

尿酸

高尿酸血症をマネジメントする

2024 | No.3

NEXT Stage



P.02 対談Cross Talk

尿酸と心房細動

久留 一郎 先生

(独立行政法人国立病院機構 米子医療センター 病院長/一般社団法人日本痛風・尿酸核酸学会 理事長)

清水 渉 先生

(日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 教授/一般社団法人日本不整脈心電学会 前理事長)

P.06 Q & A 専門医に聞く、治療のABC

Q. 高尿酸血症は心房細動のリスク因子として
ガイドラインにどのように記載されていますか?

Q. 尿酸と心房細動の関連性について詳しく教えてください

三明 淳一朗 先生(鳥取大学医学部 薬理学・薬物療法学 准教授)

P.08 Current Lecture

専門医による疾患解説

尿酸輸送体ABCG2の阻害と高尿酸血症治療薬

松尾 洋孝 先生(防衛医科大学校 分子生体制御学講座 教授)

豊田 優 先生(防衛医科大学校 分子生体制御学講座 講師/東京大学医学部附属病院 薬剤部)

高田 龍平 先生(東京大学医学部附属病院 薬剤部 教授/薬剤部長)

P.10 医療コミュニケーションスキルアップ 患者さんの特性から

生活習慣が乱れている人

監修: 大山 博司 先生(医療法人社団つばさ 両国東口クリニック 理事長)

P.12 開業医が知っておきたい～めまい～

北原 紘 先生(奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 教授/めまい難聴センター長)

P.14 開業医が知っておきたい～片頭痛～

竹島 多賀夫 先生(社会医療法人寿会 富永病院 副院長/脳神経内科 部長/頭痛センター長)

P.16 施設紹介 医療法人社団 平田博巳内科クリニック/日本赤十字社 神戸赤十字病院

P.20 実地診療で活躍する管理栄養士

畠山 朋子 さん(社会医療法人社団 愛心館 愛心メモリアル病院 食事部栄養課 主任)

P.22 若手医師・薬剤師紹介

新しい風～NEXT Generation～



久留 一郎 先生

独立行政法人国立病院機構 米子医療センター 病院長/
一般社団法人 日本痛風・尿酸核学会 理事長



清水 渉 先生

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 教授/
一般社団法人 日本不整脈心電学会 前理事長

Cross 対談 Talk

尿酸と心房細動

近年、心房細動（AF）患者の数は増加の一途をたどっており、持続性AFに限定してもその数は100万人と推計されている。AF患者は併存疾患を有することが多く、発作の頻度と持続時間が増し、心原性脳梗塞発症のリスクを高めるだけでなく、予後不良因子として影響し、健康寿命延伸を阻害する要因となる。そこで今回は、AFの病態生理における尿酸の関わりや、高尿酸血症・痛風を含めたAFの併存疾患の管理のあり方について、本領域のエキスパートに対談いただいた。

心房細動の包括的管理の重要性と尿酸の関係

■健康寿命延伸のための心房細動治療

久留 本日は、日本不整脈心電学会前理事長であられる清水渉先生をお迎えして、尿酸と心房細動（AF）をテーマに対談を行います。まずは清水先生より、心房細動の包括的管理の重要性と尿酸との関係について解説をお願いします。

清水 わが国では近年、平均寿命と健康寿命の乖離が指摘されています。令和元年の平均寿命が男性81.41歳、女性87.45歳であるのに対し、健康上の問題で日常生活が制限されず生活できる期間である健康寿命は男性72.68歳、

女性75.38歳であり、男性8.73年、女性12.07年の差がある状況です^{1) 2)}。この期間は要支援・要介護状態となるため、いかに健康寿命を延伸するかが国策上の重要課題とされています。

そうしたなか、AFの患者数は心電図などで検出されたAFに限定しても推定100万人³⁾（2020年予測値）に上り、年々、さらに増加すると予測されています。AFがあると、洞調律に比べて脳梗塞の頻度が5倍⁴⁾、心不全が約5倍⁵⁾、認知症も2倍⁶⁾程度に上昇して健康寿命に大きく影響することから、まずはAFを発症させない、そして再発させないことが重要と考えられます。

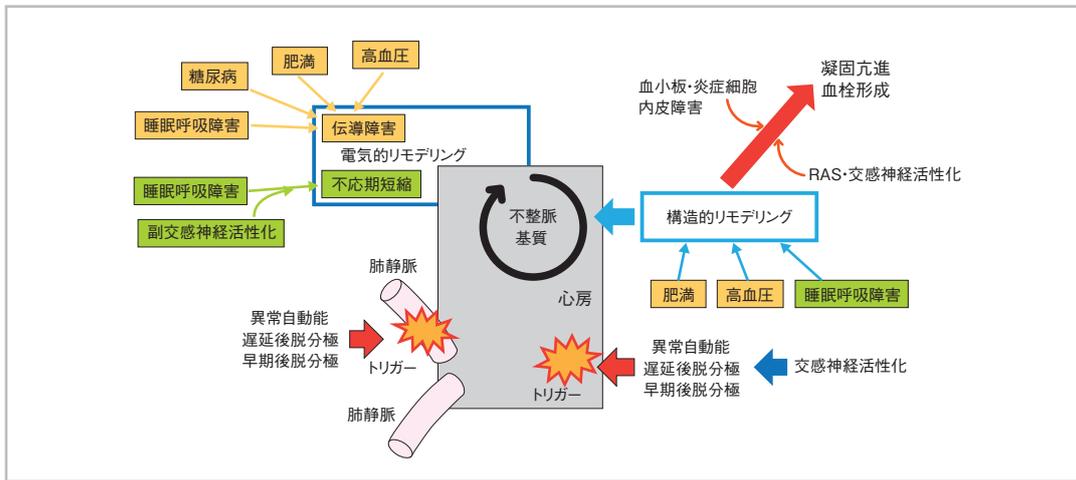


図1：心房細動の病態生理—心房リモデリングと血栓形成

日本循環器学会/日本不整脈心電学会.2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf.2024年9月閲覧

■ガイドラインからみた心房細動の病態生理と

包括的治療の重要性

清水 『2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン』⁷⁾では、心房細動の発症・維持の様態はトリガーとなる異常興奮の発生と不整脈基質の形成であり、基質の形成には心筋組織の線維化に代表される構造的リモデリングと、伝導障害や不応期短縮を特徴とするイオンチャネルの変化に代表される電気的リモデリングのあることが示されています。

さらには、リモデリングを惹起するリスク因子として高血圧、肥満、糖尿病、睡眠呼吸障害が指摘されており(図1)⁷⁾、こうした併存疾患に対処しないままでは基質形成が進行してAFが惹起されやすくなります。

そこで併存疾患の管理に関するガイドラインの推奨をみると、肥満を合併したAF患者における体重減量および他のリスク因子の管理については「推奨クラスIIa、エビデンスレベルB」⁷⁾、閉塞性呼吸障害(OSA)の病歴聴取は「推奨クラスI、エビデンスレベルA」⁷⁾、AF再発およびAF治療効果の改善を目的としたOSAの治療は「推奨クラスIIa、エビデンスレベルB」⁷⁾となっています。尿酸に関しては、単一施設における横断的研究ではありますが、高尿酸血症が心房細動に対する独立したリスク因子であることがガイドラインで示されています⁷⁾。

■AFと尿酸の関連を検討したAMORIS Study

清水 ここで、スウェーデンのコホート研究であるAMORIS

Study⁸⁾についてご紹介します。本研究は、登録時(1985~1996年)に30~60歳で心血管疾患のない339,604人を対象として、2019年の末日までにAFを発症した登録者を追跡調査(平均25.9年間)し、Cox回帰モデルを用いて交絡因子を調整、心血管疾患の発症で層別化して尿酸とAFの関連を検討したものです。

その結果、46,515人がAFを発症し、ベースラインの尿酸値の四分位がもっとも低い群と比較して、上位3群調整後のハザード比はそれぞれ1.09(95% CI 1.06-1.12)、1.19(95% CI 1.16-1.23)、1.45(95% CI 1.41-1.49)と増加していました。以上から、尿酸の上昇は、心血管疾患および心血管リスク因子の有無にかかわらずAFリスク上昇と関連していたと考えられます。

よって、先ほど述べた通り健康寿命延伸のためにはAFの予防が重要であり、具体的には生活習慣、併存疾患の管理を含めた包括的治療が重要ですが、本研究の結果からは高尿酸血症が関与する可能性もあることから、尿酸にも目を向けた管理が重要と示唆されます。

心房細動リスクとしての高尿酸血症・痛風

■高尿酸血症とAFの疫学(表1)

久留 心房細動の病態では併存疾患が集積して心房の炎症が惹起され、基質形成に繋がるということで、併存疾患をどう管理していくか、そのなかで尿酸をどう位置付けるかの

表1：高尿酸血症は心房細動のリスク因子となり得ることを示した観察研究

年	著者	雑誌名	内容
2010	Letsas KP, et al.	Hellenic J Cardiol.	尿酸と心房細動の関係の初めての記述
2010	Liu Y, et al.	Acta Cardiol.	高尿酸血症は心房細動発症のリスク因子である
2011	Liu T, et al.	Intern Med.	高血圧での心房細動に尿酸がリスク因子
2012	Suzuki, Yamashita, et al.	Circ J.	循環器疾患患者では女性において尿酸は心房細動のリスク因子
2012	Mandic A, et al.	Coll Antropol.	透析患者では尿酸が心房細動のリスク
2012	Zhao QY	Chin Med J.	慢性心不全患者では尿酸は心房細動のリスク
2013	Valbusa F, et al.	Am J Cardiol.	II型糖尿病では尿酸は心房細動のリスク因子となる
2013	Tekin G, et al.	Angiology.	虚血性心疾患では尿酸は心房細動のリスクとなる
2014	Chuang SY, et al.	Nutr Metab Cardiovasc Dis.	正常血圧で尿酸が心房細動のリスク因子
2014	Wan YF, et al.	Arch Med Res.	睡眠時無呼吸症候群において尿酸は心房細動のリスクとなる

久留先生 作成

示唆をいただきました。

私からはまず、高尿酸血症とAFの疫学についてお話しいたします。2010年にはじめて心房細動と尿酸との関連を報告した論文では、持続性AFは発作性AFに比べ有意に尿酸値が高いことが示されていました⁹⁾。また、尿酸とAFの関連について臨床研究から考察した論文¹⁰⁾では、研究デザインはさまざまですが、血清尿酸値は心房細動発症と有意な正相関があり女性に多いこと、血清尿酸値は2型糖尿病、冠動脈疾患、睡眠時無呼吸症候群、虚血性心不全でのAF発症と有意な正相関があること、非弁膜症性AFで血清尿酸値が左心耳血栓のリスク因子であること、血清尿酸値は心原性脳塞栓症のリスクであることなどが報告されています。

さらに、経食道心エコーで痛風が左房内血栓のリスク因子となることや、高齢者の痛風はAF発症に有意に関連すること、痛風はAF患者の脳卒中のリスク因子であることなども報告されています。

■可溶性尿酸による心房筋の電气的リモデリング

久留 従来、尿酸は尿酸トランスポーターにより腎臓の近位尿細管で再吸収/分泌を受け、糸球体で濾過された尿酸の一部が尿中排泄されると考えられていました。しかしわれわれは、2016年、臓器に存在する尿酸トランスポーターを網羅的に探索した結果、心血管・膵・肝・小腸・脳・脂肪・骨格筋にURATv1 (GLUT9)、ABCG2、MRP4、MCT9が臓器共通的に発現することを明らかにしています¹¹⁾。よって高尿酸血症では、これらトランスポーターを介して心房筋細胞中に尿酸が取り込まれ、AFを惹起すると想像されます。

そこでわれわれは、健常者のTリンパ球からiPS細胞を作製し、心房筋に尿酸トランスポーターがあるかを調べたところ、先ほど述べた4種類の臓器共通型尿酸トランスポーターの存在が確認できました。

高尿酸血症状態で培養した心房筋細胞ではKv1.5チャンネルが増加し、心房筋の活動電位持続時間の短縮を惹起することが明らかとなっています¹²⁾。高尿酸血症になると尿酸トランスポーター (URATv1、MCT9) を介して細胞内に可溶性尿酸が取り込まれると、NOX4を介して活性酸素が発生し、AKTならびにERKのリン酸化が起こってHSF-1がリン酸化され、心房筋細胞膜にHSP70が増加してKv1.5の分解を抑制します。すると心房筋細胞の細胞表面にKv1.5が増加して心房不応期短縮を起こし、AFの基質が形成されます。加えてHSP70はMCT9の翻訳後修飾も促進し、心房筋細胞膜上のMCT9発現が亢進して、さらなる尿酸の流入と蓄積が起こり、心房不応期短縮が増悪すると考えられます。

■尿酸塩結晶による心房筋の電气的リモデリング

久留 近年、dual-energy CTの進歩に伴って尿酸塩結晶を可視化できるようになり、痛風結節を有する患者さんの冠動脈において尿酸塩結晶の沈着がみられるようになっていきます。つまり、心房筋にも似たようなことが起こり得ると考えられます。

痛風では、マクロファージや好中球が尿酸塩結晶を貪食するとNLRP3インフラマソームが活性化され、カスパーゼ1産生によりIL-1 β が分泌されることで局所の炎症を惹起しま

す。そこでわれわれは、尿酸塩結晶をマウスへ腹腔内投与したところ、腹腔中のマクロファージが尿酸塩結晶を貪食し、NLRP3インフラマソームが活性化されて腹水中にIL-1 β が増加するのみならず、血清中にもIL-1 β が顕著に増加することを見出しました¹³⁾。これにより、尿酸塩結晶も局所の炎症のみならず全身の炎症をも惹起し、AFの発症に関連すると考えられます。

痛風の治療薬であるコルヒチンは、NLRP3インフラマソームの活性化を抑制してその後の炎症応答を緩和します。開心術後や冠動脈バイパス術後、肺静脈隔離術後に対する本剤の投与が有意にAF発症を抑制したという報告がなされており¹⁴⁾、術後のAF発症にはNLRP3インフラマソーム依存性炎症が重要な役割を演じていると示唆されます。

そこでわれわれは、痛風発作が心房に影響をもたらすモデルとして、培養条件下でマクロファージをリポポリサッカライド (LPS) で刺激し、尿酸塩結晶を貪食させた状態の培養上清を心房筋細胞に曝露させたところ、心房筋細胞内のKv1.5が増加し、心房筋不応期短縮を起こしました¹³⁾。これが引き金となってNLRP3インフラマソームの活性化とIL-1 β 分泌を引き起こし、心房への炎症細胞の遊走を促進して心房筋の線維化を促進、心房不応期短縮を起こして基質形成からAF発症・維持に至ると考えられます。

■高尿酸血症・痛風合併AFに対する尿酸降下療法

久留 これらのことから、可溶性尿酸と尿酸塩結晶はともにAFのリスクと考えられますが、尿酸塩結晶の消失のためには血清尿酸値は6.0mg/dL以下を達成する必要があります。ドチヌラドの後期第II相臨床試験・用量反応検証試験では、4mg/日群において血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率が100%という結果が得られています (図2)¹⁵⁾。

さらにわれわれは、2019年、ドチヌラドが尿酸降下作用と独立してNLRP3インフラマソームを直接抑制する薬理学的作用があることも明らかにしており¹⁶⁾、ドチヌラドによるAFに関連する炎症抑制効果が期待できると考えられます。

ディスカッション

■AFの併存疾患に対する治療の実際

久留 本日の数々のエビデンスを踏まえ、まず、清水先生はAFを発症しやすいハイリスク像をどうとらえておられますか。

清水 AFの包括的管理のなかで重要となる併存疾患には、高尿酸血症も含めてよいと感じました。ただ現状として、臨床におけるAFの最大のリスク因子は高血圧だととらえています。カテーテルアブレーション後も、血圧管理ができていないと再発が多い印象です。

久留 高尿酸血症は興味深いことに、生活習慣病が重責するほど血清尿酸値が上昇していきます。ですから、AFのハイリスク群のマーカーとして高尿酸血症をとらえ、高尿酸血症を合併するAFを診た場合、背景にリスクが重責しているのとらえることもできると思います。

先生は、併存疾患のなかでは高血圧を重視されるのですが、その場合の降圧薬の選択のポイントはありますか。

清水 そうですね。高血圧と高尿酸血症はともにRASが活

【後期第Ⅱ相臨床試験・用量反応検証試験】

投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率（副次評価項目；FAS解析対象、LOCF）

【試験デザイン】 多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増並行群間比較試験

【対象】 20歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者（割付症例数：201、投与症例数：200）

【方法】 対象患者をドチヌラド4用量群（0.5mg群、1mg群、2mg群、4mg群）又はプラセボ群の計5群にランダムに割り付け、治験薬を1日1回朝食後に経口投与した。ドチヌラド4用量群は0.25mg/日を投与開始から2週間まで2週間投与した後、0.5mg/日に増量して3週目から4週まで2週間投与し、さらに0.5mg/日、1mg/日、2mg/日、4mg/日のいずれかに維持又は増量して5週目から12週後まで8週間投与した。

血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率（投与終了時）

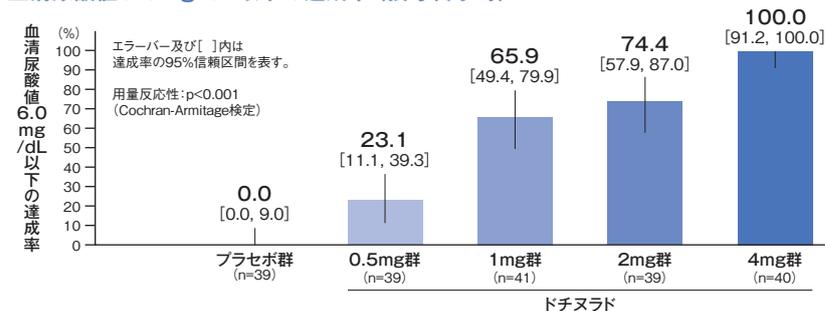


図2：ドチヌラド投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率

社内資料：用量反応検証試験-後期第Ⅱ相臨床試験[2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.14、CSR FYU-981-006(資料5.3.5.1-2)]〔承認時評価資料〕
Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S53-61
【利益相反】本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち4名は株式会社富士薬品の社員である。著者には、本研究に関する株式会社富士薬品のアドバイザーでありコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

性化していることから、高尿酸血症を合併する高血圧患者に対してはRAS阻害薬、またARNIなどを検討してよいかもしれません。

久留 ロサルタンやサクピトリルバルサルタンは血清尿酸値を下げますし、ほかにもSGLT2阻害薬、フェノフィブラートなども尿酸降下作用が期待できますね。AFに併存疾患があれば、今挙げたような薬剤をうまく使うことができれば、ポリファーマシー対策にも寄与できると考えられます。

■AFにおける抗凝固療法の現状

久留 AFの薬物療法に関して、現在の抗凝固療法のトレンド、選択の考え方について教えてください。

清水 AFの抗凝固療法の歴史をたどると、2010年代にDOACが登場し、広く普及しました。臨床では、脳梗塞のリスクを判定するCHADS₂スコア、海外ではさらに血管疾患と年齢（65～75歳）、女性の3つの因子を加えたCHA₂DS₂-VAScを用いて治療導入しますが、わが国では最近、新たにHELT-E₂S₂スコア¹⁷⁾が開発されています。

久留 従来の海外のスコアとどう違うのですか。

清水 わが国のコホート研究をもとに作成されたスコアで、海外ではリスク因子とされた心不全と糖尿病が除外され、H：高血圧（1点）、E：年齢75～84歳（1点）、L：低体重（BMI<18.5：1点）、T：持続性・永続性心房細動（1点）、E2：年齢≥85歳以上（2点）、S2：脳卒中既往（2点）で構成されています。

久留 日本人特有のリスクを考慮されているのですか。

清水 そうですね。わが国の5つのレジストリの統合解析の結果^{17) 18)} から得られたリスク因子で構成されましたので、日本人のAF患者さんの脳梗塞リスクを評価し、抗凝固療法の適応を判断するうえで有用なツールになる可能性があります。

久留 尿酸降下薬のベンズプロマロンはワーファリンの抗凝固作用を増強しますが、ドチヌラドは添付文書の併用注意に特に記載がないことから、抗凝固療法を行っている患者さんでも選択しやすいと思います。

また、AFの非薬物療法として、カテーテルアブレーションを施行する患者さんにおけるリスク管理の考え方について教

えてください。

清水 アブレーションはAFのトリガーである肺静脈を隔離する治療で、比較的高い成功率が得られますが、一定頻度で再発があります。多くは、AFが治ったと慢心することによるもので、アブレーション後の再発を抑えるためにもやはり併存疾患の管理は重要です。

久留 するとカテーテルアブレーションを行った後も、高尿酸血症や痛風を放置すると尿酸そのものが心房リモデリングに影響するリスクもありますから、治療成功後も尿酸管理に目を向けるべきと考えられますね。

清水 そうですね、まずはAFリスク因子を管理して発症予防をする。そして早期に発見し、カテーテルアブレーションを含めリズムコントロールに繋げるのが現在のAF治療のトレンドで、そこに今後、尿酸の関与に関するエビデンスが集積されることが期待されます。

久留 ありがとうございます。本日は清水先生がご専門の1つとされるAFの包括的管理の重要性と、そのなかにおける尿酸の位置づけについて議論を行いました。先生からはAF患者さんの包括的管理の実際について具体的な示唆をいただき、大変有用な情報を得ることができたと思います。本日はどうもありがとうございます。

清水 こちらこそ、ありがとうございました。

References

- 厚生労働省. 令和元年簡易生命表. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life19/dl/life19-14.pdf> (閲覧: 2024-7-17)
- 厚生労働省. 健康寿命の令和元年値について. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000872952.pdf> (閲覧: 2024-7-17)
- Ohsawa M, et al. J Epidemiol. 2005;15:194-6.
- Fuster V, et al. Circulation. 2001;104:2118-50.
- Odotayo A, et al. BMJ. 2016;354:i4482.
- Kwok CS, et al. Neurology. 2011;76:914-22.
- 日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (閲覧: 2024-7-17)
- Ding M, et al. J Am Heart Assoc. 2023;12:e027089.
- Letsas KP, et al. Hellenic J Cardiol. 2010;51:209-13.
- Yang J, et al. Int J Endocrinol. 2022;2022:9355504.
- Maharani N, et al. Int Heart J. 2016;57:395-9.
- Maharani N, et al. Circ J. 2015;79:2659-68.
- Martin WJ, et al. Arthritis Rheum. 2011;63:1322-32.
- Lee JZ, et al. JACC Clin Electrophysiol. 2016;2:78-85.
- Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol. 2020;24:S53-61.
- Taufiq F, et al. Vasc Fail. 2019;3:59-67.
- Okumura K, et al. Circ J. 2021;85:1254-62.
- Okumura K. JAMA Netw Open. 2020;3:e202881.



Q & A

専門医に聞く、治療のABC

三明 淳一郎 先生

鳥取大学医学部 薬理学・薬物療法学 准教授

Q

高尿酸血症は心房細動のリスク因子としてガイドラインにどのように記載されていますか？

『2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン』では、高尿酸血症が心房細動のリスク因子であることが明記されている(表1)¹⁾。具体的には、以下のエビデンスが示されている。

1. 横断研究の結果

日本の単一保健センターで定期健康診断を受けた285,882人を対象とした横断研究において、血清尿酸レベルは男性および女性の両方で、他の心血管リスク因子とは独立して心房細動の有病率と有意に関連していることが示された²⁾。

2. 後ろ向き研究の結果

2004年1月から2010年6月までに、日本の単一病院で定期健康診断を受けた49,292人を対象とした後ろ向き研究では、高尿酸血症が心房細動の独立したリスク因子であることが確認された。これらの対象者は高血圧、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、高尿酸血症または痛風と診断され、尿酸降下薬を内服していない日本人であった³⁾。

これらの研究により、高尿酸血症は心房細動のリスクを高める独立した因子として認識されている。特に、日本のガイドラインは紙面の制約や人種差による違いを考慮し、日本発のエビデンスを重視して記載されている¹⁾。

最近の国際的なエビデンス

ガイドラインの作成後も、高尿酸血症と心房細動の関連性を支持する新たなエビデンスが報告されている。これらの最新の研究は、ガイドラインのアップデートの重要性を示唆している。

- 尿酸が心房細動の発生リスクと関連していることが示された研究では、1985年から1996年の間に30歳から60歳の心血管疾患のない339,604人を対象に行われ、平均25.9年間の追跡調査の結果、尿酸レベルが高いほど心房細動のリスクが高まることが確認された⁴⁾。
- 心房細動患者の血清尿酸レベルと認知機能障害のリスクとの関係が調査され、尿酸レベルが352 μmol/L未満の場合、認知機能障害のリスクが増加することが示された⁵⁾。
- 左心房の拡大と高尿酸レベルが、左心房血栓または濃厚な自然発生エコーコントラストのリスク要因であることが示された⁶⁾。
- 非弁膜症性心房細動患者における尿酸レベルと左心房の低電圧領域の存在との関連が示され、高尿酸レベルは左心房の病的基質と関連していることが確認された⁷⁾。

これらの情報を踏まえ、高尿酸血症の管理が心房細動の予防と治療において重要な役割を果たすことが示唆されている。

References

- 1) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (閲覧:2024-7-30)
- 2) Kawasoe S, et al. *Circ J*.2016;80:2453-9.
- 3) Kuwabara M, et al. *Int J Cardiol*.2017;231:137-42.
- 4) Ding M, et al. *J Am Heart Assoc*.2023;12:e027089.
- 5) Shang, M, et al. *Research Square*.2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2838850/v1>
- 6) Tan CD, et al. *Front Cardiovasc Med*.2023;10:937770.
- 7) Baroni M, et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.2023;33:1323-9.



尿酸と心房細動の関連性について 詳しく教えてください

高尿酸血症と心房細動の疫学

高尿酸血症は心房細動のリスクを高めることが複数の研究で示されている。日本の大規模な横断研究および後ろ向き研究では、血清尿酸レベルが他の心血管リスク因子とは独立して心房細動の有病率と有意に関連していることが確認された^{1) 2)}。さらに、尿酸が心房筋細胞に影響を与え、電気的リモデリングを引き起こす。これにより、心房の活動電位持続時間が短縮され、心房細動の基質が形成されやすくなる。また、尿酸の蓄積が活性酸素種 (ROS) の生成を促進し、心房筋のリモデリングを加速させる。

国際的なエビデンスとの比較

Cross Talkで議論された日本の研究に加えて、国際的なエビデンスも高尿酸血症と心房細動の関係性を支持している。たとえば、スウェーデンのAMORIS コホート研究では、尿酸レベルが高いほど心房細動のリスクが高まることが示されている³⁾。これらの研究は、尿酸が心房細動の独立したリスク因子であることを強く示唆している。

尿酸塩結晶と炎症

尿酸塩結晶が局所的および全身的な炎症を引き起こし、心房細動のリスクを高める要因となる。また、痛風発作時の炎症メカニズムが、心房細動の発症にも関与している可能性がある。尿酸塩結晶が炎症を引き起こすメカニズムは、痛風発作時の炎症と類似している。この局所的な炎症が心房のリモデリングを促進し、心房細動のリスクを高める。慢性的な炎症は心房の電気的および構造的な変化を引き起こし、心房細動の発症を助長する。

治療の実際と予防の観点から

尿酸降下療法は、高尿酸血症および痛風を合併する心房細動患者において重要である。血清尿酸値を6.0mg/dL以下に維持することで、尿酸塩結晶の消失が期待される。特定の薬剤 (例: ドチヌラド) は尿酸降下作用に加えて、炎症抑制効果ももち、心房細動の予防に寄与する可能性がある^{4) 5)}。尿酸値の管理は、心房細動の予防と治療において重要である。尿酸降下薬の使用や生活習慣の改善 (例: プリン体の少ない食事、アルコール摂取の制限) により、尿酸値をコントロールすることが推奨される。さらに、炎症を抑える薬剤の使用も、心房細動の予防に有効である可能性がある。

今後の課題

最近の研究成果により、尿酸が心房細動のリスク因子である可能性が示唆されているが、今後の課題としては、尿酸を下げるのが実際に心房細動のリスクを低減するかどうかの確認が必要である。現時点では、尿酸降下療法が心房細動の予防にどの程度寄与するかについての明確な結論は出ていない。これに関するさらなる研究が求められる。

このように、尿酸と心房細動の関係は多方面からのエビデンスによって支持されているが、その管理が心房細動の予防と治療においてどのように寄与するかについては、今後の研究によって解明されることが期待されている。

References

- 1) Kawasoe S, et al. *Circ J*.2016;80:2453-9.
- 2) Kuwabara M, et al. *Int J Cardiol*.2017;231:137-42.
- 3) Ding M, et al. *J Am Heart Assoc*.2023;12:e027089.
- 4) 久留一郎. 痛風と核酸代謝. 2016;40:107-13.
- 5) Taniguchi T, et al. *J Pharmacol Exp Ther*.2019;371:162-70.

表1 心房細動リスクの評価の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
年齢, 性別, 高血圧, 心不全, 冠動脈疾患, 心臓弁膜症, 糖尿病, 肥満, 睡眠呼吸障害, 尿酸, 喫煙, アルコール消費, リスクスコア, 遺伝的素因を評価する	IIa	B	B	IVa

日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf. 2024年9月閲覧



Current Lecture

尿酸輸送体ABCG2の阻害と高尿酸血症治療薬

松尾 洋孝 先生

防衛医科大学校 分子生体制御学講座 教授

豊田 優 先生

防衛医科大学校 分子生体制御学講座 講師/
東京大学医学部附属病院 薬剤部

高田 龍平 先生

東京大学医学部附属病院 薬剤部 教授/薬剤部長

はじめに

高尿酸血症の薬物治療においては、アロプリノールやベンズブロマロンが20世紀から使用されてきた。ただし、これらの薬物は安全性や薬物相互作用の点から臨床での使い難さも指摘されており、その解決を目的とした新薬の開発が進んできた歴史がある¹⁾。近年では、選択的尿酸生成抑制薬であるフェブキソスタットやトピロキソスタット、選択的尿酸排泄促進薬であるドチヌラドなどが新たな選択肢として臨床で用いられている(図1)。前者は尿酸産生を担うキサンチン酸化還元酵素(XOR)を、後者は腎臓での尿酸再吸収を担う尿酸輸送体(URAT1)を、それぞれ選択的に阻害することで尿酸降下作用をもたらす薬物である。また、プリン型のアロプリノールの場合と異なり、フェブキソスタット・トピロキソスタットは非プリン型のXOR阻害薬であり、他のプリン代謝酵素への影響が少ないという点にも特徴がある。とはいえ、これらの薬物が本邦で承認されてから10年以上が経ち、臨床で注意すべき新たな知見も報告されている。本稿では、尿酸生成

抑制薬と、それらの本来の薬効標的分子ではない尿酸輸送体タンパク質: ABCG2を阻害する作用、そしてそれに伴う薬物相互作用について、近年見出されてきた知見を概説する。

非プリン型XOR阻害薬によるABCG2阻害

生理的に重要な(機能低下/欠損が尿酸動態に影響を与える)尿酸輸送体の1つとして、ABCG2を挙げることができる²⁾³⁾。ABCG2は広範な組織分布と広い基質特異性を備えた排出型の輸送体であり、腸管から糞中への尿酸排泄のみならず⁴⁾、さまざまな薬物の吸収や組織分布を妨げ、体外へと排出する役割を担う。この「尿酸および薬物の輸送体である」というABCG2の特徴を踏まえ、遺伝的要因に加え、薬物などによるABCG2の機能変動もまた血清尿酸値の変動要因となると考えられたため、ABCG2と薬物との相互作用に着目した研究が進められた⁵⁾。

*In vitro*実験の結果、尿酸生成抑制薬のなかには、URAT1をほとんど阻害しない一方で、ABCG2を強く阻害するものが複数存在することが見出された(図2a)。

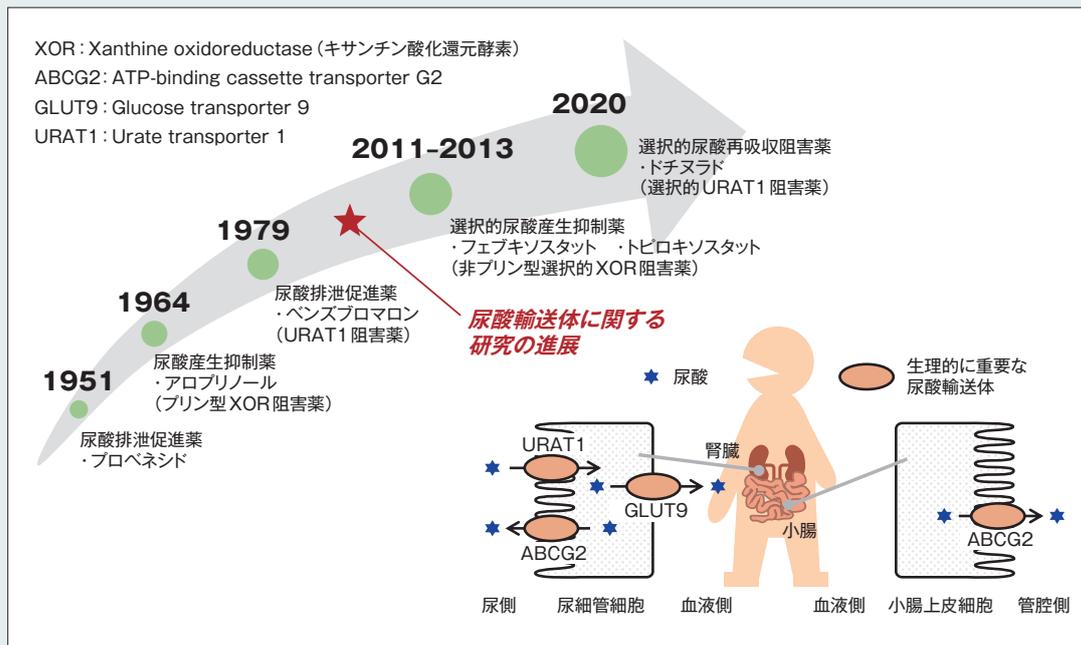


図1 高尿酸血症治療薬の開発と尿酸輸送体に関する研究の進展
代表的な薬物と生理的に重要な尿酸輸送体を示した。

文献1)3)より引用改変

それらの薬物が、臨床用量でヒトの体内におけるABCG2依存的な尿酸輸送を阻害しうるかどうかを検討するために、薬物濃度依存的な阻害実験の結果に基づいて算出されたIC₅₀値(50%阻害濃度)と、推定されるヒト血漿中非結合型薬物濃度が比較された(図2b)。その結果、フェブキソスタット(IC₅₀値:27 nM)が、临床上到達しうる濃度でABCG2を阻害する可能性が強く示唆された。その後、海外の研究グループによって実施されたヒトでの薬物吸収試験において、臨床用量のフェブキソスタットが腸管のABCG2を阻害することを示唆するデータが報告されている⁶⁾。具体的には、ロスバスタチン(ABCG2の基質となる脂質低下薬で、ごくまれに重篤な副作用が生じることがある)とフェブキソスタットの併用に伴い、ロスバスタチンの血中濃度が上昇したという内容である。この報告を受けて、両薬物が併用注意の関係にある旨が両薬物の電子添文に追記された。

将来展望

XOR阻害薬は本来の薬効標的であるXORの阻害を介して強力な尿酸降下作用をもたらすため、ABCG2を阻害するからといって投与された患者の尿酸値上昇をもたらすわけではない。一方で、ABCG2は上述のロスバスタチンを含め種々の薬物や異物(尿中や大便中への

排泄物を含む)を細胞外に輸送するトランスポーターであり、また、腎臓や小腸以外にも幅広く発現している。そのため、薬物によるABCG2阻害作用は、種々の薬物との相互作用や体外への種々の物質の排泄抑制を含めて、ヒトの生体内で臨床医が予期しにくい影響を与える可能性がある。以上の点を踏まえると、より強力な尿酸降下作用を有する薬物を開発するにあたっては、ABCG2に対する阻害活性も考慮することが望ましいと考えられる。

また、同種同効薬であるトピロキソスタットにおいてもABCG2阻害活性が認められている⁵⁾。ただし、当該薬物の場合、临床上到達しうる最高血中濃度(非結合型濃度:17 nM)は、ABCG2の尿酸輸送に対するIC₅₀値(180 nM)よりも十分に低い値であるため(図2a)、トピロキソスタットが臨床用量でABCG2を阻害する可能性は低い。ここまで記してきた内容を踏まえると、患者の健康・多剤服用状態によっては、ABCG2との相互作用を考慮した処方を行うことが、より安全・適切な尿酸降下薬の使用を実現するうえで重要であろう。今後、さらなる研究の発展が期待される。

References

- 1) 細谷拓司. ファルマシア. 2021;57:912-6.
- 2) Matsuo H, et al. Sci Transl Med. 2009;1:5ra11.
- 3) 豊田 優, 他. 生体の科学. 2023;74:484-5.
- 4) Ichida K, et al. Nat Commun. 2012;3:764.
- 5) Miyata H, et al. Front Pharmacol. 2016;7:518.
- 6) Lehtisalo M, et al. Clin Transl Sci. 2020;13:1236-43.

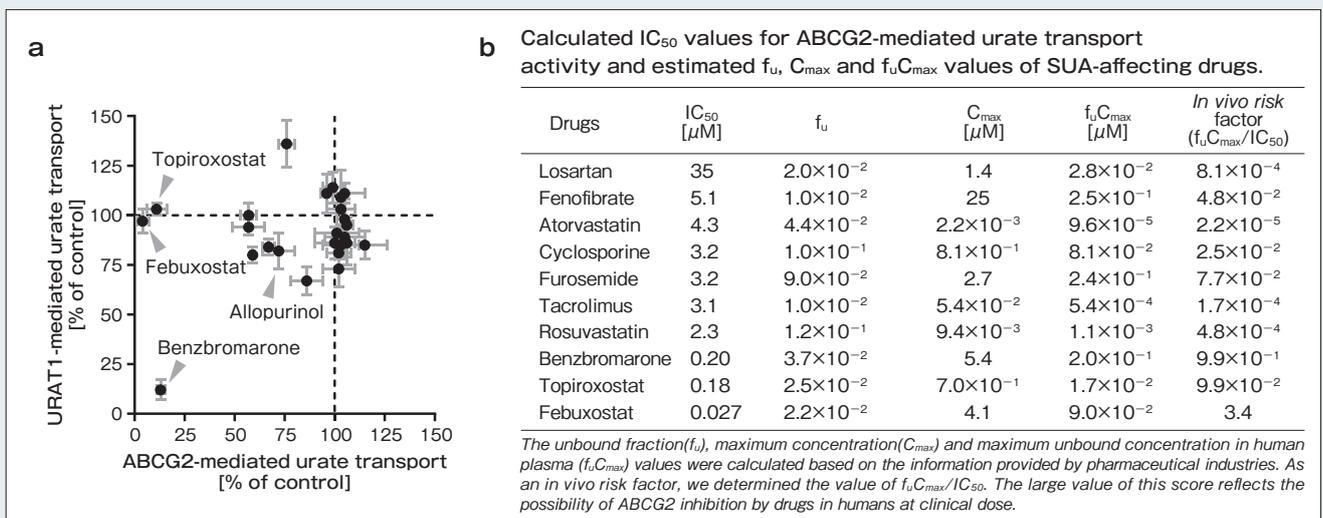


図2 尿酸値変動薬によるABCG2の阻害

a: 各薬物(3 μM)がABCG2およびURAT1依存的な尿酸輸送活性に与える影響、
b: ABCG2の尿酸輸送活性に対する各薬物のIC₅₀値および血中濃度推定値。

文献5)より引用改変

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



患者さんの特性から

#03

生活習慣が乱れている人

忙しいと生活習慣が乱れがちですね

患者さんの生活スタイルに寄り添った定期的な指導が大事なんだ



研修医マサキ

一生懸命だが、やる気が空回りするタイプ。チーム医療に必要な生活習慣病に興味を持っている。

大山先生

マサキの指導医。痛風外来を担当。研修医をいつも温かく見守っている。



患者さんからの質問にどう答える？

痛風・高尿酸血症は生活習慣病であり、生活習慣の改善は不可欠です。特に、痛風発作を再び起こさないためには、血清尿酸値6.0mg/dL以下を維持する必要があります¹⁾、薬物療法と生活習慣の改善は車の両輪。

- ①バランスのよい食事、②酒量を減らす、③水分を十分にとる、④適度な運動をする、⑤ストレスを溜めこまない、がポイントになります。



忙しくても可能なバランスのよい食事は？

牛丼チェーン店では牛皿定食を選ぶ、ラーメン屋ではタンメンを選ぶ、コンビニでは定食になるよう組み合わせるなど、食事に対する意識を少し変えれば、1年後には約1,000食の食事内容が変わったことになります。

✕ 菓子パン2個と野菜ジュース

○ おにぎり2個、海鮮サラダ、みそ汁



✕ ビール1缶＋チューハイ2缶

○ プリン体オフビール1缶＋ノンアルコールチューハイ(無糖)1缶

忙しくてもできる適度な運動は？

歯磨き時にかかとの上げ下ろし、テレビを見ながらの軽いスクワット、休日の散歩など、その患者さんが取り組みそうな運動をいくつか挙げ、ご自身に選んでもらえば動機づけになります。

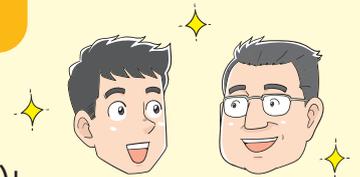
帰宅後、テレビを見ながらの踏み台昇降ならできそうです！



コミュニケーションのPOINT

生活指導は一度ではなく、繰り返し行う

患者教育を行う際に知っておきたいポイントとして、「指導内容は3～4個を超えない」「記憶の定着には一定の時間が必要」「繰り返されないことは忘れる」「必ず確認の質問をする」が挙げられます²⁾。生活指導は診断時のみではなく、定期的におさらいすることが重要です。なかでも多忙ゆえ生活習慣が乱れている患者さんに対しては、できそうなことを提案し、最初の第一歩が踏み出せるような支援をするとよいでしょう。



1) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会(編), 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版(2019年改訂), 東京: 診断と治療社; 2018.
2) 石橋由孝, 他, 絶対成功する腎不全・PD診療 TRC(Total Renal Care): 治療を通じて人生を形作る医療とは, 東京: 中外医学社; 2016.

読者へのアドバイス



痛風・高尿酸血症患者さんは飲酒習慣のある方が多く、飲酒についての質問を受けることが多くあります。「ビールをやめて焼酎にしました」と言われますが、アルコール飲料はプリン体の有無にかかわらず、代謝に関連して尿酸産生量を増加させ、腎からの尿酸排泄を低下させるため飲み過ぎには注意が必要です。アルコール摂取の適量は、純アルコールで1日20gとされており、飲酒量(mL)×アルコール度数(%)×0.8で求められます。具体的には、ビール500mL、焼酎100mL、ウイスキー60mL(ダブル1杯)、ワイン200mL(グラス2杯)、日本酒180mL(1合)程度が純アルコール20gに相当します。

【監修】大山 博司 先生(医療法人社団つばさ 両国東口クリニック 理事長)



めまい

第1回

ご解説

北原 紘 先生

奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 教授/
めまい難聴センター長

はじめに

2022年の調査によると、わが国では5人に1人以上がめまいの症状を訴えており¹⁾、今やめまいは国民病といっても過言ではない。高齢化の進展に伴い、めまいを訴える患者は今後さらに増加することが予測されている。にもかかわらず、めまいの原因はさまざまで、医療機関で検査を受けても「原因不明」や「異常なし」と診断されることも少なくない。今回は、開業医が日常診療のなかでめまいの診療をそつなくこなすため、正しい診断のノウハウや患者が実践すべきセルフケアなどを中心に解説する。

60歳以上のめまいの大部分を占める 良性発作性頭位めまい症 (BPPV)

2014年5月から2018年4月までの間に、当院を受診した1,520名のめまい患者を精査すると、40.2%が良性発作性頭位めまい症 (BPPV)、34.2%がメニエール病で、全体の85%強が内耳からのめまいであり、生命に関わるような危険な脳血管系のめまいは1%、原因不明のめまいは10%となっていた²⁾。さらに、これを60歳以上の患者について集計すると、全体の66.2%がBPPVであり (図1)、原因不明のめまいの大部分がBPPVと起立性調節障害であることも考慮すると、めまいの大部分をBPPVが占めていることがわかる。

BPPVは内耳の耳石器にある耳石がなんらかの原因で剥が

れ落ち、三半規管の中に入り込むことで発症する。耳石器には約10万個の耳石が存在するが、BPPVでは1回のめまいにつき何個の耳石がいつ剥がれたのか、また次はいつ剥がれるのかなどは定かではない。また、三半規管に入り込んだ耳石は1カ月以内には代謝されて消失するが、再び耳石が剥がれて再発することもある。

このように、めまいの多くはBPPVであることから、めまいを訴える患者が受診した際には、まずBPPVか否かを鑑別し、BPPVでなければ専門医に紹介するなどの対応が必要となる。

めまいの原因を推測する問診のフローチャート

めまいには、自身や周囲がぐるぐると回っているように感じる「回転性めまい」、何となくふわふわと浮かんでいるような「浮動性めまい」、急に立ち上がったときなどにクラツとしたり目の前が暗くなったりする「立ちくらみ」に分けられる。立ちくらみは、自律神経の未成熟や降圧薬の影響などによる起立性調節障害がおもな原因となる。一方で、回転性めまいは耳石、浮動性めまいは脳疾患が原因などと区別されることもあるが、これは正しくない。なぜなら、BPPVであっても、大量に剥がれた耳石が一気に三半規管に入り込めば回転性めまいとなり、じわじわと少量の耳石が三半規管に入り込めば浮動性めまいとなる。つまり、回転性が浮動性かだけでは原因疾患を特定することはできない。そこで、めまいの発症に物理的な誘因があるかどうか、さらにめまいの持続時間なども考慮しながら原因を

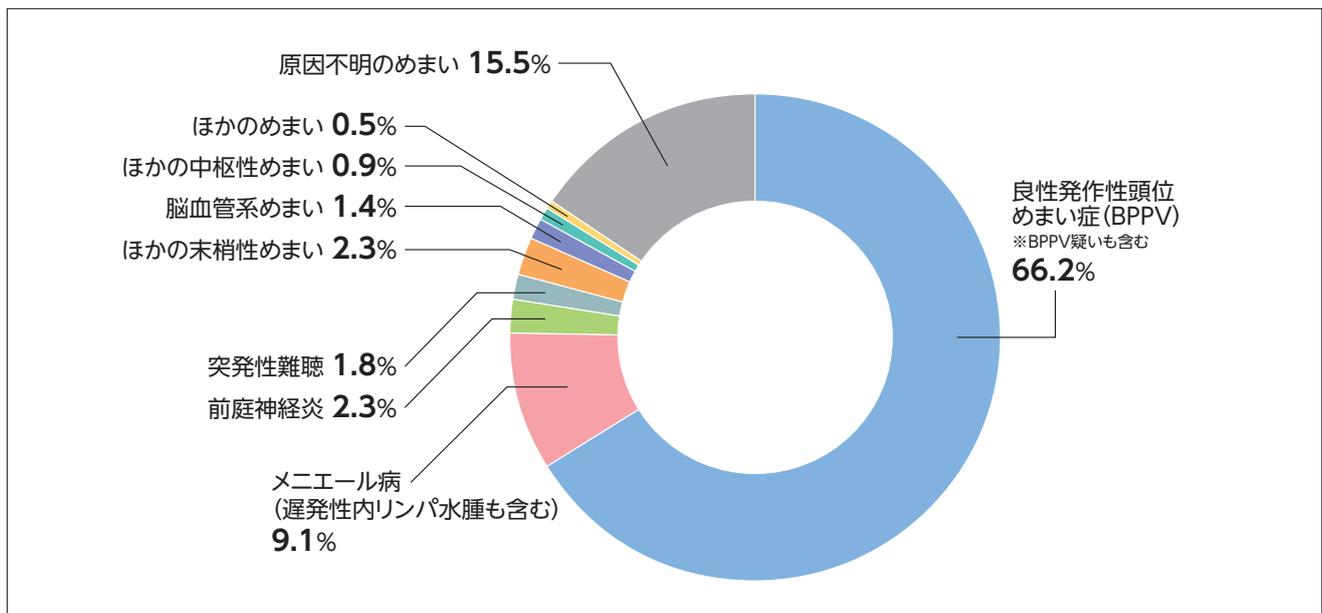


図1 めまい難聴センター外来のめまい疾患統計 (60歳以上限定、2019年)

奈良県立医科大学附属病院めまい難聴センター 提供

推測する必要がある。たとえば、物理的な誘因のない自発的なもので、1分程度のめまいが群発する場合は前庭性発作症（神経血管圧迫症候群）、持続時間が数時間ならメニエール病や前庭性片頭痛、数日間持続すれば前庭神経炎や突発性難聴が疑われる。一方、朝ベッドから起き上がったとき、急に頭を動かしたとき、寝返りを打ったときなどの物理的な誘因がある場合は、BPPV、自律神経や代償不全によるめまい、持続性知覚性姿勢誘発めまい（PPPD）であることが推測される。

このように、めまいの原因を推測するためには、めまいのタイプ、物理的な誘因の有無や持続時間がポイントとなる。しかし、実際には患者からこの情報を正確に聞き出すことは難しい。一例を挙げると、BPPVは頭をある位置に動かすと1分間程度の回転性めまいを自覚する疾患だが、患者はこのような状況が1週間続くと「回転性めまいが1週間続いた」と訴えることもある。そこで、めまいの実態をより正確に把握するためには、問診の取り方にも工夫が必要となる。当院では問診フローチャートを作成し、めまいの頻度について「あなたは先月（昨年）、週平均（月平均）、何回くらいめまい発作がありましたか?」、めまいの持続時間については「それぞれ平均何分（何時間）くらいめまい発作は続きましたか?」と患者に問い、患者がしっかりと答えられるかどうか、自身でめまいを止めることができるかどうかなどから、自発性または誘発性のめまいを推測するようにしている（図2）。

エビデンスに基づく有効なセルフケア（頭を高くして寝る）

BPPVの治療は、薬物療法や生活指導、耳石置換法、患者によるセルフケアなどが中心となる。耳石置換法は、頭部を適切に傾けることで三半規管から耳石を追い出す治療法で、耳

鼻咽喉科専門医やめまい専門医により実施され、有効率は高い。また、患者が自宅でできる理学療法としてBrandt-Daroff法などがある³⁾。本法は、患者が背筋を伸ばして正面を向いて座り、素早く体を左右どちらかに倒して30秒間体勢を維持してから正面に座った体勢に戻る。さらに、同様に反対側へ体を倒して30秒後にはまた正面に戻る。この動きを1コースとして何コースか行うもので、BPPVの再発防止策として高い有効性が期待される。

さらに、われわれは頭を高くして寝ることで耳石が三半規管に落ちにくくなるのではないかと考え、これを無作為化比較試験で検証した。対象は88名のBPPV患者で、上半身を45度の角度にして就寝するグループ（ヘッドアップG）と通常通りに就寝するグループ（通常G）に無作為に割り付け、visual analogue scale（VAS）スコアを用いてめまいの自覚症状の改善効果を比較した。その結果、もともと10点あったVASスコアは3ヵ月後（ヘッドアップG：6.91点±1.42 vs 通常G：8.45点±1.26, p=0.001）、6ヵ月後（ヘッドアップG：4.99点±2.23 vs 通常G：7.10点±1.75, p=0.001）のいずれもヘッドアップGでより高い改善効果を認めていた⁴⁾。この結果は、頭を高くして寝ることでBPPVの症状が改善することを示唆しており、患者が実行できる簡便なセルフケアとして期待される。

References

- 厚生労働省. 2022(令和4)年 国民生活基礎調査の概況.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa22/index.html>
(閲覧:2024-7-24)
- Kitahara T, et al. *Auris Nasus Larynx*. 2019;46:27-33.
- Brandt T, et al. *Arch Otolaryngol*. 1980;106:484-5.
- Horinaka A, et al. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019;4:353-8.

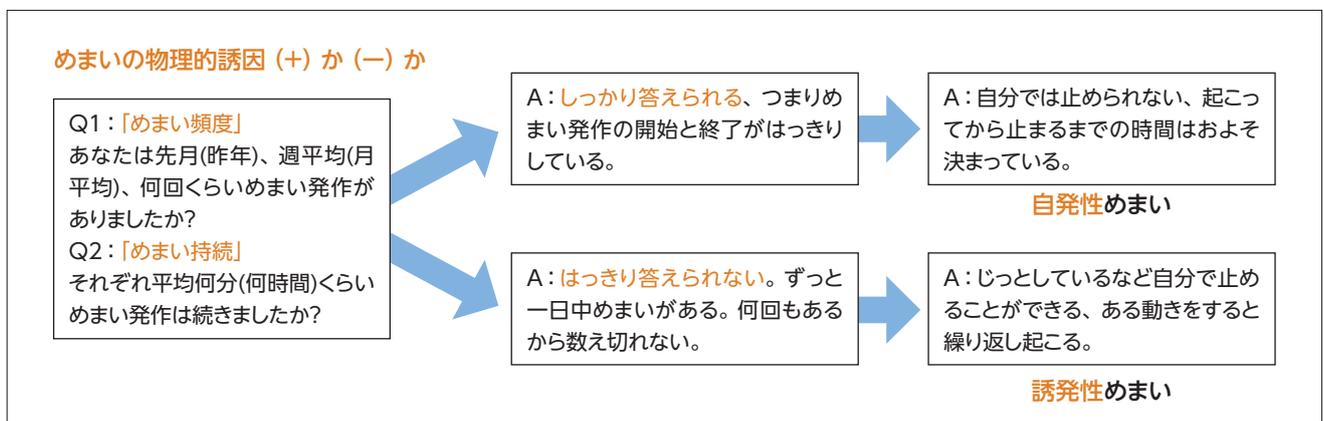


図2 めまい問診フローチャート



片頭痛

第1回

ご解説

竹島 多賀夫 先生

社会医療法人寿会 富永病院 副院長/
脳神経内科 部長/頭痛センター長

はじめに

頭痛には、原因となる他の疾患がなく生じる「一次性頭痛」と、脳腫瘍や脳卒中などなんらかの疾患が原因で生じる「二次性頭痛」がある。今回は、一次性頭痛のなかでも代表的な片頭痛を取り上げる。

片頭痛は治療の対象にすべき疾患

一次性頭痛は慢性頭痛ともいわれ、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛などがある。なかでも片頭痛はありふれた疾患ではあるが、発作時には動けなくなったり、光や音に非常に過敏になったり、吐き気を伴ったりと、日常生活が著しく阻害される。日本で片頭痛を抱えている人は約840万人いるといわれており、そのうち74%が「日常生活に支障をきたしている」と回答している¹⁾。近年は新しい治療薬も登場しており、「治療することができる疾患」と考えられるようになってきている。

まずは危険な頭痛を鑑別

頭痛の診療で最も重要なのは、二次性頭痛を見逃さないことだ。その見極めとして私が最も重視しているのが、「これまでも同じような頭痛があったかどうか」である。今回の頭痛が「これまでに経験のない頭痛」や「人生最悪の頭痛」と表現される場合は、二次性頭痛の可能性が高いため、すぐに専門医に紹介するなどの対応をとる必要がある。逆に、以前にも似たような頭痛があり、繰り返している場合には、一次性頭痛の可能性が高くなる。

片頭痛か緊張型頭痛か？

一次性頭痛で最も多いのは緊張型頭痛、次が片頭痛であり、片頭痛と緊張型頭痛を併せもっているケースが多い。片頭痛のほうが日常生活の支障度が高いため、いずれの頭痛であるかを考えるよりも、片頭痛の有無をみて、片頭痛の治療からトライしてみるというアプローチのほうが患者にとってメリットが大きい。

片頭痛の診断のポイント

片頭痛の診断は、『国際頭痛分類 第3版 (ICHD-3)』にその基準が示されている(表1)²⁾。このなかでポイントとなるのが、「頭痛発作を繰り返す」「悪心・嘔吐がある」「光や音に過敏になる」「動くとき頭痛が悪化する」の4つであり、そのうち2~3個当てはまれば片頭痛と考えてよいだろう。片頭痛という言葉が

ら片側がズキズキと痛むイメージをもたれやすいが、両側性で非拍動性の片頭痛も実は少なくない。また、患者自身が「片頭痛なんです」と言ったとしても、それを鵜呑みにせず、「頭痛が痛いときにテレビの音や人の声が気になりますか」というように、改めて片頭痛の特徴を聞き出すことが重要だ。自記式の「頭痛スクリーナー」(図1)³⁾を活用するのもよいだろう。

急性期の薬剤選択

片頭痛の急性期治療は、なるべく早く片頭痛をコントロールして、患者を正常な状態に戻すことがゴールとなる。具体的には、仕事や遊びに行くなど、本来やりたかったことが2時間以内にできるようになることを目指す。そのためにまずは安静と、痛みのある箇所の冷却を指導する。急性期の治療薬としては、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) などの消炎鎮痛薬、トリプタン、ラスミジタンが挙げられる。一般的に、消炎鎮痛薬から治療を開始し、効果不十分や無効の場合にトリプタンを処方するstep care (段階的治療) が実施されることが多いが、最初から生活の支障度が高い場合は、特異的な治療薬であるトリプタンを使用するstratified care (層別治療) のほうが有効性が高いとする報告もみられる⁴⁾。

新しい頭痛治療薬ラスミジタンの特徴は？

血管収縮作用がないことが利点であり、トリプタンが禁忌である脳梗塞や狭心症などの既往や徴候のある患者にも使用できる。副作用として眠気やめまいが生じる可能性があるため、自動車の運転などは避けてもらう必要がある。

表1 前兆のない片頭痛の診断基準

1.1 前兆のない片頭痛

(Migraine without aura)

A. B~Dを満たす頭痛発作が5回以上ある

B. 頭痛の持続時間は4~72時間(未治療もしくは治療が無効の場合)

C. 頭痛は以下の4つの特徴の少なくとも2項目を満たす

1. 片側性
2. 拍動性
3. 中等度~重度の頭痛
4. 日常的な動作(歩行や階段昇降など)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける

D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす

1. 悪心または嘔吐(あるいはその両方)
2. 光過敏 および 音過敏

E. ほかに最適なICHD-3の診断がない

国際頭痛学会・頭痛分類委員会、日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)。
国際頭痛分類第3版。東京：医学書院；2018。p.3-5より作成

片頭痛

服薬のタイミングも重要

トリプタンは痛みが始まってからなるべく早期に服用すると最も効果が得られ、痛みがかなりひどくなってから最後の砦のようにして使用すると効果が減弱してしまう。一方で、頭痛が起こるような嫌な予感がする予兆期の使用も、効果が減弱することがわかっている。患者には、「頭を振ってみて痛かったら飲んでください。振っても大丈夫だったら少し待って、振って痛く感じるようになってから飲むと効果がありますよ」と伝えるとわかりやすい。なお、ラスミジタンは痛みがひどくなってから服用しても効果が期待できる。

前兆がある場合は？

頭痛発作の60分前～直前に前兆として、視覚症状（ギザギザの光が見えるなど）、感覚症状（身体や顔のチクチク感やしびれなど）、言語症状（失語など）が起こる人もいる。前兆のある患者には制吐薬のドンペリドンを処方し、必要があればNSAIDsを追加するとよい。頭痛発作の数時間前に起きるあくびや感覚過敏などは予兆とされ、前兆とは区別する。

予防療法はどう行うか

急性期治療だけでは十分にコントロールできない場合、あるいは合併症などで急性期の治療薬が使用できない場合に予防療法の対象となる。予防療法の目標は、急性期治療薬により

頭痛が月10日以内におさまリ、QOLが改善することである。予防薬として保険適用がある薬剤はロメリジン、バルプロ酸、プロプラノロールであり、その他にアミトリプチリンとベラパミルは保険適用外になるが、厚生労働省保険局医療課長通知により保険診療上、片頭痛への使用が認められている。また、片頭痛改善のエビデンスはあるものの保険適用がない治療薬として、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）のカンデサルタン、抗てんかん薬のトピラマートが挙げられる。よって、たとえば血圧が高くて片頭痛を有する患者には、血圧にも片頭痛にも有用であるカンデサルタンを選択するのも1つの方法といえる。予防薬としてはロメリジンが使用しやすいと思われるが、まずは日ごろから使い慣れた薬剤に近いものから処方してみるのがよいだろう。また、近年登場したCGRP関連抗体薬は注射剤であり、他の予防薬に比べると経済的負担はかかるが、副作用が少なく、効果発現が従来の経口薬に比べて早いことが特徴である。

日常生活における注意点

生活指導としては、個々の頭痛の誘因を特定し、回避することが重要である。頭痛の誘因となる食品は個人差が大きいいため、一律に摂取を控える必要はない。疑わしい食品については3回試してみて、2回頭痛が起これば誘因であると判断することができる。食品以外の誘因として、月経、睡眠不足、ストレス、空腹、天候などが挙げられる。また、強い匂いやギラギラした光、騒音も片頭痛の誘因や増悪因子となりうる。食品を含め、単一の誘因で片頭痛が起こることはそれほど多くなく、複数の誘因が重なることで片頭痛が発現することが多い。天候や月経などの制御できない誘因には、睡眠不足や食品などの他の誘因を重ねないように注意を促すとよい。たとえば、赤ワインが誘因となる患者であっても、一生、一滴もワインを飲んではいけないということではなく、天候やストレスなど他の誘因があるときは避けて、調子がよいときは体調をみながらグラス1杯くらいはOKといった指導が实际的である。

頭痛の鑑別診断：頭痛スクリーナー

片頭痛スクリーナー（頭痛医療推進委員会監修、日本頭痛学会後援）
過去3カ月間にあった頭痛について下記4項目をお聞きください

	1	2	3	4	感度	特異度
動作による悪化	歩行や階段の昇降など日常的な動作によって頭痛がひどくなることや、あるいは動くよりじっとしている方が楽だったことはどれくらいありましたか？ <input type="checkbox"/> なかった <input type="checkbox"/> まれ <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> 半分以上	頭痛に伴って吐き気がしたり又は胃がムカムカすることがどれくらいありましたか？ <input type="checkbox"/> なかった <input type="checkbox"/> まれ <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> 半分以上	頭痛に伴ってふだんは気にならない程度の光がまぶしく感じるものがどれくらいありましたか？ <input type="checkbox"/> なかった <input type="checkbox"/> まれ <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> 半分以上	頭痛に伴って臭いが嫌だと感じるものがどれくらいありましたか？ <input type="checkbox"/> なかった <input type="checkbox"/> まれ <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> 半分以上	低い	高い
吐き気					高い	低い
光過敏						
臭過敏						

判定：「ときどき」、「半分以上」が2項目以上 ⇒ 片頭痛の可能性大

図1 片頭痛スクリーナー

文献3)より引用

References

- 1) Sakai F, et al. Cephalalgia. 1997;17:15-22.
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). Cephalalgia. 2018;38:1-211.
- 3) 竹島多賀夫, 他. 日本頭痛学会誌. 2015;42:134-43.
- 4) Lipton RB, et al. JAMA. 2000;284:2599-605.



医療法人社団 平田博巳内科クリニック

北海道北斗市七重浜 4-27-40

<https://www.hiratahiromi-naika.com/>

理事長/院長
平田 博巳 先生

モットーは 「プライマリ・ケアのなかにも最新医療を」

当院が「プライマリ・ケアのなかにも最新医療を」をモットーに、函館市のベッドタウンでもあるこの地、北海道北斗市に開業したのは、2005年9月のことです。内科・消化器内科・アレルギー科・リウマチ科を標榜しており、診察は月～土曜日で、火、木曜日の午後は検査に充てています。

慢性疾患で再診の患者さんに対する診察は必要最低限になりがちですが、どのような疾患も早く見つけて治療を開始することが大切です。モットーである最新医療を提供するために、当院でできる内視鏡検査（上部、下部消化管）、超音波（エコー）検査、X線検査に関しては病院並みの最新の機器やシステムを備えています。上部内視鏡検査が年間800～1,000件、下部内視鏡検査が約200件程度、腹部に関しては、エコーを聴診器代わりとして、必ず実施するようにしています。

肝臓については、ALT (GPT) の正常値は40IU/L以下ですが、30IU/Lを超えると何か異変が起きていると考えます。100IU/Lを超える脂肪肝の状態になると遷延化して肝硬変や肝癌のリスクになりますから、チェックして早い時期に見つけるように心がけています。胃癌に関しても、たとえば3年以内視鏡検査を受けていない患者さんがいる場合

は、必ず1回は実施しましょうと勧めます。

また心臓に関しては、雑音があるなどの場合には大動脈弁膜症であることも多いので、心音を丁寧に聴くように努めています。それによって実際、何人かの患者さんを専門病院に紹介して経カテーテル大動脈弁留置術（TAVI）をしていただきました。心エコー検査だけのために患者さんに他院を受診していただくのは申し訳ないので、月に1回、他院の技師に来ていただいて1回8～10人程度、心エコー検査を当院で実施しています。

最新医療の実践は簡単ではありませんが、こうした機器の整備、丁寧な治療に加えて、最新情報を得るために講演会・勉強会に積極的に参加しています。医科大学のない函館市では消化器病懇談会、循環器病懇談会、糖尿病懇談会、動脈硬化懇談会という4つの懇談会があり、これらが中心となって多くの講演会や勉強会が開催されています。そこで得た情報を患者さんに還元すべく、自分で噛み砕いて勉強し直して、日々の診察に活かすようにしています。私自身は懇談会の運営にも関わっており、動脈硬化懇談会の代表幹事、消化器病懇談会の副会長を務めています。こうした活動を通して、ほかの医師との繋がりができることも利点の1つです。自身の専門ではない疾患について何かあれば、病状・病態を的確に把握し、必要に応じて迅速に適切な病院を紹介することになりますが、面識があることで病診連携をより円滑に進めることが可能です。連携病院は、社会福祉法人函館厚生

院函館五稜郭病院、市立函館病院、社会福祉法人函館厚生院函館中央病院、日本赤十字社函館赤十字病院、独立行政法人国立病院機構函館医療センターです。また、公益社団法人函館市医師会函館市医師会病院には検査をお願いしており、迅速に実施していただき、結果は当院にオンラインで送られてきます。患者さんには私から説明をしますが、先方の放射線医もコメントをしてくれていますから、二重にチェックすることができます。また、最近は薬物療法についても情報があふれている状況ですが、専門以外の薬剤に関してはどの薬剤を使うべきか、繋がりのある専門医にポイントを聞いて選択するというのも利点の1つです。

高尿酸血症は全体の15%強、 7.0mg/dL以上で薬物療法を開始

現在、1日100～130名の患者さんを診療しています。患者さんは女性や高齢の方が多く、疾患としては高血圧、糖尿病、慢性肝炎、消化器病など生活習慣病が中心です。併存疾患をもっている患者さんも比較的多く、全体の3割ほどを占める糖尿病患者さんは、その多くが腎臓病や心臓疾患を合併しています。

高尿酸血症の患者さんは全体の15%強に当たる340名ほどです。痛風は多くありませんが、痛風発作での新患の方や、糖尿病で尿酸が高いために治療する患者さんもいます。血液検査で尿酸値が7.0mg/dLを超えた方は、1～2ヵ月様子をみてから薬を処方して、6.0mg/dL以下を目指すことになります。患者さんには、「尿酸は動脈硬化の原因で腎臓病を悪化させるので治療が必要です」とお話ししています。

高尿酸血症だけという患者さんもないわけではありませんが、ほとんどの方が高血圧、脂質異常症、糖尿病などを合併しており、服薬数も多くなるため、一包化したり、可能であれば1日1回服用の薬剤を選んだりしています。また服薬指導に関しては、可能であればご家族に朝の服用を確認してもらうようにしています。一人暮らしの患者さんも多いので大変ではありますが、介護ヘルパーの方にも服薬確

認をお願いしています。

食事療法に関しては当院には常勤の栄養士はいませんが、北海道栄養士会の支部長と繋がりがあり、教室というかたちでの栄養指導や、何かあったら来ていただけるという関係を築くことができています。高尿酸血症に関する他院との連携としては、整形外科からの紹介で来院される方がいらっしゃるほか、痛風発作を起こしたり、変形性関節症がありそうな患者さんを、当院から整形外科に紹介することもあります。

心休まる、 くつろげるクリニックを目指して

口コミもあってか遠方からも来院してくださる方も多く、長時間お待ちいただいております、これは患者さんに申し訳ないと思うことの1つです。院内で長い時間を過ごしていただくこととなりますから、心休まる、くつろげるクリニックでありたいと思っています。そのために、職員の患者さんへの対応、教育にも心を配るほか、明るく清潔に、そしてランの花を欠かさないようにしています。

患者さんへの対応の3本柱は「笑顔」と「挨拶」と「優しい言葉かけ」です。当院では2週間に1回、朝礼をしていて、そのとき必ずこの3つの合言葉を思い出してもらうようになっています。当院では、受付や看護師の対応がとともよいと評判で、スタッフにも大いに助けられていると感じています。

患者さんから不満の声をいただいたときには、「反論せずにはまず受け止めましょう」と話しています。言われたことは全部受け止めて、そのうえで意見を伝えましょうということですが、「すべてを受け止める」ことはスタッフ本人の負担になります。これには事務長が話を聞くなど、うまく対応してくれており、事務長のはたらきには大変感謝しています。

私自身は引退するような年齢になってきていますが、少人数であっても人生の最後まで診察を続け、「プライマリ・ケアのなかにも最新医療を」をモットーに、地域に根ざした医療を提供していきたいと思っています。



写真2 集合写真



日本赤十字社 神戸赤十字病院

兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目3番1号

<https://www.kobejrc.jp>循環器内科 部長
五十嵐 宣明 先生兵庫県災害医療センターと
2施設一体化体制

神戸赤十字病院は、急性期医療・二次救急医療・高度専門医療などの機能を兼ね備えた総合病院です。阪神淡路大震災の災害医療の教訓をもとに三次救急医療センターとして設立された兵庫県災害医療センターと手を携えた2施設一体化体制のかたちで、2003年8月、ここHAT神戸に開設されました。災害医療センターではDMAT（災害医療派遣チーム）、神戸赤十字病院では災害救護班の体制を備えており、能登半島地震の際には循環器内科からも救護班所属の医師を派遣し、災害医療の一役を担いました。

当院は310床、兵庫県災害医療センターは30床の規模でコンパクトですが、われわれ循環器医は院内では他科と、災害医療センターにおいては救急医との連携のもとに、両施

設で活動しています。循環器医が必要な症例が搬入されるという連絡があれば災害医療センターに応援に行き、災害医療センターで受けた患者さんがそれほど重症ではなかった場合に当院に入院していただく。また、逆に一次、二次救急のレベルで当院に搬送されても、急変した場合には救急医の協力を得て災害医療センターで治療するなど患者さんの状態に合わせ、柔軟な連携体制を構築しています。

重症患者さんが運ばれる災害救急センターが隣接しているという性質上、当科が扱う二次救急の患者さんも、院外心肺停止例やそれに準じる状態で搬送されてくる比較的難度の高い症例が多いように思います。院外心肺停止の症例には救急医と連携してVA ECMO（静脈動脈体外式膜型人工肺）を導入して蘇生するECPR（体外循環式心肺蘇生法）を行い、急性冠症候群であった場合は引き続きPCI（経皮的冠動脈形成術）を施行し、その後は脳保護のためのTTM（体温管理療法）を行いながら循環動態を管理して救命に繋げ

ています。救急車が到着してからVA ECMOを行うまでの door to pump on timeは最短で約5分、平均16分程度のスピード感で実施していますが、これは救急医の先生と循環器内科医との良好な連携の賜物であり、われわれの強みと考えております。

CVIT（日本心血管インターベンション治療学会）のJ-PCIレジストリによれば、当院ではPCI緊急例が47%程度を占めており、残りが狭心症や陳旧性心筋梗塞の患者さんということになります。当院の一番の使命は地域において心肺停止の方も含めた重度の高い症例に対応することであり、神戸市、特にこの中心街の方々に大きく貢献できているのではないかと自負しています。ただ創立21周年とはいえ近隣の老舗の病院と比べるとまだまだ歴史が浅く、当科のみならず病院全体として日常臨床における病診連携には改善の余地が残されていると感じています。

高尿酸血症は無症候性でも心不全、腎不全の予防のために積極的に介入

退院時レセプト病名の統計によれば、当院の2023年度の高尿酸血症・痛風の患者数は324名で、同年度の病院全体の退院患者数7,323名の4.4%、このうち循環器内科の患者数は115名で、循環器内科の退院患者数1,301名の8.8%でした。

高尿酸血症は、高血圧などの生活習慣病に伴う外来通院中の方も含め、糖尿病性腎症からの慢性腎臓病（CKD）に伴うものが多い印象です。CKDを伴うと高尿酸血症も併発し、高尿酸血症がさらにCKDのステージを進行させるため、「CKDの管理が高尿酸血症の管理に、高尿酸血症の管理がCKDの管理に繋がっていく」と考えて対処する必要があります。心機能低下に伴う腎血流量低下によると思われる腎機能障害ではさらに、心腎連関の側面からの管理も求められます。現時点で高尿酸血症患者に対して他科との連携を具体的なプロトコールのもとに行っているわけではありませんが、たとえば整形外科で処方される鎮痛薬なども、極力腎機能に影響が出にくいものを選択してもらうなど、他科との連携を取り合って治療を選択することが重要だと考えています。

高尿酸血症に対する薬物治療は、以前であれば痛風発作が尿酸降下剤導入のきっかけとなっていました。近年、尿酸が1mg/dL上昇するごとに心不全発症が19%増えるとするメタ解析¹⁾や、尿酸そのものが腎不全を増悪させること²⁾も報告されています。患者さんには、「無症候性の症例でも

将来の心不全、腎不全の予防のために尿酸を下げましょう」と説明することができるようになりました。高尿酸血症に対しては、尿酸値が7.0mg/dLを超えれば薬物治療を開始し、4.0～5.0mg/dLを目指すようにしています。

私自身は、dual energy CTで血管内の尿酸塩結晶を測定できることにより、痛風患者さんで心血管疾患リスクが高まる原因解明の糸口になる可能性があるとする報告³⁾や、尿酸が心房細動にも関連している可能性にも興味をもっています。日々の臨床のなかで、尿酸と循環器疾患との関連性の解明に繋がるような知見を得ることができないか探っているところで、病理医と協力してPCI実施の際に採取したプラーク病変の解析などにも挑戦していきたいと思っています。

個を大事にしたテーラーメイド医療でさらに地域に貢献したい

私は親戚に誰も医者はいないという家庭に育ちましたが、生物学的なところに興味があったこと、直接、人の役に立っていることを実感できる職業であること、高校生のとき入院して患者として医者という仕事に触れたことなどをきっかけに医師を志しました。現在、循環器内科医として冠動脈インターベンション治療を中心に血管へのカテーテル治療に携わる機会が多いのですが、カテーテル治療の器具や治療内容は発達して技術も多岐にわたり、それらを駆使することが求められる時代になっています。一方、患者さんも高齢化して病変の複雑性も増えていますので、ガイドラインに沿うという前提はありますが、個々の患者さんに合わせたカテーテル治療が必要となります。また、カテーテル治療後の予後改善においても慢性期の安定した患者さんに対しても、個々の患者さんに合わせた内服治療や生活指導、管理をしていかななくてはいけないと日々感じています。医師として大切にしていることは、治療方針を含めて、一人ひとりの患者さんが最も恩恵を受けられる選択をし、患者さんに「ありがとう」と言ってもらえるような医療を提供することで、そこにやりがいも感じています。今後、他院との連携強化にも努め、こうした「テーラーメイド医療」を地域医療として実現することにより、患者さん個々人を守っていければと考えています。

References

- 1) Huang H, et al. Eur J Heart Fail. 2014;16:15-24.
- 2) Kuma A, et al. BMJ Open. 2022;12:e049540.
- 3) Barazani SH, et al. World J Radiol. 2020;12:184-94.



実地診療で 活躍する

管理栄養士



畠山 朋子 さん

社会医療法人社団 愛心館 愛心メモリアル病院
食事部栄養課 主任

病院でも美味しい食事を

愛心メモリアル病院（北海道札幌市）は、1986年に心臓血管外科の専門病院として開院しました。その後、診療科を増やし、現在は循環器内科、心臓血管外科、糖尿病内科、腎臓内科、人工透析内科、外科、眼科、皮膚科を擁し、循環器疾患や生活習慣病を総合的に診療できるところを強みとしています。入院病床71床のほか、外来透析31床を有し、職員は約200名、うち管理栄養士が4名在籍しています。

近年、給食を全面委託や一部委託に転換する病院が増えていくなか、当院では全面直営体制をとっています。かつては外部委託をしていた時期もありましたが、患者さんに美味しい食事を提供したいという思いから、元ホテルのシェフを料理長に迎え、新鮮な野菜や鮮魚を使用するなど食材にもこだわっています（図1）。管理栄養士として給食・栄養管理を行うほか、入院・外来患者さんに個別の栄養指導を行っています。



図1 オリジナルレシピ集（減塩編）

病院食が美味しいことから、患者さんからつくり方を尋ねられることが多く、オリジナルの減塩レシピ集を作成。

畠山さん 提供

栄養課の業務改革に着手

入社して4年目に、栄養課のリーダーに就任することになりました。これを機に「新しい栄養課をつくっていくチャンス」と捉え、業務改革に着手しました。その1つとして、栄養経営士の講習を受け、経営目線からの改革にもトライいたしました。当時の栄養課は残業時間が多いが栄養指導の件数が少ないという課題を抱えていました。職員のワークライフバランスがよくなり、院外との繋がりもないことで、精神衛生もよいとはいえない状況だったのです。そこでまずは、働きやすい職場づくりに取り組みました。

具体的には、1つ1つの業務について、本当に必要な方法はないかを皆で考え、見直していきました。当たり前のように行っていた業務をなくすことには心理的なハードルがありました。新入職員を迎えるタイミングで、必要な理由を説明できない業務はすべて見直しました。なかでも特に時間がかかっていた手書きの発注業務を画面上での入力作業に切り替えることで大きな時間短縮に繋がりました。

余裕が生まれ、新たな活動が活発に

経営視点での業務効率化により、大幅に残業時間が減少し、本来の主業務である栄養管理業務やきめ細かい栄養指導を充実させることができました。栄養指導件数は約5.2倍になり、外来の栄養指導件数は14～18倍まで増えました。ちょうどこの時期に糖尿病内科や腎臓内科が開設されたことで依頼の増えた栄養指導に対応することができ、病院の収入増加にも繋がりました。また、時間の余裕ができたことで心にもゆとりが生まれ、自然と新たなアイデアが出てくるようになりました。病院食レシピのコンテストへ参加し、グランプリを受賞することができ、その様子がメディアに取り上げられ、病院の広報活動にも繋がりました。さらにコロナ禍で透析患者さんの栄養教室が開催できなくなったときには、情報提供のためにYouTubeチャンネルを開設しました（図2）。現在も2か月に1回の頻度で継続しており、料理動画の配信も行っています。



図2 YouTubeチャンネルと案内チラシ

2024年7月現在

地域医療連携で嚥下障害の適切な評価を実現

業務改革を行ったことで視野が広がり、嚥下障害への対応にも問題意識をもつようになりました。当院には言語聴覚士(ST)や歯科医師、歯科衛生士など口腔内の専門家がいないため、嚥下障害の正しい評価が行えず、適切な食事形態の選択や経口摂取の再開の判断に苦慮していました。そのため、こうした現状を変えたいと、「さっぽろ北部摂食嚥下ねっと」や「札幌摂食嚥下障害症例相談会」などの地域の勉強会に参加し、適切な対応を学び、人との繋がりをつくっていきました。そのなかで、他院の歯科医師に訪問診療をしてもらい、嚥下内視鏡検査を院内で実施できることがわかりました。その内容を院内で提案すると、担当医からも「やってみよう」と言っただけ、看護師やリハビリテーションの理学療法士(PT)、医療ソーシャルワーカー(MSW)など院内の多職種の協力が得られました。結果として、適切な栄養管理や治療方針の決定に繋がり、患者さんやご家族の満足度も高まっていると感じています。今では担当看護師から、嚥下内視鏡検査が必要と思われる患者さんに対して検査依頼をしてくれるようになり、職員全体の口腔や嚥下に対する意識が向上しました。今後は、歯科医師への嚥下内視鏡検査の依頼フローチャートなどを作成し、この取り組みをより院内に浸透させていきたいと考えています。



畠山 朋子さん 関口 雅友先生

今後も業務と働き方の改善を進めていく

当院は算定要件を満たしていないため、栄養サポートチーム(nutrition support team: NST)の算定はとれませんが、独自のNSTの取り組みを始動しようとしているところです。加えてSTを配置するなど、院内でも口腔状態の評価ができる環境を整備したいと考えています。最近、ますます業務が増加しているため、業務の整理、見直しは定期的に行う必要があると感じています。そのことが、さらなる管理栄養士の待遇改善、よりよい病院運営にも繋がると考えています。

社会医療法人社団 愛心館 愛心メモリアル病院
糖尿病内科 部長

関口 雅友 先生からのコメント

私は3年前に愛心メモリアル病院に着任しましたが、当病院理事長である岡本洋先生の基本理念として「患者・利用者中心の医療と社会への貢献」に則り、地域社会とともに健康で安心な生活を享受し、信頼のおける質の高い医療の提供を心がけております。

日本は高齢化が進み、生活習慣病としての糖尿病が急速に増加しました。さらに血管合併症を発症した患者さんも多く、他科連携が必要です。そのようななかで、いかに透析を予防するか、いかに心筋梗塞の発症を抑制するかの努力を積み重ねております。最近さまざまな治療薬が開発されてはいるものの、ベースには患者さんの食生活改善が重要となります。今回ご紹介する食事部栄養課 畠山主任は、管理栄養士としての個々の患者さんのきめ細かい栄養指導はもちろんのこと、院内外の業務改革に取り組み、病院職員の働きやすい環境づくりを推進し、結果として患者さんへのサービスがより向上しました。病院全体のボトムアップとなり、医師の立場としても非常に助かっております。引き続き、one teamとして地域医療貢献に努力したいと思います。





静岡社会健康医学大学院大学社会健康医学研究科 准教授 **田中 仁啓** 先生

2008年 金沢大学医学部医学科 卒業	2018年 同 特任助教、博士課程修了
2008年 手稲深仁会病院 初期研修(3年)+後期研修(2年)	2019年 米国ノースウェスタン大学 博士研究員
2013年 金沢大学循環器内科入局、博士課程入学	2023年 静岡社会健康医学大学院大学社会健康医学研究科 准教授(現在に至る)

所属学会：日本内科学会（総合内科専門医）、日本循環器学会（循環器専門医）、日本不整脈心電学会（不整脈専門医）、日本疫学会、日本公衆衛生学会、日本痛風・尿酸核酸学会（若手委員会メンバー、学術交流委員会メンバー）

行事活動で貴重な経験を得る

出身は兵庫県神戸市です。中学・高校は、六甲山のふもとにある中高一貫の男子校に進学しました。体育祭の一大イベント、生徒全員が上半身裸、裸足で隊列を組み、さまざまな図柄を描く「総行進」が評判で、一糸乱れず行進するその姿を見ようと毎年、観覧席には多くの人があふれかえっていました。

私はその体育祭で実行委員のメンバーとなり、文化祭でも副委員長を務めるなど、学校の行事活動に打ち込みました。受験勉強に出遅れる不安はありましたが、放課後、実行委員のメンバーと行事成功に向けて話し合いを重ね、計画を実行していったことは貴重な経験となりました。

その後、金沢大学医学部に入学し、長らく途絶えていた医学部（医学・保健学・薬学）横断的な文化祭である医学展を数十年ぶりに復活させ、委員長として運営を取り仕切ったのもよい思い出です。文化祭では、他学部の学生や地域住民に健康に関する知識を身につけてもらうべく、専門知識を活かしたブースやステージを企画しました。卒業して20年近く経ちますが、コロナ禍で中止となった期間を除き、後輩たちがその歴史を受け継いでくれていると聞いてうれしく思っています。

こうした学生時代の行事活動を通じて、自分たちが楽しむだけでなく、いかに人を喜ばせ、影響を与えることができるかを考えるようになりました。また、何事も成し遂げるには、コミュニケーションや周囲との協力が重要であることも痛感しました。それを今、医師として取り組む事柄に対して最大限活かせるよう心がけています。

心臓に対する関心と研究課題

医師を目指したのは、私自身が先天性心疾患をもって生まれ、中学のときに心臓手術を受けた経験が大きく影響しています。そこで出会った小児科医の姿に感銘を受け、「将来は小児科の医師になろう」と考えました。ただ、大学で勉強するうち、次第に心臓そのものに対する探究心が強くなり、循環器内科に入局しました。

当時、循環器内科の治療の花形は血管内治療でしたが、私自身はそうした手技よりも、不整脈の回路を思い描き、アプローチする治療に面白さを感じていました。また、研修医時代、再発を繰り返しては重症化していく患者さんを目の当

たりにして、「なぜこんな状態にまで至ってしまったのだろうか?」と疑問に思ったものです。そこから、心疾患のリスク因子を解明すること、また発症予防の方法を確立することが私の研究テーマとなりました。

たとえば、心房細動において糖尿病、高血圧は明らかなリスク因子ですが、尿酸と心房細動あるいは心疾患の関連はいまだ解明されていません。私はランニングが趣味で、10kgの減量にも成功し、それによりLDLコレステロールやHbA1cも大幅に下がりました。ただ、当時7mg/dLを超えていた尿酸値だけは、思ったほど下がりませんでした。これは恐らく、私が生まれながらに心疾患を発症しやすい体質であり、油断してはならないというメッセージだと思うのです。

RCTでは、尿酸と心疾患に有意な関連はないというネガティブデータが目立ちます。しかし、ある因子をもつ特定集団では、尿酸と心疾患の関連が強くなる可能性が想定されます。どのような集団に対し、どのような介入を行えば心疾患発症のリスクを抑制できるのか。幸い現在、大規模コホートのデータなどを扱える立場にあるため、今後、それらの解析により有用なエビデンスを創出していきたいと考えています。

心疾患の予防法を確立し、臨床に還元したい

私は2019年から米国ノースウェスタン大学に留学しましたが、ほどなくコロナ禍に突入り、自宅からリモートで仕事をせざるを得なくなりました。家の中に閉じ込められる状況が続いたのは辛かったですね。思うように研究もできなかったため、当初2年間の留学予定を4年間に延長することを上司に願い出ました。妻も子どもも、日本と異なる生活様式や価値観に触れて米国が大好きになり、家族揃って貴重な経験ができたと思います。

また、前述のランニングは、コロナ禍での運動不足解消と気分転換を兼ね、留学中に始めました。最初は息が上がりましたが、徐々に速く走れるようになり、2024年3月にはフルマラソンを2時間52分でゴールできました。今はマラソンが楽しくて仕方がなく、さらにより記録を出せるよう頑張りたいです。

研究者としてのゴールは、自分の手がけた研究成果をしっかりと臨床に還元することです。目の前の患者さん、そして一般の方々に役立つ予防法を確立し、社会に広めて、より多くの人が健康で人生を楽しめる世の中を目指したいです。



自治医科大学附属さいたま医療センター循環器内科 助教 明石 直之 先生

2011年	日本大学医学部 卒業	2019年	自治医科大学大学院医学研究科 博士課程
2011年	自治医科大学附属さいたま医療センター 初期臨床研修	2023年	自治医科大学大学院医学研究科 博士課程 修了
2013年	自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器内科 臨床助教	2023年	自治医科大学附属さいたま医療センター循環器内科 臨床助教
		2024年	同 助教(現在に至る)

所属学会：日本内科学会（総合内科専門医）、日本循環器学会（循環器専門医）、日本心血管インターベンション治療学会（認定医）、日本心臓病学会、日本心不全学会、日本糖尿病学会、日本痛風・尿酸核医学学会（若手委員会メンバー）

1型糖尿病の発症を経て医師の道へ

産婦人科勤務医だった父の転勤で、生後まもなく長野から埼玉に引っ越してきました。中学・高校と東京の男子校に通いましたが、中学入学当初は成績優秀者だったものの、高校に進むと徐々に低迷。それでも体育と技術の成績だけはよく、技術は常に学年トップを維持していました。私はキレイ好きで几帳面なところがあり、技術の授業でも、細部に目をかけ作品を丁寧に仕上げることにこだわっていました。循環器内科医となった今も、PCI（経皮的冠動脈形成術）の手術中はトラブルを起こさないよう、慎重に対処しています。難しい症例に遭遇しても「やってやるぞ」と燃えるというより、いかに合併症を起こさず、安全に成功できるかを考えながら冷静に向き合っています。

また、学生時代に頑張っていたのが、一度も欠席せずに通学することでした。中学・高校と続けて皆勤賞を狙っていたのですが、高校3年のとき、学校検尿で尿糖陽性となり、1型糖尿病と診断されました。検査のために欠席を余儀なくされ、皆勤賞はあきらめざるを得なかったのが心残りです。

発見当時は1型糖尿病の初期で、1日1回のインスリン注射で済み、受験勉強にもさほど支障をきたしませんでした。しかし、大学入学が近づく頃には、徐々にインスリン投与量が増えていきました。無事医学部に進学し、在学中は、糖尿病の子どもが参加するサマーキャンプの運営にボランティアで参加していました。将来は糖尿病専門医を目指すかどうかで迷っていましたが、初期研修中のある日、狭心症で痛みを訴え入院してきた患者さんが、カテーテル治療により劇的に回復される場面に出会いました。その回復ぶりに魅了され、糖尿病の合併症としての循環器疾患治療にも興味が湧き、最終的に循環器内科を選びました。

臨床効果データベース事業 (CLIDAS) の構築

循環器内科でも糖尿病に関連する研究に携わりたいと考えるようになり、大学院では藤田英雄先生の指導のもと、心筋梗塞後の患者さんの左室リモデリングの程度を糖尿病合併の有無で検討し、糖尿病群は非糖尿病群に比べて左室リモデリングの程度が小さいが、MACE（主要心血管イベント）、特にそのなかでも心不全入院イベント増加と有意に関連することを明らかにしました。

これは単一施設における心エコー検査データを用いた後ろ向き観察研究ですが、ほかにも大学院では、全国7施設による臨床効果データベース事業 (CLIDAS) の構築に携わる機会をいただきました。多施設共同で疫学的研究を行う場合、通常は各施設で患者情報や検査データ、イベント情報

などを人の手で1例ずつ入力していく必要があります。そういった各施設のデータを入力する手間が省ければより効率的に多施設データを収集することができるのですが、施設ごとに導入している電子カルテ・検査機器の会社が異なるため、共通形式でデータを取り出して、取り出したデータを標準化し統合する必要があります。CLIDASは、各施設のデータをセミオートで取り出せる部分は取り出し、イベントデータは人の手で集めていくシステムなのですが、扱うデータが非常に膨大なため、データの取り出し・統合には多くの時間を要しました。

そのなかで、私が担当したのは心臓カテーテル検査データの統合でしたが、一口に「三枝病変」といっても、施設によりその定義が異なります。「7番75%狭窄」などと入力されていても、施設により検査機器の会社が異なることで出力されてきたデータの整合性が取れず、各施設の研究担当者に問い合わせ、データを照合しながら病変枝数を確定していく作業が必要でした。Excelでの集計作業も最初は苦痛でしたが、いつの間にか楽しいと思えるようになり、最後にはCLIDASの詳細データを熟知するまでになっていました。

CLIDASは、今後日本の循環器領域を超えて、さまざまな領域の疫学的研究の活性化に繋がっていくと期待されます。私自身、本データベースを用いた研究テーマを検討していたところ、上司から尿酸と心血管疾患の関連性についての研究論文を紹介いただき、それをきっかけに尿酸に興味をもち、高尿酸血症がPCI後の心血管有害事象のリスク増加と関連することを報告しています。

循環器疾患の多面的な関連性の研究へ

疫学的研究においてデータベースを構築する際にヒューマンエラーが生じ得ますが、自分自身の几帳面で慎重な性格は、CLIDASのデータベース構築においてもいかに発揮されたと思います。大規模な研究になり外部の手を借りるとなると、他人の援助を依頼することが必要でしょうね。

最近、読んだ本に「子育ては心配を信頼に変える旅」という著者のメッセージがあり、「なるほど、その通りだ」と思いました。子どもを心配するから過保護になり、つい先回りして手を差し伸べがちですが、子どもはいずれ成長し物事を成し遂げられるようになっていきます。そこを信じて見守っていくしかないわけで、それは研究にも共通することだと思いました。

糖尿病の合併症としての循環器疾患に興味を湧き、その関連性について検討を重ねてきましたが、今後手がけていきたいと思っているのは心不全領域の研究です。CLIDASのデータベースを用いて、心不全と利尿薬、高尿酸血症の関連などを検討しているところで、これからも臨床、研究ともに広く学び、追究を続けていきたいと思っています。





富士薬品

〒330-9508 埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地