胞の外の水分に最も多く含まれている電解質はナトリウム(Na)です。陽イオンとして働きます。

Naの濃度調節と浸透圧

Na濃度は血漿浸透圧と連動しており、下垂体から分泌される抗利尿ホルモン(ADHあるいはAVP)による水の排泄調整と、口渇による飲水による血漿圧を低下させる機構により適切になるよう調整されています。一般にAVPの分泌は血漿浸透圧が280mOsm/kg･H_2O以上より行われ、口渇は290mOsm/kg･H_2O以上に上昇しないと感じません。

点滴液では電解質の含量をmEq/Lで表しています。生理食塩水の場合、Naは154mEq/Lですが質量で換算すると3.54g/Lとなり、1mEqは23mgとなります。点滴(ソリタ™)の1号液は90mEq/L、2号液は60mEq/L、3号液は35mEq/L、4号液は30mEq/LのNaを含みます。

低ナトリウム血症(低Na血症)

低Na血症は135mEq/L未満を言い、血漿浸透圧が低下し、水が脳神経細胞内に移行して腫脹してきます。低下速度が症状の強さと関連し、全身倦怠感、悪心に加え、意識障害やけいれんなどの中枢神経症状がでてきます。水分量や塩分量を調整するホルモンの異常や、心因性多飲でしばしば起こります。

低ナトリウム血症の原因

血清ナトリウム値が低下する原因には、Naそのものが減少しているものと、水分が過剰になり相対的にNa濃度が低下しているものとがあります。尿からの水分排泄を負に調節するADHが出すぎる病態(SIADH)があり、水の貯留による低Naとなります。〔264頁参照〕
ADHを感知するV_2受容体とアクアポリン2のダウンレギュレーションや、RAA系の抑制とANPの分泌亢進により循環血液量は正常化してきますが、RAA系とANPの反応は低Na血症の悪化因子となります。マラソン等の長時間の運動中は、ADHの分泌が亢進し、運動中や運動後に水分を過剰摂取すると低Na血症となります。水溶性下痢の場合のNa濃度は、生理的食塩水程度の濃度です。食事を十分にとらずにアルコールを多飲する者(beer potomania)は、尿に排泄する溶質が低下するため水分の排泄が減少し、希釈性低Na血症になります。

中枢性塩類喪失症候群(CSWS)は、Na利尿ペプチドの分泌亢進により腎臓からのNa喪失が生じる状態で、二次的にADHは増加します。

鉱質コルチコイド低反応性低ナトリウム血症(MRHE)は、アルドステロンの感受性が低下し、加齢による近位尿細管でのNa再吸収の低下を代償できない状態です。

下垂体の機能不全によりACTHが減少すると、副腎から出るコルチゾールが減少します。コルチゾールはADH分泌を抑制する作用があるので、その低下はADH過剰分泌を招き、水分が貯留します。アジソン病による原発性副腎不全ではさらにアルドステロンの分泌も低下しますので、Na自体の喪失も加わります。免疫チェックポイント阻害薬は、自己免疫機序による下垂体機能低下症をおこすことがあります。抗CTLA-4抗体は前葉全体の機能の低下を、抗PD-1抗体及び抗PD-L1抗体はACTH単独の低下を起こし、副腎皮質ホルモン分泌低下による低Na血症がおこります。〔266頁参照〕

偽性低ナトリウム血症

血漿は、93%の水層と7%の粒状層(蛋白、脂質)よりなります。水層のNa濃度は150～158mEq/Lであり、粒状層を合わせると、143mEq/Lとなります。この値が通常測定するNa濃度です。粒状層が増えて見かけ上低Na血症となることが偽性低ナトリウム血症です。血漿浸透圧は正常です。

高浸透圧性低ナトリウム血症

高血糖等で、高浸透圧になると細胞内から細胞外に自由水が移動し、低ナトリウム血症となります。マンニトールやグリセオール使用後にも見られます。

低浸透圧性低ナトリウム血症と低浸透圧尿

両者が併存している場合は、心因性多尿や低張輸液の過剰投与を疑います。

低ナトリウム血症の鑑別

	尿浸透圧100m0sm/L未満	尿浸透圧100m0sm/L以上		
血清浸透圧 280m0sm/L未満	水中毒 心因性多尿		尿Na＜30mEq/L	尿Na≧30mEq/L
		細胞外液 正常もしくは増加	肝硬変、心不全 ネフローゼ症候群	SIADH 甲状腺機能低下症
		細胞外液 減少	下痢、嘔吐	CSWS、MRHE 副腎不全、利尿薬(特にサイアザイド)
血清浸透圧 280m0sm/L以上	高浸透圧性低ナトリウム血症（高血糖、グリセオール等の薬剤）			

細胞外液量が減少している時は、爪の毛細血管再充満時間の延長(2秒以上)、口腔内乾燥、中心静脈圧低下(10cm$H_2$0以下)、超音波検査にて下大静脈経の低下(2cm以下)と虚脱率の上昇(50%以上)が見られます。

低ナトリウム血症の補正

急性の低Na血症は、脳細胞が変化に適応できず脳浮腫を起こすので、3%食塩水等による速やかな補正が必要です。3%NaClは、ADH作用時における濃縮尿の浸透圧上限(1000～1200m0sm/kg)とほぼ同等です。しかし、慢性的な低Na状態では脳細胞は無機イオンや有機浸透圧物質を細胞外に排出し低Na状態に適応しており、急激な補正は浸透圧性脱髄症候群(橋中心髄鞘崩壊)を起こします。MRIの脱髄所見は、神経症状出現1～2週以後に表れます。Na濃度の補正は、1～2mEq/L/時未満、10mEq/L/日未満とします。最初の24時間は10mEq/L、その後は24時間ごとに8mEq/L以内の上昇限度にするという記載もあります。限度以上に上昇した場合は5%ブドウ糖液やデスモプレシンを投与し、Na濃度を再低下させます。SIADHに対してトルバプタンを使用する際は、可能な限り十分な水制限を行った後とし、頻回の血清Na濃度チェックが必要です。

急性か慢性かは48時間を目安とします。慢性的な低Na血症は症状が出にくいですが、認知機能の低下が起こることがあります。

低Na血症が、悪化傾向にあるか改善傾向にあるかは尿中のNaとKの濃度の和を血清Na値と比較することにより予測できます。前者が大きいときは悪化傾向、小さいときは改善傾向という予測ができます。

1L輸液後のNa値の変化量は、{輸液中(Na＋K) －血清Na}/(TBW＋1)　Adorogue-Madias式

注：TBW(total body water)は、体重に係数を掛けたもの。
係数は、若年男性:0.6、若年女性:0.5、高齢男性:0.5、高齢女性:0.45

Na低下は、汗をかいて水分とNaを失った時に、水だけを補給すると血液のNa等の電解質が薄まり、痙攣をおこします。これは、熱中症の一つである熱痙攣です。
通常、汗腺で作られた汗は、血漿に近い塩分濃度がありますが、汗管を通過するあいだにNaやClが吸収され、水に近くなって皮膚の表面に出てきます。スポーツ等で激しい汗をかくような状態では、急速に汗管を通過するため、吸収が追いつかず塩分が失われます。

熱中症をまとめると以下のようになります。

熱中症

熱中症は、高温環境下や運動による体温の上昇によってもたらされる健康障害です。熱中症には、非労作性熱中症(古典的熱中症)と労作性熱中症があります。非労作性熱中症は、室内で基礎疾患のある高齢者に多く、数日の経過で徐々に重症化していきます。エアコンのない家に住む独居老人に多い熱中症です。労作性熱中症は若年者や中年に多く、高温環境に運動負荷が加わって起こります。数時間内で急激に発症し、多くが男性です。病態による分類では、熱失神、熱けいれん、熱疲労、熱射病に分類されてきました。2024年7月に「熱中症診療ガイドライン2024」が発表され、Ⅰ度、Ⅱ度、Ⅲ度、Ⅳ度の重症度による分類が行われるようになりました。

Ⅰ度：めまい、立ちくらみ、生あくび、大量の発汗、筋肉痛、筋肉の硬直(こむら返り)等の症状がありますが、意識障害は認めません。熱けいれんも属します。経口的に水分と電解質の補充をします。

Ⅱ度：頭痛、嘔吐、倦怠感、集中力や判断力があります。JCSは1以下です。十分な水分と電解質の補充が必要です。経口摂取が困難な時は、点滴にて行います。熱疲労が相当し、高温環境下で、発汗等により体温低下をはかるため、循環血液が体表に移動し、主要臓器への血流が不足した状態です。同様の状態は高温や長時間の入浴中にもおこり、湯疲れとも言われ、主に高齢者にみられます。

Ⅲ度：下記の3つのうちのいずれかを含みます。
・中枢神経症状(意識障害JCS≧2、小脳症状、けいれん発作)
・肝・腎機能障害(入院経過観察、入院加療が必要な程度の肝または腎障害)
・血液凝固異常(急性DIC診断基準にてDICと診断)
熱射病は、Ⅲ度以上に相当します。
入院治療の上、Active Coolingを含めた集学的治療を考慮します。

Ⅳ度：深部体温が40℃以上かつGCS≦8。Active Coolingを含めた早急な集学的治療を行います。体温が40度になると、酵素の変形が起こり、41度になるとミトコンドリアの主たる機能である酸化的リン酸化が障害され、エネルギーを産生できなくなります。臓器別には、まず筋肉や消化管が傷害され、さらに進むと中枢神経もおかされます。小脳は熱に弱く、不随運動等の後遺症を残すことがあります。凝固機能に障害を起こし、DICになることもあります。興奮、幻覚、けいれん等の精神神経症状が出現し、多臓器不全を起こして生死に関わる状態となります。

qⅣ度(quickⅣ度)：救急現場では深部体温が測定できないことが多いため、表面体温が40℃以上で、GCS≦8もしくはJCS≧100の場合にqⅣ度とします。迅速な診断と治療のための分類であり、救急施設に運ばれた後、深部体温が40.0℃以上であればⅣ度とし、39.9℃以下であればⅢ度とします。

熱中症診療ガイドライン2024　https://www.jaam.jp/info/2024/files/20240725_2024.pdf

Coolingについて：熱中症診療ガイドライン2015では、「体温管理」「体内冷却」「体外冷却」「血管内冷却」「従来の冷却法(氷嚢、蒸散冷却、水冷式ブランケット)」「ゲルパッド法」「ラップ法(水冷式 冷却マットで体幹および四肢を被覆する)」などと記載されていたのを2024では、「Active Cooling」と包括的に記載しています。ただし、

Passive Cooling(冷蔵庫に保管していた輸液製剤を投与することや、クーラーや日陰の涼しい部屋で休憩すること)は含みません。

Ⅲ度およびⅣ度の場合、強制的な体温の低下が必要となり、冷却輸液、蒸散法(体表を濡らして送風する)、冷却浸漬法(冷水に体を浸ける)等を用います。近年は、冷却バルーン付きカテーテルを上大静脈や下大静脈に挿入し、バルーン内に冷生食を還流させる血管内体温管理療法(IVTM)を行うこともあり、より迅速に体温を低下させることが可能です。深部体温が38℃になるまで、速やかに冷却治療を行うことが大切です。熱中症の高体温に対して、NSAIDs等の解熱薬は無効です。一般に労作性熱中症は、治療に対する反応がよく予後も良好ですが、非労作性熱中症は治療開始が遅れて重症化してからの受診となることが多く、しばしば予後不良となります。後者は、高齢者が主であり基礎疾患が存在する者が多いことも、重症化しやすい一因です。

暑熱環境に4～7日間暴されると、発汗されるまでの時間(発汗潜時)が短縮し、発汗量が増加し、汗管でのNaの再吸収促進がみられるようになり、暑熱馴化と言います。熱中症への耐性を高める効果があります。

暑熱環境を評価する指標として暑さ指数(wet bulb globe temperature:WBGT)が使用されます。

屋外で日射のある場合　　WBGT＝0.7×自然湿球温度＋0.2×黒球温度＋0.1×乾球温度

屋内で日射のない場合　　WBGT＝0.7×自然湿球温度＋0.3×黒球温度

黒球温度(Globe Temperature)は、黒色に塗装された中空の直径15cmの薄い銅板の球の中心の温度です。

WBGT値が、25℃未満は注意、25℃以上28℃未満は警戒、28℃以上31℃未満は厳重警戒、31℃以上は危険とされています。

高ナトリウム血症(高Na血症)

高Na血症は、血中濃度が145mEq/Lを超えた状態と定義されます。口渇による飲水や、腎からの水の排泄を制限という補正が働くため、低Na血症ほど頻度は多くありません。しかし、乳幼児、高齢者、意識障害のある者はこれらの補正が十分にできずに高Na血症となります。水分が摂取できる状態であっても、中枢性尿崩症や腎性尿崩症では高Na血症となります。医原性では、炭酸水素ナトリウムの大量投与があります。高Na血症が軽度の場合はイライラ感程度ですが、高度になると発熱や痙攣をおこし昏睡に発展します。

尿崩症

中枢性尿崩症は、下垂体からのAVP(ADHとも言います)の分泌が低下する疾患であり、自己免疫が関与するリンパ球性漏斗下垂体後葉炎や、頭蓋咽頭腫等の鞍上部に発生する腫瘍によりおこります。下垂体そのものの腫瘍では、分泌部位が上部に移行するため尿崩症は起こりにくいと言われています。〔264参照〕

AVPを感知する腎臓の異常によっておこる尿崩症を腎性尿崩症と言います。先天性腎性尿崩症の9割は、バソプレッシン2型受容体(V2R)の機能消失変異によるものであり、染色体潜性遺伝形式をとります。V2Rを迂回して直接PKAを活性化する薬剤や薬理学的シャペロン療法が研究されています。薬剤性では、高Ca血症やリチウム製剤により、腎性尿崩症をおこす可能性があります。

尿浸透圧は、300mOsm/kg未満となりますが、600mOsm/kg以上の場合は消化管等の腎以外からの水分喪失が考えられます。

高Na血症の治療

不足している水分量の予測式は、

(血清Na-140)×TBW/140(L) となります。

慢性無症候の場合は経口水摂取を行います。急性の場合や症候性の場合は、5%ブドウ糖液で治療しますが、高血糖の注意は必要です。慢性的な高Na血症の場合、低Na血症とは逆に、Na、K、ミオイノシトール、タウリン、グルタミン、グルタミン酸等を細胞内に溜め込み浸透圧差による水分の流出を抑えていますので、脳浮腫等の有害事象を避けるため、緩徐な補正が安全です。

注1：細胞が高浸透圧に晒されると、浸透圧応答転写因子のnuclear factor of activated T-cells 5(NFAT5)を活性化させ、上記の他ソルビトール、ベタイン、blycerophosphorylcholine等の有機浸透圧物質を産生し、細胞内の浸透圧を上昇させ内外の浸透圧較差を是正します。

注2：血漿Na濃度ＰNa(mmol/L)は、Edelmanの式より$(Na^+ + K^+)$/TBWで計算されます。

Kを補充すると、血清Naも上昇します。

塩素（Ｃｌ）　原子量 35.45　基準値　98～108mEq/L（電極法）

尿Cl:2.5～8.9g/日(70～250mmol/日)

塩素は塩(NaCl)の成分であり、血液中ではNaの次に多い電解質です。

【上昇】代謝性アシドーシス、呼吸性アルカローシス、脱水症
【低下】代謝性アルカローシス、呼吸性アシドーシス、CO_2ナルコーシス

Clは細胞外液の陰イオンの約70%を占めます。Clは細胞膜通過性が低く、Naとともに細胞外液の浸透圧の調整に関与し、300mOsmolの細胞外液張力のうちの100に寄与しています。Naと同様に細胞内には少ないので、水分の増減に対して細胞外への補充が効かないため、血管内の水の量に応じて濃度が変化しやすい性質があります。一般に、血清Cl濃度は血清Na濃度とともに変動し、同じ陰イオンであるHCO_3^-とは逆向きに変動して細胞外液の電気的恒常性を保っています。Cl値は、血液ガス分析を予測する数値として有用です。Na-Clが上昇する低Cl血症は、代謝性アルカローシスか呼吸性アシドーシスに対する代償を疑います。Na-Clが低下する高Cl血症は、AG正常の代謝性アシドーシスか呼吸性アルカローシスに対する代償を疑います。酸塩基平衡に関しては、246,247頁を参照してください。

偽性高Cl血症：Clの測定は通常イオン選択性電極法が用いられます。同法では、Naやkに比しClのイオン選択性が低いため、価数の同じイオンや半径の近いイオンの影響を受けやすくなります。BrやIを含む薬品を服用したり検査に使用した場合、Clが高値を示すことがあります。

動脈血と静脈血との塩素濃度の違い

組織で発生したCO_2は、赤血球内に入ると、炭酸脱水素酵素の働きで、HCO_3^-に変化します。HCO_3^-は、塩素イオンとの交換で赤血球外に出されます。この移動をクロライドシフトと呼びます。これにより、血清中の塩素濃度は、静脈血の方が動脈血より低くなります。浸透圧調整により水が流入するため、静脈血中の赤血球容積は動脈血より大きくなります。

腸管と塩素

腸管内の塩素濃度は、便の水分量とも関係しています。塩素イオンが腸管内に放出されると電気的平衡のため、ナトリウムが傍細胞経路より腸管内に放出され、さらに浸透圧平衡のため水分が腸管内に出て行きます。その結果、便は水分を多く含むようになり、便秘を改善します。以下のの新規下剤はいずれも塩素を腸管内に放出することにより便秘を改善させます。

ルビプロストン(アミティーザ™)

小腸粘膜上皮のCIC-2クロライドチャネルを活性化し、腸管内に塩素イオンを移行させます。オピオイドによる便秘にも有効であり、肥満の高齢男性に適していますが、若年女性には適さず、妊婦や授乳婦には使用できません。嘔気や嘔吐をもたらすことがあり、その際は減量します。食後投与。

リナクロチド(リンゼス™)

グアニルサイクラーゼ受容体に結合して細胞内のcGMP濃度を高めて腸管内に塩素イオンを移行させます。内臓痛を改善する作用があり、腹痛や腹部不快感を伴う症例に有用です。便秘型過敏性腸症候群にしばしば使用されます。下痢が起こるときは、減量するか隔日投与等の対応をとります。食前投与。

エロビキシバット(グーフィス™)

下剤の作用を持つ胆汁酸の再吸収を抑制して腸管内の濃度を高めて便秘を改善する薬剤です。胆汁酸が腸内の受容体に結合するとcAMPが産生されて塩素イオンチャネルを開いて塩素を腸管内に放出します。エロビキシバットはクロム親和性細胞(EC細胞)を介して、腸管の動きを強める作用もあり、腹痛を伴うことがあります。血清コレステロールを低下させる作用があります。食前投与。

カリウム（K）　原子量 39.10　基準値　3.6～5.0mEq/L（電極法）

尿K:1.5～2.5g/日(38～64mmol/日)

細胞内に最も多い陽イオンです。大きな増減は、不整脈を招きます。

【上昇する疾患】　腎不全、代謝性アシドーシス、副腎不全、横紋筋融解症
薬剤性(ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、トリアムテレン
抗アルドステロン薬、βブロッカー、消炎鎮痛薬、シクロスポリン
トリメトプリム、ペニシリンG)、減塩食
【低下する疾患】　下痢、嘔吐、原発性アルドステロン症、周期性四肢麻痺
尿細管性アシドーシス、バーター症候群、ギテルマン症候群、リドル症候群
神経性食欲不振症、シェーグレン症候群、薬剤性(ループ利尿薬、サイアザイド
インスリン、甘草、アムホテリシンB、β_2刺激薬、下剤)

成人の体内の総カリウム量は3000～4000mEqであり、カリウムの98%は細胞内に存在しています。骨格筋内にプールされた量が多く、総量は筋肉量と相関があります。

Na^+K^+-ATPaseの働きにより、能動的なNa^+とK^+の交換でK^+が細胞内に取り込まれます。細胞内K濃度は140mEq/Lであるのに対し細胞外液中のK濃度は4mEq/L程度であり、細胞内外のK値の差が、細胞の電気的活動を生みます。このため、K値が基準値を大きく外れると、心筋を含む筋肉や神経に異常をきたすことになります。毎日100mEq程度のKが摂取されて、ほぼ吸収されますが、大部分は細胞内に取り込まれるため、血液中など細胞外液中のK濃度は、ほとんど変動しません。血清K濃度が0.3mEq/L低下した場合、体重70kgの人では体内のKが100mEq減少したと考えます。

血清K濃度は、血小板のKが血液凝固の際に放出されますので、ヘパリン採血による血漿K濃度より0.2～0.4mEq/L高値となります。血小板が10万/μLごとに血清Kは0.1mEq/L上昇すると言われます。尿中へのK排泄量は60mEq/日程度です。低K血症にもかかわらず30mEq/日もしくは13mEq/gCr以上のK排泄があれば、腎性の喪失を考えます。

血清K値の調節

体内のKは、1日あたり大腸からの分泌により10mEqが便中に排泄され、90mEqは尿として排泄されます。腎糸球体で、ほぼ100%濾過され、90%が遠位尿細管に到達するまでにNaとともに再吸収されます。血清K値は、集合尿細管の主細胞からのK分泌により調節されます。この調整にはアルドステロンが関与し、尿細管管腔側の上皮性ナトリウムチャネル(ENaC)を活性化させて尿中Naの再吸収を亢進させ、血管側のNa^+K^+-ATPaseを活性化することにより、上皮細胞はNaを血中に放出し血中のKを取り込みます。K欠乏時においてもKの尿中排泄を0にすることはできず、1日あたり10～20mEq喪失します。

KはROMKというチャネルを通じて上皮細胞から尿細管腔に出て行きます。甲状腺ホルモンは、交感神経のβ_2作用を介して骨格筋細胞のNa^+K^+-ATPaseを活性化し、細胞内にKが取り込まれることにより血清K値を低下させます。アルコールは尿細管障害により、KとMgの喪失をおこします。Mgは皮質集合管細胞の管腔側に発現しているKチャンネルのROMKに結合し、K排泄を阻害する作用を持ちますので、Mgの低下はKの低下を促進します。(Mgは、Na^+K^+-ATPaseの機能調節を行っており、この機能の低下がROMKよりのK排泄に関与していると考えられています。) 両者の低下が合併する場合は、Mgを補給しないとK値は改善しません。pHが0.1低下すると細胞内からH^+との交換でK^+が放出され、血清K値は0.6mEq/L上昇します。アシドーシスを伴う高K血症では、pHとK値の両者の補正が必要です。〔223頁参照〕
食後はインスリン作用により、ブドウ糖と共にKが細胞内に移動しますが、摂取したKによるK値の上昇を防ぐ合目的性があります。血症浸透圧が上昇すると、細胞内から細胞外へ水が移動するため細胞内のK値が上昇し、細胞外に移動しやすくなります。

高カリウム血症

血清K濃度5.0mEq/L以上を高カリウム血症と呼びます。高カリウム血症の原因は、尿よりのK排泄の低下、細胞外へのシフト、K摂取過多のいずれかが原因となることが大部分です。血清K値は、GFRが15mL/分/1.73m^{2}以下になると上昇してきます。腎機能低下時は、消化管からのKの排泄を増加させて対応しますので、便秘には注意が必要です。

K値が上昇すると徐脈や心電図の変化が生じます。野菜や芋類は、Kを多く含みますが、Kは水溶性なので、前者は水にさらすことにより、後者は小さく切ってゆでこぼすことにより、Kの摂取量を2～3割減少させることができます。

低K血症は横紋筋融解症の原因となりますが、横紋筋融解症になると筋肉細胞内のKが流出するだけでなく、ミオグロビンが腎機能障害を起こすため、高K血症となります。副腎不全になると、アルドステロンの作用が低下するため、低Na血症、高K血症となります。RAA系を阻害する薬剤は血清K値を上昇させます。

K値の変動による生体への影響は、変動速度にも依存し、急激な変化は影響が大きくなります。慢性腎不全等で徐々にK値が上昇する場合は、6.5～7mEq/Lでも無症状のことがあります。

低カリウム時の心電図

T波の平低化や陰性化が見られ、QT間隔は延長します。3.0mEq/Lを下回るとU波が出現しSTが低下します。2.5mEq/Lを下回るとU波がT波と融合してTU波となります。著しい低K血症は、トルサード・ド・ポアンツや心室細動などの重症不整脈を誘発することがあります。

高カリウム時の心電図

心筋の興奮からの回復時間が短くなり、QT間隔が短縮し、約6mEq/LでT波が増高してテント状T波となり、約7mEq/LでPR間隔が延長します。約8mEq/LでQRS幅が拡大し、さらに上昇するとQRS波とT波は融合して正弦波となり心室細動等の重篤な不整脈へと発展していきます。

注：高K血症のテント状T波は上行脚､下行脚ともに下に凸であり、K値が高いほど先鋭となります。
心筋梗塞時は、やや丸みを帯びた上に凸となり、上行脚がややなだらかです。
注：心電図変化は、他の電解質やpHの影響も受けますので、表記したK値は目安です。

高カリウム血症の治療

K値が6.5mEq/Lを超える場合は緊急の対応が必要です。それ以下であっても、低Na、低Ca、低pHの時や心電図異常を伴う時は、治療が必要な場合があります。

インスリン・ブドウ糖：インスリンがブドウ糖を細胞内に取り込む際にKも細胞内に取り込むことを利用します。インスリン・グルコース療法と言います。15~30分で効果が発現し、2～6時間持続します。グルコース5gにインスリン1Uが目安です。緊急時のfirst choiceです。

グルコン酸カルシウム：致死的不整脈を避けるため、Kと拮抗するCaを投与します。最も効果が速く、数分で効果が現れて30～60分持続します。Kそのものは低下させないので、他の方法との併用が必要です。

ループ利尿薬：尿としてKを排泄します。効果発現まで15～60分です。腎不全時には効果が減弱します。

炭酸水素ナトリウム：細胞内にKを取り込みます。効果発現まで30～60分です。効果は低く、高Na血症のリスクがあります。

β_2刺激薬：細胞内にKを取り込みます。吸入後、効果発現まで15～30分です。2時間程度持続します。不整脈を誘発するリスクがあります。

陽イオン交換樹脂：経口もしくは経腸投与し、Kの便中への排泄を促します。ジルコニウムシクロケイ酸(ロケルマ™)は、無機系陽イオン交換剤で、投与量と投与回数が少なく、水分により膨張しないため、便秘や消化管穿孔のリスクが低く使いやすい製剤です。効果発現まで1～2時間で、4～6時間持続します。同薬は、Kの直径に近い3Åの均一な微細孔構造を持ち、CaやMgより25倍の選択性を持ってKを捕捉します。Na負荷があります。パチロマーソルビテクス(ビルタサ™)は､有機系陽イオン交換樹脂で、主に大腸でカリウムとカルシウムを交換します。効果発現が比較的遅く数時間～1日かかります。Ca負荷があります。

細胞内にKを取り込む方法は、薬効が切れると逆方向の動きで再度K値が上昇しますので、Kを体外に出す作用のある薬剤が必要です。

透析はKを体外に排出する最も確実な方法ですが、開始までに1時間程度の時間を要します。

ループ利尿薬　〔201頁参照〕

ヘンレ係締のNa^+-K^+-$2Cl^-$共輸送体を阻害する利尿薬です。代表薬であるフロセミドは、経口投与後1～2時間で最高血中濃度に達し、効果が約6時間持続します。フロセミドの商品名のLasix™は、この効果持続時間に由来します。静脈投与では数分で効果が発現し、約3時間持続します。経口薬は吸収率の関係で、同等の効果を持たせるには静脈投与の倍量が必要です。持続投与とボーラス投与で、効果に差はありません。ループ利尿薬は、閾値を超えるまでは効果を発揮しませんので、ある程度の投与量が必要です。血中アルブミンと結合して尿細管細胞内に取り込まれ､尿細管内に分泌されることで効果を発揮しますので、アルブミン値が低値の場合、薬効は低下します。低酸素状態や低血圧も効果を減弱させます。Na, K, Ca, Mgの尿細管での再吸収を低下させますので、これらの血清中の濃度は低下します。サイアザイド利尿薬は、遠位尿細管でのNaとClの交換を阻害し、ループ利尿薬とは反対に尿へのCa排泄を低下させます。利尿薬の薬効が切れると、逆にNa再吸収が増加し体液も貯留に傾くことがあり､post-diuretics NaCl retentionと言います。長期に使用すると薬効が落ちることがあり、braking phenomenonと言います。ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬による末梢浮腫は、末梢動脈が末梢静脈より強い拡張作用を持つために起こるものであり、ループ利尿薬は無効です。

アルドステロンのカリウム調節作用

アルドステロンは、遠位尿細管細胞と集合管主細胞の基底膜側のNa^+-K^+ポンプを介してカリウムを取り込み、尿細管への排泄を促進します。さらに管腔側のK^+チャネル(ROMK等)を増加させ排泄を加速させます。逆に、カリウム値の上昇は、アルドステロンの分泌を促します。

アルドステロンは、腎以外にも作用し、電解質に影響を与えます。アルドステロンは、汗腺の導管部に働き、原汗からのナトリウム吸収を促進し、特に暑熱馴化した人は効率的に行われます。カリウムは逆に分泌され低カリウム血症を促進します。その他様々な細胞にカリウム取り込み作用をもたらし、低カリウム血症を助長します。

RAA系阻害薬と高カリウム血症

ACE阻害薬(ACEI)、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)等のRAA系阻害薬は心不全に対する予後改善効果が認められていますが、血清カリウム値を上昇させる作用があります。服薬中に高K血症が見られた際の対応が問題となります。新規MRAのエサキセレノンとフィネレノンは、高K血症のリスクはやや減少しています。

これまでの臨床試験では､高K血症による死亡の増加より、RAA系阻害薬中止の方が死亡リスクをより増加させることがわかっています。心不全の治療の目的でRAA系阻害薬服用中に高K血症が出現した場合は、他の手段でK値を低下させてRAA系阻害薬を継続することが予後の観点からみて望ましいといえます。

偽性高カリウム血症

採血時に溶血すると赤血球内のKが検体中に流出するため、見かけ上の高K血症となります。その際、LDHや間接ビリルビンが高値となることもあります。血小板が50万/μLを越える場合や白血球が12万/μLを超える場合にも同様のことがおこります。これらを偽性高カリウム血症と言います。血小板増多の場合は、ヘパリン採血をすることにより、防ぐことが出来ます。

採血時にグーパーを繰り返すクレンチングは､血管を怒張させて採血しやすくしますが､K値が上昇することがあります。

低カリウム血症

低カリウム血症の症状と原因

血清K濃度3.5mEq/L以下を低カリウム血症と呼びます。低カリウム血症の症状として、倦怠感、易疲労感にはじまり、骨格筋の筋力低下がみられます。消化管蠕動の低下による食欲不振、悪心、嘔吐がみられ麻痺性イレウスに至ることもあります。2.5mEq/L以下になると不整脈や横紋筋融解等の重篤な状態を招きます。腎髄質・皮質のAQP2の発現が低下して濃縮力低下を招き、長期に続くと尿細管の萎縮や腎臓の線維化を招きます。

低カリウム血症を招く原因には、嘔吐、下痢、尿細管性アシドーシスがあります。嘔吐は代謝性アルカローシス、後2者は代謝性アシドーシスとなります。後2者の鑑別には尿アニオンギャップが有用です。尿AG＝尿Na＋尿K－尿Cl。値が負であれば腸管からのカリウム喪失、正であれば尿からのカリウム喪失が疑われます。上部消化管よりの喪失では、尿中Na/Cl比は2以上となります。尿中のK/Cr比が13mEq/gCre以上であれば腎性のカリウム喪失を考えるという基準もあります。高齢者では摂取不足が原因となることがあります。低カリウム血症が持続すると、腎の細動脈の収縮による腎血流の低下を招き、腎機能が低下します。

白血球数が10万/μL以上あるとき、検体を室温で長時間放置すると細胞内にKが取り込まれ、偽性低カリウム血症となることがあります。逆に白血球細胞が壊れて偽性高カリウム血症となることもあります。

血清低カリウム血症の補正

点滴によるK投与を行う場合は、心毒性と血管痛の回避のため1時間あたり20mEq以下の投与に止め、投与濃度は40mEq/L以下とします。ブドウ糖液は、インスリンの作用で効果が弱まりますので、生理食塩水に入れて点滴することが原則です。

塩化カリウム(KCl)は速やかに吸収され、細胞内に取り込まれにくいので、リン酸カリウムやクエン酸カリウムより速やかに補正できます。バナナ(10mEq/本)、アボガド(20～30mEq/個)、オレンジジュース(8mEq/200mL)はカリウムを補充しやすい食品ですが、クエン酸塩の形で含まれ、糖も含むことから効率はよいとは言えません。

アスパラギン酸カリウムやグルコン酸カリウムは、体内でHCO_3^-を生じますので、尿細管性アシドーシス時には有用です。ただし、アシドーシスの改善は低カリウム血症の改善を鈍化させます。KClの投与はCl^-の上昇とHCO_3^-の低下を招きますので、アシドーシスの際は要注意です。

代謝性アルカローシスを伴う場合は、必ずKClを使用します。利尿薬や嘔吐による低カリウム血症では、血管内脱水と低クロール血症になっているため、その意味でもKClの使用が勧められます。

NSAIDsの内服も有用です。心不全の場合、致死的不整脈を避けるため血清K値は4mEq/L以上にすることが望まれます。

腎臓からKが喪失する先天性の疾患

Bartter症候群

ヘンレ係蹄の太い上行脚でのNa^+-K^+-$2Cl^-$共輸送体の機能障害を認め、ループ利尿薬を服用した状態に似ています。小児期までに発症し、成長障害を示すなど比較的重症となります。尿Caは正常もしくはやや増加します。Gitelman症候群と同様に多飲多尿を伴い、レニンとアルドステロン系が高値であるにも関わらず血圧上昇を認めず、代謝性アルカローシスと低K血症を示します。倦怠感、頭痛を認めることがあり、塩分摂取を好む傾向があります。遺伝子解析にて上記1型以外に様々な型が発見されています。2型はROMK、3型,4A型,4B型はClチャネルの異常を認め、4型が最も重症です。1型、2型、4型は、羊水過多を呈し、早産や出生時の低体重を認めます。5型は著明な羊水過多を呈しますが出生時には改善し、出生後は正常です。3型は最も軽症で、幼児期以降に体重増加不良を認めます。頻度は異なりますが、いずれの型も腎不全に至ることがあります。

偽性Bartter症候群は、利尿薬の使用や慢性の下痢等によってBartter症候群様の病態を呈

するものです。

Gitelman症候群

遠位曲尿細管にあるNa⁺-Cl⁻共輸送体の異常によっておこり、サイアザイドを服用した状態に似ています。低Mg血症と低Ca尿症が特徴の一つであり、Bartter症候群との鑑別に役立ちます。Bartter症候群よりも軽症で、学童期や成人になってから発症します。遺伝子多型データベースによる解析で日本人の1000人に2人がGitelman症候群であることが判明しています。倦怠感、多飲多尿、強い塩分嗜好は発見するきっかけとなります。小学生の場合は、夜尿症で気づくこともあります。成長ホルモンの分泌不全による低身長や甲状腺機能障害を伴うことがあります。

Bartter症候群の型(特に3型)によってはGitelman症候群と区別が難しいものもあり、両者を合わせて遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常(SLT)と総称する傾向にあります。有効循環血漿量(EABV)の減少、低K血症、代謝性アルカローシス、二次性高アルドステロン血症は共通の所見です。両者とも、Kおよび体液の補充を行います。Gitelman症候群では、Mgの補給も必要です。RAA系が活性化しているため、RAS阻害薬も有用です。NSAIDsの投与も有効ですが、消化性潰瘍には注意が必要です。低身長を伴う場合は、成長ホルモンを投与します。重症例には、腎移植が必要なこともあります。

Liddle症候群

遠位尿細管の上皮型Naチャネル(ENaC)の機能獲得変異により原発性アルドステロン症様の症状を呈します。抗アルドステロン薬に反応せず、ENaC阻害薬のトリアムテレンが治療に有効です(妊娠中は使用不可)。

乳酸アシドーシスと高カリウム血症

乳酸アシドーシスは、循環不全、敗血症、薬物中毒、ビタミンB_1欠乏等様々な疾患でおこります。それだけでも重篤な病態ですが、高カリウム血症が加わったときは、組織の壊死もしくは腎機能障害の合併が疑われ、より重篤な状態です。

代謝性アシドーシスと低カリウム血症

両者の合併は、治療に注意が必要です。メイロンを投与すると、アシドーシスが改善されると同時にKが細胞内に移動し、低K血症がますます進み、重篤な不整脈が発生する恐れがあります。必ず、低K血症の治療を先に行わないといけません。

注：無機酸アシドーシスでは、Na^+K^+-ATPaseの活性低下により細胞外K濃度が上昇しますが、乳酸アシドーシス、ケトアシドーシス、呼吸性アシドーシスでは、K^+の細胞外へのシフトはほとんど起こらないと言われています。K^+の細胞外へのシフトを起こす薬剤は、β遮断薬、ジギタリス、サクシニルコリン、アミノ酸製剤です。

神経性食欲不振症(AN)と電解質異常

ANでは、Kの摂取不足や、嘔吐によるアルカローシスのため腎集合管でのK分泌増加により血清K値が低下します。体液量の減少はアルドステロンの分泌を増加させ偽性Bartter症候群の状態となりKの低下を促進します。摂取不足によるMgの低下は、集合管でのROMKよりのK排泄を招きます。

Naは、摂取不足と脱水によるバゾプレシン分泌過剰により低下します。下剤の服用は低Na血症を加速します。

Caは、Caそのものの摂取不足とビタミンDの摂取不足により低下します。

Mgは摂取不足や利尿薬の使用により低下しますが、下剤として酸化マグネシウムを多量に服用すると上昇することがあります。

リフィーディング症候群に注意しながらの栄養補給が必要です。〔230頁参照〕

周期性四肢麻痺（periodic paralysis）

意識障害や感覚障害を伴わない、四肢の脱力や麻痺を特徴とする疾患です。血清カリウム値と関連が深く、多くは低カリウム血症(HypoPP)に伴いますが、高カリウム(HyperPP)によるものもあります。遺伝性のものは、イオンチャネルの異常が主になっています。

HypoPPは、骨格筋型Caイオンチャネル(Cav1.1)をコードする*CACNA1S*遺伝子や、骨格筋型電位依存性Naチャネル(Nav1.4)をコードする*SCN4A*遺伝子の変異が原因です。常染色体顕性遺伝をします。

HyperPPは、*SCN4A*遺伝子が原因です。

Andersen-Tawil症候群は、周期性四肢麻痺、心電図異常、形態異常(眼間解離、耳介低位、下顎低形成等)を三主徴とする遺伝性疾患で、内向き整流性Kチャネル2.1(Kir2.1)をコードする*KCNJ2*遺伝子変異によります。

二次性の周期性四肢麻痺の基礎疾患として甲状腺機能亢進症が最も重要であり、若年男子に多い特徴があります。甲状腺ホルモンがNa^+K^+-ATPaseを過剰活性化させ、カリウムが細胞内に移動することが原因とされています。その他の基礎疾患として、腎尿細管性アシドーシス、原発性アルドステロン症、Bartter症候群が時に見られます。甘草など低カリウム血症を起こす薬剤も原因となります。

麻痺は下肢から対称的に始まり、体幹・上肢へと上行しますが脳神経支配筋や呼吸筋には及びません。感覚障害、小脳障害、膀胱直腸障害はありませんが、筋肉痛を伴うという記載もあります。低・正カリウム性のものは夜間や早朝に発症しやすく、高カリウム性のものは軽症で短時間の発作が日中におこりやすい傾向があります。低カリウム性では過食や過度の運動が、高カリウム性は空腹が誘因となります。β_2アドレナリン作動薬は、血清カリウム値を低下させるため、前者の誘因となります。どちらのタイプも寒冷が誘因となります。発作は、数時間から数日以内に回復します。

発作時には、低カリウム性には塩化カリウムの補液をおこないますが、不十分なときはプロプラノロールを使用することもあります。高カリウム性にはグルコン酸カルシウムの静注を行います。

発作の予防には、いずれの型にも炭酸脱水素酵素阻害薬(アセタゾラミド)が使われます。HypoPPに対しては、抗アルドステロン薬、カリウム製剤は、HyperPPに対してはサイアザイド系利尿薬が用いられます。

電解質とビタミンDの吸収部位

	十二指腸	空腸	回腸	結腸
Na^+	−	＋＋	＋＋	＋＋
Cl^-	−	＋＋	±	±
K^+	−	＋	＋	＋
Ca^{2+}	＋＋	＋＋＋	＋	−
P	＋＋	＋＋＋	＋	−
Mg^{2+}	−	＋＋	＋＋	＋＋
ビタミンD	−	±	＋＋	−

（臨床栄養　千葉正弘の文献より）

カルシウム（Ｃａ）　基準値　総Ca 8.6～10.1mg/dL（アルセナゾⅢ法）

原子量 40.08　　イオン化Ca 1.15～1.3mmol/L （4.7～5.2mg/dL）（イオン電極法）

骨に多く含まれる陽イオンの電解質です。

【上昇する疾患】原発性副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍(PTHrP産生腫瘍
多発性骨髄腫、成人T細胞性白血病、骨転移)、サルコイドーシス、甲状腺機能亢進症、
家族性低Ca尿性高Ca血症、ミルクアルカリ症候群
薬剤性（ビタミンD、サイアザイド、テオフィリン中毒）
【低下する疾患】慢性腎不全、ビタミンD欠乏、副甲状腺機能低下症、急性膵炎
低Mg血症、横紋筋融解症、腫瘍崩壊症候群
薬剤性(ビスホスホネート、抗RANKL抗体、ループ利尿薬)

体内には体重の1/50という大量のCaが存在しますが、その99%は骨の中に存在します。残りの大部分は細胞内に存在し、細胞外に存在するのは0.1%です。血清Caの約半分はアルブミンと結合しており、人体の生理活動に影響を与えるのは、アルブミンと結合していないカルシウムイオンです。Caは2価イオンなので、mmol/LをmEq/Lに変換する際は、値を2倍にします。

イオン化カルシウム

アルブミンは、陰性に荷電しており、様々な陽イオンと結合しています。Ca^{2+}は通常40%程度がアルブミンと結合していますが、H^+と競合しており、アシドーシスでは結合率が減り、アルカローシスでは増えます。Ca^{2+}は、その他の陰イオン(リン酸、クエン酸等)とも10%程度が結合しています。イオン化したCaが生体の様々な活動に影響を与えますので、Ca総量より、Ca^{2+}の量が意味を持ちます。

神経細胞のNa^+チャネル開口率は細胞外のCa^{2+}濃度に依存しており、高濃度になると開口率が低下します。そのため高Ca血症では神経細胞の興奮が低下し、脱力、意識障害、消化管の蠕動運動の低下をもたらします。逆に低Ca血症では、神経細胞の興奮性が上昇し、テタニーや痙攣を起こすことがあります。

過換気等によるアルカローシスの場合は、Caのアルブミン結合が増加してイオン化Caが減少しますので、四肢の筋肉の有痛性の強縮が起こることがあります。医原性では、アシドーシスを急速に補正したときに同様のことがおこります。イオン化Caの量は、アルブミンの量の影響を受けますので、Ca値の評価はペイン(Payne R B)の補正式を使って行います。補正Ca値(mg/dL)＝実測Ca値(mg/dL)＋[4－アルブミン濃度(g/dL)]この式は、アルブミン値が軽度に低下したときに用い、4以上では使えません。腎疾患を除外した上で導かれた式ですので、腎疾患患者に使用するのは適切ではありません。リン酸、乳酸等の陰イオン増加時や輸血後の使用は不正確となります。高度の低下時は、実測Ca値＋0.8×[4－アルブミン濃度]の式を使用するか血液ガス分析でイオン化Caを測定します。後者の場合、pH 7.4での補正値を判断の基準とします。

アルブミンは、糸球体でサイズバリアとチャージバリアによって濾過されないよう免れており、アルブミンに結合したCa^{2+}も濾過を免れます。尿中Ca値は、イオン化Caを測定していることになります。アシドーシスでは、濾過されるCa^{2+}が増えますので、腎の石灰化が起こりやすく、Ca不足による骨軟化症の原因ともなります。

カルシウム感知受容体
(Calcium sensing receptor:CaSR)

細胞外のカルシウムイオン濃度を感知し、細胞応答を制御するGタンパク質共役型受容体です。副甲状腺や腎臓に主に発現し、Ca値が高いと活性化されます。活性化されると、副甲状腺ホルモンの分泌が抑制されます。腎臓では遠位尿細管やヘンレループの厚い上行脚に発現し、活性化されると、Caの再吸収を抑制して尿中への排出を増加させます。Na-K-ATPaseによりNKCC2チャネルを介してNa^+, K^+, Cl^-が再吸収されますが、K^+はROMKによって尿細管にもどされるため、尿細管空側は陽性荷電し、その電気的力でCa^{2+}とMg^{2+}が細胞間隙より再吸収されます。CaSRが活性化されるとROMKのK^+分泌が抑制され、陽性荷電が減弱し、Ca^{2+}とMg^{2+}の再吸収が減少し、カルシウム排泄が増加します。

カルシウムイオンと神経細胞：神経細胞のNa^+チャネル開口率は、細胞外Ca^{2+}濃度に依存しているためCa^{2+}濃度が上昇するとNa^+チャネル開口率は低下します。高Ca血症では、神経細胞の興奮低下、脱力、腱反射低下、消化管の蠕動運動低下、意識障害を起こします。

日本人の一日のカルシウム摂取量

現在の20歳以上の日本人の平均Ca摂取量は、男性504mg、女性500mgです。
高齢者は比較的多く摂取しており、75歳以上では、男性で598mg、女性は510mgです。厚生労働省によると、推奨摂取量は、男性では20歳800mg、40歳750mg、75歳以上700mgです。女性では20歳650mg、40歳650mg、75歳以上600mgです。
1945年から行われている国民栄養調査で、推奨量を超えたことはありません。カルシウムを多く含む食品の代表は牛乳であり、他の食品のみで摂取量をまかなうのは困難です。

ビタミンD

ビタミンDは、2～3割が食事由来のD2とD3で、大部分は日光の紫外線(UV-B)の作用を受けて皮膚で作られるD3です。D2はキノコ類に、D3は魚肉に多く含まれます。これらのビタミンDは、肝臓で25位の水酸化を受け、さらに一部が腎臓の近位尿細管で1α位の水酸化を受けて活性型の1,25-$(OH)_2$vitaminDとなります。青壮年期は、小腸での1α水酸化酵素にて代償されるため、小腸の広範な疾患がない限り、ビタミンD摂取不足があっても、欠乏症状が起こることはありません。

ビタミンD受容体(VDR)と細胞質内で結合すると、核に移動してレチノイドX受容体とヘテロダイマーを形成し、遺伝子プロモーター領域のVDREに結合して、遺伝子発現を調節します。腸管細胞の刷子縁膜上のCaチャネルやNaP共輸送体の発現を亢進させて、CaとPの吸収を増加させます。血中1,25-$(OH)_2$vitaminD濃度は、25-(OH)vitaminDの1/1000程度しかなく、大部分は標的臓器内で活性型に変わり作用します。ビタミンDの過不足判断の指標は、25-(OH)vitaminDを使用します。30ng/mL以上を充足、20ng/mL以上30ng/mL未満を不足、20ng/mL未満を欠乏と判断します。血中25-(OH)vitaminD濃度は骨密度と相関しますが、血中1,25-$(OH)_2$vitaminD濃度とは無関係です。〔444頁参照〕

カルシウムとリンの動態

カルシウムは消化管からのCa吸収、骨からのCa動員、腎臓からのCa排泄の3つの要素で調整されています。調整には、ビタミンD、副甲状腺ホルモン、カルシトニンが関与します。これらは、リンの濃度にも関与します。

	消化管での吸収		骨よりの動員		尿細管での再吸収		相互作用
	Ca	P	Ca	P	遠位尿細管 Ca	近位尿細管 P	
ビタミンD	↑	↑			↑	↑	PTHを抑制
副甲状腺ホルモン			↑	↑	↑	↓	VDを増加
カルシトニン			↓	↓	↓	↓	
FGF23		↓				↓	VDを抑制
グルココルチコイド	↓		↑	↑	↓	↓	PTHを増加

ビタミンDは、慢性腎不全やFGF23の作用により生成が低下します。FGFは、ビタミンD活性化酵素であるCYP27B1活性を低下させます。PTHはビタミンDの生成を高めます。逆に、ビタミンDは、副甲状腺のVDRに結合してPTH産生を抑制します。

これらの相互作用を含めてCa,Pの値に対する影響を考慮する必要があります。

低カルシウム血症

血清Caが低値となると、けいれん、テタニー、不整脈、血圧低下が起こります。精神神経症状では、異常感覚や、情緒不安定もおこります。長期的な低Ca血症では、骨軟化症やくる病の原因となります。

低カルシウム血症の所見

Chvostek徴候(耳孔前方を殴打すると、口輪筋が収縮します)

Trousseau徴候(腕をマンシェットで3分間圧迫すると、助産師の手となります)

心筋細胞の活動電位の第2相は、Ca^{2+}の流入による活動電位の維持(プラトー相)であり、低Ca血症では第2相が延長し、ECGでQTcの延長を認めます。QTcの延長は、STの延長によるものであり、QT延長症候群の延長とは異なります。血液検査では、CPKとLDHの上昇がみられます。イオン化カルシウムの低下速度が大きいと症状が現れやすく、過換気症候群では、アルカローシスのためCa^{2+}がアルブミンに結合し、急激にイオン化カルシウム濃度が低下し、テタニー等の症状が出現します。

低カルシウム血症の治療

通常、活性型ビタミンD製剤で治療しますが、時に高Ca尿症による結石や腎機能障害を招くことがあります。副甲状腺機能低下症や偽性副甲状腺機能低下症があるときは、特に注意が必要です。尿中Ca/Cr比を0.3以下に保つよう治療することが勧められ、必ずしも、正常域まで上昇させる必要はありません。測定は早朝第2尿で行うことが望まれます。サイアザイド製剤は、尿からのCa排泄を抑えて血清Caを上昇させる作用がありますので、尿路結石の発生を抑えることができ、併用は効果的です。

低カルシウム血症の病態

血清のカルシウム濃度を感知しているのは、カルシウム感知受容体(CaSR)であり、このCaSRの活性型変異をおこすと、Ca濃度が低いにもかかわらずPTHの分泌が抑制され、低Ca血症となります。PTH受容体の異常による偽性副甲状腺機能低下症では、PTHの作用障害のため、低Ca血症となります。慢性腎臓病では、ビタミンDの活性化が傷害されるため、低Ca血症をおこします。造骨性骨転移や飢餓骨症候群では、CaやPの低下がみられます。原発性副甲状腺機能亢進症の 術後は、hungry bone 症候群となりCaが急速に骨に取り込まれるため、低Ca血症となります。

急性膵炎や横紋筋融解症ではCaの組織への沈着のために低Ca血症を招き、大量輸血も低Ca血症となります。日常診療では、抗RANKL抗体、ビスホスホネート、抗スクレロスチン抗体で骨粗鬆症の治療をした場合、低Ca血症となることがあります。腫瘍崩壊症候群(TLS)は高リン血症とともに低Ca血症を招きますが、高尿酸血症対策でアルカリ化薬を投与するとイオン化Ca濃度が低下し、低Ca血症の症状を悪化させます。〔194頁参照〕

Ca欠乏と同時にMgの欠乏があるとPTH不応がおこり、Ca補充に反応しにくくなります。その際はMgの補充も行います。

腎機能障害時のCaとP

CKDによりGFRが低下すると、Pの排泄量を保つためFGF23とPTHの分泌が増加します。1,25dihydroxyvitaminD(1,25D)の産生をPTHは促進し、FGF23は抑制しますが、FGF23の作用の方が強いため、1,25Dは低下します。そのため、腸管でのCa吸収は低下し低Ca血症となります。

低Ca血症は、更なる二次性副甲状腺機能亢進症を招きます。血清Pは、当初はFGF23とPTHにより腎よりの排泄を保ちますが、腎機能の低下が進行すると代償が追いつかず、Pの蓄積を招きます。

高カルシウム血症

急速なCa値の上昇は、緩徐な上昇より症状が強く出ます。血清Caが高値になると多尿、悪

心､嘔吐がみられます〔206頁参照〕。水分補給が十分に行われないと脱水によりCa値がさらに上昇し悪循環となります。高Ca血症はガストリン分泌を促し、消化性潰瘍を続発することがあります。情緒不安定になり認知力が低下し、高度になると昏睡に陥ります。心電図ではQTcが短縮し、不整脈も生じます。

高カルシウム血症を来す疾患

高Ca血症の大部分は、原発性副甲状腺機能亢進症(PHPT)もしくは、悪性腫瘍からPTHrPというホルモンが出ておこる液性悪性腫瘍性高Ca血症(humoral hypercalcemia of malignancy：HHM)と言われる疾患です。多発性骨髄腫では、局所で骨融解が生じ、高Ca血症となります(LOH)。

サルコイドーシス：肉芽腫細胞から産生される1αhydroxylaseにより活性型ビタミンDが増加し、その作用で腸からのCa吸収が亢進し高Ca血症となります。このビタミンD産生は、PTHやCaによるフィードバックは受けません。高Ca血症によりPTHの産生は抑制され、尿中Caは増加します。

ミルクアルカリ症候群：Caを多く含む食品摂取やCa製剤服用に加え､アルカリ製剤(MgO等)や制酸剤の服用により、高Ca血症と代謝性アルカローシスを起こす疾患です。NSAIDsの服用が加わると頻度が増します。

甲状腺機能亢進症：骨吸収が亢進するため高Caとなりますが、PTHの分泌が抑制されるため高P血症となる傾向があります。

家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症(FHH)：CaSRの機能喪失性の遺伝子変異でおこり、PTHは低下せず、尿中Ca排出は低値となります。常染色体顕性遺伝です。24時間蓄尿を用いてFECaを求めると、FHHでは1%未満となり、一般に副甲状腺機能亢進症(PHPT)は2%以上となりますが､1%未満となる軽症のPHPTも存在します。

後天性低カルシウム尿性高カルシウム血症(AHH)：CaSRに対するブロッキング型自己抗体が原因です。しかし、下流のシグナルのGpに対しては刺激を、Giに対しては抑制というバイアス抗体でもあります。PTPHやFHHは血清Ca値の変動が見られませんが、AHHでは変動がみられます。血清Mg値は、PTPHでは低下しますが、AHHでは上昇します。

カルシウム排泄率(fractional execreation of carciumu:FECa)：計算式は、
FECa(%)＝{尿中Ca(mg/dL)/血清Ca(mg/dL)}×{血清Cr(mg/dL)/尿中Cr(mg/dL)}×100
但し、CCrが40mL/分以下の腎機能障害では、FECaは鑑別に使えません。

高カルシウム血症の治療

高Ca血症では抗利尿ホルモンによるアクアポリン2の活性化が阻害され、多尿による脱水が起こるため、生理食塩水による補液を行います。尿崩症を合併して高Na血症を認める場合は1号液等の低張液を用います。

ループ利尿薬：Ca排出作用はそれほど強くはなく、低K、低Mgや脱水の悪化を招くこともあり状況を見て使用します。

カルシトニン：尿中Ca排泄を促進することで血清Ca値を低下させます。効果は強くありませんが、投与後数時間で効果が現れます。連日投与で効果が減弱するエスケープ現象がみられます。

ビスホスホネート・抗RANKL抗体：骨吸収を強力に阻害することにより骨からのCa流入を押さえます。

グルココルチコイド：ビタミンD受容体を介した高Ca血症に効果を示しますが､作用機序は不明です。サルコイドーシスで有用です。

Ca受容体作動薬(calcimimetics)：副甲状腺にあるCa感知受容体に作用してPTH分泌を抑制しCa値を低下させます。腎機能障害時の二次性副甲状腺機能亢進症の治療にも有用であり、手術の回避に役立ちます。内服薬(副作用は悪心)にシナカルセト､エボカルセト､静注薬にエテルカルセチド(副作用は蓄積性)､ウパシカルセト(副作用は少ない)があります。

血液透析：最も確実にCa値を下げる治療法です。

原発性副甲状腺機能亢進症の根本的治療は手術です。手術前に^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィを行うと、罹患副甲状腺の同定と異所性副甲状腺の検索が可能です。超音波検査では、血流を伴う低エコーの結節として認められます。

リン（P）　原子量 30.97　　基準値　2.5～4.6mg/dL（モリブデン酸直接法）

骨や細胞内に多く含まれる電解質です。

【上昇する疾患】　腎機能低下、ビタミンD過剰、原発性副甲状腺機能低下症
腫瘍崩壊症候群、横紋筋融解症、アシドーシス、薬剤性(ビスホスホネート)
【低下する疾患】　原発性副甲状腺機能亢進症、アルコール多飲者、栄養不良
糖尿病性ケトアシドーシス、ビタミンD欠乏、再栄養症候群
飢餓骨症候群(hungry bone syndrome)、近位尿細管障害(Fanconi症候群)
レジオネラ肺炎、薬剤性(インスリン、継続的鉄剤静注)

リンは一日800mgが消化管から吸収され、同量が腎から排泄されています。骨代謝により、一日300mgが骨から流失し、同量が骨形成に使われます。リンは生体内に体重の約1%存在し、その大部分は骨にあります。リンは、朝が低く夜が高いという日内変動があり、食事の影響も受けるため、早朝空腹時の採血で判断するのが原則です。血液検体を室温に放置すると、赤血球がATP合成に必要なリンを取り込むため血清リン値は低下しますが、さらに時間がたつと有機リンの加水分解のため同値は上昇してきます。

リン(P)の血中濃度を最も左右するのは腎からの排泄であり、糸球体で4～8g濾過されますが、大部分が近位尿細管で再吸収され、実際に排泄されるのはその内の4～20%程度です。欠乏時には、排泄はほぼ0となります。腎からの排泄が正常である限り高P血症にはなりにくいですが、腫瘍崩壊症候群ではPの大量の放出により高P血症となります。腫瘍細胞は正常細胞に比し､KとPを細胞内に多量に含みます。

血管石灰化には､血清Ca,P,PTHの値が関与しますが、P値が最も強い促進因子として働きます。慢性の高P血症では、大関節周囲の異所性石灰化を呈する腫瘍状石灰沈着症を招きます。

Pは腸管において傍細胞経路にて多量に吸収されます。tenapanorは、腸管上皮細胞のNa/H交換輸送体3を阻害することにより同経路を抑制して便中へのP排泄を促進し､高P血症を改善します。植物のリン酸は､難消化性のフィチン酸($C_6H_{18}O_{24}P_6$)として存在しており、動物性より植物性の蛋白をとる方がPの吸収は少なくなります。CKDの高P血症対策として、リン摂取制限が重要ですが､蛋白摂取制限にもつながるため、P/蛋白質比率に注意して食品を選ぶことが必要です。

高P血症の際、FEPが20%を上回る場合はPの負荷を、下回る場合は腎尿細管でのPの再吸収亢進を考えます。低P血症は、急性の場合はATP不足による神経障害や心筋骨格筋障害、慢性の場合は骨の石灰化障害(くる病･骨軟化症)を招きます。血清P濃度が2mg/dLを下回らないように補正し、20～40mg/kg/日の補充が目安です。

線維芽細胞増殖因子23(FGF23)

ヒトFGF23蛋白は251個のアミノ酸からなり、N端側にFGF相同領域を有します。骨細胞により産生され､腎のKlotho-FGF受容体複合体に結合して腎近位尿細管の2a型及び2c型ナトリウム-リン共輸送体の発現を低下させて､リンの再吸収を抑制します。1,25-水酸化ビタミンDの代謝酵素の発現調節によりVDを低下させ､腸管よりのリンの吸収を抑える作用も持ちます。

FGF23の過剰により低リン血症性くる病や骨軟化症といった骨障害がおこり､血液検査では高ALP血症がみられます。活性型ビタミンDと中性リン製剤による治療を行います。抗FGF抗体(ブロスマブ)による治療も可能となりました。同薬剤を使用すると､P負荷は不要となります。血管石灰化に対して､FGF23の過剰は短期的には血清リン低下作用により抑制的に働きますが、長期的には心筋細胞への直接作用や血管内皮細胞でのNO産生低下や炎症性サイトカインの誘導等の作用により促進的に働きます。

FGF23の作用障害では、高リン血症がおこり、異所性石灰化がおこることがあります。

腎機能障害とリンの排泄

90>eGFR>60:ネフロンの減少により尿からのP排泄が低下しますが、FGF23の分泌により排泄を保ちます。FGF23は、VDの活性化を抑制します。

60>eGFR>30:近位尿細管での活性型VDの合成が低下し、腸管のCaとPの吸収が低下します。代償的にPTHの分泌が亢進してPの排泄は維持され、血清P値は上昇しません。

30>eGFR:Pの排泄を維持できず、血清のP値は上昇を始め、Ca値は低下します。

高リン血症になると、Na依存性P共輸送体(PiT-1)を介してPが細胞内に流入し、骨芽細胞に特異的な遺伝子の発現が誘導され、血管の石灰化がおこります。

リン吸着薬：高リン血症の治療薬であるP吸着薬には、Ca含有P吸着薬とCa非含有吸着薬があります。前者は安価ですが血管石灰化を起こしやすくします。一般に、リン吸着薬は食事中もしくは食直後に服用します。クエン酸第二鉄(リオナ™)は、腎性貧血治療時の鉄補充にも役立ちます。鉄欠乏性貧血にも適用があり、胃腸障害や吸収時の胃酸の影響は僅かです。FGF23低下作用も示されています。P、補正Ca、PTHの順に正常化します。

リン吸収抑制薬：テナパノル塩酸塩(フォゼベル™)は、腸管上皮細胞の頂端膜に発現するNa/H交換輸送体3を阻害して細胞内のpHが低下させ、傍細胞経路の腸管上皮細胞間隙でのリン透過性を低下させて吸収を抑制します。下痢の副作用があります。

低リン血症

低リン血症になると、ヘモグロビンと酸素の親和性が増すため、組織での酸素の供給が低下し、低酸素状態になります。慢性骨髄性白血病の治療に使うBCR-ABL-TKIにより、近位尿細管でのリンの再吸収ができず、低P血症になることがあります。リンはカリウムと同様に、インスリンの作用により細胞内に移動します。高血糖やケトアシドーシスの治療にインスリンを使用したときは、K値とともにP値への配慮が必要です。

再栄養症候群(refeeding syndrome)

飢餓状態が続いた状態で、突然栄養分が供給されると、血糖が上昇しインスリンが分泌され、グリコーゲン、脂質、蛋白質等の合成が行われるようになり、そのためには大量のATPが必要となります。Pは、ATP合成に欠かせません。血液中のK、P、Mgはインスリン作用により細胞内に取り込まれ、血中濃度が低下します。電解質異常のため不整脈が起こりやすく、チアミンの消費によりWernicke脳症が発症することもあります。右記の2,3-DPGの低下も招き、組織の酸欠状態を招きます。重度の栄養障害の患者に対しては、5～10Kcal/kg/日程度の少量の栄養摂取より始めることが必要であり、Pが2.0mg/dL以下の場合はPの補給が必要です。腸管粘膜の廃用性萎縮のため、経腸栄養では下痢をおこすことがあります。高脂肪/低糖質の経腸栄養では早期から通常エネルギー量の投与が可能という報告があります。

静注鉄剤と低リン血症

静注鉄剤の連日の投与は、血清リンの低下を招きます。リン含有蛋白であるフェリチンが増加し、鉄剤に含まれる蔗糖が果糖1リン酸として蓄積しますが、これらはいずれも血液からリンを奪います。FGF23の増加により、ビタミンD3の低下と副甲状腺ホルモンの増加を介してリンの消化管での吸収や尿細管での再吸収が低下するのも一因です。

リンと酸素解離曲線

2,3ジホスホグリセリン酸(2,3-DPG)は、酸素不足になると解糖系から合成されます。2,3-DPGは、ヘモグロビンに結合した酸素を追い出してその中に入り込みます。すなわち、酸素解離曲線を右方偏移させ、酸欠組織での酸素供給を助けます。リンが欠乏すると、2,3-DPGの産生が低下し、酸素供給が低下します。〔242頁参照〕組織は酸欠状態になるため、TCAサイクルの働きは低下し、解糖系が亢進するため、乳酸によるアシドーシスとなります。

リンの調節

リンは、腎尿細管細胞の管腔側に存在しているrenal type-Ⅱ sodium-phosphate transporters(NaPi-2)というトランスポーターを介して再吸収されます。PTHとFGF23、糖質コルチコイドはNaPi-2を減らし、成長ホルモンは増やします。その結果、前者は血清リンを下げる方向に、後者は上げる方向に働きます。尿中P濃度が20mg/dL以上の場合、排泄が増加していると判断します。リン酸製剤にホスリボン™があります。

マグネシウム（Ｍｇ）　原子量 24.31

基準値　1.8～2.6mg/dL（キシリジルブルー比色法）

様々な代謝調節にかかわる電解質です

【上昇する疾患】　腎機能障害、原発性副甲状腺機能亢進症、横紋筋融解症
腫瘍崩壊症候群、ミルクアルカリ症候群
薬剤性（Mg含有の胃薬や緩下剤、リチウム、テオフィリン、硫酸マグネシウム、ビタミンD、ビスホスホネート）　採血時に溶血すると、高値となります。
【低下する疾患】　アルコール依存症、急性膵炎、吸収不良症候群
バーター症候群、ギテルマン症候群
薬剤性(ループ利尿薬、サイアザイド利尿薬、プロトンポンプ阻害薬、シスプラチン、カルシニューリン阻害薬、アムホテリシンB、アミノグリコシド系抗菌薬)

Mgは体内に約24g存在し、55～65%が骨に、25～35%が筋肉中に、6～7%が他の組織中に存在します。一日の摂取量は約300～400mgで、半分弱が主に遠位空腸と回腸で吸収されます。吸収はほとんど傍細胞経路で行われ、一部が経細胞経路で吸収されます。排泄は尿と便からほぼ等量に行われます。腎からの排泄能は高いため、高Mg血症は比較的まれです。Mgは細胞内陽イオンとしてはKに次いで多く、10～20mEq/L存在します。細胞外液中に存在するMgは全体の1%程度であり、その内の60%が遊離イオンとして、30%はアルブミンやαグロブリン等の蛋白と結合しています。イオン化Mgは、様々な酵素の活性化に必要であり、生体反応の維持に不可欠です。

mg/dLをmmol/Lに変換する場合は、0.4114を乗じます。2.4mg/dL＝2mEg/L＝1mmol/Lとなります。

マグネシウム値の腎での調整

蛋白に結合していないMgは腎糸球体で濾過され、ヘンレ係締上行脚の細胞と細胞の間の傍細胞経路(クローディン-16:CLDN16)から約70%吸収されます。遠位尿細管には、Ca感知受容体があり、Mgも同時に感知し、管腔側のTRPM6というチャネルを通して吸収することにより血清Mg濃度調整をしています。腎機能障害の人が下剤の酸化マグネシウムを大量に服用すると高Mg血症となることがあります。一般には低Mg血症の方が頻度は多く、摂取不足や下痢等による腸管からの喪失が低下の原因となります。

Gitelman症候群では、遠位尿細管細胞のTRPM6チャネルが低下することにより、尿からMgが失われ、低Mg血症となります。
インスリンはTRPM6チャネルの活性を増加させ、アルドステロンは低下させます。

Mgが欠乏すると、PTHの分泌不全とPTH抵抗性を起こし、続発性副甲状腺機能低下症となります。低Ca、高Pを見たときは、Mg値のチェックが必要です。

Mgは腎集合管細胞に発現しているROMKというKチャネルに結合し、K排泄を阻害する作用を持ちますので、Mgの低下はKの低下も招きます。

酸化マグネシウム

汎用される下剤です。服用すると、胃酸と反応して塩化マグネシウムとなり、さらに腸管内で重炭酸マグネシウムや炭酸マグネシウムとなります。これらは難吸収性ですので、浸透圧により腸管内に水を引き込み便を軟らかくします。
PPIの服用は効果を弱め、胃全適者には無効です。
服用後効果が現れるまでに1～2日かかります。
耐性を生じることがなく、妊婦にも使用可能です。

低マグネシウム血症

Mg欠乏時には、赤血球、リンパ球、骨格筋中の濃度がまず低下します。もともと血液中のMg量の割合は少ないので、低Mg血症は、Mg欠乏症の診断根拠にはなりません。Mg喪失を疑う場合、原因の判断はFEMgを計算して行います。＊

FEMgの計算式は　FEMg={(UMg×SCr)/(0.7×SMg×UCr)}×100となります。

24時間Mg排泄が10～30mgもしくはFEMgが2%を超える場合は腎性の喪失を疑い、

10mg未満もしくはFEMgが2%未満の場合は腎外性の喪失を疑います。

低Mg血症に対して、酸化マグネシウムの服用や、硫酸Mg補正液もしくはマグネゾールの経静脈投与を行います。なお、マグネシウム含有製剤の急速静注は禁忌です。

Mgは神経筋接合部において電位依存性Ca^{2+}チャネルの開口を抑制し、活動電位を安定化させています。低Mg血症では低Ca血症と類似した症状を示し、全身倦怠感や痙攣がみられ、重度になると呼吸不全､不随意運動､垂直性眼振をおこし、昏睡となります。心電図ではQT延長がみられて不整脈を伴うこともあり、時にtorsades de pointesを起こします。Mgは天然のカルシウム拮抗薬とも言われ、Mg値は、動脈硬化や冠動脈疾患と逆相関します。Mg値の低下は、尿細管のROMKチャネルよりのKの排泄を増加させ、副甲状腺ホルモンの分泌低下や作用不足を招きますので、低K血症と低Ca血症の両者をもたらします。低K血症と低Ca血症では、必ずMg値を確認することが必要です。

Mgは、腸管管腔側のTRPM6及びTRPM7を通って吸収されます。TRPMはCa及びMgを通過させる4量体のイオンチャネルであり、TRPM1～TRPM8の8種類が存在します。TRPM6はpHが上昇すると機能が低下しますので、PPI等の胃酸を抑制する薬剤の長期使用は、Mgの吸収を低下させます。

肺の腺癌の治療で使用するEGFR阻害薬(抗EGFR抗体)は、TRPM6の働きを阻害することにより遠位尿細管でのMg再吸収を減少させ低Mg血症をおこします。シスプラチンは尿細管障害により低Mg血症を招きますが、Mgの予防投与が腎機能障害を防ぐというデータがあります。利尿薬､アミノ配糖体抗菌薬も低Mg血症の原因となります。

Mgは、CaとPの結晶化(ヒドロキシアパタイト)を抑制する作用があり、さらに血管平滑筋細胞が骨様細胞に分化することを阻害します。腎不全における血管石灰化の予防にMg値の維持は必要です。

高K血症の対策として、野菜や果物の摂取制限をすると、Mgの摂取不足を招きます。経口でのMg補充は下痢を招きやすいので、静脈内投与もしくは筋肉内投与が望ましいと言えます。低カリウム血症との同時補正等で急速な補充が必要なときは、硫酸マグネシウム4～8mLを5%ブドウ糖に溶解して12～24時間で投与します。240mgの硫酸マグネシウムは、2mEq(1mmol)に相当します。

高マグネシウム血症

高Mg血症は3mg/dL以上と定義され、高Ca血症と類似した症状を示します。Mg値が5mg/dLを超えてくると、悪心､嘔吐が出現し、皮膚紅潮がみられ、腱反射は減弱します。心電図では、PR延長､QRS幅拡大､QT延長がみられます。10mg/dLを超えると、傾眠､瞳孔散大､骨格筋や平滑筋の麻痺､重度の不整脈がみられ、重篤な状態となります。12mg/dLを超えると、呼吸筋麻痺､心停止､昏睡といった生命に直接関わる事態となります。高Mg血症に対しては生理食塩水とループ利尿薬を使用しますが、改善しない場合は血液透析を行います。ただ、改善が得られても細胞内からMgが出てくるため、持続的な治療がしばしば必要です。イレウスや強い便秘では､便とともにMgが体内に貯留し､Mg吸収量が増大するため､高マグネシウム血症となります。Mg下剤を服用しているにもかかわらず排便がない場合は注意が必要です。

鉄（Ｆｅ）　原子量 55.85

基準値　血清鉄　男 45～200μg/dL　女 40～170μg/dL（直接比色法）

鉄は赤血球(ヘモグロビン)に多く含まれる元素です。

【上昇する疾患】ヘモクロマトーシス、再生不良性貧血、赤芽球癆
鉄芽球性貧血、急性肝炎
【低下する疾患】鉄欠乏性貧血、真性多血症、感染症、膠原病、妊娠

鉄は1日に10mg程度摂取され、その内1～2mgが吸収されます。ほぼ同量が腸管粘膜の脱落や発汗により失われ、半閉鎖回路を形成しています。造血のため20～25mg/日の鉄が必要であり、主に老廃赤血球を貪食した網内系細胞より供給されます。鉄は体内に4gほど存在し、約2/3はヘモグロビンとして、約1/3はフェリチンやヘモジデリンと結合して貯蔵鉄として存在します。血漿中に存在するのは、約0.1%であり、活性酸素の発生を防ぐためトランスフェリン(Tf)と結合しています。TfはTf受容体を介して、鉄を細胞に渡します。

鉄の過不足を調べるには、血清鉄(Fe)、総鉄結合能(TIBC)、不飽和鉄結合能(UIBC)、フェリチンをチェックします。Tfが全部でどれだけの鉄を結合できるかというのがTIBC、あとどれだけの鉄を結合できるかというのがUIBCです。UIBC=TIBC-Feとなります。鉄が不足すると、TIBCとUIBCが共に上昇します。フェリチンも鉄結合蛋白ですが、体内の貯蔵鉄の量を表すと言われています。鉄欠乏時に低下し、炎症で増加します。トランスフェリン飽和度(TSAT)はFe/TIBC比であり、血清鉄やフェリチンのように炎症で影響を受けないことから、炎症時の鉄の過不足の判断に有用です。

基準値は、

血清鉄(μg/dL)	男　45～200	女　40～170
総鉄結合能(μg/dL)	男 245～385	女 265～430
不飽和鉄結合能(μg/dL)	男 110～300	女 135～350
トランスフェリン飽和度(%)	20～40	
フェリチン(ng/mL)	男　13～277	女　5～152

フェリチンで鉄欠乏のスクリーニングを行う場合、感度を上げるために30ng/mL未満を鉄欠乏とすることがあります。

血清鉄

出血等での鉄の喪失、造血等による需要の増大、感染症等による炎症により貯蔵鉄を利用できないときに低下します。鉄の喪失(絶対的鉄欠乏)と炎症(機能的鉄欠乏)が合併しているときは評価が難しくなります。血清鉄は高齢で低下傾向を示し、日内変動では朝方高値となります。

フェリチン

鉄欠乏の際には血清鉄より早期に低下しますが、炎症がおこると増加します。その他、フェリチンはレストレスレッグス症候群で低くなります。フェリチンは水溶性蛋白であり、組織から溶け出して出てきたものです。血清中のフェリチンはほとんど鉄を含みません。

可溶性トランスフェリン受容体(sTfR)

大部分は赤芽球由来の遊離した受容体であり、炎症の影響を受けずに体内の総鉄量や赤血球造血系の鉄の需要量を反映します。sTfRは、鉄欠乏性貧血では赤血球造血亢進のため高値となり、再生不良性貧血では低値となります。

網赤血球ヘモグロビン等量(RET-He)

骨髄で産生された直後の鉄の充足量を反映する指標であり、フェリチンよりさらに鋭敏な鉄欠乏の指標となります。RET-He＜29pgの場合、鉄欠乏と診断できます。

トランスフェリン　transferrin(Tf)

基準値　男性：190～300mg/dL
(TIA法)　女性：200～340mg/dL

Tfは分子量約7.5万の鉄を運搬する機能を持つ糖蛋白質です。2つのドメインで構成され、それぞれ1個の鉄原子と結合して血液中を運搬し、Tf受容体(TfR)とHFE蛋白(classⅠMHC関連蛋白質)との相互作用により細胞内に取り込まれます。TfRはアポトランスフェリンや1個のFeとのみ結合したトランスフェリンとはほとんど結合しません。細胞内で鉄を切り離した後、細胞外へ出て再利用されます。Tf内は、Fe^{3+}の状態で存在します。肝臓で産生され、鉄欠乏性貧血の際は増産されます。感染症や膠原病で炎症を伴うときは産生が低下します。赤芽球系前駆細胞のTfRも鉄欠乏時に細胞膜の密度が上昇し、切断されたsTfRが血液中に増加します。

TIBC(μg/dL)=Tf(mg/dL)×1.3
という関係があります。

【低下する疾患】肝障害、栄養障害、感染症、ネフローゼ症候群、先天性無トランスフェリン血症
【増加する疾患】鉄欠乏性貧血、妊娠、蛋白同化ホルモン使用時

フェリチン　ferritin

基準値　男性：13～277ng/mL
　　女性： 5～152ng/mL
　　(ラテックス凝集比濁法)

鉄を貯蔵したアポフェリチンです。アポフェリチンは、細胞内の鉄を貯蔵する分子量45万の可溶性の蛋白です。肝臓、脾臓、胎盤で産生されます。H鎖とL鎖の2つのサブユニットが複数個ずつ集合してできています。アポフェリチンの内部は中空になっており、その中に約3000個の鉄原子を入れることができます。フェリチン内の鉄はフェロキシダーゼによりFe^{2+}をFe^{3+}に変換し貯蔵されます。鉄は遊離の状態では、フェントン反応によりヒドロキシラジカル等の活性酸素を生成させますので、細胞は鉄をフェリチン内に封じ込めると考えられます。貯蔵鉄の量の指標となりますが、腫瘍や炎症でも増加します。

成人Still病や血球貪食症候群では著増し、鉄欠乏性貧血では低下します。

sTfR-Fer indexは、sTfR(μg/mL)とFer(mg/mL)の対数の比であり、1未満では慢性炎症に伴う貧血(ACD)が、2以上では鉄欠乏もしくは両者の併存が疑われます。

ヘプシジン（ヘプシジン-25）

人体は鉄を排出する機構は持っていませんので、鉄の濃度の調整は吸収によってなされます。その調整をしているのはヘプシジンという25個のアミノ酸からなるペプチドホルモンです。ヘプシジンは、*HAMP*遺伝子にコードされ肝臓で作られますが、同じく肝臓で作られるマトリプターゼ-2により負の産生調節を受けます。

鉄の細胞内外の出入りはフェロポーチンという細胞膜蛋白を通して行われます。フェロポーチンは腸からの鉄の吸収や、肝細胞やマクロファージの鉄の出入りにも関与しています。ヘプシジンは、フェロポーチンを分解することにより、鉄の吸収を調節します。体内の鉄の量が多いときは多く発現して、鉄の吸収を抑制し、少ないときはその逆となります。ヘプシジンはIL-6やIL-1βのような炎症性サイトカインでも増加しますので、炎症時はフェロポーチンが低下し、腸管からの鉄吸収が低下するだけでなく、肝細胞やマクロファージに鉄が閉じ込められる形となり、機能的鉄欠乏状態となります。IL-6ノックアウトマウスでは、炎症時のヘプシジン産生は抑制されます。

エリスロポエチン(EPO)の刺激により糖蛋白ホルモンであるエリスロフェロン(ERFE)が赤芽球から分泌されると、肝臓におけるヘプシジンの発現が抑制され、血漿中への鉄の供給が増加します。炎症性サイトカインは、EPOの産生を抑制します。

ヘプシジンは腎より排出されるため、腎機能障害では上昇し、貧血を促進させる一因となります。HIF-PH阻害薬は、血清ヘプシジン濃度を低下させます。

アミノ酸キレート鉄は、アミノ酸トランスポーターにより取り込まれるため、ヘプシジンによるコントロールを受けず、サプリメント等で多量に摂取すると鉄過剰になる可能性があります。

鉄の吸収については次頁を参照して下さい。

2価鉄・3価鉄と鉄の吸収

鉄には2価鉄(Fe^{2+})と3価鉄(Fe^{3+})があります。食品中の鉄には主に肉類に含まれるヘム鉄と植物に含まれる非ヘム鉄があります。

ヘム鉄はheme carrier protein 1(HCP1)によって腸管上皮細胞に吸収され、ヘムオキシゲナーゼという酵素により2価鉄とポルフィリンに分解されます。なお、HCP1の主作用は葉酸の輸送であり、ヘム鉄の吸収は副次的作用に過ぎません。HCP1の発現誘導にHIF-1αが関与しているという報告があります。

非ヘム鉄は通常3価鉄の状態ですので、胃酸で可溶化され、腸管上皮の腸管内腔側細胞膜に存在するduodenal cytochrome b(Dcytb)によって2価鉄に還元された後、divalent metal transporter 1 (DMT1)という金属トランスポーターによって腸管上皮細胞に吸収されます。ビタミンCは、3価鉄から2価鉄への変換を促進します。PPI等の胃酸分泌を低下させる薬剤は鉄の吸収を妨げます。非ヘム鉄の吸収率は1～8%、ヘム鉄の吸収率は10～30%です。腸管細胞内に入った鉄はフェロポーチン(FPN)という鉄輸送体により門脈側に出て行きます。腸管上皮の門脈側には、ヘファスチン(HEPH)という酸化酵素があり、補因子のCuの存在下で2価鉄が3価鉄になってトランスフェリンに取り込まれます。HPN1は肝細胞やマクロファージにもあり、2価鉄の出入りに使われます。

鉄はトランスフェリンやフェリチン内に存在する時は、安定している3価鉄の形で存在します。2価鉄は、活性酸素を生成させるなど有害な面もありますので、細胞内外に出入りするときのみ2価鉄に戻されます。

フェントン反応

過酸化水素(H_2O_2)が鉄(Fe^{2+})によって還元され、ハイドロキシラジカル(・OH)を生じる反応です。

$H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow \cdot OH + OH^- + Fe^{3+}$

同様の反応は、銅(Cu^{+})を介しても行われます。

$H_2O_2 + Cu^{+} \rightarrow \cdot OH + OH^- + Cu^{2+}$

ハイドロキシラジカルは、組織障害を起こしやすい活性酸素です。鉄が蓄積するヘモクロマトーシスや、銅が蓄積するウイルソン病で、組織障害をおこす一因となります。

鉄過剰症

鉄が過剰になると、まずヘモジデリンとして網内系に鉄が沈着します。ヘモジデリンは、フェリチンの集合体です。ヘモジデリンが、主に細網内皮系に沈着する疾患をヘモジデローシスと呼び、さらに鉄が過剰になり、鉄が実質臓器に沈着した状態を、ヘモクロマトーシスと言います。後者は、狭義にはヘプシジンの産生低下や作用低下による腸管からの過剰の鉄吸収によるものを指します。ヘモジデローシスは、近年はiron overloaded statusとも呼ばれます。頻回の輸血が主たる原因です。鉄過剰症の正確な診断には、肝生検もしくはMRI T2*法による肝鉄濃度(LIC)測定が必要ですが、一般臨床では血清フェリチン値が500ng/mL以上、トランスフェリン飽和度(TSAT)が40%以上で鉄過剰症を疑います。沈着しやすいのは、肝臓、心臓、膵臓、内分泌腺、皮膚等です。骨髄では、鉄芽球の増加がみられます。沈着した鉄は、フェントン反応等により活性酸素の発生を介して臓器や組織を傷害します。

ヘモクロマトーシス

大部分は続発性で、骨髄異形成症候群や再生不良性貧血の治療での頻回の輸血を原因としますが、7%ほどは原発性鉄過剰症です。後者は*HFE*、*HJV*、*HAMP*、*TfR2*、*FPN*等の鉄代謝に関わる遺伝子異常によるものであり、*HFE*関連、非*HFE*関連、二遺伝子性、分子的定義不能の4つに区分する新分類が提唱されています。血液200ml(1単位)に100mgの鉄が含まれますが、1日に排泄できる鉄は1mg程度であるため、月に1～2回の輸血を継続すると数年で鉄過剰症となります。血清フェリチン値が1000ng/mL以上がキレート療法開始の目安であり、500ng/mL以下を目標とします。遺伝性ヘモクロマトーシスでは、早めの治療が予後を改善します。MDSでは予後だけでなく造血能も改善することがあります。治療薬には、尿からの鉄の排出をうながすデフェロキサミンメシル酸塩と、胆汁からの排泄を促すデフェラシロクスがあります。鉄キレート療法では、肝機能悪化や糖尿病患者の網膜病変に注意が必要です。瀉血は確実ですが、貧血には利用できません。

銅（Ｃｕ）　原子量 63.55　　基準値　男性： 80～130μg/dL
女性: 100～150μg/dL　（比色法）

造血、骨代謝、結合組織代謝に重要な役割を果たしている必須微量元素です。

【上昇する疾患】　貧血(悪性貧血、鉄欠乏性貧血、再生不良性貧血)、白血病
感染症、胆道疾患(原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎)、妊娠
ヘモクロマトーシス、自己免疫性疾患
【低下する疾患】　栄養不良、ウイルソン病、メンケス病、ネフローゼ症候群
亜鉛過剰摂取、経腸栄養(銅の吸収が十二指腸と上部空腸の為)

銅(Cu)は、体内に50～120mg存在し、その1/3は肝臓に蓄えられ、脳にも多く分布します。成人の1日の銅所要量は、男性1.8mg、女性1.6mgです。
血漿と赤血球にほぼ半分ずつ存在し、血漿銅の95%はセルロプラスミンに結合しています。吸収は、胃と小腸で行われます。大部分は胆汁を介して便中に排泄されますので、胆道の閉塞の指標ともなります。汗からも多少排出されます。早朝空腹時は低値となり日内変動を認めます。妊娠中はエストロゲンの作用により、血清銅は正常上限の2倍以上になります。

銅欠乏の診断は、血清中の銅とセルロプラスミンの低値で行います。

鉄代謝や骨代謝に必要であり、コラーゲンの生成にも関わります。中枢神経機能の維持にも必要です。

銅の欠乏

チトクロームCオキシダーゼの補因子である銅が欠乏すると同酵素の活性が低下し、血清の乳酸とピルビン酸が増加します。銅の不足は大球性貧血を招き、振動覚低下、歩行障害、視神経異常、膀胱障害等の神経障害もみられますのでVB_{12}欠乏と類似した病態となります。貧血の原因は、セルロプラスミン低下による鉄の輸送障害、チトクロームCオキシダーゼ活性低下によるヘム合成障害など複合的なものです。銅の不足は好中球数の低下も招きますが、血小板の減少はまれです。骨髄で環状鉄芽球が見られることもあり、鉄芽球性貧血、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血等と紛らわしい例もあります。摂取された銅の約半量が、胃･十二指腸から吸収されます。銅と亜鉛は吸収において拮抗しますので、亜鉛製剤を多量に服用すると銅の不足がおこります。銅が結合しやすいメタロチオネインが誘導されることも、銅の吸収不良につながります。ココアは、銅と亜鉛を約1:2の比率で含み、両者の補充に有用です。

セルロプラスミン(Cp)　　基準値　18～37mg/dL

Cpは、肝臓で合成される炎症時に増加する血中半減期4～5日の急性相蛋白です。肝細胞内で、apo-Cpが作られ、ゴルジ体で1分子あたり6～7個の銅が結合してholo-Cpとなり血液中に分泌されます。銅の運搬が主たる作用ですが、オキシダーゼ作用があり2価の鉄を3価の鉄にしてトランスフェリンに渡す働きがあり、鉄代謝にも影響を与えます。セルロプラスミンが欠損すると、貯蔵鉄を血液中へ移動することができず、細胞内に鉄が蓄積します。

肝での合成が低下するとセルロプラスミン値は低下しますが、ネフローゼ症候群や熱傷による喪失でも低下します。遊離銅は、以下の式で算出できます。
遊離銅(μg/dL)＝血中銅(μg/dL)－3.15×血中セルロプラスミン(mg/dL)

銅の吸収には、ATP7AとATP7Bが関与します。小腸上皮細胞基底膜から門脈側に銅を排泄するのはATP7Aであり、膜小胞に発現して小胞内に銅を取り込み、エクソサイトーシスにより門脈に銅を輸送します。*ATP7A*遺伝子の異常があると銅が吸収できないために欠乏しMenkes病となります。ATP7Bは肝臓のゴルジ体に存在し、肝臓から胆汁への銅の排泄に関わり、さらにセルロプラスミンの合成過程における銅の受渡にも関わっています。*ATP7B*遺伝子の異常は銅が蓄積するWilson病となります。

Wilson病

常染色体潜性遺伝の銅代謝疾患であり、Kayser-Fleischer角膜輪、錐体外路症状、肝硬変を3主徴とします。多くが20歳以下の若年者で発症します。肝臓細胞の細胞質からゴルジ体に銅を輸送するATP7B蛋白の遺伝子異常により、ゴルジ体が銅不足となり、セルロプラスミンは銅を含まない不安定なアポセルロプラスミンとして血液中に排出され分解されます。その結果、血清銅とセルロプラスミン(Cp)は低下します(Cpが低下しない症例が数%存在します)。*ATP7B*遺伝子変異は診断基準に含まれています。銅が胆汁中へ排泄されないため肝に留まり、250μg/g乾肝重量にもなります。過剰に蓄積した銅の一部が遊離し、脳、角膜、腎臓等にも蓄積し、尿中銅排泄量は、80μg/日以上に増加します。蓄積した銅は、フェントン反応により活性酸素を生み、組織障害をもたらします。肝型、神経型、肝神経型、発症前型に分類されます。血液検査では、AST、ALTが上昇し、クームス陰性の溶血性貧血もみられます。

治療法は、銅のキレートです。D-ペニシラミンやトリエンチンを使用し、尿中に排泄します。食前1時間～食後2時間は薬効が低下するため、服用を避けます。吸収で銅と競合する亜鉛製剤(酢酸亜鉛)の服用も行います。なお、同薬のノベルジン™はウイルソン病に対して適用がありますが、ヒスチジン亜鉛水和物(ジンタス™)は適用がありません。銅キレート剤と同時に服用すると結合するため、1時間以上間隔を開けます。無効例は、肝移植を行います。

Menkes病

Menkes病は、腸管からの銅吸収を担うATP7A蛋白の障害により、銅欠乏を生じる疾患です。血清銅、セルロプラスミンともに低下し、縮れた毛髪、低体温、中枢神経障害、結合組織障害をおこします。神経障害は、銅を補酵素とするドパミンβ-ヒドロキシラーゼの障害によりおこります。〔295頁参照〕遺伝形式は、X染色体潜性遺伝であり、多くは幼児期に死亡します。ヒスチジン銅の皮下注射による治療を行います。

金属シャペロン

金属原子はレドックス反応(酸化還元反応)を有するため、細胞内に膜輸送されると、金属蛋白シャペロンの補助を受けて、速やかに目的の蛋白質に渡されます。

銅シャペロンにはAtox1、CCS、Cox17が知られ、それぞれATP7A/7B、SOD1、チトクロームオキシダーゼに銅を引き渡します。

鉄シャペロンとしてpoly rC binding protein 1/2(PCBP1/2)が知られています。PCBP1はフェリチン24量体にFe^{2+}を輸送し、PCBP2はDMT1やheme oxigenase1からFe^{2+}を受け取りFpnに渡します。

亜鉛シャペロンとしてZNG1が知られており、メチオニンアミノペプチダーゼ(METAP1)に亜鉛を渡します。特に、亜鉛不足時に働きます。

亜鉛（Ｚｎ）　原子量 65.38　　基準値　80～130μg/dL（原子吸光法）

様々な酵素の活性に不可欠であり、不足すると味覚障害をおこす元素です。

【上昇する病態】亜鉛過剰摂取、甲状腺機能亢進症、赤血球増多症
【低下する病態】摂取不足、ネフローゼ症候群、維持透析療法、肝硬変、妊娠
炎症性腸疾患、キレート作用により吸収を低下させる薬剤（D-ペニシラミン）

亜鉛(Zn)は体内に1.5～2.5g程度存在し、鉄に次いで多い必須微量元素です。大部分は血管外に存在し、そのうち60%は骨や筋肉内にあります。血液内の85%は赤血球中に存在しますので、採取後に溶血すると高値となります。亜鉛の推奨摂取量は8～10mgであり、摂取された亜鉛は20～40%が主に十二指腸と空腸で吸収されます。排泄は、膵臓を通して便から行われます。汗からも排出されるため、スポーツ選手のように発汗の多い人は、亜鉛欠乏症になりやすいと言えます。菜食主義者は、亜鉛摂取が不足します。妊娠中は、1日の亜鉛必要量が最大40%増加します。

血清亜鉛値は早朝は高く午後は低くなる日内変動があり、食事摂取により低下する傾向があります。早朝空腹時の採血で評価するのが適切です。日本臨床血液学会では、60μg/dL未満を亜鉛欠乏、60～80μg/dL未満を潜在性亜鉛欠乏としています。亜鉛は大部分が血管外に存在するため、血液検査では亜鉛の充足を正確に判断できません。

亜鉛の吸収は20種類の*SCL39A*ファミリーと*SLC30A*ファミリーにより行われています。前者よりZIP蛋白が作られて亜鉛濃度を上昇させる方向に、後者よりZNT蛋白が作られて亜鉛濃度を下げる方向に働きます。亜鉛吸収の中心となるのは十二指腸と空腸に発現しているZIP4であり、亜鉛充足時にはエンドサイトーシスにより分解されますが、欠乏時には小腸上皮細胞頂端膜に蓄積します。ZIP4の転写レベルでの調整やmRNAの安定性の変化も存在し、これらの機構により、亜鉛濃度の制御が行われます。ZIP4により消化管上皮細胞内に取り込まれた亜鉛は、同細胞の基底膜に存在するZNT1を介して血液中に放出されます。

亜鉛は、血液中では、1/3がα_2-マクログロブリンと、2/3がアルブミンと結合していますので、血清アルブミンの減少する病態では、亜鉛値も低下します。細胞内では、メタロチオネインやメタロプロテインといった蛋白と結合して存在します。貯蔵蛋白は存在しないため、過剰症はほとんどありません。亜鉛は約300種類の亜鉛含有酵素の活性中心となっており、亜鉛が欠乏すると、赤芽球の分化増殖が阻害され、貧血を生じます。亜鉛は味蕾細胞のターンオーバーに必要なので、不足すると味覚障害を起こします。その他、皮膚炎、皮膚乾燥、脱毛、口内炎、舌痛症、食欲低下、発育障害、性腺機能不全、易感染性をおこします。検査では、血清アルカリホスファターゼの低下がみられます。慢性肝疾患、糖尿病、炎症性腸疾患は亜鉛が欠乏しやすくなる疾患です。

低亜鉛血症の治療は、食事と薬剤による摂取です。亜鉛を多く含む食品には牡蠣やレバーがあります。亜鉛を含む薬剤として、ポラプレジンク(プロマック™)と酢酸亜鉛水和物(ノベルジン™)があります。さらに、1日1回の服用でよいヒスチジン亜鉛水和物(ジンタス™)が承認されています。

亜鉛の過剰摂取は、銅の吸収を低下させて銅欠乏につながりますので、亜鉛製剤を服用するときは、定期的に亜鉛と銅の値をチェックすることが必要です。ウイルソン病では、銅の吸収を抑えるために、亜鉛製剤を服用します。亜鉛の過剰摂取は、鉄の吸収も低下させます。

亜鉛を含む酵素

DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)、アルカリホスファターゼ(ALP)、アルコール脱水素酵素(ADH)、炭酸脱水酵素、オルニチントランスカルバミラーゼ等があります。

外部参照　亜鉛欠乏症の診療指針 2018　http://jscn.gr.jp/pdf/aen2018.pdf

その他の微量元素

含有量が鉄より少ない元素を微量元素と言います。
必須微量元素の**鉄(Fe)**、**銅(Cu)**、**亜鉛(Zn)**以外に、以下のものがあります。

◎必須微量元素

セレン(Se):抗酸化作用や免疫機能に関与をもつ微量元素です。抗酸化酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼとチオレドキシンレダクターゼの必須成分ですので、セレンが不足すると活性酸素の消去を十分に出来ません。甲状腺ホルモンのT_4をT_3に変換するには、セレンを含むデヨージナーゼが必要です。点滴の栄養のみの管理が続いた場合に欠乏することがあり、筋力低下、爪の白色化、心筋障害、大球性貧血、肝機能障害がおこり、免疫力も低下します。食品中には、セレノシステイン(Sec)やセレノメチオニン(SeM)の形で存在し、Secは動物の内臓に、SeMは植物食品中に含まれます。セレンの注射薬にアセレンド™があります。

ヨウ素(I):甲状腺ホルモンの構成要素で、昆布、海苔等に含まれます。ヨウ素の必要摂取量は150μg/日ですが、日本人は1200μg/日程度摂取しています。不足すると甲状腺腫や脱毛がおこります。過剰摂取は、甲状腺機能の亢進も低下も起こし得ます。

マンガン(Mn)：血清濃度は、0.7μg/dL以下です。高カロリー輸液以外では、欠乏は起こりにくい元素です。欠乏すると皮膚炎や骨粗鬆症の発生が指摘されています。溶接等の粉塵吸入でMn中毒が起こることがあり、肺機能低下や錐体外路症状をおこします。

モリブデン(Mo)：Moはキサンチンオキシダーゼに含まれる元素です。肝臓、腎、副腎に多く存在します。レバー、乳製品、豆類等に含まれます。不足すると、尿酸代謝障害、神経過敏等の症状を起こします。

クロム(Cr)：Crは糖質や脂質の代謝に関与する元素です。穀物、肉類、ココア等様々な食品に含まれます。不足すると、蛋白、糖、脂質の代謝異常を起こします。

◎非必須微量元素

コバルト(Co)：ビタミンB12に含まれる元素です。肉類(特にレバー)、魚類、乳製品に多く含まれます。不足すると、神経障害や悪性貧血を起こすことがあります。

リチウム(Li)：最も軽い金属元素です。腸粘膜より吸収され、腎より排泄されます。炭酸リチウムは、躁病及び躁鬱病の治療に使用され、治療域の血中濃度は0.4～1.2mEq/Lあり、中毒濃度は1.5mEq/L以上です。Liは脳細胞内に入りにくいため、急性中毒では神経症状はありませんが、おくれて脳内濃度が上昇し中枢神経毒性(痙攣、運動失調、振戦)を発揮します。慢性中毒では、中枢神経毒性が強く出ます。

◎有害な微量元素

アルミニウム(Al)：経口摂取されると1%程度が吸収され、オレンジジュース等に含まれるクエン酸の存在下では吸収率が増加します。以前は透析液に含んでいたため、脳に蓄積して認知障害の原因となりました。タブレットを包んでいるアルミ箔を飲み込んでも、ほとんど胃酸で溶けず、ほぼそのまま便中に排出されます。ごく僅かに吸収されても、腎機能が正常であれば、尿中にほぼすべて排出されます。

鉛(Pb)：血液中の濃度は20μg/dL以下、尿中濃度は30μg/L以下です。様々な臓器に障害を起こします。蓄積すると、中枢及び末梢神経障害、貧血、腎機能障害を起こします。骨に蓄積し、長期にわたって徐放されます。血中では99%が赤血球と結合しており、排泄は腎臓で行われます。半減期は約30日です。

血液ガスと酸塩基平衡

血液ガスの検査は、血液中の酸素と二酸化炭素の量を測定し、酸性とアルカリ性の度合いを見るものです。通常は、動脈血を採取して判定します。
低酸素血症になると、頻脈、頻呼吸、不穏、興奮、判断力低下を招きます。
Na、K、乳酸を同時に測定できる機器もあり、全身状態の把握に有用です。

動脈血の98%は肺で酸素化された血液です。100%でないのは、酸素化されていない気管支静脈、左心房、左心室を環流した血液が2%ほど流入するためです。組織に運ばれる酸素の97%は、ヘモグロビンに結合して運ばれ、溶解して運ばれるのは3%に過ぎません。ヘモグロビン1gあたり、1.34mLの酸素と結合することが可能ですが、メトヘモグロビンなどの存在のため、実質的にはこれより僅かに少なくなります。ヘモグロビンは4つのヘムから成り立ち、それぞれがFe^{2+}を一つずつ含んでいます。Fe^{2+}は、一分子ずつの酸素を結合することができます。この反応を酸素化といいます。酸化ではありません。酸素化により、酸素の99%はヘモグロビンにより運ばれます。還元ヘモグロビンが毛細血管レベルで5g/dL以上になるとチアノーゼとなります。

血液のガス交換の状況を見るのが、血液ガス分析です。通常、動脈血を採血し、pH、O_2分圧(PaO_2)、CO_2分圧($PaCO_2$)を直接に測定します。これらの結果と血色素(Hb)値から、酸素飽和度(SaO_2)、重炭酸イオン(HCO_3^-)、塩基余剰(base excess:BE)を計算で求めます。

血液100ml中に含まれる酸素の量(CO_2)は、ヘモグロビン結合酸素と溶存酸素の和となり、次式となります。

$CO_2(ml/dL) = 1.34 \times Hb \times SaO_2 + 0.003 \times PaO_2$

採血後時間と共に、各種の値は変化してゆきます。白血球の活動により、4時間でpHは0.026低下し、PCO_2は3.3mmHg上昇します。プラスチックシリンジの外筒は酸素を通過させるため、PO_2は4時間で3.7mmHg上昇します。冷却すると、酸素の透過性はさらに高まります。室温保存では15分程度でも、血糖値は低下し乳酸値は上昇します。このため、採血後の早期の測定が望まれます。

血液のpHは、7.40±0.05という狭い間に維持されています。この範囲を逸脱すると、蛋白質の変性や機能不全が生じます。

動脈血液ガス基準値
pH ：7.38～7.41
PaO_2：80～100mmHg
$PaCO_2$：36～44mmHg
HCO_3^-：24±2mEq/L
AG：12±2mEq/L

静脈血ガス分析は、動脈血ガス分析と比較すると
pHは、 動脈血より、0.03～0.042低くなります。
HCO_3^-は、動脈血より1.3～1.7mEq/L高くなります。
PO_2は、 動脈血より27.2～46.6mmHg低くなります。
PCO_2は、動脈血より5.0～7.0mmHg高くなります。

静脈血ガス分析は、酸塩基平衡の評価には役立ちますが、呼吸状態の評価はできません。

健常人の部位別の酸素分圧の概算値（覚えやすいよう、きりのよい数値にしています）

大気中と気道内では、酸素と窒素の比率は変わりませんが、気道内では飽和水蒸気圧(37℃,47mmHg)が760mmHgの中に割り込んでくるので、気道内の酸素圧は低下します。肺胞内へは、さらに二酸化炭素が割り込んできます。

大気中	160mmHg	760mmHg(大気圧)×0.209(酸素濃度)
気道内	150mmHg	(760mmHg－47mmHg(水蒸気圧))×0.209
肺胞中 (PAO_2)	110mmHg	(150mmHg－40mmHg(二酸化炭素分圧))
肺毛細血管内	110mmHg	健常人は速やかに酸素が毛細管に移行
動脈血内 (PaO_2)	100mmHg	シャント血流の存在等により10mmHg弱低下
		$PAO_2－PaO_2$を$A\text{-}aDO_2$と言います
		(シャント血流は、気管支静脈血の肺静脈血への灌流等)
静脈血	40mmHg	肺毛細血管の通過時間は、0.75秒ですが、
		0.25秒で平衡に達し、110mmHgまで上昇します。

肺胞内CO_2分圧は40mmHg、肺毛細管内のCO_2分圧は45mmHgです。5mmHgの差しかありませんが、O_2より20倍拡散しやすいCO_2は十分に排出されます。

$A\text{-}aDO_2$(肺胞気動脈血酸素分圧較差)

$A\text{-}aDO_2$は、肺胞内酸素分圧(PAO_2)と動脈血酸素分圧(PaO_2)の差です。

$A\text{-}aDO_2＝PAO_2－PaO_2$　PAO_2の計算式は、肺胞換気式と呼ばれ、$PAO_2＝PiO_2-(PaCO_2/R)$

PiO_2:吸入酸素分圧、$PaCO_2$:動脈血二酸化炭素分圧、R:呼吸商 〔243頁参照〕

PiO_2＝(吸入気圧－水蒸気圧)×F_IO_2

F_IO_2:吸入酸素濃度。

通常環境では、PiO_2は(760-47)×0.21、Rは0.8であり、$PAO_2＝150-PaCO_2/0.8$。

ベンチュリーマスク使用時はF_IO_2はわかりますが、鼻カヌラの時は次式で推定します。Fi02＝0.21+0.04×酸素流量(L/分)

健常者では、$A\text{-}aDO_2$＝年齢/4＋4mmHg(室内気での概算式)であり、20mmHg以上になると肺胞での酸素交換の障害が考えられます。酸素吸入時は値が大きくなります。

呼吸不全で$A\text{-}aDO_2$が正常の場合は換気量低下を考えます。$A\text{-}aDO_2$が開大していて、少量の酸素投与でPaO_2が改善する場合は拡散障害を、多少改善する場合は換気血流比不均等を、改善しない場合は右→左シャントを考えます。

一酸化炭素肺拡散能(DLco)

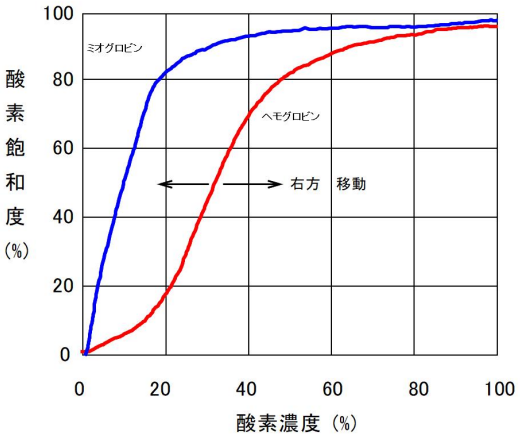
肺の拡散能力を一酸化炭素(CO)を利用して測定するのがDLcoです。0.3%のCOを吸入し、10秒間の息止めの後、呼出して呼気終末濃度(≒PAco)を測定します。COのHb親和性がO_2の210倍もあるため低濃度で測定することができ、肺毛細管内のCOを0とみなせますので、DLco＝Vco/PAcoという簡単な式となります。Vcoは、摂取量(ガス移動量)です。肺胞で拡散しない10%ヘリウム(He)を同時に吸入すると希釈率がわかり、拡散により低下したCO量をより正確に求めることができます。DLcoは、安静時はおよそ25mL/min/mmHgです。COを運搬するHbが増加するとDLcoも増加しますので補正することもあります。DLco/VAは、DLcoを肺換気量(VA)で除した値であり、換気1Lあたりの拡散能力を示します。正常値は5～7mL/min/mmHg/Lです。実測DLcoを予測DLcoで除した値を%DLcoと言い、複数の予測式が存在します。DLcoを低下させるのは、原発性肺高血圧、肺塞栓、肺気腫、肺線維症です。上昇させるのは心不全、気管支喘息、慢性気管支炎、肺胞出血、赤血球増多症です。

外部参照　$A\text{-}aDO_2$計算等
http://www.nishimuraiin.com/kensa/calculate.html

酸素解離曲線

ヘモグロビン(Hb)1分子は4個まで酸素分子を結合することができます。ヘモグロビンは、結合した酸素の数が多いほどアロステリック効果により残りの領域への酸素の親和性が高くなる性質があります。酸素分圧とヘモグロビンO_2飽和度(SaO_2)をグラフにするとS字型になるのはこのためです。この性質は、酸素分圧の低い組織で酸素を遊離して多くの酸素を供給するという役割を果たすのに好都合です。動脈血の酸素飽和度はほぼ100%、静脈血の酸素飽和度は75%程度なので、Hbは4個の酸素を保持できますが通常は1個しか手放していないのがわかります。心筋は酸素消費量が多く、冠静脈洞の酸素飽和度は20～30%と著しく低値です。

酸素の受取手の一つに骨格筋のミオグロビンがあります。ミオグロビンはヘモグロビンと似ていますが、1分子につき1個の酸素しか受けとれませんので、解離曲線はS字状とならず双曲線状となります。ヘモグロビンとの解離曲線の違いは、酸素の供給という意味で合目的性を持っています。



ヘモグロビンは、pHの低下、CO_2増加、体温上昇、貧血では2,3DPG増加等に反応して、解離曲線が右方偏移をして酸素を組織に放出しやすくします。Phが低下時にO_2の親和性が低下する現象を、ボーア効果と言います。

動脈血酸素分圧100mmHgに対し、組織の細胞内酸素分圧は10mmHg以下であり、この差により酸素は組織内に移動します。静脈血酸素分圧は40mmHgですので、逆行はありません。

酸素吸入と酸素の供給量

血液は、組織に酸素を運んで生命の維持を行います。ヘモグロビンを増やすのと、酸素吸入を行うのとどちらが供給量が増すのに効果的でしょうか。

ヘモグロビンの酸素運搬能は、$1.34 \times Hb \times SaO_2$です。$SaO_2$は100%以上にはなりませんからすぐに頭打ちとなります。これに対し溶存酸素は、吸入酸素圧に比例して$0.003 \times PO_2$という式で直線的に増加しますが、比例定数が小さいため微増に止まります。結局、SaO_2があまり低下していない人は、いくら酸素を吸入してもヘモグロビンを1～2g/dL増加させた程度しか組織への供給量は増加しないことになります。

これまで、急性心筋梗塞の患者にはルーチンで酸素投与が行われてきました。しかし現在では、低酸素血症のない急性心筋梗塞患者へのルーチンの酸素投与の有用性は否定されています。酸素飽和度90%以下、心不全、ショック等がなければ、酸素投与は必要ありません。

在宅酸素療法と非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)

COPD、肺結核後遺症、間質性肺炎、肺癌等による慢性呼吸不全における在宅酸素療法(HOT)の適応は、PaO_2が55Torr以下もしくはPaO_2が60Torr以下で睡眠時または運動負荷時に著しい低酸素血症をきたす場合です。

高CO_2血症を伴うⅡ型呼吸不全となった場合は、非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)が必要となります。ガイドラインでのNPPVの導入基準は、自覚症状(呼吸困難、起床時の頭重・頭重感、過度の眠気等)、他覚症状(体重増加・頸静脈の怒張・下肢の浮腫等の肺性心の徴候)があり、①$PaCO_2 \geqq 55$mmHg、②$PaCO_2 < 55$mmHgであるが夜間の低換気による低酸素血症を認める、③安定期の$PaCO_2 < 55$mmHgであるが高二酸化炭素血症を伴う増悪入院を繰り返す、のいずれかを満たす場合です。

COPD増悪時のNPPVの対象となるのは、動脈血PH≦7.35かつ/あるいは$PaCO_2 \geqq 45$mmHg、もしくは呼吸筋の疲労(呼吸補助筋の使用、腹部の奇異性動作、肋間筋の陥没)または仕事量の増加あるいはその双方が示唆される臨床徴候を伴う重度の呼吸困難です。NPPVで改善不可の際は、挿管人工呼吸が必要です。

呼吸商（respiratory quotient）

呼吸商は、CO_2排出量/O_2消費量で求められる数値です。

ブドウ糖が燃焼したときは、$C_6H_{12}O_6+6O_2=6CO_2+6H_2O$となり、この数値は1ですが、脂肪が燃焼したときは約0.7となります。通常の食事をしたときは、0.8程度となります。肺胞内では、酸素と二酸化炭素が併せて150mmHgという分圧の取り合いをしています。呼吸商(R)の値が小さいときは、肺胞内の酸素分圧は小さくなります。

$PAO_2=PiO_2-(PaCO_2/R)$

PAO_2:肺胞内酸素分圧　PiO_2:吸入酸素分圧　$PaCO_2$:動脈血二酸化炭素分圧

パルスオキシメーター

呼吸状態を把握する上で、ヘモグロビンの酸素飽和度は、酸素分圧と並んで重要な指標となります。パルスオキシメーターは、採血をせずに体外に装着するだけで動脈血の酸素飽和度が測定できる機器です。指先を機器で挟み、指を透過する光を測定して酸素飽和度を求めます。95%以下は低酸素血症、90%未満は呼吸不全が疑われます。

パルスオキシメーターの原理と測定の注意点

酸素が結合したヘモグロビン(O_2Hb)は赤色を呈し、波長約660nmの光を透過します。これに対し、酸素が結合していない脱酸素化ヘモグロビン(RHb)は黒色を呈し、波長約660nmの光は少量しか透過しません。波長約940nmの光は、いずれのヘモグロビンもほとんど透過しません。これらの透過度の差から、血液中の酸素飽和度を計算します。同時に、血液の拍動を検知し、それにより動脈血の酸素飽和度を知ることができます。一酸化炭素中毒やメトヘモグロビン血症の場合は正確な測定はできません。COHbとMetHbは、O_2Hbとして測定されますので、実際の値より高値に出ます。ただし、COオキシメーターが組み込まれた機器では4種のヘモグロビンを識別できますので、次式により酸素飽和度を算出します。$SpO_2=$

$\{O_2Hb/(O_2Hb+Hb+COHb+MetHb)\}\times100(\%)$

採血して測定した動脈血酸素飽和度の表記はSaO_2とし、パルスオキシメーターで測定した酸素飽和度の表記はSpO_2としています。pはpalmar(手掌)という意味です。動脈拍動検知後20～30秒後に安定してから、測定値を読み取ります。SpO_2が信頼性のあるデータを表示できるのは70%以上の場合です。マニキュアは透過光を減少させるため、誤差が大きくなります。特に、黒,緑,青,茶は影響を大きく受けます。指での測定が不可の場合、耳介を使ってもかまいません。SpO_2が正常でも、心不全や貧血があると酸素供給不足となります。リンが欠乏すると2,3ジホスホグリセリン酸(2,3-DPG)が減少し、ヘモグロビンからの酸素放出が抑制されるため、SpO_2が正常でも組織が酸欠状態になることがあります。

呼吸不全の定義は$PaO_2\leqq60$mmHgであり、$SpO_2\leqq90\%$に相当しますが、Covid-19の重症度分類では$SpO_2\leqq93\%$を呼吸不全としています。これは、SpO_2には3%程度の誤差が見込まれるためです。

呼吸困難の原因疾患：呼吸器疾患では喘息増悪、気胸、肺炎、COPD増悪、循環器疾患では心不全、肺塞栓等が多くみられます。特徴は、複数の原因疾患が存在することが多いことであり、単一疾患にとらわれないことが大切です。

上気道閉塞について：完全閉塞では、呼吸、会話、咳嗽が不可となり、速やかに意識が消失し心停止となります。不完全閉塞では努力呼吸となり、胸骨下、肋骨下、肋間の陥没がみられ、重度になると鎖骨上の陥没や胸骨切痕部の気管支の下方移動が認められます。吸気時に腹部が上がり胸部が下がる逆パターンのシーソー呼吸となることがあります。聴診では吸気性喘鳴(stridor)が聴取されます。SPO_2は一時的に保たれることがあり、正常でも安心できません。異物による閉塞の場合は、背部叩打法、腹部突き上げ法、胸部圧迫法、胸骨圧迫等を行います。

呼気終末二酸化炭素分圧（$ETCO_2$）

正常人では、肺胞内CO_2分圧($PACO_2$)とほぼ同じ値です(正確には2～5Torr程度低くなります)。カプノメーターという機器で測定し、換気が行えているかどうかのチェックに使用します。経時的な変化をグラフ化したものがカプノグラムです。呼気の前半のⅡ相は末梢気道と肺胞の混合器を示し急速に上昇し、呼気の後半のⅢ相はプラトーになり肺胞内の気体排出を示します。Ⅲ相の最後が$ETCO_2$です。

血液の二酸化炭素の運搬

CO_2の血液中の運搬は、主に血漿への溶解によって行われます。CO_2の血液溶解度はO_2の20倍あり、さらに血漿中に溶けたCO_2は、赤血球内に入り炭酸脱水素酵素により5000倍反応速度が増加して、瞬時にH^+とHCO_3^-になります。

$CO_2 + H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$

赤血球に大量にたまったHCO_3^-の70%は血漿中の塩素イオン(Cl^-)との交換により赤血球外に出て行きます。赤血球内では、CO_2一分子につき、HCO_3^-もしくはCl^-イオンが増えることになり、浸透圧により赤血球内に水分子が流入するため、赤血球は容積を増します。その結果、ヘマトクリット値は、静脈血の方が動脈血より3%ほど大きな値となります。

赤血球中のCO_2の一部分は、ヘモグロビンのアミノ基と結合して、カルバミノヘモグロビンとして運ばれます。

H^+は、ヘモグロビンと結合し緩衝されます。赤血球中のデオキシヘモグロビンは、オキシヘモグロビンより多くのH^+を結合しやすく、さらにHb内のアミノ基とCO_2が結合しやすくなり、カルバミノ化合物となります。体内で発生したCO_2の11%がカルバミノCO_2として運搬されます。

なお、カルバミノ化合物はヘモグロビンに限らず、他の蛋白質のアミノ基との反応で作られます。反応式は、

$CO_2 + R\text{-}NH2 \rightarrow R\text{-}NH\text{-}COOH$で表すことができます。

ホールデン効果

ヘモグロビンにO_2が結合すると、ヘモグロビンに結合しているCO_2やH^+の放出が促進されることを言います。

さらにH^+の放出は、$H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$の反応により$HCO_3^-$を$CO_2$に変換させます。

ホールデン効果は、肺胞におけるCO_2の排出に大きく寄与します。同時に、末梢において、ヘモグロビンがCO_2を結合することにも寄与します。

ボーア効果

血液中のCO_2が、ヘモグロビンのO_2の解離を促進し、酸素を末梢組織に供給しやすくすることを言います。

しかしながら、ガス交換において、ホールデン効果のほうが、はるかに重要な意味を持ちます。

酸素の需給バランス

酸素供給量　$DO_2 = 1.34 \times Hb \times SaO_2 \times CO$

酸素消費量　$VO_2 = 1.34 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) \times CO$

Hb:ヘモグロビン量　SaO_2:動脈血酸素飽和度　CO:心拍出量

SvO_2:混合静脈血酸素飽和度(肺動脈もしくは中心静脈での測定)

DO_2とVO_2の比は、正常では4:1ですが、2:1をcritical DO_2と呼び、それ以下になると嫌気的代謝が始まり、乳酸値が上昇してきます。乳酸値が上昇するのは、呼吸不全だけが原因ではなく、ショックでは循環不全により、敗血症ではミトコンドリアの機能不全により上昇します。

酸塩基平衡

血液ガスは、呼吸機能の状態を見るのに役立ちますが、血液の酸塩基の動きを見ることにも役立ち、血液が酸性化しているかアルカリ化しているかを知ることが出来ます。血液のpHは7.4前後であり、

pH＜7.38～7.35の状態をアシデミア

pH＞7.42～7.45の状態をアルカレミア

と言います。血液を酸性に傾ける原因となる病態をアシドーシス、アルカリ性に傾ける原因となる病態をアルカローシスと言い、pHで決まるものではありません。

Henderson-Hasselbalchの式により、

$PH=6.1+\log[HCO_3^-(mEq/L)/\{0.03\times PaCO_2(mmHg)\}]$の関係が認められます。

$0.03\times PaCO_2$は、CO_2をmmHgからmmol/Lに変換する式です。HCO_3^-はmEq/Lでもmmol/Lでも同じ値です。HCO_3^-とCO_2が20:1になったときにlogの値は1.3となり、PHが7.4となります。組織でCO_2が増加すると、

$CO_2+H_2O\rightarrow H_2CO_3\rightarrow H^++HCO_3^-$

の式に従いHCO_3^-が増加してHCO_3^-/CO_2比を20にしてpHを7.4に修正します。

生じたH^+はデオキシHbに結合して肺まで運ばれ、逆向きの反応でCO_2に戻し、肺から呼出します。

肺でのガス交換が十分にできないと、血液中の酸素が減り二酸化炭素が溜まり、呼吸性アシドーシスとなります。逆に過換気症候群等で呼吸をしすぎるとCO_2が減少してアルカローシスとなります。体内では代謝により様々な酸が作り出されますが、腎から排泄することにより、血液は中性近くを保っています。腎機能が障害されると酸を十分に排泄できなくなりアシドーシスとなります。嘔吐による胃酸の喪失や原発性アルドステロン症では代謝性アルカローシスとなります。一般に、呼吸機能による酸塩基平衡のずれは腎機能により代償され、腎機能による酸塩基平衡のずれは呼吸機能により代償され、pHの変動を最小限にするよう体は調整します。前者は後者より時間を要します。$PaCO_2$は15mmHgまで下げることが可能です。その他に、緩衝系という化学的に中性に近づけるシステムがあり、体の恒常性を維持するように努めています。アスピリン中毒では、乳酸、ケトン体、サリチル酸が蓄積して代謝性アシドーシスとなり、代償的に過換気となります。

外部参照　Henderson-Hasselbalchの式等

http://www.nishimuraiin.com/kensa/calculate.html

base excess(BE)

base excess(BE)mEq/Lは、血液を37℃、$PCO_2$40mmHgのガスと平衡させた後に，酸または塩基で滴定してpHを7.40に戻すのに必要な酸または塩基の量を示します。血液のPHが7.4以上の時は正の値になります。補正必要量(mEq)は、2つの式が提言されています。細胞外液量を20%とし、BE×体重×0.2で求めます。もう一つは、

(HCO_3^-目標値－HCO_3^-測定値)×0.5×体重で計算し、半量補正より始めます。

細胞内は中性でpHは7.0前後ですが、血液を含む細胞外液のpHは7.4とややアルカリ側にあります。これは細胞内で産生される有機代謝産物の多くが酸性であり、細胞外で中和するためです。

人体で発生する酸への対応

一日に、炭水化物と脂肪の代謝により15000mmolの揮発性酸(H_2CO_3)が、蛋白質の代謝により70mmolの不揮発性酸(H^+) が発生します。前者は肺から、後者は腎から排泄されます。酸の排泄の大部分が肺で行われ、腎からの排泄は少量です。瞬時のH^+増加の対応には、緩衝系が働きます。重炭酸緩衝系とリン酸緩衝系があり、特に前者が重要です。ヘモグロビン緩衝系、血漿蛋白緩衝系もあります。

呼吸性アシドーシス

主に炭水化物と脂質の燃焼により1日あたり15,000～20,000mmolのCO_2が発生します。呼吸不全では換気障害によりCO_2の呼気中への放出が障害され、次の反応により、H^+が増加します。$CO_2+H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$　また、体内で発生したH^+を逆向きの反応によりCO_2に変えて呼出することが十分に出来なくなります。その結果、呼吸性アシドーシスとなります。

代謝性アシドーシス

主に蛋白質の代謝により硫酸やリン酸が発生し、その他乳酸、ケト酸(ケトン体)が生じます。これらの酸はCO_2に変えて呼出することは出来ないので、中和もしくは腎からの排出によって処理されます。これらの酸が過剰に産生されたり腎からの排出障害がおこると、酸が蓄積するため、HCO_3^-が中和のために消費され、代謝性アシドーシスとなります。Ⅰ型尿細管性アシドーシスでは遠位尿細管におけるH^+分泌不全が、Ⅱ型尿細管性アシドーシスでは近位尿細管のHCO_3^-再吸収閾値低下による再吸収不全が、アシドーシスの原因です。尿細管性アシドーシスでは、不揮発性酸(未測定陰イオン)は増えませんので、アニオンギャップは正常です。Clは増加します。炎症性の小腸性の下痢は、HCO_3^-の喪失により代謝性アシドーシスの原因となります。生理食塩水は、NaとClの製剤であり、HCO_3^-を含んでおらず、大量に輸液を行うと代謝性アシドーシスとなります。輸液製剤は、HCO_3^-の原材料である乳酸や酢酸を追加してこれを防いでいます。

呼吸性アルカローシス

肺胞換気量の増加により代謝によって産生される量を超えて炭酸ガスを排出することにより生じます。$H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$の反応が進み、$H^+$が低下します。リンの細胞内移行による低リン血症を認めることがあります。心因性によるものや、内因的もしくは外因的要因でPaO_2が60mmHg以下になると換気が促され、$PaCO_2$が低下してアルカローシスになることがあります。

代謝性アルカローシス

代謝性アルカローシスは、HCO_3^-が増加している状態です。

Cl反応性：主に嘔吐により、胃液(HCl)の喪失を原因とするアルカローシスです。

Cl喪失を代償するため、腎臓においてCl再吸収が増加し、尿中Cl濃度は20mEq/L以下となります。体液量の低下のため、RAA系が活性化され、アンジオテンシンⅡの刺激により、Na^+/H^+exchanger(NHE3)が活性化されてH^+の尿細管への排泄が増加します。また、皮質集合管でのHCO_3^-の分泌低下とH^+の分泌増加がおこります。生理食塩水投与で改善します。代謝性アルカローシスは、体液量減少を疑う根拠ともなります。

Cl抵抗性：体液量過剰であり、生理食塩水の輸液では改善しない代謝性アルカローシスです。Mg低下、K低下、ミネラルコルチコイド過剰を伴います。尿中Cl濃度は40mEq/L以上となります。高血圧を伴うときは原発性アルドステロン症が、血圧が正常の場合はBartter症候群やGitelman症候群が鑑別診断となります。大量の輸血等による、クエン酸過剰も原因となります。

尿細管性アシドーシス

Ⅰ型(遠位型)では、尿アニオンギャップ(AG)は正となり、尿pHは5.5以上となります〔213頁参照〕。血清HCO_3^-は、10mEq/L以下になることもあります。腎結石の予防を兼ねて、アルカリ製剤･クエン酸の配合剤を投与します。

Ⅱ型(近位型)では、尿AGは負となり、尿pHは5.5以下となります。血清HCO_3^-は、多くは15mEq/L以上です。HCO_3^-の大量投与が必要です。ファンコニ症候群を合併している場合はVDの投与も行います。

Ⅳ型は、高カリウム血症の治療が必要です。カリウム摂取制限とともにイオン交換樹脂を使用します。

Ⅰ型、Ⅱ型共に遺伝性と二次性があります。後者の原因疾患には以下があります。

Ⅰ型：シェーグレン症候群、原発性胆汁性胆管炎、原発性副甲状腺機能亢進症、ビタミンD中毒、薬剤(鎮痛薬)

Ⅱ型：多発性骨髄腫、ファンコニー症候群、ビタミンD欠乏、薬剤等(アセタゾラミド、アミノグリコシド、Pb、Cd、Hg)

尿中塩素(Cl)

体液量が減少すると、体液を増加させるために、尿細管でのNa^+とCl^-の再吸収が亢進し、尿中のNa^+とCl^-は低値となります。このように通常は尿中のNa^+とCl^-の増減は同方向に動きます。ところが代謝性アルカローシスになるとHCO_3^-の排出が亢進するため電気的中性維持のためNa^+やK^+の排出も増加します。そのため、尿中Na^+とCl^-の解離が起こります。尿中Cl^-の測定は代謝性アルカローシスを知る手がかりとなります。

尿中Na^+は、尿中HCO_3^-の影響を受けますが、尿中Cl^-は影響を受けないため、循環血液量の指標として尿中Cl^-は尿中Na^+やFENaより有用です。尿中Cl^-は、嘔吐等による消化管よりのCl^-喪失では低値に、腎性のCl^-喪失では高値となります。代謝性アルカローシスにおいて尿中Cl^-が低値の場合は、循環血液量の減少が示唆され、生食の補液が有用です。尿中電解質の基準値は、以下の通りです。

尿Na:1.6～5.8g/日(70～250mmol/日)　尿Cl:2.5～8.9g/日(70～250mmol/日)　尿K:1.5～2.5g/日(38～64mmol/日)

Stewartアプローチ

血液が電気的中性であることから、強イオン差(strong ion difference:SID)をもとに酸塩基平衡を考える方法をStewartアプローチと言います。

体内のイオンは

陽イオン：Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}、H^+

陰イオン：Cl^-、HCO_3^-、Alb^-、Pi^-、XA^-、OH^-、CO_3^{2-}

Alb^-はイオン化アルブミン

Pi^-は無機リン

XA^-はその他の強陰イオン

ほとんど解離した状態で存在するイオンを強イオンと言い、Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}、Cl^-、乳酸、ケト酸が相当します。

これに対し、H^+、HCO_3^-、Alb^-、Pi^-は弱イオンと呼ばれます。

陽イオンと陰イオンの総和は等しく、それぞれの中では、強イオンが圧倒的に多く存在します。強い陽イオンは、強い陰イオンより多く存在し、その差を弱い陰イオンで埋めています。H^+とHCO_3^-は、

$CO_2+H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$という関係を使い、肺と腎を利用して調整しています。

強い陽イオンと強い陰イオンの差であるSIDが大きいと、H^+は少なくなりアルカローシスとなり、逆の場合はアシドーシスとなります。

通常はXA^-は少なく、$K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}$とほぼ等しい値であることが知られています。

このことから、SIDは$Na^+ - Cl^-$となり、

$HCO_3^- + Alb^- + Pi^-$とほぼ等しくなります。

$HCO_3^- = Na^+ - Cl^- - (Alb^- + Pi^-)$の関係が成り立ち、一般的な検査で$HCO_3^-$を推定できます。

Alb^-はAlb(g/dL)×2.8

Pi^-はP(mg/dL)×0.6で計算します。

HCO_3^-が判明している時、

$Na^+ - Cl^- > HCO_3^- + Alb^- + Pi^-$の場合は、SIDギャップと言い、$XA^-$が増加していると考えます。この場合同時に、アニオンギャップ(AG)＝$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$も増加しています。SIDの正常値は、文献により若干の差がありますが、37mEq/L程度です。

AG＝12、HCO_3^-＝24、SID＝36という数値(mEq/L)が覚えやすいかもしれません。

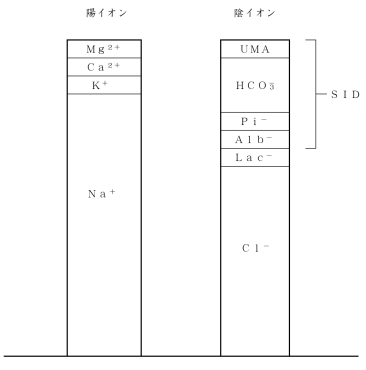
近年は、測定可能な項目が増え、

$SID = Na^+ + K^+ + Mg^{2+} + Ca^{2+} - Cl^- - Lac^-$とすることがあり、正常値は38～44となります。

イオンの単位はmEq/Lです。mg/dLをmEq/Lに変換する場合は、原子量で除して10倍します。2価の場合は、さらに2倍します。

$SID - (Alb^- + Pi^- + HCO_3^-)$が測定できない陰イオン(unmeasured anion:UMA)です。硫酸、ケトン、サリチル酸等があります。

H^+は、HCO_3^-/pCO_2で決まりますので、pHはHCO_3^-で決められると言えます。しかし、実際には電解質異常が最初に存在し、結果としてHCO_3^-が変動し、pHが決められることになります。



外部参照　Stewartアプローチ等　http://www.nishimuraiin.com/kensa/calculate.html

血液ガス・酸塩基平衡に異常を来す病態

外気から酸素を取り入れて血液に渡し、血液循環により組織に運び、細胞に酸素を供給します。逆に組織の細胞から二酸化炭素を受け取り、血液循環により肺に運び呼出します。これらの作業が呼吸です。外気と血液の間のガス交換を外呼吸、血液と細胞間の呼吸を内呼吸と言います。これらが、うまくいかない状態を呼吸不全と呼び、「呼吸機能障害のため動脈血ガスが異常値を示し、そのために正常な機能を営めない状態」と定義されています。ヒトのガス交換は、呼気と吸気が同一ルートを反対方向に通って混ざるため、効率的とは言えません。トリの場合は、一方向に空気が流れるため、効率的にガス交換が出来ます。

PaO_2が低下する原因

肺胞低換気：PaO_2が低下すると共に$PaCO_2$が上昇します。PAO_2も低下しますので、$A\text{-}aDO_2$は正常です。Ⅱ型呼吸不全を招くことがあります。高度肥満、神経筋疾患でみられます。

拡散障害：肺胞膜の肥厚、線維化、液体の貯留、肺胞面積の減少でおこります。$A\text{-}aDO_2$は開大します。運動時に異常が出やすくなります。100%酸素吸入によりPaO_2は改善します。CO_2はO_2の20倍の拡散能力があるので上昇せず、逆に低下することもあります。間質性肺疾患、肺水腫でみられます。

換気血流比不均等（V/Q不均等）：肺内領域の換気量と血流量が不釣り合いの時におこります。理想のV/Q比は1ですが、この値からはずれます。$A\text{-}aDO_2$は開大しますが、PaO_2は100%酸素吸入によりやや改善します。$PaCO_2$は軽度上昇することがあります。最も一般的なガス交換障害であり、肺炎、COPD、気管支喘息等でみられます。

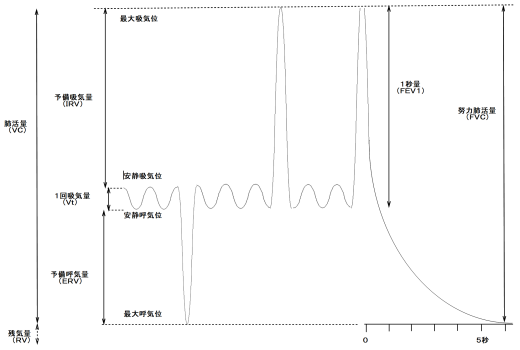
肺内シャント：血流はあるが肺の含気が減少し、酸素化されずに左心系に静脈血が流入する状態です。100%酸素を吸入してもPaO_2は改善しません。$A\text{-}aDO_2$は高度に開大し、シャント率が50%を超えると$PaCO_2$は上昇します。無気肺、肺動静脈瘻でみられます。

$A\text{-}aDO_2 = PAO_2 - PaO_2 = PiO_2 - (PaCO_2/R) - PaO_2 =$
$(吸入気圧 - 水蒸気圧) \times F_IO_2 - (PaCO_2/R) - PaO_2$
室内気では、$150 - PaCO_2/0.8 - PaO_2$という計算式で、血液ガス分析により簡単に求めることができます。Rは呼吸商であり、通常0.8で計算します。

スパイロメトリー

スパイロメトリーによる呼吸機能検査で、換気障害を分類します。1秒率(FEV_1%)が70%未満を閉塞性換気障害、肺活量(VC)が正常予測値の80%未満を拘束性換気障害、両者を併せ持つものを混合性換気障害とします。VCは通常換気で測定します。

FEV_1%は最大努力呼出で測定し、1秒量(FEV_1)の努力肺活量(FVC)に対する百分率です。一秒率にはVCで除するFEV_1%(T)もあり、FVCで除するFEV_1%(G)と区別されます。COPDでは、強制呼気では気道が潰れてVC＞FVCとなることがあるため、FEV_1%(T)のほうが病態をより表すことがあります。気道可逆性は気管支拡張薬吸入前後でFEV_1の変化を改善量と改善率で評価します。



PaO_2が60Torr以下になる状態を呼吸不全と言います。$PaCO_2$が正常なもの(≦45Torr)はⅠ型呼吸不全、$PaCO_2$が上昇しているもの(＞45Torr)はⅡ型呼吸不全と呼びます。呼吸不全が１ヵ月以上続く場合、慢性呼吸不全とします。

Ⅰ型は酸素療法で対応しますが、Ⅱ型は非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)等による陽圧呼吸と換気補助が必要です。ネーザルハイフロー等の最大60L/分まで供給出来る高流量酸素療法(HFNC)はCOPDにのみ保険適用があり、死腔の洗い流しにより$PaCO_2$は改善しますが、換気補助はしませんので呼吸筋休息は見込めません。

高流量鼻カニュラ酸素療法(HFNC)：2022年4月に在宅での保険診療が認められました。上記に加え、軽度のPEEP効果や高度加湿による繊毛機能の向上と分泌物排出効果があります。HOTにHFNCを加えると予後の改善がみられます。

外部参照　呼吸不全の病態生理(小林剛)　https://www.jspm.ne.jp/files/guideline/respira_2011/02_02.pdf

気管支喘息　〔524頁参照〕

好酸球等による気道炎症のため、発作性の呼吸困難、可逆性の気流制限、気道過敏性の亢進が生じる疾患です。増悪時は、1秒率は70%未満に低下し、1秒量はβ_2刺激薬の吸入で12%以上かつ200ml以上の改善を認めます。ピークフロー値は20%以上の日内変動を認めます。血液ガス分析ではA-aDO2の開大を認め，重積発作では$PaCO_2$が45Torr以上となります。

呼気中FeNO(IL-13/IL-4の作用を反映)の測定は、気道の炎症状態を評価する検査であり、健常成人の平均値は15ppb、22ppb以上は喘息の可能性が高く、37ppb以上ではほぼ喘息と診断出来ます。増悪予測、吸入ステロイド薬(ICS)の効果予測にも有用です。末梢血好酸球(IL-5の作用を反映)220～320/μL以上、血清IgE値が250IU/mL以上は、気管支喘息を疑わせる所見です。これらのサイトカインが増加しているType2喘息は、生物学的製剤が有用です。肥満者や重症喘息患者では、気道内の好中球増加がみられ、非2型炎症が病態に関わっていると考えられます。

過換気症候群

体に酸素が足りないときに呼吸数が増えたり呼吸が深くなったりしますが、体に十分な酸素があるにもかかわらず、呼吸をしすぎて苦しくなるのが過換気症候群です。臨床現場では、しばしば過呼吸がみられます。体に虚血や壊死がありアシドーシスを補正するために過呼吸を行っている重篤な場合がありますが、過換気症候群やパニック発作等の心理的要因で過呼吸になっていることもあります。

過換気症候群では、血液ガス分析にて、$PaCO_2$の低下、pHの上昇を認めます。肺胞中のCO_2分圧が低下するため、それをうめる形でO_2分圧が上昇し、結果としてPaO_2は上昇します。A-aDO_2の開大はありません。アルカローシスは、Caのアルブミンへの結合増加とイオン化Ca濃度の低下を引き起こし、その結果しばしばテタニーがおこります。心電図では、T波の逆転、QT延長、洞性頻脈を認めます。

過換気症候群と鑑別が必要な代謝性アシドーシスの際の呼吸性代償の原因疾患として、腎不全、ケトアシドーシス、乳酸アシドーシス、薬物中毒等があります。既往歴を調べることや血液ガス分析による評価が大切です。

過換気症候群では、ゆっくりとした呼吸を促すことにより、症状を軽快させます。不安感がベースにあるので、できるだけ患者を安心させることが重要です。抗不安薬を使用することもあります。以前は、ペーパーバッグ法が行われていましたが、バッグ内の空気の再吸入により低酸素血症になる危険があり、今日では否定的な意見が主流です。

CO_2ナルコーシス

健常人では、血液中の酸素分圧より二酸化炭素分圧の適正化を優先して呼吸の調整が行われます。慢性Ⅱ型呼吸不全では、延髄の化学受容体でのCO_2感受性が鈍くなり、低酸素刺激により呼吸が維持されています。この状態で高濃度の酸素を投与すると呼吸刺激がなくなり、呼吸が抑制されてCO_2が蓄積します。この状態をCO_2ナルコーシスと言い、頭痛、傾眠、縮瞳、不随意運動等の症状がみられます。血液ガス分析を行えば、CO_2の蓄積がわかりますが、一般診療ではなかなか面倒です。CO_2がたまるとHCO_3^-イオンが増え、陽イオンとのバランスで塩素イオンが減ってきます。酸素療法をしていて通常の静脈血検査でCl値が低下してきたら、二酸化炭素の蓄積を疑います。

治療として、NPPV(非侵襲的陽圧換気)やIPPV(侵襲的陽圧換気)等による呼吸補助を行い、SpO_2は90%程度に抑えるのがよいでしょう。NPPVは顔に密着するマスクで行う陽圧呼吸で、接触による皮膚障害がしばしばおこり、気胸のリスクもあります。

急速なCO_2貯留時の症状と原因：

5Torr:手が温かくなる(worm hand)、10Torr:脈圧増大、縮瞳、傾眠、15Torr:羽ばたき振戦(flapping tremor)、30Torr:昏睡、40Torr:乳頭浮腫、50Torr:腎血流の減少による乏尿。Ⅱ型呼吸不全になりうるのは、閉塞性肺疾患、拘束性肺疾患、横隔神経麻痺(Guillain-Barre症候群、外傷、悪性腫瘍の浸潤等)、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、Lambert-Eaton症候群、多発性硬化症、横断性脊髄炎(C5以上)、筋ジストロフィー。

換気不十分時の対応

換気が不十分の際の最も簡単な対応は、バッグ・バルブ・マスク(BVM)を使った換気です。BVMは製造会社の名から、アンビューバッグとも呼ばれます。それでも換気が不十分な場合は、声門上デバイス(SAD)が適応となります。i-gel™が普及しており体重に合わせてサイズを選びます。大多数の人はサイズ4でよいでしょう。先端にゼリーをつけて口から挿入し、抵抗があるまで奥に挿入するだけで完了します。気管内挿管をするときは、枕を用いて顎先が上を向くようにし、スニッフィングポジションとします。挿管チューブは女性で内径7.5～8.0mm、男性で内径8.0～8.5mmのものを使用し、スタイレットをいれて挿入します。マキントッシュ型喉頭鏡のブレードにより喉頭蓋谷を圧迫して間接的に喉頭蓋を持ち上げ声門が見えるようにします。介助者に甲状軟骨を押してもらうと声門が見えやすくなることがあります。それでも気道が保てないときは気管切開となりますが、緊急時に未経験者が行えるものではありません。代わりの方法として気管穿刺法があります。これは甲状軟骨と輪状軟骨の間にある輪状甲状膜を14Frサフーロにて垂直に穿刺して気道を確保するものです。但し、一時的対応ですので、速やかに専門医による治療に委ねます。

http://www.nishimuraiin.com/kensa/airway.html

高山病：高い山に登るなど、気圧低下(酸素分圧の低下)により、低酸素症になり発症する疾患です。一般に2500m以上の高所への登山でおこります。急性高山病(AMS)、高地肺水腫(HAPE)、高地脳浮腫(HACE)に分類されます。

登山では、標高1500m以上になると低酸素換気に対応して、過呼吸により酸素分圧を保とうとします。その結果二酸化炭素分圧は低下し呼吸性アルカローシスとなりますが、代償性のHCO_3^-利尿によりpHは維持されます。これらの順応が追いつかない場合に発症します。症状として、頭痛、消化器症状、疲労・脱力感、めまい・ふらつき等があり、これら4項目について，それぞれ0～3点でスコア化して合計点で重症度判定を行います。3～5点は軽症、6～9点は中等症、10～12点は重症となります。

高地肺水腫は、酸素分圧の低下を誘因とした不均一な低酸素性肺血管攣縮(PHV)による著明な肺高血圧を伴う非心原性の肺水腫であり、しばしば夜間の症状悪化を伴います。息切れ、心悸亢進、咳嗽が出現し、呼吸困難に発展し、重症化するとチアノーゼとなります。リスク因子は、HAPEの既往、眠剤の使用、塩分の過剰摂取、寒暖差、激しい肉体労働、男性です。白血球数、Hb、CRP、CP、肝酵素の値が上昇し、胸部XPではびまん性の浸潤影、斑状影がみられます。

高地脳浮腫は低酸素血症により脳血管が拡張することにより引き起こされます。脳浮腫になると頭痛、運動失調、精神錯乱となり昏睡に至ります。

血中酸素飽和度は急性高山病の診断や重症度とは解離することがあり、症状等による総合的な判断が必要です

急性高山病は予防が重要です。ゆっくり登山すること、補水により脱水を防ぐことが基本です。頭痛に対してはアセトアミノフェン(カロナール™)、消炎鎮痛薬(ロキソニン™等)を、悪心に対してはドンペリドン(ナウゼリン™)等の制吐薬を使用します。アセタゾラミド(ダイアモックス™)は、最も基本的な薬剤で、呼吸中枢を刺激することにより、低酸素状態を改善します。重症例には、ステロイド薬(デカドロン™等)を使用します。酸素投与は、SPO_2 90%以上を目標に行います。肺高血圧症を認めるときは、ニフェジピンもしくはPDE5阻害薬を投与します。改善を認めないときは、重症化する前に早めに下山することが、最も重要です。

減圧症：潜水時等の急激な減圧の結果窒素が気泡化して、組織障害をおこします。気泡による血管の閉塞、神経の圧迫、凝固系の活性化、血管作動性物質の放出がおこります。Ⅰ型(軽症)、Ⅱ型、Ⅲ型(動脈ガス塞栓症を合併し重症)があります。

アセタゾラミド

体内で発生した二酸化炭素は、炭酸脱水素酵素(CA)の働きにより、HCO_3^-に変換されて運搬されます。　$CO_2+H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$

アセタゾラミドは、この酵素の働きを阻害します。もともと利尿薬ですが、緑内障、メニエール病の治療薬として主に使われます。

アセタゾラミドは、高山病に対し複数の機序で作用します。CAを阻害することによりCO_2濃度を上昇させ、炭酸ガスセンサーを介して呼吸中枢を刺激します。HCO_3^-利尿も促進し、呼吸性アルカローシスの是正に働きます。脈絡叢での脳脊髄液産生を抑制して脳圧を下げる作用もあります。

高山病予防のための服用もしばしば行われ、高地に登る数日前から125mgか250mgを朝と夕に服用します。

ヘモグロビンの酸素運搬を阻害する中毒

一酸化炭素中毒

一酸化炭素(CO)を吸入することによりおこる健康障害です。COは、無色無臭で無刺激の気体です。COは、ヘモグロビン(Hb)と結合して酸素の結合を阻害するため、Hbは酸素運搬機能を十分に果たすことができなくなります。初期症状は、頭痛･嘔気･頻脈･発汗･視力障害です。CO-Hb濃度は、静脈血で測定可能であり、健常者では通常3%未満です。但し、喫煙者では6%程度まで上昇することがあります。CO-Hb濃度は重症度と関連し、10%以上で頭痛、30%以上で悪心、嘔吐､60～70%になると生命の危機になります。治療は高濃度の酸素の吸入であり、可能であれば2～3倍の気圧で100%酸素を吸入する高圧酸素治療(HBO)が望まれます。軽症の場合は、速やかに意識が回復しますが、4日以内に回復しない場合は予後不良であり、健忘症、パーキンソン症候群などの中枢神経症状が後遺症として残ります。脳と同様に酸素需要の大きい心筋に虚血性障害を起こすこともあります。血液ガス検査では、代謝性アシドーシスを示し、乳酸値が上昇します。急性中毒から回復しても、数日～6週間後に精神・神経症状が出現することがあり、中毒後回復せずに意識障害が続く場合も含め、遅発性脳症(DNS)とよび、神経細胞障害と脱髄が原因と考えられています。

頭部CTでは、両側淡蒼球の低吸収域を認めることがあります。MRIで基底核や白質に広範な異常を認め、髄液中のミエリン塩基性蛋白とIL-6の上昇する場合は、遅発性脳症の可能性が高くなります。

シアン中毒

シアン化物には、青酸カリ(KCN)、 青酸ソーダ(NaCN)、青酸ガス(HCN)があります。KCNとNaCNは服用すると胃酸により気体のHCNとなり胃や肺から吸収されます。CN^-は、チトクロームオキシダーゼの活性中心にあるFe^{3+}と結合して失活させ､ミトコンドリアでの好気性代謝が阻害されATP産生ができなくなります。嫌気代謝により、ある程度ATP産生はできますが、乳酸蓄積により、代謝性アシドーシスとなります｡臨床症状としては、呼気のアーモンド臭が特徴です。けいれん、徐脈、低血圧、不整脈、呼吸困難、肺水腫など様々な症状を起こし、昏睡に至ります。低酸素状態ですが、チアノーゼにはならず、静脈血は鮮紅色を示します。

治療は、ヒドロキソコバラミン(VB_{12})を点滴静注し、シアンと結合させてシアノコバラミンとして尿中に排泄させます。

もう一つの方法は、亜硝酸アミルもしくは亜硝酸ナトリウムを投与して、ヘモグロビンをメトヘモグロビンに変換する方法です。メトヘモグロビンは、チトクロームオキシダーゼよりシアンに対する親和性が高いので、シアンを奪い取り、シアンメトヘモグロビンとなります。次にチオ硫酸ナトリウムを投与し、メトヘモグロビンから遊離したシアンをチオシアン酸に変化させて尿中へ排泄します。亜硝酸薬の投与により急激な血圧低下を起こすことがありますので注意が必要です。CO中毒を合併している時は、VB_{12}による治療を選択します。

メトヘモグロビン(metHb)

ヘモグロビンはα鎖とβ鎖からなる四量体ですが、これに含まれるすべてのヘム鉄Fe^{2+}が酸化されてFe^{3+}になったものです。メトヘモグロビンは酸素運搬能力はありませんが、シアンとの強い親和性があり、チトクロームオキシダーゼに結合したシアンを奪い取り、酵素活性を復活させることが出来ます。メトヘモグロビン血症は、メトヘモグロビンがヘモグロビンの2%以上となった状態です。さらに増加すると動脈血がチョコレート色となり、チアノーゼ、呼吸困難、頭痛等の症状を起こします。後天的原因の多くは、ニトログリセリン、サルファ剤、アニリン系除草剤等の薬物です。治療には、3価の鉄を2価の鉄に還元するメチレンブルーを使います。

高圧酸素療法(hyperbaric oxygen therapy:HBO)：2絶対気圧で1時間以上100%酸素で呼吸することと規定されています。Henry-Daltonの法則により、溶解酸素が増加し酸素供給を増やします。急性一酸化炭素中毒、ガス壊疽､壊死性筋膜炎､末梢循環障害､コンパートメント症候群､熱傷､凍傷､突発性難聴等様々な疾患に有用です。Boyle-Charllsの法則により気体の体積が減少するため、空気塞栓,減圧症､腸閉塞にも効果があります。

メタノール中毒

AGが上昇する薬物中毒です。他の薬物中毒同様、初期には血清浸透圧ギャップ(OG)が上昇しますが、代謝されてギ酸に変換されるとともに、OGが解消される代わりに代謝性アシドーシスとなります。ギ酸は有毒物質なので、まだOGが存在する早期にホメピゾールによる治療を行い、ギ酸の発生を阻止しないといけません。

エチレングリコール中毒

エンジンの不凍液に使われるエチレングリコールも代謝産物が有害物となり、メタノール中毒と同様の病態となります。治療はメタノール中毒と同様です。

エチレングリコールは乳酸と誤って測定されることがあり要注意です。

血清浸透圧ギャップ(Osmoral gap：OG)

Osmoral gap＝実測浸透圧ー計算浸透圧

の式で求めます。

正常は、10mOsm/L未満です。

血清の計算浸透圧は以下の式で求めます。

(2×Na)＋(グルコース/18)＋(BUN/2.8)。

OGは、代謝性アシドーシスの原因が、薬物中毒であることを疑った場合に有用な数値です。

浸透圧ギャップに起因物質の分子量の1/10をかけると、血中濃度の近似値を求めることができます。エチルアルコール中毒を疑う場合は、4.6を乗じると推定血中アルコール濃度(mg/dL)となります。

20～30で軽い酩酊状態、100でふらつき、 150で急性中毒症状。臨床症状では、縮瞳、呼気のアルコール臭もしくはアセトン臭。

外部参照　血清浸透圧ギャップ計算等　http://www.nishimuraiin.com/kensa/calculate.html

炭酸水素ナトリウム

炭酸水素ナトリウム($NaHCO_3$)であるメイロン™には、7%と8.4%があります。後者は、1mL＝1mmolなので投与量が計算しやすい製剤です。補正するのは、細胞外液領域(血液＋組織液)のpHですので、体重に0.2を掛けた容量となります。1Lあたりの不足分は、BEで示されます。

投与すると$H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$の反応により酸が中和され、生成された$CO_2$は肺より排出されます。しかし呼吸や循環の機能が十分でないと、CO_2が血管内から細胞内にシフトし、逆説的細胞内アシドーシスをおこします。メイロン™は生理食塩水の5倍以上のNaを含む高張液ですので、高Na血症や細胞外液量増加による溢水にも注意が必要です。

アルブミンと酸塩基平衡

アルブミンは、Alb→$Alb^- + H^+$という形で電離しており、H^+を放出するので酸として働きます。栄養不良等で低アルブミン血症がおこると、アルカローシスとなります。AGやBEの計算は、アルブミンが正常値という仮定で行っていますので、注意が必要です。

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)

血管内皮や肺胞上皮の透過性亢進により生じる非心原性肺水腫です。2012年のベルリン定義で診断基準が作られました。

①侵襲や呼吸症状の発現･増悪から7日以内の急性発症。

②胸部XPで両側の透過性低下があり、胸水、無気肺、結節性病変の存在では説明できない。

③肺水腫の原因が心不全や輸液過剰ではないと考えられる。

④PEEP≧5cmH_2Oで$PaO_2/FIO_2 \leqq 300$

PEEPの条件が入っていますので、定義上は人工呼吸器が装着されていないと診断出来ないことになります。

重症度分類は、PEEP≧5cmH_2Oの条件下で

mild：$200 < PaO_2/FIO_2 \leqq 300$

moderate：$100 < PaO_2/FIO_2 \leqq 200$

severe：$PaO_2/FIO_2 \leqq 100$

ARDSの原因としては、肺炎、敗血症、誤嚥等がみられます。

治療においては人工呼吸器関連肺損傷(VALI)を防ぐことが重要であり、肺保護のため1回換気量制限(6～8mL/kg(予測体重))、気道内圧制限(吸気プラトー圧が30cmH_2O以下)を行います。PEEPは5～15cmH_2Oにして肺の虚脱を防ぎます。腹臥位も推奨されます。体外式膜型人工肺(ECMO)を使用することもあります。ステロイドの使用は、case by caseです。

呼吸管理補足：ARDSでは、重力により背側を中心に不均一に換気可能な肺胞が減少してゆくにも関わらず、血流は重力により背側が増加し、シャント状態となります。腹臥位での呼吸はこの状態を改善します。自発呼吸が強すぎると胸腔内圧が強い陰圧になり、人工呼吸器による気道内圧も加算され肺水腫の増悪につながりますので、筋弛緩薬を用いることがあります。

外部参照　ARDS診療ガイドライン2021　https://www.jsicm.org/publication/pdf/ARDSGL2021.pdf

内分泌

ホルモンを分泌する内分泌器官は図のように複数あります。その中で、下垂体と副腎は多くのホルモンを分泌します。

下垂体より分泌されるホルモン

下垂体は、頭蓋の中央、大脳の真下にあるトルコ鞍という骨で囲まれた小さな部屋に収まっている複数のホルモンを出す臓器です。下垂体は、前葉、中葉、後葉に分かれています。前葉からは、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、成長ホルモン(GH)、プロラクチン(PRL)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、黄体形成ホルモン(LH)が分泌され、後葉からはオキシトシン(OXT)とバゾプレシン(AVP,ADH)が分泌されます。中葉は、ヒトでは胎生期にのみ存在し、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)を分泌します。これらはさらに体内にある他の内分泌器官を刺激したり、直接臓器や細胞に働きかけたりして、様々な生理活動の調節を行います。下垂体自体も、脳の視床下部という部分からコントロールを受けています。

下垂体のサイズは、高さ5㎜程で前後はやや扁平です。思春期や妊娠時は分泌活動がさかんなので、10㎜以上になることがあります。MRIでは、下垂体後葉はT1強調画像で高信号となりますが、中枢性尿崩症では高信号は消失します。

下垂体疾患の多くは、これらのホルモンの過分泌や分泌不全が原因となっておこるものです。場合によっては、一部の細胞が腫瘍性に増殖して徐々に視神経を圧迫したり、腺腫内に出血や梗塞が発生し、体積が増大して突然周囲の内分泌細胞や組織を圧迫することがあります。下垂体は、ACTH等の生命維持に直結するホルモンも分泌しており、緊急の対応が必要となります。ホルモンを分泌する機能性腺腫は下垂体腺腫の3分の1程度です。なお、2022年のWHO分類で下垂体腺腫は下垂体神経心系内分泌腫瘍(pituitary neuroendocrine tumor:PitNET)と名称変更されました。同疾患に、高Ca血症や尿路結石症が合併した場合、多発性内分泌腫瘍1型(MEN1)を疑います。下垂体手術は、顕微鏡下経蝶形骨洞手術(Hardy手術)が行われてきましたが、現在は内視鏡下経鼻手術が主流です。

下垂体の血管

下垂体前葉を灌流する血液は、一旦視床下部最下端の正中隆起と呼ばれる部分に入り一次毛細血管叢を形成しこの部分で、視床下部からの制御ホルモンを受け取ります。その後下垂体茎にある視床下部下垂体門脈血管を通って、下垂体内の下垂体前葉血管洞に入り、分泌された下垂体ホルモンを受け取ります。

副腎より分泌されるホルモン

副腎は、腎臓のすぐ上に接して存在している小さな臓器です。複数のホルモンを分泌する内分泌器官として働きます。副腎は、皮質と髄質に分けられ、皮質は外側から、球状層、束状層、網状層の3層に分かれています。

球状層：鉱質コルチコイドであるアルドステロンが分泌されます。

束状層：皮質の8割近くを占める最も厚い層で、糖質コルチコイドであるコルチゾールやコーチゾンが分泌されます。

網状層：性ホルモンであるアンドロゲンが分泌されます。

副腎髄質：神経細胞と似た性質を持った細胞からできており、アドレナリンやノルアドレナリンを分泌します。

副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）　基準値　7.2～63.3pg/mL（ECLIA法）

下垂体から分泌される、副腎をコントロールするホルモンです。

	ＡＣＴＨ低下	ＡＣＴＨ増加
コルチゾール低下	視床下部下垂体機能低下症	アジソン病 先天性副腎過形成 ネルソン症候群
コルチゾール増加	クッシング症候群	クッシング病 異所性ACTH産生腫瘍

ネルソン症候群は、両側副腎摘出手術後のコルチゾール補充が不十分の場合に発生するACTH産生PitNET(下垂体腺腫)です。発育が速いのが特徴です。

ACTHは、副腎皮質からのコルチゾール(COR)の分泌を促す下垂体前葉から出るホルモンです。アルドステロンやDHEAに対しても、分泌を増加させる方向に働きます。ACTHの分泌は、視床下部から分泌される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)により正にコントロールされ、CORによる負のフィードバックを受けます。

ACTHの構造

副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)は39個のアミノ酸からなるポリペプチドです。ACTHの1-13番アミノ酸が切断されるとα-メラニン細胞刺激ホルモン(α-MSH)となります。そのためACTHもメラニン刺激作用を持ち、分泌過多がおこるアジソン病では、皮膚の色素沈着がおこります。

ACTHを正確に測定するには、30分の安静臥床後に採血し、速やかに検体を冷却遠心し、血清を凍結保存する必要があります。日内変動があり、夜間は低値になり、覚醒時から午前中は高値となります。午後は午前の約半分の値となります。早朝、夕方、深夜の3回、ACTHとコルチゾールの両者を同時に測定して、両者の日内変動の値を得ると、早期に異常を見つけることができます。

COR過剰が続くとACTH産生細胞は変性を起こします。治療によりCORが正常化しても、ACTHの分泌機能を回復するのには時間がかかります。CRHがまず正常化し、その後ACTH分泌が回復してくる傾向があります。

CRH(corticotropin releasing hormone)

CRHは室傍核(PVN)のニューロンで合成され、下垂体門脈血中に放出される41個のアミノ酸からなるポリペプチドです。下垂体前葉のACTH産生細胞に直接作用してACTHの分泌を促します。ストレスにより分泌が増加し、うつ病ではCRHの過剰分泌がみられることがあります。

CRH負荷試験

CRH(1μg/kgまたは100μg)を静注します。

クッシング病：ACTHは過剰に上昇し、コルチゾールも上昇します。

異所性ACTH産生腫瘍：ACTHは殆ど上昇せず、コルチゾールも変化はありません。

副腎腫瘍によるクッシング症候群：ACTHは低下しコルチゾールは変化ありません。

アジソン病：ACTHは過剰に上昇しますが、コルチゾールは上昇しません。

下垂体性の副腎不全：ACTHはほとんど上昇せず、コルチゾールは変化ありません。

甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）　基準値 0.350～4.940μIU/mL（CLIA法）

国際臨床化学検査連盟(IFCC)の換算係数で標準化する「TSHハーモナイゼーション」では、日本の成人(20～60歳)の血清TSHの基準値は 0.61～4.23mIU/Lとされています。

下垂体から分泌される、甲状腺をコントロールするホルモンです。

【上昇する疾患】下垂体TSH産生腫瘍、甲状腺ホルモン不応症(下垂体型)
甲状腺ホルモン減少のフィードバックにより増加するもの
橋本病、甲状腺全摘後、放射性ヨード治療後
【低下する疾患】視床下部下垂体機能低下症(頭蓋咽頭腫等の腫瘍)
ACTH単独欠損症、シーハン症候群、妊娠初期
甲状腺ホルモン増加のフィードバックにより低下するもの
バセドウ病、亜急性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎
糖質コルチコイド服用開始後に、一過性に低下を認めることあり

下垂体からのTSH分泌は視床下部から出される甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)によって増加し、甲状腺ホルモン(主にT_4)によってネガティブフィードバックを受けます。甲状腺の機能低下や機能亢進は、甲状腺ホルモンにより判断されますが、これらの値がまだ基準内にある軽度の異常でも、フィードバック機構によりTSHの値は変化します。甲状腺の潜在的な異常を見つける鋭敏な検査と言えます。TSH値の異常は、甲状腺ホルモンの増減に反応したものが大部分ですが、下垂体や視床下部の疾患でも起こります。TSHと甲状腺ホルモンが同方向に増減するときは、これらの可能性を考え、他の下垂体ホルモン値をチェックしたり、下垂体の画像診断を行うことが大切です。TSHは午前中は低く、夕方より上昇し始め夜間に高値となります。午前中の値で評価するのがよいでしょう。高齢者は、健常者でも軽度の高値を示し、8μIU/mlまでは病的とは言えず、20μIU/mlまでは甲状腺補充療法の恩恵は少ないと言われています。

fT_3やfT_4に比してTSHが不自然に高値の場合や、チラージンS™を投与してもTSHの改善が思わしくない場合は、マクロTSHの存在を考えます。マクロTSHは、TSHとIgGが結合したものであり、TSHは見かけ上高値に測定されます。TSH高値、fT_3正常、fT_4正常という潜在性甲状腺機能低下症のパターンをとり、両者の鑑別は困難です。

ヨード造影剤やドーパミン拮抗薬で上昇します。

TSHの構造

TSHは下垂体前葉から分泌される糖蛋白でできたホルモンです。αとβの2つのサブユニットからなり、αサブユニットは黄体形成ホルモン(LH)と卵胞刺激ホルモン(FSH)と共通です。TSHは翻訳後に様々な糖鎖の付加を受けるため、アミノ酸配列は共通にもかかわらず分子的には多様なものになっています。このため、測定系によって誤差が生まれることになります。どの測定系を用いても同等の結果が得られるように調整することをハーモナイゼーションと言い、メーカー間の差をなくす工夫が続けられています。

TRH(thyrotropin-releasing hormone)について

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)は、視床下部の室傍核(PVN)から分泌されるホルモンであり、pyroGlu-His-ProNH2の3個アミノ酸より構成されています。主にTSHを分泌促進する役割を持っていますが、プロラクチン(PRL)の分泌も刺激する作用もあります。

TRH負荷試験は、甲状腺刺激ホルモン、プロラクチン、成長ホルモンの分泌機能を検査する方法として利用されています。〔257頁参照〕

成長ホルモン(GH) 基準値　男性 2.47ng/mL以下 女性0.13～9.88ng/mL (ECLIA法)

下垂体から分泌される、成長を促すホルモンです。

【上昇する疾患】　先端巨大症、ラロン症候群、肝障害、低栄養
　　糖尿病や高血圧症の原因が成長ホルモン分泌過多の場合があります。
【低下する疾患】　GH分泌不全性低身長症、成人GH分泌不全症、過栄養

GHは、下垂体前葉より分泌されるホルモンです。GHホルモンは、肝臓に働きかけてインスリン様成長因子(IGF-Ⅰ)を産生分泌させます。GHは、成長促進作用を持ち、代謝にも影響を与えますが、これらの多様な作用はIGF-Ⅰを介して行われます。GHの分泌は、視床下部からでるGH分泌促進因子(GRF)により増加し、ソマトスタチンにより抑制されます。空腹時に胃で産生され分泌されるグレリンもGH分泌を促進します。GHの作用を実質的に行うIGF-Ⅰは、GH分泌にネガティブフィードバックをかけ、過分泌を抑制します。

GHは下垂体GH産生細胞から脈動的に分泌され、日内変動もあるで、一回の採血で判断することは難しく、半減期が長く日内変動をしないIGF-Ⅰ値を同時に測定することにより、GHの分泌状況をより正確に知ることができます。両者が低値ならGH分泌不全を、高値なら先端巨大症を疑います。

IGF-Ⅰは肝臓で作られますので､GHが高値であっても肝機能障害や飢餓状態ではIGF-Ⅰは分泌量が低下します。コントロール不良の糖尿病合併時もIGF-1が上昇しないことがあります。Laron型低身長症は、GH受容体変異によりGHに反応しない先天性疾患であり、GH高値にもかかわらずIGF-Ⅰは分泌されず、小児の成長が阻害されます。過栄養状態の場合、GHは低値となりますがIGF-Ⅰは高値となります。

先端肥大症では、手足の容積の増大､鼻や口唇の肥大､下顎の突出､巨大舌がみられます。高血圧､耐糖能異常､手根管症候群､月経異常､睡眠時無呼吸症候群もみられます。下垂体腫瘍の局所症状として、頭痛や視野障害がみられます。治療は、経蝶形骨洞下垂体摘出術が第一選択となりますが、定位的放射線治療を行うこともあります。薬物治療では、ソマトスタチンアナログ(SSA)やGH受容体拮抗薬のペグビソマント(ソマバート™)を使用します。軽症者は、カベルゴリンが有効なことがあります。

成長ホルモンに関する負荷試験

GHの分泌状態をより正確に判断するため負荷試験が行われます。

インスリン負荷試験

低血糖になるとソマトスタチンが抑制され、GH分泌が促進されます。成人では速効型インスリン0.1U/kgを投与してもGHが3ng/ml以下の場合GH低分泌と判断します。

グルカゴン負荷試験

成人ではグルカゴン1mgを筋注後のGH値により判定します。GH値が6ng/mL未満は分泌不全です。グルカゴンによる一過性の血糖値の上昇に起因するインスリン分泌の上昇によるGHの反応をみています。検査に時間がかかり、確実性にも欠けるため、あまり行われません。

アルギニン負荷試験

アルギニンがソマトスタチンを抑制することを利用します。成人ではGHが3ng/ml以下の場合GH低分泌と判断します。

75g糖負荷試験(75g OGTT)

高血糖が視床下部を介してGHの分泌を抑制することを利用します。正常では、GHは0.4ng/mL未満に抑制されます。先端肥大症や下垂体性巨人症では、抑制されません。治療効果の判定にも利用されますが、ソマトスタチンアナログ使用中は、GH底値は偽高値を示します。

インスリン負荷試験とアルギニン負荷試験は、GH低分泌を疑うとき、75g糖負荷試験(75g OGTT)は、GH高分泌を疑うときに行います。

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン負荷試験(TRH負荷試験)

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)を投与して、下垂体前葉の甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン(PRL)、成長ホルモン(GH)の分泌機能を検査する方法です。

TRH500μgを静注し、0、15、30、60、90、120分後の、TSH、PRL、GHを測定します。T_3は負荷前と120分後に測定します。原則として、TRHを投与した対側の腕より採血します。

原発性甲状腺機能低下症では、TSHは過剰反応を示します。二次性甲状腺機能低下症ではTSHに反応せず、三次性(視床下部性)甲状腺機能低下症ではTSHは遅延増加反応を示します。甲状腺中毒症ではTSHの反応は低下します。

TRHは、PRL産生細胞に作用してPRLの分泌を増加させます。

先端巨大症では、TRH投与後に奇異性のGH分泌反応が約80%以上の症例で認められます。GHが前値の2倍以上に増加する場合、奇異反応ありとします。

TRH負荷試験により、PitNET(下垂体腺腫)の下垂体卒中を誘発することがあります。

insulin-like growth factor-Ⅰ(IGF-Ⅰ)

ソマトメジンC(SM-C)とも言われ、インスリンと類似したポリペプチドホルモンです。GHの刺激に反応して肝臓で作られ、GHの働きを実質的に担います。GHは脈動的分泌をし日内変動がありますが、IGF-Ⅰは、半減期が長く変動もないので、GHの分泌状態を間接的に知ることができます。GHの半減期は、10～20分ですが、IGF-Ⅰの半減期は3～4時間です。甲状腺機能低下症では低値となります。IGF-Ⅱと呼ばれる、軽度のインスリン様作用のある物質もありますが、GH分泌との関連はなく、存在意義は明らかにされていません。

ソマトスタチン

ソマトスタチンは、視床下部や膵臓のランゲルハンス島δ細胞等より分泌されるペプチドホルモンです。G蛋白質共役ソマトスタチン受容体を介して作用します。GHをはじめ、ガストリン、セクレチン、インスリン、グルカゴン、TSH、血管作動性腸ポリペプチド(VIP)等の分泌を抑制します。ソマトスタチンアナログ製剤(SSA)であるオクトレオチド、ランレオチド、パシレオチドは、これらの分泌を抑える治療に使われますが、下痢、白色便、徐脈の副作用があります。第二世代のパシレオチドは効果に優れますが、インスリン及びGLP-1の分泌を抑制するため、糖代謝を悪化させることがあります。

成長ホルモンの不足は、小児の低身長だけでなく、成人の内臓脂肪蓄積を伴う糖代謝異常、骨密度の低下、肝機能障害を招き、年齢にかかわらず補充療法がしばしば必要とされます。但し、耐糖能悪化、網膜症の悪化、ケトーシスの危険性、食欲増進には注意が必要です。2021年に長時間作用型遺伝子組換えGH製剤であるソマプシタン(ソグルーヤ™)が承認され、週1回の投与での補充が可能です。長時間作用させるためにアルブミンと結合し、結合したままの状態で作用を発揮することが特徴です。IGF値は、注射2日後に最大となり3～4日頃が平均値となります。3～4日目頃のIGF値の正常化と臨床上の改善を目安にして治療を行います。

グレリン

主に胃から分泌される強力なGH分泌刺激ペプチドです。28個のアミノ酸より成ります。空腹により分泌が刺激され、視床下部の受容体に働いて食欲亢進作用を発揮します。胃酸分泌作用や胃運動亢進作用もあります。血漿グレリン濃度は、肥満者で低く、BMIと負の相関を示します。肥満患者の胃バイパス術の効果の一因は、グレリンの低下にあります。

レプチン

主に脂肪組織から分泌される、摂食抑制とエネルギー消費増加作用を持つ146個のアミノ酸より成るペプチドホルモンです。視床下部の受容体に働き作用します。レプチン遺伝子が欠損すると、過食と肥満がもたらされます。肥満者で高値であり、BMIと正の相関を示し、レプチン抵抗性が認められます。レプチンとグレリンは相反関係にあり、互いに他者の分泌を抑えます。

プロラクチン（ＰＲＬ）

基準値　男性　3.46～19.40 ng/mL（CLIA法）
女性　5.18～26.53 ng/mL（CLIA法）

乳汁を分泌させるホルモンです。

【上昇する疾患】プロラクチノーマ、甲状腺機能低下症、肝硬変、妊娠
間脳下垂体疾患(視床下部からのドパミン分泌が障害されるためであり、stalk effectと言われます。頭蓋咽頭腫、ラトケ嚢胞、下垂体炎等が原因となります。通常100ng/mL以下の上昇です。)
薬剤性（スルピリド、メトクロプラミド、ドンペリドン、ハロペリドール）
【低下する疾患】PRL分泌低下症、汎下垂体機能低下症
著明な高値の場合、測定に必要な抗体が飽和し、偽低値を示すことがあります。(hook effect)

プロラクチン(PRL)は、下垂体前葉より分泌される199個のアミノ酸より成るホルモンです。乳腺組織の発達と、乳汁分泌の促進が主な作用です。分泌が過剰になると、性機能は抑制されます。下位の標的内分泌器官はありません。プロラクチンは視床下部で産生されるPRL分泌抑制因子(PIF)とPRL分泌促進因子(PRF)によるコントロールを受けています。PIF(主にドパミン)は、PRFの作用より強く働き、視床下部の機能低下では一般にプロラクチンの分泌は増加します。TRHは分泌を促進します。プロラクチンの分泌には日内変動があり、夜間睡眠時や食後に上昇します。パルス状の分泌をしているため、15～20分の間隔を開けて2回採血をすることが望まれます。

プロラクチノーマ

プロラクチンを産生するPitNET(下垂体腺腫)で、ホルモン産生PitNETの50～60%を占めます。男女比は1:3で、女性の発症のピークは25～34歳です。腫瘍サイズとプロラクチン値は相関する傾向があります。MRIによる下垂体腫瘍の描出が有用で、10mm以上をマクロアデノーマ、10mm未満をミクロアデノーマと言い、後者が多数を占めます。前者のPRL値は200ng/mLを超え、後者のPRL値は200ng/mL以下のことが多くみられます。他のPitNET同様に、T1強調画像で等～低信号、T2強調画像で軽度高信号となります。造影MRIでは、正常下垂体より造影性は低く示されます。

TRH負荷試験やスルピリド試験は診断の補助となりますが、特異度が低くほとんど行われません。プロラクチンの分泌は、ドパミンにより負の制御を受けているため、ドパミン作動薬は分泌を減少させ、抗ドパミン作用を持つ薬剤は分泌を増加させます。

2次性高PRL血症として、薬剤性、原発性甲状腺機能低下症、妊娠があります。原因薬剤となりうるのは上記に加えレセルピン、α-メチルドパ等です。薬剤性の高PRL血症を疑うときは、3日間休薬してPRLを再測定します。2次性高PRL血症は一般的にはPRL値は100ng/mL以下であり、それ以上の増加を示すときは、プロラクチノーマを疑います。高PRL血症は、女性では乳汁漏出をおこし、GnRH分泌不全による無月経の原因となります。男性では性腺機能低下症、女性化乳房を起こしますが、無症状例も少なくありません。腫瘍が大きい場合は、視野障害を認めます。

治療は、カベルゴリンやブロモクリプチン等のドパミン作動薬が第一選択です。前者の方が、作用時間が長くて週一回の内服でよく、効果も強いことから主に使用されます。長期間高用量の服用で心臓弁膜症や心不全の副作用報告がありますが、パーキンソン病での使用量より少量なので、リスクは少ないと考えられます。妊娠した場合は、ドパミン作動薬は中止しますが、急性増悪を起こすことがあります。閉経後に多くの症状が消失し、治療を中止することもあります。頭蓋底に浸潤したプロラクチノーマが治療により退縮すると髄液漏をおこし、髄膜炎を発生させることがあります。手術での寛解率は、ミクロアデノーマの場合90%以上ありますが、マクロアデノーマでは半数以下です。

卵胞刺激ホルモン(ＦＳＨ)

基準値　女性　卵胞期　3.03～8.08mIU/mL
(CLIA法)　中間期ピーク　2.55～16.69mIU/mL
黄体期　1.38～5.47mIU/mL
閉経後　26.72～133.41mIU/mL
男性　0.95～11.95mIU/mL

下垂体から分泌される、卵巣を刺激するホルモンです。

【上昇する疾患】　更年期、閉経後、両側卵巣摘除
原発性性腺機能低下症（ターナー症候群、クラインフェルター症候群、アンドロゲン不応症）
【低下する疾患】　汎下垂体機能低下症、下垂体腫瘍、神経性食欲不振症

FSHは、下垂体前葉で産生されて分泌される糖蛋白ホルモンです。卵巣や精巣の性ホルモン分泌をコントロールする作用を持ちます。日内変動があり、昼は低く夜間は高くなります。女性においては、性周期、妊娠、閉経に大きく関わり、影響も受けます。女性では月経周期10日目までに測定することが望ましいと言われています。男性においてはセルトリ細胞に働いて、精子の形成に不可欠な働きをします。FSHは、視床下部より分泌されるゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)の刺激により分泌され、卵巣や精巣から分泌される性ホルモンによりネガティブフィードバックを受けます。

αサブユニットとβサブユニット

LH、FSH、TSH、HCGは、αサブユニットとβサブユニットの2つの部分からできています。αサブユニットは4者共通の構造をしていますが、βサブユニットの構造はそれぞれで異なり、ホルモン活性の特徴を産み出しています。
ゴナドトロピン産生腫瘍においては、αサブユニットもしくはβサブユニットのみ産生する場合があり、ホルモン値として上昇しない場合があります。
FSH産生腺腫の診断には、α-サブユニットとFSH-β-サブユニットの同時測定が役立ちます。

月経について：月経は「約1ヵ月の間隔で自発的に起こり、限られた日数で自然に止まる子宮内膜からの周期的出血」と定義されています。通常10～14歳で初経がみられ、10歳未満は早発月経、15歳以上を遅発月経と言います。満18歳を超えても初経が起こらない場合は原発性無月経と言い、染色体異常〔次頁参照〕、子宮の有無、月経血流出経路の異常の有無の確認が必要です(実臨床では、15歳まで初経を認めない時点で精査を行うことが求められます)。正常月経周期は25～38日の間にあり、かつその変動が6日以内であると定義されています。希発月経は39日以上、頻発月経は24日以内に発来した月経であり、排卵を伴うか確認が必要です。月経持続日数は3～7日で過短月経は2日以内、過長月経は8日以上です。

インヒビン：インヒビンは、卵巣の顆粒膜細胞や精巣のセルトリ細胞から分泌される糖タンパク質ホルモンです。インヒビンはFSHによって分泌され、下垂体前葉に作用してFSHの分泌を特異的に抑制します。性周期において排卵するとインヒビン分泌が抑制されるため、FSHが急激に増加します。

FSHが高値となるのは、原発性性腺機能低下症、FSH産生PitNET(下垂体腺腫)、中枢性思春期早発症です。正常女性でも、閉経により高値となります。FSH産生下垂体腺腫は、高齢者に多く増殖速度が速い傾向があります。FSH産生腺腫は閉経時と異なり、LHの上昇がみられません。

FSHが低下するのは、下垂体機能低下症、視床下部性性腺機能低下症等です。
分泌不全の確定診断にはLHRH負荷試験が必要です。機能低下の原因が下垂体か視床下部(LHRH分泌不全)かを鑑別するには、LHRH連続負荷試験を行います。

LH-RH負荷試験(GnRH負荷試験)

LH-RH負荷試験は、性腺機能低下症の確定診断のために行う負荷試験です。
一般に原発性性腺機能低下症の診断は、基礎値の測定値のみで診断できますが、続発性機能低下症の診断にはしばしば負荷試験が必要となります。LH-RHを負荷した場合、正常ではLHが5～10倍、FSHが1.5～2.5倍に増加します。反応が低下している場合、続発性機能低下症と診断しますが、低下しなかった場合に否定はできません。

LH-RH連続負荷試験

LH-RHパルス負荷試験とも言います。性腺機能低下が、下垂体性か視床下部性かの鑑別に行います。LH-RHを連続7日間投与してLH、FSHの反応をみます。低反応から正常反応に改善した場合に、視床下部性性腺機能低下症の可能性が高いと判断します。

性腺機能が低下する疾患

Turner症候群

1本のX染色体すべてあるいは短腕の一部を欠く染色体異常で、45,Xが典型です。99%近くが流産となりますが、出生者の2000人に1人が同症候群という欧州でのデータがあります。多くは二次成長の欠如や初経の遅延で発見されます。低身長、翼状頸、外反肘、手背や足背のリンパ性浮腫がみられます。低身長に対して成長ホルモンを使用し、卵巣不全にはホルモン補充療法を行います。感染症と癌以外の疾患の罹患率が高く、一般集団と比較して年齢と共に急速に死亡率が上昇するため、様々な疾患に対する全身管理が必要です。特に甲状腺機能低下症、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症は高頻度にみられます。

Klinefelter症候群

正常男性核型46,XYよりX染色体が1つ以上多い染色体異常です。47,XXYが80～90%を占めます。両親どちらかの染色体不分離によって生じます。出生者の660人に1人が同症候群というデータがあります。類宦官様体型、女性化乳房、無精子症、高身長等特徴があります。高齢になるまで診断されないこともしばしばあります。精細管やライディッヒ細胞の損傷がみられますが、半数の方は細精管中には精子が存在しますので、顕微授精が可能なことがあります。テストステロンの欠乏がみられます。高次言語機能障害を持つことが多く、言語療法も必要です。

アンドロゲン不応症

46XYですが、ジヒドロテストステロンの受容体異常が原因で、男性ホルモン不応症となります。アンドロゲン受容体はX染色体上にあり、X染色体潜性遺伝となります。血中のテストステロンとFSHは、正常もしくはやや増加、LHは高値です。

不完全不応症では種々の程度の男性化障害がみられ、性の決定が困難な場合があります。

完全型不応症は、以前は精巣女性化症候群(testicular feminization syndrome)とも呼ばれ、外性器、乳房、精神、行動は完全に女性ですが、やや乳房は未発達で、陰毛や腋毛はありません。抗ミューラー管ホルモンとしての作用はありますので、子宮、卵管、膣上部は形成されません。ヴォルフ管由来の精巣上体、精管、精嚢、射精管はありません。多くは思春期に原発性無月経として発見されます。悪性化を防ぐために両側精巣摘除術を行います。ホルモン補充療法による骨密度や二次性徴の維持も行います。

黄体形成ホルモン(ＬＨ)

基準値　女性　卵胞期　1.80～11.78mIU/mL
(CLIA法)　中間期ピーク 7.59～89.08mIU/mL
黄体期 0.56～14.00mIU/mL
閉経後　5.16～61.99mIU/mL
男性　0.57～12.07mIU/mL

卵巣や精巣の性ホルモンの分泌を促します。

【上昇する疾患】　閉経後、多嚢胞性卵巣症候群、卵巣性無月経
原発性性腺機能低下症（ターナー症候群、クラインフェルター症候群、アンドロゲン不応症)、中枢性思春期早発症
【低下する疾患】　下垂体機能低下症、神経性食欲不振症

LHは、FSH同様に下垂体前葉から分泌される糖蛋白ホルモンです。
LHはFSHとともにLH/FSH産生細胞で産生されます。視床下部ホルモンであるLHRHの刺激により分泌され、卵巣の莢膜細胞と間質細胞に作用して排卵をさせます。また、卵巣からのエストロゲンの分泌を促します。男性では精巣のライディッヒ細胞に働き、テストステロンの分泌を促します。

FSHと同様に、性ホルモンは、LHRHやLH分泌に対してネガティブフィードバックをかけます。検査をする場合は、年齢や月経周期により分泌量が変動しますのでそれぞれの時期に適した判断が必要です。LHは、律動的に分泌されますので、複数回の検査で判断することが望まれます。

原発性性腺機能低下症では性ホルモン低下のためLHは高値となりますが、中枢性思春期早発症では、LHと性ホルモンは共に分泌が増加します。

低値となるのは、下垂体機能低下症、視床下部性性腺機能低下症です。
FSH同様に、低値(分泌不全)の確定診断にはしばしばLHRH負荷試験が必要です。
機能低下の原因が下垂体か視床下部(LHRH分泌不全)かを鑑別するには、LHRH連続負荷試験を行います。

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS) 〔36頁参照〕

日本産婦人科学会の診断基準(2007年)では、①月経異常、②卵巣の多嚢胞性変化、③血中男性ホルモン高値またはLH基礎値高値かつFSH基礎値正常値の全てを満たす場合に診断します。その他、多毛、肥満を示します。

インスリン抵抗性が病態の中枢をなし、インスリン分泌、17α水酸化酵素活性、IGF-1活性、アンドロゲン発現等の亢進をもたらします。LH-RH負荷でLHが過剰に反応します。FSHの作用で卵胞顆粒膜細胞の分化が促進し、卵胞は早期の黄体化を促し、顆粒膜細胞の増殖を抑制します。卵胞内での、アンドロゲンからのエストロゲンへの変化が抑制されます。LH/FSH比は上昇しますが、肥満が高度になるとLHは低下します。日本人は痩せ型が多く、多毛等のアンドロゲン過剰の症状が目立たないのが特徴です。

代謝症候群の改善のため減量が必要であり、インスリン抵抗性改善のためメトホルミン等の薬剤も使用することがあります。子宮内膜癌予防のため、周期的なプロゲスチン投与を行い、男性化徴候に対しては、低用量ピルを服用します。挙児希望の場合は、排卵誘発剤を使用しますが、多胎や卵巣刺激症候群の発症には注意が必要です。4個以上の排卵が疑われる場合は、性交渉や人工授精を見送ります。

下垂体卒中

PitNET(下垂体腺腫)に出血や梗塞が生じて、容積の急速な増大により周囲を圧迫して起こる症候です。頭痛、視力障害、視野障害、外眼筋麻痺をおこします。出血による場合、MRI T2強調画像で高信号となります。

視力低下が高度な場合は緊急減圧手術を行います。急性副腎不全をもたらす場合があり、ただちに副腎皮質ホルモンの補充が必要となります。

下垂体卒中は、しばしば雷鳴頭痛で発症します。これは、突発的に発症し1分未満で痛みの強さが最大に達する頭痛の総称です。雷鳴頭痛を起こす疾患には、くも膜下出血、脳内出血、可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)、脳動脈解離、脳静脈血栓症、コロイド嚢胞等があります。

オキシトシン（ＯＸＴ）

基準値(参考値)　女性　非妊娠時：5μU/mL以下
妊娠時：3～200μU/mL
男性　5μU/mL以下

下垂体から分泌される、子宮や乳腺に作用するホルモンです。

【上昇する疾患】切迫流産、胞状奇胎、異所性オキシトシン産生腫瘍
【低下する疾患】下垂体後葉障害

オキシトシンは、下垂体後葉から分泌されるホルモンです。分娩時には子宮を収縮させ、出産後は射乳作用を持ちます。近年では、愛情や幸福感に関与するホルモンとして、マスコミを賑わしています。日内変動があり、夜間睡眠時に高値となり、原則として早朝絶食時の採血で判断します。

オキシトシンとバソプレシンは、視床下部の視索上核と室傍核で作られ、軸索内を通って下垂体後葉に運ばれ、分泌されます。前葉ホルモンは、下垂体で作られて分泌されており、この点で後葉ホルモンは異なります。前葉ホルモンも、視床下部よりのホルモンで分泌量が左右されますので、前葉後葉とも視床下部に支配されていることは同様です。

オキシトシンもバソプレシンも9個のアミノ酸でできており、極めて類似性の高いホルモンです。機能的にも類似した部分があります。

バソプレシン　Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH_2
オキシトシン　Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH_2
いずれも2つのCysは、SS結合(ジスルフィド結合)でつながっています。

α-メラニン細胞刺激ホルモン(α-MSH)

MSHは13個のアミノ酸残基からなるペプチドホルモンです。ヒトでは胎生期にのみ存在する下垂体中葉で241個のアミノ酸からなるプロオピオメラノコルチン(POMC)からプロセッシングにより生成されます。ACTHもPOMCより生成されます。α-MSHとACTHは、合わせてメラノコルチンと言われます。胎生期以後は中葉の消失に伴って産生しなくなり、血中にも検出されなくなります。

一部の異所性ACTH症候群やACTH産生PitNETでは中葉型の異常なPOMCのプロセッシングが起こるため、MSHが産生されることがあります。

バソプレシン(ＡＶＰ)　抗利尿ホルモン(ＡＤＨ)

基準値　水制限 4.0pg/mL以下　自由飲水　2.8pg/mL以下　　(RIA2抗体法)

尿の水分量を調節するホルモンです。

【上昇する疾患】バソプレシン分泌過剰症(SIADH)、脱水症、腎性尿崩症
異所性バソプレシン産生腫瘍　肺疾患では胸腔内圧の上昇により分泌が亢進します。
【低下する疾患】中枢性尿崩症

バソプレシンは、視床下部で作られ、下垂体後葉より分泌されます。
腎臓の糸球体で濾過されて作られた原尿の水分を再吸収することを促し、尿が出過ぎないようにする働きをします。そのことから、抗利尿ホルモン(ADH)とも言われます。バソプレシンには、アルギニンバソプレシンとリジンバソプレシンがあり、人に存在するのは前者です。そのことから、AVPと略されることもあります。血漿浸透圧が上昇すると分泌が促進されますが、有効循環血液量が15%以上減少すると浸透圧の値に関わらず分泌が促進されます。飲酒後に尿量が増えるのは、エタノールがADH分泌を抑制するためです。喫煙はニコチンがADH分泌を促進します。強い疼痛があるとADH分泌が増加し、SIADHを起こしやすい状況になります。

バソプレシンを分解するバソプレシナーゼが胎盤より分泌されるため、妊娠中はAVP濃度がやや低下します。同酵素は肝臓で分解されるため、肝機能障害を合併すると、尿崩症をもたらすことが報告されています。

バソプレシンV2受容体拮抗薬のトルバプタンが利尿薬として使用されます。

海外では､1型肝腎症候群(AKI-HRS)に対してアルブミンの併用で血管収縮薬としてバソプレッシン合成アナログのテルリプレシンが使用されます。

中枢性尿崩症

バソプレシン分泌が障害され、尿量が増える疾患です。1日の尿量が10～15Lni達することもあります。原因疾患として、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎(LINH)、IgG4関連下垂体炎、ランゲルハンス細胞組織球症等があります。LINHは、自己免疫による疾患であり、対応抗原はラブフィリン3Aと考えられています。画像検査では、MRI検査のT1強調画像において下垂体後葉の高信号消失がみられ、ADHの枯渇を反映しています(高齢者では、疾患がなくても高信号を認めないことがあります)。多尿により口渇を招き、尿浸透圧は300m0sm/kg以下となります。血清の浸透圧やNaは高値です。治療にはデスモプレシンを使用します。デスモプレシンは、AVPの1位のシステインが脱アミノ化され、8位のL-アルギニンがD-アルギニンに置き換わったものです。AVPの作用時間は数分～十数分ですが、同薬は数時間～十数時間持続する一方で血管収縮作用を持ちません。負荷試験後の同薬投与は危険です。デスモプレシンには点鼻薬と口腔内崩壊錠があり、最小容量から始めるのが安全です。前者はアレルギー性鼻炎では吸収が低下し、後者は食後2時間以内の服用は効果が低下します。水中毒を避けるために、薬剤効果の切れる時間帯を作る方が安全です。同薬は､夜間多尿や夜尿症にも使用します。周術期等の尿量の細かな調整が必要な時は、血中半減期の短い静注薬のピトレシン™を使用します。

尿崩症の英語名は、diabetes insipidusでしたが、中枢性はAVP-Deficiencyに、腎性はAVP-Resistanceに変更されました。

薬剤の影響

AVP分泌は薬剤の影響を受けることがあります。フェノチアジン系やブチロフェノン系などの抗精神病薬､抗うつ薬､ビンクリスチン､クロフィブラート､カルバマゼピンではSIADHの報告があります｡フェニトインは分泌を抑制します。炭酸リチウムとデメクロサイクリンは腎集合管でAVPの作用を阻害して、腎性尿崩症をおこします。中枢性尿崩症に副腎不全が合併すると、多尿が不顕性化して仮面尿崩症となり、ステロイド補充により多尿が顕性化します。

尿崩症の鑑別のための試験

水制限試験

絶飲食を6時間もしくは体重が3%減少するまで行います。尿崩症では尿浸透圧が300mOsm/kgを超えません。その後にバソプレシンを皮下注射すると中枢性尿崩症では尿浸透圧が同値を超えて上昇しますので、反応がない腎性尿崩症との鑑別が可能です。心因性多飲症では尿浸透圧は300mOsm/kgより高くなりますが、尿浸透圧の最高値は健常者に比べ低くなります。

高張食塩水負荷試験

5%高張食塩水を0.05mL/kg/minの速度で120分間点滴静注を行います。中枢性尿崩症では血漿浸透圧の上昇にもかかわらず、ADH分泌は減弱か消失しており、尿量減少や尿浸透圧上昇を認めません。腎性尿崩症では、ADH分泌は増加しますが、尿量減少や尿浸透圧上昇が認めません。心因性多飲症では、ADH分泌は正常であり、尿量減少や尿浸透圧上昇が認められます。

バソプレシン負荷試験

ピトレシン™5単位皮下注射後に30分ごとに2時間採尿します。中枢性尿崩症では、尿浸透圧は300mOsm/kg以上になりますが、腎性尿崩症では反応がみられません。

バソプレシン(ADH)の分泌と作用機序

ADHは視床下部にある視索上核と室傍核の大細胞ニューロンで作られます。遺伝子から転写され、蛋白として合成された後、小胞にパックされます。その際、同じ遺伝子上にコードされているニューロフィジンⅡと結合し、さらに糖蛋白と結合します。同じ後葉ホルモンであるオキシトシンは、ニューロフィジンⅠと結合していますが、糖蛋白の結合はありません。その後軸索輸送により下垂体後葉に運ばれ、輸送中に糖蛋白が外れ、ヘリング小体という分泌顆粒として後葉に貯留されます。血漿浸透圧の上昇(Na濃度の上昇)が刺激となり分泌されます。腎の糸球体で濾過されて作られた原尿は大部分尿細管で吸収されますが、吸収量の調節をしているのがADHです。ADHは、腎集合管細胞の血管側にあるV_2受容体に作用します。G蛋白を介してアデニルサイクラーゼを活性化させてcAMPを産生し、PKAの活性化によりアクアポリン2という水チャネルを管腔側に移動させて水の再吸収を促進します。血管壁のV_{1a}受容体にも働き血管の収縮もさせます。門脈圧低下作用を持ち、門脈圧亢進による食道静脈瘤よりの出血時にADH製剤(ピトレシン™)を持続的に静脈内投与することがあります。ノルアドレナリンより強い血管収縮作用を持ち、昇圧薬としても使われます。

バソプレシンの分泌異常

SIADHは、不適切にADHが分泌され体内に水分が過剰に貯留する疾患です。ADHの検出限界は0.5pg/mL程度であり、感度以下であっても不適切な分泌が行われている可能性は否定できません。感度内にある場合は、ADHに加えて血清Naと血漿浸透圧を同時に測定し、不適切な分泌があるかどうかを判断します。尿酸排泄が亢進し、血清UA<4mg/dL、FEUA>12%はSIADHを疑う根拠となります。FEUA<8%はSIADHを否定できるとされます。治療は飲水制限と9g/日程度の食塩補充です。2020年にバソプレシンV_2受容体拮抗薬のトルバプタンが使用できるようになりましたが、Na濃度の急上昇に注意が必要です。同薬は、多発性腎嚢胞でにも有効です(嚢胞を覆う尿細管細胞内のcAMPを減少させ、PKAを介する細胞増殖を抑制します)。異所性ADH産生腫瘍は肺癌に多く、大部分は小細胞未分化癌と燕麦細胞癌です。医原性のSIADHは、向精神薬等の薬剤で起こることがあります。

中枢性尿崩症は下垂体からのADHの分泌不全に起因し、腎性尿崩症はV_2受容体及びアクアポリン2の機能喪失変異によるADHに対する尿細管の反応障害に起因します。後者に対しては、治療にNSAIDsを使用します。

心因性多飲は、精神的な原因で多量の飲水をする疾患です。1日に10Lも飲水することがあります。ADHの分泌は抑制されます。

睡眠に関連する伝達物質

覚醒を司るニューロンは、結節乳頭体核(TMN)、縫線核(raophe)、青斑核(LC)であり、オレキシン発現ニューロンの視床下部外側野(LH)からのオレキシンを受けて覚醒を安定化させています。LHからのオレキシンが入らない場合、LC、LDT、PPTにおいてレム睡眠が開始されます。ノンレム睡眠の中枢は腹外側視索前核(VLPO)であり、GABAニューロンの投射を受けて活動を低下させノンレム睡眠に導きます。レム睡眠の開始には扁桃体からのドパミン刺激がLC、外側被蓋核(LDT)、橋

脚被蓋核(PPT)に入ることが必要です。

オレキシン

もともと、摂食を促進する視床下部外側野のペプチドとして発見されました。33個のアミノ酸よりなるオレキシンAと28個のアミノ酸よりなるオレキシンBがあります。その後覚醒作用があることが発見され、覚醒時に上昇し、覚醒状態を安定的に維持する効果を持ちます。視床下部におけるオレキシン発現ニューロンが消失することがナルコレプシータイプ1(NT1)の原因であり、HLA-DQB1602が陽性であることが関連しています。ウイルス感染やワクチン接種が契機となり自己免疫機序にて発病すると考えられています。脳脊髄液中のオレキシンA濃度が低値です。ナルコレプシーは、反復する日中の耐えがたい眠気、情動性脱力発作(カタプレキシー)、入眠時幻覚、睡眠麻痺を4主徴とする疾患です。脱力発作時の意識は保たれます。睡眠ポリグラフ検査で睡眠潜時の短縮と入眠時のレム睡眠の出現がみられます。ナルコレプシータイプ2(NT2)は脳脊髄液中のオレキシンA濃度は正常値であり、情動脱力発作を認めません。治療薬は覚醒作用の強い順に、メチルフェニデート(リタリン™:半減期4～5h)、モダフィニル(モディオダール™:半減期10～12h)、ペモリン(ベタナミン™:半減期8～10h)があります。レム睡眠関連症状(情動脱力発作・睡眠時幻覚)には三環系抗うつ薬のクロミプラミンを使用します。SNRIのベンラファキシンは抗コリン作用がない利点がありますが保険適用外です。

オレキシン受容体拮抗薬は、自然の入眠感覚、夜間覚醒の減少、総睡眠時間の延長をもたらします。スボレキサント(ベルソムラ™)とレンボレキサント(デエビゴ™)は、オレキシンA及びBのOX1及びOX2受容体への結合を可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させます。OX2受容体は、OX1受容体より睡眠との関連は強いことが知られています。入眠作用と睡眠維持効果を持ち、両薬剤の薬効に臨床上大差はありませんが、腎機能障害がある時はスボレキサントが、併用薬が多い時はCYP3A4の代謝の影響がやや少ないレンボレキサントが使いやすいといえます。いずれも筋弛緩作用、認知機能障害が少ないことが特徴です。レム睡眠を増加させるため夢体験を増加させ、悪夢を見ることがあります。眠気の持ち越し効果があり注意が必要です。不眠が改善すれば、投与継続の要否を検討します。ダリドレキサント(クービビック™)も承認され、使用可能となりました。作用機序は上記2者とほぼ同じですが、T_{max}と$T_{1/2}$が短いのが特徴です。スボレキサント同様にCYP3Aを阻害する薬剤との併用は禁忌です。

メラトニン

松果体においてセロトニンから合成されます。分泌されると、血中や脳脊髄液を経由して視交叉上核のメラトニン受容体に結合し、体内時計を調整します。受容体にはMT_1とMT_2があり、MT_1受容体は視交叉上核を抑制することで催眠作用を持ち、MT_2受容体は概日リズムの位相変位に関与します。肝臓で代謝され、血中半減期は約10分です。起床時に強い光を感知すると分泌が抑制され、その約14時間後より分泌が増加して眠気をもよおします。日中は原料となるセロトニンが多く作られます。ラメルテオン(ロゼレム™)は、MT_1及びMT_2受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストです。低用量では概日リズムを夕方投与で前進させ、朝の投与で後退させます。高用量では用量依存的に入眠作用を発揮します。鎮静作用や抗不安作用は持ちません。$GABA_A$受容体に作用せず、記憶障害、筋弛緩、反跳現象を生じません。時差ぼけの治療に有用です。継続的な服用で、より効果を発揮します。CYP1A2により代謝されるため、SSRIのフルボキサミンは併用禁忌です。

補足：$GABA_A$受容体とベンゾジアゼピン(BZD)受容体は、塩素イオンチャネルと共に複合体を形成しています。GABAもしくはBZD作動薬が結合すると、Cl^-チャネルが開口し、Cl^-が細胞内に流入して過分極となり、鎮静作用を発揮します。同複合体の別の部位にバルビツール酸系製剤の結合部位があり、同様の作用を示します。BZD受容体に作用するもには、BZD系薬と非BZD薬があります。非BZD薬は、抗不安作用に加えて筋弛緩作用にかかわるω2受容体には作用せず、鎮静・催眠作用に係わるω1受容体に選択的に作用するため、安全性に比較的優れます。長期の服用による耐性や、中断による反跳性不眠を生じない利点もあります。BZD受容体作動薬は、前方向性健忘が起こりやすく、服用後のエピソードを想起出来ない特徴があります。アルコールとの併用はリスクを増加させます。

オレキシンと消化管：中枢神経系に作用して胃酸分泌や消化管運動を亢進することが知られています。オレキシンは、オキシトシンシグナルを増強することにより迷走神経を介してIBSの腸管粘膜透過性亢進(leaky gut)を改善し、グレリンの同改善作用はこのルートを一部使用しているとの報告があります。

レム睡眠行動障害(RBD)：レム睡眠時の夢内容が行動となって現れる状態です。骨格筋緊張の抑制を欠く異常なレム睡眠であり、脳幹部の筋トーヌス抑制にかかわる神経機構の障害が想定されています。中年以降の男性に多くみられ、夢の内容を覚えており、朝方に多く発生します。暴力的な行動や叫びを伴うことがあります。パーキンソン病の30～50%、やレビー小体病の80%にみられ、これらの疾患の前兆として現れることもあります。三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI、β遮断薬等の薬剤は誘発することがあります。

睡眠時遊行症：ノンレム睡眠から突然の覚醒が起きた際に、覚醒状態とノンレム睡眠状態が混在するため発症します。睡眠の前半に起こり、エピソード中は完全に覚醒させることはできず、行動内容は記憶にも残りません。幼少期に起こり、思春期には自然に消失します。

特発性過眠症：日中に睡眠発作を起こす稀な疾患です。ナルコレプシーより発作時間が長く発作後の寝覚めもすっきりしません。情動脱力発作はありませんが、睡眠麻痺や入眠時幻覚は起こることがあります。入眠時レム睡眠(SOREMP)は、ナルコレプシーでは2回以上ありますが、本疾患では1回以下です。1日の総睡眠時間は長くなりますが、ナルコレプシーでは正常です。治療はナルコレプシーと共通であり、自然軽快もあります。

せん妄(delirium)：意識の障害を伴う急性の精神状態の変化であり、注意力、認知機能、意識レベルが急激に変化します。高齢者に多くみられ、しばしば夜間に悪化します。幻覚や興奮を伴う過活動型と反応が鈍くなる低活動型があります。誘因として、感染症、脱水、低酸素、心不全、脳血管障害、低Na、低血糖、腎不全、肝不全、アルコール、薬剤(抗コリン薬、ベンゾジアゼピン、オピオイド、抗うつ薬、ステロイド)等があります。メラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体拮抗薬は夜間せん妄の予防に有用です。せん妄時治療には、クエチアピン、ペロスピロン、ハロペリドール等を使用します。

汎下垂体機能低下症

PRL以外の下垂体前葉ホルモンが低下するものを汎下垂体機能低下症と言います。原因が、視床下部障害によるものと下垂体そのものにあるものがあります。視床下部が障害されると下垂体からのホルモンは減少しますが、PRLは上昇します。これは、視床下部のドパミンによるPRL分泌抑制がはずれるためです。下垂体や視床下部の障害が強い場合は、下垂体後葉ホルモンの分泌も低下します。

リンパ球性下垂体炎(LH)は、下垂体の複数のホルモン分泌が低下する疾患です。

PitNET(下垂体腺腫)で経時的に障害される順序は、GH>LH/FSH>TSH>ACTHですが、リンパ球性下垂体前葉炎(LAH)では、GHの分泌低下は少ないとされています。リンパ球性漏斗下垂体後葉炎(LINH)では、中枢性尿崩症となりますが前葉機能は保たれます。

リンパ球性汎下垂体炎では、LAHとLINHが合わさった障害となります。IgG4関連下垂体炎では、障害される部位により、前葉機能低下や中枢性尿崩症をおこします。IgG4関連疾患の20%程度に下垂体炎が合併する可能性を指摘する記述もあります。

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)関連下垂体炎では、前葉の障害が生じますが、後葉の障害はまれです。抗PD-1/PD-L1抗体は、3～12ヵ月後にACTH単独欠損症をもたらし、抗CTLA-4抗体は、1～3ヵ月後にACTHだけでなくTSHやゴナドトロピンの分泌低下をもたらします。併用すると、より早期に発症します。一般にACTH単独欠損症では下垂体腫大は伴いませんが、複合型下垂体機能低下症では下垂体腫大を伴います。主たる症状は倦怠感や食欲不振等の非特異的症状ですが、下垂体腫大を伴う場合は、頭痛が出現します。ホルモン補充により全身状態が改善するまではICIの投与は中止しますがACTH分泌低下は不可逆であり、ヒドロコルチゾンの補充が終生必要です。GHの単独欠損は、骨盤位分娩等の出産時のトラブルで時に発生します。

汎下垂体機能低下症を疑う場合、各ホルモンの測定に加え分泌刺激試験を行います。1日蓄尿による尿中遊離コルチゾールの測定も有用です。ADHが低下しても、コルチゾールも低下している場合は仮面尿崩症となり、多尿を認めないことがあります。

下垂体前葉ホルモンが正常域内で、標的ホルモンの低下を認めた場合は、下垂体ホルモン刺激試験を行います。

下垂体ホルモン分泌低下に対しては、下垂体ホルモンではなく標的ホルモンの補充療法を行います。投与する順番が大切であり、グルココルチコイドの補充より始め、一週間後に甲状腺ホルモンの補充を開始し、その後性ホルモン、成長ホルモンを補充していきます。

補充量の指標として、下垂体ホルモン値は役に立ちません。グルココルチコイドの補充にはヒドロコーチゾンを使用し、電解質、血糖、体液量の補正も必要です。GHを補充する場合は、IGF-1を指標として用量調節をします。デスモプレシン等でADHを補充する場合は、水中毒を避けるため、利尿効果の切れる時間帯を作るようにします。妊孕性獲得を目的とする場合は、ゴナドトロピンを使用しますが、女性の場合卵巣過剰刺激症候群の危険性がありますので、専門医による治療が望まれます。

甲状腺ホルモン

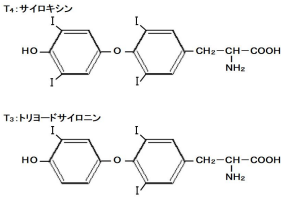
(CLIA法)

基準値　fT_3　1.68～3.67pg/mL　　fT_4　0.70～1.48ng/dL
(T_3　0.76～1.77ng/mL　　T_4　4.8～11.2μg/dL)

甲状腺ホルモンは、代謝を亢進させるホルモンです。

	TSH低下	TSH増加
fT_3もしくはfT_4低値	視床下部下垂体機能低下症(頭蓋咽頭腫等の腫瘍) Sheehan症候群	橋本病、クレチン病 甲状腺全摘後 放射性ヨード治療後
fT_3もしくはfT_4高値	バセドウ病、無痛性甲状腺炎 機能性甲状腺腫(Plummer病) 亜急性甲状腺炎	下垂体TSH産生腫瘍 甲状腺ホルモン不応症(レフェトフ症候群)

甲状腺機能を低下させる薬剤には、アミオダロン、インターフェロン、炭酸リチウム、エストロゲン製剤、サリドマイド、GnRH誘導体製剤、チロシンキナーゼ阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬、ロキサデュスタット(HIF-PH阻害薬)、ヨウ素造影剤等があります。



甲状腺ホルモンには、ヨード(I)を4つ含むサイロキシン(T_4)と3つ含むトリヨードサイロニン(T_3)が存在します。T_4重量の65%はヨウ素が占めます。甲状腺から分泌される93%はT_4で、7%はT_3です。分泌量はT_4が多いですが、血液中で脱ヨード化されて約半分がT_3に変わります。この変換には、セレン(Se)が必要であり、欠乏するとT_3が低下します。T_3とT_4は血液中で99%以上が蛋白と結合します。結合する蛋白の大部分はサイロキシン結合グロブリンであり、T_3の80%、T_4の68%が結合します。その他、トランスサイレチン、アルブミン、リポプロテインとも結合します。これらの蛋白量が減少すると、軽度甲状腺ホルモン値が低下することがあります。T_4は半減期約6日で、T_3は半減期1日で蛋白を離れて組織の細胞内に入っていきます。T_3の約0.3%は蛋白から離れfree T3(fT_3)として存在し、T_4の0.03%が蛋白から離れてfree T4(fT_4)として存在します。細胞内に入ったfT_3とfT_4は細胞内の蛋白と結合して標的細胞内に貯蔵され、徐々に遊離して効果を発揮します。甲状腺ホルモンの主たる作用は、核内受容体に結合して遺伝子調節作用を介して行われますが、心筋細胞へのCa流入促進作用等の遺伝子を介さない作用もあります。

甲状腺ホルモン受容体には、α型とβ型が存在します。α型は心臓や脳に優位に存在し、β型は下垂体や肝臓に優位に存在します。β型が障害されると視床下部と下垂体は甲状腺ホルモン量を感知できないためフィードバックが働かず、不適切TSH分泌症候群(SITSH)となります。SITSHでは甲状腺は腫大しますが、ホルモン不応とTSH上昇のバランスによっては無症状のことがあります。α型は障害されてもネガティブフィードバックは機能します。

TSHは、甲状腺の働きが悪いときは上昇し、甲状腺ホルモンが出すぎているときは低下します。TSHの値は非常に敏感に甲状腺ホルモンの影響を受けますので、わずかな甲状腺機能の変化を捉えるのに便利な検査です。ただし、これは視床下部-下垂体-甲状腺系(HPT系)が正常に機能しているときに成り立つ関係です。甲状腺の機能の検査には、TSHとfT_4を指標としますが、機能亢進症に対しては必要に応じてfT_3も加えます。

思春期は、fT_3とfT_4はやや高め、TSHはやや低めとなります。

サイロキシン結合グロブリン(TBG)　基準値　14～31μg/mL（CLEIA法）

肝臓で作られる分子量5.4万の糖蛋白質であり、遺伝子はX染色体上に存在します。血中、T_3とT_4の70%以上を結合します。T_4の結合能は、トランスサイレチンの50倍、アルブミンの7000倍あります。血中半減期は約5日ですが、エストロゲンの作用を受けるとシアル酸含量が増加し延長します。そのため、増加している場合は妊娠を疑います。その他の増加する疾患は、甲状腺機能低下症、慢性活動性肝炎、胞状奇胎、遺伝性TBG増多症です。エストロゲン製剤の服用でも増加します。減少するのは、甲状腺機能亢進症、ネフローゼ症候群、遺伝性TBG減少症です。TBGが異常でも、甲状腺機能に殆ど影響なく、現在の甲状腺機能の指標はfT_3とfT_4ですので通常の甲状腺診療ではTBG測定の必要性はほとんどありません。

甲状腺ホルモンが多いとき

甲状腺ホルモンが多い状態を甲状腺中毒症と呼びます。中毒症には2種類あり、甲状腺ホルモンが多く作られるものと、甲状腺が傷害されて甲状腺ホルモンが漏れ出てくるものがあります。

甲状腺ホルモンが多く作られる代表疾患がバセドウ病(グレーブス病)です。これはTSHの刺激を受け止めるTSH受容体に対する抗体ができて、TSH受容体を刺激するため、TSHの有無とは関係なく、甲状腺がホルモンを作って分泌する疾患です。fT_3とfT_4の両者が上昇しますが、fT_3/fT_4比も上昇します。若年女性では頸部腫大が、高齢者では体重減少が高率に起こります。その他、動悸、振戦、発汗過多、食欲亢進、疲労感等がみられます。甲状腺機能亢進症の発症頻度は、女性は男性の10倍ありますが、TSHが基準値を下回る潜在性甲状腺機能亢進症の有病率に男女差はありません。

甲状腺が傷害されて組織が壊れ、蓄えられていた甲状腺ホルモンが漏れ出て血液中に増加する病態を破壊性甲状腺炎といい、亜急性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎が含まれます。これらはfT_4に比しfT_3の上昇が軽度にとどまる特徴があります。$fT_3/fT_4 \geqq 3$であれば破壊性甲状腺炎よりもバセドウ病の可能性が高いと考えられます。fT_3の単位はpg/mL、fT_4の単位はng/dLです。数値のみの比率です。^{123}Iもしくは^{99m}Tc摂取率は、バセドウ病では高値となりますが、破壊性甲状腺炎では低値となります。

一過性の甲状腺中毒症状をおこす疾患

無痛性甲状腺炎:多くは橋本病に、一部は寛解バセドウ病の経過中に発症します。軽度甲状腺が腫大することがあります。内部エコーは不均質であり、炎症部位は低エコーとなりカラードプラ法で血流低下がみられます。抗甲状腺薬は使用せず、頻脈等の症状が強い場合はβブロッカーを使用します。

亜急性甲状腺炎:成人女性に多く、上気道感染2～4週間後に発症し、痛みの部位が移動する(クリーピング現象)ことが特徴です。痛みの部位は硬く腫脹し、超音波検査で診ると、境界不明瞭な血流の少ない低エコー領域として描出されます。CRPや赤沈は高値を示します。ステロイドが著効しますが、軽症例にはNSAIDsの処方で十分です。治癒後機能低下が永続することがあります。

化膿性甲状腺炎:多くは先天性の下咽頭梨状窩瘻に起因する細菌感染症です。75～90%が左側に起こります。圧痛部位に波動を認めます。

産後無痛性甲状腺炎:出産後数ヵ月で発症します。免疫反跳現象が関与します。

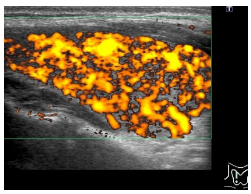
薬物性甲状腺炎:アミオダロン、ヨード造影剤、ポピドンヨード、免疫チェックポイント阻害薬、インターフェロン、チロシンキナーゼ阻害薬、炭酸リチウム等が原因となります。

いずれも甲状腺の超音波カラードプラ検査で血流信号の増強がみられないのが特徴です。

アミオダロンと甲状腺機能：アミオダロンはしばしば甲状腺機能低下を起こしますが、TSHが20μg/mLを超えるとアミオダロン誘発性甲状腺機能低下症と診断します。抗不整脈作用の機序の1つに甲状腺機能低下が関与しており、服薬は継続してもよいとされています。反対にアミオダロン誘発性甲状腺中毒症も存在し、日本では破壊性甲状腺炎がその多数を占めます。なお、最も重篤な副作用は肺線維症であり、時に致死的となります。

バセドウ病の検査所見

バセドウ病の際は、TSH低値、fT_3高値、fT_4高値に加え、TSH受容体抗体が強陽性であることが有力な診断根拠となります。放射線ヨードの取り込みが増えることをみるのが有力な診断手段ですが、実施できる施設は限られており、一般臨床では、超音波カラードプラ法にて甲状腺内のびまん性の血流増加をみることで診断がほぼ確定します。血液検査では、骨代謝が亢進して骨由来のALP3が増加するため、総ALP値は増加しますが、破壊性甲状腺炎では、中毒症の期間が短いため必ずしも増加せず、両者を鑑別する一つの目安となります。尿中総ヨウ素(基準値:200～1000μg/日)の低下もバセドウ病疑う所見です。破壊性甲状腺炎では、増加します。



バセドウ病の治療

バセドウ病の治療薬は、通常チアマゾール(メルカゾール™)を使用します。チアマゾールで治療する時は、通常15mgから開始し、fT_4が5ng/dL以上の重症者には無機ヨウ素であるヨウ化カリウム50mgを併用します。無機ヨウ素を大量に服用するとWolff-Chaikoff効果によりヨウ素の有機化が抑制されます。以前は、重症者にはチアマゾール30mgが使用されましたが、無顆粒球症等の副作用の頻度が上昇し、今日では勧められません。ヨウ素治療は、健常者では数日で効果が切れるエスケープ現象が見られますが、バセドウ病では比較的長期間有用です。通常は、2週間以内の服用とします。バセドウ病においては、ホルモンの分泌抑制も作用機序の一つとなっています。治療の指標はfT_4とし、正常化する様に薬剤量を加減します。fT_4に比しfT_3の上昇が強いT_3優位型のバセドウ病では、fT_3を指標にして治療を行い、fT_4が下がりすぎた場合は、合成T_4製剤を併用します。TSHとALPは遅れて正常化してきます。ALPが正常化しない場合、抗甲状腺薬による肝機能障害の可能性もありますので注意が必要です。ホルモン値に合わせて抗甲状腺薬を減量してゆきます。以前は、メルカゾール5mgまで減量の後は、隔日投与にて対応していましたが、2021年に2.5mg製剤が発売され、連日投与も可能となりました。

頻脈、動悸に対しては、β_1ブロッカーを使用し軽減をはかります。同薬が使用しづらいときは、ベラパミルを使用することがあります。喫煙は、甲状腺眼症のリスクを高めるため、禁煙が必要です。

抗甲状腺薬の副作用は、皮膚掻痒感、蕁麻疹、無顆粒球症、肝機能障害、MPO-ANCA関連血管炎(関節痛、血尿、喀血、皮膚潰瘍等)です。一般にチアマゾールの方がプロピルチオウラシル(チウラジール™)より副作用は少なく、ANCA関連血管炎の頻度は後者の方が39.2倍の頻度という報告があります。無顆粒球症の頻度は0.3%程度で、治療にはG-CSFを用います。初回投与開始後2ヵ月間は、原則2週ごとの血液検査が推奨されています。副作用で抗甲状腺薬が使用できないときは、緊急避難として無期ヨウ素を用いた治療を行います。チアマゾールは、胎児に頭皮欠損症等の奇形が発生することがありますので、妊娠4週0日から15週6日までは、プロピルチオウラシルを使用します。チアマゾール10mg以下であれば、授乳は可能です。

無痛性甲状腺炎の甲状腺ホルモン値上昇に対して抗甲状腺薬を使用すると甲状腺機能低下症となるため使用しません。

薬剤治療以外では、^{131}Iを使った放射線治療と、手術療法があります。日本では、薬物療法で十分な効果が得られない場合や、重篤な副作用が生じた場合に行います。

手術を選ぶ場合は、再発を防ぐため甲状腺全摘術が標準となりました。全摘した場合、甲状腺ホルモンの補充が必要となります。低頻度ながら、術後に反回神経麻痺や副甲状腺機能低下症が起こる場合があります。術前に無機ヨウ素を大量に服用すると術中の出血を減少させることができます。

^{131}Iのβ線による放射線治療は、500MBq以下の投与量の場合は外来で可能です。これ以上の線量が必要な時は、数回に分けて行います。治療前よりのヨウ素の摂取制限、抗甲状腺薬の中止が必要です。治療は簡単ですが、高頻度で永続的な甲状腺機能低下症となります。眼症が悪化することもあります。5歳未満、妊婦と授乳婦には禁忌であり、5～18歳は、他の治療が不可の場合にのみ行います。挙児計画は療法後女性は6ヵ月、男性は4ヵ月を過ぎてからとします。

バセドウ病眼症

バセドウ病で眼球突出をみるものです。眼位異常、上眼瞼後退、涙腺分泌低下、複視等も伴います。これは甲状腺ホルモン作用とは無関係であり、TSH受容体や外眼筋抗原に対する自己免疫機序によります。眼症で甲状腺機能亢進をきたしているのは80%であり、20%は機能正常もしくは低下を示します。橋本病にも合併することがあるため、最近は甲状腺眼症(thyroid eye disease:TED)と呼ばれることが一般的です。甲状腺機能異常がなく眼球突出のみがみられる場合euthyroid Graves'とも言われます。40歳未満では脂肪組織の増生が、60歳以上では外眼筋腫大が主因となります。活動期には、リンパ球浸潤等による炎症が、非活動期には線維化がみられます。喫煙は悪化因子です。

治療は、まず甲状腺機能の正常化と安定を図ります。抗甲状腺薬により甲状腺ホルモンが過度に抑制された場合は、甲状腺ホルモン製剤を併用するblock and replacement療法を行い、眼症への悪影響を避けます。

眼症への治療は、活動期には免疫抑制療法やステロイドパルス療法を行います。圧迫性視神経症を来している場合は、眼窩減圧術も行います。甲状腺眼症の眼窩線維芽細胞では、IGF1-Rが異常発現しており、IGF-1受容体阻害抗体であるテプロツムマブ(テッペーザ™)が、2024年11月より活動型甲状腺眼症に対して使用可能になりました。同薬によりサイトカインやヒアルロン酸産生が抑制され、脂肪組織や外眼筋の腫大が改善されます。ただし、重篤な聴力障害、高血糖、輸注反応、下痢など副作用が報告され、重大なものもあることから慎重な対応が必要です。海外での治験中の薬剤には、サトラリズマブ、TSH受容体に対する阻害型ヒトモノクローナル抗体(K1-70)、胎児型Fc受容体阻害薬があります。

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、これらに何らかの強いストレスが加わったときに、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」と定義されています。甲状腺中毒症の症状に、高熱、循環不全、意識障害、下痢、黄疸等が加わります。中枢神経症状は、代償されている甲状腺機能亢進症では生じないので、甲状腺クリーゼの診断に有用です。診断基準では、fT_3、fT_4のいずれかが高値であることが必須であり、右記の基準を加えて診断します。

治療は、チアマゾール30～60mg/日以上、ヨウ化カリウム200mg/日以上または内服用ルゴール同等量の大量投与を行います。ヨウ素が甲状腺ホルモンの基質となることを防ぐため、抗甲状腺薬投与後1時間以上あけて投与することが推奨されます。抗甲状腺薬は、甲状腺ホルモンの合成を抑えますが、既に産生されたホルモンには作用しないので、FT_4の正常化には1～2週間必要です。無機ヨウ素は、甲状腺からのホルモン分泌を抑制するので速効性があります。β_1ブロッカー(ランジオロールが推奨されます)や$T_4 \rightarrow T_3$の変換を抑制し相対的副腎不全を是正するためステロイドを併用します。これらの治療により改善しない場合は、血漿交換や持続的濾過透析を行います。発熱に対しては、アセトアミノフェンを使用します(NSAIDsは甲状腺ホルモンを上昇させます)。

症状による診断基準は、下記のようになります。

①中枢神経症状:JCS1以上,GCS14以下。
不穏、せん妄、痙攣、昏睡等。
②発熱:38℃以上。
③頻脈:130回/分以上。心房細動併発。
④心不全:肺水腫、肺野の50%以上の湿性ラ音聴取。心原性ショック、NYHA分類Ⅳ度。
Killip分類Ⅲ度以上。
⑤消化器症状:嘔気、嘔吐、下痢、黄疸。

①を含む2項目もしくは①を含まない3項目で確実例とします。

シアル酸結合免疫グロブリン様レクチン1(SIGLEC1):SIGLEC1は、マクロファージに特異的に発現する1回膜貫通性蛋白であり、接着分子として細胞間相互作用に関与します。

SIGLEC1 mRNAレベルの高いものは、バセドウ病治療後の再発が多いというデータがあり、難治性かどうかの判定に将来利用されるかもしれません。

外部参照　日本甲状腺学会
https://www.japanthyroid.jp/doctor/guideline/japanese.html

甲状腺ホルモンが少ないとき

甲状腺ホルモンの値が低下する疾患の代表が、橋本病です。慢性甲状腺炎とも言われます。T_3、T_4、fT_3、fT_4の値が低下し、TSHが上昇します。軽度の時は、TSHの上昇のみみられます。甲状腺機能低下症の有病率は､女性は男性の10倍です。甲状腺に対する抗体である、抗TPO抗体や抗サイログロブリン抗体が陽性となります。甲状腺ホルモンが基準値内で、TSHのみが軽度の高値を示す状態を、潜在性甲状腺機能低下症と言います。機能低下症では、しばしば粘液水腫と言われる、下腿のnon-pitting edemaがみられます。皮下組織にプロテオグリカン(グリコサミノグリカン等のムコ多糖類と蛋白質との複合物)が増加することにより、圧痕を残さない浮腫となります(非圧痕性浮腫は、細胞が腫脹した場合やフィブリノゲンの凝固作用により間質液が自由に移動できなくなった場合にも生じます)。毛髪の減少、睫毛の消失、爪甲剥離、精神活動の低下、アキレス腱反射の弛緩相遅延(woltman徴候)もみられます。

甲状腺ホルモン補充療法

バセドウ病の抗甲状腺薬は最初から十分量を投与しますが、機能低下時の甲状腺ホルモンは少量から開始するのが原則です。通常合成T_4製剤であるレボチロキシン(チラーヂンS™)を25μg/日から開始し、徐々に増量していきます。虚血性心疾患のない若年者は50μg/日から、高齢者では12.5μg/日で開始することもあります。

一般に、高齢になるほどTSHは高値となり、女性で顕著です。高齢者の軽度の機能低下を補正する意味に疑問を呈する者もあり、米国のガイドラインでは、高齢者はTSHが10mIU/Lまでは経過観察でよいとされています。逆に、妊婦の方は胎児への影響を考え、より厳しい基準で速やかに十分量から治療を始めます。治療により検査値は正常化していきますが、fT_3、fT_4に比しTSHの正常化は遅れます。TSHが安定化した値になるまで6週間を要します。

原発性甲状腺機能低下症の場合、TSHとfT_4が基準値内に収まるようにレボチロキシンで補充します。ただし甲状腺を全摘した場合や機能が廃絶している場合は、それではfT_3が低値となりますので、やや多めに投与してTSHを基準値以下にしてfT_3が基準値内に収まるようにします。中枢性甲状腺機能低下症では、fT_4が基準値内に収まるように投与します。

同時に服薬するとレボチロキシンを吸着してしまう薬剤として、鉄剤､マグネシウム製剤､アルミニウム含有制酸薬､炭酸カルシウム､コレスチラミンなどがあります。服薬のタイミングを2～3時間ずらすことで対応します。空腹時の服用はやや吸収効率が上がります。

甲状腺機能低下症に副腎皮質機能低下が合併する場合は、副腎皮質ステロイドの補充から始め、5～7日ほどしてから甲状腺ホルモンの治療を開始します。ステロイドの補充も少量から始める方が精神神経症状を回避できて安全です。

粘液水腫性昏睡

「甲状腺機能低下症が基礎にあり、重度で長期にわたる甲状腺ホルモン欠乏に由来する、ある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」と定義されています。血液検査では、低Na、低血糖､呼吸性アシドーシス(高CO_2)を認めます。神経症状には左右差や巣症状はなく、異常な画像所見もありません。治療時にはゆっくりと加温し甲状腺ホルモンを経静脈的に補充します。粘液水腫性昏睡は重篤であり、致死率は25%に達します。

橋本脳症

橋本病に伴う自己免疫的機序により多彩な精神･神経症状を呈する疾患です。甲状腺機能とは無関係であり、抗甲状腺抗体が関与する自己免疫疾患と考えられています。抗サイログロブリン抗体や抗TPO抗体が陽性であることは診断に有用ですが、解糖系酵素であるαエノラーゼのN末端に対する抗体(抗NAE抗体)の存在が特異度が高く診断根拠となりますが、保険適用外です。画像診断では、側頭葉辺縁系病巣やびまん性白質病変を認めます。治療には、ステロイドを使用し、予後は良好ですが、しばしば遷延します。

Low T3症候群(nonthyroidal illness)

fT_3やfT_4が低値にもかかわらず、TSHが正常ないし低値を示す病態です。これは消耗性疾患や低栄養状態で体がエネルギー代謝を低下させている時にみられます。T_4→T_3の変換が抑制されるためfT_3が低下し、進行するとfT_4も低下します。

リバースT_3(rT_3)が高値となるのも特徴です。rT_3はヨードの結合部位が異なるため、ホルモン活性を持ちません。但し、現在は検査所での測定は不可となっています。

甲状腺ホルモンと妊娠

妊娠初期は、HCGがTSH受容体を刺激しfT_3とfT_4は上昇し、TSHは低下しますが、徐々に正常化してきます。妊娠中はサイロキシン結合グロブリン(TBG)が増加し、総サイロキシン(TT_4)は増加しますが、fT_4はTBG増加の影響は受けませんので、fT_4が妊娠中の甲状腺機能の指標となります。妊娠三半期ごとのTSH基準値(mIU/L)を、米国は2.5・3.0・3.0、欧州は2.5・3.0・3.5としていますが、人種や民族により異なるとも言われています。TSHは胎盤を通過しませんが、甲状腺ホルモンは胎児に移行し、妊娠初期の児の発育に寄与します。妊娠12週頃より胎児の甲状腺は機能し始め、20週目頃に下垂体-甲状腺系が完成します。抗TSH受容体抗体は胎盤を通過して胎児に移行するため、一過性に新生児に甲状腺機能亢進症が認められることがあります。妊娠後半にTRAbが5IU/L以上ある場合は、新生児バセドウ病を発症する可能性があり、疑われる場合は、出生後に臍帯血で新生児の甲状腺ホルモンをチェックします。抗甲状腺薬は、妊娠初期には催奇形性のあるチアマゾールを避けてプロピオチオウラシル(200～300mg/日で開始)を使用し、妊娠16週以降はチアマゾール(15～30mg/日で開始)を使用します。無機ヨウ素は催奇形性がなく、使用可能です。抗甲状腺薬は、胎盤を通過して母体より強く甲状腺機能を抑制する傾向があります。レボチロキシンとの併用は胎児水腫の危険性があるため行いません。胎盤が機能し始める20週までに甲状腺機能を安定させることが望まれます。産後にバセドウ病は悪化することが多いですが、10mg以上のチアマゾールを服用する場合は、服用6時間以上後の授乳とします。無機ヨードは母乳中に濃縮されて分泌されますので、使用は避けます。

妊婦の甲状腺機能低下が判明時は、直ちにレボチロキシンにてTSH2.5μIU/mL未満～キット下限値を目標に治療します。

健康診断で甲状腺機能異常を疑うきっかけは

甲状腺ホルモンや、甲状腺に対する抗体は、健康診断では通常測定しません。しかし、一般的な検査で甲状腺機能異常を知るきっかけとなることがあります。

甲状腺ホルモンが多いときは、コレステロール、クレアチニンが低下し、ALPが上昇します。甲状腺ホルモンが少ないときは、CPK、LDH、トランスアミナーゼ、コレステロール、クレアチニンが上昇する傾向があります。これらの異常がみられたときは、甲状腺ホルモンの値をチェックするのがよいでしょう。触診は甲状腺異常を見つける有力な手段です。超音波検査で峡部の厚さが4mm以上、もしくは片葉の長軸径が5.5cm以上の場合、甲状腺腫大と判断します。ダウン症候群(95%が21番染色体トリソミー)の40～60%が甲状腺機能低下症を合併します。

他の章に記載されている甲状腺に関連した検査

TSH 255頁　　TSH受容体抗体　315頁
抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(抗TPO抗体、抗マイクロゾーム抗体)　316頁
抗サイログロブリン抗体(TgAb)　316頁

サイログロブリン

基準値　3.68～64.15ng/mL（CLIA法）

甲状腺で作られ、濾胞内にためられるコロイド状の物質です。

【上昇する疾患】甲状腺癌、バセドウ病、亜急性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎
甲状腺良性腺腫、慢性甲状腺炎(橋本病)、妊娠
【低下する疾患】医原性甲状腺中毒症、甲状腺全摘出術後
晩発性甲状腺機能低下症（バセドウ病アイソトープ治療後）

甲状腺濾胞上皮細胞で作られ、濾胞内に貯められる糖タンパク質です。
血中半減期は、3日程です。甲状腺ホルモンが過剰に作られるバセドウ病や、甲状腺組織が壊れて内容物が逸脱する破壊性甲状腺炎(無痛性甲状腺炎，亜急性甲状腺炎)で上昇します。臨床上最も利用されるのは、甲状腺分化癌治療のために甲状腺全摘出をした後、再発していないかどうかのチェックです。サイログロブリンは、甲状腺でのみ作られますので、術後は検出されなくなりますが、甲状腺癌がすでに転移していて増殖してくると、再びサイログロブリンが増加してきます。抗サイログロブリン抗体が陽性の場合、測定値が干渉を受け、不正確になります。慢性甲状腺炎では、同抗体が陽性ですので、サイログロブリン値の信頼性が乏しくなります。

甲状腺腫瘍

甲状腺腫瘍は嚥下の際、気管とともに上下に動き、他疾患との鑑別になります。良性結節で最も多いのは腺腫様甲状腺腫です。悪性腫瘍には、乳頭癌、濾胞癌、髄様癌、低分化癌、未分化癌、甲状腺原発リンパ腫があります。乳頭癌と濾胞癌を併せて甲状腺分化癌と言い、サイログロブリンと甲状腺ホルモンを産生する性質をある程度保持しています。乳頭癌が最も多く90%を占め、その大部分が$BRAF^{V600E}$という変異を持ちます。BRAFはセリンスレオニンキナーゼであり、変異があると常時活性化され、RASからの指令をMEKに伝え続けます。5mm以下の甲状腺結節は経過観察を行いますが、5mm以上で悪性腫瘍を疑う場合は、穿刺吸引細胞診(FNAB)を行い診断します。乳頭癌や髄様癌はリンパ節転移をしやすく、濾胞癌は血行転移をしやすい傾向があります。

甲状腺癌治療の第一選択は手術であり、甲状腺全摘後に残存する正常甲状腺組織の焼灼のためにアブレーション治療を行います。原発巣の再発や遠隔転移の治療には放射線ヨウ素内服治療を行います。

1cm以下の乳頭癌で、明らかな浸潤や転移のないものは経過観察することが世界の潮流となっており、積極的経過観察と言われます。腫瘍増大やリンパ節転移が出現する確率は10%以下であり、その後に手術をしても生命予後を損なうことがないというデータが蓄積されつつあります。この場合の腫瘍増大は、当初より3mm以上大きくなったものと定義されています。一般に若い人ほど進行リスクが高く、高齢者ほど低くなります。このため、未成年者の経過観察を支持するエビデンスは十分ではありません。「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2024年」では、リスクのない無症状の成人に対する超音波検査による甲状腺癌検診は、「行わないことを推奨する」と記されています。

濾胞癌と良性の濾胞性腺腫との鑑別は細胞診では困難であり、被膜浸潤、脈管浸潤、転移の有無により行います。髄様癌は、カルシトニン値が上昇することが特徴で、診断や術後の再発チェックに使用できます。ヨウ素治療不応例や手術不能の甲状腺癌に対しては抗癌剤治療やVEGFRを主に阻害するマルチキナーゼ阻害薬(ソラフェニブ、レンバチニブ)を使用します。$BRAF^{V600E}$に対してはBRAF/MEK阻害薬(ダブラフェニブ、トラメチニブ)が保険適用されています。

甲状腺超音波検査にて微小石灰化の存在や、前後径が幅より大きな場合は悪性腫瘍を疑う根拠となります。

放射線曝露は15～25年後に年2%の割合で乳頭癌を発生させます。小児の場合、RET/PTCの融合遺伝子が多くみられます。

進行癌に対しては、放射線ヨウ素、分子標的薬が使用され、光免疫療法も行われます。

外部参照　甲状腺腫瘍診療ガイドライン2024　（日本内分泌外科学会雑誌）
http://jaes.umin.jp/guideline/files/guideline2024.pdf

インタクト副甲状腺ホルモン(intact PTH)基準値　10～65pg/mL(ECLIA法)

カルシウム値を上昇させるホルモンです。

	低カルシウム血症	高カルシウム血症
Intact PTH高値	続発性副甲状腺機能亢進症 偽性副甲状腺機能低下症(PHP) 慢性腎不全 骨軟化症	原発性副甲状腺機能亢進症 異所性副甲状腺ホルモン産生腫瘍 低Ca尿性高Ca血症 薬剤(リチウム)
Intact PTH低値	特発性副甲状腺機能低下症 続発性副甲状腺機能低下症 低マグネシウム血症	ビタミンD中毒、サルコイドーシス LOH症候群(男性更年期障害) HHM(悪性腫瘍に伴う高Ca血症)

副甲状腺ホルモン(PTH)は、甲状腺に接して存在する4個の副甲状腺という小さな内分泌器官より分泌されます。

副甲状腺ホルモンは、115個のアミノ酸からなるpreproPTHとして合成され、その後一部が切り取られて、84個のアミノ酸からなるペプチドホルモンとなります。N端1～34番アミノ酸に生物学的活性があり、その中の25～34番アミノ酸に受容体結合主要部位があります。これまで、N末端とC末端に対する抗体を用いて測定するintact PTH(iPTH)が測定の主流でしたが、他のフラグメントも測定されることが問題視され、N端1-4に対する抗体を用いて測定するwhole PTH(wPTH)は、PTH1-84のみを測定するためより正確です。透析患者では､PTH作用に拮抗するPTH7-84が増加しますが､wPTHには計測されないので同疾患患者には有用です。wPTHの基準値は、14.9～56.9pg/mL(ECLIA法)です。wPTH×1.7＝iPTHという換算式があります。

Caに対しては、骨と腎臓への作用により上昇させる方向に働きます。腎遠位尿細管でのカルシウムの再吸収促進、腎近位尿細管での活性型ビタミンDの合成、リンの近位及び遠位尿細管での再吸収抑制、重炭酸イオンの排泄促進、骨芽細胞を介した破骨細胞による骨の吸収促進などの作用により血清カルシウム値を高めます。〔226頁参照〕Pに対しては、骨では上昇させる方向に、腎では低下させる方向に働きますが、総じて低下させる方向にあります。ビタミンD活性化作用もあり、間接的にCaとPの消化管よりの吸収を増加させます。

PTH受容体には､PTH1RとPTH2Rが存在します。PTH1Rは、主たる受容体でありPTHとPTHrPが結合するGタンパク質共役受容体です。PTH2RにはPTHは結合しますがPTHrPは結合できません。

血清Ca濃度は、副甲状腺細胞膜上のカルシウム感受性受容体で感知され、PTHの分泌量が調整されます。

腎機能障害では高P血症、低Ca血症となり、二次性副甲状腺機能亢進症を招きます。副甲状腺はびまん性の過形成となり、進展すると結節性過形成となります。副甲状腺機能抑制薬として活性型ビタミンD製剤とカルシウム受容体作動薬があります。前者は血中CaとPの値を上げますが、後者は下げる作用があり使用しやすいと言えます。PTH過剰により皮質骨の菲薄化や多孔化がおこりますが、この作用はエストロゲンで抑止されます。

甲状腺癌の手術の際、副甲状腺も同時に切除される場合があります。低カルシウム血症を避けるため、これまで活性型ビタミンD製剤が用いられてきましたが、高カルシウム尿症を来すことが問題でした。リコンビナントPTH(1-84)を使用する事により高カルシウム尿症を避けることはできます。

原発性副甲状腺機能亢進症

高Ca血症と低P血症が同時に存在する場合に疑います。副甲状腺腺腫が80～90%、過形成は10～20%、副甲状腺癌は1%未満です。発症率は1300人に1人で、男女比は1:2です。高Ca血症の症状は228頁を参照して下さい。Ca尿症は尿路結石症をもたらします。嚢胞性線維性骨炎となり、骨粗鬆症を招きます。副甲状腺^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィとエコーにて所在を確認します。手術で治療する場合は、4腺全てを摘出し、1腺の一部を非利き腕の前腕に自家移植します。高Ca血症に対して、Ca受容体作動薬を用います。

副甲状腺ホルモン関連蛋白質(PTHrP)

PTHに似た作用を持つ蛋白質で、基準値は1.1pmol/L以下です。141個のアミノ酸からなり、分子量は16000です。N末端の13個のアミノ酸のうち8個が副甲状腺ホルモン(PTH)と同じです。骨と腎に対して、PTHと同様の働きをし、Ca値を上昇させます。PTHrPは、容易に蛋白分解酵素により分解されるため不安定です。測定する際は、採血後、速やかに血漿を分離し、凍結させることが必要です。

腫瘍随伴体液性高カルシウム血症(HHM)

PTHrPが分泌されることにより、高Ca血症を起こす疾患です。多くは扁平上皮癌や腎癌等の悪性細胞より分泌されます。PTHrPにより高Ca血症という合併症を起こすことが難点ですが、PTHrPを測定することにより、治療効果の判定に使える利点もあります。

PTHrPは、授乳中の乳腺上皮細胞で大量に分泌されるため、授乳中は高値となっても異常とは言えません。

副甲状腺機能低下症

iPTH＜30pg/mLとなり、低カルシウム血症と高リン血症を特徴とし、それぞれの電解質異常による症状が出現します。〔227頁～229頁参照〕頸部術後の頻度が高いですが、遺伝性、自己免疫性があり、原因不明のものも存在します。

血清マクネシウム値が1mg/dL以下になると、PTHの分泌抑制と標的臓器の感受性の低下が起こり、治療抵抗性の低カルシウム血症となります〔232頁参照〕。治療には活性型ビタミンD製剤を用いますが、海外ではPTH製剤が使われ、日本でも将来使用可能になると思われます。低マグネシウム血症が併存する場合は、Mgの補給も行います。

偽性副甲状腺機能低下症(PHP)〔36頁参照〕

副甲状腺ホルモン(PTH)に対する標的組織の不応のために副甲状腺機能低下の病態を示す疾患です。iPTH≧30pg/mLの場合に疑われます。低Ca血症が病態の主体であり、テタニー、手足のしびれ、全身痙攣等をおこします。PTH受容体機構に共役するGsα蛋白のゲノムもしくはエピゲノム変異に基づくものであるため、同機構を有する他のホルモン受容体の機能の低下も認められます。

Ellsworth-Howard試験は、PTH1-34投与後の受容体以降の反応を尿中cAMPと尿中無機リンの値で評価するものです。低Ca、高P血症の症例に行います。PHPⅠ型は、尿中cAMPも尿中無機リンも反応しません。PHPⅡ型は尿中cAMPは反応しますが尿中無機リンは反応しません。治療は、アルファカルシドールもしくはカルシトリオールで行います。重度の低Ca血症がある場合は、グルコン酸Caの静注を行います。

副甲状腺ホルモン(PTH)と骨粗鬆症治療

PTHは、84個のアミノ酸からなるペプチドホルモンですが、ホルモン活性があるのは、N末端の34個のアミノ酸であり、この部分を骨粗鬆症治療薬にしたのがテリパラチド酢酸塩です。PTHは、破骨細胞を活性化させて骨吸収を促進するとともに、骨芽細胞前駆細胞や前骨芽細胞の分化促進と骨芽細胞のアポトーシス抑制作用により骨形成促進作用を示します。生理的なPTH分泌は持続的であり、常に骨吸収作用と骨形成作用を示しますが、トータルとして骨吸収が勝ります。これに対し、治療に使用する場合は、間欠的な投与になります。PTHの投与により一過性に破骨細胞が活性化され骨吸収が促進されますが、PTHが消失すると骨吸収作用はなくなります。しかし、骨芽細胞数の増加は持続し、PTHが消失した後も骨形成促進作用は持続し、結果として骨形成作用が強く出ます。PTH受容体には、RGとROが存在し、前者はG蛋白と結合後リガンドが乖離するためPTHシグナルの伝達が短時間に止まり骨同化作用を促し、後者はリガンドが結合したまま細胞内に移行するため持続的にシグナルを伝達し骨異化作用を促進します。副甲状腺製剤を投与すると一過性に、血圧低下、動悸、悪心がおこることがあります。投与期間が2年に限られ、終了すると急速に骨密度が低下するため、治療終了後はビスホスホネート製剤か抗RANKL抗体による治療の継続が必要です。

原発性副甲状腺機能亢進症(PHPT)による骨粗鬆症に対して、ビスホスホネートを使用すると骨密度は増加しますが骨折は増加したという報告があります。その他の薬剤もエビデンスはありません。

カルシトニン　基準値　男性 5.15pg/mL以下　女性 3.91pg/mL以下（ECLIA法）

カルシウム値を低下させるホルモンです。甲状腺癌の検査としても有用です。

【上昇する疾患】甲状腺髄様癌、慢性腎不全、多発性内分泌腫瘍2A型(MEN-2A)

甲状腺の傍濾胞細胞(C細胞)から分泌される32個のアミノ酸からなる分子量3400のペプチドホルモンです。プレプロカルシトニン、プロカルシトニンを経て作られます。血液カルシウム濃度が上昇すると分泌され，カルシウム濃度を低下させます。破骨細胞の働きを抑制して、骨吸収を低下させることが機序の一つです。検査としては本来のカルシウム代謝ではなく、甲状腺髄様癌や異所性カルシトニン産生腫瘍の腫瘍マーカーとして利用されています。カルシトニンが著増している場合は、髄様癌の転移も考えられます。治療薬としては、高カルシウム血症の補正に併用されています。1回40単位を1日2回連日点滴静注します。反復投与で効果が減弱するため、3～7日の使用に止めます。

前駆体である、プロカルシトニンには、ホルモン活性はなく、細菌感染症かどうかを調べる別の目的で測定されます。〔304頁参照〕

甲状腺髄様癌

甲状腺C細胞(傍濾胞細胞)から発生する悪性腫瘍です。C細胞はカルシトニンを産生する細胞ですので、その測定は髄様癌の腫瘍マーカーとなります。甲状腺悪性腫瘍の5～10%を占めます。男女ほぼ同数に発生し、30歳代と50歳代が発生しやすい年齢です。^{123}I甲状腺シンチグラフィでは低摂取結節として認められますが、^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィでは陽性を示します。CEAも上昇することがあり、両者が増加するものが最も多くみられます。片方のみ増加するものや、いずれも増加しないものもあり、後者はしばしば発見が遅れ予後不良となります。カルシトニンが100pg/mLでは髄様癌の可能性が高く、10～100og/mL中等度上昇ではカルシウム負荷試験で判断します。カルシトニンは、Ca負荷にて髄様癌では3～4倍に上昇し、異所性カルシトニン産生腫瘍では2倍以下の反応に止まります。近年、プロカルシトニンの増加が注目されています。敗血症の診断に用いられる検査であり、現時点では甲状腺髄様癌診断に対する保険適用はありません。

なお、甲状腺機能は基準値内であり、カルシトニンを分泌しますが、低カルシウム血症となることはあまりありません。

治療は外科的切除です。カルシトニンは甲状腺以外でも産生されますので、甲状腺を全摘出しても、カルシトニンは検出されます。

異所性にカルシトニンを産生する腫瘍には、肺癌、乳癌、大腸癌、胃癌等が知られています。

カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide:CGRP)

カルシウムを低下させるホルモンであるカルシトニンと同じ遺伝子から作られ、スプライシングによりいずれかが産生されます。CGRPは、37個のアミノ酸からなるニューロペプチドで、α-CGRPとβ-CGRPのアイソフォームが存在します。両者はアミノ酸が3個異なりますが、生理活性は同等です。CGRPは、Gs共役型の独自の受容体を介する神経伝達物質として機能し、細胞内cAMPを増加させて様々な酵素を活性化させます。同受容体はCLR(calcitonin receptor-like receptor)とRAMP1(receptor activity-modifying protein 1)というサブユニットで構成されており、アドレノメデュリンやアミリンとともにカルシトニン受容体ファミリーを形成しています。カルシトニンは、甲状腺C細胞で作られCa代謝に寄与しますが、血管拡張作用は強くありません。CGRPは、中枢神経で産生され、Ca代謝にほとんど影響しませんが、血管拡張作用、疼痛伝達亢進作用、炎症メディエーターの産生分泌作用を持ち、片頭痛の病因に関与しています。

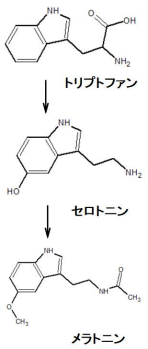
CGRPと片頭痛

片頭痛は、拍動性の頭痛を特徴とする疾患です。女性に多く、光過敏、音過敏、悪心、嘔吐を伴います。患者は暗く静かな場所での安静を好み、落ち着きがなくなる群発頭痛と対照的です。持続時間は、4～72時間です。閃輝性暗点(5分以上かけて進展)等の前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛があります。その前に、疲労感、集中力低下などの予兆が半数にあり、病態の首座は視床下部にあります。女性の場合、月経1～2日前から月経中に前兆のない片頭痛を起こすことがあり、月経時片頭痛と呼ばれています。1ヵ月の間に15回以上頭痛がある状態が3ヵ月以上続き、月に8日以上前兆のない頭痛がある場合、慢性片頭痛に分類されます。

片頭痛の原因は、脳硬膜の三叉神経血管系の神経原性炎症です。三叉神経無髄C線維からCGPが放出され、細い有髄のAδ線維上にあるCGRP受容体に作用して感作し、さらに中枢に伝播して視床の感作を誘導します。C線維には感覚神経と交感神経が含まれ、Aδ線維には痛みと冷感覚を伝える神経が含まれます。

神経線維の種類		機能	直径(μm)	伝導速度(m/秒)
有髄	Aα	固有感覚(筋紡錘等より)・体性運動	12～20	70～120
	Aβ	触覚・圧覚・腱紡錘からの情報	5～12	30～70
	Aγ	運動ニューロンからの筋紡錘への出力	3～6	15～30
	Aδ	痛覚(速い痛み)・温度覚(冷覚)	2～5	12～30
	B	自律神経節節前線維	<3	3～15
無髄	C後根	痛覚(遅い痛み)・温度覚(温覚)	0.4～1.2	0.5～2
	C交感神経	自律神経節節後線維	0.3～1.3	0.7～2.3

血管拍動による機械的刺激が、強い拍動性の頭痛として感知され、片頭痛となります。CGRPは、血管平滑筋に作用して血管拡張を起こしますが、平時にはトーヌスに関与せず、阻害しても血管収縮を起こしません。発作時には、NSAIDs、アセトアミノフェン(妊娠時も使用可)が効果を示します。最も有用なトリプタン製剤は、セロトニン受容体に作用して効果を発揮します。セロトニン受容体の5-HT_{1B}受容体は、頭蓋内の血管平滑筋に存在して血管収縮作用を持ち、5-HT_{1D}受容体は三叉神経終末に多く存在して興奮抑制作用を持ち、5-HT_{1F}受容体は三叉神経脊髄路核に多く存在し、CGRP放出抑制作用を持ちます。



トリプタンは主に前2者に作用します。頭痛開始早期(できれば15分以内)の服用が必要であり、痛みがピークに達してからの服用では有効率が著しく低下します。副作用として胸部不快感があります。トリプタンの血管収縮作用は発作の抑制に寄与しますが、心血管系の基礎疾患があると使用できない欠点があります。5-HT_{1F}受容体作動薬(ジタン系薬)は、血管収縮作用がなく冠動脈不全があっても使用できる有用性があり、ラスミジタン(レイボー™)が承認されています。目眩、傾眠傾向、悪心がありますが内服を続けると減少します。トリプタンやNSAIDsとの併用は可能です。

発作の予防薬として保険適用のある薬剤は、ロメリジン、ベラパミル、プロプラノロール(妊娠中の第一選択)、バルプロ酸(妊婦には不可)であり、妊娠中は少量のアミトリプチリンを使用することもあります。抗CGRP抗体および抗CGRP受容体抗体が発作予防薬として使用されるようになりました。高価ですが従来の薬剤より有効性が向上しており、これらに十分な効果がなく、月に4日以上の片頭痛のある場合に適用となります。抗CGRP抗体と抗CGRP受容体抗体の間で臨床的な優劣はありませんが、後者は便秘の副作用があります。

CGRPに対する小分子拮抗薬としてゲパント系薬剤があります。第1世代は肝毒性のため市場に出ることはありませんでしたが、肝毒性のない第2世代がFDAにて承認済みです。ウブロゲパントは急性期治療薬として、アトゲパントは予防薬として、リメゲパントは急性期及び予防の治療薬として米国で使用されています。さらに第3世代のザベゲパントは急性期治療薬として点鼻スプレーで、FDAで承認済みです。ゲパント系薬剤は、既存薬と比較して効果にすぐれ、忍容性が高く、副作用が少ない薬剤であり、近未来の片頭痛治療を一新させる可能性があります。薬物乱用頭痛(MOH)もないと言われています。ただし、妊娠中の治験は行われていないので、妊娠時の処方は避けることになるでしょう。

片頭痛の起因物質として、PACAP(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide)も可能性の一つとして知られており、頭痛に加え予兆や随伴症状との関連が疑われます。

片頭痛と類似の症状を持つ頭痛に、三叉神経・自律神経性頭痛(trigeminal autonomic cephalalgias:TACs)があります。発作性の片側の頭痛と結膜充血、流涙、鼻漏等の頭部副交感神経系の自律神経症状を伴います。群発頭痛は最も知られており、男女比は3:1で、眼窩を中心に刺すような激痛が15分～180分続きます。深夜や朝方に多く、トリプタンと高濃度酸素吸入(7L/分)が発作中断に有効です。アルコールは強力な発作誘発因子です。発作性片側頭痛は30分以内の穿刺痛が、SUNHA(short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks)は数秒から数分の穿刺痛がおこります。持続性片側頭痛は、圧迫性の頭痛が数ヵ月以上持続します。群発頭痛以外は女性に多くみられます。発作性片側頭痛と持続性片側頭痛は、インドメタシンが有効であることが特徴です。〔529頁参照〕

片頭痛経口治療薬の特徴

一般名（商品名）	T_{max}	$T_{1/2}$	長所･利点	短所･禁忌
スマトリプタン（イミグラン™）	1.8	2.2	使用例が多く､安全性が確立	生物学的利用率が低い
ゾルミトリプタン（ゾーミッグ™）	3	2.4	脂溶性で中枢移行がよい	眠気､目眩､全身倦怠感
エレトリプタン（レルパックス™）	1	3.2	効果発現が速く､副作用が少ない	重篤な肝障害では禁忌
リザトリプタン（マクサルト™）	1	1.6	効果発現が速く､有効率が最も高い	プロプラノロールと併用禁忌
ナラトリプタン（アマージ™）	2.7	5.1	中枢移行が良､長時間持続	効果発現が遅く､有効率も低い
ラスミジタン（レイボー™）	2.5	3.5	心血管イベントが少ない	浮動性めまい等の副作用

スマトリプタンには皮下注薬(群発頭痛にも適用あり)や点鼻薬もあり、ゾルミトリプタンとリザトリプタンは口腔内崩壊錠もあります。効果は、注射薬､口腔内崩壊錠､経口薬の順に速く発現します。

グルカゴン （膵グルカゴン）　　基準値　70～174pg/mL（ELISA法）

血糖値を上げる、膵臓から分泌されるホルモンです。

【上昇する疾患】　グルカゴン産生腫瘍、糖尿病性ケトアシドーシス
【低下する疾患】　膵摘、不安定型糖尿病

グルカゴンは、膵ランゲルハンス島のα細胞から分泌される、29個のアミノ酸からなるペプチドホルモンです。回腸以下の消化管粘膜のL細胞にて産生されるエンテログルカゴン(腸グルカゴン)もあります。単にグルカゴンという場合は、通常膵グルカゴンを指します。グリコーゲンの分解を促進し、グリコーゲンの合成を抑制することにより、血糖値を上昇させます。アミノ酸や乳酸からの糖新生も促進します。低血糖が分泌刺激となりますが、アミノ酸も分泌刺激として働きます。低血糖刺激が頻発すると、分泌反応が鈍くなり、無自覚低血糖の促進因子となります。グルカゴノーマでは、高血糖に加えて壊死性遊走性紅斑が生じ、グルカゴンの遊離脂肪酸の分解作用により、皮下脂肪が減少して皮疹が形成されると考えられています。グルカゴノーマの発生好発部位は、膵尾部であり、約半数が悪性です。インスリン依存糖尿病では膵β細胞が破壊されますが、膵α細胞はある程度残ります。グルカゴンは、膵α細胞でプログルカゴンより作られますが、小腸や脳にもプログルカゴンは存在し、グルカゴン様ペプチド(GLP)が作られます。これには、GLP-1とGLP-2の2種類が存在します。

従来の測定法では、グルカゴン(1-29)だけでなく、グルカゴン(19-29)､グルカゴン(3-29)､グリセンチン(1-61)､オキシントモジュリン､グリセンチンも加えた値となります。これらを排除した正確な値を得るため、グルカゴン･サンドイッチELISA法が提言されています。

グルカゴン分泌抑制および促進機序：グルコースやアミノ酸がトランスポーターを介してα細胞に取り込まれると､代謝されてATPが産生されKTAPチャネルが閉鎖します。細胞内ATPが増加すると電位依存性Naチャネルが不活化され､細胞膜の活動電位の振幅が減衰します。その結果､細胞内へのCa流入が抑制され､グルカゴン分泌が抑制されます。グルコース低下時は､副交感神経を介した直接作用と交感神経系や副腎を介した神経内分泌学的な間接作用で分泌が促されます。グルコースの刺激を受けると､β細胞からはインスリン､亜鉛､アミリンが分泌され､δ細胞からはソマトスタチンが分泌され､α細胞からのグルカゴン分泌の抑制性パラクライン刺激として働いています。
グルカゴン負荷試験：インスリン分泌能の評価、成長ホルモン分泌能の評価、褐色細胞腫の診断等に利用されます。ただし、褐色細胞腫では、著明な血圧上昇を招く危険性があります。消化管蠕動運動抑制作用があるため、消化管検査の前処置にも使用されます。

グルカゴンとアナフィラキシー：アナフィラキシーでは、治療にアドレナリンが使用されます。これは、血管を収縮させて血圧を上昇させるα1作用、心収縮力と心拍数増加による心拍出量増やすβ1作用、気管支拡張作用とケミカルメディエーター放出抑制作用のβ2作用を期待してのものです。α作用しか持たないノルアドレナリンや、β作用しか持たないイソプロテレノールではなくアドレナリンを使う理由はここにあります。これらの作用は、アデニルサイクラーゼを活性化させてcAMPを増加させることで発揮されます。cAMPは、肥満細胞の脱顆粒抑制作用も持ちます。βブロッカーが投与され

ていると、これらの作用が働かず、十分な効果を得ることができません。グルカゴンはアドレナリン同様にcAMPを増加させて、ホルモン作用を発揮しますので、グルカゴンを併用すると、βブロッカー投与時においても、気管支拡張作用を得ることができます。。

ガストリン

基準値　30～150pg/mL　(現在は受注不可のため参考値)

胃で作られる、胃酸の分泌を促進するホルモンです。

【上昇する疾患】ガストリノーマ、自己免疫性胃炎(A型胃炎)、悪性貧血
萎縮性胃炎、副甲状腺機能亢進症(高Ca血症により分泌増加)、腎機能障害、肝機能障害
薬剤性（PPI、P-CAB、H_2ブロッカー、ブチルスコポラミン）
【低下する疾患】胃切除、薬剤性(グルカゴン、ソマトスタチンアナログ)

採血は早朝空腹時に行い、血清分離後-20℃以下に凍結保存をすることが望まれます。

ガストリンは、胃幽門前庭部と十二指腸の粘膜に存在するG細胞より分泌される消化管ホルモンです。食事刺激により分泌され、胃体部に分布する胃壁細胞のCCK-B/ガストリン受容体(コレシストキニン受容体)に結合して、胃酸分泌を促します。胃内のpHが2以下になるとフィードバックが働き、ガストリン分泌は抑制されます。

胃粘膜が萎縮を起こして胃酸分泌能力が低下すると、ガストリンの分泌が増えます。自己免疫によるA型胃炎では、G細胞数も増加しますが、ピロリ菌によるB型胃炎ではG細胞数はむしろ減少傾向にあり、ガストリン値の増加は軽微です。高カルシウム血症では、ガストリンの分泌が増加します。腎機能や肝機能が低下すると、ガストリンの代謝が低下して高値となります。P-CAB服用では、1000pg/mLを越える値になることがあり、壁細胞やECL細胞の増殖を促進します。ECL細胞は腫瘍化すると、カルチノイドとなります。

CCKについて：CCKは、神経系と消化管で作られるペプチドホルモンです。摂取したアミノ酸や脂肪酸の刺激によって分泌され、胆嚢収縮、オッディ括約筋弛緩、膵酵素の分泌を起こします。胃排出運動を抑制し、食欲抑制作用があり、機能性ディスペプシア(FD)の病因との関係が指摘されています。FDではCCKの分泌増加と感受性亢進が指摘されています。迷走神経と延髄孤束核にはCCK受容体が存在し、食欲抑制や胃運動抑制に働いています。

Zollinger-Ellison syndrome

ガストリン産生腫瘍によりもたらされる疾患です。難治性消化性潰瘍、胃酸の過剰分泌、非β細胞由来の膵島腫瘍が3主徴です。大部分はガストリノーマ三角（胆嚢管総胆管合流部・十二指腸下行部下部境界・膵頭膵体部境界を3頂点）に発生します。50～80%が悪性です。潰瘍は胃や十二指腸球部だけでなく、十二指腸下行部から空腸上部にかけても発生します。画像診断にて胃巨大襞を認め、脂肪性下痢や低K血症を伴います。ガストリン値は、300pg/mL以上になりますが、分泌には変動があり、場合によっては複数回の測定が必要です。存在場所が不明の場合、ソマトスタチンアナログのペンテトレオチドを^{111}Inで標識したオクトレオスキャンによるシンチグラフィーが有用です。治療は腫瘍の手術による摘除です。

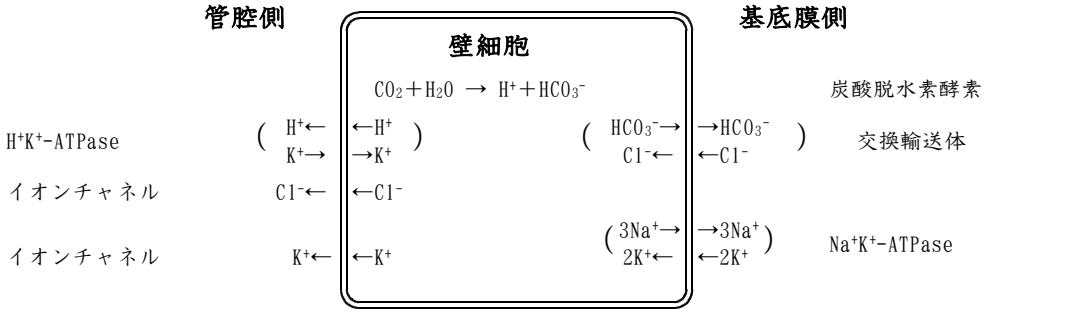
胃酸の産生機序

壁細胞内にてH^+は、炭酸脱水素酵素の働きで、以下の式より作られます。

$CO_2 + H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$

H^+は、H^+K^+-ATPaseの働きで能動的に管腔側に分泌されます。

HCO_3^-は、基底膜側にあるCl^-/HCO_3^-交換輸送体により細胞外に出され、代わりにCl^-を取り込みます。
基底膜側には、Na^+K^+-ATPaseが存在し、能動的にK^+を取り込んでいます。
このように基底膜側から取り込まれたCl^-とK^+は、それぞれのイオンチャネルを通して、管腔側に排出されます。
これらを総合すると、HClが管腔側に放出されたことになります。
この機構により、動脈血の300万倍のH^+濃度を生み出します。



胃腺の細胞

胃酸の分泌は、胃腺という胃底部や体部の粘膜の窪みから行われます。胃腺の中には、複数の種類の細胞が存在し、消化活動に携わります。主細胞からはペプシノーゲン、壁細胞からは酸と内因子、ECL細胞からはヒスタミン、D細胞からはソマトスタチン、粘液細胞からは重炭酸イオンの分泌が行われます。壁細胞は、PHが0.8という強酸性の塩酸を分泌します。

胃酸の分泌調整

壁細胞からの胃酸の分泌は、アセチルコリン、ヒスタミン、ガストリンにより促進されます。G細胞から分泌されるガストリンは、壁細胞に直接働いて酸分泌を促進させるだけでなく、ECL細胞に働きかけてヒスタミンを分泌させ、間接的にも胃酸分泌を増加させます。ソマトスタチンは、胃酸の分泌を抑制します。

メッケル憩室：バウヒン弁から100cm以内の小腸の腸間膜付着部の反対側にできる胎生期の卵黄腸管の残存による憩室です。異所性胃粘膜が存在し、胃底腺から分泌される塩酸やペプシンにより消化性潰瘍をおこすことがあります。若年者の消化管出血の鑑別疾患となり、動脈性出血であり、外科手術の対象となります。

胃酸分泌抑制薬

PPI：小腸で吸収された後に血管より壁細胞内に入り、壁細胞の表面にある分泌細管に放出された後、胃酸により活性化されます。活性体はプロトンポンプとSS結合して、酸分泌を抑止します。胃酸分泌抑制薬でありながら、活性化に胃酸を必要とする矛盾点があるため、薬効の発揮には時間を要します。また、活性型のPPIは不安定であるため、分泌腺管内に長く止まることが出来ず、血中からのPPIの供給がなくなると、再びプロトンポンプが活性化してしまいます。CYP2C19とCYP3A4による代謝を受けるため、薬剤の相互作用に注意が必要です。機序は不明ですが、MTXの血中濃度を上昇させます。

P-CAB：現在はボノプラザン(VPZ)が使用されています。酸による活性化を必要としないので、即効性であり長い時間効果が持続します。P-CABは胃酸による失活も受けず、胃壁細胞のプロトンポンプのカリウムチャネルに結合し続け、H^+とK^+の交換を阻止します。そのため、血中からP-CABが消失しても、効果を発揮し続けます。CYP3A4による代謝を受けます。ピロリ菌除菌に使用すると、PPI以上の除菌率が得られます。長期投与は、PPI以上のガストリン高値を招きます。PPIもP-CABも食前の投与の方が安定した効果が得られます。

H_2受容体拮抗薬：ヒスタミン刺激が主となって胃酸が分泌される夜間は酸分泌を抑えますが、日中の作用は強くありません。

レニン　（血漿レニン活性：ＰＲＡ　血漿レニン濃度：ＰＲＣ）

基準値　PRA　臥位:0.2～2.3　座位:0.2～3.9　立位:0.2～4.1　ng/mL/時（EIA法）
　　ARC　随時:3.2～36.3　臥位:2.5～21.4　立位:3.6～63.7　pg/mL（CLEIA法）

レニンは、腎臓から分泌される血圧を上昇させるホルモンです。

【上昇する疾患】　高レニン性本態性高血圧症、腎血管性高血圧症
悪性高血圧症、バーター症候群、ギテルマン症候群、傍糸球体細胞腫
循環血液量の減少、偽性バーター症候群(下剤、利尿薬の服用)
【低下する疾患】　低レニン性本態性高血圧症、原発性アルドステロン症
リドル症候群、薬剤性(グリチルリチン、甘草)

レニンは、腎臓への血流が減少すると分泌が促進されます。腎臓に血液を送る腎動脈が動脈硬化等で狭窄すると、レニン濃度が上昇し、腎血管性高血圧となります。原発性アルドステロン症では、フィードバックにより低値となります。本態性高血圧症でも一般に低下します。

レニンは、採血時の様々な要素で変動します。立位では臥位の2～3倍の値になりますので、早朝に安静臥位で採血することが望ましい採血条件です。塩分を摂取した場合や脱水でも増加します。採血後速やかに血漿分離することが望まれます。

腎糸球体輸入細動脈壁にある傍糸球体細胞で、分子量45,000の不活性型のプロレニンが産生され、その後分子量37,000の活性型のレニンとなります。レニンは蛋白分解酵素であり、アンジオテンシノーゲンをアンジオテンシンⅠに変換する作用を持ちます。さらに、アンジオテンシンⅠは、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の作用によりアンジオテンシンⅡに変換されます。アンジオテンシンⅡは、強力な血管収縮作用を有し、血圧を上昇させます。現在、レニンの基質であるアンジオテンシノーゲンの合成を阻害するRNA干渉薬のzilebesiranが米国で治験中であり、3ヵ月または6ヵ月間隔での皮下注で有意な降圧効果を示します。

レニンには、in vitroでのアンジオテンシンⅠの生成量から求める血漿レニン活性(PRA)と、レニン蛋白量を抗レニン抗体を用いて免疫学的に測定する血漿レニン濃度(ARC)があります。検体は速やかに4℃で冷却遠心後、凍結保存します。

血漿レニン活性(PRA)：時間あたりのアンジオテンシンⅠの生成量をみたものであり、採血後の条件に影響されやすい検査です。長年使用されてきた実績と多くのデータがあります。上記保存にて14日間安定です。

血漿レニン濃度(ARC)：アンジオテンシノゲン量に影響を受けず、測定下限域が大きいので、安定性と感度が高い検査です。より直接的なレニン量の指標です。上記保存にて21日間安定です。

PRAとPRCはよく相関しますので、通常はPRAのみ測定します。ただし、PRA測定時に使用する内因性基質の増減が影響を与えますので、妊娠時やクッシング症候群では見かけ上高値に、肝機能障害では見かけ上低値となります。レニンは、補体のC3を分解する作用があり、レニンに影響を与える薬剤は、C3が関与する疾患を修飾する可能性があります。

アンジオテンシンⅡ

基準値(参考値)　13～25pg/mL

血管を収縮させ、血圧を上昇させる物質です。

一般に、レニンと並行して増減します。
【上昇する疾患】　腎血管性高血圧症、ネフローゼ症候群、肝硬変
悪性高血圧症、心不全、バーター症候群、傍糸球体細胞腫、妊娠
【低下する疾患】　低レニン性本態性高血圧症､原発性アルドステロン症､リドル症候群

アンジオテンシンⅡの生成と代謝

アンジオテンシンⅡは8個のアミノ酸からなるペプチドです。肝臓で産生されたアンジオテンシノーゲンをレニンが切断してアミノ酸10個からなるアンジオテンシンⅠにし、さらにアンジオテンシン変換酵素(ACE)がさらにC末端側の2つのアミノ酸(His-Leu)を除去してアンジオテンシンⅡが生成されます。電位依存性Caチャネル(VDCC)を介する血管収縮作用と、アルドステロン分泌促進作用により血圧を上昇させます。近位尿細管細胞管腔側のNa^+H^+交換輸送体(NHE3)を活性化させてNa再吸収を増加させ、体液を増やします。

アンジオテンシンⅡはアミノペプチダーゼにより急速に分解され、生体内での半減期は、1～2分と短時間です。

アンジオテンシノーゲンは453アミノ酸からなります。

アンジオテンシノーゲン： Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-R
レニンはここを切断します↑
アンジオテンシンには以下のものがあります。　↓ACEの切断部位
アンジオテンシンⅠ： Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu
アンジオテンシンⅡ： Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
アンジオテンシンⅢ：　Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
アンジオテンシンⅣ：　Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

アンジオテンシンⅠは、弱い血管収縮作用を持ち、生成されてから数秒～数分でアンジオテンシンⅡに変換されます。

アンジオテンシンⅢの血圧上昇作用はアンジオテンシンⅡの40%程度ですが、アルドステロン分泌作用は同等です。

アンジオテンシンⅡと心不全

心不全では心臓は構造的リモデリングを起こしますが、その主体となるのがアンジオテンシンⅡです。アンジオテンシンⅡは線維芽細胞を筋線維芽細胞にに分化誘導し、線維化を促進します。

アンジオテンシノーゲンと食塩感受性

アンジオテンシノーゲン遺伝子のT235多型があり、水とNaを貯留しやすく、高血圧原因遺伝子とされます。一般に、黒人は食塩感受性が強く白人は少なく、黄色人種は中間であり、T235多型はこれに関わっています。

RAS阻害薬の注意点

RAS阻害薬は､高血圧症､心不全､慢性腎臓病に有用な薬剤です。腎機能障害例では、高カリウム血症のリスクが上がります。ACE阻害薬では、ブラジキニンによる空咳が発症します。

導入初期には、eGFR initial dipと呼ばれる一過性の糸球体濾過量の低下がみられます。糸球体内圧の低下によるもので、腎機能の悪化ではありません。ベースラインからの30%以内の低下であればそのまま継続します。

アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）　基準値　8.3～21.4IU/L（笠原法）

サルコイドーシスの診断に使われる検査です。

【上昇する疾患】 活動性サルコイドーシス、甲状腺機能亢進症、肝硬変
【低下する疾患】 ACE阻害薬服用、肺気腫、肺癌、肺炎

肺や毛細血管内皮細胞に存在し、アンジオテンシンⅠから2つのアミノ酸を除去してアンジオテンシンⅡに変換します。ブラジキニンを不活化する作用もあります。主にサルコイドーシスの診断に使われますが、感度は30～50%程度です。サルコイドーシスは、類上皮細胞肉芽腫ができる疾患ですが、その中にACEが存在し、血中に逸脱するため上昇します。その他、毛細血管を傷害する疾患や、ACEを代謝する肝臓の機能の低下にて上昇します。

サルコイドーシス

サルコイドーシスは、肺を中心として全身に肉芽腫が形成される疾患です。

発症年齢は青年期から初老期まで幅広く存在します。初期には自覚症状が乏しいため、健康診断の胸部レントゲン検査でしばしば発見されますが、進行すると、動悸や息切れを自覚するようになります。80～90%以上が縦隔･肺門リンパ節の腫大や肺内病変を有し、肺門リンパ節腫大は両側にみられます(BHL)。HRCTでは気管支血管周囲の肥厚やリンパ路に沿った多発粒状影がみられます。コンソリデーションは粒状影が集簇したものでありgalaxy signといわれます。コンソリデーションの周囲の部分にもリンパ行性の多発粒状影がみられ、肺炎との鑑別に有用です。結節性紅斑や両足首等の関節周囲炎もみられ、肺門リンパ節腫脹と共に、急性期サルコイドーシス(Lofgren症候群)の三徴と言われます。眼のぶどう膜炎による霧視、羞明が起こり、時に失明に至ることがあります。心臓の刺激伝導系の障害により、房室ブロックを起こして生命を脅かすこともあり、予後に大きな影響を与えます。時に下垂体障害による尿崩症や両側顔面神経麻痺も起こします。

血液検査では、ACE活性高値、可溶性インターロイキン受容体(sIL-2R)高値がみられ、気管支肺胞洗浄検査(BAL)ではリンパ球比率が上昇しCD4/CD8比が3.5を超えます。

^{67}Gaシンチグラムや^{18}F-FDG/PETにて著明な集積を認めます。BHL､ACE高値､sIL-2R高値､BAL所見､アイソトープ集積所見のうち2項目以上が陽性のものを臨床診断群としますが、満たさなくても否定はできません。海外では、臨床診断という概念はなく、組織診断が行われます。組織診断の基準は､「全身のいずれかの臓器で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が陽性であり、既知の原因の肉芽腫およびサルコイド反応を除外できるもの」とされています。サルコイド反応は、類上皮細胞肉芽腫の形成をいいます。

免疫学的特徴は、皮膚の遅延型過敏反応の減弱と、Th1/17型優位の免疫応答です。肉芽腫の原因は、Tリンパ球によるⅣ型アレルギー反応と考えられています。アクネ菌やマイコバクテリウム(結核菌や非結核性抗酸菌)による感染との関連の指摘もあります。

サルコイドーシスでは一部の症例で肺に嚢胞が形成され、アスペルギルス症を続発することがあります。

リンパ節の腫大のみや無症状で肺野病変が進行しない場合は､無治療経過観察とします。日常生活に支障をきたすような呼吸器症状がある場合や肺野病変が進行する場合は、ステロイドによる治療を行います。ステロイド抵抗性の場合は､メトトレキサートやアザチオプリンを使用しますが､保険適用外です。肺の線維化が進行する場合はニンテダニブを使用します。心病変は､502頁を参照して下さい。

アルドステロン（ＰＡＣ）

基準値　30～160pg/mL（RIA法）
4.0～82.1pg/mL（CLEIA法）

副腎から分泌される、血圧、体液量、電解質を調整するホルモンです。

【上昇する疾患】　原発性アルドステロン症(PA)、特発性アルドステロン症
肝硬変、腎血管性高血圧、バーター症候群、ギテルマン症候群、レニン産生腫瘍、偽性低アルドステロン症、薬剤性(スピロノラクトン、エプレレノン)
【低下する疾患】 アジソン病、薬剤性(グリチルリチン、甘草、ACE阻害薬
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬)

アルドステロンは、ミネラルコルチコイド受容体を介して腎臓の遠位尿細管の上皮性Naチャネル(ENaC)を活性化させることにより、ナトリウムを再吸収しカリウムを排泄します。水素イオンの排出も促進します。心臓、中枢神経等の様々な細胞に直接はたらき、線維化、細胞増殖､細胞肥大に関わります。レニン→アンジオテンシンⅠ→アンジオテンシンⅡ→アルドステロンという流れで分泌刺激される経路と、下垂体ホルモンであるACTHの刺激により分泌刺激される経路があり、両者によって分泌が調整されています。

アルドステロンは、レニン同様に体位や身体活動の影響を受けやすいので、早朝安静臥位で採血します。朝がたにACTHの分泌が多い影響でアルドステロンも高値となりますが、日内変動はコルチゾールと比較すると僅かです。降圧薬の服用は、測定値に影響を与えますが、カルシウム拮抗薬とα遮断薬は、比較的影響が少ない薬剤です。

アルドステロンは､遠位尿細管や集合管のNa^+K^+-ATPase､ENaC､H^+-ATPaseを活性化し､体液の増加､Kの排泄､アルカローシスに関与します。

肝硬変では、低アルブミン血症による血管内脱水のため、Bartter症候群やGitelman症候群では尿細管でのNa再吸収障害による体液量減少のため、アルドステロン値が上昇します。溶血した検体では､やや低値となります。

2021年より測定法が、より迅速で正確なサンドイッチ法によるCLEIAに変更されました。質量分析とほぼ同等であり、従来のRIA法に比較し半分程度の値となります。

換算式
CLEIA(pg/mL)＝0.765×RIA(pg/mL)－33.7

原発性アルドステロン症　〔46頁参照〕

原発性アルドステロン症は、アルドステロンが異常に分泌される疾患です。高血圧症患者の数%が同疾患であるとする報告もあります。高血圧による頭痛、多尿、筋力低下を認めることもありますが殆どは自覚症状はなく、血液検査では低レニンが特徴です。片側の副腎皮質のアルドステロン産生腫瘍を原因とするものと両側副腎皮質の過形成によるものがあります。後者が7割近くを占め、特発性アルドステロン症とも言われ、アルドステロンが軽度～中等度過分泌となります。低K血症は、前者では比較的多くみられますが、後者では少数です。

測定法が、RIA法からCLEIA法にかわり、診断のスクリーニング基準値が次頁の表のように決められています。

PACが60pg/mL以上が必要条件であり、ARRを加えて判定します。
PRAを使う場合はARRが200以上を陽性、ARRが100～200を暫定的に陽性とします。ARCを使う場合はARRが40以上を陽性、ARRが20～40を暫定的に陽性とします。
PAC:血漿アルドステロン濃度、PRA:血漿レニン活性、ARC(PRC):活性型レニン濃度

陽性の場合、原発性アルドステロン症を疑い精査をします。アルドステロンの過剰分泌の局在診断には、副腎静脈サンプリング(AVS)を行い、アルドステロン･コルチゾール比の値で

評価することが必要です。ACTH負荷も行い、負荷前後で副腎静脈と下大静脈のコルチゾール濃度比が負荷前で≧2、負荷後で≧5であればカテーテル挿入が成功したことを確認できます。2022年4月に、5㎜以上の副腎腺腫に対してラジオ波治療が保険適用となりました。450Hz程の高周波を用いて熱凝固させます。MR拮抗薬にて治療を行う場合は、十分な降圧と血漿レニン活性を1ng/mL/時に保つことが予後の改善に必要です。

表6 従来の判定基準と新判定基準の比較表

	従来の基準	新基準
スクリーニング陽性基準	① PAC（RIA 法）/PRA 比（ARR）＞ 200 かつ PAC（RIA 法）＞ 120 pg/mL	① PAC（CLEIA 法）/PRA 比（ARR）≧ 200 かつ PAC（CLEIA 法）≧ 60 pg/mL 但し，ARR[*2] 100～200 を「ARR 境界域」とし PAC（CLEIA 法）≧ 60 pg/mL を満たせば，暫定的に陽性とする[*3] ② PAC（CLEIA 法）/ARC 比（ARR）≧ 40 かつ PAC（CLEIA 法）≧ 60 pg/mL 但し，ARR[*2] 20～40 を「ARR 境界域」とし PAC（CLEIA 法）≧ 60 pg/mL を満たせば暫定的に陽性とする[*3]
カプトプリル試験陽性基準	①負荷後（60 分または 90 分）ARR[*1] ＞ 200 ② PAC（RIA 法）/ARC ＞ 40 ③ PAC（RIA 法）＞ 120 pg/mL	①負荷後（60 分または 90 分）PAC（CLEIA 法）/PRA 比（ARR）≧ 200 但し，ARR[*2] 100～200 を「ARR 境界域」とし暫定的に陽性とする[*3] ②負荷後（60 分または 90 分）PAC（CLEIA 法）/ARC 比（ARR）≧ 40 但し，ARR[*2] 20～40 を「ARR 境界域」とし暫定的に陽性とする[*3]
生食負荷試験陽性基準	負荷後（4 時間）PAC（RIA 法）＞ 60 pg/mL	負荷後（4 時間）PAC（CLEIA 法）≧ 60 pg/mL 但し，PAC（CLEIA 法）12～60 pg/mL を「PAC 境界域」とし暫定的に陽性とする[*4]
フロセミド立位試験	①負荷後（2 時間）PRA ＜ 2.0 ②負荷後（2 時間）ARC ＜ 8.0	従来と同じ
経口食塩負荷試験陽性基準	尿中アルドステロン＞ 8 μg/ 日[*5] （尿中 Na ＞ 170 mEq/ 日）	尿中アルドステロン＞ 6 μg/ 日[*6*7] （尿中 Na ＞ 170 mEq/ 日）

＊1 PAC（RIA 法）を用いて算出した ARR.
＊2 PAC（CLEIA 法）を用いて算出した ARR.
＊3 症例毎に個別に検査・治療方針を判断（PAC［RIA 法］による ARR 200 は概ね PAC［CLEIA 法］による ARR 100 に相当する．当面の間，境界域も暫定的に陽性とし，患者ニーズと臨床所見（特に，低カリウム血症や副腎腫瘍の有無）を考慮して，総合的に検査・治療方針を決定する［CQ5，CQ6 参照］）．
＊4 症例毎に個別に検査・治療方針を判断（PAC［RIA 法］60 pg/mL は PAC［CLEIA 法］では 60 より低値になるが，測定キット間での差異が十分に検証できていないため暫定的に境界域を設ける．境界域の場合は当面は暫定的に陽性とし，高血圧の重症度，低カリウム血症や副腎腫瘍の有無などを考慮して，総合的に判断する）．
＊5 RIA 法によるアルドステロン測定値
＊6 ルミパルス®で測定した場合の CLEIA 法によるアルドステロン測定値．
＊7 1 日尿量を 1.5 L とした場合の参考値．本試験に関する CLEIA 法測定値によるエビデンスは未確立．

カプトプリル負荷試験

カプトプリル50㎎を経口投与し，血漿アルドステロン濃度(PAC)と血漿レニン活性(PRA)の前値と60分値または90分値を測定します。上記の判定基準により、原発性アルドステロン症が疑われるかどうかを判断します。

負荷後にPRAが≧150%（前値PRA＜3ng/㎖/hでは≧400%）に増加すれば腎血管性高血圧症が疑われます。

フロセミド立位試験

利尿薬のフロセミド(20～40)㎎を静注後に立位(歩行)を維持した後、座位で採血します。負荷前後の血漿レニン活性(PRA)を測定します。

正常であればフロセミドによる循環血漿量の減少に反応してレニン活性(PRA)が亢進し、血圧を維持しようとします。原発性アルドステロン症では、フロセミドにより循環血漿量が減少しても、PRAは抑制から解除されず、2ng/mL以下を示します。

注：フロセミド立位試験を急性腎障害(AKI)の予後予測に使われるフロセミド負荷試験と混同しないように。

続発性アルドステロン症：レニンが過剰分泌され、その結果アンジオテンシンとアルドステロンが増加する状態です。肝硬変、ネフローゼ症候群、心不全、脱水、腎動脈狭窄等によります。
偽性アルドステロン症：レニン、アルドステロンともに低値であるにもかかわらず、高血圧や低カリウム等の原発性アルドステロン症様の症状を示す病態です。コルチゾールはMCレセプターにも結合する能力を持ちますが、標的臓器には11β-HSD2が発現しており、コーチゾンに変換されますので結合できません。グリチルリチンや甘草を服用すると、11β-HSD2が拮抗的に阻害され、コルチゾールがMCレセプターに結合し、偽性アルドステロン症となります。〔289頁参照〕
偽性低アルドステロン症：ミネラルコルチコイド不応状態となり、高カリウム血症と高クロール性代謝性アシドーシスを呈し、Ⅳ型尿細管性アシドーシスとなります。
typeⅠはNaを喪失し、レニンとアルドステロンが共に高値となります。
typeⅡはNa再吸収が亢進するため高血圧となり、レニンとアルドステロンは高値を示しません。

外部参照　原発性アルドステロン症　診療ガイドライン2021
https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/97/S.October/97_1/_pdf/-char/ja

MR拮抗薬(抗アルドステロン薬)

MR拮抗薬は、4種類あります。降圧だけでなく、MR刺激による臓器障害を保護する作用を持ちます。高血圧や心不全でRAS阻害薬との併用時には、同薬で抑制が不十分であったアルドステロン産生を抑制し、RAAS非依存的に産生された活性化されたミネラルコルチコイド受容体(MR)の過剰活性化を抑制します。

スピロノラクトン(アルダクトンA™)
ステロイド型であり、ミネラルコルチコイド受容体(MR)の拮抗作用は強い反面、選択性が弱く女性化乳房等の副作用があります。半減期は14時間で、高血圧症と重症心不全に有効です。以下の薬剤と異なり、カリウム製剤との併用は禁忌ではありません。

エプレレノン(セララ™)
ステロイド型で、MR拮抗作用は弱いが、MR選択性が高く副作用が少ない薬剤です。半減期は4～6時間で、高血圧症と軽症～重症心不全に有効です。中等度以上の腎機能障害及び糖尿病性腎症には禁忌です。CYP3A4代謝薬物との併用は要注意です。

エサキセレノン(ミネブロ™)
非ステロイド型で、MR拮抗作用が強く、選択性も高い薬剤です。半減期は18時間で、高血圧にのみ適応があります。糖尿病性腎症の寛解に有用ですが、eGFR＜30ml/分/1.73m²では使用禁忌です。

フィネレノン(ケレンディア™)
心臓や腎臓の炎症や線維化にMRの過剰活性化が関与しているため、腎機能障害の進行を防ぐために使用します。2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に適応があります。血圧降下作用は、わずかです。2025年改訂版心不全診療ガイドラインにおいてHFmrEFとHFpEFへの推奨が加えられました。非ステロイド型であり、半減期は2～3時間です。

糸球体内圧の低下による糸球体濾過の低下のため、RAS阻害薬やSGLT2阻害薬同様に、導入初期にGFRの低下が認められることがあります(eGFR initial drop)
高カリウム血症が起こるときは、ループ利尿薬やSGLT2阻害薬を併用すると、K値を低下させることが出来ます。

コルチゾール　　基準値（午前10時以前）　3.7～19.4μg/dL　(CLIA法)

副腎皮質から最も多く分泌されるステロイドホルモンです。

	ＡＣＴＨ低下	ＡＣＴＨ増加
コルチゾール低下	視床下部下垂体機能低下症	アジソン病、ネルソン症候群 先天性副腎過形成
コルチゾール増加	クッシング症候群	クッシング病 異所性ACTH産生腫瘍

副腎皮質の束状層で合成される糖質コルチコイドの大部分を占めるホルモンです。糖、蛋白、脂質の代謝に影響を与え、免疫や炎症の調整、骨代謝への影響、ストレス対応など数多くの作用を持ち、生存に欠かせないホルモンです。下垂体前葉から分泌されるACTHにより制御され、早朝に血中濃度のピークがあり夜間に低値となります。健常人の場合、早朝8時は10～15μg/dL、深夜0時は3μg/dL以下となります。

コルチゾールの分泌量は、他の副腎皮質ホルモンに比して格段に多く、1日あたり約20mgです。そのうち生物活性がある遊離コルチゾールは10%程度であり、その他はコルチコステロイド結合グロブリン(CBG,トランスコルチン)もしくはアルブミンと結合しています。

副腎皮質ホルモンの増加

クッシング症候群　〔36頁参照〕

副腎の腺腫や癌からコルチゾールが多量に分泌され、蛋白の異化亢進、結合組織の脆弱化、凝固能亢進、易感染性を示します。臨床所見では、体幹の肥満、満月様顔貌、多毛、紫赤色の皮膚線状がみられます。血液検査では、Naの上昇とKの低下を認め、顆粒球が増加し、リンパ球と好酸球が減少します。二次的に高血圧、耐糖能異常、高コレステロール血症、骨粗鬆症をもたらします。腺腫は単純CTでは多くは低吸収(CT値＜10HU)です。造影CTでは不均一な造影効果を認めます。MRIで腫瘍径が4cm以上、内部不均一で出血や壊死を認めるもの、石灰化や辺縁不整、急速な増大、T2強調画像で高信号等は癌を疑わせる所見です。^{131}I-アドステロール副腎シンチグラフィは被曝量が多く、他の検査で診断がつかないときのみに行います。局在診断には、副腎静脈サンプリングが有用です。

PitNET(下垂体腺腫)が原因で、ACTHの過剰な分泌により両側副腎からコルチゾールが多量に分泌される場合はクッシング病と呼ばれます。クッシング病では、ACTHの刺激により色素沈着がおこり、アンドロゲン増加により女性では男性化徴候が生じます。異所性ACTH産生腫瘍によるものがあり、下垂体性と病態は同一ですが責任病変の同定ができない場合があります。

コルチゾールは、早朝に高く夕方に低値となる日内変動があります。採血は原則として、早朝安静時に空腹で行います。日内変動がなくなることは診断に役立ちます。同時にACTHを測定し、両者の値から判断することも有用です。

24時間尿中遊離コルチゾール高値が2回以上、夜間血清コルチゾール濃度が5μg/dL以上、早朝ACTHは10μg/dL未満でCRH負荷試験で無～低反応を示す等の所見を認めます。

デキサメタゾン1mg抑制試験後の血清コルチゾールが5μg/dL以上を示します。サブクリニカルクッシング症候群との鑑別は十分にはできませんが、同症候群では1.8～5μg/dLの値を示すことが多くみられます。〔次頁参照〕

クッシング症候群の根治のためには、腫瘍摘出が必要です。内因性コルチゾールの分泌が回復するまで、術後は6ヵ月～数年のヒドロコーチゾンによる補充を行います(朝10mg,夕5mg程度)。手術不可能な症例の場合は、ステロイド合成阻害薬〔292頁参照〕を使用します。

副腎性Cushing症候群の副腎摘出後にコルチゾールによる抑制がなくなり、下垂体の微小腺腫が成長して数年後にACTH産生腺腫を生じることがあります(Nelson症候群)。

クッシング病の場合は、経蝶形骨洞的手術が第一選択です。

サブクリニカルクッシング症候群(SCS)

副腎腫瘍と自立性分泌が存在しても、クッシング症候群に特徴的な症状を伴わず、早朝のコルチゾール値が基準値の場合、SCSの可能性があります。近年は、自律性コルチゾール分泌(ACS)と呼ばれることも多くなりました。特徴的な症状には、高血圧、肥満、耐糖能異常は含めませんので、これらが存在してもSCSを否定するものではありません。同疾患の可能性がある場合は、1mgデキサメタゾン抑制試験(DST)を行います。一晩法では、午後11時にデキサメタゾン1mgを服用し、翌朝8～9時の空腹時に30分臥床後にコルチゾールとACTHを測定する採血を行います。

1mgデキサメタゾン抑制試験判定基準

副腎腫瘍の存在とCSに特徴的な身体症状の欠如はSCS診断に必須であり、コルチゾール値が5μg/dL以上なら確定となります。1.8μg/dL未満なら否定です。

1.8以上かつ3未満μg/dLの場合は、ACTHの分泌抑制、日内変動の消失の両者を認めた場合は診断確定とします。

3以上かつ5未満μg/dLの場合は、ACTHの分泌抑制、日内変動の消失、副腎シンチグラフィーで健側の抑制と患側の集積、血中DHEA-Sの低値の1つ以上を認めた場合は診断確定とします。

副腎腫瘍摘出後、一過性の副腎不全症状があった場合、あるいは付着皮膚組織の萎縮を認めた場合は、1.8μg/dL以上で診断確定です。

副腎皮質機能低下症

代表的疾患はアジソン病です。自己免疫、結核菌等の感染、梗塞、サルコイドーシス、薬剤等が原因となります。脱力感、体重減少、色素沈着、嘔気、下痢がみられ、Naの低下、Kの上昇、ACTHの上昇、好酸球増加がみられます。色素沈着はACTHの増加が原因で、肘や膝等の関節部位、爪床、口腔粘膜にみられます。女性の腋毛と恥毛は副腎アンドロゲンに依存しているので、脱落が視られます。自己免疫性のアジソン病では40%程度に、副腎皮質抗体がみられます。コルチゾール値が、18μg/dL以上は否定的、4μg/dL未満は疑わしいですが、日内変動がありますので、1度の随時採血で基準値内でも、副腎皮質機能低下を完全に排除できない場合があります。

急性副腎機能不全(副腎クリーゼ)

グルココルチコイドの急激な不足により、生命維持に支障を来す状態です。脱力感、発熱、関節痛に加え、嘔吐や下痢等の消化器症状もしばしば出現します。脱水、血圧低下、意識障害と進行します。多くは基礎疾患としてアジソン病があるため色素沈着や恥毛や腋毛の減少があり、急性増悪として発症します。髄膜炎菌敗血症によるWaterhouse-Friderichsen症候群は有名ですが、発生はまれです。長期間ステロイドの投与を受けた後不適切な減量処方により発生することがあり、その際は満月様顔貌や中心性肥満等のクッシング徴候を伴うこともあります。

血液検査では、低Na血症、高K血症、低血糖、好酸球増加、低コレステロール血症もみられます。クリーゼ発症の原因として感染症が多く、その場合は白血球数やCRPの上昇をみます。コルチゾールによるバソプレシン(ADH)分泌抑制作用が解除されますので、SIADH様の病態も加わります。

早朝コルチゾールが4μg/dL未満であれば副腎不全の可能性を考え、迅速ACTH試験で負荷後30,60分値が18μg/dL未満であれば副腎不全を疑います。同試験は、合成1-24副腎皮質刺激ホルモン0.25mgを静注して、コルチゾールの分泌反応をみる検査です。

治療にはヒドロコーチゾン100mgを経静脈的に投与し、その後は200mg/日の投与を持続または分割投与します。電解質、糖の点滴投与も行います。副腎クリーゼを疑う場合は、ホルモン値の結果を待つことなく、即座に治療を開始することが必要です。

コルチゾール

コルチゾールは、不活性型のコルチゾンが11-β-ステロイド脱水素酵素(11β-HSD1)によって、11位のケトン基がヒドロキシル化されることで活性化されたものです(同酵素は逆反応も可能です)。コルチゾールはヒドロコルチゾンとも呼ばれます。この酵素を阻害する薬剤がメチラポンであり、この薬剤の負荷試験は、クッシング症候群の鑑別に使われます。コルチゾールをコルチゾンに変えて不活化する酵素が11β-HSD2です。グリチルリチンはこの酵素を阻害しますので、コルチゾールが増えてステロイド様作用を持ちます。アルドステロン受容体には、コルチゾールも結合可能です。しかし、標的細胞は11β-HSD2で守られているため、1000倍も濃度差があるにもかかわらず、アルドステロンのみが作用することが出来ます。

ステロイドホルモンは疎水性で細胞膜を自由に通過し、コルチゾールは細胞質内のグルココルチコイド受容体(GR)と結合後、核内に移動し、ゲノムDNA上の特定の塩基配列に結合し、転写制御因子として働きます。mRNAへの転写･翻訳過程を経て働きますので、分泌後や薬剤服用後に直ちに作用を発揮することはできません。同じストレスホルモンであるアドレナリンはGタンパク質共役受容体という細胞膜上にある7回膜貫通型受容体に作用しますので、分泌されると直ちに効果を発揮します。尚、ステロイドホルモンにも非ゲノム作用は存在し、パルス療法ではT細胞の膜結合型GRに作用し、好中球やマクロファージには細胞膜への作用が認められています。

ステロイドホルモン

コルチゾール、アルドステロン、テストステロン、エストロゲン、プロゲステロン、エストロゲン、プロゲステロンは、全てコレステロールから合成されるステロイドホルモンです。これらのホルモンを合成する酵素は、ミトコンドリアか滑面小胞体にあり、基質と生成物は両者の間を行き来することにより反応を進行させます。副腎の球状層、束状層、網状層で生成されるホルモンが異なるのは、酵素の発現が異なることによります。

これらの酵素の欠損は、特定のホルモンの欠乏や他のホルモンの生成に基質が流れることから他のホルモンの過剰を生みます。酵素欠損で最も多いのは、21-水酸化酵素欠損症（CYP21変異）であり90%を占めます。コルチゾールとアルドステロンの減少により、低Na、高K、代謝性アシドーシスとなります。女性は、男性化徴候を認めます。ACTH増加による色素沈着もみられます。

合成グルココルチコイド

薬剤である合成グルココルチコイドもコルチゾール同様に、グルココルチコイド受容体(GR)に結合します。2つが結合してホモダイマーとなった場合は、コルチゾール同様に作用します。単量体の場合は、様々な転写因子と結合して、転写を調整します。AP-1、GATA-1、NF-κB、SMAD3、STAT6に対しては抑制的に、ETS2、CREB、STAT3、STAT5に対しては促進的に働きます。その結果、様々な炎症性サイトカインの転写を抑制し、制御性サイトカインの転写を誘導します。

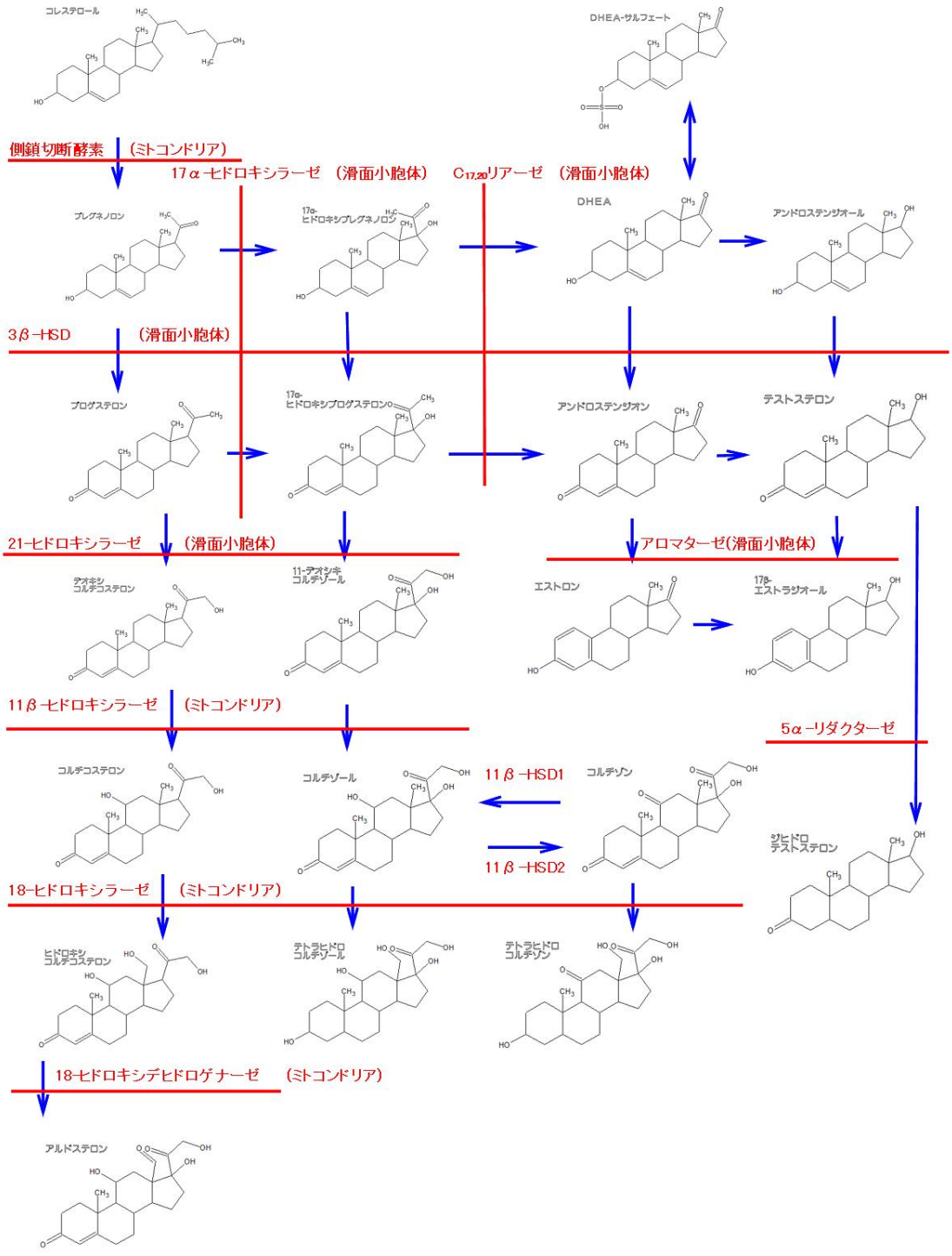
生体内で1日に分泌されるコルチゾールの量は約10mgで、プレドニゾロン(PSL)換算で2～2.5mgに相当します。

合成グルココルチコイドはCYP3A4により代謝を受けるため、フェノバルビタール、リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等を服用しているとCYP3A4が誘導されて薬効が減弱し、デキサメタゾン抑制試験が偽陽性となることがあります。逆にCYP3A4を阻害する薬剤や、CYP3A4の基質となる薬剤の存在は、合成グルココルチコイドの作用を増強することがあります。

グルココルチコイド誘発性副腎不全

ステロイドの服用は、視床下部-下垂体-副腎系の活性を抑制することにより副腎不全をもたらすことがあります。投与経路別の頻度では、関節内52%、経口48.7%、吸入7.8%、局所4.7%、経鼻4.2%というデータがあります。生理的保重量のプレドニゾロン5mg/日以上を3週間以上使用した場合にリスクとなり、急激にステロイドを中止することで発症します。

ステロイドホルモンの合成



合成グルココルチコイド使用時の注意点

一般に、自然免疫系の疾患は早期の寛解導入や早期の離脱は可能ですが、獲得免疫系の疾患に対する免疫抑制作用には、大量投与や長期投与を要します。少量投与でも自然免疫系を負に調節し、大量投与では自然免疫系と獲得免疫系の両者を抑制します。投与後数日～数週間で易感染性となります。

グルココルチコイド(GC)は骨芽細胞と骨細胞にアポトーシスを誘導し、破骨細胞による骨吸収を増強させます〔444頁参照〕。海綿骨と皮質骨の両者を減少させるため、椎体と長管骨の双方に骨折を生じさせます。骨粗鬆症は投与早期から進行し、骨の循環障害による骨壊死のリスクにもなります。GCを3ヵ月以上使用中もしくは使用予定の患者に対して、骨粗鬆症に対する薬物介入を行うかは、既存骨折の有無、年齢、GC投与量、骨密度より判断します。骨壊死は無症状ですが、骨折を続発すると痛みを生じます。SLEでは中等量以上のステロイド治療を受けた患者に高頻度に大腿骨頭壊死が認められ、特に骨密度の低下率の大きい例に多くみられます。(MRI TI強調画像にて、低信号バンド像が認められ、壊死領域と正常域の境界を示します。)大腿骨頭壊死は骨頭変形をきたさなければ後遺症なく治癒しますが、圧潰をおこすと変形性股関節症となり、手術が必要です。

GCは、肝臓の糖新生を促進し、筋肉の糖の取り込みを減少させ、脂肪組織での脂肪分解を亢進させ、インスリン抵抗性を増大させます。膵β細胞に対しては、インスリンの合成や分泌を減少させ、アポトーシスの亢進の報告もあります。これらの結果高血糖となります。

GC薬はSLEに対して著効を示しますが、長期の高用量の投与は高血糖、脂質異常、高血圧等を含め様々な副作用を起こしますので、できる限り他の有効な薬剤を使用します。関節リウマチに対しても、米国では毒性が有益性を上回るとされています。IgG4関連疾患や抗好中球細胞質抗体関連血管炎等のGCがfirst choiceの疾患においても、免疫抑制薬や分子標的薬を使用することにより、GCの長期使用を行わない治療が行われつつあります。

しばしば消化性潰瘍の予防のため同治療薬の併用が行われていますが、GC単独で消化性潰瘍をおこすというエビデンスはありません。GC薬投与により眼圧が上昇するステロイドレスポンダーは18～36%存在し、局所投与ではより高い頻度となります。プレドニゾロン 7.5mg/日の投与を3週間以上継続すると副腎抑制がかかると言われており、大量投与でなくても長期の投与では急激な中止は副腎不全を招きます〔289頁参照〕。アレルギー疾患に使用するセレスタミン™はd-クロルフェニラミンマレイン酸塩に加えベタメタゾンを0.25mg含んでおり、副腎抑制のリスクがあります。

副腎不全の際の補充療法においては、グルココルチコイド作用とミネラルコルチコイド作用の両者の補充が必要ですので、ヒドロコーチゾンを使用します。発熱時、抜歯、強い運動時、高ストレス時では投与量を数倍に増やす必要があり、患者が自主的に行えるよう、十分な指導を行うことが大切です。病状やステロイド服用量を記したカードを持たせることも緊急時の備えとして有用です。

GC薬は吸収がよく、食事の影響がないので、いつ服用しても薬効に変化はありません。同一量を投与する場合、分割投与した方が効果は高くなりますが、副作用も増加しますので、分割するかどうかはcase by caseで考えます。

NSAIDs過敏喘息患者は、コハク酸エステル型ステロイド製剤の静注で過敏反応を示すため禁忌です。ヒドロコーチゾン製剤であるサクシゾン™、ソルコーテフ™だけでなく、水溶性プレドニン™、ソル･メドロール™も該当します。同疾患ではハイドロコートン™、リンデロン™、デカドロン™等のリン酸エステル型ステロイドを使用する方が安全ですが、添加物で過敏症が起こることもあります。内服のGC薬は、安全に使用できます。

ヒドロコーチゾンとプレドニゾロンは胎盤の11β-HSD2により不活化されますが、大量に使用すると前期破水や早産のリスクが高くなります。デキサメタゾンとベタメタゾンは不活化されにくく、胎児に移行します。パルス療法を除くと、母乳へのGC薬の移行は微量です。

合成グルココルチコイドを服用すると、コルチゾールと交差反応を示し、血中コルチゾール値の測定に影響を与えることがあります。デキサメサゾンは、交差反応を示さないので、負荷試験にしばしば用いられます。

ステロイドには、エストロゲンやアンドロゲンも含まれるため、最近は、ステロイドという用語は使わずに、グルココルチコイドで統一しようという動きがあります。

合成グルココルチコイドの力価　（ヒドロコーチゾンを基準とします）

一般名	商品名	糖質	鉱質
ヒドロコーチゾン	ソルコーテフ™、コートリル™	1	1
コルチゾン	コートン™	0.8	0.8
プレドニゾロン	プレドニン™	4	0.8
メチルプレドニゾロン	ソル・メドロール™	5	＜0.01
トリアムシノロン	レダコート™、ケナコルトA™	5	＜0.01
デキサメサゾン	デカドロン™	25	＜0.01
ベタメタゾン	リンデロン™	25	＜0.01

コルチゾール合成阻害薬

クッシング症候群において、手術不能例、再発、癌の転移等が見られたときは、薬剤にてコルチゾール濃度を低下させる必要があります。

メチラポン(メトピロン™)：11β水酸化酵素を特異的かつ可逆的に阻害します。服用後2時間で効果が発現し奏効率は高いですが、消化器症状等の副作用があります。頻回の服用が必要なことがあり、エスケープ現象もみられます。下垂体ACTH分泌予備能の測定にも使用します。前駆物質の11デオキシコルチゾールが蓄積し、コルチゾール測定値に影響を与えます。

トリロスタン(デソパン™)：3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素の可逆的阻害薬です。コルチゾールとアルドステロンの生成を阻害し、特発性アルドステロン症にも使用します。副腎性アンドロゲンが増加し、多毛症が出現します。効果発現が緩徐で奏効率が低いのが欠点です。

ミトタン(オペプリム™)：細胞毒性により束状層、網状層を破壊し、薬物的副腎摘出術と言われます。原発、転移の副腎腫瘍の縮小効果もあります。効果発現に数ヶ月を要しますが、エスケープ現象はありません。

オシロドロドスタット(イスツリサ™)：11β水酸化酵素を阻害します。副作用が少なく、投与回数は1日2回でよく、メチラポンに代わって治療に用いられます。

先天性副腎過形成症

副腎皮質でのコルチゾール合成が阻害されて起こる常染色体潜性遺伝の疾患です。その90%以上が、21-hydroxylase deficiencyであり、その結果ACTH分泌が亢進して副腎過形成をもたらします。新生児期から発症する古典型と乳児期以降に発症する非古典型に大別されます。古典型は、新生児マススクリーニングで17α-7ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)高値を認め、性別不明の外性器となります。非古典型は、成人女性の多毛、月経不順、不妊をもたらします。感染症等で副腎クリーゼとなることがあります。

コルチゾール及びアルドステロン低値による低ナトリウム血症、高カリウム血症、低血糖、代謝性アシドーシスがみられます。DHEA及びDHEA-Sが高値となり女性ではテストステロンも高値となります。また、ACTH分泌が過剰となるため、皮膚の色素沈着がおこります。基礎値及びACTH負荷後の血中17-OHP高値は確定診断となります。

古典型に対しては、ヒドロコルチゾン、フルドロコルチゾンの投与を行い、女児の外性器男性化に対しては2～3歳までに外陰部形成術を行います。非古典型は、副腎アンドロゲン過剰症状が認められた場合に、上記補充療法を行います。

デヒドロエピアンドロステロン（ＤＨＥＡ）
デヒドロエピアンドロステロンサルフェート（ＤＨＥＡ－Ｓ）

基準値　DHEA：1.2～7.5ng/mL（RIA法）　DHEA-S：400～1,500ng/mL（RIA法）

副腎から分泌される男性ホルモンです。

【上昇する疾患】　クッシング病、異所性ACTH産生腫瘍、高プロラクチン血症先天性副腎皮質過形成、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)
【低下する疾患】　下垂体機能低下症、アジソン病、クッシング症候群
ターナー症候群、クラインフェルター症候群、思春期遅発症

DHEAもDHEA-Sも弱い男性ホルモン(アンドロゲン)であり、強い男性ホルモンの前駆体でもあります。DHEA-Sの99%は副腎由来であり、DHEAも大部分は副腎由来ですが、10～20%程度は精巣もしくは卵巣由来です。DHEA-Sは末梢でDHEAに変換され、さらにDHEAはアンドロステンジオンを経てテストステロンやジヒドロテストステロンへと転換されます。女性の場合、体内のテストステロンの大部分はこの経路で作られますが、男性の場合は、テストステロンの大部分は精巣で直接作られます。DHEAやDHEA-Sは下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)により、合成と分泌の調節を受けています。

DHEA-S値に影響を与える因子

DHEA-S値は､男性ホルモン作用をみるためではなく､副腎皮質機能検査として有用です。DHEA-SはACTHのコントロールを受けていますので、クッシング病や異所性ACTH産生腫瘍では高値に、副腎腺腫によるクッシング症候群では低値になります。黄体形成ホルモン(LH)やプロラクチン(PRL)は分泌を促進させます。年齢により値は変化し、思春期に増加しますが、加齢とともに減少していきます。抗ドーパミン薬はPRL上昇を介して、DHEA-S値を増加させます。

分泌そのものはACTHの日内変動の影響は受けますが、DHEA-Sの半減期は6～8時間と長いため、血中濃度の日内変動はわずかですので、採血時間はいつでもかまいません。このことから、ACTH分泌能を評価する簡便な指標ともなります。

カテコールアミン３分画
(HPLC法)

基準値　アドレナリン(A)：100pg/mL以下
ノルアドレナリン(NA)：140～450pg/mL
ドーパミン(DA)：20pg/mL以下

副腎髄質から分泌される、血圧を上げるホルモンです。

【上昇する疾患】 褐色細胞腫(PCC)、パラガングリオーマ(PGL)、神経芽細胞腫
【低下する疾患】 家族性自律神経失調症、起立性低血圧症

カテコールアミン(CA)は、ドーパミン(DA)、ノルアドレナリン(NA)、アドレナリン(AD)の総称で、交感神経、副腎髄質、脳に主に存在します。副腎髄質には交感神経節前線維がシナプスを形成し、副腎髄質は交感神経節後神経細胞としての働きを持つ内分泌臓器です。神経細胞が軸索を失って分泌細胞になったとも言えます。重クロム酸カリウムで固定すると、茶褐色の顆粒が細胞質内にみられることからクロム親和性細胞と言われます。

カテコールアミンが高値の場合、CA産生腫瘍である、褐色細胞腫･パラガングリオーマ(PPGL)

を疑い精査を行います。ADは副腎髄質のみで産生されますので、ADとNAが高値の場合は副腎の褐色細胞腫を疑い、NAのみ高値の場合は、交感神経節や副交感神経を原発とするパラガングリオーマ(PGL)を疑います。神経芽細胞腫では、NAとDAが上昇しADは上昇しません。〔46頁参照〕本態性高血圧、腎性高血圧、甲状腺機能亢進症等でも軽度の上昇を示すことがあります。機能性PPGLと診断した際は、手術の可否にかかわらず、直ちに薬物療法を行います。

カテコールアミン測定の際は、採血後速やかに血漿分離して凍結保存することが必要です。カテコールアミン値より、褐色細胞腫・パラガングリオーマが疑われた場合は、CT、MRI、^{123}I-MIBG(metaiodobenzylguanidine)シンチグラフィー等の画像診断を行います。ヨード造影剤は、血圧上昇、頻脈、不整脈等の高血圧クリーゼを起こす可能性がありますので、原則禁忌です。

レニン、アルドステロン同様に、体位や体動に影響を受けますので、採血前30分間安静臥床後に仰臥位にて採血します。バナナ、チョコレート、バニラは、抱合型カテコールアミンを含むため、摂取すると検査値に影響を与えます。精神的ストレスや興奮は、カテコールアミンの分泌を高めます。特にノルアドレナリンは影響を受けやすく、正常者でも基準値を上回ることがあります。

血中遊離メタネフリン・遊離ノルメタネフリン分画　診断のカットオフ値は、
遊離M 130pg/mL、遊離NM506 pg/mLです。

褐色細胞腫ではCOMTが高濃度で発現しているため、血中カテコールアミンを放出していなくてもメタネフリン(N)とノルメタネフリン(NM)が産生され、血中濃度が上昇します。大部分は硫酸抱合され、遊離しているのはメタネフリンが2.7%、ノルメタネフリンが4.9%とごく僅かです。代謝産物はカテコールアミンそのものを測定するより安定した値を示すため外来での随時採血のみでよく、入院や尿の酸性化が望ましい尿中代謝産物より簡便であり、今後の褐色細胞腫の診断に利用されそうです。上記カットオフ値以下の場合は、褐色細胞腫はほぼ否定され、2倍以上の場合は疑いが強くなります。

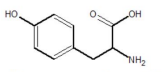
尿中メタネフリン(N)・ノルメタネフリン(NM)
基準値 M 200　NM 300 ng/mg･Cr以下
M 0.04～0.19 NM 0.09～0.33 mg/日
総M 0.13～0.52 mg/日

血中CA値は変動が大きく、PPGLであっても非発作時には基準値内のこともあるため、診断には血中もしくは尿中のメタネフリン、ノルメタネフリンを使用するほうが有用です。N･NMいずれも血中で大部分が硫酸抱合され、尿中に出てきたものです。血中の測定は遊離分画であり、尿中のものとは測定している状態が異なります。尿中M+NMが1000(μg/日またはng/mg･Cr)以上であれば褐色細胞腫とほぼ診断できます。

CAの代謝産物である、バニリルマンデル酸(VMA)、ホモバニリン酸(HVA)の尿中排泄量を測ることも有用です。CAの代謝産物の尿中排泄量を測定する場合は、6Nの塩酸を尿に加えて酸性蓄尿しないといけません。

カテコールアミン受容体
α1受容体：血管平滑筋の収縮による血圧上昇、瞳孔散大、消化管平滑筋の弛緩、
前立腺･膀胱括約筋の収縮
α2受容体：シナプス前終末でノルアドレナリン放出抑制、血小板凝集促進、インスリン分泌抑制
β1受容体：心拍数増加、心収縮力増加、心拍出量増加、腎臓でのレニン分泌促進による血圧上昇
β2受容体：気管支平滑筋弛緩による気管支拡張、血管平滑筋の弛緩による血圧低下、
肝臓でグリコーゲン分解促進
β3受容体：脂肪細胞での脂肪分解促進によるエネルギー産生促進、膀胱排尿筋の弛緩
過活動膀胱治療薬のβ3受容体作動薬を服用すると、褐色脂肪細胞へのFDG集積をきたします。
D1受容体：血管平滑筋の弛緩による血圧低下、中枢神経系での運動調節や報酬系の活性化
D2受容体：中枢神経系でドーパミンの放出抑制による精神機能や運動調節、制吐作用

カテコールアミンの生成　カテコールアミンは、アミノ酸のチロシンより作られます。

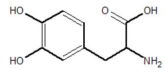


L-tyrosin

↓　チロシンヒドロキシラーゼ（この反応にはFe^{2+}が必要です。

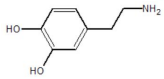
Fe^{2+}が不足するとdopaminが欠乏し、レストレスレッグス症候群となります。

鉄はドパミンD2受容体の構成要素でもあります。）



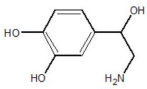
L-dopa

↓　DA(芳香族-L-アミノ酸デカルボキシラーゼ)



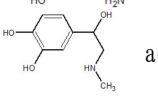
dopamin(DA)

↓　DBH(ドパミンβヒドロキシラーゼ)（銅が補酵素として必要です。）



noradrenaline(NA)

↓　PNMP(フェニルエタノールアミン-Nメチルトランスフェラーゼ)



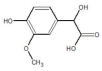
adrenaline(AD)

カテコールアミンの代謝　（カテコールアミンの半減期は約2分です。）

noradrenaline(NA)　adrenaline(AD)

↓　↓COMT(カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ)

normetanephrine(NMN)　metanephrine(MN)



↓　↓MAO(モノアミンオキシダーゼ)

vanillylmandelic acid(VMA)

dopamineは、MAOとCOMTにより代謝され、ホモバニリン酸(HVA)となります。MAOAは大脳皮質に、MAOBは線条体や淡蒼球に存在し、両者とも視床下部や海馬鉤に多量に存在します。MAOB阻害薬とCOMT阻害薬は共にパーキンソン病の治療に使用され、MAOB阻害薬は脳内で、COMT阻害薬は末梢血でドパミン代謝を抑制します。いずれも、L-DOPAと併用したときのみ有効です。

アドレナリンとエピネフリンは同一物質ですが、前者は日本で、後者は米国で発見されました。どちらの名称も使用されますが、日本と欧州はアドレナリンが、米国はエピネフリンが正式名称となっています。

レストレスレッグス症候群：dopamin欠乏によっておこる疾患です。主たる症状と特徴は、
①上下肢(主に下肢)を動かしたくなる強い衝動　②安静時に出現または悪化
③上下肢(症状のある肢)を動かすことで症状が軽快　④夕方～深夜に出現もしくは増悪する。
8割以上の患者は、睡眠時周期性四肢運動(PLMS)を合併します。PLMSは、足関節背屈・趾関節屈曲・膝関節屈曲を伴う睡眠中の不随意運動で、4回連続するものと定義されています。鉄の補充等の原因の除去、プラミペキソールやガバペンチン エナカルビルで治療します。

褐色細胞腫・パラガングリオーマ　診療ガイドライン2018
https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/94/S.August/94_1/_pdf/-char/ja

Restless legs症候群　https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/restless.pdf

多発性内分泌腫瘍(MEN)

複数の内分泌臓器や非内分泌臓器に腫瘍が多発する疾患です。MEN-1、MEN-2A、MEN-2Bの3種類に分類されています。MEN-1とMEN-2は、共に常染色体顕性遺伝の形式をとります。

多発性内分泌腫瘍1型(MEN-1)

PitNET(下垂体腺腫)、膵内分泌腫瘍、副甲状腺過形成を伴います。副甲状腺過形成による副甲状腺機能亢進症が高頻度に最初に出現します。ガストリノーマによる消化性潰瘍からの出血や穿孔が発生すると重篤化します。インスリノーマやグルカゴノーマが発生することもあります。

多発性内分泌腫瘍2A型(MEN-2A)

甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺腺腫あるいは過形成が合併します。甲状腺髄様癌は必発です。褐色細胞腫の多くは両側副腎に発生します。第10染色体長腕の*RET*遺伝子変異による受容体のチロシンキナーゼの活性化が原因です。

多発性内分泌腫瘍2B型(MEN-2B)

甲状腺髄様癌、褐色細胞腫に加え、粘膜神経腫やマルファン様体型、消化管疾患が合併します。甲状腺髄様癌は、若年で発生し、遠隔転移が多発します。MEN-2A同様、*RET*遺伝子の変異が原因ですが、変異の箇所が異なります。

エストラジオール(卵胞ホルモン)

(CLIA法)

基準値 卵胞期：21～251 pg/mL
中間期：38～649 pg/mL
黄体期：21～312 pg/mL
閉経後：10～28 pg/mL
男性　：11～44 pg/mL

卵巣から分泌される女性ホルモンです。

【上昇する疾患】多胎妊娠、卵巣顆粒膜細胞腫、肝硬変
卵巣過剰刺激症候群、思春期早発症、先天性副腎皮質過形成(男児)
【低下する疾患】妊娠中毒、切迫流産、神経性食思不振症、胞状奇胎
卵巣機能不全(ターナー症候群、シーハン症候群、シモンズ症候群)

エストロゲンは、雌性動物に、卵胞ホルモン作用を示し、発情現象を起こすホルモンの総称です。主なものはエストロン(E1)、エストラジオール(E2)、エストリオール(E3)です。このなかで、E2は最も強い作用を持っています。エストロゲンは、卵巣の莢膜細胞で作られたアンドロステンジオンやテストステロンが顆粒膜細胞のアロマターゼで変換されて作られます。アンドロステンジオンはエストロンにテストステロンはエストラジオールに変換されます。胎盤からも分泌されます。

閉経によるエストラジオールの低下は、内臓脂肪を増加させ、肝臓等への異所性脂肪蓄積を増加させます。アロマターゼは、白色脂肪細胞にも存在するため、体脂肪量の多い女性はエストロゲン量が増加し、閉経後の乳癌のリスクに関与します。

閉経後乳癌治療薬として、選択的にアロマターゼを阻害する薬剤が使用され、アナストロゾール、エクセメスタン、レトロゾールがあります。エクセメスタンは、ステロイド性のアロマターゼインヒビターであり，アロマターゼ阻害を不可逆的に行います。

月経周期と性ホルモン　〔259頁参照〕

エストロゲンは、月経周期においてFSHの刺激による卵胞の発育と共に増加し、黄体期も高値を維持しますが、月経開始と共に低下します。E2増加は、LH分泌にポジティブフィードバックを与えてLHのサージをもたらし、排卵が起こります。体内で、ポジティブフィードバックが起こる唯一の事例と言われています。エストロゲン、LH、FSHは月経周期で大きく変動しますので、月経開始3～7日に採血して測定した値を基礎値と判断します。

月経時片頭痛は、エストロゲン血中濃度が低下することにより三叉神経が活性化されることが原因です。

生涯でみると、7歳頃から増加し始め、12歳頃にピークとなり、その後平衡状態になりますが、50歳頃低下して閉経を迎えます。妊婦では妊娠週数に従って著増します。

早発閉経･早発卵巣不全

40歳未満で卵胞が枯渇し､自然閉経を迎えた状態を早発閉経と呼びます。40歳未満で4ヵ月以上の無月経があり､高ゴナドトロピンと低エストロゲンを満たす場合､早発卵巣不全と言います。頻度は2%程度であり､加齢による閉経と同様に更年期症状､骨粗鬆症､脂質代謝異常等をもたらしますが、異なるのは､卵巣機能が復活する例があることです。

挙児希望のない場合は､ホルモン補充療法を行いますが､通常より多量のエストロゲンを必要とし、経口避妊薬を用いることもあります。子宮内膜癌予防に黄体ホルモンを併用することも必要です。

挙児希望がある場合は､速やかにカウフマン療法等の生殖補助医療を行います。同療法は､エストロゲンと黄体ホルモンを与えて女性の生理周期を人工的に再現することで子宮内膜の周期的な変化を促し、規則的な月経を起こすことを目的とします。

ホルモン補充療法
hormone replacement therapy(HRT)

更年期になると、卵巣機能が低下し、女性ホルモンのエストロゲンが低下し、それとともに卵巣を刺激する下垂体のFSHやLHといったホルモンの分泌が増加します。この時期は、のぼせ,ほてり,発汗等の様々な自律神経症状､不定愁訴､不眠がおこり、これを防ぐために考えられたのが女性ホルモンを補充するホルモン補充療法です。エストロゲンは動脈硬化や骨粗鬆症への防御的作用が知られているため、これらの疾患を予防する意味でも注目されました｡その後、様々な臨床試験によりその評価は変化してきましたが、現在では60歳未満でHRTを始めると心血管疾患予防を含めた様々な効果があると結論づけられています。閉経移行期から早期閉経後の女性に対するホルモン補充療法(HRT)は、頸動脈内膜中膜厚(IMT)増加に抑制的に働きます。その際E2の血中濃度を38pg/mL以上にすることが必要です。

通常、子宮癌予防のため、エストロゲンに加えて黄体ホルモンの周期的な投与を行います。周期的併用投与法の間欠法は､エストロゲンを21～25日間使用し､5～7日間休薬します。エストロゲン使用中の後半10～12日間に黄体ホルモン製剤を併用します。周期的併用投与法の持続法は､エストロゲンの休薬期間を作らず､12～14日間黄体ホルモン製剤を周期的に投与します。いずれも消退出血が生じます。持続的併用投与法は､両薬を休薬期間なく継続して使用します。何らかの理由で子宮摘出した方は、エストロゲン単独でHRTを行い、estrogen replacement therapy(ERT)とも言います。肝初回通過効果を受けない貼付剤やゲル剤もあります。

米国ではホットフラッシュや寝汗等の血管運動神経症状(VMS)に対して、経口非ホルモン薬のfezolinetantが使用されています。

前兆のある片頭痛の患者には経口避妊薬は禁忌ですが、ホルモン補充療法は禁忌ではありません。

ダイズに含まれるイソフラボンは、エストロゲン様作用を持ちます。イソフラボンが腸内細菌により代謝されるとエクオールというよりエストロゲン様作用を持つものにかわります。同代謝ができる人は､日本人では半数程度ですが､エクオールはサプリメントとして市販されており、エストロゲンの補充に役立ちます。エクオールを作れるかどうかを調べる尿検査キットとしてソイチェック™があります。

ピル

合成エストロゲンと合成プロゲストーゲンを含む経口避妊薬です。ホルモン含有量により、高用量､中用量､低用量のピルが存在します。最も普及しているのは、低用量ピルです。排卵抑制による避妊が主作用ですが、子宮内膜組織、頸管粘液の性状、卵管運動にも影響を与えて受精や着床も阻害します。避妊以外では、月経痛の軽減、月経過多や月経不順の改善にも有用です。

血栓性疾患、中等度以上の高血圧、重篤な肝障害、前兆を伴う片頭痛(脳卒中リスクの上昇の報告あり)、35歳以上の15本/日以上の喫煙者では禁忌となっています。前兆を伴う片頭痛の予防投与では、プロゲスチン単剤での使用が提案されています。

レボノルゲストレルを性交後72時間以内に服用すると妊娠を防ぐことができ、アフターピルと言われます。〔次頁参照〕

妊娠成立後に中絶する薬剤に、メフィーゴパック™(ミフェプリストン/ミソプロストール)があります。前者がプロゲステロン作用を遮断し、プロスタグランジン製剤の後者が子宮を収縮させることにより、妊娠9週0日以下の妊娠中絶を行います。前者を経口投与36～48時間後に、後者を頬と歯茎の間にはさむバッカル投与を行います。

選択的エストロゲン作動薬（SERM）

エスロトゲン製剤は閉経後のホルモン補充療法等で有用な薬剤ですが、女性の癌を増やすなど負の側面もあります。組織により、アゴニストとアンタゴニストとして働き有用な作用のみ発揮させようというのがSERMです。理想的なSERMは、骨粗鬆症を予防し､コレステロールを低下させて心血管疾患を未然に防ぎ､認知機能低下を予防する等の有益な効果を得ると同時に、乳癌や子宮体癌等の女性ホルモン依存性の癌を減少させるものです。

現在、ラロキシフェンやバセドキシフェンが使用されています。エストロゲンレセプター(ER)にリガンドが結合すると、ERは立体構造が変化し、2量体を形成し、様々な因子が結合します。エストロゲンとSERMではERのヘリックス12の構造変化の仕方が異なり、このことが作用の違いを招いていると考えられています。

更年期障害の諸症状を防ぐ作用は、十分ではないようです。骨に対しては、骨密度の改善は軽度に留まりますが、椎体骨折を有意に減少させます。

プロゲステロン(黄体ホルモン)

(CLIA法)

基準値　卵胞期：0.1～0.2ng/mL以下
黄体期：1.2～15.9ng/mL
閉経後：0.1～0.2ng/mL以下
妊娠初期：2.8～147.3ng/mL
妊娠中期：22.5～95.3ng/mL
妊娠後期：27.9～242.5ng/mL
男性:0.1～0.2ng/mL

黄体と胎盤で分泌される、子宮内膜や妊娠を保つホルモンです。

【上昇する疾患】　クッシング症候群、妊娠、胞状奇胎、先天性副腎皮質過形成
精巣間質細胞腫
【低下する疾患】　卵巣機能低下症、黄体機能不全、アジソン病、排卵異常

プロゲステロンは、女性では卵巣と胎盤で、男性では副腎で作られます。
月経周期では排卵後の黄体期に高値となります。妊娠時には、胎盤の発育と共に高値となり、妊娠後期には著増します。女性では黄体機能をみる指標として、男性や閉経後女性では副腎機能の指標となります。

女性の場合、採血日が月経周期の第何日目か、妊娠時には何週目かを記載しておくことが必要です。男性の場合は日内変動があり、午後8時頃に低値となりますので、採血時間を記しておいたほうがよいでしょう。

プロゲステロンは消化管運動を低下させますので、妊娠中や生理周期の排卵後の黄体期は便秘傾向になります。経口摂取物の平均消化管通過時間は、男性48.8時間に対し女性は91.7時間であり、経口薬物は女性の方が吸収しやすい傾向があります。

黄体からのエストロゲンとプロゲステロンの分泌不全により、不妊､不育､月経周期の短縮､月経前の不正出血をきたすものを黄体機能不全と呼びます。高温相が10日未満に短縮、黄体期中期の血中プロゲステロン値10ng/mL未満､子宮内膜日付診にて実際の日付と組織学的な日付が3日以上ずれている等が診断の基準として使われます。

黄体ホルモン製剤

月経困難症に有用な低用量ピルは、血栓症のリスクのある方には使用できませんでした。エストロゲンを含まず、黄体ホルモンであるジェノゲストを含んだ製剤が認可され、血栓症のリスクがあっても使用できるようになりました。同薬は、卵巣機能と子宮内膜増殖を抑制することにより月経痛を軽減させます。また、前兆のある片頭痛、喫煙者、手術前4週間以内は、エストロゲン製剤は禁忌ですが、ジェノゲスト(ディナゲスト™)は使用可能です。不正性器出血には注意が必要です。

更年期障害及び卵巣欠落症状に適用があるエフメノ™が発売され、エストロゲン併用時の副作用の低減が期待されます。

黄体ホルモン単独の避妊薬(POP)としてドロスピレノン(スリンダ™)が2025年5月に承認されました。排卵抑制､子宮内膜の変化､頸管粘液の粘度上昇により妊娠を防ぎます。エストロゲンを含んだ混合型経口避妊薬(COCP)と異なり、喫煙者､肥満､高血圧､45歳以上､血栓リスク者も服用可能です。

黄体ホルモンの中で、天然型をプロゲステロン、人工的に作られたものをプロゲスチンと呼びます。エフメノ™はプロゲステロン、ディナゲスト™はプロゲスチンに属します。

レボノルゲストレルは、排卵抑制作用と受精卵の着床を防ぐため、避妊作用があります。子宮腔内に装着してレボノルゲストレルを5年間徐放する製剤(ミレーナ™)もあり､副作用が軽減しています。子宮内膜増殖を抑えるため月経過多と月経困難症に適応があります。

テストステロン

基準値　　男性：21歳～49歳　240.24～870.68ng/dL　　50歳以上　220.91～715.81ng/dL
(CLIA法)　女性：21歳～49歳　13.84～53.35ng/dL　　50歳以上　12.40～35.76ng/dL

代表的な男性ホルモンであり、男性は低下が、女性は増加が問題となります。

【上昇する疾患】男性ホルモン産生腫瘍、先天性副腎過形成(女性)、多嚢胞性卵巣症候群、アンドロゲン不応症、クッシング症候群、甲状腺機能亢進症
【低下する疾患】性腺機能低下症、クラインフェルター症候群、肝硬変
下垂体機能低下症、停留睾丸、精索静脈瘤、加齢性腺機能低下症(LOH症候群)

男性では精巣で作られ、テストステロン値は20歳代がピークであり、その後減少していきます。女性では男性ホルモンは卵巣の莢膜細胞や副腎で作られます。副腎からアンドロステンジオン及びデヒドロエピアンドロステロンが分泌され、一部は末梢組織でテストステロンに変換されます。

血中テストステロンは日内変動があり、深夜から早朝にかけて高く、午後は低値となります。早朝の採血により判断するのが適切です。
急激な運動で増加しますので、採血前に運動することは控えます。

テストステロンは、精巣のライディヒ細胞で産生されます。血中では、約半分が性ホルモン結合グロブリン(SHBG)に結合し、約半分がアルブミンと結合しています。遊離しているものは1～2%です。生物活性があるのは、後2者です。テストステロンは主に肝臓で5α還元酵素によりジヒドロテストステロン(DHT)に変換されます。この変換により、男性ホルモン作用は2倍程度強力になります。ただ、DHTの血中濃度はテストステロンの10%程度ですので、実際に影響があるのはテストステロンと言えます。年齢と共にSHBGが増え、非活性型の割合も増加しますので、加齢により血中濃度以上に活性型は低下します。高インスリン血症は、肝臓からのSHBGの分泌を低下させ、活性型の割合が増えます。総テストステロン値は加齢による減少が極めて軽度であるのに対し、遊離テストステロン(FT)は加齢による減少が大きい特徴があります。

テストステロンは、筋細胞内のIGF-1を増やし、筋肉増強を制御するミオスタチンの産生を抑制します。多能性幹細胞→筋芽細胞→成熟筋細胞という流れを加速し、脂肪細胞への分化を抑制します。

男性更年期障害(LOH症候群)の診療の手引きの2022年版が出されました。診断及び診療の要点は、「①男性更年期症状を主とする②総テストステロン値250ng/dL未満または遊離型テストステロン値7.5pg/mL未満③テストステロン補充療法はテストステロン値にこだわらない。」です。40歳以上がテストステロン補充療法の対象となりますが、以下の注意が必要です。ゴナドトロピンの分泌が抑制され精子形成が障害されますので、挙児希望の場合は勧められません。PSA高値の場合は、前立腺癌を否定された場合に可能です。うっ血性心不全、前立腺肥大症、多血症、睡眠時無呼吸症候群の基礎疾患がある場合、悪化することがあります。

外部参照　LOH症候群(加齢男性・性腺機能低下症) 2022年版
https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/44_loh.pdf

ヒト絨毛性ゴナドトロピン（ＨＣＧ）　(ECLIA法)

基準値	血中	尿中
男性/非妊婦	2.0mIU/mL以下	2.0mIU/mL以下
妊婦　～6週	2,700～ 87,200mIU/mL	7～62,600mIU/mL
7～10週	6,700～201,500mIU/mL	4～373,000mIU/mL
11～20週	8,700～ 72,200mIU/mL	3,100～277,900mIU/mL
21～30週	4,300～ 50,500mIU/mL	300～44,500mIU/mL
31～40週	5,400～ 79,000mIU/mL	300～44,500mIU/mL

妊娠の判定や、胞状奇胎の診断に用いられます。

【上昇する疾患】　胞状奇胎、絨毛癌、異所性HCG産生腫瘍、妊娠

受精し着床した直後より分泌が始まり、血中、尿中で妊娠10週頃に最高値となります。黄体ホルモン(LH)作用を介して妊娠黄体を刺激します。妊娠の判定や妊娠経過を追うのに有用です。妊娠後検出可能になるのは、排卵日より数えて、高感度測定法では9日、低感度のものは20日を要します。単回の検査で判定できない場合、妊娠初期には2日程度で倍になりますので、経時的判断も有用です。尿による妊娠検査薬は、25mIU/mL前後で反応するように調整されており、受精後10～12日で陽性になるので、月経予定日の数日前から陽性になります。これは妊娠3週後半から4週に相当し、感度は96.9%です。市販の一般用は50mIU/mLで反応し、妊娠5週目で陽性となります。

女性の下腹部痛の患者が、異所性妊娠であるかどうかのベッドサイドでの判断に、尿中妊娠反応検査は有用ですが、異所性妊娠であっても3.1%は陰性を示すという報告があります。原因として排卵日から14日経過していない､hCGの値が高すぎて検出限界を超えている､多量の飲水による尿の希釈等があります。

20万mIU/mLを超える値になると、プロゾーン現象のため感度が低下し、絨毛癌では陰性になることがあります。

妊娠時に絨毛組織から分泌される分子量約3万8000の糖蛋白質ホルモンです。αとβの2つのサブユニットからなり、α-サブユニットは、LH、FSH、TSHのα-サブユニットとほぼ同じです。β-サブユニットは、これらと異なる独自のものですが、LHのβ-サブユニットとは共通点が多く存在します。

疾患では胞状奇胎の診断に役立ちます。奇胎娩出後は低下しますが、再上昇したときは侵入胞状奇胎や絨毛癌の続発を疑います。胞状奇胎には、父親由来の雄核発生2倍体である全胞状奇胎と､2精子受精による3倍体の部分胞状奇胎があります。栄養膜細胞から、多量のHCGが分泌されます。超音波検査では、multivesicular patternと呼ばれる多数の嚢胞像を認めます。

精巣腫瘍、卵巣癌、膵癌等で異所性HCG産生が行われることもあります。薬剤としても利用され､無排卵症､機能性子宮出血､造精機能不全等の治療に用いられます。未破裂の異所性妊娠では、血中hCG値が1,000mIU/mLを超えて上昇し続ける場合、手術を選択する一つの基準となります。

炎症

炎症は、生体に何らかの刺激が与えられたときに起こる反応です。発赤、腫脹、灼熱、疼痛が古典的4大主徴とされています。刺激となる物質が認識されると、白血球が動員され、様々な炎症蛋白が活性化されます。

炎症局所での反応

局所では、血管拡張と透過性の亢進が起こり、血漿成分が血管外へ滲出します。透過性の亢進は、ヒスタミン、ブラジキニン、ロイコトリエンにより血管内皮細胞が収縮し、細胞間の間隔が開くことによります。血液中の白血球は通常は主に血管の中心部分を流れていますが、血管拡張により血流が遅くなると内皮細胞に接するようになります。接着分子との緩い結合で内皮細胞上を回転(rolling)し、最終的に接着し、内皮細胞の間から血管外に出て行きます。血管外に遊出した白血球は、活性酸素やリゾチーム等の酵素で、病原体を破壊します。異物(病原体)が排除されると、これらの反応は制御され沈静化します。排除できないときは、慢性炎症となり、細胞浸潤はリンパ球やマクロファージが主役となり、血管増生や線維化がおこります。

炎症の分類

タイプ2と非タイプ2という炎症の分け方があり、主に気管支喘息の病態の説明に使用されます。タイプ2は、獲得免疫系の2型ヘルパーT細胞、IL-4、IL-5、IL-13や自然免疫系の2型自然リンパ球(ILC2)が関与するものです。それ以外をまとめて非タイプ2と呼んでおり、Th1及びTh17リンパ球と、3型自然リンパ球(ILC3)の産生するIFN-γ、IL-8、IL-17、TNF-αがあります。

喘息の過半数のものがタイプ2炎症が関与し、バイオマーカーとしてIL-4とIL-13の誘導により過剰産生されるNoを測定するFeNOが使用され、治療ではステロイドの吸入が有効です。血中好酸球数もバイオマーカーとして有用です。

非タイプ2炎症のバイオマーカーは現時点ではありませんが、YKL-40(human Chitinase-3 like 1 protein)や硫化水素(H_2S)が候補となっています。

ヤヌスキナーゼ(JAK)

JAKは、クラスⅠ/Ⅱのサイトカインの受容体のシグナル伝達に働くチロシンリン酸化酵素です。このクラスに属するサイトカインには、IL-2、IL-6、IFN-α,β,γ、IL-12/23、EPO、TPO、GM-CSF等があります。TNF-α、RANKL、IL-1、IL-17、EGF、PDGF等は属しませんので、JAKは関与しません。JAKには、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2の4種類が存在し、サイトカインにより伝達に使われるJAKが異なります。JAKは対をなすポリペプチドレセプターの細胞内部分に存在し、リガンドが結合すると受容体の立体構造が変化して対になったJAKが接近し相手をリン酸化します。JAKがリン酸化されると立体構造が変化し、Signal Transducersand Activator of Transcription(STAT)と呼ばれる転写因子をさらにリン酸化し活性化します。リン酸化されたSTATは、レセプターを離れて
homodimerとなって核内に行き、遺伝子に結合して転写を行います。これをJAK-STATシグナル伝達経路と言います。

JAK阻害薬は、様々なサイトカインの働きを不完全ですが同時に抑えることにより効果を発揮します。これに対し、TNFα阻害薬やIL-6受容体抗体等のbDMARDsは特定のサイトカイン作用をほぼ完全に遮断することにより効果を発揮します。JAK阻害薬の副作用はbDMARDsとほぼ同等ですが、帯状疱疹のリスクがより高いのが特徴です。使用前にVZVの不活化サブユニットワクチンを接種することが強く勧められます。

分子量が小さいため、抗体薬のような免疫原性が少なく、投与時の反応や2次無効は多くありません。一般的には、ターゲットがはっきりしているbDMARDsを先に使用し、効果が十分でない場合に選択性の低さから様々な影響を与えるリスクのあるJAK阻害薬等の低分子化合物を後に使用します。関節リウマチ診療ガイドライン2024改訂では、「JAK阻害薬使用時には、悪性腫瘍、心血管イベント、血栓イベントのリスク因子を考慮する」という記載が加わりました。

JAK阻害薬：トファシチニブ(ゼルヤンツ™)、バリシチニブ(オルミエント™)、ペフィシチニブ(スマイラク™)、ウパダシチニブ(リンヴォック™)、フィルゴチニブ(ジセレカ™)、アブロシチニブ(サイバインコ™)、デュークラバシチニブ(ソーティクツ™)、デルゴシチニブ(コレクチム™)、リトレシチニブ(リットフーロ™)

ＣＲＰ(C-reactive protein) 基準値　0.3mg/dL以下（ラテックス凝集比濁法）

体の中に、炎症があるかどうかを調べます。

【上昇する疾患】細菌感染症、膠原病、急性膵炎、悪性腫瘍、心筋梗塞

CRPは、肺炎球菌のC多糖体とCa^{+}の存在下で沈降する蛋白質です。CRPは細菌を凝集させたり、補体の古典的経路の活性化、オプソニン作用、白血球の遊走能亢進などを通して生体防御に関わっています。体内に炎症があると、組織からTNFやIL-1が産生され、マクロファージにIL-6を産生させます。IL-6の刺激により肝細胞はCRPを産生し放出します。炎症以外では上昇しません。細菌感染症では反応よく上昇しますが、ウイルス感染では軽度の上昇にとどまります。但し、アデノウイルス感染症では、好中球と共にCRPが増加します。欠点は、転写を介する反応なので、炎症が起こってから陽性になるまでに時間がかかることです。赤沈より早いものの、炎症がはじまって6時間ぐらいしてから上昇しはじめますので、急性虫垂炎のような疾患では当初は陰性にとどまります。炎症に瞬時に反応するという意味では白血球数の方が役立ちますが、当初は上昇しない虫垂炎も少なからずあります。

CRPは、半減期が19時間程度であり、病状が回復すると2～3日以内に正常化します。IL-6阻害薬(トシリズマブ:アクテムラ™)使用中は、炎症の指標として役に立ちません。

閉経前の女性は、エストロゲンの作用により男性よりやや低値です。

CRPは、Pentraxin super familyに属し、同familyに属するペントラキシン(PTX3)は、より鋭敏な指標であり、高安動脈炎や不安定狭心症の指標として期待されています。

炎症を含め様々な原因で発熱をしますが、多くはサイトカインを介するPGE_2による体温のセットポイント値の変動が原因です。〔433頁参照〕NSAIDsは末梢で、アセトアミノフェンは中枢でPGE_2の産生を抑えて解熱します。

CRPが上昇しやすい膠原病、自己免疫疾患

自然免疫による炎症が関与する疾患です。
関節リウマチ(RA)、ANCA関連血管炎、ベーチェット病、成人Still病、RS3PE、リウマチ性多発筋痛症、GCA、高安動脈炎

CRPが上昇しにくい膠原病、自己免疫疾患

自己抗体等の獲得免疫を主体とする疾患です。
全身性エリテマトーデス(SLE)、シェーグレン症候群(SS)、全身性硬化症(SSc)、皮膚筋炎(DM)、MCTD、線維筋痛症

高感度CRP

動脈硬化巣のTリンパ球やマクロファージよりIL-6やTNFαが分泌され、肝臓でのCRP産生を促し、僅かにCRPを上昇させます。このCRPを感度を高めた方法で測定するもので、0.01mg/dLまで測定可能です。この高感度CRPは、心血管疾患のリスクの予測に有用と考えられてきました。現在は、通常のCRPも感度が上がり、高感度CRPを特に使う有用性は減少しています。

冠動脈疾患は、炎症によるものとの考えから、現在コルヒチンの投与が予防につながるかどうかを調べる臨床試験が進行中です。

高安動脈炎と炎症反応

ESRやCRP等の炎症反応は、炎症性の疾患で亢進しますが、炎症が治まると正常値に回復します。高安動脈炎では、炎症により血管壁の肥厚や血管内腔の狭窄が起こり、血圧の左右差や血管雑音が診断のきっかけとなります。狭窄血管の灌流する臓器により、様々な症状が出現します。炎症が治まるとESRやCRPは正常化しますが、これらの病変は残ります。動脈狭窄の原因疾患の診断に炎症反応は参考になりますが、正常値であっても高安動脈炎を否定するものではありません。PTX3は、血管炎症に特異度の高い検査として期待されています。

HLA-B52と炎症の強さに関連があり、同陽性の高安動脈炎患者では、強い血管炎がみられる傾向があり、大動脈弁閉鎖不全症の合併頻度が高く、治療においてはステロイドの多量の投与を必要とします。

血清アミロイド蛋白(ＳＡＡ) 基準値　3.0mg/L以下（ラテックス凝集比濁法）

ウイルスを含む感染や炎症があるかどうかを調べる検査です。

【上昇する疾患】細菌感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、悪性新生物、拒絶反応
心筋梗塞、AAアミロイドーシス

SAAの大部分は、N末端疎水域を介してHDLと結合しています。SAAは、104個のアミノ酸からなり、C末端の28個のアミノ酸が欠如したのが、アミロイドAです。SAAは、肝臓、血管内皮細胞、脂肪細胞で作られます。SAAには、SAA1、SAA2、SAA4の3種類がありますが、急性炎症で上昇してくるのは前2者です。

SAAは、刺激を受けた後、6時間後には上昇し、数日でピークとなり、約一週間で正常化します。ピーク時には、平時の1000倍の値になります。

CRPは、アデノウイルス以外のウイルス感染では上昇しにくいですが、SAAではウイルス感染でも上昇します。一般にSLEではCRPは上昇しませんが、SAAは上昇します。ステロイド治療中の炎症の把握には、CRPより優れています。

アミロイドーシスは、溶けない繊維状のタンパク質が沈着する疾患です。慢性炎症性疾患に続発するアミロイドーシスでは、アミロイドA(AA)が全身に沈着します。このAAの先駆物質がSAAです。SAAは、アミロイド沈着の指標にはなりません。

赤血球沈降速度（ＥＳＲ） 基準値　男性：2～10㎜/時　女性：3～15㎜/時 (Westergren法)

体の中に、炎症があるかどうかを調べます。

【亢進する疾患】感染症、炎症性疾患、膠原病、多発性骨髄腫、悪性腫瘍、心筋梗塞
ネフローゼ症候群、貧血
【遅延する疾患】フィブリノゲン減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、多血症
無γ-グロブリン血症

赤沈と略されることもあります。ESRは、抗凝固薬のクエン酸入りの容器に採血した血液を沈降管の中に入れ、赤血球が沈降する速度をみるものです。通常1時間値で判定し、血球成分が沈んでできた透明の上清の量を㎜で表します。

非特異的な炎症反応として昔から用いられてきました。赤血球は陰性に帯電しており、お互いが反発し合うことは凝集の抑制として働いています。

陽性に帯電したフィブリノゲンやグロブリン量が増加すると、赤血球の表面電荷が中和されて凝集及び沈降を促進します。陰性に帯電しているアルブミンは、凝集及び沈降に抑制的に働きます。現在最も使用されている炎症反応のCRPと比較すると、亢進もその後の回復もCRPより遅い変化となります。関節リウマチでは、赤沈の亢進がみられますが、その程度が強いときは高ガンマグロブリン血症が伴うシェーグレン症候群の合併も考えます。

不明熱：現在はDurackらの古典的不明熱の分類がしばしば用いられ、以下の条件を満たすものを言います。
○口腔内温度38.3℃以上の発熱が3週間以上持続。
○3回の外来受診あるいは3日間の入院精査でも原因不明

悪性腫瘍でもしばしば不明熱となり、中でも血管内大細胞型B細胞リンパ腫(IVLBCL)は頻度が高い疾患です。血球減少、LHD上昇、MRIで橋の病変が疑う所見です。〔71頁参照〕

薬剤でも発熱がおこり、薬剤熱と言われます。比較的元気、比較的徐脈、比較的低CRPが特徴です。被疑薬中止後72時間以内に解熱した場合は、原因薬の可能性があります。

プロカルシトニン（ＰＣＴ）　　基準値 0.05ng/mL未満 （CLIA法）

細菌感染症かどうかを判断する検査です。

【上昇する疾患】細菌感染症、重度の組織障害

プロカルシトニン(PCT)は、分子量は13000で116個のアミノ酸でできています。血中のカルシウム調節ホルモンであるカルシトニンの前駆体であり、甲状腺のC細胞内で産生され、カルシトニンに変換され分泌されます。PCTは、通常は血液中には検出されない物質ですが、細菌感染症になると肺、腎臓、肝臓を含め全身の組織の細胞で産生され、カルシトニンに変換されずにそのまま分泌されます。PCTは、単球の遊走能、好中球の貪食能を亢進させ、Tリンパ球を活性化させます。

CRPが炎症があると上昇するのに対し、プロカルシトニンは細菌感染症により特異度が高い検査です。細菌感染症の有無の判定に役立ちますが、自己免疫疾患、外傷、術後でも上昇することがあります。感染後上昇するまで2～3時間であり、6～24時間でピークとなります。半減期は22～35時間です。CRPより早期に上昇します。基準値は0.5ng/mLですが、局所の感染症はそれ以下の値でも否定できません。ウイルス感染で上昇が軽度に止まるのは、T細胞由来のIFN-γにより産生が抑制されるためと言われています。

虫垂炎では、穿孔例や膿瘍形成例においてプロカルシトニンは特に有用とされています。市中肺炎での中央値(ng/mL)は、非定型病原菌を除く細菌性肺炎 2.5、非定型肺炎 0.20、ウイルス肺炎 0.09という報告があります。下気道感染症においては抗菌薬投与の必要性判定の基準としても利用されますが、感度は十分とは言えません。0.05～0.50は局所感染、0.50～2.00は敗血症の可能性、2.00～10.00は重症敗血症の可能性、10.00以上は敗血症性ショックの可能性と記した文献もあります(単位はng/mL)。

治癒に対する反応はCRPより速やかであり、抗菌薬の中止基準としても利用されます。ただし、重度の組織障害があると感染がなくても上昇します。逆にウイルス感染が合併した細菌感染やレジオネラ、マイコプラズマ感染では上昇が軽度に止まる可能性があります。

プレセプシン　　基準値 314pg/mL未満

プレセプシン(P-SEP)は分子量13000のCD14の分解産物です。CD14は単球、マクロファージ、顆粒球などの骨髄系細胞の細胞膜表面に発現している糖蛋白であり、LPSと結合し細菌を貪食して殺菌します。その際CD14も分解されてプレセプシンとなります。敗血症になる前に上昇することが、命名の由来です。重症の組織障害では上昇せず、プロカルシトニンよりさらに細菌感染症や真菌感染症に特化した指標として有用です。感染後2時間程度で上昇し始め、IL-6、CRP、PCTより短時間です。敗血症診断のカットオフ値は、500pg/mLとされています。糸球体濾過率が低下すると上昇しますので、腎機能低下時の判定には注意が必要です。検体に衝撃を与えると高値となります。

Leucin rich α_2-glycoprotein (LRG)

LRGは、炎症性サイトカインによって、肝細胞、好中球、マクロファージで産生される蛋白質です。IL-6だけでなくTNFα、IL-1β、IL-22等の様々なサイトカインに依存してることがCRPとの大きな違いです。炎症性腸疾患(IBD)の腸管上皮細胞でも産生されますので、これらの疾患の活動性の指標として有用です。臨床的寛解を予測するcut off値は16.0mg/dl、完全な内視鏡的寛解を予測する値はUCが12.7mg/dl、CDが12.6～13.6mg/dlです。保険診療では3ヵ月に一度を限度として算定され、同一月中に大腸内視鏡検査や便中カルプロテクチンを行った場合、主たるものしか算定できません。特異性は劣りますが、血小板数や血小板機能もIBDの疾患活動性の指標としてある程度有用です。　〔476頁参照〕

自己炎症性疾患（自己炎症症候群）

自己炎症性疾患は、1999年に提唱された新しい疾患概念です。自然免疫が主体となり全身性の炎症を繰り返す疾患群で、感染症や自己免疫疾患を除くものを言います。遺伝性と周期性発熱という特徴を持つものが多くあります。

家族性地中海熱(FMF)

自己炎症性疾患の代表的疾患です。自己抗体は認めません。発熱が4週間ほどの間隔で数日持続し、自然に軽快します。炎症の首座は漿膜にあり、腹膜炎症状(腹痛)が多いのが特徴ですが、胸膜炎症状(胸痛)が起こることもあります。関節炎も頻発し、下肢の大関節に多くみられます。女性では半数が生理時に発症します。発作間欠期は無症状です。発作時は、CRP、SAA、白血球の増多を認めますが、プロカルシトニンは上昇しません。地中海沿岸では小児の発症が多いですが、日本では若年成人の発症が多いのが特徴です。

家族性地中海熱ではMEFV遺伝子の変異(exon 10:M694I)によりpyrinが形質異常を生じ、IL-1β活性化のコントロール不良となります。常染色体潜性遺伝疾患です。exon3,5,8に遺伝子異常を認め比較的長期間発熱してFMF様の病態を示すものがあり、常染色体顕性遺伝を示します。

実臨床では、遺伝子検査ではなく臨床症状より診断します。治療及び治療的診断にはコルヒチンを使用します。胃腸障害があるため、少量から開始し、増量しながら連日投与します。コルヒチンに反応しない場合が10%ほどありますが、他疾患の可能性も考慮する必要があります。ステロイドは基本的に無効です。重症例では、抗IL-1製剤を使用します。治療の目的は、症状を軽快させることですが、長期的にはAAアミロイドーシスの予防です。

日本のFMFは、典型的な遺伝子異常を認めないものが比較的多く、アミロイドーシスの合併も少ないことが特徴です。

PAAND(pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis):pyrinのexon2に遺伝子変異を認め、炎症性腸疾患様の病態を示すものです。コルヒチンは無効であり、抗TNF製剤が有効です。

pyrin:pyrinはRho GTPaseにより208･242番目のセリン残基がリン酸化されると14-3-3蛋白を結合し、立体構造が変化して不活化状態となります。細菌毒素等でRho GTPaseが不活化されると14-3-3蛋白による制御が外れ、pyrinが活性化され、IL-1βが分泌されます。FMFとPAANDは共にpyrinの遺伝子変異による疾患であり、包括する用語としてpyrin関連炎症性疾患が提唱されています。

TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS):常染色体顕性遺伝の自己炎症性疾患。発熱期間が14日と長く、コルヒチンは無効。ステロイドは有効だが、AAアミロイドーシスの予防には無効。カナキヌマブは保険承認されているが高額。

VEXAS症候群:X染色体上のユビキチン活性化酵素E1(UBA1)の遺伝子異常による自己炎症性疾患です。発熱、結節性紅斑様の皮疹、多発関節炎、血球減少、骨髄異形成、血栓症、間質性肺炎等を起こします。高齢男性に多くみられます。

広義の自己炎症性疾患には以下のものがあります。

成人スチル病 (adult Still disease)

自然免疫系の制御不全が原因と考えられ、感染症などを契機として発症します。やや女性に多く、平均年齢は46歳です。

16歳以上の発症をadult onsetとし、成人発症スチル病(AOSD)と呼びます。小児発症のスチル病(全身型若年性特発性関節炎(sLIA))の成人移行と併せて成人スチル病と呼びますが、その大部分はAOSDです。

診断には山口基準(分類基準)が使用されています。大項目(39℃以上の発熱1週間以上、2週間以上の関節痛、定型的皮疹、80%以上の好中球球増加を伴う1万/μL以上の白血球増多)を2つ以上含み、小項目(咽頭痛、リンパ節腫脹または脾腫、肝機能障害、リウマトイド因子陰性及び抗核抗体陰性)と合わせて5項目以上満たした場合に診断されます。ただし、感染症、悪性腫瘍、リウマチ･膠原病等の除外が必要です。発熱の多くは弛張熱(常に平熱を超え日差変動が1℃以上)であり、しばしば夕方～夜間に高熱となります。皮疹はサーモンピンク疹と言われ、隆起がなく、四肢や体幹に生じて掻痒感がなく、通常高熱時に出現します。大関節の疼痛腫脹をしばしば伴い、初期には関節破壊を認めません。CRPは増加し、血清フェリチン値とIL-18の上昇は特徴的ですが、これらは山口基準には含まれていません。フェリチンはマクロファージの活性化に伴って産生され、変動が大きいので一度の採血で基準値内でも否定はできません。65歳以上で発症したAOSDは、咽頭痛や漿膜炎の頻度が高く、DICやマクロファージ活性化症候群(MAS)の合併が有意に多くみられます。

軽症例にはNSAIDsを、重症例にはステロイドやIL-6阻害薬(トシリズマブ)を使用しますが、MASの発生には要注意です。ステロイド抵抗性に対して、MTXやシクロスポリンが使用されますが優劣のエビデンスは十分ではありません。IL-1阻害薬も有用であり、近日適用となる可能性があります。

予後は良好ですが、MASやDICで重篤になることや、関節拘縮が残ることもあります。AOSDには薬剤アレルギーが多く、注意が必要です。

ベーチェット病

口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚の血栓性静脈炎、眼症状(ぶどう膜炎)、外陰部潰瘍を4大症状とする疾患です。全てを認める場合、「完全型」とします。出現順は一般に、アフタ→皮膚症状→陰部潰瘍→眼症状です。アフタは、境界鮮明な有痛性潰瘍であり、大きくてしばしば多発性です。歯肉や口蓋にもできることが特徴です。再発性は年3回以上と定義されています。その他に関節炎、副睾丸炎、消化管病変、血管病変、中枢神経病変がみられます。発熱は20%程度であり、多くはありません。針穿刺部位が24～48時間後に膿疱を形成したり発赤する針反応は特異度が高く、診断に有用です。男女差はなく、好発年齢は20歳代後半～40歳代です。HLA-B51の陽性率は53.8%ですが、日本人の15～20%が保有しているため、診断の根拠には不十分です。病因には、自己免疫と自己炎症の両方が関与していると考えられています。流行地がシルクロード上にあり、流行地内外からの移住者の解析により、遺伝的素因以外に何らかの環境因子が加わって発症すると考えられています。病理学的特徴は、血栓形成能の亢進(thrombophilia)と小血管周囲を中心とする炎症細胞浸潤(perivascular cuffing)です。血栓形成は炎症によるものであり、浸潤する炎症細胞はTリンパ球、単球、好中球です。神経型BDでは、脳幹が萎縮してしばしばT2highの病変を認め、髄液中のIL-6が17pg/mL以上となります。腸管型では回盲部に深掘れ潰瘍を認めます〔478頁参照〕。血管型はほとんど静脈病変です。好中球の活性化を病因とする疾患にSweet病があり、有痛性の隆起性の紅斑や結節を認めます。同疾患では血管炎や血栓を伴う皮膚症状を認めず、HLA-B54が陽性です。

治療の第一選択薬はコルヒチンですが効果が得られない場合は、シクロスポリン(神経ベーチェット以外)、TNF阻害薬(眼病変、特殊型合併のみ)を使用します。眼発作時には、局所GCを用い全身投与はオプションとなります。アフタ性潰瘍に対しては、コルヒチンの効果はやや劣り、ステロイド軟膏塗布やPDE4阻害薬(アプレミラスト)の内服を用います。血管病変に対する抗凝固療法には賛否があります。口腔内を清潔にすることや外傷を避ける等の生活療法も必要です。

外部参照　ベーチェット病診療ガイドライン2020

https://minds.jcqhc.or.jp/common/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00561.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true&zoom=auto&pagemode=none&_wpnonce=3b671a512b

血管炎症候群

血管壁を炎症の場とする疾患群です。臨床的には、炎症の場により、大型血管炎、中型血管炎、小血管炎に分類されます。病理的分類では、壊死性血管炎、肉芽腫性血管炎、閉塞性動脈内膜炎に分けられます。

Chapel Hill分類基準では、以下のように分類されています。

大型血管炎：大動脈と最初に枝分かれした動脈を侵すもの。高安動脈炎、巨細胞性動脈炎。
血管に一致する疼痛と血管雑音を認めることが特徴です。
局所の所見がない場合は、しばしば不明熱となり診断に迷います。

中型血管炎：臓器に入って最初に枝分かれした動脈を侵すもの。川崎病、結節性多発動脈炎。
臓器病変を複数認めることが特徴です。

免疫複合体性小型血管炎：細動脈/細静脈、毛細血管を侵すもの。クリオグロブリン血症性血管炎、IgA血管炎、低補体血症性蕁麻疹様血管炎、抗糸球体基底膜抗体関連血管炎、ANCA関連血管炎、免疫複合体性小型血管炎。

血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_isobe_h.pdf

ANCA関連血管炎診療ガイドライン 2017 Part1　改訂版が発行されています
https://minds.jcqhc.or.jp/docs/minds/ANCA-associated-vasculitis/ANCA-associated-vasculitis.pdf

川崎病診断の手引き　改訂第6版　2019年5月
https://jskd.jp/wp-content/uploads/2022/10/tebiki201906.pdf

川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン2020年改訂版
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Fukazawa_Kobayashi.pdf

医療従事者向け 血管炎各疾患の解説(厚生労働省)　https://www.vas-mhlw.org/html/kaisetsu-iryo.html

血管炎症候群

大血管炎では虚血性脳血管障害が主たる病変です。中小血管炎の多くは虚血性の末梢神経障害による多発性単神経障害がみられ、感覚障害優位で左右非対称を特徴とします。神経伝導検査により軸索障害の検出が可能です。軸索変性は回復が困難なため、速やかな治療が必要です。

巨細胞性動脈炎(GCA)：浅側頭動脈(耳介の前方を走行します)や眼動脈の内膜側に炎症をおこす疾患です。組織像では多核巨細胞がみられます。側頭動脈を侵すcranial GCAとそれ以外の動脈を侵すlarge-vessel GCAがあり、大部分は前者であり側頭動脈炎とも呼ばれます。発症年齢は50歳以上です。側頭動脈の柵状の肥厚がみられ、超音波検査,CT,MRIにて数珠状の閉塞や狭窄を認めます。頸動脈の頭蓋外動脈が侵されるため、強い拍動性の頭痛と浅側頭動脈の怒張と圧痛を認めます。顎が咀嚼時などに疲労して痛むことがあり、jaw claudication(顎跛行)と呼ばれます。頭皮の感覚異常(ピリピリ)もしばしば認めます。超音波検査では、側頭動脈の均一な低エコー性壁肥厚(halo sign)を示し、圧迫により血管壁が消失しません(compression sign)。併せてnon compressive halo signとも言います。腋窩動脈の検査(なだらかに厚くなり、IMT1.0mm以上：slope sign)も勧められます。確定診断がついているが他の検査で局在や活動性が不明の場合は､FDG-PETも保険適用があります。生検では、病変が分節的に存在するため、2cm以上採取することが必要です。ただし、画像検査で診断が確定しておれば生検の必要はありません。後毛様体動脈支配領域の前部虚血性視神経症により失明することがあり、グルココルチコイド(GC)による速やかな治療が必要です。抗IL-6受容体抗体(トシリズマブ)も併用します。尚、GC開始後も1週間は生検所見に影響はないとされています。リウマチ性多発性筋痛症を40%に併発します。ALアミロイドーシスにて極めて類似した臨床及び検査所見を認めることがありますが､同疾患ではCRP陰性､舌肥大や手根管症候群の存在等が鑑別となります。

高安動脈炎：若年の女性に多い疾患です。上肢の冷感､血圧の左右差等を認めます。以前大動脈炎症候群や高安病と呼ばれていましたが、現在は高安動脈炎に統一されています。大動脈と第一分枝に炎症が起こり、狭窄や閉塞を招きます。外膜と中膜外層への栄養血管が障害されることが一次的な原因です。MRIやCTでは大血管壁の肥厚がみられ､造影CTでは血管の外膜側が造影されます。頸動脈エコーでは全周性の壁肥厚が見られ､マカロニサインと呼ばれます。FDG-PETでは血管壁へのFDGの取り込みを認めます。HLA-B52陽性例では、強い血管炎となることがあります。頸動脈領域の炎症があると、めまいや、頸動脈洞反射亢進による失神､耳鳴り､視力低下がみられることがあります。虚血性視神経症は失明に至ることがあり要注意です。虚血性心疾患、腎血管性高血圧、虚血性腸炎の原因にもなります。30%に大動脈弁閉鎖不全症を認め、予後に影響を与えます。6～9%にIBDの合併を認めます。ステロイドパルス療法､抗IL-6受容体抗体にて治療します。

川崎病：アジア人の乳幼児に好発する中動脈を中心とした汎血管炎です。主要症状は、発熱､眼球結膜充血､口唇口腔の発赤､発疹(BCG接種痕の発赤を含む)､リンパ節腫脹等です。冠動脈の内外弾性板が破壊されて動脈瘤を形成し、血栓性閉塞による心筋梗塞を続発します。心筋炎の発生もあります。IL-18が高値を示さないことはJIAとの鑑別に有用です。急性期は､免疫グロブリン(IVIG)とアスピリンにて治療します。不応例にはステロイドパルス療法､シクロスポリンA､抗TNFα製剤､血漿交換等を考慮します。

ANCA関連血管炎(AAV)：顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症があります。〔318頁参照〕

結節性多発動脈炎:ANCA陰性の中小動脈の壊死性血管炎です。細動静脈､毛細血管は正常です。中小動脈に動脈瘤が生じ、発熱､体重減少を認め、様々な臓器に炎症､虚血､梗塞がみられます。多発性単神経炎がみられ、急に足を持ち上げることができなくなるdrop footもおこります。診断には、罹患臓器の生検による病理診断か、画像検査にて微小動脈瘤の存在の証明が必要です。ステロイドで治療します。

クリオグロブリン血症性血管炎：クリオグロブリンは寒冷で凝集し、37℃以上で溶解する免疫グロブリンであり、血管への沈着と補体の活性化が病因です。50～60歳の女性に好発します。レイノー現象がみられ、典型的なレイノー現象では、手指の色が白(虚血)､紫(チアノーゼ)､赤(再疎通)の順に変化します。レイノー現象は冷感やしびれがありますが、強い痛みを伴うことはありません。ステロイド､血漿交換等の治療を行います。〔148頁参照〕

IgA血管炎：以前、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病やアレルギー性紫斑病と言われていた疾患であり､小児では最も頻度が高い血管炎です。紫斑、腹部症状(腹痛・下血)、関節痛を3主徴とします。紫斑性腎炎を合併することがあり、組織診断ではIgA腎症と区別はつきません。IgA血管炎とIgA腎症は、病因が同一と考えられ、いずれもIgA1ヒンジ部の糖鎖異常がIgG抗体をもたらし、両者による免疫複合体が血管壁に沈着し血管炎を起こします。〔325頁参照〕対症療法が基本ですが、症状が強いときはステロイドや免疫抑制薬を使用します。一部を除き予後は良好ですが、成人の場合はしばしば腎炎を発症します。

免疫

人は、様々な微生物と共に生きています。微生物は人に様々な恩恵を与えますが、時に人を攻撃し病気を起こします。これらの病原体から体を守るのが、免疫です。免疫には、自然免疫と獲得免疫があります。

自然免疫:病原体に共通した構造を認識し、排除するシステムです。広い意味では、皮膚や粘膜の物理的バリアーや殺菌分泌液のリゾチームやディフェンシンも自然免疫に含まれます。自然免疫で働く代表的な細胞として好中球、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞(NK細胞)があります。好中球やマクロファージは、病原体を貪食殺菌します。NK細胞は、ウイルス感染細胞やがん細胞を殺傷します。樹状細胞､マクロファージ､好中球には、トール様受容体(TLR)が発現して、細菌やウイルスなどの病原体を検出し、抗菌ペプチドを含むエフェクター分子を産生します。病原体を検出した樹状細胞とマクロファージは抗原提示細胞としても機能し、自然免疫と獲得免疫を橋渡しします。

NK細胞 (natural killer cell)

NK細胞はMHCクラスⅠを認識して、MHCクラスⅠの発現が低下した細胞（ウイルス感染細胞やがん細胞など）を攻撃します。NK細胞は細胞質の顆粒に含まれる、パーフォリンやグランザイムを標的細胞に放出します。パーフォリンは標的細胞の膜に孔を開け、その孔を介してグランザイムが作用して標的細胞を殺傷します。

TLR (Toll-like receptor)

微生物に特有の分子パターンを認識すると活性化して、炎症性サイトカインやⅠ型インターフェロンの発現を誘導します。TLR2はリポ蛋白、TLR3は2本鎖RNA、TLR4はリポ多糖、TLR7/8は1本鎖RNA、TLR9は非メチル化CpG DNAを認識します。

好中球細胞外トラップ (NETs)

好中球は自殺して、核DNAを細胞外に放出することによって、微生物や血小板を捕捉する網状の構造物を放出します。NETsは生体防御に働きますが、血栓形成、血管炎、自己免疫疾患とも関連します。

獲得免疫:樹状細胞は病原体を貪食して、Tリンパ球(T細胞)に抗原提示します。T細胞を活性化するには、抗原刺激に加えて共刺激が必要です。T細胞は細胞表面マーカーによってCD4T細胞とCD8T細胞に分けられます。CD8T細胞は細胞傷害性T細胞に分化し、CD4T細胞はヘルパーT細胞や制御性T細胞に分化します。

◎樹状細胞

樹状細胞は、抗原を細胞内に取り込んで、T細胞に提示します。抗原は分解されて短いペプチド断片となり、樹状細胞上のMHC分子に結合した形で提示されて、T細胞受容体と結合します。MHCには2種類のクラスがあります。MHCクラスⅠ分子は、細胞質抗原をCD8Ｔ細胞に提示します。MHCクラスⅡ分子は、エンドサイトーシスによって細胞外から取り込まれた抗原をCD4T細胞に提示します。

◎Tリンパ球 (T細胞)

抗原に出会ったことのないT細胞をナイーブT細胞と呼びます。T細胞の活性化には、抗原刺激(シグナル1)に加えて共刺激(シグナル2)が必要です。共刺激は、T細胞上のCD28に、樹状細胞上のCD80/86(B7-1/B7-2とも言います)が結合することによって、伝達されます。T細胞には活性化受容体(共刺激分子)と抑制性受容体(共抑制分子)があり、後者は免疫チェックポイントとして機能して、過剰な免疫応答や自己免疫応答を抑制します。代表的な免疫チェックポイント分子として、CTLA-4とPD-1があります。CTLA-4作用を持つ薬剤は自己免疫疾患の治療薬として使用され、CTLA-4やPD-1に対する抗体(免疫チェックポイント阻害薬)はがん免疫療法で用いられます。

細胞傷害性T細胞

細胞傷害性T細胞は、細胞表面にCD8を発現します。細胞傷害性T細胞は、標的細胞上のMHCクラスⅠに結合した抗原を認識して活性化すると、標的細胞を殺傷します。MHCクラスⅠ分子はほとんどすべての有核細胞に恒常的に発現しています。

ヘルパーT細胞

ヘルパーT細胞は、細胞表面にCD4を発現します。ヘルパーT細胞は、MHCクラスⅡに結合した抗原を認識して活性化すると、さまざまなサイトカインを産生して、B細胞の抗体産生を助けます。MHCクラスⅡ分子は樹状細胞やB細胞などの抗原提示細胞に発現します。ヘルパーT細胞は、サイトカイン産生と表面マーカーや転写因子の発現によって、異なるサブセットに分けられます。Th1細胞はIFNγを産生して、細胞傷害性T細胞やマクロファージを活性化して、細胞性免疫と炎症応答を促進します。Th2細胞はIL-4を産生して、B細胞や好酸球を活性化して、寄生虫やアレルゲンなどに対する抗体産生を促進します。Th17細胞はIL-17を産生して、炎症を誘導し、粘膜での細菌感染を防御しますが、炎症性腸疾患などの自己免疫疾患の病態にも関与します。制御性T細胞(Treg)は恒常的にCTLA-4を発現し、IL-10を産生して、免疫応答を抑制します。Th1/Th2は細胞性免疫と液性免疫のバランスを、Th17/Tregは免疫反応の増減を反映します。

◎Bリンパ球（B細胞）

B細胞は、細胞表面にB細胞受容体(BCR)を発現します。B細胞の活性化には、BCRを介した抗原の結合と、抗原特異的なT細胞による助けが必要です。BCRに結合した抗原はB細胞内に取り込まれて、MHCクラスⅡに結合して、CD4T細胞(ヘルパーT細胞)に提示されます。B細胞によって提示された抗原にヘルパーT細胞がTCRを介して結合すると、B細胞は増殖して形質細胞へと分化して、親和性の高い抗体を産生するようになります。B細胞の一部は、メモリーB細胞に分化して再感染に備えます。

抗体(免疫グロブリン)は2本の長い重鎖(H鎖)と2本の短い軽鎖(L鎖)からなり、それぞれの鎖は可変領域と定常領域を含みます。可変領域中の超可変領域によって抗体の抗原特異性が決まり、抗体の多様性は、免疫グロブリン遺伝子の再編成と体細胞超変異によって生み出されます。一方、定常領域の違いにより、免疫グロブリンは5つのクラスに分けられ(IgM、IgG、IgA、IgD、IgE)、免疫グロブリンのクラスが変わることをクラススイッチといいます。体細胞超変異とクラススイッチは同時に起こり、ヘルパーT細胞の助けを必要とします。

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の副作用：免疫関連有害事象(irAE)と呼ばれ、腸炎と肝障害が多くみられます。腸炎は、腹痛、下痢、血便を伴います。肝障害は、検査異常はありますが自覚症状を認めないものが多く存在します。抗核抗体は陰性であり、IgG増多も伴わないことが、自己免疫性肝炎との鑑別点です。肝生検ではCD8陽性リンパ球を主としたリンパ球浸潤を門脈域に認めます。心筋炎は比較的稀ですが、致死率が50%と高率です。その他の副作用では、PD-1/PD-L1抗体薬は、肺臓炎、筋肉痛、甲状腺機能低下症が多く、抗CTLA-4抗体薬は、大腸炎、下垂体炎、発疹が多いとされています。

自己免疫疾患

感染症から生体を防御する免疫系は、自身の体の成分には反応しないように制御されており、免疫学的寛容という状態におかれています。自己免疫疾患は、免疫学的寛容がうまくいかず、自己の細胞を免疫系が攻撃することによりおこる疾患です。

自己免疫疾患で最も多いのはリウマチ・膠原病ですが、内分泌疾患、神経疾患、腎炎など様々な疾患に免疫寛容の破綻が関与しています。なお、膠原病という病名は日本特有のものであり、国際的には全身性自己免疫性リウマチ性疾患と命名されています。自己抗体は様々な疾患でみられますが、必ずしも病因ではなく疾患の結果として自己抗体が生じている場合もあります。

膠原病のいくつかは診断基準を作ることができず、分類基準を代用して診断の補助としています。分類基準は、臨床研究を行うための患者の均一化を目的としたものであり、すでに診断された者を臨床試験に組み入れる基準です。そのため、診断目的に転用する場合は限界があります。分類基準を満たさなくても、当該疾患として診断した方がよい場合もあります。

一般に、6ヵ月以上続く複数の対称性の関節痛は、リウマチ・膠原病を疑うきっかけになります。皮疹も多く、細胞浸潤(紅斑等)、血管障害(紫斑、潰瘍等)、線維化(強皮症が典型的)のいずれか

が原因です。皮疹(SLEの蝶形紅斑と光線過敏、DMのヘリオトロープ疹)、口腔所見(SLEの無痛性潰瘍、ベーチェット病の有痛性アフタ、SScの舌小帯短縮、SSのドライマウス)、繰り返す発熱も有力な所見です。

自己免疫疾患や膠原病において、しばしば合成グルココルチコイドが使用されます。同薬剤については291頁を参照して下さい。

関節リウマチ(RA)

自己免疫により、関節にびらん性の滑膜炎をおこす疾患です。滑膜炎は、慢性、対称性、多発性という特徴を持ちます。炎症には、好中球、マクロファージ、Tリンパ球が関与し、病理組織上では肉芽組織(パンヌス)の形成がみられます。関節痛を起こす疾患に、乾癬性関節炎がありますが、靱帯、関節包、腱の骨への付着部位の炎症という点で異なります。HLA-DRB1遺伝子多型と関連があり、シトルリン化ペプチドに対する自己免疫応答に関与します。日本のRA患者数は70万～80万であり、男女比は1:3です。近年発症年齢の高齢化がみられます。

最初の自覚症状として多いのが手指の朝のこわばりで、就眠中にたまった浸出液によるつっぱり感です。関節痛は、当初は間欠的ですが、次第に持続的になります。関節炎は小関節(PIP, MCP)に始まりますが、病期が進むと大関節も侵されるようになります。RAは通常手指より始まりますが、足趾より始まることもあります。関節外病変として、上強膜炎や間質性肺炎がみられます。血液検査では抗CCP抗体、RFが陽性となり、CRP、MMP-3が高値となります。日本リウマチ学会から「関節リウマチ診療ガイドライン2024」5月1日に出版されましたが、ネットよりの無償閲覧はできません(ダイジェスト版は可)。

60～65歳以上で発症したRAを高齢発症関節リウマチ(late-onset RA:LORA)と言います。短期間で疾患活動性が高くなり、間質性肺疾患等の合併症が多いことが特徴です。PMRとの鑑別が難しいこともあります。〔317頁参照〕

早期治療が予後改善に有用なことから、preRAやearlyRAという概念も提唱されていましたが、ACRガイドラインでは削除されています。

関節リウマチの治療

治療は原則メトトレキサート(MTX)が第一選択です。通常は6～8mg/週で開始し、16mg/週まで慈雨両可能です。重篤な感染症、HBs抗原陽性、肝硬変、GFR30mL/分以下は禁忌です。間質性肺炎は軽度であれば使用可能です。重篤な副作用として汎血球減少があり、口内炎と発熱が発生した者は要注意です。皮下注射製剤(メトジェクト™)は、嘔気等の消化器症状が少なく、経口薬より認容性があります。MTXによる治療がリンパ増殖性疾患を招くことがあります。これは、T細胞機能低下により、EBウイルスの再活性化やB細胞の過剰の活性化を招くことが原因です。MTXを含むcsDMARDsは、効果発現まで1～2ヵ月程度かかりますので、その間の疾患活動性と身体機能改善を目的としてグルココルチコイドを使うことは可能ですが、長期の使用は副作用の点から推奨されません。TNF-α阻害薬、IL-6阻害薬、CD80/86等に対する生物学的製剤も使用可能になり、予後が大幅に改善しました。TNF-α阻害薬にはナノボディー製剤である、オゾラリズマブ(ナノゾラ™)があり、2つのナノボディーをアルブミンと結合させて半減期の延長と炎症部位への蓄積を果たしています〔83頁参照〕。

炎症性サイトカインシグナル伝達分子であるヤヌスキナーゼ(JAK)を阻害する経口薬も開発され、生物学製剤と同等の効果を示します。同薬はJAKのATP結合部位に競合的に結合して、JAKのリン酸化を阻害してシグナル伝達を妨げます〔301頁参照〕。化学合成薬であることからtsDMARDs(targeted synthetic DMARDs)に分類されます。多くの同薬の治験は65歳以下が対象とされ、高齢者治療のエビデンスに乏しいことは問題です。

治療効果が上昇した反面、播種性結核、B型肝炎、帯状疱疹、ニューモシスチス肺炎等の様々な病原体の感染や再燃および間質性肺炎のリスクが増えています。発病のチェックやワクチン接種等の対策が必要です。結核に対してはイソニアジドの予防内服を行うこともあります。

妊娠を希望する場合は、MTXは3ヵ月前には中止し、一部の免疫抑制薬やJAK阻害薬も使用できません。ステロイド、サラゾスルファピリジンは使用可能です。タクロリムスは乳汁への移行が少ないので、授乳中も使用可能です。

学会の略称：日本リウマチ学会(JCR)・アメリカリウマチ学会(ACR)・ヨーロッパリウマチ学会(EULAR)

多くの薬剤は、腎機能障害においては減量もしくは禁忌ですが、レフルノミド、サラゾスルファピリジン、イグラモチド、bDMARDs、肝代謝のJAKi(ペフィチニブ、ウパダシチニブ)は通常量の使用が可能です。

メトトレキサート(MTX)はdihydrofolate reductaseを阻害して葉酸の活性化を抑制し、プリン合成系を阻害します。NSAIDs、ST合剤、ペニシリン、CPFX、PPIとの併用は避けます。尿のアルカリ化が必要。TNF阻害薬はMTXの併用により効果が大きく増えます。IL-6阻害薬はMTXの併用による効果増大は大きくありません。

タクロリムスはカルシニューリンによるシグナル伝達を阻害することによりT細胞系の機能を抑制します。

カルシニューリンは、T細胞受容体からのシグナル刺激を伝達してIL-2等のサイトカインの転写を誘導します。
ORAL Surveillance試験：心血管イベントと悪性腫瘍について、TNF阻害薬に対するJAK阻害薬の非劣勢は示されませんでした。
D2T RA:複数のcsDMARDsやb/tsDMARDsで十分な効果を示さず、疾患活動性が持続する関節リウマチです。患者の免疫学的要因、薬剤の耐性、併存疾患等が原因となります。(D2Tは、Difficult-to-Treat)

関節リウマチ診療ガイドライン 2024　ダイジェスト版　https://shindan.co.jp/download/263300/date15.pdf

関節リウマチにおけるメトトレキサート(MTX)使用と診療の手引き 2023年版(簡易版)
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTX2023_kannibann_final.pdf

シェーグレン症候群(SS)

涙腺と唾液腺の炎症を主体とする男女比1:17.4と女性に多い疾患です。近年はsyndromeではなくdiseaseと呼ぶ流れになってきています。多クローン性リンパ球活性化を伴う自己免疫性外分泌腺炎と言えます。ドライアイ、ドライマウスとなり、前者により眼痛、羞明、充血が、後者により齲歯、舌痛、味覚障害がおこります。自覚症状と他覚症状は必ずしも一致せず、schirmerテスト等で分泌障害を示しても、自覚症状がない場合があります。唾液腺の腫脹もみられ、疼痛や発熱を伴うことがあります。これらの腺性症状だけにとどまる腺型と全身の臓器に病変が及ぶ腺外型に分類され、後者は間質性肺炎や尿細管アシドーシス(RTA)等を合併します。RTAの多くは遠位型RTAですが、近位型RTAとの混合型も存在します。中心が褪色し辺縁が隆起した環状紅斑や高γグロブリン血症性紫斑は疑う根拠となり、抗SS-B抗体陽性は疾患特異性が高く、血球減少もしばしばみられます。口唇小唾液腺生検は確定診断に最も有用です。約4割は、RAやSLE等の他の膠原病患者に併発する二次性SSです。SS患者は悪性リンパ腫が正常者に比較し18.8倍発生し、特に唾液腺腫脹、紫斑、C3,C4低下のある場合は要注意です。治療は、全身症状に対してはグルココルチコイド、間質性肺炎に対しては免疫抑制薬、難治例には生物学的製剤(保険適用外)を使用します。RA等の他の膠原病と比較して、根本的な治療の研究は進んでいません。局所の乾燥症状に対しては、ムスカリン性アセチルコリン受容体(M3R)アゴニストのセビメリンやピロカルピンを使用します。抗FcRn抗体のnipocalimabが海外で治験中です〔321頁参照〕。

厚生省改定診断基準(1999年)では、①生検病理組織検査(口唇唾液腺、涙腺生検)、②口腔検査(唾液腺造影、唾液分泌量、唾液腺シンチグラフィー)、③眼科検査(涙液分泌量、眼染色検査)、④血清検査(抗SS-A/B抗体)のいずれか2項目を満たす場合に診断します。

全身性強皮症(SSc)

SScは皮膚と各種臓器の線維化と血管内皮細胞増生による循環障害を特徴とします。男女比は1:12です。他の膠原病は自己免疫による炎症が問題ですが、SScは修復時の線維化の蓄積が問題です。血清IL-6が高値であり、線維化に関与しています。肘・膝より近位に広がるびまん皮膚硬化型(dcSSc)と肘・膝より遠位と顔面にとどまる限局皮膚硬化型(lcSSc)に分けられます。皮膚硬化は、必ず手指から発症して中枢に進展することが本疾患の特徴です。皮膚硬化の初期は浮腫状であり、硬化が進むと皮膚は光沢を帯びるようになります。好酸球性筋膜炎との鑑別は64頁を参照して下さい。Nailfold videocapillaroscopy(NVC)による爪郭部毛細血管異常は早期診断に有用です。レイノー現象、手指先端の陥凹性瘢痕、指尖潰瘍を認めます。これらはmicroangiopathyよるもですが、時にmacroangiopathyにより壊疽をおこすことがあります。間質性肺炎(SSc-ILD)は頻度が高く、最も予後に影響します。心筋の線維化も2割程度にみられ、拡張機能障害やMRIの遅延造影で高信号がみられます。自己抗体として、抗Scl-70抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼⅢ抗体があります。〔320頁参照〕

ILDの早期は炎症期であり、MMFやCyclophosphamideが有用です。線維化には、Nintetanibを使用します。グルココルチコイドは効果がありません。60歳未満では、肺移植も選択肢となります。腎クリーゼに対してはACEIを、LES弛緩に起因する下部食道拡張によるGERDに対してはP-CABを、消化管運動低下にはmosapride、domperidon、metoclopramide等を使用します。肺高血圧症に関しては52頁を参照して下さい。皮膚の循環障害に対しては、Ca拮抗薬、抗PLT薬、PG製剤、エンドセリン受容体拮抗薬を使用します。関節炎に対してはMTX、RTX、IL-6阻害剤等が使われます。

全身性強皮症を含む膠原病では、しばしば肺高血圧症がみられます。%FCV/%DLcoが1.6を超えている場合は、肺高血圧症の存在が疑われます。

CREST症候群：沈着症(calcinosis)、レイノー現象(Raynaud phenomenon)、食道蠕動運動低下(esophageal dysfunction)、手指硬化(sclerodactyly)、毛細血管拡張症(telangiectasia)を呈する疾患です。強皮症の一亜型とされ、皮膚硬化範囲が指、手、顔に限局し、内臓病変は食道以外にはほとんど認められません。抗セントロメア抗体が半数以上に認められ、予後は良好です。

注:リツキシマブ(RTX)は、末梢血中のB細胞をほぼ完全に除去することが出来ますが、体内の総B細胞の10%にすぎません。

全身性エリテマトーデス(SLE)

B細胞が過剰に活性化され、自己免疫により様々な臓器に炎症や組織障害をおこす疾患です。男女比は1:9で、20～40歳に発症します。発熱はほぼ必発であり、様々な関節に炎症を起こします。関節リウマチと異なり、関節の破壊を伴いません。皮膚病変に特徴的なものは顔面の蝶形紅斑であり、左右両頬部の浮腫状の紅斑が鼻梁でつながっています。鼻唇溝は越えません。硬口蓋の無痛性口腔潰瘍と共に特異度が高い臨床所見です。様々な個所に出現する円盤状紅斑(DLE)も特異疹です。細くて脆い毛(lupus hair)となり脱毛を起こします。腎臓にはループス腎炎をおこし、ネフローゼ症候群から腎不全となります。アジア人は、腎障害が多いことが特徴です。胸膜炎、心外膜炎、心内膜炎もみられます。中枢神経病変もおこし、錯乱、幻視、幻覚、妄想の精神症状がみられます。これらの所見は全てそろうわけではありません。血液検査では汎血球減少と赤沈亢進が見られますが、CRPが陰性であることは特徴です。自己抗体では抗核抗体は陽性となり、抗2本鎖DNA抗体と抗Sm抗体は特異度が高い検査として有用です。最新(2019年)のEULAR/ACRの分類基準では、抗核抗体80倍以上を必須としています。皮膚や腎の生検は、特異度の高い結果を得ることができます。

Ⅰ型IFNは抗ウイルス作用や抗腫瘍作用をもつ炎症性サイトカインであり、単球をマクロファージや樹状細胞に分化させ、自己抗原をCD4陽性T細胞に提示しT細胞を活性化させます。B細胞を形質細胞に分化させる作用も持ちます。このⅠ型IFNの過剰産生が自己免疫疾患の病態形成に関与していると考えられています。

治療は、初期投与には核酸抗原とTLR7/9の結合を阻害してⅠ型IFN産生を低下させる、ヒドロキシクロロキン(HCQ:プラケニル™)が主に用いられます。HCQ使用前に眼科にて網膜症や黄斑症が存在しないことの確認が必要です。頻度は多くありませんが、中毒性表皮壊死融解症等の重症薬疹が発生することがあります。QT延長にも注意が必要です。中等度以上の活動性を持つものに対しては、副腎皮質ステロイド(GC)と免疫抑制薬を併用します。GCは、EULAR勧告2023年版では、副作用の問題から疾患活動期のbridgingという後退した位置づけになっています。可溶性BAFFに対する抗体薬のベリムマブ(BEL)とⅠ型IFN受容体に対する抗体薬のアニフロルマブ(ANI)も承認されました。BELは抗dsDNA抗体高値や低補体血症の症例に特に有効であり、ANIは皮膚病変や関節病変に有効です。CNSループスには、大量のステロイドとシクロフォスファミド(CPA)を使用します。ループス腎炎には、ミコフェノール酸モフェチル(MMF:セルセプト™)を用います。同薬は、ミコフェノール酸に加水分解され、イノシンモノホスフェート脱水素酵素を阻害し、DNA合成を抑制し、T及びBリンパ球の増殖を抑制します。ループス腎炎において既存の治療薬で十分な効果が得られない場合、リツキシマブも使用出来るようになりました。SLE合併妊娠は妊娠高血圧症候群、妊娠高血圧腎症、早産、低出生体重児のリスクが高く、妊娠中も使用可能な薬剤で活動性を抑えた状態での妊娠が必要です。HCQは、妊娠中も使用可能です。UV-BはDNA損傷や活性酸素産生により細胞をアポトーシスさせます。核酸放出による自己免疫応答がおこり、病状の悪化を招くため、不要な日光の暴露は避けることが必要です。

全身性エリテマトーデス診療ガイドライン2019が日本リウマチ学会より出版されていますが、ネット公開はされていません。

ループス腎炎：成人SLEの30～60%がループス腎炎を発症します。分類を示します。

Ⅰ型　微小メサンギウムループス腎炎
光顕では異常を認めませんが、蛍光抗体法で、メサンギウムに免疫沈着物を認めます。
無症候性で、免疫抑制療法は不要です。

Ⅱ型　メサンギウム増殖性ループス腎炎
メサンギウムの基質増加や細胞増多を認めます。の軽度の蛋白乳、血尿を認めますが腎機能は正常であり免疫抑制療法は不要です。

Ⅲ　巣状ループス腎炎
管内または管外の糸球体腎炎を巣状に50%未満に認めます(内皮下沈着物)。蛋白尿･血尿･腎機能障害を認め、免疫抑制療法が必要です。

Ⅳ型　びまん性ループス腎炎
管内または管外の糸球体腎炎をびまん性に50%以上に認めます(内皮下沈着物)。蛋白尿･血尿･腎機能障害を認め、免疫抑制療法が必要です。

Ⅴ型　膜性ループス腎炎
上皮下沈着とそれによる形態学的変化を認めます。メサンギウムの変化は問いません。
3g/日以上の蛋白尿を認めます。
蛋白尿の多い場合免疫抑制療法が必要です。

Ⅵ型　進行した硬化性ループス腎炎
90%以上の糸球体が全節性に硬化し、活動性は残っていません。

抗核抗体

基準値　80倍未満（間接蛍光抗体法）

核内の成分に対する抗体です。膠原病を含めた様々な疾患で陽性となります。

【陽性となる疾患】　全身性エリテマトーデス(SLE)、全身性硬化症(SSc)
シェーグレン症候群、皮膚筋炎/多発性筋炎、混合性結合組織病(MCTD)、橋本病
自己免疫性肝炎、薬剤性(プロカインアミド、ヒドララジン)

抗体は生体防御のために侵入してきた病原体に対して作られるものですが、時に自分自身と反応する抗体ができることがあり、自己抗体と言います。本来は、核成分に対する自己抗体ですが、細胞成分に対する自己抗体も抗核抗体に含められています。

間接蛍光抗体法(IIF法)では、ヒト喉頭癌由来のHep-2細胞に血清を反応させ、さらに蛍光標識してその染まり方で判断します。染色パターンにより抗核抗体の種類をある程度予想できます。通常カットオフ値は40倍としますが、健常人も相当数陽性となります。現在は顕微鏡に減光フィルターを入れるなどの工夫がなされ、健常人の陽性率は15%程度に減少しています。一般に健常人の陽性率は女性や高齢者で高い傾向があります。スクリーニング目的で検査を行う場合は、160倍以上を陽性とするのが適切と考えられています。陰性の場合は、一般に標識抗体を測定する意義は少ないですが、抗SS-A抗体や抗Jo-1抗体等の細胞成分に対する抗体は検出される可能性があります。

ELISAにて検出する場合は、RNP-A、SS-B/La、Sc1-70、Jo-1、Sm等を固相化抗原として検出します。

間接蛍光抗体法(IIF法)の判定

Peripheral型　核の周辺部分が染色されます。
抗dsDNA抗体を意味します。
SLEを強く支持する所見です。

Homogeneous型　核全体が均質に染色されます。DNAもしくはDNA結合蛋白抗原に対する抗体です。SLE、薬剤性ループス、強皮症で陽性となります。

Nucleolar型　核小体が染色されます。フィブリラリン、RNAポリメラーゼⅠ,Ⅲに対する抗体。強皮症で陽性となります。

Speckled型　核質が染色されます。可溶性核蛋白(ENA)に対する抗体です。
混合性結合組織病、SLE、強皮症、シェーグレン症候群、関節リウマチ、多発性筋炎重複症候群で陽性となります。

Centromere型/Discrete-Speckled型　セントロメア抗体によります。強皮症、原発性胆汁性胆管炎で陽性となります。

いずれの型も、抗体の強さは、何倍に希釈しても現れるかという数値で示します。

膠原病の抗核抗体　〔319･320頁参照〕
全身性エリテマトーデス(SLE)：抗ds-DNA抗体、抗Sm抗体
強皮症：抗Scl-70抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体
皮膚筋炎：抗ARS抗体、抗Jo-1抗体、抗MDA-5抗体、抗SRP抗体、抗TIF1γ抗体、抗Mi-2抗体
シェーグレン症候群：抗SS-A抗体、抗SS-B抗体
混合性結合組織病(MCTD)：抗U1-RNP抗体(抗RNP抗体)

注：皮膚筋炎、無筋症性皮膚筋炎、多発性筋炎、免疫介在性壊死性ミオパチー、封入体筋炎をまとめた疾患概念として、特発性炎症性筋症(idiopathic inflammatory myopathy:IIM)が新たに使われています。

抗ＤＮＡ抗体

抗ssDNA抗体(IgG)　25AU/mL以下 (CLEIA法)
抗dsDNA抗体(IgG)　12IU/mL以下 (CLEIA法)

DNAに対する抗体です。膠原病を含めた様々な疾患で陽性となります。

【抗ds-DNA抗体が陽性となる疾患】全身性エリテマトーデス(SLE)
【抗ss-DNA抗体が陽性となる疾患】SLE、混合性結合組織病(MCTD)、シェーグレン症候群
全身性硬化症(SSc)、抗リン脂質抗体症候群　その他様々な疾患で陽性となります。

抗DNA抗体は遺伝子であるDNAに対する抗体です。2本鎖であるdsDNAに対する抗体と、1本鎖であるssDNAに対する抗体があります。前者はanti-double stranded DNA antibody(抗ds-DNA抗体)、後者はanti-single stranded DNA antibody(抗ss-DNA抗体)です。

抗ss-DNA抗体

変性DNAに対する抗体でもあり、高齢者やB細胞の活性化を伴う疾患で陽性に出ますので特異性に欠けます。TNF阻害薬投与時にもしばしば陽性になります。抗ds-DNA抗体が陽性とならないSLEもあり、その場合は抗ss-DNA抗体が疾患活動性の指標として有用です。

抗ds-DNA抗体

SLEに特異性が高いので、陽性の場合はSLEの可能性が強くなります。さらに、SLEの疾患活動性と相関しますので、病期の管理に役立ちます。ループス腎炎の活動性とは特に強く相関します。ただし、感度は70%程度であり、陰性であってもSLEを否定するものではありません。

混合性結合組織病(MCTD)

1972年にSLE様、強皮症様、多発性筋炎様の症状が重複し、U1-RNP抗体が陽性を示す疾患として提唱され、男女比は約1:15です。2019年の診断基準では、レイノー現象と指ないし手背の腫脹が共通所見として、肺動脈性肺高血圧症(PAH)、無菌性髄膜炎、三叉神経障害が特徴的臓器所見とされています。PAHの合併頻度は、10%程度とされていますが、43%とする報告もあります〔52頁参照〕。レイノー現象は8割以上に見られます。指の腫脹は7割以上に見られ、ソーセージ様と形容されますが、指先は細いこともあります。爪郭部では、毛細血管ループの拡張や出血点もみられます。

U1-RNP抗体陽性、抗Sm抗体陰性の場合、MCTDの可能性は強くなります。抗SMN抗体(抗survival motor neuron complex抗体)が36%陽性を示し、肺疾患合併時に高頻度にみられます。%VCと%DLcoの両者が低下の場合は間質性肺疾患(NSIP等)の合併を考え、%DLcoのみ低下の場合は肺動脈性肺高血圧症の合併を考えます。海外では、MCTDを独立した疾患ではなく、SScの亜型とする考えもあります。自己免疫性甲状腺炎の合併が高率にみられます。

治療にはステロイドを使用し、臓器障害の強い場合は免疫抑制薬を併用します。無菌性髄膜炎を認める場合は、NSAIDsの使用を中止します。

外部参照　膠原病関連ガイドライン

多発性筋炎･皮膚筋炎診療ガイドライン 2020年暫定版
http://www.aid.umin.jp/achievement/PMDMGL2020.pdf

難病情報センター　皮膚筋炎/多発性筋炎
https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/050-202404-kijyun.pdf

難病情報センター　全身性強皮症
https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/051-202404-kijyun.pdf

MCTD（混合性結合組織病）診療ガイドライン2021
https://minds.jcqhc.or.jp/summary/c00637/

日本リウマチ学会　ガイドライン等
https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/

東京大学アレルギーリウマチ内科
http://ryumachi.umin.jp/clinical_case/

SLE診療ガイドライン2019は、ネット公開されていません。

ＴＳＨ受容体抗体（ＴＲＡｂ）基準値　第3世代　3.10IU/L未満　(CLIA法)

甲状腺のホルモン分泌を促す抗体です。バセドウ病の診断に有用です。

【陽性となる疾患】　バセドウ病
【弱陽性となることがある疾患】　無痛性甲状腺炎、橋本病

甲状腺ホルモンは、下垂体の甲状腺刺激ホルモン(TSH)の刺激を受けて、甲状腺より分泌されます。刺激を受けるTSH受容体に対する抗体をみる検査です。陽性の場合バセドウ病の可能性を疑います。ただし、無痛性甲状腺炎や亜急性甲状腺炎でも弱陽性を示すことがあります。甲状腺超音波検査は、これらの鑑別に有用です。バセドウ病では、パワードプラ法にて著明な血流増加を認め火炎状に見えます。バセドウ病の薬剤治療の効果及び治療を終了する際の指標にも有用です。TSH受容体抗体は、胎盤組織のFcレセプターを介して胎児に移行しますので、胎児･新生児のバセドウ病の原因になります。

TRAb・TBII・TSAb・TSBAb

甲状腺にあるTSHの受容体に対する抗体をみる検査が、TSH受容体抗体であり、一般にはTSHが受容体に結合するのを阻止することを用いて測定され、TRAbは、TSH結合阻害免疫グロブリン(TBII)と同じ意味を持ちます。現在主に用いられているのは第3世代と呼ばれているものであり、TSH受容体のTSH結合部位を認識するM22抗体(ヒトモノクローナル抗体)を用いて測定します。第1世代、第2世代と比較し、バセドウ病の陽性率が上昇し、無痛性甲状腺炎と橋本病の陽性率の低下を認めています。機能の観点から甲状腺ホルモン分泌を刺激するTSAbと阻害するTSBAbに分けられます。ブタ甲状腺細胞に患者血清を反応させ、放出されるcAMPを検出して刺激機能を判定します。甲状腺機能が低下する橋本病では、TSBAbが認められることがあります。TSAbは、バイオアッセイ法にて測定でき、基準値は110%未満です。

TRAbと寛解

バセドウ病の治療後の抗甲状腺薬終了に際し、TRAbの値が陰性になって中止した場合は再発率が低く、陽性のまま中止すれば再発率は高くなります。陰性でも約30%が再発し、陽性でも約30%は寛解に持ち込めます。

抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体
（抗ＴＰＯ抗体、抗マイクロゾーム抗体）

基準値　5.61IU/mL未満（CLIA法）

【陽性となる疾患】　慢性甲状腺炎(橋本病)、バセドウ病、無痛性甲状腺炎

橋本病の82～85%で陽性を示します。バセドウ病でも陽性になることがあります。

以前はマイクロゾーム抗体と呼ばれていましたが、その後マイクロゾーム中のペルオキシダーゼに対する抗体であることが明らかにされ、anti-thyroid peroxidase antibody(抗TPO抗体)と呼ばれるようになりました。橋本病に対する特異度は、93.9%です。抗TPO抗体は､補体結合性で細胞障害性があり、甲状腺組織の破壊と甲状腺腫大をもたらします。

抗サイログロブリン抗体（ＴｇＡｂ）

基準値　4.11IU/mL未満（CLIA法）

【陽性となる疾患】　慢性甲状腺炎(橋本病)、バセドウ病、無痛性甲状腺炎

TgAbは、甲状腺濾胞内に多量に蓄えられているサイログロブリンに対する自己抗体です。陽性の場合､慢性甲状腺炎(橋本病)を疑いますが､バセドウ病､無痛性甲状腺炎､亜急性甲状腺炎でも陽性となることがあります。

橋本病における陽性率は93～97%で抗TPO抗体より高く、特異度は同等です。

TgAb等の甲状腺自己抗体陽性の者に抗PD-1抗体を使用すると、甲状腺障害発症率が高くなります。細胞障害性CD_4陽性T細胞から放出されるグランザイムBが関与すると考えられています。

TPOAbやTgAbが陽性の妊婦は、産後3～6ヵ月後に免疫抑制状態からの反跳現象で抗体値が上昇し、甲状腺中毒症を起こすことがあります。

抗ＣＣＰ抗体(anti-cyclic citrullinated peptides antibody:ACPA)

基準値 4.5U/mL未満　(CLIA法)

関節リウマチ(RA)で陽性となる抗体です。

【陽性となる疾患】関節リウマチ　但し、高齢発症RA(EORA)は半数が陰性

抗CCP抗体は、抗環状シトルリン化ペプチド抗体です。フィラグリンのシトルリン残基を認識します。関節リウマチ(RA)の早期診断に有用であり、感度は70%程度ですが、特異度は90%以上あります。汎用されるRFは特異度が低いですが、併用すると感度不足を補うことができます。抗CCP抗体はRA発症の5～10年程前から陽性化することがあり、発症の予測としても役立ちます。RAの活動性とは相関しません。

関節リウマチに関する検査は複数あり、感度(%)と特異度(%)は、抗CCP抗体62,95、RF 68,86、IgG-RF 24.3,91.5、抗ガラクトース欠損IgG抗体(CA-RF) 78,82と記載している書籍があります。

抗CCP抗体は､発症以前より陽性になる症例が多くみられますが、陽性にならないセロネガティブ関節リウマチも一定数存在します。早期からの治療の有無が予後に影響しますので、次頁を参考に早期の診断が必要です。

$$\frac{\text{髄液抗CCP抗体}\times\text{血清IgG}}{\text{血液抗CCP抗体}\times\text{髄液IgG}}$$

を抗CCP抗体指数と言い基準値は1.3未満です。
上昇は、髄腔内での抗体産生を示し、リウマチ性髄膜炎で見られます。

フィラグリンは皮膚の角質層を形成する蛋白質であり､バリア機能において重要な働きをしています。アトピー性皮膚炎の中にフィラグリン遺伝子に異常を持つものがあり､疾患との関連が疑われています｡シトルリンは､アルギニンの側鎖のN末端が酸素に置換されて作られます。

clinically suspect arthralgia(CSA)

関節リウマチ(RA)は、早期診断と早期治療が重要な疾患です。RAは無症状→関節痛→早期関節炎→RAと進行していきますので、炎症所見のない関節痛の段階で将来RAに進展することを予測することは有意義です。

CSAは炎症所見のない関節痛があり、左記の診断基準により診断します。3項目以上陽性は感度91%,特異度74%、4項目以上陽性は、感度71%,特異度94%です。
これらを満たし、RF/抗CCP抗体陽性例はさらに将来RAに進展する可能性が高いと判断されます。

診断基準
病歴
- 関節症状が最近発症した(1年未満)
- MCP関節(中手指節関節)の症状がある
- 朝のこわばりが60分以上続く
- 朝早くに症状が最も強い
- 第1親等にRA患者がいる

身体所見
- 握りこぶしを作るのが難しい
- MCP関節を手で握ると痛い(squeeze test)

マトリックスメタロプロテアーゼ-3(MMP-3)

基準値　　(ラテックス凝集比濁法)
男性：35.2～123.8ng/mL　女性：16.1～56.8ng/mL

プロテオグリカン、フィブロネクチン、コラーゲン等に働く蛋白分解酵素です。炎症性サイトカインの刺激により、主として増殖する滑膜細胞から潜在型として分泌され、活性型となって関節軟骨や骨を破壊します。MMP1,7,8,9を活性化する作用も持ちます。CRP等の急性期蛋白とは異なり、関節の炎症のみにて上昇するので、関節リウマチ、悪性関節リウマチ等の関節疾患の活動性の評価や診断に役立ち、関節破壊の進行予測や治療効果の判定にも使用できます。乾癬性関節炎やリウマチ性多発筋痛症でも上昇します。SLE等の非関節破壊疾患で上昇することがありますが、炎症を伴わない変形性関節症では上昇しません。腎糸球体で濾過され尿細管で再吸収後に分解され、腎機能障害でも上昇します。

RS3PE症候群とリウマチ性多発筋痛症(PMR)

抗CCP抗体陰性でMMP-3が高値を示す疾患にRS3PE症候群とPMRがあります。共に高齢者の疾患で、RS3PE症候群は男性に多く、PMRは女性に多い傾向があります。CRPは上昇します。

PMRは急性発症する関節外の滑液包の炎症です(関節リウマチは緩徐発症の関節内の炎症です)。肩関節の肩峰下滑液包炎による関節痛を主とし、painful arc試験陽性です(肩関節を外転すると、60～120度の範囲で痛み)。股関節痛もおこります。起床時から午前中に症状が強く、原則左右対称ですが差があることはあります。高齢発症の関節リウマチは大関節優位の障害でCCP陰性が多く、鑑別が必要です。偽痛風のよる関節痛が多関節の場合も鑑別が必要です。筋肉痛が出現しますが、CKの上昇は認めません。正球性正色素性貧血、血小板増多、肝機能障害を認めることがあります。少量のグルココルチコイド(GC)に反応しますが、減量中にしばしば再燃します。20%ほどに巨細胞動脈炎の合併が見られ、GC投与にかかわらず発熱等の症状が続く場合に疑い、その際は高容量のGCを使用します。〔307頁参照〕

RS3PE症候群は、末梢関節の関節外の炎症、腱鞘炎とその周囲の反応による四肢末端(特に手背)の浮腫が特徴です。手指のこわばりを認めることや、疼痛の左右差に関してはPMRと共通です。いずれも獲得免疫の異常ではなく自然免疫系の活性化が原因であり、少量のGCが著効する予後のよい疾患ですが、漸減中の再発がしばしば起こります。RS3PE症候群の24.7%に悪性腫瘍がみられたという報告があります。

抗好中球細胞質抗体(ANCA)

基準値　MPO-ANCA　3.5U/mL未満 (CLEIA法)
　　PR3-ANCA　3.5U/mL未満 (CLEIA法)

白血球(好中球)に対する抗体です。一部の腎炎や血管炎で陽性となります。

【陽性となる疾患】
PR3-ANCA(C-ANCA)：多発血管炎性肉芽腫症(GPA)
MPO-ANCA(P-ANCA)：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)
日本人の場合は、多発血管炎性肉芽腫症で陽性になることが多い。

ANCAは、好中球細胞質中の酵素等に対する抗体です。蛍光抗体法でびまん性に染色されるC-ANCAと核周辺の細胞質のみが染色されるP-ANCAがあります。核周囲が染まるのは、アルコール固定により抗原が核周囲に移動するためで、一種のアーチファクトとも言えます。 C-ANCAはプロテイナーゼ3(PR3)に対する抗体(PR3-ANCA)、P-ANCAはミエロペルオキシダーゼ(MPO)に対する抗体(MPO-ANCA)という事がわかっています。MPO-ANCAは、好中球の表面にあるMPOに結合し、さらにFc部分が好中球細胞表面のFcレセプターに結合して好中球を活性化させ、組織障害を起こします。ANCAは、感染症、消化器疾患、悪性腫瘍、膠原病でも陽性となることがあります。感染性心内膜炎でも上昇しますので、血管炎と診断するには血液培養で陰性を確認することが必要です。腎炎でみられることも多く、ANCA関連腎炎と呼ばれます。糸球体内皮や上皮に免疫複合体の沈着を認めない pauci immuneと呼ばれる組織像を認めます。

ANCA関連血管炎(AAV)

AAVには、3つの主たる疾患があります。多発血管炎性肉芽腫症は、Wegener肉芽腫症と呼ばれていた疾患と同一で、C-ANCAを認めると言われていますが、日本ではP-ANCA陽性が半数を占めます。顕微鏡的多発血管炎と好酸球性多発血管炎性肉芽腫症はP-ANCAを認めます。後者は、Churg-Strauss症候群やアレルギー性肉芽腫性血管炎と呼ばれていた疾患と同一です。近年は、人名の病名は使用を避ける傾向にあります。3疾患とも小動脈～細動脈において血管壁全層にフィブリノイド壊死を認めます。フィブリノイドというのは、抗原抗体複合体が血漿蛋白とともに血管腔内から漏出して沈着した無構造の変性物です。中小血管炎では末梢神経栄養血管(vasa nervorum)閉塞による末梢神経の虚血性梗塞が起こり、末梢神経障害の原因となります。他の血管炎同様に、点状から爪甲大までの紫斑が生じます。ANCAは、一般に疾患活動性と相関して変動します。感度は60～80%程度ですので、ANCAが陰性であってもANCA関連血管炎を否定できません。薬剤による偽陽性があり、抗甲状腺薬でしばしばみられます。肝、胆道、膵、消化管の病変は、ほとんどありません。心疾患はGPAやMPAでは少ないですが、ANCA陰性のEGPAでは心筋炎や心筋虚血をしばしば起こします。2022年にACRとEULARが共同でAAVの分類基準を作成しましたが、臨床研究を目的としたものであり、臨床診断には不向きです。3疾患の特徴を以下に記します。

多発血管炎性肉芽腫症(GPA)

中小型血管炎で、強膜炎、副鼻腔炎、鞍鼻、中耳炎、細気管支炎、肥厚性硬膜炎、急速進行性の半月体形成腎炎を起こします。中高年に多い疾患ですが、若年者にもみられます。上気道→下気道→腎の順に病状が進行します。空洞を伴う多発性の肺結節を認めることがあります。進行性の腎機能障害と尿沈渣での異常を認めた場合は速やかな治療が必要です。3疾患の中で、呼吸器疾患、耳鼻科疾患、眼科疾患が最も多くみられます。

顕微鏡的多発血管炎(MPA)

高齢者に多い疾患で、急速進行性糸球体腎炎(3疾患の中で最も頻度が高い)、小型血管炎で肺胞出血、間質性肺炎を起こします。好中球細胞外トラップ(NETs)が発症に関与します。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)

中年のやや女性に多い疾患です。中小型血管炎です。血管閉塞に加え好酸球による血管障害も加わり、最も神経障害が多い血管炎です。気管支喘息→好酸球増多→血管炎→多発性単神経炎という経過が典型的です。運動神経も障害され、下垂足をきたすことがあります。好酸球性肺炎、好酸球性副鼻腔炎、鼻ポリープを認めることがあります。腎障害は少数です。ANCAのほとんどはMPO-ANCAですが、陽性率は30～40%しかなく、診断に難渋することもあります。ANCA陽性例では、糸球体腎炎、紫斑、末梢神経障害が、ANCA陰性例では好酸球浸潤による心肺消化管病変が多くみられる傾向があります。

AAVの治療 (2023年にガイドラインが出ていますが、ネットでの閲覧不可)

グルココルチコイド(GC)とシクロフォスファミド(CY)にて行います。無効の場合は、リツキシマブ(RTX)を使用します。重症例には、血漿交換も行われます。寛解維持には、発癌性の高いCYは使用せず、アザチオプリン(AZA)を使用します。C5a受容体阻害薬(アバコパン)も新たに使用可能です。EGPAには、抗IL-5抗体(メポリズマブ)や抗IL-5R抗体(ベンラリズマブ)も有効であり、末梢神経障害には静注免疫グロブリン製剤が有効との報告があります。ステロイドは感染症等の副作用があるため、使用量の減量や、急速減量が試みられています。サラゾピリンやメサラジンで薬剤誘発性のANCA陽性患者がみられますが、全身的な血管炎症状が出てくるまでは、経過観察とします。

チオプリン製剤：6-thioguanine nucleotidesに代謝され、DNA合成阻害により活性化リンパ球の増殖を抑制します。

種々の自己抗体

リウマチ因子(RF) 基準値 15IU/mL以下
(ラテックス凝集比濁法) 関節リウマチ(RA)に出現するIgGのFc部分に対する抗体です。大部分がIgMです。RAに対する特異性は低く、感染症、抗体系が活性化される疾患、肝疾患等で陽性となることがあります。IgG型RFは、RFに対して低感度(20～30%)ですが特異度が90%以上あります。基準値は2.0未満(EIA法)です。

抗ガラクトース欠損IgG抗体
基準値 6.0AU/mL未満 (ECLIA法)
RAでは、多くのIgGのFc部分に結合している糖鎖末端のガラクトースが欠損しており、その異常IgGに対する抗体を測定します。糖鎖の欠損は、病因との関係が疑われています。RAでの陽性率は80%で、RFより高値ですが、特異度は高くありません。

抗U1-RNP抗体 基準値 10IU/mL以下(ELISA法)
snRNP(small nuclear ribonucleoprotein)は、100～300ヌクレオチドの小RNAと複合体を形成する非ヒストン核蛋白です。snRNPは、mRNAのスプライシングにおいて重要な役割を演じています。snRNPには、U1、U2、U4、U5、U6が存在しますが、抗RNP抗体は、snRNPのうちで、U1-RNPのみを沈降させる抗体を指します。MCTDではほぼ100%陽性となり診断価値は高いですが、SLE、PSSでも陽性となることがあります。抗U1-RNP抗体陽性、抗Sm抗体陰性はMCTDを強く疑います。陽性の場合、肺高血圧のリスクが高くなります。抗体価は疾患の活動性とは相関しません。

抗Sm抗体 基準値 10.0未満 (CLEIA法)
抗Sm抗体は、U1-RNP、U2-RNP、U4/U6-RNP、U5-RNPが対応抗原であり、抗RNP抗体の1つです。SLEにのみ陽性にでますので診断的価値は高いですが、感度は20～30%程度です。抗ss-DNA抗体と異なり、SLEの疾患活動性の指標には使えません。

抗SS-A/Ro抗体 基準値 10U/mL未満(CLEIA法)
SS-A/Ro抗原は蛋白合成を調節する低分子リボ核蛋白(RNP)です。SSに対して感度は高いもののSLEやRA等の他の膠原病でも陽性になります。抗体陽性者の出生児の1%が先天性心ブロックとなります。抗核抗体が陰性でも陽性を示すことがあります。

抗SS-B/La抗体 基準値 10U/mL未満(CLEIA法)
SS-B/La抗原は、RNAポリメラーゼⅢの転写を調節する蛋白です。シェーグレン症候群(SS)に対する感度は低いですが特異度が高く、陽性時はほぼSSと診断できます。抗核抗体の蛍光抗体法ではspeckled patternを示します。

抗ARS抗体 基準値 陰性(25未満)
アミノアシルtRNA合成酵素(ARS)は細胞質内に存在し、tRNAにアミノ酸を結合させる作用をもちます。ARSを対応抗原とする抗体群は現在8種類知られており、これらを総称して抗ARS抗体と呼びます。皮膚筋炎(DM)に特異的な抗体で、陽性者の90%以上が間質性肺炎を合併します。小児例では、抗NXP-2抗体が高い陽性率を示しますが、保険収載されていません。皮膚筋炎は、対称性の近位筋優位の筋力低下と筋原性酵素の上昇を認めます。頸部の筋力低下は診断に有用です。筋の自発痛はまれです。針筋電図にて安静時自発電位、随意収縮時の低振幅・低電位がみられます。嚥下障害、ヘリオトロープ発疹(上眼瞼の浮腫性紅斑)、膝・肘・手指のゴットロン徴候(角化性紅斑)も診断に有用です。浮腫性紅斑は強い痒みを伴います。病理では、筋束辺縁部萎縮(PFA)がみられます。病因はⅠ型インターフェロノパチーとみられ、筋線維でのMxAの発現を免疫染色で確認すればDMと確定診断可能です。治療は、副腎皮質ステロイドが第一選択であり、MTX、AZP、CPA、タクロリムス等も使用します。Ⅰ型IFNはJAKを活性化しますので、JAK阻害薬は有効です。

抗Jo-1抗体 基準値10U/mL未満(CLEIA法)
ヒスチジルtRNA合成酵素に対する抗体であり、抗ARS抗体の一つです。多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)の20～30%でのみ陽性となりますが、PMでより陽性率が高値となります。

抗MDA5抗体 基準値 32未満(EIA法)
MDA5は、ウイルスRNAを認識してⅠ型IFNを誘導する働きがあります。典型的な筋症状のない皮膚筋炎(CADM)で陽性となり、しばしば逆Gottron徴候を認めます。陽性者は、急速進行性間質性肺炎の合併率が高く、予後不良です。

抗Mi-2抗体 基準値 53未満(EIA法)
特徴的な皮疹と筋症状がみられる典型的なDMで上昇します。陽性者は間質性肺炎や悪性腫瘍の合併が少なく、比較的予後良好です。ステロイドに対する反応も良好です。

抗TIF1-γ抗体 基準値 32未満(EIA法)
DMにて陽性になります。陽性者は間質性肺炎の合併が少ない反面、成人の場合は悪性腫瘍の合併を多く認めます。筋症状は高度ではないが、嚥下障害を呈する頻度は比較的高くなります。

抗Sc1-70抗体　基準値 10IU/mL未満(ELISA法)

対応抗原がトポイソメラーゼⅠであることから、抗トポイソメラーゼⅠ抗体とも言われます。トポイソメラーゼⅠは2本鎖DNAの超らせん構造を巻き戻す酵素です。全身性強皮症(SSc)の診断に使用されます。びまん皮膚硬化型(dcSSc)に比較的特異度が高いですが、陽性者の30%は限局皮膚硬化型(lcSSc)です。感度は30%程度です。肺線維症との関連があります。

抗セントロメア抗体

基準値　10.0U/mL未満 (CLEIA法)

セントロメアは有糸分裂時にみられる染色体紡錘糸の結合部分です。lcSScの半数以上で陽性になり、そのなかのCREST症候群では50～90%に陽性になります。PBC、SLE、シェーグレン症候群、レイノー症候群でも陽性となることがあり、特異度は高くありません。

抗RNAポリメラーゼⅢ抗体

基準値　28未満(ELISA法)

転写因子のRNAポリメラーゼⅢに対する抗体です。SScに対し感度は低いですが、特異度が高く有用です。陽性者の20%が強皮症腎クリーゼを合併します。同疾患は、弓状動脈や小葉間動脈が狭窄し、糸球体虚血のためレニンが分泌され悪性高血圧となります。グルココルチコイドは、腎クリーゼを誘発します。間質性肺疾患との関連はやや少ないですが、陽性者の18%にみられます。陽性者は、胃壁の毛細血管拡張や悪性腫瘍の合併もみられます。

SScに関しては、311頁を参照して下さい。

抗SRP抗体　基準値1.0IU/mL以下(ELISA)

抗HMGCR抗体　基準値1.0IU/mL以下(ELISA)

免疫介在性壊死性ミオパチー(IMNM)で陽性となります。IMNMは炎症性ミオパチーですが、炎症細胞浸潤に欠け筋線維の壊死と再生を中心像とし、皮膚筋炎と異なります。抗HMGCR抗体は、HMG-CoA還元酵素への抗体であり、スタチン誘導性筋炎の一部で陽性となります。抗SRP抗体陽性例の方が一般に重篤です。〔130頁参照〕

抗ミトコンドリア抗体(AMA)

基準値　20倍未満 (FA法)

原発性胆汁性胆管炎(PBC)に特異度の高い自己抗体です。感度も90%以上あり、診断に有用です。自己免疫性肝炎や肝硬変で陽性になることもあります。様々な脱水素酵素の複合体に対する抗体です。M2分画に対する抗ミトコンドリアM2抗体は、PBCに対してより感度が高く、7.0U/mL未満(CLEIA)が基準値です。

抗平滑筋抗体(SMA)　基準値 40倍未満(FA法)

1型自己免疫性肝炎(AIH-1)で陽性になる抗体ですが、原発性硬化性胆管炎でも軽度陽性となることがあります。平滑筋のアクチンに対する自己抗体です。AIHでは、一般に抗核抗体も陽性ですが、特異度の点でSMAが優れます。

抗肝腎ミクロソーム抗体(抗LKM-1抗体)

基準値　17未満 (ELISA法)

腎臓の近位尿細管と肝細胞細胞質に対する自己抗体です。2型自己免疫性肝炎(AIH-2)で陽性になります。AHI-2は日本では少ない疾患ですが、AIH-1に比して若年者が多く、肝不全になりやすい特徴があります。C型肝炎で陽性になることがあります。

抗糸球体基底膜抗体(抗GBM抗体)

基準値　3.0U/mL未満 (CLEIA)

抗GBM抗体は、糸球体や肺胞の基底膜の構成成分であるⅣ型コラーゲンα鎖に対する抗体です。抗GBM病(以前抗糸球体基底膜腎炎やGoodpasture症候群と呼ばれていた疾患)で陽性となり、急速進行性糸球体腎炎や肺腎症候群をおこします。

抗PLA2R抗体

糸球体基底膜の上皮細胞下腔に免疫複合体が沈着する膜性腎症の対応抗原がM型ホスホリパーゼA2受容体であることが発見されました。日本人は約半数程度で陽性で、海外より低率です。膜性腎症の発症年齢は40～60歳代で、ネフローゼ症候群の治療には、ステロイドや免疫抑制薬を使います。自然寛解が20～30%にみられます。

副腎皮質自己抗体

自己免疫性のアジソン病でみられる抗体です。対応抗原は副腎皮質細胞中のミクロソーム分画の17α-水酸化酵素や21-水酸化酵素であり、ステロイドホルモン合成に必要な酵素です。結核性のアジソン病でも7%程度陽性です。

自己免疫介在性脳炎・脳症：自己免疫機序を介した脳炎・脳症の総称です。神経系細胞内抗原を認識するgroupⅠ抗体と神経系細胞表面抗原を認識するgroupⅡ抗体があります。前者はHLA classⅠ拘束性CD8陽性細胞障害性T細胞を介した神経系細胞障害をおこし、後者は神経系細胞表面の神経伝達物質受容体等を標的とする自己抗体(次頁の抗NMDAR抗体や抗LGI1抗体)を介した神経細胞障害を引き起こします。一般に免疫療法に対して、groupⅠ抗体を有する疾患は反応が悪く、groupⅡ抗体を有する疾患は反応が良好です。

自己免疫機序でがん関連網膜症(CAR)を起こすことがあり、抗リカバリン抗体が原因として考えられています。リカバリンは26kDの視細胞に特異なカルシウム結合蛋白です。CARではまず桿体が傷害されて周辺の視野障害と夜盲が現れ、中心視野まで傷害されると失明に至ることもあります。網膜電位(ERG)の振幅は著しく減弱します。

抗アクアポリン4抗体(抗AQP4抗体)

視神経脊髄炎スペクトラム(NMOSD)の病因となる抗体です。男女比は、1:6.5～9で、多発性硬化症と近縁疾患であり症状は似ていますが、より急速に発症し重篤です〔449頁参照〕。抗AQP4抗体はアストロサイトの足突起上にある水イオンチャネルのAQP4に対するIgG1を主とする抗体であり、NMOSDはアストロサイトの障害が病因です。NMOSDに対する特異度が90%以上あります。ELIZA法で陰性でも、感度の高いCBA法で再検すると陽性の場合があります。病変部位は、視神経3割強、脊髄5割、脳1～2割です。視神経炎は両側に生じ、視野狭窄や視力低下がみられ、時に全盲に至ります。重度の横断性脊髄炎を生じ、MRIでは3椎体以上の長大な脊髄病巣がみられます。視床下部の炎症では過眠症や低Na血症が、延髄の炎症では呼吸障害や吃逆が生じます。他の自己免疫疾患との合併もしばしばみられます。ステロイド、血液浄化療法にて治療します。分子標的薬による治療が再発予防に有効であり、エクリズマブ・ラブリズマブ(C5)、サトラリズマブ(IL-6)、イネビリズマブ(CD19)があります。括弧内は標的分子です。

抗MOG抗体

MOGは、髄鞘最外層の蛋白です。本抗体が陽性となるMOG関連疾患(MOGAD)はNMOSDと似た病態ですが、小児に多く一般に視力予後は良好です。抗AQP4抗体同様に、再発が多くみられます。

抗GM1 IgG抗体(抗GM1抗体)

Guillain-Barré症候群は、左右対称性の遠位筋より進行する筋力低下、感覚障害、腱反射低下を伴う急性単相性の末梢神経疾患です。発症から4週以内に極期に達し、その後快方に向かいます。脱髄型(AIDP)と軸索型(AMAN)があり、*Campylobacter jejuni* 感染後や上気道感染後にしばしば発症します。感染病原体との分子相同性により、糖脂質のガングリオシドに対する抗GM1抗体が産生されると考えられています。感度は約30%程度です。重症例には早期の血漿浄化療法や免疫グロブリン療法が必要です。〔448頁参照〕

抗GQ1b IgG抗体(抗GQ1b抗体)

Guillain-Barré症候群の亜型であるFisher症候群で陽性となります。Fisher症候群は呼吸器感染症後に発症することが多く、病原体と神経細胞のGQ1bとの分子相同性機序が考えられています。急性の眼球運動麻痺と運動失調をきたします。感度は9割以上あり、特異度も高値です。

抗NMDA受容体抗体

NMDA受容体は、イオンチャネル型グルタミン酸受容体の一つです。同受容体抗体は、自己免疫性脳炎でみられます。しばしば辺縁系を病変の首座とします。同疾患の診断上、脳脊髄液内での抗体を証明することが重要です。卵巣奇形腫に随伴する傍腫瘍性病変として提唱されましたが、現在では腫瘍の存在と無関係なものと考えられています。統合失調症様症状やけいれんを認めます。免疫グロブリン大量療法、ステロイドパルス療法、血漿交換等を直ちに行い、速やかに腫瘍を摘出します。免疫抑制薬も有効です。

抗LGI1抗体・抗CASPR2抗体

電位依存性Kチャネル(VGKC)複合体に対する抗体で、辺縁系脳炎で出現します。同疾患は中年以降の男性に多く、神経細胞の易興奮性を示し、精神症状、錐体外路症状、低Na血症がみられます。

抗GRP78抗体

様々な自己抗体により、中枢神経疾患が起こりますが、脳血管にはBBBがあり、抗体の侵入を阻止しています。発病にはBBBの機能低下を伴うことが必要であり、その原因として血管内皮細胞上に存在するGRP78に対する抗体が疑われています。

抗アセチルコリン受容体抗体(抗AChR抗体)

基準値　0.2nmol/L以下 (RIA法)

骨格筋の神経筋接合部のシナプス後膜に存在するアセチルコリン受容体(AChR)に対する自己抗体です。重症筋無力症(MG)の80%で陽性になり、特に胸腺腫合併例で高率に陽性となります。IgG1が主体であり、Achと受容体の結合を阻害したり、Ach受容体や補体介在性に運動終盤を破壊させることにより障害をおこします。抗体価と臨床症状は相関します。午後に悪化する日内変動を伴う、易疲労性や筋力低下が特徴です。眼瞼下垂、眼球運動障害、構音障害、嚥下障害、呼吸困難等を伴います。眼症状のみのものを眼筋型と呼び、それ以外の症状があれば全身型と分類します。反復刺激誘発筋電図検査を行うと、電位が次第に減衰していくwanning現象がみられます。ニボルマブで、抗AChR抗体による重症筋無力症が発症することがあり、急速に進行することが特徴です。MG患者に対し抗コリン作用のある薬剤は投与禁忌です。C5に対する抗体薬や環状ペプチド製剤のジルコプランが適用になっています。〔324頁参照〕

抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体(抗MuSK抗体)

基準値　0.02nmol/L未満(RIA法)　AChR抗体陰性の重症筋無力症の約3割がIgG4の抗MuSK抗体が陽性です。抗MuSK抗体陽性例は胸腺腫がなく、球麻痺を伴い重症化しやすく治療に抵抗性ですが、FcRn阻害薬(下記注)が有用です。

抗P/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体(抗P/Q型VGCC抗体)　基準値　30.0pmol/L未満(RIA法)　ランバート・イートン症候群の9割にみられる抗体です。同症候群は、四肢近位筋の脱力が見られ、約6割が肺小細胞癌を合併しています。高頻度反復刺激誘発筋電図検査を行うと、電位が次第に増強してくるwaxing現象がみられ、重症筋無力症との鑑別に有用です。

FcRn阻害薬：FcRnは、エンドソーム内に取り込まれたIgGに結合してIgGのリサイクルを行います。同薬はFcRnに結合し

てこの作用を阻害します。エフガルチギモド(皮下注製剤は自己注射可、ITPにも適用)、ロザノリキシズマブがあります。ニポカリマブ、バトクリマブが開発中であり、CIDP、自己免疫性溶血性貧血、甲状腺眼症も対象疾患に加えられています。

補体

基準値　C3 65～135mg/dL（TIA法）　C4 13～35mg/dL（TIA法）
CH50 30.0～46.0CH_{50}/mL

補体は、細菌等から体を守る免疫系を補助する物質です。

血清補体価(CH_{50})
【上昇する疾患】　炎症性疾患、感染症、悪性腫瘍
【低下する疾患】　全身性エリテマトーデス(SLE)、膜性増殖性糸球体腎炎
溶連菌感染後急性糸球体腎炎、肝硬変、クリオグロブリン血症
悪性関節リウマチ(MRA)、先天性補体欠損症

	C３低値	C３正常
C４低値	SLE、悪性関節リウマチ、自己免疫性溶血性貧血 クリオグロブリン血症、肝硬変、劇症肝炎 パルボウイルスB19感染症	遺伝性血管性浮腫 クリオグロブリン血症 先天性C4欠損症
C４正常	急性腎炎症候群(急性糸球体腎炎)、C3腎症、先天性C3欠損症 膜性増殖性糸球体腎炎、補体関連TMA(aHUS)	CH50が低下している場合は、 C3,C4以外の補体成分欠損症

補体は複数あり、C1～C9の番号で呼ばれています。これらの補体成分が順番に反応し合って最終的に複合体を造り、細菌の細胞膜に穴を開けて細菌を死滅させます。細菌に対してだけでなく、様々な免疫反応に関わるため、膠原病や自己免疫疾患の診断に役立つ検査となっています。補体の検査として一般に用いられるのは、C3活性、C4活性です。CH_{50}という複合的な活性を測る検査も有用です。補体値が低下する理由として、免疫反応が亢進し補体が消費される場合と肝臓での産生が低下する場合があります。

C3とC4が正常でCH50のみ低下している場合は、人工的な補体活性化(cold activation)の可能性があります。冷所保存でクリオグロブリン様の免疫グロブリン複合体が形成されて古典経路が活性化されCH50が低下します。C型肝炎でみられることがあり、EDTA採血では回避できます。

補体の活性化経路　　()内は、関連する疾患

古典経路(Classical pathway) C1qがパターン認識分子として働き、C1rとC1sが活性化されます。C1→C4→C2→C3→C5の順に活性化され、C5b、C6、C7、C8、C9からなる複合体を作り、細胞膜の中に埋め込まれてmembrame attack complex(MAC)という穴を開けて溶菌させます。(重症筋無力症,MNOSD,SLE,寒冷凝集素症)

副経路(Alternative pathway) C1→C4→C2をスキップしてC3の活性化から始まる経路です。第2経路や代替経路とも言います。　(IgA腎症,ANCA関連血管炎,C3腎症)

レクチン経路(Lectin pathway)　C1qの代わりにレクチンが異物を認識します。レクチンは糖鎖と結合し、抗体反応に類似した現象を起こす蛋白です。　(IgA腎症)

補体の活性化経路はすべてC3の活性化につながり、C3とC5の活性化が補体の機能の重要な位置を占めます。

補体の活性化

C3はα鎖とβ鎖で構成され、ジスルフィド結合しています。3経路において活性化されたC3転換酵素のプロテアーゼ作用により切断され、炎症性メディアーターのC3aと後期経路活性化作用、オプソニン作用を持つC3bを生じます。

副経路において補体D因子と補体B因子が重要な役割を演じます。セリンプロテアーゼのD因子はB因子をBaとBbに切断して活性化する作用を持ち、BbはC3bと結合してC3bBbを形成しC3転換酵素となります。

ナイセリア属(髄膜炎菌・淋菌)は、貪食細胞内で殺菌されないので、C3bのオプソニン作用は細菌排除に働かず、感染防御は下記溶菌作用に依存しています。C3bは自己の細胞にも結合するため、制御機能不全はaHUS等の疾患を招きます。

C5は活性化されると、白血球走化作用及びアナフィラトキシン作用を持つC5aと、膜侵襲複合体(MAC)を形成させるC5bを生じます。MACはC5b、C6、C7、C8と複数のC9よりなり、細胞膜に穴を開け、莢膜保有細菌をも溶菌させます。

補体の制御

補体は、免疫活動に必要なものですが、暴走すると人体を傷害しますので、制御機構も備わっています。赤血球の膜にはGPIアンカーという酵素等を結合する部位があり、崩壊促進因子(DAF)であるCD55やCD59を結合しています。CD55はC3転換酵素を失活させ、CD59はMACの形成を阻害します。これらは赤血球の溶血を防いでおり、GPIアンカーが欠損すると、発作性夜間血色素尿症となります。

遺伝性血管性浮腫(HAE)

C1を制御するC1インアクチベータ(C1-INH)のタンパク量及び活性の低値によりおこるⅠ型が85%を占めます。15%は活性のみが低下しているⅡ型であり、いずれも常染色体顕性遺伝です。まれに、C1-INHに異常を認めない機序不明のⅢ型も存在します。血管性浮腫は、突発性に非対称性に局所的に皮膚深部もしくは粘膜下組織に起こる非圧痕性浮腫です。眼瞼、口唇、喉頭、消化管が好発部位です。喉頭に発生すると気道閉塞の危険性があり、消化管に発生すると虫垂炎や腸閉塞と紛らわしい症状を示すことがあります。正常皮膚との境界は不鮮明で、かゆみのないのが特徴です。浮腫は数日で自然治癒します。FXⅡaがプレカリクレインをカリクレインに変換し、後者がキニノーゲンをブラジキニンに変換させます。この両反応を抑制するのがC1-INHです。ブラジキニンは血管内皮細胞の収縮により細胞間隙を増大させ、血管外への水分流出を招きます。発作時にはC1-INH(ベリナート™P静注用)や選択的ブラジキニンB2受容体拮抗薬のイカチバント(フィラジル™) を使用します。予防には経口カリクレイン阻害薬のベロトラルスタット(オラデオ™) や完全ヒト型抗カリクレインモノクローナル抗体のラナデルマブ(タクザイロ™) を使用し、さらにベリナート™皮下注用も使用可能となり、2025年4月には活性化第XⅡ因子阻害薬のガラダシマブ(アナエブリ™) が発売されました。アドレナリンや抗ヒスタミン薬は無効です。

後天性の血管性浮腫には、悪性リンパ腫や自己免疫性疾患等でC1-INHが消費されるもの、ACE阻害剤のようにブラジキニン分解抑制によるものがあります。NSAIDsも血管性浮腫をおこすことがあります。薬剤によるものは、服用開始後1週間以内で起こることが多いですが、何年もしてから発症することもあります。

アレルギー性血管性浮腫は、ヒスタミンを介する全身性の過敏反応であり、発生したNOが血管平滑筋を弛緩させ、血管拡張による浮腫を起こします。ステロイドや抗ヒスタミン薬が有効です。アナフィラキシーを伴うこともあります。

溶血性尿毒症症候群(HUS)

血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy:TMA)を呈する疾患であり微小血管症、急性腎不全、血小板減少を三徴とします。志賀毒素産生大腸菌(STEC)を原因とする典型HUS(STEC-HUS)とC3の機能獲得型変異や補体制御因子の機能喪失変異を原因とする非典型HUS(aHUS)があります。TMAにはこのほかに血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)も含まれます。

STEC-HUSは、志賀毒素の受容体であるglobotriaosylceramide(Gb3)を高発現する腎血管内皮細胞や尿細管上皮細胞を傷害します。〔389頁参照〕

aHUSは、補体第二経路の過剰な活性化により膜侵襲複合体(MAC)が生じて血管内皮細胞が傷害される疾患です。治療は血漿療法や抗C5モノクローナル抗体にて行います。補体関連遺伝子(CFH、CFI、CD46、CFB、C3、THBD、DGKE)の遺伝子検査が保険適用となっていますが、原因を特定出来るのは半数程度です(THBD:thrombomodulin, DGKE:Diacylglycerol kinase ε)。

TMAを疑う時の精査

血小板減少と溶血性貧血を認めた場合、TMAを疑います。まず、ADAMTS13活性を測定し、10%未満に減少しておればTTPと診断し、さらにインヒビターの有無のチェックにより抗ADAMTS13自己抗体陽性と判明すれば後天性TTPと診断し、陰性であれば先天性TTPを疑い、ADAMTS13の遺伝子検査を行います。〔82頁参照〕 ADAMTS13活性に著減がない場合は、STEC-HUSの可能性を考え、志賀毒素の直接検出やPCRの毒素遺伝子の検出を行います。抗O-157LPS-IgM抗体によるSTEC感染の診断もなされます。

STEC-HUSも否定された場合、自己免疫性疾患や悪性腫瘍がある場合は二次性TMAを疑い、基礎疾患がなければaHUSを疑います。aHUSの診断には抗H因子抗体の測定と上記7遺伝子の解析を行います。

外部参照　非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイド2023（案）
https://ketsuekigyoko.org/wp-content/uploads/2023/02/b32f16a71ab569114fe88746572d62a1.pdf
完成版が出版されていますがネット公開はされていません。

急性糸球体腎炎

急性上気道炎等の先行感染から1～3週後に発症する感染後急性糸球体腎炎(PIAGN)とほぼ同義であり、大部分は溶連菌感染後急性糸球体腎炎(PSAGN)です。血尿、蛋白尿、乏尿、浮腫、高血圧を認めます。血清補体価のCH50とC3が低下しますがC4は正常であり、副経路を介した活性化によります。補体の低下は一過性であり、継続する場合は膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)やループス腎炎を疑います。Cr及びBUNの上昇がみられますが一過性です。ASOの上昇は診断に役立ちます。沈渣では変形赤血球、赤血球円柱、顆粒円柱などがみられます。

病理的には、メサンギウム細胞の増殖や腫脹がみられ、蛍光抗体法ではC3の係蹄壁を中心とする顆粒状の沈着がみられます(ブドウ球菌感染後のPIAGNはIgAが優位に沈着します)。電顕ではラクダの瘤状の上皮下沈着物(hump)を認めます。

近年は小児例が減少し、高齢者のPSAGNが増加し、しばしば予後不良です。感染継続例には抗菌薬の投与を、感染終息例には対症療法を行います。

補体を制御する薬剤

C1-インアクチベーター：補体C1だけでなく、血液凝固・線溶系、カリクレイン系に対して阻止作用を有します。遺伝性血管性浮腫の急性発作に保険適用があります。(ベリナート™)

C3阻害薬：ペグセタコプラン(エムパベリ™)は、補体C3タンパク質及びC3bに高親和性で結合し、C3の開裂、補体活性化の下流エフェクターの生成及び膜侵襲複合体(MAC)生成を阻害します。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に保険適用があり、血管外溶血及び血管内溶血を抑制します。補体D因子に対する阻害薬のダニコパン(ボイデヤ™)や補体B因子に対する阻害薬のイプタコパン(ファビハルタ™)も近位補体阻害薬として同様の効果を発揮します。C5阻害薬による適切な治療を行っても、十分な効果が得られない場合に使用します。髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜保有菌による感染のリスクが増加するため、投与開始の2週間前までにそれらのワクチンの接種が望まれます。

抗C5モノクーナル抗体：活性化によるC5aとC5bの生成を阻害します。補体活性化経路の上流のC3以前には影響を与えませんので、オプソニン化と貪食能は保持されます。エクリズマブ(ソリリス™)は、週1回の投与より始め、その後間隔を開けて投与します。発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症に保険適用があり、視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)やギランバレー症候群にも有用です。投与前に髄膜炎菌ワクチン接種が必要ですが、効果は限定的です。アミノ酸配列を改変して半減期を3倍延長させ、投与間隔を8週に1回としたラブリズマブ(ユルトミリス™)や半減期の延長と投与量を低下させたクロバリマブ(ピアスカイ™)があります。

C5a受容体阻害薬：アバコパン(タブネオス™)は経口薬であり血管炎(GPA,MPA)に適用があります。

C5の開裂及びC5b6の生成を阻害する薬剤：ジルコプラン(ジルビスク™)が2023年に承認されました。毎日皮下注射が必要ですが、自己注射が可能です。全身型重症筋無力症に適用があります。

補体を制御する薬剤は莢膜を持つ細菌感染を受けやすく、特に髄膜炎菌は発症24時間以内に致死的ともなり、処方時は細心の注意が必要です。キノロン系薬剤(リファンピシンも有効)をあらかじめ渡しておき、発熱時には直ちに服用していただきます。発熱にて受診の際は、血液培養とセフトリアキソン等の投与を行います。

免疫複合体（ＩＣ）

基準値　抗C3d抗体法：9.2μg/mL以下
モノクローナルRF法：4.2μg/mL以下

免疫複合体は、抗原抗体反応により作られる複合体です。

【陽性となる疾患】　全身性エリテマトーデス(SLE)、シェーグレン症候群
糸球体腎炎、血管炎症候群、感染症、血清病、悪性関節リウマチ(MRA)

ICは、抗原･抗体･補体からなる複合体です。血液中ICは、赤血球の補体レセプター(CR1)に結合し、肝臓や脾臓に運ばれて、網内系により処理されますが、処理能力を超えるICが産生されると、血液中に検出されるようになります。また、小分子の免疫複合体ができる場合は、腎を含め様々な臓器に沈着しやすく、疾患の原因となります。ICの運搬は、赤血球表面の補体レセプターを介して行われますので、ICの補体成分が少ないと赤血球による運搬ができず、Ⅲ型アレルギーが起こります。ICの測定法には、ICの補体成分(C1q, C3d)を用いる方法と、IC中の抗体のFcレセプターを用いる方法があります。

ICは様々な免疫疾患で検出されます。全身性エリテマトーデス(SLE)、悪性関節リウマチ(MRA)、血管炎症候群、糸球体腎炎、クリオグロブリン血症等では自己抗体に対する、血清病では外来抗原に対するICが検出されます。

腎疾患と免疫複合体　〔458頁参照〕

腎疾患により沈着するICは異なります。

IgA腎症:「糸球体メサンギウム領域にIgA優位な沈着を伴うメサンギウム増殖性腎炎」と定義されています。IgA1ヒンジ部のガラクトース修飾に異常のあるGd-IgA1が増加し、それに対するIgG抗体､IgA抗体が産生され、これらの免疫複合体がメサンギウム内に沈着し、次いで補体が主にalternative pathwayで、一部lectin pathwayで活性化されます。IgG,IgM,C3が沈着することもあります。メサンギウム細胞の表面にあるβ2スペクトリンに対するIgA抗体の関与が指摘されています。IgA自己抗体が誘導される機序として、口腔内や扁桃に常在する特定の細菌に対する分子模倣機序が推測されています。リツキシマブでは自己抗体の産生が抑制されないことから、分化･成熟したB細胞である形質細胞が病態に関与していると推察されています。

IgA腎症患者に腎移植を行った場合半数に再発が見られ、IgA腎症の患者がドナーとなった場合、IgAの沈着の消失例があることから、IgA腎症の原因は腎ではなく全身の免疫系の異常にあると考えられます。IgA腎症の多くは無治療では予後不良ですが、学校検尿の結果から1割程度は自然寛解することが知られています。

多くは学校健診や感冒後の肉眼的血尿で疑われ、血清IgAが315mg/dL以上､IgA/C3比3.01以上が、IgA腎症診断の目安となります。

自然免疫系のTLR9の活性化との関連が指摘されており、ヒドロキシクロロキンはシグナル伝達を抑制します。B細胞活性化因子であるAPRILが病因として疑われ､抗体薬が期待されています。補体が発症に関与することから、補体制御薬の治験も行われています。現在の治療は､抗血小板薬とRA系阻害薬が第一選択です。前者は､ジピリダモール(ペルサンチン™)が発売中止のためジラゼプ(コメリアン™)が保険適用薬です。Gd-IgA1の産生部位の扁桃の摘出とステロイドパルス療法の併用は有効です。但し､扁摘は海外では認められていません。骨髄での産生もあり、骨髄移植での軽快例があります。補体制御薬の有効性を確かめる治験が進行中です。

COVID-19のm-RNAワクチン接種後にIgA腎症が見られることがあり、8割以上が女性です。40歳未満が66.7%を占めます。TLR7は1本鎖RNAの受容体であり、X染色体にコードされており､女性に多いことと関連があるかもしれません。

膜性腎症：IgG、C3が糸球体基底膜(GBM)に沿った上皮下に沈着します。〔320頁参照〕

膜性増殖性糸球体腎炎Ⅰ型：IgG、C3、C1q、C4がGBMに沿った内皮下及びメサンギウムに沈着します。

急性感染症後糸球体腎炎：IgG､C3がGBM上皮下とメサンギウムに顆粒状に沈着します。

抗GBM病(グッドパスチャー症候群)：GBMに、IgG、C3が線状に沈着します。

微小変化群･巣状糸球体硬化症では、原則としてICの沈着は認めません。

アレルギー

アレルギーとは、免疫反応に基づく生体に対する過剰反応を言います。

アレルギーのクームス分類

Ⅰ型アレルギー：即時型アレルギーでIgEが関与し、15～30分で最大に達する反応を示します。アナフィラキシーは重症のⅠ型アレルギーです。Ⅰ型反応による喘息の場合、アレルゲン吸入後30分以内にIgE抗体により好塩基球や肥満細胞が脱顆粒し、ヒスタミン等の化学物質による即時型喘息反応がおこります。さらに放出されたサイトカインにより6時間以上後に好酸球による遅延型喘息反応がおこります。ステロイドは、前者には効果がありませんが、後者には効果があります。

Ⅱ型アレルギー：細胞傷害型アレルギーと言われ、細胞に結合した抗原とIgGやIgM抗体が反応し、さらに補体が関与して細胞傷害を起こします。Goodpasture症候群や自己免疫性溶血性貧血がこの機序によります。

Ⅲ型アレルギー：免疫複合体によるアレルギーで、アルサス型とも言われます。可溶性抗原とIgGまたはIgM抗体とが結合した免疫複合体が組織傷害を起こします。皮膚反応で3～8時間後に最大となる紅斑や浮腫を示します。糸球体腎炎、膠原病、血清病でみられる反応です。

Ⅳ型アレルギー：遅延型アレルギーで、細胞性免疫が関与します。感作T細胞と抗原との反応により感作T細胞からリンホカインが放出され細胞傷害を与えます。皮膚反応で24～48時間後に最大となる紅斑や硬結を示します。ツベルクリン反応、接触皮膚炎がこの反応によります。

以上に加え、後日Ⅴ型アレルギーが追加されました。

Ⅴ型アレルギー：受容体に対する自己抗体が、受容体を刺激して症状が生じます。バセドウ病、重症筋無力症がその例です。

食物アレルギー：原因食物は、小児では鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツが多くみられ、成人では果物、野菜、小麦、甲殻類が多くみられます。近年、マカダミアナッツとカシューナッツのアレルギーが増加しています。IgE依存性反応の場合は、消化管のみでなく、皮膚や気道粘膜も感作部位となります。小児アレルゲンは完全に遮断するより、適切な時期に摂取を開始する方が、免疫寛容を誘導できて好ましいと考えられています。セリアック病は、小麦に含まれるグルテンの構成蛋白質のω3グリアジンに対する免疫反応で腸管粘膜が傷害され、吸収不良を起こす疾患です。隠れたアレルゲンもあり、アニサキスが魚介類の中に、コチニール(食用の紅・赤色の色素,化粧品からの感作もあり)やエリスリトール(甘味料,醤油味噌等の発酵食品にも含まれる)が加工食品の中に、ダニが粉物の中に入ってアレルギー(パンケーキ症候群)を起こすことがあります。

アニサキスアレルギー(AA)は摂取後、胃噛症では数時間～10時間で発症しますが、腸噛症では72時間以内の摂取歴の聴取が必要です。食品の加熱後のアレルギー反応も少数あります。

免疫機序によらずアレルギー反応類似の病態をもたらす「仮性アレルゲンを原因とする反応」があります。赤身魚や青魚に含まれるヒスチジンが魚の腸管内の *Morganella morgani* によりヒスタミンに置換されるとアレルギー様反応をおこします。ヤマイモやシイタケにはコリンが含まれ、大量に摂取するとアレルギー様症状をおこします。(ヤマイモは針状のシュウ酸Caを含み、直接の皮膚刺激と混同しないように。)

食物経口負荷試験(Oral Food Challenge:OFC):アレルゲンとなる可能性のある食物を医療管理下で実際に摂取し、症状の有無を観察する検査です。食物アレルギーの診断や耐性獲得の確認において最も確実で標準的な検査法とされています。抗アレルギー薬の中止後、少量から段階的に摂取します(通常30分ごとに増量)。摂取後2時間程度観察し、症状が出た場合は即座に抗ヒスタミン薬やアドレナリンで治療します。症状がなければ耐性ありと判断します。

食物アレルギー診療ガイドライン2021　https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001331/4/food_allergies.pdf
アレルギー疾患の手引き　https://www.jsaweb.jp/huge/allergic_manual2022.pdf

鼻アレルギー診療ガイドライン -通年性鼻炎と花粉症 - 2020年版準拠
http://www.jiaio.umin.jp/common/pdf/GL20030330.pdf

免疫グロブリンE(IgE)

基準値　173IU/mL以下（FEIA法）
ff　170IU/mL以下（CLEIA法）

即時型アレルギーや寄生虫疾患が疑われた場合に行う検査です。

【上昇する疾患】　アトピー性疾患、気管支喘息、寄生虫疾患、ホジキン病
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、IgE型多発性骨髄腫
【低下する疾患】 IgE型以外の多発性骨髄腫、サルコイドーシス

IgEはアレルギー患者の血清にごく微量に存在するグロブリンの一種です。感作されると、アレルギーの原因抗原(アレルゲン)に対してIgE抗体が産生され、肥満細胞や好塩基球の細胞表面に結合します。アレルゲンが再度侵入すると、そのIgE抗体に結合して架橋し、上記細胞からヒスタミンやロイコトリエンなどの生理活性物質が放出され、アレルギー反応がおこります。Ⅰ型アレルギー患者では血清IgEは増加しますが、寄生虫感染でも増加します。

ミツバチに刺された場合、1回目は17%、2回目は31%が感作されるという報告があります。感作されたどうかは、刺された後1ヵ月程してIgEを測定すると判断できます。アナフィラキシーは、刺された回数が多いほど､前回との間隔が短いほど、起こりやすくなります。

総IgEが正常範囲でもアレルギー疾患は否定できず、IgEが高値でもアレルギー疾患とは限りません。アレルギーの補助診断と考えた方がよいでしょう。IgEは易熱性ですので、検体は冷凍保存が望まれます。抗IgE抗体であるオマリズマブの投与時は、オマリズマブとIgEの免疫複合体が形成されるため、測定上血清IgE濃度は増加します。

IgEに関する抗体薬

オマリズマブ(ゾレア™)：抗IgEモノクローナル抗体です。IgE重鎖のCε3領域に結合し、IgEによる炎症細胞(マスト細胞､好塩基球)からのメディエーター遊離を抑制します。血清総IgEが30～1500IU/mlに適応があり、適用疾患は､気管支喘息､特発性の慢性蕁麻疹､重症季節性アレルギー性鼻炎です。自己注射可能です。

デュピルマブ(デュピクセント™)：IL-4及びIL-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットに結合し、IL-4及びIL-13のシグナル伝達を阻害するIgG4抗体です。IgMからIgEとIgG1へのクラススイッチを阻害します。好酸球の遊走阻害や気道上皮のtight junction回復作用もあります。重症喘息､アトピー性皮膚炎(結膜炎併発に注意)に適用。自己注射可能です。

トラロキヌマブ(アドトラーザ™)

レブリキズマブ(イブグリース™)：抗IL-13抗体です。アトピー性皮膚炎に適用があります。

好酸球に関する抗体薬

メポリズマブ(ヌーカラ™)：ヒトIL-5に対する抗体です。好酸球の分化、増殖、骨髄からの動員、遊走等を促進するIL-5の機能を阻害することにより、血中好酸球数を減少させます。適用疾患は、気管支喘息､好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)､難治性の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎です。自己注射可能です。

ベンラリズマブ(ファセンラ™)：IL-5受容体αサブユニット(IL-5Rα)に対する抗体です。IL-5Rαを発現する好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導し、NK細胞がADCCにより傷害して末梢血好酸球は消失します。末梢好酸球数が150/μl以上で年間の増悪回数が2回以上の症例に有効です。メポリズマブと共に寄生虫症を悪化させる可能性があります。難治性の気管支喘息に適用がありますが、EGPAには適用がありません。自己注射は不可です。

ネモリズマブ(ミチーガ™)：IL-31受容体Aに対するモノクローナル抗体です。IL-31は末梢神経細胞に発現する同受容体に結合して末梢神経を活性化させ、痒みをおこします。既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に伴う痒みに適用があります。

テゼペルマブ(テゼスパイア™)：IL-17様サイトカインのTSLPに対する抗体。TSLPは､気道上皮や線維芽細胞で産生されます。好酸球､IgE､FeNO､IL-5､IL-13等を減少させ､難治性の気管支喘息に適用があります。2型炎症にも非2型炎症にも有効です。自己注射可能です。

注：抗体薬の一般名末尾は、以下のように命名されます。
　マウス抗体 -omab　キメラ抗体 -ximab　ヒト化抗体 -zumab　完全ヒト化抗体 -umab

アレルゲン特異的ＩｇＥ

基準値　イムノキャップ®：クラス0，0.35UA/mL未満
アラスタット3g Allergy®：クラス0，0.10IUA/mL未満
オリトンIgE®：クラス0，0.35IU/mL未満

アレルギー疾患の原因抗原の同定に用いる検査です。

【上昇する疾患】　気管支喘息、花粉症、アレルギー性鼻炎
アトピー性皮膚炎、食物アレルギー

花粉症や食物アレルギー等のアレルギー性疾患において原因抗原(アレルゲン)の同定に用いる検査です。以前はペーパーディスクにアレルゲンを固相化し、これに結合するIgEを放射性同位元素を用いて測定するRAST(radioallergosorbent test)法が使用されていました。近年は多孔性スポンジを利用したイムノキャップが最も用いられ、ビーズを利用したアラスタットは高感度の検査として利用されます。

血中抗原特異的IgE抗体が陽性であることは、感作されていることを意味しますが、これだけでアレルギー疾患の原因と断定することはできません。

気管支喘息には、病因アレルゲンが判明しているアトピー型喘息と不明な非アトピー型喘息があり、小児では前者が大多数を占め、成人でも半数以上を占めます。アレルゲンとして最も多いのはダニです。

真菌は、感染症とアレルギーの両疾患を起こす病原体です。

Cladosporium や *Alternaria* のように22℃の比較的低温で発育する真菌はアレルゲンとはなりますが、人体内で増殖できないので感染症は起こしません。*Candida* や *Aspergillus* のように体温で発育可能な真菌は感染症も起こします。

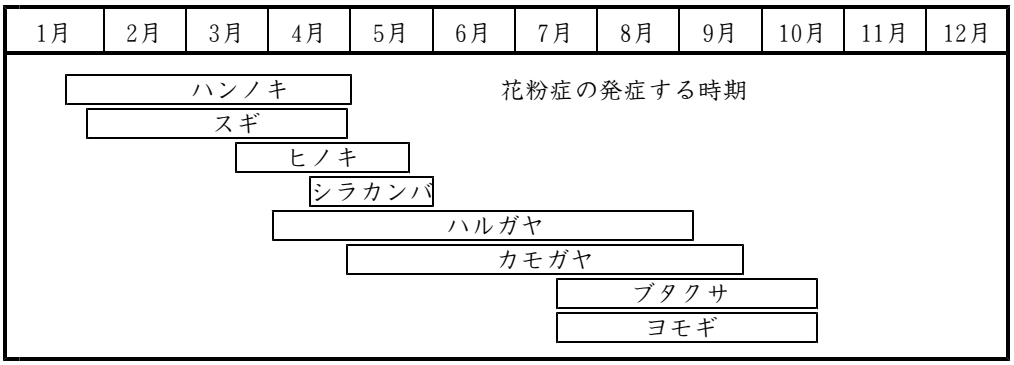
Aspergillus fumigatus は、アレルギー性気管支肺真菌症(ABPM)の主たる原因菌であり、気道内に定着し、菌体成分や分泌物に対してⅠ型やⅢ型アレルギーをおこします(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症:ABPA)。好酸球の活性化による粘液栓形成(高吸収性粘液栓：HAM)により気管支が閉塞し、気管支を外方に圧排して不可逆性の中枢性気管支拡張を起こします。浸潤影が移動するのも特徴です。Asp f1は、*A.fumigatus* 発芽後に分泌されるアレルゲンであり、特異的IgEは気道内の沈着を示唆します。治療には経口ステロイドやアゾール系抗真菌薬を用います。併用も可能です。

アレルゲンとなるダニは、真菌を貪食して増殖し、真菌はダニに付着して散布され、お互いが病原性を増幅させます。

上気道と下気道は、同時に好酸球によるアレルギー性炎症をおこすことがしばしばあり、One airway one disease(OAOD)という疾患概念があります。アトピー性OAODではIgEも高値となります。非アトピー性OAODは成人女性に多く、好酸球性鼻副鼻腔炎やNSAIDs過敏がみられます。

好酸球性鼻副鼻腔炎：両側性、鼻茸の存在、篩骨洞優位、血中好酸球増加を特徴とし、嗅覚障害を認めます。副鼻腔炎は鼻炎を伴うことが多いので、近年は鼻副鼻腔炎という名称を用いることが多くなりました。非好酸球性鼻副鼻腔炎は治療に14員環マクロライドの少量長期投与とカルボシステインの併用を行いますが、同疾患は鼻噴霧用ステロイド薬、経口ステロイド薬、内視鏡下鼻副鼻腔手術(ESS)にて治療を行います。

アレルギー性鼻炎：くしゃみ、水溶性鼻漏、鼻閉を3主徴とします。下鼻甲介粘膜の腫脹と水溶性鼻漏により診断します。



花粉食物アレルギー症候群
(pollen-food allergy syndrome:PFAS)

特定の花粉抗原に感作された後に、交差抗原性のある植物性食物を摂取した時に起こるアレルギー反応です。多くは、口腔アレルギー症候群(oral allergy syndrome:OAS)の病型をとります。これは、花粉症を持つ者が、果物や野菜を食べた際に口腔粘膜にアレルギー反応をおこす症候群です。通常の食物アレルギーは、クラス1食物アレルギーとも言い、発作を誘発させる蛋白と感作を起こす蛋白とは同一であるため、消化酵素で分解されることなく吸収される蛋白のみが原因抗原となり得ます。しかし口腔アレルギー症候群では、感作は花粉により行われるため、消化酵素により分解される蛋白であっても発作を誘発し、クラス2食物アレルギーとも言われます。口腔で発作が起こりますが、多くのアレルゲンエピトープは消化により分解されますので通常それ以上進行はしません。しかし時に腸管に及んで過敏性腸症候群様の症状を呈すしたり、アナフィラキシーをおこすことががあります。口腔アレルギーをおこす花粉と食品には、以下の関連があります。

シラカンバ・ハンノキ：リンゴ・モモ・サクランボ・ナシ・大豆
スギ・ヒノキ：トマト・メロン
カモガヤ：トマト・メロン・スイカ・バナナ
ブタクサ：メロン・スイカ・キュウリ
ヨモギ：ニンジン・セロリ・リンゴ・キウイ

交差反応に関与する主なプロテインファミリーは、PR-10とプロフィリンです。

花粉症患者が関連する食品を摂取すると、15分以内に口腔内の刺激感、掻痒感、腫脹をおこします。症状の強い場合、じんま疹、咽頭閉塞が生じ、アナフィラキシーに至ることもあります。多くの食品は、加熱すると抗原性を失いますが、一部の食品は、加熱してもアレルギー反応をおこすことがあります。発症に季節性があり、例えばカバノキ科の花粉で年初に感作を受けると、春に大豆アレルギーが起こります。治療には抗ヒスタミン薬やステロイドを使用します。気道閉塞感のある場合は気管支拡張薬を使用し、アナフィラキシーショックに至る場合はエピネフリン注射を行います。

花粉以外にも交差反応で意外な食物にアレルギーを起こします。マダニに噛まれるとgalactose-α-1,3-galactose(α-Gal)に感作され獣肉アレルギーに、ネコに感作されるとアルブミンの交差反応で豚肉アレルギーに、クラゲに刺されるとポリガンマグルタミン酸(PGA)に感作され納豆アレルギーに(PGAの分解吸収には時間がかかるので、摂取数時間後に発症。大豆アレルギーではない)、天然ゴムのラテックスに感作されるとバナナ、アボガド、クリ、キウイにアレルギーとなります。石鹸で小麦アレルギーを発症した例があります(旧茶のしずく石鹸に含まれる加水分解小麦が皮膚から吸収されて感作)。

過敏性肺炎

Ⅲ型、Ⅳ型アレルギー反応により、細気管支から肺胞壁に肉芽腫性病変が生じる間質性肺炎です。4μm程度の抗原が、呼吸細気管支から肺胞道に達して病変をもたらします。急性過敏性肺炎と年単位に経過する慢性過敏性肺炎に分類され、さらに後者は再燃症状軽減型と発熱を欠く潜在性発症型に亜分類されます。線維性と非線維性という新しい分類もあり、一般的になりつつあります。前者は慢性、後者は急性にほぼ相当しますが、例外もあります。

急性型は夏型過敏性肺炎が最も多く、原因抗原は*Trichosporon asahii*です。加湿器肺も増加しています。抗原吸入4～6時間後に発熱や筋肉痛で発症し咳嗽や呼吸困難が出現します。

慢性過敏性肺炎では鳥関連過敏性肺炎が最も多く、羽毛布団が主因です。慢性型は徐々に進行する労作時息切れと咳嗽を認め、肺の線維化の有無が予後を左右します。抗原暴露との因果関係が不明な場合、特発性肺線維症との鑑別が容易でないことがあります。

血液検査では、KL-6、SP-Dが高値を示し、抗原暴露の程度により変動します。加湿器肺では、基準値内に止まることがあります。赤沈値亢進、CRP陽性、好中球増多を認めます。

高分解能CTでは、急性型は小葉中心性の小粒状陰影やモザイク状のすりガラス陰影を認め、慢性型は牽引性気管支拡張、蜂巣肺を認めます。線維性では、すりガラス陰影、濃度低下および血管が減少した小葉、正常肺からなるThree density patternを認めます。

肺活量の減少、$AaDO_2$の開大を認めます。

気管支肺胞洗浄液(BALF)のリンパ球CD4/CD8比は、夏型過敏性肺炎では減少し、農夫肺では増加します。加湿器肺では好中球が増加します。

治療は抗原回避が最も効果的です。薬剤では副腎皮質ステロイドを用い、効果不十分の場合は、免疫抑制薬を併用します。

アナフィラキシー

Ⅰ型アレルギー反応による重篤な病態ですが、免疫機序によらずマスト細胞が直接活性化されてもおこります。抗生物質、ハチ毒、食物、ラテックスなど様々なものが原因抗原となります。アナフィラキシーの原因として最も多いのはアニサキスであり、23.3%という報告があります。ヨード造影剤では、0.6～3.1%、ガドリニウム造影剤では0.04～2.4%の頻度で起こります。新型コロナワクチンのm-RNAワクチンでは、ポリエチレングリコール(PEG)によるアナフィラキシーをおこすことがあります。

掻痒感、蕁麻疹、全身の紅潮ではじまり、喉頭部狭窄感、嗄声、悪心、耳鳴り、咳嗽が加わり、蕁麻疹は全身に波及します。進展すると循環不全や気道狭窄により重篤な事態を招き、チアノーゼとなります。血圧低下、意識障害が加わるとアナフィラキシー・ショックと言われる生死に関わる状態となります。アナフィラキシーの1～2割は皮膚症状がありません。全身性紅斑、血圧低下に加え発熱や水様便をきたすときは、ブドウ球菌によるトキシックショック症候群(TSS)も疑うことが必要です。原則仰臥位にしますが、呼吸困難のあるときは座位、意識が消失している場合は誤嚥を防ぐため回復体位とします。

治療には、エピネフリンを0.01mg/kgの容量で筋注します。1回の最大量は、成人0.5mg、小児0.3mgです。同薬は、静注すると不整脈を起こす可能性がありますので、心停止に近い状態を除き原則筋肉内投与です。筋注後、10分程度で血中濃度は最高になり、40分程度で半減しますので、治療に抵抗を示す場合は5～15分ごとに繰り返し投与します。ヒドロコルチゾンの静注も併用します。大量の循環血液が急速に血管外に漏出しますので、速やかな十分量の輸液も必要です。アナフィラキシー反応が治まった後、6～12時間程後に再発することがあり、二相性反応と言います。上記と同様の治療を行います。

アドレナリンの自己注射

呼吸及び循環不全に対応するため、即座にアドレナリンを投与することが望まれます。蜂アレルギーの場合、発症30分以内に投与しないと死亡率が高くなるデータがあります。早期の投与のために開発された商品がエピペンです。一般の方が自己注射することができ、大腿外側に筋肉注射をすると直ちに吸収され症状を改善します。服の上から注射をしてもかまいません。エピペンには、エピネフリンが0.3mg含まれています。尚、アドレナリン点鼻スプレーが同等の効果を示したという小規模の報告があります。

アナフィラキシーガイドライン2022　https://www.jsaweb.jp/uploads/files/Web_AnaGL_2023_0301.pdf

食物依存性運動誘発アナフィラキシー

アレルゲン摂取に加え、運動を行うとアレルギー反応が起こる病態です。未消化アレルゲンの吸収が原因と考えられています。原因となる食物抗原の6割が小麦によるもので、主なアレルゲンはω-5グリアジンです。甲殻類もしばしば原因となります。アレルゲン摂取に加え非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)の服用した場合も同様の発作が起こることがあります。腸管上皮細胞は、タイトジャンクションにより接着していますが、運動による腸管の虚血やNSAIDsによるPGE_2の低下が起こると接着の破壊や修復の遅れが生じ、腸管粘膜の透過性が亢進し、未消化アレルゲンの侵入を許します。抗ヒスタミン薬は、発作を軽減させることができます。他にもアレルギー反応を惹起するものがあり、augmentation factor-triggered food allergyという呼称も提唱されています。

アレルゲン免疫療法(AIT)

以前、減感作療法と呼ばれていた治療法です。通常の薬物療法は即効性はあるものの薬剤を中止すると再燃しますが、同治療は即効性はありませんが、アレルギー病態の改善が期待できます。皮下免疫療法(SCIT)はアレルゲンの注射のために、長期間の定期的通院を余儀なくされましたが、免疫舌下療法(SLIT)では自宅でアレルゲン舌下錠を口腔内で溶解させその後嚥下するだけで治療が可能です。SLITは気軽に行える利点がありますが、それでも長期間の継続には患者本人の強い意志が必要とされます。スギ花粉に対して、3年間の継続で80%の患者に症状の軽快がみられ、5年以上の継続で治療を終了するとその後も効果の持続が期待できます。毎日行うことが重要です。ヒノキ花粉症に対してもある程度効果があります。ダニSLITは、アレルギー性鼻炎に対して保険適用となっていますが、海外ではアトピー型喘息にも使用され効果を上げています。

アレルゲン免疫療法では、IgE抗体の値は変わりませんが、IgG4抗体が産生されることが主な作用機序と考えられています。type1免疫応答の増強とtype2免疫応答の低下、制御性T細胞の誘導、IgA1およびIgA2抗体の産生等も関与しています。

感染症

ウイルス感染症　340頁より
細菌感染症他　386頁より

人類は、様々な微生物と共存しているとともに、それらの不都合な侵入により、しばしば疾患が引き起こされます。感染症は、様々な病原体の人体への侵入によって起こされる疾患です。病原体そのものが体に害を与える場合と、免疫反応の結果として体に障害を与える場合があります。病原体には、以下の特徴があります。

	寄生虫	真菌	細菌	リケッチア	クラミジア	ウイルス
細胞構造	あり					なし
核酸	DNAとRNAの両方を持つ					片方のみ
エネルギー産生	可				不可	
単独の増殖	可			不可(他の細胞内に入り込み増殖)		
核膜	あり		なし			
細胞数	一部多細胞	単細胞				

寄生虫について：寄生虫は単細胞の原虫類と多細胞の蠕虫類に分けられ、後者はさらに線虫類、吸虫類、条虫類に分けられます。蠕虫類のなかで、ヒト以外の動物を固有宿主とするものがヒトの体内に入ると成虫になるまで発育できず、幼虫のまま体内を移動する幼虫移行症となります。幼虫移行症を起こすものは、イヌ回虫、アニサキス、ブラジル鉤虫、顎口虫、イヌ糸状虫、旋尾線虫、宮崎肺吸虫、有鉤嚢虫、包虫等様々なものがあります。

病原体の大きさの比較　(長径　単位はμm)
酵母真菌 5～8、大腸菌 2～6、ブドウ球菌 0.8～1
リケッチア 0.5～2.5、クラミジア(基本小体) 0.3、マイコプラズマ 1～2
巨大ウイルス　　ポックスウイルス 0.3、サイトメガロウイルス 0.26
一般的ウイルス　インフルエンザウイルス 0.08～0.12
　　コロナウイルス 0.08～0.16
最小ウイルス　　パルボウイルス 0.02
参考値　好中球 12～15、赤血球 7～8、スギ花粉 30、黄砂 4、PM2.5 2.5以下
　　飛沫 5以上　　エアロゾル 5未満　　飛沫核 1～0.1
　　超音波加湿器粒子 3～5
　　N95マスクは、0.3μm以上の微粒子を95%以上濾過できるマスクです。

消毒薬の効果

	消毒薬	細菌	結核菌	芽胞	ウイルス	真菌
高水準	グルタルアルデヒド	◎	◎	◎	◎	◎
中水準	次亜塩素酸ナトリウム	◎	○	○	◎	○
	エチルアルコール	◎	◎	×	△	○
	ポビドンヨード	◎	◎	○	○	○
	オキシドール	◎	○	×	○	×
	クレゾール石鹸液	◎	◎	×	×	○
低水準	クロルヘキシジン	◎	×	×	×	△

◎非常に有効　○有効　△病原体によっては有効　×無効

グルタルアルデヒド：非常に強力ですが、毒性が強く人体には使えません。
次亜塩素酸ナトリウム：金属腐食性があります。完全密封で35℃以下で保管します。紫外線で分解されますので、通常遮光容器を用います。
エチルアルコール：殺菌至適濃度は76.9～81.4vol%で、約15秒で殺菌します。安価であることからイソプロパノールも使用されますが、一部のウイルスに対する作用は劣り、脱脂作用が強いため手荒れを起こしやすくなります。頻回でない採血や注射時の小範囲の消毒では問題ありません。
ポビドンヨード：ヨウ素と界面活性剤の複合体です。ヨウ素が酸化する塗布後30～60秒後に、効果が最大になります。

オキシドール：1～3%の過酸化水素水です。細菌に触れると発泡し殺菌します。
クレゾール石鹸液：主に器具や排泄物の消毒に用います。
クロルヘキシジン：副作用が少なく匂いもないため、手指の消毒に使用します。
医療者の感染防御のため手袋を着用しますが、一定の確率でピンホールと言われる穴が開いており、手袋を外した後に手指衛生が必要です。

学校感染症

分類	感染症名	潜伏期間	主な感染経路
第1種	ポリオ	3-21日	経口感染
	ジフテリア	2-7日	飛沫感染
	重症急性呼吸器症候群	2-10日	飛沫感染
	鳥インフルエンザ	1-10日	飛沫感染
第2種	インフルエンザ	1-4日	飛沫感染
	百日咳	5-21日	飛沫感染
	麻疹	7-18日	空気感染
	流行性耳下腺炎	12-25日	飛沫感染
	風疹	14-23日	飛沫･母児感染
	水痘	10-21日	空気感染
	咽頭結膜熱	2-14日	飛沫感染
	結核	2年以内	空気感染
	髄膜炎菌性髄膜炎	3-4日	飛沫感染
第3種	コレラ	数時間-5日	経口感染
	細菌性赤痢	1-7日	経口感染
	腸管出血性大腸菌	10時間-8日	経口感染
	腸チフス	3-60日	経口感染
	パラチフス	3-60日	経口感染
	流行性角結膜炎	2-14日	飛沫感染
	急性出血性結膜炎	1-3日	経口感染
第3種その他の感染症	溶連菌感染症	2-10日	飛沫感染
	ウイルス性肝炎Ａ型	15-50日	経口感染
	ウイルス性肝炎Ｂ型	45-160日	血液体液を介した感染､母児感染
	手足口病	3-6日	経口感染
	伝染性紅斑	4-21日	飛沫感染
	ヘルパンギーナ	3-6日	経口感染
	マイコプラズマ感染症	1-4週	飛沫感染
	感染性胃腸炎		
	ロタウイルス感染症	1-3日	経口感染
	ノロウイルス感染症	12-48時間	経口感染
	サルモネラ感染症	6-72時間	経口感染
	カンピロバクター感染症	1-7日	経口感染
	アタマジラミ	孵化まで10-14日	接触感染
	伝染性軟属腫	2週-6月	接触感染
	伝染性膿痂疹	2-10日	接触感染

公益財団法人　日本学校保健会のHPより

学校感染症　出席停止の基準

分類	病名		出席停止の基準
第１種	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、マールブルグ病、ラッサ熱、ジフテリア、重症呼吸器感染症(SARS)、急性灰白髄炎(ポリオ)、鳥インフルエンザ(H5N1)		治癒するまで
第２種	インフルエンザ		発症後5日、かつ、解熱後2日(幼児3日)が経過するまで
	新型コロナウイルス感染症		発症後5日、かつ、症状軽快後1日経過するまで(無症状の場合は、検体を採取した日から5日を経過するまで)
	百日咳		特有の咳が消失するまで、または、5日間の適正な抗菌薬による治療が終了するまで
	麻疹		解熱した後3日を経過するまで
	流行性耳下腺炎		耳下腺、顎下腺または舌下腺の腫脹が発現した後5日間を経過し、かつ、全身状態が良好となるまで
	風疹		発疹が消失するまで
	水痘		すべての発疹が痂皮化するまで
	咽頭結膜熱		主要症状が消失した後2日を経過するまで
	結核		症状により学校医その他の医師が感染の恐れがないと認めるまで
	髄膜炎菌性髄膜炎		症状により学校医その他の医師が感染の恐れがないと認めるまで
第３種	コレラ		症状により学校医その他の医師が感染の恐れがないと認めるまで
	細菌性赤痢		症状により学校医その他の医師が感染の恐れがないと認めるまで
	腸管出血性大腸菌感染症		症状により学校医その他の医師が感染の恐れがないと認めるまで
	腸チフス		症状により学校医その他の医師が感染の恐れがないと認めるまで
	パラチフス		症状により学校医その他の医師が感染の恐れがないと認めるまで
	流行性角結膜炎		症状により学校医その他の医師が感染の恐れがないと認めるまで
	急性出血性結膜炎		症状により学校医その他の医師が感染の恐れがないと認めるまで
	その他の感染症	溶連菌感染症	適正な抗菌薬治療開始後24時間を経て全身状態がよければ登校可能
		ウイルス肝炎	A型・E型：肝機能正常化後登校可能 B型・C型：出席停止不要
		手足口病	発熱や喉頭・口腔の水疱・潰瘍を伴う急性期は出席停止、治癒期は全身状態が改善すれば登校可
		伝染性紅斑	発疹のみで全身状態がよければ登校可
		ヘルパンギーナ	発熱や喉頭・口腔の水疱・潰瘍を伴う急性期は出席停止、治癒期は全身状態が改善すれば登校可
		マイコプラズマ感染症	急性期　は出席停止、全身状態がよければ登校可能
		感染性胃腸炎	下痢・嘔吐症状が改善し、全身状態が改善されれば登校可能
		アタマジラミ	出席可能(タオル、櫛、ブラシの共用は避ける)
		伝染性軟属腫	出席可能(多発発疹者はプールでのビート板の共用は避ける)
		伝染性膿痂疹	出席可能(プール、入浴は避ける)

第1種は感染症予防法第6条に規定する一類並びに二類感染症。
第2種は飛沫感染するもので、児童生徒等の罹患が多く、学校における流行を広げる可能性が高いもの。
第3種は学校教育活動を通じ、学校において流行を広げる可能性のある感染症。
「その他の感染症」は、学校で流行が起こった場合にその流行を防ぐため、必要であれば校長が学校医の意見を聞き、第3種の感染症として措置できる疾患。

公益財団法人　日本学校保健会のHPを改変

発熱について：発熱は通常37.5℃以上の体温を指し、38℃以上は高熱とします。欧米では口腔温を測定することが多いですが、日本では腋窩温もしくは鼓膜温を測定します。腋窩温を口腔温より0.3℃程度低くなります。電子体温計には予測機能がついているものが主流であり、短時間で測定可能ですが、10分程度を要する実測式と比較して誤差が大きく正確性に欠けます。日本人の腋窩の体温は平均で36.8℃ですが、高齢者では0.2℃ほど低くなります。早朝が最も低く夕方が最も高い1℃以内の日内変動があります。

感染症の分類

一類	エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、痘そう、南米出血熱、ペスト、マールブルグ病、ラッサ熱
二類	急性灰白髄炎、結核、ジフテリア、重症急性呼吸器症候群（病原体がコロナウイルス属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）、鳥インフルエンザ(H5N1、H7N9)
三類	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
四類	E型肝炎、A型肝炎、黄熱、Q熱、狂犬病、炭疽、鳥インフルエンザ（鳥インフルエンザ（H5N1及びH7N9）を除く）、ボツリヌス症、マラリア、野兎病、ウエストナイル熱、エキノコックス症、オウム病、オムスク出血熱、回帰熱、キャサヌル森林病、コクシジオイデス症、エムポックス、ジカウイルス感染症、重症熱性血小板減少症候群（病原体がフレボウイルス属SFTSウイルスであるものに限る）、腎症候性出血熱、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、チクングニア熱、つつが虫病、デング熱、東部ウマ脳炎、ニパウイルス感染症、日本紅斑熱、日本脳炎、ハンタウイルス肺症候群、Bウイルス病、鼻疽、ブルセラ症、ベネズエラウマ脳炎、ヘンドラウイルス感染症、発しんチフス、ライム病、リッサウイルス感染症、リフトバレー熱、類鼻疽、レジオネラ症、レプトスピラ症、ロッキー山紅斑熱
五類	新型コロナウイルス感染症(COVID-19)、インフルエンザ（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）、ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）、クリプトスポリジウム症、後天性免疫不全症候群、性器クラミジア感染症、梅毒、麻しん、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症、アメーバ赤痢、RSウイルス感染症、咽頭結膜熱、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症、急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）、感染性胃腸炎、急性出血性結膜炎、急性脳炎（ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く）、クラミジア肺炎（オウム病を除く）、クロイツフェルト・ヤコブ病、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、細菌性髄膜炎（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌を原因として同定された場合を除く）、ジアルジア症、侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性髄膜炎菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症、水痘、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、先天性風しん症候群、手足口病、伝染性紅斑、突発性発しん、播種性クリプトコックス症、破傷風、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、百日咳、風しん、ペニシリン耐性肺炎球菌感染症、ヘルパンギーナ、マイコプラズマ肺炎、無菌性髄膜炎、薬剤耐性アシネトバクター感染症、薬剤耐性緑膿菌感染症、流行性角結膜炎、流行性耳下腺炎、淋菌感染症

新型インフルエンザ等感染症　2023年5月7日までは新型コロナウイルス感染症が属していました。同疾患は、病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス（令和2年1月に中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。）であるものに限ります。

指定感染症　該当なし	**新感染症**　該当なし

一類:危険性がきわめて高いもの　**二類**感染症:危険性が高いもの　**三類**:危険性は高くないが、集団発生を起こし得るもの　**四類**:厚生労働省令で定める疾病　**五類**:感染症発生動向調査、情報公開の対象　**指定感染症**:既知の感染症の中で上記一～三に分類されていないが、同様の対策が必要となったもの（政令で指定、1年間限定）。　**新感染症**:ヒトからヒトに感染すると認められる未知の感染症で一類に準じた対応を行う必要のあるもの。

一類感染症

一類感染症は、感染力が極めて強く致死率が高い疾患です。

多くを占めるのはウイルス性出血熱(VHF)で、すべてマイナス一本鎖RNAウイルスです。数日～3週間程度の潜伏期の後、上気道感染症状に始まり、発熱と下痢がみられます。下血は必発ではありません。PTの延長等の凝固機能異常を認めます。血液や体液等の検体によるRT-PCR検査で診断します。疾患によっては、抗原や抗体検査もあります。いずれもワクチンは存在せず、DICや多臓器不全が死因となります。鑑別診断として、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)、デング熱等が鑑別診断となります。渡航歴は重要です。

ラッサ熱(LF)：西アフリカでみられる感染症で、自然宿主は野ねずみのマストミスです。マストミスの糞尿により汚染された食品より感染しますが、患者からの飛沫感染もあります。潜伏期間は1～3週間であり、発熱、嘔吐、下痢、粘膜よりの出血がおこります。ウイルス性出血熱では、最も多くの患者が存在し、年間5万人以上が罹患します。発症6日以内のリバビリンの投与は、死亡率を70～80%から数%に低下させます。

エボラ出血熱・マールブルグ病(MHF)：フィロウイルスに属し、ひも状の形をしています。エボラ出血熱は必ずしも出血を伴わないことからエボラウイルス病(EVD)とも呼ばれます。EVDのザイール株は病原性が強く,致死率が90%に達するものもあります。両疾患ともサハラ砂漠以南のアフリカでの感染が主です。コウモリが保有動物ですが、感染の中心は、ヒト-ヒト感染です。

エボラ出血熱に対しては、ファビピラビルとレムデシビルが有効な可能性があります。

クリミアコンゴ出血熱(CCHF)：病原体保有動物は家畜や野生動物です。ヒトヒト感染だけでなく、マダニを介して感染することが他のウイルス性出血熱とは異なります。出血傾向が最も強いのが特徴であり、SFTSと酷似しています。頭痛、めまい、嘔気、発熱、咽頭痛があります。感染地域はアフリカだけでなく西アジアにも広がっており、ラッサ熱に次ぐ患者数が存在します。リバビリンの有効性は確定されていません。動物実験ではファビピラビルはより有効でした。

南米出血熱：病原体保有動物は齧歯類であり、病原性はやや上記出血熱に劣ります。

ウイルス性出血熱の感染は基本的にはヒトの血液や体液を介して起こりますので、致死率は高いものの、防御手段はとりやすいと言えます。

天然痘(痘瘡)：空気感染する最も伝染力が強い疾患ですが、現在は撲滅されています。種痘は中止されていますので、大部分の人は免疫力を持たなくなりつつあります。再度出現した場合は、極めて強い被害が起こることが予想されます。

ペスト：一類感染症に指定されている唯一の細菌感染症です。宿主は齧歯類ですが、ノミを介してもしくはヒト-ヒト感染により罹患します。大部分は、ノミに刺されて所属リンパ節が腫大する腺ペストです。気道感染をすると肺ペストとなりますが2%程度です。10%程度が敗血症になり、致死的になります。ストレプトマイシン、レボフロキサシンが有効です。

エムポックス(monkeypox:mpox)について

天然痘と症状が似ている疾患にエムポックス(サル痘より病名変更)があり、世界中で患者の発生がみられます。mpox virusは粘膜や傷口より侵入し、侵入部位やリンパ節で増殖します。典型的なものは、6～13日の潜伏期間後に発熱、筋肉痛、リンパ節腫脹等の前駆症状の後に、顔面から広がる皮疹が生じますが体幹には少ない傾向があります。紅斑、丘疹、水疱、膿疱、痂皮、落屑の順に同調して進行します〔353頁参照〕。近年は、前駆症状がなく、皮疹が性器、肛門周囲、口腔粘膜にみられ、異なる時相の皮疹が混在するものもあります。脱落した痂皮は、感染性のウイルスが含まれます。皮疹が完全に治癒し、落屑するまでの間の21日程度は、他者への感染性があります。

日本では、2025年2月21日までに252名の患者が確認されています。もともとの発生地はアフリカであり、中央アフリカ由来のcladeⅠと西アフリカ由来のcladeⅡがあり、前者の方が病原性も感染性も強い性質をもちます。死亡率はcladeⅠが10%、cladeⅡが1%です。近年、コンゴ共和国では男女および同性の性的接触に関連したcladeⅡの集団発生がみられ、cladeⅡbとよばれており、WHOは2回目の緊急事態を宣言しています。尚、これまでのものはCladeⅡaと呼ばれるようになりました。常在国以外の患者の大部分は男性同性愛者であり、発疹は感染部位と思われる場所に限られていたり、皮疹の変化が同調しないなど、やや症状が異なります。さらにアフリカではcladeⅠの変異株であるcladeⅠbの流行が始まり、より強い感染力で異性間交渉でも広がり、致死率は3%と言われています。

疑い例を診察した場合は、最寄りの保健所に連絡し、行政検査でリアルタイムPCRを行い、診断を確定します。検体として、水疱・膿疱の内容物、水疱・膿疱のスワブ、痂皮が使用されます。

痘瘡治療薬であるtecovirimatが、mpoxの治療にも欧米にて推奨されています。cidofovir、brincidofovir、ワクシニア免疫グロブリンとの併用も海外では行われています。痘瘡ワクチンは、予防に有効です。

PCR法

ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction:PCR)は、目的の遺伝子を複製増幅させて、検出する反応です。DNAは、アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の4つの塩基で遺伝情報を伝える遺伝子です。多くの生物では、AとT、GとCが相補的に結合することを利用して2本鎖の形態をとっています。

DNAは高温(90℃台)になると、変性し1本鎖DNAに分かれる性質があります。一般に、長いDNAほど高い温度で分離する傾向があります。1本鎖DNAとなった溶液を冷却していき40～60℃になると、今度は相補的なDNAが互いに結合し再び2本鎖となります。短いDNA断片は素早く結合できますが、長いDNA同士はゆっくり冷やさないと2本鎖に再結合してくれません。PCR法では、増幅対象のDNA、DNA合成酵素（DNAポリメラーゼ）に大量のプライマーを入れて行います。プライマーとは特定の遺伝子を増殖させるために作った相補的な20～30塩基の短い遺伝子です。高温(90℃台)で分離した後、温度を急速に下げて50℃台後半になると優先的に目的の遺伝子とプライマーが結合します。これを、アニーリングと言います。次に、プライマーが分離せずポリメラーゼが働く至適温度(70℃台)に上げると遺伝子の複製が始まります。頃合いを見つけてさらに温度を90℃台に上げると、2本鎖が解離して1本鎖になります。上記を繰り返すと目的の遺伝子が倍々に増殖し、十数回～40回程度繰り返すと、微量な遺伝子でも検出可能となります。

RNAの場合は逆転写酵素によりRNAをDNAに変換し、上記同様の検査を行うRT-PCRを行います。PCRで目的の核酸を増幅した後、内側にプライマーを設定して2度目のPCRを行い感度を上げる方法をnested PCRと言います。蛍光色素を使用することにより核酸の増幅をリアルタイムに分析する方法を Real-time PCRと言います。Threshold Cycle(Ct)は、反応の蛍光シグナルがThreshold Lineと交差する時点のサイクル数を示します。PCR法は、温度を厳密に上げ下げするサーマルサイクラーを必要とし、増幅にある程度の時間を要します。

常温で核酸を増幅する検査法もあり、Loop-Mediated Isothermal Amplification(LAMP法)はその一つです。LAMP法では、プライマーは4つ必要となります。核酸を増幅するPCR法やLAMP法は、核酸増幅検査(nucleic acid amplification test: NAT)と呼ばれています。LAMP法は栄研化学が開発した手法であり、海外に特許料を支払わなくてよいメリットがあります。その他にも様々なNATがあります。TMA法は逆転写酵素とRNAポリメラーゼを利用して等温で目的のRNAを大量に増幅します。TRC法は等温でRNAを増幅し蛍光プローブを使用します。NEAR法もDNA切断酵素を用いる等温核酸増幅法です。同時に多種類の遺伝子を検出するmultiplex PCR(mPCR)も行われており、様々な病原体の有無を一度に判定できることから、実臨床に有用です。ビデオメリュー社のFilmArry™システムやBioFire™ SpotFire™システムは網羅的解析ができるツールとして有用で、後者は一般のクリニックでも使用可能な機器です。

質量分析

コロニーの同定検査として利用されています。コロニーをマトリックスという物質と混合させ、窒素レーザーを当てることにより、細菌の蛋白をイオン化させます。これを真空空間で電位差をかけて移動させます。質量が小さいほど検出器に早く到達し、質量が大きいほど到達までの時間が長くかかります。蛋白質ごとの質量/電荷比(m/z)を求め、強度とともにグラフ化します。既知の細菌スペクトルのデータベースをもとに細菌を同定します。サンプル前処理から同定まで30分以内で完了し、一度に100検体ほどの分析が可能です。

コロニーだけでなく、血液培養のボトルの血液から細菌の同定も可能であり、血液培養陽性が判明するとその日のうちに起炎菌を知ることが出来ます。

薬剤耐性の検出にも用いられ、細菌をカルバペネムを入れて培養し、同薬の分解産物を解析することによりカルバペネム分解酵素の有無を判定できます。

欠点は、16sRNAの相同性の高い菌種は鑑別が困難であることです。(例：*Escherichia coli* と *Shigella spp.*)

イムノクロマト法(IC法)

抗原抗体反応で病原体の蛋白質を検出する方法です。感度はPCR法に劣りますが、10分程度の時間で結果を得ることから、様々な感染症の診断に利用されています。毛細管現象により、検体が膜の上を移動することを利用して検査を行います。一方の端(判定ライン)にウイルス抗原に対する抗体Aを固相化させ、もう一方の端に検体をいれます。両者の間に、金コロイドや酵素で標識したウイルス抗原に対する上記とは異なる抗体Bを入れておき、毛細管現象で流れてきた検体の中に目的のウイルスがあれば結合します。結合した状態でさらに毛細管現象で移動し、判定ラインに到達すると、固相してある抗体により停止します。陽性の場合は、金コロイドや酵素の化学発色により、線が浮き出てきます。さらに下流に抗体Bに対する抗体Cを固相化しておくと、コントロールラインを描出できます。インフルエンザウイルスの場合は、遺伝子複製酵素であるRNAポリメラーゼ等の核蛋白を抗原として認識する抗体を使用しています。IC法は感度はそれほど高くはありませんが、簡便さは何物にも代えがたいものです。感度を上げる方法として銀増幅イムノクロマト法があります。写真の銀増幅技術を応用したもので、金標識の上に巨大な銀標識を被せることにより判定ラインを認識しやすくします。

赤血球凝集抑制法(HI法)

多くのウイルスは赤血球のレセプターと結合し、赤血球を凝集させる作用を持ちます。抗体が存在すると凝集が阻止される事を利用して、抗体の有無を調べる方法です。抗体は、IgG、IgM、IgAのいずれでも凝集を阻止します。HIの感度はNTに劣りますが、特異度が高く操作が簡単です。風疹では16倍以下の場合に予防接種を推奨しており、512倍以上の場合に風疹感染と診断します。

粒子凝集法

ウイルス抗原を結合させたゼラチンが抗体の存在で凝集することを利用したものがゼラチン粒子凝集法(PA法)です。ゼラチンの代わりに赤血球を利用したものが受身赤血球凝集反応法(PHA法)、ラテックス粒子を用いたものがラテックス凝集法(LA法)です。

中和試験(NT法)

中和抗体量を測定する検査です。被検血清を段階希釈してウイルスを加え、培養細胞に接種します。中和抗体があれば、細胞は破壊されません。IgG、IgM、IgA抗体を検出できます。BSLに準じた設備が必要であり、ウイルスによっては実施困難です。

酵素免疫測定法(ELISA法)

酵素反応と免疫反応を利用して、抗体の存在を検出します。

固相した抗原に検体を反応させ、洗浄後酵素で標識した抗原を加えさらに酵素基質を加えて吸光度を測定します。

化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)

原理的に上記とほぼ同様ですが、化学発光基質を加えて発光強度を測定します。

ELEIA･CLEIAは共に、IgM抗体陽性は現在の感染を、IgG抗体高値もしくはペア血清での上昇は現在の感染を示します。

補体結合試験(CF法)

羊赤血球に抗体を結合させた感作赤血球は、補体の存在化で溶血することを利用します。検体、ウイルス抗原、補体を反応させた後、感作赤血球を加えます。検体中にウイルス抗体があれば先に抗原抗体反応が起こって補体が消費されてしまうので、感作赤血球の溶血は起こりません。溶血の有無で抗体の存在を調べます。IgGとIgMを検出しますが、HIやNTと比較して上昇が遅くて短期間しか続かず、感度も特異度も劣るため評価は高くなく、あまり使われません。

ワクチン　(ワクチンに関する用語の説明です。)

抗体：病原体に結合して病原性を失わせる免疫グロブリンという蛋白質です。抗体には免疫力と関連するものとしないものがあり、病原性を失わせる抗体を中和抗体と言います。まれに抗体が出来るとかえって病原性が増すことがあり、抗体依存性感染増強(ADE)と言い、デング熱ワクチンでこの問題が発生したことがあります。

IgA抗体：通常、皮下や筋肉内に投与するワクチンは、IgG抗体を誘導します。一般に、IgG抗体は感染の重篤化を防ぐことは出来ますが、感染そのものを防ぐ作用は強くありません。抗原を鼻孔等の粘膜に投与すると、粘膜内に分泌されるIgA抗体を作ることが出来ますので病原体の侵入を防ぐことが出来ます。

アジュバント：不活化ワクチンの効果を高める物質です。ワクチンの抗原は、樹状細胞に取り込まれ、情報をT細胞に提示します。この時、樹状細胞のToll-like receptor(TLR)が活性化されていないと、T細胞に免疫寛容がおこります。TLR4はリポ多糖(LPS)のレセプターであり、アジュバントを加えると、ワクチンの効果を高めることが出来ます。水酸化アルミニウムやリン酸アルミニウムは、抗原と沈降物を作り、徐々に抗原を遊離することにより免疫原性を高めます。

生ワクチン：生きた病原体を体内に接種するものです。通常、弱毒化させ病原性を極めて低くしたものを使用します。免疫力の低下した方は、弱毒化しても重篤になる可能性があるため、使用できません。抗体による液性免疫とリンパ球による細胞性免疫の両者が誘導されます。一般に生ワクチンは妊婦には投与禁忌です。

不活化ワクチン：通常、体内のレセプターと結合する部分(リガンド)を投与します。誘導されるのは、液性免疫のみです。ウイルス全粒子ワクチンとサブユニットワクチンがあり、後者は免疫原性に劣りますが、安全性に優れます。

リコンビナントワクチン：不活化ワクチンの一種で、ウイルスの一部の蛋白の遺伝子を酵母等の細胞で発現させ、抗原として利用したものです。

T細胞依存性経路：マクロファージが病原体を貪食すると、リンパ節や脾臓に移動してB細胞に抗原を提示します。蛋白抗原の場合はヘルパーT細胞にも抗原提示し、T細胞はB細胞が脾臓の胚中心に移動するのを助けます。胚中心でB細胞は形質細胞に変化し、抗体を産生します。形質細胞の一部はメモリー細胞として将来に備えます。これらの流れをT細胞依存性経路と言います。莢膜のようなポリサッカライドは、ヘルパーT細胞に抗原提示できないため、脾臓の胚中心の外部に存在するマージナルゾーンB細胞に抗原提示しますが、特異性の低い抗体しか作ることができません(T細胞非依存性経路)。1歳以下はマージナルゾーンB細胞がないため、肺炎球菌感染症は重症化しやすくなります。

結合型ワクチン：ポリサッカライドの糖鎖の端に蛋白質分子を結合させたものです。これにより、ヘルパーT細胞への抗原提示がおき、T細胞依存性経路で抗体が作られるようになります。

DNAワクチン：蛋白質等の抗原ではなく、それを作るDNA遺伝子を投与するものです。投与されたDNAは筋肉細胞等で蛋白質を作り、その蛋白質に対して抗体ができます。DNAワクチンの長所は、合成が簡単であること、液性免疫だけでなく細胞性免疫も誘導可能であることです。DNAワクチンは、転写してmRNAを作る必要がありますので、核内に導入しないと十分な効果を発揮しません。欠点は、宿主の染色体に組み込まれて、予想外の副作用が生じるリスクがあることです。

mRNAワクチン：mRNAワクチンは、宿主の染色体に組み込まれるリスクがなく、転写を必要としないため効率よく目的の抗原が生産される可能性があります。RNAは強い免疫反応を起こすため薬剤として使いづらい欠点がありますが、ウリジンをシュードウリジンに置き換えることにより、宿主の免疫から逃れ、細胞内での分解も抑制できるようになりました。細胞質内で合成された蛋白に由来する抗原ペプチドがMHCクラスⅠ分子に提示され、細胞性免疫を誘導し、細胞障害性T細胞が免疫力に強く関与することになります。ワクチンにて作られた蛋白は、細胞外にて抗原提示細胞に取り込まれ、MHCクラスⅡ分子に結合して液性免疫も誘導します。

mRNAは、DNAと比較して不安定なため分解されやすい欠点を持ちますが、DNAワクチンと異なり核内に入れる必要はなく、細胞質に入れば抗原蛋白の生産が始まります。mRNAワクチンは、人工の脂肪膜に包むか、ウイルスベクターに入れて注入します。前者は脂質ナノ粒子(LNP)となりウイルス遺伝子を体内に導くだけでなく、LNPがアジュバント作用を持ち免疫力の増強に働きます。後者は膜が丈夫なので振動に強く低温保存を必要としませんが、ウイルスベクターに対する抗体ができるので、複数回の接種では効果が減弱する可能性があります。新型コロナに対するmRNAワクチンは妊婦に投与可能です。

mRNAワクチン(レプリコンワクチン)

投与後体内で自己複製する次世代のmRNAワクチンです。既存のmRNAワクチンより少量の投与で済み、効果も持続します。米国バイオ企業アークトゥルス・セラピューティクスが開発した新型コロナワクチン「コスタイベ」をMeiji Seikaファルマが2024年10より供給しています。RNAウイルスのαウイルスのsubgenomic promotorの下流にある構造蛋白遺伝子をSARC-CoV-2のスパイク蛋白遺伝子に置き換えたものです。S蛋白とレプリカーゼをコードしたmRNAを含み、細胞内に入ると複製と翻訳がなされます。スパイク蛋白の発現は遅いですが、長く続きます。これらのmRNAは接種後約1週間で細胞内のmRNA分解酵素で分解されます。接種された人からワクチンの成分が排出されるシェディングという現象が起きて周囲の人に影響を与えるのではないかという危惧が一部の機関から伝えられましたが、日本感染症学会、日本呼吸器学会、日本ワクチン学会は共同で問題なしという見解を示しています。〔372頁リンク参照〕

一般に、自己免疫疾患患者にワクチンを接種する場合、治療に使用している免疫抑制作用を持つ薬剤がワクチンの有効性を減弱させる可能性と、免疫を活性化させ自己免疫疾患を再燃させるリスクがあります。造血幹細胞移植を行った場合は、移植前の免疫は残りませんので、移植12ヵ月後からのワクチン接種が推奨されています。

複数ワクチンの接種

複数のワクチンを同時接種することは問題ありません。ただし、異なる期日に接種する場合は注意点があります。以前は、異なるワクチンの接種間隔について、生ワクチンについては接種後27日以上、不活化ワクチンについては接種後6日以上の間隔をおくことと規定されていました。これは、期間が短いと後で接種したワクチンの効果が減弱することが理由です。しかし、その後のエビデンスや海外の状況を鑑み、2020年10月1日より、注射生ワクチンどうしを接種する場合は27日以上あける制限は引き続き維持しますが、他のワクチンの組み合わせについては制限を設けないこととなりました。

新型コロナワクチンはmRNAワクチンであり、ワクチン間の相互の影響についての十分なエビデンスはありませんが、他のワクチンとの接種の間隔を2週間以上開けることになりました。インフルエンザワクチンと新型コロナワクチンの接種に関しては、社会的事情も踏まえ、間隔に制限を設けないことになり、同時接種も可能となりました。

乳幼児と高齢者の免疫

母体のIgGは胎児性Fc受容体(FcRn)を介して胎盤を通過します。出生直後には新生児は母親由来のIgGにより感染から守られていますが、IgGの半減期は23日であるため、半年程度でその免疫は消失します。児の免疫がある程度まで発達するのは6歳頃であるため、それまでは十分な免疫を持ちません。逆に、高齢者は液性免疫から低下を始めるため、ワクチン接種が必要となります。

局所感染症と全身感染症における免疫応答

ウイルス感染症は、局所感染症と全身感染症に分けることができます。局所感染症の代表はコロナウイルスやインフルエンザウイルスであり、病原体の増殖が数日で起こり病原性を発揮します。全身感染症では、病原体が侵入した局所で一旦わずかに増殖した後、血液やリンパを介して全身に広がり、標的臓器に達して再増殖した後病原性を発揮します。このため、感染から症状が出るまで1週間以上かかります。麻疹、風疹、水痘、ムンプス等のウイルスでみられます。最初の感染時に病原体の情報はT細胞やB細胞に免疫記憶として記録され、再感染時はその情報をもとに、抗体の産生や細胞傷害性T細胞の動員によって対処します。この再感染時の反応を、二次免疫応答と言います。局所感染症の場合、感染から発病まで数日しかありませんので、二次免疫応答が間に合わず、これらの病気に何度でも感染して発病します。ただし、前回の感染から半年ぐらいの間は、抗体が残っていますので発病は防がれます。全身感染症の場合は感染から発病までの期間が長いので二次免疫応答が間に合い、再感染しても発病を防ぐことが出来ます。麻疹や水痘では、感染後72時間以内にワクチンを接種すれば、免疫力を迅速に得ることにより発病を防ぐことが出来ます。全身感染症は、一旦罹患すると終生免疫を持つと言われますが、これは見かけ上のことで、実際には発病しない感染をしばしば受けているため、免疫力が持続していると考えられています。

ワクチンの種類

定期接種・臨時接種

生ワクチン

BCG・麻疹・風疹・MR(麻疹風疹混合)水痘
ロタウイルス

不活化ワクチン・トキソイド

DPT-IPV(百日咳・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ)
DPT(百日咳・ジフテリア・破傷風混合)
IPV(不活化ポリオ)
DT (ジフテリア・破傷風混合トキソイド)
日本脳炎・肺炎球菌(13価結合型/小児)
Hib(インフルエンザ菌b型)・B型肝炎
HPV(ヒトパピローマウイルス)・インフルエンザ
肺炎球菌 (23価莢膜ポリサッカライド/高齢者)
新型コロナ(mRNAワクチンもあり)

任意接種

生ワクチン

流行性耳下腺炎・黄熱・帯状疱疹(水痘)

不活化ワクチン・トキソイド

破傷風トキソイド
成人用ジフテリアトキソイド
A型肝炎
狂犬病
髄膜炎菌
帯状疱疹
肺炎球菌(15価結合型)

トキソイドは毒素をホルマリン処理して毒性をなくしたものです。抗原性は残ります。

ワクチン追加接種の基準

成人後、ワクチンを接種する必要があるかどうかは、各ウイルスごとに抗体価を測定して決定します。風疹ウイルスIgG抗体(CLEIA)クーポンでは20IU/mL以下はワクチン接種対象とされています。
「医療関係者のためのワクチンガイドライン第3版」では、麻疹、風疹、水痘、ムンプスに関しては以下のように決められています。

	あと2回の予防接種が必要	あと1回の予防接種が必要	今すぐの予防接種は不要
麻疹	EIA法（IgG)2.0未満 PA法 1：16未満 中和法 1：4未満	EIA法（IgG)2.0以上16.0未満 PA法 1：16、1：32、1：64、1：128 中和法 1：4	EIA法（IgG)16.0以上 PA法 1：256以上 中和法 1：8以上
風疹	HI法 1：8未満 EIA法（IgG）（A）2.0未満 EIA法（IgG）（B）ΔA0.100未満 ※：陰性 ELFA法（C）10IU/mL未満 LTI法（D）6IU/mL未満 CLEIA法（E）10IU/mL未満 CLEIA法（F）抗体価4未満 FIA法（G）抗体価1.0AI未満 FIA法（H）10IU/mL未満	HI法 1：8、1：16 EIA法（IgG）（A）2.0以上8.0未満 EIA法（IgG）（B）30IU/mL未満 ELFA法（C）10以上45IU/mL未満 LTI法（D）6以上30IU/mL未満 CLEIA法（E）10以上45IU/mL未満 CLEIA法（F）抗体価4以上14未満 FIA法（G）抗体価1.0以上3.0AI未満 FIA法（H）10以上30IU/mL未満	HI法 1：32以上 EIA法（IgG）（A）8.0以上 EIA法（IgG）（B）30IU/mL以上 ELFA法（C）45IU/mL以上 LTI法（D）30IU/mL以上 CLEIA法（E）45IU/mL以上 CLEIA法（F）抗体価14以上 FIA法（G）抗体価3.0AI以上 FIA法（H）30IU/mL以上
水痘	EIA法（IgG)2.0未満 IAHA法 1：2未満 中和法 1：2未満	EIA法（IgG)2.0以上4.0未満 IAHA法 1：2 中和法 1：2	EIA法（IgG)4.0以上 IAHA法 1：4以上 中和法 1：4以上
おたふくかぜ	EIA法（IgG)2.0未満	EIA法（IgG)2.0以上4.0未満	EIA法（IgG)4.0以上

※ΔAは、ペア穴の吸光度の差（陰性の場合、国際単位への変換は未実施）
風疹HI法：なお、1：8以下の場合は、第5期定期接種として1回MRワクチンの接種が可能です。
A:デンカ生研株式会社（ウイルス抗体EIA「生研」ルベラIgG：なお、6.0未満の場合は、第5期定期接種として1回MRワクチンの接種が可能です。
B:シーメンスヘルスケアダイアグノスティックス（エンザイグノストB風疹/IgG）：なお、15IU/mL未満の場合は、第5期定期接種として1回MRワクチンの接種が可能です。
C:シスメックス・ビオメリュー株式会社（バイタスアッセイキットRUB IgG）：なお、25IU/mL未満の場合は、第5期定期接種として1回MRワクチンの接種が可能です。
D:極東製薬工業株式会社（ランピア ラテックス RUBELLA）：なお、15IU/mL未満の場合は、第5期定期接種として1回MRワクチンの接種が可能です。
E:ベックマン・コールター株式会社（アクセス ルベラIgG）：なお、20IU/mL未満の場合は、第5期定期接種として1回MRワクチンの接種が可能です。
F:株式会社保健科学西日本（i-アッセイCL 風疹IgG）：なお、抗体価11未満の場合は、第5期定期接種として1回MRワクチンの接種が可能です。
G:バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社 （BioPlex MMRV IgG）：なお、抗体価1.5AI未満の場合は、第5期定期接種として1回MRワクチンの接種が可能です。
H:バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社 （BioPlex ToRC IgG）：なお、15IU/mL未満の場合は、第5期定期接種として1回MRワクチンの接種が可能です。

表1 MMRV抗体価と必要予防接種回数

外部参照

厚生科学審議会（予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会）
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html

新型コロナワクチンとインフルエンザワクチンの同時接種の有効性・安全性
（第33回 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料より抜粋）
https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/uploads/6_18.pdf

感染症情報（厚生労働省）
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou/index.html

感染症データ(NHK)　https://www3.nhk.or.jp/news/special/medical/

予防接種スケジュール(国立感染症研究所)
https://www.niid.go.jp/niid/ja/vaccine-j/2525-v-schedule.html

予防接種スケジュール(Know VPD)　https://www.know-vpd.jp/dl/schedule_age7.pdf

日本検疫衛生協会(旅行先別予防接種チャート)　https://www.kenekieisei.or.jp/chart/

ウイルス感染症画像リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/virus.html

ウイルス概説

ウイルスは、遺伝子と細胞への感染装置(リガンド)を持った物質です。代謝や自己増殖機能がないという意味では生物ではありませんが、細胞に感染することにより、宿主の細胞内器官や酵素を利用して増殖していきます。生物と非生物の間という言われ方もします。

遺伝子には、DNAとRNAという核酸があり、どちらを持っているかで、DNAウイルスとRNAウイルスに分けることができます。さらに、1本鎖か2本鎖かによっても分けられます。一本鎖RNAウイルスの場合は、プラス鎖かマイナス鎖によってさらに分けられます。プラス鎖は、それ自体がメッセンジャーRNAになって蛋白合成に関与します。マイナス鎖RNAウイルスの場合は、相補的なプラス鎖RNAを作って、メッセンジャーRNAとします。多くのDNAウイルスは、DNAの複製に必要な酵素であるポリメラーゼを宿主から借りて使用しますが、RNAウイルスの場合はウイルス内にポリメラーゼを自前で持っています。これは、一般に宿主細胞はRNAからRNAを複製する酵素である、RNA依存性RNAポリメラーゼを持っていないためです。ウイルス自体は、蛋白合成系を持たないので、rRNAやtRNAを持つことはありません。DNAウイルスはポリメラーゼを持たないだけでなく、それを作る遺伝子も持たなくてよいので、小型化(簡素化)に有利と言えます。しかし、DNAウイルスでありながら巨大なポックスウイルスやサイトメガロウイルスという例外もあります。

感染予防という意味から、ウイルスの最外層にエンベロープという膜を持っているかどうかということは重要です。エンベロープには、宿主細胞に接着し侵入するためのリガンドが付いています。エンベロープは、脂質の二重膜でできており、アルコールや石鹸で瞬時に破壊することができ、感染防止がしやすい面があります。胆汁酸でも溶解しますので、エンベロープを持つウイルスは、一般に経口感染はできません。エンベロープのないウイルスは、蛋白質でできたカプシドが最表面にあり、リガンドもそれに付いています。そのため、アルコールや石鹸では不活化できません。インフルエンザウイルスやコロナウイルスはエンベロープを持っていますので感染予防のための消毒はしやすいですが、ノロウイルスはエンベロープを持たないため、次亜塩素酸ナトリウム等の消毒薬が必要ですし、経口感染するという厄介さもあります。

気道感染の場合、ウイルス遺伝子の複製を行うポリメラーゼの至適温度が病原性に関与する一因となります。一般に低温に至適温度があるウイルスは外界と温度が近い上気道に感染を起こし、至適温度が高いものは下気道感染を起こし重症化する危険性があります。ヒトの鼻腔温度は、29～32℃、気管及び気管支は32～35℃、肺は37℃です。季節性のインフルエンザや風邪のウイルスの大部分は32～33℃で最も効率よく増殖します。高体温は体内でのウイルス増殖を抑制する可能性があり、解熱薬の服用の是非にも係わります。鳥やコウモリの体温は40～42℃ですので、これらから侵入する新興感染症ウイルスは、高い温度で増殖しやすいと言えます。

ウイルスの分類とエンベロープの有無

第1群　二本鎖DNAウイルス	
単純ヘルペスウイルス	◎
水痘・帯状疱疹ウイルス	◎
サイトメガロウイルス	◎
アデノウイルス	×
パピローマウイルス	×
天然痘ウイルス	◎
エムポックスウイルス	◎
第2群　一本鎖DNAウイルス	
パルボウイルスB19	×
アデノ随伴ウイルス	×
第3群　二本鎖RNAウイルス	
ロタウイルス	×
第4群　プラス一本鎖RNAウイルス	
コロナウイルス	◎
エンテロウイルス	×
ライノウイルス	×
風疹ウイルス	◎
日本脳炎ウイルス	◎
デング熱ウイルス	◎
A型肝炎ウイルス	×
C型肝炎ウイルス	◎
ノーウオークウイルス	×
ポリオウイルス	×
第5群　マイナス一本鎖RNAウイルス	
インフルエンザウイルス	◎
麻疹ウイルス	◎
RSウイルス	◎
狂犬病ウイルス	◎
ムンプスウイルス	◎
エボラウイルス	◎
マールブルグウイルス	◎
ラッサウイルス	◎
第6群　プラス一本鎖RNA逆転写ウイルス	
ヒト免疫不全ウイルス	◎
ヒトT細胞白血病ウイルス	◎
第7群　二本鎖DNA逆転写ウイルス	
B型肝炎ウイルス	◎

エンベロープを持つウイルスは◎
持たないウイルスは×で示しています。
エンベロープは、ウイルスが細胞内で増殖後、細胞外に出る際に細胞膜あるいは核膜などをかぶって出芽することにより作られます。

B型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）

基準値　HBs抗原　0.05IU/mL未満　　HBs抗体　10.0mIU/mL未満
　　HBe抗原　1.0未満　　HBe抗体　50%未満
　　HBc抗体　1.0未満

成人が感染すると1～6ヵ月の潜伏期の後に急性肝炎期となり、発熱､黄疸が出現し、ALTが上昇しIgM-HBc抗体が陽性化します。1～2ヵ月の後に回復期に入り、HBV DNA及びHBe抗原が陰性化しHBe抗体が陽性となります。その後、HBs抗原が陰性化し、HBs抗体が出現します。近年では性交渉による感染が7割を占め、男女比は約4.5、ゲノタイプAの感染がくみられます。ゲノタイプAは、慢性化しやすい特徴を持ちます。

男性の性的接触感染の内、異性間接触は56%､同性間接触は30%です。
女性の性的接触感染の内、異性間接触は85%､同性間接触は1.9%です。

B型肝炎ウイルス(HBV)は、ヘパドナウイルス科に属するDNAウイルスです。HBV のDNAは完全な二本鎖ではなくプラス鎖のほうが一部欠けていて短くなっています。HBVの特徴は、細胞核内にcccDNAとして長くとどまることと、増殖過程においてRNAからDNAを作成するため、逆転写酵素が働くことです。この特異性は治療に利用されています。

B型およびC型肝炎は、以前は輸血による感染が多いのが実情でしたが、現在は、全検体ウイルス核酸増幅検査(Nucleic acid Amplification Test：NAT)が行われており、輸血による感染は極めて少なくなりました。現在の輸血による感染の確率は、HBVは1/100万、HCVは1/500万と言われています。　　〔母子感染は345頁参照〕

HBs抗原　　基準値　陰性 0.05IU/mL未満　(CLIA法)
　　高感度HBs抗原　陰性 0.005 IU/mL未満 (CLEIA法)

HBs抗原は、完全なウイルスだけでなく、様々な形で存在します。HBV感染者の血中には、感染性のあるB型肝炎ウイルス粒子(Dane粒子)の他に、HBV DNAを含まない非感染性ウイルス粒子、小型球形粒子、桿状粒子が大量にあります。いずれも表面にHBs抗原が表出しており、血中に最も多いのは小型球形粒子です。HBs抗原が6ヵ月以上持続陽性の場合、HBVキャリアと診断します。HBs抗原の存在は、現在の感染を意味しますが、劇症肝炎ではHBVが急速に消失し検出されないことがあります。HBs抗原変異型HBVが知られており、この感染では測定が不正確となります。HBV再活性化モニタリングの際には、高感度HBs抗原を、HBV DNAに代替えできることになりました。超高感度のiTACT-HBsAgの臨床応用も期待されています。

HBs抗体　　基準値　陰性 10.0mIU/mL未満　(CLIA法)

HBs抗原に対する抗体で、中和抗体としての働きがあります。B型肝炎ワクチン接種歴がない場合、HBs抗体陽性は過去にHBV感染を受けたことを示します。
HBV再活性化予防のため、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、抗腫瘍薬、抗リウマチ薬投与前にHBs抗原、HBc抗体とともに測定しておきます。

HBe抗原　　基準値　陰性 1.0未満　(CLIA法)

HBe抗原の大部分はコア抗原と同じアミノ酸配列を持ちますが、コア抗原にはないプレコア蛋白C端の一部分があります。HBe抗原はウイルスの形成には関与せず、増殖に必須の蛋白ではありません。コア蛋白に対する免疫応答を低下させることが知られています。HBe抗原陽性の場合は、HBV DNAが高値で感染力が高いことが多いので注意が必要ですが、HBe抗原そのものは感染力に直接影響しません。HBe抗原の陰性化は肝炎鎮静化の指標となるとされてきました。しかし、HBe抗原陰性化後に肝炎が持続することも多く、肝癌発生の危険も続きます。

HBe抗体　　基準値　陰性 50%未満　(CLIA法)

陽性の場合は、血中のHBV量が少なく感染力が弱いことを示しますが、感染させた場合は劇症肝炎を起こすことがあり、パートナーはワクチン接種が望まれます。HBe抗体陽性慢性肝炎から肝硬変・肝癌へ進行する例が数多くあり、現在はHBe抗体陽性患者も厳重な経過観察が必要とされています。

HBc抗体　　基準値　陰性 1.0未満　(CLIA法)

HBVのコア抗原に対するIgG抗体です。HBc抗体は急性肝炎治癒前の回復期から陽性になり、生涯陽性が持続します。HBc抗体の測定はHBV活性化予防のために有用です。HBVコア抗原は、免疫系を刺激して抗体を産生させる作用が強いため、HBc抗体はHBV感染の鋭敏な指標となります。HBs抗原陰性でHBc抗体陽性の場合、HBVの感染既往を示します。ワクチン接種ではHBs抗体は陽性になりますが、HBc抗体は陽性になりません。血液中にHBVが検出されなくても、HBVが潜伏している可能性はありますので、HBc抗体陽性例では、宿主免疫低下時のB型肝炎再活性化に注意が必要です。副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬・抗がん剤を使用前には、HBc抗体とともにHBs抗原・HBs抗体を測定します。抗体産生を抑制する薬物を投与すると、HBc抗体やHBs抗体が陰性となることがあるので、薬物投与前に測定する必要があります。

IgM型HBc抗体　　基準値 陰性 1.0未満　(CLIA法)

IgM型HBc抗体は、急性肝炎初期に最初に増加する抗体です。陽性になるのは感染後3～12ヵ月の間ですので、感染初期であることを意味します(時に2年間陽性となることがあります)。陽性である場合、肝機能障害の原因がB型肝炎ウイルスであることを強く示唆します。無症候性キャリアからの急性肝炎や、B型慢性肝炎の急性増悪でも増加することはありますが、多くはIgM型HBc抗体価10未満の低力価にとどまります。

無症候性キャリアの急性増悪なのか、初感染による急性肝炎かの鑑別のカットオフは10としていますが、例外が多く注意が必要です。いままでHBs抗原を測定したことがない症例では、免疫不全状態でなければ経過を追って治れば初感染、ウイルス陽性が続けばキャリア発症と判断するしかありません。慢性化のあるGenotype Aは、土着ウイルスでないので、すべて初感染と判断して、遷延するようなら治療します。

HBコア関連抗原 (HBcrAg)　　基準値　2.9 log U/mL以下 (CLEIA法)

高感度HBc関連抗原 (iTACT HBcrAg)　基準値　2.1 LogU/mL未満

B型肝炎ウイルスに感染した肝細胞からは様々な粒子が作られます。その中でprecore/core遺伝子から転写･翻訳される、HBc抗原、HBe抗原、p22cr抗原(中空粒子)をあわせてHBコア関連抗原と呼びます。核酸アナログ未使用の場合、HBコア関連抗原量は血清HBV DNA量と相関します。核酸アナログ使用により血清HBV DNA量は著明に低下しますが、肝細胞核内に残存するcccDNAからHBコア関連抗原が放出され続けます。核酸アナログ治療中のHBコア関連抗原量はcccDNA量を反映するので、核酸アナログ治療中止後の再燃予測に有用です。HBコア関連抗原量は肝発癌予測にも有用であることが示されています。特に高感度HBc関連抗原は、次世代マー

カーとして期待されています。

B型肝炎ウイルス核酸定量（HBV DNA）　基準値　検出せず、1.0 LogIU/mL未満

B型肝炎ウイルス核酸定量はHBVが増殖している状態を表す指標です。リアルタイムPCR法で測定します。以前は、copies/mLという単位を使っていましたが、現在はIU/mLが使用されます。基準値は、現在の定量下限である1.0 LogIU/mL未満です。HBV DNA定量値は、疾患の病態、治療選択、治療効果判定、予後予測を行うために最も重要なHBVマーカーです。1.0 LogIU/mL未満であっても「増幅シグナル陽性」と示されることがあり、HBV遺伝子の一部がごく微量検出されたことを示します。再活性化リスクを伴い、完全な陰性とは異なります。

HBV DNA高値(2000IU/mL;3.3Log IU/mL以上)の場合、発癌率は高くなります。それ未満でも、HBs抗原量が1000IU/mL以上の場合は高い発癌率となります。核酸アナログ内服により血中HBV DNAが検出されなくなっても肝癌になることがあるため発癌予測には使えず、定期的な腹部超音波検査が必要です。

HBV遺伝子型

HBV遺伝子型は、A～Jまであります。日本では、HBs抗原のセロタイプをEIA法でもとめ、HBV遺伝子型(ゲノタイプ)のA～Dの4型を判定する方法が保険適応されています。ゲノタイプCは出産時の母子感染以外では慢性化しにくいですが、インターフェロン療法が効きにくく、肝細胞癌が発生しやすい性質を持ちます。ゲノタイプAは性感染症の意味合いが強く、急性肝炎後ウイルス血症の持続期間が長く慢性化率も高いのが特徴です。ゲノタイプBは劇症化しやすい性質を持ちます。日本では、Cが85%、Bが十数%でしたが、近年では海外から流入したゲノタイプAが激増しています。

母子感染や乳幼児期のB型肝炎ウイルス感染の自然経過

免疫寛容期(immune tolerance phase)：免疫応答が未発達の乳幼児は、持続感染となります。HBs抗原とHBe抗原が陽性の無症候性キャリアとなり、HBV DNAの増殖が活発で強い感染力を持ちます。反面、ALTは正常であり、肝臓も組織学的にほぼ正常です。

免疫応答期(immune clearance phase)：10～30代の頃に免疫応答が働き、活動性肝炎となります。ALT上昇は中等度までに止まり、急性肝炎様症状から無症状まで様々です。HBe抗原が消失し、HBe抗体が出現すると、HBV DNAやALTは低下し沈静化します。HBe抗原陽性が持続すると肝の線維化が進行します。

低増殖期(low replicative phase)：HBeセロコンバージョン後であり、ALTは軽度高値にとどまり、HBV DNAは2000IU/mL(3.3Log IU/mL)以下となります。10～20%は、HBeセロコンバージョン後、HBe抗原陰性の状態でHBVが増殖し、肝炎が再燃します。4～20%にHBe抗体が消失し、HBe抗原が出現するリバースセロコンバージョンが生じます。

寛解期(remission phase)：HBeセロコンバージョン後でHBV DNAが感度以下になり、年1～3%でHBs抗原が消失しHBs抗体が出現する臨床的寛解となります。HBs抗原が消失すると、血液の生化学的所見は改善し、肝の線維化が止まり、発癌のリスクも低下します。HBV持続感染者での自然経過におけるHBs抗原消失率は、年1%程度です。

免疫抑制薬を使用するときや化学療法を行うときは、肝機能障害の有無に関わらずHBV感染のチェックが必要です。まず、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体を調べます。

HBs抗原が陽性の場合は更にHBe抗原、HBe抗体、HBV DNA量の検査を行います。

HBs抗原が陰性の場合は、HBc抗体が陽性であればHBVの既往感染を考え、HBc抗体が陰性でHBs抗体が陽性の場合はHBVワクチン接種の既往を考えます。

B型肝炎ウイルス検査結果の判定

HBs抗原	HBs抗体	HBc抗体	IgM-HBc抗体	判定
－	－	－	－	未感染
＋	－	－	－	急性感染早期・HBワクチン接種直後
＋	－	＋	＋	急性感染
－	－	＋	＋	急性感染（回復期）
－	＋	＋	－	既往感染
＋	－	＋	－	慢性感染
－	－	＋	－	既往感染・慢性感染
－	＋	－	－	HBワクチン接種後・既往感染

外部参照　B型肝炎治療ガイドライン(第4版)
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/B_v4.pdf

B型肝炎ウイルスワクチン

HBs抗原の遺伝子組み換えワクチンです。遺伝子工学的手法で作られ、HBVのS領域の遺伝子を酵母で発現させたHBs抗原蛋白をホルマリンにより不活化した後に精製したものです。遺伝子型AのHBV由来のヘプタバックスⅡ(化学及び血清療法研究所：現KMバイオロジクス)と遺伝子型CのHBV由来のビームゲン(米メルク社)があります。いずれもアルミニウム塩のアジュバントを含みます(米国では､Toll-like receptor 9のagonistをアジュバントとして加えたワクチンが使用されており、より優れた効果を示しています)。3回の接種が必要であり、2回目は4週間後、3回目は初回より20～24週後となります。HBs抗体価が10mIU/mL未満の場合は十分な免疫がないと判断し、接種が勧められます。3回目の接種終了1～2ヵ月後の抗体価が10mIU/mL以上あれば、免疫を獲得したと考え、以下であればもう1シリーズの3回の追加接種を行います。追加接種が必要な人は1割程度です。追加接種を行う場合、異なるワクチンを使用した方が抗体獲得率が高いというデータがあります。

3回目接種時の抗体が2mIU/mL未満もしくは接種4週以後の抗体が10mIU/mL未満の場合に4回目を接種し、以降は4週間隔で接種と抗体測定を行い、10mIU/mL以上になるまで続ける変法を推奨する専門家もいます。

皮下注射より筋肉注射の方が効果が得やすいので、10歳以上の者に対しては筋肉注射の方が抗体価の上昇が望めます。米国のCDCでは、ワクチン不応の者に対して、HBIGを投与することになっています。ワクチン不応にはHLA classⅡ遺伝子多型が主に関与していると考えられています。

医療関係者はハイリスクなので、十分な免疫が必要ですが、渡航するためだけであればリスクは少ないので、10mIU/mL以上に拘らなくてもかまいません。WHOでは、100mIU/mL以上を感染防御に十分な抗体価と定めています。一旦獲得すれば後日抗体価が低下しても、ウイルス感染後数週間で抗体が産生されますので、発症は防げると考えられていますので再接種は不要とされています。しかしながら､この場合肝炎ウイルスの潜伏を防ぐことができないので、ワクチンの再接種をして将来肝硬変になるリスクを減らした方がよいとする専門家もいます。

HBVキャリアの母体からの母子感染は、大部分が陣痛時に母体血が胎児血に混じることや産道にて児が母体血と接することによりおこります(一部は胎内で感染します)。母子感染を防ぐため、出産後直ちにHBs抗体を多量に含む免疫グロブリン製剤であるHBIGを投与し、出生直後、生後1ヵ月､生後6ヵ月にワクチンを接種します。

2016年10月より､同年4月1日以降に生まれた児を対象に定期接種が開始されています。2016年3月31日以前に生まれた者は、免疫を持たないため、何らかの対応が必要です。

海外では、抗体の結合からエスケープするG145R変異のHBVが認められています。

B型肝炎の治療

B型肝炎は、後日肝癌を引き起こすことが最も大きな問題となる疾患です。原因となるB型肝炎ウイルスの特徴は、cccDNAが肝細胞の核内に入り込むことであり、ウイルスの完全排除という根本的な治療を困難にしています。感染様式は、以前は母子感染が主でしたが、近年では、性感染症としての性格も持っています。

治療には、核酸アナログ製剤もしくはPEG-インターフェロン(IFN)を使用します。IFNは、HBVに感染した肝細胞を免疫的に排除するのが主な作用機序です。核酸アナログ製剤には、ラミブジン(3TC)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)、テノホビル ジソプロキシルフマル酸(TDF)、テノホビル アラフェナミドフマル酸(TAF)があります。これらの薬剤は、HBV複製の際に働く逆転写酵素を阻害する薬剤です。これらの薬剤は、ウイルスの複製を抑える事ができますが、核内のcccDNAを排除することはできないため、薬剤を中止すると再発することがしばしばあります。よく効くが、やめ時が難しい薬剤と言えます。現在は抗ウイルス作用が高く、耐性出現が稀なETV、TDF、TAFの3剤が使用されています。ETVは服用前後2時間の空腹が必要です。TDFもTAFもテノホビルのプロドラッグですが、TAFは肝細胞に効率的に取り込まれるため、治療薬用量が少なくてすみ、副作用を低減させることができます。いずれの薬剤も、腎機能低下には注意が必要です。TDFは、骨密度減少や低リン血症が問題となります。TAFも軽度ながら低リン血症は起こりえます。核酸アナログ製剤を投与すると母子感染が減少するというデータがあり、WHOが2024年3月に発表したガイドラインでは妊婦に対する投与が積極的に推奨されています。

現在の抗ウイルス療法の目標は、ALT持続正常化、HBe抗原陰性化、HBV DNA増殖抑制であり、長期的にはHBs抗原消失を目指します。ウイルスの完全排除は、現存の薬剤ではできません。

IFNが効きやすいのがゲノタイプのAとBですが、日本ではIFNが効かないゲノタイプCが8割を占めています。IFNは、HBs抗原陰性化率において核酸アナログより優れています。

B型肝炎ウイルス感染者のうち、治療の対象となるのは、ALTが31U/L以上、かつHBV DNA量が3.3 LogIU/mL (2000IU/mL)以上の慢性肝炎例です。肝硬変ではHBV DNAが陽性であれば、ALT値やHBV DNA量にかかわりなく治療対象となります。40歳以下は、一度はHBs抗原陰性化率が高いインターフェロン療法を考慮するのがよいでしょう。両者の併用も試みられています(add-onもしくはsequential)。若年の方は自然治癒を期待して治療を待つという選択肢がある一方、線維化のある方や発癌リスクの高い方は早めに治療をした方がよいでしょう。核酸アナログ開始2年以上経過し、血中HBV DNA量が検出限度以下でHBs抗原陰性(＜80IU/mL)かつ肝線維化軽度の症例では、肝内のcccDNAと相関するHBcrAgが3.0LogU/mL未満の場合、細心の注意を払って核酸アナログを中止することも選択肢とします。

既往感染者からの再活性による肝炎をde novo 肝炎と称します。実臨床では、HBs抗体/HBc抗体陽性でHBs抗原/HBV DNA検出不能から肝炎既往とされた症例で、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、抗腫瘍薬、抗リウマチ薬投与後にHBs抗原/HBV DNA陽性の肝炎となった症例がde novo肝炎です。HBV-DNAが陽転化してから10週ほどでHBs抗原が陽転化し、18.5週ほどで肝炎が発症します。HBs抗原陽性の無症候性キャリアからの肝炎発症と、de novo 肝炎とを併せて、HBV再活性化とまとめます。再活性化による肝炎は、急性B型肝炎より重症化しやすく、致死率も高くなります。ステロイドを2週間以上投与する場合や免疫抑制薬を使用する場合に、再活性化する可能性があり、血清HBV-DNAを1～3ヵ月間隔で検査し、1.3 Log IU/mL (20 IU/mL)以上になれば核酸アナログ製剤を投与します。発症後の治療では、予後の悪い例が存在しますので、HBV-DNAのモニターにより発症前に治療を始めることが大切です。HBV既往感染者に対するHBワクチンによ再活性化予防について、前向きランダム化比較試験が進行中です。

B型急性肝炎は、自然治癒が期待できるため、入院による安静で十分ですが、遺伝子型Aの場合は、7～8%が慢性化するため、早期より核酸アナログ製剤を投与して慢性化を防ぎます。

B型肝炎ウイルス関連の用語の説明

中和抗体

中和抗体というのは、病原体と結合して、その生物活性を抑制する抗体です。一般には、病原体に対して中和抗体を持つと免疫を得た状態になりますが、それ以外の抗体は感染防御とは無関係です。

B型肝炎ウイルス遺伝子

遺伝子は約3200塩基からなり、4つのopen reading frame(ORF)を持ちます。増殖の過程でRNAからDNAに逆転写を行うので、高率に遺伝子変異が生じます。ORFは、以下の通りです

preS/S:エンベロープ蛋白
PreC/C:コア蛋白HBe抗原
P:DNAポリメラーゼ、逆転写酵素
X:遺伝子の転写調節をするX蛋白

逆転写酵素

通常の生命活動では、DNAを鋳型にしてRNAが作られますが、逆転写酵素はRNAを鋳型にしてDNAを作ります。この酵素をHIV等のレトロウイルスが持っており、ウイルスのRNA遺伝子をホストのDNA遺伝子に組み込む時に利用します。HBVでは、DNAが一旦pregenomic RNAと呼ばれるRNAに変換され、それを鋳型として逆転写酵素によりマイナス鎖DNAを作ります。

コアプロモーター領域とプレコア領域

コアプロモーター領域とは、HBVのコア遺伝子の転写制御を行う領域です。HBVには4つのopen reading frameがあり、それぞれ4つのプロモーター領域が存在し、その一つがコアプロモーター領域です。同領域にあるbasic core promoter(BCP)内に変異があるとprecore mRNAの翻訳効率を低下させ、HBe抗原前駆体タンパク(プレコア蛋白)の産生が低下します。コア蛋白を作るコア遺伝子の29アミノ酸上流にはもう一つの開始コドンがあり、HBe抗原前駆タンパクの読み取り開始コドンとなります。コドン-29から0の領域をプレコア領域と言います。プレコア領域の28番目のコドンが停止コドンに変化し、翻訳が途中で終了してHBe抗原前駆体タンパク(プレコア蛋白)が産生できなくなる特徴的な変異がプレコア変異です。コアプロモーター変異よりプレコア変異の方が、HBe抗原セロコンバージョンに、より強く関与します。急性肝炎では劇症肝炎が疑われる場合に1回のみ変異の測定の保険適用があります。

セロコンバージョン

セロコンバージョンとは、抗体が陽性化することです。B型肝炎の場合は、HBe抗原が消失してHBe抗体へ陽転すること言います。HBs抗原セロコンバージョンもありますが、通常セロコンバージョンというと、HBe抗原セロコンバージョンを指します。逆に、抗体が消失して抗原が出現するのは、リバース・セロコンバージョンと言います。一般的にHBe抗原セロコンバージョンとB型肝炎ウイルス量減少には相関があり、HBe抗原セロコンバージョンは、B型肝炎治療の一指標となります。しかしHBe抗原 セロコンバージョン後にウイルス量が減少しないこともあります。

cccDNA (covalently closed circular DNA)

HBVゲノムがヌクレオキャプシドから核に移行する際にHBV由来のDNAポリメラーゼにより不完全二本鎖が修復されて環状の完全二本鎖DNAとなり、さらに安定した螺旋状になったのがcccDNAです。cccDNAから4つの長さの異なるmRNAと、pregenomic RNA(pgRNA)が転写されます。mRNAからは、HBs抗原、HBe抗原、中空粒子が、過量に作られて分泌されます。pgRNAは、DAN複製の鋳型となるとともに、mRNAとしてコア蛋白、ポリメラーゼタンパクが翻訳されます。

HBVの治療は飛躍的進歩を遂げましたが、cccDNAを取り除く治療はなく、一旦肝炎が沈静化しても、免疫力が低下するとcccDNAにより再びHBVの増殖が始まります。cccDNAを排除するため、CRISPR/Cas9系を用いた治療の研究がなされています。

C型肝炎ウイルス(ＨＣＶ)

HCVは血液を介して感染し、1～3ヵ月の潜伏期の後に急性肝炎を発症し、約70%が慢性化します。慢性肝炎になると、年月を経て肝硬変、肝癌へと病変が進行します。日本のHCV感染者数は約200万人と言われており、多くはHCVの存在が知られていなかった時代の血液製剤や医療器具による感染です。

急性C型肝炎は、HCV抗体陰性かつHCV-RNAまたはHCVコア抗原の検出、またはペア血清による抗体陽転または抗体価の有意な上昇により診断されます。

HCVは体液には殆ど存在しないので、性行為による感染はまれです。母子感染率はウイルス量に依存し、総じて5～10%であり、帝王切開では感染率は低下しません。

HCV抗体　　基準値　陰性 1.0未満 (CLEIA法)

1以上5未満は低力価､5以上50未満は中力価､50以上は高力価と判定します。

感染後HCV抗体陽性になるまで、7～8週間を要します。ただし、近年は新たな急性肝炎はほぼありません。現在の感染だけでなく過去の感染でも陽性に出ますので、現在の感染を確認するためには、HCV RNA定量もしくはコア抗原の検査が必要です。肝炎検診でHCV抗体が低力価陽性の場合、多くはHCV RNAが陰性で、C型肝炎ウイルスが自然に消えた状態と考えられます。C型肝炎の治療によってHCV RNAが陰性になっても、HCV抗体は長い期間陽性が続きます。治療後のHCV抗体陽性は高力価でも心配ありません。免疫不全の患者は、HCVに感染してもHCV抗体が陽性にならないことがあり、HCV RNAによる確認が必要な場合があります。

HCV抗体は、第一世代、第二世代、第三世代と改良されてきました。第一世代は陽性率が60%と低く、現在使われることはありません。第二世代は、構造領域のコア及び非構造領域のNS3とNS4を抗原としたもの、第三世代はさらにNS5を抗原として加えたものです。いずれも中和抗体ではありませんので、抗体の存在は治癒を意味しません。

HCV-RNA　　基準値　検出せず　定量下限 1.2 LogIU/ml　(TaqMan法)

以前、AMPLICORを用いた時代は定性検査でしたが、現在はリアルタイムPCRにより行われ、定性･定量が共に可能になりました。HCV感染後2～3日で、血液中で検出できるようになります。陽性の場合は現在感染していることを示し、ASTやALTが基準値内にあっても、全員が治療対象となります。現在は治療が進歩し、DAAにより100%近い率で、HCV-RNAの持続陰性化(sustained virological response:SVR)が達成できるようになりました。

HCVコア蛋白(HCVコア抗原)　　基準値　3.0fmol/L未満 (CLIA法)

HCVコア蛋白は、HCV-RNA量と相関しますので、HCV-RNA同様、現在の感染か過去の感染かを見分ける有力な手段となり、治療効果の判定やモニタとしても利用可能です。操作が簡便で安価であることが利点です。現在は第三世代になり、核酸検査に迫る感度(95%)を持つようになりましたが､リアルタイムPCRによるHCV-RNA検査の代替えができる信頼度には達しておらず、陰性の場合はHCV-RNA検査を行ってウイルスの有無を確定します。

コア蛋白は、様々な機序で発がんを促進することがわかっています。

HCV-Duo検査：HCV抗体とHCVコア抗原を同時に測定する検査です。HCV抗体検査と同一保険料で、両者の検査が可能です。両者が陽性であれば、HCV-RNA定量検査をすることなく､現在の感染と診断できます。

HCV遺伝子型と血清型

HCV遺伝子型は7種類のゲノタイプが知られています。ゲノタイプ1は1aと1bに、ゲノタイプ2は2aと2bに分かれ、日本では1b型が約70%、2a型が約20%、2b型が約10%です。血清型は67種類が知られています。

遺伝子型の検査(ゲノタイピング)は保険適用外なので、特異抗原を用いる血清型(セログループ)を特定することが一般に行われています。

日常臨床ではCLEIA法によりHCV血清郡別判定を行います。遺伝子型と血清型は関連があり、セログループ1がゲノタイプ1に、セログループ2がゲノタイプ2に相当します。以前と異なり、現在は治療に対する反応に影響をほとんど与えません。

C型肝炎ウイルスの構造と感染

HCVは、フラビウイルス科ヘパシウイルス属のエンベロープを持つプラス一本鎖RNAウイルスです。構造蛋白としてcore, E1, E2, p7があり、非構造蛋白としてNS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5Bがあります。

HCVは血液中に入るとリポ蛋白と結合し、E2がリガンドとなって、スカベンジャー受容体やCD81と結合し、肝細胞に侵入します。HCV感染の潜伏期間は、2週間～6ヵ月です。30%が治癒し、70%が慢性化します。劇症化率は、0.5%以下です。

C型急性肝炎は、5類感染症に分類され、診断後7日以内に保健所への届け出が必要です。

HCVとHBVの共感染

相互に干渉し合い、HCVの活動性が強くなり、HBVの増殖が抑えられる傾向にあります。HCVに肝細胞が感染すると、肝細胞のRNAセンサーを介して肝細胞自身のウイルスに対する非特異的なインターフェロン応答が活性化されます。DAAにてHCVを治療すると、HCVの増殖が抑制され、インターフェロンの応答も減少します。そのため、HBVの抑制がとれ再活性化して重篤になることがあります。B型肝炎の既感染者より供感染者が、HBs抗体陽性者より陰性者が、より強く活性化します。

HCV感染者がHBVやHIVに共感染すると、線維化の進展が強くなります。

針刺し事故について

針刺し事故で問題となる感染症は、HBV、HCV、HIVです。針刺しだけでなく、切創、皮膚や粘膜への患者血液や体液の暴露も問題となります。感染するかどうかは、患者のウイルス量、侵入する血液量、事故者の免疫状況により異なりますが、感染対策を講じない場合は概ね、HBVでは30%、HCVでは2%、HIVでは0.2～0.5%が感染すると言われています。事故の際は、直ちに洗浄することが大切です。血液の絞り出しは不要とされています。事故直後の、肝機能、各種ウイルス検査を行いその後の変化(1ヵ月後, 3ヵ月後, 6ヵ月後)を見極める基準とします。可能であれば、患者のウイルス検査を行います。

HBVに対して：HBs抗原と抗体が共に陰性であれば、事故発生後24時間以内、遅くとも48時間以内に乾燥抗HBsヒト免疫グロブリンの投与とHBワクチンの接種を行います。過去にHBワクチンを接種して陽転化をした場合は、現在の抗体価にかかわらずHBワクチンの接種は必要ありません。

HCVに対して：HCVワクチンは存在しません。IFN、抗ウイルス薬、免疫グロブリンの予防的投与は推奨されません。

HIVに対して：健常な皮膚への暴露のみでは感染しませんが、感染したときは最も早急な処置を要します。感染の可能性があると判断したときは、できれば2時間以内に予防的内服を始めます。遅くても24時間以内の投薬が必要です。感染可能性の強い場合は、3剤併用を行います。

外部参照

C型肝炎治療ガイドライン(第8.3版)　2024年5月
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/C_v8.3_20240605.pdf

C型肝炎の治療

C型肝炎ウイルスに感染して肝炎になると、次第に肝臓の線維化が起こり肝硬変になり、中には肝癌になる人がでてきます。現在は、非代償性肝硬変も含めてすべての症例が原則抗ウイルス治療の対象となっています。特にALT値30U/Lを超える例や、血小板数15万未満の例がよい適応になります。

以前はインターフェロンを中心とした治療が行われていましたが、現在ではHCVの増殖を強力におさえるdirect acting antiviruls(DAAs)と呼ばれる一群の薬剤が使われ、ウイルス排除率(SVR)は95%を超えるようになってきました。DAAsによる治療では、医療費助成が受けられます。DAAsの製剤には、3種の作用機序を持つ薬剤があり、作用機序の異なる2剤を含んだ合剤で内服治療を行います。慢性肝炎と代償性肝硬変では、グレカプレビル/ピブレンタスビルか、レジパスジビル/ソホスブビルを使用します。慢性肝炎、肝硬変全般、ほかのDAAs不応例には、ベルパタスビル/ソホスブビルを使用します。但しeGFRが30以下では禁忌となります。

合剤名	NS3/4セリンプロテアーゼ阻害薬	NS5A阻害薬	NS5Bポリメラーゼ阻害薬
ハーボニー™		レジパスビル	ソホスブビル
マヴィレット™	グレカプレビル	ピブレンタスビル	
エプクルーサ™		ベルパタスビル	ソホスブビル

NS3/4セリンプロテアーゼ阻害薬：様々な蛋白は一本のポリプロテインとして翻訳され、プロテアーゼで切断されてそれぞれの機能を発揮します。このプロテアーゼを阻害する薬剤です。
NS5A阻害薬(NS5A複製複合体阻害薬)：HCVは細胞内の小胞体膜上で増殖します。NS5Aダイマーをはじめ数種類の蛋白が結合して、RNA複製複合体を作り増殖の場を提供します。NS5A4阻害薬はダイマーと小胞体の間に入り込み、正常な複製複合体形成を阻害することによりウイルスの増殖を抑制します。NS3プロテアーゼ阻害薬より強力にHCV増殖を抑制します。ビブレンタスビルやベルバタスビルは、耐性変異をもたらすL31やY93のアミノ酸変異には対応できますが、新たに出現したP32欠損に対しては耐性となり、問題となっています。その際は、リバビリンを併用した治療が行われますが、2026年4月以降に供給中止となる可能性があります。
NS5Bポリメラーゼ阻害薬：NS5B蛋白はRNA依存性RNAポリメラーゼとして働きます。核酸の代わりに取り込まれる等の作用によりRNA鎖進展を停止します。

プロテアーゼ阻害薬とNS5A阻害薬は、耐性ウイルスが出現し問題となることがありますが、ポリメラーゼ阻害薬は理論的な耐性部位の存在が知られているものの臨床的に問題となることはありません。

ウイルスが排除されると、AST、ALT、アルブミンは速やかに改善しますが、総ビリルビン、アンモニア、PTの改善はやや遅れます。肝線維化の改善には数年を要します。

非代償性肝硬変患者においても、予後の著明な改善がみられ、早期の治療が推奨されます。ただ、食道静脈瘤や肝外シャントを有する門脈圧亢進症の改善は得られ難く、増悪することもあります。門脈大循環シャントの有無は、治療後の患者の予後を規定する因子となります。C型肝炎治療によるHCV排除後、肝発癌は明らかに低下します。特にM2BPGiが１未満の例や、線維化軽度例での肝発癌はほとんど見られません。高度の線維化がある場合やM2BPGiが高値の場合は、SVR後も肝癌のリスクがありますので、年1～2回の腹部超音波検査が推奨されます。

今後は、新たなHCV治療薬の開発よりワクチン開発に力が注がれる模様です。

C型肝炎ウイルスは、肝臓以外にも様々な病気を引き起こします。クリオグロブリン血症、膜性増殖性糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎、拡張型心筋症、慢性心筋炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、シェーグレン症候群、関節リウマチ、悪性リンパ腫、間質性肺炎、慢性甲状腺炎等をはじめ多疾患に関与します。

A型肝炎ウイルス（ＨＡＶ）

A型肝炎ウイルス(HAV)は、主に汚染された食物を介して感染する肝炎です。汚染された水域での遊泳や男性同性愛者間の性交渉(oral-anal-contact)による感染もあります。乳幼児に感染すると不顕性感染となり発病せずに生涯免疫を獲得しますが、未感染のまま成人すると発展途上国への旅行等でしばしば感染し肝炎を発症します。1ヵ月程度の潜伏期の後、感冒様症状等の前駆症状が出現し、その後黄疸をはじめとする肝炎症状が現れます。前駆症状では、咽頭痛やリンパ節腫脹を認めませんので、他のウイルス性疾患との鑑別の目安となります。

HAVの感染の有無は、抗体価で調べます。抗体には、IgMとIgGがあります。

IgM型抗体　基準値:陰性 0.8未満
判定保留 0.80-1.20（CLIA法）

HA-IgM抗体が陽性の場合は、感染早期と考えられ、肝機能障害の原因がHAVによる可能性が高いと判断されます。肝炎発症後1週間以内に陽性となり、約1ヵ月後にピークとなり、半年以内に陰性になります。注意点は、ASTやALTの上昇が、HA-IgM抗体の上昇より先に起こるということです。初期においては、HA-IgM抗体が陰性に出る可能性がありますので、再検が必要な場合があります。

IgG型抗体　基準値:陰性 1.00未満（CLIA法）

HA-IgG抗体のみ高い場合は、過去の感染と判断します。高齢者は陽性者が多いですが、衛生環境改善後に過ごしてきた65歳未満では大部分の方が陰性です。

ウイルスは便中に排泄され、特に発症前に多く見られます。このため家族内感染には、十分な注意が必要であり、子供は症状が少ないためしばしばリザーバーとなります。す。4類感染症に定められており、診断した医師は直ちに保健所に届ける必要があります。まれに劇症化するため、プロトロンビン時間等での監視が必要です。劇症化の機序は不明ですが、遺伝子変異やHCVとの重感染の可能性が指摘されています。

A型肝炎の多い地域に旅行する際は、HAVワクチンの接種が勧められます。エイムゲン™を2～4週間間隔で2回接種し、さらに初回接種より24週間経過後に3回目を接種します。同地域は、マラリア、デング熱、腸チフス、パラチフス、レプトスピラ等の発熱と肝機能障害を伴う疾患の流行地でもありますので、鑑別診断が必要です。

A型肝炎ウイルスの構造と感染

HAVは、ピコルナウイルス科のヘパトウイルス属のプラス1本鎖RNAウイルスです。遺伝子の複製は、一旦マイナス鎖を作りそれを鋳型として行われます。エンベロープは持ちませんが、宿主の細胞膜をエンベロープのように利用して肝細胞内に侵入したり、免疫機構から逃れたりします。HAV暴露直後であれば、HAワクチン(全粒子不活化)により発症は阻止されます。HAVは経口感染し、門脈より肝臓に侵入します。

肝細胞内には、IFN等の自然免疫を誘導するRIG-1､MDA5､TLR3等様々なRNAセンサーがありますが、HAVはこれらから巧妙に逃れます。組織学的には、円形細胞浸潤、肝細胞の変性壊死がみられ、胆汁うっ滞は特徴的です。血清IgMの増加も特徴的です。肝臓で増殖した後、胆汁を介して糞便中に排泄され、他の人を感染させます。ウイルスの消失は、肝機能正常化より後になりますので、感染対策の継続が必要です。HAVは酸や乾燥に耐性があり、便中には発症前2週間～発症後数ヵ月の間排泄されます。カキやアサリ等の二枚貝がHAVで汚染された水中で成長すると、体内でウイルスが濃縮され、感染源となります。

肝炎の極期は、オルニチン回路等のアミノ酸代謝経路が障害されているため、蛋白質の過剰な摂取は肝性脳症となる可能性がありますので、糖質を中心とした栄養補給とします。

E型肝炎ウイルス（ＨＥＶ）

基準値 IgA-HE抗体 陰性　IgG-HE抗体 陰性　IgM-HE抗体 陰性　（いずれも定性 EIA法）
　　HEV-RNA　検出されず

ブタ、イノシシ、シカの生肉を摂取することにより感染し、肝炎を発症します。汚染された水による感染もあります。食品を60℃以上で10分間加熱すると感染性を失います。感染すると、2～6週間の潜伏期の後に、急性肝炎で発症し大部分は治癒しますが、1～2%が劇症化します。妊婦が感染すると20%が劇症化すると言われています。

E型肝炎は、E型肝炎ウイルス(HEV)により引き起こされます。HEVは、ヘペウイルス科のプラス一本鎖のRNAウイルスです。血液中では脂質膜に覆われますが、膜上に糖タンパクは存在せず準エンベロープと呼ばれます。胆汁より排泄されたウイルスはデオキシコール酸等の働きで脂質膜を失います。ゲノタイプが4つあり、1型と2型はヒトのみに感染するのに対し、3型と4型は動物にも感染します。1型と2型は熱帯･亜熱帯地域に多く、3型と4型は日本を含めた世界で多くみられ、4型は重症化しやすい傾向があります。肝炎だけでなく、神経障害や腎障害を合併することがあります。ウイルス血症は発症後17～48日に認められ、糞便へのウイルス排泄は14日～33日まで認められます。急性肝不全の際は、肝臓の再生や修復が行われるまでの間、血漿交換や血液透析濾過により生命を維持し、内科的治療で救命が困難な場合は、肝移植も検討します。通常は慢性化することはありませんが､免疫抑制薬服用などの特殊な状況においては、慢性化して肝硬変に至ることもあります。

IgM抗体とIgA抗体は、感染後数週間ほどして上昇し、数ヵ月持続します。IgA抗体の方がIgM抗体より早期に上昇し長続きする傾向があり、偽陽性も少ないため、診断に利用されます。HEV RNAは血中及び便中に検出され、PCRによる検出は診断に有用ですが、保険適用はなくIgA抗体より早期に低下します。慢性化した場合は、血中HEV RNAを検出することにより診断します。献血検体では、HEV-NATによるスクリーニングが2020年8月から全国に広げられました。同検査では、0.055%が陽性であり、約2000人に1人が感染している事を示します。

A型肝炎が減少し、現在ではE型肝炎の方が多くなっています。E型肝炎は、全数把握の4類感染症ですので、診断した医師は速やかな届け出が義務があります。

中国では組み替えワクチンが使用されています。

D型肝炎ウイルス

B型肝炎ウイルスと重複感染した場合にのみ、肝炎をおこします。D型肝炎の病因である、HDVは、HBVエンベロープに覆われており、増殖にはHBVとの重複感染を必要とします。診断にはウイルス抗体検出を行ってきましたが、現在は検査試薬の製造は中止されています。そのため、診断にはRT-PCRによるHDV-RNAの検出を行いますが、保険適用はありません。

水痘・帯状疱疹ウイルス抗体

基準値　IgG 2.0未満（EIA法）
IgM 0.8未満（EIA法）

水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)に初めて感染すると水痘として発症します。治癒後も脊髄後根神経節や三叉神経節に潜伏感染し、抵抗力が低下すると再活性化し、帯状疱疹をおこします。VZVは空気感染し、2～3週間の潜伏期の後に熱とともに全身に水疱を生じます。基本再生産数(Ro)は8～10人であり、感染力が非常に強いウイルスと言えます。水痘の場合、学校安全衛生法では、「全ての皮疹が痂皮化するまで、出席停止」とされています。

ウイルス抗体価

水痘の診断には、水疱ぬぐい液からPCRで遺伝子を検出するか、EIAで抗体を検出することが推奨されます。IgM抗体は水痘発症後2～3日で上昇し、二ヵ月程度検出可能です。IgG抗体が上昇するのは、7日目頃からです。

帯状疱疹の場合はIgG抗体が陽性であっても過去の感染による可能性がありますので、ペア血清での判断が必要です。帯状疱疹では早期にIgG抗体が上昇しますので、初回採血の時期が遅れると抗体価での診断はできなくなります。

防御抗体価はEIA価4以上とされており、国際単位換算で200mIU/mLに相当します。

イムノクロマト法(デルマクイックVZV™)

びらんや潰瘍の拭い液を使ってVZV抗原を検出し､10分以内の診断が可能です。最小検出感度は、5μg/mLです。陽性一致率(感度)、陰性一致率(特異度)､全体一致率はいずれも95%前後あります。単純ヘルペスウイルスには反応しません。

Tzanck試験

ウイルス感染した表皮角化細胞を検出する細胞診です。水疱蓋の一部を切除し､内側をスライドグラスにスタンプしメタノール固定後ギムザ染色を行い、多核巨細胞の有無を調べます。帯状疱疹と単純疱疹の鑑別はできません。

水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)は、α-ヘルペスウイルス亜科に属するDNAウイルスです｡VZVは、結膜や上気道粘膜から感染し、一次ウイルス血症で局所リンパ節、肝、脾に移動して臓器で増殖した後、二次ウイルス血症で皮膚に達して発症します。初感染の場合、不顕性感染は少数にとどまります。5類感染症に属し、水痘入院例は全例把握対象です｡発疹は体幹と顔面に多く、四肢に少ない傾向があります。毛髪の生え際に多いのも特徴です。紅斑、丘疹、膿疱、痂皮の様々な段階の発疹が混在することが特徴であり、天然痘が同一段階の皮疹であることと対照的です｡サル痘も同一段階の皮疹が特徴ですが､近年流行しているものは、様々な段階の皮疹が混在することがあり、男性同性愛者間の感染が多く、皮疹は性器、肛門周囲、口腔等の粘膜部位に集中しています〔335頁参照〕。同性愛者成人水痘は重症化しやすく、肺炎の合併症もみられます。帯状疱疹は､神経節の多い体幹部に最も多く発生します。水痘と異なり､皮膚症状の出現する4～5日前より神経痛様の痛みが出現し､紅斑に次いで水疱が生じます。帯状疱疹は通常は感覚神経のみ障害されますが､炎症が脊髄前角に及ぶと運動神経も障害されます。膀胱直腸障害を起こすこともあります。皮疹を伴わない無疹性帯状疱疹(ZSH)も存在します。帯状疱疹の再発率は1～6%程度です。帯状疱疹の治療には、48時間以内にアシクロビル(ACV)、バラシクロビル(VACV:ACVの吸収効率を高めた製剤)、ファムシクロビル(FCV:脱アセチル化されペンシクロビルとなります)、アメナメビル(AMNV)のいずれかを投与することが推奨されています。急性期の神経ブロックは一時的効果しかありません。

20%の患者は、痛みが続き帯状疱疹後神経痛(PHN)となります。高齢者ほど、移行率が高くなります。神経障害性疼痛であり、炎症性要素は少ないことからNSAIDsは無効です。第一選択薬は、ガバペンチノイド､デュロキセチン､三環系抗うつ薬です。神経ブロックは無効ですが、急性期に継続して徹底的に行うと中枢性感作を阻止してPHNへの進展を抑制することが可能です。

家族内の二次感染は､水痘が61～100%、帯状疱疹が20%です。水痘患者と接触した場合、抗体非保有者は72時間以内にワクチンを接種すると、発病が阻止されます。免疫不全者に対しては、免疫グロブリン製剤の予防投与を行います。ワクチンは、帯状疱疹の予防にも有効です。帯状疱疹も、未感染者やワクチン未接種者には患部との接触により感染することがあり、患部を覆い距離をとることが大切です。

抗ヘルペスウイルス薬

ヘルペスウイルスは、皮膚と神経節の両方に存在しますので、外用薬のみでは不十分で、全身投与を必要とします。帯状疱疹ウイルスは薬剤感受性が低いため、単純疱疹ウイルスの数倍の投与量を必要とします。抗ヘルペスウイルスは、ウイルス増殖を阻害しますが、殺ウイルス作用はありません。そのためウイルス増殖期である発症早期の投与が望ましく、単純ヘルペスは発症から1日以内の、帯状疱疹では発症から3日以内の投与が推奨されます。

核酸アナログ製剤

アシクロビル(ACV)とペンシクロビル(PCV)は、ウイルス由来のチミジンキナーゼ(TK)により1リン酸化され、さらに細胞のキナーゼにより3リン酸化されます。これらは、デオキシグアノシン3リン酸と競合的拮抗し、ウイルスDNAポリメラーゼを阻害します。欠点は、服薬回数が多いこと、腎排泄のため腎機能による容量調節が必要なこと、作用点が限られるため耐性ができやすいことです。腎機能にあわせた用量調節の指標としてCCrを用います。Cr値やそれから計算されるeGFRは筋肉量が少ない場合、腎機能を過大評価する可能性があります。腎機能障害時の過量投与は脳症発症のリスクとなります。バラシクロビルとファムシクロビル(疼痛抑制効果が強い)はプロドラッグであり、服用回数が多い欠点を軽減しています。ACVは造血幹細胞移植時の単純ヘルペスウイルス感染症の予防にも使用します。右記のアメナリーフと異なり、食事に関係なく服用可能です。

アメナメビル(AMNV)

ヘリカーゼ･プライマーゼ阻害作用を持つ薬剤です。ヘリカーゼは2本のDNAをほどき、プライマーゼはDNA複製の起点となるRNAプライマーを合成する酵素です。これらを阻害することによりヘルペスウイルスのDNA複製を阻止します。

AMNVは、1日1回の投与でよく、胆汁排泄のため、腎機能による薬剤調整が不要です。CYP3Aで代謝されるため、併用薬の注意が必要であり、リファンピシンは、併用禁忌です。AMNVのTmaxは約3時間であり、VZVのDNA合成は昼頃から徐々に増加し、夕方にピークとなりますので、ヘリカーゼ・プライマーゼを効率的に阻害するには、朝食後の投与が最も有効です。空腹時の投与ではCmax、AUCともに低下しますので、必ず食後の服用とします。

patient initiated therapy (PIT)

HSVの治療は、早期に始めるほど効果が期待できるため、初期症状の発現から6時間以内に患者の判断であらかじめ処方された薬剤の服用を開始する治療法です。単純ヘルペスの再発が年3回以上が、行う目安です。

帯状疱疹と免疫

帯状疱疹の発症と抗体価の間には相関がなく、帯状疱疹の予防には細胞性免疫が重要と考えられています。細胞性免疫の持続には、時折の水痘患者からの再感染による免疫の賦活が必要です。水痘ワクチンの普及は、水痘発症者を減少させて再賦活の機会を奪い、帯状疱疹の発症が増える可能性があります。

帯状疱疹は、80際までに3人に1人が罹患し、糖尿病ではリスクが2倍になり後遺症のリスクも高くなります。50歳以上の高齢者には、帯状疱疹予防のために、ワクチンを接種することができますが、50歳以下の人は接種対象外です。そのため、20～40歳代の帯状疱疹発症者が増えています。

帯状疱疹予防のためのワクチンには、乾燥弱毒生水痘ワクチンと遺伝子組換え型の不活化サブユニットワクチン(シングリックス™)があります。後者はVZVの糖タンパクE(VZVgE)とアジュバントのAS01$_B$が含まれます。VZVgEはウイルス表面に存在し、感染時に重要な役割を果たします。通常､不活化ワクチンで誘導されるのは液性免疫ですが､アジュバントの改良により細胞性免疫も賦活されるワクチンとなっています。

いずれのワクチンもVZV特異的T細胞反応性を回復させることができますが、前者は生ワクチンなので免疫機能に異常のある人には接種できません。有効率は前者が50～60%に対し後者が90%以上あり、有効期間は前者が5年程度に対し、後者は10年以上あります。不活化ワクチンの後者の方が有効率､有効期間とも優れていますが、痛みや発熱の副作用がやや多く､2ヵ月の間隔を開けて2回の接種が必要であり、費用は前者の4倍ほどかかります。免疫効果が減弱する10年後に再接種すると､初回以上の極めて高い液性及び細胞性免疫が誘導されます。帯状疱疹は生涯に2度罹患することがあるため､帯状疱疹既往者でもワクチン接種が勧められています。ただ､罹患後どれだけの期間をおいて接種するのが適切かは不明であり､安全性や免疫原性に関するエビデンスはありません。

2025年5月に、水痘帯状疱疹ワクチンの接種と認知症の発症が逆相関することが報告され注目されています。エビデンスがそろえば、認知症の予防薬としても利用される可能性があります。

高齢者帯状疱疹ワクチン定期接種（対応例）
京都市　https://www.city.kyoto.lg.jp/sogo/page/0000326979.html
東京都　https://www.hokeniryo.metro.tokyo.lg.jp/kansen/info/taijouhoushin/taijouhoushin

ヘルペスウイルス

ヘルペスウイルスは､2本鎖DNAを持つウイルスです｡外形が120～260nmと大きいだけでなく､遺伝子も70～200個持っており､平均的なウイルスが10個程度の遺伝子しか持たないことを考えると､様々な意味で巨大なウイルスと言えます。ゲノムが正20面体のカプシドに覆われており、更にその外側には脂質2重膜のエンベロープが存在します。

水痘帯状疱疹ウイルスは、空気感染を起こしますが、その他のヘルペスウイルスは、唾液、尿、精液、母乳等を介して感染します。感染すると、宿主の核内で増殖し、核膜の内膜を破る際にエンベーロプをかぶり、外膜の外に出る際に脱ぎ捨てます。最終的にゴルジ体の膜をエンベロープにして細胞外に出ます。発症の有無にかかわらず、獲得免疫を得ますが、潜伏感染を起こして体内に止まり、再活性化を起こすと回帰感染となります。

回帰感染の場合、抗体があると血液中のウイルスは中和されますが、ウイルスは細胞から細胞へ直接感染してゆきます。

ヘルペスウイルス科には､3つの亜科が存在し､それぞれに複数のウイルスが属します。

α-ヘルペスウイルス

神経細胞に親和性を持ち、知覚神経節に潜伏感染します。

単純ヘルペスウイルス(HSV)

水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)

β-ヘルペスウイルス

感染細胞はしばしば肥大し、核や細胞質に封入体が形成されます。

ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)

HHV-6 (HHV-6A, HHV-6B)

γ-ヘルペスウイルス

主にリンパ芽球で増殖し、潜伏感染する際は、細胞を不死化させます。

エプスタイン・バーウイルス(EBV)

ヘルペスウイルス感染症

最も頻度が高いのは、単純ヘルペスウイルス(HSV)による感染症です。HSV-1とHSV-2があり、HSV-1は頭部を中心に様々な感染症をおこし、HSV-2は主に性器に病変をおこします。ムノクロマト法の検査キットでは両者の区別はできません。HSV-1は、感染すると発熱や口腔粘膜の腫脹や潰瘍を起こし､その後三叉神経節に潜伏し､しばしば再活性化(溶解感染)して、知覚神経軸索を順行して口角や口唇で増殖し､紅暈を伴う小水疱を作ります。アトピー性皮膚炎患者が感染すると、Kaposi水痘様発疹症というより重篤な皮疹をおこします。

顔面神経の膝神経節に潜伏したHSV-1が再活性化するとベル麻痺と言われる顔面神経麻痺を起こします。膝神経節は骨でできた細い顔面神経管内に存在しますので、浮腫により内圧が上昇し、顔面神経の機能障害を招きます。神経障害を最小限にするため、早期からのステロイドの投与が必要です。耳下腺腫瘍や頭蓋内腫瘍の除外のため､頭部MRI検査は必須です。

HSV-2は初感染では2～10日の潜伏期の後に発症し､発熱等の全身症状を伴いますが、再活性化時には局所症状に止まります。初感染時も再活性化時も､無症状症例が多く､無症状感染者から感染するリスクがあります。HSV-2は新生児に産道感染をおこすリスクがありますが、外陰部の33～34℃を至適温度としているため、38.1℃の体温の新生児には通常感染しません。しかし、UL13遺伝子変異をおこすと高温環境での増殖が可能となり、感染するようになります

HSVは皮疹出現後96時間ほどで宿主免疫により駆逐されますが、それより早期に抗ウイルス薬の内服により治療することが勧められます。

膝神経節内の水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)が再活性化すると、ラムゼイ・ハント症候群をおこします。帯状疱疹､顔面神経麻痺､第Ⅷ脳神経症状の3主徴が揃うものを完全型と言います。顔面神経麻痺はベル麻痺より強く、蝸牛神経や前庭神経への波及もみられます(めまい､難聴､耳鳴り)。発症1週間頃に麻痺は最も強くなります。水疱は耳介､外耳道､口腔内にみられます。水疱より先に麻痺が出現した場合はベル麻痺との鑑別は困難であり、無疱疹性帯状疱疹も存在します。鑑別には、ペア血清で抗VZV抗体価の上昇の有無の確認が有用です。治療の主体は抗ウイルス薬とステロイドですが、神経浮腫による絞扼麻痺が強いと判断した場合は、顔面神経減荷手術(できれば発症2週間以内に)を行います。

HHV-6Bの初感染では、突発性発疹をおこします。1～2歳の小児が、約10日の潜伏期の後に発熱し、3～4日後に解熱した際に斑丘疹性発疹が出現します。皮疹は体幹､顔面に始まり四肢に拡大していき、色素沈着を残さずに消退します。2/3の症例で口蓋垂の根本のリンパ濾胞が腫脹･発赤し、永山斑と呼ばれます。HHV-7の感染でも同様の病態を示し、2度目の突発性発疹となることがあります。

単純ヘルペス脳炎(HSV脳炎:HSVE)

単純ヘルペスウイルス1型株(HSV-1)は、三叉神経節に潜伏し、再活性の場合上行性に脳に到達して脳炎を発症します。潜伏感染から再活性化を阻止するには、T細胞による細胞性免疫が必要であり、免疫不全が存在することが発症の一因と考えられています。前頭葉､側頭葉､大脳辺縁系を中心とした脳炎であり、MRIのT1強調画像で等～低信号、T2強調画像とFLAIRにて高信号となります。T2*にて出血を認めることがあり、自己免疫性脳炎との鑑別になります｡病初期では､DWIも有用です。基底核は正常です。年間300～400人の患者が発生しており、初感染でも起こりえます。発症後数日で重篤化し、髄膜刺激症状に加え、記憶障害、人格変化、言語障害、幻覚、痙攣発作等の症状が出現します。髄液検査では、リンパ球による細胞数の増加を認めます。糖は正常、蛋白は正常もしくは微増、赤血球も時に認めます。HSV-DNA高感度PCRで、髄液中にウイルスゲノムを検出すれば確定診断となりますが、発症48時間以内では、しばしば偽陰性となります。発症直後から全例で脳波の異常を認め、periodic lateralized epileptiform discharges(PLEDs)という特徴的な脳波が半数程度に見られます。

致死率は30～50%と高く、救命しえても人格障害や記憶障害等の後遺症を起こす例が多く存在します。

治療には、アシクロビルを第一選択として使用します。早期の投与の有無が、患者の予後を左右するため、PCRの結果を待つことなく、疑った時点で即座に投与することが必要です。PCRで陽性が確認された場合、その後2回連続して陰性になるまで、アシクロビルを継続します。アシクロビル抵抗性の症例には、ホスカルネットやビダラビンを投与します。HSVEの病態にサイトカインストームが関与していることに加え、他疾患の可能性も含めステロイドの併用も行います。具体的には、VZVE(血管炎を伴います)･ADEM･自己免疫性脳炎の可能性考慮に入れる必要はあります。

HSV-2では脳炎を起こすことは稀ですが、髄膜炎や脊髄炎を起こすことはあります。

HSVE後に、約20%の頻度で抗NMDA受容体脳炎を併発します。この脳炎と、卵巣奇形腫とは無関係です。

脳炎：病原体の直接障害による脳実質の炎症です。
脳症：病原体は脳内に観察されず、高サイトカイン血症に起因する非特異的脳浮腫を認めます。

薬剤性過敏症候群(DIHS)

DIHSは、薬剤の長期服用後にヘルペスウイルス科の連続的な再活性化がおこり、全身の臓器に様々な障害を起こす疾患です。HHV-6によるものが大部分であり、原因薬剤の中止後に症状が悪化することが特徴です。移植片対宿主病(GVHD)と病態が類似しており、HIV治療後にみられる免疫再構築症候群(IRIS)の一種と考えられています。免疫が抑制されている時は病原体は無害ですが、抑制がとれると免疫反応により発症します。

DIHSを起こす薬剤は、極めて限られており、B細胞の分化を抑制する作用を持つものです。原因薬剤の大部分が抗痙攣薬であり、その他にアロプリノール､ミノサイクリン､ジルチアゼム等もあります。薬剤投与中は、B細胞、NK細胞、γグロブリンは著明に低下し、抑制性T細胞(Treg)は増加しています。薬剤を中止するとこの状態から解放され、免疫力の回復とともに発症します。サイトメガロウイルス(CMV)の再活性化によるDIHSは重篤であり、早急に抗CMV薬の投与が必要です。

Epstein-Barr Virus(EBウイルス:EBV)抗体

EBVは小児の時に感染すると無症状ですが、成人してから感染すると伝染性単核球症となることがあります。

EBウイルスは、ヘルペスウイルス科に属する2本鎖DNAウイルスです。学名は、ヒトヘルペスウイルス4型(HHV-4)です。多くは唾液を介して感染し、口腔･咽頭の上皮細胞に侵入し、増殖したウイルスが口腔･咽頭に放出されます。次いで同部位に存在するB細胞が感染して全身に広がり、T細胞が反応して伝染性単核球症となります。発症までの潜伏期は1～2ヵ月です。発症から約6ヵ月間はウイルスが唾液中に放出され、その後も間欠的に唾液中に放出されるため感染源となります。伝染性単核球症では、肝機能障害､咽頭扁桃炎リンパ節腫脹がみられ、異型リンパ球が出現します。偽膜性扁桃炎、脾腫、胆嚢壁肥厚がみられることもあります。希に、脾臓破裂や脳炎もみられます。多発性硬化症の患者のEBウイルス抗体価が、健常者に比し有意に高いことが知られています。

伝染性単核球症と同様の症状は、サイトメガロウイルス(CMV)感染でもみられ、その他、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、トキソプラズマ等の感染症でも起こりえます。

伝染性単核球症と鑑別が必要な疾患にA群溶連菌感染症による急性扁桃炎があります。39℃以上の咳を伴わない発熱､前頸部リンパ節腫脹、扁桃の白苔は同疾患を疑います。細菌感染症では、一般に後頸部リンパ節は腫脹しないため、同所見がみられたときは、伝染性単核球症を疑います。

EBVに対する抗体

抗VCA-IgG抗体

EBV感染後、終生持続します。成人の80%程度が保持しています。

抗VCA-IgM抗体

初感染後数ヵ月間陽性となります。伝染性単核球症の症状がある間は､上昇しています。

抗EA-DR-IgG抗体

初感染後、抗VCA-IgM抗体より遅れて上昇し、感染2ヵ月後ピークとなりその後減少します。上昇しないことも多く、診断価値は高くありません。

抗EBNA抗体

初感染2ヵ月後より上昇し始め、一年ほどしてピークとなり、その後終生持続します。

いずれの抗体も蛍光抗体法(FA法)にて10倍未満を陰性とします。FA法はEIA法より手間がかかりますが、感度･特異度ともにすぐれます。

EBV感染症による伝染性単核球症の診断の目安

抗VCA-IgM抗体が陽性(10倍以上)。
抗VCA-IgG抗体がペア血清で4倍以上の上昇、または640倍以上の高値。
抗EA-DR-IgG抗体が陽性(10倍以上)。
抗EBNA抗体は急性期は陰性、回復期より上昇してきます。

バーキットリンパ腫では、抗VCA-IgG抗体及び抗EA-DR-IgG抗体が高値となります。
上咽頭癌では上記に加え抗VCA-IgA抗体と抗EA-DR-IgA抗体も陽性になります。感度、特異度ともに高値です。

リアルタイムPCRによるウイルス核酸定量は、保険適用に制限がありますが可能です。
EBVは多くの健常者で潜伏感染していますので､遺伝子の検出のみでは異常と言えません。

以前は、ポールバンネル反応が感染診断に使われましたが、現在は使用しません。

蛍光抗体法(FA法)：VCA抗原を発現したEBV感染細胞に、患者血清を反応させます。抗VCA-IgM抗体が存在すると抗原と結合し、蛍光抗体で標識された抗ヒトIgM抗体を加えると、蛍光顕微鏡で蛍光を観察することができます。専門的技術が必要であり、判定にある程度主観が入ります。

Epstein-Barr Virusによる感染症

急性感染症

急性感染症は、伝染性単核球症となり、異型リンパ球がみられます。これは、EBウイルスが口腔粘膜に感染後B細胞に侵入し、感染したB細胞を排除するために、CD28陽性細胞傷害性T細胞が増殖したものです。異型リンパ球は、大型で細胞質は好塩基性を示します。核は不整形で核網は繊細で核小体がみられることがあります。他のウイルスでも同様の単核球症おこすことがあります。治療は対症療法が主体であり、アセトアミノフェンやNSAIDsを用います。アンピシリンを投与すると薬疹がしばしば生じますので、溶連菌感染症を疑って使用する際は、伝染性単核球症でないことを確実に除外する必要があります。ステロイドやアシクロビルは無効です。予後は良好ですが、倦怠感が半年程度持続する例が1割ほどあり、まれに脾破裂の合併やホジキンリンパ腫の続発をおこすことがあります。IL-27に対する自己抗体の保持者はEBVに対して易感染性を持ちます。IL-27RA異常者は、初期症状は重篤になりますが、慢性化することなく治癒します。

慢性感染症

慢性の感染は慢性活動性EBウイルス病(CAEBV)を起こします。以前は慢性活動性EBV感染症と呼ばれていましたが、2023年のガイドラインで改名されました。これは、EBウイルスがTリンパ球やNK細胞に感染し、感染細胞が増殖活性化し、臓器に浸潤し、高サイトカイン血症により病状を悪化させる病態です。ガイドラインでは診断には、下記の4項目を満たすことが必要です。

①伝染性単核症様症状が3ヵ月以上持続(連続的または断続的)。
②末梢血または病変組織におけるEBVゲノム量の増加。
③T細胞あるいはNK細胞にEBV感染を認める。
④既知の疾患とは異なること。

感染細胞はモノクローナルに増殖し、炎症と腫瘍の両方の性格を持ちます。発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫、発疹、貧血、下痢等を認めます。エトポシド、シクロスポリン、プレドニンの3剤併用療法が一般的です。CAEBVには、蚊過敏症(sMBA)と種痘様水疱症様リンパ増殖症(HV-LPD)が含まれます。sMBAはヒトスジシマカに刺されて侵入した唾液腺抗原にT細胞が反応し、最終的にNK細胞内のEBVが再活性化することによる疾患です。局所の強い炎症、リンパ節腫脹、高熱を伴います。HV-LPDは日光により皮膚に炎症や水疱をおこす疾患です。

急性も慢性もEBV感染症では、末梢血に異型リンパ球が出現します。急性感染症の場合は抗VCA-IgM抗体が陽性になり、慢性感染症では抗VCA-IgG抗体が陽性となります。伝染性単核球症は、20代の若年者に多くみられる疾患であり予後は良好ですが、慢性活動性EBV感染症は、血球貪食症候群を合併することがあり、予後不良の場合があり、同種造血幹細胞移植の検討も必要です。伝染性単核球症に比しCAEBVは稀ですが、前者と診断した患者が遷延する場合はCAEBVの可能性を検討することが必要です。

EBV関連腫瘍も、慢性感染症と言えます。

血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome:HPS)

異常に活性化した免疫細胞から放出された多量の炎症性サイトカインにより、組織球が活性化され、リンパ網内系組織で血球貪食細胞がみられる疾患です。血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis:HLH)とも言われます。遺伝性と疾患に続発する二次性があり、前者はパーフォリン遺伝子異常等が原因となり乳幼児に、後者は成人に主に発生します。後者の原疾患の約半数は感染症であり、その約半数はEBV疾患です。感染症以外では、悪性リンパ腫や自己免疫疾患が多くみられます。NK/T細胞腫瘍を背景に持つHLHは、予後不良です。診断には右記の基準を用いますが、遺伝子変異が認められた場合は基準を満たさなくてもHPSと診断します。

国際組織球協会(Histiocyte Society)による診断基準では、

①発熱(7日以上持続、ピークが38.5℃以上)
②脾腫(季肋下3cm以上)
③末梢血での2系統以上の血球減少
(好中球＜1000/μL、Hb＜9.0g/dL、PLT＜10万/μL)
④高TG血症あるいは低フィブリノゲン血症　(空腹時TG≧265mg/dL、フィブリノゲン≦150mg/dL)
⑤骨髄・脾臓・リンパ節などでの血球貪食像
⑥NK細胞活性の低下
⑦高フェリチン血症(≧500μg/L)
⑧sIL-2R高値(≧2,400U/mL)

の8つの症状・所見のうち5つ以上が認められる場合に診断します。15歳以上では続発性の可能性が高く、基礎疾患を検索することが必要です。治療は、免疫化学療法や造血幹細胞移植(HSCT)が行われます。1/3にDICを合併します。

サイトメガロウイルス(CMV)感染症

サイトメガロウイルスに感染すると、しばしば伝染性単核球症類似疾患となります。日本人成人の約70%はCMVに既感染で、抗CMV-IgG抗体が陽性を示します。ペア血清による抗体価の上昇や抗CMV-IgM抗体を検出した場合は、活動的なCMV感染を疑います。抗CMV-IgM抗体はCMVの初感染だけでなく、再感染や回帰感染でも陽性となります。CMV-DNAは、CMV潜伏感染でも陽性となることがありますので、それだけで病因との診断はできませんし、保険適用にも制限があります。

他の感染症と異なり、CMV感染症では抗体陰性者(非感染者)におけるCMV感染対策が重要となり、特に妊婦は妊娠中の感染予防対策が重要です。IgG抗体が陽性であっても、異なるCMV株には感染しますので、終生免疫を持つわけではありません。

サイトメガロウイルス抗原検査
(CMVアンチゲネミア法)

CMVが好中球に感染すると、極めて早期よりpp65という構造蛋白を発現します。末梢塗抹標本を、pp65特異モノクローナル抗体で処理して検鏡します。感染細胞では核が赤～赤紫色に染色され、CMVの感染が診断されます。非感染細胞や潜伏感染状態の細胞ではCMV抗原は発現しませんので、CMV抗原陽性細胞の検出はCMVが活動的な状態であることを示します。臨床症状より早期に陽性となることから診療に有用です。

サイトメガロウイルス感染症の治療薬

ガンシクロビル(GCV)は点滴静注薬であり、ウイルスがコードするUL97プロテインキナーゼによって1リン酸化され、ACV同様に細胞の酵素によって2リン酸、3リン酸化され、ウイルスDNAポリメラーゼを競合的に阻害します。全てのヘルペスウイルスに対して活性を示しますが、骨髄抑制等の副作用があります。吸収効率を向上させた経口薬のバルガンシクロビルも(VGCV)使われます。同薬は、腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかにガンシクロビルに変換されます。ホスカルネット(FOS)は点滴静注薬であり、DNAポリメラーゼのピロリン酸結合部位に直接作用してDNAポリメラーゼ活性を抑制します。

外部参照　先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン 2023
https://www.jspid.jp/wp-content/uploads/2023/03/CMV-guidelines-2023.pdf

エンテロウイルス

エンベロープを持たない、プラス1本鎖RNAウイルスです。4種類のカプシド蛋白を持ちます。多くは夏期を中心に流行します。

手足口病：手、足、口、臀部、陰部等に水疱性発疹がみられる疾患です。大多数が5歳以下であり、夏期に発生します。コクサッキーウイルスA6,10,16とエンテロウイルス71(EV-A71)によるものが代表的です。飛沫や糞便を介して感染し、潜伏期は3～5日です。38℃までの発熱が多く、咽頭痛がみられます。EV-A71によるものは、無菌性髄膜炎や急性脳炎を起こすことがあります。CV-A6によるものは、広範な皮疹、発熱、発症数週間後に爪甲剥離がみられます。治癒後も数週間便中へのウイルス排泄が続きます。

ヘルパンギーナ：軟口蓋や口蓋弓部に水疱や潰瘍を形成する疾患です。潜伏期は2～7日です。小水疱が自潰すると咽頭痛が生じ、食料の摂取や飲水が困難になります。発熱、頭痛、消化器症状も伴います。コクサッキーウイルスA2～8,10(HEV-A群)が多くみられます。

その他：EV-D68は呼吸器感染症と弛緩性麻痺を起こします。秋季に感染者が増加します。

アデノウイルス

エンベロープを持たない、2本鎖DNAウイルスです。12個のファイバーの先端にあるノブで細胞に結合して侵入します。

咽頭結膜熱(プール熱)：主としてアデノウイルス3、4、7型により、主に小児が罹患します。夏季にプールやその際のタオルの共用で感染することが多いため、プール熱ともよばれますが、飛沫や糞便を介する感染もあります。潜伏期間は5～7日であり、間欠的な高熱、咽頭痛、扁桃の腫脹、結膜充血がみられ、3～5日持続します。眼症状は、片側に始まり、反対側にも移行します。高熱のわりには、全身状態は良好です。

流行性角結膜炎：アデノウイルス8、19、37型によるものが多くみられますが、その他の型によるものも少なくありません。7～10日の潜伏期の後、片側もしくは両側性の結膜の充血や滲出物が見られますが、全身性の症候は軽度です。耳前リンパ節が有痛性に腫脹します。呼吸器感染後に髄膜脳炎が続発することがあります。

角急性呼吸器疾患：4,7型でみられます。

感染性胃腸炎：31,40,41型でみられます。

出血性膀胱炎：11型でみられます。

麻疹ウイルス抗体　　基準値　IgG 2.0未満(EIA法)　IgM 0.8未満(EIA法)

麻疹ウイルスはパラミクソウイルス科モルビリウイルス属に属し､エンベロープを持つマイナス一本鎖RNAウイルスです。麻疹と臨床診断した段階で、検査結果を待つことなく直ちに所轄の保健所に届け出をします。感染者が一人の時点で対応しないと、確実に集団発生につながります。

麻疹の症状：麻疹ウイルスに感染すると、約10～12日の潜伏期間の後、発熱､鼻汁､咳嗽が起こり、前駆期もしくはカタル期と言い、数日間持続します。その後一旦解熱しますが再発熱(39℃～40℃台)と共に全身に発疹が出現する疾患です。発疹は耳介後部や前額部に出現し、体幹･四肢へと拡大していきます。通常、手掌には発疹を認めません。発疹は1cm以下の紅斑性丘疹ですが、暗赤色に変化していき、色素沈着を残して消退し､落屑を伴うことがあります。顔面の発疹は融合傾向がありますが、必ず健常皮膚面を残すのが特徴です。発疹出現の1～2日前に、Koplik斑と言われる口腔粘膜に発赤を伴う白色斑点の集合が見られることがあります。診断に役立ちますが､風疹や伝染性紅斑でも認めることがあります。肺炎､中耳炎､クループ症候群､腸炎を合併することがあります。血液検査では、白血球､リンパ球､血小板の減少がみられ、AST､ALT､LDHの上昇も認めます。数ヶ月にわたって免疫機能が低下し､ツベルクリン反応の陰転化や結核の再燃もみられます。

麻疹の診断：発症後1週間以内の場合は、血液(EDTA採血)､咽頭拭い液､尿の3点セットを所轄保健所を介して地方衛生研究所に依頼し、PCR法による麻疹ウイルス遺伝子の検出を行います。IgM抗体陽性の場合、麻疹と診断できますが、発疹出現後4日以降でないと陽性とならないので、届出に間に合いません。HHV-6、HHV-7、パルボウイルスB19等でも弱陽性になることがあり注意が必要です。IgG抗体陽性は免疫の保有を示し、過去の感染や予防接種に依存します。麻疹に対する免疫の確認には感度の低いCF法は用いず、EIA法あるいはPA法を用います。学校保健安全法では第二種に分類され、「発疹に伴う発熱が解熱した後3日を経過するまで出席停止」と定められています。診断医は全数届出義務があります。

麻疹の感染力：麻疹ウイルスは感染力が強く、飛沫及び空気感染にて伝染します。症状発現1日前から発疹消失後4日目まで感染能力があり、特にカタル期に強くみられます。確定患者の滞在空間は、最大2時間まで伝搬リスクを有し、抗体を持たない者が同室にいた場合ほぼ100%感染発病しますが、72時間以内にワクチンを接種すると、発病が阻止されます。ワクチン未接種者だけでなく、過去に1度しか接種をしていない人は､5%に抗体陰性者がみられるため、緊急ワクチン接種の対象となります。実効再生産数(R_0)は､12～18であり極めて高い伝染力であり、先進国でも死亡率は0.1%あります。

麻疹ワクチン：発育鶏卵の胎児杯細胞で継代して樹立させたワクチンです。1972年10月1日生まれ以降の人より1回の定期接種がなされるようになり、2000年4月2日生まれ以降の人より2回の定期接種がなされるようになりました。前者の方も、その後の特例措置で2回目の接種を行った方がいます。現在は、麻疹･風疹の混合ワクチンであるMRワクチンを第1期…生後12月から24月に至るまでの間にある人、第2期…小学校就学前の1年にある人(幼稚園等の年長に相当する人）の2回接種を行っています。

2015年に日本は麻疹排除国としての認定を受けましたが、海外からの伝播による小流行は続いています。ワクチン接種が進んだ結果、小児の発病は少なくなりましたが、十分な免疫を持たない成人の発病が相対的に増加し、2019年は20歳以上の発病者が71%を占めています。2回ワクチンを接種した場合は十分な抗体が獲得出来ない場合であっても、感染後に他者への感染源となることは殆どありません。

なお、麻疹も風疹も0歳での緊急接種は免疫の獲得が不十分なので接種回数の含めません。

麻疹の発症を阻止できる抗体価は500mIU/ml、感染を阻止できる抗体価は1000mIU/mlと国際単位表示では報告されています。国内の検査でカットオフ値とされている抗体価4は国際単位に換算すると184mIU/mlであり、発症を阻止できるレベルではありません。ガイドラインで医療者に求められる16以上は、500mIU/mlを超えているため、発症阻止には十分と言えます。大多数が自然感染している高齢者は､十分な免疫を持っていると考えられています。

一般に、抗体価はEIA/IgG法で測定されますが、本法で測定される抗体価は中和抗体以外も含んでおり、感染防御能を正確に知るにはPRNTという方法が適切ですが標準化が困難等の理由で普及していません。現在、EIA/IgG法では感染防御の基準を16.0としていますが、これは既感染と考えられる者の防御抗体価の基準であり、ワクチン

接種済みの基準抗体価ではありません。
「医療関係者のためのワクチンガイドライン第4版」では、抗体価測定は感染歴の自己申告がある場合に感染歴の確認(終生免疫の確認)に限定しており、感染歴の申告がない場合は抗体価が高くても感染防御の証拠にはならないとして、ワクチン接種歴の確認及び2回接種の完遂を徹底し、安易に抗体測定をしないように注意しています。

修飾麻疹：麻疹に対して不十分な免疫を持った者が感染して発症する軽症の麻疹です。潜伏期間の延長、高熱の欠如、発熱期間の短縮、Koplik斑の欠如、発疹の限局、癒合しない発疹等の非定型的症状を伴います。ある程度抗体を保持していることや免疫を記憶しているB細胞から速やかに抗体が産生されることが軽症にとどまる理由です。IgG抗体とIgM抗体が共に陽性です。

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）：麻疹ウイルス感染6～8年の後に発症し、緩徐に進行していく小児のスローウイルス感染症です。進行性の知能障害、痙攣、失調症がみられ、脳波では周期性同期性放電(PSD)がみられます。脳脊髄液の麻疹抗体価の上昇で、診断が確定します。髄液のPCRでは、麻疹ウイルスは検出されません。根本的治療がなく、救命が極めて難しい疾患です。

外部参照

医療機関での麻疹対応ガイドライン 第七版
https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/measles/guideline/medical_201805.pdf

医師による麻しん届出ガイドライン 第五版
https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/measles/guideline/guideline03_20230516.pdf

風疹ウイルス抗体

基準値　IgG 10IU/mL（CLEIA法）2.0未満(EIA法)
IgM 0.8未満(EIA法)

風疹ウイルスは、マトナウイルス科ルビウイルス属に属するエンベロープをもつプラス一本鎖RNAウイルスです。飛沫感染が主であり、上気道より侵入して局所リンパ節で増殖し、ウイルス血症を経て発症します。潜伏期間は2～3週です。発症1週間前から、発症1週間後まで感染能力があり、基本再生産数は5～7です。麻疹と異なり、発症7日前から感染能力があるため、暴露を知った後のワクチン接種では発症抑止には遅すぎます。発熱、発疹、リンパ節腫脹が3主徴です。皮疹は、淡紅色で顔面にはじまり全身に拡大していきます。融合傾向は少なく色素沈着も残しません。耳介後部や後頭部リンパ節の腫脹が主に見られます。咽頭痛、関節痛、眼球結膜の充血も随伴することがあります。多くは軽症に終わり平均3日で治癒しますが、5000人に1人が風疹脳炎に、3000人に1人が血小板減少性紫斑病になります。不顕性感染は15～30%程度であり、不顕性であっても他者への感染を起こします。男性はワクチンの接種率が低いので、流行時は女性の数倍の患者が発生します。

妊娠20週までに感染すると、顕性・不顕性にかかわらず、高率に胎児が先天性風疹症候群(CRS)となります。白内障、心疾患、難聴が3徴ですが、必ずしもこれら全てがそろうわけではありません。先天性心疾患は、動脈管開存が最も多く、肺動脈狭窄、心房中隔欠損、心室中隔欠損、大動脈縮窄症等があります。風疹ワクチンを接種する最大の目的はCRSを予防することです。十分な免疫を得るには、2回の接種が必要です。

学校安全衛生法では「発疹が消失するまで出席停止」とされています。

風疹は5類感染症であり、全数報告対象となります。（IgM抗体の結果を待ってはいけません。）

風疹の診断にはIgM抗体の検出が簡便ですが、発疹出現後4日以降でないと陽性化しないことが多く、逆に現感染でなくても軽度IgM抗体が上昇している者も存在します。このことから、風疹を疑った場合、PCR検査にて確定診断することが必要です。発症後速やかな検体採取が必要で、EDTA加全血、咽頭拭い液、尿を地方衛生研究所に送ります。咽頭拭い液が最も高い検出率を示し、抗体ができると血液からの検出は急速に低下します。

風疹ウイルスは、E1遺伝子の塩基配列により13の遺伝子型に分類されます。風疹ワクチン株は遺伝子型1aで、感染者から検出される遺伝子型は、世界では1Gと2B、日本では1Eと2Bです。

風疹ワクチン接種対象者の変遷

風疹ワクチンの接種対象者は生年月日により異なっています。

1962年4月2日～1979年4月1日　中学生の時に女性のみ集団接種
1979年4月2日～1987年10月1日　中学生の時に男女とも接種
　　一部は1～5歳の時にMMRワクチン接種
1987年10月2日～1990年4月1日　1～7.5歳に男女とも接種　もしくは
　　1～5歳にMMRワクチン接種
1990年4月2日～2000年4月1日　上記に加え、男女とも中1もしくは高3時に
　　MRワクチン接種(5年間の特例措置)
2000年4月2日以降　　男女とも1歳と就学前の接種

1979年4月2日生以降は全て個別接種ですので、接種していない可能性もあります。

女性はあらかじめ1ヵ月避妊した後に接種し、接種後は2ヵ月避妊します。麻疹の排除状態を維持するためには集団免疫率を95%以上に保つことが必要ですが、風疹は麻疹より感染力が低いため、85%で可能です。風疹が排除状態に至っていないのは、以前は男児の接種がなかったため、男性の感染が多いためとされています。

風疹ワクチンは、ウサギ腎細胞で継代されます。ウサギは30℃以上では代謝が低下するため、低温で増殖するように馴化されます。

ムンプスウイルス抗体　基準値　IgG 2.0未満(EIA法)　IgM 0.8未満(EIA法)

ムンプスウイルスは、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)を起こすウイルスです。16～18日の潜伏期間の後に発熱と耳下腺腫脹で発症します。耳下腺腫脹は、片側、両側のいずれもあり、圧痛を伴います。食物摂取や発声により痛みは増強します。急性の耳下腺部位の腫脹が起こる、反復性耳下腺炎、化膿性耳下腺炎、唾石症、急性リンパ節炎等の鑑別が必要です。ムンプス発症患者の大部分は10歳以下です。学校安全衛生法では、「唾液腺の腫脹が発現した後5日を経過し、かつ全身状態が良好となるまで出席停止とする」と定められています。

ムンプスウイルスは、パラミクソウイルス科のエンベロープを持つマイナス1本鎖RNAウイルスです。流行は春に多い傾向があります。半数近くが不顕性感染に終わります。主に飛沫感染により伝播し、上気道粘膜やリンパ節で増殖した後、ウイルス血症をおこして耳下腺や様々な臓器に広がります。小児は通常軽症に止まりますが、思春期以降の感染では、無菌性髄膜炎、膵炎、精巣炎、卵巣炎、難聴を合併することがあります。思春期以降に感染すると20～40%に精巣炎を合併し、両側の精巣炎では半数以上に妊孕性が低下します。難聴の発生率は、1/400～1/20000とデータに幅がありますが、多くが高度の難聴で不可逆的であり、回復は困難です。このため、予防接種率を高めて罹患を防ぐことが大切です。

診断はIgM抗体高値により行いますが、発症直後やワクチン接種歴がある場合などはIgM抗体が検出されない場合があります。発症直後と回復期のペア血清でIgG抗体価の有意な増加があれば診断は可能ですが、診断時期としては遅れます。

MMRワクチンとおたふくかぜワクチン

MMRワクチンは、弱毒麻疹ウイルス、弱毒ムンプスウイルス、弱毒風疹ウイルスを含む3種混合ワクチンです。ムンプス及び麻疹のワクチンは、発育鶏卵の胎児杯細胞で継代して樹立させた生ワクチンです。日本では1989年から接種されましたが、接種後にムンプスワクチン株による無菌性髄膜炎が0.08%の頻度で発生し、1～10%ある自然感染より低いものの、1993年5月より接種は中止されました。現在は、麻疹風疹混合ワクチン(MRワクチン)または各ワクチンの単独接種をしています。ムンンプス単独のワクチン接種での無菌性髄膜炎の発生率は0.1～0.01%です。ムンプスに対して十分な免疫を得るためには、4週間以上の間隔を開けて2回接種することが必要です。抗体陽転率は、1回接種で90%、2回接種で92～100%です。1歳以上で2回の予防接種をした場合、以後接種の必要はなく、抗体検査も不要です。罹患既往であっても再感染がありえますので、抗体価で接種の必要性を判断します〔340頁参照〕。任意接種であるため接種率が40%と低く、4～5年ごとの流行がみられます。

パラミクソウイルス科と近縁のニューモウイルス科に属するウイルスに下記のものがあります。いずれもインフルエンザと比較して発熱は軽度ですが、咳嗽・喀痰・息切れはより強い傾向があります。コロナ前は、hMPVは春に、RSVは秋から冬に流行がみられましたが、コロナ禍での発生は激減しました。コロナ後はどの様になるかは不明です。

RSウイルス(ヒトオルソニューモウイルス)

エンベロープ上にF蛋白とG蛋白を持ち、G蛋白の違いでA型とB型に分類されますが、臨床上の差はありません。F蛋白はウイルス膜と細胞膜の融合をさせる働きを持ち、感染成立に必須の役割を果たします。

1歳までに50%、2歳までにほぼ100%が感染し、その後も高齢者になるまで繰り返し感染します。高齢者は年間5%程度が罹患します。飛沫感染や接触感染により主に鼻粘膜から侵入し、2～8日の潜伏期の後に上気道炎を発症します。RSVは細胞融合により合胞体を作り隣接細胞に広がっていきます。RSV自体は細胞障害性は乏しく、免疫応答により炎症が惹起されます。感染性分泌物が下気道に流入すると、細気管支炎を起こし、小児にしばしば見られ、時に重篤化します。以前は冬期に流行しましたが、夏期の流行に変化しています。他のウイルス感染症と異なり、移行抗体が存在する乳児においても感染して発病します。成人において一般に全身症状に乏しく、症状の出現や進行は緩徐です。高齢者や基礎疾患を持つものは肺炎に進展することがあり、成人市中肺炎の約3%を占め、毎年5000～7600人がRSウイルス感染に起因して死亡しています。初感染では発症後一週間余りの間は鼻咽頭分泌物よりウイルス抗原が分離されます。イムノクロマト法による診断も行われますが成人では外来診療での保険適用はありません(COVID-19、FluA、FluBを合わせた4種の疾患を判別するキットもあります)。成人は小児よりウイルス量が1/1000程度と少なく、感度は83%であり陰性でも感染を否定できず、発症直後は陽性とはなりません。PCR法やペア血清による抗体価上昇も診断に使用されます。治療は対症療法です。

ヒトメタニューモウイルス(hMPウイルス)

RSウイルスにつぐ小児の重症下気道感染症の原因となり、成人市中肺炎の4%程度を占めます。RSウイルスより年長児に多い傾向があり、冬から春にかけて流行します。潜伏期間は4～6日であり、通常1週間程度で回復します。臨床症状からは、RSウイルス感染症との鑑別は困難です。診断はPCRが優れますが実施出来る機関は少なく、迅速抗原検査は感度が劣ります。何度でも感染し発病し、再感染でもIgM抗体が上昇します。治療は、対症療法です。

RSウイルスワクチンについて

RSウイルスには有効な抗ウイルス薬がないため、ワクチンによる予防が求められます。2024年1月に、60歳以上の高齢者向けのRSウイルスPreF3抗原(RSVPreF3)とアジュバントを含んだワクチンであるアレックスビー™筋注用が発売されました。60歳以上の高齢者の下気道感染を80%以上低下させ、重症化予防効果は94%以上あります。さらに同年6月には、高齢者に加え24～36週の妊婦にも接種可能な組換ワクチンであるアブリスボ™筋注用が使用可能となりました。生後間もない新生児は免疫が未熟であるためワクチン効果が期待できないので、母体からの移行抗体により児を守るという考え方です。生後6ヵ月までの感染を70%低下させます。いずれのワクチンもF蛋白質(融合蛋白質)を抗原としたものです。問題は接種費用が3万円程度と高額であることであり、接種を阻んでいます。ワクチン接種後2年までの有効性は示されていますが、それ以降に関しては十分なデータはありません。mRNAワクチンのmRESVIAは承認申請中です。

基礎疾患を持つ24ヵ月以下の小児に対して、抗体薬のパリビズマブ(シナジス™)が使用可能であり、流行期にあわせて筋注します。さらに半減期を延長させ6ヵ月間有効なニルセビマブ(ベイフォータス™)も使用可能となり、1シーズンに1回の投与でよくなりました。同薬は米国で乳児入院を71%減少させたという報告があります。いずれも遺伝子組み換え抗RSVヒト化モノクローナル抗体です。

開発中の薬剤としてziresovirがあります。RSV融合蛋白質阻害薬です。細胞との融合および侵入を阻害する薬剤として期待されています。

1960年代にホルマリン不活化ワクチン(FI-RSV)が開発されましたが、予後をかえって悪化させました。Th2に偏った免疫応答によるアレルギーと細胞性免疫を誘導できなかったことが一因です。Th1/Th2のバランスのとれた免疫を誘導するワクチンの必要性が認識されました。

ワクチンの副反応

アレックスビー™：接種部位(疼痛 60.9% 紅斑 7.5% 腫脹 5.5%)　全身反応 (疲労感 33.6% 筋肉痛 28.9%)
アブリスボ™　　：接種部位(疼痛 10.5% 紅斑 2.7% 腫脹 2.4%)　全身反応 (疲労感 15.5% 筋肉痛 10.1%)

インフルエンザウイルス抗原　　基準値　陰性（イムノクロマト法）

インフルエンザは感染後1～4日(平均2日)の潜伏期の後発症します。咽頭痛等の上気道炎症状に加え、高熱､関節痛､筋肉痛を伴います。発熱は2～4日持続し、B型では途中で一旦解熱する二峰性の発熱がしばしば見られます。二次性細菌性肺炎を起こすことがあり、多くは一旦軽快後再発熱と膿性痰を示します。まれに発病から数日以内に原発性インフルエンザ肺炎を起こすことがあり、呼吸困難､血痰､チアノーゼを伴います。

インフルエンザ肺炎の大部分はA型によるものです。二次感染による肺炎の半数は肺炎球菌によるものであり、その他、頻度順に緑膿菌､MSSA､アスペルギルス属､インフルエンザ桿菌によるものがあります。

インフルエンザウイルス抗原簡易診断キット

インフルエンザウイルスの排泄は発症前1日～発症後4日後くらいまでありますが、簡易診断キットで感知できるのは、10^3～10^6PFU/mL以上のウイルス量が多い発症後12時間から48時間の間です。この期間は、治療薬が効果を発揮しやすい病期でもあります。診断キットの大部分は、核蛋白(NP)を検出しています。近年の製品はヒト由来のH1,H3だけでなく、トリ由来のH5,H7を含めた全ての亜型ウイルス検出が可能であり、新型インフルエンザ出現時に対応出来るよう作られています。感度は、検査キットの違いや、発病からの経過時間､検体の取り方等、多くの影響を受けますが､咽頭拭い液で60%程度、鼻咽頭拭い液で80%程度、鼻腔吸引液で95%程度です。検査の特異度は98%以上ありますので、流行時に陽性に出た場合は、インフルエンザと診断してほぼ間違いはありません。非流行時は､偽陽性の可能性は大きくなります。検査が陰性であっても、臨床症状からインフルエンザが疑われるときは、通常インフルエンザの治療を行います。陰性の場合、保険診療では発症48時間以内での再度の検査が可能です。B型はA型に比し、やや感度が低い傾向があります。成人と小児では、成人でやや感度が低くなるデータがあります。重症例やハイリスク患者に対しては、遺伝子検査の活用が、国内外で提唱されています。

抗インフルエンザ薬の使用について

日本では、インフルエンザ罹患者全てに早期の抗インフルエンザ薬による治療を勧めており、多数の薬剤が使用可能です〔366頁参照〕。　WHOではリスクのない健康な成人･小児の軽症のインフルエンザは、抗インフルエンザ薬の治療対象とはしていません。逆にリスクのある患者にはオセルタミビルの投与を推奨しており、重症化と死亡の防止効果を認めています。オセルタミビル以外の薬剤は使用しないとしていますが、同薬に耐性の場合はザナミビルやラニナミビルの使用を認めており、内服できない場合はペラミビルの使用を認めています。

米国は、以前はWHOと同様に投与に積極的ではありませんでしたが、最近は合併症がなくても発症48時間以内であれば抗インフルエンザ薬の投与を考慮するとしています。外来ではオセルタミビルとバロキサビルを入院患者にはオセルタミビルが推奨されています。

WHOも米国もエビデンスの豊富さから、オセルタミビルの使用を勧めています。海外では、臨床試験で有効性が示されなかったことから、ラニナミビルは使用されていません。オセルタミビルはB型に対しては効果はやや劣ります。バロキサビルはオセルタミビルと比較してA型に対して同等、B型に対してはより強い効果を示します。A(H3N2)に使用すると耐性ウイルスが生じやすいというデータがありますが､問題なしとする見解が主流です。CDCは免疫抑制者へのバロキサビルの投与は推奨していません。オセルタミビルとバロキサビルの併用でウイルス量はより低下しますが、臨床症状の改善に単剤投与と比較して変化はありません。妊婦と授乳婦のバロキサビルの使用は、米国では不可、日本では記載がありません。

ノイラミニダーゼ阻害薬は、症状発現から48時間以内の投与が有効率が高いため推奨されていますが、その時間を超えても効果はありますので処方が勧められます。

家庭内伝播による発症予防効果は、オセルタミビル(68～89%)、ザナミビル(82～84%)、ラニナミビル(46～78%)、バロキサビル(86%)という報告があります。

妊婦は、胎児を異物として見なさないよう、免疫寛容の状態にあり、一般に感染症には要注意です。オセルタミビルとザナミビルの妊婦への安全性は認められています。

ペラミビル以外は予防投与が認められています。その際、オセルタミビルとザナミビルは、1日1回投与となります。

学校保健安全法では「発症後5日経過し、かつ解熱した後2日を経過するまで（但し幼児は、解熱後3日を経過するまで)登校禁止」となります。

外部参照　インフルエンザ診断マニュアル（第5版）　　令和5年8月
https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/influenza20230829.pdf

インフルエンザウイルスの変異

インフルエンザウイルスは、マイナス一本鎖のRNAウイルスです。インフルエンザウイルスは、核蛋白と膜にあるM蛋白の抗原性の違いにより、A型、B型、C型に分類されます。A型は最も症状が強く毎年流行が問題となります。A型はヒトだけでなく、ブタ、トリ、ウマ等の動物にも感染します。A型には、HA抗原により分類した16の種類があります。ヒト型とトリ型という分け方もあり、通常ヒトが感染するのは、ヒト型のウイルスです。トリ型ウイルスはヒトには感染しませんが、ブタはトリ型とヒト型の両者に感染します。トリ型とヒト型がブタに同時に感染すると、体内でインフルエンザウイルスの遺伝子交換がおこり、新型のウイルスが誕生する可能性があり、抗原不連続変異または抗原シフトと言います。新型ウイルスには、免疫を持たないため、重篤な症状を引き起こすことがあります。一般に、RNAウイルスは遺伝子複製時のミスを修復する機構を持たないため変異を起こしやすく、インフルエンザウイルスが毎年小さな変異を繰り返す原因となっています。これを抗原連続変異または抗原ドリフトと言います。

インフルエンザウイルスは、大きな変異を起こすことにより、過去に大流行(pandemic)をもたらしてきました。1918年から3年間に3回起こったスペインかぜ(H1N1)の流行により、世界では2000万人、日本でも39万人近くが死亡しました。1968年には香港(H3N2)かぜ、1977年にはソ連かぜ(H1N1)が出現し、いずれも猛威を振い、両系統のウイルスが現在も小流行を起こしています。近年では2009年にH1N1が大流行し、A(H1N1)pdm09と呼ばれています。2024年末からの流行も同ウイルス株です。

19世紀末に流行したロシアかぜは、インフルエンザと考えられていましたが、当時の記録から、肺などの呼吸器や消化器などへの影響、味覚や嗅覚の喪失、頭痛などの比較的長期の後遺症があったことが知られ、COVID-19と共通点がみられます。現在は、コロナウイルスであるHCoV-OC43によるものとの説が浮上しています。

高病原性鳥インフルエンザ：鳥に感染するA型インフルエンザのうち、ニワトリに対して高い病原性を示すものです。呼吸器だけでなく全身で増殖するため致死的となります。ニワトリは最も脆弱であり、フォアグラに使用するアヒルは軽症か不顕性感染で終わります。

2024年初頭より、米国で乳牛より高病原性H1N1が分離されています。乳牛やヒトに感染しても軽度の症状しか示さず、製造された乳製品も米国での72℃15秒の処理では一部に感染性ウイルスが残るものの摂取しても問題とはなりません。しかし、ヒトから分離された同ウイルスを他の哺乳類に接種すると高い致死率を示します。

インフルエンザ濾胞：インフルエンザ濾胞は、咽頭後壁に見られるリンパ濾胞です。発熱から、平均7.8時間という早期より出現します。直径2mm程度の半球状の淡赤色の隆起があり、融合傾向はなく、イクラ状と表現されます。アデノウイルス感染症でも認められますが、大型で融合傾向があり、周囲粘膜と同色調である点が異なります。濾胞は時間と共に平坦化し、白色化していきます。インフルエンザ濾胞は特異度が高く近年注目されています。

インフルエンザウイルスの増殖と薬剤

インフルエンザウイルスは核蛋白および膜蛋白の抗原性の違いからA型，B型，C型に分類され、A型は赤血球凝集素(HA)とノイラミニダーゼ(NA)の抗原特異性により亜型に分類されます。A型とB型は、8本のRNA分節を持ちます。A型は様々な動物に感染しますが、B型は人にしか感染しません。共に、膜蛋白質のhemagglutinin(HA)を介して気道上皮のシアル酸に結合します。ヒト型はシアル酸がガラクトースにα2,6結合したものに、トリ型はα2,3結合したものに優先的に結合します。この違いは、HAのアミノ酸のわずかな違いによります。ヒトの気道上皮にはシアル酸がガラクトースにα2,6結合したものが、トリの腸管ではα2,3結合したものが主として存在します。ブタの気道上皮には、両者が存在します。このことが、種により感染ウイルスが異なる理由であり、ブタがヒトとトリの両ウイルスに感染する理由です。これまでに、ヒトに感染して問題となった鳥インフルエンザとして、A(H5N1)とA(H7N9)があります。H5亜型高病原性鳥インフルエンザは、1997年に香港で家禽を中心に大流行しました。家禽類の市場では極めて高濃度のウイルスが存在したため種の壁を越えて人にも感染し、犠牲者も生みました。ヒトの終末細気管支や呼吸細気管支にはガラクトースにα2,3結合したシアル酸が存在し、大量に鳥インフルエンザを吸入すると感染すると考えられています。一旦沈静化しましたが、2003年に再出現後渡り鳥を介して世界中に広まりつつあり、感染動物を摂食することにより哺乳類の間にも広まっています。鳥インフルエンザは家禽には致死的な疾病ですが、渡り鳥には無害です。家禽へのワクチン接種は発病を防ぎますが、不顕性感染のため逆に感染を広げるリスクもあります。

気道上皮細胞に接着したウイルスは、エンドサイトーシスによって細胞質内に取り込まれ、リソソームと融合します。ウイルスの遺伝子が細胞質の中に入るには、ウイルスのエンベロープとエンドソーム膜との融合が必要ですが、これには、HAが、HA1とHA2に解裂(開裂)してサブユニット構造になっていなければなりません。これには、気道上皮より分泌されるトリプターゼ・クララ等のプロテアーゼが必要です。細菌の中には、HAを解裂させるプロテアーゼを産生するものが存在し、常在菌や病原菌の影響を受けることがあります。一部のプロテアーゼインヒビターは、インフルエンザ感染を防ぐ作用があります。強毒株のHA解裂部位には連続する塩基性アミノ酸配列が存在し、様々な臓器に存在するプロテアーゼによって解裂され、全身で増殖することができ、重症化しやすくなります。エンドサイトーシスがおこるもう一つの条件として、ウイルス粒子内が酸性になる必要があります。ウイルスの表面には、膜を一度だけ貫通する4量体のM2蛋白というイオンチャネルがあり、酸性のエンドソーム内で活性化されると、プロトンをウイルス内に入れ、中を酸性にします。抗インフルエンザ作用を持つアマンタジンは、M2蛋白の働きを阻害する薬剤です。B型ではNB蛋白が、イオンチャネルの役割を果たしています。プロトンがイオンチャネルを通してウイルス内に入ってくると、ウイルス構造を支えるM1蛋白の殻が崩壊し、インフルエンザウイルス遺伝子は、ウイルスの外に出ることができ、さらにエンベロープとエンドソームの融合により細胞質内に入ることができます。その後、ウイルス複製のため、RNAと核蛋白(NP)は、核の中に入って行きます。インフルエンザウイルスは、宿主のmRNAのキャップ構造を盗み取って自身のmRNAがリボソームRNAに読み込み可能な形にします。キャップ・スナッチングというこの作業を仲介する酵素が、キャップ・エンドヌクレアーゼです。この酵素を阻害することにより、mRNAを介する蛋白合成を抑制するのが、バロキサビルです。核の中で、ウイルスのRNAはウイルス自身のRNAポリメラーゼによって複製されます。ファビピラビルは、RNAポリメラーゼの働きを阻害して、細胞内でのウイルス増殖を抑えます。同薬は、新型または再興型インフルエンザに対し使用が認められています。複製されたRNAは、細胞質に出てゆきます。細胞内で、すべての遺伝子が合成されたあと、ウイルスが細胞質で組み立てられ、出芽となります。出芽に際して、インフルエンザウイルスのHAと上皮細胞のシアル酸の結合を切るのが、ノイラミニダーゼ(NA)です。この作用を阻害するノイラミニダーゼ阻害薬(NAI)がインフルエンザの主たる治療薬となっており、ザナミビル(1日2回5日吸入)、オセルタミビル(1日2回5日経口，感染予防には1日1回)、ラニナビル(単回吸入)、ペラミビル(1回点滴)の4種の薬剤が使用可能です。

インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンは、HA抗原を接種する不活化ワクチンです。A型H3N2、A型H1N1、B型山形系統、B型ビクトリア系統の4種類の抗原を含んでおり、4価ワクチンとなっています。2014年までは、ワクチンに入れるタンパク量は1ml中240μg以下と法律で決められていたため、3種類しか入れることができませんでしたが、2015年より1ml中400μg以下と法律が改正されましたので、B型株を2種含むことができるようになり、B型への効果がより上昇しました。ただ、山形系統ウイルスは、2018年の流行後、殆ど検出されていません。そのため、米国のワクチンは山形系統を省くようになりました。日本でも2025/26シーズン向け製造株は下記のごとく3株に戻されました。

ワクチン株の選択により有効率は左右されますが、A(H3N2)に対する有効率は30%程度で、高齢者に対しては殆ど効果がみられないこともあります。A(H3N2)は鶏卵での増殖が悪く、増殖性を高めるため鶏卵への接種を繰り返した結果、HAの抗原性が変化してしまったことが原因と考えられています。A(H1N1)pdm09に対する効果は高く60～70%あります。B型に対する有効率は50%程度です。1歳以上の小児は、成人より高い効果をしめします。日本では皮下接種が行われていますが、海外では筋肉内接種が主流であり、1/5程度の少ない抗原量で免疫を獲得できる皮内接種も行われています。副反応として局所の発赤・腫脹・硬結が、全身反応として発熱・全身倦怠感があります。一般に高齢者は副反応が軽い傾向があります。

IgA抗体を誘導できる経鼻ワクチンのフルミスト™が2024年10月に発売されました。B型山形系統は最近分離されていないため省かれており、A型2亜型,B型の3価ワクチンです。接種対象は2歳以上19歳未満であり、左右の鼻腔に0.1mlずつ噴霧します。同ワクチンのウイルスは増殖の至適温度が25～33℃と低温であるため、鼻腔内で増殖しやすく、野生のウイルスと異なり生体内で増殖しにくい性質があります。液性免疫と細胞性免疫の両者の誘導が期待されます。しかし、米国では以前に(H1N1)pdm19に対して無効という結果が出たこと等により評価は低く、あまり使われていません。日本での治験でも、A(H3N2)に対する発病防止効果は28.8%で、(H1N1)pdm19に対しては評価はできず、B型に対しては有意差なしと、結果は満足のできるものではありません。抗インフルエンザ薬は効果を低下させ、サリチル酸系医薬品はライ症候群となる可能性があるため、いずれも併用注意となっています。50歳以上、喘息患者、妊婦は禁忌です。

2023年12月に1株あたりの蛋白量を4倍(60μg)にした高用量4価インフルエンザワクチン(エフルエルダ™筋注)が認可され、HAをそれぞれ60μg含みます。従来の不活化HAワクチンと比較して有効性が24%高くなっています。従来のワクチンの製造株はWHOの推奨株を踏まえて国立感染症研究所が複数の製造候補株を推薦し、厚生労働省が決定します。本ワクチンは海外企業による製造であるため、日本のワクチンとは製造株が異なる可能性があります。

13歳以上は1回接種、13歳未満は2～4週の間隔をおいて2回接種です。妊娠中の全期間を通じて接種可能です。妊婦の抗体は、胎児に移行しますので、生後6ヵ月までの児のインフルエンザ罹患を減少させます。ワクチンには防腐剤としてエチル水銀(チメロサール)が含まれていますが、胎児への影響はないとされています。

ワクチン接種について：一般に生ワクチンは病原体が増殖して免疫系を刺激するため、非生ワクチンに比し強い免疫が得られます。筋組織は、毛細血管の血流が豊富で、リンパ組織に薬液が到達しやすいので、皮下接種より筋肉内接種の方がより強い免疫を得ることができます。このため、生ワクチンの多くは、接種時のリスクが少ない皮下接種を選択されることが多くなりますが、非生ワクチンは免疫原性が少ない欠点を補うためにしばしば筋肉内接種が選ばれます。日本では、リスクの減少が重んじられる傾向があり、海外に比し皮下接種が多く用いられます。

2025/26シーズン向けインフルエンザHAワクチンの製造株

A型株　A/ビクトリア/4897/2022(IVR-238)(H1N1)
　　A/パース/722/2024(IVR-262)(H3N2)
B型株　B/オーストリア/1359417/2021(BVR-26)　(ビクトリア系統)

ＳＡＲＳ-ＣｏＶ-２

SARS-CoV-2は、COVID-19の原因ウイルスです。COVID-19は､通称新型コロナウイルス感染症と言われています。潜伏期は3～5日で最長14日ですが､オミクロン株では感染翌日の発症もみられます。インフルエンザと比較して潜伏期は長く、不顕性感染がより多くみられます。飛沫感染と接触感染が主ですが､エアロゾル感染や空気感染を重要視する意見もあります。他者への感染力は発症2日前から存在し、発症日前後に最大となり､発症10日目まで続きます。無症状感染者も感染力を持つところが、同じコロナウイルス疾患であるSARSやMERSと異なるところです。

COVID-19感染時の症状は、発熱､咳､咽頭痛､筋肉痛､悪寒という一般的な上気道感染症症状に加え、味覚障害や嗅覚障害を伴うことが特徴です。野生株(武漢株)､アルファ株､デルタ株､オミクロン株(BA.1･BA.2･BA.5･BQ1.1･JN.1･KP.3)と変異株が出現し、重症化率は減少するものの、感染力が強くなり潜伏期も短くなる傾向に変異しています。通常､流行期ごとに新たな変異株が原因となりますが､第7波と第8波は同じBA.5でした。遺伝子レベルでは同じでも、抗原性が変化したと推察されています。アルファ株では筋肉痛や呼吸困難が多いのが特徴でした。アルファ株とデルタ株は胃腸症状が多くみられます。味覚や嗅覚の障害はデルタ株では多くみられますが、オミクロン株では低頻度です。BA.1は、咽頭痛が強いのが特徴です。治癒後の倦怠感は、野生株と比較してそれ以後の株では数倍の頻度があります。2023年に米国で流行が始まったXBB.1.5は、免疫をすり抜けると言う報告があり、そこから更に変異したEG.5(エリス)はさらにその傾向が強くなっています。2023年秋頃よりJN.1が世界的に流行し、それから派生したKP.3が2024年夏から流行しています(第11波)。KP.3は免疫回避能力や感染力は強いですが、重症化は少ない特徴があります。一部に咽頭痛の強い方や発熱のない方が存在します。死亡率は、武漢株は1.539%、アルファ株は1.643%、BA.5は0.022%というデータがあり、BA.5の死亡率は普通感冒と同程度です。しかし、各流行ごとの感染者数は新規の流行株ほど多くなる傾向があり､死者の数はそれほど減少していないとも言われています。

2024年後半よりXEC株が広がり始め、2025年の流行の主流になる可能性があります。受容体結合領域(RBD)の変異ではなく､スパイク蛋白のN末端領域(NTD)に糖鎖を付与することにより中和抗体から逃れる性質があり、感染力や免疫回避力の向上が危惧されています。

流行株ごとに症状や重症化率の変化がみられますが、既感染やワクチン接種によるホスト側の変化もありますので、どこまでがウイルスの違いによるものかはわかりません。

重症度分類は、酸素飽和度と臨床症状により行われ、軽症は$SpO_2$96%以上で呼吸困難も肺炎所見も認めないもの、中等症Ⅰは93%＜SpO_2＜96%で呼吸困難や肺炎所見を伴う場合、中等症Ⅱは$SpO_2$93%以下で酸素投与が必要場合、重症はさらにICUに入院もしくは人工呼吸器が必要な場合となります。低酸素血症をおこしてもPCO_2が正常に止まることが多いため、自覚症状が乏しいhappy hypoxiaとなることがあり、肺微小血栓がその病態と考えられます。

感染初期は免疫の一次応答(自然免疫)が働き多くの者は治癒しますが一部の者は間質性肺炎となります。ステロイド等で十分な治療が行われないと二次免疫応答(獲得免疫)が反応し､すでにウイルスが消失してるにもかかわらず感作リンパ球がサイトカイン･ストームをおこしさらに間質性肺炎を進行させます。デキサメタゾンの適応はSpO2≦93%にて酸素吸入や人工呼吸管理を必要とする患者ですが、ワクチン接種者における十分なエビデンスはありません。

血栓塞栓症の合併が多いことも特徴です。深部静脈血栓症から肺血栓塞栓症を発症したり、肺胞毛細血管内に生じた微小血栓が増大して中枢に進展して肺血栓症を発生させることもあります。サイトカインによる凝固･線溶系･血小板･接着因子の活性化､内皮細胞への感染によるVWFの放出等が関与します。

糖尿病､高血圧､慢性腎臓病､癌等の患者や高齢者は重症化しやすく、肥満の人も重症化しやすい傾向があります。男性は女性より高率に重症化します。Ⅰ型インターフェロンに対する中和抗体保有者は、重症化するリスクが高いという報告があります。米国の報告では感染者の0.146%に心筋炎が発症し、16～30歳の男性に多い傾向がみられます。微小血管内の微小血栓による虚血性心筋傷害を認め、CD68陽性マクロファージの浸潤が目立ちます。他のウイルス性より劇症化しやすいですが、適切な対症療法により回復します。COVID-19治癒後の後遺症(PASC(post-acute sequelae of SARS-CoV-2),Long COVID)の存在も指摘されており、倦怠感(50%以上)､呼吸苦､遷延する咳嗽､ブレインフォグ､記憶障害､睡眠障害､脱毛､関節痛､胸痛､鼻炎による後鼻漏の訴えや、味覚嗅覚障害の持続も認められます。

検体採取部位：COVID-19の検体として使用されるのは、①鼻咽頭拭い液、②鼻腔拭い液、③唾液の3種類です。

PCRは最も感度が高く、①②であれば、病期を問わず、無症状者においても使用できます。③は、発症から9日以内と無症状者に使用可能ですので、濃厚接触者の感染の有無に使用可能です。

簡易抗原検査(抗原定性検査)は、発症から9日以内に①②の検体で行います。それ以降も可能ですが、信頼性は劣ります。薬事承認を得た一部の製品では発症から9日以内であれば③でも可能です。

検査法の比較

抗原定性検査

イムノクロマト法によりウイルス蛋白を検出する検査です。近年は5分程度で結果を得ることができ、インフルエンザと同時判定可能なものもあります。検出するのは核蛋白(ヌクレオカプシド)ですので、ウイルス表面のスパイク蛋白の変異は、原則として感度と無関係です。陽性結果が出た場合は、直ちに胸部XPや血液検査の追加や、濃厚接触者を含めた生活指導もできることから、実臨床に適しています。感度は定量検査より低いため、ウイルス量の多い発病9日目までしか使用できません。検出感度は、検査キットによって異なりますが、有症状者では70%、症状発症7日目までは78%、Ct値25以下では95%というデータがあります。発症早期に抗原定性検査で陰性となった場合は、追加のRT-PCR検査は原則として必要ありません。無症状者に対して行うのは、感度の点から適切ではありません。ただ、ワクチン接種者や既感染者が大多数となった現在では、ウイルス量のピークは、発症時ではなく数日後に遅れる傾向があり、米国では陰性の場合48時間後の再検を推奨しています。

抗原定量検査

ウイルス蛋白を検出する検査です。RT-PCR法との陽性一致率は91.7%、陰性一致率は97.3%と、感度、特異度ともに優れており、有症状でも無症状でも確定診断に使用できます。しかし、一般診療所ではRT-PCR同様に検査施設に検体を送る必要があり、迅速性は失われます。

RT-PCR

PCR法の一種です。コロナウイルスは、RNAウイルスですので、一旦DNAに変換してから核酸の増幅をさせます。感度は60～90%、特異度はほぼ100%です。最も信頼できる検査ですが、結果を得るまでに時間がかかること、コストがかかることが欠点です。コロナウイルスに感染した場合、他者への感染能力は発症後10日以内に消失しますが、PCR法は遺伝子の断片を検出するため、20日以上陽性の判定が出ることがあります。PCR陽性の無症状病原体保有者も多く存在し、その62.2%に胸部CTで異常所見がみられるというデータがあります。他者への感染力は、ウイルス数に関係し、それは増幅サイクル数であるCt値とも関連し、Ct値の低い陽性者は感染力が強いと考えられます。日本ではCt値40未満を陽性としていますが、Ct値33～35までを陽性としている国が主流です。

抗体検査

感染後1～2週間してIgM抗体が出現し、次いでIgG抗体が出現します。前者は2ヵ月程度でほぼ消失します。感染後は、スパイクに対する抗S抗体、ヌクレオカプシドに対する抗N抗体の両者が陽性となりますが、ワクチン接種後では抗S抗体のみ陽性となり、両者の判別に役立ちます。日本赤十字社の献血を利用した2024年3月4日～3月18日の疫学調査では、N抗体保有者は64.5%(男性64.7%, 女性64.2%)でした。16～19歳は80.5%で最も高く、年齢と共に低下し60～69歳は51.6%でした。前年末の調査にて S抗体保有者は96.3%であり、日本人の殆どが感染もしくはワクチンにより抗体を保有しています。

外部参照

新型コロナ　都道府県ごとの感染状況　(NHK)
https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/data/

新型コロナウイルス感染症対応記録(続編) 2022年～2024年
http://www.jpha.or.jp/sub/topics/2024/20241226_1.pdf?fbclid=IwY2xjaWHbGxJleHRuA2F1bQIxMAABHbl_Xeqocl2yHvnmEA1G_Nc9FBd511KhzdMF4BjLCq1OndrUTgJZh2AL-w_aem_IpVVRyI3XV7BWvRocRocmA

コロナウイルスの構造と分類

コロナウイルスは、直径80～125nmのエンベロープを持つプラス1本鎖のRNAウイルスです。RNAゲノムは、5末端にキャップ構造を持ち、3末端にポリA構造を持っており、そのままmRNAとして働きます。キャップ構造を宿主から借りる必要がないことがインフルエンザウイルスとの違いです。ゲノムは、30kbあり、RNAウイルスとして最大です。RNAの前から2/3は、ウイルスに必要な酵素群がコードされています。その酵素の中に、プロテアーゼ活性を持つものもあり、つながって作られた複数の酵素を、自前のプロテアーゼで切断して分離します。遺伝子は螺旋状のカプシド内にあり、最外層には脂質2重膜でできたエンベロープが存在します。コロナウイルスには、α、β、γ、δの4つの属があり、そのうち人に感染するのはαとβです。()内はレセプタを示します。

αコロナウイルス属［グループ1B］

HCoV-229E(アミノペプチダーゼN)
HCoV-NL63(ACE2)

βコロナウイルス属［グループ2a］

HCoV-HKU1(アセチル化シアル酸)
HCoV-OC43(アセチル化シアル酸)

βコロナウイルス属［グループ2b］

SARS-CoV(ACE2)
MERS-CoV(DPP-4)
SARS-CoV-2(ACE2)

グループ1Bとグループ2aは、以前から知られたウイルスであり、呼吸器感染症や胃腸炎を起こします。グループ2aは、乳幼児や高齢者に下気道炎を起こすこともあります。グループ2bは、2000年以降に確認されたウイルスです。HCoV-HKU1とHCoV-OC43は、インフルエンザウイルスと同様アセチル化シアル酸をレセプターとしています。PCR検査ではN遺伝子を検出するプライマーを使用します。同遺伝子はαβ属に共通するものですので、SARS-CoV-2に特異的なものではありません。

ACE2について〔45頁参照〕

ACE2は、鼻腔、気道、肺、心臓、腸管、肝臓、腎臓等様々な臓器に発現しています。SARS-CoV-2は、ACE2を介して感染を成立させます。血管内皮細胞にもACE2は発現し、重症化との関連も指摘されています。ACE2がウイルスとの結合により消費されると、ATⅡの産生が高まり、炎症、線維化、アポトーシスを促進します。

SARS-CoV-2の感染様式

SARS-CoV-2は、2019年に中国武漢にて発見されました。自然宿主はコウモリと思われますが、中間宿主はセンザンコウの可能性が指摘されています。ゲノム5'末端から、ORF1a、ORF1b、spike(S)、ORF3a、envelope(E)、matrix(M)が存在します。

リガンドとして働くS蛋白は、S1とS2というサブユニットで構成された単量体が3分子会合したものです。S1サブユニットは、受容体結合ドメイン(RBD)と膜融合ペプチドで構成されます。感染する際には、まずS蛋白がFurinによりS1とS2に解裂し、S1に存在するRBDが細胞のACE2に結合します。ACE2は細胞膜内にありますが一部は膜外に露出しており、受容体となります。次にS2が細胞表面のセリンプロテアーゼであるTMPRSS2(transmembrane protease serine 2)により解裂活性化され、fusion peptideを介して細胞膜と融合します。その後、RBDとACE2の結合がTMPRSS2により切断され、ウイルスは細胞質内に入っていきます。他に、ウイルスがエンドサイトーシスにより一旦エンドソーム内に取り込まれ、リソソームと融合後カテプシンLによりS蛋白が切断されて細胞質内に入っていく経路が知られています。エンドソーム内には、自然免疫系のTLR7が発現しており、ウイルスRNAを認識してIκBシグナルを介して1型IFNを誘導し、感染阻止に働きます。武漢株やデルタ株は主にTMPRSS2を介する前者の方法で、オミクロン株は主に後者の方法で侵入します。前者の方法は肺実質細胞、後者の方法は気管支細胞での感染と関連が強く、オミクロン株が上気道感染にとどまり重症化しにくい一因と考えられています。コロナウイルスは、RNAウイルスとしては例外的にゲノム複製時のエラー修復機構を持っており、変異しにくいウイルスです。しかし、莫大な増殖が行われるとそれでも変異株は出現し、S蛋白のACE2結合部位であるRBDにアミノ酸変異を持つウイルスが世界で流行を起こし続けています。

重症化因子について

自己抗体等によりⅠ型IFNが低値になることは重症化に関与します。DOCK2はリンパ球の遊走活性化やI型IFNの産生に働く蛋白であり、*DOCK2*バリアントは重症化と関連しています。凝固系の亢進も重症化に関与し、von Willebrand因子やFⅧの増加が見られます。

COVID-19の検査データ

リンパ球減少、LDH上昇をしばしば認めます。プロカルシトニン上昇は認めません。Dダイマーとフェリチンの上昇は重症化の指標となります。その他、重症例で増加するのは、フィブリノゲン、FⅧ、VWF、赤血球分布幅(RDW)、白血球数、トロポニンIです。重症化と高サイトカイン血症との関連は当初より指摘され、IL-6、IL-1β、IFN-λ3が重症例では増加しています。COVID-19患者の2～5割にaPLが検出され、易血栓性との関連が疑われます。CTでは、胸膜直下優位、下肺野優位のすりガラス陰影を認めます。〔531頁参照〕

COVID-19と免疫

COVID-19は、SERSやMARSと同様にⅠ型IFN応答を抑制するため、増殖が急速に進みます。軽症の場合T細胞とサイトカインにより排除され治癒に向かいますが、一部の患者は免疫反応が暴走し、T細胞による免疫介在性炎症性間質性肺炎となります。この組織障害は急速に起こるので、攻守が入れ替わる時期を逃さず、ステロイド等の免疫を抑制する薬剤の投与をすることが予後に影響してきます。

免疫不全を基礎に持つ患者ではウイルスそのものにより組織侵襲型疾患となり重症化します。小児は軽症に止まりますが、時に感染して免疫成立後に川崎病類似の病状を呈することがあり、小児多系統炎症性症候群(Multisystem Inflammatory Syndrome in Children：MIS-C)と呼ばれます。消化器症状や心不全が多くみられます。成人でも同様の病態を呈することがあります(MIS-A)。

COVID-19の肺病変

ACE2をレセプターとして2型肺胞上皮細胞に感染すると、上皮が落ちて、筋線維芽細胞が出現して肉芽を形成します。肉芽が吸収されればそのまま治癒しますが、肉芽が線維芽細胞にとって変わられると、肺線維症となり、拘束性肺疾患となり、呼吸機能が低下します。

ウイルス肺炎が多く細菌性肺炎の合併は稀です。高齢者では、オミクロン株感染時の誤嚥性肺炎が増え、肺炎の4割程度を占めるようになりました(下葉や背側優位の陰影があれば疑います)。

COVID-19の治療

抗ウイルス薬：RNAポリメラーゼ阻害薬のレムデシビル(経静脈薬)とモルヌピラビル(経口薬)が、プロテアーゼ阻害薬のニルマトレルビル(経口薬)とエンシトレビル(経口薬)が使用可能であり、病初期での重症化の阻止が期待できます。

モルヌピラビル：有効性は臨床試験により様々ですが、腎機能障害でも使用でき、薬物相互作用や副作用が少ない使いやすい薬剤です。

ニルマトレビル：CYP3Aを阻害して血中濃度を高く維持するために、リトナビルとの合剤(パキロビッド™パック)となっています。経口薬の中で最も高い有効性を示しますが、他の薬剤の代謝遅延による作用の増強や副作用の発現がおこりえます。大多数の薬剤への影響は効果の増強ですが、クロピドグレル、バルプロ酸、テオフィリンは効果が減弱します。高齢者やリスク因子の保因者により有意な効果がみられ、特にワクチン接種者に有用性が強く見られます。

エンシトレルビル：重症化リスクがなくても投与可能ですが、薬剤相互作用には注意が必要です。ウイルス量の減少や臨床症状改善までの時間の短縮がみられますが、予後の改善に関しては十分なエビデンスはありません。

中和抗体薬：軽症者を対象としたコロナウイルスに対する中和抗体薬は、重症化回避の評価を得ていますが、点滴投与の必要性や高価格が普及の妨げとなっています。中和抗体薬にはカシリビマブ/イムデビマブとソトロビマブがあります。前者はオミクロン株に耐性であり、後者はBA.2に対する効果が低下しています。チキサゲミマブ/シルガビマブという筋注用の中和抗体薬も承認され、予防薬としても使用可能です。

発症抑制抗体：暴露前発症抑制を目的とした長時間作用型抗体のシパビバルト(カビゲイル注射液™)が2024年12月に承認されました。スパイク蛋白質と宿主受容体ACE2との相互作用を中和し、免疫不全患者に使用される予定です。

その他の薬剤：過剰な免疫反応を抑制するための薬剤としてはデキサメタゾン、JAK阻害薬(バリシチニブ)、抗IL-6レセプター抗体(トシリズマブ)が承認されています。血管内皮細胞が感染すると抗血栓作用を失い血栓が生じます。D-ダイマー高値の場合は、抗凝固薬を使用します。

呼吸機能の補助：肺の酸素化能が低下しますが、肺容量は保たれており、ネーザルハイフロー等によりFiO_2を高めることにより対処します。酸素化には、腹臥位が有利というデータがあります。PEEPは、肺の過膨張を招く可能性があるため、ARDSに至るまでは軽度にとどめます。ベンチレータにて著明な低酸素血症と呼吸性アシドーシスが改善できないときは、人工肺機能を持つ体外循環回路であるextracorporeal membrane oxygenation(ECMO)が必要となります。

パキロビッド™パックの併用禁忌薬・併用注意薬については、下記添付文書を参考にして下さい。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_6250120X1027_1_05

抗SARS-CoV-2薬の効果の比較　（投与条件と国内の治験結果）

レムデシビル(ベクルリー™)：発症から7日以内に投与

ワクチン未接種者において、入院または死亡を87%抑制します。

モルヌピラビル(ラゲブリオ™)：発症から5日以内に投与。妊婦･妊娠可能女性は投与不可。

ワクチン未接種者において、入院または死亡を30%抑制します。

ワクチン接種者では、入院または死亡を抑制するエビデンスはありません。

ニルマトレビル/リトナビル(パキロビッド™)：発症から5日以内に投与

ワクチン未接種者において、入院または死亡を89%抑制します。

ワクチン接種者では、入院または死亡を抑制するエビデンスはありません。

エンシトレビル(ゾコーバ™)：発症から3日以内に投与。妊婦･妊娠可能女性は投与不可。

ワクチン接種者において、症状を24時間早期に回復させます。

承認の根拠となった国内の臨床試験はオミクロン株以前の株に対するものであり、エンシトレビルを除きワクチン未接種者が対象となったものです。海外の臨床試験では、オミクロン株以降の株に対してやワクチン接種者を含めた試験においても有効性を示すデータがあります。次頁外部参照の「診療の手引き」にリンクすると臨床試験の結果を見ることができます。また、同手引き39頁より薬剤の使い方の指針が示されています。

2024年7月から、モルヌピラビルの薬価が引き下げられました。これは併用によっても、入院や死亡リスクを減らせなかったという臨床データによります。しかし、症状の改善とウイルス消失までの時間の短縮には有意な結果が出ています。

COVID-19ワクチン

COVID-19に対するワクチンは、世界中で開発され、mRNAワクチンであるファイザー社製とモデルナ社製のワクチンが日本国内で使用されています。武田社製のタンパクワクチン及び第一三共製とMeij Seikaファルマよりのm RNAワクチンも認可されています。いずれもスパイク蛋白質を標的としたものです。〔338頁参照〕デルタ株流行時において、重症化予防効果は95%以上、致死率は98.6%低下したという報告があります。

mRNAワクチンは、短期間の開発が可能な点で優れています。これらのワクチンは、液性免疫と細胞性免疫の両者を誘導します。野生株のモデルナ社製ワクチンは、やや心筋炎の副作用が多く､海外のデータでは10万人あたり4.2人です。30歳以下の男性に多く、1回目より2回目の接種後に多く、接種3日後の発症が主にみられます。自然発生と比較して、若年男性では13.6倍に上昇しますが、SARS-CoV-2自然感染でも18倍に上昇するというデータがあります。接種後肉眼的血尿を示す例があり、女性に多くみられ、一部はIgA腎症に発展する可能性があります。アデノウイルスベクターワクチンでは、抗PF4抗体による血小板減少症を起こすことがあります〔78頁参照〕。接種による死亡に関しては、100万回接種あたり、ファイザー社製は7.4例、モデルナ社製は2.4例という報告があります。ワクチン接種後の帯状疱疹発症リスクの増加は様々なワクチンで見られますが、新型コロナワクチンでは発症増加に否定的な見解となっています。モデルナ社製ワクチン接種後に梅毒血清反応(RPR)が偽陽性を示すことがあります。

接種後半年程度で抗体価は低下しますが、追加接種を行うと1週間で回復します。既感染者の中和抗体価は、ワクチン接種者より低いですが、接種後の抗体価の上昇は未感染者より強く起こります。液性免疫は早期に減衰するため、感染予防効果は比較的早期に失われますが、細胞性免疫の持続はより長く続くため、重症化予防効果はその後もある程度維持されます。変異株が出現して中和抗体価が低下しても、T細胞免疫により一定の効果は期待できます。接種部位の副反応は、感染の既往の有無で差はありません。感染した場合のワクチン接種は、発症または治癒後3ヵ月程度後が望ましいという見解があります。免疫抑制者ではワクチン接種の効果は低く、抗CD20抗体やMTX等の免疫抑制薬投与下では､抗体産生が全く見られなかったという報告があります。

最初のワクチンは野生株(武漢株)を基にして作られ､その後オミクロン株のBA.1やBA.5にも対応した2価ワクチンが使用されました。2023年9月よりオミクロン株XBB.1.5株1価ワクチンの接種が始まりました。2023年度末をもって無料で接種の機会を提供してきた特例臨時接種は終了し、2024年度から通常のワクチンの流通に基づく定期の予防接種に移行することとなりました。2024年10月からの接種株は流行株のKP.3と抗原性が近いJN.1株です。WHOはTAG-CO-VACという専門家グループを組織し、年2回推奨ワクチン株に関する声明を発信しています。　〔338頁参照〕

コロナワクチン接種後の27症例の肉眼的血尿の検討では､7割はIgA腎症の既診断者であり､残りの全例もIgA腎症の診断に至りました。

2024年　新型コロナワクチン定期接種に関する見解　(日本感染症学会･日本呼吸器学会･日本ワクチン学会)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/news/gakkai/gakkai_covid19_241106.pdf

新型コロナウイルス系統樹と抗原性評価　https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001257955.pdf
厚生科学審議会新型コロナウイルスワクチン製造株　https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/newpage_00104.html
厚生科学審議会小委員会議事録(2024.5.29)　https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_40879.html
新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する医療機関向け手引き（17版）
https://www.mhlw.go.jp/content/000971813.pdf

高齢者では、3回以上のワクチン接種が重症化を回避する効果があるという報告があります。

XBB.1.5対応1価ワクチンの有効性に関して以下の報告があります。

オランダ：60歳以上の成人での入院に対して70.7%, ICU入室に対して73.3%の有効性を示しました。

デンマーク：65歳以上とハイリスク者を対象とした短期的な入院予防効果を評価した報告では、COVID-19による入院リスクが76.1%低くなりました。

米国：9,222件の研究報告では、ワクチン未接種者に比べて症候性感染のリスクを54%減少させました。ワクチン接種後119日まではワクチンの有効性に有意な低下はみられず、JN.1や他の変異株に対しても有効でした。

2023年3月の厚生労働省副反応検討部会の報告では、ファイザー社製ワクチンBNT162b2接種後、死亡例1725例の解析で、70歳以上が1322例です。1回目接種後が275例、2回目接種後が629例です。接種当日が98例、1日目が275例、2日目が196例で、3日以内の死亡が42%、1週間以内の死亡が60%です。心筋梗塞、急性心不全等の心血管系が566例、脳神経系が156例です。個々の事例の因果関係の有無は不確実性がありますが、死者数が接種後1日目をピークとして山なりになっていることから、ワクチン接種による死者が多数存在することは間違いありません(因果関係なくたまたま発生した死亡であれば山なりではなく、平坦なグラフとなります)。ワクチンの副作用(副反応)に関しては、ネット上で様々な情報が存在し、真偽が疑わしいものが多くみられます。厚生労働省の見解は本頁最下行のリンクより参照してください。

重症急性呼吸器症候群（SARS）

2～10日の潜伏期の後、発熱、筋肉痛、咳嗽等で発病し、10～20%程が重症化します。病原体であるSARS-CoVは、コウモリのコロナウイルスがヒトに感染して重症肺炎を引き起こすようになったと考えられています。2002年に中国広東省で発生し、2002年11月から2003年7月の間に30を超える国や地域に広がり、2003年7月の終息宣言までに8,069人が感染し、うち774人が主に重症の肺炎で死亡しました。中間宿主としてハクビシン、ジャコウネコ、タヌキが疑われ、自然宿主としてキクガシラコウモリが疑われています。ヒトからヒトへの伝播は市中において咳や飛沫を介して起こり、感染者の中には一人から十数人に感染を広げる「スーパースプレッダー」が見られます。医療従事者への感染も頻繁に見られます。死亡者は主に高齢者や基礎疾患を持った人です。

中東呼吸器症候群（MERS）

病原体であるMERS-CoVは、中間宿主であるヒトコブラクダに風邪症状を引き起こすウイルスですが、種の壁を超えてヒトが感染すると、高齢者や基礎疾患をもつ人に重症肺炎を引き起こします。MERS-CoVは、Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)をレセプターとして感染します。最初のMERS-CoVの感染による患者は、2012年にサウジアラビアで発見されて27カ国に広がり、2022年2月までに2585人が感染しました。致命率は、約1/3と高率です。この数値は、重症者から算出した率であり、大多数は軽い呼吸器症状あるいは不顕性感染です。ヒトからヒトへの伝播は限定的であり、SARSのようなクラスターの多発はありません。主に病院内や家庭内において重症者からの飛沫を介して感染します。15歳以下は感染しにくく、かつ不顕性感染か軽症です。

新型コロナウイルス感染症COVID-19　診療の手引き 第10.1版
https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf

新型コロナウイルス感染症COVID-19　病原体検査の指針 第6版
https://www.mhlw.go.jp/content/001029252.pdf

新型コロナウイルス感染症COVID-19　診療の手引き 別冊　罹患後症状のマネジメント 第3.1版
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001422904.pdf

新型コロナウイルス感染症対策 医療機関向けガイドライン
https://www.med.or.jp/doctor/kansen/novel_corona/a_guidolines.pdf

日本医学会連合　COVID-19 expert opinion 第4版　2023年2月21版
https://www.jmsf.or.jp/uploads/media/2023/03/20230309081437.pdf

ARDS診療ガイドライン2021　https://www.jsicm.org/publication/pdf/220728JSICM_ihardsg.pdf
厚生労働省　新型コロナワクチンQ&A　https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_qa.html

ヒトパルボウイルスＢ１９抗体

基準値　IgG抗体 0.8未満（EI(mRNA)A法）　IgM抗体 0.8未満（EIA法）

ヒトパルボウイルスB19(HPV-B19)は、伝染性紅斑の原因となる、プラス一本鎖DNAをもつ小さなウイルスです。ウイルス複製時には二量体複製型の2本鎖となり、その後不要なマイナス鎖やDNA断片が、骨髄中や血液中に多量に放出されます。

臨床症状

飛沫感染と接触感染による伝播が主ですが、輸血による感染もありえます。伝染性紅斑は、通年性の疾患ですが、春に多い傾向がありま。感染すると7～10日後にウイルス血症をおこし、発熱､筋肉痛､関節痛､リンパ節腫脹等の感冒様症状がでてきます。病名の由来となる紅斑は、感染後14～18日頃出現します。小児では両類がリンゴのように赤くなることから、リンゴ病という名前もつけられています。

四肢近位を中心に斑状の紅斑が現れ、融合と中心部からの消退によりレース様の網状皮疹となります。左右対称性の皮疹で、半数程度がそう痒感を自覚します。紅斑は7～10日ほど持続し､色素沈着を残さずに消退します。通常は自然治癒するため対症療法のみ行い､痒みに対しては抗アレルギー薬内服やステロイドの外用を､関節痛に対してはアセトアミノフェンやNSAIDsを使用します。

他者へ感染させるのは感染後1週間～10日の間で、紅斑出現時にはほとんど感染力を持ちませんので、紅斑出現時は体調がよければ登校可能です。

全身性の浮腫や末梢神経障害がみられることもあります。関節痛は成人の8割程度に出現しますが、関節破壊をおこすことはありません。様々な症状を認める反面、半数程度は全く症状を認めない不顕性感染です。

gloves and socks syndromeと呼ばれる、手首や足首に左右対照的に有痛性の浮腫を伴う紫斑が出現することがありますが、本syndromeは、HBVやEBVなど他のウイルス疾患でも見られる症候群です。

心筋炎の原因として従来はコクサッキーウイルスやエコーウイルス等のエンテロウイルスが主と考えられていましたが、近年はHPV-B19が最も多いとされています。

診断：感染すると発疹出現日頃から、IgM抗体が陽性になり、約3カ月間持続します。IgG抗体は感染後2週頃から上昇し、生涯陽性が持続して終生免疫を獲得します。IgM抗体が陽性の場合は、HPV-B19感染症と診断できますが、IgG抗体の場合は、ペア血清で4倍以上の抗体価上昇が診断に必要です。B19DNAのPCR検査もありますが、皮疹消失後数ヵ月間陽性となるため、最近の感染と断定できません。一般検査では、白血球数の減少、肝機能障害、補体価の低下が見られます。

HPV-B19と造血障害

HPV-B19は、赤芽球系細胞、血管内皮細胞、胎盤等の様々な細胞に発現しているP抗原を受容体として感染します。P抗原欠損者は感染しません。HPV-B19は赤芽球前駆細胞に感染し、一時的に造血を止めてしまうため、骨髄検査では赤芽球系細胞の著明な減少がみられます。核内封入体をもつ巨大なpronormoblastもみられます。もともと溶血性貧血の患者は、常に赤血球が破壊されている状態なので、補給の造血ができないため重度の貧血となります。急速に貧血が進行する場合は､輸血が必要です。

妊婦が感染すると、胎盤を通して胎児も感染し､胎児水腫等の重篤な状態になることがあり、不顕性感染であっても同様のことがおこります。妊婦の感染及び感染予防には特に注意を要します。妊婦の抗体保有率は40%前後ですので、半数以上の妊婦は妊娠時に感染する可能性があります。

免疫不全者は、遷延性感染､血球貪食症候群､骨髄不全を起こすことがあり、ガンマグロブリン製剤の使用も考慮されます。

ヒトパピローマウイルスＤＮＡ（ＨＰＶ-ＤＮＡ）

子宮頸部擦過細胞　基準値　検出せず（リアルタイムPCR法）

ヒトパピローマウイルス(HPV)は、主に生殖器に癌を起こすウイルスです。

HPVはパピローマウイルス科に属する小型の二本鎖環状DNAウイルスです。皮膚に感染する皮膚型HPVと粘膜に感染する粘膜型HPVがあり、130以上の遺伝子型に分類され、約8割の人が一生に一度は感染します。通常一過性の感染に終わりますが、一部のHPVは基底細胞に持続感染し、子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)や扁平上皮内病変(SIL)を経て子宮頸癌を発生させ、細胞分化と共に表層に移動して感染源となります。子宮頸部の扁平上皮と腺上皮の移行部分(移行帯)にある予備細胞にも感染し、子宮頸部腺癌の原因となる可能性も考えられています。頭頸部癌、外陰癌、陰茎癌、皮膚癌、肛門癌などの原因ともなります。これらのHPVはハイリスク型(HR-HPV)に分類され、16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68型がこれに含まれます。子宮頸癌の原因として、16型が50%、18型が20%を占めています。子宮頸癌の好発年齢は、20歳代後半から40歳代です(子宮体癌は、HPVとの関連はなく、閉経後の50歳代が最多です)。ローリスク型には、6型と11型があり、尖圭コンジローマや喉頭乳頭腫の原因となります。尖圭コンジローマは、外性器皮膚面、外尿道口、膣壁、子宮頸部、肛門周囲にみられる、疼痛や掻痒感を伴わない疣贅です。感染数ヶ月の後に生じます。男性は幅広い年齢にみられますが、女性は20歳台前半に急峻なピークを認めます。患部の組織やぬぐい液からのDNA検出により診断します。子宮頸部擦過細胞診は子宮頸癌スクリーニングに利用されていますが、HPV-DNAの検出はその補助診断として有用です。日本の子宮頚癌検診受診率は40%と低値です。子宮頸癌は、円柱上皮と扁平上皮の移行帯から発生しますので、細胞診の検体採取はこの部位から行います。CINは1～3に分類され、CIN1(一時的感染に伴う細胞変化)は経過観察を、CIN2(中等度異形成)の遷延に対しては子宮膣部の蒸散術を、CIN3(高度異形成)に対しては子宮頸部円錐切除術を行います。CIN1とCIN2は、HR-HPVのタイピング検査が保険適用になっています。

ヒトパピローマウイルスワクチン

ワクチンはカプシド蛋白のL1を抗原としており、L1が重合してできたウイルス様粒子(VLP)を含みます。HPVの生活環は上皮内で完結し、ウイルス血症は起しません。生殖器粘膜にはIgA産生細胞はなく、ワクチンにより産生された血液中のIgG抗体が生殖器粘膜に漏れ出てくることにより感染を防ぎます。感染した細胞からHPV-DNAを排除することはできません。

サーバリックス™は、16,18型に対する2価のワクチンです。尖圭コンジローマには予防効果はありません。

ガーダシル™は、6,11,16,18型に対する4価です。発癌性HPVの65%をカバーします。

シルガード9™は、6,11,16,18,31,33,45,52,58型に対する9価ワクチンです。発癌性HPVの90%をカバーし、海外では主流です。

フィンランドの研究では、子宮頸癌発症率は年間10万人あたり、接種7年後の時点では0人、非接種群は1.4人でした。

14歳までの接種では2回で免疫付与が完了しますが、15歳以上の接種では3回接種が必要です。シルガード™は2回接種が認められており、通常6ヵ月の間隔を開けて接種します。いずれのワクチンも3回接種の場合は、初回接種後2ヵ月と6ヵ月後に接種するのが標準的です。2023年4月より2回目以降もしくは3回目をシルガード™に変更する交互接種も認められ、定期接種にもなりました。HPVは肛門癌の原因にもなることから、ガーダシル™は9歳以上の男性にも接種が承認されています。女性へのHPV感染の大部分は男性からもたらされるものですので、男性への接種は子宮頸癌予防にも意義があります。

副反応として、50%以上に接種部位の疼痛、発赤、硬結が起こり、約6%に頭痛、発熱、嘔気が起こります。複合性局所疼痛症候群(CRPS)は、約860万接種に1回、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)は、約450万接種に1回生じます。接種との因果関係は不明であり、他のワクチンに比して多いということはありません。接種後の症状に対して画像や血液の検査を行っても大部分は異常所見が見つからず、機能性身体症状と考えられています。WHOは解離性神経症状反応(DNSR)と名付けています。予防接種ストレス関連反応反応(ISRR)という概念もあり、ワクチン成分とは関係なく接種に対する不安等のストレスから、接種中もしくは接種直後に血管迷走神経反射、過換気、機能性神経障害等の反応をもたらものです。

平成9～19年度生まれ(誕生日が1997年4月2日～2008年4月1日)の女性の中で、HPVワクチンの定期接種の対象年齢の間に接種を逃した方は、令和6年度内であれば公費で接種を受けられます。(ワクチンの供給が十分でない等より、キャッチアップ接種を期間中に1回以上行っている者は、期間終了後も公費で3回の接種が出来る経過措置がとられることになりました。)
定期接種やキャッチアップ接種は、住民票のある自治体で管理しています。
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/hpv_catch-up-vaccination.html

デングウイルス抗原抗体

基準値　陰性

デング熱は、デングウイルスによる熱帯・亜熱帯地方で流行している感染症です。主に同地域に生息するネッタイシマカにより媒介されます。2014年に日本で流行しましたが、ヒトスジシマカの媒介によるものでした。ヒトスジシマカが定着するには、年間平均気温が11℃以上であることが必要ですが、日本の大部分は条件を満たしています。ヒトスジシマカは、25～30℃で最も活動性が高くなり、温暖化の影響で日本では5～10月に活動期が延びています。

感染しても50～80%は無症状ですが、発症する場合は3～7日の潜伏期を経て、発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛が出現します。熱型は、一旦解熱した後に再度発熱する二峰性発熱となります。下痢や嘔吐等の消化器症状も時にあります。解熱する時期にしばしば紅斑がみられます。発赤した皮膚の中に正常の皮膚がみられ「white islands in a sea of red」と言われます。一部に、血管透過性亢進による血管外漏出がみられてショック状態となる例があり、warning signと言われます。24～48時間で通常回復しますが、重篤になる場合があります。

デング熱は一般に予後は良いですが、デング熱には4つの血清型が存在し、異なる血清型に再感染すると重篤なデング出血熱となることがあり、抗体依存性感染増強(ADE)によるものと考えられています。デング出血熱は、血管透過性の亢進によるヘマトクリット値の上昇が特徴で、循環血液量の減少によるショック状態にもなります。白血球減少や血小板減少や、胸水や腹水の貯留も認めます。血管透過性の亢進は、24～48時間程度持続します。

デング熱の診断は、デング特異的抗原(NS1)の検出、抗デングIgG・IgM 抗体の検出、PCR法によるデングウイルス遺伝子の検出のいずれかにより行います。遺伝子検査は、地方衛生研究所または国立感染症研究所に依頼して行います。

NS1は感染5日以内に陽性となり、解熱後も数日間陽性です。

IgM抗体は、初感染の場合発症数日後より陽性となりますが、再感染の場合は通常上昇を認めません。

IgG抗体は、初感染では発病後12日目頃より、再感染では発病5～6日目ころより陽性となります。他のフラビウイルス感染症との交差反応はありません。

上腕を駆血帯で縛った後出血斑の数をみるターニケット試験が陽性の場合、デング熱を疑う根拠となります。同試験の内容は、Rumpel-Leede試験〔81頁参照〕と同じです。デング熱を疑う場合は、出血を助長するNSAIDsの投与は控えます。

デングウイルスは、オルソフラビウイルス(*orthoflavivirus*)に属するエンベロープを持つプラス1本鎖のRNAウイルスです。オルソフラビウイルスを病原体とする感染症は多く、ジカ熱、日本脳炎、黄熱、ウエストナイル熱があり蚊により媒介されます。その他にダニ媒介性脳炎があり、マダニにより媒介されます。(2023～2024年の国際ウイルス分類委員会で *flavivirus* は *orthoflavivirus* に名称変更されました。*ortho* は正統という意味を持ちます。)

デングウイルスは、森林では蚊とサルの間で、都市では蚊と人間の間で感染環を形成しています。(ジカ熱も同様です。日本脳炎はブタと蚊の間で、ウエストナイル熱は鳥類と蚊の間で感染環を形成しています。)　デングウイルスは、エンベロープ表面にあるE蛋白をリガンドとして、標的細胞のレセプターに結合し、エンドソームに取り込まれた後、膜融合してカプシド及びその中のRNAが細胞内に放出されます。

その他の蚊が媒介する疾患

ジカ熱

ジカウイルスは、1947年にアフリカのウガンダで分離され、2015年より中南米を中心に大きな流行となりました。潜伏期間は2日～12日で、38.5度以下の発熱、筋肉痛、関節痛、皮疹、眼球結膜充血等比較的症状は軽度であり、感染しても8割の方は、無症状と言われています。発病率が低く、症状も軽いですが、妊婦が感染すると、小頭症の児が生まれることが大きな問題です。媒介するのは、ネッタイシマカとヒトスジシマカです。輸血や、性交渉で感染する可能性もあります。

日本脳炎

南アジア、東南アジアに多く分布しています。国内の発生は予防接種の効果もあり、現在は年に10人程度です。豚と蚊の間で感染が広がり、その蚊が人間を刺すことにより感染します。媒介する蚊は、夜間吸血性のコガタアカイエカです。豚は感染するとウイルス血症を起こすため、感染源となりますが、ヒトはウイルス血症を起こさないため、日本脳炎の人を蚊が刺しても、ウイルスを伝染させることはありません。大部分は夏期に感染し、多くは不顕性感染ですが、5～15日の潜伏期の後に、1000人に1人程度の方が脳炎を発症します。その大部分は小児と高齢者であり死亡率は約30%です。脳炎を発症すると頭痛、意識障害、痙攣を起こし、MRI検査にて視床、大脳基底核、橋、小脳に病変を認め、T1低信号、T2高信号となります。特に両側性視床病変は特徴的です。CTでは低吸収です。診断は、髄液及び血清中のIgM抗体にて行います。HI試験やCF試験で急性期と回復期の抗体価をみる場合もあります。発症初期であれば脳脊髄液や血清からのPCR法による遺伝子検出も有用です。

黄熱

アフリカ中部、中央南アメリカのジャングルに存在する疾患です。黄熱ウイルスはサルで維持されており、ネッタイシマカにより媒介されます。3～6日の潜伏期の後に発熱、頭痛、結膜充血で発症し、3～4日後に一端解熱しますが再度発熱します。肝腫大、黄疸が出現し、出血傾向による吐血、下血がおこります。

ウエストナイル熱

ウエストナイルウイルスは、もともとアフリカ、ヨーロッパ、西アジアに存在するウイルスですが、1999年にニューヨークでウエストナイル熱が発生し、北米大陸全体に広がりました。ウイルスは、鳥と蚊の間で維持されており、人は蚊を介して感染します。媒介する蚊は、アカイエカ、ヒトスジシマカ等多種存在します。日本脳炎と同様に人ではウイルス血症を起こさないため、感染者を刺した蚊が他者を刺しても感染はおこりません。80%は不顕性感染で終わりますが、20%は2～14日の潜伏期の後に、突然の高熱、頭痛、筋肉痛、発疹で発症します。150人に1人は、重症化して脳炎になり、高齢者に多くみられます。

オロプーシェ熱

オルソブニヤウイルス属のオロプーシェウイルスによる主に中南米で感染拡大している疾患です。昆虫のヌカカが媒介しますが、ネッタイイエカも媒介します。デング熱に酷似します。

マラリア

熱帯熱マラリアはサハラ以南のアフリカ生息し、その他のマラリアは南米、東南アジア等の熱帯地域にも存在します。媒介するハマダラカは、夜間に吸血活動をするのが特徴です。吸血によりスポロゾイトが注入され、通常は1ヵ月以内に発症しますが、肝臓内でシゾントとして1年以上の潜伏の後に発症することもあります。肝細胞内で数千のメロゾイトが生じ、破裂して赤血球内に入り発病します。メロゾイトはトロホゾイトに成長して赤血球を破壊し、次々と他の赤血球に侵入します。ギムザ染色血液塗抹標本で診断可能です。突然の高熱に始まり、三日熱マラリア、卵形マラリアは48時間ごと、四日熱マラリアは72時間ごとの周期的な発熱を繰り返します。熱帯熱マラリアは、発熱が持続する稽留熱のこともあります。東南アジアではサルマラリア(二日熱マラリア)の感染が発生しています。いずれも発病すると貧血、血小板減少、高ビリルビン血症がみられ、重症化すると、意識障害、痙攣、腎不全、呼吸不全となります。

フローサイトメトリーは、感度、迅速性に優れ寄生虫量の測定も可能で保険収載されています。未収載ですが、イムノクロマト法もあります。汎マラリア抗原のpLDHまたはアルドラーゼ、熱帯熱マラリア特異抗原のpfHRP2を検出します。

リアメット™(アルテメテル/ルメファントリン)が第一選択薬です。マラロン(アトバコン/プログアニル)も選択可能です。三日熱マラリア、卵形マラリアでは治療後に肝細胞内の休眠原虫に対しプリマキンを投与して根治します。

予防薬はマラロン、メファキン、ドキシサイクリンです。

ノロウイルス検査

基準値　陰性（イムノクロマト法）

ノロウイルスは、主に毎年11月から翌年の2月頃にかけて、下痢、嘔吐をおこすウイルスです。他の季節においても、散発性に発生します。

ノロウイルスの診断

現在は便を検体とした、イムノクロマト法による抗原検出と、RT-PCR法による遺伝子検出が行われています。採便できない場合、綿棒を肛門から挿入して検体をとることも可能です。

イムノクロマト法は比較的安価に臨床現場で行うことができ、判定時間も10分程度で大変便利です。特異度が90%以上あり陽性の場合はノロウイルスが病因と診断して問題ありませんが、陰性の場合は未感染確定にはやや感度不十分です。正確な未感染の判定には、RT-PCRによる遺伝子検出を行うことが必要ですが、高価であることと、結果を得るまでに数日を要することが欠点です。イムノクロマト法では抗原検出には糞便1gあたり10^6～10^7個のウイルスが必要ですが、遺伝子検査では10^3～10^4個のウイルスがあれば検出可能です。ただし、遺伝子型によっては検出しにくいものもあります。

抗原抗体反応を使った迅速診断キットは、3歳未満の方、65歳以上の方、抵抗力の弱い疾患を持つ方等には健康保険が適用されます。遺伝子検出検査は保険適用外です。

ノロウイルスの感染予防

ノロウイルス(NV)は、感染すると、便とともに排泄され、治癒しても、一週間以上の期間、便より排泄され、長期にわたって感染源となります。便→手→口という順にウイルスが移動して感染を起こしますので、このような感染の仕方を糞口感染と呼びます。患者が接触した様々な物を介して他者に感染させますが、その中でもトイレのドアノブを介しての感染には特に注意が必要です。家族内や職場内での患者から二次感染を防ぐ基本は、手洗いです。患者はもちろんですが、周囲の方も必要です。エタノールは、NVには無効です。石鹸は、ノロウイルスを失活させる力はありませんが、洗浄効果があるため有用です。NVは低濃度の塩素に耐性ですので、水道水では失活しません。NVは、熱にも比較的耐性で、失活させるには85℃1分以上の加熱が必要です。家族内感染を防ぐため、感染者の入浴は最後にした方がよいでしょう。食品を扱う職場で仕事をしている方は、一時的に食品に接触しない業務に変更等の対策が必要です。

ノロウイルスの汚染物の処理

室内が、患者の吐物や糞便で汚染された場合は、次亜塩素酸ナトリウム(NaClO：塩素濃度200ppm)で消毒します。汚染物を処理する際は、マスクと手袋を着用し、場合によってはガウンやエプロンの着用が勧められます。汚染されたものを棄てるときは、ビニール袋に入れ、さらに次亜塩素酸ナトリウムを入れることが望まれます。なお、次亜塩素酸ナトリウムは金属腐食性があるため、金属類に使用した場合は消毒後に薬剤を拭き取ることが必要です。次亜塩素酸ナトリウムは一部の洗剤と混ぜると塩素ガスを発生して中毒を起こすことがありますので、注意が必要です。NVは、乾燥した条件下でも室温であれば1ヵ月程度生存し、カーペットが吐物等で汚染された場合、消毒をしないと長期にわたって感染源となります。吐物が乾燥すると舞い上がり、空調を通じて施設全体を汚染することがありますので、即時対応する必要があります。

ノロウイルスによる胃腸炎の治療

NVに有効な治療薬はありませんので、スポーツ飲料水や専用の補液水による、体液の補充が主たる治療となります。強い嘔吐や下痢に対応した塩分濃度が高いOS-1という経口補水液もあります。嘔吐が強くて、十分な経口補液ができないときは、経静脈的に補液を行います。倦怠感は、大部分が脱水によるものですので、補液だけでかなり元気になります。抗菌薬は原則として使用せず、止瀉薬は回復を遅らせることがあるため勧められません。

ノロウイルスの構造と分類

正式には、*Caliciviridae* 科 *Norovirus* 属 *Norwalkvirus* 種ですが、通常ノロウイルス(以下NV)と呼ばれています。エンベロープを持たない直径30～38nmの小型球形ウイルスであることから、small-round structured virus(SRSV)とも呼ばれます。NVは、プラス一本鎖RNAを遺伝子として持ち、ウイルスの複製を調節する領域と 2 つの構造蛋白をコードする領域(open reading frame:ORF)を持ちます。NVは十二指腸と空腸の上皮細胞に感染し、繊毛を萎縮させ、上皮細胞を脱落させます。胃や直腸には病変は起こしません。体内にNVが入ってくると、12～48時間後に発症します。以前は生牡蠣を中心とした魚介類からの感染が主流でしたが、2006年末の大流行以降は、ヒトからヒトへの感染が主流となっています。

感染力は極めて強く、10個のウイルスが体内に入っただけで発症します。NVは、腸管に発現している血液型抗原と結合して感染します。

NVには多くの種類があり、genogroupⅠ(GⅠ)～genogroupⅩ(GⅩ)の遺伝子群に分類されています。そのうちヒトに感染するのは、GⅠ、GⅡ、GⅣです。GⅠは9種類、GⅡは26種類、GⅣは2種類の遺伝子型に細分類されています。流行株の大部分はGⅡであり、中でもGⅡ.4が最多です。さらにORF1とORF2のjunction領域では遺伝子組み替えが頻繁に行われるため、微妙に異なるキメラウイルスが多数存在することになります。イムノクロマト法の検出感度は遺伝子型により異なります。一般に、一度NVに感染すると、遺伝子の似た株に対しては8週間～6ヵ月間は免疫力を持ちますが、それ以外のノロウイルスに対しては再度感染し発病する可能性があります。

ノロウイルス感染と血液型

ノロウイルスは、小腸の細胞表面に存在するヒト血液型関連抗原(HBGA：Histo-Blood Group Antigen)と結合して感染します。

血液型によって、感染しやすさにある程度の差があり、O型が最も感染しやすい傾向があり、AB型が最も感染しにくく、A型とB型はその中間です。A型やB型の人が持つHBGAの構造が、一部のノロウイルスの結合に影響を与え、両方持っているAB型は、ノロウイルスが結合しにくいのではないかと考えられています。

ノロウイルスの遺伝子型にも感染しやすさは影響を受け、流行株の主流であるGⅡ.4型はO型が感染しやすく、GⅠ型はA型やB型にも感染しやすいといわれています。

日本人には少ないですが、HBGAを腸の粘膜表面に十分に発現しない非分泌型の人は、感染しにくい性質があります。

ヒト血液型関連抗原(HBGA)

血液型を決定する糖鎖構造であり、赤血球や腸管粘膜に存在します。

O型はH抗原のみですが、A型はN-アセチルガラクトサミン(GalNAc)が付加され、B型はガラクトース(Gal)が付加されます。AB型は両者が付加されます。血液型抗原を腸管や唾液に分泌する分泌型と、分泌しない非分泌型があり、日本人では分泌型が80%を占めます。

HBGAはノロウイルスだけでなく様々な病原体が細胞に結合するための受容体として働きます。腸管感染症において、非分泌型は一般に抵抗性であり、分泌型は血液型が感染性や重症度に影響を与えます。

ロタウイルスとHelicobacter pyloriはO型の人に感染しやすい傾向があり、コレラはO型の人が重症化しやすいのに対しマラリアはO型の人は重症化しにくい傾向があります。

分泌型か非分泌型かはフコシルトランスフェラーゼ2(*FUT2*)遺伝子により決定され、*FUT2*が正常に機能する者は分泌型、機能しない者は非分泌型となります。唾液や口腔粘膜の遺伝子検査によりSe/Seは分泌型、Se/seはヘテロ分泌型、se/seは非分泌型となります。精度は落ちますが、唾液の血液型抗原の有無を調べることで推定はできます。

ロタウイルス検査

基準値　陰性（イムノクロマト法）

ロタウイルスは、冬期に乳幼児に激しい下痢をおこすウイルスです。潜伏期は2～3日で、米のとぎ汁様と称される白色水様下痢、嘔吐、発熱が主な症状です。通常は、約1週間で自然治癒しますが、脳症や腎不全を合併することがあり、時に重篤になります。脱水に対しては補液を行い、重度の場合は経静脈投与とします。制吐薬としてドンペリドン(ナウゼリン™)を使用しますが、錐体外路系の副作用には注意が必要です。止痢薬としてロペラミド(ロペミン™)を使用することがありますが、中枢神経系の副作用があるため､慎重な投与が必要です。

糞便中の抗原検出キットが診断に利用されています。

ロタウイルスは、内部カプシドのVP6蛋白質によりA～H群に分類され、ヒトに疾患を起こすのは、主にA群です。成人は過去の感染により、通常は抗体を持っており、母体からの移行抗体がなくなる生後6カ月～2歳半くらいの乳幼児に感染し下痢をおこします。

ロタウイルスの簡便な診断法として、イムノクロマト法を使った糞便中の抗原検出キットが利用されています。ELISAを使った抗原検出もあり、感度、特異度ともにイムノクロマト法より優れています。

ロタウイルスの構造

ロタウイルスは、レオウイルス科に属する11分節の2本鎖RNAウイルスです。エンベロープを持たず、正20面体の形をしています。ロタウイルスは、小腸上皮細胞に感染して脱落させ、下痢を起こします。細胞傷害性T細胞が感染細胞を排除し、陰窩底部の幹細胞が分化して小腸粘膜を修復すると治癒します。

ロタウイルスAの表面は、VP7という蛋白に覆われており、VP4蛋白が突起として表面に多数存在します。VP4が蛋白分解酵素によりVP5とVP8に切断されることが感染成立に必要です。VP7とVP4に対する抗体は、中和抗体となり感染を防御します。VP7蛋白はG血清型、VP4蛋白はP血清型が存在します。VP4に関しては遺伝子の塩基配列に基づくP遺伝子型も用いられ、[]に入れて表記します。

ロタウイルスとワクチン

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン(ロタリックス:RV1)と
5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン(ロタテック:RV5)があります。ともに
G1P[8],G2P[4],G3P[8],G4P[8],G9P[8]に対する効果が示されています。
前者は2回接種、後者は3回接種です。副作用として、腸重積が指摘され、腸重積症1例発症する間に、ロタウイルスによる入院が480例予防できる頻度です。接種後は、間欠的な啼泣、不機嫌、血便、嘔吐等の症状に気をつけないといけません。

一般に複数の注射用生ワクチンは、インターフェロンの産生を促して影響を与え合うので、同時接種以外は4週以上接種間隔を開けるとされています。経口生ワクチンのロタウイルスワクチンは､非経口生ワクチンの反応に影響を与えないとされています。

生ワクチンの管理について：一般に生ワクチンは紫外線で失活するため遮光が必要であり、安定した低温凍結下で保存することが力価を保つ上で求められます。しかし､ロタウイルスワクチンは頑強で､2～8℃で凍結を避ければ2～3年は有効とされています。

ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）抗原・抗体　基準値　陰性(CLIA法)

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、代表的なレトロウイルスであり、Tリンパ球やマクロファージに感染して、免疫システムを破壊するウイルスです。レトロウイルスの一般的な説明は、384頁を参照してください。HIV-1とHIV-2の2種類が存在し、日本を始め世界的に流行しているのはHIV-1で、HIV-2は西アフリカに限局しています。ただ、日本にも少数ながらHIV-2は存在します。いずれも主に、性的接触により感染します。

治療によりウイルス量が検出限度以下になれば、性行為による感染能力はなくなります。(undetectable=umtransmittable:U=U)

日本のHIV感染者の9割以上が男性であり、感染者の65%が男性間の同性間接触、14%が異性間の性的接触、その他7%、不明14%です。CDCのデータでは、行為1万回あたりのHIV感染率は、感染血液の輸血9250、違法薬物注射の使い回し63、肛門性交の挿入される側138、挿入する側11、膣性交の挿入される側8となっています。健常な皮膚からの感染率は低く、蚊によって媒介されることはありません。

HIV感染症の診断

HIVの感染を診断する検査として、抗体検査、抗原検査、ウイルス核酸検査がありますが、今日スクリーニングとして普及しているのは、イムノクロマト法(IC法)により、HIV-1抗体、HIV-2抗体、HIVp24抗原を同時に検出するものです。HIVp24抗原は、HIVのコアを構成するタンパク質です。

HIVに感染後抗体が検出されるようになるまで、6～8週間を要しますのでこの間は抗体にて診断できず、ウインドウ期と呼ばれます。HIVp24抗原は、抗体が上昇するより少し早く検出されますので、早期の診断に役立ちます。HIVp24抗原が検出されるのは感染初期のみであり、まもなく消失しますので、本抗原が検出された場合は、感染早期の免疫機構へのダメージが少ない時期とも言えます。現在の第4世代と言われる検査では、抗原抗体検査を併用することにより、感染後平均で18日で陽性となり、44日目では99%で陽性となります。HIV抗体は、妊婦の胎盤を通過しますので、HIVキャリアの母親から生まれた児にも抗体が移行します。生後12ヵ月頃までの抗体の存在は、必ずしも児の感染を示すものではありません。

一般に、スクリーニングの検査に使われるのは、EIA法やCLIA法などであり、感度を重視した検査です(感度99%以上)。特異度も99%以上と高値ですが、有病率が低いスクリーニングでは偽陽性も少なからず存在しますので陽性と出た場合は、HIV-1/2抗体確認検査法もしくは核酸同定検査(NAT法)により確定診断を行います。これまでは、前者のウエスタンブロット法(WB法)が用いられてきましたが、ウインドウピリオドが長い、手間が煩雑、HIV-1とHIV-2で交差反応があり両者の鑑別が不正確など種々の理由で推奨されなくなりました。NAT法は、WB法より簡便でウインドウ期が短く(感染後数日)有用です。しかしながら、HIV感染の治療や暴露前予防で抗ウイルス薬を服用している場合、NATでは偽陰性になる可能性があります。エイズ学会・臨床検査医学会の2020年のガイドラインでは、NAT法と抗体検査の併用が推奨されています。機械読み取り式のイムノクロマト抗体検査であるGeenius HIV 1/2キット™が汎用されており、感度99.3%、特異度98.5%です。WB法と比較して、HIV-1,HIV-2を同時に検査できる、検査が30分という短時間で可能、自動判定が可能という利点があります。

妊婦の場合、HIV有病率は0.004%と極めて低く、大多数が感染疑い者でないため、スクリーニング検査陽性者の90%は偽陽性と言われています。感染妊婦の場合、ウイルス量が少なければ経膣分娩でも母子感染の可能性は低いですが、ウイルス量が多い場合は母子感染の予防効果の高い帝王切開を行います。出生直後の新生児に対し、抗HIV薬の投与が推奨されています。

HIV検査で陽性の告知は、家族内での影響が大きいことから、確定診断で陽性が判明してからに行うことが重要であり、続いてパートナーや家族についても検査行う必要があります。

HIV感染が明らかとなった場合は、CD4陽性リンパ球数や血中ウイルス量の測定を行い、次頁の合併症の有無を含め病状の把握を行います。

HIV感染症の初期症状

感染後2～6週後に半数以上の者は、発熱、リンパ節腫脹、咽頭炎、発疹、筋肉痛等の急性感染徴候を示します。症状が数週間続くこと、皮疹や口腔潰瘍をもたらすことが普通感冒とやや異なる点です。この時期は最も血液中にウイルスが多く10^5～10^7コピー/mL存在し、他者に感染させやすい状態です。症状は2～4週間程度で自然軽快して無症候性感染期となりますが、この時期でも10^3～10^4コピー/mLのウイルスが存在します。やがて免疫が疲弊しAIDSとなり、ウイルス量は経時的に増加してゆきます。HIV感染症は5類感染症に属し、診断医は7日以内に最寄りの保健所に届けることが必要です。

HIVの増殖と合併症

AIDSは、レトロウイルスであるHIVが感染することによっておこる疾患です。

レトロウイルスはRNAウイルスの一種ですが、逆転写酵素によってDNAを作るという性質を持つ特殊なウイルスです。HIVは、CD4陽性T細胞に感染し、平均2.2日で破壊します。当初は減少を補うために、CD4陽性T細胞は増産され何とか平衡状態を維持し、ウイルス量もほぼ一定数に抑えられます(セットポイントと言います)が、その後リンパ球は消耗戦に疲れて減少してきます。CD4陽性T細胞数は、健常者では750/μL以上ありますが、年月が経つと(多くは10年以内)に200/μL以下となり、細胞性免疫不全となります。

CD4陽性T細胞数が500/μL以下になると帯状疱疹や結核を発症しやすくなり、200/μL以下になるとニューモシスチス肺炎に、50/μL以下になるとサイトメガロウイルス感染症や全身性の非結核性抗酸菌症を発症しやすくなります。さらに低下すると、悪性リンパ腫やHIV脳症も発症してきます。また、近年はHIVの持続感染による慢性炎症という認識もされ、心血管疾患、脳血管疾患等様々な疾患を併発することも注目されています。T細胞を中心とした免疫機能の老化の指摘もあります。

HIV感染症の治療開始時期

治療には、抗HIV薬を使用します。いつから治療を開始するかは、時代と共に変遷があり、薬剤の副作用や早晩耐性ウイルスができて無効になる等の理由から治療を遅らせる時期もありましたが、現在は薬剤が大幅に進歩し、多剤を初期から投与することが一般的です。HIV感染による慢性炎症を抑えるという観点からも、早期からウイルス量を減らすことは有用です。当初は複数の薬剤を1日に何度も服用する必要がありましたが、現在は配合錠を1日1回1錠を服用することが主流です。2022年6月に2種類の注射薬(カボテグラビル・リルピビリン)が承認されました。両者を1ヵ月～2ヵ月に1回筋注するだけで治療可能であり、飲み忘れによる薬剤耐性ウイルスの出現を防ぐことができます。現在の薬剤では、HIV遺伝子が組み込まれた潜伏感染細胞を除去することはできないので治療は終生必要ですが、HIV感染者の平均余命は非感染者に近づきつつあります。CCR5受容体欠損のドナーからの骨髄移植で、HIV-1感染症が治癒した報告が数例あります。

治療費の公的補助制度があります。

ウイルス量と感染力

ウイルス量と感染力は相関があります。

200 copies/mL未満のUndetectableの状態では、パートナーへの性的感染はありません(U=U)。注射器具の共有や、母子感染の感染リスクに関するエビデンスはありません。

1000 copies/mL以下のSuppressedの状態では、パートナーへの性的感染はほぼゼロか無視できるレベルです。

1000 copies/mLを超えるUnsuppressedの状態では、性的パートナーへの感染や母子感染のリスクが高くなります。免疫不全の進行から合併症進展のリスクが高くなります。

治療が十分に行われている状況では、特殊な病気として扱う必要はなく、社会生活の場で特別な対応をすることは誤りです。

外部参照

診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020 版
https://jaids.jp/wpsystem/wp-content/uploads/2020/10/guidelines.pdf

抗HIV治療ガイドライン (2023年3月)
https://hiv-guidelines.jp/pdf/guideline2023_v3.pdf

外部参照　日本におけるHIV感染予防のための暴露前予防(PrEP)利用の手引き
https://jaids.jp/wpsystem/wp-content/uploads/2022/07/50556e2bf74e7aa19c8ede37d0966d6d.pdf

抗HIV療法(ART)

HIVウイルスは、Tリンパ球に感染する際、CD4を受容体として結合します。さらに、CCR5あるいはCXCR4という共同受容体(coreceptor)と結合することも必要です。HIVがリンパ球内に入ると、HIVのプラス鎖のRNAから逆転写酵素にてマイナス鎖のDNAを作ります。さらに2重鎖のDNAにした後、インテグラーゼの働きにより宿主のDNAに組み込みます。組み込まれたDNAが転写され、ウイルスに必要な複数の蛋白が作られます。この蛋白は連続して作られますのでつながっています。これを個々の蛋白に切り分けるのがプロテアーゼです。これらの酵素を阻害することが、HIV感染症の治療の基本となります。

HIV感染症と診断された場合、すみやかに多剤併用抗HIV療法(cART：combination antiretroviral therapy)を行うことが原則です。以前はhighly active ART(HAART)と呼ばれていました。薬剤群を作用機序別に記載すると、右のものがあります。それぞれの代表的薬剤も記しておきます。

HIVを抑制する効果が強い薬剤を「キードラッグ」と呼び、効果を高める薬剤を「バックボーン」と呼びます。

キードラッグには、INSTI、PI、NNRTIが、

バックボーンには、NRTIを2剤使用するのが一般的です。これらを合剤にした1日1錠製剤(single tablet regimen:STR)もあります。

B型肝炎治療の核酸アナログ製剤は、抗HIV薬でもありますが、同疾患での服用量は少なく単剤でもあるため、HIVと供感染の場合薬剤耐性のHIVウイルスを生み出します。同薬剤使用の際は、HIV感染の有無を確認することが必要です。

核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)

ジドブシン(AZT)
ラミブジン(3TC)
テノホビルアラフェナミド(TAF)

非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)

エファビレンツ(EFV)
リルピビリン(RPV)

プロテアーゼ阻害薬(PI)

ロピナビル(LPV)
リトナビル(RTV)
(RTVは、抗HIV薬としてよりCYP3A阻害効果を期待して併用します。同薬は、CYP2D6とP糖蛋白の阻害作用、CYP1A2の誘導作用も持ちます)

インテグラーゼ阻害薬(INSTI)

ラルテグラビル(RAL)
ドルテグラビル(DTG)
カボテグラビル(CAB)

CCR5受容体拮抗薬

マラビロク(MVC)
(CCR5指向性HIV-1の細胞内への侵入を阻害します。CXCR4指向性およびCCR5/CXCR4二重指向性HIV-1の細胞内への侵入は阻害できません。)

HIVカプシド阻害薬

レナカパビル(多剤耐性HIV-1感染症に使用)

現在初回治療として推奨されているのは、
NRTI 2剤＋INSTI 1剤
NRTI 2剤＋rtv(cobi)を併用したPI 1剤
NRTI 1剤(3TC)＋INSTI 1剤(DTG)
NRTI 2剤＋NNRTI 1剤
(cobiはrtv同様、CYP3Aの阻害作用があり、PIの効果を高めるために併用します)

免疫能が回復すると、潜在していた日和見感染症が顕在化することがあり、免疫再構築症候群と言われます。

配合錠　(いずれも1回1錠1日1回　時間や食事に関係なく服用可)
ビクタルビ™配合錠:ビクテグラビルナトリウム、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
ドウベイト™配合錠:ドルテグラビルナトリウム、ラミブジン
デシコビ™配合錠HT:エムトリシタビン・テノホビル、アラフェナミドフマル酸、ビフェルトロ™100mg錠(ドラビリン)
シムツーザ™配合錠:ダルナビル エタノール付加物、コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

CABとRPVは注射製剤があり、両者を筋注後、1ヵ月目と3ヵ月目に再投与し、その後は2ヵ月ごとに筋注します。投与予定日からの前後１週間以内のずれは許容されます。

レナカパビルは、経口薬を1,2,8日目に服用し、15日目に皮下注射。以後6ヵ月毎に皮下注射。

暴露前予防内服(PrEP)を行うと、感染を99%防ぐことができますが、日本では現時点では自費診療となります。毎日服用するデイリーPrEPと、性行為の前後に内服するオンデマンドPrEPがあります。開始前に第四世代の抗原抗体検査が必要であり、陽性の場合は行ってはいけません。腎機能障害がない場合、TDF/FTC(ツルバダ™)あるいはTAF/FTC (デシコビ™)がしばしば使用され、日本では前者がPrEPとして適応追加を申請中です。8週ごとのCAB筋注では、よりよい結果が出ています。

成人Ｔ細胞白血病ウイルス（ＨＴＬＶ-Ⅰ）抗体

基準値　半定量　16倍未満（PA法）　　定性　陰性（CLIA法）

成人T細胞白血病(ATL)は、ウイルスが原因となる白血病です。高月清、日沼頼夫らの日本人医師の業績が発見に寄与しました。日本国内には約100万人のHTLV-Ⅰ感染者がいると推定されており、その多くは九州や四国地域の在住者か出身者です。海外では、中央アフリカやカリブ海地域で多く報告されており、国内外を問わず、地域性の強い疾患です。しかし、人口移動により地域差は少なくなってきています。

母子感染、男性から女性への精液を介する感染、輸血が主な感染経路です。女性から男性への性感染はおこりません。母子感染の主たる原因は、母乳中にHTLV-Ⅰ感染したTリンパ球が含まれることです。HTLV-Ⅰキャリアの母親は、母乳を避けるか、冷凍後解凍した母乳を与えるようにすることが望まれます。新規感染者は対策により減少しており、感染者の大多数は高齢者となっています。

レトロウイルスについて

レトロウイルスは、逆転写酵素を使って自身のRNAを宿主細胞内でDNAに変換し、そのDNAを宿主のゲノムに組み込むことが特徴です。このDNAはプロウイルス(provirus)と呼ばれます。プロウイルスDNAは､宿主細胞の転写・翻訳装置を利用してウイルス粒子を作り出すテンプレートとして機能します。レトロウイルスのDNAは宿主のゲノムに統合された後、長期間にわたりウイルス粒子を作らない潜伏状態になることがあります。潜伏中のプロウイルスは、宿主の免疫力低下等により再活性化し、新たなウイルスを産生するようになります。プロウイルスが宿主ゲノムに組み込まれる場所によっては、隣接する宿主の遺伝子の発現を変化させることがあり、細胞の成長や分裂に異常を与えたり､癌を引き起こすこともあります。

レトロウイルスのDNAが宿主の生殖細胞のゲノムに組み込まれると、その遺伝情報が次世代に受け継がれることがあり、内在性レトロウイルス(endogenous retrovirus)が形成されます。内在性レトロウイルスは進化の過程で失活し、宿主生物のゲノムに固定化され、進化や免疫系の発達に寄与することがあります。

レトロウイルスはウイルスベクターとして遺伝子治療や遺伝子工学の分野で応用されており、目的の遺伝子を細胞内への導入等に利用されています。

HTLV-Ⅰの検査

HTLV-Ⅰは、T細胞に感染すると、持っているRNA遺伝子を逆転写酵素によってDNAに変え、T細胞の遺伝子の中に組み込んでいくレトロウイルスです。エイズウイルスであるHIVと同じ感染形式を持ちます。HTLV-Ⅰに感染しても必ずしも発病するわけではなく、95%以上の人は生涯発病しません。キャリアのATL発症頻度は年間約1000人に1人と推定されています。ウイルス量が多いと、発症しやすい傾向があります。

血液検査では異常リンパ球(フローサイトメーターでCD4およびCD25陽性)が出現し､LDH,Ca,sIL-Rの上昇がみられます。

スクリーニングの抗体検査には、感度の高いPA法もしくはCLEIA法を用い、これらの検査が陽性の場合、ウエスタンブロット(WB)法もしくはラインブロット(LIA)法にて確認検査を行います。LIA法は、WB法より簡単であり、感度が優れていることから、2017年11月に保険適用されて以降はLIA法が主流になっています。上記検査で判定保留の妊婦は、PCR法による確定診断が保険適用されています。感染した母より生まれた児は生後6か月くらいまでは、母親から胎盤を通して入ってきた移行抗体が残りますので、この間に抗体陽性という結果が出ても、感染を示すものではありません。

リンパ節や皮疹からの生検では､CD4陽性､CD25陽性の核異型の強いT細胞がみられます。

成人T細胞白血病

発病すると、無痛性で硬いリンパ節腫脹が限局性もしくは全身性におこります。高熱、体重減少、盗汗はB症状と言われる主たる症状ですが、必ずしも出現するわけではありません。皮膚病変も多く、紅斑、丘疹、紅皮症など様々なものがあります。全身の様々な臓器にリンパ球が浸潤して障害を与え、細胞性免疫力が低下するため、ニューモシスチス肺炎や糞線虫など様

々な感染症に罹患します。血液検査では、フラワー細胞と呼ばれる、多数の切れ込みをもつ花弁状の核を有するリンパ球が出現します。フラワー細胞は、キャリアやリンパ腫型では認めません。感染Tリンパ球がPTHrPを産生するため、著明な高カルシウム血症がしばしばみられます。

HTLV-Ⅰの感染様式と疾患

HTLV-Ⅰは、エンベロープを有するレトロウイルスです。ウイルス粒子自身での感染性は弱く、細胞-細胞間による伝播により他の細胞に感染していきます。生きたリンパ球が、侵入しない限り感染しません。(HIVは、血漿中にもウイルスが存在します。) 成人してからの感染ではATLは発症せず、HAMの発症も極めてまれと考えられています。

HIVと同じく、CD4陽性CCR4陽性T細胞に感染しますが、受容体はCD4分子ではなく、他の蛋白分子やヘパラン硫酸の関与が考えられています。プロウイルスDNAが合成されると、宿主T細胞ゲノムにランダムに挿入されます。

関節リウマチ(RA)、シェーグレン症候群(SS)とのオーバーラップの頻度が高いという指摘がありますが、因果関係が証明されているわけではありません。RA患者の免疫治療がHTLV-Ⅰ感染者にどのような影響を与えるかについてのデータも十分ではありません。

HTLV-Ⅰ感染症には、3種類あります。

成人T細胞白血病(ATL)

HTLV-Ⅰ感染者の一部のものが発症します。キャリアからの生涯発症率は5%弱です。感染初期には、ウイルス遺伝子由来のtaxという蛋白質の作用により増殖が起こりますが、細胞傷害性T細胞の標的となるため、その後はHBZという蛋白により増殖を維持するようになります。

くすぶり型や予後不良因子をもたない慢性型をindolent ATL、急性型,リンパ腫型,予後不良因子をもつ慢性型をaggressive ATLと言います。予後不良因子は、LDHもしくはBUNが正常上限を超える、アルブミンが正常下限を下回るものを指します。aggressive ATLは、現在の治療では生存期間中央値は8～10ヵ月であり、極めて予後不良です。indolent ATLに対しては、通常無治療で経過観察をしますが、IFN/AZT療法とのランダム化比較試験が進行中です。日和見感染症は少なくないので、発熱時には早急な対応が必要です。皮膚病変のみを有する場合は紫外線照射や局所放射線療法が行われます。急性転化してaggressive ATLとなった場合は多剤併用化学療法(VCAP-AMP-VECP療法・CHOP療法・BV-CHP療法)を行います。但し、患者が高齢化している現在では、治療の再考が必要かもしれません。高カルシウム血症を伴うときは、補液、利尿薬、ビスホスホネート製剤等で対処します。70歳未満で条件が整えば同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)も検討します。治療成績のよい寛解期に行うことが望まれます(寛解維持が困難な例が多く、速やかなドナーコーディネートが必要です)。迅速性から臍帯血移植が行われることもありますが予後は不良です。移植困難な場合は、抗CCR4抗体(モガムリズマブ)を使用します。同薬は制御性T細胞にも働くため、免疫関連有害事象(中毒性皮膚壊死等)に注意が必要です。同薬により幹細胞移植時に激しいGVHDが起こることがあり、移植をする場合は投与終了50日以上後に行います。レナリドミド(サイトカイン産生調節、腫瘍増殖抑制、血管新生阻害)、ツシジノスタット(ヒストン脱アセチル化酵素阻害)、バレメトスタット(メチル基転移酵素阻害)も使用されます。

HTLV-Ⅰ関連脊髄症(HAM/TSP)

HTLV感染T細胞の浸潤による下部胸髄の障害を主とする疾患で、進行性の両下肢痙性対麻痺がみられます。下半身の触覚及び温痛覚低下、しびれ、疼痛、自律神経障害も出現します。膀胱直腸障害もあり、頻尿、排尿困難、尿失禁、便秘がみられます。下半身の発汗障害と代償性の上半身の発汗過多も特徴です。深部腱反射は一般に亢進し、Babinski反射は陽性となります。上記神経学的所見に加え、血清及び髄液中の抗HTLV-1抗体陽性の場合に診断されます。キャリアからの生涯発症率は、約0.3%です。多くは40歳代の女性に発症し、生命予後は良好です。症状の進行速度は個人差が大きく、2年以内に自力歩行が不可となる急速進行型、緩やかに進行する緩徐進行型、症状が進行しない進行停滞型があります。疾患活動性の評価は、髄液中のネオプテリン及びCXCL10、MRI画像、臨床経過等により行います。治療は活動性を加味して行い、副腎皮質ステロイドやインターフェロンαが有効です。抗レトロウイルス薬は使用しません。

HTLV-Ⅰ関連ぶどう膜炎(HAU/HU)

眼内のぶどう膜にHTLV-Ⅰが感染することにより発症します。女性に多く、霧視、飛蚊症、視力低下がおこります。片眼と両眼は同程度です。キャリアからの生涯発症率は、約0.1%です。副腎皮質ステロイドによる治療を行い、予後は良好です。時に続発性緑内障をおこし、不可逆的な視力障害を残すことがあります。

細菌感染症検査各論は398頁からです

塗抹検査

塗抹検査は、もっとも簡単で短時間で結果を得ることができますが、菌がある程度以上存在しないとできません。塗抹検査で最も使用される手法は、グラム染色です。細胞の形態や染色のされ方により、どのような分類に属する菌かという大まかな情報を得ることができます。結核菌の場合は、抗酸菌染色を行います。梅毒トレポネーマやレプトスピラは染色されにくく、暗視野検鏡法や位相差顕微鏡を使って診断します。

培養検査

培養検査は、検体を菌を増殖しやすい環境に移して、菌が集団として目に見える形にするものです。培地により、増殖可能な菌が異なります。

様々な菌を増殖させる培地を非選択細菌培地と言い、ブレインハートインフージョン培地(BHI)等が使われています。特定の菌のみを増やす培地を選択分離培地と言います。ブドウ球菌の場合、高濃度のNaCl下でも発育することを利用して、マンニット食塩培地を使用することがあります。ヘモフィルス属(インフルエンザ菌等)は、X因子やV因子を必要とするなど栄養要求が厳しくそれらを満たすためにチョコレート寒天培地という非選択分離培地を使用します。同培地は、血液を熱変性させて固めたもので、茶色をしていることからこのように呼ばれています。腸管出血性大腸菌(EHEC)の選択培地であるクロモアガー™STEC培地で同菌が培養されると、藤色のコロニーを作ります。細菌は酸素濃度により発育が影響されますので、好気培養、嫌気培養、微好気培養、炭酸ガス培養等を目的菌によって使い分けます。検体運搬にも注意が必要で、髄膜炎菌は低温に弱いため、温度管理に注意が必要です。

細菌の同定

昔はコロニーの肉眼所見や検鏡所見に生化学的所見を合わせて細菌の分類や同定を行ってきました。現在は、16SrRNAをもとにした分類がなされています。最近は、質量分析計を用いて、細菌の蛋白成分の分子量情報パターンから同定する方法が行われるようになりました。マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析装置(MALDI-TOF MS)は、迅速性、簡便性、低コストの面で有用です。

〔336頁参照〕

薬剤感受性検査

薬剤感受性検査は、細菌に有効な抗菌薬を見つけるために行います。

ディスク拡散法は、薬剤をしみこませたディスクを平板培地上に置き、阻止円から有効性を判定するものです。希釈法は、薬剤を段階的に希釈して液体培地に混入させ、菌の発育可能な限界濃度をみるものです。

判定は、次の表現が使われます。

S(susceptible):感受性あり。

有効性が期待できる抗菌薬です。

I(intermediate):判定保留です。

R(resistant):耐性。

有効性が期待できない抗菌薬。

ディスク拡散法でI判定となった場合は、必要あれば希釈法で確認することが望まれます。

微量液体希釈法:数段階の薬剤の希釈系列を作製して菌を接種し、菌がどの濃度まで発育したかを観察し、最小発育阻止濃度を求める方法です。

薬剤感受性判定と感染部位

薬剤感受性の判定は、感染部位により異なることがあります。肺炎球菌では、髄膜炎と非髄膜炎の場合で判定基準が異なります。

感性と判断する基準は、

ペニシリンG	非髄膜炎	2μg/mL以下
	髄膜炎	0.06μg/mL以下
セフトリアキソン	非髄膜炎	1μg/mL以下
	髄膜炎	0.5μg/mL以下

肺炎球菌による髄膜炎の場合、セフェム系やカルバペネム系を使用することが多いですが、髄液中に薬剤が到達しにくいため、バンコマイシンの点滴投与の併用が勧められます。

細菌の膜構造

細菌の菌体は複数の膜で覆われています。細胞質のすぐ外側にある膜は、脂質の二重層からなる内膜です。その外側に細胞壁があり、ペプチドグリカンから成ります。ペプチドグリカンは、糖と蛋白質から成る高分子化合物です。グラム陽性菌では厚く、グラム陰性菌では薄い構造になっています。グラム陰性菌では、その外側に脂質の二重層から成る外膜が存在します。外膜には、エンドトキシンというリポ多糖類でできた毒素が含まれることが多く、細菌感染の際の重篤化の一因となります。最外層にグラム陽性菌も陰性菌も莢膜と呼ばれる膜を持っているものがあります。莢膜は親水性高分子であり、多くは多糖類でできています。

莢膜を持つ代表的な菌は、肺炎桿菌(クレブシエラ)、肺炎球菌、髄膜炎菌です。インフルエンザ菌には、莢膜を持つものと持たないものがあり、前者は主に髄膜炎や菌血症等の全身感染症をおこし、後者は主に中耳炎、肺炎等の局所感染症をおこします。

莢膜は、好中球による貪食殺菌から逃れるための、細菌にとっての防御具となっています。莢膜を持つ細菌は、主に脾臓にて貪食され処理されますので、脾臓を摘出した人はこれらの菌に感染しやすくなります。莢膜に対する抗体ができると、好中球は貪食しやすくなりますので、予防接種にて抗体を作ると、感染予防になります。莢膜に対する抗体は主にIgG2であり、IgG2が欠損している人はこれらの菌に対し易感染性となります。

細菌感染症等画像リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/bacteria.html

グラム染色

グラム染色は、臨床の場でたびたび用いられる、細菌の染色法です。染色のされ方で細菌をグラム陽性菌とグラム陰性菌に分けることができます。さらに、細菌を丸い形の球菌と細長い形の桿菌に分けることができます。両者を組み合わせると、グラム陽性球菌、グラム陰性球菌、グラム陽性桿菌、グラム陰性桿菌の4つに細菌を分類することができます。同じ分類に属するものは、ある程度病態が似ており、抗生物質の感受性もある程度予測することができますので、培養同定の結果が出るまでの期間の治療方法を暫定的に決めることができます。抗酸菌は、細胞壁に脂質を含むため、染色性は悪くなります(チール・ネルゼン染色等を行います)。

基本的な方法
スライドグラスに、新鮮な菌液を塗抹し、乾燥後、ガスバーナーの炎に一瞬あてることにより固定します。(最近は防火上、火炎法の代わりにドライアーを使用することも多いようです。)
クリスタルバイオレットまたはゲンチアナバイオレットなどの塩基性の紫色色素液で1分程度染色します。
ルゴール液(KI)にて色素を不溶化します。
水洗後、95%エタノールで脱色します(グラム陰性菌だけが脱色されます)。
水洗し、風乾します。
サフラニンまたはフクシンなどの赤色色素で1分程度染色します。
グラム陽性菌は先に染めた紫色が残っているため変化はありません。

グラム陽性菌は青～濃紫色に、グラム陰性菌は赤色に染まって見えます。染色性の違いは、グラム陽性菌のペプチドグリカンが分厚いため、脱色されにくいということにあります。グラム陰性菌はペプチドグリカンの外側に脂質二重層の外膜がありますが、アルコールにより剥ぎ取られてしまいます。真菌はグラム陽性に、スピロヘータや原虫はグラム陰性に染色されます。白血球の核はピンク色に染まります。(ギムザ染色やHE染色では、白血球の核は青～紫に染まります。)

腸内細菌

消化管内には多くの菌が存在し、宿主と共生状態にあります。胃の中は強い酸のため細菌数は少ないですが、1gあたり10個程度存在し、ピロリ菌もその一つです。十二指腸では千個、空腸(上部小腸)では1万個、回腸(下部小腸)では1千万個の細菌が1g当たりに存在します。大腸には1兆個の細菌が1gあたりに存在し、消化管全体では100兆以上の菌数となります。腸の中に細菌が敷き詰められた状況を腸内フローラ(腸内細菌叢)と呼びます。便の半分から3分の1は細菌もしくはその分解産物であり、食事をしなくても排便があるのはこのためです。菌の生存や増殖には、酸素の有無が大きく関係し、次のように分けられます。

◯偏性好気性菌：酸素がないと生存できない菌（例：緑膿菌）
◯微好気性細菌：僅かな酸素の濃度の環境でのみ生存できる菌（例：ピロリ菌）
◯通性嫌気性菌：酸素があってもなくても生存できる菌(例：大腸菌)
◯偏性嫌気性菌：酸素があると生存できない菌（例：バクテロイデス）

腸内細菌の研究は古くから行われてきましたが、近年は、16S rRNAの解析等の分子生物学的な研究が始まり、新たな菌が次々とみつかりつつあり、莫大な情報を短時間で得られる次世代シークエンサーの登場による解析技術の進歩と相まって、細菌学において非常に注目される分野となりました。細菌は、門(Phylum)、綱(Class)、目(Order)、科(Family)、属(Genus)、種(Species)の順に細分化され分類されます。大腸内の細菌の大部分は、以下の4つの門のいずれかに属します。門と含まれる代表的な属を記します。

Actinobacteria：*Actinomyces*、*Corynebacterium*、*Mycobacterium*、*Propionibacterium*、*Nocardia*
Bacteroidetes：*Bacteroides*、*Flavobacterium*、*Capnocytophaga*
Firmicutes：*Lactobacillus*、*Clostridium*、*Bacillus*、*Staphylococcus*、*Streptococcus*、*Mycoplasma*
Proteobacteria：*Escherichia*、*Vibrio*、*Pseudomonas*、*Haemophilus*、*Helicobacter*、*Rickettsia*

（属の例として記述したものは、必ずしも腸内細菌ではありません。）

人は、食物繊維を消化することはできませんが、腸内細菌は食物繊維を嫌気的に発酵して、酢酸、酪酸、プロピオン酸等の短鎖脂肪酸を作り出し、人はこれらを吸収してエネルギー源としています。短鎖脂肪酸の働きにはそれぞれ特徴があり、酢酸は脂肪合成の材料として、プロピオン酸はサクシニルCoAを経由してTCAサイクルに入り、エネルギー源としても肝臓における糖新生の材料としても働きます。酪酸はエネルギー源として利用されるだけでなく、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害を介して遺伝子発現を調節しているとも言われています。短鎖脂肪酸は、直接代謝されて影響を及ぼすだけでなく、細胞膜上の受容体である、G-protein coupled receptors(GPCRs)のリガンドとして、エネルギー代謝調節を行っていることが報告されています。GPCRsに属するGPR41は腸管と交感神経節に発現し、プロピオン酸や酪酸により活性化されます。腸管では過食を防ぐPYYやGLP-1の分泌に関与し、肥満を抑制します。交感神経細胞からはノルアドレナリンの分泌を促進し、エネルギー消費を増やします。GPR43は、酢酸とプロピオン酸により活性化され、腸管ではGLP-1の分泌を促進し、脂肪組織ではインスリンシグナルを抑制して肥満を防ぎます。

ビタミンB_2、ビタミンB_6、ビタミンB_{12}、ビタミンK、葉酸等のビタミンを作り、人体に供給します。

肥満者は、*Firmicutes* と *Bacteroidetes* の比(F/B比)が増加し、高齢になると *Actinobavteria* が減少し *Proteobacteria* が増加します。冠動脈疾患患者は、*B.vulgatus* と *B.dorei* が減少しており、動脈硬化に関与していると考えられます。ホスファチジルコリンは腸内細菌によってトリメチルアミン(TMA)に代謝され、さらに肝臓でトリメチルアミンN-オキシド(TMAO)に変換されます。TMAOは血小板凝集を亢進させ、心不全や腎不全を悪化させます。ビリルビン代謝にも腸内細菌は必要です。生体防御にも関係しており、病原菌の増殖を防いだり、腸粘膜細胞との協力作業で免疫力をつける働きもしています。*Fusobacterium nucleatum* は、大腸癌の発癌や進行との関連が指摘されています。細菌を健常者の腸内フローラを直接腸内に投与する、fecal microbiota transplantation(FMT)が試みられており、治療抵抗性の偽膜性大腸炎に劇的な効果を発揮し、IBD等の様々な疾患への応用も期待されています。

腸管感染症(食中毒)をおこす病原体

通常の細菌は、食中毒をおこすためには少なくとも10万個、多い場合には1億個の病原体数が必要ですが、胃酸に抵抗性を示す病原体(腸管出血性大腸菌、赤痢菌、ノロウイルス等)は、100個以下で発病します。海外旅行者で、14日を超える下痢が続いている場合は、原虫感染を鑑別診断に加えます。補液等の対症療法が、主たる治療です。

サルモネラ *Salmonella*

周毛性鞭毛を持ち、運動性を有するグラム陰性桿菌です。*Salmonella* Enteritidisは、サルモネラ属のsubsp.*enterica* の血清型の一つであり、食中毒起炎菌としては最も多いものの一つです。鶏の腸内に潜んでおり、産卵時に卵の殻に付着すると考えられています。一部は、産卵時にすでに卵殻の内部に侵入しており、これが食中毒の原因となりえますが、3万個に1個程度です(海外では生卵を食することは厳禁です)。体内に入ると、平均12時間の潜伏期のあと、下痢、腹痛、悪寒、発熱、嘔吐、頭痛等の症状で発症します。回復後長期にわたって、菌の排出を続けることがあり、新たな感染源となりえます。摂氏8度以下では増殖しません。

腸チフス(*S.typhi*)とパラチフス(*S.paratyphi*)も頻度は少ないですが重要です。後者の方がやや軽症です。経口感染すると腸管リンパ節から全身に感染が波及します。潜伏期は10日程度です。下痢、便秘、嘔吐等の消化器症状に加え、発熱、頭痛、バラ疹、比較的徐脈、脾腫を伴います。菌血症が多いことは特徴です。進行すると、消化管出血、腸管穿孔、意識障害、敗血症性ショックに至ります。治療にはアジスロマイシン、セフトリアキソン、ニューキノロン系を使用します。治癒判定は、発症1ヵ月以上経過し、抗菌薬終了後48時間以上経過後の24時間以上間隔をあけた連続3回の便培養検査が全て陰性であるときに行います。慢性保菌者の90%は胆石保持者であり、再燃の原因と考えられ、胆嚢摘出術が必要です。

腸炎ビブリオ *Vibrio parahaemolyticus*

単毛性の極鞭毛により活発に運動するグラム陰性桿菌です。海産魚介類を生で食べた時にしばしば起こる食中毒です。潜伏期間は6～20時間で、発症すると下痢、発熱を起こします。強い下痢の割に嘔吐や発熱が軽度なのが特徴です。潜伏期間が短いのは菌の分裂が10分～12分で起こるためであり、これは通常の菌の数分の1の時間です。耐熱性溶血毒(TDH)産生株が病原性を示し、多くは海水と淡水が混じり合う領域にいます。肝硬変患者は魚介類の生食により*V.vulnificus* に感染して壊死性筋膜炎をおこすことがあります。

病原性大腸菌 *Escherichia coli*

大腸菌は、周毛性鞭毛を持ち運動性を有するグラム陰性桿菌です。腸内の常在細菌であり、一般的には腸内にいる限り無害な菌ですが、人体に害を及ぼす大腸菌も存在し病原性大腸菌と呼んでいます。食中毒を起こす大腸菌で多いのは、毒素原性大腸菌(ETEC)ですが、重篤になるのは腸管出血性大腸菌(EHEC)です。EHECは、菌体表面に存在するO抗原と鞭毛に存在するH抗原による血清型で分類され、代表的なものがO157:H7とO111:H-です。これらの菌は、ベロ(Vero)毒素という極めて強い毒素を持っています。ベロ毒素は、蛋白質の合成を阻害することにより腸管細胞を壊死させ、血液中に入ると志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群(STEC-HUS)や急性脳症等の重篤な合併症も起こします。HUSは、貧血、血小板減少、腎機能障害を引き起こす病態です〔323頁参照〕。HUSは有症者の3%に発症し、5～9歳が最も発症率が高値です。HUS発症例で、便からEHECやベロ毒素(イムノクロマト法もあります)が検出されない場合は、EHECの主要O抗原に対する血清凝集抗体の検出もしくは血清抗ベロ毒素抗体の検出により腸管出血性大腸菌感染症と診断します。菌は牛肉から分離されることが多く、通常肉の表面に付着していますので、表面の十分な加熱が必要です(トキソプラズマの予防には内部まで加熱が必要です)。ひき肉や形成肉は内部に菌が入り込みますので、調理する場合は中心温度を75.1℃以上に加熱しないといけません。ベロ毒素を持つ菌の入った食品を摂取すると3.8日～8日後に、水様性下痢と腹痛で発症し、数日後に血便となります。悪心、嘔吐は、比較的軽症です。38度以上の発熱を伴うことがあります。約20～30%は無症状の保菌者となり、感染源になります。抗菌薬の使用はベロ毒素排出を増加させる可能性があることから、投与に否定的な見解もあり、使用の是非に関して結論は出ていません。小児においては、ホスホマイシンがHUSの発症リスクを低減させるデータがあります。

細菌性赤痢 *Shigella sonnei*

S.sonnei によるものが8割程度を占めますが、*S.flexneri* 、*S.dysenteriae*、*S.boydii* も起炎菌となります。経口感染後、数日間の潜伏期の後に、発熱、下痢で発症し、腹痛、テネスムス、血便を伴うことがあります。自然軽快しますが、キノロン系薬剤の投与により、病期の短縮と、他者への感染力の低下をもたらします。止痢薬は、腸管拡張や穿孔の誘因となる可能性があるため投与禁忌です。抗菌薬終了後48時間以上経過後に24時間以上の間隔を置いた2回の便培養で陰性の確認が治癒判定に必要です。

カンピロバクター *Campylobacter jejuni*

螺旋状をしたグラム陰性菌です。カンピロバクターは、主に鶏肉を生で食することにより感染します。井戸水からの感染、牛乳からの感染も報告されています。2～7日の潜伏期の後、倦怠感、頭痛、筋肉痛等の前駆症状に始まり、12～24時間後、嘔吐、腹痛、下痢が出現します。前駆症状は、感冒と紛らわしいこともあります。下痢は水様性ですが、粘液便や血便のこともあり、38度以上の発熱も伴います。重症の場合はマクロライド系抗菌薬を使用します。フルオロキノロン系には耐性化が進んでいます。*C.jejuni* 腸炎の発症後1～2週間後に反応性関節炎のライター症候群、1～4週間後に末梢神経疾患であるギランバレー症候群がまれに起こることがあります。*C.coli*、*C.fetus* も下痢を起こすことがあり、後者はしばしば菌血症を合併します。

エルシニアエンテロコリチカ *Yersinia enterocolitica*

通性嫌気性グラム陰性桿菌で卵円形をしています。至適発育温度が30℃と低く、低温でも徐々に増殖します。感染すると1～7日の潜伏期の後、回腸末端炎や腸間膜リンパ節炎をおこします。結節性紅斑や敗血症をおこすこともあります。牛肉、豚肉、鶏肉、カキ、生牛乳等の食品やペットが感染源となります。

黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus*

グラム陽性の球菌です。おにぎり、ケーキ等の手で作る食品から感染します。既に食品中で毒素が産生されているため、数時間という短い潜伏期間で発症します。嘔吐が強く、下痢、腹痛、発熱も若干伴いますが、数時間から半日で治癒します。食中毒の原因となる毒素はエンテロトキシンと呼ばれ、摂氏100度10分の加熱でも失活しません。

ウエルシュ菌 *Clostridium perfringens*

芽胞を形成する大型の偏性嫌気性のグラム陽性桿菌です。腹痛と下痢が主症状です。下痢は水様性で、まれに粘血便が見られます。芽胞を形成するため耐熱性を持ち、カレー等を調理後室温で放置すると、芽胞が発芽し大量に増殖します。潜伏期は、8～22時間で、水溶性の下痢と腹痛で発症します。腸管内で増殖した菌が芽胞を形成する際、CPE(Clostridium perfringens enterotoxin)という毒素を産生して引き起こされる、生体内毒素型食中毒です。ガス壊疽の原因ともなり、滲出液中に多形核球がないことが特徴です。

セレウス菌 *Bacillus cereus*

食中毒には下痢型と嘔吐型があり、前者はウェルシュ菌食中毒に、後者はブドウ球菌食中毒に酷似しています。嘔吐型による食中毒は、前日に食べ残したご飯を翌日に焼きめしにして食した際にしばしば起こります。セレウス菌の毒素は耐熱性であるため、調理によって失活させることはできません。

ボツリヌス菌 *Clostridium botulinum*

酸素のあるところでは増殖できない偏性嫌気性菌です。環境が悪くなると芽胞になり、生存し続けます。嫌気状態となる真空パック商品、缶詰、発酵食品ではボツリヌス菌が侵入すると増殖し、毒素を産生して食中毒の原因となります。毒素はテトロドトキシンの数千～1万倍、サリンの10万～100万倍の強さがあり、致死率が非常に高いのが特徴です。蛋白質毒素であるため熱で失活しますが、菌の芽胞は耐熱性です。潜伏期は、18～36時間であり、悪心、嘔吐を伴って発症します。その後めまい頭痛がおこり、神経毒であるボツリヌス毒素に起因する弱視、複視、瞳孔散大、眼瞼下垂、発語障害、嚥下困難、腹部膨満、便秘、尿閉等の様々な症状がおこります。抗毒素血清にて治療した場合の致死率は8.9%、抗毒素血清を使用しない場合の致死率は28.5%というデータがあります。乳児は腸内細菌叢が未発達のため、蜂蜜等から芽胞を経口摂取すると定着増殖し乳児ボツリヌス症となります。回復後も数ヵ月間芽胞を排泄し続けるため、保育園等では感染が広がることがあります。

感染の成立には、胃酸の状態もある程度かかわります。

pH2.5でも生存できる菌：*Escherichia, shigella*

pH3.0程度で死滅する菌：*Salmonella, Campylobacter, Vibrio, Clostridioides difficile* (vegetative form)

PPI投与により、*Salmonella* は2.75～8.54倍、*Campylobacter* は3～8.64倍腸管感染症が増加します。

薬剤性腸炎：抗菌薬投与により腸内細菌叢が菌交代症を起こして発症します。
Clostridioides difficil が増殖すると偽膜性腸炎を起こし、検査には以下のものがあります。
①CDトキシン検査：トキシンA/Bを検出しますがやや感度が不十分です。
②グルタミン酸デヒドロゲナーゼ(GDH)検査:非毒素産生株も検出してしまいます。
③核酸増幅検査：毒素の遺伝子(*ctdA,ctdB*)は検出できますが､実際に毒素を産生しているかは不明。
④toxigenic culture：分離培養したコロニーよりEIA法で毒素の有無を調べます。ゴールドスタンダードですが、時間と手間がかかります。
①と②を行い、両者陽性で診断。両者陰性で否定。乖離するときは③を行います。
2022年のガイドラインでは、最初から③を行ってもよいことになりましたが、その場合は保険適用となりません。
クリンダマイシン、セフェム系等の抗菌薬の投与後に多くみられますが、PPIやP-CABでも発生します。治療は、軽症例にはメトロニダゾール、重症例にはバンコマイシン、再発リスクのある例にはフィダキソマイシンを使用します。再発を繰り返す場合は、抗トキシンBモノクローナル抗体(ベズロトクスマブ)を使用します。再発性難治性に対して海外では便移植も行われています。再発は「適切な治療を受けたにもかかわらず、CDI発症後8週間以内にCDIを再発発症したもの」と定義されています。

外部参照　Clostridioides difficile 感染症診療ガイドライン 2022
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_cdi_230125.pdf

Klebsiella　oxytoca は出血性腸炎を起こし､アンピシリン投与後に多くみられます。同菌は、βラクタマーゼ遺伝子を持ち､菌交代現象が原因です。

感染症以外での、薬剤性腸炎もあります。
抗がん剤では､フルオロウラシル系薬剤やチロシンキナーゼ阻害薬で腸炎を起こします。免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による免疫関連有害事象(irAE)に伴う大腸炎もあり、PD-1/PD-L1抗体製剤よりも抗CTLA-4抗体製剤で多くみられ、両剤の併用ではさらに多くみられます。前者は投与開始後2ヵ月ほどして､後者は1ヵ月ほどして発症します。その他、NSAIDs、低容量アスピリンが腸炎や潰瘍を起こします。抗凝固薬やビスホスホネートとの併用はリスクが上昇します。

細菌性髄膜炎
発熱､意識障害､項部硬直を3徴とする急性感染症ですが､全てが揃うのは半分以下です。95%以上は､頭痛と3徴のうちの2項目を満たします。嘔吐や羞明も症状の一つです。髄膜刺激症候として､項部硬直､Kernig徴候､Brudzinski徴候､jolt accentuation(1秒間に2～3回の周期で横に頭を振ると頭痛が増悪する)等の有無をチェックしますが、いずれも感度･特異度ともに十分とは言えず、髄膜炎の有無は他の所見を含め総合的に判断します。
髄液検査では、多核球優位の細胞数の増加､蛋白上昇､糖の低下を認めます。血液培養では半数程度が陽性となります。血液検査のCRPやプロカルシトニンは役に立ちません。
細菌性髄膜炎の起炎菌となりやすいのは莢膜を持つ細菌で、肺炎球菌が60～70%を占め、インフルエンザ菌と髄膜炎菌が続きます。免疫抑制状態では、リステリア菌､ブドウ球菌､緑膿菌も起炎菌となります。新生児から3ヵ月までの乳児では、GBSが約半数を占め、大腸菌が続きます。髄膜炎菌や肺炎球菌による髄膜炎は5類感染症ですので、診断した医師は7日以内に最寄りの保健所に届ける義務があります。
受診後1時間以内の抗菌薬の投与開始が望ましく、起炎菌が未確定の免疫能の正常な成人の初期治療は、50歳未満ではメロペネムで開始しますが、バンコマイシンとセフトリアキソンの併用を推奨する書籍もあります。50歳以上では、第3世代セフェム、アンピシリン、バンコマイシンの3剤併用を行います。肺炎球菌による髄膜炎では、副腎皮質ステロイドの併用は死亡率や後遺症を減少させるため､推奨されています。それ以外の菌に対する同薬の有効性のエビデンスはありませんが、予後を悪化させることはないので、通常は併用します。

主に呼吸器に感染する病原体

溶血連鎖球菌(溶連菌) hemolytic streptococcus

溶連菌は、血液寒天培地で培養した際、完全溶血(β溶血)をおこすストレプトコッカスを溶連菌と呼びます。グラム陽性球菌です。ストレプトコッカスは、多糖体抗原の違いにより Lancefieldの抗原群A～V群に分類され、A群β溶連菌に属するのが、化膿性連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)です。*S.pyogenes* は、様々な疾患をもたらします。

咽頭炎、扁桃炎、膿痂疹、丹毒、蜂窩織炎、壊死性筋膜炎、産褥熱、毒素性ショック症候群(STSS)、猩紅熱をおこし、更に免疫機序を介して急性糸球体腎炎やリウマチ熱の原因となります。なお、丹毒は真皮を中心とした感染症であり、境界明瞭で顔面･頭部･下肢に好発し、A群β溶連菌が主な起炎菌です。皮膚表面は緊張して光沢があり、熱感と疼痛があります。蜂窩織炎は皮下脂肪組織を中心とした熱感と疼痛を伴う感染症であり、境界不明瞭で四肢に好発し、起炎菌は黄色ブドウ球菌が主です。耳介は皮下脂肪組織がないため、丹毒は発生しますが蜂窩織炎は発生しませんので両疾患の鑑別になります(Milian's ear sign)。壊死性筋膜炎では皮膚が紫色に変色し、強い疼痛を伴います。しばしば嫌気性菌の混合感染をともないガスを産生します。進行するとショック状態となり、致死率は30～70%と高率です。抗菌薬に加え外科的治療が必要です。近年は、丹毒、蜂窩織炎、壊死性筋膜炎という区別をせず皮膚軟部組織感染症(SSTI)という総称を用いることが多くなっており、その中でも重症のものは壊死性軟部組織感染症(NSTI)と言います。
〔398頁参照〕

肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae*

肺炎球菌は、連鎖球菌の一種です。多糖体抗原はなくLancefieldの分類に含まれません。上気道の常在菌ですが、大葉性肺炎、副鼻腔炎、髄膜炎等の起炎菌となります。最外層に多糖体の莢膜があり、好中球からの貪食から逃れることができ、病原性を持つ主因となっています。ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)やキノロン耐性菌も増加しており、治療には高用量のペニシリンか、ラスクフロキサシン等の強力なキノロンを使用します。

インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae*

肺炎の原因となるグラム陰性の桿菌です。莢膜を有するS型菌は、化膿性髄膜炎や敗血症の原因となり、莢膜を有さない菌は中耳炎、副鼻腔炎の原因となります。βラクタマーゼ産生やPBP変異(BLNAR)により薬剤耐性となります。

肺炎桿菌(クレブシエラ) *Klebsiella pneumoniae*

通性嫌気性のグラム陰性の桿菌です。最外層に莢膜を持ち、病原性に大きく関わります。肺炎、副鼻腔炎、髄膜炎の起炎菌となります。大酒家や糖尿病患者の肺炎の起炎菌となりやすいと言われています。喀痰がイチゴゼリー様となることがあります。

肺炎の重症度評価の指標のA-DROPスコアは、402頁を参照してください。

咽頭の溶連菌感染の診断にCentor's criteria (Centorの基準)が利用されてきましたが、年齢補正を加えたmodified Centor's criteria (Mclsaacの基準)が普及しています。

modified Centor's criteria(Mclsaacの基準)

咽頭炎がA群β溶連菌によるものかどうかを臨床的に判断する基準です。

38℃以上の発熱	1点
咳嗽を欠く	1点
圧痛を伴う前頸部リンパ節腫脹	1点
扁桃腫大または滲出液	1点
年齢　3～14歳	1点
15～44歳	0点
45歳以上	-1点

スコア合計点によりA群β溶連菌疾患の可能性を%で示します。

0点	1～2.5%
1点	5～10%
2点	11～17%
3点	28～35%
4点以上	51～53%

咳嗽を伴う例や、発熱を伴わない例(特に高齢者)も少なからずあり、基準を満たさなくても溶連菌感染症を否定できません。診断の目安と考える方がよいでしょう。

溶連菌感染症の診断

溶連菌迅速抗原検査（Rapid Antigen Detection Test, RADT）：咽頭や扁桃から綿棒で検体を採取し、イムノクロマト法によりA群β溶連菌抗原の存在を検出します。10分程で結果を得ることができるため、外来診療に有用です。陽性の際は溶連菌感染症とほぼ確定できますが、陰性の場合は溶連菌感染症を完全に否定することはできません。

咽頭培養検査：綿棒で検体を採取し、培養によりA群溶連菌の有無を確認します。検出感度が高く最も信頼できますが、判定に１～2日を要します。

抗ストレプトリジンO抗体(ASO)：血液検査にてリウマチ熱や糸球体腎炎のリスク評価に利用しますが、急性期の診断には不向きです。〔398頁参照〕

溶連菌感染症の治療

溶連菌感染の場合は、ペニシリンを使用します。アンピシリン(ABPC)は腸管吸収率が40%程度ですがアモキシシリン(AMPC)は約80%あるため、アモキシシリンを選択し10日間投与します。強力に治療する場合はオーグメンチン™を使用します。オーグメンチン™は、アモキシシリンとクラブラン酸(CVA)を2:1に配合した製剤で、後者はβラクタマーゼを阻害します。クラブラン酸は消化管の副作用があるので、さらに強力に治療する場合は、オーグメンチン™を倍量にするのではなく、アモキシシリンと併用します。ペニシリンが使用できない場合は、セフェム系を5日間使用します。ペニシリンアレルギーの場合は、クラリスロマイシン(CAM)もしくはアジスロマイシン(AZM)を使用します。

重篤な咽頭喉頭感染症(killer sore throat)

急性喉頭蓋炎

小児における重篤な上気道炎ですが、近年は成人に多く見られます。主たる起炎菌は、インフルエンザ桿菌(血清型b)です。声門上の喉頭蓋と披裂部を含む声門上組織の炎症により、組織が腫脹し上気道の閉塞を招くことがある疾患です。嚥下痛、嚥下困難、発声困難、流涎、呼吸困難が主たる症状です。吸気が困難になり、呼気が困難になる気管支喘息と対照的です。何かを口に含んでいるような含み声(hot potato voice)となり、顎先を上げて首をそらした坐位をとる傾向があります（tripod position)。仰臥位で気道閉塞のリスクがあがりますので、検査や処置で注意が必要です。咽頭部X線の側面写真で後頭蓋が突き上げた親指のようにうつります(thumb sign)。気道閉塞が見られた場合は、気管内挿管等による気道の確保が必要であり、座位で行える内視鏡を利用した経鼻挿管は有効です。挿管が不可の場合は、外科的気道確保を行いますが、緊急の場合は輪状甲状間膜切開を行います。セフトリアキソンナトリウム等の抗菌薬、ステロイドを使用します。

レミエール症候群

上気道感染に引き続く内頚静脈血栓および菌血症、さらには敗血症性肺塞栓までを一括した症候群です。健康な若年者に好発し、上気道炎に対し抗菌薬を使わなくなった頃から、頻度が増えてきました。原因菌として *Fusobacterium necrophorum* が90%を占めます。上気道炎症状の後、内頚静脈の血栓性静脈炎による頸部痛、頸部腫脹が出現します。さらに菌体を含む血栓が肺をはじめ全身に塞栓症をもたらし様々な症状を引き起こします。*Fusobacterium* に対してはメトロニダゾール、カルバペネムが有効です。

扁桃周囲膿瘍

片側の扁桃が腫大し、咽頭後壁の正中線を越えて対側に進展します。開口障害がみられます。

咽頭後膿瘍

上咽頭後壁の頸椎前筋膜と咽頭収縮筋との間に生じる膿瘍です。頸部の後屈が制限されます。

口腔底蜂窩織炎(Ludwig angina)

口蓋底の蜂窩織炎です。下顎臼歯の齲歯からの感染波及がしばしば原因となります。下顎の腫脹に伴う舌の挙上と下咽頭部圧迫により呼吸困難が生じます。

ジフテリア(グラム陽性桿菌)は、トキソイドワクチン定期接種により近年はほとんど発生がありませんが、偽膜形成が咽頭だけでなく声門や気管支に及ぶと窒息の危険があります。皮膚ジフテリアはマクロライド系やペニシリン系抗菌薬で治療可能ですが、毒素産生型の呼吸器ジフテリアは乾燥ジフテリア抗毒素が必要となることがあります。ジフテリア毒素による心筋炎は、致死的ともなります。

細菌性心内膜炎は、弁の破壊と塞栓症をもたらす重篤な疾患です。

細菌性心内膜炎（感染性心内膜炎:IE）

心内膜の細菌感染症です。多くは、弁膜症や左右短絡等によるジェット血流の通過する部位に発生します。損傷した心内膜に血小板が付着し、その後に歯科治療等による菌血症により菌が付着し疣贅となります。心疾患の重症度とは相関せず、小VSDであっても心内膜炎のリスクは存在します。人工弁や人工弁輪の存在も高リスクとなります。ペースメーカーの植え込みポケットもしばしば感染源となります。心内膜炎により弁に疣贅という感染巣ができると、遷延する菌血症となります。初期は不明熱や炎症反応の高値が続くことから膠原病や炎症性疾患との鑑別が必要なこともあります。高齢者ではこれらの反応に乏しく、しばしば診断困難となります。

緑色連鎖球菌(*Streptococcus viridans*)の場合は亜急性の経過をとり、黄色ブドウ球菌の場合は敗血症となり急激な経過をとります。細菌性心内膜炎は、菌血症による全身感染症状だけでなく、弁破壊による心症状、疣贅の崩壊による塞栓症状など多彩な臨床症状が出現し、放置すると致死的な結果を招きます。

発熱、心雑音は大部分の症例で認めますが、心雑音がないこともあります。手足の有痛性のOsler結節と無痛性のJaneway病変が知られていますが、実際に認められるのは数%程度です。眼瞼結膜の点状出血も時に見られます。

血液検査データでは、貧血、白血球増多、炎症反応高値が大部分の症例で見られます。尿潜血、リウマチ因子や各種自己抗体、補体の低下等も見られることがあります。

血液培養は、診断のみでなく薬剤選択にも貴重な情報を提供します。偽陰性や雑菌の混入もしばしば起こりますので、複数回の実施が望まれます。

疣贅の検出のために心エコー法が行われますが、経胸壁エコー(TTE)では見逃しも多く、特に人工弁では発見は困難です。可能であれば経食道エコー(TEE)の実施が望まれます。ジェット血流が通過する部位を隈無く精査することが必要です。脳梗塞は塞栓症として最多ですが、多くは微小梗塞のため無症状です。頭蓋内出血、感染性動脈瘤、脳膿瘍も生じることがあります。IEでは症状の有無にかかわらず頭部MRI検査が勧められます。全身の臓器に梗塞をおこし様々な動脈に動脈瘤を作ることがあり、状況が許せば胸腹部の造影CTを行うことが望まれます。IEの確定診断がつかない時は、^{18}F-FDG PET/CTやガリウムシンチグラフィーを行うことがあります。

細菌侵入門戸として、口腔粘膜と皮膚が多く、う歯、歯周炎、アトピー性皮膚炎、外傷の存在は危険因子となります。

心疾患のある方の抜歯や内視鏡検査に際し、抗生物質前投与の考慮が必要です。歯科治療等の1時間前にアモキシシリン1回2gを内服します。ペニシリン系にアレルギーがある場合には、セファレキシン1回2g等が代替薬となります。術後の投与では、十分な予防効果を発揮できません。

治療では、高用量長期間の強力な抗生物質投与を行いますが、心構造物の破壊が強いときは、弁置換等の手術が必要です。

治療の成否の判断に、血液培養の陰性化は必須です。

感染性心内膜炎の診断の指針として「修正Dukes基準」がgold standardとして使われてきましたが、より有用な「2023 Duke-ISCVID診断基準」が発表されています。人工弁に対応し、画像診断に、心エコー図だけでなく心臓CTやFDG-PET/CTが加わりました。日本では、下記のガイドラインがあります。

感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017年改訂版　2019年7月1日更新）
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_nakatani_h.pdf

血液培養の注意点

菌血症が疑われる際は、血液培養は有用な診断手段です。検体採取部位としては上腕が適切であり、鼠径部やカテーテルからの採取はコンタミネーションの可能性が高くなります。皮膚常在菌の混入を防ぐため、採取部位のアルコールやクロルヘキシジンアルコール等による汚染除去と消毒を行い、ポピドンヨード使用の場合は必ず消毒液が乾燥してから穿刺を行います。滅菌手袋の着用も必要です。抗菌薬投与前の検体採取が望ましく、投与後では陽性率が35～40%低下しますが、投与後1時間以内であればあまり低下しないという記述もあります。発熱直前が最も検出しやすい時間です。感度の向上のため複数セット採取することが望まれ、海外の文献において、1セット採取で73.20%、2セット採取で93.9%、3セット採取で96.9%に感度が増加するというデータがあります。さらに、異なる採血部位から採取すればより感度向上と混入の除外が可能です。皮膚常在菌が検出された場合、混入か病原菌かという判断にも複数セット採取は有用です。直ちにふ卵器に入れられない場合は室温保存します。ナイセリア属は冷蔵すると死滅します。検体採取後は、直ちに抗菌薬の投与を開始します。敗血症の場合、抗菌薬の投与が1時間遅れるごとに死亡率が7.6%増加するという報告があります。

病原菌の大多数は、3日以内に検出されますが、放線菌や真菌はそれ以上の時間を要します。アスペルギルスは、菌体が頑丈なため血流で流されにくいため、陽性になりにくい真菌です。（ガラクトマンナン抗原検査が有用です。）

2024年7月より、プラスチックボトルの供給遅延のため、カルチャーボトルの出荷調整が行われています。

感染性心内膜炎の原因菌：連鎖球菌、ブドウ球菌、腸球菌で94%を占めます。
緑色連鎖球菌(VGS)：最も多く、口腔内からの感染を最も疑います。ペニシリンG、アンピシリン、セフトリアキソン、ゲンタマイシン、バンコマイシン(AUC/MIC 400～600 μg･h/mLに調整)等を使用します。
ブドウ球菌：弁の破壊や遠隔巣への転移を伴いやすく、急性の経過をとり、致死率は20%に達します。MRSAはバンコマイシンやダプトマイシンで治療しますが予後はよくありません。
腸球菌：高齢者に多く，内視鏡検査や外科的処置が原因として多くみられます。90%は *E.faecalis* ですが *E.faecium* も少数あり、後者の大部分はペニシリン耐性です。
グラム陰性桿菌：口腔内由来のものが多く、セフトリアキソンがしばしば有効です。
真菌：希ですがカンジダが大部分を占め、カテーテルや人工弁等の医原性が多く、致死率は30～50%に達します。

敗血症と敗血症性ショック

敗血症と敗血症性ショックの定義

「日本版敗血症診療ガイドライン2024」では、敗血症の定義は「感染症に対する生体反応が調節不能な状態となり、重篤な臓器障害が引き起こされる状態」と改められました。敗血症性ショックの定義は2020年版と同様に「急性循環不全により細胞障害･代謝異常が重度となり、ショックを伴わない敗血症と比べて死亡の危険性が高まる状態」とされています。2021年に国際敗血症ガイドラインが発表されました。

Sepsis-3

2016年にJAMAに発表されたSepsisに関する規定であり、国際的な標準となっています。日本のガイドラインも、Sepsis-3を元にして作られています。Sepsis-3では、敗血症は「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」と定義され、敗血症性ショックは「死亡率を増加させる可能性のある重篤な循環、細胞、代謝の異常を有する敗血症のサブセット」と定義されています。

敗血症と敗血症性ショックの診断

診断には臓器の障害度を数値化した(SOFA：Sequential Organ Failure Assessment) スコアを使用します。感染が疑われSOFAスコアが2点以上増加したものを敗血症と診断します。設備のない医療機関ではSOFAを計算できませんので、意識障害、低血圧、頻呼吸の3項目だけで計算できるquick SOFA(qSOFA)を使用して診断します。
qSOFAでは、2項目以上を満たす場合に敗血症を疑い、集中治療管理を考慮します。1項目のみ陽性の場合でも敗血症の否定はできません。

qSOFAの項目
1. 意識変容
2. 呼吸数22回/分以上
3. 収縮期血圧 100mmHg以下

敗血症性ショックは、「平均動脈圧65mmHg以上を保つために輸液療法に加えて血管収縮薬を必要とし、かつ血清乳酸値が2mmol/L(18mg/dL)を超える」場合に診断します。昇圧薬の第一選択はノルアドレナリンです。

以前の定義：敗血症は、古くは「微生物が局所から血液中に侵入した病気」とされてきましたが、微生物が血液から検出されなくても同様の病態があることから、2014年ガイドラインで「敗血症は感染性SIRS」と定義されるようになりました。2016年のガイドラインでは，SIRSは削除されました。2020年では敗血症の定義は「感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態」とされています。

外部参照　日本版敗血症診療ガイドライン2024
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsicm/31/Supplement/31_2400001/_pdf/-char/ja

ＳＯＦＡスコア

		0	1	2	3	4
中枢神経	GCS	15	13～14	10～12	6～9	＜6
呼吸	PaO_2/FiO_2 mHg	≧400	＜400	＜300	＜200及び呼吸補助	＜100及び呼吸補助
心血管系	CAの単位は μg/kg/min	平均血圧 ≧70mmHg	平均血圧 ＜70mmHg	DP＜5 or DBの併用	DP 5～15 or AD≦0.1 or NA≦0.1	DP＞15 or AD＞0.1 or NA＞0.1
肝臓	Bil(mg/dL)	＜1.2	1.2～1.9	2.0～5.9	6.0～11.9	≧12.0
腎臓	Cr(mg/dL) 尿量(mL/日)	＜1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 ＜500	＞5.0 ＜200
凝固	PLT(/μL)	≧15万	＜15万	＜10万	＜5万	＜2万

DP:ドーパミン DB:ドブタミン AD:アドレナリン NA:ノルアドレナリン CA:カテコールアミン

抗菌薬。（細菌を死滅さ抗生物質は、抗菌薬のうちで微生物によって作られるものを指します。）

細胞壁の製造を攻撃する薬剤

ペニシリン結合蛋白(PBP)という細胞壁を作る酵素を阻害するもの

ペニシリン系　ペニシリン結合蛋白(PBP)という細胞壁を作る酵素を阻害します。
アンピシリンABPC、アモキシシリンAMPC、ベンジルペニシリンPCG
β-ラクタマーゼ阻害薬との合剤　タゾバクタム/ピペラシリンTAZ/PIPC
TAZ/PIPCとCFPMは緑膿菌にも有効な抗菌力の強い薬剤ですが、前者は *B.fragils* に抗菌力を持つ特徴があります。嫌気性菌に抗菌力を持つことは時に予後を悪化させますので注意が必要です。

セフェム系
第一世代　GPに強くGNに弱い　セファゾリンCEZ
第二世代　GPにもGNにもやや強い　セフメタゾールCMZ
第三世代　GPに弱くGNに強い　緑膿菌に一部有効　セフトリアキソンCTRX
第四世代　GPにもGNにも強い　緑膿菌に有効　セフェピムCFPM(まれに脳症)
シデロフォアセファロスポリン系：カルバペネム耐性菌にも有効です。次頁最終項参照
β-ラクタマーゼ阻害薬との合剤　タゾバクタム/セフトロザンTAZ/CTLZ
アビバクタム/セフタジジムAVI/CAZ（AVIは、カルバペネマーゼやAmpCに対しても効力を発揮します）

モノバクタム系　GPに効果を示さないがGPに対して強い抗菌作用　アズトレオナムAZT

ペネム系　ファロペネムFRPM(下痢が多い)

カルバペネム系　最も強力な抗菌薬ですが、乱用を防ぐため、多くの医療機関では使用が制限されています。　イミペネムIPM/CS、メロペネムMEPM、パニペネムPAPM/BP
ビアペネムBIPM、ドリペネムDRPM、オラペネムTBPM-PI(経口)
ESBL産生菌に対しては、カルバペネムが第一選択。

PBP阻害以外の機序によるもの

グリコペプチド系　PBPの基質のムレインに結合　バンコマイシンVCM、テイコプラニンTEIC

ホスホマイシンFOM　細胞壁合成の初期段階を阻害します。　Na負荷に注意が必要です。

細胞膜を障害する薬剤

ポリペプチド系　コリスチンCL(緑膿菌を含む多剤耐性菌に有用)、ポリミキシンBPL-B　腎毒性に注意

リポペプチド系　細菌の細胞膜に結合して脱分極をおこし殺菌作用を示します。ダプトマイシンDAP
外膜を通過できずGN菌には無効。肺サーファクタントで不活化されるため肺感染症に無効。

細菌の蛋白質合成を阻害する薬剤　アミノ配糖体は殺菌的、他は静菌的に作用します。

アミノ配糖体系　リボソームの30Sに結合しmRNAの誤翻訳を起こし蛋白合成を阻害。post antibiotic effect(PAE)を持ち、腎毒性は血中トラフ値と相関。複数に分割投与するより､単回投与の方が有効。
抗緑膿菌作用：ゲンタマイシンGM、アミカシンAMK　抗MRSA作用：アルベカシンABK
抗結核菌作用：ストレプトマイシンSM、カナマイシンKM

テトラサイクリン系　リボソームの30Sサブユニットに結合し、アミノアシルtRNAの結合を阻害。
ミノサイクリンMINO、ドキシサイクリンDOXY

グリシルサイクリン系　作用機序はテトラサイクリン系と同様　チゲサイクリンTGC

マクロライド系　リボソームの50Sサブユニットに結合して作用します。
エリスロマイシンEM(14員環)、クラリスロマイシンCAM(14員環)　QT延長に注意が必要。
アジスロマイシンAZM(15員環)　（開発中薬剤：ソリスロマイシン）
フィダキソマイシンFDX(18員環)（腸管から吸収されず、偽膜性大腸炎に使用）

リンコマイシン系　作用機序は同上。　リンコマイシンLCM、クリンダマイシンCLDM(嫌気性菌に有効)

オキサゾリジノン系　リネゾリドLZD(骨髄抑制による血小板減少症に注意が必要)、テジゾリドTZD

クロラムフェニコール系　リボソームの50Sサブユニットに結合して作用します。

細菌の遺伝子合成を阻害する薬剤

ニューキノロン系　グラム陰性菌のDNAジャイレース、グラム陽性菌のDNAトポイソメラーゼⅣを阻害します。GP及びGNに有効。精神神経症状やQT延長をおこすことがあります。シプロフロキサシンCPFX、レボフロキサシンLVFX、モキシフロキサシンMFLX、ガレノキサシンGRNX、シタフロキサシンSTFX、ラスクフロキサシンLSFX　緑膿菌に対する活性は、CPFXが最も強くMFLXは弱い。MFLXは嫌気性菌に抗菌力を持ちます。

リファンピシン　DNA依存性RNAポリメラーゼに作用してRNA合成を阻害します。（薬物代謝酵素や輸送担体の発現を誘導するため、相互作用に注意が必要。耐性化しやすいため、他剤との併用を行う。）

イソニアジド　細胞壁成分のミコール酸合成阻害作用。核酸合成阻害作用も有します。
ST合剤　葉酸合成を阻害します。　バクタ™　(Crトランスポーター阻害によりCrが上昇、血球減少)

その他の抗菌薬：メトロニダゾール　ニトロソ化合物に変化して抗菌作用。*B.fragilis* に対する耐性はまれ。メトロニダゾール脳症(脳梁膨大部、小脳歯状核、赤核、橋背側、延髄で両側対称性にFLAIR法及びDWI高信号)による精神神経症状(小脳失調、歩行障害、構音障害、意識障害、眼球運動障害等)の副作用あり。アルデヒド脱水素酵素を阻害するため、禁酒が必要。
セフィデロコル(フェトロージャ™)：鉄トランスポーターを介して細菌内に取り込まれ、βラクタマーゼ、ポーリン変異、排出ポンプの影響を受けないことから種々の耐性菌に対する効果が期待され、2023年12月より使用可能となりました。細菌はシデロフォアと言われる鉄結合蛋白を分泌し、鉄を効率的に取り込みます。セフィデロコルのカテコール部分がシデロフォアとして働きます。

薬剤耐性菌

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant Staphylococcus aureus:MRSA)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は、細胞壁合成酵素の一つであるペニシリン結合蛋白2(PBP2)が変異してPBP2′となり薬剤耐性を獲得したものです。原因遺伝子のmecAは染色体上に存在します。薬剤感受性試験においてオキサシリン(MPIPC)≧4μg/mLで判定します。大部分のMRSAはペニシリンだけでなく、セフェム系、カルバペネム系、ニューキノロン系、アミノ配糖体系の薬剤にも耐性を示します。治療には、バンコマイシン(VCM)、テイコプラニン(TEIC)、ダプトマイシン(DAP)、リネゾリド(LZD)、アルベカシン(ABK)を使用します。MRSA鼻腔保菌者に対して、ムピロシンの鼻腔内投与を行います。

バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococcus:VRE)

バンコマイシンは、細胞壁を構成するペプチドグリカン前駆体のD-alanyl-D-alanine末端に結合して細胞壁合成を阻害します。9種の耐性遺伝子が知られ、*VanA*(プラスミド上)と*VanB*(染色体上)を持つと、ほとんどのグリコペプチド系に耐性を持ちま^す。ペニシリン感受性の場合はアンピシリンをペニシリン耐性の場合はリネゾリドやダプトマイシンを使用します。

基質特異性拡張型βラクタマーゼ(extended-spectrum β-lactamase:ESBL)産生菌

第3世代や第4世代のセファロスポリン系にも耐性を示すのが、ESBL産生菌です。ESBLには複数の型があり、日本のESBLは耐性度が低いCTX-M型が大部分を占め、セファマイシン系、カルバペネム系の薬剤を分解しません。ESBL産生菌の大部分はニューキノロンにも耐性であり、治療を難しくします。ESBL産生遺伝子はRプラスミド上にあるため、腸内細菌科の異なる菌種間に伝達されて耐性菌が広がっていきます。ESBLとクラスCのβラクタマーゼを産生する菌株に対しては、βラクタマーゼ阻害薬のレレバクタム水和物を配合したイミペネム水和物・シラスタチンNa(レカルブリオ™)が有効です。

βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性(BLNAR)菌

細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合蛋白(PBP)の変異により、βラクタム系抗菌薬が作用できなくなることで耐性化する菌株を言います。インフルエンザ菌で問題となっており、分裂時に隔壁を合成するPBP3A、3B に変異がみられます。

AmpC型βラクタマーゼ産生菌

AmpCは、クラスCβラクタマーゼやセファロスポリナーゼと呼ばれ、セファロスポリン系抗菌薬を加水分解します。当初は発現していなくても、抗菌薬にさらされると産生が誘導され、ペニシリン系や第3世代までのセフェム系に耐性となります。プラスミド性の感染伝播もあります。第4世代セフェム、カルバペネム、ニューキノロンが有効です。

メタロβラクタマーゼ産生菌

カルバペネムを含む全てのβラクタム薬を分解します。モノバクタム系には、感受性を示す場合があります。治療にはコリスチンを使用します。

多剤耐性緑膿菌(multiple drug-resistant Pseudomonas aeruginosa:MDRP)

IPM 16、AMK 32、CPFX 4以上のMIC(μg/mL)を示す緑膿菌と定義されており、五類感染症に属しています。カルバペネマーゼ産生、ポーリンの欠損、薬剤排出ポンプの過剰産生等様々な機序が関与しています。コリスチン、タゾバクタム/セフトロザン、セフィデロコルが有効です。

多剤耐性アシネトバクター(multidrug-resistant Acinetobacter：MDRA)

βラクタム系、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系など3系統の抗菌薬すべてに耐性を示すアシネトバクター属菌と定義されており、五類感染症です。人工呼吸器関連肺炎やカテーテル関連血流感染症等で問題となります。セフィデロコルが有効です。

抗微生物薬適正使用の手引き　第二版　https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf

MRSA感染症の診療ガイドライン2024　(日本化学療法学会会員のみダウンロード可)
https://www.chemotherapy.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=147#guideline-pdf

抗菌薬の予防的投与については、402頁を参照してください。

抗ストレプトリジンO抗体（ＡＳＯ）　基準値　成人：160IU/mL以下

溶血連鎖球菌(溶連菌)の毒素であるストレプトリジンO(SLO)に対する抗体です。

【上昇する疾患】　溶連菌感染症(急性扁桃炎、猩紅熱、中耳炎、丹毒、産褥熱)
溶連菌感染に起因する疾患(リウマチ熱、急性糸球体腎炎、節性紅斑、IgA血管炎)

ASOは溶連菌感染後1週間ほどして上昇し、1ヵ月ほどでピークに達します。感染者の約8割で陽性となります。溶連菌性咽頭炎と伝染性単核球症はともに白苔を伴う扁桃腫大が見られますが、前者は前頸部リンパ節腫脹が見られるのに対し、後者は後頸部リンパ節腫脹がみられます。伝染性単核球症に対してアモキシシリンを投与すると高率に皮疹が出現します。

溶血連鎖球菌(溶連菌)の血清型と溶血環

溶連菌は、血清学的に20群に分類されています。産生する毒素により溶血の仕方がことなり、α、β、γの3群に分類されます。完全な溶血環を示すのがβ、不完全な溶血により緑色の溶血環を示すのがα、溶血しないのがγです。α溶連菌には、緑色連鎖球菌、肺炎球菌が含まれます。以前はγ溶連菌の中に腸球菌が含まれていました。

A群β溶連菌(GAS)による咽頭炎は、9歳以下が大部分を占めます。

抗ストレプトキナーゼ抗体（ASK）　基準値　2560倍以下

ASKは溶連菌の産生する菌体外物質のストレプトキナーゼに対する抗体です。溶連菌A群の感染によって上昇します。ストレプトキナーゼに感作されたヒツジ赤血球や人工担体が凝集する性質を利用し、凝集価を測定することによって溶連菌の感染を判断します。ASKの陽性率はASOに比べて低く、ストレプトキナーゼ産生株が少ないためと考えられています。そのため、ASKはASOの補助的検査という位置づけになっています。ASKは感染後1～2週間で上昇し始めます。凝集価が2,560倍以上の場合、溶連菌の感染を疑います。

劇症型溶血性連鎖球菌感染症(STSS)

最も激烈な感染症の一つです。初発症状は、感冒や胃腸症状です。初期には蜂窩織炎に類似していますが、急速に進行し壊死性軟部組織感染症となります。A群溶連菌(GAS)が7割以上を占め、菌体表面のMタンパクをコードする*emm*遺伝子の塩基配列の違いにより200タイプ以上に分類されています。*emm*1,3,12型が病原性に関連しており、*emm*1型の変異株のM1uk株が世界各地から原因菌として分離されています。ペニシリン系抗菌薬にて治療を行いますが、治療初期はクリンダマイシンを併用します。感染症法では5類に指定され、診断確定後7日以内に最寄りの保健所への届出が必要です。学校保健安全法では、出席停止となっています。

壊死性軟部組織感染症(NSTI)

ガス壊疽と壊死性筋膜炎があり、前者は主に筋組織が、後者は主に筋膜が壊死の主体となります。〔389～391頁参照〕

Streptococcus pyogenes、*Staphylococcus aureus*
Vibrio vulnificus、*Clostridium perfringens* 等が原因となります。原因菌が複数の場合をtypeⅠ、単一菌の場合をtypeⅡと分類し、半数以上は前者です。激痛を伴い、紫斑や血疱が生じます。皮下気腫を伴うこともあります。血液検査では、CRP、CPK、プロカルシトニンが高値となります。進行が極めて速く、数日でショック状態となり、適切な治療を行わないと致死的となります。

糖尿病や肝硬変等の免疫力を低下させる基礎疾患は発症の誘因となりますが、*S.pyogenes* や *C.perfringens* によるものは健常者でも発生します。原因菌が判明するまでは、カルバペネムとクリンダマイシンの併用を行います。*S.pyogenes* が起炎菌の場合はベンジルペニシリンカリウムを使用します。壊死組織の切除等の外科的治療も必要です。偏性嫌気性菌によるものには高圧酸素療法も有効です。

肺炎球菌抗原定性

基準値　陰性（イムノクロマト法）

肺炎球菌は、市中肺炎の起炎菌として最も多い存在です。中耳炎、副鼻腔炎の主要な起炎菌でもあります。血液中に侵入すると、髄膜炎や侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)となり、重篤になります。肺炎球菌は自己融解酵素を持っているため死滅しやすく、分離培養を阻害する一因となっています。肺炎球菌の莢膜の成分である多糖体抗原は尿中に排泄されることから、診断に利用することが出来ます

肺炎球菌の莢膜には様々な血清型がありますが、イムノクロマト法により、大部分を検出することが出来ます。感度は70～80%ですが、特異度は95%以上あり、検出したときは肺炎球菌感染症の可能性が高いと言えます。ただし、一度陽性に出ると、数ヵ月間陽性反応が続きますので、治癒判定に使用することはできません。肺炎球菌ワクチン接種後は、数日間陽性となります。尚、髄膜炎の診断のため、検体として髄液を使うことも可能です。

肺炎球菌莢膜とワクチン

細菌感染を防ぐため、人体は好中球という細菌を貪食殺菌する血球を持っています。細菌の中には、最外層に莢膜を持つものがあり、好中球の貪食を逃れます。肺炎球菌は、その代表的な菌です。莢膜を持つ細菌が血中に入った場合は、脾臓にて貪食殺菌を行いますが、何らかの理由により脾臓を摘出した人は、これらの菌による感染を受けやすくなります。

莢膜に対する抗体が存在すると、好中球による貪食が可能となり、感染を免れることが出来ます。このためのワクチンが肺炎球菌ワクチンです。肺炎球菌には数十種類の血清型があり、ワクチンの作製には、どの型に対する抗体を作るかが重要になってきます。

現在､23の血清型に対応したPPV23(ニューモバックスNP™)と13の血清型に対応したPCV13(プレベナー13™)の2種類のワクチンが存在します。後者は対応する血清型は少ないですが、キャリア蛋白(無毒性変異ジフテリア毒素：CRM_{197})を結合することによりT細胞依存性の抗原となり、胚中心でメモリーB細胞と長寿命形質細胞が形成され、長期間免疫(補体依存性オプソニン活性)が持続します。これに対しPPV23は辺縁帯で短寿命形質細胞が形成されますので免疫力は5年程度しか持続せず、小児に免疫を付与することもできません。PCV13接種により終生免疫が得られると言われていますが、免疫持続時間は有限という報告もあります。米国では、高齢者に対して、PCV接種1年以上後にPPV23を接種して、両者の利点を得ることを勧めています。日本ではPCV13の対応血清型を増やしたPCV15(バクニュバンス™)も使用可能となり、侵襲性の高い22Fと33Fに対しても対応できるようになり同菌に対しては優位性を示しています。PCV15は、皮下注に加え筋肉内注射も可能です。日本では、健常高齢者のはPPSV23の接種を、ハイリスク者には米国同様の両者の接種を勧めています。2024年8月にPCV20(プレベナー20™)が、小児及び成人に対してPCV13に代わって使用可能になりました。海外ではPCV21､PCV24､PCV30の臨床試験が行われています。PCV13, PCV15, PCV20, PPV23のカバー率は、26, 30, 45, 45%です。

肺炎球菌感染症の治療では､ペニシリン感受性菌に対してはアンピシリンを第1選択とし､ペニシリン耐性菌に対しては第3世代セファロスポリンを使用します。それにも耐性の場合はレボフロキサシンやバンコマイシンを併用します。髄膜炎の場合、第1及び第2世代のセファロスポリンは中枢神経系への移行が悪いので使用しません。重症市中肺炎に対するステロイドの投与の評価は定まっていませんが、敗血症ショックを伴わない重症市中肺炎にヒドロコルチゾンの早期投与が有効であった報告があります。

外部参照

65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方（第4版 2023年3月24日）
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/o65haienV/o65haienV_230324.pdf

6歳から64歳までのハイリスク者する肺炎球菌ワクチン接種の考え方（第2版 2023年9月11日）
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/64haienlinenashi_230913.pdf

百日咳抗体

基準値　PT-IgG 10EU/mL未満（EIA法）
FHA-IgG 10EU/mL未満（EIA法）

百日咳は咳の強い感染症です。鼻咽頭や気道からの分泌物により、飛沫や接触で感染します。乳幼児の感染症でしたが、近年は成人の百日咳が増えています。

PT-IgG抗体
100EU/mL以上あれば百日咳の可能性が高い。
10～99EU/mLの場合、ペア血清で2倍以上の上昇を認めれば百日咳と診断。
（ワクチン未接種であれば、単一の検査で百日咳の可能性が高いと判断します。）
10EU/mL未満の場合、ペア血清で10EU/mL以上に上昇すれば百日咳の可能性が高い。
IgMもしくはIgA抗体
11.5NTUを超える値であれば、百日咳の可能性が高い。

百日咳はグラム陰性小桿菌である *Bordetella pertussis* による上気道感染症です。7～10日の潜伏期の後､感冒様症状で始まります｡特徴は､吸気性笛声､発作性の連続性の咳嗽､咳嗽後の嘔吐､息詰まり感と呼吸困難の4点です。成人の場合、嘔吐は少なく空嘔吐が大部分です。発熱やCRPの上昇は、通常ありません。発熱をきたした場合は、他の細菌による二次感染を疑います。リンパ球の増加が特徴的であり、乳幼児では数万/μLに達することもあります。

感染症法5類感染症、学校伝染病第2種に分類されます。百日咳抗体には、百日咳から分泌される百日咳菌毒素(PT)と接着因子である線維状赤血球凝集素(FHA)に対する抗体があります。PT-IgG抗体価が100EU/mL以上あれば百日咳感染の可能性は高いですが、健常人でも5～10%陽性に出ます。IgM抗体とIgA抗体は、ワクチンの影響を受けないので診断に有用です。IgM抗体は15病日で、IgA抗体は21病日でピークとなります。IgA抗体の存在はIgM抗体より長く持続します。FHA抗体はパラ百日咳菌との交差反応があり、ワクチン接種の影響も強く受けるため、診断には利用しません。

分泌物より百日咳菌を分離同定すれば診断確定ですが、成人では保菌量が極めて少ないため偽陰性となる可能性があります。核酸増幅検査は、LAMP法が保険収載されており、百日咳毒素遺伝子のプロモーター領域のptxPを標的としています。感度が高く保菌量の少ない患者にも有用で、陽性は診断確定です。イムノクロマト法ではL7/L12抗原を標的としており、陽性であれば診断確定です。

発症4週以内では菌が多いので分離同定か核酸増幅法を、4週以後は菌は少なくなりますが抗体価が上昇するので血清診断を用いるのが有用です。感染症法の5類･全数把握疾患であり、診断医は7日以内での届け出が必要です。

乳児等の典型例では、カタル期(2週間)、痙咳期(2～3週間)、回復期(1～2ヵ月)となります。カタル期にマクロライド系抗生物質を服用すると有効です。痙咳期の服用は無効ですが、他者への感染を減らす効果があります。

百日咳ワクチン

百日咳ワクチンは、3種混合ワクチン(DPT:ジフテリア･百日咳･破傷風)、不活化ポリオを加えた4種混合ワクチン(DPT-IPV)、さらに *Hemophilus influenza* type bを加えた5種混合ワクチン(DPT-IPV-Hib)があります。定期接種では生後2ヵ月から20日以上の間隔を空けて3回接種します。百日咳患者との濃厚接触者は、抗菌薬の予防投与とワクチン接種が望まれます。成人のワクチン接種は､周囲の人に感染させないようにして、結果として重症化しやすい乳児が罹患しないように守る意味もあります(コクーン戦略)。定期接種をうけていても、10歳以降になると十分な抗体保有率は低下します。就学前の児童､小児と接触する職種､医療従事者は、DPT3種混合ワクチンの任意接種が勧められます。妊婦に対する安全性のエビデンスは十分ではありません。Tdapは副作用軽減のためにジフテリアと百日咳の抗原量を減らした3種混合ワクチンであり､成人の免疫維持に接種されます。海外では、妊娠27～36週に母児の免疫をつけるためにも接種されます。

尿中レジオネラ抗原定性

基準値　陰性（イムノクロマト法）

レジオネラ菌は、土壌細菌のひとつであり、冷却塔、循環浴槽、温泉などに生息します。ヒトへはエアロゾルの吸入や汚染水の誤飲により感染し、細胞内に寄生します。循環式給湯設備により大量の患者が発生した歴史がありますが、ヒトからヒトへの感染の報告はありません。増殖に適した温度は20～42℃で、60℃以上で殺菌されます。尿中レジオネラ抗原を検出する簡易診断キットが診断に利用されています。ワクチンは、現時点では研究段階で開発中です。

レジオネラ菌の特徴

レジオネラ菌は、ブドウ糖非発酵性の鞭毛を有する好気性グラム陰性桿菌です。細胞内増殖菌で、アメーバ中に寄生します。バイオフィルム内で増殖することもあります。人体に入った場合は、マクロファージに貪食されますが、ファゴソームとリソソームが融合するのを抑制することにより殺菌機構を逃れて細胞質内で増殖します。レジオネラ菌は、蛋白融解酵素、ホスファターゼ、リパーゼ、ヌクレアーゼを産生して宿主細胞を害します。レジオネラには6群の血清型が存在します。冷却塔には血清群1が、循環浴槽には血清群4～6が多い傾向がありますが、臨床的に分離される半数は血清群1です。同頻度に関しては、82.9%は血清群1というデータもあります。

レジオネラ症の細菌学的検査

最も信頼できるのは喀痰の培養検査です。培養には活性炭を含むBCYE-α寒天培地が使われます。活性炭は、脂肪酸や活性酸素を吸着し、発育を助けます。レジオネラ菌は細胞壁を持たないのでグラム染色は適さず、ヒメネス染色が行われます。同染色後検鏡すると、赤色に染色されたレジオネラ菌をみることができます。蛍光抗体法による検鏡も用いられます。これらの検査には喀痰の採取が必要ですが、検体がとれない場合があります。検査室にはレジオネラ肺炎を疑っていることの連絡が必要です。

診断には尿中レジオネラ抗原の検出検査がしばしば行われ、菌体のリポ多糖をイムノクロマト法で検出するキットが用いられます。迅速性に優れ、発病数日後より陽性反応が認められます。以前は血清群1しか検出することができませんでしたが、2019年にリボテスト™レジオネラが登場し、1～15群を検出出来るようになりました。特異度は99～100%ありますが感度は79%であり、陰性でもレジオネラ肺炎を否定できません。肺炎診療ガイドラインでは全ての市中肺炎患者にレジオネラ尿中抗原検査を行うことを推奨しています。肺炎軽快後1ヵ月以上尿中に検出されますので、治癒判定には用いられません。

その他の検査には、遺伝子検査(PCR法･LAMP法)、レジオネラ抗体検査があります。

レジオネラ症の臨床所見

感染すると軽症の場合は、ポンティアック病という発熱疾患になり、重症の場合はレジオネラ肺炎となります。レジオネラ肺炎は、市中肺炎の3～10%と言われています(市中肺炎の1%、入院肺炎の5%という報告もあります)。潜伏期間は、2～10日です。夏期に多く、高齢男性、喫煙者、呼吸器疾患保持者、免疫機能低下者に感染発症リスクがあります。レジオネラ肺炎は、突然の高熱や呼吸器症状で発症し、時に重篤になり呼吸困難に至ります。咳嗽や膿性痰が少ないという傾向があります。呼吸器外症状として、嘔吐、下痢、意識障害、比較的徐脈がおこることがあります。

感染症法では4類感染症に分類されていますので、診断医は直ちに保健所への届出が義務づけられています。

Geckler分類：喀痰の細菌培養やグラム染色検査において、その検体が診断に適した質を持っているかどうかを評価するための分類法です。主に、検体が口腔内唾液などで汚染されていないかを見分けるために使われます。
扁平上皮細胞は口腔や咽頭から混入した唾液の指標となり、好中球は炎症や感染の指標となります。

グループ	扁平上皮細胞	好中球	評価
1	＞25	＜10	唾液で汚染された検体（検査不適）
2	＞25	10～25	唾液で汚染＋炎症あり（検査不適）
3	＞25	＞25	汚染の可能性あり（やや検査不適）
4	10～25	＞25	炎症なく、ほぼ良好な検体（検査適切）
5	＜10	＞25	良好な検体（検査適切）
6	＜10	＜25	非常に良好（非常に検査適切）

レジオネラ症の臨床検査所見

感染すると、血液検査では、CRP、LDH、CK、AST、ALT、KL-6の上昇や、血小板数の減少、血清PやNaの低下等がみられることがあります。男性、咳嗽がない、CRP≧18mg/dL、LDH≧260U/L、Na＜134mmol/Lはレジオネラ予測スコアと言われ、3項目以上を満たす場合、レジオネラ肺炎に対する感度は93%、特異度は75%、陽性尤度比は3.7、陰性尤度比は0.10です。血清プロカルシトニンが重症度のマーカーとなります。オレンジ色の痰は特徴的と言われますが、喀痰そのものは多くありません。胸部XP検査では大葉性肺炎像や多発性病変を示し、胸水を伴うこともあります。胸部CT検査では、非区域性に進展するconsolidationと周囲のすりガラス陰影を認めます。

レジオネラ症の治療

ポンティアック病は、1週間以内に自然治癒します。レジオネラ菌はマクロファージ等の細胞内で増殖するため、肺炎の治療には細胞内に移行するニューキノロン系やマクロライド系抗菌薬が使用されます(ニューキノロンが第一選択として使われる数少ない起炎菌です)。細胞内に入れない、β-ラクタム系およびアミノグリコシド系抗菌薬は無効です。急速に重篤化することがありますので、入院治療が望まれます。

外部参照

成人肺炎診療ガイドライン2024　(日本呼吸器学会会員のみダウンロード可)
https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/20240319125656.html

成人肺炎診療ガイドライン2024　Online Supplement
https://www.jrs.or.jp/other_information/file/seijinhaien2024_Online%20Supplement.pdf

A-DROPスコア　(肺炎の重症度評価の指標)

A(Age)	年齢	男性≧70歳、女性≧75歳
D(Dehydration)	脱水	男性BUN＞20mg/dL または 脱水所見
R(Respiration)	呼吸	男SpO_2＜90% (PaO_2＜60Torr)
O(Orientation)	意識	意識障害あり
P(Pressure)	血圧	収縮期血圧≦90mmHg

軽症：上記5つの項目のいずれも満たさないもの
中等症：上記項目の1つまたは2つを有するもの
重症：上記項目の3つを有するもの
超重症：上記指標の4つまたは5つを有するもの。ただし､敗血症性ショックがあれば､1項目のみでも超重症とする。

抗菌薬の予防的投与について

一般に抗菌薬の予防的な投与は予後を改善しませんが、手術部位の感染症の発症は低減させることが可能です。この場合、手術部位に定住している頻度の高い菌を対象とし、広域抗菌薬の使用は控えます。広域抗菌薬を使用後に感染症が発生した場合、広域耐性菌が起炎菌となることが多く、治療に難渋するためです。予防的投与は単回が原則であり、複数回の投与は耐性菌を招く可能性があります。手術創を縫合24時間以後の抗菌薬の投与は必要なく、それ以後の投与は副作用や耐性菌の出現など有害事象の発生が有益性を上回ります。

結核菌特異的インターフェロン-γ遊離試験（ＩＧＲＡ）

結核菌は、マイコバクテリウム属に属する偏性好気性のグラム陽性無芽胞性桿菌です。結核菌を含む抗酸菌は、細胞壁にミコール酸という脂質を多く含みます。

結核は、発熱(多くは微熱)、盗汗、倦怠感、咳嗽、喀痰(白色で粘液性・時に血痰)を伴う肺に多い感染症です。結核菌に感染すると、5%は早期に発病し、5%は長い年月の後に活動性結核として発病します。90%は生涯のわたって発病しません。近年は、若年者の結核患者の大部分は海外出生者であり、入国前の結核スクリーニングが重要です。

結核菌が体内に入ると、マクロファージが貪食します。そのままでは十分な殺菌力はありませんが、樹状細胞の認識から誘導されたインターフェロンγ(IFN-γ)の働きを得ると、結核菌を殺菌できるようになります。この活性化マクロファージでも殺菌できないときは、その周囲を線維芽細胞とリンパ球で取り囲み、肉芽腫を形成して菌を封じ込めます。

結核診断は、患者から得られた検体の中に結核菌が含まれるかどうかをみて行うことが原則です（喀痰塗抹検査・培養検査・遺伝子検査)。

結核菌の免疫的検査としてインターフェロンγ遊離試験があります。
本検査は、補助検査であることを忘れてはいけません。

クォンティフェロン（QFT） 基準値　0.35IU/mL未満
（あるいは0.35IU/mL以上かつ陰性コントロールの25%未満）

QFTは全血を結核菌特異抗原とともに培養し、活性化Tリンパ球が産生したIFN-γを測定して、結核菌に対する細胞性免疫応答を検出します。
感度、特異度とも95%以上あります。

Tスポット(TSPOT)

Tスポットは、全血から分離した単核球を結核菌特異抗原で刺激し、IFN-γ産生T細胞数を測定する検査です。感度及び特異度においてQFTと大きな差はありません。

IGRAの意義

結核菌に感染すると、T細胞は感作され情報が記憶されます。そのメモリーT細胞に結核菌特異抗原を接触させると、インターフェロンγ(IFN-γ)が放出されます。IGRAは、結核菌に特異的な細胞性免疫応答を検出することにより、結核菌感染の有無を調べる検査です。結核菌感染後、8～10週経過すると、陽性に出るようになります。結核菌に対するワクチンであるBCGの影響を受けませんが、*M.kansasii* 等の非結核性抗酸菌の感染で陽性に出ることがあります。HIV感染等の免疫が減弱している疾患や、免疫抑制薬を使用している患者では、感染の有無にかかわらず陰性に出る可能性があります。高齢者は感度が低下します。IGRAは感染の有無をみるもので、発病しているかどうかの判定はできません。治療により治癒した者も陽性に出ます。接触者健診として使用する場合は、最終接触時期から8～10週以上経過していることが必要です。IGRAは、潜在性結核(LTBI)の発見に有用な検査でもあります。

潜在性結核(LTBI)：結核菌が感染して体内に存在していますが、無症状で感染性がない状態です。初感染では、大部分の者は、マクロファージやリンパ球により結核菌を押さえ込み、一次結核として発病することを免れます。しかし、結核菌は体内に潜んでいるため、免疫機能が低下すると二次結核として発病することがあります。診断には、IGRAやツベルクリン反応を用いますが、陽性の際は活動性

かどうかを慎重に判断する必要があり、これらが陰性でも感染を100%否定できるわけで合うありません。微熱の持続、体重減少、盗汗、咳嗽等を認める場合は、細菌学的検査や遺伝子検査により活動性結核かどうかを検索する必要があります。活動性結核への進展リスクが高く、治療が推奨されるのは、感染から2年以内の者や免疫抑制状態になる者等です。LTBIの段階で治療を行うと、活動性結核への進展リスクを60～90%低減させることができます。治療は407頁を参照してください。治療を要しないLTBIは保健所への届けは不要ですが、治療を行う場合は公費負担を受けるためにも届け出を行います。

クォンティフェロン(QFT)の測定法

QFTは、QFT-2G、QFT-3G、QFT-Plusと進化してきました。QFT-Plusでは、結核菌特異抗原(ESAT-6、CFP-10)とともに全血を37℃で16～24時間培養した後、抗原刺激により産生された、培養上清中のIFN-γをEIA法で定量します。
4種類の試験管を用意し、陽性コントロール(PHA入り)、陰性コントロールと、2本の検体入りチューブに使用します。QFT TB1チューブはCD4陽性細胞を刺激する仕様に、QFT TB2チューブは、CD4とCD8陽性細胞を刺激する仕様になっています。後者はCD4 T細胞数が低下している場合に有用です。すべてのチューブを37℃で16～24時間培養し、遠心分離により上清を回収します。この中の、IFN-γ濃度をELISAで測定します。各チューブの値から陰性コントロールチューブの値を引いた値を測定値として判定します。

Tスポットの測定法

血液中の単核球成分を分離して細胞数を調整した後に、結核菌特異的抗原(ESAT-6、CFP-10)を加えて、37℃のCO_2インキュベーターで16～20時間培養し、T細胞から分泌されたIFN-γをELISPOT(enzyme-linked immunospot)法で測定します。反応は、IFN-γ抗体を固相したマイクロプレート内で行い、遊離されたIFN-γは抗体に捕捉されます。IFN-γを遊離したT細胞の近傍に暗青色のスポットができます。ESAT-6およびCFP-10のスポット数から陰性コントロール(PHA)のスポット数を引いた数で判定します。両スポット数5以下は陰性ですが、両スポット数4以外の場合は判定保留とすることがあります。いずれかが6以上を陽性としますが、いずれかが8以上でない場合は判定保留とする場合があります。判定保留の場合は、再検査が望まれます。

		CFP10			
		4以下	5	6，7	8以上
ESAT-6	4以下	陰性	陰性 判定保留	陽性 判定保留	陽性
	5	陰性 判定保留	陰性 判定保留	陽性 判定保留	陽性
	6，7	陽性 判定保留	陽性 判定保留	陽性 判定保留	陽性
	8以上	陽性	陽性	陽性	陽性

ツベルクリン反応(TST)

ツベルクリン反応は、ヒト型結核菌青山B株の培養液を処理後に皮内投与し、局所の発赤や硬結等の遅延型反応(Ⅳ型アレルギー反応)をみるものです。48時間後、発赤の長径9mm以下は陰性、発赤の長径10mm以上は弱陽性、発赤の長径10mm以上で硬結を伴うものは中等度陽性、発赤の長径10mm以上で硬結に二重発赤、水疱、壊死などを伴うものは強陽性と判定します。二重発赤のみでは、診断根拠としてやや脆弱です。海外では、細胞性免疫をみるために発赤(紅斑)ではなく内側の硬結で判断し、硬結5mm以上を陽性としています。日本国内でも、硬結による判定法を支持する専門家もいます。結核菌感染後、4～6週間ほどで陽転します。陰性の場合には、ウシ型結核菌由来のワクチンであるBCGを接種し、免疫付加を行います。

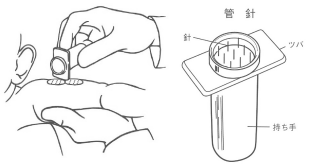
ツベルクリン反応は、BCG接種者も陽性に出ますので、BCG接種者が多い日本は、結核菌感染の診断に適切とは言えません。非結核性抗酸菌の感染でも陽性にでることがありますが、強陽性の場合は結核菌に感染していることが濃厚です。逆に、風疹や麻疹等の生ワクチン接種後は陰性に出ることがあります。

ツベルクリン反応を、1～3週間の間隔をあけて2回検査を行うと、精製ツベルクリン蛋白(PPD)がブースターとなり、2回目の反応の増強がみられます。

ツベルクリン検査は、結果に影響を与える不確定要素が多いので、現在ではインターフェロンγ遊離試験にて結核菌感染を判定することが一般的です。

BCGワクチン：ウシ型結核菌(*Mycobacterium bovis*)Tokyo株を培養して得た菌膜を凍結乾燥させたワクチンです。溶剤で懸濁させた液を上腕外側中央部に1滴ほど滴下して、管針のツバで1.5×3cm程度に塗り広げた後、管針を皮膚に当てて圧迫し接種します。管針は、9本の細い針が直径2cmのプラスチック製円筒の中に固定されています。針先と円筒の縁は、ほぼ同じ高さに作られています。強く押しすぎると、皮内接種ではなく、皮下接種になってしまい、コッホ現象のように赤く腫れることがあります。適度な圧で接種すると、1～2ヵ所にわずかに血がにじむ程度になります。同作業をつながらない位置に2回行います。ケロイド発生は女性に多く、特に肩に接種すると生じやすく、同部位への接種は厳禁です。BCGワクチン接種により、SARS-CoV-2の感染率が減少するというデータがあります。2013年より、1歳未満(5～8ヵ月を推奨)の1回接種となっています。

(図はBCG添付文書より)



コッホ現象：結核菌に感染している際にBCGワクチンを接種すると、接種部位の反応が通常より早く強く出ることを言います。コッホ現象が疑われる場合は、速やかに結核菌感染の有無の精査が必要です。

結核菌感染症　〔治療は408頁参照〕

結核菌の飛沫核を吸入し、肺胞領域に到達して増殖すると初感染が成立します(空気感染)。初感染の多くは下部の肺葉におこり、結核菌はマクロファージによる貪食を受けます。完全に殺菌されない場合、胸膜下1cm以内の部位に滲出性病変を作ります。同時に、結核菌はマクロファージ内で増殖しながらリンパ行性に肺門や縦隔のリンパ節に達し、リンパ節内に病巣を形成します。これらを併せて初期変化群と呼びます。1～2ヵ月ほどすると細胞性免疫が成立し、初期変化群は乾酪壊死を起こして石灰化し治癒に至ります。一部の者は、結核菌がリンパや血流を介して肺尖部に行き定着しますが、細胞性免疫により押さえ込まれ、治癒状態になります。これらの病巣の中で結核菌は肉芽腫内に封じ込められ、菌はほとんど分裂しない休止状態で潜伏することになります。細胞性免疫が十分に働かないと一次結核として発病しますが、日本人はほとんどがBCG接種を受けているため、頻度は多くありません(10～15%程度)。海外の人は日本人より一次結核が多くみられます。一次結核の多くは感染後2年以内の早期発病ですが、何年も経ってから発病する晩期発病もあります。感染が成立したものの発病しない状態を潜在性結核感染症(LTBI)と言い、発病したものを活動性結核と言います。後者で空洞がある場合は、病態が進行し排出菌が多いため感染性が強くなります。(空洞は乾酪壊死から誘導気管支を通して壊死物質が排出されて形成されます。)

肺結核の典型的なXP像は、S1,S2,S1+2,S6の小葉中心性パターンの陰影です。〔530頁参照〕

結核性胸膜炎は、胸膜直下に生じた初感染巣が胸膜に波及しておこるものと、血行性散布によって発症するものがあります。しばしば高熱を伴います。確定診断は，胸水中の結核菌の検出もしくは胸膜生検による結核性肉芽腫の検出により行います。

結核菌は様々な臓器に感染し、その多くはリンパ組織を介しての感染です。回盲部にはリンパ組織が豊富に存在し、結節を作った後壊死を起こして潰瘍となります。リンパ管は腸管の短軸方向に走行しているため、潰瘍は輪状に配列し、同じく回盲部を好発部位とするクローン病は縦走潰瘍となるので鑑別になります。同疾患の治療薬の抗TNF-α抗体は結核には禁忌であり確実な鑑別が必要です。鑑別がつかない場合は腸結核の治療を優先します。結核診断の腸粘膜生検検体による感度は、病理検査50%、PCR30%です。便培養の感度は10%です。腸結核の半数は肺結核の合併のない原発性であり、経口感染が主です。

粟粒結核は播種性結核感染症で、血行性に広がった2臓器以上に活動性結核病巣を認めるものです。粟粒結核はしばしば高熱を伴います。一次結核において、結核菌が血流に入り全身に散布されておこります。高齢化や免疫不全を伴う治療による二次結核症によるものは増加傾向にあり、救命率は50%程度です。

結核性髄膜炎(TBM)の早期は発熱や食欲不振等の非特異的症状のみであり、頭痛や髄膜刺激症状を欠くため、しばしば誤診されますが、その後局所的な神経障害や意識レベルの低下が出現してきます。好発部位は脳底部であり、約半数が脳神経障害を伴います。水頭症の合併もあります。MRIにて脳底部の造影増強効果や血管炎による脳梗塞の所見がみられます。脳内結核腫はリング状の増影効果を示すこともあり、数年後に石灰化します。脳脊髄液の培養検査やPCR検査での陽性率は20%程度しかありません。死亡率は2割以上、後遺症は半数近くみられます。

抗酸菌塗抹検査

検体中の中に、抗酸菌が存在するかを、顕微鏡で直接見て判断する検査です。迅速性にすぐれますが、塗抹検査で陽性となるためには、喀痰中に5000/mL以上の菌が存在することが必要です。塗抹で検鏡した菌は、生存の有無を問いません。少数の菌を検出するためには、培養検査が必要となります。喀痰の検体採取時においては、事前に水等でうがいをし､常在菌や異物の量を減らすことが大切です。喀痰の良質性の評価はGeckler分類を参考とします〔401頁参照〕。近年WHOは1時間間隔で2回採取する方法を推奨しており、従来法の別日2回採取との比較で遜色ない結果を得ています。塗抹検査の累積陽性率は、1回目 64%、2回目 81%、3回目 91%です。

抗酸菌の種類：通常の染色法では染色されにくく、蛍光染色やチール-ネールゼン染色にて染色される菌です。検出されるのは、結核菌もしくは非結核性抗酸菌群です。後者の大部分は、*M.avium*、*M.intracellulare* であり、併せて *Mycobacterium avium complex*（MAC）と呼ばれます。*M.kansasii* も少なからず問題となります。蛍光染色の方が検出感度は優れますが、扁平上皮細胞や真菌も染色されることがあり、アーチファクトとなります。結核菌か非結核性抗酸菌群かは、治療法や患者管理が異なりますので、培養検査もしくは遺伝子検査にて判別します。

塗抹検査を行うには、喀痰等の検体をスライドグラスに塗布し、固定後、染色します。抗酸菌の有無を検鏡にて調べ、存在する場合は量を記載します。以前は、抗酸菌は陽性の場合、菌量をガフキー号数(1～10)という指標で示していましたが、2000年5月の「新結核菌検査指針」より、－，±，1＋，2＋，3＋という表記となりました。日本結核病学会の「結核菌検査指針 2007」では、新旧表記法と、検鏡での菌数の関係は、下表のようになります。

	蛍光法(200倍)	チール-ネールゼン法(1000倍)	ガフキー号数
－	0/30視野	0/300視野	G0
±	1～2 /30視野	1～2 /300視野	G1
1＋	1～19/10視野	1～9/100視野	G2
2＋	≧20 /10視野	≧10/100視野	G5
3＋	≧100/10視野	≧10/1視野	G9

3回の塗抹検査で陰性であれば空気感染の可能性は低いと判断し、培養陽性後の結核治療は外来で行います。

抗酸菌遺伝子検査

基準値：陰性（リアルタイムPCR法）

迅速性があり、菌種の同定までできる検査です。薬剤耐性遺伝子の検出も可能です。注意点は、死菌でも陽性に出ること､菌の定量はできないことです。検出には100個/mL程度の菌量が必要であり、感度は培養検査の方が優れています。抗結核薬で治療中以外は、喀痰から死菌のみが出てくることはありませんので、陽性の場合は活動性結核とみてほぼ間違いありません。特異度は98%以上あります。感度は､塗抹陽性では95%以上ありますが、塗抹陰性では50～70%です。

抗酸菌培養検査

結核菌をはじめとする抗酸菌による感染症が疑われる場合に行う、最も診断価値の高い検査です。呼吸器感染を疑う場合は、通常喀痰にて行います。検体を、培地の中に入れて分裂増殖させることにより、ごく少数の菌の存在でも検出可能となります。陰性の判定には、3回の喀痰検査(3連痰)で検出されないことを確認することが勧められます。培養検査の累積陽性率は、1

回目 70%、2回目 91%、3回目 99%です。3回行えばほぼ100%検出することが出来、4回以上は必要ありません。

早朝の胃液には、夜間に飲み込んだ結核菌が存在し、結核菌は胃酸による殺菌を受けないことから胃液による検査も行われます。しかし感度は、塗抹検査で21.2%､培養検査では71.4%です。あまり高くはありませんが、喀痰の排出が出来ない場合は有用です。

抗酸菌培養と増殖

抗酸菌培養検査では、50/mL以上の生菌が存在すれば検出できますので、塗抹検査の100倍程度の感度があります。一般細菌は、20～30分程度で分裂して菌数が倍になって増えていきますので、数日で結果を出すことができます。しかし、抗酸菌の分裂には1日程度かかりますので、固形培地では最長8週間、やや増殖が早い液体培地でも最長6週間まで培養します。菌が増殖してくれば、菌種の特定を行います。薬剤感受性検査も続けて行うことができます。

結核菌は健常者では検体中に混入することはありませんので、結核菌が検出された場合は、結核と診断できます。結核は二類感染症ですので、診断医は直ちに最寄りの保健所に届ける義務があります。

非結核性抗酸菌(NTM)は、もともと環境中に存在する菌ですので、検出しても必ずしも病気の原因とは断定できず、臨床症状や他の検査結果をもとに病的意味を判断します。通常「矛盾しない胸部画像所見」と「2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性」の2つの基準を満たせば肺非結核性抗酸菌症(肺NTM症)と診断します。　線維空洞型は直ちに治療を行いますが、大多数を占める結節気管支拡張型では、病状が悪化した場合に治療を開始します。

NTMの多くは遅発育菌ですが、固形培地で7日以内に発育する迅速発育菌も存在します。*M.chelonae*、*M.abscessus*、*M.fortuitum* がこれに属します。

抗酸菌培養培地

培地に雑菌が混入すると、増殖速度の遅い抗酸菌が検出できなくなります。抗酸菌以外の常在菌を除去するために、N-アセチル-Lシステイン・水酸化ナトリウム(NALC-NaOH)法を用いており、一般細菌は、NaOHで殺菌されます。迅速発育性抗酸菌は、ややアルカリに対する耐性が低く、菌の大部分が失われる可能性があります。培地には固形培地(小川培地)と液体培地(MGIT法)があります。固形培地は、安価であること、複数菌種の検出が可能であること、コロニー形成を目視することができる等の利点があります。MGIT法では、培地中の溶存酸素に感受性のある蛍光化合物が埋め込んであり、増殖した抗酸菌が酸素が消費すると、紫外線を当てることによりオレンジ色の蛍光が観察されることを利用しています。コンタミネーションによる培地汚染には注意が必要です。液体培地は固形培地より結果が早く出ますので主流となっていますが、3連痰のうちの1回は両者の併用が勧められます。

肺結核の治療

肺結核の治療では標準治療が定められており、リファンピシン(RFP)､イソニアジド(INH)を6ヵ月間､ピラジナミド(PZA)を2ヵ月間､エタンブトール(EB)もしくはストレプトマイシン(SM)を2ヵ月間使用します。最初の2ヵ月の初期強化期間は4剤併用、その後の4ヵ月の維持期は2剤併用となります。PZAの禁忌は、肝硬変､活動性C型肝炎､妊婦､PZAに過敏症のある者です。SMは、筋肉注射にて投与しますが、他の薬剤は経口投与します。飲み忘れ防止のため、経口薬は原則朝食後1回投与とします。結核菌が血行性に腎臓に到達し、尿路系病変を合併した場合も、治療は同様に行います。治療開始終了時の培養結果が陽性の場合や糖尿病､免疫低下を伴う合併症､副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の使用時､粟粒結核や広範な空洞を伴う場合は､RFPとINHによる維持療法をさらに3ヵ月延長して行います。適切な治療後陰影増大､胸水出現､リンパ節腫脹等を認める事があり初期悪化と言います。これは死滅した結核菌に対するアレルギー反応と考えられています。

潜在性結核(LTBI)は、2年以内に10%程度が活動性結核となりますが、治療により3～4%に減らすことが可能です。治療はINHを6～9ヵ月もしくはRFPを4～6ヵ月もしくはINH+RFPを3～4ヵ月とします。

抗結核薬の副作用として肝機能障害が多いですが、INHは末梢神経障害、EBは視力障害、SMは第8脳神経障害に注意が必要です。

結核菌が治療中に1個の突然変異を生じる個数は、INHとSMは10^6個、RFPは10^8個、EBは10^5個と言われています。一つの空洞には約10^8個の結核菌が存在しますので、単剤では高率に耐性菌を生じます。

非結核性抗酸菌(NTM)

結核菌及びらい菌以外の抗酸菌です。以前は非定型抗酸菌と呼ばれていました。非結核性抗酸菌は、土壌中などの自然環境中に存在し、毒力は弱く抵抗力が低下した時にのみ肺炎等の病原性を示します。現在70種以上の菌種が知られていますが、*Mycobacterium avium complex*(MAC)が最も多く病原菌として検出され、*M.kansasii*が続きます。MACは、*M.avium* と *M.intracellulare*の2種から構成されます。*M.avium* は東日本に多く水との関連があり、*M.intracellulare* は西日本に多く土壌と関連があり、比較的空洞を形成しやすく予後も不良です。NTMは環境中に広く存在しているため、喀痰からの1度の検出では病原菌と断定することはできません。

肺結核症とは反対に、肺MAC症は増加傾向にあります。塗抹検査では結核菌との鑑別がつかず、培養検査や遺伝子検査にて診断します。菌種の同定は質量分析法(MALDI-TOF MS)により行いますが、鑑別が十分に行えないときは遺伝子検査を併用します。培養検査のための喀痰がとれないときは、気管支洗浄液での培養が有用です。細胞壁を構成するGPL-coreに対する血清IgA抗体を測定するキャピリア™MAC抗体検査(感度0.696、特異度0.906)がありますが、これのみでは確定診断にはいたらず、喀痰検査結果、画像所見、臨床所見等と併せて診断します。同抗体は、治療効果のモニタとしても期待されます。

肺MAC症において、大多数を占める中年女性に好発する結節・気管支拡張型(NB型)では、中葉舌区の気管支拡張症や小結節を伴う症例が多くみられます。中葉の病変は、側面像で発見が容易です。線維空洞型(FC型)は、基礎疾患を持つ高齢男性に多く、上葉中心に空洞が多発し進行が早く予後不良です。結核より空洞壁が薄く、周囲の散布巣が少ない傾向があります。NB型は、軽症で喀痰抗酸菌塗抹検査が陰性の場合には経過観察を行いますが、FC型は直ちに治療を行います。NB型に空洞をもつもの(cavity NB型)は中間の性質を持ちます。

MACは、一般に抗結核薬に耐性を示しますが、クラリスロマイシン(CAM)、EB、RFPの3剤を併用し、空洞の存在や重症例にはアミノグリコシド系薬剤を併用します。EBはマクロライドの耐性化を抑制します。RFPはCYP3A4を誘導してCAMの血中濃度が低下しますので、併用時はCAMを最大量投与します。これらを連日もしくは有害事象が少ない週3回投与とします。適切な薬剤を選択するには薬剤感受性試験が必要であり、かつ同検査に使用する培地は結核菌用のものではなく、菌ごとの適切な培地でないといけません。薬剤感受性試験のMICプレートがあり保険適用されています。2021年2月にアミカシンをリポソーム粒子に封入した吸入製剤(amikacin liposome inhalation suspention:ALIS)であるアリケイス™が許可され、排菌陰性化率の向上が見られています。アミカシン耐性菌はほとんどありませんが、高額であることや吸入手続きが複雑であることが難点です。有害事象に嗄声と発声障害があります。アジスロマイシンも使用可能です。培養陰性化後、12ヵ月以上治療の継続が勧められています。空洞、気管支拡張、CAM耐性等の症例では、外科的治療も考慮します。肺MAC症は一旦治癒しても再発しやすく、再燃ではなく再感染が主因です。*M.abscessus* 、緑膿菌、アスペルギルスがしばしば共感染します。アスペルギルス症(CPA)の合併は予後不良であり、診断にはIgG抗体が有用です。NTMよりCPAの治療を優先します。

M.kansasii は抗結核薬に感受性を示し、RFP、INH、EBの3剤併用療法を行います。PZAは無効です。増加傾向にある迅速発育性抗酸菌の *M.abscessus* は、しばしば*erm*(41)遺伝子を持ちマクロライド誘導耐性となり治療に難渋します。耐性のない場合はAMK、IPM、マクロライドにクロファミジン(CFZ)を追加して治療しますが、耐性の場合は手術等も考慮します。CFZに忍容性のない場合は、感受性試験の結果によりSTFX等に変更します。

16SrRNA遺伝子解析法により、13%の患者はNTM菌種の複数感染であることが判明し、これらの予後はよくありません。

BACESスコア：肺NTM賞の予測する指標です。低BMI(18.5kg/m^2未満)、65歳以上(Age)、空洞形成(Cavity)、血沈亢進(ESR:男性15mm/h以上,女性20mm/h以上)、男性(Sex)にそれぞれ1点ずつ付与し、合計点で予後を予測します。

梅毒血清反応

基準値 RPR法 1倍未満(ラテックス凝集比濁法及び凝集法)
TP抗体 80倍未満(ラテックス凝集比濁法及びPA法)　FTA-ABS 20倍未満(FA法)

梅毒は、梅毒トレポネーマ(TP)を病原体とする性病です。TPは、螺旋状の細長い菌で、スピロヘータの一つです。2013年と比較して2023年は､男性患者は10倍､女性患者は23倍に急増しており、特に20代女性が突出しています。男性の28%に6ヵ月以内の性風俗利用歴があり、女性の39.6%に性風俗の従事歴があります。

梅毒の症状と経過

皮膚や粘膜より感染し、血行性･リンパ行性に全身臓器に散布されます。感染後数週間の潜伏期を経て、1期梅毒である硬性下疳といわれる感染部位の無痛性の初期硬結および潰瘍、無痛性のリンパ節腫大が起こります。口内炎や咽頭炎が改善しない場合、梅毒の可能性があります。(性器ヘルペスは、疼痛を伴う潰瘍と水疱が混在し、自然消退はありません。) 肛門等の見えない部分に病変があると、無痛性なので疾患に気がつかないこともあります。1期梅毒自然治癒数ヵ月後に、全身播種による2期梅毒となり扁平コンジローマやバラ疹が出現します。皮疹は3～10㎜程度で左右対称に体幹､手掌､足底にみられ、特に手掌と足底の発疹は梅毒を疑う根拠となります。全身リンパ節腫大､扁桃炎､咽頭痛､薄毛､脱毛も起こります。口蓋垂を中心に蝶が羽を広げたような形(butterfly appearance)を呈することがあります。梅毒性肝炎を起こすとALPが上昇します｡視神経障害､ブドウ膜炎等の眼病変や、感音性難聴やめまい等の耳病変も時に起こります。早期神経梅毒として、髄膜炎を起こすことがあります。HIVとの混合感染では､2期梅毒は重症となります｡なお､抗菌薬の投与下では、特徴的な症状を欠く潜伏梅毒となることがあります。感染1年未満の活動性梅毒を早期梅毒と言います。2期梅毒は自然軽快しますが、約3割が数年後にゴム腫等の3期梅毒となり、さらに大動脈瘤や脊髄癆等の4期梅毒となります。感染から1年以上経過したものを後期梅毒と呼び、性感染としての伝播はなくなりますが、母胎感染はおこります。

梅毒の検査

トレポネーマの培養には特殊な手技が必要ですので、一般の検査室ではできません。診断において最も活用されるのは、梅毒血清反応です。梅毒血清検査には、非トレポネーマ検査とトレポネーマ検査の二種類があります。非トレポネーマ検査は、TPと交差抗原性を持つ脂質のカルジオリピン-レシチン(CLL)を抗原として利用したもので､STS法と呼ばれRPR法が主流です。トレポネーマ検査はTPそのものを抗原として抗体を検出する検査で、TPHA法(*T.pallidum* hemagglutination assay)、TPPA法(*T.pallidum* particle agglutination assay)、TPLA法(*T.pallidum* latex agglutination assay)､FTA-ABS法(fluorescent treponemal antibody-absorption test)があり、自動化法で行うTPLA法が主流となってきています。自動化法は簡便に加え､技師の暴露予防にも有効です。梅毒感染後2～3週でSTSが陽性になり、1～3ヵ月でTPHAが陽性となります。時にRPR法よりTP検査が早期に陽性となることがあります。梅毒が疑わしいもののいずれかが陰性の場合は、2～4週間後に再検します。滲出液のPCR検査を行えば、window periodであっても診断可能ですが、スワブによる梅毒皮膚粘膜病変の直接擦過物を検体とし、検体採取には習熟が必要であり、保険未収載です。神経梅毒を疑う場合は、髄液を検体としてTPHA法を行います。脂質抗原は、ヒトの組織に存在するため、STSでは、種々の原因(膠原病､慢性肝疾患､結核､ウイルス疾患､妊娠等)で生物学的偽陽性(BFP)が出現します。日本国内にはトレポネーマ試験で交差反応が起こる梅毒以外のトレポネーマは、ほぼありません。スクリーニングでは、TP検査単独で十分であり、治療開始後の、STS抗体価の低下は、治療の効果の判定に役立ちます。治療を行うと、STS抗体価は数年で陰性化し、TP抗体も10年程度で陰性化します。治療を行わないと、いずれの抗体価も陽性が持続します。活動性梅毒が適切な治療により治癒状態になったものは、陳旧性梅毒と呼ばれます。

梅毒は感染症法により5類に指定されていますので、有症状でRPRとTP検査が共に陽性の場合は確定例として、無症状でTP検査陽性RPR16倍以上は無症状病原体保有者(潜伏梅毒)として診断後7日以内に所轄の保健所に届けます。

	トレポネーマ検査陰性	トレポネーマ検査陽性
STS陰性	梅毒未感染・感染直近	治療後梅毒･晩期梅毒のSTS偽陰性･時に感染初期
STS陽性	生物学的擬陽性･感染初期	活動性梅毒

ラテックス凝集法でIgM検出が可能になるなどで梅毒トレポネーマ検査の感度が上がり、STS法より先に陽性となることがあります。術前検査において、しばしば高齢者のSTS陰性､トレポネーマ検査陽性の高齢者がみられます。大部分は、過去に気づかずに感染し治癒した者で、現在は感染性がなく処置も不要です。

梅毒の治療

神経梅毒以外の第一選択は、ベンザチンペニシリン(BPG)240万単位の筋注です。同薬のステルイズ™は、粘性が強いため臀部に18G針にて筋注します。早期梅毒では1回、後期梅毒では1週間隔で3回臀部に筋肉注射します。神経梅毒に対しては、ペニシリンG(benzylpenicilline)の1日6回(2400万単位/日)の点滴が第一選択であり、10～14日間行います。血管痛や高K血症には注意が必要です。髄液移行性のよいセフトリアキソンを使用することもあります。経口薬による梅毒治療を行う場合は、アモキシシリンが第一選択です。1回500mgを1日3回服用し、4週間続けます。血中濃度を上げるために、プロベネシドを併用します。妊婦には先天梅毒予防の観点からBPGが推奨されます。現時点ではペニシリン耐性菌の報告はありません。Ⅰ・Ⅱ期梅毒の95%に、治療開始24時間以内にJarisch-Herxheimer反応とよばれる一過性の発熱と皮疹の増強をみることがあります。24時間を過ぎると自然消失するため、通常治療は継続します。但し、妊婦に発生すると、胎児切迫仮死や子宮収縮による早産をおこす可能性があります。同反応は、壊れた *T.pallidum* に対するサイトカインストームと考えられており、レプトスピラ症でもおこります。ペニシリンアレルギーの薬疹は投与後1週間ほどして出現することが多いので、発症時期は鑑別の目安となります。ペニシリンアレルギーの場合は、ミノサイクリンにて治療します。RPR法が陽性の場合、自動化法にて1/2に、2倍系列希釈法にて1/4に治療前値より低下しておれば治癒と判定します。十分に低下しない場合は、HIV感染症の合併や神経梅毒を考慮します。

ドキシサイクリン暴露後予防内服が注目されており、リスク行為後72時間以内に同薬200mgを内服すると、梅毒感染を87%予防可能です。クラミジア感染症の予防効果もあります。

外部参照　梅毒診療の考え方　https://jssti.jp/pdf/syphilis-medical2403.pdf

スピロヘータによる疾患

レプトスピラ症

ネズミ、ウシ、ウマ、ブタなどの尿で汚染された水から主に経皮的に、時に経口感染する疾患です。洪水や津波時に発生しやすくなります。主として熱帯・亜熱帯の疾患であり、国内発生の半数は沖縄です。感染症法の4類対象疾患です。2～16日の潜伏期の後、突然の悪寒戦慄を伴う高熱、眼球結膜の充血、頭痛、筋肉痛で発症します。軽症は感冒様症状で治癒しますが、重症型であるワイル病では、約1週間後より黄疸、出血傾向、腎不全を認めるようになります。肝臓、心筋、骨格筋も障害されます。レプトスピラがドリル様回転を行い毛細血管を破壊します。

診断は血液、髄液、尿からのレプトスピラの分離、抗体価の測定、PCR法による遺伝子検出により行われます。レプトスピラの培養はウサギ血清を含んだコルトフ培地等で行い、暗視野顕微鏡で検鏡すると、ひも状螺旋型の回転運動をする菌体が認められます。

大部分の抗生物質が有効であり、ペニシリン、セフェム、テトラサイクリン等の抗菌薬が使われます。

ライム病

Borrelia burgdorferi による疾患です。病名は流行した地名に由来しています。感染症法の4類対象疾患で、日本は北海道や長野で報告があります。シュルツェマダニにより媒介され、刺咬により感染しますが、ダニが36時間付着していないと発症しないとされています。数日～数週間の潜伏期の後、倦怠感、発熱、頭痛にて発症し、遊走性紅斑(erythemamigrans:EM)が約半数に生じます。EMは、痛みや痒みを伴いません。(第1期)これらの症状は数週間で消退します。

数ヵ月後に、関節炎、髄膜炎、脳神経炎、心筋炎、不整脈、房室ブロック、ぶどう膜炎、ベル麻痺を発症します。(第2期)

数か月～数年後に、慢性関節炎、慢性脳脊髄炎、慢性萎縮性肢端皮膚炎、慢性角膜炎がみられます。(第3期)

治療にはアモキシシリン、ドキシサイクリン等を使用します。脳炎や房室ブロックを発症している場合は、セフトリアキソンを2～4週間投与します。治療後に、うつや人格変化が見られることがあり、ライム病治療後症候群(PTLDS)と言います。

ヘリコバクター・ピロリ検査

Helicobacter pylori（以下ピロリ菌)は、微好気性グラム陰性の大らせん状菌で、極多毛性の鞭毛を持ちます。ウレアーゼを産生する特徴を持ち、胃内で尿素を分解してアンモニアを産生することにより、胃酸の中で生き延びます。酸素分圧5%以下で発育する微好気性菌です。ピロリ菌が胃に侵入した場合、成人では急性感染の後排除されますが、5歳未満では排除できず、慢性感染となります。ピロリ菌は、若年者では10～20%に慢性感染がみられますが、高齢者では50～60%にみられ、小児の頃の衛生環境が影響しています。

本菌の胃粘膜上皮への定着により胃酸分泌が増加により胃潰瘍や十二指腸潰瘍を起こすことがありますが、長期の感染と共に胃粘膜が萎縮し、萎縮性胃炎や腸上皮化生を招き、胃癌の発生に至ることがあります。鳥肌胃炎(濾胞性胃炎)は、直径数mm程度の小隆起が幽門前庭部から胃角部にかけて密集して多発するものであり、成人の場合は未分化型胃癌のリスクと考えられています。胃MALTリンパ腫の発生にもピロリ菌が関与しています。胃粘膜が萎縮し胃酸分泌が低下すると、鉄の吸収が低下して鉄欠乏性貧血となります。特発性血小板減少性紫斑病にはピロリ菌が関与しているものがあります。

ピロリ菌が存在する場合は、内視鏡にて萎縮性胃炎などの感染診断を行った後除菌に保険診療にて除菌治療を行うことが可能です。抗菌薬(アモキシシリン及びクラリスロマイシン）と胃酸抑制薬(ボノプラザン等)を1週間服用して除菌します。不成功の場合は、クラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更して二次除菌を行います。一時除菌の成功率は70%に低下しており、クラリスロマイシン耐性菌の増加が主因です。〔413頁参照〕

<u>*H. pylori* の病原因子</u>

空胞化毒素(VacA)：細胞に空胞を生じさせます。

cag pathogenicity island(PAI)：多数の病原因子が集合した遺伝子領域です。

CagA蛋白質：CagAのチロシン残基がリン酸化されると、細胞内シグナル伝達を刺激し、細胞増殖等の様々な反応をもたらします。また、直接に胃上皮細胞の tight junction を障害します。

<u>分離培養</u>：選択培地として、バンコマイシン、ポリミキシンB、トリメトプリム等を含んだものを使用します。37℃、O_2 5%、CO_2 10%の環境下で培養します。研究以外には行われません。

<u>組織検鏡</u>：ヘマトキシリン・エオジン染色、ギムザ染色、アクリジンオレンジ染色、鍍銀染色等を行い、らせん状の菌を確認します。*H.pylori* に対する抗体を用いて、免疫染色を行うこともあります。

<u>他のヘリコバクターによる胃炎</u>

H.pylori 以外の *Helicobacter* も胃病変を起こし、*non-Helicobacter pylori-Helicobacter*(NHPH)胃炎と呼ばれます。鳥肌胃炎や胃MALTリンパ腫との関連が疑われています。ウレアーゼは陰性です。

NHPHの多くが、*H.heilmannii* です。一般的検査での確定診断法がなく、胃生検組織の検鏡で *H.pylori* より大型の桿菌を検出すします。培養ができれば、コロニーの形態や生化学性状から同定可能です。主たる感染経路は、イヌ・ネコです。

H.suis も胃粘膜病変や胃MALTリンパ腫を起こすことがあります。*H.pylori* と同様の方法で、除菌可能です。主たる感染経路はブタです。

◎ウレアーゼ活性を利用した検査

HPは、強いウレアーゼ活性を持っており、胃液中に存在する尿素をアンモニアに変換します。自己免疫性胃炎で偽陽性となることがあります。

尿素呼気試験(UBT)

感度：97.7～100%　特異度：97.9～100%

^{13}Cで標識した尿素を服用すると、胃内にHPが存在する場合ウレアーゼにより$^{13}CO_2$とNH_3を生じます。$^{13}CO_2$は、消化管で吸収され、血流に乗って肺に運ばれ、呼気中に放出されます。呼気中の$^{13}CO_2$増加を検出することにより、HP感染を診断します。次項のRUTと異なり、^{13}C-UBTは胃全体の感染状況を反映しますので、信頼性が高いと言えます。^{13}C-UBTは、感度、特異度ともに高く、除菌後の成否の判定に有用です。除菌が終わってから4週以降、できれば2ヵ月以上経過してから行うのがよいとされています。PPIによるウレアーゼ抑制やHp静菌作用より、除菌しきれなかったHp増殖に時間がかかるので、早期の検査は偽陰性を招きます。エカベトナトリウム水和物(ガストローム™)は、抗ウレアーゼ活性を持つので、試験前に中止が必要です。抗菌薬やビスマス製剤も静菌作用があり中止が必要です。自己免疫性胃炎(AIG)では固着粘液に弱ウレアーゼ活性を持つ細菌が存在するためUBTが陽性を示すことがあります。二次除菌を行ってもUBTが完全に陰性化しない場合は、AIGの可能性も検討する必要があります。

迅速ウレアーゼ試験(RUT)

除菌前　感度:91～98.5%　特異度:90.9～100%
除菌後　感度:58.8～86%　特異度:97.8～99.2%

生検組織を尿素とpH試薬とともに反応させ、色調の変化で判断します。フェノールレッドを使用した場合、陽性時は赤色になります。生検組織を利用するので、採取部位が結果に影響を与えます。通常胃幽門前庭部と胃体部から採取した組織を使用します。腸上皮化生の粘膜にはHPは存在しませんので、生検部位とはしません。除菌後菌数が減少した場合は偽陰性が生じやすく、除菌判定を本法単独で行うことは適しません。

◎鏡検法(H&E染色)

感度：92～98.8%　特異度：89～100%

cocoid formを見つけるのはピロリ菌の免疫染色が必要です。

◎培養法

感度：68～98%　特異度：100%

◎抗原抗体反応を利用した検査

抗体測定法　〔471頁参照〕

血清　感度:88～100%　特異度:50～100%
尿中　感度:85～96%　特異度:79～90%

全血、血清でIgG抗体を測定できますが、通常は血清にて行います。IgAやIgM抗体も測定できるものもありますが、利用はされません。感度、特異度ともに高いというデータはありますが、現感染と既感染を区別できず、評価は一定していません。イムノクロマト法を利用した簡易キットは、尿中抗体の有無を判定することができます。

除菌成功時の1年後の抗体陰性化率は、10～30%程度です。抗体検査にて除菌の成否を判定する時は、治療終了後6ヵ月以上経過時の抗体価が治療前値の半分以下に低下した場合を除菌成功と判断することが多いですが、確実性はありません。

胃粘膜萎縮が進展すると抗体価が低下します。高齢者でのHP感染の有無の判定には注意が必要です。

便中抗原測定法

除菌前　感度:96～100%　特異度:97～100%
除菌後　感度:75～90%　特異度:96～100%

糞便中のHpを抗原抗体反応で検出します。Hpは糞便中においてhelical formでは長期間生存できないので、coccoid formという球状の菌体になっています。PPI服用時は、偽陰性となることがあります。除菌を行った場合、5～8週目以内に陰性化しますので、除菌判定はそれ以降に行います。検体は25℃以下の管理が必要です。

◎核酸検査

Qプローブ法のPCR全自動遺伝子解析装置用いるHp核酸キットが保険認可されました。内視鏡廃液等の胃液中のHp診断とCAM耐性診断ができます。内視鏡検査にもかかわらず、点診断ではなく面診断が可能です。CAM耐性診断は除菌治療にも役立ちます。感染していない通過菌や死菌も検出する可能性があります。

抗体検査はPPI服用の影響を受けませんが、他の検査法は影響を受けます。便中抗原測定法は少し影響を受けます。

Helicobacter pylori が関与する疾患

消化性潰瘍 〔474頁参照〕

消化性潰瘍(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)の大部分は、*H.pylori* もしくはNSAIDsが原因です。PCABやPPIが治療の中心となりますが、*H.pylori* 陽性の場合は、再発を防ぐため、除菌が望まれます。NSAIDs内服中の場合は、除菌により胃酸を増加させることがありますが、アスピリン服用中の除菌は短期間ながら、消化性潰瘍による出血を防ぐという報告もあります。

過形成性ポリープ 〔474頁参照〕

H.pylori 感染による萎縮性胃炎を背景として発生するポリープです。胃の慢性炎症に伴って生じる胃腺窩上皮の過形成で、再生性変化として発生します。*H.pylori* の除菌により消失することもあります。亜有茎性もしくは有茎性で、発赤調でしばしば表面に小びらんを伴います。数%に癌化がみられますので、表面に不整がみられる場合は、生検が必要です。*H.pylori* 未感染者や除菌後に発生するラズベリー様腺窩上皮型胃癌と外見が似ています。

胃癌 〔474頁参照〕

胃に発生する上皮性腫瘍です。*H.pylori* 感染による慢性萎縮性胃炎を経て胃癌が発生するものが大部分です。DNAメチル化異常は胃癌と深く関係しており、Hp除菌を行うとメチル化は一定レベルに低下します。*H.pylori* 感染の低下に伴い、未感染者の胃癌が相対的に増加しています。

胃リンパ腫

消化管原発のリンパ腫は胃原発が多く，B細胞性のMALTリンパ腫やDLBCLがあります。大部分は、*H.pylori* 感染を伴うMALTリンパ腫であり、除菌によりその60～80%に改善がみられます。*H.heilmannii* も原因となり、同様に除菌が有効です。

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）

H.pylori 陽性ITPでは，緊急治療を要する重篤な出血がなければ，血小板数に関係なく除菌療法を最初に行います。除菌に成功すると2～8週の間に、約6割の症例で血小板増加がみられます。〔78頁参照〕

Helicobacter pylori 除菌療法

一次除菌：PPI、PCABを1日2回（PCABの方が望ましい)
アモキシシリン 750mgを1日2回
クラリスロマイシン 200mgを1日2回
上記三者がパックになった製品があります。(例：ボノサップパック™)

二次除菌：一次除菌不成功例に行います
クラリスロマイシンに代わって、メトロニダゾール250mgを1日2回服用します。
メトロニダゾール服用中は、禁酒が要求されます。副作用に小脳失調があります。
三者がパックになった製品（ラベキュアパック™、ボノピオンパック™)

除菌には、下痢､皮疹､アナフィラキシー等の副作用が、しばしば発生します。アレルギー反応は薬剤だけでなく、破壊された菌体に対して起こることがあります。

CagAと発癌

CagAは、癌抑制蛋白であるp53とRUNX3のプロテアソーム依存的分解を誘導して発癌を促進します。*H.pylori* はCagAを産生することにより胃癌を発生させます。

CagAは、チロシンリン酸化修飾を受けた後、非受容体型チロシンホスファターゼSHP2と複合体を形成して、SHP-2を異常活性化します。活性化SHP-2はRAS-MAPKを介して細胞増殖に向かわせます。東アジア型CagAと欧米型CagAが存在し、前者は後者より120倍強くSHP2に結合します。

p53とRUNX3

p53蛋白は、DNAが損傷を受けた際修復を行い、修復不可能なときはアポトーシスを誘導し、細胞の発癌を防ぎます。

RUNX3も、細胞増殖抑制、アポトーシスの誘導により細胞の癌化を押さえます。

マイコプラズマ・ニューモニエ抗体

基準値　4倍未満（CF法）
40倍未満（PA法）

マイコプラズマに感染すると、上気道炎や気管支炎を発症し、10%程度で肺炎に発展します。2～3週間の潜伏期の後、発熱、咽頭痛、頭痛などの症状で発症します。数日後より咳が始まり、長引くのが特徴です。9～12月が発生数の多い季節です。新型コロナ感染症が猛威を振るった時期はインフルエンザ同様に発生が少なく、様々な感染防御対策の成果と考えられます。

マイコプラズマ肺炎の症状と診断

マイコプラズマは、細菌に分類される生物ですが、細胞壁を欠くところが一般細菌と異なります。菌体は小さく1～2μmでゲノムサイズは約800kbであり、自己増殖可能な最小の微生物です。増殖速度が遅く、2分裂に数時間～20時間を要します。

マイコプラズマは多種類あり、様々な生物に寄生しますが、ヒトに病原性を与えるのは、主に *Mycoplasma pneumoniae* です。若年者を中心に、マイコプラズマ肺炎をおこします。マイコプラズマ肺炎では、喀痰を認めない乾性咳嗽を呈しますが、経過中に湿性となることがあります。鼻症状が少ないのは特徴の一つです。聴診で異常所見がないことは、他の肺炎との鑑別に役立ちます。しばしば38.5℃以上の高熱となり、肝機能障害を起こすこともあります。白血球数は1万/μL未満です。時に髄膜炎、心筋炎、水疱性鼓膜炎を起こします。幼児に多い疾患ですので、幼児との接点の有無は参考所見となります。

咽頭拭い液イムノクロマト法は迅速で簡便な方法であり、しばしば用いられます。マイコプラズマ抗体価は、PA法では発症1週間ほどで上昇し、CF法では発症後2～3週で陽性となり数ヵ月持続します。単一血清の検査では、PA法で320倍以上の場合マイコプラズマ肺炎の可能性があります。〔次頁参照〕

治療は、マクロライド系抗菌薬がファーストチョイスですが、10%以上マクロライド耐性マイコプラズマ(MRMP)が存在します。投与48～72時間で解熱しない場合は、MRMPを疑い、ニューキノロン系やテトラサイクリン系を使用します。肺炎像の形成に免疫反応が関わっていることから,、発熱が7日以上持続し、LDHが480IU/Lを超える場合はステロイドを併用します。

無治療の場合、感染能力が1ヵ月程度続くことがありますが、有効な抗菌薬による治療を行うと、数日で感染能力はなくなります。なお、発症1～2週間前より感染能力を有する場合があります。通学への対応は、334頁を参照してください。

マイコプラズマ肺炎の感染発病機序

マイコプラズマは、飛沫感染により気道上皮線毛細胞の線毛に接着機関であるtip構造を介して付着します。主に終末細気管支までの気道に付着して気管支炎を起こしますが、呼吸細気管支や肺胞に侵入すると肺炎となります。細胞外で増殖し、過酸化水素を産生することにより線毛上皮を傷害します。上皮細胞が傷害されると、咳嗽反射の求心性神経であるC線維の一部が露出し、刺激に対して過敏になり咳嗽が発生します。菌体のリポ蛋白がマクロファージのToll-like receptorに認識され、活性化された同細胞からIL-8やIL-18等のサイトカインが出て粘膜下にも炎症が及びます。小児では、免疫機序を介して、髄膜炎、脳炎、肝炎等を起こします。早期に抗菌薬にて治療を行うと気道の傷害が少なく、症状の持続時間を短縮させることができます。

マイコプラズマ肺炎のCT画像検査所見

気管支肺炎像が典型的な所見です。中枢側の気管支壁の肥厚、小葉中心性の粒状影、すりガラス陰影がみられます。罹患部位の肺の体積は減少します。気管支壁の肥厚は、喫煙者や気管支喘息でも見られますので既往歴のチェックが必要です。

COVID-19肺炎との鑑別が必要となることがあります。同肺炎では、胸膜直下の末梢肺優位の淡い濃度の上昇が斑状にみられ、気管支壁の肥厚はみられません。

外部参照　マイコプラズマ肺炎増加に関する学会からの提言について
https://www.kyoto.med.or.jp/info/files/1029maikopurazuma.pdf

マイコプラズマ肺炎の検査所見

白血球数は、軽度増減することがありますが通常は基準値内です。CRPは軽度の上昇を認めます。寒冷凝集反応を認めることがあるため、マイコプラズマ感染を疑う場合は、しばしば抗体とともに測定しますが、マイコプラズマに特異的な反応ではありません。

抗体の有無を判定する場合、CF(補体結合反応)法とPA(赤血球凝集反応)法では、結果の意味が多少異なります。CF法で検出している抗体は主にIgGですので、急性期には陽性となりません。PA法で検出されるのは主にIgM抗体で、急性期の検査に適していますが、感度が低いため、陰性でも感染を否定できません。ペア血清で4倍以上の上昇は、診断的価値が高いと言えます。IgM抗体が検出できるのは、発症後5～10日頃からです。

遺伝子の検出も用いられ、LAMP法などが利用されています。感度がよくて診断に非常に有用なだけでなく、耐性遺伝子の検出も可能です。

イムノクロマト法による診断キットは15分程度で結果を得ることができますが、検体採取部位の咽頭は増殖箇所ではないため採取できる抗原量は少なく、リボテスト™マイコプラズマはメーカー発表では特異度91.6%と高いものの感度57.6%程度です。

増殖速度が遅いため、培養検査を診断に使用することはありません。

咳の出る疾患

咳のでる疾患は多数あります。3週間以内のものを急性咳嗽、3週間から8週間続くものを遷延性咳嗽、8週間以上続くものを慢性咳嗽といいます。急性咳嗽の大部分は、感染症によるものです。遷延性咳嗽の代表的疾患は感染後咳嗽です。感染後咳嗽には、抗ヒスタミン薬と吸入抗コリン薬(保険適用外)が有用です。慢性咳嗽は、咳喘息、GERD、副鼻腔気管支症候群が3大疾患と呼ばれます。

咳喘息：気管支平滑筋の攣縮を介した咳嗽です。喘息とは喘鳴や呼吸困難を伴なわないことで区別されます。メサコリンによる咳嗽誘発に反応し、夜間睡眠中に咳が強くなり、冷気や粉塵の吸入は悪化因子です。喀痰好酸球数は増加し、呼気中のFeNOは、咳喘息の多くで上昇します。1秒量は正常もしくは軽度の低下に止まります。喘息同様に基底膜肥厚等の気道リモデリングが見られます。気道過敏性を示し、治療は慢性の喘息と同様で、吸入ステロイド､気管支拡張薬(LABA,LAMA)､ロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)で治療します。LTRAと一部のLAMAは咳受容体感受性改善効果があります。気管支喘息への移行を防ぐため、吸入ステロイドの長期治療が必要です。

アトピー咳嗽：好酸球性気管支炎であり、中枢気道に限局した気道壁表面の咳受容体感受性亢進が主たる原因です。咽喉頭の掻痒感を伴う乾性咳嗽であり、夜間就眠中に増強します。喘息への移行はなく、呼気中のFeNOは正常ですが、カプサイシンに対する感受性が亢進しています。気管支拡張薬やLTRAは無効で、抗ヒスタミン薬と吸入ステロイドは有効です。

GERD：咽喉頭等の直接の刺激と中枢を介する反射が原因です。咳嗽は夜間より昼間に多く、上半身の前屈が誘因となります。げっぷや胸焼けを伴うことがあります。PPIと消化管機能改善薬の併用が有効です

副鼻腔気管支症候群(SBS)：慢性･反復性の好中球性気道炎症を上気道と下気道に合併した病態と定義されます。上気道の炎症は慢性副鼻腔炎を原因とし、慢性気管支炎､気管支拡張症､びまん性汎細気管支炎等の下気道の炎症をもたらします。後咽頭が敷石状粘膜(cobblestone appearance)となることがあります。頭位変換直後に咳嗽が強くなる特徴があります。喀痰中にしばしばインフルエンザ桿菌や肺炎球菌が検出されます。治療には14･15員環マクロライドが有用です。MAC症の可能性もある時は、CAMを温存し、交差耐性のないEMを使用します。

咳嗽をおこすその他の疾患

COPDや間質性肺炎も咳嗽を起こす代表的疾患です。感染症では百日咳や結核が、悪性疾患では肺癌に注意が必要です。高安動脈炎も上咽頭動脈､肺動脈､大動脈弓の炎症により迷走神経が刺激を受け咳嗽を招くことがあります。食道気管支瘻は水分摂取後に咳嗽をおこします。サルコイドーシス、アミロイドーシス、ACE阻害薬の服用も慢性咳嗽をおこすことがあります。

迷走神経のC線維上にATP依存性イオンチャネルのP2X3受容体があり、同受容体により活性化されると咳嗽をもたらします。同受容体拮抗薬ゲファーピキサント(リフヌア™)は、慢性咳嗽に有用です。副作用に可逆性の味覚障害があります。

ツツガムシ病抗体　Gilliam, Karp, Kato

基準値　IgG抗体 10倍未満(FA法)　IgM抗体 10倍未満(FA法)

ツツガムシ病は、リケッチアである *Orientia tsutsugamushi* の感染による、発熱、刺し口、皮疹を主要3主徴とする疾患です。昔は東北地方の風土病でしたが、今では全国で年間300～500例発生しています。媒介するのがダニの一種であるツツガムシであることから、この名がつけられています。体長0.2～0.8mmのツツガムシの幼虫が地中から地表に出てきて、人を刺し感染させます。春と秋に好発しますが､北海道では夏に､沖縄では通年性にみられます。沖縄県の離島では東南アジアの種であるデリーツツガムシを介した感染もみられます

症状：ツツガムシに指された後、5～14日の潜伏期を経て、発熱、頭痛等で発症し、小豆大～母子頭大の不整形の淡い紅斑が現れます。紅斑は掻痒感がなく、腹部から四肢に広がりますが、手掌には生じません。ツツガムシの差し口は、大きなものは1.5cmほどあり、中心部が黒色の無痛性の丘疹であり、発見すれば診断の根拠となります。刺し口の所属リンパ節だけでなく、全身のリンパ節も有痛性に腫脹します。CRPの陽性化、肝機能障害、血小板減少、好酸球減少、異型リンパ球出現もおこります。重症例では播種性血管内凝固症候群、髄膜炎、心筋炎などに発展することがあります。

診断：IgM抗体は、発症後3～4日から上昇し、10～14日で最高値となり、IgG抗体は20日頃に最大値となります。IgG抗体で感染を判定する場合は、ペア血清で4倍以上の上昇を認めることが必要です。ただ、*Orientia tsutsugamushi* には、6種の血清型があり、抗体検査はその中の標準3型(Gilliam, Karp, Kato)にしか対応しておらず、新型3型(Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki, Shimokoshi)は診断できません。刺し口の痂皮を検体とするPCR検査は、早期診断に有用です。

治療：テトラサイクリン系抗菌薬を使用します。1～2日で解熱しますが、静菌的な作用なので、解熱後も5日程度の継続が必要です。ニューキノロンは無効です。

4類感染症に属し、医師は直ちに最寄の保健所へ届け出ることが義務づけられています。学校保健安全法により、出席停止となります。

日本紅斑熱　Japanese spotted fever

マダニが媒介する *Rickettsia japonica* による疾患です。近年は近縁の *R.heilongjangensis* や *R.helvetica* によるものもみられます。冬を除く季節に発生します。高熱､発疹､刺し口を三徴候とし、潜伏期は、2～8日です。冬以外に、主に西日本で発生しますが、関東地方での報告も見られます。2021年の発生数は、490例です。ツツガムシ病と紛らわしい疾患ですが、日本紅斑熱の発疹は紅斑もしくは紫斑であり、掻痒感がなく、手足など末梢に多く、手掌や足底にも広がります。刺し口の黒色の痂皮は、5mm程度です。リンパ節腫脹は軽微です。CRP､肝酵素､CPK､LDHの上昇､好酸球と血小板の減少がみられ、尿蛋白､尿潜血が陽性となります。

診断は抗体価の上昇をみることにより行います。刺し口の痂皮や血液検体を用いるPCRでも診断可能ですが、保健所経由で地方衛生研究所もしくは国立感染症研究所への依頼が必要であり、時間を要します。

一般にツツガムシ病より重症化しやすい傾向があり､時にDICや血球貪食症候群を合併します。SFTSとは、皮疹がみられること、重症例以外は意識障害を伴わないこと、白血球数が4000/μL以上あることが鑑別点です。

治療は早急に行うのが望ましく、疑った時点でテトラサイクリン系やニューキノロン系の抗菌薬を使用します。解熱まで数日を要します。

ダニが媒介する感染症は、ウイルスによる呼吸器感染症同様に発熱しますが、咽頭痛､咳嗽､鼻汁がないことが鑑別点です。マダニが皮膚について吸血しても痛みを感じることはなく、2～10日ほど吸血します。虫体がついた状態で受診した際は、頭部が残らないよう把持して取り除きます。生検用メスやリムーバーを用いて皮膚ごと切除するのが､より確実です。マダニの咬傷を避けるためには、厚手の長い靴下等で皮膚を露出しないようにして、山や草むらに行くようにすることが大切です。刺し口の多い箇所は、足の付け根､手首､膝の裏､胸の下､頭部毛髪部であり、ダニ咬傷を疑ったときはこれらの部位を入念に調べることが必要です。
ツツガムシ病は秋以降に多いですが、日本紅斑熱は春から夏にかけて多くみられます。

その他のリケッチア感染症

Q熱（Q fever）

Coxiella burnetii による疾患です。：家畜由来のエアロゾルなどの吸入で感染する疾患です。当初、原因不明の疾患で、queryの頭文字をとって命名されました。強毒型のⅠ相菌と弱毒型のⅡ相菌があり、Ⅰ相菌を継代培養するとLPS構造が短縮してⅡ相菌となります。phase variationと言い、*C.burnetii* の特徴です。

マダニが媒介することもありますが、ベクターを介さず直接ウシ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、イヌ、ハトなどの動物より、経気道的感染することはリケッチア症としては特殊です。胎盤との親和性が強く、感染動物の出産に立ち会うとしばしば感染します。急性感染では、10～30日の潜伏期の後、40℃前後の弛張熱、頭痛、筋肉痛、関節痛等のインフルエンザ様症状を示します。通常2週間以内に治癒します。肺炎を起こすと乾性咳嗽が起こりますが、呼吸困難には至りません。CRP、LDH、AST、ALT等の上昇が見られます。数%が慢性型に移行し、高率に心内膜炎を合併するほか、肝炎、心筋炎、血管炎なども時に見られます。第一選択薬はテトラサイクリン系薬ですが、ニューキノロン系やマクロライド系も有効です。慢性Q熱の場合は長期間の抗菌薬投与が必要となります。

発疹チフス

Rickettsia prowazekii が、コロモジラミを介して感染します。頭痛、高熱で発症し、全身に発疹を起こします。顔や手足の発疹はありません。進行すると、中枢神経障害を起こし意識混濁に至ります。痒みによるかき傷から、シラミの糞便中のリケッチアが感染します。

その他のマダニが媒介する感染症

重症熱性血小板減少症（Severe fever with thrombocytopenia syndrome：SFTS）

ダニが媒介するウイルスは全てRNAウイルスであり、SFTSウイルスは3分節1本鎖RNAウイルスです。マダニに咬まれることによりSFTSウイルスが体内に入り、6日から2週間程度で発症します。ネコやイヌ等の唾液や排泄物からの感染や咬傷やひっかき傷からの感染に加え、患者からの感染もあります。ウイルス血症時に未感染マダニが吸血するとマダニが感染し、さらに産卵すると幼ダニに受け継がれます。不顕性感染は少なく大部分は顕性感染であり、マダニの活動する5～8月に多発し、年間100例ほどの発生数です。刺し口は、必ずしも見つかりません。発熱、嘔吐、下痢、リンパ節腫脹、咽頭痛、咳嗽等の胃腸炎や上気道炎症状で始まり、紫斑や下血等の出血症状が加わり、DICや意識障害に至ります。中国や米国での報告が主でしたが、西日本でも報告されるようになりました。検査所見では10万/mm^3以下の血小板減少がみられ、出血性素因の原因となっています。CK上昇、白血球減少、低Na血症、低Ca血症、血尿、蛋白尿等が見られます。CRPの上昇を認めないのが特徴です。ほぼ全例に骨髄での血球貪食像がみられます。診断はウイルス分離同定（血液・尿・咽頭ぬぐい液）、PCR、血清抗体価によって行います。行政検査として地方衛生研究所、国立感染症研究所にて行われ、BSL3相当病原体として梱包搬送します。2024年5月にファビピラビル（アビガン™）が治療薬として承認されました。

エゾウイルス（YEZV）感染症　近年北海道で発見された急性熱性疾患です。

ライム病（Lyme disease）　〔410頁参照〕

クリミアコンゴ出血熱　〔335頁参照〕

感染症以外では、マダニの唾液腺のα-Gal蛋白質に感作され、牛肉アレルギーとなることがあります。

外部参照　リケッチア感染症 診断マニュアル
https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Rickettsia20190628.pdf

ダニの特徴とノミ・シラミとの違い：ダニは、節足動物に属しますが脚が8本あり、昆虫ではなくクモに近い存在です。昆虫のように、頭、胸、腹に分かれておらず、これらが融合して胴部となり、その前方に口に相当する顎体部があります。マダニは大型のダニ、ツツガムシは小型のダニです。ノミは完全変態の昆虫でありジャンプすることが可能です。シラミやトコジラミ（ナンキンムシ）は不完全変態の昆虫です。大きさは、
ノミ 1.5～3mm、シラミ 1～3mm、ダニ 0.2～1mm（マダニ 3～10mm）、トコジラミ 5～8mmです。
ツツガムシは小さいので目視困難ですが、マダニは容易に目視できます。

疥癬：ヒト皮膚の角層に寄生するヒゼンダニの感染により発症します。虫体、糞、脱皮殻等によるアレルギーが生じ、皮膚病変と掻痒が発生します。患者との接触や寝具をとおして感染します。ヒゼンダニの寄生数が数十匹以内の通常疥癬と100～200万の角化型疥癬（ノルウェー疥癬）がありますが、両者の中間もあります。角化型疥癬は、感染力が極めて強い反面、掻痒感がないこともあります。診断は、疥癬トンネルを見つけ、顕微鏡やダーモスコピーで虫体や虫卵を見つけることにより行います。通常疥癬はフェノトリン外用かイベルメクチン内服のいずれかを行い、角化型疥癬には両者の併用を行います。

クラミジア・トラコマチス抗体　　EIA(IgG, IgA)

基準値(IgG,IgA共通)　(－):0.90未満　　(±):0.90～1.09　　(＋):1.10以上

結膜や泌尿生殖器を中心に、様々な臓器に感染を起こす病原体です。

【陽性となる疾患と血清型】
トラコーマ(伝染性慢性角結膜炎) 封入体性結膜炎　[A, B, C]
非淋菌性尿道炎、慢性前立腺炎、子宮頸管炎、卵管炎、精巣上体炎、慢性骨盤内感染症　[D, E, F, G]
鼠径リンパ肉芽腫(第四性病)　[L1, L2, L3]

【抗体の意味づけ】
IgM抗体陽性　クラミジア初感染の疑い。
IgA抗体陽性　クラミジア感染の疑い。
IgG抗体陽性　クラミジア感染既往あるいは現感染の疑い。

クラミジアは様々な感染症を引き起こしますが、泌尿器性器感染症が最も重要な課題です。異性間性交では男性尿道と子宮膣部が伝搬経路となり、男性間性交では尿道と直腸が伝搬経路となります。分泌物がついた手で目を触ると、結膜炎となることがあります。男性の場合最も多いのは尿道炎であり、感染して1～2週間の後、排尿痛や掻痒感が出現します。尿道から漿液性の分泌物が認められます。進展すると、精巣上体炎や前立腺炎も併発します。女性は感染しても無症状のことが多く自然治癒もありますが、進展すると子宮頸管炎､子宮内膜炎､卵管炎となり、卵管周囲組織の癒着を起こし、さらに進展して肝周囲の炎症を起こすこともあります。関節内に侵入すると、反応性関節炎をおこします。リンパ行性に進展し、鼠径リンパ節を腫脹させると、鼠径リンパ肉芽腫(LGV)となります。

女性にとって最も大きな問題は､不妊症の原因となることです。また､妊婦が感染すると､産道感染により新生児に肺炎や結膜炎を引き起こします。

治療には細胞内寄生菌に有効な、テトラサイクリン系､マクロライド系､ニューキノロン系の薬剤を使用します。淋菌感染症も併発している場合は、セフトリアキソン(ロセフィン™)の筋注または静注を単回行います。パートナーの感染率が高いので、同時に治療を行い再感染を防ぐことが推奨されます。

ドキシサイクリン200mgをリスク行為後72時間以内に内服すると、感染を予防する可能性があります。

2021年の統計では、性器クラミジア感染症 33000件、淋菌感染症 10399件、性器ヘルペス感染症 8981件、梅毒 7978件です。

クラミジア･トラコマチスの診断

IgM抗体は感染後早期より出現して数ヵ月持続しますが、症状が少ないためしばしば検出時期を逃します。IgA抗体は感染後1ヵ月ほどして出現し半年程度持続しますので、使いやすい検査です。IgG抗体は長期にわたって陽性となり､診断の補助となります。

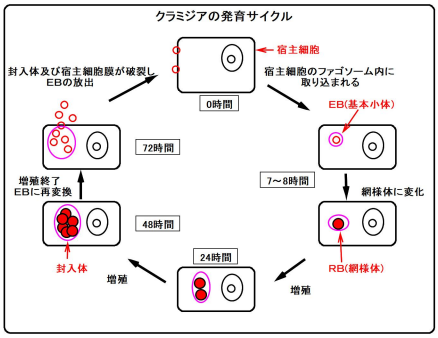
クラミジア･トラコマチス抗原の検出は抗原抗体反応により行い、迅速診断キットのラピッドエスピー™<<クラミジア>>もあります。抗原検査は他のクラミジアや常在菌にも反応することがあり特異性に欠け、感度も不十分です｡診断より治癒判定に有用とも言われます。

クラミジア･トラコマチスの核酸同定は、感度が高く診断に有用であり、検査の主流となりつつあります。男性の場合は大部分が尿道感染なので、初尿を検体とします。女性の場合は様々な部位が感染巣となるため、検体の採取部位が決定しづらいこともありますが、通常子宮頸管擦過検体を採取します。死菌にも反応するため、治癒判定には不向きです。

5類感染症であり、診断した際は定点報告が義務づけられています。

クラミジア（Chlamydia)の生活環

クラミジアは、0.3μm程度の原始的な単細胞生物です。細菌と異なりエネルギー産生系を持たないため、細胞内に寄生してのみ生命活動を行うことができます。ウイルスと異なり、DNAとRNAの両遺伝子を持っています。感染型の基本小体と増殖型の網様体の2形態があり、生活環の中で変化させます。基本小体が細胞に感染すると基本小体から網様体に変化し、封入体を形成してその中で二分裂による増殖を行います。その後中間体を経て基本小体に変化し、宿主細胞を破壊して放出され、次の細胞に感染していきます。



Fitz-Hugh-Curtis syndrome(FHCS)

Chlamydia trachomatis の感染が、骨盤腔を越えて、肝周囲にまで広がり、肝臓と横隔膜の間に膿瘍の形成や索状の癒着を認める疾患です。上腹部の慢性の疼痛に加え胸膜由来の疼痛も伴います。右季肋下部を圧迫すると、深吸気時に痛みの為に呼吸が止まるマーフィー徴候がみられます。通常は急性胆嚢炎を疑うときに行う手技ですが、FHCSでも陽性になることがあります。胆嚢を超音波プローブで描出しながら圧迫して疼痛の有無をみるsonographic Murphy's signにて鑑別できます。ダイナミック造影CTの動脈相では、肝前面に沿った被膜及び被膜下の造影効果がみられます。慢性期になると線維化が進行し動脈相に加えて平衡相でも造影されるようになります。ただし、軽症例では上記造影効果はみられず、他疾患ではSLEでも動脈相で同様所見を認めることがあります。血液検査では、CRP上昇に比し白血球増加が軽度であることは特徴です。

淋菌感染症

男性は尿道炎を起こし強い痛みを訴えますが、女性の子宮頸管炎は無症状のことがあります。咽頭感染は自覚症状に乏しいのが特徴です。男性は精巣上体炎、女性は骨盤内炎症を合併することがあり、まれに菌血症を起こして播種性淋菌感染症を起こすことがあります。1回の性交での感染伝達率は20～30%程度です。淋菌感染症には血清抗体検査はなく、子宮頸管分泌物や尿道分泌物より病原体の検出や核酸増幅検査を行います。髄膜炎菌ワクチンが、淋菌感染予防にある程度有効です。

クラミジア･トラコマチスと淋菌による尿道炎の比較（男性）

	クラミジア	淋菌
潜伏期間	1～3週間	2～7日
排尿痛	軽度の痛み	強い痛み
尿道からの排膿	漿液性の排膿	乳白色～黄色の排膿
主な治療薬	アジスロマイシン	セフトリアキソン

淋菌尿道炎に対してスペクチノマイシも有効ですが、同時に存在する咽頭感染には無効です。淋菌は大部分が、ペニシリン系、テトラサイクリン系、キノロン系の抗菌薬に耐性です。

トリコモナス症　*Trichomonas vaginalis*

女性では膣炎、男性では尿道炎を起こします。上記感染症と異なり、中高年女性に多くみられます。女性では悪臭のある黄緑色の帯下、外陰や膣の刺激感や掻痒感を認めます。症状の有無を問わず、感染者はパートナーとともに治療対象です。ニトロイミダゾール系薬剤を内服します。

Mycoplasma genitalium

M.genitalium による性感染症が増えており、尿道炎や子宮頸管炎をおこします。男性では排尿痛、排膿、排尿困難、頻尿がありますが、無症状のこともあります。女性は無症状が多いですが、有症状者では膣分泌物の増加が最も多く、膣掻痒感、排尿困難等もみられることもあります。初尿またはぬぐい液を検体としたリアルタイムPCR法により他のウレアプラズマとともに検出可能です。マクロライドの耐性率が高く、シタフロキサシンもしくはモキシフロキサシンで治療します。ドキシサイクリンの併用はより有効です。

クラミドフィラ・ニューモニエ抗体　　IgG, IgA, IgM

基準値　IgG 30未満(EIA法)　IgA 8未満(EIA法)　IgM 0.5未満(EIA法)

市中肺炎や気管支炎の3～10%を占める病原体です。飛沫感染により伝播します。痰を伴わない乾性の咳嗽が特徴であり、マイコプラズマ肺炎と似ていますが、マイコプラズマは若年者に多く、クラミドフィラ肺炎は高齢者に多い傾向があります。

クラミドフィラ・ニューモニエの診断

以前は、クラミジア・ニューモニエと言われていましたが、現在はクラミドフィラ・ニューモニエ(*Chlamydophila pneumoniae*)と命名されています。健常者のIgG抗体保有率を調べると、陽性率は60%以上あり、半数以上の者が以前に感染していることを示し、そのほとんどは不顕性感染です。

ELISA法では、IgG抗体が16～256倍のものは過去の感染と考え、IgG抗体が512倍以上の場合もしくはペア血清で4倍以上上昇の場合に現在の感染と判断します。IgM抗体が16倍以上の場合は、初感染と判断します。但し、初感染での抗体の上昇は遅く、IgM抗体は2～3週間まで、IgG抗体とIgA抗体は感染後5～6週間後まで上昇しません。再感染では、IgM抗体は上昇しませんが、IgG抗体とIgA抗体は強陽性となります。咽喉ぬぐい液や鼻咽腔擦過物からの病原体の分離、抗原やDNAの検出も診断に有用です。マルチプレックスPCRによる診断が近年用いられていますが、*C.pneumoniae* は上気道に常在しているため、陽性であっても必ずしも原因病原体とは言えません。

治療にはテトラサイクリン系、マクロライド系、ニューキノロン系等の抗菌薬を使用します。

クラミドフィラ・シッタシ抗体　基準値　MIF：16倍未満

Chlamydophila psittaci は、オウム病の病原体です。通常は急性呼吸器感染症のみですが、時に髄膜炎、心筋炎、脳症等の重篤な疾患を引き起こします。無症状保菌及び発症したトリの排泄物に由来したエアロゾルの吸引により気道感染しますが、トリとの接触歴のない感染も報告されています。潜伏期は、7～14日です。

CF法では32倍以上の抗体上昇もしくはペア血清で4倍以上の上昇を陽性とします。Micro-immunofluorescence法(MIF法)では、IgG抗体512倍以上またはIgM抗体16倍以上で急性感染と診断します。ペア血清ではIgGが4倍以上の上昇で急性感染と診断します。IgG抗体16倍未満は陰性、IgG抗体16～256倍は過去の感染と判断します。

治療にはテトラサイクリン系、マクロライド系、ニューキノロン系の薬剤を使用します。

β-D-グルカン　　基準値　20pg/mL以下(発色合成基質法)

β-D-グルカンは真菌の主な細胞壁構成成分となる多糖類です。カブトガニ血球の凝固反応(リムルス反応)のうち、G因子を介した経路のみを特異的に活性化します。深在性真菌症(カンジダ(酵母)、アスペルギルス(糸状菌)等)やニューモシスチス肺炎で高値となります。侵襲性真菌症の場合、感度76.8%、特異度85.3%というデータがあります。原因微生物の特定には、種々の真菌の抗原や抗体の検索が必要です。β-D-グルカンはクリプトコッカス(酵母)には存在するものの厚い莢膜のためしばしば陰性となり、検鏡や培養でも診断がつかず、

しばしば治療的診断を必要とします。ムコール(糸状菌の接合真菌)の細胞壁には存在しません。カンジダ血症の診断には、血液培養が最も信頼できます。カブトガニは絶滅危惧種であり、将来本検査ができなくなる可能性がありますが、ELIZA法による測定試薬が開発されています。

イサブコナゾニウム(ISCZ)：アスペルギルス、ムコール、クリプトコッカス等の難治性の深在性真菌症に対して効果が期待できるアゾール系の新規抗真菌薬です(クレセンバ™)。体内で活性代謝産物のイサブコナゾールに変換され、細胞壁を構成するエルゴステロールの合成を阻害します。半減期が110時間以上、経口薬のバイオアベイラビリティーが98%、CNSへの移行は良好、経静脈薬は末梢よりの投与可、肝機能障害が少ないという特徴を持ちます。CYP3A4/5による代謝を受けます。

Pneumocystis jirovecii

Pneumocystis carinii と呼ばれていた原虫ですが、現在は真菌(糸状菌)に分類されています。ニューモシスチス肺炎(PCP)では発熱、乾性咳嗽、呼吸困難が3主徴であり、疑う場合は喀痰の検鏡やPCRによる核酸の検出を行いますが、免疫不全患者では発症と無関係にβ-D-グルカンやPCRが陽性になることがあります。LDHが上昇しますが、CRPの上昇は軽度です。CTにて肺野のびまん性すりガラス陰影や地図状斑状陰影を認め、血液ガス検査にてPaO_2の低下とA-aDO_2の開大を認めます。HIV-PCPはnon-HIV-PCPと比較して菌量は多いが進行は緩慢であり、死亡率は10～20%でやや少なめです。治療薬はST合剤です。

アスペルギルス

アスペルギルスは糸状菌であり、分生子柄を出芽して分生子を放出し、分生子は発芽して菌糸となります。アスペルギルス症には、
慢性肺アスペルギルス症(CPA)
侵襲性肺アスペルギルス症(IPA)
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)
があります〔328頁参照〕。CPAはさらに
単純性肺アスペルギローマ(SPA)
慢性空洞性肺アスペルギルス症(CCPA)
慢性壊死性肺アスペルギルス症(CNPA)に分類され、CCPAとCNPAは鑑別が難しく治療も同様であり、慢性進行性肺アスペルギルス症(CPPA)とまとめて言われ、SPAから空洞外に浸潤した状態です。

カンジダマンナン抗原

基準値　0.05U/mL未満 (EIA法)

C.albicans に対して強く反応し、*C.glabrata* には弱く反応します。マンナンは、カンジダの細胞壁を構成する主要多糖類です。細胞壁の最外層部に局在し、細胞分裂時に細胞外へ放出されます。抗カンジダマンナン抗体との血清学的反応を利用して測定します。侵襲性カンジダ症の重症度を反映し、診断と治療効果の判定に利用します。感度は約60%程度で高くありませんが、特異度は高く陽性の場合には侵襲性カンジダ症が強く疑われます。本検査は感度が十分でなく、カンジダIgG抗体検査やPCR検査を併用することが望まれますが、保険未収載です。

抗アスペルギルスIgG抗体

基準値 5.0AU/mL未満 (EIA法)

抗体検査は慢性肺アスペルギルス症(CPA)で有用です。肺アスペルギローマはもともと存在する空洞性病変にアスペルギルスが定着することによりおこります。組織侵襲が少ない場合は、血中のβ-D-glucanやガラクトマンナン抗原はあまり上昇しません。

アスペルギルスガラクトマンナン抗原

基準値　0.5未満 (EIA法)

細胞壁に存在し、菌の増殖時に放出されます。侵襲性肺アスペルギルス症(IPA)では高い感度を示します。IPAは、重篤な免疫不全、COPD、肝硬変等の基礎疾患保有時に起こるアスペルギルス症で、血行性に播種し、心臓、肝臓、腎臓等の全身の臓器に病巣が波及します。*Fusarium, Penicillium, Histoplasma, Alternaria* 等で交差反応が認められます。CPAでは通常検出しません。ガラクトマンナンは植物の種子に多く含まれており、食事の影響をうけることがあります。

クリプトコッカス・ネオフォルマンス抗原

莢膜多糖類抗原であるグルクロノキシロマンナン(GXM)を検出する検査です。本検査の信頼性は高く、クリプトコッカス肺炎で95%の陽性率、クリプトコッカス髄膜炎の髄液検査でほぼ100%の陽性率を示します。真菌性髄膜炎の90%を占め、疑う場合は、髄液を墨汁法により検鏡して迅速判定することも有用です。トリコスポロン属の全身感染症にて偽陽性を示すことがあります。MRIでは、髄軟膜に沿った造影剤増強効果を認めます。

イヌ、ネコがもたらす感染症

動物の咬傷の60～80%は犬によるものであり、20～30%は猫によるものです。猫の犬歯は小型ですが鋭く尖っているため、皮下組織まで達する深い傷となります。そのため傷の奥は嫌気状態となり、感染の合併は、犬咬傷の3～18%に対し猫咬傷は25～80%となっています。猫咬傷は犬咬傷以上に、抗菌薬の予防投与や破傷風対策が必要なことがあり、化膿性屈筋腱腱鞘炎(他動的伸展による疼痛、屈筋腱腱鞘に沿った圧痛、安静位での患指の屈曲、紡錘状の腫脹)を起こした場合は、緊急の外科的処置が必要です。発症から痙攣出現までの時間は予後に関連し、48時間以内は重症化率が高くなります。1968年以前に生まれた方は、破傷風の予防接種をしていない方が大部分です。基礎免疫を得るには沈降破傷風トキソイド0.5mLの3回の接種が必要です(初回、3～8週後、6～18ヵ月後)。破傷風に対する発症防御抗体レベルは0.01IU/mLです。狂犬病は発病すると現在の医学では救命困難であり、暴露前接種(PrEP)が重要です。国際標準法では、3回(0,7,21あるいは28日)筋注し、リスクの高い人は2年おきに追加接種を行います。暴露後では5回(0,3,7,14,28日)接種が必要です。PrEPを完了している者は2回(0,3日)接種を行います。

パスツレラ症（*Pasteurella multocida*）

パスツレラ菌は、イヌやネコの口腔内常在菌であり、グラム陰性短桿菌です。イヌやネコの咬傷や経口にて感染し、免疫が低下した人で多く発症します。受傷後数時間後に局所の疼痛・発赤・腫脹が出現し、のちに蜂窩織炎、リンパ節腫大、関節炎、骨髄炎を起こします。肺炎や髄膜炎等の全身症状も起こすこともあります。ペニシリン系、セフェム系、テトラサイクリン系薬剤を2週間ほど経口投与します。重症の場合は、カルバペネム系抗生薬の点滴を行います。

Pasteurella canis は、主に犬が保有し、細胞致死性膨張性毒素(CDT)を放出します。

カプノサイトファーガ感染症

（*Capnocytophaga canimorsus*）

カプノサイトファーガは、イヌやネコの口腔内に常在するグラム陰性桿菌です。イヌ、ネコによる咬傷、掻傷により感染します。脾摘、糖尿病、高齢者は重症化要素です。1週間以内の潜伏期の後に、発熱、腹痛、嘔気、頭痛等が出現し、時に敗血症や髄膜炎を呈して重篤になります。劇症化した場合、致死率は30%です。血液培養内の好中球内に貪食像を認めることがあります。治療はパスツレラ症と同様ですが、オーグメンチン™とアモキシシリンの併用が第一選択です。

ネコひっかき病（*Bartonella henselae*）

バルトネラは、グラム陰性短桿菌で、ネコ同士の接触あるいはネコノミを介した感染により伝播します。ネコには不顕性感染を起こします。ヒトへは、ネコに咬まれたりひっかかれたりするほか、感染したイヌとの接触やネコノミの吸血によっても感染します。感染から1週間以内に、受傷部分に丘疹、小膿疱、紅斑を生じ、1～7週間後に所属リンパ節の有痛性腫脹をきたします。その後数か月で自然治癒します。好発部位は腋窩、頸部、顎下、鼠径部です。予後は良好です。治療には、マクロライド系、ニューキノロン系、テトラサイクリン系の薬剤を使います。

破傷風（*Clostridium tetani*）

破傷風菌は嫌気性グラム陽性桿菌であり、芽胞の形で土壌中に常在します。創部から芽胞が体内に侵入して発芽増殖し、産生された神経毒素(テタノスパスミン)は血行性およびリンパ行性に末梢神経終末に達し、末梢神経軸索内を逆行性に移動して脊髄前角の抑制性介在ニューロンに取り込まれます。それにより筋肉の硬直、痙攣、自律神経過剰反応をおこす疾患です。主訴の80%が開口障害です。動物咬傷による深い傷が嫌気状態となっている場合には毒素が産生されるようになり、3～21日の軽度の神経症状を伴う潜伏期(1期)の後に開口障害・痙笑が出現し(2期)、その後全身の痙攣が2～3週間持続します(3期)。全身痙攣は消失し筋肉の硬直は徐々に回復してきます(4期)。経過を通じ、意識は清明です。*C.tetani* を感染部位から分離すると確定診断となりますが、感度・特異度ともに低いた通常は症状より臨床診断を行います。発症予防には、抗破傷風人免疫グロブリン(TIG)と破傷風トキソイドを使用します。これらは毒素には有効ですが病原体本体には無効なので、ペニシリンGやメトロニダゾール等の抗菌薬も併用します。創部のデブリードマンも必要です。

狂犬病（*Rabies virus*）

狂犬病ウイルスは、ラブドウイルス科リッサウイルス属のエンベロープをもつマイナス1本鎖RNAウイルスです。イヌ、キツネ、アライグマ、コウモリ等の動物の唾液に存在しており、傷口から侵入して神経細胞を上行し、脳に到達すると発症します。日本国内では根絶されていますが、海外の大部分の国には存在します。潜伏期間は受傷部位が上半身で短かく、下半身で長くなりますが、通常1～3か月程度です。感冒症状で発症し、知覚過敏、恐水・恐風症状、異常行動、痙攣などの症状をきたし死に至ります。唾液や脳脊髄液のPCR検査で診断します。海外で野生動物に咬まれたり舐められたりした場合は、地域によっては暴露後予防接種が必要です。現地で予防接種が完了しない間に帰国した場合には、残りの予防接種を国内で実施する必要があります。頭部に近い咬傷では、抗狂犬病免疫グロブリンを併用します。

おもな寄生虫

トキソプラズマ：ネコから排泄されたオーシストの摂取や、イノシシ等の生肉摂取で感染します。胎児が感染し、水頭症、脈絡網膜炎、脳内石灰化を主症状とする先天性トキソプラズマ症を起こすことがあるため、妊婦は要注意です。免疫不全の方は、重症化することがあります。

胃アニサキス症：アニサキス幼虫による幼虫移行症です。サバ等の魚介類から感染します。発症には、即時型もしくは遅延型のアレルギー反応が関与します。前者の場合は、摂食後数時間して腹痛、悪心等で発症しますが、後者の場合は、摂食10日後に発症することもあります。治療は、内視鏡による虫体の摘出ですが、放置しても1週間程度で虫体は死滅し、治癒します。

赤痢アメーバ：腸管型では経口摂取された嚢子が栄養体になり、腸管に潰瘍を作り、粘血便をおこします。腸管外型では腸管から血行性に移行した栄養体が、肝･肺･脳に膿瘍を作ります。無症候感染者もあります。HIVとの併存に注意が必要です。メトロニダゾールが有効です。肝膿瘍に対しては、破裂の危険がないかぎりドレーン留置は行わず同薬で治療します。治療終了後も月～年単位で膿瘍は縮小してゆきます。再発予防には抗嚢子薬のパロモマイシン(アメパロモ™)を使用します。〔479頁参照〕

回虫：野菜についた回虫の卵を経口摂取して感染します。小腸で孵化し、幼虫が小腸粘膜に侵入し血行性に肺に移行して好酸球性肺浸潤をおこし、気道、食道を経て再び消化管に寄生します。症状は軽微ですが、多数寄生により腸閉塞や、胆管、膵管、虫垂などに迷入し強い症状をおこすことがあります。輸入食材からの感染やブタ回虫の感染が疑われています。治療にはピランテルパモ酸塩(コンバントリン™)を用います。

蟯虫：主に盲腸や虫垂に寄生し、雌成虫は夜間に大腸を経由して肛門外に出て産卵します。患者の手指等を介して家族内等で経口感染し、卵が小腸上部で孵化し盲腸に移動し2～3週で成虫となります。起床後排便前に肛周検査用セロハンテープを用いて、虫卵を検出します。治療にはピランテルパモ酸塩を用います。

旋毛虫：ブタ、イノシシ、クマ等の生肉を食することにより感染します。ヒトは終宿主として腸管内で卵胎生で幼虫を生み出すだけでなく、中間宿主ともなり幼虫が全身の筋肉に移行し生きたまま被嚢されます。心筋炎の合併もあります。

旋尾線虫：ホタルイカの生食後数時間～数日後の腹部症状に続き、幼虫移行症をおこします。皮膚爬行や腸閉塞を発症します。

糞線虫：幼虫が経皮感染し、成虫として小腸上部の粘膜内に寄生します。単為生殖により産卵し、幼虫が肛門から排泄されますが、腸管や肛門周囲の皮膚から自家感染すると持続感染となり、重篤化することがあります。沖縄･奄美地方に約3万人の感染者が存在し、HTLV-1との混合感染者が多く存在します。イベルメクチンで治療します。

トキソカラ症：イヌ･ネコ回虫による幼虫移行症を起こします。トリやウシの肝臓の生食により感染し、主に肝臓、肺、中枢神経、眼に移行します。死んだ虫体が、肺塞栓を起こし、腫瘤を形成し外科切除をうけることもあります。アルベンダゾールが有効です(保険適用外)。

肺吸虫：サワガニやモクズガニのメタセルカリアが感染します。待機宿主のイノシシやシカからの感染もあります。経口感染すると小腸→腹腔→腹筋内で発育→腹腔→横隔膜→胸腔→肺内で産卵という経過をたどり、胸痛、発熱、呼吸困難等の症状を起こします。プラジカテル(ビルトリシド™)が有効です。

肝吸虫：淡水魚の筋肉内に寄生し、経口感染します。胆管内寄生し、胆汁うっ滞を起こします。胆管癌発生の誘因となります。

日本住血吸虫：淡水産巻貝のミヤイリガイを中間宿主とし、水中に遊出したセルカリアが経皮的に侵入し、肺を経て門脈に移行し、成虫が産卵した卵による塞栓が肝機能障害をおこし、肝硬変に至ります。虫卵が脳血管を塞栓すると、てんかん等の発作をおこします。糞便より虫卵を検出して診断します。成虫はプラジカンテルが有効です。

無鉤条虫：4～10㎜の長さの虫体です。牛肉より感染し、小腸に寄生して腹痛、便通異常、腸閉塞等の症状をおこします。プラジカンテルが条虫症に有効です。

有鉤条虫：体長は、2～3㎜とやや小ぶりです。豚肉より感染し、小腸に寄生します。ヒトが中間宿主ともなるため、しばしば、幼虫が体内を動き回る幼虫移行症をおこし、中枢神経に迷入すると重篤な症状をひきおこします。上記薬剤に下剤を併用すると、有鉤嚢虫症の続発を減少させます。

アジア条虫：豚レバーの生食で感染します。無鉤条虫および有鉤条虫は、ほぼ国外感染ですが、アジア条虫は国内感染が多くみられます。

日本海裂頭条虫：マス寿司により感染することが多く、腹痛、下痢等の腹部症状をおこします。最も多い条虫症です。以前、北欧に生息する広節裂頭条虫と同一とされていました。

エキノコックス：終宿主のキタキツネから排出された虫卵を、中間宿主であるヒトや野ネズミが経口摂取すると小腸上部で孵化し、血行性に肝等の全身の臓器に散布され嚢胞を形成します。多包虫は嚢胞内で無秩序に無性増殖をします。潜伏期間は1～30年。生検は腹膜播種の危険があります。手術による全摘を行いますが、不可の場合はアルベンダゾールで治療します。

クドア：養殖ヒラメに寄生し、生で食すると、数時間後に、嘔吐や下痢で発症します。通常軽症で自然治癒します。

クリプトスポリジウム：小腸の上皮細胞内に寄生する原虫です。3日～2週間の潜伏期の後、1日に10Lにも及ぶ水様性下痢を起こします。発熱は軽度であり、血便はありません。糞便1g中に100万個のオーシストを含み、4個のスポロゾイトを含む1個のオーシストの感染でも発病します。免疫機能が正常であれば、2週間程度で自然治癒します。

腫瘍マーカー

悪性腫瘍は、遺伝子異常により無秩序に増殖する細胞です。もとの細胞が上皮細胞によるものを癌、それ以外の細胞から発生するものを肉腫と言います。上皮細胞は、消化管や気道などの内面を覆う細胞であり、常に異物にさらされるため脱落と新生を繰り返します。もともと増殖が激しい細胞なので癌になりやすい性質を持っています。アルコール摂取や喫煙による刺激に直接さらされる場所に存在するということも発癌と関連し、癌は肉腫より圧倒的に多く発生します。上皮細胞の代表は円柱上皮と扁平上皮であり、前者は消化管や呼吸器の粘膜を作り、後者は食道粘膜や皮膚を作ります。どちらの細胞ががん化したかにより、上昇する腫瘍マーカーも変わってきます。

腫瘍マーカーには国際的に統一された標準物質がなく､試薬メーカーごとに標準物質を作成しています。そのため、測定方法の異なる場合だけでなく､試薬キットが異なれば測定値は異なってきます。腫瘍マーカーの検査結果を判読する場合は、使用している検査キットの基準範囲､感度､特異度を知る必要があります。

主な腫瘍マーカー

下記の癌の診断に利用されますが、多くのマーカーは早期癌に対しては感度が不足しており、スクリーニングに使用するときは注意が必要です。

肺癌：CEA(主に腺癌)、SLX(腺癌)、SCC(扁平上皮癌)、CYFRA(扁平上皮癌)
　　ProGRP(小細胞癌)、NSE(小細胞癌)
大腸癌：CEA
肝癌：AFP、AFP-L3、PIVKA-Ⅱ、
膵癌：CA19-9、SPan-1、DUPAN-2、エラスターゼ1、CEA、SLX
前立腺癌：PSA、γ-Sm、PAP
卵巣癌：CA125、CA19-9、SLX
乳癌：CA15-3
甲状腺癌:カルシトニン、サイログロブリン、CEA
悪性リンパ腫：sIL-2R

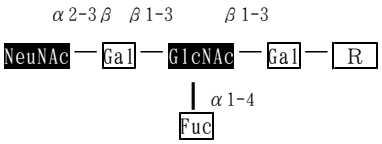
腫瘍マーカーと糖鎖

癌を診断する腫瘍マーカーの多くは、糖鎖によって認識されます。

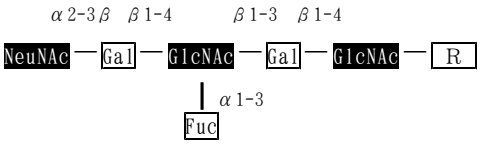
糖鎖には、1型と2型があり、末端ガラクトース(Gal)とN-アセチルグルコサミン(GlcNAc)の結合様式により区別されます。Galβ1-3GlcNAc結合糖鎖を1型糖鎖と呼び、Galβ1-4GlcNAc結合糖鎖を2型糖鎖と呼びます。前者は、シアリルLe^a系の糖鎖を検出する腫瘍マーカーとなり、後者はLe^x系の糖鎖を検出する腫瘍マーカーとなります。

一般に、1型糖鎖抗原は癌疾患に対する感度は比較的よいですが、肝疾患、閉塞性黄疸、膵腸管内圧の上昇により偽陽性となることがあります。これに対し、2型糖鎖抗原は、感度は高くありませんが特異度は高い傾向があります。癌を発見するためのスクリーニングには1型が、癌患者のモニターには2型が適している傾向はありますが、前者の早期癌発見の感度は十分ではありません。

1型糖鎖には、CA19-9、CA50、DUPAN-2、SPan-1があります。
2型糖鎖には、SLX、CA125があります。
フコース(fucose)は、6-デオキシ-ガラクトースを意味します。フコースによる糖鎖修飾をフコシル化と呼び、発癌時や炎症時に起こります。フコシル化はフコース転移酵素によりゴルジ体で行われます。同酵素の代表的なものはα1,2-フコース転移酵素であるFUT1(H酵素)とFUT2(Se酵素)、α1,3/4-フコース転移酵素であるFUT3(Le酵素)です。H酵素は、ABO血液型のH抗原を合成する酵素であり、Se酵素は唾液中のH抗原を合成する酵素です。Le酵素は、ルイス式血液型抗原の合成酵素であり、日本人では10%に欠損がみられ、CA19-9は疾患の有無にかかわらず上昇しません。α1,6-フコース転移酵素であるFUT8は、AFP-L3を作ります。



CA19-9（1型糖鎖）



SLX（2型糖鎖）

リキッドバイオプシーとコンパニオン診断

血液により、癌疾患を見つける方法として普及しているのは腫瘍マーカーですが、血液中の癌細胞やその遺伝子を見つけることにより診断するツールとしてリキッドバイオプシーが注目されています。

遺伝子を見つけるものには、血液循環腫瘍細胞DNA(circulating tumor DNA:ctDNA)と血液循環腫瘍細胞RNA(ctRNA)があります。血液循環腫瘍細胞をみつけるものもあります。ctDNAは、アポトーシスやネクローシスによって血液中に流出したものをPCR法等にて見つけるものです。

リキッドバイオプシーは、腫瘍マーカーの簡便さを持ちながら、組織の不均一性からくるバイオプシーの偽陰性を克服する診断手段として有用なだけでなく、コンパニオン診断にも利用できます。コンパニオン診断は、医薬品の効果や副作用を投与前に予測する検査です。これにより、患者ごとに効果と副作用の点から最適な薬剤を選択することが可能となります。数百種類の遺伝子の有無を一括して検査できるがんゲノムプロファイリング検査(がん遺伝子パネル検査)も実施されており、FoundationOne™LiquidCDx等があります。

同検査は大変有用ですが、実施出来る施設が限られていること、保険診療では初期から使用出来ずかつ一回限りであること、海外での検査であるため結果が出るまで約2ヵ月を要すること、費用が数十万円かかることが欠点です。

外部参照

がんゲノム検査全般に関する指針（2022年3月 第1.0版）
https://www.pathology.or.jp/news/genomu_shishin_saishu.pdf

癌組織像リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/cancer.html

ＡＦＰ(α-フェトプロテイン)　　基準値　10ng/mL以下（CLIA法）

肝癌の診断に使う検査です。

【上昇する疾患】　肝細胞癌、卵黄嚢腫瘍、胎児性癌、肝芽腫、未熟奇形腫、妊娠

AFPは、胎児の肝臓や卵黄嚢で産生される蛋白質です。生下時は極めて高値ですが、急速に低下してゆき、5歳ぐらいで成人と同様にほとんど検出されなくなります。肝癌で高値を示すことから肝癌のスクリーニングや術後の経過観察に使われます。ただ、慢性肝炎や肝硬変でもある程度上昇することがありますので、肝癌に特異的というわけではありません。非ウイルス肝炎よりの肝癌発生時には、陽性率は低くなります。妊娠中は胎児からAFPが移行しますので高値を示します。半減期は5日であり、術後等の経過観察の指標となります。B型･C型肝硬変に対しては3～4ヵ月ごとに、B型･C型慢性肝炎や非ウイルス性肝硬変に対しては6ヵ月ごとに、AFP,AFP-L3,PIVKA-Ⅱの中から検査を行います。3種類の同時検査は認められていません。一般にAFPが持続的に上昇した場合や200ng以上上昇した場合に、画像診断等の精査を行います。Gd-EOB-DTPA造影MRIは高い感度を示します。

α-フェトプロテインレクチン分画(AFP-L3)　　基準値　10%未満（LBA法）

AFPには糖鎖が結合しており、肝癌とその他の肝疾患では糖鎖の構造が異なることから、それを利用して肝癌に対する特異性を高めた検査です。肝癌の場合、糖鎖の末端にα1-6結合でフコースの付いているものが多く、これがレンズ豆レクチン(LCA)親和性があることを利用して電気泳動にて測定しています。肝癌を強く疑う時のみ保険算定できます。AFP-L3が高い肝細胞癌は、悪性度が高く治療抵抗性のものが多い傾向があります。AFP-Lが15%以上になれば精査が必要です。AFP-L3が低くても、肝癌を否定できません。AFP-L2分画は、卵黄嚢腫瘍で出現します。

肝炎ウイルス排除後の肝細胞癌

B型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスは、肝癌を発生させるウイルスです。近年治療は進歩し、C型肝炎ウイルスは直接作用型抗ウイルス薬(DAAs)によりほぼ完全に体内から排除できるようになり、B型肝炎ウイルスは現時点では完全排除は無理ですが増殖をほぼコントロールできるようになりました。しかしながら、肝癌の発生を完全に押さえ込んだわけではありません。C型肝炎の場合、ウイルス排除後の肝細胞癌の発生率は、3年後0.5～2.0%、5年後2.3～8.8%であり、決して少なくありません。B型肝炎の場合、HBs抗原が陰性化した158人のうち6人に肝細胞癌が発生したという報告があります。以上のデータより、ウイルス肝炎の治療成功後も、生涯にわたり肝細胞癌の発生の有無を注視し続けなければならないと言えます。

外部参照　肝癌診療ガイドライン2021年版
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/medical/guideline_jp_2021_v2.pdf

精巣癌

精巣癌は、15～35歳の男性に最も多く発生する癌です。大部分は杯細胞腫瘍で、セミノーマと非セミノーマ(胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、絨毛癌、奇形腫)があります。AFPは、卵黄嚢腫瘍、胎児性癌、奇形腫で上昇しますが、セミノーマや絨毛癌では上昇しません。AFPレクチン分画では、AFP-L3分画が高くなることがあります。

hCGは、絨毛癌、胎児性癌、セミノーマの一部で上昇します。hCGは下垂体からも分泌されますので、判別にはテストステロン負荷試験を行い、hCGが抑制されれば下垂体性と判断します。

AFPの半減期は7日、hCGの半減期は3日であり、腫瘍による腫瘍摘出後は半減期の応じて低下してゆきます。化学療法後に、腫瘍細胞が崩壊し、逸脱により一過性に上昇することがあります。

ＰＩＶＫＡ-Ⅱ

基準値　40mAU/mL未満（CLIA法）

肝癌の診断に使う検査です。ビタミンK欠乏の影響を受けます。

【上昇する疾患】　肝細胞癌、ビタミンK欠乏症、ワルファリン服薬中

PIVKA-Ⅱは凝固第Ⅱ因子(プロトロンビン)の前駆物質です。プロトロンビンは、10個のグルタミン酸がビタミンKの作用でγ位カルボキシル化を受け、凝固活性を持つようになりますが、ビタミンKの欠乏や肝癌ではカルボキシル化が十分に行われず、凝固活性をもたないPIVKA-Ⅱが産生されます。PIVKA-Ⅱは肝細胞癌の半数ほどで上昇し、特異度は90%以上と高いので陽性に出たときは、肝癌である可能性が極めて高い検査です。腫瘍径、門脈浸潤、進行度に相関します。PIVKA-ⅡはAFPやAFP-L3とも相関しないので併用して検査をすると、肝癌のスクリーニングにおける見落としが減少し有用です。併用により、肝細胞癌の80%以上でいずれかが陽性に出ると言われています。ウイルス肝炎関連肝細胞癌に比し、NASH/NAFLD(MASH/MASLD)を成因とした肝細胞癌ではAFPの陽性率が低く、PIVKA-Ⅱ陽性率が高いという報告があります。セフェム系抗菌薬の投与や胆道閉塞性疾患で、上昇することがあります。

肝癌の治療

肝予備能がChild-Pugh AもしくはBで、肝外転移や脈管侵襲がなく、腫瘍個数が3個以内で3cm以内の場合、肝切除かラジオ波焼灼療法を行います。腫瘍個数が3個以内でも腫瘍径が3cmを超える場合は、第一選択として肝切除、第二選択として肝動注化学塞栓療法（TACE：transcatheter arterial chemoembolization)となります。TACEには抗癌薬を混合したヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルと多孔性ゼラチン粒を用いるconventional TACE（cTACE)と、薬剤溶出性の球状塞栓物質(drug-eluting beads:DEB)を用いるDEB-TACEがあります。2回のTACEでも効果不十分か新たな肝内病変の出現、脈管侵襲や肝外転移の出現、腫瘍マーカーの持続的上昇のいずれかがみられた場合は、TACE不応と判断します。

腫瘍個数が4個以上の場合は、第一選択としてTACE、第二選択として肝動注化学療法（HAIC：hepatic arterial infusion chemotherapy）または分子標的薬にて治療を行います。肝外転移がある場合は、分子標的薬にて治療を行います。

Child-Pugh Cのように肝予備能の低下している場合は、ミラノ基準内あるいは5-5-500基準内で、65歳以下であれば肝移植となります。移植が困難な場合は、緩和医療となります。治療のアルゴリズムは前頁ガイドライン76頁参照。

薬物療法では、抗PD-L1抗体のアテゾリズマブと抗VEGF抗体のベバシズマブの併用療法もしくは、抗PD-L1抗体のデュルバルマブと抗CTLA-4抗体のトレメリムマブの併用療法が第一選択です。免疫チェックポイント阻害薬が使用できない場合は、VEGF受容体阻害薬のソラフェニブかレンバチニブを使用します。

以前は手術や焼灼療法等の根治療法や肝動脈塞栓術が最初に選択されましたが、免疫チェックポイント阻害薬等の著効例がみられることから、薬物療法を先に行うことも多くなりました。

放射線療法

切除不能肝細胞癌に対しては、体幹部定位放射線治療を行います。2022年4月より陽子線治療や重粒子線治療が切除不能の4cm以上の肝細胞癌に対して保険適用となりました。

ミラノ基準

肝癌に対する肝移植の基準です。遠隔転移と脈管内浸潤を認めないもので、径5cm 1個または径3cm3個以内の肝癌を言います。

5-5-500基準

肝癌における肝移植の新しい適応基準です。遠隔転移と脈管内浸潤を認めないもので、腫瘍最大径5cm以下、腫瘍個数5個以下、AFP値500ng/mL以下を満たす肝癌です。

肝移植

日本では年間に脳死肝移植が50～90件、生体肝移植(左葉右葉のいずれかを使用)が300件以上行われています。肝移植の5年生存率は、80%以上です。肝移植の適応は、Child-Pughスコア7点以上です。生体ドナーは親族に限定されます。血液型の適合と不適合(リツキシマブ、血漿交換等で対応)での成績に統計的有意差は認めません。生体ドナーに対しては、低侵襲な腹腔鏡手術が望まれます。

ＣＥＡ

基準値　5.0ng/mL以下（CLIA法）
喫煙者は10ng/mL以下とします

腺癌の代表的な癌マーカーです。

【上昇する疾患】大腸癌、直腸癌、肺癌、膵癌、胆道癌、胃癌

胎児消化管粘膜と共通の抗原性を有する糖蛋白であり、細胞間接着分子として働き、胎生期において腸管の器官形成に関与します。基準値は5ng/mL以下であり、主に消化器や呼吸器の腺癌で上昇します。正常大腸粘膜上皮細胞でもCEAは産生されますが、腸管内に分泌されるため、血中濃度は低値となります。上皮細胞が腫瘍化した場合は、消化管内への排出ができないため、血中に入りこんでCEA値を上昇させます。

肺癌の場合40～50%で上昇が見られ、組織型別では腺癌は45～60%､扁平上皮癌は35～40%､小細胞癌は50%､大細胞癌は35～45%で陽性となり、腺癌で上昇率が高いものの、他の組織型の癌も否定出来ません。大腸癌での感度と特異度は、CA19-9より優れます。一般に、CEA陽性の大腸癌は、陰性の大腸癌より予後不良ですが、治療に変わりはありません。

大部分の腫瘍マーカーに言えることですが、癌がある程度大きくならないと検出できるほどの量にならないので、早期癌の発見には力不足ですが、手術後や化学療法後の経過観察には有用です。その他、甲状腺髄様癌､乳癌､胚細胞腫瘍で上昇がみられます。

癌の有無にかかわらず、長期の喫煙者では、基準値の2倍ほどに上昇することがあります。肝硬変、糖尿病、甲状腺機能低下症でも上昇することがあり、加齢も上昇させる因子の一つです。気管支喘息で軽度の上昇がみられることが指摘されており、気道の慢性好酸球炎症により気道上皮の増殖性変化が起こり、血清中に漏出してくると考えられています。

乳頭分泌液中のCEAが400ng/mL以上の場合、乳管内乳頭腫､乳腺症､乳癌が疑われます。CA15-3、超音波検査､マンモグラフィー等の検査を行い癌の有無を確認します。

大腸ポリープ

腫瘍性のものと非腫瘍性のものがあり、前者が大部分を占めます。腫瘍性のほとんどは腺腫です。腺腫は大きいほどがん化しやすく、女性は男性より癌化しやすい性質があります。

抑制遺伝子であるAPC遺伝子に異常がある家族性大腸腺腫症(FAP)では、60歳までにほぼ100%大腸癌となるため､予防的大腸切除が行われます。他の癌の発生もあり注意が必要です。常染色体顕性遺伝であり、50%の確率で子に遺伝します。大腸を全摘すると高度な下痢が起こるため､1回あたり数百個のポリープを切除する積極的ポリープ切除術(IDP)も行われます。

大腸癌

大腸癌には、腺腫から発生するadenoma carcinoma sequenceと呼ばれる経路と、正常粘膜から直接癌が発生する*de novo*経路があります。前者には、APC､K-ras､p53等の多種類の遺伝子変異が関与します。そのほかには、過形成性ポリープを母地とする発癌や炎症性腸疾患からの発癌があります。部位別にみると、70%を占める左側大腸癌は､*APC*､*KRAS*､*PIC3CA*､*TP53*の遺伝子変異が関与するものが多く、右側大腸癌は女性に多く､*BRAF*変異例が多く､二倍体の変異数が多いことが特徴です。右側大腸癌は､DNAメチル化が関与するものも多くみられます。

症状は血便､便通異常が最も多く見られますが、進行すると貧血や腸閉塞を合併することがあります。早期癌はEMRやESDの適応となります。ESDは以前は腫瘍径が2～5cmに限られていましたが、現在は安全性が確認され径の制限はなくなっています。

潰瘍性大腸炎関連腫瘍(UCAN)

慢性炎症により遺伝子の変異や異常が蓄積し、dysplasiaを介して大腸癌に至ります。inflamation-dysplasia-carcinoma sequenceという概念が提唱されています。以前はdysplasiaが発見された場合は大腸全摘を行いましたが、現在はESDを行うこともあります。

大腸癌の肝転移

遠隔転移のある癌は、末期癌という扱いを受け、通常手術をしません。
しかし、大腸癌の肝転移は、肝臓への転移癌を切除することにより予後の改善がみられるため、少数の転移巣であれば、積極的に手術をする傾向にあります。

肺腺癌とドライバー遺伝子

肺の腺癌には、複数のドライバー遺伝子が発見されており、治療に直結することから、診断後変異の有無が調べられます。約40～50%で*EGFR*遺伝子変異陽性、4～5%で*ALK*遺伝子転座陽性、1～2%で*ROS1*遺伝子転座陽性、1～3%で*BRAF*遺伝子変異陽性です。これらの変異が確認されると、それぞれに対応したキナーゼ阻害薬を投与します。70～80%程度の奏効が期待されます。〔526頁参照〕

ばち指：爪母と末節骨の間の結合組織が増殖し、指先がばち状に膨れて、爪が手掌側へ丸くなる状態です。爪と指の背面のなす角度は、正常者では160度を超えませんが、ばち指では180度以上になります。正常では左右の第Ⅱ指末節背側を合わせると爪上皮部分に菱形の間隙ができますが、ばち指では消失します(Schamroth sign)。出現する機序は不明です。肺癌時に出現することがあり、ばち指を認めたときは精査が必要です。呼吸器疾患では、特発性肺線維症で出現することがありますが、COPD、喘息、肺炎ではまれです。右左シャントを伴う先天性心疾患や細菌性心内膜炎でも出現します。肝硬変、炎症性腸疾患､POEMS症候群でも出現することがあります。これらの原疾患を治療すると、ばち指は改善します。

ＳＬＸ(sialyl Lewisx-i antigen)　基準値　38.0U/mL以下（IRMA法）

主に腺癌で上昇する腫瘍マーカーです。

【上昇する疾患】肺腺癌、膵癌、胆道癌、卵巣癌、胃癌、大腸癌

SLXは、ガラクトースとシアル酸が1-4結合する糖鎖で、E-セレクチンのリガンドとしての働きを持ちます。E-セレクチンは、白血球のローリング等において炎症反応にかかわり、癌細胞の接着を介して転移に関与していると考えられています。

肺癌での陽性率は32～38%であり、組織型別では腺癌36～45%､扁平上皮癌24～31%､小細胞癌30%､大細胞癌35%です。

Ⅱ型糖鎖に分類され、Ⅰ型糖鎖のCA19-9、DUPAN-2、SPan-1、CA50とは相関がなく、併用は有用です。

CEAと異なり喫煙の影響を受けず、Ⅰ型糖鎖と異なり血液型と無関係です。
SLXは、正常白血球(リンパ球)中にも含まれるため、採血後速やかに血清分離を行うことが必要です。癌以外では、肝硬変で陽性となることがあります。

ＣＡ１９-９

基準値　37.0U/mL以下（CLIA法）

膵癌や消化管の癌の検査に使用します。

【上昇する疾患】膵癌、胆道癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、自己免疫性膵炎

大腸癌培養細胞(SW1116)を免疫原として作成されたモノクローナル抗体(NS19-9)により認識される糖鎖抗原です。膵､胆管､胆嚢に多く存在します。

膵癌で約80%、胆道癌で約70%と高い陽性率を示します。2cm以下の膵癌の陽性率は52%と低く、早期癌での感度は鈍い反面、癌と無関係に上昇することがしばしばあります。閉塞性黄疸を伴う胆管炎では、特に高値となることがあります。膵嚢胞、肝硬変でも高値となることがあります。子宮内膜症や卵巣嚢腫でも高値を示すことがあり、CA19-9が高値となる頻度は、女性は男性の4倍とも言われます。その他、気管支炎､特発性肺線維症､気管支拡張症､糖尿病､妊娠等において上昇を示すことがあります。

日本人の5～10%を占める血液型シアリルLe^{a}陰性者では癌の有無にかかわらず上昇しません。逆に、疾患と関係なく遺伝的に軽度高値を示す者も存在します。このことから、他の腫瘍マーカーと合わせて判断するのがよいでしょう。半減期は14時間であり、術後の経過観察の指標となります。

自己免疫性膵炎でも上昇しますが、ステロイド治療により改善します。

まれですが、CA19-9が10万U/mLを超える極めて多い状況では、プロゾーン現象と言われる測定値が低く出る現象がおこり、正確な測定ができません。このような場合、希釈して再測定します。

膵癌の病理診断

腫瘤が認められる場合は、超音波内視鏡下穿刺吸引生検(EUS-FNA)は偶発症が少なく安全なため病理診断の第一選択とされますが、穿刺後の周囲臓器への播種も散見されます。腫瘤が認められない場合は、膵液細胞診が行われます。ERCPや経鼻膵管カテーテルを留置するSPACE法が行われます。

膵癌のリスクファクター

膵癌には様々なリスクファクターが知られており、喫煙(2倍)、大量飲酒(1.6倍)、BMI30以上(2倍)、2型糖尿病(1.94倍)、慢性膵炎(13.3倍以上)、膵嚢胞(3倍)という記載もあります。

膵癌と糖尿病

新規糖尿病発症例から、膵癌がしばしば発見されます。腫瘍随伴性膵炎によるランゲルハンス島の障害が一因と考えられますが、膵癌が、adrenomedullin、neuromedin U、TGFβ等を分泌することが知られており、これらが糖尿病発症に関与している可能性の指摘もあります。糖尿病の急な発症や急性増悪は膵癌のリスク因子で、膵の造影CTやMRCP等の画像検査が推奨されます。

膵癌の術前化学療法(NAC)

膵癌は、予後の悪い癌として治療に難渋しますが、腫瘍径が1cm以内で発見すると、5年生存率は80%以上あります。近年切除可能膵癌に対するNACの予後改善効果のエビデンスが得られ､GemcitabineとTS-1によるNACが行われるようになりました。

内視鏡ステント治療

膵癌や胆管癌において、内視鏡によるステント治療が発達しています。膵癌において緩和治療だけでなく数ヶ月間の術前化学療法を行う際にも挿入されます。金属ステントとプラスチックステントがあり、前者は長期の開存が期待できることが利点であり、後者は再挿入や抜去が可能であることが利点です。

外部参照　膵癌診療ガイドライン2022年版
http://www.suizou.org/pdf/pancreatic_cancer_cpg-2022.pdf

ＤＵＰＡＮ-２

基準値　150U/mL以下（EIA法）

膵癌の検査に使用します。

【上昇する疾患】膵癌、胆道癌、肝炎、肝硬変

DUPAN-2は、膵癌培養細胞株のHPAF-1を免疫原として得られたモノクローナル抗体のなかのDU-PAN-2により認識される糖鎖抗原であり、膵癌の腫瘍マーカーとして利用されます。健常者をスクリーニングする際は、基準値として150U/mL以下が用いられますが、癌と良性疾患の鑑別に使用する際は400U/mL以下を基準値とします。DUPAN-2の抗原決定基はLewis式血液型関連抗原のsialyl Lewis-c(sLec)でCA19-9(sLea)の前駆体と考えられています。血液型Le^a陰性者で、CA19-9を癌マーカーとして使用できない人にも有用です。CA19-9同様に、胆道系の閉塞を来す疾患で上昇することがありますが、膵炎では上昇せず鑑別に有用なことがあります。

ＳＰａｎ-１

基準値　30U/mL以下（IRMA法）

主に消化器領域で広く用いられる腫瘍マーカーの一つです。

【上昇する疾患】膵癌、胆道癌、胃癌、大腸癌、肝細胞癌

SPan-1は、膵癌細胞株のSW1990を免疫原とするモノクローナル抗体を認識する抗原です。膵癌細胞の膜および分泌物中に存在するため、膵癌で陽性となります。CA19-9同様、主にシアリルLe^aに反応を示しますが、シアリルLe^cにも一部反応します。一般には、CA19-9と同意義と考えられ、併用は行いません。CA19-9やDUPAN-2と異なり、胆道系の閉塞の影響を受けませんが、慢性肝炎や肝硬変でも上昇することがあります。膵癌切除後の早期再発の予測因子ともみられています。

APOA2-iTQ

膵癌の新しい腫瘍マーカーです。

APOA2は、HDLの主成分の一つであるApolipoprotein A-Ⅱです。通常、APOA2はホモ二量体で血中に存在します。APOA2-iTQは、異常な酵素処理を受けることで生じたアイソフォームです。早期癌のマーカーだけでなく、IPMNの悪性化のスクリーニングとしても期待されています。

APOA2-iTQ indexは、血中のAPOA2アイソフォームの比率に基づいた指標であり、59.5μg/mLで陽性と判定します。補助的マーカーであり、現時点では保険適用になっていません。

膵癌手術について

膵癌は、切除可能(resectable:R)、切除可能境界(borderline resectable:BR)、切除不能(unresectable:UR)に分類され、いずれのステージでもまず抗癌薬治療を行います。URであっても術前化学療法(NAC)が有効で切除術が可能になることがあり、conversion surgeryと呼ばれます。

膵頭部癌では、膵頭十二指腸切除術(PD)が行われ、膵頭部､十二指腸､胆嚢､肝外胆管が切除されます。侵襲が大きな術式であり､術後合併症として、膵液瘻､胆汁漏､胃内容排泄遅延(DGE)があります。再建方法には、膵空腸吻合術と膵胃吻合術があります。後者は、胃壁が厚くて丈夫であり､胃内にエンテロキナーゼが存在せず膵酵素が活性化されにくいという利点はありますが、RCT上両者に膵液瘻の発生に差はありません。DGEの発生原因として、右胃動脈切除による幽門輪の虚血、左胃静脈切除による幽門輪のうっ血、迷走神経胃枝の切除による幽門輪の運動･内分泌障害が考えられています。手術前後の絶食期間は、インスリン抵抗性を防ぐため、短期としています。

ＳＣＣ　　基準値　2.0ng/mL以下（CLIA法）

主に扁平上皮癌で増加し、肺癌等で増加します。

【上昇する疾患】肺癌、子宮頸癌、食道癌、皮膚癌、呼吸器疾患

SCC抗原は、子宮頸部扁平上皮癌の肝転移巣から精製された分子量約44,500Daの糖蛋白質で、セリンプロテアーゼインヒビターです。様々な扁平上皮癌で上昇しますが、特に肺癌のモニタリングに利用されます。肺扁平上皮癌で50～60%の陽性率ですが、感度は95%という報告があります。早期癌では20～30%、進行癌では70～80%の陽性率という記載もあります。シフラに比し特異度は劣ります。病期と測定値の相関は少なく、早期癌でも比較的陽性に出やすいマーカーですが、他の腫瘍マーカーと同様、早期癌の発見には力不足です。正常な扁平上皮細胞にも存在しているため、乾癬や天疱瘡等の皮膚疾患でも上昇します。唾液中にも高濃度にSCC抗原が存在していますが、生理的役割は不明です。半減期が短く、肺癌完全切除後24時間で基準値以下となります。SCCには、SCCA-1(酸性分画)とSCCA-2(中性分画)があり、SCCA-2が腫瘍細胞で増加しますが、アトピー性皮膚炎でも上昇します。

シフラ(CYFRA21-1)　　基準値　2.08ng/mL以下（CLIA法）

【上昇する疾患】肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、卵巣癌、子宮癌、呼吸器疾患

シフラは、腫瘍細胞の活性が亢進したプロテアーゼにより放出されたサイトケラチン19フラグメントを測定するものです。サイトケラチンは細胞骨格の構成蛋白の一つであり、19の亜分画が存在します。扁平上皮癌や腺癌で陽性になり、特に肺扁平上皮癌の診断に使用され、感度68%､特異度94%という報告があります。SCCとは血液への放出機序が異なり、相関性はありません。細胞障害とは無関係なので、炎症､手術､化学療法等の細胞に侵襲を与える状況では上昇しませんが、肺結核､肺炎､肺膿瘍､間質性肺炎で高値となることがあります。放射線肺炎に関しては、成書により表記が異なります。良性疾患や加齢によって上昇する場合もあります。

抗p53抗体　　基準値　1.30U/mL以下　（CLEIA法）

食道癌、大腸癌、乳癌が保険適用です。頭頸部癌、子宮頸癌、前立腺癌、肺癌、膵癌等様々な癌で陽性となります。

*TP53*遺伝子は癌抑制遺伝子としての役割を果たしています。がん患者の過半数で*TP53*遺伝子の異常を認め、変異型p53蛋白が過剰に発現し、半減期が延長しています。この変異型蛋白に対する抗体を測定して、腫瘍マーカーとして活用しています。癌患者の20～30%が陽性となり、比較的早期の癌でも陽性となります。他の腫瘍マーカーとの重なりが少なく、併用は意味があります。

ＰｒｏＧＲＰ

基準値　81.0pg/mL未満（ECLIA法）

肺の小細胞癌や神経内分泌腫瘍で増加します。

【上昇する疾患】肺小細胞癌、神経内分泌腫瘍、呼吸器疾患､前立腺神経内分泌癌

肺小細胞癌の72.5%で陽性になる腫瘍マーカーです。肺小細胞癌は、神経内分泌細胞に起源を持ち、GRPをはじめ多種の神経ペプチドを放出しています。

ProGRPは、神経内分泌細胞で作られるガストリン放出ペプチド(GRP)の前駆体の一部分です。GRPは、分泌細胞自身に働くオートクリン増殖因子です。ProGRPは、前駆体の切断によりGRPと等モル作られるC-末端側のフラグメントです。GRPに比して半減期が長く測定しやすいことが特徴です。肺小細胞癌に対する感度は62～86%ですが、特異度が94%と高く、増幅値も大きくて70倍以上になり、NSEより早期から上昇することから診断に利用されます。神経内分泌腫瘍マーカーとしても利用されています｡同じ目的で使用されるNSEとは異なり、溶血の影響を受けませんが、時間と共に低下するため、速やかな検査が必要です。腎機能低下でも上昇します。4歳未満の小児では､高値となる傾向があります。

ＮＳＥ

基準値　16.3ng/mL未満（ECLIA法）

肺の小細胞癌や神経細胞由来の癌で増加します。

【上昇する疾患】神経芽細胞腫、肺小細胞癌

エノラーゼは解糖系の酵素であり、2量体をしています。2-ホスホグリセリン酸をホスホエノールピルビン酸にします。サブユニットとしてα､β､γがあり2つが組み合わさってエノラーゼとなります。αはほぼ全ての細胞に存在し、βは筋細胞特異的に、γは神経細胞特異的に発現しています。αγ型とγγ型のエノラーゼが神経細胞と軸索突起に存在し、神経特異エノラーゼ(NSE)と呼ばれます。グリア細胞には存在しません。神経内分泌上皮を前駆細胞とする肺小細胞癌（特に燕麦細胞癌）で逸脱のため高値となり、腫瘍マーカーとして使用されています。肺小細胞癌に対する感度は33～53%であり、ProGRPより劣るため、どちらか一方を選ぶ場合はProGRPが勧められます。

神経内分泌腫瘍､神経芽細胞腫､セミノーマ､腎細胞癌､前立腺神経内分泌癌でも高値となることがあります。腫瘍以外では、中枢神経系疾患で上昇することがあります。血球成分に含まれるため、溶血すると高値となります。測定系にビオチンを使用するため､ビオチンを1日に5mg以上服用していると値が不正確になる可能性があり､服用後8時間以上あけてからの採血とします。

ProGRPとNSEを同時に検査するときは､主たるもののみ算定できます。

腫瘍熱について

腫瘍の存在により引き起こされる発熱です。IL-1､IL-6､TNF-α等のサイトカインが第3脳室前壁の終盤脈管器官(OVLT)にある血管内皮細胞を刺激してPGE_2を産生させ、PGE_2が視床下部の前視蓋前核の体温調節中枢のセットポイントを上昇させることが原因です。診断基準を簡略化すると、右のようなものです。

一日の中で、37.8度を超える発熱を認める。
発熱の期間が2週間を超える。
身体所見、血液検査、細菌学的検査、画像診断で感染症が否定されること。
アレルギーによる発熱ではないこと。
最低7日間の抗菌薬で解熱しない。
ナプロキサンで解熱が得られる。
感染症と異なり一般に､悪寒戦慄や頻脈を伴わず､発汗を認めます。

ＰＳＡ

基準値　4.000ng/ml以下（CLIA法）

前立腺癌の診断に使いますが、前立腺肥大症でも増加します。

【上昇する疾患】前立腺癌、前立腺肥大症、前立腺炎、尿路疾患

前立腺特異抗原(PSA)は、前立腺で産生される分子量34,000のセリンプロテアーゼです。精液の液化に関与し、精子の運動を促進する働きを持ちます。前立腺癌組織は基底膜が欠損し、血管を破壊しながら増殖していくためPSAが血管内に多く漏出します。もともと正常組織中に存在している酵素なので、炎症などで前立腺組織が損傷しても逸脱して高値となります。

血液中には、free PSAという単体で存在する以外に、α1アンチキモトリプシンやα2マクログロブリンと結合した形でも存在します。測定可能なのはfree PSAとα1アンチキモトリプシンと結合したPSAであり、この両者を合わせた値であるtotal PSAを、PSA値として臨床で使用しています。

癌以外の前立腺疾患で増加するものの、PSAが高いほど前立腺癌である確率が高いのは間違いなく、一般的には、4ng/ml以下を正常値、4～10ng/mlをグレーゾーン、10ng/ml以上を異常値としています。しかし、4ng/ml以下でも治療を必要とする癌が発見されることがあり、前立腺癌検診ガイドラインでは、年齢によりカットオフ値を変更しており、64歳以下では3ng/ml、65～69歳では3.5ng/ml、70歳以上では4ng/mlとすることを推奨しています。

前立腺肥大症や脱毛の治療のために抗男性ホルモン薬を使用すると、PSA値が半分ぐらいに下がります。これらの薬剤の投与中は、測定値の2倍ぐらいが本来の値と思って、前立腺癌の可能性を判断することが必要です。直腸診を行うと10%程度増加します。膀胱鏡等の経尿道操作も、多少増加させる可能性があります。

診断能向上のため以下の数値が利用されます。(十分なエビデンスはありません)

遊離型PSA/総PSA(F/T比)：F/T比が低い場合は前立腺がんの可能性が高いと考えられます。基準値は15～25%程度です。

PSA density：血清PSA値を前立腺体積で除した数値です。カットオフ値は、0.29程度です。

PSA velocity：一年間のPSAの上昇率です。カットオフ値は、0.75ng/ml/年です。

proPSAとphi

前立腺組織において、preproPSAを経てproPSAが腺細胞から腺腔内に分泌され、プロテアーゼであるhuman kallikrein 2(hk2)によって活性型PSAに変換されます。前立腺癌組織ではhk2の活性が低下しているため腺腔内にproPSAが蓄積し、癌細胞基底膜が破綻するとproPSAが血中に逸脱します。proPSAの中でも、最終型で2個のアミノ酸が結合している[-2]proPSAが癌組織中に貯留しやすく、このことから、[-2]proPSAを利用した検査は、前立腺癌診断に有用な検査となる可能性があります。プロステートヘルスインデックス(phi)は、PSAとfree PSAおよび[-2]proPSAの測定値から算出され、既存の方法より特異度が向上し、不必要な生検回避にもつながります。

Phi=([-2]proPSA/freePSA)×√totalPSA

Phi値における癌の予測確率と相対危険度は、0～24.9(11.0%,1)、25.0～34.9(18.1%,1.6)、35.0～54.9(32.7%,3.0)、55<(52.1%,4.7)

S2,3PSA%：PSAにはa2,6結合型シアル酸を持つPSA(S2,6PSA)と糖鎖構造が変異したa2,3型シアル酸を持つPSA(S2,3PSA)があります。前立腺癌では後者の割合が多くなります。S2,3PSA%は、S2,6PSAとS2,3PSAの総和に占めるS2,3PSAの分画比であり、前立腺の良性疾患と悪性疾患を判別する目安として有用です。15%以上は良性の可能性が高く、10%未満は前立腺癌の可能性が高いとされ、10～15%未満はグレーゾーンです。

前立腺肥大症の治療

前立腺が肥大すると、排尿障害や蓄尿障害を起こします。

薬物療法としてα_1遮断薬が使用されます。α_1アドレナリン受容体は、α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}の3つのサブタイプがあります。α_{1A} 受容体は前立腺組織や前立腺部尿道の平滑筋に多くみられ、α_{1D}受容体は膀胱と前立腺にみられます。α_{1B}受容体は血管平滑筋に分布し血管を収縮させます。

α_{1A}受容体を遮断すると前立腺や尿道が弛緩し、排尿障害を改善します。

α_{1D}受容体は膀胱平滑筋に多く分布するため、遮断すると膀胱平滑筋を弛緩させ蓄尿機能を改善します。

α_{1B}受容体を遮断すると血管拡張により血圧が低下する副作用が出現します。現在以下の3剤が主に使われ、受容体のサブタイプに対する作用の違いを考慮した投与が望まれます。いずれの薬剤も、α_{1B}受容体を遮断する作用はわずかです。

受容体遮断作用の強さは

シドロシン(ユリーフ™)　$\alpha_{1A} >> \alpha_{1D}$

タムスロシン(ハルナール™)　$\alpha_{1A} > \alpha_{1D}$

ナフトピジル(フリバス™)　$\alpha_{1D} > \alpha_{1A}$

α_1遮断薬の副作用には、起立性低血圧、射精障害があります。

排尿障害に対して、PDE5阻害薬のタダラフィルを使用することもあり、射精障害がないことが利点です。過活動膀胱(OAB)症状が強い場合は抗コリン薬もしくはβ3作動薬の併用を考慮しますが、排尿困難や尿閉に注意が必要です。前立腺容量が30mL以上の場合は5α還元酵素阻害薬のデュタステリドを使用して前立腺容量の低下を試みます。同薬はテストステロンがジヒドロテストステロン(DHT)に変換されるのを阻害します。

前立腺癌の治療

限局癌に対しては、手術療法もしくは放射線療法(内照射・外照射)が行われます。局所進行癌に対しては、内分泌療法併用の放射線療法を行いますが、手術を行う場合もあります。転移性癌に対しては、内分泌療法（アンドロゲン除去療法）を行います。内分泌療法には内科的去勢と外科的去勢があります。内分泌療法を行うと、ホットフラッシュ、性機能障害、女性化乳房、骨密度低下等の様々な副作用がみられます。内科的去勢では、GnRHアゴニストもしくはGnRHアンタゴニストを注射にて投与します。外科的去勢では、両側精巣摘除術を行います。いずれを行うにせよ、副腎由来のアンドロゲンも抑制するために、抗アンドロゲン薬を併用します。効果が減弱した場合は、他の抗アンドロゲン薬へ変更します。遠隔転移のある未治療の前立腺癌(mCSPC)に対しては、内科的もしくは外科的去勢に加えて、アンドロゲン受容体シグナル阻害薬(ARSI)を投与します。

PSA値、直腸診、経直腸超音波検査で前立腺の検査を行い、癌の疑いがある場合は前立腺生検を行うことになります。前立腺生検では、超音波で前立腺をみながら、10～12カ所の前立腺組織の採取を行います。

生検前立腺組織の悪性度評価

グリーソンの腫瘍分類（Gleason gradeing system）が使用されています。
これは、腺構造と増殖浸潤パターンを基盤にして5段階分類し、最も優勢なパターンと次に優勢なパターンから点数化して評価するものです。2-4点は高分化癌，5-7点は中分化癌，8-10点は未分化癌とされます。

前立腺癌根治治療後のモニタリング

根治治療後の前立腺癌再発には、PSA値が上昇する生化学的再発と画像診断で発見される臨床的再発があります。大部分は前者であり、以下に定義を記します。

○前立腺癌全摘後の場合

術後1ヵ月の時点でPSA＜0.2ng/mLであり、その2～4週後の2回連続PSA＞0.2ng/mLの場合。もしくは、術後一度もPSA＜0.2ng/mLとならなかった場合。

○放射線療法後の場合

照射後のPSA値が最低値＋0.2ng/mL以上となった場合(Phoenixの定義)。但し、放射線療法後にPSA値が一過性に上昇し、再び減じるPSA bounceと言われ現象が起こることがあり、特に永久挿入密封小線源療法でしばしばみられます。

前立腺酸ホスファターゼ(PAP)　　基準値　3.0ng/mL以下（CLEIA法）

リン酸モノエステルを加水分解する酵素です。至適PHが弱酸性にあるので、酸ホスファターゼ(ACP)と言われています。前立腺にあるPAPは酒石酸で活性が阻害され、骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ(TRACP-5b)と区別されます。

前立腺癌で上昇することから、前立腺癌のスクリーニングに使われてきましたが、近年はPSAに取って代わられ、使用する事は少なくなりました。前立腺肥大症や前立腺炎でも上昇しますので、前立腺癌に特異的というわけではありません。前立腺以外では、転移性骨腫瘍、肝疾患、血液疾患等でも上昇します。

外部参照

前立腺肥大症診療ガイドライン
https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/08_prostatic_hyperplasia.pdf

前立腺癌診療ガイドライン　2016年版　（2023年版はネット非公開）
https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/23_prostatic_cancer_2016.pdf

ＣＡ１２５

基準値(女性)　35.0U/mL以下（CLIA法）

主に卵巣癌で増加します。

【上昇する疾患】卵巣癌、膵癌、子宮内膜症、子宮癌(腺癌)、腹膜炎、妊娠初期

卵巣漿液性嚢胞腺癌由来の細胞を免疫原として作成されたモノクローナル抗体(OC125)により認識される分子量約110kDaの糖鎖抗原です。CA125は、胎児のミューラー管や腹膜、胸膜、心嚢膜。、羊膜に認められます。成人では、卵管上皮、子宮内膜上皮、頸管上皮、胸膜、腹膜、心嚢膜に発現します。

月経周期による増減がみられ、月経期に高く、卵胞期から黄体期にかけて低下します。本検査をするときは、月経期以外の採血が適切です。妊娠初期や産褥期は高値となります。

CA125は、卵巣癌(漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌)の腫瘍マーカーとして利用されます。卵巣癌の80%で上昇し、Ⅱ～Ⅳ期では90%が陽性となります。癌の中では、高異型度漿液性癌で強く上昇します。正常者の腹膜や胸膜等の上記組織にも存在するため、これらの炎症でも増加します。子宮内膜症の半数程度に軽度の上昇がみられます。

卵巣以外の癌でも上昇することがあります。65.0U/mLをカットオフ値とすると、癌に対してかなり特異的になります。

ヒト精巣上体蛋白4(HE4)も卵巣癌で上昇する腫瘍マーカーです。CA125と相関性が低く、CA125は感度が高く、HE4は特異度が高いことから、併用すると、より診断能力があがります。

組織因子経路インヒビター2(TFPI2)は、卵巣癌の診断補助マーカーとして用いられます。良性･悪性の鑑別に有用と言われます。卵巣明細胞癌の診断に特に高値を示します。

可溶性インターロイキン２レセプター（ｓＩＬ－２Ｒ）

基準値　156.6～474.5U/mL（CLEIA法）

悪性リンパ腫の診断や経過観察に利用します。

【上昇する疾患】非Hodgkinリンパ腫、成人T細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、血球貪食症候群

IL-2は、活性化したTリンパ球が出すサイトカインです。IL-2受容体は、リンパ球、単球、マクロファージに発現しています。IL-2受容体(IL-2R)は、α鎖(CD25)、β鎖CD122)、γ鎖(CD132)とよばれるサブユニットからなる複合体です。Tリンパ球が活性化されると、α鎖の発現が亢進して受容体形成が高まると同時に、マトリックスメタロプロテアーゼによってα鎖の細胞外ドメインが切断されて血中に遊離して、可溶性IL-2Rとして検出されるようになります。Tリンパ球の活性化を見ている検査であり、リンパ腫に特異的なものではありませんが、IL-2Rは悪性リンパ腫や成人T細胞白血病で顕著に表出します。リンパ腫の確定診断にはリンパ節生検が不可欠ですが、治療後の再発の有無を監視するには有用です。IL-2受容体α鎖は、腎臓から排泄されるので、腎機能障害時は上昇します。

上記リンパ球性悪性疾患に加え、血管炎、膠原病、成人still病、サルコイドーシス、間質性肺炎等様々な疾患で上昇します。結核や伝染性単核球症等の感染症でも上昇が見られます。リンパ腫と診断するには、本検査のみでなく、B症状(発熱､盗汗､体重減少)の有無、血球の異常の有無、LDHやβ2-マイクログロブリンの上昇等を参考にします。

デオキシチミジンキナーゼ（ＴＫ）　基準値　7.5U/L以下（CLIA法）

急性白血病の時に増加します。

【上昇する疾患】急性白血病、ウイルス感染症、骨髄異形成症候群

デオキシチミジンをATP存在下でリン酸化してデオキシチミジン1リン酸に変える酵素です。DNAの分解の際、生じたデオキシチミジンを再利用して、DNAに組み込む働きを持ちます。細胞分裂周期のG1期からS期にかけて活性が高まり、増殖する腫瘍細胞で顕著になります。固形腫瘍でも上昇しますが、全身で増殖する造血器腫瘍でより強く上昇します。検査における目的は、sIL-2Rとほぼ同じですが、sIL-2Rがリンパ球の活性化をみているのに対し、TKはDNA合成をみています。

可溶性メソテリン関連ペプチド(soluble mesothelin-ralated peptides:SMRP)

悪性中皮腫に対するマーカーです。カットオフ値を1.5nmol/L(CLEIA法)以上とした場合、悪性中皮腫66%､肺癌21%､アスベスト非関連良性疾患18%､アスベスト関連良性疾患15%､健常者1%が陽性を示すという報告があります。悪性中皮腫の診断補助､治療効果判定､経過観察の場合保険算定されます。診断補助の場合は、以下のいずれかの条件を満たすことが必要です。①アスベスト暴露歴があり、胸水や腹水などの貯留が認められる。②体腔細胞診で悪性中皮腫が疑われる。③画像診断で胸膜腫瘍や腹膜腫瘍等が認められる。

シアル化糖鎖抗原ＫＬ－６

基準値　500U/mL未満（ラテックス凝集法）

肺が線維化した時に増加します。
腫瘍マーカーではありませんが、肺癌で高値を示すことがあります。

【上昇する疾患】間質性肺炎、過敏性肺炎、放射線肺炎、サルコイドーシス

KL-6は、ヒト肺腺癌に対して作られた単クローン性抗体が認識するシアル化糖鎖抗原です。全長が200～500nmと極めて長く、分子量100万以上の巨大分子です。細胞保護や細胞間接着を制御していると考えられています。Ⅱ型肺胞上皮細胞や気管支腺細胞でつくられて管腔側に発現し、切断されて肺胞内に遊離します。

間質性肺炎では、肺胞上皮細胞が傷害されて毛細血管透過性が亢進し、血管内に侵入します。さらに、傷害された上皮層を被覆するために再生Ⅱ型肺胞上皮細胞が増殖して産生が亢進し､血中濃度が高値となります。間質性肺炎での陽性率は96%であり、診断根拠の一つになるだけでなく、活動性の指標や線維化の広がりの指標にもなります。

膠原病に合併した間質性肺疾患(CTD-ILD)の頻度は、SSc 70～80%、PM/DM 23～40%、RA 10%程度であり、KL-6の測定は発見に役立ちます。抗MDA5抗体陽性の皮膚筋炎は急速進行性間質性肺炎を併発しKL-6が上昇しますが、SP-Dは基準値内に止まります。間質性肺炎の増悪初期には､肺胞障害を反映して小分子のSP-AやSP-Dが上昇し、その後線維化を反映してKL-6が上昇してきます。治療が奏功したときは､SP-AとSP-Dが先に低下します。

産生細胞は、肺だけでなく、膵管上皮細胞や乳管上皮細胞に発現しています。肺癌等の悪性腫瘍でも上昇しますので、腫瘍マーカーともなります。肺癌以外では、乳癌や卵巣漿液性癌でも上昇します。

肺胞蛋白症、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎の他、COVID-19による肺炎が重症化した場合も高値となります。過敏性肺炎では高値となりますが、加湿器肺では軽度に止まります。薬剤性肺炎ではHRCTにてびまん性肺胞障害パターンや非特異性間質肺炎パターンの場合に上昇します。アレルギー性の薬剤性肺炎では上昇しません。

間質性肺炎を起こしやすい薬剤として、分子標的薬､免疫チェックポイント阻害薬､ブレオマイシン､メトトレキサート､アミオダロン等があります。これらを使用する際は、投与前及び投与中にKL-6､SP-A､SP-D等を測定し、薬剤性間質性肺炎の早期診断に対応することが望まれます。

肺胞上皮細胞：肺胞上皮細胞は2種類あり、肺胞の95%を覆っている平べったいⅠ型肺胞上皮細胞(扁平肺胞細胞)と、表面活性剤である肺サーファクタントを分泌するⅡ型肺胞上皮細胞(大肺胞細胞)があります。
Ⅰ型細胞は、基底膜と血管内皮細胞を通過してガス交換を行っています。
Ⅱ型細胞はⅠ型細胞が傷害を受けた際の修復にも寄与します。

サーファクタントプロテインA(SP-A)　基準値　43.8ng/mL未満（CLIA法）
サーファクタントプロテインD(SP-D)　基準値　110ng/mL未満（CLIA法）

肺が線維化した時に増加します。
腫瘍マーカーではありませんが、肺癌で高値を示すことがあります。

【上昇する疾患】間質性肺炎、過敏性肺臓炎、放射線肺炎、サルコイドーシス

Ⅱ型肺胞上皮細胞とクララ細胞で産生される親水性のリン脂質-糖蛋白複合体です。コラーゲンとレクチンの2種類のドメインからなります。SP-Aは約650kDa、20～25nm、SP-Dは薬540kDa、90～100nmであり、KL-6より小分子です。肺胞腔に分泌されてサーファクタントとして肺胞の虚脱を防ぐだけでなく、肺胞マクロファージによる病原体からの生体防御に関与します。血液中に逸脱し、活動期の間質性肺炎症や肺胞蛋白症で高値を示します。羊水中SP-Aは、新生児呼吸促迫症候群(IRDS)の診断に用いられています。喫煙や加齢により上昇します。

特発性間質性肺炎での陽性率は、SP-Aが71%、SP-Dが87%という記載があります。KL-6、SP-A、SP-Dは、検査目的が似通った検査ですが、多少異なります。SP-A、SP-Dは、アレルギー性の薬剤性肺炎、好酸球肺炎でも高値となりますが、KL-6は高値となりません。SP-AとSP-DはKL-6と比較して分子量が小さく、肺線維化に対してより早期に上昇し、軽快するとより早期に低下します。間質性肺炎の急性増悪期においては、数日以内にSP-AとSP-Dの順にピークとなりますが、KL-6はピークに達するのに10日程度の日数を要します。

特発性肺線維症の治療薬のピルフェニドンの有効性を、投与前のSP-D値より予測することができます。

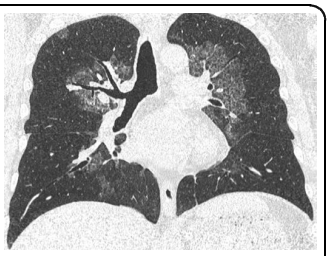
サーファクタント

サーファクタントは、ジパルミトイルレシチンを主成分とする界面活性物質であり、表面張力を低下させ肺胞の虚脱を防ぎます。表面張力は球形の肺胞を潰す方向の力を発生させます。肺胞を潰す力Pは、表面張力をT、肺胞の半径をrとすると、P＝2T/rという式で求めることができます(ラプラスの式)。肺胞の表面張力は20dyne/cm程度、肺胞の半径は150μmです。

分泌されたサーファクタントは、Ⅱ型肺胞上皮細胞に再取り込みされて再利用されるか、GM-CSF依存的に肺胞マクロファージに取り込まれて処理されます。

SARS-CoV-2がⅡ型肺胞上皮細胞に感染し、サーファクタントを低下させて肺胞を虚脱させることは、COVID-19の病態の一つです。

肺胞蛋白症(PAP)



肺サーファクタント由来の物質が異常に肺胞腔内に貯留する疾患です。成人発症の90%以上は自己免疫性PAPで、GM-CSFに対する自己抗体により肺胞マクロファージや好中球の機能障害が起こることが原因です。2024年12月に、血清中の抗GM-CSF抗体を検出するキットが発売されています。HRCTでは、両側性で下肺野優位のマスクメロンの皮様及びすりガラス様陰影を認めます。全肺洗浄法による治療を行います。自己免疫性PAPに対してはGM-CSF吸入療法が有効で、サルグラモスチム(サルグマリン™)が2024年3月に薬事承認を取得しています。

骨の検査

骨はⅠ型コラーゲンとリン酸カルシウム(ヒドロキシアパタイト:$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$)等の骨基質と細胞成分でできています。骨は新陳代謝により絶えず造り変えられ、破骨細胞は古くなった骨を溶かし、骨芽細胞が新しい骨を作ります。

骨細胞は骨の中に埋まっており、荷重センサーとして働き、骨のリモデリングのコントロールをしています。破骨細胞は、血液幹細胞に由来する多核巨細胞であり、陥入構造をした波状縁より酸、カテプシンK,MMP-9等を分泌して骨吸収を行います。骨芽細胞は、未分化間葉系細胞から分化し、骨基質表面に一列に並んで局在し、コラーゲン、オステオポンチン、オステオカルシン等を分泌して類骨を形成します。骨芽細胞はreseptor activator of nuclear factor-κB ligand(RANKL)を発現し、破骨細胞前駆細胞を破骨細胞に変化させ活性化させます。骨芽細胞が産生した基質小胞により石灰化球が作られ、石灰化球がコラーゲン線維に接触して骨基質の石灰化がおこります。骨の細胞成分の95%を占める骨細胞は、骨基質に埋め込まれた骨芽細胞が変化したものです。骨細胞は多数の細胞突起を持ち、隣接する骨細胞や骨芽細胞とギャップ結合により連結し、骨細胞･骨細管系と呼ばれるネットワークを形成しています。骨細胞もRANKLを発現しており、スクレロスチンやFGF23を産生し、骨代謝を調整します。

骨には、皮質骨と海綿骨があります。皮質骨は骨の外側にある均質で緻密な骨で、骨の強度を保つ働きをしています。海綿骨は骨の内側にあるスポンジ状の構造をした組織で、骨の間にある骨髄で赤血球、白血球、血小板を作っています。海綿骨は40%、皮質骨は5～7%が年間で新陳代謝されます。骨は、20歳ぐらいで最大骨量となり、中年までほぼ同じ骨量を保ちます。骨吸収と骨形成が釣り合った状態であり、カップリングと言います。男性の場合はその後ゆっくりと低下してゆきますが、女性の場合は閉経を境に急速に骨量は減少します。これは閉経により破骨細胞の活性化を抑制していた女性ホルモンがほとんどなくなるためです。エストロゲンが欠乏すると、hypoxia inducible factor 1 alpha(HIF1α)が活性化され、破骨細胞の活性化をもたらします。

コラーゲンは、骨の体積の半分を占め、架橋で連結された三重螺旋構造をしています。ホモシステインは架橋を減少させ、AGEsは脆い架橋を形成します。

骨粗鬆症

骨量の減少と骨組織の微細構造の異常により、骨が脆弱化し、骨折しやすくなる疾患です。骨の強度を規定するのは、骨量(骨密度)と骨質です。骨量は骨密度で検査することができる定量的なものですが、骨質は骨微細構造、骨代謝回転、微小骨折の有無などを含む概念的なものです。生活習慣病に伴う骨粗鬆症では、酸化ストレスの亢進やAGEsの過剰蓄積により、柔軟なコラーゲン線維が硬くて脆弱なものとなり、骨質の劣化の状態になっています。ペントシジンはAGEsの一つであり、血液･尿中での値は総AGEs量と相関します。

骨粗鬆症は、原発性骨粗鬆症(閉経後や老人性)と続発性骨粗鬆症に分類されます。続発性骨粗鬆症の原因としては、内分泌性、栄養不良、薬剤性など多々あります。

骨軟化症・くる病

骨芽細胞が産生したコラーゲン基質への石灰化障害が原因となり、非石灰化基質である類骨が増加する病態です。これにより、易骨折性が生じます。骨粗鬆症では、類骨と石灰化骨の比率は健常人と同じですが、骨軟化症では類骨の比率が多くなっています。いずれも石灰化骨が減少しているため、骨密度の測定のみでは両者を区別することは出来ません。骨端線閉鎖後では骨軟化症となり、骨端線閉鎖前に発症すると骨軟骨の変形が生じてくる病となります。骨軟化症では、血清Ca,P,ビタミンDがしばしば低値となり、ALPが上昇します。PTHも代償的な上昇を認めます。骨粗鬆症ではこれらは正常です。骨軟化症では偽骨折(looser's zone)が特徴的です。尿細管異常、FGF23の作用過剰、P欠乏は、骨軟化症の原因となります。

骨密度

骨には体内のカルシウムの約99%、リンの約85%が含まれています。アルカリフォスファターゼは、石灰化抑制作用を有するピロリン酸を分解してリンを産生し、基質小胞内でのハイドロキシアパタイトの形成を促進します。

骨密度とは骨を構成するカルシウムなどのミネラル成分がどのくらい詰まっているかを表すものです。骨塩定量とも言われます。

若年成人の骨密度(BMD)の平均値(腰椎では20歳から44歳、大腿骨近位では20歳から29歳)を、YAM(young adult mean)と言います。この時期は、骨塩量が最も多い時期です。YAMの何%の骨密度があるかを判定基準とし、80%以上を正常、70%～80%を骨減少、70%未満を骨粗鬆症と判定します。-2.5SDの場合や、X線上脆弱性骨折を認めた場合も骨粗鬆症と診断します。大腿骨骨折や椎体骨折の既往がある場合は、骨密度と関係なく骨粗鬆症と診断されます。

外部参照　骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版
http://www.josteo.com/ja/guideline/doc/15_1.pdf

二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)

骨密度の測定方法として最も普及している方法です。DXAは2種類のX線を照射し、透過前後のエネルギーの減衰率をコンピュータで解析し、骨塩量(骨密度)を測定する機器です。腰椎、大腿骨、前腕が測定部位として利用されます。腰椎は海綿骨が多く、骨の状況を判断する上で最も有用な測定箇所ですが、機器が大きくコストがかかります。腰椎で測定する場合は、L1～L4の正面像を用います。椎体骨折や硬化性病変のある椎体は測定しません。前腕での測定は、測定機器が小さく比較的安価であるため、一般診療所でも普及しています。皮質骨の評価には適していますが、全身の海綿骨の状況と乖離している場合もありえます。

その他の骨密度の測定方法

microdensitometry(MD)：手指骨をX線撮影し、骨格陰影濃度を対比する安価な方法です。第2中手骨の中点を解析するMD法が最も簡単な方法です。皮質骨の評価はできますが、海綿骨の評価ができないため、専門医の間では使われませんが、特別な設備を要しないため、一般診療所等で使用されることもあります。

末梢骨定量的CT(pQCT)：橈骨遠位端での単位体積当たりの骨密度を得る方法です。特殊な機器が必要であり、コストパフォーマンスの低さから普及していません。QCT法は、腰椎での測定が可能ですが、被曝が大きくなります。

定量的超音波法(QUS)：骨内を伝搬する超音波の減衰や速度を計測し、骨量を推定します。通常右足の距骨で測ります。X線を使わないため、遮蔽を必要としませんが、測定値は骨密度の推計値であり、骨粗鬆症の診断には使用できません。

骨代謝マーカー

骨代謝状態の評価は、骨組織形態計測法にて行うことがゴールドスタンダードですが、骨生検を必要とするため、通常は様々な生化学的指標に基づいて行います。骨代謝回転、骨形成、骨吸収をみる3種類の検査があり、骨密度が増加方向か減少方向かを知ることができます。

◎骨代謝回転マーカー

オステオカルシン(OC)　基準値　男性　8.4～33.1ng/mL　(ECLIA法)
女性　閉経前　7.8～30.8ng/mL　閉経後　14.2～54.8ng/mL (ECLIA法)

オステオカルシンは、骨芽細胞で産生される非コラーゲン性の蛋白です。3ヵ所のグルタミン酸残基がビタミンK依存性にγ-カルボキシル化(Gla化)され、Gla残基を介してヒドロキシアパタイトと結合し、石灰化骨皮質に蓄積されます。bone Gla protein(BGP)とも言われます。オステオカルシンは、骨形成時にも骨吸収時にも血液中に放出されますので、骨代謝回転を反映する検査と考えられています。副甲状腺機能亢進症の評価に保険適用があります。ビタミンKが欠乏するとOCはGla化されず低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)として血中に放出されるため、ucOCはビタミンK補充療法の指標となります。ucOCは、GLP-1を介してインスリン分泌促進作用があることが知られています。

◎骨形成マーカー

骨基質蛋白質の90～95%はⅠ型コラーゲンよりなり、Ⅰ型プロコラーゲンが骨芽細胞で産生された後、C末端側のペプチド(P1CP)とN末端側のペプチド(P1NP)が切断されて作られます。骨吸収マーカーと異なり、測定回数や時期に保険適用の制限はありません。連日皮下注テリパラチドのような骨形成促進薬の使用時において、効果判定のよい指標となります。

Ⅰ型プロコラーゲンC末端プロペプチド(P1CP)

基準値　30～182ng/mL（RIA法）

骨芽細胞による骨形成能を判断する指標として用いられます。癌では、前立腺癌等の造骨性骨転移の診断に有用です。肝機能障害で増加します。

骨吸収マーカーであるCTXと併用して、利用することもあります。P1CP/CTX比は、健常者で25以上、慢性腎不全で5以下、癌性高Ca血症で20以下となります。

Ⅰ型プロコラーゲンN末端プロペプチド(P1NP)

基準値(intact P1NP)　男性：19.0～83.5μg/L
（RIA法）　閉経前女性：14.9～68.8μg/L　閉経後女性：27.0～109.3μg/L
基準値(total P1NP)　男性：18.1～74.1μg/L
（ECLIA法）　閉経前女性：16.8～70.1μg/L　閉経後女性：26.4～98.2μg/L

P1CP同様に、骨芽細胞による骨形成能を判断する指標として用いられます。Ⅰ型コラーゲンは、α鎖2本とβ鎖1本で形成され、P1NPも3本鎖として形成されます。測定するP1NPには、3量体(肝で代謝)と単量体(腎で代謝)があり、3量体濃度はintact P1NPと呼ばれ、両者を測定するものはtotal P1NPと呼ばれています。P1CPに比較して、閉経前後や骨粗鬆症治療に対する反応が大きく、変化が比較しやすいと言われています。肝機能障害時には、高値となることがあります。intact P1NPの測定はRIA法によるため現在は行われていません。基準値の上限の2倍を超えるような場合には悪性腫瘍での骨病変が存在する可能性があります。治療薬との関係では、ビスホスホネートでは低値に、テリパラチドでは高値となります。

骨型アルカリホスファターゼ(BAP)

基準値　男性 3.7～20.9μg/mL　女性(閉経前) 2.9～14.5μg/mL　女性(閉経後) 3.8～22.6μg/mL

アルカリ性の環境下でリン酸化合物を加水分解する膜結合型の酵素です。約95%は肝または骨由来であり、肝と骨由来はほぼ半々です。BAPは骨芽細胞で産生され、ホスホリパーゼにより代謝されて血中に放出されます。石灰化において重要な働きをしていると考えられており、骨形成を担う骨芽細胞の活性度を反映しています。日内変動が少ない利点があります。

◎骨吸収マーカー

骨量喪失に最も大きな影響を与えるのが骨吸収速度であることから、骨吸収抑制薬による治療を行った場合、早期より測定結果に結果として表れます。投与開始後通常3ヵ月程度で、有効性の判定が可能です。骨代謝は夜間に亢進し、一般に骨吸収マーカーは骨形成マーカーに比し日内変動が大きくなります。早朝は高値になり、夕方は低値となります。尿中マーカーは日内変動がよ

り大きく、クレアチニン補正が必要であり、腎機能の影響も受けますので、血液マーカーが通常使用されます。骨吸収マーカーは、運動負荷により低下します。
保険適用を受けるのは、骨粗鬆症の確定診断のついた患者であり、測定項目は原則1種です。さらに以下のいずれかの場合に限ります。
骨粗鬆症の治療薬の治療方針選択時に1回
薬効評価の判定指標として6ヵ月以内に1回に限り算定可能
薬剤変更時には変更後6ヵ月以内に1回算定可能

尿中デオキシピリジノリン(DPD)　(EIA法)
基準値(nmol/mmol Cr)　男性：2.1～5.4　女性：2.8～7.6　閉経後女性：2.1～8.4
骨のコラーゲンは、ピリジニウムでつながっています。ピリジニウム架橋にはピリジノリン(PYD)とデオキシピリジノリン(DPD)があり、Ⅰ型コラーゲンの代謝産物です。食事の影響が少なく、最も骨特異性の高い骨吸収マーカーです。破骨細胞による骨吸収の際にコラーゲン断片が放出され、さらに肝臓のプロテアーゼの作用を受けてPYD/DPDが血中に放出されます。午前の第2尿での測定が最も望ましいと言われています。尿中Crで補正して判定します。

Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)　(EIA法)
尿　閉経前女性：9.3～54.3nmol BCE/mmolCr　血清　閉経前女性：7.5～16.5nmol BCE/L
閉経後女性：14.3～89.0nmol BCE/mmolCr　閉経後女性：10.7～24.0nmol BCE/L
男性：13.0～66.2nmol BCE/mmolCr　男性：9.5～17.7nmol BCE/L
BCE：コラーゲン相当量(bone collagen equivalents)というNTXの測定単位です。コラーゲン1molが分解したときに生成されるNTXを1molBCEとします。
骨のⅠ型コラーゲンのC末端とN末端はピリジノリン架橋されてつながっています。この架橋は骨基質に取り込まれた後に生成されますので、その検出は骨破壊を意味し、骨吸収マーカーとしての特異性が高いと言えます。Ⅰ型コラーゲンが骨吸収の際、カテプシンKにより形成される断片がNTXです。食事による影響を受けにくい利点を持ちます。悪性腫瘍の骨転移を疑うカットオフ値として、100nmol BCE/mmolCrが設定されています。尿で測定する際は、クレアチニンで補正します。
尿の場合は早朝第二尿、血清の場合は午前中の採血が推奨されます。

Ⅰ型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX)　(EIA法)
尿　閉経前女性：40.3～301.4μg/mmolCr　血清　閉経前女性：0.112～0.738ng/mL
Ⅰ型コラーゲンが、骨吸収時にカテプシンKにより分解されて生じるC断端です。α型とβ型の光学異性体があり、時間の経過と共に骨組織中でα型からβ型に非酵素的に変化していきます。閉経後の骨粗鬆症では甲状腺機能亢進症に比しβ型が多くみられます。薬剤投与3～6ヵ月後の血清CTXが26.7%以上減少すれば骨吸収抑制効果ありと判定します。前立腺癌や乳癌では、転移時に上昇しますので転移を疑う目安となります。

Ⅰ型コラーゲンC-テロペプチド(1CTP)
基準値　4.5ng/mL未満（RIA･2抗体法）
骨質の90%以上を占めるⅠ型コラーゲンが破骨細胞のMMPにより分解され生成される比較的大きなペプチドです。破骨細胞はカテプシンKによりCTXとNTXを生成しますが、同酵素は1CTPも分解しますので同酵素では増加しません。MMPは炎症性疾患や骨転移で発現が亢進しますが、カテプシンKは閉経により発現が亢進します。DPDとNTXは閉経により増加しますが、1CTPは閉経による増加は軽度です。癌の骨転移に反応し、特に前立腺癌､乳癌､肺癌で有用です。原発性副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症でも増加します。腎より排出されるため、腎機能低下でも上昇します。

酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ(TRACP-5b)
基準値　男性：170～590mU/dL　女性：120～420mU/dL　(EIA法)

酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ(TRACP)の5b型(TRACP-5b)は、破骨細胞に存在します。同系統の細胞のマクロファージに存在する5a型(TRACP-5a)と区別することが可能であり、5b型(TRACP-5b)を測定することにより、破骨細胞の骨吸収能を測定することができます。骨腫瘍や副甲状腺機能亢進症では、高値となります。腎機能の影響を受けにくく、日内変動も少ないことが利点です。血性試料保存中の酵素活性の安定性が悪いため、速やかな測定が必要です。

FRAX™：WHOにより策定された、骨折リスクを評価する方法です。40～90歳が対象であり、今後10年間の骨粗鬆症性骨折リスクを計算します。年齢、性別、体重、身長を入力し、骨折歴、両親の大腿骨近位部骨折、現在の喫煙、糖質コルチコイドの服用、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症、アルコール摂取1日3単位(24～30g)以上摂取の7項目の有無を答えます。骨密度を入力しますが、なくても計算できます。ネット上に、計算ツールが存在します。これらの要素以外では、2型糖尿病、慢性腎臓病、COPD等の疾患が骨折のリスクを増加させます。

骨密度と代謝内分泌疾患

メタボリック症候群の人は一般に骨密度は高いのですが、肥満で骨密度の低い人は、サブクリニカルクッシング症候群を疑います。同症候群は、副腎からグルココルチコイドが分泌される疾患です。グルココルチコイドは次項のごとく骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞に作用し、骨粗鬆症を誘導します。この作用は皮質骨より海綿骨で強いため、腰椎の腰椎の圧迫骨折を起こしやすくなります。本疾患の場合は、骨密度の評価は腰椎で行うのがよいでしょう。副甲状腺機能亢進症では、骨吸収が骨形成のへの作用を上回るため、骨密度の低下が起こります。その際、海綿骨より皮質骨への影響が大きく、皮質骨の骨密度を反映する橈骨遠位での測定が、骨粗鬆症の評価部位として有用です。

高血糖下ではRANKLの発現が増加し、さらにAGEsは骨芽細胞の機能を低下させるとともに骨組織内のコラーゲンに結合して骨質を低下させます。インスリンの作用不足は骨芽細胞の増加や骨形成能の維持を妨げます。

グルココルチコイド(GC)と骨粗鬆症

骨組織の中で、グルココルチコイド受容体(GR)を持っているのは、骨芽細胞と骨細胞です。これらの細胞のRANKLの発現を誘導し、デコイ受容体であるオステオプロテゲリンの発現を抑制して、破骨細胞を分化活性化させます。破骨細胞に対する直接作用もあり、アポトーシスを低下させて細胞寿命を延長させます。GCは、間葉系細胞から骨芽細胞への分化を抑制し、骨芽細胞や骨細胞のアポトーシスを誘導します。骨の細胞成分の大多数を占める骨細胞は、骨の立体構造を支えるとともに、骨基質を産生しています。GCによりアポトーシスが起こると、骨密度が減少し、骨質も低下します。GCは腸管におけるCa吸収を抑制し、腎尿細管でのCa再吸収を低下する作用も持ちます。そのため続発性の副甲状腺機能亢進症を招き、骨代謝回転を亢進させることも骨粗鬆症の一因となります。少量のGCでも骨折を増加させる可能性があり、女性の椎体骨折は5mg/日以上で2倍、1mg/日でも1.3倍に増加するという報告があります。

治療には通常、ビスホスホネート製剤を第一選択とします。椎体骨折予防効果では、テリパラチドとデノスマブがより高い効果を示しています。抗スクレロスチン抗体は骨粗鬆症に対して極めて効果の高い薬剤ですが、現時点ではGC骨粗鬆症に対して検討した報告はありません。

〔291頁参照〕

水酸化ビタミンD［25(OH)D］

25(OH)Dは、体内のビタミンDの過不足を判断する指標として使われます。単位はng/mlで、30未満を非充足、20～30を不足、20未満を欠乏と判定します。しかし、この基準で充足と判断される日本人は1割程度です。ただ、青壮年期では、腸管での25(OH)Dから1,25(OH)Dへの変換には余力がありますので、多少低値を示しても、CaやPの吸収に支障をきたすことはありません。〔226頁参照〕

骨粗鬆症治療薬

活性型ビタミンD

腸管からのCa吸収を促進し、副甲状腺ホルモンの生成分泌を抑制します。アルファカルシドール(ワンアルファ™・アルファロール™)、カルシトリオール(ロカルトロール™)、マキサカルシトール(オキサロール™)があります。エルデカルシトール(エディロール™)にはRANKL発現抑制作用による強い破骨細胞の形成抑制作用があり、他のVD製剤より強い骨吸収抑制作用を持ちます。同薬は、ビタミンD結合蛋白との親和性が強く、血中半減期が長い特徴も持ちます。尿中のCaとクレアチニンの値を測定し、両者の比(Ca/Cr比)が0.3を超える場合は、VD服用量を減量します。Ca製剤の併用には、慎重さが求められます。骨折の減少には、VD_3の転倒抑制効果も関与していると考えられています。他剤との併用はしばしばみられますが、有意な骨折予防効果の増強は実証されていません。

ビスホスホネート(BP)

2つのリン酸基をもつ化合物であり、石灰化骨基質に組み込まれます。破骨細胞が骨吸収時に取り込むと機能不全をおこし、骨吸収より骨形成が優位になります。コレステロールの合成経路でもあるメバロン酸経路のファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害することにより、G蛋白のファルネシル化やゲラニルゲラニル化を阻害し、破骨細胞の活性抑制やアポトーシスの誘導を行います。骨量を増加させますが、古い骨が残るというデメリットがあります。顎骨壊死との関連が疑われ、歯科治療を受ける際は注意が必要であり、歯科医との連携も必要です。顎骨壊死は、細菌感染による腐骨形成を伴った壊死であり、特発性大腿骨頭壊死のように虚血が原因で非感染性に無腐性に起こる骨壊死とは全く異なります。治療用量程度では顎骨壊死が起こる可能性は極めて少なく、口腔衛生状態を良好にすることが予防に役立ちます。BP製剤服用中に抜歯を行う場合は「抗菌薬を処方し、BP薬を休薬せずに抜歯を行う」という結論になっています。複数の薬剤が存在するだけでなく、複数の異なる容量の製剤があり、服用間隔が異なる設定となっています。経口薬ではアレンドロン酸(フォサマック™・ボナロン™)は毎日・週1回、リセドロン酸(ベネット™・アクトネル™)は毎日・週1回・月1回、ミノドロン酸(リカルボン™・ボノテオ™)は毎日・4週に1回、イバンドロン酸(ボンビバ™)は月1回の服用となります。経口BP薬は、起床空腹時に水とともに服用し、その後30～60分間飲食ができません。さらに上部消化管障害を防ぐため、立位または座位を30～60分間保たないといけません。経静脈薬では、アレンドロ酸は4週間ごと点滴、イバンドロン酸は1ヵ月ごと静注、ゾレドロン酸(ゾメタ™・リクラスト™)は年1回の点滴投与となります。静注製剤や間欠投与の経口薬は、投与数日後の間に発熱、筋肉痛、関節痛等の急性期反応を起こします。連日投与と比較して1回の薬剤量が多いことが原因と思われますが、投与回数が増加するにつれ発生しなくなります。薬剤は骨に吸着し長期にわたって存在するため、投薬中止後も効果が急速に消失することはありません。一般に経口投与されたBP製剤は2～3%のみが吸収され、そのうち半分が骨に到達し、残りは腎より排泄されます。リセドロン酸、エチドン酸、ゾレドロン酸は、腎機能障害時は禁忌です。

女性ホルモン

骨粗鬆症の保険適用外ですが、ホルモン補充療法で使用すると、骨折予防効果が認められます。

選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)

骨組織や脂質代謝に対してはエストロゲン作用を示し、乳腺や子宮に対しては抗エストロゲン作用を示します。骨密度の増加はわずかですが、椎体骨折予防に有用です。副作用として、更年期症状の悪化や静脈血栓塞栓症があります。乳癌時のアロマターゼ阻害薬との併用は推奨されません。ラロキシフェン(エビスタ™)とバセドキシフェン(ビビアント™)があります。〔297頁参照〕

ビタミンK

蛋白質中のグルタミン酸残基をγ-カルボキシ化(Gla化)する反応に必要な補酵素として働きます。骨の成分であるオステオカルシンがGla化されると、Caと結合出来るようになります。VKが不足すると、低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)の血中濃度が上昇します。抗凝固薬であるワルファリンとの併用はできません。メナテトレノン(グラケー™)があります。

カルシトニン

破骨細胞の働きを低下させます。骨粗鬆症の痛みをとるのに有用で、セロトニン神経系を介した作用と考えられています。

薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)：顎骨が歯肉を介さずに露出し、8週間以上治癒しない状態が持続します。歯は上皮を貫通して顎骨に植立しているため、歯の感染は容易に顎骨内に到達します。顎骨を被覆する口腔粘膜も薄いため、損傷を受けやすい状態にあります。顎骨は他の骨より血流に乏しく、壊死が発生しやすい性質があります。ビスホスホネートや抗血管新生薬は、新しい骨の形成を阻害するため、壊死を起こしやすくします。骨粗鬆症治療開始前に侵襲的な歯科治療を終えておくことが推奨されます。

副甲状腺ホルモン(PTH)

PTHは、骨形成も骨吸収も促進させるホルモンです。連続的な投与では骨吸収が優位となりますが、間欠的な投与では骨形成が優位となります〔275頁参照〕。投与期間が2年に限られ、中止後急速に骨粗鬆症が進むことがあり、BP製剤への引き継ぎが望まれます。PTHのN端34個のアミノ酸よりなるテリパラチドには2製剤あり、フォルテオ™は連日、テリボン™は週1回投与します。PTH受容体は血管にも存在するため、血管拡張作用による血圧低下と嘔気に注意が必要です。テリパラチドの連日投与では、まず骨形成が促進され、その後骨吸収も促進します。週1回の間欠投与では、投与を継続すると骨吸収が低下します。新規に認可されたPTHrPのN端34個のアミノ酸よりなるアバロパラチド(オスタバロ™)は、骨同化作用をもたらす受容体であるRGへの親和性が高く、異化作用をもたらすRO対し1600倍の親和性を持ちます(テリパラチドは3倍)。アバロパラチドは連日皮下自己投与を行い、投与期間は18ヵ月に限られます。

骨ページェット病、骨腫瘍の患者には禁忌です。

抗RANKL抗体

RANKは破骨細胞状にある受容体で、TNFファミリーの破骨細胞分化誘導因子(RANKL)が結合すると、破骨細胞は成熟・活性化されます。生体では、可溶性LANKのオステオプロテゲリン(OPG)がRANKLと結合することにより、破骨細胞の活動を負に調整していますが、RANKLに対する抗体は類似の機序で骨吸収抑制作用を示します。薬剤投与後の効果発現が早く、骨吸収が強力に瞬時に抑制され、骨からのカルシウムとリンの放出が急激に低下します。あらかじめ、ビタミンDを投与してカルシウム濃度を上昇させておくことが勧められます。骨吸収が強い場合、ビスホスホネートやSERMの前投与を行うこともあります。顎骨壊死や非定型大腿骨骨折の副作用があります。抗RANKL抗体中止後はPTH同様急速に骨密度の低下が起こりますので、他の薬剤への引き継ぎが必要です。デノスマブには2製剤あり、ランマーク™は4週間ごとに、プラリア™は6ヵ月ごとに皮下注します。デノスマブとゾレドロン酸の多発性骨髄腫患者に対する比較試験があり、骨関連事象や全生存期間に有意差はありませんが、デノスマブは腎障害が少なく低Ca血症が多いという結果でした。

抗スクレロスチン抗体

Wntは、low-dencity lipoprotein receptor-related protein 5(LRP5)もしくはLRP6とfrizzledと複合体を作ることにより、骨形成促進と骨吸収抑制を行います。骨細胞から分泌されるスクレロスチンはこの作用を阻害します。スクレロスチン作用を中和する抗スクレロスチン抗体は、骨吸収抑制と骨形成促進の両作用を持ち、強い骨密度増加作用を示します。椎体骨折及び非椎体骨折の抑制効果を認めます。ロモソズマブ(イベニティ™)は月1回、12ヵ月間皮下注投与します。血清カルシウム低下が危惧されますので、活性型ビタミンDやカルシウム薬の併用が必要です。12ヵ月の投与で、腰椎骨密度を12.1%上昇させたデータがあります。投与終了後は急速に骨密度が低下しますので、ビスホスホネートやデノスマブに切り替える投与が必要です。心血管系事象の発現を高めるデータがあり、虚血性心疾患や脳血管障害のある症例は、イベント発生から1年以内は使用しないよう警告がなされています。

薬剤の併用に関するエビデンスは少ないですが、ビタミンD製剤は多くの薬剤との併用に有効性が認められています。最も骨密度上昇が期待できる併用はデノスマブとテリパラチドの併用であり、12ヵ月で腰椎の骨密度が9.1%の上昇を認めたデータがあります。但し、デノスマブ後のテリパラチド投与で骨密度の減少の報告があり、この逐次投与は避けた方がよいでしょう。一般に薬剤を併用する場合は、骨吸収抑制薬の前に骨形成促進薬を使用するアナボリックファーストが推奨されています。

癌の骨転移には、ゾレドロン酸及びデノスマブが使用されます。後者は、多発性骨髄腫や骨巨細胞腫にも有効です。

荷重骨(肋骨、骨盤骨、大腿骨、脛骨等)の骨折は、骨密度の低下より骨形成低下によるマイクロクラックの集積を原因とすることがしばしばあります。骨軟化症や大理石骨病でも、同様の原因で骨折がおこります。このような病態に、骨吸収抑制薬は適切でなく、骨形成促進薬の適応となります。

薬価(年間)：多くの骨粗鬆症治療薬は高くても5万円以下ですが、副甲状腺ホルモンと抗スクレロスチン抗体は34万～63万円程度となります。

穿刺液

外部参照　各種穿刺法　http://www.nishimuraiin.com/kensa/puncture.html

髄液検査

髄液は、脳や脊髄の周り(くも膜下腔)と脳室内に存在する液体で、総量は140ml～150ml程です。髄液は、脳の中央にある空洞である脳室内で、一日に約500ml産生され、脳の上の方にあるくも膜顆粒から静脈洞に吸収されます。髄液の役割は、物理的な衝撃から脳を守ること、神経細胞の浸透圧平衡の保持、中枢神経系の老廃物の処理などです。髄液を採取して調べると、髄膜炎(軟膜とくも膜を主体とする炎症)をはじめ様々な中枢神経疾患を診断することができます。ただし、頭蓋内圧亢進、脳ヘルニアを疑う場合、凝固障害がある場合は、腰椎穿刺は原則禁忌です。

腰椎穿刺を行う場合は、L3/4、L4/5、L5/S1のいずれかより行います。左右の腸骨稜の先端を結ぶJacoby線が、第4・第5腰椎の棘突起間にあたることを目安にします。患者はやや硬いベッドに側臥位で寝かせ、膝を抱えて臍をのぞき込むようにして体を丸くし、棘突起間が広がるようにします。肩甲骨部と骨盤がベッドに対して垂直になるようにします。場合によっては穿刺点の皮下に麻酔薬を注入したり、ミタゾラム等の鎮静薬を使用します。

穿刺は通常は21～22Gのスパイナル針を使用します。水平に、やや頭側に向くように穿刺します。水平であることを確認するには目線を穿刺部の高さに置くことが大切です。針を進める際は必ず内筒を挿入した状態で行います。平均45～55㎜で硬膜に達することが出来ます。髄液の採取は自然滴下で行います。脱水等で髄圧が低下して採取しにくいときは、マノメーターを傾ける、軽く咳をする等の工夫を行います。シリンジでの吸引は勧められません。

検査後、頭痛がおこることがあります。穿刺した穴から髄液が漏れ出て、髄液量が減少することが原因です。頭痛は立位で増強し、臥位になると徐々に軽快していきます。細い針を使ったり、検査後針を引き抜く際に、内筒を入れてから引き抜く等の工夫により、頭痛の軽減予防を行います。

正常の髄液は無色透明ですが、細胞数が増加すると白色に混濁します。スピッツを光にかざして軽く振ると、少数の細胞でも光に反射して観察されます(日光微塵)。

	正常値	増加	減少
髄液圧	75～170㎜H_2O	髄膜炎(ウイルス性を除く)、脳腫瘍、水頭症、静脈洞血栓症	
細胞数	5/μL以下	髄膜炎	
蛋白	10～40mg	髄膜炎、ギランバレー症候群、多発性硬化症、自己免疫性脳炎、髄腔内出血	
糖	50～75mg/dl 血糖値×0.6～0.8		髄膜炎(ウイルス性を除く)
外観	無色透明	血性：脳出血、くも膜下出血 キサントクロミー：HbがI-Bilに変化し、淡黄色を呈するものです。3時間以上経過した頭蓋内出血を示します。血中D-Bilが高値の時は、髄液に移行して黄色調となることがあります。	

髄液中の細胞変性は極めて早く起こり、冷蔵では防げません。検体採取後1時間以内の検査が必要です。細菌性髄膜炎の起炎菌は成人の場合、肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌が大部分です。いずれも莢膜をもった細菌です。髄膜炎菌は低温で死滅しますので、髄液検体で細菌培養を行う場合は、検体を冷やさ

ずに検査所に届けないといけません。髄液中の14種の病原体をnested PCR法で検出するmultiplex-PCR髄膜炎･脳炎パネルも使用可能です。単純ヘルペス脳炎の可能性がある場合は、検査結果を待つことなく直ちにアシクロビル(ACV)の投与を行います。

近年､梅毒罹患者が増加しており､梅毒性髄膜炎には注意が必要です。髄液蛋白の上昇､髄液中TP抗原陽性､FTA-ABSテスト陽性です。

Queckenstedt test （頸静脈圧迫試験）
腰椎穿刺の際、両側頸静脈を圧迫すると，正常では脳脊髄液圧は10秒以内に100～300mmH_2O程度圧が上昇し、圧迫を解除すると速やかに前値に戻ります。静脈圧迫により脳脊髄液の頭蓋からの静脈還流が遅延するため、頭蓋内圧が上昇します。これらが、十分に起こらないときや緩徐な時は、脊髄腔に狭窄または閉塞があり穿刺部位と頭蓋内との間の交通が断たれていると考えられます。頭蓋内圧亢進している患者では禁忌の検査です

髄液の流れ
髄液は、脳室内の脈絡叢で70%、脳室上衣で30%が産生され、上矢状洞近傍のくも膜顆粒から静脈洞に吸収されます。通路は、側脳室→Monro孔→第3脳室→中脳水道→第4脳室→Luschka孔(側孔),Magendie孔(正中孔)→くも膜下腔→くも膜顆粒→上矢状静脈洞となります。髄液は、脊髄では産生されません。

頭蓋内圧低下薬
アセタゾラミドは、脳脊髄液の産生を減少させることにより脳圧を低下させます。

蛋白細胞乖離：髄液中の蛋白が上昇して細胞数が正常値を示す現象を言います。
ギランバレー症候群(GBS)が主たる原因疾患ですが、GBS発症1週間以内では20～30%で蛋白が正常値を示すことがあります。逆に細胞数が増加するGBSも10%程度みられます。GBSは、急性/亜急性に上行する対称性の運動障害に感覚障害が伴うものですが、いずれか一方のこともあります。腱反射は、低下または消失します。自律神経障害を伴うこともあります。

慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)でも、蛋白細胞乖離を認めます。CIDPはGBSと症状は似ていますが経過が長く､GBSが発症から4週間以内にピークに達しその後回復していくのに対し、CIDPは数ヵ月～数年にわたって進行していきます。GBSは、321頁を参照してください。
Bickerstaff脳幹脳炎はガングリオシド抗体(GQ1b抗体)を原因とし、眼球運動障害､運動失調､弛緩性運動麻痺があり、蛋白細胞解離を伴います。

神経伝導検査：末梢神経障害を診断する最も有力な検査です。運動神経伝導検査では､神経の走行に沿って数カ所で電気刺激を加え､神経の支配筋からの複合筋活動電位(CMAP)を記録します。感覚神経伝導検査では､感覚神経を電気刺激し､その神経の他の部位で感覚神経活動電位(SNAP)を記録します。これらの遠位潜時､伝導速度､振幅､持続時間のパラメーターから診断します。伝導速度は､2カ所で神経を刺激し､2点間の距離をCMAPの潜時差で除することで求めます。軸索障害は､振幅は低下しますが､軽度の場合は伝導速度は保たれます。脱髄では跳躍伝導が障害されるため､遠位潜時延長や伝導速度の低下がみられます。

IgG index　　基準値　0.7以下
髄液内でのIgG産生の程度を推測する指標です。多発性硬化症では中枢神経内でBリンパ球が抗原特異的にクローン性増殖しています。髄液中のIgGにはこれらの細胞が髄腔内で産生するものと､血清中から移行したものの両者があります。これに対し髄液中のアルブミンは、全て血清から移行してきたものです。髄液中と血液中のIgGとアルブミンより､髄腔内でのIgG産生の程度を推測できます。IgG index は次式で計算できます。
{髄液IgG(mg/L)×血清アルブミン(g/L)}/{髄液アルブミン(mg/L)×血清IgG(g/L)}

この数値が基準値以上の場合、IgGが髄腔内で産生されていると推測することができます。
高値となるのは、多発性硬化症、亜急性硬化性全脳炎、脳炎、髄膜炎、神経梅毒、中枢神経性SLE等です。

抗体の検出部位
中枢神経系の自己免疫疾患の診断に必要な抗体の検出場所は、疾患により異なります。
髄液：抗NMDA受容体抗体、抗GFAP抗体
血液：抗Hu抗体、抗LGI1抗体、抗アクアポリン4抗体

その他の髄液検査

Cl^-：高値:尿毒症　低値:結核性髄膜炎(特異性に乏しく、診断価値は低い)。

乳酸：細菌の嫌気性解糖にて産生されますので、ウイルス性髄膜炎との鑑別に利用されます。ミトコンドリア脳筋症では、血中濃度以上の上昇が見られます。

オリゴクローナルIgGバンド：電気泳動によって、γ-グロブリン分画に出現する血清ではみられない多クローン性のM蛋白様のバンドです。免疫グロブリンの質的異常を示し、中枢神経内での免疫グロブリン産生を示唆します。多発性硬化症(MS)でみられる所見ですが、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)でもまれにみられます。

Myelin basic protein(MBP)：髄鞘構成蛋白です。髄鞘が破壊されると上昇します。MS、ADEM、視神経脊髄炎、神経ベーチェットで増加します。

IL-6：急性型神経ベーチェット病(ANB)、慢性進行型神経ベーチェット病(CPNB)、中枢神経性SLEで上昇します。CPNBでは、17pg/mL以上が治療の目安です。

ネオプテリン・CXCL10：HTLV-1関連脊髄炎(HAM)にて増加します。いずれも急速進行例で著増します。

アミロイドβ42：アルツハイマー型認知症(AD)では、組織内で凝集し老人斑を形成するため、逆に髄液中への移行が減少して低下します。アミロイドPETが過去に沈着した総量に関連するのに対し、現在の組織内での新たな凝集と関連します。アミロイドβ40は脳内での重合沈着が少ないため、脳脊髄液のアミロイドβ42/40比の低下は脳内アミロイドの蓄積を反映し、ADを疑わせますが、レビー小体型認知症でも低下することがあります。抗Aβ抗体薬の投与の検討に有用です。

タウ蛋白：神経軸索内の微小管結合蛋白です。細胞の変性破壊で増加します。AD、CJDで増加します。リン酸化タウ蛋白(p-tau181,p-tau217)は、Aβの重合・沈着により誘発されたタウ代謝障害を示し、ADの進行を反映します。タウPETは過去の集積の総量を示します。

14-3-3蛋白：神経細胞のシナプスに多く発現している蛋白です。プリオン病で増加します。PrP構造変換能を利用して微量のPrP^{Sc}を検出するRT-QuIC法は、髄液を検体として行われ、感度が高くプリオン病診断に有用です。

Nonne-Apelt、Pandy：グロブリンに反応するとされていましたが、特異性が低く、現在ではほとんど行われません。

無菌性髄膜炎

急性髄膜炎の症状があるものの、髄液のグラム染色及び培養が陰性の疾患です。髄液細胞数は100～500/mm^2でリンパ球優位に増加し、髄液中の蛋白は正常もしくは軽度上昇します。糖は正常かやや低下しています。脳脊髄液糖/血糖比が0.6以下の場合は、ウイルス性以外の原因を考えます。細菌性と無菌性の鑑別に髄液の乳酸値や血清プロカルシトニン値も有用です。夏～秋に流行し、大部分がウイルス感染が原因で、その70～80%をエンテロウイルスが占めます。ムンプスも原因となりやすいウイルスです。ウエストナイルウイルス髄膜炎では、例外的に髄液蛋白が高度に上昇します。単純ヘルペスによるものは髄液糖が軽度低下することがあり、意識障害等を認めるときは脳炎を疑います。リケッチアやマイコプラズマや様々な微生物の感染だけでなく、悪性腫瘍、自己免疫疾患、薬剤(NSAIDs等)も原因となり得ます。

発熱、頭痛、嘔吐等の髄膜炎症状はみられますが、項部硬直を含めた髄膜刺激症状は半数程度にしかみられません。

ヘルペスウイルスなど治療薬が存在している場合は原因療法を行いますが、多くは対症療法にとどまります。

多発性硬化症

空間的多発性と時間的多発性を満たす中枢神経系脱髄疾患のうち、原因不明の疾患です。原因抗体等の病因が見つかれば、同疾患から分離されます。無症状のものは含めません。脳血液関門を越えて脳実質内に流入したT細胞やB細胞による炎症性脱髄です。病巣の辺縁ではミクログリアが活性化され、鉄沈着を伴うようになります。進行性MSでは、皮質病巣が増加します。

1:3で女性に多く、20歳代後半が発症年齢のピークです。視力障害、複視、運動障害、感覚障害、小脳失調や、脊髄後索の病変を示すLhermitte徴候(頭を前屈させると背中から下方に電撃痛)がみられます。

急性期はステロイドパルス療法や血漿浄化療法を行います。自己免疫を抑える免疫調整薬にはフマル酸ジメチル、インターフェロンβ、グラチラマー酢酸塩が、リンパ球の中枢神経系への障害作用を抑える分子標的薬にはフィンゴリモド、シポニモド、ナタリズマブ、オファツムマブがあります。これらにより、症状の再発や進行を抑えます。〔540頁参照〕

胸水検査

胸水は、心嚢水や腹水とともに漿液腔液のひとつです。胸水は、肺と胸壁に挟まれた胸腔に存在する液体で、正常者でも約10～20mL存在しています。胸水は呼吸において移動する肺と胸壁間の潤滑油として働きます。

胸水を採取する場合、通常、大胸筋､広背筋､第5～8肋間で囲まれた安全三角と言われる場所から行います。局所的に胸水が存在する場合はエコーで確認して適切な場所で穿刺します。なお、緊張性気胸での脱気の場合は、第二肋間鎖骨中線上で穿刺を行います。神経血管束を避けるため、肋骨上縁での穿刺が言われてきましたが、ばらつきが多く必ずしも拘る必要はありません。

胸水の生成

胸水は壁側胸膜の毛細血管から産生され、壁側胸膜のリンパ系から吸収されます。壁側胸膜毛細血管の静水圧は30cmH_2Oであり、胸腔内は-5cmH_2Oの陰圧であるため差し引き35cmH_2Oの圧で胸水を生じる方向に働きます。壁側胸膜毛細血管の膠質浸透圧は34cmH_2Oであり、胸腔内の膠質浸透圧の5cmH_2Oより高く、差し引き29cmH_2Oの圧で胸水を減じる方向に働きます。両者を合わせると、6cmH_2Oの圧で胸水を生じる方向に働きます。臓側胸膜の血液は肺静脈に還流するため、毛細血管の静水圧は壁側胸膜より6cmH_2O低く、正常では、胸腔内との駆動圧は生じず、胸水の産生にはほとんど関わりません。臓側胸膜が壁側胸膜より厚いことも、胸水産生に関与しにくいことの一因です。

滲出液を疑う胸水の基準(Lightの基準)

総蛋白濃度　胸水/血清＞0.5
LDH　　胸水/血清＞0.6　もしくは
血清LDHの正常上限の2/3以上
上記3項目のうち1つでも満たせば滲出性胸水と診断します。

胸水の性状や検査所見からの推定

血性胸水は、悪性疾患、結核性胸膜炎、膠原病を考えます。

好中球の存在は急性炎症、リンパ球の存在は慢性炎症(結核､悪性腫瘍､サルコイドーシス等)、好酸球の多いときは寄生虫症､薬剤性､気胸を考えます。

pHは、正常は約7.6、漏出液は7.4～7.55、滲出液は7.30～7.45。胸水のpHは空気に触れると変化するので､検体は密閉が必要です。PHが7.2以下で、糖が40mg/dL以下の場合は、膿胸が疑われます。

糖が低下するのは､膿胸､リウマチ性胸膜炎､ループス胸膜炎､結核性胸膜炎､悪性胸水､食道破裂による胸水です。特に著明に低下するのは、膿胸とリウマチ性胸膜炎です。

アデノシンデアミナーゼ(ADA)が40U/L以上で､LDH/ADA比が0.6以下の場合は､結核性胸膜炎を疑います。悪性リンパ腫､細菌性胸膜炎､膿胸､悪性胸膜中皮腫でもADAは増加しますが､これらではLDHがより高くなりLDH/ADA比は0.6を超える値となります。

CEA 5ng/mL以上は悪性胸水を疑わせます。ヒアルロン酸100μg/mL以上で悪性胸膜中皮腫を疑います。

トリグリセリド：110mg/dL以上の時は、乳び胸水を考えます。

滲出性胸水は片側性が多く、漏出性胸水は両側性が多い傾向があります。

胸水と腹水と卵巣良性腫瘍(卵巣線維腫等)の合併をMeigs syndromeと言い、腫瘍を切除すると胸水も腹水も速やかに消失します。なお、良性卵巣腫瘍以外の骨盤内腫瘍によっても同様の現象が起こることがあり、pseudo-Meigs syndromeと言われます。CA-125がしばしば上昇するなど、癌性腹膜炎との鑑別が難しいことがあります。腹水細胞診が陰性であることが鑑別点です。

腹水検査

正常者においては、腹腔内には50mL以下の体液が存在しています。生理的限度を超えて腹腔内に貯留した体液を腹水と定義されています。穿刺する際は、患者を仰臥位にし、水平もしくは頭側を30～45度上げた位置にします。穿刺部位は、下腹壁動脈への誤穿刺を避けるため、臍と左上前腸骨棘を結ぶモンロー･リヒター線の外側1/3(逆マックバーニー点)、またはその反対側(マックバーニー点)で行います。臍直下2～3cmも安全に穿刺が行える場所です。穿刺する際は、皮膚を下方に引っ張るZトラック法が推奨され、針の抜去後の腹水漏出のリスクを減少させます。

腹水の漏出液と滲出液の判断の目安

	漏出液	滲出液
比重	1.015以下	1.018以上
蛋白濃度 (g/dL)	2.5以下	4.0以上
アルブミン(血清ー腹水) (g/dL)	1.1未満	1.1以上
蛋白比 (腹水/血清)	0.5未満	0.5以上
LDH (U/L)	400未満	400以上
LDH比(腹水/血清)	0.6未満	0.6以上
細胞成分	少ない	多い

pHは、胸水と異なり、腹水では鑑別には役立ちません。

その他の腹水から得られる情報

血清腹水アルブミン勾配(SAAG):血清アルブミン濃度と腹水アルブミン濃度の差です。
1.1g/dL以上の場合は、肝硬変や心不全等による門脈圧亢進を考えます。
腹水トリグリセリド：110mg/dL以上の時は、乳び腹水を考えます。

特発性細菌性腹膜炎(SBP)

外科的治療を要する腸管障害等の疾患や腹腔内臓器の炎症がないにもかかわらず、感染性の腹水を有する状態です。腹水培養が陽性で腹水中の多核白血球を250/㎜^{3}以上認めます。代表的な基礎疾患は非代償性肝硬変で、免疫機能低下を伴う状態で、一過性の菌血症等により腹水中に細菌が侵入し増殖するものです。腹水の細菌培養と好中球数算定で診断しますが、培養結果を待つことなく、疑った場合は直ちに治療を開始します。好中球エステラーゼ試験紙法は、迅速に判断でき有用です。起炎菌は腸内細菌が多く、第3世代のセフェム系抗菌薬を第一選択とします。再発が多く、予防にはニューキノロン薬等を使用します。

腹膜透析関連腹膜炎

腹膜透析時におこる感染症で、カテーテル等による外因性感染と、経腸管の内因性感染があります。①腹痛あるいは透析廃液混濁②廃液中の白血球数100/㎜^{3}以上かつ好中球が50%以上③廃液の培養陽性のうち、2項目以上を満たす場合に診断します。治療は、グラム陽性菌に対する第1世代セフェムとグラム陰性菌に対する第3世代セフェムの腹腔内投与で開始し、細菌学的検査判明後に、より適切な抗菌薬に変更します。

骨髄検査

骨髄は血液細胞が作られ成熟していく場所であり、骨髄検査は様々な血液疾患を診断する上で、極めて有用な所見を得ることができます。

骨髄の採取部位として、胸骨と腸骨が使われてきました。高齢者では胸骨の方が造血巣が保持されやすい利点はありますが、現在は安全性から腸骨からの採取が多くなっており、通常は後上腸骨棘の穿刺を行います。その際は、体位は腹臥位よりも側臥位のほうが患者は楽であり、上の膝を軽く曲げ、下の足は延ばしておきます。皮膚及び骨膜を麻酔後、骨髄穿刺針を左右に回転させながら進めていきます。骨髄腔に入ると抵抗がなくなります。骨髄液はシリンジを使って一気に2mL程度採取します。

骨髄から吸引採取した検体は、有核細胞数をカウントし、塗抹標本として検鏡し、ホルマリン固定をして病理標本とします。染色体検査等の種々の検査を行うときは、ヘパリンを入れた注射器で2度目の吸引を行います。

細胞数(有核細胞数)の基準値は10～25万/μL程度です。ただ、末梢血の混入や検体の凝固により不正確になりやすいので、参考程度に止めます。

骨髄を骨梁ごと採取して骨髄組織を得るのが、骨髄生検です。骨髄吸引ができない場合や骨髄の細胞密度を正確に把握したい場合等で行います。

骨髄が低形成となる疾患に、再生不良性貧血や低形成骨髄異形成腫瘍(低形成MDS)があります。異形成の有無や芽球の増加の有無は診断に重要です。発作性夜間ヘモグロビン血色素尿症やヘアリー細胞白血病も低形成となることがあります。

骨髄が正～過形成となる疾患に白血病があります。急性骨髄性白血病では芽球が全有核細胞の20%を超えますが、一部の遺伝子異常を持つものは比率にこだわりなく診断します〔66頁参照〕。急性リンパ性白血病では、芽球比率は全有核細胞の20～25%を超えるとされます。MDSは、芽球比率が20%以下で同一系統の細胞に10%以上の異形成があるときに診断されます。悪性リンパ腫の骨髄浸潤を診断するには、塗抹標本より生検標本が有用です。特に濾胞性リンパ腫では骨梁周辺に浸潤するため生検標本が役立ちます。多発性骨髄腫ではクローナルな形質細胞を10%以上認めます。慢性骨髄性白血病では各分化段階の顆粒球系細胞が著しく増加します。真性赤血球増加症では3系統の細胞が全て増加しますが、芽球の増加は伴いません。本態性血小板血症では巨核球が著増し、深い分葉や過分葉の大型の成熟した巨核球を認めます。

骨髄内の赤芽球は、赤芽球癆では著しく減少しますが、溶血性貧血では増加します。

骨髄の細胞比率(ミエログラム)　　Wintrobeより

顆粒球系(%)		赤芽球系(%)		その他(%)とM/E比	
骨髄芽球	0.2～ 1.5	前赤芽球	0.2～ 1.3	リンパ球	11.1～23.2
前骨髄球	0.2～ 4.1	好塩基性赤芽球	0.5～ 2.4	形質細胞	0.4～ 3.9
骨髄球	8.2～15.7	多染性赤芽球	17.9～29.2	単球	0～ 0.8
後骨髄球	9.6～24.6	正染性赤芽球	0.4～ 4.6	骨髄巨核球	0～ 0.4
杆状核球	9.5～15.3			細網細胞	0～ 0.9
分節核球	6.0～12.0				
好酸球	1.2～ 5.3			M/E比	1.5～3.3
好塩基球	0 ～ 0.2				
小計	50.4～70.5	小計	18.4～33.8		

数値は成書により、かなり差があります。

血球の染色法

メイ・ギムザ染色

メイ・グリュンワルド液で細胞質と細胞内顆粒を染め、ギムザ液で核を染める二重染色法です。塩基性側に等電点をもつ赤血球、蛋白質、好酸性顆粒は赤色～橙紅色に染まり、酸性側に等電点をもつ核、好塩基性顆粒、アズール顆粒は青色～赤紫色に染まります。

ペルオキシダーゼ染色

顆粒球系と単球系の細胞には、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)が存在します。これらの系列とリンパ系細胞との鑑別に使用します。芽球の3%以上が陽性であれば、急性骨髄性白血病、3%未満であれば急性リンパ性白血病と診断します。3%未満の場合でも他の条件によりM0やM7に分類されることがあります。ALLでMPO陽性となる細胞は､骨髄中に残存する正常な骨髄芽球であり､ALL細胞の一部がMPO陽性を示しているのではありません。

慢性骨髄性白血病が急性転化した場合、芽球が骨髄系かリンパ系かの鑑別にも用いられます。

MPOが陰性であっても、細胞表面マーカー解析で細胞質内MPOの発現が検出されることがあります。

PAS染色

血球内の多糖類が過ヨウ素酸で酸化されるとアルデヒド基を生じ、シッフ試薬により赤紫色を呈することを利用する染色です。ALLでは､粗大顆粒状に染まります｡赤白血病の、巨赤芽球様の細胞は強いびまん性、顆粒状の陽性となります。

エステラーゼ染色

エステラーゼは、リソソームに含まれる脂肪酸エステルを加水分解する酵素です。ナフトールが遊離し、アゾ色素を形成して沈着します。2種類の染色法が存在します。

非特異的エステラーゼは、αナフチルブチレートもしくはαナフチルアセテートを基質とし、単球系細胞、細網細胞、巨核球性細胞で強陽性を示し、NaFで阻害されます。

特異的エステラーゼは、ナフトールAS-Dクロロアセテートを基質とし、好中球系細胞に強く反応します。

この両者の二重染色をすると、骨髄系、単球系を同時に染色することができます。FAB分類のM4、M5、M7の型決定に利用されます。エステラーゼ染色陰性の場合でも単球系細胞を否定できません。

鉄染色

血液細胞内や組織内のフェリチンやヘモジデリン等の非ヘモグロビン鉄を染色する方法です。フェロシアン化カリウムが3価の鉄イオンと結合して、ベルリンブルーが生成されます。鉄顆粒の認められる赤芽球は鉄芽球と呼ばれます。鉄芽球の増加は、巨赤芽球性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血、サラセミアでみられます。赤芽球の核周囲1/3以上に鉄顆粒を5個以上認めるものを環状鉄芽球と言い、鉄芽球性貧血、骨髄異形成症候群、鉛中毒でみられます。*SF3B1*変異を伴う低芽球性MDSの特徴的な所見でもあります。

染色体検査を行うときは、検体を37℃､5%CO_2存在下で培養後、分裂阻害薬(コルセミド溶液)を添加して細胞分裂中期で停止させます。細胞を回収後低張液で膨張させ､カルノア液で固定します。

無効穿刺(dry tap)

骨髄穿刺を行っても、骨髄血の吸引採取ができない場合を言います。白血病細胞の増殖が強くて、骨髄内に細胞がぎっしり詰まった場合におこります。白血病以外では、骨髄線維症、リンパ系腫瘍疾患、骨髄癌腫症でもおこります。

骨髄像を知るには、骨髄生検が必要となってきます。

骨髄線維症

骨髄の細網線維と線維芽細胞の増生がみられる疾患です。原発性骨髄線維症(primary myelofibrosis：PMF)と二次性骨髄線維症があります。PMFでは*JAK2*､*CALR*､*MPL*等の遺伝子変異を認めます。初期のpre PMFでは巨核球や顆粒球系の細胞が増加し、これらよりのサイトカインのため骨髄の線維化が生じovert PMFとなります。白血球増加、白赤芽球症、LDH上昇、脾腫がみられます。

尿検査

尿は、体内の老廃物を排出することを目的とした液体です。腎臓の糸球体の基底膜等の網によって濾されて原尿になり、尿細管で必要な物質と99%の水分を回収して、残りが尿となります。尿は体の様々な異常を反映するため、健康状態を判断する手軽で重要な検体です。尿は淡黄色～黄褐色をしており、これは尿細管で産生されるウロクロム色素によるものです。

尿の量と排尿の回数

成人の1日尿量は、800～1600mL程度です。400mL以下に減少した場合を乏尿と言い、50～100mL以下に減少した場合を無尿と言います。多尿は1日尿量が3,000mL以上もしくは40mL/kg以上とされています。

尿量が減少すると老廃物を十分に排泄できなくなります。原因として脱水・出血・ショックなどによる腎血流量の減少が原因となる腎前性、腎の実質や間質の障害によっておこる腎性、尿路の通過障害による腎後性に分けられます。

尿量が多くなる原因には、腎の尿濃縮機能障害による水利尿と、浸透圧物質が増加することによりおこる浸透圧利尿があります。水利尿の原因には、飲水過多、尿崩症、腎性尿崩症があります。心因性多飲症では夜間の尿量はあまり増加せず、中枢性尿崩症では血清浸透圧とNaの上昇と尿浸透圧の低下を認めます。浸透圧利尿を来す疾患として多いのは糖尿病です。医原性ではSTLG2阻害薬によるものがあり、投与直後から1日500ml程度増加しますが、多くの場合1週間ほどでもとの尿量に戻ります。水分だけでなく塩分の過剰摂取も、ナトリウム利尿のため多尿となります。

抗利尿ホルモン(ADH)は、夜間に分泌を増加させ、夜間尿量を減少させています。夜間の尿量が増加している状態を夜間多尿と言い、夜間多尿指数(NPi:夜間尿量/24時間尿量)が65歳以上で33%、若年成人で20%を超える場合とされています。心不全時には昼間の腎血流が低下して尿量が減少し、下腿の浮腫等により水分が貯留しますが、夜間は臥床することにより静脈環流量が増加して夜間多尿となり、しばしばNPiが50%程度になります。閉塞性睡眠時無呼吸症候群では、気道閉塞により胸腔内圧が陰圧になり、静脈環流が増加し、心拍出量の増加とBNPの上昇により夜間多尿になります。高齢者や脳血管障害患者は、夜間のADH分泌の上昇が十分に起こらず夜間多尿になることがあります。治療薬としてデスモプレシンが有効です。

排尿回数が増加した状態を頻尿と言います。通常健常人は24時間で5～8程度の排尿回数ですが、これを超える場合に頻尿と考えます。頻尿の原因には、前立腺肥大症、膀胱炎、尿道炎など多数存在します。女性の頻尿で尿沈渣に異常がない場合、過活動膀胱を第一に鑑別します。夜間頻尿は、「夜間に排尿のために1回以上起きなければならないという愁訴」と国際禁制学会により定義されています。夜間多尿、膀胱蓄尿障害、睡眠障害が病因となります。膀胱蓄尿障害の原因疾患として、過活動膀胱、間質性膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、骨盤臓器脱があります。夜間多尿や頻尿の診断及び治療効果の判定には排尿日誌が有用です。薬剤では、カルシウム拮抗薬、抗コリン薬、クロルプロマジンが夜間頻尿の原因となります。

下部尿路症状(LUTS):蓄尿症状(昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁)、排尿症状(尿勢低下、尿線分割、尿線散乱、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下)、排尿後症状(残尿感、排尿後尿滴下)を指します。夜間頻尿が最多です。

過活動膀胱(OAB):尿意切迫感が主症状であり、頻尿を伴います。尿失禁を伴う場合をOAB-wet、伴わない場合をOAB-dryと言います。尿意切迫感は、我慢が困難な強い尿意です。膀胱の過剰な充満感は、通常より早くもしくは過度に強く膀胱が満たされている感覚を伴いますが、尿意切迫感と異なり排尿を我慢することが可能です。

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群:膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感または不快感があり、尿意亢進や認容などの下部尿路症状を伴い、混合しうる疾患がない状態の総称です。膀胱内にハンナ病変(正常の毛細血管構造を欠き、赤粘膜として確認される)があるものを間質性膀胱炎とし、それ以外を膀胱痛症候群とします。

尿失禁について：尿失禁は、尿が不随意に漏れる現象です。
切迫性尿失禁：急に起こる我慢することができない尿意に伴うもので、過活動膀胱にみられます。
腹圧性尿失禁：労作、運動、咳、くしゃみ等により腹圧が上昇しておこります。
持続性尿失禁：尿道括約筋の欠損や損傷、尿管異開口、尿管膣瘻、膀胱膣瘻等によっておこります。
機能性尿失禁：身体的・精神的障害(認知症等)によって、トイレに行くことが間に合わない状態です。**溢流性尿失禁**：下部尿路閉塞や膀胱収縮障害のため過剰な膀胱充満が生じることによる失禁です。

夜間頻尿診療ガイドライン(第2版)
https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/37_nocturia_v2-2.pdf

過活動膀胱診療ガイドライン(第3版)
http://japanese-continence-society.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20221004153031-5AE38BBCAB689D6F748E8B038251EF44EBE396B12DA7B8074DE44A39CC6A3914.pdf

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン
https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/35_interstitial_cystitis.pdf

ネフロン：ネフロンは、腎臓において尿を作る構成単位です。血液を漉して原尿を作る糸球体と、原尿から水分、電解質、各種物質を再吸収して尿を作る尿細管からなり、尿細管は、近位尿細管、ヘンレ係蹄、遠位尿細管で構成されます。ネフロンは片側の腎臓で約100万個存在し、ネフロンで作られた尿は、集合管に集められ、腎盂に排出されます。ネフロンは、出生後に増加することはありません。

試験紙法：簡単に尿を検査する方法に試験紙法があります。これは試薬を塗った5㎜角ほどの試験紙を尿につけることにより、色の変化で尿の性状を判定するものです。通常細長い台紙に複数個の試験紙が貼り付けてあり、同時に多種類の検査を行うことが可能です。右表はウロピースS™の例です。

検査項目	判定時間	判定の解釈						
ウロビリノーゲン	30秒	㎎/dL	± 正常	+ 2	++ 4	+++ 8	++++ 12	
亜硝酸塩	30秒	亜硝酸ナトリウムとして ㎎/dL	− 陰性	+ 0.15	++ 0.6			
ビリルビン	30秒	㎎/dL	− 陰性	+ 0.5	++ 1.0	+++ 2.5		
ケトン体	30秒	アセト酢酸として ㎎/dL	− 陰性	+ 10	++ 50	+++ 100		
蛋白質	30秒	ヒトアルブミンとして ㎎/dL	− 陰性	± 15	+ 30	++ 100	+++ 300	++++ 1000
ブドウ糖	30秒	㎎/dL	− 陰性	± 50	+ 100	++ 250	+++ 500	++++ 1000
pH	30秒	pH値	5	6	7	8	9	
潜血	30秒	溶存ヒトヘモグロビンとして ㎎/dL	− 陰性	± 0.03	+ 0.06	++ 0.15	+++ 0.75	
		赤血球として 個/μL	− 陰性	± 10	+ 20	++ 50	+++ 250	
白血球	60～120秒	個/μL	− 陰性	+ 10～25	++ 75	+++ 500		
比重	30秒	比重値	1.000	1.005	1.010	1.015	1.020	1.025	1.030

検体の取り方：尿検体の取り方には、初尿、中間尿、早朝第一尿、24時間尿があり、検査目的により適切な尿採取が必要です。初尿は、淋菌やクラミジアの感染症の検査に使用します。初尿と最後の尿を採取せずに排出途中の尿を採取した中間尿は、一般的な検査では適切な採尿法です。早朝第一尿は、尿が濃縮され酸性のため成分が安定しています。睡眠中の臥位の姿勢にて作られた尿ですので、蛋白尿が起立性蛋白尿であるかどうかの判定に有用です。24時間尿は、尿の化学成分を正確に求められますが、尿沈渣には適切とは言えません。検査目的によっては、塩酸や安息香酸を保存薬として使用して検査までの検体の保存を行います。

特殊な検査：有機溶剤使用の職場では、健康管理のために尿中の代謝産物の測定が行われます。トルエンは馬尿酸に、キシレンはメチル馬尿酸に、n-ヘキサンは2,5ヘキサンジオンに、トリクロルエチレンはトリクロル酢酸に代謝されます。

一般的な検査ではありませんが、尿中薬物検査(UDT)も行われます。有用性は薬物によって様々ですが、コカインや大麻に対する特異度は100%あります。ただ、服用量まではわかりません。

尿蛋白

基準値　20～120mg/日以下　0.11g/gCr以下
（ピロガロールレッド法）

腎臓から尿の中に漏れてくる蛋白を検出する検査です。

【陽性となる疾患】慢性腎炎、ネフローゼ症候群、起立性蛋白尿

正常な尿にも蛋白は含まれており、糸球体を通過して尿細管で回収できなかった低分子蛋白や尿細管由来の蛋白です。150mg/日までは正常範囲内です。妊娠中はGFRの増加により尿蛋白は増加しやすく、300mg/日未満は生理的範囲内とします。最も多い蛋白であるアルブミンは大部分糸球体基底膜でブロックされ、漏れ出てくるのは0.1%以下で15～30mgです。

試験紙法では、1+が30mg/dL、2+が100mg/dL、4+が1000mg/dLとメーカー間で統一されていますが、±と3+はメーカー間での統一はありません。PHが8以上のアルカリ尿は偽陽性に、PH3以下の高度酸性尿は偽陰性になることがあります。高比重尿も擬陽性の要因となり、SGLT2阻害薬服用で尿糖により尿が高比重になると擬陽性になります。

尿中蛋白量は、糖尿病性腎臓病や慢性糸球体腎炎の糸球体障害の程度の指標となります。さらに、糸球体をすり抜けた多量の蛋白が尿細管再吸収される際に尿細管に障害を与えますので、尿蛋白が腎機能低下の原因ともなります。糸球体内圧を低下させて尿中蛋白量を減少させるRAA系阻害薬が腎保護作用をもつ一因です。

起立性蛋白尿は、若年者の5%にみられます。腎静脈のうっ滞が原因であり、仰臥位になると蛋白は排泄されなくなります。随時尿で蛋白が検出されても、夜間睡眠の臥床時に膀胱に貯められた早朝尿で尿蛋白の検査をすると陰性になることから診断できます。

多発性骨髄腫の時に出てくるベンスジョーンズ蛋白(BJ蛋白)は、試験紙法では検出することはできません。

IgA腎症等の慢性に経過する疾患は治療薬開発において、有効性の指標が模索されていましたが、尿中蛋白の50%減少が臨床転帰のリスク低下と関連していることが示されました。urine protein:creatinine ratio(uPCR)は、長期的腎予後と2年間のeGFR slopeの両者を予測するのに有用なサロゲートマーカーとなることが大規模臨床試験のメタ解析にて示されています。

一日の尿蛋白の量の推測値

一日の尿蛋白の量を知るには、蓄尿ではかるのが正確ですが、外来診療では無理なので、尿蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)で推測します。これは、標準的な体格の人は一日の尿へのクレアチニン排泄量がほぼ1gであるということに基づいています。蓄尿での測定と異なるのは、患者を標準的な体格に補正したときの蛋白尿であることです。腎臓の機能が極めて悪いときは、クレアチニンの排泄が十分にできなくなるので、この方法は使えません。CKD診療ガイドラインでは、0.15g/gCr未満を正常、0.15～0.49g/gCrを軽度蛋白尿、0.5g/gCr以上を高度蛋白尿としています。

尿道カテーテル：導尿用はネラトンカテーテルが代表的であり、塩化ビニルで出来ています。留置用はフォーリーカテーテルが代表であり、オールシリコン製とラテックス製でシリコンコーティングしたものがあります。オールシリコン製は、ラテックスアレルギー患者に使用可能であること、透明なので内部が観察できること、内腔が広いこと、より長期の留置が可能なことが利点ですが、高価です。カテーテルは14～16F(1Frは1/3mm)のサイズが一般に使用されます。留置用カテーテルのバルーンを膨らます際は、必ず蒸留水を使用します。生理食塩水を使用すると、結晶化して閉塞させることがあります。

糸球体の膜構造とバリア

糸球体内腔とボウマン腔の間の壁は、3層構造になっており、血管内側から、内皮細胞、基底膜、ポドサイトでできています。ポドサイトには足突起が多数存在し、隣のポドサイトの足突起と密接にかみ合っています。このポドサイト間には、スリット膜と呼ばれる膜が存在します。ポドサイトが障害を受けると、足突起とスリット膜が消失し、バリア機能が失われます。糸球体硬化症においては、ポドサイトの脱落がおこり、代わってボウマン嚢上皮細胞が糸球体を覆い、癒着することになり、硬化します。ポドサイトは分裂能を持たないので、一旦失われると補充されません。ポドサイトは、若年者では1糸球体あたり300程度存在しますが、高齢者では100程度まで減少します。

糸球体には、蛋白が漏れ出ないように防ぐバリア機能が存在します。バリア機能には、サイズバリアとチャージバリアが存在します。

サイズバリア：大きな蛋白は、サイズバリアにより糸球体からの漏れを防ぎます。基底膜では、Ⅳ型コラーゲンとラミニンで構成された格子構造がバリアとして働き、その外側では、足突起間にあるスリット膜がバリアとして働きます。スリット膜を構成しているネフリン、ポドシンという蛋白がサイズバリアとして関与していると言われています。

チャージバリア：小さな蛋白質は、電気的反発力を利用したチャージバリアで糸球体よりの漏れを防ぎます。チャージバリアは、糸球体基底膜に存在しているヘパラン硫酸やプロテオグリカンが主体をなしています。これらは陰性荷電しているので、同じく陰性荷電しているアルブミンと反発しあうことが、基底膜の通過を妨げている機序です。

サイズバリアで守られている代表がIgGであり、チャージバリアで守られている代表がトランスフェリンです。それぞれのクリアランス比(selectivity index:SI)を用いると、どちらのバリアの障害で蛋白尿が出ているかがわかります。

SI＝(尿IgG/血清IgG)÷(尿Tf/血清Tf)

SIが0.2以下の時は選択性が高く、アルブミンなどの比較的低分子量蛋白排泄が主体であり、SIが0.2以上の時は，IgGなど比較的高分子量の蛋白も尿中に排泄されていると判断します。SIが0.7以上の場合は無選択性と言われ、重症のネフローゼ症候群や糖尿病性腎症で見られます。SIが0.2未満の微小変化型ネフローゼ症候群はチャージバリアの障害によります。

ネフローゼ症候群

高度の蛋白尿に起因する疾患群です。二次的な低蛋白血症、脂質異常、浮腫も診断基準に含まれます。成人の診断基準には、以下の4項目が含まれます。

◎3.5g/日以上の蛋白尿　(随時尿において3.5g/dL以上としてもよい)
◎血清アルブミン量3.0g/dL以下　(血清総蛋白量6.0g/dL以下としてもよい)
◎LDLコレステロール高値　(必須条件ではありません)
◎浮腫　(必須条件ではありません)

蛋白尿は蓄尿を検体として一日の尿蛋白量を測定するのが正確ですが、外来では随時尿を検体としてクレアチニン補正して一日の蛋白尿を推察します。
ただし、後者は体格補正されていますので、厳密には前者と後者は意味が異なります。体格が極めて大きな人と小さな人の評価には注意が必要です。
原発性糸球体腎炎による一次性ネフローゼ症候群と、膠原病や糖尿病などによる二次性ネフローゼ症候群があります。

外部参照

急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2020
https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_RPGN_guideline2020.pdf

ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020
https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001217/4/nephrotic_syndrome.pdf

IgA腎症診療ガイドライン 2020　https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_IgA_guideline2020.pdf

一次性ネフローゼ症候群

微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome:MCNS)
膜性腎症(membranous nephropathy:MN)
巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis；FSGS)
膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis:MPGN)
が主たるものです。MCNSが40%、MNが35%、FSGSが10%、MPGNが4%の比率です。若年者ではMCNSが70%、高齢者ではMNが50～60%を占めます。

膜性腎症(MN)

自己抗体による免疫複合体の糸球体基底膜上皮下への沈着と補体の活性化により、糸球体上皮細胞である足細胞(ポドサイト)が傷害されることにより生じます。一次性膜性腎症では、30～40%が発症から15年以内に末期腎障害に至ります。二次性膜性腎症の基礎疾患には、B型肝炎、SLE、癌があります。自己抗体の対応抗原として、ホスホリパーゼA2受容体(PLA2R)とトロンボスポンジン1型ドメイン含有7A(THSD7A)が同定されています。一次性膜性腎症の50～85%に抗PLA2R抗体がみられ、1～5%に抗THSD7A抗体がみられます。後者や抗NELL1抗体の存在するときは、癌の有無の精査が必要です。梅毒によるMNでは、抗NDNF抗体がみられます。抗PLA2R抗体が陽性の場合は腎生検をしなくても診断確定とされますが、同抗体の測定は保険適用外です。一次性膜性腎症ではIgG4とIgG1が優位に、ループス腎炎Ⅴ型ではIgG2やIgG3優位に沈着しますが、いずれも例外はあります。治療にはグルココルチコイド、リツキシマブ、カルシニューリン阻害薬を使用します。

巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)

一部の糸球体(focal)の一部に限局(segmental)した硬化という病理組織学的特徴を示す疾患です。ポドサイトに関連した遺伝子異常(*NPHS2* 等)で発症することは解明されています。MCNSと似ており、ステロイドに対する感受性があるものをMCNS、ないものをFSGSとされてきましたが、必ずしもそうではありません。MCNS同様にT細胞由来の液性因子が関与すると考えられていますが、同定はされていません。発症原因が似ていることから両疾患が連続する同一疾患の可能性も議論されています。全年齢に発症がみられます。パルス療法を含むステロイドにより治療を開始しますが、ステロイド抵抗性の場合は、シクロスポリンを併用します。シクロホスファミド、リツキシマブを使用することもあります。尿蛋白減少効果があるLDLアフェレーシスを行うこともあります。ミトコンドリア腎症の一部はFSGSの病型をとります(尿細管が障害されるとFanconi症候群やGitelman/Bartter症候群等の病態をとることもあります)。〔132頁参照〕

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS:MCD)

急速に進行する全身浮腫が特徴です。光学顕微鏡では明らかな異常を示しませんが、電子顕微鏡で観察するとポドサイトの足突起の消失や平坦化がみられます。全年齢で発症が見られますが、小児期にピークがあります。高分子の蛋白排泄は少なく、selectivity indexは0.2未満です。ポドサイトの異常の原因としてT細胞が分泌する何らかの液性因子が関与すると考えられていますが、リツキシマブが有効なことからB細胞の関与も考えられており、抗ネフリン抗体の存在が注目されています。治療は、プレドニゾロン0.8～1.0mg/kg/日もしくはステロイドパルス療法を行います。頻回再発例には、シクロスポリンを併用します。急性腎障害(AKI)を起こすことがあります。リツキシマブは小児のみ適用があります。

膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)

メサンギウム細胞増多、管内細胞増多、糸球体係蹄壁の二重化を特徴とします。

現在は、①免疫グロブリン/免疫複合体介在型、②補体介在型、③免疫複合体・補体非介在型に分類されています。

軽微な尿所見のみの無症候性から、ネフローゼ症候群や急性腎障害まで様々です。①及び②では血清補体価の低下を認めます。①は、SLE、シェーグレン症候群、関節リウマチ、MCTD、多発性骨髄腫等による二次性が多くみられます。②は補体第二経路活性化を原因とし、補体関連遺伝子の異常を認めるものもあります。③は溶血性尿毒症症候群やTTP等による血栓性微小血管障害症(TMA)が原因となり発生します。

治療は、RAS阻害薬が中心ですが、ステロイドやシクロホスファミドも場合によっては使用します。②には保険適用外ですが、エクリズマブやMMFを使用することもあります。

FSGSとMCDは抗ネフリン抗体がみられ、抗ネフリン抗体関連ポドサイトパチーと包括しているものもあります。
MPGNは、電顕では、高電子密度沈着物の場所により、Ⅰ型(メサンギウム領域・内皮下)、Ⅱ型(糸球体基底膜内)、Ⅲ型(Ⅰ型の領域に加え上皮下)に分類されます。

ベンスジョーンズ蛋白(BJP)

モノクローナルに産生された免疫グロブリンの軽鎖(L鎖)です。56℃で凝固し、100℃で溶解するという性質を持ちます。多発性骨髄腫の60%､原発性マクログロブリン血症の20%に尿中に出現し、κ鎖かλ鎖の一方が検出されます。原発性のALアミロイドーシスでも高率に陽性となります。試験紙法は主にアルブミンに反応する検査ですので、BJPを検出することはできません。現在は免疫固定法で検出することが主流です。

骨髄腫の腎障害の多くは、軽鎖円柱腎症(LCCN)によります。糸球体濾過を受けた軽鎖は近位尿細管で吸収されますが、量が多いと吸収されなかった軽鎖がヘンレ上行脚から分泌されるTamm-Horsfall proteinと硝子体沈着物(cast)を作り、尿細管を閉塞させ尿細管障害をもたらします。

腫瘍量に関係なく、モノクローナル性免疫グロブリンによる腎障害が引き起こされ、monoclonal gammopathy of renal significance(MGRS)と呼ばれます。これは「腎障害をもたらすモノクローナル性免疫グロブリンを産生するが、現時点では腫瘍自体の治療開始基準を満たさないB細胞または形質細胞の腫瘍」と定義されています。

骨髄腫患者の尿蛋白の成分の大部分がアルブミンの場合は、アミロイド腎を疑います。

薬剤による糸球体内圧低下と尿蛋白の減少

糸球体内圧は、血液を濾過して原尿を作るために必要ですが、内圧が高すぎると糸球体が硬化するとともに尿蛋白を増加させ尿細管間質障害をおこします。糸球体の内圧および血流量は、輸入細動脈と輸出細動脈の収縮および拡張により調節されます。AT2受容体は輸入細動脈を拡張させ、AT1受容体は輸出細動脈を収縮させる作用を持ちます。RAS阻害薬は、アンジオテンシンⅡのAT1受容体の作用を抑えることより輸出細動脈を拡張させ糸球体内の圧力を低下させます。SGLT2阻害薬は、近位尿細管でのNa^+とglucoseの再吸収を阻害することにより遠位尿細管に到達するNa^+とCl^-の濃度を増加させます。緻密斑(マクラデンサ)はこれを感知し、血管収縮作用を持つアデノシンを放出することにより輸入細動脈を収縮させ、糸球体内圧を低下させます。同時にレニン分泌も抑制します。〔155頁参照〕

急性腎炎症候群：急激に発症する、血尿、蛋白尿、GFR低下、高血圧、ナトリウムおよび水の貯留を特徴とする症候群です。大部分は急性糸球体腎炎ですが、一部慢性糸球体腎炎の急性増悪も含みます。

急性腎炎症候群の代表的疾患は、溶連菌感染後糸球体腎炎です。溶連菌感染数週間後に発症し、低補体血症を伴います。通常は自然治癒するため、全身管理で経過を見ますが、一時的な透析が必要となることもあります。

腎生検：腎生検は、血尿や蛋白尿がみられた際、診断や治療方針を決定する上で極めて有用です。標本は、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、電子顕微鏡を使って精査します。腎臓は血管に富む臓器なので、出血、動静脈瘻など検査に伴う危険性があり、適応を見極めた上での実施が必要です。腎生検の適応となるのは、蛋白尿や血尿などの尿検査異常がある場合や、ネフローゼ症候群、移植腎などすでに腎疾患が確定している場合の組織診と治療方針決定のためです。通常は、腎機能が正常な場合に行われますが、急速な腎機能低下がある場合に行うこともあります。片腎の場合やすでに腎萎縮が起こっている場合は行いません。血尿を伴う場合は尿中蛋白が0.15g/gCr以上で、血尿を認めない場合は尿中蛋白が0.5g/gCr以上で腎生検を考慮します。軽度の血尿のみの場合は、必ずしも活動性の腎実質障害を有しませんので通常は行いません。アミロイドーシス等の凝固異常を伴う疾患では、出血に細心の注意が必要です。(腎アミロイドーシスの大部分はAA型とAL型で、糸球体の基底膜やメサンギウム領域､血管壁､尿細管間質に沈着し、正常構造を破壊します。)

外部参照　腎生検ガイドブック 2020　https://cdn.jsn.or.jp/data/kb_guide_2020.pdf

尿潜血

尿の中に混入した血液を検出する検査です。

【陽性となる疾患】尿路結石、糸球体腎炎、腎癌、膀胱癌、膀胱炎

2023年版の血尿診断ガイドラインでは、肉眼的血尿は、尿が鮮紅色～暗褐色を呈し、尿1L中に血液1mL以上を含むものと定義されています。

顕微鏡的血尿(潜血尿)は、肉眼では血尿を認めないが、尿沈渣検査法で定められた標準的な方法で作製した標本で、5個/HPF以上の尿中赤血球を認めるものと定義されています。沈渣作成時の遠心力は500gです。(海外の基準は､400gで3個/HPF以上の尿中赤血球)
無遠心尿での測定では尿中赤血球20個/μL以上認めるものと定義されています。無遠心での測定には計算盤を必要とし手間がかかります。

糸球体性血尿は､コーラ色を呈し赤血球の変形や赤血球円柱を認めるとされ、
非糸球体性血尿は､ピンク色を呈し赤血球の変形や赤血球円柱を認めないとされます。糸球体性血尿の赤血球の変形は、尿細管内での浸透圧の変化が関係すると考えられています。

外来では、通常は試験紙法で判断します。1+が赤血球換算で約20個/μLに相当するとされており、1+以上が顕微鏡的血尿に相当します。陽性になる疾患は、糸球体腎炎、腎癌、尿路結石、膀胱炎、膀胱癌等様々です。尿潜血が陽性でも問題ないものはナットクラッカー現象と菲薄基底膜症候群です。

新型コロナウイルスワクチン接種後に肉眼的血尿を認めた場合は、IgA腎症の既往や潜在的なIgA腎症がある可能性を考えます(重篤になることはありません)。

試験紙法で偽陽性になるのは、血色素尿(ヘモグロビン尿)とミオグロビン尿、偽陰性となるのはビタミンCやカプトプリルを服用したときです。血色素尿というのは赤血球が壊れて中のヘモグロビンが血液中に出てきた時におこり、血清は赤色調でLD/AST＞15となります。赤色尿を呈しますが､酸性尿ではコーラ色となります。ミオグロビン尿は横紋筋融解症等の疾患で筋肉中のミオグロビンが血液中に逸脱した時におこり、血清は黄色調でCK高値です。尿の色は変化しないこともあります。

赤色尿となる疾患に、ポルフィリン症がありポートワイン様と言われます。赤色尿をきたす薬剤として、リファンピシンやアントラサイクリン系抗腫瘍薬等があります。前者は、汗等の体液も橙赤色となります。センナとサルファ剤は、アルカリ尿の時に赤色尿となります。

Blondheimの塩析鑑別法：ミオグロビン尿とヘモグロビン尿の鑑別に用いられます。尿に硫酸アンモニウムを加えて濾過し､濾液が着色したらミオグロビン尿、無色透明であればヘモグロビン尿と判断します。

ナットクラッカー現象

ナットクラッカー現象は、左腎静脈が腹部大動脈と上腸間膜動脈で挟まれ、腎静脈の圧が上がり、血液が腎臓から漏れ出てくるもので、痩せ型の人に多いのが特徴です。朝一番に採取する早朝第一尿では陰性になることも特徴です。CTでは、左腎静脈が細くなって嘴のように見える像が示されます。(beck sign)

菲薄基底膜症候群

菲薄基底膜症候群は、家族性良性血尿とも呼ばれ、多くは常染色体顕性遺伝です。血液が腎臓の糸球体から漏れ出ないようにしているのが基底膜ですが､その構成成分のⅣ型コラーゲンのα3鎖やα4鎖の遺伝子異常で､バリアの働きが十分にできない状態です。診断確定には､侵襲性の高い腎生検より遺伝子診断が勧められます。

Alport症候群:菲薄基底膜症候群と同様に血尿を来しますが､コラーゲン遺伝子の常染色体上の *COL4A3* や *COL4A4* だけでなくX染色体上の *COL4A5* の異常も伴い、蛋白尿､感音性難聴､前円錐水晶体､点状白内障を合併し、腎不全に至ります。電顕では、菲薄基底膜症候群は糸球体基底膜の均一な菲薄化を認めますが、Alport症候群では基底膜の厚さは不均一であり層状構造や網目構造を認めます。

外部参照　血尿診断ガイドライン 2023
https://jsn.or.jp/medic/data/ketsunyoushindanguideline2023_pubkome.pdf

尿糖

基準値　40～85mg/日　　随時尿 20mg/dL以下

腎臓から尿中に漏れ出てきたブドウ糖を検出する検査です。

【陽性となる疾患】糖尿病、腎性糖尿病

血液中のブドウ糖は、腎臓の糸球体で濾過されて原尿中に含まれますが、近位尿細管で再吸収されるため、健常者では尿中には出てきません。しかし、血糖値が一定の閾値を超えると、再吸収が十分できず、尿中に漏れ出てくることになります。閾値は人によって様々で、平均170mg/dL程度です。

臨床では、試験紙法で尿糖の有無をチェックします。グルコースオキシダーゼ法により、色の変化で判断する方法です。試験紙法では、ブドウ糖のみ検出し、ガラクトースや果糖などの他の糖には反応しません。

半定量の1+は100mg/dLに統一されていますが、その他は製造メーカーにより異なります。2+は250や500mg/dL、3+は1000や2000mg/dLとしている例もあります。尿糖は、糖尿病の発見に大きく寄与しますが、糖尿病の診断基準には含まれていません。これは、血液の糖が尿に漏れてくる閾値が人によって様々であるためです。しかし、糖尿病の人が血糖コントロールをする目安とすることには役立ちます。

腎性糖尿病は、近位尿細管での糖の再吸収が低下し、血糖値が高くないにも関わらず、尿糖が陽性になる疾患です。治療の必要はありません。

試験紙法では、ビタミンCを服用すると偽陰性になり、石油ストーブや自動車から排出される酸化性のガスを吸入すると偽陽性に出ることがあります。

試験紙法は髄液漏の診断にも有用です。外傷等により鼻腔に漏れてきた髄液は糖を含み陽性となりますが、鼻汁は糖を含まず陰性です。

グルコースオキシダーゼ法

ブドウ糖をグルコースオキシダーゼの働きによりグルコン酸に変え、その時に発生するH_2O_2をペルオキシダーゼを使って検出するものです。

尿ケトン

基準値　陰性　　（アセト酢酸として15mg/dL以下）

腎臓から漏れ出てきたケトン体を検出する検査です。

【陽性となる疾患】糖代謝異常、飢餓、運動、嘔吐、下痢、高脂肪食

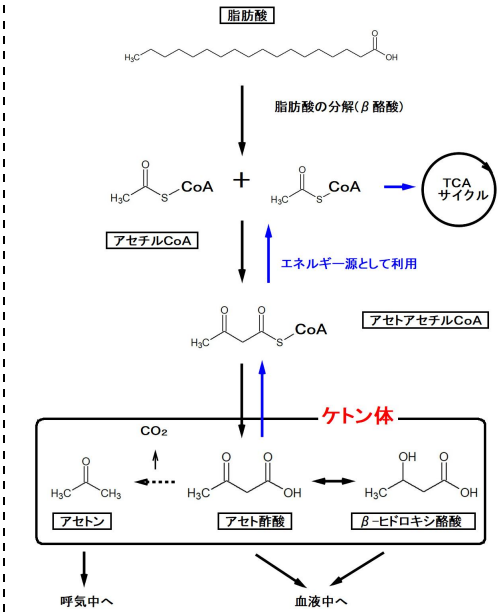
ケトン体には、アセト酢酸、アセトン、βヒドロキシ酪酸の3種類があります。糖尿病や何らかの理由で食事の摂取が不十分なときは糖分をエネルギーとして利用できず、脂肪の代謝が亢進するときに産生されます。産生は肝臓で行われ、脳細胞を含む体細胞の栄養源として利用されます。ケトン体のうち、試験紙法で検出できるのは、アセト酢酸です。しかし、アセト酢酸も、時間が経過するとアセトンに変化し揮発してしまい、尿中に細菌がいるとエネルギー源として消費されてしまうので、検体採取後時間が経つと、ケトン体を検出できなくなります。

アルコール性ケトアシドーシスや糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)では、βヒドロキシ酪

酸が優位に産生されることがあり、試験紙法では検出されませんので、注意が必要です。DKAでは、βヒドロキシ酪酸：アセト酢酸は、7～10：1となります。
POCT(Point of Care Testing)で血中ケトン体を測定できる機器があり、β-ヒドロキシ酪酸を検出するため、DKAの診断に有用です。

ケトン体検出に利用されるニトロプルシド反応は、様々な薬物にも反応します。セフェム系抗菌薬、チオール基(SH基)を有するACE阻害薬、L-DOPA等の薬剤を使用中は偽陽性に注意が必要です。

ケトン体：飢餓等で十分な食物が摂取できない時や、インスリンの働きが低下している時は、脂肪組織の中性脂肪から脂肪酸が分離し遊離脂肪酸とします。脂肪酸はβ酸化されてアセチルCoAを生みます。筋肉ではTCA回路に投入してエネルギーを産生に利用しますが、肝臓ではアセチルCoAは重合してアセトアセチルCoAとなり、脱アシル化してアセト酢酸を遊離します。アセト酢酸はさらに、βヒドロキシ酪酸とアセトンに変換されます。アセトン以外のケトン体は肝臓を除く多くの組織でエネルギー源として利用されます。血液脳関門は脂質は通しませんが、ケトン体はモノカルボン酸トランスポーター(MCT)により乳酸と共に通過しますので、脳のエネルギー源として利用することができ、飢餓状態ではケトン体は脳エネルギーの65%を供給します。



〔163～164頁参照〕

尿ビリルビン

黄疸の原因となるビリルビンを検出する検査です。

【陽性となる疾患】急性肝炎、肝硬変、肝内胆汁うっ滞

ビリルビンは血色素であるヘムの代謝産物です。ビリルビンには間接ビリルビンと直接ビリルビンがあり後者は、胆汁として排出されます。肝機能障害により胆汁への排出が十分にできなくなると血液中の直接ビリルビンの濃度が上がり、尿中に漏れ出てきます。血中ビリルビンの排泄閾値は2.4㎎/dLであり、黄疸として認識される血中ビリルビン値2～3㎎/dLとほぼ同じです。間接ビリルビンは、血液中でアルブミン等の蛋白に結合していますので、通常は尿中に出ることはありません。ビリルビンは、光や室温で変化しますので、新鮮尿での検査が必要です。
試験紙法では、ジアゾ反応を用いた方法で検出します。

ジアゾカップリング法

試験紙法で、ビリルビンやウロビリノーゲンを半定量する際に用います。
ジアゾ反応でアゾ色素を検出することにより判定します。
降圧薬のメチルドーパや止血薬のカルバジクロムスルホン酸、ビタミンC、消炎鎮痛薬のエトドラクで偽陽性になることがあります。

尿ウロビリノーゲン

肝機能障害の時に陽性となります。

【陽性となる疾患】肝炎、肝硬変　　【陰性となる疾患】胆汁うっ滞

胆汁として排出された直接ビリルビンは腸内細菌によりウロビリノーゲンに変換され、便として体外に排泄されますが、一部は血液中に吸収され尿から排出されます。試験紙法ではジアゾ反応を利用し、通常弱陽性（±）と示されます。肝機能障害があると陽性に、総胆管結石等で胆汁排出が障害されると陰性になります。肉食や飲酒により増加します。

尿ｐＨ

基準値　5.0～7.5

尿から排出されている酸の量をみます。

【酸性となる疾患】代謝性アシドーシス、呼吸性アシドーシス
【アルカリ性となる疾患】一部の細菌感染、尿細管性アシドーシスⅠ型

尿は体内の不要物を排泄するものですが、代謝で酸性に傾いた血液を中性側に引き戻す役割もしていますので、通常は弱酸性となります。尿pHは、4.5～8.0の範囲で変動可能です。食事の影響を受け、動物性食品を多く摂ると酸性側に傾き、植物性食品を多く摂るとアルカリ性側に傾きます。尿に細菌が混入すると、細菌の持つウレアーゼという酵素の働きでアンモニアが産生され、アルカリ性となります。

試験紙法で検査を行う場合、酸性側はメチルレッド､アルカリ性側はブロモチモールブルーにて発色させます。通常は､血液のpHの調整のために、尿のpHは反対側に動きますが、尿細管アシドーシス(RTA)ではH^+の排泄障害のため、尿は酸性化しません。通常早朝尿のpHは5以下ですが､遠位型RTAでは6.0以下にはなりません。脱水になると、Naの再吸収増加に伴いHCO_3^-の再吸収も増えますので、尿pHが低下します。これを奇異性酸性尿と言います。原発性アルドステロン症では、アルカローシスになりますが、尿ではK^+に代わってH^+が排泄され、これも奇異性酸性尿です。

尿路では様々な物質が結晶化し、尿路結石とも関連してきます。
酸性の尿では、尿酸やシュウ酸カルシウムが結晶化します。アルカリ性尿では、リン酸カルシウム、リン酸アンモニウムマグネシウムが結晶化します。

尿比重

基準値　1.003～1.030

尿浸透圧

基準値　50～1300 mOsm/kgH_2O

尿比重と尿浸透圧は、腎臓の濃縮力と希釈力を示す指標です。尿浸透圧は溶解物質の分子数に依存し、尿比重は溶解物質の重量に依存します。健常人では、尿中の電解質や尿素の量の影響を最も多く受けます。尿比重と尿浸透圧は、通常は相関しますが、尿中に蛋白や造影剤等の高分子物質が存在すると乖離してきます。

脱水になると、尿細管では水の再吸収が増加し、尿が濃縮されて、尿比重、尿浸透圧共に高値となります。腎不全で腎臓の水分調整機能がなくなると、等張尿となります。この時の尿比重は1.010、尿浸透圧は300mOsm/kgH_2Oです。

尿比重は試験紙法でも知ることができますが、Na^+を検出するものですので、尿の性状によっては不正確となります。屈折率が溶質の分子量と濃度に比例することを利用した屈折計法も使われます。簡便で誤差も少なく有用な機器ですが、混濁尿では目盛りが読みとりにくくなり、温度で屈折率が変わり、誤差を生むのが欠点です。

尿白血球

白血球を含む尿を膿尿といいます。尿路感染が多いですが、尿路以外の感染でも炎症が波及すると膿尿となることがあります。全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患では無菌性膿尿となることがあります。試験紙法では、白血球の中にあるエステラーゼという酵素の活性を測定することにより、尿中にある白血球を検出します。検出感度は、10～25個/μLです。検体採取から時間が経って白血球が壊れても検出できるという利点はありますが、白血球の中の好中球しか検出できないという欠点もあります。アレルギー性膀胱炎や間質性腎炎では好酸球やリンパ球が尿中に出現し尿沈渣で認められますが、試験紙法では陰性となります。

尿中に大量の蛋白や大量の糖があると、偽陰性になることがあります。

近年、糖尿病の治療薬としてSGLT2阻害薬が注目されていますが、同薬剤を服用すると大量の糖が尿中に出てきますので、偽陰性を呈することがあります。

セフェム系やテトラサイクリン系の抗菌薬使用時でも偽陰性となることがあり、イミペネムやメロペネムで偽陽性になることがあります。

頻尿、排尿時痛、残尿感があるときは、通常膀胱炎を疑いますが、男性では尿道炎を、女性では膣炎を鑑別診断として考えることは必要です。発熱を伴うときは、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎の可能性があります。

尿亜硝酸塩

基準値　陰性

試験紙法で、尿中の細菌の有無を調べるために半定量測定します。

膀胱炎等の尿路感染をおこす細菌の大部分は大腸菌等の腸内細菌です。これらの菌は、尿中に存在する硝酸塩を亜硝酸塩に還元する性質があり、この作用を利用して尿中に細菌がいるかどうかを判断します。膀胱内で反応がおきますので、膀胱内に4時間以上貯留した尿でないと反応しません。

腸球菌など亜硝酸塩を作らない細菌が起炎菌となるときは検出できませんが、特異度は80～90%あり、陽性の場合は尿路感染症が疑われます。

アスコルビン酸(VC)や、高比重尿で偽陰性となることがあります。

尿路感染症

尿路感染症の診断には、膿尿と細菌尿の存在の確認が必要です。前者は尿沈渣にて尿中白血球が10/㎣以上、後者は尿培養での有意な細菌の検出により診断されます。一般に尿路感染症の診断基準では10^5CFU/mL以上を有意をしますが、大腸菌等の腸内細菌を認め尿意切迫や排尿時痛を認めた場合は、10^2CFU/mLでも有意とします。試験紙法はこれらを完補するものではありませんが、エステラーゼと亜硝酸塩の両者が陰性であれば、尿路感染症の可能性は低いと考えてよいでしょう。いずれも偽陰性には、注意が必要です。一般に排尿時の痛みを伴いますが、尿道炎は排尿初期に、膀胱炎は終末排尿時に痛みを生じます。前立腺炎では、排尿初期もしくは全排尿期に痛みが生じます。腎盂腎炎の場合、病側の尿管が閉塞して、健側の尿のみが採取されることがあるため、尿所見が正常でも腎盂腎炎を否定できないことがあります。腎盂腎炎では、肋骨脊柱角(CVA)叩打痛やエコー検査での水腎症の有無等が診断の参考になります。

尿培養の検体は、抗生物質開始前の採取が必要です。同日の検査不可の場合、4℃であれば24時間保存可能です。

急性膀胱炎は女性に多く、閉経前女性の場合、グラム陰性菌が70%、グラム陽性菌が30%です。閉経後女性では、グラム陰性菌が90%、グラム陽性菌が10%です。グラム陽性菌に対してセフェム系は抗菌力が十分でないことが多いので、閉経前女性に対してはニューキノロンを第一選択とします。但し、妊婦の場合はセフェム系を使用します。閉経後女性は、ニューキノロン耐性菌が20%ほどあるので、βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリンもしくはセフェム系を第一選択とします。但し、原因菌がグラム陽性球菌と判明している場合はニューキノロンを選択します。

ESBL産生菌に対しては、ホスホマイシンもしくはファロペネムを使用します。

腸球菌の場合、*E.faecalis* にはアンピシリンが第一選択となり、*E.faecium* はペニシリン系やカルバペネム系にも耐性を示ため、グリコペプチド系(バンコマイシン･テイコプラニン)が第一選択となります。バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)はグリコペプチド系に耐性を示す腸球菌であり、オキサゾリジノン系が使用されます。尿から黄色ブドウ球菌が検出された場合、菌血症や感染性心内膜炎の可能性も検討する必要があります。

新規ニューキノロン製剤のラスクフロキサシンは、嫌気性菌への高い抗菌活性、肺組織やマクロファージへの高い移行性、耐性獲得が少ない等の利点を持ちますが、尿中移行性が低いため尿路感染には用いません。

一般に、妊婦、泌尿器科術前の患者、ハイリスク好中球減少患者を除き無症候性細菌尿は治療しません。女性の場合、膣炎を膀胱炎と診断することがあります。「繰り返す尿路感染症」は、6ヵ月間に2回以上、または1年間に3回以上の症候性尿路感染症と定義されています。

尿沈渣

尿沈渣は、尿を遠心機にかけ、沈殿したものを顕微鏡で見る検査です。一般的には、400倍視野で5個以上赤血球を認める場合を顕微鏡的血尿と言います。赤血球が様々な形に壊れていれば腎糸球体からの出血を考え、ほぼ同じような形をしていれば腎盂、尿管、膀胱等からの出血を考えます。白血球が存在すれば尿路感染症を疑います。上皮細胞が多数あれば、尿路系の炎症を考えます。円柱という筒状の形をした塊があれば、尿細管を通過してできた異常物があるということです。

尿沈渣での細菌は、染色して検鏡しているものではなく本当に細菌かどうかを確認していない不正確なものですので、参考程度に止めた方がよいでしょう。無症候性細菌尿(ASB)というのは、尿培養をして10^5CFU/mL以上の細菌が存在するものを指し、尿沈渣での細菌とは無関係です。無症候性細菌尿は、高齢女性では健常者でも10%程度に認め、一般に抗菌薬の投与は行いません。ファブリー病では、渦巻き状構造の脂肪球であるマルベリー小体がみられます。マルベリー小体が詰まった上皮細胞をマルベリー細胞と言います。〔502頁参照〕

尿検査がすぐにできないときは、冷所保存とします。

円柱：アルブミンと尿細管から分泌されるTamm-Horsfall蛋白が遠位尿細管以降で濃縮され、円柱の基本となる硝子円柱ができます。これだけなら健常者でも見られますが、病的状態ですと他の物質が混じってきます。3個以上混じると、赤血球円柱等の名前がつきます。ネフローゼ症候群で脂質異常が見られると脂肪円柱となり、IgA腎症や膜性増殖性腎炎等で糸球体から出血すると赤血球円柱に、糸球体に白血球が浸潤すると白血球円柱になります。急性尿細管壊死では上皮円柱が出現します。円柱が長く尿細管に止まると、細胞が壊れて顆粒円柱となり、さらに顆粒が溶けるとろう様円柱となります。

結晶

アルカリ尿：リン酸アンモニウムマグネシウム、尿酸アンモニウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム
アルカリ尿は、ウレアーゼ産生菌のプロテウスなどによる尿路感染症でみられます。

酸性尿：尿酸、シュウ酸カルシウム
ほうれん草や紅茶の過剰摂取は、シュウ酸カルシウム結石や急性腎障害の原因になります。シュウ酸カルシウム結晶は、アルカリ尿でも見られます。

薬剤性結晶：アシクロビルやニューキノロン系抗菌薬でみられることがあります。
ビリルビン、ロイシン、チロシン、シスチン等による結晶は病的結晶です。

シュウ酸カルシウム結晶：最も多くみられる結晶で、菱形、正方形、棘状の結晶が典型的です。しばしば、尿路結石の原因となります。

急性尿細管壊死：腎臓の尿細管細胞が虚血や毒性物質によって傷害され、壊死した細胞が尿細管内に剥がれ落ちて尿細管が閉塞し、腎機能障害をおこします。虚血や薬剤が原因となります。原因となる薬剤は、アミノグリコシド系抗菌薬、シスプラチン、造影剤等です。ヘモグロビン尿やミオグロビン尿も原因となります。
尿量が減少し、クレチニンが上昇します。尿沈渣で褐色の円柱(muddy brown casts)がみられます。
乏尿期には血液浄化療法が必要になることもありますが、多くは尿細管細胞の再生により治癒します。体液過剰に対しては、ループ利尿薬やhANPを使用します。

尿検査画像リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/urine.html

尿細胞診

尿細胞診は、尿を顕微鏡で見て尿路上皮癌を見つけることを主眼とした検査です。顕微鏡血尿の症例の0.2～5.2%に、肉眼的血尿の症例の18.9%に尿路上皮癌をみとめたという報告があります。高齢者、喫煙者、膀胱刺激症状を有する者は、尿路上皮癌を認める確率が高くなります。尿路上皮癌の男女比は4:1です。フェナセチン等の鎮痛薬多用やシクロホスファミドの投与歴、各種有害物質の暴露は、危険因子です。
正しい評価をするには、30mL以上の尿量が推奨されています。

本検査で癌細胞が見つかった場合診断価値は高いのですが、感度は低く複数回の検査が望まれます。検査の判定が主観によりますので、検者の技量も結果に影響してきます。尿中核マトリックス蛋白質22(NMP22)が尿路上皮癌のマーカーとして利用されていましたが評価は定まっておらず、現在は試薬販売中止のため、受注不可となっています。

尿細胞診で悪性疾患が疑われた場合、膀胱鏡検査を行うことが推奨されます。超音波検査は簡便ですが、CISのような平坦な病変を見落とす可能性があります。上部尿路上皮癌の画像検査として、以前は経静脈性尿路造影(IVY)が行われてきましたが、現在はCT urography(CTU)を行うことが主流となっています。

細胞診の判定にはClass分類が使われてきましたが、2013年に考案されたパリシステムが世界では普及しています。パリシステムは、高異型度尿路上皮癌(HGUC)の評価に重きをおいたものであり、低異型度尿路上皮腫瘍(LGUN)はClass Ⅴに分類されますが、パリシステムではnegative for HGUC(NHGUC)に含まれ陰性という判定になります。このギャップが日本でパリシステムが普及しない一因と考えられています。

尿細管障害を見つける検査

以下の検査が存在します。主に近位尿細管の障害を反映しますので尿細管の他の部位の異常を認識する検査は、十分なものがありません。

尿中β_2ミクログロブリン（β_2MG）

基準値 289μg/L以下(ラテックス凝集比濁法)

β_2MGは、分子量11800の低分子微量血漿蛋白です。全ての有核細胞に存在し、HLAクラスⅠ抗原のL鎖を構成しています。腎糸球体で濾過され、95%が近位尿細管で再吸収されます。近位尿細管が障害されると、再吸収が阻害され尿中に多く出現します。この性質を利用して尿細管障害の指標とされます。多発性骨髄腫や悪性腫瘍等で血中のβ_2MGが腎の閾値以上に増加すると、尿中排泄も増加します。妊娠や運動負荷でも増加します。pH5.5以下の酸性尿中では分解されますので、新鮮随時尿での速やかな測定が必要です。蓄尿で測定する場合は、あらかじめ重曹を投与して尿を中性～アルカリ性にしておかないといけません。

尿中α_1ミクログロブリン（α_1MG）

基準値 11mg/L以下(ラテックス凝集比濁法)

α_1MGは、分子量30000の低分子血漿蛋白です。肝臓とリンパ球で産生されます。約半数が単体で存在し、半数はIgAやアルブミンと結合しています。β_2MG同様に腎糸球体で濾過され、大部分が近位尿細管で再吸収されます。近位尿細管が障害されると、再吸収が阻害され尿中に多く出現します。この性質を利用して尿細管障害の指標とされます。α_1MGは酸に安定で高濃度ですので、β_2MGより扱いやすいと言えます。α_1MGは起床後午前中に増加する日内変動があり、起床後第二尿による検査が望まれます。

血中α_1MGは、GFRの予測に役立ちますが、肝機能障害により低下し、肝機能の指標ともなります。重度の肝機能障害の際は、尿中α_1MGも低下します。血中α_1MGの約半数はIgAと結合していますので、IgAが高値の時は影響を受けます。

尿中好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL)　基準値 30.5ng/mL以下

NGALは、活性化した好中球から分泌される178個のアミノ酸からなる分子量25000のポリペプチドです。糸球体を自由に通過しますが、大部分は近位尿細管で再吸収されます。一部は、2量体、3量体となったり、好中球ゼラチナーゼやMMP9と複合体を形成します。これら血中のものとは別に、虚血等による腎障害で、Henleループ上行脚、遠位尿細管、集合管で産生されます。近位尿細管での再吸収不良や腎での産生が増えると、尿中NGALが増加します。腎性の急性腎障害(AKI)時に、Crは上昇するのに数日かかりますが、数時間で尿中NGAL排泄量が増加します。腎機能が改善すると、翌日には半減しますので、リアルタイムに腎機能を知ることができます。NGALには細菌増殖を抑制する作用があり、細菌感染症では、血清NGALの濃度が上昇します。尿路感染症があると、白血球由来のNGALが混入するので、遠心分離後の上澄み液で検査する方がよいでしょう。

尿中NAG　基準値 11.5U/L以下(MPT-NAG基質法)

NAGは、リソソーム中に含まれる加水分解酵素で、ムコ多糖類や糖蛋白を分解します。分子量が15万と大きく、糸球体基底膜を通過することはできません。近位尿細管上皮細胞に多く存在し、同細胞が障害を受けると尿中に逸脱してきます。虚血性腎実質障害、抗菌薬･重金属による尿細管障害､間質性腎炎等で上昇します。尿路感染の際、膀胱炎では増加しませんが、腎盂炎では増加しますので、両者の鑑別に有用です。ネフローゼ症候群では、発症時や再発時に上昇し、尿蛋白の増減にあわせて変動します。ファンコニ症候群やウイルソン病のように障害が近位尿細管のみに止まっている疾患では上昇せず、β_2MGやα_1MGのほうが評価に有用です。早朝に高値を示す日内変動があり､24時間蓄尿もしくはU/gCrで評価するのが適切です。尿細管障害が高度に進行すると、尿細管細胞が少なくなるため、NAGの逸脱は減少します。前立腺液中に高濃度に存在しますので、性交後や前立腺炎では高値となります。

敗血症による尿細管障害

敗血症になると高率に急性腎障害を起こし、主に尿細管障害で発症します。

サイトカインの多くは分子量60000Da以下であり、エンドトキシンとともに糸球体のサイズバリアを通り抜けて尿細管に出て行きます。これらが近位尿細管細胞のToll-like receptorに認識され過剰な免疫反応をおこし、尿細管細胞のアポトーシスや壊死をもたらすと考えられます。さらに尿細管への血流低下や血管側からの種々の炎症細胞の浸潤がおこり、尿細管障害を促進します。

早期糖尿病性腎症の検査

尿中アルブミン

基準値　27mg/g･Cr以下（TIA法）

アルブミンは、分子量66000の小さな蛋白であり、かつ血液中で最も多い蛋白です。等電点は4.7～4.9であり、陰性に荷電されています。腎臓から排泄されやすく、初期の腎機能障害を見つけるのに適しています。健常者のアルブミン排泄量は30mg/日未満ですが、30～300mg/日のごく微量のアルブミンが排泄されている状態を微量アルブミン尿と言います。試験紙法では検出されませんが高感度の免疫的測定法で測定可能です。

糖尿病性腎症の検出に多く利用されていますが、高血圧のコントロールにも反応して増減します。随時尿で検査をする場合、尿蛋白定量検査と同様に尿中クレアチニン(Cr)を同時に測定し、Cr値で除することにより、一日のアルブミン排泄量を推測値として求めることができます。この値は、体格で補正した値であり、実測値とは意味が異なります。

尿中Ⅳ型コラーゲン

基準値 30歳台 4.0μg/g･Cr以下(EIA法)

40歳以上4.9μg/g･Cr以下(EIA法)

Ⅳ型コラーゲンは、基底膜を構成する基本的な蛋白質です。糖尿病性腎症の初期から尿に検出されますので、同疾患の早期発見に利用されます。尿中に検出されるⅣ型コラーゲンは、血中に検出されるものより大きく、尿中で検出されるものは、糸球体上皮細胞や尿細管上皮細胞由来と考えられています。

尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)　基準値 8.4μg/gCr以下（LA）

L-FABPは、腎臓、肝臓、腸管に存在している分子量14000の蛋白です。遊離脂肪酸の細胞内輸送に携わります。近位尿細管の酸化ストレスにより誘導され、虚血により生じた過酸化脂質に結合して細胞外に排泄されます。尿中L-FABPは、尿細管の虚血の程度と相関します。糖尿病性腎症では、微量アルブミンが検出される以前より高値を示し、早期発見に役立ちます。急性腎障害(AKI)の早期発見にも、NGALと同様に役立ちます。

尿中微量トランスフェリン

基準値　1.0mg/g･Cr以下

トランスフェリンは分子量79600であり、アルブミンよりやや大きな蛋白質です。等電点は5.5～5.7であり、アルブミンより陰性荷電が弱く、陰性荷電した糸球体基底膜をより透過しやすい性質があり、腎機能障害時にはアルブミンより早期に検出されます。糖尿病性腎症を早期に段階で見つけることができます。尿細管管腔側の細胞膜に存在するdivalent metal transporter 1(DMT-1)により再吸収されますので、尿細管障害でも上昇します。

尿中プロスタグランジン主要代謝産物(PGE-MUM):　基準値　30.2μg/gCr以下

腸管炎症により生じるPGE2の、腎で作られる代謝産物です。PGE-MUMは、潰瘍性大腸炎(UC)に対してのみ2024年1月に保険適用となりました。PEG2は不安定であるため測定できません。尿中PEG-MUMは、CRPよりもUCの疾患活動性と相関します。喫煙、NSAIDsやセンノシドの服用、悪性腫瘍、慢性肺疾患で影響を受けます。現時点では、CDに保険適用はありませんが、将来適用となる可能性があります。

糖尿病性腎症の病期分類　　〔170頁参照〕

病期	尿アルブミン(mg/gCr) or 尿蛋白値(g/gCr)	GFR(eGFR)(mL/分/1.73㎡)
第１期	正常アルブミン尿(30未満)	30以上
第２期	微量アルブミン尿(30～299)	30以上
第３期	顕性アルブミン尿(300以上) or 持続性蛋白尿(0.5以上)	30以上
第４期	問わない	30未満
第５期	透析療法中	

ポルフィリン尿

ポルフィリン尿は、血色素の成分であるヘムの合成経路に異常が生じ、中間代謝物質であるポルフィリン体の血中濃度が上昇して尿中へ排泄されるものです。ポルフィリン症、鉄芽球性貧血、鉛中毒にて出現します。

ポルフィリン症は、急性神経症状をおこす急性ポルフィリン症と皮膚症状をおこす皮膚ポルフィリン症に大別されます。全てのポルフィリン症は、遺伝子診断が可能です。

◎急性ポルフィリン症

ADPは常染色体潜性遺伝、AIP、HCP、VPは常染色体顕性遺伝です。

急性間欠性ポルフィリン症(AIP):最も頻度が高く発症年齢は15～40歳です。ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ(ヒドロキシメチルビランシンターゼ)の活性低下により、合成経路の中間産物であるポルホビリノーゲン(PBG)が肝臓で増加します。急性発作では筋性防御を伴わない極めて強い腹痛が起こり、時に呼吸筋麻痺、不整脈、ヒステリー様の精神症状を起こします。これらの症状は、神経系の機能異常が原因と考えられています。繰り返す腹痛発作がありながら画像診断にて異常を認めないときは、急性ポルフィリン症の可能性を考えます。月経前に症状が増悪することや、発作時にSIADHを伴うことがあります。尿はポートワイン色を呈し、尿中PBGが検出されます。バルビツール系薬､鎮痛解熱薬等で発作が誘発されます。軽症者にはALA合成酵素(ALAS)の活性を抑制する大量のブドウ糖の点滴投与、重症者にはALASを阻害するヘミンの4日間連続の点滴投与を行います。ALAS1 mRNAを分解するsiRNA製剤であるギボシラン(ギブラーリ™)は定期投与により発作予防薬として有用です。高額医療なので指定難病の申請が強く勧められます。呼吸筋麻痺には人工呼吸器が必要です。肝移植は有効ですが実施例は少数です。

遺伝性コプロポルフィリン症(HCP):時に皮膚症状を伴います。

ALA脱水酵素欠損性ポルフィリン(ADP):嘔吐､四肢痛､腹痛､筋力低下等。

異型ポルフィリン症(VP):急性症状は女性､皮膚症状は男性に多くみられます。尿PBGは寛解期には正常です。

◎皮膚ポルフィリン症

晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)：肝性ポルフィリン症の一病型で，肝のウロポルフィリノゲン・デカルボキシラーゼの活性低下により、尿中ポルフィリンの排泄が増加する疾患です。光線過敏があり、皮膚の色素沈着､水疱､多毛がみられます。常染色体顕性遺伝を示し、発症年齢は30～50歳が多い。HIV感染者､大酒家の男性､ホルモン補充療法中の女性に多くみられます。

骨髄性プロトポルフィリン症(EPP)：常染色体顕性遺伝を示す5～30歳に発症する疾患です。プロトポルフィリン(PP)が胆汁中に排泄され、胆石や肝機能障害の原因となります。日光過敏症があります。

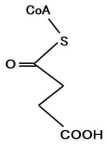
先天性骨髄性ポルフィリン症(CEP)：生後より激しい光線過敏を来します。Ⅰ型ポルフィリンが増加します。

PCTとEPPは常染色体顕性遺伝、CEPは常染色体潜性遺伝です。

ALA合成酵素：ALA synthetaseにはALAS1とALAS2の2つのアイソフォームがあり、ALAS1の遺伝子は常染色体にあり肝臓で働き、チトクロームP450やカタラーゼの合成に関わります。ALAS2の遺伝子はX染色体上にあり骨髄で働き、ヘモグロビン合成に働きます。ポルフィリン症の治療はALAS1の阻害を主としますので、貧血への影響は軽度です。

ヘムの合成とポルフィリン症　（生成物　酵素名　酵素異常時の疾患(同疾患内頻度)）

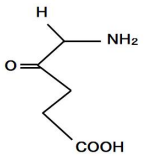
ミトコンドリア



スクシニルCoA

ALA合成酵素
(ALAS)

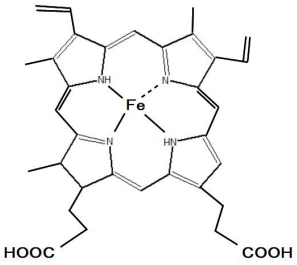
X連鎖性プロトポル
フィリン症(XLP)



5-アミノレブリン酸

神経毒性が強い。

グリシン

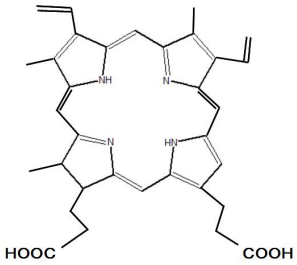


ヘム(Fe-PPⅨ)

フェロキラターゼ(FECH)

骨髄性プロトポルフィリン症(EPP)（22%）

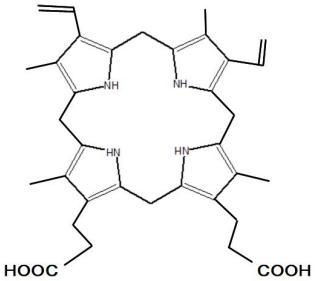
鉛中毒・鉄欠乏症



プロトポルフィリンⅨ(PP)

プロトポルフィリノーゲン酸化酵素(PROX)

多様性ポルフィリン症(VP)



プロトポルフィリノーゲンⅨ(PPgen-Ⅸ)

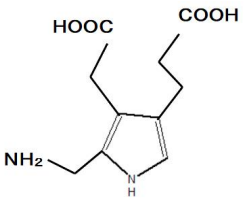
コプロフィリノーゲン
遺伝性コプロポルフ

細胞質

ALA脱水素酵素
(ALAD)

ALA脱水素酵素欠損
ポルフィリン症(ADP)

皮膚症状を示さない。



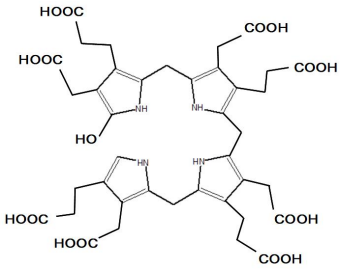
ポルホビリノーゲン(PBG)

PBG脱アミノ酵素(PBGD)

急性間欠性ポルフィリン症(AIP)（21%）

皮膚症状を示さない。糞便中へのポルフィリン体排泄増加はない。

発作時の尿中PBG, δ-ALAが増加。

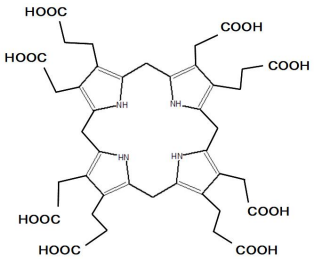


ヒドロキシメチルビラン(HMB)

ウロポルフィリノーゲンⅢ合成酵素(UROS)

先天性骨髄性ポルフィリン症(CEP)

最もポルフィリン産生量が多く、おむつがピンク色に染まる。



ウロポルフィリノーゲンⅢ(UPgen-ⅢRO)

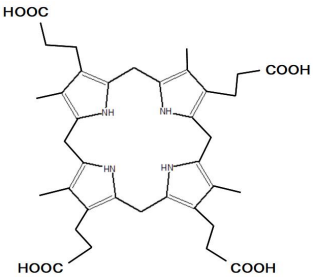
ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素(UROD)

晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)（35%）

肝性骨髄性ポルフィリン症(HEP)

血清鉄とフェリチンが上昇。尿中ポルフィリン体高値の場合は瀉血。

酸化酵素(CPO)
ィリン症(HCP)



コプロポルフィリノーゲンⅢ(CPgen-Ⅲ)

消化管の検査(内視鏡検査を除く)

ペプシノゲンⅠ　　基準値　70ng/mL以上（ラテックス凝集比濁法）
ペプシノゲンⅡ　　基準値　 3ng/mL以上（ラテックス凝集比濁法）
ペプシノゲンⅠ/Ⅱ比　　基準値　3.0以上

胃粘膜の萎縮や胃癌発生のリスクの予測に使用する検査です。
　ペプシノゲンは、胃に分泌されてペプシンとなり、蛋白分解酵素として働きます。ペプシノゲンには、ペプシノゲンⅠとペプシノゲンⅡの2種類が存在します。ペプシノゲンⅠは胃底領域の主細胞で分泌され、胃粘膜内で産生後1%が血中に入ります。ペプシノゲンⅡは胃底腺、噴門腺、幽門腺、十二指腸腺より分泌されます。 *Helicobacter pylori*（ピロリ菌）により胃粘膜が萎縮すると、胃底腺領域が縮小し幽門腺領域が拡大します。そのため、ペプシノゲンⅠとペプシノゲンⅡはともに低下しますが、前者の低下のほうが顕著なため、ペプシノゲンⅠ/Ⅱ比が低下します。このことを利用して、萎縮性胃炎の判定や胃癌発生の危険度の予測にペプシノゲンⅠ値とペプシノゲンⅠ/Ⅱ比を組み合わせて使用します。
　上記基準値は、胃がん症例を効率よく囲い込むための数値であり、一般的に使われる基準値とは意味が異なります。ペプシノゲン値は、プロトンポンプ阻害薬を使用すると2～3倍に上昇し、服用中止後は前値に戻るまで1～2カ月を要します。Ⅰ/Ⅱ比は最大酸分泌量と相関し、十二指腸潰瘍で高値を示し、胃潰瘍では低値を示します。20歳台の平均値は7ですが、加齢と共に減少し、60歳台では3となります。

ペプシノゲン値
【上昇する疾患】胃・十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群
　　急性胃粘膜病変、腎不全
【低下する疾患】悪性貧血、萎縮性胃炎、胃癌、胃切除後、肝硬変

胃がんリスク層別化検診(ＡＢＣ検診)
　ABC検診は、血清ペプシノゲン値とヘリコバクターピロリIgG抗体価を測定することにより、胃癌になるリスクを判定する方法です。あくまでリスクの判断であり、実際に胃癌があるかどうかを見ているものではなく、高リスクと判定された方は、胃内視鏡による精査が必要です。現在は試験的運用であり、測定方法やカットオフ値に解決されていない問題があることを認識する必要があります。生涯に何度も行う検査でもありません。
　ピロリ菌陽性の際に除菌を行うと、胃癌になるリスクを減少させることができますが、除菌をしても胃癌のリスクがなくなるわけではありません。
HPIgG抗体：カットオフ値は10.0U/mL未満(EIA法)で行われてきましたが、3～10U/mLの者も20%弱のHp感染者が存在します。さらにそれ以下でも、感染者が存在することがあります。このことから、カットオフ値の設定に関しては、議論が残っています。とりあえずは、受診医療機関の採用しているカットオフ値で判断することになります。抗体のカットオフ値を境として、HP感染の有無を判定しますが、感染している可能性の大小の判定に過ぎません。
血清ペプシノゲン値(PG値)：PGⅠ≦70ng/mLかつPGⅠ/Ⅱ≦3を陽性(+)とします。
ピロリ菌抗体とPG値の結果によりA群～D群の4群に分け、E群を加えます。
A群［HP(-) PG(-)］ピロリ菌の感染がなく、粘膜の萎縮もない状態です。

胃癌発生のリスクは少ないと判断します。
B群［HP(+) PG(-)］ピロリ菌の感染はありますが、粘膜の萎縮は進んでいない状態です。胃癌発生のリスクは少しだけあります。
C群［HP(+) PG(+)］ピロリ菌感染があり、胃粘膜の萎縮も進んでいます。胃癌発生リスクは高いと言えます。
D群［HP(-) PG(+)］胃粘膜の萎縮が進み、腸上皮化生となり、ピロリ菌が減少した状態です。胃癌発生リスクが最も高い状態です。
E群　ピロリ菌除菌後　　検査値によらず胃がん有リスクとします。

検査に影響を与える薬剤として、プロトンポンプインヒビター、ボノプラザン、ステロイド、免疫抑制薬があります。
ピロリ菌除菌を行うには、その前に内視鏡検査が必要です。除菌法は抗菌薬と胃酸分泌抑制薬を使用します。〔413頁参照〕

久山町研究のデータを用いた解析があり、2446人の日本人を20年間追跡した前向きコホート研究で、1000人あたりの1年間の年齢性別調整胃癌罹患率は、A群 0.6、B群 2.4、C+D群 6.7でした。A群のB群に対するハザード比は4.08、C+D群に対するハザード比は11.1でした。ABC検診は、胃癌のリスクの層別化には役立つと言えます。
しかしながら、死亡リスクを低下させるという報告はありません。

腹部単純ＸＰ検査

臥位正面撮影が基本であり､腹部を触診したときと同じイメージを得ることができます。立位で撮影すると､肝臓や腎臓等の充実性臓器は下方に移動し、ガスを含む管腔臓器は上方に移動します。free airの有無を確認するには、立位の胸部XP撮影の方が判別しやすく適しています(free airは上部消化管穿孔では多くみられますが、下部消化管によるものはガスが少なく見えづらい傾向があります)。

腸管腔は、小腸は3cm、結腸は6cm、盲腸は9cm以内です。右側結腸は8cm、左側結腸は5cm、直腸は6.5cmを超えると異常です。食後5時間以上経過しても、胃内に食物残渣がある場合は異常であり、以降の消化管の狭窄の可能性があります。上行結腸の便は細かいガスを含みますが、肛門側に進むにつれてガスは減少します。腸閉塞があると、ニボーと言われる腸管内の鏡面像がみられます。ただし、腸管ガスを認めないガスレスイレウスもあります。

腸腰筋は直線状に見えますが、後腹膜病変や腹水貯留で不明瞭化します(psoas sign)。

上部消化管疾患の外部参照

胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン2021(改訂第3版)
https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/gerd2021r_.pdf

POEM診療ガイドライン
https://www.jges.net/wp-content/uploads/2018/06/20180627_guideline_poem.pdf

機能性消化管疾患診療ガイドライン 2021　機能性ディスペプシア(FD)（改訂第2版）
https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/fd2021r_.pdf

消化性潰瘍診療ガイドライン2020(改訂第3版)
https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/syoukasei2020_2.pdf

胃癌治療ガイドライン　医師用 2018年1月改訂(第5版)　　**最新版の第6版は無料公開されていません。**
http://www.jgca.jp/guideline/fifth/index.html

主な上部消化管疾患

胃食道逆流症(GERD)

消化液の食道内逆流により、胸焼けや呑酸等の症状をおこす疾患です。下部食道括約部(LES)の機能不全、胃酸分泌過多、膠原病による食道運動障害等によりおこります。逆流性食道炎を起こすびらん性GERDと粘膜障害を起こさない非びらん性胃食道逆流症(NERD)があります(酸逆流の有無の評価は24時間pHインピーダンスモニタリングで行います)。軽症例は食後の逆流が、重症例は夜間の逆流が主因となります。様々な呼吸器疾患でGERDの合併が多いという報告があります。治療には、H_2ブロッカー、PPI、P-CABを使用します。P-CABが最も有効ですが、P-CABの長期投与の安全性に関するエビデンスは不十分です。薬剤治療が無効の場合は噴門形成術を行います。

バレット粘膜

バレット粘膜は、胃から連続性に食道に伸びる円柱上皮で腸上皮化生の有無は問いません。酸または胆汁の胃食道逆流が直接の原因ですが、下部食道括約筋の緊張低下も、逆流を促進する因子として関与しています。バレット粘膜をもつ疾患をバレット食道と言い、バレット粘膜の最大長が3cm以上のlong segment Barrett's esophagus(LSBE)と、3cm未満のshort segment Barrett's esophagus(SSBE)に分けられます。日本人は、SSBEが大部分です。癌化するリスクがあり、特にLSBEは年率1%程度ありSSBEより高頻度です。胃酸の逆流に対してはPPIやP-CABを使用します。これらの治療により進行を防ぐことはできますが、正常食道粘膜には戻りません。

好酸球性食道炎(EoE)

食道粘膜上皮層に好酸球が浸潤する疾患であり、診断には検鏡にて高倍率視野で好酸球の15個以上の存在が必須です。上皮間隙の開大により、食物抗原が侵入して免疫反応が惹起されることが原因です。嚥下障害や胸焼けが主な症状です。内視鏡所見は、白斑、縦走溝、浮腫、輪状の多発収縮輪などで、狭窄による通過障害をきたすこともあります。治療は、PPI、P-CABを用い、難治例にはステロイド内服による局所療法を行います。吸入ステロイドを吸入後、唾液と共に嚥下する方法もあります。アレルゲンが同定出来れば除去食により根治可能です。小麦、ミルク、大豆、ナッツ、卵、魚介類を除去するsix food elimination diet(SFED)は6割以上の奏効率があります。なお、2022年に国際的な疾患名の統一がなされ、好酸球消化器疾患(EGIDs)に含まれる疾患となりました。

non-EoE EGIDsは478頁参照。

食道憩室

食道憩室は食道壁の一部が圧出もしくは牽引により突出したものです。咽頭食道憩室(Zenker憩室)、中部食道憩室(Rokitansky憩室)、横隔膜上憩室があり、頻度は順に10%,70～80%、10%です。無症状のものは飲水を心がける程度で、治療の必要はありませんが、炎症、出血、穿孔を来した場合は、手術を含めた治療が必要です。

食道癌

食道癌には扁平上皮癌と腺癌があり、欧米はバレット上皮から発生した腺癌が主ですが、日本では前者が90%を占めます。60～70歳の男性に好発します。飲酒と喫煙の生活習慣が発生に大きく関与します。症状では嚥下障害と嗄声がよく見られます。嚥下障害は、反回神経麻痺によります。3/4周以下の早期食道癌は、術後の狭窄の可能性が低く、内視鏡治療が推奨されます。光線力学療法(PDT)も行われます。LSBEに腺癌が発生した場合、癌のみでなく発生母地のバレット粘膜も食道内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)で除去することが望まれます。広範なESDを行った場合は、食道狭窄予防のためにステロイド局注療法を行い、必要に応じてステロイドの内服も行います。

マロリーワイス症候群とブールハーフェ症候群

飲酒等の原因により、嘔吐を繰り返し、腹圧の上昇から下部食道が損傷する疾患です。

マロリーワイス症候群は食道胃接合部小弯側に多く、粘膜下層までの浅い裂創であり、大量の吐血をすることもありますが、内視鏡的止血を行い予後は良好です。

ブールハーフェ症候群は特発性食道破裂とも言い、食道下部の左側壁に好発します。飲酒後の嘔吐、外傷、悪性腫瘍が原因となることがあります。食道全層が破裂し嘔吐、胸痛、皮下気腫(Mackler三徴)を伴います。胸痛は時に移動性となります。縦隔にフリーエアを認めます〔525頁参照〕。敗血症やショック状態に陥ることがあり、重篤な疾患です。近年はドレナージや内視鏡処置により緊急手術を回避する症例が増えています。

食道アカラシア

食道体部の蠕動障害と下部食道括約筋部の弛緩不全を病態とし、食道下部の狭窄と口側の拡張を認め、嚥下障害をおこします。確定診断は内圧検査によって行われ、LES圧の上昇、蠕動波の消失、嚥下性弛緩の欠如を認めます。内視鏡では、深吸気時に索状血管の全体像は観察されず下部食道の狭小部への全周性の襞集中像(Esophageal Rosette)が観察されます。経口内視鏡的食道筋層切開術(POEM)の成功率は95%以上ありますが、食道の蠕動障害は改善されません。

機能性ディスペプシア(FD)

2021年のガイドラインでは「症状の原因となる器質的、全身性、代謝性疾患がないにもかかわらず、慢性的に心窩部痛や胃もたれなどの心窩部を中心とする腹部症状を呈する疾患」と定義され、内視鏡検査は診断に必須ではなく、診断的治療も可能です。しばしば臨床で用いられる慢性胃炎は組織学的に定義されていますが、FDは臨床症状で定義され、併存することはあり得ます。亜分類として心窩部痛症候群(EPS)と食後愁訴症候群(PDS)に分けられます。*H.pylori* 感染がある場合は、*H.pylori* 関連ディスペプシア(HpD)という別疾患となります。FDの病態には、胃運動機能障害、内臓知覚過敏、胃酸などが複合的に関与しています。胃不全麻痺は(GP)は器質的な閉塞機転がないにもかかわらず胃排出遅延をきたす疾患で、FDとオーバーラップする可能性があります。AChE阻害薬であるアコチアミドはPDS型に対して保険適用があり、長期に服用すると徐々に改善します。酸分泌抑制薬も使用されることがあります。六君子湯は胃の適応性弛緩や排出能を改善し、グレリンの血中濃度を増加させる作用があり、上記薬剤と共に一次治療薬となっています。二次治療薬としてドパミンD_2受容体拮抗薬、セロトニン5-HT_4受容体作動薬があります。4～8週間投与しても効果不十分な場合は、他剤に変更します。〔279頁参照〕

急性胃粘膜病変 (AGML)

急激な上腹部症状とともに、内視鏡検査で多発性のびらんや潰瘍などの胃粘膜所見を認める疾患と定義されています。NSAIDs、アスピリン、副腎皮質ホルモン等の薬剤や、アルコール摂取、ストレス等が原因となります。P-CAB等の酸分泌抑制薬で治療します。

消化性潰瘍 〔413頁参照〕

胃や十二指腸潰瘍の組織が欠損した状態です。粘膜筋板までの粘膜の欠損はびらんと呼ばれます。内視鏡診断では3～5㎜以上の粘膜欠損を潰瘍と定義しています。*H.pylori* とNSAIDsが原因の大部分を占めます。前者は単発、後者は多発の傾向があります。ガストリン産生腫瘍により胃酸が増加する場合、空腸上部まで潰瘍が発生します。腹痛が主症状ですが、NSAIDs潰瘍では自覚症状を認めないことがあります。原因不明の特発性潰瘍(IPU)が増加傾向にあります。

過形成性ポリープ 〔413頁参照〕

H.pylori 感染を原因とし、胃腺窩上皮の過形成、細血管の増生、炎症細胞の浸潤を認め、しばしば多発します。通常無症状ですが、貧血の原因となることがあります。一般に癌化はしませんが、2cm以上のものは癌の併存を疑います。PPIの服用は、増大・増加を示すという指摘もあります。

胃底腺ポリープ

H.pylori 陰性の萎縮のない胃底腺領域の粘膜に発生するポリープです。腺窩上皮の過形成と考えられています。多くは無茎性で半球状です。表面は平滑で、周囲粘膜と同色を示します。PPIを長期服用すると水腫様に膨化した多房性の形態を示す様になり、増大傾向があれば、H_2受容体拮抗薬に変更します。胃底腺ポリープは悪性化しませんが、胃底腺型胃癌との鑑別は必要です。

胃腺腫

胃粘膜から発生する異型上皮で、良性と悪性の境界病変です。通常、*H.pylori* 感染に伴う慢性萎縮性胃炎を背景に発生しますので、胃自体が、発癌しやすい状況にあります。内視鏡では境界明瞭な褪色調の扁平隆起として認められます。病理学的に高分化型腺癌を否定できないものだけでなく、内視鏡にて増大傾向を示すもの、発赤調を呈するもの、表面が陥凹しているものは、内視鏡的切除の対象となります。

胃癌 〔413頁参照〕

胃の粘膜上皮から発生する悪性腫瘍で、大部分は *H.pylori* 感染を原因とします。粘膜内癌は内視鏡的粘膜切除術(EMR)や内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)で治療が可能ですが、進行癌は外科手術が必要です。胃癌の10%にスキルス胃癌がみられます。未分化型胃癌であり、癌細胞がびまん性に浸潤し、間質結合組織も増殖するため、胃壁が肥厚します。内視鏡で診断しにくい癌であり、若年者や女性に多くみられます。

自己免疫性胃炎

抗壁細胞抗体や抗内因子抗体を認め、胃底腺の壁細胞が破壊される女性に多い胃炎です。内視鏡では胃体部～胃底部優位の高度萎縮を認め、組織像では壁細胞が著減しています。鉄やVB_{12}の吸収障害をおこします。ガストリン分泌過多による胃カルチノイド腫瘍の発生や、胃粘膜萎縮、腸上皮化生を経て胃癌の発生がみられます。

十二指腸憩室症

大部分がVater乳頭近傍の下行部に後天的に発生する無症状の仮性憩室です。憩室内に食物残渣が溜まり、機械的圧迫により膵胆道疾患を発生させたものをLemmel症候群と言います。

便潜血検査

便の中に血液が混じっているかどうかを調べる検査です。出血量が50㎖を超えると肉眼的に検出することができます。胃液の影響を受ける上部消化管よりの出血は黒色のタール便となり、下部消化管の出血は血液に近い色の紅色となります。ただし、下部消化管よりの出血であっても8時間以上腸管内に停留する場合は黒色となります。便潜血検査は、肉眼では判断できない少量の消化管出血を検出する検査です。陽性の場合に潰瘍や癌を疑うきっかけとなります。血液は便の表面に付着していることが多いので、表面をまんべんなく削るように採便することが望まれます。

免疫学的便潜血反応(FIT)：ヘモグロビンを免疫反応で検出する方法です。食品や鉄剤の影響を受けないので、偽陽性が少ないのが特徴です。ヘモグロビンは、細菌により変性し抗原性を失いやすい性質がありますので、同時に変性を受けにくいトランスフェリンを免疫反応で検出し偽陰性を防ぐ検査もあります。ただし、上部消化管よりの出血では、胃酸や消化酵素による影響を受けるので検出力は低下します。下部消化管よりの出血の有無の検査と考えたほうがよいでしょう。FITは、潰瘍性大腸炎において内視鏡的重症度と相関し、再燃予測にも有用です(FIT値30ng/mL以上は再燃しやすい)。小腸型クローン病ではあまり役に立ちません。

化学的便潜血反応：オルトトリジン法とグアヤック法があり、昔行われていましたが、摂取食品中の血液やミオグロビンに反応することや、試薬の有害性から現在は行われていません。

40歳以上を対象として、対策型大腸がん検診が行われています。糞便中ヘモグロビン2日法で行い、2日のうち1日でも陽性となった場合には精密検査が必要です。陽性の場合、再検することは意味がありません。便潜血で陰性の結果でも癌がないことを保証するものではなく、特に右半結腸癌では便潜血検査が陽性とならないことがあります。大腸癌発見において、便潜血検査は、感度、特異度とも高くありませんが、簡便さは代えがたいものです。大腸内視鏡検査は、精度で優れていますが、前処置を含めて負担が大きく、高齢者では脱水による血栓症や腎不全のリスクを伴います。仮想内視鏡であるCTコロノグラフィーは当日の腸管洗浄は不要であり、患者の負担は減少していますが、まだ十分には普及していません。成人の下部消化管出血の原因の約半数は大腸憩室で、次に多いのが虚血性大腸炎です。憩室よりの出血は突然におこる鮮血便で、疼痛を伴いません。虚血性大腸炎では、腹痛、下痢、血便の順に進行し、中高年の女性に多くみられます。消化管感染症で発熱に加え、血便を伴うものには、サルモネラ、腸管出血性大腸菌、カンピロバクター、赤痢、赤痢アメーバ、*Clostridioides difficile* 等があります。感染性腸炎は通常は急性の経過を取りますが、赤痢アメーバは慢性の経過を取ることが多いので、潰瘍性大腸炎との鑑別が必要です。

持続的に便潜血陽性を示す遺伝性疾患に非特異性多発性小腸潰瘍症があります。プロスタグランジン細胞内トランスポーターを規定する*SLCO2A1*遺伝子の変異により、常染色体潜性遺伝形式をとります。小球性低色素性貧血を示し、血清鉄、低蛋白血症、低アルブミン血症がみられます。有効な薬剤はなく、栄養療法と輸血のみが治療法です。潰瘍を外科的に切除しても、早期に再発します。

消化管出血の出血量の推定と重症度分類

脈拍数	血圧	臨床所見	推定出血量	重症度
正常	正常	正常	500ml以下（10%以下）	症状なし
100/分以下	100mmHg以上	四肢冷感	750～1250ml（15～25%）	軽症
100～120/分	80～100mmHg	脈圧減少、冷汗、顔面蒼白、不穏、尿量減少	1250～1750ml（25～35%）	中等症
120/分以上	80mmHg以下	意識低下、呼吸促迫、無尿	2500ml以上（50%以上）	重症

糞便中カルプロテクチン（ＦＣＰ）

基準値　50.0mg/kg(FEIA法)：炎症性腸疾患と機能性腸疾患とのカットオフ
300.0mg/kg(FEIA法)：潰瘍性大腸炎の内視鏡的活動性評価のカットオフ
測定法により基準値が異なるので注意が必要です。

炎症性腸疾患かどうかを判断する検査です。

【上昇する疾患】炎症性腸疾患

カルプロテクチンは、S100A8とS100A9の2つの蛋白からなる複合体です。カルシウム･亜鉛結合蛋白で、腸管上皮･好中球･単球の細胞内に存在し、金属をキレートして抗菌作用を示します。非常に安定した蛋白質であり、室温でも7日間値が保たれます。採取部位や連日採取のばらつきもありません。腸管に炎症が生じると腸管腔内に浸潤した好中球よりカルプロテクチンが放出され、便中値を測定すると、炎症性腸疾患(IBD)と過敏性腸症候群(IBS)の鑑別に役立ちます。潰瘍性大腸炎は(UC)は血便を伴いますが、クローン病(CD)は血便を伴わず腹痛や下痢のみの症状のことがありますので、カルプロテクチンによる判別は有用です。両者を区別するおおまかな基準値は50.0mg/kgです。40.0mg/kg以下の場合､IBDの可能性は1%未満という報告がありIBDをほぼ否定する根拠になりますが、IBSは様々な値を取り得るため高値の場合でもIBSの可能性は残ります。憩室炎や感染性腸炎でも上昇しますので､本検査のみでIBDの診断ができるわけではありません。

IBDの一部は消化器症状が目立たず、関節痛､皮膚症状､眼症状が発症することがありますので、その際の診断の目安にも有用です。潰瘍性大腸炎の活動性の指標にも使われ､再燃時には血便を生じる前に増可します。

治療において、内視鏡の寛解には時間がかかりますが、カルプロテクチンはより早く正常化しますので、内視鏡的寛解を早期に予測することが可能です。潰瘍性大腸炎の活動性か非活動性かの指標に300mg/kgをカットオフ値として用いると、感度97%、特異度64%というデータがあります。腸管ベーチェットの活動性の指標としても有用です。小腸型CDに対する評価は定まっていません。サンプルによるばらつきが大きいことは判断する際に考慮に入れないといけません。感染性腸炎､悪性腫瘍､PPIやNSAIDs服用でも上昇することがあります。

保険請求については304頁を参照してください。

炎症性腸疾患に有用な検査

便中ラクトフェリン：炎症性腸疾患の診断に使用されますが、安定性に欠けます。

ロイシンリッチα2グリコプロテイン(LRG)：炎症により腸管でも産生される物質であり、血清中のLRGはCRPでは検出できない軽微な腸管の炎症を捕えることが可能です。炎症性腸疾患の治療効果の判定にも有用であり、再燃時には自覚症状が出る前に上昇します。内視鏡診断の難しい小腸病変の活動性判定に有用ですが、直腸病変は小病変のため検出しにくい欠点があります。

cutoff値は6μg/mL未満です。〔304頁参照〕

抗α5β6インテグリン抗体：インテグリンα5β6は上皮障害の修復期に誘導されます。抗体ができると、バリア機能の破綻や粘膜修復の遅延が生じます。潰瘍性大腸炎に特異的に病勢と相関するだけでなく、発病予測にも有用です。健常人では腸管内に存在するのはIgA産生形質細胞ですが、潰瘍性大腸炎ではIgG産生形質細胞が存在し同抗体を産生しています。IgGは腸管マクロファージを活性化し、IL-1β産生を介してTh17免疫応答を活性化します。

主な下部消化管の疾患

潰瘍性大腸炎(UC)

クローン病とともに狭義の炎症性腸疾患をなす疾患です。若年の成人に多く、男女差はありません。下痢、粘血膿便を主症状として急性または慢性に発病し、発熱、栄養障害を伴います。大部分は直腸に始まり全結腸に広がり、大腸粘膜の全周性のびまん性の潰瘍とびらんが特徴です。抗α5β6抗体が、感度特異度ともに90%以上で検出され、かつ発症10年前より存在します。組織像では、びまん性の炎症細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少を認めます。内視鏡検査では、血管透見像が消失し、粘膜は易出血性であり偽ポリポージスとなります。超音波検査(519頁)、CT(535頁)、MRI(547頁)も診断や活動性の評価に有用です。活動性のバイオマーカーとして、ロイシンリッチα_2グリコプロテイン(前頁)、糞便中カルプロテクチン(前頁)、尿中プロスタグランジン主要代謝産物(469頁)が有用です。炎症は近位より遠位の大腸で強く、クローン病とは逆の傾向を示します。進行すると大腸の短縮、狭窄、穿孔、瘻孔を認めることもあり、癌合併も少なくありません。重症の指標は、排便回数(6回以上)、顕血便(3+)、発熱(37.5℃以上)、頻脈(90/分以上)、貧血(Hb10g/dL以下)、赤沈(30mm/時以上)またはCRP(3.0mg/dL以上)です。寛解の導入及び維持には5-ASA製剤を使用し、ステロイドの全身投与は寛解導入時及び再燃時にのみとします。5-ASA(メサラジン)はサラゾスルファピリジンが腸内細菌の作用で分離する有効成分であり、活性酸素の消去とLTB4生合成の抑制を行います。5-ASAはそのまま投与すると小腸で吸収されて大腸に届かないため、コーティングされた薬剤(ペンタサ™、アサコール™、リアルダ™)を使用します。5-ASA投与後一週間ほどして下痢、腹痛、発熱等の不耐症状が起こることがあり、その際は中止します。炎症範囲が限局している場合は、ステロイド局所製剤を用いることがあります。ステロイドを全身投与する際は、30～40mgの比較的高用量より開始し、漸減してゆきます。UCは未明に悪化しやすいため、朝夕の投与が望ましいですが、不眠が生じやすくなります。効果不十分の場合は、次頁に記した生物学的製剤を使用します。その他、スフィンゴシン1-リン酸受容体調整剤のオザニモド(ゼポジア™)が承認され、リンパ球を末梢リンパ内に保持することでリンパ球の体内循環を制御します。血球成分除去療法(CAP療法)は、週2～3回、1回約1時間で約2Lの血液を処理します。寛解導入療法の際は、10回行います。アダカラム™に加えイムノピュア™が使用できるようになりました。後者は、顆粒球・単球に加えて血小板を除去することが可能です。副作用は殆どないのが利点です。病変の境界が明瞭で周囲の粘膜からdysplasiaが検出されない場合、内視鏡的切除を行うことがあります。外科的手術では、大腸全摘術が一般的です。

クローン病

腹痛、下痢、発熱を主症状とし、体重減少を伴うようになります。肛門部病変の合併もあります。男性の発症は20代前半、女性の発症は10代後半の発症が多く、男女比は2:1です。回腸(特に回腸末端や小腸腸間膜付着部側:腸結核では付着部対側に病変,NSAIDsは回腸末端や大腸にアフタ)や大腸を主な病変部位としますが、上部消化管を含め消化管のどの部位にも起こりえます。病変部位が腸管全層性で非連続性であることが特徴です。内視鏡検査では敷石像、縦走潰瘍(腸結核では輪状潰瘍)を特徴とし、アフタ様等の様々な形態の潰瘍を認めます。腸管間や皮膚との瘻孔を形成することがあります。炎症の繰り返しは線維化を招き、腸管の狭小や狭窄に進展します。非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が特徴ですが、発見には複数の生検箇所の検鏡が必要です。UC同様に、超音波検査、CT、MRIによる画像診断は有用です。軽症例には5-ASA製剤、中等症以上にはステロイドを使いますが、副作用を避けるため長期投与はしません。最初から生物学的製剤を投与するトップダウン法が、状況を見て治療を強化するステップアップ法より予後がよいという報告があります。生物学的製剤は、次頁を参照してください。狭窄長が4～5cm以内で瘻孔や深い潰瘍を伴わない場合は、大腸内視鏡によるバルーン拡張術(EBD)が可能です。穿孔、大量出血、内科的治療で改善しない腸閉塞、膿瘍、小腸癌、大腸肛門管癌は、外科手術の絶対適応です。腸の小範囲切除を原則とし、健常部の温存を心がけます。

注1：UCとCDの鑑別困難な症例もあり、IBDUと言われます。CDが否定できないときは小腸の精査が必要です。
注2：サラゾスルファピリジンは精子の数や運動能力を低下させ、一時的な男性不妊をもたらす可能性があります。
注3:出血による貧血は通常はフェリチン低値(12ng/mL未満)をもとに診断して治療をしますが、IBDでは炎症を伴

うためフェリチン100ng/mL未満、トランスフェリン飽和度(TSAT)20%未満を基準として鉄剤の投与を行います。

免疫調整による炎症性腸疾患治療薬

腸管内には多数の腸内細菌が存在し、一方腸管粘膜には種々の免疫細胞が存在し恒常性を保っています。炎症性腸疾患は恒常性が破綻した状態であり、マクロファージやヘルパーT細胞からTNF-αやIL-23等の様々なサイトカインが放出され、これらに対する抗体が治療薬として有効です。IBDの病態は様々であり、患者ごとに有効な薬剤は異なります。

TNF-αに対する抗体薬には、インフリキシマブ(レミケード™)、アダリムマブ(ヒュミラ™)、ゴムリマブ(シンポニー™)があります。比較的速効性があり、痔瘻に対するエビデンスが豊富です。経口薬のAVX-470が開発中です。

抗原提示細胞で産生され、TH細胞の機能分化の制御を行うIL-12とIL-23のサブユニットのp40を標的としたウステキヌマブ(ステラーラ™)があります。IL-23のp19サブユニットに結合するミリキズマブ(オンボー™)、リサンキズマブ(スキリージ™)、グセルクマブ(トレムフィア™)が使用可能です。mirikizumab、brazikumab、guselkumabが開発中です。これらは、ナイーブT細胞の分化を抑えて炎症を抑制します。

IL-22は抗炎症作用を持つILであり、efmarodocokin alfaが開発中です。

炎症のエフェクター細胞であるTリンパ球の接着分子のα4β7インテグリンに対する抗体薬のベドリズマブ(エンタイビオ™)やカロテグラストメチル(カログラ™)は、血管内皮細胞上のMAdCAM-1との結合を阻害することにより、腸管へのホーミングを押さえます。速効性はありませんが、安全性が高く寛解維持効果に優れます。etrolizumabu、abrilumabが開発中です。

ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬は、JAK-STAT経路を阻害することにより炎症を抑えます。トファシチニブ(ゼルヤンツ™)、フィルゴチニブ(ジセレカ™)、ウパダシチニブ(リンヴォック™)が使用可能です。経口薬の利便性があり、有効率も高いですが、帯状疱疹の発生に注意が必要です。腸管選択制のあるizencitinibが開発中です。

注:クローン病患者を対象とした、ウステキヌマブ(UST)とリサンキズマブ(RZB)のランダム化比較試験(SEQUENCE: N Engl J Med 2024)において、臨床的及び内視鏡評価いずれにおいてもRZBの優越性が示されました。

好酸球性胃腸炎(non-EoE EGIDs)

胃(EoG)、小腸(EoN)、大腸(EoC)に好酸球浸潤がみられる疾患です。一般にアレルギー疾患を有し、血中好酸球の増加がみられます。内視鏡にて、胃、腸管の粘膜の浮腫、発赤、びらん、潰瘍を認めることがあります。CTでは限局性の壁の肥厚や腹水を認めることがあります。症状は、心窩部痛、嘔気、腹痛、下痢、腹満感です。粘膜面には異常を認めないことがあり、診断には、生検にて好酸球浸潤を認めること、寄生虫疾患、炎症性腸疾患、膠原病等の除外が必要です。軽症例にはロイコトリエン受容体拮抗薬、難治例にはステロイドを使用します。

腸管型ベーチェット病 〔306頁参照〕

ベーチェット病は、3～16%に腸にも炎症を起こします。回盲部に類円型のフラスコ型の深い潰瘍を起こすことが特徴です。腹痛や血便があり、時に穿孔を起こします。食道潰瘍が生じることがあります。単純性潰瘍とは腸管外症状で鑑別します。軽症例の治療には5-ASA製剤を使用します。無効例にはステロイドや抗TNF-α抗体を使用するため、PCRやIGRAによる腸結核との鑑別は重要です。

大腸ポリープ 〔428頁参照〕

限局的に隆起したものの総称です。多くは無症状ですが、血便や腸重積を招くことがあります。大腸腺腫や鋸歯状病変(SSL)は内視鏡下に切除を行います。癌を疑わない1cm未満の腺腫は、通電を行わないcold snare polypectomy(CSP)で切除することが多くなっています。

粘膜下腫瘍

粘膜筋板より深い位置にある占拠性病変です。腫瘍と非腫瘍が含まれます。表面は通常の粘膜上皮に覆われたなだらかな隆起としてみられます。増大傾向、潰瘍形成、辺縁不整は悪性を疑わせます。消化管間質腫瘍(GIST)、平滑筋腫、神経鞘腫、血管腫、悪性リンパ腫などが粘膜下腫瘍を呈します。間質系腫瘍の中で、GISTは最も頻度が高く、悪性にもなります。

神経内分泌腫瘍(NET)

NETは、以前カルチノイドと呼ばれセロトニン様物質を産生するものもあります。肝転移をおこすと肝による代謝を受けず、皮膚紅潮や下痢等のセロトニン症候群をおこします。表面は平滑で、無茎性の隆起をします。神経内分泌癌(NEC)は2型進行癌でしばしば発見されます。

単純性潰瘍：境界明瞭な円形ないし卵円形で下掘れ傾向が強く、回盲弁上ないしその近傍に好発し、組織学的には慢性活動性の非特異性炎症所見を示すUl-Ⅳの潰瘍と定義されます。

虚血性大腸炎

大腸の血流障害による大腸虚血のうちで、主幹動脈に閉塞を伴わない、可逆性の大腸炎です。女性の高齢者に多く、左側腹部から下腹部にかけて痛み、下痢や血便を伴います。下腸間膜動脈から左結腸動脈支配領域は末梢での吻合が少なく阻血に陥りやすいのが原因です。通常は自然治癒しますが、まれに壊死に陥り手術を必要とします。筋性防御や反跳痛は、上記重篤例を除きありません。X線画像で母指圧痕像を、内視鏡で縦走潰瘍を認めることがあります。CTやエコーでは左側大腸の区域性の腸管浮腫を認めます。直腸は正常です。生検組織の腺管立ち枯れ像は特徴的です。WBC、CRPが上昇し、壊疽型ではLDH、CPKが上昇します。

急性腸間膜虚血

腸管の循環障害を原因とする下記の疾患群であり、虚血性大腸炎より重篤です。

腸間膜動脈塞栓症：心房細動等に起因する塞栓症で、突然の腹痛、嘔気、下痢、下血を伴います。上腸間膜動脈塞栓症の大部分は起始部より3～10cmで起こり、その際は口側空腸や結腸の血流は保たれます。重篤な場合は、乳酸アシドーシスとなります。CTでは腸管の拡張や壁肥厚がみられます。直ちにヘパリンによる抗血栓療法を開始し、血管内治療もしくは外科治療を行います。塞栓症は多発傾向があり、しばしば多臓器の塞栓症を併発します。

腸間膜動脈血栓症：動脈硬化による慢性の虚血とそれに起因する慢性的な食後の腹痛を背景としておこります。acute on chronicという性質であり、上腸間膜動脈起始部が好発部位です。

非閉塞性腸間膜虚血(NOMI)：器質的閉塞がなく腸間膜動脈の血管収縮等により広範な虚血が起こる重篤な疾患です。

上腸間膜静脈血栓症：多くは血栓性素因を背景とする慢性的な閉塞です。発症後徐々に増悪しますのでsubacuteと呼ぶのが適切です。側副血行ができ重篤になることはまれです。

虚血性腸疾患では、造影CTが診断に最も有用です。腸間膜の異常造影を認め、SMAの径がSMVの径より狭小化します。

腸間膜静脈硬化症

右側結腸を中心に腸間膜静脈に石灰化や線維化が生じることによる、虚血性腸疾患です。粘膜色調が青銅色～暗紫色となり、半月ひだの肥厚や潰瘍がみられます。加味逍遙散等の山梔子を含む漢方薬服用が原因となります。腹痛、下痢、便秘、血便をきたします。

大腸憩室症

憩室は結腸に多発し、大部分は筋層を含まない偽性憩室です。右側結腸に多く発生しますが、加齢と共に左側結腸にも多くなります。欧米では左側結腸に優位に発生します。過半数は無症状ですが、腹痛、便秘、腹部膨満等を有することがあります。以前の便秘が誘因との考えは否定的です。憩室炎を合併し、憩室周囲炎や膿瘍形成の進展をみることもあります。肥満と喫煙は憩室炎の誘因となります。右側の憩室炎では虫垂炎との鑑別が必要です。保存的治療をおこないますが、経過によっては外科治療を必要とします。大腸憩室出血は、憩室内の直動脈が機械的刺激により進展され破綻することによりおこる無痛性の急性の鮮血便です。出血リスクは、男性、高齢、肥満、血液型O型であり、しばしばショック状態となります。70～90%で自然止血しますが、再出血率は1年で30%、2年で40%程度です。NSAIDs内服は出血リスクとなります。出血が続く時は、経口洗浄液を用いた前処置後に大腸内視鏡を行い、内視鏡先端フード、water-jet等の工夫をして出血憩室を同定し、止血を試みます。大腸内視鏡前に造影CTで血管外漏出部位を同定すると、出血憩室同定率が高くなります。

microscopic colitis

閉経後以降の女性に多い、水様性下痢を起こす慢性疾患です。PPIやNSAIDsの服用が誘因となり、腸粘膜内にリンパ球の浸潤がみられるリンパ球性大腸炎と粘膜上皮直下のcollagen bandの肥厚を認める膠原線維性大腸炎があります。ます。内視鏡検査では、細長い縦走潰瘍がみられる場合や異常を認めない場合があります。夜間の排便や便失禁の存在がIBSとの鑑別となります。経口ブデゾニド治療が有効です。

赤痢アメーバ症

Entamoeba histolytica 栄養型が大腸粘膜に侵入して潰瘍を形成し、血性下痢(イチゴゼリー状)となります。嚢子は便と共に排出され感染源となります。現在は大部分が性感染症です。好発部位は直腸と盲腸で、易出血性の粘膜と白苔の付着が特徴です。潰瘍の周囲に隆起を伴うたこいぼ様所見を認めます。病変の介在粘膜は正常であり、UCとの鑑別点です。治癒後1年以上経過すると再感染の可能性があります。〔423頁参照〕

便秘と下痢の定義　（ガイドラインは下記アドレスをクリックするとリンク機能にて表示できますできます）

内科学会の便秘の定義：3日以上排便がない状態、または毎日排便があっても残便感がある状態。

便通異常症診療ガイドライン2023の定義

慢性便秘の定義：本来排泄すべき糞便が大腸内に滞ることによる兎糞状便･硬便、排便回数の減少や、糞便を快適に排泄できないことによる過度な怒責、残便感、直腸肛門の閉塞感、排便困難感を認める状態。

慢性便秘症の定義：慢性的に続く便秘のために日常生活に支障をきたしたり、身体にも様々な支障をきたしうる病態

下剤に関しては、218頁、231頁参照。酸化マグネシウム製剤が汎用されますが、高マグネシウム血症をきたすときは、ポリエチレングリコール製剤のマクロゴール(モビコール™)を使用する方が安全です。センノシド(プルゼニド™)は腸内細菌によりレインアンスロンを生成し、腸管運動を高めて便秘を改善しますが、長期に連用すると腸の神経や平滑筋に損傷を与え、腸管メラノーシスを起こすことがあります(原則妊婦に禁忌です)。

下痢の定義：1日の糞便中の水分量が200ml以上または、1日の糞便の重量が200g以上。

便通異常症診療ガイドライン2023の慢性下痢症の定義：4週間以上持続または反復する下痢のために日常生活に様々な支障をきたした病態。

慢性下痢症に対してしばしばロペラミド(ロペミン™)が使用されます。腸管神経に存在するμオピオイド受容体に作用し、コリン作動性ニューロンの機能を抑制し、アセチルコリンとプロスタグランジンの放出を抑制し、腸内容物の移送を遅らせます。多用するとQT延長症候群やtorsades de pointesを起こすことがあります。

過敏性腸症候群

下部消化管運動機能異常による疾患です。腹痛を伴う便通異常で、下痢型、便秘型、混合型、分類不能型の4型に分類されます。発熱、関節痛、血便、体重減少はありません。睡眠中に症状がなく、下部消化管内視鏡検査では異常を認めないにもかかわらず、少量の送気で痛みが生じます。高繊維食や腸管内ガスを減らす低FODMAP食が症状改善に有用です。セロトニン5-HT_3受容体拮抗薬は、腸管運動抑制作用と大腸知覚過敏改善作用を持ち、下痢型IBSの下痢と腹痛を改善します。

FODMAPは、発酵性(Fermantable)、オリゴ糖(Oligosaccharides)、二糖類(Disaccharides)、単糖類(Monosaccharides)、多価アルコール(Polyols)の頭文字をとったもので、小腸で吸収されにくい短鎖炭水化物の総称です。

腸管と便秘：上行結腸が長い場合や、結腸全体が長い場合は便秘を起こします。前者は盲腸が膀胱を圧迫して頻尿も起こします。直腸に便が詰まっているときは、摘便をした後に浣腸します。

便通を改善させる食品等：水溶性の食物繊維は、海藻、果物、芋、野菜等に含まれ、水を抱え込んで便を軟らかくします。不溶性の食物繊維は、豆類、根菜類、きのこ等に含まれ、便の量を増やして便意をもたらします。いずれも便秘の改善に効果がありますが、果糖を多く含む果物は、発酵してガスを産生しますので、避けた方がよいでしょう。便秘の改善作用のある特定保健用食品には、難消化性デキストリン等が含まれています。ビタミンB1は、自律神経を刺激して腸の動きを改善させます。起床時に冷水を飲むと、胃の刺激を介して大腸の運動を亢進させます。

下部消化管疾患の外部参照

機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020　過敏性腸症候群(IBS)（改訂第2版）
https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/IBSGL2020_.pdf

潰瘍性大腸炎・クローン病　診断基準・治療指針　　令和6年度 改訂版
http://www.ibdjapan.org/pdf/doc15.pdf

炎症性腸疾患(IBD)診療ガイドライン 2020（改訂第2版）
https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/ibd2020_.pdf

大腸ポリープ診療ガイドライン 2020（改訂第2版）
https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/CPGL2020_.pdf

大腸癌治療ガイドライン　　https://www.jsccr.jp/guideline/

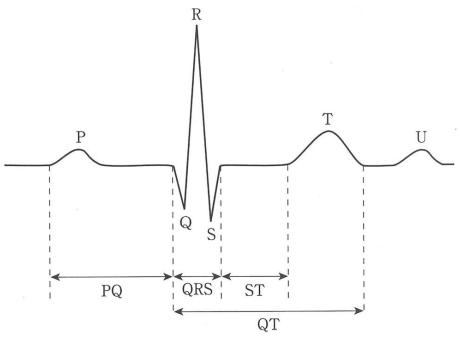
便通異常症診療ガイドライン2023　　https://minds.jcqhc.or.jp/news-10373/

心電図

心電図をとるときは、電極を体に貼り付けます。四肢に一つずつ、中央と左寄りの前胸部に6個の電極をつけます。それぞれ名前がついており、肢誘導の右手(赤)は$_aV_R$、左手(黄)は$_aV_L$、左足(緑)は$_aV_F$、胸部誘導は、V_1、V_2、V_3、V_4、V_5、V_6という名前がついています。右足(黒)の電極はアースです。右足以外の電極の電位が9個あり、さらに$_aV_R$・$_aV_L$・$_aV_F$の電位差3個(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ)を加えて合計12個の波形となります。そのため、12誘導心電図と呼ばれます。ただし大部分の心電計では、実際に計測しているのは胸部誘導と肢誘導のⅠ、Ⅱの8つの誘導の波形のみで、肢誘導の他の波形はⅠとⅡからのベクトル計算で求めています。右胸心の時や右室梗塞を疑う時は右胸にV_{3R}、V_{4R}、V_{5R}、V_{6R}という電極をつけたり、左心室後壁の心筋梗塞を疑うときは、左背部にV_7、V_8、V_9という電極をつけることがあります。

V_1:胸骨右縁第4肋間、V_2:胸骨左縁第4肋間
V_3:V_2とV_4の中間、V_4:左鎖骨中線(乳頭線)第5肋間
V_5:左前腋窩線、V_6:左中腋窩線、V_7:後腋窩線
V_8:肩甲骨下角、V_9:左脊柱傍線(V_5～V_9はV_4と同じ高さ)、V_{3R}～V_{6R}:V_3～V_6と対称の位置
V_1V_2は中隔、$V_2V_3V_4$は前壁、$V_4V_5V_6$は側壁、$V_7V_8V_9$は後壁

心電図の波形には名前がついており、心房の電位を記録するP波、心室の電位を記録するQ波、R波、S波(まとめてQRS波とも呼ばれます)、心室の電位の回復を記録するT波があります。これらの形と持続時間、P波とQ波の間(PQ)やS波とT波の間(ST)の状態も心臓の状態を示すデータとなります。



QRS波の陽性波は全てR波と呼び、R波の前の陰性波はQ波、後の陰性波はS波と呼びます。それらが複数ある場合は、R ,R',R" のように記します。陰性波のみの場合は、QS波と言います。波が小さい場合は小文字表記とし、厳密に規程されていませんが3㎜程度以下が目安です。陰性陽性の判断基準となる0mVの基線はT波の始まりからP波の始まりまでとされ、等電位線やT-Pラインとも呼ばれます。心房細動等でP波が存在しない場合は、T波とその直後のQRSの始まりを基線とします。

肢誘導は、Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・$_aV_R$・$_aV_L$・$_aV_F$の順に表示されることが一般的ですが、$_aV_L$・Ⅰ・-$_aV_R$・Ⅱ・$_aV_F$・Ⅲの順に表示するカブレラ形式というものもあります。-$_aV_R$は、$_aV_R$の電位を逆転させたものであり、+30度の位置から心臓の電位をみたものです。このように表示すると心臓の電位を-30度から+120度の間を30度ごとの連続した変化としてみることができ、心筋梗塞の部位診断等を容易にします。心電計によっては、通常表示と切り替えが可能なものがあります。

QRS電気軸の正常範囲は0～+90度です。0～-90度は左軸偏位、+90～+180度は右軸偏位となります。右軸偏位は痩せ型の成人、右室肥大、右脚ブロック、左脚前枝ブロック、COPDでみられます。

肢誘導の全てのQRS波の振幅が5㎜未満の場合、かつ全ての胸部誘導のQRS波の振幅が10㎜未満の場合、低電位もしくは低電位差(この名称がより正確)と言います。しかしこの条件は厳しすぎるため、実臨床ではいずれかを満たす場合に同所見を記する場合が多いようです。心嚢水貯留、甲状腺機能低下症、アミロイドーシス等でみられます。

胸部誘導におけるQRSの陰性波と陽性波の優位性が逆転する移行帯はV_3あたりにありますが、移動するとapexからみて時計方向回転もしくは反時計方向回転と言われます。前者は痩せ型の立っている心臓、気胸、肺塞栓症、肺気腫、急性心不全、後者は肥満者の寝ている心臓にみられます。

STの高さは、Q波の始まりの値を基準とし、ST波の始まりであるJ点で判定します。

筋電図等のノイズを除去のためにフィルタがついており、多くの機種は25Hzと35Hzが装備されています。一般に25Hzのほうが強いフィルタ効果があり、ペーシングスパイクを隠してしまうことがあります。ノイズ原因を除去することをまず試み、フィルタ使用はやむを得ない時のみにしたほうがよいでしょう。

上室性不整脈

一般に肺静脈、心房、房室結節、ヒス束を起源とする上室性不整脈は100拍/日までは放置してもよいですが、心房細動や心房粗動は慎重な対応が必要です。

心房細動　atrial fibrillation(AF)

心房細動になると、①R-R間隔が不整になり絶対的不整脈。②洞性P波が消失し細動波(f波)。③頻脈傾向。という特徴を示します。ただし、完全房室ブロックと房室結節以下からの補充収縮がある場合は、R-R間隔は整となり、徐脈となります。

心房細動は、心房が全く不規則に電気的興奮をするため、正常な収縮が行われなくなります。7日以内に自然停止するものを発作性心房細動、それを超えて続くものを持続性心房細動と言います。心房細動が持続すると、イオンチャネルが機能的に変化して興奮性を高める電気的リモデリングがおこり、さらに心筋組織への炎症細胞の浸潤、線維化、脂肪化等や心房や弁輪の拡大等の構造的リモデリングをおこします。心房組織が変性してくるとf波が減高し、1㎜以下は死亡や心不全イベントと関連があります。無症候性の心房細動もありますが、有症状の者と比較して予後がよいわけではありません。心房細動が存在すると、心血管死は2倍、脳梗塞は2～5倍、心不全は5倍になります。薬剤にて心房細動を治療する際、リズムを正常に戻す治療と、脈拍数をコントロールする治療があり、これまでの臨床試験では、後者の方がやや予後を改善する結果がでていますが大差はありません。レートコントロールには、点滴ではラジオロールが経口薬ではビソプロロールやベラパミルが使用されます。後者は心抑制作用に注意が必要です。

近年報告された、診断から1年以内のAF症例を、薬物もしくはアブレーションでリズムコントロールした群とレートコントロールした群を比較したEAST-AFNET 4試験では、心血管死、脳卒中、心不全または急性冠症候群の悪化による入院がレートコントロール群で有意に高かったため、試験は早期終了となりました。これにより、早期の洞調律復帰が予後を改善することが示されました。このことから発症1年以内であれば、リズムコントロールがしばしば優先されます。Ⅰ群抗不整脈薬の使用は、心機能が正常であり、洞不全症候群や心房粗動の既往がない症例に限った方が安全です。心不全の合併時は、アミオダロンのみ使用できます。持続性心房細動では心房のリモデリングによりNa^+チャネル遮断薬であるⅠ群は効果が低く、Ⅲ群のアミオダロン(アンカロン™)やⅣ群のベプリジル(ベプリコール™)のようなマルチチャネル遮断薬の方が、効果が期待できます。ただしベプリジルは器質的心疾患を伴う場合は推奨されていません。急性発症の場合は、QRS波に同期させた電気的除細動も有効です。一般に二相性電流で行います。発症後48時間以上経過している場合や発症時期不明の場合には血栓塞栓症発生の危険性がありますので、3週間以上の抗凝固療法を除細動前後に行います。除細動後、心電図が洞調律に戻っても、スタンニングのため心房の動きはすぐには回復しません。除細動は通常100Jより始め、無効の場合はジュール数を上げて再度行います。除細動の閾値をソタロール、ニフェカラントは下げますが、アミオダロンは上げます。除細動は、プロポフォールやミタゾラムによる鎮静下で行います。発症後2年以上経過した症例や心房が極めて巨大な症例は、効果が乏しくなります。繰り返す心房細動は、カテーテルアブレーションで不整脈発生源を遮断することを検討します。

心房細動が継続すると、左心房や右心房が拡大して僧帽弁閉鎖不全や三尖弁閉鎖不全をおこし、心不全となることがあります。逆に、心不全があると心房細動が生じやすくなります。高度の心不全では、薬物療法に対するアブレーションの優越性はみられません。高齢者では心房細動停止時に洞停止や洞徐脈となり、洞不全症候群Ⅲ型の徐脈頻脈症候群を続発することがあり、時に緊急の処置を要する事態となります。　心房細動時には抗凝固療法が必要です。DOACを使用する場合は、添付文書に従った容量調節が必要です。〔101頁参照〕under-doseは脳梗塞を増加させますが、大出血は減少させません。一般に高齢者は塞栓のリスクは増えますが、薬剤による出血リスクも高くなります。超高齢高出血リスク患者にはエドキサバン15㎎/日で開始することが推奨されています。出血リスクの評価にはHAS-BLED Scoreが推奨されます。〔101頁参照〕

心房粗動 atrial flutter (AFL)：心房粗動は、心房波が連続した鋸歯状波形を示します。通常型(Ⅰ型)と言われるものは、興奮が三尖弁輪上を周回し、右房解剖学的狭窄部位と言われる三尖弁輪と下大静脈間を興奮が通過します。大部分のものは心室側から見て反時計方向に回旋し、下壁誘導で典型的な鋸歯状波を示します。その他の部位の回路を回旋するものを非通常型(Ⅱ型)と言います。粗動波は、250～350/分程度ありますが、2:1、3:1、4:1等の心室への伝導比率ですので、心拍数が多いとは限りません。まれに1:1の伝導を起こすことがあり、危機的状況に陥ります。症

状が安定しておれば、Ca拮抗薬、βブロッカー、ジギタリス等を使用して心拍数のコントロールを行います。Ⅰ群薬は1:1伝導をもたらすことがあり、注意が必要です。抗凝固療法も必要です。通常型の場合は、回旋経路が明確ですので、カテーテルアブレーションによる根治が推奨されます。心房粗動が継続すると心房リモデリングによる心房細動の合併もあり、早期の実施が望まれます。

アブレーションと左心耳閉鎖

心房細動の場合、不整脈源の大部分は肺静脈内にあり、心房から電気的に隔離する肺静脈隔離述(PVI)を行います。カテーテルアブレーションは、2018年のガイドラインより第一選択の治療とすることが可能になりました。心不全合併時には特に有用(classⅠ)であり、無症候の場合でも適用となっています。長年持続した心房細動は、成功率が低く再発も多くなります。左房内に血栓がある場合は塞栓症を誘発する可能性があるため適応とならず、血栓の有無の確認には経食道超音波検査(TEE)が必要です。

アブレーションに際し、現在使用しているDOACを継続しても、手技の間一時中止しても予後に差はありません。アブレーションは呼吸が安定する全身麻酔下に行うことが多く、カテーテルは、心房中隔を貫通して肺静脈に到達させます(Brockenbrough法)。-80℃の亜酸化窒素を送り込むクライオバルーンカテーテルは簡便ですが、右横隔神経障害がやや多く発生します。高周波ホットバルーンやレーザー照射内視鏡バルーンも開発されています。隔離場所の工夫として肺静脈と左房後壁を一括して隔離するBOX隔離術を行ったり、上大静脈等の肺静脈以外の起源(non PV トリガー)に対して追加アブレーションを行うことがあります。

新しい治療として、臨界電圧(細胞膜破壊するギリギリの電圧)を遙かに超える著しく短い幅の直流通電により、心筋細胞の細胞膜に修復不能の大きな穴を開けて細胞死を起こすパルスフィールドアブレーション(PFA)があります。従来の熱エネルギーを介するものと比較し、心筋細胞以外の細胞は同措置に耐性が強く、赤血球、血管平滑筋細胞、内皮細胞は4倍、神経細胞は9倍の耐性を持ちます。周囲の細胞の障害が少ないことから合併症(食道傷害、肺静脈狭窄、横隔神経麻痺等)が少なくなります。心筋細胞がネクローシスではなくアポトーシスを起こすことも合併症が少ない一因です。通電時の痛みや軽度の溶血を伴います。脳卒中の発生率は従来法と同等です。

左心耳と左肺静脈の間を走行して冠静脈洞に合流するMarschall静脈があり、左房と電気的に結合しているためリエントリーに関与することがあります。同静脈内に高濃度エタノールを注入する化学的アブレーションで治療が可能です。

アブレーション後3ヵ月間は抗凝固療法の継続が推奨されており、これは焼灼部位の炎症による再発が多いことによります。$CHADS_2$スコア2点以上はその後も抗凝固療法の継続が必要です。左心耳血流速度は洞調律復帰後も低速であったとの報告があり、易血栓性を示しています。

心房細動の血栓対策として、血栓ができやすい左心耳を外科的に閉鎖(切除)したり、カテーテルを使って下大静脈から心房中隔経由でWATCHMAN™という器具を挿入して閉鎖する方法があります。前者は、胸腔鏡下での手術が保険適用になっています。後者は、直後は抗凝固薬と抗血小板薬を併用しますが、デバイス留置45日以後はデバイス表面が内皮で覆われるため、TEEで問題ないことを確認後warfarin+aspirinからDAPTに切り替え、6ヵ月後はaspirin単剤に減量が可能です。近年は、抗血栓療法を軽度にする傾向があり、half dose DOACの服用も行われます。デバイスもWATCHMAN FLX™、X線不透過マーカーがつきフッ素樹脂コーティングに改良されたWATCHMAN FLX™ Proと進化しています。後者は術後の抗血栓療法を軽くできることが期待されています。なお同様のデバイスにAmulet™もあり、FDAの承認も得ています。

胸腔鏡下で、アブレーションと左心耳切除術を行うウルフ-オオツカ法もあります。肺静脈隔離のみでなく自律神経節隔離もできること、デバイスが安価であることが利点です。術後1～3ヵ月間は抗凝固療法を行いますが、以後は抗血栓療法が不要であることも利点です。

心房粗動の場合は、三尖弁の周囲を刺激が旋回することが多く、この部分を遮断します。WPW症候群の場合は、副伝導路ができて発作性上室性頻拍を起こすことがありますので、副伝導路を遮断します。

PSVTではアブレーションが根治治療の第一選択です。AVNRTでは房室ブロックの発生に注意を。

一部の施設では、体外から行う放射線アブレーションも試みられています。局所的に放射線をあてる方法として、ガンマナイフ、サイバーナイフ、IMRT、SBRTがあります。

外部参照　2024年 JCS/JHRSガイイドライン　フォーカスアップデート版　不整脈治療
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024_Iwasaki.pdf

$CHADS_2$スコアとCHA_2DC_2-VAS_cスコア

$CHADS_2$スコアは、心房細動患者の脳卒中発症リスクを推定する指標です。右の5項目をチェックし、該当する項目の点数を合計します。
1点以上あれば抗凝固療法の開始が推奨されます。ワーファリンを使用する場合は、PT-INRを指標として服薬量を決めます。DOACの場合は、十分な指標はありません。〔100頁参照〕

Congestive heart failure(心不全)	1点
Hypertension(高血圧)	1点
Age(75歳以上)	1点
Diabetes Mellitus(糖尿病)	1点
Stroke / TIA(脳卒中、TIAの既往)	2点

CHA_2DC_2-VAS_cスコアの場合は、上記に加えて冠動脈疾患と女性が1点ずつ加わり、年齢は75歳以上が2点、65歳以上74歳以下が1点となります。

スコアに含まれませんが、左房径＞45mmや左室相対的壁圧(2×後壁厚÷拡張末期径)も抗凝固療法を促す因子となります。左室相対的壁圧＞0.409以上で脳梗塞や全身性塞栓症のリスクが1.81倍となったという報告があります。
出血リスクの評価にはHAS-BLED Scoreが推奨されています。〔101頁参照〕
心房細動時の脳梗塞のリスクは、HELT-E_2S_2 Scoreを使用します。

脳梗塞リスクの評価（HELT-E_2S_2 Score） 2024年の日本循環器学会と日本不整脈心電学会合同ガイドライン不整脈治療フォーカスアップデート版より。日本人を対象とした基準です。

	危険因子		点数
H	Hypertention	高血圧	1
E	Elderly, age 75～84 years	年齢75～84歳	1
L	Low BMI (＜18.5kg/m²)	BMI 18.5未満	1
T	Type of AF (persistent/permanent)	持続性/永続性心房細動	1
E_2	Extreme elderly, age≧85years	年齢85歳以上	2
S_2	previous Stroke	脳卒中既往	2

合計点数 0点で1年間脳梗塞発症率は0.57%、4点以上は3.96%。スコア2点以上における脳梗塞発症率は、抗凝固療法を行うと半分程度に減少し、2点以上が抗凝固療法を行う目安とする専門家もいますが、出血リスクも考慮の必要があります。

発作性上室性頻拍　paroxysmal supraventricular tachycardia(PSVT)

PSVTは、心房あるいは房室間に原因がある頻拍です。突然発生し突然停止するのが特徴で、発生時も停止時も自覚可能です。発作中は毎分120～220の規則正しい拍動となります。PSVTの大部分は、房室結節リエントリー性頻拍(atrioventricular nodal reentrant tachycardia；AVNRT)と房室回帰性頻拍(atrioventricular reentrant tachycardia；AVRT)です。これらは、先天的に存在する副伝導路を刺激が回旋することにより、規則正しい頻脈を起こさせます。AVNRTは女性に多く見られます。心臓手術後には、「三尖弁輪狭部を含まない直径2cm以上の回旋路を有する頻拍」と定義される心房内リエントリー性頻拍(intraatrial reentrant tachycardia:IART)が起こることがあります。局所起源心房頻拍(focal AT)は、PSVTの5～15%程度です。

PSVTの伝導路：房室結節内には速伝導路(fast pathway)と遅伝導路(slow pathway)が存在し、不応期は前者が長く、後者が短いという特徴を持ち、通常は前者により房室伝導が行われます。

AVNRTの80%以上を占める通常型は遅伝導路を順行し速伝導路を逆行します。心電図では、PR間隔が短くなり、P波はQRS波の途中や後ろに存在します。非通常型は逆方向に回旋もしくは順行逆行ともに遅伝導路を使用します。PR間隔は90msを超え、P波はQRSの後ろに来ます。

AVRTは房室結節とケント束等の副伝導路による回旋によりおこり、副伝導路を順向性に房室結節を逆行性に伝導する場合は幅の広いQRSとなります。QRS波の直後に逆行性P波を認めます。

PSVTの治療：迷走神経刺激手技がまず行われます。息こらえの直後に仰臥位になり、足を上げて静脈環流を増やして頸動脈洞の圧を上げる、修正Valsalva法は、効果がよく推奨されます。頸動脈洞圧迫は脳梗塞既往者や頸動脈雑音が聴取される者には行ってはいけません。眼球を圧迫するAschner reflexは網膜剥離の危険性があるため勧められません。これらの手技で改善しない場合は、ベラパミル(ワソラン™)やATP製剤(アデホス™)等の静注製剤での治療を試みます。いずれも奏効しない時にはR波に同期させたcardioversionを行うこともあります。アブレーションを行う場合は、AVNRTでは遅伝導路に対して、AVRTでは副伝導路に対して行います。

洞結節リエントリ性頻拍：まれに生じ、その際は洞性P波をQRS波の前方に認めます。

心室性不整脈

心室を起源とする不整脈は、血液を送り出す心室に直接に影響を与えますので、一般に心房を起源とする不整脈より慎重に扱います。

心室性期外収縮では心房の興奮を表す先行するP波は欠如し、心室の興奮を表すQRS波の幅が広くなります。通常T波はQRS波と逆向きとなります。洞周期は不整脈による影響を受けませんので、VPCを挟む通常の心室波形の間隔(R-R間隔)は洞周期の間隔の2倍になり、これを代償性休止期と言います。心房由来の期外収縮の場合は、心房興奮の間隔P-P間隔は洞周期の2倍にならずにそれより短くなり、非代償性休止期と言います。

心室性期外収縮と洞調律による収縮が1拍ずつ交互に出現する状態を二段脈と言います。期外収縮があると心拍数は多くなりますが、期外収縮は心室に十分に血液が充満する前に収縮が始まりますので、駆出力が弱く脈拍として感知しません。これを結滞(結代･欠滞)と言います。大部分の期外収縮は、大きな問題とはなりませんが、R波がT波に重なって発生するR on Tと呼ばれる期外収縮は時に心室細動等の重篤な不整脈を招くことがあります。

心室性不整脈(ventricular premature contraction:VPC)

心室性の不整脈は、心房性の不整脈より慎重な対応が必要ですが、必ずしも治療が必要というわけではありません。1989年にCAST試験と言われる臨床試験が行われ、薬剤治療によりかえって予後を悪くする場合があることが示されました。しかしながら、治療が必要な生命に関わる心室性不整脈もあり、一般に器質的疾患のある場合や運動により増悪する場合は慎重な対応が求められます。右室流出路起源の期外収縮は、器質的心疾患を有さないものが大部分であり、カテーテルアブレーションは有効性が高く安全に行うことができます。右室起源の非流出路型は慎重な対応が必要です。リズム異常を見た場合、電解質異常の有無を調べることが必要です。例えば、徐脈では高K血症を、心室頻拍では低K血症や低Mg血症の有無を調べます。甲状腺機能をチェックすることも大切です。重篤な心室性不整脈には以下のものがあります。

心室頻拍(ventricular tachycardia:VT)

100/分以上の心拍で、心室性期外収縮が3連発以上続くものです。心拍数は100～250/分で、QRS幅120ms以上の幅広のQRS波形となります。変行伝導を伴った上室性頻拍との鑑別は時に難解です。QRS幅140ms以上、Ⅱ,Ⅲ,$_{a}V_{F}$で陰性QRSの場合は心室頻拍をより疑いますが、確定はできません。torsade de pointes(TdP)は、心室性頻拍の一種ですが、QRS波がねじれたように変化していく独特な波形を示します。アダムーストークス発作や心室粗細動へ移行に移行しやすく、重篤な不整脈です。QT延長を基礎疾患に持つ人に発生しやすい特徴があります。

心室細動(ventricular fibrillation:VF)

心室筋の無秩序な収縮状態です。早期再分極の見られる症例は、高リスクの一つです。血液を拍出することができないため、直ちに心肺蘇生術(cardiopulmonary resuscitation:CPR)を行うことが必要です。緊急の電気的除細動を必要とすることが多く、単相性であれば360J、二相性であれば120～200Jのエネルギーで非同期ショックを行います。不成功の場合は出力を上げて再度試みます。酸素投与、アドレナリン投与、アシドーシスの補正は、除細動の成功率を高めます。心室細動発生のトリガーとなる心室性期外収縮に対するアブレーションは極めて有用です。ブルガダ症候群等の心室細動が起こる可能性が高い患者には、植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator:ICD)を挿入します。同症候群における不整脈基質は、右室流出路の心外膜側に存在すると言われています。

ICD挿入の後にアブレーションを行うと、作動が減少しますが予後の改善は不透明です。ただ、ICD挿入と同時もしくは早期にアブレーションを行うと予後が改善するというデータがあります。

従来のICD(TV-ICD)は、右心室内のリードとジェネレータ本体の間で通電をおこないますが、皮下植え込み型除細動器(S-ICD)は、ショックリードは胸骨上に留置され、腋窩側胸部のやや大きめの本体との間で通電します。S-ICDは血管関連の合併症や感染症が少ない利点がありますが、ペーシング機能は持ちません。ショックリードを胸骨下心外膜上に留置するEV-ICDも開発中です。

急性心筋梗塞では、一時的に着衣型自動除細動器の使用も考慮します。

不整脈の薬物治療：抗不整脈薬の大部分は陰性変力作用を持っており、心機能の低下した症例には注意が必要であり、低用量から漸増していくことが原則です。目標は、不整脈を完全に抑えることではなく、

症状を改善することです。アミオダロンは血管拡張作用による後負荷減少作用がありますので、心不全にも使用しやすい薬剤です。

Lown分類：もともと急性心筋梗塞後の心室性不整脈の重篤性を評価するために作られた基準ですが、それ以外の場合にも広く用いられています。
1は＜30拍/時、2は≧30拍/時、3は多形性、4aは連発性、4bは3連発以上、5はR on Tです。

ブロック

心臓を動かすための命令の刺激が十分に伝わらない状態をブロックといいます。その一つが房室ブロックです。心房と心室の間の連絡がうまくいかない状態です。通常より遅く伝わるのが1度房室ブロック、数回に1回伝わらないのが2度房室ブロック、全く伝わらないのが3度房室ブロックです。3度房室ブロックは、完全房室ブロックとも言われます。2度房室ブロックには以下のものがあり、番号の大きいものほど重篤です。

①MobitzⅠ型(Wenckebach型) PQ時間が心拍ごとに延長し､その後QRSが脱落するものを言います。伝導障害部位は房室結節内です。
②MobitzⅡ型 PQ時間に変化がない状態から突然QRSが脱落するものを言います。伝導障害部位は、His束以下にあります。

③2:1ブロック
④高度房室ブロック 3：1以上の房室ブロックで、数回に1度しか伝導しません。

②③④は、3度房室ブロックに進展することがあり、時にペースメーカーが必要です。

1度房室ブロックのみでは治療対象とはなりませんが、他の時間帯に2度以上の房室ブロックを呈している可能性は否定できません。ホルター心電図等で、そのようなことがないか確認する方が安全です。完全房室ブロックでは､しばしば心房収縮が三尖弁の閉鎖時に起こり､その際は頸静脈が怒張します(キャノンA波)。

刺激の伝導速度は心筋は0.4～1m/secですが、刺激伝導路は4m/secと高速であり､100msec以内に心臓全体の興奮を起こさせます。この伝導路に異常を来したのが脚ブロックであり、心室の興奮を示すQRS波形が幅広い形になります。右脚ブロックのみでは軸変異はおこりません。完全右脚ブロックは予後に影響を与えることがありますが、不完全右脚ブロックは予後に影響しません。肺動脈弁領域(第2肋間胸骨左縁)に収縮期雑音を伴い、ST,T変化がV1,V2にとどまらずV4以降にも及ぶ場合は心房中隔欠損症(ASD)の可能性があり精査が必要です。完全右脚ブロックに左脚の前枝もしくは後枝のブロックが合併する二枝ブロックが起こることがあり、前枝ブロックの合併は左軸偏位になり、年2～6%の割合で完全房室ブロックに移行します。後枝ブロックの合併は右軸偏位となります。左脚ブロックは虚血性心疾患等の基礎疾患を持つことがしばしばあり、精査が勧められます。新規の左脚ブロックを発生した心筋梗塞は予後不良です。QRS幅が広がり、ST,Tも変化を受けるため、心肥大や虚血の診断はECG上は出来なくなります。右脚と左脚のブロックが交互におこる交代性脚ブロックは、高率に完全房室ブロックに移行します。右冠動脈閉塞による下壁梗塞の10%に､左冠動脈前下降枝閉塞による前壁中隔梗塞の3%に、Ⅱ度以上の房室ブロックが発生します。発作性房室ブロックでは、前兆なく眼前暗黒感や失神をおこします。

アトロピンは洞性徐脈には有効ですが、房室ブロックに対しては原因がヒス束やヒス束以下に存在するときは無効であるだけでなく、房室伝導比の悪化による更なる徐脈を招くこともあります。MobitzⅡ型やⅢ度房室ブロックには適用外です。高度の徐脈に対してはアドレナリンを使用します。完全房室ブロックは、SSSと異なり、無症状であっても緊急の対応を要します。

注：前枝ブロックは、以前はleft anterior hemiblockと言われていましたが、現在はleft anterior fascicular blockと呼ぶ方が一般的です。左軸偏位(-45～-90度)､Ⅰ,aVLでqR型、Ⅱ,Ⅲ,aVFでrS型になります。前枝の伝導は左上方のaVLの方向に、後枝は右下方のⅢの方向に向かいます。ブロックがあると反対の枝から遠回りに伝導が伝わるので、初期と反対の向きの幅広い波形となります。前枝は後枝よりブロックが高頻度におこります。

前枝ブロックは、下壁梗塞との鑑別が難しいことがしばしばあります。

左脚ブロックが起こると、左右の心室の協調運動不全(Dissynchrony)による心不全が誘発されることがあります。両心室ペーシングによる心室再同期療法(CRT)を行うことがあり、左心室リードは冠静脈洞を介して冠静脈の左室側壁枝内に留置します。

より生理的な方法として、刺激伝導系ペーシング(CSP)が開発されており、QRS幅が狭くなり、ペーシング誘発性心筋症の予防にも期待されています。

洞不全症候群(SSS)

洞結節の自動能の低下や房室接合部の伝導障害を原因とする徐脈性不整脈です。
次の様に分類されます。(Rubenstein分類)
Ⅰ型:持続性の洞性徐脈(HR＜50/分)
Ⅱ型:洞停止または洞房ブロック
Ⅲ型:徐脈頻脈症候
(bradycardia-tachycardia syndrome)

徐脈頻脈症候群では、頻脈発作(主に心房細動)の後に、頻脈中の洞結節への過剰な刺激が原因となる洞停止を起こし失神することがあります。治療の目的は、失神による転倒事故の防止、心不全の改善、自覚症状の改善であり、ペースメーカーが主たる治療法です。自覚症状の有無が適応の判断基準ですが、5秒以上の心停止や覚醒時の3秒以上の心停止もしくは40/分以下の徐脈を認める場合は自覚症状が なくても適応を考慮します。薬剤や電解質異常が関与する場合は、原因除去を行います。Ⅲ型は先行する心房細動をアブレーションで防ぐだけで、SSSが治癒する場合があります。

ペースメーカーモード　(例:DDD等)

第1位 刺激部位　A(心房),V(心室),D(両方)
第2位 感知部位　A,V,D,O(感知しない)
第3位 感知応答　I(抑制),T(トリガー),D(両方),O(反応なし)
第4位 変時能　R(あり),O(なし)
第5位 多部位ペーシング　V,A,D,O

リードレスペースメーカー

2g程度の機器をカテーテル操作で右心室の心筋内に留置します。電池の寿命も12年程度あり、電池切れの際は取り出すことなく新たな機器を埋め込みます。従来の機器で行われていた鎖骨下の切開が不要であり、本体を入れるポケットやリードがなく感染の心配や不快感がありません。4本のタイン(脚)で心筋内に挿入して固定するタイン型LPと、本体を回転して心筋内に埋め込み固定するスクリュー型LPがあります。心房血流を振動により感知し、心房心室同期ペーシング(VDD)を行う機種(Micra™)が登場し、さらに心房にも留置して相互通信によりDDDペーシングを行う機器(AvirVR™,AvirAR™)も保険収載されました。合併症に心筋損傷があります。

心臓植込みデバイス患者のMRI検査に関する運用指針　(2024年1月)

https://www.jsarm.jp/uploads/files/%E5%BF%83%E8%87%93%E6%A4%8D%E8%BE%BC%E5%9E%8B%E3%83%87%E3%83%90%E3%82%A4%E3%82%B9%E6%82%A3%E8%80%85%E3%81%AEMRI%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AB%E9%96%A2%E3%81%99%E3%82%8B%E9%81%8B%E7%94%A8%E6%8C%87%E9%87%9D.pdf

ＷＰＷ症候群

QRS波の幅が広くなるもう一つの疾患がWPW症候群です。脚ブロックとは逆に一部の心筋で伝導速度が促進されて通常より早く興奮するため、QRS波の前にデルタ波という波形が出ます。デルタ波はQRS波とつながっていますので、実質的にはQRS幅の拡大として表現されます。心房と心筋をつなぐ側副伝導路の主たるものは順行性のケント束です。
V_1でRパターンを示すA型は左側副伝導路を、V_1でrSパターンを示すB型は右側副伝導路を、V_1でQSパターンを示すC型は中隔副伝導路を有するとされています。

WPW症候群は通常は放置しておいてよいですが、一部の方は頻脈発作を起こすことがあります。

WPW症候群による頻拍発作の治療

WPW症候群を基礎疾患に持つ人が、発作性上室性頻拍(PSVT)に直面した場合、息こらえ(Valsalva法)や冷水を一気に飲み干すなど迷走神経を刺激する方法を試すことは有用です。〔484頁参照〕薬物療法では、房室結節伝導を抑制する薬剤を使用します。頻脈が心房細動に合併する偽性心室頻拍の場合もあり、その際は、ワソラン等の房室伝導を抑制する薬剤は禁忌であり、Ⅰa群かⅠc群の抗不整脈薬を使用します。有症候性の副伝導路に関連する頻拍発作がある場合、めまいや失神などの重篤な症状を伴う頻拍性心房細動を起こす場合は、カテーテルアブレーションの適応となります。中隔に伝導路が存在する場合は、正常伝道路を障害しないよう注意が必要です。

促進性心室調律：通常は心室からの補充収縮レートは30bpm程度ですが、促進性心室調律では60～120bpmとなり、時に上位調律を追い抜き、wide QRSとなります。脚ブロックやWPW症候群との鑑別が必要です。

不整脈の診断とリスク評価に関するガイドライン(2022年改訂版)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Takase.pdf

不整脈薬物治療ガイドライン　2020年
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf

不整脈非薬物治療　2021年 JCS/JHRSフォーカスアップデート版
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Kurita_Nogami.pdf

冠動脈不全

冠動脈が動脈硬化等で狭くなり、心臓に十分な酸素が行き渡らない状態が冠動脈不全です。労作性狭心症ではSTの低下がみられますが、冠攣縮性狭心症ではSTが上昇する場合もあります。

後者は未明や早朝の安静時に発作が起こることが多く、Ca拮抗薬で発作が抑制されますがβ遮断薬は無効です。狭心症による胸痛発作の際ニトログリセリン(GTN)が有効です。ただ、GTNは冠動脈の比較的太い血管を拡張させるので、微小血管狭心症には無効です。また、経口投与では肝臓での初回通過効果を受けるため薬効はなく、舌下、静脈内、経皮投与が必要です。(ISDNとISMNは経口投与可能です。)

心臓カテーテル検査

心臓カテーテル検査は、冠動脈の狭窄の有無を調べる最も信頼できる検査です。
冠動脈の血流評価にTIMIフロー分類が使われます。(再灌流療法の評価にも使用されます。)
TIMI 0：完全閉塞で血流が全くない状態。　TIMI 1：狭窄部を越えた後の血流が不十分。
TIMI 2：狭窄部を越えた血流があるが、正常血流より遅い。　TIMI 3：狭窄部を越えた血流が正常。

攣縮による狭心症の診断には、心臓カテーテル検査において過換気負荷試験や薬物負荷試験(アセチルコリン・エルゴノビン)を行います。Achは、内皮よりのNOを放出による血管拡張作用を持ちますが、強力な血管平滑筋収縮作用を持ち、以下の要領で行います。

左冠動脈への注入から開始し，通常20,50,100μgを冠攣縮が誘発されるまで5分間隔で段階的に各20秒間かけて注入し、右冠動脈には通常、20、50μgを冠攣縮が誘発されるまで5分間隔で段階的に各20秒間かけて注入します。

急性冠症候群：冠動脈内のプラークが破綻し、血栓が形成され、冠動脈の閉塞や高度の狭窄が生じるものです。完全に血流が途絶して壊死に至ると心筋梗塞になり、壊死に至らない場合は不安定狭心症となります。

慢性冠症候群：安定狭心症に代表され、冠動脈狭窄に基づく血流低下による酸素の供給低下と運動等による心筋酸素消費の増加により、心筋虚血に陥るものです。血栓は存在せず、通常は可逆的です。

痩せ型の人や肺気腫等で横隔膜が低い位置にある人は、胸部誘導で心臓を見下ろす形になりR波の増高不良となります。1肋間下げた位置で正常波形になれば問題ありません。

T波のあとにU波が見られることがあります。陰性U波の場合、高度虚血を示唆します。特にV_3～ V_5の陰性U波は、左前下行枝狭窄による左室前壁の高度虚血を示し、重篤な事態を招く予兆として重要です。ただし、血圧の上昇や大動脈弁閉鎖不全でも出現することがあります。負荷心電図においては、負荷終了1～2分後に出現し、冠動脈不全の発見に役立ちます。

aVR誘導は右肩から左室内腔をのぞき込む方向となりますので、左室心内膜側からの電位を反映します。左主幹部や3枝病変例による広範な虚血では、多くの誘導でST低下を認めますが、aVRではSTが上昇します。

心筋梗塞の診断

冠動脈が完全に閉塞する心筋梗塞になると胸の痛みや胸の圧迫感を感じます。嚥下痛を伴わない咽頭違和感を伴うこともあります。多種の胸痛疾患が存在しますが、一般に冷汗を伴う胸痛は重篤な病気の可能性が高いといえます。糖尿病患者は、動脈硬化が早く進行しますので心筋梗塞を起こしやすい状態にあります。糖尿病になると、神経も障害を受けますので痛みを感じにくくなり、重篤な心筋梗塞を発症しても症状が軽いという特徴があります。梗塞部位に対応する誘導で最初にT波の増高(hyperacute T wave)が見られ、次いでST部分が上昇し、R波の減高がみられ、最後にQ波が出現します。T波の増高は虚血発生後数分でみられ、高K血症でみられるテント状T波より幅が広く尖っています。心筋梗塞を含めた虚血性心疾患は、時間と共に心電図波形が変化しますので、診断に迷った時は、十数分して取り直すということも必要です。脚ブロックがある時は、判断が難しい場合があります。一般に刺激伝導系は心筋より虚血に強いですが、心筋障害が強い場合は傷害されます。

STが上昇する心筋梗塞は、ST-elevation myocardial infarction(STEMI)と言われます(隣接する2つ以上の誘導でのST上昇)。ST上昇は、QRSとSTの移行部分のJ点で計測し、上に凸となります。STが上昇しないものは、non ST-elevation myocardial infarction(NSTEMI)と言われており、冠動脈の不完全な閉塞や側副血行路である程度心筋に血流が保たれている状態で起こります。不安定狭心症とは、心筋トロポニン等のバイオマーカーの上昇の有無で鑑別します。心筋の虚血・壊死は、心内膜側に始まり外膜側に広がっていきます。心臓の内側だけの梗塞(心内膜下梗塞)ではSTは低下します。STEMIの場合、反対側に位置する誘導ではSTの低下が見られ、対側性変化(reciprocal change)と言われます。

近年、冠動脈閉塞を伴わない心筋梗塞(MINOCA)が、心筋梗塞の中に10%程度存在することが知られるようになりました。プラークの破綻、冠動脈解離、冠攣縮、微小血管機能障害等の原因が指摘されています。冠動脈の有意な器質的狭窄を伴わない狭心症の場合はINOCAと言います。

急性心膜炎・胸膜炎との鑑別

急性心膜炎も、胸痛とST上昇が見られますが、胸痛は吸気時や仰臥位で増強します。前傾姿勢にて胸痛は軽減し、心膜摩擦音が聴取しやすくなります。心電図変化は、胸痛出現後数時間～数日でおこり、STの上昇は下に凸で通常は5㎜以内に止まります。PRの低下も特徴の一つです(基線であるT-Pラインより低下します)。$_{a}V_{R}$では反対にPR上昇・ST低下というknuckle signがみられます。心電図の胸部誘導と$_{a}V_{R}$を除く肢誘導でSTが上昇し、冠動脈の異常では説明がつかない所見となります。

胸膜炎の痛みは吸気時痛であり、患側を下にする側臥位で和らぎます。大量の胸水による呼吸苦は患側を上にした側臥位にすると換気血流ミスマッチが改善されるため和らぎます。

心筋梗塞の治療

心筋梗塞を疑わせる胸痛等の所見があり、ST上昇が認められる場合は、直ちにアスピリンの非腸溶錠をかみ砕いて服用し、禁忌(低血圧、頻脈、徐脈、右室梗塞)がなければニトログリセリンの舌下またはスプレーの口腔内噴射を行い、その後再灌流療法を行います。〔137頁参照〕カテーテルを使ったインターベンション治療により閉塞した血管を開存させることが第一の治療です。血栓溶解療法も次善の策となります。いずれの方法をとるにせよ、開存させるまでの時間がその後の心機能の改善に影響します。PCIを行うにあたり、STEMIではアスピリンとP2Y12阻害薬の2剤を、NSTEMIではアスピリンのみローディング投与します。現在は橈骨動脈アプローチ法が主流となっています。心原性ショックのない場合は、梗塞責任病変と残存病変の治療を同時に行い、心原性ショックのある場合は梗塞責任病変の治療のみにとどめ、残存病変の血行再検は後日とします(MUTISTARS AMI trial 2023年)。2時間以内にPCIを行える環境にないときは、tPAによる血栓溶解療法を開始します。STが低下している場合、心内膜下梗塞か狭心症かはトロポニン等の心筋酵素の逸脱があるかどうかで判断します。狭心症の中には、プラークの破綻で起こる不安定狭心症もあり慎重な対応が必要です。

貫壁性の梗塞で上昇したSTは一週間ほどでもとに戻りますが、心室瘤を形成すると上昇が続きます。心筋梗塞直後と一週間後は心破裂を起こしやすく、自由壁が破れたときは心タンポナーデとなり、心電図に変化がないにもかかわらず心拍出量と血圧が低下し、無脈性電気活動(pulseless electrical activity:PEA)という状態になります。心筋梗塞と同様に心筋炎でもST上昇を認めますが、冠動脈支配域とは一致しない広範囲であり、感冒様症状後に発症が特徴です。

陳旧性心筋梗塞に対しては、抗血小板療法を行い、心臓に対してはβ阻害薬やACE阻害薬を使用します。GTNには長期予後を改善するエビデンスはありません。

注：PEAをおこす疾患は多数あり、QRS幅が120ms未満には心タンポナーデ、循環血液量減少、肺血栓塞栓症、緊張性気胸があり、QRS幅が120ms以上には高カリウム血症、Naチャネル遮断薬中毒があります。

下壁梗塞と右室梗塞

下壁梗塞では、副交感神経緊張による吐き気、嘔吐、下痢といった腹部症状が見られることがあります。下壁や右室の多くを灌流している右冠動脈は、洞結節や房室結節への分枝を出しており、下壁梗塞や右室梗塞はこれらの機能に異常を来すことが多く、しばしば徐脈を含めた不整脈を起こします。完全房室ブロックを起こすこともありますが、通常一過性です。迷走神経緊張のための徐脈には、アトロピンが有用です。

下壁梗塞の10～15%は右室梗塞を合併し、STの上昇程度がⅡ＜Ⅲとなり、V1にて1mm以上のST上昇を認めます。UCGでは、右室の拡大と壁運動の低下を認めます。右房圧が10mmHg以上になり、PCWPとの差が5mmHg以下となります。右室梗塞では、心拍出量を維持するために、中心静脈圧を12mmHg以上に維持することが必要であり、生理食塩水等の大量輸液を行います。左室機能補助のため、適宜カテコールアミンの使用やIABPを検討します。利尿薬や硝酸薬は前負荷を軽減するので、使用は適切でない場合があります。心拍出量維持のためには後負荷の低減も必要です。酸素化の維持や一酸化窒素の吸入は肺動脈圧を低下させます。PEEPは右室の後負荷を増加させます。ペーシングが必要なこともあります。

percutaneous coronary intervention

血栓溶解療法を行わないprimary PCIは、再灌流療法の90%以上を占めています。再灌流成功率は90%以上あり、出血合併症もわずかです。再灌流までの時間は短いほどよく、door to device timeの目標時間は60分、許容時間は90分としています。発症から再灌流達成までの所要時間の目標は、120分以内です。

血栓溶解療法

血栓溶解薬を静脈内投与するだけですので簡便であり、特殊な設備を要しない利点があります。しかしながら、再開通成功率は60%前後しかなく、脳出血等の重篤な出血合併症の危険もあります。発症2時間以内、65歳以下、広範囲の虚血という患者で、PCIができない環境に限った方がよいでしょう。

血行再建術

血行再建術には、冠動脈バイパス術(CABG)と経皮的冠動脈インターベンション(PCI)があり、低侵襲という意味ではPCIが優れます。
PCIが予後を改善するかどうかの予測に、冠血流予備費(fractional flow reserve:FFR)の測定は有用です〔532頁参照〕。血管内超音波法(IVUS)によりプラークの性状を知ることが出来、冠動脈イベントの予測や挿入ステントの選択に役立ちます。現在汎用されている第3世代の薬剤溶出ステント(DES)は、ポリ乳酸を主体とする生体吸収ステントであり、新生内膜増殖抑制効果を示す薬剤が消失する時期と同じ約3ヵ月で吸収されます。薬剤は血管壁と接触する側のみのコーティングとなっています。2000年代以降のステントは、MRI撮影可能となっています。

CABGは低侵襲化が進んでおり、人工心肺を使わないOPCABGや胸骨切開をしない左肋間アプローチもしばしば行われます。

PCIとCABGのいずれを選択するかについては、2018年の内科と外科の合同ガイドラインにより、SYNTAXスコアが高い高度複雑病変、糖尿病を合併した中等度～高度複雑病変、非保護左主幹部病変、EF35%未満の場合はCABGを第一選択とすることになりました。CABGで左内胸動脈-左前下行枝の血行再建を行い、その他の部分はPCIを行う、ハイブリッド血行再建も行われています。詳しくは以下のガイドラインを参照して下さい。

安定冠動脈疾患では、至適内科的治療と血行再建術の間に予後の差はなく、血行再建術の適応は下記の安定冠動脈疾患のガイドラインを参考にしてください。

バイパス術のグラフトの主な選択

左前下行枝：左内胸動脈(LITA)が第一選択であり、長期開存率に優れます。(10年でも90%以上開存)
右冠動脈：大伏在動脈(SVG)が一般に使用されますが、右内胸動脈(RITA)や右胃大網動脈(GEA)も使用可。
左回旋枝：背側にあるため動脈グラフトは難しく、SVGの使用が多い。RITAも可能な場合がある。

安定冠動脈疾患の診断と治療　2022年JCSガイドラインフォーカスアップデート版
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Nakano.pdf

冠攣縮性狭心症と冠微小循環障害の診断と治療　2023年 JCS/CVIT/JCCガイドライン フォーカスアプデート版
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_hokimoto.pdf

冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_fujiyoshi.pdf

急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）2022年12月9日更新
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/11/JCS2018_kimura.pdf

肺血栓塞栓症

胸痛を起こす疾患として、心筋梗塞と紛らわしい疾患に急性肺血栓塞栓症(APTE)があります。特徴的な心電図は、Ⅰ誘導で深いS波、Ⅲ誘導でQ波と陰性T波を認める、「$S_1Q_3T_3$パターン」ですが、実際にこのようになるのは10%程度と言われています。ⅡⅢaVFとV_1～V_4に陰性T波を認め、一見前壁梗塞と下壁梗塞の合併のような心電図を示すことがあり、特に重篤例でみられます。一回拍出量が低下するため、心拍出量維持のための頻脈が起こります。頸静脈怒張、ⅡP亢進を認めます。心電図のみの診断は難しいですが、心臓超音波検査にて右心室の拡大(右室径/左室径＞0.5)と、心室中隔の圧迫像(D-shape所見)を認めると確定診断に近づきます。右心室の自由壁の収縮が低下し、心尖部の収縮が保たれるMcConnell徴候を認めることがあります。XP検査で肺野の透過性の低下がないにもかかわらず、低酸素血症を認めるのも特徴です。A-aDO_2開大、低CO_2血症も認めます。否定的要素は、呼吸数≦20回/分、PaO_2≧80mmHg、Dダイマー陰性です。

年齢50歳以上、SpO_2が94%以下、心拍数が100/分以上、静脈血栓塞栓症の既往、最近の手術や外傷、血痰、エストロゲン製剤の使用、片側性の下肢腫脹の8項目が全て陰性の場合、肺塞栓症は否定してもよいという基準があります。

血栓溶解療法が治療の主体です。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)では、労作時の息切れが続き、右心室に負荷がかかり右心不全となります。血栓は赤色血栓ではなく、線維成分主体の白色血栓(器質化血栓)です。外科的な肺血栓内膜摘除術を行いますが、バルーン肺動脈形成術(BPA)も試みられています。

心肥大

左心室が肥大するとR波の高さが増え、二次的に心筋への血液の巡りが悪くなるためSTの低下やT波の逆転がみられます。左室の圧負荷の場合は、しばしばストレインパターンとなります。これは、STがなだらかにやや上に凸に下降して陰性T波につながり、次いでT波の後半部分として急峻に基線に戻る波形です。容量負荷による遠心性心肥大では、R波の増高は軽度であり、ストレイン型のST変化は認めません。心肥大の原因として、高血圧、肥大型心筋症等があります。最も頻度が高いのは高血圧性LVHですが、UCGにて壁厚が15mmを超えることはまれであり、その際は他の疾患を考えます。アミロイドーシスは、QRS幅が0.12sec以上あり、心肥大の割にR波の増高が少ないのが特徴です。

左右両室肥大は、心室中隔欠損症や動脈管開存症のような左室容量負荷をおこす左右シャント疾患が、肺高血圧症を合併したときにしばしば見られます。心尖部肥大型心筋症では、半数程度に1cm以上の巨大陰性T波がみられます。下行脚より上行脚の方が急峻です。ただし、他の心筋症でも同様の波形が見られることがあり、心電図だけで心尖部肥大とは断言できません。

右胸心

右胸心(dextrocardia)では、肢誘導は右手と左手の電極をつけ間違えた場合とほぼ同様の心電図となります。胸部誘導では陰性波形となり、V_1からV_6と心臓から距離が大きくなるのを反映して波形が小さくなっていきます。

rSr'パターン

V_1、V_2で見られる波形です。QRS幅が120ms以上の場合は、完全右脚ブロックに分類されますので、それ以外を言います。

rは心室中隔の左→右の興奮、Sは左室が心内膜側から心外膜側に向かう興奮、r'は最も遅れておこる左室上部の興奮で心尖部から遠ざかる方向に興奮します。心疾患がなくても7%に見られ、漏斗胸や肋間を挙げての記録で出やすくなります。スポーツ心でもしばしば見られます。不完全右脚ブロックと紛らわしいですが、IRBBBではV_6等の側壁誘導のS波の幅が40ms以上もしくはR波より幅広となります。

ブルガダ型心電図

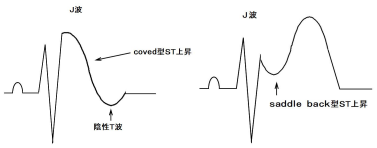
ブルガダ型心電図には、Coved型を示すtype-1とsuddle back型を示すnon-type-1があります。後者は、rSr'パターンや普通のIRBBBと紛らわしい波形です。ブルガダ症候群はtype-1波形となります。〔次頁参照〕

rSr'パターンでは、r'は丸みを帯びず鋭く、STは停留せずに下行して陰性T波につながります。ブルガダ型non-type-1ではr'をつくる角度(β angle)が60度以上になります。普通のIRBBBはV_{1-2}でrSr'となりV_{5-6}では(q)Rs/S型となりますが、ブルガダ型 non-type-1ではV_{5-6}は正常です。

不整脈を招く疾患と注目される疾患

ブルガダ症候群（Brugada syndrome）

胸部誘導のV_1,V_2,V_3誘導において、QRS波の後ろにJ波があり、0.2mV以上のST上昇を伴う上向きに凸のcoved型の波形が見られるのが特徴で、発熱や薬物負荷で出現するものも含みます。高位肋間記録で出現しやすくなります。以前は下向きに凸のsaddleback型の波形も指摘されていましたが、現在は診断基準に含まれていません。心室細動等の重篤な不整脈を起こす可能性がありますので、注意が必要な疾患です。心電図による有病率は0.1～0.3%であり、90%は男性です。健康診断等で、このような波形がみられたときは専門の医療機関で、精査を受ける必要があります。Brugada症候群の15%程度にSCN5A遺伝子変異を認めます。心肺停止の既往のある者の心室細動再発率は30%(8.4%/年)、失神歴のある者の再発率は7%(1.7%/年)、無症候者の心イベント発症は1%(0.3%/年)という報告があります。ピルシカイニドにて誘発され、イソプロテレノール、キニジン、シロスタゾール、ベプリジルにて治療を行います。突然死の可能性があり、植込み型除細動器(ICD)の適応等の積極的対応が必要です。発熱時は、速やかに解熱を行います。漏斗胸ではBrugada phenocopyと言われる類似波形を認めることがあります。不整脈原性右室心筋症とのオーバーラップもあります。J波がしばしば出現し、下記ERSと併せてJ波症候群と呼ばれます。



早期再分極症候群（early repolarization syndrome；ERS）

下壁や側壁誘導でJ波形成もしくはJ-ST上昇、陽性T波を認め、男性に多くみられます。J波が左側胸部誘導で見られるtype1、下壁もしくは下側壁誘導でみられるtype2、広範囲の誘導で見られるtype3があります。type1は健常者やアスリート等にもみられ危険性はほぼありませんが、type3は心室細動のリスクが最も高率です。

J波の出現には様々な遺伝子異常が関与し、K_{ATP}チャネルやCACNA1Cの異常がしばしば見られます。J波は低Ca血症でもみられます。低体温症にもみられ、Osborn波とも呼ばれます。

QT延長症候群（LQTS）

QT時間の延長(QTc≧440ms)がみられ、TdP、心室頻拍による失神を起こすことがあります。自然停止で治まることが多いですが、それらが心室細動に発展し突然死の原因ともなります。3つの型が知られており、1型(LQT1)は水泳等の運動中に不整脈を起こし、2型(LQT2)は恐怖や驚愕などのストレスや目覚まし時計による覚醒時など、交感神経の緊張にて不整脈をおこします。
3型(LQT3)は、睡眠中や安静時に不整脈をおこします。治療は型により異なり、
1型は運動制限とβ遮断薬です。
2型は運動制限とβ遮断薬に加え、K保持性利尿薬等により血清K値≧4mEq/Lに保ちます。
近年、β遮断薬はナドロール(β_1非選択制、運動中等の最大心拍数低下作用が強い、半減期が長く1日に1回の服用でよい)がしばしば用いられます。
3型はメキシレチンが有効です。
突然死のリスクが高い場合は、ICDの適応です。

テストステロンは、QTc短縮作用があるため、男性は思春期以降はイベントの発生は低下します。
二次性のQT延長には、薬物(エリスロマイシン,プロブコール)、電解質異常(低K,低Ca,低Mg)、脳血管障害などがあります。

微小血管狭心症

内径400～500μm以下の細い冠動脈循環不全の器質的及び機能的な異常のために、心筋の酸素需要と供給の不均衡が生じ、心筋虚血に陥る病態です。微小血管の拡張能の低下、血管攣縮、盗血現象が関与します。更年期の女性に多く、胸痛をおこします。狭心症の特効薬であるニトログリセリンは無効です。心血管イベントは年8%あり、特に高血圧合併者は高リスクで心筋梗塞に発展することもあります。冠血管造影で有意な狭窄がないにも関わらず、狭心症発作のある場合、本疾患が疑われますが、冠攣縮性狭心症との鑑別は必要です。coronary flow reserve(CFR)低値や冠微小血管抵抗数値(IMR)高値は冠微小血管循環障害(CMD)を疑わせます。一般に本邦では、これら試験の前にAch誘発試験を行い冠攣縮の有無を判断します。治療薬としてニコランジルが有効です。安静時の発作が主である場合はCa拮抗薬が、労作時の発作が主である場合はβブロッカーが比較的有効であり、併用も可能です。内皮細胞機能改善等の目的で、スタチンやACE阻害薬を加えることもあります。

CFR：安静時の冠血流量(rest)に対する、冠動脈最大充血時(hyperemia)の冠血流量比。冠微小血管が酸素需要増加に応じて冠血流を増加させる能力を示し、ATP持続注入やニコランジル冠動脈注入により、サーモダイリューションワイヤーによる平均組織通過時間(Tmn)から算出します。2.0未満は異常値。
IMR：hyperemiaにおける冠微小血管の血管抵抗値の比例値。血管抵抗値は、血流量を血圧で除して求める。トランスデューサー留置部の冠動脈圧にheperemia Tmnを乗じることで血管抵抗値の比例値を得ます。25以上が異常値。
HMR：IMRと同様だが、真の冠動脈血管抵抗値をドプラワイヤーを用いて得るもの。ドプラワイヤーは日本では使用不可。

心電図ミネソタコード

1-1	**異常Q波**	6-3	PR(PQ)延長	8-6-2	左房調律の疑い
1-2	**境界域Q波**	6-3-2	房室ブロックⅠ度	8-6-3	房室接合部調律
1-2-8	**R波増高不良**	**6-4**	**WPW症候群**	8-6-4	房室乖離
1-2-9	**境界域Q波**	**6-4-2**	**WPW症候群の疑い**	**8-7-1**	**高度な頻脈　120/分以上**
1-3	軽度な心筋障害	6-5	PR(PQ)短縮	8-7-2	頻脈
2-1-1	左軸偏位　-60～-90度	6-8	人工ペースメーカー調律	8-7-3	洞頻脈
2-1-2	左軸偏位　-30～-60度	**7-1**	**完全左脚ブロック**	**8-8-1**	**高度な徐脈　40/分以下**
2-1-3	軽度な左軸偏位 -5～-30度	7-2	完全右脚ブロック	8-8-2	徐脈
2-2	高度な右軸偏位120～150度	7-3	不完全右脚ブロック	8-8-3	洞徐脈
2-3	右軸偏位 90～119度	**7-4**	**心室内伝導障害**	8-9-1	洞不整脈
2-4	極端な軸偏位(S1,S2,S3)	7-5	RSR'パターン	8-9-2	洞房ブロック
2-5	不定軸	**7-6**	**不完全左脚ブロック**	8-9-3	AVブロック+上室性期外収縮
3-1	左室肥大	**7-7**	**左脚前枝ブロック**	8-9-4	補充収縮
3-2	右室肥大	**7-8**	**前枝＋完全右脚ブロック**	8-9-9	確定できない不整脈
3-3	左室肥大の疑い	8-1-1	上室性期外収縮	9-1-1	低電位差(四肢誘導0.5mV未満)
3-4	**両室肥大**	8-1-2	心室性期外収縮	9-1-2	低電位差(胸部誘導1.0mV未満)
4-1	**高度ST低下**	**8-1-3**	**上室三段脈**	9-2	ST上昇
4-2	**中等度ST低下**	**8-1-4**	**心室三段脈**	9-2-1	ST上昇
4-3	軽度ST異常	**8-1-5**	**上室二段脈**	9-2-2	軽度ST上昇
4-4	**ST低下J型**	**8-1-6**	**心室二段脈**	9-3-1	右房負荷
4-5	**ST低下J型**	**8-1-7**	**上室期外収縮(頻発)**	9-3-2	左房負荷
5-1	**心筋障害(ST-T異常)**	**8-1-8**	**心室期外収縮(頻発)**	9-4-1	反時計回転
5-2-1	**心筋障害(陰性T)**	**8-2-1**	**心室頻拍**	9-4-2	時計回転
5-2-2	**心筋障害(陰性T)**	**8-2-2**	**心室期外収縮ショートラン**	9-5	高いT波
5-3	**心筋障害(平定T)**	**8-2-3**	**心室期外収縮二連発**	9-6-1	右胸心
5-4	軽度の心筋障害(平定T)	**8-3-1**	**心房粗動**	9-6-2	電極付け間違い
5-5	軽度の心筋障害(平定T)	**8-3-2**	**心房細動**	**9-7-1**	**QT延長**
5-6	陽性T(V1)	**8-4-1**	**上室頻拍**	**9-7-2**	**QT短縮**
6-1	**完全房室ブロック**	**8-4-2**	**上室期外収縮ショートラン**	**9-7-3**	**軽度なQT延長**
6-2-1	**房室ブロックⅡ度(MⅡ型)**	**8-4-3**	**上室期外収縮二連発**	9-8-3	記録不良
6-2-2	**房室ブロックⅡ度(2:1)**	8-5	心室調律	9-8-4	記録不良
6-2-3	**房室ブロックⅡ度(MⅠ型)**	8-6-1	房室接合部調律	9-8-8	記録不良

特定健康診査において、青文字は正常、太字は要医療、その他(9-8は除く)は要指導と判断します。

P波　　幅 0.12秒未満　　高さ 0.25 mV未満
QRS波　幅 0.06～0.10 秒　V_1のR/S比が1以下 V_5orV_6のR波26mm未満　SV_1+RV_5が40mm未満
T波　　幅 0.10～0.25 秒　高さ 0.5mV以下(四肢誘導)、1.0mV以下(胸部誘導)
U波　　幅 0.16～0.25 秒　陰性U波は異常所見
PQ時間　0.12～0.20秒　　P波の始まりからQRS波の始まりまでの間隔です。
QTc時間 0.36～0.44秒　　QT時間は、QRSの始まりから、T波終末までの間隔です。
　　ⅡもしくはV_5で計測し、U波を含めないよう注意します。
QT時間は、心拍数の影響を受けて変動しますので、心拍数で補正したQTcで判断します。
　　RR間隔は、QT時間を計測した1心拍前のRR間隔を使用します。
QTcB＝QT/$\sqrt{}$RR間隔(秒)　Bazett補正式　　頻脈時や徐脈時に過補正される。
QTcF＝QT/$\sqrt[3]{}$RR間隔(秒)　Fridericia補正式　　過補正が少なく、GTcBより正確。
　　FLT3阻害薬使用時は、QTcFを使用。
QTcは、テストステロンの作用により、思春期以降の男性は女性より短縮します。

ミネソタコード ＳＴ所見の詳記

ST結合部(J)とST部(分節)下降 〔6-4(WPW)、6-8(人工ペースメーカー)、7-1(完全左脚ブロック)、9-6-1(右胸心)があれば取り上げない〕	
	側壁部位(Ⅰ,aⅤL,V_5,V_6誘導)
4-1	Ⅰ,aⅤL,V_5またはV_6のいずれかでST1≦-0.1mVで(ST2-ST1)≦0.02mV
4-2	Ⅰ,aⅤL,V_5またはV_6のいずれかでST1≦-0.05mVで(ST2-ST1)≦0.02mV
4-3-1	Ⅰ,aⅤL,V_5またはV_6のいずれかでST1≦-0.01mVで(ST2-ST1)≦0.01mVかつT1≦-0.05mV
4-4-1	Ⅰ,aⅤL,V_5またはV_6のいずれかでST1≦-0.2mV
4-4-2	Ⅰ,aⅤL,V_5またはV_6のいずれかでST-J下降≧0.1mV
4-5	Ⅰ,aⅤL,V_5またはV_6のいずれかでST-1≦-0.03mVで(ST2-ST1)≦0.02mV
	下壁部位(Ⅱ,Ⅲ,aⅤF誘導)
4-1	ⅡまたはaⅤF誘導でST1≦-0.1mVで(ST2-ST1)≦0.02mV
4-2	ⅡまたはaⅤF誘導でST1≦-0.05mVで(ST2-ST1)≦0.02mV
4-3-1	ⅡまたはaⅤF誘導でST1≦-0.01mVで(ST2-ST1)≦0.01mVかつT1≦-0.05mV
4-3-2	aⅤF誘導で、ST1≦-0.03mVで(ST2-ST1)≦0.01mVかつT1≦-0.05mV
4-4-1	Ⅱ誘導で、ST1≦-0.2mV
4-4-2	Ⅱ誘導で、ST1≦-0.1mV
4-5	Ⅱ誘導で、ST1≦-0.03mVで、(ST2-ST1)≦0.02mV
	前壁部位(V_1,V_2,V_3,V_4誘導)
4-1	V_1,V_2,V_3,V_4誘導いずれかでST1≦-0.1mVで(ST2-ST1)≦0.02mV
4-2	V_1,V_2,V_3,V_4誘導いずれかでST1≦-0.05mVで(ST2-ST1)≦0.02mV
4-3-1	V_2,V_3,V_4誘導いずれかでST1≦-0.01mVで(ST2-ST1)≦0.01mVかつT1≦-0.05mV
4-4-1	V_1,V_2,V_3,V_4誘導いずれかでST1≦-0.2mV
4-4-2	V_1,V_2,V_3,V_4誘導いずれかでST1≦-0.1mV
4-5	V_2,V_3,V_4誘導いずれかで、ST1≦-0.03mVで(ST2-ST1)≦0.02mV

ST部(分節)上昇	
	側壁部位(Ⅰ,aⅤL,V_5,V_6誘導)
9-2-1	Ⅰ,aⅤL,V_5,V_6誘導のいずれかで、ST部上昇≧0.2mV
9-2-2	Ⅰ,aⅤL,V_5,V_6誘導のいずれかで、ST部上昇≧0.1mV
	下壁部位(Ⅱ,Ⅲ,aⅤF誘導)
9-2-1	Ⅱ,Ⅲ,aⅤF誘導のいずれかで、ST部上昇≧0.2mV
9-2-2	Ⅱ,Ⅲ,aⅤF誘導のいずれかで、ST部上昇≧0.1mV
	前壁部位(V_1,V_2,V_3,V_4誘導)
9-2-1	V_1,V_2,V_3,V_4誘導のいずれかで、ST部上昇≧0.4mV
9-2-2	V_5誘導でST部上昇≧0.1mV、またはV_1,V_2,V_3,V_4誘導のいずれかで、ST部上昇≧0.2mV

ミネソタコード Ｔ波の詳記

T波の項目 〔6-4(WPW)、6-8(人工ペースメーカー)、7-1(完全左脚ブロック)、9-6-1(右胸心)があれば取り上げない〕	
	側壁部位(Ⅰ,aⅤL,V_5,V_6誘導)
5-1	Ⅰ,aⅤL,V_5,V_6誘導のいずれか、またはRの高さ≧0.5mVならaⅤL誘導で、T波陰性0.5mVまたはそれ以上
5-2-1	Ⅰ,aⅤL,V_5,V_6誘導のいずれか、あるいはRの高さ≧0.5mVならaⅤL誘導で、T波陰性または2相性(正-負または負-正)で、陰性相は少なくとも0.1mVはあるが、0.5mVはないもの
5-3	Ⅰ,aⅤL,V_5,V_6誘導のいずれか、あるいはRの高さ≧0.5mVの時aⅤL誘導で、T波零(平低)、または陰性、または2相性(負-正の形だけ)で、その陰性相は0.1mV未満
5-4	Ⅰ,aⅤL,V_5,V_6誘導のいずれかで、T波陽性で、T/R振幅比＜1/20、Rの高さ≧1.0mVでなければならない。
5-5	Ⅰ,aⅤL,V_5,V_6誘導のいずれかで、T波陽性で、1/20≦T/R振幅比＜1/10、R波の振幅≧1.0mVでなければならない。

	下壁部位(Ⅱ, Ⅲ, aVF誘導)
5-1	Ⅱ, aVL誘導のいずれかで、またはQRSが主に上向きの時aVF誘導で、T波陰性0.5mVまたはそれ以上
5-2-1	Ⅱ, aVL誘導のいずれかで、またはQRSが主に上向きの時aVF誘導で、T波陰性0.5mVまたは2相性、その陰性相(負-正または正-負の形)は少なくとも0.1mVはあり、0.5mV未満
5-3	Ⅱ誘導で、T波零(平低)、または陰性、または2相性(負-正形だけ)で陰性相0.1mV未満。aVF誘導ではコードしない
5-4	Ⅱ誘導で、T波陽性でT/R振幅比＜1/20。R波の振幅≧1.0mVでなければならない。
5-5	Ⅱ誘導で、T波陽性で1/20≦T/R振幅比＜1/10。R波の振幅≧1.0mVでなければならない。
	前壁部位(V_1, V_2, V_3, V_4誘導)
5-1	V_2, V_3, V_4誘導のいずれかで、T波陰性0.5mVまたはそれ以上
5-2-1	V_2, V_3, V_4誘導のいずれかで、T波陰性0.2mV
5-2-2	V_2, V_3, V_4誘導のいずれかで、T波陰性(平低)または2相性(負-正または正-負の形)、陰性相は少なくとも0.1mVあり0.5mVはないもの
5-3	V_3, V_4誘導のいずれかで、T波零(平低)、または陰性、または2相性(負-正形だけ)で、0.1mV未満の陰性相
5-4	V_3, V_4誘導のいずれかで、T陽性でT/R振幅比＜1/20。R波の振幅≧1.0mVでなければならない。
5-5	V_3, V_4誘導のいずれかで、T波陽性で1/20≦T/R振幅比＜1/10。R波の振幅≧1.0mVでなければならない。

長時間心電図：通常の心電図は、記録する1分ほどの間に起こった異常を見つけることができますが、異常頻度が少ない場合は、なかなか心電図で診断をつけることができません。このような場合、長時間心電図記録ができる携帯用機器を装着することが有用です。ホルター心電図は、24～48時間記録することが可能です。胸部に貼付するパッチタイプのホルター心電図には、7日間記録可能なものもあります。1ヵ月に一度程度しか発作が起こらない場合は、イベントレコーダーが有用です。スマートウオッチは、タッチパネルとCPUを搭載した腕時計であり、心電図の記録可能なものが多数あり、発作の発見や解析に有用です。脈波を測定することにより、無症状の心房細動を捉えることができます。最もシェアの高いApple Watchでは、時計を装着していない手を竜頭にあてるとⅠ誘導の心電図をとることができ、iPhoneを介する送信も可能です。但し、家庭用医療機器ですので、後日医療機関での正確な検査が必要です。軽度の侵襲を伴いますが、植え込み型ループ式心電計(ILR)も登場し、数年間記録可能で、医療機関への送信機能もあります。

負荷心電図：安静時には正常な心電図であっても、体に負荷をかけると心臓は多くの血液を送り出す必要が生じ、心臓にも負荷がかかり、異常な波形を示すことがあります。マスター2階段試験、トレッドミル、自転車エルゴメータ等が運動負荷に利用されます。

心肺蘇生法(CPR)

有効な胸骨圧迫には以下の注意が必要です。胸骨中央～下半分に救助者の体重がかかるようにする。1回の圧迫で5～6cmの深さまで圧迫する。1分間の胸骨圧迫回数は100～120回。圧迫と圧迫の間は胸骨を完全に元の位置に戻す。chest compression fraction(CCF)を80%以上に保ち中断時間を短くする。患者の下に硬い板を置く。

CPRから最初の数分間は十分な酸素化が持続するので、胸骨圧迫と除細動を優先し、気道確保はその次でかまいません。胸骨圧迫のみと人工呼吸の併用では、30日生存率や生存退院率に差はありません。バッグバルブマスク換気(BMV)、声門上気道デバイス(SGA)、気管挿管(ETI)において予後に大きな差はありません。人手が少ない時や技術が伴わない時は、ETIにこだわる必要はありません。

除細動は、485頁を参照してください。

アドレナリンは、shockable rhythmの場合は、1mgを3～5分ごとに投与することが推奨されており、最初の投与は、2回目の除細動の後に行います。早すぎる投与は、予後を悪化させます。non shockable rhythmの場合は、可能な限り速やかに投与します。心室細動や無脈性心室頻拍に、アミオダロンやリドカインを使います。両者の予後に差はありませんが、後者の方が使用が容易です。

narrow QRSとなるのは、心タンポナーデ、循環血液量減少、肺塞栓、緊張性気胸

wide QRSとなるのは、高カリウム血症、Naチャネル遮断薬中毒

無脈性電気活動(PEA)には、左室の壁運動がある偽性PEAと、殆ど壁運動を認めない真性PEAがあります。真性PEAはwide QRSが多く、心拍数が60未満の場合は、蘇生可能性は低くなります。

心筋細胞の活動電位

心筋細胞の静止電位は、-90～-85mVです。脱分極すると一過性にプラスとなり、この電気現象を活動電位と呼びます。心筋は脱分極することにより、収縮という機能を発揮することができます。

活動電位は、5相に分かれています。

第0相：速いNaチャネルによりNaの流入(I_{Na})により急速な脱分極がおこります。

第1相：内向(I_{Na})と外向(I_{Ca}, I_K)による初期の速い再分極

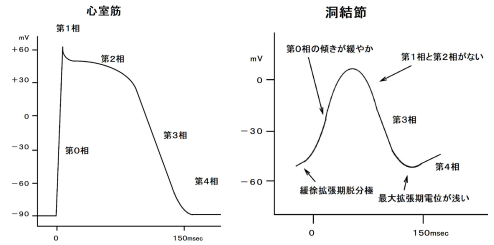
第2相：内向I_{Ca}によるプラトー形成

第3相：外向I_Kによる再分極

第4相：静止膜電位

L型Caチャネルによりプラトーが存在することにより、骨格筋の12倍の長さの収縮を続けることができます。通常は、内膜側の脱分極→外膜側の脱分極→外膜側の再分極→内膜側の再分極という時系列で進みます。心電図は、すべての心筋細胞の活動電位の総和を記録したものです。胸部誘導では直下の心筋の活動電位を強く反映し、外膜側の再分極が内膜側より後になると、T波が逆転します。

洞結節では第0相は緩やかであり、第1相と第2相がありません。洞結節の活動電位はNaよりCaによって引き起こされます。拡張期の膜電位は浅く、徐々に脱分極していくため、静止電位は存在しません。



Vaughan Williams 分類

一般臨床で最も利用される分類です。電気生理学的特性に基づきクラスⅠよりⅣ群に分類されています。

Ⅰ群：Naチャネル遮断薬

心筋の興奮伝導を抑制して作用を発揮します。活動電位持続時間への影響により細分類します。

Ⅰa：延長するもの(プロカイアミド、ジソピラミド、キニジン、シベンゾリン)

Ⅰb：短縮するもの(リドカイン、メキシチレン、アプリンジン)

Ⅰc：不変のもの(ピルシカイニド、フレカイニド、プロパフェノン)

Ⅱ群：β受容体遮断薬(アテノロール、ランジオロール、エスモロール)

Ⅲ群：Kチャネルを遮断し活動電位の持続時間を延長(アミオダロン、ソタロール、ニフェカラント)

Ⅳ群：Ca拮抗薬　細胞内のCaを低下させ心臓収縮、心拍数、房室伝導を抑制。(ベラパミル、ベプリジル、ジルチアゼム)

その他：いずれにも属さない薬剤として、ジギタリスとATPがあります。

Sicilian Gambit

抗不整脈薬の研究・開発や治療にかかわる新たな知識が得られ、より理論に基づいて行われた抗不整脈薬の分類です。

イオンチャネル、受容体、ポンプの3要素をさらに細分して11の要素に分け、さらに臨床効果と心電図所見を加えて分類したものです。

Sicilian Gambitは心電図所見に基づいた理論的概念であり、一般医には難解で使用しにくく、Vaughan Williams 分類のほうが、現在でも用いられています。

J波：QRS群とSTの接合部であるJ点が、ノッチ状もしくはスラー状に0.1mV以上持ち上がる所見を言います。遅延脱分極もしくは早期再分極によると考えられています。

ε波：主にV_1～V_3誘導においてQRS波の終了直後に出現するノッチまたは結節です。J波に比し、より高周波で低電位です。ARVCでみられ、伝導遅延が関与しています。

低体温症：J波がみられる疾患で、Osborn波とも呼ばれます。重症例は心拍数と呼吸数が著しく低下し低電位差となります。PR延長、QT延長、QRS幅開大がみられ、様々な不整脈が出現し、体位変換が不整脈を誘発することがあります。30℃未満になると心停止する可能性がありますが、低体温は脳を保護するため、通常の心停止よりは予後がよい傾向があります。復温時に体表の冷たい血液が深部に行き、深部体温が低下することがあります(after-drop)。復温時の合併症として、不整脈、凝固異常に伴う出血、末梢血管拡張による血圧低下(rewarming shock)がみられます。低体温による心停止ではPCPS(VA-ECMO)が循環補助と復温の両面で有用です。

日本循環器病学会ガイドラインシリーズ　https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/
心電図波形及び治療リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/ecg.html
JRC蘇生ガイドライン2020　https://www.jrc-cpr.org/jrc-guideline-2020/

心臓超音波検査（ＵＣＧ）

心臓の超音波検査(UCG)は、セクタープローブを使います。

横軸に時間軸をとるMモードと、断面図を見るBモードがあります。Bモードは、形を視るというのが主な目的となり、さらにドプラ効果を利用して血流速度や血流の向きをみることが出来、血流の逆流を防止装置である弁の状態を知ることができます。ドプラ法を使うと血流速度を測ることができます。

UCGの基本的な検査は、第3もしくは第4胸骨左縁からとる左室長軸断面像です。肺気腫により横隔膜が下方にあるときは、1肋間下げてプローブをおきます。一般に左側臥位のほうが心臓の画像を捉えやすくなります。左腕を挙げると、肋間が広がり見やすくなります。食後は左室の下壁側が横隔膜より圧迫を受け、奇異性運動のように見えることがあります。このような場合、右側臥位にすると横隔膜からの影響を排除できます。左室長軸断面像、左室短軸断面像、心尖部四腔断面像、心窩部四腔断面像は、心臓の基本的な画像であり、心臓のPOCUSにおいて観察するようにします。左心室拡大の有無、左室収縮能、右室拡大の有無、下大静脈の拡大虚脱の有無は基本的な評価項目です。

傍胸骨左室長軸断面像では、画面の左側に左心室の断面が、右側に上行大動脈と左心房の断面が示されます。それぞれの大きさの計測や左心室の収縮拡張運動の程度、左心房内の血栓の有無、心嚢水の有無等がわかります。左室壁の計測は、僧帽弁の弁尖先端レベルで左室長軸に対して垂直に行います。大動脈弁と僧帽弁も評価することができ、動きや形態も把握できます。プローブを90度回転させると、左心室の横断面像をみることが出来ます。Mモードでも計測できますが斜めにビームが入ると不正確になります。

左室内径の基準値mm ()内は体表面積補正後
拡張末期 男 48±4(27±2) 女 44±3(30±2)
収縮末期 男 30±4(17±2) 女 28±3(18±2)

心尖部アプローチによる四腔像、二腔像、長軸像をみることができ、約60度程度プローブを回転させることにより、順にみることができます。肥満者や高齢者では横位心が多く、プローブを当てる位置が外側に移動します。若年者や痩せ型のものは、描出しにくくなります。四腔内径の基準値(mm)は、

拡張末期長径 男性 35～63　女性 32～60
拡張末期短径 男性 26～46　女性 25～45

卵円孔開存等の右左シャントの確認には、マイクロバブルテストが有用です。これは生理食塩中に空気の気泡を生じさせ、経静脈的に投与するものです。輝度が上昇し、造影剤として働きます。生理食塩水に少量の血液を混ぜると造影効果があがります。バルサルバ負荷時に注入し、次いで解除すると胸腔内圧低下により右心系への還流が増加し、右左シャントが見やすくなります。験者が上腹部を圧迫し、非験者が逆らうように腹圧をかけると、バルサルバ負荷を増強することができます。負荷解除後、3beat以内の左房の造影は卵円孔開存を、それ以降の造影は肺動静脈瘻を疑います。(3-beat rule)　〔139頁参照〕

心筋虚血があると壁運動の低下が生じますが、冠動脈狭窄が90%以下では検出できません。そのような場合、運動負荷を行うと壁運動の低下を認め虚血部を知ることができます。ドブタミンを負荷した場合、低用量(10μg/kg/分)で改善した部位はバイアビリティありと判断し、高用量で壁運動が低下した部位を虚血と判断します。最大用量(40μg/kg/分)でも(220-年齢)×0.85/分の目標心拍数に到達しない場合は、アトロピン負荷(0.25mgを1分ごと、4回まで)を加えます。心基部では後壁は左回旋枝、中隔は左前下降枝(前側)もしくは右冠動脈(後側)、その他は左前下行枝が灌流します。右冠動脈優位の場合は心尖部も灌流します。

特殊な方法として、経食道心エコー(TEE)と心腔内エコー(ICE)があります。いずれもより詳細な観察が可能ですが、前者は全身麻酔を後者はカテーテル操作を必要とします。

心臓超音波検査画像リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/ucg.html

左室収縮能の評価　(左室駆出率)

左室駆出率は、LVEFで表します。左室短軸径から左室容積を回転楕円体と仮定してTeichholz法にて計算し、左室の血液の何%を駆出できるか求めるものです

左室拡張末期径(LVDd)　左室収縮末期径(LVDs)とすると

$LVEDV=\{7/(2.4+LVDd)\}\times(LVDd)^3$　　$LVESV=\{7/(2.4+LVDs)\}\times(LVDs)^3$

$LVEF(\%)=\{(LVEDV-LVESV)/LVEDV\}\times100$　　正常値は、男性64±5%、女性66±5%。

左心室の変形や局所の異常運動のある時は、心尖部アプローチでmodified Simpson法を使って左室容積を求めます。これは、左室内腔を多数の円柱に分け、その体積の総和を左室容量とするものです。4腔と2腔の両断面で楕円柱の体積の総和とするとより正確な計測となります。左室をトレースする際は、乳頭筋や肉柱を含まないようにします。

同法で求めた基準値は　　駆出率≧50%

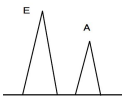
拡張末期容積(ml) 男性＜135 女性＜110　収縮末期容積(ml) 男性＜75　女性＜50

左室拡張能の評価

①僧帽弁E/A比 (左室流入速度波形)

拡張早期波(E)と心房収縮期波(A)の血流速度比E/Aより左室拡張機能を推測します。拡張機能が低下すると下方の波形に移行します。計測は心尖部4腔断面もしくは心尖部長軸断面で行います。

左室正常波形 (1≦E/A≦2)



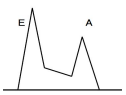
左室弛緩障害波形 (E/A＜1)

拡張末期のLA圧上昇のため、A波増高。

健常者でも、加齢と共に左室のコンプライアンスが低下して、E波減高、A波増高を認めます。

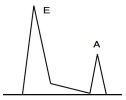
偽正常化波形 (1≦E/A≦2)

正常波形と酷似しますが、左房拡大、心拡大、心肥大がみられます。



左室拘束型波形 (E/A≧2)

LA圧上昇以上に拡張末期LV圧が上昇しA波が減高します。心不全状態です。



②平均E/e'比

左室流入血流のE波速度/僧帽弁輪運動速度の中隔側と側壁側のe'の平均値です。

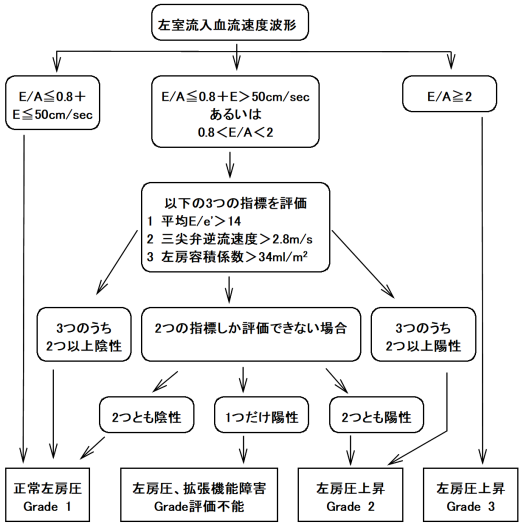
③三尖弁逆流(TR)の最大流速度 [m/s]

TRを連続波ドプラで計測します。

④左房容積係数 [ml/m²]

心尖部4腔断面と心尖部2腔断面のトレースで求めた左房容量/体表面積で計算します。

正常値は、男性24±7、女性25±8



心房細動、心房細動の除細動直後、僧帽弁輪石灰化、収縮性心膜炎では使用できません。

心拍出量は、左室流出路大動脈弁輪部の面積と、同部のパルスドプラ法の流速をトレースして求めた時間積分値(TVI)の積をとると、一回拍出量を求めることができ、さらに心拍数との積をとると心拍出量となります。その際、カラードプラ法で均一な層流であることの確認が必要です。右室流出路や僧帽弁輪にて同様の方法で心拍出量を求めることも可能です。シャントがない場合、どの部位の通過する血流量も一定ですので、それを利用して様々な弁の弁口面積を計算することが可能です(連続の式)。弁口面積＝1回拍出量/TVIとなります。一回拍出量は他の部位もしくは他の方法で求めたもの、TVIは目的部位での値です。

左房圧は僧帽弁逆流が中等症未満であれば、拡張期肺動脈圧(dPAP)とほぼ同じであり、次式で求められます。$dPAP=4\times(\text{拡張末期肺動脈弁逆流速度})^2+$右房圧。右房圧は下大静脈径と呼吸性変動より推測します〔507頁参照〕。

スペックルトラッキング法

心筋機能は伸び縮みの程度で評価されます。指標となるストレイン(ε)は、初期値に対する変形の度合いと定義されています。単位は%であり、伸展は正、短縮は負の値となります。

$\varepsilon = (L - L_0)/L_0 \times 100$　(L_0は変化前の長さ、Lは変形後の長さ)

スペックルトラッキング法では、心筋の粒々を追跡し、ストレインを計測します。正確な測定には、心尖部四腔像、二腔像、長軸像において心尖部をしっかり捉えることが重要です。

global longitudinal straine(GLS)は心尖部三断面における長軸方向の平均のストレイン値を算出したものです。微細な心筋障害を検出でき、HFpEFの評価にも有用です。結果は、心尖部を中心にした同心円状の図に数値が書き込まれます。

心臓弁膜症

大動脈弁狭窄症(AS)

最も罹患者の多い弁膜症です。大動脈弁は三つの弁尖で成り立っていますが、先天的に2つが癒合して2尖になっている方(人口の1%)は、狭窄症を起こしやすい状況です。加齢性弁石灰化によるものが増加傾向にあり、軽度の狭窄では無症状ですが、次第に運動時の息切れが現れ失神を起こすことがあります。有症状者は、突然死の危険があり、手術が必要です。

聴診では第2肋間～第3肋間胸骨右縁に最強点を持つ漸増漸減性の収縮期駆出性雑音を認めます。鎖骨での雑音聴取はASに特異度が高く、肺動脈の弁狭窄症や、甲状腺機能亢進症等での相対的ASを否定する目安となります。心電図では左室高電位、左軸偏位を認め、ST低下と陰性T波を伴ったストレインパターンとなります。

左室に圧負荷がかかるため左室心筋の求心性肥大となり、それに伴う左室拡張障害がみられ、上行大動脈の拡張も伴います。左室は徐々に線維化して機能が低下し、最終的に血行動態が破綻します。弁狭窄は退行変性によるものが主であり、炎症、線維化、石灰化により狭窄が進行します。大動脈弁口面積(AVA)は、正常では2.5～3.5cm^2ですが、1.5cm^2以下になると症状が現れ、1cm^2以下になると心不全、狭心症、失神等の症状がでてきます。ASは進行性の疾患で中等度狭窄症では加齢により、弁口面積が年0.1cm^2低下すると言われています。ドプラ法を使用すると、大動脈弁を通過する最大血流速度から簡易ベルヌーイ式[$\Delta P(mmHg) = 4 \times V^2(m/s)$]を用いて圧較差を推定できます。心臓カテーテル検査により、直接圧較差を測定することもあります。弁口面積1cm^2以下、平均圧較差40mmHg以上、最高血流速度4m/sec以上が手術適応です。この条件を満たさなくても、症状がある場合は手術適応となります。駆出量が低下すると、弁口面積による評価と圧較差や血流速度による評価が解離し、低流量低圧較差重症大動脈弁狭窄症(LF-LG SAS)となります。開胸による弁置換術(SAVR)が主でしたが、経カテーテル大動脈弁置換術(TAVI/TAVR)も急速に普及しつつあります。高齢等ハイリスクな方に有用です。一般に80歳以上はTAV、70歳以下はSAVを優先します。TAVR後の30日死亡率は1%台まで低下しており、SAVRに対し優越性もしくは非劣勢が示されています。ただし、長期の耐久性に関しては結論が出ていません。再手術の場合は、TAV in TAVとなり保険償還済となっています。TAV in SAVも行われることがあり、再手術に備えてできる限り大きな生体弁を埋め込むことが必要です。TAVIの合併症として高位の設置で冠動脈閉塞が、低位の設置や術前のブロック存在例で伝導障害が起こりやすくなります。SAVRの後は生涯ワルファリンによる抗凝固療法を行いますが、臨床試験の結果よりTAVRの後は抗血小板薬を使用します。現在、抗血小板薬を使用しない場合の予後を検討する試験が行われています。心房細動合併の場合はDOACも有効です。

大動脈弁狭窄症があると、狭窄部でVWFが変形してADAMTS13の作用を受けやすくなり、血小板凝集作用が低下して消化管出血を起こすことがあります(Heyde症候群)。

大動脈弁閉鎖不全(AR)

拡張期に大動脈弁尖による大動脈と左心室間の閉鎖が不十分なために大動脈から左室へ血液の逆流が生じる疾患です。昔はリウマチ熱による弁の変形が主因でしたが、現在は稀少です。感染性心内膜炎で大動脈弁に穴が開いたり、大動脈解離やマルファン症候群等により上行大動脈径が拡大し、さらに弁輪が拡大して大動脈弁の閉鎖が不完全になる等の原因があります。

左心室は余分に血液を受け入れる必要がありますので、左心室腔が拡大します。1回拍出量は増加し、収縮期圧は上昇しますが、逆流のため拡張期圧は低下します。拡張期圧で灌流されている冠動脈は血流の低下を招き、狭心症を起こすこともあります。急性に閉鎖不全がおこるとショック状態に陥りますが、慢性的な閉鎖不全は無症状なことも多く、重症になるにつれ労作時息切れ等の症状がでてきます。UCGにて逆流量が60mL以上、逆流率が

50%以上、有効逆流弁口面積が0.3cm²以上あれば重度と判断します。LVESD＞45mm、LVESDindex＞25mm/m²、LVEDD＞65mmも重度と判断します。重度の場合は、大動脈弁置換術(AVR：aortic valve replacement)を行います。若年者はワルファリン服用を避けるため、大動脈弁形成術を行うことがあります。左室機能が低下後の手術は予後が悪く、それまでに手術を行うことが望まれます。重症の左心系の弁膜症があると、二次的に三尖弁閉鎖不全を起こします。この場合は不可逆性右心機能低下の前に三尖弁への手術介入が必要です。

僧帽弁閉鎖不全(MR)

弁自体に異常がある器質的MRと心不全等による弁輪拡大を原因とする心室性機能性MR、心房細動等による弁輪拡大を原因とする心房機能性MRの3種類に分けることができます。前者は一次性MR、後二者は二次性MRとも呼ばれます。MRは収縮期雑音を生じますが、二次性MRの場合は聴取しないこともあります。僧帽弁逸脱症候群の場合は、収縮中期にクリック音を聴取します。器質的MRであっても、左心室、左心房共に容量負荷を生じて腔が拡大し、機能的な閉鎖不全が加わることになり、悪循環を生じます。軽度の場合は無症状ですが、進行すると起座呼吸となります。心房細動が発生しやすいことも同様です。腱索断裂による閉鎖不全は突然起こるため、心臓は代償することができず、肺水腫となります。MRの逆流のジェットが右上肺静脈に向いていることから、右上肺野優位の肺水腫が起こることがあります。

左室機能の評価は、左室駆出率(LVEF)、左室収縮末期経(LVESD)、左室収縮末期容積指数(LVESDI)で行います。LVESDIはLVESDを日本人の平均体表面積で補正したものです。

心房細動の合併、LVEF 60%以下、LVESD40mm以上、LVESDI 24mm/m²以上等の条件を満たすと手術適応となります。近年は、MitraClip™という、カテーテルを使ってクリップで僧帽弁弁尖の一部を縫い付ける方法が、低侵襲なので増加傾向にあります(transcatheter edge-to-edge repair:TEER)。重症MRでEF20%以上に加え、一次性MRは開心術が困難な患者、二次性MRは保存的内科的治療が十分に行われていること適応条件です。ただし、僧帽弁の弁口面積を減少させますので、高度僧帽弁弁輪石灰化やリウマチ性疾患には勧められません。経食道心エコーを使用しますので全身麻酔下で行い、心房中隔穿刺により僧帽弁に到達します。一般に左房圧は右房圧より高いので、通常は右→左シャントは起こらず、穴は数ヵ月で自然閉鎖しますが、時に閉鎖処置を必要とすることもあります。MitraClip™後の抗血栓療法のレジメンは確立されていません。僧帽弁の評価は、2Dエコーにて行われますが、一部の施設では、逆流ジェットの位置を精密に評価出来る3D経食道心エコーが用いられています。

心尖部より人工心肺を用いずに僧帽弁形成術を行うNeoChord™というデバイスや、僧帽弁を置換するTMVRデバイスも開発されています。

僧帽弁狭窄症(MS)

僧帽弁狭窄症は、僧帽弁が十分に開かなくなり、血液が十分に循環しない病態です。以前は、リウマチ熱罹患15～20年後の弁の破壊による発症が主流でしたが、近年はリウマチ熱の減少により、僧帽弁弁輪部石灰化(MAC)による狭窄が問題となっており、透析患者にしばしばみられます。僧帽弁口が狭くなると、左室に十分な血液が入ってこなくなり、左心房は血流がうっ滞します。正常の弁口面積は3～5cm²ですが、1.5cm²以下になると臨床症状がでてきます。血流障害により左心房圧が上昇し、順次肺静脈、肺毛細血管圧の上昇を招き、肺水腫となります。早期は、乾性の咳嗽と労作時の呼吸困難ですが、進行すると左心不全の状態になり呼吸困難が臥位で増強するため、呼吸困難が軽減する起座呼吸となります。Ⅰ音の亢進、僧帽弁開放音が聴取されます。しばしば心房細動を合併し、心房内血栓を生じて脳梗塞等の塞栓症をおこすことがあります。内科的治療では体液量と心拍数のコントロールが必要です。弁口面積1.5cm²以下が手術適応の条件の一つです。リウマチ性MSでは、経皮経静脈的僧帽弁交連裂開術(PTMC)を行うことがあります。中等度以上のMRがなく、癒合が左右均等で石灰化がない症例が推奨されます。

三尖弁閉鎖不全(TR)

左心系弁膜症や肺高血圧症があるとがあると、三尖弁閉鎖不全が続発します。胸骨左縁下位肋間に全収縮期雑音がみられ、吸気時に静脈還流の増加による雑音の増強がみられます(Rivero-Carvallo徴候)。収縮期に拍動を示す経静脈の怒張がみられ、右室は肥大し、不完全右脚ブロックも生じ、しばしば心房細動を合併します。肝腫大も認めます。心臓超音波検査では心室中隔の奇異性運動を認め、三尖弁逆流ピーク血流速度(TRV)が、3.4m/sec以上あれば精査が必要です。有効逆流弁口面積(EROA)が0.4cm²以上もしくは逆流量45mL以上は重症TRと診断されます。治療の基本は体液量の調整であり、利尿薬を使用します。重症例では、不可逆性右心機能低下をもたらす前に、外科的介入が必要です。三尖弁輪リング縫縮術が最も多く行われます。海外では、TriClip™等のカテーテル治療の臨床試験が行われています。機能性TRは増加していますが、放置例が多く、予後の改善のため早期の介入が必要です。連合弁膜症の手術症例の内の78.8%に三尖弁が関与しています。

外科分野においても、低侵襲心臓手術(MICS)が進んでおり、肋間を比較的大きく切開し肋骨開胸器を用いる直視下MICSと小切開と数カ所の孔を使って手術を行う内視鏡下MICSに分類されます。胸骨正中切開に比し、回復が早く出血量も少ない利点がありますが、体外循環時間や大動脈遮断時間が長くなる欠点や血管合併症の生じるリスクがあります。しかし、自動結紮器の使用やsutureless生体弁の使用により、手術時間を短くする工夫が進行中です。

人工弁と抗凝固療法

人工弁には、機械弁と生体弁があります。大動脈弁も僧帽弁も機械弁に置換した場合は血栓形成性が高く、心房細動合併の有無に関わらず生涯抗凝固療法が必要となります。ワルファリンのみ適応があり、PT-INR 2.0～3.0にコントロールします。何らかの出血リスクのある処置を行う場合も、休薬することはできません。ヘパリンによる置換は可能です。欧米では、アスピリンの併用も推奨されていますが、日本では欧米人より出血のリスクが高いので推奨に至っていません。生体弁置換の場合も、術後3～6ヵ月以内はワルファリンを内服します。血栓塞栓症のリスクのある患者は､以後も継続します。

人工弁の耐久性

機械弁は耐久性に優れますが、終生抗凝固療法が必要です。TAVIの10年以内の耐久性については問題ありませんが、それ以上の年数に関しては、まだ十分なデータがありません。生体弁は、耐久性に劣ります。透析は劣化を早めます。大動脈弁では、60歳未満は機械弁、65歳以上は生体弁、その間はgray zoneとすることが一般的です。僧帽弁では、65歳未満は機械弁、70歳以上は生体弁、その間はgray zoneとすることが一般的です。僧帽弁置換は大動脈弁置換と比較して、機械弁の範囲が5歳高齢となります。

外部参照　弁膜症治療のガイドライン（2020年改訂版）
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/05/JCS2020_Izumi_Eishi_0420.pdf

心筋症

心臓の筋肉の肥厚や菲薄化により、心機能に異常をきたす疾患です。
遺伝子の異常や、全身疾患の症状の一つとして発生します。

原発性心筋症

診断には二次性心筋症の除外が必要です。

◎肥大型心筋症(HCM)　心筋肥大によって、拡張機能が障害される心筋症です。ミオシン等のサルコメア遺伝子の異常に基づくものが主ですが、それ以外のものもあります。最大左室壁厚が15mm以上と定義されていますが、家族歴がある場合は、13mm以上で診断します。30mm以上は突然死のリスクとなります。心室中隔上部が肥大し､中隔壁厚:後壁厚比1.3以上の非対称性中隔肥大(ASH)になると収縮期に左室流出路が狭くなり左心室からの血液の流出が阻害され、閉塞性肥大型心筋症(HOCM)となります。左室流出路圧較差が30mmHg以上になり、スポーツ中の突然死の原因となります。心尖部の筋肉が肥大すると心電図の胸部誘導で巨大陰性T波が現れ、UCGでスペード型の拡張末期左室長軸像が見られます。HCMの一部は、肥大した心筋が徐々に菲薄化して拡張相肥大型心筋症と呼ばれる状態になり、予後不良です。HCMでは致死的不整脈が発生することがあります。治療はβ遮断薬が第一選択となります。FDAは、心筋ミオシンのATP分解酵素の低分子阻害薬で過剰な心筋収縮を抑制するmavacamtenを承認しています。HOCMでは、薬物療法を行っても左室内圧較差が50mmHg以上存在する場合、中隔心筋切除術を行います。

◎拡張型心筋症(DCM)　びまん性の左室壁運動低下と左室腔の拡大があります。DCMの20～40%は家族性であり、約40類の遺伝子異常が報告されています。原因として最も多い変異はタイチンであり、次いでラミンです。前者は予後良好ですが、後者は薬物療法に反応せず予後不良です。欧州のガイドラインでは、LVEFが50%未満で、左室拡張末期径が男性58mm､女性52mmを超え、左室拡張末期容積係数が男性75mL/m^2､女性62mL/m^2以上と定義されています。組織像では、心筋の変性･脱落と代償性の心筋肥大や線維化がみられます。左室腔の拡大と僧帽弁逆流が併存する場合、原因と結果がいずれかの判断が必要です。一般的に駆出率が低い場合は、DCMの可能性が高いと考えます。治療は心不全の治療となります〔505頁参照〕。唯一の根治治療は心臓移植です。

◎非拡張型左室心筋症(NDLVC)　左室の拡張はないが収縮機能が障害されているものです。

◎拘束型心筋症(RCM)　左室または右室の流入障害、拡張機能低下があります。心室の収縮機能および壁厚は正常です

◎不整脈原性右室心筋症(ARVC)　右心室の拡大と機能低下及び右心室起源の持続性の不整脈を生じます。心電図のV_1～V_3でQRS波後のノッチ(ε波)を認めます。右室心筋の脂肪変性や線維化を認め、若年者がスポーツ時に突然死をおこすことがあります。デスモゾーム関連遺伝子の変異がみられ、デスモグレイン-2とプラコフィリン-2の異常が、家族性ARVCの70%にみられます。心筋炎を初発症状とすることがあります。運動制限が必要であり、βブロッカー、Ⅲ群薬を使用します。リスクが高い場合､ICDを植え込みます。

二次性心筋症 〔MRI遅延造影所見は546頁を参照〕

たこつぼ症候群

急性心筋梗塞に類似した胸部症状および左室心尖部領域のST上昇等の心電図変化を有する疾患です。高齢女性に多く発生します。左室心尖部を中心とした風船状収縮低下と心基部過収縮を示し、左心室がたこつぼのような形をしていることから名付けられました。以前はたこつぼ心筋症と呼ばれていましたが、可逆性等の理由により改名されています。心筋逸脱酵素の上昇はあっても軽度にとどまり、冠動脈に有意の狭窄の有無は問いません。心電図では、心尖部を中心に陰性T波を認め、^{123}I-BMIPP心筋シンチで、心尖部の脂肪酸代謝の低下を認めます。診断には冠動脈病変の除外が必要であり、冠動脈CTは許容されています。強い身体的もしくは精神的ストレスが誘因となり、カテコールアミン毒性が関与しています。急性期には心筋保護と心不全のコントロールが必要です。2～3週間ほどで軽快することもあり、以前は予後は良好と言われていましたが、院内死亡率は5%程度で急性心筋梗塞と同程度です。

左室緻密化障害 胎生期において網目状の心筋が緻密化する過程の障害により、生後も心室壁の過剰な網目状肉柱形成と深い間隙をもつもの。収縮力が低下し、拡張した肥厚左室を有する心筋症です。心室性不整脈、心房細動をおこし、突然死もみられます。

ファブリー病 αガラクトシダーゼ(GLA)が欠損しグロボトリアオシルセラミド(Gb3)が、血管内皮細胞、自律神経節、汗腺、腎臓、心筋、角膜等に蓄積する疾患です。X染色体潜性遺伝のスフィンゴ糖脂質の代謝異常症です。男性に多い疾患ですが、X染色体の一方が不活化されるため、女性にもみられます。白血球中GLA活性の低下は診断確定になりますが、女性ヘテロの多くは低下しません。その場合、GLA遺伝子解析を行いますが、5%は遺伝子変異が同定できません。これらについては、血中Lyso-Gb3(Gb3のセラミド部分から脂肪酸がはずれたもの)、尿中Gb3、病理検体でのGb3の蓄積等で診断しますが、前2者は保険適用外です。腎機能障害、脳血管障害、四肢の疼痛、腹痛、末梢及び中枢神経障害、発汗低下、白内障を起こします。尿中マルベリー小体と渦状角膜混濁は本疾患特異的です。心臓のみに障害を起こすものを心ファブリー病と呼びます。左心右心にびまん性の心筋肥大を起こしますが、左室後壁基部に心筋線維化が起こり菲薄化することがあります。MRI T1マッピングで低値となることは、アミロイドーシスとの鑑別に有用です。PQ間隔短縮、心室内伝導障害、左室機能不全を起こし、一般的な心不全の治療を行いますが、徐脈性不整脈には注意が必要です。酵素補充療法は軽症者には有用ですが、心筋線維化の進行例やMRI遅延造影で異常が見られる症例では期待できません。一部の変異例では薬理学的シャペロン療法が有用です。〔171頁参照〕

心アミロイドーシス 線維状蛋白のアミロイドが全身に沈着する疾患です。ALとATTRアミロイドーシスでは心筋にも沈着し心不全の原因となり、ALの方が進行は急速です。心筋間質、刺激伝導系、弁にアミロイドが沈着します。初期は拡張機能障害が前面に出ますが、進行すると収縮機能も低下します。心基部の左室長軸方向のストレインが低下し、収縮能の低下は心尖部より心基部に強くみられます(apical sparing pattern)。UCGでは、非対称性の左室肥大、右室肥大、心房中隔肥厚を認めます。30%程度にgranular sparkling patternという顆粒状の輝度の上昇を心筋内に認めます。UCGで心肥大を認めるにもかかわらず、心電図では低電位です。異常Q波やR波増高不良を認めることがあり偽梗塞パターンと言われます。心房細動をしばしば合併し、アブレーションをしても再発します。MRIでは心内膜下を主体としたびまん性の遅延造影を認めます。^{99m}Tcピロリン酸心筋シンチグラフィーを行うと、ATTRアミロイドーシスでは心筋への集積が見られ、ALアミロイドーシスとの鑑別がほぼ可能ですが、正確な鑑別には免疫組織染色が必要です。〔149頁参照〕

心サルコイドーシス ECGでは、脚ブロック、房室ブロック等の異常がみられます。UCGでは、心室中隔基部の菲薄化は特徴的ですが、炎症の急性期には炎症部位の心筋が肥厚することもあります。右室の局所的壁運動低下や心室瘤も時にみられます。^{18}F-FDG PETの心臓への集積は、^{67}Gaシンチグラフィより感度がよく、疾患活動性の指標にもなります。房室ブロック、致死性不整脈、重症心不全を招くことがあり、サルコイドーシスの死因の2/3は、心サルコイドーシスよるものです。拡張型心筋症の1割を占め、ステロイド以外の治療法がありません。

筋ジストロフィー Duchenne型では、10代より左室収縮能の低下がみられます。左室後壁基部から自由壁に心筋障害がひろがり、心筋細胞が脂肪や線維に置換されます。〔128頁参照〕

ミトコンドリア心筋症 酸化的リン酸化が傷害され、ATP産生が低下します。ミトコンドリアが代償的に心筋細胞内に充満し、大型化やクリステ構造の異常もみられます。活性酸素産生の増加が更なる障害を与えます。〔132頁参照〕

アルコール性心筋症 純アルコール換算で80～90g/日を5年以上飲酒し続けると、拡張型心筋症になることがあります。

心不全　〔139頁参照〕

心不全は、心臓が血液を必要量送り出せなくなった状態です。2025年改訂版心不全診療ガイドラインでは、心不全は「心臓の構造･機能的な異常により、うっ血や心内圧上昇､およびあるいは心拍出量低下や組織低灌流をきたし、呼吸困難､浮腫､倦怠感などの症状や運動耐容能低下を呈する症候群」と定義されています。Universal definitionでは「構造的あるいは機能的な心臓の異常を原因とする症状や徴候を呈し、心原性のナトリウム利尿ペプチド高値あるいは肺または全身性のうっ血の客観的証拠が、現在または過去に認められる臨床症候群」と定義されています。

左心室が心不全に陥る左心不全になると肺に血液がうっ滞し肺水腫となり、さらに進行すると右心不全も合併してきます。血液検査では、BNPやNT-proBNPといった心臓ホルモンが増加してきます。心不全の治療にはしばしば血管拡張薬が用いられます、静脈系を拡張させると、心臓への静脈血の還流量が減少して肺水腫が改善します。動脈系を拡張させると、後負荷が減少して心拍出量が増加します。心不全患者数は急増しており、心不全パンデミックと呼ばれています。急性腎不全は､しばしば腎機能低下をもたらします。以前は低拍出による腎血流の低下が原因と考えられてきましたが､現在は中心静脈圧の上昇による腎静脈のうっ血が主因と考えられています。

心不全の分類

「急性・慢性心不全診療ガイドライン」では、心不全の定義は､「なんらかの心機能障害、すなわち、心臓に器質的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」とされていますが、その後日米欧の共通定義が発表されています。

心不全は､以前は左室の駆出率(EF)の低下によりもたらされるものと考えられていましたが､UCG等の検査により、EFの低下しない心不全が存在することがわかってきました。これは、左心機能に異常がないという意味ではありません。分類として、

HFrEF(heart failure with reduced ejection fraction)	LVEF≦40%
HFmrEF(heart failure with mildly reduced ejection fraction)	LVEF 41～49%
HFpEF(heart failure with preserved ejection fraction)	LVEF≧50%

HFrEFは収縮不全、HFpEFは拡張不全という機能障害が主因となっています。

拡張機能を正確に評価する手段がないため、分類には使用しません。HFpEFはHFrEFに比し、高齢者と女性に多くみられます。HFpEFでは、左心房の拡大が疑うきっかけとなることがあります。

HFmrEFという分類を認めず、HFrEFの範疇に入れている国もあります。治療等によりLVEFは変化するものであり、経過を含めた分類の必要性も言われており、改善していく場合は､HFrecEFやHFimpEF、悪化していく場合はHFworEF、変化のない場合はHFuncEFなども提唱されています。

心不全の分類と予後

HFrEFとHFpEFとの予後の比較は、1回の測定ではできず、経時的な変化を見て判断することが必要とも言われています。HFpEFが変化してHFrEFとなった者は､もともとHFrEFであった者より予後は悪くなります。HFrEFのEFが改善してHFpEFとなった者は､もともとHFpEFの者より予後は良好です。心不全においては心房細動発生のリスクが高まりますが、HFrEFとHFpEFにおける発生リスクはほぼ同等です。HFrEFに対して薬剤治療を行い、HFpEFの基準になった場合、薬剤を中止ししてはいけません。HFpEFでは、拡張障害、左室長軸方向の収縮の低下、血管内皮機能障害をはじめ様々な障害が指摘されており、左室駆出率だけでは、心不全の評価はできないことが示されています。HFpEFの死因は非心血管死が多く、これは高齢者が多いことも影響しています。一部の介入試験でSGLT2阻害薬のHFpEFの予後の改善作用がみられましたが、結論づけるには至っていません。

心不全の管理のための分類

心不全診療ガイドライン(2025年改訂版)でのステージ分類

ステージA(心不全リスク)：高血圧、糖尿病、動脈硬化性疾患、肥満などの心不全の危険因子を有するが、症状や構造的心疾患(構造的・機能的異常を伴う心疾患)、心筋障害のバイオマーカーの高値がない段階。

ステージB(前心不全)：心不全の症状や徴候はないが下記の1つ以上を有する。

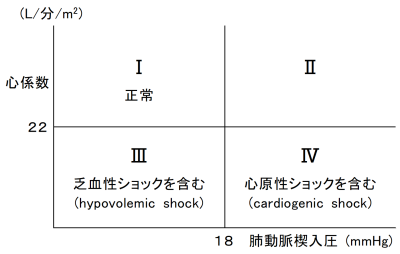
①構造的・機能的異常や構造的・機能的異常を伴う心疾患 ②心内圧上昇の所見 ③危険因子を有し、ナトリウム利尿ペプチド(BNP・NT-ProBNP)の高値または心筋トロポニンの持続的高値を認める。

ステージC(症候性心不全)：構造的および/または機能的な心臓の異常を原因とする症状や徴候を呈し、ナトリウム利尿ペプチド高値あるいは肺または全身性のうっ血の客観的証拠が、現在または過去に認められる。(新規発症心不全、心不全症状の改善、心不全症状の持続、通常の治療にかかわらず心不全増悪)

ステージD(治療抵抗性心不全)：有効性が確立しているすべての薬物治療・非薬物治療について治療された、ないしは治療が考慮されたにもかかわらず，NYHA心機能分類Ⅲ度より改善せず、日常生活に支障をきたす重度の心不全症状を有する状態。

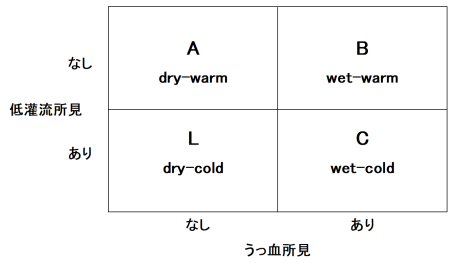
Forrester分類

右心カテーテルによる心係数(CI)と肺動脈楔入圧(PCWP)から求める分類です。急性心筋梗塞による心不全の管理のために作られた分類であり、他の疾患にそのまま使用できるかどうかの疑問はあります。急性心筋梗塞に対しSwan-ganzカテーテルが挿入されている場合最も有用です。CIとPCWPは、超音波検査で推定可能です。



Nohria-Stevenson分類

自覚症状、身体所見、血液検査により、低灌流の有無、うっ血所見の有無を判断し、4つに分類します。Forrester分類と考え方は似ていますが、観血的検査を用いず使いやすい分類であり、輸液管理を含めた心不全の管理に有用です。



うっ血所見：起座呼吸、頸静脈圧の上昇、浮腫、腹水、肝頸静脈逆流

低灌流所見：小さい脈圧、四肢冷感、傾眠傾向、低Na血症、腎機能悪化

dry-warm(A)：治療目標の分類です

wet-warm(B)：維持量の輸液をしつつ利尿薬にて体液量を調整します。肺うっ血が強いときは、硝酸薬等の血管拡張薬を使用します。

dry-cold(L)：急性右室梗塞や脱水でみられます。補液を行います。反応が不十分な場合は、強心薬も使用します。

wet-cold(C)：強心薬を使用し、組織低灌流の所見が改善してから利尿薬を使用します。改善しない場合は、IABP、VA-ECMO、IMPELLA等を使用します。

クリニカルシナリオ (CS)

収縮期圧を中心とした病態による急性心不全の分類であり、治療の指針となります。

CS1：SBP＞140mmHgです。充満圧の急速な上昇を特徴とし、左室収縮は保たれています。肺水腫による呼吸困難を呈しますが、全身の浮腫は軽度です。酸素化と血管拡張薬による治療を行います。

CS2：SBPは100～140mmHgです。全身浮腫を特徴とし、利尿薬が第一選択です。

CS3：SBP＜100mmHgです。低灌流の徴候が優位であり、肺うっ血や全身浮腫は軽度です。容量負荷がなければ補液を行い、改善しない場合はドブタミン等の強心薬を使用します。

CS4：急性冠症候群に伴う急性心不全群です。

CS5：右室不全による急性心不全群です。肺高血圧または右室梗塞により発症し、三尖弁逆流を呈します。全身の静脈うっ血症状を認めますが、肺うっ血は認めず、左心系は低灌流となります。

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)

共にHFrEFに対して効果がありますが、エビデンスはACE阻害薬の方が豊富であり、ACE阻害薬を優先して使用し、咳嗽等で同薬に対して認容性のない場合に、ARBを使用することが一般的です。血清KとCrの上昇に注意が必要です。

βブロッカー

カルベジロールとビソプロロールが主に使用され、優劣はありません。副作用回避の点から、徐脈の場合や腎機能症がある場合はカルベジロールを、肺疾患のある場合はビソプロロールを使用する方が無難です。洞調律以外でも有効ですが、陰性変力作用や血圧低下のリスクがあることが欠点です。HFpEFでは運動時に血圧が上がりにくい特徴があり、使用には注意が必要です。

鉱質コルチコイド受容体拮抗薬(MRA)

スピロノラクトンとエプレレノンが使用され、優劣はありません。高K血症に注意が必要です。スピロノラクトンの活性代謝産物の半減期は2週間あります。HFmrEF/HFpEFを対象としてフィネレノンの有用性を検証するFINE-ARTS試験が行われ、心不全増悪および心血管死を有意に低下させました。

Na･グルコース共役受容体2(SGLT2)阻害薬

心臓にはSGLT2の発現はありませんが、尿細管で糖、Na、水の再吸収を阻害する作用があり、体液貯留、前負荷、後負荷を改善させます。エネルギー代謝の改善も指摘され、複合的要素による薬効と考えられます〔155頁参照〕。HFrEFに対する有用性は、確立されています。

2022年のダパグリフロジンを使ったDELIVER試験では、HFpEFの心血管死もしくは心不全増悪の複合アウトカムを18%低下させています。同試験の患者の平均BMIは30、eGFRは61であり、日本人の高齢者に当てはまるかどうかは不明です。米国では、HFpEFに対する治療薬としてSGLT2阻害薬をClass2aで推奨しています。

アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)

HFrEFに効果が認められます。左室のリバースリモデリング効果が認められ、左室容量減少による機能的MR改善も期待されます。HFpEFにも、一部の方には効果がある可能性があります。NP-pGC-cGMP経路によりprotein kinase G(PKG)を活性化させ、様々な蛋白をリン酸化して心保護作用を示します。〔140頁参照〕

可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化薬〔139頁参照〕

ベルイシグアトは、NO-sGC-cGMP経路によりPKGを活性化させ心保護作用をもたらします。

Na^+チャネル(HCN)阻害薬

イバブラジンは過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネル(HCN)を阻害する薬剤であり、If電流を抑制することにより拡張期脱分極相の立ち上がり時間を延長させて洞調律の心拍数を減少させます。房室結節、血管平滑筋、心筋収縮力には影響を与えません。洞調律下でβブロッカーでは75回/分未満に心拍数が減少しない場合や忍容性がない場合にのみ使用可能です。心筋酸素消費量の減少と拡張時間の延長に伴う冠血流の増大をもたらし、左室リバースリモデリング(LVRR)が期待できます。CYP3Aで代謝され、腎機能による用量調節は不要です。副作用に光視症があります。

ジギタリス製剤

洞調律では強心作用を目的として、心房細動ではレートコントロールを目的として使用されてきましたが、長期の使用はclassⅢの評価となり現在ではあまり使用されません。使用時のPQ延長、STの盆状低下、QT短縮、陰性T波はジギタリス効果を示します。ジギタリス中毒を起こすと、房室ブロック、心室性不整脈、悪心、霧視、めまい、高カリウム血症等が生じます。

併用について ACEI/ARNI+βブロッカー+MRA+STLG2阻害薬の組み合わせはfantastic fourと言われました。近年はARNIを優先しACEI/ABR/ARNI+βブロッカー+MRA+SGLT2阻害薬の併用はquadrotherapyと言われ、HFrEFの標準治療となっています。HFpEFもEF55～65%以下では、同治療が有効です。Na利尿薬は、細胞外液(水分の1/3)の1/4にあたる血液から水分を抜く作用が強いですが、血管内脱水のリスクがあります。ループ利尿薬は、心不全において長時間作用型の方が予後良好という知見があり、フロセミドよりトラセミドやアゾセミドが多く使われます。バソプレッシンV_2受容体拮抗薬(水利尿薬)は、血管内脱水には低リスクです。SGLT2阻害薬はマイルドな両利尿作用を持ちます。ベルイシグアトとイバブラジンの心不全治療効果の評価は、やや落ちます。

心原性ショックの治療

心臓に対しては、ドパミン、ドブタミン、ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬を使用して心拍出量を向上させ、肺水腫に対しては利尿薬やニトログリセリン製剤等の血管拡張薬を使用します。心原性ショックが持続しているときは、ノルアドレナリンの併用を行います。動脈血酸素分圧や酸素飽和度が低下している場合は、酸素吸入に加え陽圧呼吸も行います。これらは、呼吸苦による昇圧を防ぐ作用もあります。

上記薬剤にて心不全が改善された後も、再燃を防ぐため投与を続ける必要があります。(TRED-HF試験)

リバースリモデリング：治療開始前の左室駆出率が40%未満であり、その後10%以上改善し、3～6ヵ月間40%以上を維持する状態と定義されます。β遮断薬やHCN阻害薬に同作用があり、予後の改善に寄与します。

心不全の非薬物治療・機械的補助循環(MCS)

ASV(adaptive servo-ventilation):心不全患者の予後や心機能の改善が報告されています。気道に陽圧をかけると言う意味で、睡眠時無呼吸症候群(SAS)の治療に用いる持続陽圧呼吸(CPAP)と似ていますが、CPAPは一定の圧を常時かけるのに対し、ASVは呼吸に合わせて圧を増減させます。ASV療法はCPAP療法よりも交感神経活動をより抑制し、心不全の治療に有用な可能性があります。

心臓再同期療法(CRT)：右房、右室、冠静脈洞よりペーシングを行い、左室と右室が同時に収縮するようにして、心機能を改善する方法です。QRS幅が左脚ブロックでは120msec以上、非左脚ブロックでは150msec以上が適応です。

大動脈内バルーンパンピング法(IABP):胸部下行大動脈内にバルーンを留置し、拡張期にバルーンを膨らませることにより拡張期血圧を上昇させ、冠血流量を増加させます。収縮期にはバルーンを急速に収縮させて左室の後負荷を減少させます。右心系の補助はできません。

IMPELLA™:大腿動脈穿刺により左心室内にカテーテルを挿入し、左室内の吸入部より脱血し、上行大動脈に送血するポンプカテーテルです。左心室の容量負荷が減少し、心筋の酸素消費量を減少させます。右心系の補助はできません。合併症に溶血があります。

補助人工心臓(VAD):ポンプを用いて心尖部より脱血し、大動脈に返します。植込型VADは、以前は心臓移植待機期間中のみ保険適用されていましたが、2021年4月よりdestination therapyにおいても保険適用となりました。VADの適応は、EF等の心機能で決めるものではなく、心不全に伴う症状や運動耐用能で決定します。

VA-ECMO:PCPSとも呼ばれ、右房もしくは大腿静脈から脱血し腸骨動脈に送血します。補助血流量は6L/minまで可能です。血液の酸素化を同時に行える利点がありますが、左室の後負荷を増し、多くのマンパワーを必要とする欠点があります。IMPELLAとの併用も試みられています。送られた酸素化された血液は、大動脈を逆行し自己心から送られた血液とmixing zoneでぶつかります。この部位は、心機能が回復すると末梢に移動します。上半身が酸素化の不十分な血液で還流されることが問題点です。

呼吸補助のみを目的とするときはVV-ECMOを行い、内頸静脈と大腿静脈よりカニューレを挿入します。脱血と送血の向きはcase by caseです。一般に、AV-ECMOより大量の血流を必量とします。

上記の心不全の治療は進歩しましたが、対症療法に止まり予後の改善は不十分です。AF合併HFrEFに対するカテーテルアブレーションは、メタ解析で心不全・全死亡を半減させるという結果が出ています。

スポーツ心臓：主に持続系アスリートにみられる心臓の変化です。左室の遠心性肥大(内腔拡大と壁肥厚)に加え、右室と左房の拡大を伴います。左室内腔の拡大は等長性競技において、左室壁の肥厚は等尺性競技において強くおこります。求心性肥大は無酸素運動で、遠心性肥大は有酸素運動で生じる傾向があります。左室のみの拡大や左室拡張能の異常は、心疾患の存在を疑います。心拍数は低下し、拡張充満時間の延長により、拍出量は増加します。心電図にてブロック等の様々な異常が見られますが、運動負荷にて改善することが特徴です。超音波検査では、(心室中隔厚＋左室後壁厚)/左室拡張末期径＜0.45が維持されているのが特徴です。最大酸素摂取量(VO_2max)の向上は病的心との鑑別に有用ですが、一般的な検査ではありません。数ヶ月以上のトレーニング中断によりスポーツ心の肥大は退縮しますが、心筋症では変化がなく鑑別の手段となります。診断は除外診断であり、慎重な判断が必要です。

循環器病各種ガイドライン
https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/

心不全診療ガイドライン　2025年改訂版
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf

心室中隔欠損症(VSD)

先天性心疾患の15～20%を占め、約半数が膜様部の欠損です。小児ではASDより多くみられますが、自然閉鎖がより多いため、成人ではASDの頻度の方が高くなります。約半数は膜様部の欠損であり､70%が自然閉鎖します。本邦では少ない筋性部の欠損の殆どは乳児期までに自然閉鎖します。アジア人では30%を占める肺動脈弁下欠損(高位心室中隔欠損)は自然閉鎖は殆どなく、大動脈弁が逸脱して閉鎖不全を合併することがあります。胸骨左縁2～4肋間に汎収縮期雑音を認めますが、大きな欠損孔では小さな音になります。Eisenmenger症候群では欠損孔からの雑音は消失しますが、肺動脈弁閉鎖不全によるGraham Steel雑音を生じます。左右短絡のジェットがあたる三尖弁下組織に細菌性心内膜炎を起こすことがあり、小欠損孔でも安心できません。

肺高血圧がなく、肺体血流比Qp/Qs＞1.5で左室の拡大が見られるときは、外科的修復を行います。筋性部のVSDでは､カテーテル治療を行うことがあります。Eisenmenger症候群では、肺移植が必要となることがあります。新生児において大きな欠損孔があり、自然閉鎖が期待できない場合や心不全のある場合は手術適応となります。ARを合併した場合は早期の手術が必要です。

心房中隔欠損症(ASD)

心房中隔の形成不全に起因して心房での左右のシャントが生じたもので、機能的に閉鎖されない卵円孔開存と異なります。ASDは、先天性心疾患の10%を占め、大部分が二次口欠損です。自然閉鎖は30%程度にみられます。拡張期に左右シャントが生じ、肺血流量が多くなり、相対的肺動脈狭窄による収縮期雑音が認められます。Ⅱ音の固定性分裂もみられます。吸気時には右心系への還流量が増え、呼気時には肺血管抵抗の上昇により左房へ増加した血液が右房に流れ込むため、肺動脈弁を流れる血流は変化せず、固定性のⅡ音分裂となります。右心系の容量負荷のため、右脚ブロックを伴います。XPでは左第2弓､右第2弓､左第4弓が突出し、肺血管陰影の増強を認めます。感染性心内膜炎のリスクはありません。Eisenmenger症候群を起こすと、チアノーゼ、Ⅱpの亢進が生じ、Ⅱ音の固定性分裂は見られなくなります。Qp/Qs＞1.5～2.0が手術療法の目安です。径が38mmまでの辺縁が比較的保たれた二次孔欠損では、経皮的ASD閉鎖術が第一選択であり、術後抗血小板療法が必要です。

Eisenmenger症候群：心房細動の合併、QRS幅0.12sec以上は､突然死のリスクとなります。以前は、欠損孔の閉鎖は禁忌とされてきましたが、幼少期に診断された場合に積極的に肺高血圧症治療薬を投与すると肺血管の十分なrevesibilityを認める場合があり、その際は閉鎖手術が可能とされるようになりました。

心嚢液

心臓は2重の心外膜に囲まれており、その間に心嚢液が溜まります。正常人では20～50mL程度ですが、心膜炎や心筋炎が起こると増加します。拡張期のecho free spaceが＜10mmで少量、10～20mmで中等量、20mm＜で多量と定義されています。

200mL以上になると心室の拡張が阻害されて心タンポナーデとなります。

胸痛がある心嚢液貯留は、大動脈解離、心膜･心筋炎を疑います。心膜翻転部に及ぶ大動脈解離は心タンポナーデを起こすことがあり、大動脈解離の急性死因の70%以上を占めます。

心タンポナーデ

心タンポナーデでは、頸静脈怒張､低血圧、心音減弱というBeckの3徴がみられますが、必ずしも全てがそろうわけではありません。吸気時に収縮期圧が10mmHg以上低下する奇脈を認めます。吸気時に静脈環流量が増えて心室中隔が移動し、右室が左室を圧排します。流出路血流速度は、左室では低下し右室では増加します。中心静脈圧は上昇し、下大静脈は拡張を認め呼吸性変動も減少します。右心房の虚脱を認めない場合は、否定的です。心電図では、低電位や電気的交互脈がみられます。心タンポナーデの原因には、インターベンション、悪性腫瘍､感染症､心筋梗塞､大動脈解離等があります。

収縮性心膜炎は病態は似ていますが、呼吸にかかわらず静脈環流量は一定しており、奇脈を伴うことは稀です。収縮性心膜炎では、吸気時に経静脈が怒張するKussmaul徴候をより認めやすくなります。

急性心膜炎：何らかの誘因により引き起こされた免疫反応による心膜の炎症です。原因疾患にはウイルスや結核等の感染症、膠原病、心筋梗塞などがあります。心電図では広範囲のST上昇がみられ、60%に心嚢液貯留がみられます。炎症反応の上昇に加え、心筋炎を合併すると、CKやトロポニンTも上昇します。治療には、NSAIDsやコルヒチンを使用し、無効例にはステロイドを加えます。心タンポナーデを呈した場合は心嚢ドレナージを、収縮性心膜炎を呈した場合は外科的処置を行うこともあります。

大血管の胸部超音波検査

大動脈瘤は、大動脈壁の全周もしくは一部が生理的限界を超えて拡張した状態です。紡錘状に1.5倍以上に拡張した場合や嚢状に拡張した状態を認めた場合に診断します。傍胸骨左縁長軸断面では、上行大動脈径は30㎜程度ですが、45㎜以上の場合は大動脈瘤と診断します。しばしば線溶亢進型DICを合併します。大動脈解離は、動脈壁が中膜レベルで動脈走行に沿って剥離し、二腔になった状態です。偽腔開存例では内膜と中膜の一部でできたフラップにより、真腔と偽腔に分割して血液が流れます。超音波検査ではフラップの証明により診断されます。

大動脈解離に伴う心筋梗塞：上行大動脈解離により冠動脈が閉塞して心筋梗塞を起こすことがあり、右冠動脈に多い傾向があります。心電図で心筋梗塞と診断したときは、超音波検査にて、上行大動脈の拡大や解離の有無という直接所見に加え、大動脈弁逆流や心嚢水貯留等の間接的所見の有無も確認しないといけません。通常の心筋梗塞は再灌流療法が治療の主体となりますが、この場合は大出血のリスクがあります。大動脈解離を原因とする場合は人工血管置換術の適応となります。大動脈解離の典型的症状は胸背部痛とされますが、半数は認めません。

肺動脈圧

収縮期肺動脈圧(sPAP)

肺動脈弁に異常がない時は、右室収縮期圧と同等であり、連続波ドプラで求めた流速を簡易ベルヌーイ式を利用した次式にあてはめ推定可能です。

$sPAP = 4 \times (三尖弁逆流最大速度)^2 + 右房圧$

右房圧は下大静脈径と呼吸性変動より推測します〔次頁参照〕。

平均肺動脈圧(mPAP)

肺動脈弁が閉鎖する時の肺動脈圧に近いことから、上式同様に

$mPAP = 4 \times (肺動脈弁逆流最大速度)^2 + 右房圧$

なお、簡易ベルヌーイ式が使えるのは、2m/秒以上の流速の時です。大量の逆流があるときは、使用不可です。

動脈管開存症(PDA)：動脈管は、通常は生後1～2日で自然閉鎖しますが、遺残した場合は連続的な左右シャントを生じ、左心系の容量負荷と肺血流の増加による右心系の後負荷をもたらします。妊娠初期の風疹罹患は、高率に動脈管開存をもたらします。
Eisenmenger化すると動脈管接合部以下のチアノーゼや足趾のばち指がみられます。連続波ドプラによる動脈管血流速度から、肺動脈圧の推定が可能です。心雑音を聴取するPDAは、細菌性心内膜炎のリスクとなるため、閉鎖術が必要です。

外部参照　日本心エコー図学会　ガイドライン他
http://www.jse.gr.jp/contents/guideline/index.html

体液量と中心静脈圧

静脈系の超音波検査により、体液量と中心静脈圧を推測することができます。

下大静脈(IVC)の超音波画像

下大静脈径とその呼吸による変動は、体液量の把握に役立ちます。右心房流入部から1～2cm遠位部の最も太い箇所で真の直径を計測します。下大静脈は、吸気時には陰圧により血液が右心房に引き込まれるため径が小さくなり、逆に呼気時は大きくなります。表のIVC径は最大時の径です。人工呼吸等の陽圧呼吸では、呼気と吸気の変化は逆になります。

推定右房圧		虚脱率	
		50%以上	50%未満
IVC径	21mm未満	3mmHg以下	8mmHg程度
	21mm以上	8mmHg程度	15mmHg以上

IVC径が何%減少したかを現す数値を虚脱率(CI)と言います。虚脱率は変動率と置き換えても同義です。最大IVC径が5mm以下もしくは形が扁平の場合は血管内脱水を、最大IVC径が20mmを超えかつ虚脱率(変動率)が50%以下の場合は血管内容量負荷を考えます。後者の場合、IVC短軸像は正常の楕円形から円形に変化します。ただし、IVC径と虚脱率による右房圧の推定は信頼性が低いという意見もあります。

内頸静脈圧

超音波を使って内頸静脈圧を調べることにより中心静脈圧を推測することができ、ultra sonographic juglar vein pressure(uJVP)と言います。右内頸静脈は右房と直線的につながっているため、左内頸静脈より正確な評価が可能です。患者を30～45度の座位とし、プローブを胸鎖乳突筋にそって内頸静脈を下から上にスキャンし、吸気と呼気を通して総頸動脈より径が細くなるところを虚脱点とします。虚脱点と胸骨角の垂直距離に5cmを足した値を中心静脈圧と推測します。頸動脈は圧迫しても虚脱しませんが、頸静脈はプローブで圧迫すると虚脱するので、両者を区別できます。スキャン中は、内頸静脈を圧迫しないよう、プローブは皮膚に添える程度にします。

目視で判断する場合は、垂直の座位での頸静脈の拍動が確認できれば、静脈圧の上昇と判断します(例外は、心タンポナーデ、上大静脈症候群、緊張性気胸)。陥凹する拍動を認める場合は、頸動脈ではなく頸静脈と判断できます。坐位において頸静脈が拍動を認めなければ、高度の心不全はないと判断できます。軽度の心不全の有無を調べる場合は、運動負荷後や深吸気後の頸静脈拍動の有無が参考になります。三尖弁が閉じているときに心房が収縮するとキャノンA波と言われる大きな拍動を生じます。完全房室ブロック、期外収縮、心室頻拍等でみられます。

外頸静脈圧

目視しやすい静脈ですが、弁が存在するため、必ずしも右房圧を反映しません。しごき手技で静脈を虚脱させた後、心臓側の指を放した時に直ちに血液が流れ込んで来ないときは、右房圧の上昇はないと判断します。

ベルンハイム効果：心不全等による左室充満圧の上昇は、肺血管系を介して右心系に影響を与えますが、心室中隔を介して右室に直接影響を与えることを言います。

循環器以外の胸部超音波検査

肺は超音波検査は役に立たないと考えられてきましたが、しばしば有用な検査となります。例えば、心原性肺水腫では肋間にBラインと言われる高輝度の線状のアーチファクトがみられます。胸膜ラインから垂直にまっすぐ伸び、一画面に3本以上見られる場合は、肺うっ血と判断します。気胸があると、臓側胸膜の動きを表すlung slidingが消滅します。胸水は、100mlを超えると感度100%で検出できるようになります。胸部XPでCPアングルが鈍化するには200mlの胸水が必要ですので、胸水の検出にはエコーの方が鋭敏です。胸水が貯留すると、その背側にある椎体が描出されるようになります(thoracic spine sign 陽性)。

骨病変では、肋骨骨折を見つける鋭敏な手段として認識されています。

頸動脈検査

頸動脈は血管の中で最も超音波で観察しやすい血管であり、脳梗塞という重大な疾患に大きく関与する血管でもあります。頸動脈の超音波検査を行うと、頸動脈の動脈硬化を判断できるだけでなく、全身の血管の動脈硬化の程度も類推することができます。冠動脈硬化の重症度、運動負荷心電図での心筋虚血所見、MRIでのラクナ梗塞出現率等の動脈硬化性疾患の様々な指標と関連します。

アテローム硬化は、血管の分岐部と屈曲部に生じやすく、内頸動脈起始部とサイフォン部、中大脳動脈水平部、椎骨動脈起始部と遠位部、脳底動脈中間部が好発部位です。アテローム血栓性脳梗塞には、アテローム硬化巣に血栓が付着して血管を閉塞させる血栓性機序によるもの、血栓がはがれて末梢の血管を閉塞させる塞栓性機序によるもの、主幹動脈の閉塞により側副血行により養われている部位が酸素需要増大時に貧困還流症候群を起こす場合があります。

右の総頸動脈は腕頭動脈より分枝し、左の総頸動脈は大動脈弓より直接分枝します。総頸動脈は、正常者では体表からは見えませんが、触診すると拍動を関知できます。総頸動脈は、甲状軟骨の高さもしくは少し高位で、内頸動脈と外頸動脈に分かれます。総頸動脈が分枝する直前は少し血管内腔が膨らんでおり、頸動脈洞と呼ばれています。内頸動脈は頭蓋内に入って脳に酸素や栄養を運び、外頸動脈は頭部の筋肉等に酸素や栄養を与えます。成人では内頸動脈と外頸動脈は、ほぼ同じ太さです。

頸動脈を超音波で観察するには、リニアプローブを使用します。浅い部分を広い範囲で診るのに有利なプローブです。

内頸動脈の狭窄や血栓を認めたときは、脳梗塞予防のために抗血小板薬を投与します。高度狭窄の場合は、頸動脈内膜剥離術やステントの留置を考慮します。動脈硬化は全身に起こるので、冠動脈の精査も必要です。

内膜中膜複合体厚(IMT)の測定

頸動脈の血管は3層に分かれており、内側より内膜、中膜、外膜と名付けられています。超音波検査では、内膜と中膜は一体に見えて区別できませんので、内膜中膜複合体(IMC)として厚さを計測します。IMCの厚さは、内膜中膜複合体厚(IMT)と呼ばれます。IMTは、内頸動脈、頸動脈洞、総頸動脈の遠位壁(体表から遠い方)を測定します。1.1 mm以上の隆起性病変をプラークと呼びます。ただ、病的なプラークは1.5mm以上の厚みを持ったものとしています。IMTの測定項目は、IMT-C10、max IMT、mean IMTです。IMT-C10は、頸動脈洞の近位側10mmのIMTであり、最も重要視されています。max IMTは内頸動脈、頸動脈洞、総頸動脈の3ヵ所のプラークを含めた測定値の最大値です。mean IMTは、頸動脈の血管長軸像における複数点のIMTの平均値です。

プラークの厚みや大きさだけでなく、性状の評価も大切です。高輝度均質型プラークは安定したプラークです。低輝度のものは中に脂肪がたまり破裂しやすく、血栓形成のリスクが高くなります。その他、可動性プラーク、急速に進行するプラーク、潰瘍プラーク等も、将来血栓や脳梗塞を起こすリスクが大きいと判断できます。

頸動脈血流速度

収縮期最大血流速度(PSV)の測定により、PSV 125～130cm/s以上を狭窄あり、PSV 200～230cm/s以上を有意狭窄ありと判定し、前者は50%、後者は70%以上の狭窄と推定します。脳梗塞の初期評価にも有用であり、総頸動脈の拡張末期血流速度(EDV)の左右比が1.3を超える場合は、低い側の末梢のICAやMCAに狭窄や閉塞の可能性があることを疑わせます。EDVが0の場合は、Pcom.A前の閉塞が考えられます。

頸動脈IMT測定の問題点

CAD予測に頸動脈IMTが有用というエビデンスは、現時点では十分ではありません。IMTの計測部位も国際的に統一されていません。日本人は欧米人に比し有意にIMTが薄いので、欧米の解析をそのまま当てはめることはできません。

頸動脈エコーは、心肺蘇生時の脈拍確認(心拍再開)にも役立ちます。触診で行うとCPR作業の中断時間が長くなりますが、エコーでは、頸動脈がプローブで軽く圧迫してもつぶれず拍動しておれば、心拍再開(ROSC)を短時間で確認できます。

腹部超音波検査（ＡＵＳ）

20,000Hz以上の音波を超音波と言い、簡単に発生させることができますので、画像診断に利用されます。超音波は，気体中は伝わりにくく，液体，固体中はよく伝わるという性質を持っています。そのため，肝臓・胆嚢・膵臓・腎臓・脾臓・血管などはよくみることができますが、胃や腸のように内腔に空気が存在する器官はやや苦手とされてきました。しかし、これらの管腔臓器についても超音波診断は進歩し、様々な情報を与えてくれます。その他、子宮、卵巣、膀胱等の骨盤内臓器の診断にも有用であり、産婦人科や泌尿器科でも欠くことのできない検査機器となっています。

超音波検査のプローブ

一般診療で主に使われるプローブは3種類あります。、
コンベックス：2～6 MHzの周波数で腹部や産科の検査に使用されます。
リニア：7～18 MHzの周波数で、血管､甲状腺､筋骨格系の検査に使用されます。
フェーズドアレイ：1～5 MHzの周波数で心臓､救急において使用されます。
特殊なものとして、経膣､経直腸検査用のプローブがあります。
3Dでの描写が可能なものもあり、立体的な確認ができますが、高価であり専用の技術が必要です。
一般に、高周波(7MHz以上)は表在組織の、低周波(2～5MHz)深部組織の検査に使用します。

高エコーと低エコー　（白く見えることを高エコー、黒く見えることを低エコーと言います。）

超音波は、均一な組織に当たると通過しますが、水と油のような異質なものの境界で反射する性質があります。脂肪組織は均質なため超音波の大部分が通過し、低エコーとなります。脂肪肝では、肝細胞の中に脂肪滴が溜まり、水と油の境界面ができて超音波が反射するため、高エコーとなります。脂肪組織に炎症が波及すると、滲出した水と細胞(脂肪細胞・炎症細胞)の境界面で超音波が反射し、脂肪組織は高エコーとなり、かつ腫脹してきます。逆に脂肪組織が、このように見えたときは、炎症の存在を疑うことになります。脂肪以外の組織では、炎症が起こると腫大しますが、脂肪組織とは反対に低エコーとなります。

外部参照

腹部超音波検診判定マニュアル改訂版（2021年）
https://www.jsgcs.or.jp/files/uploads/manual2021.pdf

腹部超音波検査画像リンク集　**http://www.nishimuraiin.com/kensa/aus.html**

腹部エコー(AUS)を行う場合は、通常は絶食にして行います。食事を摂ると、消化管内の空気が増えて見づらくなることと、胆嚢が収縮しているため、胆嚢の観察がしにくいためです。膀胱や子宮などの骨盤臓器を見る場合には、膀胱に尿を充満させたほうが観察しやすいので、検査直前の排尿を控えてもらいます。プローブで超音波を発生し、反射してきた超音波を感知して検査を行います。プローブと体の間に空気が入ると超音波が遮断されて観察できませんので、体表にゼリーを塗って空気の侵入を防ぎます。

肝臓の超音波画像

人体の中で、最も大きな臓器であり、腹部エコー検査が役に立つ臓器です。肝臓で最も多い疾患は、脂肪肝です。脂肪肝は肝臓に脂肪がたまった状態で、過栄養､肥満､アルコールなどが原因です。肝細胞の5%以上に脂肪滴が含まれるというのが脂肪肝の定義となっています。脂肪肝では，肝細胞内の脂肪滴が超音波を散乱させるため、高エコーとなります。原発性胆汁性胆管炎のような微細な胆管異常の疾患では、エコーやCTで異常を見つけるのは困難です。

脂肪肝

肝臓の高エコー化は、腎臓の輝度と比較するとわかりやすく、肝腎コントラストと言って、肝臓が腎臓より白く見えていれば、脂肪肝と判断します。脂肪肝では肝内脈管の不明瞭化、深部方向へのエコー減衰の増強もみられます。ただ、これらの所見が得られるのは10%以上の脂肪化があった場合であり、軽度のものは検出できません。脂肪肝の評価をBモードではなく、エコー減衰による脂肪肝の定量(Attenuation imaging:ATI)で行うことも実用化されています。過栄養による脂肪肝は，以前は予後の良い疾患と考えられていましたが、現在ではその中に炎症を伴うnon-alcoholic steatohepatitis(NASH)があることが判明しています。NASHは肝癌の発生母地となる可能性があります。ある程度進行したNASHでは脾腫を伴い、脾腫の存在は診断根拠の一つとなります。〔113～116頁参照〕

肝臓にできる占拠性病変として最も多いのは肝嚢胞です。肝嚢胞は、肝内胆管が拡張したものであり、表面が平滑な球状の形をし、低エコーの液体で満たされています。エキノコックス症では嚢胞壁の卵殻状の石灰化が見られることがあります。充実性の腫瘤の中で最も多いのは良性腫瘍の血管腫です。

肝細胞癌は悪性疾患ですので、見逃してはいけない腫瘍です。慢性のB型肝炎やC型肝炎の方は発生しやすく、定期的な観察が必要です。脂肪肝の中の炎症を伴うNASHという状態も、肝臓の線維化を経て肝癌が発生しやすく、ウイルス性肝炎が減少しつつある中で、今後より重要な疾患となるでしょう。

原発性肝癌の90%以上は肝細胞癌ですが、肝内胆管癌は7.8%存在します。肝内胆管癌は、印刷業等で1.2-ジクロロプロパンやジクロロメタンに暴露した際にしばしばみられます。

血管腫と肝細胞癌

血管腫は、円形～類円形で、境界が明瞭で、辺縁は内部より高エコーを示します(右図)。女性により多くみられます。頻度は0.4～20%と文献によって大きく異なります。輝度が短時間の間に変化するのが特徴で、カメレオンサインと呼ばれています。血管腫は、MRIのT2強調画像では、high intensityを示し、造影CTでは腫瘍辺縁部から造影されはじめ、中心部に向かって濃染部が拡大していきます。良性疾患ですので、原則治療の必要はありません。

肝細胞癌は、発見することが最も重要な疾患です。

10mm以下の肝癌は等エコーから低エコーのことが多く、
検出するには注意深い観察が必要です。10～20mmになると内部の脂肪化を反映して高エコーを呈し、周辺に線維化被膜が低エコー帯(halo)として見られます。腫瘍内に分化度の異なる部分のあるnodule in noduleの状態では、結節内に異なるエコーレベルの結節を認めます。さらに腫瘍が増大して古典的肝癌となると、輝度の異なるエコー域が隔壁で隔てられた、モザイクパターンを示します。MRIも鑑別に有用です〔547頁参照〕。進行すると、門脈腫瘍栓や肝静脈腫瘍栓を認めることがあります。診断能力を高めるため、ソナゾイド™という造影剤が使用されます。

ソナゾイド™

ソナゾイド™の一般名はペルフルブタンであり、フッ化炭素(C_4F_{10})を2～3μm径の微小な気泡にしたものです。マイクロバブルは超音波ビームがあたると共振し崩壊しますが、その際に発生する高周波成分を取りだして画像化します。低いMI値(0.18～0.25)で少ないframe rateで高周波成分のみを取りだして画像化するコントラストハーモニックイメージング機能を利用します。

ソナゾイド™を使用すると、大血管から毛細血管まで画像表示させることが可能になります。CTやMRIの造影剤と異なり、間質への移行がなく、血管内にとどまります。さらに、マクロファージやクッパー細胞に貪食されますので、このことを利用して、クッパー細胞を含む良性の肝腫瘍と、含まない肝癌を区別することができます。造影効果は、体表から8～10cmまでです。卵アレルギーの方には使用できません。

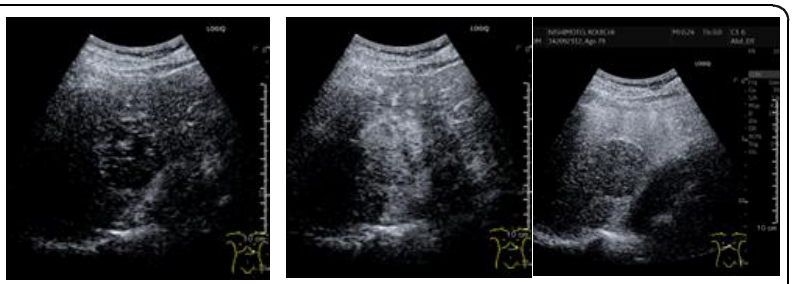
ソナゾイド™を投与すると、早期血管相(15～30秒後)では動脈血流優位の肝細胞癌がまず造影されて白く写ります。門脈優位相(45秒～2分後)から後血管相(10分以降)には腫瘍濃染が目立たなくなります。時間の経過とともにソナゾイド™がクッパー細胞にとりこまれて周囲肝組織が造影されるため、肝癌は背景肝より低輝度の欠損像(defect)を呈します。造影剤を再注入すると、抜けた部分が再び造影され、肝細胞癌であることが再確認されます。

血管腫の場合は、周囲より染み込むようにゆっくり造影剤が流入するものが多く、Fill in patternと呼ばれています。

転移性肝癌は、様々なパターンを取り得ますが、厚い周辺低エコーをもつBull's eye signが比較的典型と言えます。ソナゾイド™造影の後血管相では、クッパー細胞を含まないので明瞭な欠損像(defect)となります。

現在は、肝腫瘤性病変と乳腺腫瘤性病変にのみ、保険適用があります。

肝細胞癌の
ソナゾイド™造影像



造影前　　早期血管相　　後血管相

肝膿瘍　肝膿瘍には細菌性とアメーバ性があります。いずれも発熱はほぼ必発であり、70%程度は右季肋部痛を伴います。細菌性は多房性が多く血中肝酵素の上昇が強く、アメーバ性は単発が多く肝酵素の上昇は軽度の傾向があります。超音波検査では、初期は充実性成分と膿瘍が混在するため等エコーと低エコーの不均一な腫瘤ですが、時間とともに無エコーに変化

してゆきます。膿瘍の周囲は、炎症のため辺縁不整の低エコーとなります。造影CT動脈相では、膿瘍辺縁は炎症により濃染され、周囲は浮腫による低吸収となりdouble target signを示します。

赤痢アメーバ抗体は販売中止になっており、確定診断には膿汁検鏡やPCRが必要です。ただし、アメーバ性は破裂しやすいので、穿刺を禁忌とする専門家もいます。

胆嚢の超音波画像

胆嚢は食後は収縮して観察できませんので、空腹時に検査をするのが原則です。肋骨に隠れて視にくいときは、左側臥位にすると肋骨弓下に下降してきます。

胆嚢ポリープ

最も多くみられる胆嚢疾患です。90%はコレステロールエステルを貪食した組織球が集簇した良性のコレステロールポリープです。その他にも、過形成性ポリープ、炎症性ポリープ、線維性ポリープ、腺腫があります。コレステロールポリープは、顆粒状・桑実状・小球状の点状の高エコーを有します。10㎜未満で有茎性のものは経過観察でよいですが、10㎜以上や広基性のものは癌の可能性もあり、精査が必要です。癌の場合、栄養血管が通るので茎が太くなります。急速に増大するものや、ポリープの周囲に壁肥厚を伴うものも、悪性の可能性があります。これらの、胆嚢癌の可能性が高いものは、胆嚢摘出術を行います。60歳以上、原発性硬化性胆管炎を有する、アジア人も癌のリスクを高める因子として知られています。尚、超音波検査において胆嚢ポリープは、偽陽性率の高い疾患です。

胆石症

胆石は高エコー像に描出され、胆石の後ろはエコーが遮られますので、音響陰影という何も写らない空間ができます。直径2㎜以上の大きさがあれば、胆嚢内結石は大部分発見が可能ですが、胆嚢管や総胆管の結石は発見率はよくありません。有症状の胆嚢結石症は、胆嚢摘出術が推奨されています。

胆石は、コレステロール結石、色素結石(ビリルビンカルシウム石、黒色石)、その他の結石に分類されます。コレステロール結石は、40～50歳代、女性、肥満、多産、白人に多くみられます。ビリルビンカルシウム石には胆汁うっ滞と細菌感染が関与しており、乳頭筋機能の低下した高齢者に多くみられます。黒色石は、遺伝性球状赤血球症や心臓機械弁置換術後等による溶血性貧血の症例にみられます。

腹部の痛みについて：尿管結石では間欠期には痛みがほとんど消失しますが、胆石症ではそれほど軽減しません。腸管の痛みは、下部ほど周期が長くなります。腹膜炎になると、筋性防御に加え反跳痛やtapping painがみられます。tappinng painは打診をすると痛みが増強する現象で、反跳痛より患者への負担が少ない診察法です。代謝疾患でも腹痛がみられ、糖尿病性ケトアシドーシスの約半数に、急性ポルフィリン症の8割程度に腹痛を伴います。

外部参照　胆石症ガイドライン 2021　https://www.jsge.or.jp/guideline/guideline/pdf/tanseki_2021.pdf

胆嚢腺筋腫症　胆嚢の壁厚が4mm以上の場合を壁肥厚と判断し、壁肥厚を示す最も頻度が高い疾患が胆嚢腺筋腫症です。中年女性に多く大部分は無症状で、胆嚢粘膜と筋層の肥厚がみられます。ロキタンスキーアショフ洞（Rokitansky-Aschoff sinus；RAS）は胆嚢粘膜上皮が筋層や漿膜下層に憩室様に嵌入したものです。超音波検査では胆嚢壁内の微小嚢胞や、彗星のように尾を引いたコメットエコー(comet-like-echo)としてみられます。底部限局型、分節型、びまん型に分類されます。良性の疾患ですが胆嚢癌との合併もあります。壁の肥厚はありますが粘膜面に不整はなく、壁最外高エコー層が保たれていることは、癌との鑑別点です。胆嚢癌との鑑別ができない場合や腹痛が強い場合は、手術により胆嚢を摘出することがあります。

急性胆嚢炎

胆嚢管閉塞により胆嚢内圧が上昇すると粘膜障害が生じて胆嚢炎を発症します。当初細菌感染症はありませんが、時間と共に細菌感染が関与するようになり、進行すると壊死性胆嚢炎となります。2～15%は胆石を伴わずに発症し、免疫抑制や糖尿病等の基礎疾患を背景に胆嚢壁の虚血や胆汁のうっ滞が生じ、炎症や壊死を招いて発症します。

胆嚢が緊満感をもって腫大している場合は、急性胆嚢炎を疑います。通常肝叩打痛を伴います。超音波観察下に胆嚢を圧迫して痛みを生じる場合(sonographic Murphy's sign)は、その可能性が強まります。一般に、胆嚢壁は肥厚し、胆嚢内にデブリがたまり、胆嚢周囲は低エコーとなります。胆嚢壁の肥厚は急性肝炎でもみられますが、漿膜下の浮腫によるものであり外側のみの肥厚です。これは、肝内の門脈に流入する胆嚢静脈のうっ血が原因です。胆嚢頸部に、嵌頓した結石がみつかることもあります。

急性胆嚢炎･胆管炎の治療はケースバイケースで一般化はできません。胆石を認めない胆嚢炎は内科的治療が主です。胆石による胆嚢炎は腹腔鏡的胆摘術が、総胆管結石による胆管炎は内視鏡治療が主に行われます。緊急手術を行えないときは、一時的にドレナージを行います(抗凝固薬使用中のドレナージは､経皮的より内視鏡的に行う方が安全です)。抗菌薬は、ESBL産生菌を含む大腸菌及び嫌気性菌に有効なセフメタゾールがしばしば用いられます。

慢性胆嚢炎

反復する炎症のため、胆嚢壁の肥厚や線維化がみられます。結合組織の増加は漿膜下に主に生じます。周囲組織との癒着もみられます。胆嚢癌との鑑別が困難なこともあり、慎重な経過観察が必要です。

胆嚢癌

胆嚢および胆嚢管に発生した上皮性悪性腫瘍であり、腺癌が90%です。男女比は1:2です。上腹部痛､黄疸､悪心､体重減少､食欲不振等の症状を示すことがありますが、胆石や胆嚢炎を合併しなければ症状に乏しいことも多く、しばしば進行癌として診断されます。

胆管癌

胆管壁から発生する腫瘍で、閉塞性黄疸等の胆管狭窄に起因する所見を伴います。男女比は2:1です。肝内胆管癌の腫瘤は肝癌と異なり、ダイナミックCTで動脈相で濃染しません。肝外胆管癌は遠位胆管癌と肝門部領域胆管癌に分けられます。乳頭部癌は胆管と主膵管が共に拡張するのが特徴です。原発性硬化性胆管炎やIgG関連硬化性胆管炎でも壁の肥厚がみられますが､これらは全周性の肥厚である点が異なります。

膵胆管合流異常

膵管と胆管が十二指腸壁以外で合流する状態です。Vater乳頭のOddi括約筋が収縮すると膵液が低圧の胆管に逆流することが多いですが、逆もあります。男女比は1:3と女性に多く、胆道や膵に癌を発生させるため問題となります。胆管拡張型と胆管非拡張型に細分類され、前者の方が膵液を含む胆汁と広範囲に接触する形となり、胆管癌合併頻度はより高くなります(6.9%:3.1%)。超音波検査で直接合流異常を描出することは難しいですが、胆管の拡張や胆嚢壁の全周性の肥厚がみられることがあります。確定診断にはMRCPが必要です。

膵管癒合不全

腹側膵管原基と背側膵管原基が癒合して主膵管(Wirsung管)ができますが、癒合が行われなかったり不完全に癒合したものです。副膵管(Santrini管)を通って狭い副乳頭に多くの膵液が流れるため、十分に膵液が排出されず、時に膵炎を起こします。

胆管癌や膵頭部癌があると胆管の拡張がみられます。総胆管が8mm以上で胆管拡張とみなします。ただし、胆嚢切除後は11mm以上とします。末梢肝内胆管が管腔構造として同定される場合も、拡張と判断します。胆管の壁厚が3mm以上の場合胆管壁肥厚と判断し、胆管癌や胆管炎の有無の精査をします。結石や腫瘍により胆汁うっ滞がおこると、胆管内で細菌が増殖して閉塞性化膿性胆管炎をおこすことがあります。エンドトキシンが血液中やリンパ液中に移行して敗血症をおこし、重篤となります。

外部参照　急性胆嚢炎･胆管炎ガイドライン2018　https://minds.jcqhc.or.jp/summary/c00467/

膵臓の超音波画像

膵臓は胃の背側に存在します。膵臓炎や膵癌の診断に腹部エコーは有用ですが、膵臓の前には消化管があり、その中のガスに邪魔をされて、観察しにくいことがあります。左側臥位にすると膵頭部が見やすくなり、右側臥位にすると膵体尾部が見やすくなります。水を200～400ml飲んでいただき、胃内を水で充満させる飲水法という方法があり、座位にて膵体尾部が見やすくなります。正常の膵臓は､肝臓と同等かやや高エコーのfine reticular patternに描出され、ガーゼ様とも言われます。超音波内視鏡(EUS)は専門施設に限られますが体外式腹部超音波検査と比較して膵癌の発見率はより高くなります。CTと比較すると、膵癌の存在診断能は、EUSが97.7%､CTが87.6%です。Stage0, Ⅰに限るとEUSが76.3%,CTが51.5%です。

膵臓炎　　〔125頁参照〕

急性膵炎

腹部エコーでは、膵臓が腫大し、輪郭が不鮮明になります。出血や壊死が起こると高エコーになり、融解壊死組織は無エコーとなります。膵周囲にわずかでも腹水があった場合は、早期の膵炎を疑う根拠となります。

慢性膵炎

膵管の拡張もしくは多発性の狭窄と拡張の混在を認めます。主膵管は体部で正常者は1～2mm程度の太さですが、3mm以上あると拡張と判断します。結石や膵全体のびまん性の石灰化もみられ、主膵管の境界が高エコーを示します。自己免疫性膵炎という特殊な膵炎があり、膵の腫大と膵周囲を取り囲む被膜様構造を認め、通常の慢性膵炎とは逆に膵管が全体に狭小化するのが特徴です。腫瘤形形成性膵炎は膵癌との鑑別がしばしば問題となります。膵管が腫瘤を貫通するpenetrating duct signは腫瘤形形成性膵炎に比較的多く、膵管が腫瘍部で途絶する膵癌との鑑別に用います。石灰化膵炎は非石灰化膵炎に比較して膵癌合併が多いことが知られています。

膵嚢胞

膵嚢胞は内部に液体がたまる腫瘤で、漿液性のものと粘液性のものがあります。一つの腔でできた単房性のものと隔壁で複数に分けられた多房性のものがあります。一部に細胞の塊のある充実性組織を含んだものもあります。

膵嚢胞には、真性嚢胞と仮性嚢胞があり、真正嚢胞には非腫瘍性の貯留嚢胞と腫瘍性嚢胞があります。真性嚢胞では、一般に漿液性(SCN)のものは良性ですが、粘液性(IPMN,MCN)のものは悪性化の可能性が高くなります。嚢胞液内のCEAは粘液性のものは高値ですが、穿刺は腹膜播種をもたらす可能性がありますので通常検査は行いません。仮性嚢胞は、膵炎後に壊死組織が肉芽組織で包囲されたもので被覆上皮を欠きます。膵癌では分枝膵管閉塞により分枝が拡張して真性嚢胞が生ずることや、随伴性膵炎後に仮性嚢胞が生じることがあります。

膵炎後の腹腔内体液貯留は、急性膵周囲液体貯留(APFC)、膵仮性嚢胞(PPC)、急性壊死性貯留(ANC)、被包化壊死(WON)に分類されています。

剖検で膵臓を病理学的に調べると、70歳台で19%、80歳台で30%に何らかの膵嚢胞性腫瘍が認められるというデータがあります。

膵臓に腫瘤があるときの精査　　〔534頁,547頁参照〕

超音波検査にて、膵臓内に腫瘤が見つかった場合、CTもしくはMRIにて精査をすることになります。充実性腫瘤が疑われる場合は、空間分解能の高い造影CTを優先し、嚢胞性腫瘤が疑われる際は、コントラスト分解能の高いMRIを優先します。前者の場合、造影CTは周囲への進展度や遠隔転移の有無の評価に有用です。膵癌のリンパ節転移は､膵原発巣周囲､上腸間膜動

脈や腹腔動脈周囲､肝十二指腸靱帯周囲､大動脈周囲に認めることが多く、短径が10㎜以上ある場合に転移を疑います。非造影CTは早期膵癌の描出には力不足ですが、限局性の膵萎縮という間接所見を拾い上げることができます。

嚢胞性病変の場合、MRIでは液の性状も推測することができ、粘液性のものは漿液性のものに比し、T1強調画像高信号、T2強調画像低信号となります。嚢胞と主膵管との位置関係も把握しやすく、3D-MRCPを行えば、よりわかりやすい情報が得られます。充実性の成分があるかどうかの判定には、拡散強調画像(DWI)やダイナミックMRIが有用です。

真性嚢胞

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasia：IPMN)

高齢男性に多くみられる被膜のない粘液性の嚢胞です。無症状が多いですが、腹痛や背部痛を認めることもあります。IPMN罹患率は、20代0%､30代0.2%､50代2.0%､70代6.6%という報告があります。IPMNには､分枝型(BD-IPMN)､主膵管型(MD-IPMN)､混合型があり、順に50～60%､15～25%､20～30%の頻度です。主膵管型は、主膵管の5㎜以上の数珠状のびまん性の拡張がみられます。分枝型は、分枝の拡張が5㎜以上のものを言い、典型的なものはぶどうの房状を呈します。嚢胞病変と膵管との間に交通があることはIPMNの特徴です。主膵管型は、悪性度が高く手術が必要です。他の型も壁在結節や主膵管拡張があれば手術適応となります。IPMNは5%前後に通常型膵癌の合併がみられます。

国際診療ガイドライン2017では、以下の基準が示されています。

○悪性を強く示す所見

high-risk stigmata(HRS)

閉塞性黄疸を伴う膵頭部病変

造影効果を伴う嚢胞内結節≧5㎜

主膵管径≧10㎜

○悪性を疑い精査を要する所見

worrisome features(WF)

急性膵炎、嚢胞径≧3cm

造影効果を伴う嚢胞内結節＜5㎜

嚢胞壁肥厚、主膵管径 5～9㎜

尾側膵萎縮を伴う膵管径の急激な変化

リンパ節腫大、CA19-9上昇

嚢胞増大傾向(2年で5㎜以上)

high-risk stigmataのいずれかを満たす場合は手術を、worrisome featuresのいずれかを満たす場合は、超音波内視鏡等の所見を参考にして手術の適応を判断します。

MD-IPMNはhigh-grade dysplasia (HGD) や浸潤癌の頻度が高く、BD-IPMNはHGDや浸潤癌への移行は低率です。IPMNに関連した癌には、IPMN自体が悪化するIPMN由来癌と、IPMNと異なる場所に発生するIPMN併存癌があります。IPMN由来癌は嚢胞径や主膵管径の大きなものほど発癌リスクが増加し緩徐に進行しますが、IPMN併存癌はこれらと相関はなく突然発症し急速に進行します。BD-IPMNでは、併存癌の発生に注意が必要です。BD-IPMN患者の膵癌発生リスクは、5年で3.3%､10年で6.6%というデータがあります。ただ、HRSもWSもないBD-IPMNの膵癌発生率は一般の者と大差なく、米国では長期の経過観察は不必要としています(日本では結論は出ていません)。

粘液性嚢胞腫瘍(mucinous cystic neoplasm：MCN)

中年女性に多く、膵体尾部に好発します。外周に厚い線維性被膜を持ち、エストロゲンもしくはプロゲステロン受容体陽性の卵巣様間質を認めるのが特徴です。夏みかん状とも言います。被膜に石灰化を認めることがあります。小さいものは無症状ですが、大きくなると膵管を圧迫し、急性膵炎を発症することがあります。通常は主膵管との交通は認めません。嚢胞液のアミラーゼは、IPMNは高値ですが、MCNは低値です。MCNは浸潤癌に変化することもあり、原則手術を行います。特に若年者や4cm以上で壁在結節を認める場合は手術が勧められます。嚢胞内出血や嚢胞穿破のリスクもあり、手術を積極的に行う傾向があります。

膵漿液性嚢胞腫瘍(serous cystic neoplasm：SCN)

60～80%が女性にみられ、好発年齢は60歳代です。好発部位は特になく、微小嚢胞が集簇した蜂巣様を呈し、中心部に星芒状瘢痕や石灰化が見られることがあります。特に治療は要さず、経過観察を行います。

膵癌

膵癌は予後不良な癌と言われますが、1cm未満の膵癌の5年生存率は80.4%であり、早期に発見すれば長期の予後が期待できます。小さな膵癌は境界不明瞭な低エコー腫瘤として描出されます。大きな膵癌は壊死・出血などの変化により斑状となります。画像検査で腫瘤は描出されず、腫瘤尾側の膵管拡張しか指摘できないこともあります。膵体部では主膵管径3mm以上を膵管拡張とします。限局的な膵の萎縮やくびれは早期の膵癌の可能性をを疑わせる所見です。体表エコーで腫瘤性病異変、膵管拡張、嚢胞、膵の変形等の異常を認めた場合は、ダイナミックCT、MRI(MRCP)、超音波内視鏡(EUS)による精査を行います。EUSで腫瘤の描出が可能なら確定診断のため、EUSガイド下穿刺吸引生検(EUS-FNA)を検討します。膵腫瘤に対する対するEUS-FNAの正診率は86～91%という報告があります。ただし10mm未満の病変に対しては正診率は64%に低下します。腹水、肝転移、リンパ節転移に対してEUS-FNAを行う手段もあります。頻度は低いとされていますが、穿刺経路に腫瘍を播種させる危険性があります。特に膵嚢胞性病変に対するEUS-FNAは腹膜播種の危険が高く、原則適応外とされています。膵腫瘤の描出がなくても、膵管狭窄などの所見から膵癌が強く疑われる場合は、ERCPによる膵液細胞診を検討します。10mm未満の膵腫瘍でEUS-FNAで診断がつかない症例でも74%で診断を得られたという報告があります。ERCPによる膵炎の合併には注意が必要です。

腎臓の超音波画像

正常な腎臓は、長径は9～13cm、短径3～7cm、厚さ3～6cmです。長軸像の最大径が12cm以上を腫大、8cm以下を萎縮とします。腎臓の皮質と髄質は低エコーに、腎盂は高エコーとなります。皮質は7～10mmの厚さがあり、肝臓より低エコーです。肝臓より高輝度の場合は異常と判断します。尿路結石症は、最も多い尿路系疾患です。結石が腎臓にある間は無症状ですが、はがれて尿管を詰まらせると強い痛みが発生し、悪心、嘔吐、冷汗をしばしば伴います。鼠径部や陰嚢が痛むこともあります。下部尿管に詰まると、頻尿や残尿感等の膀胱刺激症状もおこします。尿管に落ちた結石を超音波検査でみることはなかなか難しいですが、腎臓内にある間は発見可能です。結石が尿管に詰まり、尿の流れが妨げられると水腎症になり腎盂の拡張がみられ、腎臓の中心部の高エコー領域に低エコー領域が出現し、高度になると腎盂･腎杯が拡張し腎皮質が菲薄化します。

心房細動時には、塞栓症がしばしば発生し、腎梗塞もその一つです。側腹部痛、背部痛、嘔気、発熱、血尿等を認めますので、腎盂腎炎や尿路結石との鑑別が必要な疾患です。カラードプラ法で、限局的な血流シグナルの欠損を認めます。〔129頁参照〕

慢性腎不全では腎臓が萎縮しますが、糖尿病性腎症では萎縮はみられません。

腎の腫瘍には良性の腎血管筋脂肪腫と悪性の腎細胞癌があります。前者は高エコーですが後者は様々です。前者は輪郭が不整でドプラ法で低血流、後者は明瞭平滑で被膜を持ちドプラ法で高血流という特徴があります。

腎嚢胞は約40%の人に見られます。単純性腎嚢胞は、滑らかで薄い皮膜を持つ無エコーの円形もしくは楕円形の腫瘤であり、著しい後方エコーの増強を伴います。複雑性腎嚢胞は、隔壁や壁肥厚がみられ、石灰化を認めるもの、CTでの検査にて嚢胞内に造影される結節を認めるもの、嚢胞壁や隔壁が厚く造影されるものは、悪性疾患を疑います。常染色体顕性多発性嚢胞腎(ADPKD)は1000～2000人に1人が発症し、*PKD1*(78%)、*PKD2*(15%)が原因遺伝子です。進行性の腎機能障害をもたらします。バソプレッシンV_2受容体拮抗薬のトルバプタンが唯一の治療薬ですが、進行を遅らせる程度の効果しかありません。多嚢胞性異形成腎(MCDK)は胎児期に発生する非遺伝性の先天性疾患であり、無機能腎となりますが、通常片側性であるため予後は良好です。

副甲状腺機能亢進症、サルコイドーシス、遠位尿細管性アシドーシスでは、尿細管にカルシウムが沈着するため、髄質の輝度が上昇することがあります。

抵抗指数(RI)：腎表面に対し垂直に走行する血管の収縮期最高血流速度(PSV)と拡張末期血流速度(EDV)から RI＝(PSV-EDV)/PSVという式で求めます。通常0.6未満であり、0.7以上は高値とみなします。高値になるのは末梢の血管抵抗が増加し、血流が流れにくい状態を示します。腎内の血管病変(輸入輸出細動脈硬化等)や糸球体障害(糸球体硬化等)及び間質病変(間質線維化等)による腎間質内圧の上昇が高値の原因となります。

脾臓の超音波画像

脾臓は左上腹部の背側に位置します。古くなった赤血球を壊したり、造血をしたり、免疫による生体防御の拠点ともなります。進行した肝障害や白血病などでは脾腫がみられます。脾腫かどうかを判断する種々のspleen indexがあり、各々カットオフ値が異なります。
脾門部から脾前縁までの距離と直交する線上の脾の厚みの積20㎝²以上を脾腫とします。
脾臓の長軸と短軸の積が40㎝²以上を脾腫とします。脾臓を長軸像で描出した際に最大径が10㎝以上の場合に脾腫と判定します。脾腫の症例において、白血球数3000/μL以下、赤血球数300万/μL以下、血小板数5万/μL以下のいずれかを満たす場合、脾機能亢進症と診断します。

脾腫：脾の腫瘍性病変は少なく、急性の脾腫は、伝染性単核球症やA型肝炎などの感染症が多く、慢性の脾腫は肝硬変等による門脈圧亢進に基づくものが大部分です。門脈圧の正常値は100～150mmHgであり、門脈圧亢進の基準は、200mmH_2O(14.7mmHG)です。脾疾患では、隣接する横隔神経(C4支配)が刺激され、左肩が痛むことがあります(Kehr徴候)。

基礎疾患の治癒が望めず、脾機能亢進による血球減少がみられるときは、部分的脾動脈塞栓術(PSE)を行うことがあります。血小板数が3万以下の時は脾臓摘出を行う方がより効果が見込めます。脾臓を摘出すると莢膜を持つ細菌の貪食能が低下しますので肺炎球菌ワクチンの接種を行うことが推奨されます。副脾の腫大は門脈圧亢進症を示唆します。

消化管の超音波画像

腸管径の正常値は3-6-9ルールと言われ、小腸＜3㎝、大腸及び虫垂＜6㎝、盲腸＜9㎝です。
正常な消化管壁の厚みは、胃や直腸は6㎜以下、それ以外は4㎜以下です。
消化管は、輝度の違いから5層に識別できます。
この層構造の乱れや不明瞭化を読み取ることは、病変部を見つける一助となります。高周波プローブを用いた方が、鮮明に描出されます。炎症が起こると、炎症細胞の浸潤や浮腫のため粘膜下層のエコーレベルが低下します。腸管周囲の脂肪組織は、炎症が波及するとエコーレベルが上昇します。
進行胃癌では多くの場合層構造は消失します。
(4型胃癌では各層の厚みは不整になり境界は不鮮明になるものの保存されます。)

○第1層：粘膜層+境界エコー
●第2層：粘膜層+粘膜筋板
○第3層：粘膜下層
●第4層：固有筋層
○第5層：漿膜+境界エコー

炎症性腸疾患においても有用であり、潰瘍性大腸炎(UC)では層構造(BWS)は明瞭で粘膜層の肥厚がみられ、クローン病(CD)ではBWSの消失と腸管壁肥厚および腸管壁血流の変化がみられます。活動性UCにおいてはBWSの消失をみることがあり、しばしばステロイド抵抗性です。
UCでは粘膜下層の腸管全層に占める割合が、UCの内視鏡的寛解を判断する指標となります。
直腸や肛門周囲の評価には、会陰部にプローブをあてる会陰腸管エコー(TPUS)が適しています。

虫垂炎：糞石やリンパ組織の節腫大により虫垂内腔が閉塞し、内圧の上昇による虫垂の拡張と炎症をきたす疾患です。虫垂は、蠕動しない管腔構造をしており、圧迫により潰れません。短軸径で6㎜を超えると腫大と判断でき、圧迫で径が縮小しない場合、虫垂炎を疑う根拠となります。糞石が存在するとさらに強く疑われます。虫垂の層構造の状況、周囲脂肪組織肥厚や回盲部浮腫の有無により、炎症の程度を推察することもできます。虫垂炎や大腸憩室炎では、圧痛部位に病変があるので、病変部の画像を得やすい利点もあります。虫垂周囲やダグラス窩に腹水を認めた場合は、穿孔の可能性があります。穿孔のない虫垂炎は、抗菌薬の投与により9割は手術を回避できますが、再発が多く、後日に手術となることも少なくありません。

まれに虫垂腫瘍を合併することがあり、過半数がカルチノイド腫瘍です。
虫垂癌は、極めてまれに発生し、粘液嚢胞腺癌と結腸型腺癌があります。術前診断の70%は虫垂炎というデータがあります。虫垂炎と紛らわしい疾患に卵巣出血があります。若い女性の黄体期に多く、性行や激しい運動が契機となることがあります。右側に多くみられます。

前皮神経絞扼症候群(ACNES)：肋間神経の前皮枝が腹直筋外縁付近で絞扼されて限局性の腹痛をおこす疾患です。圧痛点は、腹直筋の外側より内側の2cm以内の範囲です。仰臥位で軽快する体性痛ですが、食事による悪化や悪心嘔吐を伴うことがあり、右下腹部痛の場合は虫垂炎との鑑別が必要です。Carnett's signが陽性です。〔522頁参照〕診断的治療として、リドカインの皮下注射を行います。根治には、腹直筋切除術もしくは神経切断術を行います。同様の機序で絞扼性神経障害をおこし、側腹部に痛みが生じるものをLACNES、背部に生じるのもをPOCNESと言います。

便秘：「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義されていますが、多くの場合便の性状や排便回数で診断されています。超音波検査を行うと、腸管内の便の貯留量や貯留場所を知ることができます。治療薬の選択に有用なだけでなく、便の貯留原因も診断可能です。上行、横行、下行、S状結腸及び直腸の横径の合計が120mmを超える場合に便貯留が多いと判断する専門家もあります。進行大腸癌が存在する場合、肥厚部に一致して層構造が不明瞭になります。大腸のスパスムによる閉塞の場合は、背側の腸壁が観察されるのが特徴です。(通常は、内容物やガスのため背側の腸管は不明瞭となります。)〔479頁参照〕

腸閉塞

欧米ではileusは機能的な病態を意味し、機械的な腸管閉塞(intestinal obstruction)と区別されてきました。本邦では「イレウス」と「腸閉塞」とが同義語として使用されてきましたが、イレウスという用語を腸管麻痺のみに使用し、機械的な腸管閉塞は腸閉塞とするよう呼びかけられています。腸閉塞の中で血行障害を伴わないものは単純性腸閉塞、伴うものは絞扼性腸閉塞もしくは複雑性腸閉塞と言われます。前者の肛門側に後者が併存することもあります。

小腸では癒着が、大腸では癌が腸閉塞の原因の半数以上を占めます。

単純性腸閉塞では、腸の内容物が腸管の中を行ったり来たりする to and fro movement が見られます。管腔径が2.5cm以上ある場合、腸管拡張と判断します。拡張した腸管を肛門側に追跡すると、閉塞部直前に固形成分やガスの多い部分があり、small-bowel feces signを呼ばれます。小腸のKerckring襞が浮腫上に肥厚すると、鍵盤徴候(keyboard sign)がみられます。癒着による単純性腸閉塞では、ロングチューブ等によるガストログラフィンの投与が有用です。

絞扼性腸閉塞ではこれらの所見はみられず、うっ血による壁の浮腫状の肥厚、Kerckringの消失、蠕動の低下がみられます。血液検査ではCK、LDH、白血球数、乳酸の上昇、CTでは造影不良がみられます。絞扼性腸閉塞の場合は速やかな外科的処置が必要です。

小腸癌では環状に発育し狭窄を来しやすいですが、悪性リンパ腫では腸管の長軸方向に進展する傾向があり閉塞を起こしにくいと言われています。(小腸悪性リンパ腫の好発部位は回盲弁より40cm以内であり、ドプラ検査にて線状の血流シグナルがみられます。)

腹水の超音波画像

腹水は、健常人でも50～100ml存在し、100ml以上になると、超音波検査で検出可能となります。腹水を検出しやすい場所として、モリソン窩、脾臓周囲、傍結腸窩、ダグラス窩があります。
モリソン窩：腎臓と肝臓の間の領域。仰臥位で、上腹部の最も低い位置となります。
ダグラス窩：直腸と子宮の間（直腸子宮窩）をダグラス窩と言います。男性では直腸と膀胱の間（膀胱直腸窩）を便宜的にダグラス窩と言います。

腹部の血管の超音波画像

腹部大動脈瘤

大動脈が膨らむ、腹部大動脈瘤は、腹部超音波検査で発見しやすい疾患です。腹部大動脈径の正常値は2cm以内であり、3cmを超えると大動脈瘤と診断されます。種々の内臓に行く血管にも動脈瘤が発生することがあり、脾動脈に最も多く発生します。2cm以上の径であれば手術適応

ですが、リング状の石灰化がみられる場合は破裂の危険は少ないとされています。原因の95%以上は動脈硬化であり、大動脈壁内の弾性板の変性や消失がみられます。破裂すると致死的な疾患であり、瘤の最大短径で男性5.5cm以上､女性5.0cm以上が手術適応と推奨されています。超音波検査では、蛇行する大動脈径の最大短径の評価が難しい場合があり、この点ではCTでの評価の方が正確です。

手術には、人工血管置換術とステントグラフト内挿術があります。いずれも術後の抗血小板療法は不要です。大動脈ステントグラフト装着術は、Endovascular Aortic Repair(EVAR)と呼ばれます。胸部の場合は、Thoracicをつけて TEVARと呼ばれます。大腿動脈を切開して挿入しますが、近年は穿刺で挿入可能なデバイスも使われています。動脈瘤前後の正常動脈径の10%～20%程度大きなステントを挿入すると、バネの力により人工血管が正常血管に圧着します。一般には大動脈瘤の破裂予防として行われますが、破裂後や解離後の緊急措置としても行われます。外科手術と比較すると､初期はカテーテル治療の方が生存率はやや高いですが8年程度で逆転し、動脈瘤内への血液の漏れ(エンドリーク)が関与しています。〔533頁参照〕

上腸間膜動脈症候群：十二指腸水平脚が、上腸間膜動脈と大動脈に挟まれて圧迫され、十二指腸の狭窄や通過障害が起こる疾患です。主に痩せ型や内臓下垂の人にみられ､食後に多い上腹部痛、嘔吐が主たる症状です。腹臥位もしくは胸膝位をとると軽快する傾向があります。腹部超音波検査で､腹部大動脈と上腸間膜動脈の作る角度が20度以下､距離が2～8mmの場合､診断根拠となります。腹部単純X線では、拡張した胃と十二指腸によるdouble bubble signがみられます。上部消化管造影検査では､造影剤のto and fro像がみられます。

腹腔動脈圧迫症候群：横隔膜の筋肉線維である弓状靱帯が本来の位置より低い位置にあるため腹腔動脈が圧迫され、食後に上腹部痛をきたす疾患です。腹腔神経叢の圧迫も痛みに関与します。呼気時に腹痛が増強し､前屈位や膝胸位で軽快します。痩せ型の女性に多くみられ、腹部血管雑音を聴取します。

腎血管性高血圧の診断にも超音波検査は利用されます。〔46頁参照〕

四肢の静脈の超音波画像

深部静脈の観察にも､超音波検査は有用です。静脈は通常は横長楕円形をしていますが、血流がうっ滞すると円形になります。静脈を圧迫すると虚脱して浅層と深層が接触しますが、血栓があると虚脱しないため血栓症の診断が可能となります。圧迫法(compression ultrasonography:CUS)と言います。下肢の場合、総大腿静脈、浅大腿静脈､膝下静脈を検査します。筋内静脈に血栓がみられることがあり、特にヒラメ筋静脈に多発します。Dダイマーが陽性であることを確認すればより確実な診断となります。浮腫があると、エコーでは皮下肥厚や敷石状の所見がみられます。

深部静脈血栓症(DVT)とBaker嚢胞の破裂は、いずれも下肢の発赤、腫脹、疼痛がみられ、Honman's signが陽性であり臨床的に鑑別が難しいですが、超音波検査にて鑑別可能です。Baker嚢胞の破裂では、浮腫は膝窩から足首に向かって広がってゆくことは目安にはなります。

Baker嚢胞は、半膜様筋腱と腓腹筋内側頭の間に生じる膝窩の滑液包です。

Honman's signは、足首を背屈したときに下腿三頭筋に痛みがあれば陽性です。

深部静脈血栓症に対しては抗凝固療法を行いますが、静脈瘤を合併している場合は瘤内の血栓は消失しにくいためしばしば外科的切除が必要です。

注：リンパ性浮腫では、皮膚の硬化を反映した皮膚･皮下の不均一な輝度の上昇がみられることもあります。リンパ管は末梢より毛細リンパ管､前集合リンパ管､浅集合リンパ管､深集合リンパ管があります。前集合リンパ管より中枢は弁を有しており、浅集合リンパ管より中枢は平滑筋を持ちポンプ作用による能動輸送が可能です。

膀胱と生殖器の超音波画像

膀胱を観察する場合は、尿で充満していることが必要ですので、直前の排尿は控えます。隆起性病変や壁の肥厚がある場合は膀胱癌の精査が必要です。膀胱容量は、下記の前立腺同様上下径×左右径×前後径×0.5で概算します。尿量が少ないときは導尿での残尿測定との誤差が大

きくなり、通常超音波による測定の方が小さめに出ます。自然排尿後50ml未満の残尿は正常残尿です。尿閉で自然排尿できない場合は尿道カテーテルを使用しますが、挿入不可の場合は膀胱穿刺により排尿します。その際は、恥骨上演から1.5横指(1～2cm)正中上部より穿刺します。

前立腺の超音波画像

前立腺の大きさは、上下径×左右径×前後径×0.5(もしくはπ/6)で概算します。
これにより前立腺肥大症の有無および程度を判断します。
正常＜20mL、20mL≦中等症＜50mL、重症≧50mLという分類がされますが、拡大方向によっては膀胱機能に影響を与え排尿障害等を起こしますので、20mL未満であっても軽症前立腺肥大症と判断することがあります。前立腺癌の有無に関しては、体表からの検査では力不足であり、経直腸式前立腺エコー(TRUS)で低エコー領域として観察されます。

子宮卵巣の超音波画像

子宮筋腫は、境界明瞭な充実性腫瘤であり子宮筋層と同等か軽度低エコーを示します。子宮内膜厚は月経周期により変動しますが、月経後に2cm以上ある場合は子宮体癌の精査が必要です。

卵巣は母指頭大の臓器です。正常な嚢胞である卵胞や、子宮内膜症によるチョコレート嚢胞、腫瘍性疾患として奇形腫等を視ることができます。悪性の卵巣腫瘍を疑わせる所見は、充実性構造、壁から突出する乳頭状構造、充実性成分と嚢胞成分の混在等です。40歳以上になると悪性転化の可能性が高まります。悪性が疑われる場合、長径10cm以上、急速な増大を認める場合は手術が必要です。6cmを超えると捻転の頻度が高まりますので、手術を考慮することがあります。破裂や捻転をおこすと突然の腹痛が生じます。右側の卵巣腫瘍の茎捻転と急性虫垂炎は症状が似ていますが、腹部超音波検査にて鑑別可能です。なお、腹壁の筋肉の炎症等による痛みの時は、臥位で首を持ち上げて腹壁を緊張させると腹部圧痛が不変もしくは増強(Carnett徴候陽性)し、減弱する内臓からの痛みと区別可能です。

リンパ節の超音波画像

リンパ節は楕円形ををしており、動静脈はリンパ門から流入し、リンパ液は周辺にある数個の輸入リンパ管から流入します。輸出リンパ管はリンパ門から出る1本のみ存在します。辺縁の皮質は低エコーに中心部の髄質は高エコーとなります。

リンパ節の疾患では、多くの場合リンパ節が腫脹してきます。一般に短径10mm未満のリンパ節腫大は反応性のものが多く、10mm以上や短径長径比が0.5以上のものは腫瘍性の疾患を疑います。石灰化を表す点状の高エコーがあれば結核性を疑います。サルコードーシス、アミロイドーシス、珪肺も石灰化を認めることがあります。悪性リンパ腫や癌のリンパ節転移では、リンパ門からの血流だけでなく、複数方向からの血流シグナルを認めます。触診では、悪性リンパ腫が弾性硬で平滑に対し、癌のリンパ節転移では石様硬で可動性不良です。

関節の超音波画像

関節リウマチ(RA)や痛風等の関節疾患の診断にも有用です。〔195頁参照〕

RAでは滑液の貯留と滑膜の肥厚を認めます。活動性が高い場合は血流シグナルが増加しています。手首や手指の関節、第5足趾の関節の滑膜肥厚(パワードプラ―での新生血管)や骨びらんは、RAの診断に有用です。RA発症の予測因子である腱鞘炎の有無の観察も可能です。骨破壊を予測する骨髄浮腫の診断には、MRI検査を追加します。

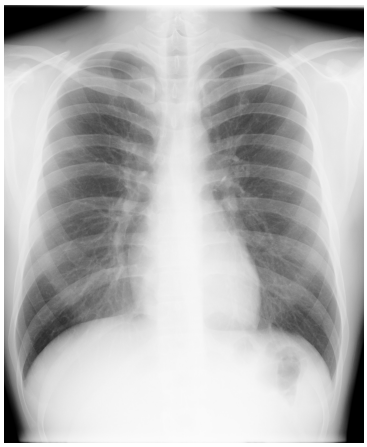
皮膚と筋膜の超音波画像

蜂窩織炎では、脂肪組織が高エコーとなり、結合組織に沿った液体貯留の無エコーが合わさって、敷石状の像がみられます。ドプラでは、血流の増加がみられます。

壊死性筋膜炎では、皮下組織の肥厚、ガス像、筋膜の液体貯留がみられ、ガスにより深部構造は不明瞭となり、コメットテイル状のアーチファクトもみられます。

胸部Ｘ線検査

胸部Ｘ線検査は胸部レントゲン検査とも呼び、胸部の画像を得る最も簡単な方法です。Ｘ線は、波長が1pm～10nm程度の電磁波です。熱フィラメントより飛び出した電子を電圧をかけて加速し、ターゲットにぶつけてX線を発生させます。Ｘ線発生装置よりでたＸ線は体を透過し、グリッドにより散乱線を除去した後、CCDにて画像を読み取ります。フイルム撮影の場合は、Ｘ線を増感紙で光に変え画像を読み取ります。



胸部単純X線画像では肺実質陰影に骨や血管などが重なって写るため、病変を視認しにくいことがあります。最近は、AI技術を活用した胸部X線画像病変の検出方法が注目されています。

Ｘ線は，物質の密度によって吸収される率が異なり，透過性のよい方から、空気、脂肪、水となります。金属はほとんど透過しません。臓器で言うと、肺はほとんど空気なので透過性がよく最も黒く写り、胸部写真の中央を占める、血管や心臓は水が主成分なので白く写ります。さらに、脊椎骨はカルシウムやリンを多く含むので、より白く写ります。

胸部Ｘ線写真は、通常体の後ろ(背側)からＸ線をあて、体の前(腹側)に置いたCCDやフイルムで感知します。そのため、背側にある病変はやや拡大されて写ります。腹側にある病変は輪郭がはっきりと写ります。入院患者で立位をとれない人は、寝たままポータブルの機械で撮影することがあります。その時は、腹側から照射して背側のフイルムに記録しますので、上記の逆の現象がおこります。さらに、横隔膜が胸のほうに押されますので、横隔膜が高い位置(頭の方)に寄ってきます。

肺炎や肺癌は水に近い濃度ですので、白く写ります。肺癌はこの濃度差を利用して見つけますが、検出できるだけのコントラストを得るには、1cm以上の大きさが必要です。石灰化病巣の場合は、数ミリ程度でも検出できます。一般に、良性腫瘍は辺縁が明瞭で見つけやすいですが、悪性腫瘍は周りに浸潤するため辺縁が不明瞭でコントラストがつきにくく見つけにくいといえます。肺動脈血栓塞栓症では、部分的な血流低下による肺の透過性亢進で黒く写り、Westermark signと言います。気管分岐角の開大がある場合、心不全や左房拡大を疑います。

病変が特定の臓器と接しているかどうかを判断するシルエットサインがあります。境界ラインの消失を陽性とし、接していると判断します

X線検査画像リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/xp.html

小児気管支喘息　治療・管理ガイドライン 2020年
https://www.jspaci.jp/assets/documents/jpgl2020_00_web.pdf

COPD診断と治療のためのガイドライン 2022年
https://www.jrs.or.jp/publication/file/COPD6_20220726.pdf

特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン 2004年　(2022年版は、日本呼吸器学会会員のみダウンロード可)
https://is.jrs.or.jp/quicklink/journal/nopass_pdf/043030179j.pdf

特発性肺線維症の治療ガイドライン2023(改訂第2版)（日本呼吸器学会会員のみダウンロード可)
https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/20230417134321.html

特発性間質性肺炎(厚生労働省診断基準・重症度分類基準)　2024年4月改定
https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/085-202404-kijyun.pdf

気管支喘息　〔249頁参照〕

発作性に気道が狭窄し、呼吸困難、喘鳴、咳嗽を繰り返す疾患です。慢性の気道炎症と気道過敏性亢進が背景に存在します。好酸球を主体とする様々な炎症細胞や、IgE、IL-4、IL-5、IL-13、ロイコトリエン等の液性因子やメディエーターが関与します。好酸球はECPやMBP等の顆粒蛋白を有し、気道炎症に関与します。

喘息治療の主体をなすのは吸入ステロイド薬(ICS)で、吸入長期作用性β_2刺激薬(LABA)、ロイコトリエン受容体拮抗薬(妊娠時使用可)も適宜併用します。ICSを使用しないLABAの単独使用は禁止されています。短期作用性β_2刺激薬(SABA)は増悪時に使用します。ホルモテロールはLABAでありながら効果発現までの時間が短いSABAの性質もあるので、同薬とブデソニドを含むシムビコート™は増悪時の追加投与にも使用出来ます(SMART療法)。テオフィリン製剤(目標血中濃度5～15μg/mL(妊娠時使用可):海外では推奨されていません)や抗コリン薬を併用することもあります。β_2刺激薬は細い気管支を、抗コリン薬は太い気管支をより拡張する傾向があります。後者は、咳受容体感受性を改善することによる咳嗽沈静化作用がありますが、閉塞隅角緑内障及び前立腺肥大症には禁忌です。ICS/LAMA/LABA配合剤(トリプル製剤)のテリルジー™とエナジア™は気管支喘息に適用があります。重症発作ではステロイドの全身投与が必要な場合があります。難治例は好酸球性慢性副鼻腔炎の合併も考慮します。生物学的製剤は327頁参照。

慢性閉塞性肺疾患(COPD)

末梢気道病変と気腫性病変により気流閉塞が起こる疾患です。加齢が主因ですが喫煙は加速因子として大きな意味を持ち、慢性炎症による末梢気道の狭小化や肺胞壁の破壊をもたらします。加熱式タバコのエアロゾル中のプロピレングリコール(PG)は気道上皮細胞のアポトーシスを誘導しますが、COPDの原因となるかは不明です。本邦ではまれですが、α_1アンチトリプシン欠損症は原因となります。症状は、労作時の呼吸困難です。喀痰、咳嗽、呼吸困難の順に症状が出現するのが特徴であり、痰が多いことは気管支喘息との鑑別点です。胸部XPでは、肺の過膨張による横隔膜の平低化がみられます。特に側面像で顕著に見られます。滴状心や肺野血管陰影減少もみられます。CTでは、気腫病変を反映する低吸収領域(low attenuation area；LAA)が特徴的な所見です。肺高血圧を合併すると中枢部肺動脈径が拡大します。スパイロメトリーでは、気管支拡張薬投与後の1秒率70%未満がCOPD診断の必須条件です。%FEV1.0により病期分類がなされ、Ⅰ期≧80%＞Ⅱ期≧50%＞Ⅲ期≧30%＞Ⅳ期となります。重症以外では、肺活量は正常です。フローボリューム曲線では、最大呼気流量が低下し、下行脚が下に凸の形を示します。

治療は長時間作用性抗コリン薬(LAMA)と長期作用性β_2刺激薬(LABA)を単独もしくは併用にて行い、治療的診断にも有用です。LAMAの方が効果が優れますが、閉塞隅角緑内障や前立腺肥大症で尿閉のリスクがある場合は禁忌となります。抗コリン薬は気道分泌物抑制作用もあります。末梢血液中の好酸球の多い症例は、吸入ステロイド薬(ICS)が有効です。3剤を含んだトリプル製剤があり、テリルジー™とビレーズトリ™はCOPDに保険適用を有します。2025年5月にデュピクセントが適用となり、アレルギー要素を持つ症例に対して併用すると効果が期待できます。Lung volume reduction surgery(LVRS)は、75歳未満の上葉優位型の肺気腫に適応があります。インフルエンザ、新型コロナ、肺炎球菌、RSV等のワクチン接種も、感染による増悪の抑制のために勧められます。換気効率低下によるエネルギーの消費が多く、食事回数を増やして十分な栄養を摂ることも必要です。

特発性間質性肺炎(IIPs)

肺胞壁等の間質に炎症性病変の主座をおく間質性肺炎(ILD)の中で、原因不明のものを言います。労作時の呼吸困難と乾性の咳が主たる症状です。聴診では、吸気の後半にfine crackles(捻髪音)が聞かれるのが特徴で、これは細気管支の急激な開放で発生します。9病型存在し、頻度では特発性肺線維症(IPF)が過半数を占め、次いで特発性非特異性間質性肺炎(iNSIP)が続きます。前者は男性喫煙者、後者は女性非喫煙者が多い特徴を持ちます。肺活量(VC)が低下する拘束性換気障害を示し、低酸素血症となり肺拡散能であるD_{LCO}の低下を認めます。気胸や肺高血圧(PH)合併は予後を悪化させ、IPFの5年生存率は35～50%です。PHは、ILDの重症度以上に低酸素血症が著明な場合や肺動脈径の拡大みられる場合に疑います。IIPsの病型により画像所見は異なりますが、胸部X線検査では両側肺の容積の低下とすりガラス様や網状のびまん性陰影等を認めます(次頁参照)。IPFのHRCT像は、胸膜直下、肺底部優位の蜂巣肺を示します。急性増悪時には新たな陰影が出現しPaO_2が10mmHg以上低下し、時に致死的となります。血液検査では、KL-6、SP-D、SP-Aが高値を示します。慢性期治療には、PDGF、FGF、VEGFの受容体の低分子チロシンキナーゼ阻害薬であるニンテダニブや炎症性サイトカイン抑制作用と線維芽細胞のコラーゲン産生抑制作用を持つピルフェニドンを使用します。ニンテダニブは特発性肺線維症だけでなく、全身性強皮症に伴うものや進行性線維化を伴う間質性肺疾患にも保険適用があります。いずれも薬効は進行抑制に止まり、改善に至りません。ニンテダニブはしばしば下痢を伴いますが、ロペラミド等で対応します。急性増悪期にはステロイドのパルス療法や免疫抑制薬の使用を行いますが、気管内挿管は積極的には勧められません。

気管支喘息､COPD､間質性肺炎のいずれにおいても慢性炎症が関与し、しばしば慢性炎症性貧血の合併により酸素運搬能力が低下し、息切れや疲労感を増悪させます。呼吸器の管理に加え､貧血改善の治療も必要です。吸入薬を飲み込むと､LABAは動悸が､LAMAは口渇や尿閉が起こります。吸入後にうがいをすることが勧められます。

間質性肺炎の病理組織像：UIP(Usual Interstitial Pneumonia：通常型間質性肺炎)とNSIP(Non-Specific Interstitial Pneumonia：非特異的間質性肺炎)が代表的であり、UIPはIPFにみられ、NSIPはiNSIPや自己免疫性疾患に伴う肺繊維化にみられます。

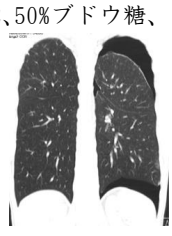
UIP:不均一な繊維化や蜂巣肺がみられ､下肺優位の網状影となります。すりガラス影はあまり認めません。抗線維化薬を治療に使用しますが、一般に進行性で予後不良です。

NSIP:均一な線維化を示し､蜂巣肺は認めません。すりガラス影が主体であり､網状肺や蜂巣肺は少数です。ステロイドや免疫抑制剤が有効なことが多く､予後は比較的良好です。

膠原病で間質性肺炎を合併しやすいのはSSc､PM/DMでSLEは稀です。線維化がおこると肺は縮小しますが、IPFと比較して膠原病肺では軽度に止まります。

気胸

X線写真でみると､肺はしぼんで小さくなり、胸壁と肺の間に黒い血管が写らない領域が出来ます。肺の辺縁が縦隔からみて凸になりますが、逆に凹になっている場合は、巨大肺嚢胞の可能性があります。吸気時に増強する胸痛が特徴です。明らかな原因なく起こる気胸を自然気胸といい、20歳前後が好発年齢ですが、60歳代にもみられます。気胸の大部分は、長身で痩型の若年男性です。女性の気胸の一部は胸腔内に子宮内膜症を持つ月経随伴性気胸やリンパ脈管筋腫症〔534頁参照〕によるものです。前者は､生理開始前後72時間もしくは排卵日周辺で発症します。バート･ホッグ・デュベ症候群は、FLCN遺伝子異常による常染色体顕性遺伝の疾患で、多発肺嚢胞、腎腫瘍、皮膚病変を三主徴とし、気胸をしばしば合併します。マルファン症候群は、大動脈瘤と気胸のリスク保持者であり、胸痛の際には両者の可能性を検討しないといけません。中等度以上の気胸の場合は、胸腔ドレナージによる脱気を行います。基礎疾患のない場合は、大部分は穴が自然に塞がります。ブラが原因となる場合は、切除を行います。胸腔ドレーンから､OK-432､50%ブドウ糖、テトラサイクリン等を胸腔内に注入し、炎症反応を起こしてリーク部の閉鎖や壁側胸膜と臓側胸膜を癒着させる簡便な方法もありますが、治療成績は手術治療より劣ります。



緊張性気胸と縦隔気腫

気胸より漏れた空気がチェックバルブになり過剰に胸腔内にたまると縦隔は健側に押されるようになり、緊張性気胸という状態になります。緊張性気胸は、血液が心臓に環流できなくなるため循環不全となり、命にかかわる事態となります。気管の偏位、頸静脈怒張、皮下気腫、呼吸音減弱、打診の過共鳴音がみられ、診断すれば直ちに胸にチューブを入れて脱気しないといけません。通常の気胸の場合も脱気が必要ですが、緊急というほどではありません。気胸と似た症状をおこす疾患に縦隔気腫があります。頸部に握雪音を認めたり、心拍動に一致した捻髪音(Hamman's sign)を認めます。胸部X線検査では、頸部や縦隔内に縦走する透亮像を認めます。縦隔気腫は排便、管楽器演奏、重量物運搬等による胸腔内圧上昇がトリガーとなって生じます。背景となる肺疾患としては肺気腫、気管支喘息、間質性肺炎が代表的です。内視鏡検査・治療に伴う医原性の縦隔気腫や、特発性食道破裂によるものもあります。

肺炎

肺胞に炎症を起こす疾患です。原因として微生物の他、放射線やアレルギーでも起こります。胸部XPでは、大葉性肺炎は、均一な陰影の中に樹枝状の空気気管支像(air bronchogram)を認めることが特徴です。マイコプラズマ肺炎は、淡い濃度上昇であるすりガラス影が典型的な所見です。

肺結核

初感染後に発症する一次結核では、浸潤影、リンパ節腫大、血行散布性病変、胸膜炎の所見を認めます。内因性再燃による二次結核では、肺尖部、S2、S6領域に病巣が多く、周辺に散布影を伴う空洞影、浸潤影、結節影を認めます。高齢者の場合は、中下肺野にも病変を認めることがしばしばあります。CTでは、V字状、Y字状の分岐状病変、tree-in-bud appearanceがみられます。〔530頁参照〕

肺癌

肺癌は大別すると小細胞癌と非小細胞癌に分けられ、後者には腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌が存在します。発育速度は小細胞癌が最も早く、扁平上皮癌が中くらい、腺癌が最も遅いという性質があります。非小細胞癌は早期であれば手術をするのが原則ですが、腫瘍最大径が5cm以内でリンパ節転移や遠隔転移がない場合は、体幹部定位放射線治療(SBRT)が保険適用になっています。小細胞癌は早期から転移をしますので手術が難しく、化学療法や放射線療法が主たる治療となります。化学療法は、シスプラチン+エトポシドを用いますが、高齢者、腎機能障害、間質性肺炎合併例には前者の代わりにカルボプラチンを用います。扁平上皮癌は、喫煙と関係が深い癌です。肺門部に発生することが多く、早期にはX線検査で見つけにくい癌ですが、喀痰中に癌細胞が出やすい特徴がありますので、疑った時は喀痰細胞診が勧められます。腺癌は、肺の末梢にできやすいので場所的には見つけやすいですが、境界が不鮮明の傾向があります。

肺癌の画像

腺癌：境界不鮮明で内部も不均一な陰影です。棘突起形成、胸膜貫入像、血管および気管支の収束像も認めます。肺胞壁に沿って増殖する置換型腺癌では、すりガラス陰影となります。

扁平上皮癌：肺門部に多く発生し、気管支を閉塞させることによる無気肺や閉塞性肺炎を起こします。肺野に発生したものは、内部が壊死に陥り空洞を作ることがあります。

大細胞癌：分化傾向を認めない大型の腫瘍細胞です。境界明瞭な類円形腫瘤陰影を認めます。辺縁にnotchと言われる凹凸を示すことがあります。免疫染色での分化マーカー陽性例は上2者に分類されるという定義の変更により、診断されることが少なくなりました。

小細胞癌：肺門部に発生し、周辺臓器や血管を圧迫します。

肺の良性腫瘍

肺の腫瘍において、良性腫瘍の占める割合は、数%程度です。その内、過誤腫と硬化性血管腫が70%を占め、一般に境界明瞭かつ辺縁平滑で、肺の末梢に発生します。石灰化は、過誤腫の30%に存在し、硬化性血管腫でも時に認めます。

腺癌のドライバー遺伝子変異

ドライバー遺伝子変異では、1つの遺伝子変異で癌を発生させます。東アジアにて最も多いものは上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異であり、遺伝子異常の半数を占めます。そのほとんどは、エクソン19突然変異とエクソン21点突然変異(L858R)であり90%を占めます。エクソン20挿入変異も少数みられます。これにより、無制限に増殖機序が働き癌化します。KRAS変異は東アジアで次に多い遺伝子変異であり約1割を占めます。欧米人では、腺癌における最も多い遺伝子変異であり約4分の1を占めます。ALK融合遺伝子異常は、東アジアでは3番目に多く、4%程度を占めます。

EGFR遺伝子変異に対しては、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)にて治療を行い、同薬にはゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブがあります。耐性遺伝子(T790M)を持ったものに対しては、オシメルチニブが有用です。同薬は、2020年のガイドラインで単剤療法として最も推奨されており、2022年8月には術後補助療法薬としても承認されています。ALK融合遺伝子異常に対しては、ALK阻害薬を使用します。現在はアレクチニブが第一選択です。免疫チェックポイント阻害薬も使用します。PD-L1陽性の肺癌に有用です。

肺癌診療ガイドライン2024年　https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/
加熱式タバコの毒性　日本学術会議　https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-25-h230926-2.pdf

肺水腫

肺に水分が貯留する病態です。心不全では静水圧性肺水腫となり、ARDSのようなびまん性肺胞障害(DAD)を伴うものは血管透過性亢進性肺水腫となります。両者が混合した病態も存在します。急性呼吸促迫症候群(ADRS)は、何らかの原因により活性化された好中球が肺内に集積して蛋白分解酵素や活性酸素を放出し、肺の微小血管内皮や肺胞上皮細胞が損傷されて血管透過性亢進性肺水腫に至ったものです。肺水腫の初期にはすりガラス陰影ですが、肺胞内が水で充満

すると浸潤影となり、さらに肺外にまで広がると胸水が溜まります。

心原性肺水腫の典型的な陰影はbutterfly shadowという肺の中枢部を中心とした陰影です。末梢肺に水分が溜まりにくいのは、リンパ管が発達しているため水分の回収がしやすいこと、末梢肺は動きが大きく水分の回収に有利に働くことが原因と考えられています。そのかわり、肺の末梢において小葉間隔壁の肥厚によるKerley B lineがみられます。

心原性肺水腫

多くは急性に発症し、交感神経活性化により冷汗を伴います。頸静脈怒張や末梢の浮腫を認めます。聴診ではⅢ音および両側下肺野を中心にcracklesが聴かれます。

胸部XP検査では心陰影か拡大し、肺門血管陰影の増強、上肺野血管の拡張、蝶形陰影、kerley B line、胸水貯留がみられます。

非心原性肺水腫

通常、徐々に進行します。低酸素血症が強く、それによる意識低下がおこることもあります。冷汗、頸静脈怒張、浮腫は通常みられません。両側にびまん性のcracklesが聴取されます。

胸部XP検査では、左記の心原性の所見は認めませんが、肺野に広範囲にびまん性の陰影を認めます。

縦隔陰影

縦隔は、左右の肺の間にある器官の集まりです。心臓、大動脈、大静脈、肺動脈、肺静脈、気管、気管支、食道が存在します。

心臓は左右の肺の間に存在し、中央よりやや左よりにあります。心臓の大きさは、心臓病の有無をみる一つの基準です。心臓の横幅を胸郭の幅で割った値を心胸郭比（Cardio-Thoracic Ratio:CTR)と言います。この数値が0.5より大きいと、心陰影拡大と判断し、何らかの心疾患を疑う根拠の一つとなります。疾患によってはいずれかの腔が拡大してきますので、レントゲン写真で心臓の形をみると、どの腔が大きくなっているかの見当をつけることができます。心嚢水が貯留すると独特な形になりますので、貯留を疑うことができますが、心臓の大きさや心嚢水の貯留などは、心臓超音波検査(UCG)の方がはるかによくわかり、加えて心臓の動きや血流もみることが出来ますので、心臓疾患を疑ったときは、UCGを行うことが勧められます。

大動脈疾患で、見落としてはいけないのが、大動脈瘤です。破裂すると命に関わります。胸部XP写真で大動脈径の拡大が疑われたときは、CTで大動脈瘤の有無を確認することが必要です。

肺の副雑音　（呼吸運動に伴って発生する異常音：総称してラ音とも言います）

音の性質		名称	擬音	発生時期	原因等
連続性副雑音	高音性	wheeze (400Hz以上)	ピーピー	強制呼気＞呼気＞吸気	細い気管支の狭窄(断面積が1/5以下)により気道壁自身が振動して発生する。気管支喘息等。
	低音性	rhonchi (200Hz以下)	グーグー	強制呼気＞呼気＞吸気	太い気管支の軽い気道狭窄により発生する。
断続性副雑音	捻髪音	fine crackles	パチパチ パリパリ	吸気終末	閉塞した小気道の急激な開放による。 間質性肺炎等。スリガラス陰影時に聴取。
	水疱音	coarse crackles	ブツブツ	吸気初期	比較的太い気道内の分泌物による液体膜が破裂することによる。浸潤影の存在を示唆。肺炎、肺水腫等

200Hz～400Hzの連続性副雑音は、wheezeとするかrhonchiとするかはcase by case。
ストライダー(stridor)は、吸気だけに聞こえる連続性雑音で、主に声帯より上部の狭窄により、頸部で最もよく聞かれる。

ＣＴ (computed tomography)

様々な方向からＸ線の透過性を測定し、断面写真を組み立てる検査機械です。

エネルギー積分型検出器を用いる現行のCT(EID-CT)では、X線を固体シンチレータで受け止め、発生した光をフォトダイオードで計測して間接的にX線の強度を計測しています。

新たに開発されたフォトンカウンティングCT(PCCT)では､X線が半導体に入射した際に生じる電子を直接計測します。検出器にはカドミウムとテルルが使用され､検出器サイズを小さく出来るため高分解能を､直接変換のため被爆量低減を､エネルギー情報による物質弁別を実現できるようになります。

CT値：画素(ピクセルもしくはやボクセル)には画像濃度値のことをCT値と呼びます。空気を-1000、水を0、緻密骨を+1000 としたときの値が割り当てられます。
単位は、Hounsfield unit value (HU) と言われ、発明者の名にちなんでいます。

CT検査画像リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/ct.html

頭部ＣＴ

脳血管疾患の救急医療において、頭部CTでの最も大きな役割は、脳出血と脳梗塞の鑑別です。出血すると血液が白く写ります。
梗塞の初期は、積極的な診断はやや苦手です。

Early CT sign(早期虚血サイン)

脳梗塞の初期(発症から数時間後)に単純CTでみられる変化です。脳動脈が閉塞して虚血に陥ると、ATP産生が低下してNa^+-K^+能動輸送が停止し、灰白質の細胞内にNa^+が貯留して水分子が取り込まれて細胞性浮腫が起こり、CT値が低下します。皮髄境界消失､レンズ核の不明瞭化､脳溝の消失等がみられます。わずかな変化ですので、読み取るのが難しい場合がありますが、不可逆的組織障害を示します。中大脳動脈領域の早期虚血性変化をスコア化すｒるASPECTSがありますが、正確に見極めるのは難解です。その後低吸収領域として可視化されますが、亜急性期に一時的に再度不明瞭化することがあり、fogging effectと言います。血管内の血栓はCT値が高く、hyperdense artery signがみられます。

脳出血増大を予測する所見

blend sign:単純CTで、血腫の高吸収域内に低吸収域が混在する所見です。
spot sign：CT angiography(CTA)にて、造影剤の漏洩を示す点状の高吸収域です。

脳出血の手術適応

被殻出血：血腫量31ml以上でJCS20～30(強い刺激を与えると覚醒するレベル)
小脳出血：径3cm以上で神経所見の悪化･水頭症を来している場合
皮質下出血：脳表から1cm以内
脳動静脈奇形･もやもや病
視床脳幹出血：脳室穿破、脳室内出血への脳室ドレナージ
脳圧亢進：外減圧術による脳ヘルニアの解除

脳梗塞の場合、発症4.5時間以内であれば、静注血栓溶解療法で血管を開通させて、脳梗塞の範囲を小さくすることができます。カテーテルを使って直接血栓を取り除く手技もあり、発症24時間以内であれば、予後改善が期待できます。くも膜下出血は脳表の血管からの出血でおこり、強烈な頭痛を伴います。脳の外側のくも膜下腔に血液が漏れ出し、CTで白く写ることで診断可能です(右図)。アミロイドアンギオパチー(CAA)はアミロイドβ蛋白が脳の小血管壁に沈着することにより血管の脆弱性を招き、脳出血を起こす疾患です。MRIのT2*強調画像で、皮質･皮質下に多発する脳微小出血や脳表ヘモジデリン沈着がみられます。〔541～542頁参照〕
意識評価には、Japan Coma Sceleもしくは Glasgow Coma Scaleが使用されます。

Japan Coma Scale(JCS:3-3-9度方式)

I　刺激しないでも覚醒している
1　だいたい意識清明だが、今ひとつはっきりしない
2　時、場所または人物がわからない
3　名前または生年月日がわからない

II　刺激すると覚醒する～刺激を止めると眠り込む
10　普通の呼びかけで容易に開眼する
20　大きな声または体をゆさぶることにより開眼する
30　痛み刺激と呼びかけを繰り返すと、かろうじて開眼する

III　刺激しても覚醒しない
100　痛み刺激に対し、はらいのけのような動作をする
200　痛み刺激に対し手足を動かしたり、顔をしかめる
300　痛み刺激に反応しない

付　"R"：不穏　"I"：糞尿失禁　"A"：自発性喪失
例　20-R

Glasgow Coma Scale(GCS)

15点(正常)で、最低点は3点(深昏睡),8点以下(重症)

E：開眼(eyeopening)	自発的に…4
	言葉により…3
	痛み刺激により…2
	開眼しない…1
V：一言語音声反応(verbalresponse)	見当識あり…5
	混乱した会話…4
	不適当な単語…3
	無意味な発声…2
	発声が見られない…1
M：運動反応(bestmotorresponse)	指示に従う…6
	痛み刺激部位に手足を持ってくる…5
	痛みに手足を引っ込める(逃避屈曲)…4
	上肢を異常屈曲させる(除皮質肢位)異常な四肢屈曲反応…3
	四肢を異常進展させる(除脳肢位)…2
	まったく動かさない…1

記載例 ／ E2　V2　M3　=　7

くも膜下出血のCT像とMRI像

くも膜下出血は、迅速性で上回るCTにて通常は診断されますが、MRIのFLAIR像でも診断可能です。CTではヘモグロビン値に依存して吸収値が増しますので、時間とともに低下し、発症当日の診断率は92%、翌日は86%、一週間後では50%に低下します。MRIのFLAIR像では、信号強度が蛋白濃度に依存しますので、急性期を過ぎてからも診断可能です。事情が許せば、CTとMRIの両者を併用すると診断はより確実になります。同時にMRAも行えば脳動脈瘤もわかります。

くも膜下出血では、再出血の防止が最重要であり、収縮期血圧を140mmHg以下に保ちます。出血源の脳動脈瘤が同定された場合は、可能であれば即日に開頭クリッピング術やコイル塞栓術を行います。くも膜下出血後の脳血管攣縮に対し、エンドセリン受容体拮抗薬のクラゾセンタンが予防に有用です。なお、主幹動脈の狭窄を起こす脳血管攣縮より、末梢の病的変化による虚血が遅発性脳虚血の原因となり、予後に影響すると考えられています。

頭痛の精査を行う基準

臨床的にはOttawa SAH Ruleがあり、40歳以上、頸部痛あるいは項部硬直の存在、目撃された意識消失、労作時の発症、雷鳴頭痛(頭痛のピークが発症から1分以内)、診察時の頸部屈曲制限の6項目のうち1つも満たさなければ、くも膜下出血はほぼ否定できます。逆に1時間以内に痛みのピークを迎えた頭痛がある神経障害のない成人の場合、1つでも該当すれば精査が必要です。

脳動脈瘤からのマイナーリークの頭痛は軽度であり意識障害も伴いませんが、破裂同様にsudden onsetです。後日破裂する可能性があります。片側の散瞳はは、同側の動眼神経が内頸動脈後交通動脈分岐部の脳動脈瘤に圧迫されている場合にみられます。〔539頁参照〕

共同偏視は、同側の大血管閉塞等による大脳半球障害を疑わせるサインです。

外部参照　頭痛の診療ガイドライン 2021　https://www.jhsnet.net/pdf/guideline_2021.pdf

胸部ＣＴ

CT検査が有用な臓器に肺の検査があります。胸部レントゲン撮影(胸部XP)は、ほとんどの医療機関にあり、安価で手軽に低被曝で撮影できるので胸部疾患では重宝されますが、診断能力でははるかにCTが上回ります。胸部XPでは様々な陰影の重なりをみているので、病巣そのものの陰影をみることは時に困難です。肺癌の場合、レントゲンで検出するには、周りの肺とコントラストを出すためには1cm以上の大きさが必要ですが、CTではより小さい癌も検出可能です。肺気腫や肺嚢胞もCTでは容易に診断をつけることができます。

気道の解剖：気道は喉頭までの上気道とその奥の下気道に分かれます。下気道は、気管(20)、主気管支(10)、葉気管支(7)、区域気管支(2～7)、細気管支(0.5～2)、終末細気管支(0.5)、呼吸細気管支(0.3)、肺胞管(0.1)、肺胞嚢により分かれます()内は直径mm。
呼吸細気管支以遠が、ガス交換を行います。

肺の解剖：成人肺は、左右とも約1kgであり最大2～3Lの空気を入れることが可能です。肺胞管、肺胞嚢、肺胞、肺胞上皮細胞からなります。肺胞は約3億個存在し、総表面積は100m^{2}に達します。ガス交換は、肺胞-毛細血管膜を介して行われます。
(肺胞被覆膜-肺胞上皮細胞-基底膜-血管内皮細胞を介する拡散)

肺実質は肺胞上皮細胞と肺胞を指し、肺間質はガス交換の場を提供する骨格的な部分で結合組織等より成ります。狭義の間質は肺胞壁を構成する支持組織であり、広義の間質は気管支血管、胸膜、小葉間隔壁等の支持組織です。

ground-glass opacity(GGO)

肺血管と気管支辺縁を透見できる程度の肺野濃度の上昇です。すりガラス陰影とも言います。非定型肺炎の他、様々な疾患でみられます。過敏性肺炎ではGGOの中に小葉中心性の結節が混在します。径3cm以下のものは、ground glass nodules(GGN)と言います。

consolidation(浸潤影)

血管影が認識できない均一な高吸収域です。肺胞腔が滲出物等で充満するとおこります。べったりとした白い均質な陰影となります。肺炎、肺水腫、肺胞出血、器質化肺炎でみられます。

air bronchogram

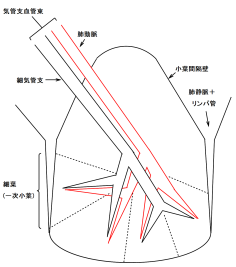
浸潤影の中の気管支内に空気が存在し、数ミリ幅の気管支透亮像がみられることです。

crazy-paving appearance

陰影中に小葉間隔壁の肥厚を示すメロンの皮様の細かい網目状の陰影を認めるものです。肺胞腔内への異常物質の貯留と小葉間隔壁の肥厚が存在する場合に表れます。ARDS、重症化したCOVID-19肺炎、肺胞蛋白症でみられます。

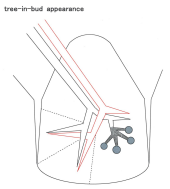
肺の小葉構造と肺疾患の分類

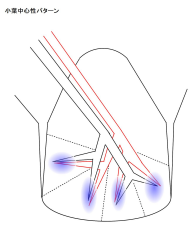
肺は1cm四方程度の大きさの小葉の集合体です。小葉の中心には、肺動脈、細気管支よりなる気管支血管束があります。小葉は複数の細葉よりなり、細葉は終末細気管支の支配する領域です。小葉の周囲は小葉隔壁で囲まれ、小葉隔壁には肺静脈とリンパ管が存在します。小葉を二次小葉、細葉を一次小葉と呼ぶことがありますが、単に小葉という場合は通常は二次小葉を指します。小葉との関係から肺疾患を4つに分けることができます。



小葉中心性パターン

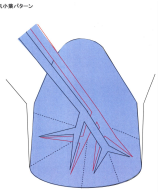
この場合の小葉は細葉を指し、経気道的な病原体侵入が一因となります。胸膜に病変が及ばないのが特徴であり、活動性結核で見られるtree-in-bud appearanceは典型的画像です。これは、径2mm程度の粒状影とその中枢側の気道の炎症と乾酪物質等による気道充満をみたもので、周囲との境界は明瞭です。非結核性抗酸菌症も同様の所見を示します。気管支肺炎、過敏性肺炎、びまん性汎細気管支炎でも見られるパターンですが、周囲との境界は不明瞭です。





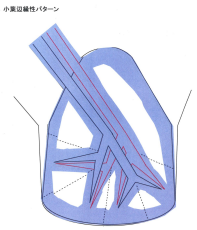
汎小葉性パターン

小葉全体に病変が広まったものです。小葉隔壁により正常部と明確に区別されます。細菌性肺炎、肺水腫、肺出血、肺胞蛋白症、ニューモシスチス肺炎でみられます。COVID-19の陰影もこのパターンが主です。



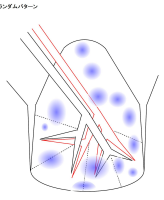
小葉辺縁性パターン

リンパ路が関与する病態であり、気管支血管束と小葉隔壁の肥厚する画像です。サルコイドーシス、悪性リンパ腫、癌性リンパ管症でみられます。



ランダムパターン

小葉中心や辺縁構造と関係のない多数の結節よりなる病態です。癌の血行性肺転移や粟粒結核でみられます。



肺胞性肺炎(大葉性肺炎)

経気道的に菌が肺胞腔に到達し、炎症性浮腫が生じ、細胞成分に乏しい多量の浸出液が産生され、Kohn孔や気道を介して周囲に広がっていきます。浸出液の貯留により葉間胸膜が圧排されて、bulging fissure signを呈し、器質化肺炎との鑑別に有用です。通常、牽引性の気管支拡張は認めません。認める場合は、特発性器質化肺炎を疑います。気管支壁肥厚や小葉中心性分岐状粒状影は低頻度です。

主な起炎菌は　*Streptococcus pneumoniae*
Klebsiella pneumoniae　*Chlamydophila pneumoniae*
Chlamydia psittaci　*Legionella pneumophila*

気管支肺炎(小葉性肺炎)

経気道的に吸入された菌が、終末細気管支や呼吸細気管支の気道粘膜を傷害し、炎症細胞が浸潤します。浸出液は少量です。病変は限局し、区域性の分布を示します。小葉中心性結節影を示し、二次小葉に拡大すれば小葉性浸潤影となります。気管支に沿ったコンソリデーションやすりガラス陰(GGO)がみられ、気管支壁肥厚や小葉中心性分岐状粒状影を高頻度に認めます。

主な起炎菌は　*Haemophilus influenzae*
Mycoplasma pneumoniae　*Moraxella catarrhalis*
Staphylococcus aureus　*Pseudomonas aeruginosa*

注：器質化肺炎(OP)は、肺の組織障害とその後の修飾反応を合わせた病態です。肺胞～細気管支の炎症及び気腔内のポリープ状の器質化組織を特徴とし、肺胞と肺胞間への炎症細胞浸潤を伴うこともあります。肺胞構造を破壊することなく消失します。特発性器質化肺炎(COP)と二次性器質化肺炎(SOP)があります。COPは、抗菌薬に反応せず、ステロイドへの反応が良好です。

新型コロナウイルス感染症の胸部CT像

発症早期では、両側下肺野背側の胸膜に近い領域に始まるすりガラス陰影が特徴です。気管支透瞭像、血管拡張所見を認めるground-glass opacity(GGO)がみられます。進行期(5～8日)では、小葉内間質の肥厚を伴うようになり、既存影に重なりcrazy-paving appearanceとなります。極期(9～13日)になると高吸収の浸潤影(consolidation)が主体となります。浸潤影が肺全体に及ぶと呼吸不全という重篤な事態となります。改善するものは回復期(14日以降)となり、すりガラス陰影や浸潤影の範囲は淡くなると同時に縮小し、収縮性変化に伴う胸膜と平行な索状影(subpleural curvilinear shadow)がみられるようになります。同一個体の同一肺葉内において、浸出期から線維化期での様々な病変が同時に存在することも特徴です。COVID-19では稀であり否定的な所見は、すりガラス陰影を伴わない区域性の浸潤影、境界明瞭な結節・腫瘤、小葉中心性陰影(粒状影、tree-in-bud appearance)、空洞、胸水、リンパ節腫大です。

結節の性状と悪性度

結節(nodule)は0.5cmから3cm以下の陰影です。似た用語に腫瘤(mass)がありますが、これは3cmを超えるものとされています。これらが存在する場合、良性悪性の区別が最も大切です。辺縁が棘状に毛羽立つspiculation、胸膜が陥入するpleural indentation、分葉状のlobulationが存在する場合は、原発性肺癌を疑います。表面が滑らかな場合は転移性肺癌の可能性があります。

結節の内部の性状として、濃度の高い solid nodule(充実性結節)、やや濃度の薄いsubsolid nodule(非充実性結節)、すりガラス様のground-glass nodule(GGN)があります。また、充実性部分とすりガラス様部分が混在したpart-solid noduleもあります。

part solid noduleは最も要注意で肺胞上皮を置換して増殖(lepidic growth)する高分化型腺癌にみられる所見です。

気管支拡張症：咳、喀痰、増悪の既往のうちの2項目があり、HRCTにて「1つ以上の区域で気管支と伴走する肺動脈の横断面において、肺動脈の径よりも気管支の内径が大きい場合に診断します。気管支径/肺動脈径≧1.5という基準もあります。
以下の形態的画像分類があります。
円柱状：気管支径の増減はなく、気管支壁は直線的で気管支の分枝が残存し、終末部は立方体状に終わります。
静脈瘤様：数珠のごとく気管支の外形が不規則に増減し、終末部は球根状の丸みを帯びています。
嚢状様：気管支の拡張が最も顕著であり、気管支を胸膜直下までたどれるが分岐が少ないことが特徴です。嚢状病変は内部に液面を形成することや、共感染の母地となることがあります。
増悪は、①咳嗽、②喀痰量/濃度、③喀痰の膿性、④呼吸困難/運動耐用能の低下、⑤疲労感/倦怠感、⑥喀血のうちの3つ以上の増悪が48時間以上持続し、治療の変更が必要な状態と定義されます。
拡張した気道を元に戻すことは出来ないため、症状のコントロールと増悪頻度の低減を図ります。喀痰中の好中球エラスターゼ(NE)や好中球細胞外トラップ(NETs)が病態と密接に関係し、IL-1βによるMUC5B等のムチンの過剰産生は、粘液線毛クリアランスを障害し感染や炎症の悪循環をもたらします。原因となる遺伝性・先天性疾患として、原発性線毛運動不全症(PCD)、原発性免疫不全症候群、嚢胞性線維症があり、PCDが最も多く6割は成人以降に診断されます。
空洞：結節内に空洞がみられることがあり、周囲に散布性の小結節や粒状影を伴うときは結核が疑われます。扁平上

皮癌でもしばしば空洞がみられます。肺膿瘍では液体が溜まり鏡面像(niveau)を形成することがあります。アスペルギルス症では、空洞内に菌球ができることがあり、空洞と菌球の間に三日月状の隙間ができます(air crescent sign)。
膿胸：臓側胸膜と壁側胸膜の肥厚がみられ、split signと言われるラグビーボールの様な形の液体貯留を認めます。

アスベスト肺(石綿肺)

アスベスト(石綿)を長期間大量吸入した場合におこるじん肺症です。肺の慢性間質性肺炎(小葉中心性の線維化)をおこし、胸膜病変、胸水貯留の合併もみられます。胸膜プラークは、低濃度暴露でも生じる壁側胸膜の病変で臓側胸膜との癒着はなく、15年以上の石綿暴露によって発生し、徐々に石灰化してゆきます。石綿暴露例の大半にみられて特異度が高いことから、石綿暴露の指標となります。びまん性胸膜肥厚は臓側胸膜の病変で、壁側胸膜との癒着を伴い拘束性換気障害の一因となり、良性石綿胸水を伴うこともあります。同肥厚は、結核や膠原病でも発生し、石綿暴露に特異的なものではありません。

胸膜中皮腫：壁側胸膜の中皮細胞が癌化したものです。30年以上の石綿の暴露により発生します。胸膜を這うように進展しますが、遠隔転移は少数です。胸壁への浸潤による痛みや、胸水貯留による咳嗽や息切れのほか、IL-6を産生するため発熱等の炎症症状を伴うこともあります。胸水のヒアルロン酸が高値となります。確定診断は、胸膜生検により行います。病理組織上、上皮型(60%)、肉腫型(10%:予後不良)、二相型(30%)に分類されます。
石綿の長期暴露は、肺癌の発生ももたらします。

アスベスト：線維状の珪酸塩鉱物です。耐火性、耐熱性、耐延性、耐腐食性に優れ、安価でもあるため、多くの建材やブレーキに使用されました。発癌性を含めた健康被害があるため、2004年より使用が禁止されています。
クリソタイル(白石綿)、アモサイト(茶石綿)、クロシドライト(青石綿)があります。
珪肺：遊離珪酸の吸入は、より短期間でじん肺症をおこし珪肺となります。結核や肺癌の合併に注意が必要です。

心臓のＣＴ

心臓の重要な疾患に、狭心症や心筋梗塞といった冠動脈疾患があります。これまで、冠動脈の狭窄の有無を調べる方法はカテーテル検査しかありませんでしたが、造影剤を使ったCT検査により、簡単に狭窄場所の有無を調べることができるようになりました。ただし、石灰化部分の狭窄度の評価は困難です。リスク評価も可能であり、陽性リモデリング、低吸収プラーク、微小石灰化、ナプキンリングサインは、ハイリスクプラークとされます。脂肪酸代謝を反映するBMIPPシンチグラフィは、虚血に対する感度が高いだけでなく、一度虚血になると1週間程度は陽性所見が持続するという特色を持っており、CT検査とともに虚血性心疾患の診断に役立ちます。

CT石灰化スコアリング(CACスコア)

非造影CTにより冠動脈の石灰化の程度を数値化するものです。石灰化の面積を元にスコアを算出します。(動脈硬化の程度　0:なし,1-10:ごく軽度,11-100:軽度,101-400:中等度,400<:高度)冠動脈の狭窄の有無は判断できませんが、心血管疾患のリスクを予測することが出来ます。生活習慣病や喫煙者が対象ですが、すでに冠動脈疾患を起こしている人は適応外です。

川崎病既往者において、CTにて冠動脈に石灰化がみられた場合は、冠動脈の局所性狭窄と将来の血栓性閉塞の可能性を示唆し、治療の検討が必要です。

fractional flow reserve(FFR)

FFRは、冠動脈に狭窄がない場合に比較して、狭窄によってどの程度冠血流が低下しているかをみる数値です。圧センサーのついたガイドワイヤーを使って、狭窄部の近位部(大動脈圧)と遠位部の圧を測定します。測定時には血管拡張薬を用いて心筋最大充血状態にします。血管抵抗が同一の場合、血流と血圧は1次相関しますので、測定した血圧より、血流がどの程度低下しているか計算することができます。FFR 0.8未満を虚血とします。同様の方法で血管拡張薬を用いずに冠血流を計算したものをinstantaneous wave-free ratio(iFR)と言います。FFRとiFRは同等の評価機能を持つものと考えられています。これまでの臨床試験ではFFRが低下していない場合は、PCIより薬物療法で治療する方が予後がよく、FFRが低下している場合はPCIを行う方が予後がよいことが示されています。

FFRは大変有用な検査ですが、侵襲的検査であるため、制約があります。非侵襲的検査である冠動脈CT検査で、FFR値を求めようというのがFFR_{CT}です。FFR_{CT}は64列以上の冠動脈CT画像をスーパーコンピューターを用いて数値流体力学解析を行いFFRを計算するものです。FFRを基準にすると、感度88%、特異度82%というデータがあります。FFR_{CT}により、侵襲的検査をせずに、予後の向上につながる適切な治療を行うことができるようになります。

冠動脈疾患以外では、肥大型心筋症に合併する僧帽弁複合体異常(乳頭筋付着部異常、僧帽弁尖の延長等)の評価に

有用です。

大動脈のＣＴ

大動脈瘤と大動脈解離

大動脈瘤は生命に直結する疾患であり、診断にCTは欠くことのできない検査です。拡大の程度、解離の有無、原因疾患により対応は異なります。〔520頁参照〕

内科的治療では、瘤拡大と破裂を防ぐため血圧管理と禁煙が重要です。一般に、胸部は50～60mm，胸腹部は60mm，腹部は50～55mm以上を手術適応としています。半年で径が5mm以上増加した場合も、手術が勧められます。60mm以上の胸部大動脈瘤の場合、1年以内の破裂率は、15.6%というデータがあります。紡錘状瘤より嚢状瘤の方が、破裂の危険性は高くなります。手術適応の基準は、手術予後と自然予後から導き出されたものであり、手術成績のよい施設では、より早期に手術が行われることがあります。感染性大動脈瘤は破裂しやすいので、より早期の手術が必要です。一般に、通常の大動脈瘤は腎動脈分枝より尾側に、感染性動脈瘤は同部より頭側に認められる傾向があります。高吸収三日月徴候(hyperattenuating crescent sign)は、壁在血栓内の解離にみられる所見であり、破裂が迫っていることを示唆する所見です。大動脈解離の単純CTでは、急性期の血栓化偽腔はhigh densityに描出され、発症後間もないことを示します。大動脈解離があるときは、しばしばDダイマーが上昇しますので、判断の目安となります。但し､発症後2時間以内や偽腔閉塞型では感度は低くなります。特異度は低いですが感度が高く､上昇を認めないときは大動脈解離の可能性は低くなります。上行大動脈に解離を認めるStanford A型は緊急手術が、下行大動脈に解離を認めるStanford B型では降圧療法等の保存的治療を行います(βブロッカーで心拍数を60未満とし、Ca拮抗薬等の併用により収縮期血圧を120mmHg以下とします)。Stanford A型でも偽腔閉塞型は、上行大動脈径が50mm以下かつ偽腔厚が11mm以下の場合は保存的治療を行うこともあります。Stanford B型でも解離に伴う合併症がある場合は侵襲的治療も行います。Stanford A型で最も多い破裂部位は心嚢です。

大動脈周囲の著明な線維化を伴う炎症性腹部大動脈瘤(IAAA)と命名された疾患があり、その約半数はIgG4-RDです。造影CTでは肥厚した外膜が造影され、造影される内腔と造影されない血栓層の3層構造となり、mantle signと呼ばれます。

腸骨動脈にも動脈瘤が発生することがあり、3cm以上は破裂の危険性があります。

Malfan症候群は、fibrillin-1をコードする遺伝子である*FBN 1*の遺伝子異常で生じる結合組織形成不全疾患であり、しばしば大動脈解離が問題となります。Loeys-Dietz症候群はTGF-β遺伝子の異常により起こる疾患で、同様に大動脈解離をおこします。fibrillin-1は、TGF-βをシグナルを制御する作用がありますので、同様の機序による病態と考えられます。ARBはTGF-βの過剰活性を制御する作用があるため治療に用いられ、抗菌薬のニューキノロンは結合組織のコラーゲン細胞外マトリックスの統合性を阻害することから同疾患には使用しないほうが安全です。

外部参照 大動脈瘤･大動脈解離診療ガイドライン 2020年改訂版
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/07/JCS2020_Ogino.pdf

腹部ＣＴ

実質臓器と言われる肝臓や膵臓の癌の診断に有力な情報を与えてくれます。そのまま撮影するプレーンCTだけでなく、造影剤を使って撮影する造影CTを加えるとさらに診断能力は上がります。造影剤の投与を工夫したダイナミックCTという撮影方法があり、肝癌､膵癌､腎臓癌の診断に有力な方法です。

肝：CTでも肝内の脂肪を評価でき、肝/脾のCT値比が1以上の場合、脂肪肝と判断できます。ただし脂肪肝がある程度進行しないと判別できず、脂肪肝の検出率は超音波検査に劣ります。血清フェリチンが高値の場合、肝臓に鉄が沈着しており、肝のCT値を上げるので、脂肪化の診断がしにくくなります。

胆石：石灰化のない5mm以下の胆石はCTの感度が低く､純コレステロール結石は描出できません。

石灰化があれば、単純CTで微小な胆石や総胆管結石を検出できます。大結石の場合、超音波検査では音響陰影により他の病変が隠されることがありますので、CTの併用は有用です。

副腎：副腎には様々な腫瘍が発生しますが、CTやMRIを何らかの目的で行った場合、偶然副腎に腫瘍が見つかることがあり、副腎偶発腫瘍と言います。DHEA-Sや男性ホルモンの分泌が高値の場合、内部CT値の不均一な場合、3～4cm以上の大きさがある場合は、悪性の可能性を考え精査をします。安易な生検は危険です。腺腫はCT値が10HU以下の低値ですが、副腎皮質癌、褐色細胞腫、転移性癌ではCT値は20HU以上となります。

尿路：尿路結石症の場合、ほぼ全ての結石を描出することが可能です。

ダイナミックＣＴ

造影剤を急速に静注し、注入早期より連続的に撮影する方法です。単純CT撮影後造影剤を注入すると、約30秒後から肝動脈に造影剤が流れ、35～40秒で肝癌が造影される動脈優位相(早期相)、約40秒後から門脈から造影剤が流れる門脈優位相、約120秒経つと肝臓全体が造影剤に染まる平衡相(遅延相,後期相)となります。それぞれの相で撮影しますが、撮影時間は施設間で多少異なり、上記秒数はおおよその目安です。肝腫瘍の種類により造影のされ方に特徴があり、質的診断をする大きな根拠となります。例えば肝細胞癌では、おもに肝動脈から栄養を得ているので、動脈優位相では強く造影されますが、門脈優位相と平衡相では周りの肝細胞に比し弱くしか造影されません。肝癌が破裂した場合は、造影剤の腹腔内への漏出がみられます。

肝臓腫瘍の中で最も多いのは海綿状血管腫です。健康診断では健常者からも多く見つかり、放置しても心配のない良性腫瘍です。動脈優位相、門脈優位相、平衡相の順に外側から内側に向かって造影剤が徐々に広がっていくのが特徴です。

膵癌は線維成分が多く乏血性腫瘍のため、ダイナミックCTの膵実質相(遅めの動脈優位相)では周囲と比較して造影効果に乏しく、相対的低吸収域として描出され、遅延相では実質と比較して相対的に高吸収域となります(肝臓の場合より撮影時間を少し遅くします)。線維性間質内では、造影剤の間質内への染み出しにより徐々に造影効果が出てきます。早期膵癌や3cm以下の小膵癌では、等吸収性を示すことが1割程度存在し検出困難なことがあります。膵実質の限局性萎縮･脂肪化による膵の括れが早期膵癌の所見としてみられ、発見に有用です。膵癌の肝転移を見つける際は、肝実質が強く造影される門脈優位相が、造影されない転移性膵癌の発見をしやすくします。

腎臓癌の70%を占める淡明細胞型腎癌では、単純CTでは腎臓と同様の吸収域ですが、ダイナミックCTの早期相では濃染され遅延相では造影剤は洗い流されます。腎良性腫瘍で最も頻度が高い血管筋脂肪腫(AML)では、単純CTで低吸収域を認め、ダイナミックCT早期相では不均一に造影され、遅延相では造影剤は洗い出されます。同疾患では、腫瘍内に動脈瘤を認め、しばしば出血の原因となります。AMLの5%はfat poor AMLとなり単純CTで低吸収とはならず、むしろ高濃度に描出されます。結節性硬化症(TSC)や若年女性の肺のリンパ脈管筋腫症(LAM)においてAMLを合併することがあります。(TSCは、種々の臓器に過誤腫ができる疾患です。LAMは主に妊娠可能年齢の女性に発症し、異常な平滑筋様細胞が肺や体軸リンパ節で増殖する腫瘍性疾患です。病態にLAM細胞が産生するVEGF-Dが関与し、リンパ管に富んだ病変を形成します。いずれの疾患もTSC遺伝子異常が関与し、mTOR阻害薬が有効です。)

消化管のＣＴ

消化管の疾患に対してもCTは有用です。腸が閉塞し血流障害をおこした腸閉塞や、腸が麻痺して蠕動運動ができなくなったイレウスの診断にも有力な情報を与えてくれます。

食餌性腸閉塞の原因として餅が多く、しばしば数日後に回盲弁近くに閉塞を起こします。餅はCTでは高吸収を示します。

消化管の出血箇所を見つけることにも使います。

造影CTを行うと、0.3～0.5mL/分以上の出血があれば、場所を同定できます。

腸管内容物のCT値は0～15HUであり、非凝固血は30～45HU、凝固血は45～70HUです。腸管内容物のCT値が60HU以上の時は、消化管内出血を疑います。

急性虫垂炎

急性虫垂炎は、虫垂の肥大、虫垂壁の肥厚、虫垂周囲の脂肪組織の濃度の上昇等で疑います。糞石は、虫垂炎の存在を疑わせるだけでなく、壊疽性虫垂炎への進展の危険因子でもありますので、積極的に手術を支持する所見と言えます。虫垂の穿孔があると、虫垂周囲に小ガス像を認めます。腹腔内膿瘍を形成すると、卵巣嚢腫と酷似した画像を呈することがあります。腹膜刺激徴候には、Blumberg徴候が汎用されますが、percussion tenderness の方が有用です。虫垂が盲腸の背側にある場合は、腸腰筋徴候が陽性となります。

消化管穿孔

消化管穿孔は、通常は立位胸部XPで横隔膜下にfree airを見つけることで診断しますが、CTではより確実な診断ができます。立位腹部XPは、撮影条件の問題でfree airを見つける感度が劣ります。上部消化管の穿孔では、消化液が腹腔内に流出するため激しい痛みとなりますが、下部消化管の穿孔では、大網で被覆されることも加わり、痛みが軽度かつ限局的に止まることもしばしばあります。穿孔の疑いがあるときは、バリウム造影は禁忌です。

炎症性腸疾患

等張性の中性造影剤を経口投与して造影CTを撮ると、活動性の評価、瘻孔・狭窄・膿瘍の有無を正確に判断することができます。しかし、原疾患がもともと発癌リスクを有するものであり、反復する被曝は好ましくありません。

造影剤腎症 contrast-induced nephropathy(CIN)

「ヨード造影剤投与後、 72時間以内に血清クレアチニン値が前値より0.5mg/dL以上または25%以上増加した場合に造影剤腎症と診断する。」と定義されています。Contrast-induced AKI(CI-AKI)とも呼ばれ、この名称が主流となりつつあります。より広い概念としてContrast-associated AKI(CA-AKI)があり、造影剤投与後48～72時間以内に発症するAKI全般を意味し、造影剤以外の原因を除外できないものも含みます。造影剤腎症は通常CKDをベースに発症し、乏尿を伴うことはまれです。経静脈造影ではeGFR＜30が、経動脈造影ではeGFR＜60がハイリスクです(経静脈投与の方が、腎臓に達するまでに希釈されるので影響が小さい)。利尿薬とNSAIDsの服用はリスクとなります。コレステロール塞栓等の除外診断は必要です。CINに至らなくても、造影剤投与2～4日後に血清Cr値はピークとなり、14日以内には投与前値に復帰します。

腎機能障害の予防として、生理食塩水の点滴投与が強く勧められています(造影剤投与1時間前より1～3ml/kg/時で3～12時間)。造影剤を抜き取るために透析を行うことは腎保護には無効です。

ヨード造影剤には、低浸透圧性と高浸透圧性があり、後者は腎機能障害の発症率が高いため、2001年より高浸透圧性造影剤の血管内投与は認められていません。

CTの逐次近似法やAIのdeep learningを活用してノイズを減少させ、低電圧でコントラストを上げて撮像することにより、50%ほど造影剤使用を減少させても、良質な画像を得ることが可能になってきています。

腎機能低下者に対する造影剤投与後の更なる腎機能悪化は、造影剤によるものか、他の原因によるものか判別がつかない場合は多く、CINの発症は以前に示された頻度より少ないとする考えが強くなっています。

FDG-PET/CT ポジトロン断層コンピューター断層融合検査

FDG(^{18}F-フルオロデオキシグルコース)は、グルコース代謝の亢進している部位に集積します。悪性腫瘍では嫌気性代謝の亢進により、炎症病巣ではマクロファージや線維芽細胞が活発な糖代謝を行うことにより集積します。頭頂から足先まで全身を検索できるため、病変部位が全くわからない癌の遠隔転移の発見や、不明熱の病巣の発見(保険適用外)に有用です。脳、心臓、腎、尿路系には生理的に集積し、筋肉や消化管は変動が大きく、集積することがあります。それ以外の部位にみられた場合は病巣である可能性を示唆します。肺腺癌、前立腺癌、肝細胞癌、低悪性度リンパ腫は代謝が低いために描出しにくいことがあります。5～10㎜以下の大きさの癌も検出しにくくなります。不明熱の病巣検索で集積がみられない場合は全身疾患が疑われ、ウイルス感染や薬剤アレルギー等が考えられます。一般的に、このような疾患は自然寛解が多くみられます。診断における有用性と高価や高被曝という欠点を考慮した使用が望まれます。

外部参照

日本医学放射線学会　ガイドライン
http://www.radiology.jp/member_info/guideline

腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2018
https://cdn.jsn.or.jp/data/guideline-201911.pdf

被曝

主なX線診断における実効線量（文部省放射線副読本）

	診断部位	実効線量(mSv/検査)	
		男性	女性
一般X線診断	頸部	0.1	0.1
	胸部	0.06	0.06
	上部消化管	8.00	7.00
	注腸	6.00	8.00
X線CT検査	頭部	0.48	0.49
	胸部	8.63	8.58
	上腹部	9.00	9.00
	下腹部	3.60	7.10
集団検診	胃部	0.6	
	胸部(間接撮影)	0.05	

様々な疾患の診断に有用なCTですが、欠点は放射線被曝をするということです。健康診断等で行う胸部XP撮影の被曝量は0.1mSV以下ですが、CT撮影や消化管造影検査ではその100倍程度の被曝となります。人は1年間で2.4mSV程度の自然被曝を受けますので、数年分の被曝を一度に受けることになります。PET/CTの場合は、^{18}F-FDGによる被曝は約4～7mSv程度で、それにCTの被曝が加わります。診断目的の詳細な画像のCTでは約8～20mSv、位置合わせのみの低線量CTでは1～5mSvです。
合計すると、PET/CTの被曝量は10～25mSv程度となります。
マンモグラフィーでは、左右の乳房を2方向からの計4回撮影すると、被曝量は0.2～0.8mSvとなります。デジタルマンモグラフィー(FFDM)の場合は、これより少ない被曝量で検査可能です。おおまかに計算すると、胸部XPと比較してマンモグラフィーは10倍、腹部CTは100倍、PET/CTは200倍となります。

ベクレル(Bq)：放射能を表す単位。
1ベクレルは、1秒間に1個の原子核が崩壊するときのエネルギー。
グレイ(Gy)：物質に放射線が当たった時の吸収されるエネルギー量。1Gyは物質1Kgあたり1ジュール(j)のエネルギーが吸収されること。
1jは、2.4calです。
シーベルト(Sv)：人体が放射線を浴びたときに、その影響を表す数値。同じ、グレイ値であっても、放射線の種類によって、シーベルト値は変わってきます。
β線・γ線は1Gy＝1Sv　α線は1Gy＝20Sv

放射線の害の多くは、被曝に伴って発生する活性酸素が遺伝子を傷つけることが原因とされています。同じ被曝量でも、一気に浴びる方が、少量を長時間浴びるより害が大きくなります。これは、人体には損傷を受けた遺伝子を修復する機能が備わっており、少しずつの破壊は修復が間に合いますが、一気に破壊されると修復不能になるためです。DNAは、2本鎖でできており、片方のみの損傷はもう片方をもとに修復可能ですが、同じ場所が2本とも損傷すると、修復不能となります。

低線量ＣＴ

被曝線量の指標であるCTDIvol値を2.5mGy以下にしたものです。主に肺癌検診に用いられ、通常の撮影と比較して被曝量を1割程度に抑えることができます。部位ごとに最適化した照射線量で撮影するCT-ACE(CT automatic exposure control)や逐次近似画像再構成法などが使用され、通常の撮影に近い画像が得られるようになりました。肺は大部分が空気の臓器ですので、線量を落としても画像の劣化は僅かですみます。ただ、縦隔の画像はノイズが大きくなる傾向はあります。肺癌検診において、偽陽性率は高くなりますが、欧米のランダム化比較試験で、肺癌の死亡率を低下させる結果が出ています。

ＭＲＩ(Magnetic Resonance Imaging)

MRIは、体の断層写真をとる医療機器です。同じく断層写真を撮る医療機器であるCTが放射線を利用するのに対し、MRIは磁力を利用します。細かいところまで見えると言う意味ではCTが優れていますが、コントラストはMRIの方が優れています。撮影時間が短いのはCTが有利ですが、MRIには被曝がない利点があります。撮影する部位や目的によって、使い分けます。3テスラの機器は1.5テスラの機器に比してノイズが少なく鮮明な画像が得られますが、やや動きに対して弱い傾向があり、心臓の撮影に関しては1.5テスラの方が有利です。
(3テスラの機器も改善されてきており、将来は優位になると思われます。)

MR検査画像リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/mri.html

頭部ＭＲＩ

脳血管障害

脳梗塞は脳の血管が詰まる疾患であり、いち早く見つけて血管を再開通させることが治療の第一目標となります。MRI検査は、病巣の機能回復が不可能な部分と、まだある程度の残存血流があり可逆性が残っている部分(ペナンブラ)を予測し、血栓溶解療法の是非を決める有力な手段となります。心房細動等に起因する心原性の脳梗塞は、側副血行路の発達が乏しいため、しばしば広範囲の梗塞、高度の脳浮腫、出血をもたらします。

脳梗塞

発症1時間以内に、拡散強調画像(DWI)にて血管が閉塞し壊死に陥っている部分(虚血性コア)が白く示されます。灌流画像(PWI)を撮影すると、虚血性コアの周りに灌流低下領域を含めた範囲が示され、血流の再開により救済できるペナンブラの領域の情報を得ることができます。この範囲の違いをdiffusion-perfusion mismatchと言い、ペナンブラ領域が大きいほど、血栓溶解療法の期待が持てます。虚血性コアの大きさは、予後に関連し、体積が70mlを超えると、脳出血を来す可能性が増えます。DWI-FLAIR mismatchも治療を含めた診断に有用です〔549頁参照〕。T2*強調画像では、塞栓子が著明な低信号として検出されることがあります。慢性期になると梗塞部位は、DWI低信号、T2強調画像高信号、T1強調画像低信号となります。脊髄梗塞でもDWIは有用ですが、難しい場合がしばしばあります。脊髄腫脹に対してグリセオール等による対応が必要です。

脳出血

高血圧による細動脈硬化で中膜平滑筋細胞が減少して末梢で微小動脈瘤が形成され、破綻することが一因です。脳出血ではヘモグロビンの変化に伴い、画像が経時的に変化します。出血直後は血腫はオキシヘモグロビンで構成され、T2強調画像は軽度高信号となりますが、凝固するにつれてデオキシヘモグロビンが増加し、T2強調画像は著明な低信号となります。デオキシヘモグロビンは、血腫の周辺から酸化され、メトヘモグロビンとなりT1強調画像高信号となります。メトヘモグロビンは、赤血球内に止まるときはT2強調画像低信号ですが、赤血球膜が破れ組織に流出してフリーメトヘモグロビンになるとT2強調画像高信号となります。慢性期になりヘモジデリンとなると、T1強調画像、T2強調画像ともに低信号となります。急性期にDWIが高信号となることがあり、脳梗塞との鑑別が必要です。

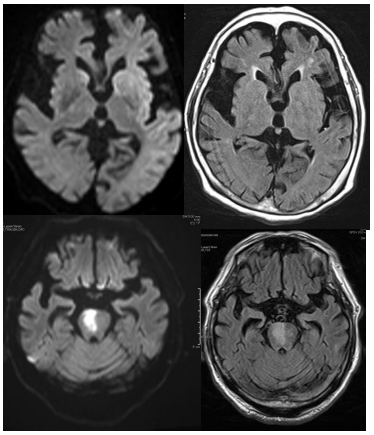
脊髄出血には、T2*強調画像が有用です。頸髄～上位胸髄の後外側に多くみられ、後頸部～肩の疼痛や麻痺がみられます。

一過性脳虚血発作(TIA):以前は、24時間以内に完全に症候の消失があれば画像上の梗塞巣の有無にかかわりなくTIAと診断してきました。現在は、急性梗塞の画像所見があるものは脳梗塞とするという定義となり、診断には画像検査が必須となりました。90日以内に1割が脳卒中を発症し、その約半数は48時間以内に発症します。脳梗塞の予防に、非弁膜症性心房細動ではワルファリンかDOACを使用し、動脈硬化由来のものに対しては抗血小板薬を使用します。

血腫中のヘモグロビン成分	鉄	病期	T1強調画像	T2強調画像	CT
オキシヘモグロビン	Fe^{2+}	1日以内	等or軽度低信号	等or軽度高信号	高吸収
デオキシヘモグロビン	Fe^{2+}	1～3日	等or軽度低信号	著明な低信号	高吸収
赤血球内メトヘモグロビン	Fe^{3+}	亜急性期	高信号	低信号	高吸収
赤血球外メトヘモグロビン	Fe^{3+}	亜急性期	高信号	高信号	低吸収
ヘモジデリン	Fe^{3+}	慢性期	低信号	低信号	低吸収

血栓溶解療法

発症後、4.5時間以内に行うことが基本です。発症時刻不明の場合、DWIで高信号だがFLAIRで信号変化がない場合は、4.5時間以内とみなして行うことが可能です。これは、FLAIRは変化が生じるまで4時間以上を要するためです（DWI-FLAIR mismatch)。図の左側はDWI、右側はFLAIR mismatchは、上段はあり、下段はなし。



1ヵ月以内の脳梗塞の既往がある場合は、出血のリスクがあるため適応外です。

血栓溶解療法中及び治療後24時間以内は、収縮期180mmHg未満かつ拡張期105mmHg未満に血圧をコントロールして出血を防ぐ必要があります。カテーテルを使った機械的血栓回収の場合は発症24時間以内であれば治療可能です。内頸動脈や中大脳動脈等の主幹動脈では、血栓溶解療法の成功率は低く、血栓回収療法の方が有用です。脳卒中治療ガイドライン2021(改訂2023)において、後方循環系(脳底動脈等)にも有用であることが付け加えられました。

動脈内の血栓は、T2*強調画像におけるsusceptibility vessel sign(SVS)という低信号域がみられることがあり、血栓溶解療法単独では効果が得にくいことを予測させます。

脳梗塞類似の症状を示し、血栓溶解療法が禁忌の疾患に頸椎(髄)硬膜外血腫があります。突然の頸部痛と顔面と舌の麻痺を伴わない片麻痺が特徴です。大動脈解離に伴う脳梗塞も血栓溶解療法が禁忌です。同疾患では、意識障害(78%)、左片麻痺(74%)がみられ、血行動態の変化により、神経症状が変動することが特徴です。

日本では、血栓溶解療法に使用できる薬剤はalteplaseのみですが、米国では半減期を延ばしてワンショット静注治療が可能なtenecteplaseが使用されています。日本国内で、現在治験中です。また、新規血栓溶解薬であるTMS-007(JX10)が治験中であり、梗塞発症12時間後までの症例で有効性が示されています。

ラクナ梗塞

大脳深部白質や脳幹を還流する穿通枝の閉塞による1.5cm以下の小さな梗塞です。運動麻痺、感覚障害、失調、構音障害等の症状がありますが、無症状で脳ドック等で発見されることもあります。高血圧による細動脈硬化のために小血管が詰まるだけでなく、血液成分の血管外への漏出が病態ということがわかってきました。血圧の適正化が進行を防ぐために重要です。MRIのT2*画像で微小出血を認める方は、発症リスクが高いという報告があります。

脳静脈洞血栓症

脳卒中の0.5～1%を占め、頭痛が高頻度に認められます。他の脳血管疾患では少ない痙攣が多いことは特徴です。進行性の増悪と症状の動揺がみられます。血栓は、急性期はT1で等信号、T2で低信号、亜急性期(6～15日)はT1,T2ともに高信号、以後はどちらも等信号となります。

磁化率強調画像(susceptibility weighted imaging(SWI))は、血栓を高感度で低信号として描出し、検出に有用です。〔549頁参照〕

MRIによる脳内出血の検出

脳内の出血の検出は、MRIが以前は苦手とした部分ですが、T2*強調画像という撮影方法が使われ出し、脳出血の検出において有用な検査となりました。〔549頁参照〕

脳梗塞の再発予防には、3ヵ月程度抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)を行い、その後は出血合併症を防ぐために抗血小板薬の単剤療法に切り替えます。その際は、アスピリンを中止しP2Y12受容体阻害薬を残すことが主流になっています。日本では、シロスタゾールを使用したDAPTも考えられています。

FLAIR画像で無症候性白質病変を認めたのみでは、抗血小板療法は適応とならず、T2*強調画像

で脳微小出血(CMB)を認める場合は脳出血のリスクがあります。

脳動脈瘤

MRAは、造影剤を使わずに血管を描出し撮影する方法であり、脳動脈瘤を見つけることに役立ちます。血管の分枝部には嚢状動脈瘤が、それ以外の場所には紡錘状動脈瘤ができます。脳動脈瘤は健常人の4%に見つかります。動脈瘤が破裂すると、くも膜下出血をおこし、突然激しい頭痛(雷鳴頭痛)に襲われます。7mmを越える動脈瘤やブレブと呼ばれるこぶのある動脈瘤は破裂の危険性が高くなります。前交通動脈瘤や内頸動脈-後交通動脈分枝部瘤は破裂しやすい動脈瘤です。後者は、しばしば動眼神経を圧迫し散瞳させます。(下記参照)

常染色体顕性多発性嚢胞腎(ADPKD)にしばしば合併しますので、診断した時は脳動脈瘤の有無の精査が必要です。

PHASES aneurysm risk score：未破裂脳動脈瘤の破裂リスクを予想するスコアです。人種(日本人 5点,フィンランド人 3点,そのほかの欧米人 0点)、高血圧(あり 1点,なし 0点)、年齢(70歳以上 1点,70歳未満 0点)、サイズ(7.0mm未満 0点,7.0～9.9mm 3点,10.0～19.9mm 6点)、他の脳動脈瘤破裂の既往(あり 1点,なし 0点)、脳動脈瘤の部位(内頸動脈 0点,中大脳動脈 2点,前交通動脈 4点)の合計点から5年間の破裂率を予測します。2点以下0.4%、3点0.7%、4点0.9%、5点1.3%、6点1.7%、7点2.4%、8点3.2%、9点4.3%、10点5.3%、11点7.2%、12点9.9%、12点以上17.8%

脳動脈瘤の処置

脳動脈瘤の5年間破裂率は、上記のスコアのごとく予測されます。破裂の可能性が高い動脈瘤の場合は、開頭して動脈瘤にチタン製クリップをはめるか、カテーテルにて白金製コイルを動脈瘤内に入れて、凝固させて破裂を防ぎます。動脈瘤のできた場所や、動脈瘤の形により選択します。トラッピング法と言って、脳動脈瘤の中枢側と末梢側で血管を結紮あるいはクリッピングして脳動脈瘤への血流を遮断する手術方法もあります。この場合、末梢の血流を確保するため、バイパス術を併用することがあります。フローダイバーターと言われる目の細かいステントを挿入し、動脈瘤内の血液が淀むようにして瘤内の血栓化を促進する方法もあります(半年で75%、1年で85%が血栓化します)。破裂動脈瘤に対しては、72時間以内に上記の処置が必要です。破裂後、数日から2週間までの間は、脳血管れん縮による脳梗塞が発症する可能性があります。〔529頁参照〕

脳動脈解離

くも膜下出血の原因となります。欧米では頭蓋外内頸動脈の頻度が高いですが、日本では頭蓋内椎骨動脈に多いのが特徴で、63.4%というデータがあります。特に後下小脳動脈が分枝する部位に多くみられます。動脈解離では出血だけでなく閉塞による脳梗塞の危険性もあります。一般に解離が内皮と中膜の間で起こると梗塞が、中膜と外膜の間で起こると出血となる傾向があります。梗塞部位は小脳(45.9%)と延髄外側(40.7%)が大部分を占めます。3D-CT血管造影でfusiform dilatationという紡錘形の拡張や、pearl and string signという血管の拡張と狭窄がみられることが特徴です。解離のみで激しい後頸部や後頭部の頭痛を起こすことがあり、後頭神経痛との鑑別が必要です。くも膜下出血を起こすと、血腫が脳幹周囲の後頭蓋窩にみられます。Ehlers-Danlos症候群や線維形成不全は発生しやすい基礎疾患です。繰り返す雷鳴頭痛は、解離やSAHより可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)を考えます。

動眼神経麻痺：瞳孔を支配する副交感神経は動眼神経の表面を走行するため圧迫により障害を受けます。海綿静脈洞内動脈瘤や上小脳動脈-後大脳動脈分岐部動脈瘤でも上記同様に散瞳をきたすことがあります。外眼筋を支配する神経は動眼神経の中央を走行し、糖尿病等で障害されます。

動眼神経麻痺を起こす疾患に、頸動脈海綿静脈洞瘻とTolosa-Hunt症候群があります。いずれも一側性の眼窩部痛があり、前者は眼球突出・結膜の充血・心拍に一致した血管雑音があり、後者は肉芽腫様病変を伴い、滑車神経・外転神経の障害や三叉神経第1枝の感覚障害も発生します。前者は視力障害を防ぐために塞栓術を行い、後者はステロイドが著効します。

後頭神経痛：後頭部や項部の痛みを生じる神経痛です。首や肩の筋肉の緊張や頸椎の異常による神経の圧迫等が原因です。脳動脈解離との違いは、数秒～数分の痛みの反復で持続痛でないこと、両側性がありうること、他の神経症状を伴わないこと等です。脳動脈解離は雷鳴頭痛、後頭神経痛は電撃痛と表現されることがあります。側頭動脈炎は、拍動性の痛みであること、耳の前を通る側頭動脈に沿って圧痛があること、咀嚼時痛があること、視力低下や複視があること等が特徴です〔307頁参照〕。帯状疱疹は、痛みが皮疹より先行する場合があり注意が必要です。後頭神経痛の治療はNSAIDs、プレガバリン等の服用や神経ブロック等を行います。大後頭神経ブロックの場合は後頭隆起から2～3cm外側に注射します。

ワレンベルク症候群

延髄背外側部を支配する後下小脳動脈(PICA)領域の循環障害により突然発症する神経疾患です。血栓症、塞栓症、動脈解離等による閉塞が、後下小脳動脈もしくは椎骨動脈に起こることが原因となります。動脈解離は若年者にもしばしば起こります。後頭部痛、嘔吐、回転性眩暈、嚥下障害、嗄声、ホルネル症候群(同側)、小脳失調(同側)、温痛覚麻痺(同側顔面・対側頸部以下)など、梗塞が起こる範囲に従い症状が現れます。延髄の前側にある錐体路は、障害を受けません。

MRIの拡散強調画像で高信号を認めますが、一般に脳幹の病変はテント上の病変と比較して出現までに時間を要することがあります。このため、画像上変化が見られなくても臨床症状から疑われる場合は、再検する必要があります。

脳梗塞の治療に準じ、t-PAの投与や血管内治療を行います。椎骨動脈解離を認める場合は、くも膜下出血を合併する可能性があるため抗血栓療法は慎重さが求められます。

ホルネル症候群

眼瞼下垂（瞼裂狭小)、縮瞳、顔面の発汗低下を3主徴とする疾患です。障害部位と同側の交感神経系の障害によりおこります。縮瞳は軽度です。眼圧低下も伴います。交感神経は視床下部より脳幹、脊髄を経て髄外に出、一旦肺尖部まで降りた後、発汗神経は外頸動脈に沿って、瞼、眼球への神経は内頸動脈眼に沿って上行し、その後頭蓋内にもどり役割を果たします。この経路の途中で、神経が障害されるとホルネル症候群となります。中枢性ではワレンベルク症候群、末梢性ではパンコースト型肺癌でおこります。シャイ-ドレーガー症候群では交代性ホルネル症候群が出現します。

注：シャイ・ドレーガー症候群、線条体黒質変性症、オリーブ橋小脳変性症は、病理学的に同一疾患であることが判明し、多系統萎縮症(MSA)と呼ばれるようになっています。

脳の脱髄疾患

多発性硬化症(MS)の病変はT2強調画像で高信号、T1強調画像で低信号となります。通常、病変は左右非対称です。脳室に垂直方向に長い卵円形(ovoid)の白質病変が特徴的です。これをDawson's fingerと呼び、矢状断FLAIR画像が有用です。脊髄では2椎体以内で脊髄辺縁に寄る小病変が多くみられます。初期の病変ではガドリニウム(Gd)にてリング状もしくは結節状に造影され、造影されない病変との混在は時間的多発を示します。皮質や基底核に接する部分でリング状の増強効果が途切れるopen ring signは診断に有用です。〔449頁参照〕

治療薬であるフィンゴリモドやナタリズマブ等のDisease-Modifying Drug(DMD)は、免疫抑制作用によりJCウイルスが活性化し、進行性多巣性白質脳症(PML)が発症することがあります。MS病変との鑑別を要し、PMLでは境界不明瞭な病変が皮質や皮質直下にしばしばみられます。

視神経脊髄炎(NMOSD)では、3椎体以上の病変がみられ、脊髄の灰白質の中央部分に病変が主に認められます。時にT2強調画像横断像にて著明な高信号部位がみられ、bright spotty lesionと言われます。発症時にT2/FLAIRにて3,4脳室周囲や延髄背側に高信号がしばしば認められます。Gd造影T1強調画像で高信号となり、視交差を含む視神経病変がみられます。脳皮質下や深部白質にも病変が出現することがあります。

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)では、皮質下白質、基底核、視床にT2強調画像にて高信号が多発性、非対称性にみられます。臨床所見に遅れて画像所見を示すことがしばしばあります。

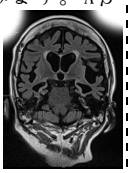
脳の変性疾患

代表的疾患であるパーキンソン病(PD)はMRIでは著変を認めませんが、垂直性注視麻痺等の症状を示す進行性核上性麻痺(PSP)では、中脳被蓋が萎縮し、矢状断で鳥のくちばしのように見えhumming bird appearanceと言われます。^{123}I-MIBG心筋シンチや嗅覚に異常がなく、レボドパの効果に乏しいことが、PDFと異なります。

PML免疫再構築症候群(PML-IRIS):PML発症後に免疫状態が回復する過程で生じ、神経症状の悪化がみられます。脳全体の炎症がみられ、脳血液関門が破綻します。病変が浮腫状になり、MRI検査ではPMLで造影されない病変がPML-IRISでは造影されるようになります。

アルツハイマー型認知症
Alzheimer type dementia：ATD

記憶障害を中心とする認知機能障害をもたらす疾患で、認知症の50～60%を占めます。後部帯状回の血流低下に始まり、大脳皮質、海馬、前脳底部で神経細胞死がおこります。病理学的には神経細胞外の老人斑と神経細胞内の神経原線維変化を認めます。検鏡には鍍銀染色が有用です。老人斑の中心にはアミロイドβが蓄積し、神経原線維変化はリン酸化tauを多く含みます。Aβ前駆体蛋白(APP)やAβ切断酵素であるプレセニリンに遺伝子変異が認められます。MRIでは海馬、側頭葉先端、頭頂葉の萎縮が強く起こり、側脳室下角が開大します。脳血流の低下はADに最も早期にみられる所見です。



コリンエステラーゼ阻害薬により、アセチルコリンの分解を防ぎ、シナプス伝達効率を上げることが主たる治療です(副作用は、悪心、下痢、めまい、徐脈)。NMDA受容体拮抗薬のメマンチンは、グルタミン酸刺激から神経細胞を保護します(興奮や焦燥に有効。副作用は、ふらつき、頭痛、便秘、血圧上昇、眠気)。凝集アミロイドβプラークの前駆物質である可溶性アミロイドβ凝集体(プロトフィブリル)を標的とした抗体薬であるレカネマブが承認され、さらに脳内に沈着したアミロイドプラークを標的とした抗体薬のドナネマブも2024年8月1日に承認されました。共に軽度認知障害(MCI)もしくは軽度認知症が適応です。アミロイドPETは、同薬の使用の可否と治療効果の判定(1年後を目安に行い、除去が確認されれば治療完了、不十分であれば継続)に有用です。アルツハイマー型認知症では、記憶障害が出現する前に嗅覚機能障害が出現しますので、MCIのスクリーニングに有用です。抗タウ抗体も治療薬として開発中です。

レヴィ小体型認知症
dementia with Lewy bodies：DLB

認知症の10%程度を占め、幻視、せん妄、レム睡眠行動障害(筋緊張を伴わないレム睡眠)、便秘、嗅覚障害、パーキンソニズム(運動緩慢、静止時振戦、筋強剛)が存在する疾患です。左右差は少なく、振戦より無動が目立ちます。これらの症状の程度が日によって大きく変動するのが特徴です(ADは症状の日内変動はありますが、このような変動はありません)。海馬の障害は軽度で、記憶障害は強くありません。β構造に変化したαシヌクレイン蛋白を主成分とするレビー小体が大脳皮質や自律神経系に広範に出現します(特にアセチルコリン起始核であるMeynert基底核に好発し、AD以上にコリン作動性神経細胞が変性・脱落しています)。病的αシヌクレインは、プリオン様に正常αシヌクレインに伝播します。MRIではアルツハイマー病と異なり内側側頭葉の萎縮は軽微ですが、SPECTやPETで後頭葉の血流や糖代謝の低下がみられます。ドパミントランスポーターシンチグラフィでは、基底核の集積が低下します。^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィーで交感神経節後線維末端の変性による取り込みの低下を認め、他の認知症と鑑別する感度は98%、特異度は94%あり、診断に極めて有用です。治療はコリンエステラーゼ阻害薬、レボドパ、ゾニサミドを使用します。抗精神病薬を使用する際は過敏性に注意が必要です。認知症のない幻視を生ずる疾患にシャルル・ボネ症候群があります。

前頭側頭型認知症(ピック病)
frontotemporal dementia：FTD

前頭葉と側頭葉前方部に変性を起こす認知症です。tau、TAR DNA binding-protein of 43kD(TDP-43)等の蛋白蓄積が原因と考えられています。病識欠如、多幸、脱抑制があり、しばしば社会性に欠ける行動をとります。常同・強迫行動も見られます。行動障害の強いbvFTD、言語障害の強いPNFA、両者を併せ持つSDがあります。MRIでは前頭葉、側頭葉前部の萎縮があり、しばしば左右差を認めます。PETやSPECTにおいては同部位の血流および代謝の低下がみられます。

血管性認知症　vascular dementia：VD

虚血性脳血管障害によって起こる認知症です。認知症の20～30%を占めますが、65歳以下に限れば、最多の認知症です。卒中後認知症、多発梗塞性認知症、ビンスワンガー型認知症があります。この中で多発梗塞性認知症が最も多くみられます。アルツハイマー型認知症は女性に多い疾患ですが、血管性認知症は男性に多く存在します。認知力の低下は動揺性で階段様に増悪していきます。まだら認知症とも呼ばれ、知的能力や注意力の低下はありますが記憶障害は必須ではなく、一般に病識や判断力は保たれる傾向があります。常染色体顕性遺伝のCADASILでは、前兆を伴う片頭痛、気分障害、眼底の動脈硬化性変化を伴う認知症となり、MRIでは皮質下梗塞と前側頭極に白質病変を認めます。多発梗塞性認知症では穿通枝の閉塞により基底核等にラクナ梗塞がみられ、ビンスワンガー型認知症では大脳白質に広範な梗塞がみられます。

アルツハイマー型認知症に対してγセクレターゼ(プレセニリン)阻害薬、βセクレターゼ阻害薬、凝集Aβに対する抗体等による治療が行われましたが、副作用や無効により失敗に終わりました。上記の薬剤が有効性を発揮したのは、MCIから軽度認知症までを対象にしたこと、アミロイドPETを使用することにより他疾患の混入を防いだこと、副作用の血管性脳浮腫への対応が確立されたこと等が一因です。

CADASIL(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)：遺伝性脳小血管病で、*NOTCH3*が原因遺伝子です。

アミロイド関連画像異常(ARIA)

脳からアミロイドβが除去されるときに、一時的に血管内成分が血管外に漏れ出すことがあり、浮腫や出血を起こします。血管壁のアミロイドβとの免疫反応で炎症が起こり、血管透過性の亢進が起こることが一因です。この変化をとらえたものをアミロイド関連画像異常と言います。ARIAには、脳実質に血管性浮腫が生じて脳溝に滲出液が貯留するARIA-Eと、脳実質に微小出血(CMBs)や脳出血が生じて脳表ヘモジデリン沈着症(cSS)を認めるARIA-Hがあります。*APOEε4*遺伝子のホモ接合体では約4割にARIA-Hが認められたという報告があります。アミロイドアンギオパチー(CAA)による炎症(CAA-ri)と類似点が認められます。蓄積したAβ蛋白の排泄経路として、血管内膜の基底膜の中を血流と逆行して運搬されるIPADと、アストロサイト表面に存在するアクアポリン4チャネルと脳動静脈周囲腔の拍動による髄液の流れがあります。Aβ蛋白が蓄積すると脳動脈周囲腔が拡大して後者の機能が阻害される可能性があります。ARIAがみられるときは、rt-PA療法を行うと出血のリスクがあります。点滴時に、頭痛、悪寒、発熱、吐き気、嘔吐が1/4程度にみられ、インピュージョン・リアクションと言います。

レカネマブに関して一部の研究者より,有効性は少なくARIA等の副作用が多く有用性を疑問視する意見が出ています。

ドーパミントランスポーターシンチグラフィー(DATシンチグラフィー:DAT-SPECT)

DATは、ドーパミンを神経細胞に取り込むタンパク質であり、主に黒質線条体ドーパミン神経系に存在します。DATシンチグラフィーでは、I-^{123} FP-CIT(ダットスキャン™)を静注し、SPECTで脳内のDATの分布を撮影します。

ドーパミン神経が変性・脱落するとDATが減少し、線条体への集積低下として表れます。

パーキンソン病(PD)、進行性核上性麻痺(PSP)、多系統萎縮症(MSA)では、線条体のドーパミン神経が変性するため、DATの集積が低下します。本態性振戦(ET)や薬剤性パーキンソニズムでは、変性がないためDATの集積は正常です。

レビー小体型認知症(DLB)ではDATの集積低下が見られ、集積が保たれるアルツハイマー病(AD)との鑑別に有用です。

PDでは、片側性または非対称な線条体(特に被殻)のDATの低下を認め、DLBでは比較的左右対称の低下が特徴的です。

有用な検査ですが、パーキンソン病の進行度や重症度を正確に評価することは難しく、 PSPやMSAなどとの鑑別は困難です。

MIBGシンチ：節後性心臓交感神経機能を調べる検査　**DAT-SPECT**：中枢ドーパミン神経系の検査
両者異常がレビー小体病(LBD+PDD)、両者正常がアルツハイマー病と本態性振戦。

パーキンソン病(PD)

パーキンソン病は「臨床的にパーキンソニズムを認め、病理学的には黒質緻密層の神経細胞脱落とαシヌクレインの沈着を伴う神経変性疾患」と定義されています。パーキンソニズムは「運動緩慢があり、振戦、固縮の片方ないし両方を伴う場合」と定義されます。嗅覚障害(類似疾患との鑑別点)、レム睡眠行動異常、便秘は神経症状発現以前よりしばしばみられます。^{123}I-MIBG心筋シンチグラフィー(節後性心臓交感神経障害を評価)及びDopamine transporter(DAT) SPECTでの黒質線条体への左右差のある集積低下は診断に有力な所見です。DLBを含めてレビー小体病と呼ばれることがあります。

レビー小体病(Lewy body disease:LBD)

DLBとPDDはレビー小体の蓄積に関連する疾患で、臨床的に両者を区別する目安として、1-year ruleがしばしば用いられます。認知症が運動症状の発症から1年以内に出現はDLBと診断し、認知症が運動症状の発症から1年以上経過して出現した場合はPDDと診断するというものです。LBDの中には、明らかな認知症やパーキンソニズムを認めず、起立性低血圧による失神を繰り返すなど純粋自律神経不全症(PAF)のみを呈するLBD-Aも存在します。

パーキンソン症候群

パーキンソン病以外でパーキンソニズムを呈する疾患は、パーキンソン症候群と言います。主なものに、多系統萎縮症(MSA)や進行性核上麻痺(PSP)があります。これらの疾患は、パーキンソン病と異なり小脳障害を持ち、継ぎ足歩行ができず、自転車に乗ることも通常できません。

神経変性疾患以外の場合は二次性パーキンソニズムと言われ、薬剤、脳血管障害、中毒等が原因となります。ドパミン受容体遮断作用(主にD_2受容体)のある薬剤は原因となりやすく、経過が速く、左右差がなく、動作時及び姿勢時の振戦がみられ、心筋シンチグラフィー、DAT SPECTは正常です。薬剤中止により改善します。メトクロプラミドとドンペリドンはいずれもD_2受容体遮断作用を持ちますが、後者は中枢移行が少なく、パーキンソニズムのリスクは少なくなります。

α-シヌクレインについて

異常α-シヌクレインは脳もしくは腸管内に発生し、プリオン様の蛋白としてニューロン内を下行性もしくは上行性に伝搬していくものと考えられています。レビー小体は、延髄の迷走神経背側核から始まり、橋被蓋部の青斑核や脚橋被蓋核が障害されるとRBDとなり、中脳黒質まで進展するとパーキンソニズムを呈するようになります。レム睡眠行動異常症(RBD)、レストレスレッグス症候群、うつ病、起立性低血圧、便秘は前駆症状として現れることがあります。

パーキンソン病では、神経細胞にα-シヌクレインが凝集・蓄積しますが、多系統萎縮症ではオリゴデンドロサイトにα-シヌクレインを中心としたグリア細胞封入体が蓄積します。オリゴデンドロサイトは、神経細胞の維持と栄養補給の機能を持ちます。(アストロサイトは脳血液関門を形成し、ミクログリアはマクロファージ様作用を持ちます。)

進行性核上麻痺と大脳皮質基底核変性症では、異常タウ蛋白が脳内の神経細胞とグリア細胞の両者に蓄積します。パーキンソン病の振戦は静止時(4～6Hz)ですが、生理的振戦、本態性振戦(4～12Hz)、心因性振戦、甲状腺機能亢進症は姿勢時、小脳性振戦は動作時です。本態性振戦の治療には、非選択性、ISA(-)のβ遮断薬を用います。

ウェルニッケ脳症(Wernicke encephalopathy)

ビタミンB_1欠乏を原因とし、意識障害、外眼筋麻痺、小脳失調を三徴とします。失見当識、健忘、作話、意識欠如を四徴とするコルサコフ症候群をしばしば合併します。

胃切除後、大量飲酒、栄養摂取不良により発生します。妊娠悪阻発症5週間頃に発症しやすくなり、体重が10kg以上減少した場合は要注意です。妊婦の場合、不可逆的進行だけでなく、母児の生命にも係わりますので早急な治療が必要です。VB_1を含まない長期の栄養管理による医原性発症もあります。

以前はトランスケトラーゼ活性の低下をVB_1欠乏の診断に使用してきましたが、現在は総チアミン量の測定が可能です。T2強調画像、FLAIR画像、拡散強調画像にて視床・視床下部の脳室周囲や中脳水道周囲に高信号を認め、乳頭体萎縮も伴います。非アルコール性では脳神経核、大脳皮質、小脳にも病変を認めることがあります。

ウェルニッケ脳症はVB_1の投与により治療しますが、早期に行わないと十分な改善は得られません。

VB_1欠乏症では、当初は血管拡張と血液量の増加により高拍出性心不全となりますが、最終的には低拍出の心不全となります。

正常圧水頭症(NPH)

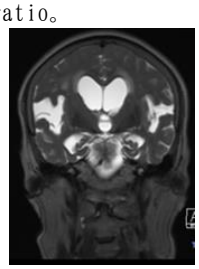
体幹のバランス障害、歩行障害、排尿障害(過活動膀胱による頻尿と切迫尿失禁)、認知障害(前頭皮質下機能障害による処理速度の低下、感覚鈍麻)を特徴とします。くも膜下出血や髄膜炎等による二次的なものを除く原因不明の特発性正常圧水頭症(iNPH)はハキム病とも呼ばれます。NPHのMRI所見で重要視されているのは、DESH所見であり、Sylvius裂や脳底槽などの脳の下部ではくも膜下腔が開大し、高位円蓋部や大脳縦裂等の脳の上部くも膜下腔は狭小化しています。Evans index(両側側脳室前角最大幅/頭蓋内腔幅)が0.3を超える脳室拡大を示す場合もNPHを疑う所見ですが、特異度はよくありません。脳室はz軸方向(上下方向)に拡大しやすいことから、冠状断で計算する、z-Evans indexやBVRが使われることもあります。

歩行障害は特徴があり、パーキンソン病では小刻み歩行でつま先を地面に擦るように歩きますが、NPHでは開脚歩行で足の裏全体を地面に対して平行に前に押し出すように歩きます。立ち止まりや転倒頻度の増加もみられます。NPHでは前傾姿勢を認めません。髄液を抜いて症状が改善するかをみるタップテストが診断の確定に有用ですが、感度は6割程度です。iNPHでは髄液吸収障害の原因が不明であるため、治療は脳室腹腔シャント(VPシャントもしくは腰部くも膜下腔腹腔シャント)による余剰のCSFの排除が行われます。オーバードレナージによる慢性硬膜下血腫や感染に注意が必要です。認知障害の改善が思わしくない場合、アルツハイマー型認知症の併存も考えます(iNPHの25～67.6%にAD病理が併存します)。

DESHとは、disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus

BVRとは、brain/ventricle ratio。

Evans index



シャント腎炎：シャントからの慢性的な細菌感染によって免疫複合体が形成され、腎臓の細小血管に沈着し、古典的補体経路が活性化されて、C5-9 complexを介した糸球体の直接障害やC3aやC5aを介する局所的炎症により発症する糸球体腎炎です。原因菌は、*S.epidermidis* が70%を占め、*Propionibacterium acnes* によるものもあります。

治癒可能な認知力低下疾患

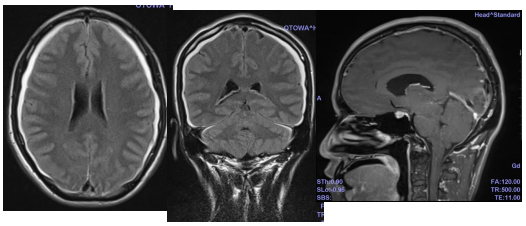
認知力が低下しているものの、適切な治療を行えばほぼ元の認知力を取り戻せる疾患があります。甲状腺機能低下症、ビタミン(B_1, B_{12}, 葉酸)欠乏症、高Ca血症、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症等、代謝内分泌疾患や頭蓋内疾患に多く見られます。

低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症)

外傷もしくは医原性に硬膜に亀裂が発生し、脳脊髄液が漏れて、脳脊髄液の減少と脊髄圧の減少を招く病態です。起立性頭痛が特徴であり、頭痛は臥位により軽減し、Valsalva負荷にて脊髄液の漏出が増加して増悪することがあります。(脳圧亢進による頭痛もValsalva負荷にて増悪します。)めまい、耳鳴り、悪心を認めることもあります。

脳MRI検査では、硬膜肥厚がみられ、造影によりびまん性硬膜造影増強効果を示します。脳の偏位、硬膜下腔拡大、小脳扁桃下垂、脳幹の扁平化がみられます。静脈系の拡張や下垂体の腫大もみられます。架橋静脈が牽引されて破綻し、硬膜下血腫が続発することがありますが、外傷性と異なり両側性を多く認めます。肥厚性硬膜炎との鑑別は必要です。

脊髄MRIでは、硬膜外の液体貯留や静脈叢の拡張を認めます。腰椎穿刺による脊髄圧の測定は、6cmH_2O未満の場合に診断の一助となりますが、病状を悪化させる可能性があります。脳脊髄液中の脳型トランスフェリンが上昇します　保存的治療として、補液を行いますが、改善しないときは、硬膜外自己血注入法(ブラッドパッチ)を行います。これは、硬膜外に自己静脈血を注入して炎症を誘発させて漏出部位を閉鎖する治療法です。10～30ml注入します。



めまい

回転性めまいとMRI

回転性めまいの大部分は耳性めまいです。頭位変換眼振があれば良性発作性頭位めまい症(BPPV)と診断できます。一般に、中枢性疾患では注視方向性眼振、垂直性眼振、純回旋性眼振が見られ、末梢性では定方向性水平眼振や水平回旋混合性眼振がみられます。何らかの神経症状があれば、中枢神経疾患と診断できますので、詳細な診察が大切です。

小脳動脈の循環障害はめまいの原因となり、上小脳動脈領域の梗塞では、同側上下肢の協調運動障害や構音障害を伴うことがあります。
前下小脳動脈領域の梗塞では、同側上下肢の協調運動の障害や顔面神経麻痺を伴うことがあります。迷路動脈は本枝より分岐するため、前庭迷路障害が出現します。
後下小脳動脈領域の梗塞では、ワレンベルグ症候群〔540頁参照〕を起こしますが、めまい以外の障害がないこともあります。

MRIは中枢神経疾患かどうかの鑑別に役立ちますが、所見がないことは、中枢神経疾患を否定する決め手にはなりません。10㎜未満の小梗塞の場合、半数程度しかMRI画像に病巣として認識されません。メニエール病や突発性難聴は頻度的には少数です。急性発症後3ヵ月以上続くめまい(慢性めまい)の半数程度は、持続性知覚性姿勢誘発めまい(PPPD)という報告があります。

めまいの鑑別	聴覚症状あり	聴覚症状なし
単発性	急性脳血管障害 突発性難聴 急性低音障害型感音難聴 外リンパ瘻(Tullio現象、瘻孔症状、流水性耳鳴りが見られる)	前庭神経炎(発症7～10日程前に上気道感染症。健側向き眼振、HIT異常、24時間以上継続することが多い) 急性脳血管障害
再発･反復型	メニエール病(誘因なく発症、10分～数時間持続) 遅発性内リンパ水腫 内耳梅毒	前庭性片頭痛(5分～72時間持続) 良性発作性頭位めまい(特定の頭位で、数秒～数十秒の回転性or動揺性めまい。大部分が耳石の後半規管への迷入を原因とし、耳石置換法のエプリ法が有用)

めまいを起こす疾患

良性頭位発作性めまい(BPPV)：めまいの半数近くを占め、卵形嚢の平衡斑から耳石(炭酸カルシウム結晶)が脱落し、半規管内に迷入することにより起こります。聴覚症状は伴いません。最も多いのは後半規管への迷入であり、Epley法にて治療します。

メニエール病：内耳の内リンパ水腫を原因とし、繰り返すめまい、低音域の難聴、耳鳴がおこります。ガドリニウム静注4時間後のMRIにて内リンパ水腫を描出できます。

突発性難聴：急性に発症する高度の感音性の難聴であり、耳鳴りとめまいを伴うものもあります。発症7日以内のステロイドパルス療法開始が必要であり、治療が遅れると聴力予後が不良となります。

前庭神経炎：突然の誘因のない数時間以上持続する回転性めまいです。一側の前庭機能障害を示す定方向眼振を認めます。

外リンパ瘻：中耳と内耳の圧変化により、外リンパ液が中耳に漏出することによりめまいがおこります。ダイビング、飛行機搭乗、くしゃみ、鼻かみ等が原因となります。耳鳴、難聴、耳閉感を伴います。

前庭性片頭痛：片頭痛の既往のある者が、前兆や過敏反応とともにめまいを反復します。回転性や浮動性のめまいであり、数日間持続することもあります。

前庭性発作症：前庭神経にAICAが接触することにより起こります。カルバマゼピン投与により発作が消失することから、診断的治療が行われます。

聴神経腫瘍：内耳道底の前庭神経から生じる神経鞘腫です。急性発症するめまいと、急性、反復性、進行性の主に高音域の難聴を伴います。2/3に耳鳴りを伴います。診断にはMRI検査が必須であり、Gd造影T1画像か3T機種によるheavily T2画像により診断します。

AICA症候群：AICAの血栓による橋下部、延髄上部、小脳の梗塞が原因です。前庭神経核、蝸牛神経核、三叉神経核、顔面神経核が障害され、めまいや難聴の他、ホルネル症候群、注視麻痺、交叉性温痛覚障害、顔面神経麻痺が生じます。

ワレンベルグ症候群(延髄外側症候群):540頁参照

持続性知覚性姿勢誘発めまい(PPPD)：慢性の浮遊感、何らかの急性めまいのエピソードが先行、立位・体動・視覚刺激により誘発もしくは増悪という特徴があります。何らかの原因でめまいが発生した際体が適応しますが、原因が治癒すると適応が上記症状を生じます。SSRIやSNRIが有効です。

患者の訴えるめまいは、様々な意味を持ちますが、英語では次のように規定されています。
dizziness:疑似運動感を伴わないめまい。vertigo:疑似運動感を伴うめまい。spinning vertigo:回転性めまい

前庭動眼反射:頭部を右または左に素早く20度回転させると眼球が反対側に動く反射。椎骨動脈解離がある場合は禁忌。

Head Inpulse Test(HIT):上記反射を利用して前庭機能の異常の有無を見る検査。前庭機能異常側への回転では反射が起こらず元の方向を注視できないが、遅れてサッケードと呼ばれる急速な眼球運動が生じて元の方向を注視する(catch up saccade)。

瘻孔症状：鼻を強くかんだとき、重い物を持ったときに難聴が増悪する。

Tullio現象：大きな音を聞くとめまいがする。

Romberg test:両上肢を前方に挙上して閉足立位とし、その状態から閉眼させると身体の動揺が大きくなりる場合を陽性とします。脊髄後索性の運動失調を示し、転倒に至ることもあります。前庭迷路障害でも陽性になりますが、ふらついても転倒に至ることは少ないと言われています。小脳性失調では、開眼時からふらついており、閉眼してもあまり変化がありません。

ring-enhancement lesions

造影T1強調画像において、リング状増強効果を示す病変は多々あります。転移性脳腫瘍、膠芽腫、脳膿瘍が代表的疾患です。その他に悪性リンパ腫、結核腫、嚢虫症、多発性硬化症等があります。脳膿瘍は、拡散強調画像において著明な高信号を示し、他疾患との鑑別になります。

脳膿瘍

周囲組織の感染よりの波及と感染性心内膜炎等よりの血行感染があります。速やかな抗菌薬の投与が治療の基本です。1～2cm以上あれば穿刺可能であり、ドレナージを行います。破裂すると予後不良なので、その前に行うことが重要です。

外部参照　日本神経学会診療ガイドライン　https://www.neurology-jp.org/guidelinem/index.html

脳のMRI撮像法の見分け方　〔549頁参照〕

T1強調画像（T1WI）	脂肪が明るく(白)、脳脊髄液は暗い(黒)。ガドリニウム使用にて明るくなる
T2強調画像（T2WI）	水(浮腫、脳脊髄液等)が明るい(白)。脂肪はやや明るい。
FLAIR（T2-FLAIR）	T2に似るが、脳脊髄液が黒く抑制され、白質病変(脱髄)が判別しやすい。
DWI(拡散強調画像)	急性期脳梗塞が高信号(白)　ADCとセットで判断。
ADCマップ　DWIの補助	DWIで白い部分がADCで黒ければ真の拡散制限があり、急性期梗塞と診断。
T2*/SWI（感受性強調）	出血や鉄沈着が黒く抜けて低信号。

心臓のMRI

心臓の画像診断として経胸壁超音波検査が最も普及していますが、しばしば心尖部が十分に描出されず、心尖部心室瘤等の診断ができないことがあります。MRIはこの弱点を補う検査として意義があります。

冠動脈MRA

非侵襲的に冠動脈の状況を把握するには冠動脈CTが有用ですが、放射線被曝や造影剤による腎機能障害･アレルギーが問題となることがあります。冠動脈MRAは解像度の点でCTに劣りますが、主要冠動脈の近位部～中間部の評価は可能です。ただし、ステントが挿入されている場合は、黒く抜けて評価が出来ません。

T1値は心筋線維化､浮腫､アミロイド沈着で延長(上昇)し､脂肪､鉄の沈着で短縮(低下)します。

T1マッピング

非造影時のT1値(native T1 mapping)の増減で、心疾患を鑑別するものです。

T1値上昇：アミロイドーシス､心筋肥大､梗塞

T1値低下：ファブリー病、鉄沈着

心臓の遅延造影(late gadolinium enhancement :LGE)

ガドリニウム(Gd)造影剤静注後、10分ほどして認められる造影効果です。造影剤投与早期は、造影剤は血管床にありますが、時間と共に間質に漏出して細胞外に分布します。

心筋細胞膜が破綻したり心筋細胞が減少すると、拡大した細胞外領域に造影剤が入り込み、信号強度を増加させます。正常心筋の信号強度がゼロ(黒)になるように設定したものが遅延造影です。広範なLGEは､左室の15%以上を占めるものと定義され､突然死のリスクとされています。(10%でも突然死のリスクは上昇します。)

疾患別の遅延造影の特徴

冠動脈疾患：梗塞心筋は細胞内液が少なく細胞外領域が増加するため、冠動脈領域にそった心内膜下からの連続した造影となります。

拡張型心筋症：30%程度に左室心筋中層の線状の遅延造影を認めます。

肥大型心筋症：右室結合部の左室心筋中層に斑状の遅延造影を認めます。LGEの広がりや性状が突然死と関連します。

高血圧心疾患：半数弱に遅延造影を認め､心室中隔中層が好発部位です。

たこつぼ症候群：心尖部に遅延造影を認めることが少数あります。

心サルコイドーシス：心基部～心尖部のいずれの部位にも遅延造影を認めることがありますが、特に心室中隔基部右室側に多く見られます。左室心筋中層や左室心外膜側に遅延造影が見られることがあり、同様の所見はシャーガス病でも見られます。シャーガス病は、中南米でサシガメの媒介により原虫のTrypanosoma cruziに感染しておこる疾患です。

心アミロイドーシス：左室や右室の内膜下の心基部優位のびまん性の遅延造影を認めます。肥厚した心房中隔にも遅延造影も認めます。病期が進行すると、貫通性の遅延造影となります。

心ファブリー病：半数弱に心基部下側壁の中層から外膜側の遅延造影を認め、同所見を認める者は、突然死につながる重篤な不整脈をしばしばおこします。

ミトコンドリア心筋症：前壁中隔と側壁基部で認めます。(サンドイッチパターン)

不整脈原性右室心筋症：右室自由壁や左室側壁に遅延造影を認めます。

心筋炎：左室自由壁の心外膜側や中隔中層の遅延造影を認めます。好酸球性心筋炎では、心内膜側にびまん性に遅延造影を認めることがあり、巨細胞性心筋炎では、サルコイドーシスと類似した遅延造影を認めることがあります。

心筋シンチグラフィは、135頁参照

腹部臓器のMRI

肝臓疾患のMRI

脂肪肝の診断は、MRIのproton density fat fraction(PDFF)値の測定が非侵襲的手法の中で最も精度が高いと言われています。

一般に肝細胞癌(HCC)はT2WIで高信号ですが、血管腫も高信号となります。肝細胞癌は拡散制限のためDWIで高信号、ADCで低信号となります。肝血管腫は拡散制限以外のT2 shine throughの影響を受けてDWIで高信号となりますが、ADCで高信号となることが鑑別に有用です。CTと同様に造影ダイナミック検査が有用です。肝細胞癌は、動脈相で強く造影され、門脈相や後期相でwashoutされて正常肝細胞より造影効果が乏しくなることから診断可能です。ところが、早期肝細胞癌では、腫瘍内部の門脈血流が保たれ動脈血流が増加しないため、CTもMRIも早期濃染を示しません。しかし、正常肝細胞がGd-EOB-DTPAを肝細胞膜のトランスポーターにより細胞内に取り込み、肝細胞相で造影効果を示すのに対し、トランスポーターの発現が低下している早期肝細胞癌では肝細胞相での造影効果が乏しく、他の画像検査で検出しにくい小肝細胞癌を低信号結節として検出できるようになります。このように早期肝細胞癌では、MRIの方が診断に有用な場合があります。Gd-EOB-DTPAの肝細胞内への取り込みには時間がかかり、肝細胞相の撮影は造影から約20分後となります。

膵癌のMRI

膵臓は、腺房細胞内の蛋白成分のT1短縮効果を反映してT1強調画像では高信号を示し、腫瘍、炎症、線維化等の病変は低信号となります。膵癌は腺房細胞が失われたているため膵実質と比較してT1強調画像で低信号となり、T2強調画像では線維化の程度に左右されて等信号～高信号となります。拡散強調画像では高信号となりますが、膵炎でも高信号となります。

MRCPには2D法と3D法とがあり、3D画像では様々な角度のMIP像を見ることができます。主膵管の狭窄や途絶とその上流での拡張がみられます(膵鉤部病変では認められないことがあります)。検査直前に塩化マンガン四水和物を含む経口消化管造影剤(ボースデル™)を服用すると、胃・十二指腸液の信号を抑えることができます。

炎症性腸疾患のMRI

造影剤を投与してMR enterography(MRE)を撮影すると、CT enterographyと同様の精度で腸管の炎症の程度を評価できます。被曝がないため反復検査が可能です。壁肥厚、壁のT2W1信号、潰瘍の有無、造影効果が評価項目となります。MaRIA Scoreという評価法があり、下部消化管内視鏡の評価と相関します。cineMRIで腸管運動を評価できることはCTにない利点であり、炎症の強い部分では蠕動運動が低下します。

骨盤臓器のMRI

子宮疾患のMRI

子宮筋腫は、T1,T2強調画像で低信号の境界明瞭な腫瘤として描出されます。変性するとT2強調画像で高信号となりますが、子宮肉腫との鑑別が必要となります。

子宮腺筋症は、子宮筋層内に子宮内膜組織が侵入する疾患です。T1およびT2強調画像で低信号の境界不明瞭な病変として描出されます。T1,T2強調画像で高信号の微細な出血性病変が肥厚した筋層内に散在します。

子宮体癌は子宮内膜より発生し、T2強調画像にて正常子宮内膜よりも低信号、正常筋層よりも高信号を示します。子宮頸癌はT2強調画像にて軽度高信号を示し、低信号の周囲と明瞭に区別されます。

卵巣疾患のMRI

チョコレート嚢胞は、子宮内膜症が卵巣に発生したものであり、貯留した血液が変色しチョコレート色になることから名付けられています。不妊の原因となります。T1,T2強調画像において高信号を呈します。

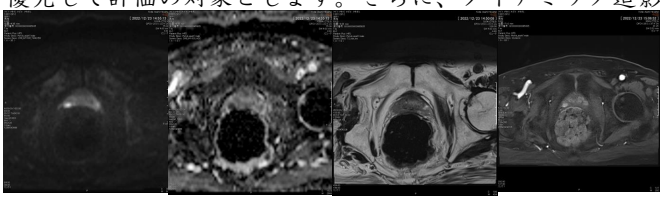
卵巣奇形腫は、卵巣の中の生殖細胞から発生する腫瘍です。外内中胚葉成分(歯、骨、毛髪、脂肪等)が含まれます。脂肪成分は、T1強調画像で高信号を呈し、脂肪抑制画像では低信号を示します。ただし、若年者では脂肪成分が乏しい傾向があります。

上記いずれも捻転、破裂、癌化に注意が必要です。

前立腺のMRI

前立腺癌のMRI像：MRIによる前立腺癌検出に関しては、PI-RADSv2.1により行われることが主流になってきています。これは、全ての癌の検出ではなく、臨床的に意義のある前立腺癌を検出することに重きを置いており、さらに不必要な生検を減らすことも目的としています。

辺縁領域では機能的画像診断である拡散強調画像(DWI高信号･ADC map低信号)を、移行領域では形態診断であるT2強調画像(低信号)を優先して評価の対象とします。さらに、ダイナミック造影像(早期濃染後wash out)を加えて判断します。画像診断で意義のある前立腺癌が疑われる場合に生検を行います。MRI/US融合画像による前立腺生検も一部の施設では行われています



DWI 高信号　ADC map 低信号　T2強調画像 低信号　造影MRI 動脈相 高信号

骨のMRI

陳旧性の骨折ではTI､T2とも強調画像に変化はありませんが､新鮮骨折では出血のために､T1強調画像は低信号、T2強調画像は高信号となります。転移性骨腫瘍の鑑別は必要です。急性期圧迫骨折では椎体背側面の変形が直線になることが多いですが､転移性骨腫瘍では膨隆性で円弧状の形態を呈することが多くみられ、椎体の信号変化が椎体後方主体で椎弓根や棘突起まで進展します。なお､膨隆性腫瘤の場合は､脊柱管内進展による脊髄圧迫の有無の評価も必要です。

腎性全身性線維症(NSF)

MRI造影剤であるガドリニウム(Gd)の副作用として知られており、投与数日後より四肢(特に下肢)に紅斑、腫脹、疼痛が出現します。その後、皮膚、筋、心、肝、肺に線維化を起こし、筋や腱の石灰化、関節も拘縮もおこします。時に数年後に発症することもあります。

ほぼ全例が腎機能障害者からの発生であり、Gdイオンがリン酸Gd($GdPO_4$)となり、不溶性となるため、異物反応が生じて発生すると考えられます。ガドリニウム造影剤には、線状型と環状型があり、前者は安定性の低いキレート構造のためNSFが発生しやすくなります。腎機能障害時にはGdは原則使用せず、腎不全では禁忌です。

腎機能が正常でもGdは体内に残留しやすく、線状型を過去に使用していると、淡蒼球や小脳歯状核がT1強調画像で高信号となります。環状型ではこのような現象が見られず、使用が推奨されています。

尚、CTでのヨード造影剤は、透析を行っておれば腎不全でも使用可能です。

腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン(第３版)　2024年5月
https://www.radiology.jp/content/files/gbcansf-gdl_202405.pdf

MRI装置について

MRIでは強力な静磁場が必要であり、そのためにニオブチタン(NbTi)を使った超伝導磁石を使用しています。超伝導にするには､-263℃(10K)の超低温が必要であり､そのために1台あたり1500Lの液体ヘリウムを使用しています。このため､MRIにより日本国内のヘリウムの消費の1/4が使用されており､世界的に価格が高騰しています。将来は、液体窒素レベルの-196℃で超伝導が可能な銅酸化物の使用が検討されています。現在はプロトンの核磁気共鳴信号を画像化していますが、Na､P､C､F､Xe等の他の核種に対応した機種も商品化されつつあります。

MRIの原理と撮影法の種類

被験者がMRIの中に入ると、プロトンはバラバラな向きから強い磁場によって体幹の長軸方向に向きを変えます。この方向を縦方向と言い、直角の方向を横方向と言います。この時、プロトンは縦方向にスピン(回転)しています。次いで、ラジオ波を与えると、スピンは横方向に倒されます。スピンの磁性が倒れることを共鳴(resonance)と言います。スピンがラジオ波照射前の状態に戻ることを緩和(relaxation)と呼びます。縦方向に緩和する時間がT1、横方向に緩和する時間がT2です。物質によってこれらの時間が異なり、この性質を利用して画像を構成するのがMRIです。

MRIには様々な撮影方法があります。

T1強調画像：T1が短いほど高信号(白く写る)となります。一般に、液体は低信号になります。脂肪織は高信号であり、炎症が起こると水分が増加し低信号化します。MRIの造影剤のガドリニウム(Gd)を使う時はT1強調画像で撮影します。Gd系の造影剤の一つである、Gd-EOB-DTPA(EOB･プリモビスト™)は、肝細胞に取り込まれますので、取り込まない肝腫瘍とコントラストができ、肝癌等の発見に有用です。

T2強調画像：T2が短いほど低信号となります。水分が多いと、高信号になります。筋肉､線維成分､血腫､ヘモジデリン､アミロイド､メラニンは低信号となります。heavy T2強調画像は、更に水分が強調され、肝嚢胞と肝血管腫(信号が肝嚢胞より低下)の鑑別等に役立ちます。

FLAIR画像：澄んだ液体を無信号にしたT2強調画像と言えます。水以外は、T2強調画像と同じです。脳室の横にある高信号の病変はT2強調画像では判別しにくいですが、FLAIR画像でははっきり見えます。出血のような濁った液体は高信号となり、くも膜下出血を見つけるのに有利な撮影法です。脳梗塞において発現が遅い血管性浮腫を反映し、DWI高値であってもFLAIRで信号変化がない場合をDWI-FLAIR mismatchと言い、発症4.5時間以内と判断でき、血栓溶解療法の適応となります。

プロトン密度強調画像：T1もT2も強調されず、プロトン密度を反映した画像です。主に、骨や関節の撮影に使われます。

T2*強調画像：ティーツースターと読みます。T2強調画像の一種ですが、磁場の不均一を鋭敏に反映した画像です。新しい出血のデオキシヘモグロビンにも陳旧性出血のヘモジデリンにも反応し、黒く抜けた画像となります。一般に出血病巣は、MRIよりCTの方が発見しやすいと言いますが、T2*強調画像はMRIのこの欠点を補うものです。血管内血栓も低信号となり、susceptibility vessel signと言います。SPIOという鉄を含む造影剤を入れ、T2*強調画像で肝臓を撮影すると、SPIOを取り込んだKupper細胞のある正常肝の領域は低信号となり、Kupper細胞のない腫瘍領域は相対的に高信号となります。

磁化率強調画像(SWI)：T2*強調画像と同様の機序でさらに感度を上げたものです。撮影時間がやや長い欠点があり緊急時や体動のある患者には不向きです。

拡散強調画像(DWI)：水分子の拡散が制限されると高信号となる画像です。細胞性浮腫(急性脳梗塞等)､高細胞密度(悪性腫瘍等)､高粘稠(膿瘍､血腫等)で高信号となります。脳梗塞の細胞浮腫は虚血によるATP枯渇のため、細胞膜上のNaKポンプの機能不全が起こることが原因です。DWIは脳梗塞を早期に検出して治療につなぐ大きな利点があります。FLAIRと共に高信号となる領域は、不可逆的組織障害領域です。脳幹梗塞では高信号になるまで時間がかかり、急性期には検出できないことがあります。

脂肪抑制画像：脂肪を低信号にする撮影方法です。3種類ありますが最もよく使われるのが脂肪と水の共鳴周波数の微妙な違いを利用したものです。卵巣腫瘍がある場合、脂肪抑制画像で低信号の部分があれば脂肪を含むと判断し、奇形腫が疑われます。腎血管筋脂肪腫の診断にも利用します。急性期の椎体骨折では、脂肪抑制T2WIで高信号となります(T1WIは低信号となります)。

MRA：血管を撮影する方法です。種々の方法があり、汎用されるのが造影剤を使わずに動脈を撮影するTOF(time-of-flight)法です。スピンが移動している間は信号を出すという性質を利用したものです。一般にMRAは血管造影と比較して狭窄を過大評価する傾向にあります。静脈を撮影するMRVもあり、脳静脈洞血栓症等の診断に利用します。

消化管内視鏡検査

上部消化管内視鏡検査

消化器内視鏡検査は患者の症状や血液検査などから疑われる疾患を内視鏡を用いて検索するだけではなく、検診の目的で行われる場合もあり、その適応範囲は幅広いです。しかし、被検者に対し苦痛を与えるだけでなく出血や穿孔などの偶発症の危険性もあるため検査に対するはっきりとした目的の存在と被検者の同意を得る必要があります。

前処置

上部消化管内視鏡検査の前処置はリドカインによる咽頭の表面麻酔が主であり、そのほかに胃内の気泡除去と胃粘膜の付着粘液除去の目的で消泡薬と粘液溶解除去薬の内服や消化管運動抑制を目的とした抗コリン薬等の投与などが行われます。また最近では苦痛のない楽な内視鏡検査という被検者の要望に対し、上部下部内視鏡検査ともに鎮静薬、鎮痛薬を投与する施設も増加しています。安全に内視鏡検査を施行するために適切なsedationのレベルとは軽い刺激に反応できる中等度鎮静 moderate sedationで薬剤投与後は患者の状態観察と呼吸・循環動態のモニタリングを行い十分に注意します。また拮抗薬の準備をしておく必要もあります。

経鼻内視鏡

経鼻内視鏡は挿入時に舌根部を圧迫刺激しないため嘔吐反射を著明に軽減でき、また検査中に会話が可能なため被検者の緊張緩和にも有効です。そのため基本的に鎮静をかける必要はありません。前処置には血管収縮薬硝酸ナファゾリンの鼻腔内投与で鼻腔の拡張と鼻出血の予防を行い、リドカインで鼻腔の表面麻酔を行います。鼻腔を介するルートであるため鼻腔に狭窄がある場合は使用できません。また鼻出血の可能性や細径化による画質の劣勢といったデメリットがあるため術者の判断で選択する必要があります。

内視鏡観察

通常白色光観察

電子内視鏡はスコープの先端部の撮像素子がとらえた電気信号を映像信号に変換処理し液晶モニターに映し出します。咽喉頭、食道、胃、十二指腸下行脚まで隈なく観察し必要に応じて生検を行います。観察できていない部位は診断できないため網羅的に撮影する技術は必須ですが、受診者のリスクに応じた観察を行うことは精度や効率性を高めるために重要です。咽頭・食道の観察においては飲酒やフラッシャー（ALDH2遺伝子多型による飲酒時の顔面の紅潮)、喫煙についてまた、胃の観察においては*Helicobacter pylori*の感染状態や除菌歴について検査前の問診で確認します。

画像強調観察

早期の悪性新生物や良性の炎症性疾患は正常粘膜に比べて形態や色調変化に乏しいため通常の白色光観察のみでは診断が困難な場合があります。そのため粘膜のわずかな形態変化や性質の違いを効果的に強調することで診断に結びつけようと様々な画像強調内視鏡IEE（image-enhanced endoscopy）が開発されています。IEEには色素を散布する色素法とワンタッチボタン操作で光学電気的な方法により瞬時に画像強調効果を得ることができるデジタル法、光デジタル法があります。

色素法

色素内視鏡検査法は粘膜に種々の色素液を散布し診断能の向上を図ります。例えば、ヨード色素反応法はルゴール（ヨード液）を散布すると正常粘膜はグリコーゲンと反応することで黒褐色に変色しますが、癌部はグリコーゲン反応が起こらず変色しないことを利用し、食道癌の存在や広がりを診断します。インジゴカルミンコントラスト法はインジゴカルミンという粘膜と異なる色調の青い液体を散布し色素液のたまりを利用して粘膜の微細な凹凸を明瞭化させます。

デジタル法・光デジタル法

近年の内視鏡機器の進化により腫瘍性および炎症性疾患に対する診断能が向上しています。オリンパス社スコープで使用できる主な画像強調観察にはNBI（narrow band imaging）とTXI（texture and color enhancement imaging）があります。NBIでは特殊なフィルタによりヘモグロビンに強く吸収されやすい415 nmと540 nmに中心波長を持つ短波長の狭帯域光を照射することで粘膜表層の毛細血管や微細構造をより強調して捉えることができます。そのため咽頭・食道の扁平上皮領域において上皮乳頭内血管ループ（intra-epithelial papillary capillary loop : IPCL）の増生はbrownish area（BA）として認識でき、表在癌の拾い上げが可能となります。TXIは通常白色光で得られた画像を構造強調、色調強調、明るさ補正の3要素を最適化し画像強調処理することで病変の視認性を向上させます。富士フィルム社スコープで使用できる主な画像強調観察には BLI（blue laser imaging）とLCI（linked color imaging）があります。BLIでは410 nmと450 nmの短波長の狭帯域光を当てて観察することでNBIと類似した画像が得られます。LCIは粘膜色付近の色調のコントラストが強調されますが、通常白色光と赤色領域以外の色調が大きく変わらないため中遠景でも十分な明るさで観察が可能です。

拡大内視鏡観察

光学ズーム機能で100～120倍程度拡大することによって腺管構造や微細血管などの微小組織構造の観察が可能になります。早期胃癌検出には病変に近接しズームをかけNBI/BLIを併用することで病変と背景粘膜の間に境界線(demarcation line : DL）を同定でき、その内部の微小血管構築像と粘膜表面微細構造に irregular microvascular（MV）patternまたはirregular microsurface（MS） patternを認めれば癌と診断できます。

治療

内視鏡的粘膜切除術EMR (endoscopic mucosal resection)/内視鏡的粘膜下層剥離術 ESD (endoscopic submucosal dissection)

適応疾患は局所治療で治癒可能なリンパ節転移の可能性が極めて低い肉眼的粘膜内癌(cT1a) となります。病変の辺縁より外側に全周性のマーキングを凝固波で行い、安全に切除するため粘膜下層に十分な粘膜膨隆を形成するように局注を行います。その後EMRではスネアをかけて高周波電流を流すことにより焼灼切除します。ESDでは高周波ナイフを使用して粘膜の全周切開を行い、病変下の粘膜下層を剥離して切除することで病変の確実な一括切除が可能となります。 EMRは病変の大きさが2cmを超えると腫瘍の一括切除が困難になるため様々なESD関連処置具が開発され、現在ではESDが積極的に施行されています。

内視鏡的止血術

胃・十二指腸出血に対する内視鏡的止血術の対象となるのはForrest分類の Ⅰa（噴出性出血)、Ⅰb（湧出性出血)、II a（露出血管）です。局注法では純エタノールや高張食塩水エピネフリン（hypertonic saline-epinephrine:HSE）を用い露出血管近傍に数カ所局注します。クリップ止血法ではクリップ装置を用いて出血点を直接把持絞扼し機械的に閉鎖します。またヒータープローブやアルゴンプラズマ凝固（argon plasma coagulation ： APC)、止血鉗子を用いた熱凝固法により止血をはかる方法もあります。あらゆる出血状態に対応できるよう異なる止血法を習得しておくことが肝要です。

内視鏡的硬化療法EIS (endoscopic injection sclerotherapy)/内視鏡的静脈瘤結紮術EVL (endoscopic variceal ligation)

食道静脈瘤は門脈圧亢進症により代償的に形成された門脈系から大循環系への側副血行路です。EISでは局注針を用いて静脈瘤内や静脈瘤外に硬化剤を注入し、静脈瘤を血栓化し閉塞させます。EVLでは内視鏡先端にフードを装着し静脈瘤をフード内に吸引してゴム製O-リングで結紮することによって機械的に血行を遮断し縮小、消失させます。

消化管狭窄治療

消化管の狭窄には良性疾患によるものと悪性疾患によるものがあります。主に通過障害を改善することにより経口摂取を可能とし栄養状態やQOLを改善します。バルーン拡張術では狭窄中央部とバルーン中央部を合致させるように留置し痛みを指標にゆっくりバルーンを拡張させます。終了後は内視鏡像にて狭窄が解除されたことを確認します。手術不能な悪性腫瘍による消化管狭窄では狭窄の程度や状態により適切な種類のステントを選択し狭窄部位に留置します。

異物除去

小児では硬貨が成人では食物塊や義歯、PTP (press through pack)、アニサキスなどがよくみられます。生検鉗子や把持鉗子、バスケット鉗子、回収ネットなどの処置具を用意しておきます。鋭利な異物や針状異物では消化管穿孔を引き起こす危険性が高いので先端フードなどを使用するとよいです。

経皮内視鏡的胃瘻造設術PEG（percutaneous endoscopic gastrostomy）

適応となる医学的条件はPEGが安全に施行できて経腸栄養の効果が期待できることであり、生命予後が極めて短い場合や全身状態が極端に不良な場合は適応から外れます。嚥下摂食が困難な場合、繰り返す誤嚥性肺炎、長期経腸栄養を必要とする炎症性腸疾患などが適応となります。決定には患者や家族が望むかどうかの倫理的な側面からの十分な検討も必要です。造設には内視鏡で胃内に送気し胃の前壁と腹壁を密着させ穿刺部位を確認します。胃壁と腹壁を数カ所糸で固定し胃瘻カテーテルを留置します。

胃炎の分類

木村・竹本分類

胃粘膜萎縮の広がりによる慢性胃炎の内視鏡的分類法で胃底腺と幽門腺領域の境界の位置により胃粘膜萎縮の伸展度を示します。胃底腺領域が胃壁全周に残存するものをclosed type（C-0, C-1, C-2, C-3）、萎縮の伸展が高度で胃底腺領域が全周性に存在しないものをopen type（O-1, O-2, O-3）とします。

京都分類

内視鏡検査で見られる胃炎所見から*Helicobacter pylori*（*H. pylori*）未感染、現感染、既感染（除菌後を含む）を推察し区別する分類です。*H. pylori*未感染を示唆するものとしては、胃粘膜萎縮のないこと、体下部小彎でRAC（regular arrangement of collecting venules）が観察できること、胃底腺ポリープや稜線状発赤の存在があげられます。*H. pylori*感染者では、木村・竹本分類でC-2以上の胃粘膜萎縮を呈することが多いです。腸上皮化生は前庭部に見られることが多いです。体部大彎でみられる皺襞腫大、蛇行や前庭部にみられることの多い鳥肌は現感染を示唆する所見です。びまん性発赤は現感染を強く示唆する所見で、*H. pylori*除菌治療に成功すると組織学的胃炎の改善に伴い消退・軽減します。

胃X線検査との比較

消化管検査には内視鏡検査とX線検査があります。胃X線検査は胃癌死亡率抑制効果のエビデンスがあり安価な検査費用で1日に多くの人数を検査できることから長年対策型、任意型検診に推奨されてきました。ただ早期胃癌の発見率は内視鏡検査の方が高く、生検組織診断が可能であることから内視鏡検診を希望される人も増加していました。

内視鏡検診の胃癌死亡率の抑制効果が確認されると、2016年厚生労働省は指針を改定し、胃内視鏡検診も対策型、任意型検診として推奨されることになりました。ただ内視鏡検診を普及させるには専門の医師やトレーニングされたコメディカルの人数、また内視鏡検査の設備が不足していること、そして検査にかかるコストなどが課題となっています。

外部参照　日本消化器内視鏡学会　ガイドライン等
https://www.jges.net/medical/content/guideline

上部消化管画像リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/ugi.html

下部消化管画像リンク集　http://www.nishimuraiin.com/kensa/lgi.html

下部消化管内視鏡検査

大腸内視鏡検査は腹痛、便通異常、血便など大腸疾患が疑われる場合の診断や治療方針の決定に必要です。大腸がん検診で便潜血反応陽性から二次検査（精密検査）として大腸内視鏡検査が多く施行されています。

前処置

大腸内視鏡検査の難易度や観察の精度を保つためには良好な前処置が不可欠です。硫酸ナトリウムとポリエチレングリコールを主成分とした経口腸管洗浄液 (polyethylene glycol-electrolyte lavage solution : PEG-ELS) を用いるGolytely法が主流です。この方法は特殊組成電解質液のため大量に服用しても腸管から吸収されたり腸液分泌を刺激したりすることがなく体液への影響が少ない優れた前処置法です。施設によっては前日の低残渣検査食や緩下剤を組み合わせて使用する場合もあります。

内視鏡観察

通常白色光観察

回盲弁を越え回腸末端まで挿入した後、内視鏡を抜去しながら空気または二酸化炭素を送気して腸管を広げ、襞の裏にも注意しながら隈なく観察することが大切です。

色素内視鏡観察

インジゴカルミンコントラスト法は色素液のたまりを利用して粘膜の微細構造を明瞭化させ腫瘍の発育様式や範囲の判定などに利用されます。クリスタルバイオレット染色法は拡大観察時に使用され、大腸腫瘍の表面の微細構造や腺管開口部、pit pattern観察により腫瘍・非腫瘍の鑑別、良悪性の診断などが可能となります。ただしクリスタルバイオレットの臨床使用に関しては安全性が確立されていません。

特殊光併用拡大内視鏡観察

ワンタッチボタン操作でNBI/BLIに切り替え拡大内視鏡観察により、血管構造vessel patternとpit開口部と腺窩辺縁上皮を反映した表面構造surface patternの二つの項目を評価することで病変の組織型を予測診断することが可能です。

最近でも新たな画像強調内視鏡（IEE : image-enhanced endoscopy）が続々と開発されており、またAIシステムを組み合わせることで病変の発見や診断にさらに貢献することが期待されています。

推奨およびエビデンスの分類

推奨クラス分類

クラスⅠ	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、 あるいは見解が広く一致している。
クラスⅡ	手技・治療の有効性・有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。
クラスⅡa	エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い。
クラスⅡb	エビデンス・見解から有用性・有効性がそれほど確立されていない。
クラスⅢ	手技・治療が有効，有用でなく、ときに有害であるとエビデンスがあるか、 あるいは見解が広く一致している。

エビデンスレベル

Ａ	複数の無作為化臨床試験またはメタ解析で実証されたもの。
Ｂ－Ｒ	単一の無作為化臨床試験で実証されたもの。
Ｂ－ＮＲ	単一の大規模な無作為でない臨床試験で実証されたもの。
Ｃ－ＬＤ	小規模臨床試験(後向き研究および登録を含む)で実証されたもの。
Ｃ－ＥＯ	臨床試験に基づき、専門家の間でコンセンサスが得られたもの。

Ｍｉｎｄｓ推奨グレード

グレードＡ	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
グレードＢ	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
グレードＣ1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
グレードＣ2	科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。
グレードＤ	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

Ｍｉｎｄｓエビデンスレベル

Ⅰ	システマティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
Ⅱ	1つ以上のランダム化比較試験
Ⅲ	非ランダム化比較試験
Ⅳa	分析疫学的研究（コホート研究）
Ⅳb	分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
Ⅴ	記述研究（症例報告やケースシリーズ）
Ⅵ	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

その他の外部参照

医療用医薬品 情報検索（添付文書他）
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

難病情報センター　公益財団法人難病医学研究財団が運営（厚生労働省補助事業）
https://www.nanbyou.or.jp/

難病の定義：発病の機構が明らかでなく、治療方法が確立していない希少な疾患であり、長期の療養を必要とする疾患。
指定難病：難病のうち、医療費助成の対象となる疾患。その条件は「患者数が本邦において一定の人数に達しない(概ね人口の1%程度)」および「客観的な診断基準が確立している」の2つが定められています。現在は、341疾患が存在します。

Miondsガイドラインライブラリ　厚生労働省委託事業 公益財団法人日本医療機能評価機構
https://minds.jcqhc.or.jp/

あとがき

「検査を通して学ぶ内科学」は、個人的に作製した内科の解説書を公開したものです。対象読者は医師ですが、医療に携わっている方のどなたにも役に立つ内容となっています。通常の内科書と異なるのは、疾患の順ではなく検査の順に解説していることです。医学生が系統的に内科を学ぶには疾患順の説明が好ましいですが、医師が実臨床で利用するには検査の順に記載してある方が便利なことが多々ありますのでこのようにしました。結果として、内科の解説書としてだけではなく、臨床検査の参考書としても利用できるようになりました。

本書を執筆するにあたり主に参考にした書籍は、令和元年以降に出版された、医学雑誌、ガイドライン、学会誌です。内科学書、臨床検査解説書に加え、基礎医学からの解説を充実させるため生化学･生理学･微生物学等の書籍も参考にしました。

多くの方に利用していただけるよう、PDFファイルにしてネットから誰でも無償でダウンロードできるデジタル書籍としました。パソコンだけでなくスマホに入れておくと、診療時に疑問に思ったことを即座に調べることが可能です。(私は、iPhoneのブックに入れています。) 英単語が音節以外で2行にまたがる場合や、記号の書式ルールを逸脱した表記が一部にありますが、プライベートな書籍ということでお許しください。

随時updateを行い、次々と登場する新たなガイドラインや薬剤などに対応する予定です。修正した方がよい記述がありましたら、次のアドレスにメールしていただけるとありがたいです。naikakensa@muse.ocn.ne.jp　読者からの意見を取り入れ、より完成した書籍に近づけたいと思います。update版を読み込む場合は、
http://www.nishimuraiin.com/naikakensa.html
にアクセスして下さい。巻頭にアドレスのQRコードがあります。

本書を作成するにあたり、多くの方々の協力を得ました。
河田真由美先生（平成8年京都大学卒　大和診療所理事長）には、最終章の消化管内視鏡検査を執筆していただきました。また、初稿をすべて精読してご指摘ご指導をいただき、改善する大きな力となりました。
野内俊彦先生（昭和54年東京医科歯科大学卒　肝臓内科専門医）には、ほぼ全ての記述を精読して、きめ細かな指導をいただき、最終稿の完成に大きく前進することができました。
小林久人先生（放射線科専門医）には、貴重な写真を提供していただくとともに、画像診断について様々なご指導をいただきました。
岩井佳子先生（日本医科大学大学院医学研究科 細胞生物学分野教授）には、免疫細胞の記述に関し、ご指導をいただきました。
その他多くの方々から、貴重なご意見ご指導をいただきました。
皆様にお礼申し上げます。

令和 5年 5月

著者　西村利朗　昭和54年東京医科歯科大学卒
医学博士(京都大学大学院)
総合内科専門医
西村医院　院長