# 臨床検査のガイドライン

## JSLM 2021

### 検査値アプローチ／症候／疾患

編 集

日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会




一般社団法人日本臨床検査医学会

# 「臨床検査のガイドライン JSLM2021」発刊にあたって

2019 年に初めて報告された新型コロナウイルス感染症はパンデミックとなり、我が国においても感染拡大により医療体制の逼迫を招くなど未曾有の事態となった。新型コロナウイルス感染症の対策において、核酸検査や抗原検査などの検査法の開発と普及、検体採取の方法、検査精度の確保、検査試薬と機器の供給体制、臨床検査に携わる人材の育成など、臨床検査の役割がこれまで以上に理解されるようになったものと思われる。医療における臨床検査の重要性が改めて認識される中で「臨床検査のガイドライン JSLM2021」が出版される運びとなった。

日本臨床検査医学会によって臨床検査のガイドラインが初めて発刊されたのは 1989 年に遡る。当時の日本臨床病理学会（現 日本臨床検査医学会）会長河合忠先生が、我が国において効率的な臨床検査の利用を普及させることを目的に「日常初期診療における臨床検査の使い方小委員会」を設置、「日常初期診療における臨床検査の使い方・基本的検査（案）」を出版されたのが最初である。1999 年には米国の DRG/PPS 方式の導入を見据えた厚生省の調査研究事業「日常診療における効率的な臨床検査の検討」研究班が組織され、2002 年の第四次案まで「DRG/PPS 対応臨床検査のガイドライン」が刊行された。続いて、2003 年には DPC（diagnosis combination procedure）導入に合わせ「診断群別臨床検査のガイドライン 2003 ～医療の標準化に向けて～」が出版された。その基本理念は「包括医療検討委員会」に引き継がれ、2005 年に「臨床検査のガイドライン 2005/2006」が出版された。その後、包括医療検討委員会は「ガイドライン作成委員会」へと改編され、「臨床検査のガイドライン JSLM2009」、「臨床検査のガイドライン JSLM2012」、「臨床検査のガイドライン JSLM2015」、「臨床検査のガイドライン JSLM2018」が出版された。

臨床検査は医療の根幹を成すものであり、その品質と精度の確保が重要であることは論を俟たない。ゲノム医療の実用化に向けた体制整備が求められるなかで、検体検査の品質・精度の確保に関連した医療法等の一部を改正する法律（平成 29 年法律第 57 号）が 2018 年 12 月 1 日に施行された。臨床検査に携わる者にとって品質と精度が保証された検査を提供することは最も重要な責務である。一方で、臨床検査を活用する保険診療においては、厚生労働大臣が定めた「保険医療機関及び保険医療養担当規則」を遵守して、適切に臨床検査を行うことが求められている。各種の臨床検査は、診療上必要があると認められる場合に行うこととされており、段階を踏んで必要最小限にして行わなければならない。自動分析装置を用いた短時間での一括処理による検体測定の普及、医療情報システムの進歩などにより、ともすると過剰に臨床検査がオーダーされやすい現状がある。医療資源の効率的活用を考慮すれば、臨床検査を依頼する医師は、疾病の診断、治療、経過観察における臨床検査の意義を十分に理解し、必要な検査を効率的にオーダーすることが求められる。日常診療において臨床検査が適正に実施されることの重要性がますます高まっているなかで、臨床検査のガイドラインは、日常診療の基本となる臨床検査の最大公約数的なもので、かつ、学問的な診断的付加価値を加えた実用的な必要最小限の臨床検査の指針となるものである。

「臨床検査のガイドライン JSLM2021」の発刊にあたっては、ガイドライン作成委員会（委員長：大西宏明杏林大学教授）において改訂の方針が検討された。今回の改訂において、新たに第 1 章：検査値アプローチに日本臨床検査標準協議会（JCCLS）による標準採血法ガイドラインに基づいた「標準採血法に基づく正しい採血法」、2018 年に施行された医療法等の一部を改正する法律、診療報酬上の検体検査管理加算、ISO 15189 などの第三者認定の観点を踏まえた「あるべき臨床検査室の姿－病院機能に応じた臨床検査部門」が加えられた。さらに、第 3 章：疾患の呼吸器には、喫緊の重要課題である「新型コロナウイルス感染症」が加えられている。また、付録として、日本臨床検査医学会チーム医療委員会により作成された臨床検査「パニック値」運用に関する提言書が加えられた。どれも医療における臨床検査の現状と課題を理解する上で重要な内容を含んでおり、是非参考にされたい。その他、全体にわたって最新の情報が盛り込まれ、各領域において臨床検査の果たすべき役割が更に明確になったものと思われる。

今回の「臨床検査のガイドライン JSLM2021」の発刊にご尽力いただいたガイドライン作成委員会委員の皆様、ご執筆いただいた先生方ならびに関係各位のご尽力に心より感謝したい。本ガイドラインを今後も定期的にアップデートしていくことは学会に求められている重要な活動の一つであり、引き続きガイドラインの質向上に向けて関係者のご協力とご指導をお願いする次第である。本ガイドラインが多くの方に活用され、臨床検査の適正な使用、疾病の診断と治療の向上の一助となり、広く国民の健康維持に寄与することを切に願うものである。

2021 年 12 月

一般社団法人日本臨床検査医学会　理事長　村上正巳
（群馬大学大学院医学系研究科　臨床検査医学　教授）

# 「臨床検査のガイドライン JSLM2021」発刊の経緯について

2020 年に、前委員長であった吉田博先生の後任として、委員長を拝命した。3 年間で定期的改訂を行うとの日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会方針のもと、2021 年版の発刊に向け活動を開始し、ここに発刊することができたのは、関係各位の多大なるご協力の賜物であり、心より感謝申し上げる次第である。

本学会のガイドライン作成・改定の歩みは以下の通りである。

1999 年　4 月：DRG/PPS 対応臨床検査のガイドライン第 1 次案
2003 年 12 月：診断群別臨床検査のガイドライン～医療の標準化に向けて～
2005 年 11 月：臨床検査のガイドライン JSLM 2005/2006
2009 年　9 月：臨床検査のガイドライン JSLM 2009
2012 年 12 月：臨床検査のガイドライン JSLM 2012
2015 年 12 月：臨床検査のガイドライン JSLM 2015
2018 年 12 月：臨床検査のガイドライン JSLM 2018
2021 年 12 月：臨床検査のガイドライン JSLM 2021

医療・臨床検査を取り巻く環境の変化は大きく、最初のガイドラインが発刊されてから 20 年以上の歳月を経て、現場の業務内容や臨床検査関連法規は相当に様変わりしていることも事実であるが、ガイドライン作成についての委員会の方針は基本的に一貫している。2018 年版からの変化を見ても、関係する諸学会のガイドライン改訂に合わせ、診断手順・治療方針について様々な変更がなされているが、幅広い分野の病態において「適正な検査とは何か」と問われた時にまずひもとくべき資料として、さらに充実した内容となっている。

## I. 委員会の活動方針

ガイドライン改定の基本理念は「日常診療の基本となる臨床検査の最大公約数的なもので、かつ学問的な付加価値を加えた、実用的な必要最小限の検査指針」の作成であり、この理念は旧版から受け継がれ、今も変わらぬ基本である。ガイドライン作成方針も 2018 年版作成時と基本的に変わっておらず、下記の通りである。

1）外来から入院までの総合的な臨床検査ガイドラインの指針の整備
2）隔年で見直される診療報酬改定を視野に入れたガイドラインの作成
3）検査の進め方を簡素なフローチャートにした、明快でわかりやすい指針の作成
4）客観的エビデンスをベースとしつつ、専門家の意見も取り入れたコンセンサスガイドラインの作成

これらの目的を達成するため、臨床検査に精通した特定分野のエキスパートが、各領域のガイドラインの現況とそれらとの共有領域の一致・不一致などを含め詳細に検討し、必要と考えられた内容が記述されている。特に保険診療との関わりにおいて、学会から各種検査に関わる要望を提案する場合、学会ガイドラインの存在は非常に大きく、本事業の重要性がつとに認識される所以である。

## II. 構成および変更点

2009 年版からの枠組みとして、第 1 章：検査値アプローチ、第 2 章：症候、第 3 章：疾患からなる章立ては従来の版を踏襲している。主な変更点は以下の通りである。

1）項目の追加：「あるべき臨床検査室の姿」「標準採血法ガイドラインに基づく正しい採血法」の項目を新たに追加した。
2）本文内の基準範囲の統一：これまで、項目により不統一な部分もあった基準範囲をすべて巻末の「共用基準範囲一覧」と一致させた。別途、臨床判断値等を用いる場合は、その旨を明記した。
3）「パニック値一覧」の改変と解説の追加：日本臨床検査医学会のチーム医療委員会が作成した「パニック値運用に関する提言」に基づき改訂を行った。

前版でも指摘されていた Minds 方式のガイドラインの定義（エビデンスのシステマティックレビューに基づく推奨を提示することで、患者と医療者の意思決定を支援する文書）との整合性については、今後の課題として残されている。しかしながら、領域横断的な臨床検査医学の特殊性に鑑み、様々な分野のガイドラインにおいて臨床検査に関する推奨に言及されていることも踏まえると、そのような方式に限定しない現状の記述方式も、臨床検査全体を俯瞰するという本ガイドラインの目的に合致するものであろう。医師、臨床検査技師を初めとして幅広いメディカルスタッフを対象読者として想定した本ガイドラインは、多方面での活用に寄与する内容となっているものと自負しているが、ご意見、ご鞭撻を賜れれば幸いである。

2021 年 12 月

ガイドライン作成委員会　委員長　大西　宏明
（杏林大学医学部臨床検査医学教室）

# 「臨床検査のガイドライン JSLM2021」目次

「臨床検査のガイドライン JSLM2021」発刊にあたって …… 巻頭
「臨床検査のガイドライン JSLM2021」発刊の経緯について …… 巻頭

## 第 1 章　検査値アプローチ

1. 初期診療の検査オーダーの考え方 …… 1
2. 検体検査のサンプリング …… 6
3. 標準採血法ガイドラインに基づく正しい採血法 …… 12
4. 基準範囲・臨床判断値 …… 16
5. 検査データの読み方と考え方 …… 27
6. 検体の保存安定性 …… 31
7. あるべき臨床検査室の姿 ―病院機能に応じた臨床検査部門 …… 37
8. 血算・血液一般検査 …… 43
9. 感染症検査 …… 48
10. 肝疾患の検体検査・肝炎ウイルスマーカー …… 53
11. 脂質異常症検査 …… 60
12. 糖代謝検査 …… 66
13. 電解質検査 …… 74
14. 血液ガス分析 …… 83
15. 腫瘍マーカー検査・コンパニオン診断検査 …… 87
16. 遺伝子関連検査 …… 92
17. 心電図検査 …… 104
18. 動脈硬化性疾患 …… 110
19. 超音波検査 …… 113

## 第 2 章　症　候

### 一　般

20. 発　熱 …… 121
21. 浮　腫 …… 127
22. 体重減少 …… 132
23. 肥　満 …… 137
24. けいれん、運動麻痺・筋力低下 …… 140

### 循環器

25. ショック …… 148
26. 意識障害 …… 150
27. 一過性意識障害 …… 154
28. 動　悸 …… 161

### 呼吸器

29. 異常呼吸 …… 164
30. 咳・痰・血痰 …… 168

31. 胸腹水 …… 171

消化器

32. 吐血・下血 …… 174
33. 下　痢 …… 179
34. 黄　疸 …… 182

血　液

35. 貧　血 …… 186
36. 出血傾向 …… 193
37. リンパ節腫脹 …… 198

腎臓・尿路

38. 蛋白尿・血尿 …… 202
39. 多尿・頻尿 …… 207

疼　痛

40. 胸　痛 …… 210
41. 腹　痛 …… 214
42. 腰痛・背痛 …… 219
43. 関節痛 …… 222

## 第3章　疾　患

神　経

44. 脳血管障害 …… 227
45. 睡眠時無呼吸症候群 …… 233

呼吸器

46. アレルギー性鼻炎（花粉症を含む） …… 239
47. 呼吸器感染症 …… 245
48. インフルエンザなどの感冒関連疾患 …… 252
49. 新型コロナウイルス感染症 …… 256
50. 気管支喘息 …… 260
51. 慢性閉塞性肺疾患（COPD） …… 265
52. 間質性肺炎 …… 269
53. 原発性肺癌 …… 274

循環器

54. 高血圧性疾患 …… 277
55. 急性冠症候群・急性心筋梗塞 …… 282
56. 心不全 …… 287
57. 不整脈 …… 292

消化器

58. 胃・十二指腸潰瘍 …… 298
59. 胃の悪性腫瘍 …… 305
60. 潰瘍性大腸炎 …… 311

61. クローン病 …… 316
62. 大腸癌 …… 320
63. 急性肝炎 …… 326
64. 慢性肝炎・肝硬変 …… 330
65. 肝臓癌 …… 334
66. 脂肪肝・NASH …… 340
67. 膵疾患 …… 345
68. 膵癌 …… 349
69. 消化管感染症 …… 352

**腎臓・尿路**

70. 尿路感染症 …… 357
71. ネフローゼ症候群 …… 363
72. 慢性腎臓病（CKD） …… 368
73. 急性腎障害（acute kidney injury; AKI） …… 372
74. 前立腺疾患 …… 376

**内分泌**

75. 甲状腺機能亢進症・低下症 …… 380
76. 甲状腺の悪性腫瘍 …… 385

**代謝・栄養**

77. 脂質異常症 …… 390
78. 糖尿病 …… 395
79. 高尿酸血症・痛風 …… 403
80. 骨粗鬆症 …… 407

**乳腺・女性生殖器**

81. 乳　癌 …… 411
82. 卵巣またはその他の子宮付属器の悪性新生物 …… 414
83. 子宮癌 …… 419

**血液・造血器**

84. 白血病 …… 422
85. 悪性リンパ腫 …… 432
86. 多発性骨髄腫と M 蛋白血症 …… 440

**免疫・結合織**

87. 関節リウマチ …… 449
88. 膠原病と類縁疾患 …… 454

## 付　録

共用基準範囲 …… 459
臨床検査「パニック値」運用に関する提言書 …… 462
索　引 …… 465
委員・執筆者一覧 …… 470
利益相反（COI）に関する開示 …… 472

# 第1章

# 検査値アプローチ

# 初期診療の検査オーダーの考え方

**要　旨**

**日本臨床病理学会（現　日本臨床検査医学会）は、世界に魁がけ、1989 年に『日常初期診療における臨床検査の使い方―基本的検査（案）』を刊行した。今回、「基本的検査」（案）の全面改定がされた。改定の理由は、この間の EBM の台頭等に加え、わが国の保険診療上の規則との整合性を図る必要があったことにある。WHO は、第 13 次総合事業計画（GPW）（2019 ～ 2023 年）の 3 つの優先事項であるユニバーサルヘルスカバレッジの推進、健康危機・緊急事態への対応、より健康な集団へのプロモーションのために、体外診断検査（IVD）は必須構成要素であるとの認識の下に、2018 年に Model List of Essential In Vitro Diagnostics（EDL）の初版を公開し、現在は第 3 版が 2020 年に発刊されている。今後は、本学会の臨床検査のガイドラインに WHO の提案をいかに取り入れるかの検討がなされるべきであろう。Choosing Wisely campaign は臨床検査の分野にも多大な影響を与えつつある。臨床検査の利用者の大部分は小規模病院や診療所等勤務の医師である。米国では臨床検査医と primary care physician との係り方の模索が始まっている。約 30 年前に提案された『日常初期診療における臨床検査の使い方―基本的検査（案）』は基本的検査の今日的意義の基盤となる。**

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

## はじめに―日常初期診療と基本的検査とは―

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

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

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

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

## 「日常初期診療における臨床検査の使い方」が提案された背景

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

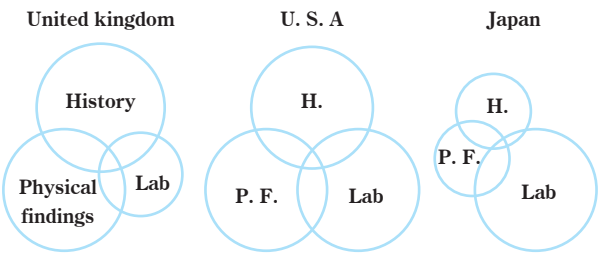



**図 1　英米および日本における診療の病歴・診察所見・検査の重要視の割合[5)]**

ど種々の対策を講じたが、この方策は必ずしも医療の現場の意向を反映していなかった。むしろ逆行する場合もあり、わが国、唯一の臨床検査医学の専門集団である日本臨床病理学会（現　日本臨床検査医学会）が積極的にイニシアティブをとってこの問題と取り組んでいく必要があった[1)2)]。

このような歴史的背景の中で、当時の日本臨床病理学会は1988年、日常初期診療における臨床検査の使い方小委員会を組織し、日常初期診療における臨床的・経済的に適切な検査の選択と使い方について検討を重ね、1989年に『日常初期診療における臨床検査の使い方―基本的検査（案）』のガイドラインを刊行した[1)2)]。これまで診療各科に共通する日常初期診療に関する検査を記載した成書、文献は極めて少ない。その中で参考文献は日本医師会雑誌等に発表された阿部正和氏の「第1次ふるい分け検査[4)]」である。阿部氏はわが国の臨床病理学Clinical Pathologyおよび臨床病理医（臨床検査専門医）の在り方について医学者・医学教育者として理論と実践の知をまとめた[6)]。診療所でも大病院と同じレベルの診療ができるという自信を持って「第1次ふるいわけ検査」を積極的に活用することを、日本医師会会員諸氏に薦めた、この論文[4)]は40年を経ても優れたexpert opinionとして高く評価されるところであり、「基本的検査」の今日的意義もそこにある。

## 「基本的検査」の評価と改定について

日本臨床病理学会は、「基本的検査」（案）に加えて一連の臓器系統別検査のガイドラインを刊行した[7)]。1999年以降はDRG/PPS対応臨床検査のガイドライン[8)]、2003年からは診断群別臨床検査のガイドラインが発刊されているが、いずれも主に疾患・疾患群別の検査の選択と進め方であり、日常初期診療において最初に利用される基本的検査の位置づけ、選択項目が不明確であるという意見がでた。そこで2003年のガイドラインで「基本的検査」の数項目を見直し、minor changeを行った[9)]。この改定案は、「臨床検査のガイドラインJSLM 2015」[10)]まで引き継がれている（表1）。

今回、日本臨床検査医学会「日常初期診療における臨床検査の使い方」に関するアドホック委員会により、「基本的検査」（案）が改訂された。本改訂が必要となった理由はいくつかある。すなわち、この間のEBMに代表される臨床検査の有効利用の評価に必要な検査の特性に関する各種の概念・用語の普及[11)12)]、医師の意思決定・医学判断に関する多方面からの研究の進歩[13)～15)]、米国に始まったEBMに基づき無駄な医療・無駄な検査をしないというthe Choosing Wisely campaign[12)16)17)]などであるが、最も大きな理由は、わが国の保険診療上の規則[18)19)]との整合性を図ることである。

## 保険診療の基本的ルールを守った検査オーダーを

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

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

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

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

**表 2　医科診療報酬点数に関する留意事項（抜粋）[18]**

算定要件の例（2018 年以降の診療報酬点数表および厚生労働省保険局医療課医療指導監査室資料から抜粋）

- 尿沈渣（鏡検法又はフローサイトメトリー法）は、尿中一般物質定性半定量検査等で異常所見がある場合、又は診察の結果から実施の必要があると考えられる場合が対象。
- プロトロンビン時間とトロンボテストを同時に測定した場合は、主たるもののみ算定。
- ヘモグロビン A1C、グリコアルブミン、1,5-アンヒドロ -D- グルシトールのうちいずれかを同一月中に併せて 2 回以上実施した場合は、月 1 回に限り主たるもののみ算定。

不適切な検査の具体例

① 検査の必要性が低い項目を含む不適切なセット検査
- セット検査（入院時セット、術前（後）セット、○○病セットなど）を、患者ごとに必要な項目を吟味せず画一的に実施
- スクリーニング的に多項目（出血凝固線溶系検査、免疫系検査、甲状腺機能検査等）を画一的に実施

② 検査の重複
- 甲状腺機能を調べるために、FT3 と T3（FT4 と T4）を画一的に併施
- 炎症反応を調べるために、CRP、ESR を画一的に併施

③ 必要性の乏しいと思われる検査
- 入院、転科、転棟の際に、血液型や感染症検査等をその都度実施
- 診療に不必要な検査項目を、単なる学術研究目的で定期的に実施（保険外併用療養費制度を用いた治験等は除く）
- 貧血のない患者に対する網赤血球数検査を実施
- 白血球数に異常のない患者に対する末梢血液像検査を実施

んで必要最小限に行わなければならない。(2) 検査の算定上の留意点それぞれの検査項目によっては、対象となる患者の状態等が算定要件として定められているほか、算定可能な検査の組み合わせが限定されていることに留意する（表 2）。

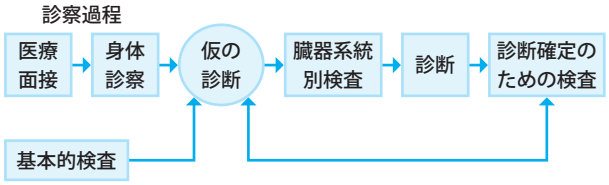



**図 2　基本的検査の位置づけ [10]**

## 日常初期診療における「基本的検査の位置づけ」

当初から現在まで引き継がれて来た日常初期診療における「基本的検査の位置づけ」を図 2 に示す[10]。診療では、問診・診察所見をもとに迅速に結果が得られる比較的簡便な基本的検査を診察の一部として必要に応じ選択し、診察所見と検査所見を総合的に評価し、どの系統の疾患ないし病態かを推定し、仮の診断を行う。次に患者の問題点を明確化し、問題解決に必要な診察と並行して臓器系統別検査を行う。さらに必要ならば診断確定のための検査を追加する[10]。診断は、常に医療面接、身体診察、検査の順を経てなされるものではない。特徴ある所見から一瞥しただけでスナップ診断（snap diagnosis）できることや、医療面接と身体診察の早い過程で診断がついてしまうこともある。一方、検査をしても、容易に診断できないこともある。身体所見をみて、病歴情報が不足していたことが解り、医療面接の再実施や検査所見から身体診察を見直すこともある。診断とはこのような一連の複合的なプロセスをいう。医師の診断に関連する認知的要素（臨床推論 clinical reasoning）に関する研究は、推論が医師の頭の中で行われるため、簡単に観察できない。臨床推論に関する医師の思考過程に関する知見の多くは、決断科学や行動経済学などの医学以外の領域の問題解決行動に関する実証的研究から得られている。その詳細は省くが、推論モデルで有用とされるものの一つに行動経済学の 2 重過程理論（dual-process theory）がある[13]。今日、「基本的検査の位置づけ」もこれらの理論を基に見直す必要がある。

## 「基本的検査」の世界の潮流、今後の検討事項

WHO は数年前から Model List of Essential In Vitro Diagnostics（EDL）の検討を続けてきたが[19]、2018 年 5 月に初版を公開した[20]。このリストは I List of EDL: For primary health care と II List of EDL: For health care facilities with clinical laboratories の 2 群に大別されている[20]。I も II も a General In Vitro Diagnostics（IVDs）と b Disease-specific IVDs の亜群に分類されている[20]。WHO のリストで、a は当学会の「基本的検査」の今後を考えるうえで重要な内容であり、b Disease-specific IVDs は、マラリアや結核、HIV 感染症など発展途上国の実情を色濃く反映した内容である[20]。

ちなみに Ia にはヘモグロビン、白血球数、CBC（用手法）、アルブミン、ビリルビン、グルコース、HbA1c、全血乳酸、血液型、hCG( 妊娠反応 )、尿試験紙法と尿沈渣顕微鏡検査､その他の一般的顕微鏡検査のみであり、IIa には ALT、ALP、ビリルビン、血液 pH とガス、UN、クレアチニン、電解質、CRP、PT/INR、細菌培養、薬剤感受性検査などが含まれる[20]。2020 年には第 3 版という取り扱いで EDL を含めて実用的なガイダンスが発刊されている｡医療施設における検査室の有無に分けて、一般的な EDL と疾患特異的な EDL がこれまで同様に整理されているが、一部変更されている。1a においては、血液型（スライド凝集法）、血糖、赤沈（CRP が検査できない場合）、Hb、尿潜血、尿アルブミン、尿ビリルビン、尿ケトン、尿白血球エステラーゼ、尿亜硝酸塩、妊娠反応(尿 hCG)などが掲載されている。また 2a においては、1a の内容とともにグロブリン、アミラーゼ、リパーゼ、血清脂質、トロポニン T または I など 2018 年版の 2a 記載内容に加えて、γGT、総蛋白（TP）、尿酸、プロカルシトニン、自動分析の血液学検査、D ダイマー、フィブリノゲン、クームス試験、交差試験、髄液検査、微生物学検査、細胞診、組織診などが掲載されている。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の検査は 1b においては抗原定性検査が、2b においては核酸検出検査および抗原定量検査が記載されている。

すなわち、当学会が当初から提案してきた基本的検査 (1)（いつでもどこでも必要な検査）と基本的検査 (2)（入院時あるいは外来初診時でも必要のあるとき行う ) という、検査項目の組み合わせ（セット検査）のあり方とは違い、WHO が primary health care を推進する立場から各検査項目ごとに作成されたものである[20][21]。WHO の EDL はレファレンスとして活用され、わが国または地域の疾病負担状況、アンメットニーズおよび優先事項に基づき、今後は、「基本的検査」のみならず JSLM の臨床検査のガイドライン全体として WHO の EDL との整合性について検討を考える段階にあるといえる。

過去 50 余年、低医療費政策の中で国民皆保険制度[22]を守ってきたわが国の医療費は、現在は OECD 諸国の平均まで増加した[23]。少子高齢化社会を迎え、国民皆保険制度の破綻が案じられている。この 40 余年間に飛躍的発展を遂げた画像診断に関してもわが国では世界水準から大きく逸脱した乱用がされている[24]。医師のプロフェッショナリズムを基盤として、米国にて始まった the Choosing Wisely campaign の歴史的潮流は臨床検査の分野にも大きな影響を与えた。WHO の EDL の実践においても、費用対効果を考えて検査を行うことを取り組むべき課題として示している[21]。例えば Johns Hopkins 大学病院では系統的・多角的な教育的介入により日常検査の採血を減らした[25]。さらに EBM に基づき入院患者で繰り返される無駄な臨床検査を削減するガイドラインが発表された[26]。一方、臨床検査の利用者の大部分は大病院の医師ではなく、小規模病院や診療所等勤務の医師である。米国の primary care physician（PCP）は臨床検査に関して大なり小なり不満や不安を抱えているが臨床検査医に相談する PCP は少ない[27]。PCP による過剰検査に対する懸念と同時に必要な検査が行われていない可能性についての評価も今後の検討事項である[27]。米国でも多くの臨床検査医はPCPと検査室の問題に無関心である。しかし、一部の先進的な臨床検査医は、我々が活動できる大きなチャンスがここにもあると捉えている[27]。その意味で、今から約 30 年前に、『日常初期診療における臨床検査の使い方―基本的検査（案）』を考えられた本学会の先達のご慧眼に改めて敬意を払い、日常初期診療の基本的検査の涵養に努めることが今後の臨床検査の基盤である。

## 参考文献

1) 関口 進 . 日本臨床病理学会臨床検査保険点数委員会 . 資料　日常初期診療における臨床検査の使い方、基本的検査（案）について . 臨床病理 1989; 37: 1066-79.
2)「日常初期診療における臨床検査の使い方」小委員会 編 . 日常初期診療における臨床検査の使い方、基本的検査（案）1 版 . 日本臨床病理学会 1989.
3) 原中勝征：序．跡見 裕 , 北原光夫 , ほか 監修 . 症状からアプローチするプライマリケア . 日本医師会雑誌 2011; 140 特別号 (2): S9.
4) 阿部正和 . 第 1 次ふるい分け検査のすすめ．日本医師会雑誌 1978; 79: 125-31.
5) 日野原重明 . 今後の医療と臨床検査のモラル . 臨床病理 1986; 34: 363-71.
6) 阿部正和 . 内科医の立場から臨床病理学に望む . 小酒井望 編 . わが国の臨床病理学―その現状と将来―. 東京 : 宇宙堂八木書店 1971; 67-77.
7) 桑島 実 . 初期診療における基本的検査と臓器系統別検査の使い分け．日本臨床 1999; 57 増刊号 : 36-40.
8) 日本臨床検査医学会「日常初期診療における臨床検査の使い方」小委員会 , ほか 編 .「DRG/PPS 対応臨床検査のガイドライン」（第一次案）．日本臨床検査医学会 1999.
9) 桑島 実 . 参考資料：日本臨床検査医学会「基本的検査」とその改定案について．日本臨床検査医学会日常初期診療における臨床検査の使い方小委員会（編）. 診断群別臨床検査のガイドライン 2003 ―医療の標準化に向けて―．日本臨床検査医学会 2003; 172-3.
10) 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会 , 編 . 初期診療の検査オーダーの考えかた . 臨床検査のガイドライン JSLM 2015　検査値アプローチ / 症候 / 疾患 . 日本臨床検査医学会 2015; 1-4.

11) 日本臨床病理学会 学術研究委員会 , 臨床検査情報学専門部会 , 編集 . 臨床病理レビュー 特集第 113 号 臨床検査情報学 . 臨床病理刊行会 2000.
12) 三宅一徳 . 今、臨床検査のエビデンスを見直す . 臨床病理 2017; 65: 1046-50.
13) Mark DB, Wong JB. Decision-Making in Clinical Medicine, In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. McGrow Hill 2015; 18-26.
14) Lee TH. Using Data for Clinical Decisions, In: Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. Saunders 2016; 37-41.
15) Jhang JS, Lifshitz MS. Postanalysis: Medical Decision Making, In: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23rd ed. Elsevier Saunders 2017; 73-83.
16) Hilborne LH. When Less Is More for Patients in Laboratory Testing. Am J Clin Pathol 2013; 139: 271–2.
17) 小泉俊三 . Choosing Wisely キャンペーンについて . 日内会誌 2016; 105: 2441-9.
18) 厚生労働省保険局医療課医療指導監査室 保険診療の理解のために【医科】(令和 2 年度). Available from: URL: https://www.mhlw.go.jp/content/000544888.pdf
19) Schroeder LF, Garner J, Elbireer A, et al. Time for a model List of Essential Diagnostics. N Engl J Med 2016; 374(6): 2511-4.
20) World Health Organization Model List of Essential In Vitro Diagnostics the first edition(2018). Available from: URL: http://www.who.int/medical_devices/diagnostics/WHO_EDL_2018.pdf
21) The selection and use of essential in vitro diagnostics. Report of the third meeting of the WHO Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics, 2020. file:///C:/Users/FMV/Downloads/9789240019102-eng.pdf
22) The Lancet Special Series on Japan. Universal Health Care at 50 years『ランセット』日本特集号 . 国民皆保険達成から 50 年 . 2011 年 9 月 1 日刊行 . Available from: URL: http://www.jcie.or.jp/japan/csc/ghhs/lancetjapan/
23) OECD Reviews of Health Care Quality, JAPAN, RAISING STANDARDS, ASSESSMENT AND RECOMMENDATIONS, OECD 医療の質レビュー . 日本 . スタンダードの引き上げ評価と提言 . 2014 年 11 月 5 日 , Available from: URL: https://www.oecd.org/els/health-systems/ReviewofHealthCareQualityJAPAN_ExecutiveSummary.pdf
24) Kumamaru KK, Machitori A, Koba R, et al. Global and Japanese regional variations in radiologist potential workload for computed tomography and magnetic resonance imaging examinations. Jpn J Radiol 2018; 36(4): 282-4.
25) Thakkar RN, Kim D, Knight AM, et al. Impact of an educational intervention on the frequency of daily blood test orders for hospitalized patients. Am J Clin Pathol 2015; 143(3): 393-7.
26) Eaton KP, Levy K, Soong C, et al. Evidence-based guidelines to eliminate repetitive laboratory testing. JAMA Intern Med 2017; 177(12): 1833-9.
27) Marques MB, Hickner J, Thompson PJ, et al. Primary care physicians and the laboratory: now and the future. Am J Clin Pathol 2014; 142(6): 738-40.

# 検体検査のサンプリング

**要　旨**

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

**キーワード**　**検査前工程、検体採取、生理的変動、採取条件、検体保存**

## 臨床検査の流れ

臨床検査における作業プロセス（図 1）には、検査の依頼、患者管理から始まる検査前工程、検査工程、検査結果の報告を含む検査後工程がある。正しい臨床検査値を得るためには、これら全てに留意すべきである。

### A. 検査前工程（Preanalytical Phase）とは

検査が依頼された時点から、一次検体（primary sample：身体からはじめに採取されたもの）が採取され、前処理され、分析場所の検査室へ検体が搬送され、また

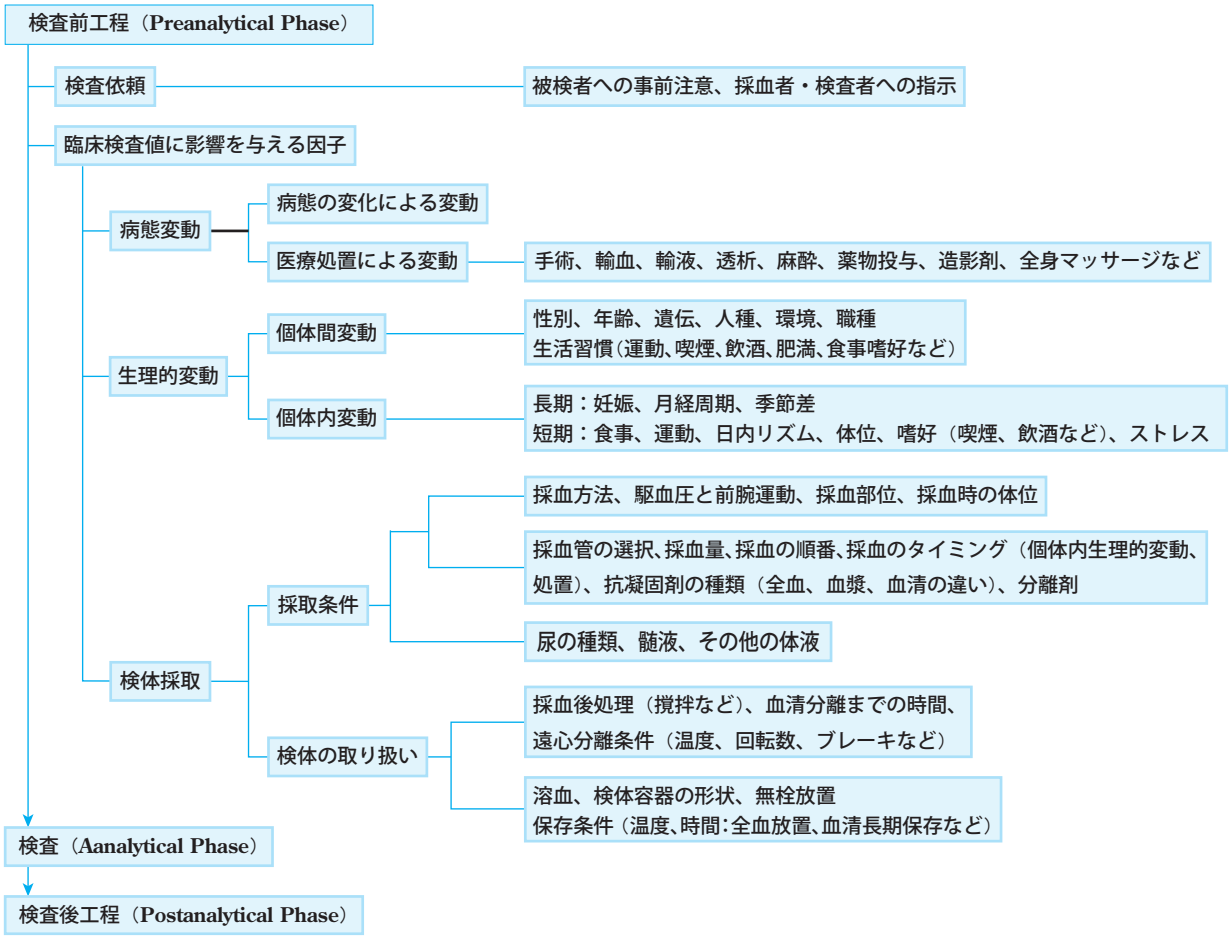



**図 1　臨床検査のフローチャートと検査値の変動要因**

は（さらに）、委託検査室へ搬送されるまでのすべての作業を含んでいる。つまり検査依頼時に採血者や検査者に確実な指示をすることは、最初の重要事項となってくる。

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

**B. 臨床検査値に影響を与える因子**

病態変動、生理的変動、検体採取などの要因がある。

**1. 病態変動**

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

**2. 生理的変動**

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

**1）個体間因子（生理的因子）**

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

**2）個体内変動**

日内リズム、運動、体位、ストレス、食事・嗜好、妊娠などがある（表 1）。採血時の姿勢・体位により検査値が変動する項目がある。仰臥位と立位を比較すると立位では重力の影響で下肢の毛細管圧が上昇し、その結果水分が血管内から間質・組織に移動し、血漿量は 10% 程度減少する。一方、細胞や蛋白質など分子量の大きな物質は血管から間質へ移動しないため、血管内濃度は 10% 程度高値となる。

**C. 検体採取（表 2）**

**1. 採血管および抗凝固剤の選択**

検査目的により正しく選択する。特に、抗凝固剤の種類は大切である。

**2. 検体採取のタイミング**

**1）個体内変動（表 1）に留意する。**

**2）診断や治療行為と検査のタイミング**

① 手術、② 輸血、輸液、穿刺、③ 全身マッサージ ④ 内視鏡、⑤ 透析、⑥ 物理的ストレス（運動、負荷心電図など）、⑦ 負荷試験（糖負荷試験など、⑧ シンチグラム、⑨ 造影剤、薬物、⑩ 精神的ストレス、⑪ 放射

**表 1　検査値の生理的変動**

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

**表 2　サンプリングの注意事項**

| 採取方法 | | サンプリングの注意事項 | 原　因 | 検査値への影響 |
|---|---|---|---|---|
| 共通 | 輸　液 | 輸液と反対の腕。間をおく。<br>カテーテルからの採取は避ける | 成分が混入し、誤った検査値がでる | 偽高値、偽低値。<br>ヘパリン：APTT 延長 |
| | 体　位 | 体位によって検査値が変わることを理解した上で行う | 膠質浸透圧と毛細血管圧の差 | ほとんどの細胞・高分子成分は立位＞仰臥位（5〜10%） |
| | | | | 心房性ナトリウム利尿ペプチドは立位＜仰臥位 |
| | 駆血帯 | 2 分を越えない | 血管内から間質へ水分や低分子物質が移動 | 高分子化合物やそれに結合しているイオンなどが溜まり血中濃度が上昇、ピルビン酸低下（約 20%） |
| | | 掌のグーパー（クレンチング、パンピング） | 前腕の筋肉を頻回に収縮 | カリウム濃度上昇 |
| | 検体の識別 | ラベルに必要事項記載 | 複数本あると、見かけでは区別困難 | 検体取り違え（他人のデータとなる） |
| 検査別 | 血算検査 | 抗凝固剤：EDTA-2K | Ca をキレート。K 塩は Na 塩より溶解度が高い | |
| | | 適量採血 | EDTA の最終濃度を至適化。EDTA 量が多いと 1 時間で細胞崩壊。少ないと Ht 値小さくなる。 | 信頼性の低い検査値 |
| | | 血液塗抹標本作製は 3 時間以内（できれば 1 時間以内） | 細胞の崩壊 | 信頼性の低い検査値。異常細胞見落とし。 |
| | | | 血小板凝集（EDTA 依存性偽血小板減少症）、好中球に血小板吸着 | 血小板偽低値。クエン酸を用いて採血（希釈率で補正） |
| | 凝固検査 | 規定量を採取（正確に線まで入れる、抗凝固剤 3.2%クエン酸 Na：血液＝ 1:9） | クエン酸溶液の量比が増える（血液の希釈）：試薬の Ca と結合、凝固因子活性低下 | 延長、フィブリノゲン量減少 |
| | | | クエン酸溶液の量比が減る（血液過多） | 短縮、フィブリノゲン量増加 |
| | | 室温で速やかに提出 | 冷却による凝固因子活性化：第 VII 因子、第 XI 因子、第 XII 因子 | 第 VII 因子活性化による PT 短縮（PT を重視するなら室温保存） |
| | | | 室温放置による凝固因子の失活：第 V 因子、第 VIII 因子 | 第 VIII 因子失活により APTT 延長 |
| | 赤沈 | 規定量を採取（正確に線まで入れる、抗凝固剤 3.8%クエン酸 Na：血液 ＝ 1:4） | 血液の粘度、赤血球の荷電状態、蛋白濃度の変化など | 信頼性の低い検査値 |
| | 血糖 | 解糖阻止剤：フッ化 Na | 解糖系の阻害剤。効果は 3 時間後〜3 日間 | 偽低値 |
| | 保温検体 | 直ちに 37℃で保温し速やかに提出。目的にあった採血管を選択 | 寒冷凝集、クリオグロブリンなど。有害反応。血液凝固。 | 偽低値。他の検査にも干渉（血算：検体凝固。生化学：血清分離困難） |
| | 冷却検体 | 直ちに冷却し速やかに提出<br>目的に応じ採血管を選択 | アンモニア：ヘパリン Na 採血。除蛋白操作 | 偽高値 |
| | | | 乳酸、ピルビン酸：ヘパリン Na 採血。<br>赤血球内の代謝は持続 | 偽高値 |
| | 血液ガス | 採血時に気泡を入れない<br>採血後直ちに栓をする<br>氷冷で速やかに提出 | 大気の影響。Hb 酸素解離曲線の左方偏移、酸素溶解度の増加 | $PaO_2$ 増加（冷却で増す） |
| | | | 白血球・赤血球の代謝 | $PaO_2$ 減少、$PaCO_2$ 増加（冷却で抑制） |
| | 髄　液 | 滅菌スピッツに採取<br>血液混入を避ける。迅速に提出<br>氷中で 1 時間以内に検査 | 細胞の崩壊、白血球による糖の消費など | 偽低値 |
| | 体　液 | 滅菌スピッツに採取<br>血液混入を避ける。迅速に提出<br>氷中で 3 時間以内で検査 | 細胞の崩壊、白血球による糖の消費など | 偽低値 |
| | 微生物 | 目的に応じた採取容器で直ちに提出。提出できない場合は適切に保存 | 死滅、増殖 | 信頼性の低い検査値 |
| | 遺伝子検査 | EDTA 塩を使用。ヘパリン不可 | PCR での DNA 増幅を抑制、阻害 | 偽低値 |

線、などの診療行為は検査結果に影響を及ぼす。特に、輸血や輸液を行っている際に採血をする場合には、輸液が混入しないよう注意すべきである。

### 3. 採血時の姿勢や駆血帯による測定値の変化

静脈採血時に使用する駆血帯を絞めると静脈が怒張するが、同時に血管内から間質へ水分や低分子物質が

移動する。高分子物質は移動しないため、これら高分子物質や細胞成分は血中濃度が高値となる。1分間程度はほとんど分析値に影響を与えないが、長くなると低分子物質の多くは3%以内の変化であるが、高分子物質は5%以上変動するものもあり、血液凝固因子を活性化させる場合もある。また、2分程度の静脈うっ滞では乳酸濃度は変化しないが、ピルビン酸は有意に低下する（約20%）。従って、駆血帯を巻く時間は2分以内、理想的には1分以内が望ましい。

グー・パーの繰り返しにより前腕の筋肉を頻回に収縮させるクレンチング（パンピング）によりカリウム濃度が上昇する。

**4. 目的に応じた採血法**

各採血管に応じた適切な採血量を守る。血球数算定用採血で採血量が多すぎると、採血管内の空気が少なくなり混和がうまくできず、測定血球数に狂いが生じる。凝

**表3　尿検査の基本事項**

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

**表4　尿定性検査値に影響する因子および原因**

| | 項　目 | 検査値の変化 | 原　因 |
|---|---|---|---|
| 尿放置による成分変化 | 色調 | 濃黄褐色化 | ウロビリノゲンが酸化されてウロビリンとなるため |
| | 混濁 | 増強 | 塩類析出、細菌増殖、腐敗 |
| | pH | アルカリ化 | 細菌増殖による尿素の分解 |
| | ブドウ糖 | 減少 | 細菌増殖による消費 |
| | ウロビリノゲン | 減少 | 空気中の酸素で酸化されてウロビリン体に変化 |
| | ビリルビン | 減少 | 空気中の酸素で酸化されてビリベルジンに変化、光線による化学分解 |
| | ケトン体 | 減少 | アセトン・アセト酢酸の揮発、細菌による消費 |
| | ポルホビリノゲン | 減少 | 空気中の$O_2$により酸化されポルフィリンに変化 |
| | 潜血反応 | やや亢進、やがて陰性化 | まず溶血が進み亢進、やがてペルオキシダーゼ活性低下により陰性化 |
| | 亜硝酸塩 | やや増加、やがて陰性化 | 細菌による硝酸の還元促進、長時間たつと分解して陰性化 |
| | 沈渣成分 | 観察困難 | 赤血球の老化・溶血、白血球・上皮細胞の退行変化、円柱溶解、細菌増殖、塩類・結晶の析出など |
| 検査値への影響 | 蛋白質 | 偽陽性 | アルカリ尿（pH8以上）、逆性せっけん、汚染薬物 |
| | | 偽陰性 | Bence Jones蛋白、強酸性尿（塩酸の添加など） |
| | ブドウ糖 | 偽陰性 | 高度のビタミンC、高比重尿で反応低下 |
| | 潜血反応 | 偽陰性 | 高度のビタミンC |
| | | 偽陽性 | 細菌尿、酸化剤の混入、高度の白血球尿、月経時の血液混入 |
| | 白血球反応 | 偽陰性 | トリプシンインヒビター、好中球以外 |
| | ウロビリノゲン | 偽陽性 | 多くの薬物と反応 |
| | ビリルビン | 偽陰性 | 高度のビタミンC |
| | ケトン体 | 偽陽性 | 高度の着色尿、L-3,4-dihydroxyphenylalanine（L-DOPA） |

固検査や赤血球沈降速度（赤沈）検査では、抗凝固剤と血液量との比を注意する。翼状針で採取する場合、1本目は接続チューブ内の空気混入により採血量が少なくなるため避ける。

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

**5. 採血と採血後の処理**

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

**6. 検体の搬送時間と温度の影響**

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

**7. EDTA 検体**

**1）分析時間**

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

**2）EDTA 依存性偽血小板減少症**

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

**8. 全血、血清と血漿の違い**

検査項目（目的）に応じて使い分ける必要がある。血清も血清分離までの時間、遠心分離の条件（温度、回転数、ブレーキなど）によって測定値に影響のある項目もある。予期しない測定値が得られた場合には、検体採取から検査工程のアクシデントも考えられる。

**9. まとめ**

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

**D. 検体の取り違い防止**

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

**E. 尿検体、その他の試料**

尿の検査は臨床検査のなかでも非侵襲的な検査の代表的なものであり、容易に採取できる検体である。しかし、日常生活（食事、飲水量、運動など）で変動したり、採取をしてから検査をするまでに時間がかかってしまったり、採取容器から細菌が混入・増殖するなど尿中成分に変化をきたす可能性もある。このため信頼される検査成績を得るためには正しい検体採取の知識と技術が必要である（表 3、4）。

その他の試料として、髄液、体液（胸水、腹水）など種々ある。検査目的により、採取方法および採取容器が異なるので、指定された容器を使用されたい。

**F. おわりに**

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

# 標準採血法ガイドラインに基づく正しい採血法

**要　旨**

**ガイドラインに基づいた正しい採血法は、正確な血液検査の測定値を得るのみならず、患者に安全な採血を実施する上でもきわめて重要である。わが国では、日本臨床検査標準協議会（JCCLS）から標準採血法ガイドラインが発行されており、2021 年 12 月時点で第 3 版（GP4-A3）が最新版となっている。**

**GP4-A3 では、ホルダー採血法が標準法として規定されており、注射器採血法では分注用安全器材の使用が推奨されている。また、安全性の点で翼状針のメリットが紹介されており、現在採血における翼状針の使用が急速に普及しつつある。一方、検査データへの影響についても様々な採血手技が関与することが知られており、機器による測定時にくらべ誤差が大きいことから、pre-analytical error をできる限り少なくするためにも、標準採血法を遵守する必要がある。**

**キーワード**　採血合併症、神経損傷、翼状針、採血管

## はじめに

前項「検体検査のサンプリング」では、検体採取における様々な要因が検査値に及ぼす影響について詳細に記載されている。特に血液検査は検体検査の大部分を占めており、静脈採血の手技による血液検査値の変動は、検査の精度管理の観点からきわめて重要な要因となる。そのため、ガイドライン等に基づいた正しい採血法は、正確な検査結果を得るために常に心掛けるべきものである。

一方静脈採血は、他の観血的手技に比較して圧倒的に施行頻度が高いため、きわめて発生確率の低い合併症でも一定の頻度で生じうる。従来、採血合併症については、確率が低くかつ軽度のものが多いため軽視されがちであったが、近年の患者意識の向上に伴い採血に伴うトラブルも増加しているため、医療者は採血合併症の可能性について認識し、患者に安全な採血法を実施してできる限り採血合併症を予防する必要がある（後述）。

わが国では､採血における感染症の問題に端を発して、2004 年 7 月に初の採血法に関するガイドライン（試案）として標準採血法ガイドライン（GP4-T）が日本臨床検査標準協議会（JCCLS）から発行された。その後 2006 年の成案（GP4-A1）、2011 年の改訂版（GP4-A2）発行を経て、2019 年 3 月に、現時点（2021 年 3 月）で最新版となる標準採血法ガイドライン（GP4-A3）が刊行されている[1)]。

本項では、前項で解説された採血法による検査値への影響に加え、安全性の観点も考慮して、標準採血法ガイドラインに基づく正しい採血法について概説する。尚、詳細について確認を要する場合はガイドライン（GP4-A3）を参照されたい。

## 必要物品

- 使い捨て手袋：原則として患者毎に使い捨てる。ラテックスアレルギーの患者や採血者には、ラテックス以外の材質のものを用いる。
- 真空採血管：検査項目に応じて、適切な添加物が入ったものを準備する（表 1）。
- 穿刺針：採血針（真空採血用の両方向針）、注射針、翼状針がある。針の太さは成人で 21G か 22G、乳幼児で 23G のものが一般的に用いられる。
- ホルダーまたは注射器：患者毎に使い捨てる。
- 分注用安全器材：注射器採血後に、採血管に分注する際に用いる。
- 皮膚の消毒薬：70% エタノール綿またはイソプロピルアルコール綿が一般的に用いられる。アルコール過敏症の患者にはポビドンヨード（イソジン® 等）、グルコン酸クロルヘキシジン（ヒビテン® 等）など、他の消毒薬を用いる。

**表 1　採血管に使用される主な添加物（文献 1 より改変）**

| | EDTA-2K、2Na | クエン酸 Na | ヘパリン Na<br>ヘパリン Li | NaF | 凝固促進剤<br>（シリカ、トロンビン） |
|---|---|---|---|---|---|
| 使用目的 | 血球数算定、細胞形態観察、細胞表面マーカー検査、遺伝子検査 | 凝固・線溶検査、血小板凝集能検査、赤血球沈降速度 | 血液培養、染色体検査、血液ガス、白血球機能検査、赤血球膜抵抗試験 | 血糖検査 | 生化学検査<br>免疫化学検査 |
| 使用方法・その他の注意 | 偽性血小板減少が生じうる。規定濃度以上では血球に形態変化が生じる。 | 凝固・線溶では<br>血液 9 容：1 容<br>赤沈では血液 4 容：1 容 | 血小板を凝集させることがある。遺伝子検査で PCR 反応を阻害する。 | 通常、EDTA、ヘパリンと共に用いる。 | 血液が十分凝固してから遠心する。 |

・鋭利器材用感染性廃棄容器：黄色いハザードマークを貼付する。
・その他：駆血帯、採血用腕枕、絆創膏、止血用のテープ、速乾性手指消毒薬など

## 採血管の順序

ガイドラインで推奨されているホルダー採血法における採血管の採取順序は、生化学⇒凝固・赤沈（または凝固・赤沈⇒生化学）⇒ヘパリン入り⇒血算⇒血糖　の順が一般的であるが、検査項目等に応じて適宜判断する。ホルダー採血法で連続して採取する場合、前の採血管の添加物のキャリーオーバーが問題になる場合がある。例として、凝固採血管中のクエン酸Naのキャリーオーバーによる Na 高値などがある。一方、凝固検査など採血量の影響が大きい検査項目があり、翼状針による採血ではデッドスペースを考慮し、一本目に凝固採血管を使用するのは避けるべきである。また、注射器採血法では、検体凝固の影響を考慮して凝固・赤沈⇒ヘパリン入り⇒血算⇒血糖⇒生化学　の順が推奨されている。詳細はガイドラインを参照されたい。

## 静脈採血法の選択

上肢の静脈からの採血には、真空（ホルダー）採血法と注射器採血法の 2 種類があり、それぞれに通常の直針と翼状針を使う方法がある。それぞれの利点・欠点について、**表 2** にまとめた。

最新版の標準採血法ガイドライン（GP4-A3）では、特別な理由がない限り、真空（ホルダー）採血法を用いることを推奨している。これは、主に針刺し損傷のリスクを低減することが目的である。注射器採血法を用いる場合は、分注時に必ず分注用安全器材を用いることが、同時に定められた。一方、通常の直針（注射針および採血針）と翼状針については、ガイドライン上推奨は定められておらず、施設の状況に応じて適切な採血法を選択してよいが、神経損傷の防止効果の面から、翼状針の使用が増加傾向にある[2) 3)]。

## 血管の選択

採血部位に関する注意点について、**表 3** に示した。

腕の神経の中で、正中神経は運動神経を含むため、そ

**表 2　各種採血法の利点と欠点（文献 1 より改変）**

| | ホルダー採血<br>（ホルダー＋採血針） | ホルダー採血<br>（ホルダー＋翼状針） | 注射器採血<br>（注射器＋注射針・翼状針） |
|---|---|---|---|
| 血管刺入の確認 | 採血管挿入時に確認 | 翼状針への血液流入で確認可能 | 注射針、翼状針への血液流入で確認可能 |
| 採血操作 | 採血管交換時に針先が動かないようホルダーを固定する必要がある | 針が動かないように手やテープで翼を固定する必要がある | 血液の吸引時に針が動かないようシリンジを固定する必要がある |
| 処理速度 | 最も短時間で行うことができる。 | 針の固定操作などにやや時間を要する | ホルダー採血に比べ時間を要する |
| 針刺しのリスク | 少ない | 針刺し防止機能の誤操作時にリスクがある | 採血管への分注時にリスクが大きい |
| 採血不成功の頻度＊ | 翼状針を用いた場合より高い | 採血針を用いた場合より低い | （データなし） |
| 患者の痛み等の不快感＊ | 翼状針を用いた場合より多い | 採血針を用いた場合より少ない | （データなし） |
| デッドスペース | 無いため、逆流のリスクがある | 大きいため、採血量の不足が問題となりうる | なし |
| 神経損傷の頻度＊＊ | 翼状針を用いた場合より多い | 採血針を用いた場合より少ない | （データなし） |

＊文献 2 より　＊＊文献 3 より

**表 3　注意すべき穿刺部位（文献 1 より改変）**

| 注意すべき穿刺部位 | 生じうる合併症・不具合 | 危険度 |
|---|---|---|
| 肘窩の尺側領域<br>肘窩遠位部（末梢側）の正中領域深部 | 正中神経障害 | ● |
| 手首の橈側 | 橈骨神経障害 | ▲ |
| 手首の手掌側 | 腱・動脈の損傷 | × |
| 乳房切除側の腕 | リンパ流鬱滞 | ▲ |
| 透析シャントのある腕 | シャント閉塞 | × |
| 重症アトピー性皮膚炎や火傷の部位 | 採血困難・消毒薬の刺激 | ▲ |
| 感染のある部位 | 血流感染 | × |
| 麻痺のある部位 | 感染・神経損傷など | × |
| 下肢の血管 | 血栓形成 | ▲ |
| 輸液ルートの近位部（中枢側）の静脈 | 輸液の混入による測定値の異常 | × |

●：合併症に注意して穿刺　▲：避けるべきだが、医師の許可があれば穿刺可能な場合あり　×：穿刺不可

の損傷により麻痺などの機能障害を生じることもあり、特に注意が必要である。尺側皮静脈の穿刺は正中神経の損傷の可能性が高いとされるが、肘正中皮静脈の穿刺でも深い部位での穿刺や腕のねじれ具合などによって正中神経を損傷することがある。また、上腕動脈の尺側一横指の領域には正中神経が走行している可能性が高いため、注意を要する[4]。

肘に容易に確認できる血管がない場合には、主要な神経の損傷のリスクが低い前腕や手背の血管を選択する。ただし、手首の橈側の静脈は近傍に橈骨神経の枝が走行していることから、可能な限り穿刺を避ける。また、手首の掌側も、腱や神経の損傷の可能性があるため、穿刺は禁じられている。

近年、乳癌の手術においては、大部分のリンパ節を温存する術式が一般的となり、従来の術式に比較して大幅にリンパ浮腫の発生リスクは減少した。それに伴い最近では、乳癌術後患者の患側の腕での採血はリンパ浮腫の危険因子にならないという報告が複数報告されている[5]。ただし、比較的エビデンスレベルの高い前向き研究において、乳癌術後患者の患側の腕での採血により、リンパ浮腫のリスクが2倍程度増加することが報告されている[6]。従って、現行のガイドライン（GP4-A3）では、乳癌術後患者の患側の腕での採血は避けるべきであるとしている。最新版の米国の採血法ガイドラインにおいても、上記の議論を勘案したうえで、乳癌術後患者の患側の腕での採血は避けるべきであるとしている[7]。ただし主治医から、施された術式を考慮して患側からの採血が可能である旨を伝えられている患者においては、採血可能であると判断してよいと考えられる。

## 真空（ホルダー）採血法の手順

以下に、採血針（直針）を用いた真空（ホルダー）採血法の手順を示し、各項についての注意点を述べる。翼状針や注射器を用いた採血手順もこれに準ずる。詳細はガイドライン（GP4-A3）を参照されたい。

**1. 採血の説明**

医師は検査項目、その意義と検査の必要性、採血に伴う合併症等について、口頭で、もしくは文書を用いて患者に説明し、少なくとも口頭で採血の同意を得ることが望ましい。

**2. 採血の指示**

採血の指示には、患者の姓名、年齢、ID 番号、採血年月日、医師名、連絡先、医療機関名、検査項目などの情報が含まれなければならない。

**3. 採血管の準備とラベルの確認**

採血者は採血前に採血管のラベルの記載内容（姓名・ID 番号など）を検査依頼書と照合し確認する。

**4. 必要物品の準備**

採血者は、前述した必要物品を準備する。

**5. 患者の確認**

採血者は、採血前に患者自身に姓名を述べてもらう。同姓同名などによる取り違えを最小限に抑えるため、ID 番号または誕生日などを少なくとも一つ併せ確認することが望ましい。

**6. 患者への必要事項の確認**

採血者は以下の項目について採血前に患者に確認する。

① 過敏症・アレルギーの有無（消毒薬、ラテックスなど）
② 血管迷走神経反応（VVR）の既往
③ 採血を希望しない部位
④ 食事摂取についての指示などの採血条件が守られていること

抗凝固薬・抗血小板薬の服用についても、採血終了時までに確認する。

**7. 手袋の装着**

採血者は流水と石鹸による手洗いまたはアルコール擦式手指消毒薬による手指消毒を行った後、両手に手袋を装着する。手袋は患者毎に交換する。

**8. 穿刺血管の選択**

・肘窩部の肘正中皮静脈、橈側皮静脈、尺側皮静脈のいずれかの血管のうち、なるべく太くて、浅く、弾力のある血管を選択する。
・肘正中皮静脈、尺側皮静脈では、付近を正中神経が走行している。正中神経の損傷では、感覚障害に加えて運動障害を生じるなど重症となる可能性があり、特に注意を要する。
・両側の肘窩部に採血可能な血管がない場合には、前腕または手背の静脈を用いる。

**9. 患者の姿勢**

・通常、外来患者は座位で、入院患者は臥位で採血を行う。
・採血時に気分不快や意識消失を生じた既往のある患者では、臥位での採血が安全である。
・レニンなど、体位により大きな変動がある検査項目では、一般的に臥位で採血を行う。

**10. 駆血**

駆血帯は穿刺部位の 7 ～ 10 cm 程度中枢側に巻く。強さは、40 mmHg 程度が適切とされる。
長時間駆血帯を装着したままにしておくと、測定値に影響が生じる場合がある。1 分以内であれば、測定値への影響はわずかである。

**11. 血管を怒張させる手技**

患者が採血される側の手を軽く握ることにより、血管の怒張が促進される効果がある。何度も手を握ったり開いたりを繰り返す動作（パンピング）は、カリウム値に

影響を与える可能性があるため、カリウムの測定時には避ける。

**12. 穿刺部位の皮膚の消毒**

・約 80% のエタノールまたは約 70 % のイソプロピルアルコールを含ませた綿を用いて消毒する。消毒液が自然乾燥するまで穿刺を待つ。
・アルコールに対する過敏症がある場合は、グルコン酸クロルヘキシジン、ポビドンヨードなど他の消毒薬を用いる。

13. 採血針の刺入

・親指で穿刺部位の 3 ～ 5 cm 末梢側を軽く押さえて皮膚を緊張させる。
・針を血管の走行に沿って刺入する。深部の血管以外は通常皮膚に対して 20 度以下の角度で十分穿刺可能である。

14. 採血管の差し込みと抜去

・ホルダーをしっかり保持して採血管を差し込む。採血管内への血液の流入が停止したら速やかに採血管をホルダーから抜去する。

15. 採血管の本数および採血量

1 本の採血針により採血する採血管本数は原則 10 本までとする。

16. 採血管の転倒混和

採血管は、5 回以上確実に転倒混和する。

17. 駆血帯の解除

駆血帯の解除は、最後の採血管をホルダーから抜去した後、針を抜去する前に行う。

18. 採血針の抜去

・針を抜去したら速やかに消毒綿やガーゼ等で穿刺部位を強く圧迫する。
・抜去後の針は、リキャップしてはならない。

19. 採血針とホルダーの廃棄

採血針はホルダーから外さずそのまま一体で直接、鋭利器材用の感染性廃棄容器に廃棄する。

20. 止血

・通常の患者では、5 分間程度、穿刺部位を圧迫する。
・原病や抗凝固薬・抗血小板薬の服用などにより出血傾向がある患者には長めに圧迫する。

## 採血合併症とその予防・対応

表 4 に、主な採血合併症の病態、対応法、予防法をまとめた。採血を行う際には、これらの合併症について熟知し、標準採血法に基づいてできる限り合併症を回避する必要がある。

## おわりに

以上、標準採血法ガイドラインに基づいた安全な採血法について述べた。細心の注意を払っても採血合併症をゼロにすることは至難の技であるが、標準採血法ガイドラインにできる限り基づいた採血法を施行しているこ

**表 4　主な採血合併症**

| | 疫学 | 病態 | 症状 | 対応法 | 予防法 |
|---|---|---|---|---|---|
| 神経損傷 | 約 1 万 ～10 万回の穿刺に 1 回 | 肘窩部：正中神経、前腕外側・内側皮神経の障害<br>手首：橈骨神経浅枝の障害 | 正中神経：1～4 指の痛み・しびれ、拇指の運動障害<br>その他の神経：支配領域の痛み・しびれ | 保存的（腕の安静など） | ・深い位置の尺側・正中皮静脈の穿刺を避ける。<br>・手首の橈側の静脈の穿刺を避ける。<br>・浅い角度での穿刺<br>・前腕・手背の静脈の穿刺<br>・翼状針の使用 |
| 血管迷走神経反応（vasovagal reaction, VVR） | 0.01% ～ 1%<br>男女差は不明 | 迷走神経の興奮に伴う血圧の低下、徐脈により脳への酸素供給が不足 | 気分不快、冷汗、失神、失禁、けいれん | 仰臥位で足を上げる。 | ・事前に適量の水分摂取<br>・リラックスできる環境作り<br>・楽な服装にする。<br>・仰臥位での採血<br>・口すぼめ呼吸<br>・大腿・下腿・足首の運動 |
| 感染症 | 不明 | ・消毒不十分による皮膚常在菌の感染<br>・術者の手、ホルダー等に付着した血液を介したウイルス感染 | （病原体の種類による） | （病原体の種類による） | ・皮膚の十分な消毒<br>・手袋を患者毎に交換<br>・ホルダー・注射器・針・採血管を単回使用<br>・血液逆流防止 |
| 皮下出血 | 抗血小板薬、抗凝固薬内服中の患者で多い。 | 不十分な止血で生じる | ・皮下血腫<br>・高度の場合コンパートメント症候群 | ・保存的治療<br>・高度な場合は血腫除去 | ・5 分間確実に止血<br>・抗血小板薬、抗凝固薬内服中は長く止血<br>・動脈誤穿刺を避ける |
| アレルギー・過敏症 | 不明 | 消毒薬、ラテックスなどに対するアレルギー | ・発疹、かゆみ<br>・重度ではアナフィラキシーショック | ・抗ヒスタミン薬・ステロイドの外用・内服<br>・アナフィラキシーにはアドレナリン筋注 | ・採血前に消毒薬・ラテックスのアレルギーの有無を確認<br>・該当者には、別の材料を用いた製品を使用 |

と、また合併症への対応を定めた施設内のマニュアルを予め作成し、万が一合併症が生じたときはそれに従って対応することが、採血に起因した患者トラブルを限りなく低減させることにつながる。また、不適切な採血法は検査過誤の原因となり得ることから、標準採血法の遵守は正確な検査データを得るためにも必要不可欠であることを認識すべきである。

### 参考文献


1）日本臨床検査標準協議会編 . 標準採血法ガイドライン（GP4-A3）. 東京 : 学術広告社 ; 2019.

2）Hefler L, Grimm C, Leodolter S, et al. To butterfly or to needle: the pilot phase. Ann Intern Med 2004; 140（11）: 935-6.

3）Ohnishi H, Watanabe M, Watanabe T. Butterfly needles reduce the incidence of nerve injury during phlebotomy. Arch Pathol Lab Med 2012; 136（4）: 352.

4）Ohnishi H, Urata T, Kishino T, et al. A novel maneuver to prevent median nerve injury in phlebotomy. Ann Intern Med 2009; 151（4）: 290-1.

5）Ferguson CM, Swaroop MN, Horick N, et al. Impact of ipsilateral blood draws, injections, blood pressure measurements, and air travel on the risk of lymphedema for patients treated for breast cancer. J Clin Oncol 2016; 34（7）: 691-8.

6）Kilbreath SL, Refshauge KM, Beith JM, Ward LC, et al. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer: A large prospective cohort. Breast 2016; 28: 29-36.

7）Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens; Approved Standard-Seventh Edition. CLSI document GP41. Replaces GP41-A6 : 2017.

JSLM 2021

# 基準範囲・臨床判断値

**要　旨**

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

**キーワード**　**個体内変動、カットオフ値、患者対照研究、健診基準値**

## 基準範囲　reference interval

### A. 基準範囲の定義

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

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

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

### B. 基準個体の選別と潜在病態の除外

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

CLSI の指針では、対象の選択は募集時に問診票により健康状態からの逸脱をチェックすることになっているが、決して明確な健康基準があるわけではない。実際上、健常者から注意して除外すべき潜在的な病態は検査項目毎に異なるが、頻度の高い代謝症候群、糖尿病、鉄欠乏性貧血などは、採血・測定後に 2 次除外する必要がある。そこで考えられた対応法が潜在異常値除外（LAVE）法で、多数の検査が同時に測定されている場合、検査値の相互関連性を利用して、潜在病態を除外することにより、基準範囲設定値を最適化する方法である（図 1）[2)〜5)]。

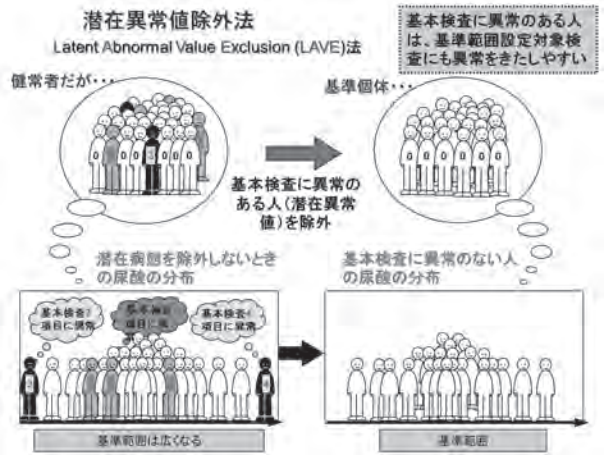



**図 1　潜在異常値除外法の原理**

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

**C. 採血条件の制御**

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

**D. 基準値の変動要因の解析と層別化**

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

**E. 基準範囲の統計学的設定法**

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

しかし実際には、調整 Box-Cox 式によるべき乗変換法を用いれば、ほとんど全ての臨床検査値は正規分布に変換できる[4]。従って、パラメトリック（P）法すなわち、変換後分布の平均値± 1.96 標準偏差域を求め、その上下限値を逆変換することで、基準範囲を的確に設定できる（図 2）。

**F. 共用基準範囲の必要性と設定方法の調和化**

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

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

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

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

2014 年の 5 ヵ国のデータを用いた中間解析では、代謝関連検査、筋肉マーカや炎症マーカ検査では、LAVE 法利用の有効性が確認された。また、極端値が存在する場合、P 法では分布の中央部を重視した回帰処理を行い、正規変換後に mean ± 2.57SD（分布の両端 1%）の切断を行うため、NP 法とは異なりそれらの影響を受けにく

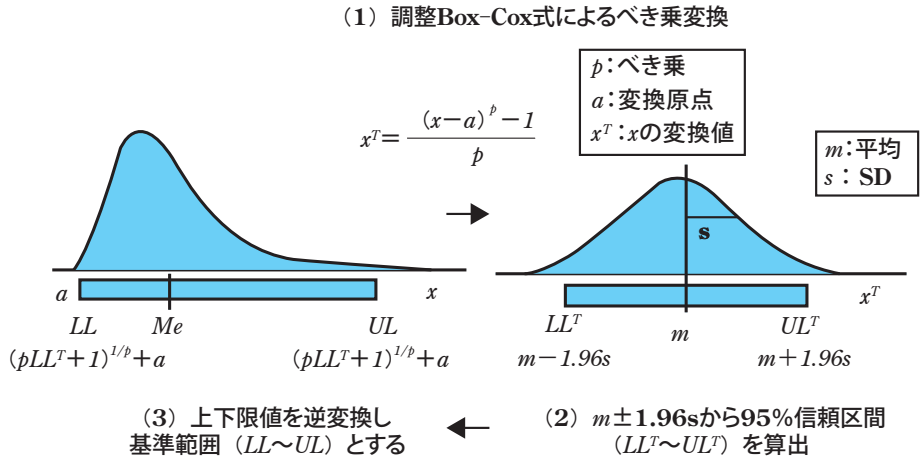



**図 2　パラメトリック法による基準範囲設定手順**

## 表 1　日本の共用基準範囲

| Item | Unit | 男女差指数 | 男女 n | 男女 下限 | 男女 中間値 | 男女 上限 | 男性 n | 男性 下限 | 男性 中間値 | 男性 上限 | 設定基準 | 閉経 | 女性 n | 女性 下限 | 女性 中間値 | 女性 上限 | 設定基準 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WBC | $10^3/\mu L$ | 0.13 | 3944 | 3.3 | 5.4 | 8.6 | 1749 | 3.5 | 5.5 | 8.7 | (4) | | 2195 | 3.2 | 5.3 | 8.6 | (4) |
| RBC | $10^6/\mu L$ | 1.17 | 4046 | 3.93 | 4.60 | 5.52 | 1790 | 4.35 | 4.95 | 5.55 | (4) | | 2256 | 3.86 | 4.38 | 4.92 | (4) |
| Hb | g/dL | 1.49 | 4070 | 11.8 | 14.0 | 17.0 | 1799 | 13.7 | 15.3 | 16.8 | (4) | | 2271 | 11.6 | 13.2 | 14.8 | (4) |
| Ht | % | 1.39 | 4071 | 35.9 | 41.9 | 50.5 | 1796 | 40.7 | 45.3 | 50.1 | (4) | | 2274 | 35.1 | 39.8 | 44.4 | (4) |
| MCV | fL | 0.21 | 4053 | 83.6 | 91.3 | 98.2 | 1792 | 84.6 | 91.5 | 98.6 | (4) | | 2258 | 83.2 | 91.0 | 97.8 | (4) |
| MCH | pg | 0.11 | 4077 | 27.5 | 30.6 | 33.2 | 1801 | 28.3 | 30.9 | 33.4 | (4) | | 2277 | 26.9 | 30.3 | 32.9 | (4) |
| MCHC | % | 0.19 | 4021 | 31.7 | 33.5 | 35.3 | 1773 | 32.0 | 33.8 | 35.4 | (4) | | 2248 | 31.5 | 33.3 | 35.0 | (4) |
| PLT | $10^3/\mu L$ | 0.18 | 3977 | 158 | 236 | 348 | 1762 | 157 | 231 | 346 | (4) | | 2219 | 160 | 241 | 353 | (4) |
| TP | g/dL | 0.02 | 5188 | 6.6 | 7.3 | 8.1 | 2286 | 6.6 | 7.3 | 8.1 | (1) | | 2901 | 6.6 | 7.3 | 8.1 | (1) |
| Alb | g/dL | 0.19 | 5232 | 4.1 | 4.6 | 5.1 | 2311 | 4.2 | 4.7 | 5.2 | (1) | | 2921 | 4.0 | 4.5 | 5.1 | (1) |
| Glb | g/dL | 0.08 | 5235 | 2.2 | 2.8 | 3.4 | 2303 | 2.1 | 2.7 | 3.3 | (1) | | 2933 | 2.2 | 2.8 | 3.5 | (1) |
| A/G | | 0.41 | 5404 | 1.32 | 1.71 | 2.23 | 2373 | 1.38 | 1.79 | 2.31 | (1) | | 3028 | 1.30 | 1.65 | 2.13 | (1) |
| UN | mg/dL | 0.35 | 5179 | 8 | 12 | 20 | 2275 | 9 | 13 | 21 | (1) | | 2878 | 8 | 12 | 19 | (1) |
| CRE | mg/dL | 1.62 | 5188 | 0.49 | 0.70 | 1.08 | 2281 | 0.65 | 0.84 | 1.07 | (1) | | 2899 | 0.46 | 0.62 | 0.79 | (1) |
| UA | mg/dL | 1.25 | 3442 | 2.8 | 4.6 | 7.8 | 1479 | 3.7 | 5.8 | 7.8 | (2) | | 1962 | 2.6 | 4.0 | 5.5 | (2) |
| Na | mmol/L | 0.44 | 5019 | 138 | 141 | 145 | 2225 | 138 | 142 | 146 | (1) | | 2788 | 137 | 141 | 145 | (1) |
| K | mmol/L | 0.24 | 5178 | 3.6 | 4.1 | 4.8 | 2284 | 3.7 | 4.2 | 4.8 | (1) | | 2895 | 3.6 | 4.1 | 4.7 | (1) |
| Cl | mmol/L | 0.18 | 5001 | 101 | 104 | 108 | 2174 | 100 | 104 | 108 | (1) | | 2827 | 101 | 105 | 108 | (1) |
| Ca | mg/dL | 0.32 | 4923 | 8.8 | 9.4 | 10.1 | 2138 | 8.9 | 9.5 | 10.1 | (1) | | 2784 | 8.7 | 9.3 | 10.0 | (1) |
| IP | mg/dL | 0.36 | 5188 | 2.7 | 3.7 | 4.6 | 2285 | 2.6 | 3.5 | 4.5 | (1) | | 2901 | 2.9 | 3.8 | 4.7 | (1) |
| Glu | mg/dL | 0.35 | 2972 | 73 | 91 | 109 | 1206 | 75 | 93 | 113 | (1) | | 1769 | 71 | 89 | 105 | (1) |
| TG | mg/dL | 0.61 | 3142 | 33 | 65 | 172 | 1312 | 40 | 83 | 234 | (2) | all | 1855 | 30 | 57 | 117 | (1) |
| | | | | | | | | | | | | 前 | 1072 | 30 | 55 | 113 | |
| | | | | | | | | | | | | 後 | 801 | 37 | 69 | 159 | |
| TC | mg/dL | 0.00 | 3397 | 142 | 189 | 248 | 1451 | 140 | 191 | 250 | (2) | all | 1946 | 143 | 188 | 246 | (1) |
| | | | | | | | | | | | | 前 | 1142 | 137 | 182 | 242 | |
| | | | | | | | | | | | | 後 | 868 | 161 | 212 | 276 | |
| HDL-C | mg/dL | 0.63 | 5152 | 41 | 65 | 100 | 2262 | 38 | 58 | 90 | (1) | | 2885 | 48 | 71 | 103 | (1) |
| LDL-C | mg/dL | 0.24 | 3068 | 65 | 106 | 163 | 1344 | 70 | 112 | 172 | (2) | all | 1723 | 63 | 101 | 151 | (1) |
| | | | | | | | | | | | | 前 | 1055 | 62 | 98 | 149 | |
| | | | | | | | | | | | | 後 | 806 | 73 | 122 | 178 | |
| TB | mg/dL | 0.16 | 3329 | 0.4 | 0.8 | 1.5 | 1413 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | (1) | | 1916 | 0.4 | 0.7 | 1.4 | (1) |
| AST | U/L | 0.36 | 5229 | 13 | 20 | 30 | 2307 | 14 | 21 | 32 | (1) | all | 2927 | 13 | 19 | 28 | (1) |
| | | | | | | | | | | | | 前 | 2057 | 12 | 18 | 26 | |
| | | | | | | | | | | | | 後 | 900 | 14 | 20 | 31 | |
| ALT | U/L | 0.69 | 3432 | 8 | 15 | 36 | 1477 | 10 | 19 | 42 | (2) | all | 1950 | 7 | 13 | 23 | (1) |
| | | | | | | | | | | | | 前 | 1147 | 7 | 13 | 24 | |
| | | | | | | | | | | | | 後 | 855 | 9 | 16 | 32 | |
| LD | U/L | 0.09 | 5217 | 124 | 165 | 222 | 2304 | 127 | 168 | 225 | (1) | all | 2910 | 123 | 163 | 220 | (1) |
| | | | | | | | | | | | | 前 | 2039 | 122 | 158 | 208 | |
| | | | | | | | | | | | | 後 | 881 | 137 | 178 | 240 | |
| ALP (IFCC) | U/L | 0.46 | 5095 | 38 | 66 | 113 | 2270 | 43 | 73 | 121 | (1) | 前 | 1987 | 35 | 57 | 93 | (1) |
| | | | | | | | | | | | | 後 | 869 | 40 | 71 | 123 | |
| γ-GT | U/L | 0.77 | 3400 | 9 | 19 | 47 | 1453 | 13 | 25 | 64 | (2) | all | 1956 | 9 | 16 | 32 | (1) |
| | | | | | | | | | | | | 前 | 1107 | 9 | 16 | 34 | |
| | | | | | | | | | | | | 後 | 849 | 10 | 19 | 53 | |
| ChE | U/L | 0.65 | 3099 | 208 | 311 | 469 | 1355 | 240 | 349 | 486 | (1) | all | 1741 | 201 | 286 | 421 | (1) |
| | | | | | | | | | | | | 前 | 1217 | 200 | 278 | 400 | |
| | | | | | | | | | | | | 後 | 525 | 211 | 312 | 463 | |
| AMY | U/L | 0.15 | 5132 | 44 | 77 | 132 | 2269 | 42 | 75 | 128 | (1) | | 2870 | 47 | 79 | 138 | (1) |
| CK | U/L | 0.77 | 5197 | 45 | 90 | 216 | 2292 | 59 | 113 | 248 | (1) | all | 2900 | 41 | 76 | 153 | (1) |
| | | | | | | | | | | | | 前 | 2023 | 40 | 73 | 138 | |
| | | | | | | | | | | | | 後 | 890 | 44 | 85 | 188 | |
| CRP | mg/dL | 0.19 | 3212 | 0.00 | 0.03 | 0.14 | 1376 | 0.00 | 0.04 | 0.16 | (2) | | 1838 | 0.00 | 0.02 | 0.14 | (2) |
| Fe | μg/dL | 0.31 | 4001 | 40 | 97 | 188 | 1832 | 51 | 103 | 190 | (3) | | 2173 | 33 | 91 | 179 | (3) |
| IgG | mg/dL | 0.27 | 4881 | 861 | 1245 | 1747 | 2115 | 839 | 1197 | 1678 | (1) | | 2756 | 906 | 1283 | 1793 | (1) |
| IgA | mg/dL | 0.15 | 4835 | 93 | 208 | 393 | 2083 | 98 | 219 | 414 | (1) | | 2745 | 91 | 199 | 371 | (1) |
| IgM | mg/dL | 0.71 | 4816 | 36 | 106 | 245 | 2094 | 33 | 81 | 183 | (1) | | 2725 | 50 | 128 | 269 | (1) |
| C3 | mg/dL | 0.19 | 2363 | 73 | 99 | 138 | 1082 | 74 | 103 | 140 | (1) | | 1280 | 72 | 97 | 135 | (1) |
| C4 | mg/dL | 0.19 | 2351 | 11 | 19 | 31 | 1079 | 12 | 20 | 32 | (1) | | 1272 | 11 | 18 | 30 | (1) |
| HbA1c | % | 0.08 | 2534 | 4.9 | 5.4 | 6.0 | 1078 | 5.0 | 5.5 | 6.1 | (1) | | 1454 | 4.9 | 5.4 | 6.0 | (1) |

共用基準範囲は男女差指数≧ 0.5 で男女別に設定され、採用部分を水色でマークした。しかし、0.5 未満でも男女差の程度に注意されたい。
ALP（IFCC）= 0.35 × ALP（JSCC） by JSCC（2020/11/13）設定基準（1）生化学の除外 a 基準項目の異常値数 1 つ以内
設定基準（2）BMI ≧ 26、飲酒量≧ 25 g を除外、かつ生化学の除外基準項目の異常値数 1 つ以内
設定基準（3）MCV ≦ 85 未満を除外、かつ生化学の除外基準項目の異常値数 1 つ以内
設定基準（4）血球項目内相互除外＋生化学の除外基準項目の異常値数 1 つ以内
生化学除外基準項目：Alb, Glb, UA, TG, TC, HDL-C, LDL-C, AST, ALT, LD, γ-GT, CK, CRP

いことが示された[5]。また、2016年の12ヵ国のデータに基づく中間解析では、P法の適用で求まる分布型を表わす、べき乗値が国によらず、検査項目毎にほぼ一定であることから、P法の信頼性が示された[9]。さらに、上記検査項目に対し、LAVE法の適用の必要性が確認された。一方、調和化プロトコルの採用と、共通パネル血清の比較測定による厳密な基準値の国際比較により、多くの検査で大きな国間差が示され、“世界共通”の基準範囲設定が可能な検査は限られることが示された。しかし最終的な判断は、残る8ヵ国のデータが出揃う2018年末以降になる。なお、設定に必要データ数については、米国でサブ解析が行われ、総数250以下では、基準範囲の精度が悪く、特にNP法でその傾向が強いことが示された[10]。

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

**G. 日本の共用基準範囲**

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

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

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

## 臨床判断値 clinical decision limits

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

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

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

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

**B. 治療閾値 therapeutic threshold**

治療閾値は、緊急検査等において、治療介入の必要性を示す限界値である。長期の臨床医学の経験則や症例集積研究で定まる。治療閾値の代表例は、腎不全に対し透析を施行すべきクレアチニン値、補正すべきカリウム値やカルシウム値などである（**図4**）。

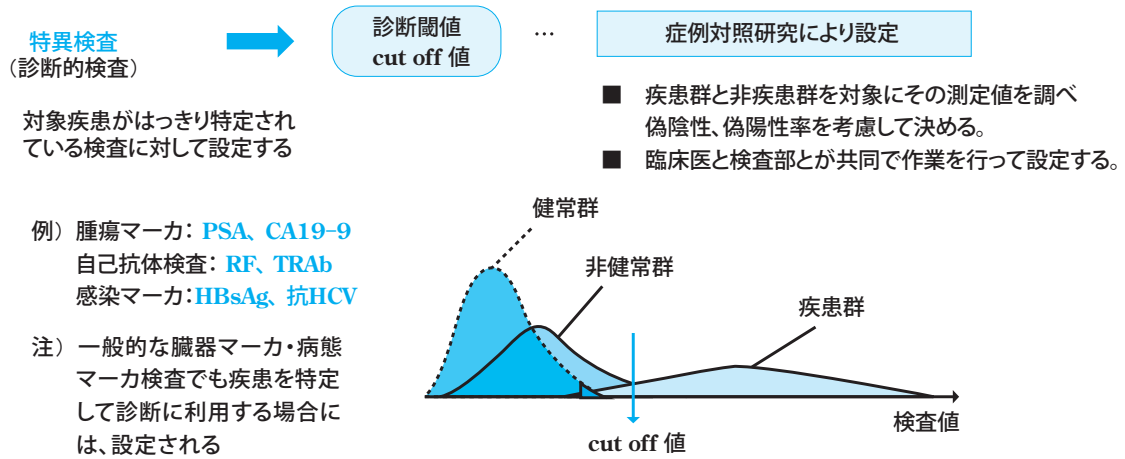



**図３　診断閾値の概念と設定法**

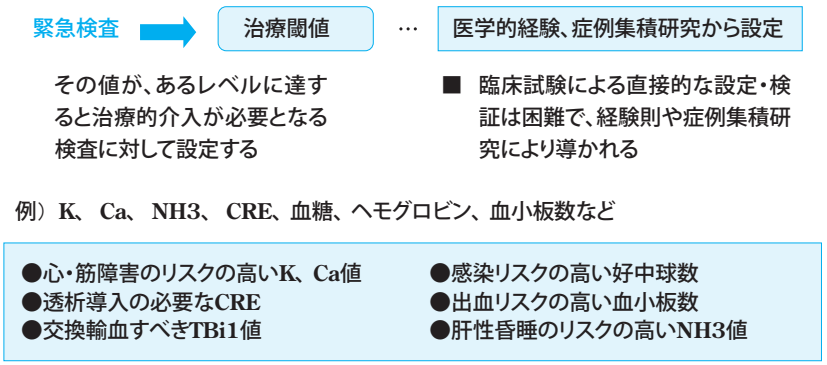



**図４　治療閾値の概念と設定例**

### C. 予防医学閾値 prophylactic threshold

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

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

## 基準範囲と臨床判断値の比較（表２）

### A. 設定のための研究デザイン

基準範囲は、健常者に生理的に認められ、その値がさまざまな病態で変化する体液成分の検査に対して設定される。化学スクリーニング検査、末梢血検査など、大多数の検査がその対象となる。その設定では、健常者から明らかな病気を持つ者（慢性・急性疾患で治療中）や生活習慣や身体計測値に極端な偏りを有するものを除外する形で基準個体を選別する。そして、その測定値の分布から基準範囲を導く。この研究デザインは、実地調査 field survey（対象集団から偏り無く標本抽出してその特性を分析する横断的研究）に該当する。基準範囲の設定は、臨床検査部門の重要な役割である。

三つの臨床判断値の設定に関わる研究デザインを整理すると次のようになる。

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

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

予防医学閾値は、生活習慣病などの頻度の多い疾患のリスク因子と見なされる検査に対して設定され、これには特定の疾患を将来起こしうる集団を経時的に観察し、検査値のレベルと発症率の関連を調査する必要がある。従って、

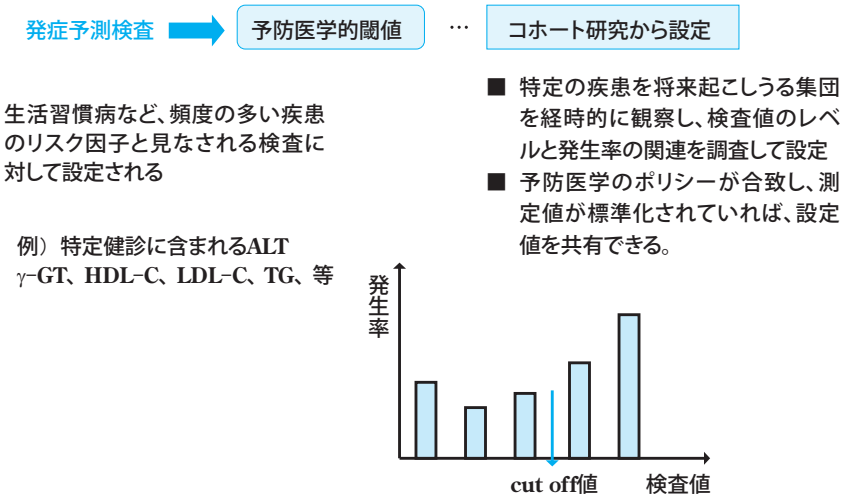



**図５　予防医学閾値の概念と設定法**

**表２　基準範囲と臨床判断値の比較**

| | 基準範囲 | 臨床判断値 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 診断閾値（カットオフ値） | 治療閾値 | 予防医学閾値（健診基準値） |
| 概　念 | 検査を判読する際の目安となる、健常者の測定値の分布幅。 | 特定の疾患群と非疾患群とを判別するための、検査の最適なカットオフ値。“最適”の目安は、検査実施のポリシー（有病率、偽陽性・偽陰性率のコストに依存）により変わる。 | 医学的な介入を必要とする検査の閾値。 | 疫学調査研究から将来の発症が予測され、予防医学的な見地から一定の対応が求められる検査の閾値。 |
| 設定値の一般性（対象疾患） | 設定値は特定の疾患の識別を前提としたものではなく、一般性を持つ。 | 設定値は、特定された疾患に対してのみ有効である。 | 検査値がそのレベルにあること自体が要介入病態であり、原疾患に依存しないという意味で一般性を持つ。 | 設定値は、特定された疾患に対してのみ有効である。 |
| 対象検査 | 健常者に生理的に認められ、その値が様々な病態で変化する検査（一般検査）に対して設定される。<br>なお、ホルモン検査は、対象疾患が限定される場合もあるが、生理的に認められるので、基準範囲が設定される。 | 検査が対象とする、病態がはっきり特定されており、それに対する特異的な検査（疾患特異検査）の場合に設定する。例えば、健常者では微量しか検出できない、腫瘍マーカ、自己抗体検査、感染マーカなど。<br>ただし、一般的な臓器マーカや病態マーカ検査でも、検査対象の疾患群を特定すれば設定できる。 | その値が、あるレベルに達すると治療的介入が必要となる検査。緊急検査の多くでその設定が必要となる。例えば、カルシウム、NH3、血糖、ヘモグロビン、血小板数など | 生活習慣病など、頻度の多い疾患のリスク因子と見なされる検査に対して設定される。例えば、ALT, γ-GT, LDL-コレステロール、中性脂肪、尿酸など。 |
| 設定対象集団（研究デザイン） | 健常者から一定の除外基準を設けて選別した基準個体（実地調査 field survey） | 特定の病態の有無を絶対的な基準（gold standard）で区別して集めた疾患群と非疾患群（症例対照研究） | なし。倫理的な観点から、臨床研究による直接的な設定・検証は困難で事例報告から判断。（症例集積研究） | 特定の疾患を将来起こしうる集団を経時的に観察し、検査値のレベルと発症率の関連を調査（コホート研究） |
| 算出法 | 基準個体の測定値の 95%信頼区間（測定値を正規分布に変換後、平均値±1.96 標準偏差を求め、その上下限値を逆変換して決定） | 検査の感度・特異度、疾患群の有病率、偽陽性・偽陰性のコストを考慮して設定 | 医学的経験則（多数の臨床事例から要介入と判断される検査の閾値を専門家が経験的に設定） | 検査値のレベルで層別化して求めた相対リスクから、専門家のコンセンサスで決定 |
| 設定値の共用性 | 測定値の標準化により設定値を共有できる。標準化されていない場合も、共通試料を比較測定し、回帰直線による変換を行えば、値の伝達は可能である。 | 設定値は、検査を利用する、施設の患者特性・ポリシーによって変化するため、そのまま共用できるとは限らない | 測定値の標準化により設定値を共用できる | 予防医学のポリシーが合致し、測定値が標準化されておれば、設定値を共用できる。 |

研究デザインはコホート研究の形をとる。その研究は当該領域の臨床医や疫学研究者により実施され、検査側の直接的な関与はない。

**B. 設定値の対象疾患**

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

**C. 設定値の共用性**

基準範囲は、測定値が標準化され、基準値に地域差がなければ共用可能である。

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

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

## 基準範囲と臨床判断値の相違点と利用上の注意

基準範囲と混同されやすいのは臨床判断値のうち予防医学閾値である。

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

**1）臨床判断値では、検査の変動要因は考慮されていない**

臨床判断値（予防医学閾値）は、その適用対象となる疾患の専門医が、臨床経験と疫学研究の結果に基づき、互いのコンセンサスとして決められる。よって、その値は信頼性が高く、状況によらず一律に適用すべきと考えがちである。ただ、検査値には明瞭な年齢差や性差が存在する。したがって、臨床判断値の意味が年齢・性でどのように異なるかが重要となるが、臨床指針では考慮されていない。この点は、図 6 の性別年齢変化図[16]に臨床判断値（水平破線）を記したので、確認されたい。また、食事・体位・ストレスなど採血前変動要因の制御法が明確に示されていない点にも注意が必要である。

**2）基準範囲の利用ではその設定条件を理解する**

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

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

**3）臨床判断値を超えるが基準範囲内の値の解釈**

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

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

**4）臨床判断値があれば基準範囲は不要か？**

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

もう一つ重要な観点は、臨床判断値が性差を考慮していないことに起因する問題である。TG の臨床判断値は 150 mg/dL で、それは女性の共用基準範囲上限値 117

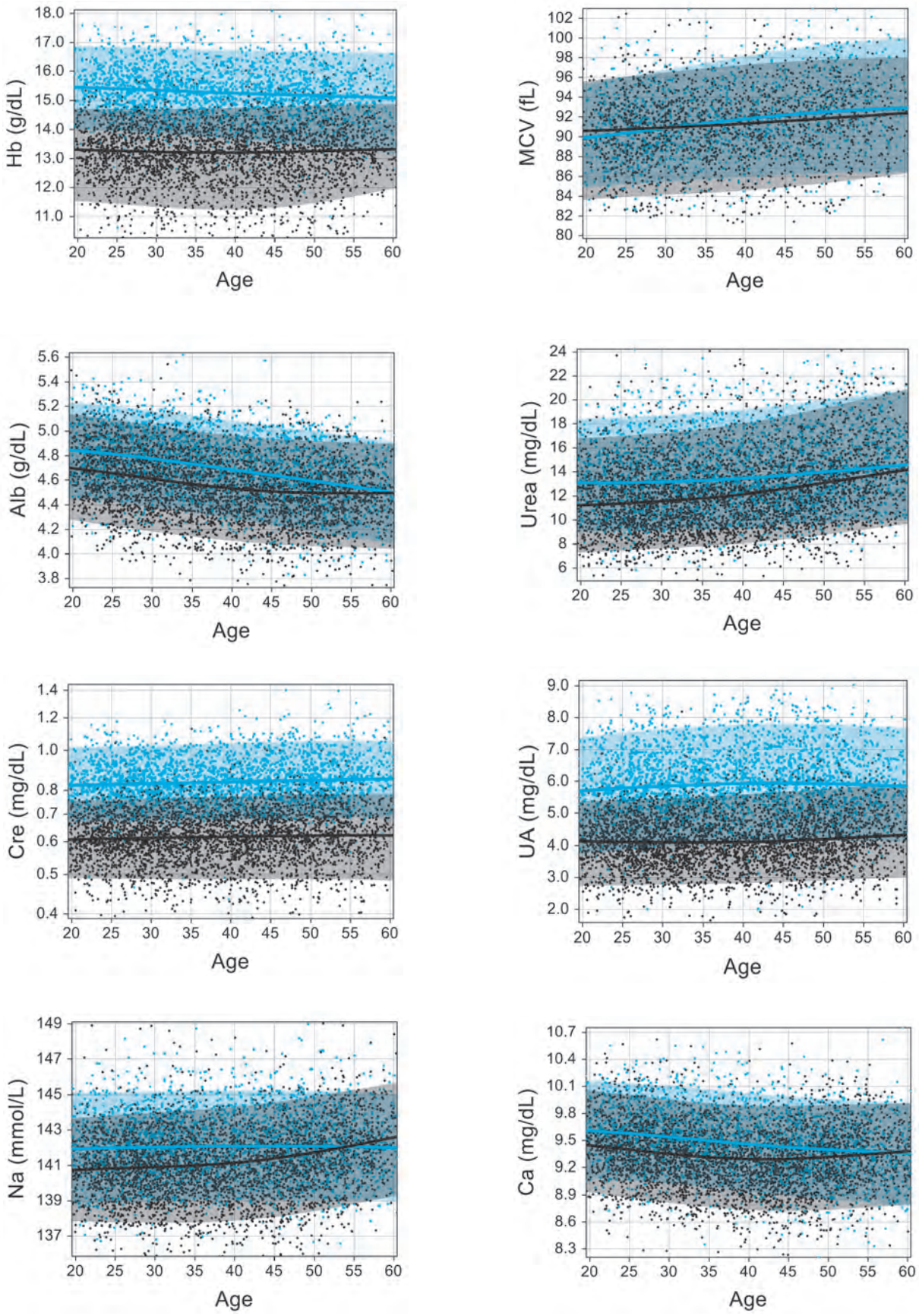
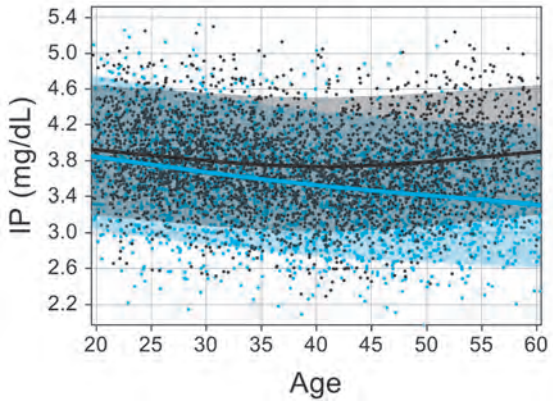
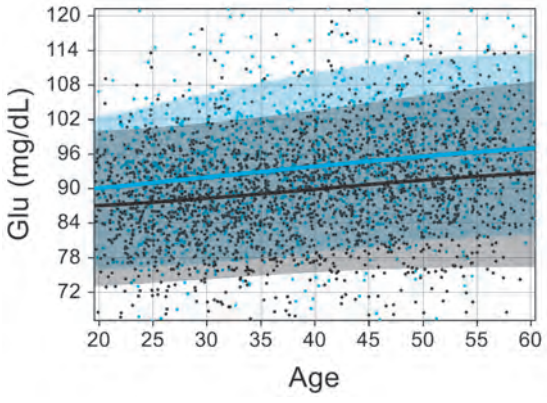


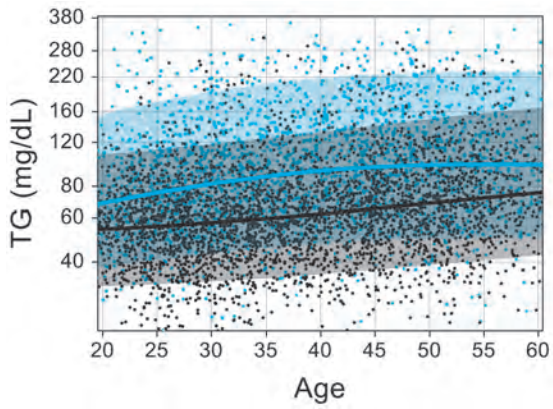

**図 6　基準値の性別・年齢変化**

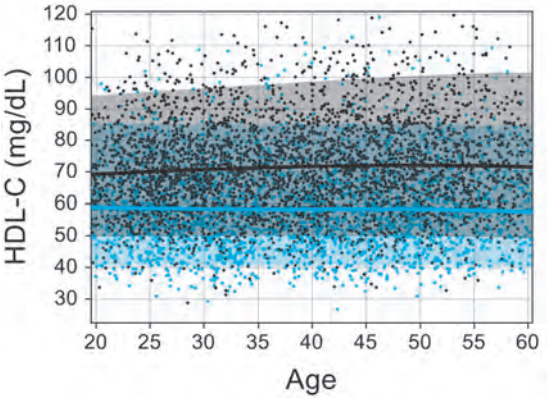
JSCC の共用基準範囲プロジェクトで得られたデータを男女別に、年齢と検査値の関係を、主要な 16 検査項目についてプロットした（男性：青、女性：黒）。この際、主要な検査値に異常のある個体を除外したため、実打点数は元の 6,350 点から約 15%減少している。各図中に、移動平均平滑加法で求めた各年齢の男女の中央値をそれぞれ青・黒の実線で、中央 90% の領域を青・灰色の背景色で記した。また、Glu、TG、LDL-C、HDL-C については、臨床判断値を黒の水平線（破線）で記した。

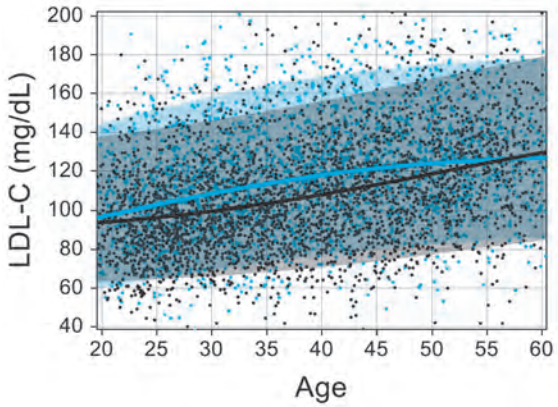
JSLM 2021

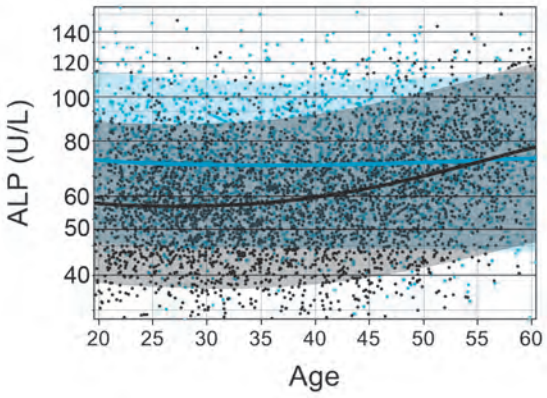

IP (mg/dL)
5.4
5.0
4.6
4.2
3.8
3.4
3.0
2.6
2.2
20 25 30 35 40 45 50 55 60
Age

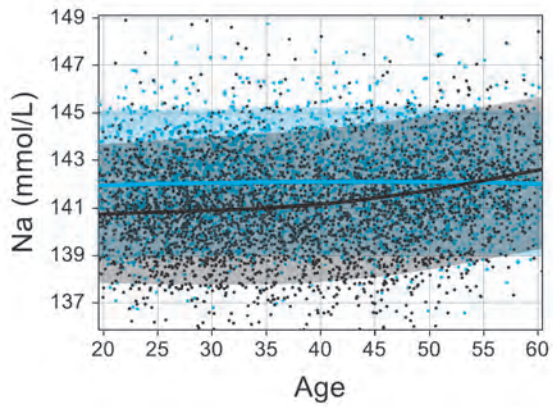

Glu (mg/dL)
120
114
108
102
96
90
84
78
72
20 25 30 35 40 45 50 55 60
Age

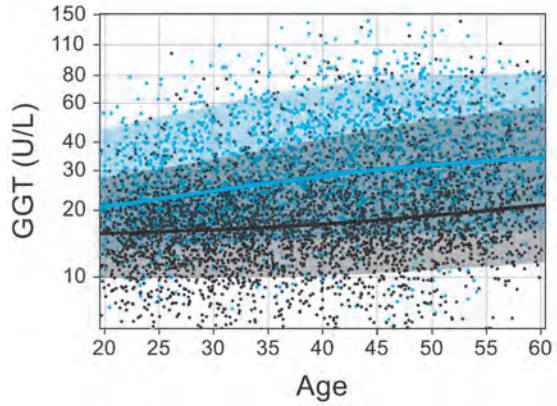

TG (mg/dL)
380
280
220
160
120
80
60
40
20 25 30 35 40 45 50 55 60
Age


HDL-C (mg/dL)
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20 25 30 35 40 45 50 55 60
Age


LDL-C (mg/dL)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20 25 30 35 40 45 50 55 60
Age


ALP (U/L)
140
120
100
80
60
50
40
20 25 30 35 40 45 50 55 60
Age


Na (mmol/L)
149
147
145
143
141
139
137
20 25 30 35 40 45 50 55 60
Age


GGT (U/L)
150
110
80
60
40
30
20
10
20 25 30 35 40 45 50 55 60
Age

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

## おわりに

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

## 参考文献


1）CLSI C28-A3: Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline — third edition — Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

2）Ichihara K, Kawai T: Determination of reference intervals for 13 plasma proteins based on IFCC international reference preparation (CRM470)and NCCLS proposed guideline (C28-P,1992): trial to select reference individuals by results of screening tests and application of maximal likelihood method. J Clin Lab Anal 1996;10:110-7

3）市原清志．潜在基準値法による日常検査情報の活用 . 臨床検査 2005; 49: 1471-85）

4）Ichihara K, Boyd J. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. Clin Chem Lab Med 2010; 48: 1537–1551**

5）Ichihara K. Statistical considerations for harmonization of the global multicenter study on reference values. Clin Chim Acta 2014; 432: 108–18,.

6）市原清志 , 河口勝憲．エビデンスに基づく検査診断実践マニュアル , 日本教育研究センター , 2011

7）Shimizu Y, Ichihara K, Kouguchi K. Time required for resetting postural effects on serum constituents in healthy individuals. Clin Chim Acta 2017; 472: 131-5.

8）Ozarda Y, Ichihara K, Barth J, Klee G. Protocol and standard operating procedures for common use in the worldwide multicenter study on reference values. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 1027-40 **

9）Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, et al. A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. Clin Chim Acta 2017; 467: 70-82 **

10）Klee G, Ichihara K, Ozarda Y, et al. Reference intervals: comparison of calculation methods and evaluation of procedures for merging reference measurements from two US medical centers. Am J Clin Path 2018; 150: 545-54.

11）Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, et al. A global multicenter study on reference values: 2. Exploration of sources of variation across the countries. Clin Chim Acta 2017; 467: 83-97 **

12）Ichihara K, Ceriotti F, TamTH, et al. The Asian project for collaborative derivation of reference intervals: (1) strategy and major results of standardized analytes. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 1429-42 **

13）Yamamoto Y, HosogayaS, et al. Nationwide multicenter study aimed at the establishment of common reference intervals for standardized clinical laboratory tests in Japan. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 1663-72.

14）Kinoshita S, Toyofuku M, Hamasaki N, et al., Standardization of laboratory data and establishment of reference intervals in the Fukuoka Prefecture: A Japanese Perspective. CIin Chem Lab Med 2001; 39: 256-26.

15）日本臨床検査標準化協議会基準範囲共用化委員会 . 日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲案 —解説と利用の手引き— https://www.jccls.org/wp-content/uploads/2020/11/public_20190222.pdf（Access: 2021/10/09）

16）Ichihara K, Yomamoto Y, Hotta T, et al. Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan. Ann Clin Biochem 2016; 53: 347-56.

17）Yamakado M, Ichihara K, Matsumoto Y, et al. Derivation of gender and age-specific reference intervals from fully normal Japanese individuals and the implications for

health screening. Clin Chim Acta 2015; 446: 105–14.

18）市原清志：エンザイムイムノアッセイにおける基準範囲ならびにカットオフ値の設定とその問題点．日本臨床 1995; 53: 2220–30.

19）山下静也．動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版．https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/107/1/107_73/_pdf/-char/ja （Access: 2021/10/09）

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

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

# 検査データの読み方と考え方

**要　旨**

**臨床検査には偽陽性や偽陰性が存在する。したがって、検査が陽性であれば疾患がある、陰性であれば疾患がないと直ちに結論することはできない。**

**診断的検査では、検査における偽りの出現頻度は感度・特異度、尤度比、ROC 曲線という診断特性指標として表わされる。これと患者の有疾患確率とを用いて、検査結果の意義を定量的に把握できる（仮説演繹法、オッズ・尤度比法）。**

**近年では、検査のエビデンスである診断特性情報が蓄積されてきており、検索も容易となった。しかし、その利用においては注意すべきピットフォールが存在する。**

**また、日常検査のように多目的に利用される検査は、その解釈が単純ではない。したがって、正しい判読にはトレーニングが必要であり、その方法としては Reversed Clinico-Pathological Conference（RCPC）が有効である。**

**キーワード**　感度・特異度、尤度比、検査前確率、検査後確率、reversed clinico-pathological conferenc（RCPC）

## はじめに

臨床検査は疾患の診断や重症度判定、予後予測、治療の有効性の判定など多様な病態判断に用いられる。しかし目的とする病態を 100% 正しく判別できる検査はほとんどなく、種々の要因による偽陽性や偽陰性が含まれる。したがって、検査結果を的確に解釈するためには、個々の検査が背景とする病態生理学的メカニズムの理解に加え、目的とする病態での検査値変動の頻度と程度、検査対象である被験者の背景因子など、さまざまな情報を統合した判断が必要になる。検査データの判読は医師としての知識と経験に基づく高度な専門的技術といえる。

しかし、個人の経験に基づく判断は時に先入観や固定観念により誤った方向に向かう危険性があり、新しい検査や経験の少ない病態では判断が困難となる。このような落とし穴に陥らないために、検査データを正しく解釈するプロセスを把握しておく必要がある。

## Step 1. 偽陽性と偽陰性の頻度を知る

病態診断に用いる検査（診断的検査）では、検査の診断特性は偽陽性・偽陰性の頻度で示される。これは図 1

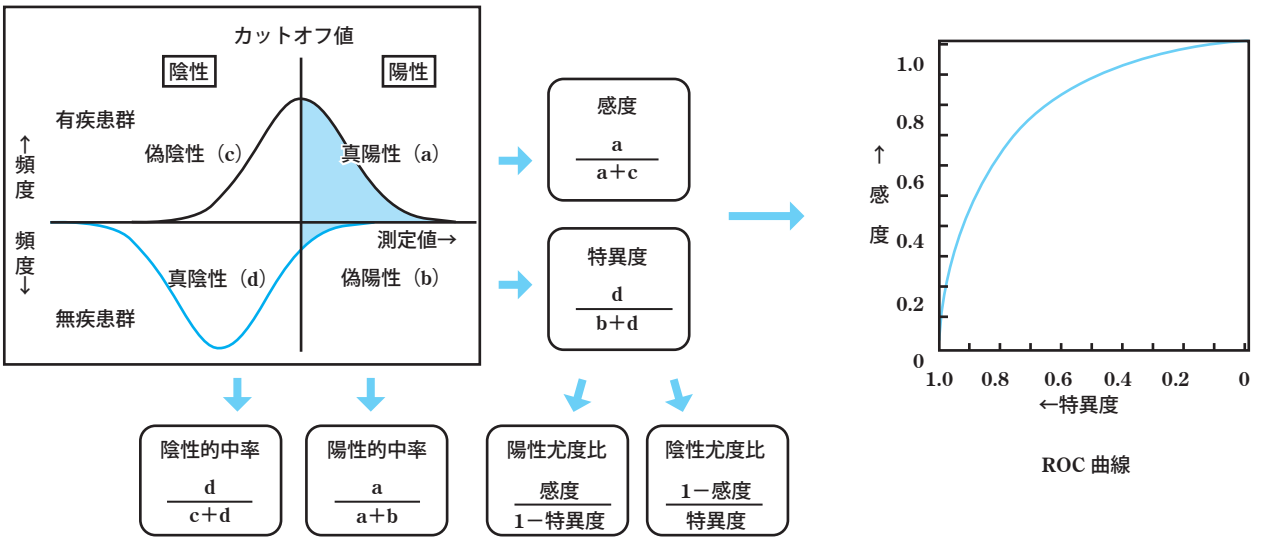



**図 1　検査の診断特性指標**

診断特性指標は定性的検査では感度と特異度、尤度比として求める。定量的検査ではカットオフ値による感度、特異度の変化をプロットした ROC 曲線が検査特性を示す。

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

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

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

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

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

## Step 2. 検査結果の的中率の特性を知る

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

的中率が感度・特異度と異なるのは、対象に占める有疾患者の割合（有病率）によりその値が大きく変動する点である。**図 2** に検査陽性の場合の的中率の有病率による変化を示した。

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

## Step 3. 診断プロセスを確率的に捉える

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

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

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

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

| 血清フェリチン値（ng/mL） | 鉄欠乏性貧血 | | 層別尤度比 |
|---|---|---|---|
| | あり | なし | |
| ＜ 15 | 474　（58.6%） | 20　（1.1%） | 51.9 |
| 15～25 | 117　（14.5%） | 29　（1.6%） | 8.83 |
| 25～35 | 58　（7.2%） | 50　（2.8%） | 2.54 |
| 35～45 | 36　（4.4%） | 43　（2.4%） | 1.83 |
| 45～100 | 76　（9.3%） | 308　（17.4%） | 0.53 |
| ≧ 100 | 48　（5.9%） | 1,320　（74.7%） | 0.08 |
| 計 | 809 人（100%） | 1,770 人（100%） | |

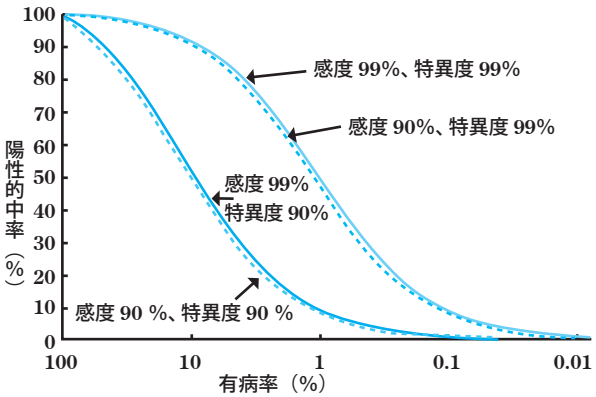



**図 2　有病率（検査前確率）による陽性的中率の変化**
診断能の優れた検査でも有病率が低くなると陽性予測値は低くなる。陽性予測値は特異度の高い検査ほど高く、感度の影響は少ない。

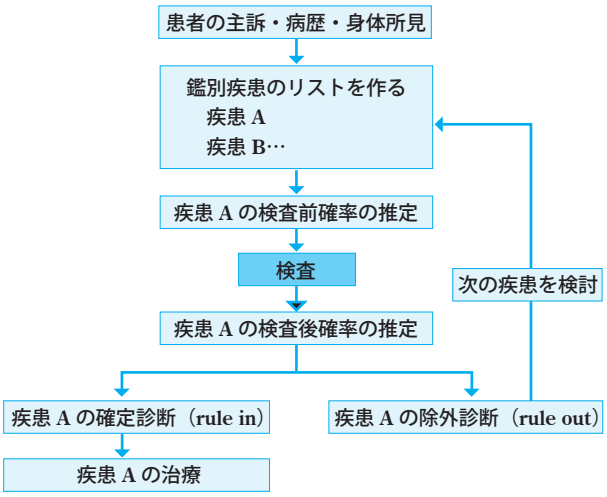



**図 3　仮説演繹法による診断プロセスの考え方**
**（文献 4 を改変）**

## Step 4. 検査後確率の推定に診断特性を使う

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

［検査後オッズ］＝［検査前オッズ］×［尤度比］

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

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

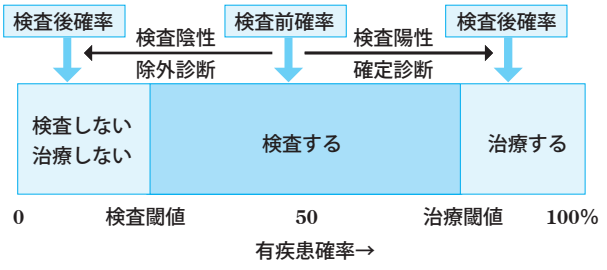



**図 4　検査による確率の変化**

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

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

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

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

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

## エビデンスを用いた検査解釈の注意点

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

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

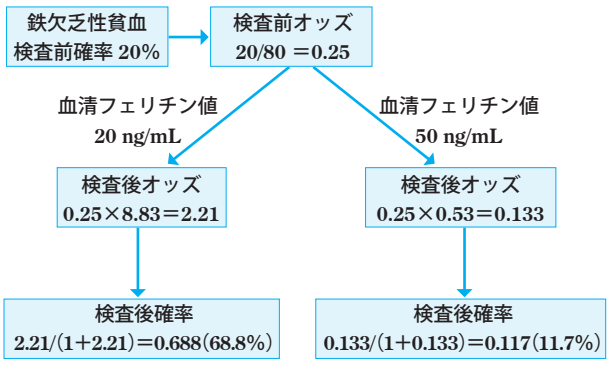



**図 5　オッズ・尤度比法による検査後確率の推定**

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

表２　エビデンスの利用時に確認すべきチェックポイント

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

特に注意すべき点は性・年齢・採取条件などによる検査値の生理的・生物学的変動の存在である。質が高いとされる２次峻別情報であっても検査値の変動要因として重要な生理的変動が考慮されていない場合が少なくない。

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

## エビデンスがない検査をどう判読するか

検査のエビデンスは新しい検査を中心に蓄積されているが、汎用される日常検査は利用目的が多様であることもあって具体的なエビデンスを欠くものが多い。したがって、その解釈は知識と経験に多分に依存する。しかし、最初に述べたような独りよがりの解釈とならないためには、適切な教育・学習の機会が必須と言える。そのトレーニング法としては reversed clinico-pathological conference（RCPC）が有効である。RCPC では、自らの検査値解釈と、提供される expert opinion、提示される病態との対応を比較、確認できる。その結果を検査値判読に生かすことで、効率よく日常検査の判読技術を Brush up できる。

### 参考文献

1）松尾収二 . 検査の診断能力の評価．臨床検査情報学．臨床病理レビュー 2000; 113: 34-53.
2）Straus SE, et al. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM, 5th ed. Amsterdam: Elsevier, 2018. 140-69.
3）Guyatt GH, et al. Laboratory Diagnosis of Iron-deficiency anemia: An overview. J Gen Intern Med 1992; 7(2): 145-53.
4）野口善令 . 検査のエビデンス．EBM ジャーナル 2007; 8(3): 348-56.
5）三宅一徳 . 今、臨床検査のエビデンスを見直す．臨床病理 2017; 65(9), 1046-50.

# 検体の保存安定性

**要　旨**

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

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

**実施の概要は、検体採取後、初回測定（通常測定）後に検体を分割し、その後、室温、4℃、－ 20℃、－ 80℃に保存し（血液検査項目は、室温と 4℃のみ）、各々の条件で保存した検体を、検体採取後 1 日目、3 日目、7 日目に融解して室温に戻してから測定した。検体融解などの取り扱い方法は統一し、測定は精確さが保証されている機器試薬を用いた。初回検査時のデータを基点として、保存後のデータ推移を解析した。**

**今回対象とした検査項目に関して、血清を試料とする検査項目は－ 80℃保存条件であればすべて 7 日目まで安定したデータが得られたが、これ以外の保存条件では、データの低下あるいは上昇を来す検査項目が存在した。また、検体ごとに変動率が異なることが確認され、検体固有の要因が存在する可能性があることに留意が必要である[1]。**

**キーワード**　**検体の質的変化、保存温度、保存期間、データ変動、適切な検体取扱い**

## A. 各検査項目における検体の保存安定性

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

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

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

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

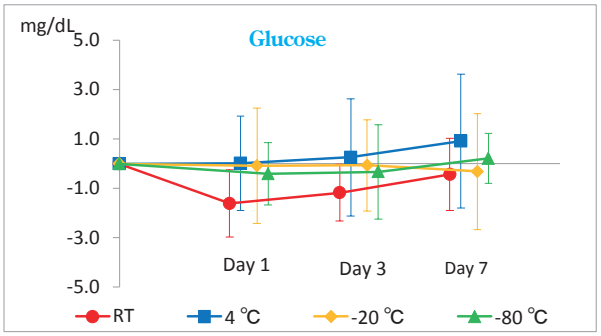
⑤免疫学的検査項目のうち AFP、CEA、PSA は、4 種の保存条件において 7 日目まで平均値は概ね安定していたが、エラスターゼ I とインスリンは室温保存における平均値が漸減し、検体ごとの変動率が経日的に拡大した。またフリー T4 は室温と 4℃保存において平均値がわずかに漸増した。

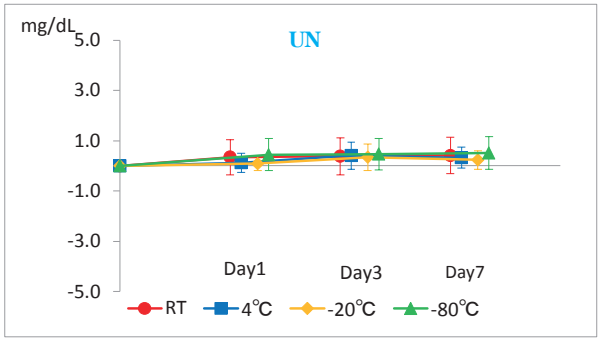
⑥尿蛋白定量は、4 種の保存条件において 7 日目まで平均値は概ね安定したデータであったが、尿糖では、室温保存で大きく低下する検体を認めた。

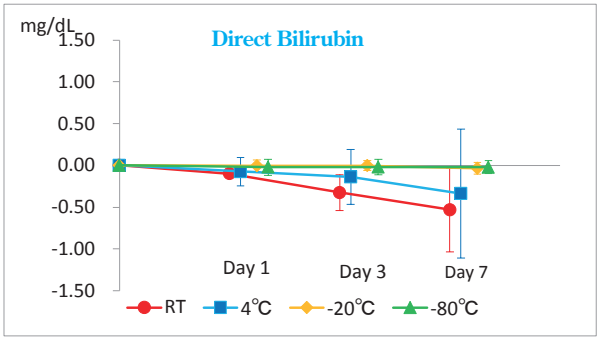
⑦赤血球数とヘモグロビンは 2 種の保存条件において平均値は概ね安定したデータであったが、血小板数と白血球数は 2 種の保存条件において 7 日目まで平均値は漸減し、検体ごとの変動率も経日的に拡大した。

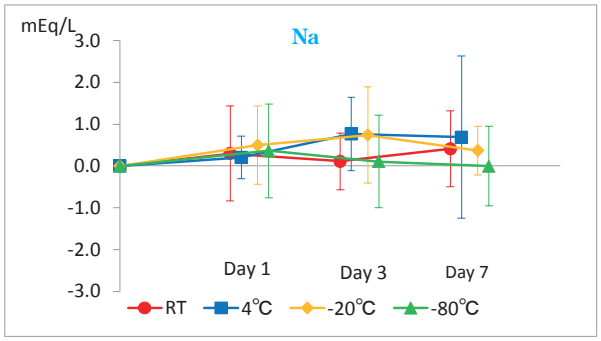
## B. 検体保存安定性の総括

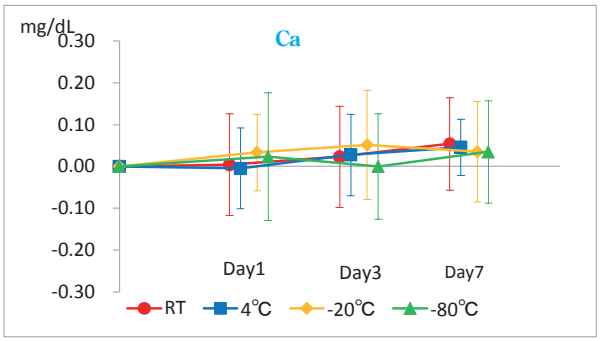
今回確認された血清を試料とする生化学検査項目と免疫検査項目および尿蛋白と尿糖については、－ 80℃の保存条件において 7 日目まで測定値が安定であったことから、－ 80℃での検体保存を原則とすることが望ましい。ただし、各医療機関検査室の設備状況がこれに伴わない場合、今回のデータを参考に、各施設における検体保存条件のもとで検体保存安定性を検証して、適切な検

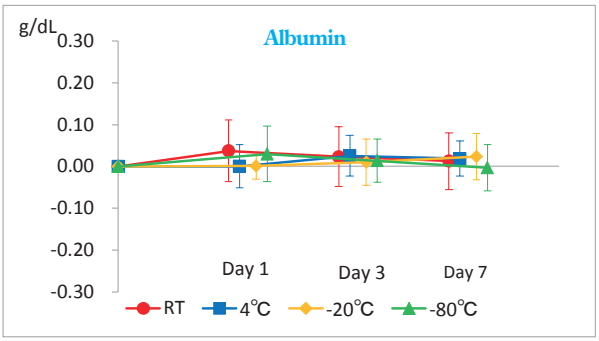

mg/dL
Glucose
5.0
3.0
1.0
-1.0
-3.0
-5.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4 ℃
-20 ℃
-80 ℃

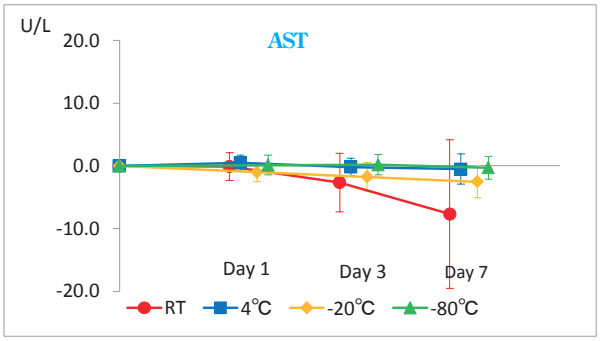

mg/dL
UN
5.0
3.0
1.0
-1.0
-3.0
-5.0
Day1
Day3
Day7
RT
4℃
-20℃
-80℃

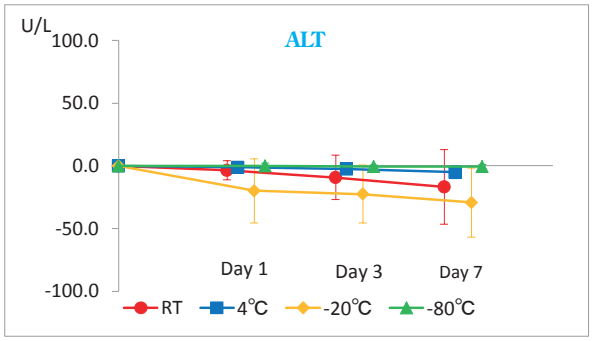

mg/dL
Direct Bilirubin
1.50
1.00
0.50
0.00
-0.50
-1.00
-1.50
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

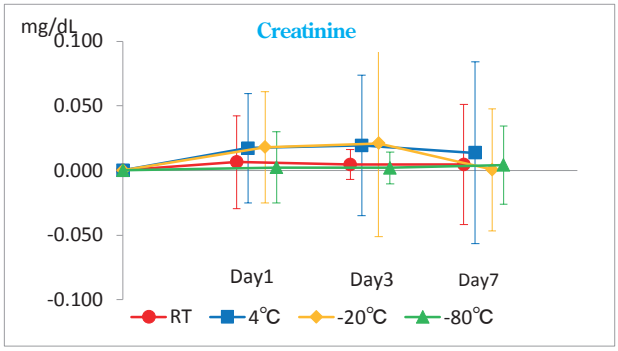

mEq/L
Na
3.0
2.0
1.0
0.0
-1.0
-2.0
-3.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

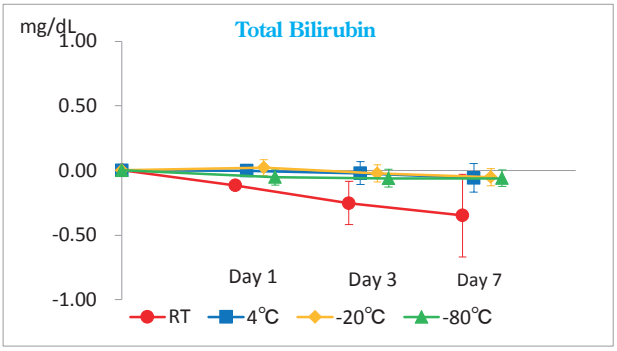

mg/dL
Ca
0.30
0.20
0.10
0.00
-0.10
-0.20
-0.30
Day1
Day3
Day7
RT
4℃
-20℃
-80℃

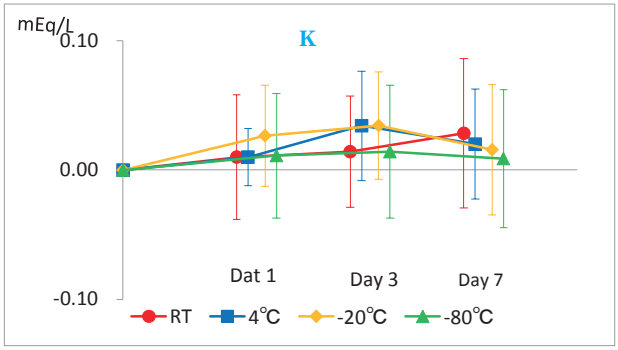

g/dL
Albumin
0.30
0.20
0.10
0.00
-0.10
-0.20
-0.30
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

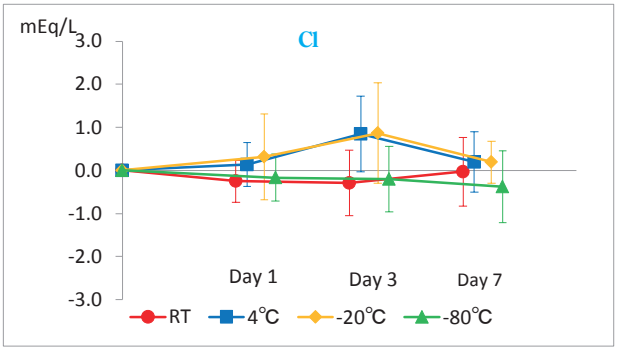

U/L
AST
20.0
10.0
0.0
-10.0
-20.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

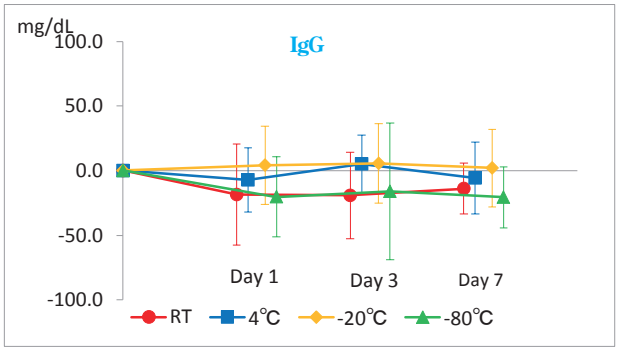

U/L
ALT
100.0
50.0
0.0
-50.0
-100.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

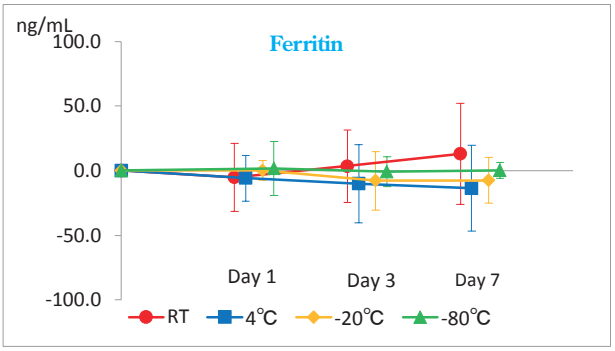

mg/dL
Creatinine
0.100
0.050
0.000
-0.050
-0.100
Day1
Day3
Day7
RT
4℃
-20℃
-80℃

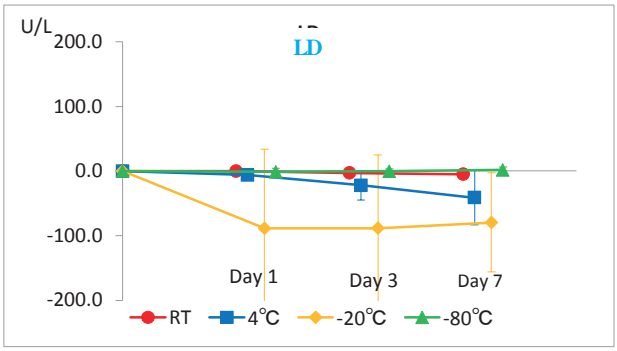

mg/dL
Total Bilirubin
1.00
0.50
0.00
-0.50
-1.00
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

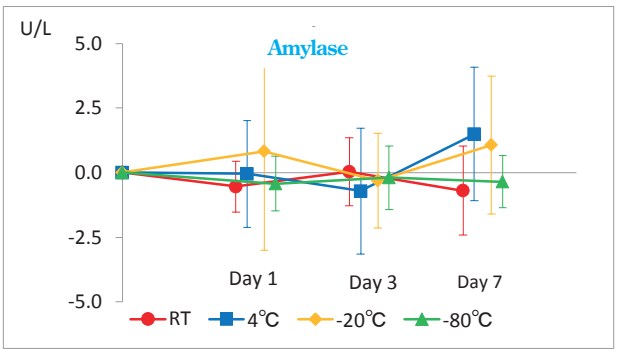

mEq/L
K
0.10
0.00
-0.10
Dat 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

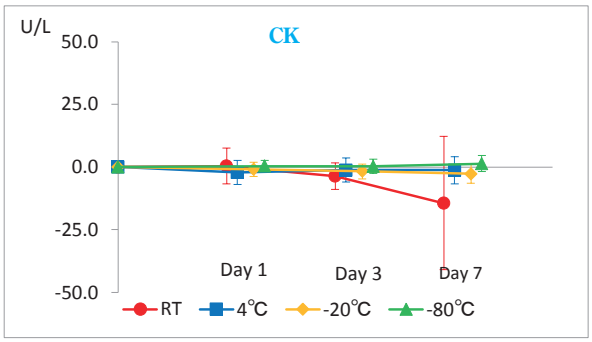

mEq/L
Cl
3.0
2.0
1.0
0.0
-1.0
-2.0
-3.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

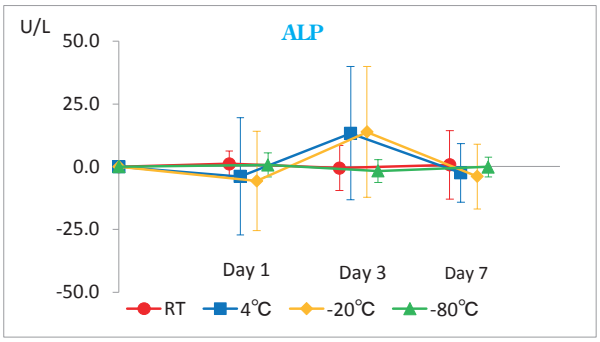

mg/dL
IgG
100.0
50.0
0.0
-50.0
-100.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

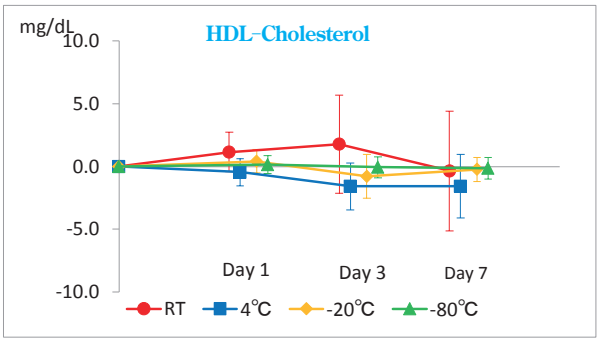

ng/mL
Ferritin
100.0
50.0
0.0
-50.0
-100.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

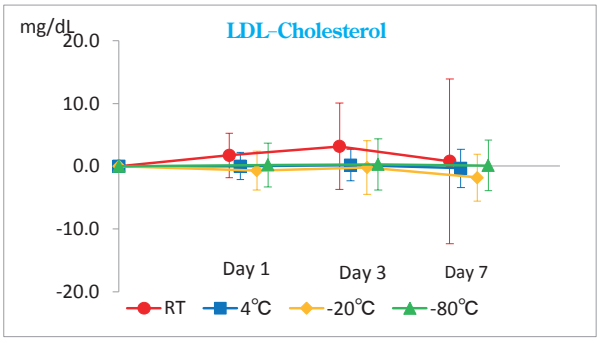

U/L
LD
200.0
100.0
0.0
-100.0
-200.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

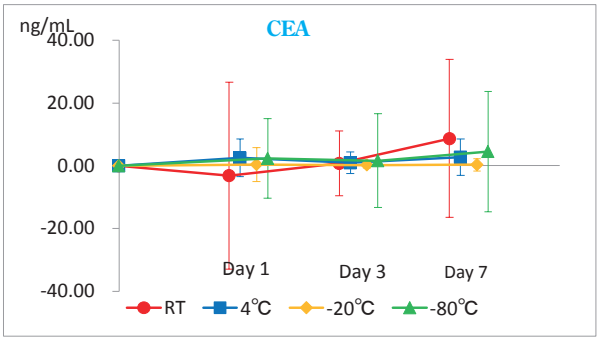

U/L
Amylase
5.0
2.5
0.0
-2.5
-5.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

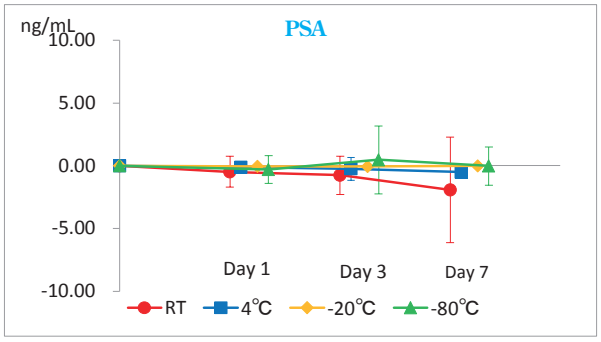

U/L
CK
50.0
25.0
0.0
-25.0
-50.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

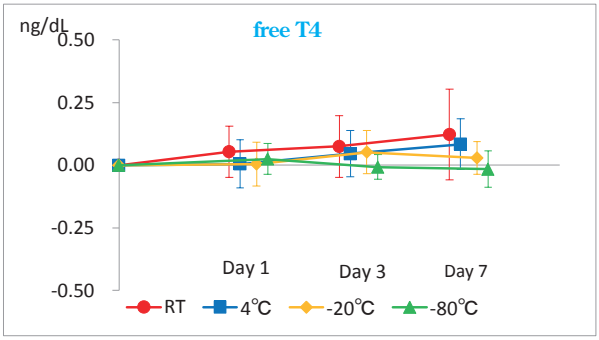

U/L
ALP
50.0
25.0
0.0
-25.0
-50.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

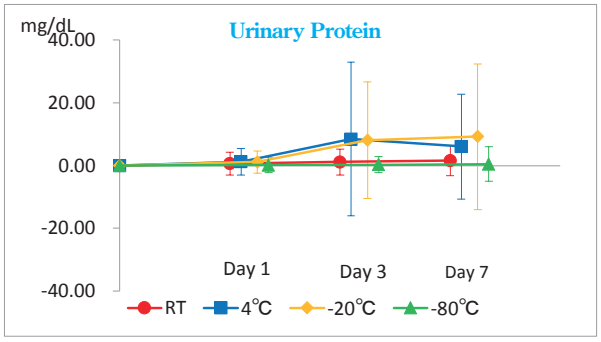

mg/dL
HDL-Cholesterol
10.0
5.0
0.0
-5.0
-10.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

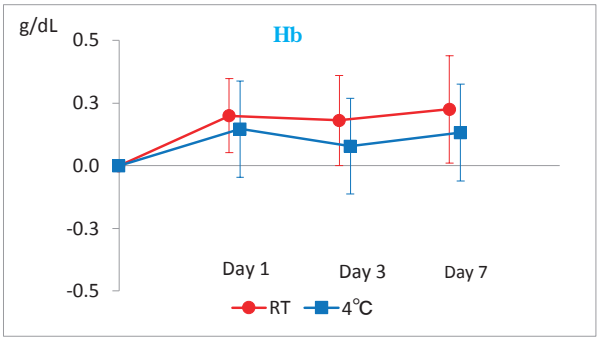

mg/dL
LDL-Cholesterol
20.0
10.0
0.0
-10.0
-20.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

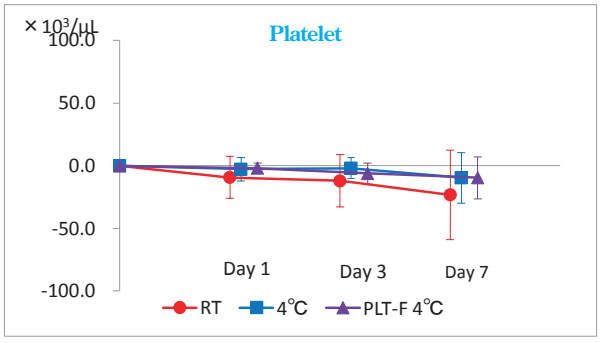

ng/mL
CEA
40.00
20.00
0.00
-20.00
-40.00
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

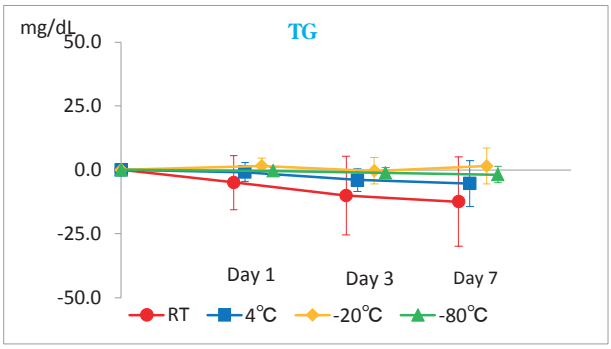

ng/mL
PSA
10.00
5.00
0.00
-5.00
-10.00
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

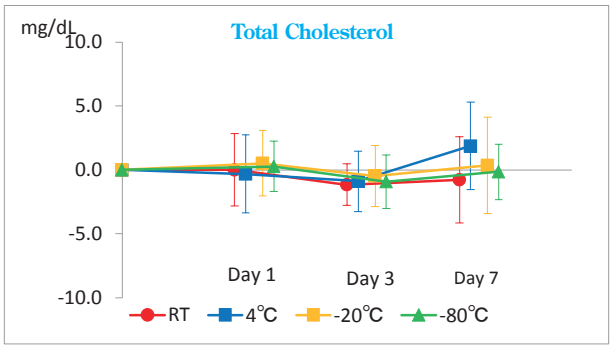

ng/dL
free T4
0.50
0.25
0.00
-0.25
-0.50
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

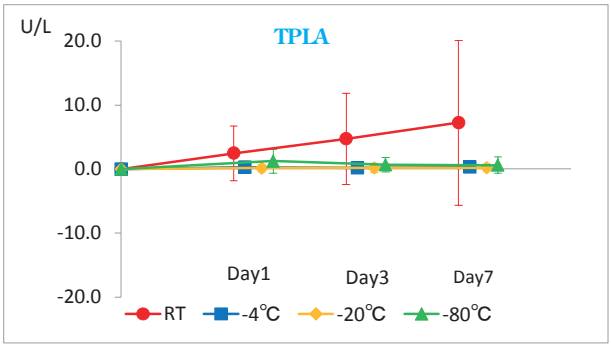

mg/dL
Urinary Protein
40.00
20.00
0.00
-20.00
-40.00
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

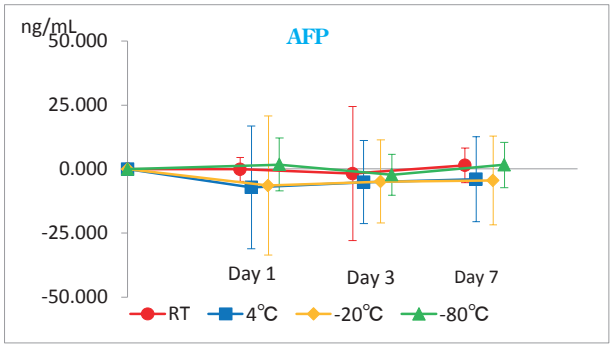

g/dL
Hb
0.5
0.3
0.0
-0.3
-0.5
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃

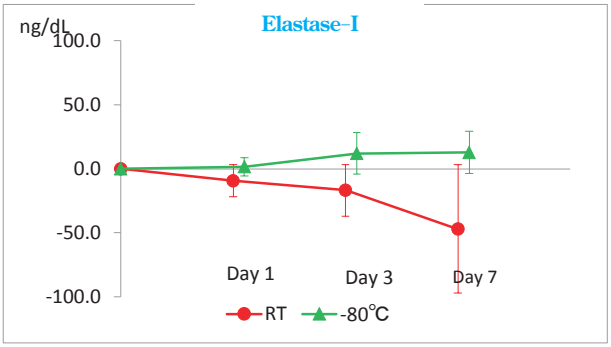

× 10³/μL
Platelet
100.0
50.0
0.0
-50.0
-100.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
PLT-F 4℃

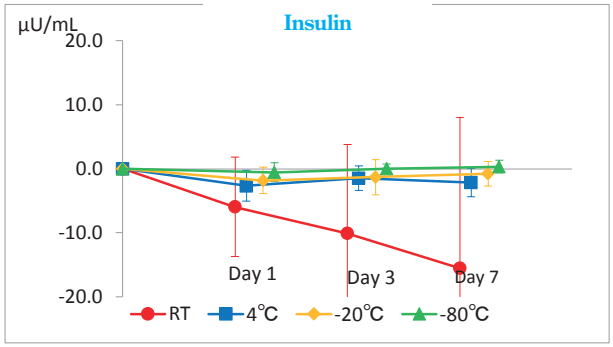

TG
mg/dL
50.0
25.0
0.0
-25.0
-50.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

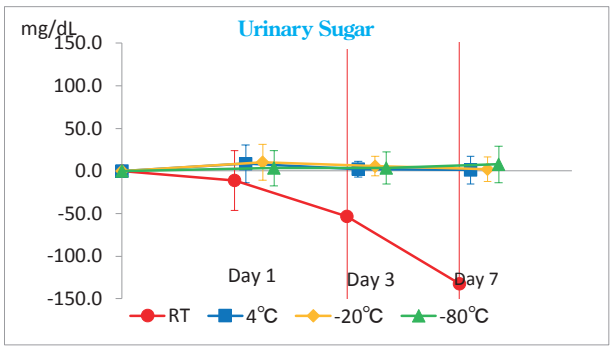

Total Cholesterol
mg/dL
10.0
5.0
0.0
-5.0
-10.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃

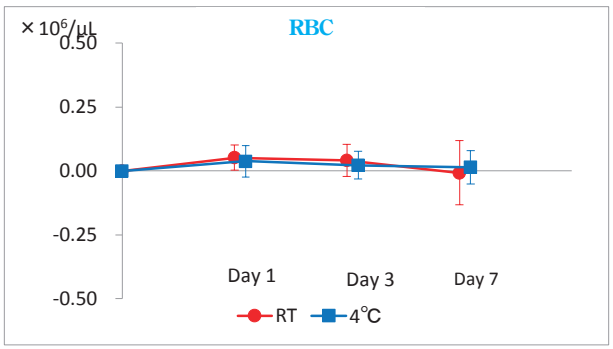

TPLA
U/L
20.0
10.0
0.0
-10.0
-20.0
Day1
Day3
Day7
RT
-4℃
-20℃
-80℃

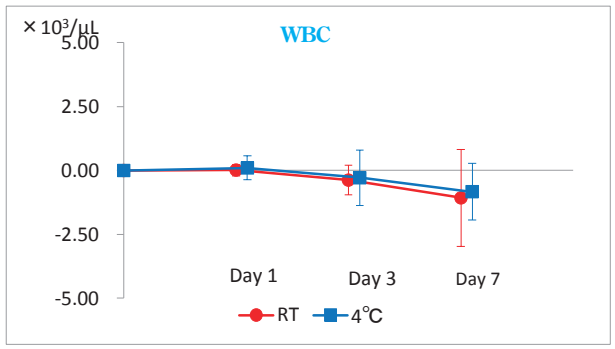

AFP
ng/mL
50.000
25.000
0.000
-25.000
-50.000
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃


Elastase-I
ng/dL
100.0
50.0
0.0
-50.0
-100.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
-80℃


Insulin
μU/mL
20.0
10.0
0.0
-10.0
-20.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃


Urinary Sugar
mg/dL
150.0
100.0
50.0
0.0
-50.0
-100.0
-150.0
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃
-20℃
-80℃


RBC
× 10⁶/μL
0.50
0.25
0.00
-0.25
-0.50
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃


WBC
× 10³/μL
5.00
2.50
0.00
-2.50
-5.00
Day 1
Day 3
Day 7
RT
4℃

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

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

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

## 参考文献

1）Ikeda K, Ichihara K, Hashiguchi T, Hidaka Y, Kang D, Maekawa M, Matsumoto H, Matsushita K, Okubo S, Tsuchiya T, Furuta K, on behalf of The Committee for Standardization, The Japanese Society of Laboratory Medicine（JSLM）. Evaluation of the Short-Term Stability of Specimens for Clinical Laboratory Testing. BIOPRESERVATION AND BIOBANKING 2015; 13: 135–43.

2）Yin P, Peter A, Franken H, et al. Preanalytical aspects and sample quality assessment in metabolomics studies of human blood. Clin Chem 2013; 59: 833–45.

# あるべき臨床検査室の姿 —病院機能に応じた臨床検査部門

**要　旨**

**2018 年に医療法が改定され、医療機関が自ら検体検査を行う場合の精度管理の方法について法令で定められた。ただし、その内容は全ての医療機関を対象としており、規模・求められる医療内容とも多様な国内の全医療機関について、充分な要件が定められているとは言えない。各医療機関が、臨床検査全般を適切に運用し検査精度を確保するためには、医療機関の機能に応じた「あるべき臨床検査室」が規定され、その運用管理方法が構築されていく必要がある。本節では、国内の外的評価基準（評価軸）を用いて、「あるべき臨床検査室」に求められる人・運用内容について本学会としてコンセンサスを形成するとともに、これを運用維持していくための具体的方策について提言していく事を目的とする。**

**キーワード**　**臨床検査、内部精度管理、外部精度管理、医療法、第三者認定**

本節では、特に医療機関において検査を供給する側の医療従事者を読者として想定し、検査を行う部門・組織を利用者（患者および他の医療従事者）から評価可能な“あるべき姿”についての見解を示す。わが国において検査室を適切に評価するにあたり、様々な施設認定、人的リソース（職種・人数・資格認定など）、運用の実態、教育・学術的活動など様々な指標が考慮されるが、これらは必ずしも利用者に明示的に示されているとは限らない。ここでは、利用者が評価可能な指標を用いて、検査室のあり方についての基準構築を目指す。個別の疾患や、検査項目について、すでにガイドラインや指針が作成されている場合、本節ではこれは扱わない。また、衛生検査所については、後述の各評価軸で異なった基準が用いられるためここでは扱わない。

この指針を作成するにあたり、その運用は対価抜きに語ることはできない。高齢化社会における持続可能な医療に向け、特に臨床検査分野は医療費削減の強い圧力にさらされており、適切な対価を得られる運用を構築することは部門の責務である。一方、検査行為が秀でた技術・管理方法で遂行される場合、報酬上の評価が行われる仕組みはある程度作られている。医療機関の検査部門として、遂行が望ましいことと対価についてバランスのとれた部門構築が求められている。この様な観点から、本提言は医療機関の機能に応じたものとなった。

## 世界の臨床検査部門

2018 年に施行された「医療法等の一部を改正する法律」（平成 29 年法律第 57 号）では、国内医療機関内の臨床検査部門に対して遵守すべき組織・運用上の要件が定められたが、これは、諸外国での運用と比較して品質・精度を確保する仕組みが未整備であったこと、急速なゲノム情報医療の実用化に対しゲノム関連検査の臨床検査の品質・精度の確保について諸外国と同様の水準を満たすことが必要であったことによる。

諸外国のうち、北米と欧州における臨床検査部門の運用要件、特に保険償還の要件としては、部門の外部審査機関による認定取得が必須である。北米においては CLIA’88（臨床検査室改善法、1988 年より施行）により College of American Pathologists（CAP）による CAP/LAP（Laboratory Accreditation Program）と、これに ISO 15189 規格を組み合わせた CAP 15189（2008 年より施行）による認定が行われている。欧州と豪州では、もともと複数の規格（ISO/IEC 17025, CAP/LAP, ISO/EN 15189 など）による認定業務が行われていたが、2003 年以後は ISO 15189 による認定へ統一化される方向にあり、これは中国、インド、インドネシア、シンガポールなどを含めアジア圏のほとんどの国で同様である。いずれの場合も、検体検査を行うこと、保険償還を得ることについて、国家レベルで第三者による認定取得を要件としている。

2018 年の医療法改正後も、検査の品質保証の観点からは、まだこれらの国々とのギャップは大きいと言わざるを得ない。しかし、全ての検査部門が国際標準の第三者認定（ISO または CAP）を取得することは、人的にも、費用的にも非現実的と考えられ、我が国の保険医療制度と検査部門の特質を活かした上で、実効性のある精度保証システムを構築していく必要があると考えられる。

## 臨床検査部門の技能・質を外部から評価する仕組み（評価軸）

前記第三者認定を評価軸の一つとして、利用者にとって“あるべき臨床検査室”を評価する仕組みを考えるとき、我が国では、“医療法での要件”、“診療報酬上の要件”が利用できると考えられる（表 1）。

“医療法での要件”では、医療機関（病院）における「臨

**表 1　臨床検査部門の評価軸と評価内容**

| 評価軸＼評価内容 | 部門管理者・要員 | | 精度管理 | 結果発出・標準化 |
|---|---|---|---|---|
| 医療法 | ・要件ほぼなし<br>・適当数 | | ・精度管理の責任者<br>・立入調査・指導 | ・要件なし |
| 診療報酬 | 常勤要員 | | ・定期的に臨床検査の精度管理を行っている。<br>・外部の精度管理事業に参加している。 | ・要件なし |
| | 医師 | 臨床検査技師 | | |
| 検体検査管理加算 I | ・要件なし | ・要件なし | | |
| 検体検査管理加算 II | ・臨床検査を担当する医師 1 名以上 | ・要件なし | | |
| 検体検査管理加算 III | ・臨床検査を専ら担当する医師 1 名以上 | ・4 名以上 | | |
| 検体検査管理加算 IV | | ・10 名以上 | | |
| 検査・画像情報提供加算 | | | | JLAC10(11), SS-MIX2 対応 |
| 第三者認定 | ・能力のある検査部長<br>・検査管理主体の構築<br>・有資格医師の常勤（CAP/LAP のみ） | | ・内部監査の実施<br>・外部精度管理は結果を評価し不十分な結果は是正を要求 | ・パニック値運用を含む安全管理対策<br>・共用基準範囲使用は推奨 |

床検査施設」の必要性は明確に規定されており（二十一条の五）、更に同法で規定される病院機能に応じた機能も言及されている。前記 2018 年の「改正医療法」は検体検査の精度の確保が目的であり、組織、運用に関して最低限必要と考えられる指針が示された。その周知徹底については、「検体検査の業務の適正な実施に必要な基準の遵守状況については、医師法第 25 条第 1 項に基づく定期の立入検査の際等に確認を行う。」（厚労省事務連絡：平成 30 年 11 月 29 日）とされている。著しい逸脱については指導・監督が行われると理解され、これは指標として利用できる。

“ 診療報酬上の要件 ” での評価については、特に検体検査管理加算算定時に組織・人員と精度管理に関する言及があり、次節で取り上げる。通常、各医療機関は施設認定、加算要件を利用者に開示している。

評価軸として “ 外部団体による第三者認定 ” は、グローバルスタンダードとして利用者にも最もわかりやすい。臨床研究中核病院では取得が求められており、我が国では日本適合性協会が認定する ISO 15189 と、米国臨床病理医協会（CAP）が認定する CAP/LAP 認定が主なものである。いずれも、プロセス管理、品質保証システム（QMS）の適正な運用を求める現地審査を含む認定プログラムであり、診療報酬との関わりでは国際標準検査管理加算の算定要件となっている。認定施設は徐々に増える傾向にはあるが、本稿執筆時点（2021 年 6 月）で ISO 15189 認定施設数は 243（うち医療機関 202、衛生検査所 41）とまだまだ少数であり、CAP/LAP 認定施設は更に少なく米軍基地での医療施設などを含め 42 にとどまる。

## 医療機関検査部門の組織と評価

利用者にとってあるべき検査室を考えるとき、少なくとも、検査部門管理者・要員、精度管理状況、および結果発出と標準化、の三つが評価されるべきである。前述三つの評価軸を使って、これらについて評価できる内容を**表 1** に示す。第三者認定取得施設がごく一部である国内の状況では、個別の評価内容について利用者にとって充分な情報開示が行われているとは言えないが、まず内容を整理するとともにより実際的な評価軸を構築していくことが望まれる。

## 検査部門管理者・責任者と要員

医療機関における、検査部門の組織形態は、医療機関の規模、求められる機能により異なる。特に、臨床検査（一般的に生理機能検査を含む）、輸血関連検査、病理学的検査、各部門の関係は施設によって様々であり、その管理者・責任者の設置状況も同様である。また超音波検査は生理機能検査部門の一部として運用されることが多いが、画像診断部門として独立・センター化されることも多くなっている。

この様に検査部門は施設特異的であるが、検体検査と生理機能検査の大部分を担う部門として「検査部」を設け、検査実施を臨床検査技師（以下、技師）が行っている施設が最も一般的であり、他部門との関係に係わらず、施設として同部門の管理業務とその責任者は必須である。そしてその責任者（一般的には検査部長）は、次節で言及する「検体検査の精度の確保に係る責任者」とは別の役割が求められる職責である（兼任は可能）。検査精度の確保と、施設における適正な検査使用とは同じものではなく、医療機関において医学的見地から臨床医と検査部をつなぐ業務は必須である。具体的には、各診療科との間で適切な運用構築を行うこと、検査とその結果に対する医学的なコンサルテーション、検査機器・試薬の選定や人員配置の決定、さらに、事務・保険診療部門

との調整業務などが含まれる。医療行為が高度であるほど、検査部の側から適切・見識ある判断を行う管理者が必要である。近年並びに今後は、要配慮個人情報への対処、遺伝学的情報の管理、がんゲノムプロファイリング検査におけるエキスパートパネルへの参加など、検査情報に係わる専門医の必要度は一層高まると考えられる。また、多くの施設では部門で生理機能検査を実施しており、当該職は同業務の責任者を兼ねている場合が多い。生理機能検査の管理運営については、部門での診断業務が発生することもあり、部門責任者として特に診療部門との密接な連携が必要とされる。

ところが、この部門責任者の職種・資質については、改正医療法では言及されていない。また、第三者認定でも ISO 15189 では「検査部長」の役職が定義され、その力量（competence）[1] は審査対象となるが、これが明記されていないのは同様である。唯一、CAP/LAP 認定では有資格医師の常勤を要件として明記しているが、上記の通り認定施設は非常に少ない。一方、検体検査管理加算の施設基準では、入院患者について算定する加算の III、IV について、“ 臨床検査を専ら担当する常勤の医師が 1 名以上 ” という要件が明記されている（II については、“ 担当する医師 ”）。明示的組織要件として唯一の重要な基準であるが、常勤医師の資格、経験等を規定しておらず、適切な検査部門運用には不十分と言える。同要件では、検査業務に関する定期的な委員会設置も要件であり、要員、機器、試薬決定については、委員会が主体的に選定・決定することが求められている。

部門責任者として、国内で有資格医師として規定できるのは臨床検査専門医（以下、専門医）であり、基本領域専門医として本来全ての医療機関検査部門に何らかの関与があるべきである。しかし、改正医療法策定のプロセスでも言及されているように [2]、現状その人数を考慮すると、全ての医療機関において常勤するのは不可能であり、後述する「病院機能に応じた臨床検査部」で言及する人員配備を求めていくとともに、人材育成と配備要件充実の両輪に取り組んでいく必要がある。そして、専門医はその病院機能に応じ、高度医療・地域医療における適正な検査遂行の管理を担うこととなる。実際には、より多くの施設において専門医の関与を普及させていく間、各医療機関では実態に応じ、医師・技師が責任者を担うこととなるので、今後同職責にふさわしい外的評価指標（各種認定、資格など）についても本ガイドラインで言及していくことが望ましい。

検査の実働要員である臨床検査技師の配属に関しては、医療法では “ その他従業員 ” として適当数との記載があるのみである（医療法施行規則第 19 条、第 21 条、第 22 条）。診療報酬上の評価では、検体検査管理加算では配属人数に応じた加算が認められており、この算定有無は検査部門能力の外部指標としてある程度実効性があると考えられる。しかし、ここには業務内容や範囲の指定がなく、技師の能力・資質に関する言及もないので、その配属が報酬を得るためだけの対応になる可能性がある。第三者認定を取得している施設では、個別検査項目に対し力量のある要員の配属が必須であり、運用実態も監査対象である。しかし、大多数の医療機関ではどのような要員が検査結果を発出しているかが不明である。多くの施設の技師が日々研鑽を積んでいる実態は、部門に属する者は知っているが、利用者からその実態は知り得ない。適切な外的指標の整備が望まれるところである。

## 臨床検査の精度管理

検査部門の精度管理状況は、部門本来の業務パフォーマンスに関わる内容であり、各評価軸での言及がある。

改正医療法では、医療行為として行われる検体検査全般について、遂行する組織、実際の運用について、最低限遵守すべき内容が初めて明示された。適用範囲は一般病院のみならず、歯科医・助産師の勤務施設を含むすべての医療機関であり、検査の種別も医療機関内で行われるすべての検体検査を含む。まず「検体検査の精度の確保に係る責任者」の任命が求められており、医師または技師が担当できる。同責任者の資質として、衛生検査所における精度管理責任者の要件、“ 検体検査の業務に係る 6 年以上の実務経験及び精度管理に係る 3 年以上の実務経験 ” が望ましいとされているが、現状要件ではない。またこれは、前述の通り検査部門の責任者と同一の役職ではない（兼任は可能）。運用面の要件は、記録を残すことに限定されている。検体検査の精度管理について、内部精度管理・外部精度評価と適切な研修の実施について言及があるが、いずれも “ 努力義務 ” にとどまっている。精度管理は、遺伝子関連・染色体の検査を実施する場合は施設要件となるが、医療機関内部で実際にこれを行っている施設は現状少数である。今後、現状努力義務とされている内容が、さらなる改定で要件化されていく可能性はあるが、当面は次項の診療報酬上の要件を有効に活用していくことが現実的と考えられる。

診療報酬として検体検査管理加算を算定する場合は、**表 1** にある通り、定期的に臨床検査の精度管理を行っていること（内部精度管理）、外部精度評価事業に参加していることが施設要件に含まれる。内部精度管理に関して、管理方法、管理幅や頻度に関する言及はなく、実質これを行わなかったとしても報酬は得られる。外部精度評価についても、内容・質と評価結果に関する言及はない（厚労省事務連絡）。従って現状、検体検査管理加算の算定施設については、外部精度評価情報の参照は可能かもしれないが（現状個別医療機関のデータは公表さ

れていない)、検査精度が確保されていることを証明するものではない。

ISO 15189 や CAP などの第三者認定で検査部門に求められる要件は、検査結果の精度確保のみではないが、発出される結果の精度確保は認定維持の最も重要な要件の一つである。内部精度管理の方法や管理基準も明確に規定される必要があり、外部精度評価（技能試験など）についても、結果の評価と必要な場合の是正処置が認定維持の要件となっている。また、医療法、検体検査管理加算の対象は現状検体検査のみであるが、ISO 15189 では、生理機能検査も認定範囲に含まれ、施行者の力量、精度管理の方法などが評価される。国外では同分野の認定業務は一般的でなく、精度管理に関わるリソースも少ないが、生理機能検査の精度確保の必要性は国会でも言及されており[3)]、同認定の推進は患者ベネフィットと我が国からの情報発信の両方に寄与できると考えられる。

以上、精度管理のグレードとして外的に規定できるのは低い方から、医療法の遵守、検体検査管理加算の算定および施設の第三者認定、という三つのレベルということになる。

## データ発出・標準化と安全管理

医療情報の有効活用は、医療リソースが限られた中で特に今後重要性を増す問題である。また、ビッグデータや人工知能の利活用が期待される中、客観的な数値を扱う比重が多い検体検査の結果は非常に重要な情報である。そのためには検査プロセスの標準化とハーモナイゼーション（調和化）が課題である。頻用する検査項目の多くは標準化が進んでいるが、イムノアッセイや遺伝子関連検査などの分析プロセスの標準化は、測定方法の多様性・機器試薬の新規参入・技術の進化などのため容易ではない。また、分析前プロセス（検体の採取や前処理など）の影響は分析の精確性が向上する中で増大しているため、このプロセスの標準化は喫緊の課題である。さらに、臨床検査においては、分析後プロセスにおける項目・結果表記などの標準化が、他部門（医療画像、薬剤）と比較して進んでいない。一例として、国際基準である SI 単位ではなく、日常的な慣用単位の使用が挙げられる。臨床検査部が扱う検査は、非常に広い範囲をカバーし、多様な内容を扱うため、致し方ない面もあったと考えられるが、検体検査において結果の大多数は数値・文字（スカラー量）であり、結果表記の標準化における技術的ハードルは高くないはずである。また、生理機能検査においても、数値情報の比重は増しており、波形データにおいても標準化規格がすでに用意されている。画像データに関しては、DICOM 規格がすでに広く用いられている。これら標準化規格を普及させる努力は、相当の時間をかけ、各方面の努力により、学会および行政から認められたものとなっている。検査室は、特に結果を供出する場面においては、本学会が規定する標準化コード（検体検査においては、JLAC10 および JLAC11、医療波形データについては、ISO 22077、実際の供出については SS-MIX2 ストレージ）での出力ができる能力を有している必要があると考える。具体的な外的評価については、医療機関が診療情報提供書を作成する際に、添付する検査データを電子的に供出した場合に算定できる「診療情報提供料（I）・検査・画像情報提供加算」の算定がこの対応を行っていることの証明となり得る（現時点では、画像データのみの添付でも算定可能）が、算定上の制限が多く広く普及するに至っていない。また、コードの標準化とともに評価方法の標準化も必要であり、検体検査においては、本ガイドラインでも施設における「共用基準範囲」の利用を推奨してきたところである。この利用は、ISO 15189 でも評価される内容となっているが、広く行き渡っているとは言いがたい。上記コードの標準化と共に施設の評価基準として広く共有される必要がある。

また、施設検査部門における医療安全の問題は、病院機能評価など施設全体の評価に関わり本稿とは別に議論される必要があるが、検査部門の第三者認定においては、データの発出に関わる評価内容として、検査案内、検査に関わる事前説明文書やパニック値の扱いを含め適切な運用が求められるところである。あるべき検査室にとって、非認定施設でも重要な評価内容と考えられる。

## 病院機能に応じた臨床検査部

ここまで国内の医療機関内検査部の評価軸と特性について述べてきたが、海外では標準的に要求される場合が多い検査分野の専門医の常勤化と、部門の第三者認定を国内ですぐに充足するのは困難である。中長期的に、これを充足することは望ましいが、医療を受ける人々が安心して診療行為を受けられる施設の「あるべき検査部門」を戦略的に提案していくことは、学会として喫緊の課題と考える。

その上で、医療機関・病院には設立の経緯や様々な背景に応じて機能分化が求められ、これに対応した類型化・分類は“国策”として整備推進されているところである。臨床検査は、病院機能の根幹に関わる医療行為であり、その精度が確保されることは、いかなる機能の医療機関においても自明と考えられるが、その機能、対象患者の重症度、医療行為の難易度、等によって施設の臨床検査部門に求められる機能・力量は異なると考えられる。しかしながら、改正医療法は全ての医療機関を対象とした内容であり、診療報酬上の評価も病院機能とは関係なく

運用されている。この様な国内状況に鑑み、本節では、現在国内で類型化・分類されている医療機関（病院）機能に応じて、上述三つの評価軸と、三つの運用内容について、検査部門が満たすべき要件（あるべき姿）について､学会としての考え方を示して行くこととする。当然、同提案は現時点で短期的に達成可能であることを念頭においたものであり、定期的に見直しを行う必要がある。

**表 2** に病院機能分類と、妥当と考えられる検査部の機能・体制を示す。医療機関の機能分類に関連する法令は多く、標榜される種別も遙かに多いが、今回の提案では、臨床検査との関連が明白な、三つの法令に関するものだけをとりあげている。

医療法で規定される病院機能は三つあるが、臨床研究中核病院に対しては“国際標準化機構に定められた国際規格”として､国内で唯一第三者認定が求められている。特定機能病院については高度複雑な医療が求められていること、地域医療支援病院については地域内でリファレンスとなる検査データが求められること、更に保険診療上の様々な優遇措置があることを勘案すると、受益者から見て妥当と考えられる要件が、臨床検査部門に求められると考える。三つの類型全てにおいて、第三者認定を求めたいところであるが、現状を勘案すると地域医療支援病院では「認定が望ましい」とせざるを得ない。臨床研究中核病院と特定機能病院では、常勤の臨床検査専門医が必須であると考える。地域医療支援病院でも、専門医の常勤が望ましいが、当面は非常勤業務として精度管理に関する委員会への参加や、外部精度評価支援や施設間代替えアプローチの提供、などで対応していくのが現実的と考える。一方、データ共有と標準化業務は、特に紹介・逆紹介機能を求められているこれら病院群にとって必須の機能と考えられ、早急に対応が望まれるところである。

がん対策基本法で規定される、がんゲノム医療関連の機能を有する病院群においては、特に中核拠点病院において確固とした要件充足が求められる。施設内でゲノム関連検査が行われ、改正医療法上、内部精度管理・外部精度評価が必須であること、教育機能を担うことが求められていることより、専門医常勤、第三者認定、データ共有対応とも必須と考える。また、定期的エキスパートパネル開催の施行を考えると、複数の常勤医の在籍が望ましい。拠点病院以下、自施設ではゲノム関連検査を行わない施設においても､エキスパートパネルを行う場合、検査専門医の常勤は必須であると考えられる。さらに、今後採血検体のみでのがんゲノムプロファイリング検査（リキッドバイオプシー）が一般化していくことより、検査部門の関与の必要度が高まると考えられる。また、ゲノム関連検査以外の検査についても、施設間データ共有が業務遂行の前提であり、精度管理、データ共有ともより高いレベルでの対応が求められるところである。これらは、ゲノム医療に限ったことではなく、今後は、がん診療連携拠点病院等においても同様の外形評価を求めていく必要がある。

感染症法で規定される、感染症指定医療機関に求められる検査機能は､領域特異的な性格を持つものであるが、外部環境や、外部医療機関との関係を考慮すると、特定機能病院と同レベルの管理体制が求められると考えられる。

もとより、機能別の病院類型は、国内の人口分布、年齢構成、生活様式などから変遷する医療ニーズに応じて設定されているものであり、検査へのニーズもこれに応じたものである必要がある。本ガイドラインで今回取り上げなかった病院類型についても、同様の提案を広げていく必要があることは当然であるとともに、将来的にはすべての医療機関が行う検査行為や品質基準について何らかの外的評価システムが必要である。

**表 2　臨床検査の関与が明らかな医療施設の類型（機能分類）とあるべき臨床検査機能の一案**

| 関連する法令 | 告知・指定 | 名称（施設数） | 臨床検査専門医 | 検体検査管理加算 | 第三者認定 |
|---|---|---|---|---|---|
| 医療法 | | 臨床研究中核病院（14） | 1 名以上常勤* | I、IV | 必須 |
| | | 特定機能病院（87） | 1 名以上常勤 | I、IV | 必須 |
| | | 地域医療支援病院（607 †） | 常勤又は非常勤 | I、IV（III） | 望ましい |
| がん対策基本法 | | がんゲノム医療中核拠点病院（12） | 1 名以上常勤* | I、IV | 必須 |
| | | がんゲノム医療拠点病院（33） | 1 名以上常勤 | I、IV | 必須 |
| | | がんゲノム医療連携病院（180） | 常勤又は非常勤 | I、IV（III） | 望ましい |
| 感染症法 | 厚生労働大臣 | 特定感染症指定医療機関（10） | 1 名以上常勤 | I、IV | 必須 |
| | 知事 | 第一種感染症指定医療機関（55） | 1 名以上常勤 | I、IV（III） | 必須 |
| | 知事 | 第二種感染症指定医療機関（536 ‡） | 常勤又は非常勤 | I、IV（III） | 望ましい |

データ共有と標準化対応は、全ての施設で必須
＊：複数名が望ましい　　†：2018 年 12 月医政局総務課調査　　‡：感染症病床 351、結核病床 173、一般 / 精神病床 101

## 終わりに

本稿における提案は、諸外国での検査運用、認定状況と国内の医療機関内検査部門の格差に鑑み、喫緊の対応が必要と考えられ、かつ、最も有効と考えられる現時点での対応方針を述べたものである。最終的には、すべての医療施設内検査部門において、専門医の常勤、第三者認定、データ共有が満たされなければ、国際標準を満たしたとは言えない。あわせて臨床検査の標準化を進め、標準化された臨床検査結果を診療に活用できる体系化を目指すべきである。

## 参考文献

1）臨床検査室―品質と能力に関する要求事項　国際規格 ISO 15189, 第三版 2012 年　英和対訳版
2）厚生労働省 . 2017 年 12 月 20 日　第 3 回検体検査の精度管理等に関する検討会議事録 . 2017 平成 29 年 12 月 20 日（水）13:00 ～ 15:00. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000195595.html
3）参議院厚生労働委員会 . 医療法等の一部を改正する法律案に対する附帯決議 三 . 2017 平成二十九年六月六日 . Available from: https://www.sangiin.go.jp/japanese/gianjoho/ketsugi/193/f069_060601.pdf

# 血算・血液一般検査

**要　旨**

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

**とくに複数血球系の減少がある場合は、骨髄環境や造血能自体における重大な問題や重篤な全身性病変の可能性があり，的確かつ速やかな診断と対応を要する症例が少なくないので，検査計画ならびに結果の解釈などなるべく血液専門医に相談しながら進めていくことが望ましい。逆に血球増加、とりわけ白血球増加がある場合は、反応性の増加か、それとも腫瘍性疾患であるかがクリティカルな鑑別点となる。**

**キーワード**　**基本的検体検査、汎血球減少、白血球増加**

## 検査の意義

血算（CBC；血液一般検査とも呼ばれる）は、基本的スクリーニング検査の一環としてどのような主訴の患者にも行うべきであり、また一般的な健康診断の項目にも含まれている。血算は骨髄造血機能を反映する最も基本的な指標であると同時に、種々の疾患診断や病態把握に向けての出発点となる検査でもある。

一方、血液疾患は自覚症状を必ずしも伴わず、検査を実施して初めて発見されることが少なくないので、血液学的異常は臨床検査の意義と重要性がとりわけ強調される領域でもある。なお貧血、出血傾向、白血病やリンパ系腫瘍については別稿にて詳細に述べられるので，本稿では血算・血液一般検査の基本事項と要点を概説することに加えて、二血球減少や汎血球減少、および白血球増加を例に挙げて解説する。

## 検査項目と基準範囲

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

**表 1　各検査項目の基準範囲**

| | |
|---|---|
| **赤血球数** | |
| 成人男子 | 4.35～5.55　x10⁶/μL |
| 成人女子 | 3.86～4.92　x10⁶/μL |
| **ヘモグロビン（血色素）濃度** | |
| 成人男子 | 13.7～16.8　g/dL |
| 成人女子 | 11.6～14.8　g/dL |
| **ヘマトクリット** | |
| 成人男子 | 40.7～50.1% |
| 成人女子 | 35.1～44.4% |
| **網赤血球数（参考値）** | |
| 成人男子 | 1.6 ± 0.5% |
| 成人女子 | 1.4 ± 0.5% |
| **平均赤血球容積（MCV）** | |
| 成人 | 83.6～98.2 fL |
| **平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）** | |
| 成人 | 27.5～33.2 pg |
| **平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）** | |
| 成人 | 31.7～35.3 g/dL |
| **白血球数** | |
| | 3.3～8.6　x10³/μL |
| **白血球百分率（目視、提唱案）** | |
| 好中球 neutrophil | 40.6 ～ 76.4% |
| 桿状核球 stab (band) | 0.5 ～ 6.5% |
| 分葉核球 segmented | 38.0 ～ 74.0% |
| 好酸球 eosinophil | 0 ～ 8.5% |
| 好塩基球 basophil | 0 ～ 2.5% |
| 単球 monocyte | 2 ～ 10% |
| リンパ球 lymphocyte | 16.5 ～ 49.5% |
| **血小板数** | |
| | 158～348　x10³/μL |

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

## 検査値の異常とその機序

### A. 検体採取・保存と分析装置の誤差要因

通常は他の抗凝固剤に比べて血球形態が維持されやすい EDTA・2K 入り採血管にて採取し、速やかに測定することが望ましいが、一時保存する場合は室温にて 5 時間以内に測定する。塗抹標本作製は遅くとも 4 時間以内に行わないと、とくに白血球形態に影響が出るおそれがある。

自動血球分析装置での測定において、種々の誤差要因が知られている（表 2）。これらは診療側では必ずしも勘案されないが、検査室内では考慮する必要がある。

### B. 赤血球に関する項目

赤血球数、Hb 値、Ht 値には、性差として男性＞女性、高地居住者は低酸素環境適応のため高値傾向を示すといった生理的変動がある。Wintrobe の赤血球指数は臨床検査値から病態把握と診断にアプローチする重要な指標であり、とくに平均赤血球容積（MCV）による 3 区分（小球性、正球性、大球性）は貧血の診断の際にきわめて有用である。詳細は別稿にて述べられる。

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

**表 2　自動血球分析装置測定における主な誤差要因　（文献 2 を参考に筆者改変）**

| 検査項目 | 偽高値となる要因 | 偽低値となる要因 |
|---|---|---|
| 白血球数 | 有核赤血球出現、巨大血小板出現、血小板凝集、M 蛋白血症、クリオグロブリン | 凝血、白血球凝集、白血球崩壊（smudge 細胞） |
| 赤血球数 | 白血球著増、巨大血小板著増、クリオグロブリン | 凝血、赤血球凝集、採血管内溶血、小型赤血球出現 |
| ヘモグロビン濃度 | 高ビリルビン血症、高脂血症、白血球著増 | |
| ヘマトクリット | 白血球著増、血小板著増、クリオグロブリン | 赤血球破砕、採血管内溶血、小型赤血球出現 |
| MCV | 白血球著増、赤血球凝集 | 巨大血小板出現、赤血球破砕、採血管内溶血 |
| 血小板 | 赤血球破砕、白血球等細胞の断片化、クリオグロブリン | 凝血、血小板凝集、巨大血小板出現、偽性血小板減少、血小板衛星現象 |

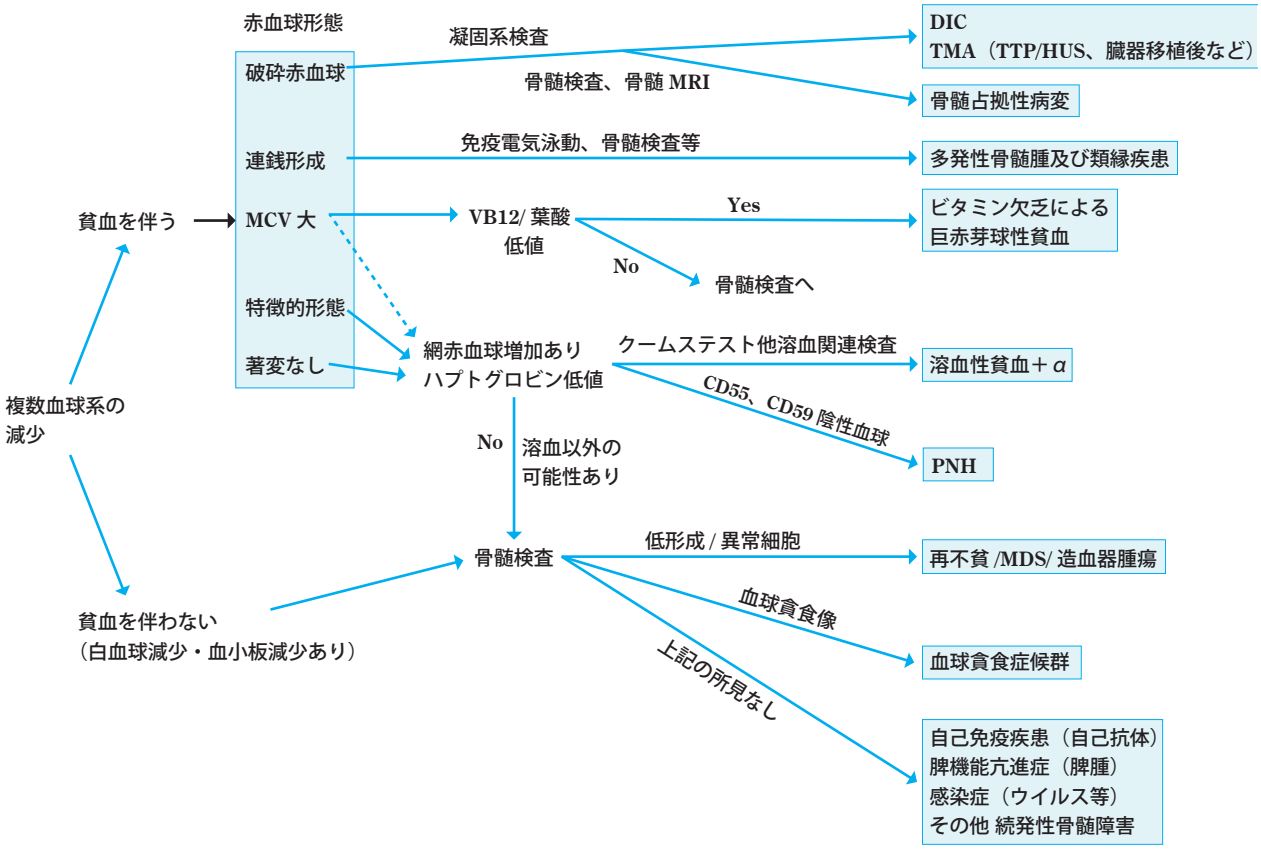



**図 1　複数血球減少の検査の流れと疾患・病態**

**C. 白血球数**

生理的変動に注意する。たとえば日内変動として午前中低値で午後高値傾向、運動後で高値を示す。年齢による変動もあり、生下時は 10,000 ～ 20,000/μL と増加しているが、6 歳前後でほぼ成人と同様になる。また白血球分画比率は、乳幼児期のリンパ球優位から学童期には好中球優位へと比率の逆転が起こる。

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

**D. 血小板数**

採血後に採血管内凝集をおこして負の変動要因（偽低値）となることがあるので注意を要する。EDTA 採血後に採血管内凝集をきたす偽性血小板減少は稀ならず遭遇するので、再来患者については検査室で情報把握しておくべきである。他にも偽高値、偽低値をきたし得る要因が多数存在するので、機器測定値と臨床所見が矛盾するときは、抗凝固剤を変更して再採血するか、顕微鏡下での目視確認など慎重な判断が必要となる。

## 検査値の異常を呈する病態 1：二血球減少・汎血球減少へのアプローチ

二血球減少（bicytopenia）や汎血球減少（pancytopenia）の場合は、もちろん程度にもよるが骨髄環境や造血能自体における重大な問題や重篤な全身性病変の可能性があるので、的確かつ速やかな診断を要する症例が少なくない。以下に検査の要点を示す。あわせて複数血球減少の検査の流れ、および想定される主な疾患・病態を**図 1** に示す。骨髄不全をきたす特発性造血障害については厚生労働科学研究班から診療の参照ガイドが公表されている[3)～5)]。

**A. 赤血球形態**

とくに重要な所見は破砕赤血球であるが、その増加の基準として明確なものは国際的にもなく、わが国では全赤血球中の 0.6 % 以上という診断基準試案があるほか、日本検査血液学会標準化委員会案では 1 % 以上を有意として 1+ ～ 3+ で表現している。播種性血管内凝固症候群（DIC）、血栓性細小血管傷害（TMA）のような病態を想定する。赤芽球の出現は骨髄過形成、骨髄破壊性病変、あるいは髄外造血の存在を示唆する。

**B. 白血球形態**

常に重要な情報であり、好中球の形態や顆粒異常などの異形成所見、異型リンパ球の存在に注意する。幼若細胞の検出は造血器腫瘍、骨髄破壊性病変、あるいは髄外造血の可能性が高い。

**C. 血小板減少**

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

**D. 骨髄穿刺検査**

血球減少症はしばしば骨髄穿刺検査の適応である。骨髄穿刺が禁忌となることは凝固異常、ことに進行性 DIC が予想されるときを除いてほとんどない。骨髄塗沫標本の染色では、普通染色に加えてペルオキシダーゼ染色、エステラーゼ染色、鉄染色、PAS 染色の追加が一般的である。血球減少の場合は骨髄細胞密度、巨核球分布、幼若芽球の割合、形態異常の有無・程度や異常細胞の存在、血球貪食像に注意する。骨髄凝血塊は必ず病理組織学的検索にまわす。造血器腫瘍の可能性があるときは必ず染色体分析を依頼する。吸引不能 dry tap のときはもちろんであるが、そもそも造血器疾患を想定する場合や細胞密度の判定のためにも骨髄生検を施行するべきである。

## 検査値の異常を呈する病態 2：白血球増加へのアプローチ

白血球増加がある場合、白血球のどの分画が増加しているかによって当然病因・病態が異なる。白血球増加をきたす疾患・病態を**表 3** に示すが、腫瘍性か反応性かの鑑別診断が最も重要である。

**A. 好中球増加症**

およその基準として好中球数 7,000/μL 以上を好中球増加症とみなす。増加するのは通常成熟好中球分画（杆状核球と分葉核球）であるが、細菌感染症や炎症の急性期には核の左方移動を示すことがある。末梢血中の成熟白血球が著増（＞ 5 万 /μL）する場合か、または末梢血中に幼若芽球が出現する場合を類白血病反応（leukemoid reaction）と呼び、白血病との鑑別が急務となる。骨髄検査にて赤芽球や巨核球系の異常はなく、骨髄染色体は正常核型であり、クローン性増殖の根拠となる所見はない。好中球が反応性に増加するときは好中球アルカリホスファターゼ（NAP）スコアが上昇するので、慢性骨髄性白血病との鑑別点になる。

**B. リンパ球増加症**

小児ではもともとリンパ球増加傾向にあり、明確な基準値は定かでないが、成人においては 4,000/μL 以上をリンパ球増加症とみなす。ウィルス感染症の際にしばしばリンパ球が増加し、異型リンパ球（反応性の活性化リンパ球を指す）の出現・増加をみることも多い（典型例は伝染性単核球症）。

**C. 単球増加症**

無顆粒球症や抗腫瘍化学療法後の白血球回復期には最初に単球が増加するのが一般的である。慢性骨髄単球性

**表 3　白血球増加を来たす疾患・病態**

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

白血病では末梢血にて 1,000/μl 以上の持続性単球増加が規定されている。

**D. 好酸球増加症**

末梢血中の好酸球数 500/μL 以上を好酸球増加とみなす。白血球分画比率のみで判断すべきではなく、実数が重要である。原因不明で高度（＞ 1,500/μL）かつ 6 ヵ月以上持続する好酸球増加をきたす病態は（特発性）好酸球増加症候群 hypereosinophilic syndrome（HES）と呼ばれる。骨髄染色体異常、遺伝子変異など腫瘍性疾患の根拠が得られた場合は好酸球性白血病とみなして、HES から除外する。特定の染色体・遺伝子異常を有する好酸球増加性腫瘍が造血器腫瘍の WHO 分類（第 4 版改訂 2017 年）で規定されているが、詳細は割愛する。

**E. 好塩基球増加症**

慢性骨髄性白血病の場合、白血球分画比率上も絶対数上も明らかに好塩基球が増加する。形態学的には好塩基性顆粒が少ない、顆粒の染色性が弱いなど正常な好塩基球とやや異なる。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

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

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

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

## 保険診療上の注意

血算・血液一般検査として本稿で紹介した項目は、診療報酬点数区分のうえでは血液形態・機能検査（D 005）に該当する。令和 2 年度の診療報酬改定によれば、末梢血液一般検査（21 点）と末梢血液像（鏡検法；25 点）、および特殊染色加算（1 件ごとに 27 点）、骨髄像（812 点；特殊染色加算 1 件ごとに 40 点）となっている。また検体検査判断料（D 026）の中に血液学的検査判断料（月に 125 点）、骨髄像診断加算（月に 240 点）が設定されているが、前者は基本的検体検査判断料（D 027）と重複算定できない。

## 参考文献


1）日本臨床検査標準協議会 基準範囲共用化委員会 編：日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲　―解説と利用の手引き―．2019 年 1 月 25 日修正版、（https://www.jccls.org/wp-content/uploads/2020/11/public_20190222.pdf；2021 年 3 月 10 日アクセス確認）．

2）日本検査血液学会　編：スタンダード検査血液学　第 3 版、第 IV 章　血液検査法　2. 自動血球測定法、p85 ～ 92、医歯薬出版（東京）、2014 年.

3）再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド 改訂版作成のためのワーキンググループ：再生不良性貧血診療の参照ガイド令和 1 年改訂版．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班、2020 年 3 月改訂．（http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/02.pdf；2021 年 3 月 10 日アクセス確認）

4）骨髄異形成症候群の診断基準と診療の参照ガイド 改訂版作成のためのワーキンググループ：骨髄異形成症候群診療の参照ガイド令和 1 年改訂版．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班、2020 年 2 月．（http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/04v2.pdf；2021 年 3 月 10 日アクセス確認）

5）発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の診断基準と診療の参照ガイド 改訂版作成のためのワーキンググループ：発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド令和 1 年改訂版．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究 班、2020 年 3 月．（http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/06v2.pdf；2021 年 3 月 10 日アクセス確認）

JSLM 2021

# 感染症検査

**要　旨**

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

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

**キーワード**　培養検査、塗抹鏡検、遺伝子検査、抗原検査、抗体検査

## 感染症検査の意義・目的

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

感染症検査は、感染対策や公衆衛生的な意義、感染防御能の評価としても行われる（表 1）。積極的監視培養（active surveillance cultures）など、感染徴候のない患者に対して感染対策上の目的で検査を行う際には、医療施設や状況により、対象とする患者・病原体が異なるため、自施設の感染対策に関する考え方をよく理解し行う必要がある[1]。また、ワクチン接種の必要性など感染防御能の評価を目的とする場合も、急性期診断とは検査項目が異なるなど、検査を行う際には、その目的を強く意識する必要がある[2]。

**表 1　感染症検査の主な目的**

| |
|---|
| **適切な治療選択のため** |
| （対象病原体） |
| －細菌、真菌、寄生虫、治療薬があるウイルス |
| **適切な病原体伝播防止・感染対策のため** |
| （対象病原体） |
| －接触・飛沫・空気予防策による対応が必要な細菌、ウイルス |
| －学校保健安全法で出席停止の対象となる病原体 |
| **感染防御能の評価のため** |
| ワクチン接種の必要性の判定、病原体曝露後対応の検討 |
| （対象病原体） |
| －B 型肝炎、麻疹、水痘、風疹、ムンプスなど |
| **疫学的調査のため** |
| （対象病原体） |
| －感染症法上の届出対象病原体（公衆衛生上重要な病原体） |

## 診断の進め方と必要な検査（図 1）

患者予後の視点から初期評価として最も重要なのは重症度判定である。白血球数や C 反応性蛋白（CRP）、プロカルシトニン（PCT）、プレセプシン（P-SEP）、インターロイキン 6（IL-6）などが重症度や敗血症の存在の指標となるとの報告もあるが、感度・特異度の問題もあり、意識状態や循環動態、呼吸状態などバイタルサインの確実な把握が基本となる[3]。一方、プロカルシトニンについては、抗菌薬治療の中止の指標としての有用性を示唆する報告もある[3]。

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

微生物検査は、対象病原体により検査法が異なるため

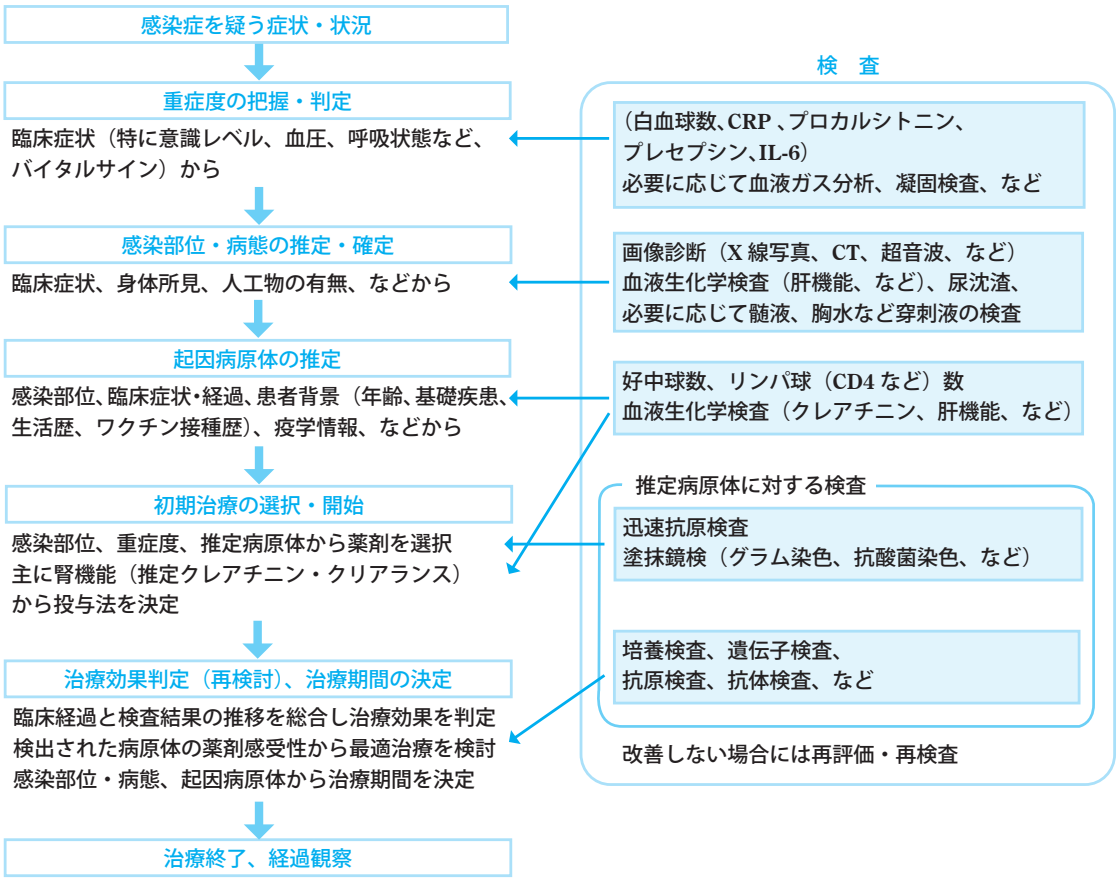



**図 1　感染症診療のフローチャート**

**表 2　感染症検査の種類**

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

*1 保険適用外　*2 年齢や患者背景など条件を満たした場合に保険適用　*3 基準を満たした施設の入院例に保険適用

（表 2）、抗微生物薬選択と同様に、まず起因病原体を推定した上で、検査項目や特殊染色・特殊培養の必要性を検討する。グラム染色や抗原検査の一部は、迅速性に優れ、初期治療選択にも有用である。一方、培養検査は一定の時間を要するが、最適治療の検討や治療期間の決定に必須である。

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

## 感染症検査の種類（表 2）

### A. 塗抹鏡検

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

### B. 培養検査（同定・薬剤感受性検査）

培養検査は、細菌および真菌に対する最も基本的な検査である。特に血液培養は、すべての細菌感染症において採取可能な唯一の無菌検体であり、診断的価値も高く、積極的な採取が望まれる。その際には、感度および特異度の向上のため、好気ボトル・嫌気ボトルのセットを 2 セット以上採取する必要がある。培養検査の利点は、高感度に病原体を検出できることのほか、菌種同定や薬剤感受性情報が得られることにあるが、菌種によって特殊培養が必要となるほか、培養困難な病原体もある。同定検査は、通常は生化学的性状をもとに行われるため、最短でも 1 日程度の時間が必要である。近年、質量分析を原理とした迅速同定装置が開発され、短時間での菌種同定が可能となっている。

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

### C. 遺伝子検査

遺伝子検査は、結核菌など遅発育菌や培養が困難な細菌、ウイルスなどの検出を目的に、特定の病原体をターゲットとした機器・試薬を用いて行う。遺伝子検査は高価でもあり、臨床症状や患者背景などから十分に病原体推定を行い、検査意義を検討した上で実施する必要がある。

近年、複数の病原体が検出可能な多項目検査も登場している。また、標的病原体（結核菌や黄色ブドウ球菌、HIV など）の薬剤耐性遺伝子の検出を目的とした試薬も開発されている。さらに、血液培養陽性ボトルから病原体および主要な薬剤耐性遺伝子を同時に検出できる全自動遺伝子解析装置・試薬も保険適用されている。

### D. 抗原検査

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

迅速検査以外でも、診断が困難な病態の補助診断として、深在性真菌症やサイトメガロウイルス感染症などにおいて抗原検査が行われる。

### E. 抗体検査

抗体検査には、EIA 法（IgM、IgG）、HI 法、CF 法、

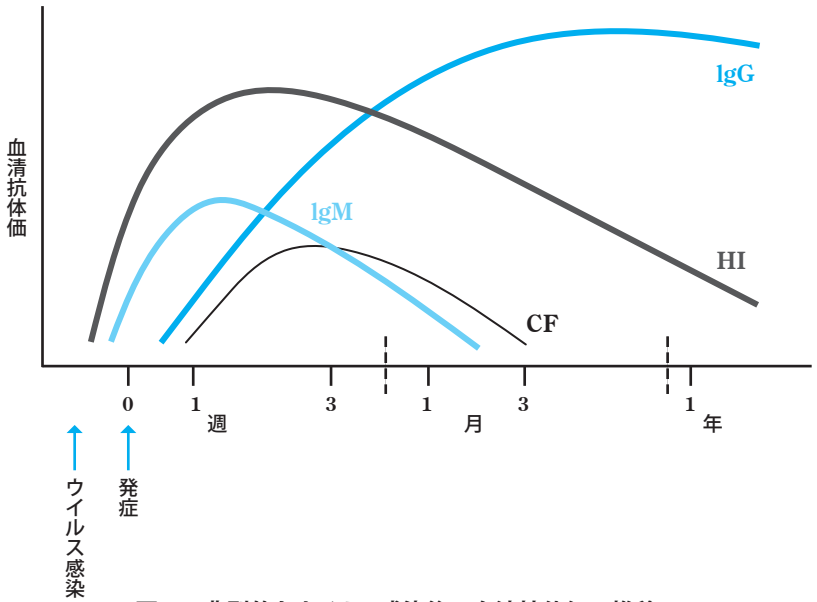



**図 2　典型的なウイルス感染後の血清抗体価の推移**

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

そのほか、特異抗原に対する宿主の免疫反応によって診断するものとして、結核菌に対するインターフェロン γ 遊離試験（クオンティフェロン、T-SPOT）などがある。

## 検体採取・提出時の注意点

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

一方、検体採取の際には、感染性物質に曝露されるリスクがあるため、感染対策上の配慮も重要である[4]。適切な個人防護具の着脱、手指衛生の遵守、採取後の環境整備など感染対策の基本を遵守するほか、適切な採取場所の設定・選択も重要である。

## 結果解釈における注意点（表 2）

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

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

迅速抗原検査では、検査感度の問題から、臨床的に検査前確率が高いケースでは、結果が陰性であっても完全に否定してはいけない。一方、一旦陽性になると長期間遷延することがあり、その場合には治療効果の判定には利用できない。結核菌の遺伝子検査なども、生菌と死菌の鑑別はできず、治療効果判定に適さない。

抗体検査でも、ウインドーピリオドの存在など、感染直後は偽陰性の可能性に注意が必要である。また、感染防御能の評価を目的に実施した場合は、通常のカット

**表 3　医療関係者における予防接種の必要回数（予防接種の記録がない場合）**

| 疾患名 | 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<br>PA 法 ＜ 1：16<br>中和法 ＜ 1：4 | EIA 法（IgG）2.0～16.0<br>PA 法 1：16、1：32、1：64、1：128<br>NT 法 1：4 | EIA 法（IgG）16.0 以上<br>PA 法 1：256 以上<br>NT 法 1：8 以上 |
| 風　疹 | HI 法 ＜ 1：8<br>EIA 法（IgG）*1 ＜ 2.0 | HI 法 1：8、1：16<br>EIA 法（IgG）*1 2.0～8.0 | HI 法 1：32 以上<br>EIA 法（IgG）*1 8.0 以上 |
| 水　痘 | EIA 法（IgG）＜ 2.0<br>IAHA 法 ＜ 1：2<br>中和法 ＜ 1：2 | EIA 法（IgG）2.0～4.0<br>IAHA 法 1：2<br>NT 法 1：2 | EIA 法（IgG）4.0 以上<br>IAHA 法 1：4 以上<br>中和法 1：4 以上 |
| 流行性耳下腺炎 | EIA 法（IgG）＜ 2.0 | EIA 法（IgG）2.0～4.0 | EIA 法（IgG）4.0 以上 |

*1 測定試薬により表記が異なるため、判定する際には文献 2 を確認すること　　文献 2 より一部改変

**表 4　細菌検査の検体採取・提出におけるポイント**

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

オフ値と判断基準が異なるものもあり、確認が必要である（**表 3**）[2]。

スクリーニング検査として用いられる HIV 抗原・抗体検査では、本邦の一般人口のように罹患率が低い集団を対象に実施すると、陽性に占める偽陽性の割合が高くなる。陽性となった場合にも、必ず HIV-1/2 特異抗体および核酸増幅検査など確認検査を実施した上で対応を決定する必要がある。

結核診断、特に接触者健診において用いられるインターフェロンγ遊離試験では、「判定保留」や「判定不可」とされる場合がある。また、T-SPOT における「判定保留」は基本的に再検査を推奨しているのに対し、クオンティフェロンの「判定保留」は感染リスクの程度を踏まえ総合的に判断すべきことを意味しており、解釈が異なる点にも注意が必要である[5]。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

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

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

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

### 参考文献

1) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. Am J Infect Control 2007; 35(Suppl 2): S165-93.
2) 日本環境感染学会 ワクチン委員会 . 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第 3 版 . 日本環境感染学会誌 2020; 35(Suppl 3): S1-32.
3) 日本集中治療学会 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会 . 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本集中治療医学会雑誌 2021; 28(Suppl): S1-411.
4) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. Am J Infect Control 2007; 35(Suppl 2): S65-164.
5) 日本結核病学会予防委員会 . インターフェロンγ遊離試験使用指針 . 結核 2014; 89(8): 717-25.

# 肝疾患の検体検査・肝炎ウイルスマーカー

**要　旨**

**肝疾患の検査値の読み方は、有症状で受診した際の急性肝障害の場合と無症状で健診や人間ドックなどで初めて異常値を指摘された場合に分けると考えやすい。**

**前者ではウイルス感染（肝炎ウイルスおよび肝炎ウイルス以外の各種ウイルス）、薬物性肝障害（漢方薬や健康食品によるものも含む）、胆管結石などによる胆管閉塞を原因とする肝障害、などが重要である。後者では 1）トランスアミナーゼ値の上昇が目立つ場合（非アルコール性脂肪性肝疾患が最も多い）、2）γ-GT の上昇が目立つ場合、3）γ-GT と ALP が共に上昇している場合（胆道系酵素の上昇）、4）高ビリルビン血症のみ、5）肝炎ウイルスマーカーのみが陽性などに分けた上で鑑別診断を進める。慢性肝障害では線維化マーカー、エラストグラフィーにより肝線維化の程度を評価する。線維化が進行するに伴い肝癌のリスクが高まるのでリスクに応じた肝癌のサーベイランスが重要となる。**

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

## 検査の意義

沈黙の臓器と呼ばれる肝臓の各種疾患の診療において臨床検査の役割はきわめて大きい。**表 1** に示すように肝疾患の検体検査は 1）肝疾患が存在するかどうかをみる検査（スクリーニング検査）、2）肝障害の原因を調べる検査、3）疾患の進行度・重症度を評価する検査に分けられる。

肝疾患の検査値の読み方は、自覚症状があり、急性の経過で発症する急性肝障害の場合と健診や人間ドックなどで初めて異常値を指摘された場合に分けると考えやすい。本稿では肝炎ウイルスマーカーを含めた検体検査を扱うが、肝疾患の診断においては腹部超音波検査をはじめとする各種画像検査の役割も大きい。なお、厳密に肝機能検査というと蛋白合成能を反映するアルブミン値・プロトロンビン時間、色素排泄能検査（インドシアニングリーンなど）等に限られ、広く利用されるトランスアミナーゼ、胆道系酵素などは厳密には肝機能検査とは呼べないので本稿では肝疾患の検体検査と総称する。

## 検査値の異常を呈する疾患と鑑別診断・確定診断

### A. 急性肝障害

#### 1. 急性肝障害の鑑別の概要と確定診断に必要な検査

鑑別診断の 1st step として、医療面接が大切である。ウイルス性肝炎では最近の海外渡航の有無、血縁者や配偶者（パートナー）の肝炎ウイルス関連の情報、最近の生肉の摂取の有無、などについて尋ねる。つねに薬物性肝障害（診断基準は文献 1 を参照）を疑って、現在あるいは最近半年以内の内服薬（漢方薬、健康食品も含む）について他院での処方も含めて詳細に聞き出す。薬物性肝障害は中毒性（用量依存性）と特異体質性（アレルギー性特異体質あるいは代謝性特異体質）に分けられる。アレルギー性機序による場合はリンパ球刺激試験（DLST）が陽性になることがあるが、DLST 陰性でも起因薬として否定できない（DLST は保険未収載）。

急性循環障害、うっ血肝などで急激なトランスアミナーゼの上昇がみられるが、回復は比較的速い。小児の急性肝障害ではウイルソン病も鑑別診断に含める。慢性肝障害となる成人の場合も含め、ウイルソン病が疑われる場合は先ず尿中銅、血清セルロプラスミンなどをチェックし、可能性が高い場合は、肝組織中の銅含量の測定が従来行われてきたが、*ATP7B* 遺伝子解析による確定診断（2012 年 4 月に保険収載された）が可能となった現在では銅含量検査は減少している。*ATP7B* 遺伝子解析はその解析結果が本人だけでなく、血縁者にまで影響するので検査前後の十分な説明が必要となる[2)]。

胆嚢胆石が胆嚢から脱落して総胆管の閉塞を来たす場合や腫瘍により胆道閉塞を生じる場合には、トランスアミナーゼと胆道系酵素の上昇が見られる。特に胆のう胆石が脱落して総胆管経由で排石される過程（いわゆるパッシング）で自覚症状が弱い場合は原因不明の一過性急性肝障害のように見える場合もある。

#### 2. 急性ウイルス性肝炎のウイルスマーカー

現時点で確認されている肝炎ウイルスと急性肝炎の際の診断マーカーを**表 2** に示した。臨床的にウイルス性の急性肝炎が疑われるが、上記急性肝炎ウイルスマーカーが陰性の場合には肝炎ウイルス以外のウイルスとして EB ウイルス（IgM-VCA 抗体など）、サイトメガロウイルス（IgM-CMV 抗体）、単純ヘルペスウィルス（IgM-HSV 抗体）などのチェックも必要となる。その他、麻疹、水痘など多くのウイルス感染症にともない一過性のトラ

ンスアミナーゼ異常は起こり得る。各種検査法が進歩した現在でも、原因を特定できない急性肝障害は少なからず存在する。

**表 1　目的別にみた肝疾患の検体検査**

| |
|---|
| **1) 肝疾患の拾い上げのための検査** |
| ① 肝細胞障害（逸脱酵素）のスクリーニング：<br>AST（GOT）、ALT（GPT）および両者の比（AST/ALT） |
| ・ウイルス肝炎（急性 / 慢性）、アルコール性肝障害、<br>非アルコール性脂肪性肝疾患、薬物性肝障害、<br>自己免疫性肝炎、うっ血肝など |
| ② 胆汁うっ滞のスクリーニング：<br>ALP、γ-GT、総ビリルビン |
| ・肝内胆汁うっ滞（薬物性、原発性胆汁性胆管炎など）、<br>閉塞性黄疸 |
| ③ 過剰習慣飲酒のスクリーニング：<br>MCV、γ-GT、糖鎖欠損トランスフェリン（CDT） |
| ④ 体質性黄疸（主として Gilbert 症候群）のスクリーニング |
| ・総ビリルビン、抱合型ビリルビンの割合 |
| ⑤ トランスアミナーゼの上昇がない肝炎ウイルスキャリアのスクリーニング：<br>HBs 抗原、HCV 抗体 |
| **2) 病因の検索のための検査** |
| ① 肝炎ウイルスマーカー |
| 急性肝炎の場合（表 2 参照） |
| 慢性肝障害の場合 |
| HBs 抗原、HBe 抗原、HBe 抗体、HBV DNA 定量 |
| HCV 抗体、HCV-RNA 定量 |
| ② 抗核抗体、抗平滑筋抗体 |
| 自己免疫性肝炎 |
| ③ 抗ミトコンドリア抗体、抗 M2 抗体<br>原発性胆汁性胆管炎 |
| ④ セルロプラスミン、尿中銅、*ATP7B* 遺伝子解析 |
| ウイルソン病 |
| ⑤ フェリチン、トランスフェリン鉄飽和度 |
| ヘモクロマトーシス |
| **3) 重症度・進展度評価のための検査** |
| ① プロトロンビン時間 |
| 急性肝障害の重症度 |
| ② 線維化マーカー（IV 型コラーゲン、ヒアルロン酸、M2BPGi、オートタキシン）、<br>FIB-4 インデックスなど<br>血小板 |
| ③ Child-Pugh 分類による肝硬変の重症度判定（表 3） |

**B. 健診・人間ドックなどで異常を指摘された場合**

**1. トランスアミナーゼ異常高値の場合**

健診・人間ドックでトランスアミナーゼ値の上昇が認められた場合に医療面接で確認すべきこととその後の診断の進め方を図 1 に示した。先ず HBs 抗原と HCV 抗体を測定し、必要に応じて各種自己抗体をチェックする。

① HBs 抗原が陽性の場合

図 2 に B 型肝炎ウイルス感染後の経過を示した。健診・人間ドックで遭遇する HBs 抗原陽性者は通常は持続感染者であり、HBe 抗原・抗体、HBV-DNA 量を測定して HBV の肝内増殖の程度を判断する。抗ウイルス治療対象を選択する上で重要な基準は、①組織学的進展度、② ALT 値（≧ 31 U/L）、および③ HBV-DNA 量（≧ 2,000 IU/mL、≧ 3.3 LogIU/mL）である。一方、ALT が正常であり免疫寛容期にある HBe 抗原陽性の無症候性キャリアには治療適応がない。また 1 年以上の観察期間のうち 3 回以上の血液検査において、HBe 抗原陰性、ALT 値 30 U/L 以下、HBV DNA 量 2,000 IU/mL（3.3 LogIU/mL）未満の 3 条件すべてを満たす非活動性キャリアも原則として治療対象とならないが、この条件に合致しても線維化進展例では発癌リスクが高いため、画像所見などから線維化の進展が疑われる場合は治療適応を検討しなければない[3]。なお、HBV-DNA 量の単位はかつては copies/mL が用いられていたが、国際的には、IU（国際単位）/mL が採用されており、2016 年日本肝臓学会で、当面 copies/mL と IU/mL の併記、その後 IU/mL へ移行することが決定された。旧単位で表示すると 2,000 IU/ml は Taqman 法（Roche 社）では 4.07 Log copies/mL、AccuGene 法（Abbott 社）では 3.83 Log copies/mL となる。

近年では、HBs 抗原量を高感度に測定する方法が開発され、抗ウイルス治療では、HBV DNA 量だけではなく、HBs 抗原量も定期的に測定すべきであり、治療の長期目標は、HBs 抗原の消失におくべきと考えられている。

HBs 抗原が陰性であっても、HBs 抗体 and/or HBc 抗体が陽性の場合は、HBV が潜在している可能性があり、免疫抑制剤、抗がん剤の投与などに際しては再活性化による重症肝炎の発症に注意するべきである[3]。

**表 2　急性ウイルス性肝炎の診断マーカーと臨床的特徴**

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

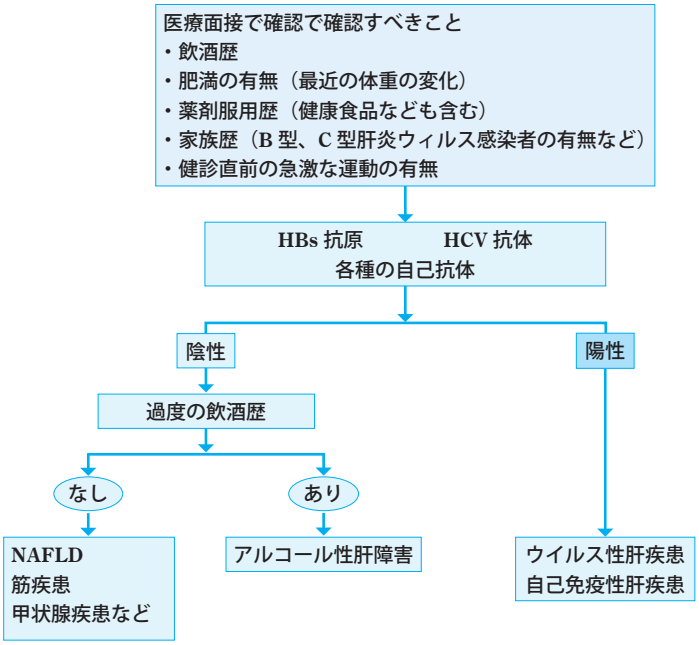



**図 1　軽度のトランスアミナーゼ値異常の診断の進め方（文献 12 より改変して引用）**

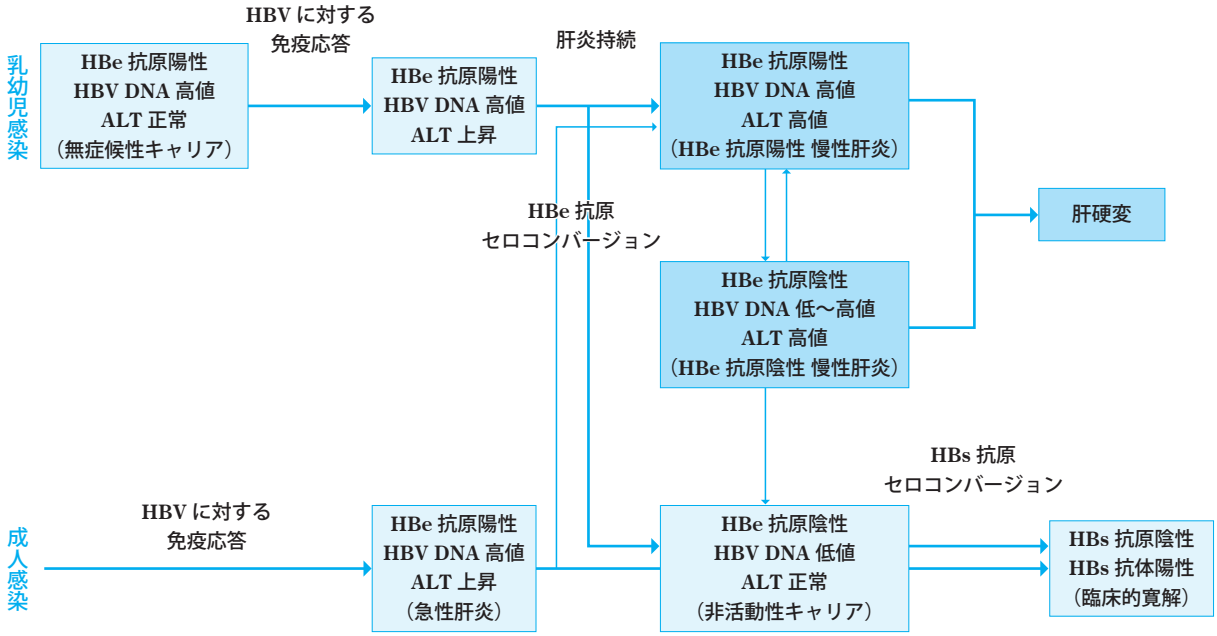



**図 2　HBV 感染後の経過（文献 3 より引用）**

② HCV 抗体が陽性の場合

HCV 抗体価からウイルス保有者か感染既往かをある程度区別できるが、抗体価が低～ 中力価の場合は HCV-RNA 検査を行なって確認しなければならない。

インターフェロンを必要としない（インターフェロンフリー）Direct Acting Antivirals（DAAs）による抗ウイルス療法が急速に進歩・普及した結果、非代償性肝硬変を含むほぼすべての C 型慢性肝障害症例が抗ウイルス療法の治療対象となり、その適応範囲は急速に拡大している[4]。

HCV は 6 つのゲノタイプ（遺伝子型）に分類される。すべてのゲノタイプに有効な治療薬（パンジェノ型）が実用化されているが、ゲノタイプにより投与期間が異なることなどから、治療にあたりゲノタイプを決定することが必要である。日常診療では、セロタイプ（セログループ、群別、グルーピング）検査が汎用されている。本邦で主に見られるゲノタイプをグルーピングするもので、ゲノタイプ 1a/1b はセロタイプ 1 型、ゲノタイプ 2a・2b はセロタイプ 2 型に相当する。セロタイプ検査において、判定保留ないし判定不能という結果が得られた場合

には、HCV ゲノタイプを決定することが望ましい（保険非適用）。

従来行われてきたインターフェロンベースの治療により著効が得られた場合にその後の肝がんのリスクが有意に減少するが、インターフェロンフリーの DAA（Direct Acting Antivirals）療法によってもそのリスクが減少する。

しかし、肝発癌が完全に抑制されるわけではなく、引き続き注意深い肝癌スクリーニングが必要である。

トランスアミナーゼが基準範囲内の肝炎ウイルスキャリアー（B 型、C 型）を健診で拾い上げ、肝臓専門医がその対応を判断することはきわめて重要であり、健診項目に HBs 抗原と HCV 抗体を含めることが必要である。

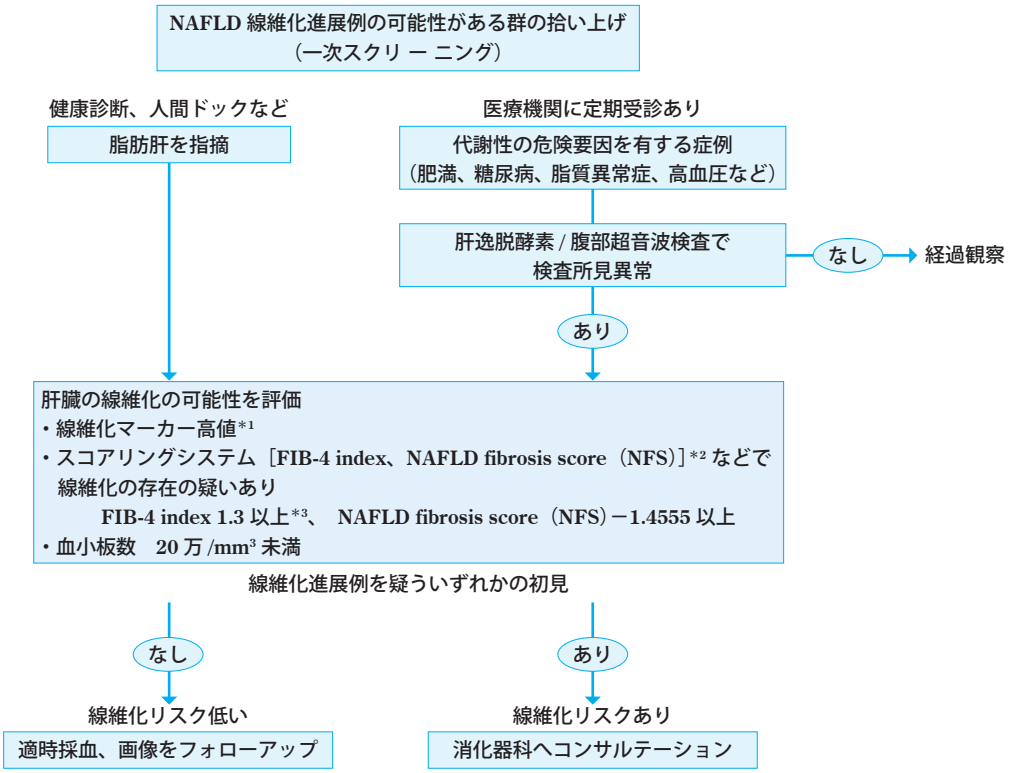
③過剰の習慣飲酒歴がある場合

アルコール性肝障害を疑い、飲酒歴を正確に聞きだす。過剰の習慣飲酒とは、成人男性の場合は一日平均エタノール 60 g 以上を指すが、この量以下の飲酒量であっても肝障害を引き起こし得る。なお、後述する非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）における非アルコール性の基準は 30 g/日未満（男性）、20 g/日未満（女性）となっている。実臨床ではアルコール性・非アルコール性を明確に分けられない肥満かつ飲酒家のケースも少なくない。

アルコール性肝障害の場合は AST ＞ ALT のトランスアミナーゼの異常と γ -GT の高値が特徴的であり、断酒後のトランスアミナーゼや γ -GT の改善の確認がその診断に役立つ[5]。過度の習慣飲酒が反映される飲酒マーカーとしては γ -GT が良く知られるが、過度の飲酒があっても γ -GT が上昇しないいわゆるノンリスポンダーが相当数存在すること、肥満などに伴う非アルコール性脂肪肝でも高率に上昇することから、アルコールに特異的なマーカーが必要である。糖鎖欠損トランスフェリン（CDT）検査は過剰習慣飲酒の客観的評価に有用であり、保険収載が望まれる[6]。

④非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD）

NAFLD ではアルコール性とは対照的に AST ＜ ALT となる。NAFLD の有病率はきわめて高く、わが国の健診受診者の約 30 % で認められ、その存在診断のためには腹部超音波検査が必須である。NAFLD は病態がほとんど進行しない非アルコール性脂肪肝（NAFL）と線維化などが進行性で肝硬変・肝癌の発生母地となる非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に分けられる[7]。肝線維化進展例の絞り込みフローチャートを**図 3** に示した。ア




＊1：ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン 7S、M2BPGi、オートタキシンなど（保険適用考慮）
＊2：FIB-4 index：（年齢× AST）/［血小板（× $10^9$/L）×√ ALT］
https://www.eapharma.co.jp/medicalexpert/product/livact/fib-4/calculator.html
NFS：－ 1.675 ＋ 0.037 ×年齢＋ 0.094 × BMI（kg/m²）＋ 1.13 × IFG/diabetes（あり＝ 1、/ なし＝ 0）
＋ 0.99 × AST/ALT － 0.013 ×血小板（× $10^9$/L）－ 0.66 ×アルブミン（g/dL）
https://nafldscore.com/
＊3：アルコール性肝障害、高齢者の場合は線維化がなくても FIB-4 index は高値となりやすいので注意

**図 3　非アルコール性脂肪性肝疾患における線維化進展例の絞り込み（文献 7 より改変して引用）**

ルコールなど他の要因の関与を除外する NAFLD に対して、近年はより包括的に脂肪肝を定義する MAFLD（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease）が提唱されている[8]。

⑤その他

上記①～④以外の場合は自己免疫性肝炎の可能性を考え、IgG、抗核抗体、抗平滑筋抗体（保険未収載）などの測定を行う。特に急性発症の場合など、IgG が基準範囲内で抗核抗体も有意に上昇しない例もあり、最終診断のためには肝生検が重要である[9]。

なお、AST、ALT は肝細胞に限らず、筋細胞、血球成分などにも存在する。健診でトランスアミナーゼの高値を指摘され、精査のために肝外来を受診するケースの中に、健診直前の急激な運動、筋肉トレーニングなどによる一過性の上昇と考えられるものも少なくない。

**2. 胆道系酵素（ALP、γ-GT）の上昇が主体の場合**

ALP、γ-GT が共に上昇している場合にまず行うべきは腹部超音波検査であり、それにより肝内外の胆管拡張の有無をチェックし、拡張が見られる場合は閉塞性機転の病因を追求する。経過を追っても拡張が見られない場合は肝内胆汁うっ滞として、薬物性肝障害、原発性胆汁性胆管炎（Primary Biliary Cholangitis; PBC）などを考える。PBC のスクリーニングには抗ミトコンドリア抗体・抗 M2 抗体が有用である。

アルカリフォスファターゼ（ALP）には肝型以外に骨型、小腸型、胎盤型などがあり、特にγ-GT の上昇がない場合は肝以外の要因も考慮する。骨成長期には骨型の上昇を反映して、血清総 ALP 活性は成人の基準範囲を大きく超える。なお、2020 年 4 月からわが国における ALP 測定法が国際標準法に変更された結果、測定値が従来の約 1/3 となり、成人の基準範囲が 38 ～ 113 U/L に変更となった。従来の試薬にくらべて小腸型の影響を受けにくくなっている。

一方、γ-GT の単独上昇の場合は過剰飲酒習慣、非アルコール性脂肪性肝疾患、抗痙攣薬・向精神薬などの薬物の連用などを鑑別する。

**3. ビリルビンの単独異常高値の場合**

健診などにおいて高ビリルビン血症を指摘される場合の原因として最も多いのは非抱合型優位の Gilbert 症候群であり、日本人の 3 ～ 7 % に見られるとされている。高ビリルビン血症の鑑別ではその異常がグルクロン酸抱合の前か後、すなわち高ビリルビン血症が抱合型優位か非抱合型優位かをまず判断する。その後の鑑別の手順については図 4 に示した。

## 肝疾患の重症度・進展度の判定

**A. 急性肝障害の重症度判定[10]**

急性肝障害の初発症状出現から 8 週以内に、高度の肝機能障害の結果プロトロンビン時間が 40 % 以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すものを急性肝不全と診断する。急性肝不全の成因はウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなどの肝炎を伴うもの（劇症肝炎）と薬物中毒、循環障害、代謝性、悪性疾患の肝浸潤および術後肝不全などの肝炎を伴わないものに分けられる。

急性ウイルス性肝炎の経過中の重症化、劇症化の有無については、意識レベルの変化、肝萎縮、黄疸の増強、腹水の出現などの臨床所見に加え、肝臓で合成される蛋

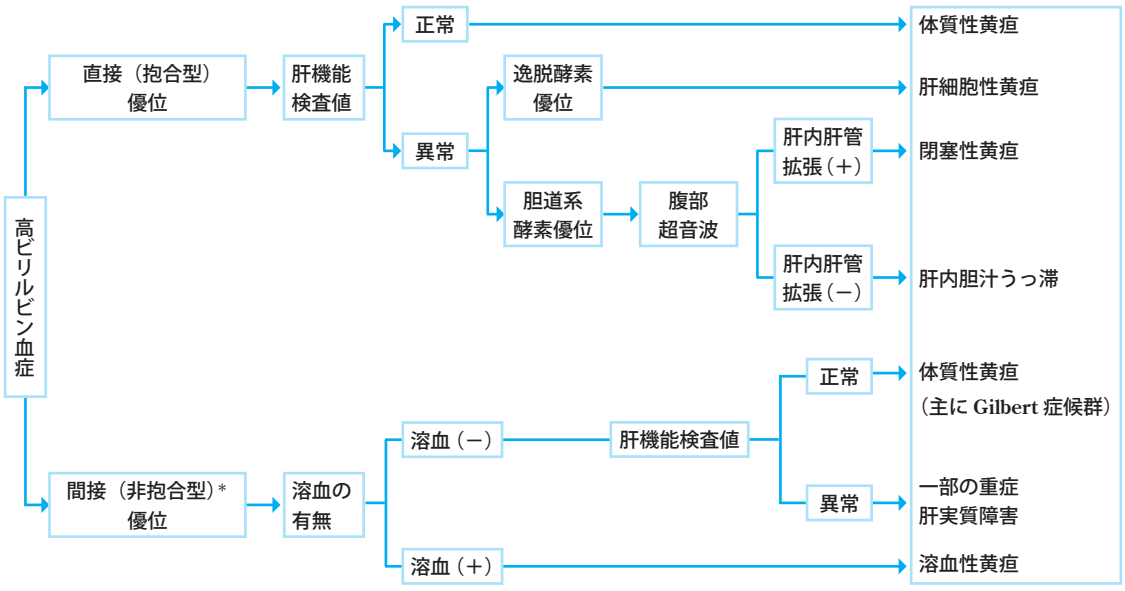



**図 4　高ビリルビン血症の鑑別診断の進め方**

**＊直接ビリルビンと抱合型ビリルビンは厳密には同義語ではなく、従来の直接ビリルビン測定試薬はδビリルビンも測りこむが、新しい酵素法では抱合型ビリルビンを選択的に測定できる。**

白質のうち生物学的半減期が短い凝固因子の量が反映されるプロトロンビン時間が重要である。プロトロンビン時間と意識障害の程度に基づき、通常型（プロトロンビン時間 ＞ 40% で意識障害なし）、重症肝炎（プロトロンビン時間 40% 以下だが意識障害なし）、劇症肝炎（プロトロンビン時間 40% 以下および肝性脳症 II 度以上）に分けられる。

**B. 慢性肝障害の進展度診断**

a）肝線維化；慢性肝障害の進展に伴い肝線維化の程度が高まり、それに伴い肝細胞癌の発癌率も高まる。肝線維化・肝硬変診断において信頼性が高いのは肝生検であるが、非侵襲的に線維化の程度を推測することも必要である。この目的で最も広く利用されているのは血小板数である。血小板数が 10 万以下の場合は肝硬変の可能性を考えるが、血小板低下の要因は他にもあるので、このほかの臨床検査、特に線維化マーカーが有用である。線維化マーカーとしてはヒアルロン酸、IV 型コラーゲン、線維化の指標として FIB-4 index などが用いられてきたが、近年、わが国で開発・実用化された新しい線維化マーカーである M2BPGi（Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体）とオートタキシンも有用である。さらにその他の情報として、食道静脈瘤の有無、腹部超音波検査所見（肝表面の凹凸、脾腫、側副血行路など）、フィブロスキャンなどによる肝硬度測定結果なども合わせて総合的に、線維化の程度、肝硬変の有無を判断するべきである。

b）肝硬変；肝硬変症の重症度診断には Child-Pugh 分類（**表 3**）が広く利用されている。なお、Child-Pugh 分類におけるアルブミン値は現在わが国の主流となりつつある新 BCP（bromocresolpurple）法に比して従来の BCG（bromocresolgreen）法が高値傾向となることに注意すべきである。特に Alb 値が 3.5 g/dL 以下の低値域では BCG 法では BCP 改良法よりも 0.3 g/dL 程度高値をとる。

## 肝細胞癌の早期発見・サーベイランス [11)]

B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎、肝硬変（ウイルス性、非ウイルス性）が高危険群としてサーベイランスの対象となる。B 型肝炎ウイルス性肝硬変、C 型肝炎ウイルス性肝硬変は肝細胞癌の超高危険群であり、抗ウイルス療法を実施しなかった場合の発癌率は B 型では年率約 3%、C 型では約 8% である。近年は NAFLD をベースとする肝細胞癌の割合が増加している。サーベイランスの方法は 3 ～ 6 ヵ月間隔での腹部超音波検査を主体とし、dynamic CT、dynamic MRI を併用する。腫瘍マーカーについては AFP、PIVKA-II をリスクの程度に応じた間隔（3 ～ 6 ヵ月に 1 回）で測定し必要に応じて AFP-L3 分画も測定する。

## 専門医へのコンサルテーション

1. 重症肝炎、急性肝不全・劇症肝炎が疑われる場合
2. HBs 抗原陽性者のうち、治療適応と考えられる場合
3. HCV 抗体陽性者のうち HCV-RNA 陽性で抗ウイルス療法の適応がある場合
   （著効が得られた場合でも引き続き肝がんのサーベイランスが必要）
4. 重症アルコール性肝炎、通常の指導で断酒・節酒が困難なアルコール依存症を伴うアルコール性肝障害
5. 肝線維化の進展が疑われる非アルコール性脂肪性肝疾患
6. 腹部超音波検査等の画像診断で悪性腫瘍疑いの所見が得られた場合
7. 閉塞機転のある肝外胆汁うっ滞
8. 黄疸が遷延する肝内胆汁うっ滞

など

**表 3　肝硬変の重症度分類（Child-Pugh 分類）（文献 13 より改変して引用）**

| | 1 点 | 2 点 | 3 点 |
|---|---|---|---|
| 肝性脳症 | なし | 軽度（I・II） | 昏睡（III 以上） |
| 腹水 | なし | 軽度 | 中度量以上 |
| 血清ビリルビン値（mg/dL）* | 2.0 未満 | 2.0～3.0 | 3.0 超 |
| 血清アルブミン値（g/dL） | 3.5 超 | 2.8～3.5 | 2.8 未満 |
| プロトロンビン時間活性値（%）<br>または<br>国際標準比（INR）** | 70 超<br>または<br>1.7 未満 | 40～70<br>または<br>1.7～2.3 | 40 未満<br>または<br>2.3 超 |

＊：血清ビリルビン値は、胆汁うっ滞（PBC）の場合は、4.0mg/dL 未満を 1 点とし、10.0mg/dL 以上を 3 点とする。
＊＊：INR：international normalized ratio

各項目のポイントを加算し、その合計点で分類する
class A　5 ～ 6 点
class B　7 ～ 9 点
class C　10～15 点

## 保険診療上の注意点・特記事項

1. 肝疾患の日常診療上必要であるが、いまだ保険収載されていない項目
   - HCV ゲノタイプ検査
   - 抗平滑筋抗体
   - リンパ球刺激試験（DLST）
   - 糖鎖欠損トランスフェリン（CDT）
2. HBs 抗原検査はスクリーニング以外の目的として、B 型肝炎の抗ウイルス療法などの治療をしている場合の経過観察において測定し、算定することが認められる。
3. 免疫抑制剤の投与や化学療法を行う患者に対して、B 型肝炎の再活性化を考慮して当該治療開始前の HBs 抗原・HBs 抗体・HBc 抗体の同時測定が 1 回に限り算定可能である。
4. 肝の線維化マーカー測定に関して、複数項目を同時に実施する場合は主たるもののみが算定されること、ヒアルロン酸については慢性肝炎のみで算定可能（肝硬変の診断名では算定できない）であることに留意する。

### 参考文献


1）滝川 一 , 恩地森一 , 高森頼雪 , 他 . DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案 . 肝臓 2005; 46（2）: 85-90.
2）日本医学会 .「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011. <http://www.congre.co.jp/gene/pdf3/guideline110218.pdf>
3）日本肝臓学会 , 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編 . B 型肝炎治療ガイドライン（第 3.3 版）. 2021 年 1 月 .
4）日本肝臓学会 , 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編 . C 型肝炎治療ガイドライン（第 8 版）. 2020 年 7 月 .
5）アルコール医学生物学研究会 編 . JASBRA アルコール性肝障害診断基準 2011 年版 .
6）野村文夫 . 習慣飲酒マーカー " 糖鎖欠損トランスフェリン（CDT）のわが国における現状 . 医学のあゆみ 2018; 265（6）: 519-20.
7）日本消化器病学会・日本肝臓学会 編 . NAFLD/NASH 診療ガイドライン 改訂第 2 版 . 東京 : 南江堂 ; 2020.
8）Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert panel consensus statement. J Hepatol 2020; 73: 202-9.
9）厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 . 自己免疫性肝炎（AIH）の診療ガイドライン 2016.
10）持田 智 . 急性肝不全－概念、診断基準とわが国における実態－ . 日消誌 2015; 112（5）: 813-21.
11）日本肝臓学会 . 肝癌診療ガイドライン 第 4 版 . 東京 : 金原出版 ; 2017.
12）日本消化器病学会 . NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014. 東京 : 南江堂 ; 2014.
13）日本消化器病学会・日本肝臓学会 編 . 肝硬変診療ガイドライン 2020 改訂第 3 版 . 東京 : 南江堂 ; 2020.

JSLM 2021

# 脂質異常症検査

**要　旨**

**脂質異常症は心血管イベントの最大の危険因子だが、ほとんど自覚症状がない。診断では最初に脂質異常症の表現型を同定し、原発性脂質異常症と続発性脂質異常症の有無を調べる。虚血性心疾患の患者に脂質異常症を認めた場合は、原発性脂質異常症に特徴的な身体所見を確認する。一方、糖尿病や甲状腺疾患などは、続発性脂質異常症を契機に診断されることがある。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」に従い、(1) LDL-C は Friedewald の式または直接法で測定、(2) 一次予防患者では吹田スコアから求めた冠動脈疾患の発症リスクにより脂質管理目標値を決定（アプリで計算可）、(3) 二次予防患者では LDL-C ＜ 100 mg/dL を（特にハイリスクな患者では＜ 70 mg/dL）を管理目標値に設定、(4) LDL-C が管理目標値を達成した後の二次目標として non-HDL-C を用いる。LDL-C 直接法はリポ蛋白組成が極端に異常な場合は使用しない。スタチン投与者における肝機能障害と筋障害に対する診療指針が示されている。**

**キーワード**　**LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol、HDL: high-density lipoprotein-cholesterol、脂質異常症、動脈硬化性疾患、脂質検査、リポ蛋白分画、スタチン不耐**

## 検査の意義

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

## 検査値の異常とその機序

血清脂質は、蛋白質と結合して「リポ蛋白」という複合体を形成する。粒子サイズが大きいほどトリグリセライド（TG）の重量比が高く、粒子サイズが小さくなるとコレステロールの重量比が高くなる。コレステロール含量は低比重リポ蛋白（LDL）で最大で、高比重リポ蛋白（HDL）では蛋白質が最も多い。血清脂質の異常は、リポ蛋白の増加または減少を反映する。

血中脂質の合成は肝臓で最も盛んで小腸がこれに次ぐ。食事中の脂質は小腸上皮細胞でカイロミクロンに組み込まれ、リンパ管を経由し血中へ流入する。カイロミクロンは TG の含有量が多いので、TG は食後に上昇する。総コレステロール（TC）、LDL コレステロール（LDL-C）、HDL コレステロール（HDL-C）は日内変動が少ない。

体位変換や輸液、血管収縮や拡張が起きてもリポ蛋白は血管内にとどまるので、見かけ上の血中濃度は変動する。座位に比べ臥位では 6 ～ 8% 程度低く、心不全や糖尿病など循環血漿量が増加する場合は変動幅は大きくなる。脱水では見かけ上の検査値が高くなるので、採血当日の水分摂取は許可する（牛乳等は不可）。検査や治療でヘパリンを投与すると、血管壁からリポ蛋白リパーゼ（LPL）が遊離して TG が低下する。大量投与では TC や LDL-C も低下するため、投与前の検体を検査に用いる。

## 検査値の異常を呈する疾患

スクリーニングのための基本的検査項目は、TC、TG、HDL-C の 3 つである。原則的に 10 時間以上絶食後の空腹時に採血する。検査前日の飲酒は避ける。TG が 400 mg/dL 未満の場合は、Friedewald の式から LDL-C を求める（LDL-C ＝ TC － TG/5 － HDL-C）。食後採血の場合や TG が 400 mg/dL 以上の場合は、ホモジニアス法（直接法）で LDL-C を測定するか、non-HDL-C（＝ TC － HDL-C）を用いる。ホモジニアス法は、食後でも正確に LDL-C や HDL-C を測定できる。ただし、TG が 1,000 mg/dL 以上の場合や、胆汁うっ滞性肝疾患、I 型・III 型高脂血症など、リポ蛋白組成が著しく正常と異なる場合は、直接法を使用できない。non-HDL-C は、(1) 高 TG 血症がないと non-HDL-C と LDL-C の差が 30 mg/dL より小さい可能性がある点、(2) TG が 600 mg/dL 以上の場合は動脈硬化惹起性リポ蛋白の量に比べ高くなり

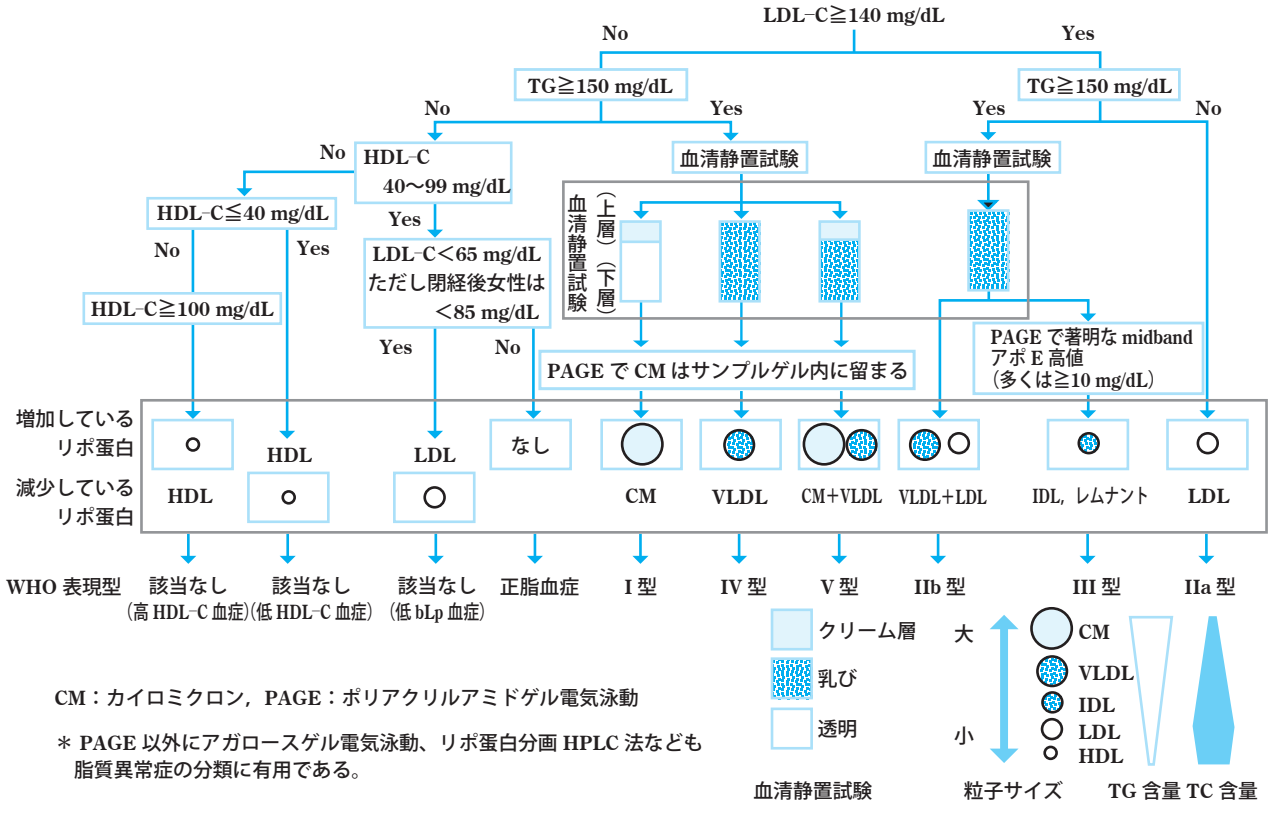
すぎる点に注意する。脂質検査の診断基準（臨床判断値）を**表 1** に示す[1]。

脂質異常症の診断では、増加または減少しているリポ蛋白を同定して脂質異常症の表現型を決定する。空腹時の LDL-C と TG 値から、大きく 4 つのカテゴリーに分類する（**図 1**）。LDL-C のみが高い場合は IIa 型で、血清は透明である。TG が高く血清が混濁（乳び）している検体にて血清静置試験（4℃で一晩放置）を行った場合、カイロミクロン（CM）はクリーム層として上に浮くが、超低比重リポ蛋白（VLDL）や超低比重リポ蛋白（IDL）が増加している場合は全体に混濁したままである。ポリアクリルアミドゲル電気泳動（PAGE）、アガロースゲル電気泳動、リポ蛋白分画 HPLC 法は、高 TG 血症の鑑別に有用な保険承認されている臨床検査である。PAGE では粒子サイズの大きい CM は分離ゲルへ入れずサンプルゲルに留まる。LDL-C と TG の両者が増加し

**表 1　脂質異常症診断基準（空腹時採血）[1]**

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

＊「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」に掲載されているもの
1) 10 時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。
2) スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症、境界域 non-HDL-C 血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。
・LDL-C は Friedewald の式（TC － HDL-C － TG/5）または直接法で求める。
・TG が 400 mg/dL 以上や食後採血の場合は non-HDL-C （TC － HDL-C） か LDL-C 直接法を使用する。ただしスクリーニング時に高 TG 血症を伴わない場合は LDL-C との差が＋ 30 mg/dL より小さくなる可能性を念頭においてリスクを評価する。
（「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」より改変して引用）
動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版で、随時採血が許容されるように改訂される可能性がある。
最新版は日本動脈硬化学会 HP で確認のこと（https://www.j-athero.org/jp/）




CM：カイロミクロン，PAGE：ポリアクリルアミドゲル電気泳動

＊ PAGE 以外にアガロースゲル電気泳動、リポ蛋白分画 HPLC 法なども脂質異常症の分類に有用である。

**図 1　脂質異常症の表現型決定のためのフローチャート**

ている場合は、VLDL と LDL が同時に増加しているか（IIb 型）、IDL とレムナントが増加している（III 型）か区別できる。III 型高脂血症では、VLDL と LDL の間に幅広い midband を認め、LDL のピークが不鮮明となる（アガロースゲル電気泳動では β 位～ preβ 位にかけて broad-β パターンが認められるが偽陽性も多い）。III 型では、TG の値に対してアポ E が著明に高値（典型例では 10 mg/dL 以上）となる。アポ E/TC 比が 0.05 以上ならば、III 型高脂血症が疑わしい[1]。リポ蛋白分画 HPLC 法は陰イオン交換カラムを用いた HPLC 法で、HDL、LDL の他に IDL、VLDL、その他のリポ蛋白分画［カイロミクロン、カイロミクロンレムナント、リポ蛋白 (a)］のコレステロール濃度を定量できる。

HDL-C が 100 mg/dL の場合は高 HDL-C 血症、40 mg/dL 未満の場合は低 HDL-C 血症と診断する。LDL-C が 65 mg/dL 未満（閉経後女性では 85 mg/dL 未満）なら健常人の 5 パーセンタイル未満に相当し、低 β リポ蛋白血症と診断する[4]。

脂質異常症は、原因によって遺伝性または原因不明の原発性脂質異常症と、基礎疾患や薬剤投与にともなう続発性脂質異常症に分類される（**表 2**）。

## 確定診断に要する他の検査

原発性脂質異常症の診断では、身体所見や家族歴に注目する。I 型高脂血症では、発疹性黄色腫（にきび様小丘疹）が殿部や肘部、膝の伸側にできる。確定診断のため、血清アポ C-II 濃度、ヘパリン静注後血漿のリポ蛋白リパーゼ（LPL）活性や蛋白量を測定する。アポ C-II 欠損症、LPL 欠損症、LPL 機能異常症などが疑われる場合は遺伝子検査を行う。これらの疾患では、著明な乳び血清や反復する膵炎などで乳幼児期から発症する場合が多いが、妊娠を契機に発見される場合も少なくない。最近、高カイロミクロン血症や高 TG 血症の一部に、血管内皮細胞アンカー蛋白の一つである GPIHBP1 に対する自己抗体や、アポ A-V の異常が原因となる症例が報告されている。

未治療時の LDL-C が 180 mg/dL 以上の IIa または IIb 型の場合、肘や膝に結節性黄色腫を認めたり触診でアキレス腱肥厚が疑われる場合、高 LDL-C 血症や早発性冠動脈疾患の家族歴がある場合に、家族性高コレステロー

**表 2　原発性および続発性脂質異常症**

| 増加 or 減少するリポ蛋白（WHO 表現型） | 原発性脂質異常症 | 続発性脂質異常症 |
|---|---|---|
| A. リポ蛋白が増加するもの | | |
| ＊ Chylomicron（I 型） | 先天性 LPL 欠損症<br>先天性アポ C II 欠損症 | SLE、多発性骨髄腫<br>糖尿病性ケトアシドーシス<br>抗 GPIHBP1 抗体 |
| ＊ Chylomicron ＋ VLDL（V 型） | 家族性高トリグリセライド血症 | コントロール不良糖尿病<br>甲状腺機能低下症<br>アルコール過剰摂取 |
| ＊ VLDL（IV 型） | 家族性高トリグリセライド血症<br>家族性複合型高脂血症<br>アポ A-V 異常症 | アルコール過剰摂取<br>糖質過剰摂取、糖尿病<br>ステロイドホルモン使用 |
| ＊ IDL、レムナント（III 型） | アポ E 欠損症<br>アポ E 変異体 | 甲状腺機能低下症、SLE<br>コントロール不良糖尿病 |
| ＊ LDL（IIa 型） | 家族性高コレステロール血症<br>家族性複合型高脂血症<br>家族性異常アポ B100 血症<br>常染色体劣性高コレステロール血症（ARH）<br>PCSK9 機能亢進症 | 甲状腺機能低下症<br>動物性脂肪過剰摂取<br>更年期障害 |
| ＊ VLDL ＋ LDL（IIb 型） | 家族性複合型高脂血症 | 甲状腺機能低下症<br>ネフローゼ症候群<br>肝障害、閉塞性肝疾患、糖尿病 |
| ＊ HDL（該当なし） | CETP 欠損症<br>肝性リパーゼ欠損症 | 飲酒（高度） |
| B. リポ蛋白が減少するもの | | |
| ＊ LDL（該当なし） | 家族性低βリポ蛋白血症<br>無βリポ蛋白血症<br>短縮アポ B<br>MTP 欠損症<br>PCSK9 機能低下症 | 甲状腺機能亢進症<br>肝硬変<br>低栄養状態<br>悪性腫瘍 |
| ＊ HDL（該当なし） | LCAT 欠損症<br>魚眼病<br>アポ AI 異常症<br>Tangier 病<br>家族性低 HDL 血症 | プロブコール<br>喫煙<br>肥満<br>高 TG 血症 |

**表 3　成人（15 歳以上）ＦＨヘテロ接合体診断基準**

1. 高 LDL-C 血症（未治療時の LDL-C 180 mg/dL 以上））
2. 腱黄色腫（手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚[注1)]）あるいは皮膚結節性黄色腫[注2)]
3. FH あるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（2 親等以内の血族）

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

（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版より引用）

＊ FH ヘテロ接合体診断基準は、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版で修正される予定である。最新版は日本動脈硬化学会 HP で確認のこと（https://www.j-athero.org/jp/）。

ル血症（FH）を疑う（表 3）。LDL-C が 250 mg/dL 以上の場合、FH を強く疑う。なお、15 歳未満の小児では、LDL-C は 140 mg/dL をカットオフ値とする[1)]。ホモ型 FH では小児期から黄色腫を認め、虚血性心疾患が小児期から出現しうる。ホモ型 FH が疑われる場合は、LDL 受容体活性を測定し LDL 受容体などの関連遺伝子を調べることが推奨されるが、FH 診断の遺伝子検査は保険未承認である。

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

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

続発性脂質異常症の基礎疾患は、LDL-C の増加が主であるものと、TG の増加が主であるものに分けられる。甲状腺機能低下症、Cushing 症候群や副腎皮質ホルモン投与では、LDL-C と TG のどちらも増加しうる（表 2）。これらの疾患の特徴的な病歴、身体所見、検査成績、内服薬等から続発性脂質異常症を除外する。

高 HDL-C 血症の場合はコレステリルエステル転送蛋白（CETP）欠損症の可能性があり、蛋白量または活性を測定する。低 HDL-C 血症は、肥満、高 TG 血症、糖尿病、喫煙、薬剤性（プロブコール、ダナゾール）などが原因となりうるが、20 mg/dL 未満の場合は、原発性低 HDL-C 血症を疑う（表 2）。続発性低 β リポ蛋白血症の場合は、甲状腺機能亢進症を見逃さない。

CVD の二次予防群や CVD ハイリスク群では、必要に応じてレムナント様リポ蛋白コレステロール（RLP-C）や Lp(a)、MDA-LDL を追加測定する。RLP-C は、TG リッチリポ蛋白が代謝される過程で産生されるレムナントを多く含み、動脈硬化を促進する。ホモジニアス法（RemL-C）も使用されている。Lp(a) は LDL のアポ B に apo(a) が共有結合したリポ蛋白で、治療薬が開発され動脈硬化の危険因子として再び注目されている。apo(a) はプラスミノーゲンと相同性があり、線溶系を抑制する可能性がある。MDA-LDL は、過酸化脂質の一つであるマロンジアルデヒド（MDA）でアポ B が修飾された LDL を測定する。

## 経過観察（フォローアップ）の頻度

脂質異常症に対する一般生活療法（食事・運動療法）や薬物療法の効果は、約 4 週後にはほぼ安定した効果が認められる。治療効果と副作用チェックのための検査は、薬物療法を始めて半年ほどの間は、1 ～ 2 ヵ月ごとに、その後は 3 ～ 4 ヵ月ごとに行う。血清脂質の管理目標値は、日本動脈硬化学会のホームページのリンクからダウンロードできるスマホ用アプリで簡単に計算できる[2)]。

スタチンやフィブラートでは、まれに横紋筋融解症の副作用を認める。腎機能低下例に両者を併用すると、横紋筋融解症のリスクが高い。典型例では、CK は 10,000 U/L 以上に上昇し、血中・尿中ミオグロビンが上昇する。投与開始あるいは増量後の比較的早い時期に発症することが多い。スタチン不耐の診療指針が、4 つの学会合同のワーキンググループから出ている（図 2）[2)]。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

TG が 1,000 mg/dL 以上に増加して治療が奏効しない場合、黄色腫を伴う高脂血症の場合、薬物療法でも LDL-C が管理目標値に達しない場合、著明な低 HDL-C 血症（特に HDL-C が 10 mg/dL 未満）の場合などは専門医に相談する。まれな脂質異常症についての情報は、厚生労働省

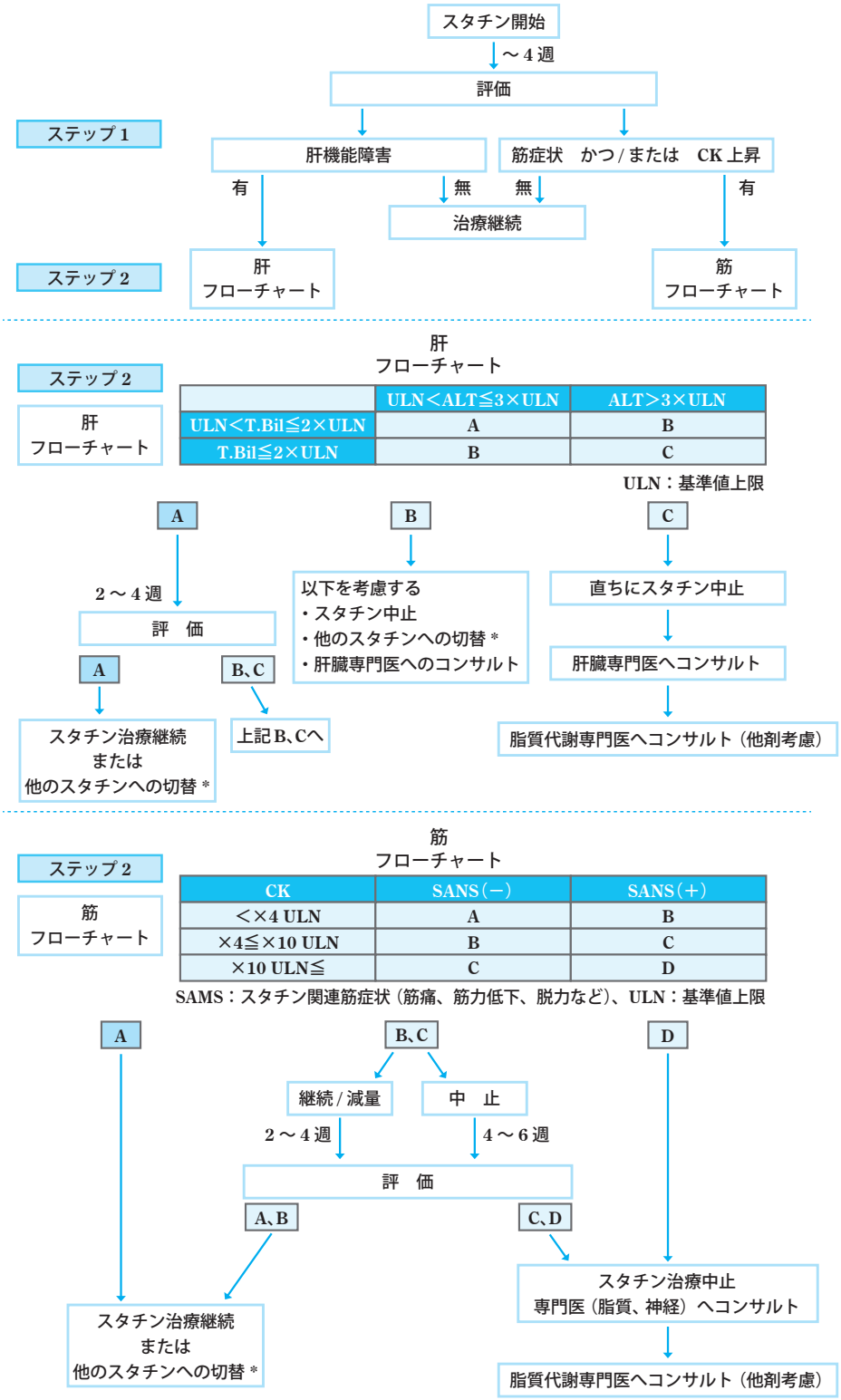



**図2　スタチン投与時の有害事象（筋障害、肝機能障害）に対する推奨アプローチ**
**（「スタチン不耐に関する診療指針 2018」より改変して引用）**

科学研究費の研究班のホームページで得られる[3]。

## 保険診療上の注意

TC、HDL-C、LDL-C の3項目については、同時に測定しても2項目しか算定されない。アポリポ蛋白は、測定項目数に応じて所定の点数を算定できるが、3項目を超えても最大3項目までしか算定できない。RLP-C と Lp(a) は、3ヵ月に1回を限度に算定できる。

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

## 参考文献


1）動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版 . 日本動脈硬化学会 , 2017.
2）動脈硬化学会ホームページ（http://www.j-athero.org）
3）原発性脂質異常症研究 .（原発性高脂血症に関する調査研究班ホームページ）(https://nanbyo-lipid.com/)

# 糖代謝検査

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

**キーワード**　**糖尿病、血糖、75g ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）、HbA1c、インスリン**

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

## 生理的変動

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

**表 1　高血糖を来たす疾患や成因**

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

**表 2　低血糖を来たす疾患や成因**

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

## 臨床的意義（異常値を示す疾患）

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

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

### A. 糖尿病

2016 年に厚生労働省が発表した「糖尿病実態調査」では、我が国では糖尿病を強く疑われる人が 1,000 万人、可能性を否定できない予備軍の人が 1,000 万人で、合計で 2,000 万人が糖代謝異常に関係していることが報告された。この結果は、今後糖尿病のより早期での診断が重要であることを示している。

#### 1. 診断する上で重要な検査

#### 1）血糖（グルコース）

「糖尿病の確定診断」には血糖検査が不可欠であり、最近の検診の普及により糖尿病特有の口渇や多飲、多尿、体重減少などの症状が見られない状態でも 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test : OGTT）を含めた血糖検査で糖尿病と診断される場合が多い。基本的な診断の手順としては、**図 1** に示すように静脈血漿における血糖（plasma glucose）が、① 空腹時（fasting plasma glucose : FPG）≧ 126 mg/dL か、② 75 g OGTT 2 時間血糖 ≧ 200 mg/dL か、③ 随時血糖 ≧ 200 mg/dL か、後述する ④ HbA1c ≧ 6.5 % のうち、いずれかを認めた場合には「糖尿病型」と診断する（①～③のいずれかと④）。従って、糖尿病が疑われる場合には、血糖値と HbA1c の同時測定を行なえば初回検査だけで糖尿病と診断することが可能である。なお、HbA1c のみの別の日に反復検査を行なっても診断はできない。

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

#### 2）ヘモグロビン A1c（HbA1c）

HbA1c は、ヘモグロビンの β 鎖 N 末端にグルコースが非酵素的に結合したもので、高血糖状態が長時間持続することにより増加する。HbA1c は、過去 1 ～ 2 ヵ月の平均的な血糖値を反映しており、糖尿病のコントロール状態を評価する指標として臨床的に汎用されている。保険診療上は 1 回 / 月まで認められており、2 回以上実施した場合には査定される。2010 年の診断基準の変更に伴い、血糖値との組み合わせにより糖尿病の確定診断の 1 つのパラメーターとしても使われるようになった。

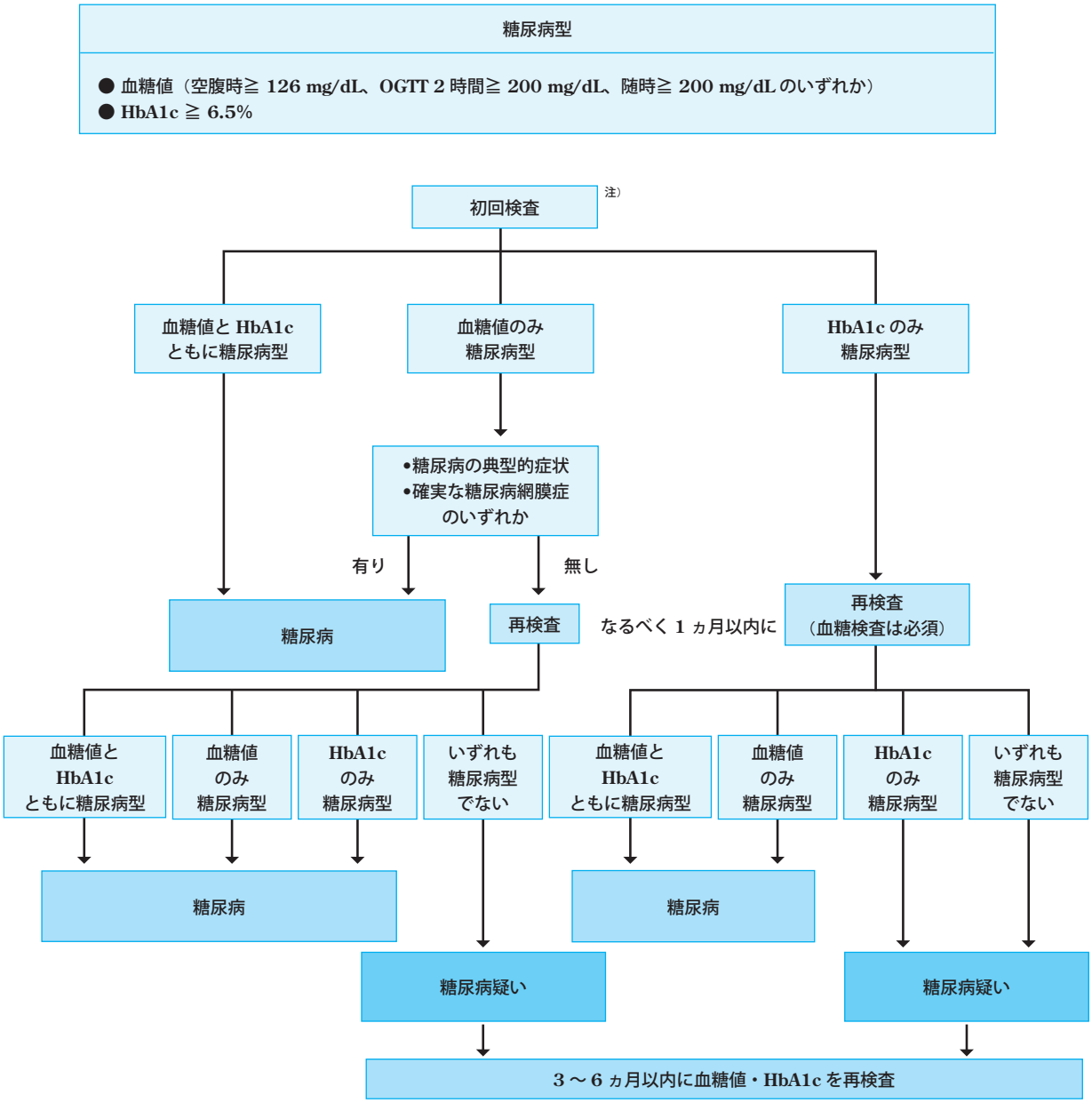



**図 1　糖尿病の臨床診断のフローチャート**

注）糖尿病が疑われる場合には、血糖値と同時に HbA1c を測定する。同日に血糖値と HbA1c が糖尿病型を示した場合には、初回検査だけで糖尿病と診断する。
［文献 1）より一部改変］

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

HbA1c は、赤血球寿命が短くなるような貧血や肝疾患、急激に発症した糖尿病などの場合には実際よりも偽低値となることもあり、その場合は後述するグリコアルブミンや 1,5- アンヒドログルシトールなどの測定でコントロールの評価を代用する（表 3）。なかでもグリコアルブミンは現在最も汎用されており、まだ標準化はなされていないがおおよその基準値は HbA1c 値のほぼ 3 倍と考えればよい。

**3）グリコアルブミン（glycoalbumin : GA）**

GA はアルブミンにグルコースが非酵素的に結合したもので、HbA1c と同様に高血糖状態が長時間持続する

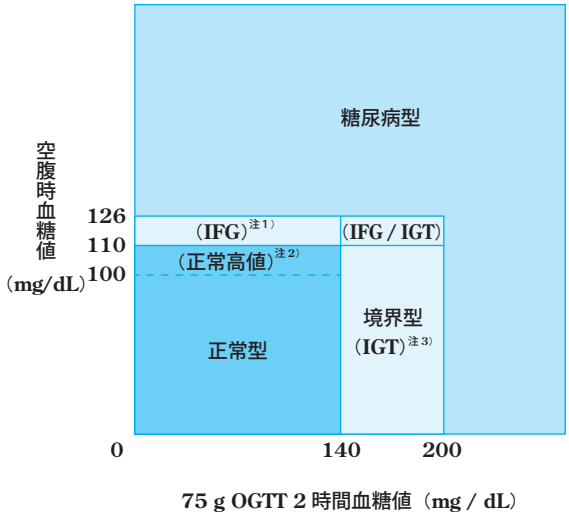



**図 2　空腹時血糖値および 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）による判定区分**

IFG：impaired fasting glucose、IGT：impaired glucose tolerance
注 1）IFG は空腹時血糖値 110〜125 mg/dL で、2 時間値を測定した場合には 140 mg/dL 未満の群を示す（世界保健機構、WHO）。ただし、アメリカ糖尿病協会（ADA）では空腹時血糖値が 100〜125 mg/dL として空腹時血糖値のみで判定している。
注 2）空腹時血糖値が 100〜109 mg/dL は正常域ではあるが、「正常高値」とする。この集団は糖尿病への移行や 75g OGTT 時の耐糖能障害の程度からみて多様な集団であるため、75g OGTT を行うことが勧められている。
注 3）IGT は WHO の糖尿病診断基準に取り入れられた分類で、空腹時血糖値 126 mg/dL 未満、75g OGTT 2 時間値 140〜199 mg/dL の群を示す。
［文献 1）より一部改変］




**図 3　合併症予防のために血糖コントロール目標**

治療目標は、年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定。
注 1）適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物治療中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。
注 2）合併症予防の観点から HbA1c の目標値を 7% 未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値 130 mg/dL 未満、食後 2 時間血糖値 180 mg/dL 未満をおおよその目安とする。
注 3）低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。
注 4）いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠期は除くものとする。
［文献 1）より引用］

ことにより増加する。GA は約 2 週間の血糖変動の評価に有効で、HbA1c に比べ血糖の変動をより鋭敏に反応するため、妊娠糖尿病での評価や治療法の変更などに適した指標である。また、血液透析患者では血糖コントロールの指標として HbA1c が使えないため、「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」では GA が血糖コントロールの指標として推奨されており、通常 20.0% 未満、心血管イベント既往歴を有し低血糖傾向のある患者では 24.0% 未満が目標値となっている[2]。

逆に、アルブミンが漏出するネフローゼ症候群、代謝に関係する甲状腺疾患や肝硬変、ステロイド治療などでは GA は指標としては使えない（**表 3**）。

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

1,5-AG は、構造がグルコースに似たポリオールで、食物より供給され体内に豊富に存在する物質のため、余分な場合には尿中に排泄される。正常の場合には 1,5-AG は腎尿細管においてほぼ 100% 再吸収されるが、高血糖

**表 3　HbA1c とグリコアルブミンに影響を与える病態や要因**

| | 偽高値 | 偽低値 |
|---|---|---|
| HbA1c | 急激に改善した糖尿病<br>長期化した鉄欠乏性貧血（妊娠時など）<br>赤芽球癆<br>異常ヘモグロビン血症（陰性荷電） | 急激に発症した糖尿病<br>溶血性貧血<br>肝硬変（脾機能亢進）<br>大出血後<br>鉄欠乏性貧血の回復期<br>妊娠<br>HbF<br>輸血後<br>エリスロポイエチン治療中の腎性貧血<br>異常ヘモグロビン血症（陽性荷電） |
| グリコアルブミン | 肝硬変<br>甲状腺機能低下症<br>栄養障害　（るいそう） | ネフローゼ症候群<br>甲状腺機能亢進症<br>ステロイド治療<br>肥満 |

でグルコースが尿中に排泄されると再吸収が競合的に阻害されて尿中に排泄されるため、結果的に体内の 1,5-AG の血中濃度は低下する。逆に、尿糖が減少すると 1,5-AG の再吸収が増加し血中濃度も上昇するため、1,5-AG の変化は血糖コントロールの指標の中では最も迅速で急峻な食後高血糖の上昇（glucose spike）に伴って鋭敏に変化をとらえることが可能である[3]。そのため、糖尿病治療薬の変更に伴う血糖上昇などをリアルタイムで適確に評価する指標として 1,5-AG は有効である。

1,5-AG が指標として適当でない病態としては、腎性糖尿や妊娠などで尿糖排泄閾値が低下した状態や腎不全、SGLT2（sodium-dependent glucose transporter）阻害薬では血清 1.5-AG が低値となり、ステロイド治療においても尿糖排泄の閾値の低下により低下を来たすことがある。逆に、1,5-AG を含んでいる一部の漢方薬（人参養栄湯、葛根湯、大柴胡湯など）では高値になることがあるため判定には注意を要する。

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

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

**6）尿検査**

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

「劇症 1 型糖尿病」は、発熱や咽頭痛などの感冒様症状とともに悪心や嘔吐、腹痛等の腹部症状に引き続き、口渇や多飲、多尿、全身倦怠感などの糖尿病症状が出現する疾患で、診断時の平均血糖が約 800 mg/dL と極めて高値となるが、HbA1c は平均 6.4% と正常範囲よりやや高め前後を示す場合が多い[4]。また、発症時には既にインスリン分泌能が枯渇しているため重症の糖尿病ケトアシドーシスを呈し、診断と治療が遅れた場合には死に至る場合が多い。そこで、尿中ケトン体が強陽性を示し血糖が異常高値の場合には先ず本疾患を疑い、専門施設へ緊急入院させなければならない。

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

### 2. 病型を診断する上で必要な検査

#### 1）インスリン分泌能の評価

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

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

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

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

#### 2）インスリン抵抗性の評価

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

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

#### 3）自己抗体

自己免疫性 1 型糖尿病患者では、高頻度に抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ（glutamic acid decarboxylase, GAD）抗体や抗膵島細胞抗体（ICA）、抗膵島細胞膜抗体（ICSA）、抗 IA-2 抗体などの自己抗体が検出される。特に、近年は抗 GAD 抗体が重要と考えられ臨床的に汎用されている。ただし、最も感度が良いとされている抗 GAD 抗体でも 1 型糖尿病での陽性率が 70 ～ 80% であるため、もしこれらの自己抗体が陰性であっても 1 型糖尿病は完全に否定することはできず、IRI や CPR などとともに総合的に判断しなければならない。なお、抗 GAD 抗体は糖尿病の診断確定後に 1 型を疑う場合に保険算定することが可能である。抗 GAD 抗体価を時系列で比較する場合には、2015 年 12 月末より測定キットが変更され基準値が変更になったためその前後では注意しなければならない。

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

#### 4）インスリン抗体

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

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

#### 5）ヒト白血球抗原（HLA）

1 型糖尿病に最も関連性が高いものは class II MHC の中の DR と DQ の一部であるが、これによる診断や予知は一般的集団に関しては困難である。

### 3. 急性合併症の診断と評価

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

#### B. 低血糖

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

**表 4　糖尿病の急性合併症の病態と診断に必要な検査**

| |
|---|
| 〈1〉高血糖に関連した病態 |
| ・ケトアシドーシス性昏睡 |
| ・非ケトン性高浸透圧性昏睡 |
| ・乳酸アシドーシス性昏睡 |
| これらを鑑別するためには、以下の検査を行わなければならない。 |
| （1）血糖値 |
| （2）尿中・血中ケトン体 |
| （3）血清浸透圧 |
| （4）血清電解質 |
| （5）動脈血ガス分析 |
| （6）血中乳酸値 |
| 〈2〉低血糖に関係した病態 |
| ・低血糖性昏睡 |
| ・反応性低血糖 |
| （1）血糖測定 |
| （2）反復する場合には、IRI 値を測定する |

**1．臨床症状**

①交感神経機能亢進による症状：顔面蒼白、発汗（冷たく湿潤）、動悸、悪心、不安、空腹感など。

②中枢神経由来の症状：思考低下、異常行動、頭痛、知覚障害、視力低下、片麻痺など。

③精神症状：性格変化、記銘力低下、失語症など。

④昏睡：重篤な低血糖により意識を消失することがある。持続した場合には後遺症を残すことがある。

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

**2．診断する上で重要な検査**

**1）血糖（グルコース）**

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

**2）インスリン（immunoreactive insulin，IRI）**

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

## 測定方法の違いによる血糖値の解釈

**A．病院内検査室**

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

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

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

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

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

**C. 連続血糖測定システム機器を用いた血糖測定**

持続血糖モニター（Continuous Glucose Monitoring：CGM）は、針状のセンサーを腹部の皮膚に刺し、1 ～ 5 分間隔で 3 ～ 6 日間程度 24 時間連続して血糖を測定する機器である。皮膚の組織間液中のブドウ糖濃度を測定し、それを血糖値に換算して表示するもので、血糖値の変動が大きい場合や血糖値と HbA1c が乖離している場合などに有効である。CGM には、測定結果を医療機関取り出して解析するタイプと患者自身がその場で血糖値を直接見ることができるリアルタイム CGM がある。リアルタイム CGM は、血糖値の変化を常時デバイス上に表示し測定結果より低血糖や高血糖の危険を予測してアラートを通知する機能を持っており、我が国ではリアルタイム CGM の 2 機種が 2018 年 12 月より保険適用となりました。

また、最近では intermitted viewed CGM（i-CGM）、いわゆるフラッシュグルコースモニタリング（Flashing Glucose Monitering,：FGM）（FreeStyle Libre®）が使われるようになっている。FGM は、上腕に装着する 500 円玉大の使い捨てセンサーと測定結果を読み取るリーダーからなり、最長で 14 日間測定が可能である。センサーを付けたままで水泳や入浴が可能で、リアルタイム（スキャン）で血糖値をみることが可能となった。2017 年 9 月 1 日より、1 型あるいは 2 型糖尿病でインスリン製剤や GLP-1 製剤を自己注射している患者に保険適応となり、主に小児を中心に普及している。なお、MRI の検査時には CGM は磁気に反応するため身体から取り外さなければならない。

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

通常の検査室以外の場所での血糖測定が POCT 機器により行われることが少なくない。これらの機器は、血球分離膜の存在により通常の検査室と同様に血漿でのグルコース濃度を測定するため ISO 15189 に基づく品質管理とトレーサビリティーが可能である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

糖尿病患者は、初期には自覚症状がでにくいため受診中断率も 7 ～ 15% と高く、逆に一旦症状がでてしまった後では慢性合併症が高頻度に進展している場合が少なくない。そこで、治療中断者を一人でも減らし慢性合併症を進展させないためには、糖尿病と診断された時点で専門医にコンサルトし、治療方針のアドバイスや腎臓や眼合併症の評価を受けるとともに、管理栄養士や療養指導士による栄養や生活指導をうけることが望ましい。

また、高血糖や低血糖などの急性合併症の場合には適切な対応が取られない場合には生命予後を大きく左右するので直ちに専門医にコンサルトを仰ぐべきである。特に、免疫チェックポイント阻害薬の治療中に糖尿病を発症した場合には適切な治療に加え、迅速に糖尿病専門医へ紹介することが望ましい。

## 保険診療上の注意点

HbA1c やグルコアルブミン（GA）の測定は、保険診療では 1 回 / 月しか認められておらず、同月内での 2 項目以上の測定も不可である。ただし、例外として妊娠中の患者、1 型糖尿病患者、経口血糖降下薬の投与を開始して 6 ヵ月以内の患者、インスリン治療を開始して 6 ヵ月以内の患者等に対しては、2 つのうちいずれか 1 項目を月 1 回に限り別の日にも測定することが認められている。1,5-AG についても、HbA1c や GA との同時月内での測定は認められておらず、3 つのなかから 1 つを選択する。

### 参考文献


1）日本糖尿病学会編・著 . 糖尿病治療ガイド 2020-2021. 文光堂 , 2020.
2）日本透析医学会（編）. 血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. 日本透析医学会誌 2013; 46: 311-57.
3）山内俊一 . 血糖値に変わる検査 . 1,5-AG、血糖値をみる・考える . 島健二編 . 南江堂 2000; p.70-78.
4）Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. for the Osaka IDDM Study Group. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. N Engl J Med 2000; 342: 301-7.
5）免疫チェックポイント阻害薬に関連した 1 型糖尿病ことに劇症 1 型糖尿病の発症について . 日本糖尿病学会（2016 年 1 月 29 日、2016 年 5 月 18 日追記）http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=58

JSLM 2021

# 電解質検査

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

**キーワード**　**電解質異常、Na、K、Ca、P、Mg**

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

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

## 血清ナトリウム（Na）濃度

共用基準範囲：血清濃度 138 ～ 145 mEq/L

測定方法：イオン選択性電極法、時に炎光光度計

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

血清 Na 濃度＝（全 Na 量＋全 K 量）/ 体液量

### A. 低 Na 血症（図 1）

124 mEq/L 高度低下

125 ～ 129 mEq/L 中等度低下

130 ～ 137 mEq/L 軽度低下

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

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

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

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

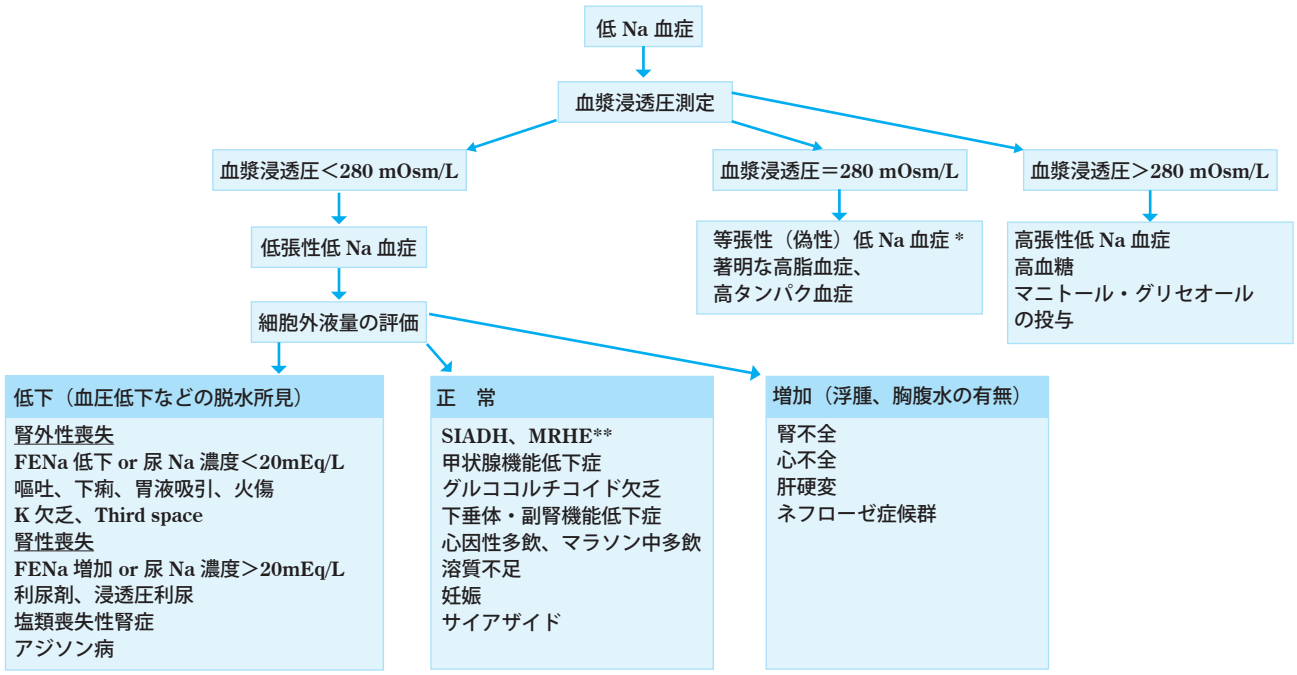



**図 1　低 Na 血症診断のフローチャート（文献 2 より引用改変）**

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

**表 1　低張性低ナトリウム血症の機序**

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

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

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

**B. 高 Na 血症（図 2）**

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

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

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

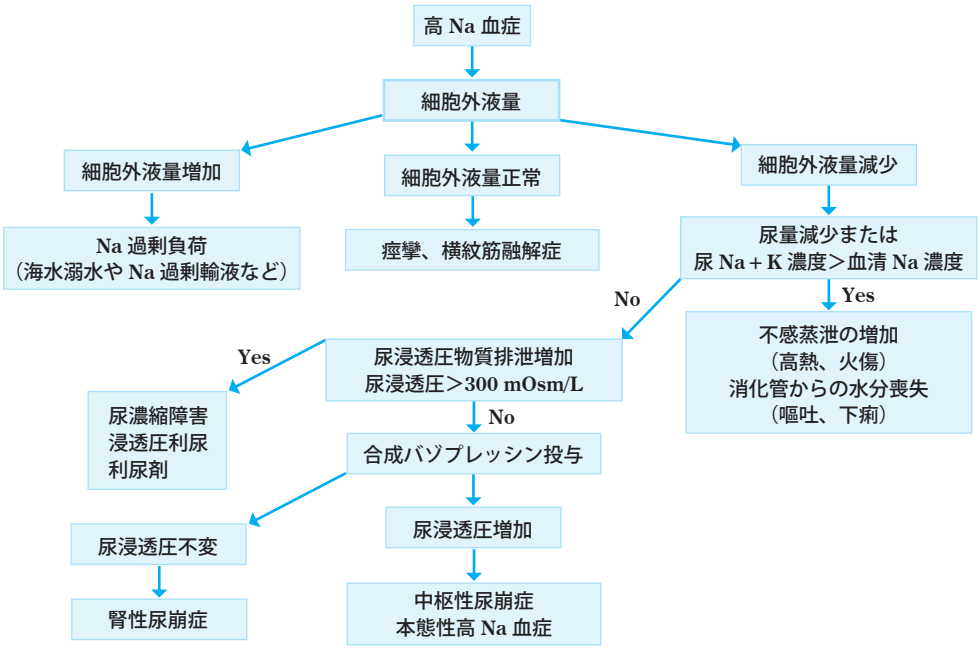



**図２　高 Na 血症診断のフローチャート（文献２より引用改変）**

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

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

## 血清カリウム（K）濃度

共用基準範囲：3.6 ～ 4.8 mEq/L
測定方法：イオン選択電極法が一般的

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

TTKG ＝（尿 K 濃度×血漿浸透圧）/（血清 K 濃度×尿浸透圧）

### A. 低 K 血症（図 3）：3.6 mEq/L 未満

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

K 摂取の低下による低 K 血症は、長期間（数週間か

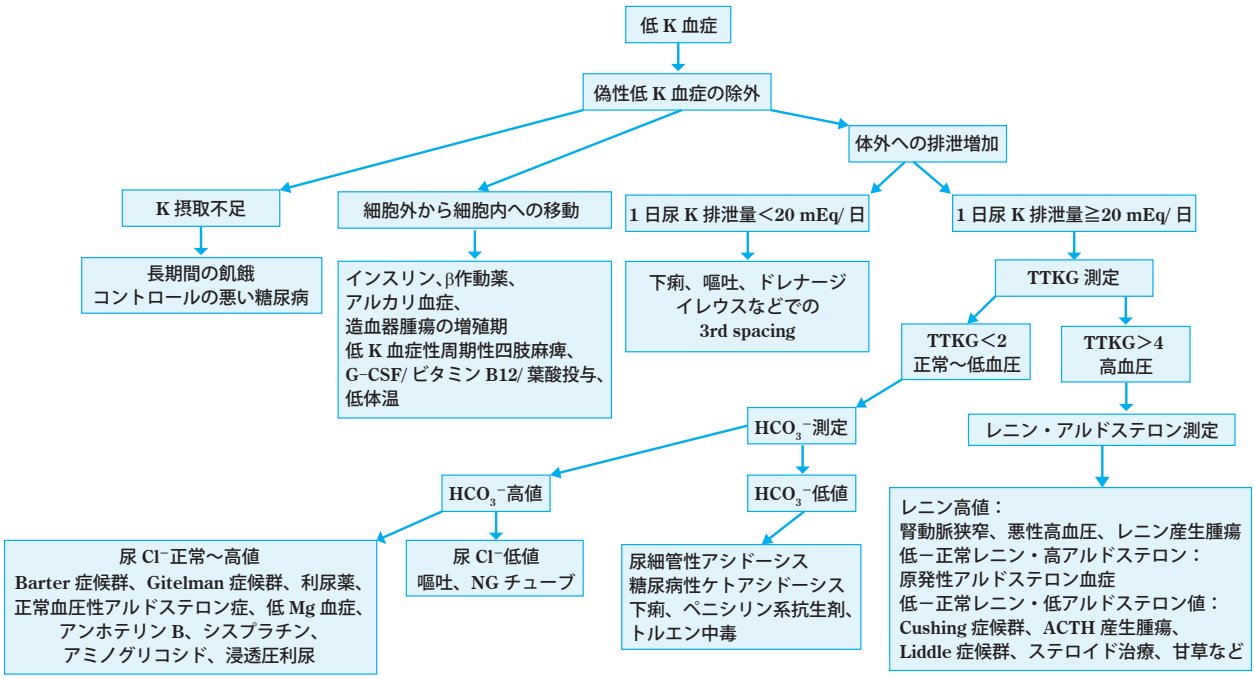



**図 3　低 K 血症診断のフローチャート（文献 2 より引用改変）**

ら数ヵ月）の飢餓やコントロールの悪い糖尿病で認められる。細胞外から細胞内への K の移動は、$Na^+/K^+$-ATPase の活性化により生じるため、このポンプを活性化するインスリン、β2 作動薬（エピネフリン、抗ヒスタミン薬、テオフィリンなど）投与により生じる。また、甲状腺機能亢進症、過剰な炭水化物摂取、過度な運動によって生じる低カリウム性周期性四肢麻痺、代謝性・呼吸性アルカローシス、造血器腫瘍の増殖期、G-CSF・ビタミン B12・葉酸投与、低体温も細胞内への K 移動が生じ、低 K 血症を呈する。体外への排泄増加は、腎外性と腎性に分けられる。1 日の尿 Na 排泄量が 50 mEq/ 日以上であることを条件に、1 日の尿 K 排泄量が 20 mEq/ 日未満であれば、腎外性喪失（嘔吐、下痢、ドレナージ、イレウスによる 3rd spacing）を、20 mEq/ 日以上であれば、腎性喪失（内分泌性・腎性高血圧、利尿剤、尿細管性アシドーシス、低 Mg 血症など）を疑う。もし、1 日の尿 Na 排泄量が 50 mEq/ 日未満であれば、Na 負荷をかけた後に、尿 K 排泄量を再検する。腎性喪失であれば、次に TTKG を測定する。TTKG の値を鑑別診断に使用できるのは、尿浸透圧が血清浸透圧より高値の場合である。低 K 血症では、TTKG ＜ 2 となるのが正常の反応であるが、TTKG ＞ 4 であれば、レニン－アンジオテンシン－アルドステロン系（RAAS）の活性化状態を示す。TTKG ＜ 2 であったり、高血圧を認めなければ、血液ガスで $HCO_3^-$ を測定し、低値であれば、尿細管アシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス、高ければ、Bartter 症候群、Gitelman 症候群、利尿薬使用、浸透圧利尿、嘔吐、低 Mg 血症、正常血圧アルドステロン症を疑う。

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

**B.　高 K 血症：4.9 mEq/L 以上（図 4）**

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

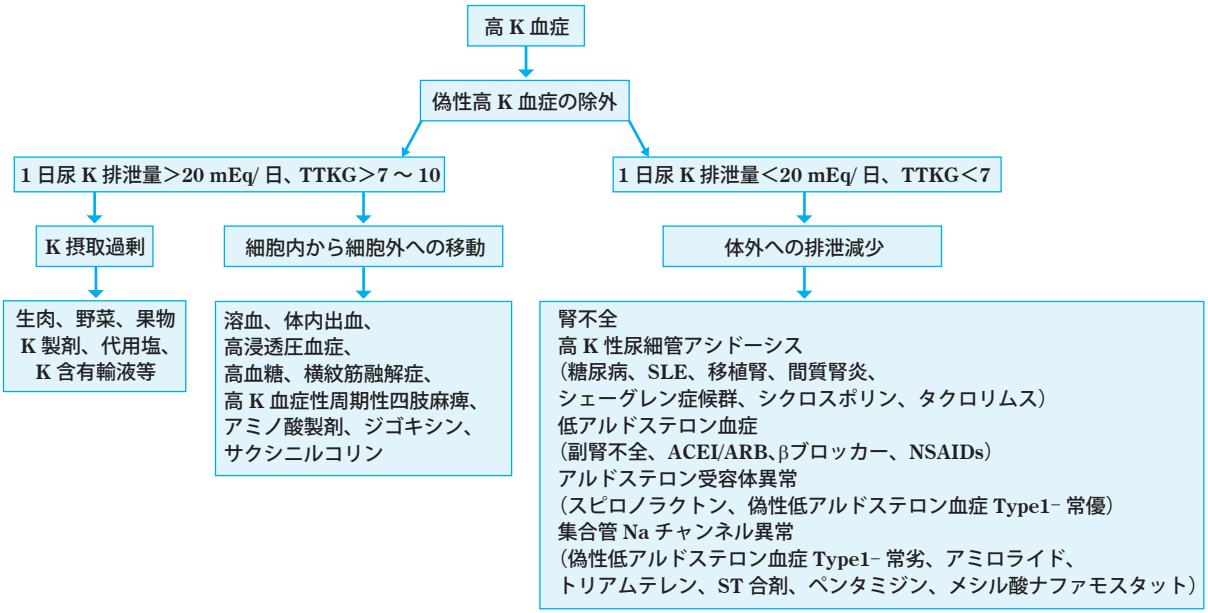



**図 4　高 K 血症診断のフローチャート（文献 2 より引用改変）**

測定し鑑別する。高 K 血症時には、通常尿 K 排泄＞ 20 mEq/ 日、TTKG ＞ 7 ～ 10 となり、この場合は、K 摂取増加および細胞内から細胞外への移動によるもの、尿 K 排泄＜ 20 mEq/ 日、TTKG ＜ 7 の場合は、尿 K 排泄低下によるものである。

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

高 K 血症では、血清 K 濃度が 7 ～ 8 mEq/L 以上になるまでは、筋脱力などの神経症状はあまり見られない。筋脱力は、下肢より始まり上行する。中枢神経、呼吸筋支配神経の症状は、比較的保たれる。そのため、心電図異常（心伝動障害で除脈）が主な所見となる。ただし、慢性腎不全で慢性的に高 K 血症が持続している場合は、高度な高 K 血症になるまで心電図異常が見られないので注意する。

## 血清カルシウム（Ca）濃度

共用基準範囲：血清 Ca 濃度 8.8 ～ 10.1 mg/dL、
血清イオン化 Ca 4.5 ～ 5.0 mg/dL
測定方法 : キシレート法と酵素法

成人の体内総 Ca のうち、99% が骨を構成するハイドロキシアパタイト【$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$】に存在する。血清中の Ca は、約 40%がアルブミンと結合し、残り約 60% が、イオン化 Ca として存在する。低アルブミン血症の時は、下記の式で補正し、評価する必要がある。

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

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

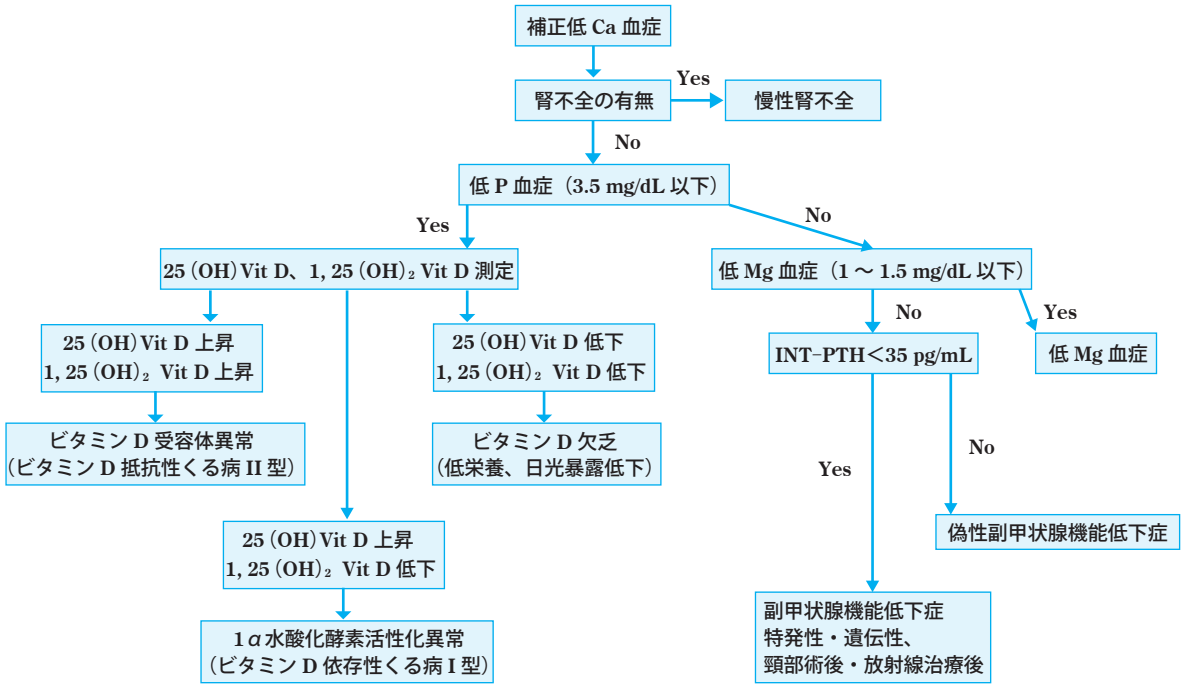



**図 5　低 Ca 血症診断のフローチャート（文献 2 より引用改変）**

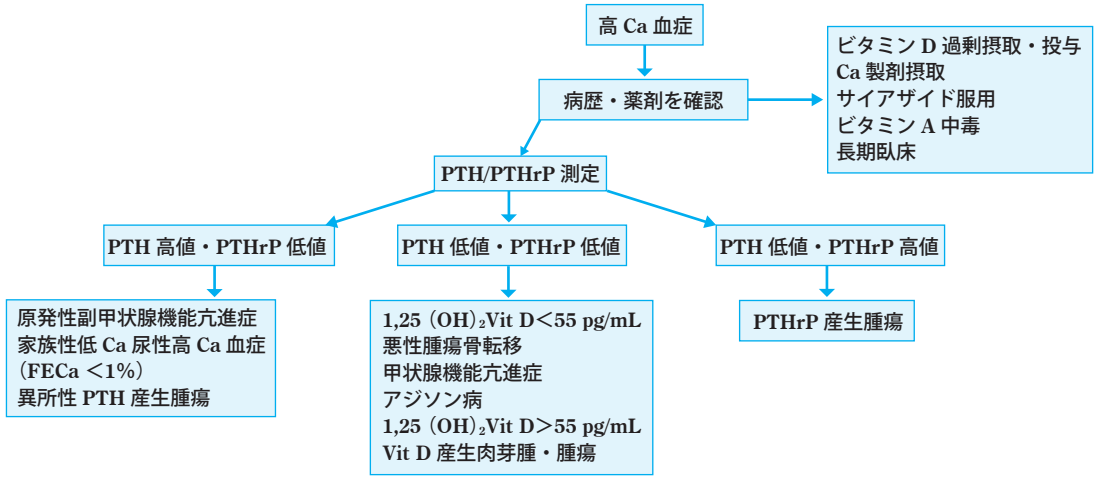



**図 6　高 Ca 血症診断のフローチャート（文献 2 より引用改変）**

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

FECa(%) =(尿 Ca 濃度×血清 Cr)/(尿 Cr 濃度×血清 Ca)× 100

### A.　低 Ca 血症 : 8.5 mg/dL 未満（図 5）

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

低値でなければ、偽性副甲状腺機能低下症と診断される。過換気症候群などによる急性呼吸性アルカローシス時には、アルブミン結合 Ca が上昇し、血清 Ca 濃度は正常でも、イオン化 Ca 濃度が低下し、テタニーや痙攣などの低 Ca 血症症状が見られることがある。

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

**B. 高 Ca 血症：10.2 mg/dL 以上（図 6）**

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

## 血清リン（P）濃度

共用基準範囲：血清濃度 2.7 ～ 4.6 mg/dL

測定方法：比色法

血中には、無機 P（主に $H_2PO_4^-$、$HPO4^{2-}$ として存在）と有機 P（リン脂質、アデノシン三リン酸（ATP）など）が存在するが、血清 P 濃度は、前者を測定している。無機 P は、水素イオンを緩衝する働きがある。細胞膜や細胞内には、ATP、クレアチニンリン酸、2, 3 ジホスホグリセリン酸などのリン酸化エステル、リン酸化蛋白、核酸などの構成成分として有機 P が存在する。

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

TmP/GFR ＝血清 P 濃度（mg/dL）－ 1 日尿 P 排泄量（mg/ day）/GFR（mL/min）

**A. 低 P 血症（表 2）：2.7 mg/dL 未満**

①腸管からの吸収低下、②腎臓での排泄増加、③細胞外から骨・細胞内への移動による。TmP/GFR ＜ 2.5 であれば、②の腎性の喪失であり、正常以上であれば、①、③が原因である。①腸管からの吸収低下は、食事摂取不足、活性型ビタミン $D_3$ 低下・作用不全による。Al を含む制酸剤（マーロックス、アルサルミンなど）は、経口の P 吸着剤であり、低 P 血症を生じる。②腎臓での排泄増加は、原発性副甲状腺機能亢進症でみられるような PTH による近位尿細管での $Na^+$ 依存性リン酸輸送体のエンドサイトーシス増加を介した P の再吸収抑制に

**表 2　低 P 血症の原因**

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

**表 3　高 P 血症の原因**

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

よる。また、尿細管機能異常や尿細管細胞障害により、Fanconi 症候群、特発性高 Ca 尿症、アルコール多飲、薬剤（フェジン、ステロイド、シスプラチン、サイクロスポリン）でも、この機序で低 P 血症を来たす。また、ビタミン D 抵抗性くる病や低 P 血症性骨軟化症における低 P 血症では、骨細胞や骨芽細胞で合成・分泌される FGF23（fibroblast growth factor 23）の増加が原因とされている。FGF23 は、Klotho/FGF 受容体複合体を介し、近位尿細管における $Na^+$ 依存性リン酸輸送体の細胞膜への組み込み阻害や 1α 水酸化酵素活性の抑制による活性型ビタミン $D_3$ 抑制により P 利尿を促進する。③細胞外から骨・細胞内への移動の増加は、栄養不良状態のブドウ糖負荷や高血糖・ケトアシドーシスのインスリン使用によって生じ、低 P 血症を生じる。急性呼吸性アルカローシス、過剰なカテコールミン、グラム陰性桿菌敗血症によるアルカローシス、カルシトニン投与でもこの機序により、低 P 血症となる。

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

**B. 高 P 血（表 3）：4.7 mg/dL 以上**

①腸管からの吸収亢進、②腎臓での排泄低下、③骨・細胞内からの移動増加による。TmP/GFR ＞ 4.5 であれば、②の腎での排泄低下（再吸収亢進）であり、正常以下であれば、①、③が原因である。①腸管からの吸収増加は、乳製品や肉類・干物の過剰摂取や活性化ビタミン D の増加による。ビタミン D 中毒では、高 Ca 血症と高 P 血症となる。②腎臓での排泄低下は、腎機能障害（腎不全）が原因となる事が多い。PTH は、近位尿細管での P の再吸収を抑制するが、PTH が低下すると P 排泄が低下し、高 P 血症となる。成長ホルモンは、インスリン様成長因子を介し尿細管での P 排泄抑制作用をもつため、末端肥大症では、高 P 血症を認める。③細胞内からの移動の増加は、横紋筋融解、溶血性貧血、腫瘍崩壊症候群で認められる高 P 血症である。インスリンは、P を細胞内へ移動させるため、インスリン不足の糖尿病性ケトアシドーシスでも高 P 血症を認める。ケト酸や乳酸などの有機酸が増加する代謝性アシドーシスでは、代償性に細胞内のリン酸が細胞外へ移動するため、高 P 血症となる。

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

## 血清マグネシウム（Mg）濃度

基準値：血清濃度 1.7 ～ 2.6 mg/dL
測定方法：比色法または原子吸光法

体内の Mg は、50 % 程度が骨に存在し、残りのほとんどは細胞内に存在するため、細胞外の Mg は 1 % 程度である。食事により摂取された Mg は、主に小腸で吸収され、腎臓の糸球体で濾過される。濾過された Mg は、ヘンレノループの太い上行脚（60 ～ 75%）、遠位曲尿細管（5% 程度）、近位尿細管（15 ～ 30%）で再吸収され、5% 程度が排泄される。Mg は、酵素の活性化など様々な生体反応に関与しているため、その濃度は狭い範囲内に調節されるが、その一方、Mg はホルモンなどによる調節機構がない。そのため、腎機能低下症例への持続的な Mg 投与で容易に高 Mg 血症となり、逆に低栄養や下痢、利尿剤使用で低 Mg 血症になる。

**A. 低 Mg 血症：1.6 mg/dL 以下**

①消化管からの喪失（低栄養、慢性アルコール中毒、下痢、吸収不良症候群、炎症性腸疾患、急性膵炎、下剤乱用等）、②腎臓での再吸収低下（排泄増加）（ループ利尿剤、サイアザイド利尿薬、薬剤性尿細管機能障害、高 Ca 血症など）による。FE Mg（Fraction excretion of maginesium：Mg 排泄率 *）が 3% 以上であれば、②腎臓での排泄増加が疑われる。

体内の Mg 量が欠乏していても、血清 Mg 濃度が正常の場合があるので、Mg 欠乏が疑われる場合は、腎機能に問題がないことを確認し、Mg 投与による負荷試験を行い、尿中 Mg 排泄量を測定する（排泄量が投与量の 40% 未満であれば Mg 欠乏）。

低 Mg 血症は、尿中への K 排泄を増加させ低 K 血症を、PTH 分泌を低下させ低 Ca 血症を合併する。また、高 Ca 血症では、Mg の再吸収が抑制され、低 Mg 血症を生じる。

＊ FE Mg（%）＝（尿 Mg 濃度×血清 Cr）/（尿 Cr 濃度×血

清 Mg × 0.7）× 100

**B. 高 Mg 血症：2.7 mg/dL 以上**

多くは、腎機能低下がある場合（GFR 30 mL/min 未満）に、Mg 含有下剤や制酸剤服用により生じる。このような症例では、血清 Mg 濃度をモニターしながらこれらの薬剤を使用する。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

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

## 参考文献

1）高久史麿 監修 . 黒川清 , 春日雅人 , 北村聖 編集 . 臨床検査データブック 2021-2022. 東京 : 医学書院 ; 2021.
2）柴垣有吾 , 深川雅史 . より理解を深める！体液電解質異常と輸液 改訂第 3 版 . 東京 : 中外医学社 ; 2007.
3）日本腎臓学会 編集 . エビデンスに基づく CKD ガイドライン 2018. 東京 : 東京医学社 ; 2018
4）坂井健雄 , 河原克雅 編集 . 人体の正常構造と機能 改訂第 4 版 . 東京 : 日本医事新報社 ; 2021
5）林俊宏 , 高橋倫子 監訳 . Linda S. Costanzon. コスタンゾン明解生理学 原著第 6 版 . 東京 : ELSEVIER Japan; 2019

# 血液ガス分析

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

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

## ガス分析データの表記法

血液ガス分析では酸素と二酸化炭素の量は分圧、即ち $PaO_2$ と $PaCO_2$ で表わす。P は pressure に、a は arterial に由来し、“ 分圧 ” と “ 動脈内 ” を意味する。P 以外には S（saturation）；飽和度、C（contents）；含有量などがあり、a のほかに A（alveolar）；肺胞腔内、v（venous）；静脈内、がある。分圧の単位としては以前の水銀柱ミリメートルから Torr への変換が法令で推進されてきた。しかしながら、Torr と水銀柱ミリメートルは同一定義に基づくものであることから、実情に鑑み、生体内圧力の計量には水銀柱ミリメートルが今後も使用できる様に、2013 年 9 月 26 日に関係政令・省令が改正された。

## ヘモグロビンによる酸素の運搬と呼吸不全

呼吸により体内に取り込まれた酸素はヘモグロビンと結合し、動脈血流により末梢組織へと運搬される。血液中に溶解している酸素は微量でほぼ無視できる。ヘモグロビンに結合する酸素の量（酸素飽和度 $SO_2$）は酸素分圧とともに増加するが、両者の関係は S 字上の曲線を描く（図 1）。健常人の動脈血環境（$PaO_2$ = 100 Torr）ではヘモグロビンの 98% は酸素と結合し（$SaO_2$ = 98%）、静脈血環境（$PvO_2$ = 40 Torr）では 75% が酸素と結合する（$SvO_2$ = 75%）。血液はその差を利用して末梢組織へ酸素を運搬する。$PaO_2$ が 60 Torr 未満になると末梢組織障害が生じることから、呼吸不全と定義されている。動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）が 45 Torr 未満の場合を I 型呼吸不全、それ以上の場合を II 型呼吸不全と言う。

## 血液ガス分析を行うべき場合

患者が呼吸困難を自覚する時は呼吸不全を疑い評価を行う必要がある。頻呼吸、過呼吸、大呼吸、努力呼吸、徐呼吸など呼吸運動の異常やばち指・チアノーゼなどの身体所見も、血液ガス異常の存在を示唆する。患者が低酸素血症の状態にあるのかの推定はパルスオキシメーターによる $SpO_2$ 測定で可能であるが、正確な病態の把握のためには、動脈血ガス分析を行う必要がある。また、電解質の異常やショック、糖尿病性ケトアシドーシス、腎不全など、酸塩基平衡の障害が推定される時も、pH、$PaCO_2$、Base excess、重炭酸イオン濃度が重要な指標となる。

静脈血を検体として用いた場合、pH と重炭酸イオン濃度は動脈血一致する [1]。このため、$SpO_2$ が正常の患者の酸塩基平衡の評価には、静脈血ガス分析の方が低侵襲であり [2]、臨床現場でも多用されている。

## 低酸素血症の成立機序

### A. 肺胞低換気

肺胞換気量が低下すると、肺胞気の入れ替えが十分に行われず、$PaCO_2$ 上昇を伴った II 型呼吸不全が生じる。肺胞低換気は高度の慢性閉塞性肺疾患や肺結核後の肺の荒廃などで生じるが、胸郭や胸膜の疾患による肺の膨張

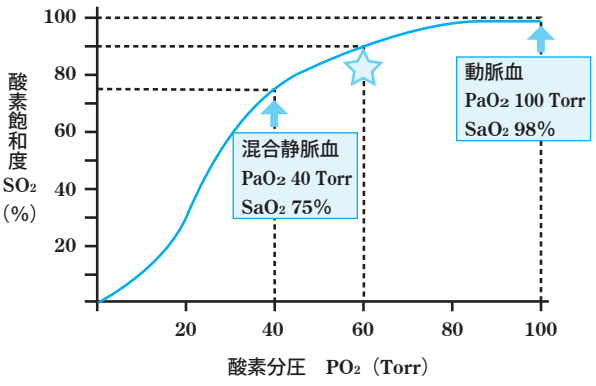



**図 1　ヘモグロビンの酸素解離曲線**
**（pH 7.40、$PaCO_2$ 40 Torr、37℃の場合）**

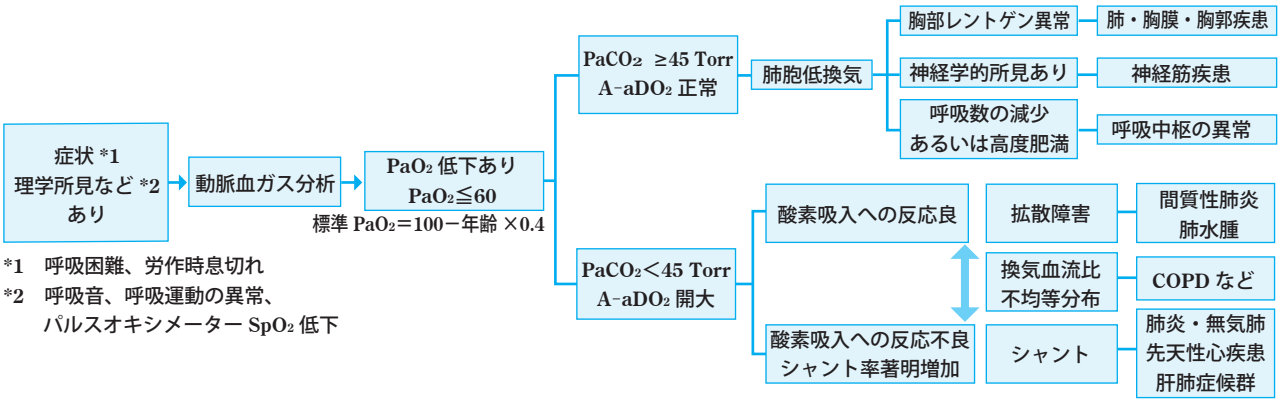



**図 2　低酸素血症の原因鑑別**

制限、呼吸筋の障害、呼吸中枢の障害など肺外の原因も重要である。

**B. 拡散障害**

肺胞腔と肺胞毛細血管の間の酸素の通過が障害された状態である。二酸化炭素の通過は障害されにくいため、低酸素血症を補う過換気によって、$PaCO_2$ は低下の傾向を示す（I 型呼吸不全）。薬剤アレルギーなどによる間質性肺炎や左心不全による肺水腫で生じる。酸素投与で肺胞気酸素分圧を上昇させると低濃度ではそれに比例し $PaO_2$ が上昇する。

**C. 換気・血流比の不均等分布**

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

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

**D. シャント（静脈血混合）**

肺炎・無気肺による肺内シャント形成、心臓内での右左シャント、肝硬変に伴う肺内での右左シャント（肝肺症候群）により、酸素化されない静脈血が動脈血に混入し、著しい低酸素血症が生じる。高濃度の酸素を投与しても、短絡した血液の酸素化を改善することができない。$PaCO_2$ は代償性に低下し、I 型呼吸不全となる。

## 低酸素血症の鑑別（図 2）

$PaO_2 \leqq 60$ Torr が呼吸不全である。$PaCO_2$ は肺の状態や吸入酸素濃度に直接は関係なく、肺胞換気量に反比例するので換気状態の指標になる。肺胞気肺動脈酸素分圧較差 $A\text{-}aDO_2$（図 3）は肺の状態の指標で、通常 30 Torr 以下である[3]。$PaCO_2$ が 45 Torr を上回り、$A\text{-}aDO_2$ が正常の場合は純粋な肺胞低換気を考える。$PaCO_2$ の増加があっても、$A\text{-}aDO_2$ の増加がある場合、肺胞低換気に他の機序による酸素化の障害が合併している。

$PaCO_2$ の増加がない場合は、酸素投与による $PaO_2$ の反応を確認する。吸入気酸素濃度と $PaO_2$ を Isoshunt diagram（図 4）に当てはめ、シャント率が 5 ～ 10% の生理的範囲内であれば拡散障害を、著しく高値であればシャントを、中間であれば換気・血流の不均等分布を低酸素血症の主因と考える。

## 酸塩基平衡異常の鑑別（図 5）

pH の値が 7.35 以下か 7.45 以上の場合、代償されていない酸塩基平衡障害が存在する。次いで、その異常

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

大気圧（760 mmHg）で 37 ℃（水蒸気圧 47 mmHg）の場合

$FiO_2$：吸入気酸素濃度
室内気呼吸で 0.21
酸素吸入中は以下の概算を用いる。ただし、著明な過呼吸があれば酸素濃度は低下するので配慮が必要。

| 鼻カニューレ使用時 | 酸素マスク使用時 |
|---|---|
| 1 L/ 分 24% | 5 ～ 6 L/ 分 40% |
| 2 L/ 分 28% | 6 ～ 7 L/ 分 50% |
| 3 L/ 分 32% | 7 ～ 8 L/ 分 60% |
| 4 L/ 分 36% | |
| 5 L/ 分 40% | |

ベンチュリマスクでは設定酸素濃度で概算
R：呼吸商　0.8 ～ 0.83

**図 3　肺胞気動脈血酸素分圧較差の計算**

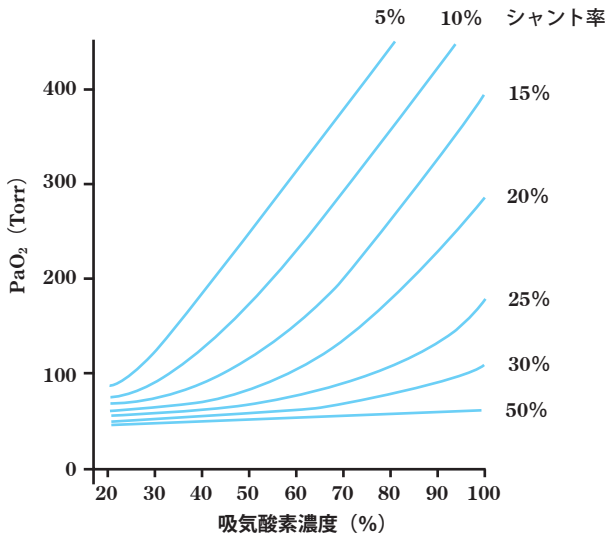



**図 4　Isoshunt Diagram**

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

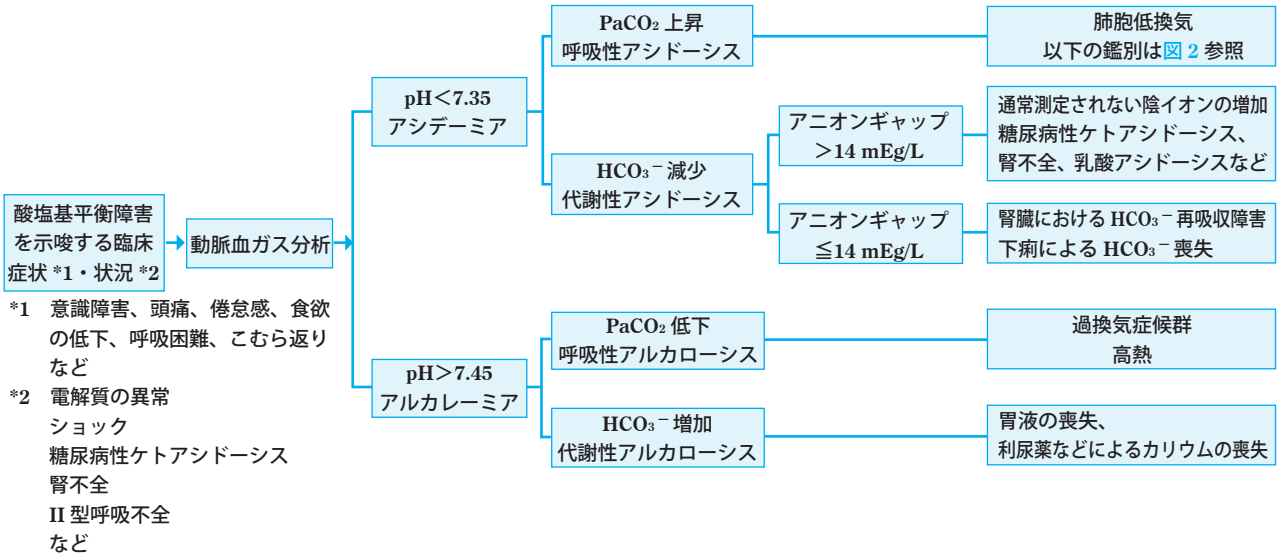



**図 5　酸塩基平衡障害の鑑別**

が $PaCO_2$ の変化に依存するのか、重炭酸イオン濃度（$[HCO_3^-]$）の変化に依存するのかで、主たる原因が呼吸性か、代謝性かを見極める。代謝性アシドーシスの場合、アニオンギャップ（AG）を以下の数式で計算する。AG ＝血清［$Na^+$］－（血清［$Cl^-$］＋［$HCO_3^-$］）AG の正常値は 12 ± 2 mEq/L であり、増加はケトン体、乳酸、尿毒系などの陰イオンの増加によるアシドーシスを示唆する。次いで、代償の程度を病態の時間的経過を考慮して予測する（**表 1**）。予測の範囲にないときには、他の機序による酸塩基平衡障害の合併を考える。

### 入院治療か外来治療かの判断

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

### 疾患に特徴的な検査

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

### 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

$PaO_2$ の推定にはパルスオキシメーターによる $SpO_2$ の

**表 1　酸塩基平衡障害と代償**

| | 代償の仕組み | 代償の範囲 | 限界 |
|---|---|---|---|
| 呼吸性アシドーシス | $[HCO_3^-]$ の上昇 | 急性<br>$\Delta[HCO_3^-]=0.1\times\Delta PaCO_2$ | 30 |
| | | 慢性<br>$\Delta[HCO_3^-]=0.35\sim0.5\times\Delta PaCO_2$<br>$[HCO_3^-]$ が予測される範囲にない場合は混合性障害がある | 42 |
| 代謝性アシドーシス | $PaCO_2$ の低下 | $PaCO_2=1.5\times[HCO_3^-]+8$<br>この値を大きく外れる場合、混合性障害 | 15 |
| 呼吸性アルカローシス | $[HCO_3^-]$ の低下 | 急性<br>$\Delta[HCO_3^-]=0.2\sim0.5\times\Delta PaCO_2$ | 18 |
| 代謝性アルカローシス | $PaCO_2$ の上昇 | $\Delta PaCO_2=0.2\sim0.9\times\Delta[HCO_3^-]$<br>$PaCO_2$ が異常に高い場合、呼吸性アシドーシスとの混合性障害 | 60 |

測定が非侵襲的かつ連続的に実施できるため有用である。$PaCO_2$ や酸塩基平衡の異常を合併している場合は血液ガス分析による評価を主とし、反復測定を行う必要がある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

入院を要する場合には専門医へのコンサルトは必須である。

## 保険診療上の注意

急性期呼吸不全患者（発症から 1 ～ 2 週間以内）では病状に応じて日に複数回の評価が認められる。慢性期呼吸不全患者では 1 ～数ヵ月に一度の評価が認められるが、同一日に複数回の評価は認められない。在宅酸素療法管理料には動脈血ガス分析の費用が組み込まれているので、別個算定は出来ない。血液ガス分析は当該検査の対象患者の診療を行っている保険医療機関内で実施した場合にのみ算定できるものであり、委託契約等に基づき当該保険医療機関外で実施された検査の結果報告を受けるのみの場合は算定できない。ただし、委託契約等に基づき当該保険医療機関内で実施された検査について、その結果が当該保険医療機関に速やかに報告されるような場合は、所定点数により算定できる。

### 参考文献

1）Bloom BM, The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. Eur J Emerg Med 2014; 21: 81-8.
2）Chauvin A, Javaud N, Ghazali A, et al. Reducing pain by using venous blood gas instead of arterial blood gas（VEINART）: a multicentre randomized controlled trial. Energ Med J 2020; 37: 756-61.
3）日本呼吸器学会肺生理専門委員会：日本人のスパイログラムと動脈血液ガス分圧基準値（2001 年 4 月）http://www.jrs.or.jp/quicklink/journal/nopass_pdf/039050000j.pdf

# 腫瘍マーカー検査・コンパニオン診断検査

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

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

## 腫瘍マーカー検査の定義

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

## おもな腫瘍マーカー

腫瘍マーカーには、前立腺癌に対する PSA や肝細胞癌に対する AFP のように臓器特異性の高いマーカーもあるが、多くは臓器特異性は低く、例えば、CEA は大腸癌、肺癌、乳癌など種々の臓器の腺癌で、SCC は肺癌や子宮頸癌など種々の臓器の扁平上皮癌で上昇する。おもな腫瘍マーカーとそのカットオフ値、おもな対象腫瘍に対するおよその感度（陽性率）を**表 1** に示す。なお、同じマーカーの同じ腫瘍に対する調査であっても、その陽性率は検査方法、設定されたカットオフ値、対象とした患者集団の病期の分布によって大きく異なるため、感度が特定の数値として定まっているわけではない。

## 腫瘍マーカーの使い方

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

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

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

なお、AFP や PSA で軽度の上昇を認めた場合、それぞれ、より特異度が高い AFP-L3 分画の上昇や free PSA/総 PSA 比の低下を確認することで、肝細胞癌、前立腺

**表 1　主な腫瘍マーカー**

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

（「臨床検査のガイドライン JSLM2012」61 ページを改変）

**表 2　腫瘍マーカーの陽性的中率の求め方の例**

| | 腫瘍あり | 腫瘍なし | 計 |
|---|---|---|---|
| 腫瘍マーカー陽性 | 6 | 999 | 1,005 |
| 腫瘍マーカー陰性 | 4 | 8,991 | 8,995 |
| 計 | 10 | 9,990 | 10,000 |

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

癌の可能性をより確かに推測することができる。また、複数の腫瘍マーカーを組み合わせたり、経時的な推移を追うことも有用である。

## 腫瘍マーカーの保険適応の条件

一般に腫瘍マーカーは、腫瘍が強く疑われる患者に対して、診断や転帰が確定するまでに 1 回だけ算定できる。ただし、肝細胞癌のリスクの高い肝硬変、HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性の慢性肝炎の患者では、AFP または PIVKA-II を、月 1 回を限度に繰り返し算定できる。1 回に採取した血液などで複数のマーカーを検査した場合は、種類に関わらず 2 項目なら 230 点、3 項目なら 290 点、4 項目以上は 408 点と包括化される。いずれにせよ、検査した腫瘍マーカーに対応する疑い病名をつけなくてはならない。

腫瘍の診断が確定した後、経過をみる目的で腫瘍マーカー検査を行う場合は、悪性腫瘍特異物質治療管理料として、月 1 回まで算定できる。マーカーの種類によらず、1 項目 360 点、2 項目以上は 400 点である。なお、尿中 BTA のみの場合は 220 点である。検査結果と治療計画をカルテに記載しなくてはならない（保険点数は令和 2 年時点での規定による）。

**表 3　癌の主なコンパニオン診断検査と分子標的薬**

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

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

## コンパニオン診断検査の定義

近年、がんの発症やがん細胞の異常増殖の鍵となる遺伝子異常やそれに伴うシグナル伝達蛋白の活性化などの分子病態が明らかになってきた。これらの異常分子に対するさまざまな分子標的薬が開発され、患者ごとの分子病態に応じた、がん細胞を選択的に攻撃できる薬が次々と臨床現場に導入されている。

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

## おもなコンパニオン診断検査

種々のがん治療薬に対するコンパニオン診断検査として、がんの遺伝子増幅や遺伝子変異に対する ISH 法や PCR 法などを用いた検査と、蛋白発現に対する免疫組織化学法やフローサイトメトリー法による検査が保険収載されている（**表 3**）。これらは病理組織診用のパラフィンブロックの薄切標本を検体とする項目が多い。そのため、標本作製時のホルマリン固定もこれらの遺伝子検査に対応できるように行う必要がある[1]。また、パラフィン包埋ブロックからの切片の未染標本スライドを検体とする場合には、病理組織学的に腫瘍細胞が充分に存在することを確認しておく必要がある。なお、遺伝子検査の方法によっては、目的遺伝子のすべての変異を検出できるわけではないことも理解しておく必要がある。

## コンパニオン診断検査の使い方の例

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

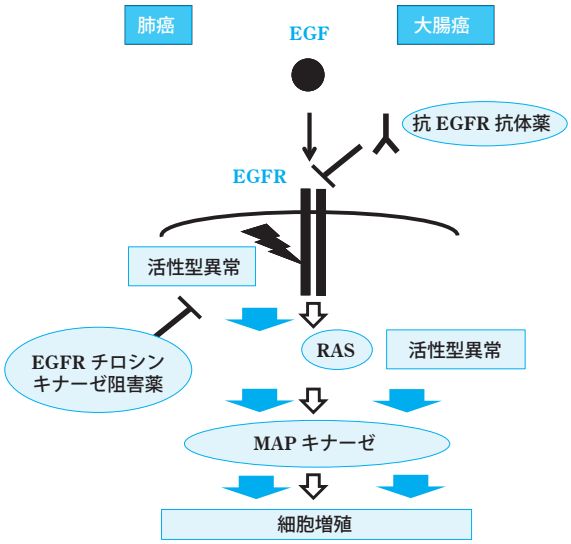



**図 1　肺癌と大腸癌の EGFR に対する分子標的薬の作用機序とコンパニオン診断検査**

施する。1＋と0は陰性と判断する。デュアルプローブによるISH法では、HER2/CEP17比が2以上なら陽性、比が2未満であっても*HER2*遺伝子コピー数の平均が1細胞あたり6.0以上であれば陽性とする。陽性であれば、抗HER2抗体薬投与の適応となる。

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

非小細胞肺癌に対しては、近年、*EGFR*遺伝子の変異、*ALK*や*ROS1*の融合遺伝子が存在する症例に対応するチロシンキナーゼ阻害薬を用いた分子標的治療が行なわれる。また、進行・再発症例で、腫瘍細胞がPD-L1を発現していれば、ペムブロリズマブなどの免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待できる。よって、例えば、ゲフィチニブなどのEGFRチロシンキナーゼ阻害薬を投与する場合には、PCR法などを用いて*EGFR*遺伝子の変異を検索する[3]。変異がある患者は有効性が期待できるので投与対象となる。また、これらに治療耐性になった症例では*EGFR*遺伝子T790M二次的変異が生じている可能性があり、この変異があれば、オシメルチニブの効果が期待できる。この変異の検査は、組織標本がなくても、血漿検体を用いて、血液中に遊離したがん細胞由来DNA断片を対象としたPCR法によって実施できる。

元来、分子標的薬とコンパニオン診断検査は1：1の関係であったが、検査を効率化するため、次世代シークエンサーを用いて1度に*EGFR*遺伝子変異、*ALK*融合遺伝子、*ROS1*融合遺伝子、*BRAF*遺伝子変異を調べるマルチコンパニオン（横断的コンパニオン）診断検査も保険収載された。さらに、従来はリンチ症候群の診断に用いられたマイクロサテライト不安定性検査を、標準的治療が困難になった固形癌患者を対象として行い、不安定性が高いと判定されれば、がんの種類に関わりなく免疫チェックポイント阻害剤ペムブロリズマブの適応となる。

分子標的薬の投与にあたっては、それぞれの薬の適正使用ガイドや遺伝子変異検査の手引きに基づいたコンパニオン診断検査を行い、適切な症例を選択する必要がある。

## ファーマコゲノミクス検査

広義のコンパニオン診断には、薬剤代謝の個人差に起因する副作用発生の軽減を目的とする検査も含まれている。こうした検査をファーマコゲノミクス（PGx）検査という。種々の癌に用いられるイリノテカンは、肝臓で発現するUDPグルクロン酸転移酵素（UGT）によって不活化される。UGTには遺伝子多型があり、型によって不活性化が遅延し、高度の白血球減少などの副作用をきたす可能性が高まるので、投与前に*UGT1A1*遺伝子多型検査を行って（必須とは定められていない）、必要に応じて投与量を減らすことが望ましい。急性リンパ性白血病などに用いられるチオプリン製剤に対しては*NUDT15*遺伝子多型の検査が行われる。PGx検査は生殖細胞系列の遺伝学的検査であるが、遺伝性疾患の検査の際に行なうような倫理指針に基づくカウンセリングや結果の匿名化は不要である。

## コンパニオン診断としての遺伝子検査の保険適応の条件

令和2年度診療報酬改訂で、患者から1回に採取した組織等を用いて同一がん種に対して悪性腫瘍遺伝子検査を実施した場合は、1項目は2,500点、2項目は4,000点、3項目は6,000点、4項目以上は8,000点（処理が複雑なものは1項目は5,000点、2項目は8,000点、3項目以上は12,000点）と定められた。よって、あらゆる検査項目を同時にオーダーするのではなく、治療計画に応じた合理的なオーダー手順を考える必要がある。

## がんゲノムプロファイリング検査

令和元年から、標準的化学療法に抵抗性になった固形がんの症例に対して、次世代シークエンサーを用いたがんゲノムプロファイリング検査が、定められた施設において保険適用となった。114もしくは324のがん関連遺伝子の変異を一度に調べ、がんの発症や細胞増殖にかかわる遺伝子変異を見つけ出す検査である。その変異に対応する分子標的薬が、治験薬を含めて見い出されれば、エキスパートパネルでその治療が検討される。広い意味でのコンパニオン診断検査といえる。

## 参考文献


1）日本病理学会 . ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規程 . 2019 年 3 月 .

2）乳がん HER2 検査病理部会 . HER2 検査ガイド乳癌編 第 4 版 . 2014 年 .

3）日本肺癌学会 . 肺癌患者における *EGFR* 遺伝子変異検査の手引き 第 4.2 版 . 2019 年 3 月 .

# 遺伝子関連検査

**要　旨**

**遺伝子関連検査は病原体核酸検査、（ヒト）体細胞遺伝子検査、（ヒト）遺伝学的検査の 3 つに分類される。病原体核酸検査は病原体の核酸を増幅することによってその病原体の存在を確認することが主となる。後 2 者はヒトを対象とし、体細胞遺伝子検査は子孫に遺伝型を伝えない主にがん細胞やメッセンジャー RNA の発現を取り扱うのに対して遺伝学的検査は子孫に遺伝型を伝える可能性がある遺伝病の遺伝子診断に代表される。遺伝学的検査は基本的に実施前後の遺伝カウンセリングと同意書取得が必要である。遺伝子検査という用語は混乱を招くため使用しない。遺伝子関連検査は感度がよく、最終診断に値するとうイメージで捉えられることがあるが、多くの臨床検査と同様に検出限界があり、疾患疑いが高い場合にオーダーする。どこの施設で何を実施しているかを把握するには各種ホームページが参考になる。結果をどう解釈するかが重要で、塩基配列変化が疾患原因になっているかどうかを適確に読み解く能力を要するため、資格を有する識者にコンサルテーションを考慮する。**

**キーワード**　遺伝子関連検査、遺伝学的検査、ダイレクトシークエンシング、次世代シークエンシング、バリアント

## オーダーするべき症例

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

遺伝学的検査について 2021 年 4 月に診療報酬改定され 140 疾患・病態が保険収載となっている。保険点数は 3,880 点、5,000 点、8,000 点に分かれている（詳細は後述する）。先進医療で行っているものについては後述する。自費診療で各施設が行っている遺伝学的検査については web 検索するか、全国遺伝子医療部門連絡会議の実施施設検索システム（http://www.idenshiiryoubumon.org/）を参考にする。

## 遺伝子関連検査の分類

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

病原体遺伝子検査は微生物を取り扱うのに対し、体細胞遺伝子検査と遺伝学的検査は人間の遺伝子を取り扱う。体細胞遺伝子検査は子孫に遺伝しない主にがん細胞やメッセンジャー RNA の発現を取り扱うのに対して遺

**表 1　遺伝子関連検査の分類**

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

伝学的検査は子孫に遺伝する可能性がある遺伝病の遺伝子診断に代表される。後者は基本的に同意書取得が必要とされる。遺伝学的検査あるいは生殖細胞系列遺伝子検査とも言う。生殖細胞系列（germline：ジャームライン）という言葉は生殖細胞と混同して用いられることが多い。様々な定義があるが「生殖細胞系列は生殖細胞の源である始原生殖細胞から最終産物である卵子や精子に至るまでの生殖細胞の総称」というのがよく見受けられる。しかしこれでは生殖細胞系列遺伝子検査を正確に理解することは出来ない。ヒト卵子と精子である生殖細胞は生殖巣（卵巣や精巣）で産生される。この組織に存在している間は生殖細胞と呼ぶが、それらに生じた遺伝子の変化は受精卵に組み込まれそこから分裂する原則全身すべての細胞に複製された変化が存在することになる。このように受精卵を基にして遺伝情報が全身に存在しているという概念を生殖細胞系列と捉えたほうがはるかに理解しやすい。検査に用いる検体（サンプル）はヒト体細胞遺伝子検査では肺がんであれば肺がん細胞を用いるのに対して、ヒト遺伝学的検査では原則全身どの細胞を用いてもかまわないのだが、日常的に採取されている末梢血を用いることが多い。ただし末梢血に白血病などの遺伝子変異がないという前提はある。実際の遺伝学的検査を細分類すると①診断確定のための検査、②保因者検査、③発症前検査、④易罹患性検査（いわゆる体質診断を含む）、⑤薬理遺伝学的検査（ファーマコゲノミクス）、⑥出生前検査、⑦新生児スクリーニング等になる。この中でファーマコゲノミクスは乳がん組織における *HER2*（*ERBB2*）遺伝子解析のように体細胞遺伝子検査を含んでおり、別にガイドラインが作成されている。

## 遺伝子関連検査のフローチャート

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

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

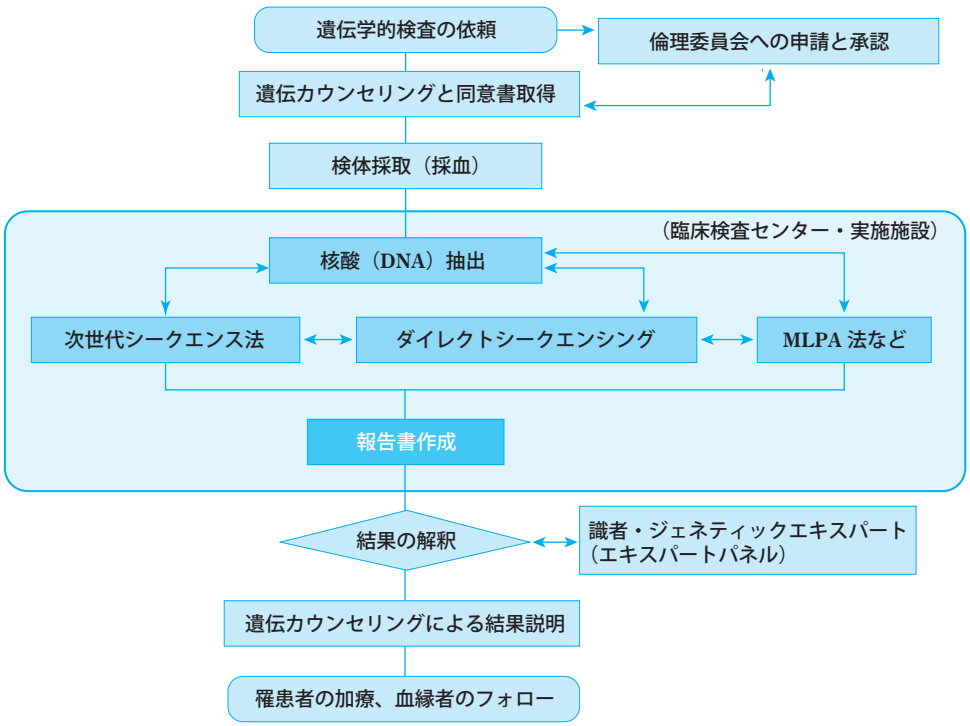



**図 1　塩基配列決定による遺伝学的検査の流れ**

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

## 遺伝学的検査を依頼する際の留意点

遺伝子関連検査は他の臨床検査と同様に疑う疾患を十分精査した上で、臨床症状や臨床検査データから臨床医がその疾患に矛盾しない症例であることを確信した際にオーダーすることが推奨される。なぜなら他の臨床検査と同様に陽性適中率を上げるために、やみくもに検査を行うのではなく、その疾患が疑われる者に絞って実施し検査前確率を高くすることが必要であるからである。患者さんに十分に有益な情報になりうる場合に依頼すべきである。それは患者さんのみならず、解析担当者の時間、労働力、モチベーションを適正に活用することになる。

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

多くの遺伝性疾患にあてはまる医療現場での医療者および罹患者・クライエントの関係図を図 3 に示した。まず疾患を診断・治療する診療科医師、医療者と罹患者との関係があり、遺伝性疾患と診断がついたあるいは疑

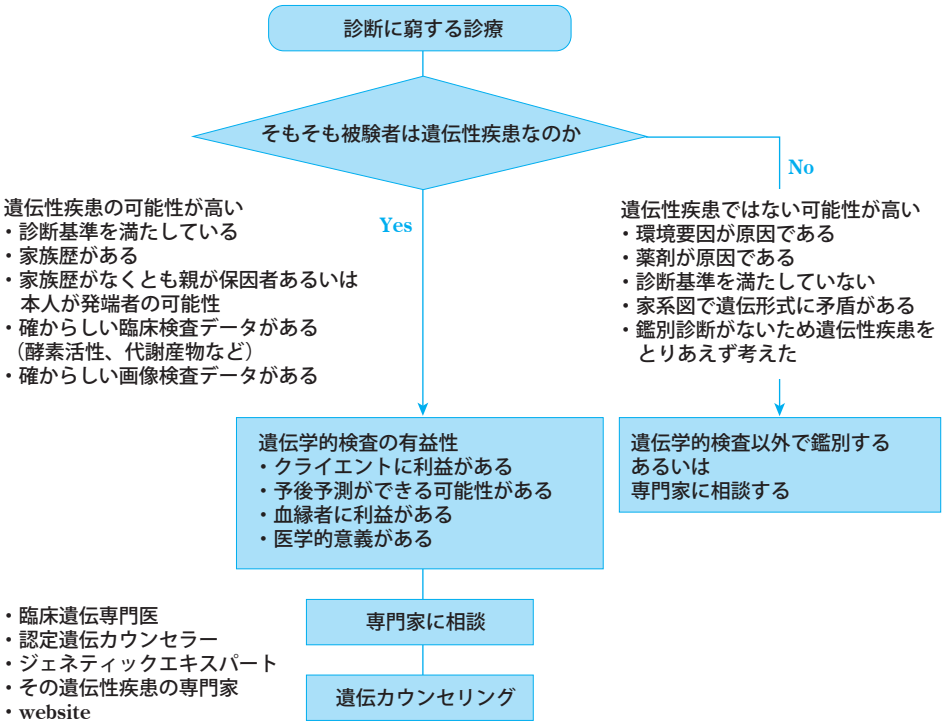



**図 2　臨床医にとって診断に窮する診療に際して遺伝学的検査を考慮した場合**

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

## 専門医・専門家にコンサルテーションするポイント

遺伝子関連検査は、他の多くの臨床検査項目より歴史が浅く、医学教育においてもカリキュラムがきっちり形成されているとは言い難い点がある。しかも技術的発展は急速に進んでいるため医療者にとって最新知識・技量を身に付けていくことが難しく、オーダー、実施、解釈において戸惑うことが少なくない。そこで、すべてのステップで戸惑うことがあれば、専門家にコンサルトしてよいと考える。専門家としては臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、ジェネティックエキスパート、遺伝子分析科学認定士（初級、一級）などがある。

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

## 保険診療上の注意

遺伝子関連検査の保険点数は項目によってさまざまである。保険収載されている病原体核酸検査を**表2**に示す。細菌核酸検出（白血球）（1菌種あたり）130点で、クラミジア・トラコマチス核酸検出は198点、淋菌核酸検出204点、マイコプラズマ核酸検出は300点、インフルエンザ核酸検出、抗酸菌核酸同定、結核菌群核酸検出は410点、マイコバクテリウム・アビウム及びイントラセルラー（MAC）核酸検出は421点となっており決して高いとはいえない。

体細胞遺伝子検査で診療報酬算定されているものを**表3**に示す。2020年4月の診療報酬改定で、動きがあったのは、処理の容易さとオーダー時の項目数で点数が分類されたことである。処理が容易なもので、医薬品の適応判定の補助等に用いるものは肺癌における *EGFR* 遺伝子検査、*ROS1* 融合遺伝子検査、*ALK* 融合遺伝子検査、大腸癌における *RAS* 遺伝子検査、*BRAF* 遺伝子検査、乳癌における *HER2* 遺伝子検査、固形癌におけるマイクロサテライト不安定性検査で1項目が2,500点、2項目4,000点、3項目6,000点、4項目以上8,000点、その他のものとして肺癌や膵癌における *K-ras* 遺伝子検査は2,100点となっている。処理が複雑なものは肺癌や

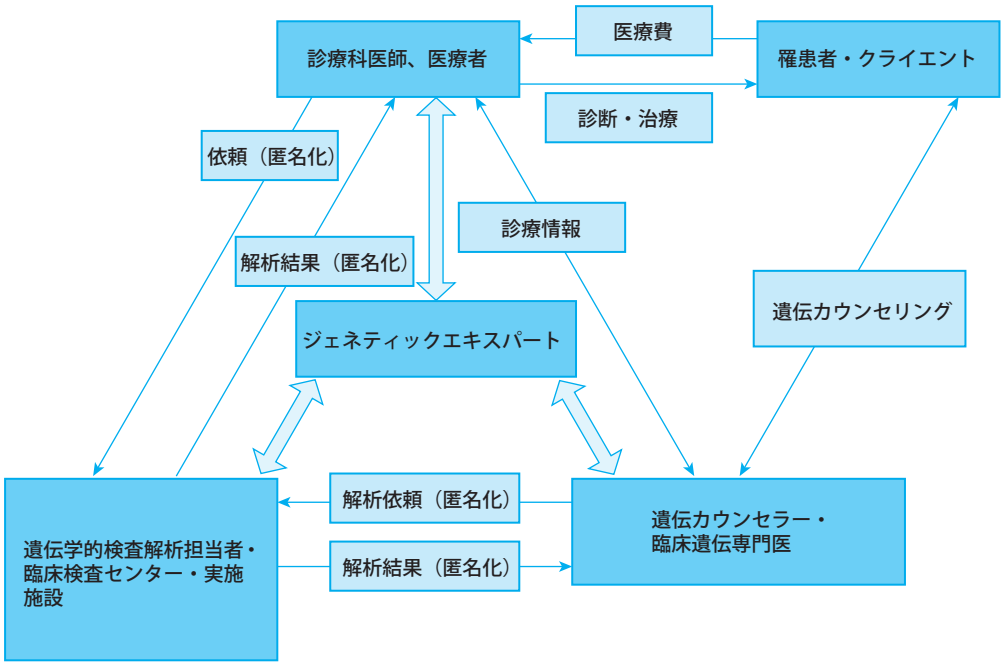



**図3　医療現場での医療者および罹患者・クライエントの関係図**

## 表 2　病原体核酸検査で診療報酬算定されているもの

| D 023 | 微生物核酸同定・定量検査 | 主な検体 | 代表的な方法 | 点数 | 微生物学的検査判断料 | 迅速微生物核酸同定・定量検査加算 | 濃縮前処理 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 細菌核酸検出（白血球）（1 菌種あたり） | 白血球（1 菌種あたり） | | 130 点 | 150 点 | | |
| 2 | クラミジア・トラコマチス核酸検出 | 泌尿器、生殖器又は咽頭からの検体 | PCR 法、LCR 法、核酸ハイブリダイゼー ション法、ハイブリッドキャプチャー法、SDA 法又は TMA 法による同時増幅法並び に HPA 法及び DKA 法による同時検出法により | 198 点 | | | |
| 3 | 淋菌核酸検出 | 泌尿器、生殖器からの検体、男子尿のみ | DNA プローブ法、LCR 法による増幅と EIA 法による検出を組 み合わせた方法、PCR 法による増幅と核酸ハイブリダイゼーション法による検出を組み合わせた方法、SDA 法又は TMA 法による同時増幅法並びに HPA 法及び DKA 法 による同時検出法による。 | 204 点 | | | |
| | | 泌尿器、生殖器又は咽頭からの検体、男子尿のみ | SDA 法、PCR 法に よる増幅と核酸ハイブリダイゼーション法による検出を組み合わせた方法又は TMA 法 による同時増幅法並びに HPA 法及び DKA 法による同時検出法 | | | | |
| 4 | HBV 核酸定量 | 血清 | 分岐 DNA プローブ法、TMA 法又は PCR 法 | 271 点 | | | |
| 5 | 淋菌及びクラミジア・トラコマチス同時核酸検出 | 泌尿器又は生殖器からの検体。男子尿のみ。 | TMA 法による同時増幅 法並びに HPA 法及び DKA 法による同時検出法、PCR 法による同時増幅法及び核酸ハ イブリダイゼーション法による同時検出法又は SDA 法による。 | 278 点 | | | |
| | | 咽頭 | TMA 法による同時増幅法並びに HPA 法 及び DKA 法による同時検出法、SDA 法又は PCR 法による同時増幅法及び核酸ハイブ リダイゼーション法による同時検出法 | | | | |
| 6 | レジオネラ核酸検出 | 喀痰、咽頭ぬぐい液 | LAMP 法など | 292 点 | | 100 点 | |
| 7 | マイコプラズマ核酸検出 | 咽頭ぬぐい液など | LAMP 法など | 300 点 | | 100 点 | |
| 8 | EB ウイルス | 血漿 | リアルタイ ム PCR | 310 点 | | | |
| 9 | HCV 核酸検出、HPV 核酸検出 | 血清 | PCR 法、TMA 法 | 350 点 | | | |
| 10 | HPV 核酸検出（簡易ジェノタイプ判定） | 細胞診 | リアルタイ ム PCR | 360 点 | | | |
| | 百日咳核酸検出 | 後鼻腔ぬぐい液 | LAMP 法 | | | 百日咳菌のみ 100 点 | |
| 11 | インフルエンザ核酸検出 | 喀痰 | LAMP 法 | 410 点 | | | |
| | 抗酸菌核酸同定 | 喀痰 | マイクロプレート・ハイブリダイゼーション法 | | | | |
| | 結核菌群核酸検出 | 喀痰 | 核酸増幅と液相ハイブリダイゼーション法による検出、LCR 法による核酸増幅と EIA 法による検出を組み合わせた方法又は LAMP 法 | | | 結核菌群のみ 100 点 | |
| 12 | マイコバクテリウム・アビウム及びイントラセルラー（MAC）核酸検出 | 喀痰 | 他の検査により結核菌が陰性であることが確認された場合。方法は特に指定なし | 421 点 | | | |
| 13 | HCV 核酸定量 | 血清 | 分岐 DNA プローブ法又は PCR 法 | 437 点 | | | |
| 14 | HBV 核酸プレコア変異及びコアプロモーター変異検出、ブドウ球菌メチシリン 耐性遺伝子検出、SARS コロナウイルス核酸検出、HTLV-1 核酸検出、単純疱疹ウイルス・水痘帯状疱疹ウイルス核酸定量 | 血清 | PCR 法 | 450 点 | | | |
| 15 | HIV-1 核酸定量 | 血漿 | PCR 法と核酸ハイブリダイゼーション法 | 520 点 | | | 130 点 |
| 16 | 結核菌群リファンピシン耐性遺伝子検出、結核菌群ピラジナミド耐性遺伝子検出、結核菌群イソニアジド耐性遺伝子検出、サイトメガロウイルス核酸検出 | 血液、尿 | リアルタイム PCR 法 | 850 点 | | | |
| 17 | ウイルス・細菌核酸多項目同時検出 | 鼻咽頭ぬぐい液 | マイクロアレイ法（定性） | 963 点 | | | |
| 18 | 細菌核酸・薬剤耐性遺伝子同時検出 | 血液培養陽性培養液 | マイクロアレイ法 | 1,700 点 | | | 130 点 |
| 19 | HPV ジェノタイプ判定 | 子宮頸部、患部ぬぐい液 | リアルタイム PCR 法 | 2,000 点 | | | |
| 20 | HIV ジェノタイプ薬剤耐性 | 血清または EDTA 加血漿 | | 6,000 点 | | | |
| 追加 | 新型コロナウイルス感染症関連 | | | | | | |
| | SARS-CoV2 核酸検出（RT-PCR、LAMP 法） | 喀痰、気道吸引液、肺胞洗浄液、咽頭拭 い液、鼻腔吸引液又は鼻腔拭い液からの検体 | | 外部委託 1800 点 院内など 1350 点 | 150 点 | | |
| | | 唾液 | 症状発症から 9 日までの有症状者 | | | | |
| | SARS-CoV2 抗原迅速（イムノクロマト法） | 鼻咽頭ぬぐい液 | | 600 点 | 144 点 | | |
| | SARS-CoV2 抗原定量（CLEIA） | 鼻咽頭ぬぐい液 | | 600 点 | 144 点 | | |

## 表３　体細胞遺伝子検査で診療報酬算定されているもの

| | | | | D004-2 悪性腫瘍組織検査 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 項目 | 解析方法 | 対象疾患 | 点数 |
| 1 | 1 | 悪性腫瘍遺伝子検査 | | | | | |
| | | イ | 処理が容易なもの | | | | |
| | | | (1) | 医薬品の適応判定の補助等に用いるもの | | | |
| | | | | 処理が容易なもの | | 1 項目 | 2,500 点 |
| | | | | | イ | 2 項目 | 4,000 点 |
| | | | | | ロ | 3 項目 | 6,000 点 |
| | | | | | ハ | 4 項目以上 | 8,000 点 |
| | | | ア | 肺癌における EGFR 遺伝子検査、ROS1 融合遺伝子検査、ALK 融合遺伝子検査 | リアルタイム PCR 法、PCR-rSSO 法、マルチプレックス PCR フラグメント解析法又は次世代シーケンシング | | |
| | | | イ | 大腸癌における RAS 遺伝子検査、BRAF 遺伝子検査 | | | |
| | | | ウ | 乳癌における HER2 遺伝子検査 | | | |
| | | | エ | 局所進行又は転移が認められた標準的な治療が困難な固形癌におけるマイクロサテラ イト不安定性検査 | | | |
| | | | (2) | その他のもの | | | 2,100 点 |
| | | | ア | 肺癌における K-ras 遺伝子検査 | PC R 法、SSCP 法、RFLP 法等 | | |
| | | | イ | 膵癌における K-ras 遺伝子検査 | | | |
| | | | ウ | 悪性骨軟部組織腫瘍における EWS-Fli1 遺伝子検査、TLS-CHOP 遺伝子 検査、SYT-SSX 遺伝子検査 | | | |
| | | | エ | 消化管間葉系腫瘍における c-kit 遺伝子検査 | | | |
| | | | オ | 悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節生検に係る遺伝子検査 | | | |
| | | | カ | 大腸癌における EGFR 遺伝子検査、K-ras 遺伝子検査、マイクロサテライト不 安定性検査（リンチ症候群の診断の補助を目的とする場合に限る。） | | | |
| | | ロ | 処理が複雑なもの | | | 1 項目 | 5,000 点 |
| | | | | | イ | 2 項目 | 8,000 点 |
| | | | | | ロ | 3 項目 | 12,000 点 |
| | | | ア | 肺癌における BRAF 遺伝子検査 | | | |
| | | | イ | 悪性黒色腫における BRAF 遺伝子検査（リアルタイム PCR 法） | | | |
| | | | ウ | 固形癌における NTRK 融合遺伝子検査 | | | |
| | | | | D006-2 造血器腫瘍遺伝子検査 | PCR 法、LCR 法又はサザンブロット法 | | 2,100 点 |
| | | | | D006-3 Major BCR-ABL1 | | | |
| 1 | | | mRNA 定量（国際標準値） | | リアルタイム RT-PCR 法 | | |
| | | | イ | 診断の補助に用いるもの | | | 2,520 点 |
| | | | ロ | モニタリングに用いるもの | | | 2,520 点 |
| | | | | D006-6 免疫関連遺伝子再構成 | PCR 法、LCR 法又はサザンブロット法 | 悪性リン パ腫、急性リンパ性白血病又は慢性リンパ性白血病 | 2,429 点 |
| | | | | D006-8 サイトケラチン 19（KRT19） mRNA 検出 | OSNA（One-Step Nucleic Acid Amplification）法 | 乳癌、胃癌、大腸癌又は非小細胞肺癌 | 2,400 点 |
| | | | | D006-9 WT1 mRNA | リアルタイム RT-PCR 法 | 急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群 | 2,520 点 |
| | | | | D006-11 FIP1L1-PDGFRα 融合遺伝子検査 | FISH 法 | 慢性好酸球性白血病又は好酸球増多症候群 | 3,201 点 |
| | | | | D006-12 EGFR 遺伝子検査（血 漿 ） | リアルタイム PCR 法 | 肺がん | 2,100 点 |
| | | | | D006-13 骨髄微小残存病変量測定<br>1 遺伝子再構成の同定に用いるもの<br>2 モニタリングに用いるもの | <br>PCR 法<br>PCR 法 | 急性リンパ性白血病 | <br>3,500 点<br>2,100 点 |
| | | | | D006-14 FLT3 遺伝子検査 | PCR 法及び キャピラリー電気泳動法 | 再発又は難治性の急性骨髄性白血病（急性前骨髄性白血病を除く）の骨髄液又は末梢血を検体とする | 4,200 点 |
| | | | | D006-15 膀胱がん関連遺伝子検査 | FISH 法 | 膀胱がんの患者であって、上皮内癌（CIS）と診断された | 1,597 点 |
| | | | | D006-16 JAK2 遺伝子検査 | アレル特異的定量 PCR 法 | 真性赤血球増加症、本態性血小板血症及び原発性骨髄線維症の診断補助を目的として、JAK2V617F 遺伝子変異割合を測定 | 2,504 点 |
| | | | | D006-18 BRCA1/2 遺伝子検査 | | 1 腫瘍細胞を検体とするもの<br>2 血液を検体とするもの | 20,200 点 |
| | | | | D006-19 がんゲノムプロファイリング検査 | | 1 検体提出時　8,000 点<br>2 結果説明時　48,000 点 | 56,000 点 |
| | | | | N005 HER2 遺伝子標本作製<br>1 単独の場合<br>2 区分番号 N002 に掲げる免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製の 3 による 病理標本作製を併せて行った場合 | | 乳がん、胃がん | <br>2,700 点<br>3,050 点 |
| | | | | N005-2 ALK 融合遺伝子標本作製 | | 非小細胞肺がん | 6,520 点 |

悪性黒色腫における *BRAF* 遺伝子検査、固形癌における *NTRK* 融合遺伝子検査で 1 項目が 5,000 点、2 項目 8,000 点、3 項目 12,000 点である。major *BCR/ABL1*（リアルタイム PCR で 2,520 点）である。最近のトピックスとして、2018（平成 30）年 9 月 1 日保険収載となった遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因遺伝子を調べる *BRCA1/2* 遺伝子検査があり、腫瘍細胞・血液ともに検体となるので体細胞遺伝子検査・遺伝学的検査の両方に相当する。経口ポリアデノシン 5' 二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤であるオラパリブの適応を判定するために行い、原因バリアントが検出されればオラパリブの適応となる。またがんゲノム遺伝学的パネル（プロファイリング）検査も注目されており、あとで詳述する。

単一遺伝子疾患の遺伝学的検査では、診療報酬算定されている疾患名が定められており、2021 年 4 月現在で 140 疾患・病態が保険収載となっている（**表 4-1**、**表 4-2**、）。ムコ多糖症 I 型、ムコ多糖症 II 型、ゴーシェ病、ファブリ病及びポンペ病についてはライソゾーム病として括られている。保険点数については処理が容易なものが 3,880 点、処理が複雑なものが 5,000 点、処理が極めて複雑なものが 8,000 点となり実施にかかる労力が考慮された。処理の容易さ、複雑さの根拠については記載されていないが、推測するに複数の原因遺伝子の解析が必要な場合や exon 数が多いものは処理が複雑なものとされている。しかし遺伝子数、exon 数が多くとも遺伝子パネルが確立されているもの、酵素活性測定が遺伝学的検査になりうるものは処理が容易にものに分類されているようである。近年かずさ DNA 研究所のように一部の衛生検査所では次世代シークエンサーによる遺伝子パネルを用いた解析が多くなってきた。これら遺伝子関連検査を実施する臨床検査センターは採算性について留意が必要である。オーダーする医療者側もそのことを理解していなければならない。

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

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

## 遺伝子関連検査報告書の記載方法 [4)]

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

体細胞遺伝子検査では「【検査項目】major *BCR-ABL ABL* 変異解析 【結果】*ABL*（codon 115-486）シーケンス解析　変異を認めました。T315I codon 315 ACT（Thr）→ ATT（Ile）【方法】RNA 抽出、RT-PCR、シーケンス反応、オートシークエンサー、判定。」のように、あるいは遺伝子発現解析では「*BCR-ABL1* 実測値、*GAPDH* 実測値、*BCR-ABL1/ GAPDH*」の値が示されている。染色体検査の記載方法では The 2016 edition of the International System for Human Cytogenomic Nomenclature（ISCN 2016）を基準に記載する。

遺伝学的検査では、Human Genome Variation Society: HGVS（Australia）の記載法が一般的である（http://www.hgvs.org/mdifaq.html）。これは 2000 年に den Dunnen 氏が Human mutation に記したものが基準になっており、更新した場合 web に更新日が示される。この記載法は全ゲノム配列を通した番号ではなく遺伝子毎の番号付けになっているため遺伝病の遺伝子診断（遺伝学的検査）を表記するのに理解しやすいものとなっている。National Center for Biotechnology Information（NCBI）では 1 つの遺伝子についても基準となる様々な配列（参照配列）が登録されているのが一般的で、その配列を選択したかを頭に付ける。この表記法では同じ塩基配列でも 2 通り以上の記載法になりえる。変異（mutation）と多型（polymorphism）という単語は使用せず、sequence variant、alteration、allelic variant を使用する。同様に病原性の（pathogenic）という単語を使用せず、affects function を使用するよう推奨している。sequence variant（バリアント）は以下の 5 つのカテゴリーに分類される。affects function（機能に影響あり）、probably affects function（おそらく機能に影響している場合）、unknown（variants of unknown significance: VUS）（機能に影響しているか不明の場合）、probably does not affect function（おそらく機能に影響していない場合）、does not affect function（機能に影響していない場合）。

## 遺伝子関連検査の解釈

遺伝子関連検査の報告書を見て正確に解釈するには、上記のように記載方法を理解し、必要な情報を検索でき

## 表 4-1　遺伝学的検査で診療報酬算定されているもの（2020 年 4 月から）

| D006-4 | 遺伝学的検査 | 点数 | 遺伝子関連・染色体検査判断料 | 遺伝カウンセリング加算（施設基準あり） |
|---|---|---|---|---|
| (1) 遺伝学的検査は以下の遺伝子疾患が疑われる場合に行うものとし、原則として患者 1 人につき 1 回算定できる。ただし、2 回以上実施する場合は、その医療上の必要性について診療報酬明細書の摘要欄に記載する。 | | | | |
| ア　PCR 法、DNA シーケンス法、FISH 法又はサザンブロット法による場合に算定できるもの | | | | |
| | ① デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー及び家族性アミロイドーシス | 3,880 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| | ② 福山型先天性筋ジストロフィー及び脊髄性筋萎縮症 | 5,000 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| | ③ 栄養障害型表皮水疱症及び先天性 QT 延長症候群 | 8,000 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| イ　PCR 法による場合に算定できるもの | | | | |
| | ① 球脊髄性筋萎縮症 | 3,880 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| | ② ハンチントン病、網膜芽細胞腫、甲状腺髄様癌及び多発性内分泌腫瘍症 1 型 | 5,000 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| ウ　ア、イ及びエ以外のもの | | | | |
| | ① 筋強直性ジストロフィー及び先天性難聴 | 3,880 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| | ② フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、シトルリン血症（1 型）、アルギノコハク酸血症、イソ吉草酸血症、HMG 血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症 1 型、MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症、CPT1 欠損症、隆起性皮膚線維肉腫及び先天性銅代謝異常症 | 5,000 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| | ③ メープルシロップ尿症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、MTP（LCHAD）欠損症、色素性乾皮症、ロイスディーツ症候群及び家族性大動脈瘤・解離 | 8,000 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| エ　別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生（支）局長に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算定できるもの | | | | |
| | ① ライソゾーム病（ムコ多糖症 I 型、ムコ多糖症 II 型、ゴーシェ病、ファブリ病及びポンペ病を含む。）及び脆弱 X 症候群 | 3,880 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| | ② プリオン病、クリオピリン関連周期熱症候群、神経フェリチン症、先天性大脳白質形成不全症（中枢神経白質形成異常症を含む。）、環状 20 番染色体症候群、PCDH 19 関連症候群、低ホスファターゼ症、ウィリアムズ症候群、アペール症候群、ロスムンド・トムソン症候群、プラダー・ウィリ症候群、1p36 欠失症候群、4p 欠失症候群、5p 欠失症候群、第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群、アンジェルマン症候群、スミス・マギニス症候群、22q11.2 欠失症候群、エマヌエル症候群、脆弱 X 症候群関連 疾患、ウォルフラム症候群、高 IgD 症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群及び先天異常症候群、副腎皮質刺激ホルモン不応症、DYT1 ジストニア、DYT6 ジストニア /PTD、DYT8 ジストニア /PNKD1、DYT11 ジストニア /MDS、DYT12/RDP/AHC/CAPOS、パントテン酸キナーゼ関連神経変性 症 /NBIA1 | 5,000 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| | ③ 神経有棘赤血球症、先天性筋無力症候群、原発性免疫不全症候群、ペリー症候群、クルーゾン症候群、ファイファー症候群、アントレー・ビクスラー症候群、タンジール病、先天性赤血球形成異常性貧血、若年発症型両側性感音難聴、尿素サイクル異常症、マルファン症候群、エーラスダンロス症候群（血管型）、遺伝性自己炎症疾患及びエプスタイン症候群 | 8,000 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| オ　臨床症状や他の検査等では診断がつかない場合に、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生（支）局長に届け出た保険医療機関に おいて検査が行われる場合に算定できるもの | | | | |
| | ① TNF 受容体関連関連周期性症候群、中條－西村症候群、家族性地中海熱 | 3,880 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| | ② ソトス症候群、CPT2 欠損症、CACT 欠損症、OCTN-2 異常症、シトリン欠損症、非ケトーシス型高グリシン血症、β- ケトチオラーゼ欠損症、メチルグルタコン酸血症、グルタル酸血症 2 型、先天性副腎低形成症、ATR-X 症候群、ハッチンソン・ギルフォード症候群、軟骨無形成症、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病、セピアプテリン還元酵素欠損症、芳香族 L- アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、オスラー病、CFC 症候群、コステロ症候群、チャージ症候群、リジン尿性蛋白不耐症、副腎白質ジストロフィー、ブラウ症候群、瀬川病、鰓耳腎症候群、ヤング・シンプソン症候群、先天性腎性尿崩症、ビタミン D 依存性くる病 / 骨軟化症、ネイルパテラ症候群（爪膝蓋症候群）/LMX1B 関連腎症、グルコーストランスポーター1 欠損症、甲状腺ホルモン不応症、ウィーバー症候群、コフィン・ローリー症候群、モワット・ウィルソン症候群、肝型糖原病（糖原病 I 型、III 型、VI 型、IXa 型、IXb 型、IXc 型、IV 型）、筋型糖原病（糖原病 III 型、IV 型、IXd 型）、先天性プロテイン C 欠乏症、先天性プロテイン S 欠乏症、先天性アンチトロンビン欠乏症 | 5,000 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| | ③ ドラベ症候群、コフィン・シリス症候群、歌舞伎症候群、肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）、ヌーナン症候群、骨形成不全症、脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除く）、古典型エーラス・ダンロス症候群、非典型溶血性尿毒症症候群、アルポート症候群、ファンコニ貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、アラジール症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群 | 8,000 点 | 100 点 | 1,000 点 |
| (2) 検査の実施に当たっては、個人情報保護委員会・厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」（平成 29 年 4 月）及び関係学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（平成 23 年 2 月）を遵守すること。 | | | | |
| (3) (1) のエ及びオに掲げる遺伝子疾患に対する検査については、(2) に掲げるガイダンス及びガイドラインに加え、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生（支）局長に届け出た保険医療機関において行われる場合に限り算定する。 | | | | |
| (4) (1) のオに掲げる遺伝子疾患に対する検査を実施する場合には、臨床症状や他の検査等では当該疾患の診断がつかないこと及びその医学的な必要性を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。 | | | | |

**表 4-2　遺伝学的検査で診療報酬算定されているもの（2020 年 4 月から）**

| | | 点数 | 遺伝子関連・染色体検査判断料 | 遺伝カウンセリング加算（施設基準あり） | 遺伝性腫瘍カウンセリング加算 | がん患者指導管理料 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| D006-5 | 染色体検査（すべての費用を含む。） | | | | | |
| | | 2,631 点 | 100 点 | | | |
| | 分染法 | 397 点 | | | | |
| D006-7 | UDP グルクロン酸転移酵素遺伝子多型 | | | | | |
| | | 2,037 点 | 100 点 | | | |
| D006-17 | Nudix hydrolase 15（NUDT15）遺伝子多型 | | | | | |
| | | 2,100 点 | 100 点 | | | |
| D006-18 | BRCA1/2 遺伝子検査 | | | | | |
| 複合 | 平成 30 年 9 月 1 日から　BRCA1/2 遺伝子検査　（旧 BRACAnalysis 診断システム）　D006-2（3,880 点）が 2 回と D006-4（8,000 点）が 2 回　オラパリブの乳癌患者への適応を判定するための補助 | 20,200 点 | 100 点 | 1,000 点 | ｝同時は認めない｛ | 300 点<br>医師が遺伝子検査の必要性等について文書により説明を行った場合 |
| D006-19 | がんゲノムプロファイリング検査 | | | | | |
| 複合 | 令和元年 6 月 1 日から　「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」「OncoGuideTM NCC オンコパネルシステム」　検査実施料は 8000 点、検査判断・説明料は 4,8000 点。C-CAT への情報登録が要件。患者 1 人 1 回。 | 56,000 点 | 100 点 | | 1,000 点<br>がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院又はがんゲノム医療連携病院であること | 500 点<br>これは検査についてくる加算ではない |
| D006-20 | 角膜ジストロフィー遺伝子検査 | | | | | |
| | | 1,200 点 | 100 点 | 1,000 点 | | |
| D026 | 検体検査判断料　遺伝子関連・染色体検査判断料 | | | | | |
| | 区分番号「D004-2」の「1」、区分番号「D006-2」から区分番号「D006-9」まで及び区分番号「D006-11」から区分番号「D006-20」までに掲げる検査に係る判断料は、遺伝子関連・染色体検査判断料により算定するものとし、尿・糞便等検査判断料又は血液学的検査判断料は算定しない。 | | 100 点 | | | |
| D004-2 | 悪性腫瘍組織検査 | | | | | |
| | マイクロサテライト不安定性検査<br>リンチ症の診断の補助を目的とする場合に限る際に遺伝カウンセリング加算算定可能となる。 | 2,500 点 | | 1,000 点 | | |

る能力が重要である。それが的確な医療の実践につながる事になる。特に遺伝学的検査では、単一遺伝子疾患の確定診断、発症前診断など、結果がデリケートな報告に直結することがあり、遺伝カウンセリングにて慎重にお伝えすることが必須である。多くの報告書では文章でのみ作成されているが、実際の塩基配列データが添付されることがあるので、ここに末梢血から DNA を抽出し PCR にて増幅した産物を直接サンガー法でシークエンシング反応をし、キャピラリーシークエンサーにて泳動するダイレクトシークエンシングを呈示しその見方を示す（図 4）。(1) にある一塩基が別の塩基に変化しコドンの読み枠が変わる nonsynonymous variant を示す。ミスセンス変異と呼んでいたが、現在正確な用語とは言えなくなった。一般に流通しているキャピラリーシークエンサーでは塩基が読める最初のものをスタートポイントとし横軸が機器が判断したスキャン番号あるいは塩基数、縦軸がシグナル強度となっている。左から右に読んでいくと 4 種類の塩基は 1 つが山型で示され、自在に色を設定できる。きれいな波形であると機器が自動的に塩基配列を読影して上方に示される。どれくらい波形がきちんと出ているかは独自のエラー率が目安となる。Exon 領域の塩基配列は 3 つの塩基のコドンごとに線を入れておくと読みやすくなる。ヘテロ接合体の場合父親由来と母親由来の山が同じ場所（片親由来の C が T に変化している、C ＞ T）でほぼ同じ高さで表れる。幾分他の山より低めに出ることが多い。これによりコドンが CCC から CTC に変化し、Pro（プロリン）が Leu（ロイシン）に変わる。(2) は一塩基 (T) が挿入されて (insT) 片親由来のものが長くなりその塩基から後の 2 つの山がすべて重なっている。コドンが変わっていくのでフレームシフトという。

報告書では他の多くの臨床検査のものと同様に診断名は書かれていないため、見出されたバリアントが疾患の原因になっているかどうかを判別する必要がある。それには、いくつかの方法がある[5]。①過去の文献検索をする。② NCBI の中の ClinVer など web サイトで確認する。③遺伝子機能に影響するかを予測する software（PolyPhen-2 など）を使用する。④実際に分子生物学・生化学的手法により遺伝子機能を調べる。⑤疾患群にバリアントが存在し、非疾患群にバリアントが存在しないかを調べるなどである。ただし、今まで機能に影響があると思われたものがないと結論づけられたり、その逆もあり得るので時期をおいて検索しなおすことも重要である。また、疾患に関係のあるものが見出されない（陰性）

## 表 5　遺伝子関連検査で先進医療に指定されているもの

第 2 項先進医療 【先進医療 A】 （23 種類） および第 3 項先進医療【先進医療 B】（58 種類） から抜粋 ○令和 3 年 3 月 31 日現在

| 遺伝子関連検査の分類 | 番号 | 先進医療技術名 | 適応症 |
|---|---|---|---|
| 病原体核酸検査 | 第 2 項 12 | ウイルスに起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断（PCR 法） | 豚脂様角膜後面沈着物若しくは眼圧上昇の症状を有する片眼性の前眼部疾患（ヘルペス性角膜内皮炎又はヘルペス性虹彩炎が疑われるものに限る。）又は網膜に壊死病巣を有する眼底疾患（急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎又は進行性網膜外層壊死が疑われるものに限る。） |
| | 第 2 項 13 | 細菌又は真菌に起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断（PCR 法） | 前房蓄膿、前房フィブリン、硝子体混濁又は網膜病変を有する眼内炎 |
| | 第 2 項 15 | 多項目迅速ウイルス PCR 法によるウイルス感染症の早期診断 | ウイルス感染症が疑われるもの（造血幹細胞移植（自家骨髄移植、自家末梢血幹細胞移植、同種骨髄移植、同種末梢血幹細胞移植又は臍帯血移植に限る。）後の患者に係るものに限る。） |
| | 第 2 項 18 | 糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査 | ウイルス（インフルエンザウイルス A 型、B 型）を対象とし、未承認の検査用試薬として供給されている糖鎖を固定化した磁性金ナノ粒子（SMGNP）で処理したもの）を使用して、遺伝子を定量的リアルタイム PCR により測定する。 |
| 体細胞遺伝子検査 | 第 2 項 5 | 抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査 | 悪性脳腫瘍。手術中に得られた組織から PCR 法にて抗がん剤耐性遺伝子を測定し、腫瘍に対する抗がん剤の感受性を知ることができる。これに基づいて抗がん剤を使用することにより、より高い効果を得、不必要な副作用を避けることができる。 |
| | 第 2 項 22 | 細胞診検体を用いた遺伝子検査 | 肺がん。MINtS は、画像的に肺がんが疑われる患者、画像的に肺がん再発・増悪が疑われる患者で、、肺がん診断のため採取した検体の細胞診検体部分、または増悪・転移病変から採取した細胞診検体を用いて、次世代シークエンサーにより、多遺伝子の変異検索を行う。 |
| | 第 3 項 47 | マルチプレックス遺伝子パネル検査 | 難治性固形がん（ステージがⅢ期若しくはⅣ期で手術が不能なもの又は治療後に再発したものであって、治療法が存在しないもの又は従来の治療法が終了しているもの若しくは従来の治療法が終了予定のものに限り、肉腫を除く。） |
| | 第 3 項 56 | イマチニブ経口投与及びペムブロリズマブ静脈内投与の併用療法 | 進行期悪性黒色腫（KIT 遺伝子変異を有するものであって、従来の治療法に抵抗性を有するものに限る。） |
| | 第 3 項 60 | マルチプレックス遺伝子パネル検査 | 進行性再発固形がん（非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、膵がん又は胆道がんに限る。） |
| | 第 3 項 65 | マルチプレックス遺伝子パネル検査 | 進行再発固形がん（治療法が存在しないもの又は従来の治療法が終了しているもの若しくは従来の治療法が終了予定のものに限る。） |
| 遺伝学的検査 | 第 2 項 3 | 神経変性疾患の遺伝子診断 | 脊髄小脳変性症、家族性筋萎縮性側索硬化症、家族性低カリウム血症性周期性四肢麻痺又はマックリード症候群 |
| | 第 2 項 5 | 抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査 | 悪性脳腫瘍 |
| | 第 2 項 6 | 家族性アルツハイマー病の遺伝子診断 | 家族性アルツハイマー病 |
| | 第 2 項 10 | 培養細胞によるライソゾーム病の診断 | ライソゾーム病（ムコ多糖症Ⅰ型及びⅡ型、ゴーシェ病、ファブリ病並びにポンペ病を除く。） |
| | 第 2 項 11 | 培養細胞による脂肪酸代謝異常症又は有機酸代謝異常症の診断 | 脂肪酸代謝異常症又は有機酸代謝異常症 |
| | 第 2 項 16 | CYP2D6 遺伝子多型検査 | ゴーシェ病 |

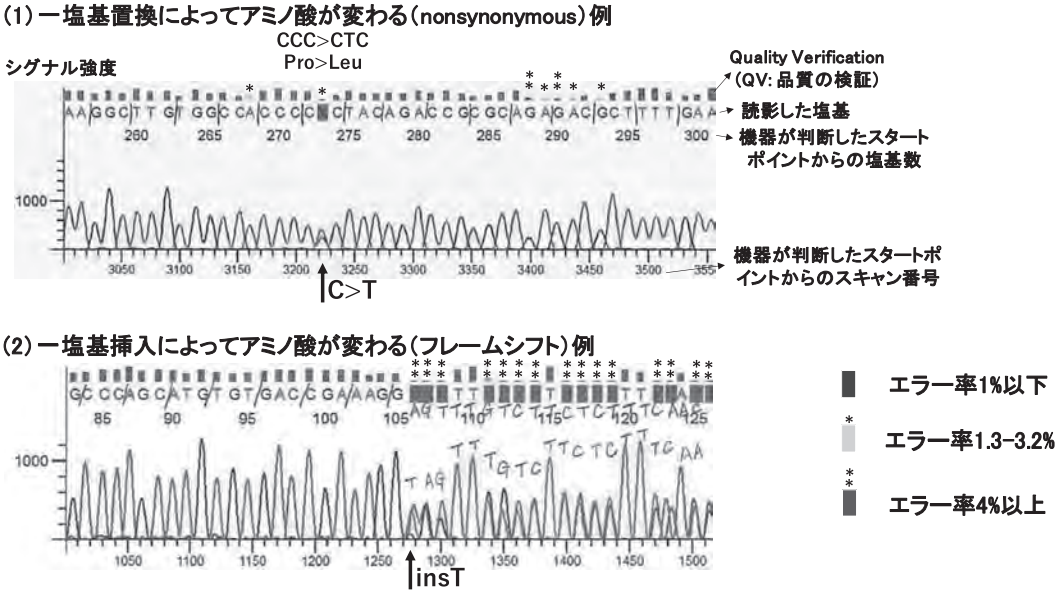



図 4　ダイレクトシークエンシングによる塩基配列決定法の波形例

とする結果であっても、例えばダイレクトシークエンシングによっては見出すことが出来ない大きな領域の欠失であることがあり、解析方法の限界を認識することが必要である。「その方法で見つからないからといって、存在しないとは限らない。」ということを常に念頭に入れ、そのような解釈・説明をすること、その他の方法（MLPA法など）をオーダーするなどが重要である。

## 遺伝子関連検査に関わる人材

本邦では専門性に鑑み様々な学会・団体が遺伝子関連検査に関係する資格を認定している（**表 6**）。遺伝学的検査結果で塩基配列変化をきたすバリアントが疾患原因になっているかどうか判別困難なことがある。このような場合に日本遺伝子診療学会認定の「ジェネティックエキスパート」に相談することも有益であろう。これは先進諸外国における Clinical laboratory geneticists などに相当する資格である。本認定制度は，遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査などヒトを対象とした遺伝子関連検査や遺伝情報を取り扱うにあたり、情報を適確に選択して検査・解析結果を正確に解釈し、その意義を迅速かつわかりやすく医療者に報告・説明でき、検査・解析の精度管理に携わるとともに、データベース等に基づいて検査法の開発を主導できる遺伝子診療の専門家を養成・認定し医療に貢献することを目的とする。筆記試験のみならず各種

**表 6　遺伝子関連検査に関する資格・認定**

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

オンラインデータベースを使用した臨床遺伝情報の検索 Web 実技試験を行うことが特徴的で、半年に 1 回のペースで行われている臨床遺伝情報検索講習会で Web 実技の講習が経験できる。ジェネティックエキスパートと他の医療者との関係性は先の**図 3** の中に示した。年に 1 回認定試験があり、2015 年に第 1 回認定試験が行われた。申請（受験）資格を含めた規則、施行細則、到達目標などはホームページに掲載されているので参照し（http://www.congre.co.jp/gene/）して欲しい。

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

## 遺伝子関連検査の精度管理

医療法等の一部を改正する法律（2017 年法律第 57 号）を基にして医療法等の一部を改正する法律の一部の施行伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令（厚生労働省関係省令第九十三号、医政発 0810 第 1 号）により、検体検査の品質精度管理の整備に関する法令が 2018（平成 30）年 12 月 1 日に施行となった。検体検査の分類が見直され、今まで微生物学的検査、血清学的検査、血液学的検査、病理学的適検査、寄生虫学的検査、生化学的検査の 6 分野だったのが微生物学的検査、免疫学的検査、血液学的検査、病理学的適検査、生化学的検査、尿・糞便等一般検査、遺伝子関連・染色体検査の 7 つの一次分類に設定された。遺伝子関連・染色体検査は二次分類として病原体核酸検査、体細胞遺伝子検査、生殖細胞系列遺伝子検査、染色体検査とされた。検体検査の管理組織として責任者の職種は医師又は臨床検査技師とされた。精度の確保等の事項として作成が義務付けられている標準作業書、台帳、作業日誌の種類が定められた。遺伝子関連・染色体検査については施設間で相互に測定検討するクロスチェックを提案し、第三者認定の取得については、勧奨とするとされた。

## がんゲノム医療

2019 年 6 月に遺伝子パネル（プロファイリング）検査「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」と「OncoGuideTM NCC オンコパネルシステム」が保険収載され、本格的ながんゲノム医療が幕を開けた。この医療は厚生労働省によって指定されたがんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院、連携病院で受けられる。100 個を超えるがんに関係する遺伝子を網羅的に解析し、臨床情報、ゲノム情報ともに個人が特定できない形でがんゲ

表 7　ヒトジャームライン関係の解析・検査

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

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

ノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT に登録される。得られた結果は、エキスパートパネルという専門家による会議で検討される。その構成員として主治医だけではなく、がん薬物療法に関する専門的な知識及び技能を有する診療領域の異なる常勤の複数の医師、遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する 1 名以上の医師、遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する 1 名以上の者、病理学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の複数名の医師、分子遺伝学やがんゲノム医療に関する十分な知識を有する 1 名以上の専門家、次世代シークエンサーを用いた遺伝子解析等に必要なバイオインフォマティクスに関する十分な知識を有する 1 名以上の専門家、小児がん症例を検討する場合には、小児がんに専門的な知識を有し、かつエキスパートパネルに参加したことがある 1 名以上の者が含まれる必要がある。エキスパートパネルを経て報告される薬剤に対する効果や予後などの情報が、がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院に提供されることで被検者に還元される。

「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」は腫瘍部組織が検体として提出され（T only 検査）、一方「OncoGuideTM NCC オンコパネルシステム」は腫瘍部組織および血液・正常細胞が検体として提出される（T/N ペア検査）。遺伝子関連検査の分類では T only 検査は体細胞遺伝子検査、T/N ペア検査は体細胞遺伝子検査と遺伝学的検査に相当するが、がんゲノム遺伝子パネル（プロファイリング）検査ではしばしば生殖細胞系列と考えられる所見（二次的所見）が見いだされることがある。その際、T only 検査では検査前に二次的所見を確認するには、追加の確認検査が必要なことを遺伝カウンセリングにて聞いておくことが必要である。

## 遺伝子解析ビジネス

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

### 参考文献


1）「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル」（2009 年 2 月）特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会（JCCLS）の遺伝子関連検査標準化専門委員会 <http://www.jccls.org/techreport/05.html>
2）日本医学会 . 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン .（2011 年 2 月）<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
3）遺伝医学関連学会 . 遺伝学的検査に関するガイドライン .（2003 年 8 月）
4）中山智祥 . 遺伝子診療よくわかるガイドマップ ―初診から検査そして結果報告まで―. 東京 : メディカル・サイエンス・インターナショナル ; 2018.11.28
5）中山智祥 . 医療に役立つ遺伝子関連 Web 情報検索 ―手とり足とり教えますガイド― 第 2 版 . 東京 : メディカル・サイエンス・インターナショナル ; 2020.7.23

JSLM 2021

# 心電図検査

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

**キーワード**　心電図、心筋虚血、心室肥大、電解質異常、不整脈

## 心電図検査総論：種類と位置づけ

表 1 に現在臨床的に施行されている心電図検査の種類を示す。このうち、体表面心電図以外の食道誘導、心腔内心電図は診療科の医療行為として行われ、臨床検査の範疇からは外れるのが常であろう。一方、体表面心電図に含まれる検査は、おおむね臨床検査部門の検査技師が、単独または医師とともに施行する場合が多いと思われる。施行頻度が高いのは、安静時心電図（184 万件 / 月）、長時間心電図（9.3 万件 / 月、2020 年 6 月社会診療医療行為統計による､DPC 入院施行分を除く）である。負荷心電図は、近年施行件数は減少傾向（2.4 万件 / 月）であり、心肺機能検査へ移行しつつある。各検査方法にはそれぞれ目的別に臨床的有用度評価がなされている例が増えてきている。本稿では、紙面の関係から安静時標準 12 誘導心電図（12L-ECG）に限って前半に一般的事項を述べ、後半でより臨床の現場で要求される事項について記述する。

## 一般的事項

### A. 心電図判読の進め方

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

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

PR（PQ）時間（間隔）：0.12 ～ 0.20 秒

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

J 点：QRS 波の終了点。

ST 部分:高さは基線に一致。J 点から T 波の始まりまで。

T 波：多くの場合、QRS 平均電気軸と同じ向き。

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

### B. 心電図判読のポイント：

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

**表 1　心電図検査の種類**

◆体表面心電図　Electrocardiograph（ECG）
- 安静時心電図 Resting ECG
  - 標準 12 誘導心電図
  - 追加誘導：右側高位肋間誘導（ブルガダ症候群）
    右側胸部誘導（下壁梗塞、右室梗塞など）
    背面誘導（後壁梗塞）
- 負荷心電図 Stress ECG
  - 運動負荷心電図
    マスター2 階段、トレッドミル、自転車エルゴメーター（心肺運動負荷検査）
  - 薬物負荷心電図
  - その他の負荷（過換気、チルト、立位など）
- 長時間（携帯）心電図 Ambulatory ECG
  - 連続記録：ホルター心電図
  - イベントレコーダー
  - 植え込み型ループレコーダー
- 特殊な記録
  - 加算平均心電図 Signal Averaged ECG
  - T 波オルタナンス T-wave alternans
  - 体表面マッピング

◆その他の心電図
- 食道誘導
- 心腔内心電図　（ヒス束心電図）
  カテーテル検査として

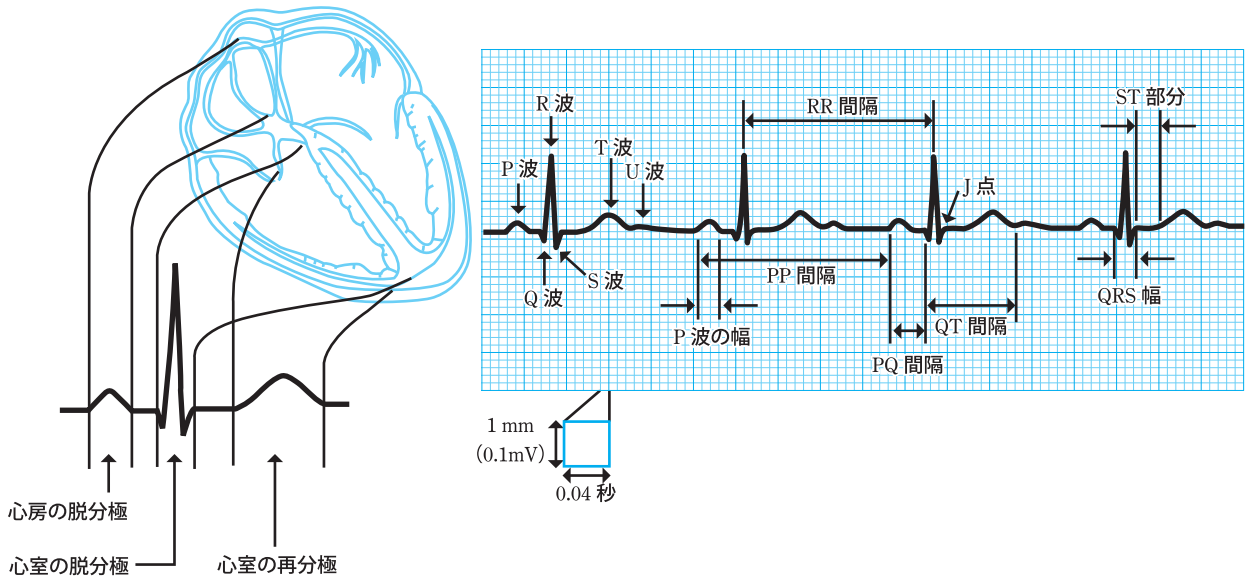



**図 1　心電図波形の成り立ちと名称**

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

12L-ECG を記録し、判読するという一連の行為は、AHA/ACC ガイドラインでは clinical competence としてまとめられおり、この中で一般臨床医における心電図判読能力の minimum requirement が示されている[1)]。心電図検査遂行についての認定活動としては、日本不整脈心電学会が判読能力の検定（心電図検定）を行っているが、検査遂行能力の検定は臨床検査技師の評価が行われているのみである（日本衛生検査技師会：認定心電技師、日本臨床検査同学院：緊急臨床検査士、二級臨床検査士）。特に AHA/ACC ガイドラインを参考に、本ガイドラインとして、本邦における心電図判読の minimum requirement の案を**表 2** に提示する。同案は、同ガイドライン 2015 年版から、臨床検査専門医のカリキュラム要求事項を意識して掲載されている。

## 臨床の現場で必要とされる事項

安静時標準 12 誘導心電図（12L-ECG）の検査としての特徴は、安価、効率的、非侵襲的、反復容易、即時性が高い、情報量は多い、などがあげられ、ほぼ確立した検査方法といえる。特定の病態把握に優れる他の検査方法（心臓超音波検査，核医学検査、CT など）と比較すると安易に施行できる。しかし前記の統計では、同検査の年間診療報酬は 288 億円におよぶ。検査全体の費用の 1.4% にすぎないとは言え、適切に施行され、判読されないと、医療リソースの無駄遣いのそしりを免れない。

12L-ECG は、モデル・コア・カリキュラム（H28 年度改訂版）の中で、全ての医師が施行でき、結果を解釈できる検査と位置づけられている、またメディカルス

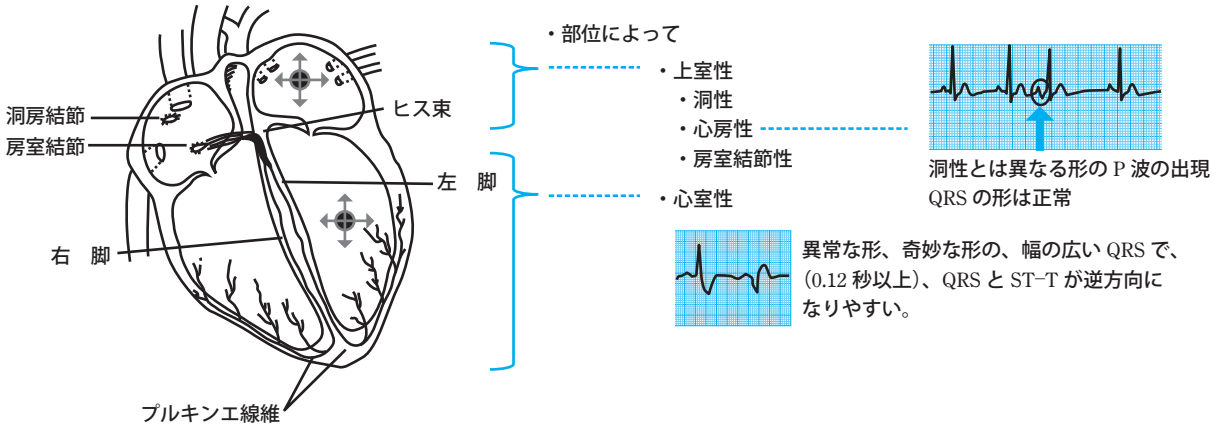



**図 2　不整脈分類の基本的考え方**

## 表 2　心電図診断（要求項目・案）

**正常記録**
- 正常心電図

**記録不良**
- 電極付け間違い
- アーチファクト

**洞調律と不整脈**
- 洞調律
- 洞性頻脈
- 洞性徐脈
- 洞不整脈
- 洞停止またはポーズ
- 洞房ブロック

**上室性不整脈（洞性除く）**
- 心房性期外収縮
- 心室に伝導されない心房性期外収縮
- 異所性心房調律
- 心房頻拍（単型性）
- 心房頻拍（多型性）
- 心房細動
- 心房粗動
- 房室接合部性期外収縮
- 房室接合部補充収縮（調律）
- 促進された接合部調律
- 接合部頻拍
- 発作性上室頻拍

**心室性不整脈**
- 心室性期外収縮
- 心室性補充収縮（調律）
- 促進された心室固有調律
- 心室頻拍
- 多型性心室頻拍（torsade de pointes を含む）
- 心室細動
- ブルガダ型心電図（type 1、type 2）

**房室伝導障害**
- 第 1 度房室ブロック
- 第 2 度房室ブロック：ベンケバッハ型（モービッツ 1 型）
- 第 2 度房室ブロック：モービッツ 2 型
- 房室ブロック、伝導比率 2：1
- 房室ブロック、伝導比率が変化するもの
- 高度房室ブロック
- 第 3 度房室ブロック（完全房室ブロック）
- 房室解離

**心室内伝導障害**
- 左脚ブロック（固定または間欠性）
- 右脚ブロック（固定または間欠性、完全または不完全）
- 心室内伝導障害、非特異的
- 心室内変行伝導
- 左脚前枝ブロック
- 左脚後枝ブロック
- 心室早期興奮（WPW パターン）

**軸偏位と高電位**
- 右軸偏位
- 左軸偏位
- 不定軸
- 電気的交互脈
- 低電位

**心房負荷・心室肥大**
- 左房負荷
- 右房負荷
- 左室高電位
- 左室肥大、ST 変化を伴う
- 右室肥大

**再分極異常**
- 早期再分極
- 若年性 T 波
- 非特異的 ST-T 変化
- 心筋虚血を疑う ST-T 変化
- 心筋障害
- 左室瘤
- QT 延長
- 大きな U 波

**心筋梗塞**
- 急性心筋梗塞、　下壁
- 陳旧性心筋梗塞、　下壁
- 急性心筋梗塞、　後壁
- 陳旧性心筋梗塞、　後壁
- 急性心筋梗塞、　中隔
- 急性心筋梗塞、　前壁
- 陳旧性心筋梗塞、　前壁
- 急性心筋梗塞、　側壁
- 陳旧性心筋梗塞、　側壁
- 急性右室梗塞

**全身疾患に伴う変化**
- 慢性閉塞性肺疾患
- 急性心膜炎
- 低 K 血症
- 高 K 血症
- 低 Ca 血症
- 高 Ca 血症
- 脳血管障害

**ペースメーカー**
- 心房ペーシング
- 心室ペーシング
- 心房センス、心室ペーシング
- 心房、心室ペーシング
- 心房ペーシング不全
- 心室ペーシング不全
- 心房センシング不全
- 心室センシング不全

タッフ一般についても、施行・記録はできることが要求されている。これは同検査が各診療科、各種疾患・病態で行われる評価のファーストステップであることが多いためである。

## 心電図検査の精度管理

ISO 15189: 2012 より生理機能検査が認定範囲に含まれ、特に認定取得施設では心電図検査の精度管理業務が実動する様になった。しかし、たとえば急性冠症候群の早期診断目的で ST 上昇の有無を見るために救急車内で記録される心電図と、重症心不全患者の心臓再同期療法適応決定目的に QRS 幅の経時変化を見るために記録される心電図について、要求される品質は同じではない。前者は前項ファーストステップの心電図記録に相当し、ドリフト、筋電図、交流すべてのフィルターが用いられていても、診断的価値の高い記録が得られるが、後者の目的でフィルターを用いた心電図と用いない心電図を比較すれば、突然 QRS 波高も幅も変動することになる。検査を行う医療スタッフ（医師、看護師、臨床検査技師）は、低侵襲・即時性を生かした運用を行いつつ、判読に携わるスタッフは、記録された心電図の状態（品質）を確認すると共に、記録により担保される診断精度が異なることを認識して診断を進める必要がある。また、過去の記録との比較を行うと診断ならびに治療方針決定の上で参考になることが示されており[1)]、心電図記録もファイリングシステムを用いて運用されることが一般的となっている。ここでも、経時的に比較される各心電図の精度に注意する必要がある。

実際の精度管理業務としては、内部精度管理、外部精度管理とも検体検査での運用と同様にコントロール記録（波形シミュレーター）を用いた管理が始まっているが、外部精度管理活動の構築が課題となっている。

## 自動診断機能の扱い

病院検査室では、自動診断機能付きの心電計が用いられていることが多く、多くの場合実地医家はこの診断結果を活用している実態がある。上述、AHA/ACC ガイドライン[1)]でも心電図自動診断の扱いは記載されており、心拍数や電位の計測に関しては有用であるが、診断エラーは循環器専門医の 18 倍であり、臨床診断・治療方針決定に用いてはならない、と記述されている。自動診断機能は、ミネソタコード[2)]に基づいた診断アルゴリズムが用いられていることが多く、上述ガイドライン作成時より大きな技術的変革は見られない。特に不整脈診断の精度は低いため、各施設においては、自動診断結果の扱いについて習知確認しておくことが望まれる。

## 検査有用度のエビデンス

臨床検査一般についてそうであるが、検査の必要性及び有用性について、エビデンスに基づいて明記されたガイドラインは少ない。安静時心電図は特に侵襲度が低く、容易に施行できる検査であるためこの傾向が顕著であった。しかしながら、医療リソースの適正配分、コストベネフィット重視の観点から、国内外のガイドラインで近年検査としての推奨レベルが記載されるケースが増えてきた。最近のガイドラインでの改訂を踏まえ、本稿ではこれをまとめて末尾に呈示する。Class I（強く推奨される）評価が多いが、特定の目的における安静時 12 誘導心電図施行に対して、Class III（行うべきでない）評価がつけられる例も出てきた。また、周術期の検査としての安静時 12 誘導心電図については以前の文献より推奨度が下がっている点も注意が必要である。一方、検査そのものの有用性として明記されていないとしても、特定の疾患の治療方針決定において、心電図所見が判断基準とされているケースは数多く認められ、この場合も有用性ありと考えるべきであろう。しかし本稿で、この例も含めた全てのガイドラインを網羅するのは困難であるので、本邦：日本循環器学会、欧米：AHA/ACC 及び ESC のガイドラインから、現在アクセス可能であり、検査そのものの有用性について言及されているものを取り上げている。本邦以外でのガイドラインをそのまま準用できるか否かについては議論のあるところであるが、充分参考になると考える。

## まとめ

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

## 推奨レベル

**Class I**（手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある、または見解が広く一致している）

- 心室性不整脈の評価[3)4)]
- ACS（急性冠症候群）が疑われる患者ではただちに（10 分以内に）12 誘導心電図を記録する[5)6)]
- 持続する症状から AMI（急性心筋梗塞）が強く疑われる患者で、初回心電図では診断できない場合に、5

～ 10 分ごとに 12 誘導心図を記録する [5)6)]
・ACS を否定できない患者で初回心電図では診断できない場合に、経時的に 12 誘導心電図を記録する [5)6)]
・急性下壁梗塞患者では 12 誘導に加え右側胸部誘導（$V_4R$ 誘導）を記録する [5)]
・心房細動の診断確定には記録された心電図が必要である [7)]。
・急性・慢性心不全例で調律、心拍数、QRS 幅とその他の異常を検出するために心電図を記録する [8)]
・高血圧例で心肥大を検出するために心電図を記録する [9)]
・安定冠動脈疾患例で初診時または症状出現時に心電図を記録する [10)]
・安定冠動脈疾患例で年一回フォローアップ心電図を記録する [10)]
・安定冠動脈疾患例で内服変更や症状変化など心電図が変化する可能性があるときにフォローアップ心電図を記録する [10)]
・肥大型心筋症および疑い例に診断・病因検索目的で心電図を記録する [11)]
・自覚症状に基づいて冠攣縮性狭心症を強く疑う場合の、発作時および速効性硝酸薬投与後あるいは症状安定直後に記録した 2 つの心電図記録 [12)]
・肥大型心筋症例での 12 ～ 24 ヵ月ごとのフォローアップ心電図記録 [11)]
・失神例の原因検索 [13)]

**Class IIa**（エビデンス・見解から、有効・有用である可能性が高い）
・AMI が疑われる患者で初回心電図では診断できない場合に、12 誘導に加え背側部誘導（V7-9 誘導）の記録を考慮する [5)6)]
・無症状の高血圧または糖尿病例に心血管リスク評価目的で心電図を記録する [10)]
・既知の冠動脈疾患、不整脈、末梢動脈疾患、脳血管障害または器質的心疾患の既往がある例での中等度以上の侵襲の外科手術の術前評価 [14)]

**Class IIb**（エビデンス・見解から，有効性・有用性がそれほど 確立されていない）
・無症状で既知の冠動脈疾患既往がない例での中等度以上の侵襲の外科手術の術前評価 [14)]
・無症状かつ高血圧または糖尿病がない例に心血管リスク評価目的で心電図を記録する [10)]
・発作が多い時間帯だけを標的とした 12 誘導心電図記録（過換気，運動負荷が不可能な場合）[12)]

**Class III**（手技・治療が有効・有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがある、または見解が広く一致している）
・無症状例の低リスク手術施行例での周術期評価 [14)]
・12 ～ 25 歳の健常と考えられる例（スポーツマンであるか否かを問わず）の集団マススクリーニングに安静時 12 誘導心電図を施行する [15)]

## 参考文献

1）Kadish AH, Buxton AE, Kennedy HL, et al. ACC/AHA clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography. Circulation 2001; 104（25）: 3169-78.
2）Blackburn H. Classification of the electrocardiogram for population studies: Minnesota Code. J Electrocardiol 1969; 2（3）: 305-10.
3）相澤義房 , 他 . 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010 年改訂版）. 2010. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010aizawa.h.pdf
4）Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Europace 2006; 8（9）: 746-837.
5）木村一雄 . 急性冠症候群診療ガイドライン（2018 年改訂版）. 2018. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_kimura.pdf.
6）Steg PG. James SK. Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33（20）: 2569-619.
7）Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37: 2893-962.
8）McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012; 33（14）: 1787-847.
9）Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013; 34（28）: 2159-219.
10）Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34（38）: 2949-3003.
11）Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology（ESC）. Eur Heart J 2014; 35（39）: 2733-79.
12）小川久雄 . 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（2013 年改訂版）. 2013. https://www.j-circ.or.jp/

cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2013_ogawah_h.pdf.
13) Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope. Heart Rhythm 2017; 14(8): e155-e217.
14) Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 130(24): 2215-45.
15) Maron BJ, Friedman RA, Kligfield P, et al. Assessment of the 12-lead ECG as a screening test for detection of cardiovascular disease in healthy general populations of young people(12-25 Years of Age): a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2014; 130(15): 1303-34.

# 動脈硬化性疾患

**要　旨**　**動脈硬化は早期発見が重要であり、リスク因子の検査をまず行う。すなわち脂質、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病の評価を血液、尿検査にて行う。さらに、動脈硬化の形態学的変化、血管機能の評価を画像診断を中心にエコー、CT、MRI などを用いておこなう。治療介入後は尿中たんぱく、コレステロール値などの検査は治療のサロゲートマーカーとなるため頻回に測定するが、ハードエンドポイントである形態学的変化、血管機能検査は改善、進行に時間がかかるため年に 1 回程度の経過観察とする。**

**キーワード**　**炎症、血圧変動、糖尿病、高脂血症、Lp(a)、レムナント**

## 検査の意義

動脈硬化の発症、進展には食事、生活習慣、加齢、肥満、高血圧、高脂血症、耐糖能障害などの様々な危険因子が関与している。そして、動脈硬化の進展は冠動脈疾患、脳血管障害、腎障害などの合併症を引き起こす。そのため動脈硬化性疾患の検査においては危険因子の評価と合併症の評価の双方が必要となる。また、大動脈の硬化と末梢動脈の硬化は個々に評価する必要がある。特に大動脈では大動脈瘤、解離は画像診断が有用となる。

## 検査値の異常とその機序

動脈硬化の発症メカニズムの一つとして傷害反応仮説（response to injury hypothesis of atherosclerosis）が 1970 年代より提唱され、その研究から LDL、酸化ストレス、サイトカインなど多くの因子の関与が明らかになった。これらが臨床検査にも活かされ、高感度 CRP を指標とした臨床試験から高感度 CRP が冠動脈疾患のマーカーとして使われるようになった。また、FDG-PET による炎症の可視化は動脈硬化とも関連し、画像診断の一つとして用いられている。

動脈硬化は血管平滑筋のみならず血管内皮機能にも障害を及ぼす。そのため内皮由来の内皮由来弛緩因子（endothelium-derived relaxing factor: EDRF）の低下を引き起こす。EDRF にはプロスタサイクリン、一酸化窒素（nitric oxide: NO）、内皮由来過分極因子（endothelium-derived hyperpolarizing factor: EDHF）があるが、プロスタサイクリンはすべての動脈に作用するのに対し、NO は比較的太い血管に作用し、EDHF は抵抗血管に作用する。また、NO は抗動脈硬化作用も知られている。比較的太い血管に作用する NO の低下は駆血後血管拡張反応（Flow-mediated dilation: FMD）検査で知ることができる。

上述の動脈硬化の危険因子に共通する分子として活性酸素がある。酸化ストレスが炎症を引き起こすが、そこには LDL の酸化、テトラヒドロビオプテリン（BH4）、ジメチルアルギニンジメチルアミノヒドロラーゼ（DDHA）の低下と非対称ジメチルアルギニン（ADMA）の増加による NO 産生酵素のアンカップリングを介した作用がある。いくつかの酸化ストレスマーカーの研究が進んでいるが、不安定であること、喫煙、塩分摂取量など多くの因子で変動すること、また疾患特異性に乏しいことから動脈硬化に特化したバイオマーカーは開発されていない。

このほかにも細胞接着因子、細胞外マトリックス、インスリン、凝固因子、アディポカイン、インフラマソーム、レニンアンジオテンシン系、エストロゲンなど動脈硬化を発症、進展させる基礎的メカニズムは明らかになっており、治療薬も開発されているが、臨床診断に応用されるには至っていない。

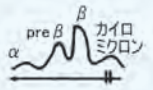
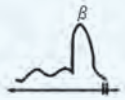
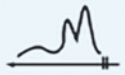
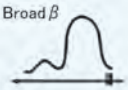
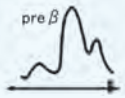
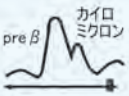
脂質異常については別項に詳細が述べられるが、動脈硬化学会ガイドラインに基づき、臨床判断値および管理目標値が示されている。脂質の評価は原則早朝空腹時に行う。LDL は直接法も用いられるようになっており、食事の影響を受けにくい。しかし、中性脂肪 1,000 mg/dL 以上、胆汁うっ滞がある場合は使用できない。高 LDL 血症では家族性高コレステロール血症のような原発性脂質異常症を診断することが必要である。リポ蛋白分画、アポ蛋白検査を行い、**表 1** に示す WHO 表現型を判別する。

またリポプロテイン(a)（Lp(a)）は動脈硬化の独立した危険因子とされており虚血性心疾患と相関するマーカーである。

中性脂肪が軽度上昇している場合には HDL、レムナントと合わせて評価を行う。

高血圧、糖尿病、慢性腎臓病も動脈硬化の危険因子であり、血圧は外来血圧のみならず家庭血圧も評価し、血圧変動、夜間血圧もモニターすることが高血圧学会ガイドラインでも推奨されている。糖尿病、慢性腎臓病の診断については別項を参照されたい。

**表 1　WHO 表現型**

| 型 | 血清脂質濃度 T-cho | 血清脂質濃度 TG | 血清脂質濃度 T-cho/TG | リポ蛋白 カイロミクロン | リポ蛋白 VLDL (pre β) | リポ蛋白 LDL (β) | リポ蛋白 HDL (α) | リポ蛋白分画 (電気泳道パターン) | 一晩静置後の血清外観 | アポリポ蛋白 A I | A II | B | C II | C III | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | ↑ | ↑↑ | ＜ 0.2 | ↑↑ | N～↓ | N～↓ | N～↓ |  | クリーム上層 (＋)<br>下層透明 | N～↓ | ↓ | ↓ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| II a | ↑↑ | N | ＞ 1.5 | − | N～↓ | ↑ | N～↓ |  | 透明 | N | N | ↑↑ | N | N | N～↑ |
| II b | ↑ | ↑ | 変動しやすい | − | ↑ | ↑ | N～↓ |  | 白濁 (＋)～(−) | N | N | ↑↑ | N～↑ | ↑ | ↑ |
| III | ↑ | ↑↑ | ≒ 1 | −～↑ | broad-β (1DL) | | N～↓ |  | 白濁 (＋) | N | N | ↑ | ↑ | ↑ | ↑↑ |
| IV | N～↑ | ↑↑ | 変動しやすい | − | ↑ | N | N～↓ |  | 白濁 (＋)～(−) | N～↓ | N | ↑ | ↑ | ↑↑ | ↑ |
| V | ↑↑ | ↑↑ | 0.15～0.5 | ↑ | ↑ | N | N～↓ |  | クリーム上層 (＋)<br>下層白濁 (＋) | N～↓ | N | ↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |

血圧を用いた動脈硬化の評価方法として足関節上腕血圧比（ankle brachial index: ABI）がスクリーニングとして用いられている。ABI ＜ 0.9 は足関節収縮期血圧が上腕収縮期血圧より 10% 以上低下していること示し、下肢動脈に 50% 以上の有意狭窄病変を有する可能性が高い。上肢動脈は下肢に比べると粥状硬化をきたしにくいが、ABI 検査時の左右同時血圧測定による血圧に左右差がある場合には血管狭窄を疑う。ABI にたいし、脈波伝播速度（pulse wave velocity: PWV）は血管の堅さを知ることができる。わが国では上腕と足首間で測定する baPWV が一般的であるが、国際的には頸動脈と大腿動脈で測定する cfPWV が一般的あるため基準範囲も異なる。心臓足首血管指数（CAVI）は我が国で開発された方法で baPWV と同様の意義を持つ。これらの検査は血圧値を用いるため、検査前の安静、室温に注意が必要である。また PWV では心電図 R 波と同期するため不整脈患者では測定に誤差が生じる。

画像診断は形態的変化を知ることができる。上述の FDG-PET は炎症を知るが、肥厚、狭窄は超音波検査や CT、MRI にて行う。血管を評価する部位として眼底、頸動脈、大動脈、腎動脈、四肢動脈、冠動脈、脳血管と幅広く行うことができる。特に CT、MRI の精度の上昇から冠動脈は 3D で評価することが広く行われている。MRI ではプラークの質の評価も可能で、black blood 法を用いて血流信号を抑制することでプラークの不安定性を評価できるとする研究も報告されている。

**表 2　原発性脂質異常症の分類**

| |
|---|
| **1. 原発性高カイロミクロン血症** |
| ①家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症<br>②アポリポ蛋白 C-II 欠損症<br>③原発性 V 型高脂血症<br>④その他の原因不明の高カイロミクロン血症 |
| **2. 原発性高コレステロール血症** |
| ①家族性高コレステロール血症<br>②家族性複合型高脂血症 |
| **3. 内因性高トリグリセライド血症** |
| ①家族性 IV 型高脂血症<br>②突発性高トリグリセライド血症 |
| **4. 家族性 III 型高脂血症** |
| **5. 原発性高 HDL コレステロール血症** |

（厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班）

## 検査値の異常を呈する疾患

上述のようにリスク因子の異常はそれぞれ遺伝的疾患や生活習慣による異常がありうるため血液検査などでその原因を探る。原発性高脂血症では表 2 に示すようなものを鑑別する

## 確定診断に要する他の検査（確定診断に至るまでをフローチャートにする）

動脈硬化性疾患の診断フローチャートは図 1 のとおりである。

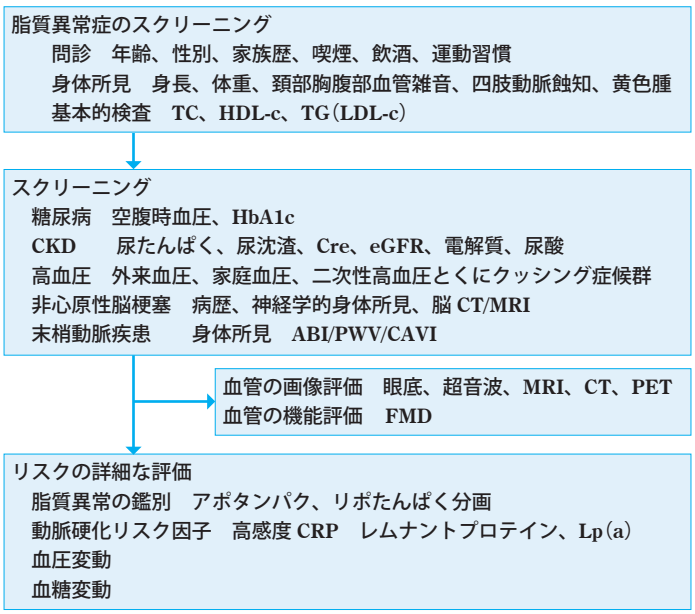



**図 1　動脈硬化性疾患の診断フローチャート**

**表 3　脳卒中 / 一過性脳虚血発作、冠動脈疾患、心房細動、大動脈疾患、PAD の既往や合併が疑われる場合**

| | |
|---|---|
| 高血圧 | 二次性高血圧疑い、妊娠高血圧症候群、高血圧緊急症、切迫症疑い、治療抵抗性高血圧 |
| 糖尿病 | 1 型糖尿病、HbA1c ≧ 8.0%、空腹時血糖≧ 200 mg/dL、急性合併症、妊娠糖尿病 |
| 脂質異常症 | LDL ≧ 180 mg/dL、HDL-c ＜ 30 mg/dL、空腹時 TG ≧ 500 mg/dl、non-HDL-C ≧ 210 mg/dL<br>原発性高脂血症疑い、治療抵抗性脂質異常症 |
| 慢性腎臓病 | 尿たんぱく / クレアチニン比≧ 0.5 g/gCre、蛋白尿と血尿が陽性<br>eGFR ＜ 45 mL/min/1.73 $m^2$ |
| 肥満 | BMI ≧ 35、二次性肥満疑い |

## 経過観察（フォローアップ）の頻度

経過観察の頻度について明確なエビデンスはない。形態的変化は年に 1 回程度の経過観察でいいと考えられている。これに対し、尿たんぱくや血糖などは治療に素早く反応することから 1 ～ 2 ヵ月に 1 回程度の評価を行う。さらに、家庭血圧は毎日時間を決めて測定することが推奨されている。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

日本内科学会、日本医師会および関連学会による脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャートによると**表 3** のような場合は専門医に紹介すべきとされている。

## 保険診療上の注意

Chol、TG、LDL-c、HDL-c の同時測定は 3 項目のみ保険算定できる。尿中微量アルブミンは糖尿病性腎症で保険算定が認められており、動脈硬化性疾患では認められていない。脈波検査は同日に行うと最も保険点数が高いもののみ算定できる。

### 参考文献

1）脳心血管病予防に関する包括的リスク管理合同会議 . 脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャートについて . 日内会誌 2015: 104（4）: 824-64.
2）日本動脈硬化学会 編 . 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2017. 東京 : 日本動脈硬化学会 ; 2017.

# 超音波検査

**要　旨**　超音波検査は他の画像診断（一般X線撮影、CT、MRIなど）に比べ、より非侵襲的で機動性に優れている為に、外来診療から入院患者のベッドサイド、救急救命医療や手術室など広い臨床現場で使用されている。したがって今日では、総合診療を行う医師、研修医にとっては必須の検査・診断技術となっている。本章では広範囲な超音波検査の対象領域から一般臨床での実施頻度が高い、心臓、上下腹部（産婦人科、泌尿器科領域は除く）、甲状腺、乳腺、頸動脈を抜粋し、そのミニマムエッセンスを紹介することで超音波検査の更なる専門的知識への入口とした。また、出来る限り各領域の超音波診断で用いられる専門用語を使用せず、図表や典型的な症例写真を載せることで理解の一助となることに留意した。

**キーワード**　心臓超音波検査、腹部超音波検査、乳腺超音波検査、甲状腺超音波検査、頸動脈超音波検査

## はじめに

今や超音波検査（Ultrasonography、以下US）は、機器の汎用的機能向上、小型化、低価格化などによって術中USや全身麻酔下食道US、救急救命医療における外傷患者のFAST（Focused Assessment with Sonography for Trauma）などの高度医療現場から、診療所やクリニックなど一般臨床の場まで、極めて広い施設で使用されている。また、その対象検査範囲も従来から行われていた心臓、上下腹部（産婦人科・泌尿器領域含む）、甲状腺、乳腺、眼科などの領域から、頸動脈や下肢動静脈などの末梢血管、皮膚科の表在腫瘍、整形外科の関節腔内評価、人工胸水を用いた肺表面（辺縁）の腫瘍などその適応範囲も広域になり、USの物理学的特性上、骨、および頭蓋内を除くほぼ全ての部位が検査対象になると言っても過言ではない。

本章では、主に一般臨床での検査頻度が高い心臓、上下腹部（産婦人科、泌尿器科領域は除く）、甲状腺、乳腺、頸動脈の各領域の体表アプローチ（経食道、経膣、経直腸、血管内エコーなど体腔アプローチは除く）で実施される内容に関してミニマムエッセンスとガイドライン（または、マニュアルやそれに準ずるもの）を示していく。但し、頁数の関係上、超音波の原理、カラードップラ、パルスドップラ、ティッシュドップラの原理、造影エコーや3Dエコーの原理といった音響物理学的解説は除外したため、専門他著書を参考にされたい。

## 超音波検査の目的

一般的な急性期病院、診療所、クリニックなどで行われるUSは、診療科の特徴によって異なるものの、心臓、上下腹部、乳腺、甲状腺、頸動脈がその主な対象であると言ってよい。

その対象臓器や領域に対して、USが果たす役割（検査目的）も大きく違ってくる。以下にそれぞれにおけるUSの実施目的を大まかに示す（表1）。当然ではあるが、患者が症状を有している場合は、その現症に対する責任病変の検索が最優先目的となる。

## 領域別の超音波検査の進め方

### A. 心臓

原則として、心臓超音波検査（ultrasonic cardiogram: UCG、またはtransthoracic echocardiography:：TTE）は心電図のように単純なスクリーニング検査で行われる事はない。聴診にて心雑音を認めた場合、心電図検査で何

**表1　対象領域・臓器別の目的**

| 領域 | 目的① | 目的② | 目的③ |
|---|---|---|---|
| 心臓 | 左心機能の評価 | 弁膜症の有無 | 左室壁運動性 |
| 上腹部（実質臓器） | 腫瘤性病変の有無 | 炎症性所見の有無 | 結石、液体貯留の有無 |
| 下腹部（主に腸管） | イレウスの有無 | 腫瘤性病変の有無 | 炎症性所見の有無 |
| 婦人科領域 | 妊娠（外妊）の有無 | 腫瘤性病変の有無 | 炎症性所見の有無 |
| 泌尿器科領域 | 腫瘤性病変の有無 | 結石の有無 | 腎動脈血流評価 |
| 乳腺 | 腫瘤性病変の有無 | 乳腺症の有無 | 関連リンパ節腫脹 |
| 甲状腺 | 腫瘤性病変の有無 | 炎症性所見の有無 | 関連リンパ節腫脹 |
| 頸動脈 | プラークの有無 | プラークの性状 | 狭窄率の算出 |

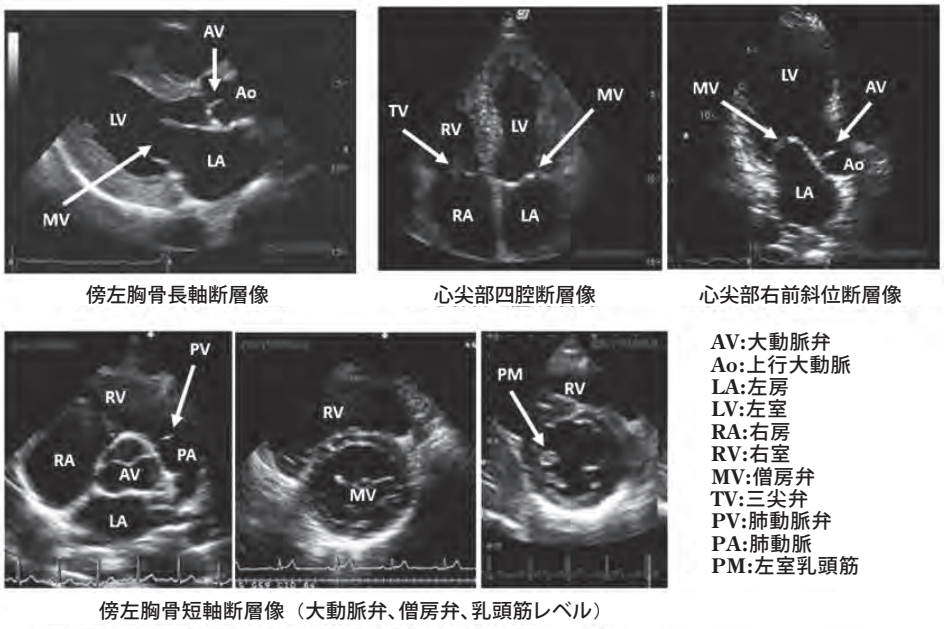



**図 1　心臓超音波検査の代表的断層像**

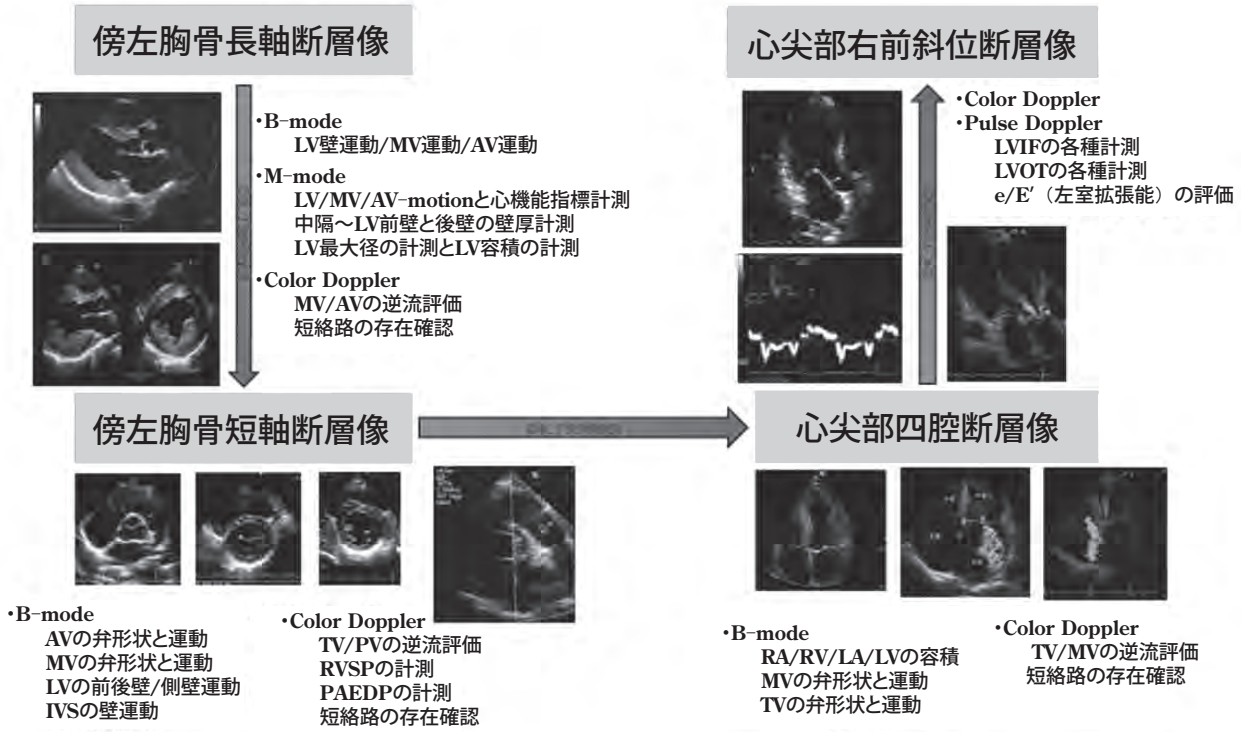


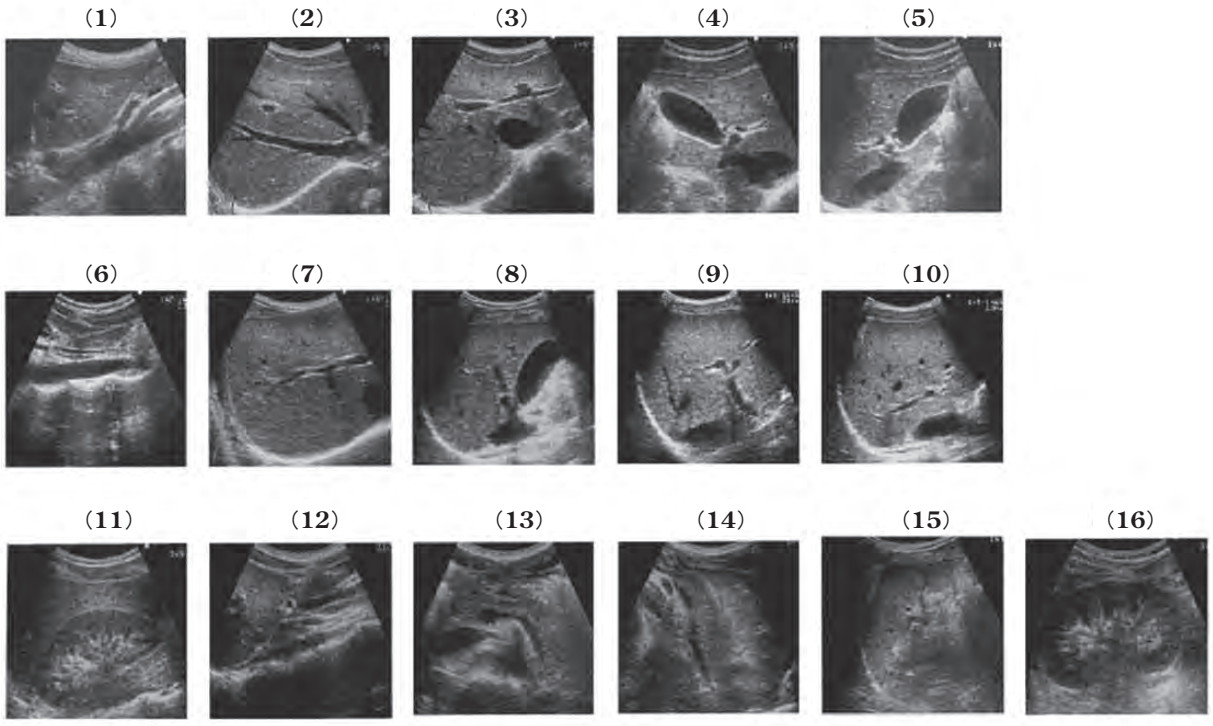

**図 2　UCG のチェックポイント・フローチャート**

らかの異常所見を認めた場合、胸部 X 線で心胸比の明らかな拡大がある場合、患者が胸部症状（胸痛、胸部不快感、呼吸苦など）を訴えた場合に実施される。心臓における非侵襲的画像診断としては、現時点でこの検査を超える情報が提供されるモダリティーは存在しない。

UCG は実施手順として指定された断層像（図 1）を描出し、壁運動、弁運動を中心に観察する。描出部位によっては M-mode による計測、カラードップラやパルスドップラ、およびティッシュドップラなどを駆使して血流（逆流や短絡路の有無も含む）や壁運動の詳細な評価なども行う（図 2）。

**B. 上腹部（肝／胆／膵／脾／腎）**

腹部超音波検査（abdominal ultrasonography：AUS）は日常行う US の中で最も対象となる臓器が多い。それ




| | | | |
|---|---|---|---|
| 1） | 心窩部縦走査 ： 肝・ 大動脈 | 9） | 右肋間走査 ： 肝 |
| 2） | 心窩部横走査～右肋弓下走査 ： 肝静脈 | 10） | 右肋間走査 ： 肝 |
| 3） | 右心窩部斜走査 ： 門脈水平部 | 11） | 右肋間走査 ： 右腎臓 |
| 4） | 右肋弓下走査 ： 胆嚢 | 12） | 心窩部縦走査 ： 膵臓 |
| 5） | 右季肋部縦走査 ： 胆嚢 | 13） | 心窩部横走査 ： 膵臓 |
| 6） | 右季肋部縦～斜走査 ： 肝外胆管 | 14） | 心窩部斜走査 ： 膵臓 |
| 7） | 右肋弓下走査 ： 肝 | 15） | 左肋間走査 ： 脾臓 |
| 8） | 右肋間走査 ： 肝・ 胆嚢 | 16） | 左肋間走査 ： 左腎臓 |

日本消化器がん検診学会雑誌 54(4), Jul.2014：474(図 1. 記録断面例) より引用

**図 3　腹部超音波検診（健診）判定マニュアル「記録断面例」**

だけに施行者は各臓器に起こり得る疾患の病態を充分に理解、経験した上で AUS に臨まなくてはならない。

AUS には目的に応じた 3 つの手法がある。

1 つは Blink study と言われ「ザッと診る」ものである。これは ER での FAST にあたり、とにかく腹腔内に液体の溜りがないか？実質臓器に損傷がないか？腹部大動脈に瘤破裂や乖離はないか？といった短時間で生命予後を左右する病態の有無を診る為の手法である。

2 つ目は Screening である。これは人間ドックや通常診療でも用いられる手法で、上腹部に存在する臓器を出来得る限り死角なく充分に観察し、主に存在診断（石がある、腫瘤、のう胞性病変があるなど）を中心に行うものであるが、腹部超音波検診（健診）判定マニュアルに則り、病変をカテゴリー化（カテゴリー 0 ～ 5）して、それに基づき検査結果を判定区分化（A ～ E）する施設も多く存在する。

3 つ目は Target study であり質的診断が中心となる。例えば肝臓内に腫瘤性病変が指摘されたとする。その腫瘤に対して詳細な超音波所見を再度抽出し、必要に応じてカラードップラ、パルスドップラ、造影エコーによる腫瘤内､及びその近傍の血管分布や血流評価などを行う。

執筆時現在において関連学会等によって厳密に定められた規定断面､および撮像順序は存在しない(“この順序”で“この画像”を記録せよ、と言ったもの)。そこで本章では、日本超音波医学会、日本消化器がん検診学会、日本人間ドック学会の 3 会共同で 2014 年に作成された腹部超音波検診（健診）判定マニュアル内の「記録断面例」として記載されているものを標準的な検査手順として示す（図 3）。

また、検査時（主に Screening）における異常所見の有無によって、図 4 に示すフローチャートで更に付随所見や合併病変をチェックアップすることが一般的な臨床現場での手法と言える。

**C. 下腹部（腸管／腹部大血管）**

主に下腹部領域の US では、腹部大血管（主に腹部大動脈）における瘤形成の有無、そして大腸の粗大病変や虫垂炎（症状がある場合に限る）、イレウスの有無などを観察することになる。

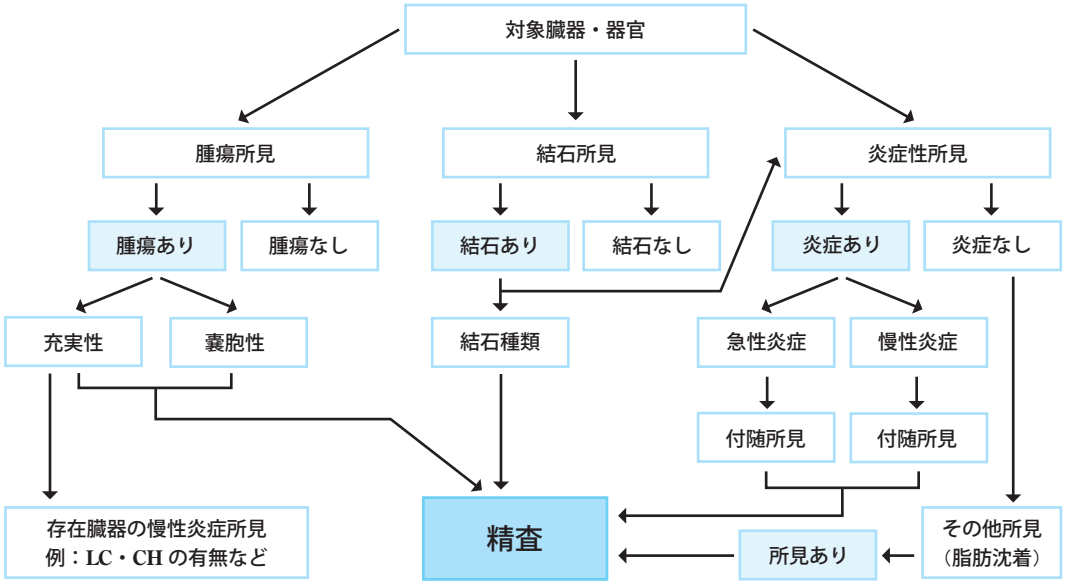



**図 4　臨床現場における腹部超音波所見別フローチャート**

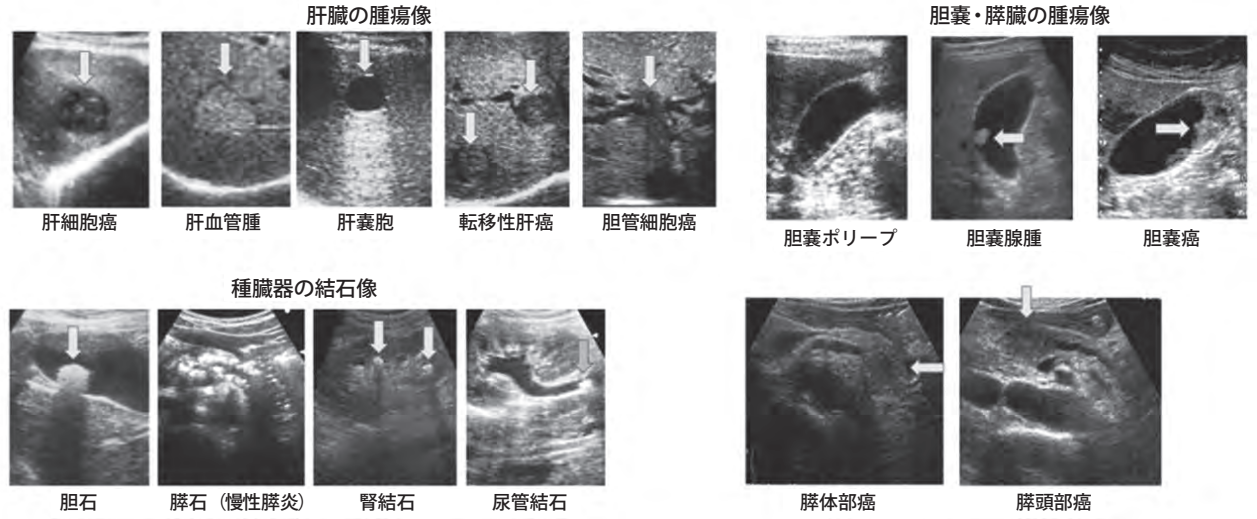



**図 5　腹部超音波における代表的な所見**

腹部大動脈瘤（正確には図 6 の Type Ⅱ～Ⅳ）はほとんどの場合、無症状であり健康診断や他疾患で AUS を行った際に偶然発見されることが多い。中には解離をすでに発症しており、偽腔構造を観察できるものも稀ではない。

AUS において無症候性の腹部大動脈瘤の検出は比較的容易であり、さらにその予後を左右する動脈瘤最大径（表 2）の計測も簡単にできるので、AUS 実施時は横隔膜直下～総腸骨動脈分岐部までの大動脈をしっかりと追従観察し、最大径と全長径を計測しなければならない。

次に下腹部超音波検査で遭遇する消化管系の検査に関して述べる。

消化管と言っても一般臨床の場では、主に大腸の粗大病変、イレウス、急性虫垂炎が検査対象になると言ってよい。大腸の粗大病変とは大腸内腔がほぼ閉塞し塊状形成を呈する進行大腸癌や回盲部・虫垂・卵巣原発の偽粘液腫瘍などを示す。いわゆる大腸悪性腫瘍である。

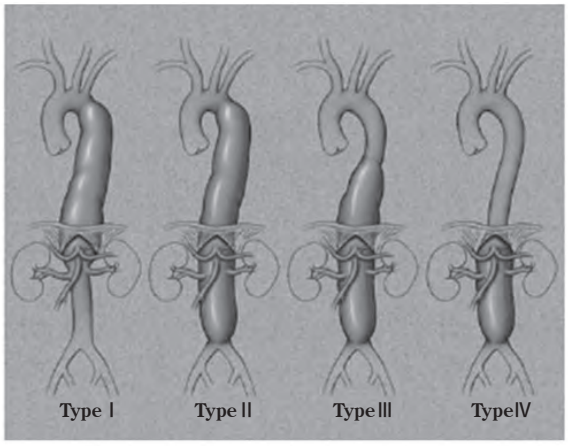
イレウス自体の典型的 US 像は図 8 に示すように、容易に検出可能である。更に麻痺性イレウスと絞扼性イレウスの鑑別は、膨張腸管内容物の動きで判断できる。

しかし、最も重要である閉塞起点の同定を US で行うことは極めて困難と言える。

次に急性虫垂炎に関しては、虫垂の位置（ローテーション）、カタル性、蜂窩織炎性、壊死性によって描出感度が大きく左右される。図 8 に示した急性虫垂炎は周囲脂肪織の輝度上昇を認め、腫大した虫垂内に糞石も認め

表 2　胸部・腹部大動脈瘤の破裂率と解離頻度

| 胸部大動脈直径 | 年間破裂率 | 解離頻度 | 腹部大動脈直径 | 年間破裂率 |
|---|---|---|---|---|
| 40mm 未満 | 0% | 0% | 40mm 未満 | 0% |
| 40mm～49mm | 0%～1.4% | 3%～8.5% | 40mm～49mm | 1.5% |
| 50mm～59mm | 4.3%～16% | 7.7%～8.5% | 50mm～59mm | 6.5% |
| 60mm 以上 | 10%～19% | 13%～28.6% | 60mm 以上 | 10～50% |




Crawford Classifications of thoracoabdominal aortic aneurysm: *Japan Feb 2010. 23(2)*

図 6　大動脈瘤の分類

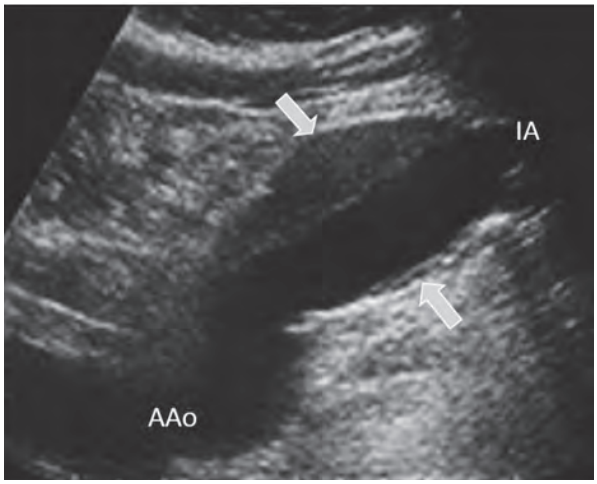



図 7　腹部大動脈瘤 Type Ⅳ




図 8　各種腸管疾患の超音波像

る。また虫垂の層構造が不明瞭化していることから、蜂窩織炎性であることが示唆される症例であり、その典型像と言える。

**D. 甲状腺・乳腺**

甲状腺、乳腺共に体表に極めて近く、前方に超音波画像への物理学的修飾を加える組織が存在しないため、超音波検査が特に有効な臓器（器官）と言える。

更に近年では体表用のプローブが広周波数帯域を持つものが多いため、皮下脂肪厚による影響もほとんど無視できる画像の質となった。

甲状腺、乳腺 US の目的は**表 1** でも示したが、腫瘤性病変の検出が最優先となる。もちろん、その母地の急性、慢性炎症性病変の有無、乳腺症の有無などを充分に観察することは当然であるが、臨床側の要望は、やはり如何に「早期癌」を検出できるかであろう。乳腺に関しては他のモダリティー（マンモグラフィ、MRI、CT、PET-CT）との検出感度や特異度に関する比較データは多く存在するが、併用が最も優れていることに異論を唱える文献は存在しない。更に非侵襲性、非無痛性に加え、医療経済的にも US は優れた検査であることも共通の認識であろう。

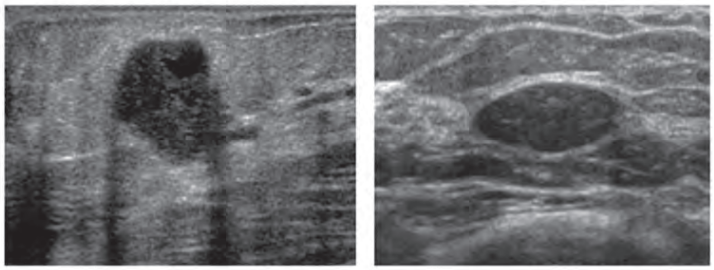
詳細な病態別の超音波像に関しては、本書の意図から離れるので専門書を参考にして頂くこととして、本章では甲状腺と乳腺の「腫瘤性病変」に関して、典型的な US 像（**図 9**）、および日本超音波医学会の腫瘤性病変に関する評価のガイドライン（**表 3**、**表 4**）を示す。

**E. 総頸動脈**

頸動脈超音波検査（Carotid ultrasonography：CUS）は総頸動脈を中心として内頸動脈と外頸動脈の分岐基部、および椎骨動脈の一部を観察することができる。主に観

乳腺腫瘍の超音波像

乳癌（充実腺管癌）　　乳腺 線維腺腫



甲状腺腫瘍の超音波像

甲状腺乳頭癌　　甲状腺濾胞腺腫

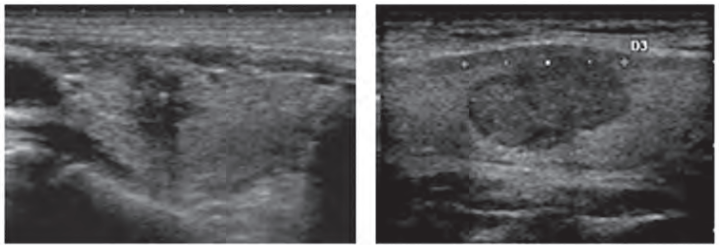



**図９　乳腺・甲状腺の腫瘤性病変超音波像**

**表３　甲状腺結節（腫瘤）超音波診断基準**

| | ＜主＞ | | | | ＜副＞ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 形状 | 境界の明瞭性・性状 | 内部エコー | | 微細高エコー | 境界部低エコー帯 |
| | | | エコーレベル | 均質性 | | |
| 良性所見 | 整 | 明瞭平滑 | 高～低 | 均質 | （－） | 整 |
| 悪性所見 | 不整 | 不明瞭粗雑 | 低 | 不均質 | 多発 | 不整／無し |

日本超音波医学会　甲状腺結節（腫瘤）超音波診断基準

**表４　乳腺疾患超音波診断のためのガイドライン**
**―腫瘤像形成病変について―**

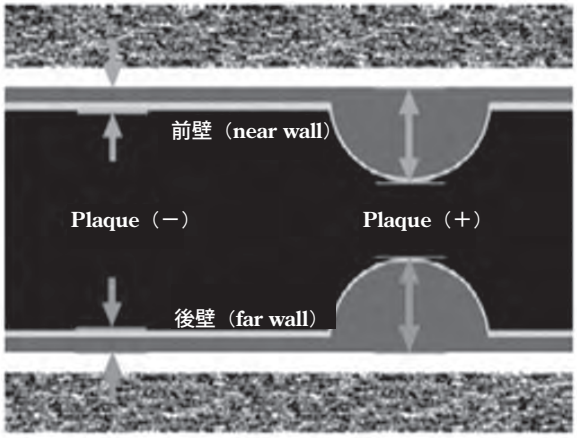
超音波所見と良悪性

| 超音波所見 | 良性 ⟷ 悪性 | |
|---|---|---|
| 形状 | 円・楕円形・分葉形 | 多角形／不整形 |
| 境界<br>明瞭性<br>性　状 | <br>明　瞭<br>平　滑 | <br>不明瞭<br>粗ぞう |
| ハロー | な　し | あ　り |
| 乳腺境界線の断裂 | な　し | あ　り |
| 内部エコー<br>均質性<br>高エコースポット | <br>均　質<br>粗　大 | <br>不均質<br>微　細 |
| 硬さ | 軟 | 硬 |
| 縦横比 | 小 | 大 |
| バスキュラリティ | 無～低 | 高 |

組織性状と超音波画像

| | | 良性 | 悪性 |
|---|---|---|---|
| 後方エコー | 増強 | 嚢胞、線維腺腫、乳管内乳頭腫、葉状腫瘍 | 充実腺管癌、粘液癌、髄様癌、乳頭癌、悪性リンパ腫、扁平上皮癌 |
| | 不変 | 線維腺腫、硬化性腺症、脂肪腫 | 乳頭腺管癌、管状癌 |
| | 減弱／欠損 | 陳旧性線維腺腫、濃縮嚢胞、瘢痕、硬化性腺症、シリコン肉芽腫、脂肪壊死 | 硬癌、浸潤性小葉癌 |
| 内部エコー | 無 | 嚢胞 | 髄様癌、悪性リンパ腫 |
| | 極低 | 硬化性腺症 | 髄様癌、悪性リンパ腫、硬癌、充実腺管癌 |
| | 低 | 線維腺腫、乳頭腫 | 乳頭腺管癌 |
| | 等 | 乳頭腫、線維腺腫 | 乳頭腺管癌、粘液癌 |
| | 高 | 脂肪腫、脂肪織炎 | 粘液癌 |

**2005 Guidelines for ultrasonic diagnosis of breast diseases regarding the mass image-forming types.**




IMT の正常厚は 1.0mm 以下

**図 10　IMT の計測方法**

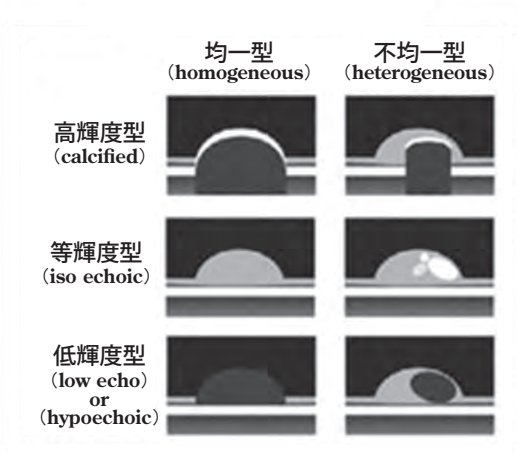



**図 11　プラークの性状分類**

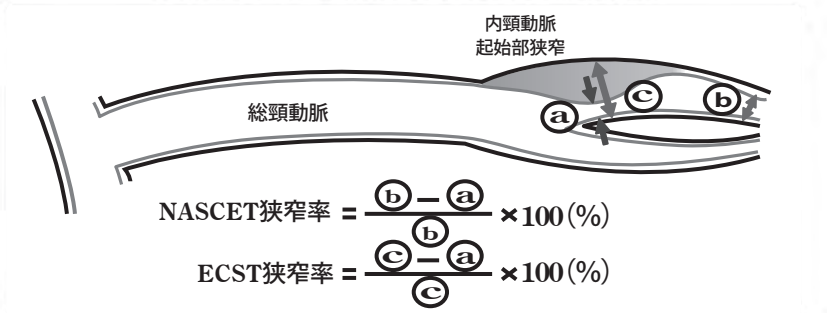



**図 12　プラーク存在時の狭窄率算出方法**

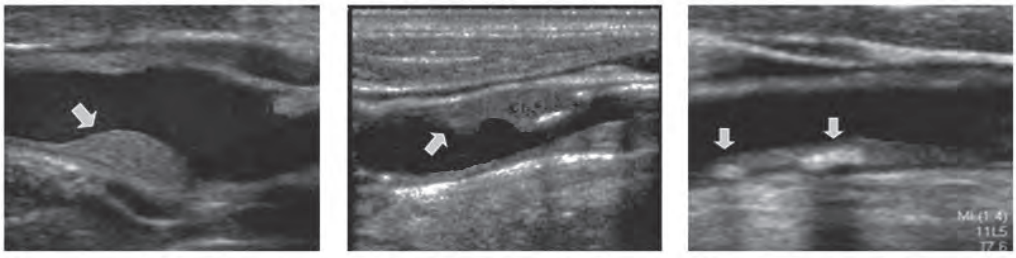


**図 13　各種プラークの超音波像**

察するのは、血管の先天的バリエーション（椎骨動脈の極端な左右差、片側内頸動脈の低形成など）、血管走行の屈曲や蛇行、内中膜複合体（IMC）の厚み（IMT）、血管内異常エコーの有無（血栓や解離像など）、そしてプラークの有無である。

CUS は IMT を 0.1mm 単位で計測（図 10）、詳細なプラーク性状の観察（図 11）とその部分の狭窄率算出（図 12）、そしてパルスドップラの波形によって描出できない血管内（内頸動脈の頭側内など）の状況も推測可能である。更に総頸動脈の動脈硬化は、冠動脈や中大脳動脈との相関、PAD（末梢動脈疾患）との相関があることもよく知られている。したがって動脈硬化性疾患の非侵襲的検査としては、極めて有効な手法である（図 13）。

## おわりに

超音波検査は本章で記したように、簡便、非侵襲、高機動、高医療経済性などによって広い臨床現場と多くの診療科で実施されている。その反面、他画像検査に比べてその結果が術者の力量と知識に大きく依存するという諸刃の剣である。ここに記した内容は各超音波領域の入口にしか過ぎない。はっきり言えば「肝臓の超音波診断」だけで一冊の専門書として成り立つ。それほど実際は学

術的にも技術的にも広く深いものであることを念頭に置き、日々の診療に役立てて頂ければ幸いである。

## 参考文献

1）日本超音波検査学会（著）．心臓超音波テキスト：医歯薬出版（第 2 版）, 2009.
2）日本消化器がん検診学会雑誌 2014; 54: 471–93.
3）日本超音波医学会 . 甲状腺結節（腫瘤）超音波診断基準 . 2005 Guidelines for ultrasonic diagnosis of breast diseases regarding the mass image-forming types. https: //www.jsum.or.jp/committee/diagnostic/
4）頸部血管超音波検査ガイドライン．日本脳神経超音波学会 . Neurosonology 2006; 19: 49–69.
5）超音波による頸動脈病変の標準的評価法の公示に際して . 日本超音波医学会誌 2009; 36: 501–18.

# 第2章

# 症　　候

# 発　　熱

**要　旨**　発熱を来たす疾患には感染症のほか、悪性腫瘍や膠原病、あるいは薬剤熱、詐熱などがあり、病歴聴取や身体診察などによる疾患絞り込みと適切な検査の実施が必要である。敗血症が疑われる場合には、迅速な対応が必要であり、フォーカス検索とともに、2セットの血液培養検査などの微生物検査を行い、その後ただちに抗菌薬の治療を開始する。プロカルシトニンやプレセプシンが重症度判定や抗菌薬治療の指標として有用な可能性がある。不明熱の診断には、頻度の高い病態を念頭に診断を進めるが、特に高齢者における結核症は注意が必要である。原因不明な場合には経験的治療（抗菌薬、NSAIDS、ステロイド）などを行う場合もある。ステロイドは感染症を増悪させる可能性があり慎重な経過観察が必要である。

**キーワード**　発熱、敗血症（Sepsis）、不明熱

## 発熱とは

発熱とは視床下部の体温調節中枢における体温設定温度が高く設定された結果起きる体温の異常上昇である。口腔内測定による体温の正常上限値は通常37℃と考えられている。体温の日内変動を考慮すれば、99%以上の健康成人においては36.0～37.7℃の範囲内である。一方、早朝時に37.2℃を超えたり、午後あるいは夕方に37.7℃を超える場合は異常上昇と考えられる。口腔内体温に比し直腸温は約0.6℃高く、腋窩温は約0.3℃低い。

## 患者の訴え方

発熱に伴う自覚症状は、無症状から悪寒戦慄を呈する激しいものまで個人差が大きい。乳幼児や高齢者あるいは免疫低下状態では、感染症などの発熱を来たす疾患が存在するにもかかわらず、症状を訴えないことがあるので注意を要する。多くみられる全身的な訴えは、倦怠感、頭重感、頭痛、食欲不振、眠気、ほてり感、発汗、悪寒、戦慄、筋肉痛、関節痛などである。局所の訴えとして、病巣臓器や病巣部位に一致した腫脹や疼痛などがみられる。

## 発熱の原因

一般外来で診療する発熱性疾患の多くは、かぜ症候群など一過性かつ軽症の感染症であり、大部分は対症療法で治療される。一方で、発熱が重要な病態の徴候であることもあるため、外来診察時は緊急度や重篤度の高い疾患の鑑別をまず行い、適切な診療を行う必要がある。表1に発熱の主な原因疾患を挙げる。発熱を主な主訴とする緊急度の高い原因疾患として、まずは感染症が挙げられる。感染症以外の疾患は、発熱以外の徴候を伴うことが多いが、発熱のみが徴候のこともあり、その場合は不明熱（Fever of Unknown Origin: FUO）の原因ともなり得る。

**表1　発熱の主な原因**

| |
|---|
| 1. 感染症 |
| ・細菌、ウイルス、リケッチア、真菌、寄生虫、他 |
| 2. 膠原病、リウマチ性疾患 |
| 3. 悪性腫瘍 |
| ・大腸癌、肝細胞癌、腎癌、他 |
| 4. 血液疾患 |
| ・悪性リンパ腫、白血病、骨髄異形性症候群、他 |
| 5. 中枢神経疾患 |
| ・脳出血、頭部外傷、脳腫瘍、他 |
| 6. 心血管疾患 |
| ・血栓性静脈炎、肺塞栓、他 |
| 7. 消化管疾患 |
| ・炎症性腸疾患、肝膿瘍、他 |
| 8. 内分泌疾患 |
| ・甲状腺機能亢進症、亜急性甲状腺炎、他 |
| 9. 薬　物 |
| ・薬物アレルギー、悪性症候群、他 |
| 10. その他 |
| ・サルコイドーシス、血腫 |
| 11. 詐熱 factitious fever |

## 診療の進め方

### A. 病歴聴取

発熱は何らかの随伴症状を伴っていることが多いため、注意深く病歴を聴取する（表2）。倦怠感や悪寒などの全身症状の他に、局所の疼痛・腫脹や咳・痰、味覚・嗅覚障害、下痢など病巣部位に一致した症状についても丹念に聴取する。

一日あるいは数日におよぶ熱の変動パターン（熱型）

**表 2　病歴聴取のポイント**

| |
|---|
| **1.　経　過** |
| ・いつから、どの程度の発熱があるのか |
| ・急激に始まったのか、徐々に起きてきたのか |
| ・発熱の変動パターン（熱型）についてはどうか |
| **2.　症　状** |
| ・倦怠感、悪寒戦慄などの全身症状の程度はどうか |
| ・咳や痰、下痢、疼痛、味覚・嗅覚障害などの局所症状を伴っているか |
| **3.　誘　因** |
| ・既往歴 |
| ・家族歴 |
| ・生活歴：海外渡航歴、ペットの飼育歴など |
| ・周囲に発熱者やインフルエンザ・結核などの感染症患者がいるかどうか |
| ・薬物服用歴 |

**表 3　身体診察のポイント**

| |
|---|
| **1.　バイタルサイン** |
| ・意識状態、血圧、脈拍、呼吸数：全身感染症によるショックの有無や脳出血を鑑別する |
| **2.　全身状態** |
| ・体格：悪性腫瘍や慢性炎症性疾患による体重減少の有無を確認する |
| ・皮膚：黄疸や皮疹などを観察する |
| ・表在リンパ節腫大を触診で確認する |
| **3.　頭頸部** |
| ・項部硬直を観察する |
| ・結膜：貧血や黄疸を観察する |
| ・口腔、咽頭：咽頭発赤、扁桃の化膿病巣を観察する |
| ・頸部：甲状腺腫や頸部リンパ節の腫大を触診で確認する |
| **4.　胸　部** |
| ・聴打診で心肺を診察する |
| **5.　腹　部** |
| ・触診で肝脾腫、腹腔内腫瘤、圧痛の有無を確認する |
| **6.　四　肢** |
| ・関節腫大、筋肉の圧痛を観察する |

は、一般的には診断価値は少ないが、マラリアでみられるような一日ないし数日の無熱期の後に短い有熱期を繰り返す間歇熱、あるいは Hodgkin 病でみられるような数日の有熱期の後に 3 ～ 10 日の無熱期のパターンが繰り返される Pel-Ebstein 熱など診断に有用な場合もある。

その他、患者の海外渡航、ペット飼育、薬物使用などの生活歴、発熱者やインフルエンザ・結核など周りの環境から感染を受ける機会があったかどうかの社会歴についても聴取する。

### B. 身体診察

身体診察は発熱を惹き起こす原因疾患を診断する上で重要である（表 3）。意識状態、血圧、脈拍、呼吸数、体重の変動など全身の身体所見の他、発疹や黄疸などの皮膚所見、全身の表在リンパ節腫脹の有無などは必須である。また、項部硬直の有無、胸部聴打診、腹部触診、関節腫脹の有無などの局所身体所見は、病巣部位を特定する上で重要である。

### C. 発熱の検査

病歴と身体診察から、積極的な診断や治療が必要と考えられる原因疾患を疑ったなら、基本的な検査を行い、鑑別診断を進めていく（図 1）。通常は基本的検査に、鑑別診断に有用と考えられる検査を追加して実施することになる。また、悪性腫瘍や膠原病などが疑われる場合には、それらの鑑別のための検査を進めることになる。

感染症を疑った場合には迅速診断検査がしばしば実施されるが、病原体特異的検査において迅速診断として臨床的に有用な検査は一部の例外（HIV、HCV 等）を除き、抗原検査となる。抗体検査は、IgM 検査を除き、主にその感染症の免疫の有無や感染症治癒後の病原体診断（ペア血清抗体の上昇）に用いられる。また、病歴や症状あるいは基礎疾患から可能性のある感染症について検査を行う事が基本であり、可能性が極めて低いものについてむやみに検査を行う事はつつしまなければならない。

### D. 敗血症（Sepsis）

敗血症は「感染によって惹き起こされた全身性炎症反応症候群（SIRS）」と定義されてきたが、2016 年に新しい定義（Sepsis-3）が発表された[1]。新たな敗血症の定義は「感染症によって重篤な臓器障害が惹き起こされる状態」とされ、判定基準として、SOFA（Sequential Organ Failure Assessment）スコアの 2 点以上の急上昇が用いられることになった[2]。また、ICU 外（ベッドサイドや外来など）において、①意識変容、②呼吸数≧ 22 回 / 分、③収縮期血圧≦ 100 mmHg の 3 項目で構成される quick SOFA（qSOFA）の 2 項目以上を認めた場合には、敗血症を疑い SOFA スコアの確認などが推奨されている。また、敗血症ショックは、「敗血症に急性循環不全を伴い、細胞障害および代謝異常が重度となる状態」と定義された。敗血症はいかなる微生物によっても惹き起こされるが、菌の存在証明は必ずしも必要ない。一方、血液培養検査によって原因となる細菌や真菌が証明されたものは菌血症（Bacteremia）や真菌血症（Fungemia）と呼ぶ。

敗血症を疑った場合には、予後の改善のために、血液培養 2 セット採取後経験的な抗菌薬投与（Empiric therapy）をできる限り早期に実施する必要がある[1]。通常は推定起炎菌に対して、広くカバーできる抗菌薬を投与する。抗菌薬投与直前に施行された血液培養検査やその他の細菌検査結果に基づき、最適な治療法に変更する（Definitive therapy）。また、近年血液培養陽性となった検体を用いて、菌の同定と薬剤耐性遺伝子を同時に検出できる検査が開発され、体外診断薬として利用可能となった。た。この他にも、マイクロアレイ法を用いた多

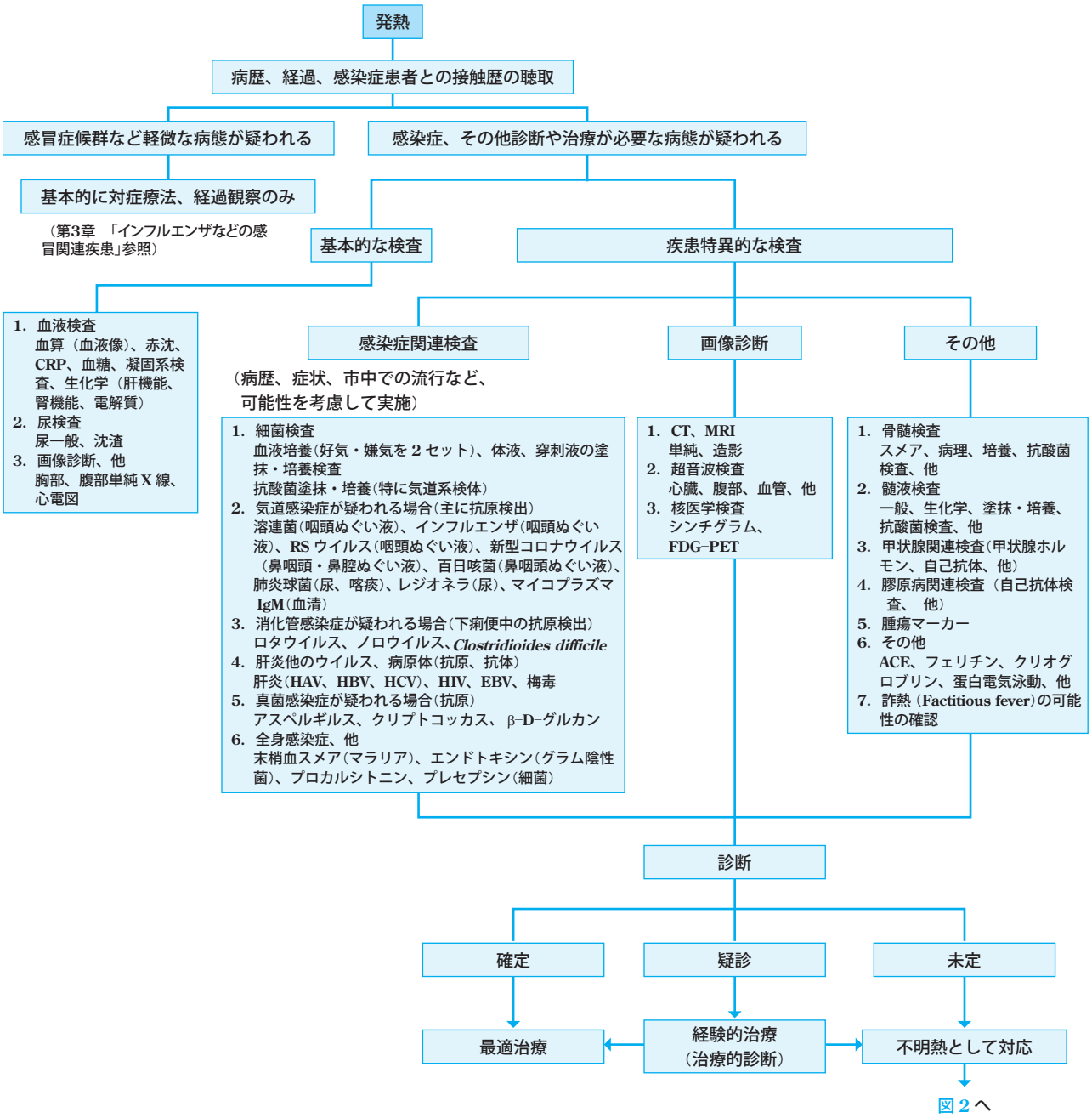



**図1　発熱の検査**

**表4　SOFA（Sequential Organ Failure Assessment）スコア**

| | 0点 | 1点 | 2点 | 3点 | 4点 |
|---|---|---|---|---|---|
| 呼吸器<br>$PaO_2/FiO_2$（mmHg） | ≧400 | ＜400 | ＜300 | ＜200<br>＋呼吸補助 | ＜100<br>＋呼吸補助 |
| 止血能<br>血小板数（$\times 10^3/\mu L$） | ≧150 | ＜150 | ＜100 | ＜50 | ＜20 |
| 肝臓<br>ビリルビン（mg/dL） | ＜1.2 | 1.2～1.9 | 2.0～5.9 | 6.0～11.9 | ≧12 |
| 循環器<br>（μg/kg/min） | MAP≧70 mmHg | MAP＜70 mmHg | DOA＜5<br>or DOB | DOA 5.1～15<br>or Ad≦0.1<br>or NOA≦0.1 | DOA＞15<br>or Ad＞0.1<br>or NOA＞0.1 |
| 中枢神経<br>Glasgow Coma Scale | 15 | 13～14 | 10～12 | 6～9 | ＜6 |
| 腎<br>クレアチニン（mg/dL）<br>尿量（mL/日） | ＜1.2 | 1.2～1.9 | 2.0～3.4 | 3.5～4.9<br>＜500 | ≧5.0<br>＜200 |

DOA：ドパミン、DOB：ドブタミン、Ad：アドレナリン、NOA：ノルアドレナリン、MAP：平均動脈血圧

項目遺伝子検査など、遺伝子検査にて微生物を迅速同定する機器試薬が次々に開発されており、注目が集まっている。

プロカルシトニンは細菌感染症に特異性の高い敗血症マーカーとして使用されている。プロカルシトニン値が感染症の重症度や予後と関連する、あるいは抗菌薬治療の指標として用いることにより抗菌薬適正使用に有用であるとの報告がある[3]。同様のマーカーとしてプレセプシンが開発され注目されている。

**表 5　不明熱（Fever of Unknown Origin: FUO）の定義**

| |
|---|
| 1.　古典的不明熱 |
| ・38.3 °C 以上の発熱が 3 週間以上持続 |
| ・3 回の外来あるいは、3 日間の入院精査でも原因不明 |
| 2.　院内不明熱 |
| ・入院時に感染症が存在しない |
| ・入院中に 38.3 °C 以上の発熱が数回出現 |
| ・2 日間の培養検査も含め、3 日間での入院精査でも原因不明 |
| 3.　好中球減少性不明熱 |
| ・好中球 500/μL 未満または一両日中に 500/μL 未満となる 38.3 °C 以上の発熱が数回出現 |
| ・2 日間の培養検査も含め、3 日間での入院精査でも原因不明 |
| 4.　HIV 関連不明熱 |
| ・HIV 陽性 |
| ・38.3 °C 以上の発熱が数回出現 |
| ・外来で 4 週間以上、入院で 3 日間以上持続 |
| ・2 日間の培養検査も含め、3 日間での入院精査でも原因不明 |

**表 6　不明熱の原因**

| |
|---|
| 1.　主要な原因 |
| ・感染症 |
| ・膿瘍、骨髄炎、感染性心内膜炎、胆道系感染症、尿路感染、結核（特に粟粒結核）、バルトネラ（ネコひっかき病、等）、スピロヘータ（レプトスピラ症、ライム病、等）、リケッチア（ツツガムシ病、日本紅斑熱、等）、クラミジア、ウイルス（EB ウイルス、CMV ウイルス、デング熱、SFTS）、真菌（クリプトコッカス、ヒストプラズマ）、寄生虫（マラリア、トキソプラズマ、等） |
| ・悪性腫瘍 |
| ・悪性リンパ腫、白血病、MDS、腎細胞癌、肝細胞癌、心房粘液種 |
| ・膠原病 |
| ・全身性エリテマトーデス（SLE）、成人スティル病、過敏性血管炎、リウマチ性多発筋痛症（側頭動脈炎）、結節性多発動脈炎、混合性結合組織病（MCTD）、亜急性甲状腺炎、高安動脈炎、菊池病（組織球性壊死性リンパ節炎） |
| 2.　その他の重要な原因 |
| ・肉芽腫性疾患（サルコイドーシス、等） |
| ・炎症性腸疾患 |
| ・薬剤熱 |
| ・肺塞栓 |
| ・詐熱 |
| ・地中海熱 |

SFTS:Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome、重症熱性血小板減少症候群

## 不明熱（FUO: Fever of Unknown Origin）

### A.　定義（表 5）

不明熱とは、「38.3℃以上の発熱が 3 週間以上続き、病院での 1 週間以上の入院精査でも診断がつかないもの」として 1961 年に Petersdorf と Beeson により定義された。その後の医療技術進歩に伴い、1991 年に Durack と Street により再定義された。FUO の原因として、30% 前後が感染症、15 ～ 25% が悪性腫瘍、20% 前後が膠原病程度の報告が多いが、最近では、感染症と悪性腫瘍の割合が減少し原因不明が半数近くに達するとの報告がある[4]。

### B.　不明熱の原因[5]（表 6）

不明熱の最も重要かつ頻度が高い原因疾患は、感染症、悪性腫瘍、膠原病である。次に重要な原因疾患としては、肉芽腫性疾患、炎症性腸疾患、薬剤熱、肺塞栓、詐熱、地中海熱などが挙げられる。地中海熱はわが国では比較的稀な、遺伝性の発熱性炎症性疾患である。

感染症では、症状が非特異的かつ微生物検査や画像などで診断が困難な場合に不明熱の原因となりやすい。年齢 65 歳以下の FUO の原因として感染症は最も頻度が高く、疫学的検索（動物との接触、虫刺され、屋外での活動、旅行、感染患者との接触）が有用である。高齢者の不明熱の原因として我が国においては結核の頻度が高く注意が必要である。

悪性腫瘍では、悪性リンパ腫が原因として最も多く、高齢者では MDS も頻度が高い。膠原病では、症状が非特異的かつ特異的マーカーにて診断することが困難な場合に不明熱の原因となりやすい。具体的には、スティル病、リウマチ性多発筋痛症（高齢者）、菊池病（若い女性、リンパ節腫大）、高安大動脈炎などが挙げられる。

### C.　不明熱の診断アプローチ

まずは、発熱性疾患の鑑別のための診察および検査を十分に行い、不明熱の定義に当てはまることを確認する。感染症では、血液培養（2 セット 3 日間以上）、可能性のある感染症特異マーカーを実施する。免疫不全者などで CMV の再活性化が疑われる場合には CMV antigenemia や CMV 核酸定量検査、EBV 感染症（初感染や再活性化など）が疑われるばあいには EBV 核酸定量検査を実施する。高齢者では結核感染の診断目的でインターフェロン γ 遊離試験（interferon- gamma release assay: IGRA）の実施を考慮する。IGRA は、潜在性結核感染の診断目的で開発された検査法であるが、ツベルクリン反応と比べて、特異性が高く（BCG 接種後も陽性とならない）、免疫不全者における感度も良好であるとの報告がある。元来、潜在性結核感染症の診断目的で開

発された検査法であるが、原発巣不明の活動性結核の診断にも有用である。院内発症の感染症では、合併症や様々な治療に伴い、フォーカス判定が困難な場合があり、その場合、肺炎、尿路感染、血流感染、術創部感染について十分な検索を行う必要がある（表 7）。

不明熱と診断された場合の診断アプローチを図 2 に示す。まずは薬剤熱の鑑別からはじめ、比較的迅速な診断及び治療が必要となる感染症の鑑別を中心に診断を行う。その他、超音波検査、生検、上下部消化管検査、FDG-PET などが主な検査となる。旅行歴や曝露歴など稀な感染症の可能性を示唆する既往がなければ、特に心内膜炎（診断前の抗菌薬治療の影響や培養困難菌）と結核症（粟粒結核など）が重要である。FDG-PET は、不明熱の診断において、感度・特異度ともに良好との報告が数多く出されており、その有用性が期待される[9]。症状の増悪が見られ、診断がつかない場合には、まず経験的治療として感染症治療を行う。特に IGRA 陽性の場合には、抗結核治療の実施も考慮する。反応がない場合などでは、非ステロイド性抗炎症薬やステロイドの投与を試みる場合もある。コルヒチンは地中海熱の鑑別診断に有用である。感染症ではステロイドの投与により増悪するリスクがあり、定期的な検査ワークアップなど慎重な経過観察が必要である。

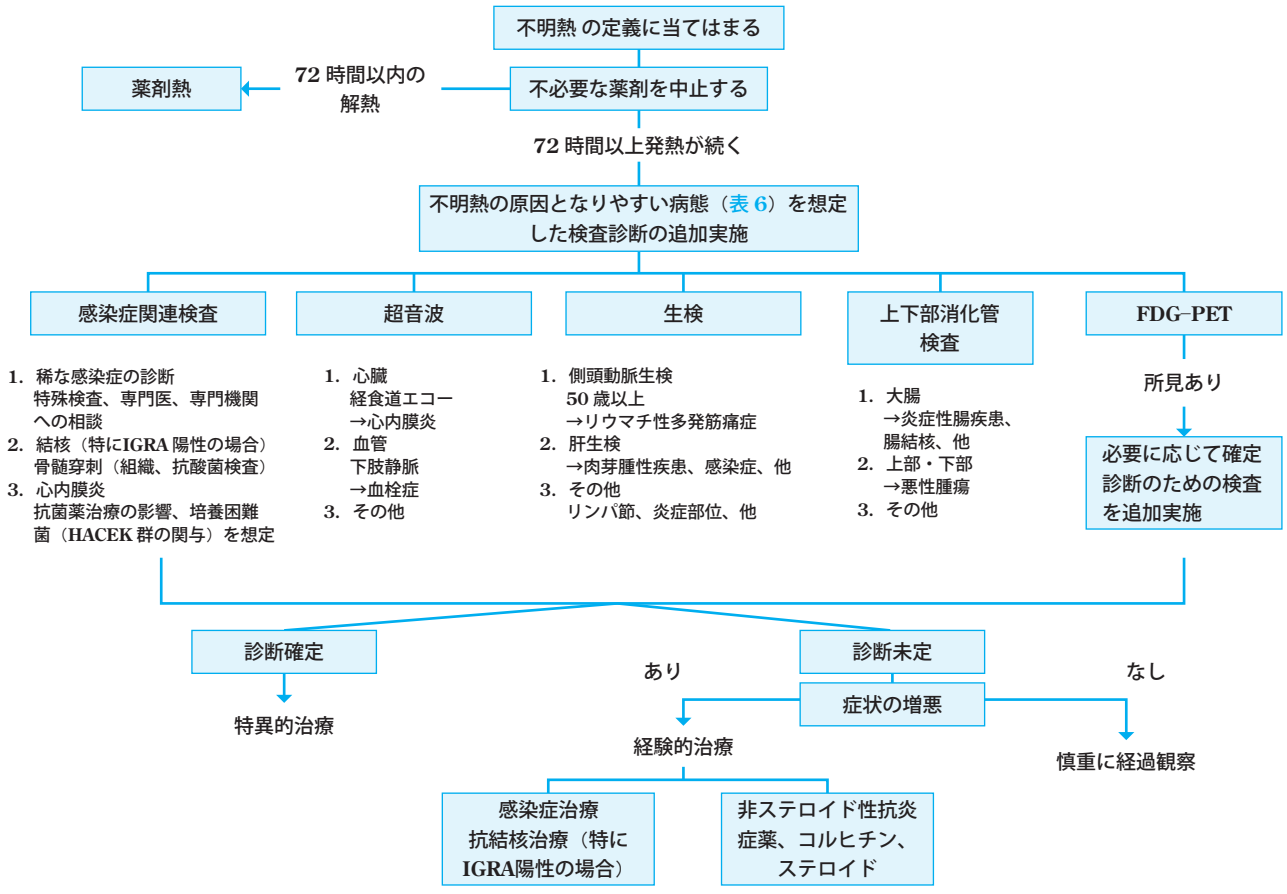
診断のつかない症例では、陽性所見が経過とともに現われないか、一般状態が悪化しないか、慎重に身体診察を繰り返す。得られた所見に応じて診断のための検査を進めていく。一方で、このような診断未定の症例の生命予後は良好であるといわれる。

**表 7　院内発症の感染症へのアプローチ**

| |
|---|
| 1.　肺炎（特に人工呼吸器管理中） |
| ・胸部 X 線・CT、喀痰・血液培養 |
| 2.　尿路感染（特に尿道カテーテル留置中） |
| ・腹部エコー・CT、尿定性・沈渣、尿・血液培養 |
| 3.　血流感染（特に中心静脈カテーテル挿入中） |
| ・血液培養、カテーテル培養、心エコー、血管エコー |
| 4.　術創部感染（特に人工物使用時） |
| ・創部分泌液培養、画像診断（CT、MRI 等） |

## 専門医にコンサルテーションするポイント

疑われる原因疾患に応じて、膠原病科、血液内科などへコンサルテーションする。病理所見については、報告




HACEK: *H. parainfluenza, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae*

**図 2　不明熱のアプローチ**

書を読むだけでなく病理医と直接討論する。報告された内容の解釈や特殊染色の必要性などについて討論する。また眼症状をみるための眼科、咽喉頭、中耳・内耳や鼻腔の所見をみるための耳鼻科受診も考慮する。また、マダニやツツガムシに刺咬された後の発熱には、日本紅斑熱、ツツガムシ病などのリケッチア症の他、SFTS（重症熱性血小板減少症候群）[6] の可能性を考慮する必要がある。消化管症状、血小板減少、AST、ALT、LD の上昇があれば SFTS を疑う。これらは、届出が必要な 4 類感染症であり、診断した場合にはただちに保健所に届出する。

## 参考文献

1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8): 801-10.
2) 日本集中治療学会、日本救急医学会 . 日本版敗血症診療ガイドライン , 2020.
3) Sager R, Kutz A, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. BMC Med 2017; 15(1): 15.
4) Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med 2003; 163: 545-51.
5) Southwick F. The Febrile Patients. In: Infectious Diseases A Clinical Short Course. 2nd ed. McGraw-Hill; 2008. p.66-78.
6) 国立国際医療研究センター・国際感染症センター . 重症熱性血小板減少症候群（SFTS）診療の手引き（改訂新版）. 2019 年 .

# 浮　　腫

**要　旨**　**浮腫は局所性と全身性に大別される。全身性浮腫の原因として心不全、肝機能低下、腎機能低下、甲状腺機能低下などがあり、局所性にはリンパ管性、深部静脈血栓、などがある。医療面接では、浮腫の時間的経過、既往歴、食塩摂取量、服薬中の薬物、尿量の推移、体重の変動、痛みなど自覚症状の推移などを聴く。身体診察では、局所性か全身性か、圧痕性浮腫（pitting edema）か非圧痕性浮腫（non-pitting edema）かを見極めることがその後の検査計画立案に結びつく。特定の情報に乏しい場合は、疾患頻度を考え、まず尿検査を行い、尿蛋白あるいは尿潜血が陽性であれば腎疾患を考え検査を進める。**

**尿蛋白、尿潜血が陰性（〜軽度陽性）であれば、肝機能低下や心不全などほかの要因を考える。確定診断は、ネフローゼ症候群は高度蛋白尿と低蛋白血症、腎不全は血清 UN、Cr の上昇、肝硬変は血清アルブミン、肝機能異常と画像検査、心不全は心エコー・ドプラ法ならびに BNP・NTproBNP、甲状腺機能低下は甲状腺ホルモンの低下にて行う。急速に発症した浮腫は入院の上、基礎疾患の診断と治療を行う必要がある。**

**キーワード**　**局所性浮腫、全身性浮腫、ネフローゼ症候群、肝硬変、心不全、甲状腺機能低下**

## 症候の原因

浮腫は静水圧と膠質浸透圧のバランス、血管透過性およびリンパ還流の異常により生じる。すなわち細胞外液が組織間隙に異常に貯留した状態で、静水圧が膠質浸透圧を上回る（低アルブミン血症、体液量過剰など）、血管透過性の亢進（アレルギー、炎症など）、リンパ還流の障害により発症する。貯留する細胞外液は主として水であるが、原因により蛋白含量が変化する。浮腫の部位により局所性浮腫と全身性浮腫に大別される。

## 症候からの診断の進め方

### A. 臨床症状

浮腫特異的な自覚症状は乏しく多くは原因疾患によるものである。まぶたが重い、手足がだるく、はれぼったい、物が握りにくい、靴がはけないなどの訴えがある。他覚的には、眼瞼・四肢の腫脹や急激な体重増加がみられる。全身性浮腫となりうる病態でも、病初期は組織が疎で組織圧の低い部位や静水圧のかかりやすい部位（下腿、足背など）に限局性に出現する。

急性発症、痛みを伴うもの（特に片側下肢の浮腫）は深部静脈血栓、感染や血管浮腫を示唆し、緊急性がある。

### B. 医療面接のポイント

腎疾患、肝疾患、心疾患、内分泌疾患、感染症、易感染性の既往を聴取する。女性では妊娠、月経周期との関連も重要なポイントである。また、手術歴、放射線治療の有無を確認する。さらに、薬物や食物に対するアレルギー歴、飲酒歴も重要である。現病歴聴取のポイントは、食塩摂取量、飲水量、服薬中の薬物、尿量（日中、夜間）、体重の変動（日内 較差、健康時との比較）、自覚症状の推移などである。

### C. 身体診察のポイント

表 1 に発生機序による浮腫の分類を示す。

浮腫の部位、特に左右差、熱感、紅疹、圧痛の有無をまず診る。深部静脈血栓の診断における Homan's 兆候、把握痛といった所見の感度特異度は高くなく、いくつかの所見を組み合わせた Wells の点数法（表 3）が有用である。肝機能低下の所見として皮膚黄疸、くも状血管腫、紫斑、腹水、肝脾腫大に注意する。心不全の所見として

**表 1　発生機序による浮腫の分類**

| |
|---|
| **1. 血管内膠質浸透圧の低下** |
| 1) 腎、消化管から蛋白漏出<br>ネフローゼ症候群、蛋白漏出性腸症 |
| 2) 肝における蛋白合成低下<br>肝硬変 |
| 3) 蛋白質の摂取不十分 |
| **2. 血管内静水圧の上昇** |
| 1) 循環血漿量の増加<br>腎不全、急性糸球体腎炎、心不全、薬物（NSAID、エストロゲン、ADH、甘草、経口避妊薬、β 遮断薬、ACE 阻害薬）、妊娠 |
| 2) 静脈還流の障害<br>肝硬変、肝静脈閉塞、心不全、静脈血栓、外傷、腫瘤、高度肥満 |
| **3. 間質液膠質浸透圧の上昇** |
| 1) 血管透過性の亢進<br>炎症、外傷、熱傷、アレルギー、血管神経性浮腫（Quincke 浮腫） |
| 2) リンパ流の障害<br>癌のリンパ節転移、悪性リンパ腫、手術、外傷 |
| 3) 間質にムコポリサッカライドの沈着<br>甲状腺機能低下症（粘液水腫） |

は肺野の雑音、内頸静脈の怒張、圧、心雑音特に III 音を観察する。III 音の駆出率＜ 0.5 の検出にたいする陽性尤度比 3.4、陰性尤度比は 0.7 と報告されている。肝腫大は心不全でも認められる。また、腎臓の腫大、腹部腫瘤も診察する。特に pitting edema の場合、頸静脈の怒張（中心静脈圧＞ 8 $cmH_2O$）があれば心疾患や肺高血圧が浮腫の原因の少なくとも一部であると診断できる。一方頸静脈の怒張がなければ肝疾患、腎疾患、静脈弁の異常、薬物が考えられる。

## 浮腫に関する基本的、特徴的検査

全身性浮腫の原因として、腎疾患（ネフローゼ症候群、腎不全、急性糸球体腎炎）、肝硬変および心不全の頻度が高い。医療面接と身体診察で基礎疾患の見当をつけ、診断に必要な検査を行う。基礎疾患の見当がつかないときは、まず尿検査を行い、蛋白尿、血尿、沈渣所見（糸球体型赤血球、円柱）の有無を確認する。尿蛋白、血尿、沈渣が陽性であれば腎疾患を考え、検査を進める。蛋白尿がない場合は CBC、AST、ALT、TP、UN、Cr 測定、胸部 X 線撮影を速やかに行い鑑別診断や合併症検索の手掛かりとする。BNP、NT-proBNP、d-dimer はそれぞれ心不全、血栓症の診断に有用である。

## 確定診断のための特徴的検査

図 1、2 に示すように病歴と身体所見から基礎疾患の鑑別に必要な検査を行う[1]。

1）ネフローゼ症候群[1]：高度の蛋白尿や尿沈渣で卵円形脂肪体があれば、本症を疑う。確定診断は、高度蛋白尿の持続（1 日尿蛋白量：成人：3.5 g 以上、小児：3.5 g 以上か 0.1 g/kg/ 日以上、または早朝尿で 300 mg/dL 以上）と低蛋白血症（血清 Alb：幼児～成人：3.0 g/dL 以下、乳児：2.5 g/dL 以下。血清 TP：幼児～成人：6.0 g/dL 以下、乳児：5.5 g/dL 以下でも代用できる）でなされる。病型決定のために血清免疫グロブリン・補体測定、尿たんぱく選択性（（尿中 IgG/ 血清 IgG）/（尿中 Tf/ 血清 Tf））の検査を行う。さらに、可能であれば腎生検を行い組織像に応じた治療を行う。

2）腎不全[2]：血清 UN、Cr の急速な上昇を確認する

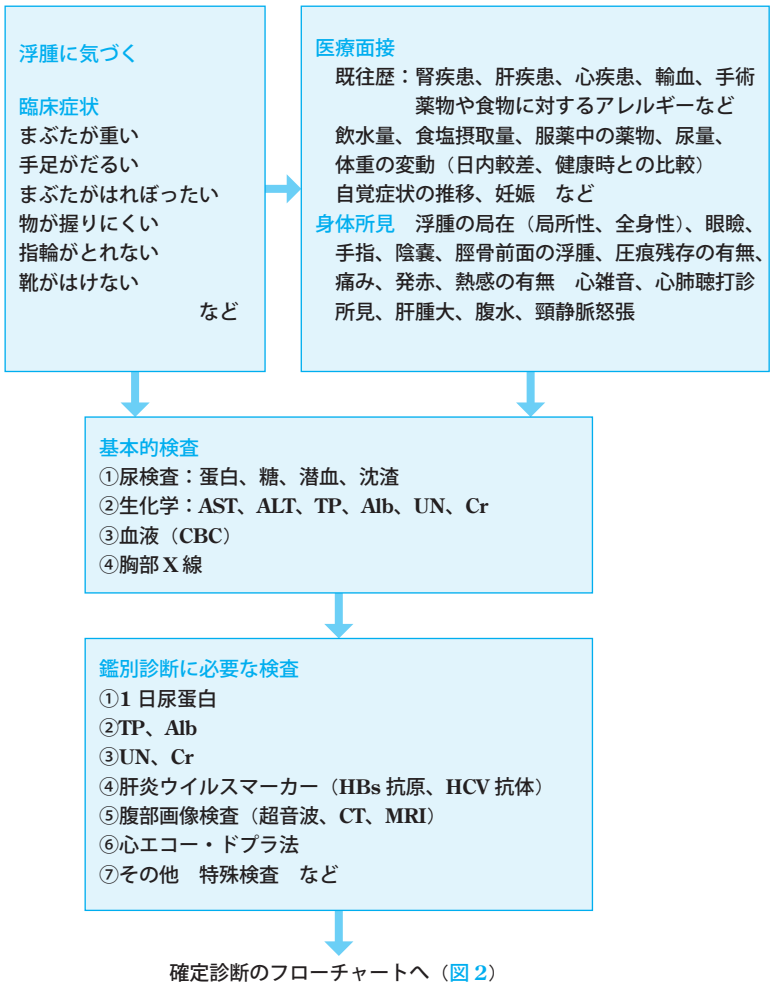



**図 1　浮腫の場合の検査のフローチャート**

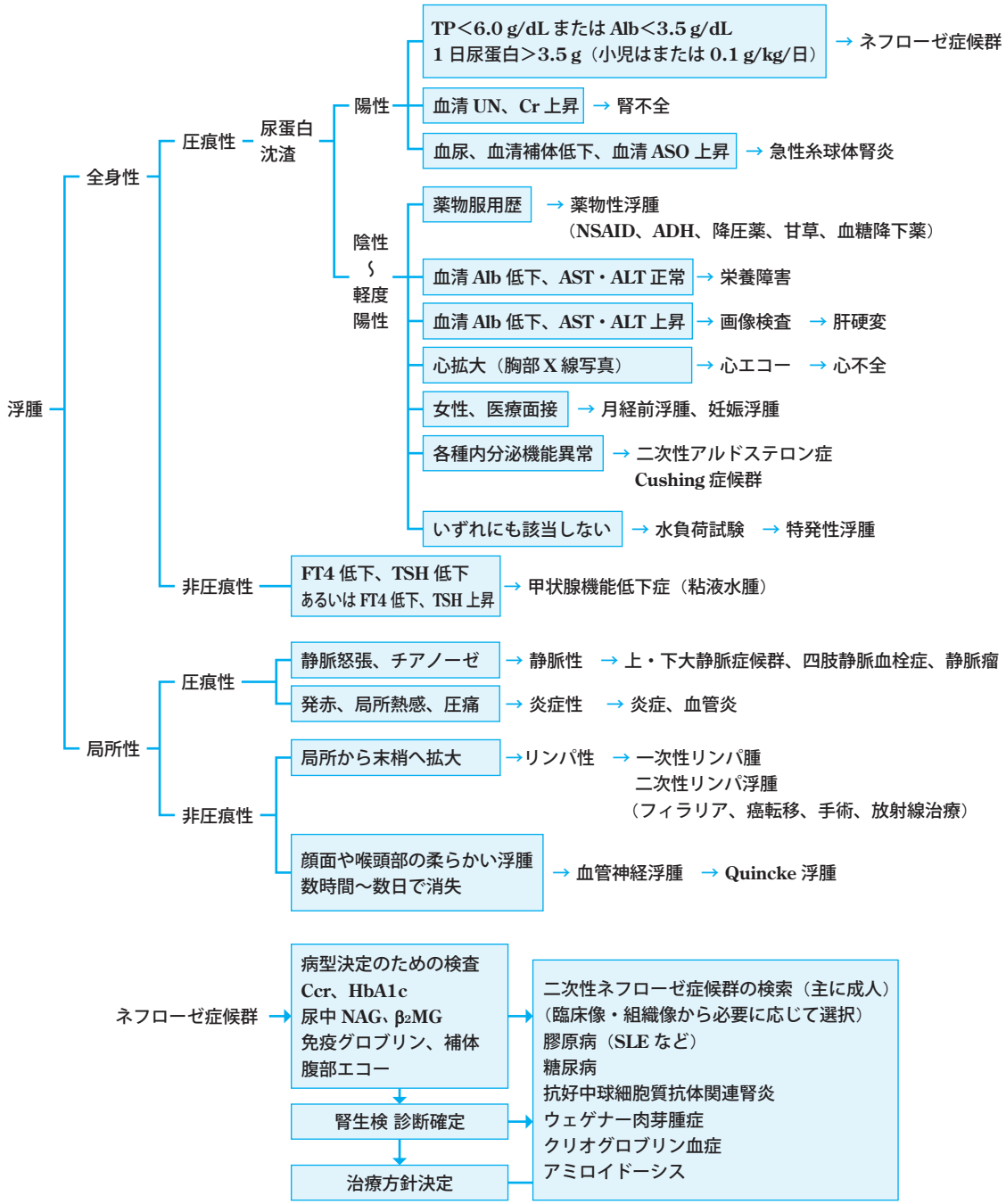



**図 2　浮腫の確定診断の進め方**

ことで、急性腎不全と診断される。手術、薬物（抗癌剤、抗生物質）投与、造影検査などに関連して発症することが多いので、このような医療行為を行うときは腎機能を頻回にチェックし早期発見に努める。慢性腎不全は何らかの腎疾患が慢性的に進行し、血清 UN、Cr が不可逆的に上昇した状態である。基礎疾患は、糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症、嚢胞腎の順に多い。確定診断は血清 UN、Cr の上昇による。筋肉量の少ない女性や老年者では血清 Cr が上昇しにくいので、シスタチン C で代用できる。また、全身状態の評価のために、CBC、血液生化学に加え、重炭酸濃度も必要である。

3）肝硬変[3]：肝機能障害がある場合は肝炎ウイルスマーカー（HBs 抗原、HCV 抗体）を確認し、それぞれ B 型肝炎、C 型肝炎の診断をおこなう。肝硬変への進行は血小板数 10 万以下、AST/ALT 比の逆転（1 以上）、血清蛋白・アルブミンの減少、γ-GT 高値、総コレステロールやコリンエステラーゼの減少、ICG15 分停滞率 25 % 以上、さらには線維化マーカーの IV 型コラーゲンの高値、特に血清ヒアルロン酸の著明な上昇などが診断のよい指標となる．あわせて腹部画像検査（超音波、CT、MRI）を行う。肝のびまん性結節性病変に加え、門脈圧亢進所見（脾腫大、門脈側副血行路など）ならびに

MRI による再生結節の出現で診断できる。必要に応じ肝生検を行う。

4）心不全[4]：浮腫とともに呼吸困難、易疲労感を訴え、不整脈や心雑音があれば心不全を疑い、胸部 X 線撮影と心電図記録を行う。胸部 X 線写真では心陰影拡大、肺うっ血、胸水がみられ、心電図では急性心筋梗塞、左室肥大、伝導障害、不整脈を検出する。明らかな心不全所見が得られないときは BNP あるいは NT-ProBNP を測定する。確定診断は心エコー・ドプラ法で心拡張能の低下、心筋収縮能の低下を証明する。全身状態の評価のために、CBC、血液生化学、動脈血ガス分析も必要である。基礎疾患が心筋障害主体のときは冠動脈造影、負荷心電図、心筋シンチグラム、CT、MRI などで診断できる。心不全の診断に用いる検体検査を**表 2** に示した。

5）深部静脈血栓症：**表 3** の Wells の点数法[6]と D-dimer[9]でさらに加圧エコーが必要か検討する。たとえば点数法で 3 点以上の場合 D-dimer の値が正常であっても加圧エコー検査が有用であるが、点数が 0 点以下で D-dimer が正常であればそれ以上の精査は必要ない。

6）リンパ管浮腫[6]：リンパ管造影は侵襲が大きくリンパ管の閉塞や炎症などの合併症もあるため現在はほぼ行われていない。

現在国際リンパ学会でも推奨されている画像診断はリンパ管シンチグラフィーである。手背や足背に 99mTc 標識スズコロイド等の放射性医薬品を皮下注射し、リンパ管の走行や発達・閉塞の状態を確認できる。腹腔内から胸管・静脈角に流入するまでの状態を確認できることが利点だが、患肢局所での細かい画像が得られにくいことが欠点である。

今後有望な検査に ICG を使用した蛍光リンパ管造影があげられる。本法は術後のリンパ管浮腫発症の予測にも有用とされているが現時点ではリンパ管浮腫に対しては保険収載されていない。現状では確定診断には至らないが、超音波検査が汎用されている。低アルブミン性の浮腫や静脈血栓症急性期の腫脹では、筋膜下・筋肉間にも水分層が確認できることが多いが、リンパ浮腫では筋膜下に水分層を確認することは少ない。

7）特発性浮腫：血管透過性の亢進が原因といわれている。基礎疾患がなく、夕方に増悪する原不明の浮腫で、中年女性に多く、ときに月経周期と連関するので病歴聴取が重要である。除外診断による。立位で水利尿が極端に悪化するため、夕方になると体重が 1.5 ～ 2 kg 増加する。

8）薬剤性浮腫：甘草含有薬（小柴胡湯、強力ミノファーゲン C）やステロイド、エストロゲン作用薬はアルドステロン様作用があり、Na を貯留させる。ヒドララジンなどの 血管拡張薬や Ca 拮抗薬は血管透過性を亢進させ浮腫を来たす。そのほか NSAID など多くの薬物が浮腫の原因になるので、疑わしい薬物を服用しているときは中止して浮腫の消退を確認する。

9）遺伝性血管性浮腫（HAE）[7]

C1 インヒビターの先天的欠損により発作性の浮腫を生じる。C1 インヒビターは補体 C1 のプロテアーゼ活性を阻害して補体の異常な活性化を抑制するほかに、キニン・カリクレイン系、凝固・線溶系の活性化を抑制する作用もあわせ持っている。欠損症ではブラジキニン産生が亢進し血管透過性が亢進することによって浮腫が生じる。また補体活性化の結果生じた C3a、C5a などのアナフィラトキシンも浮腫の病態に一部かかわると考えられる。皮下、腸管、喉頭に浮腫を生じ、腸管浮腫は腹痛、吐き気、嘔吐、下痢を引き起こす。発作は精神的ストレス、外傷や抜歯、過労などの肉体的ストレス、妊娠、生理、薬物などで誘発される。発症は 10 ～ 20 歳代が多いが、あらゆる年齢で発症しうる。病型は下記のように分類されるが、C1 インヒビターたんぱく量は保険適応となっておらず、活性のみ測定可能である。

1）I 型（HAE 全体の 85%）常染色体優性遺伝
C1 インヒビタータンパク量低値、C1 インヒビター活性低値

**表 2　検体検査[6][7]**

| 1. スクリーニング検査に位置づけられるもの |
|---|
| 最小限の検査：末梢血液算定検査、生化学検査（肝・腎機能、電解質）、尿一般検査<br>冠危険因子や合併症・誘因の評価目的で追加される検査：耐糖能、血清脂質、尿酸、甲状腺ホルモン（FT4、TSH）、炎症反応、凝固系検査の一部（PT、FDP、D-dimer など） |
| 2. 精密検査に位置づけられるもの |
| 基礎疾患の診断：心筋逸脱酵素およびマーカー（CK、CK-MB、AST、LD（LD1）、ミオグロビン、ミオシン軽鎖、トロポニンなど）、BNP、NT-ProBNP、サイトカイン（高感度 CRP）、甲状腺以外の内分泌検査、免疫系検査、凝固線溶系検査など<br>重症度、予後評価：動脈血液ガス分析、神経体液性因子（ノルアドレナリン、トロポニン、BNP、NTproBNP など）、遺伝子検査など |

**表 3　深部静脈血栓症の Wells の点数法**

| 臨床所見 | 点　数 |
|---|---|
| 危険因子 | |
| 活発に増殖中の癌 | 1 |
| 両下肢の麻痺、不全麻痺、最近のギプス固定 | 1 |
| 最近三日以上の臥床あるいは過去 4 週間以内の大手術 | 1 |
| 兆候 | |
| 深部静脈の走行に沿った限局性の圧痛 | 1 |
| 片側下肢の全体的腫脹 | 1 |
| 非対称的なふくらはぎの腫脹（脛骨粗面より 10cm 下で 3 cm 以上の左右差） | 1 |
| 非対称性の pitting edema | 1 |
| 表在側副静脈（静脈瘤なし） | 1 |
| 別の疾患の診断 | |
| 深部静脈血栓症以外の疾患が疑われる | －2 |

2）II 型（HAE 全体の 15%）常染色体優性遺伝
C1 インヒビタータンパク量正常または上昇、C1 インヒビター活性低値
3）III 型（本邦では報告なし）エストロゲン依存性、ほとんど女性に発症、病態の詳細は不明であるが、一部には凝固第 XII 因子の変異を認める。
C1 インヒビタータンパク量正常、C1 インヒビター活性正常

## 確定診断のためのフローチャート

外来では重力の影響で下肢に強く認められる。鑑別のための検査計画をフローチャート（**図 1**、**2**）にしめす。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

臨床症状、医療面接、基本的検査の結果から腎疾患、肝硬変、心不全などの鑑別を行い、各専門医か基幹病院にコンサルテーションする。

### 参考文献


1）厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 . ネフローゼ症候群診療指針 . 日本腎臓学会誌 2011; 53: 78-122
2）島田久基 , 下条文武 . 慢性腎不全 . 日本臨床医学会「日常初期診療における臨床検査の使い方」小委員会、診断群別臨床検査のガイドライン 2003 ～医療の標準化に向けて～ . 東京 : 宇宙堂八木書店 ; 2003. p.140 ～ 2.
3）日本肝臓学会 . 慢性肝炎診療のためのガイドライン . 平成 19 年
4）日本循環器学会 . 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）
5）Wells PS, Hirsh I, Anderson DR, et al. A simple clinical model for the diagnosis of deep-vein thrombosis combined with impedance plethysmography: Potential for an improvement in the diagnostic process. J Intern Med 1998; 243（1）: 15-23
6）Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003; 349（13）: 1227-35.
7）一般社団法人日本補体学会 . HAE ガイドライン . （2015/04 現在）<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2014.html>

JSLM 2021

# 体重減少

**要　旨**

**体重減少は、一般的に 6 ～ 12 ヵ月間に通常の体重から 5 % 以上の体重減少を認めた場合と定義される。体重減少が継続的である場合、その病的意義が高い。自分の意志による意図した体重減少と意図しない体重減少に分類される。臨床上問題となるのが意図しない体重減少である。そして、意図しない体重減少は食欲低下の有無でさらに分類する。食欲低下の無い体重減少を生じる疾患は、甲状腺機能亢進症（バセドウ病）、糖尿病、吸収不良症候群などである。食欲低下を伴う体重減少を生じる疾患としては、アジソン病などの内分泌疾患、消化器疾患、悪性疾患、HIV などの感染症、進行した心不全、呼吸不全、腎不全、神経疾患、精神疾患、薬剤性などが挙げられる。詳細な医療面接、身体診察を行い、異常所見を認めた場合には、その疑われる疾患の確定診断のための検査を施行する。原因が特定できなかった場合においても、基本的検査（血算、生化学スクリーニング検査、甲状腺ホルモン、CRP、尿、便潜血、胸部Ｘ線）を行うことが重要である。しかし、さまざまな診察・検査を行っても診断が確定しないケースが 5 － 36% 存在する。また、医学的問題以外に、経済的・社会的問題も体重減少の原因となることを念頭に置く必要がある。体重減少の原因が発見されれば、その疾患に応じてその後の診療計画を立てる。原因検索を進めても体重減少の原因が不明の場合は、体重減少の進行度によるが 1 ～ 6 ヵ月後に再評価することが重要である。**

**キーワード**　悪性腫瘍、医療面接、基本的検査、食欲低下、体重減少

## 体重減少とは

体重減少は、一般的に 6 ～ 12 ヵ月間に通常の体重から 5% 以上の体重減少を認めた場合と定義される。Body Mass Index（BMI）25 kg/m$^2$ 未満の非肥満者に、10% 以上の意図しない体重減少を認めた場合は、体重減少の原因や、体重減少に伴う続発症の解明を急がなければならない[1]。20% 以上の体重減少では、重篤な蛋白・エネルギー欠乏、栄養障害、多臓器障害を合併しているケースが多いため、注意深く、かつ迅速に診療にあたる必要がある[1]。このような体重減少の程度に加え、体重減少が継続的であれば医学的問題があると考えるべきである。体重減少と死亡率の増加との関連が報告されており、高齢者における体重減少が、男女ともに死亡率を 1.5 倍以上増加させることが複数の観察研究により明らかになっている[2]。一方、肥満者にみられる意図的体重減少は問題のないケースが多い。しかし、過体重のないケースで意図的体重減少を認めた場合は、神経性食欲不振症などの精神疾患の徴候である可能性が高く注意を要する。また、体重は加齢とともに変化する。40 ～ 50 歳代でピークを示し、その後 10 年当たり 1 ～ 2 kg ずつ減少する。したがって、高齢者においては、生理的な体重減少と病的な体重減少と鑑別を要する[2]。

体重減少は非特異的な臨床症状であり、さまざまな病態により引き起こされる。そのため、原因解明のためには、十分に整理して鑑別する必要がある。まず、体重減少は自分の意志による意図した体重減少と意図しない体重減少に分類される。意図した体重減少としては、極端な食事・運動による体重減少、マジンドールなどの抗肥満薬を用いた治療によるものや、不正薬物や医師が処方したものでない物質（利尿作用のあるハーブやカフェイン、ガルシニアなど）による体重減少などが考えられる。また、糖尿病患者における適正な食事・運動療法や、体重減少効果を有する GLP-1（グルカゴン様ペプチド -1）受容体作動薬や SGLT2（ナトリウム・グルコース共役輸送体 2）阻害薬などの使用による体重減少も意図した体重減少に分類される。

臨床上問題となるのが意図しない体重減少である。この意図しない体重減少は、説明不能な体重減少とも言い換えられ慎重に鑑別する必要がある。そして、意図しない体重減少は食欲低下の有無でさらに分類すると分かりやすい。食欲の亢進、もしくは食欲が変わらずに体重減少を示す病態としては、エネルギー消費が亢進している甲状腺機能亢進症（バセドウ病）、尿中に糖としてエネルギーを喪失してしまう糖尿病、経口で栄養を摂取してもうまく消化・吸収できない吸収不良症候群、また、精神・神経的な問題により過活動となりエネルギー消費が亢進するような病態が考えられる。

食欲低下を伴う体重減少を生じる疾患としては、アジソン病などの内分泌疾患、消化器疾患、悪性疾患、HIV などの感染症、進行した心不全、呼吸不全、腎不全、筋・神経疾患、精神疾患、薬剤性などが挙げられる。また、超高齢社会となった日本において体重減少の原因として、サルコペニア、フレイルは把握しておくべき病態で

ある。サルコペニア診療ガイドライン 2017 年版（日本サルコペニア・フレイル学会、日本老年医学会、国立長寿医療研究センター作成）によると、サルコペニアは高齢期にみられる骨格筋量の低下と筋力もしくは身体機能の低下により定義される。そして、フレイルとは、加齢に伴う様々な機能変化や予備能力低下によって健康障害に対する脆弱性が増加した状態と理解される[3]。また、これらの医学的問題以外に、経済的な問題や社会的な問題も体重減少の原因となることを念頭に置く必要がある。

体重減少の高頻度な原因として、悪性腫瘍（16-36%）、うつ病や認知症などの精神疾患（9-42%）、消化器疾患（6-19%）、甲状腺機能亢進症などの内分泌疾患（4-11%）などが挙げられる[2]。

初診時に、さまざまな検査を行って原因検索を行っても診断が確定しないケースが 5-36% あると報告されている[2) 4)]。しかし、その後の経過で約 20% の症例に悪性腫瘍が発見されており[5]、注意深い経過観察が必要である。

体重減少の診断において、全ての患者に通用する単一の診断的アプローチ法は存在しない。医療面接により聴取した病歴や身体所見をもとに各々の検査・治療計画を立案することが重要である。また、継続的に診察し初診時には発現していなかった兆候や、体重減少の悪化・継続に伴う続発症を見逃さず対処することが重要である。

## 外来で疑ったとき

体重減少患者の医療面接から始まる身体診察、基本的臨床検査、鑑別診断までの流れを図 1 に示す。

### A. 医療面接のポイント

体重減少の程度を患者に判定させることは、多くの場合不正確である。体重減少を呈した患者を対象にした前向き研究で、正しい体重減少を申告した人は対象者全体の約 50 % に過ぎないことが明らかになっている[5]。したがって、診療録などの過去の医療情報から以前の体重に関する記録を得ることが重要である。もし、それが無理であれば家族から体重に関する情報を聴取する。また、患者自身からの聴取でも、ズボンや衣服が緩くなったという情報は客観性が高い。患者が体重減少を自覚していなかったり、訴えないケースもあるため表 1 のような訴えがある場合は、医療者側が体重減少の有無を確認すべきである。

どの位の期間でどの位の体重が減少したのか、体重減少のパターン、過去の体重の推移、体重減少が進行性なのか、安定しているのか、などを聴取する。また、長い間、体重が安定していた人における体重減少や、進行性の体重減少を認めた場合は迅速に対処する必要がある。また、減量の意図の有無、食欲の変化、食事エネルギーの摂取状況、身体活動について聴取することも忘れてはならない。

甲状腺機能亢進症で見られる動悸・発汗過多の有無、糖尿病における口渇、多飲、多尿などの症状、糖尿病の家族歴、治療の有無および治療内容などの聴取も鑑別診断の際に有用な情報となる。また、歯や口腔内の状態、嚥下障害の有無も問診にて明らかにする。食道癌では流動物より、むしろ固形物が胸につかえる感じを訴えるが、食道アカラシアでは固形物・流動物ともに嚥下しにくい

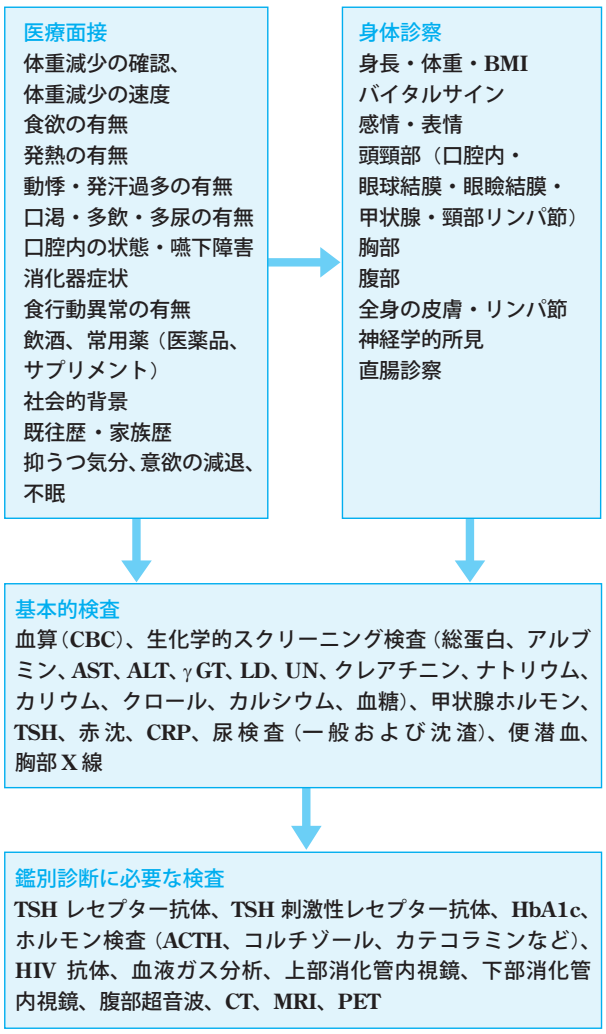



**図 1　体重減少患者の検査のフローチャート**

**表 1　体重減少を疑うべき患者の訴え**

| |
|---|
| 微熱が続く |
| 食事がおいしくない |
| だるい |
| 体がきつい |
| 顔色が良くないと言われる |
| 動悸がする |
| 調子が悪い |
| 汗をよくかく |
| のどが渇く |
| トイレが近い（頻尿、便の回数が多い） |
| いつも着ていた服が緩くなった |
| ズボン、スカートのベルトの位置が変わった |

と訴える。食欲不振以外の消化器症状（早期満腹感、嘔吐、腹痛、下痢など）も聴取する。飲酒、喫煙、漢方薬や健康食品を含めた常用薬も確認する。薬剤の副作用による体重減少は医療面接で明らかにすべき重要なポイントである。薬剤により味覚嗅覚の異常（アロプリノール、抗生物質など）、食思不振（テオフィリン、抗生物質など）、ドライマウス（抗コリン薬など）、嚥下障害（ビスホスホネートなど）、嘔気嘔吐（抗生物質など）などが引き起こされ体重減少の原因となる[6]。社会経済的背景も重要であり、経済的困窮や社会的孤立は体重減少の原因となりうる。HIV 感染の危険性や発熱などの感染症を疑わせる症状がないかを確認する。抑うつ気分や意欲の喪失、不眠の有無を聴取し、精神疾患も鑑別する。若い患者とくに女性であれば神経性食欲不振症を念頭に置き、不食、大食や隠れ食いなどの食行動の異常、体重増加に対する恐怖、月経の有無などを聴く。

**B. 身体診察のポイント**

複数の前向き研究で体重減少の評価における身体診察の重要性が報告されている[7]～[9]。器質的疾患がある場合に、身体診察にて何らかの異常所見を認める頻度は 59 % と比較的高く、一方、精神疾患患者や経過観察後も異常を指摘されない患者において異常診察所見を認める頻度は 3% と非常に低いことも明らかになり、身体診察の重要性を支持している[9]。

医療面接の結果、明らかになった異常に基づいてポイントを絞った診察も重要であるが、全身的なスクリーニング診察も忘れてはならない。①バイタルサイン②感情・表情③眼球・眼瞼結膜（黄疸、貧血など）④頸部の診察（甲状腺やリンパ節の腫大など）⑤聴診（心雑音、肺雑音の有無）⑤全身のリンパ節腫脹の有無⑥全身の皮膚所見（ツルゴールの低下、クモ状血管腫、黄疸、カポジ肉腫など）⑦肝脾腫、腹部腫瘍の有無⑧直腸診による血便の有無⑧神経学的異常の有無⑨全身の筋萎縮の有無など、系統的に診察する。

## 診断の進め方

体重減少患者における随伴する臨床所見に基づいた臨床検査のオーダーの仕方、そして、そこから導かれる診断を**表 2** に示す。

**A. 基本的検査**

医療面接や身体診察で異常所見を認めた患者には、

**表 2　臨床所見・臨床検査からの体重減少患者の検査の進め方**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 食欲あり | 口渇、多飲、多尿 | 血糖↑、HbA1c ↑、血中ケトン体↑、尿中ケトン体（+） | | 糖尿病 |
| | 動悸、発汗過多 | fT3 ↑、fT4 ↑、TSH ↓、TRab（+）、TSab（+） | | 甲状腺機能亢進症（バセドウ病） |
| | 下痢 | 脂肪便（+）、消化吸収試験で異常所見 | | 吸収不良症候群 |
| 食欲なし | 噛めない | 歯科・口腔内診察 | | 歯科・口腔疾患 |
| | 味覚・嗅覚異常 | 医療面接における内服歴の聴取 | | 薬剤性 |
| | 嚥下障害 | その他の神経所見異常（構音障害など） | | 神経疾患（ALS など） |
| | 消化器症状 | 上部消化管内視鏡 | | 食道疾患（食道癌、食道アカラシァなど） |
| | | CBC、便潜血（+）、生化学検査、CEA ↑、CA19-9 ↑<br>上部・下部消化管内視鏡、腹部超音波、腹部 CT | | 消化管、肝胆膵疾患、悪性腫瘍 |
| | | ACTH ↑、コルチゾール↓ | | アジソン病 |
| | | ACTH ↓、コルチゾール↓、TSH ↓、fT3 ↓、fT4 ↓ | | 下垂体機能低下症 |
| | | カルシウム↑ | intact PTH ↑ | 原発性副甲状腺機能亢進症 |
| | | | PTHrP ↑ | 悪性腫瘍 |
| | 頭痛、血圧上昇 | 尿中メタネフリン、ノルメタネフリン↑、腹部 CT、MIBG シンチ | | 褐色細胞腫 |
| | 呼吸困難・全身倦怠感 | 胸部 X 線、胸部 CT、呼吸機能検査、血液ガス分析析 | | 呼吸器疾患（肺結核、COPD） |
| | | 胸部 X 線、心臓超音波、BNP、NT-proBNP、血液ガス分析 | | 心不全 |
| | 発熱 | UN ↑、Crea ↑、血液ガス分析（尿毒症） | | 腎不全 |
| | | 赤沈、CRP、CBC、生化学検査、自己抗体（+） | | 膠原病 |
| | | 赤沈、CRP、CBC、生化学検査、細菌検査、抗 HIV 抗体（+） | | 感染症（HIV 感染、結核など） |
| | | 赤沈、CRP、CBC、生化学検査、CT、PET | | 悪性腫瘍（悪性リンパ腫など） |
| | 認知機能障害・<br>神経学的異常 | 知能評価スケール、筋電図、神経伝導速度、頭部 MRI | | 神経疾患（認知症、ALS など） |
| | 抑うつ気分、不眠、不安 | | | 抑うつ状態 |
| | 妄想 | | | 統合失調症など |
| | 食行動異常、無月経 | BMI ↓、LH ↑、FSH ↑、low T3 症候群 | | 神経性食欲不振症 |
| | アルコール多飲 | AST ↑、ALT ↑、γ-GT ↑、ビタミン B1 ↓ | | アルコール中毒 |
| | 加齢 | 握力↓、ADL ↓、歩行速度↓ | | サルコペニア、フレイル |
| | 経済的困窮、社会的孤立 | | | 社会的・経済的背景に基づく体重減少 |

その疑われる疾患の確定診断のための検査を行う。医療面接・身体診察で原因が特定できなかった場合、基本的検査を行う。血算（CBC）、生化学スクリーニング検査、甲状腺ホルモン、TSH、尿検査（一般および沈査）、便潜血、赤沈、CRP、胸部 X 線撮影などを施行する。以上の検査で異常を認めた場合は、さらに確定診断に至るための検査を追加する。

体重減少の重症度を把握するために、栄養状態の評価は重要である。その際、予後推定栄養指数（prognostic nutritional index; PNI）は有用である。特に、小野寺の PNI は良く用いられている。小野寺 PNI ＝ 10 ×血清アルブミン値（g/dL）＋ 0.005 ×末梢総リンパ球数（/μL）[10]。進行消化器癌がんにおいては、PNI が 40 以下の低栄養状態の場合、切除・吻合が禁忌と判定される。また、Bouillanne らが高齢者向けに改良した栄養リスク指標である Geriatric Nutritional Risk Index（GNRI）は、血清アルブミン値、現体重，理想体重のみで算出でき、急性期患者、血液透析患者、心不全患者などにおいて予後予測能が評価されている [11]。GNRI ＝ 14.89 ×血清アルブミン値（g/dL）＋ 41.7 ×現体重（kg）/ 標準体重（kg）。GNRI は 98 以上で栄養状態リスク無し、92 ～ 98 で軽度、82 ～ 92 で中等度、82 未満で重度の栄養状態リスクと判定される。

赤沈、CBC、アルブミン、総蛋白、AST、ALT、ALP、γGT、LD は、体重減少の患者で悪性腫瘍の発見に有用であることが確認されている検査で、これらの血液検査のどれか一つでも異常があるときを陽性とすると、悪性腫瘍の存在に対する感度は 95%、特異度は 35% であると報告されている [5]。このため、これらの基本的な検査で全て異常を認めない場合には悪性腫瘍が存在する可能性は低いと考えてよい。別の観察研究は、80 歳以上、白血球＞ 12,000 /mm³、血清アルブミン＜ 3.5 g/dL、ALP ＞ 300 U/L、LD ＞ 500 U/L が悪性疾患の存在を予測するのに有用であり、これらのパラメーターを用いた予測式により作成した ROC 曲線の AUC は 0.90（95% CI: 0.88-0.92）であった [12]。なお体重減少の原因検索としての腫瘍マーカー測定の有用性に関しては、現時点では結論が出ていない。

**B．確定診断の進め方**

医療面接、身体診察、基本的検査の結果に基づいて確定診断に至るための検査計画を立てる。TSH の低値、甲状腺ホルモンの高値を認めれば、TSH レセプター抗体、または TSH 刺激性レセプター抗体、甲状腺エコーなどの検査を追加しバセドウ病の確定診断を行う。高血糖を認めれば HbA1c、血清 C- ペプチド、尿中ケトン体、抗 GAD 抗体などの検査を追加し、糖尿病の確定診断とともにインスリン治療の必要性の有無を迅速に判断する。消化器疾患や悪性腫瘍が疑われれば、上部消化管内視鏡、下部消化管内視鏡、腹部超音波検査、CT 検査を行う。医療面接、身体診察、基本的血液検査、胸部 X 線、腹部超音波検査などを組み合わせた診断で、いずれかに異常を認めたときを陽性とすると、器質的疾患を検出する感度は 96%、特異度は 52% であると報告されている [7]。ただし、以上のような検査でも原因が特定できないケースを日常臨床において経験する。全身状態の悪化、体重減少、臓器障害が進行性である場合は、保険診療では認められていないが、PET（Positron Emission Tomography, 陽電子放出断層撮影）の施行を考慮しても良いかと考える。

## 入院か外来かの判断

原則的には外来通院でも良いが、患者の全身状態、体重減少の速度、合併する臓器障害の重症度、検査の進行状況を勘案し入院か外来かを適切に判断する。

悪性腫瘍が疑われ消耗が激しい場合や重症感染症が疑われる場合は入院とし診断・治療を行う。肺結核などが疑われる場合には、専門施設への入院が必要となるため注意を要する。また、高齢者で家族のサポート体制が不十分な場合は、社会的な要因により入院精査する必要が生じる場合がある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

通常の内科系専門診療科へのコンサルテーションだけではなく、疑われる疾患に応じてさまざまな診療科・職種へのコ ンサルテーションが有用である。精神心理的な問題が疑われれば精神神経科・心療内科、咀嚼に問題があれば歯科・口腔外科・言語聴覚士（ST）へコンサルトする。栄養士への栄養摂取状況評価や栄養指導の依頼、薬剤性体重減少のケースにおける薬剤師への被疑薬同定・薬剤指導の依頼は、体重減少の診断・治療に非常に有用である。また、家庭環境や社会的背景に問題があるようなケースに対してはソーシャルワーカーなどにコンサルトする。体重減少の診察・マネージメントには集学的なケアが重要である。

## 経過観察に必要な検査

体重減少の原因が発見されれば、その疾患に応じてその後の診療計画を立てる。原因検索を進めても体重減少の原因が不明の場合は、体重減少の進行度によるが 1 ～ 6 ヵ月後に再評価する。初診時の問診、身体診察、基本的検査で異常を認めなければ、むやみに侵襲的検査を追加せず、慎重に経過観察することが重要である。

## 参考文献

1）Bistrian BR. Nutritional Assessment. In: Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia, PA: Saunders.
2）Alibhai SMH, Greenwood C, Payette H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. CMAJ 2005; 172(6): 773-80.
3）荒井秀典 . フレイルの意義 . 日老医誌 2014; 51(6): 497-501.
4）Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Reasons for intentional weight loss, unintentional weight loss, and mortality in older men. Arch Intern Med 2005; 165(9): 1035-40.
5）Hernandez JL, Riancho JA, Matorras P, et al. Clinical evaluation for cancer in patients with involuntary weight loss without specific symptoms. Am J Med 2003; 114(8): 631-7.
6）Gaddey HL, Holder K. Unintentional weight loss in older adults. Am Fam Physician 2014; 89(9): 718-22.
7）Marton KI, Sox HC Jr, Krupp JR. Involuntary weight loss: Diagnostic and prognostic significance. Ann Intern Med 1981; 95(5): 568-74.
8）Metalidis C, Knockaert DC, Bobbaers H, et al. Involuntary weight loss. Does a negative baseline evaluation provide adequate reassurance? Eur J Intern Med 2008; 19(5): 345-9.
9）Bilbao-Garay J, Barba R, Losa-García JE, et al. Assessing clinical probability of organic disease in patients with involuntary weight loss: a simple score. Eur J Intern Med 2002; 13(4): 240-5.
10）小野寺時夫 . 進行消化器癌に対する抗癌療法と栄養指標. JJPEN 1986; 8：167–74.
11）Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. Am J Clin Nutr 2005; 82(4): 777-83
12）Hernández JL, Matorras P, Riancho JA, et al. Involuntary weight loss without specific symptoms: a clinical prediction score for malignant neoplasm. QJM. 2003; 96(9): 649-55.

# 肥　　満

**要　旨**

**「肥満」とは体格を表わす言葉で病気そのものを意味しない。一方、「肥満症」は病気であり、2000年に日本肥満学会は、肥満症を「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態」と定義した[1]。日本ではBMI（Body Mass Index）25 kg/m² 以上で肥満とされる。しかし、体重が多くても筋肉が多く体脂肪が少なければ異常は少なく、BMI が 25 kg/m² 未満でも内臓脂肪が多ければ肥満症と同じ病態をとる。**

**肥満症における代謝・心血管系合併症には体脂肪の分布が重要で、内臓脂肪の過剰な蓄積が主因となっている。そして内臓脂肪蓄積に加え、耐糖能障害、脂質異常、血圧高値を有する動脈硬化易発症病態であるメタボリックシンドロームの診断基準が 2005 年に発表された[2]。この診断基準で、BMI ではなくウエスト周囲長が基準となっているのは、体重ではなく内臓脂肪蓄積が基盤となり、その上にリスクの集積する病態が心血管イベント発症に重要であることを示している[3]。**

**食事・運動療法による体重減少で、肥満に起因する比較的軽度な異常は早期に改善される。従って、いきなり BMI 25 kg/m² を目標とせず、体重あるいはウエスト周囲長の 3%以上の減少を 3 ～ 6 ヵ月間での目標とし、その達成について経時的に確認することが重要である。**

**キーワード**　肥満、肥満症、メタボリックシンドローム、内臓脂肪、アディポネクチン

## はじめに

食生活の欧米化が早く、男女とも肥満の頻度が日本一となった沖縄県では、それまで上位であった男性の平均寿命が 2000 年に一気に 26 位に下がるというショッキングな事態となった。肥満の増加は、中年以降の女性と、すべての年齢層の男性で全国的に起こっており、放置すれば心血管イベント発症の増加と若年齢化が進む恐れがある。そのため、特定健診・特定保健指導の制度では、腹囲の測定を必須項目とし、心血管イベント発症予防を大きな目的としている。また、2016 年の肥満症診療ガイドラインから、**図 1** に示すように高度肥満症を治療方針の上で区別した。

## 肥満症の臨床症状

肥満によって発症し得る病態を**表 1** に示す。この様な健康障害を有する人は、食事・運動療法による減量によって大きなメリットを受ける可能性がある。自覚症状を有するのは既に合併症がかなり進行しているか、心血管疾患を発症した場合である。全く臨床症状のない、いわゆる小太りの中高年を、肥満に起因するさまざまな疾病から守ることが重要である。

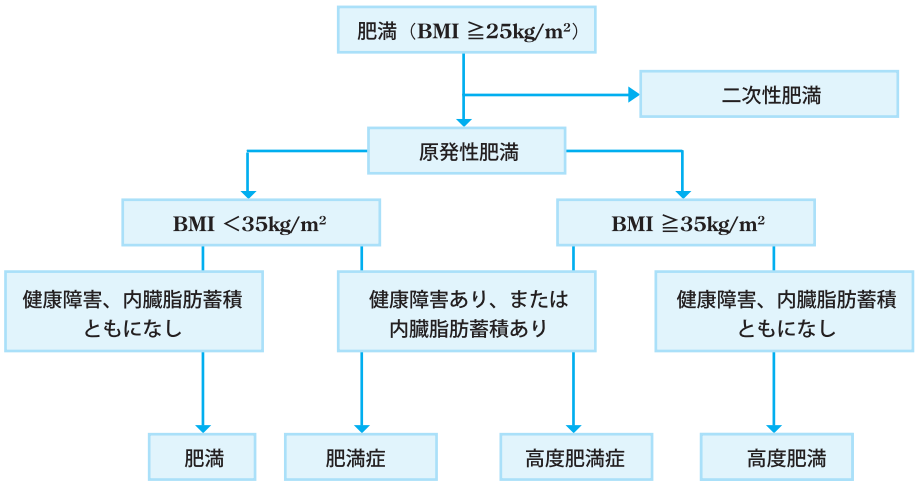



**図 1　肥満症診断のフローチャート（文献 3 より一部改変）**

**表 1　肥満に起因ないし関連し、減量を要する健康障害**

| |
|---|
| **1. 肥満症の診断基準に必須な健康障害** |
| 1) 耐糖能障害（2 型糖尿病・耐糖能異常など） |
| 2) 脂質異常症 |
| 3) 高血圧 |
| 4) 高尿酸血症・痛風 |
| 5) 冠動脈疾患：心筋梗塞・狭心症 |
| 6) 脳梗塞：脳血栓症・一過性脳虚血発作（TIA） |
| 7) 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD） |
| 8) 月経異常・不妊 |
| 9) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）・肥満低換気症候群 |
| 10) 運動器疾患：変形性関節症（膝、股関節）・変形性脊椎症、手指の変形性関節症 |
| 11) 肥満関連腎臓病 |
| **2. 診断基準には含めないが、肥満に関連する疾患** |
| 1) 悪性疾患：大腸がん、食道がん（腺がん）、子宮体がん、膵臓がん、腎臓がん、乳がん、肝臓がん |
| 2) 良性疾患：胆石症、静脈血栓症・肺塞栓症、気管支喘息、皮膚疾患、男性不妊、胃食道逆流症、精神疾患 |
| **3. 高度肥満症の注意すべき健康障害** |
| 1) 心不全 |
| 2) 呼吸不全 |
| 3) 静脈血栓 |
| 4) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS） |
| 5) 肥満低換気症候群 |
| 6) 運動器疾患 |

## 確定診断に要する検査

肥満症診断のフローチャートを図 1 に、肥満における内臓脂肪型肥満の判定手順を図 2 に示す。BMI= 体重（kg）÷身長（m）$^2$ が 25 以上であれば肥満となる。病態が明らかな内分泌性、遺伝性、視床下部性などの二次性肥満は、その基盤となる病態の治療を行う。大部分は病因が不明の原発性肥満であり、表 1 の健康障害を有する場合と、健康障害を有さなくとも図 2 の手順で内臓脂肪型肥満と判断されれば、肥満症と診断される。

## 特徴的な検査

内臓脂肪型肥満の確定診断には CT 検査が必要であるが、被爆の問題があり、生体インピーダンス法や MRI を用いた内臓脂肪面積の測定法が開発されている[4]。

肥満の程度が比較的軽くとも、脂肪細胞の質的異常によって代謝・心血管系合併症が発症することが明らかとなっている[5]。内臓脂肪組織の過剰蓄積が生じると、脂肪組織からの生理活性物質の分泌異常が生じる。アディポネクチンは抗動脈硬化・抗糖尿病作用を有する脂肪細胞由来の分泌蛋白であるが、肥満症においてその血中濃度は低下する。一方、血栓促進性に働くプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター 1 や、炎症マーカーでもある高感度 C 反応蛋白、腫瘍壊死因子、インターロイキン 6 などは肥満症で増加する。将来的には、これらの因子が保険適応となって肥満症のリスク評価のために測定できるようになることが期待される。

## 入院治療か外来治療かの判断

肥満症は、合併症に入院の必要がなければ、基本的に外来で食事・運動による治療を行う。以前には超低カロリー食を用いた治療が、入院で盛んに行われたが、非常に高率に体重のリバウンドを招くため、現在では行われない。

BMI 35 以上の高度肥満では、二次性肥満の鑑別が必要である。健康障害や内臓脂肪蓄積を合併する高度肥満症では、心不全や腎不全の急速な増悪や、肺塞栓症などの致死的な合併症にも注意する必要があり、精神的問題を有する場合も多い。減量目標を 3% 以上ではなく 5 ～ 10% とし、内科だけでなく精神科とも連携をとり薬物療法を行う場合もある。内科治療で有意な体重減少および肥満関連健康障害の改善が認められない高度肥満症は、減量を主目的とする外科手術の適応となる。

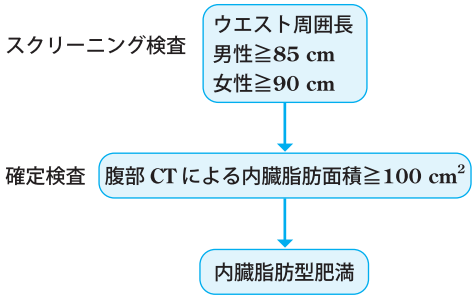



**図 2　肥満における内臓脂肪型肥満の判定手順（文献 3）**

## 肥満合併症の考え方 [4)]

**A. 耐糖能障害（2 型糖尿病・耐糖能異常など）**

2 型糖尿病の発症予防に関する研究で、体重に介入した成績が効果的であり、体重 1 kg の減少で 16% の糖尿病発症リスクが減少し、ビグアナイド薬との比較でも減量がより有効であったと報告されている。耐糖能障害を有する患者で、BMI 25 kg/m² 以上は減量すべきであり、3 ～ 5% の減量で HbA1c は 0.6 ～ 0.9% 改善する。

**B. 脂質異常症**

内臓脂肪量は、血清中性脂肪値（TG）とは正の、HDL-C とは負の相関を示すが、LDL-C とは相関が弱いか相関しないという報告が多い。減量は TG を低下させ、HDL-C を上昇させるが、LDL-C を低下させるためにはコレステロールの多い食品の摂取を制限することがより重要である。動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおいても、メタボリックシンドロームは LDL-C とは独立した重要で危険な病態であると明記されている。

**C. 高血圧**

国民栄養調査において、肥満者では非肥満者に比し高血圧の頻度が 2 ～ 3 倍であることが報告されている。さらに BMI で補正しても、ウエスト周囲長が有意な高血圧進展因子であることも報告されている。大規模臨床研究のメタアナリシスでは 4 ～ 5 kg の減量で有意な降圧が報告されており、心血管疾患の予防に非常に重要である。

**D. 高尿酸血症・痛風**

内臓脂肪を減少させることは尿酸の産生低下と排泄促進につながるが、急激な減量では一時的に尿酸値が上昇する。ゆっくりとした減量をすすめると共に、減量を頑張ったことは認めて、患者のモチベーションを下げないように注意が必要である。

**E. 冠動脈疾患**

心筋梗塞一次予防においてメタボリックシンドロームが重要であるが、二次予防に関するガイドラインにおいても BMI 18.5 ～ 24.9 の範囲を保つことが推奨されている。

**F. 脳梗塞**

脳梗塞一次予防においてウエスト周囲長が BMI よりリスク指標となる。しかし、二次予防においては、減量が再発予防につながるというエビデンスはない。

**G. 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）**

肝臓の脂肪蓄積は、内臓脂肪蓄積と相関する。BMI 25 kg/m² 以上の NAFLD では減量により組織学的に有意な改善が報告されている。

**H. 月経異常・不妊**

肥満でも「やせ」でも月経異常を伴いやすく、生殖機能で妥当な BMI は 22 ～ 23 kg/m² と報告されている。肥満では、正常体重に到達しなくとも 10% 未満の減量で月経異常の回復に効果が認められたと報告されている。

**I. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）**

肥満は OSAS の危険因子であり、OSAS は冠動脈疾患発症に寄与する。従って、減量によって相乗的効果が得られると考えられる。無呼吸低呼吸指数は、10 ～ 15% の減量で、約 50% 低下したと報告されている。

**J. 運動器疾患**

変形性関節症、変形性脊椎症のいずれに対しても減量は効果があると報告されている。ただし、筋肉量を減らさないため、運動療法を組み合わせることが重要である。

専門医にコンサルテーションするポイント

前述した様に、BMI 35 kg/m² 以上の高度肥満症は日本肥満学会の認定する専門医にコンサルテーションすべきである。一般的には食事・運動療法による体重減少で、肥満に起因する比較的軽度な異常は、早期に改善される。従って、体重あるいはウエスト周囲長の 3 % 以上の減少を 3 ～ 6 ヵ月間での目標とし、その達成について経時的に確認することが重要である。

### 参考文献


1) 肥満症の診断基準および内臓脂肪型肥満の診断基準 . 肥満研究 2000; 6: 18-28.
2) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準 . 日本内科学会雑誌 2005; 94: 188-203.
3) 日本肥満学会編：肥満症診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス出版 .
4) 日本肥満学会編：肥満症診断基準 2011. 肥満研究 2011; 17: 1-75.
5) Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 29-33.

# けいれん、運動麻痺・筋力低下

**要　旨**

**「けいれん」は不随意の筋収縮であり、逆に「運動麻痺・筋力低下」は、筋肉が正常の力を出せず、正常に収縮しない状態である。急性発症時は、病態の可逆性を判断し、迅速に診断、検査を行い対処する必要がある。一般臨床医は、詳細な病歴聴取と簡単な神経学的所見で障害部位の特定ができることを知り、上位運動ニューロン、下位運動ニューロン、神経筋接合部、筋障害のいずれかを的確に判断することが重要である。スクリーニング検査で特定できる代謝障害、電解質異常、内分泌異常による症状は、その特徴を捉え、見逃さないようにして検査を行い、さらに特異的な検査で確定診断を行う。急性期脳梗塞によるけいれん・麻痺では、組織プラスミノーゲンアクチベータ静注療法の適応となることがあるため、脳神経内科医への迅速なコンサルテーションが必要となる。脳血管障害、脊椎疾患、神経圧迫性病変などの頻度の多い疾患や、髄膜炎・脳炎、代謝異常、横紋筋融解症、ギランバレー症候群など急速に重症化する可能性のある疾患について、見逃さないように注意することが必要である。急性期対応の後は、詳細な血液検査・画像診断、神経生理学的検査を用いて確定診断を行う。**

**キーワード**　てんかん、運動ニューロン、救急処置、代謝異常、電気生理学的検査

「けいれん」は、seizure と言われる脳神経細胞の過剰興奮によるてんかん性けいれんと、cramp や spasm と呼ばれる末梢神経・筋が収縮するものに大別される。Seizure は人口の 5 ～ 10% に生じる頻度の高い症候である。「運動麻痺：motor paralysis」は筋活動を支配する大脳から筋肉までの上位・下位運動ニューロンの障害により筋脱力をきたすことで、「筋力低下：muscular weakness」の場合は錐体路運動神経に加え筋自体の障害による脱力も含む。「けいれん」と「運動麻痺・筋力低下」は、相反する運動症状であるが、共に筋収縮に異常をきたす重要な徴候であり、てんかん発作後の Tod 麻痺や運動ニューロン疾患で cramp が起こる場合など、同一疾患で両症候が共存することもあるので注意が必要である。症候の性質を理解して診察にあたることで、迅速な診断と治療を行うことができる。共に頻度は高く原因疾患も多彩であるが、本稿では重要な疾患を見逃さないように、病歴聴取、診察のポイントから迅速な検査による鑑別に重点をおいて述べる。

急性のけいれん・運動麻痺で来院する患者は、救急搬送される場合も多く、そのような場合には 1 次救命処置が必要となり、迅速な診断、検査、治療の流れを把握しておく必要がある。また、症候が突発すると事故や外傷を伴いやすいため、原因究明と的確な再発予防が要求される。

## 外来で疑ったとき

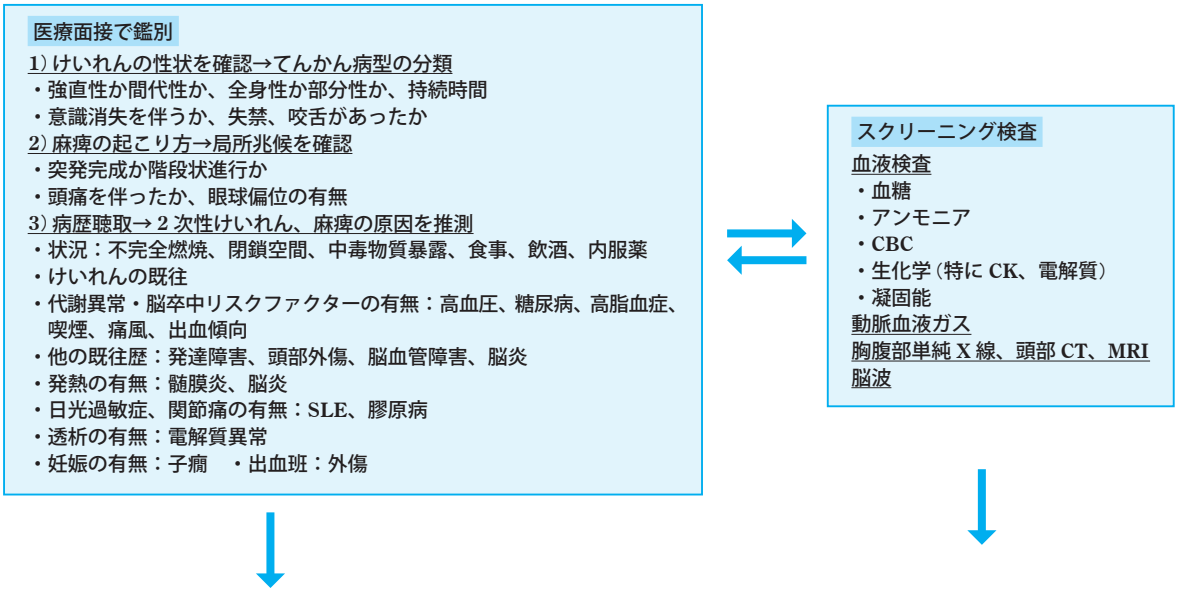
### A. 医療面接のポイント

けいれんは来院時に消失していることも多く、原因を突き止めるためには発作時の詳細な聞き取りが必要である。意識障害を伴う場合には、けいれんの目撃者から状況について聴取する。脳神経細胞の過剰な興奮をけいれんの原因と考えた場合、くも膜下出血、脳内出血、脳虚血、外傷、脳炎、代謝異常、薬剤性、アルコールや非合法薬物、などの原因を鑑別するため、図 1 のような項目について確認する。妊娠があれば、脳圧亢進による子癇や可逆性脳血管攣縮症候群を念頭におく。けいれんの性状は勿論であるが、過去に同じようなけいれんがあったかどうか必ず確認する。ヒステリーや過喚気症候群は比較的頻度が高いので、精神的背景の有無をチェックする。動悸、胸苦、気分不快、発汗に続いて意識消失が起こった場合には、迷走神経反射性失神の可能性が高い。高齢者のけいれんでは、脳血管障害が半数の原因を占め、脳血管障害や認知症をベースとした症候性てんかんが多い。

運動麻痺・筋力低下は、図 2 のように麻痺のタイプと分布を詳細に聴取することで、ある程度の障害部位や疾患まで辿り着くことが可能である。まれな疾患を診断しようと思わず、脳血管障害、脊椎疾患、圧迫性病変などの頻度の多い疾患や、脳炎、代謝異常（肝性脳症、電解質異常、低血糖など）、横紋筋融解症、ギランバレー症候群（Gullain-Barré 症候群：GBS）など見逃すと急速に重症化する可能性のある疾患については、起こりうる症状の有無について必ず聴取を行う。ボツリヌス中毒やフグ毒など神経筋接合部を遮断して麻痺を生じるような疾患、または薬剤性のものは生命の危険を伴うため、食事内容、服薬内容は必ず聴取する。

### B. 身体所見のポイント

けいれんの診察では、図 3 のような疾患を念頭に置いて所見をとる。真性（特発性）てんかんの場合、来院時には発作がおさまり身体所見を伴わないことが多い。




| 身体所見 | 予想される疾患 | スクリーニング検査 | 詳細な検査 |
|---|---|---|---|
| ・発熱 | 熱性けいれん、脳炎、髄膜炎 | CBC、CRP、血沈 | 髄液検査、MRI |
| ・顔面紅潮 | CO中毒、薬物中毒、アルコール | 動脈血液ガス | 薬物濃度 |
| ・精神状態 | ヒステリー、過換気症候群 | 動脈血液ガス | |
| ・羽ばたき振戦 | 代謝性脳症 | アンモニア、電解質、血糖、生化学 | 脳波 |
| ・肝脾腫の有無 | 肝性脳症 | アンモニア | 脳波 |
| ・不整脈、徐脈の有無 | Adams-Stokes発作、心原性脳塞栓、甲状腺疾患 | 心電図 | 甲状腺ホルモン、ホルター心電図、心エコー |
| ・皮下出血 | 出血傾向（TTP、DIC） | CBC（血小板）、FDP | ADAMTS-13 |
| ・蝶形紅斑、関節痛、ぶどう膜炎、口内アフタ | SLE、ベーチェット病 | 血沈、CRP | 補体価、抗核抗体、抗dsDNA抗体 |
| ・母斑症の有無 | てんかん | CT、MRI | 脳波 |
| ・眼底乳頭浮腫 | 子癇、可逆性脳血管攣縮症候群 | | |
| ・脳局所徴候 | 脳卒中 | | |
| ・髄膜刺激徴候 | 髄膜炎 | CBC、CRP | 髄液検査 |
| ・四肢対称の脱力 | 代謝異常 | 生化学、電解質 | |
| ・限局性筋けいれん | 筋クランプ、末梢神経障害 | 電解質、生化学 | 神経伝導速度、筋電図 |

**図1　外来診断に必要な医療面接・所見と検査**

焦点のあるてんかんの場合は、Todd麻痺というてんかん後麻痺の残存を確認する。症候性てんかんを疑う場合は、発作の元となる神経局所徴候の有無を確認する。肝性脳症を疑う場合は肝腫大の有無や羽ばたき振戦の有無を、Adams-Stokes症候群であれば脈拍数や不整脈の有無を確認する。膠原病の中でも全身性エリテマトーデス（SLE）はけいれん発作を高率に生じるため、頬部紅斑（蝶形紅斑）、関節痛、日光過敏などが存在しないか確認する。破傷風では顔面・咬筋の緊張で生じる痙笑、牙関緊急（開口障害）が早期から生じるので見逃さない。若年女性で精神症状を伴うような場合には、卵巣奇形腫に関連する抗NMDA受容体脳炎も鑑別に挙がる。

運動麻痺の場合、病歴聴取から得られた障害の分布を、実際に徒手筋力テスト（MMT: Manual Muscle Test）と深部腱反射の異常を合わせて確認する。意識障害でテストできない場合は、ドロップテスト（手であれば、挙上位から落下させて麻痺側が早く落下する）で麻痺を評価する。下肢近位筋・腰帯筋障害を疑えば、しゃがみ立ちにより Gowers 徴候（登はん性起立）の有無を試験し、遠位筋であれば、尖足の有無や筋萎縮を観察する。**表1**のように、筋力低下・麻痺が上位運動ニューロン障害であるのか、下位運動ニューロン障害であるのか、または神経筋接合部障害、筋障害であるのかを確実に分類することで、理論的に診断に辿り着くことができる。上位運動ニューロン障害であれば**表2**-1）、下位運動ニューロン障害であれば、**表2**の2）～4）、神経筋接合部障害であれば**表2**-5）、筋障害であれば**表2**-6）からさらに疾患を鑑別する。他の特徴的な症状として、重症筋無力症の筋力の日内変動（夕方に増悪）、易疲労性や多発性筋炎・皮膚筋炎の筋痛・筋把握痛は逃さずチェックする。

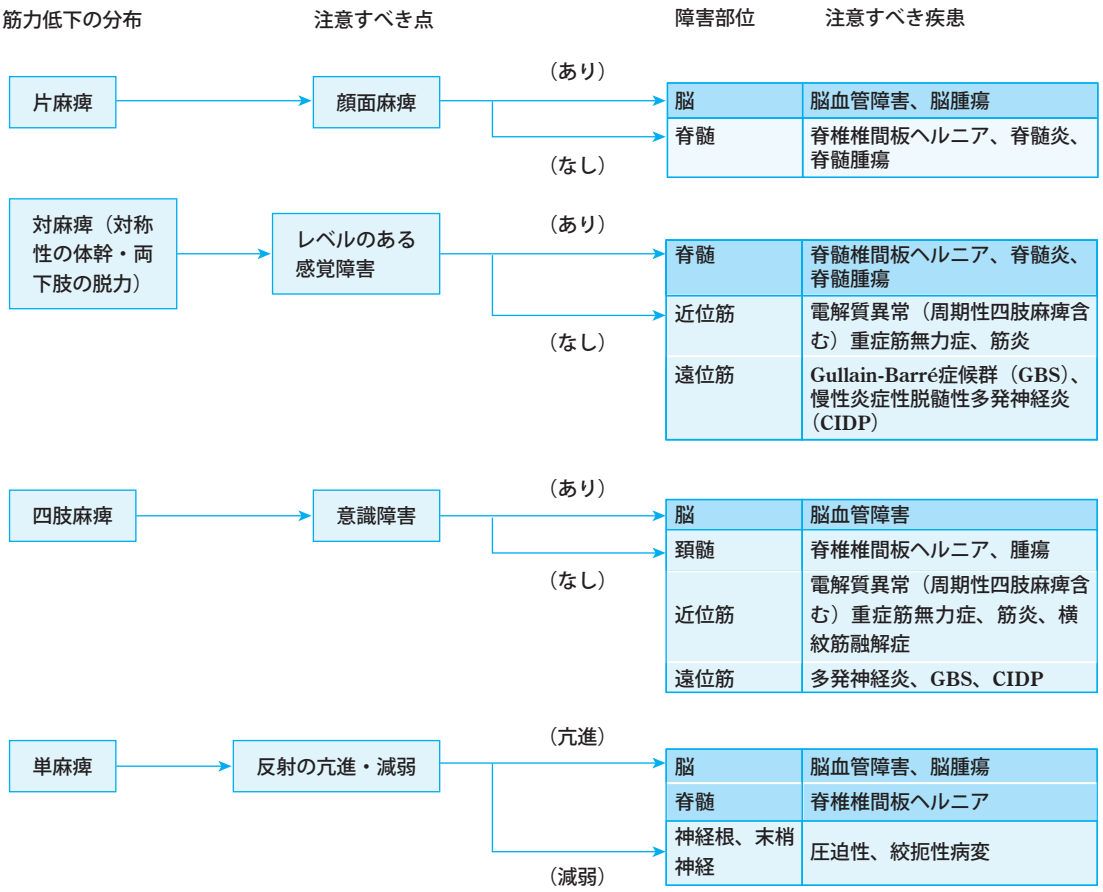



**図 2　麻痺のタイプからみた鑑別診断**

## 診断の進め方

**A. 基本的検査（図 1）**

けいれん、運動麻痺・筋力低下のどちらも、医療面接、身体所見により、あらかじめ診断を絞り込む。

けいれんの場合、脳局所の異常のみならず、全身の異常から 2 次性にけいれん発作が生じるので、基本的検査は必須である。CBC、生化学スクリーニング検査、ECG を行う。代謝性脳症（高アンモニア、高血糖、腎不全など）、電解質異常、テタニー（低 Ca 血症）、Adams-Stokes 症候群は、この時点で確定診断できる。

運動麻痺・筋力低下で、炎症性疾患、膠原病を疑った場合は、血沈、CRP 値の異常を確認する。筋障害を疑い、必ず筋由来酵素である血清 CK 値（およびアルドラーゼ）は確認する。心原性脳塞栓が疑われるときは、その原因となる心房細動などの異常が ECG でわかる。腫瘍の存在が疑われる場合は、局所の X 線撮影、腫瘍マーカーが診断の助けとなる。Lambert-Eaton 症候群であれば、肺小細胞癌を疑い胸部 X 線撮影および CT を行う。

**B. 確定診断の進めかた**

診察所見、基本的検査により除外診断を行い、疾患をある程度絞った後に鑑別診断に必要な検査を行う（図 3：けいれん、表 2：運動麻痺・筋脱力）。さらに特異的に確定診断ができる検査は有用である（表 3）。頭蓋内、脊髄の器質的疾患に関しては、頭部 CT・MRI で確定できることも多いが、診断過程で障害部位をある程度特定して、的確な領域の画像診断を行なわないと正確な診断に至らないことがあるので注意が必要である。中枢神経の炎症性疾患では、髄液検査がファーストチョイスで、髄膜炎は細胞数、蛋白濃度、糖濃度などを評価して原因を推定し治療にあたる。塗沫・培養検査で起炎菌を同定し、悪性疾患を疑えば細胞診を提出する。脱髄疾患では、IgG 増加（IgG index 上昇）やオリゴクローナル IgG バンドが診断に有用である。髄液の蛋白細胞解離はギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎の重要な所見である。造影 MRI により炎症や腫瘍の造影効果の確認が必要となることもある。下位運動ニューロン以下の障害では、電気生理学的検査が確定診断に重要である。末梢神経障害であれば、神経伝導速度で障害部位と性状（軸索障害、脱髄）を特定できる。神経筋接合部障害（重症筋無力症や Lambert-Eaton 症候群）では反復誘発筋電図が確定診断に必須である。筋力低下が神経原性の障害または筋原性の障害であるか鑑別するためには針筋電図が有用である。さらに詳細な筋疾患の鑑別のため筋生検

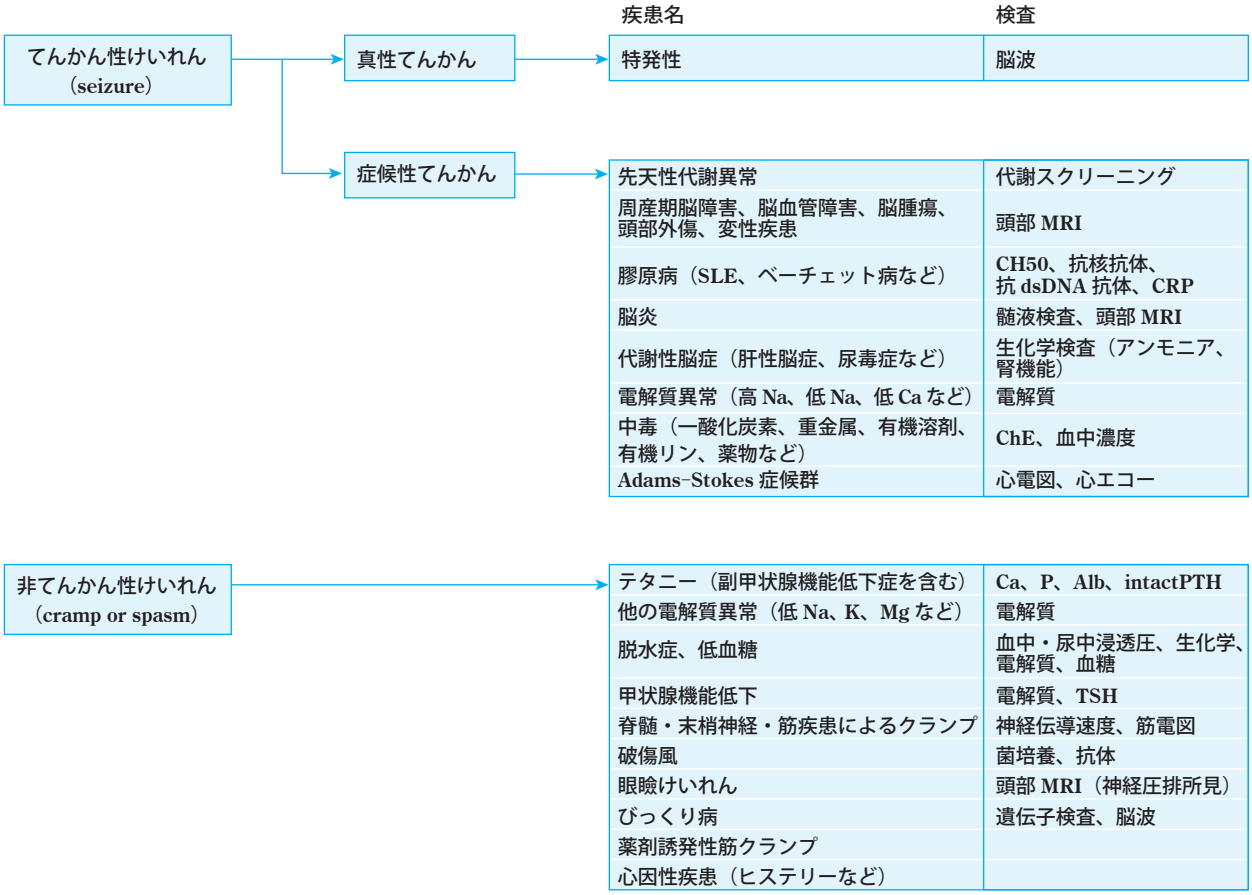



**図 3　けいれんの鑑別と検査**

**表 1　運動麻痺の身体診察による鑑別（ファーストステップ）**

| | 上位運動ニューロン障害 | 下位運動ニューロン障害 | 神経筋接合部 | 筋障害 |
|---|---|---|---|---|
| 筋萎縮 | (−) | (+) | (−) | (+) |
| 筋力低下部位 | 障害部位による局所性 | 遠位筋 | 近位筋 | 近位筋 |
| 筋緊張 | 亢進 | 低下 | 正常〜低下 | 正常〜低下 |
| 腱反射 | 亢進 | 低下〜消失 | 正常〜低下 | 低下 |
| 線維束攣縮 | (−) | (+) | (−) | (−) |
| Babinski 徴候 | (+) | (−) | (−) | (−) |

による病理診断を必要とすることもある。傍腫瘍症候群など、末梢神経の自己抗体が発症機序になっている場合には、特異的抗体の検出が診断に有用である。

## 入院か外来かの判断

入院が必要となる 2 つの場合に、1）緊急処置が必要、2）緊急性はないが、検査や治療のために入院が必要な場合がある。1）けいれん重積状態や意識障害を伴う運動麻痺など来院時に緊急処置を必要とする場合は、継続して入院の上、処置、治療が必要となることが多い。けいれん、運動麻痺が急性の脳・脊髄血管障害によるものであれば、入院治療となる。代謝障害や中毒が原因でけいれんや運動麻痺を生じた場合も原因を取り除かないと再発するため、入院して経過をみることになる。GBS の場合、対麻痺、四肢麻痺が進行する可能性があるため、入院治療が必要であり、脱髄疾患、MG、GBS、CIDP、筋炎、自己免疫性脳炎などの自己免疫介在性疾患では、急性増悪時に血漿交換なども必要となってくる。横紋筋融解症は筋融解によるミオグロビン尿により腎不全を来し、生命の危険を伴う可能性があるため入院適応となる。神経疾患の場合には確定診断が困難なことも多く 2）のような入院が必要となることも多いが、特に筋生検を必要とする筋炎や高容量のステロイドを必要とするような

表２　障害部位別の運動麻痺・筋脱力を来たす疾患

| 障害部位 | 主な原因疾患 | 必要とする検査 |
|---|---|---|
| 1）上位運動ニューロン（脳・脊髄）障害 | 血管障害、外傷、脳腫瘍、炎症性疾患（脳炎、HAM など）、変性疾患（筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、脊髄空洞症など）、多発性硬化症、脊髄圧排性病変、ビタミン B12 欠乏症（亜急性連合性脊髄変性症） | 頭部・脊髄 CT、MRI、髄液検査、ビタミン B12 |
| 2）神経根障害 | 脊髄腫瘍、Gullain-Barré 症候群（GBS）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）、脱髄変形性脊椎症、後縦靭帯骨化症など | 脊髄 CT、MRI、GBS・CIDP は神経伝導速度、髄液検査 |
| 3）神経叢障害 | 腫瘍の進展、外傷、胸郭出口症候群 | 単純 X 線、CT |
| 4）末梢神経障害 | 1）絞扼性（手根管症候群など）、2）代謝性（糖尿病、アミロイドーシス）、3）中毒性（鉛）、4）遺伝性（Charcot-Marie-Tooth 病）、5）血管性（膠原病）、6）腫瘍（von Recklinghausen 病）、7）自己免疫性 | 神経伝導速度、針筋電図、遺伝子検索、自己抗体 |
| 5）神経筋接合部障害 | 重症筋無力症（MG）、Lambert-Eaton 症候群、ボツリヌス中毒 | 反復誘発筋電図、血清 Ach 受容体抗体、MuSK 抗体、電位依存性カルシウムチャネル抗体（VGCC 抗体） |
| 6）筋障害 | 筋ジストロフィー、ミトコンドリアミオパチー、筋炎（多発性筋炎・皮膚筋炎）、糖原病、周期性四肢麻痺、横紋筋融解症（アルコール、スタチン製剤など）、内分泌・代謝ミオパチー（甲状腺機能異常など） | 血清 CK、針筋電図 |

HAM：HTLV-I associated myelopathy
抗 MuSK 抗体：抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体（anti-muscle specific kinase antibody）

表３　確定診断に用いられる疾患特異性の高い検査

| 疾患 | | 検査名 |
|---|---|---|
| 中毒性疾患 | 有機リン中毒<br>鉛中毒<br>ボツリヌス中毒 | ChE<br>血中鉛、尿中δアミノレブリン酸<br>毒素検出、毒素遺伝子、菌培養同定 |
| 内分泌・代謝性疾患 | 肝性脳症<br>内分泌ミオパチー、周期性四肢麻痺<br>ミトコンドリア脳筋症 | アンモニア高値<br>甲状腺機能検査<br>乳酸・ピルビン酸比 |
| 膠原病 | SLE<br>多発性筋炎、皮膚筋炎 | 2 本鎖 DNA 抗体<br>Jo-1 抗体など |
| 炎症性疾患 | 抗 NMDA 受容体脳炎<br>視神経脊髄炎<br>HAM<br>ギランバレー症候群（GBS）、CIDP | 抗 NMDA 受容体抗体<br>抗アクアポリン 4 抗体<br>HTLV-I 抗体<br>抗ガングリオシド抗体 |
| 神経筋接合部疾患 | 重症筋無力症<br>Lambert-Eaton 症候群 | 抗 AchE 受容体抗体、MuSK 抗体<br>電位依存性カルシウムチャネル抗体（VGCC 抗体） |
| 末梢神経疾患 | Stiff-person 症候群など | 抗 GAD 抗体、抗 amphiphysin 抗体など |

GAD：グルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamate decarboxylase)

膠原病に合併する神経疾患の治療では入院が必要である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

緊急時の救命処置後は、けいれんや麻痺の継続治療については脳神経内科にコンサルテーションするのが適当である。特に、発症 4.5 時間以内の急性期脳梗塞の場合は、組織プラスミノゲンアクチベータ（tPA）静注療法の適応となる可能性があり、速やかに行う必要がある。脳出血の血腫量が多い場合は、手術適応について脳外科へのコンサルテーションが必要であるし、脊椎椎間板ヘルニアによる脊髄圧排症状の増悪期では、整形外科にコンサルテーションする時期を誤ってはならない。その他、一見けいれんや麻痺の原因とは推測できない疾患が潜在することがあるため注意して鑑別し、進行性の場合は即座に脳神経内科にコンサルトする。一方で、ヒステリーや転換性障害により神経症状を呈することもあり、精神科へのコンサルテーションが必要である。けいれんの中で、非てんかん性（図 3）に示されるような稀な疾患が疑われた場合は、脳神経内科にコンサルトする。膠原病、内分泌異常、肝不全などが原因の場合、各専門科へコンサルトする。また、脳卒中のリスクファクターをコントロールするため、栄養指導が必要である。リハビリテーションは、運動麻痺を来す全ての疾患に必要といっても過言でなく、発症早期から機能回復をめざして、リハビリテーション科へのコンサルテーションが望まれる。

## 経過観察に必要な検査

一度診断が確定すれば、詳しく高価な検査でフォローするのではなく、できるだけ疾患活動性を反映する安価

な検査を指標として用いることが重要である。けいれんでは、原因となる活動マーカーを生化学血液検査で行い、脳波と併用して疾患を経過観察する。抗てんかん薬を使用する場合は、血中薬物濃度をモニターしながら治療効果と副作用の判断材料とする。運動麻痺の経過観察に最も重要なのは神経学的所見の推移であり、再発時は緊急検査が必要であるが、炎症性疾患であればCRP、血沈などの炎症マーカー、筋疾患であればCKのような簡易検査を定期的にフォローして、MRIなどの画像検査や電気生理学的検査を数ヵ月～1年に1度の割合でフォローしていくのが一般的である。

## 参考文献


1) 福井次矢, 奈良信雄 編集. 内科診断学 第3版. 東京: 医学書院; 2015.
2) 福井次矢, 黒川清監修. ハリソン内科学 第4版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2017.
3) 平山恵造 監修. 臨床神経内科学改訂6版. 東京: 南山堂; 2016.
4) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会 編集. てんかん治療ガイドライン2010. 東京: 医学書院; 2010.
5) Beleza P. Acute symptomatic seizures: a clinically oriented review. Neurologist. 2012; 18(3): 109-19.

# ショック

**要　旨**

**酸素運搬の役割を担う循環は、酸素の運搬媒体の血液、血液を送り出すポンプの働きをする心臓、血液を臓器に適切に分配する血管、の 3 つの component から構成されている。これらの component のいずれか、または複合的に、生体の代償機構を超えて破綻すると、末梢組織の循環不全による組織酸素代謝失調を呈してショックとなり、やがて（多）臓器不全を呈する。ショックは発生機序や治療方針を考慮し、どの component が破綻しているかにより心原性、循環血液量減少性、血液分配異常性（血管運動性）、および閉塞・拘束性に分類（表 1）される。治療の初めには、治療の方向性が全く反対を向いている心原性と非心原性をまず鑑別する必要がある。各々の component を様々な（検査）指標を用いて評価し、適正な組織酸素代謝が得られるように各 component を是正する。また、通常の気圧下での動脈血酸素運搬量は、心拍出量、ヘモグロビン量、動脈血酸素飽和度の 3 因子により決定（表 2）されることから、どのショックにおいても酸素運搬量を適正に保つよう 3 因子の是正につとめる。また、近年ショックの診断治療は、各々学会等でのガイドラインが作成されていて、診断治療に当たっては各々を参照されたい。**

**キーワード**　Shock Index、動脈血酸素運搬量、混合静脈血酸素飽和度、乳酸値、中心静脈圧、APCOSVV

## 疑うべき臨床症状

ショックは初期症状を見逃さずにとらえて診断する。ショックでよく見られる血圧低下は循環不全がかなり進行している状態であり、決して初期症状ではないことを肝に銘じるべきである。循環不全の初期症状を見逃して血圧低下が進行し、循環不全の最終形としての profound shock に陥ってから治療を開始すると、必要以上の大量輸液やカテコラミンが必要となり、早期治療に比較して臓器不全の罹患率が高くなり、死亡率も高くなることから、血圧が低下する前にショックの前兆をとらえて治療を開始するのが原則である。

ショックを疑う臨床症状は、頻脈（または徐脈）、拡張期血圧の上昇または脈圧の狭小化、頻呼吸、冷汗、末梢冷感、時間尿量の減少などで、随伴する軽度不安や不穏などの意識の変調も重要である。ただし血液分布不均等性の場合には、末梢はあたたかく冷汗などは伴わない（進行した場合は心原性と同様の循環動態となる）。またショックの場合には、Capillary Refilling Time（CRT：毛細血管再充満時間）がよい指標になるが、寒冷刺激などに影響をうけて変化するため、検者の CRT と比較するなどして判断する必要がある。

## 確定診断に要する検査

一般的なショックの確定診断は、血圧低下や臓器血流の低下を反映した時間尿量の減少や、組織酸素代謝不全を反映した重炭酸値減少や乳酸値上昇を把握することで判断する。

循環血液量減少性ショックの確定診断は血圧、脈拍、時間尿量などバイタルサインと推定出血量で判断するが、ヘモグロビン値は出血直後は低下しない（全血が失

**表 1　循環構成要素とショックの分類および病態**

| Component | ショックの分類 | 病態 |
|---|---|---|
| 心臓 | 心原性 | 心筋梗塞、心筋症、心筋炎、重症弁膜症、不整脈、心室瘤、心室中隔穿孔、心筋挫傷など |
| 血液 | 循環血液量減少性 | 出血（外傷、消化管出血など）、熱傷、急性膵炎、熱中症、低体温、など |
| 血管 | 血液分布不均等（血管運動性） | 敗血症、脊髄損傷、アナフィラキシー、など |
| その他 | 閉塞性 | 心タンポナーデ、緊張性気胸、肺血栓塞栓症、など |

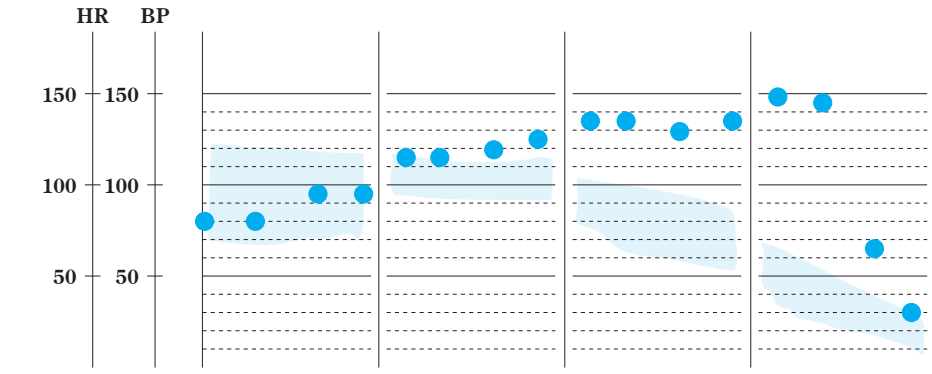
**表 2　動脈血酸素運搬量（$DO_2$）**

$DO_2 = C.O \times (0.0031 \times PaO_2 + 1.34 \times Hb \times SaO_2/100) \times 10(dL/L) \fallingdotseq C.O \times Hb \times SaO_2$

われるので濃度は変化しない）ため、出血でありながら超急性期にはヘモグロビン値は診断指標とはならない場合があり注意を要する。成人の場合 100 回 / min 以上の頻拍はおよそ 15% 以上の循環血液量減少で認められるが、血圧低下は 30% 以上の減少で初めて認められる兆候である（図 1）。ただし高齢者、β ブロッカー服用者、スポーツ心臓、脊髄損傷による神経原性ショックを伴う外傷では、頻拍とならない場合があり注意を要する。すなわち循環血液量減少性では、頻拍、拡張期圧の上昇、脈圧の狭小化などが見逃してはならない重要な初期症状であることを認識すべきである。心拍数と収縮期血圧で表わされるショックインデックス（表 3）は絶対的または相対的に減少した循環血液量を示し、ショックの重症度評価に簡便で有用である。

血液分布不均等性（血管運動性）ショックの敗血症性ショックでは、敗血症が感染症に伴う全身性炎症反応症候群と定義されることから、発熱、呼吸数、心拍数、白血球の情報が必要で、さらに治療方針決定に平均血圧、時間尿量、中心静脈圧、混合静脈血酸素飽和度などの情報を収集し診断・治療を行う[3]。メタ細動脈と呼ばれるシャント血管が拡張し末梢は温かくなるが、毛細血管は内皮細胞傷害や微小血栓で循環障害となり組織酸素代謝が失調する。酸素運搬量が適切になるように輸液・輸血やカテコラミンを使用するが、血管拡張により対的には循環血液量減少状態であるから、出血に準じショックインデックスを指標に循環を補正する。

アナフィラキシーショックでは、死亡原因の 70%は気道閉塞であり、循環不全に加えて上気道狭窄や呼吸困難などの初期症状を見逃さない。特に抗原暴露から発症まで短時間なほど重症化しやすいことから、アナフィラキシーが疑われる場合には気道狭窄に注意する。メディエーターのヒスタミンは半減期が短く 5 ～ 10 分でピークに達し 1 時間程度で正常値に戻ってしまうため、確定診断に測定する場合はトリプターゼが有用である。1 時間程度で出現し、5 ～ 6 時間血中に認められるが、保険適用は無い。アナフィラキシーは、2014 年に日本




| | Class I | Class II | Class III | Class IV |
|---|---|---|---|---|
| 出血量（mL） | ＜750 | 750～1,500 | 1,500 ～2,000 | ＞2,000 |
| 出血量（%循環血液） | ＜15% | 15～30% | 30～40% | ＞40% |
| 脈拍数（/min） | ＜100 | ＞100 | ＞120 | ＞140 または徐脈 |
| 血圧 | 不変 | 収縮期圧不変<br>拡張期圧↑ | 収縮気圧↓<br>拡張期圧↓ | 収縮気圧↓<br>拡張期圧↓ |
| 脈圧 | 不変または上昇 | 低下 | 低下 | 低下 |
| 呼吸数（/min） | 14～20 | 20～30 | 30～40 | ＞40 か無呼吸 |
| 意識レベル | 軽度の不安 | 不安 | 不安、不穏 | 不穏、無気力 |

**図 1　出血量と症状およびショックの重症度**

**表 3　ショックインデックス（Shock Index : S.I）と症状**

| S.I | 0.5～0.67 | 1.0 | 1.5 | 2.0～ |
|---|---|---|---|---|
| 心拍数（bpm） | 60～80 | 100 | 120 | 140 |
| 収縮期血圧（mmHg） | 120 | 100 | 80 | 70 |
| 出血量（%） | 0～10 | 10～30 | 30～50 | 50～ |

（ショックインデックス＝心拍数（bpm）／収縮期血圧（mmHg）で表わされ、インデックスに L（リットル）をつけた値が失われた循環血液量であるとされている。たとえば体重 50kg の出血性ショックの患者でショックインデックス 1 の場合、出血量は推定 1 L で、循環血液量 4 L（体重の 8%）の 25%を喪失していることを表わしている。S.I が 1.0 で中等症、1.5 以上は重症。

アレルギー学会から最新のガイドラインが発表され、臨床現場においても簡便に診断できるようになった[4]。

神経原性ショックは、四肢の麻痺を伴う外傷で血圧低下を認めるにもかかわらず、徐脈を呈している場合には、出血性ショックとあわせて同ショックを考える。ただし、頭部外傷などによる意識障害を伴う場合には診断が困難で、MRI などの画像診断を必要とする場合もある。持続勃起の所見は見られない場合もあり注意を要する。

心原性ショックは、呼吸困難や喘息様症状に加え、胸背部痛や起坐呼吸などの特有の症状から疑うが、呼吸器疾患との鑑別が必要である。胸部 X 線写真や心電図以外に、心エコー検査や迅速に測定可能であれば BNP が診断に有用である。左心室前負荷や心拍出量を持続モニターして循環管理する必要がある場合は、肺動脈カテーテル（PA カテーテルまたは Swan-Ganz カテーテル）を挿入する。近年、直接動脈圧の連続モニターで心拍出量、$ScvO_2$、Stroke Volume Variance（SVV）を検出可能なモニターが用いられている（Arterial-Pressure based Cardiac Output；APCO）。PA カテーテルに比べ侵襲性が低く連続的にモニター可能であり、ショックの管理に有用である。

ショックの診断のフローチャートを図 2 に示す。

## 入院治療か外来治療かの判断

ショックを呈している患者は原則として ICU またはそれに準じた重症患者管理病棟に入院して集中治療管理を行う。また、診断指針あるいは治療指針を示したガイドラインがいくつか報告されている。心原性ショックでは 2012 年の ESC ガイドライン[1]、2011 年日本循環器学会ガイドライン[2]、敗血症ショックは 2004 および 2013 年 SSC ガイドライン[3]、2003 年日本化学療法学会のガイドライン、アナフィラキシーショックでは 2014 年の日本アレルギー学会[4] および 2010 年の AHA ガイドライン[5]、外傷に伴う出血性ショックでは 1999 年 ACS のガイドライン、および 2008 年日本外傷学会の外傷初期診療ガイドライン[6]、2007 年ヨーロピアンガイドラインなどがあり、診断治療にあたっては各々を参照されたい。

## 経過観察に要する標準的検査

頻脈、低血圧や脈圧の狭小化が改善され、末梢組織や臓器潅流が改善することにより、動脈血酸素運搬量や混合静脈血酸素飽和度が改善し、時間尿量が安定化したり、酸―塩基平衡や乳酸値が改善することを経過観察する。

## 治療による副作用チェックのための検査

輸液・輸血やカテコラミンを使っても血圧が維持できないとき、果たして循環血液量が適正なのか少ないのか判断がつかず、治療に困難を感じる場合がある。

心原性ショックの場合には、自由壁や中隔破裂、腱索断裂などを考慮しながら、PA カテーテルで連続モニ

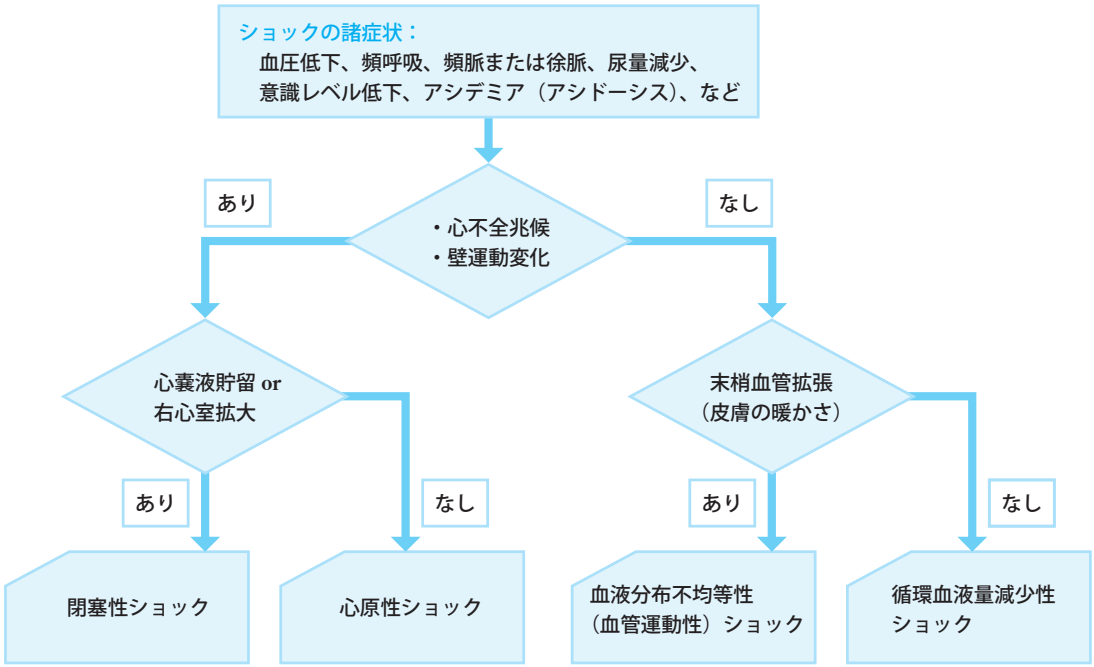



**図 2　ショックの診断フローチャート**

ターして大動脈内バルーンパンピングや経皮的心肺補助装置などの器械補助開始を判断する。その他のショックの場合には、輸液負荷してチャレンジテストを行い、尿量や乳酸値のモニターを行うか、一般的には中心静脈圧をモニターしながら、APCO が使用できれば SVV（7 ～ 10% 以下を目標）をモニターしながら、輸液量を調節するのが有用である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

いずれも集中治療を必要とする場合には専門医に相談するのが望ましいが、ショックを改善するための根本治療が必要になるとき（心筋梗塞での PCI、消化管穿孔や膿瘍を伴うような敗血症での外科手術やドレナージ術、骨盤骨折による出血性ショックに対する血管塞栓術、など）は、輸液／輸血やカテコラミンで漫然と対症療法で経過観察せず、できるだけ早く専門医にコンサルテーションして根本治療を行う。

### 参考文献


1）McMurray JJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012; 33: 1787-847.
2）循環器病の診断と治療に関するガイドライン , 急性心不全治療ガイドライン（2011 年改訂版）, 日本循環器学会．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_izumi_h.pdf.
3）Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. Crit care Med 2013; 41: 580–637.
4）日本アレルギー学会 . アナフィラキシーガイドライン．http://www.jsaweb.jp/modules/journal/index.php?content_id=4.
5）2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resucitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 12. 2: Cardiac Arrest Associated With Anaphylaxis. Circulation 201; 112（suppl）: 829-61.
6）日本外傷学会・日本救急医学会 監修．外傷研修コース開発委員会編 : 外傷と循環, 外傷初期診療ガイドライン．へるす出版 ; 2008.

JSLM 2021

# 意識障害

**要　旨**

**意識障害をきたす原因は、全身性疾患（内分泌・代謝性、中毒性、ショックによる脳虚血、呼吸障害による低酸素など）と頭蓋内疾患（脳卒中、外傷性脳損傷、髄膜炎など）に大別される。まずバイタルサインをチェックし、呼吸・循環の異常に対しては一次救命処置を行うとともに、可逆性因子を念頭においた迅速な診療が要求される。身体所見では、頭蓋内疾患の診断のために瞳孔所見と片麻痺の診察は必須である。意識障害の発症様式や発見時の状況、既往歴等の問診（医療面接）から重要な情報が得られることも多い。**

**基本的な検査として来院後直ちに血糖測定と動脈血液ガス検査を行い、薬剤の静脈内投与を可能にするため静脈路を確保し、血液検査を提出する。バイタルサインの安定が得られれば頭部 CT 検査を施行する。鑑別に要する検査として、血液検査の追加、検尿、12 誘導心電図はほぼ全例に必要である。更に鑑別診断のため、髄液検査、脳波、心エコー、造影 CT、頭部 MRI 検査などの適応を判断する。**

**キーワード**　**血糖、動脈血液ガス、頭部 CT、MRI、髄液検査、脳波**

## 症候の原因・病態

意識障害をきたす原因は、全身性疾患と頭蓋内疾患に大別される。全身性疾患では、全脳の血液還流異常による両側大脳皮質の機能障害により意識レベルが低下する。ショックによる脳虚血、呼吸障害による低酸素血症、低血糖症による意識障害が持続すれば脳に不可逆性の障害を起こす。ショックでは心原性（急性心筋梗塞など）、閉塞性（心タンポナーデ、肺塞栓症など）、循環血液量減少性（大動脈解離、消化管出血、外傷など）、血液分布異常性（アナフィラキシー、脊髄損傷、敗血症など）の原因疾患を直ちに鑑別する。呼吸障害では高炭酸ガス血症、血糖異常では高血糖、電解質異常では高ナトリウム・高カルシウム血症、内分泌疾患として甲状腺・副腎皮質ホルモン異常、肝性脳症などの代謝性疾患、あるいは薬物・アルコール・一酸化炭素などによる中毒、環境障害による低体温・高体温も意識障害をきたす。

頭蓋内疾患では、大脳皮質の広範な機能障害により、あるいは脳ヘルニアや直接の脳幹障害により意識障害をきたす。脳卒中（脳出血・脳梗塞・クモ膜下出血）、外傷性脳損傷、脳腫瘍のほか、中枢神経感染症（髄膜炎・脳炎）、てんかん発作（非痙攣性てんかん発作を含む）も意識障害の原因疾患として重要である。

## 症候からの診断の進め方（図 1）

まず生命徴候を把握し、異常があれば処置（蘇生）を同時進行させる。すなわち primary survey としての「バイタルサインのチェック」と「一次救命処置」を行う。呼吸・循環の安定を図り、身体所見の診察と問診（医療面接）に進む。

### A. バイタルサインのチェックと 1 次救命処置

呼吸・脈拍・血圧・意識・体温をチェックし、パルスオキシメーター・血圧・心電図のモニタリングを行う。呼吸数の異常や呼吸状態、脈拍数の異常から意識障害の原因を推測できる場合がある。一次救命処置として、酸素を投与し気道を確保する。気管挿管と補助換気の適応を判断する。

### B. 身体所見

神経学的局所徴候（巣症状）の存在は、意識障害の原因が頭蓋内疾患であることを示唆する。瞳孔所見（瞳孔径と対光反射）、眼位（共同偏視）、片麻痺の有無を診察する。ただし、低血糖などの代謝性障害でも巣症状が認められることがある。

### C. 問診（医療面接）

意識障害のため、患者本人よりも家族・目撃者・救急隊員からの病歴聴取が重要である。既往歴や投薬歴などの情報を得る。

## 症候に特徴的な検査（図 2）

Point-of-care testing として来院後直ちに血糖と動脈血液ガス検査を行い、低血糖（血糖≦ 60 mg/dL）と低酸素血症（$PaO_2$ ＜ 60 Torr）を否定する（低血糖が否定できなければ検査結果を待たずに 40% ～ 50% グルコース 40 mL 静注）。スクリーニングの血液検査と頭部 CT 単純検査は全例に必要である。

## 確定診断に要する検査

### A. 意識障害の基本的検査（図 2）

静脈路確保の際に採血し、ショック（SBP ≦ 90 mmHg）

**バイタルサインのチェック**

呼吸　呼吸数測定および呼吸状態の観察。パルスオキシメーターを装着し $SpO_2$ モニター。
- 呼吸数減少＜10 回/分：脳幹障害（延髄の障害による失調性呼吸）、中毒（中枢神経抑制性薬剤）、$CO_2$ナルコーシス
- 呼吸数増加≧30 回/分：脳幹障害（中脳の障害による中枢性過換気）、低酸素血症、炎症性疾患、中毒（代謝性アシドーシスによる Kussmaul 呼吸）、肝疾患

脈拍・血圧　脈拍を触知し（総頸動脈触知可なら SBP≧60 mmHg）、心電図モニター装着。脈拍数測定およびモニターによる不整脈の診断。血圧測定。
- 徐脈＜50 回/分：頭蓋内圧亢進（血圧上昇をともなう Cushing 現象）、洞不全症候群、房室ブロック
- 頻脈≧100 回/分：ショック、中毒（コカイン・アンフェタミン・有機リン剤）

意識レベル　JCS と GCS で評価。

体温　深部体温（膀胱温、直腸温、鼓膜温）で測定
- 深部体温＜35 ℃：　低体温症
- 深部体温≧40 ℃：　熱中症III度（熱射病）

1 次救命処置
- A 気道確保：酸素投与。昏睡あるいは嘔吐を伴う意識障害では原則として気管挿管。
- B 換気：呼吸障害では気管挿管のうえ補助換気。
- C 循環：静脈路を確保し採血。ショック（SBP≦90 mmHg）には乳酸リンゲル液の急速輸液・昇圧薬（塩酸ドパミン）投与。

**身体所見**

神経学的局所徴候（巣症状）→ 頭蓋内疾患を疑う
- 瞳孔径 0.5 mm 以上の左右差（瞳孔不同）：
- 対光反射の左右差（消失ないし緩慢）：
- } 片麻痺と対側の瞳孔異常→脳ヘルニア
- 共同偏視：片麻痺と反対側への共同偏視→ 脳出血（テント上）などの破壊性病巣（病巣を睨む）
- 片麻痺と同側への共同偏視→　局所てんかんの全般化による刺激性病巣（健側を睨む）

両側の瞳孔径の異常
- 瞳孔径≦2 mm（縮瞳）：中毒（バルビツール酸系薬・フェノチアジン系薬・オピオイド・有機リン剤）
- 瞳孔径≧5 mm（散瞳）：中毒（コカイン・アンフェタミン・シアン）、脳ヘルニア末期

その他の一般身体所見
- 髄膜刺激症状：髄膜炎、クモ膜下出血（超急性期を除く）
- 低栄養状態：Wernicke 脳症
- 外分泌亢進（発汗・流涎・流涙）：中毒（有機リン剤）
- 手首の切創痕：自殺企図による服毒・過量服薬
- 注射痕：麻薬中毒

**問診（医療面接）**（家族・目撃者・救急隊員から）

発症様式
- 突然発症：クモ膜下出血、脳出血、脳塞栓

先行症状
- 激しい頭痛：クモ膜下出血
- 嘔吐：小脳出血、クモ膜下出血、頭蓋内圧亢進

発見時の状況
- 飲酒：急性アルコール中毒
- 薬のシートや瓶：薬物中毒
- 閉鎖空間での不完全燃焼・火災：一酸化炭素中毒

既往歴
- 糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、心房細動、抗凝固薬・抗血小板薬内服の有無、慢性アルコール中毒、など

**図 1　症候からの診断の進め方**

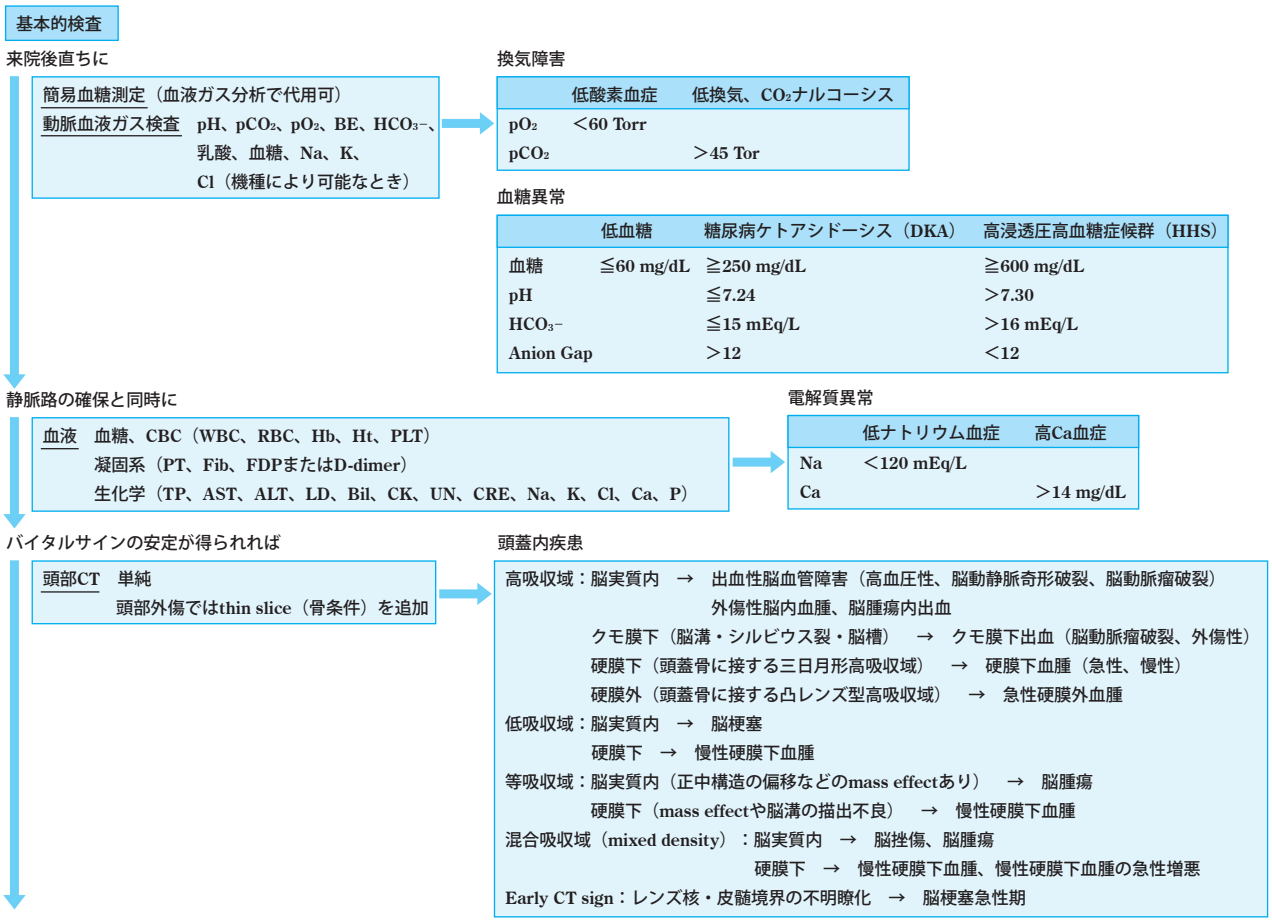



**図 2　基本的検査から確定診断に至るまでのフローチャート**

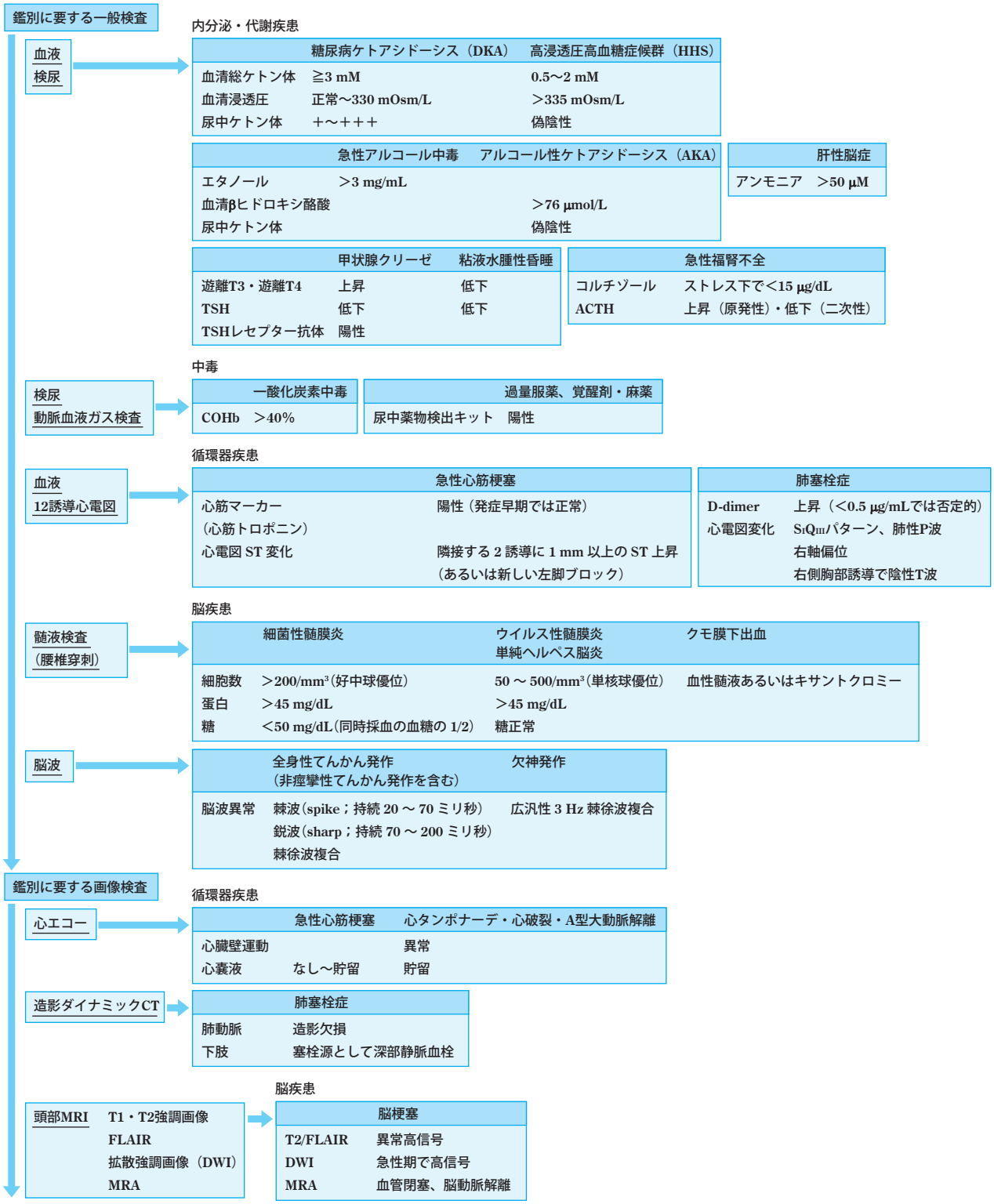



**図 3　基本的検査から確定診断に至るまでのフローチャート（続き）**

では輸血に備えて血液型検査も提出する。高血糖（血糖≧ 250 mg/dL）では血液ガス・血清および尿ケトン体・血清浸透圧検査により、糖尿病性昏睡の鑑別診断を進める。低 Na 血症（Na ＜ 120 mEq/L）では血清浸透圧検査により、低浸透圧性低 Na 血症の確定診断を行う。重度の代謝性アシドーシスと既往歴や身体所見から Wernicke 脳症が疑われる場合は、血液検査にビタミン B1 を追加する。

バイタルサインの安定が得られれば頭部 CT 単純検査に進む。読影に際しては、等吸収域の病変における間接所見（正中構造の偏位や脳室の圧排変形などの mass effect、脳槽・脳裂・脳溝の描出の左右差）に注意する。脳梗塞急性期の梗塞巣は低吸収域を示さず、確定診断のため頭部 MRI（急性期脳梗塞は拡散強調画像で高信号）

が必要である。主幹脳動脈閉塞の有無を診断するため頭蓋内 MRA も撮像する。急性期脳梗塞に対するアルテプラーゼ（遺伝子組み換え組織プラズミノーゲンアクチベーター）の治療タイム・ウインドウ（発症から 4.5 時間）を意識し、緊急で検査を進める。

**B. 鑑別に要する一般検査・画像検査（図 3）**

基本的検査の異常所見、あるいは身体所見や問診（医療面接）の結果により、採血項目の追加（ケトン体・ケトン体分画、アンモニア、血清浸透圧、心筋マーカー、甲状腺・副腎皮質ホルモンなど）、検尿（一般検尿、ケトン体、尿中薬物検出キットなど）、12 誘導心電図を施行し確定診断を進める。心電図の ST 変化を伴わない急性心筋梗塞（non-ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI）に対する心筋マーカーを用いた発症早期の確定診断には、経時的な高感度トロポニン測定を必要とする場合がある。

閉所空間で発症した意識障害では、一酸化炭素中毒の鑑別のため動脈血液ガス検査でカルボキシヘモグロビン（COHb）を測定する。自発呼吸が障害されない限り、血中一酸化炭素濃度が高値でも経皮的動脈血酸素飽和度（$SpO_2$）や血液ガス検査の動脈血酸素分圧（$PaO_2$）は異常値を示さないので注意を要する。

髄膜炎の確定診断には腰椎穿刺による髄液検査が必須であるが、安易な髄液排出は脳ヘルニアを誘発するリスクがあるため、頭部 CT で頭蓋内圧亢進の所見がないことを確認してから行う。髄液検体を分注して、必要に応じ細菌培養検査や細菌・ウイルス学的検査に提出する。クモ膜下出血を疑うが頭部 CT にて明らかな所見が認められない場合は、腰椎穿刺による髄液検査で血清髄液（もしくはキサントクロミー）の診断を行う。髄液検査の前に、頭部 MRI を行ってもよい。てんかん発作後の意識障害を疑う場合は脳波検査を行うが、症候として痙攣発作を認めなくても、非痙攣性てんかん発作（Non-convulsive status epileptics; NCSE）の確定診断には脳波検査が必要である。

胸部単純レントゲンは、スクリーニング検査として全例に施行することが望ましい。心疾患に対してはベッドサイドでの心エコー、肺塞栓症の確定診断には造影ダイナミック CT を施行する。頭部 CT でクモ膜下出血の所見が認められた場合は、脳動脈瘤の診断のため頭部 3D-CT angiography、もしくは MRA（造影剤が使用できないときなど）を行う。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

頭蓋内の出血性病変（クモ膜下出血、脳出血、外傷性頭蓋内血腫、脳挫傷）に対しては、直ちに脳外科医へコンサルテーションする。瞳孔の左右差が出現している場合は一刻を争う。頭部 CT で明らかな異常を認めない超急性期の脳梗塞は、血栓溶解療法の適応判断のため直ちに脳卒中医へコンサルテーションが必要。

自殺企図による薬物中毒患者については精神科にコンサルテーションするとともに、覚醒後の管理に注意する（観察下におき危険防止に努める）。薬物中毒の拮抗薬などの治療方法、検査の選択、血液浄化法の適応などは中毒情報センター中毒 110 番（医療機関専用有料電話 1 件 2,000 円、つくば 365 日 9 時～ 21 時 029-851-9999、大阪 365 日 24 時間 072-726-9923）へ問い合わせが可能である。

### 参考文献


1）堀進悟 監修 , 佐々木淳一 編集. 救急レジデントマニュアル第 6 版 . 東京 : 医学書院 ; 2018.
2）日本救急医学会 監修 . 改訂第 5 版救急診療指針 . 東京 : へるす出版 ; 2018.
3）日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会 . 脳卒中治療ガイドライン 2021. 東京 : 協和企画 ; 2021.
4）日本蘇生協議会 監修 . JRC 蘇生ガイドライン 2020. 東京 : 医学書院 ; 2021


### 略　語

GCS: Glasgow Coma Scale
JCS: Japan Coma Scale
SBP: 収縮期血圧

JSLM 2021

# 一過性意識障害

**要　旨**

**「意識障害の持続が短く、かつ意識が自然に回復するもの」を一過性意識障害（Transient Loss of Consciousness：T-LOC）という。通常は秒から分の単位の持続時間を“一過性”とすることが多い。一過性意識障害は失神（syncope）と非失神発作の 2 つに分類される。失神は、「血圧低下に伴う全脳の血流低下による一過性意識障害」と定義され、疾患ではなく症候である。非失神発作には、てんかん、脳血管障害、代謝性疾患、精神科疾患などがある。一過性意識障害の診療の第一歩は、失神と非失神発作を鑑別することである。そして、失神と判断したらその原因を鑑別する。失神の原因は、予後良好な神経調節性失神から予後不良の心原性失神まで多岐にわたり、高リスクの失神を見逃さないことが重要である。**

**キーワード**　**一過性意識障害、失神、神経調節性失神、心原性失神、てんかん**

## 失神と非失神発作の原因・病態

失神とは、「血圧低下に伴う全脳の血流低下による一過性意識障害」である。失神の原因は様々であり、分類を表 1 に示す。最も頻度が高いのが、神経調節性失神（neurally mediated syncope: NMS）で、血管拡張と徐脈を惹き起こす自律神経反射によって発生する。神経調節性失神には、血管迷走神経性失神、状況失神、頸動脈洞失神がある。起立性低血圧による失神には、自律神経系の異常によるもの、薬剤性、循環血液量の減少によるものがある。不整脈による失神は、不整脈によって心拍出量が減少して発生する。器質的疾患による失神では、心拍出量の増加が障害され、循環必要量が供給量をこえたときに失神を起こす。

非失神発作とは、「一過性意識障害の原因が全脳の血流低下によらないもの」である。その原因には、てんかん、代謝性疾患（低酸素血症、低血糖など）、中毒、脳血管障害（椎骨脳底動脈系の一過性脳虚血発作、くも膜下出血など）と、見かけ上の意識障害を起こす精神科疾患がある。

表 1　失神の原因

| |
|---|
| 1.　神経調節性失神 |
| ・血管迷走神経性失神 |
| 精神的なストレスによって誘発（痛み、恐怖など） |
| 立位ストレスによって誘発 |
| ・状況失神 |
| 咳嗽、胃腸刺激（嚥下、排便、腹痛）、排尿、食後など |
| ・頸動脈洞失神 |
| 2.　起立性低血圧 |
| ・自律神経障害 |
| 一次性：パーキンソン病など |
| 二次性：糖尿病性神経症など |
| ・薬剤性誘発性 |
| アルコール、利尿薬、血管拡張薬など |
| ・容量減少性 |
| 消化管出血、脱水、アナフィラキシー（分布変化による）など |
| 3.　心原性失神（心血管系） |
| 1）　不整脈による失神 |
| ・徐脈性 |
| 洞不全症候群（徐脈頻脈症候群を含む） |
| 房室伝導障害 |
| ・頻脈性 |
| 上室性頻拍 |
| 心室頻拍（特発性、器質的心疾患による二次性、チャネロパチー（QT 延長症候群、Brugada 症候群など）） |
| ・薬剤性の頻脈・徐脈 |
| 2）　器質的疾患による失神 |
| ・心臓性：心臓弁膜症（大動脈弁狭窄症）、急性心筋梗塞／心筋虚血、肥大型心筋症、心臓腫瘍（左房粘液腫など）、心膜疾患／心タンポナーデ、先天性冠動脈異常、人工弁不全など |
| ・その他：肺塞栓症、大動脈解離、肺高血圧症など |

## 一過性意識障害の検査のフローチャート（図 1）

初期評価として、医療面接（病歴聴取）を行い、身体所見をとり、12 誘導心電図を施行する。初期評価に基づいて一過性意識障害が失神か非失神発作かを鑑別する。失神と判断し、初期評価のみで診断が確定すればそれ以上の精査は不要である。失神の診断が確定しない場合は、リスク層別化によって、精査の必要性と緊急度を判断する。そして、初期評価で得られた所見に基づいて失神の確定診断のための検査を行う。非失神発作と判断した場合は、その確定診断に必要な検査へ進む（図 2）。European Heart Rhythm Association では、失神診療の標

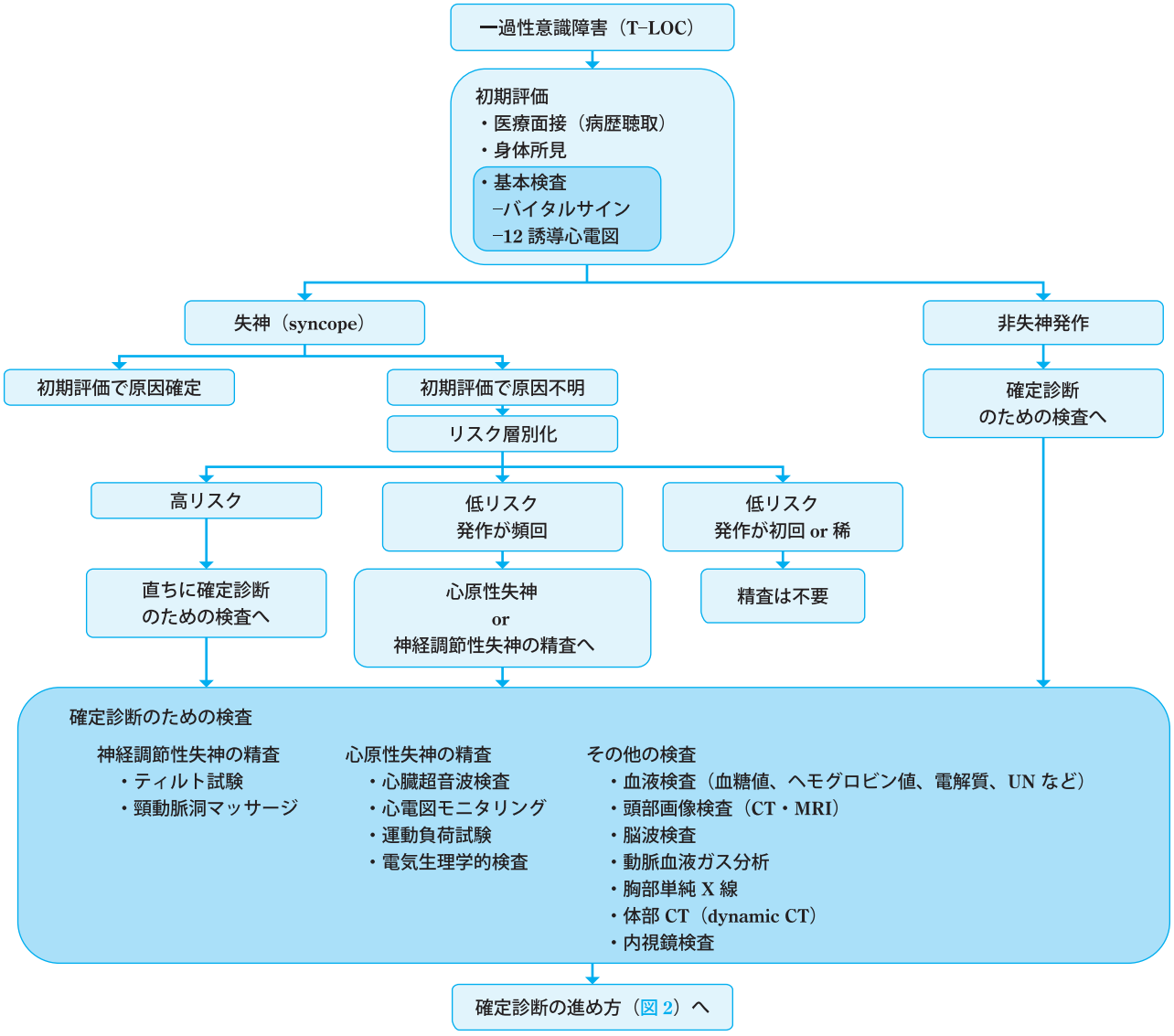



**図 1　一過性意識障害のフローチャート**

準化をめざし、”Syncope Unit: SU” の設立が提唱されているが本邦で普及しているとは言いがたい。

## 初期評価

### A. 医療面接（病歴聴取）

本人は発作時の記憶がないため、目撃者からも聴取する。

**1. 意識障害の持続時間**

失神では速やかに意識が回復する。発作後に意識障害が 5 分以上遷延している場合は、てんかんなど非失神発作を疑う。

**2. 痙攣発作（不随意運動）の有無**

失神でも痙攣様の不随意運動を認めることがあるが、通常は持続が 15 秒以内と短い。持続する強直間代運動はてんかんを示唆する。

**3. 姿勢（体位）**

長時間の立位での発症は神経調節性失神を、立位になった直後の発症は起立性低血圧による失神を疑う。仰臥位での発症は不整脈による失神やてんかんなどの神経調節性失神以外の病態を示唆する。また、失神は立位のみでなく坐位でも発生する。坐位失神は神経調節性失神を否定する根拠とはならない。

**4. 前駆症状・随伴症状**

Warmth（温かい感じ）、嘔気・嘔吐、発汗などの典型的な前駆症状を伴い緩徐に発症する場合には神経調節性失神が示唆される。これに対し、前駆症状のない失神は不整脈による心原性失神を疑う。胸痛、動悸、呼吸困難などの随伴症状も心原性失神を示唆する。激しい頭痛を伴っていればくも膜下出血による一過性意識障害を疑う。




**図 2　一過性意識障害の確定診断の進め方**

### 5. 誘因・直前の行動

恐怖、疼痛、心的ストレス、採血などの明らかな誘因があれば神経調節性失神と診断される。排尿、排便、咳嗽後、食後の発症は状況失神を、頸部の回旋や圧迫に伴う発症は頸動脈洞失神を示唆する。運動中の発症は心原性失神を疑う。

### 6. 既往歴

うっ血性心不全、虚血性心疾患、心室性不整脈、器質的心疾患の既往は高リスクの失神を示唆する。特に、うっ血性心不全の既往がある患者の失神は、失神の原因によらず予後不良であることが報告されている。失神が再発であればその頻度を聴取する。短期間に頻回に発生している場合は高リスクである。

### 7. 服薬歴

高齢者は複数の薬を内服していることが多く、薬剤誘発性の失神を起こしやすい。失神の原因となる薬剤には、血管拡張や容量減少を来たす α 遮断薬、硝酸薬、降圧薬、利尿薬などと、催不整脈作用を有する抗不整脈薬、QT 延長を来たす薬剤（抗精神病薬など）がある。

### 8. 家族歴

若年での突然死の家族歴は、チャネロパチー（QT 延長症候群、Brugada 症候群など）や肥大型心筋症などの心原性失神の可能性を示唆する。

## B. 身体所見

### 1. バイタルサイン

神経調節性失神では、受診時のバイタルサインは正常範囲内であることが多い。受診時にもバイタルサインの異常（徐脈・頻脈、低血圧、意識障害、$SpO_2$ 低下など）が持続している場合には、器質的疾患による失神あるいは非失神発作を疑う。

失神では、通常のバイタルサインに加えて臥位および立位での血圧測定が推奨される（立位負荷試験）。5 分間の仰臥位の後、立位にして 1 分毎に 3 分間の血圧測定を行う。収縮期血圧の 20 mmHg 以上の低下、もしくは収縮期血圧 90 mmHg 未満となれば、症状の有無にかかわらず起立性低血圧ありと判定する。ただし、この定義にあてはまる起立性低血圧が認められても、失神あるいは失神前状態（pre-syncope）を伴わない場合は、起立

性低血圧が失神の原因とは判断できない。また、起立性低血圧を認めた場合には、原因となる器質的疾患（消化管出血など）の有無を検索する。

**2. 心血管系の所見**

うっ血性心不全を示唆する身体所見は心原性失神を疑う。弁膜症・流出路狭窄を示唆する心雑音があれば器質的心疾患による失神を疑う。上肢血圧の左右差がある場合には大動脈解離の可能性を考える。

**3. 呼吸器系の所見**

頻呼吸、$SpO_2$ 低下（低酸素血症）を認める場合は、失神の原因として心疾患や肺塞栓症の可能性を考える。

**4. 神経系の所見**

神経学的局所徴候（巣症状）を認める場合は、脳血管障害やてんかんなどの非失神発作を疑う。

**5. その他**

舌側面の咬傷を認めるときは痙攣発作があったことを疑う。尿失禁・失便は、一過性意識障害があったことを示唆する。直腸診で血便・黒色便があれば消化管出血による失神を考える。また、一過性意識障害により転倒した場合は、外傷所見の有無に注意する。

**C. 12 誘導心電図**

すべての失神患者にルチーンで施行すべき検査である。診断に寄与する頻度は高くないが、異常所見があれば予後不良が示唆され、失神患者のリスク評価に必須である。心電図が正常であれば不整脈による失神の可能性は低くなる。不整脈による失神を示唆する心電図所見を表 2 に示す。

**表 2　不整脈による失神と心電図所見**

| |
|---|
| **A.　不整脈による失神と診断される心電図所見** |
| ・持続する洞性徐脈（＜40/分、非睡眠時）、繰り返す洞房ブロック・洞停止（＞3 秒） |
| ・Mobitz II 型 2 度 or 3 度房室ブロック |
| ・心室頻拍、心拍数の速い発作性上室性頻拍 |
| ・QT 延長 or QT 短縮があり多形性の非持続性心室頻拍 |
| ・左右交代性脚ブロック |
| ・心停止を来たすペースメーカー、ICD 不全 |
| **B.　不整脈による失神を示唆する心電図所見** |
| ・2 束ブロック（左脚ブロック、右脚ブロック＋左脚前枝 or 後枝ブロック） |
| ・心室内伝導遅延（QRS 幅≧0.12 秒） |
| ・2 度房室ブロック（Mobitz I 型） |
| ・不適切な無症候性洞性徐脈（＜50/分）、洞房ブロック・洞停止（＜3 秒）（陰性変時作用のある薬剤なし） |
| ・非持続性心室頻拍 |
| ・早期興奮症候群を示唆する QRS 波形 |
| ・QT 延長、QT 短縮 |
| ・V1–3 の ST 上昇を伴う右脚ブロック（Brugada 症候群） |
| ・右胸部誘導の陰性 T 波、ε 波と心室遅延電位（不整脈源性右室異形成） |
| ・心筋梗塞を示唆する Q 波 |

**D. 初期評価のまとめ**

**1. 失神の診断が確定する場合**

初期評価で以下の所見があれば診断確定とする。

- 典型的な前駆症状を伴い、恐怖、強い痛み、精神的ストレス、長期間の立位などに関連して発生（血管迷走神経性失神）。
- 排尿、排便、咳嗽、嚥下などの直後に発生（状況失神）。
- 失神あるいは pre-syncope を伴って起立性低血圧が証明される（起立性低血圧による失神）。
- 症状に伴って急性虚血を示唆する心電図所見を認める（心筋虚血による失神）。
- 不整脈による失神と診断される心電図所見（表 2-A）を認める（不整脈による失神）。

**2. 失神の診断が確定しない場合**

初期評価で診断が確定しない場合は、リスク層別化によって、精査の必要性と緊急度を判断する。近年、失神患者のリスク層別化を行う clinical decision rule が複数報告されているが、それらの感度と特異度には限界があることを理解して利用する必要がある。高リスクを示唆する因子を表 3 に示す。

初期評価で得られた所見に基づいて失神の確定診断のための検査へ進む（図 2）。

**3. 失神とてんかんの鑑別**

非失神発作のうち、失神との鑑別が問題となるのがてんかんである。失神とてんかんの鑑別のポイントを表 4 に示す。なお、短い痙攣発作は失神でも認めうる点に注意する。典型的なてんかんの所見を認めない場合には、てんかんを疑うよりも心原性失神の除外を優先すべきである。

## 確定診断に要する検査

**A. 神経調節性失神の精査**

**1. ティルト試験（tilt testing）**

神経調節性失神に対する感受性を調べる検査である。初期評価において原因不明の失神で器質的心疾患が存在

**表 3　高リスクの失神を示唆する因子**

- 心電図異常（表 2）
- 心原性失神を疑う病歴・所見がある
  - 前駆症状なし
  - 胸痛・動悸あり
  - 運動中に発症
  - 臥位で発症
  - 器質的心疾患の既往
  - 突然死の家族歴
- 高齢
- バイタル・サインの異常（低血圧、徐脈、$SpO_2$ 低値）
- 血液検査の異常（高度貧血、BNP 高値、電解質異常）

表 4　失神とてんかんの鑑別のポイント

| | てんかん | 失神 |
|---|---|---|
| 発作前の症状 | ・前兆（おかしな臭いなど） | ・嘔気、嘔吐、腹部不快感、寒気、発汗（神経調節性失神）<br>・めまい、目のかすみ |
| 意識消失の所見（目撃者より） | ・強直間代運動が持続し、意識消失と同時に発生<br>・片側性の間代運動<br>・明確な自動症（部分発作）<br>・舌を噛む | ・強直間代運動は短く（15 秒以内）、意識消失後に始まる |
| 発作後の症状 | ・遷延する意識障害<br>・筋肉痛 | ・意識障害が短い<br>・嘔気、嘔吐、蒼白（神経調節性失神） |

せず、単回のエピソードだがリスクがある場合（外傷あり、外傷の危険あり、職業的にリスクあり）もしくは、繰り返す失神のエピソードがある場合が適応となる。ティルト試験により失神が再現性をもって誘発されれば診断的と考え、それ以上の精査は不要である。ただし、心疾患が存在する場合は、不整脈やその他の心原性失神が除外されなければティルト試験の結果を診断の根拠とすることはできない。また、ティルト試験によって失神以外の症状（めまいなど）が誘発された場合の解釈については議論がある。

検査のプロトコールは以下の通りである。検査中は心電図モニタリングと連続した血圧測定を行う。患者を傾斜台に臥位にし、最低で 5 分間臥位を維持する。次に傾斜角度が 60 ～ 70 度となるように傾斜台を起こす。傾斜の維持時間は 20 ～ 45 分とする。これで失神が誘発されなければ薬物負荷を検討する。傾斜した状態のままイソプロテレノールを 1 ～ 3 μg/min で経静脈投与する。心拍数がベースラインより 20 ～ 25% 増加することを目標とする。薬物負荷の持続時間は 15 ～ 20 分とする。失神の誘発あるいは予定した検査時間に到達すれば検査終了とする。

**2. 頸動脈洞マッサージ**

頸動脈洞マッサージの適応は、病歴から頸動脈洞失神が疑われる場合および初期評価で原因不明の 40 歳以上の失神患者である。脳卒中の危険（頸動脈の雑音、3 ヵ月以内の脳卒中、一過性脳虚血発作の既往）がある患者では禁忌である。マッサージ中は、心電図モニタリングと連続した血圧測定を行う。マッサージは片側ずつ施行し、最短で 5 秒、最長で 10 秒とする。臥位と立位の両方の体位で行う。マッサージの最中あるいは直後に症状が再現され、3 秒以上の心静止か収縮期血圧 50 mmHg 以上の低下があれば陽性と判定する。頸動脈洞マッサージが陽性で、他の診断が存在しなければ失神の原因と判断する。

**B. 心原性失神の精査**

**1. 心臓超音波検査**

器質的心疾患が疑われる失神患者で適応となる。これのみで診断が確定することは稀であるが、背景にある心疾患を評価し、失神患者のリスクの層別化に有効である。心原性失神の可能性を疑わせる所見には、明らかな心不全を伴う心筋症、左室収縮機能障害（EF＜40%）、心筋虚血による左室壁運動異常、肥大型心筋症、先天性心疾患、流出路狭窄（大動脈弁狭窄症、閉塞性肥大型心筋症）、左房粘液腫などがある。また、著明な右室負荷所見は肺塞栓症による失神を、大動脈の flap や心嚢液貯留の所見は大動脈解離による失神を示唆する。

**2. 心電図モニタリング**

**1. ホルター心電図**

臨床所見もしくは 12 誘導心電図から不整脈が示唆され（表 2-B）、頻回に失神もしくは pre-syncope がある場合に適応となる。しかし、大部分の患者で、失神が再発するまでの期間は数週間から数ヵ月、数年に及ぶ。従ってホルター心電図の記録中に症状と関連した心電図記録が得られる可能性は高くない。また、検査中に記録された症状を伴わない不整脈についてはその解釈に注意を要する。

**2. 植込み型ループ式心電計**

皮下に植込むことができ、長期間バッテリーが持続し、心電図のループ記録が可能な心電計である。失神を起こして意識が回復したときにリコールをかけるとイベント前後の心電図記録が保持される。これにより失神の頻度が低くても症状と関連した心電図記録を得ることができる。欧米の失神診療ガイドラインでは、高リスクの所見がなく原因不明の繰り返す失神では、精査の早期の段階から適応であるとしている。また、高リスクで積極的な精査を行っても原因不明の失神も適応となる。日本でも 2009 年から保険適応となっている。

**3. 心電図モニタリングの診断的意義**

心電図モニタリングで失神と心電図異常所見（徐脈もしくは頻脈）に関連が認められれば診断的である。また、失神があって不整脈が記録されなかった場合も不整脈による失神を除外することができる。それ以外の所見では、診断を確定することはできず追加の検査が必要である。ただし、覚醒時に 3 秒以上の心静止、覚醒時に Mobitz

II 型 2 度あるいは 3 度房室ブロック、心拍数が早い発作性上室性頻拍､心室頻拍のいずれかが認められた場合は、症状を伴っていなくとも診断的と判断する。

**3. 電気生理学的検査**

侵襲的な電気生理学的検査は、虚血性心疾患があり、初期評価によって不整脈による失神が示唆され、植込型除細動器（ICD）の適応が決定していない患者で適応となる。また、脚ブロックがあり、非侵襲的検査で診断がつかない場合にも考慮される。

以下の所見があれば電気生理学的検査は診断的価値があり、それ以上の精査は不要である。

- 洞性徐脈で、CSNRT（corrected sinus node recovery time）の延長（＞525 msec）を認める。
- 脚ブロックがあり、ベースラインの HV 間隔が 100 msec 以上、もしくは心房ペーシングあるいは薬剤負荷により 2 度あるいは 3 度の His–Purkinje ブロックが誘発される。
- 心筋梗塞の既往がある患者で持続性の単形性心室頻拍が誘導される。
- 心拍数の早い上室性頻拍が誘導され、低血圧あるいは自覚症状が再現される。

**4. 運動負荷試験**

運動中あるいは運動直後に失神した患者が適応となる。心電図あるいは血行動態の異常を伴い、運動中あるいは運動直後に失神が誘発されれば診断的である｡また、失神が誘発されなくても、運動中に Mobitz II 型 2 度房室ブロックか 3 度房室ブロックを認めれば診断的である。

**C. その他の検査**

**1. 血液検査**

欧米の失神ガイドラインでは血液検査をルチーンに行うことは推奨されていない（失神の原因として循環血液量の減少が疑われる場合、あるいは代謝性障害など非失神発作が疑われる場合に行うとされる)。しかし、リスク層別化に役立つこともあり、実際にはルチーンで行ってもよい検査と考えられる。血糖値、ヘモグロビン低下と UN 上昇（消化管出血の疑い)､電解質異常（意識障害、不整脈の誘因）などをみる。また、BNP が失神のリスク層別化に有用とする報告もあり、心疾患を有する症例では BNP の測定も検討する。

**2. 頭部画像検査（頭部 CT・MRI）**

病歴と身体所見から非失神発作が鑑別となり、中枢神経系の異常（脳血管障害、てんかんなど）が示唆される場合が適応である。また、意識消失時に頭部外傷を合併している場合も適応となる。

**3. 脳波検査**

失神であることが明らかな場合には脳波検査の適応はない。病歴、身体所見から、一過性意識障害の原因として、てんかんが疑われる場合に適応となる。

**4. 動脈血液ガス分析**

ルチーンに行う検査ではない。器質的疾患による失神あるいはてんかんを疑う場合に施行する。低酸素血症があれば心疾患や肺塞栓症の存在を疑う。発症早期の評価で代謝性アシドーシスがあれば、てんかん（大発作後）あるいは低血圧が遷延していた可能性を考える。

**5. 胸部単純 X 線**

胸部の器質的疾患（心疾患、肺疾患、大動脈解離）による失神が疑われる場合に施行する。

**6. 体部 CT 検査（dynamic CT）**

失神の原因として肺塞栓症、大動脈解離が疑われる場合に適応となる。

**7. 内視鏡検査**

失神の原因として消化管出血が疑われる場合に適応となる。

## 入院の適応

不整脈および器質的疾患による失神は入院適応である。診断が確定しておらず高リスクの失神と判断される場合も入院を要する。神経調節性失神は原則として入院不要である。非失神発作の入院適応については原因疾患に応じて判断する。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

神経調節性失神であれば原則としてコンサルテーションは不要である。

心原性失神を疑う場合は循環器専門医へコンサルテーションする。

一過性意識障害の原因が非失神発作で、神経疾患の徴候を伴う場合は神経内科もしくは脳神経外科専門医へコンサルテーションする。

繰り返す失神で様々な訴えがあり、精神科疾患が関与している可能性がある場合には、精神科専門医へコンサルテーションする。

## 治療指針と治療による副作用チェックのポイント

**A. 神経調節性失神**

初回もしくは頻度が低く、外傷の合併がなければ積極的な治療は不要である。治療の適応となるのは、① 発作が頻回で QOL に影響を与えている、② 繰り返しかつ予期できずに（前駆症状なく）発生し外傷合併のリスクが高い、③ 危険な作業中（運転中など）に発生する、以上のいずれかの場合である。

治療の基本は、患者に対して病態とリスクについての

説明を行い、可能な限り誘因を避けることである。薬剤誘発性の場合は、誘因となった薬剤を減量・中止する。前駆症状が出現したときに等尺性運動（下肢を交叉させる、両手を握って両上肢を引っ張り合うなど）を行う方法（physical counterpressure maneuver: PCM）が、神経調節性失神の回避に有効であることが報告されている。薬物療法については有効性に根拠があるものはない。

**B. 起立性低血圧による失神**

服用中の薬剤による副作用が原因と考えられる場合には、処方を変更もしくは中止する。血管容量減少による起立性低血圧では輸液と原因の治療（消化管出血の止血治療など）を行う。

**C. 不整脈による失神**

原因の不整脈に応じた治療（抗不整脈薬、ペースメーカー挿入、ICD 挿入、カテーテル・アブレーション、不整脈の誘因となった薬剤の中止など）を行う。

**D. 器質的疾患による失神**

原因となった器質的疾患に対する治療を行い、引き続いて起こる障害を軽減する。

**E. 非失神発作**

原因疾患に対する治療を行う。

**F. 治療による副作用チェックのポイント**

薬物治療を行う場合には定期的なチェックが必要である。抗不整脈薬の投与では、QT 延長などの催不整脈作用に注意する。抗けいれん薬の投与では、血中濃度のモニタリングを行い、肝機能障害の出現に注意する。

## 保険診療上の注意

初期評価をもとに必要な検査を選択し、検査を施行した場合には各検査に適応となる病名（疑い病名を含む）をつける。

## 参考文献

1) Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope（version 2009）: the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology（ESC）. Eur Heart J 2009; 30: 2631–71.

2) 日本循環器学会，日本救急医学会，日本小児循環器学会，日本心臓病学会，日本心電学会，日本不整脈学会，失神の診断・治療ガイドライン（2012 年改訂版）https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2012_inoue_h.pdf

3) Cooper PN, Westby M, Pitcher DW, et al. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for management of transient loss of consciousness. Ann Intern Med 2011; 155: 543-9.

4) Huff JS, Decker WW, Quinn JV, et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. Ann Emerg Med 2007; 49: 431–44.

5) Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncop. J Am Coll Cardiol 2017: 70（5）; 620-63

6) Puppala VK, Dickinson O, Benditt DG. Syncope: classification and risk stratification. J Cardiol 2014; 63: 171–7.

7) Kenny RA, Brignole M, Dan GA, et al. Syncope Unit: rationale and requirement. Europace 2015; 17: 1325–40.

# 動　悸

**要　旨**　**動悸とは「心臓の拍動を不快に感知する状態」であり、脈の増減、不整、強い心拍動を伴う様々な疾患によって引き起こされる。動悸の訴えは千差万別であり「ドキンとする」「ドキドキする」「心臓が強くうつ」「一瞬とまる」「心臓がはねる」「心臓がつまずくよう」「拍動を感じる」など様々である。また感じやすさも個々で異なっており、1 分間に 150 拍の頻拍に気づかない人もいれば、1 回の期外収縮を敏感に感じる人もいる。様々な疾患が動悸の原因となり得るが、症状の強さが必ずしも不整脈や心疾患の重症度を反映しているとは限らないことに留意すべきである（表 1）。その中には心臓突然死につながる危険度の高い疾患から生命に危険のないものまで含まれており幅の広い病態である。大切なことは動悸の性状を正確にとらえ、的確な検査を行なうことにより原因を明確にすることである。**

**キーワード**　**不整脈、心疾患、精神的要因、薬理的要因、バイタルサイン**

## 症候の原因・病態

動悸の自覚は頻拍や結滞を自覚するものが一般的であるが、1 回心拍出量の増大や変化を動悸として自覚することがある。例えば健常者であっても労作や精神的緊張による脈拍増加や血圧上昇が動悸につながるようなケースである。Frank-Starling の法則より心室拡張容量が大きいと心収縮力が増大するため期外収縮や完全房室ブロックは動悸の原因となり得る。咽頭違和感や心臓が止まった感じを覚えるのは期外収縮後の長い代償期に関連する場合がある。大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症では常に左室容量負荷の状態であり容易に動悸を感じる。また高血圧や大動脈弁狭窄などによる後負荷の増大は左室収縮力を増し動悸の原因となる。

## 症候からの診断の進め方

### A. 問診

問診の際に確認すべき事項として、①動悸の誘因（安静時か労作時か、姿勢の変化など）　②動悸のはじまりと終わりは突然か　③持続時間　④嗜好品、薬剤使用歴が挙げられる。もし可能であれば動悸発作中の脈拍数と脈の乱れの有無についての情報があれば診断の助けとなる。例えば、「テレビを見ていたら急に動悸がした。発作時の脈拍が 1 分間に 150 回で規則的に打っていた。10 分ほどで急に元の脈拍数に戻った」という場合には上室頻拍発作が考えられ、「脈拍数は 1 分間に 90 ～ 110 回くらいでリズムがバラバラだった」という場合は発作性心房細動を疑うべきである。タバコ、アルコール、お茶、コーヒーなどの嗜好品の摂取、カテコラミンやアミノフィリン、アトロピン、甲状腺ホルモン薬などの服用歴を聴取することは重要である。また動悸とともに失神や意識障害がなかったかという情報も極めて重要である。問診のみから動悸の原因を推察することも可能でありおろそかにしてはいけない（表 2）。また問診を行う中で患者の性格、気質や精神状態を推し量ることも必要である。

### B. 身体診察

はじめにバイタルサインの確認が必要である。血行動態が不安定であれば致死性不整脈を念頭においた上で血行動態を安定させるための救急措置を行う。バイタルサインが安定している場合には通常の問診、診察を行う。聴診により心拍の不整、心雑音、肺雑音に注意を払うことで診断のヒントとなる。発熱の有無、顔貌、眼瞼結膜による貧血の有無、甲状腺腫大、下腿浮腫、頸部静脈怒張の確認を行う（表 3）。今後再び動悸発作が起きた時

**表 1　動悸の原因**

① 不整脈：心室期外収縮、上室期外収縮、心室頻拍、上室頻拍、心房細動、心房粗動、洞不全症候群、房室ブロック
② 不整脈以外の心疾患：心不全、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全、心室中隔欠損症、大動脈弁狭窄症
③ 血管疾患：高血圧、起立性低血圧、肺塞栓症
④ 精神的要因：パニック障害、不安神経症、身体表現性障害、うつ病、不安、ストレス
⑤ 内分泌疾患：甲状腺中毒症、褐色細胞腫、低血糖
⑥ 呼吸器疾患：肺炎、COPD
⑦ 高拍出状態：発熱、貧血、妊娠
⑧ 薬剤性：β 刺激薬、抗コリン薬、シロスタゾール、血管拡張薬、β 遮断薬、ジギタリス
⑨ 嗜好品：コーヒー、アルコール、たばこ、紅茶

**表 2　問診による原因の推察**

| | |
|---|---|
| ・ドクンと心臓が跳ねる感じ | ⇒ 期外収縮の可能性 |
| ・突然始まる動悸で脈拍数 120 回 / 分以上、リズムは一定 | ⇒ 上室頻拍の可能性 |
| ・突然始まる動悸でリズムが不整、運動や緊張後に動悸が出現する | ⇒ 発作性心房細動の可能性 |
| ・脈拍数 60 回 / 分未満でゆっくり強く打つ | ⇒ 房室ブロック、洞不全の可能性 |
| ・動悸にめまいや失神を伴う | ⇒ 心室頻拍、房室ブロックの可能性 |
| ・呼吸困難を伴う | ⇒ 心不全、肺疾患、肺塞栓症、不整脈の可能性 |
| ・労作や興奮時に徐々に脈拍が上昇し徐々に落ち着く | ⇒ 洞頻脈の可能性 |
| ・中年女性で顔面紅潮や発汗を伴う | ⇒ 更年期障害の可能性 |
| ・起立時に発生 | ⇒ 起立性低血圧の可能性 |
| ・服薬がある、嗜好品の摂取がある | ⇒ 薬理的要因の可能性 |
| ・動悸時に脈拍数正常、リズム正常 | ⇒ 精神的要因の可能性 |

**表 3　体診察所見による原因の推察**

| | |
|---|---|
| ・発熱 | ⇒ 洞頻脈の可能性 |
| ・眼瞼結膜蒼白 | ⇒ 貧血の可能性 |
| ・甲状腺腫大 | ⇒ 甲状腺機能亢進症（心房細動）の可能性 |
| ・頚部静脈怒張 | ⇒ 心不全の可能性 |
| ・心雑音 | ⇒ 心臓弁膜症の可能性 |
| ・肺雑音 | ⇒ 肺疾患の可能性 |
| ・下腿浮腫 | ⇒ 心不全の可能性 |
| ・精神状態不安定 | ⇒ 洞頻脈の可能性 |

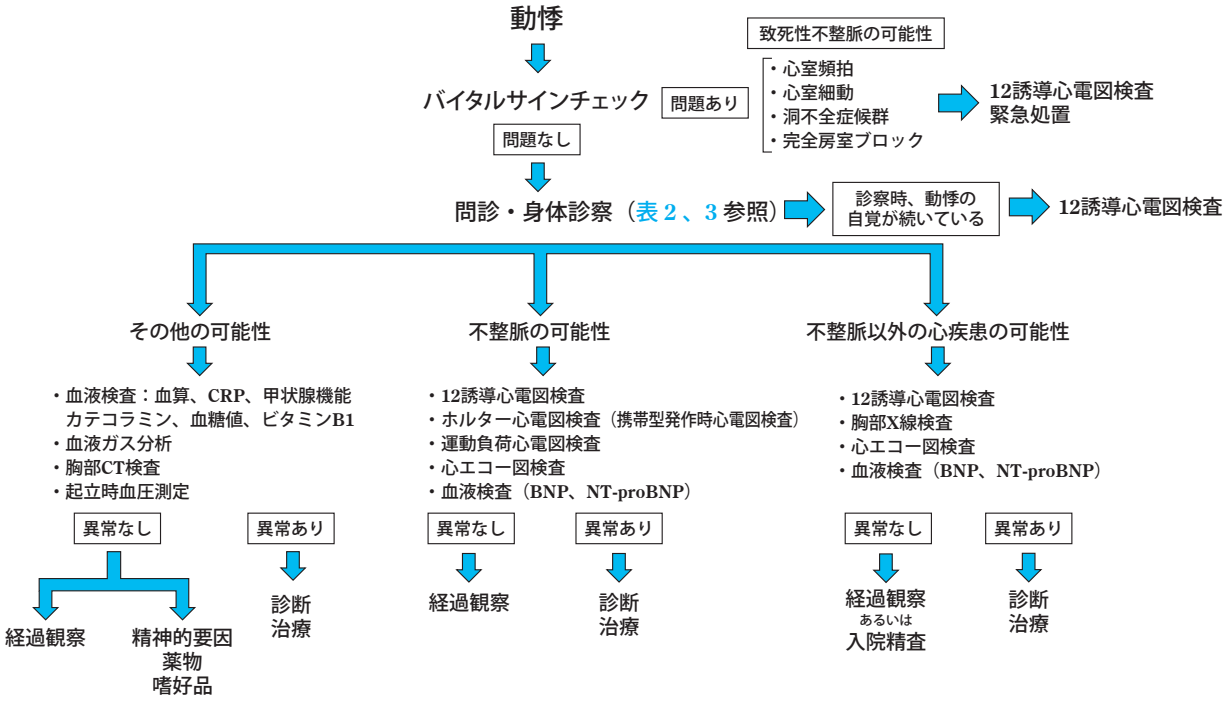



**図 1　動悸診療における基本的検査と診断に至るまでのフローチャート**

のために自己検脈方法を指導しておく必要がある。自己検脈は示指、中指、薬指をもう一方の手の橈骨動脈触知部位に添えて行う。15 秒間脈拍数を数え 4 倍することで 1 分間の脈拍数を算出する。また同時に脈拍間隔が規則正しいか不規則か確認するよう指導する。

## 確定診断に必要な臨床検査（図 1）

診察時に動悸が続いている場合は直ちに 12 誘導心電図を記録する。診察時に動悸が治まっている場合は、問診、身体所見をヒントに不整脈が原因と考えられるか、

不整脈以外の心疾患の可能性が高いか、それ以外の疾患の存在が疑われるか推測する。不整脈と考える場合は、12 誘導心電図を記録した上で、動悸発作が 1 日に 1 回以上出現する場合はホルター心電図検査、頻度が少ない場合は携帯型発作時心電図検査を行う。非発作時の心電図で WPW 症候群を認める場合は上室頻拍や発作性心房細動を疑い、QT 延長を認める場合は心室頻拍発作の可能性を念頭に置いて検査を行う必要がある。労作時に発作が出現する場合はトレッドミルやエルゴメータを用いた運動負荷心電図検査を行う。また基礎心疾患がある可能性を考え心エコー図検査、BNP（NT-proBNP）値の測定を行う。不整脈以外の心疾患が疑われる場合は 12 誘導心電図検査や胸部 X 線検査に加え、心エコー図検査や BNP 値測定にて病態の解明を行う。その他の疾患が疑われる場合は病状に応じて血液検査、画像検査などを行う。

## 専門医へコンサルテーションするポイント

基本的に動悸の原因として心疾患が関与している可能性が高い場合は循環器内科医へ相談すべきである。バイタルサインが不安定となる病態、例えば虚血性心疾患に伴う頻脈性および除脈性不整脈は致死的な経過をたどる場合があるため、循環器内科医へ相談の上、緊急入院とし処置、治療を行う。心臓弁膜症などによる心不全が動悸の原因となっている場合には呼吸困難の程度により入院治療が必要な場合がある。心疾患以外であっても呼吸器疾患、ジギタリス中毒など薬物による副作用、甲状腺クリーゼや精神疾患の場合も緊急の対応が必要となる場合がある。重症基礎疾患の存在が疑われた場合は、疾患に応じて呼吸器内科医、内分泌内科医、精神科医へコンサルトすべきである。

## 治療の考え方

Weber らの報告によれば動悸の原因の約 40% は心臓性であるが、約 30% は精神科領域、約 10% が全身疾患や薬物、嗜好品によるものであった。心疾患以外の原因も多く患者背景や全身疾患の検索を怠らないよう注意が必要である。原因が明らかになった場合はそれぞれの原因疾患に応じた治療を行い、薬剤が原因であれば中止か減量を検討する。治療の必要のない動悸発作も多いが、動悸自体は患者にとって大変不快な症状であるため、生命に危険のない状態であることを説明しまずは安心して頂く。その上でできるだけ不快感をとるための方策がないか検討すべきである。

### 参考文献


1）Weber BE, Kapoor WN. Evaluation and outcomes of patients with palpitations. Am J Med 1996; 100(2): 138-48.
2）Abbott AV. Diagnostic approach to palpitations. Am Fam Physician 2005; 71(4): 743-50, 755-6.
3）手嶋泰之 , 犀川哲典 , 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会 編集 . 臨床検査のガイドライン JSLM2018 2018; 166-8.
4）犀川哲典 , 小野克重 編集 . シンプル循環器学 . 南江堂 2015; 66-8.

# 異常呼吸

**要　旨**

**異常呼吸を認めた際には、まず十分な医療面接と観察・検査によって、異常呼吸のパターンを見分ける。睡眠時にみられる繰り返す無呼吸では睡眠時無呼吸症候群（SAS）が疑われ、睡眠ポリグラフで診断される。換気量が低下する病態は、中枢・末梢神経系疾患、筋疾患、呼吸器疾患に由来するものが多い。換気量が増加する代表的な病態に過換気症候群があり、低酸素血症を伴わない呼吸性アルカローシスを認める。Kussmaul の大呼吸は糖尿病や尿毒症の代謝性アシドーシス時にみられる。呼吸リズムの異常には、Cheyne-Stokes 呼吸、失調性呼吸（Biot 呼吸）、あえぎ呼吸（下顎呼吸）などがある。これらは中枢神経疾患や各種疾患の重篤状態の徴候であり、必要があれば頭部 CT や MRI 検査、髄液検査などを行い、基礎疾患を鑑別する。その他、特殊な呼吸として、心不全や尿毒症にみられる起坐呼吸（呼吸困難が臥位で増強）や心内シャントや肺内シャントに伴う扁平呼吸（呼吸困難が座位で増強）がある。**

**キーワード**　**血液ガス分析、睡眠時無呼吸症候群、睡眠ポリグラフ、過換気症候群、起坐呼吸、扁平呼吸**

## 外来検査における診断の進め方

異常呼吸の種類を**表 1** に、代表的な呼吸パターンを**図 1** に示した[1]。一般外来で診察する機会が多いのは睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome：SAS）や過換気症候群に限られる。その他は重症患者に生じ、救急外来受診時や入院経過中に認められる。

異常呼吸を認めた際に確定疾患に至るまでのフローチャートを**図 2**、**図 3** に示した。まず十分な医療面接と観察・検査によって、異常呼吸のパターンを見分ける。SAS の場合、診察時には異常呼吸を観察することができない。睡眠時のいびきや呼吸停止についての家族からの情報や昼間の眠気の存在が重要となる。異常呼吸は、呼吸量の異常と呼吸リズムの異常に分けられる。呼吸量の異常はさらに呼吸回数の異常と一回換気量の異常とに分けられる（**表 1**）。呼吸回数が低下する病態として、無呼吸・徐呼吸がある。無呼吸のうち非可逆的呼吸停止は脳死を意味する。一般診療では対光反射の消失など簡易的に脳死を判定する。睡眠時にみられる繰り返す無呼吸は SAS が疑われる。換気量が低下する代表的な病態を**表 2** に示す[2]。中枢・末梢神経系疾患、筋疾患、呼吸器疾患に由来するものが多い。原発性中枢性肺胞低換気症候群や肥満肺胞低換気症候群は SAS の原因としても重要である。換気量が増加する代表的な病態を**表 3** に示す[2]。このうち、器質的原因を認めない過換気症候群は臨床的にしばしば遭遇する。情緒不安によって誘発される発作的な過換気によって、体内の $CO_2$ が低下し、呼吸性アルカローシスに伴い、著明な呼吸困難感をはじめ、循環器系・消化器系・筋・神経系の症状および精神症状など多彩な症状を呈する。

Kussmaul の大呼吸は、糖尿病や尿毒症の代謝性アシドーシスに起因する、速く深い規則正しい呼吸をいう。アシドーシスを補正するための呼吸性代償である。呼吸リズムの異常には周期的な異常と不規則な異常がある

**表 1　異常呼吸の種類**

| 分　類 | 所　見 | | | 主な原因 |
|---|---|---|---|---|
| 呼吸量の異常 | 呼吸回数の異常 | 減少 | 無呼吸 | 呼吸停止・睡眠時無呼吸症候群 |
| | | | 徐呼吸（9 回／分以下） | |
| | | 増加 | 頻呼吸（25 回／分以上） | |
| | 一回換気量の異常 | 減少 | 低呼吸（低換気） | 表 2 参照 |
| | | 増加 | 過呼吸（過換気） | 表 3 参照 |
| 呼吸リズムの異常 | 周期的な異常 | | Cheyne–Stokes 呼吸 | 脳疾患・心不全・尿毒症・中毒・各疾患の末期 |
| | 不規則な異常 | | 持続吸息性呼吸 | 中枢神経系の血管障害・腫瘍・炎症・損傷（特に橋や延髄レベルの障害） |
| | | | 群息呼吸 | |
| | | | あえぎ呼吸（下顎呼吸） | |
| | | | 失調性呼吸（Biot 呼吸） | |
| その他 | 体位の異常 | | 起坐呼吸 | 心不全・尿毒症 |
| | | | 扁平呼吸 | 心房中隔欠損症（右左シャント） |

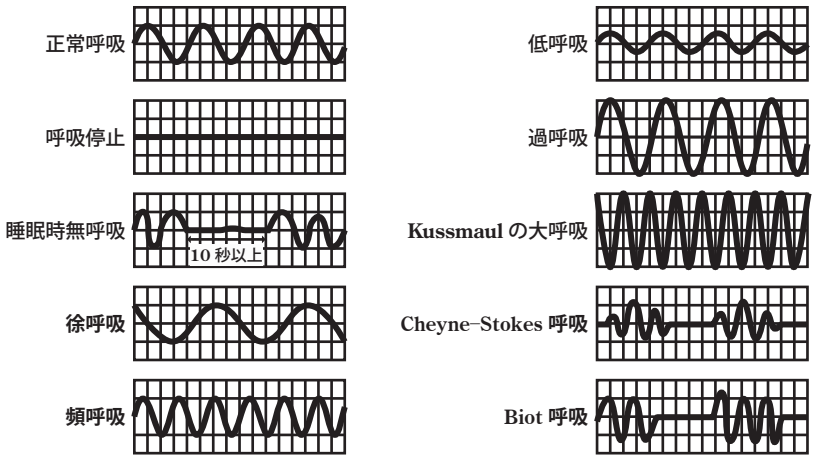



**図 1　代表的な異常呼吸のパターン**

が、いずれも重篤な病態の存在を示唆する。周期的異常呼吸である Cheyne-Stokes（チェーン・ストークス）呼吸は、小さい呼吸から漸増し大きな呼吸となった後、一回換気量が漸減し呼吸停止（10 ～ 20 秒程度の無呼吸）が起こり、その後再び同様の周期を繰り返す呼吸である。1 周期は 30 秒から 2 分くらいのことが多い。中枢神経系が障害され、呼吸中枢の障害や脳の低酸素状態の際に見られるが、うっ血性心不全が原因として多い[3]。Biot（ビオー）呼吸は過呼吸と無呼吸を繰り返す状態である。外傷や脳ヘルニア脳幹部（橋）に障害が発生している可能性があるがオピオイド使用による場合もある。あえぎ呼吸（下顎呼吸）は、死戦期に認められるもので、胸郭を使った呼吸が下顎を使った呼吸に変わる。終末期の半分程度にこの呼吸が出現すると言われている。特殊な異常として、呼吸困難のために患者が座位を好む、起坐呼吸（orthopnea）がある。これは気管支喘息や肺炎（気道分泌物の喀出が臥位では困難となることが原因）もしくはうっ血性心不全（臥位にて右心系への静脈還流の増加、肺うっ血、肺コンプライアンスの減少を来たし、呼吸仕事量の増大を招く）の様な循環動態の異

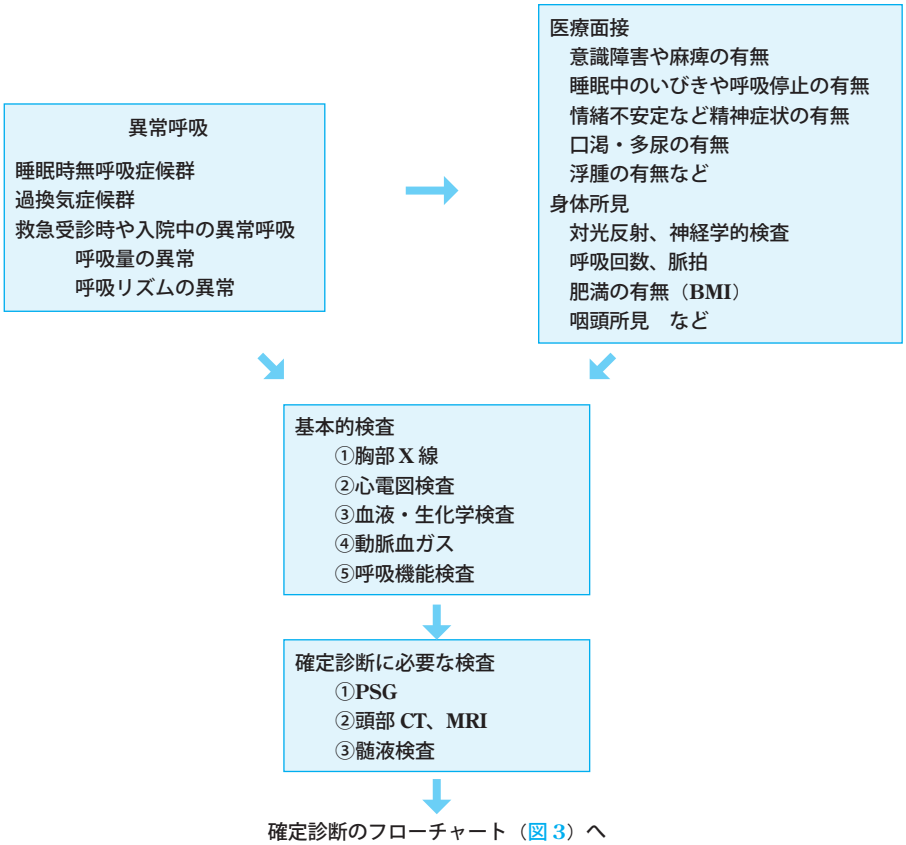



**図 2　異常呼吸の場合の検査フローチャート**

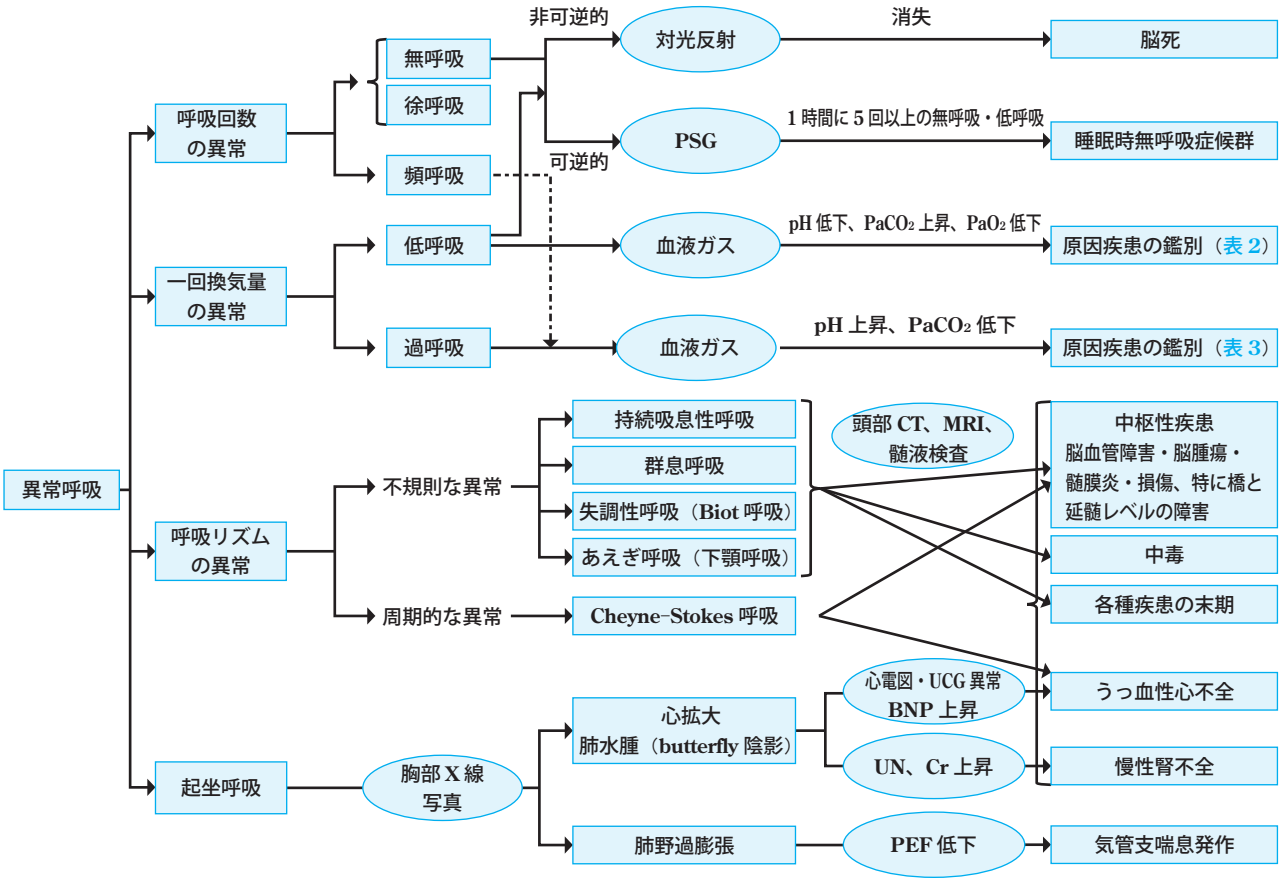



**図 3　異常呼吸の確定診断の進め方**

**表 2　低換気の主な原因**

| 分　類 | 主な原因疾患 |
|---|---|
| 1.　中枢性肺胞低換気症候群 | a.　原発性：原因不明<br>b.　続発性：呼吸中枢の機能低下を来たす既知の疾患、状態<br>①脳・脊髄の炎症、変性疾患：脳炎、灰白髄炎、細菌性髄膜炎、多発性硬化症など<br>②脳・脊髄血管障害：脳出血、脳梗塞など<br>③腫瘍：脳腫瘍、脊髄腫瘍、転移性腫瘍など<br>④外傷などによる脳・脊髄の圧迫：頭部外傷、脊髄損傷、関節リウマチ、Arnold–Chiari 症候群など<br>⑤その他：甲状腺機能低下症、代謝性アルカローシスなど<br>c.　肥満肺胞低換気症候群（Pickwick 症候群） |
| 2.　神経・筋疾患 | 重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症、ポリオ、Guillain–Barré 症候群など |
| 3.　肺・胸郭の疾患 | 慢性閉塞性肺疾患、びまん性汎細気管支炎、胸郭形成後、肺結核後遺症など |

**表 3　過換気の主な原因**

| 分　類 | 主な原因 |
|---|---|
| 1.　化学受容体の刺激 | 低酸素血症、代謝性アシドーシス |
| 2.　肺内・気道内受容体の刺激 | 肺水腫、間質性肺炎、肺塞栓、気管支喘息、刺激性ガスの吸入 |
| 3.　内分泌疾患 | 甲状腺機能亢進症 |
| 4.　薬剤 | サリチル酸、メチルキサンチン誘導体、$\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬、プロゲステロン、アセタゾラミド |
| 5.　脳神経疾患 | 中枢神経系病変（感染、脳腫瘍など） |
| 6.　その他 | 妊娠、発熱、敗血症、疼痛、過換気症候群 |

常によって惹き起こされる。反対に、立位や坐位では呼吸困難が増強するために仰臥位を好む状態を扁平呼吸（platypnea）という。心内シャント（心房中隔欠損、卵円孔開存など）や肺内シャント（肝肺症候群、肺動静脈奇形、換気血流不均等など）があり体位変換にで右左シャントを増強させるような機能的異常がある場合に生じる。

## 確定診断に要する検査

SAS が疑われる場合、持続酸素飽和度モニター、簡易無呼吸診断装置、多点感圧センサーにより自宅などでのスクリーニングを行う。さらに入院して PSG を用いて睡眠中の無呼吸の頻度および型の評価を行う[4]。無呼吸低呼吸指数（AHI）、すなわち睡眠中に 10 秒以上の無呼吸（気流停止）・低呼吸（換気が 50% 以下に低下）が出現する回数が 1 時間あたり平均 5 回以上認められる場合、SAS と診断する。異常呼吸においては、動脈血液ガス分析が鑑別に重要である。すなわち呼吸回数や 1 回換気量の低下では呼吸性アシドーシス（pH 低下、$PaCO_2$ 上昇）が、呼吸回数や 1 回換気量の増加では呼吸性アルカローシス（pH 上昇、$PaCO_2$ 低下）が認められる。また、糖尿病性昏睡や尿毒症でしばしば認められる Kussmaul の大呼吸では、代謝性アシドーシス（pH 低下、$HCO_3^-$ 低下）がある。呼吸回数または換気量が低下する病態、または呼吸リズムの異常を来たす病態では中枢神経疾患が基礎にあることが多いので、頭部 CT・MRI、脳波検査、髄液検査が必要になる。起坐呼吸は重篤な呼吸困難であり、胸部 X 線写真、心電図、腎機能検査、動脈血液ガス分析などの検査を行う。心陰影が拡大し肺水腫（Butterfly 陰影）があればうっ血性心不全、さらに高度腎機能異常があれば慢性腎不全（尿毒症）の診断になる。扁平呼吸では座位での $PaO_2$ 低下の誘発で疑い、経胸壁心エコーや経食道心エコーで心房中隔欠損の存在を確認する。右左シャントの確認のために、座位でアイソトープを投与して肺血流シンチグラムを行うと、アイソトープの全身臓器への取り込みが認められる。（通常は肺の毛細血管に沈着する）

## 入院治療か外来治療かの判断

異常呼吸を来たす疾患のうち、SAS と過換気症候群以外はいずれも重篤な状態でありすべて入院の対象になる。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

異常呼吸を来たす疾患で入院を必要とする場合はいずれも生命にかかわる重篤な状態なので、疑われる病態に従い、診断・評価・治療方針につき専門医にコンサルテーションすべきである。問診、自宅での睡眠時にパルスオキシメーターや簡易型睡眠呼吸診断装置で SAS が疑われれば、専門医にコンサルテーションし、入院の上 PSG 検査を受け、閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群、中枢性無呼吸低呼吸症候群、チェーン・ストークス呼吸を伴う中枢性睡眠時無呼吸症候群、上気道抵抗症候群などの鑑別を行い適切な治療方針をたてるべきである。繰り返す過換気症候群の場合は心療内科にコンサルテーションする。

## 経過観察（フォローアップ）に必要な検査

原因疾患によって異なる。

## 治療による副作用チェックのための検査

原因疾患によって異なる。異常呼吸原因疾患に対し薬物治療が行われた際には、末梢血液検査、肝機能・腎機能検査、薬物血中濃度などを行う。

## 治療後に必要な検査（外来経過観察に必要な検査）

原因疾患によって異なる。SAS では治療によって無呼吸や睡眠がどのように改善したか定期的に PSG、携帯型パルスオキシメータ、簡易型睡眠呼吸診断装置などで評価する。

## 保険診療上の注意

簡易検査で AHI が 40 回以上の場合または PSG で AHI が 20 以上の場合には、持続気道陽圧療法（CPAP）を開始することができる。

### 参考文献


1) 巽浩一郎、栗山喬之 . ダイナミックメディシン 1（下条文武・齋藤康監修）第 3 章症候編 . 44 呼吸パターンの異常．西村書店．2003; 3-135.
2) 佐藤 誠 . ダイナミックメディシン 4（下条文武・齋藤康監修）第 16 章呼吸器・胸壁・縦隔疾患 . 機能的呼吸障害．西村書店．2003; 16-151.
3) 高崎雄司 . チェーン・ストークス呼吸（CSR）in 非侵襲的換気療法研究会編：慢性呼吸不全に対する非侵襲的換気療法ガイドライン . Therapeutic Research 2004; 25: 27-9.
4) 日本呼吸器学会 . 睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン 2020. 南江堂 ; 2020.

# 咳・痰・血痰

**要　旨**

**咳嗽（咳）は、気道に誤って侵入した異物を排除する生理的反応である。しかし、頻発・遷延する咳は生活の質を低下させる。感染性咳嗽では、咳による感染媒介が特に問題となるため、早期に原因を確定し適切な対処が必要となる。咳は持続期間によって 3 週間以内の急性咳嗽と 3 週間以上の遷延性慢性咳嗽とに分けられる。また、痰を伴う湿性咳嗽と痰を伴わない乾性咳嗽とに分けられる。痰を伴う咳の場合、咳は痰を喀出するための二次的現象であることが多く、痰の出る原因究明が重要であり、単に咳だけを止める治療は慎むべきである。痰の喀出が阻害され、病状遷延の原因となることがある。一般的に、急性の湿性咳嗽では痰の検査を行うことは少なく、遷延する湿性咳嗽の場合に原因究明の手段として痰の検査を行うことが多い。血痰の場合は、肺結核や肺癌などの重篤な疾患を鑑別することが最優先となる。**

**キーワード**　急性咳嗽、遷延性咳嗽、慢性咳嗽、誤嚥性肺炎、アレルギー、胃食道逆流症

## 疑うべき臨床症状

咳、痰、血痰はいずれも患者自身が自覚しうる症状であり、見逃すことは稀である。咳が出る場合、気管支喘息発作時の喘鳴、喉頭炎や喉頭ジフテリア時の犬吠性咳嗽など特徴的な所見によって診断の補助になることがある。しかし、夜間の咳や環境による咳の場合、診察時には治まっていることがあり、詳細な情報を聞き出すことが重要である。時には、意識的に咳をしてもらいながら聴診を行うと有用な情報が得られることがある。痰が出る場合は、色や臭い、性状（漿液性、粘液性、粘液膿性、膿性、血性）、痰の切れやすさなどの情報が重要である（表 1）。また、血痰の場合、患者はティッシュペーパーなどに喀出した痰を持参することがあり、詳細に観察する。血痰で血液が痰に糸を引くようなすじ状の場合は、激しい咳による気道粘膜損傷によることが多く、病的意義は少ない。均一に血液が混じている場合は、肺結核や肺癌などを疑って検査を進めるべきである。まとまった量の気道出血（喀血）は肺結核や気管支拡張症の際に気管支動脈が損傷されることにより生じるので、入院により止血を行う必要がある。

## 確定診断に要する検査

咳、痰を生じる疾患は数多くあるが、発症から 3 週間以内の急性咳嗽の場合は重篤でない疾患の頻度が高かい。発熱や息切れなどの随伴症状の有無や聴診所見などから、必要に応じて胸部 X 線検査、炎症反応検査、パルスオキシメーターによる酸素飽和度測定などを行い、入院治療の対象となる疾患を除外することが重要である（図 1）。多くの場合は感染性咳嗽を疑う状況であり、必要に応じ抗菌薬などを用いた対応を行う[1]。

3 週間以上持続する慢性（遷延性）咳嗽の場合は、基礎疾患を鑑別しそれぞれの疾患に応じた詳細な検査が必要となる。明確な原因がない場合はガイドラインのフローチャートに従い診断を行う（図 2）。咳喘息など好酸球性気道炎症の補助診断に呼気一酸化窒素濃度（FeNO）測定は有用である[2]。遷延性咳嗽の原因は多岐にわたるため、ガイドラインに沿って診断、治療を進めても反応しない場合には、睡眠時無呼吸症候群、気管・気管支軟化症、食道運動異常、嚥下機能障害、声帯機能障害（vocal cord dysfunction）なども考慮する必要がある[3]。

## 入院治療か外来治療かの判断

3 週間以内の急性咳嗽では、急を要する疾患として、肺塞栓症、うっ血性心不全、肺炎、胸膜炎、肺癌、肺結核、間質性肺炎、気胸、気管支喘息などが考えられる場合は検査ならびに治療目的の入院を検討する。それ以外は、抗生物質、鎮咳去痰薬などを投与して外来にて経過

**表 1　痰・血痰の性状と代表的疾患**

| | 主な肉眼的特徴 | 代表的疾患の例 |
|---|---|---|
| 痰 | ①性状…漿液性、粘液性、粘液膿性、膿性、血性<br>②臭い…悪臭の有無 | 肺炎球菌肺炎…鉄錆色<br>肺化膿症・気管支拡張症…膿性痰（悪臭を伴う）<br>肺水腫…漿液性または泡沫状でピンク色<br>肺結核（空洞性）…血痰 |
| 血痰・喀血 | 筋状または線状<br>褐色、鮮紅色 | 気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、肺癌、結核、非結核性抗酸菌症、血管炎など |

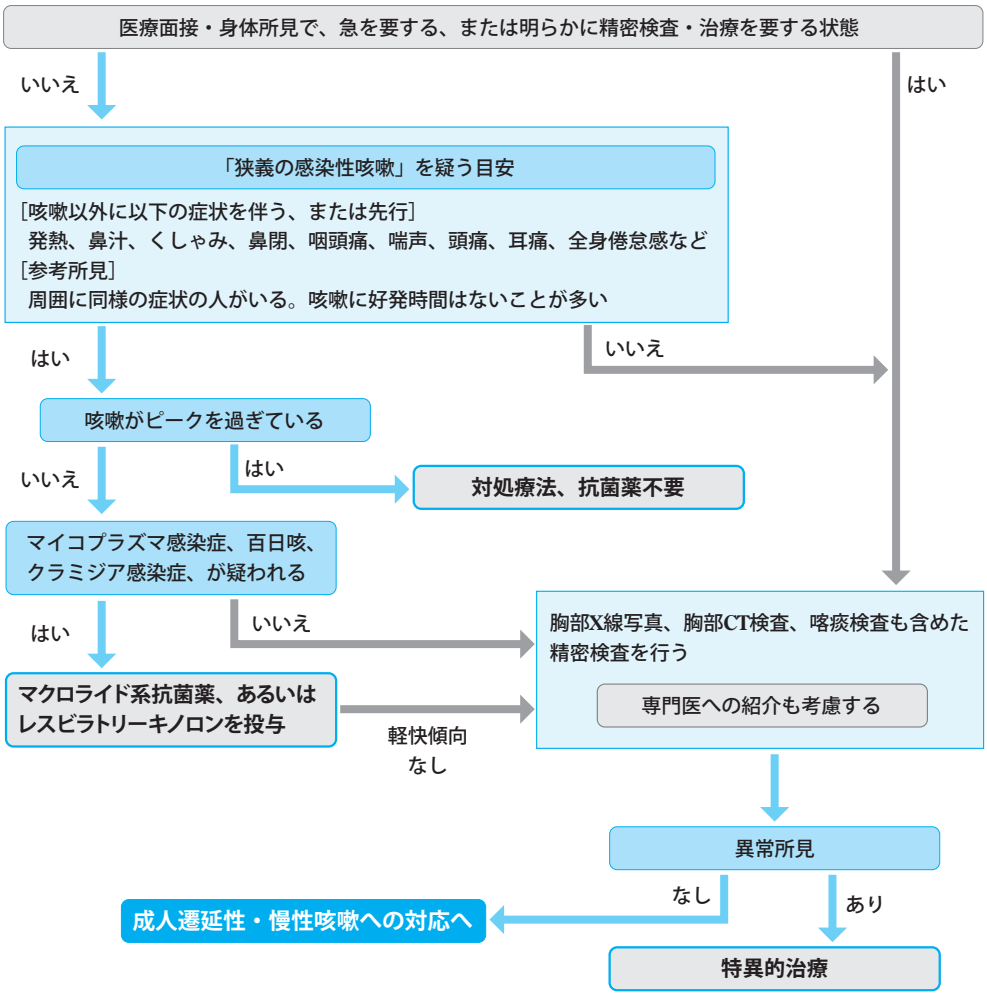



**図 1　急性咳嗽の成人患者への対応（3 週間までの対応）**
**日本呼吸器学会　咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019　巻頭フローチャート①を一部改変**

観察する。それでも治まらず 3 週間以上続く場合に、改めて喀痰検査、胸部 X 線検査、呼吸機能検査、気管支鏡の検査などを行うが、検査は必ずしも入院で行う必要はない。

### 疾患に特徴的な検査

肺結核や肺癌を疑ったときは、喀痰検査（塗抹染色、培養、細胞診）、胸部 CT 検査（HRCT）、気管支鏡検査などを行う。喘息などのアレルギー性疾患では呼吸機能検査（気道可逆性検査、気道過敏性検査を含む）や FeNO 測定、胃食道逆流症では胃食道内視鏡、肺癌では気管支鏡など詳細な検査を行う。間質性肺炎を疑った際には、高分解能 CT と呼吸機能検査にて詳細評価を行うとともに、経気管支的肺生検（TBLB）・気管支肺胞洗浄（BAL）による細胞成分の解析・外科的肺生検を考慮する。

### 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

症状の軽減・消失がもっとも良い指標になるが、胸部 X 線検査での陰影消失、炎症反応（白血球数や CRP）の鎮静化、呼吸機能（肺活量や 1 秒量）の改善などが客観的な指標になる。肺梗塞やうっ血性心不全など重篤な状態で入院となった場合以外は、ほとんどは外来で検査可能である。

### 治療による副作用チェックの為の検査

リン酸コデインなど麻薬系鎮咳剤では分泌低下に伴う喀痰粘度低下があり痰詰まりを起こすことがある。また便秘やふらつきに注意する。その他、咳、痰、血痰の治療で特有な副作用はないが、通常の薬物療法と同様に皮疹や肝障害などは生じうる。

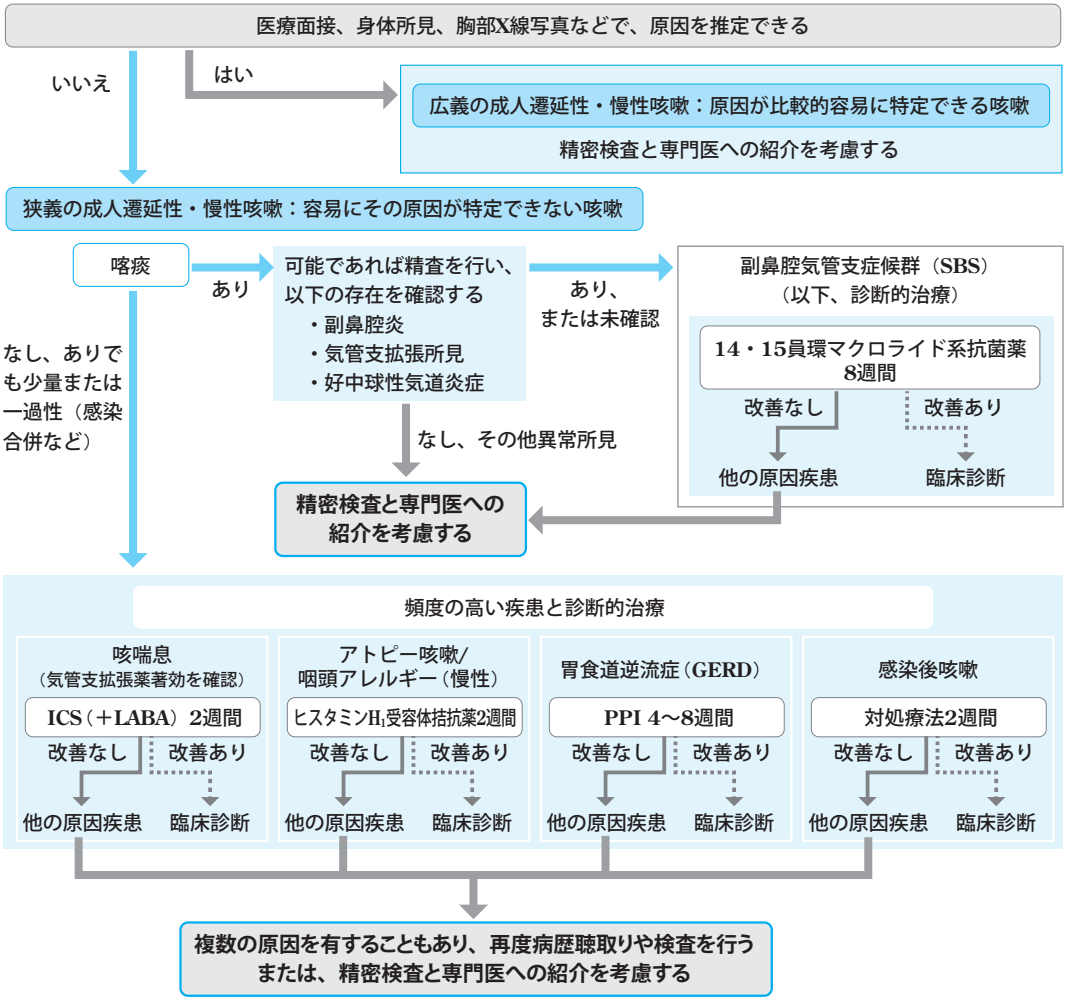



**図２　成人遷延性・慢性咳嗽への対応**
**日本呼吸器学会　咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019　巻頭フローチャート①を一部改変**

## 専門医にコンサルテーションするポイント

一般的な感染症に由来する 3 週間以内の咳の場合は、専門医にコンサルテーションするまでもない。肺梗塞、初期治療によっても軽快しない感染症、再発性の誤嚥性肺炎、肺結核、慢性気道感染症（COPD や気管支拡張症への持続感染）、肺癌、3 週間以上継続する原因不明の咳は、呼吸器専門施設にコンサルテーションを行い、専門的検査や治療を行う。胃食道逆流症が疑われれば消化器専門医に相談する。

## 保険診療上の注意

特になし。

## 参考文献

1）日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン作成委員会編 . 咳嗽に関するガイドライン 2019. 日本呼吸器学会 2019 年 .
2）Sato S, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. Respir Med 2008; 102: 1452–9.
3）Good JT, et al. New insights in the diagnosis of chronic refractory cough. Respir Med 2018; 141: 103–10.

## 略　語

ACE：angiotensin converting enzyme
BAL：bronchoalveolar lavage、気管支肺胞洗浄
COPD：chronic obstructive pulmonary disease、慢性閉塞性肺疾患
HRCT：high resolution CT、高分解能 CT
TBLB：transbronchial lung biopsy、経気管支的肺生検

# 胸　腹　水

**要　旨**　胸水や腹水を来たす疾患は多彩である。呼吸困難や腹部膨隆などの症状から胸腹水を疑い、胸腹部X線写真、エコー、CTなどの画像検査から診断も容易である。しかし、浸出液の種類を見分けることは困難であり、治療目的もかねて穿刺が行われるのが一般的である。得られた穿刺液は、肉眼的観察、物理生化学的検査，顕微鏡的観察などから、漏出性か滲出性かを判別して原因疾患を推定する。次に、細菌学的検査、細胞診検査、組織学的検査、特殊検査などを行って確定診断を行う。特異的な検査として、結核性胸膜炎時のADA活性、膵炎時のアミラーゼ活性・リパーゼ活性、悪性中皮腫時のヒアルロン酸や可溶性メソテリン関連ペプチドなどがある。悪性腫瘍の場合、腫瘍マーカー検査も有用である。

**キーワード**　胸水、腹水、穿刺（液）、漏出性、滲出性

## 疑うべき臨床症状・所見

胸水を疑う症状は咳、胸痛、呼吸困難、浮腫などがある。咳は乾性が一般であるが、肺炎に併発する場合は湿性になる。呼吸性に増強する胸痛は胸膜病変を示唆する症状として重要である。理学的には、打診による濁音、呼吸音の減弱、音声振盪の減弱などが特徴である。胸水の量が少量の場合は胸膜摩擦音を聴取することがある。これらの症状・所見が認められる場合、胸部単純X線撮影で診断は比較的容易である。しかし、少量の胸水や肺下胸水の場合は見逃されることがあり、胸部CT撮影によって確認されることもある。腹水を疑う症状・所見は、蛙腹、触診による波動、打診による濁音の移動、浮腫などがある。胸腹部単純X線撮影では、横隔膜の挙上、肝角の消失、スリガラス様陰影などが特徴であるが、少量の場合はやはり腹部エコーや腹部CTによる画像検査が有用である。

## 確定診断に要する検査

胸腹水が認められた場合、漏出性か滲出性かによって基礎となる原因疾患を推定しうる（表1）[1]。胸腹水の原因となる基礎疾患を表2に示した[1)~3)]。また、胸水と腹水の診断フローチャートを図1、2に示した[4]。胸腹水では、基礎疾患によることが明らかな場合を除き、画像所見だけから浸出液の種類を見分けることは困難であり、治療もかねて穿刺が行われるのが一般的である。得られた穿刺液は、まず肉眼的に十分観察する。臭い（悪臭）なども参考になる。ついで、物理生化学的検査、顕微鏡的観察、細菌学的検査、細胞診検査などを適宜行う。胸膜炎で中皮腫や結核性胸膜炎を診断する場合には胸腔鏡を用いた胸膜生検が有用である[5)6)]。その他、疾患によって特徴的な検査があれば実施する。

## 入院治療か外来治療かの判断

消化管の破裂・穿孔、肝癌破裂、胆嚢破裂、動脈瘤破裂、子宮外妊娠、急性膵炎、外傷性胸腹水、肺梗塞などが原因の場合は、緊急入院となる。基礎となる炎症の程度が強い場合、大量の胸腹水による呼吸困難や腹部不快感が強い場合などは、治療目的の穿刺やドレーン留置など入院治療を考える。

**表1　胸腹水の性状と鑑別**

| | 漏出性 | 滲出性 |
|---|---|---|
| 原　因 | 非炎症性（肝性、腎性、心性） | 炎症性、腫瘍性 |
| 色　調 | 淡黄色、透明 | 混濁、血性、膿性、乳び性、粘性 |
| 蛋白量/LD | Lightの診断基準* | |
| 細胞成分 | 少ない（中皮細胞、組織球など） | 多い（好中球・リンパ球など） |
| 微生物 | 陰性 | 陽性（炎症性の場合）のことがある |

*Lightの診断基準：
1）胸水のタンパク量／血清のタンパク量が0.5を超える
2）胸水LD／血清LDが0.6を超える
3）胸水のLDが血清LDの基準値上限の3分の2を超える
のうちひとつ以上を満たす場合に滲出性胸水と呼ぶ。

**表 2　胸腹水を来たす疾患**

| | 漏出性 | 滲出性 |
|---|---|---|
| 胸水に特徴的な原因 | 上大静脈閉塞 | 肺血栓塞栓症、癌性胸膜炎、アスベスト関連胸膜炎、食道穿孔、血胸、Churg-Strauss 症候群、サルコイドーシス、黄色爪症候群 |
| 胸水と腹水に共通な原因 | うっ血性心不全、肝硬変、尿毒症、腹膜透析、ネフローゼ症候群、蛋白漏出性胃腸症、粘液水腫（偽粘液腫） | 感染症（細菌、結核、ウイルス、寄生虫）、悪性腫瘍（原発性、転移性、悪性リンパ腫、白血病）、膵炎、膠原病（関節リウマチ、SLE）、薬剤性、乳び、外科手術後、Dressler 症候群、婦人科系腫瘍（Meigs 症候群） |
| 腹水に特徴的な原因 | 門脈圧亢進症、肝硬変 | 膵炎、癌性腹膜炎、化膿性（細菌性）腹膜炎、胃十二指腸潰瘍穿孔、胆嚢穿孔、肝癌破裂、好酸球性腹膜炎、特発性細菌性腹膜炎、肝静脈閉塞（Budd-Chiari 症候群） |

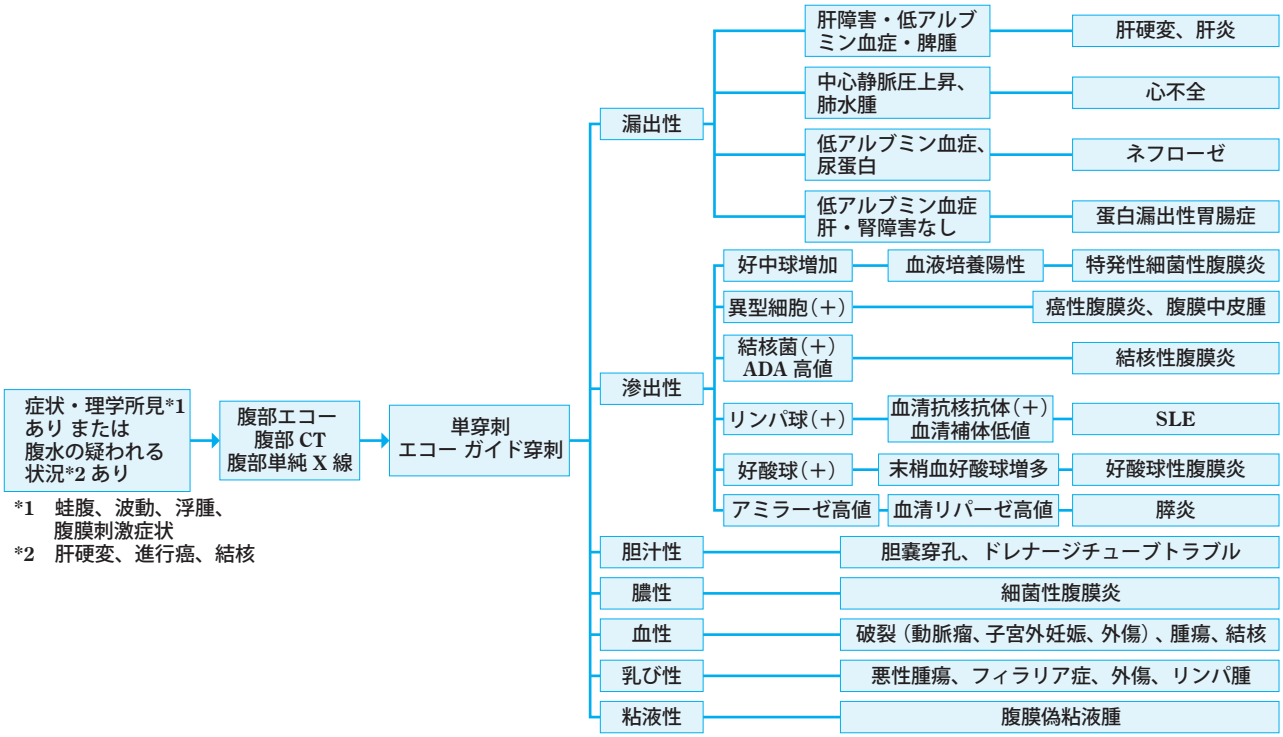



**図 1　腹水診断のフローチャート**

## 疾患に特徴的な検査

胸腹水では、得られた穿刺液の一般的検査以外に疾患に特異的な検査を行うことがある（図 1、2）。代表的な検査として、結核性胸膜炎時の ADA 活性、膵炎時のアミラーゼ・リパーゼ、悪性中皮腫時のヒアルロン酸や可溶性メソテリン関連ペプチド（SMRP）など[6]がある。悪性腫瘍の場合、CEA・CYFRA・AFP などの腫瘍マーカー検査も有用である。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

症状の軽減・消失、X 線検査や超音波などでの陰影消失によって臨床経過の良し悪しは容易に判定できる。治療後の経過観察のために穿刺を繰り返すことは、感染の危険性もあり一般的ではない。しかし、胸腹水は基礎疾患によって惹き起こされる現象であるので、単に穿刺によって胸腹水が減少しただけでは一時的なことが多く、基礎疾患を正しく診断し、その治療を行うことが何よりも重要である。重篤な基礎疾患がない場合、胸腹水が改善すれば、経過観察のための検査は外来で可能である。

## 治療による副作用チェックの為の検査

胸腹水の治療として、利尿薬が用いられることが多いので、尿酸、血糖、血清カリウムなど電解質バランスの検査が重要である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

入院を要する胸腹水では専門医へのコンサルトは必須である。

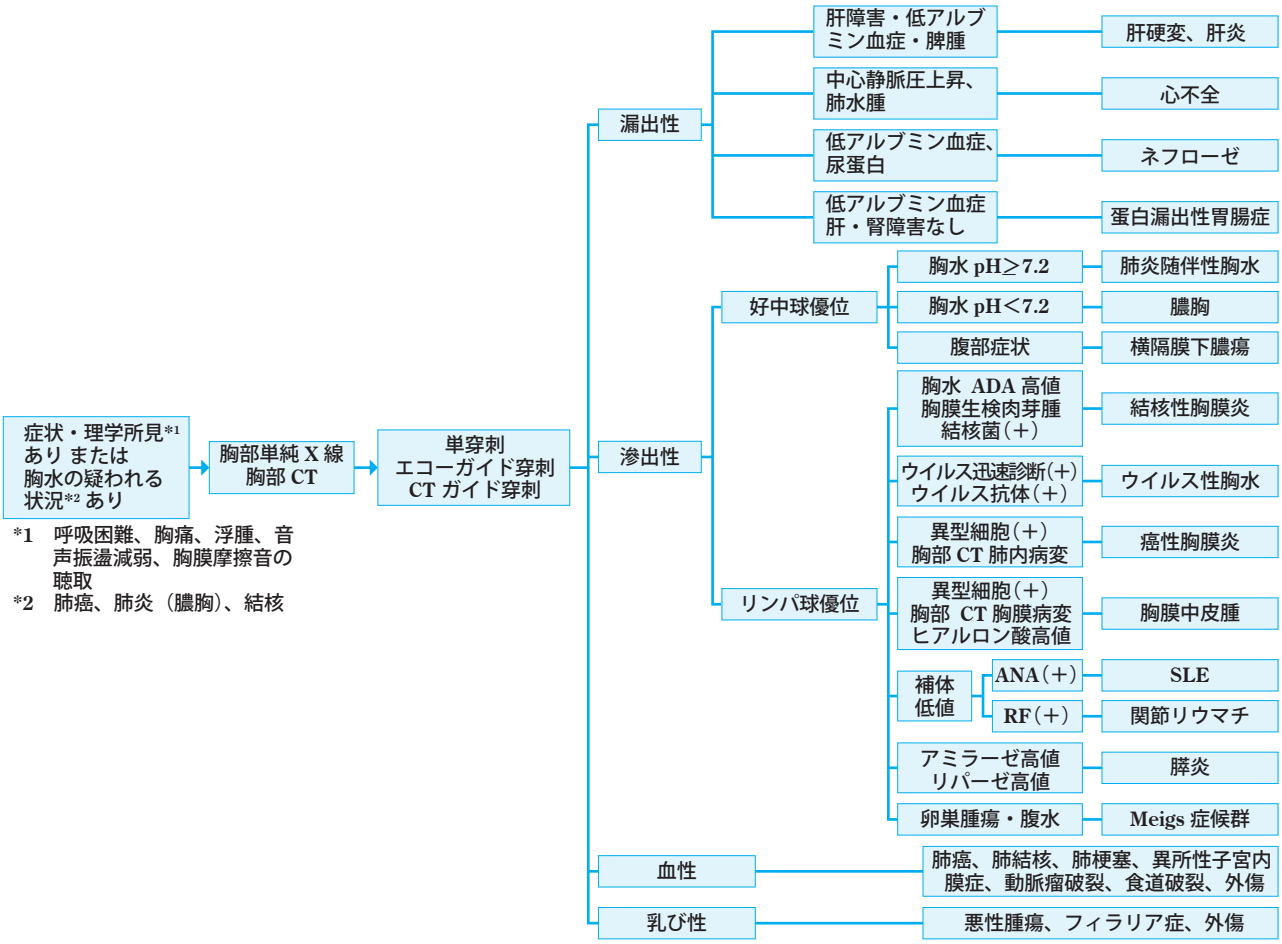



**図 2　胸水診断のフローチャート**

## 保険診療上の注意

特になし。

### 参考文献


1) 清水一郎 . ダイナミックメディシン 1（下条文武・齋藤康監修）. 第 3 章症候論 . 59 腹水 . 西村書店 pp3–180 ～ 181, 2003.
2) 安田和人 . ダイナミックメディシン 1（下条文武・齋藤康監修）. 第 3 章症候論 . 42–b 胸水 . 西村書店 pp3–126 ～ 127, 2003.
3) 中村博幸、松岡健 . 別冊医学のあゆみ（北村諭、福地義之助、石井芳樹編 ）. 呼吸器疾患 State of art 主要疾患―病態・診断・治療胸膜炎―診断と治療の指針. 医歯薬出版 2003; 555–8.
4) 松橋信行 . 検査値活用マニュアル I. 症候別検査の進め方腹水. 内科 1998; 181（6）: 1024–5.
5) 笹田真滋 : 内視鏡における診断・治療法の新展開 . 診断 ; 高周波ナイフによる胸腔鏡下胸膜生検 . 呼吸器科 2008; 14（6）: 481–6.
6) Gao R, Wang F, Wang Z, et al. Diagnositic value of soluble mesothelin-related peptides in pleural effusion for malignant pleural mesothelioma: An updated metaanalysis. Medicine（Baltimore）2019; 98（14）: e14979.


### 略 語

ADA：adenosin deaminase
SMRP: soluble mesothelin-related peptides

JSLM 2021

# 吐血・下血

**要　旨**

**消化管からの出血は主に吐血・下血などの症候として現れる。吐血は Treitz 靭帯より口側の上部消化管からの出血より起こることが多く、肉眼的に確認しうる血液成分を嘔吐することである。また、下血は黒色便（タール便）を排出する現象で、一般的に出血源は上部消化管に存在する。一方、血便は赤色から暗赤色の便を排出する現象で、出血源は Treitz 靭帯より肛門側に存在することが多いが、上部消化管からの出血でも大量出血の場合は血便を呈するため注意を要する。消化管出血に伴うショック時には医療スタッフを早急に招集し、血管確保を行いつつ、輸血や昇圧剤を投与してバイタルサインの安定化に努めることが重要である。その後、緊急内視鏡検査や（造影）CT 検査で出血源の同定を行い、内視鏡的止血術を行う。出血部位が不明な場合や止血操作ができない場合には、血管造影検査や出血シンチグラフィー、カプセル内視鏡検査などで出血源の同定や経カテーテル動脈塞栓術で止血術を行う場合がある。内科的治療が困難な場合には、救命のために関連する担当科の協議の上、外科的加療を選択することも考慮する。**

**キーワード**　消化管出血、内視鏡検査、外科的手術、ショック、タール便

## 症候の原因と病態

吐血・下血は**表 1** で示すように多くの疾患が原因となる。吐血は、Treitz 靭帯より口側の上部消化管からの出血で生じることが多く、その嘔吐物は黒褐色の場合と鮮血の場合がある。出血後から吐血までの時間が短い場合は鮮血となるが、時間が経過した場合には、胃酸によりヘモグロビンが暗赤色～黒褐色の塩酸ヘマチンとなり、コーヒー残渣様を呈する。また、鮮血の場合は、喀血や口腔内・鼻出血が原因となる場合があり、鑑別に注意が必要である。

一方、肛門からの血液成分の排出には下血と血便がある。下血の出血源は一般的に上部消化管に存在し、前述のごとく血液がコールタール様に変化するため、タール便として観察される。ただし、下部消化管出血でも小腸や深部大腸からの出血は腸管内の停滞時間が長く、腸管内で発生する硫化水素により硫化ヘモグロビンが生じて黒色 - 暗赤色となることもある。また、鉄剤などの服用薬剤の種類や食事内容によって黒色便になることもあるため、それらの問診も重要となる。血便は赤色から暗赤色の便を排出する現象であり、黒色便の排泄を意味する下血とは区別される。血便の出血源は Treitz 靭帯より肛門側に存在することが多いが、上部消化管からの出血でも大量出血の場合は血便を呈する。

消化管出血が少量ずつ慢性的に続いた場合は、鉄欠乏性貧血を生じ、目眩やふらつき、易疲労感、動悸、息切れなどが出現する。大量で急激な失血の場合は、頻脈、低血圧、尿量の減少などの症状が出現し、脳への血液供給の減少により意識混濁や見当識障害を認め、ショック状態に陥る可能性もある。また、冠動脈疾患や心不全、肺疾患、腎不全などの基礎疾患がある場合は消化管出血によって原病が増悪する場合があるため注意を要する。

**表 1　吐血・下血（消化管出血）を引き起こす主な疾患**

| 出血部位 | 原因疾患 |
|---|---|
| 食道 | 逆流性食道炎、食道潰瘍 |
| | 食道静脈瘤 |
| | マロリーワイス症候群（粘膜の裂傷） |
| | 食道癌、または良性腫瘍 |
| 胃 | 胃潰瘍（*H. pylori* 関連、NSAIDs などの薬剤性） |
| | 胃びらん、急性胃粘膜病変（AGML） |
| | 胃癌、または良性腫瘍 |
| | 毛細血管拡張症 |
| | 胃静脈瘤 |
| 小腸 | 十二指腸潰瘍 |
| | 癌、または良性腫瘍 |
| | 動静脈奇形 |
| | 憩室（メッケル憩室、傍 Vater 乳頭憩室など） |
| | 小腸潰瘍（薬剤性、炎症性腸疾患関連） |
| 大腸 | 癌、または良性腫瘍（大腸腺腫など） |
| | 炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎、ベーチェット病など） |
| | 大腸憩室 |
| | 動静脈奇形 |
| | 血流傷害（虚血性大腸炎など） |
| | 感染性大腸炎 |
| | 薬剤性大腸炎 |
| | 放射線性大腸炎 |
| | 急性出血性直腸潰瘍 |
| 肛門 | 痔核、裂肛 |
| 消化管全体 | 異物 |

## 症候からの診断・治療の進め方

吐血・下血を主症候に患者が受診した場合は、最初に生命徴候であるバイタルサイン（血圧、脈拍、意識レベル、呼吸状態、体温）を確認し、収縮期血圧が 90 mmHg 以下のショック状態であれば全身状態の管理を優先する（非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡診療ガイドライン：エビデンスレベル；IVa、推奨度；C1）（図 1）[1]。400 ～ 1,000 mL の輸血を急速に行ってもバイタルが回復しないものを重症とする。ただし、消化管出血が動脈性出血で、止血操作しないとショックから離脱できないような場合には、急速輸血やモニタリングなどの全身管理を厳重に行いながら、緊急内視鏡検査に踏み切る場合がある。

バイタルサインが安定している時やショック状態が離脱された場合は、点滴や輸血を行いながら、既往歴や内服歴、現病歴などの問診や、血液検査、X 線検査などの一般検査を行う。腎機能が維持できている場合には造影 CT 検査を行い、出血源の同定を行うとともに、血管外遊出の有無や出血の原因となる疾患の評価を行う。緊急消化管内視鏡検査の目的は、出血源の確認や出血状態の評価、さらに内視鏡的止血術を行うことであり、そのため検査前に出血部位を推測する必要がある。吐血や下血であれば上部消化管出血を考え、血便であれば下部消化管出血と推定し、発症までの時間や腹部症状、全身症状を評価して原因疾患の手がかりをさぐることが重要である。鮮血便は下部消化管からの出血を予想させる症状であるが、出血量が多い場合には、上部消化管出血でも血便を呈することもあり、出血部位の同定には注意が必要である。また、BU / クレアチニン比が 30 以上の場合は、上部消化管出血を疑わせる所見であり、最初に確認すべき事項の 1 つである（エビデンスレベル；I、推奨度；A）[1]。

また、出血部位の同定には問診が重要であり、消化性潰瘍の既往歴や基礎疾患、開腹歴、NSAIDs や抗血栓薬などの服用歴の聴取は必須と考えられ、同時に内視鏡検査時の生検実施の可否にも左右されるため、検査を行う前に確認する必要がある [2]。

緊急内視鏡検査で出血源となる消化性潰瘍や責任病変が確認され、消化管出血が持続する場合、あるいは再出血の危険性がある場合は、内視鏡的止血術を行う [3]。出血部位に対してクリップを使用した機械的圧迫止血法、高張ナトリウム・エピネフリンやエタノールなどの薬剤の局注法、ヒータープローブ、高周波、アルゴンプラズマ凝固などの凝固法、ゴムバンドによる静脈結紮などの方法を用いた内視鏡的止血術を選択する。止血法は、症例や施設に応じて適切な手技を選択し、複数を併用してもよい。上部消化管出血の多くは内視鏡的に止血可能であるが、出血源が同定できない場合や内視鏡検査で止血操作ができない場合は、放射線科医師や外科医師との協議のうえ、血管造影や出血シンチグラフィーなどの選択を考慮すべきである（エビデンスレベル；IV、推奨度；C1）[1]。血管造影では、消化管の出血部位を確認し、そ

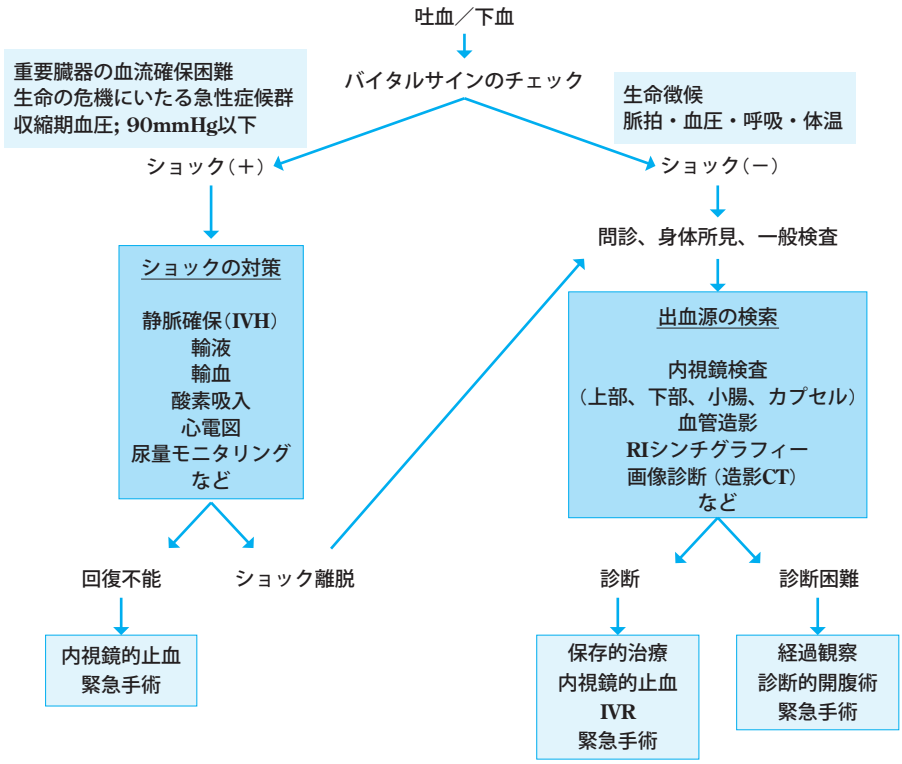



**図 1　吐血 / 下血診療のフローチャート**

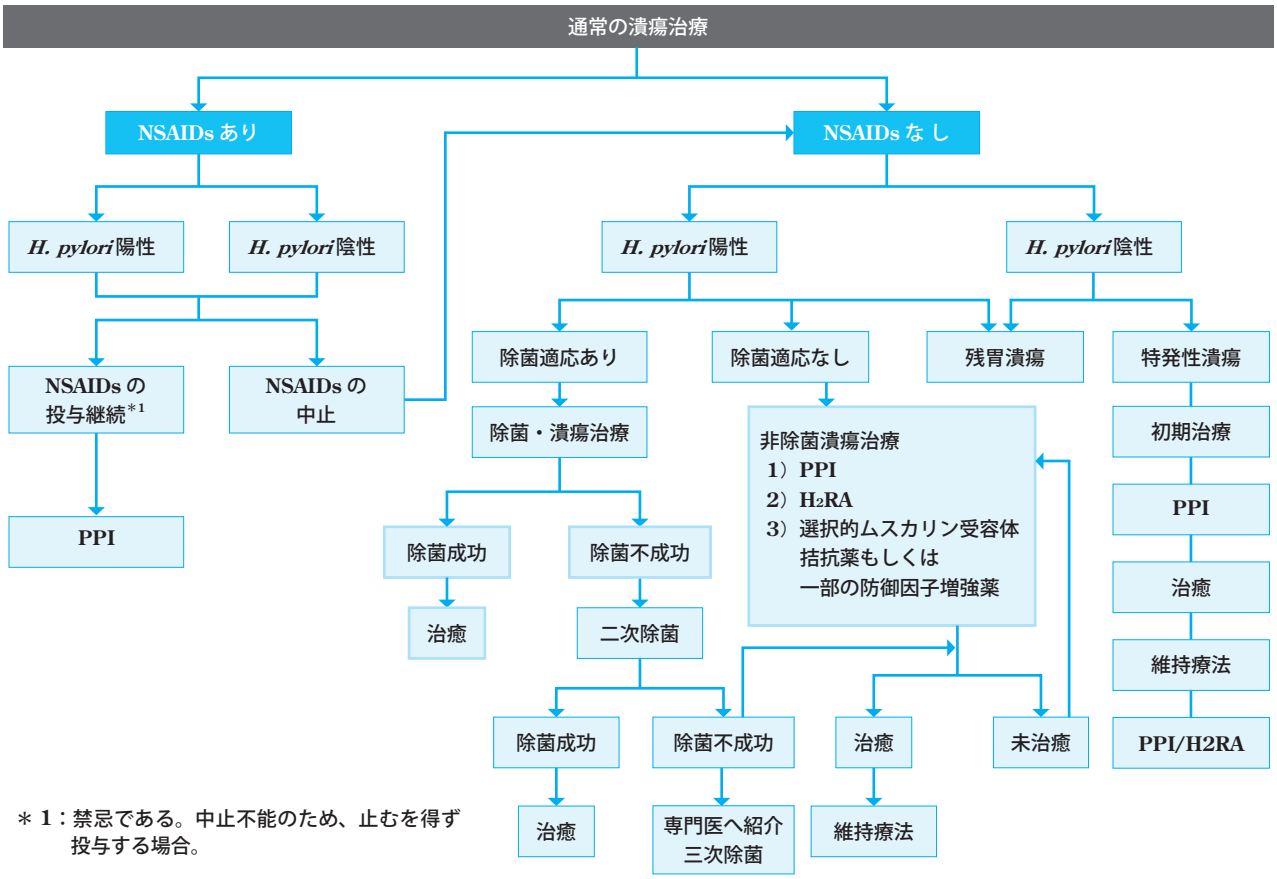
の血管に対して塞栓物質や血管収縮剤を注入する。血管造影でも止血が困難な時には、外科的治療が必要となり、タイミングを逃さないように原疾患と全身状態に見合った手術法の選択を行う。

また、静脈瘤性出血は患者背景や内視鏡的止血法、予後などが異なるため、飲酒歴や肝炎ウイルスの感染の聴取などを検査に先立って行う必要がある。食道静脈瘤の破裂時は、内視鏡的硬化療法や内視鏡的静脈結紮術を行う。大量出血で止血が難しい場合はバソプレシンの投与を考慮し、鼻から挿入したバルーンで静脈瘤を圧迫止血することを選択することがある。

下部消化管出血では、大腸内視鏡検査が有用であるが、検査前に腸管内の便を排出させる必要がある。しかし、来院時には腸管内洗浄ができていないため、緊急で内視鏡検査を行う際に出血点の同定に難渋する場合があり、状況に応じて禁食や安静を中心とした保存的治療を優先する場合もある。造影 CT 検査で血管外遊出を認める場合は、放射線科医師との協議のうえ、血管造影の適応を判断する。また、回腸末端に大量の血液がみられる場合には小腸からの出血を疑い、小腸内視鏡検査やカプセル内視鏡検査が選択される。以前は、小腸からの出血の診断方法は容易ではなかったが、カプセル内視鏡と小腸内視鏡検査の組み合わせにより小腸出血の診断ができるようになり、小腸内視鏡検査で止血をすることも可能となっている。その場合には、消化管出血の原因疾患の局在が予想される部位により小腸内視鏡検査を経口的に行うべきか、経肛門的に行うべきかを判断する必要がある。下部消化管出血の原因疾患の中で最も多い大腸憩室出血は、2017 年に日本消化管学会よりガイドラインが作成され、大腸内視鏡検査や造影 CT 検査を基にした大腸内視鏡的止血術、動脈塞栓術、大腸切除術の治療選択法がフローチャートで示された[4]。

緊急内視鏡検査施行時の注意点は、循環動態が安定してから実施すること、画像検査で消化管穿孔がないことを確認すること、静脈ルートを確保すること、検査中に全身状態をモニター管理することである。また、内視鏡検査による誤嚥の危険性がある際には気管内挿管を考慮する必要があり、上部消化管内視鏡検査の場合には胃内洗浄を、下部消化管内視鏡検査の場合には浣腸や腸管洗浄剤などを使用するか否かを考慮する必要がある。

全消化管出血の中で 60 ～ 80% は上部消化管出血であり、腹部救急疾患の 10 ～ 25% を消化管出血が占める。その 3 大原因は消化性潰瘍、急性胃粘膜病変、静脈瘤破裂である。消化性潰瘍は、2020 年に日本消化器病学会から消化性潰瘍診療ガイドラインの改訂版が示された（図 2）[3]。消化管出血がある場合にはその治療を優先し、




＊1：禁忌である。中止不能のため、止むを得ず投与する場合。

日本消化器病学会編. 消化性潰瘍診療ガイドライン 2020

**図 2　消化性潰瘍診療ガイドライン：消化性潰瘍の診療フローチャート[3]**

その後にNSAIDs内服の有無を経て、H. pyloriの対策へと進む。NSAIDsは可能な場合には内服を中止としてプロトンポンプ阻害薬の内服を開始する。また、H. pyloriの感染が内視鏡検査で確認された場合には、除菌治療を受けることが保険適用となっている。

緊急内視鏡検査を要する消化管出血症例の予後不良因子は、高齢、合併症の存在（肝硬変、腎不全、心肺疾患）、鮮血の吐下血、血圧低下、検査値異常（特に血液凝固異常と貧血）があげられる。吐血時の予後判定スコアリングシステムには、Glasgow-Blatchford scoring SystemやRockall Scoring Systemがあり（**表2**）[5]、日常臨床の現場で使用されている。

日本における出血性消化性潰瘍の内視鏡的止血率は90%を越えるものであり、確実な内視鏡的止血が行われた後に再出血の予防としてプロトンポンプ阻害薬やボノプラザンなどの酸分泌抑制剤による加療が必要である（エビデンスレベル；IVa、推奨度；C）[1]。初回内視鏡検査後24時間以内に行われるsecond-look内視鏡は、止血処置後に酸分泌抑制剤を投与した場合には、再出血の危険因子を有する症例に限り有効である（エビデンスレベル；IVb、推奨；C1）[1]。また、慣例的に3日間の絶食期間の後に再出血の徴候がない場合に流動食より順次常食に戻すことが推奨されているが、内視鏡的止血が得られれば、止血の24時間後以降に経口摂取を開始しても良い（エビデンスレベル；IVb、推奨度；C1）[1]。

**表2　Rockall scoring system**

| | スコア | | | |
|---|---|---|---|---|
| 因　子 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 年齢（歳） | ＜60 | 60～79 | ＞80 | |
| 脈拍数（／分） | ＜100 | ＞100 | | |
| 収縮期血圧（mmHg） | ＞100 | ＞100 | ＜100 | |
| 併存疾患 | なし | なし | 虚血性心疾患 | 腎不全 |
| | | | 心不全など | 肝不全 |
| | | | | 進行癌 |
| 内視鏡的診断 | 病変なし | その他 | 悪性腫瘍 | |
| | マロリーワイス症候群 | | | |
| 出血の性状 | 現在なし | | 持続性出血 | |
| | 黒色出血斑 | | 血管露出 | |

**表3　入院時から退院時までに施行すべき検査**

| |
|---|
| **1．確定診断に要する検査** |
| 消化管内視鏡検査（上部内視鏡、下部内視鏡、小腸内視鏡） |
| カプセル内視鏡検査 |
| 他検査（造影CT、血管造影、出血シンチグラフィー） |
| **2．病態把握や鑑別診断に要する検査** |
| （1）血液検査： |
| 1）RBC、Hb、Ht、血小板数、WBC |
| 2）CRP |
| 3）TP、AST、ALT、LD、ALP、γ-GT、UN、クレアチニン、Na、K、Cl、アミラーゼ |
| 4）血液型、不規則抗体 |
| （2）糞便検査：潜血（便ヘモグロビン） |
| （3）血清検査：HBs抗原検査、HCV抗体検査、梅毒血清反応 |
| （4）血液凝固検査：出血時間、APTT、PT、フィブリノゲン |
| （5）胸部・腹部単純X線撮影 |
| （6）腹部超音波検査 |
| （7）心電図 |
| **3．フォローアップに最低限必要な検査** |
| （1）消化管内視鏡検査（止血確認） |
| （2）血液検査：RBC、Hb、TP、AST、ALT、LD、ALP、γ-GT、UN、クレアチニン、Na、K、Cl |
| **4．退院までに施行すべき検査** |
| （1）消化管内視鏡検査（病理組織学的な評価を含む） |
| （2）血液検査：RBC、Hb、血清フェリチン |
| （3）*H. pylori* 感染診断（消化性潰瘍の場合） |

## 症候に特徴的な検査と確定診断に要する検査

確定診断に要する検査として消化管内視鏡検査（上部内視鏡、下部内視鏡、小腸内視鏡）、カプセル内視鏡検査、造影 CT 検査、血管造影検査、出血シンチグラフィーなどがあり、それらの検査を組み合わせて行うことで消化管出血の出血源の同定と原因疾患の鑑別診断を行う（**表 3**）。また、全身状態の評価を行うための補助検査として一般的な血液検査、血液凝固検査、胸部・腹部単純 X 線撮影、心電図などが必要となる。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

消化管出血をきたす疾患は**表 1** のごとく多岐にわたるが、初期対応で大切なのは、細かな疾患を特定することよりも、全身状態の評価を行いながら、バイタルサインの安定を目標として全身の管理を行うことである。次に、迅速に出血部位を同定し、速やかに消化器内科医にコンサルトすることが重要と考えられる。特に、活動性の消化管出血が疑われる患者が救急外来を受診した際は、緊急内視鏡検査で止血術を行う必要があり、さらに血管造影や外科的手術へ移行するか否かの判断も迫られるために、速やかな対応が必須である。

### 参考文献

1）藤城光弘 , 井口幹崇 , 角嶋直美 , 加藤元彦 , 他 . 非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡診療ガイドライン . Gastroenterol Endosc 2015; 57（8）: 1648-66.
2）加藤元嗣 , 上堂文也 , 掃本誠治 , 家子正裕 , 他 . 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン 直接経口抗凝固薬（DOAC）を含めた抗凝固薬に関する追補 2017. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2017; 59（7）:1547-58.
3）日本消化器病学会 . 消化性潰瘍診療ガイドライン 2020 改訂第 3 版 . 南江堂 : 東京 2020.
4）日本消化管学会 . 大腸憩室症（憩室出血・憩室炎）ガイドライン . 日本消化管学会雑誌 2017; 1（Suppl 1）: 大腸憩室症 .
5）Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Lancet 1996; 347（9009）:1138-40.

# 下　　痢

**要　旨**　**下痢とは、通常の便の水分量 60 ～ 70% を超えた液状または非有形便を排泄する状態で、排便回数や排便量の増加を伴う。水・電解質の分泌亢進・吸収障害、腸管運動亢進・低下が相互に関連して生じ、その機序は以下の 4 つに分類される。浸透圧性下痢は、腸管内に吸収されにくい高浸透圧性の非吸収性・水溶性物質が水分を保持したまま多量に存在する場合に発生する。分泌性下痢は、ウイルスや細菌性毒素による感染性下痢、過剰な消化管ホルモンや胆汁酸、非吸収性食物脂肪の摂取により発症する。滲出性下痢は、感染性腸炎や炎症性腸疾患（IBD）において広範囲にわたり炎症性活動性病変を生じ、腸管粘膜の透過性が亢進し多量の浸出液が腸管腔に排出され、同時に障害粘膜の吸収障害を来たし下痢を生じる。腸管運動異常による下痢は運動亢進と運動低下によるものがあり、過敏性腸症候群（IBS）や甲状腺機能亢進症での下痢は運動亢進、糖尿病性神経障害やアミロイドーシス等では消化管平滑筋が障害され運動が低下する。なお、下痢は電解質の流出を来たすが、腸管腔内に貯留した有害物質を洗い流すという生体防御反応としての面もあり、特に感染が疑われる場合にはむやみに止痢薬を投与しない。**

**キーワード**　感染性腸炎、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、吸収不良症候群、大腸内視鏡検査

## 症候の原因・病態

消化管には、経口摂取される水分および臓器から分泌される水分が、1 日約 10 L 通過する。一方で、健常の場合、小腸で約 8 ～ 9 L、大腸で約 1 ～ 2 L の水分が吸収され、最終的には 150 ～ 200 mL の水分を含んだ有形便が形成される。この便形成過程に何らかの障害が生じ、糞便中の水分量が増え、便が本来の固形状の形態を失って水様ないし粥状となった状態が下痢である。

下痢は、臨床的に急性の経過をとる急性下痢（発症から 2 週間以内）と、長期にわたって持続あるいは反復する慢性下痢（2 ～ 3 週間以上持続）に区別される。

下痢を病態生理から分類すると、①浸透圧性下痢、②分泌性下痢、③滲出性下痢、④腸管運動異常による下痢、に分けられる（図 1）。水・電解質の吸収障害、腸管内への分泌亢進、腸管運動異常などの要因が、1 つあるいは複合して下痢の病態が形成される。

## 症候からの診断の進め方

下痢の原因を鑑別するには、的確な問診、腹部所見、全身症状の把握が重要となる。

問診の内容は、下痢の経過が急性か慢性か、血性か非血性か、便の性状、随伴症状（腹痛、嘔気・嘔吐、発熱など）の有無、食事との関係、集積性（家庭内、職場内、施設内）、薬剤服用歴（特に抗菌薬）、海外渡航歴などを聴取する。経過が慢性の場合は、体重減少や腸管外症状（皮膚変化、関節痛など）の有無、腹部手術歴や放射線治療歴の聴取も重要である。腹部の診察では、触診による圧痛・抵抗や腫瘤の有無に加え、聴診により腸音の状

| |
|---|
| **浸透圧性下痢** |
| ・非吸収性物質の摂取（塩類下剤の内服、ソルビトールの摂取など）<br>・吸収不良症候群（乳糖不耐症、慢性膵炎、セリアック病など） |
| **分泌性下痢** |
| ・ウイルスや細菌性毒素（コレラ、毒素原性大腸菌など）<br>・消化管ホルモンの過剰分泌（WDHA 症候群、Zollinger-Ellison 症候群など）<br>・非吸収性食物脂肪の摂取 |
| **滲出性下痢** |
| ・感染性腸炎（腸管出血性大腸菌、赤痢菌など）<br>・炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病） |
| **腸管運動異常による下痢** |
| ・過敏性腸症候群（IBS）<br>・甲状腺機能亢進症<br>・糖尿病性神経障害、アミロイドーシスなど |

**図 1　下痢の病態整理および代表的な疾患**

態もチェックする。

急性下痢を来たすのは、ウイルスや細菌等による感染性腸炎が多く、これらの患者ではしばしば嘔吐、発熱、腹痛を伴う。非感染性の原因としては薬剤性腸炎が多く、それらを念頭に鑑別診断を行う。慢性下痢の原因のほとんどは非感染性である。最も頻度が高いのは過敏性腸症候群であり、その次に潰瘍性大腸炎やクローン病等の炎症性腸疾患、大腸癌、吸収不良症候群などが挙げられる。

## 確定診断に要する検査

### A. 急性下痢の診断の進め方

基本的検査は、血液検査と便培養検査である。白血球増多・CRP 上昇は炎症の存在を示唆し、好酸球増多は寄生虫感染や好酸球性胃腸炎等を、貧血は出血を疑わせる。頻回の下痢では電解質異常の確認も重要となる。感染性腸炎を疑う場合には、血清抗体価や toxin の測定も行う。便培養検査は細菌性腸炎の確定診断に有用であり、抗菌薬投与歴がある場合には clostridium difficile 抗原を検査する。寄生虫疾患が疑われた場合には、虫卵検査を行う。

急性出血性下痢に対しては、前処置なし、もしくは浣腸処置のみで大腸内視鏡検査を行うことが多い。病変の罹患範囲や内視鏡所見により、ある程度の鑑別診断が可能となり、生検や生検組織の細菌培養も診断に有用である。

### B. 慢性下痢の診断の進め方（図 2）

基本的検査として、急性下痢と同様に血液検査、便培養検査を行う。

血液検査では、貧血の有無や栄養状態の評価のため、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール等のチェックを行う。吸収不良を示唆する場合は、ビタミン B12、葉酸、血清鉄、亜鉛等の低下をチェックする。ホルモン産生腫瘍や内分泌系疾患が疑われる場合には、血中ガストリン、セロトニン、VIP、甲状腺ホルモン等の測定を行う。WBC 上昇、好酸球増多、CRP 上昇が続く場合には、寄生虫感染を疑う。

便潜血反応陽性および直腸からの出血を認める場合は、速やかに大腸内視鏡検査を実施する。異常所見がない場合は上部消化管内視鏡検査を行い、小腸に病変が疑われる場合は小腸造影やカプセル内視鏡検査を検討する。異常所見があれば、小腸内視鏡検査を行い、生検や生検組織の細菌培養を考慮する。

また、吸収不良を示唆する所見を認めるような場合も、小腸の画像検査を検討する。なお、吸収障害のスクリーニングには、便 Sudan III 染色が有用であり、陽性例では消化吸収試験が必要となる。消化吸収機能を検査するには、D-xylose 試験、呼吸中 $^{13}CO_2$ 分析による脂肪消化吸収試験、脂肪負荷試験、蛋白漏出を評価するには、α1- アンチトリプシンクリアランス試験、蛋白漏出シン

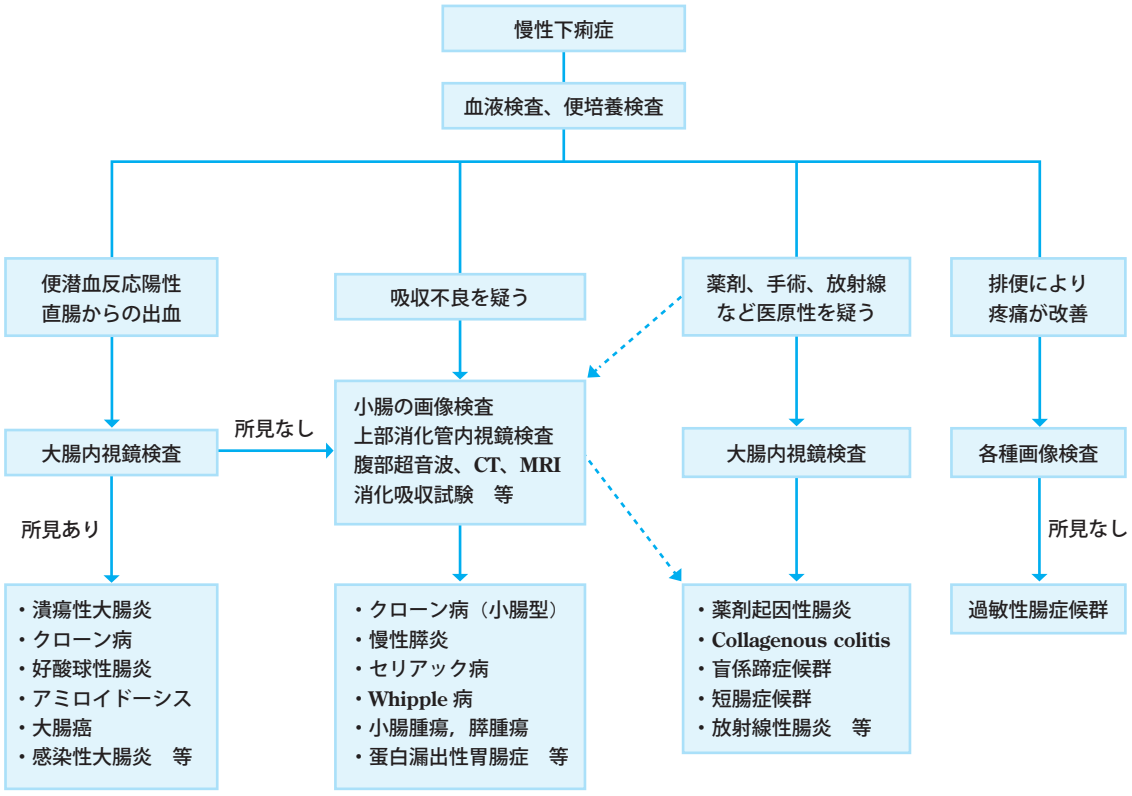



**図 2**

チ、膵外分泌機能検査には PFD 試験がある。

CT、MRI、腹部超音波検査は、膵疾患、腸管拡張、腸管壁の肥厚、狭窄等の局在診断に有用である。他にも、腹水の有無や腸間膜脂肪識濃度の変化なども確認する。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

急性下痢では、経口摂取不能で脱水症状が著しい場合、強い腹痛のある場合、血便を認める場合には、早めに専門医へコンサルトする必要がある。

慢性下痢でも、栄養状態が著しく低下する場合、血便・貧血進行を認める場合、診断が困難な場合には、専門医へのコンサルトを検討する。

## 参考文献


1) 吉利和 . 主要症候とその鑑別 . 内科診断学 . 東京 : 金芳堂 ; 2004. p399-403
2) 大曲 貴夫 訳 . 下痢・便秘 . 福井次矢 , 福井次矢 監 . ハリソン内科学 . 東京 : メディカル・サイエンス・インターナショナル ; 2017. p253-60
3) 矢﨑義雄 編 . 症候学 . 内科学 . 東京 : 朝倉書店 ; 2017. p146-7

# 黄　　疸

**要　旨**　**黄疸とはビリルビンが何らかの原因で血液中に増加し、皮膚や粘膜に過剰に沈着した状態である。黄疸はビリルビンの種類で間接型ビリルビンが増加するものと直接型ビリルビンが増加するものがある。さらに直接型優位のものは AST、ALT の増加を伴う肝実質性黄疸、ALP、γ -GT など胆道系酵素の上昇を伴う肝内胆汁うっ滞型黄疸、超音波・CT 検査などで肝内胆管や総胆管拡張を伴う閉塞性黄疸に分けられる。黄疸は眼球結膜や皮膚の視診にて判断するが、皮膚掻痒感や褐色尿を訴えられる場合もある。病歴聴取や身体所見により、ある程度の鑑別は可能で血液や画像検査にてさらに診断を進め治療することが重要である。また、緊急性を要する場合は専門医にコンサルテーションし搬送が必要となる場合もある。**

**キーワード**　**間接型ビリルビン、直接型ビリルビン、肝実質性黄疸、胆汁うっ滞型黄疸、閉塞性黄疸**

## ビリルビンとは

ビリルビンはヘム代謝物の一つであるビリベルジンがビリベルジンレダクターゼの働きにより還元されて生成された緑色の胆汁色素であり、成人の場合、1 日に 250 ～ 300 mg のビリルビンが生成される。以下に分類される。

直接型ビリルビン：肝臓においてグルクロン酸転移酵素によりグルクロン酸抱合を受けた水溶性の抱合型ビリルビン。

間接型ビリルビン：非抱合型で脂溶性のビリルビン。アルブミンと結合して肝臓へと送られる。

## 外来での黄疸患者への対応

黄疸を来たす疾患は数多くあげられる（**表 1**）。自覚症状がないことも多いが、これらの疾患の鑑別を迅速に、そして正しく行うことが重要である。特に緊急性のある黄疸を鑑別することはプライマリーケア医や一般内科医にとって最も重要である。

### A. 臨床症状

黄疸はまず眼球結膜の黄染が認められ、その後に皮膚の黄染へと進展し血清ビリルビン値が 2.0 ～ 3.5 mg/dL 以上にて顕性黄疸となる。皮膚黄染により来院する例も少なくないが、その前段階の眼球黄染や褐色尿にて受診する例もある。ビリルビン値が基準値以上であっても視覚的に黄疸が捉えられない場合（不顕性黄疸）でも、皮膚掻痒感、あるいは全身倦怠感、食欲不振などの症状で受診することがある。

### B. 外来診察のポイント

黄疸は**表 1** のように間接型ビリルビン優位と直接型ビリルビン優位に分類される。実際の患者の多くは直接型優位である。間接型ビリルビン優位の場合は遺伝的疾患（遺伝性球状赤血球症、サラセミアなど）や稀ではあるが蛇毒などに代表される溶血毒への暴露聴取や肝疾患既往の有無が必要である。また、直接型ビリルビン優位のうち、急性肝実質性障害を来たした場合には全身倦怠感、食欲低下、嘔気・嘔吐などの症状を伴うことが多い。

**表 1　黄疸を来たす疾患**

| |
|---|
| **間接型優位の高ビリルビン血症** |
| 1. 溶血性貧血 |
| 2. 体質性黄疸（Gilbert 症候群、Crigler-Najjar 症候群） |
| 3. シャント高ビリルビン血症 |
| 4. 進行肝硬変、肝不全 |
| **直接型優位の高ビリルビン血症** |
| 1. 肝実質性黄疸（ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、薬剤性肝障害、アルコール性肝障害、肝硬変、転移性肝腫瘍など） |
| 2. 肝内胆汁うっ滞型黄疸 |
| 急性：アルコール性、薬物性 |
| 反復性：良性反復性、妊娠性反復性 |
| 慢性：原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、薬物性、アルコール性、IgG4 関連疾患 |
| 3. 閉塞性黄疸（悪性腫瘍、結石、炎症、自己免疫性膵炎（AIP）、IgG4 関連疾患） |
| 4. 体質性黄疸（Dubin-Johnson 症候群、Rotor 症候群） |
| 5. その他（敗血症、血球貪食症候群、移植後拒絶、Graft versus host disease など） |

生もの（カキ、貝、生肉など）摂取の有無、海外渡航歴、不特定多数との性交渉の有無、薬物や飲酒歴、家族歴などにつき聴取する。これらがない場合は胆汁うっ滞を念頭に置いて、薬物服用や飲酒歴を聴取する。胆汁酸は強い掻痒を生じさせる為に胆汁うっ滞時に皮膚掻痒は多く見られる。閉塞性黄疸の場合は特に尿や便の色調の変化が重要である。直接型ビリルビンの腸管への排泄障害により尿の濃染とともに便の色が薄くなり、進行した黄疸例では灰白色便となる。また、腹痛や発熱の有無、体重減少についての確認も重要である。近年、自己免疫性膵炎（AIP：autoimmune pancreatitis）や IgG4 関連硬化性胆管炎による黄疸も少なからず存在するため鑑別疾患に挙げることも重要である。

**C. 身体所見**

総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上になると、眼球結膜が黄染し尿が黄褐色になる。さらに肝臓腫大や脾腫の有無、腫瘤を触知するか否か、圧痛の有無・部位、発熱などの診察をすすめる。悪性腫瘍による胆道狭窄の閉塞性黄疸では黄疸が著明なわりに自覚症状に乏しいことが多い。また、無痛性の胆嚢を触知する Courvoisier 徴候を認めた場合は胆管の三管合流部（胆のう管付着部位）より乳頭側が閉塞している。これに対し結石・胆管炎などの黄疸は比較的軽度でも発熱、右季肋部痛などの症状を伴う。ショック状態や意識障害を伴う場合は重症の閉塞性化膿性胆管炎を来たしている場合が多く、緊急のドレナージ処置が必要である。深吸気時に右季肋部痛を生じる Murphy 徴候を認めれば胆嚢炎が疑われる。また、薬物性肝障害の場合には皮疹が見られることがあるので注意を要する。

## 診断の進め方

黄疸の鑑別診断につき、図 1 のフローチャートを参考に述べる。

**A. 黄疸の基本的検査**

黄疸患者で、まず行うのは病歴聴取とともに血液・尿検査である。T-Bil（総ビリルビン）値を D-Bil（直接ビリルビン）、I-Bil（間接ビリルビン）も含め測定し直接型か間接型か鑑別する。T-Bil の共用基準範囲は 0.4 ～ 1.5 mg/dL で、そのうち D-Bil は 0 ～ 0.4 mg/dL である。肝細胞障害の有無をみるためには AST、ALT を、胆汁うっ滞の有無については ALP、γ -GT を測定することが必須である。PT、HPT など血液凝固系、血小板、ALB、ChE、TC などは肝障害や予備能の程度を予測し、蛋白分画・ZTT は慢性肝疾患の有無を鑑別するのに用いられる。WBC を含む末梢血検査や CRP は炎症の程度を反映し、胆道系炎症の際に緊急処置が必要となるかどうかの判断に役立つ。また侵襲のない腹部超音波検査は血液検査と同時にあるいは血液検査の結果により早急に施行を検討する。胆管拡張の有無から閉塞性黄疸か否かが鑑別可能となる。さらに CT や可能であれば MRCP などは詳細な閉塞部位の客観的判断材料となる。

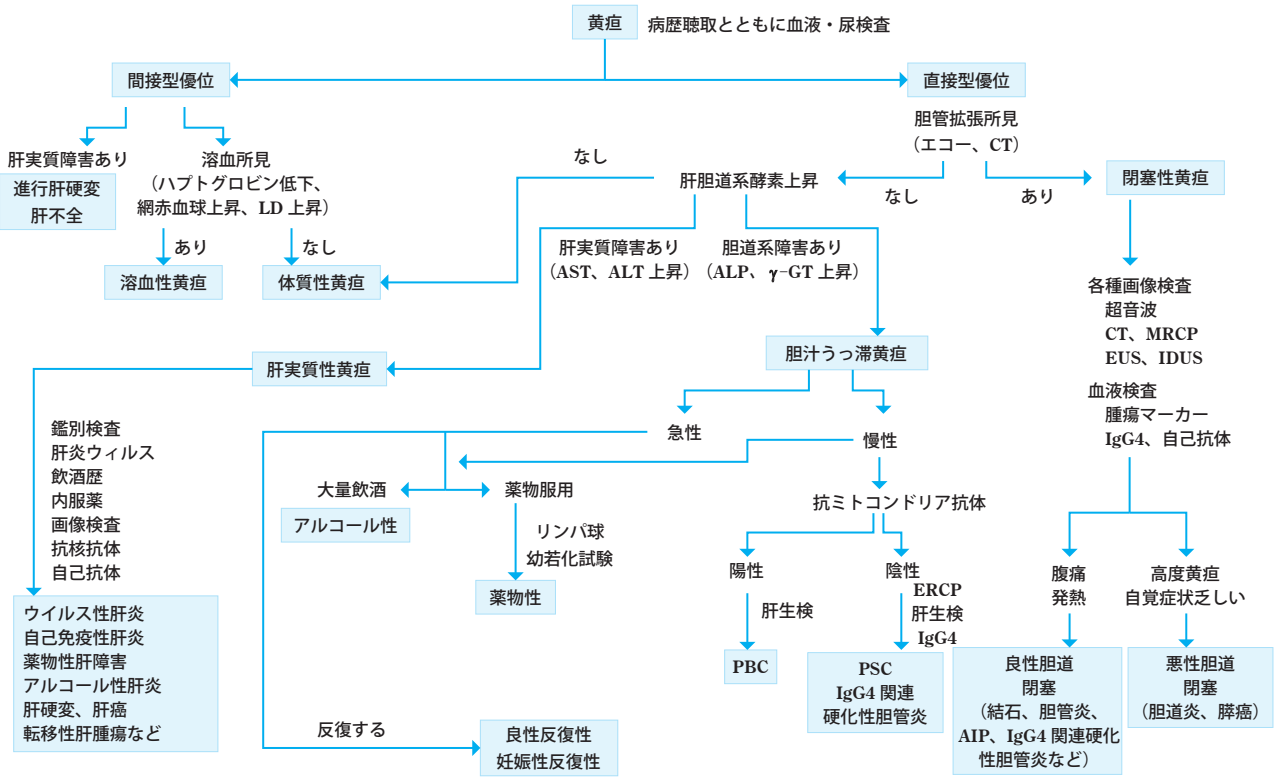



**図 1　黄疸の鑑別診断のフローチャート**

**B. 黄疸の鑑別診断の進め方**

基本的検査により、まず直接型か間接型優位に分け、それぞれの疾患を鑑別する。

**1. 間接型ビリルビン優位**

肝実質障害がある場合は進行した肝硬変や肝不全であり、劇症肝炎などで著しく肝予備能が低下した場合にはビリルビン抱合能低下によりデータ上、間接型が優位となる場合がある。また、血清ハプトグロビン低下や網状赤血球や LD 値の上昇を認めた場合は溶血性黄疸を疑う。さらに赤血球の破壊亢進により肝細胞内におけるビリルビン抱合が追いつかない場合も間接ビリルビン優位の黄疸が生じ、主に各種溶血性疾患や大量輸血などの際にもみられる。肝疾患で間接ビリルビンが高値となるものとしては、後述する体質性黄疸がある。

**2. 直接型ビリルビン優位**

**a. 肝実質性黄疸**

肝細胞障害すなわち血清肝逸脱酵素（AST、ALT）の上昇に随伴する黄疸である。肝炎や肝硬変による場合が一般的であるが、特に肝炎では急性肝炎あるいは慢性肝炎の急性増悪のような場合に、AST、ALT の異常高値を認めた後に直接ビリルビン優位の黄疸を来たす。急性ウイルス性肝炎では非 A 非 B 非 C 型：41 %、B 型：36 %、A 型：16 % である。各種のウイルスマーカーをまず検査し、自己免疫性肝炎の鑑別には免疫グロブリン、抗核抗体、抗平滑筋抗体を調べる。また、これらが否定される場合は薬物性やアルコール性の可能性が高くなるので、飲酒歴や薬物服用歴を詳細に聴取する。近年、健康食品などによる肝障害も報告されており留意が必要である。

**b. 肝内胆汁うっ滞型黄疸**

肝内胆汁うっ滞は肝細胞の胆汁排泄障害により生じ、D-Bil の上昇に加え、胆道系酵素である ALP、γ-GT の上昇が見られる。急性の場合はアルコール性、ウイルス性、薬物性などがある。アルコール性肝炎では、しばしば胆汁うっ滞型肝炎を生ずるため、飲酒歴の問診が重要である。ウイルス性肝炎でも胆汁うっ滞型黄疸を呈する場合は多いが、ほとんどが肝逸脱酵素の上昇を伴う。薬物性では皮疹、好酸球上昇を認める場合があり、リンパ球幼弱化試験なども鑑別に有用であるが、本試験が陰性であっても起因薬物として否定されたことにはならない。良性反復性肝内胆汁うっ滞はまれな疾患であり、黄疸の既往と、確定診断としては原因遺伝子である FIC1 遺伝子解析を行う。また、妊娠性反復性肝内胆汁うっ滞は出産後速やかに改善することから鑑別される。慢性に経過するものとして原発性胆汁性胆管炎（PBC）と原発性硬化性胆管炎（PSC）があり、いずれも進行すると黄疸を呈する。PBC は中年以降の女性に好発し、胆道系酵素上昇にて疑われる場合が多く、IgM 高値、抗ミトコンドリア抗体陽性であれば診断される。PSC が疑われる場合は内視鏡的逆行性胆管造影（ERC）を施行し、肝外および肝内胆管に多発性狭窄や数珠状変化を認めれば本疾患が強く疑われる。いずれの疾患も肝生検は確定診断の助けとなる。また近年では IgG4 関連硬化性胆管炎でも胆汁うっ滞型の黄疸を来たし、ERC や磁気共鳴胆道膵管造影（MRCP）で PSC に類似の胆管像を呈する。IgG4 関連硬化性胆管炎はその概念が確立され PSC と治療法が異なるため鑑別が重要である。薬物性でも慢性に経過する場合があり、起因薬物としてはサルファ剤、クロルプロマジンなどがある。

**c. 閉塞性黄疸**

胆道系の閉塞に伴って黄疸が生じ、腹部超音波や CT にて肝内胆管拡張や総胆管拡張を確認することが診断の糸口となり、肝内胆汁うっ滞型との鑑別点となる。結石や胆道感染症に伴った閉塞性黄疸の場合、黄疸の程度は概して軽度であり、右季肋部痛、発熱などの症状を伴う。自己免疫性膵炎による胆管狭窄例もあり、膵癌や PSC との鑑別が重要である。一方、悪性腫瘍に伴う場合は黄疸以外の自覚症状には乏しいが、身体所見上、高度の黄疸を呈してから受診するケースが少なくない。各種腫瘍マーカーは診断の助けとなるが、確定診断は腹部 CT、MRCP、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）、超音波内視鏡（EUS）など画像診断に委ねられることが多い。また近年は MRCP、EUS、管腔内超音波（IDUS）などの画像検査が発達し閉塞部位の同定や性状が容易となっている。

**3. 体質性黄疸**

体質性黄疸は先天的に肝におけるビリルビンの取り込み、あるいは抱合障害、さらに毛細胆管への排泄障害などによる疾患で、間接型優位のものには Crigler-Najjar 症候群、Gilbert 症候群があり、直接型優位のものには Dubin-Johnson 症候群、Rotor 症候群がある。

## 入院適応

外来での黄疸患者は原因疾患に関わらず、顕性黄疸を認める場合は多くの場合は入院適応と考えて良い。また閉塞性黄疸においても緊急性がなくても、待機的処置は必要となるため入院適応と考えてよい。

## 専門医へのコンサルテーション

肝実質性や胆汁うっ滞型黄疸が疑われれば、消化器内科・肝臓内科医に依頼し、閉塞性黄疸が疑われれば、減黄術が必要となるため経皮経肝ドレナージや内視鏡的ドレナージなどのインターベンション施行可能な専門医に依頼する。凝固能の低下や意識障害を伴い、CT にて肝萎縮や腹水を認めるような黄疸は、劇症肝炎や肝不全が

疑われ予後不良である。劇症肝炎が疑われた場合は肝臓専門医のいる集中治療可能な高次医療機関へ搬送する必要がある。また意識障害、ショック状態、悪寒戦慄を伴うような閉塞性黄疸は急性閉塞性化膿性胆管炎を疑い、緊急ドレナージや緊急手術などが必要である。

## その他

黄疸と間違われやすい病態に柑皮症があり、β - クリプトキサンチンやβ - カロテンといったカロテノイド色素の過剰摂取で皮膚が黄色くなり、特に掌、足底、鼻などが黄色になりやすい。黄疸は眼球結膜が黄染するが、柑皮症では黄染しない。

### 参考文献


1）「消化器病診療」編集委員会編集 . 消化器病診療症候「黄疸」. 東京 : 財団法人日本消化器病学会 , 2004.
2）井廻道夫 編集 . 肝診療疾患のコツと落とし穴 . 東京 : 中山書店 , 2002.
3）石井裕正 , 他編 . 日本医師会雑誌特別号－生涯教育シリーズ 50 －肝疾患診療マニュアル. 東京 : 日本医師会 , 1999.

# 貧　　血

**要　旨**

**貧血は循環血液量の減少であり、通常はヘモグロビン濃度低下を指す。臨床症状の有無は、貧血の程度、発症速度、基礎疾患で決まる。貧血の鑑別診断には、平均赤血球容積（MCV）、網赤血球数、末梢血塗抹標本の観察が重要である。貧血で網赤血球数を調べないのは、胸痛で心電図検査をしないことに等しい。小球性貧血は、鉄欠乏性貧血・慢性疾患の貧血（ACD）以外に、サラセミアなどヘモグロビン異常も念頭におく。溶血性貧血は通常正球性貧血だが、網赤血球が著増すると大球性貧血になり得る。大球性貧血、特に白血球や血小板の減少を伴う場合、ビタミン B12・葉酸・銅欠乏をまずは疑う。鉄欠乏性貧血・悪性貧血の併発など、複合要因の貧血にも注意する。骨髄検査が必要と判断されれば、血液専門医に相談する。**

**キーワード**　MCV、網赤血球数、末梢血塗抹標本、Mentzer Index、球状赤血球症

## はじめに

貧血は循環赤血球量の減少である。指標となるヘモグロビン濃度（Hb）単位血液あたりの赤血球数（RBC）、ヘマトクリット（Ht）の中では、酸素運搬能に直結する Hb が最重視される。貧血の定義は、成人（15 歳以上 65 歳未満）女性で Hb 12 g/dL 以下、成人男性で Hb 13 g/dL 以下である（表 1）。なお、65 歳以上の基準値は未確立である。65 歳以上の 17%（3% ～ 50%）に貧血がみられ[1]、原因不明のもの（idiopathic cytopenia of undetermined significance with isolated anemia: ICUS-A）[2]も多い[3]との報告がある。

## 臨床症状

貧血になると、労作時息切れや倦怠感、頭重感など、組織低酸素に起因する症状がみられる（図 1）。高齢者は認知機能低下で貧血がわかることもある（特にビタミン B12 欠乏）。無症状で偶然発見されることも多い。臨床症状の有無は、貧血の程度、発症速度、基礎疾患で決まる。たとえば 1 週間で Hb が 14 g/dL から 12 g/dL へ低下（出血や溶血など）すると、症状を自覚しやすい。一方、半年間で Hb 14 g/dL から 10 g/dL へ低下（慢性疾患の貧血［anemia of chronic disorder: ACD と呼ばれる］など）しても、代償機転や馴化が作用し、症状は軽い。ただし、狭心症や慢性閉塞性肺疾患など心肺疾患があると、Hb 10 ～ 11 g/dL の軽い貧血でも有症状が多い。Hb 7 g/dL 以下になるとほとんどの患者が自覚症状を認める。貧血では代償性に心拍出量が増加するが、高じると心不全や循環不全に至り、緊急対応が必要となる。その他、朝起きにくい、首や肩がこる、夏のだるさ、学力不振など、漠然とした症状を認めることもある。なお、貧血に立ちくらみが単独でみられるのは少ない。多くは起立性低血圧などの脳貧血である。

**表 1　貧血の定義（WHO 基準）[1]**

| 年齢・性別 | Hb（g/dL） |
|---|---|
| 6ヵ月以上 5 歳未満 | 11.0 以下 |
| 5 歳以上 12 歳未満 | 11.5 以下 |
| 12 歳以上 15 歳未満 | 12.0 以下 |
| 15 歳以上 65 歳未満女性（妊婦を除く） | 12.0 以下 |
| 妊婦 | 11.0 以下 |
| 15 歳以上 65 歳未満男性 | 13.0 以下 |

## 医療面接

電子カルテを含め利便性や情報共有化を念頭に、病歴は西暦年月日を用いた時系列で記載する。「3 日前から」、「半年前から」などの記述は、論文や学会発表等にとどめるべきである。特に留意すべき情報（図 1）は、食欲、体重変化、便変化、過多月経（無自覚も多い。「多量出血 3 日以上」または「レバーのような固まりが出る」と言えば、過多月経と判断してよい）、月経不順、妊娠、鉄剤内服歴、血尿、偏食、発熱、出血傾向、大酒家（毎日 5 合以上の飲酒を指すが、1 ～ 2 合でも大球性貧血や葉酸欠乏を来たし得る。自己申告は信用できないことに注意）、喫煙、体重増減（減少は悪性疾患や消化器疾患を、増加は甲状腺機能低下症など内分泌疾患も鑑別に考える）、神経症状、レイノー症状（膠原病や発作性寒冷ヘモグロビン尿症を考える）、日光過敏症状、関節痛、健診・検診など血液検査結果の履歴、常用薬、人種、海外渡航歴（筆者は約 1 年間潜伏感染したマラリアを経験した。発熱を伴う場合少なくとも 1 ～ 2 年の海外渡航歴を聴取すべきと考える）、先行感染や感染者・動物との接触（パルボウイルス B19 感染後の急性赤芽球癆、犬

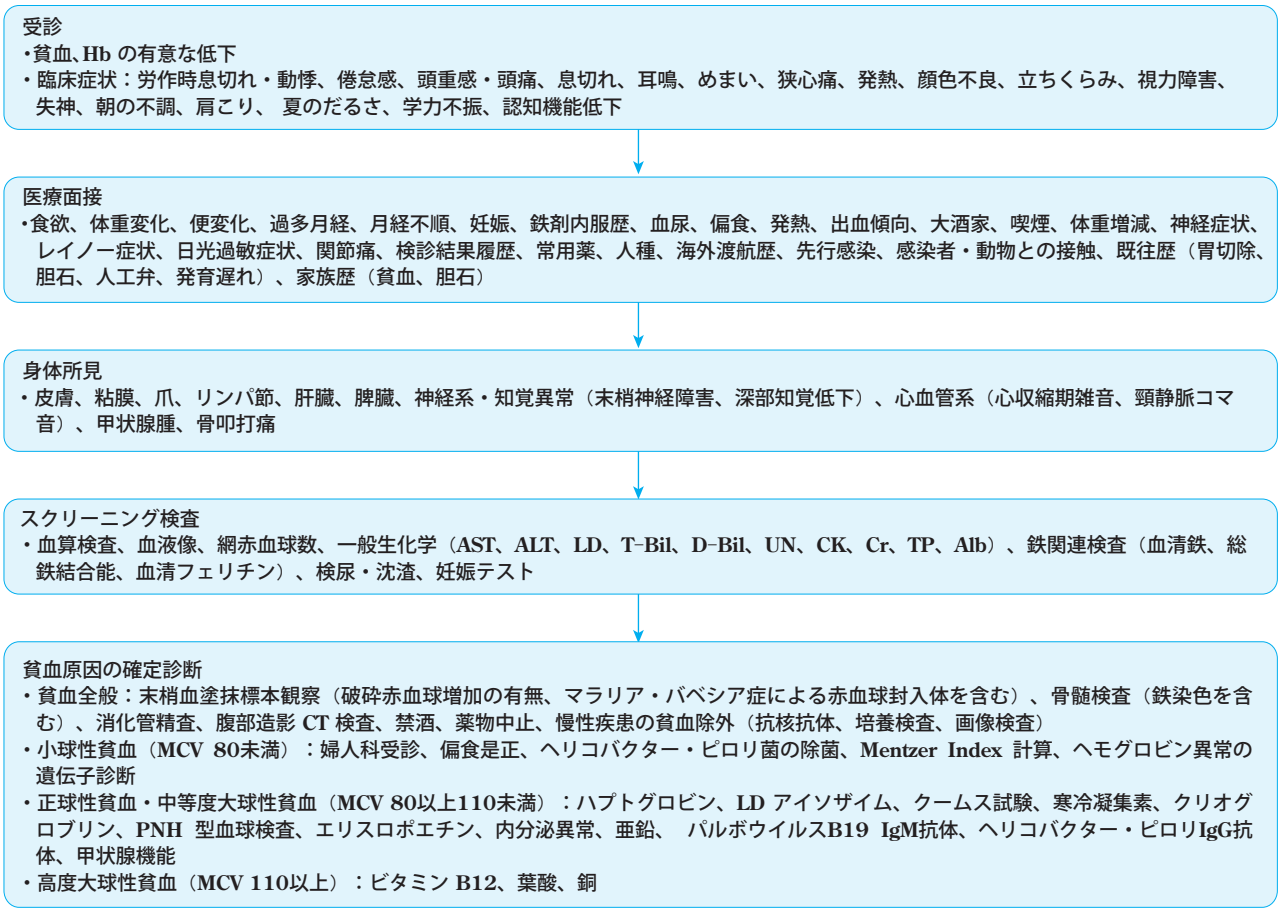



**図 1　貧血に対する検査フローチャート**

のマダニを介したバベシア症など)、既往歴（胃全摘術後中央値 15 ヵ月、通常 4 年以内にビタミン B12 欠乏が生じる。鉄欠乏や銅欠乏の合併も多い。ピロリ菌感染による鉄欠乏もありうる。その他胆石、人工弁、発育遅れなども確認)、家族歴（特に貧血、胆石）である。

## 身体所見

皮膚、粘膜、爪（図 1）：皮膚、眼瞼結膜、爪、口腔・頬粘膜の色調から貧血を判断する。眼瞼結膜蒼白は有名だが、貧血患者の半数は所見陰性である。特に Hb 10 g/dL 以上だとわかりにくい。また、アジア人種の貧血は皮膚蒼白化とは限らない。皮膚黄色化が進み、黄疸と間違われることも多い。なお、実際に黄疸があれば溶血性貧血を疑う。痒みを伴う黄疸なら、重症肝障害を考える。年齢不相応の白髪、舌乳頭萎縮と痛み（Hunter 舌炎）は、ビタミン B12 欠乏を疑う。鉄欠乏性貧血が続くと、抜け毛や枝毛、手指・足指の匙（さじ）状爪、Plummer-Vinson 症候群（舌炎、えん下困難、食道粘膜萎縮）が起こる。点状出血や斑状出血など出血傾向にも留意する。色素沈着があれば Addison 病を疑う。

リンパ節、肝臓、脾臓：全身性リンパ節腫脹や肝脾腫があれば、リンパ系腫瘍や膠原病、感染症を疑う。ただし、貧血だけでも軽い脾腫はみられる。

神経系・知覚異常：ビタミン B12 欠乏が進むと、末梢神経障害や圧痛・振動覚など深部知覚の低下・消失がみられる（亜急性連合脊髄変性症)。

心血管系：心拍出量増加に伴い、心収縮期雑音が聴取される。高度貧血では、頸静脈コマ音が聴取されうる。臥位から立位で脈拍と血圧が大きく変化するのは急性貧血を示唆する。

その他：甲状腺機能低下症（便秘、体重増加、徐脈、甲状腺腫、非圧痕浮腫など）も貧血を来たす。骨叩打痛があれば、骨髄腫やがんの骨転移を疑う。

## スクリーニング検査

貧血、または過去検査履歴から Hb の有意低下（通常は 2 g/dL 以上の低下を指す）があれば、原因を明らかにする。スクリーニング検査（図 1）として、血算検査（CBC）（白血球数、RBC、Hb、Ht、平均赤血球容積［MCV ＝ 10 × Ht（%）/RBC（× 100 万 /μL)］、平均赤血球ヘモグロビン量［MCH ＝ 10 × Hb（g/dL）/RBC（× 100 万 /μL)］、平均赤血球ヘモグロビン濃度［MCHC

＝ 100 × Hb（g/dL）/Ht（%）］、血小板数、血液像（スクリーニング時は自動測定でもよい）、網赤血球数、一般生化学検査（AST、ALT、LD、T-Bil、D-Bil、UN、CK、Cr、TP、Alb）、鉄関連検査（血清鉄、総鉄結合能、血清フェリチン）、検尿（ウロビリン体増加は溶血を支持する）・沈渣を調べる。間接型優位のビリルビン増加、LD の著増（通常は正常上限 2 倍以上）があれば、血管内溶血を疑い、ヘモジデリン尿・ヘモグロビン尿や、破砕赤血球の増加（通常 0.5% 以上が有意）が無いか確認する。なお、破砕赤血球は健常人でも少数みられるため、血栓性微小血管性紫斑病（TTP）や溶血性尿毒症症候群（HUS）など血栓性微小血管症（TMA）の診断根拠には、「破砕赤血球の増加がみられた」と述べるべきである。なお、TMA では、つの型やヘルメット型の破砕赤血球がよくみられる。破砕赤血球増加が目立たない TTP の存在にも留意する。特に、貧血に加え、高度の血小板減少や出血傾向があり、血小板輸血の適応が考慮される場合、ADAMTS13 活性の迅速測定が望まれる（保険適応外だが、全 2 次・3 次医療機関で、ADAMTS13 活性迅速測定の実施が望ましいと筆者は考える）。発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）が疑われれば、PNH 型血球割合を測定する。自動血球分析装置では、通常 RBC、Hb、MCV、網赤血球割合が計測され、他の赤血球パラメーターは自動計算される。妊娠の可能性があれば妊娠テストを実施する（40 代、50 代の妊娠も稀ではない）。網赤血球数は絶対数（% 網赤血球×赤血球数）で評価する。可能なら、赤血球粒度分布幅 RDW（破砕赤血球症や鉄欠乏性貧血の診断に有用）や網血小板（血小板減少性疾患の鑑別に有用）も参考にする。なお、Hb は外部精度管理が行き届いているため、国内の測定機器による誤差はほぼない。正球性または大球性貧血でも鉄欠乏性貧血の合併は否定できないので、スクリーニング時も鉄関連検査の実施が望ましい。フェリチンは鉄欠乏以外に慢性炎症の指標にも有用である。末梢血塗抹標本に赤芽球がみられれば、骨髄浸潤（固形がん、血液がん）、髄外造血、無効造血、赤血球造血亢進（溶血性貧血、出血、脾機能亢進など）、摘脾後、脾機能低下を疑う。Howell-Jolly 小体がみられれば、脾機能低下を疑う[4]。脾機能低下（摘脾後を含む）は、劇症型肺炎球菌感染症±電撃性紫斑病の危険因子となる。好塩基性斑点がみられれば鉛中毒を疑う（ただし特異性は低い）。

## 貧血原因の確定診断

最も重要な検査は、MCV、末梢血塗抹標本の鏡検（臨床検査技師または血液専門医）、網赤血球数である。従来、MCV 値により小球性（80 未満）・正球性（80 以上 100 未満）・大球性（100 以上）貧血に分け、鑑別診断を進めるのが一般的であった。ところが、通常正球性貧血に分類される溶血性貧血は、（成熟赤血球より大きい）網赤血球が増えるため、MCV は 100 ～ 110 になりやすい。また、慢性経過の再生不良性貧血も、MCV が 100 ～ 110 になることが多い。さらに、代表的な大球性貧血のビタミン B12 欠乏や葉酸欠乏、銅欠乏では、MCV が

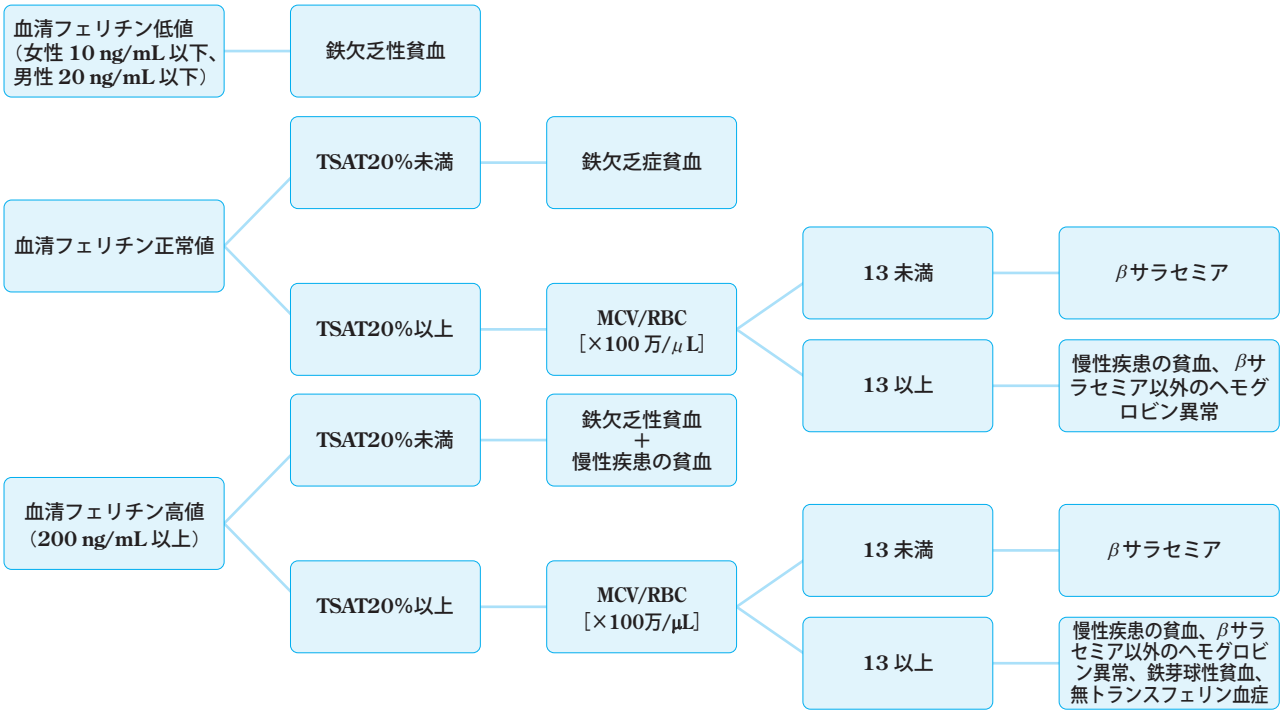



**図 2　小球性貧血（MCV 80 未満）への診断アプローチ**

110 を超えることが多い。そこで、小球性（MCV 80 未満）、正球性・軽度大球性（MCV 80 以上 110 未満）、高度大球性貧血（110 以上）に分けるのが合理的である（図 2 ～ 4）。通常小球性貧血は低色素性貧血（MCHC 31 未満）に、正球性・大球性貧血は正色素性貧血（MCHC 31 以上 36 未満）になる（臨床では MCH は無視してよい）。例外は球状赤血球症で、赤血球が相対的に小型球状化するため、典型例は正球性・高色素性（MCHC 36 以上）貧血となる。

末梢血塗抹標本の鏡検（図 5）も診断に大切である。小球性貧血（鉄欠乏性貧血）と大球性貧血（悪性貧血など）が併存すると、正球性貧血になり得るが、塗抹標本上 2 種類の赤血球形態がみられ、鑑別に役立つ（RDW 高値から気付くことも多い）。なお、末梢血塗抹標本の鏡検は、経験や標本の状態など一定のばらつきがある。診断に至らなければ、鏡検を繰り返し、時系列で判断する。

白血球数、血小板数も貧血の鑑別診断に役立つ。貧血に加え、白血球数か血小板数の異常を伴う場合、骨髄検査の適応を考える。ただし、高度大球性貧血を伴う汎血球減少では、ビタミン B12 欠乏、葉酸欠乏、銅欠乏をまずは除外する。国内の貧血患者は、胃癌、大腸癌など消化器悪性疾患の存在を常に念頭におく。膵癌を含め腹部悪性疾患を念頭に腹部造影 CT 検査を実施してもよい。薬物性貧血（アルコールを含む）も鑑別にあがるが、中止できない（応じない）場合も多い。2 ～ 4 週の禁酒でも血球回復は期待できるので、2 週間の禁酒か骨髄検査のいずれかを選択させるのも 1 つの方法である（実際は両方必要になることも多い）。

## 小球性貧血（MCV80 未満）へのアプローチ（図 2）

血清フェリチン値が低下（女性 10 ng/mL 以下、男性 20 ng/mL 以下）していれば、鉄欠乏性貧血と診断してよい。血清フェリチン値が低値でなくても、鉄飽和率（TSAT ＝血清鉄 / 総鉄結合能）が低値（20% 未満）なら、鉄欠乏性貧血と考えてよい。TSAT 低値で血清フェリチン高値（200 ng/mL 以上）なら、慢性疾患の貧血（感染症、膠原病を含む慢性炎症、腫瘍、アルコール性肝障害、うっ血性心不全、虚血性心疾患など）と鉄欠乏性貧血の合併を考える。鉄欠乏性貧血と診断されれば、出血源など原因究明に努める。消化管精査（上部消化管内視鏡検査や便潜血検査など）や、月経のある女性なら婦人科受診を勧め、妊娠も常に疑う。極端な偏食でも鉄欠乏は起こるが、実際は少ない。ヘリコバクター・ピロリ菌感染が鉄吸収障害に関与する可能性もあり、除菌療法を考慮する。慢性疾患の貧血の鑑別は難しい。他の臨床所見と合わせ、総合的に判断する。小球性貧血で鉄欠乏性貧血と慢性疾患の貧血が否定的なら、サラセミアや異常ヘモグロビン症、無トランスフェリン血症など、先天性異常を考える。特に、輸血不要の軽症サラセミアは国内で過少評価されている可能性が高い。β サラセミアでは MCV が著減するので、Mentzer Index（MCV/RBC［× 100 万 /μL］）は通常 13 未満となる。Mentzer Index は、β サラセミアと鉄欠乏性貧血の鑑別に関する感度 96%、特異度 95% と

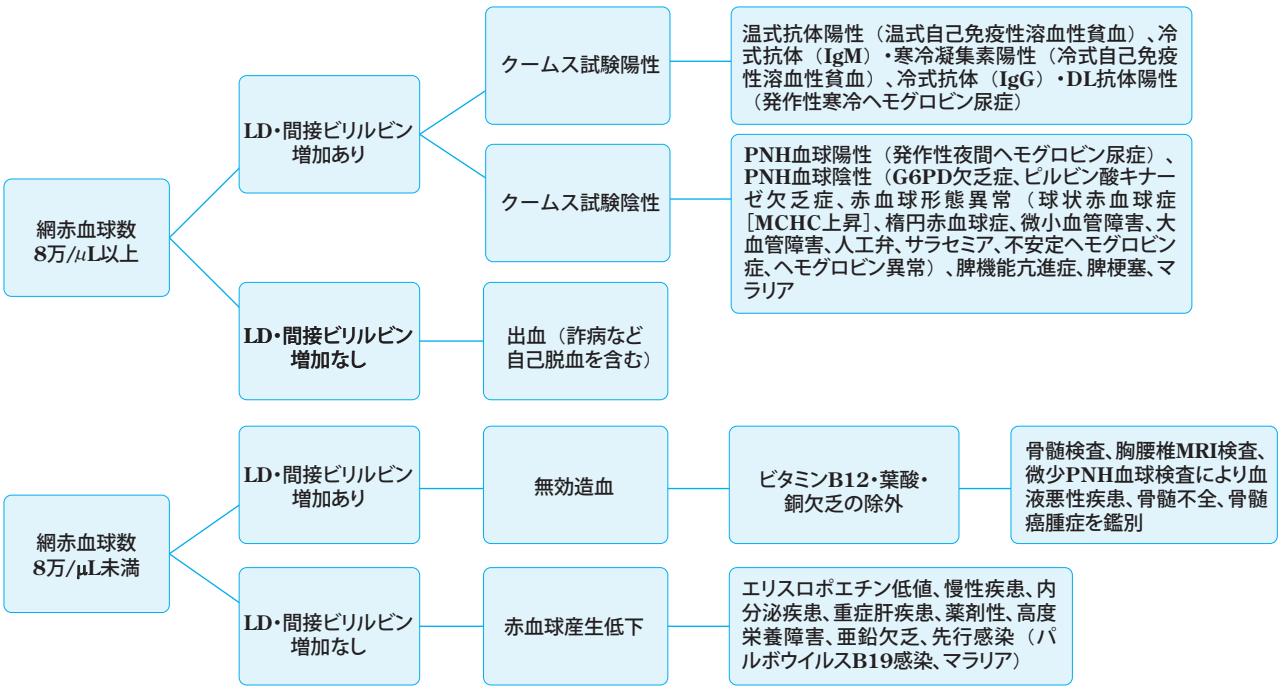



**図 3　正球性・軽度大球性貧血（MCV 80 以上 110 未満）への診断アプローチ**

良好との報告[5]がある。ただし、例外もあり注意する。なお、サラセミアや異常ヘモグロビン症は現在外注検査で診断可能である[6]。骨髄検査を実施する際は、鉄芽球性貧血を念頭に鉄染色も行う。

## 正球性・軽度大球性貧血（MCV 80 以上 110 未満）へのアプローチ（図 3）

網赤血球が増加（8 万 /μL 以上）していれば、赤血球消費亢進（溶血、出血、脾機能亢進症、など）を疑う。溶血性貧血なら、ハプトグロビン、LD アイソザイム、クームス試験、寒冷凝集素、クリオグロブリンを調べる。特に、LD と間接ビリルビン（便宜上総ビリルビンを用いても良い）は当日結果が得られる可能性が高く、有用である。自己免疫性溶血性貧血など血管内溶血ではハプトグロビンは通常測定感度以下となるが、脾機能亢進症による血管外溶血では、測定感度内にとどまることが多い。発作性夜間ヘモグロビン尿症が疑われれば、CD55 や CD59 など GPI アンカー蛋白欠損の PNH 型 血球がないか、フローサイトメトリー法で調べる（外注検査可能）。好中球アルカリフォスファターゼ活性低下も診断の参考になる。PNH 型血球検査陽性なら、Ham 試験は省略してよい。なお、発作性夜間ヘモグロビン尿症の溶血予防・治療に抗補体薬が有効である（使用前に髄膜炎菌ワクチン接種を要する。ただし、ワクチンだけでは侵襲性髄膜炎菌感染症の可能性を 0 にできない）。溶血に加え、胆石、MCHC 上昇、発育遅れなどから、遺伝性球状赤血球症を疑い、末梢血塗抹標本の観察により診断を確定する（形態診断が難しい場合もある。食塩水脆弱性試験、遺伝子検査依頼も検討する）。家族歴（常染色体優性遺伝、ただし非遺伝性もあり）も参考にする。赤血球酵素異常症が疑われれば、赤血球酵素測定を考慮する。その他の赤血球形態異常症やマラリアも鑑別にあがる（図 5）。

一方、貧血に呼応した網赤血球の増加（8 万 /μL 以上）がないと、赤血球産生低下が示唆される。その場合、なるべく血中エリスロポエチン濃度を測定する。血中エリスロポエチン濃度が、（14 − Hb）× 25（IU/L）で算出される理論値[7]の 50% 以下なら、腎性貧血の可能性が高い。すなわち、血中エリスロポエチン濃度が基準値以上でも腎性貧血は否定できない。また、eGFR は過信さ

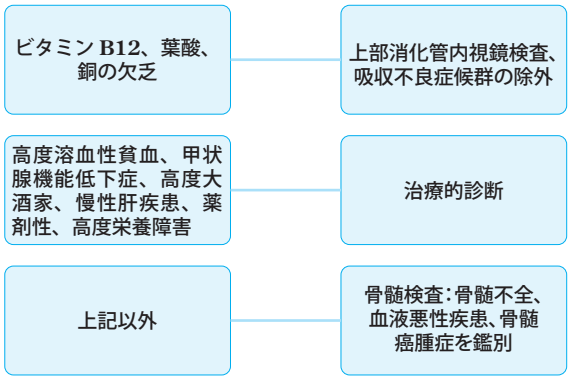



**図 4　高度大球性貧血（MCV 110 以上）への診断アプローチ**

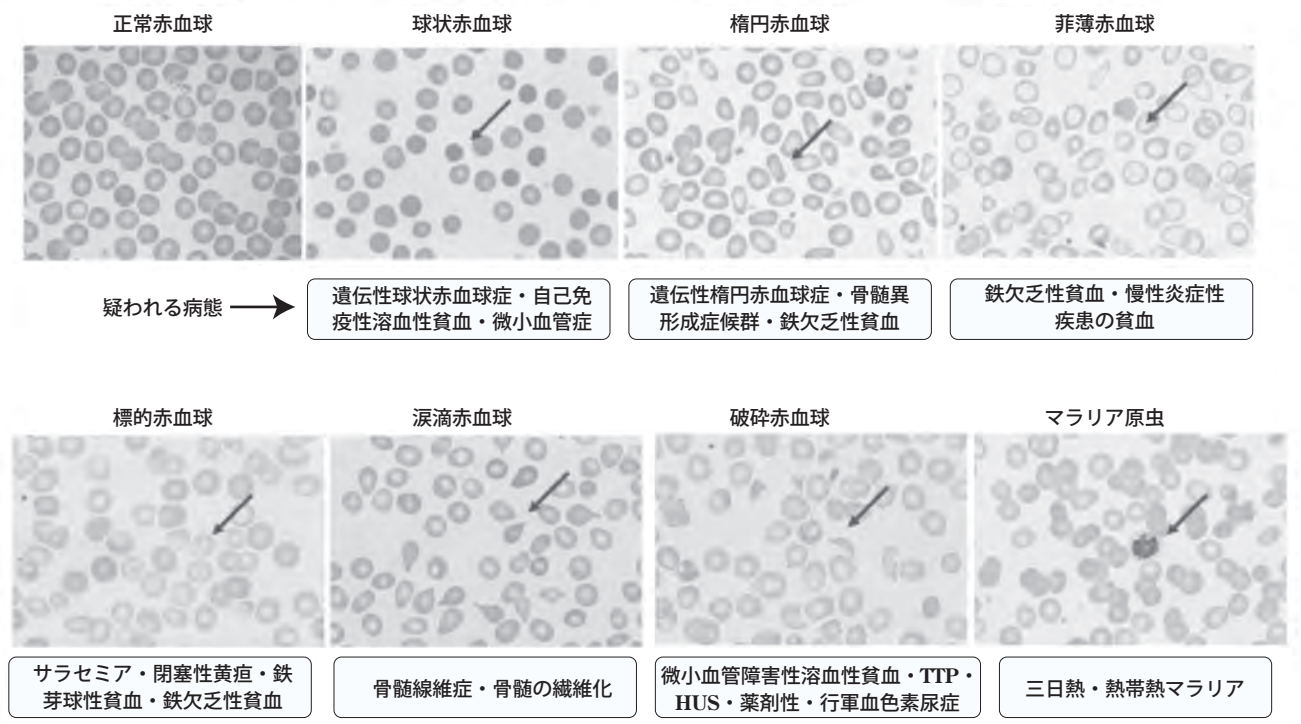



**図 5　末梢血塗抹標本の鏡検による診断アプローチ**

れやすく、「隠れ腎性貧血」は少なくないと思われる。特に、高齢者や痩せ型の患者など、eGFR が見かけ上高くなりやすく、注意を要する。慢性疾患の貧血、内分泌疾患（甲状腺、副腎、性腺、下垂体、副甲状腺など）、肝疾患（主に肝硬変）、薬物、栄養障害も鑑別にあがる。味覚障害があれば亜鉛欠乏も考える。その場合鉄欠乏性貧血を合併しやすい。網赤血球が著減（2 万 /μL 以下）すれば、高度の造血不全が示唆される。網赤血球 1 万 /μL 以下の急性正球性貧血なら、パルボウイルス B19 の急性感染症が疑われる（鉄欠乏性貧血や球状赤血球症があれば重症化しやすい。白血球・血小板減少を伴いやすい）。皮疹や発熱が先行していないか確認する。通常は無治療で自然軽快する。これら 2 次性貧血が否定的、または迅速な診断が必要な場合、骨髄検査を行う。血小板有意の低下など免疫性骨髄不全（再生不良性貧血の大半、骨髄異形成症候群の一部）が疑われれば、高感度 PNH 型血球検査（微少 PNH 型血球検査）を考慮する。

## 高度大球性貧血（MCV 110 以上）へのアプローチ（図 4）

ビタミン B12、葉酸、銅（胃切除後や胃癒管理中の患者に多い。見逃されやすい）を測定し、不足があれば補充する。検査後なら結果が判明する前にビタミン B12、葉酸の補充を始めてもよい。ビタミン B12 欠乏は萎縮性胃炎だけでなく胃癌合併率も高いので、上部消化管内視鏡検査は必須である。吸収不良症候群が疑われれば下部消化管内視鏡検査も考慮する。甲状腺機能低下症では、正球性か大球性貧血がみられる。大酒家の場合、アルコールの影響で大球性貧血となる。葉酸欠乏も合併しやすい。慢性肝疾患でも大球性貧血になりうる。これら以外では、積極的に骨髄検査を考慮する。骨髄球・赤血球前駆細胞に空胞が目立つ場合は、銅欠乏、亜鉛欠乏、アルコール性、薬剤性（特に抗生剤）、骨髄異形成症候群に加え、VEXAS 症候群（後天性 *UBA1* 遺伝子変異を伴う難治性炎症性疾患）[8] も疑う。

## 入院治療か外来治療かの判断

貧血の鑑別診断は原則外来で進める。入院・外来治療の判断は、貧血原因や治療内容により異なる。心不全や循環不全、頻脈、視力障害、失神、発熱、呼吸困難など重篤な合併症・随伴症状を有する場合や、出血や急性貧血など輸血が必要な場合、入院精査を勧める。自己免疫性溶血性貧血などプレドニゾロン換算で 1 mg/kg 以上のステロイド治療が必要な場合、入院が望ましい。ただし、血液専門医や膠原病専門医など、ステロイド治療の経験が豊富なら、外来でもよい。

## 経過観察に必要な検査

造血回復を反映する最もよい指標は網赤血球数である。特に、赤血球材料不足（鉄・ビタミン B12 欠乏など）による貧血に補充療法を行うと、1 週以内に網赤血球数の増加がみられる。ビタミン B12 の場合、時間単位で貧血改善が期待できる。一方、自己免疫性溶血性貧血では、ステロイド治療により溶血が改善すると、網赤血球数は減少し、クームス試験は陰性化する。クームス試験陰性化が維持できるように、ステロイドの減量をはかる。鉄欠乏性貧血に対する鉄補充療法は、原則として、血清フェリチン値が正常化（目安は 50 ～ 100 ng/mL）するまで行う。ただし、器質的異常の無い過多月経に伴う鉄欠乏性貧血の場合、貧血が改善すれば、血清フェリチン値の正常化にこだわらず、貧血にならない程度に月 5 ～ 10 日程度の鉄補充療法を続けてもよい。乗り物酔いしやすい、歯磨き時に気持ち悪くなるなど、経口鉄剤による吐き気の閾値が低いと予想される場合は、鉄剤開始時の制吐薬併用（2 週程度）、食前や眠前の服薬などを考慮する。経口鉄剤は十分継続可能な治療であり、「嫌いにならない」工夫が大切である。改善を急ぐ場合、またはどうしても経口鉄剤が困難な場合、鉄剤（溶媒はブドウ糖液を用いる）を緩徐に静注する（過剰投与とアナフィラキシーショックに注意）。ただし、中尾式による必要鉄投与量は、（2.72 ×［16−Hb］＋ 17）×体重（kg）mg である。ただし、体重 60 kg で Hb 10 g/dL の必要鉄投与量 2,000 mg と、やや多いと感じる向きもある。鉄欠乏性貧血の治療適応の目安は Hb 10 g/dL なので、中尾式の半分を目安に、「成人女性の鉄欠乏性貧血には鉄剤 1,000 mg を静注」と記憶するのが現実的と筆者は考える。これは、鉄剤 80 mg（フェジン［商品名］2 アンプル）を週 3 回、4 週間の投与に相当する。比較的高価だが、500 mg の高用量鉄製剤もある。なお、Hb 1 g/dL の低下は、循環血液量 5 × 体重（kg）mL の喪失、100/Hb（g/dL）% 減少に相当する。たとえば、体重 60 kg 女性の月経前後 Hb が 13 g/dL、12 g/dL の場合、月経による血液喪失は 5 × 60 ＝ 300 mL、循環血液量の 100/13 ＝ 8% である。血液 1 mL は 0.5 mg の鉄を含むので、鉄 150 mg を失ったことになる。これを 30 日で補うと 1 日 5 mg、鉄吸収率を 10% とすれば毎日 50 mg と成人女性平均鉄摂取量（6 mg）の 8 倍の鉄摂取が必要となる。過多月経による鉄欠乏性貧血が食事療法だけで改善しないのはこのためである。また、サプリメントに頼るのも合理的ではない（鉄含有量が低いため）。

ビタミン B12 欠乏に補充療法を行うと、赤血球産生亢進により鉄需要が高まるので、2 ～ 4 週程度鉄剤を補充してもよい。ビタミン B12、葉酸が同時に減少している場合、葉酸だけの補充は禁忌である（ビタミン B12

欠乏による神経障害が悪化する恐れあり）。ビタミン B12 補充により Hb が正常化すれば、ビタミン B12 濃度が低値にならないように（ビタミン B12 測定用採血前にビタミン B12 が投与されないように注意する）、ビタミン B12 の投与間隔をあける。通常は 2 ～ 4 ヵ月に 1 回の投与でよい。なお、ビタミン B12 は原則非経口投与であるが、経口投与でも同等の効果が得られるとの報告[9]もある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

骨髄検査が必要な貧血は、血液専門医にコンサルテーションする。鉄欠乏性貧血、ビタミン B12・葉酸欠乏は、コンサルテーション不要である。輸血不要のヘモグロビン異常（サラセミアや異常ヘモグロビン症など）も、外注検査[6]で診断できれば、コンサルテーションは必須でない。血液専門医へコンサルテーションする前に、慢性疾患や内分泌疾患、肝疾患（主に肝硬変）、薬剤、栄養障害による貧血を除外することが望ましい。

## 保険診療上の注意

ヘモグロビン異常の遺伝子診断[6]は保険適応が認められていないが、診断には必要な検査である。悪性貧血を確定診断する内因子抗体・胃壁抗体検査（保険適応外）は、治療方針に影響しないので実施不要である。血液悪性疾患が否定できない場合、骨髄検査時にフローサイトメトリー検査を行う。フローサイトメトリー検査は鑑別診断に有益な検査であるが、血液悪性疾患の診断が確定していないと保険適応は認められない。確定後に、再度フローサイトメトリーのために骨髄検査を行うことは現実的ではない。

## 参考文献

1) Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. BMC Geriatr 2008; 8: 1.
2) Valent P, Bain BJ, Bennett JM, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance（ICUS）and idiopathic dysplasia of uncertain significance（IDUS）, and their distinction from low risk MDS. Leuk Res 2012; 36(1): 1-5.
3) Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. Blood 2018; 131(5): 505-14.
4) Nakagami Y, Uchino K, Okada H, et al. Potential role of Howell-Jolly bodies in identifying functional hyposplenism: a prospective single-institute study. Int J Hematol. 2020; 112(4): 544-52. doi: 10.1007/s12185-020-02925-7.
5) Ehsani MA, Shahgholi E, Rahiminejad MS, et al. A new index for discrimination between iron deficiency anemia and beta−thalassemia minor: results in 284 patients. Pak J Biol Sci 2009; 12(5): 473-5.
6) 福山臨床検査センター . 血色素異常症の遺伝子検査 . Available from: http://www.fmlabo.com/main/jigyo/dna.html (Accessed on 23 March 2021)
7) Fehr T, Ammann P, Garzoni D, et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. Kidney Int 2004; 66(3): 1206-11. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00880.x.
8) Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. N Engl J Med 2020; 383(27): 2628-38. doi:10.1056/NEJMoa2026834.
9) Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 3(3): CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub3.

# 出血傾向

**要　旨**　特別の原因なしに、あるいは極めてわずかの外力によって出血しやすく、一度出血した場合に容易に止血しがたい状態を出血傾向といい、複数の部位に出血症状を呈することが多い。

止血反応は、血管壁、血小板、血液凝固、線溶の相互・協調作用により達成される。つまり、血管が損傷を受けると、流血中の血小板は速やかに、血管損傷部位に露出した（コラーゲン線維を中心とする）内皮下組織に粘着・凝集して局所に血小板血栓（一次止血栓）を形成する。同時に、血液が組織因子と混ざって凝固カスケードが進行することによりフィブリン血栓（二次止血栓）が形成される。これにより血小板血栓が補強され、強固な止血栓となる。さらには、止血が完了した後には、線溶系の働きにより、止血栓は溶解除去され血液流動性が維持される。この過程のどこに異常があって出血傾向が生じているのか、つまり、1）血管壁の異常、2）血小板の異常、3）血液凝固の異常、4）線溶の異常、5）複合異常の鑑別診断（表 1）を、医療面接（病歴聴取）、身体所見、臨床検査を総合して行うわけである（表 2）。臨床検査においては、スクリーニング検査結果の適切な評価が重要である。

**キーワード**　一次止血、二次止血、血小板数、血小板機能検査、凝固検査、FDP

## 病歴、身体所見など

出血症状を呈する患者は、最初は、血液の専門家を受診しないことの方が多い。例えば、紫斑では皮膚科へ、消化管出血では消化器の専門科へ、関節内出血やそれに伴う関節症では整形外科へ、鼻出血では耳鼻科へ、月経過多や不正出血では産婦人科へ、血尿では泌尿器科へ受診することが多い。逆に、どの診療科においても、出血を呈する患者に遭遇しうる。頻度的には、全身性の出血傾向、つまり、出血性疾患の存在による場合より、局所的な問題により出血している場合の方が多い。しかし、出血傾向がある場合には、局所の治療だけを行っても不十分であり、常に出血傾向の存在の有無を確認する必要がある。例えば、血小板減少があって消化管出血がある場合には、局所の治療とともに、血小板輸血のような全身的な出血傾向の改善が必要になりうる。また、手術後や抜歯後の止血困難の精査で初めて出血傾向の存在が見つかることもある。日常初期診療においては、出血の背後にある全身性の出血傾向の有無の確認が重要であり、この際、臨床検査の果たす役割は極めて大きい。

### A. 病歴聴取のポイント

・性別、年齢の確認：例えば、伴性劣性遺伝形式をとる血友病は、患者の大部分が男性で、幼少時から出血傾向を呈することが多い。自己免疫性疾患である特発性血小板減少性紫斑病は、若年女性に多い。

・過去の抜歯歴・手術歴・出産歴、家族歴の確認。

以上の情報から、ほとんどの場合、先天性出血性疾患かどうかを判別できる。

・薬剤の服用歴：血栓性疾患の治療に用いられる抗血

**表 1　出血傾向を呈する疾患**

| |
|---|
| **1. 血管壁の異常** |
| 単純性紫斑、老人性紫斑、IgA 血管炎（アレルギー性紫斑病）、遺伝性出血性末梢血管拡張症（Osler 病）、Ehlers-Danlos 症候群、副腎皮質ステロイド過剰状態（Cushing 症候群など） |
| **2. 血小板の異常** |
| 1）血小板減少症：特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、薬剤性血小板減少症、血栓性微小血管症（TMA）、骨髄占拠性病変（急性白血病など）、再生不良性貧血、SLE |
| 2）血小板機能低下症：先天性血小板機能低下症（血小板無力症、Bernard-Soulier 症候群など）、尿毒症、多発性骨髄腫、薬剤性血小板機能低下症 |
| **3. 血液凝固、VWF の異常** |
| 血友病および von Willebrand 病（VWD）、その他の先天性凝固因子欠損症、凝固因子インヒビター、抗凝固薬投与、ビタミン K 欠乏症 |
| **4. 線溶の異常** |
| 先天性 α2 プラスミンインヒビター欠損症、前立腺手術、線溶療法施行時など |
| **5. 複合異常** |
| 肝疾患、DIC |

**表 2**

病歴と身体所見の確認
1. 一次止血の異常か、それとも、二次止血の異常か
2. 先天性か、それとも、後天性か

↓

（準）スクリーニング検査
1. 末梢血血球計数検査（CBC）
2. 凝固スクリーニング検査：PT、APTT、フィブリノゲン
3. 末梢血血液像、網赤血球
4. 線溶スクリーニング検査：FDP
5. 血液生化学
   TP、Alb、T-Bil、I-Bil、UN、Cr、LD、AST、ALT、ALP など
6. その他：CRP、検尿

↓

確定診断に必要な検査
1. 血小板機能検査：血小板凝集能、粘着能
2. VWF検査：VWF：Ag、VWF：RCo
3. 骨髄穿刺：巨核球の増減・形態、造血器腫瘍・血液疾患の鑑別
4. 凝固関連検査：凝固因子定量、凝固因子インヒビター検索
5. PIVKA-II：ビタミンK欠乏
6. DIC関連検査：Dダイマー、可溶性フィブリン、TAT、PIC、PAI-1、AT
7. その他特殊検査：ADAMTS13（VWF切断酵素）活性、抗血小板抗体など

小板剤、抗凝固剤は、当然ながら、出血性副作用を有する。また、抗血小板作用を有する非ステロイド系抗炎症剤は服用頻度が高く、注意が必要である。特にこの情報がないと血小板機能検査の結果の解釈は難しい。

**B. 身体所見**

・皮膚と粘膜：出血斑（とその性状）、貧血、黄疸など。
・関節の腫脹や変形：血友病では、関節内出血が起きやすく、これを反復すると血友病性関節症が生じる。
・リンパ節腫脹、肝脾腫の有無。

**C.** 病歴聴取、身体所見により、一次止血の異常か二次止血の異常かを鑑別することが重要である。以下にそれぞれの特徴をまとめる。

**1. 一次止血（主に血小板）の異常による出血**

・滲み出るような出血で、止血するまで時間がかかる（出血時間が延長。ただし、後述するように、出血時間の有用性は高くはない）。
・一度血小板血栓ができれば（凝固系が異常でない限り）止血は完了することが多い（圧迫止血が有効）。
・皮膚や粘膜での表在性の出血が多い。特に点状出血が特徴的。
・深部出血はまれ。
・範囲は全身。

**2. 二次止血（主に血液凝固）の異常による出血**

・いったん止血するものの、安定性のある二次止血栓ができないために、圧迫をはずすと再出血しやすい。また、時間が経過してから大出血を来たすこともある。
・皮膚や粘膜の出血はまれ。
・筋肉や関節などの深部出血が特徴的。
・範囲は限局。

## 臨床検査のポイント

出血傾向の診断のために多くの臨床検査項目が関係しうるが、まず、スクリーニング検査を施行し、その結果を評価し、的を絞ってから、特殊検査を行う姿勢が重要である。

**A. スクリーニング検査**

基本的スクリーニング検査として、末梢血血球計数検査（CBC）、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、フィブリノゲンが必須である。CBC では、血小板数とともに、出血の程度を知る上で、Hb などの赤血球関連の指標も重要である。また、関連検査として、末梢血血液像、網赤血球、線溶系評価のための FDP 検査も準スクリーニング検査として位置づけてよい。なお、一次止血能を反映するとされる出血時間は再現性に問題があり（特に本邦の主流である Duke 法）、その施行は限定的である。

さらに、肝機能・腎機能をスクリーニングするための血液生化学検査（TP、Alb、T-Bil、I-Bil、UN、Cr、

LD、AST、ALT、ALP など)、CRP と検尿も行いたい。

## 確定診断に要する検査

病歴、臨床症状から一次止血の異常か二次止血の異常かを鑑別することの重要性を上述したが、スクリーニング検査の評価においても同様である。一次止血の異常の中心は血小板の異常であり、この場合においては、まず、血小板数を確認し、これに問題がなければ、血小板機能の異常を疑い、血小板凝集能検査を行う。一方、二次止血の異常が疑われる場合は、PT、APTT、フィブリノゲンの評価を行い、凝固カスケードのどのあたりに異常があるかを評価する。以下、大まかなポイントをまとめる。

### A. 血小板数低値を認める場合

一次止血異常の基礎病態として、血小板減少は最も重要である。ただ、臨床症状と合致しない血小板数低値を認めた場合は、偽低値の可能性を考える必要がある。CBC 用採血管で抗凝固剤として使用される EDTA による偽性血小板減少と巨大血小板が重要である。ともに、末梢血液像を確認するなど、疑うことができれば、検査部門の協力を得て容易に判別可能である。

真の血小板減少がある場合は、骨髄での血小板産生の低下によるか、末梢での消費・破壊の亢進によるかを鑑別することが重要である。その目的では、骨髄検査で巨核球の増減を確認することが重要である。近年、生体における血小板キネティクスを評価できる新しい検査(網血小板、血清トロンボポエチン)が開発されており、将来は骨髄検査をある程度代用できるものと期待される。白血病・悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や血液疾患の鑑別が必要な場合は、別の意味で骨髄検査が必要となる。

代表的な血小板減少症である ITP の診断は、基本的には除外診断によるが、最近、有用な抗血小板抗体検査が開発されており、期待されている(保険未収載)。一方、すでに保険収載されている PAIgG 検査は、その特異性の低さから、以前ほど重要視されていない。また、TMA の代表的疾患である血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)では、VWF 切断酵素である ADAMTS13 活性の著減を確認することがその診断に必須である。

### B. 一次止血の異常が想定されるにもかかわらず、血小板数正常である場合

血小板機能異常症と VWD を疑い、血小板機能検査(血小板凝集能検査が中心)や VWF 検査を行う。先天性血小板機能異常症では、血小板機能検査において、特徴的な異常パターンを示すことが多く、本検査の施行は必須である(表 3)。一方、薬剤などによる後天性血小板機能異常症では、非特異的な異常パターンを示し、診断的価値は高くない。日常診療で遭遇する血小板機能異常症の大部分は後天性である。

### C. PT・APTT の異常(表 4)

これら凝固スクリーニング検査の結果の評価により、凝固カスケードの中の異常部位を想定し、凝固因子の定量評価、さらには、クロスミキシング試験により凝固因子インヒビターの有無を確認する。

APTT のみ異常延長しているときは、先天性か後天性かを病歴聴取で確認の上、内因性凝固因子を定量し、凝固第 VIII 因子(FVIII:C)が低下しているときは、血

**表 3　先天性血小板機能低下症、von Willebrand 病(VWD)の血小板凝集能検査所見**

| 凝集惹起物質 / 疾患名 | ADP(一次) | ADP(二次) | コラーゲン | リストセチン |
|---|---|---|---|---|
| 血小板無力症 | 欠如 | 欠如 | 欠如 | 正常 |
| 血小板放出障害 | 正常 | 欠如 | 欠如〜低下 | 正常〜低下 |
| コラーゲン不応症 | 正常 | 正常 | 欠如 | 正常 |
| BSS | 正常 | 正常 | 正常 | 欠如 |
| VWD(タイプ 2B 以外) | 正常 | 正常 | 正常 | 欠如〜低下 |
| VWD(タイプ 2B) | 正常 | 正常 | 正常 | 亢進 |
| 血小板型 VWD | 正常 | 正常 | 正常 | 亢進 |

BSS、Bernard-Soulier 症候群

**表 4　凝固スクリーニング検査と凝固因子欠乏との関係**

| PT | APTT | 凝固因子欠乏の可能性 |
|---|---|---|
| 正常 | 延長 | XII、XI、PK、HMW-K、VIII、IX |
| 延長 | 正常 | VII |
| 延長 | 延長 | X、V、プロトロンビン、フィブリノゲン |
| 正常 | 正常 | XIII(この異常は PT、APTT に反映されない) |

PK:プレカリクレイン、HMW-K:高分子キニノゲン

**表 5　出血傾向と関連する検査項目の基準範囲と緊急報告異常値（パニック値）**

| |
|---|
| **血小板数** |
| ・基準範囲：15.8〜34.8 万/μL |
| ・出血症状が出現：5 万/μL 以下 |
| ・外力なく容易に出血：2 万/μL 以下 |
| ・パニック値：状況にもよるが、3 万/μL 以下、初診であれば、5 万/μL 以下か |
| **血液像** |
| ・破砕赤血球を認めた場合：TMA を鑑別する |
| **プロトロンビン時間（施設により異なる）** |
| ・基準範囲：凝固時間：10〜13 秒、プロトロンビン比：0.9〜1.1、プロトロンビン活性：70〜140%、PT-INR：0.9〜1.1 |
| ・パニック値：プロトロンビン時間 30 秒以上、PT-INR 2.0 以上（ただし、経口抗凝固療法時を除く） |
| **フィブリノゲン** |
| ・基準範囲：186〜355 mg/dL |
| ・パニック値：100 mg/dL 以下 |
| **FDP** |
| ・基準値：5 μg/mL 未満 |
| ・パニック値：50 μg/mL 以上（施設により異なる） |

友病 A か VWD を鑑別する。凝固第 IX 因子（FIX）が低下しているときは血友病 B を考える。後天性では、インヒビターの有無を検索する。PT 延長、APTT 正常の場合は第 VII 因子の異常を考える。これ以外は、PT の異常は APTT の異常を伴うことが多い。

**D. スクリーニング検査に異常を認めず、出血傾向を呈する場合**

第 XIII 因子を測定し、低値の場合は、この欠乏症を考える。IgA 血管炎（アレルギー性紫斑病）でも低下するが、特徴的な臨床症状を確認する必要がある。

**E. DIC の場合には FDP 検査が重要**

二次線溶が亢進する DIC においては、FDP（と D- ダイマー）高値が重要な検査所見となるが、血小板数や凝固、スクリーニング検査でも異常を呈する場合が多い。また他にも、種々の凝固線溶系分子マーカーがあり、有効に活用する（参考文献 3 を参照）。

## 入院治療か外来治療かの判断

身体所見に基づく、出血症状の評価、患者の重症度によって判断する。臨床検査の結果に関しては、**表 5** に記した出血傾向と関連する緊急報告異常値（パニック値）が参考になると思われる。

出血症状が軽微であっても、急性白血病をはじめとする造血器腫瘍などが見つかった場合は、当然、入院治療が必要となる。

## 治療後の経過観察に必要な検査

治療モニタリングに必要な検査項目の種類と頻度は、基礎疾患とその重症度により異なる。一般的には基本的スクリーニング検査と特殊検査の中で病勢を反映しうる項目を選択してフォローする。

濃縮血小板血漿、新鮮凍結血漿、凝固因子製剤などの補充療法が必要な場合や、血漿交換療法が必要な場合は、治療前後に検査を施行し治療効果を確認することが重要である。活動性出血が持続している場合は、一日に数回という高頻度の検査が必要となりうる。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

出血症状が、全身的な出血傾向によることが判明した場合は、専門医にコンサルトすることが重要である。特に、先天性の出血性疾患などで特殊な臨床検査が必要になる場合は、専門医に依頼することが望ましい。

## 保険診療上の注意

上述したように、病歴、身体所見、スクリーニング検査の結果を十分に評価した上で、特殊検査を施行することが重要である。ITP においては、生体における血小板キネティクスを評価できる検査や有用な抗血小板抗体検査が開発されているが、現時点では保険収載されていない。

## 参考文献


1) 東原正明 企画 . 特集「出血性疾患」. 日本内科学会雑誌 2009; 97(7): 1551–704.
2) 矢冨 裕 . 血栓・止血検査 . 日本内科学会雑誌 2011; 100: 3240–6.
3) DIC 診断基準作成委員会 . 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版 . 日本血栓止血学会誌 2017; 28: 369–91.


## 略 語

ITP：idiopathic thrombocytopenic purpura
TMA：thrombotic microangiopathy
TTP：thrombotic thrombocytopenic purpura
VWD：von Willebrand disease
VWF：von Willebrand factor
DIC：disseminated intravascular coagulation

JSLM 2021

# リンパ節腫脹

**要　旨**

**リンパ節腫脹は、実地臨床でしばしば遭遇する症候である。原因が明確なもの、経過観察で十分なものが多いが、リンパ腫を代表とする悪性疾患を完全には否定できず、対応に苦慮する場合もある。近年 IgG4 関連疾患、免疫不全関連リンパ増殖性疾患など、リンパ節腫脹を呈する新たな疾患概念も確立した。確定診断のためにはリンパ節生検が必須となる。生検の適応は、腫脹リンパ節の“サイズ”、“持続期間”、“説明のつかない検査値異常”で判断される。**

**悪性リンパ腫の病理診断には形態のみならず、細胞遺伝学的情報、臨床情報も必要となる。ホルマリン固定標本のみでは十分な検査ができないため、生検実施時には臨床側と病理側の緊密な情報交換が必要である。**

**キーワード**　リンパ節腫脹、反応性、悪性リンパ腫、癌転移、リンパ節生検

## リンパ節腫脹への対応

リンパ節腫脹をきたす代表的な疾患を**表 1** に示した。リンパ節腫大患者を診察する際、一般的な情報（基本情報、病歴、生活歴、既往歴、服薬歴など）、腫大リンパ節の情報（性状、範囲、部位、サイズ）、その他の身体所見、検査・画像所見を収集し、鑑別を進めていくことになる。以下その留意点を概説する。

**A. 年齢**

高齢になるに従い悪性疾患の頻度が高くなる。生検リンパ節の検討では、40 歳以上の場合 40 歳未満と比較して、悪性疾患、肉芽腫の頻度が約 20 倍になったとの報告もある[1)]。40 歳以上の場合、悪性疾患を念頭に置いた検索が必要である。例外はホジキンリンパ腫で、20 ～ 30 歳の頻度が最も高い。

**B. 病歴、生活歴**

①リンパ節腫脹の持続期間：2 週間以内であれば感染症を主とした良性疾患を、4 ～ 6 週間以上であればリンパ腫などの悪性疾患を念頭に検索を進めなければならない。例外はトキソプラズマ感染で、リンパ節腫脹が 6 ヵ月程度持続することもある。悪性リンパ腫、特に低悪性度リンパ腫の場合、経過観察中に一時的に自然に退縮することは稀ではない。濾胞性リンパ腫の検討では、経過観察中約 10 ～ 20% が部分寛解以上まで縮小した。経過観察する際に留意しなければならないポイントである。

②全身症状：発熱（理由不明で 38 度以上）、体重減少（6 ヵ月間で 10% 以上）、盗汗（シーツを変えなければならない程度）はリンパ腫の B 症状として有名であるが、頻度は 10 ～ 30% である。耳鼻科領域の臨床症状の聴取は重要で、上気道炎などの感染症のほか、鼻症状（鼻づまり、鼻出血）、耳症状（耳閉感、難聴）、脳神経症状（複視、三叉神経痛など）、嚥下時の異物感、声がれは、頭頸部がんに認められる症状であり、頸部リンパ節腫脹が認めらた場合の聴取ポイントとなる。関節痛、眼、口腔内乾燥症状、レイノー症状、皮疹の有無は、自己免疫疾患の鑑別に有用である。涙腺、耳下腺、顎下腺の腫脹が認められた場合、IgG4 関連疾患も考慮する。

③生活歴：ペットの飼育、海外渡航歴の聴取が必要である。

④既往歴：悪性疾患、アトピーの有無など。豊胸などの目的でシリコンを体内留置した場合もリンパ節腫大の原因となる。原発性免疫不全、HIV 感染、臓器移植、関

**表 1　リンパ節腫脹をきたす原因**

| |
|---|
| ・感染症 |
| ウイルス、細菌、クラミジア、トキソプラズマ、リケッチアなど |
| ・自己免疫疾患 |
| 関節リウマチ、SLE、皮膚筋炎、MCTD、シェ―グレン症候群など |
| ・過敏反応 |
| 薬剤（diphenylhydantoin、carbamazepin、メトトレキサートなど）、ワクチン、GVHD など |
| ・悪性疾患 |
| 造血器腫瘍（リンパ腫、白血病など）、固形がんの転移 |
| ・その他 |
| サルコイドーシス、キャッスルマン病、壊死性リンパ節炎（菊池病）、アトピー性皮膚炎、IgG4 関連疾患など |

節リウマチなどの自己免疫疾患の確認も必要である。

⑤服薬歴：抗てんかん薬は、薬剤性リンパ節腫脹の代表的なのものである。ワクチン接種後のリンパ節腫大も知られている。新型コロナウイルスワクチンでも 1 % 未満の頻度でリンパ節症が報告されている。関節リウマチで使用されるメトトレキサートなどの免疫抑制剤の使用の有無も重要である。リンパ節生検した場合、病理側に確実に伝えなければならない情報である。

**C. 腫脹リンパ節の性状**

一般的に固さ、弾力性、圧痛、可動性より判断される。反応性、リンパ腫、癌の転移の場合、一般的に下記の特徴を有する。（**表 2**）

①反応性：軟、弾性あり、圧痛あり、可動性良好。

②リンパ腫：硬、弾性あり、圧痛なし、可動性良好。

③がんの転移:硬、弾性なし、圧痛なし、可動性不良。リンパ腫の場合でもサイズが大きくなれば被膜の進展、感染合併のため圧痛が認められることがある。

**D. 腫脹リンパ節の範囲**

一般に localized（1 リンパ節領域）、limited（2 ～ 3 リンパ節領域）、generalized（4 リンパ節領域以上）に分類される。localized、limited の場合は非特異的な原因の頻度が高く、generalized の場合は一般に特異的な原因によるとされている。範囲のみでの鑑別診断は困難であるが、localized、limited の場合、経過観察を選択する理由の一つになる。

**E. 腫脹リンパ節の部位**

①顎下部：注意深く診察すれば、健常人でもリンパ節が触知される部位である。非特異的、口腔内感染症、う歯が原因となることが多いが、リンパ腫でも認められる。

②頚部：腫脹リンパ節が認められる頻度が最も高い領域である。上気道感染症、口腔内病変、う歯、伝染性単核球症などのウイルス感染症、リンパ腫、固形がんの転移などの悪性疾患など、その原因は様々である。固形がんの転移の場合、上部では頭頚部がん、下部では肺がん、乳がん、腹部のがんの転移の可能性を念頭に置かなければならない。

③腋窩：上肢の創傷の有無の確認が必要である。非特異的なことが多いが、腋窩のみの腫脹の場合、猫引っ掻き病、リンパ腫、乳がんの転移を考慮しなければならない。

④縦隔：上縦隔では副甲状腺腺腫、甲状腺腫瘍、リンパ腫、前縦隔ではリンパ腫、胸腺腫、胚細胞腫、中縦隔ではリンパ腫、がんの転移、後縦隔では神経原性腫瘍の頻度が高い。

⑤ソケイ部：下肢外傷、性感染症、直腸、外陰部、下肢の腫瘍、リンパ腫などで腫大が認められる。様々な刺激に暴露されている部位であり、健常人でも腫脹リンパ節が触知されることがある。

**F. 腫脹リンパ節のサイズ**

正常なリンパ節のサイズは 0.5 ～ 1.0cm であり、一般的に 1.5cm 以上が病的サイズと考えられている。リンパ節生検を実施した 9 歳から 25 歳までの若年者を対象とした検討では、胸部 X-P 異常あり、耳鼻科領域の症状なしと共に、リンパ節サイズ 2 cm 以上が生検実施の有用性を示唆するファクターであった[2]。また成人例の検討では、生検リンパ節断面積＜ 1 $cm^2$、1 ～ 2.25 $cm^2$、＞ 2.25 $cm^2$ に分けた場合、悪性疾患の頻度は各々 0%、8.4%、38.3% であった[1]。以上より、リンパ節のサイズが 1.5 ～ 2.0 cm 以上の場合は、悪性疾患を念頭に置いた対応が必要となる。

**G. 他の身体所見**

脾腫は全身性疾患の徴候で、造血器腫瘍、感染症、自己免疫疾患に伴うリンパ節腫脹において認められる。脾腫が認められた場合、悪性腫瘍のリンパ節転移の可能性は低下する。

皮疹は自己免疫疾患の鑑別に重要である。またアトピー性皮膚炎では、病的なサイズの複数のリンパ節腫脹を伴うことがあり、生検の実施は慎重な検討が必要である。

**H. 検査所見**

リンパ腫に特異的な検査項目はない。本邦ではリンパ腫の経過観察に可溶性 IL-2 レセプターが用いられるが、診断時の有用性に関しては明らかでない。3,000 U/L 程度までは他疾患でも上昇することが知られている。

末梢血検査（血算、分画）は伝染性単核球症、白血病、細菌感染症の鑑別に有効である。軽度の肝酵素上昇は伝染性単核球症や他のウイルス感染、トキソプラズマ感染で認められる。

**I. 画像所見**

胸部 X-P は必須の検査と考える。前述の若年者を対象とした解析でも、その異常所見は生検の必要性を示唆する要素の一つである。

経過観察の間、CT が撮影されることも多い。CT のみでは確定診断には至らないが、腫脹リンパ節の分布、造影態度、壊死の有無など情報量が多い。生検実施時には、周囲の重要臓器、血管との位置関係の把握が可能であるため、必須の検査である。

膵臓のびまん性・分節状巣状の腫大、腎臓腫大・多発造影不良領域、後腹膜腫瘤が認められた場合、IgG4 の

**表 2　腫脹リンパ節の性状**

| | 硬さ | 弾力性 | 圧痛 | 可動性 |
|---|---|---|---|---|
| 反応性 | 軟 | あり | あり | 良好 |
| 悪性リンパ腫 | 硬 | あり | なし | 良好 |
| 癌の転移 | 硬 | なし | なし | 不良 |

測定、IgG4 関連疾患の検索が必要である。

## リンパ節生検の適応

一般的には“サイズ”、“期間”、“了解可能性”で判断する。“1.5 ～ 2.0 cm 以上”のリンパ節腫脹が“2 ～ 3 週間以上”持続しており縮小傾向認められず、その間の検査でリンパ節腫脹の“説明がつかない”、または“説明がつかない”臨床症状、検査値異常が認められる場合、リンパ節生検を考慮することになる（表 3）。

生検するリンパ節は、可能であれば最大のもので、種々の修飾を受けているソケイ部は避けるのが望ましい。生検前に PET/CT が撮影されることがあるが、その場合可能な限り SUVmax（maximum standardized uptake value）がより高値のリンパ節を選択する。

## 生検検体の扱い

リンパ腫が疑われる場合は、表 4 に示したような多角的な検査が必要となる。通常は、最大割面の部分をホルマリン固定し、残余の部分で細胞浮遊液を作成し、表面マーカー、染色体検査、遺伝子検査を実施する。具体的な処理法は施設により異なるため、生検前に病理側との打ち合わせが必要である。

## 病理報告の理解

臨床医にとって、リンパ腫の病理診断を理解する上で留意しなければならない点について検討する。

### A. 診断確定までの所要日数

診断確定までの所要日数は施設の病理診断体制により異なる。HE 染色で診断がつく固形がんの場合、概ね数日から 1 週間程度と考えられるが、リンパ腫の場合その表現型（B 細胞か T/NK 細胞か）の情報も必要となるため時間を要することがある。染色体、遺伝子の結果は、2 ～ 4 週間を要する。（表 4）一次診断でリンパ腫が疑われた場合、ステージングなど治療の準備を並行して開始するのが現実的な対応である。

**表 3　リンパ節生検の適応**

- 説明のつかない全身症状（体重減少、発熱、盗汗）
- 持続するリンパ節腫脹（2 ～ 3 週間以上）
- 数週間にわたるリンパ節サイズの増大
- 新たなリンパ節腫脹の出現
- AIDS あるいは HIV 陽性患者
- 説明のつかない検査値異常（貧血、赤沈亢進、LD 上昇、肝障害など）
- 胸部 X-P 異常（縦隔リンパ節腫脹など）

（文献 3）、改変）

**表 4　検体の検査と所要日数**

- 病理診断
  - HE 染色（施設の状況による）注
  - 免疫染色（施設の状況による）
- 表面マーカー（2 ～ 3 日）
- 染色体（約 2 週間）
- 遺伝子（2 ～ 4 週間）
  - 免疫グロブリンの再構成
  - T 細胞レセプターの再構成

注：（　）内は、おおよその所要日数で、自施設で実施、あるいは外注でも異なる

**表 5　病理診断が困難な場合**

- 検体が不適切（腫瘍細胞が少ない、挫滅が激しいなど）
- 追加の検索が必要（マントル細胞リンパ腫のサイクリン D1、リンパ芽球性リンパ腫の TdT など）
- 追加の臨床情報が必要（抗 HTLV-1 抗体、病変部位など）
- その他

### B. 診断の品質

保険診療、検体量などの制約があるため、表 4 に挙げた検査項目が必ずしもすべて実施されるわけではない。一般に HE 染色で得られた病理診断と比べ、免疫染色、フローサイトメトリー、染色体、遺伝子の情報が追加されると診断精度は向上する。臨床医はどのような検査結果をもとに病理診断がなされたのかを確認する必要がある。

The International Lymphoma Study Group の解析では、免疫染色が診断に及ぼす影響が大きい組織型はマントル細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫で、影響が少ない組織型は濾胞性リンパ腫、マージナルゾーン B 細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫であった[4]。

### C. 診断困難、未確定時の対応

病理診断が困難、あるいは確定診断に至らない場合、表 5 のような原因が考えられる。検体量が不十分、挫滅が激しい、結合組織が多く腫瘍成分が十分に含まれていないなど、検体が不適切な場合は再生検を考慮しなければならない。成人 T 細胞性白血病 / リンパ腫のリンパ節病変は多彩な組織像を呈するため、表現型が T 細胞性であれば、抗 HTLV-1 抗体の測定が必要となる。診断確定に至らない原因に関して、病理側との十分に密な情報交換が必要である。

## 参考文献

1）Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, et al. Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol 1993; 20(6): 570-82.

2) Slap GB, Brooks JS, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph node in young patients. JAMA 1984; 252(10): 1321-6.
3) Canellos GP, Lister TA, Sklar JL. The Lymphoma. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p.207-11.
4) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997; 89(11): 3909-18.

# 尿蛋白・血尿

**要　旨**

**蛋白尿は、試験紙法で 1 ＋（30 mg/dL）以上が持続性に認められる場合、また、定量では 150 mg / 日以上あるいはアルブミン尿で 30 mg/ 日以上の場合に病的意義がある。病的蛋白尿が腎性と診断されたら、糸球体性か尿細管性かを判別する。最も高頻度の腎性蛋白尿はアルブミン尿を主体とする糸球体障害であり、その診断は一次性の糸球体腎炎、続発性糸球体障害である糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症およびループス腎炎などを鑑別することである。診断と経過観察には 1 日蓄尿による蛋白尿の定量とクレアチニン･クリアランス（Ccr）の測定が大切であるが、蓄尿が困難な時は各々、g 尿蛋白 / g 尿 Cr と推算糸球体濾過量（eGFR）に代えることができる。血尿の診断は、糸球体性血尿か、非糸球体性血尿かの鑑別からはじまる。その際、赤血球変形の有無が決め手になる。糸球体性血尿の場合の診断の進め方は、合併する蛋白尿の程度により決まる。蛋白尿が 2 ＋ 以上または 0.5 g/gCr 以上の時、蛋白尿と血尿がともに陽性の時、あるいは eGFR が 50 未満の時には腎臓内科専門医に紹介する。非糸球体性血尿の場合には、泌尿器科に紹介して膀胱鏡等の精査を実施する。診断の確定しない非糸球体性血尿の場合でも放置せず、泌尿器科での長期観察を実施することが重要である。**

**キーワード**　**1 日尿蛋白、アルブミン尿、推算糸球体濾過量（eGFR）、糸球体性血尿、非糸球体性血尿、肝型脂肪酸結合蛋白（L-FABP）、好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン（NGAL）**

## 原因・病態

蛋白尿には、過激な運動、発熱、ストレスなどが原因の生理的蛋白尿、立位で腎下垂（遊走腎）となり蛋白尿が出現する体位性蛋白尿、さらに疾患に関連した病的蛋白尿がある。病的蛋白尿は腎前性、腎性、腎後性に分類される。腎前性は血中の増加蛋白が尿中に漏出するもので、腎性は糸球体基底膜が障害され透過性が亢進する糸球体性蛋白尿と近位尿細管の再吸収障害による尿細管性蛋白尿がある。腎後性は腎盂以下の尿路系病変からの蛋白尿である。腎性蛋白尿の主な原疾患には、免疫機序が関与する糸球体腎炎、ループス腎炎、間質性腎炎、糖尿病が原因の糖尿病性腎障害、高血圧による腎硬化症がある。

血尿の原因には、糸球体疾患、尿細管間質性腎炎、尿路系炎症、結石、腫瘍、血管病変、凝固異常のように多様な内科的、泌尿器科的疾患がある。血尿の由来によって、糸球体性血尿あるいは非糸球体性（尿路性）血尿に区別される。糸球体性血尿は免疫機序が関与する一次性、二次性糸球体疾患に由来する。糸球体基底膜の亀裂から出血した赤血球が浸透圧差の大きい尿細管内を通過した場合、糸球体性血尿の特徴である赤血球の変形が生じる。赤血球の変形のない非糸球体性血尿は腎盂以下の炎症、腫瘍、結石など尿路系病変から由来する。

## 診断の進め方

蛋白尿･血尿の精査のために来院した患者については、医療面接、診察に続いて尿検査を含めた全身的基本的検査を実施し蛋白尿・血尿の診断を進める（図 1）。

### A. 蛋白尿

#### 1. 医療面接のポイント

家族歴では、腎疾患、高血圧などの循環器疾患、糖尿病や免疫アレルギー疾患の有無について問診する。現病歴では学校検尿から職場健診までの尿検査のデータや他の疾患で受診した時の検尿所見および過去の妊娠時の検尿結果についても尋ねる。また高血圧があれば、慢性腎炎による高血圧か高血圧性腎硬化症かの鑑別のために、尿蛋白と高血圧のどちらが早いのかを確認する（図 1）。

#### 2. 臨床所見のポイント

軽症の腎炎では蛋白尿単独あるいは尿潜血を伴うのみで、臨床症状がない例も多い。持続性血尿を伴う場合は、糸球体腎炎や膠原病を疑う。高度の蛋白尿では、ネフローゼ症候群を呈するので、顔面、下腿脛骨部前部、足背等に浮腫が出現する。慢性腎不全の場合には、浮腫と高血圧、貧血症状などを合併することが多い。

咽頭や扁桃腺等の上気道感染は糸球体腎炎の誘因になり得る。蛋白尿は全身性血管炎に合併することが多いため、四肢や体幹部の紫斑、顔面の紅斑に注意する。高血圧は腎疾患の主要症状であり、原因でもあるので血圧測定は必須である（図 1）。

### B. 血尿

#### 1. 医療面接のポイント

高血圧、動脈硬化、単純性腎嚢胞などをもっている高齢者の場合には、尿潜血が陽性となることがあるので、過去の健診時のデータや治療歴などをよく聞く（図 2）。

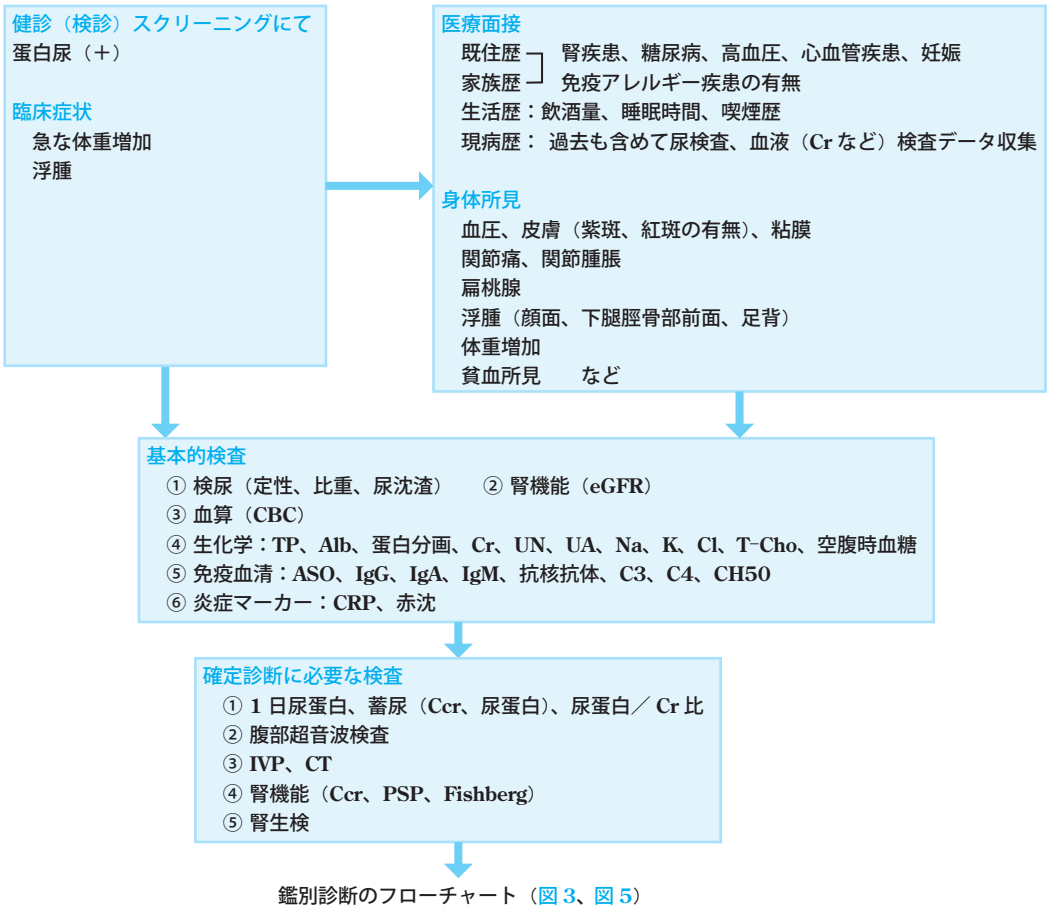



**図 1　蛋白尿が認められた場合の検査のフローチャート**

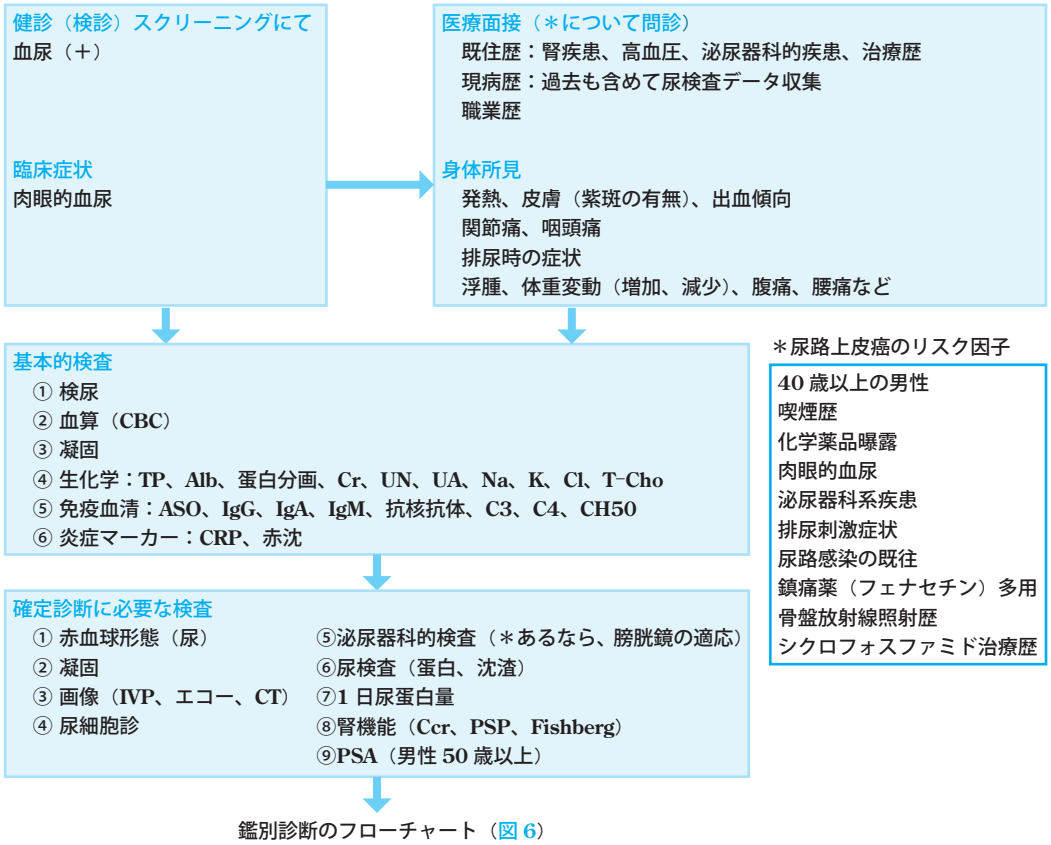



**図 2　血尿が認められた場合の検査のフローチャート**

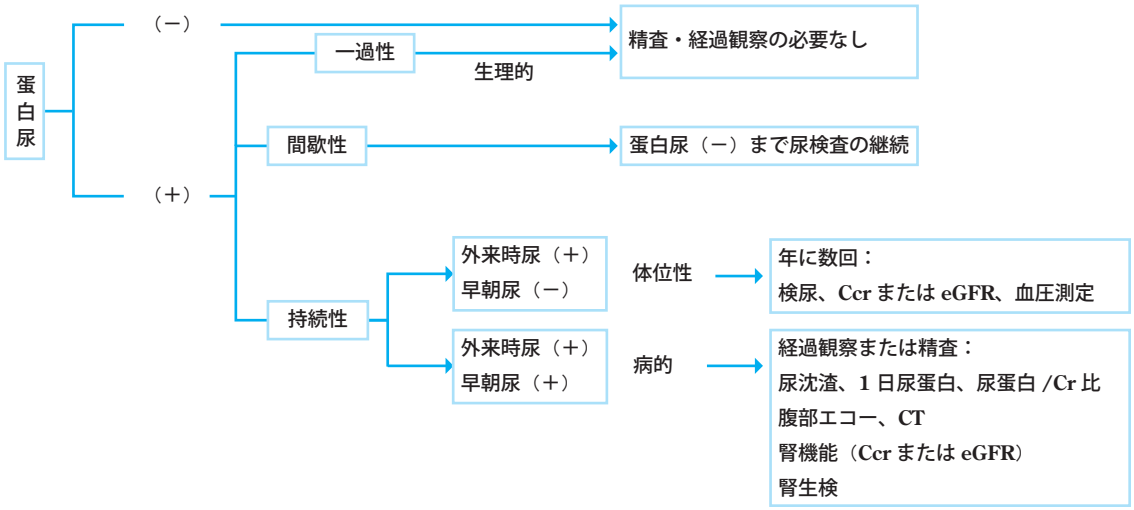



**図 3　蛋白尿の診断の進め方**

尿路上皮癌を疑うときは、職業歴や治療歴にも注意し、リスク因子（図 2*）についても問診する。

**2. 臨床所見のポイント**

発熱、咽頭痛、出血傾向、浮腫などに注意する。糸球体性血尿では扁桃腺炎に、また血管炎を疑うときには紫斑に注意する。内科医でも膀胱炎、尿路結石、尿路腫瘍などの泌尿器科的疾患にも配慮し、排尿時の症状、腹痛、腰痛などに注意する。とくに間歇的な無症候性の肉眼的血尿発作の場合には、腎癌などの尿路腫瘍を疑うことが重要である（図 2）。

## 症候に特徴的な検査

**A. 尿白尿**

持続的蛋白尿に病的意義があるので、複数回検尿する必要がある。初回検査が陽性で以後は陰性である一過性蛋白尿は生理的蛋白尿の可能性が高い。一時的な蛋白尿をくり返す間歇性蛋白尿は、軽度の糸球体腎炎の可能性がある（図 3）。外来時尿が陽性で、早朝第一尿が陰性の持続性蛋白尿では体位性蛋白尿の疑いがある。

検査としては、まず、試験紙法で蛋白、潜血を調べる。試験紙法で蛋白（±）は概ね 15 mg/dL に、（1 ＋）は 30 mg/dL に、（2 ＋）は 100 mg/dL に相当する。（1 ＋）以上を陽性と判定する。Bence Jones 蛋白は、試験紙法では陰性になるので、疑いがあればスルホサリチル酸法を行う。一方、アルカリ尿では偽陽性となるため注意する。

尿沈渣法では、硝子円柱、顆粒円柱、赤血球円柱、卵円形脂肪体、ろう様円柱などの種々の円柱を調べ腎疾患の活動性を推測する。尿細管障害の指標には尿中 NAG、β 2- マイクログロブリン（β 2-m）、α 1-m 濃度を測定する。

基礎疾患の有無と腎機能を評価するために、血液生化学検査では血算、血清総蛋白とその分画、腎機能、電解質、脂質、糖を、また免疫血清検査では、ASO、免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）、抗核抗体および補体（C3、C4、CH50）の検査を行う。炎症マーカーとして CRP と赤沈を調べる（図 1）。腎機能評価には、クレアチニン・クリアランス（Ccr）が良いが、蓄尿が困難なら Ccr の代わりに性別、年齢（18 歳以上に適用）と血清 Cr 値に基づく以下の推算糸球体濾過量（eGFR）を用いることができる。eGFR（mL/ 分 /1.73m$^2$）＝ 194 × Cr$^{-1.094}$ × Age$^{-0.287}$（女性は× 0.739）。

**B. 血尿**

健常人でも尿中にはわずかに赤血球が排泄されるため、尿沈渣法で 400 倍で検鏡し 1 視野当たり 5 個以上の赤血球を認める場合を血尿と定義する。また、フローサイトメトリー法では 20/μL 以上で血尿とされる。肉眼的血尿は、1 L の尿に約 1 mL 以上の血液が混入することで認められる。健診時の尿潜血陽性は、より少量の血液混入が試験紙法によってはじめて検出されるもので、微小血尿に相当する。しかし、赤色尿あるいは試験紙法による尿潜血陽性は必ずしも血尿を意味しないため、図 4

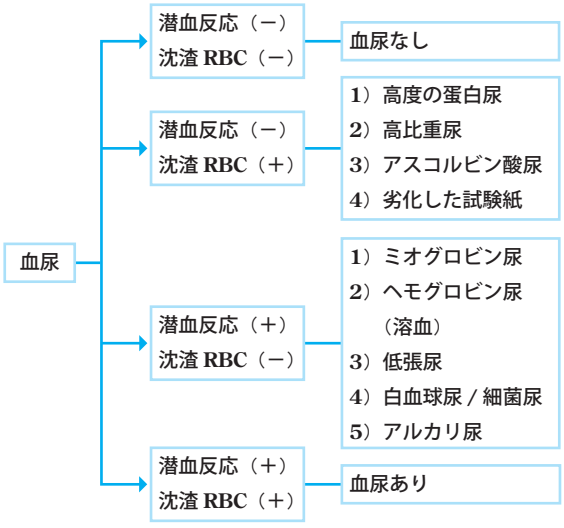



**図 4　血尿の評価法**

に示すように尿沈渣法を必ず併用し、顕微鏡的血尿として確認することが重要である。潜血反応陽性で、沈渣の赤血球が陰性の場合には、ミオグロビン尿やヘモグロビン尿、低張尿、細菌尿、アルカリ尿などを疑う。また、沈渣に赤血球を認めるが潜血反応が陰性の場合には、アスコルビン酸含有尿や試験紙の劣化を疑い、顕微鏡的血尿として診断を進める。確実に血尿と診断できれば、蛋白尿と同様に基本的検査を進める（図 2）。

## 鑑別診断・確定診断の進め方

### A. 蛋白尿

複数回の検尿で常に蛋白陽性なのが持続性蛋白尿で、体位性蛋白尿が除外されれば病的蛋白尿と考える。病因は、腎前性蛋白尿、腎性蛋白尿、腎後性蛋白尿の 3 つに大別される（図 5）。腎性蛋白尿では慢性腎臓病重症度分類に基づいて重症度を評価する。1 日尿蛋白量の測定では、プラスチック容器などに 24 時間尿を蓄尿し、0.15 g/ 日（アルブミン尿 30 mg/ 日）以上を陽性とする。0.15 ～ 0.49 g/ 日（アルブミン尿 30 ～ 299 mg/ 日）は軽度で、0.5 g/ 日（アルブミン尿 300 mg/ 日）以上は高度であり、3.5 g/ 日以上はネフローゼ症候群に相当する。

一日蓄尿が困難なときは、安静時の随時尿で尿中蛋白と Cr を定量し、蛋白 /Cr 比（g/gCr）を算出する。腎機能が一定なら 1 日尿中 Cr 排出量は一定（成人男性で約 1.0 g）であるので、蛋白 /Cr 比は重症度判定の基準単位として一日尿蛋白量（g/ 日）の代用となる。腎性蛋白尿の多くは漏出アルブミンを主とする糸球体性であるが、尿細管障害が単独あるいは併存している場合も多く β 2-m、α 1-m などの尿細管性蛋白尿も検査する。尿細管障害に対して新しく保険収載された検査項目として、肝型脂肪酸結合蛋白（L-FABP）と好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン（NGAL）が測定できるが、前者は糖尿病性腎症の予後予測に有益とされ、後者は急性腎障害の早期診断に有用とされている。

腹部エコーでは腎の萎縮、腫大、腫瘤性病変、左右差などについて評価する。慢性腎炎や腎硬化症による慢性腎不全では皮質の萎縮を、急性腎炎やネフローゼ症候群では腎腫大を認める。腎機能は Ccr の実測か eGFR で評価する。eGFR が 90 以上は正常、60 ～ 89 は軽度低下、30 ～ 59 は中等度低下、15 ～ 29 は高度低下、15 未満は腎不全と判定する。

鑑別診断では、全身性疾患の可能性を検討する。糖尿病性腎症では、5 年以上の長期の罹患期間と網膜症の存在が診断の参考になる。高血圧がある中高年者で治療不十分の期間が続いた後に出現した蛋白尿なら腎硬化症を疑う。全身性エリテマトーデスや関節リウマチ、シェーグレン症候群などの膠原病合併の有無も検索すべきである。鑑別診断後に、腎生検が可能な症例には、病理組織で確定診断する。

### B. 血尿

血尿の原因には、表 1 のように非常に多くの内科的、泌尿器科的疾患があり、図 6 に従って血尿の鑑別診断を進める。肉眼的血尿、顕微鏡的血尿の両方において、糸球体性血尿あるいは非糸球体性（尿路性）血尿かの鑑別をする。糸球体性血尿では、尿沈渣の検鏡にてコブ・ドーナツ状、有棘状の変形赤血球と赤血球円柱の出現が認められる。自動分析装置では赤血球の小型化と多彩性で変形と判断している。糸球体性血尿なら、持続性蛋白尿の場合と同じ検査を進める。血管炎を疑う時は抗好中球細胞質抗体（ANCA）も調べる。尿蛋白量が 0.5 g/ 日（または 0.5 g/g Cr）未満で、eGRF が 60 以上なら経

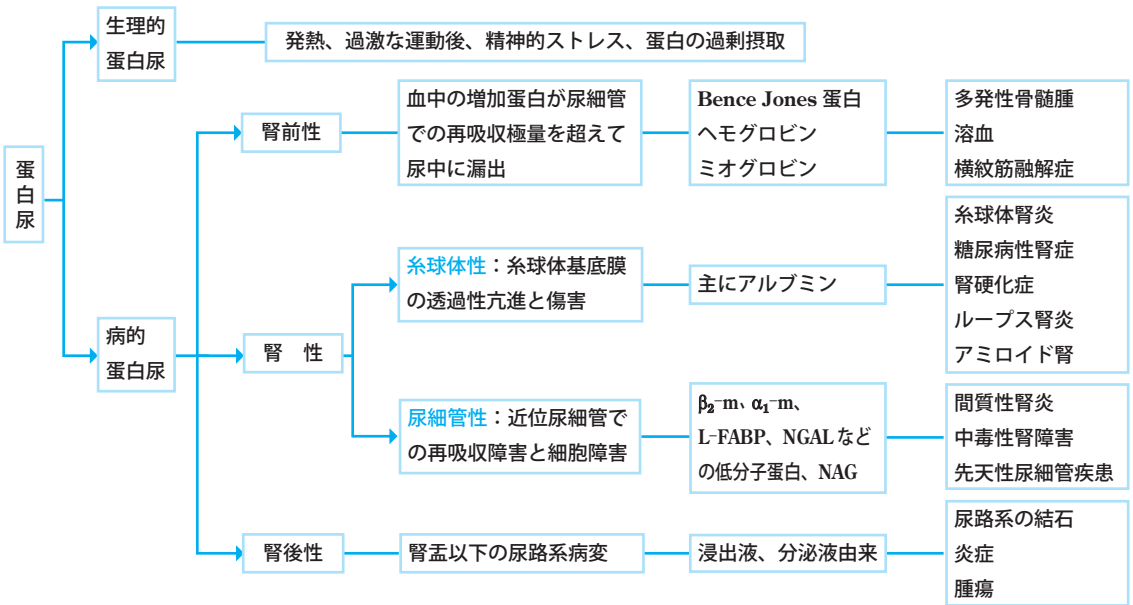



**図 5　蛋白尿の確定診断の進め方**

**表 1　血尿の原因疾患**

| |
|---|
| **1) 糸球体性血尿** |
| 1. 一次性糸球体疾患：IgA 腎症、急性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、半月体形成性糸球体腎炎 |
| 2. 二次性糸球体疾患：ANCA 関連血管炎、Goodpasture 症候群、ループス腎炎、紫斑病性腎炎 |
| 3. 遺伝性糸球体疾患：菲薄基底膜病、Alport 症候群 |
| **2) 非糸球体性（尿路性）血尿** |
| 1. 炎症（感染症）：腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、腎結核 |
| 2. 微小結石による尿細管障害：高カルシウム尿症、高尿酸尿症 |
| 3. 尿路結石：腎結石、尿管結石、膀胱結石 |
| 4. 腫瘍：腎腫瘍、尿管腫瘍、膀胱腫瘍、前立腺肥大・癌 |
| 5. 血管病変：ナットクラッカー現象、腎梗塞、腎動静脈血栓症、腎動静脈奇形 |
| 6. その他：嚢胞腎、腎外傷、水腎症 |
| **3) いずれの場合もあり得るもの** |
| 1. 尿細管・間質性腎炎 |
| 2. 凝固異常：過剰な抗凝固療法、凝固異常症（DIC、血友病） |

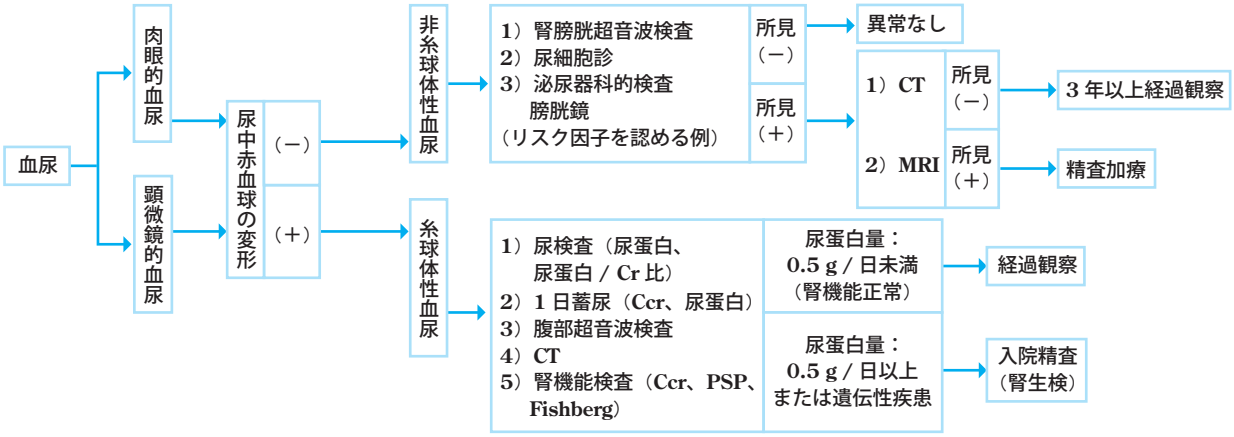



**図 6　血尿の鑑別診断の進め方**

過観察でよいが、それ以外なら腎生検の適応を検討し、確定診断につなげる。また，非糸球体性（尿路性）血尿（均一赤血球）の原因疾患は多彩である。ナットクラッカー現象でも、腎静脈血栓症、尿路結石や腎尿路系腫瘍でも同血尿の原因となる。腎膀胱超音波検査、細胞診の検査を実施するが、尿路上皮癌のリスクファクター（図2*）を有する例では膀胱鏡の適応となる。所見が有れば、CT、MRI の画像検査を追加する。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

### A. 蛋白尿

蛋白尿が 2 ＋以上または 0.5 g/ 日（あるいは 0.5 g/g Cr）以上の時、蛋白尿と血尿がともに陽性（1 ＋以上）の時には腎臓専門医に紹介し、連携して治療する。40 歳未満では eGFR が 60 未満、40 ～ 69 歳で eGFR が 50 未満、70 歳以上で eGFR が 40 未満の時も同様に専門医に紹介すべきである。また、最近の日本腎臓学会の提言では、eGFR が 45 未満で年齢関係なく紹介すべきとなっている。

### B. 血尿

非糸球体性血尿と診断されれば、出血凝固検査を行う一方、泌尿器科を受診させ画像診断、尿細胞診、膀胱鏡検査などを検討する。糸球体性血尿なら、蛋白尿の場合に準じて腎臓専門医に相談する。

### 参考文献

1) 金井正光 監修 . 2 尿検査 , 16 腎機能検査 . 臨床検査法提要（第 35 版）. 東京 : 金原出版 ; 2020
2) 日本腎臓学会 編 . CKD 診療ガイド 2012. 東京 : 東京医学社 ; 2012.
3) 日本腎臓学会 編 . 腎健診受診者に対する保健指導、医療機関紹介基準に関する提言 . 日腎会誌 2017; 59(2): 38-42.
4) 日本腎臓学会 編 . エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京 : 東京医学社 ; 2018.
5) 血尿診断ガイドライン編集委員会 編 . 血尿診断ガイドライン 2013. 東京 : ライフサイエンス出版 ; 2013.

# 多尿・頻尿

**要　旨**

**1日尿量が 2.5～3 L以上を多尿と呼ぶことが多い。多尿では溶媒（水）そのものが多い水利尿、溶質が多い浸透圧利尿とその両者の混合に大別できる。水利尿の代表的疾患が尿崩症であり、浸透圧利尿の代表的疾患が糖尿病である。尿比重、尿浸透圧が低ければ水利尿、一方、尿比重、尿浸透圧が高ければ浸透圧利尿である。水利尿の場合、さらに視床下部―下垂体後葉の異常による抗利尿ホルモンの分泌不全（中枢性尿崩症など）、抗利尿ホルモンの腎臓での不応性（腎性尿崩症など）ならびに心因性多尿を鑑別する。浸透圧利尿では多尿をもたらす浸透圧活性物質およびその原因を確定する必要がある。**

**頻尿とは排尿回数が増加した状態である。一日排尿回数の目安は8回以内であり、これを超える場合には頻尿となる。頻尿は同時に多尿を伴うこともあるが、伴わないこともあるため両者を混同しないようにする。さらに、尿意をおぼえると我慢ができない尿意切迫という症状もあり鑑別を要する。**

**キーワード**　尿量、排尿回数、尿比重、尿浸透圧、抗利尿ホルモン

## 多尿・頻尿の病態

1日尿量が2.5～3 L以上を多尿と呼ぶことが多い[1)2)]。多尿では水利尿、浸透圧利尿とその両者の混合に大別できる。表1に多尿を来たす病態と疾患をあげる[1)]。両者の特徴をもつ混合性利尿は血糖コントロール不良な糖尿病を有する腎不全例などでみられる。水利尿、浸透圧利尿の鑑別において、臨床で簡便に行える検査は尿比重である。

一方、頻尿とは排尿回数が増加した状態である。頻尿は同時に多尿を伴うこともあるが、伴わないこともあるため両者を混同しないようにする[3)]。頻尿は昼間頻尿と夜間頻尿に大別される。昼間頻尿は排尿回数を8回以上とすることが多い。一方、夜間頻尿とは、夜間に排尿のために1回以上いかなければいけない訴えであり、そのことにより困っている状態をさす[4)]。したがって、当人が治療を希望する場合は1回でも夜間頻尿とする。しかしながら、加齢とともに夜間排尿が1回あることはまれではなく、2回以上になると生活の質が低下するため治療対象となることが多い。

## 多尿・頻尿の診断の進め方

多尿において、確定診断のためにも尿浸透圧が有用である。等張尿とは血漿と浸透圧が等しい尿のことである。浸透圧300 mOsm/kgに相当し、尿比重は1.010となる。尿浸透圧が300 mOsm/kg以下、ことに150 mOsm/kg以下、尿比重1.005以下の低張尿なら水利尿、300 mOsm/kg以上の高張尿であれば浸透圧利尿の可能性が高い。水利尿は抗利尿ホルモンの血漿濃度低下あるいは反応性低下により、腎臓の遠位尿細管や集合管における水再吸収抑制により水利尿が生じると考えられている。水利尿の場合、抗利尿ホルモンの測定が重要である。この際、血漿浸透圧測定が抗利尿ホルモン値の解釈に有用である。このうち、中枢性尿崩症は抗利尿ホルモンの合成・分泌低下による血中抗利尿ホルモンの絶対的不足のため発生する水再吸収障害状態で、臨床的には低張多尿（3L/

**表1　多尿を来たす病態と疾患**

**(1) 水利尿**

1) 抗利尿ホルモン分泌低下
- 中枢性尿崩症
  - 特発性
  - 先天性、家族性
  - 続発性（外傷、脳腫瘍、感染、脳血管障害、サルコイドーシス、リンパ腫、白血病など）
- 抗利尿ホルモン分泌低下をもたらす薬剤（オピオイド拮抗薬、アルファ2受容体刺激薬など）
- 寒冷利尿

2) 抗利尿ホルモンの腎での反応性低下
- 腎性尿崩症
  - ①遺伝性腎性尿崩症（アクアポリン2欠損症、抗利尿ホルモン受容体異常）
  - ②後天性
    高Ca血症、低K血症、鎌状赤血球症、シェーグレン症候群や多発性嚢胞腎、薬剤（炭酸リチウム、アムホテリシンBなど）

3) 抗利尿ホルモン分解酵素増加

4) 心因性多尿

**(2) 浸透圧利尿**

1) 電解質
- 生理食塩水投与
- 利尿薬
- 腎不全、慢性間質性腎病変
- 低アルドステロン症
- ナトリウム利尿ペプチド増加時
- Sodium glucose cotransporter 2（SGLT2）阻害薬

2) 非電解質
- 浸透圧性物質（マンニトール、血管造影剤など）
- 糖尿病
- 腎性糖尿
- 尿素（急性腎障害回復期、腎移植後利尿、高蛋白食、経管栄養、高カロリー輸液など）

日以上)、口渇、多飲を主徴とする疾患である。原因としては、1) 視床下部・下垂体後葉系の器質的病変により二次的に発生する続発性中枢性尿崩症、2) 画像診断等で基質的疾患を認めない特発性中枢性尿崩症、3) 遺伝性に発症する家族性尿崩症の 3 群がある[5]。

一方、浸透圧利尿では、浸透圧物質が Na 主体の電解質と尿素、糖などの非電解質に大別される。その鑑別には 2x（尿 Na ＋尿 K）で近似される尿中電解質排泄量が有用である。前者は電解質排泄量が 600 mOsm/ 日以上、後者は 600 mOsm/ 日以下である。浸透圧利尿の場合、糖尿病、マンニトール輸液、利尿薬などその原因の特定は比較的容易である。確定診断にむけた検査を**図 2** に示す。水利尿、ことに尿崩症の場合、原因精査と治療のため入院を必要とする。中枢性尿崩症の診断は、1. 多尿の確認（3 L / 日以上）、2. 尿検査：尿糖陰性、尿浸透圧低値、3. 5% 高張食塩水負荷テストによる抗利尿ホルモン分泌機能障害の確認、4. 画像診断（MRI）による視床下部・下垂体領域の病変検索、5. デスモプレシン投与による尿濃縮能の確認、による。鑑別すべき低浸透圧を示す多尿疾患として、腎性尿崩症と心因性多飲症があるが、いずれも 3. の抗利尿ホルモン分泌能は保たれており、また腎性尿崩症では 5. の尿濃縮は見られないことなどから除外できる。中枢性尿崩症の治療としては、デスモプレシンスプレーまたは点鼻薬または経口製剤（口腔崩壊錠）による補充療法（経鼻製剤では 2.5 ～ 10 μg/ 回を 1 日 2 回、経口製剤では 60 ～ 120 μg を 1 日 1 ～ 3 回少量から開始）が第一選択である。投与初期には過剰な飲水による水中毒を回避するよう指導が必要となる[1]。口渇の有無、尿量、排尿回数も確認し、定期受診時に血清 Na 濃度を測定しフォローアップをする必要がある

頻尿とは前述のように排尿回数が増加した状態である。このうち、夜間頻尿の原因は膀胱容量の減少と夜間尿量の増加である。前立腺肥大症はじめ夜間多尿（腎不全の初徴）、睡眠障害、膀胱炎、間質性膀胱炎、過活動性膀胱や加齢など様々な原因がある。検尿・沈渣、尿培養なども鑑別に役立つ。尿意により就寝後に覚醒する場合、男性では前立腺肥大症に伴うこともある。一方、女性では、子宮筋腫、閉経後であれば萎縮性膣炎などに伴うこともある。頻尿は神経疾患など器質的な異常によることもあり、症例により内科、泌尿器科などの専門医の受診をすすめる。

## 多尿・頻尿の特徴的な検査

**図 1** に多尿・頻尿の診断のための診断・検査のフローチャートを示す。中枢性尿崩症のうち、続発性の鑑別も重要である。例えば、サルコイドーシスの特徴的な検査として血清アンジオテンシン変換酵素（ACE）活性高値などがある。

## 多尿の確定診断に要する検査

**図 2** に多尿の確定診断にむけた検査のすすめ方を示す。

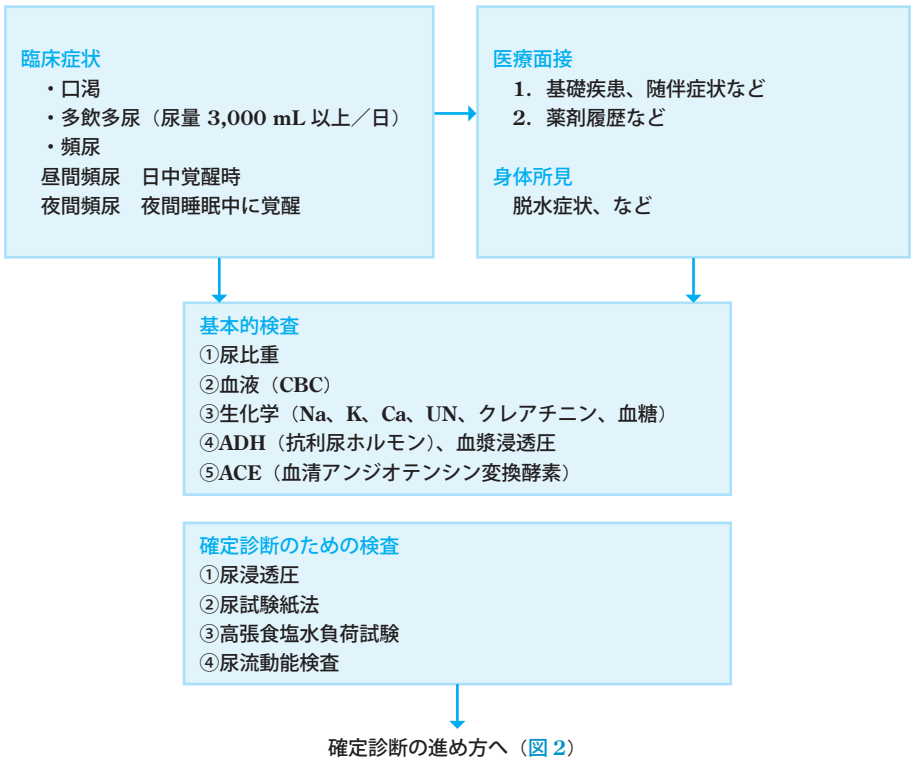



**図 1　多尿・頻尿の診断のための検査のフローチャート**

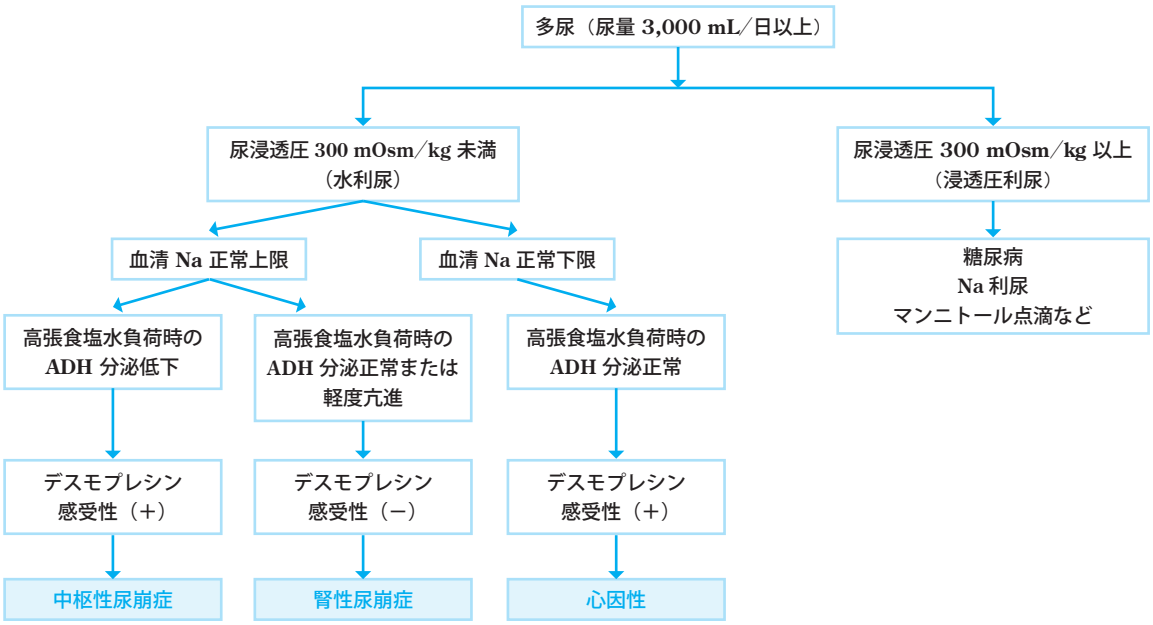



**図 2　確定診断に向けた検査のすすめ方**

## 専門医にコンサルテーションするポイント

多尿のうち、尿崩症が疑われた場合、内分泌、腎臓、脳神経系の専門医に早い段階で相談、受診することが望ましい。さらに、頻尿の原因として器質的あるいは機能的疾患、ことに神経因性の膀胱機能障害が疑われた場合は、脳神経系、泌尿器科専門医に早い段階で相談、受診することが望ましい。

## 参考文献


1）内科学 第 11 版 矢崎義雄総編集 . 朝倉書店 , 2017.
2）Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition.
3）武内重五郎 . 内科診断学 改訂第 17 版 . 南江堂 , 2011
4）日本排尿機能学会 , 日本泌尿器学会 . 夜間頻尿診療ガイドライン . リッチヒルメディカル , 2020
5）難病情報センター . 下垂体性 ADH 分泌異常症（指定難病 72）http://www.nanbyou.or.jp/entry/3988

# 胸　　痛

**要　旨**　胸痛は救急外来や日常診療でよくみられる症状であるが、見落としてはならない致死的な疾患が含まれるため、その鑑別が重要である。とりわけ緊急性を要するのは、急性冠症候群や急性大動脈解離、急性肺血栓塞栓症である。胸痛患者がきたら、すぐに簡単な問診とバイタルサインをとり、循環不全や呼吸不全がないかまず確認する。新たに胸痛が出現し次第に増悪してくる場合には、心血管系由来の胸痛を考慮して早急に心電図をとる必要がある。バイタルサインが安定している場合には詳細な問診を行い、循環器疾患のみならず呼吸器、消化器疾患、整形外科疾患の可能性を考慮して診察する。多くの症例で病歴聴取と身体所見により、胸痛の鑑別診断が可能であり、引き続いて各種検査を施行し胸痛の原因を診断する。

**キーワード**　5 killer chest pain、心電図、心筋トロポニン、D ダイマ、心エコー

## 胸痛とは？

胸痛は日常臨床でよく遭遇する症候の 1 つである。胸痛は胸部に感じる痛みの総称である。ただし、必ずしも痛みの原因が胸部にあるとは限らない。胸痛をきたす疾患として、心血管系、肺呼吸器系、消化器系、神経筋骨格系、心因性が挙げられる。

胸痛には内蔵痛、体性痛、心因性疼痛がある（図 1）。内蔵痛は胸腔臓器にある自律神経が関わっている。広い範囲に漠然として感じる鈍い痛みで、交感神経求心線維である C 線維を介して脊髄に伝えられる。知覚神経由来の体性通は、脳脊髄神経求心線維の Aδ 線維を介して脊髄に伝えられる。局所的に感じる鋭い痛みである。また、胸痛に伴う関連痛の有無も重要である。関連痛は、痛みとなる原因が生じた部位と異なる部位に感じる痛みのことである。胚の時期にその臓器の起源となった皮膚分節の領域に生じる。

## 疑うべき疾患

胸痛患者のうち、一般外来を受診した患者の原因疾患は、筋骨格系、呼吸器系、心血管系、消化器系、心因性の順で認められるが、救急外来を受診した患者では、心血管疾患が最も多く、次に呼吸器疾患、筋骨格系疾患のとなり、診療設定により原因疾患が大きく異なっている。図 2 に胸痛疾患の頻度、重症度による分類を示す。本稿では、5 killer chest pain といわれる急性冠症候群、急性大動脈解離、肺塞栓症、緊張性気胸、食道破裂を中心に述べてゆく（表 1）。

急性冠症候群は胸骨部から左前胸部にかけて激しい突発性の胸痛とともに、冷汗、嘔気、嘔吐を伴う。原因は冠動脈の閉塞であり、通常 20 分以上の冠動脈閉塞により心筋虚血から心筋壊死となる。特に ST 上昇型心筋梗塞では一見して重篤感があり、顔面は苦悶様で時に呼吸困難やショック状態を呈する。胸痛というより前胸部絞扼感、灼熱感、圧迫感などと表現され、広がりは握りこぶし大から前胸部全体であり、約半数以上の症例に左肩

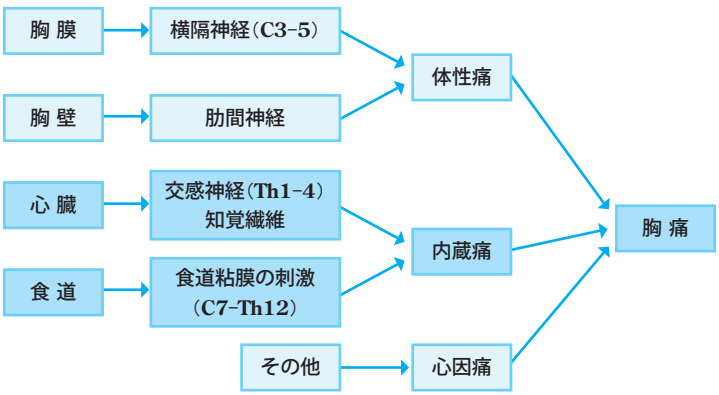



図 1　胸痛のメカニズム

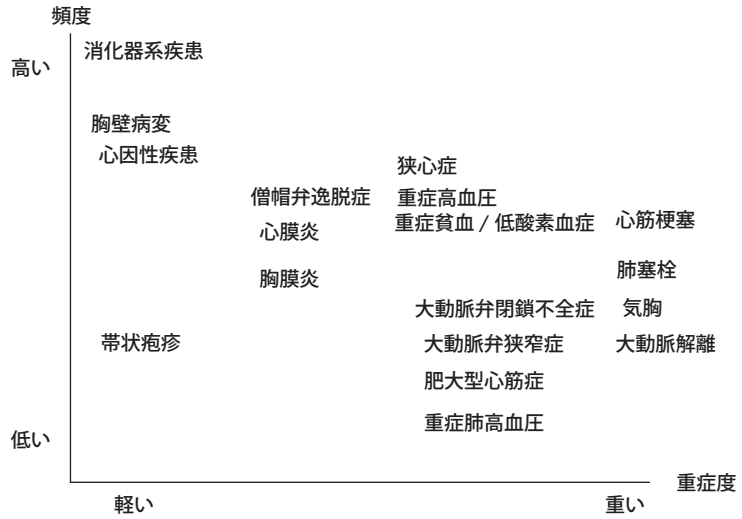



**図 2　胸痛疾患の頻度、重症度による分類**
**（急性冠症候群を見逃さないための，胸痛患者へのアプローチ．日内会誌 2009; 98: 2926-9.）**

**表 1**

| 疾患 | 発症 | 増悪 / 寛解の因子 | 性質 | 痛みの部位 / 放散痛 / 関連痛・症状 | 痛みの強さ | 自覚した期間・持続時間 | 検査（所見） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 急性冠症候群（ST 上昇型心筋梗塞） | 突然発症し数分から数十分でピークとなる | 先行する胸痛発作を有する | 「胸が抑えられたような」「胸がつまるような」「呼吸、咳、体位変換の影響を受けない」 | 左前胸部、胸骨後部 / 左肩・下顎・左腕・心窩部に放散 / 歯が痛い、喉が詰まる、胃が痛い | 激しい痛み | 20 分以上持続する | 心電図<br>心エコー<br>心筋トロポニン |
| 急性大動脈解離 | 突然発症し、発症時にピークをもつ | 時間経過とともに改善することがある | 「引き裂けるような痛み」 | 前胸部、背部、腰腹部 / 移動性→背中から腰部へと移動 / 失神、四肢の虚血症状、対麻痺 | 電撃が走るような激烈な痛み | 数時間から数日にわたり持続することがある | 心電図<br>D ダイマ<br>胸部 Xp<br>心エコー |
| 急性肺血栓塞栓症 | 比較的突然 | 体動を契機に発症する | 「呼吸困難を伴う疼痛」 | 前胸部 / 側方、塞栓を生じた側 / 労作時の息切れ、乾性咳嗽、失神、血痰、頻脈、発熱 | 強い痛み | 数時間以内 | 心電図<br>D ダイマ<br>胸部 Xp<br>心エコー |
| 緊張性気胸 | 突発的 | 深呼吸で増強 | 「呼吸困難を伴う痛み」、「程度が軽い場合は胸痛が主となる」 | 胸部 / 罹患側の肩 / 咳、呼吸困難 | 引きつれるような痛み | 時間を覚えているほど突発的 / 患側の胸膜刺激痛が数時間持続 | 胸部 Xp<br>血液ガス |
| 食道破裂 | 嘔吐後に出現 | 嚥下運動で増強 | 「激しい胸痛」「呼吸困難、ショック症状を呈する」 | 胸骨後部、心窩部痛 / 肩・背部へ放散 / 皮下気腫を認めることがある | 急激な胸痛 | 嘔吐、排便、分娩、咳嗽などを契機に発症 | 胸部 Xp<br>血液ガス |

～ 左腕の放散痛を伴う。ただし、高齢者で女性や糖尿病合併症例は特徴的な胸痛でなく、漠然とした不快感として訴えることが多い。高齢者の無痛性心筋梗塞は 15% 程度に認められることを忘れてはならない。

急性大動脈解離は大動脈内膜に亀裂を生じ中膜に解離腔を生じる病態で、今までに覚えたことのないような激烈な痛みを覚え、その痛みが解離の進展とともに胸部～背部に移動、拡大する。特に上行大動脈の解離（A 型解離）は、大動脈の破裂と重要臓器への血流障害により臓器虚血症状を合併するため、緊急手術の適応となる。

急性肺血栓塞栓症は長期臥床、手術後（特に骨盤内臓器や下肢の整形外科手術など）、悪性腫瘍合併例、避妊薬内服例などで、突然の呼吸困難や強い胸痛、失神や血痰が出現した場合に疑う。本症は航空機で長時間旅行後に出現することがあり、旅行者血栓症（エコノミークラス症候群）とも言われている。中高年女性や肥満、長時間の飛行（4 時間以上）がリスクとなり、本邦では震災後に自家用車内で長期間待機していた人が肺血栓塞栓症を発症し問題となった。

緊張性気胸とは、気胸の一種であり気胸腔の圧が陽圧となり患側肺の虚脱が顕著で縦隔も健側に偏位している病態。胸腔内への空気の漏出部位が弁状構造となっており、吸気時に空気が胸腔内に流入するが呼気時に弁が閉じ逆流しないことにより発生する。放置すると血圧低下、閉塞性ショックなどの重篤な状態を招く。

食道破裂とは、食道内圧が急激に高まり、食道全層が

大きく裂けた状態。食道の場合、通常長軸に沿って縦に線状に破裂する。原因不明なものを特発性食道破裂（ブールハーフェ症候群）といい、中高年男性の嘔吐後に多く発症し、横隔膜直上の下部食道左側壁に多い。中年男性に、飲酒後嘔吐で発症し、縦隔気腫や皮下気腫を伴えば典型的だが、24 時間以内に診断されているのは半数程度と診断に難渋することが多い。その為、死亡率は早期の診断で 9% だが、診断が遅れると 29% と高い。

## 確定診断に要する検査

胸痛患者が来院した場合、バイタルサインが保たれているかを確認する。バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸、意識状態）が安定していれば、年齢や既往歴、高血圧や糖尿病などの合併症を考慮し、胸痛の性状を聴取する。OPQRST に沿った病歴聴取が知られている。OPQRST とは、O（Onset: 発症）、P（Provocation/Palliative factor: 増悪 / 寛解の因子）、Q（Quality: 性状）、R（Region/Radiation/Related symptom: 痛みの部位 / 放散痛 / 関連痛）、S（Severity: 痛みの強さ）、T（Time course: 自覚した時間・持続時間）である。さらに、図 2 に示す基本的検査を行う。バイタルサインに異常があれば 5 killer chest pain を念頭において、問診を簡潔に行い、静脈確保、酸素吸入、心電図モニター、動脈血ガス分析（できれば room air）を速やかに行う。この際、標準 12 誘導心電図は患者到着後 10 分以内に行うよう努める。

**A. 急性冠症候群**

① 心電図：隣接 2 誘導の 0.1 mV 以上の ST 上昇と経時的変化（異常 Q 波、冠性 T 波）。ST 上昇を認めない非 ST 上昇型心筋梗塞があり、持続性の ST 低下や T 波陰転化にも注意する。
② 血液検査：心筋逸脱酵素（CK、CKMB、AST、LD）および高感度トロポニン T（または I）の上昇。
③ 心臓超音波検査：梗塞部の壁運動異常

**B. 急性大動脈解離**

① 胸部 X 線写真：左第 1 弓突出や上縦隔陰影の拡大の有無、大動脈壁外縁と内膜石灰化の距離の増加（＞ 6 mm）
② 心臓超音波検査：大動脈壁の解離や大動脈弁閉鎖不全、心嚢水貯留の有無
③ 胸部 CT（造影）：本症において感度、特異度ともに 90% を超え信頼性が高い。真腔と解離腔（偽腔）の描出と範囲がわかる。

**C. 急性肺血栓塞栓症**

① 動脈血ガス：PaO2 の低下と過換気による PaCO2 の低下（PaO2 低下にもかかわらず胸部 X 線写真で異常陰影を欠く）
② 血漿 D ダイマー：肺血栓塞栓症で上昇する。特異度は低いが、正常であれば肺塞栓はほぼ否定できる。
③ 心電図検査：右心負荷所見の有無
④ 心臓超音波検査：右心系圧負荷の程度が評価可能
⑤ 胸部造影 CT：前述のように CT 機器の性能向上により診断の有用性が高く、肺動脈内血栓の有無を評価する。
⑥ 肺血流シンチグラフィ：肺血流の部分的欠損の有無により診断するが、救急時には不適である。

**D. 緊張性気胸**

① 胸部 X 線写真 : 高度な肺虚脱、縦郭の偏位、胸水

**E. 特発性食道破裂**

① 胸部 X 線写真：縦郭気腫、皮下気腫、気胸、胸水
② 胸部 CT: 縦郭気腫

## 入院治療か外来治療かの判断

バイタルサインが安定しており心電図で新しい虚血性変化がなく、現在胸痛の訴えのない患者は、一般的にリスクが低く帰宅が可能である。ただし症状を起こした原因の同定と、重篤な合併症の可能性について検索が必要である。一方で、心電図検査時には無症状であり心電図に異常を示さないこともある。問診により急性冠症候群の可能性がある場合には、たとえ外来診察時に症状がなくても、緊急入院のうえ精査加療（保存的治療や冠動脈形成術または冠動脈バイパス術等）をする必要がある。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

心電図の経時的変化は急性冠症候群の診断のみならず治療方針の決定に重要である。ただし典型的な心電図変化を示す症例は約 60% 程度であり、残りの症例は多彩な心電図変化を示す。そのような場合には心筋トロポニン T 値、心臓超音波検査など他の検査所見を参考にしながら、心電図や症状の変化を捉えることが重要である。急性大動脈解離では解離腔の進展や血栓化の経過をみるために胸腹部造影 CT による経過観察が必要である。肺塞栓症では心電図や心臓超音波検査、動脈血液ガスの経過により、右室負荷の程度と抗凝固療法の効果が評価できる。

## 専門医へのコンサルテーション

胸痛を訴える患者に生命の危険が迫っているか否かを判断することがポイントである。バイタルサインが安定していても予後を考えた場合、分単位の治療が必要な疾患がある。特に急性冠症候群、急性大動脈解離、急性肺血栓塞栓症の 3 つは迅速な治療が必要であり、循環器専

門医にコンサルトする必要がある。

## 鑑別のポイント

胸痛を来たす疾患のうち、見落とすと死亡や重篤な合併症が発生する前述の疾患の特徴的な症状の有無を必ず聴取する（図 3）。これに対して症状のわりに重症感が少ないパニック障害（心臓神経症）による心因性胸痛がある。胸痛、動悸、息苦しさなどの症状を伴い、強い不安や恐怖感が引き金となる。急性の胸痛で救急部を受診する約 10% の患者は、パニック障害か心身の障害に起因するといわれている。心因性胸痛を診断する際には、循環器、呼吸器疾患などを除外することが必要である。

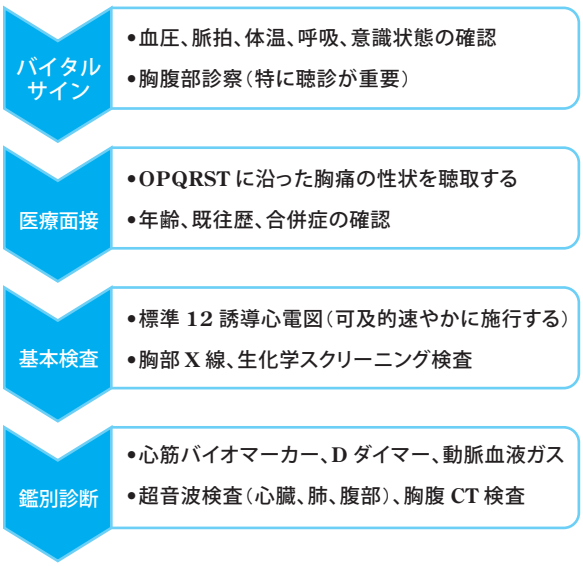



**図 3**

## 保険診療上の注意

胸痛は症状名であり病名ではない。救急医療の現場では、急変する病状に対し特定の疾患を疑って検査を進めながら、治療を開始することも必要である。診断が確定した時点で診断名を記載し、治療行為についての症状詳記を添付することが大切である。

### 参考文献


1）小澤秀樹. 内科プライマリケア医の知っておきたい“ミニマム知識”急性冠症候群を見逃さないための，胸痛（chest pain）患者へのアプローチ. 日内会誌 2009; 98（11）: 2926-9.
2）日本循環器学会．急性冠症候群ガイドライン（2018 年改訂版）．日本循環器学会ホームページ http://www.j-circ.or.jp
3）日本循環器学会．肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン（2017 年改訂版）．日本循環器学会ホームページ http://www.j-circ.or.jp
4）日本循環器学会．大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2020 年改訂版）．日本循環器学会ホームページ http://www.j-circ.or.jp

# 腹　　痛

**要　旨**

**腹痛は、外来診療で最も遭遇する機会の多い症候の一つである。その原因となる疾患は、消化器疾患に限らず、循環器疾患、呼吸器疾患、代謝・内分泌疾患、泌尿器疾患、婦人科疾患、機能性疾患、精神疾患、腹壁由来の疾患など多岐にわたる。鑑別すべき疾患が多く診断は容易ではないが、診断が遅れると生命の危機につながる緊急性の高い疾患を見落とさないよう、注意深く診療を進める。そのためには、医療面接及び身体診察を通して原因となる疾患領域を絞り込み、有用な検査を組み合わせて的確に診断する能力が必要である。その際、急性腹症であるかどうか、バイタルサイン、腹膜刺激症状の有無を判定し、最小限の検査を行い、緊急処置が必要な疾患か否かを判断する。緊急疾患が疑われる場合は、速やかに専門医にコンサルテーションする。**

**キーワード**　急性腹症、バイタルサイン、腹膜刺激症状

## 症状の原因・病態

腹痛はその発生メカニズムから内臓痛、体性痛、関連痛に分類される。

内臓痛は、自律神経（主として交感神経）を求心路とするもので、その神経末端は腹腔臓器と臓側腹膜に分布しており、管腔臓器の伸展、牽引、攣縮などにより生じる痛みである。内臓痛は一般的に鈍く、局在のあまりはっきりしない痛みである。そのため、患者自身も痛む場所を明瞭に指摘できず、触診しても痛みの部位が分かりにくいことが多い。また、内臓痛は悪心、嘔吐などの自律神経症状を伴うこともあり、歩行や体位変換で軽快する場合がある。

体性痛は、脊髄神経知覚伝導路を求心路とするもので、その神経末端は皮膚、皮下組織、筋肉などとともに、壁側腹膜や腸間膜にも及んでいる。体性痛は鋭い、局在のはっきりした明瞭な痛みであることが多く、圧痛も強い。内臓痛より強く持続性であり、体動や咳嗽で増強する。壁側腹膜の刺激による鋭い痛みでは、腹膜炎を第一に考える。

関連痛は、痛みの原因となった臓器を支配する自立神経知覚線維と脊髄神経節を共有する脊髄神経支配領域に感じられる痛みである。臓器によって関連痛の起こる部位はほぼ定まっているため、診断上の手がかりとなる。関連痛のうち腹部以外の領域に生じるものを放散痛ということもあり、胆石発作時の右肩への放散痛や、尿管結石での外陰部痛などが代表的である。

## 症候からの診断の進め方

腹痛診断の基本的な進め方を図 1 に示す。腹痛は外来や救急診療の中で、最も遭遇することの多い症候のうちの一つであり、その原因となる疾患も急性から慢性、軽症例から緊急入院や緊急手術が必要となる重症例まで多岐にわたる。急性腹症とは、「発症から 1 週間以内の急性発症で、手術などの迅速な対応が必要な急性腹部疾患」と定義され、高次医療機関への搬送の判断を誤ると時に致命的となる病態である。そのため、消化器専門医のみならず一般内科医、救急医にとっても、腹痛を呈する緊急性の高い疾患の鑑別が極めて重要である（表 1）。

### A. 医療面接のポイント

腹痛の診断には問診と現症の把握が最も重要である。症状の聴取では、痛みの程度、部位、性状、起こり方、持続時間、時間経過などが重要である。

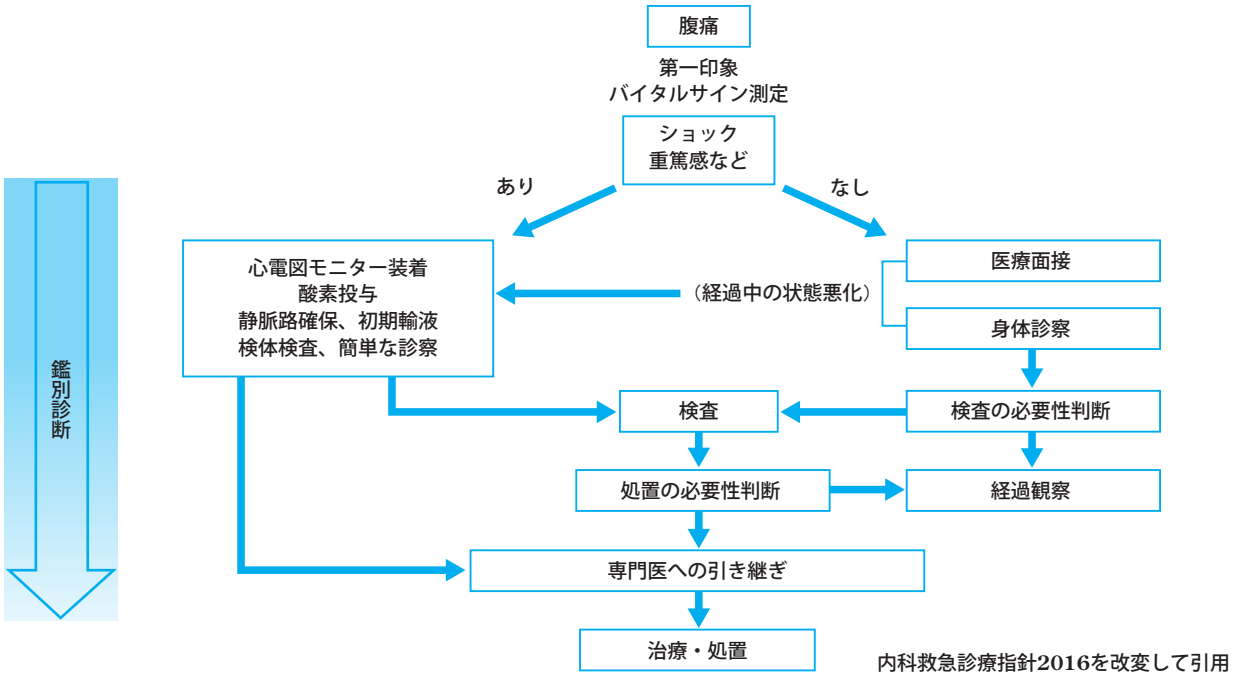
① 程度：痛みの感じ方には個人差があるため、疼痛の程度を本人がこれまで経験した最強の痛みを 10 として、10 段階で表現してもらうと評価しやすい。

② 部位：図 2 で示すように、腹痛の部位で、ある程度鑑別診断ができる。

③ 性状：鈍痛か鋭い痛みか、間欠性か持続性かにより内臓痛か体性痛か（緊急性のある腹膜炎か否か）ある程度判断できる。

④ 起こり方と持続時間、時間経過：急激に発症し、持続して経時的に増強する腹痛は、外科的介入が必要な急性腹症であることが多い。

⑤ 増悪因子、緩和因子、随伴症状、経過：食事時間との関係、体位による症状の変化、排便との関係、嘔気・嘔吐症状など。女性では、不正出血の有無や妊娠の可能性、最終月経なども確認する。発熱、体重減少、嘔気嘔吐、便秘や下痢など、腹痛以外の随伴症状についても聴取する。急な発熱であれば感染症を疑い、慢性の腹痛で食欲低下、体重減少を伴えば悪性疾患を疑う。また、以前に同様の症状があったか否か、基礎疾患（高血圧、脂質代謝異常、糖尿病など）、既往歴（手術歴）、家族歴、内服薬、薬剤アレルギー、喫煙歴、飲酒歴の聴取




内科救急診療指針2016を改変して引用

**図 1　腹痛へのアプローチ**

**表 1　緊急度からみた主な鑑別疾患**

| | 超緊急疾患 | 緊急疾患 | 準緊急疾患 | その他疾患 |
|---|---|---|---|---|
| 胸部血管系 | 急性冠症候群<br>大動脈解離（心タンポナーデ）<br>肺動脈塞栓症 | | | |
| 腹部消化器系 | | 重症急性膵炎<br>重症急性胆管炎<br>肝癌破裂<br>消化管出血・穿孔<br>絞扼性腸閉塞<br>汎発性腹膜炎<br>S 状結腸捻転<br>中毒性巨大結腸症 | 急性虫垂炎<br>急性胆嚢炎、急性胆管炎<br>急性膵炎<br>憩室炎<br>肝炎<br>ヘルニア嵌頓<br>消化性潰瘍<br>胆石発作 | 急性胃腸炎<br>機能性胃腸症<br>過敏性腸症候群 |
| 腹部血管系 | 大動脈瘤破裂 | 腸間膜動脈血栓症<br>内臓動脈瘤破裂 | | |
| 泌尿器系 | | 精巣捻転 | 腎盂腎炎<br>尿路結石<br>水腎症<br>尿閉 | |
| 婦人科系 | | 異所性妊娠破裂<br>卵巣出血<br>卵巣茎捻転 | 骨盤内炎症疾患 | 子宮内膜症 |
| その他 | | 糖尿病性ケトアシドーシス<br>副腎クリーゼ | 急性鉛中毒<br>ポルフィリン症<br>血管神経性浮腫<br>Henoch-Schönlein 紫斑病 | ヒステリー<br>帯状疱疹 |

は必須である。

**B. 身体所見**

まずは重症度を把握するために外観とバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、体温、意識レベル）を確認し、ついで視診、聴診、打診、触診とすすめる。ショック指数（脈拍数／収縮期血圧）＞1、苦悶様顔貌、蒼白、チアノーゼ、冷汗、意識混濁などを認めれば、ショックを疑い、速やかに気道・換気確保（酸素投与）、静脈路確保をし、ショックに対する初期治療を開始する。

**1. 視診**

皮下出血、発疹、膨隆、手術痕の有無などを確認する。皮下出血は動脈瘤破裂や重症急性膵炎などによる腹腔内や後腹膜の出血などを疑い、疼痛部位と一致する帯状の水疱は帯状発疹を、膨隆があれば腹水、腸管ガス、腫瘍、実質臓器の腫大、ヘルニア、尿閉などを疑う。

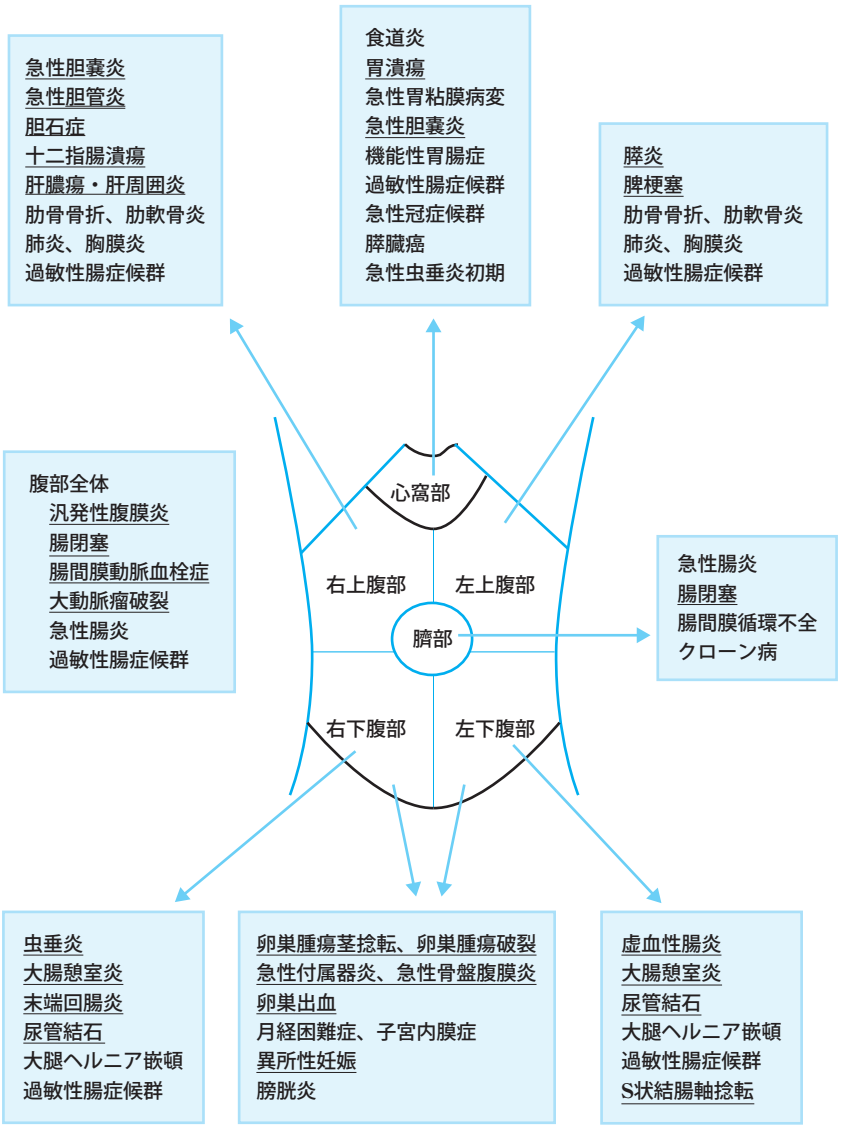



**図２　腹痛の部位による鑑別診断（主として内臓痛の特徴が優位な疾患）**
下線は急性腹症となりうる疾患　腹部臓器以外の疾患で起きる腹痛の部位

**2. 聴診**

腸雑音と血管雑音を聴診する。異常な腸雑音（亢進、減弱または消失）は腸閉塞を疑う。その他、肝臓癌や肝硬変では心窩部～右上腹部、膵体部癌では左上腹部で血管雑音が聴取されることがある。

**3. 打診**

肝、脾臓などの臓器腫大や腹水の有無、腸内ガスの分布を推定する。体位変換による濁音界の移動がみられた場合は腹水の可能性がある。

**4. 触診**

疼痛部位から離れた部位から、浅い触診、深い触診の順に行う。浅い触診では筋性防御と筋強直をみる。筋強直がみられなければ、深い触診を行い、腫瘤の有無や圧痛の部位を調べる。体性痛では疼痛部付近の臓器に原因があるので、圧痛の部位によって鑑別疾患を絞り込むことができる（図 2）。腹膜炎が存在する場合には、深い触診は患者に苦痛を与える上、腹壁の緊張を招き、その後の診察にも影響するので注意する。腹膜刺激症状がはっきりしない場合は、反跳痛の有無を調べる。反跳痛は圧迫した手を急に離した時に生じる疼痛であり、やはり腹膜の炎症を反映している。下血や直腸・肛門疾患、前立腺疾患が疑われる場合は、直腸診を行う。

## 症候に特徴的な検査

医療面接、身体所見から、疾患領域を絞り込み、必要な検査を組み合わせて、できるだけ迅速に診断する。先に表 1 で示したように、腹痛の診断では緊急処置を要する急性腹症を見逃さないことは勿論のこと、急性心筋梗塞などのように緊急性のある腹部臓器以外の原因も考慮しなければならない。腹腔外臓器にも腹痛を生じさせる可能性がある疾患も多数あり、鑑別に挙げる必要があ

る（表 2）。また、腹痛部位および病歴・現症などから必要とされる検査、またその所見から考えられる消化器疾患を表 3 に示す。

代表的な例を挙げると、肋骨脊柱角の叩打痛があり（CVA tenderness 陽性）、尿沈渣に赤血球を多数認めれば尿管結石を疑い、腹部超音波検査（US）や CT 検査で確認する。経鼻胃管を挿入すると上部消化管出血の診断が可能であり、鮮紅色の血液が吸引される場合は緊急で上部消化管内視鏡検査を行う。明らかな腹水があれば試験穿刺を行い、血性腹水を認めれば緊急手術などの処

**表 2　腹腔外臓器に起因して腹痛を生じ得る疾患**

| | |
|---|---|
| **心血管系疾患** | **膠原病・アレルギー疾患** |
| 急性冠症候群 | 鎌状赤血球症 |
| 心筋炎 | 溶血性貧血 |
| 心内膜炎・心外膜炎 | Henoch–Schönlein 紫斑病 |
| 大動脈解離 | 急性白血病 |
| 大動脈瘤破裂 | リンパ腫 |
| **呼吸器系疾患** | 関節リウマチ |
| 肺炎 | 全身性エリテマトーデス |
| 胸膜炎 | 結節性多発動脈炎 |
| 肺梗塞 | 皮膚筋炎 |
| 気胸 | 血管性浮腫 |
| 膿胸 | **感染症** |
| **神経疾患** | 帯状疱疹 |
| 神経根炎 | 脊髄炎 |
| 腹部てんかん | 腸腰筋膿瘍 |
| 脊髄ろう | **中毒** |
| **代謝疾患** | 急性鉛中毒 |
| 尿毒症 | 過敏反応（虫刺症，蛇毒） |
| 糖尿病性ケトアシドーシス | **その他** |
| 急性間欠性ポルフィリン症 | 血管炎 |
| 急性副腎不全 | 肋骨骨折，肋軟骨炎 |
| 副甲状腺機能亢進症 | 腹壁の挫傷，血腫，腫瘍 |
| | 麻薬の離脱症状 |
| | 精神疾患 |
| | 熱中症 |

**表 3　症候に特徴的な検査と対応する消化器疾患**

| 部位 | | 現症 | 検査 | 疾患 |
|---|---|---|---|---|
| 上腹部痛 | 心窩部 | NSAIDs 服用、ストレス、吐血、タール便 | 血液検査（Hb 低下、UN 上昇）、内視鏡検査 | 上部消化管出血 |
| | | 激痛、ショック、腹膜刺激症状 | 胸部 X 線検査（立位・側臥位）、腹部 CT で free air | 上部消化管穿孔 |
| | 心窩部～臍部 | 暴飲暴食、胆石、背部痛、胸膝位 | 膵酵素上昇、US、CT | 急性膵炎 |
| | 右季肋部 | 発熱、胆石、Murphy 兆候 | 炎症反応上昇，US、CT、MRCP | 急性胆嚢炎 |
| | 右季肋部、右側腹部 | 発熱、胆石、黄疸 | 炎症反応・肝胆道系酵素上昇、US、CT、MRCP | 急性胆管炎 |
| | 左上腹部、左側腹部 | 激痛、突然発症 | LD 上昇、造影 CT | 脾梗塞 |
| 下腹部痛 | 右下腹部 | 上腹部から右下腹部へ移動 McBurney 点 | 炎症反応上昇、US、CT | 急性虫垂炎 |
| | 下腹部痛、側腹部痛 | 発熱、明瞭な疼痛の局在 | 炎症反応上昇、CT | 大腸憩室炎 |
| | 左下腹部痛 | 腹部膨満、排便停止、高齢者、抗精神病薬服用 | 腹部 Xp（coffee bean sign）、CT | S 状結腸捻転 |
| 腹部全体の痛み | | 間欠痛、腹満、嘔吐、排ガス停止 | 炎症反応上昇、腹部 Xp（ニボー）、CT | 腸閉塞・イレウス |
| | | 疝痛、腹満、ショック、嘔吐、排ガス停止 | 炎症反応・AST・LD・CK・乳酸値上昇、腹部 Xp（無ガス像）、造影 CT | 絞扼性腸閉塞 |
| | | 激痛、腹満、不整脈、動脈硬化、下血 | 炎症反応上昇、造影 CT | 腸間膜動脈血栓症 |

置が必要である可能性が高い。中高年以上の心窩部、上腹部痛で、確定診断がつかなければ心筋梗塞にも留意する必要があり、必ず心電図検査を行う。心臓超音波検査、生化学的心筋マーカー迅速測定（トロポニン、心臓型脂肪酸結合蛋白（H-FABP））も有用である。単純 X 線検査は消化管穿孔、腸閉塞、尿路結石、異物が疑われる時に有用であるが、感度、特異度とも CT の方が優れている。腸閉塞では腹部立位単純 X 線上ニボー（鏡面形成像）が認められるのは半数程度で、消化管内液体貯留が増加した重症例では反対にニボーは消失し、無ガスイレウスの像を呈する（gasless abdomen）。腸閉塞を疑わせる症状があるにもかかわらず、X 線でニボーがみられないときは CT を行う。

## 確定診断に要する検査（画像検査）

理学的所見に加え基本検査には、血液生化学検査・検尿・検便・腹部 X 線検査があり、確定診断に必要な検査として、US、CT、MRI、上部下部消化管内視鏡検査、心電図検査等が挙げられる。各画像検査の特徴を**表 4** に示す。US は非侵襲的であり、ベッドサイドで施行可能で、胆石胆嚢炎や虫垂炎、泌尿器・婦人科疾患の診断に有用である。CT は消化器内科領域や泌尿器科領域のみならず動脈解離、動脈瘤などの診断にも有用で、腹痛の診断には極めて有用な検査ツールである。すべての急性腹症に適応となり得るが、被ばくがあるため妊婦や乳幼児には極力避けられなければならず、また US などの先行検査で診断が明らかになった場合は省略できる。その他、膵・胆道系疾患であれば MRCP（magnetic resonance cholangio-pancreatography；磁気共鳴胆管膵管造影）や超音波内視鏡がある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

急性腹症すなわち腹膜刺激症状がある場合や、急性虫垂炎、腸閉塞など外科的疾患が疑われる場合は、早急に外科医にコンサルトする必要がある。これらの疾患は、最初は軽症と思われても経時的に増悪し、手術の適応となる場合もある。胆石胆嚢炎、胆管炎が疑われる場合には専門医に依頼する。腹部臓器以外で、心筋梗塞、大動脈解離などが疑われる場合には、速やかで適切な処置を施さなければ死に至る場合もあり、循環器医へのコンサルトが必要となる。妊婦の場合は、増大した子宮により腹部臓器が偏位しており、診察が困難である上、診断の遅れが胎児の生命を脅かす場合も多く、必ず産婦人科医にコンサルトする。

### 参考文献

1）急性腹症診療ガイドライン出版委員会 編 . 急性腹症診療ガイドライン 2015. 東京 : 医学書院 ; 2015
2）吉利 和 . 内科診断学 改訂第 9 版 . 京都 : 金芳堂 ; 2004
3）特集 ER で遭遇する “ 痛み ” の鑑別と対応法 . 救急医学 2014; 38: 287-92.
4）Steven McGee, 訳者 柴田寿彦 , 長田芳幸 . マクギーの身体診断学 改訂第 2 版 / 原著第 3 版 . 東京 : 診断と治療社 2014
5）Balthazar EJ, Birnbaum BA, Yee J, et al. Acute appendicitis: CT and US correlation in the on 100 patients. Radiology 1994; 190(1): 31-5.

**表 4　画像検査の特徴**

| 画像検査 | 長所 | 短所 | 対象疾患 |
|---|---|---|---|
| 腹部エコー | 放射線被曝がない<br>ベッドサイドで施行可能 | 検査者間で技量にばらつきがある | 胆石胆嚢炎・総胆管結石、虫垂炎<br>泌尿器・婦人科疾患 |
| 単純 X 線 | 簡便<br>被曝量が少ない | 感度が低い | 腸閉塞、消化管穿孔など |
| CT | 腹部臓器の器質的疾患全般の診断に有用<br>再現性・客観性が高い<br>血管および臓器血流の評価が可能 | 被曝量の問題<br>ヨード造影剤によるアレルギー・腎障害のリスク | 消化器内科疾患<br>婦人科疾患<br>泌尿器科疾患 |
| MRCP | 被曝がない<br>非侵襲的に胆管・膵管の評価ができる | 手軽ではない<br>ペースメーカー留置例は原則禁忌 | 膵・胆道系疾患 |

# 腰痛・背痛

**要　旨**

**腰痛・背痛患者では、まず腹腔内・胸腔内臓器の疾患を除外する必要がある。また、内臓疾患が除外され筋骨格系の疾患が原因と考えられるとき、緊急の対処や特異的治療が必要な疾患を除外する。このような疾患として、脊椎への癌転移、感染性脊椎炎、骨折、馬尾症候群などが挙げられる。緊急の対処や特異的治療が必要な筋骨格系疾患を示唆する症状・徴候が“警戒症候”として知られている。“警戒症候”は、50 歳以上、発熱、体重減少、癌の既往歴、安静でも軽快しない腰痛、夜間の腰痛、1 ヵ月以上続く痛み、進行性あるいは顕著な神経学的異常、膀胱直腸障害（尿閉）、サドル型感覚脱失、などである。こうした所見があった場合、一般的な血液検査、脊椎単純 X 線を実施する。また、確定診断に MRI 検査が有用である。警戒症候がない場合、最初は検査をせず保存的治療で経過を観察することがある。**

**キーワード**　腰痛、背痛、警戒症候、癌転移、MRI

## 症候の原因・病態

腰痛診療ガイドラインにおいて、腰痛とは「体幹後面に存在し、第 12 肋骨と殿溝下端の間にある、少なくとも 1 日以上継続する痛み。片側、または両側の下肢に放散する痛みを伴う場合も、伴わない場合もある」と定義されている[1)]。腰痛・背痛を来す疾患には、表 1 にあるように、様々な原因が挙げられる。その中で、椎間板性、筋・筋膜性、心因性などでは、診断・治療方法が未だ確立されておらず、「非特異的腰痛」とも称されている。腰痛の病態に関して、腰椎など局所での疼痛発生機序に加え、脳神経系における疼痛の機能解析がなされており、今後さらなるエビデンスの蓄積が待たれる。

背痛とは、ここでは頸部よりは下で腰部より上の部分の痛みとする。腰痛とは異なり、背痛を訴えて受診した患者での原因疾患の分布や、疾患との関連を示唆する症状・徴候などについての定量的検討はされていないが、腰痛でのアプローチが利用可能と考えられる。

## 症候からの診断の進め方

まずは注意深い問診と診察が重要である。問診では、疼痛部位、性質、程度・時間経過、誘因・悪化要因、随伴症状、全身症状を確認することに加えて、既往歴、職業歴などを聴取する。

腰痛では、表 1 に示したように、内臓由来の疾患に注意しながら病歴を聴取する。骨盤腹膜炎、子宮内膜症などで子宮仙骨靭帯に病変が及ぶと、仙骨部の痛みを呈することがある。腹腔内臓器由来の腰痛では、安静でも痛み、姿勢や体の動きによる増悪がない。このような疾患が除外されれば、筋骨格系が原因の腰痛と考えられる。背痛では、まず胸腔内臓器（心臓・大血管、呼吸器）の疾患や腹腔内臓器（消化器）、後腹膜臓器の疾患を除外した後、脊椎・肋骨、傍脊柱筋などの筋骨格系の疾患を考慮する。腹腔内臓器の疾患では放散痛として背痛を来すことや、胆嚢疾患により右上背部に放散痛を来すことがある。また、膵癌の初発症状として、腰背部痛を生じることがある。

**表 1　腰痛・背痛を来たす疾患（文献 1 より引用改変）**

| 由来 | 原因 |
|---|---|
| 脊椎由来 | 脊椎腫瘍（原発性、転移性など）、脊椎感染症（化膿性椎間板炎・脊椎炎など）、脊椎外傷（椎体骨折など）<br>腰椎椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症、腰椎すべり症<br>代謝性疾患（骨粗鬆症、骨軟化症など）、脊柱変形（側彎症、後彎症、後側彎症）、非化膿性炎症性疾患（強直性脊椎炎など）、脊柱靱帯骨化<br>筋・筋膜性、仙腸関節性、脊柱構成体の退行性病変（椎間板性、椎間関節性など） |
| 神経由来 | 脊髄腫瘍、馬尾腫瘍など |
| 内臓由来 | 消化器疾患（膵炎、膵癌、胆嚢炎、胃・十二指腸潰瘍など）<br>骨盤疾患（子宮内膜症、前立腺炎、骨盤腹膜炎、後腹膜病変など）、妊娠<br>腎尿路系疾患（腎結石、尿路結石、腎盂腎炎など）<br>呼吸器疾患（胸膜炎、肺癌、肋骨骨折や肋骨への癌転移など）帯状疱疹<br>心疾患（急性心筋梗塞、狭心症など） |
| 血管由来 | 胸部・腹部大動脈瘤、解離性大動脈瘤など |
| 心因性 | うつ病、ヒステリーなど |

**表 2　腰痛患者が重篤な疾患をもつ可能性を高める“red flag”（警戒症候）[4]**

- 最近の重篤な外傷、あるいは 50 歳以上で軽度の外傷、
- 説明できない体重減少
- 説明できない発熱
- 免疫抑制
- 癌の既往
- 不法な薬物の静脈内使用
- 副腎皮質ステロイドの長期使用
- 骨粗鬆症年齢 70 歳超
- 進行性や顕著な神経学的所見
- 6 週間以上の持続

速やかな対処、特異的治療が必要な腰痛を生じる疾患には、癌転移や感染性脊椎炎、巨大正中ヘルニアによる馬尾症候群、骨折がある。これらの疾患を示唆する症状・徴候が“red flag”（警戒症候）として知られており、まず病歴聴取や診察を行うことが必要である。そしてこのような症候がない急性腰痛では、90% が 4 週間以内に保存的治療で軽快するので、診断のための検査を控えることも勧められている[2]。本邦のガイドラインでも、症状・徴候に基づいて危険な疾患を除外するアプローチが提唱されている[1]。なお、この場合に速やかな対処や特異的治療が必要となる疾患として、癌転移や感染性脊椎炎あるいは骨折がある。このような疾患を示唆する警戒症候は、50 歳以上、発熱、体重減少、癌の既往歴、安静でも軽快しない腰痛、夜間の腰痛、1 ヵ月以上続く痛みである[3]。外傷後の突然の発症があれば骨折が疑われるが、明らかな外傷の病歴があるのは 30% とされる。米国放射線学会の挙げる 10 個の“red flag”を**表 2** に示す[4]。痛みが臀部から大腿・下腿の外側や背側など神経分布に沿う場合、坐骨神経痛の可能性がある。このような時の警戒症候は、膀胱直腸障害（特に尿閉）、サドル型感覚脱出、両側下肢の症状である。このような症状があれば巨大正中ヘルニアによる馬尾症候群を疑い、緊急の対処が必要となる。後遺症を防ぐために緊急の手術が必要となりうる。

次に、バイタルサインの確認と併せて、診察では脊柱肋骨角の叩打痛、脊柱棘突起の叩打痛を確認する。また、筋骨格系由来の痛みでは脊柱の前屈や側屈の制限があるので、可動域を確認する。さらに、下肢の症状を伴う場合、下肢の神経学的診察を行う。腰部椎間板ヘルニアの大半が L5、S1 の神経根を障害するので、この神経の徴候に注意する。特に触覚、痛覚、足関節背屈の筋力（L5）や第 1 足趾背屈の筋力（L5）、アキレス腱反射（S1）を確認する。アキレス腱反射は高齢者では高率に減弱しているので、片側性の減弱に注意する。下肢伸展挙上試験は患者の自覚症状と同様の痛みが下肢の 60 度以下の挙上で再現された場合に陽性とされる。この試験は腰部椎間板ヘルニアでの感度が高い。神経学的所見でも進行性のものや顕著なもの、例えば 2 レベル以上の運動神経障害、膀胱直腸障害などには注意が必要である。なお、背痛で下肢の症状がある場合には、脊髄横断症状の可能性についても注意する。

病歴・身体診察の所見と疾患との関連について検討された報告があり、**表 3** に概要を示す。

## 症候に特徴的な検査

腰痛、背痛とも、内臓疾患が疑われればそれに応じた検査を行う。警戒症候がない場合は特に検査をせず、4 ～ 6 週の経過観察も可能である[2]。警戒症候がない場合に、直ちに単純 X 線、MRI、CT などの画像検査を実施した群と実施しなかった群との間で、予後を比較した RCT やメタ分析が報告されている。このような患者では、直ぐに画像検査を実施しても、痛みや機能状態、心理的尺度に違いがないことが示されている[1]。

警戒症候がある場合や保存的治療に反応しない場合は、血算、赤沈、CRP など生化学的検査によるスクリーニングや、脊椎単純 X 線など一般的な検査は有用である。また、多発性骨髄腫や前立腺癌が疑われる際は、免疫電気泳動、PSA をそれぞれ考慮する。なお、単純 X 線の癌転移に対する感度は 0.6、特異度は 0.95 以上、感染性脊椎炎に対する感度は 0.82、特異度は 0.57 と報告されており、感度は必ずしも十分ではない[2]。

**表 3　脊椎疾患と関連のある病歴・診察所見の検査特性（文献 2 より）**

| 疾　患 | 病歴・診察 | 感　度 | 特異度 |
|---|---|---|---|
| 癌転移 | 50 歳以上 | 0.77 | 0.71 |
| | 癌の既往 | 0.31 | 0.98 |
| | 体重減少 | 0.15 | 0.94 |
| | 1ヵ月の治療に無反応である疼痛 | 0.31 | 0.9 |
| | 安静でも改善しない疼痛 | ＞ 0.90 | 0.46 |
| | 1ヵ月以上の症状の持続 | 0.5 | 0.81 |
| | 50 歳以上、癌の既往、体重減少、保存的治療に反応、のどれか一つがある | 1 | 0.6 |
| 感染性脊椎炎 | 脊椎の圧痛 | 0.86 | 0.6 |
| 椎間板ヘルニア | 坐骨神経痛 | 0.95 | 0.88 |
| | 下肢伸展挙上試験 | 0.8 | 0.4 |

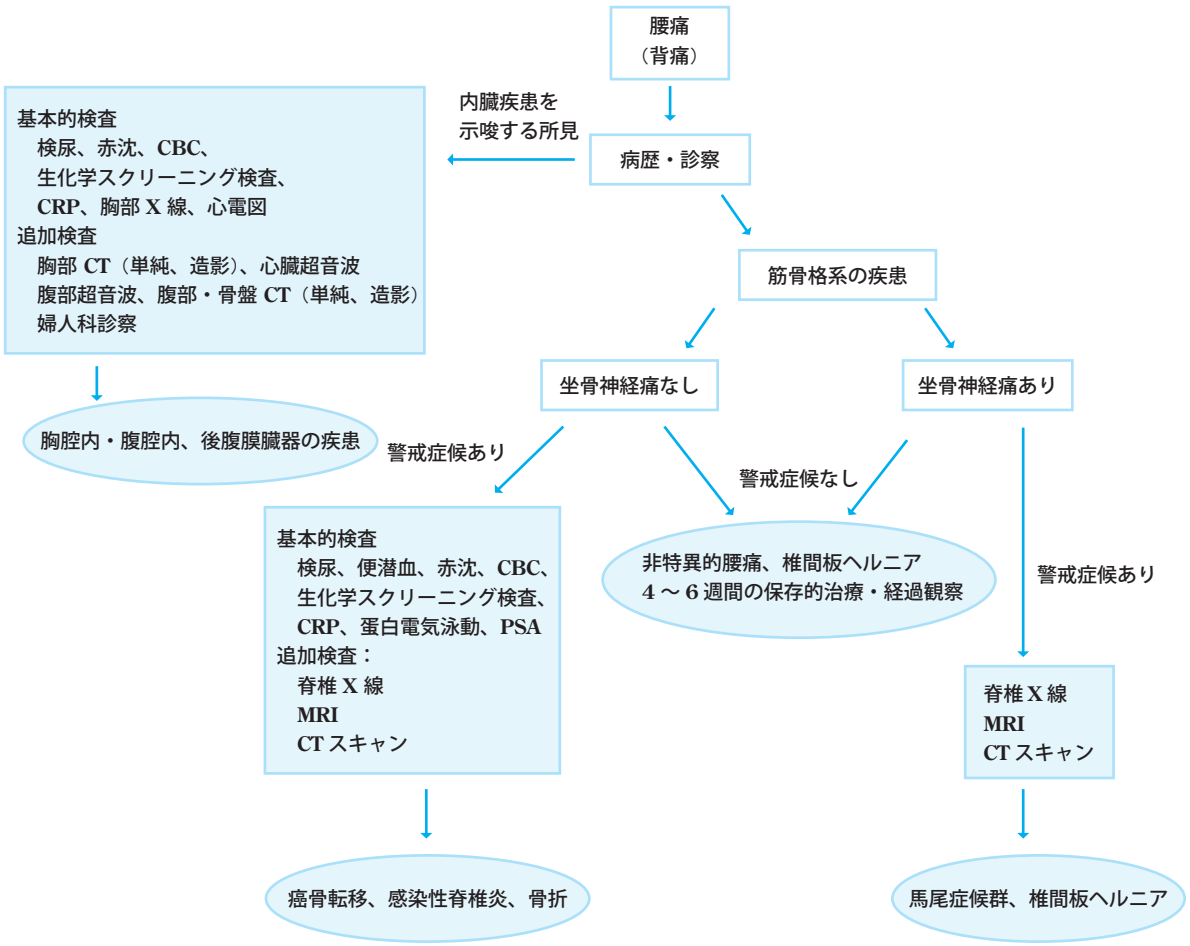



**図 1　腰痛・背痛の診断の流れ**

## 確定診断に要する検査

警戒症候がある場合、進行性あるいは顕著な神経学的異常所見がある場合、血液検査や脊椎単純 X 線で異常がある場合などでは、脊椎の CT や MRI が撮影される。

特に MRI は、癌転移に対して感度 0.83 ～ 0.93、特異度 0.90 ～ 0.97、感染性脊椎炎に対して感度 0.96、特異度 0.92 と良好である[2]。ただし、MRI では腰痛のない患者の約 50% でも椎間板の変化が認められる[5]。このため、MRI による椎間板ヘルニアの診断は、臨床的な徴候と合わせて行われるべきである。また、末梢神経系の機能的評価には筋電図検査も有用である。

ここで、腰痛、背痛患者に対する診断の流れを図 1 に示した。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

原因疾患の可能性に応じて専門医へのコンサルトを考慮する。胸腔内・腹腔内臓器あるいは後腹膜臓器の疾患が疑われる場合、原因疾患鑑別の必要に応じ呼吸器科、消化器科、泌尿器科、婦人科など専門医へコンサルトする。

また、筋骨格系の疾患が疑われる場合で、痛みの強い時、警戒症候のある場合は、整形外科医、神経内科医などへのコンサルトを考慮する。

## 参考文献


1) 日本整形外科学会 / 日本腰痛学会 監修 . 腰痛診療ガイドライン 2019 改訂第 2 版 . 東京 : 南江堂 ; 2019.
2) Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. Ann Intern Med 2002; 137(7): 586-97.
3) Deyo RA, Diehl AK. Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies. J Gen Intern Med 1988; 3(3): 230-8.
4) Davis PC, Wippold FJ 2nd, Brunberg JA, et al. ACR Approrpiateness Criteria on low back pain. J Am Coll Radiol 2009; 6(6): 401-7.
5) Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. N Engl J Med 1994; 331(2): 69-73

# 関　節　痛

**要　旨**

**関節の痛みは年齢とともに増加し、労作を困難とし生活の質を下げる。関節痛で発症あるいは主症状となる疾患は数多く、多関節か単（少）関節か、炎症性か非炎症性か、さらに発症が急性か慢性かにより分類して考える。痛風は急性発症する単関節炎であり、変形性関節症は手指では多関節に慢性に痛みを生じるが、膝などでは単関節のことも多い。関節リウマチ（RA）は多発性炎症性慢性関節炎の代表で、罹患関節に熱感と腫脹を触知する。膠原病では多発関節痛（炎）とともに皮膚症状や臓器症状を伴い、脊椎関節炎では頚部痛や背部痛が多い。関節痛の鑑別には問診が重要で、痛みの部位や性質、誘因の有無や家族歴などを聴取する。次に関節触診を行うが、炎症性関節炎では腫脹と熱感や発赤を伴う。診断はそれぞれの分類（診断）基準によるが、CRP や赤沈などの炎症検査、RF や抗 CCP 抗体、抗核抗体などの免疫検査、X 線や関節エコーなどの画像検査が有用である。**

**キーワード**　関節痛、関節炎、関節リウマチ、自己抗体、関節エコー

## 疑うべき臨床症状

関節痛はほとんどのリウマチ性疾患の主症状であり、初発症状ともなる。まず問診で、安静時痛か労作で増強するか、持続時間や誘因の有無も聴取し、痛む関節の部位や対側性、さらに腫脹、熱感、発赤の有無などもチェックする。関節痛は炎症性と非炎症性に分類され、前者（関節炎）は腫脹と熱感を伴い、自発痛があり運動で増悪する。関節リウマチ（RA）では、滑膜増殖を伴う関節腫脹（滑膜炎）を来し、朝のこわばりも長時間（60 分以上）続く。変形性関節症など非炎症性の場合は、労作開始時に痛むが、安静で軽快し、腫脹を伴うこともあるが熱感は少ない。関節痛とともに、筋痛や付着部（腱や軟部組織）の痛みや腫れを伴うこともある。リウマチ性多発筋痛症では上腕や大腿部などの筋痛が主訴である。全身症状、皮膚症状、臓器症状などの把握や患者の性別や年齢（SLE は若い女性に多く、リウマチ性多発筋痛症は高齢者に多いなど）も膠原病などの疾患を絞り込む上で大切な情報である。

## 確定診断に要する検査（フローチャート）

### A. 関節痛の部位と性状を知る

関節痛は**表 1** に示すように、単発性か多発性か、炎症性か非炎症性か、に分類される。関節痛や関節炎の部位も原因疾患によって異なる。RA は手や手指（特に近位指節間関節（PIP）や中手指節関節（MCP））などの小関節から多発性両側性に発症することが多いが、単関節で発症する例もあり、高齢発症の RA では肩や膝などの大きい関節の痛みやこわばりを訴える例も多い。

リウマトイド因子（RF）や抗 CCP 抗体などが陰性の関節炎（血清反応陰性関節炎）のうち、しばしば脊椎や仙腸関節に炎症をおこす一群が脊椎関節炎（Spondyloarthritis; SpA）としてまとめられる。強直性関節炎や反応性関節炎（Reiter 症候群）がその代表であり、頚部痛や腰痛などを訴え、脊椎や仙腸関節などが障害され関節強直に至る。乾癬性関節炎では遠位指節間関節（DIP）の炎症が、掌蹠膿疱症性関節炎では胸鎖関節の痛みと腫れが特徴的である。変形性関節症は中年以降の女性の膝などに多いが、手指の DIP 関節（ヘバーデン結節）や時に PIP 関節（ブシャール結節）を多発性に障害する。RA の診断や活動性把握のためには、関節の圧痛と腫脹の部位と両側性、できれば数を把握することが重要である。手指や足趾の関節炎の診断には基関節（MCP や MTP）を側面から挟んで圧迫する squeeze 試験が有用である[2)]。

**表 1　関節痛の分類**

| | 単発性 | 多発性 |
|---|---|---|
| 非炎症性 | 変形性関節症（炎）<br>骨壊死<br>骨腫瘍 | 変形性関節症（炎）<br>線維筋痛症<br>甲状腺機能低下症<br>白血病、血友病<br>アミロイドーシス |
| 炎症性 | 痛風<br>偽痛風<br>化膿性関節炎<br>ライム病<br>関節リウマチ | 関節リウマチ<br>膠原病<br>脊椎関節炎<br>（乾癬性関節炎や<br>反応性関節炎を含む）<br>ウイルス性関節炎 |

### B. 発症の仕方や誘因を知る（表 2）

発症の仕方も診断に重要で、急性に発症する炎症性関節炎としては溶血性連鎖球菌など感染に伴うリウマチ熱が典型である。細菌の感染による化膿性関節炎やウイルス感染（パルボウイルス B19 や風疹など）に伴う関節

**表 2　関節症状鑑別のポイント**

| |
|---|
| 炎症性か非炎症性か？ |
| 炎症性⇒安静でも痛む、朝のこわばり（＞ 60 分） |
| 非炎症性⇒ starting pain、過重で悪化、安静で軽快 |
| 滑膜炎（腫脹と熱感）の存在と継続期間 |
| ＜ 6 週間⇒ウイルス性関節炎、化膿性関節炎、痛風、偽痛風 |
| ＞ 6 週間⇒ RA、全身性リウマチ性疾患、脊椎関節炎 |
| 急性の痛み、誘因の有無、軟部組織腫脹 |
| ⇒化膿性関節炎、痛風、偽痛風、外傷性、骨折 |
| 関節付近の痛みや腰痛 |
| ⇒脊椎関節炎、リウマチ性多発筋痛症、腱鞘炎 |
| 全身症状、皮膚症状、臓器障害の有無 |

炎も急性発症するが、診断には原因微生物感染の証明が重要である。痛風や偽痛風などの結晶誘発性関節炎も急性発症し、関節内に尿酸やピロリン酸カルシウムの結晶が析出することから、診断にはこれらの証明や血清尿酸値の測定が有用である。Crown-dense 症候群は高齢者に頚部痛（首が痛みで動かせない）で発症する C1/C2 の偽痛風で、CT で石灰化が証明される。強直性脊椎炎や乾癬性関節炎では関節炎とともに付着部炎を起こし、腰痛や頚部痛も生じる。Reiter 症候群などの反応性関節炎は、クラミジアやクレブシエラなどによる尿道炎や腸炎が先行し、亜急性に発症し慢性に経過することが多い。これらの血清反応陰性関節炎は HLA-B27 保有者に好発する。

RA は亜急性あるいは慢性に発症する炎症性関節炎の代表である。発症には、HLA-DR4 などの遺伝的要因と感染やストレス、あるいは喫煙や歯周病、肥満などの環境因子の関与が示唆されるが、真の原因は不明である。多くの膠原病の関節痛も亜急性に発症し慢性に経過することが多く、SLE では日光暴露、感染、寒冷、ストレス、出産などが発症の誘因となる。RA を含む膠原病 は全身性自己免疫性リウマチ性疾患であり、発熱や全身倦怠感などの全身症状を伴うことも多く、血管炎や成人 Still 病などでは高熱を伴う。皮膚症状には、SLE における頬部蝶形紅斑やジスコイド疹、皮膚筋炎におけるヘリオトロープ疹など診断に直接結びつくものや、Raynaud 現象や皮下点状出血斑など疾患を疑わせるものなどがあり、その把握は疾患の絞り込みに役立つ。さらに多くの膠原病では肺や腎臓など多彩な臓器症状を伴うことがあり、その評価は鑑別診断に重要である。

**C. 基本的検査で疾患を絞り込む**

関節痛を訴える患者には、日本臨床検査医学会の基本的検査（一般検血、検尿、生化学、赤沈、CRP 値など）に、抗核抗体（間接蛍光抗体法；FANA）と RF、蛋白分画を加え、さらに関節や胸部の X 線検査を行う。そのポイントは ① 赤沈で炎症性疾患や自己免疫疾患の存在を疑い、② CRP 値と白血球数で感染症や炎症性かどうかを判断し、③ 検尿・一般検血・胸部 X 線で臓器障害を把握し、④ RF や FANA で RA や膠原病の存在や大まかな鑑別を行う。γ グロブリンの増加は慢性炎症疾患や自己免疫疾患の存在を示唆する。罹患関節の X 線写真も必ず撮り、特に RA の初期変化には注意をする。

図 1 に、臨床検査を用いた関節痛患者の鑑別と診断確定方法を図示した。詳細は略するが、RA や血管炎、ベーチェット病など CRP 値や白血球数が増加する疾患（炎症前面グループ）と、SLE や原発性シェーグレン症候群など CRP 値はほとんど増加せず白血球数も基準範囲内か減少し FANA が陽性となる疾患（免疫異常グループ）の二つに分けて考える[3]。RF と FANA は膠原病のスクリーニングに最も重要な検査である。RF は他の膠原病、慢性肝炎や肝硬変などの肝疾患、あるいは高齢者でもしばしば陽性となる。FANA は活動期の SLE 患者では 98% で陽性となることから、その陰性は SLE の可能性をほぼ否定出来る。FANA は混合性結合組織病、シェーグレン症候群、強皮症での陽性率も高く抗体価も高い。RA でも 30 ～ 50% で、健常人でもかなりの率（女性では 20% 以上）で陽性となるが、いずれも抗体価は低い。FANA は膠原病などのスクリーニングには 40 倍陽性を用い、160 倍以上のときには染色型を考慮して疾患特異的抗核抗体の存在を疑うが、2019 年の新 SLE 分類基準では 80 倍以上がエントリー条件となっている[4]。

**D. 特異度の高い検査で診断を確定する**

臨床所見や基本的検査で疾患が絞られれば、診断確定のために特異度の高い検査を併用する（図 1）。抗 CCP 抗体は、RA における陽性率（感度）は 70 ～ 80% 程度であるが特異度は 95% 以上と高く、他の膠原病や慢性炎症性疾患ではほとんど陽性とならない。ACR/EULAR による RA の新分類基準（2010 年改訂）では、少なくとも一つ以上の関節腫脹を有し、画像診断で典型的な骨びらんを認めれば即診断されるが、骨びらんを認めない症例は基準表に当てはめ分類する[5]。10 点満点中 6 点以上で RA 確実と分類するが、腫脹や圧痛関節の部位や数は最大 5 点の重みがある一方で、RF や抗 CCP 抗体が高力価陽性の場合は 3 点が加算されることから、これらの抗体価測定の意義は大きい。

近年、RA の早期診断の重要性が言われ、関節液検査とともに関節エコーや MRI などの画像検査が用いられ、特に RF や抗 CCP 抗体が陰性の場合、活動性滑膜炎の存在の証明は診断に役立つ。関節エコーは診断のみならず、活動性評価や予後予測にも有用であり、ベッドサイドの検査となりつつある[6][7]。また臨床的に関節炎を認めない関節痛患者が RA に移行するリスク因子として、表 3 のように 5 項目の病歴と 2 項目の理学的所見から RA に移行するリスクが推定できる[8]。これらを参考に

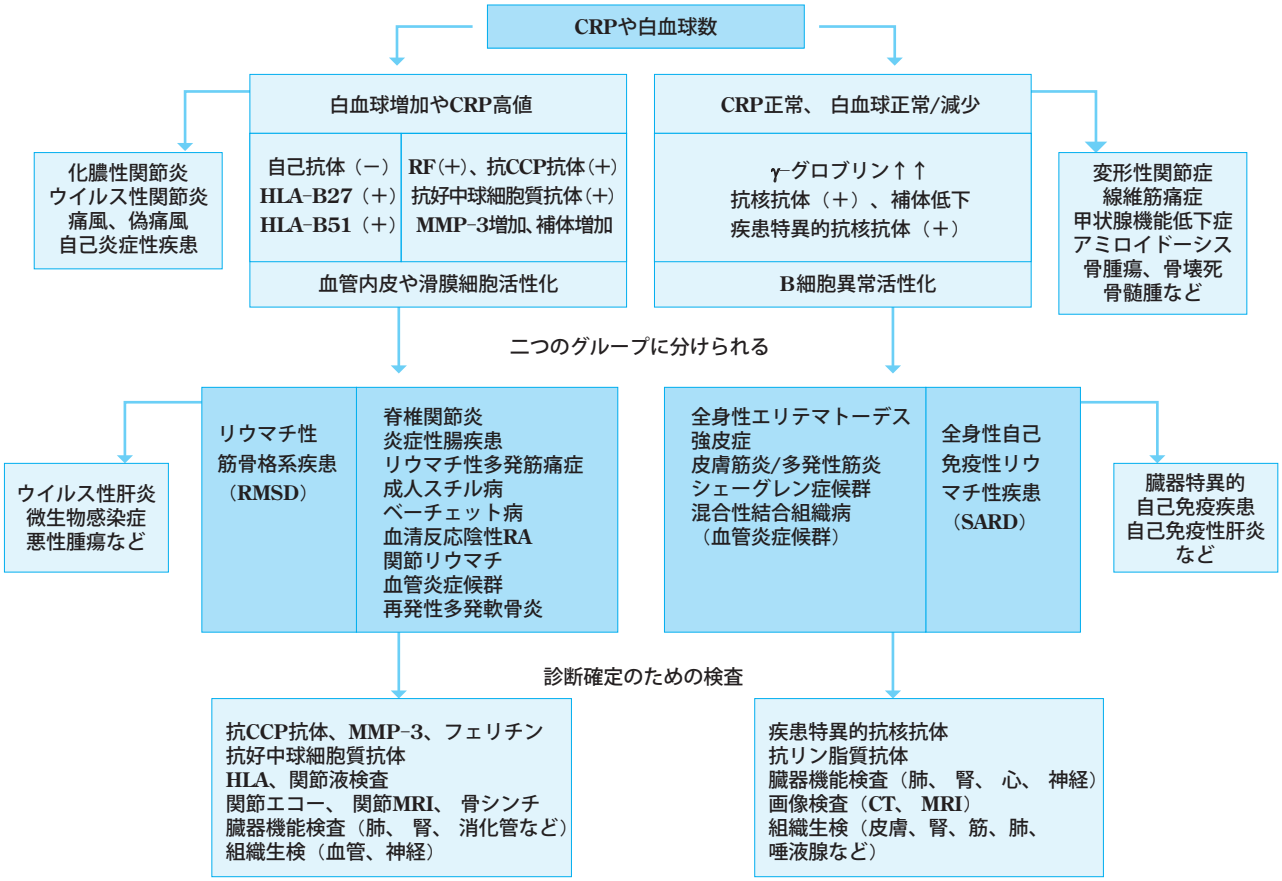



**図 1　関節痛患者の臨床検査を用いた鑑別と診断確定方法**

**表 3　RA への進行を疑わせる関節痛**
**（ヨーロッパリウマチ学会による定義 [8]）**

| |
|---|
| **病歴聴取** |
| 関節症状が最近発症（1 年未満） |
| 関節痛が MCP 関節にある |
| 朝のこわばりが 60 分以上 |
| 症状は早朝に最も強い |
| 一親等の家族に RA がいる |
| **理学的所見** |
| 握りしめが困難 |
| MCP関節のsqueezeテストが陽性 |

**上記 7 項目中、3 項目あれば感度 90.2% で特異度 74.4%、4 項目満たせば感度 70.5% で特異度 93.6%**

種々の検査をうまく組み合わせ、検査前確率を格段に高めた上で特異性の高い検査を行い診断確定することが重要である。

## 入院治療か外来治療かの判断

急性化膿性や外傷性の関節炎などを除いて、関節痛のみで入院治療となることは少ない。RA でも血管炎合併例（悪性関節リウマチ）や生物学的製剤の導入は入院で治療する場合もある。血管炎や SLE などの膠原病が関節痛で発症することも多く、重症臓器病変を合併した場合、入院治療が必要となることもある。

## 疾患に特徴的な検査

自己抗体のうち疾患特異性が高いものはマーカー抗体（疾患標識抗体）と呼ばれる。感度と特異度がともに 100% の検査が理想であるが、そのような検査は存在しないので、各検査について感度と特異度を知っておくことが重要である。SLE に対して FANA は感度が高く、陰性のとき疾患を否定しやすい（陰性尤度比は 0.1 以下）。一方、抗 dsDNA 抗体や抗 Sm 抗体の SLE での陽性率はさほど高くないが他の疾患での陽性率が低く、陽性のときその診断を支持する（陽性尤度比は 10 以上）[3]。

抗リン脂質抗体は、梅毒血清反応偽陽性（BFP）やループスアンチコアグラント（LA）陽性で、動静脈血栓症・習慣性流産・血小板減少症を呈する SLE 患者で発見された自己抗体である。その主たる認識抗原がカルジオリピンなどのリン脂質であることが解明され「抗リン脂質抗体症候群」と呼ばれるが、認識抗原は β2 グリコプロテイン I（β2 GPI）や抗 プロトロンビン抗体などヘテロである。

抗好中球細胞質抗体（ANCA）は、その染色パターンから細胞質全体を染める cANCA（抗 PR-3 抗体など）と

核の周囲のみを染める pANCA（抗 MPO 抗体など）に分類される。各々精製抗原を用いた EIA が主流となり、多発血管炎性肉芽腫症（Wegener 肉芽腫症）では抗 PR-3 抗体が検出され、抗 MPO 抗体は壊死性半月体形成性腎炎や顕微鏡的多発血管炎などの腎血管炎で陽性となることが多く、診断とともに疾患活動性や治療効果の判定にも使用される。強直性脊椎炎や Reiter 症候群などの脊椎関節炎は HLA-B27 の保有者に多発し、ベーチェット病は HLA-B51 や A26 の陽性率が高い。欧米人の RA においては、HLA-DR4 などの shared epitope（SE）保有者で抗 CCP 抗体陽性率が高く進行性であるとされている。

## 経過観察

経過観察のポイントは関節痛をもたらした基礎疾患によって異なるが、① 活動性を抑制し、② 関節や臓器の機能障害を起こさせないことである。活動性や治療効果のための検査は evaluative tests と呼ばれ、通常経過を追って測定され、その時間的変化が比較される。その変化が何らかの臨床的変化と相関し、変化を鋭敏に反映するものが望ましい[3]。**表 4** に RA と SLE における診断と経過観察のための検査を示す。

RA においては単に炎症や関節痛を抑えるのみではなく、滑膜炎を抑制し「臨床的寛解」を維持し、関節破壊の進行を抑制する「構造的寛解」を目指すことが、関節機能を保持する「機能的寛解」ために重要である。活動性の評価には、赤沈や CRP 値などの検査と、臨床所見（疼痛や腫脹関節数）や患者 VAS を組み合わせた活動性指標（DAS28 など）が用いられる。DAS28 などの指標を定期的に計測し、それを数値目標に設定して治療を行う（Treat to Target; T2T）。長期間にわたって「臨床的寛解」を維持することが、「構造的寛解」や「機能的寛解」につながる[9]。X 線や関節エコーなどの画像検査も定期的に行い、関節破壊が止まっている「構造的寛解」を確認する必要がある。

RA 患者の治療方針の決定には活動性の評価とともに、関節病変の進行性を早期に判定することが重要である[3) 6)]。抗 CCP 抗体陽性者は陰性者に比べ関節破壊のリスクが高く、関節予後予測のマーカーとしても注目されている。早期 RA 患者の関節 X 線所見の進行が、初回測定時の MMP-3 濃度と相関することが報告され、MMP-3 は活動性のみならず関節病変の予後予測のマーカーとして期待される。

## 副作用チェック

RA や膠原病の治療には、ステロイドや免疫抑制薬、さらには生物学的製剤など多様な副作用を有する薬剤が用いられる。感染症を始め重篤な副作用が死因となることも多く、その予防と早期発見は重要であり、臨床検査の役割も大きい。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

2 カ所以上の関節の痛みや腫れが長期（2 週間以上）持続し、RF や抗 CCP 抗体を検査して分類基準にあてはまれば RA と診断しうるが、確定診断と治療方針の決定をかねて専門医にコンサルトすることが望ましい。単発性であっても関節液の貯留や炎症が持続するときには関節液検査も重要であり、リウマチ専門医や整形外科医の診断を仰ぐべきである。膠原病については、その活動性や腎や肺などの臓器病変の有無と程度により、治療方針を決定する。尿所見異常があり腎生検による病態把握が必要なときなどには、もちろん専門医に依頼する。

## 保険診療上の注意

RF、IgG-RF、CA・RF、MMP-3、免疫複合体（C1q 法やモノクローナル RF 法）を 3 項目以上併せて実施した場合は、主たるもの 2 つしか算定出来ない。抗 CCP 抗体、IgG-RF、CA・RF、MMP-3、免疫複合体のうち 2

**表 4　RA および SLE における diagnostic tests と evaluative tests**

| | | 関節リウマチ（RA） | 全身性エリテマトーデス（SLE） |
|---|---|---|---|
| diagnostic tests | 血液検査 | RF、IgG-RF、CA・RF<br>抗 CCP 抗体、MMP-3<br>CRP、SAA、赤沈<br>（HLA-DR4） | 抗核抗体、免疫グロブリン<br>抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体<br>抗リン脂質抗体<br>補体（C3、C4、CH50） |
| | その他の検査 | 関節 X 線、骨シンチ<br>関節エコーや MRI<br>関節液検査、関節鏡検査 | 尿検査<br>臓器機能検査<br>腎生検、皮膚生検 |
| evaluative tests | 血液検査 | 赤沈、CRP<br>血清アミロイド A（SAA）<br>RF、IgG-RF、MMP-3 | 抗 dsDNA 抗体<br>補体（C3, C4, CH50）<br>IgG 量、免疫複合体量 |
| | その他の検査 | 関節 X 線<br>関節エコー | 胸部 X 線、各種画像検査<br>尿検査、臓器機能検査 |

項目以上実施した場合、主たるもの１つに限り算定する。抗 CCP 抗体は、関節リウマチを疑った時のみにしか検査出来なかったが、陰性であった場合や治療薬の選択のために行った場合は、3 ヵ月に 1 回限り算定出来る。疾患特異的抗核抗体も、項目数制限を受ける（2 項目は 320 点、3 項目以上は 490 点となる）。その他にも自己抗体検査は、対象疾患や算定における回数や併用の制限を受けることがあるので、注意を要する。

## 参考文献

1）熊谷俊一 . 関節リウマチの個別化医療（第 10 回特別例会 会長講演）. 臨床病理 2115; 63（10）: 1175-81.
2）van den Bosch WB, Mangnus L, Reijnierse M, et al. The diagnostic accuracy of the squeeze test to identify arthritis: cross-sectional cohort study. Ann Rheum Dis 2015; 74（10）: 1886-9.
3）熊谷俊一 . 内科学会生涯教育講演会 平成 22 年度 A セッション 7. 関節リウマチの早期診断と治療 . 日本内科学会雑誌 2011; 100（3）: 730-5.
4）Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol 2019; 71（9）: 1400-12.
5）Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62（9）: 2569-81.
6）Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013; 72（6）: 804-14.
7）谷村一秀 . 関節エコー画像診断の進歩 . 臨床リウマチ 2016; 28（1）: 7-15.
8）van Steenbergen HW, Aletaha D, Beaart-van de Voorde LJ, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2017; 76（3）: 491-6.
9）Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res 2012; 64（5）: 640-7.

# 第3章

# 疾　　患

# 脳血管障害

**要　旨**

**急性期の脳卒中患者は、片麻痺、失語、意識障害などの神経症状が突然発症し、救急搬送される。初期診療においては、脳卒中かどうか、出血性か虚血性か、虚血性であれば発症 4.5 時間以内の血栓溶解療法や、適切な症例選択を行えば発症後 24 時間にまで適応が拡大された血栓回収療法を適用できるかどうかを念頭におきながら、診察・検査を一刻も早く進める必要がある。緊急血液検査、心電図（12 誘導、モニタ）、胸部 X 線検査を施行しつつ、速やかに頭部 CT を撮影し、出血性疾患（脳出血、くも膜下出血、硬膜下血腫）の有無を判断する。その結果、虚血性疾患が疑われれば、early CT sign の範囲を読影し、血管病変の検索を CTA や超音波検査で迅速に行い、上記の血行再建療法の適応を即断する。血栓回収療法の場合は、来院から穿刺するまでの時間（Door to puncture time）を 60 分以内にすることが求められている。緊急 MRI 検査（特に拡散強調画像）は、新規梗塞巣を最も早く確認でき、MRA 検査で閉塞血管や脳動脈瘤、T2* 画像などで出血性病変も判断できるため、MRI 検査で初期評価を行う施設もわが国では多い。脳梗塞には心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の 3 主要病型があり、各病型により治療方針が異なる。各病型診断のため頸動脈超音波検査、経食道心エコー図検査、長時間モニタ心電図、脳血管造影検査などを必要に応じて進めていく。また血液検査では、動脈硬化危険因子（脂質異常症、糖尿病など）や各種凝固線溶系マーカーが病態把握や治療効果の判定に必要となる。脳卒中急性期に神経症状が悪化すれば、脳浮腫増悪、脳梗塞再発や拡大、血腫拡大などが想定されるため、脳 CT 検査または脳 MRI 検査を必要に応じて再施行する必要がある。**

**キーワード**　**脳梗塞、脳出血、頭部 CT 検査、頭部 MRI 拡散強調画像検査**

## 脳卒中を疑うべき臨床症状

神経症状が突然発症した場合、脳卒中を第一に考える必要がある。脳卒中には虚血性の脳梗塞と、出血性の脳出血、くも膜下出血があり、現在約 7 割は脳梗塞である。神経症状としては片麻痺、意識障害、構音障害、失語、視野障害、頭痛などを初発症状として突発発症することが多い。特に脳梗塞では 50 ～ 60% が片麻痺を主訴として発症し、共同偏視を伴う場合は、急性期の血行再建療法の良い適応になる内頸動脈系の主幹部閉塞による症状である可能性が高く、重要である。脳出血では、頭痛、嘔気を伴い神経症状が出現し、くも膜下出血では激しい頭痛、意識障害で発症することが多い。実際の診療では、発症時間（最終健常確認時間）を確認した後に、バイタルサインなどの全身状態を把握しつつ、平行して神経学的診察を行う。意識状態、見当識、言語・発語の異常、共同偏視、眼球運動異常や視野欠損、半側空間無視、顔面神経麻痺を含む片側の運動麻痺、片側の感覚障害、運動失調等について NIH stroke scale（NIHSS）などを用いて迅速に評価する。鑑別疾患としては、てんかん、慢性硬膜下血腫、多発性硬化症、視神経脊髄炎、ウイルス性脳炎、自己免疫 性脳炎、膠原病に伴う中枢神経症状（いわゆる NPSLE; neuropsychiatric SLE など）、代謝性脳症、Wernicke 脳症、ミトコンドリア脳筋症、脳腫瘍、脳膿瘍、片麻痺性片頭痛、精神疾患（ヒステリー性片麻痺）、薬物中毒などがあげられる（表 1）。

## 確定診断に要する検査

前記の鑑別疾患を念頭におきながら、速やかに必要な画像診断（頭部 CT、CT angiography（CTA）、頭部 MRI 検査（拡散強調画像 : Diffusion weighted imaging; DWI、Fluid Attenuated Inversion Recovery; FLAIR、MR

**表 1　脳卒中と鑑別を要する疾患**

- 脳炎、髄膜脳炎、脳膿瘍
- 可逆性後頭葉白質脳症、可逆性脳血管攣縮症候群、高血圧脳症
- 代謝性脳症－高血糖、低血糖、肝性脳症、尿毒症、$CO_2$ ナルコーシス、低酸素血症、電解質異常、内分泌異常（甲状腺機能低下症、副腎機能不全など）、Wernicke 脳症
- 膠原病、自己免疫疾患に伴う脳症－ NPSLE: neuropsychiatric SLE、神経 Behçet 病など
- 脳腫瘍、血管内悪性リンパ腫
- 硬膜下血腫
- てんかん
- 失神発作（血管迷走神経反射に伴う失神、不整脈、起立性低血圧など）
- 多発性硬化症
- 急性散在性脳脊髄炎
- ミトコンドリア脳筋症
- 片頭痛（片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛など）
- 薬物中毒
- 精神疾患（転換反応など）

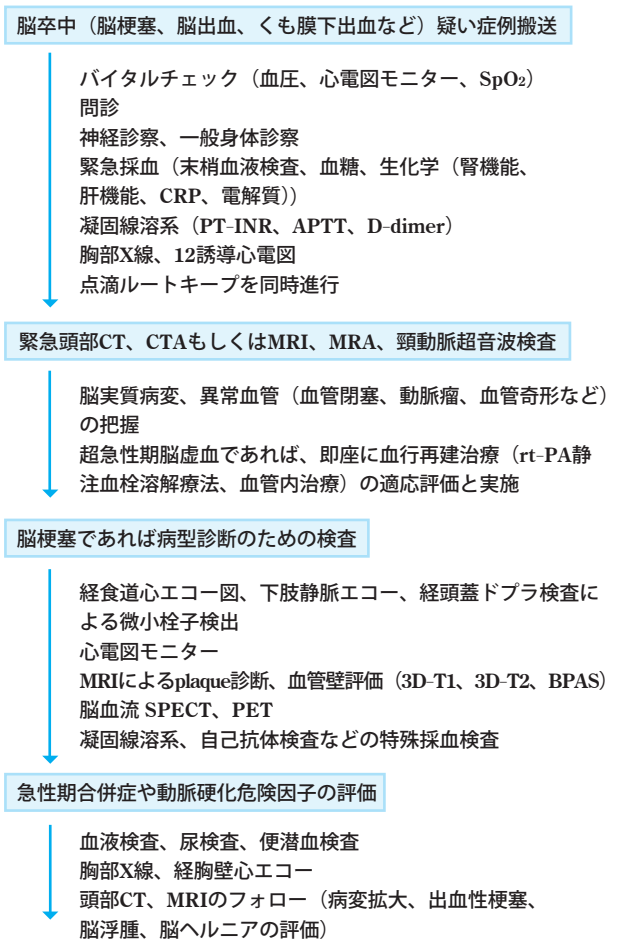



**図 1　入院時、入院中に行うべき基本的検査**

angiography; MRA、T2* 強調画像）を行い、診断を進める（図 1）。現在、脳梗塞超急性期の血行再建を 1 分でも早く行うことが予後改善に繋がることが証明され、病院ごとに急性期脳血管障害の最初の画像診断を CT または MRI のいずれにするのかを決めて一方のみを施行して、即座に治療に入ることが推奨されている。

CT 検査は、救急病院ではほとんど 24 時間撮影が可能であり、撮像時間が短時間で、造影剤を静注する CTA も引き続いてすぐに行える。急性期脳卒中の現場では、まず脳出血、くも膜下出血の鑑別を行うことが重要であるが、単純 CT 検査では出血は高吸収域として描出されるため比較的容易に行える。脳出血は脳実質内に高吸収域を認める。くも膜下出血は脳溝、脳槽に高吸収信号を認めるが、少量であれば見過ごされやすいので注意が必要である。臨床症状からくも膜下出血が疑われるが CT でははっきりしない場合は、CTA での脳動脈瘤や血管奇形などの異常血管の検索や MRI 検査の併用、腰椎穿刺検査での血性髄液の確認をして診断する場合もある。発症早期の脳梗塞の描出は CT では難しい場合もあるが、血栓溶解療法を施行するに当たっては患側脳半球で広範な early CT sign を認めないことが重要となる。患側脳半球の基底核レベル、放線冠レベルの横断面で定められた 10 箇所において、脳溝の消失、皮髄境界の消失、レンズ核不鮮明化などの early CT sign の半定量評価法である Alberta Stroke Program Early CT Score（ASPECTS）を評価することで、その後の血栓溶解療法を含めた血行再建療法を施行するべきかどうかの重要な判断材料になる。脳梗塞であれば閉塞血管や塞栓源を直ちに把握することが治療を行う上で重要で、造影剤アレルギーの既往がなければ腎機能評価を待たず CTA を行うことも許容されるようになってきている。CTA を撮像する際には、心尖部から頭頂部まで細かく観察できるように範囲や撮像条件の設定を前もって行っておき、主幹動脈の狭窄・閉塞病変、胸部大動脈解離の有無、塞栓源と考えられる心腔内血栓や動脈壁在血栓などを一括して描出し診断する。

日本では MRI が数多く普及しており、頭部 MRI で脳卒中急性期の第一画像診断を行う施設も増加してきている。短時間で MRI 検査を行うため撮像シークエンスを DWI、FLAIR、MRA、T2* 像に限定して、機器によれば全てを 5 分以内に取れるプログラムも存在する。MRI は、この 4 つの撮像法の組み合わせで同時に主幹動脈閉塞性病変、梗塞巣やペナンブラ領域の把握、発症時間の推定ができる可能性がある。特に、2017 年に発症 6 ～ 24 時間の内頸動脈系の急性主幹動脈閉塞による脳梗塞症例に対する血管内治療の予後改善効果が明らかにされ、今後はその適応症例を選定するために、perfusion 画像を含めた MRI による「救済できる急性期病巣（ペナンブラ領域）」の評価が必要となると考えられる。ただし、発症 4.5 時間以内の rt-PA 静注療法適応症例では、CT、MRI 問わず最短時間で適応評価を行わなければならない。第一画像に MRI を選択した場合、頭蓋内出血の評価に習熟が必要であり、さらに頸動脈超音波検査などを用いて大動脈解離の有無の評価を合わせて行わなければならない。血行再建療法の適応にならない急性期脳梗塞症例であれば、頭部 CT で出血性病変が除外されれば頭部 MRI を施行する。頭部 MRI では前述の DWI、FLAIR、T2*、MRA に加えて T1、T2 を撮影する。脳梗塞の検出には DWI が最も優れており、脳幹の小病変を除いてほぼ全ての新規脳梗塞は発症後 1 ～ 2 時間で検出される。MRA では非侵襲的に脳主幹動脈閉塞、狭窄の診断が可能であり、脳梗塞病型診断・治療選択の上で極めて有用な情報が得られる。FLAIR では血管性浮腫病変、白質病変、数時間以上経過した梗塞巣を検出でき、DWI と合わせて発症後の経過時間を推測することも可能となる。特に、発症時間未確認の発見 4.5 時間以内の症例では、DWI で梗塞巣が描出されていても FLAIR で高信号になっていなければ発症 4.5 時間と考えられ rt-PA 静注療法を考慮して良いので、超急性期に MRI を撮像する意義が増してきている。T2* 画像は新旧出血性病変の描出に優れ、特に微小出血痕（microbleeds）は

この撮像法でしか検出できない。多発性の出血巣や動脈の血管支配領域に一致しない梗塞巣、脳浮腫像を認める時には、脳静脈血栓症も鑑別に加える。

## 病態把握や鑑別診断に要する検査（表 2）

前記の脳卒中を疑う神経症状が出現しうる他の全身疾患を除外する必要がある。いずれの症状でも脳卒中を疑う場合は、経時的な症状の推移を観察する必要があるため入院の適応となる。来院時に症状が回復している一過性脳虚血発作の場合も、原則緊急入院させ 24 時間以内にその発症機序を明らかにして、適切な再発予防治療を開始しなければならない。一過性脳虚血発作の場合、発症後 48 時間以内に非可逆性の脳梗塞を再発することが 10% 程度あるとされ、迅速な再発予防処置が必要となる。意識障害が急速に進行する場合は、脳卒中以外に脳炎・脳髄膜炎や肝不全、糖尿病、甲状腺疾患などで出現する代謝性脳症、膠原病に伴う脳症、呼吸器疾患やショック状態に伴う脳症、posterior reversible encephalopathy syndrome（PRES）を含む白質脳症等を速やかに鑑別する必要がある。診察と平行して末梢血液検査、血糖値を含む血液生化学検査を行う。また脳卒中患者の多くは合併症や基礎疾患を有しており、臨床病型に応じて適切な検査を実施する。脳卒中の診断後は全身状態を整え、合併症を制御し、再発を予防することが重要となる。新しく開始した治療による副作用のチェックのために、末梢血検査、血液生化学検査を繰り返し行う必要がある。

**A. 末梢血検査**

ヘモグロビン（Hb）、ヘマトクリット（Ht）、赤血球数、白血球数、血小板数は、脳卒中の原因となる多血症や貧血、血小板増多・減少の有無、炎症所見の評価、脳梗塞急性期の血栓溶解療法施行前の禁忌・慎重投与項目の評価として、入院時に施行する。

**B. 尿検査・便検査**

便潜血検査は合併症としての消化管出血の評価のために実施する。また尿路感染症は脳卒中後の細菌感染症として頻度が多く、検尿により早期発見、早期治療が可能となる。

**表 2　入院時、入院中に行うべき基本検査**

| | |
|---|---|
| **病態把握や鑑別診断に必要な検査** | |
| 1：検尿 | 尿定性検査（蛋白、糖、潜血、沈渣） |
| 2：検便 | 便潜血 |
| 3：末梢血 | RBC、Hb、Ht、WBC、白血球分画、血小板数 |
| 4：生化学 | 総蛋白、アルブミン、AST、ALT、LD、ALP、γ- GT、CK<br>Cr、UN、尿酸、Na、K、Cl、Ca、iP、BNP もしくは NT-proBNP<br>T.Chol、LDL-C、TG、HDL-C、血糖、HbA1c、アンモニア、ビタミン B1 |
| 5：凝固線溶系 | APTT、PT-INR、フィブリノーゲン、D- ダイマー、TAT、Protein C、Protein S、AT、プラスミノーゲン |
| 6：炎症系 | CRP |
| 7：内分泌系 | TSH、FT4 |
| 8：血清学的検査 | 抗核抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒血清反応、ループスアンチコアグラント<br>抗カルジオリピン抗体（抗 CL β2-GPI 抗体） |
| 9：X 線写真 | 胸部 |
| 10：動脈血ガス | |
| 11：心電図 | |
| 12：頸動脈超音波検査 | |
| 13：CT および MRI | |
| 14：心エコー検査 | |
| 15：脳波 | |
| **フォローアップに必要な検査** | |
| 1：検尿 | 尿定性検査（蛋白、糖、潜血、沈渣） |
| 2：検便 | 便潜血 |
| 3：末梢血 | RBC、Hb、Ht、WBC、WBC 分画、血小板数 |
| 4：生化学 | AST、ALT、LD、ALP、γ- GT、CK、Cr、UN、尿酸、Na、K、Cl、血糖 |
| 5：凝固・炎症系 | D-ダイマー、CRP |
| 6：MRI または CT | |
| **退院時までに施行すべき検査** | |
| 1：MRI | |
| 2：ホルター心電図 | |
| 3：経食道心エコー検査 | |

**C. 血液生化学検査・炎症マーカー**

AST、ALT、γ-GT などの肝障害の指標、Cr、UN などの腎機能の指標、血糖、HbA1c などの糖尿病・耐糖能異常の指標、心筋障害の指標の CK、心不全や一過性心房細動のマーカーとしての BNP ないし NT-proBNP、肝性脳症の指標のアンモニア、Na、K、Ca などの電解質、甲状腺疾患の指標としての TSH、FT4、FT3、Wernicke 脳症鑑別のためのビタミン B1 などを評価する。また 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、non-HDL コレステロールなどの脂質系検査も基礎疾患を把握する目的で評価が必要である。また、特殊な脳卒中様症状をきたすミトコンドリア脳筋症の診断には乳酸、ピルビン酸の検査が有用であり、他に血管危険因子が見当たらない場合はホモシステインを評価しておくことが望ましい。CRP は代表的な炎症マーカーであり、基礎疾患としての炎症性疾患の存在の評価、脳卒中後合併症としての細菌感染症の評価、治療薬の副作用チェックなどに有用であり、入院時および経時的に評価することが望ましい。また血管内悪性リンパ腫症候群を疑う場合には sIL-2R を検査する。

**D. 凝固系検査**

出血傾向の評価や過凝固状態の評価に有用である。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）やプロトロンビン時間（PT-INR）、フィブリノーゲン、凝固系評価のためトロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）、線溶系評価のために FDP、D- ダイマーを測定する。ワルファリン内服中に脳出血を生じた患者では、ただちにプロトロンビン時間（PT-INR）を測定し延長している場合は急速中和する。また血栓溶解療法施行前のチェック項目にも PT-INR が含まれる。脳梗塞患者で APTT のみが延長している場合は抗リン脂質抗体症候群の存在を考える。フィブリノーゲンが高値の場合は炎症性疾患の存在、低値の場合は肝疾患、DIC などの存在を疑う。線溶系の指標である D- ダイマーが高値の場合は、活動的な血栓性疾患、深部静脈血栓症、心房細動、悪性腫瘍に伴う Trousseau 症候群等を疑う。

**E. 血清学的検査**

NPSLE をはじめとした膠原病に伴う血管炎の評価に抗核抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、抗リン脂質抗体症候群の評価にはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体（ACL β2-GPI 抗体）、Sjögren 症候群の鑑別に抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体の評価がスクリーニング検査として有用である。中大脳動脈などの脳主幹動脈に原因不明の狭窄、閉塞がある場合は、血管炎、Sjögren 症候群、結核性髄膜炎、抗甲状腺抗体陽性などの存在も念頭において検索を進める必要がある。緊急の脳血管造影検査や経食道心エコー図検査などの侵襲的検査の術前検査として HBs 抗原、HCV 抗体、（HIV 抗体）、梅毒血清反応を入院時に行っておく。

**F. X 線検査・心電図**

基礎疾患として虚血性心疾患、心房細動、心不全、大動脈疾患を有することが多いので、入院時検査として両者は必須である。不整脈がある場合以外にも、重症脳卒中の管理、発作性心房細動の検出には心電図モニターが有用である。原因不明の脳梗塞の場合にはしばしば発作性心房細動が原因であることが多く、その検出のために心電図モニターを入院期間中は連続で、ホルター心電図なら繰り返し施行する必要がある。それでも原因となる不整脈が検出できない時には、潜在性心房細動を検出するために植込み型心電図モニタなどの 1 週間から 3 年間の連続モニタができるデバイスの活用も考慮する。意識障害のある患者、嚥下障害のある患者ではしばしば誤嚥性肺炎を起こすので、胸部レントゲン写真を発熱時に適宜再検する。

**G. 動脈血液ガス**

意識障害のある患者では $CO_2$ ナルコーシス、低酸素脳症などの代謝性疾患、てんかん発作後の乳酸値上昇を鑑別するために施行する。また誤嚥性肺炎合併時にも呼吸状態の評価、管理のために必要となる。

**H. 脳波**

意識障害や痙攣発作合併時には診断、病態評価のために有用である。また広範な脳卒中後に遷延する意識障害がある場合は、しばしば非痙攣性てんかん発作が重積していることがあり（non-convulsive status epilepticus; NCSE）、その病態評価のためにも必要な検査である。

**I. CT、MRI**

CT、MRI は前項で述べたように脳卒中の診断に必須の検査である。入院時の CT、MRI で脳出血と診断された場合、最初の数時間は血腫の拡大とそれに伴う神経症状の悪化、水頭症の合併が見られることが多く、初回検査 1 ～ 3 時間後や神経症状悪化時にはただちに CT を再検する必要がある。症状が安定していても発症数日後に脳浮腫の評価も兼ねてもう一度撮影しておくことが望ましい。また高血圧性脳出血以外の基礎疾患、アミロイドアンギオパチー、脳血管奇形、脳動脈瘤などの評価には CTA または MRI、MRA が有用であり、施行しておくことが望ましい。脳梗塞の場合、最初の数時間は CT で低吸収域を示さず、診断には MRI、とくに拡散強調画像（DWI）が断然有用である。しかし発症 1 日以後では CT でも明瞭な低吸収域として検出され、神経症状悪化時には脳梗塞組織に出血性変化を呈し出血性脳梗塞を生ずることがあり、その評価には CT が有用である。MRI 拡散強調画像でも発症当日に明らかな病変を呈さない脳梗塞もあり、脳梗塞を疑う場合は翌日に MRI を再検する必要がある。また神経症状が悪化した場合には梗塞巣が拡大していることがあり MRI での再評価も考慮する。

MRI では、造影剤を使用しなくても、脳主幹動脈の閉塞、急性壁在血栓の存在、動脈解離、血管炎、動脈瘤、低速血流の把握などの評価が MRA や 3D-T1、3D-T2、BPAS 画 像、T2* で の susceptibility vessel sign、FLAIR で の intra- arterial signal で可能であり、脳梗塞病型診断、治療方針の決定のために有用な情報が多く得られる。

**J. SPECT、PET**

脳梗塞患者で脳主幹動脈に狭窄、閉塞を認める症例では、SPECT、PET による脳循環代謝の評価が可能である。とくにバイパス手術の適応を考慮する上では、脳血流低下や脳血管予備能の評価が必要である。

**K. 頸動脈エコー検査**

脳梗塞の責任血管として頸動脈分岐部は重要であり、内頚動脈狭窄、閉塞の診断に頸動脈エコー検査は非侵襲的かつ精度の高い検査法である。エコー検査で責任血管としての内頚動脈狭窄病変が検出されれば、頸動脈内膜剥離術やステント留置術の適応を考慮していく必要がある。また有意な狭窄病変が見られなくても、全身性動脈硬化の指標として内中膜肥厚（intima-media complex thickness; IMT）の計測は有用である。

**L. 心エコー検査**

経胸壁心エコー検査では、心機能、心肥大、心拡大、心臓弁膜症の有無、左心室内血栓、右左シャントなどが評価可能である。脳塞栓症の原因検索としては、経食道心エコー図が左心房・左心耳内血栓、右左シャント、大動脈複合粥腫病変の有無などの診断に有用な多くの情報をもたらす。経食道心エコー図はやや侵襲的ではあるが、塞栓源不明の脳塞栓症の原因検索に必要な検査である。

**M. 脳血管造影検査**

超急性期の脳梗塞で局所血栓溶解療法を行う場合、動脈解離、もやもや病、頭蓋内血管炎、可逆性脳血管攣縮症候群など特殊な疾患の診断に際して、とくに若年発症脳梗塞の場合には、緊急脳血管造影検査を施行する必要がある。侵襲的な検査でもあり、近年 MRA、CTA を用いて脳主幹動脈の閉塞、狭窄の評価がより非侵襲的に可能であるため、血管内治療、血行再建術を念頭においた場合にのみ施行されることが多い。ただ、発症時に少しでも早い時期に血管造影を行うと、閉塞部の形状や残存する狭窄病変の形状で閉塞機転が推測でき、CTA や MRA で正常血管を呈していても、血管造影の毛細血管相から静脈相の特徴的な造影パターン（capillary brush や early venous filling）から塞栓症再開通が起こっていたことの証明になるなど有用な情報が得られることがあり、発症機序が不明な場合には考慮する価値がある。

## フォローアップに必要な検査（入院中・退院後外来）

入院後、最低週に 1 回は末梢血液検査、血液生化学検査、尿・便検査を施行する。また CT もしくは MRI は神経症状増悪時に随時施行する必要があり、症状の変動がなくても退院までには最低 1 回施行しておくことが望ましい。心原性脳塞栓症でワルファリンによる抗凝固療法を開始した場合は、PT-INR が治療管理域（2.0 ～ 3.0、70 歳以上では 1.6 ～ 2.6）に到達するまで 2、3 日毎に PT- INR を測定し、ワルファリン投与量を小刻みに調節する。また新規経口抗凝固薬（ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン）を投与する場合 は、Cr を測定してクレアチニン・クリアランス（Ccr）や eGFR を算出し、それぞれ適応となる腎機能が保持されていることを確認してから開始する。脳梗塞患者に抗血小板薬であるアスピリンまたはクロピドグレルを投与する場合は、アラキドン酸、ADP、コラーゲンなどの凝集惹起物質を用いて血小板凝集能を投与前後に測定しておくことも、その有効性を判定する際の情報となる。

## 治療による副作用チェックのための検査

脳卒中患者の入院診療に際しては、感染症、消化管出血などの全身合併症、使用薬剤による肝機能障害、腎機能障害などの可能性があるため、最低週に 1 回 は末梢血液、生化学検査を施行する。とくにヘパリン投与下で血栓症が生じた場合はヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の発症を念頭におき、末梢血液（特に血小板数）を頻回に測定する。診断には近年保険収載されたヘパリン・血小板第 4 因子複合体に対する抗体（いわゆる HIT 抗体）の測定が有用である。アスピリンでは消化管出血検出のため便潜血、クロピドグレルでは 肝機能検査を薬剤開始後数日で施行しておくことが望ましい。新規経口抗トロンビン薬ダビガトランでは開始後 数日で APTT を、経口 Xa 阻害薬リバーロキサバンでは PT-INR を次回薬剤服用開始直前にチェックしておくことは、過度な抗凝固状態すなわち出血合併症を予防する上で有用と考えられる。

## おわりに

脳卒中で必要な臨床検査の概略を述べた。脳卒中発症後救急搬送された場合には、速やかな診断と治療方針決定のため脳画像診断、血液・尿検査が診察と併行して行われる必要がある。また脳梗塞では病型により再発予防のための薬剤選択が異なるため、各種画像検査を駆使してできるだけ早く病因を特定できるように努める必要がある。末梢血液検査、生化学検査は、血栓溶解療法実施の際のチェック項目でもあり、また脳卒中後に発症する可能性の高い全身合併症、使用薬剤の副作用チェックのために必要な検査でもあるので、全身状態、神経症状の

推移を見ながら定期的に実施する必要がある。

## 参考文献

1) 小川 彰 , 出江紳一 , 片山泰朗 , 他 . 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京 : 協和企画 2015.
2) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 . 静注血栓溶解（rt-PA）療法適正治療指針 第三版 . 脳卒中 2019; 41(3): 205-246.
3) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45(7): 2160-236.
4) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019; 50(12): e344-e418.
5) Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol 2014; 13(4): 429-38.

# 睡眠時無呼吸症候群

**要　旨**　睡眠時無呼吸症（sleep apnea disorders）は、上気道閉塞による閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA）と呼吸調節のアンバランスによる中枢性睡眠時無呼吸症（CSA）に大別される。また、閉塞性と中枢性の両者の性質を持ち合わせた混合性無呼吸という病態も存在する。睡眠中の呼吸イベントは主に、完全に呼吸気流が停止する無呼吸（apnea）、減弱する低呼吸（hypopnea）、および、これらの定義に満たぬ呼吸障害によって脳の皮質覚醒が生じる呼吸努力関連覚醒（RERA）に分けられる。睡眠時無呼吸症の各呼吸イベントはアメリカ睡眠学会のスコアリングマニュアルに準じて判定され、睡眠障害国際分類に基づいて診断される。診断は、終夜監視下で行われる終夜睡眠ポリグラフィー（PSG）所見に加え、眠気、夜間窒息感、いびきなどの臨床症状を総合してなされる。成人と小児では診断基準、および重症度分類が異なるため注意を要する。近年、成人に対する終夜 PSG の代替として簡易睡眠モニターを用いたセンター外睡眠検査も認められた。

**キーワード**　睡眠ポリグラフィー、閉塞性睡眠時無呼吸症、中枢性睡眠時無呼吸症、低呼吸、混合性無呼吸、呼吸努力関連覚醒

## 疑うべき臨床症状

2014 年に改訂された睡眠障害国際分類第 3 版（the international classification of sleep disorders 3rd.; ICSD-3）[1] では、成人における閉塞性睡眠無呼吸症（obstructive sleep apnea; OSA）、成人における中枢性無呼吸症（central sleep apnea; CSA）、小児 OSA のそれぞれにおいて、以下の臨床症状を伴うことが診断の条件となっている。成人 OSA では、1. 眠気、睡眠による休息感の欠如、疲労感、不眠感、2. 呼吸停止、喘ぎ、窒息感による覚醒、3. ベッドパートナーによる睡眠中の習慣性いびきや呼吸中断の報告、4. 高血圧、気分障害、認知障害、冠動脈疾患、脳血管疾患、うっ血性心不全、心房細動、II 型糖尿病の診断のうち、1 つ以上を満たすこととされており（表 1）、成人 CSA では、1. 眠気、2. 入眠困難、睡眠維持困難、頻回の覚醒、睡眠による休息感の欠如、3. 呼吸困難による覚醒、4. いびき、5. 無呼吸が観察されること、のうち 1 つ以上を満たすこととされている（表 1）。また、小児 OSA においては、1. いびき、2. 努力性、奇異性あるいは閉塞性呼吸が睡眠中に認められること、3. 眠気、多動、行動や学習の問題があること、のうち 1 つ以上を満たすことが条件とされている（表 2）。さらに、小児例では顎顔面骨格劣成長も臨床症状として問題視されている。

**表 1　睡眠障害国際分類第 3 版による成人の睡眠時無呼吸症（閉塞性、中枢性）の診断基準**

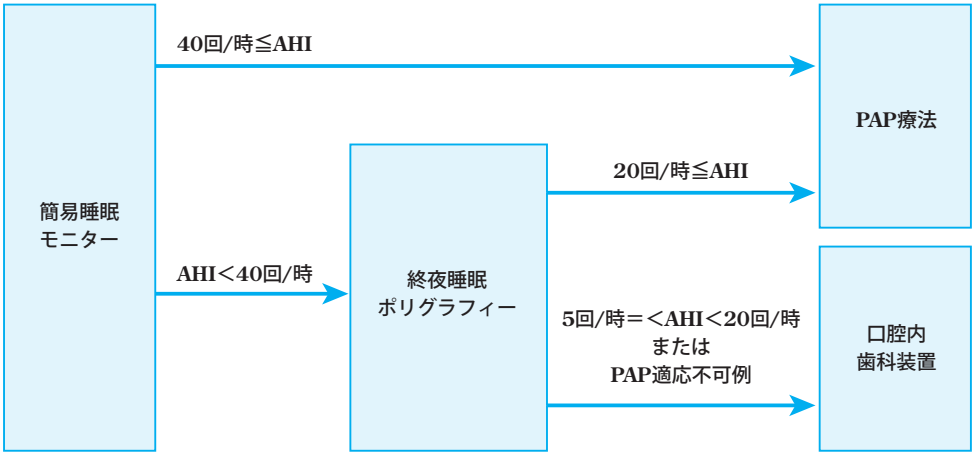
| | |
|---|---|
| 閉塞性睡眠時無呼吸症（obstructive sleep apnea：OSA） | A と B 両方を満たすか、もしくは C を満たす<br>A. 以下のうち 1 つ<br>・眠気、休まらない睡眠、疲労感、不眠の訴え<br>・呼吸停止、喘ぎ、窒息感による覚醒<br>・ベッドパートナーによる睡眠中の習慣性いびき、呼吸中断の報告<br>・高血圧、気分障害、認知障害、冠動脈疾患、脳血管疾患、うっ血性心不全、心房細動、II 型糖尿病の診断<br>B. PSG、あるいは OCST における AHI ≧ 5/h<br>C. PSG、あるいは OCST における AHI ≧ 15/h |
| 中枢性睡眠時無呼吸症（central sleep apnea：CSA） | A〜D を全て満たす<br>A. 以下の最低 1 つ<br>・眠気<br>・入眠困難、睡眠維持困難、頻回の覚醒、熟睡感のない睡眠、呼吸困難による覚醒<br>・いびき<br>・無呼吸が観察されること<br>B. PSG にて下記のすべてを満たす<br>・中枢性無呼吸／中枢性低呼吸が 5 回／時以上<br>・中枢性無呼吸／中枢性低呼吸の総数が全無呼吸／低呼吸の総数の 50%以上<br>・チェーン・ストークス呼吸がないこと<br>C. 日中もしくは夜間の低換気を認めないこと<br>D. この障害が他の睡眠障害や薬物や物質の使用によらないこと |

PSG：終夜睡眠ポリグラフィー、AHI：無呼吸低呼吸指数、OCST：センター外睡眠検査

**表 2　睡眠障害国際分類第 3 版による小児閉塞性睡眠時無呼吸の診断基準**

| | |
|---|---|
| 小児閉塞性睡眠時無呼吸症 | A と B の両方を満たす<br>A. 以下のうち 1 つ<br>・いびき<br>・努力性、奇異性、あるいは閉塞性呼吸が小児の睡眠中に認められる<br>・眠気、多動、行動あるいは学習の問題がある<br>B. PSG にて下記の 1 つ以上<br>・睡眠 1 時間あたり 1 回以上の閉塞性無呼吸、混合性無呼吸あるいは低呼吸<br>・表 3 の小児低換気基準を満たし、かつ、いびき、吸気時の鼻気圧波形の平坦化、もしくは奇異性胸腹部呼吸運動のうち 1 つ以上がみられる |

PSG：終夜睡眠ポリグラフィー




この他、鼻閉、鼻漏、著明な扁桃肥大、または顎骨劣成長がある場合は手術も考慮
AHI：無呼吸低呼吸指数、PAP：持続陽圧呼吸

**図 1　診断・治療フローチャート（成人）**

## 確定診断に要する検査

睡眠無呼吸症は睡眠専門検査室で行われる睡眠ポリグラフィー（polysomnography; PSG）により診断される。PSG とは睡眠中の脳波、眼電図、オトガイ筋筋電図、口鼻通気流量、胸腹部運動、動脈血酸素飽和度（パルスオキシメータ）、心電図、前脛骨筋筋電図、体位、いびき音などを多チャンネル記録し、睡眠段階、呼吸運動、体動などを総合的に判定する検査である。また、睡眠中の呼吸運動や呼吸再開音、いびき音を確認するため、同時ビデオ記録を行うこともある。質の高い PSG を実施するためには、専用の睡眠検査室と監視室、および夜間監視する睡眠検査技師が必要となる。簡易モニターを含めた診断・治療フローチャートを図 1 に記す。

## 呼　吸

鼻と口の気流量を温熱センサーと鼻圧センサーの両方を用いて同時記録する。アメリカ睡眠学会（American Academy of Sleep Medicine; AASM）[2] の基準によると、無呼吸特定のために気流の消失を検出する際は口鼻の温度センサーもしくは PAP 機器の気流量波形（PAP タイトレーション時）を、低呼吸特定のために気流を検出する際のセンサーは鼻圧トランジューサを用いることとされている。温度センサーは呼気の温度が環境温度より高いことを利用して呼吸気流検出を行うため、気流低下には鈍感という特徴を持つ。これに対し、鼻圧センサーは気流流速を圧で感知し、気流変化に敏感に反応する。胸腹部の呼吸努力検出には呼吸インダクタンスプレスチモグラフィー（respiratory inductance plethysmography; RIP）、もしくは食道内圧センサーを用いることが推奨されており、この呼吸努力の有無により中枢性と閉塞性の鑑別がなされる。また、AASM version 2.6 では、上記のセンサーの他、横隔膜筋電図や肋間筋筋電図も呼吸努力の評価ツールとして代用可能であり、中枢性・閉塞性・混合性無呼吸の鑑別に有用であると追記された。例えば、呼吸インダクタンスプレスチモグラフィー記録上にアーチファクトが生じた際、胸腹部の呼吸運動と誤認されることがあるが、肋間筋筋電図上の筋活動の有無によって中枢性と閉塞性を鑑別することができる。血中酸素の検出センサーにはパルスオキシメトリーを用い、その信号平均時間の最大許容値は 3 秒が推奨されている。

表 3　呼吸イベントルール（AASM 2.6 に準拠）

| 呼吸イベントのタイプ | 成人 | 小児 |
|---|---|---|
| 無呼吸<br>*a）と b）の両方を満たす | a）口鼻温度センサー、PAP 機器の気流（タイトレーション検査時）、あるいは代替無呼吸センサーにおいて、最大信号の振れがイベント前のベースラインから 90% 以上低下 | |
| | b）一つのイベントの持続時間は 10 秒以上 | b）一つのイベントの持続時間は 2 呼吸分以上 |
| 低呼吸<br>*a）〜c）全てを満たす | a）鼻圧センサー、PAP 機器の気流（タイトレーション検査時）、あるいは代替無呼吸センサーにおいて、最大信号の振れがイベント前のベースラインから 30% 以上低下 | |
| | b）一つのイベントの持続時間は 10 秒以上 | b）一つのイベントの持続時間は 2 呼吸分以上 |
| | c）酸素飽和度がイベント前のベースラインから 3% 以上低下あるいは覚醒反応を伴う。 | |
| 呼吸努力関連覚醒（RERA）<br>*a）と b）の両方を満たす | a）無呼吸あるいは低呼吸の基準を満たさずに、呼吸努力の増加や、鼻圧センサーまたは PAP 機器の気流（タイトレーション検査時）の吸気部分の平坦化の後に覚醒反応を生じる | a）無呼吸あるいは低呼吸の基準を満たさずに、呼吸努力の増加や、鼻圧センサーまたは PAP 機器の気流（タイトレーション検査時）の吸気部分の平坦化、いびき、呼気終末 $PCO_2$ の上昇の後に覚醒反応を生じる |
| | b）一つのイベントの持続時間は 10 秒以上 | b）一つのイベントの持続時間は 2 呼吸分以上 |
| 低換気 | 動脈血 $PCO_2$（あるいは代替）値が、55 mmHg を超えて 10 分以上持続するか、もしくは、同値が覚醒時仰臥位に比較して 10 mmHg 以上上昇し、50 mmHg を超える値が 10 分以上持続 | 動脈血 $PCO_2$（あるいは代替）値が、総睡眠時間の 25 % 超で 50 mmHg より高い |
| チェーン・ストークス呼吸 | a）3 回以上連続する中枢性無呼吸／低呼吸が呼吸振幅の漸増漸減変化により区分される。その周期は 40 秒以上。<br>b）2 時間以上のモニター記録で、睡眠 1 時間当たり 5 回以上の中枢性無呼吸／低呼吸が呼吸振幅の漸増漸減変化を伴う。 | — |
| 周期性呼吸 | — | 3 秒より長い中枢性無呼吸（気流および呼吸努力の消失）のエピソードが 3 回以上あり、無呼吸間には 20 秒以下の正常呼吸を認める場合、周期性呼吸と判定する。 |

## 睡　眠

両耳朶または乳様突起を不関電極とした単極誘導の頭皮上脳波（頭頂部 C3、C4、後頭部 O1、O2、前頭部 F3、F4 に装着し、片側は予備誘導とする）、眼電図（右外眼角 1 cm 上方と左外眼角から 1 cm 下方）、オトガイ筋電図（下顎下縁から 1 cm 上方を不関電極とし、下顎下縁から 2 cm 下方かつ 2 cm 外側左右に装着し、うち一方は予備誘導とする）を記録することにより睡眠を判定する。睡眠はレム睡眠とノンレム睡眠に分かれ、ノンレム睡眠は AASM の判定マニュアルではステージ N1、N2、および N3 に分類されステージ N1、N2 は浅睡眠（shallow sleep）、ステージ N3 深睡眠（deep sleep ＝ slow wave sleep）となる。レム睡眠期は非同期生脳波、急速眼球運動ならびにオトガイ筋活動の低下もしくは消失を特徴とする睡眠段階であり、皮質活動が高いため最も夢の想起がしやすい。また、同時期では最も抗重力筋が弛緩するため、睡眠時無呼吸はレム睡眠中に重症化しやすい。睡眠段階判定は、1968 年に Rechtschaffen と Kales により発表されたルール「R & K」、およびそれを基に提唱された米国睡眠学会（American Academy of Sleep Medicine; AASM のルールに従う [2)3)]。覚醒反応は、1992 年 に ASDA（American sleep disorders association; AASM の前身）によって提唱されたルールを基に [4]、安定した睡眠が 10 秒以上継続した後に脳波の周波数が急激に変化し、アルファ、シータ、周波数 16Hz 以上の波形（紡錘波を除く）を含む脳波活動が 3 秒以上持続した場合にスコアされる（EEG arousal）。無呼吸によって引き起こされるものは呼吸関連覚醒（respiratory arousal）と呼ばれ、これが頻回であれば睡眠が分断され浅眠化が起こる。

## 心電図

体幹への電極装着による修正 ECG 第Ⅱ誘導の単独使用が推奨される。睡眠無呼吸症患者では睡眠中に重篤な不整脈（洞停止、房室ブロック、多発心室性期外収縮、頻拍など）を起こすことがあるため、PSG 実施前の ECG 所見の確認と、実施中の監視を要する。

## 前頸骨筋筋電図

両側の前脛骨筋上に 2 〜 3 cm 離して二箇所ずつ装着する。睡眠中に、下腿部の不随意な屈曲が約 20 〜 40 秒に一度の頻度で周期的に生じる周期性四肢運動障害（periodic limb movements during sleep; PLMS）や、断片的ミオクローヌス運動、交代性下肢筋活動などの記録に用いる。PLMS は、睡眠無呼吸症に合併することも多い

が、重度の無呼吸症である場合、頻回の呼吸イベントとそれに伴う浅眠化によってマスクされ過小評価されることも少なくない。この場合、PAP 装着化で本来の PLMS が出現するようになる。PLMS の臨床的意義については諸説あるが、個々の運動に伴う皮質覚醒反応や自律神経覚醒が生じることが明らかになっており、単独でも日中の眠気や不眠感、熟眠感欠如をもたらす。

## その他

加速度計が内臓された体位センサーにより、仰臥位、側臥位、腹臥位等の睡眠中の体位を記録する。閉塞性睡眠時無呼吸は特に仰臥位で重症化しやすく、側臥位時の無呼吸低呼吸指数よりも仰臥位での同指数が二倍以上ある場合には体位依存性 OSA といわれる。その他、いびき音の確認や、呼吸停止後の呼吸再開時の言行動と睡眠時随伴症との鑑別のため、睡眠中の呼吸運動や呼吸音のビデオ記録も有用である。

## 睡眠中呼吸イベント　分類と定義

睡眠中の呼吸イベントは気流の減少レベルにより無呼吸（apnea）、低呼吸（hypopnea）、および呼吸努力関連覚醒（respiratory effort related arousal; RERA）の三つに分類される。各呼吸イベントのスコアリングは、PSG 波形を 2 ～ 5 分画面に設定して行うことが多い。**表 3** に 2020 年に改訂された AASM version 2.6 による呼吸イベントのルール（推奨）を示す[2)]。成人と小児で大きく異なるのは各イベントの持続時間の定義であり、前者は 10 秒以上、後者は 2 呼吸分以上である。小児の判定ルールは 18 歳未満に適用されるが、13 歳以上であれば、睡眠専門家の判断で成人ルールを適用してもよい。無呼吸は、呼吸努力の有無によって以下の 3 つのタイプ：①閉塞性無呼吸（obstructive apnea）；無呼吸の基準を満たし、気流停止している全期間で吸気努力の持続あるいは増加を伴う、②中枢性無呼吸（central apnea）；無呼吸の基準を満たし、気流停止している全期間で吸気努力が消失する、③混合性無呼吸（mixed apnea）；無呼吸の基準を満たし、イベントの初期部で吸気努力が消失し、その後に吸気努力が再開する、に分類される。AASM2.6 では、バックアップレート使用時の PAP タイトレーション時における呼吸イベント判定基準が新しく記載され、a）PAP 機器の気流量波形が無呼吸基準を満たす、b）機器によるプレッシャーサポートがイベント中に生じる、c）イベント中に自発呼吸が認められないこと、の三点を満たす時に中枢性無呼吸と判定する。

小児では、成人の呼吸イベント判定ルールにいくつか付加的項目がある。まず、閉塞性無呼吸の判定に “ 気道確保を示唆する動き ” である。すなわち、持続的な開口、口呼吸、仰臥位での頸部伸展による睡眠分断などである。中枢性無呼吸を判定する際は、呼吸努力の消失がみられる他に、以下のうち一つ：① 20 秒以上持続する、② 2 呼吸以上持続し、かつ覚醒反応あるいは 3 % 以上の酸素飽和度低下を伴う、③ 2 呼吸以上持続し、かつ心拍数低下（50 回 / 分未満を 5 秒間以上、もしくは、60 回 / 分未満を 15 秒間以上）伴う（1 歳未満のみ）、を満たすことが必要である。また、低呼吸の基準を満たし、①イベント中のいびき、②吸気時の鼻圧センサーあるいは気道陽圧呼吸（positive airway pressure; PAP）機器からの気流信号が基準呼吸に比して平坦化する、③イベント前には認められなかった胸腹部奇異性運動（胸部と腹部の呼吸運動が同調しない等）がイベント中に認められる、のいずれかを満たす場合、閉塞性低呼吸（obstructive hypopnea）と判定し、いずれも満たさない場合は中枢性低呼吸（central hypopnea）と判定する。また、AASM version 2.6 では口鼻の温度センサーの記録が不良である場合、高分子強誘電フィルム（PVDF）センサー記録を無呼吸・低呼吸判定に代替的に使用できると追記された。

PSG 検査の報告書に記載すべき値として、無呼吸低呼吸指数（apnea hypopnea index; AHI）がある。これは、無呼吸と低呼吸の回数の総和を、実質的な睡眠時間（中途覚醒時間などを除いた時間）の合計である総睡眠時間（total sleep time; TST）で除して一時間の睡眠あたり何回呼吸イベントが出現したか、を算出したものであり、睡眠時無呼吸症候群の診断および重症度判定のための指標である。AHI が 30 / 時間なら平均 2 分に 1 回呼吸が止まっていることになる。脳波記録のない簡易モニターを用いる場合、中途覚醒などは不明なため、総記録時間（total recording time; TRT）で除すことになる。この値は、RDI（respiratory disturbance index; 呼吸障害指数）、もしくは REI（respiratory effort index; 呼吸イベント指数）とよばれ、AHI と同様に睡眠時無呼吸症候群の診断に用いられる。簡易モニターによって得られた値は、PSG における AHI と乖離する場合も少なくない。そのため、活動量計などを同時記録し、総睡眠時間の近似値を求めて AHI を補正することが望ましい。

## 睡眠時無呼吸症候群　疾患の定義

ICSD-3 による成人における OSA ならびに CSA 診断基準を**表 1** に示す[1)]。OSA 診断基準 C に示されているように、15 回 / 時＝＜ AHI であれば、基準 A の臨床症状がなくても OSA と定義される。2014 年の ICSD-2 から ICSD-3 への改訂により、携帯型生体信号・行動記録装置（portable monitor）を用いて行うセンター外睡眠検査（out of center sleep testing; OCST）が診断ツールと

**表 4　睡眠障害国際分類第 3 版による治療下出現中枢性睡眠時無呼吸（複合性睡眠時無呼吸）の診断基準**

A〜C の全てを満たす
A. 診断 PSG 時に閉塞性呼吸イベントが優位であり、5 回／時以上の閉塞性呼吸イベント（閉塞性または混合性無呼吸、低呼吸、RERA）を認める
B. バックアップ呼吸なしの PAP 使用下での PSG で、閉塞性イベントの有意な改善と、中枢性無呼吸／低呼吸の出現あるいは残存を認め、以下の全てを満たす
　・中枢性無呼吸・低呼吸指数（CAHI）≧ 5 回／時
　・中枢性無呼吸低呼吸の数が無呼吸低呼吸総数の 50 % 以上
C. 中枢性無呼吸が他のチェーン・ストークス呼吸や薬物や物質による中枢性無呼吸症などで説明できない

RERA：呼吸努力関連覚醒、PAP：気道陽圧呼吸、PSG：終夜睡眠ポリグラフィー

して認められたことも大きな特徴である。また、RERA を主体とした上気道抵抗症候群（upper airway resistance syndrome; UARS）も病態的には混合性無呼吸や低呼吸と同様に、この OSA に含められたが、これに限っては脳波記録のない OCST による診断は不可とされている。

中枢性睡眠時無呼吸群は、その病態の相違から、チェーンストークス呼吸を伴うものと、伴わないもの（原発性 CSA など）に大別される。**表 1** に示した CSA 診断基準は後者の原発性 CSA についてである。チェーン・ストークス呼吸（Cheyne-Stokes breathing; CSB）を伴う中枢性睡眠時無呼吸の診断にあたっては、CSA 診断基準 A の候補として心房細動、心房粗動、うっ血性心不全、神経疾患のいずれかの存在が加わり、さらに、基準 B にチェーン・ストークス呼吸の基準を満たす換気パターンがみられることが加わる。この他、薬剤による CSA や高地周期性呼吸による CSA などがある。また、ICSD-3 への改訂により、CSA カテゴリーに新たに治療下出現中枢性睡眠時無呼吸（treatment-emergent central sleep apnea）もしくは複合性睡眠無呼吸（complex sleep apnea）が加わった。これは、診断 PSG 時は OSA であったが、PAP 療法や手術による咽頭閉塞解除後に中枢性無呼吸成分と閉塞性無呼吸成分が混じり合った状態になるものを指す（**表 4**）。呼吸調節障害がどれだけ関与する病態かは議論の余地が残るものの、中枢性無呼吸症の 1 つの疾患表現型として分類された。診断 PSG 時に閉塞性無呼吸 / 低呼吸および混合性無呼吸低呼吸が合わせて 95% 以上含むものが OSA に分類されるが、CSA/CSB パターン（50% 未満）と閉塞性無呼吸イベント（5 〜 50%）が混じり合った状態は混合性呼吸様式（mixed breathing pattern）と呼ばれる。成人における睡眠時無呼吸症の重症度分類は、5 回 / 時＝＜ AHI ＜ 15 回 / 時を軽症、15 回 / 時＝＜ AHI ＜ 30 回 / 時を中等度、30 回 / 時＝＜ AHI を重症とする。

小児 OSA 診断基準を**表 2** に示す。小児 OSA では成人例と違い、簡易モニターによるセンター外睡眠検査（OCST）が認められていない。重症度分類も成人とは異なり、1 回 / 時＝＜ AHI ＜回 / 時を軽症、5 回 / 時＝＜ AHI ＜ 10 回 / 時を中等度、10 回 / 時＝＜ AHI を重症と分類される。2 回 / 時＝＜ AHI を小児での OSA の診断基準とする説もある。一方、1 歳未満の乳児は CSA が主体であるため、中枢性無呼吸症のカテゴリーに分類される。なお、睡眠呼吸障害（sleep-disordered breathing: SDB）とは、睡眠時無呼吸症のみならず睡眠低換気症候群なども含め、睡眠中の呼吸障害を包括した疾患概念となっている。しかし、SDB の厳密な定義は明確にされていない。

## その他の検査的特徴

睡眠時呼吸障害の必須検査項目ではないが、日中の過度の眠気を伴うことが多いため、これを客観的に評価する睡眠潜時反復検査（multiple sleep latency test: MSLT）や覚醒維持検査（maintenance of wakefulness test: MWT）を行うこともある。前者は他の過眠症（ナルコレプシーや睡眠不足症候群など）の併存や鑑別に、後者は職業ドライバーや危険作業従事者における PAP 機器や口腔内装置による治療効果判定のために実施されることがある。前者は、本邦での保険診療の適用があり、一日に 4 〜 5 回暗い部屋で横になり眠るよう指示され、眠るまでの時間（入眠潜時）とレム睡眠の有無を睡眠脳波によって評価する。後者は、薄暗く静かな部屋で起きているよう指示され、入眠潜時を計測する。両者はいずれも客観的眠気を評価する検査であるが、手法は異なり、それぞれ、易入眠性と覚醒維持度を評価している。重症の睡眠時無呼吸症候群患者では、入眠潜時が中枢性過眠症の診断基準を満たすことも多いが、入眠潜時からみた眠気の強度は中枢性過眠症患者に比してやや軽度であることも報告されている。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

PSG 検査において CSA/CSB が目立つ患者、鼻閉・鼻漏を訴える患者、PAP にて眠気が解消しない患者、小児にて治療後も注意欠如多動性障害（ADHD）、学習障害（LD）、また自閉症スペクトラム障害（ASD）が残存する例、また小児にて顎骨劣成長を随伴する例などは、各分野の専門医にコンサルトが必要となる。

表 5　睡眠モニターの分類（AASM による分類）

| タイプ | |
|---|---|
| Type 1 | 終夜睡眠ポリグラフィー検査 |
| Type 2 | 包括的携帯装置：専用の検査室外で行う、専門の睡眠検査技師の監視のない状態での終夜睡眠ポリグラフィー検査（脳波、眼電図、顎筋電図、心電図、口鼻呼吸気流、呼吸努力、酸素飽和度を含む最少 7 チャンネルの連続記録が可能） |
| Type 3 | 換気または口鼻呼吸（最少 2 チャンネルは換気運動または換気運動と呼吸気流が必須）、心拍数または心電図、酸素飽和度を含む最少 4 チャンネルの連続記録が可能。脳波記録はなく、睡眠ステージの評価は不可。 |
| Type 4 | 1 あるいは 2 チャンネルの生体現象を連続記録可能な装置であり、多くは酸素飽和度と呼吸フローの記録が可能。睡眠ステージの評価は不可。 |

## 保険診療上の注意

表 5 に示したように、睡眠モニターは大きく 4 つのタイプに分かれる。欧米における portable monitor とは、通常脳波計測を含むタイプ 2 を指し、本邦における簡易モニターはタイプ 3 とタイプ 4 を指す。最近欧米では SDB の診断ツールとして、PSG の代わりに OCST が認められるようになってきており、今後、本邦においても保険診療点数等に影響を与えるものとおもわれる。また、本邦における PAP 療法の保険適用は、現行ではタイプ 1 の終夜睡眠ポリグラフ上での AHI ＞＝ 20 回 / 時、もしくは、タイプ 3、4 の簡易モニター上の AHI ＞＝ 40 回 / 時である（図 1）。こちらも、今後の保険診療点数改定において変更される可能性がある。

## 参考文献

1）The International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2）Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020. Version 2.6.
3）Rechtschaffen A, Kales A, editors. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service -NIH/NIND; 1968.
4）EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. Sleep 1992; 15（2）: 173-84.

# アレルギー性鼻炎（花粉症を含む）

**要　旨**　**アレルギー性鼻炎は発作性、反復性にみられるくしゃみ、水様性鼻汁、鼻閉を三主徴とする鼻粘膜のⅠ型アレルギーである。本邦における有病率は、通年性アレルギー性鼻炎が 49.2%、代表的な花粉症であるスギ花粉症が 38.8% である[1]。しかし、くしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉を示す症例のすべてがアレルギー性鼻炎ではなく[1]、類似する症状を呈する血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎、Local Allergic Rhinitis（LAR）などを鑑別することが重要である。また鼻閉が特に強い症例では鼻閉の原因となる各種鼻副鼻腔疾患を合併する場合があるので注意を要する。まずⅠ型アレルギーの関与や副鼻腔病変の合併の有無を診断するために医療面接、鼻粘膜の観察、鼻汁好酸球検査、副鼻腔 X 線検査を行う。治療法の選択のためには抗原の確認、感作の程度および重症度の評価が肝要である。このため、皮膚テストまたは血清特異的 IgE 抗体定量、鼻粘膜抗原誘発試験を行い、アレルギー日記を用いて重症度を評価する。若年発症が多くかつ自然緩解率が低いため、検査成績を踏まえて可及的速やかに疾患の長期経過を見据えた治療戦略を立てる必要がある。重症度と病型に応じた治療方法の選択ガ推奨されており、症状を抑制するだけでなく患者の QOL の向上を重視した治療法の選択が重要である。**

**キーワード**　**アレルギー性鼻炎、花粉症、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、Local allergic rhinitis（LAR）、舌下免疫療法、抗 IgE 薬**

## アレルギー性鼻炎の臨床症状と鑑別すべき疾患

アレルギー性鼻炎（allergic rhinitis）は鼻粘膜のⅠ型アレルギー性疾患で、原則的には発作性反復性のくしゃみ、（水様性）鼻漏、鼻閉を 3 主徴とする。Ⅰ型アレルギー性疾患で、アレルギー素因（アレルギーの既往歴、合併症、家族歴）をしばしばもち、血清特異的 IgE 抗体レベルの上昇、局所マスト細胞、および局所と血液の好酸球の増加、粘膜の非特異的過敏性亢進などの特徴をもつ。過敏性非感染性鼻炎のうち、くしゃみ、鼻漏、またはくしゃみ、鼻漏・鼻閉を伴う複合型（鼻過敏症）は、アレルギー性と非アレルギー性に分かれ、アレルギー性には好発時期から通年性と季節性に分かれ、前者の多くは室内塵（house dust）、ダニ（house dust mite）アレルギーで、後者のほとんどは花粉症である。複合型には、アレルギー性鼻炎のほかに血管運動性鼻炎（vasomotor rhinitis）、好酸球増多性鼻炎（non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome）が含まれる。好酸球増多性鼻炎ではアレルギー検査は陰性だが、鼻汁好酸球のみがかなりの程度増加している疾患をいう。また、新しい疾患概念として Local Allergic Rhinitis（LAR）が注目されている。LAR は複合型の鼻症状と鼻汁好酸球を認めるものの皮膚テストや血清特異的 IgE は陰性で、鼻汁中の抗原特異的 IgE 定量や誘発試験によって抗原が確定する病態である。鼻汁中に好酸球増加は鼻茸形成を示す慢性鼻副鼻腔炎でもしばしばみられる。

非アレルギー性非感染性鼻炎にはそのほかにも、主として鼻汁分泌、すなわち鼻漏を主症状とした鼻漏型、粘膜のうっ血、すなわち鼻閉を主症状としたうっ血型、粘膜乾燥による乾燥型がある。

鼻漏型のうち、味覚性鼻炎（gustatory rhinitis）は刺激性の熱い食物、例えば日本ではラーメン、うどん、カレーライスなどの摂食中に起こる。分泌亢進はその機序が不明で、病名も適当とはいえない。寒冷空気吸入による鼻漏は、スキーヤー鼻（skier's nose）として有名である。高齢者も鼻漏が出やすいが原因は不明である。

職業性鼻炎は、特定の職業に従事し、動植物、化学物質、薬剤、金属など特定のアレルゲン（抗原）と接するためにくしゃみ、鼻汁、鼻閉などの症状を呈する疾患である。自宅で鼻症状が起こらず、職場や作業場で症状がおこるため職業性鼻炎と呼ばれている。

うっ血型には薬物性鼻炎、心因性鼻炎、妊娠性鼻炎、内分泌性鼻炎、寒冷性鼻炎が含まれる。薬物性鼻炎は交感神経遮断性降圧薬、血管拡張性降圧薬、β 刺激性降圧薬、気管支拡張薬、抗うつ薬、避妊薬ピルなどの長期連用により起こる。しかしその中で最も頻度の高いのは、鼻閉に対する点鼻用血管収縮薬の乱用によるものである。心因性鼻炎は慢性ストレス、うつ病、神経症などでみられ、鼻閉を主訴とする。妊娠性鼻炎は妊娠中期以降に起こり、その発症には女性ホルモン、特にエストロゲンの鼻粘膜血管および自律神経受容体に対する作用が関与するものと考えられる。内分泌性鼻炎では甲状腺機能低下が強調されているが症例は少ない。寒冷性鼻炎は身体、特に手足の寒冷刺激を介する反射性の鼻粘膜容積血管拡張によるものと考えられる。乾燥性鼻炎（dry nose）は、冬の空気の乾燥と暖房により室内湿度が 20% 以下

になると粘膜乾燥、痂皮形成、鼻出血などの症状が起こり、粘液層の乾燥により鼻乾燥感、鼻閉感を起こす。粘膜の物理的、化学的な急性、慢性の刺激により刺激性鼻炎が起こる。職業性にみられることが多い。鼻炎の分類を**表 1** に示す。

**表 1　鼻炎の分類**

| |
|---|
| 1. 感染性<br>a. 急性鼻炎、b. 慢性鼻炎、c. ウイルス性、<br>d. 細菌性、e. その他 |
| 2. 過敏性非感染性<br>a. 複合型（鼻過敏症）<br>i）アレルギー性：通年性アレルギー性鼻炎、<br>季節性アレルギー性鼻炎<br>ii）非アレルギー性：血管運動性（本態性）鼻炎、<br>好酸球増多性鼻炎<br>b. 鼻漏型：味覚性鼻炎、冷気吸入性鼻炎、老人性鼻炎<br>c. うっ血型：薬物性鼻炎、心因性鼻炎、妊娠性鼻炎、<br>内分泌性鼻炎、寒冷性鼻炎<br>d. 乾燥型：乾燥性鼻炎 |
| 3. 刺激性<br>a. 物理的鼻炎、b. 化学性鼻炎 |
| 4. その他<br>a. 萎縮性鼻炎、b. 職業性鼻炎 |

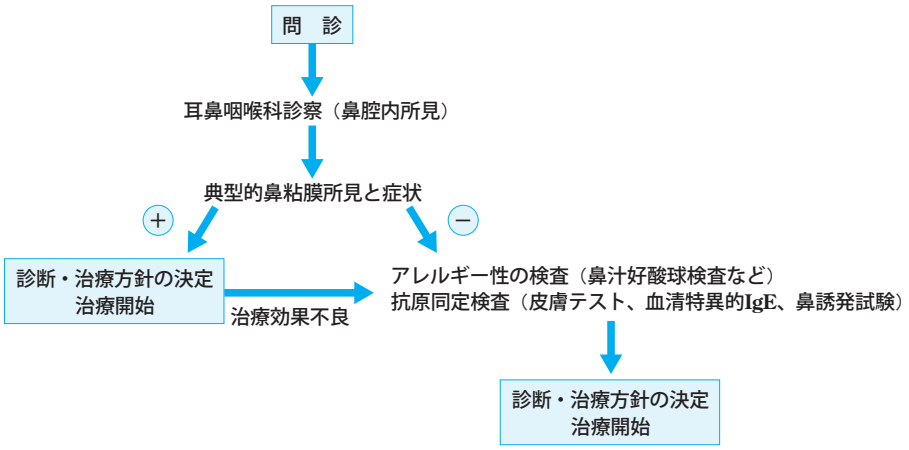
（文献 1 より引用改変）

## アレルギー性鼻炎の診断法

アレルギー性鼻炎および原因アレルゲンの診断は、くしゃみ・鼻の痒み・水様性鼻汁・鼻閉などの特徴的な症状があり、鼻汁中に好酸球が陽性、原因アレルゲンが皮膚反応や血清アレルゲン特異的 IgE 抗体定量で判明すれば確定する。具体的には**図 1** のフローチャートに従って検査を進める。アレルギー性鼻炎と類似の症状を呈しながら、アレルギー性の証明ができない非感染性疾患には血管運動性鼻炎と好酸球増多性鼻炎がある。血管運動性鼻炎はアレルギー性鼻炎と症状は類似するが、アレルギー検査でアレルギーが証明されず、鼻粘膜の自律神経異常が主因とされている。好酸球増多性鼻炎は、鼻汁中の好酸球数のみが増加し、その他のアレルギー検査が陰性であることが特徴である。アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎および好酸球増多性鼻炎の鑑別のポイントを**表 2** にまとめた。

### A. 医療面接

1）鼻過敏症状は通年性にみられるものか、または毎年、一定の季節に限ってみられるのかを問診する。通年性であればダニ、室内塵、ペットの毛、フケによる




（文献1より引用改変）

**図 1　検査の流れ**

**表 2　アレルギー性鼻炎と非アレルギー性鼻炎**

| | アレルギー性鼻炎 | | 非アレルギー性鼻炎 | |
|---|---|---|---|---|
| | 通年性アレルギー性鼻炎 | 花粉症 | 好酸球増多性鼻炎 | 血管運動性鼻炎 |
| 発症年齢 | 小児<br>（3〜10 歳代） | 青年<br>（10〜20 歳代） | 成人 | 成人 |
| 性 | 男性≧女性 | 男性＜女性 | 男性≦女性 | 男性≦女性 |
| 鼻症状 | 典型 | 典型 | 非典型 | 非典型 |
| 他のアレルギー合併 | 多い | 多い | 眼症状少ない | 眼症状少ない |
| 鼻汁好酸球 | 増加 | 増加 | 増加 | 陰性 |
| 皮膚テスト<br>血清特異的 IgE | 陽性 | 陽性 | 陰性 | 陰性 |
| 鼻過敏性 | 亢進 | 亢進 | やや亢進 | やや亢進 |
| 頻度 | 約 60% | 約 50% | 約 2% | 約 7% |

（文献 1 より引用改変）

通年性アレルギー性鼻炎を考え、季節性が明瞭であれば、その時期に飛散する花粉を抗原とする花粉症を考える。ダニを抗原とする通年性アレルギー性鼻炎でもダニ繁殖の 季節性変動によって重症度に多少の季節性変化が見られるが、花粉症のように明確ではない。また、スギ、カモガヤ、ヨモギ、ブタクサなど、多種類の花粉に重複感作され、複数の季節に鼻過敏症状を示す症例も多い。特に小児では通年性アレルギー性鼻炎（ダニ）にスギまたはカモガヤ花粉症を合併する症例が増加している。

2）痒み、眼脂などの眼症状の有無、鼻汁は水様性か粘膿性か、さらに咽頭痛、咳などの感冒症状の有無を問診する。スギ花粉飛期開始時期はウィルス性上気道炎が多くみられる時期でもあり、感冒との鑑別が問題となる。感冒では眼症状はなく、鼻汁は初期の水様性から、間もなく粘膿性に変化する。

3）妊娠の有無、点鼻用血管収縮薬の長期連用の有無 を問診する。薬物性鼻炎、妊娠性鼻炎、鼻中隔彎曲症との鑑別は医療面談と鼻鏡検査から可能である。

4）患者の QOL 上、特に問題となる鼻過敏症状の内容（くしゃみ・鼻汁型か、鼻閉型か）と重症度を問診する。症状の内容と重症度に応じて薬剤を選択し、必要に応じて免疫療法または手術療法を併用する。

**B. 鼻粘膜の観察**

内視鏡、額帯光源が無ければペンライトでも良い。鼻鏡を用いて外鼻孔を拡げ、鼻腔内を観察する。正常下甲介粘膜はピンク色に見える。通年性アレルギー性鼻炎では、蒼白浮腫状腫脹、花粉症では赤色腫脹を示し、水様性分泌物で覆われている。分泌物が粘膿性の場合には急性または慢性副鼻腔炎の合併を考える。

**C. 鼻汁好酸球検査**

アレルギー性鼻炎の特徴である好酸球性炎症の関与の有無のスクリーニングのために行うが、アレルギー性鼻炎では鼻汁中に好中球と比較して、圧倒的に多数の好酸球を認める。ただし最近では非アトピー性気管支喘息、またはアスピリン喘息に合併し、高度の鼻茸形成を伴う好酸球性副鼻腔炎症例が増加しており、本症では多数の好酸球を鼻汁中に認める。鼻腔所見の観察が重要である。好酸球性副鼻腔炎では鼻閉は強いが、発作性のくしゃみ、水様性鼻汁はみられないか、あっても軽度である。鼻汁好酸球検査の方法は鼻汁を綿棒で採取するか、または患者さんにかんでもらった鼻汁をスライドグラスに薄く塗布、乾燥固定後、エオジノステイン®（鳥居製薬株式会社）を用いて 1 分間の染色、水洗、メタノール 固定を行う。好酸球は赤色、好中球はピンク色に染色される。具体的な評価方法を**表 3** に示す。

**D. 副鼻腔 X 線検査**

アレルギー性鼻炎・花粉症症例の 15 ～ 20 % では副鼻腔 X 線検査で異常所見が認められる。鼻汁が水様性でない場合には、鼻副鼻腔単純 2 方向 X 線撮影（コール ドウェル法・ウォーターズ法）を行い、副鼻腔における陰影の有無と程度を確認する。

**E. 皮膚テスト、血清 IgE と血清特異的 IgE 抗体定量**

皮膚テストは安価で、患者が直接結果を目視でき、15 分程度で結果を知ることができる利点がある。症状の有無に関わらず、スギ、ダニ、カモガヤ、ヨモギ、ブタクサの重複感作症例が多いために、これらを同時に検査する。鳥居製薬より各種抗原の皮内テスト用バイアル（2 mL）とスクラッチテスト用（1 mL スポイト付ガラス容器）抗原エキスが市販されている。しかし、本法には痛みを伴い、検査前少なくとも 1 週間は内服用抗アレルギー薬は中止しなければならないと云う欠点がある。検査による患者の苦痛を避けるために、一般的には血清特異的 IgE 抗体定量が行われることが多い。本検査を行う際は検査抗原の選択が重要であり、医療面接で症状は通年性か季節性か、眼症状合併の有無を知り、季節性であれば患者の生活圏における花粉症の原因となる植物の植生、花粉飛散時期を予め知っておく必要がある。皮膚テストと特異的 IgE 抗体との一致率は特異的 IgE 抗体測定法によっても異なるが 75 ～ 90% である。それぞれの検査方法の特徴について**表 3** と**表 4** にまとめた。また、新しいガイドラインで重症・最重症花粉症の治療薬として抗 IgE 抗体が推奨されている。この薬剤を開始するにあたり患者の血清 IgE 値とスギ特異的 IgE 定量が必須であり、今後臨床検査の占める重要性が高まると考えられる。現在臨床の現場で用いられている主なアレルゲン特

**表 3　皮内テスト、鼻誘発試験および鼻汁好酸球検査の評価**

| 検査法＼程度 | ＋＋＋ | ＋＋ | ＋ | ± | − |
|---|---|---|---|---|---|
| 皮内テスト | 紅斑 41 mm 以上<br>または<br>膨疹 16 mm 以上 | 40 mm～20 mm<br>15 mm～10 mm | 40 mm～20 mm<br>9 mm 以下 | | 19 mm 以下<br>9 mm 以下 |
| 鼻誘発試験* | 所見 3 つ<br>特にくしゃみ<br>6 回以上 | 所見 3 つ | 所見 2 つ | 所見 1 つ | 0 |
| 鼻汁好酸球 | 群　在 | （＋＋＋）と（＋）の中間 | 弱拡で目につく程度 | 強拡大で確認 | 0 |

（文献 1 より引用改変）

**表 4　アレルゲン特異 IgE 測定法の特徴および測定域（スコア）**

| | 単項目別検査法* | | | 同時多項目検査法* | | 迅速検査 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試薬名 | イムノキャップ特異的 IgE/ イムノキャップ アレルゲンコンポーネント | シーメンス・イムライズアラスタット IgE II | オリトン IgE「ケミファ」特異 IgE | View アレルギー 39 | マストイムノシステムズ IV・V | イムノキャップラピッド鼻炎・ぜんそく I | イムファストチェック J1・J2 |
| 測定法 | FEIA 法 | CLEIA 法 | EIA 法 | FEIA 法 | CLEIA 法 | 金コロイド法 | EIA 法 |
| 測定機器 | ファディア 100/200/250/ 1000/5000 | イムライズ 2000、イムライト 2000XPi | DiaPack3000 | ファディア 1000/5000 | マストイムノシステムズ AP3600 用手法 | 用手法 | 用手法 |
| 単位 | UA/mL | IUA/mL | U/mL | — | — | — | — |
| 測定結果の判定法 | クラス 0 ～ 6<br>0.35 未満 陰性、<br>0.35 以上 0.7 未満 疑陽性、<br>0.7 以上 陽性 | クラス 0 ～ 6<br>0.10 未満 陰性、<br>0.10 ～ 0.34 微弱陽性、<br>0.35 ～ 0.69 弱陽性、<br>0.70 ～ 陽性 | クラス 0 ～ 6<br>0 以上 0.35 未満 陰性、<br>0.35 以上 0.7 未満 疑陽性、<br>0.7 以上 陽性 | クラス 0 ～ 6<br>Index 値 0.27 未満 陰性、<br>0.27 以上 0.50 未満 疑陽性、<br>0.50 以上 陽性 | クラス 0 ～ 6<br>ルミカウント 0 ～ 1.39 陰性、<br>1.40 ～ 2.77 疑陽性、<br>2.78 以上 陽性 | 陰性 / 陽性 / 強陽性 | クラス 0/1（陰性）<br>クラス 2 ～ 5（陽性） |
| 測定可能項目数 | 191 項目 | 190 項目 | 60 項目 | 39 項目 | 36 項目 | 8 項目 | 3 項目 |
| 必要検体量 | 40 μL/ 項目 | 50 μL/ 項目 | 50 μL/ 項目 | 351 μL | 200 μL | 110 μL | 20 μL |
| 販売会社 | サーモフィッシャーダイアグノスティックス | シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス | 日本ケミファ | サーモフィッシャーダイアグノスティックス | 日立化成ダイアグノスティックシステムズ | サーモフィッシャーダイアグノスティックス | LSI メディエンス |
| 特徴 | 多孔質セルローススポンジ固相。<br><br>保険適用されているアレルゲンコンポーネントは 10 種類。<br><br>国内外で最も汎用されている。 | ポリエチレンビーズ固相***。<br><br>保険適用されているアレルゲンコンポーネントは 4 種類。 | 多孔質ガラスフィルター固相。<br><br>保険適用されているアレルゲンコンポーネントは 4 種類。 | 多孔質セルローススポンジ固相。<br><br>イムノキャップ特異的 IgE との高いクラス相関が報告されている。 | ポリエチレンウェル固相。<br><br>マストイムノシステムズ V は、ミックス抗原を含む 36 項目測定となっている。 | ハウスダスト系の 4 項目（ヤケヒョウダニ、イヌ皮屑、ネコ皮屑、ゴキブリ）と花粉 4 項目（スギ、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギ）が測定可能。<br><br>測定ステップは 2 ステップ。 | J1（吸入系：ヤケヒョウダニ、ネコ上皮、スギ）、J2（食物系：卵白、ミルク、小麦）の 2 種類がある。<br><br>測定ステップは 3 ステップ。 |

（文献 1 より引用改変）

異 IgE 測定法の特徴および測定域（スコア）を**表 4** に示す。

**F. 鼻粘膜抗原誘発テスト**

皮膚テスト、血清 IgE 抗体定量で、陽性と判定された抗原が必ずしも原因抗原とは限らない。皮膚テストまたは血清 IgE 抗体検査で多種類の陽性抗原がある場合には、原因抗原の確認のために本法を行う。LAR の診断や免疫療法を行う際の抗原の確定や薬物療法の効果判定にも有用である。抗原ディスクはハウスダスト、ブタクサしか市販されていないが、皮内テスト用抗原液を濾紙片に滴下して用いることができる。対照濾紙ディスクで非特異的反応が起これば、日を改めて検査しなければならない。（**表 4**）

## 疾患に特異的な検査

鼻閉のみ、または鼻閉と同時に粘性、粘膿性、膿血性鼻漏を伴う症例、特に進行性の鼻漏を訴える症例では鼻茸を 伴う慢性副鼻腔炎、良性腫瘍、悪性腫瘍、特異的肉芽腫 性鼻炎（サルコイドーシス、ウエゲナー肉芽腫症）などを念頭において鼻鏡、内視鏡を用いて鼻腔内を慎重に観察し、鼻副鼻腔 X 線撮影を行う。X 線検査で異常を認め、炎症性病変が考えられる場合には冠状断と水平断 CT を、腫瘍性病変が疑われる症例では CT、MRI で病変の進展範囲を確認した上で経鼻的に鼻腔、副鼻腔病変部位の生検を行う。

## 治療による副作用チェックのための検査

通年性アレルギー性鼻炎に対しては重症度と病型に基づいて薬物療法が長期に行われることが多い（**表 5**）。また、花粉症では重症度に応じた治療方法の選択が推奨されている（**表 6**）。小児は 20 ～ 30% の症例で慢性副鼻腔炎、さらに 30% は気管支喘息を合併するために、長期経口内服を続ける症例では薬剤による副作用と相互作用に注意する必要がある。第二世代抗ヒスタミン薬のエバステルではイトラコナゾールなどの抗真菌薬、マクロライド抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン）との併用で心電図異 常を起こす可能性があり、またプロスタグランジン D2・トロンボキサン A2 拮抗薬（ラマトロバン®）を長期に用いる際は 1 ～ 2 ヵ月に 1 回は血清 AST や ALT を測定する。またウロキナーゼ、

## 表 5　通年性アレルギー性鼻炎の治療

| 重症度 | 軽症 | 中等症 | | 重症・最重症 | |
|---|---|---|---|---|---|
| 病型 | | くしゃみ・鼻漏型 | 鼻閉型または鼻閉を主とする充全型 | くしゃみ・鼻漏型 | 鼻閉型または鼻閉を主とする充全型 |
| 治療 | ①第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬<br>②遊離抑制薬<br>③ $Th_2$ サイトカイン<br>阻害薬<br>④鼻噴霧用<br>ステロイド薬 | ①第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬<br>②遊離抑制薬<br>③鼻噴霧用<br>ステロイド薬<br>必要に応じて①または②に③を併用する。 | ①抗 LTs 薬<br>②抗 $PGD_2$・$TXA_2$ 薬<br>③ $Th_2$ サイトカイン<br>阻害薬<br>④第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬・<br>血管収縮薬配合剤<br>⑤鼻噴霧用<br>ステロイド薬<br>必要に応じて①、②、③に⑤を併用する。 | 鼻噴霧用<br>ステロイド薬<br>＋<br>第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬 | 鼻噴霧用<br>ステロイド薬<br>＋<br>抗 LTs 薬または<br>抗 $PGD_2$・$TXA_2$ 薬<br>もしくは<br>第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬・<br>血管収縮配合剤<br>オプションとして点鼻用血管収縮薬を 1 ～ 2 週間に限って用いる。 |
| | | | | 鼻閉型で鼻腔形状異常を伴う症例、保存療法に抵抗する症例では手術 | |
| | アレルゲン免疫療法 | | | | |
| | 抗原除去・回避 | | | | |

（文献 1 より引用改変）

## 表 6　重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

| 重症度 | 初期療法 | 軽症 | 中等症 | | 重症・最重症 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 病型 | | | くしゃみ・鼻漏型 | 鼻閉型または鼻閉を主とする充全型 | くしゃみ・鼻漏型 | 鼻閉型または鼻閉を主とする充全型 |
| 治療 | ①第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬<br>②遊離抑制薬<br>③抗 LTs 薬<br>④抗 $PGD_2$・<br>$TXA_2$ 薬<br>⑤ $Th_2$ サイトカイン阻害薬<br>④鼻噴霧用<br>ステロイド薬 | ①第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬<br>②遊離抑制薬<br>③抗 LTs 薬<br>④抗 $PGD_2$・<br>$TXA_2$ 薬<br>⑤ $Th_2$ サイトカイン阻害薬<br>④鼻噴霧用<br>ステロイド薬<br>①～⑥のいずれか 1 つ。<br>①から⑤のいずれかに加え、⑥を追加。 | 第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬<br>＋<br>鼻噴霧用<br>ステロイド薬 | 抗 LTs 薬または<br>抗 $PGD_2$・$TXA_2$ 薬<br>＋<br>鼻噴霧用<br>ステロイド薬<br>＋<br>第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬<br>もしくは<br>第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬・<br>血管収縮配合剤*<br>＋<br>鼻噴霧用<br>ステロイド薬 | 鼻噴霧用<br>ステロイド薬<br>＋<br>第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬 | 鼻噴霧用<br>ステロイド薬<br>＋<br>抗 LTs 薬または<br>抗 $PGD_2$・$TXA_2$ 薬<br>＋<br>第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬・<br>もしくは<br>鼻噴霧用<br>ステロイド薬<br>＋<br>第 2 世代<br>抗ヒスタミン薬・<br>血管収縮配合剤*<br>オプションとして点鼻用血管収縮薬を 2 週間程度、経口ステロイド薬を 1 週間程度用いる。 |
| | | | | | 抗 IgE 抗体** | |
| | | 点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬 | | | 点眼用抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬 | |
| | | | | | 鼻閉型で鼻腔形状異常を伴う症例では手術 | |
| | アレルゲン免疫療法 | | | | | |
| | 抗原除去・回避 | | | | | |

*: 本剤の使用は鼻閉症状の強い期間にのみの最小限の期間にとどめ、鼻閉症状の緩解が見られた場合には、速やかに抗ヒスタミン薬単独療法などへの切り替えを考慮する。
**：最適使用推進ガイドラインに則り使用する。

（文献 1 より引用改変）

ワーファリンなどの抗凝固剤の作用を増強し、出血傾向を起こすことがあるために、薬剤間相互作用のある薬剤の併用を避ける必要がある。

## 専門医への紹介：そのポイントとタイミング

2020 年の改訂版では専門医はアレルギーに関する知識に加えて鼻腔所見の適切な把握と特殊な局所処置や手術的治療に対応できることが必要となった場合が紹介のポイントと述べている。具体的には、1）鼻閉が強い場合、2）保存的治療で改善しない場合、3）免疫療法が必要な場合などが挙げられる。鼻閉が強く保存的な治療で改善しない場合は、アレルギー性鼻炎の反応の場である下鼻甲介に不可逆的な変化が認められたり、鼻茸、鼻中隔湾曲症、副鼻腔炎、腫瘍などの合併症を伴っている場合があるため、それぞれの病歴の詳細な聴取と鼻腔所見、必要に応じた画像診断が不可欠で、治療も保存的な治療あるいは外科的な治療のいずれを選択するかなど治療方針の決定に的確な判断が必要とされる。また、鼻茸等の合併症を認める場合には、手術的な治療が行われることが多く病期が進行しない段階の早めのタイミングで専門医への紹介が望ましい。

### 参考文献

1）日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 , 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会 編 . 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 . 東京 : ライフ・サイエンス ; 2020.
2）Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. World Health Organizaiton, GA(2)LEN: Allergen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma(ARIA)2008 update. Allergy 2008; 63 Suppl 86: 8-160.

# 呼吸器感染症

**要　旨**　発熱及び気道感染症状を訴えた場合には、呼吸器感染症を疑う。呼吸器感染症は、上気道感染症、下気道感染症、肺炎に大分類されるが、胸部X線で肺に陰影がある場合は基本的に肺炎と診断される。起因病原体は病態により様々であり、特に肺炎では、入院や外来あるいは患者の免疫状態などによって起因菌は大きく異なるため、患者背景に応じた検査診断が必要である。喀痰などの気道系検体のグラム染色塗抹、培養検査が基本的な検査となるが、抗原検査や遺伝子検査などの病原菌特異的検査により起因菌診断が可能な場合がある。結核などの抗酸菌感染症は、抗酸菌検査や核酸増幅法により診断される。抗酸菌塗抹陽性肺結核は、隔離病棟での入院治療が原則必要となる。

**キーワード**　上気道感染、下気道感染、肺炎、肺結核

## 病変の部位から見た呼吸器感染症

呼吸器感染症の診断および治療において重要なことは、解剖学的な感染部位を理解することである。呼吸器は、上気道（鼻腔、口腔内～喉頭まで）、下気道（喉頭～呼吸細気管支）、肺胞領域に大きく区分され、それぞれ、上気道感染症（おもに感冒症候群）、下気道感染症（急性気管・気管支炎、慢性気管支炎、細気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎）、肺炎や肺化膿症が主な感染症の病態となる（図1）。また、胸膜に炎症が波及した場合には、胸膜炎あるいは膿胸として発症する。

## 呼吸器感染症の臨床症状と身体所見

### A. 臨床症状

呼吸器感染症の症状は、気道系の症状とそれ以外の症状に大別される。発熱、倦怠感、食思不振などの一般的な感染症状に加えて、上気道症状としては、鼻閉、鼻汁、くしゃみ、咽頭痛、嗄声などが挙げられ、主にウイルス感染症を示唆する。味覚・嗅覚障害があれば、新型コロナウイルス感染症を疑う。強い咽頭痛や高熱が見られる場合には、溶連菌感染症も疑われる。咽頭痛に続く呼吸困難や喘鳴は急性喉頭蓋炎が疑われ、主にインフルエン

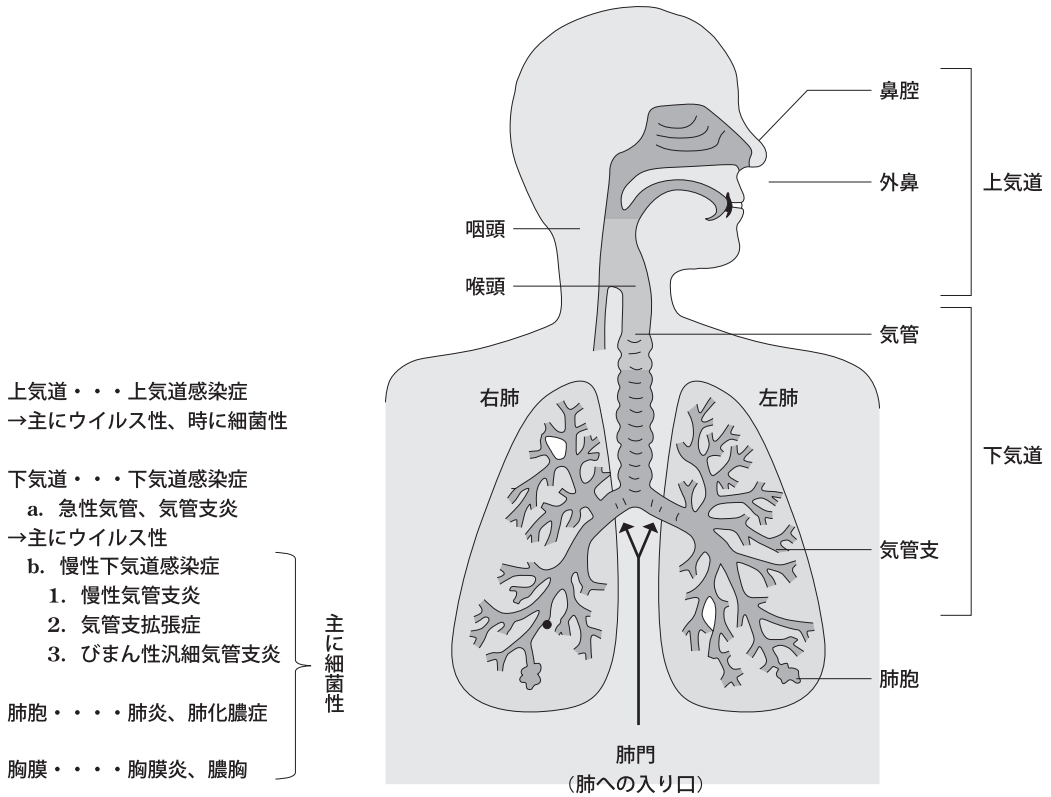



**図1　呼吸器感染症の分類**

ザ菌 B 型によって起こり、急速に進行し窒息に至ることもあるため注意が必要である。

下気道感染症状としては、咳嗽、喀痰、血痰、呼吸困難、胸痛などが挙げられる。乾性咳嗽(喀痰を伴わない咳嗽)は、マイコプラズマやクラミジアなどの非定型病原体による感染症を疑い、湿性咳嗽（喀痰を伴う咳嗽）は肺炎球菌などの一般細菌による感染を疑う。胸痛は、胸膜近傍の感染症（通常肺炎）によって起こるが、胸膜炎や膿胸を伴う場合もある。

気道系以外の症状としては、関節痛、筋肉痛（インフルエンザ、レジオネラ、等)、消化管症状（レジオネラ、インフルエンザウイルスB型､新型コロナウイルス､等)、皮疹（麻疹、水痘、等）などが挙げられる。また、環境中の病原菌との接触も発症要因となり、鳥類との接触歴（オウム病)、温泉施設の利用（レジオネラ）などの病歴聴取も重要である。また、結核患者との接触歴、糖尿病や HIV 感染者などの免疫低下患者では、結核の可能性も考慮する。一方、高齢者においては、発熱や呼吸器症状が明確でなく、全身倦怠や食思不振のみを訴えることがあり、原因が不明な場合には下気道感染症の可能性について常に考慮する必要がある。

**B. 身体所見**

身体所見としては、上気道感染では、咽頭部の発赤腫張あるいは扁桃への白苔付着などがみられる。下気道感染では、胸部聴診にて病変部に一致した湿性ラ音が典型的であるが、細気管支炎などでは乾性ラ音や呼吸音の減弱なども所見となる。また病変部位や病原体によっては呼吸音に全く異常がみられない場合もあり注意が必要である。慢性閉塞性肺疾患ではバチ指が、また低酸素があればチアノーゼも見られる。

## 呼吸器感染症の検査診断（図 2）

**A. 上気道感染が疑われる場合**

上気道炎症状が主体で、全身症状や下気道症状が軽微な場合に疑う。主に感冒症候群として診療され、起因病原体はほとんどがウイルスであり特異的治療薬も少なく、対症療法のみで自然治癒することが多く、検査診断についてもその適応は限定される。症状が強い場合や、下気道感染との鑑別が必要となる場合のみ、スクリーニング的な検査（血算、生化学［肝機能、腎機能、電解質］、CRP、尿検査）や胸部 X 線検査の他、特異的病原体が疑われる場合には、インフルエンザウイルス、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス（hMPV)、アデノウイルス、新型コロナウイルス、溶連菌などの迅速診断キットを用いて病原体診断を行う（第 3 章「インフルエンザなどの感冒関連疾患」「新型コロナウイルス感染症」も参照)。

**B. 下気道感染、肺炎が疑われる場合**

**1. 下気道感染の診断**

全身症状が強い場合や下気道感染症状が主体の場合に疑う。下気道感染症はその病態によって起因菌が異なるため、病態の把握をはじめに行う必要がある（表 1)。臨床症状や診察所見より下気道感染や肺炎の可能性を疑う場合には、まず胸部画像診断（胸部単純 X 線、CT）を行い、陰影の有無を確認する。陰影が無い、あるいは気道系の病変を疑う所見があれば下気道感染を疑う。基本的な検査として、血算、生化学、CRP、尿検査、血液ガス（経皮酸素分圧）などとともに、病原体特異的検査を行う。感染伝播が問題となる病原体（インフルエンザウイルス、RS ウイルス、hMPV、アデノウイルス、新型コロナウイルス)については､迅速診断可能な簡易キットがあるため、特に入院治療する場合には実施しておくことが望ましい。下気道感染と診断あるいは疑われる場合には、咳止めなどの対症療法と必要に応じて抗菌薬、抗インフルエンザ薬の投与などを行う。

**2. 肺炎の診断（基本的検査）（図 3）**

画像診断にて、肺に浸潤影がある場合には、肺炎を疑う。肺炎では、起因菌診断と特異的治療を行う必要があり、まずは喀痰（一般細菌、真菌、抗酸菌）の塗抹培養

**表 1　下気道感染症～肺炎の主要起因病原体**

| | 急性気管支炎 | 慢性気管支炎<br>気管支拡張症 | 市中肺炎 | 医療・介護関連肺炎 | 院内肺炎（人工呼吸器関連肺炎） | 免疫不全者の肺炎（細胞性免疫不全） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 一般細菌 | 百日咳 | インフルエンザ菌<br>緑膿菌<br>肺炎球菌<br>モラキセラ<br>クレブシエラ<br>黄色ブドウ球菌 | 肺炎球菌<br>インフルエンザ菌<br>結核 | 肺炎球菌<br>黄色ブドウ球菌（MRSA）<br>緑膿菌<br>クレブシエラ<br>嫌気性菌<br>結核 | 黄色ブドウ球菌（MRSA）<br>緑膿菌<br>腸内細菌科（クレブシエラ、等） | アクチノミセス<br>ノカルジア<br>結核 |
| 非定型病原体 | インフルエンザウイルス、RS ウイルス、hMPV、アデノウイルス、新型コロナウイルス、マイコプラズマ、肺炎クラミジア | まれ | マイコプラズマ、オウム病クラミジア、レジオネラ、クリプトコッカス、RS ウイルス、hMPV、新型コロナウイルス | レジオネラ | まれ | アスペルギルス<br>ニューモシスティス<br>サイトメガロウイルス（CMV） |

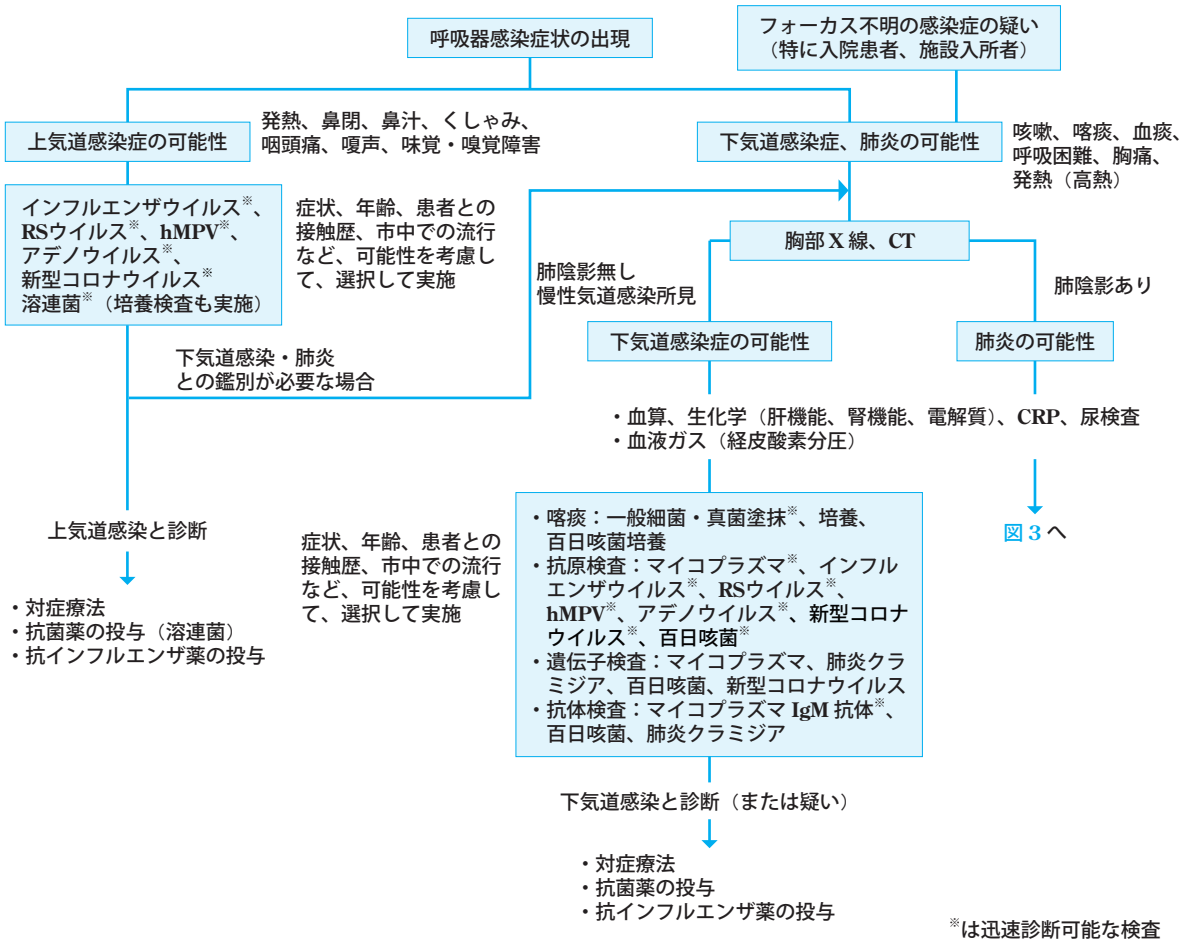



**図2　呼吸器感染症の検査診断**

検査を3日連続実施する。特に初回は必ず抗菌薬投与前に実施する。また血液培養検査も好気・嫌気の2セットを行う。

### 3. 結核などの抗酸菌感染症の診断

肺に陰影がある場合には、年齢や基礎疾患にかかわらず、常に肺結核の可能性を考える必要がある。このため、喀痰の抗酸菌塗抹検査は当日中に必ず確認する。抗酸菌塗抹陽性の場合には、結核などの抗酸菌感染症の可能性が高いため、直ちに核酸増幅検査を行い、菌の同定を行う。結核菌であれば、隔離あるいは転院の上、抗結核治療を直ちに開始する。*M. avium* complex 陽性であれば、隔離の必要はなく、特異的治療の必要性について専門医に相談する。陰性の場合には、塗抹検査の偽陽性か核酸増幅法で検出できない非結核性抗酸菌の可能性がある。この場合、塗抹検査の再検により、どちらの可能性が高いかの判定を行う。

抗酸菌塗抹検査が陰性の場合には、感染伝播の可能性の高い結核症は否定的であるが、高齢者や空洞形成や散布陰影など画像上肺結核が疑われる場合などでは、核酸増幅検査の実施を考慮する。喀痰が出ない場合には、早朝胃液中の抗酸菌検査も有用である。また、インターフェロンγ遊離試験（interferon-gamma release assay; IGRA）は主に潜在性結核感染症の診断目的で用いられるが、活動性結核の診断にも有用である[1]。

### 4. 肺炎の診断（抗酸菌感染症以外）

喀痰の一般細菌・抗酸菌検査以外の起因菌診断は、症状、年齢、基礎疾患などから可能性の高い病原体について実施する。特に市中肺炎では非定型病原体の関与の可能性が高く、マイコプラズマやクラミジア、新型コロナウイルス[2]、重症肺炎であればレジオネラなどの迅速検査の実施を考慮する。また免疫不全者（移植後やステロイド、免疫抑制薬投与中などの細胞性免疫不全状態）では、上記に加えて、真菌（アスペルギルス、クリプトコッカス、ニューモシスティス、β-D- グルカン）、サイトメガロウイルス（CMV）antigenemia などの検査も考慮する。またニューモシスティスは肺胞洗浄液の細胞診による検出がスタンダードであるが、喀痰からの PCR 法は同等の検出感度を有する（保険適応外）。新型コロナウイルスも含む呼吸器感染症病原体の多項目同時検出が可能な遺伝子検査（マイクロアレイ法）も開発され、保険収載されている（第3章「新型コロナウイルス感染症」も参照）。

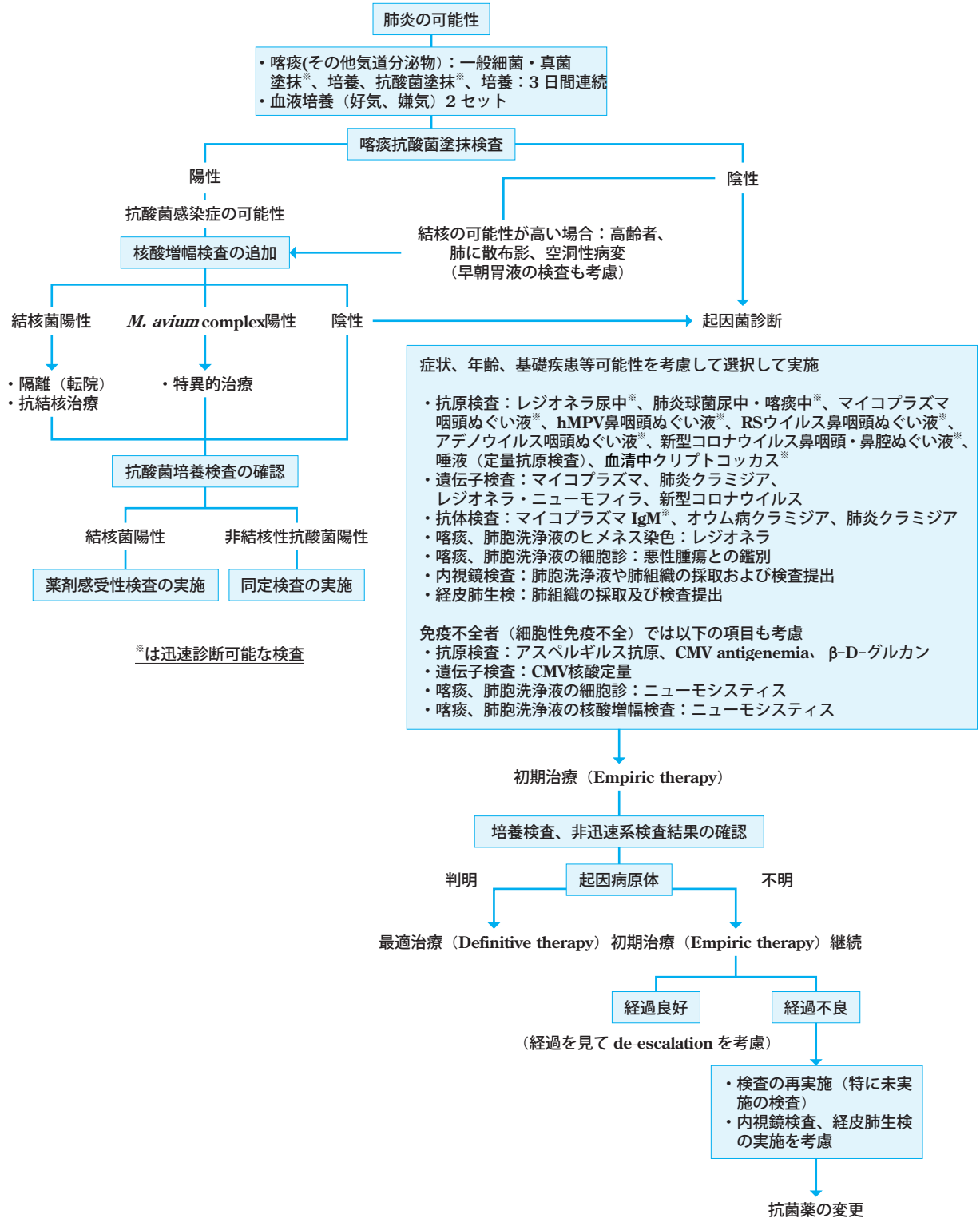



**図 3　肺炎の検査診断**

### 5. 肺炎の初期治療（Empiric therapy）と最適治療（Definitive therapy）

喀痰のグラム染色や抗原検査キットなどにより起因菌がほぼ確定できた場合には特異的治療を行うが、通常は推定起因菌や重症度に応じた初期治療（Empiric therapy）を開始する。初期治療は成人肺炎診療ガイドライン 2017 [3]、JAID/JSC 感染症治療ガイド ― 呼吸器感染症 [4] などを参考とする。市中肺炎において、細菌性肺炎と非定型肺炎（特にマイコプラズマ肺炎）の鑑別に用いる項目と鑑別基準が提唱されており、参考とされたい（**表 2**）[3]。

治療開始後は、培養検査や迅速診断以外の検査項目の結果に基づき、起因菌が判明した場合には最適治療（Definitive therapy）を行う。起因菌が判明しない場

合には、経過が良好であれば初期治療を継続し、可能ならばより狭いスペクトラムの抗菌薬に変更する（de-escalation）。呼吸器学会のガイドラインでは、院内肺炎または医療・介護関連肺炎では、重症度が高くない、かつ耐性菌リスクがない場合には、escalation 治療（比較的狭域抗菌薬から開始し、効果が不十分な場合に広域抗菌薬に変更する）が推奨されている（図 4）[3]。また経過が不良の場合には、現在投与している抗菌薬が有効でない病原体の可能性があり、検査項目の見直しや、より侵襲的な検査（内視鏡検査、経皮肺生検など）も考慮する。

## 外来治療か入院治療かの判断

上気道あるいは下気道感染症では通常外来治療を行うが、急性喉頭蓋炎など重篤な病態が疑われる場合や重症例（呼吸不全や他の臓器障害を伴う場合など）には入院治療とする。

**表 2　細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別に用いる項目と鑑別診断**

| |
|---|
| ① 年齢 60 歳未満 |
| ② 基礎疾患がない、あるいは、軽微 |
| ③ 頑固な咳がある |
| ④ 胸部聴診上所見が乏しい |
| ⑤ 痰がない、あるいは、グラム染色等で原因菌が証明されない |
| ⑥ 末梢血白血球数が 10,000/mm³ 未満である |
| 6 項目中 4 項目以上合致した場合：非定型肺炎疑い |
| 6 項目中 3 項目以下の合致：細菌性肺炎疑い |

文献 2）より、一部改変

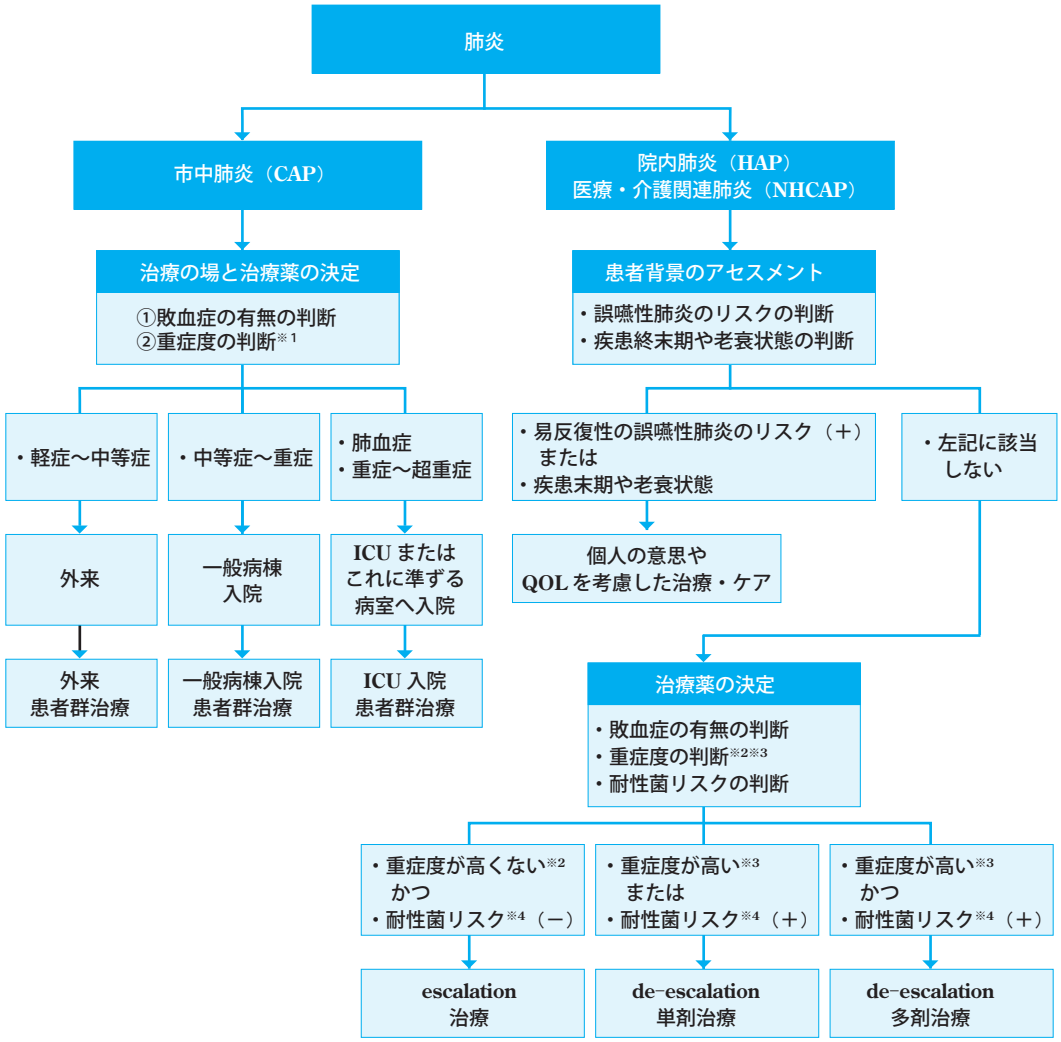



**図 4　成人肺炎診療のフローチャート** [3]

日本呼吸器学会：成人市中肺炎診療ガイドライン、2017 より

※ 1：市中肺炎の重症度判定：市中肺炎では A-DROP により重症度を判定する
※ 2：敗血症の状態ではなく、医療・介護関連肺炎では A-DROP で中等症以下、院内肺炎では I-ROAD で軽症。
※ 3：敗血症の状態、または、院内肺炎で I-ROAD で中等症以上、医療・介護関連肺炎では A-DROP で重症以上。
※ 4：耐性菌リスクあり：①過去 90 日以内の経静脈的抗菌薬の使用歴、②過去 90 日以内に 2 日以上の入院歴、③免疫抑制状態、④活動性の低下、のうち 2 項目を満たす。
なお敗血症の定義として Sepsis-3[5] を用いる。

**表 3　結核症の入退院基準**

| |
|---|
| **1.　入院基準** |
| 肺結核、気管・気管支結核、喉頭結核、咽頭結核の患者で、次の (1) または (2) の状態にある患者 |
| (1) 喀痰塗抹検査が「陽性」の場合 |
| (2) 喀痰塗抹検査の結果が「陰性」だが、喀痰以外の検体 (胃液や気管支鏡検体) の塗抹検査で「陽性」と判明した患者、または喀痰を含めた上記いずれかの検体の培養または核酸増幅法 (PCR など) の検査で「陽性」と判明した患者のうち、次の ① または ② に該当する場合 |
| ① 感染のおそれがあると判断される者<br>(例：激しい咳などの呼吸器症状がある者) |
| ② 外来治療では規則的な治療が確保できず早晩大量排菌、または多剤耐性結核に至るおそれが大きいと判断される者<br>(例：不規則治療や治療中断により再発した患者、外来治療中に排菌量の増加がみられた患者) |
| **2.　退院基準** |
| ①〜③ のすべてを満たした場合に、退院させることができる |
| ① 2 週間以上の標準化学療法が実施され、咳、発熱などの症状が消失 |
| ② 2 週間以上の標準化学療法を実施したあとの異なった日の喀痰検査 (塗抹または培養) の結果が連続して 3 回陰性 |
| ③ 患者が「治療の継続および感染拡大防止の重要性」を理解し、退院後の治療の継続 (患者ごとの服薬支援計画に基づく地域 DOTS の実施) および他者への感染防止が可能と判断 |

市中肺炎では、日本呼吸器学会のガイドラインに記載されている重症度分類を参考とする。これは A-DROP システムと呼ばれ、年齢（Age)、腎機能、脱水（Dehydration)、呼吸状態（Respiration)、意識状態（Orientation)、血圧（Pressure）の頭文字をとったものである (図 5)。それぞれ重症度の基準が設けられており、0 項目であれば軽症であり外来治療とする。1 または 2 項目では中等症として外来または入院治療、3 項目以上では重症として入院加療を行う。さらに規定された重症度に基づき、推奨される初期治療薬が定められている。

一方院内肺炎は、すでに入院している状態での発症となるが、同様に I-ROAD システムと呼ばれる重症度

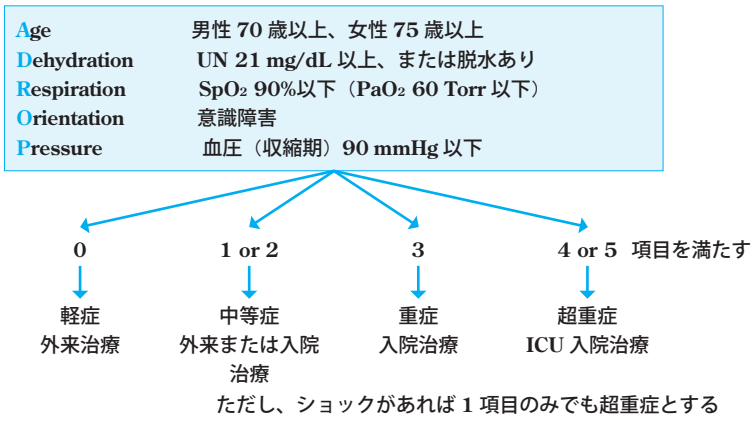



**図 5　市中肺炎の重症度分類（A-DROP システム）**
日本呼吸器学会：成人市中肺炎診療ガイドライン、2017 より

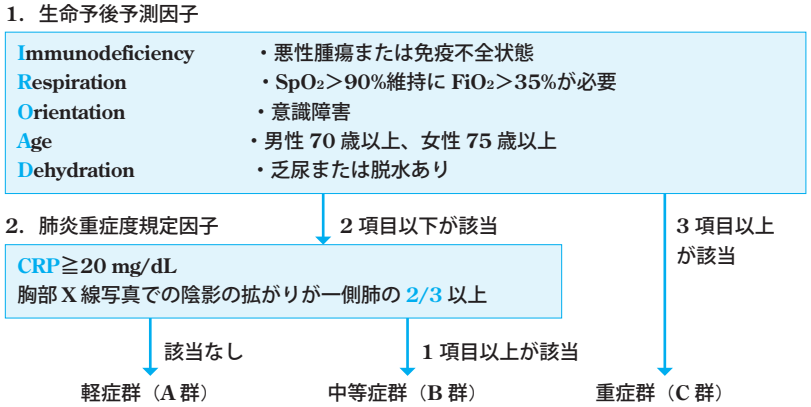



**図 6　院内肺炎の重症度分類（I-ROAD システム）**
日本呼吸器学会：成人市中肺炎診療ガイドライン、2017 より

分類が用いられている。4 項目が市中肺炎と同じ項目であり、免疫低下（Immunodeficiency）が血圧の代わりに加えられている（図 6）。さらに、肺炎の重症度として CRP と肺炎の拡がりぐあいが項目として加えられ、重症度が規定され、推奨される初期治療薬が定められている。

結核では、喀痰抗酸菌塗抹陽性あるいは感染伝播のリスクが高い状況であれば、隔離病棟への入院が必要となる。結核症の入退院基準を表 3 に示す[6]。一方呼吸器検体以外（リンパ節、骨など）の検体では、感染伝播のリスクが低く、必ずしも隔離病棟への入院は必要ない。

## 退院時およびフォローアップに必要な検査

起因菌診断がなされた場合には、治療経過中気道系検体の再検は基本的には必要ない。ただし、症状の増悪が見られた場合では、再検する。病原体マーカーは病原菌診断目的で使用し、原則経過フォローには用いない。白血球数や炎症反応（CRP）は、治療経過を見る上で有用であるが、これらのみを指標とせず、胸部 X 線所見や全身状態など総合的判断のもと治療期間を決定する。一方、プロカルシトニンを急性呼吸器感染症の抗菌薬治療のガイドとして用いることにより抗菌薬治療期間の短縮、副作用の低減、予後の改善が期待できるとの報告がある[7]。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

上気道炎や軽微な下気道炎以外の、呼吸器感染症や結核症は呼 吸器内科専門医にコンサルテーションする。また、咽頭痛に続く呼吸困難や喘鳴は急性喉頭蓋炎を疑い、耳鼻咽喉科にコンサルテーションする。

## 保険診療上の注意

多項目遺伝子検査（マイクロアレイ法）では、対象患者（重症呼吸器感染症）や施設基準（感染症診療や臨床検査を専ら担当する常勤医師の配属）が決められている。

### 参考文献


1) 日本結核病学会予防委員会 . インターフェロン γ 遊離試験使用指針、結核 2014; 89: 717–25.
2) 国立感染症研究所 , 他 . 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針第 4 版 . 2021 年 6 月 4 日
3) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会．成人肺炎診療ガイドライン 2017.
4) 日本感染症学会・日本化学療法学会 . JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 VII 呼吸器感染症 . 東京 : ライフサイエンス出版 ; 2019.
5) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock（Sepsis-3）. JAMA. 2016; 315（8）: 801–10.
6) 日本結核病学会編 . IV 結核患者の管理 . 結核診療ガイドライン 2015. 改訂第 3 版 . 南江堂 .
7) Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. Lancet Infect Dis 2018; 18（1）: 95–107.

# インフルエンザなどの感冒関連疾患

**要　旨**

**かぜ症候群は、上気道の急性感染症の総称で、くしゃみ・鼻汁・鼻閉・咽頭痛・咳・痰などがみられ、発熱・頭痛・全身倦怠感を伴うこともある。一般的には約 1 週間程度の経過で自然治癒する病態である。しかし、抗菌薬治療が必要な下気道感染症や耳鼻咽喉科領域感染症も同様の症状を呈することがあるほか、かぜ症候群の合併症・続発症としてこれらが生じることもあり、適切な除外診断が重要となる。**

**かぜ症候群の多くは、対症療法が中心となるが、インフルエンザウイルスや A 群レンサ球菌による場合は有効な抗微生物薬が存在する。また、これらの病原体やアデノウイルス、新生児・小児における RS ウイルスなどは感染対策上重要な病原微生物であり、適切な検査診断が必要となる。迅速診断検査は、短時間で結果が得られ、外来でも実施可能であるなど、初期対応の決定に有用である。ただし、適切な検体採取が重要となるほか、それぞれの感度・特異度など検査特性を十分に理解した上で、結果を解釈する必要がある。**

**（新型コロナウイルス感染症については第 3 章「新型コロナウイルス感染症」を参照）。**

**キーワード**　かぜ症候群、インフルエンザ、迅速診断検査

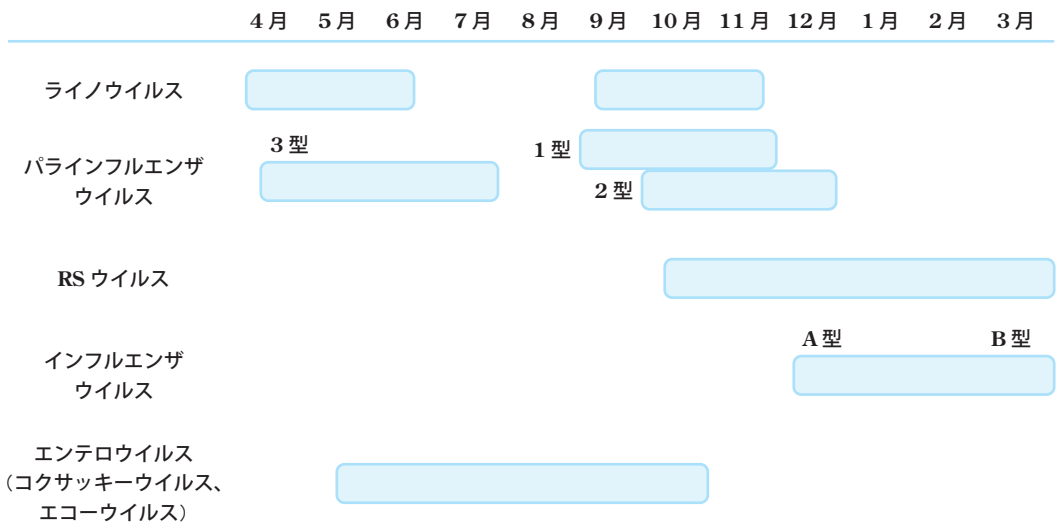
## 臨床症状

かぜ症候群とは、鼻腔から喉頭までの上気道の急性呼吸器感染症の総称で、くしゃみ・鼻汁・鼻閉・咽頭痛・咳・痰などが症状としてみられ、発熱・頭痛・全身倦怠感を伴うこともある。一般的には、約 1 週間程度の経過で自然治癒する。

かぜ症候群の原因微生物としては、ライノウイルス、コロナウイルス、RS ウイルスなど、ウイルスが大部分を占める[1)～3)]。ライノウイルスは春と秋、エンテロウイルスは夏、RS ウイルスやインフルエンザウイルス、コロナウイルスは冬に多いなど、季節性が見られる（図 1）[1)]。インフルエンザウイルスは、かぜ症候群の原因ウイルスの中では強い全身症状を伴うことが多く、合併症も引き起こしやすい。アデノウイルスは、年間を通じて見られるが、その 1 つの病型である咽頭結膜熱は夏期に多く見られる。

一般細菌では、A 群レンサ球菌が主体となるが、マイコプラズマやクラミドフィラが関与することもある。

また、EB ウイルスやサイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、さらには HIV 感染症の急性期、ウイルス肝炎の初期なども同様の症状を呈しうることに注意が必要である。




文献 1 より一部改変

**図 1　かぜ症候群の原因ウイルスの流行パターン**

## 確定診断に要する検査（図 2）

### A. 他疾患の除外・鑑別

かぜ症候群は、その多くがウイルスを主体とし自然治癒する病態であるが、髄膜炎や菌血症などの重篤な感染症や、抗菌薬治療が必要な下気道感染症、耳鼻咽喉科領域感染症でも同様の症状が見られることがある。また、かぜ症候群の合併症・続発症として、これらの感染症が生じることもあり、適切な除外・鑑別が重要となる。診断の基本は、詳細な医療面接による臨床症状および患者背景の把握と、丁寧な身体所見の確認となる。この中で問題となる症状・所見を認めた場合には、血液検査や病態に応じた検査および画像診断、必要に応じて専門医による診察を検討する（第 2 章「咳・痰・血痰」、第 3 章「呼吸器感染症」、「新型コロナウイルス感染症」も参照）。

### B. 病原微生物確定のための検査

かぜ症候群の多くは、対症療法が治療の中心となるが、インフルエンザウイルスや A 群レンサ球菌などでは、それぞれに有効な抗微生物薬があるため、検査による病原診断が重要となる。また、これらの病原体やアデノウイルス、新生児・小児における RS ウイルスなどは、周囲への感染性および及ぼす影響から感染対策を行う上での重要な病原体である[4]。さらに、アデノウイルスによる咽頭結膜熱やインフルエンザは、学校保健安全法で第 2 種感染症に指定されており、適切な検査診断が必要となる（表 1）。

#### 1. 迅速診断検査（表 2）

迅速診断検査は、短時間で結果が得られ、外来でも実施可能であるなど、初期治療選択および感染対策法の決定に有用である。しかし、他検査と同様に偽陽性・偽陰

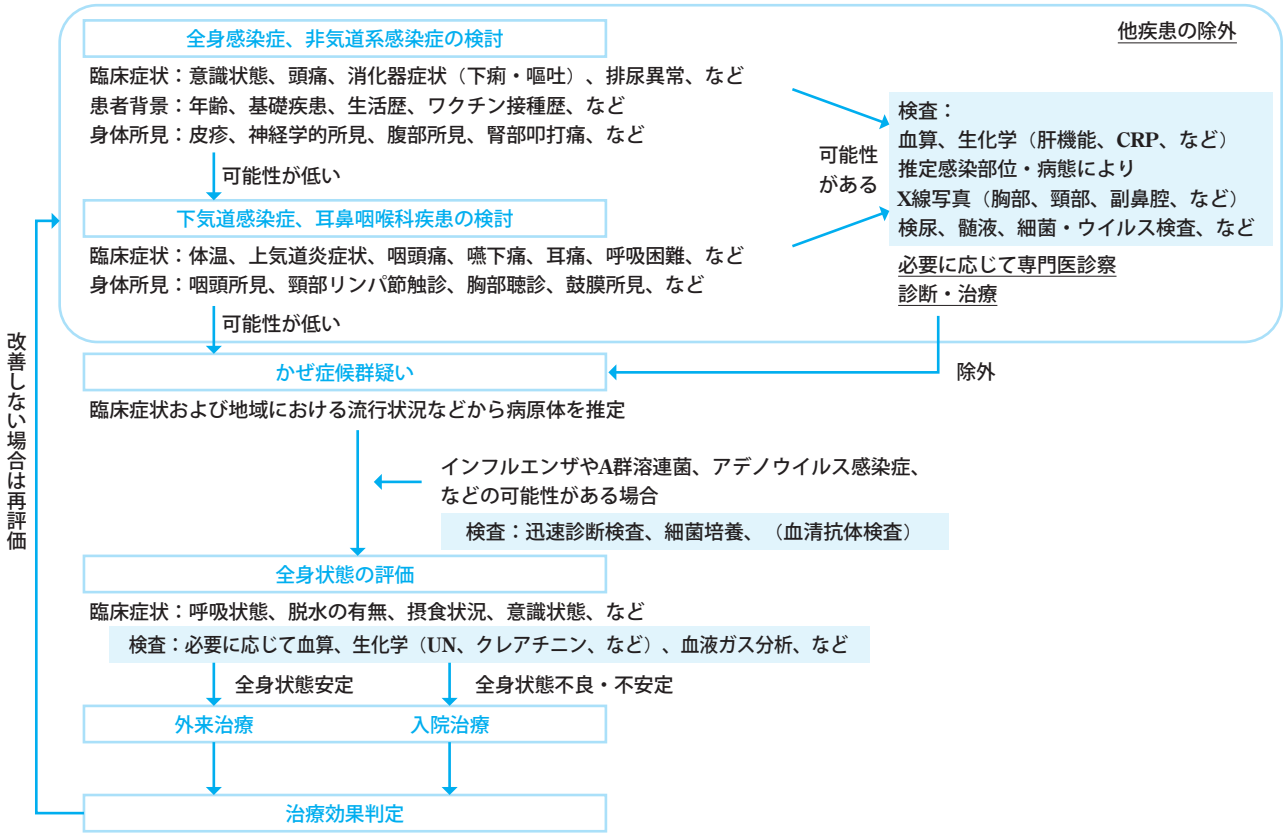



図 2　かぜ症候群の診療フローチャート

表 1　学校保健安全法に定める学校感染症

| | |
|---|---|
| 第一種感染症 | エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、痘瘡、南米出血熱、ペスト、マールブルグ熱、ラッサ熱、急性灰白髄炎、ジフテリア、重症急性呼吸器症候群（病原体がベータコロナウイルス属 SARS コロナウイルスであるものに限る）、中東呼吸器症候群（病原体がベータコロナウイルス属 MERS コロナウイルスであるものに限る）、特定鳥インフルエンザ（感染症法に規定する特定鳥インフルエンザをいう）、新型インフルエンザ等感染症、指定感染症及び新感染症 |
| 第二種感染症 | インフルエンザ（特定鳥インフルエンザを除く）、百日咳、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、水痘、咽頭結膜熱、結核、髄膜炎菌性髄膜炎 |
| 第三種感染症 | コレラ、細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフス、パラチフス、流行性角結膜炎、急性出血性結膜炎その他の感染症 |

表 2　かぜ症候群の原因病原体に対する迅速抗原検査（新型コロナウイルスを除く）

| | 対象病原体 | 主な使用検体 * | 保険診療上の注意 |
|---|---|---|---|
| かぜ症候群、上気道炎、咽頭炎、気管支炎 | インフルエンザウイルス | 鼻咽頭ぬぐい液<br>鼻腔吸引液<br>咽頭ぬぐい液<br>鼻かみ液 | |
| | RS ウイルス | 鼻咽頭ぬぐい液<br>鼻腔吸引液 | ①入院患者、② 1 歳未満の乳児、③パリビズマブ製剤の適用となる患者にのみ保険適用 |
| | ヒトメタニューモウイルス | 鼻咽頭ぬぐい液<br>鼻腔吸引液<br>鼻腔ぬぐい液<br>咽頭ぬぐい液 | 画像的に肺炎が強く疑われる 6 歳未満の患者にのみ保険適用 |
| | アデノウイルス | 咽頭ぬぐい液<br>鼻腔ぬぐい液<br>鼻腔吸引液 | |
| | A 群 β 溶連菌 | 咽頭ぬぐい液 | 細菌培養同定検査とは同時算定できない |
| | マイコプラズマ | 咽頭ぬぐい液 | マイコプラズマ抗体検査とは同時算定できない |
| | 百日咳 | 鼻咽頭ぬぐい液 | 関連学会が定めるガイドライン ** の百日咳診断基準における臨床診断例の定義を満たす患者に対して、イムノクロマト法により測定した場合に算定できる |

* 検査キットにより異なる可能性があり、必ず使用するキットの添付文書を確認すること
** 日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」、日本小児呼吸器学会「小児の咳嗽診療ガイドライン」、日本呼吸器学会「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン」などが該当する

表 3　かぜ症候群の原因病原体に対する遺伝子検査（新型コロナウイルスを除く）

| 対象病原体 | 検体 | 保険診療上の注意 |
|---|---|---|
| インフルエンザウイルス | 鼻腔ぬぐい液<br>咽頭ぬぐい液 | インフルエンザ感染が疑われる重症患者のみが対象となり、診療報酬明細書の摘要欄に当該検査が必要な理由の記載が必要 |
| マイコプラズマ・ニューモニエ | 咽頭ぬぐい液<br>鼻咽頭ぬぐい液<br>喀痰 | |
| 百日咳菌 | 後鼻腔ぬぐい液 | 関連学会が定めるガイドライン * の百日咳診断基準における臨床診断例の定義を満たす患者に対して、LAMP 法により測定した場合に算定できる |
| （多項目同時検出マイクロアレイ）<br>インフルエンザウイルス、コロナウイル ス、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、アデノウイルス、RS ウイル ス、ヒトライノウイルス / エンテロウイルス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミジ ア・ニューモニエ、百日咳菌 | 鼻咽頭ぬぐい | 施設基準に適合している保険医療機関のみ算定できる |

* 日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」、日本小児呼吸器学会「小児咳嗽診療ガイドライン」、日本呼吸器 学会「咳嗽に関するガイドライン」などが該当する

性が見られる。事前にそれぞれの検査キットの感度・特異度を確認するとともに、結果を解釈する際にも注意が必要である。インフルエンザ診断においても、各種ガイドラインにおいて、検査感度の問題から、臨床的に検査前確率の高い症例では、結果が陰性であっても否定できない[2)5)]。また、一般に鼻咽頭ぬぐい液より咽頭ぬぐい液の方が低感度であるなど、検体採取法によって感度が左右されるほか、感染防御や採取場所を含めた適切な検体採取が重要である（図 3）。

**2. 細菌培養**

細菌培養は、下気道感染症など他疾患を疑った場合のほか、A 群レンサ球菌による咽頭炎を疑う際などに抗菌薬開始前に実施される。しかし、結果を得るまでに時間を要するため初期治療選択には利用できないほか、保険診療上も A 群レンサ球菌の迅速抗原検査とは同時算定できない。また、咽頭にはもともと多くの細菌が存在しているため、分離菌が必ず病原微生物とは限らないことに留意する必要がある。

**3. 抗体検査**

急性期と回復期に採取した血清（ペア血清）で 4 倍以上の抗体価上昇を認めた確定診断できる。しかし、診断が確定するのが回復期となるため、疫学的な意義はあるものの、治療選択など臨床的な有用性は低い。

**4. ウイルス分離**

ウイルスを分離し直接証明することは、病原診断の基本と言える。しかし、一般的な病院検査室では実施困難

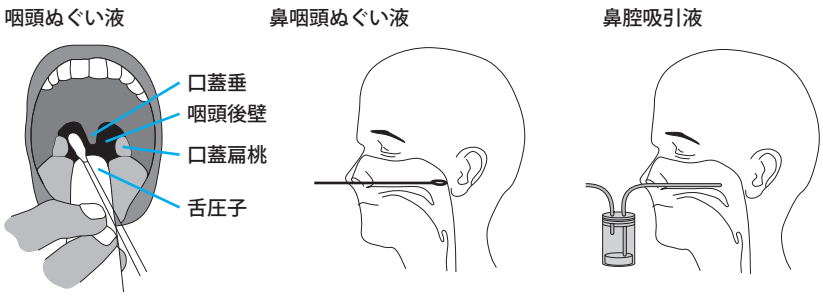



**図 3　検体採取法**

であるほか、保険も適用されない。公衆衛生的な目的・意義がある場合には、保健所など行政との連携も重要となる。

**5. 遺伝子検査**

遺伝子検査は、培養困難な細菌やウイルスの検出において有用であり、公衆衛生的な役割を担う衛生研究所などでは、種々の病原体の検出や型別に用いられている。また、一般診療においても、結核菌のほか、かぜ症候群および類縁疾患の原因となりうるマイコプラズマや百日咳、インフルエンザウイルスでは核酸検出が保険適用となっている。さらにはマイクロアレイ法により複数の病原体が検出可能な多項目検査も登場している。ただし、対象患者や算定可能施設が制限されていることに留意する必要がある（表 3）。

## 入院治療か外来治療かの判断

かぜ症候群のほとんどは軽症例であり、外来治療が基本となるが、高齢者や基礎疾患を持つ症例では、時に呼吸状態や全身状態の悪化を認めることがある。よって、呼吸状態や脱水の有無、摂食状況などを医療面接および身体所見から十分に把握するとともに、必要に応じて血液検査や血液ガス分析を行い評価する（図 2）。

## フォローアップに必要な検査

かぜ症候群は、基本的に数日で改善し、1 ～ 2 週間で治癒する病態である。症状が進行性に悪化する場合や 2 週間以上が遷延する場合には、合併症や 2 次感染、他疾患の可能性を考慮すべきである。非感染性病態を含めて、あらためて下気道感染症など他疾患の鑑別を慎重に行う必要がある（図 2）。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

鑑別を進める中で、中枢神経系感染症や下気道感染症など他疾患と診断した場合、またその存在を強く疑った場合などには、必要に応じてそれぞれの専門医に相談を行う（図 2）。また、咽頭炎に続発しうる扁桃周囲膿瘍や感染性血栓性内頚静脈炎（Lemierre 症候群）など深頸部感染症も専門医による対処が必要なほか、急性喉頭蓋炎では緊急対応を要する。

一方、同一施設・地域での集団発生などは、保健所など行政機関との情報共有および連携を検討する必要がある。

## 参考文献


1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017. 日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会 , 東京 : 協和企画 , 2016.
2) JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. VII 呼吸器感染症 . 日本感染症学会・日本化学療法学会 , 東京 : ライフサイエンス出版 , 2019.
3) 抗微生物薬適正使用の手引き　第二版 . 厚生労働省健康局結核感染症課 , 2019. https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf
4) Siegel JD, et al. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. Am J Infect Control 2007; 35 (Suppl 2): S65-S164.
5) Uyeki TM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. Clin Infect Dis 2019; 68: 895-902.

# 新型コロナウイルス感染症

**要　旨**

**2019 年に初めて報告された新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症である COVID-19 は、世界中で最大の脅威である。診断には PCR 法をはじめとする核酸増幅法を原理とする病原体核酸検査による SARS-CoV-2 の検出がゴールドスタンダードであるが、多彩な検査方法が登場し、種々の検体が用いられるため、それぞれの特徴と限界を理解する。また、抗原検査の有効な活用も有用である。抗体検査は疫学調査やワクチンによる免疫能の評価に用いることができる可能性がある。病原性や感染力に影響しうる変異株については、行政や一部の医療機関・研究機関で定点的に調査されており、今後も継続的な注視が必要である。ワクチンの登場と普及によって COVID-19 感染は徐々に制御されつつあるが、制圧まではまだ時間を要すため、今後も引き続き検査に精通し、最新の情報をアップデートし続けたい。**

**キーワード**　新型コロナウイルス感染症、COVID-19、SARS-CoV-2

## 疑うべき臨床症状

病原体に暴露されてから発症までの潜伏期間は 14 日以内であり、中央値は 5 日前後である。無症状のまま経過するものは 30% 前後と推定されている。有症状者は発熱、呼吸器症状（咳嗽、咽頭痛）、頭痛、倦怠感などの臨床症状がみられることが多く、また、嗅覚・味覚障害の頻度が高いことが特徴的である。一方、消化器症状（下痢や嘔吐など）は比較的少ないと考えられる。

感染経路は飛沫感染が主体であり、有症状者が感染伝播の主体であると考えられているが、無症状病原体保有者からの感染リスクもある。そのため、接触歴があり、感染のリスクがあると考えられる場合には、無症状ではあっても必要に応じて検査を行う。

## 確定診断に要する検査（フローチャート）

COVID-19 の確定診断は SARS-CoV-2 の検出である。有症状者と濃厚接触者によって、また、病原体核酸検査（PCR 法や LAMP 法など）が実施できるかどうかによって、検査のフローチャートをわけて考える [1]。

有症状者（図 1）に対しては、病原体核酸検査または抗原検査を行う。現状では唾液検体は発症 9 日目までしか用いることができず、抗原定性検査に供することができないことに注意する。検査結果が陽性であった場合は確定診断として扱うが、流行状況等から、極めて検査前確率が低いと推測される状態での陽性結果については、別手法や取り直し検体を用いた再検査を行うことを考慮する。また、初回の検査で陰性であった場合も、症状が持続・増悪する場合には再検査を行い、早期治療・感染対策へ繋げるよう意識する。

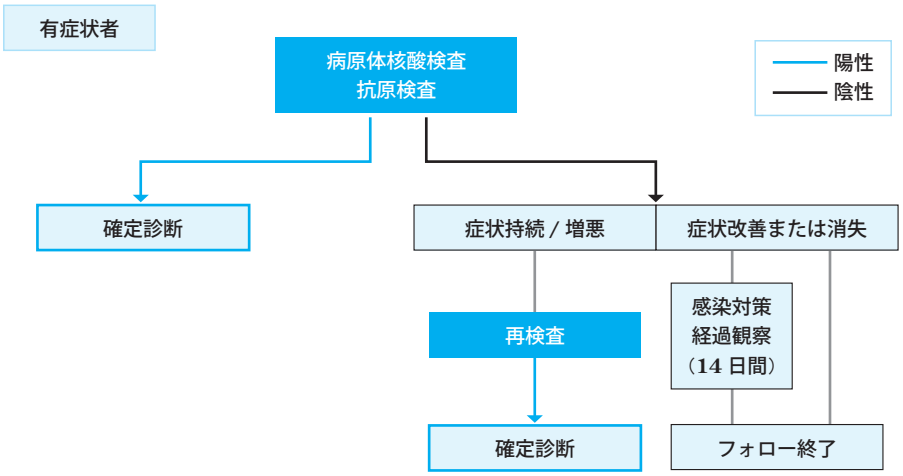



**図 1　有症状者に対する検査のフローチャート**
**新型コロナウイルス感染症 領域別感染予防策（厚生労働科学研究事業）より 一部改変**

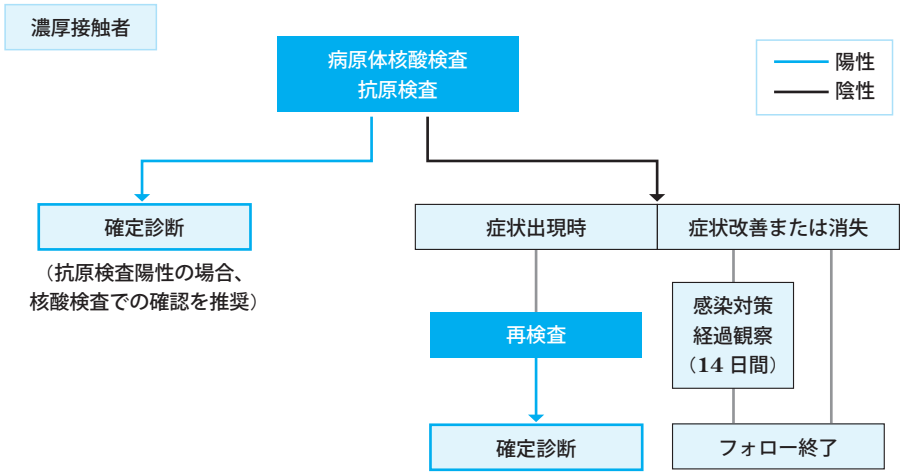



**図 2　濃厚接触者に対する検査のフローチャート**
**新型コロナウイルス感染症 領域別感染予防策（厚生労働科学研究事業）より 一部改変**

濃厚接触者（図 2）に対しても同様に病原体核酸検査または抗原検査を行うが、検査前確率が低い集団において検査結果が陽性であった場合には、別手法や取り直し検体を用いた再検査を行う。特に、抗原検査が陽性であった場合には、PCR 検査等での確認が望ましい。接触後初回の検査が陰性であった場合も、感染対策および健康管理を必ず継続し、必要に応じて 7 日後および 14 日後に再検査を行う。

## 入院治療か外来治療かの判断

発症から 1 週間程度で感染者の約 80% は回復するが、約 15% で酸素投与が必要となり、約 5% では発症から 10 日目以降に集中治療室で治療が必要となる [2]。

そのため、重症化のリスク因子（表 1）[2] を有する患者や酸素投与や点滴治療が必要な患者、または経口摂取が困難な患者等が入院治療の対象となる。

**表 1　COVID-19 重症化のリスク因子**

| 重症化のリスク因子 |
|---|
| 65 歳以上の高齢者 |
| 悪性腫瘍 |
| 慢性閉塞性肺疾患（COPD） |
| 慢性腎臓病 |
| 2 型糖尿病 |
| 高血圧症 |
| 脂質異常症 |
| 肥満（BMI 30 以上） |
| 喫煙 |
| 固形臓器移植後の免疫不全 |
| 妊娠後期 |

新型コロナウイルス感染症 診療の手引きより
一部改変

## 疾患によって特徴的な検査

### A. 病原体検査

COVID-19 の克服のためには臨床検査の一層の充実が極めて重要であり、我が国を含めた世界中から多くの検査が開発され、用いられている。

#### 1. 検査法

病原体核酸検査は、検体前処理、核酸抽出・精製、PCR 反応からなる qRT-PCR 法がゴールドスタンダードとして用いられる。このうち、核酸抽出（簡易抽出）と PCR 反応を 1 チューブで行う簡易抽出法に用いる試薬が、国内の複数の会社で開発され、販売されている。これにより、用手操作がより単純化され、コンタミネーションのリスクを減らすことができる。また、LAMP 法は専用の機器が必要であるが、より小型であり、短時間で結果が得られる。これらの検査法は、qRT-PCR 法と比較し、ほぼ遜色ないと考えられている。これまで既に臨床で用いられてきた全自動遺伝子検査機器に関しても、SARS-CoV-2 を検出対象に含む試薬が開発、販売されており、新たな機器も開発されている。これらの中には精度の検証が不十分なものもみられるため、臨床検体を用いたデータを参考にし、十分に検討した上で用いるよう心がける。

抗原検査は、イムノクロマトグラフィー法による定性検査と、化学発光酵素免疫測定法による定量検査がある。定性検査は大型の検査機器を必要としないため、安価かつ簡易に行うことができる。ただし、飛沫を生成しうる操作に関しては感染対策に十分配慮して行う必要がある。定量検査は専用の検査機器が必要であるものの、多数の検体を短時間に処理することが可能である。また、検出感度も定性検査より高く、簡易抽出法による核酸検査とほぼ同等と考えられている [3]。抗原検査はときに偽

陽性がみられることがあるため、必要に応じて核酸検査での確認を行う。

核酸検査と抗原検査の比較を**表 2** に示す。

**1. 検体**

感染初期は鼻咽頭拭い液検体を用いて行う検査が主流であり、現在も広く用いられているが、唾液検体は鼻咽頭拭い液と比較し同等の感度であることが報告され、多くの場面で用いられるようになってきている。唾液検体は自己採取が可能であり、医療資源の節約にもつながることから、有用な検体種である。また、鼻腔拭い液も自己採取可能な検体として用いることができ、鼻咽頭拭い液と比較して若干検出感度が劣るものの、十分に臨床利用可能な検体種である。

ウイルス量と重症度には相関関係があると考えられている。しかしながら、COVID-19 ウイルス量は検体の状態による影響を大きく受けることなどから、臨床上、ウイルス量の多寡や増減をもって重症度を推定することは困難であると考えられる。

**B. 血液検査**

**1. 重症化マーカー**

いくつかの血液検査所見が重症化マーカーとして挙げられる（**表 3**）。IL-6 は抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブの有用性が示唆されていることから、その測定が保険適用とされている。また、IFN-λ3 が重症化予測マーカーとして有用である可能性があると報告され、保険適用とされている。

**2. 抗体検査**

SARS-CoV-2 に対する抗体は、感染後 10 ～ 14 日後頃に上昇がみられる。そのため、抗体検査の結果のみをもって感染の急性期の診断に用いることはできず、臨床において抗体検査が有用となりうる状況は限定的である。抗体検査が用いられる場面としては、疫学調査目的やワクチンによる抗体誘導を評価する目的などが考えられる。特に、基礎疾患がある場合や免疫抑制治療中の場合には抗体の上昇が不十分であるケースが報告されているため、抗体価測定によりワクチンの効果を推定できる可能性がある。

なお、現在、日本国内で体外診断用医薬品として承認を得た抗体検査はないことに留意する。

**【SARS-CoV-2 変異株検査】**

SARS-CoV-2 の遺伝子配列に変異を生じ、アミノ酸変異が生じたものを「変異株」と呼ぶ。特に、スパイクタンパク領域のレセプター結合ドメインに変異が生じたものは、感染性が増す可能性や、宿主からの免疫逃避に影響する可能性が示唆されている。変異株が報告され始めた当初は従来株と異なる感染対策が要求されていたが、変異株への置き換わりが進み、変異株が一般化したことにより、特別な対応は不要とされるようになった。また、治療面においても、変異株と従来株で異ならない。そのため、現状では、診療目的として変異株に対する臨床検査をリアルタイムに行い、臨床側に報告する意義は大きくないものと考えられる。実際には、行政レベルにおいて疫学調査目的として行われる、または、研究機関で研究目的として行われているものに限られる。

ただし、今後、将来的に出現が予期される新たな変異株に対して、日常的に変異株検査を行う必要性が生じる可能性がある。感染対策や診療に影響を及ぼす可能性がある未知の変異株の出現に備え、新たな変異株をすみやかに検出できる体制を準備しておくことが望まれる [4]。

**表 2　核酸検査と抗原検査の比較**

| | 核酸検査 | | 抗原検査 | |
|---|---|---|---|---|
| | PCR 法 | LAMP 法 | 定性 | 定量 |
| 検体 | 鼻咽頭拭い液<br>鼻腔拭い液<br>唾液 | | 鼻咽頭拭い液<br>鼻腔拭い液 | 鼻咽頭拭い液<br>鼻腔拭い液<br>唾液 |
| 検出対象 | RNA | | ヌクレオカプシド蛋白 | |
| 感度 | 高い | | 遺伝子検査に劣る | |
| 所要時間 | 3～4 時間 | 2～3 時間 | 30～60 分 | |
| 特徴 | 感度・特異度ともに高いが、機器や人手が必要 | 感度は PCR に劣るが、より簡便かつ短時間 | 簡便<br>偽陽性に注意 | |

**表 3　COVID-19 重症化マーカー（血液検査）**

| 上昇 | 低下 |
|---|---|
| 白血球数、D ダイマー、CRP、LD、フェリチン、クレアチニン、トロポニン、KL-6、IFN-λ3、IL-6、IP-10*、CXCL9* | リンパ球数<br>TARC（CCL17） |

* 保険適用外　　新型コロナウイルス感染症 診療の手引きより改変

## 治療後の経過観察

退院基準を満たして退院したCOVID-19患者に対しては、PCR検査等による陰性確認は必要とされない。特に核酸検査は感度が高いため、感染後長期間にわたって陽性が持続する例が報告されているが、核酸検査が陽性であることと感染性があることは一致しない。退院基準を満たして退院または退所した患者に対して、追加での病原体検査の陰性化を要求しないよう注意が必要である。

また、COVID-19から回復後の患者の多くに、何らかの症状の遷延があると報告されている。遷延する症状の中には身体的な症状のほか、精神的な症状（不安障害やうつ症状）がみられることもある。社会全体の理解と支えが必要な重要な課題である。

## 保険診療上の注意

病原体検査に用いることができる検体の基準は、最新の研究結果に基づいて適宜改定される。最新版の新型コロナウイルス感染症 病原体検査の指針を参照し、用いる。

### 参考文献


1）厚生労働科学研究事業．新型コロナウイルス感染症 領域別感染予防策．各種検査の使い方．
2）厚生労働省．新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第5.1版．2021年7月5日．
3）厚生労働省．新型コロナウイルス感染症 病原体検査の指針 第4版．2021年6月4日．
4）日本臨床検査医学会　新型コロナウイルスに関するアドホック委員会．新型コロナウイルス変異株検査に対する考え方．2021年5月27日．

# 気管支喘息

**要　旨**　**気管支喘息は、発作性に繰り返す咳・喘鳴・呼吸困難などの症状、可逆性気流制限・気道過敏性亢進などの生理学的異常、好酸球などの炎症細胞浸潤をともなう慢性気道炎症を特徴とする疾患である。発作に伴う喘息死、長期罹患による気道構造の変化（リモデリング）と非可逆性の気流制限をきたしうるため、適切な診断と吸入副腎皮質ステロイド薬を中心とした薬剤による長期管理が重要である。診断は、1）典型的な症状、2）呼吸機能異常（気道可逆性陽性あるいは気道過敏性亢進）、3）好酸球性気道炎症の存在（喀痰好酸球比率や呼気一酸化窒素濃度の上昇）、が揃えば、さほど困難ではない。一方で、標準治療に反応不良な難治例、喫煙にともなう慢性閉塞性肺疾患の合併例などでは診断が困難となり、専門医にコンサルテーションすべきである。フォローアップ検査では、ピークフローメーターによる自己管理が喘息発作の予防に有効である。**

**キーワード**　**気道可逆性、気道過敏性、呼気 NO、好酸球、IgE**

## 疑うべき臨床症状

気管支喘息（以下、喘息）の臨床症状は発作性の咳、喘鳴、呼吸困難であり、副交感神経系の亢進している夜間・早朝に出現しやすい。また、ハウスダスト・チリダニなどのアレルゲン曝露、呼吸器感染症（主にウイルス）、運動、気象、薬物などで発作が誘発される。

上記の臨床症状は、可逆性気流制限や気道過敏性亢進といった喘息特有の生理学的異常に伴って生じるが、喘息の本態は好酸球、リンパ球、マスト細胞などの炎症細胞浸潤を主体とする慢性気道炎症であり、臨床症状のない非発作時でも気道炎症が残存している。吸入副腎皮質ステロイド薬（以下、吸入ステロイド薬）を中心とする気道炎症を標的とした標準治療の普及によって、喘息患者のコントロールや QOL が著しく改善するとともに喘息死も着実に減少してきたことからも裏付けられている。

## 確定診断に要する検査

喘息の診断の目安を**表 1**[1]、診断と検査のフローチャートを**図 1** に示した。

まず詳細な問診によって、咳、喘鳴、呼吸困難などの症状とその出現時間帯や誘発因子（アレルゲン曝露、気道感染症、運動、薬物など）を確認する。さらに、既往歴（特に乳幼児期の喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー）、喘息の家族歴、喫煙歴、環境因子（公害地域への居住、ペット飼育の有無など）、薬剤服用歴（アンギオテンシン転換酵素阻害剤など）などを聴取する。身体所見では、胸部聴診にて連続性ラ音（呼吸時に笛声音〔ピー〕、いびき音〔ブー〕）を聴取すれば典型的である。安静呼吸で聴取できない場合も、強制呼出や深呼気をさせるとラ音を聴取できる場合がある。

最初に行うべき検査としては、末梢血液検査（白血球分画を含む）、血清総 IgE 濃度、アレルゲン特異的 IgE あるいは皮膚テスト（プリックテスト）、胸部 X 線、呼吸機能検査がある。検査対象となるアレルゲンは、一般的にチリダニ、ペット（ネコ等）、真菌（アスペルギルス、アルテルナリア等）、昆虫（ゴキブリ、ガ等）であるが、環境、職業等によって適宜追加する。喘息患者が経過中に新規アレルゲンに感作されることは少ないが、高用量吸入ステロイド薬を使用している患者ではアスペルギルスに新規感作されうるため、数年に 1 回はチェックしておいた方が良い。多種のアレルゲン特異的 IgE を同時に測定する検査（View アレルギー 39®、MAST36®）はいずれも半定量検査であり、個別アレルゲン特異的 IgE 測定とは報告単位、判定基準が異なる。

**表 1　喘息診断の目安（文献 1 より引用）**

1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさ、咳の反復
2. 可逆性の気流制限
3. 気道過敏性の亢進
4. 気道炎症の存在
5. アトピー素因
6. 他疾患の除外

1、2、3、6 は診断に重要である。4 が好酸球性の場合は診断的価値が高い。5 は喘息の診断を支持する。

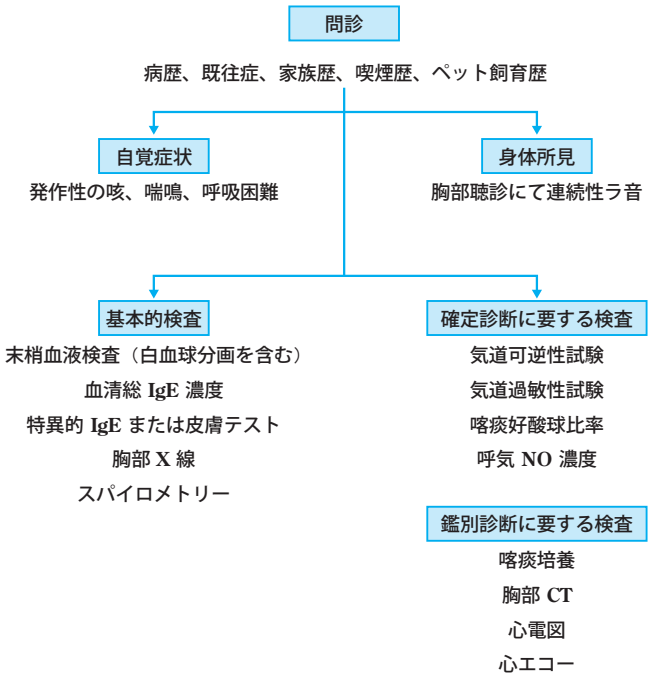



**図 1　喘息診断の手順**

呼吸機能検査のうち、スパイロメトリーは喘息の診断、重症度・コントロール状態判定、他の呼吸器疾患、特に慢性閉塞性肺疾患（COPD）との鑑別のために不可欠である。1 秒率が 70% 未満であれば気流制限ありと判定する。広域周波オシレーション法は、スパイロメトリーのような患者努力を要さないが、喘息の診療における臨床的意義はまだ不明確である。

気道可逆性検査は、短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬の吸入 15 ～ 20 分後に 1 秒量を再測する。可逆性ありと判定する基準として、1 秒量が 200 mL 以上かつ前値の 12 % 以上増加、が用いられる。非発作時の喘息患者ではこれらの呼吸機能は必ずしも異常値を示すとは限らない。治療や自然経過による気流制限の変動を証明するため携帯可能なピークフローメーターにより朝夕の最大呼気流量（ピークフロー：PEFR、peak flow rate）を連日測定する。20% 以上の日内（週内）変動があれば変動する気流制限があり喘息を示唆する。$\beta_2$ 刺激薬吸入後も 1 秒率が 70 % 未満である場合は気道リモデリングが起こっている慢性喘息、COPD、あるいは喘息と COPD のオーバーラップ（Asthma-COPD overlap：ACO）との鑑別が必要になる（**図 2**）[2]。

気流制限が軽度で気道可逆性が認められない場合には、気道過敏性の亢進、つまり健常者では反応しない程度の刺激によって気道収縮反応が起きることを証明できれば診断に有用である。メタコリン塩化物（プロボコリン ®/ ケンブラン ®）の希釈列をつくり、低濃度から段階的に吸入させる。アセチルコリン、ヒスタミンを使うことも可能である。1 秒量を 20% 低下させる濃度（PC20）あるいは累積量（PD20）によって気道過敏性が定量的に評価される。日本アレルギー学会標準法では PC20 が 16 mg/mL 以上で正常、4 ～ 16 mg/mL で境界域、4 mg/mL 未満で気道過敏性亢進ありと判定する。アストグラフ法では呼吸抵抗が上昇し始める累積薬剤量（Dmin）を指標とし、Unit で示す（1 Unit は 1 mg/mL のメタコリンを 1 分間吸入した時の薬物量）。Dmin が 10 Unit 未満で気道過敏性亢進あり、と判断することが多い。気道過敏性試験は気流制限を誘発する負荷試験であるため、患者からの事前同意が必要であり、かつ検査前の 1 秒量が予測値の 60% 以上であることが望ましい。

気道炎症の評価法として、呼気一酸化窒素濃度（FeNO）測定と喀痰好酸球比率測定がある。FeNO 濃度は非侵襲的に測定でき、かつ測定結果が迅速に得られる利点がある。日本人健常人と喘息患者でのカットオフ値は 22 ppb であるが、喫煙・アレルギー性鼻炎などの影響を受ける[3]。NO は TH2 サイトカイン IL-4、IL-13 により気管支上皮から産生される。そのため抗 IL-4 受容体 α 鎖抗体薬の反応性を予測するのに用いられる。喀痰中の好酸球比率は好酸球性気道炎症を評価するためのゴールドスタンダードであるが、時間と手間がかかること、保険適応になっていないことが欠点である。自然痰あるいは高張食塩水吸入による誘発喀痰を用い、喀痰炎症細胞中の好酸球比率が 2 あるいは 3% 以上であれば有意に増加していると判定する。

喘息と鑑別すべき疾患を**表 2** に示す[1]。発作性の喘鳴

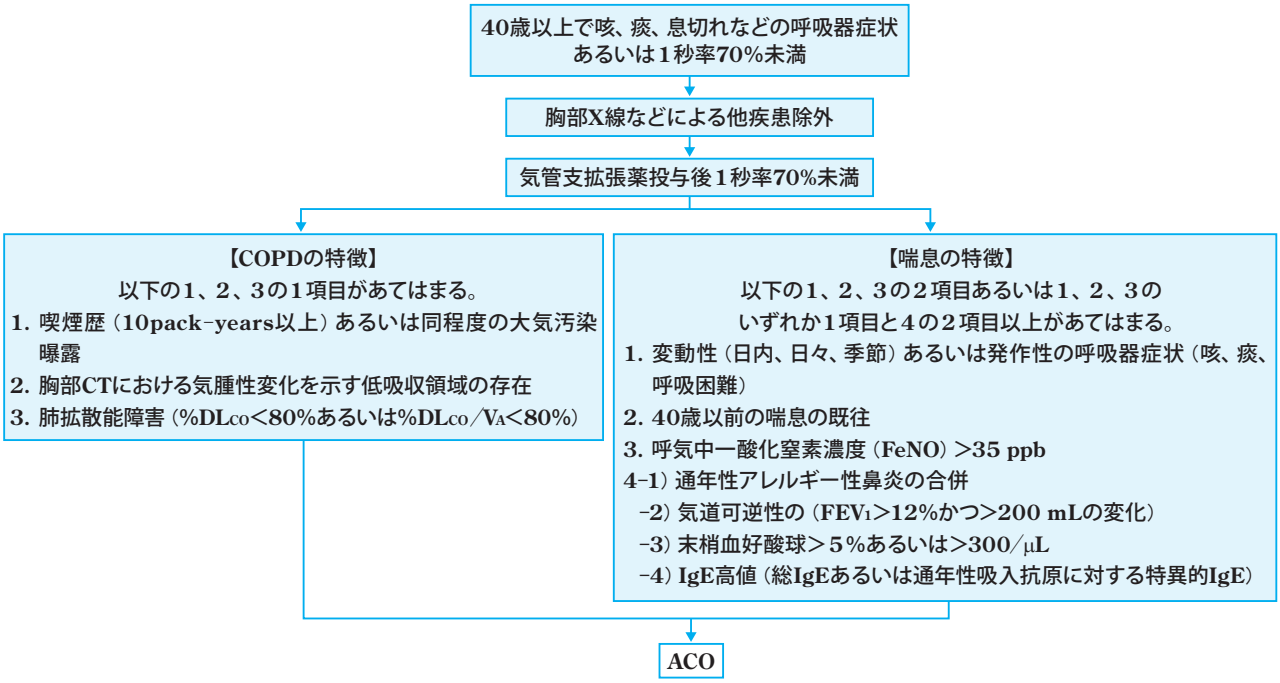



**図2　喘息 -COPD オーバーラップの診断（文献 2 より引用）**

ACO の診断手順

【第 1 段階】40 歳以上で呼吸器症状あるいは呼吸機能検査で 1 秒率 70%未満を指摘され受診した場合には、識別を要する疾患（びまん性汎細気管支炎、先天性副鼻腔気管支症候群、閉塞性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、リンパ脈管筋腫症、うっ血性心不全、間質性肺疾患、肺癌）を否定したうえで気管支拡張薬投与後の 1 秒率を測定する。

【第 2 段階】COPD の特徴および喘息の特徴について問診（咳・痰・呼吸困難などの呼吸器症状は、喘息は変動性（日内、日々、季節性）あるいは発作性、COPD は慢性・持続性）および検査する。

【第 3 段階】ACO の診断は、COPD の特徴の 1 項目＋喘息の特徴の 1、2、3 の 2 項目あるいは 1、2、3 のいずれか 1 項目と 4 の 2 項目以上。COPD の特徴のみあてはまる場合は COPD、喘息の特徴のみがあてはまる場合は喘息（リモデリングのある）と診断する。

**表2　喘息と鑑別すべき他疾患（文献 1 より引用）**

1. 上気道疾患：喉頭炎、喉頭蓋炎、声門機能不全
2. 中枢気道疾患：気管内腫瘍、気道異物、気管軟化症、気管支結核、サルコイドーシス、再発性多発軟骨炎
3. 気管支～肺胞領域の疾患：COPD、びまん性汎細気管支炎、肺線維症、過敏性肺炎
4. 循環器疾患：うっ血性心不全、肺血栓塞栓症
5. 薬剤：アンジオテンシン変換酵素阻害薬などによる咳
6. その他の原因：自然気胸、迷走神経刺激症状、過換気症候群、心因性咳嗽

など喘息が疑われる経過・臨床所見を示しても一度は胸部 X 線での評価を行い、他疾患を除外するべきである。吸入ステロイド薬を含む標準治療で改善に乏しい場合は胸部 CT などさらに精査が必要である。

以上、喘息は病歴・臨床症状から喘息を疑い、その他の疾患を除外し、呼吸機能検査による可逆性気流閉塞あるいは気道過敏性亢進の確認、気道炎症マーカーによる気道炎症の評価、などにより総合的に診断される。気管支拡張薬や吸入ステロイド薬の投与により症状が改善するかなども重要な判断基準となる。

## 入院治療か外来治療かの判断

喘息発作をおこしている場合には、**表 3** を参考に発作強度の判定を行い、さらに生命を脅かすような大発作の既往や経口ステロイド薬投与中など喘息死のリスクを評価した上で入院が必要かを判断する（**表 4**）[1]。パルスオキシメーターによる $SpO_2$ の評価は必須であるが、低酸素血症が疑われる場合は動脈血液ガス分析も併せて行い、$PaCO_2$ も評価すべきである。喘息発作は死に至る可能性がある病態であり、現在軽症であっても悪化してきているのであれば慎重に経過を観察する。

## 疾患によって特徴的な検査

喘息に特徴的な検査として、先に挙げた気道可逆性試験、気道過敏性試験、FeNO 測定、喀痰好酸球検査等があるが、いずれも単独で喘息と診断するには不十分である。

表 3　喘息症状・発作強度の分類（成人）（文献 1 より引用）

| 発作強度 [1] | 呼吸困難 | 動　作 | 検査値 [3] | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | % PEF | $SpO_2$ | $PaO_2$ | $PaCO_2$ |
| 喘鳴／胸苦しい | 急ぐと苦しい・動くと苦しい | ほぼ普通 | 80%以上 | 96%以上 | 正常 | 45 mmHg 未満 |
| 軽度（小発作） | 苦しいが横になれる | やや困難 | | | | |
| 中等度（中発作） | 苦しくて横になれない | かなり困難<br>かろうじて歩ける | 60〜80% | 91〜95% | 60 mmHg 超 | 45 mmHg 未満 |
| 高度（大発作） | 苦しくて動けない | 歩行不能<br>会話困難 | 60%未満 | 90%以下 | 60 mmHg 以下 | 45 mmHg 以上 |
| 重篤 [2] | 呼吸減弱<br>チアノーゼ<br>呼吸停止 | 会話不能<br>体動不能<br>錯乱、意識障害、失禁 | 測定不能 | 90%以下 | 60 mmHg 以下 | 45 mmHg 以上 |

表 4　入院治療の適応（文献 1 より引用）

- 中等度発作で 2〜4 時間の治療で反応不十分あるいは 1〜2 時間の治療で反応がない。
- 高度発作で 1 時間以内に治療に反応がない。
- 入院を必要とした重症喘息発作の既往がある。
- 長時間（数日間〜1 週間）にわたり増悪症状が持続している。
- 肺炎、無気肺、気胸などの合併症がある。
- 精神障害が認められる場合や意思疎通が不十分と認められる。
- 交通などの問題で医療機関を受診することが困難と認められる。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

日中ならびに夜間の喘息症状の頻度、発作治療薬の使用頻度、副腎皮質ステロイド薬の全身投与が必要な増悪の有無などの臨床的指標に加え、1 秒量や PEFR 値の日内（週内）変動も併せて評価し、喘息のコントロール状態がコントロール良好、不十分、不良のいずれであるかを判定する（表 5）[1]。コントロール不十分あるいは不良であれば治療のステップアップを考慮する必要があり、コントロール良好な状態が 3 〜 6 ヵ月間維持できればステップダウンを考慮してよい。

FeNO はコントロール状態の指標にはならないが、吸入ステロイド薬を使用しているにもかかわらず高値が遷延する場合は治療に対するアドヒアランスが低下している可能性がある。

## 治療による副作用チェックのための検査

喘息標準治療の主体となる吸入薬で全身性副作用が生じることは稀であるが、テオフィリン徐放製剤、アミノフィリン注射薬を使用する場合は血中濃度をモニタリングする。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

高用量の吸入ステロイド薬と吸入長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬を併用、あるいは経口ステロイド薬を使用しないと、A）症状が頻回に出現する、B）ステロイド薬の全身投与が必要な増悪を年 2 回以上きたす、C）一秒量が予測値の 80％未満である、のいずれかを来す場合は重症喘息とされる。このような患者では喘息の診断、コントロール不良となっている要因、特に服薬アドヒアランスと吸入手技、増悪因子や合併疾患の管理についてのチェックが必要であり、それでも改善に乏しい場合は早めに専門医にコンサルテーションすべきである（図 3）[1]。

重症喘息症例については、抗 IgE 抗体、抗インターロイキン 5（IL-5）抗体、抗 IL-5 受容体 α 鎖抗体、抗 IL-4 受容体 α 鎖抗体等の抗体医薬の使用、気管支鏡を用いた気管支熱形成術も考慮される。これらの治療を行う際に事前にチェックが必要な検査として、抗 IgE 抗体では通年性吸入アレルゲン特異的 IgE 陽性と血清総 IgE 値、抗 IL-5 抗体・抗 IL-5 受容体 α 鎖抗体では末梢血好酸球数、抗 IL-4 受容体 α 鎖抗体では末梢血好酸球増多および FeNO がある。

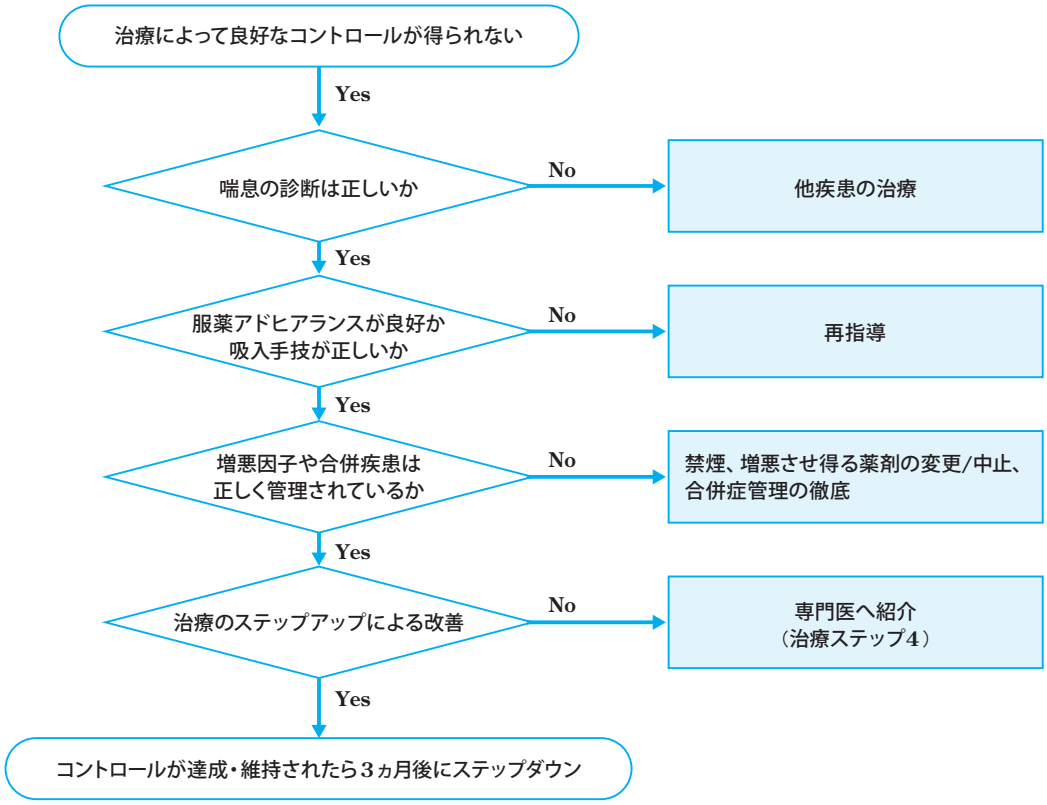
## 保険診療上の注意

呼吸機能検査において、フローボリューム曲線 100 点、広域周波オシレーション法 135 点、呼気ガス分析（呼気 NO 検査等）100 点、および月 1 回に限り呼吸機能検査判読料 140 点を算定できる。1 ヵ月間に 2 回以上呼吸機能検査を行った場合は、90/100 に減算される。気道可逆性試験、気道過敏性試験についてはフローボリューム曲線 2 回分の算定のみが可能である。ピークフローメーター、喘息日記を外来患者に提供し、計画的な治療管理を行った場合には月 1 回、喘息治療管理料 1（25 点、初回は 75 点）が算定できる。ただし、ピークフローメー

**表 5　コントロール状態の評価（文献 1 より引用）**

| | コントロール良好（すべての項目が該当） | コントロール不十分（いずれかの項目が該当） | コントロール不良 |
|---|---|---|---|
| 喘息症状（日中および夜間） | なし | 週 1 回以上 | コントロール不十分の項目が 3 つ以上当てはまる |
| 発作治療薬の使用 | なし | 週 1 回以上 | |
| 運動を含む活動制限 | なし | あり | |
| 呼吸機能（$FEV_1$ および PEF） | 正常範囲内 | 予測値あるいは自己最高値の 80%未満 | |
| PEF の日（週）内変動 | 20%未満 | 20%以上 | |
| 増悪 | なし | 年に 1 回以上 | 月に 1 回以上* |

*増悪が月に 1 回以上あれば他の項目が該当しなくてもコントロール不良と評価する




＊：治療ステップ 3 以上の治療にもかかわらずコントロール不良の場合は専門医への紹介が推奨される。

**図 3　コントロール不良時の対応（文献 1 より引用）**

ターは医療機関が無償で提供する必要がある。1 年間に 3 回以上緊急受診をした重度の成人喘息患者に対して、日常の服薬方法、急性増悪時における対応方法を文書により指導し、週 1 回以上ピークフローメーターに加え 1 秒量等を測定し管理した場合に、重度喘息患者治療管理加算として、1 月目 2,525 点、2 月目以降 6 月目まで 1,975 点が算定できる。

特異的 IgE 検査（1 項目 110 点）は、特異抗原の種類ごとに所定点数を算出する。ただし、患者から 1 回に採取した血液を用いて検査を行った場合は、1,430 点を限度として算定する。テオフィリン血中濃度測定は、特定薬剤治療管理料として月 1 回に限り 470 点を請求できる。ただし、4 ヵ月目以降の測定は 235 点に減算される。

## 参考文献

1）一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会 監修 . 喘息予防・管理ガイドライン 2018. 東京 : 協和企画 ; 2018.
2）一般社団法人日本呼吸器学会 喘息と COPD のオーバーラップ 診断と治療の手引き 2018 作成委員会 編集 . 喘息と COPD のオーバーラップ 診断と治療の手引き 2018. 東京 : メディカルレビュー社 ; 2017.
3）一般社団法人日本呼吸器学会肺生理専門委員会／呼気一酸化窒素（NO）測定ハンドブック作成委員会 編集 . 呼気一酸化窒素（NO）測定ハンドブック . 東京 : メディカルレビュー社 ; 2018.

# 慢性閉塞性肺疾患（COPD）

**要　旨**　**慢性閉塞性肺疾患（COPD：chronic obstructive pulmonary disease）は、タバコ煙などの有害物質の長期曝露により気道および肺に慢性炎症を生じ、それが呼吸器系の構築変化と呼吸機能の経時的低下をもたらす。炎症は肺局所にとどまらず全身性の炎症を引き起こし、体重減少や筋力低下、心・血管疾患、骨粗鬆症など種々の併存症の一因となる可能性が指摘されている。また近年、肺の成長障害が COPD の発症に関与することが報告され、炎症が関与しない機序として注目されている。COPD の早期発見や治療、予後予測のため、ガイドライン[1]を活用した患者スクリーニングや適切な薬物治療、また禁煙指導など原因物質曝露の遮断が重要であるとともに、臨床的に有用なバイオマーカーの研究、開発が強く望まれる。**

**キーワード**　**喫煙、質問票、呼吸機能検査、併存症、全身炎症**

## はじめに

COPD は日本呼吸器学会のガイドラインによれば「タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することなどにより生ずる肺疾患であり、呼吸機能検査で気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変がさまざまな割合で複合的に関与し起こる。臨床的には徐々に進行する労作時の呼吸困難や慢性の咳、痰を示すが、これらの症状に乏しいこともある。」と定義されている。また COPD の国際的研究機関である GOLD（The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）によれば、それらに加えて「予防かつ治療可能な疾患であること」「増悪および併存疾患が、患者の全体的重症度に関連していること」が強調されている。

2005 年の厚生労働省の患者調査によれば、COPD 患者数は約 21 万人と本邦では COPD 患者は少ないと考えられていた。しかし呼吸機能検査を用いた 2000 年の大規模疫学調査（NICE study）では、40 歳以上の日本人において全体の 10.9% で気流閉塞が認められ、少なく見積もっても 8.6%（約 530 万人）に COPD の可能性があることが判明した。注目すべきは、この中のわずか 10% しか診断されておらず、推定される患者のわずか 5% しか治療を受けていないと考えられる点である。潜在性の COPD 患者をいかに早期診断するかが大きな課題と考えられている。現在、日本呼吸器学会から作成されている COPD 診断と治療のためのガイドライン第 5 版での診断基準は以下の如くである。

- ➢長期の喫煙歴などの曝露因子があること。
- ➢気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーで $FEV_1/FVC$ が 70% 未満であること。
- ➢他の気流閉塞を来たしうる疾患を除外すること。

他の気流閉塞をきたしうる疾患として、気管支喘息（以下、喘息とする）、びまん性汎細気管支炎、副鼻腔気管支症候群、気管支拡張症、閉塞性細気管支炎、リンパ脈管筋腫症、じん肺症、肺結核などがあげられる。

## COPD を疑うべき臨床症状および身体所見

40 歳以上の長期間の喫煙者または受動喫煙者で、慢性的な咳、痰と息切れなどを有する場合は本疾患を疑う。古典的な身体所見として、呼吸運動の異常、樽状胸郭、口すぼめ呼吸、胸鎖乳突筋の肥大などがあげられる。しかし、早期では自覚症状や身体所見はあまり出現しないことが多く、慢性の咳や痰、労作時の息切れなどの初発症状を認めても非特異的であり、見過ごされることもしばしばある。病状が進行すると、労作時に関わらず息切れを自覚するようになり、日常生活に支障をきたし身体活動性の低下まで引き起こす。また、重症患者や喘息合併例では、増悪時に喘鳴を認めることがあり、喘息や心不全との鑑別が必要である。さらに、胸部痛や胸部違和感などの循環器症状を主訴に循環器内科を受診する例も多い。

## 初期診断から確定診断に要するポイント

COPD 診断までのフローチャートとしては、図 1 のごとく問診および身体所見、呼吸機能検査や画像検査である。特に、呼吸機能検査は COPD の診断および病期分類のために最も重要な検査である。

### A. 問診および質問票

病歴聴取は最も重要である。最大の危険因子はタバコ煙であるため、喫煙歴などの有害物質に長期間曝露した生活歴や職業歴を確認し、慢性の咳や痰、息切れなど呼吸器症状を詳細に聞く必要がある。症状および日

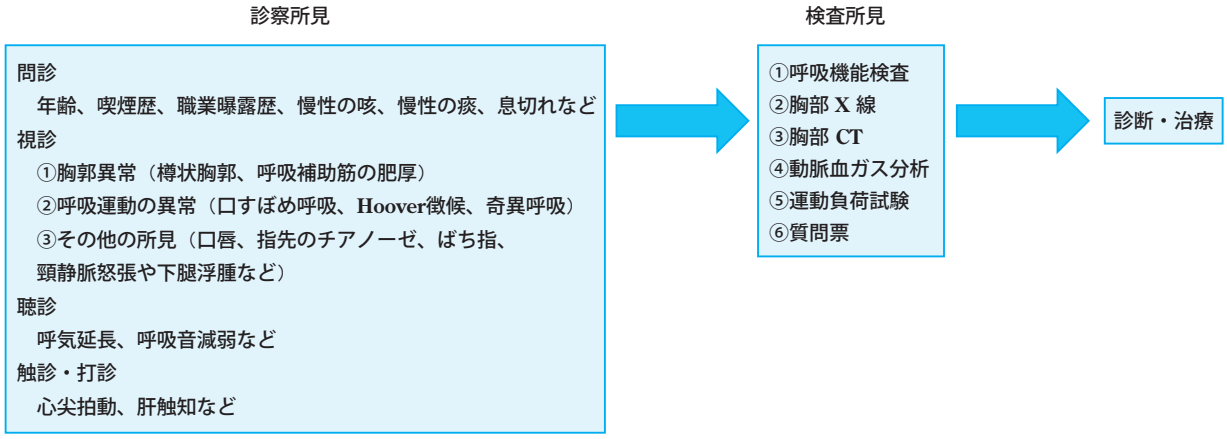



**図 1　COPD 診断のフローチャート**

常生活や健康状態を客観的に評価するため、mMRC 質問票、COPD assessment test（CAT）質問票や SGRQ（St. George Respiratory Questionnaire）などが用いられる。また、IPAG(International Primary Care Airways Group) 質問票、COPD-PS（COPD Population Screener）や COPD-Q などの質問票はスクリーニングに利用できる。

**B. 身体所見**

身体所見のみから早期の COPD を診断することは困難であるが、患者の病態を把握するのに重要である。視診では樽上胸郭、口すぼめ呼吸、チアノーゼ、ばち指、胸鎖乳突筋などの呼吸補助筋の肥大などが重症以上の進行例に認められることがある。聴診では、呼気の延長や呼吸音の減弱が認められることもある。

**C. 呼吸機能検査**

COPD の診断には、スパイロメトリーによる気流閉塞の検出が必要である。閉塞性換気障害（1 秒率（$FEV_1$%：$FEV_1$/FVC）の低下＜ 70%）を気流閉塞の判断基準とし、気管支拡張薬使用後も継続してみられることが必須条件である。COPD の病期分類は、予測 1 秒量に対する比率（対標準 1 秒量：% $FEV_1$）を用いて 4 段階に分類する（**表 1**）。病期分類は、気流閉塞の程度に基づいたものであり、必ずしも疾患の重症度を反映しない。重症度の判定や治療法の決定には、症状や運動耐容能、増悪頻度、併存症などもあわせて評価すべきである。以下、COPD に特徴的な呼吸機能検査所見を示す。

- フローボリューム曲線（**図 2**）：気流量（flow）と肺気量（volume）との関係を示した曲線である。呼気気流制限を反映して曲線の下降脚が「下に凸」となる。COPD が進行すると、強制呼気時に気道が虚脱して呼気流量が安静時を下回る症例もみられる。
- 肺気量分画：肺弾性収縮圧の低下および気流制限により、全肺気量（TLC）、機能的残気量（FRC）および残気量（RV）が増加する。進行すると VC の減少がみられ、混合性換気障害を呈する。
- 肺拡散能力（$D_{LCO}$）：気腫性変化による肺胞ガス交換面積と肺毛細血管床の減少により $D_{LCO}$ は低下する。ただし、肺活量が低い場合（800 mL 以下）では測定が困難となることに留意する。

**D. 画像検査**

進行した COPD 症例の特徴的な画像を**図 3（A、B）**に示す。胸部 X 線写真は、他疾患を除外し、進行した

**表 1　COPD の病期分類**

| | 病期 | 定義※ |
|---|---|---|
| I 期 | 軽度の気流閉塞 | % $FEV_1$ ≧ 80% |
| II 期 | 中等度の気流閉塞 | 50%≦% $FEV_1$ ＜ 80% |
| III 期 | 高度の気流閉塞 | 30%≦% $FEV_1$ ＜ 50% |
| IV 期 | きわめて高度の気流閉塞 | % $FEV_1$ ＜ 30% |

※気管支拡張薬投与後の 1 秒率（$FEV_1$/FVC）70%未満が必須条件

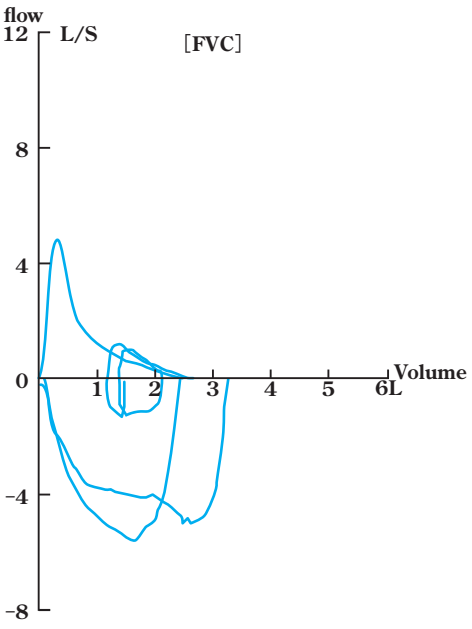
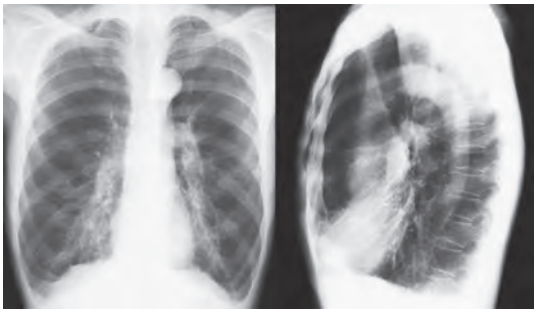


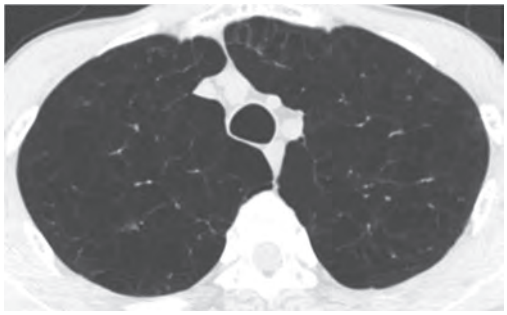

**図 2　FV 曲線**



COPD 患者の胸部 X 線写真（A）

正面像
①肺野の透過性亢進
②横隔膜の低位平坦化
③滴状心
④肋間腔の開大

側面像
①横隔膜の低位平坦化
②胸骨後腔の拡大
③心臓後腔の拡大



COPD 患者の胸部 CT（B）

きわめて高度の気流閉塞の症例
気腫性病変が拡大・融合して大きな低吸収領域（low attenuation area；LAA）を形成。

**図 3　COPD 患者の胸部 X 線写真（A）および CT（B）**

COPD の診断、評価には有用であるが、早期における検出は困難である。早期の気腫病変の評価や病型を把握するためには胸部 CT による評価が必要である。気腫性病変の評価法には、LAA の占める面積を視覚的に分けてスコア化する Goddard の方法や、ソフトウェアを用いて LAA の肺野に占める面積率を定量的に解析する方法がある。

**E. その他の検査**

パルスオキシメータ：簡易的かつ迅速に低酸素血症の有無の確認が可能である。

動脈血ガス分析（ABG）：患者の換気状態や酸塩基平衡、呼吸管理の評価に有用である。

広域周波オシレーション法：口腔から人工的な空気振動を呼吸器系に加え、呼吸器系の力学的特性を評価するのに有用である。

## 治　療

安定期 COPD の治療の方針決定には、閉塞性障害の程度だけではなく、息切れなどの症状や増悪の頻度の評価も行った上での総合的な判断が重要である。非薬物療法として、喫煙曝露からの回避、インフルエンザ及び肺炎球菌ワクチンの接種、身体活動性の向上と維持を初期から開始する。進行に伴い呼吸リハビリテーションを行い、重症期には酸素療法や補助換気療法の導入、適応があれば外科的治療も考慮する。薬物療法として、軽症期では必要に応じて短時間作用性気管支拡張薬の使用を行い、症状の進行に伴い長時間作用性気管支拡張薬を開始する。また、テオフィリンや喀痰調整薬の使用も行われる。喘息合併例には吸入ステロイド（ICS）を併用する。

### 治療後の経過観察に必要な検査

胸部 X 線写真や胸部 CT および呼吸機能検査は、疾患進行の経時的変化の評価や肺合併症の有無の確認のために、半年から一年に一回程度定期的に行うことが望ましい。また、低酸素血症や高二酸化炭素血症の有無を確認するため、パルスオキシメータや ABG での評価も行う必要がある。また、患者の自覚する呼吸困難の程度は重要であり、質問票を利用した患者報告アウトカム（PRO）の評価が有用である。

### 増悪と入院適応

COPD の増悪とは、「息切れの増加、咳や喀痰の増加、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強などを認め、安定期の治療の変更が必要となる状態をいう。ただし、他疾患（心不全、気胸、肺血栓塞栓症など）の先行の場合を除く。症状の出現は急激のみならず緩徐の場合もある」と定義する。増悪の原因として多いのは呼吸器感染症と大気汚染であるが、約 30% の症例では増悪の原因が特定できない。定期的な診察による症状の評価と、前述の検査によって経過観察を行い、増悪の出現に注意する。増悪時の入院の適応については、安静時呼吸困難の急な増加、頻呼吸、低酸素血症の悪化、錯乱、傾眠などの精神症状といった重症の症状、チアノーゼ、浮腫などの新規徴候の出現などの存在から総合的に判断する。また、本邦のガイドラインでは増悪時に行う検査として、**表 2** のような項目が挙げられている。

### 全身併存症および合併症の管理

COPD は喫煙と加齢に伴う併存症および合併症が多く

**表 2　COPD 増悪時に行う検査 [1)]**

| 原則としてすべての患者に推奨される検査 |
|---|
| ・パルスオキシメトリーと動脈血ガス分析<br>・胸部 X 線写真<br>・心電図<br>・血液検査（血算、CRP、電解質濃度、肝腎機能など） |
| **必要に応じて行う検査** |
| ・胸部 CT<br>・血液培養、喀痰グラム染色と培養、肺炎球菌尿・喀痰中抗原、プロカルシトニンなどの感染症検査<br>・心臓超音波検査、血清 BNP（NT-proBNP）濃度検査、凝固能検査（D-ダイマーなど） |

みられる。COPD 自体が肺以外にも全身性の影響をもたらして併存症を誘発すると考えられることから全身性炎症症候群と呼ぶことが提唱されている。その代表的な併存症として、心・血管疾患（虚血性心疾患、不整脈、心不全、高血圧、動脈瘤）、骨粗鬆症、骨格筋機能障害、糖尿病などの代謝性疾患、精神系疾患、消化器疾患などが知られている。また、代表的な肺合併症として、喘息、間質性肺炎、肺がん、肺炎、気胸や肺高血圧症が存在する。とくに、気管支喘息と COPD の特徴を持ち合わせた喘息－ COPD オーバーラップ（ACO）や気腫合併肺線維症（CPFE）には注意が必要である。これらの症状は患者の重症度や生活の質（QOL）に影響することから、併存症および合併症を含めた包括的な管理と評価を行う必要がある。

## 保険上の注意点

2010 年の在宅呼吸ケア白書による在宅酸素療法（HOT）使用疾患では、COPD が最も多く、全体の 45 % を占めている。その適用基準は、呼吸器疾患に絞って考えると「高度慢性呼吸不全では、空気呼吸で動脈酸素分圧（$PaO_2$）≦ 55 Torr の者、および $PaO_2$ ≦ 60 Torr で睡眠時または運動負荷時に著しい低酸素血症を来たし、医師が HOT 導入を必要であると認めたもの、と肺高血圧症である。HOT 導入後は 1 ヵ月に 1 回の診察が義務付けられている。また、器質的評価に対しての画像検査や機能的評価を行う呼吸機能検査は、明らかな異常がなければ年に 1 ～ 2 回の施行で十分と考えられる。治療に関しては、COPD に対して ICS の単剤使用は日本では保険適応外であり、ICS を要する場合は、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）に ICS/LABA（長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬）配合薬を併用するか、ICS/LABA/LAMA 配合薬を使用する。また、前立腺肥大等による排尿障害のある患者や閉塞隅角緑内障を有する患者への LAMA 投与も症状を悪化させる可能性があり禁忌であり保険適応的にも注意が必要である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

COPD は緩徐に症状が進行し、時に増悪を繰り返しながら進行していく慢性疾患であり、今後はプライマリケア医が総合的に幅広くかかわっていかなければならない。専門医への紹介は以下の場合に検討する。

① 初期診断時にスパイロメトリーが施行できない場合
② 肺がん、間質性肺炎、喘息などの呼吸器合併症の鑑別が必要な場合
③ 呼吸器または呼吸器以外の外科的手術が必要な場合
④ 薬物治療を施行しているにもかかわらず、改善しない場合や増悪を繰り返す場合
⑤ 増悪時に呼吸不全など入院が必要な場合
⑥ 呼吸リハビリテーション、HOT、栄養指導などが必要な場合

上記以外にも診断・治療に苦渋した場合も挙げられる。プライマリケア医は、安定期より呼吸器専門医との病診連携の構築をしておくことが重要である。

### 参考文献

1）日本呼吸器学会 COPD ガイドライン 5 版作成委員会 編．COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2018 第 5 版．社団法人日本呼吸器学会，2018.
2）Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. https://goldcopd.org よりダウンロード可能。
3）Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. Eur Respir J 2011；38：29-35.
4）Tsuda T, Suematsu R, Kamohara K, et al. Development of the Japanese version of the COPD Assessment Test. Respir Investig 2012; 50: 34-9.
5）Hurst J et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010; 363: 1128-38.

# 間質性肺炎

**要　旨**　**間質性肺炎は、肺間質に炎症や線維化を来す疾患の総称である。膠原病などの原因が各検査で否定された症例は特発性間質性肺炎（IIPs）と診断される。IIPs は、特発性肺線維症（IPF）、非特異性間質性肺炎（NSIP）などの治療反応性、予後が異なる各病型に分類される。特に予後不良の IPF を正確に診断することが重要である。2018 年の IPF 国際ガイドラインでは、IPF 診断のための画像、病理パターンが、definite、probable、indeterminate for UIP、alternative diagnosis の 4 つに分類された。また新たな診断法の選択肢として、気管支鏡下に十分なサイズの組織を採取できる検査法としてクライオバイオプシーが示された。最近、治療方針決定に影響する新たな疾患概念として、progressing fibrosing interstitial lung disease（PF-ILD）が提唱された。PF-ILD は、IPF であるかどうかに関わらず進行性線維化を来す間質性肺疾患を示す横断的診断名であり、自覚症状、呼吸機能（FVC、$DL_{CO}$）、画像所見の慢性的な進行で定義される。これに、6 分間歩行試験を含めて評価される臨床的挙動（disease behavior）を個々の症例で評価する必要性が高まっている。合併症では、急性増悪、感染症、肺高血圧症、肺癌に注意が必要である。**

**キーワード**　**間質性肺炎、特発性肺線維症、非特異的間質性肺炎、高分解能コンピュータ断層撮影、呼吸機能検査**

## はじめに

間質性肺炎は間質性肺疾患（interstitial lung disease; ILD）と呼ばれ、病変が両側肺野びまん性に分布する「びまん性肺疾患」の一つであり、肺間質に炎症や線維化を来す疾患の総称である[1)～5)]。原因不明の症例は特発性間質性肺炎（Idiopathic interstitial pneumonias；IIPs）に分類される。間質性肺炎の原因は、膠原病が最多で、他に薬剤、放射線、塵肺、過敏性肺炎の原因となる吸入抗原がある。2017 年改訂の IIPs・診断と治療の手引き第 3 版[1)]では、2011 年、2015 年の特発性肺線維症の国際ガイドラインと、2013 年の特発性間質性肺炎（IIPs）の国際集学的分類[2)]の内容とこれらに整合性を持たせた日本独自の知見が盛り込まれている。2018 年には IPF の最新の国際ガイドライン[3)]が刊行されたことを受けて、本項執筆時点で日本呼吸器学会の IIPs 診断と治療の手引き第 4 版が作成中である。本稿は、現状の最新ガイドラインに沿って作成した。IIPs の主要病型は、①特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia; IPF/UIP）、②非特異性間質性肺炎（non-specific interstitial pneumonia; NSIP）、③特発性器質化肺炎（cryptogenic organizing pneumonia）、④急性間質性肺炎（acute interstitial pneumonia; AIP）、⑤剥離性間質性肺炎（desquamative interstisial pneumonia; DIP）、⑥呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患（respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease; RB-ILD）である。これ以外に、pleuroparenchymal fibroelastosis（PPFE）、lymphoid interstitial pneumonia（LIP）などの稀な病型、分類不能型 IIP（unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia; UCIP）などの分類がある[2)]。UCIP は、Multidisciplinary discussion（MDD）[注]を行った上でもどの主要分類にも属さない病型であり、潜在的に膠原病などの原因がある可能性を念頭に置くべきである。頻度は IPF が 52.6% と最も多く、NSIP（17.2%）、COP（9.4%）がそれに続く[1)]。IIPs を分類する意義は、各病型によって異なる臨床的挙動（disease behavior）を予測することにある。

注 MDD：臨床医、放射線画像診断医、病理医による集学的検討

## 疑うべき臨床症状

### A. 発症経過

間質性肺炎の発症経過は様々である。IPF は慢性、NSIP は亜急性～慢性、COP、AIP は急性に発症する。

### B. 臨床症状

乾性咳嗽（50 ～ 90%）、労作後呼吸困難（80%）が高頻度で認められる。発熱は、慢性の IIP では稀であるため、あれば感染症や膠原病の合併を疑う。病状進行例では体重減少が認められる。

### C. 身体所見

胸部聴診上の fine crackles は 80 ～ 90% で認められ、間質性肺炎に特異的であるため、診断価値が高い。ばち状指（clubbed finger）は、30 ～ 60% に認められるが、原発性肺癌、肝硬変、炎症性腸疾患、肥大性骨関節症でも認められ、特異的ではない。膠原病性間質性肺炎診断のために、関節腫脹、変形や朝のこわばり、手指腫脹、硬化、レイノー現象、ゴットロン徴候、メカニクスハンド、四肢近位筋の把握痛と筋力低下などを検査する。

## 間質性肺炎の診断

本邦の特発性間質性肺炎―診断と治療の手引き[1]は、原因のある間質性肺炎の除外とIPFの的確な診断をコンセプトとしている。

**A. 問診**

問診においては、乾性咳嗽と労作時呼吸困難などの自覚症状がいつからあるか、薬剤服用歴（薬剤性肺障害）、職業歴、粉じん曝露歴（塵肺）、住居の築年数、木造か鉄筋か、鳥との接触歴、羽毛布団などの鳥製品所持歴（過敏性肺炎）などの聴取が重要である。

**B. 血液検査**

**1. KL-6、SP-A、SP-D、LD**

肺胞上皮細胞由来の糖蛋白であるKL-6、Surfactant protein (SP)-D、SP-Aは、間質性肺炎の診断と活動性評価のマーカーである。これらの診断マーカーとしての感度は、IPF、NSIPでは87～93%と高いが、COPでは約50%と比較的低い。

**2. 膠原病鑑別のための血液マーカー**

IPFやNSIPの10～20%で、抗核抗体やリウマチ因子が陽性となるが、高い抗体価では膠原病を疑い、問診、身体所見診察と併せて自己抗体の測定を行う。抗核抗体陽性の場合は、抗ds-DNA抗体、抗Sm抗体、抗U1RNP抗体、抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体、抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼⅠ抗体、ANA測定時に細胞質型が陽性の場合は、抗ARS抗体や抗MDA5抗体の測定を行う。特に抗MDA5抗体陽性の皮膚筋炎は急速進行性ILDの合併を疑う。最近、膠原病の診断基準を満たさないが膠原病類似の所見を呈する間質性肺炎（IPAF）が提唱され、それらは経過中の膠原病発症や膠原病と同様のclinical behaviorを呈する可能性を考慮する[4]。

**3. 感染症鑑別のための血液マーカー**

CRPは慢性間質性肺炎では上昇しないため、高値例は感染や膠原病の合併を疑う。急性発症の間質性肺炎や急性増悪例ではしばしばニューモシスチス肺炎やサイトメガロ肺炎の鑑別が必要であり、鑑別のため、胸部単純X線写真、高分解能CT（HRCT）、β-Dグルカン、サイトメガロ抗原の測定を行う。

**4. 腫瘍マーカー**

CEA、シフラ、CA19-9、SLXなどの腫瘍マーカーは、間質性肺炎でも上昇することがあるが、腫瘍マーカー高値例では、IPFで合併の多い原発性肺癌などの悪性疾患の鑑別が必要である。

**C. 画像検査**

**1. 胸部単純X線写真**

IPF、NSIPの単純X線写真では、両側下肺野優位にすりガラス状陰影、網状影が認められる。両側下肺野優位の病変分布は、細菌性肺炎などの他疾患との鑑別点となり得る。例えば、IPFやfibrotic NSIP（fNSIP）では、両肺容量の低下が認められる。

**2. 胸部HRCT（表1、図1）**

肺の二次小葉レベルの病変の評価できるhigh resolution CT（HRCT）は、間質性肺炎の臨床診断の中核を担う。最も重要な役割は、IPFの診断である。HRCTによるIPF診断では、広範なすりガラス状陰影などのIPFと矛盾する所見がなく、胸膜直下、肺底部優位の蜂巣肺あるいは網状影を呈する、definiteあるいはprobable UIPパターンであれば、外科的肺生検（surgical lung biopsy; SLB）を行わずに診断できるため、侵襲的検査を回避できる[3]。Indeterminate for UIPパターンは、IPFである可能性が30 %などある程度疑われる場合の分類であり、早期のIPFが疑われるearly indeterminate for UIPと2次性間質性肺炎との鑑別が必要なtruly indeterminate for UIPに分類される（**表1**、**表2**、**図1**）。蜂巣肺は、両側下肺野末梢の胸膜下を主体に、径3～10 mm大の壁を共有する厚壁空洞を有する嚢胞性病変が集簇する所見である。また、蜂巣肺と正常肺が隣り合って認められる時相の不均一性が重要である。HRCTでIPFと診断した場合、病理学的な診断との一致率は95 %とされている。典型的なUIPパターンを呈する症例は病理所見に関わらずIPFと診断できるため、侵襲的な病理検査を回避できる。

NSIPのHRCT所見では、両側下肺野優位、気管支血管束や小葉間隔壁周囲に分布する時相均一なすりガラス状陰影や浸潤影が認められることがIPFとの鑑別点である。NSIPは組織学的線維化を伴うfNSIPと線維化を伴わないcellular NSIP（cNSIP）に分けられる。発症、進展様式は、fNSIPは慢性、cNSIPは急性の経過を示し、胸部CTでの牽引性気管支拡張像はfNSIPでは認められ、cNSIPでは欠如する。但し、2013年のIIPs国際分類[2]では、慢性経過のfibrotic typeのみがNSIPとして分類されている。

**D. 呼吸機能検査**

呼吸機能検査では、拘束性障害を示す努力肺活量（forced vital capacity; FVC）、VCの低下、拡散能障害を示すdiffusing capacity of the lung for carbon monoxide（$D_{LCO}$）の低下が認められる。但し、気腫合併例では、VC、FVCが低下しないことがある。VC、FVC、$D_{LCO}$の経時的低下率は、IPFの予後規定因子として報告されている。

**E. 動脈血ガス測定、6分間歩行試験**

間質性肺炎では、初期から労作後の酸素化能が低下するが、安静時の酸素化能は病状進行例でなければ低下しない。安静時に行う動脈血ガス測定では、$PaO_2$の低下が軽度であるため、6分間歩行試験において最低$SpO_2$

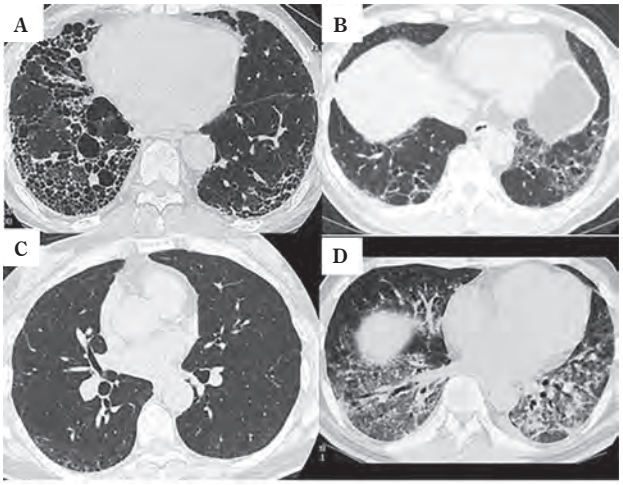



**図 1　間質性肺炎の画像所見**

A–C：特発性肺線維症（IPF）
　A：definite UIP パターンの HRCT 所見　B：probable UIP パターンの HRCT 所見
　C：early indeterminate for UIP パターンの HRCT 所見
D：非特異性間質性肺炎（NSIP）パターンの HRCT 所見

**表 1　UIP の HRCT パターン（文献 3 より抜粋）**

| UIP | Probable UIP | Indeterminate for UIP | Alternative diagnos |
|---|---|---|---|
| ● 胸膜直下、肺底部優位（分布は時に不均一※）<br><br>● 蜂巣肺（末梢性の牽引性気管支拡張または細気管支拡張を伴う場合も、伴わない場合も†） | ● 胸膜直下、肺底部優位（分布は時に不均一）<br><br>● 末梢性の牽引性気管支拡張または細気管支拡張を伴う網状影<br><br>● 軽度のすりガラス影がみられる場合がある | ● 胸膜直下、肺底部優位<br><br>● わずかな網状影<br>軽度のすりガラス影<br>または構造改変がみられる場合がある<br>（早期 UIP パターン）<br><br>● 他に特定の病因が示唆されない肺線維症の CT 所見および／または分布<br>（真の Indeterminate） | 他疾患が示唆される所見<br>● CT の特徴<br>・嚢胞<br>・顕著なモザイクパターン<br>・すりガラス影優位<br>・多数の微小結節<br>・小葉中心性の結節<br>・結節<br>・コンソリデーション<br>● 優位な分布<br>・気管支血管束周囲<br>・リンパ管周囲<br>・上・中肺野<br>● その他<br>・胸膜プラーク（石綿肺を考慮）<br>・食道拡張（膠原病を考慮）<br>・鎖骨遠位端のびらん（関節リウマチを考慮）<br>・広範なリンパ節腫大（その他の病因を考慮）<br>・胸水、胸膜肥厚（膠原病 / 薬剤性を考慮） |

**表 2　UIP の病理学的パターン（文献 3 より抜粋）**

| UIP | Probable UIP | Indeterminate for UIP | Alternative diagnos |
|---|---|---|---|
| ● 構造破壊を伴う著しい線維化（例：破壊的な瘢痕および / または蜂巣肺）<br><br>● 胸膜直下および / または小葉間隔壁近傍優位に分布する線維化<br><br>● 肺実質内の斑状の線維化<br><br>● 線維芽細胞巣<br><br>● 他の診断を示唆する所見がない | ● UIP のいくつかの病理組織学的所見が存在するが、UIP/IPF の確定診断は不可能<br><br>および<br><br>● UIP 以外診断を示唆する所見がない<br><br>または<br><br>● 蜂巣肺のみ | ● 構造破壊を伴うまたは伴わない線維化がある（UIP 以外、または IPF 以外による UIP）パターン<br><br>● UIP のいくつかの病理組織学的所見を有するが、UIP 以外の診断が示唆される所見も存在する | ● 生検により、他の IIP の病理組織パターン（例：線維芽細胞巣の欠如または疎な線維化）の所見<br><br>● 他の疾患を示す病理組織学的所見（例：過敏性肺炎、ランゲルハンス細胞組織球症、サルコイドーシス、リンパ脈管筋腫症） |

値や歩行距離を評価する。$SpO_2$ 最低値が 88% 未満の症例は予後不良である。

**F. 気管支鏡検査**

気管支鏡検査では、気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage; BAL）、経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy; TBLB）を行う。

BAL は、高い回収率が見込める右中葉や左舌区より行い、生食 50 mL を 3 回注入し、陰圧をかけて回収する。回収率が 30% 以下など低い場合は、信頼度が低下する。BAL の主な目的は、感染症、肺胞出血、肺胞蛋白症などの他疾患の鑑別である。また、BAL 液（BAL fluid; BALF）の細胞分画により、IIPs の病型を推定できる。例えば、IPF は正常人と近いマクロファージ優位の細胞分画を示すが、NSIP、COP、過敏性肺炎では、リンパ球優位である。また、好酸球優位を示す好酸球性肺炎、好中球優位を示す細菌感染症との鑑別にも有用である。BAL は、間質性肺炎急性増悪の誘因となり得る（頻度 0.2 ～ 2.4%）ため、慎重なインフォームドコンセントと適応判断が必要である。

TBLB では、採取できる検体のサイズが小さいため、IIPs の病型の診断は不可能である。例外として COP における肺胞腔内器質化病変や AIP の硝子膜形成などは TBLB で診断出来ることもある。TBLB の主目的は他疾患の鑑別である。TBLB で鑑別できる疾患には、悪性疾患、肉芽腫性疾患（過敏性肺炎、サルコイドーシス、肺抗酸菌症）、アミロイドーシスなどがある。

**G. 外科的肺生検（surgical lung biopsy; SLB）**

SLB は、開胸肺生検と胸腔鏡下肺生検（video-assisted thoracoscopic lung biopsy; VATS 肺生検）があるが、後者が行われることが多い。SLB では、数 cm 大の検体を採取することが出来るため、病変の分布、性状、構造改変の有無などを鑑別することが出来る。例えば、UIP では胸膜直下優位、小葉辺縁性の病変分布、正常肺から線維化肺への急峻な移行、蜂巣肺、早期線維芽細胞巣が主要な所見であり（図 2A）、NSIP では胸膜側から肺内までの均一な病変分布が特徴である（図 2B）。SLB の合併症は、全身麻酔下の胸部手術後の一般的な合併症と共に間質性肺炎急性増悪（頻度 2.1 ～ 2.9%）があるため、慎重なインフォームドコンセントを行い、急速悪化傾向があるなどの高リスク症例では施行を避ける。2017 年に生検時に窒素ガスあるいは炭酸ガスで組織を凍結し、大きなサイズの組織を採取する経気管支肺クライオバイオプシーが保険適応となった。高齢や合併症により SLB を行えない間質性肺炎症例の診断に有用である可能性がある。しかし、SLB と比較すると採取できる組織量が限られること、気胸、出血などの合併症があることなどからさらなる症例蓄積が必要であり、2018 年の IPF 国際ガイドラインでは推奨も否定もされていない[3]。

**H. Multidisciplinary discussion（MDD）**

IPF は、HRCT と病理所見による診断の一致率が高いため、SLB を行わなくても MDD によって診断が可能である。臨床的に IPF ではないと判定した症例の診断には SLB が必要となる場合がある。SLB で得られた病理所見は肺の一部の形態的所見に過ぎず、診断の全てではない。臨床、画像、病理の専門医が議論して行う IIPs の診断と治療法を決定する。

## 経過観察に必要な検査

**A. 臨床経過のモニタリングによる治療効果判定**

IIP の治療方針は、初期は MDD で診断した暫定診断から clinical behavior を予測して決定し、さらに実際の臨床経過を時間軸で観察することで方針を修正していくべきである。IPF の治療目標は少なくとも安定した状態を保つことであるため、悪化傾向になければ治療方針は変更せずに続行する。そのために自覚症状、画像所見、呼吸機能、6 分間歩行試験データの経時的評価を行う。臨床経過は 4 ～ 6 ヵ月ごとにモニタリングする。Non-IPF の PF-ILD に対するニンテダニブの第 3 相試験（INBUILD）では 52 週間の FVC 低下抑制効果が示されたため、IPF でなくとも経時的な線維化進行を評価し、治療介入時期を決定する[5]。PF-ILD の定義は、INBUILD 試験を含めた抗線維化薬のそれぞれの臨床試験で定義されているが、重要視されているのは、経時的な FVC 低下である[5]。

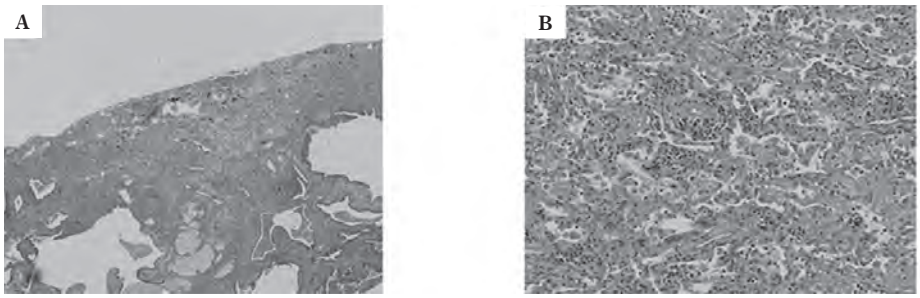



**図 2　間質性肺炎の病理所見**
**A：特発性肺線維症（IPF）　B：非特異性間質性肺炎（NSIP）**

### B. 膠原病発症のモニタリング

IIPs では、経過観察中に膠原病が発症し得るため、上述した膠原病を疑わせる身体、血液所見のモニタリングが必要である。特に膠原病の診断基準を満たさないが IPAF の定義を満たす症例、膠原病の身体所見あるいは自己抗体を有する症例は注意が必要である。IPAF が実際にどのような長期経過を示すのかということについての研究の蓄積が望まれる[4]。

### C. 合併症のモニタリング

IIPs の経過中に肺癌が発症することがあるため、胸部単純 X 線写真や CT による観察が必要である。特に IPF での肺癌の発生率は 10 ～ 30% とされている。また、後述する急性増悪は、感冒を誘因として発症することが多い。感染症はステロイドや免役抑制剤投与中に発症するため、発熱や炎症所見を含む感染症状の出現に注意するべきである。他に縦隔気腫、気胸、肺高血圧などの合併症が認められることがある。

## 入院治療か外来治療かの判断

IIPs で入院加療が必要となるのは、急性増悪時や感染症などの合併症の発症時や呼吸不全などが挙げられる。急性増悪の発症率は、5 ～ 25% で認められる。急性増悪は、IIPs の慢性経過中に認められる急性の呼吸不全と画像の悪化を示す病態であり、病理学的にはびまん性肺胞障害（diffuse alveolar damage; DAD）を示す。急性増悪の HRCT 所見では、既存の蜂巣肺などの慢性間質性肺炎の所見に加えて、両側肺野びまん性あるいは散在性のスリガラス状陰影、浸潤影の出現が認められる（**表 3**、**図 3**）。IPF の急性増悪の死亡率は 50% 以上と高く、急性増悪を疑った場合は、緊急入院を判断するべきである。また、感染症の発症時は、IIPs を有する高リスク患者であることを考慮し、健常者よりも積極的に入院の判断を行うべきである。

## 保険診療上の注意

血液検査において、KL-6、SP-D あるいは SP-A の同日測定は、保険上で認められていない。また、上述する膠原病診断の血液マーカーの測定も適応を考慮し、最小限に留めるべきである。例えば、細胞核成分中の可溶性抗原（extractable nuclear antigen; ENA）に対する抗体（抗 ENA 抗体）に属する抗 RNP 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Sm 抗体は、抗核抗体陰性での陽性化はほとんどないため、抗核抗体陽性例にのみ測定する方法が良い。また、抗す Jo-1 抗体は、抗 ARS 抗体に含まれるため、両者の同日測定も保険上で認められていない。

## 参考文献


1）日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編：特発性間質性肺炎―診断と治療の手引き．南江堂；2017.

2）Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188(6): 733-48.

3）Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198(5): e44-e68.

4）Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015; 46(4): 976-87.

5）Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med 2019; 381(18): 1718-27.


**表 3　急性増悪の診断基準（文献 1 より抜粋）**

1）　IPF の経過中、1ヵ月以内の経過で、
　①呼吸困難の増悪
　② HRCT 所見で蜂巣肺出現、新たに生じたすりガラス状陰影、浸潤影
　③動脈血酸素分圧の低下（同一条件下で $PaO_2$ 10mmHg 以上）の全てが認められる。
2）　明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全が除外される。
参考所見：（1）CRP、LD の上昇　　（2）KL-6、SP-A、SP-D 等の上昇

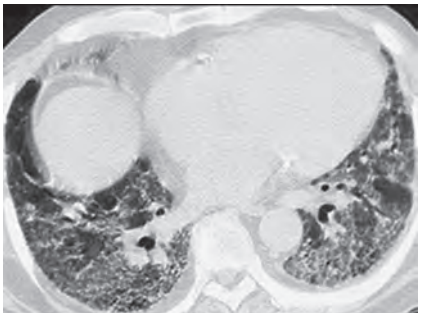


**図 3　急性増悪の胸部 HRCT 所見**

# 原発性肺癌

**要　旨**　**原発性肺癌は日本人における癌死の第 1 位で、リスク因子として喫煙、アスベスト暴露、大気汚染の他に慢性閉塞性肺疾患や間質性肺炎が知られている。病理診断と病期診断を経て外科手術、放射線治療、薬物療法といった治療方針が選択される。非小細胞肺癌の薬物療法では遺伝子異常や PD-L1 の発現量によって薬剤選択が異なるため、分子診断のためのバイオマーカー検査が必須である。**

**キーワード**　**分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬、コンパニオン診断薬、次世代シーケンサー、がんゲノムプロファイリング検査**

## 疑うべき臨床症状

無症状で異常陰影を指摘されるケースも多いが、以下のような多彩な症状を呈しうる。

- 呼吸器症状（咳嗽、喀痰、血痰、呼吸困難）
- 胸膜・胸壁浸潤による胸痛
- 腕神経叢浸潤による上肢の神経痛
- 頸部交感神経節への浸潤によるホルネル症候群（眼瞼下垂、縮瞳、眼球陥凹）
- 上大静脈圧排による上大静脈症候群（顔面・上肢の浮腫）
- 縦隔リンパ節転移による反回神経麻痺（嗄声、誤嚥）

遠隔転移に伴う症状（骨転移による疼痛や脳転移による頭痛・嘔気など）を契機に整形外科や脳神経外科を受診し、最終的に肺癌と診断される場合もある。

## 確定診断に要する検査

### A. 病理学的検査

- 喀痰細胞診　肺門部肺癌の診断に有用で非侵襲的だが陽性率は低い。3 回繰り返すことで累積陽性率は頭打ちとなる。
- 内視鏡検査　経気道的にアプローチ可能な病変は気管支内視鏡による生検が推奨される。超音波内視鏡検査（超音波気管支鏡ガイド下針生検 EBUS-TBNA、もしくは経食道的超音波内視鏡ガイド下針生検 EUS-FNA）を用いると縦隔・肺門リンパ節の生検が可能である。
- CT ガイド経皮針生検　末梢肺野の病変で気管支鏡によるアプローチが困難な症例で、空気塞栓や胸膜播種などの合併症の可能性を踏まえて考慮する。
- 外科的肺生検　画像的に肺癌が強く疑われるが、上記の方法で診断困難な場合に選択される。

### B. 病期診断（TNM 分類）のための画像検査

- T 因子　胸部造影 CT により部位や大きさ、周辺への浸潤を評価する。縦隔・胸壁浸潤、腫瘍周囲の無気肺との鑑別が必要な場合には FDG-PET/CT や胸部 MRI も有用である。
- N 因子　胸部造影 CT と FDG-PET/CT により評価する。CT では短径 1 cm 以上を転移陽性と判断するが、小さなリンパ節でも転移は否定できないし、1 cm を超えていても転移を伴わない反応性腫大も多い。CT や FDG-PET/CT で肺門・縦隔リンパ節転移が疑われ、転移の有無で治療法が異なる症例は、超音波内視鏡検査（EBUS-TBNA、EUS-FNA）によるリンパ節生検の適応があり、感度 90%、特異度 100% と報告されている。
- M 因子　FDG-PET/CT と頭部造影 MRI を行う。FDG-PET/CT は造影 CT に比べて遠隔転移の診断における感度・特異度が高い。頭部造影 MRI は造影 CT と比較して脳転移検出感度が高く、より小さな脳転移を検出出来る。一方、2 cm 以下のすりガラス陰影のように、転移の可能性が殆どない場合には、遠隔転移の検索は省略しうる。

## 入院治療か外来治療かの判断

外科治療は入院が必要だが、放射線照射や薬物療法は外来での施行が増えている。初回の薬物療法の際は入院で有害事象をモニタリングし、2 回目以降の治療を外来で行うケースが多い。

### A. 非小細胞肺癌の治療方針

- 臨床病期 I ～ II 期：外科切除を行うが、合併症等で手術が出来ない場合は放射線治療を行う。
- 臨床病期 III 期：外科切除不能な局所進行例で全身状態良好であれば、化学放射線療法に引き続き、免疫チェックポイント阻害薬による地固め療法が行われる。
- 臨床病期 IV 期：2021 年 2 月現在、5 つのドライバー遺伝子（EGFR、ALK、ROS1、BRAF、MET）に対する分子標的薬が肺癌で承認され、標準治療となっている。ドライバー遺伝子変異陰性例では、免疫チェックポイント阻害薬と殺細胞性化学療法が標準治療となる。

### B. 小細胞肺癌の治療方針

- 限局型：単一の放射線照射野に原発巣と転移リンパ節を含むことが可能で、治療の主体は化学放射線療法で

ある。
・進展型：殺細胞性化学療法が主体となるが、全身状態良好な場合は免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-L1 抗体）を上乗せする。

## 疾患によって特徴的な検査

薬剤が奏功する患者を特定するために行われ、薬剤とセットで承認される検査をコンパニオン診断薬と呼ぶ。非小細胞肺癌では、ドライバー遺伝子の検査と PD-L1 の免疫組織化学（IHC）があげられる（**表 1**）。従来行われてきた単一遺伝子の検査に加えて、次世代シーケンサー（NGS）で複数の遺伝子を同時に評価する遺伝子パネル検査の導入が進んでおり、2021 年 2 月現在、オンコマイン Dx Target Test、NCC オンコパネル、FoundationOne CDx が承認されている。オンコマインは 4 遺伝子（EGFR、ALK、ROS1、BRAF）の結果が返却されエキスパートパネルは不要であるが、がんゲノムプロファイリング検査として行われる NCC オンコパネルや FoundationOne CDx ではエキスパートパネルが必須である。

検査の信頼性のためには適切な検体が必要で、特に遺伝子パネル検査では腫瘍細胞含有率（検体の全有核細胞のうち腫瘍細胞が占める割合）が 20 ～ 30% 以上必要である。腫瘍細胞含有率が低い検体で NGS 検査を行うと、変異アリル頻度が低くなり、シーケンスエラーと区別することが困難となるためである（**図 1**）。一方、特定の変異を増幅するプライマーを用いて PCR を行うような場合には、腫瘍細胞含有率が若干低くても当該変異を増幅・検出しうる。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

手術後はバイタルサインの監視に加えて、胸部 X 線で呼吸器合併症の発見に努める。吸痰や縫合部位の観察目的で気管支内視鏡検査が行われることもある。出血や感染、肝・腎機能等の評価のために、一般的な血算・生化学検査を行う。退院後は画像検査を定期的に行い、再発を評価する。

殺細胞性化学療法の初回治療では、入院の上で血算・生化学検査を週に 2 回程度行い、骨髄抑制を評価する。薬物治療や放射線治療の効果判定のために、定期的に画像検査を行うが、有害事象としての肺障害（薬剤性肺障

**表 1　非小細胞肺がんのコンパニオン診断薬**

| 遺伝子 | 検出原理 | コンパニオン診断薬の例 |
|---|---|---|
| EGFR | PCR | コバス EGFR、therascreen EGFR |
| ALK | IHC | ヒストファイン ALK iAEP、OptiView ALK |
| ALK | FISH | Vysis ALK Break Apart FISH |
| ROS1 | RT-PCR | OncoGuide AmoyDx ROS1 |
| MET | NGS | ArcherMET |
| PD-L1 | IHC（陽性細胞率） | 22C3 pharmDx |

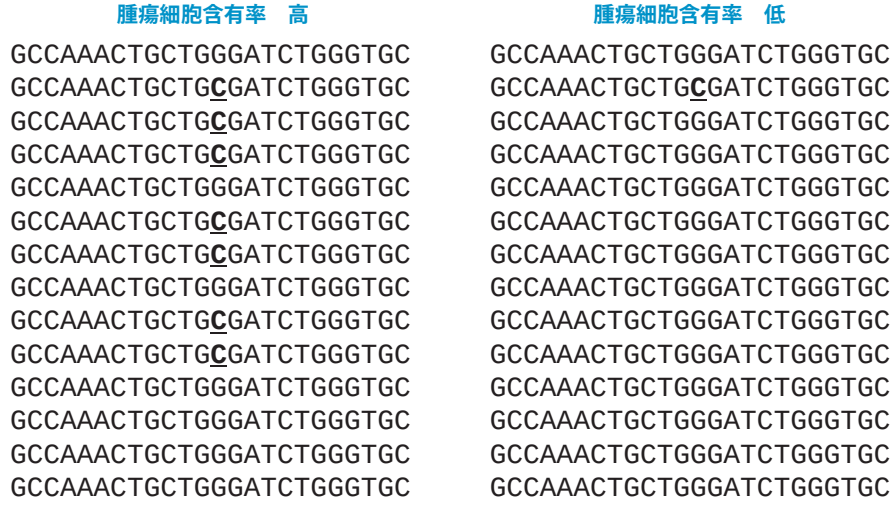



**図 1　腫瘍細胞含有率と検査の信頼性**
**腫瘍細胞含有率が低い検体では変異アリル（図では G ＞ C）の出現頻度が低下するため、シーケンスエラーと区別が困難となり検査の信頼性が下がる。**

害や放射線肺臓炎）の出現にも注意する。

## 治療による副作用チェックのための検査

薬物療法では、薬剤ごとに特有な有害事象があり、添付文書や適正使用ガイドラインを参照しモニタリンリング検査を行う。例えば EGFR 阻害薬による薬剤性肺障害を検出するためには、呼吸器症状の確認、聴診に加えて定期的な画像検査が必要である。

免疫チェックポイント阻害薬は、従来の殺細胞性化学療法で認められた嘔気や骨髄抑制が殆ど認められない反面で、宿主の T 細胞活性化に伴い全身に多彩な有害事象を生じうる（免疫関連有害事象、**表 2**）。症状が漠然としていることも多く、例えば下垂体炎・副腎不全の初発症状は倦怠感や頭痛が多いが、倦怠感や頭痛を呈しうる原因は多岐にわたるため免疫関連有害事象を鑑別に挙げて、ホルモン検査を行うことが重要である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

肺癌の可能性が疑われる胸部異常陰影を認めた場合には、診断の遅れで根治治療の機会を逸することのないように速やかに専門医にコンサルテーションするべきである。また、がんゲノムプロファイリング検査を行う場合には、厚生労働省により指定された医療機関（がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院・連携病院）に紹介する必要がある。

### 参考文献

1) 日本肺癌学会 . 肺癌診療ガイドライン 2020 年版 . https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3
2) 日本肺癌学会 . 肺癌患者における次世代シークエンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き . https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=40
3) Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol. 2016 Apr; 27(4): 559-74.

**表 2　免疫関連有害事象で認められる多臓器の炎症性病態（文献 3 より）**

| 臓器 | 障害 |
|---|---|
| 眼 | ぶどう膜炎、結膜炎、強膜炎・上強膜炎、眼瞼炎、網膜炎 |
| 肝臓 | 肝炎 |
| 腎臓 | 腎炎 |
| 内分泌 | 下垂体炎、甲状腺炎、甲状腺機能低下症・亢進症、副腎不全、糖尿病 |
| 消化器 | 下痢、腸炎、回腸炎、膵炎、胃炎 |
| 呼吸器 | 肺臓炎、胸膜炎、sarcoid 様肉芽腫症 |
| 神経 | 末梢神経障害、ギランバレー症候群、脊髄障害、髄膜炎、脳炎、重症筋無力症 |
| 血液 | 溶血性貧血、血小板減少、好中球減少、血友病 |
| 心血管 | 心筋炎、心外膜炎、血管炎 |
| 筋骨格 | 関節痛・関節炎、筋痛、筋炎・皮膚筋炎 |
| 皮膚 | 皮疹、掻痒、乾癬、強皮症、白斑、DRESS、Stevens-Johnson 症候群 |

# 高血圧性疾患：Hypertensive Diseases

**要　旨**　高血圧は、実地医家がもっとも高頻度に遭遇する非感染性疾患で、脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血など）、心臓病（冠動脈疾患、心肥大、心不全など）、腎臓病（腎硬化症など）および大血管疾患の重大な原因疾患である。自覚症状が乏しいので、検診で発見される例が多い。診断に欠かせないのは正確な血圧の評価である。血圧は、精神的緊張で上昇するように、元来変動するもので診察時の血圧のみでは信頼性に乏しく、むしろ家庭血圧や携帯型 24 時間自由行動下血圧測定による血圧値を優先して高血圧を診断する。そのほとんどは原因が明らかでない本態性高血圧で、遺伝と環境要因の双方が発症に関与する。診断が確定すると、生活習慣の修正および降圧療法を考慮する。治療法が最も進歩している疾患の 1 つで、EBM に基づいた治療がなされる。本態性高血圧の臨床検査では、特徴的なものはなく、高血圧の重症度、二次性高血圧の鑑別診断、合併する心血管病の総合的評価と薬剤の副作用チェックがその主な役割である。

**キーワード**　生活習慣、脳卒中、心臓病、家庭血圧、降圧薬、JSH2019

## 疑うべき臨床症状

高血圧患者は通常、無症状ではあるが、二次性高血圧や高血圧合併症、臓器障害に伴う特異的症状の有無を確認する。二次性高血圧を示唆する徴候としては、これまでの体重増加の経過やメタボリックシンドローム関連因子（耐糖能や脂質代謝異常）に加え、夜間頻尿や夜間呼吸困難、早朝の頭痛、昼間の眠気、抑うつ状態、集中力の低下などの自覚症状、さらにいびきや無呼吸について家族からの指摘など睡眠時無呼吸症候群を疑う徴候の有無を確認する。また、これまでの血尿、蛋白尿、夜間頻尿など腎臓病を示唆する症状や非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、漢方薬、経口避妊薬、免疫抑制薬、分子標的薬など血圧を高める薬剤の使用状況などを確認する。臓器障害や脳心血管病に関する病歴のうち、脳血管障害に関しては一過性脳虚血発作、筋力低下、めまい、頭痛、視力障害について、心臓疾患に関しては呼吸困難（労作性、夜間の発作）、体重増加、下腿浮腫、動悸、胸痛について、腎臓病に関しては多尿、乏尿、夜間尿、血尿について、末梢動脈疾患に関しては間欠性跛行や下肢冷感などの症状・症候の有無を確認する。

特徴的な病歴と診察（身体所見を）の要点は、**表 1**、**表 2** に記載した。

**表 1　病歴の要点**

| |
|---|
| **1. 高血圧歴と治療歴** |
| 過去の血圧レベル、高血圧の罹病期間と治療経過 |
| 降圧薬の有効性と副作用 |
| **2. 高血圧素因と妊娠歴** |
| 家族歴：両親の高血圧、糖尿病、心血管疾患（発症と発症年齢） |
| 生下時体重・幼少時期の体重増加 |
| 妊娠歴：妊娠高血圧、糖尿病、蛋白尿の指摘 |
| **3. 生活習慣** |
| 運動習慣 |
| 睡眠習慣：睡眠時間、睡眠の質 |
| 飲食習慣：食事内容・嗜好、飲酒、清涼飲料水 |
| 喫煙 |
| 性格・精神心理状態：抑うつ傾向、ストレス度（職場・家庭） |
| **4. 二次性高血圧を示唆する情報** |
| 肥満：体重増加の経過 |
| 睡眠時無呼吸症候群：夜間尿、夜間呼吸困難、頭痛、昼間の眠気、抑うつ状態、集中力の低下、いびきと無呼吸（家族からの情報） |
| 腎臓病：夜間尿、血尿、家族歴（多発性嚢胞腎） |
| 薬剤：非ステロイド性消炎鎮痛薬、漢方薬、経口避妊薬など |
| 褐色細胞腫：発作性の血圧上昇、動悸、発汗、頭痛 |
| 原発性アルドステロン症 / 腎血管性高血圧：脱力、周期性四肢麻痺、多尿 |
| **5. 臓器障害** |
| 脳血管障害：一過性脳虚血発作、筋力低下、めまい、頭痛、視力障害 |
| 心臓疾患：呼吸困難（労作性・夜間発作）、体重増加、下肢浮腫、動悸、胸痛 |
| 腎臓：多尿、夜間尿、血尿、蛋白尿 |
| 末梢動脈疾患：間欠性跛行、下肢冷感 |

## 確定診断に要する検査

高血圧の診断は、血圧測定が最も重要である。成人における血圧値の分類を**表 3** に示した。血圧測定技法の詳細は割愛するが、規格に合った装置・腕帯で国際的な評価基準を用いて精度が検証されたものを用いて、1～2 分以上の座位安静後に測定部位を心臓の高さに調整して行う。家庭血圧測定には、上腕カフ血圧計を用いる。家庭血圧は原則 2 回測定し、その平均値をその機会の血圧値として用いる。1 機会 1 回のみ測定した場合に

表 2　身体所見の要点

| |
|---|
| 1. 血圧・脈拍 |
| 安静座位（初診時は血圧左右差と、血圧と脈拍の起立性変動） |
| 2. 全身と肥満度 |
| 身長・体重 |
| BMI［body mass index：体重（kg）/ 身長（m）$^2$］：　肥満 BMI ≧ 25 kg/m$^2$ |
| 腹囲（臍周囲、立位測定）　腹部肥満：男性＞ 85 cm、女性＞ 90 cm |
| 皮膚所見：腹壁皮膚線条、多毛（クッシング症候群） |
| 3. 顔面・頸部 |
| 貧血、黄疸、眼底所見、甲状腺腫、頸動脈血管雑音、頸静脈怒張、顔貌（内分泌性疾患） |
| 4. 胸　部 |
| 心臓：心尖拍動とスリルの触知（最強点と触知範囲）、心雑音、III 音、IV 音、脈不整の聴診 |
| 肺野：ラ音 |
| 5. 腹　部 |
| 血管雑音とその放散方向、肝腫大と叩打痛、腎臓腫大（多発性嚢胞腎） |
| 6. 四　肢 |
| 動脈拍動（橈骨動脈、足背動脈、後脛骨動脈、大腿動脈）の触知（消失、減弱、左右差）、冷感、虚血性潰瘍、浮腫 |
| 7. 神　経 |
| 四肢の運動障害、感覚障害、腱反射亢進 |

表 3　成人における血圧値の分類

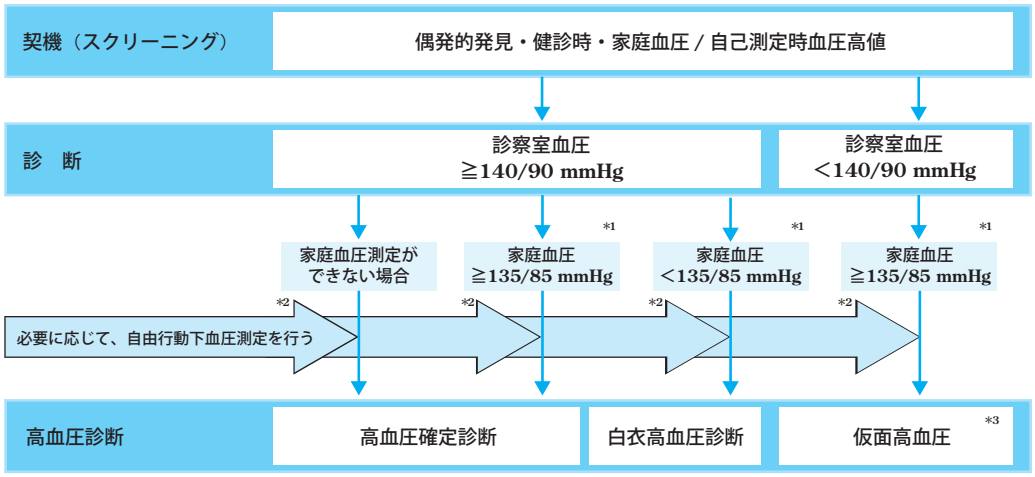
| 分　類 | 診察室血圧（mmHg） | | | 家庭血圧（mmHg） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 収縮期血圧 | | 拡張期血圧 | 収縮期血圧 | | 拡張期血圧 |
| 正常血圧 | ＜ 120 | かつ | ＜ 80 | ＜ 115 | かつ | ＜ 75 |
| 正常高値血圧 | 120〜129 | かつ | ＜ 80 | 115〜124 | かつ | ＜ 75 |
| 高値血圧 | 130〜139 | かつ / または | 80〜89 | 125〜134 | かつ / または | 75〜84 |
| I 度高血圧 | 140〜159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

表 4　異なる測定法における高血圧基準

| | | 収縮期血圧（mmHg） | | 拡張期血圧（mmHg） |
|---|---|---|---|---|
| 診察室血圧 | | ≧ 140 | かつ / または | ≧ 90 |
| 家庭血圧 | | ≧ 135 | かつ / または | ≧ 85 |
| 自由行動下血圧 | 24 時間 | ≧ 130 | かつ / または | ≧ 80 |
| | 昼間 | ≧ 135 | かつ / または | ≧ 85 |
| | 夜間 | ≧ 120 | かつ / または | ≧ 70 |

は、その値をその機会の血圧値として用いる。家庭血圧による高血圧診断、降圧薬の効果判定には、朝・晩それぞれの測定値 7 日間（少なくとも 5 日間）の平均値を用いる。診察室血圧は、支え台などに前腕を置きカフを心臓の高さに保ち、安静座位の状態で測定する。1 〜 2 分の間隔をおいて複数回測定し、安定した値（測定値の差が 5 mmHg 未満を目安）を示した 2 回の平均値を血圧値とする。診察室血圧に基づく高血圧の診断は、少なくとも 2 回以上の異なる機会における血圧値によって行う（図 1）。診察室血圧と比較した家庭血圧、自由行動下血圧の基準値を表 4 に示した。高血圧診断の実際として、図 1 に示すように健診のようなスクリーニングの後に診察室血圧を測定し、さらにその後に家庭血圧測定を基本とし、少なくとも 5 日間の平均値をもって判定する。家庭血圧値が変動する際など、場合によっては 24 時間の自由行動下血圧測定を行って診断を確定する。診断は、血圧差が大きい場合に、診察室血圧より家庭血圧あるいは自由行動下血圧値を優先して評価する。

高血圧の検査（表 5）は個人の標的臓器障害と脳心血管リスクの総合評価、ならびに二次性高血圧の診断につながる検査を常に費用対効果を考慮しながら行う。




＊1：診察室血圧と家庭血圧の診断が異なる場合は家庭血圧の診断を優先する。自己測定血圧とは、公衆の施設にある自動血圧計や職域、薬局などにある自動血圧計で、自己測定された血圧を指す。
＊2：自由行動下血圧の高血圧基準は、24 時間平均 130/80 mmHg 以上、昼間平均 135/85 mmHg 以上、夜間平均 120/70 mmHg 以上である。自由行動下血圧測定が実施可能であった場合、自由行動下血圧値のいずれかが基準値以上を示した場合、高血圧あるいは仮面高血圧と判定される。またすべてが基準値未満を示した場合は正常あるいは白衣高血圧と判定される。
＊3：この診断手順は未治療高血圧対象にあてはまる手順であるが、仮面高血圧は治療中高血圧にも存在することに注意する必要がある。

**図 1　血圧測定と高血圧診断手順**

**表 5　臨床検査の進め方**

| |
|---|
| **1. 一般検査　（初診時、経過観察中に年に数回は実施）** |
| **初診時**　　一般的な検査：血液、尿、など<br>**経過観察中**　リスクに応じ検査項目を選ぶ<br>**生化学検査**　クレアチニン（Cr）、尿酸、電解質、脂質代謝、糖代謝、肝機能などを　測定する<br>**尿検査**　　尿蛋白、尿沈渣<br>血清 Cr から eGFR を算出するが、サルコペニアなど筋肉量の減少がある場合にはシスタチン C による eGFR も利用する |
| **2. 二次性高血圧を疑う症例でのスクリーニング検査** |
| 病歴、身体所見、一般検査値、臓器障害の特徴などより下記の検査項目から選択して実施<br>**採血**（レニン活性 / 活性型レニン濃度、アルドステロン、コルチゾール、ACTH、メタネフリン 2 分画、カテコールアミン 3 分画、IGF-1、TSH）<br>**採尿**（メタネフリン 2 分画、カテコールアミン 3 分画、アルドステロン）<br>**腹部エコー**<br>**夜間経皮酸素分圧モニタリング** |
| **3. 専門医が行う特殊検査** |
| 疑われる疾患を標的にして下記の項目から選択して実施<br>腎動脈超音波、レノグラム、各種ホルモン負荷試験、副腎 CT（造影を含む）、副腎静脈サンプリング、睡眠ポリグラフィー |

### A. 一般検査

高血圧患者の初診時、経過観察中に年に数回は実施すべき検査として尿一般検査、血球数算定、血液生化学検査、胸部X線写真、心電図がある。これらは一般住民健診や職場の健康診断のデータを代用することも可能である。

初診時血液生化学検査では一般的な検査項目を測定し、経過観察時にはリスクに応じクレアチニン（Cr）、尿酸、電解質、空腹時トリグリセライド（TG）、HDL コレステロール、総コレステロール（または LDL コレステロール）、空腹時血糖、肝機能などを測定する。血清 Cr から eGFR を算出するが、サルコペニアなど筋肉量の低下がある場合には、シスタチン C による eGFR も利用する。特に降圧薬（利尿薬、レニン - アンジオテンシン［RA］系阻害薬）内服中の者、高齢者ではナトリウム（Na）を加える。尿中 Na/K 比および Cr 補正 Na 値は食事内容の評価に有用である。

### B. 糖代謝・炎症リスク評価

空腹時血糖値でスクリーニングし、耐糖能障害が疑われる場合はヘモグロビン A1c および / あるいは 75 g 経口ブドウ糖負荷試験を実施する。欧米人や東南アジアの民族に比較して、日本人の血中高感度 C 反応性蛋白（CRP）は低レベルではあるが、その値が僅かでも増加している場合には冠動脈疾患や無症候性脳梗塞に関連し、将来の脳卒中予測因子となる。

### C. 自律神経調節機能検査

自律神経障害の 1 つである起立性血圧調節障害は高齢者や糖尿病患者でその頻度が増加し、臓器障害の進行と

長期的生命予後の悪化に関連する。起立性低血圧の詳細な検討にはチルトテーブルを用いたヘッドアップティルト試験が必要であるが、日常診療で簡便に検査する方法として能動的起立試験がある。安静 5 分後 1 ～ 2 回の座位（または臥位）血圧に比較して、能動的起立後 1 ～ 3 分後の血圧を測定し、その血圧変化で評価する方法が簡便である。同時に脈拍数を記録し、血圧下降に比し、脈拍数の増加が軽微であれば、圧反射弓の障害が考えられる。立ちくらみの症状、転倒が起立直後にみられることも多く、起立直後の血圧も測定すべきである。起立性低血圧や自律神経障害患者では、夜間血圧下降が減少している non-dipper 型や夜間血圧が上昇する riser 型血圧日内変動異常がみられることが多い。

**D. 二次性高血圧の精査**

医療面接、身体所見、一般臨床検査より特定の二次性高血圧が疑われる場合の推奨されるスクリーニング検査項目として、血漿レニン活性（または活性型レニン濃度）、アルドステロン、コルチゾール、ACTH、TSH、IGF-1、カテコールアミン 3 分画、血中あるいは尿中のメタネフリン 2 分画などのホルモン検査や腹部エコーなどがあるので、その中から疾患別に特定の項目を選択して検査する。睡眠時無呼吸症候群のスクリーニングとしては、夜間経皮酸素分圧モニタリングなどがある。

二次性高血圧の確定診断のために専門医が行う特殊検査として、各種ホルモン負荷試験、副腎 CT（造影を含む）、腹部 MRI、腎動脈超音波、レノグラム、副腎静脈サンプリング、睡眠ポリグラフィーなどがあり、疑われる疾患に特有の検査を選択する。

## 入院治療か外来治療かの判断

一般的に、特別な合併症を伴わない本態性高血圧の場合は重症度にかかわらず外来治療で十分である。しかし、拡張期血圧が 120 ～ 130 mmHg 以上で腎機能障害が急速進行して、放置すると一般状態が急激に悪化し、心不全や高血圧性脳症、脳出血などを発症して予後が非常に悪い加速型高血圧・悪性高血圧のような高血圧緊急症においては入院して、持続点滴による降圧薬投与などによる迅速な治療と精密検査が必要である。

## 治療後の経過観察および副作用のチェックに必要な標準的検査

血圧レベル以外の脳心血管病の危険因子と臓器障害 / 脳心血管病を**表 6A** と **6B** に示し、これらに関する検査を高血圧の重症度に応じて 1 ヵ月～ 6 ヵ月の間隔で行う。

降圧薬の副作用として特異的なものには、K 保持性利尿薬での高 K 血症、それを除く利尿薬一般による低 K 血症、高尿酸血症、、高中性脂肪血症、耐糖能障害、低 Na 血症、低マグネシウム血症、日光過敏症、レニン・アンジオテンシン系抑制薬（ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬）では高 K 血症、β 遮断薬による徐脈、房室ブロック、レーノー症状などが挙げられるが、利尿薬を除く薬剤での副作用発現頻度は極めて低い。

**表 6　高血圧管理計画のためのリスク層別化に用いる予後影響因子**

**A. 血圧レベル以外の脳心血管病の危険因子**

| | |
|---|---|
| 高齢（65 歳以上） | |
| 男　性 | |
| 喫　煙 | |
| 脂質異常症＊1 | 低 HDL コレステロール血症（＜ 40 mg/dL）<br>高 LDL コレステロール血症（≧ 140 mg/dL）<br>高トリグリセライド血症（≧ 150 mg/dL） |
| 肥満（BMI ≧ 25 kg/m$^2$）（特に内臓脂肪型肥満） | |
| 若年（50 歳未満）発症の心血管病の家族歴 | |
| 糖尿病 | 空腹時血糖≧ 126 mg/dL<br>負荷後血糖 2 時間値≧ 200 mg/dL<br>随時血糖≧ 200 mg/dL<br>HbA1c ≧ 6.5%（NGSP） |

**B. 臓器障害／心血管病**

| | |
|---|---|
| 脳 | 脳出血・脳梗塞<br>一過性脳虚血発作 |
| 心　臓 | 左室肥大（心電図、心エコー）<br>狭心症、心筋梗塞、冠動脈再建術、心不全<br>非弁膜性心房細動＊2 |
| 腎　臓 | 蛋白尿<br>eGFR＊3（＜ 60 mL/ 分 /1.73 m$^2$）<br>慢性腎臓病（CKD） |
| 血　管 | 大血管疾患<br>末梢動脈疾患（足関節上腕血圧比低値：ABI ≦ 0.9）<br>動脈硬化性プラーク<br>脈波伝搬速度上昇（baPWV ≧ 1.8 m/ 秒、cfPWV ＞ 10 m/ 秒）<br>心臓足首血管指数（CAVI）上昇（≧ 9） |
| 眼　底 | 高血圧性網膜症 |

青字：リスク層別化に用いる予後影響因子
＊1：トリグリセライド 400 mg/dL 以上や食後採血の場合には non HDL コレステロール（総コレステロール－ HDL コレステロール）を使用し、その基準は LDL コレステロール＋ 30 mg/dL とする。
＊2：非弁膜症性心房細動は高血圧の臓器障害として取り上げている。
＊3：eGFR（推算糸球体濾過量）は血清クレアチニンを用いた推算式（eGFRcreat）で算出する。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

重要な点は、診療する際に常に二次性高血圧の存在を念頭に置くことである。電解質異常、蛋白尿、異常な血圧変動、極端な高血圧（高血圧緊急症を含む）、若年期（特に女性）高血圧などは二次性高血圧を疑う重要な根拠であり、その際には専門医に任せるのがよい。利尿薬を使用すると容易に低 K 血症を来たす場合は原発性アルドステロン症を疑う根拠となる。本症は最も多い内分泌性高血圧であり、レニン活性と血中アルドステロンの測定を実施して、アルドステロン値 / レニン活性比（ARR）が 200 を超える際には、カプトリル試験を実施し、陽性であれば専門医に紹介する。いかなる理由にせよ、二次性高血圧を疑った際には専門医に紹介すべきである。その際には、主に画像診断が行われるが、画像を判読するには豊富な経験が必要であり、専門医の力が必要である。

## 保険診療上の注意点

一般検査を除いて、そのほとんどの検査は本態性高血圧のみの診断では査定の対象となる。疑いを抱けば、対象の二次性高血圧や臓器合併症の「疑い」病名にて検査を実施できるが、中には「疑い」では査定の対象になる検査もある。シスタチン C、尿中微量アルブミン、HbA1c、血漿レニン活性、血中（尿中）アルドステロン、成長ホルモン、コルチゾール、ACTH、BNP ／ NT-proBNP なども疾患特異的検査であるので、それぞれに適切な病名が必要である。

本稿は、日本高血圧学会のガイドライン、JSH2019 [1] の内容に準拠して記載した。

### 参考文献

1）日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会．高血圧治療ガイドライン 2019（JSH2019）．東京 : ライフサイエンス出版 , 2019.

# 急性冠症候群・急性心筋梗塞

**要　旨**　急性心筋梗塞は冠動脈が閉塞し、心筋組織が壊死に陥る病気である。大多数の例ではアテローム性動脈硬化プラーク破綻による血栓形成が病因である。その診断は、心筋虚血による胸部症状、心電図の ST 変化、心筋バイオマーカーの上昇によって総合的に行われてきた。しかし一連の病態として、心電図変化を伴わない例が多数存在する事が明らかとなり、同病態を急性冠症候群としてとらえることが一般的となった。さらに、心筋梗塞の universal definition（国際定義）の数回の改訂の後、心筋トロポニンでの評価を重視する包括的な診断・治療プロセスが普及している。特に、急性期の冠動脈インターベンションにおいては、同運用は、保険診療上の評価にも反映されている。

**キーワード**　急性心筋梗塞、心電図、心筋トロポニン T、心臓超音波検査、冠動脈インターベンション

## 病歴と初期評価（Initial Evaluation）

急性心筋梗塞の古典的臨床所見は、前胸骨部から左前胸部にかけて出現する激しい胸痛、冷汗・嘔気・嘔吐を伴う、30 分以上の症状の持続、一見してわかる重症感、呼吸困難やショック状態を呈する等であるが、定義の変遷とともに、急性冠症候群（ACS）における症状・病態として、より多様な状態に対応できるよう整理されてきた。緊急性の高い状況を的確に処理する目的で、膨大なエビデンスを基に、症状、加療、予後評価などが一連の流れで記載されたガイドラインが発行されているが（次項参照）、入院後の診療プロセスにおける検査は、本稿のスコープを超えると判断し、初期評価に限って記述する。

初期評価のうち、病歴で重視されるのは、上記臨床症状と、高齢、男性、家族歴、末梢動脈疾患、糖尿病、腎機能障害、心筋梗塞（MI）の既往、冠動脈インターベンション（PCI）の既往、等である[1]。高齢者、女性、糖尿病例では、非定型的な症状を呈することがあり、注意を要する。

## 急性心筋梗塞と急性冠症候群（ACS）

Acute coronary syndrome の用語は、1970 年代の文献から散見されるが、plaque rapture の概念とともに ACS の用語が一般的となったのは、2007 年の ACC/AHA ガイドライン[2]からであろう。図 1 に、ACS 診療における、心電図所見、心筋バイオマーカー所見と、心筋梗塞との関係を示す。国際定義に準拠する現在の考え方としては、ACS のうち規定された心筋バイオマーカーが陽性基準を満たす例が MI であり、このうち心電図上 ST 上昇を示す例（STEMI）と、ST 上昇（0.1 mV 以上）を示さない例（NSTEMI）があると理解される。頻度は相半ばしているのが実際であるが、NSTEMI では心電図変化がほとんど見られないこともあり、注意が必要である。

心筋梗塞に対する急性期の PCI は、ST 変化の有無に

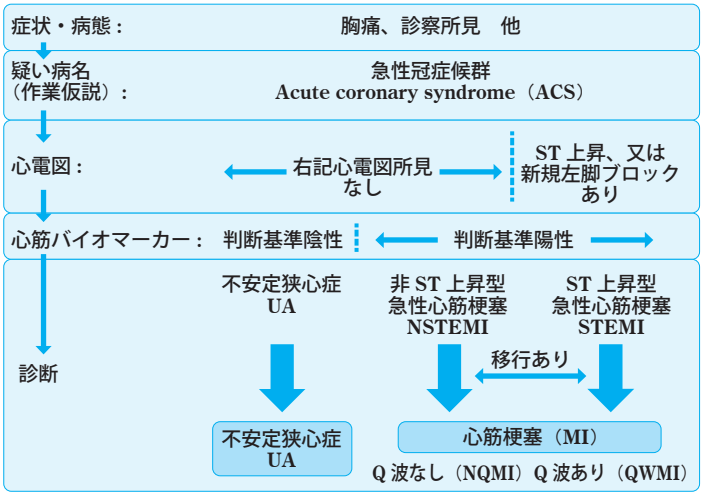



**図 1　急性冠症候群（ACS）の概要**

かかわらず心筋梗塞の予後を改善する事が示されており、心筋梗塞と判断されれば可及的早期に侵襲的治療を開始する必要がある。ACS における STEMI/NSTEMI と不安定狭心症（UA）の扱いについては、各学会からそれぞれの診療ガイドラインが出されている[1)3)~7)]。各ガイドラインに共通することは、STEMI において典型的心電図所見を示す例では、即時侵襲的診断加療（主として PCI）に進むことができるが、NSTEMI や UA ではより総合的な判断が要求されていることである。NSTEM と UA では心電図で特徴的な所見が得られないことが通常であるが、治療方針決定のため可及的早期に両者を区別する必要がある。ここで、心電図所見以外の診断モダリティーについて様々な議論があったが、国際定義の発行後 2014 年頃より心筋バイオマーカー、とりわけ心筋トロポニンの重要性が認識されるようになり、他の診断モダリティーやバイオマーカーよりも高い推奨度が設定されるようになった。また、心筋トロポニン測定試薬の高感度化に伴い、測定系に応じた実地診療での運用プロセスが明確化されてきている。

本稿では、以下に急性心筋梗塞診断目的での、心電図所見と心筋バイオマーカーの扱いについて記述する。その他の診断モダリティーについては上記各ガイドラインを参照されたい。

## 急性心筋梗塞の心電図所見

ACS 疾患概念の変遷はあるが、急性心筋梗塞の診断において標準 12 誘導心電図は非常に重要な検査の一つである。STEMI の典型例では①まず T 波増高が起こり、②次に ST 上昇（上に凸型の ST 上昇）がみられ、③梗塞の進展に伴い発症後数時間から 24 時間以内に梗塞部誘導で異常 Q 波が出現し、④ ST 上昇の軽快とともに数日後に冠性 T 波が出現する。ただし梗塞発症後早期に再灌流が得られると上記の心電図変化、すなわち異常 Q 波、冠性 T 波の出現は早くなる。各ガイドラインでは、12 誘導心電図については、反復記録（30 分から 1 時間ごと）、過去記録との経時的比較が推奨されており、新規の左脚ブロック出現は ST 上昇と同様の意義があるとされている。また、記録精度担保や診療報酬上の扱いの問題はあるが、搬入後の急性期治療を円滑に進めるために医療機関到着前心電図記録（救急車の中）も推奨されている[6)]。

ST 上昇は貫壁性心筋虚血を示し、梗塞の部位診断ができる。前壁中隔梗塞では $V_1$ ～ $V_4$、前側壁梗塞では $V_3$ ～ $V_6$、側壁梗塞では I、$aV_L$、$V_6$、下壁梗塞では II、III、$aV_F$ の ST 上昇がみられ、純後壁梗塞では $V_1$ ～ $V_2$ の ST 低下（鏡像変化）がみられるが、背側胸部誘導（$V_7$ ～ $V_9$、導出誘導）の重要性が認識されている。下壁梗塞では右側胸部誘導（$V_{3R}$、$V_{4R}$）により右室梗塞を示す ST 上昇がないか検討する。また急性貫壁性梗塞でも早期再灌流成功例（自然再疎通例も含む）の中には異常 Q 波を認めない non Q wave infarction にとどまる例があり、急性期予後が良い。これに対し同じ non Q wave infarction でも広範囲に高度 ST 低下を認める場合は、左冠動脈主幹部病変や重症 3 枝病変が多く、とくにその所見が持続する例は重症である。

左脚ブロック、ペースメーカー調律、WPW 症候群、ST 上昇を伴う陳旧性心筋梗塞では心電図変化の解釈が困難となり、上述経時的変化の確認が重要となる。上述の通り、NSTEMI/UA では特徴的な心電図所見はなく、ほとんど正常か、基礎疾患の所見のみ、非特異的 ST 変化などを認めるのが通常である。

## 心筋バイオマーカー

血液生化学検査所見として、白血球数、CRP、赤沈は、心筋梗塞で増加し CRP は梗塞サイズと相関するとされるが、これらの血液データは非特異的であり、急性期診断、予後指標いずれの目的でも有用性は示されていない。

各心筋バイオマーカーの診療ガイドラインにおける評価に関しては、特に 2010 年代に入ってから変遷が激しく、現行本邦における標準と考えられる、日本循環器学会（JCS）より出されている 2012 ～ 3 年のそれ[6)7)]における心筋バイオマーカーの扱いに関しては、その後に公開されている海外主要ガイドライン[1)3)~5)]における扱いとは、大きく異なっていた。しかし、最新のガイドライン[11)]では、ほぼ欧米のガイドラインと同様の扱いに大きく変化している。旧来の JCS ガイドラインになれている場合、注意が必要である。個々のガイドライン内ではより状況特異的な運用方法が示されており、記載が一部不十分とならざるを得ないが、同評価の変遷概要を図 2 に示す。

### A. CK（クレアチンキナーゼ）、CK-MB

CK は心筋・骨格筋に存在し、逸脱酵素として心筋梗塞診断に広く用いられてきた。心筋梗塞発症後 4 ～ 8 時間で上昇し、血中 CK ピーク値は心筋壊死量を反映する。梗塞発症から CK ピーク値までの時間は 12 ～ 24 時間とされる。骨格筋と心筋由来のマーカーを区別するために、CK のアイソザイムのうち CK-MB が頻用されている。CK-MB の測定系として、酵素活性を測定するものと、蛋白量を測定するものがあり、本邦では未だに前者が多く用いられているが（CK 活性との比率で報告される）、種々の撹乱要因がありガイドライン上の推奨度は早くから Class III になっていた[8)]。その後のガイドラインでは、診断・予後評価いずれの目的でも心筋トロポニンと比較して、有用度が劣ることが明らかとなっている。一方、

| | JCS ガイドライン | | NACB Guideline [8] | AHA/ACC Guideline [1] | ESC Guideline [4] |
|---|---|---|---|---|---|
| | 2012（NSTEMI）[6]<br>2013（STEMI）[7] | 2018（ACS）[11] | 2007 | 2014 | 2015 |
| CRP および他の炎症マーカー | Class IIb | Class IIb | Class III | 言及なし | ↕ 選択肢として言及なし |
| CK | Class I | Class III | Class III | Class III<br>Suppl. で言及 | |
| ミオグロビン | Class IIa | Class III | Class IIb | ↕ Class III | |
| CK-MB 酵素活性<br>CK-MB 蛋白量 | ↕ 区別なし<br>Class I | ↕ 区別なし<br>Class III | Class III<br>Class I<br>（トロポニンが使用できない時） | | |
| H-FABP | Class I | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 心筋トロポニン<br>通常感度<br>高感度 | ↕ Class I<br>経過時間での有用性に言及あり | ↕ Class I<br>経過時間での有用性に言及あり | Class I<br>当時 n/a | Class I<br>Class I | Class I<br>Class I |
| 再測定<br>（経時的測定） | 発症 6 ～ 12 時間後<br>Class I | 発症 1 ～ 6 時間後<br>Class I | | 発症または来院 3 ～ 6 時間後<br>Class I | 試薬により来院時と 1 または 3 時間後<br>Class I |

**図 2　ACS（NSTEMI）診断における心筋バイオマーカー 各診療ガイドラインでの評価の推移**

心筋トロポニンより消退速度が速いため、蛋白量の測定系は ESC ガイドラインでは初回診断後の再梗塞発症のマーカーとして有用性が評価されている [4]。

**B. 心臓型脂肪酸結合蛋白（H-FABP）**

H-FABP は遊離脂肪酸の細胞内輸送に関与する低分子可溶性蛋白であり、心筋傷害早期（1 ～ 2 時間）に上昇する。迅速診断法・汎用機用試薬いずれも使用可能であるが、臨床使用されているのはほとんど本邦のみである。従って、大規模臨床データを基にする近年の海外ガイドラインでは言及がなく、その有用性に関するエビデンスは構築されていない。迅速診断法で発症 2 時間以内に陽性所見が得られる点はメリットと考えられるが、近年の高感度トロポニンでは、より早期の臨床判断を行う運用が提唱されており、今後とも保険診療で用いる場合は、有用性の比較検討が急務と考えられる。腎機能障害例や骨格筋障害でも上昇し偽陽性を示すことがある。

**C. 心筋トロポニン T（TnT）、トロポニン I（TnI）**

筋原線維の収縮調節蛋白の一つであり、心筋トロポニン T と I はともに数 % が細胞質蛋白の形で存在するが、健常人では血液中にはごく微量しか存在しない。心筋細胞の不可逆的な壊死を示し、梗塞サイズや慢性期の心機能と相関する。トロポニン T では発症約 4 日目に第二のピークを認め、正常化には概ね 2 週間を要する。本稿の対象範囲では、最新の各ガイドライン［1,4,11］で両者の臨床的意義は同等であるとされている。

従来の測定系および迅速診断法では、臨床判断値を 100 pg/mL 程度に設定し、陽性所見を得るのに発症後 3 ～ 6 時間を要するとされてきた。しかし、測定系の高感度化に伴い、健常人集団の基準範囲 99% 上限値（試薬依存で 20 ～ 10 pg/mL 程度）を正確に（CV 10% 以下）測定できるようになり、心筋梗塞の定義そのものが心筋トロポニンの上昇で規定されるようになるとともに、急性期診断は測定値の経時的変化を見ることが強く推奨されるようになっている。経時的変化を見る運用についても、評価方法、反復測定の間隔について多くの報告があるが、近年の報告では来院時と 1 ないし 3 時間後に再計測を行い、初回値との差で rule-in/rule-out を判断する。特に rule-out に関する感度・特異度は非常に高いことが示されている。近年、本邦においても類似の運用での有用性が報告されている [9) 10)]。ただし、これらの臨床判断値は測定系・試薬特異的であり、用いられている測定系について十分に検討を行う必要がある。

**D. 心筋ミオシン軽鎖 I**

心筋ミオシン軽鎖は心筋の筋原線維のうち太いフィラメントを構成する筋収縮蛋白である。心筋壊死がみられる急性心筋梗塞や心筋炎で上昇する。心筋梗塞発症後 4 ～ 8 時間で上昇し、ピーク値に達するのは 2 ～ 5 日後である。心筋ミオシン軽鎖 I は再灌流による影響（Washout 効果）を受けにくく、ピーク値は梗塞サイズに依存する。10 ～ 20 ng/mL であれば中等度の梗塞で、30ng/mL 以上では広範囲の梗塞を示唆し予後不良とされる。心筋ミオシン軽鎖 I は測定に使用するモノクローナル抗体が骨格筋のミオシンと交差反応があり、骨格筋障害でも上昇し、また腎不全では排泄遅延により異常値を示す。

## 入院治療か外来治療かの判断および診断後の運用

急性冠症候群では、発症、来院、加療までの集約的診療プロセスを円滑に遂行し、特に心筋梗塞の場合に、来院から加療までの時間（door-to-balloon time）を可及的に短縮する必要があり、この点は診療報酬上の評価にも関わる点である（来院後 90 分以内に、冠動脈疎通があることが、高点数となる要件の一つである）。また、診断後・発症後の各ステージにおいて、どのような検査・加療が必要かについては膨大な報告がある。このため、上述のとおり各関連学会より、EBM に基づく詳細な総合的診療ガイドラインが発行されており、基本的にこれらを遵守することが妥当と考えられる。ACS と診断される場合は、診断後の診療プロセスは専門チームに任せるべきである。

ただし、前記のとおり、ガイドライン発行時期により、特に心筋バイオマーカーの扱いに差があり、どのガイドラインに準拠した運用を行うのか、各医療機関において十分なコンセンサスを形成しておく必要がある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

ACS の予後は、可及的早期の診断・加療に依存し、集約的診療スキルを持つチームへのコンサルトが必要となる。問題は、胸痛や関連症状で受診した患者の多くは ACS とは関係のない例であり、これを判断することが STEMI を除き必ずしも容易でなかったことであった。近年の診療ガイドラインはまさにこの点にポイントを当てて発行されており、試薬測定系の整備とともに、現実的には高感度トロポニンを用いた臨床判断運用に集約されていくべきと考えられる。

## 保険診療上の注意

これまで、病態の経過観察という点から、心電図記録、CK あるいは CK-MB の経時的な測定が推奨され、保険診療上も容認されてきた。しかし、近年のガイドラインでは診断・予後評価いずれの目的でも、CK、CK-MB の有用性は示されておらず、保険診療上も判断は今後変わっていくであろう。特に、CK-MB の活性と蛋白量は、2020 年改訂で別扱いとなり、活性は保険収載から外れる予定であることは、注意を要する。一方、心筋トロポニンの反復測定は、診療報酬点数表で禁止されているわけではないが、自治体によっては過剰診療として査定されている傾向がある。今後、心筋トロポニンの反復測定が標準的な診療行為であることを周知して行く必要がある。

## 参考文献


1) Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 130(25): 2354-94.
2) Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. Circulation 2007; 116(7): e148-304.
3) O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 127(4): 529-55.
4) Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al, 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37(3): 267-315.
5) Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33(20): 2569-619.
6) 木村 一, 他. ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン(2013 年改訂版). 2013. Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf
7) 木村 剛, 他. 非 ST 上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン(2012 年改訂版). 2012. Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_kimura_h.pdf
8) Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National

Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Circulation 2007; 115(13): e356-75.

9) Shiozaki M, Inoue K, Suwa S, et al. Utility of the 0-hour/1-hour high-sensitivity cardiac troponin T algorithm in Asian patients with suspected non-ST elevation myocardial infarction. Int J Cardiol 2017; 249: 32-35.

10) Yokoyama H, Higuma T, Endo T, et al. "30-minute-delta" of high-sensitivity troponin I improves diagnostic performance in acute myocardial infarction. J Cardiol 2018; 71(2): 144-8.

11) 木村 剛, 他. 急性冠症候群ガイドライン(2018 年改訂版). 2018. Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_kimura.pdf

# 心　不　全

**要　旨**　心不全は「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および／あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される。また、新たに提唱された心不全の国際定義では、心不全症状と共に、ナトリウム利尿ペプチド高値または、画像診断による肺・体うっ血を確認することが加えられた。心不全の生命予後は極めて悪い。そのため、より早期からの治療介入を目的とした心不全ステージ分類が用いられている。臨床では第一に、心不全を来した原因疾患の鑑別を行う。さらに、左室収縮能を基にした分類も重要である。従来は、心収縮機能の低下により、心拍出が保たれないことが心不全の主病態と考えられていた。しかし、左室収縮能は保たれているが心不全症状を呈する患者が心不全患者全体の 1/3 程度を占めることが明らかとなった。その原因として左室拡張能の低下が注目されている。心不全の原疾患や左室機能異常の重症度により治療戦略が異なるため、病態を的確に診断することが重要である。

**キーワード**　呼吸困難、肺うっ血、浮腫、体重増加、ナトリウム利尿ペプチド、心エコー

## 疑うべき臨床症状

日本における急性心不全の原因として、虚血性心疾患が約 30% であり、心筋症、弁膜症、高血圧症によるものが、それぞれ 20% 前後と報告されている。一方で、心不全の根本原因が心臓以外に存在する場合がある。甲状腺機能亢進症、脚気、高度貧血、動静脈シャントなどは、高拍出性心不全を、肺塞栓症、肺動脈性肺高血圧症は右心不全を来たす。

症状としては、左室拡張末期圧上昇・左房圧上昇・肺うっ血に基づく左心不全症状（労作時息切れ、夜間発作性呼吸困難、起座呼吸）と、低心拍出状態に基づく左心不全症状（易疲労感、脱力感、睡眠障害、意識障害、四肢冷感、チアノーゼ）、それに右心負荷による全身浮腫と肝腫大などの右心不全症状（食欲不振、吐き気、腹部膨満感）に分けられる。慢性心不全例では両方を合併していることもあり、多様な症状を呈する。

**表 1　フラミンガムの心不全診断基準**

| |
|---|
| **大症状** |
| 夜間発作性呼吸困難または起座呼吸、頸静脈怒張、湿性ラ音、心拡大、急性肺水腫、III 音奔馬調律、静脈圧上昇（16 cm$H_2O$ 以上）、循環時間延長（≧ 25 秒）、肝頸静脈逆流 |
| **大症状あるいは小症状** |
| 治療に反応して、5 日間で 4.5 kg 以上の体重減少（心不全治療による効果ならば大症状 1 つ、それ以外の治療ならば小症状 1 つとみなす） |
| **小症状** |
| 下腿浮腫、夜間咳嗽、日常的な労作での呼吸困難、肝腫大、胸水貯留、肺活量減少（最高量の 1/3 以下）、頻脈（≧ 120 bpm） |

大症状 2 つか、大症状 1 つおよび小症状 2 つ以上を心不全と診断する

## 確定診断に要する検査

### A. 医療面接と身体所見

フラミンガムの診断基準を表 1 に示す。心不全との確定診断に至るフローチャートを図 1 にまとめた。心不全のリスク因子である冠動脈疾患、高血圧、糖尿病、化学療法歴等の既往歴を確認する。心不全以外に呼吸困難を来たす疾患、例えば呼吸器疾患、貧血、過換気症候群、神経筋疾患などを除外診断する。また、心不全を誘発する要因、増悪する要因としては、呼吸器系感染症、

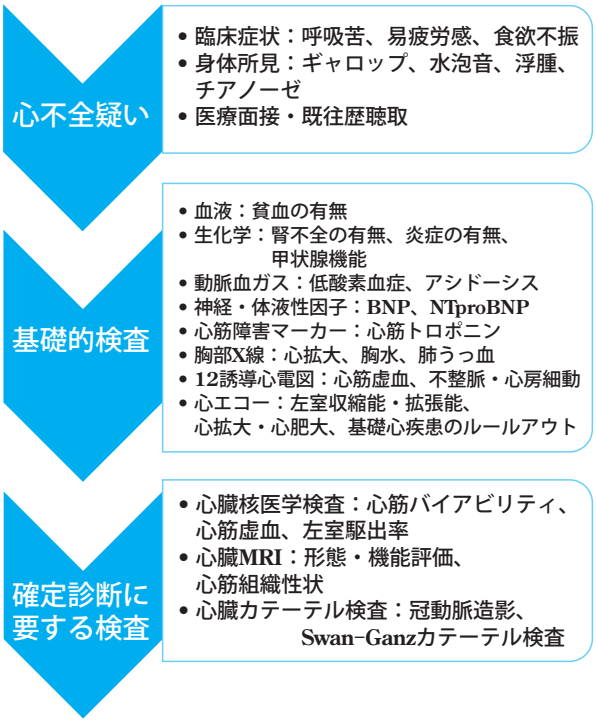



**図 1　心不全が疑われた場合の検査のフローチャート**

貧血、心筋虚血、不整脈（心房細動、完全房室ブロックなど）、薬剤の中断（特に利尿薬、β 遮断薬）、妊娠、アルコール、過度の飲水、食塩摂取、ストレス、過度の運動、合併疾患（腎疾患、甲状腺疾患など）などがあり、聞き取り時に注意を要する。左房圧上昇に基づく身体所見では、聴診上、III 音や IV 音がしばしば聞かれ、奔馬調律（ギャロップ）となる。喘鳴と水泡音も聞かれる。重症になると水泡音は全肺野で聴取される。低心拍出量に基づく所見として、四肢の冷感、チアノーゼ、冷汗、低血圧、乏尿を認める。右心不全所見として、内頸静脈怒張、顔面・下肢の浮腫、腫大した肝臓触知を認める。浮腫に伴い体重増加を来たす。

心不全患者の重症度分類として、うっ血所見（起座呼吸、頸静脈怒張、ラ音、肝頸静脈逆流、腹水、浮腫、II 音肺動脈成分の左方向への放散、バルサルバ操作による持続性血圧上昇）と低灌流所見（脈圧の狭小化、交互脈、症状を伴う低血圧、四肢冷感、意識レベル低下）に基づいた Nohria-Stevenson 分類（図 2）が用いられている。

**B. 必要な検査**

**1. 末梢血、尿検査**

貧血を確認する。貧血は、心不全の独立した予後規定因子である。

**2. 血液生化学検査**

肝機能・腎機能、糖・脂質、尿酸、電解質（Na、K、Cl、P、Ca、Mg）などをチェックする。特に、貧血の有無、CRP 値による炎症の有無、血清クレアチニン値や eGFR 値による腎機能障害の有無、HbA1c による糖尿病の有無、甲状腺ホルモンや TSH（甲状腺刺激ホルモン）による甲状腺機能のチェックが大切である。また、AST、ALT、総ビリルビン値は右心不全で上昇する。

**3. 神経・体液性因子**

ナトリウム利尿ペプチド、特に BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）、NT-proBNP（BNP 前駆体の N 端側フラグメント）が頻用される。その他病態に応じて ANP（心房性ナトリウム利尿ペプチド）、および、PRA（レニン活性値）、NA（ノルアドレナリン）、Ald（アルドステロン）などを検索する。

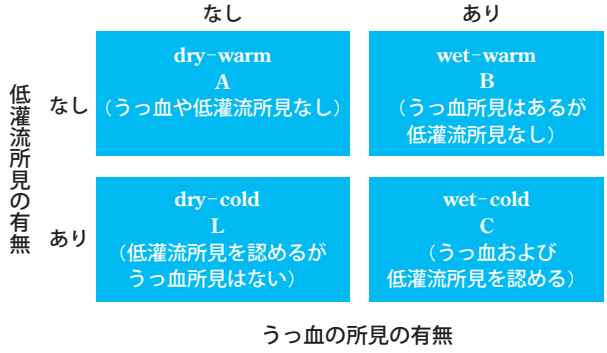



**図 2　Nohria-Stevenson 分類**

**4. 心筋障害マーカー**

心筋特異的トロポニン T および I は、心筋特異性を有し、心筋障害を起こすと血中に逸脱して、早期に異常値を示し、それが数時間続く。急性心不全の原因疾患である急性冠症候群の診断に必須である。また、心不全において虚血がなくても上昇がみられ、持続的上昇が予後不良の指標となる可能性が報告されている。高感度トロポニンの使用が推奨されている。

**5. 血液ガス分析**

低酸素血症、アシドーシス、換気不全の有無を確認する。

**6. 血液培養**

発熱、心雑音聴取例では血液培養にて感染性心内膜炎を鑑別する。

**7. 胸部単純 X 線**

立位後前像にて、心拡大・肺うっ血像・胸水を評価する

**8. 12 誘導心電図**

心拍数や不整脈、特に心房細動の有無を確認したのち、心肥大、心筋虚血、QT 延長の有無などを検索する。また、経過中に繰り返し施行することが大切である。

**9. 心エコー図**

**a. 経胸壁心エコー・ドプラー法（図 3）**

左房、左室、右房や右室による心拡大、弁機能（逆流・狭窄の有無）、壁厚の増加、壁運動の異常などに加えて、心筋の収縮能や拡張能を評価する。収縮能指標として、左室駆出率（LVEF）が広く用いられている。3D エコー使用により、正確な LVEF が測定できる。

また、スペックルトラッキング法を用いた長軸方向の左室全体ストレイン（global longitudinal strain）が、鋭敏な収縮能評価法として用いられるようになった。

拡張機能評価として僧帽弁口血流速波形の拡張早期（E）波高と心房収縮期（A）波高の比である E/A 比および E 波のピークからの減速時間（decelerationtime:DT）を測定する。また、組織ドプラ法により僧帽弁運動速波形の拡張早期高（e'）を求め、左室充満期圧の指標として E/e' を用いる。

**b. 経食道心エコー法**

経胸壁撮像が困難、あるいは不十分な患者で行う。心不全の原因となる、心臓弁膜症の評価、感染性心内膜炎の診断などに優れる。

**c. 負荷心エコー法**

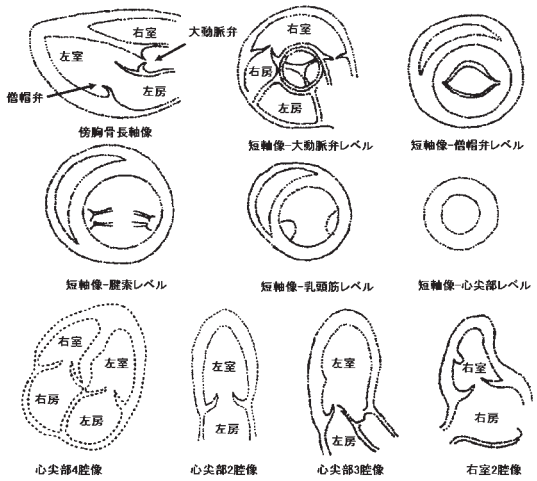
収縮予備能や心筋 viability の評価を行うためにドブタミン負荷エコーが有用である。

**10. より詳しい検査**

**1）心臓核医学検査**

a. 心プールシンチグラフィ：LVEF を算出する

b. 心筋血流イメージング：心筋バイアビリティ（viability）や心筋虚血の評価




心エコー計測値（日本人の正常値）

| | 男性 | 女性 |
|---|---|---|
| 大動脈径（mm） | 22 ± 3 | 20 ± 2 |
| 心室中隔壁厚（mm） | 9 ± 1 | 8 ± 1 |
| 左室後壁壁厚（mm） | 9 ± 1 | 8 ± 1 |
| 左室拡張末期径（mm） | 48 ± 4 | 44 ± 3 |
| 左室拡張末期径（mm） | 30 ± 4 | 28 ± 3 |
| 左室駆出率（%） | 64 ± 5 | 66 ± 5 |
| 左房径（mm） | 32 ± 4 | 31 ± 3 |
| 右室拡張末期径（mm） | 31 ± 5 | 28 ± 5 |
| e'（中隔、cm/s） | 10.0 ± 2.8 | 10.8 ± 3.2 |
| e'（側壁、cm/s） | 13.5 ± 3.9 | 13.7 ± 4.1 |

**図 3　心エコー図検査法**

**表 2　NHYA 分類**

| | |
|---|---|
| I | 心疾患を有するが、身体活動に制限はなく、日常生活では、疲労・動悸・呼吸困難・狭心症が起こらない |
| II | 心疾患を有し、身体活動に少しの制限はあるが、安静にすると楽に生活できる。通常の日常生活における身体活動で、疲労・動悸・呼吸困難・狭心症が起きる者 |
| III | 身体活動に強い制限のある患者であるが、安静にすると楽に生活できる。通常以下の身体活動で、疲労・動悸・呼吸困難・狭心症が起きる者 |
| IV | 心疾患を有し、いかなる身体活動をするときにも苦痛を伴う。安静時にも心不全症状や狭心症が起こる者 |

c. 心電図同期 SPECT：LVEF、左室容量、局所壁運動異常

d. 心筋交感神経イメージング（123I-MIBG 心筋シンチ）：123I-MIBG の集積欠損から心臓交感神経機能障害を検出。後期像心縦隔比（H/M 比）による予後の推定。洗い出し率。

**2）心臓 MRI 検査**

a. Cine MRI：形態および機能評価（LVEF）

b. 遅延造影 MRI：心筋組織性状の評価

c. 脂肪抑制 T2 強調画像：心筋内の浮腫や炎症の評価

**3）心臓カテーテル検査**

Swan-Ganz カテーテルによって肺動脈楔入圧、心拍出量、混合静脈血酸素飽和度などを測定し、治療方針を決定する。急性心筋梗塞時には Forrester 分類を評価する。ただし、心不全に対するルーチン検査としての Swan-Ganz カテーテルは推奨されていない。

Swan-Ganz カテーテル検査が、クラス I として推奨されているのは、循環不全を呈する患者で、心拍出量、左室拡張末期圧、血管内ボリュームの評価が困難な時である。

左心カテーテル検査では、左室拡張末期圧、＋ max dp/dt または－ max dp/dt、左室容量（拡張末期/収縮末期）、LVEF などを求める。また、冠動脈造影検査を行い、冠動脈疾患を評価する。

## 入院治療か外来治療かの判断

心不全患者では以下のいずれかが認められれば入院治療の適応がある。

**A. 急性心不全**

初発急性心不全患者。急性心筋梗塞や急性心筋炎では心肺危機状態に限らず入院管理を基本とする。

**B. 慢性心不全**

1）治療に抵抗する慢性心不全患者で心機能分類 NYHA III / IV 度（表 2）。

2）最近発症した心筋虚血、あるいは心筋梗塞、急性肺水腫あるいは高度の呼吸困難、症候性低血圧あるいは失神、肺塞栓症、末梢塞栓症、症候性不整脈（高度の徐脈や頻脈性不整脈）、肺炎や腎不全の合併例など生命危機の迫った疾患を合併する場合。

3）慢性心不全有症状者への薬物療法では入院管理下にβ遮断薬を導入するのが原則である。また、利尿薬のトリバブタンの導入は入院管理下に限られる。

## 心不全と密接に関連する検査

**A. ナトリウム利尿ペプチド**

ANP は主として心房で、BNP は心室で合成され、心臓から全身に分泌されるホルモンである。利尿作用、血管拡張性を持ち、血管・循環体液を調節する。また、壁

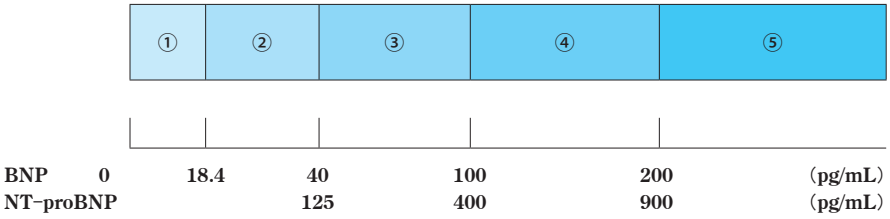



**図 4　BNP、NT-proBNP 値の心不全診断へのカットオフ値**

①心不全の可能性は極めて低い
②心不全の可能性は低いが、症状や症候を十分に考慮して判断する
③軽度の心不全の可能性があるので胸部 X 線、心電図、心エコー図検査を実施する
④治療対象となる心不全の可能性がある。心エコー図検査を含む検査を早期に実施し原因検索を行う。
　心不全の対応がむずかしい場合は専門医での対応を考慮
⑤治療対象となる心不全の可能性が高いので精査・治療あるいは専門医へ紹介

**表 3　左室駆出率による心不全の分類**

| 分類 | LVEF（%） | |
|---|---|---|
| 駆出率が保持された心不全（HFpEF） | 50 ≦ | 拡張不全が主体 |
| 駆出率が軽度低下した心不全（HFmrEF） | 40〜49 | |
| 駆出率が低下した心不全（HFrEF） | ＜ 40 | 収縮不全が主体 |
| 駆出率が改善した心不全（HFpEF improved） | 40 ≦ | LVEF が 40%未満だったが治療経過で改善した症例 |

応力の上昇を反映して様々な心疾患で上昇する。心不全の重症度に応じて血中濃度が増加するため、急性心不全、慢性心不全の急性増悪の心機能評価によい指標である。慢性心不全にも拘わらず、高齢者で症状がはっきりしない場合や、肺疾患や肥満などの合併例では、診断や重症度の評価に悩むことがある。そのような時、BNP 値の上昇が診断の助けとなる。2021 年に心不全の国際定義が提唱され、早期診断のための閾値が示された（図 4）。さらに、BNP は慢性心不全における予後の推定にも有用である。また、NT-proBNP も、心不全の診断において BNP と遜色ない結果が報告されている。測定にあたっては、BNP は血漿を用い、NT-proBNP は血清または血漿を用いる。NT-proBNP は BNP に比して腎機能低下の影響を強く受けやすいことや血中半減期が長いことが特徴である。両者の違いを理解して使い分ける必要がある。

**B. 経胸壁心エコー・ドプラー法**

心不全の原因疾患の診断および重症度評価、ならびに治療効果判定に用いられる。特に左室収縮能の指標である LVEF を基にした心不全の病態分類が提唱されている（表 3）。LVEF の計測には、心尖部四腔像、二腔像の 2 断面から心内膜面をトレースして容積を求める、ディスク法を用いる。描出不良例の存在や、検者間格差などにより、ディスク法による LVEF の計測誤差は約 3 〜 9%と報告されている。これらの問題を解決するために 3D エコーによる計測が行われるようになってきている

さらに、LVEF は心拍数、血圧、左室容積等の影響を受ける。また、僧房弁閉鎖不全や大動脈閉鎖不全、および、左室肥大により左室内腔が狭い場合に、過大評価となるので注意が必要である。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

経過観察で必要な検査を表 4 に示した。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

心不全は致死的疾患である。疑われた時点で、基礎疾患、重症度、治療法、管理法を鑑別・決定するために専門医へ相談することが望ましい。特に、虚血が関与して

**表 4　経過観察で必要な検査**

| 受診のたびに評価すべきこと |
|---|
| 体重測定、血圧・脈拍数、頸静脈怒張、浮腫、心臓の聴診、肺野の聴診、起座呼吸の有無 |
| 経時的モニタリングとして行うこと |
| BNP または NT-proBNP、腎機能、電解質 |
| 臨床症状に変化または、心不全治療に変更があった時 |
| 心電図、胸部 X 線<br>心エコー検査による、左室駆出率の測定と構造的リモデリング評価 |

いる患者、治療に抵抗して夜間呼吸困難や内頸静脈怒張が改善しない患者、血漿 BNP 高値（200 pg/mL 以上）が持続する患者、不整脈を合併している患者では速やかな対応が必要である。

## 保険診療上の注意

BNP および NT-proBNP は、心不全の診断または病態把握のために実施した場合に月 1 回に限り算定できる。BNP、NT-proBNP、ANP のうち 2 項目以上をいずれかの検査を行った日から起算して 1 週間以内に併せて実施した場合は、主たるもの一つに限り算定する。心筋トロポニンは、本邦においては、心不全に関連した保険適応はない。

## 参考文献


1）McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 1971; 285(26): 1441-6.

2）Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 41(10): 1797-804.

3）ACC/AHA Task Force Report. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. Circulation 2013; 128: 1810-52.

4）日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン . 急性・慢性心不全治療ガイドライン 2017 年改訂版 .

5）Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. J Card Fail 2021; 27(4): 387-413.

JSLM 2021

# 不　整　脈

**要　旨**　不整脈には正常洞調律以外の心拍が全て含まれ、放置してよいものから、その不整脈が生じるだけで死に至る致死的不整脈まで、臨床像は多彩で、種類も多い。不整脈診断は心電図で行われる。不整脈の診断により治療法が異なるので、心電図診断に習熟することが必要である。不整脈による症状の把握も大切で、重症度の判定のほか、心電図記録がない時に症状から不整脈の存在を疑うことができる。しかし、それだけでは診断できないので、ホルター心電図、イベントレコーダーなどを駆使して不整脈を記録することが重要である。症状の頻度が少なくて、心電図記録が得られないときでも、繰り返し押し当て式携帯心電計などで心電図を記録してもらうように努力すべきである。

**キーワード**　不整脈、突然死、心電図、心臓電気生理検査、抗不整脈薬

## 疑うべき臨床症状

不整脈は正常洞調律以外の全ての心拍が含まれるので、不整脈があっても症状がない場合や、その不整脈になるだけで死に至る致死的不整脈もある[1)]。不整脈の重症度は自覚症状によって決まることが多い。不整脈を疑う症状は多彩であり、症状により重症度が決まる。自覚症状のない不整脈は生命に対する重症度は低いことになり、最も重症度の高い症状は失神と突然死である（**表 1**）。期外収縮があると、脈が抜ける、胸がもやもやする、空咳が出るなどの症状を訴えることがある。心房細動を含めた発作性頻拍では急に症状が始まり、暫く続いたのちに急に症状がなくなることが多い。発作性心房細動、発作性上室性頻拍、特発性心室頻拍などではこの症状が生じやすい。不整脈で眩暈を訴える時は、引き込まれる、目の前が暗くなると表現することがあり、回転性の眩暈にはならない。心房細動では歩行時にふらつくなどの症状を訴えることがある。眩暈や失神の前に胸の違和感、少しドキドキしたなどの症状を自覚した場合には、発作性頻拍性不整脈を疑うべきである。逆に徐脈性不整脈による失神や眩暈は前触れなく急に引き込まれる症状が出る場合が多い。

## 確定診断に要する検査

不整脈診断は心電図によって行われる。正常洞調律は 1）洞結節起源の心拍、2）心房興奮は 60 ～ 100/分内にあり、3）心臓内特殊伝導系を電気的興奮が規則的に正常伝播する状態である。心電図上では洞結節起源の P 波（II、III、aVF 誘導で上向きの P 波）、PP 間隔は一定、PP 間隔は 60 ～ 100/分の範囲、正常 PR 間隔、心室特殊伝導系を正常に興奮伝播するために幅狭い QRS 波、という条件が必要である。1 つの誘導の心電図記録だけでも不整脈を診断でき、その後の治療法に結び付いてゆく場合もある。不整脈が生じているときの心電図を記録することが重要である。不整脈の心電図診断は心拍の規則性、P 波の有無と位置、QRS 幅、P 波と QRS 波の関係を見分けることが肝要である。心電図による不整脈診断の過程を**表 2** に記載した。急に始まり、暫く持続して急に停止するような発作性頻拍性不整脈は、心臓電気生理検査によって誘発される（**図 1**）ことが多い。そのような頻拍は心臓電気生理検査[2)]で確定診断をつけることができる。そして頻拍性不整脈が誘発されたときはカテーテルアブレーションで根治される機会も増える。また、運動などの身体活動時に生じる不整脈はトレッドミル運動負荷試験のように心電図モニターを付けながら運動することで誘発され、心電図で記録できることがある。

**表 1　不整脈の症状と重症度判断**

| | |
|---|---|
| 極く軽症 | 不整脈はあるが、症状はない |
| 軽症 | 胸の違和感、気分が悪い、脈がとぶ、胸がつかえる、胸がモヤモヤする |
| 中症 | 動悸がする、めまいがする |
| 重症 | 意識が無くなる→失神、突然死 |

## 入院治療か外来治療かの判断

基本的に不整脈による症状が強い場合には入院させて治療を行う。心臓電気生理検査で診断をつけて治療に結びつける場合には入院を要する。心臓電気生理検査と同時に行えるカテーテルアブレーションも 4 日前後の入院を要する。ペースメーカー植込み時、あるいは植込み型除細動器や両心室ペーシングによる心臓再同期療法には入院を要する。抗不整脈薬治療は外来で行うこともできるが、副作用と催不整脈作用を予防するために、抗不整脈薬を開始してから必ず 1 ～ 2 週間で心電図を記録し、自覚症状について尋ねておくことが必要であ

**表 2　心電図による不整脈診断の過程**

- 規則的な心拍
  - P 波先行
    - 正常 QRS 幅
      - II、III、aVF で陽性 P 波 ― 正常洞調律
      - II、III、aVF で陰性 P 波
        - 下部心房調律
        - 冠静脈洞調律
    - PR 延長（＞0.20 秒） ― I 度房室ブロック
    - 幅広 QRS 波
      - 心室内伝導障害
        - 右脚ブロック
        - 左脚ブロック
        - ヘミブロック
      - デルタ波（＋） ― WPW 症候群
        - 右側副伝導路
        - 心中隔副伝導路
        - 左側副伝導路
  - P 波先行なし
    - 房室解離（P 波＞QRS 波） ― III 度房室ブロック
    - 正常 QRS 幅 ― 房室接合部調律
    - 幅広 QRS 波 ― 心室固有調律
- 規則的な頻拍
  - 正常 QRS 幅頻拍
    - 洞性頻脈
    - 発作性上室性頻拍
      - 洞結節リエントリー性頻拍
      - 心房内リエントリー性頻拍
      - 房室結節リエントリー性頻拍
      - 房室回帰性頻拍（WPW 症候群）
    - 心房粗動
      - 通常型心房粗動
      - 希有型心房粗動
  - 幅広 QRS 波頻拍
    - P 波先行
      - 脚ブロック例の上室性頻拍
      - 上室性頻拍の変行伝導
    - 房室解離（P 波＜QRS 波） ― 心室頻拍（持続性単形性心室頻拍）
- 不規則な心拍と頻拍
  - 期外収縮
    - P 波先行 ― 上室性期外収縮
    - P 波先行なし ― 心室性期外収縮
  - P 波と QRS 波が 1：1 に対応 ― 心房頻拍
  - P 波識別不能 ― 心房細動
  - P 波と QRS 波が解離 ― 非持続性（多形性）心室頻拍
  - QRS 波識別不能 ― 心室細動
  - 突然の RR 間隔の延長
    - RR 間に P 波あり
      - II 度房室ブロック
      - 心室へ伝導しない上室性期外収縮
    - RR 間に P 波なし ― 洞停止または洞房ブロック
  - P 波 QRS 波の消失 ― 心静止

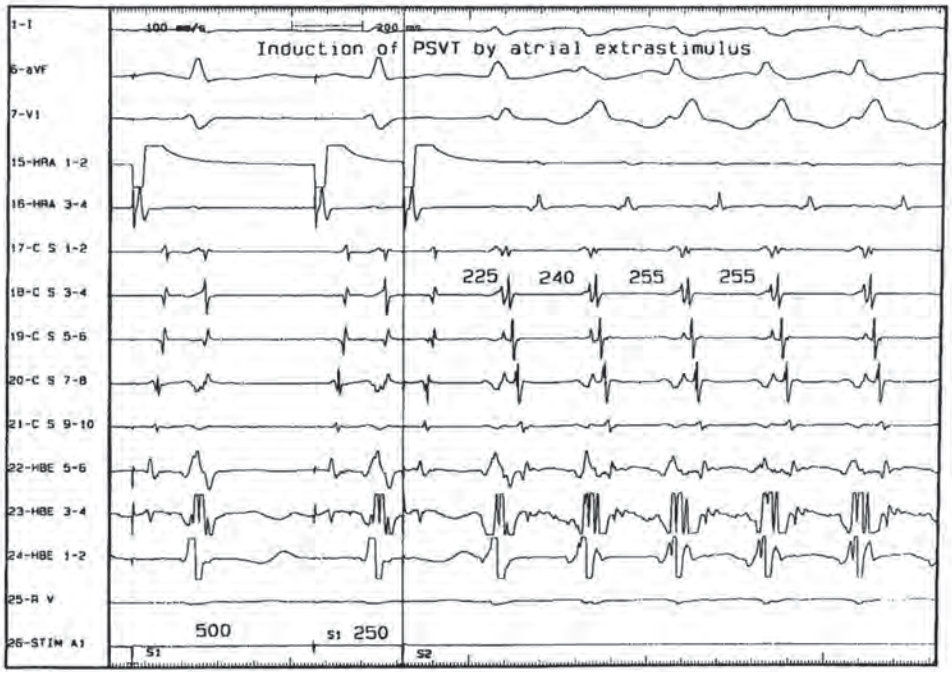



**図 1　心臓電気生理検査の心房早期刺激による房室回帰頻拍の誘発**

る。抗不整脈薬服用により違和感を訴える時には抗不整脈薬を中止するか、入院して経過を見ることが必要なことがある。

## 不整脈に特徴的な検査

不整脈の診断は心電図で行うことになるので、その不整脈が生じているときの心電図が記録できるような工夫

が必要である。24 時間ホルター心電図は不整脈を疑う症状があるときは必須である。診断をつける目的でホルター心電図を装着しているときには、できるだけその不整脈が生じるような行動をしてもらう。不整脈は睡眠不足、疲労、ストレス、飲酒で生じることが多いので、ホルター心電図装着時はそのような不整脈が生じやすい状況にしてもらうことが大切である。運動で生じやすいなら、その運動をしてもらうことも必要である。時々しか生じない不整脈の診断には、2 週間ホルター心電図、オムロン社製押し当て式携帯心電計 HCG901（図 2）、あるいはカードガード社製ループ式イベントレコーダー（図 3）をうまく駆使して不整脈を記録するように努め

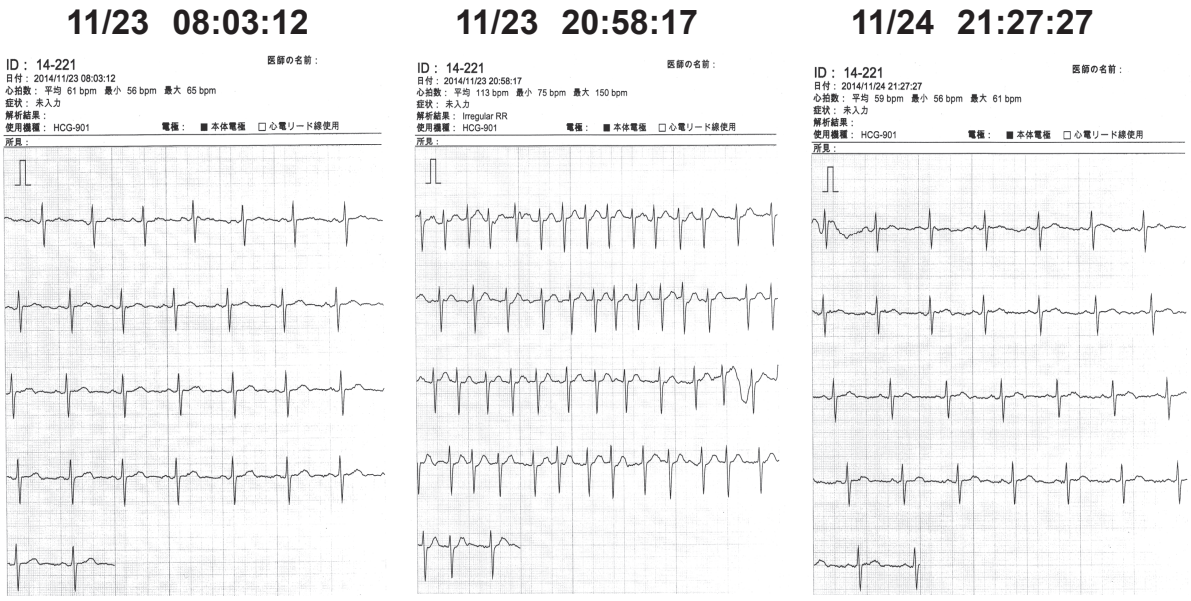



**図 2　押し当て式携帯心電計 HCG901（オムロン社製）による発作性心房細動の確認**

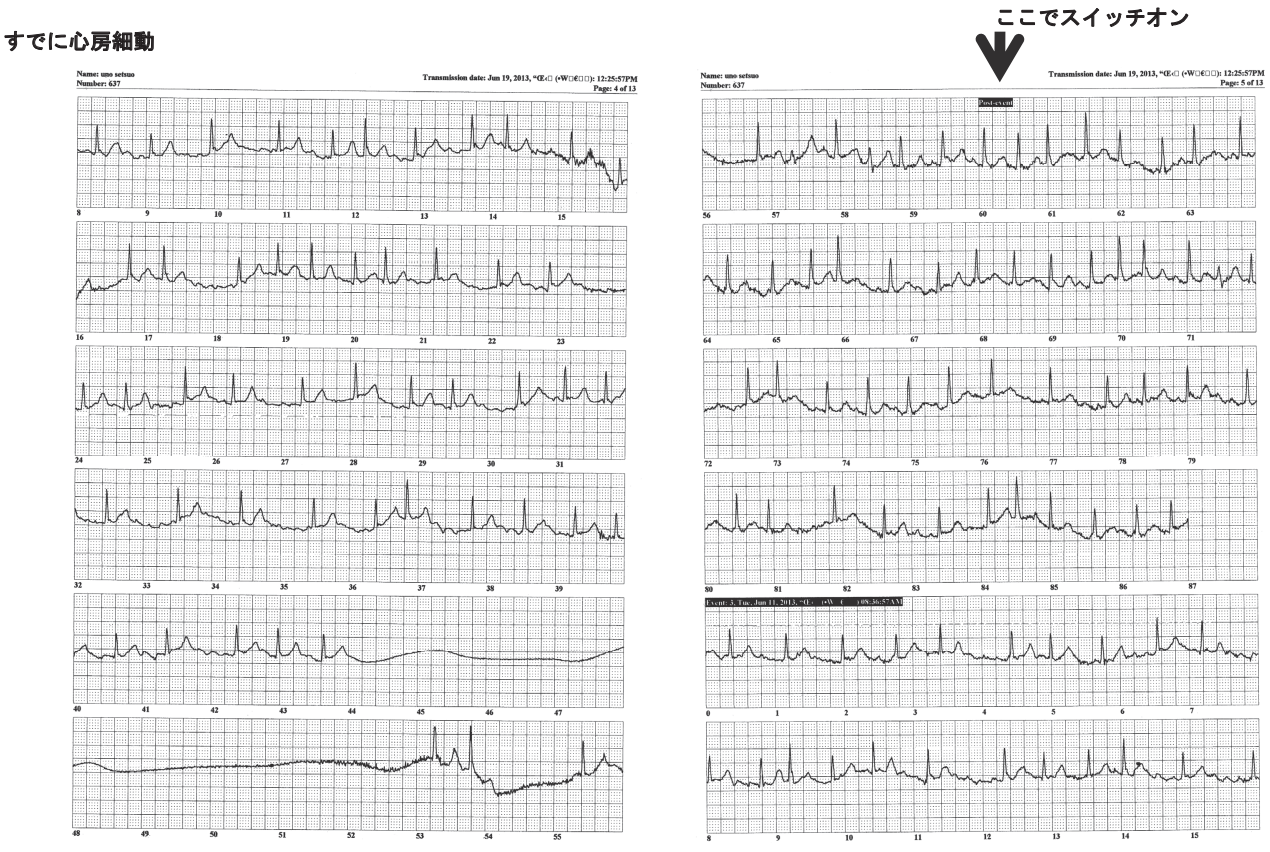



**図 3　ループ式イベントレコーダー（カードガード社製）による徐脈頻脈症候群の確認**

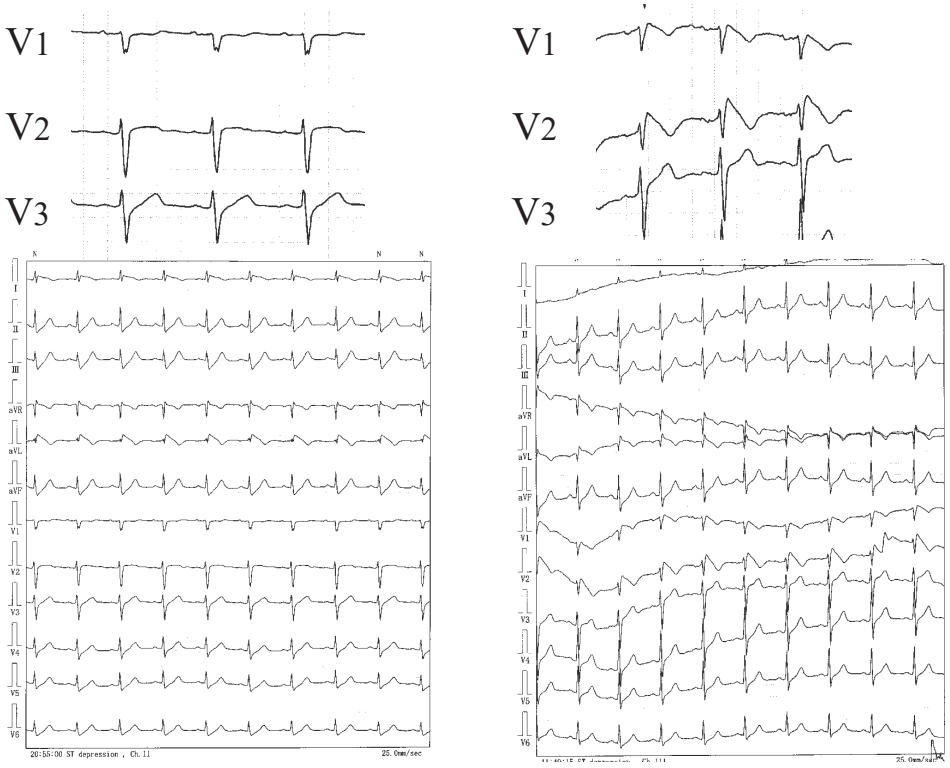



**図 4　12 誘導ホルター心電図による coved 型 ST 上昇の確認.**
**左側はほぼ正常の ST 所見を示すが、時間経過とともに右側のように V2 誘導で coved 型 ST 上昇がみられ、これにより無症候性ブルガダ症候群と診断できる。**

る。さらに、Brugada 様心電図のように誘導による特徴がある遺伝性不整脈の確認[3]と心室性不整脈の起源を診るには 12 誘導ホルター心電図を用いることが必要である（図 4）。入院中であればモニター心電図で危険な不整脈を記録できる。運動で生じる不整脈であればトレッドミル運動負荷心電図を利用する。マスター 2 階段試験でも不整脈が誘発されることがあるが、心電図を装着していないので、不整脈診断のためには勧められない。発作性頻拍性不整脈や徐脈による眩暈、失神を疑う場合には入院の上、心臓電気生理検査を行う。失神の原因や心房細動の有無を診るために植込み型心電計（ILR：Implantable Loop Recorder）も勧められる。近年注目されているのがスマートウオッチなどの AI（人工知能）を用いた不整脈検出である。現在は心房細動をターゲットとして心臓のリズムが乱れていると、不規則な心拍として装着者に通知することにより、医療機関を受診することを薦める程度であるが、今後発展する可能性のある不整脈診断過程である。不整脈の生じる基質及び背景を把握するには、心エコー、冠動脈造影、心筋 MRI 検査などがある。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

不整脈の治療は抗不整脈薬を使用する薬物治療と、カテーテルアブレーションやペースメーカー植込み術などの非薬物治療に分けられる。抗不整脈薬治療を行っている間は定期的に 12 誘導心電図を記録することが大切である。カテーテルアブレーション後に定期的な心電図検査は必要ないが、何らかの胸部症状があるときは心電図を記録する。ペースメーカーあるいは植込み型除細動器の植込み術を受けた患者さんに関しては、植込み直後と 1 週間後の胸部レントゲンで心内リード電極の位置を確認し、同時に 12 誘導心電図を記録する。植込み 1 週間後にペースメーカーチェックをして退院となる。半年ごとに電池寿命、電極リードの電気抵抗、組織から記録される電位高などの計測が必要である。植込み型デバイスについては MRI 検査で影響を受ける場合があるので注意を要する[4]。CT 検査や通常のレントゲン撮影ではデバイスは影響を受けない。

## 治療による副作用チェックのための検査（要注意事項があれば記載）

抗不整脈薬治療を行っているときにはこまめに心電図を記録することが大切で、催不整脈作用を察知するには心電図による QT 間隔の延長と QRS 幅の増大に注意を要する[5]。ナトリウムチャネル遮断薬（I 群薬）を投与中には QRS 幅の増大による心室内伝導障害、洞結節への影響、房室伝導障害に気を付ける。カリウム

表 3　抗不整脈薬の催不整脈要因　（　）は過量投与時にみられる。

| 抗不整脈薬 | 左室への影響 | 排泄経路（%） | 催不整脈要因 | 心臓外の副作用 |
|---|---|---|---|---|
| リドカイン | → | 肝 | （QRS 幅拡大） | ショック、嘔吐、痙攣、興奮 |
| メキシレチン | → | 肝 | （QRS 幅拡大） | 消化器症状、幻覚、紅皮症 |
| プロカインアミド | ↓ | 腎（60）、肝（40） | QT 延長、QRS 幅拡大 | SLE 様症状、顆粒球減少、肝障害、血圧低下 |
| ジソピラミド | ↓ | 腎（70） | QT 延長、QRS 幅拡大 | 口渇、尿閉、排尿困難、低血糖 |
| キニジン | → | 肝（80）、腎（20） | QT 延長、QRS 幅拡大 | Cinchonism（眩暈など）、消化器症状 |
| プロパフェノン | ↓ | 肝 | QRS 幅拡大 | 筋肉痛、熱感、頭痛、悪心、肝障害 |
| アプリンジン | → | 肝 | QRS 幅拡大（QT 延長） | しびれ、振顫、肝障害、白血球減少 |
| シベンゾリン | ↓ | 腎（80） | QRS 幅拡大 | 頭痛、眩暈、口渇、尿閉、低血糖 |
| ピルメノール | ↓ | 腎（70） | QT 延長、QRS 幅拡大 | 頭痛、口渇、尿閉 |
| フレカイニド | ↓ | 腎（85） | QRS 幅拡大 | 眩暈、耳鳴、羞明、霧視、下痢 |
| ピルシカイニド | ↓ | 腎 | QRS 幅拡大 | 消化器症状、神経症状（ともに少ない） |
| ベプリジル | → | 肝 | QT 延長、徐脈 | 眩暈、頭痛、便秘、肝障害、倦怠感、肺線維症 |
| ベラパミル | ↓ | 肝（80）、腎（20） | 徐脈 | 便秘、頭痛、顔面のほてり |
| ジルチアゼム | ↓ | 肝（60）、腎（35） | 徐脈 | 消化器症状、ほてり |
| ソタロール | ↓ | 腎（75） | QT 延長、徐脈 | 気管支喘息、頭痛、倦怠感 |
| アミオダロン | → | 肝 | QT 延長、徐脈 | 肺線維症、甲状腺機能異常、角膜色素沈着、血圧低下 |
| ニフェカラント | → | 腎（50）、肝（50） | QT 延長 | 口渇、ほてり、頭重感 |
| β- 遮断薬 | ↓ | 肝、腎 | 徐脈 | 気管支喘息、血糖値低下、脱力感、レイノー現象 |
| アトロピン | → | 腎 | 頻脈 | 口渇、排尿障害、緑内障悪化 |
| ATP | → | 腎 | 徐脈 | 頭痛、顔面紅潮、悪心、嘔吐、気管支痙攣 |
| ジゴキシン | ↑ | 腎 | ジギタリス中毒 | 食欲不振、嘔吐 |

チャネル遮断薬（III 群薬）を投与中には QT 間隔の延長とともに、T 波の形状変化（陰転化など）に注意する（表 3）。全ての抗不整脈薬に特有の心臓外の副作用にも気を付ける必要がある。抗不整脈薬の代謝排泄に留意し、クレアチニンあるいは e-GFR で見る腎機能、プロトロンビン時間、血清ビリルビン値、血小板数などで見る Child-Pugh の肝障害分類に注意しておく。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

不整脈が心電図で記録されていないが、患者さんの訴える症状が不整脈を疑わせる場合（表 4）には専門医へコンサルトしておくほうが良い。突然始まり、暫く持続した後に突然停止する頻拍あるいは動悸症状は発作性頻拍のことがあり、大部分はリエントリーによって生じる。このような頻拍はホルター心電図や 12 誘導心電図で記録されなくても、心臓電気生理検査で誘発できる（図 1）ことがあり、専門医へ紹介すべきである。引き込まれるような眩暈、失神・意識消失発作を訴える場合には一度専門医の診察を受けたほうが良く、紹介すべきである。歩行時にふらつくような眩暈は持続性心房細動で生じることがあり、頭部神経学的検査を含めて専門医へ紹介しておく。

## 保健診療上の注意

不整脈により心不全を惹起しているときは不整脈を消失させるために抗不整脈薬を使用することが現実にはあるが、抗不整脈薬の添付文書に禁忌として心不全が記載

表 4　不整脈による症状の特徴

| 不整脈の種類 | 主要臨床症状 | 失神・突然死などの危険性 |
|---|---|---|
| 心房期外収縮 | 多くは無自覚、安静時に症状<br>多発・連発では動悸 | なし |
| 発作性<br>上室性頻拍 | 動悸（突然生じ、停止する）<br>時にめまい・脱力感 | まれ |
| 発作性<br>心房細動 | 動悸（突然生じ、停止する）<br>とくに初期および労作時 | まれ<br>WPW ではまれでない |
| 慢性心房細動 | 動悸、特に労作時<br>徐脈例では、易疲労感など | 通常はない |
| 心房粗動 | 4：1 房室伝導では無自覚<br>2：1、1：1 では動悸 | 1：1 伝導では大 |
| 心室期外収縮 | 動悸<br>多くは無自覚、安静時に症状 | 症例によって危険 |
| 心室頻拍 | 動悸・胸痛・脱力感 | 少なくない |
| Torsades<br>de pointes | 失神が主症状 | 突然死も多い |
| 心室細動 | 意識消失・突然死 | 停止しなければ必ず死亡 |
| 洞不全症候群 | めまい・失神・易疲労感 | 失神は多い<br>突然死はない |
| 房室ブロック | めまい・失神・易疲労感 | QT 延長で心室細動となり突然死 |

されている。抗不整脈薬を使用することで不整脈を抑制して心不全状態を改善させることができるし、そのまま抗不整脈薬を継続することで心不全を予防することができる。しかし、前述のように抗不整脈薬は心不全に禁忌とされているので、査定されることが多々ある。心不全を生じる全ての不整脈に非薬物療法だけで対処することは困難なので、抗不整脈薬を使用することは多い。保険診療審査委員の先生方の臨床を診る目に任せるほかはなく、査定されてもそこは病院側に我慢してもらうしかない。

## 参考文献


1) 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本胸部外科学会, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010 年改訂版）.
2) 日本循環器学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓病学会, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 臨床心臓電気生理検査に関するガイドライン（2011 年改訂版）.
3) 日本循環器学会. 日本心臓病学会. 日本不整脈心電学会. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）.
4) 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本産業衛生学会, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. ペースメーカ, ICD, CRT を受けた患者の社会復帰・就学・就労に関するガイドライン（2013 年改訂版）.
5) 日本循環器学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓病学会, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）.

# 胃・十二指腸潰瘍

**要　旨**

**消化性潰瘍の診療は、診断、合併症の治療、潰瘍治療、再発予防の 4 段階からなる。診断は、上腹部症状や便性状、血液検査、検診での異常指摘を契機に上部消化管内視鏡検査で行われる場合が多い。出血や穿孔などの合併症の治療をまず優先する。その後の治療は NSAID の使用の有無で分かれ、NSAID 起因性の潰瘍で中止ができない場合は、PPI を中心とした治療を行い、非 NSAID 潰瘍では *H. pylori* 陽性であれば、*H. pylori* の除菌を行う。除菌を行わない、もしくは適応でない潰瘍に対しては PPI を中心とした酸分泌抑制療法を行い、再発予防のためにも胃酸分泌抑制薬による維持療法が必要である。**

**キーワード**　**胃潰瘍、十二指腸潰瘍、*H. pylori*、NSAID、合併症**

## 概　念

消化性潰瘍とは酸性分泌物による自己消化によって生じる潰瘍性病変を意味し、胃潰瘍と十二指腸潰瘍が含まれる。Shay&Sun のバランスセオリー（天秤学説）によれば、消化性潰瘍は、攻撃因子（胃酸等）と防御因子（粘液分泌、粘膜血流等）の不均衡によって発症するとされてきた。しかし最近の考え方としては、消化性潰瘍の二大要因は *H. pylori* 感染による胃粘膜慢性炎症や、NSAID のような薬物による粘膜防御機構の障害や、粘膜の脆弱化に胃酸が加わることによって粘膜傷害が生じるとされている。従って、消化性潰瘍の治療は、粘膜を脆弱にした *H. pylori* の除菌や原因薬物の中止が重要であり、酸分泌抑制薬や必要に応じて粘膜防御因子増強薬が用いられる。消化性潰瘍の治療指針には、消化性潰瘍診療ガイドラインがある。2020 年に消化性潰瘍の診療ガイドラインが改訂された[1]。それまでのガイドラインと基本的な考え方は変わっていないが（**表 1**）、酸分泌抑制薬に P-CAB であるボノプラザンが加わったことと、残胃潰瘍や NSAID/Aspirin 潰瘍の予防に関する記載が追加された。

## 消化性潰瘍の疫学

現在、日本人の消化性潰瘍の有病率は低下してきていると言われている。2014 年の胃潰瘍患者は 29,200 人、十二指腸潰瘍は 4,400 人であり、1984 年と比較して、それぞれ 26% と 10% にまで減少している。出血性潰瘍における *H. pylori* 感染の関与は徐々に減少し、NSAID や低用量アスピリン（LDA）服用例の割合が増加してきている。また、*H. pylori* 陰性、非 NSAID の特発性潰瘍の割合が増加してきている[1]。

## 診　断

症状：消化性潰瘍の症状は多彩である。一般的には、心窩部痛が胃潰瘍では主に食後、十二指腸潰瘍では空腹時に認められると言われているが、必ずしもその通りでないこともあり、無症状の場合もある。上腹部の不定愁訴があれば、消化性潰瘍は鑑別にあげるべきである。黒色便があれば、症状がなくとも消化性潰瘍は疑わなくてはならない。NSAID 潰瘍では無症状の割合が高い[1]。鑑別すべきは、他の心窩部痛をきたす疾患、消化管出血を来す疾患である。

問診としては、上腹部痛等の症状や吐下血の有無、便性状に加えて、消化性潰瘍の既往歴、や NSAID/Aspirin、その他の抗血栓薬といった消化性潰瘍の原因となり得る薬物の内服状況や、基礎疾患の有無の聞き取りが重要である。

**表 1　消化性潰瘍の診療に必要な診察・検査**

| | | |
|---|---|---|
| 問　診 | 上腹部痛・背部放散痛等（食事との関連）、吐下血の有無、便性状、消化性潰瘍の既往歴、内服薬（NSAID/Aspirin、抗凝固薬、抗血小板薬、ビスフォスフォネート等）、基礎疾患 | |
| 身体診察 | 血圧、脈拍、呼吸状態、心窩部の圧痛の有無、結膜での貧血、腹膜刺激症状、ショックの有無、心雑音 | |
| 血液検査 | 血算 | RBC、Hb、Hct、WBC、Plt |
| | 生化学 | CRP、TP、Alb、T-Cho、TG、AST、ALT、LD、ALP、Cr、UN、NA、K、Cl、 |
| | 血清 | HBs-Ag、HCV-Ab、梅毒血清反応、抗 HpIgG Ab |
| 画像検査 | 胸部・腹部 X 線検査（free air の有無）<br>腹部エコー・腹部 CT 検査（穿孔が疑われる場合、他の心窩部痛を来たす疾患の除外） | |

身体診察では、心窩部の圧痛の有無、結膜での貧血の有無、出血性・穿孔性潰瘍では、腹膜刺激症状、ショックの有無、等が重要項目である。

診断には上部消化管内視鏡検査が有用である。出血している場合には止血処置に移行できるメリットもある。潰瘍の内視鏡所見は、その経過に応じて活動期、治癒期、瘢痕期に分けられさらにそれぞれは二つに分類され、A1, A2, H1, H2, S1, S2 期に分類される（**図 1**）。胃潰瘍の場合には癌性潰瘍との鑑別のために病理検査が必要である。なお、抗血栓薬内服患者では生検後の出血にも注意が必要である。生検後は止血確認されるまではスコープを抜去してはならない[2]。また *H. pylori* の感染診断も消化性潰瘍と診断された場合には必要である。

発生部位は、NSAID 関連潰瘍では胃幽門部、*H. pylori* 関連潰瘍では胃角部から胃体部に多い。NSAID 潰瘍では浅い胃潰瘍が多発する傾向がある[1]。

血液検査は貧血、活動性の出血、慢性潰瘍による低栄養状態などの評価に用いる。潰瘍による貧血では Hb 低下、MCV 低下がみられるが、急性出血では MCV は低下せず、出血 1 ～ 2 時間以内の超急性期では Hb も下がっていない場合が多く注意が必要である。また、網状赤血球が出現すると MCV を押し上げることとなる。出血の急性期では Cr に対し BUN が高度に上昇するため、BUN/Cr 比が上昇する。慢性潰瘍による低栄養状態ではアルブミン、総コレステロール、コリンエステラーゼ、血清鉄などの低下がみられる。

他の上腹部の症状の原因となる疾患を鑑別する目的で、腹部エコーや腹部 CT 検査を行うこともある。特に CT 検査は穿孔が疑われる場合には少量の腹腔内の遊離ガスの検出に優れている。

出血性潰瘍や、重篤な合併症を有する場合、全身状態が不良な場合には、入院管理が必要であり、専門医へのコンサルテーションが必要である（**表 2**）。

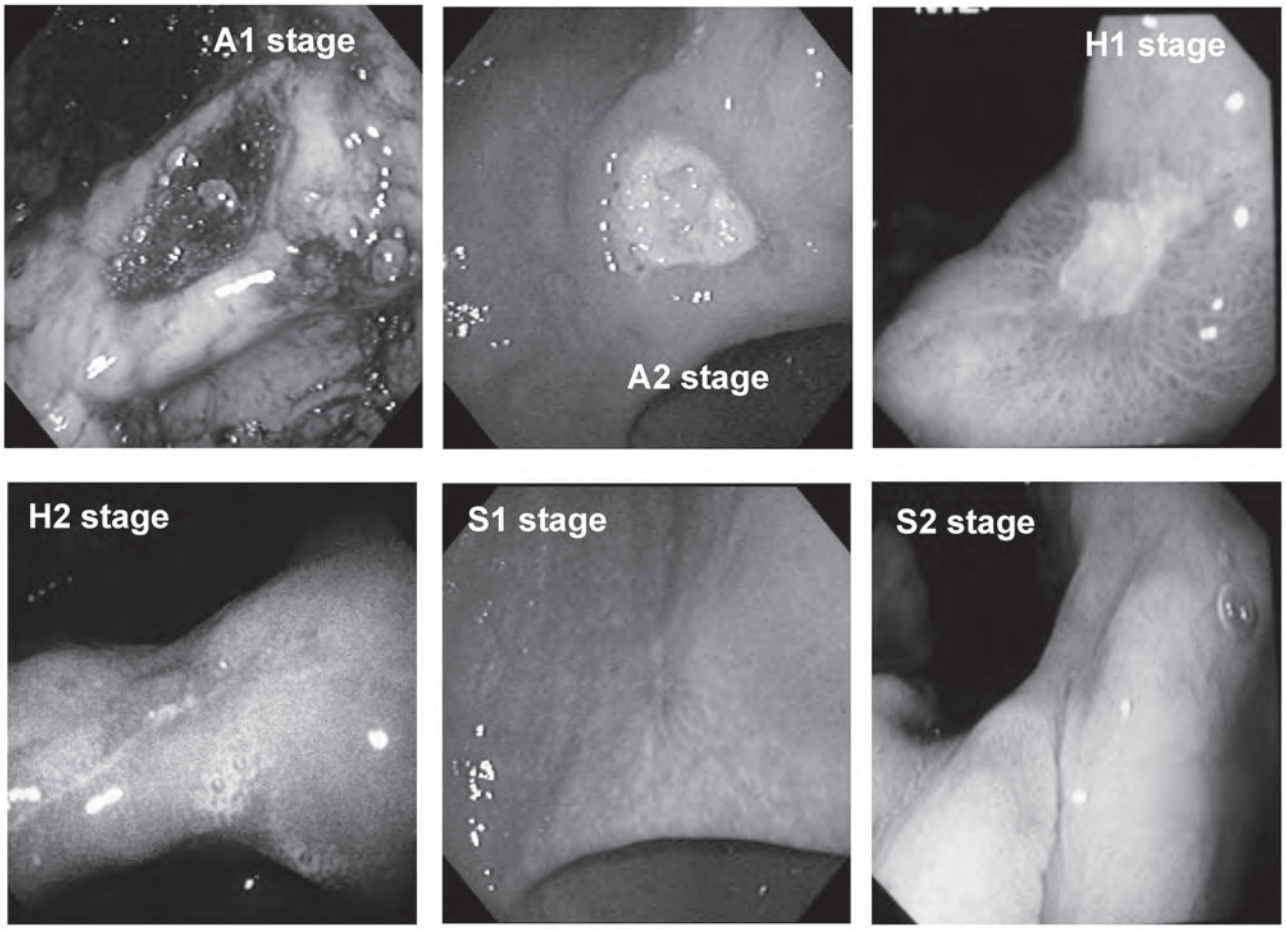



**図 1　崎田三輪分類による胃潰瘍の内視鏡所見**

**A1 stage**：再生上皮が全く見られない発症後間もない状態。出血性潰瘍を含む。
**A2 stage**：潰瘍底が白苔で覆われ、潰瘍辺縁にわずかに再生上皮が見られる状態。
**H1 stage**：再生上皮が潰瘍内にせり出し白苔が薄くなり始めて治癒が始まった状態。
**H2 stage**：治癒が進み潰瘍の殆どが再生上皮に覆われて、白苔がわずかに残る状態。
**S1 stage**：潰瘍表面が再生上皮で覆われ白苔が消失した状態。赤色瘢痕。
**S2 stage**：発赤が改善し、浮腫も軽減した状態。白色瘢痕。*H. pylori* の除菌後には S2 に移行しやすい。

**表 2　入院適応・専門医へのコンサルテーションのポイント**

| | |
|---|---|
| 緊急入院 | 出血性潰瘍、穿孔、ショック、全身状態不良、貧血（Hb 8 g/dL 以下） |
| 相対的な入院 | 狭窄、難治性潰瘍、巨大潰瘍、疼痛・悪心・嘔吐等の症状が著しい、食事摂取不可、全身性の基礎疾患を有する場合等 |

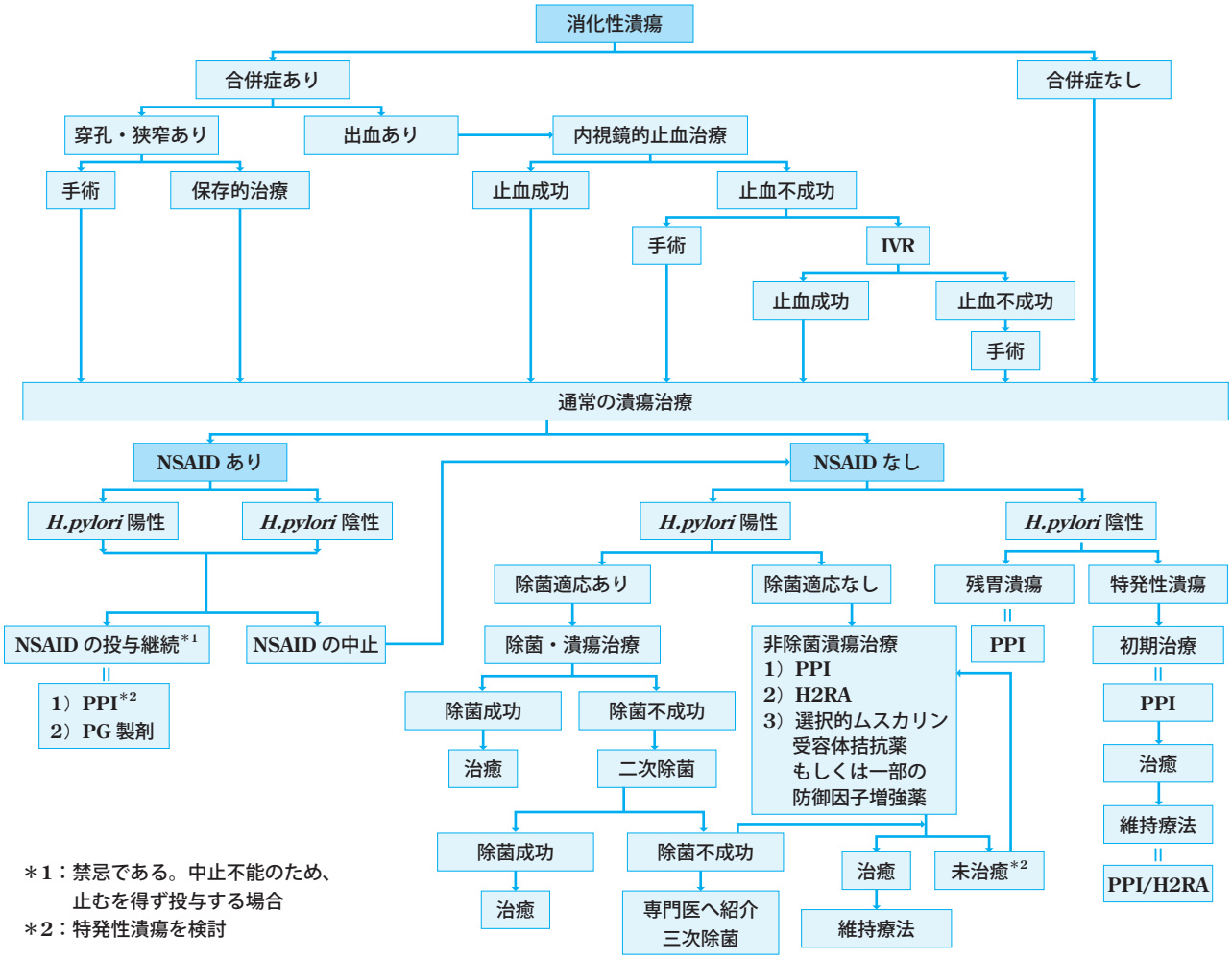



**図 2　消化性潰瘍治療のフローチャート（消化性潰瘍診療ガイドライン[1] より作図）**

## 治　療

消化性潰瘍診療ガイドライン 2020[1] に準じた治療の流れは、出血等の合併症の有無から始まり、合併症があれば最優先でその対処をまず行う。引き続いて、通常の潰瘍治療となるが NSAID の有無で分かれる。非 NSAID 潰瘍の場合、もしくは NSAID を中止した場合には、*H. pylori* 感染の有無で分かれる。そして潰瘍が治癒した場合には、維持療法を続けるか不要かは、*H. pylori* の関与の有無と感染有りの場合ではその除菌の成否に依存する（図 2）。また、穿孔や保存的に止血できない出血性潰瘍、狭窄等は手術の適応になることがある。

### A. 合併症の治療

潰瘍病変が保存的に治療できるか、緊急手術をすべきかの判断が重要である。急な激しい腹痛や腹膜刺激症状で穿孔が疑われるとき、吐血、下血があるとき、Hb 8 g/dl 以下の高度な貧血があるときは、穿孔性潰瘍や出血性潰瘍の可能性が高く、専門施設への転送を行う。

消化性潰瘍が穿孔した場合、① 24 時間以内の発症、②空腹時の発症、③重篤な合併症がなく全身状態が安定、④腹膜刺激症状が上腹部に限局、⑤腹水貯留が少量の場合など、では保存的に治療することが可能である[1]。

一方で、①発生後時間経過が長い、②腹膜炎が上腹部に限局しない、③腹水が大量である、④胃内容物が多量である、⑤ 70 歳以上の高齢者である、⑥重篤な併存疾患がある、⑦血行動態が安定しない、等の場合には、手術の適応と判断する[1]。

内科的治療は、絶飲食、補液、経鼻胃管留置、抗菌薬および H2RA または PPI の経静脈投与を行う。24 時間経過しても臨床所見、画像所見が改善しない場合に外科

的治療に移行する[1]。

出血性潰瘍の場合では、まず、内視鏡的な止血治療を行う。それは、内視鏡治療は薬物単独療法に比べて、初回止血・再出血の予防が良好で、緊急手術への移行、死亡率を減少させるからである[1]。特に活動性出血例と非出血性露出血管例が内視鏡的止血治療のよい適応である[1]。内視鏡的止血方法を**表 3** に示す。クリップ法と凝固法は同等の止血効果がある。局注法単独では止血効果が不十分であるが、局注によって出血の勢いを弱めることでクリップ法や凝固法のサポートとなり、高い止血効果につながると考えられる[1]。また、セカンドルックは、再出血の危険性の高い臨床所見を有する患者に行うが、初期止血が得られた場合には推奨されていない[1]。

出血性潰瘍の急性期は入院、絶食輸液管理とし、胃酸分泌抑制薬を併用する[1]。輸血は出血性ショックやHb 7.0 g/dL 未満の場合に考慮される[1]。抗血小板薬内服中の症例で、休薬による血栓性イベントの発生リスクが高い場合にはなるべく休薬しないことが推奨されている[1]。抗血小板薬、抗凝固薬が中止された症例では、内視鏡的な止血が確認されれば、速やかに再開すべきである[1]。内視鏡的止血処置での止血困難な場合は経動脈的塞栓術や手術を行う[1]。

**B. 通常の潰瘍の治療**

潰瘍治療は、NSAID の使用の有無で分かれる。NSAID の関与しない潰瘍（非 NSAID 潰瘍）では、*H. pylori* 陽性か陰性かの検査が必要であり、*H. pylori* 陽性であれば *H. pylori* の除菌をおこなう。*H. pylori* の検査法には**表 4** に示すようなものがある。一つの検査が陰性の場合にもう一つの検査を算定できる。*H. pylori* 陰性であれば、PPI を第一選択薬とする胃酸分泌抑制療法を行う。PPI が使用できない場合は H2RA を使う。NSAIDs 服用中に発生した潰瘍では、NSAIDs の中止を行い、中止できれば非 NSAID 潰瘍に準じた治療を行う。NSAID の中止が困難な場合には PPI の併用が第一選択となる（**図 2**）。

**C. *H. pylori* 陽性潰瘍の治療**

*H. pylori* の除菌は消化性潰瘍の潰瘍治癒率を高め、再発率を有意に低下させるため、*H. pylori* 陽性の胃・十二指腸潰瘍では、*H. pylori* の除菌を行う[1]。特に *H. pylori* の除菌が成功し、潰瘍が瘢痕になった場合には、多くの場合で維持療法も不要となるため、現在では、除菌は消化性潰瘍治療の中心である。

*H. pylori* の除菌での胃酸分泌抑制薬は長らく PPI が中心であったが、カリウムイオン競合型アシッドブロッカーであるボノプラザン（Vonoprazan：VPZ）での一次除菌率は PPI を上回るため（**図 3**）、VPZ とアモキシシリン（AMPC）とクラリスロマイシン（CAM）を併用した 3 剤療法が一次除菌療法レジメンとして推奨される[1]。なお、本邦では CAM 耐性率が高いことから、AMPC と MNZ の組み合わせが推奨された[1]が、保険診療上の制

**表 3　内視鏡的止血法**

| 機械的止血法 | クリップ法 |
|---|---|
| 薬剤局注法<br>血管収縮剤局注法<br>硬化剤局注法 | エピネフリン<br>高張 Na エピネフリン（HSE）<br>純エタノール<br>ポリドカノール |
| 凝固法 | 高周波凝固（モノポーラ、バイポーラー）<br>Nd-YAG レーザー<br>ヒータープローブ<br>アルゴンプラズマ（APC）<br>マイクロ波凝固<br>ソフト凝固 |

文献 1）より。

**表 4　*H. pylori* の感染診断方法**

| | 検査名 | 長所 | 短所 |
|---|---|---|---|
| 内視鏡検査が必要 | 迅速ウレアーゼ試験 | 簡便、感度も良好、低コスト。迅速。 | 一部の内服薬で影響される。 |
| | 培養法 | 簡便、特異度が高い。菌株の保存可能。 | 感度がやや低い。迅速性に欠ける。 |
| | 組織鏡検法 | 簡便。 | 特殊染色（ギムザ、免疫染色）が必要。迅速性に欠ける。病理医によって感度、特異度が異なる。 |
| 内視鏡検査が不要 | 血清抗体 | 簡便、大量の検体処理可能。 | 偽陰性の存在。除菌判定には除菌後 6 ヵ月以上 |
| | 尿中抗体 | 簡便。 | 偽陰性の存在。除菌判定には使用しない。 |
| | 便中抗原 | 簡便、小児に適している。 | 検体の取り扱い。 |
| | $^{13}$C- 尿素呼気試験 | 簡便、感度、特異度良好。 | 薬物（PPI、一部の防御因子増強薬）の影響で偽陰性。検査に時間とスペースが必要。 |

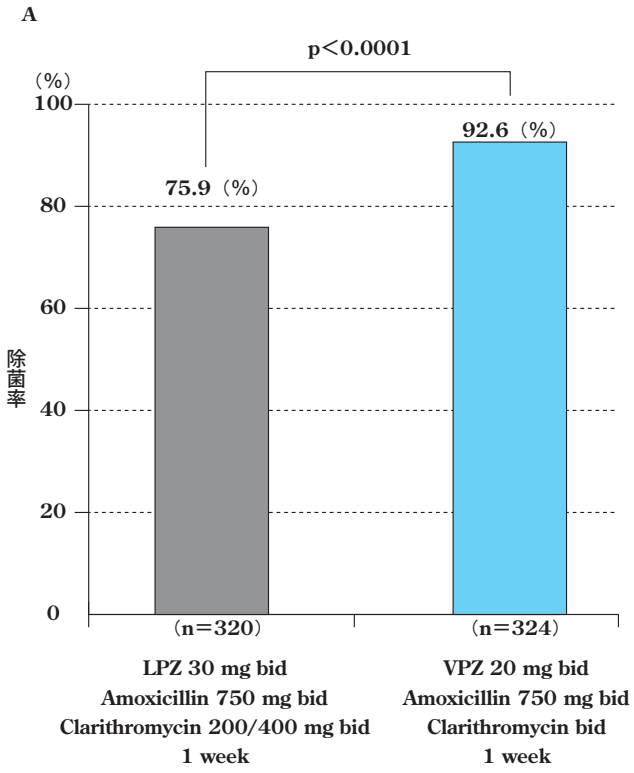



**図３　三剤 LPZ/AMPC/CAM 療法と三剤 VPZ/AMPC/CAM 療法での除菌率の比較（文献[4]より作図）**

約があり、現状では三剤 VPZ/AMPC/CAM が一次除菌療法として用いられる。

2016 年の日本ヘリコバクター学会から出された *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版[3]では、*H. pylori* の除菌療法に用いる薬物は感受性試験を行い、最も高い除菌率が期待される組み合わせにすることを推奨するとされており、一次除菌療法のレジメンを固定しない考え方が示された[3]。クラリスロマイシン耐性をはじめとした耐性菌の頻度が高くなってきていることから、一次除菌率の向上のために、感受性試験に応じた抗菌薬を選択するなど、耐性菌の存在を考慮した対応が求められるようになってきていると考えられる。

二次除菌療法としては、PPI or VPZ/AMPC/MNZ が推奨されている[1]。二次除菌療法では、VPZ と PPI との間に差はないとされている。

三次除菌療法としては、PPI とシタフロキサシン（STFX）に MNZ、もしくは AMPC を加えた除菌療法が推奨されている[1]。

PPI や VPZ を *H. pylori* の除菌に用いるのは、

1）胃内の pH を中性域にすることによって抗生物質の胃内での崩壊を防ぐ。
2）胃からの抗生物質の排出を遅らせる。
3）胃液中の抗生物質の濃度を高める。
4）胃液が中性域となり *H. pylori* は増殖期となり、アモキシシリンのような抗生物質により感受性となる。
5）PPI 自体に抗 *H. pylor*i 作用がある。

等が考えられる。

PPI の前投与に関して、かつては、*H. pylori* にコッコイドフォームを誘導し除菌率を下げるという報告があったが、その後の検討では、除菌率を低下させないとされているものの、VPZ の影響はあきらかではない[1]。除菌判定は、除菌薬服用終了後 1 ヵ月以上たってから、できれば尿素呼気試験で行う。その際、*H. pylori* のウレアーゼ活性を低下させる薬物の内服中であると偽陰性を来しやすい。

消化性潰瘍の治癒判定は、PPI 内服後胃潰瘍では 8 週間後、十二指腸潰瘍では 6 週間後に内視鏡検査を施行することが望ましいが、除菌判定を同時に行う場合には、PPI が除菌判定に影響するため、さらに PPI を H2RA に置き換えて 4 週後に検査を施行したり、潰瘍治療の後半の 4 週間を H2RA に置き換えることが行われている。

*H. pylori* 除菌が成功し、治癒した *H. pylori* 潰瘍例では維持療法は不要である[1]。十二指腸潰瘍やサイズの小さい胃潰瘍は除菌のみでも治癒する。除菌判定が正確であれば、除菌後の再陽性化率（再感染率）は 1% 以下である[1]。

なお、*H. pylori* の除菌成功後に、一時的に逆流性食道炎や GERD 症状が増悪する事があるが、それらを危惧して除菌療法をためらう必要はないと考えられている[1]。また、除菌療法後も胃癌等のリスクは残るため、胃内視

鏡検査を行うことが望ましい[1]。

何らかの事情（抗菌薬へのアレルギー等）で除菌治療ができない場合はPPI治療を行う。PPIも使用できない場合はH2RAを用いる。PPIの場合では、防御因子増強薬の併用の上乗せ効果のエビデンスはないが、H2RAの場合には防御因子増強薬の併用の効果が期待でき、併用することが推奨される[1]。

また、*H. pylori*の除菌が成功しない場合も維持療法が必要で、半量のH2RAが用いられる。維持療法の期間として胃潰瘍は1年程度、十二指腸潰瘍は2年程度は有効である[1]。維持療法中でも上部消化管内視鏡検査は、再発や胃癌の早期発見のために定期的に行うことが推奨されている[1]。

**D. NSAID潰瘍の治療：**

NSAID潰瘍の治療は、*H. pylori*の陽性・陰性に関わらず、NSAIDを中止する事が肝心である。中止できた場合では、通常の潰瘍の治療に準じる。NSAIDの中止ができない場合にはPPIが推奨される（図2）[1]。NSAID潰瘍の予防には、PPIが推奨され、VPZが提案された[1]。出血性潰瘍の再発予防にはCOX-2選択的阻害薬にPPIを併用する[1]。

*H. pylori*感染はNSAID潰瘍のリスクを高めるが、NSAID潰瘍の治療における*H. pylori*除菌が治癒を促進するという報告はないため、潰瘍の治療としての除菌は推奨されない[1]。

NSAIDの粘膜障害は粘膜でのPG産生低下に伴う粘膜防御能の低下であるため、その治療はPG製剤や内因性PG増加薬の投与薬が適当と考えられるが、実際はPPIの治療効果の方がすぐれているとする報告がある。また下痢等の副作用頻度はPG製剤の方が高く、しかも服用回数が1日4回と多いため、PPIの方がはるかに使いやすいのである。従って、ガイドライン2020では、NSAID中止不可能な場合の治療の第一選択はPPIが推奨されている[1]。

NSAID潰瘍の再発予防にもPPIを推奨し、VPZを提案するとされている[1]。また、出血性潰瘍の既往のある場合では、COX-2選択的阻害薬にPPIの併用が推奨された[1]。なお、本邦では、潰瘍既往の無い患者に対する予防的なPPIの投与、いわゆる一次予防に保険適用はない。しかし、実際は出血や潰瘍合併症の予防にはPPIが有効であり、潰瘍既往歴がなくてもPPIによる予防を行う事が推奨されている[1]（図4）。

**E. 低用量アスピリン（LDA）潰瘍の治療**

低用量アスピリン（LDA）潰瘍の治療は、可能な限り休薬せずにLDA潰瘍をPPIで治療することが推奨されている[1]。また、再発予防はPPIもしくはVPZが推奨される[1]。出血の既往がある場合には、除菌単独に比べて、除菌に加えてPPIを併用した方が有効であるので、除菌プラスPPI投与が推奨される。LDAにNSAIDを併用する際にはNSAIDをCOX-2選択薬に変更した上でPPIの併用が推奨される。また、潰瘍既往の無い場合でもLDA潰瘍の予防にPPIの投与が推奨された[1]（図5）。

**F. *H. pylori*陰性、非NSAID潰瘍の治療**

*H. pylori*陰性で薬剤性でもない消化性潰瘍は増加傾向にあり、胃潰瘍の12%、十二指腸潰瘍の11%をしめている。原因としてはクローン病の胃・十二指腸病変であったり、Zollinger Ellison症候群であったり、非*H. pylori*のヘリコバクター属の感染であったり、ヘルペスやサイトメガロウイルス感染や重篤な全身合併症や心理的ストレス、動脈硬化に伴う血流障害に起因する場合などが考えられるが、それらが明らかでない特発性潰瘍がある。悪性疾患の鑑別は確実に行わなくてはならない。*H. pylori*陰性、非NSAID潰瘍に関しては、PPIを第一選択とする胃酸分泌抑制薬の治療を行う。特発性の潰瘍は再発率が高く、PPIやH2RAによるマネジメントが必要である。

**G. *H. pylori*除菌後、非除菌治療の維持療法中の内視鏡検査について**

胃癌の早期発見や、非除菌療法中の潰瘍の再発の発見のために、内視鏡検査による定期的な検査は必要である。除菌成功後も胃癌のリスクは残り、また、非除菌療法で維持療法中の場合では、再発の早期発見のためにも定期

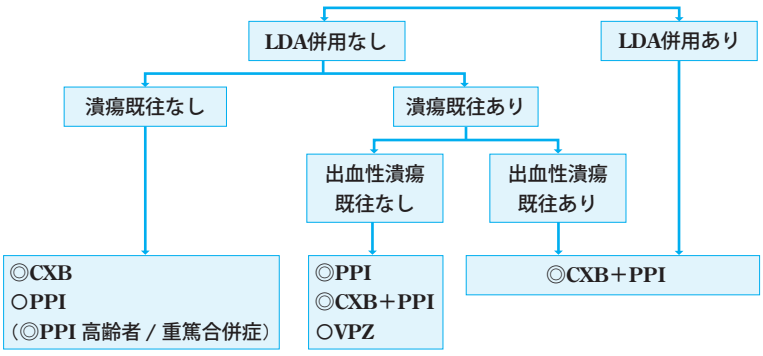



**図4　NSAID潰瘍予防フローチャート（消化性潰瘍診療ガイドライン[1]より作図）**

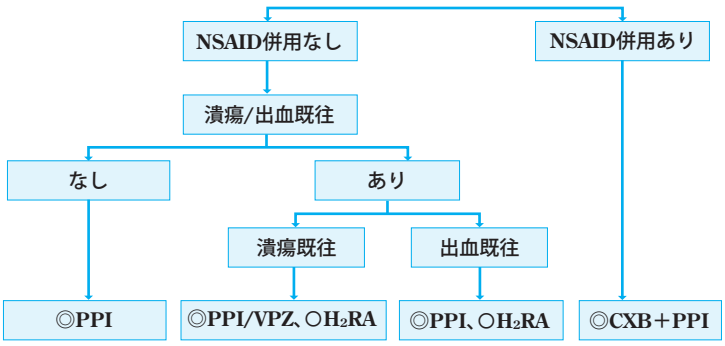



**図 5　LDA 潰瘍予防フローチャート（消化性潰瘍診療ガイドライン [1] より作図）**

的な内視鏡検査は必要である [1]。

**H. 残胃潰瘍**

残胃潰瘍の治療には PPI 投与が推奨される [1]。なお、残胃潰瘍における *H. pylori* の除菌の効果は明確ではないが、残胃がんの発生予防の効果もあるため、*H. pylori* の除菌は推奨される。但し、除菌による胃酸分泌の改善による影響には注意する必要がある。

**I. 狭窄に対する外科手術と内科的治療について**

通過障害による症状（嘔吐、体重減少、内視鏡の通過不能など）が認められる場合には内科的治療として内視鏡下のバルーン拡張を行う。穿孔に注意して行う [1]。消化性潰瘍による狭窄に対する外科手術としては、胃・十二指腸側側吻合、および胃・空腸バイパス術を行ったり、場合によって広範囲切除も行われる。十二指腸断端閉鎖が困難な場合には、Findterer-Babcrot 手術を行う [1]。

## まとめ

消化性潰瘍治療のポイントを以下にまとめる。

1. 出血、穿孔などの合併症をコントロールすることが重要。
2. 診断には上部消化管内視鏡検査が最適である。
3　胃潰瘍は癌の除外のための生検が必要なことも多い。
4　*H. pylori* と低用量アスピリンを含む NSAIDs が 2 大原因であるが、特発性潰瘍も増加してきている。
5. *H. pylori* 潰瘍では除菌が根治療法で、除菌成功後は再発は数パーセントであり、維持療法を必要としない。
6. 除菌失敗例や除菌成功後の再発潰瘍例では従来どおりの維持療法が必要。
7. NSAID 潰瘍では NSAID 中止が最良の治療である。
8. NSAID 潰瘍予防の投薬については健康保険の適用がないが、酸分泌抑制薬の投与が推奨される。

消化性潰瘍は薬物療法が発達しているが、なおも死亡例が存在している。決して侮ることなく、慎重に治療することが必要である。

### 参考文献

1）日本消化器病学会（編）. 消化性潰瘍診療ガイドライン 2020 改定第 3 版 . 東京 : 南江堂 , 2020.
2）藤本一眞 , 藤代光弘 , 加藤元嗣 , 他 . 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン . 日本消化器内視鏡学会雑誌 . 2012; 54(7): 2075-102.
3）日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会 . *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン　2016 改訂版 . 東京 : 先端医学社 , 2016.
4）Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. Gut 2016; 65(9): 1439-46.

# 胃の悪性腫瘍

**要　旨**　**胃の悪性腫瘍のほとんどは胃癌であるが、胃癌以外の悪性腫瘍（約 5%）として比較的頻度が高いのは、悪性リンパ腫、平滑筋肉腫およびカルチノイドに限られ他はきわめて稀である。（表 1）日本の胃癌死亡率は検診の普及に伴い、1960 年代から男女とも大幅に減少傾向にあるが、死亡数では近年も年間約 4 万 5 千人が胃癌で死亡し、2016 年の部位別癌死亡数においても男性では 2 位、女性では 4 位といまだ多い状況にある。一方、年間約 13 万人が胃癌に罹患しているが、罹患率減少は死亡率減少に比してその程度は緩やかである。内視鏡検査および消化管 X 線検査の進歩と普及により、発見胃癌の 70% ほどを早期胃癌が占める様になり、2009 年日本ヘリコバクター学会が発表した「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版」以降、ピロリ感染者全てに除菌が推奨され、2010 年には早期胃癌に対する内視鏡治療後症例について、2014 年からは内視鏡で確認された慢性胃炎症例に対しても感染診断や除菌療法が保険適応となった。さらに内視鏡分野においては近年その診断、治療技術の発達は目をみはるものがある。一方根治手術が困難な進行胃癌に対しても分子標的薬に加え免疫チェックポイント阻害剤を含む抗がん剤の進歩により生命予後は改善している。**

**キーワード**　**早期胃癌、進行胃癌、上部消化管内視鏡検査、*H. pylori* 感染症**

## 胃癌の集団検診および確定診断に要する検査（図 1）

### A. 検診としての検査

有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014 年度版によれば 50 歳以上において X 線造影検査と内視鏡検査は対策型及び任意型がん検診方法として「推奨する」と判定されているが、それ以外は「推奨しない」である。

#### 1. 間接 X 線検査

主として進行胃癌の拾い上げを行う。大小彎陰影欠損、胃壁の著しい進展不良、前後壁の明らかな不整形の陥凹、襞集中像や隆起を示す異常所見などを的確に拾い上げる。

#### 2. 内視鏡検査

近年では一次検診より内視鏡検査を取り入れている自治体が増加している。特に経鼻内視鏡の普及により一次検診に用いられる頻度は増加している。

#### 3. ペプシノゲン法

ペプシノゲン I 値及びペプシノゲン I / II 比は分化型腺癌の発生母地となり得る慢性萎縮性胃炎の進展を反映した指標である。血液検査のみで受診者の負担も少ない事より胃癌検診に導入している自治体もあり、間接 X 線検査に匹敵する胃癌発見率が報告される一方、未分化癌や X 線検査で容易に発見できる進行癌が見逃されるデメリットがある。

#### 4. *H. pylori* 感染の診断

診断法としては内視鏡による生検を必要とする①迅速ウレアーゼ試験、②鏡検法、③培養法があり、その他に内視鏡下生検を要しない④尿素呼気試験、⑤抗 *H. pylori* 抗体、⑥便中 *H. pylori* 抗原の計 6 種類があり、それぞれの特質を理解して検査する必要がある。ペプシノゲン値と抗 *H. pylori* 抗体を同時に測定して、4 段階で胃癌リスクを判断する ABC 検診も注目されたが、胃がん死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分と判断されている。

### B. 臨床症状と確定診断としての検査

胃癌に特有な自覚症状はなく、上腹部不快感、上腹部痛、食欲不振などあるが、無症状な場合も多い。進行癌では、嘔気、体重減少、出血によるタール便などが認められ、身体所見としては心窩部腫瘤、肝腫大、腹水あるいは悪液質を呈する。転移性病変の徴候には鎖骨上リンパ節腫大（Virchow 結節）、骨盤診察における腫大した卵巣（Krukenberg 腫瘍）、直腸指診にて触知するダグラス窩の硬結（Schnitzler 転移）がある。

#### 1. 上部内視鏡検査および直視下生検

確定診断としての検査は内視鏡検査および直視下生検である。内視鏡検査では胃内をくまなく見落としが無い様に観察する事が重要であり、癌が疑われる病変に対しては生検を確実に行う必要がある。存在診断と鑑別診断にはインジゴカルミン色素散布や NBI（狭帯域光法）拡大観察などの画像強調観察の併用が有効である。

#### 2. 上部消化管造影検査

現在、二重造影法と圧迫法が主流である。基本は粘膜微細構造の描出であり、近年は病変深達度の診断や切除範囲の決定など術前精査として行われる場合も多い。

### C. 専門医にコンサルテーションするポイント

進行胃癌の診断については問題ないが、早期胃癌特に内視鏡下手術の適応となる粘膜内癌（m 癌）を診断し治療方針を決定するには、専門医による検査が必要とな

**表 1　胃悪性腫瘍の組織型分類**

| |
|---|
| **1) 一般型　Common Type** |
| (1) 乳頭腺癌　Papillary adenocarcinoma(pap) |
| (2) 管状腺癌　Tubular adenocarcinoma(tub) |
| a. 高分化　well differentiated(tub1) |
| b. 中分化　moderately differentiated(tub2) |
| (3) 低分化腺癌　Poorly differentiated adenocarcinoma(por) |
| a. 充実型　solid type(por1) |
| b. 非充実型　non-solid type(por2) |
| (4) 印環細胞癌　Signet-ring cell carcinoma(sig) |
| (5) 粘液癌　Mucinous adenocarcinoma(muc) |
| **2) 特殊型　Special Type** |
| (1) カルチノイド腫瘍　Carcinoid tumor/Neuroendocrine tumor |
| (2) 内分泌細胞癌　Endocrine cell carcinoma/Neuroendocrine carcinoma |
| (3) リンパ球浸潤癌　Carcinoma with lymphoid stroma |
| (4) 胎児消化管類似癌　Adenocarcinoma with enteroblastic differentiation |
| (5) 肝様腺癌　Hepatoid adenocarcinoma |
| (6) 胃底腺型腺癌　Adenocarcinoma of fundic gland type |
| (7) 腺扁平上皮癌　Adenosquamous carcinoma |
| (8) 扁平上皮癌　Squamous cell carcinoma |
| (9) 未分化癌　Undifferentiated carcinoma |
| (10) その他の癌　Miscellaneous carcinoma |
| **3) 悪性非上皮性腫瘍** |
| (1) 軟部腫瘍 |
| a. 消化管間質腫瘍　Gastrointestinal stromal tumor(GIST) |
| b. 平滑筋性腫瘍　Smooth muscle tumor |
| c. 神経性腫瘍　Neurogenic tumor |
| d. その他の非上皮性腫瘍 |
| (2) リンパ腫 |
| a.　B 細胞性リンパ腫　B-cell lymphoma |
| ① MALT リンパ腫　MALT lymphoma |
| ②濾胞型リンパ腫　Follicular lymphoma |
| ③マントル細胞リンパ腫　Mantle cell lymphoma |
| ④びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫　Diffuse large B-cell lymphoma |
| ⑤その他の B 細胞性リンパ腫 |
| b.　T 細胞性リンパ腫　T-cell lymphoma |
| c.　その他のリンパ腫 |

る。また病期に応じた個別の治療法の決定には専門医の関与が必須である。生検診断にて Group III 以上の診断が行われれば、あるいは癌または癌が強く疑われる内視鏡所見のある場合は生検診断結果に関わりなく専門医にコンサルトすべきと考える。

**D. 壁深達度（表 2）**

胃癌は浸潤の程度により、リンパ節転移の有無にかかわらず早期胃癌と進行胃癌に二分され、癌の深達度は予後と密接に相関する。深達度は、癌浸潤の及んだ最も深い層をもって表す。早期胃癌のうち、粘膜内癌ではリンパ節転移の頻度は数 % 以下で、5 年生存率は 100% であるが、粘膜下層に浸潤が及ぶと約 20% にリンパ節転移を認め、5 年生存率も 90% に低下する。進行胃癌についても、深達度が深くなるに従い転移の頻度が高くなり 5 年生存率は低下する。

**E. 胃癌形態の肉眼的分類**

**1. 基本分類（表 3）**

胃癌を粘膜面からみてその形態を 0 ～ 5 型に分類する。0 型は早期胃癌の肉眼分類を準用し亜分類する。1 ～ 4 型は Borrmann 分類に準ずる。

**2. 早期胃癌の肉眼的分類（表 4）**

I 型は粘膜の暑さの約 2 倍（5 mm）以上の丈の高い隆起で、IIa 型は粘膜の厚さの 2 倍までの丈の低い病変である。 I 型、IIa 型など隆起型早期胃癌は高齢者の腸上皮化生を伴う萎縮性の胃粘膜に発生し、組織学的に分化型腺癌が多い。隆起型の中では IIa 型が I 型に比し頻度が多い。

III 型は粘膜筋板を超える深い陥凹を示す潰瘍の辺縁に病巣を認めるもので、IIc 型は粘膜筋板に達しない浅い陥凹を示す病変である。早期胃癌各型の中では、IIc 型や IIc ＋ III 型など、IIc を伴う陥凹性病変の頻度が高い。

**F. 胃生検組織診断分類（Group 分類）（表 5）**

この分類はあくまでも生検診断に利用されるもので、切除標本の病理組織診断に用いられるものではない。生検で Group 2 と診断された病変の中には、切除標本の組織学的検索で高分化型癌と診断されるものも含まれていることに留意すべきである。Group 2 と診断されたときには、再度生検するのか、診断的内視鏡切除を行うかなどを専門医と検討すべきである。

**G. 鑑別診断（表 6）**

**1. 良性胃潰瘍**

悪性潰瘍も悪性サイクルにより縮小するので鑑別不可能のものもあるが、多くは IIc が併存するので見落とさないようにすることと、良性潰瘍と思われても必ず生検を施行するのが大切である。

**2. 胃腺腫**

肉眼的に隆起性 IIa 様外観を呈する異型上皮で、内視鏡では周囲粘膜よりやや蒼白～退色した色調である。生検で Group 3 と診断されれば確定診断となるが、大きさ、色調、形状の変化を有するものには癌の併存に注意する。

**3. 過形成性ポリープ**

I 型早期胃癌との鑑別が必要で、2 cm 以内の有茎性ポリープは良性が多く表面に特有のイチゴ状微細構造を有する。癌化はまれだが、2 cm 以上で癌を併存する事がある。

**4. 悪性リンパ腫**

消化管悪性リンパ腫は全リンパ腫の約 10%を占め、胃原発のものが約 60% ～ 80% と最も多く（胃原発悪性腫瘍の約 1%）、その大半は B 細胞性非 Hodgkin リンパ腫である。近年、胃 MALT リンパ腫という概念が登場し、*H.*

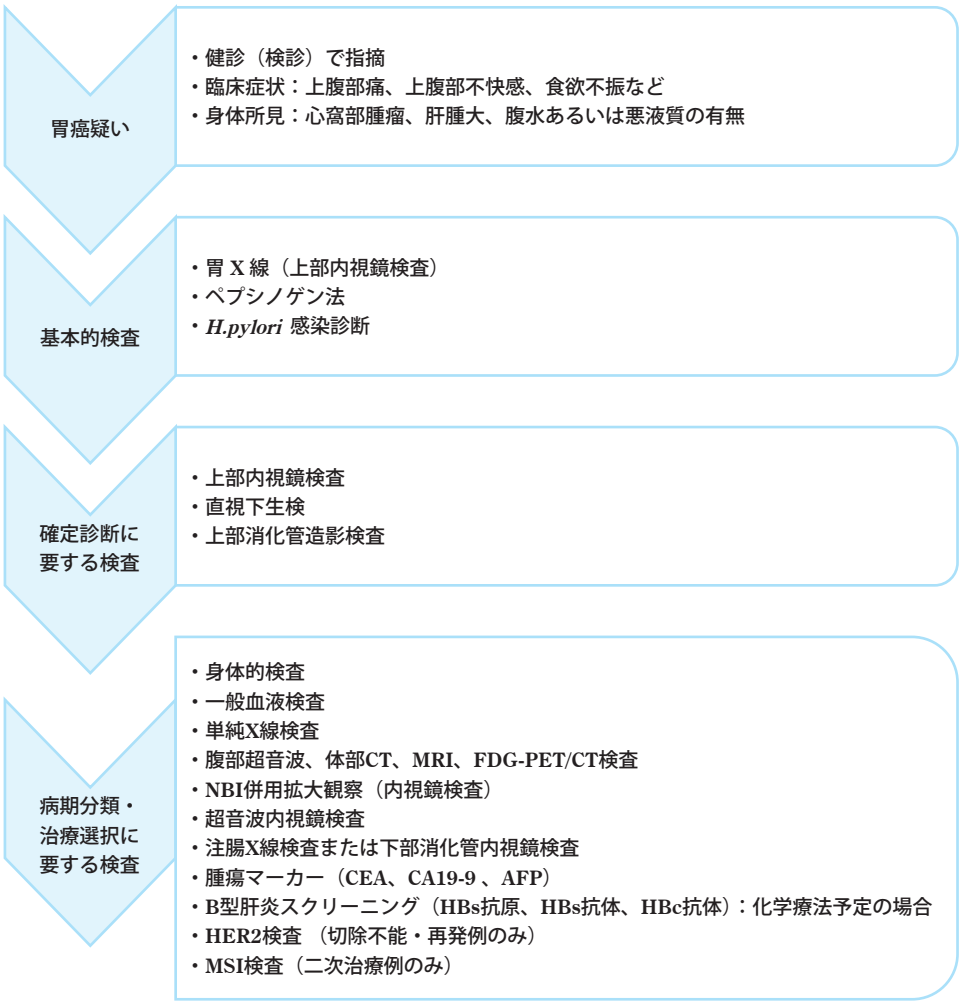



**図 1　胃癌が疑われた場合の検査のフローチャート**

**表 2　壁深達度**

| | | |
|---|---|---|
| 早期癌 T1 | T1a（M） | 癌が粘膜にとどまるもの |
| | T1b（SM） | 癌の浸潤が粘膜下組織にとどまるもの |
| 進行癌 | T2（MP） | 癌の浸潤が粘膜下組織を越えているが、固有筋層にとどまるもの |
| | T3（SS） | 癌の浸潤が固有筋層を越えているが、漿膜下組織にとどまるもの |
| | T4a（SE） | 癌の浸潤が漿膜表面に接しているか、またはこれを破って腹腔に露出しているもの |
| | T4b（SI） | 癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの |

**表 3　肉眼型分類：基本分類**

| | | |
|---|---|---|
| 0 型 | 表在型 | 癌が粘膜下層までとどまる場合に多くみられる肉眼形態 |
| 1 型 | 腫瘤型 | 明らかに隆起した形態を示し、周囲粘膜との境界が明瞭なもの |
| 2 型 | 潰瘍限局型 | 潰瘍を形成し、潰瘍をとりまく胃壁が肥厚し周囲粘膜との境界が比較的明瞭な周堤を形成する |
| 3 型 | 潰瘍浸潤型 | 潰瘍を形成し、潰瘍をとりまく胃壁が肥厚し周囲粘膜との境界が不明瞭な周堤を形成する |
| 4 型 | びまん浸潤型 | 著明な潰瘍形成も周堤もなく、胃壁の肥厚・硬化を特徴とし、病巣と周囲粘膜との境界が不明瞭なもの |
| 5 型 | 分類不能 | 上記 0〜4 型のいずれにも分類し難いもの |

**表 4　0 型（表在型）の亜分類**

| | | | |
|---|---|---|---|
| I 型 | | 隆起型 | 明らかな腫瘤状の隆起が認められるもの |
| II 型 | | 表面型 | 隆起や陥凹が軽微なもの、あるいは殆ど認められないもの |
| | IIa 型 | 表面隆起型 | 表面型であるが低い隆起が認められるもの |
| | IIb 型 | 表面平坦型 | 正常粘膜にみられる凹凸を超えるほどの隆起・陥凹が認められないもの |
| | IIc 型 | 表面陥凹型 | わずかなびらん、または粘膜の浅い陥凹が認められるもの |
| III 型 | | 陥凹型 | 明らかに深い陥凹が認められるもの |

表 5　胃生検組織診断分類

| | |
|---|---|
| Group 1 | 正常組織および非腫瘍性病変 |
| Group 2 | 腫瘍性（腺腫または癌）か非腫瘍性か判断の困難な病変 |
| Group 3 | 良性腫瘍性病変（腺腫） |
| Group 4 | 腫瘍性病変と考えられるが腺腫か癌か鑑別できない病変 |
| Group 5 | 悪性腫瘍（癌） |

表 6　鑑別診断

| |
|---|
| 良性胃潰瘍 |
| 胃ポリープ |
| 　胃腺腫 |
| 　過形成性ポリープ |
| 悪性リンパ腫 |
| カルチノイド |
| 転移性胃癌 |
| 粘膜下腫瘍 |
| 　GIST、嚢胞、迷入膵、壁外性圧排 |
| 肥厚性胃炎 |

*pylori* 陽性の low-grade MALT リンパ腫の除菌療法が推奨されている。病期分類には**表 8** の他に Ga シンチや骨髄穿刺が必要となる。胃癌との鑑別点は、繊維化が少ないため病変の大きさのわりに壁の伸展が良い。潰瘍辺縁が平滑で蚕食像がなく、周堤の幅が狭く、耳介様である。多発病変が多く粘膜下の成分を有する事である。

**5. 消化管間葉系腫瘍**

平滑筋腫、平滑筋肉腫、神経鞘腫、GIST（gastrointestinal stromal tumor）の総称である。鑑別診断や治療方針の決定には超音波内視鏡下穿刺吸引生検（EUS-FNAB）や FDG-PET が必要となる場合がある。

**6. カルチノイド**

粘膜下腫瘍の所見が基本である。結節状の粘膜下腫瘍で中心に小陥凹を伴う場合が多い。

**7. 転移性胃癌**

粘膜下腫瘍様の隆起を呈し、腫瘍が粘膜面に露出するとびらんや潰瘍を形成する。Bull's eye 所見は有名である。

## 胃癌確定後の術前病期分類や治療法選択に必要な検査（表 7）

胃癌確定後は治療法の決定のために以下の検査が必要となる。

**1. 身体的検査**

化学療法の適応となる場合には Performance Status（PS）の評価も必要となる。

**2. 一般血液検査**

特有の検査はないが、貧血、低栄養の有無の確認は必須である。

表 7　胃癌確定後の検査（病期分類）

| |
|---|
| (1) 身体的検査 |
| (2) 一般血液検査 |
| (3) 単純 X 線検査 |
| (4) 腹部超音波検査、体部 CT 検査、MRI 検査、FDG-PET/CT 検査 |
| (5) NBI 併用拡大観察：内視鏡下切除を検討する場合 |
| (6) 超音波内視鏡 |
| (7) 注腸 X 線検査または下部消化管内視鏡検査 |
| (8) 腫瘍マーカー（CEA、CA19-9、AFP など） |
| (9) B 型肝炎スクリーニング（化学療法予定の場合） |
| (10) HER2 検査（治癒切除不能・再発胃癌のみ） |
| (11) MSI 検査（一次治療無効例） |

**3. 単純 X 線検査**

胸・腹部 X 線検査は転移の有無の確認のみならず、一般状態のスクリーニングとしても必須である。

**4. 腹部超音波検査、体部 CT 検査、MRI 検査、FDG-PET/CT 検査**

周辺臓器への直接浸潤、リンパ節転移、腹水、他の臓器への転移を明らかにできる。

**5. NBI（narrow band imaging）併用拡大観察**

内視鏡下切除を検討する場合は術前の切除範囲決定に極めて有用である。

**6. 超音波内視鏡**

壁深達度と所属リンパ節の転移の描出においては、CT 検査に勝っている。周辺臓器への原発巣からの浸潤が描出可能で、肝左葉への転移も確認できる場合がある。早期胃癌の内視鏡下切除の適応決定や粘膜下腫瘍の質的診断・良悪性の鑑別にも有用である。

**7. 注腸 X 線検査または下部消化管内視鏡検査**

横行結腸への直接浸潤や重複癌の除外にも必要である。注腸検査での大腸壁のひきつれはかなりの確率で腹膜播種を示唆する。

**8. 腫瘍マーカー（CEA、CA19-9、AFP など）**

胃癌に特有な腫瘍マーカーはない。早期胃癌では陽性率は極めて低く、診断に役立つことはない。予後や再発そして化学療法などの治療効果の判定には有用である。CEA、CA19-9、AFP などが上昇している症例は、潜在転移率が高く予後不良の徴候である。

**9. B 型肝炎検査**

化学療法の適応となる場合には、HBV 再活性化のリスクがあるので事前に HBs 抗原、HBc 抗体及び HBs 抗体を測定し、HBV キャリア及び既往感染患者かをスクリーニングする必要がある。結果によっては B 型肝炎治療ガイドラインに従い更なる精査も必要となる。

**10. HER2 検査**

2011 年には HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して分子標的製剤であるトラ

表 8　TNM 分類のまとめ

| | | |
|---|---|---|
| 壁深達度 (T) | T1 | T1a：M または T1b：SM |
| | T2 | MP |
| | T3 | SS |
| | T4 | T4a：SE または T4b：SI |
| リンパ節転移 (N) | N0 | 領域リンパ節に転移を認めない |
| | N1 | 領域リンパ節に 1～2 個の転移を認める |
| | N2 | 領域リンパ節に 3～6 個の転移を認める |
| | N3 | 領域リンパ節に 7 個以上の転移を認める<br>N3a：7～15 個の転移を認める<br>N3b：16 個以上の転移を認める |
| その他の転移 (M) | P1 | 腹膜転移を認める (TNM 表記では M1 PER) |
| | H1 | 肝転移を認める (TNM 表記では M1 HEP) |
| | CY1 | 腹腔細胞診で癌細胞を認める<br>(TNM 表記では pM1) |
| | M1 | 領域リンパ節以外の転移を認める<br>(上記、P、CY、H も含む) |

表 9　進行度分類

| | N0 | N1 | N2 | N3 | IIIC | T/N にかかわらず M1 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| T1a(M)、T1b(SM) | IA | IB | IIA | IIB | IIIB | IV |
| T2(MP) | IB | IIA | IIB | IIIA | IIIB | |
| T3(SS) | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IIIC | |
| T4a(SE) | IIB | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC | |
| T4b(SI) | IIIA | IIIB | IIIB | IIIC | IIIC | |
| T/N にかかわらず M1 | | | | | | |

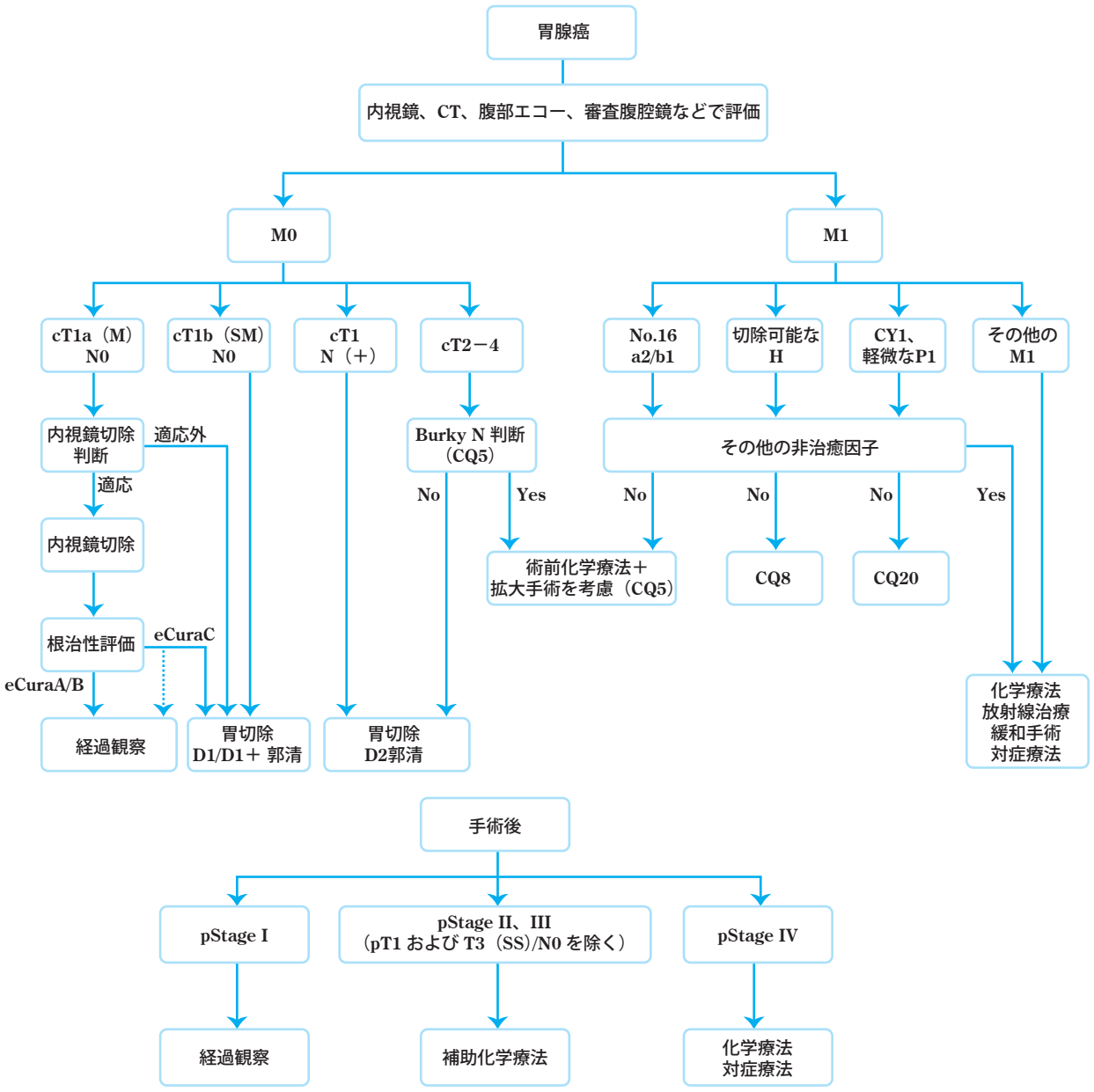



図 2　日常診療で推奨される胃癌治療法選択のアルゴリズム

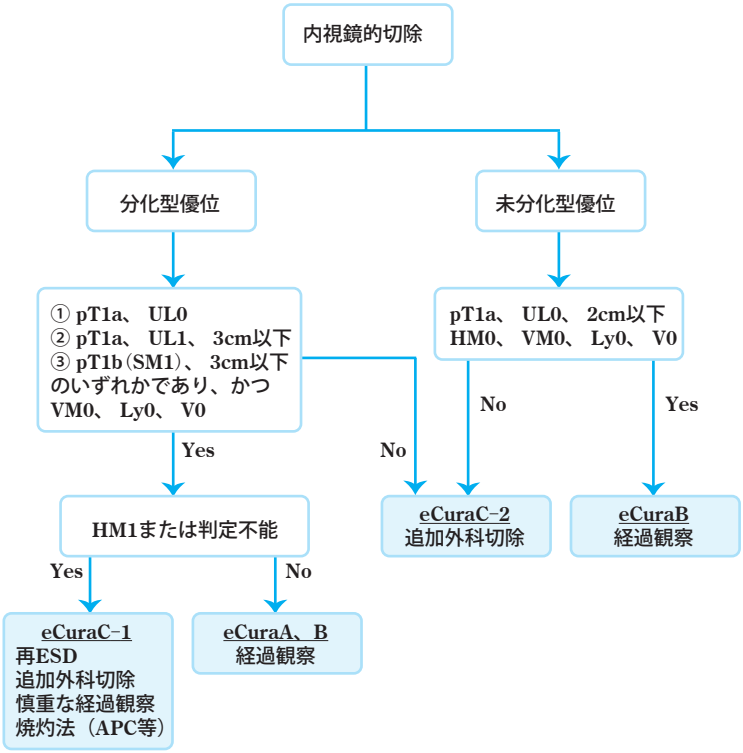



**図 3　内視鏡的切除後の治療方針アルゴリズム**

スツズマブ（商品名：ハーセプチン）の効能効果追加も承認されており、化学療法の適応があれば症例によっては HER2 発現を検索する必要がある。

**11. MSI（microsatellite instability：マイクロサテライト不安定性）検査**

2018 年にペムブロリズマブががん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-high を有する標準的治療が困難な固形癌に対して保険適応となり、二次治療以降に単剤療法として選択肢となり、一次治療より変更が必要となる場合には MSI 検査も必要となる場合がある。

## 胃癌の進行度分類と治療法の選択（表 8、表 9、図 2、図 3）

胃癌取扱い規約改訂第 14 版では、TNM 分類に整合性をもたせて進行度分類が改訂された。またそれに伴い、2018 年 1 月改訂の胃癌治療ガイドライン［第 5 版］では、日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズム及び内視鏡的切除後の治療方針アルゴリズムが示されている。よって選択される治療法によっては、例えば全身麻酔下の胃切除となれば、心機能・呼吸機能検査なども必要となり、化学療法においては骨髄、肝、腎機能検査が必須である。2010 年には内視鏡治療後早期胃癌については、ピロリ感染診断や除菌療法が保険適応になっており、術前に検査していない場合には必ず検査を施行し陽性例については除菌療法を行うべきである。また分子標的薬に加え免疫チェックポイント阻害剤も臨床導入され、今後の進行癌における生命予後の改善に期待が大きい反面、今まで遭遇しなかった免疫関連副作用の発現する機会が増えている事にも留意する必要がある。

### 参考文献

1）日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約第 15 版．金原出版 2016.
2）日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン医師用 2018 年 1 月改訂【第 5 版】．金原出版 2018.
3）「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」作成委員会編：有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014 年版．2014.
4）日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編：*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版．日本ヘリコバクター学会誌 2009; 10（suppl）: 1-16.
5）日本肝臓学会編：B 型肝炎治療ガイドライン（第 3.3 版）. 2021; 77-92.

# 潰瘍性大腸炎

**要　旨**

**潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis; UC）は下痢や血便を主訴とし、主に大腸に現局する原因不明の腸炎で年々増加傾向にある疾患である。炎症は主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する。30 歳以下の成人が好発年齢とされているが、近年は小児発症例や高齢者の発症も増加している。**

**診断においては、反復性・持続性の下痢や血便といった症状を認めた際に疑い、感染症などの他の炎症性疾患を除外し、内視鏡所見および病理所見により確定する。治療は 5-ASA 製剤が基本薬として使用され、副腎皮質ステロイドも使用される。ステロイド治療に抵抗・依存症例ではアザチオプリンなどの免疫調節薬やタクロリムス、シクロスポリンといった免疫抑制剤が使用される。さらに近年は、さまざまな分子をターゲットとした生物学的製剤および分子標的薬が使用可能となっている。内科的加療に抵抗症例や、腫瘍の合併例には手術が施行される。**

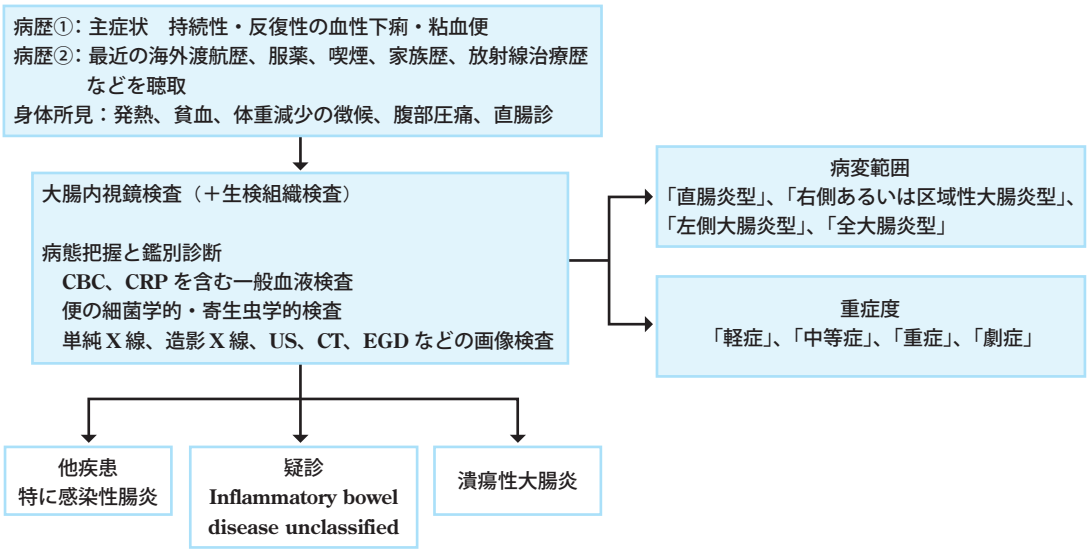
**治療目標は症状の改善のみならず、粘膜治癒を目指すことが推奨され、そのためのモニタリングが重要である。**

**キーワード**　炎症性腸疾患、粘膜治癒、バイオマーカー

## 臨床症状と診断および検査法（図 1）

潰瘍性大腸炎は「主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症」と定義されている。

一般的に持続性・反復性の血性下痢・粘血便あるいはその既往、下腹部を中心とした腹痛などを訴える場合に本症が疑われる。疾患を疑うのに重要なのは医療面接で、発症状況、腹痛の性状、便の性状・回数、血便の性状・粘液の有無、発熱の有無、基礎疾患の有無、抗菌剤をはじめとする薬物服用歴、海外渡航歴、集団発生の有無、家族歴などを聴取する。感染性腸炎を確実に除外するため、便培養や便虫卵検査、クロストリジウム・ディフィシルの検索が必要である。これらの検索を行いながら、大腸内視鏡検査を行い特徴的な内視鏡像を呈しているかを判断し、さらに生検組織所見を確認し総合的に診断する。非典型的所見などを有している場合には、大腸のみならず上部消化管や小腸に病変がないかを、内視鏡検査や CT/MRI といったその他のモダリティーも用いて検索する。それらにより感染性腸炎や UC 以外の炎症性腸疾患を鑑別できることがある。除外すべき疾患は細菌性赤痢、アメーバ赤痢、サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、大腸結核などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸管ベーチェット病などがある。




CBC：全血算、CRP：C 反応性蛋白、EGD：上部消化管内視鏡検査

**図 1　潰瘍性大腸炎（UC）の診断的アプローチ**
（炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン 2020 改訂第 2 版（消化器病学会）より）

## 病態把握および治療方針決定のために必要な検査

UC の確定診断が得られたら、続いて病態を把握する必要がある。病変の拡がりによる病型分類（表 1）、病期の分類（表 2）、臨床症状および検査結果による重症度による分類（表 3）を用いて患者状態を判定し、治療方針を決定する。病変の範囲は診断に通常内視鏡検査が行われるが、症状が強い場合は前処置を行わず施行することもあり、無理に全大腸を検査する必要はない。その様な際には腹部超音波検査や CT 等にて推察する。

その他に必要なものは下記がある。

**A. 末梢血検査**

白血球数は活動性のある UC で上昇することがある。特に劇症型や重症型、感染合併例で高値を示す。

**B. 臨床化学検査**

TP、AST、ALT、γ-GT、p- アミラーゼなどの肝・膵機能検査や UN、Cr などの腎機能検査は、治療にあたっての投薬量の選択や腸管外合併症の有無の確認のため、また治療薬副作用のモニタリングに必要である。血清総蛋白濃度やアルブミン値は栄養状態および腸管からの漏出、慢性炎症による合成障害を把握するのに重要である。UC では貧血を呈することも多く、血清鉄は出血により低下することもある。しかし慢性炎症による貧血も合併していることも多く、フェリチンを含めた検査を行い、総合的に貧血パターンを考慮する必要がある。頻回の下痢による電解質異常の有無の確認も必要である。

**C. 血清検査**

HBs 抗原検査、HCV 抗体検査、梅毒反応などの感染症検査は、内視鏡施行時に考慮すべきである。さらにステロイドを含めた免疫抑制薬を使用する際には HBc 抗体、HBs 抗体検査を行い、HBV 既往感染を含めて鑑別し、免疫抑制時に発症する B 型肝炎ウイルス再活性化に対する注意が必要である。

**D. 免疫学的検査**

血清 CRP 値は、感染合併例や重症度の判定および治療効果判定において有用である。

中等症以上では治療において副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤を使用する場合があるので IgG、IgM を測定する。また、ステロイド投与に反応しない症例や、投与中の症例が増悪した場合には、サイトメガロウイルス（CMV）再活性化による腸炎の合併があり、抗 CMV 抗体、CMV 血中抗原の測定や、生検組織から核内封入体や免疫組織染色による CMV の検出を行うことも必要である。難治症例に対して生物学的製剤 / 分子標的薬を導入する際には、活動性および潜在性結核の鑑別が必要で、T-SPOT ないしは QFT といった Interferon-Gamma Release Assays（IGRA）を行う。

**E. 遺伝子学的検査**

アザチオプリンをはじめとした免疫調節薬の副作用の一部に、重度の白血球減少や全脱毛がある。その出現と NUDT15 遺伝子多型とが関連することが報告され、使用開始前の測定が保険適応となっている。導入前に測定し、遺伝子型に応じた薬剤使用が必要である。

**F. 疾患に特徴的な検査**

便中カルプロテクチンは腸管炎症を反映する検査として保険収載された。IBD が疑われる症例に、過敏性腸症候群などの非炎症性疾患との鑑別目的に施行することができる。また UC 患者においては腸管粘膜の炎症を間接的に評価できるマーカーである。炎症の有無は予測できるが、重症度との関連はなく、また IBD 特異的ではないため感染性腸炎との鑑別には使用できない。また、血中の LRG は CRP や血沈以外の新たな炎症マーカーとして、IBD の活動性評価目的に測定可能である。

**G. X 線・CT 検査**

活動期の内視鏡検査では全大腸内視鏡検査が困難なこともあり、X 線検査や CT 検査にて炎症範囲を推測することができる。重症・劇症例では中毒性巨大結腸症や腸

**表 1　病変範囲による病型分類**

| | |
|---|---|
| 全大腸炎型 | 病変が脾彎曲部を越えて口側に広がっているもの |
| 左側大腸炎型 | 病変が脾彎曲部より肛門側に限局しているもの |
| 直腸炎型 | 内視鏡検査により直腸 S 状結腸（Rs）の口側に正常粘膜を認めるもの |
| 右側あるいは区域性大腸炎型 | 病変の分布が右側結腸あるいは上記以外のもの |

**表 2　病期の分類**

| | |
|---|---|
| 活動期 | 血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらんまたは潰瘍などを認める |
| 寛解期 | 血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現する |

**表 3　重症度による分類**

| 重　症* | | 中等症 | 軽　症** |
|---|---|---|---|
| 1）排便回数 | 6 回以上 | 重症と軽症との中間 | 4 回以下 |
| 2）顕血便 | （＋＋＋） | | （＋）〜（－） |
| 3）発　熱 | 37.5℃以上 | | （－） |
| 4）頻　脈 | 90／分以上 | | （－） |
| 5）貧　血 | Hb 10 g/dL | | （－） |
| 6）赤　沈<br>または CRP | 30 mm/h 以上<br>3.0 mg/dl 以上 | | 正　常 |

*重症とは 1）および 2）の他に全身症状である 3）、4）いずれかを満たし、かつ 6 項目のうち 4 項目以上を満たすもの。
**軽症とは 6 項目すべてを満たすものとする。
以下すべてを満たすものは激症とする
1）重症基準を満たす。2）15 回／日以上の血性下痢が続いている。3）38℃以上の持続する高熱がある。4）10,000/mm³ 以上の白血球増多がある。5）強い腹痛がある。

管穿孔をきたすこともあるため、疑った場合には検索が必要である。また、以前は注腸検査も施行されていたが、近年はこれらの検査で代用することができるようになり、検査後の悪化もあることから施行する機会は減っている。

## 病期・病型・重症度別の治療指針（図 2、3、4）

本症ガイドラインの治療法にそって個々の症例に適切な治療法を選択する。

## 外来治療か入院治療かの判断

重症・劇症症例においては入院の上、全身管理を行いながら治療を行う。確定診断がついていなくてもこの様な症例では、急速に病状が進行することもあるため専門的な内科的治療や緊急手術にも対応できる施設で加療を行い、内科・外科協力のもと早急に強力な治療を行う。中等症においても内服ステロイド治療に抵抗性など難治性の場合や、全身状態不良の場合には入院加療を考慮する。

<table>
<tr><td colspan="5">寛解導入療法</td></tr>
<tr><td></td><td>軽　症</td><td>中等症</td><td>重　症</td><td>劇　症</td></tr>
<tr><td>全大腸炎型<br>左側大腸炎型</td><td colspan="2">経口剤：5-ASA 製剤<br>注腸剤：5-ASA 注腸、ステロイド注腸<br>フォーム剤：プデソニド注腸フォーム剤<br><br>※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善ない場合はプレドニゾロン経口投与<br>※さらに改善なければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う<br>※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用</td><td>・プレドニゾロン点滴静注<br><br>※状態に応じ以下の薬剤を併用<br>経口剤：5-ASA 製剤<br>注腸剤：5-ASA 注腸、ステロイド注腸<br>※改善なければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う<br>※状態により手術適応の検討</td><td>・緊急手術の適応を検討<br><br>※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。<br>・ステロイド大量静注療法<br>・タクロリムス経口<br>・シクロスポリン持続静注療法*<br>・インフリキシマブ点滴静注<br>※上記で改善なければ手術</td></tr>
<tr><td>直腸炎型</td><td colspan="3">経口剤：5-ASA 製剤<br>坐　剤：5-ASA 坐剤、ステロイド坐剤<br>注腸剤：5-ASA 注腸、ステロイド注腸<br>フォーム剤：プデソニド注腸フォーム剤<br>※安易なステロイド全身投与は避ける</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">難治例</td><td>ステロイド依存例</td><td colspan="3">ステロイド抵抗例</td></tr>
<tr><td colspan="2">免疫調節薬：アザチオプリン・6-MP*<br><br>※（上記で改善しない場合）：<br>血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射・トファシチニブ経口・ベドリズマブ点滴静注を考慮してもよい</td><td colspan="2">中等症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射・トファシチニブ経口・ベドリズマブ点滴静注<br>重　症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射・トファシチニブ経口・シクロスポリン持続静注療法*<br>※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する（トファシチニブ以外）<br>※改善がなければ手術を考慮</td></tr>
<tr><td colspan="5">寛解維持療法</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">非難治例</td><td colspan="2">難治例</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">5-ASA 製剤（経口剤・注腸剤・坐剤）</td><td colspan="2">5-ASA 製剤（経口剤・注腸剤・坐剤）<br>免疫調節薬（アザチオプリン、6-MP*）、インフリキシマブ点滴静注**、アダリムマブ皮下注射**・ゴリムマブ皮下注射・トファシチニブ経口**、ベドリズマブ点滴静注**</td></tr>
</table>

*：現在保険適応には含まれていない、**：それぞれ同じ薬剤で寛解導入した場合に維持療法として継続投与する
5-ASA経口剤（ペンタサ®顆粒/錠、アサコール®錠、サラゾピリン®錠、リアルダ®錠）、5-ASA注腸剤（ペンタサ®注腸）、5-ASA坐剤（ペンタサ®坐剤，サラゾピリン®坐剤）
ステロイド注腸剤（プレドネマ®注腸、ステロネマ®注腸）、プデソニド注腸フォーム剤（レクタブル®注腸フォーム）、ステロイド坐剤（リンデロン®坐剤）
※（治療原則）内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

**図 2　令和元年度潰瘍性大腸炎治療指針**
**（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和元年度改訂版より）**

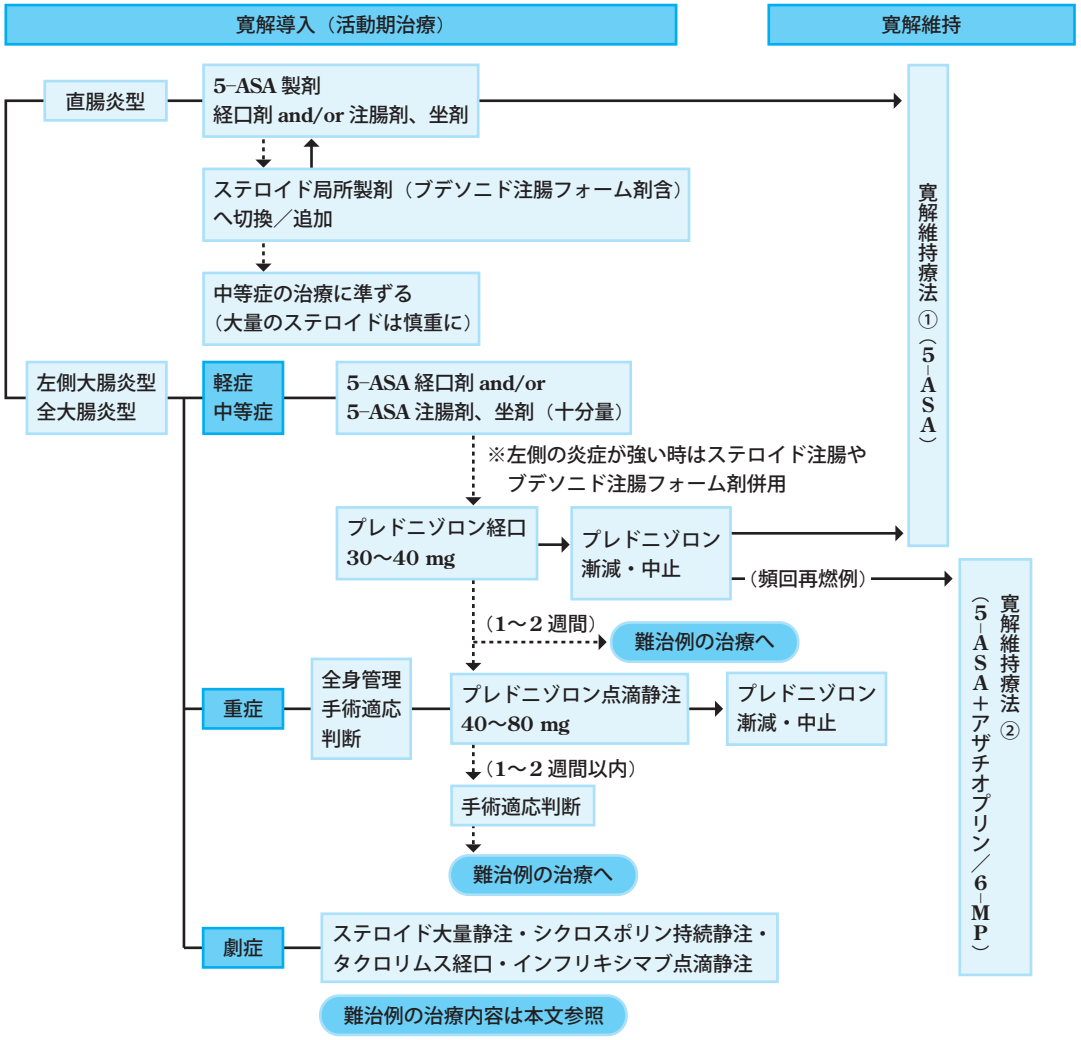



**図 3　潰瘍性大腸炎治療フローチャート**

**（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）
潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和元年度改訂版より）**

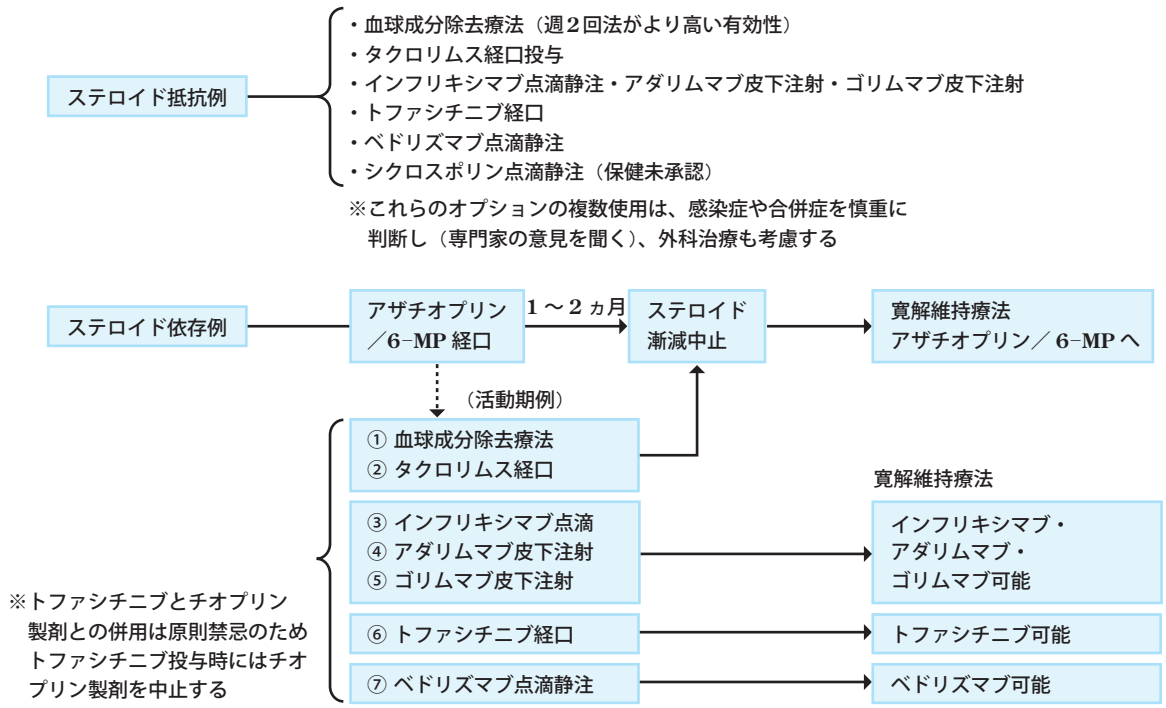



**図 4　難治例の治療**

**（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）
潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和元年度改訂版より）**

## フォローアップおよび退院後に必要な検査

UC は再燃と寛解を繰り返すため、まず寛解を目指した寛解導入療法を行う。さらに再燃を予防するために維持療法を継続する。長期の寛解維持には、内視鏡的な粘膜治癒を達成することが重要である。これまでそれは内視鏡検査にて確認されていたが、頻回の検査が困難である場合には便中カルプロテクチンや LRG、便ヒトヘモグロビン検査によるモニタリングも試みられている。また長期罹病期間のある患者では、UC 関連腫瘍の発生に気をつける必要があり、年に 1 回のサーベイランスコロノスコピーが重要である。

## 治療による副作用チェックのための検査

5-ASA 製剤は安全性の高い薬剤であり、不耐症状がなければ長期継続可能であるが、SASP は肝障害などを起こすこともあるため定期的な血液検査が必要である。また AZA や 6MP も肝障害、膵酵素上昇、血球減少をきたし得るため定期的な検査を要する。ステロイド療法では多数の副作用があるが、骨粗鬆症の予防や糖尿病、脂質異常症の出現などに気をつける。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

炎症性腸疾患の診療経験がない場合は、診断時から専門医にコンサルテーションする。また重症・劇症例では内科と外科が連携しながら診療できる施設で加療を行う。中等症でも難治であったり、消化管外合併症を伴う症例など、治療選択に迷う場合も専門医にコンサルテーションすることが望ましい。

### 参考文献


1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 . 令和元年度 改訂版 .
2) 日本消化器病学会 編 . 日本消化器病学会炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン 2020（改訂第 2 版）. 東京 : 南江堂 : 2020.
3) Matsuoka S, Kobayashi T, Ueno F, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 2018; 53(3): 305-53.
4) Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: Ulcerative colitis in adults. Am J Gastroenterol 2019; 114(3): 384-413.

# クローン病

**要　旨**

**クローン病は下痢、腹痛、発熱などを主訴とした原因不明の肉芽腫性炎症性腸疾患で、回盲部が好発部位であるが、口腔内から肛門までの全消化管に病変をきたし得る。主として若年者に発症し、再燃と寛解を繰り返しながら病状が進行する。診断は感染などの他の炎症性腸疾患を除外し、臨床像、消化管内視鏡像、消化管造影像および病理組織結果により確定する。病期、病変範囲、重症度にて治療法は異なり、寛解導入療法としては5-ASA製剤、副腎皮質ステロイドを主体とする薬物療法と栄養療法が、寛解維持療法としてはアザチオプリン・6-MPといった免疫調節薬が使用される。難治例や重症例では生物学的製剤が使用されるようになり、近年その製剤選択肢は多様化している。穿孔、大量出血、腸管狭窄、瘻孔、内科的治療無効例等に対しては外科的治療が考慮される。**

**キーワード**　炎症性腸疾患、全消化管、バイオマーカー

## 疾患概念

本疾患は原因不明であるが、免疫異常などの関与が考えられる肉芽腫性炎症性疾患である。好発年齢は10代後半から30代前半にあり、本邦では約7万人の患者がいると推定されている。小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる。臨床像は病変の部位や範囲によるが、下痢や腹痛などの消化管症状と発熱や体重減少・栄養障害などの全身症状を認め、貧血、関節炎、虹彩炎、皮膚症状などの合併症に由来する症状も呈する。病状・病変は再発・再燃を繰り返しながら進行し、治療に抵抗して社会生活が損なわれることも少なくない。

## 臨床症状

腹痛、下痢、全身倦怠感、体重減少、発熱などがよくみられる症状である。時に腸閉塞、腸瘻孔（内瘻、外瘻）、腸穿孔、大量出血で発症する。腹部不定愁訴も少なからず認められるが、腹部症状を欠き、肛門病変に伴う症状、不明熱、腸管外症状などで発症することもある。

## 診断（図1）

臨床症状や血液検査から疾患を疑い、内視鏡検査やX線検査の所見、病理所見（非乾酪性類上皮細胞肉芽腫な

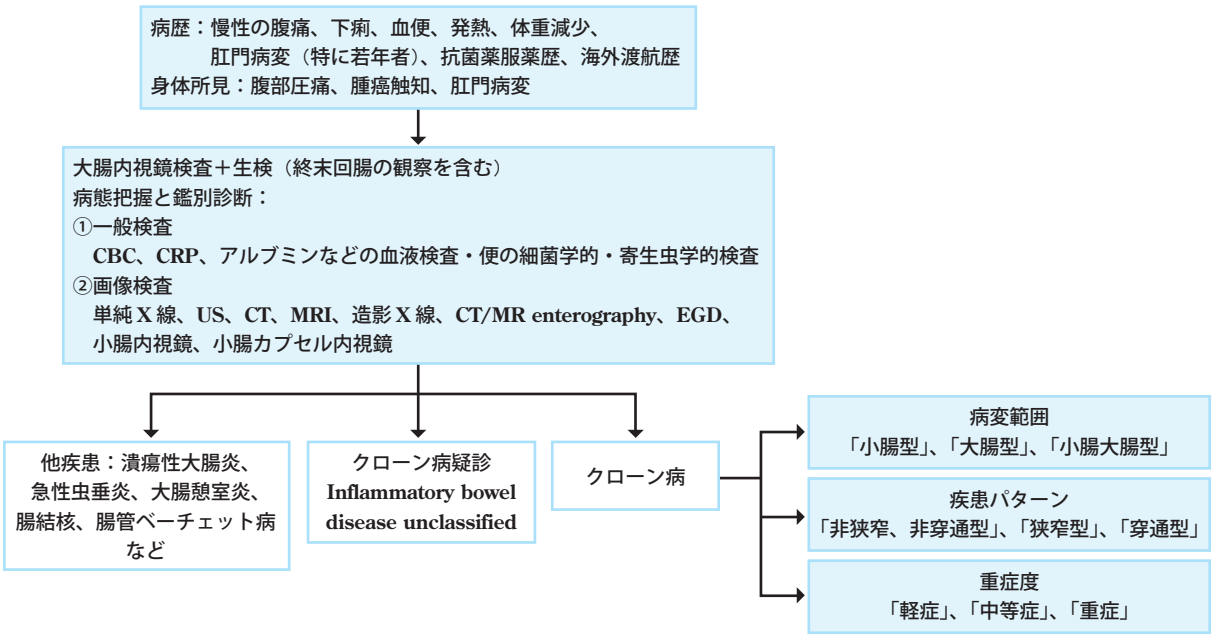



**図1　クローン病の診断的アプローチ**
**（炎症性腸疾患診療ガイドライン2020より）**

ど）から診断される。内視鏡検査は、まず上下部消化管内視鏡検査を行い、特徴的な所見がないか確認する。さらに小腸を含めた全消化管精査のためには、X 線造影検査や内視鏡検査（バルーン小腸内視鏡やカプセル内視鏡検査）にて精査を行う。近年は、CT/MRI（エンテログラフィを含む）の所見も診断の参考となる。画像所見としては、縦走潰瘍、敷石像が典型的であり、縦走する不正形潰瘍またはアフタ、時に、竹の節状外観やノッチ様陥凹といった上部消化管所見も診断に有用となる。鑑別すべき疾患として、回盲部に潰瘍性病変を好発する疾患として、腸結核、腸型ベーチェット病、単純性潰瘍は常に念頭に置く必要があり、そのほかに NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）潰瘍、感染性腸炎などがあげられる。

## 病態把握および治療方針決定のために必要な検査

本疾患は病変の存在部位により、小腸型、小腸大腸型、大腸型に分類する。また疾患パターンとして腸管合併症のない非狭窄・非穿通型、狭窄性病変を有する狭窄型、瘻孔を有する穿通型に分けられる。活動性の指標には、クローン病活動指数（Crohn's Disease Activity Index: CDAI）や IOIBD（International Organization for study of Inflammatory Bowel Disease）指数、Harvey-Bradshaw 指標があり、これらを用いて重症度について評価する（表 1、2）。

**A. 末梢血検査**

白血球数は活動性のある CD で上昇することがある。また感染合併例で高値を示す。貧血は病勢の指標になり、特にヘマトクリット（Ht）は CDAI の評価項目の 1 つともなっている。

**B. 臨床化学検査**

TP、AST、ALT、γ-GT、p- アミラーゼなどの肝・膵機能検査や BUN、Cr などの腎機能検査は、治療の際の投薬量の選択や腸管外合併症の有無の確認のため、また治療薬の副作用のモニタリングに必要である。アルブミン値は栄養状態および腸管からの漏出、慢性炎症による合成障害を把握するのに重要で、治療効果の指標にもな

**表 1　重症度分類**

| | CDAI | 合併症 | 炎症（CRP 値） | 治療反応 |
|---|---|---|---|---|
| 軽　症 | 150～220 | なし | わずかな上昇 | |
| 中等症 | 220～450 | 明らかな腸閉塞などなし | 明らかな上昇 | 軽症治療に反応しない |
| 重　症 | 450 < | 腸閉塞、膿瘍など | 高度上昇 | 治療反応不良 |

**表 2　CDAI**

（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）
炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集 第 2 版より）

| | | |
|---|---|---|
| 1 | 過去 1 週間の水様または泥状便の回数：（＊ 1） | × 2 ＝ X1 |
| 2 | 過去 1 週間の腹痛評価の合計：<br>0 ＝なし、1 ＝軽度、2 ＝中等度、3 ＝高度 | × 5 ＝ X2 |
| 3 | 過去 1 週間の一般状態評価の合計<br>0 ＝良好、1 ＝やや不良、2 ＝不良、3 ＝かなり不良、4 ＝極めて不良 | × 7 ＝ X3 |
| 4 | クローン病に起因すると推定される病状または所見：<br>1）関節炎または関節痛<br>2）皮膚または口腔内病変（壊疽性膿皮症、結節性紅斑など）<br>3）虹彩炎またはブドウ膜炎<br>4）裂肛、痔瘻または肛門周囲膿瘍<br>5）その他の瘻孔（腸－膀胱瘻など）<br>6）過去 1 週間の 100°F（37.8℃）を超える発熱<br>1）～6）の 1 項目につき 1 点を加算し、その合計 | × 20 ＝ X4 |
| 5 | 下痢に対するロペミンまたはオピアトの使用<br>0 ＝なし、1 ＝あり | × 30 ＝ X5 |
| 6 | 腹部腫瘤<br>0 ＝なし、2 ＝疑いあり（筋満感ないしソーセージ様の腫脹した触知感）、5 ＝あり | × 10 ＝ X6 |
| 7 | ヘマトクリット値<br>男性：47 －ヘマトクリット値、女性：42 －ヘマトクリット値 | × 6 ＝ X7 |
| 8 | 体重：<br>100 ×（1 －［体重 / 標準体重］） | × 1 ＝ X8 |
| $CDAI = \sum_{i=1}^{8} Xi$ | | |

りえる。電解質は、頻回の下痢では異常値をとることがあり確認する。

**C. 血清検査**

HBs 抗原検査、HCV 抗体検査、梅毒反応などの感染症検査は、内視鏡施行前に考慮すべきである。さらにステロイドを含めた免疫を抑制する薬剤を使用する際には、HBc 抗体、HBs 抗体まで検査することで、HBV 既往感染を含めて鑑別し、免疫抑制時に発症する B 型肝炎ウイルス再活性化を予防することが必要である。

**D. 免疫学的検査**

血清 CRP 値は、活動性の評価に有用である。しかし陰性であっても内視鏡所見は残存していることもあり、注意が必要である。難治症例に対して生物学的製剤を導入する際には、活動性および潜在性結核の鑑別が必要

<table>
<tr><th colspan="4">活動期の治療（病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う）</th></tr>
<tr><th>軽症〜中等症</th><th colspan="2">中等症〜重症</th><th>重症（病勢が重篤、<br>高度な合併症を有する場合）</th></tr>
<tr><td>薬物療法<br>・ブデソニド<br>・5-ASA 製剤<br>時間依存型メサラジン製剤<br>サラゾスルファピリジン（大腸病変）<br><br>栄養療法（経腸栄養療法）<br>許容性があれば栄養療法<br>経腸栄養剤としては<br>・成分栄養剤<br>・消化態栄養剤<br>を第一選択として用いる<br><br>※受容性が低い場合には<br>半消化態栄養剤を用いてもよい<br>※効果不十分の場合は<br>中等症〜重症に準じる</td><td colspan="2">薬物療法<br>・経口ステロイド（プレドニゾロン）<br>・抗菌薬（メトロニダゾール*、<br>シプロフロキサシン*など）<br>※ステロイド減量・離脱が困難な場合：<br>アザチオプリン、6-MP*<br>※ステロイド・栄養療法の通常治療が無効／<br>不耐な場合：インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ<br><br>栄養療法（経腸栄養療法）<br>・成分栄養剤<br>・消化態栄養剤<br>を第一選択として用いる<br>※受容性が低い場合には<br>半消化態栄養剤を用いてもよい<br><br>血球成分除去療法の併用<br>・顆粒球吸着療法<br>※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に<br>起因する症状が残る症例に適応</td><td>外科治療の適応を検討した上で<br>以下の内科治療を行う<br><br>薬物療法<br>・ステロイド経口または静注<br>・インフリキシマブ・アダリムマブ・<br>ウステキヌマブ・ベドリズマブ<br>（通常治療抵抗例）<br><br>栄養療法<br>・経腸栄養療法<br>・絶食の上、完全静脈栄養療法<br>（合併症や重症度が特に高い場合）<br>※合併症が改善すれば<br>経腸栄養療法へ<br>※通過障害や膿瘍がない場合は<br>インフリキシマブ・アダリムマブ・<br>ウステキヌマブ・ベドリズマブを<br>併用してもよい</td></tr>
<tr><th>寛解維持療法</th><th>肛門病変の治療</th><th>狭窄 / 瘻孔の治療</th><th>術後の再発予防</th></tr>
<tr><td>薬物療法<br>・5-ASA 製剤<br>時間依存型メサラジン製剤<br>サラゾスルファピリジン<br>（大腸病変）<br>・アザチオプリン<br>・6-MP*<br>・インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ（インフリキシマブ・アダリムマブ・ベドリズマブにより寛解導入例では選択可）<br><br>在宅経腸栄養療法<br>・成分栄養剤・消化態栄養剤<br>等を第一選択として用いる<br>※受容性が低い場合には<br>半消化態栄養剤でもよい<br>※短腸症候群など、栄養管理困難例では在宅中心静脈栄養法を考慮する</td><td>まず外科治療の適応を検討する<br>ドレナージやシートン法など<br><br>内科的治療を行う場合<br>・痔瘻・肛門周囲潰瘍<br>メトロニダゾール*、抗菌剤・抗生物質<br>インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ<br>・裂肛、肛門潰瘍：<br>腸管病変に準じた内科的治療<br>・肛門狭窄：経肛門的拡張術</td><td>【狭窄】<br>・まず外科治療の適応を検討する<br><br>・内科的治療により炎症を沈静化し、膿瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術<br><br>【瘻孔】<br>・まず外科治療の適応を検討する<br><br>・内科的治療（外瘻）としては<br>インフリキシマブ<br>アダリムマブ<br>アザチオプリン</td><td>寛解維持療法に準ずる薬物治療<br>・5-ASA 製剤<br>間依存型メサラジン製剤<br>サラゾスルファピリジン<br>（大腸病変）<br>・アザチオプリン<br>・6-MP*<br><br>栄養療法<br>・経腸栄養療法<br>※薬物療法との併用も可</td></tr>
</table>

＊：現在保険適応には含まれていない
※（治療原則）内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

**図 2　令和元年度クローン病治療指針（内科）**
**（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）**
**潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和元年度改訂版より）**

で、T-SPOT ないしは QFT といった Interferon-Gamma Release Assays（IGRA）を行う。

**E. 遺伝子学的検査**

アザチオプリンをはじめとした免疫調節薬の副作用の一部に、重度の白血球減少や全脱毛がある。その出現と NUDT15 遺伝子多型とが関連することが報告され、使用開始前の測定が保険適応となっている。導入前に測定し、遺伝子型に応じた薬剤使用が必要である。

**F. 疾患に特徴的な検査**

近年、治療の目標が症状的寛解のみならずバイオマーカーの陰性化を目標とすることが望まれている。腸管の炎症を反映する検査として便中カルプロテクチンおよび血中 LRG が近年測定可能になっているが、本邦では便中カルプロテクチンはクローン病に対しては保険適応がない（2021 年 3 月時点）。

**G. X 線・CT/MRI 検査**

クローン病では小腸に病変が存在することも多く、その評価が必要である。カプセル内視鏡検査やバルーン小腸内視鏡検査は直接的な評価として有用だが、狭窄など腸管合併症を伴う症例では全小腸検査ができない。その様な症例では、小腸透視検査や近年では CT/MRI エンテログラフィによる検査が有用である。また高率に合併する痔瘻の評価にも MRI は有用である。

## 病期・病型・重症度別の治療指針（図 2）

現在､完治させる根本的な治療法は確立されていない。治療には薬物療法、栄養療法、外科的治療があり、重症度（表 1、2）に応じて適切な治療（図 2）を選択していくことが重要である。治療の目標は病気の活動性をコントロールすることで、寛解状態をできるだけ維持し、患者の QOL を高めることのみならず、長期的に出現しうる腸管合併症を出現させないことである。そのためには長期予後改善と相関する粘膜治癒を達成することが重要である。治療導入後には、適切な時期に血液検査・画像検査により有効性を評価し、効果不十分な場合には積極的に治療強化を検討する。

## 外来治療か入院治療かの判断

活動性が重度の場合や、治療に難渋している症例では消化管安静などにより改善することもあり、入院を要する。また狭窄によるイレウス、膿瘍などの感染症合併症例では入院にて管理・治療を行う。

## フォローアップおよび退院後に必要な検査

クローン病は再燃と寛解を繰り返すため、まず寛解を目指した寛解導入療法を行い、続いて維持療法を継続する。内視鏡的な粘膜治癒が達成できると、長期的な消化管合併症が予防でき、手術を回避することができる。しかし頻回の検査は困難であるため、CRP、便中カルプロテクチン（本邦ではクローン病には保険未収載）や LRG によるモニタリングも試みられている。

## 治療による副作用チェックのための検査

AZA や 6MP も肝障害、膵酵素上昇、血球減少をきたし得るため定期的な検査を要する。ステロイド療法では多数の副作用があるが、骨粗鬆症の予防や糖尿病、脂質異常症の出現などに気をつける。生物学的製剤が導入された患者でも、感染症を含めた合併症のモニタリングが必要である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

クローン病は、全消化管に炎症をきたす疾患であるため、全消化管の検査ができない場合には、同疾患が疑われた時点でコンサルテーションを行う。確定診断がついても、治療経験のない場合や、中等症以上の症例や難治性症例である場合には、生物学的製剤の導入も視野に入れ専門医にコンサルテーションする。

### 参考文献


1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 . 令和元年度 改訂版 .
2) 日本消化器病学会 編 . 日本消化器病学会炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン 2020（改訂第 2 版）. 東京 : 南江堂 : 2020.
3) Matsuoka S, Kobayashi T, Ueno F, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 2018; 53（3）: 305-53.

# 大　腸　癌

**要　旨**

**厚生労働省の統計によると 2019 年の本邦の大腸癌死亡数は 51,040 人であり、10 年で約 20% 増加している。しかし 75 歳未満の年齢調整死亡率をみると若干減少傾向にあるため、増加の原因は高齢化と考えられる。がん部位別死亡率で大腸は、女性で 1 位、男性で肺癌、胃癌に続いて 3 位である。予後は進行度により左右され、相対 5 年生存率は、I 期で 95.1%、II 期で 88.5%、III 期で 76.6%、IV 期で 18.5% である。**

**無症状者に対するスクリーニングは免疫学的便潜血検査 2 日法が行われており、大腸癌の死亡率減少効果を示すエビデンスが多く存在する。1 日でも陽性の場合は、全大腸内視鏡検査を行う。有症状者や高リスク群の患者は、初めから全大腸内視鏡検査を行うが、腫瘍性病変があれば、生検や摘除標本の病理学的検査で確定診断となる。治療後のサーベイランスでは、CEA や CA19-9 などの腫瘍マーカー、大腸内視鏡検査、超音波検査や CT 検査が定期的に行われる。**

**また、進行再発大腸癌で化学療法が行われる場合、*RAS* 遺伝子および *BRAF* 遺伝子変異の状態、MMR 機能欠損を判定する検査、*UGT1A1* 遺伝子多型が検査され、結果に基づいて治療法が選択される。また、化学療法前後で副作用チェックのための検査が行われる。**

**キーワード**　**便潜血検査、大腸内視鏡検査、腫瘍マーカー、サーベイランス、*RAS/BRAF* 遺伝子変異**

## 大腸癌を疑うべき臨床症状

検診（健診）を契機に診断された大腸癌は、無症状期に診断されることになるが、早期癌ではもちろん、たとえ進行癌であっても初期の段階では無症状の場合がほとんどである。症状のないうちに診断・治療することが、大腸癌の予後を向上させるためには重要である。

大腸癌を疑うべき臨床症状で最も重要なものが血便であり、便の中に部分的に血液が混じる場合は左側結腸癌や直腸癌が考えられる。右側結腸癌では、暗赤色や黒色便となることもある。鮮血が便器に出る場合は、痔疾患のことが多いが直腸癌を鑑別する必要がある。少量の出血に気づかない場合は、鉄欠乏性貧血となり、易疲労感、動悸や息切れなど貧血症状で大腸癌が発見されることもある。狭窄を呈すると便秘や下痢、便柱狭小化や腸閉塞症状（間欠的腹痛や腹部膨満）がみられる。癌が大きくなると腹部腫瘤として気づかれることもあり、場合によっては転移による肝機能異常、肝腫大、腹水兆候、黄疸、リンパ節腫大や体重減少を契機に発見される。

## 確定診断に要する検査

大腸癌が疑われる場合、基本的検査に引き続き、全大腸内視鏡検査を基本とする大腸の精密検査が行われる（図 1）。基本的検査にある腫瘍マーカーは、大腸癌を疑うきっかけにはなるが、早期発見のためのスクリーニング検査には適していない。CEA、CA19-9 とも大腸早期癌での陽性率は 10 % 以下である。これに対し抗 p53 抗体は、0 期（粘膜内癌）ではほとんど陽性にならないが、I 期で 20 ～ 40% 程度陽性となる。大腸癌の診断は、内視鏡検査と生検組織の病理学的検査で確定診断となる。

大腸癌の高リスク群（表 1）では、症状の有無にかかわらず、積極的なサーベイランスが必要であり、遺伝子検査や定期的な大腸内視鏡検査が施行されるため専門医への受診が推奨される。

一方、通常リスクの 40 歳以上の癌年齢かつ無症状者に対するスクリーニングは、免疫学的便潜血検査 2 日法を毎年施行し、1 日でも陽性であれば、全大腸内視鏡検査が勧められる（図 2）。便潜血検査を用いたスクリーニングは、大腸癌による死亡を減少させる効果が前向き研究で確認されており、大腸癌による死亡の相対危険度は 70 % 近く減少すると報告されている。これらのことから、便潜血検査は質の高いエビデンスレベル A として対策型および任意型検診として強く推奨されている。

自動分析装置での便中ヒトヘモグロビンは定量化され数値として結果が出されるため、病態識別値の設定は検査室毎に可能である。ROC 曲線での解析では、病態識別値 100 ng/mL（20 μg/g 便）前後で大腸癌に対する感度・特異度が高くなるとの結果が多い。しかし感度を高くすると要精検者が増加し、健常者が精密検査を受ける数が増加することなどあり、集団検診のためには、150 ng/mL と特異度を高くした病態識別値を設定するのがよいとされている。本邦における大腸癌に対する免疫学的便潜血検査 2 日法の感度は 83.3% ～ 96.5%、特異度は 96.0% ～ 97.1% と報告されているが、早期がんでの感度は約 60% と低いため、逐年検診が勧められている。

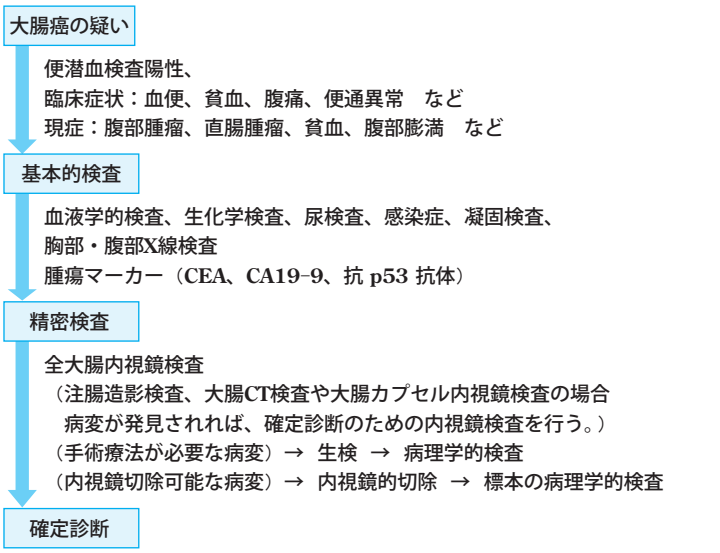



**図 1　大腸癌が疑われた患者の検査フローチャート**

**表 1　大腸癌の高リスク群**

| | |
|---|---|
| リスクの増大 | ・腺腫性または無茎性鋸歯状ポリープの既往歴<br>・大腸癌の既往歴<br>・炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、indeterminate colitis）の既往歴<br>・大腸癌および進行腺腫（高異型度、1 cm 以上、絨毛状または管状絨毛状）の家族歴 |
| 高リスクな大腸癌症候群 | ・リンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス大腸癌：HNPCC）<br>・家族性ポリポーシス症候群<br>　家族性大腸腺腫症（Familial adenomatous polyposis: FAP）<br>　*MUTYH* 関連ポリポーシス<br>　ポイツ・ジェガーズ症候群（Peutz-Jeghers syndrome）<br>　若年性ポリポーシス症候群<br>・カウデン症候群（Cowden syndrome）<br>・リ・フラウメニ症候群（Li-Fraumeni syndrome） |

全大腸内視鏡検査を施行して腫瘍性病変が発見されれば、組織生検を行い、病理学的に大腸癌を確定する。ただし、早期癌で内視鏡治療が可能と考えられる場合は、生検による瘢痕が内視鏡的治療を困難にする場合があるので、生検を行わず内視鏡的治療を先行させ、切除標本の病理診断を行う。内視鏡治療が可能かの判断は、色素内視鏡検査、拡大内視鏡検査、特殊光による内視鏡検査、超音波内視鏡検査等で診断する。大腸癌治療ガイドラインでは、内視鏡的切除後の病理学的検索で垂直断端陽性である場合は追加腸切除が推奨され、リンパ節転移の危険因子があればリンパ節廓清を伴う腸管切除を考慮するとされている。リンパ節転移危険因子として①T1b：SM（粘膜下層）浸潤度 1,000 μm 以上②脈管侵襲陽性③低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌④浸潤先進部の簇出（budding）BD2/3（簇出 5 個以上）が挙げられている（表 2）。

大腸癌の確定診断がなされれば、治療法決定のため、進行度分類（Stage）の診断を行っていく。リンパ節転移、肝転移、肺転移やその他の遠隔転移を調べるために US、CT、MRI や PET 検査などが行われる。また、手術治療の場合は術前検査として、基本的検査のほか心電図、呼吸機能検査、血液ガス分析や血液型、不規則抗体の検査、必要であれば自己血採血、輸血準備のためのクロスマッチも施行する。

## 入院治療か外来治療かの判断

大腸癌が粘膜内または粘膜下層軽度浸潤癌であれば、内視鏡的治療を行う。内視鏡的治療には、ポリペクトミー（スネアワイヤーでポリープを絞扼し高周波電流で

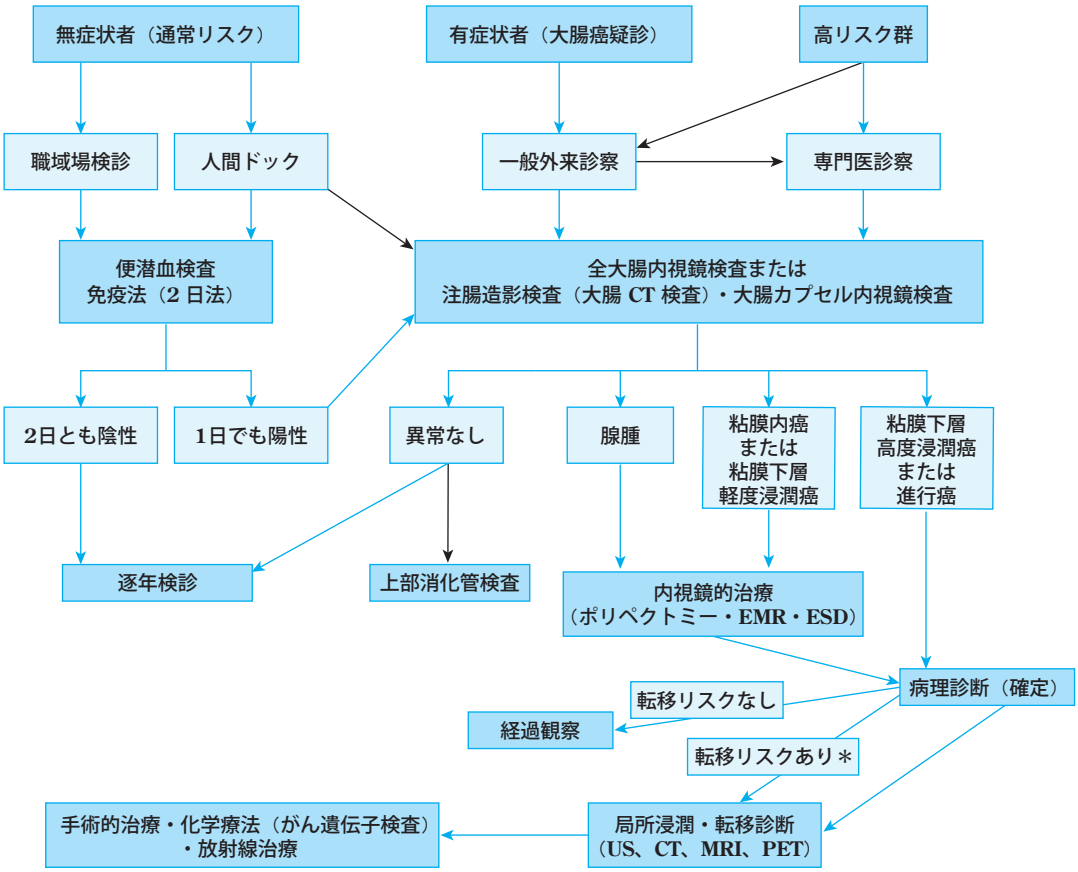



**図 2　大腸癌診断のフローチャート（＊表 2 参照）**

**表 2　内視鏡的摘除された粘膜下層浸潤癌（pT1 癌）の追加治療の適応基準**

| |
|---|
| ①垂直断端陽性の場合は追加腸切除術が望ましい。 |
| ②摘除標本の組織学的検索で以下の一因子でも認めれば、追加治療としてのリンパ節郭清を伴う腸管切除を考慮する。<br>（転移の危険因子）<br>（1）T1b：SM（粘膜下層）浸潤度 1,000μm 以上<br>（2）脈管侵襲（リンパ管侵襲または静脈侵襲）陽性<br>（3）低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌<br>（4）浸潤先進部の簇出（budding）BD2/3 |

垂直断端陽性：癌が粘膜下層断端に露出しているもの
簇出：癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または 5 個未満の構成細胞からなる癌胞巣（BD1：0 ～ 4 個、BD2：5 ～ 9 個、BD3：10 個以上）

切除）、EMR（内視鏡的粘膜切除術：粘膜下層に生理食塩水等を注入し、膨隆させたのち、スネアワイヤーで絞扼切除）、ESD（内視鏡的粘膜下層剥離術：粘膜下層にヒアルロン酸 Na 液等を注入し、膨隆させたのち、特殊なデバイスで周囲粘膜切開と粘膜下層の剥離を行い切除）などがある。後出血や大腸穿孔の危険性が高い場合は、入院治療となる。10 mm 未満の小さなポリープ状の病変は、十分な生活指導の上、外来で内視鏡的治療を行う施設もある。

粘膜下層高度浸潤癌や進行癌（固有筋層に浸潤）では、リンパ節郭清と腸管切除を腹腔鏡補助下の手術または開腹手術を入院で行う。また、放射線治療や化学療法を入院で行うか外来で行うかは、患者の全身状態により判断される。

## 特徴的な検査

### A. *RAS* 遺伝子検査

*RAS* 遺伝子変異は切除不能進行再発大腸癌の約 50 % に認められ、治療に使用される抗 EGFR 抗体であるセツキシマブやパニツムマブは、大腸癌組織の *RAS* 遺伝子が野生型（正常）の場合にのみ適応があるため、化学療法前に *RAS* 遺伝子検査が必須である（保険収載あり）。*RAS* 遺伝子に変異があると RAS タンパク質が活性化を起こし下流へシグナルを伝達し癌細胞の増殖が亢進する。そのため上流の EGFR のシグナルを抗体でブロックしても効果が期待できない。*RAS* 遺伝子には、*KRAS*、*NRAS* および *HRAS* のアイソフォームがあり、変異の頻度はそれぞれ約 35%、4%、0.6% であ

り、中でも *KRAS* エクソン 2（コドン 12、13）の頻度が最も高い。*RAS* 遺伝子の測定には、様々な測定原理に基づく体外診断用医薬品が薬事承認されており、これらを用いて検査することが推奨されている（**表 3**）。癌組織の遺伝子検査が一般的であったが、進行再発大腸癌で腫瘍組織が採取困難な場合は、血漿由来の DNA（circulating tumor DNA：ctDNA）が測定できるようになり、OncoBEAM™RAS CRC Kit が 2020 年 8 月に保険収載された。

**B. *BRAF* 遺伝子検査**

RAS タンパク質シグナルの下流にある BRAF タンパク質の変異が注目されている。*BRAF* 遺伝子の変異は大腸癌の約 5 ～ 10 % にみられ、中でも *BRAF* V600E（コドン 600 のバリンがグルタミン酸に変異）遺伝子変異が多く、予後不良であるが、FOLFOXIRI（5-FU、ロイコボリン、オキザリプラチン、イリノテカン）＋ベバシズマブ療法の効果が高いことが示された。更にエンコラフェニブ（BRAF 阻害薬）が、*BRAF* 遺伝子変異例に適応されたこともあり、化学療法開始前の検査として推奨されている。PCR-rSSO 法（reverse sequence specific oligonucleotide）を原理とした遺伝子検査薬が保険適応となっている。

**C. ミスマッチ修復（MMR：Mismatch repair）機能欠損の検査**

細胞には DNA 複製時に塩基不対合（ミスマッチ）の修復を担う MMR タンパクがあり、これが失われると遺伝子異常が生じる。DNA 上の数塩基配列を繰り返すマイクロサテライトの反復回数を正常組織と腫瘍組織で比較し、その違いで MMR 機能欠損が検出できる。これがマイクロサテライト不安定性（MSI）検査（保険収載あり）であり、2 マーカー以上での異常が MSI-H（高頻度マイクロサテライト不安定性）と表現される。また、MMR タンパクの免疫染色（保険収載されていない）欠損でも検出可能ある。

リンチ（Lynch）症候群では生殖細胞系列の MMR 機能が障害されており、疑われる患者（**表 4** または **表 5** の基準をみたす）では、MSI 検査あるいは MMR タンパクの免疫染色を行い、MSI-H や MMR タンパク消失を確認する。リンチ症候群では、*BRAF* V600E 遺伝子変異をみることはほとんどないので鑑別に有効であるが、確定診断としては、ミスマッチ修復遺伝子（*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 遺伝子）の生殖細胞系列における病的変異を同定する（保険収載されていない）。尚、遺伝性大腸癌における遺伝子検査では、検査前後の遺伝子カウンセリングが必要になる。

また、MSI-H を示す切除不能進行再発大腸癌症例では、免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブやニボルマブ）が有効であることがわかり、治療前に MSI 検査をおこなうことが強く推奨されている。

**D. *UGT1A1* 遺伝子多型検査**

UDP グルクロン酸転移酵素（UGT：Uridine diphosphate glucuronosyl transferase）の分子種の 1 つである UGT1A1 は、抗悪性腫瘍剤イリノテカンの代謝酵素であり、*UGT1A1**28 または *6 をホモまたはヘテロでもつ遺伝子多型では UGT1A1 の活性低下によりイリノテカンの重篤な副作用の発現率が高くなることが報告されている。そのため、イリノテカンを含む化学療法前には、*UGT1A1* 遺伝子多型を検査しておくことが必要である。（保険収載あり）

**E. がん遺伝子パネル検査**

次世代シークエンサーの進歩により、塩基配列解読能力が飛躍的に向上するとともに様々な分子標的薬の開発も進んでおり、臓器横断的な治療法の適応決定にがん遺伝子パネル検査が実施されるようになった。がん遺伝子パネル検査には、FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイリングと OncoGuide™NCC オンコパネルシステムが薬事承認されている。進行再発大腸癌で既知の治療が終了し、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性

**表 3　代表的 *RAS* 変異検査のための体外診断用医薬品**

| 体外診断用医薬品 | *KRAS* エクソン 2 変異 | *KRAS* エクソン 3.4 変異 および *NRAS* 変異 | 検出限界 | 測定原理 |
|---|---|---|---|---|
| MEBGEN RASKET™-B Kit | コドン 12、13 | *KRAS* コドン 59、61、117、146 *NRAS* コドン 12、13、59、61、117、146 | 1-5 % | PCR-rSSO 法 |
| FoundationOne® CDx | コドン 12、13 | *KRAS* コドン 59、61、117、146 *NRAS* コドン 12、13、59、61、117、146 | 2.3 % | ハイブリッドキャプチャー法 |
| OncoBEAM™ RAS CRC Kit | コドン 12、13（G13D） | *KRAS* コドン 59、61、117、146 *NRAS* コドン 12、13、59、61、117、146 | 0.03 % | BEAMing 法 |

PCR-rSSO（PCR-reverse sequence specific oligonucleotide）　（文献 5 より改編）

**表 4　アムステルダム基準 II（1999）**

少なくとも 3 人の血縁者が HNPCC（リンチ症候群）関連癌（大腸癌、子宮内膜癌、腎盂・尿管癌、小腸癌）に罹患しており、以下のすべてを満たしている。

1. 1 人の罹患者はその他の 2 人に対して第 1 度近親者である。
2. 少なくとも連続する 2 世代で罹患している。
3. 少なくとも 1 人の癌は 50 歳未満で診断されている。
4. 腫瘍は、病理学的に癌であることが確認されている。
5. FAP が除外されている。

**表 5　改訂ベセスダガイドライン（2004）**

以下の項目のいずれかを満たす大腸癌患者には、腫瘍の MSI 検査が推奨される。

1. 50 歳未満で診断された大腸癌。
2. 年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性大腸癌あるいはその他のリンチ症候群関連腫瘍 * がある。
3. 60 歳未満で診断された MSI-H の組織学的所見 ** を有する大腸癌。
4. 第 1 度近親者が 1 人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており、そのうち 1 つは 50 歳未満で診断された大腸癌。
5. 年齢に関わりなく、第 1 度あるいは第 2 度近親者の 2 人以上がリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸癌。

* リンチ症候群関連腫瘍：大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膵癌、胆道癌、小腸癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍、ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫
**MSI-H の組織学的所見：腫瘍内リンパ球浸潤、クローン様リンパ球反応、粘液癌・印環細胞癌様分化、髄様増殖

が高いと主治医が判断した場合が適応であり、がんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院または連携病院でのみ実施可能である。既知の遺伝子異常が検出されない場合は、エキスパートパネルの推奨にゆだねられる。

**F．家族性大腸腺腫症（FAP）の遺伝子検査**

家族性大腸腺腫症（FAP）の遺伝子診断は、*APC* 遺伝子の生殖細胞系列の変異を検出する（保険収載されていない）。臨床的に FAP と診断されても 20 ～ 30% は、*APC* 遺伝子変異が発見されない場合があり、その場合は MUTYH 関連ポリポーシスを疑い、*MUTYH* 遺伝子変異を検査する（保険収載されていない）。

## 治療後のサーベイランス

内視鏡で粘膜内癌を摘除した群では、1 年後の IL（index lesion: 10 mm 以上の腺腫、高度異型腺腫、癌）発生率は 6.8% であり、2 回の内視鏡治療を行うことでその後 3 年間に発生する粘膜内癌と浸潤癌の発生頻度は、0.4%、0.05% と低下する。このようなことから Stage 0 大腸癌では、内視鏡的摘除後 1 年後と 3 年後に全大腸内視鏡検査が推奨されている（図 3）。

大腸癌が根治的に切除された後は、再発や二次癌の診断のためのサーベイランスを行う。腫瘍マーカー（CEA、CA19-9）の測定は、術後 3 年までは 3 ヵ月毎、3 年～ 5 年までは 6 ヵ月毎に行う。胸部および腹部 CT は、術後 3 年までは 6 ヵ月毎、3 年～ 5 年までは Stage I ～ II で 1 年毎、Stage III で 6 ヵ月毎に行う。また、吻合部再発をチェックするため大腸内視鏡検査を 1 年目と 3 年目に行い、特に直腸癌の場合は、3 年まで 6 ヵ月毎に直腸指診を行う（図 3）。

## 治療による副作用チェックのための検査

内視鏡的治療後の合併症として、後出血、大腸穿孔・穿通がある。後出血では、出血の程度を確認するために血液検査で貧血のチェックを行う。顕血便または Hb が 2.0 g/dL 以上の低下を後出血と定義する場合もある。大腸穿孔・穿通では、汎発性腹膜炎や局所の腹膜炎を呈することがあり、白血球数、白血球分画、CRP などの炎症性マーカーがその重症度診断に用いられる。

手術的治療後の合併症は後出血、創感染、縫合不全、肺合併症、腸炎等さまざまであり、血液生化学検査、細菌学的検査、血液ガス分析、糞便検査等その状況に応じて行われる。

大腸癌の化学療法では、副作用を継時的にチェックする。重要な副作用は、骨髄抑制、肝機能障害、腎機能障害であり、化学療法適応の原則として好中球≧ 1,500/μL、血小板≧ 100,000/μL、TB ＜ 2.0 mg/dL、AST・ALT ＜ 100 U/L、Cr ≦施設基準値上限が用いられている。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

大腸癌が疑われた時点で、全大腸内視鏡検査が必要となるので消化器内視鏡専門医にコンサルテーションを行う。診断が得られたら、内視鏡的治療、手術療法、化学療法、放射線治療など、進行度に応じて専門性のある集

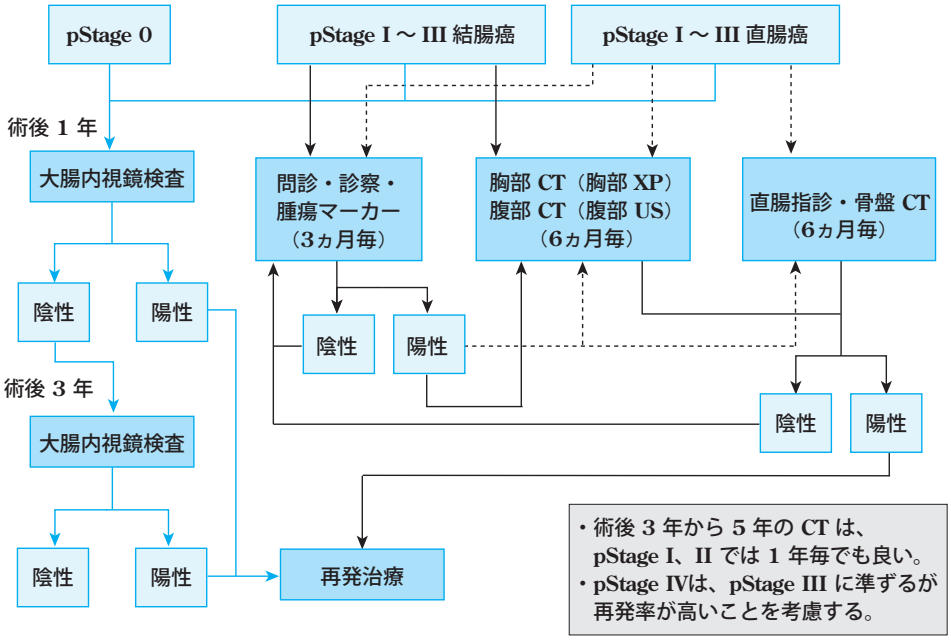



**図 3　大腸癌治療後における経過観察のフローチャート**

学的治療が必要となる。

## 保険診療上の注意

大腸癌疑い症例に対しての腫瘍マーカー測定は、「悪性腫瘍の患者であることが強く疑われる者に対して、診断の確定又は転帰の決定までの間に、1 回を限度として算定する。」という規定がある。また、2 項目以上行った場合は所定点数にかかわらず項目数で決められた点数になる。悪性腫瘍の診断が確定し、計画的な治療管理を開始した場合、当該治療管理中に行った腫瘍マーカーの検査の費用は、1 ヵ月に 1 回の悪性腫瘍特異物質治療管理料に含まれ、検査項目ごとの算定はできないので、注意が必要である。先にも述べたが、遺伝子検査には保険適応のないものも多いため、その都度確認すべきである。

大腸カプセル内視鏡検査は、2014 年 1 月から保険収載された。しかし、適応は、大腸疾患が疑われているが、大腸内視鏡検査が困難である患者に限られる。

## 参考文献


1）大腸癌研究会編 . 大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版 , 東京 : 金原出版 , 2019.
2）大腸癌研究会編 . 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版 , 東京 : 金原出版 , 2020.
3）日本消化器病学会編 . 大腸ポリープ診療ガイドライン 2020（改訂第 2 版）, 東京 : 南江堂 , 2020.
4）佐藤浩一郎 , 藤原智之 , 松尾俊哉 , 他 . 下部消化管腫瘍の内視鏡治療の up to date. 日本臨床検査医学会誌 2021; 69(2): 109-113
5）日本臨床腫瘍学会編 . 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス第 4 版 , 東京 : 金原出版 , 2019.


## 略　語

CEA：carcinoembryonic antigen（癌胎児性抗原）
EMR：endoscopic mucosal resection
MMR：mismatch repair
ESD：endoscopic submucosal dissection
MSI：microsatellite instability
HNPCC：hereditary non-polyposis colon cancer
FAP：familial adenomatous polyposis
UGT：Uridine diphosphate glucuronosyltransferase

JSLM 2021

# 急性肝炎

**要　旨**　急性肝炎とは、感冒様症状から始まり全身倦怠感、黄疸、さらに進行した症例では意識障害などを来たす疾患である。その原因は様々で、ウイルス性肝炎の診断には、肝炎ウイルスマーカーの測定が重要である。ウイルス性急性肝炎では大部分が一過性の経過で改善するが、C 型肝炎や B 型肝炎では遷延化や慢性化する症例も存在する。薬物性肝障害の診断には薬剤内服歴の聴取と他の疾患の除外がポイントとなる。これら急性肝炎では原因をいかに早急に診断し、病状の進展を早期に判断し対処することが重要である。

**キーワード**　ウイルス性肝炎、薬物性肝障害、劇症肝炎

## 疑うべき臨床症状

急性肝炎の初期症状は咽頭痛、倦怠感や感冒様症状を呈し、医療機関へ受診しても感冒として対応される場合が多い。進行すると著明な倦怠感、腹痛、黄疸などが認められるようになり、褐色尿も見られることもある。通常、発熱は認められないが A 型肝炎ウイルス（HAV）や E 型肝炎ウイルス（HEV）による急性肝炎の場合は 38℃以上の発熱を有することがある。また、急性肝炎の一部は急激で高度の肝障害により、羽ばたき振戦、意識障害などの肝性脳症を呈する劇症肝炎（昏睡型肝不全）に至ることがあり注意を要する。胆管結石を伴う胆管炎などは黄疸、発熱、腹痛なども認められるため鑑別が重要である。さらに循環不全、甲状腺疾患、血液疾患による肝障害との鑑別も必要となる（図 1）。これらはそれぞれの疾患に特徴的な症状、画像、検査所見があり理解しておく必要がある。急性肝炎に関しては病歴聴取が非常に重要であり、渡航歴、輸血歴、飲酒歴、家族歴、6 ヵ月以内の生肉・生貝の摂取歴、性交歴、手術歴、内服歴を聴取する。

## 確定診断に要する検査

急性肝炎を疑う症状、所見があった場合は、まず肝障害が循環障害や血液疾患が原因でないかの除外が必要である（図 1）。これらが原因である場合はトランスアミナーゼの上昇に比し LD が異常高値を示すことが多い。我々の検討では循環障害による肝障害の場合は LD / AST で 0.791 をカットオフ値とすることで感度 100%、特異度 93.2% とウイルス性肝炎との鑑別に非常に有用である（図 2、肝臓学会総会 2017、山本恭史ら）。鑑別診断のために、心エコーなどでの心疾患の有無を確認す

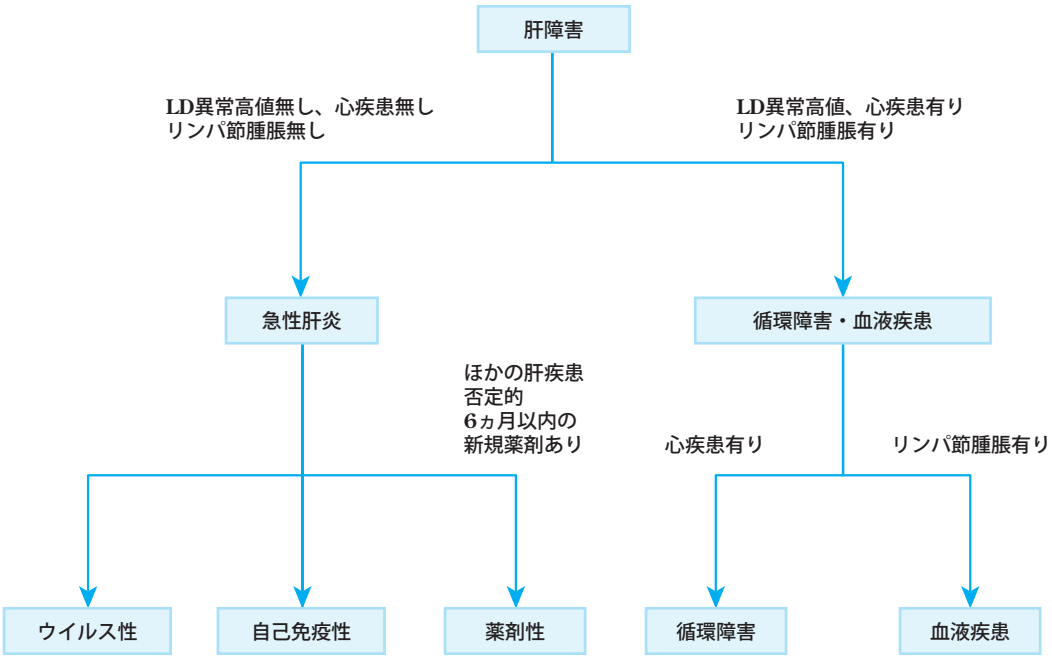



**図 1　肝障害の鑑別診断**

| | |
|---|---|
| カットオフ値 | 0.791 |
| 感度 | 1.0 |
| 特異度 | 0.932 |

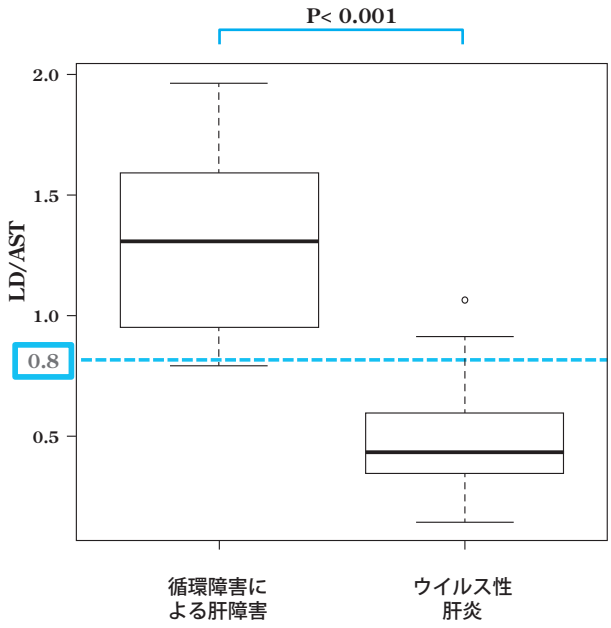



**図 2　循環不全による急性肝不全の血液生化学的所見の特徴（肝臓学会総会 2017、山本恭史ら）**

る必要があり、血液疾患も LD が異常高値である場合が多く、この場合は全身 CT を速やかに撮影、確認しリンパ節腫脹が無いかの確認が必要である。特に、肝障害が出現している血液疾患は非常に予後が悪く、速やかに診断し治療に移行する必要がある。これらが除外された場合、急性肝炎の可能性が高くなる。

## 急性肝炎の基本的検査

急性肝炎の原因として大きくウイルス性、自己免疫性、薬物性肝障害が挙げられる。これらの鑑別のための検査のみではなく、肝予備能などの病状を把握するための検査も必要となる。手稲渓仁会病院での急性肝炎の際の基本検査を示す（表 1）。肝障害度を示す AST 、ALT の他、ビリルビンや肝合成能などを反映したアルブミン、コリンエステラーゼ、PT 活性値での評価が必要である。急性期での CT 画像の所見により、背景に慢性肝疾患があった場合には肝再生能が低下している場合が多く、その際には通常よりも早めに治療に踏み切る必要がある。また、肝不全まで進行した症例では肝移植なども考慮した上 PT-INR 、ビリルビン、クレアチニンの値から算出する MELD スコアなどで評価する必要がある（MELD score ＝（0.957 ＊ ln（Serum Cr）＋ 0.378 ＊ ln（Serum Bilirubin）＋ 1.120 ＊ ln（INR）＋ 0.643）＊ 10 透析治療で、Cre ＝ 4.0 として計算）。

## 急性ウイルス性肝炎の確定診断に必要な検査

基本的に急性肝炎は診断が早急にされる必要があり、急性肝炎が疑われた場合にはウイルス検査もされているべきである。肝炎ウイルスである A 型、B 型（HBV）、C 型（HCV）、D 型（HDV）、E 型肝炎ウイルスと非肝炎ウイルスのサイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、EB ウイルスなどが原因となりうる。発症時期によってはウインドウピリオドの関係で抗体が陰性となることもあり、場合によっては各ウイルスの RNA や DNA の検査も要する。

**表 1　当院での急性肝炎基本検査（下線項目は必須）**

| | |
|---|---|
| 血算凝固 | WBC、RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、Plt、ヘパプラスチンテスト、アンチトロンビン 3 活性値、D ダイマー、PT 活性値、PT（INR）、APTT、フィブリノーゲン、FDP |
| 感染マーカー | HA-IgM、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBc-IgM、HBV DNA、HCV 抗体、HCV RNA、IgA-HEV、CMV 抗原（C7-HRP）、CMV-IgG、CMV-IgM、EBV 抗 VCA-IgG、EBV 抗 VCA-IgM、EBV 抗 EBNA、HSV-IgG、HSV-IgM、カンジダ抗原、β-D グルカン、梅毒 TP 抗体、HIV 抗体、アスペルギルス抗原 |
| 生化 | TP、Alb、AST、ALT、LD、ALP、γ-GT、LAP、ChE、T-Bil、D-Bil、UN、Cr、eGFR、UA、アミラーゼ、CK、総コレステロール、TG、Na、K、Cl、Ca、FBS、IP、Mg、Fe、Zn、TSH、FT4、Ig-G、Ig-A、Ig-M、AFP、PIVKA-2、CRP、プロカルシトニン、プレセプシン、アンモニア、アミノ酸分析、フェリチン、HGF、ANA、AMA、AMA-M2 |
| 定期感染マーカー | CMV 抗原（C7-HRP）、カンジダ抗原、β-D グルカン、アスペルギルス抗原 |

**表 2　肝酵素による薬物性肝障害の病型分類**

| | |
|---|---|
| 肝細胞障害 | ALT ＞ 2N ＋ ALP ≦ N または ALT 比 /ALP 比≧ 5 |
| 胆汁うっ滞 | ALT ≦ N ＋ ALP ＞ 2N または ALT 比 /ALP 比≦ 2 |
| 混合 | ALT ＞ 2N ＋ ALP ＞ N かつ 2 ＜ ALT 比 /ALP 比＜ 5 |

N：基準範囲上限、ALT 比＝ ALT 値 /N、ALP 比＝ ALP 値 /N

**表 3　DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング**

| | 肝細胞障害型 | | 胆汁うっ滞または混合型 | | スコア |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.　発症までの期間 [1] | 初回投与 | 再投与 | 初回投与 | 再投与 | |
| a.　投与中の発症の場合 | | | | | |
| 投与開始からの日数 | 5〜90 日 | 1〜15 日 | 5〜90 日 | 1〜90 日 | ＋ 2 |
| | ＜ 5 日、＞ 90 日 | ＞ 15 日 | ＜ 5 日、＞ 90 日 | ＞ 90 日 | ＋ 1 |
| b.　投与中止後の発症の場合 | | | | | |
| 投与中止後の日数 | 15 日以内 | 15 日以内 | 30 日以内 | 30 日以内 | ＋ 1 |
| | ＞ 15 日 | ＞ 15 日 | ＞ 30 日 | ＞ 30 日 | 0 |
| 2.　経過 | ALT のピーク値と基準範囲上限との差 | | ALP のピーク値と基準範囲上限との差 | | |
| 投与中止後のデータ | 8 日以内に 50% 以上の減少 | | （該当なし） | | ＋ 3 |
| | 30 日以内に 50% 以上の減少 | | 180 日以内に 50% 以上の減少 | | ＋ 2 |
| | （該当なし） | | 180 日以内に 50% 未満の減少 | | ＋ 1 |
| | 不明または 30 日以内に 50% 未満の減少 | | 不変、上昇、不明 | | 0 |
| | 30 日後も 50% 未満の減少か再上昇 | | （該当なし） | | − 2 |
| 投与続行および不明 | | | | | 0 |
| 3.　危険因子 | 肝細胞障害型 | | 胆汁うっ滞または混合型 | | |
| | 飲酒あり | | 飲酒または妊娠あり | | ＋ 1 |
| | 飲酒なし | | 飲酒、妊娠なし | | 0 |
| 4.　薬物以外の原因の有無 [2] | カテゴリー1、2 がすべて除外 | | | | ＋ 2 |
| | カテゴリー1 で 6 項目すべて除外 | | | | ＋ 1 |
| | カテゴリー1 で 4 つか 5 つが除外 | | | | 0 |
| | カテゴリー1 の除外が 3 つ以下 | | | | − 2 |
| | 薬物以外の原因が濃厚 | | | | − 3 |
| 5.　過去の肝障害の報告 | | | | | |
| 過去の報告あり、もしくは添付文書に記載あり | | | | | ＋ 1 |
| なし | | | | | 0 |
| 6.　好酸球増多（6% 以上） | | | | | |
| あり | | | | | ＋ 1 |
| なし | | | | | 0 |
| 7.　DLST | | | | | |
| 陽性 | | | | | ＋ 2 |
| 擬陽性 | | | | | ＋ 1 |
| 陰性および未施行 | | | | | 0 |
| 8.　偶然の再投与が行われたときの反応 | 肝細胞障害型 | | 胆汁うっ滞または混合型 | | |
| 単独再投与 | ALT 倍増 | | ALP（T-Bil）倍増 | | ＋ 3 |
| 初回肝障害時の併用薬と共に再投与 | ALT 倍増 | | ALP（T-Bil）倍増 | | ＋ 1 |
| 初回肝障害時と同じ条件で再投与 | ALT 増加するも基準範囲内 | | ALP（T-Bil）増加するも基準範囲内 | | − 2 |
| 偶然の再投与なし、または判断不能 | | | | | 0 |
| | | | | 総スコア | |

1）薬物投与前に発症した場合は「関係なし」、発症までの経過が不明の場合は「記載不十分」と判断して、スコアリングの対象としない。投与中の発症か、投与中止後の発症かにより、a または b どちらかのスコアを使用する。
2）カテゴリー1：HAV、HBV、HCV、胆道疾患（US）、アルコール、ショック肝、カテゴリー2：CMV、EBV。
ウイルスは IgM HA 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、IgM CMV 抗体、IgM EB VCA 抗体で判断する。
判定基準：総スコア　2 点以下：可能性が低い　3、4 点：可能性あり　5 点以上：可能性が高い

### 自己免疫性肝炎の診断に必要とされる検査

自己免疫性肝炎は抗核抗体や抗平滑筋抗体あるいはIgGなどで診断する。しかしながらこれらが陰性例のことも多く、可能な限り肝生検を施行することが望ましい。

### 薬物性肝障害の確定診断に必要な検査

薬剤性肝障害の診断には、薬物投与と肝障害の出現と消退の時間的関係、他の原因の除外診断の2つが重要である。薬物性肝障害の原因として抗生剤14.3%、健康食品10%、解熱・鎮痛・抗炎症薬9.9%、漢方薬7.1%とされており[1]、これら原因薬剤の頻度の高い薬剤が投与されていないか聴取する必要がある。肝障害のタイプは肝細胞障害型、胆汁うっ滞型および両者の混合型の3つに分類される[2]（**表2**）。この分類に基づき、日本消化器関連学会週間（JDDW-Japan）2004のワークショップでの診断基準を用い診断する[2]。詳細は、**表3**を参考にされたい。

### 入院治療か外来治療かの判断

急性肝炎で症状が強い場合や、今後、急性肝不全への進行が考えられる場合には入院加療を要する。具体的には強い掻痒感、倦怠感、腹水貯留による腹部膨満、全身浮腫、食思不振などの症状を有するものは入院の上、対症療法が必要である。また、AST、ALTが上昇傾向にあり、PT活性値が60%未満で肝性脳症の出現の確認を要する患者は入院にて経過をみて、必要な際には治療介入をすることが重要となる。

### 治療後の経過観察に必要な標準的検査

急性肝炎は、急性肝不全へ進展する一部の例を除き一般的に予後良好である。したがって急性期を脱した例では外来での経過観察となる。外来では、肝機能が正常化することを確認し通院を終了とする。ただし、B型急性肝炎に関しては慢性化したB型肝炎以外でも、HBs抗原の消失とHBs抗体の出現、HBV DNAの消失を確認する必要がある。また、C型肝炎では、約50～90%の症例が慢性化し、慢性肝炎が確定した段階で治療を開始する。また、薬物性肝障害を起こした薬剤、またはその可能性が否定できない薬剤は可能な限り使用しないように配慮し、患者に十分に説明することも重要である。

### 治療による副作用チェックのための検査

急性肝不全の患者は急性肝不全に陥った段階で易感染性であり、真菌、細菌や原因ウイルス以外のウイルスに感染している可能性がある。さらに急性肝不全に対するステロイドパルス療法を行った場合さらに易感染性が増すため、経過中これらの感染には細心の注意が必要である。当院では経過中に**表1**の定期感染マーカーの検査を週1～2回のチェックをするようにしている。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

PT活性値が60%以下となった場合には急性肝不全への進行を念頭に置き、専門機関へ移送して可及的速やかに治療を開始すべきである。特に、肝性脳症の出現や肝予備能の大幅な低下がある場合は、人工肝補助療法を用いた集学治療を要し、さらに肝移植の適応も念頭におき速やかに専門の高度医療機関に紹介する。

### 参考文献


1）Takikawa H. Recent status of drug-induced liver injury. Hepatol Res 2009; 39: 1-6.

2）滝川 一 恩森 , 高森 頼雪 . DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案 . 肝臓 2005; 46: 85-90.

# 慢性肝炎・肝硬変

**要　旨**　肝臓は沈黙の臓器と言われるように予備能力が高く、病状が相当進展するまでは自覚症状が出ないことが多い。したがって、肝臓病患者の診療に当たっては、症状や臨床所見だけではなく、臨床検査によるスクリーニングや定期的なフォローアップをすることが極めて重要である。肝硬変では、1）食道静脈瘤などの門脈圧亢進症、2）肝性脳症などの肝不全、3）そして肝癌などの合併症の有無に対する定期的検査が必要である。特にC型やB型などの肝炎ウイルスによる肝硬変では、高率に発癌が見られるため、腫瘍マーカーや画像診断による定期的なチェックにより、肝癌を早期に診断し、適切な処置を施すことが重要である。

**キーワード**　肝機能検査、肝炎ウイルス検査、Child-Pugh 分類、非侵襲的線維化マーカー、肝癌

## 疑うべき臨床症状

C型慢性肝炎の多くは無症状であるが、全身倦怠感や食欲不振などの症状が見られることもある。代償性肝硬変でも臨床症状に乏しいことが多いが、手掌紅斑、くも状血管拡張、女性化乳房を認めることがある。非代償性肝硬変では、腹水、黄疸、下腿浮腫、肝性脳症、下腿浮腫、ばち状指などを認める。

## 確定診断に要する検査

医療面接では輸血歴、手術歴、飲酒歴、薬物服用歴、海外旅行歴、性行為、生の魚介類や獣肉の摂取、家族の肝疾患の有無などの情報を得ておく。上記の疑うべき臨床症状がある時や肝疾患の鑑別が必要な時は、まず一次スクリーニングを行う。その後、重症度評価による入院適応の有無の判断と確定診断に要する検査を行い、さらに慢性肝炎・肝硬変ではフォローアップのための検査を行う（図1）。

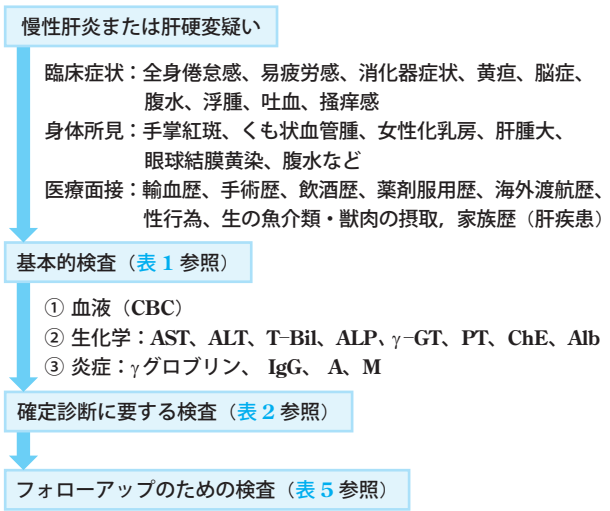



**図1　慢性肝炎または肝硬変が疑われた場合の検査のフローチャート**

### A. 肝機能障害の一次スクリーニング

表1に肝障害の一次スクリーニングを示す。肝細胞障害、胆汁うっ滞、肝予備能、炎症反応、画像診断の5項目をカバーするように検査を行う。AST、ALTの異常を認めた場合の鑑別診断上のポイントを表2に示す。肝障害を認めた場合、C型肝炎やB型肝炎のキャリアの積極的な拾い上げのために、これまでこれらのウイルス検査を受けていない患者の場合は、スクリーニングとしてHBs抗原とHCV抗体の両ウイルスのチェックを行うことが重要である。

**表1　肝障害の一次スクリーニング**

| | |
|---|---|
| 肝細胞の変性壊死 | AST、ALT |
| 胆汁うっ滞 | T-Bil、ALP、γ-GT |
| 肝合成能 | アルブミン、PT、コリンエステラーゼ |
| 炎症反応 | γ-グロブリン（蛋白分画）、IgG、A、M |
| 閉塞性黄疸・占拠性病変 | 腹部超音波検査、CTスキャン |

**表2　AST、ALT異常時の鑑別診断上のポイント**

| |
|---|
| ➢ 500 U/L以上 |
| ・急性肝炎（ALT＞AST、初期はAST優位） |
| ・劇症肝炎 |
| ・ショック肝（LDも著明に上昇） |
| ➢ 100～500 U/L |
| ・慢性活動性肝炎（ALT＞AST） |
| ・薬剤性肝障害（ALT＜AST、胆道系酵素の上昇） |
| ・アルコール性肝炎（ALT＜AST、γ-GTの上昇） |
| ・胆汁うっ滞（胆道系酵素優位の上昇） |
| ・溶血・心筋梗塞（ALT＜AST） |
| ➢ 100 U/L以下 |
| ・慢性肝炎（ALT＞AST） |
| ・脂肪肝（脂質異常、糖代謝異常を伴うことが多い） |
| ・肝硬変（ALT＜AST、Albの低下、血小板数の低下） |
| ・うっ血肝（ALT＜AST） |

### B. 入院適応の判断

肝障害が検査で確認された場合には、肝予備能などを参考に入院適応を判断する（表 3）。重篤な肝障害の重症度判定に、AST、ALT の高値自体は参考にならないことが多く、脳症の有無（アンモニア値）、T-Bil、D-Bil、プロトロンビン時間、コリンエステラーゼを重要な所見として測定する。肝性脳症、顕性黄疸、出血時間の延長など予備能の大幅な低下がある場合や腹水のコントロールが不良な場合は、入院で加療する。また、生命に関わる食道静脈瘤からの出血や肝細胞癌の有無からも入院適応を判断する。

### C. 病因の鑑別

表 4 に鑑別すべき疾患と診断上ポイントとなる検査項目を示す。

#### 1. ウイルス性肝炎

肝機能障害で入院した患者では、HBs 抗原、HCV 抗体を測定し、HBV、HCV の感染の有無をルーチンで検査する。HBs 抗原は極力高感度法で測定し、陰性であっても HBV の感染をさらに否定する必要がある場合には、HBV DNA、HBc 抗体の測定も行う。

HBs 抗原陰性の患者であっても、HBc 抗体陽性や HBs 抗体陽性者（HBV 感染の既往者）では抗癌剤や免疫抑制剤投与などにより宿主の免疫能が低下すると、HBV 増殖が再燃し肝障害をきたすことがあり、この HBV 再活性化のスクリーニングに対しては HBV DNA の測定を行なう。

ウイルス性急性肝炎が疑われる場合には、IgM-HA 抗体、IgM HBc 抗体も測定する。HCV 抗体は急性期には陽性にならないこともあり C 型急性肝炎が疑われる時には HCV RNA を PCR 法にて測定する。さらに、原因の不明な肝障害や異型リンパ球の増加やリンパ節を触知する例ではサイトメガロウイルス、EB ウイルスの IgM 抗体や E 型肝炎ウイルスの IgA 抗体を測定する。E 型肝炎は、南アジア、東南アジアなど海外からの輸入感染症であるとともに、国内では猪肉や鹿肉などの摂取による人畜共通感染症であることが多い。

#### 2. アルコール性肝障害

飲酒状況の詳細な把握が最も重要である。日本酒換算で一日 3 合以上を 5 年以上継続している常習飲酒家に起こることが多い。トランスアミナーゼは AST ＞ ALT で上昇し、γ-GT の上昇を伴う。高尿酸血症、MCV 高値、IgA 高値、血清トランスフェリンの微量変動なども参考になる。禁酒により肝機能が改善することが確定診断につながる。

**表 3　肝障害の際の入院適応**

| |
|---|
| ・慢性肝炎の急性増悪時：外来での治療（経口剤、強ミノ静注など）にもかかわらず AST や ALT が 300〜500 U/L 以上となった時 |
| ・肝予備能が低下している症例（PT 70%以下） |
| ・初めての顕性黄疸（T-Bil＞2 mg/dL）の出現時または黄疸の急激な進行 |
| ・肝硬変患者で初めての肝性脳症、腹水の出現時 |
| ・外来での塩分制限や投薬などにてコントロールのつかない肝性脳症や腹水 |
| ・腫瘤性病変の疑われた時 |
| ・食道静脈瘤の出血時およびその治療のため |
| ・インターフェロンなど積極的な治療開始のため |
| ・肝生検・腹腔鏡など検査入院 |
| ・その他（慢性肝炎や肝硬変の自覚症状が特に強い時など） |

**表 4　肝障害の原因と鑑別診断に有用な検査**

| |
|---|
| ・A 型肝炎：IgM-HA 抗体、IgM、異型リンパ球 |
| ・B 型肝炎：HBs 抗原、HBc 抗体、IgM HBc 抗体、HBV DNA |
| ・C 型肝炎：HCV 抗体、HCV RNA |
| ・E 型肝炎：HEV-RNA、IgA（IgM）-HEV |
| ・EB ウイルス感染（伝染性単核球症）：EB-VCA IgM 抗体、EB-VCA IgG 抗体、EBNA 抗体、異型リンパ球 |
| ・サイトメガロウイルス感染：CMV IgM 抗体、CMV antigenemia |
| ・アルコール性肝障害：飲酒歴、γ-GT、IgA、MCV |
| ・自己免疫性肝炎：IgG、γ グロブリン、抗核抗体、抗平滑筋抗体、抗 LKM 抗体、HLA-DR（保険適応外） |
| ・原発性胆汁性胆管炎：IgM、γ グロブリン、抗ミトコンドリア抗体、抗ミトコンドリア M2 抗体 |
| ・脂肪肝：BMI、腹部 US、フィブロスキャン®、MR エラストグラフィー |
| ・NASH：FOMA-R、AST＞ALT、PLT 減少、Fib-4 index、腹部 US，フィブロスキャン ®，MR エラストグラフィー |
| ・薬物性肝障害：薬物歴、WBC、好酸球数、IgE、DLST |
| ・胆管閉塞（腫瘍、胆石による）：腹部 US、腹部 CT、MRC |
| ・甲状腺機能異常：FT4、FT3、TSH |
| ・心不全（shock liver）：病歴、LD、BNP |
| ・うっ血肝：病歴、腹部 US、心機能 |
| ・ウイルソン病：セルロプラスミン、尿中銅、血中銅 |
| ・高シトルリン血症：アンモニア、アミノグラム |
| ・ヘモクロマトーシス：血清鉄、血清フェリチン、トランスフェリン飽和率 |

### 3. 自己免疫性肝障害

自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）がある。AIH は中年女性に多く、トランスアミナーゼ（AST、ALT）の上昇が主体で、γ グロブリンや血清 IgG が 2000 mg/dL を超えることが多い。抗核抗体、抗平滑筋抗体、肝腎ミクロソーム抗体などの自己抗体が陽性になることが多い。PBC も中年女性に多く、ALP、γ-GT など胆道系酵素の上昇が主体である。抗ミトコンドリア抗体（AMA）が陽性になること、IgM の上昇が特徴的である。PSC では、ALP を主体とした胆道系酵素の上昇が特徴であるが、AMA は陰性である。診断は ERCP、MRC での特徴的胆管像の確認や肝生検で行う。

### 4. 脂肪性肝疾患

肝細胞に中性脂肪が過剰に蓄積した状態の肝臓を脂肪性肝疾患と総称し、単純性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝炎（NASH）とに分けられる。いずれも、ウイルス性肝疾患、自己免疫性肝疾患の否定とアルコール摂取の否定をした上で、腹部超音波検査、腹部 CT 検査等で肝臓の脂肪沈着を確認する。ただし、NASH は進行すると肝細胞への脂肪沈着がむしろ少なくなるので注意が必要である。AST、ALT の上昇は軽度であることが多く、血中脂質高値、コリンエステラーゼ高値であることが多い。

NASH か単純性脂肪肝かの鑑別は肝生検によりなされ、血液検査のみで判断するのは困難なことが多い。NASH は、肝細胞の壊死、炎症を引き起こし、線維化を来すためヒアルロン酸、IV 型コラーゲン・7S、$WFA^{+}$M2BP などの線維化マーカーや高感度 CRP などが単純性脂肪肝と比較して高値であることが多い。また、血液検査データと年齢から算出される FIB-4 index（AST（U/L）× 年齢（歳）/ 血小板数（$10^{9}$/L）× √ ALT（U/L））は線維化の進行とともに高値となることから、脂肪性肝疾患から NASH を拾い上げるためのスクリーニングに利用されることが多い。インスリン抵抗性を示す HOMA-R（FBS × 血中インスリン / 405）や血清フェリチンも高値を示すことも多い。NASH は、肝硬変から肝細胞癌へと進展することもあるので、それを念頭においたスクリーニングとフォローファップが必要である。

### 5. 薬物性肝障害

薬物性肝障害は、薬物の肝細胞への直接的な毒性による中毒性肝障害と薬物アレルギー性肝障害に分けられる。薬物性肝障害の診断はあくまでも薬物の服用歴の聴取と除外診断、肝外症状、文献的報告との関連などが主体でなされ、スコアが参考になる[1) 2)]。肝機能検査の悪化と薬物服用期間との時間的関係、服用中止後の肝機能検査の変化が診断には特に重要である。8 週間以上前の服用歴であっても否定する根拠にはならず、時には半年以上の服用後にも起きることに留意する。皮疹、発熱、関節痛、好酸球の増多、IgE 高値などの肝外症状も参考となる。検査所見として、わが国ではリンパ球刺激試験（DLST）などが試みられ、陽性であれば起因薬剤の可能性は高いが、陰性であってもその薬物を否定することはできない。

### D. 肝硬変かどうかの判定

肝硬変は、さまざまな慢性肝疾患の終末像であり、高度の線維化、肝小葉構造の破壊とびまん性の再生結節の形成が特徴である。診断の確定には肝生検が有用であるが、フィブロスキャン® や超音波エラストグラフィー、および MR エラストグラフィーによる非侵襲的肝硬度測定は肝硬変の診断にとくに有用である。血液検査では肝硬変か否かの目安として血小板数 10 万 /μL 以下（**表 5**）、AST ＞ ALT のトランスアミナーゼの変動が参考になる。また、III 型プロコラーゲンペプチド（PIIIP）、IV 型コラーゲン・7S、ヒアルロン酸や $WFA^{+}$M2BP などの血清線維化マーカーも線維化の程度を診断するための参考になる。これらの線維化マーカーは単独では線維化の度合いを推定することが難しい場合があるため総合的判断を要することが多いが、非侵襲的であるため経時的測定による経過観察にはとくに有用である。

肝硬変の場合は、代償期か非代償期かの判別を行う。肝硬変の程度の判定には、臨床上の病態を総合判断する Child-Pugh 分類が有用である（**表 6**）。肝機能検査の中で肝での合成能は肝硬変の重症度や予後を知るうえで重要な所見であり、アルブミン、コリンエステラーゼ、プロトロンビン時間、総ビリルビンなどにより評価する。さらに、総コレステロール、ICG 15 分値（ICGR15）も参考にする。また、進行した肝硬変では肝性の耐糖能異常の合併も多く、FBS、HbA1c またはグリコアルブミンの測定に異常があれば糖負荷試験も検討する。肝性脳症の際には、意識レベルを把握し、羽ばたき振戦をチェックし、アンモニア、BTR（分枝鎖アミノ酸／チロシン比）

**表 5　肝疾患の進展と血小板数、推定発癌率**

| 病　期 | 新犬山分類 | 血小板数 | 推定発癌率 |
|---|---|---|---|
| 慢性肝炎 | F1 | 18 万/μL | 0.5% |
| | F2 | 15 万/μL | 1〜2% |
| | F3 | 13 万/μL | 3〜5% |
| 肝硬変 | F4 | 10 万/μL 以下 | 7〜8% |

**表 6　Child-Pugh 分類**

| Score | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|
| 肝性脳症 | 0 | 軽度（I〜II 度） | ときどき昏睡（III 度以上） |
| 腹　水 | なし | 少量 | 中等度 |
| T-Bil | ＜2 mg/dL | 2〜3 mg/dL | ＞3 mg/dL |
| Alb | ＞3.5 g/dL | 2.8〜3.5 g/dL | ＜2.8 g/dL |
| PT | ＞70% | 40〜70% | ＜40% |

Child 重症度 A：5〜6 点、B：7〜9 点、C：10〜15 点

またはアミノ酸分析も行う。腹水を認める時には、可能な限り、試験的腹水穿刺を行い、肉眼的所見（混濁）、蛋白量、LD 活性など生化学的分析により漏出性か滲出性かの鑑別を行い、さらに白血球数や培養により感染性（特発性感染性腹膜炎）か否かをチェックする。

また肝硬変では、予後を大きく変える食道静脈瘤や肝細胞癌の有無を検索する。特に肝細胞癌は、進展度に応じて発癌率が増加する（**表 5**）ので、病期に応じたフォローアップが必要である。

門脈圧亢進の合併症である食道静脈瘤は内視鏡検査にて診断する。静脈瘤の既往がなければ 1 ～ 2 回／年、あれば 3 ～ 4 回／年で行う。出血のため入院した症例、過去に出血歴のある静脈瘤の例とともに、出血歴がなくても静脈瘤の所見が F2 以上、RC サイン陽性の例では内視鏡的静脈瘤硬化術などの治療適応となる。

**E. 肝癌を合併しているかどうかの判定**

肝腫瘍性病変のスクリーニングには腹部超音波検査が簡便であり有用であるが、ウイルス性肝硬変などの肝発癌の超高危険群などでは年 1 ～ 2 回の造影 CT または造影 MRI によるスクリーニングを併用するのが望ましい。肝腫瘤性病変が疑われる場合は、造影 CT、造影 MRI を用いた dynamic study および造影超音波検査を行う。これらと場合によっては腹部血管造影下 CT を含めた総合画像診断で肝腫瘍の診断と生物学的悪性を評価する。

腫瘍マーカーである AFP および PIVKA-II の測定は肝細胞癌の診断に有用であるが、AFP は肝硬変など肝臓の再生を伴う病態においても数百 ng/mL 程度までは上昇することがある。この場合継続的な上昇の有無や、AFP レクチン分画の測定が有用である（**表 7**）。CEA や CA19-9 は、混合型肝細胞癌や肝内胆管癌、および転移性肝癌で上昇することがある。

総合画像診断などで診断がつかない場合は、腫瘍生検を検討する。肝腫瘍性病変を認めた場合の鑑別診断や、悪性腫瘍が疑われる場合の検査・治療は肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

## 慢性肝疾患のフォローアップ

### 治療後の経過観察に必要な標準的検査

慢性肝疾患は、肝硬変への進展、肝細胞癌の発生、食道静脈瘤の発生に注意してフォローアップを行う[3]。特にウイルス性肝炎、肝硬変からは肝細胞癌の発生頻度が高い。**表 8** にフォローアップに最低限必要な検査を示す。

### 参考文献


1) Maria VAJ, Victorino RMN. Development and validation of clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology 1997; 26: 664-9.
2) 滝川 一 , 他 . DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案 . 肝臓 2005; 46: 85-90.
3) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2013 年版 . 日本肝臓学会編 . 金原出版 .


**表 7　肝癌の腫瘍マーカー**

- **AFP**
  - 最も一般的な肝細胞癌のマーカー
  - 肝炎，肝硬変でも非特異的に上昇（特異性が低い）
  - 経時的に右肩上がりに上昇する場合には肝細胞癌の可能性が高い
- **AFP-L3 分画**
  - AFP の糖鎖構造をレクチン親和性で分類した検査法
  - L3 分画が肝細胞癌に特異的に産生される
- **PIVKA-II**
  - Vitamin K 欠乏により出現する異常なプロトロンビン
  - 進行した肝細胞癌や門脈内浸潤に伴い上昇する
  - ワーファリン服用者では非特異的に上昇する

**表 8　慢性肝疾患のフォローアップに最低限必要な検査**

| 病　態 | 検査項目 | 頻　度 |
|---|---|---|
| 慢性肝炎 | T-Bil、PT、AST、ALT、γ-GT、アルブミン、総コレステロール、血小板数、AFP、PIVKA-II | 1 回／1～3ヵ月 |
| | 腹部超音波検査 | 2～4 回／年 |
| 肝硬変 | T-Bil、PT、AST、ALT、γ-GT、アルブミン、総コレステロール、血小板数、アンモニア、AFP、PIVKA-II | 1 回／1～2ヵ月 |
| | 腹部超音波検査 | 3～4 回／年 |
| | 腹部 CT もしくは MRI（dynamic study が望ましい） | 1～2 回／年 |
| | 上部消化管内視鏡 | 年 1 回以上 |

# 肝臓癌

**要　旨**

**日本における原発性肝癌による死亡は 2000 年頃を最多としてその後は緩徐に減少しているが、現在でも年間死亡者数は約 3 万人を超えており、悪性新生物の死因として 5 番目に多い疾患である。原発性肝癌の約 90% は肝細胞癌であり、大部分はアルコール性肝障害や B 型・C 型肝炎ウイルス感染による慢性肝炎や肝硬変を背景に発症する。しかし食生活の欧米化に伴い、最近ではメタボリックシンドロームに起因する非 B 非 C の肝細胞癌の発症が増加している。早期の肝細胞癌では自覚症状に乏しく、腹痛などの肝細胞癌破裂症状や黄疸・腹水といった肝不全症状が出現するときにはすでに巨大進行肝細胞癌であることが多い。そのため慢性肝炎や肝硬変などの肝細胞癌発症リスクのある患者のみならずメタボリックシンドロームを合併している脂肪性肝疾患患者に対しては、肝硬度を類推する項目や腫瘍マーカーなどの血液検査の他に、超音波検査・CT・MRI などの画像検査を定期的に行うことによって、肝硬変や肝細胞癌を早期に診断し、適切な治療を行うことが望まれる。**

**キーワード**　肝細胞癌、慢性肝炎、肝硬変、腫瘍マーカー、画像診断

## 疑うべき臨床症状

進行した肝細胞癌になるまでは特徴的な臨床症状は乏しいために、発癌リスクのある患者を早期に拾い上げすることが肝要である。10 cm 以上の巨大なサイズや、肝被膜下に発生すると上腹部痛や右季肋部痛を認めることがある。腫瘍が破裂し出血を呈すると強い腹痛の他に血性腹水による腹部膨満を来す。胆嚢や総胆管への圧迫、あるいは浸潤によって胆嚢炎や胆管炎症状である腹痛や発熱、黄疸などを呈したり、十二指腸や結腸などの周囲腸管臓器へ浸潤すれば下血を認めることもある。併存している肝硬変が進行し肝不全になると黄疸や肝性脳症、消化管出血による吐下血を認める。

## 確定診断に要する検査（図 1）

肝細胞癌の拾い上げ、サーベイランス及び確定診断までのアルゴリズムを示す[1]（図 2）。

**A. 腫瘍マーカー**

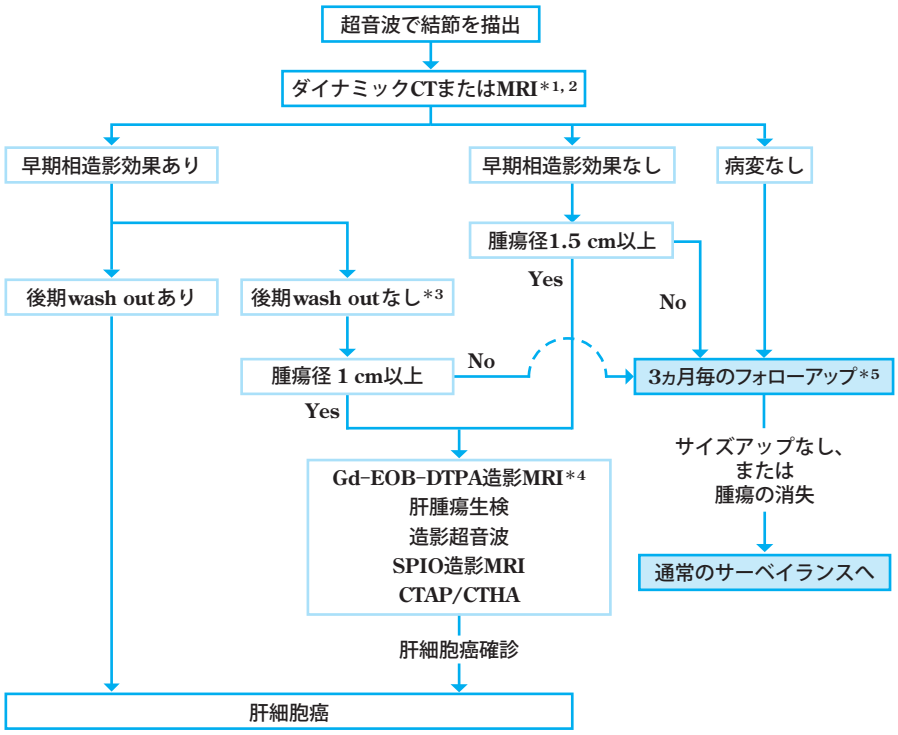
本邦では肝細胞癌の腫瘍マーカーとして AFP、PIVKA-II、AFP-L3 分画が保険適応となっている。このうち AFP と PIVKA-II 両者は後述する高危険群と超高危険群患者に対して同時測定が可能であり、肝細胞癌の補助診断として使用される。AFP-L3 分画の測定は、肝細胞癌を強く疑う場合にのみ保険診療上算定される。本邦における肝癌診療ガイドライン[1]では、発癌リスクによって対象患者を 2 群に分けている。B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎、非ウイルス性肝硬変患者を肝細胞癌の高危険群、B 型肝硬変、C 型肝硬変患者を肝細胞癌の超高危険群としている。この分類により高危険群に対しては 6 ヵ月に 1 回、超高危険群に対しては 3 ～ 4 ヵ月に 1 回の腫瘍マーカーの測定を推奨されている。

**1. AFP（Alpha-fetoprotein）**

癌胎児性蛋白の 1 つで、胎児期の肝臓と卵黄嚢で産生され、誕生するころからは産生されなくなる。古くから肝細胞癌の腫瘍マーカーとして使用されているが、癌

| 腫瘍マーカー | |
|---|---|
| ・AFP | （基準値　≦ 10 ng/mL） |
| ・AFP-L3 分画 | （基準値　< 10%） |
| ・PIVKA-II | （基準値　< 40 mAU/mL） |
| **画像診断** | |
| ・超音波 | |
| —モザイクパターン | |
| —腫瘍周囲の辺縁低エコー帯（halo） | |
| —側方への音響陰影 | |
| —腫瘍内の隔壁構造 | |
| —辺縁に新たな結節の存在（cap sign） | |
| —結節内に小結節の存在（nodule in nodule） | |
| （ソナゾイド造影超音波） | |
| —クッパー細胞相でのソナゾイドの取り込み低下（低エコー） | |
| ・ダイナミック造影 CT | |
| —動脈相（早期相）で高吸収 | |
| —門脈相・平衡相（後期相）で低吸収（wash out） | |
| —門脈内の低吸収域（門脈浸潤） | |
| ・Gd-EOB-DTPA 造影 MRI（EOB-MRI） | |
| —T1 強調画像で等～低信号、T2 強調画像で高信号 | |
| —拡散強調画像で拡散障害（高信号） | |
| —血管相の造影効果はダイナミック造影 CT と同じパターン | |
| —肝細胞相で低信号 | |
| ・血管造影・CTHA／CTAP | |
| —CTHA の早期相で高吸収 | |
| —CTHA の後期相でコロナ状の濃染 | |
| —CTAP で低吸収 | |

**図 1　確定診断に要する検査**




*1: 腫瘍マーカーの上昇、超音波の抽出不良などを理由に超音波で結節の抽出がなくてもCT/MRIを撮影する場合もある。
*2: Gd-EOB-DTPA造影MRIもダイナミックMRIに含まれる。
*3: Gd-EOB-DTPA造影MRIを撮影した場合は、肝細胞相の低信号化をwash outと同様に扱う。ただし、
海綿状血管腫はGd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相で低信号を示すので同時に施工されるMRIの他の撮影法と併せて除外する。
*4: 初回画像検査がダイナミックCTであった場合、Gd-EOB-DTPA造影MRIが第一に推奨される。
*5: 超音波で病変が抽出されている場合、超音波検査での経過観察を行う。
抽出されていない場合は、ダイナミックCT/MRIでの経過観察も考慮される。

**図 2　肝細胞癌サーベイランスと診断アルゴリズム（文献 1、P29 より）**

のない慢性肝炎や劇症肝炎、肝硬変においても上昇することがあり特異度が低い。AFP の感度は cut off 値 20 ng/mL で 49 ～ 71%、特異度は 49 ～ 86%、cut off 値 200 ng/mL で感度は 8 ～ 32%、特異度は 76 ～ 100% と報告されている[2]。肝細胞癌の高危険群、超高危険群患者において AFP を測定して高値を認めた場合は、後述する AFP-L3 分画や PIVKA-II を追加測定することによって、非悪性腫瘍を除外する必要がある。基準値は 10 ng/mL 以下である。

**2. AFP-L3 分画**

ヒトの AFP は 1 分子あたり 1 本のアスパラギン結合型糖鎖を有するが、癌化に伴った AFP 糖鎖の変化をレクチンとの結合性を利用して検出する。レクチン親和電気泳動により、AFP はレクチンと結合しない分画（L1）、弱結合性分画（L2）および単糖のフコースが付加している結合性分画（L3）の 3 つに分かれ、肝細胞癌では AFP-L3 分画が増加する。AFP と比べて特異度が高いが、劇症肝炎や肝不全のときにも増加することが知られている。Cut off 値 10% で感度は 40%、特異度は 90% である。基準値は 10% 未満である。

**3. PIVKA-II（protein induced by Vitamin K absence or antagonists-II）**

Des-gamma-carboxy prothrombin（DCP）とも呼ばれ、凝固活性をもたない異常プロトロンビンである。PIVKA-II の感度は cut off 値 40 mAU/mL で 15 ～ 54%、特異度は 95 ～ 99%、cut off 値 100 ng/mL で感度は 7 ～ 56%、特異度は 72 ～ 100% と報告されている。PIVKA-II 単独測定による肝細胞癌の陽性率と特異度は、AFP、AFP-L3 分画単独測定に比べて高い。しかし閉塞性黄疸や肝内胆汁うっ滞が長期に遷延している状態や、ワーファリン、抗結核薬、広域スペクトラム（セフェム系）の抗生物質投与などによるビタミン K の吸収阻害・産生低下を来している場合では、PIVKA-II が高値を示す。基準値は 40 mAU/mL 未満である。

**B. 画像診断**

肝細胞癌の画像診断として超音波、CT、MRI、血管造影がある。超音波検査がスクリーニングに用いられ、ダイナミック CT またはダイナミック MRI が診断の中心的役割を担う。通常は肝内腫瘍性病変の存在診断と鑑別診断がまず行われ、肝細胞癌と診断できれば次にステージングを決定する。早期に肝細胞癌を診断するために画像診断は定期的に行うことが望ましく、肝癌

診療ガイドライン[1]では高危険群に対しては6ヵ月に1回の超音波検査を行うことを提案されている。超高危険群に対しては3～4ヵ月に1回の超音波検査に続いてダイナミックCTまたはダイナミックMRIの併用も考慮する。さらにAFPの持続的上昇あるいは、200 ng/mL以上の上昇、またはPIVKA-IIの40 mAU/mL以上の上昇やAFP-L3分画の15 %以上の上昇を認めた場合には、超音波検査で腫瘍が検出できなくても、ダイナミックCTやダイナミックMRIを撮影することを考慮する。

**1. 超音波**

画像検査の中でもっとも侵襲性の低い検査であり、最初のスクリーニング検査として行われる。簡便で繰り返し検査できる一方、使用する超音波機器の性能や術者の技量によって病変の描出や診断に差がある。また肺に近い横隔膜直下の病変や、高度肥満患者における深部病変の同定は困難になることがある。肝細胞癌の腫瘍径が2cm以下の場合には腫瘍内部が均一な低エコーとして描出されることが多いが、脂肪化を有する肝細胞癌では高エコーを呈する。肝細胞癌の腫瘍径が2 cmを超えてくると、腫瘍内部の異なった組織構造を反映して高エコーと低エコーが混在するモザイクパターンとして描出され、腫瘍辺縁には形成された被膜により辺縁低エコー帯（halo）を呈することがある。さらに腫瘍の成長に伴い、側方音響陰影や腫瘍内の隔壁構造、さらには辺縁に新たな結節形成（cap sign）や、結節内に新たな小結節を認める（nodule in nodule）こともある。近年は超音波造影剤であるソナゾイドを用いた造影超音波検査により、ダイナミックCTやダイナミックMRIと同様の血管イメージングがリアルタイムに撮像可能となった。肝実質内に到達した微小気泡のソナゾイドは、肝クッパー細胞に貪食され高エコーを呈するが、肝細胞癌では肝クッパー細胞への取り込み低下を反映して低エコーを呈する。これら血管イメージングとクッパー細胞相を組み合わせた超音波所見によって、肝細胞癌の鑑別診断や悪性度診断、さらにはラジオ波焼灼術（RFA）後の治療効果判定が可能である。また、CT/MRI造影剤アレルギーや気管支喘息等によって造影CTやMRIが撮像できない患者においても施行可能である。一方ソナゾイドには鶏卵由来の安定剤が含まれているため、卵又は卵製品にアレルギーのある患者では原則禁忌とされている。

**2. CT**

ヨード造影剤を用いたダイナミック造影CTは、肝細胞癌の診断・治療において今でも中心的な役割を担っている。Multidetector-row CTの普及により、断層像を薄くかつ数秒の呼吸停止で全肝の撮像が可能であるため、小さい肝細胞癌の検出に寄与している。典型的な肝細胞癌は、多血性を反映して動脈相（早期）で造影効果による高吸収を呈し、門脈相と平衡相（後期）で低吸収（wash out）を呈する。しかし門脈相や平衡相で低吸収を示さない肝細胞癌も存在することから、腫瘍径が1 cm以上の場合はGd-EOB-DTPAを用いたダイナミック造影MRI（後述）、SPIO造影MRIや、肝腫瘍生検、造影超音波や検査血管造影下の造影CTやなどにより総合的に診断を行う（図2）。肝細胞癌が門脈に浸潤すると、動脈相で肝細胞癌に連続して門脈内に高吸収を呈し、門脈相で同部位の低吸収域を呈する。さらに肝内のみならずリンパ節や遠隔臓器への肝外転移を診断するステージングの決定にもCTは用いられる。一方ヨード造影剤アレルギーや、気管支喘息患者、造影剤の排泄経路である腎臓に機能障害を有する患者では使用が制限される。さらにX線被爆が問題になる妊婦や低年齢の患者については、他の画像検査で代用されることがある。

**3. MRI**

近年の機器の開発に伴い、腹部領域でのMRIは短時間で高い分解能の画像を得ることが可能になった。典型的な肝細胞癌は、T1強調画像で等～低信号、T2強調画像で高信号として描出される。水分子の拡散運動を画像化した拡散強調画像では、肝細胞癌は背景肝と比べて細胞密度が高く水分子の拡散障害を起こすために高信号として描出され、小肝細胞癌の検出に優れている。従来造影MRIでは、Gd-DTPAがダイナミック撮影として、SPIOが肝クッパー細胞への取り込みを利用した撮像として、それぞれ用いられてきた。最近ではGd-EOB-DTPAが肝細胞癌の診断として主に使用されている（EOB-MRI）。EOB-MRIでの典型的な肝細胞癌では、動脈相で高信号を呈し、門脈相・平衡相において低信号を呈する。造影剤投与20分経過すると、肝類洞中のGd-EOB-DTPAは正常肝細胞が発現しているトランスポーター（OATP1）による取り込みを介して胆汁中に排泄されるため高信号を呈するが、肝細胞癌ではOATP1の活性低下を反映して低信号を呈する。Gd-EOB-DTPAの半分は腎で排泄されるため、重篤な腎障害がある患者や、あるいは心臓ペースメーカーや植え込み型除細動器などの体内金属を有する患者においては使用が制限される。近年MRI対応型の心臓ペースメーカーや植え込み型除細動器が販売されており、MRI前に検査可否を確認の上撮像が可能となってきた。

**4. 血管造影**

他の画像検査と比べると、入院が必要な検査であり侵襲性が高いことから、施行可能な施設ではオプションとして行われる。大腿動脈もしくは橈骨動脈などからカテーテルを挿入し、カテーテル先端を肝動脈内まで入れてから造影剤を注入して撮像することで腫瘍性病変の局在とvascularityを診断する。血管造影検査単独においてはダイナミック造影CTやダイナミック造影MRI以上の診断精度はないが、上腸間膜動脈や肝動脈にカテーテ

ルを入れて撮像する経動脈性門脈造影下 CT（CT during arterial portography 以下 CTAP）および肝動脈造影下 CT（CT during hepatic arteriography 以下 CTHA）をそれぞれ撮像することによって、肝細胞癌の血行支配及び門脈浸潤の判定が可能となる。典型的な肝細胞癌では門脈血流の低下および動脈血流の増加を反映して、CTAP で周辺肝に比べて低吸収を、CTHA 早期相では高吸収を呈する。また CTHA 後期相においては肝細胞癌周囲を取り巻くようなコロナ状の濃染がみられるが、この所見は A-P シャントなどの偽病変との鑑別に有用である。肝細胞癌の門脈への浸潤による腫瘍塞栓は、CTAP では腫瘍末梢部の楔状の門脈血流欠損域として描出される。

**C. その他**

肝細胞癌は前述した腫瘍マーカーと画像診断の組み合わせで多くは確定診断が可能である。しかし腫瘍マーカーが高値であるが、ダイナミック CT や MRI で早期濃染や平衡相で低吸収を呈さない非典型的な腫瘍や、超音波のみでしか検出できない肝腫瘍については、病理学的な確定診断目的に超音波検査ガイド下の経皮針生検を行うことがある。合併症として出血や播種の危険性があり、適応については慎重を要する。遠隔転移を疑う肝細胞癌の病期診断には胸部 CT、頭部 CT または MRI、骨シンチグラフィー、FDG-PET が有用である。

## 入院治療か外来治療かの判断

本邦での肝細胞癌の治療方針は、癌のステージング[3]（**表 1**）と肝予備能（**表 2**、及び**表 3**）を総合的に判断して治療方針を細分化している[1]（**図 3**）。内科的治療と外科的治療（切除・移植）に大きく分かれ、内科的治療としては焼灼（ラジオ波焼灼術）、塞栓（肝動脈化学塞栓療法）、動注（肝動注化学療法）、分子標的薬（ソラフェニブ・レゴラフェニブ・アテゾリズマブ・ベバシズマブ）などがあるが、いずれの治療においても入院での治療が優先される。分子標的薬であるソラフェニブは肝細胞癌における化学療法の中で初めて生命予後改善効果が示さ

**表 1　肝細胞癌の進行度（TNM 分類）**

| 因子 / Stage | T 因子 | N 因子 | M 因子 |
|---|---|---|---|
| Stage I | T1 | N0 | M0 |
| Stage II | T2 | N0 | M0 |
| Stage III | T3 | N0 | M0 |
| Stage IV A | T4<br>T1, T2, T3, T4 | N0<br>N1 | M0<br>M0 |
| Stage IV B | T1, T2, T3, T4 | N0, N1 | M1 |

T 因子：癌腫の「個数」、「大きさ」、「脈管侵襲」の 3 項目によって規定される。複数の癌腫は多中心性癌腫であっても肝内転移癌腫であってもよい。肝細胞癌破裂は T4 として取り扱う。

| | T1 | T2 | T3 | T4 |
|---|---|---|---|---|
| ① 腫瘍個数　単発<br>② 腫瘍径　2 cm 以下<br>③ 脈管侵襲なし<br>（Vp0, Vv0, B0） | ①②③すべて合致 | 2 項目合致 | 1 項目合致 | すべて合致せず |

N 因子
N0：リンパ節転移を認めない
N1：リンパ節転移を認める

M 因子
M0：遠隔転移を認めない
M1：遠隔転移を認める

**表 2　Child-Pugh 分類**

| ポイント / 項　目 | 1 点 | 2 点 | 3 点 |
|---|---|---|---|
| 脳症 | ない | 軽度 | ときどき昏睡 |
| 腹水 | ない | 少量 | 中等量 |
| 血清ビリルビン値（mg/dL） | 2.0 未満 | 2.0～3.0 | 3.0 超 |
| 血清アルブミン値（g/dL） | 3.5 超 | 2.8～3.5 | 2.8 未満 |
| プロトロンビン活性値（%） | 70 超 | 40～70 | 40 未満 |

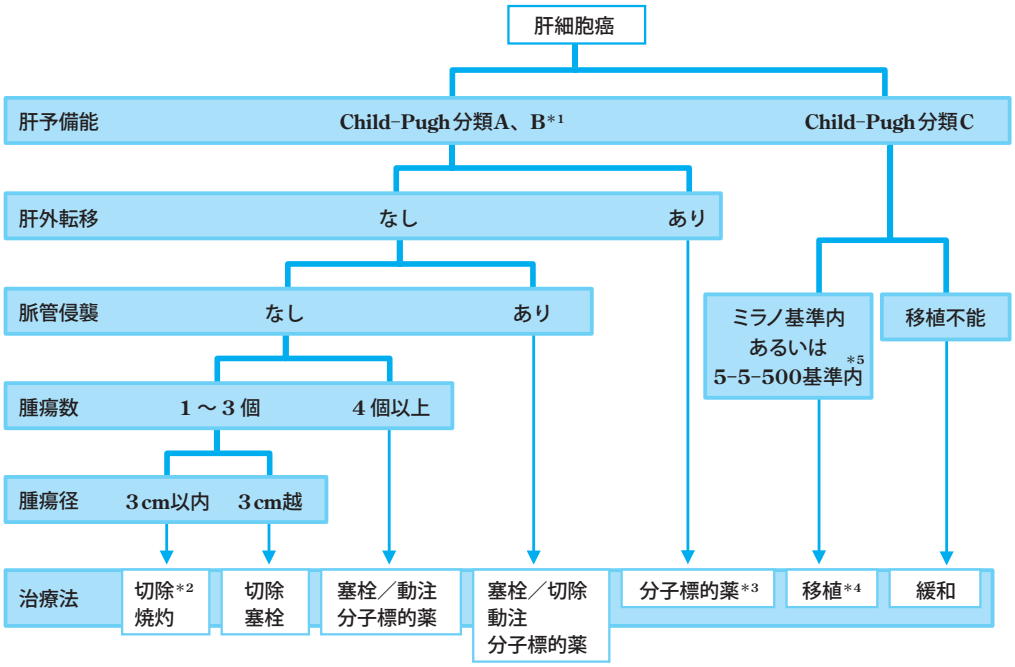
注：各項目のポイントを加算してその合計点で分類する

| Child-Pugh 分類 | A：　5～6 点 |
|---|---|
| | B：　7～9 点 |
| | C：　10～15 点 |

表３　肝障害度

| 項　目 ＼ 肝障害度 | A | B | C |
|---|---|---|---|
| 腹　水 | ない | 治療効果あり | 治療効果少ない |
| 血清ビリルビン値（mg/dL） | 2.0 未満 | 2.0～3.0 | 3.0 超 |
| 血清アルブミン値（g/dL） | 3.5 超 | 3.0～3.5 | 3.0 未満 |
| ICG R15（%） | 15 未満 | 15～40 | 40 超 |
| プロトロンビン活性値（%） | 80 超 | 50～80 | 50 未満 |

注：２項目以上の項目に該当した肝障害度が２ヵ所に生じる場合には高い方の肝障害度をとる。
たとえば、肝障害度 B が３項目、肝障害度 C が２項目の場合には肝障害度 C とする。
また、肝障害度 A が３項目、B、C がそれぞれ１項目の場合には B が２項目相当以上の肝障害と判断して肝障害度 B と判定する。




*1：肝切除の場合は肝障害度による評価を推奨
*2：腫瘍数１個なら①切除、②焼灼
*3：Child-Pugh分類Aのみ
*4：患者年齢は65歳以下
*5：遠隔転移や脈管侵襲なし、腫瘍径5cmかつ腫瘍数5個以内かつAFP 500 ng/mL以下

図３　肝臓治療アルゴリズム（文献 1、P70 より）

れた経口剤で[4]、投与初期において高血圧や重篤な皮膚障害（手足症候群）などの発現が多く入院治療が望ましいが、副作用の発現が安定すれば外来での継続治療は可能である。レゴラフェニブは化学療法不応になった進行肝細胞癌患者に対する２次治療として使用される。最近では、ヒト PD-L1 に対する抗体であるアテゾリズマブと、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に対する抗体であるベバシズマブの併用療法が、ソラフェニブと比して切除不能な肝細胞癌患者での有意な生存期間の延長を認めており、化学療法の位置づけが徐々に変わりつつある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

高危険群、超高危険群の患者においては、腫瘍マーカーの持続的な上昇や、画像検査で２cm 以上の多血性腫瘍が認められた場合には肝細胞癌を強く疑い消化器専門医に依頼する。乏血性の肝腫瘍は多くは良性結節や境界病変などが考えられるが、一部の高分化型肝細胞癌でも乏血性の造影パターンを示すことがある。これらの乏血性腫瘍が認められた場合は、造影超音波検査の肝クッパー細胞相でのソナゾイドの取り込み低下や、EOB-MRI の肝細胞相での取り込み低下の有無を検索して、肝細胞癌が疑われれば消化器専門医に相談する。

## 参考文献


1) 日本肝臓学会(編). 肝癌診療ガイドライン 2017 年版補訂版 . 東京 : 金原出版 2020.
2) Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. Hepatol Int 2008; 2(1): 17-30.
3) 日本肝癌研究会(編). 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約第 5 版 . 東京 : 金原出版 2009.
4) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359(4): 378-90.
5) Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020; 382(20): 1894-905.

JSLM 2021

# 脂肪肝・NASH

**要　旨**　脂肪肝の原因はアルコール性と非アルコール性に分類される。非アルコール性の脂肪性肝疾患（NAFLD）は、進行の緩やかな非アルコール性脂肪肝（NAFL）と肝硬変に移行しうる非アルコール性脂肪肝炎（NASH）が存在するが、明確な基準はなく相互移行が存在する。NAFLD/NASH は肝疾患のみならず全身疾患として、様々な病態や死亡原因の増加に関与する。NAFLD/NASH は自覚症状に乏しいことが多く、健康診断や人間ドックで肝機能異常として偶発的に指摘されることが多いが、肝硬変や肝臓がんになってから医療機関を受診されることもある。非侵襲的なバイオマーカーやスコアリングシステム、エラストグラフィを組み合わせて、肝線維化が進行している NAFLD/NASH 症例を拾い上げ、肝臓専門医の受診に繋げることが重要である。

**キーワード**　NASH、NAFLD、スコアリングシステム、エラストグラフィ、肝生検

## 疑うべき臨床症状

肝臓に脂肪が沈着する原因として大きくアルコール性と非アルコール性に分類される。アルコールに起因しない脂肪肝は非アルコール性脂肪性肝障害（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）という疾患概念にまとめられ、病態がほとんど進行しない非アルコール性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver: NAFL）と進行性で肝硬変や肝細胞癌の発生母地になる非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatoheptitis: NASH）に分類される。NAFL と NASH に明確な基準が存在せず、相互移行がある（図 1）。一般に NAFLD および NASH に特異的な身体所見はないが、肝への脂肪蓄積による肝腫大に起因する右季肋部痛、また倦怠感や睡眠障害を訴えることがある。その他、NAFLD は他臓器に影響を及ぼし、乾癬、骨粗しょう症、睡眠時無呼吸症候群、心血管疾患、慢性腎不全の症状を訴えることが考えられる[1)]。NASH が肝硬変へ進展すると肝不全症状として黄疸、皮膚掻痒感、腹水、浮腫、消化管出血、肝性脳症が生じうる。特殊な場合であるが妊娠後期に嘔気、食欲低下、倦怠感、上腹部痛などとともに脂肪肝が出現した場合には緊急を要する急性妊娠脂肪肝の可能性があり注意を要する。

## 確定診断に要する検査

### A. 問　　診

医療面接では飲酒量の聴取が重要であり本人・家族を含め十分に行う必要がある。NAFLD の定義における飲酒量の設定は日本消化器病学会・日本肝臓学会のガイドラインにおいてエタノール換算［アルコール度数（%）×アルコール量（mL）×アルコール比重（0.8）］で男性 30 g/日未満、女性 20 g/日未満と定義されている[1)]。また医療面接では外科手術歴、薬剤服用歴（サプリメントを含む）、過去を含めた体重変動、糖尿病、高血圧、脂質異

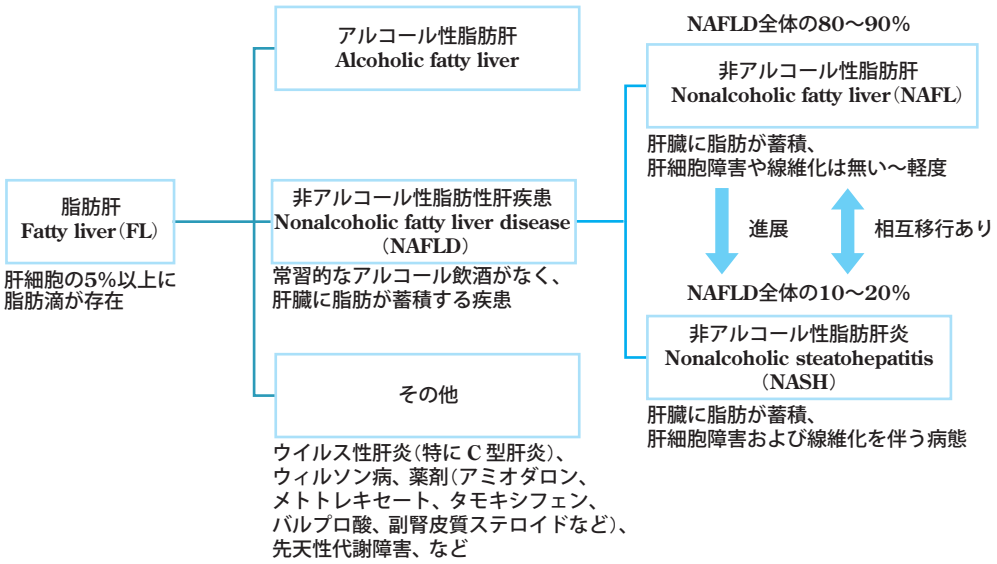



**図 1　脂肪肝の分類**

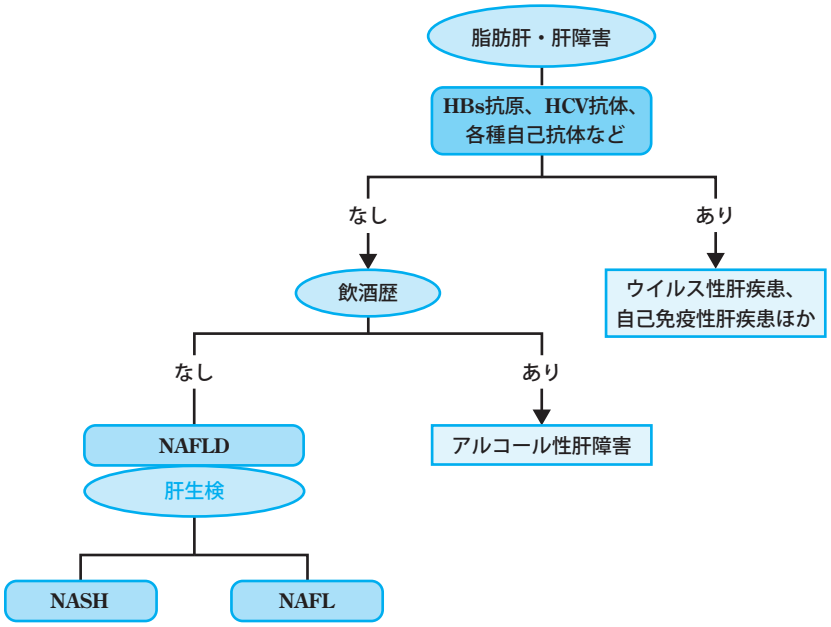
常症、睡眠時無呼吸症候群、下垂体機能低下、成長ホルモン分泌不全症、甲状腺機能異常などの病歴や徴候の有無を聴取する必要がある。

**B. 肝障害を起こしうる他疾患の否定**

NAFLD および NASH 診断の第一段階は慢性に肝機能異常を呈する患者に画像診断により脂肪肝を認めることで絞り込みがされる。次にウイルス性肝疾患（特に B 型肝炎、C 型肝炎）、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、薬物性肝障害、代謝性肝疾患（Wilson 病、ヘモクロマトーシス、α1 アンチトリプシン欠損症）など肝障害を起こしうる他の疾患を血液検査と問診で否定し、アルコール歴の聴取によりアルコール性肝疾患を除外することにより NAFLD の診断となる。NAFLD は比較的予後良好な NAFL と NASH を含む概念であるが、その確定診断には肝生検が必須である（**図 2**、**表 1**）[1)2)]。

**C. NASH を疑った際に考慮する検査**

NASH の確定診断には肝生検が必須であるが、侵襲的な検査であるため対象者の絞り込みが重要である[1)]。血小板数の低下（20 万 /μL 以下）、肝線維化マーカー［ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7s、プロコラーゲン - III -




注：HCV抗体陽性例は、HCV-RNAを測定してC型慢性肝炎・肝硬変を鑑別する。
注：NAFLD/NASHと自己免疫性肝炎の鑑別は、困難なことがある。

**図 2　NASH、NAFLD の診断アルゴリズム（文献 2 より）**
「日本消化器病学会編：NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014，p.xvii，2014，南江堂」より許諾を得て転載.

**表 1　NAFLD および NASH を疑った際に考慮する精査項目**

| 検査目的 | 検査項目 |
|---|---|
| 肝障害を起こす他の疾患の否定 | HBs 抗原、HCV 抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体、甲状腺機能異常（TSH、遊離 T4）<br>若年の場合にはウィルソン病精査（血清銅、セルロプラスミン） |
| 他の生活習慣病因子の合併精査 | 空腹時血糖値、空腹時インスリン、HbA1c、LDL コレステロール、HDL コレステロール<br>中性脂肪、遊離脂肪酸、血圧測定、BMI 測定、腹囲測定 |
| 線維化の進行した NASH を疑うため注意を要する項目 | AST/ALT 比高値（1 以上）、血小板低値、PT 延長、アルブミン値低値、フェリチン値高値、線維化マーカー（ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7s、プロコラーゲン III ペプチド、M2BPGi、オートタキシン）高値<br>他のメタボリックシンドローム因子の複数合併、高度肥満の合併、インスリン抵抗性（HOMA-IR）高値 |
| 画像評価 | 腹部超音波検査（高輝度肝、肝腎コントラスト、肝内エコーの深部減衰、肝内脈管構造の不明瞭化）<br>腹部 CT 検査（肝濃度の低下、肝臓 / 脾臓 CT 値比　0.9 未満）<br>肝硬変所見の有無（左葉腫大、辺縁鈍化、肝表面の凹凸など）<br>腹部 MRI（PDFF 評価）<br>超音波エラストグラフィー、MR エラストグラフィー |
| 状況に応じて個別に検討する項目 | 冠動脈疾患の有無：安静時心電図、負荷心電図、心臓超音波検査、冠動脈 CT、心筋シンチ<br>　脳血管性疾患の有無：頭部 CT、MRA<br>　動脈硬化の評価：頸動脈超音波検査（IMT 測定）、ABI/PWV<br>CKD の有無：e-GFR、微量アルブミン<br>　耐糖能の評価：75g-OGTT<br>肝臓癌の検索：腹部超音波、ダイナミック CT、EOB － MRI、腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-2）<br>　食道静脈瘤：上部消化管内視鏡 |

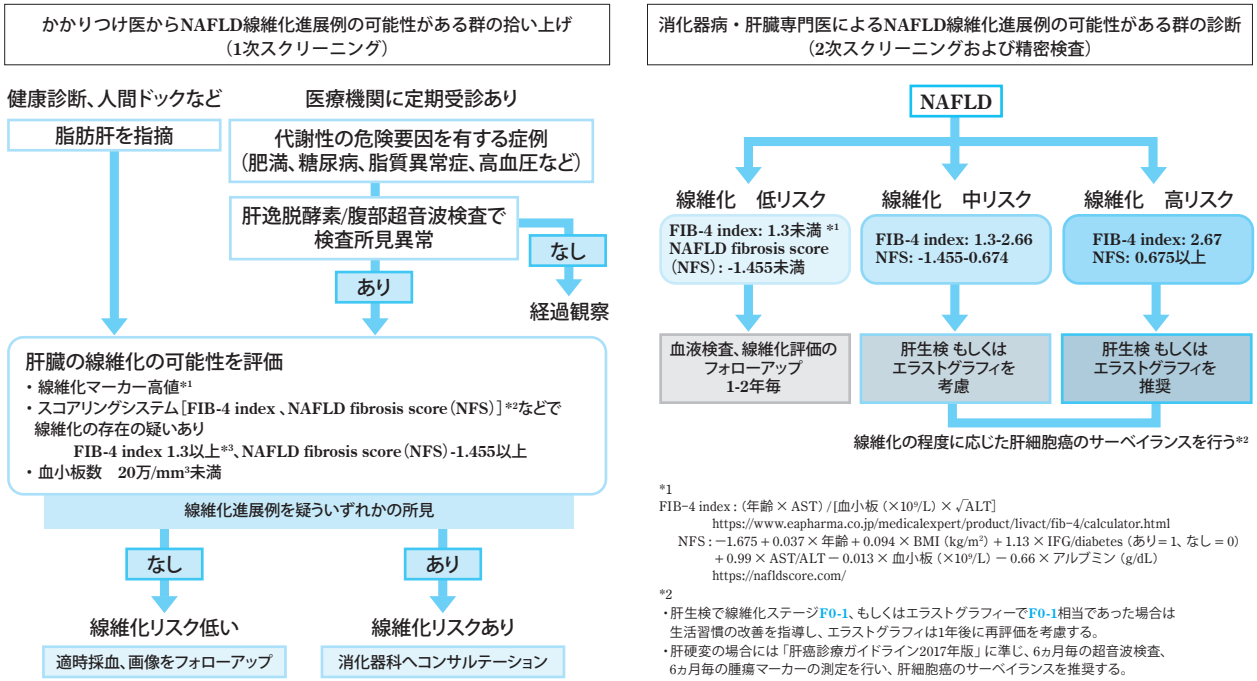
ペプチド、Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体（M2BPGi）、オートタキシン］高値は線維化進行を示唆する所見である。また線維化進行例の拾い上げには様々なスコアリングシステム（一般臨床検査で測定可能な複数の因子や年齢、BMI などを組み合わせた計算式）が考案され用いられている。中でも FIB-4 index、NAFLD fibrosis score は NAFLD 患者の線維化進行群の鑑別に高い診断能を有し、日米欧の診断ガイドラインでも推奨されている[1)3)]。特に FIB-4 index の自動計算ソフトは日本肝臓学会ホームページに掲載され（https://www.eapharma.co.jp/medicalexpert/product/livact/fib-4/calculator.html）、肝臓専門・非専門医に活用されている。線維化進行が疑われた NAFLD/NASH は後述する超音波エラストグラフィや MR エラストグラフィ、または肝生検をおこなうことにより肝組織の線維化程度を評価する（**図 3**、**表 1**）。

**D. NAFLD、NASH の画像検査**

NAFLD の画像検査は肝脂肪の定量と線維化の定量、また肝細胞癌のサーベイランスなど多岐にわたって行われる。肝臓の脂肪化測定には腹部超音波 B モード撮影（高輝度肝、肝腎コントラスト、肝内エコーの深部減衰、肝内脈管構造の不明瞭化等）、腹部単純 CT での肝臓の脾臓の CT 値の比較（Liver to spleen ratio: L/S 比）が用いられてきた。近年、肝脂肪化により超音波減衰率を用いて脂肪化程度を定量する方法［フィブロスキャンでの CAP（controlled attenuation parameter）法など］や MRI の肝臓プロトン密度脂肪分画 proton density fat fraction（PDFF）を測定する方法など、肝臓の脂肪化沈着量を信頼度高く定量することができるようになり、日常臨床や治験などで利用されている。肝線維化は、超音波や MRI を用いて組織の性状診断を行う組織弾性イメージング法（elasticity imaging）の登場により、肝臓の硬さを非侵襲的に推定（エラストグラフィ）することが可能となった。代表的な超音波エラストグラフィであるフィブロスキャン® や MRI を用いた MR エラストグラフィは NAFLD 診療において日米欧の診断ガイドラインで推奨されている[1)2)]。

**E. 肝生検**

肝生検は肝臓の組織の一部を採取し、肝組織の病理学的な評価を行うものであり、NASH の診断や病態の評価として「golden standard」とされている。肝生検は肝右葉から直径 16 ゲージ以上の針を用いて経皮的に 2 ～ 3 cm のコア組織（10 ヵ所の評価可能な門脈域を含む）を採取することが推奨されている。NASH の病理診断は肝細胞の脂肪変性、炎症（小葉内への好中球の浸潤）、肝細胞障害（風船様変性）が特徴とされる[1)2)]。しかし肝生検サンプルは肝臓全体の 1/50,000 に過ぎず、組織の不一致性が認められることや、病態の進行とともに脂肪沈着や炎症性細胞浸潤などが消失し（burned-out）、NASH




*1：ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7s、M2BPGi、オートタキシンなど（保険適応考慮）
*2：FIB-4 index：（年齢 × AST）/［血小板（×10⁹/L）× √ALT］
https://www.eapharma.co.jp/medicalexpert/product/livact/fib-4/calculator.html
NFS：−1.675 + 0.037 × 年齢 + 0.094 × BMI（kg/m²）+ 1.13 × IFG/diabetes（あり = 1、なし = 0）
+ 0.99 × AST/ALT − 0.013 × 血小板（×10⁹/L）− 0.66 × アルブミン（g/dL）
https://nafldscore.com/
*3：アルコール性肝障害、高齢者の場合は線維化がなくてもFIB-4 indexは高値となりやすいので注意

*1
FIB-4 index：（年齢 × AST）/［血小板（×10⁹/L）× √ALT］
https://www.eapharma.co.jp/medicalexpert/product/livact/fib-4/calculator.html
NFS：−1.675 + 0.037 × 年齢 + 0.094 × BMI（kg/m²）+ 1.13 × IFG/diabetes（あり = 1、なし = 0）
+ 0.99 × AST/ALT − 0.013 × 血小板（×10⁹/L）− 0.66 × アルブミン（g/dL）
https://nafldscore.com/
*2
・肝生検で線維化ステージF0-1、もしくはエラストグラフィーでF0-1相当であった場合は生活習慣の改善を指導し、エラストグラフィは1年後に再評価を考慮する。
・肝硬変の場合には「肝癌診療ガイドライン2017年版」に準じ、6ヵ月毎の超音波検査、6ヵ月毎の腫瘍マーカーの測定を行い、肝細胞癌のサーベイランスを推奨する。
・男性で線維化ステージF2以上（もしくはエラストグラフィでF2相当以上）
女性で線維化ステージF3以上（もしくはエラストグラフィでF3相当以上）
は肝細胞癌のリスクであり、6～12ヵ月毎の超音波を考慮する。

**図 3　肝線維化進展例の絞り込みフローチャート（文献 1 より）**
**「日本消化器病学会・日本肝臓学会編：NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 改訂第 2 版，p.xx, xxi，2020，南江堂」より許諾を得て転載.**

の組織変化の特徴が失われ肝硬変の原因が病理診断でも不明である症例が存在する。

### 入院治療か外来治療かの判断

NASH の確定診断に必要な肝生検は入院を必要とする。肝生検は① NAFL と NASH を鑑別する場合、②線維化の進行した NASH 症例を疑った場合、③他疾患を鑑別する必要がある場合、④治療効果判定の際に行われる。NAFLD および NASH の治療は外来治療が基本となるが、合併する生活習慣病（とくに糖尿病）の状態においては初期に教育入院を考慮する場合がある。また NASH が進行し肝硬変に至った症例では肝硬変の状態（腹水、肝性脳症、食道静脈瘤、肝臓癌）に応じ入院加療を判断する。

### 診断後の経過観察に必要な標準的検査

NASH の治療は食事療法、運動療法など生活習慣の改善が主なため、体重の変動が一番重要である。血液検査ではトランスアミナーゼ（AST、ALT）の変化が脂肪肝の改善効果を判断するのに有用であり、また糖尿病、高脂血症、高尿酸血症などを合併している場合にはその値にも注意を要する。NAFLD 全体からの発がん率は非肝硬変を対象とすると年発癌率は 0.1% であるが、NASH 由来肝硬変に限定すると年率 3% と上昇する。肝細胞癌のサーベイランスのため男性で線維化ステージが中等度以上、女性で高度の場合は 6 ～ 12 ヵ月毎の超音波検査、肝硬変へ進行している場合には 6 ヵ月毎の超音波検査、腫瘍マーカー（AFP や PIVKA-II など）を測定する[1]。また海外からの報告で NAFLD/NASH 患者の死因は心血管疾患によるものが最多であることが報告された[4)5)]。肝線維化進展症例は心血管疾患のリスクも高まるため適切なスクリーニングが必要である（図 4）[1]。また NAFLD は全身の発がんリスクを高めるが、特に男性では直腸結腸癌、女性では乳癌の発がんリスクを高めるので適時精査が必要である。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

NAFLD は無症状であることが多く、健康診断の血液検査で肝機能異常や腹部超音波で脂肪肝を指摘され、二次検査として医療機関を受診する場合が多い。高齢、高度肥満、糖尿病合併の場合には線維化が進行する可能性が高く、高度肝機能障害、血小板低値、線維化マーカー高値、スコアリングシステム高値の際には線維化が進行した NASH の可能性が高いため、フィブロスキャンでの精査や確定診断のための肝生検を考慮し消化器・肝臓専門医にコンサルテーションを行う。NAFLD および NASH の治療は生活習慣の改善が主体となるが、難渋する場合は代謝内分泌や糖尿病専門医に、肝硬変症例では肝不全や肝細胞癌を視野に入れた経過観察が必要となるため消化器専門医に、心疾患や脳血管疾患の合併がうたわれる場合には循環器や脳神経の専門家に相談することが望ましい。

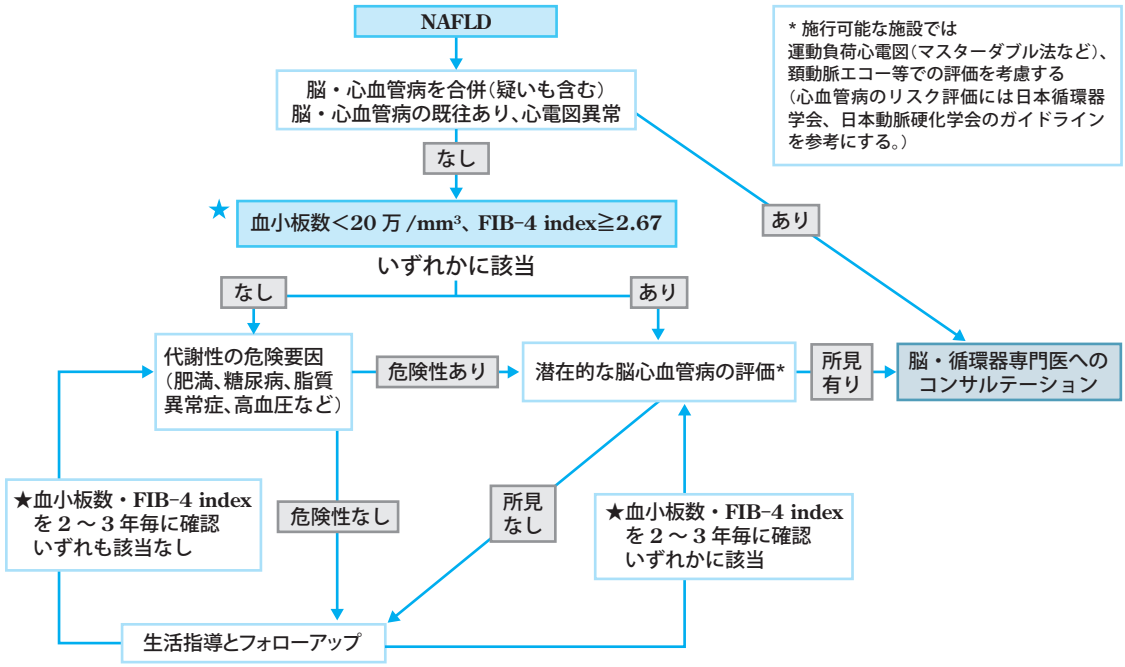



図 4　脳・心血管疾患系リスクの絞り込みフローチャート（文献 1 より）
「日本消化器病学会・日本肝臓学会編：NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 改訂第 2 版，p.xix，2020，南江堂」より許諾を得て転載.

## 保険診療上の注意

肝線維化マーカーであるオートタキシン、M2BPGi、P-III-P、IV 型コラーゲン、ヒアルロン酸を同時に測定定した場合は、1 項目のみが算定可能である。

超音波エラスグラフィを用いた肝硬度の測定は肝硬変の患者（肝硬変が疑われる患者を含む）に対し、原則として 3 月に 1 回に算定可能である。

### 参考文献

1）日本消化器病学会 , 日本肝臓学会編集 . NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020（改訂第 2 版）. 南江堂 ; 2020.
2）日本消化器病学会編集（協力学会 日本肝臓学会）. NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014. 南江堂 ; 2014
3）Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018; 67: 328-57.
4）Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2015; 149: 389-97.e310.
5）Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. J Hepatol 2017; 67: 1265-73.

# 膵　疾　患

**要　旨**　膵疾患には良性疾患である慢性膵炎や急性膵炎があり、急性膵炎は軽症から致死率の高い重症膵炎まで、きわめて多彩な病態を含んでいる。急性膵炎のうち重症膵炎は集中治療が必要であり早急に専門施設へ紹介する必要があるため、重症度判定が特に重要である。慢性膵炎は内外分泌能の低下を来たすため的確な診断や治療が必要である。近年は自己免疫性膵炎の概念が確立され膵癌との鑑別が必要で通常の膵炎とは治療法が異なる。さらに腫瘍性疾患である膵癌やのう胞性疾患の診断も重要であり、特に予後不良である膵癌では早期発見が望まれる。画像診断の発達により増加傾向にあるのう胞性疾患は、悪性化のポテンシャルを有しているため慎重な経過観察が必要である。

**キーワード**　慢性膵炎、急性膵炎、自己免疫性膵炎、膵癌、のう胞性疾患

## 膵疾患を疑うべき臨床症状

膵疾患の症状は上腹部痛、嘔気・嘔吐、背部痛、発熱など急性炎症によるものと、下痢、吸収不良、糖尿病など慢性炎症による膵内外分泌能の低下に起因するものなどがある。急性膵炎も慢性膵炎もその原因として飲酒が一番多く、飲酒歴の詳細な聴取が必要である。さらに黄疸や背部痛などは膵癌、自己免疫性膵炎、のう胞性疾患による症状として現れることがあるため重要である。また、自覚症状を有しないことも少なからずあり、注意が必要である。

## 確定診断に要する検査

上記の臨床症状があれば、まず下記のスクリーニング検査を行う。（図 1）

採血・採尿：血中膵酵素（アミラーゼ、リパーゼ）、尿中アミラーゼ、末梢血、CRP、T-Bil、ALP、γ-GT、AST、ALT、LD、血糖、Ca、UN/Cr、IgG、腫瘍マーカー（CA19-9、Span-1、Dupan-2、CEA）、自己抗体など
画像検査：超音波検査、CT、MRI、EUS など

図 1 のフローチャートのように各膵疾患を念頭に鑑別する。

## 急性膵炎

急性膵炎とは、膵臓の内部および周囲に急性炎症を生じた病態であり、臨床診断基準では、1）上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。2）血中、または尿中に膵酵素の上昇がある。3）超音波、CT または MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。この 3 項目中 2 項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と

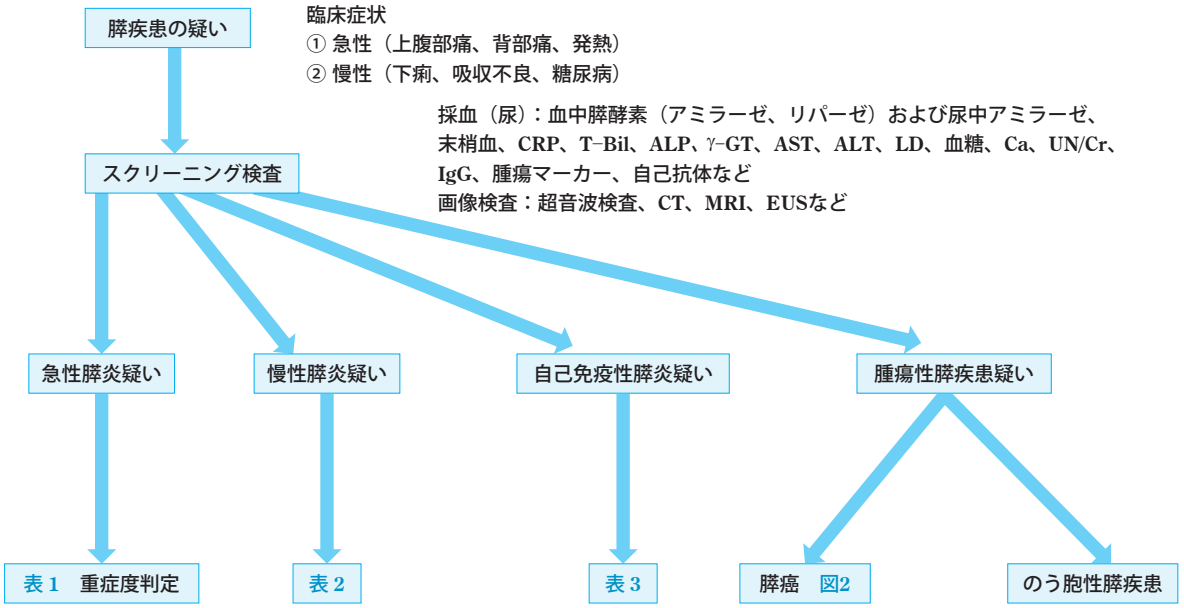



**図 1　膵臓の疾患が疑われた場合の検査のフローチャート**

診断する。ただし、慢性膵炎の急性憎悪は急性膵炎に含める。また、膵酵素は膵特異性の高いもの（膵アミラーゼ、リパーゼなど）を測定することが望ましいとされている。膵炎の重症度の早期判断は、膵炎の臨床上最も重要で、重症急性膵炎は死亡率が 8％と高いため、専門医のもとでの集中管理を必要とする。厚生省特定疾患難治性膵疾患調査班では**表 1** のような重症度判定基準を定めている[1)]。予後因子が 3 点以上または造影 CT Grade 2 以上のものを重症とする。血液検査は動脈血ガス分析、末梢血、プロトロンビン時間、生化学を測定する。特に動脈血ガス分析は忘れられやすいため注意が必要である。

また、急性膵炎診療ガイドライン 2015 では、重要と思われる臨床指標が “Pancreatitis Bundle” として提起されており、モバイルアプリとしても提供されている。

### A. Pancreatitis Bundle 2015

1. 急性膵炎診断時、診断から 24 時間以内、および、24 ～ 48 時間の各々の時間帯で、厚生労働省重度判定基準を用いて重症度を繰り返し評価する。
2. 重症急性膵炎では、診断後 3 時間以内に、適切な施設への搬送を検討する。
3. 急性膵炎では、診断後 3 時間以内に、病歴、血液検査、画像検査などを用いて、膵炎の成因を鑑別する。
4. 胆石性膵炎のうち、胆管炎合併例、黄疸の出現または増悪などの胆道通過障害の遷延を疑う症例には、早期の ERC＋ES（乳頭括約筋切開術）の施行を検討する。
5. 重症急性膵炎の治療を行う施設では、造影可能な重症膵炎症例では、初療後 3 時間以内に、造影 CT を行い、膵造影不染域や病変の広がり等を検討し、CT Grade による重症度判定を行う。
6. 急性膵炎では発症後 48 時間以内は、十分な輸液とモニタリングを行い、平均血圧［拡張期血圧＋（収縮期血圧－拡張期血圧）/ 3］：65 mmHg 以上、尿量　0.5 mL/kg/h 以上を維持する。
7. 急性膵炎では疼痛のコントロールを行う。
8. 重症急性膵炎では発症 72 時間以内に広域スペクト

**表 1　急性膵炎の重症度判定基準（2008 年改訂）**

**A.　予後因子**

原則として発症後 48 時間以内に判定することとし、以下の各項目を 1 点として、合計したものを予後因子の点数とします。

1. Base excess≦－3 mEq/L またはショック
2. $PaO_2$≦60 mmHg(room air) または呼吸不全
3. UN≧40 mg/dL(または Cr≧2.0 mg/dL) または乏尿
4. LD≧基準値上限の 2 倍
5. 血小板数≦10 万/$mm^3$
6. 総 Ca 値≦7.5 mg/dL
7. CRP≧15 mg/dL
8. SIRS 診断基準における陽性項目数≧3
9. 年齢≧70 歳

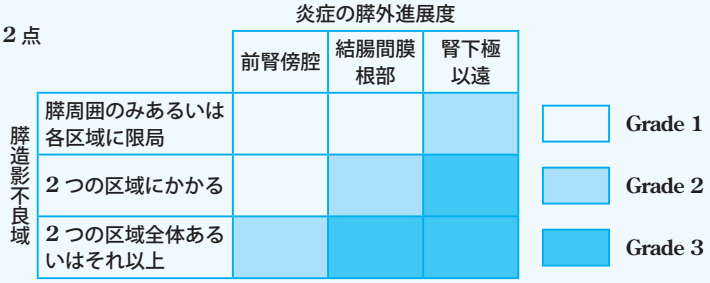
・予後因子が 3 点以上を重症、2 点以下を軽症と判定します。

**B.　造影 CT Grade**

原則として発症後 48 時間以内に判定します。炎症の膵外進展度と膵の造影不良域のスコアが合計 1 点以下を Grade 1 とし、2 点を Grade 2、3 点以上を Grade 3 と診断します。

・造影 CT Grade 2 以上を重症、Grade 1 以下を軽症と判定します。

1. 炎症の膵外進展度
   1) 前腎傍腔　　0 点
   2) 結腸間膜根部　1 点
   3) 腎下極以遠　　2 点
2. 膵の造影不良域：膵臓を便宜的に膵頭部、膵体部、膵尾部の 3 つの区域に分け、
   1) 各区域に限局している場合、または膵の周辺のみの場合　0 点
   2) 2 つの区域にかかる場合　1 点
   3) 2 つの区域全体をしめる、またはそれ以上の場合　2 点



ラムの抗菌薬の予防的投与の可否を検討する。

9. 腸蠕動がなくても診断後 48 時間以内に経腸栄養（経空腸が望ましい）を少量から開始する。
10. 胆石性膵炎で胆嚢結石を有する場合には、膵炎鎮静化後、胆嚢摘出術を行う。

## 慢性膵炎

頑固な上腹部痛や下痢など消化不良の症状のある患者で、膵臓の内部に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落や肉芽組織などの慢性変化が生じ、進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。超音波検査、CT、MRCP などの画像検査や外分泌機能検査である BT-PABA 試験（PFD）検査を行う[2]。

**A. 慢性膵炎の診断項目**

① 特徴的な画像所見
② 特徴的な組織所見
③ 反復する上腹部痛または背部痛
④ 血中または尿中膵酵素値の異常
⑤ 膵外分泌障害
⑥ 1 日 60 g 以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴または膵炎関連遺伝子異常
⑦ 急性膵炎の既往

**B. 慢性膵炎確診**

a、b のいずれかが認められる。
a. ① または ② の確診所見。
b. ① または ② の準確診所見と、③ ④ ⑤ のうち 2 項目以上。

**表 2** に特徴的な画像所見や組織所見を示す。

## 自己免疫性膵炎

発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎であるが、IgG4 関連疾患の膵病変である可能性が高い。中高年の男性に多く膵腫大や膵腫瘤とともに膵管狭細を呈し、しばしば胆管狭窄による閉塞性黄疸を認めるため膵癌や胆管癌などとの鑑別が必要である。高γグロブリン血症、高 IgG 血症、高 IgG4 血症、あるいは自己抗体陽性を高頻度に認め、しばしば硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などの膵外病変を合併する。**表 3** に診断基準を示す。治療法は他の膵炎と異なりステロイド投与が一般的で予後良好である[3]。

## 膵　癌

膵癌の罹患率は本邦では増加しつつあり、男性にやや多く、発生率は他の消化器癌の胃癌や大腸癌に比べ低いにもかかわらず、死亡原因の第 4 位と上位にある。腹痛・背部痛、黄疸などで受診される場合が多く、早期発見がどのような治療よりも治癒率の向上に貢献するため**図 2** のようなフローチャートで迅速な確定診断を行う[4]。

## のう胞性疾患

CT や MRCP などの画像診断の発達により近年は増加傾向である。のう胞内腔を被覆する上皮を有する真性のう胞と有しないものは仮性のう胞とされる。腫瘍性膵のう胞は真性であり膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: IPMN）、粘液性のう胞腫瘍（mucinous cystic neoplasm: MCN）、漿液性のう胞腫瘍（serous cystic neoplasm: SCN）が代表的である。IPMN は主膵管の拡張を主体とする主膵管型、膵管分枝の拡張を主体とする分枝型に大別され、主膵管型は悪性のものが多く手術適応である。分枝型は嚢胞径が 30 mm 以上や主膵管拡張、嚢胞内結節などが手術適応となる。MCN は厚い皮膜に覆われたのう胞で、中年女性の膵体尾部に好発し組織学的に卵巣様間質を有し手術適応である。SCN は比較的稀であり glycogen を含有

**表 2　慢性膵炎臨床診断基準 2019**

| |
|---|
| **① 特徴的な画像所見** |
| 確診所見：以下のいずれかが認められる。 |
| a. 膵管内の結石 |
| b. 膵全体に分布する複数ないしびまん性の石灰化 |
| c. MRCP または ERCP 像において、主膵管の不規則な拡張と共に膵全体に不均等に分布する分枝膵管の不規則な拡張 |
| d. ERCP 像において、主膵管が膵石や蛋白栓などで閉塞または狭窄している場合、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張 |
| 準確診所見：以下のいずれかが認められる。 |
| a. MRCP または ERCP 像において、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 |
| b. CT において、主膵管の不規則なびまん性の拡張と共に膵の変形や萎縮 |
| c. US (EUS) において、膵内の結石または蛋白栓と思われる高エコー、または主膵管の不規則な拡張を伴う膵の変形や萎縮 |
| **② 特徴的な組織所見** |
| 確診所見：膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。 |
| 準確診所見：膵実質が脱落し、線維化が小葉間または小葉間・小葉内に観察される。 |

**表 3　自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018**

**A.　診断項目**

**I.　膵腫大：**

**a.　びまん性腫大（diffuse）b.　限局性腫大（segmental/focal）**

**II.　膵管の不整狭細像：**

**a.　ERCP**

**b.　MRCP**

**III.　血清学的所見**

**高 IgG4 血症（≧ 135 mg/dL）**

**IV.　病理所見：**

**a.　以下の①～④の所見のうち、3 つ以上を認める。**

**b.　以下の①～④の所見のうち、2 つを認める。**

**c.　⑤を認める。**

**① 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化**

**② 強拡 1 視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤**

**③ 花筵状線維化（storiform fibrosis）**

**④ 閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）**

**⑤ EUS—FNA で腫瘍細胞を認めない.**

**V.　膵外病変：硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変**

**＜オプション＞ステロイド治療の効果**

**B.　診　断**

**I.　確診**

**① びまん型　　Ia ＋＜ III/IVb/V(a/b) ＞**

**② 限局型　　Ib ＋ IIa ＋＜ III/IVb/V(a/b) ＞の 2 つ以上**

**または　Ib ＋ IIa ＋＜ III/IVb/V(a/b) ＞＋ VI**

**または　Ib ＋ IIb ＋＜ III/V(a/b) ＞＋ IVb ＋ VI**

**③ 病理組織学的確診　　IVa**

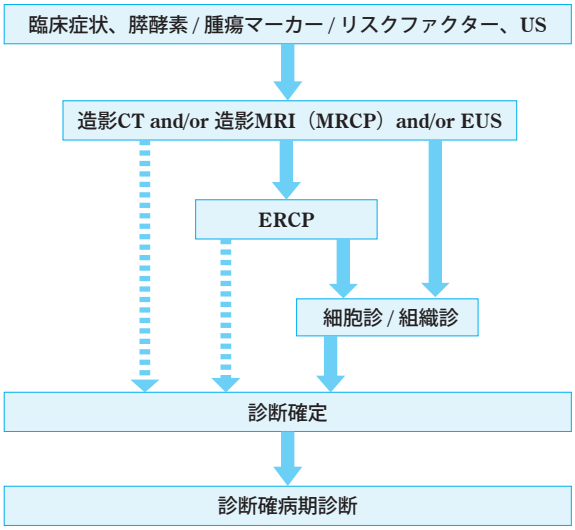



**図 2　膵がん診断のアルゴリズム**

する微小嚢胞が蜂巣状に集蔟するのう胞性腫瘍である。

## 参考文献

1）急性膵炎診療ガイドライン 2015 改訂出版委員会編 . 急性膵炎診療ガイドライン 2015（第 4 版）. 東京：金原出版 2015; P 50.

2）日本膵臓学会 . 慢性膵炎臨床診断基準 2019. 膵臓 2019; 34: 279-81.

3）日本膵臓学会 . 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2018. 膵臓 2018; 33: 902-13.

4）日本膵臓学会 , 膵癌診療ガイドライン改定委員会編. 膵癌診療ガイドライン 2019 年度版 . 東京：金原出版 2020; P 92.

# 膵　　癌

**要　旨**　**近年の新しい薬物療法の導入にもかかわらず、膵癌（浸潤性膵管癌）の 5 年生存率は 10% 未満と消化器系の癌で最も低く、依然として難治癌である。初期には症状がほとんどなく、また効果的なスクリーニング法や「膵癌検診」もないため、膵癌全体の 70 ～ 80% が進行した切除不能の段階で発見される。無症状であっても、膵酵素上昇や糖尿病の新規発症（あるいは増悪）が見られた場合、膵癌を疑う必要がある。膵癌の家族歴、膵嚢胞や膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）も膵癌の危険因子として重要視されている。膵癌の存在診断および切除適応の決定には、腹部超音波検査（US）に加えて、CT、MRI、超音波内視鏡（EUS）、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）およびポジトロン断層撮影（PET）など、その他の画像検査を必要に応じて行うことが推奨されている。**

**キーワード**　膵癌、危険因子、糖尿病、画像診断

## 膵癌を疑うべき臨床症状

膵癌を疑うべき症状としては、腹痛、早期膨満感、黄疸、体重減少、背部痛などがある（表 1）。

膵癌の 78% が膵頭部に、残り 22% が膵体尾部に発生すると報告されているが、膵頭部癌は黄疸を伴うため、膵体尾部癌に比べ早期に発見される傾向がある。

血中膵酵素（膵型アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ 1、トリプシンなど）の上昇は膵癌に特異的ではないが、膵癌による膵管狭窄に伴う膵炎を反映していることもある。

一方で、膵癌は初期には無症状のことが多く、症状を契機に発見された場合には切除不能の進行癌であることも少なくない。このため、早期に発見するためには危険因子を有する高リスク群をピックアップし、たとえ無症状でもスクリーニング検査（腹部超音波検査）をうながす必要がある。以下に膵癌の危険因子について述べる。

## 膵癌の危険因子

膵癌の危険因子としては、膵癌の家族歴、遺伝性疾患（遺伝性膵炎のほか、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC、Peutz-Jeghers 症候群など）、糖尿病、肥満、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、膵嚢胞、喫好（喫煙や大量飲酒）、職業（塩素化炭化水素の曝露）、血液型（非 O 型）、ヘリコバクター・ピロリ感染、B 型肝炎ウイルス感染、歯周病・歯周炎などが報告されている。

これらの危険因子を複数有する場合には、膵癌を疑って検査を行うことが推奨されている。

**表 1　膵癌患者における症状**

| 症　状 | 割　合（%） |
|---|---|
| 腹　痛 | 78 ～ 82 |
| 早期膨満感 | 62 |
| 黄　疸 | 56 ～ 80 |
| 体重減少 | 66 ～ 84 |
| 背部痛 | 48 |

膵癌診療ガイドライン 2019 年版より引用

## 家族性膵癌

膵癌患者のおよそ 3 ～ 10% に膵癌の家族歴が報告され、家族性膵癌（familial pancreatic cancer）として認識されている。家族性膵癌の定義は、「第一度近親者（親、兄弟姉妹、子）に 2 人以上の膵癌患者を有する家系に発生する膵癌で、既知の遺伝性膵癌症候群を除いたもの」とされている。

欧米では家族性膵癌の高リスク集団に超音波内視鏡（EUS）を主体としたスクリーニングを実施し、高率に浸潤癌や IPMN など何らかの腫瘍性病変を発見したとしている。

本邦においても膵癌における家族歴の重要性が提唱され、2013 年に日本膵臓学会と Pancreatic Cancer Action Network Japan（パンキャンジャパン）によって家族性膵癌登録制度が設立された。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

健康診断などで高アミラーゼ血症が指摘された場合、スクリーニングの腹部超音波検査で膵管の拡張や嚢胞性病変（特に IPMN）が発見された場合、また急激な糖尿病の発症や悪化が見られた場合には直ちに専門医にコンサルテーションし、膵癌の詳細な検査を行うべきである。

## 確定診断・切除適応の診断に要する検査

膵癌の診断において、超音波検査（US）による膵癌の診断能は感度 76%、特異度 75% と報告されており、CT および MRI と比較して感度、特異度ともに診断能は劣るものの、簡便でかつ侵襲のない安全な検査法であり、外来や検診にて行うのに適している（**表 2**）。

一方で、膵癌の切除適応決定における US の診断能は（特に特異度が）低いため、CT、MRI、超音波内視鏡（EUS）、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）およびポジトロン断層撮影（PET）など、その他の画像検査を必要に応じて行うことが推奨されている。

**A. 超音波検査（US）**

US による膵癌の検出率は低いものの、US 所見のうち、主膵管拡張と嚢胞が膵癌発生のリスクファクターとして挙げられている。例えば、膵管拡張のない場合と比較し、膵体部の主膵管径 2.5 mm 以上で膵癌のリスクが 6.38 倍、嚢胞がない場合と比較し 5 mm 以上の嚢胞がある場合では 6.23 倍、さらに、主膵管拡張と嚢胞の両方が混在する場合は 27.5 倍にまで上昇することが報告されている。

**B. 造影 CT**

造影 CT（MDCT が望ましい）は病変の大きさ、位置や広がりだけでなく、造影効果によって病変の血流動態を把握できることより、膵癌の質的診断に必須の検査である。

一般に、膵癌の造影ダイナミック CT における典型的な造影パターンは、膵実質相では正常膵実質に比べて造影効果が乏しく、その後門脈相から平衡相にかけて造影効果が増強する（遅延性濃染パターン）。

**C. MRI（MRCP）**

近年、3 テスラの MRI 導入によって描出能が向上したため、造影 CT とほぼ同等の感度、特異度であると報告されている。

一般的に MRI で膵癌は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で等信号～軽度高信号を呈する。また通常のダイナミック MRI ではなく、拡散強調像（diffusion-weighted MRI）の膵癌正診率が高いと報告されている。

MRCP では腫瘍による膵管や胆管狭窄の評価が可能であり、ERCP よりも侵襲度が低いという利点がある。

**D. 超音波内視鏡（EUS）**

超音波内視鏡は消化管のガスの影響を受けることが少ないため、感度 80 ～ 100%、特異度 60 ～ 100%、正診率 90% と高く、US、CT、MRCP では描出されないような小さな膵癌も検出可能なことがある。

また EUS-FNA（fine needle aspiration）による細胞診検査で確定診断が可能であり、優れた診断能を持つ検査である。

**E. 内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）**

ERCP は CT、US などの他の検査において診断できない場合には施行されるべき検査であるが、時に急性膵炎などの合併症を伴うため患者にはその必要性とリスクを十分に説明する必要がある。

正常の膵管像を呈する膵癌は 3% 未満であるとの報告があり、ほとんどの膵癌では主膵管の狭窄、途絶および分枝膵管の不正像（乏分枝像や拡張）などの所見がみられる。

また、ERCP は膵管、胆管の直接造影が得られるだけではなく、細胞診や狭窄病変に対するステント治療も同時に行うことができる優れた検査である。

**F. ポジトロン断層撮影（PET）**

膵腫瘍の良悪性鑑別に用いられており、その感度は約 80 ～ 90% と高い。

また、全身を一度にスクリーニングできることより、他の画像検査では診断困難な遠隔転移を診断することも可能である。

しかし腫瘍径の小さな膵癌や、微小な遠隔転移の診断においては限界があるため、ルーチンの検査とするには十分なコンセンサスは得られていない。

**G. 腫瘍マーカー**

膵癌の検出感度は、CA19-9 が 70 ～ 80%、SPan-1 が 70 ～ 80%、Dupan-2 が 50 ～ 60%、CEA が 30 ～ 60%、CA50 が 60% と報告されているが、進行癌を除くと陽性率は低いとされ、スクリーニングには適していない。

**表 2　US、CT、MRI による膵癌の存在診断および切除可能性の診断能**

| | 診断法 | 感　度（95% 信頼区間） | 特異度（95% 信頼区間） |
|---|---|---|---|
| 膵癌の診断 | US | 76%（69 ～ 82） | 75%（51 ～ 89） |
| | CT | 91%（86 ～ 94） | 85%（76 ～ 91） |
| | MRI | 84%（78 ～ 89） | 82%（67 ～ 92） |
| 切除可能性の診断 | US | 83%（68 ～ 91） | 63%（45 ～ 79） |
| | CT | 81%（76 ～ 85） | 76%（61 ～ 86） |
| | MRI | 82%（69 ～ 91） | 82%（63 ～ 87） |

膵癌診療ガイドライン 2019 年版より引用

**H. 細胞診・組織診**

細胞診、組織診は感度、特異度ともに高く、膵癌と他の膵疾患との鑑別に有用である。

EUS ガイド下の穿刺吸引細胞診（EUS-FNA）、生検、あるいは ERCP 下細胞診、膵管擦過細胞診などを行って細胞診・組織診による確定診断を行うことが推奨されている。

## 治療（切除）後の経過観察

手術後の再発の検索や化学療法による治療効果判定には、術前（あるいは治療前）に上昇していた腫瘍マーカーの推移が有用である。

また、造影 CT を術後 2 年間は 3 〜 6 ヵ月おき、その後は 6 〜 12 ヵ月おきに行い、最低でも術後 5 年間は再発の有無を評価する。

### 参考文献

1）日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会 編 . 膵癌診療ガイドライン 2019 年版（第 5 版）, 東京 : 金原出版 , 2019.

JSLM 2021

# 消化管感染症

**要　旨**　**日常診療でもっとも多く経験される消化管感染症は嘔吐・下痢を主症状とした胃腸炎である。胃腸炎は発症から 2 週間以内であれば急性胃腸炎、3 週間以上続く場合には慢性下痢症と分類し鑑別診断をすすめる。急性胃腸炎は多くの細菌、ウイルス、寄生虫が原因となりうる。急性胃腸炎の診断でもっとも重要なのは病歴の聴取であり、発症のタイミング（市中か院内か）、下痢の性状（炎症性か非炎症性か）を含めて鑑別を行い、必要に応じて便検査（培養・抗原検査・PCR 検査）や大腸内視鏡検査を行う。免疫能が正常であれば通常は自然治癒することが多く、治療は補液などの対症療法のみである。一方で、免疫不全者では重症化することがあるため積極的に原因微生物の診断を行い、病態にあわせたマネージメントを行う必要がある。**

**キーワード**　**感染性胃腸炎、食中毒、炎症性腸炎、水様下痢**

本項では、急性の胃腸炎様症状として表現される消化管感染症を主として論じる。しかしながら、発熱･嘔吐･下痢などの急性胃腸炎様症状を呈する疾患は、消化器疾患以外にも、感染性・非感染性疾患含めて多数あることを忘れてはならない。

## 疑うべき臨床症状と所見

胃腸炎症状（発熱、悪心・嘔吐、下痢）の患者をみたら、発症から 2 週間以内の急性胃腸炎か 3 週間以上続く慢性下痢症かに分けて鑑別診断をすすめる。急性胃腸炎様症状をきたす疾患は、ウイルスや細菌などによる感染性腸炎、薬剤性腸炎、虚血性腸炎が多く、それらを念頭に鑑別診断を行う。持続性や慢性の下痢症は、原虫感染症や腸結核などの一部の感染症を除き、むしろ非感染性の消化管疾患の可能性を考慮すべきである。

### A. 病歴の聴取・身体所見

急性胃腸炎の診断には病歴の聴取が重要である（図 1）。発症の仕方、便の性状（血性の有無）、回数、量とともに、腹痛や嘔気・嘔吐、発熱などの随伴症状、渡航歴やペットの有無、職業歴を聴取する。また急性胃腸炎の多くは、食中毒に関連していることがあり、喫食歴、集積性（家族、職場、施設における発生状況）の聴取も行う。下痢症状とともに、嘔気・嘔吐がある場合は、ウイルス性胃腸炎や食中毒の可能性が高い。主な食中毒菌と潜伏期間、関連する喫食歴について表 1、2 にまとめた。

急性胃腸炎は、発症様式で大腸型か小腸型かで区別して考えるとわかりやすい。小腸型は毒素による腸管分泌促進型で水様下痢を主症状としており、大腸型の下痢症は腸管粘膜傷害によるもので血便、粘液便や腹痛発熱などを認める（表 1）。ただし、大腸菌やサルモネラのように粘膜傷害と毒素による影響の両方を表現する細菌もあり完全には区別できないこともある。

### B. 身体所見

全身の身体所見は、胃腸炎の病態診断のみならず全身状態の把握と治療方針の決定のために重要である。たとえば、発熱や腹痛は侵襲性・炎症性の腸管感染症を示唆しており、また、腸チフス、*Campylobacter fetus* 感染、*Vibrio vulnificus* 感染、エルシニア症などは消化器症状以外の随伴症状も呈することがしられている。理学所見としては、舌や口腔粘膜の乾燥や皮膚のツルゴールの低下、起立性低血圧など強い脱水を示唆する所見を見逃さない。

### C. 糞便検査

便はスワブやおむつに付着したものを検査するのではなく、カップで十分量採取し、できるだけその性状を目視で確認する。血便が著明な場合は O157 に代表される腸管出血性大腸菌感染の可能性を考慮する。一方で水様便はウイルス感染や寄生虫疾患のような小腸型感染の可能性を示唆する。

便培養は細菌性腸炎の確定診断に有用であるが、検査結果が判明する頃には症状が改善している（self-limiting）ことも日常臨床ではしばしば経験される。細菌性腸炎の原因菌の検出には、想定される原因菌にあわせた培地や培養方法が必要であり、費用と手間を要する。そのため、診療する医師は患者の疫学情報より、感染性腸炎の原因菌としてどのような病原菌を想定しているのかを予め検査室に伝えておく必要がある。一方で、いわゆる重症化の予兆がない、あるいは感染増悪のリスクが低い場合には、便培養の優先順位は高くない。特に院内発症の下痢症の場合は、*Clostiridioides difficile* 感染を念頭に検索することとし、そのほかの細菌性腸炎の原因菌検索は推奨されない。また、培養法のほかに一部の病原体では迅速抗原検査や PCR 検査が利用できる。市販されている抗原検査として、O157 抗原やベロ毒素、

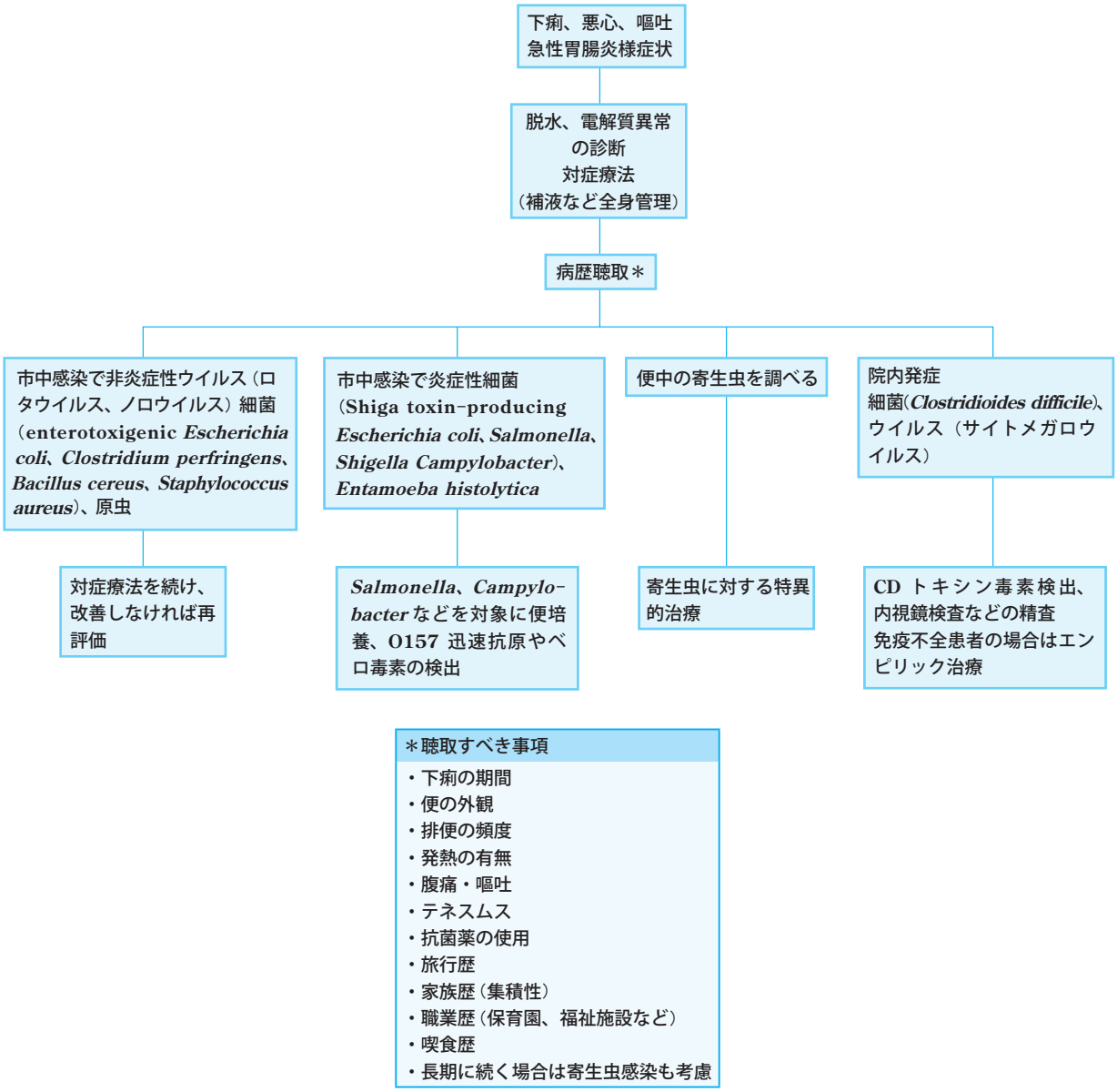



**図 1　急性胃腸炎診断のアプローチ**

**表 1 主たる病原体による市中発症の胃腸炎の臨床症状ならびに潜伏期間**

| 主症状 | 可能性の高い原因微生物 | 潜伏期間 |
|---|---|---|
| 嘔吐 | *Staphylococcus aureus* | 1〜6 時間 |
| | *Bacillus cereus* | 1〜6 時間 |
| | ノロウイルス | 1〜2 日間 |
| 水様下痢 | *Clostridium perfringens* | 8〜16 時間 |
| | enterotoxigenic *Escherichia coli* | 1〜3 日間 |
| | *Listeria monocytogenes* | 1 日 |
| | 腸管ウイルス | 10〜72 時間 |
| | *Giardia lamblia* | 7〜14 日間 |
| 炎症性腸炎 | *Campylobacter* spp. | 2〜5 日間 |
| | nontyphoidal *Salmonella* | 1〜3 日間 |
| | Shiga toxin–producing *Escherichia coli* | 1〜8 日間 |
| | *Shigella* | 1〜3 日間 |
| | *Yersinia* spp. | 4〜6 日間 |
| | *Vibrio* species | 1〜3 日間 |
| | *Entamoeba histolytica* | 1〜3 週間 |

**表 2　リスク要因・状況別の推定病原体**

| | |
|---|---|
| **食中毒** | |
| ホテルなど宿泊施設、クルーズ船、レストラン、仕出し弁当などケータリング | ノロウイルス、nontyphoidal *Salmonella*、*Clostridium perfringens*、*Bacillus cereus*、*Staphylococcus aureus*、*Campylobacter* spp、ETEC、STEC、*Listeria*、*Shigella*、*Cryptosporidium* spp |
| 未滅菌の牛乳・乳製品 | *Salmonella*、*Campylobacter*、*Yersinia enterocolitica*、*S. aureus* 、*Cryptosporidium*、STEC. *Brucella*（ヤギ乳のチーズ）、*Mycobacterium bovis*、*Coxiella burnetii* |
| 加熱不十分の肉類 | STEC（牛肉）、*C. perfringens*（牛肉、鶏肉）、*Salmonella*（鶏肉）、*Campylobacter*（鶏肉）、*Yersinia*（豚肉）、*S. aureus*（鶏肉）、*Trichinella* spp（豚肉、野生動物） |
| 果物、野菜、未滅菌果物ジュース | STEC、nontyphoidal *Salmonella*、*Cyclospora*、*Cryptosporidium*、ノロウイルス、A 型肝炎、*Listeria monocytogenes* |
| 生卵 | *Salmonella* |
| 生の魚介類 | *Vibrio* species、ノロウイルス、A 型肝炎、*Plesiomonas* |
| **リスク状況** | |
| 河川での飲水や水泳 | *Campylobacter*、*Cryptosporidium*、*Giardia*、*Shigella*、*Salmonella*、STEC、*Plesiomonas shigelloides* |
| スイミングプールでの水泳 | 消毒薬の濃度が低下している場合に *Cryptosporidium* やその他の水系感染を起こす病原体が胃腸炎の原因となる。 |
| 保健福祉施設や刑務所などの入所および勤務 | ノロウイルス、*Clostridioides difficile*、*Shigella*、*Cryptosporidium*、*Giardia*、STEC、ロタウイルス |
| 保育園、幼稚園、学童施設の関係者 | ロタウイルス、*Cryptosporidium*、*Giardia*、*Shigella*、STEC |
| 抗菌薬使用歴 | *C. difficile*、薬剤耐性 *Salmonella* |
| 開発途上国への渡航 | *Escherichia coli*（enteroaggregative、enterotoxigenic、enteroinvasive）、*Shigella*、Typhi, Nontyphodal *Salmonella*、*Campylobacter*、*Vibrio cholerae*、*Entamoeba histolytica*、*Giardia*、*Blastocystis*、*Cyclospora*、*Cystoisospora*、*Cryptosporidium* |
| 下痢症状のあるペット | *Campylobacter*、*Yersinia* |
| ひよこや爬虫類との接触 | Nontyphoidal *Salmonella* |
| 農場や動物園への訪問 | STEC、*Cryptosporidium*、*Campylobacter* |
| **患者因子** | |
| 年齢 | ロタウイルス（6〜18ヵ月）、nontyphoidal *Salmonella*（生後 3ヵ月までの乳児、動脈硬化の既往がある 50 歳以上の成人）、*Shigella*（1〜7 歳）、*Campylobacter*（若年成人） |
| 免疫不全 | Nontyphoidal *Salmonella*、*Cryptosporidium*、*Campylobacter*、*Shigella*、*Yersinia* |
| ヘモクロマトーシス | *Y. enterocolitica*、*Salmonella* |
| エイズ、免疫抑制療法 | *Cryptosporidium*、*Cyclospora*、*Cystoisospora*、microsporidia、*Mycobacterium avium–intercellulare* complex、サイトメガロウイルス |

ETEC, enterotoxigenic *Escherichia coli*; STEC, Shiga toxin–producing *Escherichia coli*.
文献 1 より改変

*Clostiridioides difficile* およびその毒素（A/B）、ノロウイルス、ロタウイルス、アデノウイルスなどがある。日常診療では PCR 法を用いて *Clostiridioides difficile* やノロウイルス等の検出が使用可能である（**表 3**）。

便中白血球は大腸粘膜の障害・破壊を示唆するが、適中度に関しては議論の余地がある。一方で白血球マーカーである便中ラクトフェリンをラテックス凝集反応で検出する方法はより感度が高く有用であるが、一般検査としては施行困難である。

**D. 血液検査**

感染症原因菌の検索というよりもむしろ全身状態の総合的な評価目的のために末梢血・生化学検査を行う。また、チフス性疾患を疑う場合や敗血症様症状を伴っている場合には血液培養を行う。

**E. 大腸内視鏡検査**

大腸内視鏡検査は急性胃腸炎の診断のためには通常は必要ない。しかしながら、感染性胃腸炎と炎症性腸疾患との鑑別、あるいは免疫不全者の日和見感染症（ex サイトメガロウイルス腸炎）の診断や虚血性腸炎の除外には有用である。大腸内視鏡時に採取された便については、診断的価値が低いとされており、感染性胃腸炎の検査に提出すべきではない。

## 入院治療か外来治療かの判断

一般的な急性胃腸炎の治療の基本は電解質、体液の補充・調整である。そのような観点から、経口摂取不能で脱水症状が著しい場合、強い腹痛がある場合、血便を認める場合には入院を考慮する。

**表 3　急性下痢症の原因となる代表的な病原体と検査法**

| 病原体 | 検査法 | 検体 |
|---|---|---|
| *Clostridioides difficile* | 遺伝子検査 | 便 |
| | GDH 抗原および毒素の迅速検査および toxigenic culture | |
| *Salmonella enterica*、*Shigella* spp、*Campylobacter* spp | 便培養 | 便 |
| *Salmonella enterica* serovars Typhi および Paratyphi（enteric fever） | 細菌培養 | 便、血液、骨髄、十二指腸液 |
| Shiga toxin-producing *Escherichia coli* | 便培養ならびに志賀毒素（ベロトキシン）の検出 | 便 |
| *Yersinia* spp、*Plesiomonas* spp、*Edwardsiella tarda*、*Staphylococcus aureus*、病原性 *E. coli* | 便培養 | 便 |
| *Clostridium perfringens* | 便培養 | 便 |
| *Bacillus cereus*、*S. aureus* | 毒素の検出 | 食べ物 |
| *Entamoeba histolytica*、*Blastocystis hominis*、*Dientamoeba fragilis*、*Balantidium coli*、*Giardia lamblia* | スメアからの虫卵あるいは虫体の検出 | 便（ただし *Giardia* の場合は十二指腸液も使用） |
| *Cryptosporidium* spp | 蛍光抗体染色法、直接証明 | 便 |
| ロタウイルス、ノロウイルス、アデノウイルス | EIA | 便 |
| サイトメガロウイルス | 病理検査 | 腸の生検組織 |
| | 遺伝子検査 | |

文献 1 より改変

## 消化管感染症の原因微生物

細菌性腸炎は、一般的にみられる市中感染症のひとつであり、多くの細菌、ウイルス、寄生虫が本疾患の原因病原体となりうる。細菌性のものでは腸炎ビブリオ、病原性大腸菌、サルモネラ、キャンピロバクターなどがみられる（表 2）。

また院内発症の感染性腸炎で重要なものに *Clostiridioides difficile* 腸炎がある。便培養から黄色ブドウ球菌（特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌：MRSA）が検出されることも経験されるが、通常は保菌状態を反映しているのみである。また *Klebsiella oxytoca* による出血性腸炎についてもさまざまな報告はあるが、MRSA と同様に保菌の可能性もあり、これらの病態への関与については総合的に判断する必要がある。

成人のウイルス性腸炎の原因としてはノロウイルスやロタウイルス、アデノウイルスなどがある。免疫能が正常であれば自然治癒するが、臓器移植後や免疫抑制療法中などの免疫不全患者のウイルス性腸炎はときに重症化する場合がある。特異的な治療法があるウイルス性胃腸炎はサイトメガロウイルス腸炎などのヘルペスウイルスによる腸炎のみであるが、診断は内視鏡所見や組織生検が必要となるため免疫不全患者の下痢症においては内視鏡による精査を考慮すべきである。また、日本国内では寄生虫症に遭遇することは少ないが、比較的頻度が高い腸管寄生虫症として、原虫症では赤痢アメーバ症、ジアルジア症、クリプトスポリジウム症が、蠕虫（ぜんちゅう）症としては回虫症、鉤虫症、蟯虫症、アニサキス症、住血吸虫症、日本海裂頭条虫症などがある。一般に原虫の虫体や虫卵は間欠的に排泄するとされており、原虫症を疑う場合には複数回検査を行う必要がある（表 3）。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

急性腸炎の場合は一過性であり、入院した例を除き経過観察として特別な検査を要しない例が多い。一般的には便培養の陰性化などは不要であるが、食品を扱う職業に就いている患者は職場復帰のための陰性確認検査を行うことがある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

血便が見られた場合、感染症以外の炎症性腸疾患との鑑別が困難な場合、イレウスや中毒性巨大結腸症など重症化の予兆がみられる場合には早期に感染症専門医、消化器内科医や消化管外科医へのコンサルトを考慮すべきである。

### 参考文献

1）Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea.

Clin Infect Dis 2017; 65: 1963-73.
2）急性感染性下痢症および細菌性食中毒 . ハリソン内科学第 4 版 , 東京 : メディカル・サイエンス・インターナショナル社 , 2013.
3）Gastrointestinal infections and food poisoning. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth edition. Amsterdam: Elsevier, 2019. p.1238-96.
4）Up to date http://www.uptodate.com/
Approach to the adult with acute diarrhea in resource-rich settings
Causes of acute infectious and other foodborne illnesses in resource-rich settings Accessed as of May 21 2021.
5）日本感染症学会・日本化学療法学会編 . JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. XVI 腸管感染症 . 東京 : ライフサイエンス出版 , 2019.

# 尿路感染症

**要　旨**　尿路感染症は、感染診断名としては、腎盂腎炎と膀胱炎とに分けられる。一方で、その病態による一般的分類法として尿路基礎疾患または全身性易感染性因子のあるなしで、複雑性と単純性とに分ける。頻度として多い女性の急性単純性膀胱炎は外来治療（経口抗菌薬投与）の対象である。急性単純性腎盂腎炎は高熱がある場合、全身状態不良の場合など、入院治療（注射用抗菌薬投与）が必要である。複雑性尿路感染症は、膀胱炎、腎盂腎炎とも、症状軽微な場合、外来治療が原則であるが、複雑性腎盂腎炎で上部尿路閉塞機転が強く高熱が認められるものでは、入院の上、尿管ステント（ダブルJまたはシングルJカテーテル）留置、腎瘻造設などの泌尿器科的ドレナージを必要とすることもある（抗菌薬投与は必須）。それら病態を見極めるための検査として、画像診断（超音波断層、KUB、X線CTなど）が必要となる。感染症としての診断には、適切な採尿法による検尿で膿尿を証明すること、尿培養にて原因菌を同定し薬剤感受性を検査することが基本である。

**キーワード**　尿路感染症、膀胱炎、腎盂腎炎、検尿、尿培養、画像診断、重症度判定

## 疑うべき臨床症状と所見

尿路感染症の症状は、急性単純性膀胱炎では排尿痛、頻尿、尿意切迫感、残尿感、下腹部痛が、急性単純性腎盂腎炎では発熱、悪寒、側腹部痛が、主たるものである。複雑性尿路感染症では膀胱炎、腎盂腎炎それぞれにおいて、単純性と同様の症状が見られるが、無症状に近いものから、強い症状を呈するものまで幅が広い。上部尿路閉塞による膿腎症では高熱が続くこともある。検尿および尿培養には、正しい中間尿採取法で得られた尿を用い、尿沈渣法、非遠心尿の計算盤鏡検、尿中有形成分分析装置（【UF1000i® または UF5000®、シスメックス株式会社】など）で、前者では 5 WBCs/400 倍視野以上、後二者では 10 WBCs/μL 以上を有意の膿尿と判断する。尿培養では、有意の細菌尿を $10^4$CFU/mL 以上とする。10 代後半～30 代で膿尿と排尿痛があれば、男性では尿道炎（この場合、性感染症が大多数、本稿では略）、女性では単純性膀胱炎をまず考える。腎盂腎炎では腰肋三角を押さえると腎部圧痛を認める。

## 確定診断に要する検査（表 1、2、図 1）

まず、臨床症状と検尿所見から尿路感染症を疑うことが出発点である。尿検査で膿尿（上述）と細菌尿を認める。その際、適切な採尿法であることが前提で、中間尿を基本とする。女性で外陰部からの汚染が疑われる場合、膀胱カテーテル採尿で再検する。尿路感染症の背景に尿路基礎疾患があるかないかを診断するには、画像診断が必要となる。画像診断の適応は、男性であること、40 歳以上の女性、尿路感染反復発症、尿路疾患既往およびその疑い、骨盤内手術の既往、熱発例、重症感、尿中有意数赤血球の併存などである。超音波検査（エコー）がスクリーニング法として適している。上下腹部単純 X 線 CT、腎膀胱部単純 X 線（KUB）で尿管結石による尿路閉塞がないかどうかを見極めるのがひとつのポイントである。重度の腎感染である気腫性腎盂腎炎、腎膿瘍、腎周囲膿瘍などの診断にも X 線 CT が肝要であり、これらでは、病巣コントロールとして泌尿器科的介入治療（Urological intervension、ドレナージが普通、例外的に患側腎摘除術）のタイミングの決定が重要となる。尿管結石等による上部尿路閉塞により、水腎を来たしている腎に感染（閉塞性腎盂腎炎）が起こった膿腎症では、腎盂内圧の上昇による菌血症さらに敗血症に進展するリスクを回避するために、緊急的ドレナージ（尿管ステント挿入留置あるいは腎瘻造設）を要することが多い。

**表 1　確定診断のための検査計画（1）**

【膀胱炎】
- 臨床症状
- 検尿（膿尿の確認）
  - 尿沈渣、計算盤等による白血球算定
- 尿一般細菌培養
- 腎膀胱部超音波検査（残尿の有無、等）
- 膀胱鏡（腫瘍が否定できないとき）

**表 2　確定診断のための検査計画（2）**

【腎盂腎炎】
- 臨床症状
  - 検尿（膿尿の確認）
- 腎膀胱部超音波検査（水腎や膿瘍の有無、等）
- 腎膀胱部単純 X 線、上下腹部単純 X 線 CT
- 糖尿病の有無
- 臨床検査
  - 血液（CBC）、CRP、尿培養、血液培養
- 腎部 CT（膿瘍や気腫の有無、等）

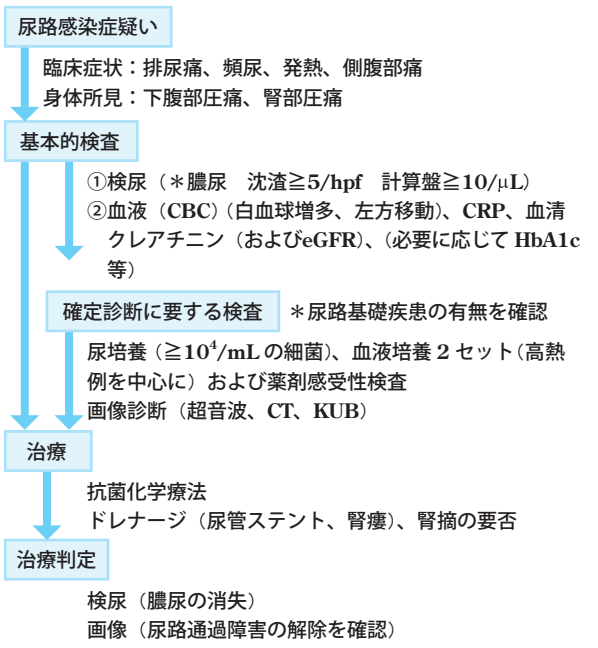



**図 1　尿路感染症が疑われた場合の検査のフローチャート**

男性では、膿尿を認める副性器感染症である急性前立腺炎及び急性精巣上体炎との鑑別が必要で、直腸指診と陰嚢内容触診による（図 2）。

## 入院治療か外来治療かの判断

### A. 入院が必要な腎盂腎炎

症状として 38℃以上の発熱（特に悪寒を伴う場合）と全身的重症感があるとき（敗血症症状など）は入院の上、注射用抗菌薬を投与する。輸液も重要である。この場合、抗菌薬開始前に血液培養を 2 セット採取・施行する。腎盂腎炎を診断したら、緊急血液検査として末梢血白血球数、CRP および UN、Cr、eGFR の測定は必須である。白血球数が 12,000/μL 以上の場合は中等症以上とみなして入院を検討する。CRP の上昇は白血球数より 1 日遅れるが、10 mg/dL 以上を入院の目安とするが明確な基準はない。CRP は悪性腫瘍等でも上昇し、必ずしも感染症に特異的なマーカーではないことに注意する。血中プロカルシトニンの上昇が細菌性腎盂腎炎を支持するマーカーである。重度の感染症と診断した場合、背景に糖尿病がないかどうかを見ておくことは、治療上も重要であり、血糖値と HbA1c 値を測定する。入院して注射用抗菌薬を投与する、と決定した場合は、副作用チェックの基礎値として、基本的血液検査としての肝機能（AST、ALT 等）、電解質（Na、K、Cl）なども必要である。また、抗菌薬の用量と投与回数については、腎機能（Cr、eGFR）に照らして決定する。

### B. 外来治療の適応

膀胱炎は原則的に外来での抗菌薬治療で十分である。腎盂腎炎では体温 38℃未満で重症感のない場合には、臨床検査（末梢血白血球数、CRP、Cr 等）の採血結果を見た上で、許容できる場合、外来での治療とする。超音波検査や上下腹部 CT で膿腎症あるいは特殊な重症腎感染（気腫性腎盂腎炎、腎膿瘍、腎周囲膿瘍）がないことを確認しておくことが基本的に重要である。

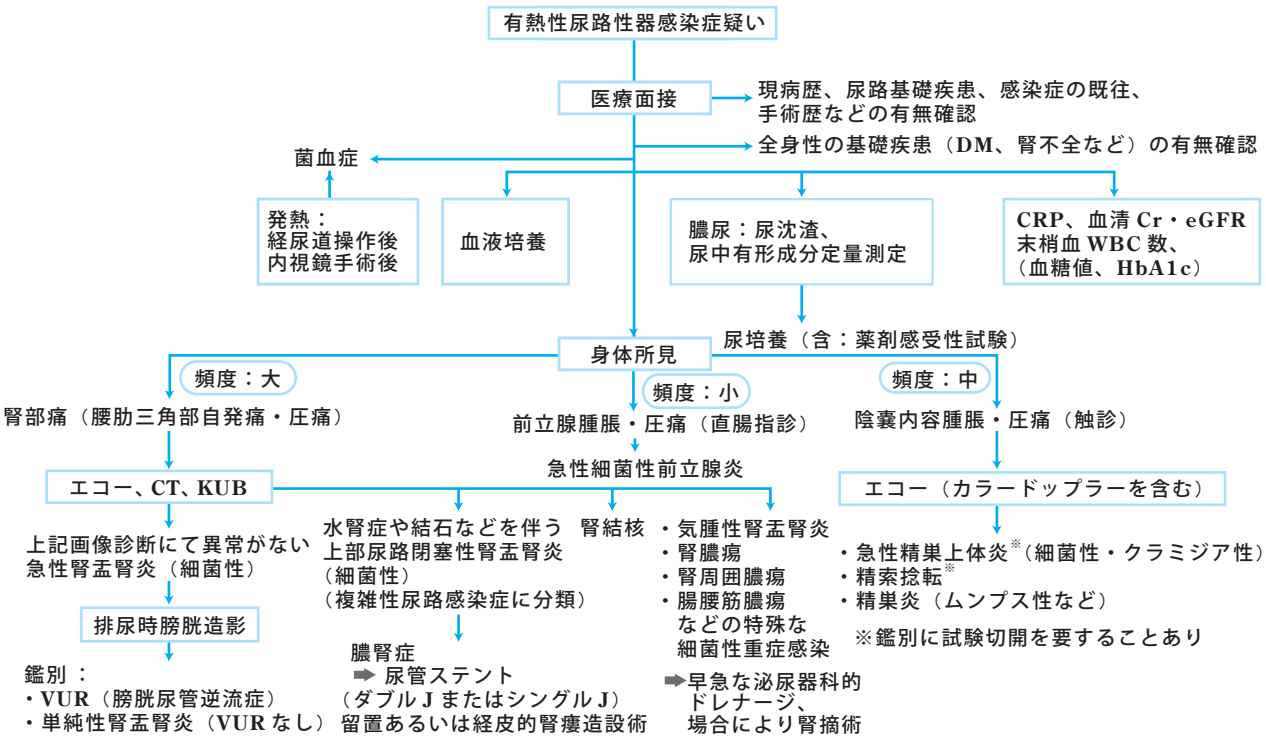



**図 2　尿路性器感染症の診断（主に有熱性）**

**表 3　腎盂腎炎の重症度判定のための所見、検査**

| | |
|---|---|
| (1) | 症状：体温、腰痛（側腹部痛）、腰肋三角（腎部）圧痛、悪寒 |
| (2) | 臨床検査：末梢血（白血球数増多、好中球頻度上昇、左方移動）、CRP 上昇、プロカルシトニン上昇<br>生化学（腎機能障害、肝機能障害、高血糖、HbA1c 上昇） |
| (3) | 画像診断：超音波検査（腎実質の変化（急性巣状細菌性腎炎、腎膿瘍）の有無）<br>→ KUB、X 線 CT（尿管結石による閉塞の有無）、特殊重症感染（気腫性腎盂腎炎等）の有無 |

**表 4　重篤性を示す検査所見**

WBC ＞ 12,000/μL または＜ 4,000/μL
CRP ＞ 10 mg/dL（ただし、他の修飾因子も考慮）
血清クレアチニン値＞ 2 mg/dL
血液培養陽性
超音波検査：水腎症、腎または腎周囲に膿瘍
CT：結石、腎実質の破壊、ガス産生

**表 5　入院の指標**

高齢、高熱、脱水
コントロール不良の糖尿病
腎実質の高度の感染が疑われる
腎機能の低下

**表 6　退院時に必要な検査**

1) 検尿（膿尿の正常化）
2) 血液（WBC 数および血液像正常化）
3) CRP（低下あるいは正常化）
4) 微生物学的検査
　尿培養（菌消失）

**表 7　尿路感染症の主要原因微生物**

グラム陽性球菌
　*Staphylococcus aureus*（含む MRSA）
　*Staphylococcus epidermidis*
　*Enterococcus faecalis*
グラム陰性桿菌
　*Escherichia coli*
　*Klebsiella pneumoniae*
　*Proteus mirabilis*
　*Citrobacter* spp.
　*Enterobacter* spp.
　*Serratia* spp.
　*Pseudomonas aeruginosa*
抗酸菌
　*Mycobacterium tuberculosls*
真菌
　*Candida* spp.

## 腎盂腎炎における重症度判定のための臨床検査（表 3、4）

腎盂腎炎では、全身状態（バイタルサインが中心）、全身性炎症反応として、末梢血白血球数、血中 CRP 定量値を把握して、感染の程度を推定する。また、全身性基礎疾患、消耗状態、脱水の程度などを勘案して、その諸状況によって入院の要否（表 5）、注射用抗菌薬あるいは経口薬いずれを選択するかを決める。基礎疾患としての糖尿病の有無を血糖値、HbA1c で調べ、腎機能や肝機能の異常がないか、血液生化学検査で確認することも重要である。軽快退院時には炎症所見の改善と菌陰性化を確認しておく（表 6）。敗血症への進展の有無の判断の手法について、「qSOFA」が 2016 年の The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock（Sepsis-3）で採用された[1]。呼吸数≧ 22 回 / 分、意識変容、収縮期血圧≦ 100 mmHg のうち 2 項目以上が敗血症を疑う出発点とするものである。

## 泌尿器科的ドレナージの要否判断のための臨床検査（主として画像診断）（表 4）

臨床症状と検尿所見から腎盂腎炎と診断した場合は、超音波検査、単純 X 線 CT で膿腎症の有無を確認し、ドレナージの要否を決める。上部尿路閉塞（尿管結石嵌頓などが原因となる）による閉塞性腎盂腎炎あるいは膿腎症では上述のように、尿管ステント留置（経尿道的にその留置ができない場合は次善のドレナージ手段として経皮的腎瘻造設術）を考慮する。気腫性腎盂腎炎は CT で評価できる気腫の程度はさまざまであり、軽度であれば、尿管ステント留置の適応となるが、広範な腎実質の破壊を伴うこともあり急速に進行するので、抗菌化学療法で全身状態と臨床検査値が改善しない場合、タイミングを逸することなく尿管ステント留置のみでなく、経皮的病巣ドレナージあるいは腎摘除術を考慮する。気腫性腎盂腎炎の大多数（90％強）で糖尿病を合併している。

## 尿路感染症の原因微生物（表 7）

単純性尿路感染症は、膀胱炎、腎盂腎炎のいずれも、大腸菌の単数菌感染が 50 ～ 80％を占め、それに次いで、*Klebsiella pneumoniae* やプロテウス、ブドウ球菌などが低頻度ながら原因菌として認められる。複雑性で尿路カテーテル非留置例においては、単純性に比し弱毒グラム陰性桿菌および *Enterococcus faecalis* の頻度が上がり、大腸菌の頻度は相対的に下がる。この傾向は、カテーテル留置例でより著しく、緑膿菌などの日和見感染菌が多く見られること、各種細菌が同時分離される複数菌感染の比率が高くなることがその特徴である。大腸菌でのキノロン耐性や ESBL（基質拡張型ベータラクタマーゼ：第 3 世代セファロスポリンまでも分解）産生菌が増加しつつあり、頻度は低いながら CRE（カルバペネム耐性

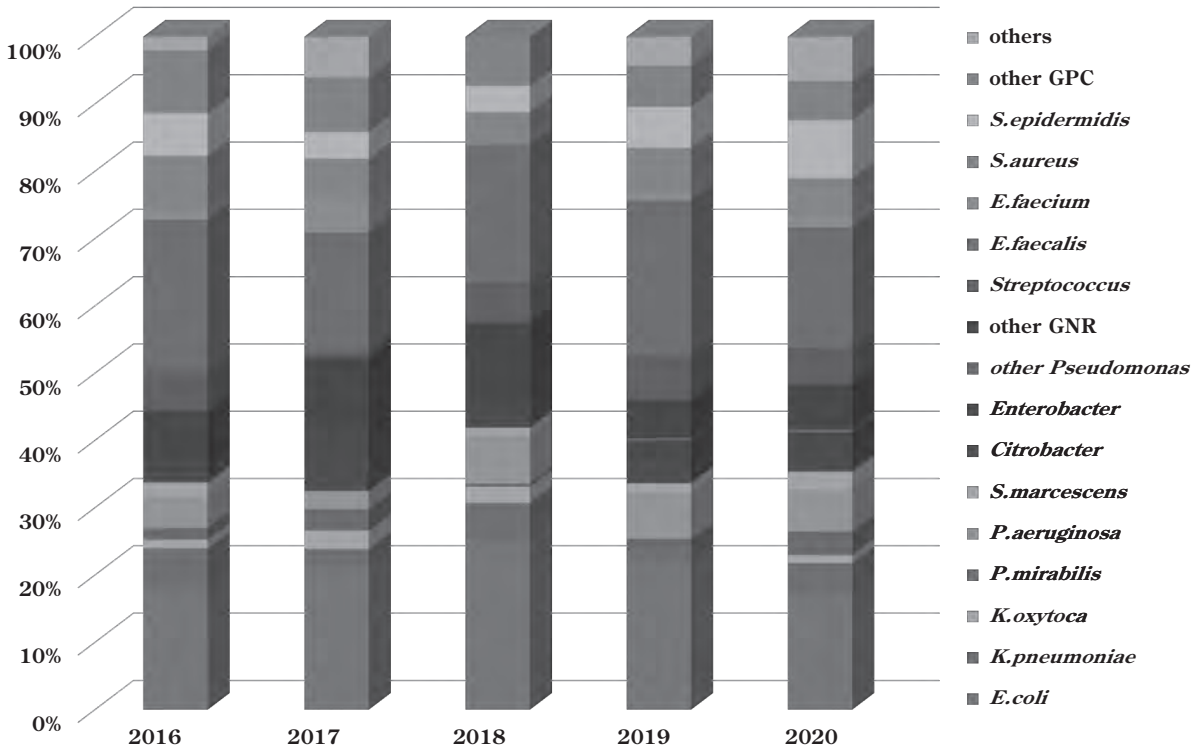



**図 3　尿中分離菌の菌種別頻度（神戸大学医学部附属病院泌尿器科病棟）**

腸内細菌科細菌）が見られることもある[2)3)]。

特定機能病院等の複雑性要因を有する入院患者が多い病棟において分離される尿中細菌（$10^4$ CFU/mL 以上）の頻度を見ると（図 3、4）、2020 年の成績で神戸大学医学部附属病院の泌尿器科病棟では、それまでの 5 年間で *E. faecalis*、大腸菌、エンテロバクター、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、*K. pneumoniae* といった順であり、日和見感染菌が多い。泌尿器科以外の病棟での尿中細菌分離頻度は大腸菌、*E. faecalis*、*K. pneumoniae*、緑膿菌、エンテロバクター、黄色ブドウ球菌といった順であった。大腸菌のうち約 25% が ESBL 細菌であり、約 35% が LVFX 耐性である[4)]。

特異性尿路感染症である尿路結核（結核菌による）の頻度は低いが、一般細菌による非特異性尿路感染症の鑑別疾患として、常に念頭に置くべきである。尿の抗酸菌塗抹・結核菌培養（3 日連続早朝尿、計 3 回）および 1 回の PCR（迅速に結核菌を確定できる）が行われる。

## 尿培養、原因菌の同定（図 2）

正しく採尿された尿検体を用いる。繰り返すが、男性では中間尿でよいが、女性では中間尿でも汚染が除外できないことがあり、ときにカテーテル採尿を要する。抗菌薬を繰り返し使用している場合、一般細菌以外に真菌が培地に生育してくることが少なからず認められるが病原的意義は低い。結核菌検出には、尿検体前処理後に抗酸菌培養をする。質量分析法（MALDI-TOF MS）を用いた微生物同定は、一般の培地を使用した同定法に比し迅速でかつ詳細な菌種確定に結びつく。

## 無症候性細菌尿

高齢者では男女を問わず、また、女性では中年期以降（一部は若年妊婦においても）に、尿路感染症の症状を欠く細菌尿・膿尿を認めることに少なからず遭遇する。原則的に治療は不要であるが、妊婦と泌尿器科的処置（膀胱鏡検査や経尿道的手術など）前においては、症候性尿路感染症（腎盂腎炎など）への進展を防ぐために抗菌薬治療を要する。厳密な定義は、女性では 2 回連続して $10^5$/mL 以上の菌を認める場合、男性は 1 回 $10^5$/mL 以上の菌を認める場合、カテーテル採尿では男女問わず 1 回でも $10^2$/mL 以上の菌を認めた場合を細菌尿とするが、実臨床では厳密な検索は実際的ではない。長期に尿道留置カテーテルが施されている場合、無症候性細菌尿は必発であるが、治療対象とはならない。多くはないがときに、症候性の尿路感染症を続発し抗菌薬治療を要することがある。

## 抗菌薬感受性検査

尿中分離菌は、総菌数で $10^4$ CFU/mL 以上認められれば、複数菌分離の場合でもそれぞれについて感受性試験を行う。寒天培地によるディスク拡散法は、発育阻止円

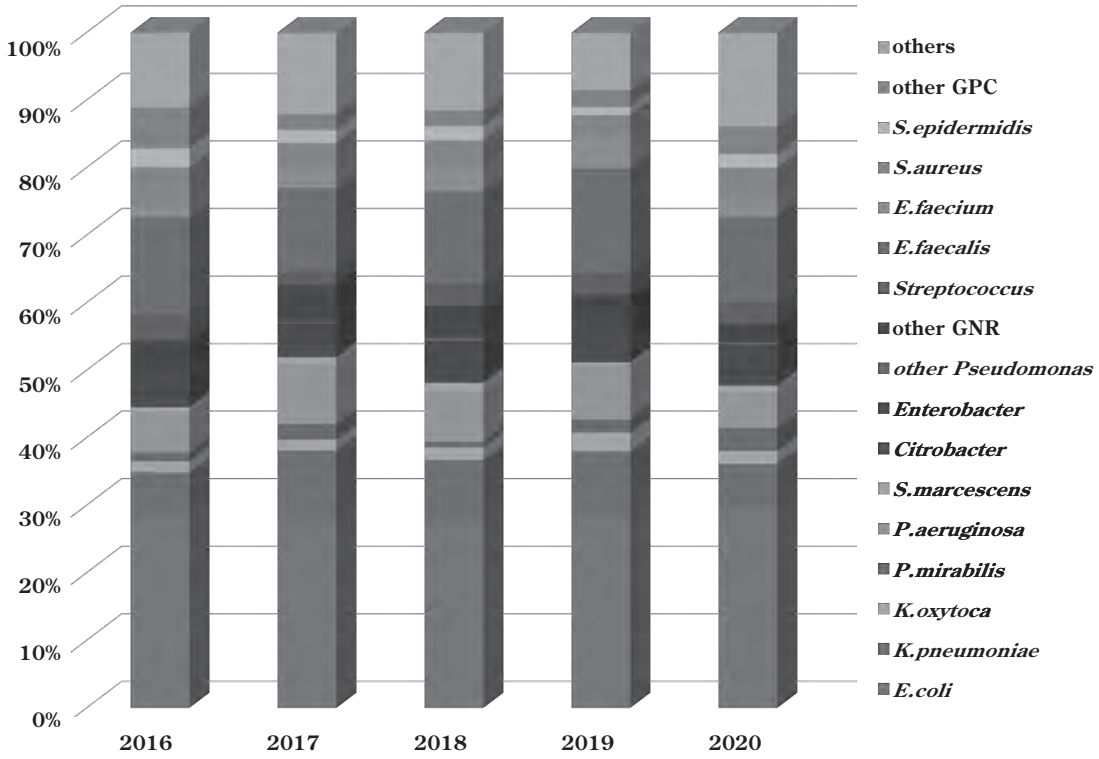



**図 4　尿中分離菌の菌種別頻度（神戸大学医学部附属病院泌尿器科以外の病棟）**

の直径から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）の 3 段階に分けて判定する。液体培地を用いた微量液体希釈法では、米国の CLSI による基準に従った MIC（最小発育阻止濃度）が計測される。

## 血液培養（図 2）

発熱性腎盂腎炎の中等症以上では、血液培養を施す。好気性ボトル、嫌気性ボトルを 1 セットとし計 2 セット 4 本を採取する。

## 治療（抗菌薬投与等）後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

**A. 腎盂腎炎**

臨床症状の推移としては全身状態（バイタルサインを含む）の回復、体温の経過が最も重要である。臨床検査値では末梢血白血球数、CRP の数値を追跡する。中間尿による採尿で、膿尿の経過も観察する。

症状と膿尿の消失、白血球数の正常化、CRP の減衰をもって抗菌化学療法を打ち切る。さらに 1 週間後のこれら所見から治癒判定する。

**B. 膀胱炎**

膀胱炎症状、膿尿の推移が抗菌化学療法効果の判断基準になる。

## 治療による副作用チェックのための検査

治療抗菌薬については、注射薬では 1 週間を超える投薬、経口薬では 2 週間を超える投薬になる場合には肝機能、腎機能等の血液生化学検査、血算等の一般検血が必要である。2004 年秋から注射用抗菌薬の皮内反応試験が必要でなくなった。アナフィラキシーショックに備えて、アレルギー歴の十分な聴取、注射薬では投与開始後の注意深い観察が必須である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

急性腎盂腎炎では単純性と思われても、初診時に腎エコーは必ず行っておく。膀胱炎でも尿路基礎疾患を疑ったら、エコーが必要である。水腎など腎に画像上の異常がある場合、すぐに泌尿器科医に相談・紹介する。単純性膀胱炎、単純性腎盂腎炎と診断しても、通常の抗菌化学療法の反応が不良の場合、更なる画像診断（X 線 CT を含め）を即刻進め、異常があれば速やかに泌尿器科医に紹介する。

## 保険診療上の注意

尿路感染症を診断したときに、最低限必要な検査は検尿（尿沈渣、計算盤法、自動化法）と尿培養（薬剤感受性試験を含む）である。また、腎盂腎炎と診断した場合、

膀胱炎でも基礎疾患を疑う際には、腎および膀胱の腹部超音波検査（エコー）の適応であり、尿路結石の存在を疑う場合には上下腹部単純 X 線 CT あるいは腎膀胱部単純 X 線（KUB）を、腫瘍を疑う場合には CT 尿路造影、膀胱鏡検査、尿細胞診などを施行する。その場合、それら基礎疾患疑い病名も記載することが必要である。また、腎盂腎炎では治療開始前に的確な病態診断のためにも、基本的検査（採血による血液生化学検査、CRP、血算などの一般検血）が必要であり、保険診療の範囲内である。

## 参考文献

1）Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock（sepsis-3）. JAMA 2016; 315（8）: 801-10.
2）尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン －第 2 版－ . 日本化学療法学会雑誌 2016; 64（3）: 479-93.
3）日本感染症学会・日本化学療法学会編. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2019. XI 尿路感染症 . 東京 : ライフサイエンス出版 , 2019.
4）中野雄造 , 重村克巳 , 古川順也 , 石村武志 , 藤澤正人 . 神戸大学医学部附属病院における尿中分離菌・薬剤感受性の年次推移 . 第 109 回日本泌尿器科学会総会 横浜　2021 年 12 月 7 日～ 10 日

# ネフローゼ症候群

**要　旨**

**2020 年に厚生労働省難治性腎疾患に関する調査研究班より、エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン（ガイドライン）が改訂された[1]。その中で、ネフローゼ症候群の診断基準については、大量の蛋白尿（3.5 g/ 日以上、あるいは 3.5 g/gCr 以上）と、これに伴う低アルブミン血症（血清アルブミン 3.0 g/dL 以下、または血清総蛋白 6.0 g/dL 以下）を来す症候群と定義されている（表 1）。本症候群においては、種々の臨床症状および検査値異常が認められ、それら病態を理解することは、疾患の診断・治療を行う上で重要である。また、治療薬に関しても、副腎皮質ステロイド薬など、副作用に注意が必要な薬剤も多い。経過を通して包括的に全身を診る必要がある疾患群である。本稿においてはネフローゼ症候群に伴う臨床症状や検査値異常を中心に概説する。**

**キーワード**　浮腫、蛋白尿、腎生検、脂質異常症、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬

## 疑うべき臨床症状

### A. 浮腫

ネフローゼ症候群の主症状である浮腫は圧痕性であり、眼瞼浮腫や下腿浮腫、また胸水・腹水などを伴う全身性の浮腫を来すこともある。また、腸管浮腫を呈している場合には、腹痛、食欲不振、下痢症状が出現する。以前より、浮腫の形成機序として、低アルブミン血症による循環血液量の低下を主体とし、それを補うため水・Na 再吸収が亢進する結果、体内総水分量が増加するとの説（underfilling 説）と、Na 再吸収の亢進が第一義的に起こり、総水分量が増加し、さらに膠質浸透圧の低下と合わせて、浮腫が出現するとの説（overfilling 説）がある。原因疾患や病態により、機序が異なると考えられている。

### B. 先行感染

時に、ネフローゼ症候群の発症前に上気道炎、皮膚感染症などの感染症状を呈することがある。特に微小変化型ネフローゼの場合には薬物アレルギーなどが発症誘因となることもある。

### C. 高血圧

ネフローゼ症候群では Na 再吸収の亢進があるため、高血圧をきたしやすい。約 10 ～ 60% の症例で発症時に高血圧を合併するとされている。夜間降圧が減少している non-dipper 型日内変動異常を認めることが多い。

### D. 血栓症症状

本症候群では、血液が過凝固状態となり静脈血栓を来しやすいことが知られている。下肢深部静脈血栓症や、時に腎静脈血栓症を来すことがある。ネフローゼ症候群に伴う下腿浮腫があっても、左右差や、圧痛、発赤、熱感などを認めた場合は、深部静脈血栓症を疑う必要がある。

### E. その他

1 次性ネフローゼのみならず、表 2 に示すような疾患において、2 次性のネフローゼ症候群を来すことがある。その場合は、各疾患に応じた臨床症状の出現に注意を要する。

**表 1　成人ネフローゼ症候群の診断基準**

1. 蛋白尿：3.5 g/日以上が持続する。
   （随時尿において尿蛋白・クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準ずる）
2. 低アルブミン血症：血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下。
   血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下も参考になる。
3. 浮腫
4. 脂質異常症（高 LDL コレステロール血症）

注：1）上記の尿蛋白量、低アルブミン血症（低蛋白血症）の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。
2）浮腫は本症候群の必須条件ではないが、重要な所見である。
3）脂質異常症は本症候群の必須条件ではない。
4）卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる。

エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020

## 確定診断に要する検査

表 1 に示す通り、尿蛋白と血清アルブミンは診断に必須である。外来診療では 24 時間の畜尿は困難であることが多く、その場合、尿蛋白 / 尿クレアチニン比を代用することも可能である。浮腫と、脂質異常症は必須条件ではない。ネフローゼ症候群の原疾患は腎生検により病理学的に診断される。一方で、腎生検は出血などのリスクを伴い、施行できない症例も多い。近年、一次性膜性腎症に、抗ホスホリパーゼ A2 受容体抗体（抗 PLA2R 抗体）が特異的に陽性になることが明らかにされた。これを受けて、ガイドラインには、‘成人ネフローゼ症候群患者において一次性膜性腎症の診断のための血清抗

PLA2R 抗体の測定は、腎生検の実施が難しい場合には測定してもよい（条件付き推奨 / エビデンスの確実性：非常に低）' とされている。これまでの報告をシステマティックレビューした結果、病理学的診断に基づいて、血清抗 PLA2R 抗体の感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比は、それぞれ、0.77（95% CI 0.61— 0.88）、0.95（0.87—0.98）、15.4、0.24 であった。ただし、保険適応外の検査であるため、全例での実施は推奨されていない。血清抗 PLA2R 抗体を用いた診断検査フローを図 1 に示す。

**表 2　一次性・二次性ネフローゼ症候群を呈する疾患**

1. 一次性ネフローゼ症候群
   a. 微小変化型ネフローゼ症候群
   b. 巣状分節性糸球体硬化症
   c. 膜性腎症
   d. 増殖性糸球体腎炎：
      メサンギウム増殖性糸球体腎炎（IgA 腎症を含む）、管内増殖性糸球体腎炎
      膜性増殖性糸球体腎炎、半月体形成性（壊死性）糸球体腎炎
2. 二次性ネフローゼ症候群
   a. 自己免疫疾患：ループス腎炎、紫斑病性腎炎、血管炎
   b. 代謝性疾患：糖尿病性腎症、リポ蛋白腎症
   c. パラプロテイン血症：アミロイドーシス、クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症
   d. 感染症：溶連菌、ブドウ球菌感染、B 型・C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、パルボウイルス B19、梅毒、寄生虫（マラリア、シストゾミア）
   e. アレルギー・過敏性疾患：花粉、蜂毒、ブユ刺虫症、ヘビ毒、予防接種
   f. 腫瘍：固形癌、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病
   g. 薬剤：ブシラミン、D-ペニシラミン、金製剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬
   h. そのほか：妊娠高血圧腎症、放射線腎症、移植腎（拒絶反応、再発性腎炎）、collagenofibrotic glomerulonephropathy
   i. 遺伝性疾患：
      Alport 症候群、Fabry 病、nail-patella 症候群、先天性ネフローゼ症候群（Nephrin 異常）、ステロイド抵抗性家族性ネフローゼ症候群（Podocin、CD2AP、α-ACTN4 異常）

エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020

## 治療前後の経過観察に必要な標準的検査

前述のごとく、多彩な症状、検査値異常を呈するため、病状に応じた検査の追加が必要となる（図 2）。ガイドラインが示す、検査と検査所見を表 3 に示す。ネフローゼ症候群の治療効果は、尿蛋白の反応性を用いて判定する。治療効果の判定基準を表 4 に示す。尿蛋白の持続が、腎機能低下のリスクになっていることが明らかとなっているため、ネフローゼ症候群の治療標的として、尿蛋白を減少させることが非常に重要な意義を持つ。以下に、本症候群に伴う検査値異常について概説する。

### A. 尿検査

#### 1. 尿蛋白

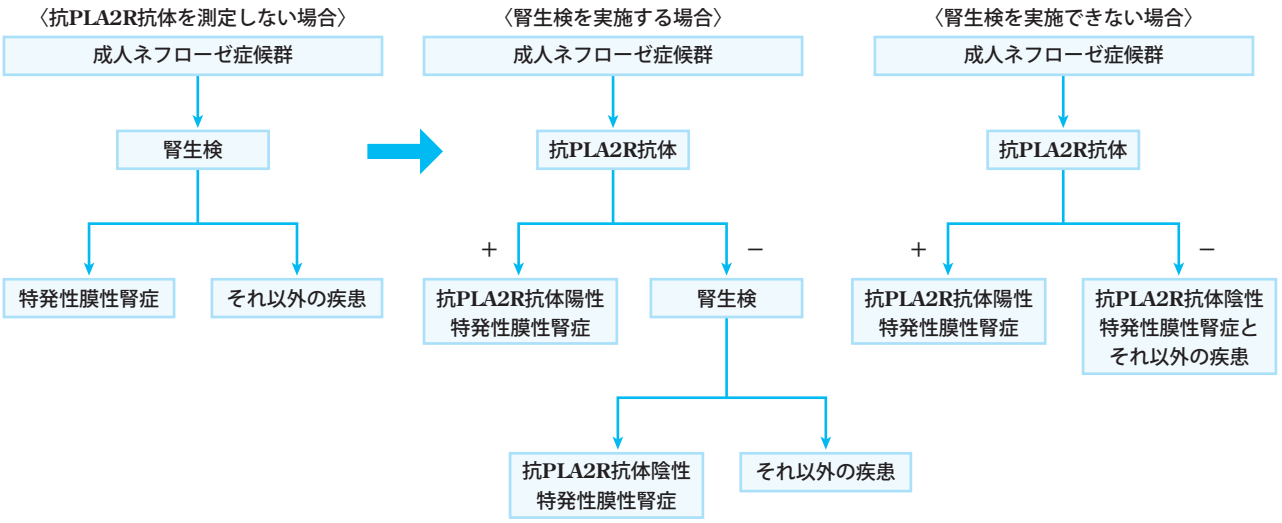
ガイドラインの診断基準にもあるように、大量の蛋白尿（3.5 g/ 日以上）を認める。一日蓄尿が困難な時には、随時尿の尿蛋白 / 尿クレアチニン比で 3.5 g/gCr 以上の場合も、これに準じる。尿蛋白の分子量による selectivity index（SI）を指標とすることにより、ステロイドによる治療反応性を推定できることがある。以下の式で産出される

SI ＝ IgG（分子量）のクリアランス / トランスフェリン（Tf）（分子量）のクリアランス

＝（尿中 IgG/ 血清 IgG）/（尿中 Tf/ 血清 Tf）

高選択性蛋白尿（SI ≦ 0.10）および中等度選択性蛋白尿（0.10 ＜ SI ＜ 0.20）を示す症例で寛解率が高いことが知られている。

尿試験紙法は半定量評価であり、その濃度は尿量の影




エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020

**図 1　抗 PLA2R 抗体をトリアージテストとして使用した場合に想定される診断検査フロー**

響を受けることから、ネフローゼ症候群の定義や診断基準には反映されていない。しかしながら、尿蛋白、尿潜血などを簡便にモニタリングできることから、患者自身による検尿が可能である。試験紙は主にアルブミンに反応するので、免疫グロブリンや、Bens Jones 蛋白など、アルブミン以外の尿中排泄が増加する疾患では、試験紙法と定量法で乖離を認めることがある。また、pH 8 以上のアルカリ尿では、偽陽性となることがある。

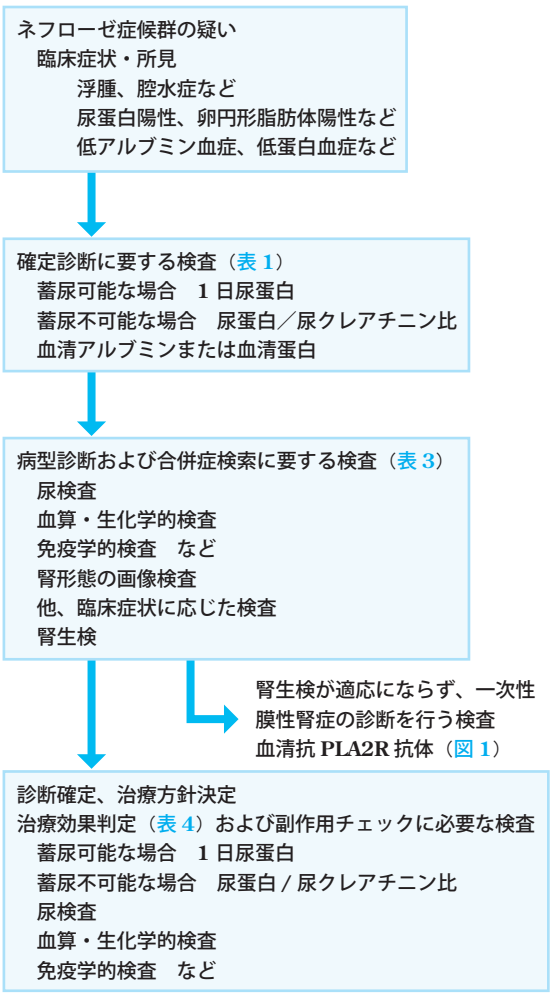



**図 2　ネフローゼ症候群の診断・治療に関わる検査**

**2. 血尿**

巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）の 60 ～ 80%、膜性腎症（MN）の 30 ～ 40% の症例に血尿が認められる。膜性増殖性腎炎でも血尿の頻度は多いと考えられている。試験紙法はヘモグロビンやミオグロビンでも反応するため、尿沈渣による赤血球の確認が必要となる。また、アスコルビン酸（ビタミン C）の存在下では偽陰性となるので、注意が必要である。

**3. 尿沈渣**

ネフローゼ症候群では顆粒円柱、脂肪円柱、ろう様円柱など様々な円柱が認められる。赤血球の形状が、大小不同、棘状構造を示す変形赤血球の場合には糸球体性を、均一な形状を示す赤血球の場合には非糸球体性を示唆する。赤血球円柱は糸球体由来が示唆される。尿細管障害が強い場合は、上皮細胞円柱が認められる。また、卵円形脂肪体は、蛋白尿が高度のネフローゼ症候群において認められることがあり、診断基準には参考所見として反映されている。卵円形脂肪体の由来に関しては、尿細管上皮細胞あるいはマクロファージが変性したものとする報告がある。過剰な蛋白再吸収に伴い、障害を受けた細胞由来成分であることが示唆されている。

**B. 血液検査**

**1. 血清アルブミン・血清総タンパク**

タンパク漏出の主体はアルブミンであり、血清アルブミン濃度は低下する。一方、分子量の大きい α2 分画は尿中に漏出しにくいことや、低アルブミン血症の反応性に産生が亢進するため高値を示す。また、免疫グロブリン、特に IgG 漏出による血清値低下は易感染性を呈し、血清 IgG 値 600 mg/dL 以下で感染のリスクが上がる[2]。そのため、ガイドラインでは感染症のリスクが高い症例では、γ グロブリン製剤の使用を検討してもよいとされている。

**表 3　一次性ネフローゼ症候群の検査所見**

| 検査 | 測定項目 | 主な所見 |
|---|---|---|
| 尿検査 | 尿量、尿蛋白定量（24 時間尿 or 随時尿）、蛋白分画、尿潜血、尿沈渣<br>尿蛋白選択性（IgG とトランスフェリンのクリアランス比） | 大量蛋白尿、脂肪円柱、卵円形脂肪体 |
| 血液検査 | 生化学検査 | 低下：総蛋白、アルブミン（ときに）Na、ビタミン D<br>上昇：（ときに）尿素窒素、クレアチニン |
| | 脂質検査 | 上昇：総コレステロール、LDL-C 等 |
| | 凝固検査 | 上昇：フィブリノゲン、FDP、D-dimer<br>低下：アンチトロンビン、プラスミノゲン |
| | 免疫検査 | 低下：（ときに）免疫グロブリン・補体成分 |
| 胸部 X 線 | | （ときに）肋骨横隔膜鈍化 |
| 超音波検査 | 腎、腎血管系、下肢血管系等 | 腎静脈血栓症、深部静脈血栓症 等 |
| 腎生検 | 光学顕微鏡像、蛍光抗体法、電子顕微鏡像 | 疾患により様々 |

エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020

**表 4　ネフローゼ症候群の治療効果判定基準**

治療効果の判定は治療開始後 1ヵ月、6ヵ月の尿蛋白量定量で行う。
- 完全寛解：尿蛋白＜ 0.3 g/日
- 不完全寛解 I 型：0.3 g/日≦尿蛋白＜ 1.0 g/日
- 不完全寛解 II 型：1.0 g/ 日≦尿蛋白＜ 3.5 g/ 日
- 無効：尿蛋白≧ 3.5 g/ 日

注：1）ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間畜尿により判断すべきであるが、畜尿ができない場合には、随時尿の尿蛋白・クレアチニン比（g/gCr）を使用してもよい。
2）6ヵ月の時点で完全寛解、不完全寛解 I 型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。
3）再発は完全寛解から、尿蛋白 1g/ 日（1 g/gCr）以上、または（2 ＋）以上の尿蛋白が 2〜3 回持続する場合とする。
4）欧米においては、部分寛解（partial remission）として尿蛋白の 50% 以上の減少と定義することもあるが、日本の判断基準には含めない。

エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020

**2. 腎機能障害**

低アルブミン血症を背景とした血管内容量低下の結果、腎血流量が低下し、腎機能障害を認めることがある。また、後述の血液凝固異常のため、腎静脈に血栓を形成し、腎機能障害の原因となることもある。男性、高齢、低アルブミン血症を伴う高血圧、大量の蛋白尿などが急性腎障害の危険因子とされる。

**3. 血液凝固異常**

原因として、抗凝固因子（Antithronbin III, protein C, protein S）の尿中への喪失、凝固因子（第 5、8 因子、von Willebrand factor, フィブリノゲンなど）の肝での合成亢進、低アルブミン血症による血小板凝集能の上昇などが想定されている。このためガイドラインでは、ネフローゼ症候群の血栓予防に弾性ストッキングの着用とともに抗凝固薬の使用も検討されうる、としている。

**4. 脂質代謝異常**

低アルブミン血症により、肝臓でのリポ蛋白合成が亢進し、総コレステロール・LDL コレステロール・中性脂肪・リポ蛋白（a）などが上昇する。スタチンの使用により、これら脂質代謝異常は改善し、またスタチンの投与が抗蛋白尿効果や腎機能低下を抑制すると報告されている。さらに、FSGS を代表とする難治性ネフローゼ症候群で、LDL アフェレーシスが尿蛋白を改善することが明らかとなり、本邦では保険収載されている。一方で、ネフローゼ症候群患者は心血管イベントのリスクが上昇することが報告されているが、スタチン投与による脂質代謝異常の改善が、心血管疾患予防効果や生命予後改善効果を検討した報告はなく、生命予後改善効果は不明である。

## 治療による副作用チェックのための検査

本症候群においては、その組織型に応じて処方される薬剤および処方量が異なる。一般的に、副腎皮質ステロイド薬や、免疫抑制薬が使用されることが多い。ステロイド薬の使用に当たっては、易感染性、糖尿病、高血圧、精神症状、消化性潰瘍、緑内障、白内障、骨粗鬆症などに注意が必要である。また免疫抑制剤では、副作用のチェック以外にも、至適投与量を決定する目的で血中濃度をモニタリングする必要がある薬剤もある。

## 保険診療上の注意点

頻回再発型やステロイド依存性、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群においてリツキシマブが保険適応となっている。ガイドラインにおいても、頻回再発型やステロイド抵抗性ネフローゼの症例に有効な可能性があり、考慮してもよい、と記載されている。一方で、ミコフェノール酸モフェチルは、頻回再発型やステロイド抵抗性ネフローゼの症例に有効な可能性があるが、保険適応とはなっていない。また、補助療法として、低ガンマグロブリン血症があるネフローゼ症候群に対して、免疫グロブリンの投与が条件付きで推奨されているが、予防投与は保険適応外使用となる。また、前述のごとく、血清抗 PLA2R 抗体は受託測定として外注可能であるが、体外診断薬としての保健適応はない。

## ネフローゼ症候群における最近の知見

抗 PLA2R 抗体は、一次性膜性腎症の診断マーカーに加えて、予後予知因子としての可能性も報告されている。血清 PLA2R 抗体と、染色による糸球体 PLA2R 抗原の両者陽性の症例は、寛解率が低下し、再燃率が上昇することが判明した[3]。また、治療により、血清 PLA2R 抗体は、蛋白尿の低下に先立ち低下することが明らかとなり、治療反応性を予知する因子としての可能性も示されている[4]。さらに、抗 PLA2R 抗体以外の一次性膜性腎症の責任抗体も報告され、新たなバイオマーカーとしての開発が進んでいる。糸球体上皮細胞には thrombospondin type-1 domain-containing（THSD）7A が発現しているが、この分子に対する自己抗体、抗 THSD7A 抗体が一次性膜性腎症の原因となることが明らかとなった。日本人の一次性膜性腎症症例の血中抗 THSD7A 抗体を測定したところ、感度 9.1%、特異度 100% であったことが報告された[5]。新規バイオマーカーとしての臨床応用が待たれる。

以上、ネフローゼ症候群における臨床症状や検査値異常を中心に概説した。寛解に至らず、難治例も多い疾患

であるため、今後の更なる病態解明と新たな治療の創出が望まれる。

## 参考文献


1）エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 成田一衛ら , 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎疾患に関する調査研究班 . 東京 : 東京医学社 ; 2020.

2）Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, Wada T, Naito T, Ikeda K, Goshima S, Kida H. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1994 Sep; 24（3）: 427-36.

3）Qin HZ, Zhang MC, Le WB, Ren Q, Chen DC, Zeng CH, Liu L, Zuo K, Xu F, Liu ZH. Combined Assessment of Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2016; 27（10）: 3195-203.

4）Ramachandran R, Yadav AK, Kumar V, Inamdar N, Nada R, Gupta KL, Jha V. Temporal Association Between PLA2R Antibodies and Clinical Outcomes in Primary Membranous Nephropathy. Kidney Int Rep 2017 Sep 14; 3（1）: 142-7.

5）Iwakura T, Ohashi N, Kato A, Baba S, Yasuda H. Prevalence of Enhanced Granular Expression of Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in the Glomeruli of Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. PLoS One 2015; 10（9）: e0138841.

# 慢性腎臓病（CKD）

**要　旨**　**慢性腎臓病（CKD）の定義は腎機能低下（GFR ＜ 60 mL/min/1.73 m$^2$）または腎障害（特に尿蛋白、尿アルブミン）が 3 ヵ月以上持続する場合である。多発性嚢胞腎など画像検査により腎障害が診断される場合も CKD に含まれる。CKD は原因疾患（慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症、SLE など）の鑑別が重要であり、疾患に応じた検査が必要となる。腎生検は確定診断に結び付く重要な検査であるが、侵襲的な検査であり必要な症例のみに行われる。CKD のフォローでは蛋白尿の定量と腎機能低下速度の評価を行う。どちらの指標も治療法の選択、治療効果の判定に用いられるが、腎機能が正常・軽度低下の CKD では尿蛋白定量は特に重要である。腎機能評価は、血清クレアチニンによる推算 GFR を基本とするが、血清シスタチン C による推算 GFR も利用可能である。慢性腎不全では原因疾患によらず GFR 低下に応じて腎性貧血、骨・ミネラル代謝異常、代謝性アシドーシスなどが認められ、必要な検査、治療が加わる。**

**キーワード**　**慢性腎臓病（CKD）、推算 GFR（eGFR）、尿蛋白、ネフローゼ症候群、慢性腎不全**

## 疑うべき臨床症状

腎のみに病変が限局する 1 次性の病変（慢性糸球体腎炎など）では蛋白尿が軽度で腎機能が保たれている場合は無症状のことが多い。このため検診による尿検査が重要である。全身疾患に伴って起こる 2 次性の腎病変（糖尿病や SLE など）では基礎疾患に付随する臨床症状が参考になる。ネフローゼ症候群では 3.5 g/ 日または 3.5 g/gCr 以上の蛋白尿と低アルブミン血症があり、下腿浮腫や起床時の眼瞼浮腫が一般的な臨床所見である。高度のネフローゼでは全身の浮腫、胸水による呼吸困難、腎前性の急性腎不全を来たすこともある。腎機能が低下し、慢性腎不全に至ると尿濃縮力障害による夜間尿、腎性貧血による労作時の動悸息切れ、末期腎不全では食欲不振などの消化器症状や、乏尿、呼吸困難、高カリウム血症による致死的な不整脈などが起こりうる。通常、適切に管理されている症例ではこのような症状の出る前に薬物治療や透析導入が行われる。

## 確定診断に要する検査（図 1）

慢性腎臓病（CKD）の定義は腎機能低下（GFR ＜ 60 mL/min/1.73 m$^2$）または腎障害（特に尿蛋白、尿アルブミン）が 3 ヵ月以上持続する場合である。検診で尿蛋白

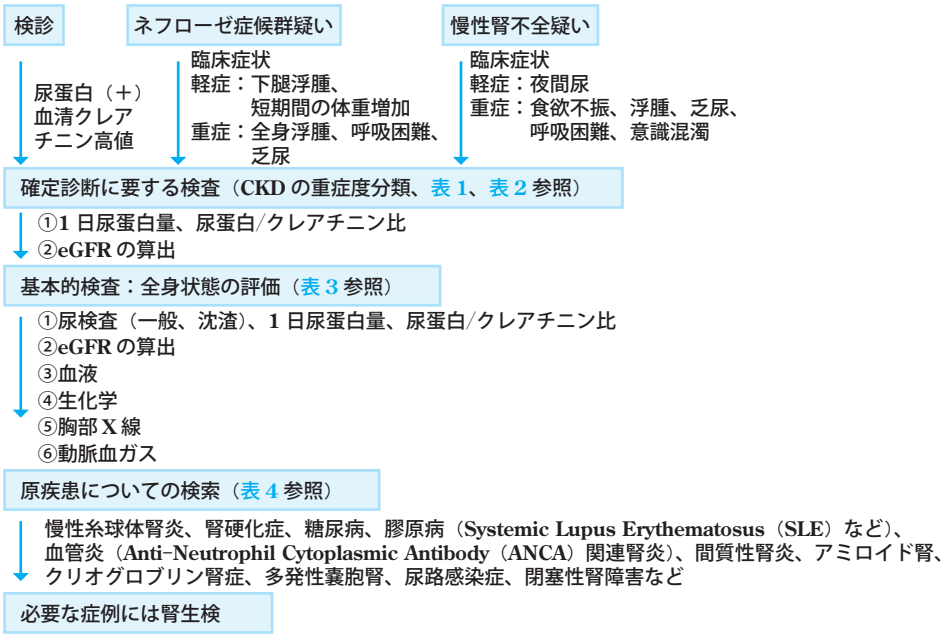



**図 1　慢性腎臓病（CKD）が疑われた場合の検査のフローチャート**

**表 1　CKD の重症度分類**

| 原疾患 | | 尿蛋白区分 | | A1 | A2 | A3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 糖尿病 | | 尿アルブミン定量（mg / 日）<br>尿アルブミン /Cr 比（mg / gCr） | | 正常 | 微量アルブミン尿 | 顕性アルブミン尿 |
| | | | | 30 未満 | 30～299 | 300 以上 |
| 高血圧<br>腎炎<br>多発性嚢胞腎<br>移植腎<br>不明<br>その他 | | 尿蛋白定量（g / 日）<br>尿蛋白 / Cr 比（g / gCr） | | 正常 | 軽度蛋白尿 | 高度蛋白尿 |
| | | | | 0.15 未満 | 0.15～0.49 | 0.50 以上 |
| GFR（mL / 分 /1.73 $m^2$） | G1 | 正常または高値 | ≧ 90 | | | |
| | G2 | 正常または軽度低下 | 60 ～ 89 | | | |
| | G3a | 軽度～中等度低下 | 45 ～ 59 | | | |
| | G3b | 中等度～高度低下 | 30 ～ 44 | | | |
| | G4 | 高度低下 | 15 ～ 29 | | | |
| | G5 | 末期腎不全（ESKD） | ＜ 15 | | | |

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを のステージを基準に 、 、 の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。
（KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変）

**表 2　推算 GFR（eGFR）の算出**

| 血清クレアチニンによる GFR 推算式 |
|---|
| 男性：$eGFRcreat\,(mL/min/1.73\,m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ |
| 女性：$eGFRcreat\,(mL/min/1.73\,m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739$ |
| Cr：血清クレアチニン濃度（mg/dL）、Age：年齢（歳） |
| 注：酵素法で測定された Cr 値を用いる。18 歳以上に適用する。 |
| **血清シスタチン C による GFR 推算式** |
| 男性：$eGFRcys\,(mL/min/1.73\,m^2) = (104 \times Cys\text{-}C^{-1.019} \times 0.996^{Age}) - 8$ |
| 女性：$eGFRcys\,(mL/min/1.73\,m^2) = (104 \times Cys\text{-}C^{-1.019} \times 0.996^{Age} \times 0.929) - 8$ |
| Cys-C：血清シスタチン C 濃度（mg/L）、Age：年齢（歳） |

注：標準化された測定法による Cystatin C 値を用いる。
18 歳以上に適用する。eGFRcys がマイナス値に算出される場合は eGFR ＜ 5 mL/min/1.73 $m^2$ の末期腎不全と評価する。

陽性例は再検し、起立性蛋白尿を除外後、持続性の蛋白尿であることを確認する。CKD の重症度は ① 原因疾患、② 尿蛋白（尿アルブミン）の程度、③ GFR 低下の重症度により分類される（表 1）[1]。国際的な Kidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）の CKD 分類では尿アルブミンによる重症度分類が採用されているが、日本では尿アルブミン定量は糖尿病においてのみ保険適用である。他疾患では尿蛋白定量で評価する。蛋白尿陽性が持続する場合、1 日尿蛋白量または尿蛋白／クレアチニン比を測定し、A1 ～ A3 に分類する。尿蛋白 0.15 g ／日（尿アルブミン 30 mg ／日）未満または尿蛋白／クレアチニン比が 0.15 g/gCr（尿アルブミン／クレアチニン比が 30 mg/gCr）未満が正常範囲である。腎機能は血清クレアチニンによる eGFR により評価する（表 2）。eGFR は 60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上が正常範囲である。近年、標準化された血清シスタチン C 測定が可能となり、血清シスタチン C による推算 GFR（eGFRcys）も利用可能となった [3]。両推算式により eGFR 値が得られる場合は一般的には両者の平均を用いると推算の正確度は向上する。長期臥床例など筋肉量が極端に減少している症例では血清クレアチニンによる eGFR は高めに推算されるので血清シスタチン C による推算 GFR がより正確と思われる。24 時間蓄尿が可能であれば、Ccr の実測を行う。1 日尿蛋白量、塩分・蛋白摂取量の評価と同時に実施できる。Ccr は GFR より高くなるため、GFR＝0.715 × Ccr で GFR 値に補正する [2]。全身状態の評価には、末梢血液検査、胸部 X 線写真、血液ガス分析などの検査を行う（表 3）。

腎機能が低下している場合、腎エコーをまず行い、閉塞性腎症（水腎症）の有無を確認する。閉塞性腎症は早期であれば泌尿器科的治療により腎機能の回復が期待できる。腎エコーで両腎が委縮していれば典型的な慢性腎不全の所見である。多発性嚢胞腎は嚢胞のため腎サイズは著明に腫大する。腎機能低下例で腎形態に異常が無く、

表 3　全身状態の評価のための検査

| 検査項目 | 検査の主な目的 |
|---|---|
| 尿検査（一般、沈渣）、1 日尿蛋白量、尿蛋白／クレアチニン比 | 蛋白尿の程度、血尿の有無 |
| eGFR 算出 | 腎機能評価 |
| 血液（CBC） | 貧血の程度 |
| 生化学（TP、UN、Cr、UA、Na、K、Cl、Ca、IP、Mg など） | 腎機能、電解質異常 |
| 胸部 X 線 | 肺うっ血、胸水、心拡大の有無 |
| 動脈血ガス | 代謝性アシドーシスの程度、低酸素血症の有無 |

表 4　慢性腎臓病（CKD）の原因を知るための検査

| 検査項目 | 考えられる原疾患 |
|---|---|
| 尿検査（一般、沈渣）、1 日尿蛋白量、尿蛋白／クレアチニン比 | 慢性糸球体腎炎 |
| 尿 β2 ミクログロブリン、尿 NAG | 間質性腎炎 |
| 尿 α1 ミクログロブリン | |
| 抗核抗体、抗 DNA 抗体、IgG、IgA、IgM、C3、C4、CH50 | 膠原病とくに SLE |
| 免疫電気泳動 | 多発性骨髄腫 |
| 尿糖、血糖、HbAlc、眼底所見 | 糖尿病 |
| MPO-ANCA、PR3-ANCA | ANCA 関連腎炎 |
| クリオグロブリン | クリオグロブリン腎症 |
| 腎エコー | 多発性嚢胞腎、閉塞性腎症など |
| 中間尿培養、排尿時膀胱造影 | 尿路感染症、逆流性腎症 |

表 5　慢性腎臓病フォローアップに必要な検査

| 検査項目 | 入　院 | 外　来 |
|---|---|---|
| 腎機能正常〜軽度低下 | | |
| 尿検査、1 日尿蛋白量、尿蛋白／クレアチニン比 | 週 1 回 | 1〜3ヵ月に 1 回（ネフローゼ再発時はさらに頻回に） |
| UN、Cr、UA、Na、K、Cl、TP、Alb | 週 1〜2 回 | 1〜3ヵ月に 1 回 |
| 保存期慢性腎不全 | | |
| UN、Cr、UA、Na、K、Cl、Ca、IP | 週 1 回 | 1〜2ヵ月に 1 回（腎機能低下が進めばさらに頻回に） |
| 血液（CBC） | 週 1〜2 回 | 1〜2ヵ月に 1 回 |
| 胸部 X 線 | 月 1 回 | 体重増加あるいは浮腫増強のとき |
| 動脈血（静脈血）ガス | 適宜 | 適宜 |

尿蛋白も軽微である場合、脱水、心不全などの腎前性の要因、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）使用による腎血流減少、間質性腎炎なども考慮する。蛋白尿や腎機能低下の原因疾患は多岐にわたる。病歴、臨床所見、蛋白尿、腎機能を基本に、疑われる原因疾患に対する特徴的な血液検査項目を実施する（表 4）。腎生検による確定診断が必要とされる場合は腎生検を実施する。

## 入院治療か外来治療かの判断

ネフローゼ症候群では浮腫などの体液量の管理と腎生検による確定診断、ステロイド治療を必要とすることが多く、入院治療を行う。軽度の蛋白尿症例でも、原疾患の治療のためステロイドの大量療法を行う場合もあり、この場合は投薬量の多い 1 ヵ月間を入院とし、外来で引き続きステロイドを減量する。保存期慢性腎不全では高 K 血症、体液過剰（浮腫、肺水腫）、高度の貧血、管理不十分な高血圧、教育入院などが入院の理由となりうる。安定した慢性腎不全症例では末期腎不全に至り、透析導入準備が必要となった段階で入院となる。

## 経過観察に必要な検査（表 5）

腎機能が保たれている CKD では、検尿、尿蛋白定量を基本にフォローする。ネフローゼ症候群などで治療により尿蛋白が（−）となり寛解に至った場合であっても、再発する可能性があり、検尿、尿蛋白定量を継続することが必要である。表 5 の検査は最低限の検査であり、ステロイド薬使用時は全身状態の把握や副作用チェックを兼ねて、血液（CBC）、肝機能、糖尿病検査、感染症検査などが追加される場合も多い。体重増加や浮腫の増悪があれば、胸部 X 線写真を適宜実施する。検査の頻度は疾患の病態や重症度に依存する。

保存期慢性腎不全の状態では表 5 の項目を中心に検

査を行う。腎性貧血が進行し、Hb 濃度が 10 g/dL 以下となれば赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与を考慮する。血清鉄、フェリチンを測定し TSAT（鉄飽和率）20％以下または血清フェリチン値 100 ng/mL 以下では鉄補充を行う。電解質異常では高 K 血症が致死的な不整脈の原因となるので注意が必要である。Ca、P 異常は CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常によるもので CKD–Mineral and Bone Disorder（MBD）と総称され血管石灰化など全身の広範な異常に通じ、生命予後にも影響する。P 高値では食事療法によるリン制限とともにリン吸着剤を使用する。体重増加や浮腫の増悪、呼吸困難などの自覚症状がある場合、胸部 X 線写真や血液ガス分析で肺水腫、低酸素血症のスクリー ニングを行う。検査の頻度は腎機能低下の程度、低下速度に応じて変わるが、末期腎不全では最低 1 ヵ月に一度の血液、生化学的検査が必要である。

## 治療による副作用チェックのための検査

ネフローゼ症候群や膠原病では治療のためステロイドを使用することが多い。ステロイドの副作用に関連して糖尿病、白内障、緑内障、骨塩定量、感染症の検査を行う。

## 専門医にコンサルテーションするポイント [4) 5)]

3 ヵ月で GFR が 30 ％以上低下するなど腎機能が急速に低下する場合はすみやかに専門医にコンサルテーションを行う。蛋白尿と血尿を両方認める場合など慢性糸球体腎炎が疑われる場合は腎生検の適用を含め、専門医に紹介する。eGFR ＜ 45 mL/min/1.73 m² や A3（高度蛋白尿）がある場合は専門医に紹介する。eGFR 45 ～ 60 mL/min/1.73 m² でも 40 歳未満や A2（軽度蛋白尿）があれば専門医に紹介する。

## 保険診療上の注意

尿アルブミン検査は糖尿病または早期糖尿病性腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うものに対し 3 ヵ月に 1 回の検査が可能である。高血圧、腎炎などでは保険請求できない。血清シスタチン C は腎機能低下が疑われた場合に、3 ヵ月に一度の保険請求が可能である。

### 参考文献


1) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 日本腎臓学会 編 . 東京医学社、2018
2) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-92.
3) Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. Am J Kidney Dis 2013; 61: 197-203.
4) 生活習慣病からの新規透析導入患者の減少に向けた提言～ CKD（慢性腎臓病）の発症予防・早期発見・重症化予防～ . 日本腎臓学会誌 2016; 58: 38-42.
5) 腎健診受診者に対する保健指導，医療機関紹介基準に関する提言 . 日本腎臓学会誌 2017; 59: 38-42.

JSLM 2021

# 急性腎障害（acute kidney injury; AKI）

**要　旨**

**急性腎障害は、48 時間以内に SCr 値が≧ 0.3 mg/dL 上昇した場合；または SCr 値がそれ以前 7 日以内に判っていたか予想される基礎値より≧ 1.5 倍の増加があった場合；または尿量が 6 時間にわたって＜ 0.5 mL/kg/ 時間に減少した場合とする、KDIGO（kidney disease: improving global outcomes）ガイドラインが広く用いられている（表 1）。本邦の 5 学会から発表された急性腎障害診療ガイドライン 2016 においても、生命予後予測の観点から KDIGO の基準を用いる事が推奨されている。なお、近年汎用されている血清クレアチニンやシスタチン C から計算される推算 GFR は、急性腎障害の病態には利用できない事は注意が必要である。急性腎障害例は、長期の腎および生命予後が不良であることから、早期に正確に診断する事が重要である。そのためには、適切なバイオマーカーを用いた診断および病態把握が重要である。**

**キーワード**　**AKI；acute kidney injury、クレアチニン、シスタチン C、
L-FABP；liver-type fatty acid binding protein、NGAL；neutrophil gelatinase-associated lipocalin**

## 疑うべき臨床症状

急性腎障害の病態を疑う場合、その原疾患を考慮して診断を行う必要がある。障害の原因部位に従って、腎前性、腎性、腎後性に分類する方法は、必ずしも全例が明確に分類できるわけでは無いが、臨床上重要である。出血、ショック、あるいは心機能低下などによる血圧低下は、腎前性の急性腎障害における重要な臨床症状である。その他、皮膚の乾燥、ツルゴール低下、口腔内乾燥、capillary refilling time、頚静脈の怒張の程度、尿量減少なども腎前性急性腎障害の臨床所見として重要である。また、急性腎障害の医原性の原因として頻度の高い、NSAID、造影剤、抗がん剤、降圧薬などの使用の有無は、病歴聴取上重要である。一方、急性腎障害の結果として、下腿浮腫や胸水、腹水を認める事もある。さらに、腎障害に伴う代謝性アシドーシスの代償のために、過換気になっている場合もあり、呼吸様式や呼吸回数にも注意が必要である。

## 確定診断に要する検査

確定診断には、定義に示されるとおり、血清クレアチニンの測定と尿量の評価のいづれかが必須である。ただし、血清クレアチニンの上昇は、障害から遅れて徐々に上昇する傾向がある。また、シスタチン C も血清クレアチニンと同様に障害から遅れて上昇する。増悪する腎機能のリアルタイムの評価は、現状の臨床検査所見からは困難であり、血清クレアチニンなどを参考にしながらも、それぞれの臨床所見や経過も合わせて判断する必要がある。また、また、近年腎機能の指標として頻用される eGFR は、腎機能が急激に変化する急性腎障害においては使用できない。したがって、血清クレアチニンは診断においては重要な項目ではあるものの、診断時の腎機能を正確に表している指標では無い。

一方、急性腎障害の早期診断には、「疾患によって特徴的な検査」の項で示すバイオマーカーが、感度および特異度が高く、臨床的にも有用である。

原因検索としては、病歴の詳細な聴取が重要である。造影剤、NSAID、抗がん剤、降圧薬、脱水の原因となるような種々の疾患の先行、あるいは、その他の原因による血圧低下の有無などは病歴聴取上重要な点である。これら詳細な病歴聴取のみで原因が推測できる事が少なくない。

尿量は、急性腎障害を診断するための指標の一つである。加えて、尿の生化学検査は、障害部位を推定する上で有用である。特に、腎性と腎前性の鑑別には尿浸透圧、尿中 Na 濃度、および fractional excretion of Na（FENa）や FEUN が有用である。FENa は両者の鑑別に頻用され、1.0% 未満であれば、腎前性と判断される。ただし、利尿剤使用時は尿中ナトリウムの排泄が増加し評価できな

**表 1　KDIGO ガイドライン（2012）による AKI の定義**

| |
|---|
| 48 時間以内に SCr 値が≧ 0.3 mg/dL 上昇した場合；<br>　または<br>SCr 値がそれ以前 7 日以内に判っていたか予想される基礎値より≧ 1.5 倍の増加があった場合；<br>　または<br>尿量が 6 時間にわたって＜ 0.5 mL/kg/ 時に減少 した場合。 |

い。しかし、このような場合でも、FEUN は使用可能であり、35% 未満が基準となる。なお、FEUN は FENa に比べて、感度、特異度ともやや劣る。さらに、尿細管上皮の障害程度を推定する上では、尿沈渣所見が重要である。上皮円柱や顆粒円柱といった尿細管上皮細胞の障害を示唆する所見が強く認められる場合は、尿細管上皮の機能的障害から器質的障害（尿細管壊死）に移行していることが推測される。

腎後性の鑑別には、エコーや CT、MRI といった画像診断が有用である（図 1）。腎後性の障害は、急性腎障害に占める頻度は低いものの、内科的処置は無効なことが多く、尿管ステント挿入や腎瘻など外科的処置によって回復可能であり、急性腎障害を疑った場合には、始めに鑑別すべきである。また、腎血流が低下する腎動脈狭窄や腎塞栓の鑑別にも画像検査は必須である。さらに、腎障害の進行スピードが不明な場合や、急性腎障害の発症前から慢性の腎障害が存在したか否かの判断にも腎形態の評価は重要である。萎縮の進んだ腎や、腎表面の凹凸がみられた場合は、急性腎障害の要素以外に慢性の腎障害が存在していたことを推測する。

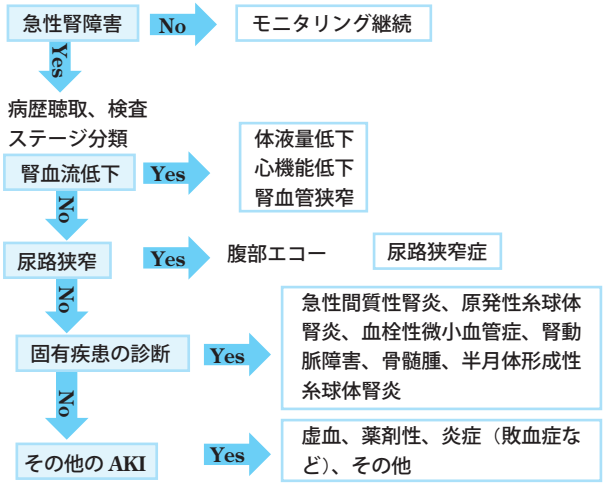



**図 1　急性腎障害診断のアルゴリズム**

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury より一部改変

急性腎障害と同様に、急激な腎機能障害が進行する、急速進行性腎炎症候群の病態が疑われる場合には、ANCA や抗 GBM 抗体の測定が重要である。また、膠原病を基礎疾患として持つことが疑われる場合には、抗核抗体や補体の測定も必要である。急性腎障害と急速進行性腎炎症候群は、ともに腎障害が急激に進行するため、それら疾患を疑う場合には速やかに測定する必要がある。場合によっては、腎生検による診断や、治療を先行することも考慮すべきである。

重症度は、血清クレアチニンと尿量により評価される KDIGO による stage 分類を用いる（表 2）。重症度は、予後を反映するため、急性腎障害の診断時には、その重症度を判定すべきである。

## 入院治療か外来治療かの判断

急性腎障害は、腎機能障害と共に全身状態も刻々緒変化している事が多いため、経時的な観察が必要である。入院治療か外来治療の判断も慎重に行う必要がある。原因が特定でき、その原因が解除され、障害の程度が軽度かつ改善傾向が認められる場合には外来経過観察も可能と考えられる。

しかし、急性腎障害を惹き起こした原因が除去できない場合は、腎機能障害が進行する可能性が高く、障害の程度が強い場合は入院が必要である。そのような場合には、同時に腎代替療法（血液透析、腹膜透析など）が必要になるか否かの判断も必要である。代替療法が必要になる条件は、カリウムを中心とした電解質異常、代謝性アシドーシスの進行、および体液量の調節困難などである。カリウムを中心とした電解質異常の判定には、静脈血採血による電解質異常の確認、および心電図による T 波の変化をはじめとした異常所見の評価が必要である。また、ガス分析による pH の測定や酸素化の評価も急性腎障害の病態評価や重症度評価に必須の検査項目となる。さらに、身体所見での浮腫の有無をはじめ、胸部 X 線写真による心拡大や胸水の有無、腹部エコーなどによる腹水の有無なども重症度を判定する上で重要である。

**表 2　KDIGO ガイドライン（2012）による AKI の重症度分類**

| ステージ | 血清クレアチニン | 尿　量 |
|---|---|---|
| 1 | 基礎値から 1.5〜1.9 倍の上昇<br>または<br>0.3 mg/dL 以上の上昇 | 0.5 mL/kg/ 時間未満が 6〜12 時間持続 |
| 2 | 基礎値から 2.0〜2.9 倍の上昇 | 0.5 mL/kg/ 時間未満が 12 時間以上持続 |
| 3 | 基礎値から 3.0 倍以上の上昇<br>または<br>4.0 mg/dL 以上の上昇<br>または<br>腎代替療法の開始<br>または<br>18 歳未満では eGFR が 35 mL/min/1.73 $m^2$ 未満への低下 | 0.3 mL/kg/ 時間未満が 24 時間以上持続<br>または<br>12 時間以上の無尿 |

心エコーや HANP、あるいは BNP といった検査も有用である。

## 疾患によって特徴的な検査

急性腎障害に特異的な検査項目は無いが、腎障害を血清クレアチニン上昇より早期に診断するバイオマーカーは、早期診断の上で重要である。本邦で現在、保険収載になっているものに、尿中 L 型脂肪酸結合蛋白（liver-type fatty acid binding protein: L-FABP）および好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン（neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL）がある。尿細管機能障害を伴う腎疾患の診断の補助として、原則として 3 ヵ月に 1 回測定が認められている。血清クレアチニンや尿量に変化がでない程度の腎障害である subclinical AKI といった病態の診断にも有用かが検討されている。新規バイオマーカーの開発や、バイオマーカーを組み合わせるパネル化により、正確で適格な病態が判断できるかの検討も進められている。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

現在、急性腎障害に有効性が確認された特異的な治療法はない。原因の除去と全身状態の管理が治療方針となる。治療の効果判定は、血清のクレアチニンや尿量の推移などを主体に前述の検査項目を組み合わせて行う。この様な検査は、入院中および退院後を通して経時的に確認が必要である。

## 治療による副作用チェックのための検査

急性腎障害が改善の経過をとる際、大量の利尿がみられる利尿期になる事がある。また、病態によっては、利尿剤を使用する事もある。この様な際には、体液量が負（脱水）になる事があり、再度腎前性の急性腎障害を惹き起こすことがある。したがって、治療中は体液量の継続的な評価が必要である。身体所見、胸部線 X 線、心エコー、BNP などの体液量評価のマーカーなどが有用な検査項目となる。また、急性腎障害に伴い、血液透析などの腎代替療法を行う場合も体液量の評価が重要である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

前項に示した、入院管理が必要と考えられる症例に関しては、専門医にコンサルトすべきである。一方、急性期の原因が除去され、経過が順調な症例でも、長期予後が重要である。長期的に、徐々に腎機能が悪化する場合にも、専門医へのコンサルトが必要と考えられる。エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 で示されている、専門医紹介基準（CKD 野重症度分類オレンジ異常、あるいはイエローで血尿や年齢の基準が当てはまる）者や 3 ヵ月以内に 30% 以上の腎機能の悪化を認める者が一つの基準となる（図 2）。

## 保険診療上の注意

診断には、血清クレアチニンが重要な意義を占めるが、筋肉量に依存するため、年齢、性別など種々の因子に影響を受ける。一方、低分子のシステインプロテアーゼイ

| 原疾患 | | 蛋白尿区分 | | A1 | A2 | A3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 糖尿病 | | 尿アルブミン定量（mg/ 日）<br>尿アルブミン /Cr 比（mg/gCr） | | 正常 | 微量アルブミン尿 | 顕性アルブミン尿 |
| | | | | 30 未満 | 30〜299 | 300 以上 |
| 高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎<br>その他 | | 尿蛋白定量（g/ 日）<br>尿蛋白 /Cr 比（g/gCr） | | 正常（−） | 軽度蛋白尿（±） | 高度蛋白尿（＋〜） |
| | | | | 0.15 未満 | 0.15〜0.49 | 0.50 以上 |
| GFR 区分<br>（mL/ 分 / 1.73 m²） | G1 | 正常または高値 | ≧ 90 | | 血尿＋なら紹介、蛋白尿のみならば生活指導・診療継続 | 紹介 |
| | G2 | 正常または軽度低下 | 60〜89 | | 血尿＋なら紹介、蛋白尿のみならば生活指導・診療継続 | 紹介 |
| | G3a | 軽度 ~ 中等度低下 | 45〜59 | 40 歳未満は紹介、40 歳以上は生活指導・診療 継続 | 紹介 | 紹介 |
| | G3b | 中等度 ~ 高度低下 | 30〜44 | 紹介 | 紹介 | 紹介 |
| | G4 | 高度低下 | 15〜29 | 紹介 | 紹介 | 紹介 |
| | G5 | 末期腎不全 | ＜ 15 | 紹介 | 紹介 | 紹介 |

上記以外に、3ヵ月以内に 30 % 以上の腎機能の悪化を認める場合は速やかに紹介。上記基準ならびに地域の状況等を考慮し、かかりつけ医が紹介を判断し、かかりつけ医と専門医・専門医療機関で逆紹介や併診等の受診形態を検討する。

エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 より

図 2　かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準

ンヒビターで、ほとんどの体細胞で産生されるシスタチンCは、年齢、性別、筋肉量、食事などの影響が少ないため、小児、妊婦、高齢者などでも安定に測定できる利点がある。しかし、血清クレアチニンとシスタチンCの同時測定は、保険診療上注意を要する

また、急性腎障害の早期診断マーカーとしても有用性が報告されているL-FABPやNGALに関しては、基本的に3ヵ月に1回との制限が設けられており保険診療上注意を要する。

**参考文献**


1) International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012.
2) 日本腎臓学会 編集. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京 : 東京医学社 2018.
3) AKI（急性腎障害）診療ガイドライン作成委員会 編集. 急性腎障害診療ガイドライン2016. 東京 : 東京医学社 2016.

JSLM 2021

# 前立腺疾患

**要　旨**

**前立腺疾患は、前立腺肥大症、前立腺癌および前立腺炎（急性前立腺炎、慢性前立腺炎）に大別される。初診時の尿検査と直腸内指診は必須であり、前立腺超音波検査も有用である。前立腺肥大症は加齢とともに多くの男性が罹患する良性疾患であり、下部尿路症状（排尿困難、尿意切迫、尿閉など）を主訴とする。国際前立腺症状スコアで症状を、超音波検査と尿流測定により前立腺形態と排尿機能を客観的に評価する。前立腺癌は、欧米のみならず本邦においても罹患率の増加している悪性疾患である。前立腺特異抗原（PSA）と前立腺癌検診の普及により無症状で発見される患者が増加している。一般診療では、血清 PSA 4.0 ng/mL をカットオフ値として、PSA 高値の症例に対しては、必要に応じ前立腺癌の可能性を念頭に精査を行う。急性前立腺炎は前立腺に細菌感染をきたし、発熱、膿尿、排尿障害を伴い、血液検査では炎症マーカー（WBC、CRP）の上昇を認める。慢性前立腺炎は、会陰部痛や下腹部不快感を主訴とする慢性疾患である。**

**キーワード**　**前立腺肥大症、前立腺癌、前立腺炎、前立腺特異抗原（PSA）**

## 疑うべき臨床症状

前立腺疾患は、前立腺肥大症、前立腺癌および前立腺炎（急性前立腺炎、慢性前立腺炎）に大別される。患者がこれらの疾患で、医療機関を受診する契機となる症状は、尿性状の異常（肉眼的血尿、混濁尿など）、下部尿路症状（排尿困難、尿閉、排尿時痛、頻尿、尿意切迫、尿失禁など）である。近年では、血清前立腺特異抗原（PSA）検査による前立腺癌検診が広く普及しており、同検診で PSA 高値を指摘されたために医療機関を受診する無症状の患者が増加している。

## 確定診断に要する検査

前立腺肥大症の場合は、主訴が下部尿路症状（排尿困難、頻尿、尿意切迫など）であることが多い。その症状の客観的評価・重症度評価には、国際前立腺症状スコア（IPSS）が一般的に用いられる（図 1）。IPSS が 0 ～ 7 点は軽症、8 ～ 19 点は中等症、20 ～ 35 点は重症に分類される。前立腺形態の評価には超音波検査と直腸内指診、排尿機能の評価には尿流測定および残尿測定を行う。

また、下部尿路症状を訴える患者には、前立腺癌の可能性も考慮する必要がある。前立腺癌は PSA が優れた血液マーカーとなり、スクリーニングとして有用である。前立腺癌を疑った場合、患者の年齢や希望も考慮した上で、PSA の測定を行う。PSA 値は年齢とともに上昇することが知られており、70 歳未満の年齢層においてPSA カットオフ値を引き下げる年齢階層別カットオフ値（50 ～ 64 歳：3.0 ng/mL、65 ～ 69 歳：3.5 ng/mL、70 歳以上：4.0 ng/mL）の有用性も報告されているが[1]、一般診療では、PSA 4.0 ng /mL 以上であれば前立腺癌の可能性を考慮し、泌尿器科専門医へコンサルテーションする。

一方、前立腺炎といった炎症性疾患では、尿検査（尿沈渣を含む）と尿培養による起因菌の同定が必要である。尿沈渣において強拡大視野あたり 10 個以上の白血球が同定されれば膿尿と考える。近年は耐性菌が増加していることから、初診時に膿尿の存在が明らかであれば尿培養とともに薬剤感受性検査を行うことも有用となる。急性前立腺炎では発熱や下部尿路症状（排尿困難、頻尿など）を伴うことが多く、血液検査にて WBC、CRP を測定し、診断および治療経過の指標とする。一方、慢性前立腺炎では、ほとんどの場合で発熱はなく、会陰部痛、下腹部不快感、頻尿などを訴える。細菌性のものと非細菌性のものがあるが、尿検査では白血球が確認されないことも多い。直腸内指診による前立腺マッサージ後の尿や分泌液の鏡検が診断に有用である。特異的感染症が疑われる場合には、尿や尿道分泌液により原因病原体、起因菌の同定が必要である。

急性前立腺炎を含む、急性の下部尿路感染症は適切な抗生剤の投与により治癒するが、炎症が遷延する場合や膿尿の消失後も血尿（尿潜血を含む）が持続する場合は、尿路腫瘍や尿路結石などの器質的疾患の存在も考慮する必要がある。

## 前立腺疾患が疑われた場合[2)3)]

病歴聴取：尿性状の異常（肉眼的血尿、混濁尿など）、自覚症状（排尿困難、尿閉、排尿時痛、外尿道口からの膿、頻尿、尿失禁、発熱など）

家族歴聴取：前立腺癌の家族歴は、前立腺癌の罹患リスクを 2 ～ 5 倍に高める

| どれくらいの割合で次のような症状がありましたか | 全くない | 5回に1回の割合より少ない | 2回に1回の割合より少ない | 2回に1回の割合くらい | 2回に1回の割合より多い | ほとんどいつも |
|---|---|---|---|---|---|---|
| この1ヵ月の間に、尿をしたあとにまだ尿が残っている感じがありましたか | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| この1ヵ月の間に、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| この1ヵ月の間に、尿をしている間に尿が何度もとぎれることがありましたか | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| この1ヵ月の間に、尿を我慢するのが難しいことがありましたか | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| この1ヵ月の間に、尿の勢いが弱いことがありましたか | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| この1ヵ月の間に、尿をし始めるためにお腹に力を入れることがありましたか | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | 0回 | 1回 | 2回 | 3回 | 4回 | 5回以上 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| この1ヵ月の間に、夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回尿をするために起きましたか | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

**IPSS＿＿＿＿点**

| | とても満足 | 満足 | ほぼ満足 | なんともいえない | やや不満 | いやだ | とてもいやだ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 現在の尿の状態がこのまま変わらずに続くとしたら、どう思いますか | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

**QOLスコア＿＿＿＿点**

**IPSS重症度：軽症（0～7点）、中等症（8～19点）、重症（20～35点）**
**QOL重症度：軽症（0、1点）、中等症（2、3、4点）、重症（5、6点）**

**図1　国際前立腺症状スコア（IPSS）とQOLスコア質問票[1)]**

身体所見：直腸内指診による前立腺腫大・硬結・圧痛の有無、尿閉による下腹部膨隆

初期検査：

- 尿検査（尿沈渣を含む）
- 超音波検査（蓄尿した状態で膀胱、前立腺、腎を観察）：超音波検査による前立腺体積や残尿量は、長径×短径×前後径/2 mLにて測定する。
- 血液検査（WBC、CRP）：発熱を認める場合

## それぞれの前立腺疾患の診断に要する検査

比較的長期にわたる下部尿路症状がある場合、前立腺肥大症を想定し、IPSSを評価、また、前立腺癌の可能性を考慮した場合、PSAの測定を行う。PSA 4.0 ng/mL以下かつ直腸内指診で前立腺に硬結を触れない場合には、前立腺肥大症として尿流測定および残尿測定にて排尿機能を評価する。PSA 4.0 ng/mL以上または直腸内指診で前立腺に硬結を触れる場合には前立腺癌を疑い、泌尿器科専門医へコンサルトする。具体的には、精査として前立腺MRI検査、確定診断のために経直腸超音波ガイド下前立腺生検を行う。前立腺肥大症と前立腺癌が併存する場合もあることに留意が必要である。

短期的な排尿障害や膿尿を認める場合には、前立腺の炎症性疾患を想定する。発熱があり、血液検査にてWBCやCRPの上昇を認める場合には、急性前立腺炎や、淋菌・クラミジアなどの特異的感染症（発熱を伴わない場合もある）を疑う。尿培養や薬剤感受性検査、尿道分泌液のスワブ診による起因菌の同定を行う。発熱がなく、血液検査でWBCやCRPの上昇を認めず、会陰部痛や下腹部痛の訴えがある場合には、慢性前立腺炎を疑う。直腸内指診による前立腺マッサージ後の尿検査にて膿尿を認める場合があり、尿培養や薬剤感受性検査を行う。前立腺炎は、カテゴリーI急性細菌性前立腺炎、カテゴリーII慢性細菌性前立腺炎（前立腺マッサージ後の尿中にWBCあり）、カテゴリーIII慢性非細菌性前立腺炎（炎症所見あり：IIIA、炎症所見なし：IIIB）に分類される。

## 入院治療か外来治療かの判断

### A. 前立腺肥大症

基本的には外来での薬物治療が主体であり、α1遮断薬や5α還元酵素阻害薬が投与される。入院治療、すなわち外科的治療（経尿道的前立腺切除術［TUR-P］または経尿道的レーザー前立腺核出術［HoLEP］など）は、

薬物治療に抵抗性の場合、中等度～重度の症状・尿閉の場合、患者が手術を希望した場合、膀胱結石などの合併等の場合に考慮される。

**B. 前立腺癌**

確定診断のための前立腺生検は、外来または1～2日の入院で行われる。転移のない早期癌には根治治療（前立腺全摘除または放射線治療）が行われる。進行癌に対してはホルモン療法（GnRHアゴニストまたはGnRHアンタゴニストの注射、抗アンドロゲン剤の内服など）が行われる。前立腺全摘除以外は主に外来での治療が可能である。

**C. 急性前立腺炎**

50歳以下の前立腺疾患では最も高い頻度で認められる。抗生剤による薬物治療を行う。外来治療で対応可能な場合もあるが、重症度によっては敗血症に至る可能性もあり入院加療を要する。特に高熱や尿閉など、症状が強い場合や、血液検査の炎症マーカーが高値である場合には、入院治療を考慮する。

**D. 特異的感染症、慢性前立腺炎**

ほとんどの場合､外来治療で十分に対応が可能である。適切な診断と生活指導が肝要である。慢性前立腺炎は症状が反復することがあり、また治療法のコンセンサスが定まっておらず難治性であることも多い。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

**A. 前立腺肥大症**

入院での外科的治療では、TUR-PやHoLEPなどが施行される。一般的に、術翌日には血液検査（WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、Na、K、Clなど）を行う、術後数日は尿道カテーテルの留置が必要であり、尿道カテーテル抜去後には術後の排尿機能検査として尿流測定および残尿測定を行う。外来での術後経過観察では、下記のような検査を行うことが多い。術後は通常、前立腺肥大症の薬物治療は不要となることが多く、特に異常がなければ1年程度を目途にフォローアップを終了とする。

・尿検査：3～6ヵ月に1回
・尿流測定、残尿測定：6ヵ月に1回
・IPSS：6ヵ月に1回
・PSA検査：1年に1回

**B. 前立腺癌**

前立腺癌の治療法は、年齢、合併症、臨床病期および患者の希望に応じ多岐にわたる[3)]。一般的には、active surveillance（積極的な無治療経過観察）からホルモン療法、放射線治療（外照射、小線源療法）、手術およびこれらの組み合わせの中から選択する。近年、外科的治療においては、その低侵襲性から内視鏡手術用支援ロボットを使用した前立腺全摘除が急速に広まっており標準治療となっている。退院後は、外来にて腫瘍マーカーであるPSAを定期的にフォローアップする。

・PSAを含む血液検査、尿検査：3ヵ月に1回（術後2年まで）
・PSAを含む血液検査、必要に応じ尿検査：6ヵ月に1回（術後2～5年間）

**C. 急性前立腺炎**

抗生剤による薬物治療中および治療後には、膿尿や血液検査による炎症マーカーのフォローアップが必要である。

・尿検査（尿沈渣を含む）、WBC・CRPを含む血液検査：週に1～2回（発症1週目）
・尿検査（尿沈渣を含む）：週に1回（発症2週目）

**D. 特異的感染症**

淋菌やクラミジアのような性行為感染症は約1週間の外来での抗生剤治療により治癒することが多いものの、耐性菌の増加や、いわゆるピンポン感染の可能性があるため、抗生剤治療終了時には尿検査（尿沈渣を含む）を行う。クラミジアの場合、可能であれば菌の消失の確認も行うことが望ましい。

**E. 慢性前立腺炎**

慢性前立腺炎では尿所見の改善とともに、自覚症状の軽減がエンドポイントとなる。尿沈渣では強拡大視野での白血球数の評価が肝要である。慢性細菌性前立腺炎の場合は､起因菌が変化したり反復したりする場合があり、適宜、尿培養と薬剤感受性検査を行う。慢性非細菌性前立腺炎の場合は、症状に応じてα1遮断薬や消炎鎮痛薬を適宜使用することも多い。

・前立腺マッサージ後尿検査、尿培養、薬剤感受性検査：適宜、必要に応じて施行する。

## 治療による副作用チェックのための検査

**A. 前立腺肥大症**

5α還元酵素阻害薬（デュタステリド）や抗アンドロゲン剤（クロルマジノン）の内服により、肝障害を認める場合がある。後者の投与により、糖尿病患者では血糖コントロールの悪化がときにみられる。α1遮断薬は副作用が少ないが、起立性低血圧や立ちくらみが生じることがある。蓄尿症状（頻尿や尿意切迫）に対し使用される抗コリン薬やβ3刺激薬には、ときに便秘や口渇などの副作用が認められる。

・血液検査（AST、ALT、ALP、γ-GT、T-Bil、D-Bil、Glu、HbA1c）：薬剤投与開始1ヵ月を目途に施行する。以降、必要に応じて適宜施行する。

**B. 前立腺癌**

ホルモン療法：抗アンドロゲン剤（エンザルタミド、アビラテロン、ビカルタミド、フルタミド）服用中の患

者に対しては、血液検査による、血算、肝機能、電解質の慎重なモニタリングが必要である。GnRH アゴニストや GnRH アンタゴニスト投与中の患者では、肝機能の悪化、貧血の進行、HbA1c の上昇、脂質異常症の増悪などが生じうることが知られている。

・血液検査（WBC、RBC、Hb、Plt、Na、K、Cl、AST、ALT、ALP、γ-GT、T-Bil、D-Bil、Glu、HbA1c）：投与開始後 1 ヵ月以内および、その後は 2 ～ 3 ヵ月ごとに定期的にフォローアップする。

化学療法：化学療法としてドセタキセルやカバジタキセルの投与を受ける患者においては重篤な骨髄抑制（好中球減少、貧血、血小板減少）、特に好中球減少を生じるリスクが高い。また、両薬剤とも薬剤性肺炎をきたしうることが知られており、注意が必要である。

・血液検査（WBC、WBC 分画、RBC、Hb、Plt、CRP、KL-6）：投与開始後 10 日前後を目途に血算をフォローアップする。好中球減少が認められれば、G-CSF 製剤の投与、治療延期などを考慮する

・胸部 X 線または胸部 CT：適宜施行する

**C. 急性前立腺炎、特異的感染症、慢性前立腺炎**

抗生剤の投与により、下痢や肝機能障害、腎機能障害をきたす可能性がある。

・血液検査（AST、ALT、ALP、γ-GT、T-Bil、D-Bil、Cre）：適宜施行する

## 専門医にコンサルテーションするポイント

**A. 前立腺肥大症**

尿閉、尿閉に伴う水腎症。前立腺からの出血による肉眼的血尿。薬物治療に抵抗性の場合。

**B. 前立腺癌**

・血清 PSA ≥ 4.0 ng /mL：前立腺がん検診ガイドラインでは [1]、前述のように年齢階層別の PSA カットオフ値の有用性が示されているが、一般診療では、PSA 4.0 ng/mL 以上にて泌尿器科医専門医へのコンサルテーションを考慮する。

・高齢者における血清 ALP 異常高値（目安として 400 U/L（IFCC 法）以上など）：前立腺癌骨転移の可能性を想定する。

**C. 急性前立腺炎、特異的感染症、慢性前立腺炎**

発熱を伴う膿尿、排尿障害。尿からの淋菌やクラミジアの検出。

**D. PSA について**

PSA は前立腺癌ではなく、前立腺に特異的なマーカーである。従って、前立腺体積の大きな前立腺肥大症ではある程度高値を示しうる。また、急性前立腺炎、尿閉や尿道カテーテル留置など、外的な刺激によっても PSA は上昇することがある。このような前立腺癌以外の PSA 上昇の要因も考慮し、1 ヵ月以上間隔をおき、PSA 高値（目安として 10 ng/mL 以上など）が 2 回以上連続するようであれば、泌尿器科専門医へのコンサルテーションが考慮される。また、PSA の分画の比率が前立腺癌や前立腺肥大症の鑑別に有用であることが知られており（Free PSA / total PSA 比［F/T 比］）、同等の PSA 値でも F/T 比が低いほど前立腺癌の可能性が高まるとされる。ただし、これは泌尿器科専門医が測定・評価する項目であり、一般臨床では F/T 比を積極的に測定する必要はない。

## 保険診療上の注意

PSA を測定する場合には、「前立腺癌疑い」の病名が必要である。経腹前立腺超音波検査を行う場合には「前立腺炎」または「前立腺肥大症」の病名を付記する必要がある。

### 参考文献


1）日本泌尿器科学会 編 . 前立腺がん検診ガイドライン . 大阪 : メディカルレビュー社 ; 2018.

2）日本泌尿器科学会 編 . 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン . 東京 : リッチヒルメディカル 2017.

3）日本泌尿器科学会 編 . 前立腺癌診療ガイドライン . 大阪 : メディカルレビュー社 ; 2016.

# 甲状腺機能亢進症・低下症

**要　旨**

**視床下部から分泌されるホルモンが下垂体前葉を刺激し、下垂体前葉から分泌される TSH が甲状腺を刺激することで甲状腺ホルモンの産生は調節されている。したがって、甲状腺自体に異常がある場合はもちろんのこと、視床下部や下垂体に異常があっても、末梢血中の甲状腺ホルモン（FT4、FT3）濃度の異常が生じる。また、甲状腺自体に異常がある場合、血中の甲状腺ホルモンが上昇すると、これが視床下部、下垂体へネガティブフイードバックとなって働き TSH が低下し、甲状腺ホルモンが低下すると TSH が上昇する。臨床症状などから甲状腺中毒症や甲状腺機能低下症が疑われたら、まず行う検査は FT4、FT3、TSH である。FT4・FT3 高値、TSH 低値の場合には、その原因がバセドウ病かそれ以外かの鑑別診断を行うため抗 TSH レセプター抗体（TRAb）を検査する。FT4・FT3 低値、TSH 高値の場合には、大部分が慢性甲状腺炎（橋本病）によるものであり、抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が陽性となる。抗甲状腺薬での治療中は、FT4、FT3、TSH、TRAb と共に、白血球数・白血球分類と ALT を検査する。**

**キーワード**　甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、甲状腺中毒症、バセドウ病、慢性甲状腺炎、橋本病

## 疑うべき臨床症状所見

甲状腺機能異常を疑うべき臨床症状、所見を図 1 に示した。生体内に甲状腺ホルモンが過剰に存在し、そのために甲状腺ホルモン作用が過度に発揮されている状態を甲状腺中毒症と呼び、頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加等の症状を呈する。一方、甲状腺ホルモン作用が不十分な状態を甲状腺機能低下症と呼び、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嗄声等の症状を呈する。また、甲状腺ホルモンが過剰の場合でも、不足している場合でも、甲状腺の腫大を認めることが多い。総コレステロール低値、ALP 高値の場合は甲状腺中毒症が、総コレステロール高値、CK 高値の場合は甲状腺機能低下症が疑われる。

## 確定診断に要する検査

確定診断に要する検査を図 1 に示した。甲状腺中毒症や甲状腺機能低下症が疑われれば、遊離サイロキシン（FT4）、遊離トリヨードサイロニン（FT3）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）の血液検査を行う。血中で甲状腺ホルモンの 99％以上は、サイロキシン結合グロブリン（TBG）などの蛋白に結合しているので、T4 と T3 の濃度は結合蛋白の濃度により影響を受け、たとえば TBG が増加する妊娠時には上昇し、TBG が減少するネフローゼ症候群では低下する。したがって、T4、T3 ではなく、FT4、FT3 を測定し、甲状腺機能を評価する。軽度の甲状腺機能低下症では FT4 が低値となっても FT3 が基準範囲内であること、全身状態が悪い場合などでは TSH と FT4 が基準範囲内でも FT3 のみ低値となること（Non-thyroidal illness）より、スクリーニングで FT4 と FT3 のどちらか一方しか測定できない場合には FT4 と TSH を測定する。なお、TSH はハーモナイゼーションにより 2011 年 3 月末に日本では標準化されたが、他の国では標準化されていない。

### A.　甲状腺中毒症

甲状腺中毒症の原因となる疾患を表 1 に示した。甲状腺細胞膜上に存在する TSH のレセプターに対する自己抗体が抗 TSH レセプター抗体（TRAb）である。この自己抗体の特徴はそれ自体が機能を有することであり、通常は TSH 様の甲状腺刺激作用を有するためバセドウ

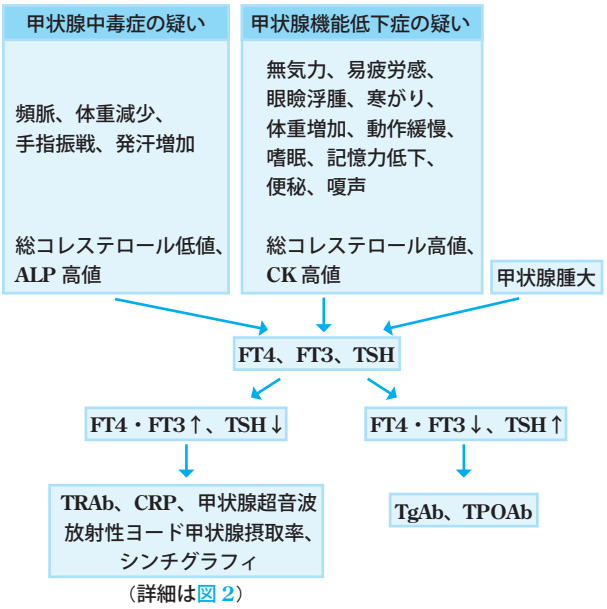



**図 1　甲状腺機能異常を疑うべき臨床症状、所見と確定診断に要する検査**

**表 1　甲状腺中毒症の原因疾患**
**（頻度の多い疾患を下線付きにした）**

| |
|---|
| **a. 甲状腺刺激物質** |
| 抗 TSH レセプター抗体（TRAb）陽性；バセドウ病 |
| HCG 高値；妊娠甲状腺中毒症、胞状奇胎、絨毛癌 |
| TSH 高値；TSH 産生下垂体腫瘍 |
| **b. 甲状腺の破壊（破壊性甲状腺中毒症）** |
| 無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、橋本病の急性増悪 |
| **c. 自律性産生過剰** |
| 機能性甲状腺結節（機能性腺腫、中毒性多結節性甲状腺腫） |
| 非自己免疫性甲状腺機能亢進症 |
| **d. 甲状腺ホルモン過剰摂取** |
| 甲状腺ホルモン補充の過剰、虚偽性甲状腺中毒症 |

病になる。

TSH と構造が似ているヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）が血中で高値になると甲状腺ホルモンが高値となることがある。妊娠初期に一過性に甲状腺中毒症を示した場合、妊娠甲状腺中毒症と呼ぶ。胞状奇胎、絨毛癌でも甲状腺中毒症になることがある。TSH 産生下垂体腫瘍などで TSH が高値の場合も、甲状腺ホルモンが高値となる。

甲状腺内に炎症が起こり、甲状腺内に蓄積されていたホルモンが血中に漏出したものを破壊性甲状腺中毒症と呼ぶ。通常 3 ヵ月以内に甲状腺中毒症が自然に改善し、その後一過性に甲状腺機能低下症になることが多い。亜急性甲状腺炎と橋本病の急性増悪は前頸部痛を伴い、無痛性甲状腺炎は前頸部痛を伴わない。

TSH レセプターの活性型変異などにより甲状腺の結節部分が自律性に甲状腺ホルモンを過剰に産生するのが機能性甲状腺結節で、単結節性の場合に機能性腺腫、多結節性の場合に中毒性多結節性甲状腺腫と呼ぶ。TSH レセプター遺伝子の生殖細胞系列遺伝子変異の場合、非自己免疫性甲状腺機能亢進症になる。

甲状腺機能低下症患者に対する甲状腺ホルモンの補充が過剰となっていることも稀ではない。隠れて甲状腺ホルモンを服用している場合、虚偽性甲状腺中毒症と呼ぶ。なお、甲状腺機能亢進症とは、甲状腺自体の活動が亢進し、そのため甲状腺における甲状腺ホルモンの合成、分泌が高まっている状態である。したがって、バセドウ病や機能性甲状腺結節は甲状腺中毒症かつ甲状腺機能亢進症であるが、無痛性甲状腺炎や亜急性甲状腺炎は甲状腺中毒症ではあるが甲状腺機能亢進症ではない。

FT4、FT3 が高値で甲状腺中毒症と診断された患者の原因疾患は、バセドウ病が約 80％と圧倒的に多く、無痛性甲状腺炎と亜急性甲状腺炎が 10％弱、妊娠甲状腺中毒症と機能性甲状腺結節が約 1％で、その他の疾患は稀である。この 5 疾患を鑑別するためのフローチャートが図 2 である。

まず、TSH が低値であることを確認し、下垂体疾患などを除外する。つぎに、前頸部痛があれば、亜急性甲状腺炎の可能性が高いので、血液検査で CRP 高値、甲状腺超音波検査で疼痛部に一致した低エコー域を確認し、亜急性甲状腺炎と診断する。

前頸部痛がない場合は、まず TRAb を測定し、陽性であればバセドウ病と診断する。陰性であれば次に放射性ヨード（またはテクネシウム）甲状腺摂取率を行いたいところであるが、妊娠中は禁忌である。妊娠 7 ～ 15 週であれば、妊娠甲状腺中毒症の可能性が高く、この場合は妊娠 20 週までに甲状腺中毒症が自然に改善する。

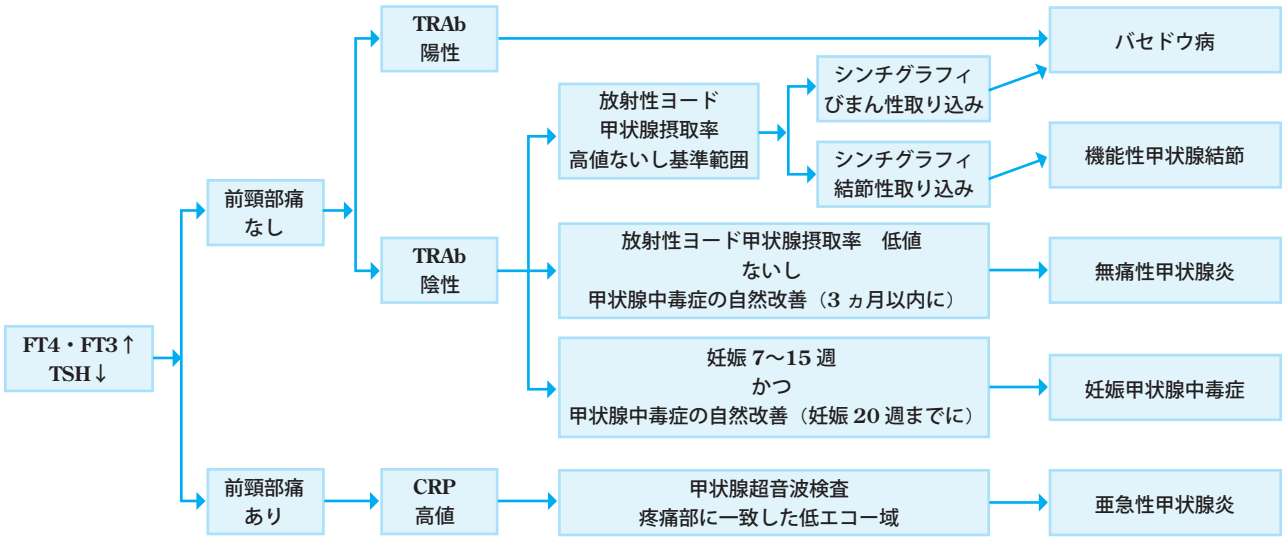



**図 2　甲状腺中毒症の鑑別診断**

妊娠中でなければ、可能であれば放射性ヨード甲状腺摂取率検査を行う。摂取率が高値ないし基準範囲で、シンチグラフィでびまん性の取り込みであればバセドウ病、結節性の取り込みであれば機能性甲状腺結節と診断する。低値であれば無痛性甲状腺炎である。放射性ヨード甲状腺摂取率を行えない場合には、経過観察し、3 ヵ月以内に甲状腺中毒症が自然に改善すれば無痛性甲状腺炎と診断する。甲状腺超音波検査のカラードップラーも鑑別診断に利用され、甲状腺の血流量が多い場合にはバセドウ病、少ない場合には無痛性甲状腺炎である可能性が高い。

**B.　甲状腺機能低下症**

甲状腺機能低下症の原因となる疾患を**表 2** に示した。甲状腺に障害があるため甲状腺機能低下になっているのが原発性甲状腺機能低下症で、ネガティブフィードバックにより TSH は高値を示す。成人における甲状腺機能低下症のほとんどは慢性甲状腺炎（橋本病）が原因である。まず感度の高い抗サイログロブリン抗体（TgAb）を測定し、TgAb が陰性の場合には抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）を測定する。どちらか一方ないし両方が陽性であれば、慢性甲状腺炎と診断できる。無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎では、一過性の甲状腺中毒症の後に一過性の甲状腺機能低下症になることが多い。

バセドウ病、甲状腺癌の手術後、バセドウ病の放射性ヨード（$^{131}$I）内用療法後の例も多い。頸部の癌に対する放射線外照射後にも甲状腺機能低下症になることがある。TSH の作用を阻害するタイプの TRAb の場合、甲状腺機能低下症になり、甲状腺が萎縮することが多い。また、先天的に甲状腺が萎縮している場合、甲状腺が舌根部など異所性に存在する場合にも甲状腺機能低下症になる。

ヨードは甲状腺ホルモンの合成に必要なので欠乏すれば甲状腺機能低下症になるが、過剰の場合にもヨードの有機化障害が起こり甲状腺機能低下症になることがある。また、サイログロブリン、甲状腺ペルオキシダーゼなどの遺伝子異常でも甲状腺機能低下症になる。抗甲状腺薬、リチウムなどの薬物で甲状腺機能低下症になっている場合もある。

中枢性甲状腺機能低下症は下垂体ないし視床下部の障害による甲状腺機能低下症である。腫瘍、手術、放射線照射、自己免疫、TSHβ、PIT1 などの遺伝子異常が原因となる。すべての症例で TSH が低値になると考えがちであるが、TSH が基準範囲内のこともあり、視床下部性では TSH がやや高値を示すこともある。中枢性甲状腺機能低下症の場合、他の下垂体ホルモンにも異常がないか検査する。

**表 2　甲状腺機能低下症の原因疾患**
**（頻度の多い疾患を下線付きにした）**

| |
|---|
| **a.　原発性甲状腺機能低下症** |
| **・正常甲状腺組織の減少** |
| **慢性甲状腺炎（橋本病）** |
| **無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎後（通常一過性）** |
| **甲状腺手術後** |
| **放射性ヨード（$^{131}$I）内用療法後** |
| **頸部への放射線照射後** |
| **萎縮性甲状腺炎** |
| **甲状腺形成異常（萎縮性、異所性）** |
| **・甲状腺ホルモン合成障害** |
| **ヨード過剰、ヨード欠乏** |
| **遺伝子異常（サイログロブリン遺伝子異常など）** |
| **薬物（抗甲状腺薬など）** |
| **b.　中枢性甲状腺機能低下症** |
| **腫瘍などによる下垂体ないし視床下部の障害** |
| **遺伝子異常（TSH$\beta$ 遺伝子異常など）** |

## 入院治療か外来治療かの判断

甲状腺クリーゼ（甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレスが加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態）[1]、粘液水腫性昏睡［甲状腺機能低下症（原発性または中枢性）が基礎にあり、重度で長期に亘る甲状腺ホルモン欠乏に由来する、或いはさらに何らかの誘因（薬剤・感染症等）により惹起された低体温・呼吸不全・循環不全などが中枢神経系の機能障害を来たす病態］[1]、心不全症状を呈する症例などは入院治療する。抗甲状腺薬で重篤な副作用が発現した場合も入院を要する。

## 特徴的な検査

抗 TSH レセプター抗体（TRAb）; 標識したモノクローナル抗 TSH レセプター抗体ないし標識した TSH の TSH レセプターへの結合を、患者血清がどの程度阻害するかを調べている。未治療バセドウ病での陽性率は、90 ～ 95%（第 1 世代）、98 ～ 99%（第 2 世代、第 3 世代）なので、当然第 2 世代ないし第 3 世代で測定するべきだが、第 1 世代の測定法も検査案内に記載されていることがある。したがって検査を依頼する場合には結果が「%」で表示される「TSH レセプター抗体」ではなく、結果が「IU/L」で表示される「TSH レセプター抗体（定量）」「TSH レセプター抗体（第 3 世代）」「TRAb 定量 / ECLIA」といった検査を選択する。また、一部の測定法

では約 30 分で検査結果が出るため、病院内で検査を行っている場合には当日の診察に検査結果を活用できる。

甲状腺刺激抗体（TSAb）; 甲状腺細胞のサイクリック AMP 産生の増加として測定し、自己抗体の甲状腺刺激活性をみている。バセドウ病の可能性があるのに TRAb が陰性の場合には、TSAb の追加測定を検討する。また、新生児バセドウ病の発症予測、甲状腺眼症の診断などの目的で測定されることがある。

抗サイログロブリン抗体（TgAb）; 凝集法で測定した抗サイログロブリン抗体半定量は感度が悪いので、ECLIA 法などで測定した抗サイログロブリン抗体を検査する。

抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）; 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体は当初、甲状腺マイクロゾーム分画に反応する自己抗体として発見されたため、抗甲状腺マイクロゾーム抗体と呼ばれていた。したがって、抗甲状腺マイクロゾーム抗体半定量と抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体は同じ抗体を違う測定法で検査しているだけなので、同時に測定しないようにする。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

### A. 甲状腺中毒症

#### 1. バセドウ病

治療法としては抗甲状腺薬による薬物治療、放射性ヨード（$^{131}$I）内用療法（アイソトープ治療）、手術による外科的治療がある。アイソトープ治療や手術も甲状腺機能を正常にしてから行うので、いずれにしてもまず抗甲状腺薬で治療を開始する。通常は抗甲状腺薬のチアマゾール（商品名はメルカゾール）3 錠分 1 朝食後で治療を開始し[2]、3 ヵ月間は 2 週間に 1 回、血中 FT3（and FT4）を測定し、投薬量を増減する。バセドウ病では FT4（プロホルモン）が基準範囲になっても FT3（活性型ホルモン）が高値のままの症例があることより、どちらか一方しか測定できない場合には FT3 を測定した方がよい。また、副作用のチェックのため、白血球数・白血球分類と ALT も同時に検査する。

TSH は FT4、FT3 が高値の間はもちろんのこと、正常化しても 1 ヵ月間程度は低値のままなので、治療開始当初の TSH の値は治療の参考にならない。したがって、FT4、FT3 が正常化して 1 ヵ月程度経ってから TSH の測定を開始する。

3 ヵ月経過すると、1 ヵ月に 1 回、2 ヵ月に 1 回、3 ヵ月に 1 回と徐々に診察間隔をあけて FT3（and FT4）、TSH を測定し、これらが基準範囲内になるように投薬量を調節する。また、TRAb の値を参考にして抗甲状腺薬を中止するか判断するので、TRAb も 3 ～ 6 ヵ月に 1 回測定する。血液検査のスケジュール例を**表 3** に示す。

#### 2. 無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎

一過性（1 ～ 3 ヵ月）に甲状腺中毒症になった後、一過性（1 ～ 6 ヵ月）に甲状腺機能低下症になることが多いので、1 ヵ月ごとに、FT3（and FT4）、TSH を測定する。甲状腺ホルモンが高い時期には必要に応じて β 遮断薬を、甲状腺ホルモンが低い時期には必要に応じて甲状腺ホルモンを処方する。亜急性甲状腺炎で痛みが強い場合には、副腎皮質ホルモンを処方し、前頸部痛の有無と CRP の値を参考にして 1 ～ 2 週ごとに減量する。

### B. 甲状腺機能低下症

通常は T4 製剤のレボチロキシン（商品名はチラーヂン S など）25 ～ 50 μg 分 1 起床時で治療を開始する。FT4、FT3 が基準範囲になるまで 2 週間に 1 回血中 FT3（and FT4）を測定し投薬量を調節する。原発性甲状腺機能低下症の場合 FT4、FT3 が基準範囲になれば 2 ～ 3 ヵ月に 1 回 TSH を測定し TSH が高値であればレボチロキシンを増量し TSH が低値であれば減量する。維持量が決まれば TSH の検査は 6 ヵ月に 1 回で良い。ただし出産後の症例など甲状腺機能低下症が一過性の可能性が高い場合にはやや少なめのレボチロキシンで治療し TSH が基準範囲内になれば減量ないし中止してみる。

T3 の 80% は末梢で T4 から作られるが、甲状腺が正常に機能している場合、T3 の 20% は甲状腺から直接分泌される。したがって、甲状腺全摘後やバセドウ病アイソトープ治療後の甲状腺萎縮状態でプロホルモンである T4 製剤のレボチロキシンを内服中の患者では、TSH を基準範囲内にすると活性型ホルモンである FT3 が相対的に低値となることより、TSH を軽度低値にする[3]。また、妊娠中は TSH が 2.5 μU/mL 以下になるように治療する[4]。

**表 3　抗甲状腺薬治療中の血液検査**

| | 治療前 | 2・4・6・8・10 週後 | 12 週後 | 4・5 ヵ月後 | 6 ヵ月後 |
|---|---|---|---|---|---|
| FT3 (and FT4) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| TSH | ○ | | ○ | ○ | ○ |
| TRAb | ○ | | ○ | | ○ |
| 白血球数・白血球分類 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ALT | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

TgAb、TPOAb の値で治療が変わるわけではないのでこれらを繰り返して測定する必要はない。中枢性甲状腺機能低下症の場合は FT4 が基準範囲の中央～上限となるようにレボチロキシンの量を調整する。

## 治療による副作用チェックのための検査

バセドウ病の治療で用いられる抗甲状腺薬の重大な副作用には、無顆粒球症（好中球が 500/μL 未満、約 300 人に 1 人）、重症肝障害（約 1,000 人に 1 人）などがある。副作用は服用開始後 3 ヵ月以内に起こることが多いので、その期間は 2 週間ごとに白血球数・白血球分類と ALT を検査する。好中球数は白血球数×好中球％から算出し、1000/μL 未満の場合には抗甲状腺薬を中止する。ALT は上昇しても一過性のことが多く、200 U/L 以下でビリルビンが基準範囲内であれば慎重に経過観察することもあるが、あまり治療経験のない場合は 100 U/L 以上になれば抗甲状腺薬を中止した方が無難である。またバセドウ病そのもので好中球減少、肝機能異常を示す患者もいるので、抗甲状腺薬の副作用かどうか判断するために、抗甲状腺薬の投薬前にも検査をしておく必要がある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

入院治療が必要な患者（甲状腺クリーゼ、粘液水腫性昏睡、心不全合併例、抗甲状腺薬による重篤な副作用発現例）、妊婦、妊娠希望者、小児、重症例、難治例は専門医にコンサルテーションする。

## 保険診療上の注意

バセドウ病の診断に用いられる検査としては、TRAb と TSAb があるが、同じ月に両者を行っても保険診療上は 1 項目しか認められない。

TgAb と TPOAb を同時に測定した場合や FT4 と FT3 を同時に測定した場合には査定されることが多い。

注：日本甲状腺学会が日常診療でよく遭遇する 5 つの甲状腺疾患（バセドウ病、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、慢性甲状腺炎、甲状腺機能低下症）の診断ガイドライン「甲状腺疾患診断ガイドライン 2013」を作成し、ホームページで公開し[1]、バセドウ病の治療に関しては「バセドウ病治療ガイドライン 2019」を発行している[2]。これらもあわせて参照いただきたい。

### 参考文献

1）日本甲状腺学会ホームページ http://www.japanthyroid.jp/
2）バセドウ病治療ガイドライン 2019．日本甲状腺学会編集．東京：南江堂，2019.
3）伊藤 充，宮内 昭．甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン単独療法のピットフォール．日本甲状腺学会雑誌 2020; 11: 5-9.
4）吉原 愛．自然妊娠希望の甲状腺正常者，橋本病患者．日本甲状腺学会雑誌 2019; 10: 75-80.

# 甲状腺の悪性腫瘍

**要　旨**

**甲状腺の悪性腫瘍確定診断に要する検査は超音波検査（以下 US）と穿刺吸引細胞診（以下 ABC）である。髄様癌の診断には腫瘍マーカーの CEA、カルシトニンが有用である。未分化癌、悪性リンパ腫の確定診断には ABC では鑑別が困難で、コアニードルや組織の生検が必要である。特に未分化癌は予後が悪いので、早急に診断し治療する必要がある。ヨードシンチは甲状腺腫瘍の質的診断には有用ではないが、機能性結節の診断には必要な検査である。PET 検査でも甲状腺癌が発見されるが、False positive が多い。甲状腺全摘後は甲状腺機能だけではなく、血清カルシウム、副甲状腺ホルモン（PTH）の測定も必要である。甲状腺癌の術後 TSH 抑制目的の甲状腺ホルモンの内服には賛否両論がある。甲状腺半切では機能低下になることはあまりない。亜全摘、全摘では甲状腺ホルモンの補充が必要である。したがって手術後外来では甲状腺機能検査（TSH、FT3、FT4、Tg）と血清カルシウムを 2、3 ヵ月に 1 回チェックする必要がある。近年、進行甲状腺癌の治療に分子標的薬を使用するようになり、副作用チェックも多岐にわたり調べる必要性が出てきた。乳頭癌は本邦では甲状腺癌の中で最も多く 90% 以上を占める。診断は ABC と US で、95% 以上確定診断がつく。濾胞癌は約 6% であるが、術前診断は困難である。リンパ節転移の頻度は低く、血行性転移を起こす傾向がある。未分化癌は甲状腺癌の約 1% であるが、予後はきわめて不良である。髄様癌は約 40% に遺伝性が認められるので専門医がいる施設での治療が望ましい。悪性リンパ腫は甲状腺濾胞細胞由来ではないので、統計から除外されているが、甲状腺癌の 1 ～ 3% といわれており、亜型や病期により治療が異なるので血液内科が治療を担当する疾患である。**

**キーワード**　甲状腺癌、穿刺吸引細胞診、US、分子標的薬、腫瘍マーカー

## 疑うべき臨床症状

甲状腺癌の多くは無症状であり、人間ドック等で頸動脈エコーや PET-CT 検査をされる機会が増え、小さいうちに発見される傾向にある[1)]。自分で腫瘤を自覚して来院する場合はむしろ少ない。甲状腺に結節を認めた場合、痛みの有無、充実性か嚢胞性か単発か多発かを触診で評価する。固い結節は悪性を疑うが、嚢胞でも固く触れる場合がある。亜急性甲状腺炎でも固い結節が認められるが、圧痛、自発痛を伴い、血液検査で炎症所見が認められる。未分化癌以外の悪性腫瘍で痛みを伴うことは稀で、炎症所見もない。嗄声は悪性腫瘍を疑う症状であり、反回神経麻痺によって起こる。両側反回神経麻痺になると呼吸困難を伴い、緊急で気道確保が必要である。急速な腫瘍の増大を認める未分化癌で現われることがある。頸部リンパ節転移は乳頭癌や髄様癌でよく認められ、原発巣より大きくなる場合もしばしばで、嚢胞状となる場合もある。甲状腺原発の悪性リンパ腫でもリンパ節の腫脹を認める。

## 確定診断に必要な検査

甲状腺の悪性腫瘍の確定診断は図 1 に示すとおり、組織型により異なるので、臨床症状で疑うべき組織型を念頭におき、検査をすすめる。まず、超音波検査（以下 US）、穿刺吸引細胞診（以下 ABC）は必須の検査項目で、濾胞癌以外はほとんど診断がつく。US 検査による

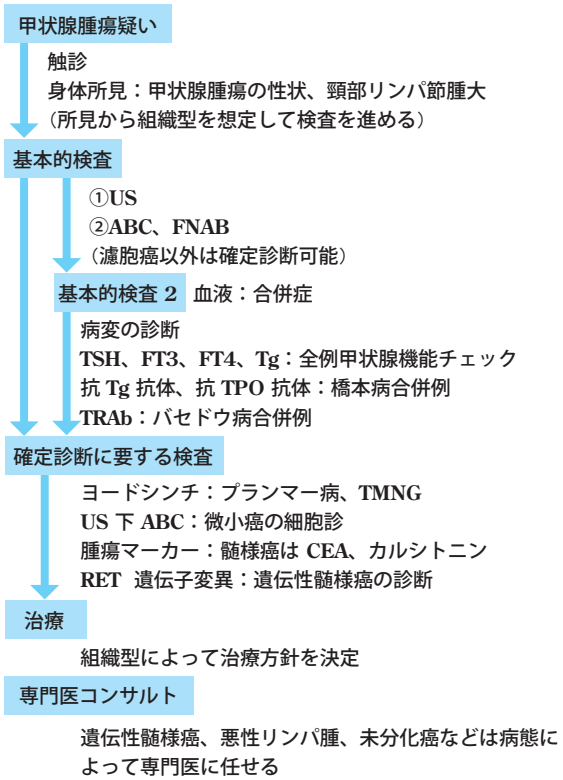
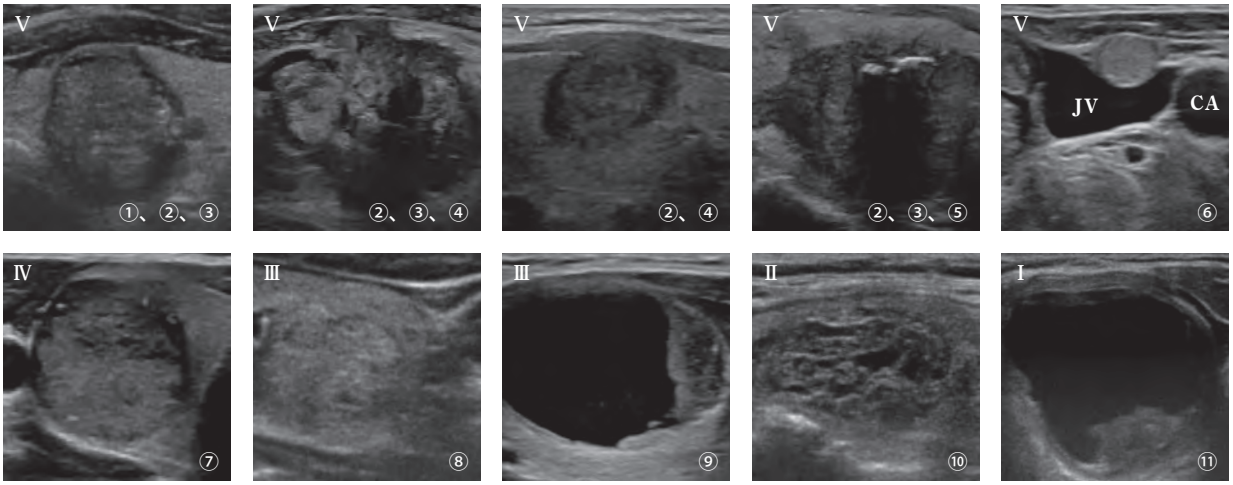



**図 1　甲状腺の悪性腫瘍が疑われた場合の検査のフローチャート**

**表 1　甲状腺腫瘍の超音波所見と悪性リスク**

| カテゴリー | 悪性度リスク | 超音波所見 |
|---|---|---|
| Ⅴ | 高リスク（70〜90%） | ①微小石灰化、② hypoechoic、③辺縁不整、④腺被膜外進展、⑤辺縁石灰化の断裂と押出、⑥外側区域のリンパ節転移 |
| Ⅳ | 中間リスク（10〜20%） | ⑦ hypoechoic、充実性、辺縁整 |
| Ⅲ | 低リスク（5〜10%） | ⑧ hyperechoic、辺縁整、⑨ isoechoic、辺縁整、一部 cystic な腫瘤 |
| Ⅱ | 超低リスク（< 3%） | ⑩海綿状、一部 cystic で悪性を疑う所見なし |
| Ⅰ | 良性（< 1%） | ⑪ cyst |




ATA ガイドラインをもとに作成、リスクを 5 段階に分類した。実際の US 画像に所見の番号と便宜上Ⅰ〜Ⅴのカテゴリーを表記した
US 画像のカテゴリーⅣ、Ⅴは乳頭癌、カテゴリーⅠ、Ⅱ、Ⅲは細胞診で良性であった。画像中の JV は内頸静脈、CA は総頸動脈

診断基準は 2015 年の ATA ガイドラインの改訂[2]で悪性のリスクがある所見が示された。それに基づいて、悪性を疑う甲状腺腫瘍の US 診断基準を実際の US 画像とともに表 1 で示した。今後は AI の導入も見込まれる。また細胞診の病理報告は 2014 年にベセスダシステムでの報告が導入された[3)4)]ことから、実際の癌のリスクを盛り込んで表 2 に示した。細胞の異型から乳頭癌の診断率は高いが、濾胞性腫瘍は良悪の診断がつかないため、将来的には安価な遺伝子異常の検出が課題である。甲状腺機能検査は TSH、FT3、FT4、サイログロブリン（以下 Tg）抗サイログロブリン抗体（以下 TgAb）の 5 項目を行う。Tg は癌の確定診断には有用ではない[5]が、ガイドラインでは 1,000 ng/mL 以上で手術を推奨している。TgAb は約 10% で陽性であり、その際の Tg 値は評価できない。甲状腺全摘後で Tg 抗体陰性ならば、Tg の上昇は術後の再発や遠隔転移を疑う。一方ゼロに近い値ならば再発の心配はほぼないと考えられる。橋本病合併例には抗体検査、機能亢進がある場合はバセドウ病かプランマー病の鑑別に TSH レセプター抗体（TRAb）やヨード uptake の検査を追加する。髄様癌の診断には腫瘍マーカーの CEA、カルシトニンが必要である。未分化癌、悪性リンパ腫の確定診断には ABC では鑑別が困難でコアニードル生検や手術による生検が必要である。特に未分化癌は予後が悪いので、早急に診断、治療する必要がある。

**表 2　Bethesda system における細胞診診断カテゴリー**

| | 悪性リスク（%） | 実際の悪性頻度（%） |
|---|---|---|
| 検体不適 | 1〜4 | 20（9〜32） |
| 良性 | 0〜3 | 2.5（1〜10） |
| AUS/FUS | 5〜15 | 14（6〜48） |
| 濾胞性腫瘍又は疑い | 15〜30 | 25（14〜34） |
| 悪性疑い | 60〜75 | 70（53〜97） |
| 悪性 | 97〜99 | 99（94〜100） |

AUS/FUS は意義不明な異型あるいは濾胞性病変

## 特徴的な検査

US 下 ABC は微小癌の確定診断に有用であるが、Slow-growing な甲状腺癌においては、予後を左右する因子である組織型、周囲への浸潤の有無、遠隔転移の有無を判別する検査の方が重要である。ヨードシンチは甲状腺腫瘍の質的診断には有用ではないが、機能性結節の部位診断には必要な検査である。特に甲状腺全摘後に残存する正常甲状腺組織（甲状腺床）をアブレーションすれば、その後 Tg 値が上昇した際は再発や遠隔転移を疑い、ゼロに近ければ経過良好と判断できる。そのために、2009 年 1 月 rh-TSH が発売され、甲状腺全摘後の外来アブレーションのみ保険適応とされている。副甲状腺機能亢進症の局在診断には MIBI シンチが有用である。近年、人間ドックなどで PET 検査が行われるようにな

り、偶発甲状腺癌が発見されるが、橋本病がある場合、False positive となることがあり、特異度は低い。

治療後の経過観察に必要な標準的検査（入院、外来）

甲状腺全摘後は甲状腺機能だけではなく、血清カルシウム、副甲状腺ホルモン（インタクト PTH）の測定も必要である。手術の際に副甲状腺温存あるいは自家移植を心掛けることにより、永続的な副甲状腺機能低下症はほとんどなくなったが、術後一過性に出現することはよくあることである。血清カルシウムが低下するとテタニーが出現するため、活性型ビタミン D3 製剤と乳酸カルシウムの内服や乳製品の摂取を多くしてもらうが、正常にもどれば、それらを減量し中止する。漫然と投与し続けると高カルシウム血症となり、腎機能障害の原因となる。したがって、亜全摘以上の手術の際には術後血清カルシウムを数回追跡する必要がある。甲状腺癌の術後 TSH 抑制目的に多めの甲状腺ホルモンの内服には骨代謝や心臓に与える影響から賛否両論がある。甲状腺半切では機能低下になることはあまりない。亜全摘、全摘では甲状腺ホルモンの補充が必要である。したがって手術後外来では甲状腺機能検査（TSH、FT3、FT4、Tg）と血清カルシウムをチェックする必要がある。

## 治療による副作用チェックのための検査

2014 年にソラフェニブ、2015 年にレンバチニブが分子標的薬として、放射性ヨード治療抵抗性の進行甲状腺がんに保険適応となった。いずれも、皮膚症状、高血圧、出血、腎機能障害、消化器症状などの副作用が高頻度でみられるため、その副作用チェックのため検査項目は多くならざるをえない。今後も新薬の承認が見込まれており、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の使用にあたっては、チームとして診療連携が必要と思われる[6]。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

未分化癌は集学的治療をもってしても予後はきわめて不良であるが、急速に増大する腫瘍により、気道確保など緊急の処置が必要なことがあり、気管切開も困難な場合も想定されるので専門医にコンサルトした方がよい。また、進行再発甲状腺分化癌や遠隔転移の分子標的薬使用にあたっても、専門医にコンサルトした方がよい。治療困難な甲状腺癌には遺伝子パネル検査が保険適応となり、がんゲノム医療拠点病院での検査可能であり、治療薬が見つかれば中核拠点病院で患者申出療養制度が適応可能となった。悪性リンパ腫は、亜型や病期の診断にフローサイトメトリーや PET-CT、骨髄生検などが必要であり、それによって治療も異なることから、血液内科や腫瘍内科コンサルトが望ましい。髄様癌は遺伝性の場合、家族に対する遺伝カウンセリング、保因者の follow-up 等が必要であり、これらに長く関われる同一の専門医が、個人情報の中でも特に機密性の高い遺伝情報を厳重に管理して治療にあたることが望ましい疾患である。

## 保険診療上の注意点

甲状腺機能検査は機能亢進症の初期治療以外は月に複数回測定する必要はなく、術後ホルモン補充が行われている場合でも、数 ヵ月に 1 回で十分と考える。髄様癌の RET 遺伝子検査は本人のみ保険適応であり、遺伝子変異が証明された場合でも、家族の保因者検査や発症前検査は保険適応外である。治療困難な甲状腺癌のがん遺伝子パネル検査は保険適応であるが、結果が出るまで 1 ～ 2 ヵ月かかり、治療薬が見つからないこともある。手術や生検の際の腫瘍組織が必要である。血液や体液でも遺伝子異常が調べられるリキッドバイオプシーは組織検体と比較して、検出感度が低い欠点がある。

## 甲状腺癌の疫学

甲状腺癌の発生数は、健康診断、集団検診などの頻度、病院での初診や手術例の頻度、剖検例での頻度によってばらつきがある[7]が、検診での頻度は、US を用いた検診で、武部らは 10 mm 以上の乳頭癌が受検者の 0.88% にみられたと報告している[8]。一般外来における甲状腺癌の頻度は 6/1,489（0.4%）との報告がある[9]。本邦での剖検例の頻度は広島、長崎の被爆地域の頻度が 17.3 ～ 20.73% と高く、その他の地域では 3.69 ～ 28.43% である[10]。放射線被曝と甲状腺癌の関係は古くは、広島、長崎の原爆と甲状腺癌の研究、チェルノブイリの原子力発電所事故と甲状腺癌の研究から明らかである。2011 年 3 月の東日本大震災による福島原発事故後の調査研究は今後の大切な事業である[11]。本邦ではヨードを多く摂る食習慣のため、影響が少ないと予見されるが、調査報告を待ちたい。

がん研究振興財団による「がんの統計」によると男女ともに年齢とともに罹患率があがり、人口 10 万人あたり女性では 65 ～ 69 歳がピークで 34.0 人、男性は 70 ～ 74 歳がピークで 15.6 人であった。実際の年間罹患数は、男性 4,642 人、女性 13,448 人であり、男女比は 1：2.90 であった。10 年前の 1.68 倍である。

甲状腺外科研究会の統計によると、組織型別では、乳頭癌が 92.5%、濾胞癌が 4.8%、髄様癌が 1.3%、未分化癌が 1.4% であった。

人口動態統計に基づく甲状腺癌の死亡数は 2019 年で死亡数男性 619、女性 1,243 であり、死亡数の男女比は 1：2.01 であった。10 年前と比較し約 300 名増加している。

表 3　甲状腺癌の種類と治療

| 診断 | 乳頭癌 | 濾胞癌 | 髄様癌 | 未分化癌 |
|---|---|---|---|---|
| 頻度 | 92 % | 6 % | 1 % | 1 % |
| 性状 | 固く充実性、1 %は cystic | 比較的軟らかい | 固く充実性、割面は黄色 | 固く、急速増大、可動性なし |
| リンパ節転移 | 多い | まれ | 多い | 多い |
| US | 表 1 参照 | 良性と鑑別不能 | low、辺縁不整、内部不均一 | 粗大石灰化など多彩 |
| 細胞診 | 診断率 95 %以上 | 診断不可能 | 診断可能 | 確定診断には生検 |
| 血液検査 | Tg ↑少ない | Tg ↑多い | カルシトニン↑ CEA ↑ | 時に WBC ↑ |
| 治療　Stage IVA まで | 手術 | 手術 | 手術 | 可能ならば手術、TKI |
| 進行例 | RAI、TKI | RAI、TKI | TKI | 外照射、TKI |
| 予後 | 良好 | 良好 | 良好 | きわめて不良 |

RAI: 放射性ヨード内用療法、TKI：分子標的薬治療

年齢調整死亡率では、10 万人あたり、2009 年が 0.4 人、2019 年 0.3 人と低下している。同様に欧米では、甲状腺癌罹患数は 40 年前と比較して 3 倍に増加したが、死亡数は横ばいであるという報告がなされ[12]、微小癌は積極的に発見、治療しなくてもよいとガイドラインで記載されるようになった。甲状腺癌の直接死因の半分以上は肺転移などによる呼吸不全や窒息によるものであり、約 3 分の 1 が未分化癌であった。

## 甲状腺癌の組織型別各論

甲状腺癌の分類と特徴は、筆者の文献をもとに[13] 表 3 にまとめて示した。

### A. 乳頭癌

本邦では甲状腺癌の中で最も多くおよそ 92.5 % を占める。診断に穿刺吸引細胞診、超音波検査などで、95 % 以上確定診断がつく。リンパ節転移を来たしやすい。手術は低リスクならば甲状腺片葉切徐＋気管周囲リンパ節郭清でよいが、進行例は甲状腺全摘術＋外側区域リンパ節郭清が必要となる。周囲組織への浸潤や遠隔転移があると予後は不良であるが、それでも他臓器癌と比較すると、その進行は遅い。根治的切除が行われた場合の 10 年生存率は 95 % 以上である。

小児や若年性甲状腺乳頭癌では、リンパ節転移や遠隔転移が起こりやすい反面、比較的予後が良好で、肺転移があっても I131 内用療法で PR や CR となる可能性がある。甲状腺癌の UICC 分類では 55 歳未満は遠隔転移があっても stage II、なければ I に分類されている。これは 55 歳未満に死亡例がほとんどないというエビデンスに基づいている。

### B. 濾胞癌

甲状腺癌の約 4.8 % であるが、術前診断は困難である。穿刺吸引細胞診では疑診まで含めても診断率は低い。超音波検査（特にドップラーエコー）で広汎浸潤型濾胞癌は疑うことが可能である[14] が、被包型は腺腫との鑑別は不可能である。リンパ節転移の頻度は低く、血行性転移を起こす傾向がある。転移巣から診断されることも珍しくない。甲状腺全摘術後、血中 Tg の上昇により、再発あるいは遠隔転移を疑い、ヨードシンチにより転移部位を診断することができる。特に、広範浸潤型濾胞癌は甲状腺全摘が望ましいが、術前診断や迅速病理診断も困難であるため、遠隔転移が出現して、I131 治療目的で補完全摘をすることが現状である[15]。I131 大量療法はこれらの転移巣の治療に行われるが、低分化癌や大きな病変には治療効果が少なく、治療できる施設は限られている。微少浸潤型濾胞癌の術前診断は不可能に近い。腺腫と診断されても、数年後に遠隔転移が出現する場合があり、その場合組織の一致をみて濾胞癌と診断される。原発組織が残っていない場合は、転移巣の Tg 染色で甲状腺濾胞癌と診断される。

ATA ガイドライン[2] では、4 cm 以上の濾胞性腫瘤を手術を推奨している。文献的にも 4 cm 以上の結節は悪性を疑う有意な因子である[16]。血清 Tg 値は腫瘍マーカーとしてあまり有用ではなく、特に Tg 抗体陽性の場合、その信頼性は低い。Hocevar らは 500 ng/mL の cut-off 値とした場合の感度が 71.8%、特異度は 80.4% と報告しており、あまり高くない。それでも、1,000 ng/mL 以上の症例は手術を勧めている[17]。

### C. 髄様癌

甲状腺癌の 1.3% で、カルシトニンを分泌する傍濾胞細胞（C 細胞）由来の腫瘍であり、血中カルシトニンや CEA が高値となる。穿刺吸引細胞診、超音波検査でも診断可能である。生物学的にはリンパ節転移や血行性転移も起こる腫瘍である。約 40 % が RET 遺伝子変異に伴う遺伝性（常染色体優性）であり、約 60 % が散発性である。遺伝性のものは両側に多発し髄様癌のみの場合（FMTC）と副腎褐色細胞腫など他臓器にも病変を伴う場合（MEN2A、MEN2B）があり、その臨床像も異なる。RET 遺伝子変異の検査は、患者本人のみ保険適応である。家族の保因者診断や遺伝カウンセリングも必要で、個人情報の機密性の高さから、長く関われる同一の専門医がこの診断治療にあたることが望ましい。また、2015

年切除不能甲状腺髄様癌に分子標的薬のバンデタニブが使用承認された。

**D. 未分化癌**

甲状腺癌の 1.4% を占め、予後はきわめて不良である。甲状腺分化癌を長く放置していると、未分化転化を起こして、生物学的に非常に悪性の未分化癌になると考えられている。遺伝子異常のパターンからも未分化癌の発がん過程が推察できる。臨床的には急速に増大する甲状腺腫瘍で境界が不明瞭、圧迫症状として呼吸困難や嚥下障害なども出現する。しばしば皮膚の発赤や痛みも伴う。多くは高齢者である。穿刺吸引細胞診では濾胞上皮の特徴が乏しい未分化な細胞のため、悪性の診断はできても、悪性リンパ腫との鑑別診断が困難であり、生検が必要である。切除ができれば短期間での気道や食道の狭窄や閉塞の危険性はなくなるが、周囲への浸潤が高度で切除が不可能な場合が多い。また、切除できた場合でも、放射線外照射、抗癌剤など集学的治療を行っても予後不良である。2015 年から分子標的薬のレンバチニブの使用が保険適応となり、治療成績も報告[18]されつつある。

## まとめ

甲状腺癌は、予後のよい悪性腫瘍として知られている。しかし、組織型により臨床像はかなり異なるので、正確な診断と外科的治療が必要である。また、場合によっては専門医のコンサルテーションが必要な症例がある。本文で用いたデータベースおよび資料は下記の通りである。

第 39 回甲状腺外科研究会プログラム . p135-49.

国立がんセンターがん情報サービス

https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html

甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018 年版

### 参考文献


1) 軸薗智雄 , 片田裕也 , 柏崎麗菜 , 他 . 当院における頸動脈超音波検査による偶発甲状腺腫瘍の頻度について . 人間ドック 2014; 29(4): 577-84.

2) Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? Cancer 2017; 123(3): 372-81.

3) 山尾直輝 , 廣川満良 , 鈴木彩菜 , 他 . 甲状腺細胞診ベセスダシステムの導入にむけて . AUS/FLUS の解析 . 日本臨床細胞学会雑誌 2014; 53(5): 342-8.

4) 坂本 穆 . 甲状腺細胞診報告様式 . わが国における変遷とベセスダシステム . 日本臨床細胞学会雑誌 2014; 53(5): 337-41.

5) 岩崎博幸 , 伊藤国彦 . "腫瘍マーカー" の検査 . 甲状腺癌 . 臨床検査 1989; 33(11): 1434-7.

6) 岩崎博幸 , 菅沼伸康 , 中山博貴 , 他 . 【甲状腺癌に対する分子標的薬使用における連携プログラムの取り組み方】. 当院における甲状腺癌に対する分子標的薬使用における連携プログラム . 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 2015; 32(3): 154-8.

7) 岩崎博幸 . 【癌診療に役立つ最新データ 2007-2008】. II. 甲状腺癌　甲状腺癌の疫学に関する最新のデータ . 臨床外科 2007; 62(11): 39-46.

8) 武部晃司 , 伊達 学 , 山本洋介 , 他 . 【甲状腺微小癌】. 甲状腺癌超音波検診で発見される微小癌の問題点 innocent carcinoma の提唱 . 内分泌外科 1997; 14(3): 181-4.

9) 浜田 昇 . 【甲状腺疾患　エビデンスに基づいた日常診療】. 甲状腺疾患へのアプローチ　日本における甲状腺疾患の頻度と自然経過 . Medical Practice 2002; 19(2): 190-4.

10) 入江準二 . 【甲状腺微小癌】. 剖検例からみた甲状腺微小癌（ラテント癌）. 内分泌外科 1997; 14(3): 185-9.

11) 山下 俊一 . 【甲状腺臨床の最前線】. 甲状腺がん　放射線と甲状腺　チェルノブイリと福島の事実から . 最新医学 2017; 72(10): 1452-9.

12) Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 140(4): 317-22.

13) 岩崎博幸 . 【甲状腺癌の手術適応を見きわめる】. 甲状腺癌の種類と診断 . 日本医事新報 2015(4745): 20-5.

14) 村上 司 . 【わが国の甲状腺外科領域における超音波診断の現状】. 濾胞性腫瘍の鑑別　超音波検査、ドプラ法、エラストグラフィは有用か？ 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 2017; 34(1): 23-6.

15) Iwasaki H, Toda S, Surgical indications and clinical management of benign and malignant follicular thyroid tumors: An algorithmic-based approach. Mol Clin Oncol. 2021;14(2):32

16) Stang MT, Carty SE. Recent developments in predicting thyroid malignancy. Curr Opin Oncol 2009; 21(1): 11-7.

17) Hocevar M, Auersperg M. Role of serum thyroglobulin in the pre-operative evaluation of follicular thyroid tumours. Eur J Surg Oncol 1998; 24(6): 553-7.

18) Iwasaki H, Yamazaki H, Takahashi H, et al. Lenvatinib as a novel treatment for anaplastic thyroid cancer: A retrospective study. Oncol Lett. 2018;16(6):7271-7.

# 脂質異常症

**要　旨**

**心筋梗塞をはじめとした心臓病と脳卒中を中心とした脳血管障害など動脈硬化性の心・脳血管疾患は、日本人の死因の約 30% を占め、癌による死亡と並んで大きな要因となっている。動脈硬化は多様な危険因子によって発症・進展するが、脂質異常症とりわけ高 LDL コレステロール血症が最も重要な危険因子として確立されており、疫学成績や LDL コレステロール低下薬を使用した大規模臨床試験の結果がエビデンスとして裏付けている。しかしながら LDL コレステロールを低下させることにより動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）のリスクが 30 ～ 40% 低下するが、残された約 60% は CVD 発症の残余リスクとして管理の対象となる。メタボリックシンドローム（MetS）にみられる複数の危険因子を併せて、総合的に評価し治療することが残余リスクの管理に必要である[1) 2)]。この MetS の診断項目の中には高トリグリセライド（TG）血症と低 HDL-C 血症があり、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017[3)] において脂質異常症の診断基準および管理目標値が示されている。また、総アポ蛋白 B 値を反映し総コレステロール（TC）から HDL コレステロールを引いて得られる non-HDL コレステロールの管理目標値が設定されており、高 TG 血症・低 HDL コレステロール血症の脂質異常症管理および ASCVD リスク評価に有用である。その他には、電気泳動法や HPLC 法によるリポ蛋白分画の評価（脂質異常症のタイプ分類）、Lp（a）や TG リッチリポ蛋白の中で ASCVD リスクの評価に有用なレムナントリポ蛋白コレステロール[1) 2)]、動脈硬化の病態形成に強く関連し主に糖尿病患者における ASCVD リスク評価に有用な酸化 LDL の一種である MDA-LDL[4)] の測定が保険医療として実施可能であり、きめ細かく血清脂質の評価・脂質異常症の診療を行うことができる。**

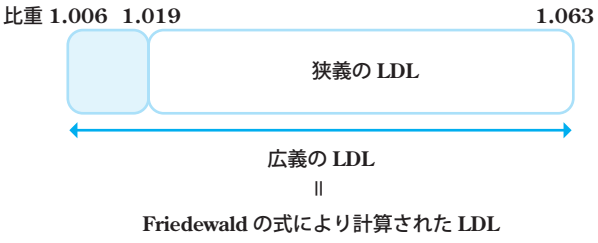
**キーワード**　**LDL- コレステロール、HDL- コレステロール、トリグリセライド（TG）、レムナントリポ蛋白コレステロール、酸化 LDL、メタボリックシンドローム（MetS）**

## はじめに

血清の総コレステロール（TC）の高値、特に高 LDL-コレステロール（LDL-C）血症は冠動脈疾患の最も基本的な危険因子である。日本人では冠動脈疾患の発症率は未だに欧米人の 3 分の 1 程度である。冠動脈疾患など ASCVD の発症予防のためには LDL-C の管理のみでは不十分であり、冠動脈疾患に対する他の危険因子を併せて考慮しなくてはならない。したがって、脂質異常症の診断は、血清脂質値によって一律に行うものではなく、個々の患者が生活環境を含みどのような危険因子を持っているのかを把握し、その患者の脂質値がどの程度のリスクになるのか、また、どの程度まで管理しなければならないのかを決定することにある。

## 血中脂質のスクリーニング

血清脂質に対する臨床検査としては、早朝空腹時の TC 値、トリグリセライド（TG）値、HDL- コレステロール（C）値、およびこれらの値から Friedewald の式（F 式）［LDL-C 値＝（TC 値）－（HDL-C 値）－（TG 値 ÷ 5）］により算出される LDL-C 値が評価の基本として、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017[3)] に示されている。TG/5 は超低比重リポ蛋白（VLDL）-C を反映していることから、F 式で求められた LDL-C 値は厳密には LDL 分画と同様に動脈硬化惹起性リポ蛋白である VLDL レムナント（中間比重リポ蛋白 IDL）中のコレステロールも含まれる（図 1）。TG 値が 400 mg/dL を超える症例や、空腹時採血ができない場合は F 式による LDL-C 値は適用できないため、LDL-C 直接測定法の有用性が期待されるが、測定キットにより LDL-C 値のなかに含まれるレムナント分画の割合が異なり、レムナントが増加するような高 TG 血症の検体ではデータ解釈に注意が必要であった[5) 6)]。しかしながら、その後の改良などにより試薬間較差等が一定程度の範囲になっている。




※1. Friedewald の式
LDL-C＝TC－HDL-C－TG/5＝non HDL-C－VLDL-C
※2. LDL 分画と比重（密度）
広義の LDL 分画：比重 1.006-1.063 g/mL
真の LDL 分画：比重 1.019-1.063 g/mL

**図 1　Friedewald の式で算出される LDL-C 値**

一方で LDL-C とともに動脈硬化惹起性の高いリポプロテイン（a）[Lp（a）]、レムナントリポ蛋白コレステロール（RLP-C、RemL-C）、小型高密度（small dense）LDL の存在を合わせて評価できるアポ蛋白 B 値が有用である。Small dense LDL は動脈壁内膜に浸入しやすく酸化されやすいため動脈硬化惹起性が高いが、small dense LDL -C の測定はまだ保険診療では利用できない。LDL 粒子サイズについては、リポ蛋白分画 PAG ディスク電気泳動法（保険診療が認められている）を用いた推定法[7]もある。また一方では、TC から HDL-C を引いて算出される non-HDL-C の評価が、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 に掲載され、特に TG 値が 400 mg/dL 以上や食後採血の場合に有用である。アポ蛋白 B 含有リポ蛋白のコレステロールを包括する non-HDL-C は、特に高 TG・低 HDL-C 血症の際に、LDL-C に加えて心血管病のリスク予測に貢献する。動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017[3]では、TG 値が 400 mg/dL 以上や食後採血の場合に non-HDL-C とともに、改善された直接法の LDL-C が推奨されている[3][8]。

## 脂質異常症の確定診断と治療方針の選択

表 1[3]に示す診断基準に基づき脂質異常症が診断されたら、必要に応じてリポ蛋白分画（電気泳動法または HPLC 法[9]）により脂質異常症のタイプ（I ～ V 型）を決定する。なお HPLC 法は各リポ蛋白［HDL、LDL、IDL、VLDL、その他（カイロミクロンと Lp（a）を含む）］のコレステロール濃度を定量できる。まず、続発性（二次性）の脂質異常症を見出し、原疾患の治療を優先する（図 2）[3][10]～[12]。ただし糖尿病や慢性腎臓病（CKD）の場合は ASCVD の重要なリスク因子であり、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017[3]に示されているように、一次予防の中でも高リスクのカテゴリーに位置づけられており、血糖コントロールおよび腎臓病の管理を進めるとともに積極的に血清脂質の管理が行われる。続発性脂質異常症が鑑別されて、原発性脂質異常症の診断と治療が展開されるが、その際に心血管病のリスクが高い家族性脂質異常症の診断は重要である。また最近では、食後高脂血症が ASCVD のリスクとして注目されており、空腹時のみならず非空腹時の随時 TG（≧ 175 mg/dL）または RLP-C の測定も臨床的有用性を示している[1][2]。

## 家族性脂質異常症の診断

脂質異常症には遺伝性のものが含まれ、そのうち、家族性高コレステロール血症（FH）、家族性複合型高脂血症（FCHL）、家族性 III 型高脂血症はいずれも冠動脈疾患を発症しやすい病態である。FH は LDL 受容体の遺伝的な欠損であり、常染色体優性遺伝形式をとり、ホモ接合体のみならずヘテロ接合体も高コレステロール血症を呈し、タイプは IIa 型（ときに IIb 型）である。FCHL は polygenic であり発症の原因は明らかにされていないが、タイプは主に IIb 型である。家族性 III 型高脂血症はアポ蛋白 E2 ホモ接合体あるいは稀にアポ蛋白 E 欠損症から発症する。これらの診断は治療方針を決める

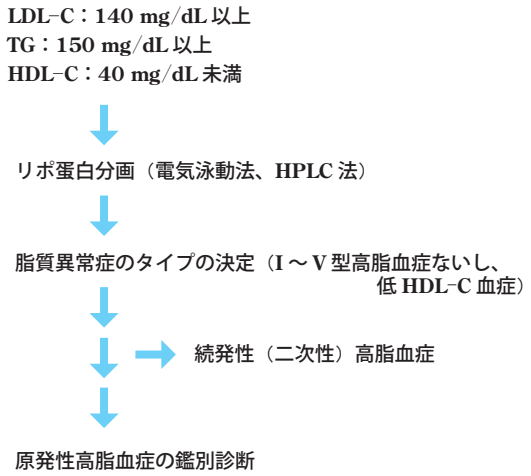



**図 2　脂質異常症の検査計画**

（動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2013 年版 . 日本動脈硬化学会編．東京、2017）より（一部改変）

**表 1　脂質異常症の診断基準（空腹時採血*）**

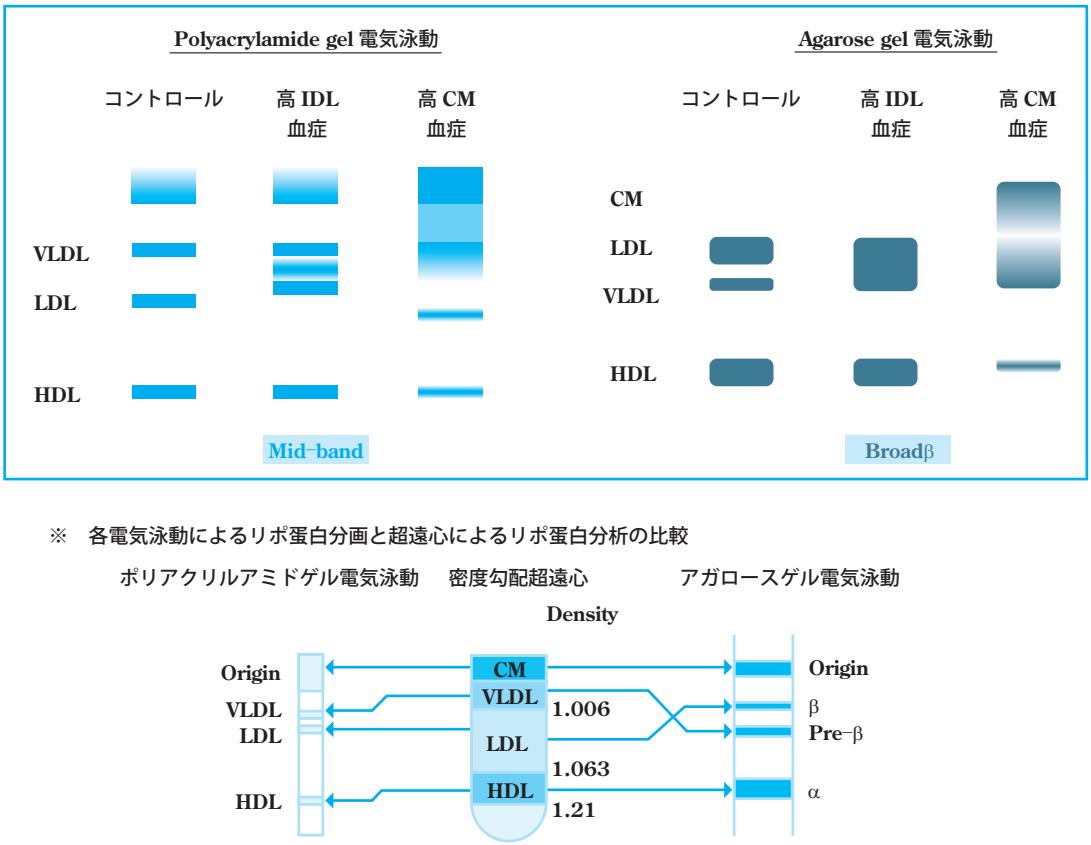
| | | |
|---|---|---|
| LDL コレステロール | 140 mg/dL 以上 | 高 LDL コレステロール血症 |
| | 120～139 mg/dL | 境界域高 LDL コレステロール血症** |
| HDL コレステロール | 40 mg/dL 未満 | 低 HDL コレステロール血症 |
| トリグリセライド | 150 mg/dL 以上 | 高トリグリセライド血症 |
| Non-HDL コレステロール | 170 mg/dL 以上 | 高 non-HDL コレステロール血症 |
| | 150～169 mg/dL | 境界域高 non-HDL コレステロール血症** |

*10 時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。
**スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症、境界域高 non-HDL-C 血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。
LDL-C は Friedewald 式（TC － HDL-C － TG/5）または直接法で求める。
TG が 400 mg/dL 以上や食後採血の場合は non-HDL-C（＝ TC － HDL-C）か LDL-C 直接法を使用する。ただしスクリーニング時に高 TG 血症を伴わない場合は LDL-C との差が＋30 mg/dL より小さくなる可能性を念頭においてリスクを評価する。
＜文献 3　動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版＞
動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版で、随時採血が許容されるように改訂される可能性がある。最新版は日本動脈硬化学会 HP で確認のこと（https://www.j-athero.org/jp/）

ためにも重要であり、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017[3] において FH の診断基準が成人（15 歳以上）と小児（15 歳未満）に分けて設定されている。成人の場合、未治療の LDL-C が 180 mg/dL 以上、腱黄色腫またはアキレス腱肥厚（X 線軟線撮影にて幅が 9 mm 以上あれば肥厚有）あるいは皮膚結節性黄色腫（眼瞼黄色腫は除く）、FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴（2 親等以内の血族）のうち 2 項目が該当すれば FH と診断される。但し、注意深い経過観察および再検査や家族歴に関する詳細な調査が必要である。また、LDL-C が 250 mg/dL 以上ならば FH が強く疑われる。なお、アキレス腱肥厚の診断法として超音波エコー法の実用化が期待されている。これにともない、アキレス腱肥厚の評価基準は軟線撮影では男性 8 mm 以上、女性 7.5 mm 以上、エコーでは男性 6.0 mm 以上、女性 5.5 mm 以上に変更される予定である。

FCHL では small dense LDL の存在の推定のためアポ蛋白 B の測定が重要であり、アポ蛋白 B/LDL-C 比が 1 以上を呈する。また非変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動で LDL の粒子サイズが 25.5 nm 未満、あるいは Hirano らによる small dense LDL-C の直接測定法[1] により small dense LDL の高値が確認できるが、small dense LDL-C の測定試薬を用いた検査は保険適用になっていない。ただし、2017 年に small dense LDL はアメリカ食品医薬品局（FDA）から承認を受けた。家族性 III 型高脂血症ではアポ蛋白 E のフェノタイプの検査（保険診療が認められていない）でアポ蛋白 E2/E2 の同定により診断できるが、まずは TC と TG がともに高く、リポ蛋白分画（アガロースゲル電気泳動法）による broad β バンド（図 3）の確認が基本である。この broad β 所見は IDL-C が高くなる高 TG 血症でよく見られるが、家族性 III 型高脂血症では TC および TG 値が基準範囲内でも認められやすい。同様に IDL-C が高いときに、リポ蛋白分画（PAG ディスク電気泳動法）では Mid-band（図 3）が認められるが、Lp（a）やカイロミクロンレムナントが多い場合にもみられるので注意を要する。

高 TG 血症の成因としてリポ蛋白リパーゼ（LPL）の活性低下が考えられるが、ヘパリンを 30 単位／体重 kg 負荷して 15 分後に採血して LPL が 150 ng/mL 未満であれば LPL が低いと判定し、50 ng/mL 未満ならば LPL 欠損が疑われる。また最近では、ヘパリン負荷なしに LPL を測定して 40 ng/mL 未満で低値（10 ng/mL 未満で LPL 欠損症疑い）と判定され、ヘパリン負荷の有無に拘わらず保険適用が認められている。その他、LPL 活性を促進するアポ蛋白 C2 の低値が原因のこともあり、LPL とアポ蛋白 C2 の遺伝子異常が根本原因である症例もある。また、軽度から中等度の高 TG 血症を呈し、HDL-C の低下が伴う場合に LCAT（レシチンコレステ




※　各電気泳動によるリポ蛋白分画と超遠心によるリポ蛋白分析の比較




**図 3　リポ蛋白電気泳動におけるレムナントリポ蛋白の検出**

**表 2　原発性高 TG 血症の概要**

| | | |
|---|---|---|
| 軽度 | 150〜300 mg/dL | 家族性複合型高脂血症<br>LCAT 欠損症<br>家族性 V 型高脂血症 |
| 中等度 | 300〜1,000 mg/dL | リポ蛋白リパーゼ欠損症<br>アポ蛋白 C-II 欠損症<br>家族性 III 型高脂血症<br>家族性複合型高脂血症<br>LCAT 欠損症<br>家族性 V 型高脂血症<br>アポ蛋白 E 欠損症 |
| 高度 | 1,000 mg/dL 以上 | リポ蛋白リパーゼ欠損症<br>アポ蛋白 C-II 欠損症<br>アポ蛋白 E 欠損症 |

**表 3　リスク区分別管理目標値**

| 治療方針の原則 | 管理区分 | 脂質管理目標値 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | LDL-C | Non-HDL-C | TG | HDL-C |
| 一次予防<br>まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適応を考慮する | 低リスク | ＜ 160 | ＜ 190 | ＜ 150 | ≧ 40 |
| | 中リスク | ＜ 140 | ＜ 170 | | |
| | 高リスク | ＜ 120 | ＜ 150 | | |
| 二次予防<br>生活習慣の是正と薬物治療を考慮する | 冠動脈疾患の既往 | ＜ 100<br>（＜ 70）* | ＜ 130<br>（＜ 100）* | | |

*家族性高コレステロール血症、急性冠症候群の時に考慮する。糖尿病でも他の高リスク病態（非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患（PAD）、慢性腎臓病（CKD）、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙）を合併する時はこれに準ずる。
一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、低リスクにおいても LDL-C 値が 180 mg/dL 以上の場合は薬物治療を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭においておくこと。
まず LDL-C の管理目標値の達成を目指し、その後 non-HDL-C の管理目標値の達成を目指す。
これらの値はあくまで到達努力目標値であり、一次予防（低・中リスク）においては LDL-C 低下率 20〜30%、二次予防においては LDL-C 低下率 50% 以上も目標値となりうる。
高齢者（75 歳以上）については別途考慮する。

＜文献 3　動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版＞

ロールアシルトランスフェラーゼ）活性の低下が考えられ、なかでも家族性 LCAT 欠損症は眼や腎臓に障害を来たす希少疾病として知られている。表 2 に示すように、高 TG 血症の重症度により、多様な原発性高 TG 血症が考えられる。

## 脂質異常症管理のための臨床検査

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 では冠動脈疾患の既往がない一次予防を、吹田リスクスコアに基づく 10 年間の冠動脈疾患発症確率（絶対リスク）が＜ 2%、2 〜 9%、≧ 9% をそれぞれ低リスク、中リスク、高リスクに層別化している（表 3）[3]。この絶対リスク算出に寄与する因子は、年齢、性差、喫煙、血圧、HDL-C、LDL-C、耐糖能異常、早発性冠動脈疾患の家族歴（第一度近親者で発症年齢が男性で 55 歳未満、女性で 65 歳未満）である。糖尿病（耐糖能異常は含まない）、慢性腎臓病（CKD）、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患（PAD）のうちいずれか一つあれば高リスクに区分される。各カテゴリーに管理目標が設定されており、LDL-C 値は、一次予防の低、中、高リスクの各カテゴリーでそれぞれ＜ 160、＜ 140、＜ 120 mg/dL であり、冠動脈疾患の既往がある二次予防では＜ 100 mg/dL である。また当ガイドラインでは non HDL-C にも管理目標値が示されており、各区分の LDL-C 値＋ 30 mg/dL に設定されている。ただし、FH、急性冠症候群の場合、さらには高リスク病態（非心原性脳梗塞、PAD、CKD、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙）を合併する糖尿病の管理目標値としては、LDL-C が＜ 70 mg/dL、non HDL-C が＜ 100 mg/dL を考慮するとされている。また、いずれのカテゴリーにおいても管理目標達成の基本はあくまでも非薬物療法であり、原則として（早期から）薬物療法の適用を考慮する LDL-C 値は 180 mg/dL 以上としている。

HDL-C 値と血清 TG の管理目標値は全区分に共通であり、高血圧、糖尿病の管理はそれぞれの学会基準に従い、絶対リスクのレベルに拘わらず禁煙が望ましいとしている。また糖尿病では、代表的な脂質過酸化物であるマロンジアルデヒド（MDA）によりアポ蛋白 B が修飾された MDA-LDL の血清濃度を、冠動脈疾患既往歴のある糖尿病患者における冠動脈疾患発症に関する予後予測の目的のために、あるいは糖尿病患者の経皮的冠動脈再建術後の再狭窄に関する予後予測のマーカーとして測定することが保険適用となっている[4]。

その他として、上記の血清脂質に異常がない動脈硬化

性疾患の症例における脂質関連検査として、Lp（a）の測定が意味を持ち、保険で認められている。Lp（a）はLDLのアポB-100に糖蛋白質に富みプラスミノゲンときわめて高い相同性を有するアポ蛋白（a）がS-S結合していて、急性反応蛋白（CRP）や酸化LDLとの関連性、線溶凝固との関係が示唆されている。高Lp（a）血症はリポ蛋白分画PAGディスク電気泳動の中でMid-bandとして認められる。なお、Lp（a）と先のRLP-Cは保険診療では3ヵ月に1回の算定が認められている。

なお、75歳以上の高齢者はそのままガイドラインを適用できないため、「高齢者」の章を参照することとしている。

FHでは男性の場合は比較的早期から、女性の場合は原則として閉経後に薬物治療の対象となるが、頸動脈エコー検査を行い、早期からプラークの存在が確認されれば授乳期以後妊娠の可能性がない場合に限り、薬物療法の適応が考慮されるべきである。なお、強力に薬物療法を行ってもLDL-C値は目標値まで達することが困難なことが多く、LDLの吸着療法等を用いて特別に管理する必要がある。すなわち、FHでは**表3**のリスク区分目標値にかかわりなく、必要に応じた診療が進められるべきである。FHの原因はLDL受容体の遺伝子異常であるが、リンパ球などを用いたLDL受容体分析はLDL受容体の遺伝子異常の中でInternalization機能の異常の場合では反対に活性上昇するようなアッセイ結果となることもあり、いまだ保険適用を受けていない。最近、プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型セリンプロテアーゼ（PCSK9）がLDL受容体のEGF様リピートAドメインに結合し、LDL受容体の分解に必須となっていることが報告され、機能亢進型あるいは機能喪失型の遺伝子変異がみつかっており、今後の高LDL-C血症の診療に重要な役割を担う可能性からPCSK9阻害薬が保険診療へと展開された。このPCSK9の機能亢進型やアポ蛋白Bの遺伝子異常もFHの原因となる。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

①家族性高コレステロール血症にて診断および治療が困難な場合（LDLアフェレーシスを要する場合など）。
②膵炎のリスクが高い重症な高TG血症（高カイロミクロン血症）にて診断および治療が困難な場合。
③その他の家族性高脂血症など。

## 参考文献

1）Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cutpoints-a joint consensus statement from the european atherosclerosis society and european federation of clinical chemistry and laboratory medicine. Clin Chem 2016; 62（7）: 930-46.
2）吉田 博、木杉玲子、小池 優、黒澤秀夫．トリグリセリド（TG）とレムナントリポ蛋白 . 臨床病理 2012; 60: 343-8.
3）日本動脈硬化学会、動脈硬化診療・疫学委員会．動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版．日本動脈硬化学会編．東京 : ナナオ企画 , 2017.
4）吉田 博．リポ蛋白・脂質研究の最前線．酸化リポ蛋白研究の最前線．臨床病理 2010; 58: 622-30.
5）Kurosawa H, Yoshida H, Yanai H, et al. Comparative study between anion-exchange HPLC and homogeneous assay methods in regard to the accuracy of high-and low-density lipoprotein cholesterol measurement. Clin Biochem 2007; 40: 1291-6.
6）Miida T, Nishimura K, Okamura T, et al. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: Comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. Atherosclerosis 2012; 225: 208-15.
7）Nakano T, Inoue I, Seo M, , et al. Rapid and simple profiling of lipoproteins by polyacrylamide-gel disc electrophoresis to determine the heterogeneity of low-density lipoproteins (LDLs) including small, dense LDL. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov 2009; 4: 31-6.
8）Miida T, Nishimura K, Hirayama S, et al. Homogeneous Assays for LDL-C and HDL-C are Reliable in Both the Postprandial and Fasting State. J Atheroscler Thromb 2017; 24: 583-99
9）Hirowatari Y, Yoshida H. Innovatively established analysis method for lipoprotein profiles based on high-performance anion-exchange liquid chromatography. J Atheroscler Thromb. 2019; 26: 1027-40.
10）日本動脈硬化学会、動脈硬化診療・疫学委員会、生活習慣部会、脂質代謝部会．動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2013年版改訂版．日本動脈硬化学会編．東京 : ナナオ企画 , 2017.
11）日本動脈硬化学会、動脈硬化診療・疫学委員会、生活習慣部会、脂質代謝部会．動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2018年版．日本動脈硬化学会編．東京 : ナナオ企画 , 2018.
12）Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. Glob Health Med 2021; 3: 15-23.

# 糖　尿　病

**要　旨**　糖尿病はインスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。血糖値および HbA1c 値により疾患が定義されているため、糖尿病を疑うことができ検査を行えば診断自体は難しくない。糖尿病の病型により治療が異なるため診断時に病型診断を行うことが重要であるが、最近では病型の非典型的な亜系も提唱されており、その場合慎重な経過観察が必要となる。膵臓のインスリン分泌能が徐々に低下していくという自然経過と長年にわたって自己管理が必要であるという疾患の特性から、血糖値、HbA1c のフォローアップにおける目標値の設定、目標値の達成とその維持は困難な場合がある。また、長期に及ぶ高血糖により様々な合併症を評価、治療していくことが重要である。糖尿病は肥満、高血圧、脂質異常症などとも密接な関連があり、血糖値のみならず包括的に検査・治療を行うことが重要である。

**キーワード**　診断、糖尿病の分類、治療目標、急性期合併症、慢性期合併症

## 疑うべき臨床症状

糖尿病の症状は、無症状から多彩な症状を呈するなど様々な場合がある。糖尿病の診断基準をかろうじて満たす程度の血糖値である場合はむしろ自覚症状は認めないことの方が多い。高血糖が著しい場合、典型的には多尿、口渇、多飲、体重減少、全身倦怠などの症状がある。しかし非常に緩徐に血糖が上昇してきた場合、高血糖の程度の割に自覚症状に乏しいことも十分にありうるので注意が必要である。また、視力障害、浮腫、貧血、下肢のしびれなどの慢性合併症がすでに発症し、その症状が医療機関を受診するきっかけになることもあり得る。顕著な高血糖により意識障害を呈し、昏睡に陥ることもある。劇症 1 型糖尿病では先行する上気道感染から急激にケトアシドーシスが進行し死亡に至る例なども存在し、急激に症状が出現した場合に 1 型糖尿病を疑い検査を行うことも重要である。

## 確定診断に要する検査

糖尿病の診断過程を図 1 に示す[1]。

糖尿病は慢性高血糖を特徴とする疾患であり、血液検

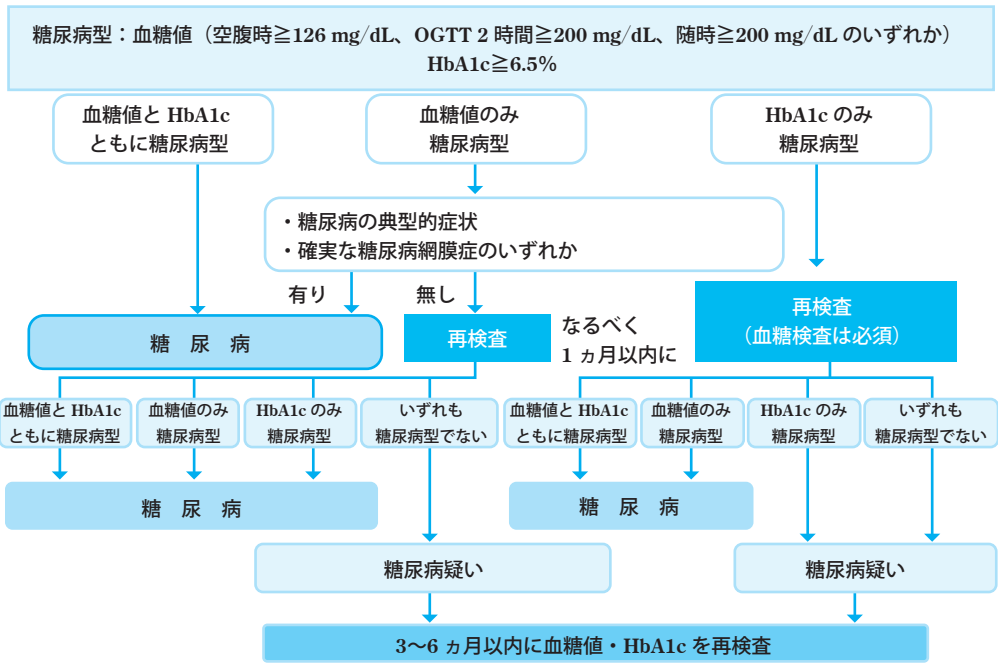



**図 1　糖尿病の臨床診断のフローチャート**
（糖尿病 55(7): 494, 2012 より一部改変）

査により慢性的な高血糖を確認することが重要である。一方で糖尿病がありながら診断に至らず放置される例も少なくないことから、1回の血液検査でも確定診断を行うことができるように2010年に日本糖尿病学会により糖尿病の診断基準が改定されている。

### A. 糖尿病の診断に要する検査

#### 1. 血糖検査

10時間以上の空腹血糖値126 mg/dL、随時血糖値200 mg/dL以上が確認された場合には「糖尿病型」と判定する。別の日に行った検査で糖尿病型が再確認できれば「糖尿病」と診断できる。また、血糖値が糖尿病型を示し、かつ口渇、多飲、多尿、体重減少などの糖尿病の典型的症状あるいは確実な糖尿病網膜症を認める場合には初回検査のみでも糖尿病と診断できる。また、初回検査で血糖値の糖尿病型と同時にHbA1cの糖尿病型が確認された場合には「糖尿病」と診断してよい。

#### 2. HbA1c

HbA1cはヘモグロビンA0の安定型糖化産物であり、採血時から過去1、2ヵ月間の平均血糖値を反映する。HbA1c 6.5%以上を「糖尿病型」とし、血糖値とHbA1cが共に糖尿病型である場合糖尿病と診断する。HbA1cは平均血糖値と乖離する場合があることが知られており、HbA1cのみの反復検査による糖尿病診断は行うことができない。

#### 3. 75 g経口ブドウ糖負荷試験(75 g OGTT)

朝まで10時間以上絶食の後、(無水)ブドウ糖75 gを飲用させ、ブドウ糖負荷前、負荷後30分、1時間、2時間に採血し血糖値を測定する検査である。表1の判定基準に従い、正常型、境界型、糖尿病型のいずれかに判定する。現在糖尿病の疑いが否定できない場合(① 空腹時血糖が110～125 mg/dLのもの、② 随時血糖が140～199 mg/dLのもの、③ HbA1cが6.0～6.4%のもの)では75 g OGTTを行うことが強く勧められている。また、将来糖尿病の発症リスクが高い場合(①空腹時血糖値が100～109 mg/dLのもの、② HbA1cが5.6～5.9%のもの、③濃厚な糖尿病の家族歴や肥満が存在するもの)や高血圧、脂質異常症など動脈硬化のリスクを持つものでは75 g OGTTを施行することが望ましい。

75 g OGTT境界型にはブドウ糖負荷後2時間値が140～199 mg/dLの耐糖能異常(impaired glucose tolerance; IGT)と空腹時血糖値が110～125 mg/dLの空腹時血糖異常(impaired fasting glucose; IFG)があり(図2)、病態に差があるという報告がなされている。

なお、妊娠中に初めて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常を妊娠糖尿病と呼び、診断基準は通常の糖尿病と異なる(表2)。妊娠糖尿病には通常の糖尿病の診断基準(図1)によって診断される明らかな糖尿病は含めていない。妊娠糖尿病の診断意義は糖尿病に至らない軽度糖代謝異常でも児の過剰発育が起こりやすく周産期のリスクが高くなること、ならびに、母体の糖代謝異常が出産後一旦改善しても一定期間後に糖尿病を発症するリスクが高いことにある。

### B. 糖尿病の病型診断のための検査

**表1　空腹時血糖値および75 g OGTTによる判定区分と判定基準**

| | 血糖測定時間 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 空腹時 | | 負荷後2時間 | 判定区分 |
| 静脈血漿ブドウ糖濃度 | 126 mg/dL以上 | または | 200 mg/dL以上 | 糖尿病型 |
| | 糖尿病型にも正常型にも属さないもの | | | 境界型 |
| | 110 mg/dL未満 | および | 140 mg/dL未満 | 正常型 |

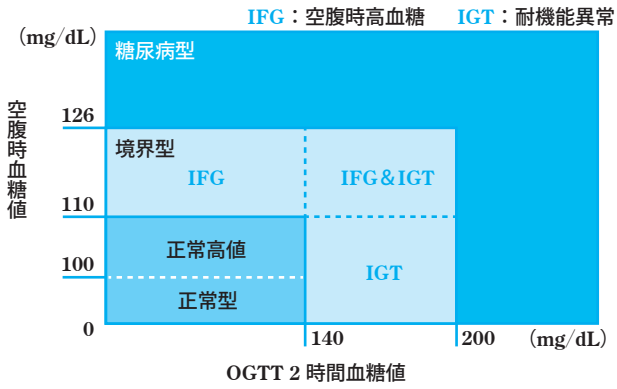



**図2　糖尿病の診断基準(ADA、1998)**

糖尿病は表 3 のように分類される。特に 1 型糖尿病で多いインスリン依存状態ではインスリン治療が生存のために必須であり、また、この他にも病型によりインスリン治療が適応となる場合がある（表 4）。

**1．膵島関連自己抗体**

1 型糖尿病は主に細胞障害性の自己免疫反応により膵ランゲルハンス島の破壊が生じると考えられており、この傍証として膵島関連自己抗体が血清中で陽性になることがしばしばある。現在保険診療ではグルタミン酸デカルボキシラーゼ（GAD）抗体および IA-2 抗体の測定が行われる。膵島関連自己抗体の抗体価と自己免疫による膵島破壊の活動性に相関はなく、抗体が陰性であるから 1 型糖尿病ではないとはいえない。一方で 2 型糖尿病様の経過を呈している症例の中に、自己抗体が陽性で、経過中にインスリン依存状態に移行しやすい例があることが知られており、緩徐進行 1 型糖尿病（slowly progressive insulin dependent diabetes mellitus; SPIDDM）という。

**2．C- ペプチド**

内因性インスリン分泌を反映する検査である。空腹時血中 C- ペプチド 0.5 ng/mL 以下、24 時間蓄尿中 C- ペプチド 20 μg/ 日以下、グルカゴン負荷（1 mg 静注）6 分後の血中 C- ペプチド 1.0 ng/mL 以下である場合、インスリン

**表 2　妊娠糖尿病の診断基準**

75 g OGTT において次の基準の 1 点以上を満たした場合に診断する

| | 血糖測定時間 | | |
|---|---|---|---|
| | 空腹時 | 負荷後 1 時間 | 負荷後 2 時間 |
| 静脈血漿ブドウ糖濃度 | 92 mg/dL 以上 | 180 mg/dL 以上 | 153 mg/dL 以上 |

**表 3**

I. 1 型（β 細胞の破壊，通常は絶対的インスリン欠乏に至る）
  A. 自己免疫性
  B. 特発性
II. 2 型（インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体で、それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある）
III. その他の特定の機序，疾患によるもの
  A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
    （1）膵 β 細胞機能にかかわる遺伝子異常
    （2）インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
  B. 他の疾患，条件に伴うもの
    （1）膵外分泌疾患
    （2）内分泌疾患
    （3）肝疾患
    （4）薬剤や化学物質によるもの
    （5）感染症
    （6）免疫機序によるまれな病態
    （7）その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
IV. 妊娠糖尿病

**表 4**

| | |
|---|---|
| インスリン療法の絶対的適応 | |
| | インスリン依存状態 |
| | 高血糖性の昏睡（糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態） |
| | 重症の肝障害、腎障害を合併しているとき |
| | 重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術（全身麻酔施行例など）のとき |
| | 糖尿病合併妊婦（妊娠糖尿病で、食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む） |
| | 静脈栄養時の血糖コントロール |
| インスリンの相対的適応 | |
| | インスリン非依存状態の例でも、著明な高血糖（たとえば空腹時血糖 250 mg／dL 以上、随時血糖 350 mg/dL 以上）を認める場合 |
| | 経口薬療法のみでは良好な血糖コントロールが得られない場合（SU 薬の一次無効、二次無効など） |
| | やせ型で栄養状態が低下している場合 |
| | ステロイド治療時に高血糖を認める場合 |
| | 糖毒性を積極的に解除する場合 |

文光堂　日本糖尿病学会編　糖尿病治療ガイド 2020-2021　P. 67

依存状態が示唆される。

### 3. インスリン

外因性のインスリン投与がなされていない時点では血中インスリン濃度測定によりインスリン分泌・抵抗性の参考にすることができる。

早朝空腹時の血中インスリン値が 15 μU/mL 以上を示す場合は明らかなインスリン抵抗性が示唆される。HOMA-R（= 空腹時インスリン値［μU/mL］×空腹時血糖値［mg/dL］÷ 405）は空腹時血糖値 140 mg/dL 以下の状態では他のより正確な方法で求めたインスリン抵抗性の値とよく相関する。1.6 以下で正常、2.5 以上の場合にはインスリン抵抗性ありと判断する。

75 g OGTT で負荷後 30 分の血中インスリン増加量を血糖の増加量で除した値をインスリン分泌指数（insulinogenic index ＝ Δ 血中インスリン値（30 分値－ 0 分値）÷ Δ 血糖値（30 分値－ 0 分値））といい、インスリン追加分泌のうち初期分泌能の指標となる。75 g OGTT 境界型でもこの値が 0.4 以下のものは糖尿病への進展率が高いことが知られている。

### 4. メタボリックシンドローム（表 5）

メタボリックシンドロームは腹腔内脂肪蓄積とインスリン抵抗性を基盤として糖代謝異常を含む動脈硬化性疾患の危険因子が集積した状態と考えられている。インスリン抵抗性を呈する 2 型糖尿病ではメタボリックシンドロームを呈するものが多い。

### 5. ケトン体

高血糖と同時にケトン体が確認された場合は糖尿病性ケトーシスを示唆する。尿ケトン体は糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）では強陽性となることが多いが、一般的なニトロプルシッド法ではケトン体の多くを占める β ヒドロキシ酪酸を検知しないため、尿ケトン体が強陽性ではない場合でも DKA は完全には否定できない。このため後日血中ケトン体分画を確認する必要がある。

### 6. 尿糖

糖「尿」病という歴史的な疾患名が付いているが、現代では尿糖のみで糖尿病を診断することはない。尿糖の排泄閾値は個人差があるが血糖で 160 ～ 180 mg/dL 程度であることが多く、尿糖の存在はこれ以上の高血糖があることを示唆する。ただし、尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖を低下させる SGLT-2 阻害薬を使用している場合は、尿糖は陽性を示すため血糖コントロールの参考にならないので注意を要する。

## C. 糖尿病に特有の細小血管合併症診断のための検査

糖尿病の診断基準は特有の細小血管合併症が出現する血糖閾値を基準として定められている。網膜症、腎症、神経障害が細小血管合併症の代表的なものである。細小血管合併症は高血糖の程度とその持続時間によって決定されるが、自覚症状に乏しい疾患の特性から診断時にはすでに進行した合併症を伴っていることもある。

### 1. 網膜症

糖尿病網膜症は糖尿病に特有の所見であり、診断価値が高い。眼科医に依頼し眼底検査を行う。網膜症の進行と自覚症状とに乖離がある場合も多く、眼底所見の程度に応じて定期的な観察が重要である。

### 2. 腎症：尿タンパク、尿中アルブミン、血清クレアチニン

腎症の診断においては尿中アルブミン排泄と血清クレアチニンを確認することが重要である。尿中アルブミン・クレアチニン比 30 mg/gCr 未満が正常、30 ～ 300 mg/gCr を微量アルブミン尿期、300 mg/gCr 以上を顕性タンパク尿期とする。日本人の GFR 推算式が日本腎臓病学会から提唱されており GFR（男）=194 ×（血清クレアチニン）$^{-1.094}$ ×（年齢）$^{-0.287}$、GFR（女）=GFR（男）× 0.739 で GFR を計算する [2]。Chronic Kidney Disease（CKD）の概念が提唱されているが、従来の糖尿病腎症の分類との間の乖離も指摘されている。2009 年に KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcomes）から GFR と尿中アルブミンを組み合わせた CKD の病期分類が提唱され今後わが国でも採用される可能性がある（図 3）。

糖尿病腎症では血尿を呈することは稀であり、また、腎機能の悪化速度が急激である場合、他の糖尿病合併症を認めないなど、糖尿病腎症の経過として典型的でない場合は他の腎疾患などの可能性も考慮する必要がある。

### 3. 神経障害

アキレス腱反射、振動覚検査、自律神経機能検査などを行う。両足の感覚障害（しびれ、疼痛、知覚低下、異常知覚）を呈する多発神経障害が最も高頻度にみられる。神経障害においても、症状に左右差がある、上肢で症状が強いなど糖尿病性神経障害として非典型である場合は他の疾患の可能性も念頭に置く必要がある。神経障害の

**表 5　日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 必須条件 | 内臓脂肪型肥満 | ウェスト周囲長　男性 85 cm 以上 | | 男女とも内臓脂肪面積 100cm$^2$ 以上に相当 |
| | | ウェスト周囲長　女性 90 cm 以上 | | |
| 3 項目のうち 2 項目以上 | 脂質代謝異常 | 中性脂肪 150 mg / dL 以上 | かつ / または | HDL コレステロール 40 mg/dL 未満 |
| | 高血圧 | 収縮期血圧 130 mmHg 以上 | かつ / または | 拡張期血圧 85 mmHg 以上 |
| | 高血糖 | 空腹時血糖 110 mg/dL 以上 | | |

| 原疾患 | | 尿蛋白区分 | | A1 | A2 | A3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 糖尿病 | | 尿アルブミン定量（mg / 日）<br>尿アルブミン /Cr 比（mg / gCr） | | 正常 | 微量アルブミン尿 | 顕性アルブミン尿 |
| | | | | 30 未満 | 30 ～ 299 | 300 以上 |
| 高血圧<br>腎炎<br>多発性嚢胞腎<br>移植腎<br>不明<br>その他 | | 尿蛋白定量（g / 日）<br>尿蛋白 / Cr 比（g/gCr） | | 正常 | 軽度蛋白尿 | 高度蛋白尿 |
| | | | | 0.15 未満 | 0.15 ～ 0.49 | 0.50 以上 |
| GFR（mL / 分 /1.73 m$^2$） | G1 | 正常または高値 | ≧ 90 | | | |
| | G2 | 正常または軽度低下 | 60 ～ 89 | | | |
| | G3a | 軽度～中等度低下 | 45 ～ 59 | | | |
| | G3b | 中等度～高度低下 | 30 ～ 44 | | | |
| | G4 | 高度低下 | 15 ～ 29 | | | |
| | G5 | 末期腎不全（ESKD） | ＜ 15 | | | |

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全，心血管死亡発症のリスクを のステージを基準に 、 、 の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

（KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変）

**図 3　CKD の重症度分類 KDIGO（2009）を一部修正**

**表 6　DKA、HHS の診断基準**

| | DKA | | | HHS |
|---|---|---|---|---|
| | 軽症（血糖＞ 250 mg/dL） | 中等症（血糖＞ 250 mg/dL） | 重症（血糖＞ 250 mg/dL） | 血糖＞ 600 mg/dL |
| 動脈血 pH | 7.25–7.30 | 7.00–7.24 以下 | ＜ 7.00 | ＞ 7.30 |
| $HCO_3^-$ | 15–18 | 10–15 未満 | ＜ 10 | ＞ 18 |
| 尿ケトン体 | 陽性 | 陽性 | 陽性 | 軽度 |
| 血清ケトン体 | 陽性 | 陽性 | 陽性 | 軽度 |
| 有効血漿浸透圧 | 様々 | 様々 | 様々 | ＞ 320 mOsm/kg |
| アニオンギャップ | ＞ 10 | ＞ 12 | ＞ 12 | 様々 |
| 意識状態 | 清明 | 清明～傾眠 | 昏迷～昏睡 | 昏迷～昏睡 |

進行は血管障害とも相まって糖尿病において下肢潰瘍・壊疽のリスクを増大させる。罹病期間が長い、神経障害を含む糖尿病合併症をもつ患者においては足の観察も重要である。

### D. 糖尿病でリスクが増大する疾患を診断するための検査

糖尿病では耐糖能異常の段階から虚血性脳血管疾患、虚血性心疾患、末梢動脈疾患など心血管疾患のリスクが高くなることが知られている。高血圧、脂質異常症、肥満症、心血管疾患の家族歴、喫煙歴など他の心血管疾患危険因子の評価も同時に行うことが重要である。個々の疾患の診断に関しての詳細は別の項目に譲るが、糖尿病においては無症候性の心血管疾患が多いことも知られており、心電図（安静時、負荷）、頸動脈エコー、足背動脈の触知の確認、Ankle–Brachial Index（ABI）などにより心血管疾患の評価を行うことが重要である。

また、糖尿病では歯周病が重症化することが知られており、歯周病は血糖コントロールや動脈硬化性疾患、感染性心内膜炎、呼吸器疾患、低体重児出産の誘因になる可能性が示唆されている。

### 入院治療か外来治療かの判断

意識障害を伴う糖尿病性昏睡（表 6）、腎不全、足壊疽、動脈硬化性疾患など重症の糖尿病合併症を認める場合などは入院の絶対的な適応である。

直ちに生命に危険が生じる状態ではないが、高血糖の程度が強い場合や、高血糖が慢性的に持続し外来治療での改善が見込みにくい場合、悪性疾患の可能性など高血糖の誘因となっている状態を早急に診断する必要がある場合などは相対的な入院適応となる。

糖尿病の治療では、日常生活における食事・運動療法、また、インスリン治療や自己血糖測定などの自己管理を要する治療手技を伴うことが多い。更に患者自身の病気の受け止め、治療への動機づけが重要となる。こうした生活習慣の改善を含む治療のための知識・手技の獲得および動機づけのため、高血糖の状態に関わらず、初診時から適宜入院の上治療介入する場合がある。こうした「教育入院」と「外来指導」は個々の患者における必要性と、

各医療機関で提供できる医療資源により適応が異なってくる。

## 治療後の経過観察に必要な標準検査

治療の経過観察においては、①血糖コントロールの評価、②細小血管合併症の評価、③心血管疾患およびその危険因子の評価を同時に行っていく必要がある（表 7）。血糖コントロールは血糖値と平均血糖を反映する HbA1c などを指標に行う（表 8）。さらに高齢者の血糖コントロールには、糖尿病治療ガイドラインである目標 HbA1c は高くなる。HbA1c は貧血や肝硬変、腎不全などで影響を受けることが知られている。平均血糖を推測する他の指標としてグリコアルブミン（GA）、1,5- アンヒドログルシトール（1,5AG）がある。GA は約 2 週間の平均血糖を反映する指標であり、1,5AG は糖代謝状況の急激な変化を反映し、尿糖の排泄量と相関して低下する。GA や 1,5AG は HbA1c が平均血糖を反映しない病態の際に有用である場合がある他、急激な血糖変動をより鋭敏に反映するため HbA1c と同時測定することで治療反応性などをより正確に判定できる可能性がある（図 4）。HbA1c、GA、1,5AG の測定はいずれかを同一月中に併せて 2 回以上実施した場合は、月 1 回に限り主たるもののみ算定が認められているが、妊娠中の患者、1 型糖尿病患者、経口血糖降下薬の投与を開始して 6 ヵ月以内の患者、インスリン治療を開始して 6 ヵ月以内では HbA1c、GA、1,5AG のいずれか 1 項目を月 1 回に限り別に算定できる。HbA1c と違って、GA や 1,5AG は診断には使用できない。また、持続血糖測定システム（Continuous Glucose Monitoring; CGM）も施設基準を満たしている医療機関で実施可能である。

## 治療による副作用チェックのための検査

使用する薬剤によってそれぞれ注意すべき副作用が異なる。インスリンおよびスルホニル尿素薬、速効型インスリン促進薬、さらにこれらに SGLT-2 阻害薬の併用では低血糖のリスクがあり、必要時には血糖測定が必要となる。インスリン使用者および GLP-1 受容体作動薬を使用中の患者では保険診療にて簡易型血糖測定器を用いた

**表 7　合併症の検査**

| | |
|---|---|
| **急性合併症のための検査** | |
| 血糖、HbA1c、電解質（Na, K, Cl）、血漿浸透圧、血中ケトン体、乳酸、炎症関連（血算、CRP）、尿ケトン体、尿糖、動脈血ガス分析（pH, $HCO_3$, BE）、アニオンギャップ | |
| **慢性合併症のための検査** | |
| 網膜症 | 眼科医に依頼：視力検査、眼底検査、細隙灯検査、光干渉計検査、蛍光眼底検査、視野検査 |
| 腎症 | 尿中アルブミン排泄（随時尿；mg/gCre、24 時間尿；mg/ 日）、尿蛋白定量、クレアチニン、尿素窒素，CCr, eGFR、シスタチン C |
| 神経障害 | アキレス腱反射、振動覚検査、触覚検査（モノフィラメントなど）、末梢神経伝導検査、心電図 R-R 間隔変動、起立時血圧変動など |
| 冠動脈疾患（心筋虚血） | 心電図（安静時、トレッドミル運動負荷試験、ホルター心電図）、心エコー、MDCT、タリウム心筋シンチグラフィー、冠動脈造影 |
| 脳血管障害 | 頸動脈聴診、頸動脈エコー、頭部 MRI・MRA、頭部 CT、脳血流シンチグラフィー |
| 末梢動脈性疾患 | ABI、脈波伝導速度（PWV）、下肢動脈エコー、MRA、下肢動脈造影、皮膚還流圧（SPP） |
| 足潰瘍・壊疽 | PAD の検査、神経障害の検査、感染部細菌検査 |

**表 8　血糖コントロール指標と評価**

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

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

注 1）適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。
注 2）合併症予防の観点から HbA1c の目標値を 7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値 130mg/dL 未満、食後 2 時間血糖値 180 mg/dL 未満をおおよその目安とする。
注 3）低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。
注 4）いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

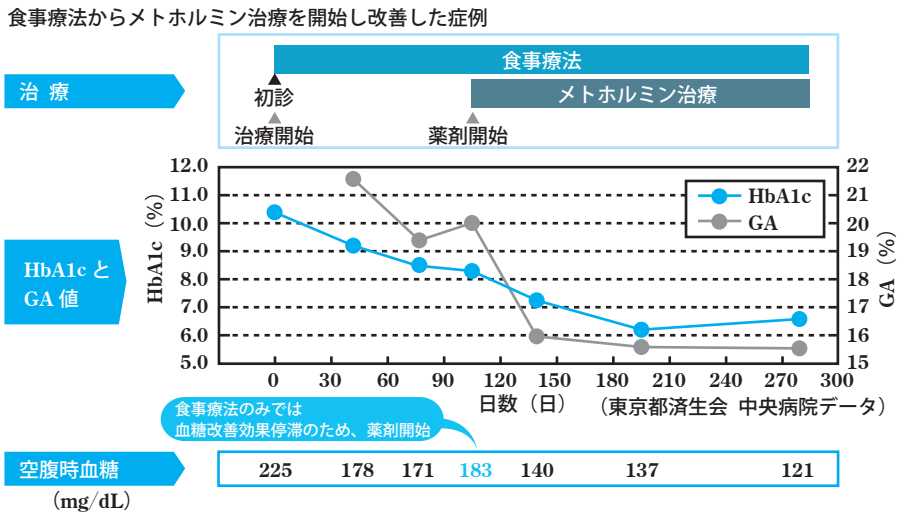



**図 4　治療と検査例**

自己血糖測定が可能である。ビグアナイド薬での乳酸アシドーシスの頻度は非常に低く、最近の欧米のメタアナリシスではメトホルミンは適応を守った場合乳酸アシドーシスの頻度を増加させないことが報告されている[4)5)]。しかし、腎不全や高齢者などハイリスク例では依然処方に注意が必要である。乳酸値の測定には特殊容器が必要であり、緊急時に検体保存が不可能であるが、最近では血液ガスの測定器で乳酸値の測定が可能なものがあり、臨床上の判断を行うには十分な精度がある。

ピオグリタゾンは浮腫、心不全の増悪をきたすことがあり、心不全患者では禁忌である。状況によって BNP などを測定して診断の補助とする。ピオグリタゾンは女性において骨折のリスクを上昇させ、男性では膀胱がんの発症リスクを高めるなどの報告がある。

その他重篤な肝機能障害の報告がαグルコシダーゼ阻害薬・チアゾリジン薬で報告がなされている。またインクレチン製剤では、膵炎・横紋筋融解症・間質性肺炎・甲状腺癌などの報告もあり、定期的な検査などが推奨される。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

糖尿病は common disease であり、専門医ばかりでなくかかりつけ医も患者の日常生活をよく把握し、適切な加療・支援をしていく必要がある。一方で、管理栄養士による栄養指導、糖尿病療養指導士による生活指導や認定看護師によるフットケアは医療資源の豊富な専門病院でのみ利用可能なことが多く、更に初期治療がうまくいかない場合、インスリン治療や新しい糖尿病薬の使用に慣れていない場合などは専門医にコンサルトする必要がある。その他 1 型糖尿病の発症時や妊娠糖尿病などの場合専門医へのコンサルテーションが望ましい。また慢性合併症、急性合併症においては糖尿病専門医へ紹介することが望ましい。待機手術、緊急手術においても糖尿病専門医との連携をとることが必要となる。

最近では他の疾患のような一方通行的な病院診療所連携ではなく、病院、診療所それぞれの長所を生かした双方向性・回遊型の病院診療所連携が模索されている。

## 保険診療上の注意

区分番号「D005」血液形態・機能検査の「9」の HbA1c、本区分「17」のグリコアルブミン又は「21」の 1,5-アンヒドロ -D- グルシトール（1,5AG）のうちいずれかを同一月中に併わせて 2 回以上実施した場合は、月 1 回に限り主たるもののみ算定する。

ただし、妊娠中の患者、1 型糖尿病患者、経口血糖降下薬の投与を開始して 6 ヵ月以内の患者、インスリン治療を開始して 6 ヵ月以内の患者等については、いずれか 1 項目を月 1 回に限り別に算定できる。区分番号「D008」内分泌学的検査の「40」の抗 IA-2 抗体は、すでに糖尿病の診断が確定し、かつ、「18」の抗 GAD 抗体の結果、陰性が確認された患者に対し、1 型糖尿病の診断に用いた場合に算定する。なお、当該検査を算定するに当たっては、抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ抗体（抗 GAD 抗体）の結果、陰性が確認された年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

### 参考文献

1）日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告、糖尿病 2010; 53: 450-67.
2）Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for

estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis. 2009; 53: 982-92.
3) Inzucchi SE, Bergenstal R, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, published online April 19, 2012.
4) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 20;(1) : CD002967.
5) Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. Diabetes Care 2008; 31: 2086-91.
6) 糖尿病治療ガイド 2020-2021. 日本糖尿病学会編. 東京 : 文光堂

# 高尿酸血症・痛風

**要　旨**　**高尿酸血症は「血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える状況」と定義されており、痛風をはじめとした尿酸ナトリウム結晶沈着症を引き起こす。近年、血清尿酸値高値と高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、脳・心血管病やメタボリックシンドロームとの関連も注目されており、血清尿酸値そのものが、種々の生活習慣病において臨床上有用なマーカー、あるいは危険因子になる可能性が考えられている。痛風（痛風関節炎）は、尿酸の蓄積に伴い発症する激烈な疼痛を伴う単関節炎である。痛風発作中の血清尿酸値は発作前と比較して低値になることがあり、発作時の血清尿酸値だけではなく過去の血清尿酸値や発作の既往の有無などの病歴聴取が重要となってくる。痛風関節炎の治療には NSAIDs、コルヒチン、グルココルチコイドがある。高尿酸血症が痛風発作の必須条件であることから、高尿酸血症改善のための生活指導や必要に応じた薬物治療（尿酸降下薬）が重要であると言える。**

**キーワード**　**高尿酸血症、痛風、慢性腎臓病、心不全**

## 高尿酸血症・痛風の病態と疫学

高尿酸血症は「血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える状況」と定義されている。これは、体内における尿酸塩（尿酸ナトリウム（monosodium urate：MSU））の形成が血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上で起こりうるという過去の知見[1]を背景としていると考えられる。高尿酸血症は、激烈な疼痛を伴う単関節炎である痛風（痛風関節炎）の基礎病態である。なお痛風関節炎は、MSU の針状結晶が関節液内へ遊離し、それを好中球が貪食することによって炎症物質を放出することにより発症する。

本邦における高尿酸血症の頻度は成人男性で 20 ～ 25%、痛風の有病率は 1% と報告されている[2]。血清尿酸値には著明な性差があることが知られており、成人女性の血清尿酸値は成人男性のそれより明らかに低いが、この性差には女性ホルモンによる腎での尿酸再吸収抑制が寄与していると考えられ、性差は閉経後に小さくなってくる。

高尿酸血症の頻度の経年的推移については、戦前の日本で痛風患者がほとんど確認されなかった（本邦最初の痛風に関する症例報告は 1898 年とされている）一方で 1960 年以降爆発的に痛風患者が増加したことから、高尿酸血症の頻度も戦前～戦後の間で急激に増加したと推察される。近年の状況は明らかではないが、複数の報告から、おそらく現在も高尿酸血症の頻度は増加していると考えられている。

高尿酸血症は、その成因から①尿酸排泄低下型、②腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型）、③混合型に大別される。ただし、ヒトにおける腎での尿酸再吸収率（Fractional excretion of uric acid：FEUA）の正常値は 10％未満であり、そもそもヒトは尿酸を腎において積極的に再吸収していることが知られている。よって本来は「尿酸排泄低下型」なのではなく「尿酸再吸収亢進型」と称されるべきなのかもしれない。本邦における各病型のおおよその頻度は、①約 60%、②約 10%、③約 30% と推定されている。

なお、尿酸は DNA の構成成分であるプリンヌクレオチドの最終代謝産物であるため、細胞崩壊が顕著となる病態―すなわち、横紋筋融解症や腫瘍融解症候群では続発性の高尿酸血症を呈する。

## 高尿酸血症が寄与する疾病

高尿酸血症の代表的な寄与疾病は、尿酸塩沈着症、すなわち痛風関節炎および腎髄質への尿酸塩沈着に起因する腎障害（いわゆる痛風腎）である。その他、複数の疫学研究より、高尿酸血症とメタボリックシンドローム、高血圧、心不全を含む心血管系疾患、悪性腫瘍、総死亡上昇などとの関連性が推察されている。なお尿路尿酸結石と高尿酸血症との関連性は判然としない。

## 高尿酸血症および痛風の臨床症状

高尿酸血症自体の臨床症状はなく、自覚症状を伴わないことから検診等の際に行われる採血検査にて偶発的に指摘されることが多い。

痛風（痛風関節炎）は背景に高尿酸血症を有する中年男性に好発する、24 時間以内にピークに達する急性単関節炎であり、激烈な疼痛を伴う。好発部位としては下肢（特に母趾中足趾節：MTP）関節であり、10 日程で自然軽快し発作間歇期を有し、無治療の場合は次第に発作が頻発・慢性化し痛風結節を生じるといった臨床像を

示す。高尿酸血症をすでに指摘されている患者が典型的な急性関節炎発作を繰り返している場合は、痛風の診断は比較的容易に行えるが、痛風発作は比較的短期間で消褪するため、発赤腫脹などの典型的な関節炎症状が診察時にはすでに消失していることもある。また、大関節での発作例や発作が複数の関節に生じている（多関節炎）例などの非典型的な症例を呈することもあり他疾患との鑑別が必要な場合も少なくない。

## 確定診断に要する検査

臨床的には、痛風（痛風関節炎）の診断には①特徴的症状、②高尿酸血症の既往、③関節液中の尿酸塩結晶の同定、が重要である。

診断基準として、1977 年にアメリカリウマチ学会より発表されたものがよく用いられている（**表 1**）[3]。なお、表にある「関節液での尿酸塩結晶の確認」「痛風結節の証明」の診断的価値は高いもののその確認は容易ではなく、実際には臨床的症候から総合的に判断することが多い。

### A. 血清尿酸値

上述のように痛風は高尿酸血症を背景に発症することより、高尿酸血症の既往確認は痛風の診断上きわめて重要である。ただし高尿酸血症の存在は、痛風診断の必要条件ではあるが十分条件ではなく、発作中の血清尿酸値は発作前より低値となることもあり、その診断的価値は低い。そのため、発作時の血清尿酸値だけでなく過去の（検診など）血清尿酸値や発作の既往など、病歴聴取が診断のためには重要となってくる。

### B. X 線検査

尿酸塩による骨破壊像 (overhanging margin) が認められることがあるが、本検査の重要性はむしろ鑑別すべき他疾患の除外にある。すなわち、関節リウマチで認められる関節裂隙の狭小化や軟骨下骨の骨粗鬆像が確認されないこと、偽痛風で認められる関節軟骨への石灰沈着像が認められないこと、などが重要である。

### C. 関節エコー検査

関節エコー検査による高輝度の軟骨表面の MSU 結晶沈着や微小結節（MSU crystal aggregation）の検出は、比較的疾患特異性が高く、偽痛風や外反母趾などとの鑑別に有用であり、今後の臨床現場における普及が期待されている。

### D. 関節液検査

可能な症例では関節液の採取を行い、尿酸塩の針状結晶の確認、および好中球の尿酸結晶貪食像を確認することが推奨される。また、関節液の性状を確認するとともにグラム染色や培養検査を行うことで、化膿性関節炎の除外を行う目的も有している。

**表 1　痛風関節炎の診断基準**
**（Wallace SL, et al. Arthritis Rheum 1977; 20：895–900 より引用）**

1. 尿酸塩結晶が関節液中に存在すること
2. 痛風結節の証明
3. 以下の項目のうち 6 項目以上を満たすこと
   - a）2 回以上の急性関節炎の既往がある
   - b）24 時間以内に炎症がピークに達する
   - c）単関節炎である
   - d）関節の発赤がある
   - e）第一 MTP 関節の疼痛または腫脹がある
   - f）片側の第一 MTP 関節の病変である
   - g）片側の足関節の病変である
   - h）痛風結節（確診または疑診）がある
   - i）血清尿酸値の上昇がある
   - j）X 線上の非対称性腫脹がある
   - k）発作の完全な寛解がある

1、2、3 のいずれか 1 項目が満たされれば痛風と診断する。

## 痛風と診断するために必要な検査

上記のごとく① X 線検査や関節エコー検査、および② 関節液検査が痛風と診断するために重要な検査である。なお血清尿酸値は痛風発作時にはむしろ低値を示すことより、既往として高尿酸血症が存在するのであれば発作時の血清尿酸値高値は診断に必須ではない。

## 痛風の鑑別診断

痛風の鑑別診断には、関節部の発赤、疼痛、腫脹を呈する疾患（関節炎を呈する疾患）が全て含まれることとなる。以下に代表的な鑑別疾患とその特徴を述べる。

### 1）偽痛風

偽痛風はピロリン酸カルシウム結晶に誘発された急性関節炎であると欧州リウマチ学会では定義されている。高齢者の膝や手関節に多く発症し、単純 X 線での軟骨石灰化像が特徴的である。偽痛風発症の危険因子として加齢、利尿剤投与、慢性腎臓病（CKD）、副甲状腺機能亢進症、脳血管障害などがあるとされる。

### 2）関節リウマチ

自己免疫機序に基づく慢性炎症性多発性関節炎であり、女性に比較的好発する。手指中手指節（MCP）・近位指節間（PIP）関節などの多関節罹患が多く、早朝のこわばりや左右対称の多関節炎を認めるといった特徴がある。血清学的検査では、リウマトイド因子や抗 CCP 抗体が陽性となる。

### 3）化膿性関節炎

関節において細菌感染を来すことで発症し、膝関節や股関節が好発部位である。基本的には単関節炎を呈し、

感染経路としては敗血症・菌血症の際の血行感染が主である。小児あるいは高齢者や基礎疾患を有している易感染者に発症しやすく、急速進行性に関節破壊され、また死亡率も低くはないことから入院での加療が必要となる。診断は、関節穿刺にて関節液の性状確認（混濁の有無）や培養・グラム染色を行い関節内の細菌感染を証明（起因菌を同定する、白血球数増多を確認する）することによる。

**4）外反母趾**

痛風と同様に第一 MTP 関節が好発部位で、関節が外反変形した状態であり、比較的女性に多い。X 線検査では関節面は比較的正常であるが、靴などの圧迫で炎症を生じた際には痛風類似の症状を呈する。炎症部位は関節外軟部組織であり、関節エコー等による炎症部位の鑑別が有用となる。

## 高尿酸血症・痛風の治療

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 3 版）[4] および CKD ステージ G3b ～ 5 診療ガイドライン 2017（2015 追補版）[5] に基づいた実際の治療アルゴリズムにつき図 1 に示す。高尿酸血症の治療では、単に尿酸値を下げることに重点をおくのではなく、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常などの合併症にも配慮し生活習慣を改善し、必要に応じて薬物両方を導入することで、心血管病のリスクが高い高尿酸血症・痛風患者の生命予後の改善を図ることが重要である。

**1）生活指導**

高尿酸血症・痛風の治療には、薬物療法の有無に関わらず生活指導が重要であり、具体的には食事療法、飲酒制限、運動の推奨が基本となる。血清尿酸値は肥満度指数（BMI）や体脂肪率の高さと比例して高くなることが知られており、他の生活習慣病の予防の観点からも食事での適正なエネルギー摂取および適切な強度の有酸素運動は重要である。

食事療法では、食事中に含まれるプリン体の過剰摂取は血清尿酸値を上昇させるため、摂り過ぎないように食事指導を行う。また、砂糖の構成成分である果糖やキシリトールは代謝される際にプリン体分解亢進をきたし血清尿酸値を上昇させることから、果糖を多く含む甘味飲料や果物ジュースの過剰摂取の回避も勧める。逆に、食物繊維摂取量が多いほど高尿酸血症発症のリスクが

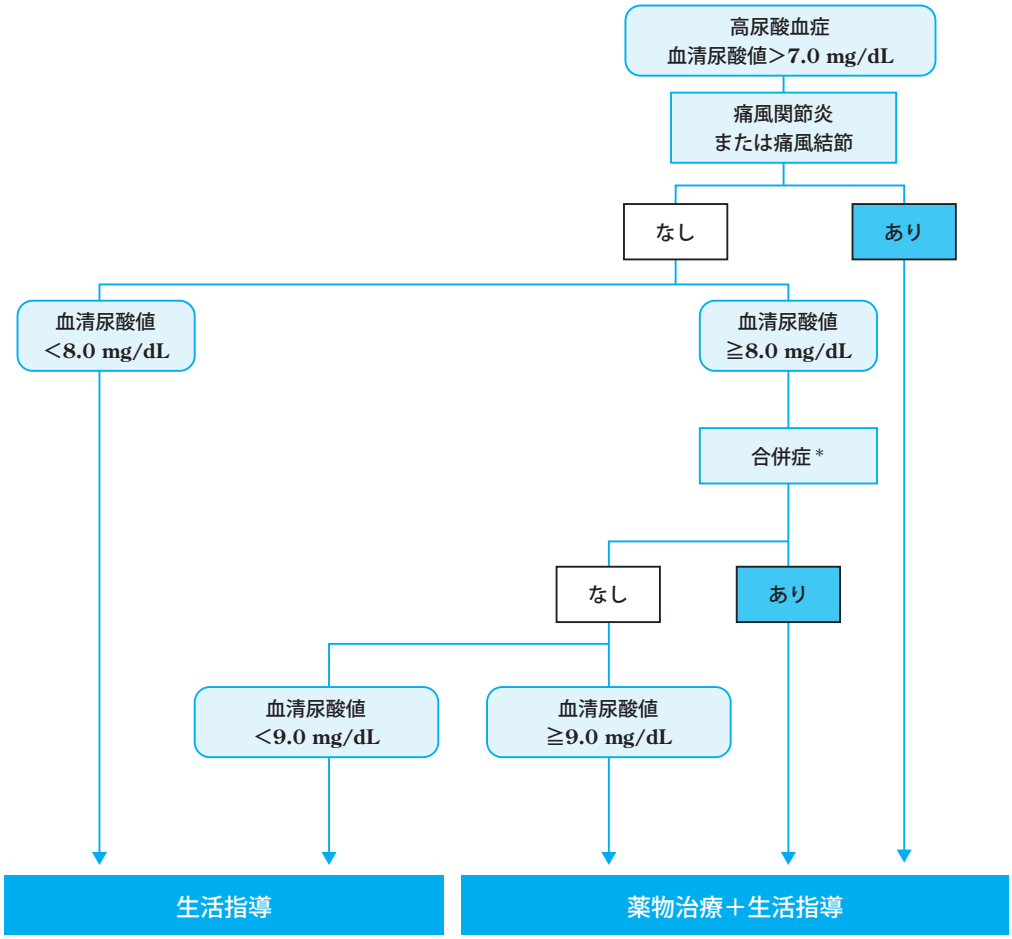



**図 1　高尿酸血症の治療指針**

＊合併症：腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、メタボリックシンドロームなど

低く、また飲水と尿量確保（1日尿量2,000 mL以上を目標）は高尿酸血症及び痛風の重要な合併症である尿路結石の予防に有効であるとされる。また飲水不足（脱水）は近位尿細管からのURAT1を介した尿酸再吸収を促進し血中尿酸濃度を上昇させるため、脱水を回避する意味でも飲水と尿量確保は重要である。ただし、CKDを合併した場合には、患者個々の腎機能に併せた飲水量を設定する必要がある。

**2）高尿酸血症の薬物治療**

薬物治療を行う場合、尿酸降下薬を用いる。尿酸降下薬は尿酸生成抑制薬（アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタット）、尿酸排泄促進薬（ベンズブロマロン、プロベネシド、ドチヌラドなど）、尿酸分解酵素薬に大別され、このうち、尿酸分解酵素薬は腫瘍崩壊症候群の際に使用されている。従来は高尿酸血症の病型に応じて尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬を選択することが推奨されてきたが、近年非プリンアナログ系尿酸生成抑制薬により病型に関わらず良好な尿酸降下作用を認めることや尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬の併用療法が高尿酸血症治療に有効であるといった報告もあることなどから、従来よりも病型分類を行う必要性が減ってきている。ただし尿路結石の既往・合併がある場合は尿酸生成抑制薬を選択し、また重度の腎障害がある場合、肝代謝の尿酸生成抑制薬（フェブキソスタットないしトピロキソスタット）を選択するのが安全である。

**3）痛風発作の薬物治療**

痛風発作自体への治療として、前兆期にはコルヒチン0.5 mgを、発作極期にはNSAIDsを、NSAIDs無効例には経口ステロイドを、それぞれ使用する。痛風発作が頻発する場合には、コルヒチン0.5 mg / 日を連日内服する「コルヒチンカバー」も有効である。また、高尿酸血症治療では痛風関節炎を誘発させないために、尿酸降下薬を最小量から開始することも重要である。

## 専門医へコンサルテーションするポイント

専門医へのコンサルテーションを考慮すべき症例を以下に示す。

- 痛風と診断されているが治療抵抗性を示す症例
- 若年、特に未成年で高尿酸血症を呈する症例
- 過去の尿酸降下治療によって重篤な副作用を発現した症例
- 尿路結石併発例

### 参考文献

1）Seegmiller JE, Frazier PD. Biochemical considerations of the renal damage of gout. Ann Rheum Dis 1966; 25(Suppl 6): 66-72.
2）川崎 拓，七川歓次．住民検診による痛風の疫学調査．痛風と核酸代謝 2006; 30: 66.
3）Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 1977; 20: 895-900.
4）高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第3版）．日本痛風・核酸代謝学会、2018.
5）CKDステージG3b ～ 5診療ガイドライン2017（2015追補版）．日本腎臓学会、2017.

# 骨粗鬆症

**要　旨**　骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折危険性が増加する骨格疾患である。この骨強度は、骨密度と骨質により規定されるものと考えられている。DXA（dual-energy X-ray absorptiometry）などの方法により、腰椎や大腿骨近位部などの骨密度が評価され、骨粗鬆症の診断に用いられる。一方骨質は、骨微細構造、骨代謝回転、微少ダメージの蓄積、石灰化の程度、コラーゲンなどの骨基質の特性により規定される。このうち骨代謝回転や少なくとも一部の骨基質蛋白の特性は、各種生化学マーカーの測定により評価できる。既にいくつかの骨代謝マーカーの測定が、保険適用となっている。これらの骨代謝マーカーは、病態把握、鑑別診断、治療薬選択、および治療効果の評価に有用である。また今後、新たなマーカーの開発により、骨質をより的確に評価できるようになる可能性もある。

骨粗鬆症は、グルココルチコイド使用や各種内分泌疾患に伴う続発性骨粗鬆症と、これらの原因のない原発性骨粗鬆症に大別される。また骨密度の低下は、骨粗鬆症に加え、骨軟化症や悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫などでも認められる。臨床検査は、この続発性骨粗鬆症と原発性骨粗鬆症、あるいは骨粗鬆症と他の骨密度の低下を惹起する疾患の鑑別にも有用である。

**キーワード**　骨密度、骨代謝マーカー、原発性骨粗鬆症、続発性骨粗鬆症

## 疑うべき臨床症状

骨粗鬆症に特異的な臨床症状は、存在しない。骨粗鬆症罹患患者は、必ずしも症状を示さず、骨密度測定により初めて診断されることがある。一方椎体骨折は、新鮮骨折による急性の腰背部痛や、脊柱不安定性による慢性腰背部痛を惹起し得る。また身長の低下、あるいは高度進行例では、亀背による腹部臓器の圧迫による胸やけ、腹部膨満感などの消化管症状を訴える場合もある。

## 確定診断に要する検査

原発性骨粗鬆症の診断は、診断基準に則り行われる（表 1）。すなわち、多くの患者では骨密度の低下により、原発性骨粗鬆症の診断がなされる。ただし骨密度は、原発性骨粗鬆症に加え、各種続発性骨粗鬆症や骨軟化症、原発性および続発性副甲状腺機能亢進症などの疾患でも低下する（図 1）。従って原発性骨粗鬆症の診断にあたっては、原発性骨粗鬆症以外の骨密度の低下を惹起する疾患を除外する必要がある。このため、続発性骨粗鬆症

**表 1　原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）**

低骨量を来たす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

| |
|---|
| I. 脆弱性骨折（注 1）あり |
| 1. 椎体骨折（注 2）または大腿骨近位部骨折あり |
| 2. その他の脆弱性骨折（注 3）があり、骨密度（注 4）が YAM の 80% 未満 |
| II. 脆弱性骨折なし |
| 骨密度（注 4）が YAM の 70% 以下または − 2.5SD 以下 |

YAM：若年成人平均値（腰椎では 20〜44 歳、大腿骨近位部では 20〜29 歳）

注 1　軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。

注 2　形態椎体骨折のうち、3 分の 2 は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎 X 線像を確認することが望ましい。

注 3　その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。

注 4　骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%値または SD 値を採用することとする。腰椎においては L1〜L4 または L2〜L4 を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部または total hip（total proximal femur）を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみ使用する。

付記

骨量減少（骨減少）[low bone mass（osteopenia）]：骨密度が − 2.5SD より大きく − 1.0SD 未満の場合を骨量減少とする。

Osteoporosis Japan 2013; 21: 9.

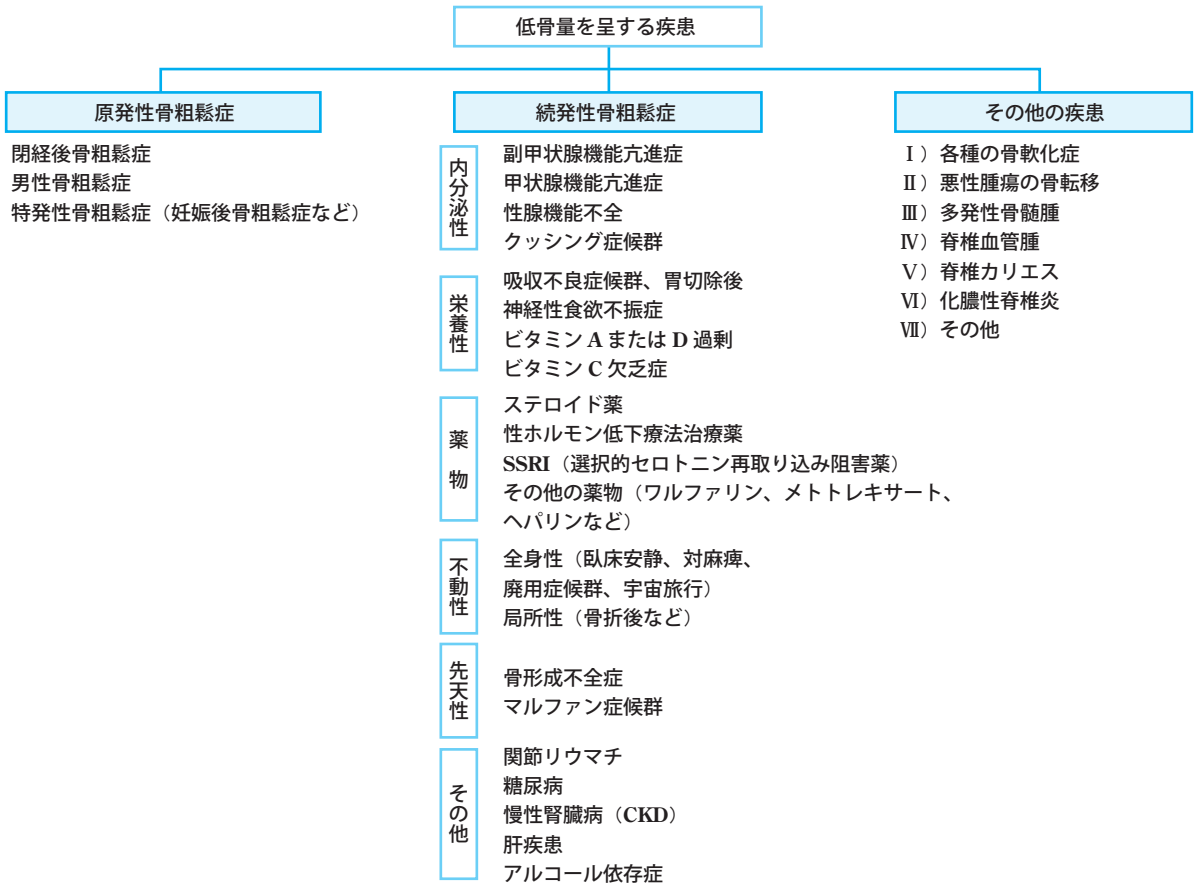



**図 1　低骨量を呈する疾患**

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版　ライフサイエンス出版 p.19

**表 2　続発性骨粗鬆症の鑑別に必要な血液・尿検査とその結果に対応する原因**

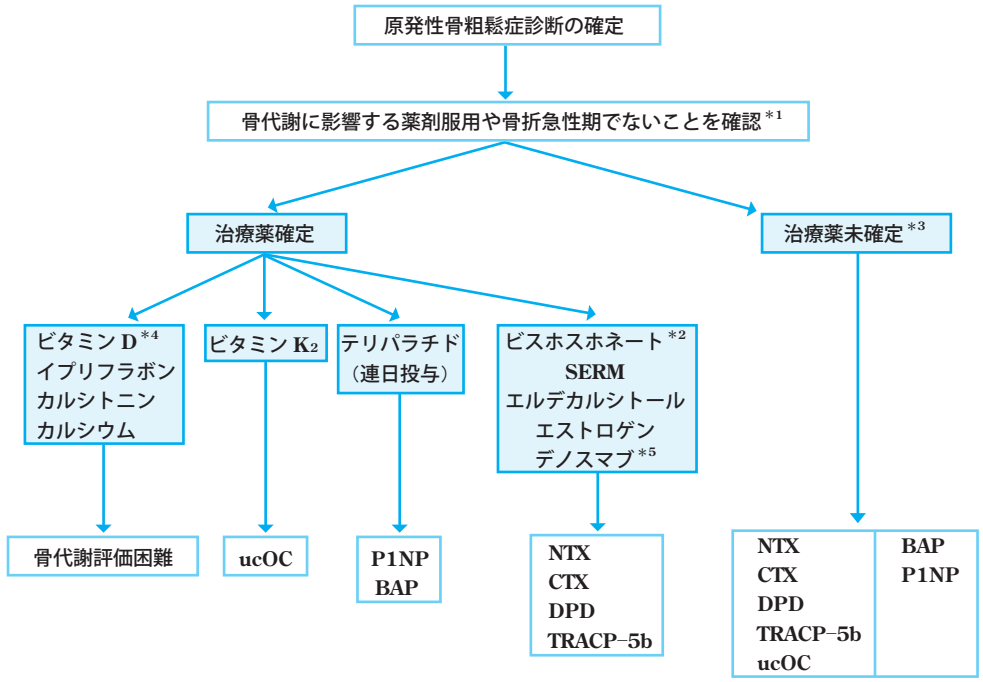
| 検査の種類 | | 検査結果 | 原疾患 |
|---|---|---|---|
| I. 血液検査 | 1）血算 | 正球性貧血 | 多発性骨髄腫 |
| | | 小球性低色素性貧血 | 吸収不良症候群、摂食障害など |
| | | 白血球増加 | クッシング症候群、ステロイド薬内服（顆粒球増加・好酸球とリンパ球減少） |
| | 2）生化学 | 高 Ca 血症 | 原発性副甲状腺機能亢進症 |
| | | 低 Ca 血症 | ビタミン D 欠乏症 |
| | | 低リン血症 | 骨軟化症、ビタミン D 欠乏症 |
| | | 高 ALP 血症 | 原発性副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、骨軟化症、骨パジェット病 |
| | | 肝機能異常 | 肝硬変などの重症肝疾患 |
| | | 低コレステロール血症 | 甲状腺機能亢進症 |
| | | 高血糖 | 糖尿病、ステロイド薬内服 |
| | 3）血清 | CRP 高値 | 関節リウマチ及びその他の慢性炎症性疾患 |
| II. 尿検査 | 1）一般尿検査 | 尿糖 | 糖尿病 |
| | | 尿蛋白 | 多発性骨髄腫（患者によっては陰性） |
| | 2）生化学 | 高 Ca 尿症 | 原発性副甲状腺機能亢進症など |

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版　ライフサイエンス出版　p.35

の鑑別に必要な血液・尿検査が提唱されている（表 2）。この表 2 の検査に加え、高リン血症や低カルシウム（Ca）血症、血清クレアチニンの上昇は、慢性腎臓病に伴う続発性副甲状腺機能亢進症の診断の一助となる。

### 入院治療か外来治療かの判断

長管骨骨折や新鮮骨折による疼痛で ADL が障害される場合を除き、骨粗鬆症に対する治療は外来で行われることが多い。




*1：ビスホスホネート、デノスマブ服用者は少なくとも 3 ヵ月、その他の骨粗鬆症治療薬は 1 ヵ月間骨代謝マーカーへの影響がある。テリパラチド治療については 3 ヵ月との考えがある。骨折発生時には 24 時間以内であれば骨折の影響は少ない。
*2：長期（3 ～ 5 年）ビスホスホネート治療中の患者は、骨吸収マーカーと BAP あるいは P1NP を測定（健康保険で制限がある場合あり。レセプトへの説明が必要）。
*3：吸収マーカーと形成マーカーを 1 種類測定する。
*4：エルデカルシトールを除く。
*5：Eastell R,et al. J Bone Miner Res 2011.

**図 2　骨粗鬆症診断時の骨代謝マーカー測定**
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版　ライフサイエンス出版 p.68

## 特徴的な検査（表 3）

現状では、骨代謝マーカーの測定は骨粗鬆症の診断には必要ではない。しかし骨代謝マーカーは、骨粗鬆症の病態把握、鑑別診断、治療薬選択、および治療効果の評価に有用である。骨芽細胞は、骨型アルカリホスファターゼ（ALP）や I 型コラーゲンを産生する。コラーゲン分子は、3 重らせん構造を示す部分の N 端と C 端側に、プロペプチド、テロペプチド部分が存在する。このプロペプチド部分が切断された後コラーゲンは骨基質に取り込まれ、またテロペプチド部分は骨吸収に伴って血中に放出される。従ってコラーゲンのプロペプチド部分は骨形成マーカーとして、テロペプチド部分は骨吸収マーカーとして利用されている。さらに破骨細胞が産生する酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ -5b も、骨吸収マーカーとして利用される。オステオカルシンは、骨芽細胞が産生する骨基質蛋白で、3 ヵ所にビタミン K 依存性に γ- カルボキシル化を受けうる。低カルボキシル化オステオカルシンは、ビタミン K の補充状態を示すと考えられている。

骨代謝マーカーの基準値は、性別、年齢によって異なる。また骨代謝マーカーには、日内変動、日差変動があるものがある。このため、早朝空腹での検体採取が基本とされている。また日差変動の平均値の 2 倍が、最小有意変化として定められている。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

骨粗鬆症の治療中には、骨密度も測定される。ただし骨密度は短期間では変動しないことから、より短期間で変化する骨代謝マーカーも骨粗鬆症治療中に測定される。現在本邦では、骨吸収抑制薬であるビスホスホネートや抗 RANKL（receptor activator of nuclear factor- κ B ligand）抗体、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（selective estrogen receptor modulator：SERM）、骨形成促進薬である副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone：PTH）製剤など、多くの薬品が骨粗鬆症に対し使用可能となった。このため、それぞれの治療薬の作用機序に応じ、どのような骨代謝マーカーを測定すべきかが示されている（図 2）。すなわち、骨吸収抑制薬では NTX や CTX などの骨吸収マーカーが、骨形成促進薬である PTH 製剤では骨形成マーカーが治療の指標となる。

**表 3　骨粗鬆症診療に用いられる骨代謝マーカー**

| マーカー | 略語 | 検体 | 測定法 | 保険点数 | 適用対象 | 基準値 | 最小有意変化 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 骨形成マーカー | | | | | | | |
| 骨型アルカリフォスファターゼ | BAP | 血清 | CLEIA | 161 | BAP、intact P1NP、ALP アイソザイム（PAG 電気泳動法）、および total P1NP のうち 2 項目以上を併わせて実施した場合は、主たるもののみ産生する。 | 男性 3.7～20.9、閉経前女性 2.9～14.5、閉経後女性 3.8～22.6（μg/L） | 9.0% |
| トータル I 型プロコラーゲン -N- プロペプチド | Total P1NP | 血清 | ECLIA | 169 | | 男性 18.1～74.1、閉経前女性 16.8～70.1、閉経後女性 26.4～98.2（μg/L） | 14.4% |
| インタクト I 型プロコラーゲン -N- プロペプチド | Intact P1NP | 血清 | RIA | 163 | | 男性 19.0～83.5、閉経前女性 14.9～68.8、閉経後女性 27.0～109.3（μg/L） | 12.1% |
| 骨吸収マーカー | | | | | | | |
| デオキシピリジノリン | DPD | 尿 | EIA、ECLIA | 191 | 骨粗鬆症の薬剤治療方針の選択時に 1 回、その後 6ヵ月以内の薬剤効果判定時に 1 回に限り、また薬剤治療方針を変更したときは変更後 6ヵ月以内に 1 回に限り算定。NTX と DPD を併せて実施した場合は、いずれか 1 つのみ算定。 | 男性 2.0～5.6、閉経前女性 2.8～7.6、閉経後女性 3.3～13.1（nmol/mmol・Cr） | 23.5% |
| I 型コラーゲン架橋 N- テロペプチド | sNTX | 血清 | EIA | 156 | | 男性 9.5～17.7、閉経前女性 7.5～16.5、閉経後女性 10.7～24.0（nmol BCE/L） | 16.3% |
| I 型コラーゲン架橋 N- テロペプチド | uNTX | 尿 | EIA | 156 | | 男性 13.0～66.2、閉経前女性 9.3～54.3、閉経後女性 14.3～89.0（nmol BCE/mmol・Cr） | 27.3% |
| I 型コラーゲン架橋 C- テロペプチド | sCTX | 血清 | EIA、ECLIA | 170 | 骨吸収抑制能を有する薬物療法の治療開始前においては 1 回、その後は 6ヵ月以内に 1 回に限り算定。血清と尿を併せて測定した場合は、主たるもののみ算定。 | 閉経前女性 0.112～0.738（ng/mL） | 23.2% |
| I 型コラーゲン架橋 C- テロペプチド | uCTX | 尿 | EIA | 169 | | 閉経前女性 40.3～301.4（μg/mol・Cr） | 23.5% |
| 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ -5b | TRACP-5b | 血清 | EIA、ECLIA | 156 | 代謝性骨疾患および骨転移（代謝性骨疾患や骨折の併発がない肺癌、乳癌、前立腺癌に限る）の診断補助として実施した場合に 1 回、その後 6ヵ月以内の治療経過観察時の補助的指標として実施した場合に 1 回に限り算定。治療方針を変更した際には変更後 6ヵ月以内に 1 回に限り算定。TRACP-5b と NTX、または DPD を併せて実施した場合は、いずれか 1 つのみ算定。 | 男性 170～590、閉経前女性 120～440、閉経後女性 250～760（mU/dL） | 12.4% |
| 骨マトリックス関連マーカー | | | | | | | |
| 低カルボキシル化オステオカルシン | ucOC | 血清 | ECLIA | 158 | 骨粗鬆症におけるビタミン $K_2$ 薬の治療選択目的で行った場合又は治療経過観察を行った場合に、治療開始前においては 1 回、その後は 6ヵ月以内に 1 回に限り算定。 | カットオフ 4.5 未満（ng/mL） | 32.2% |

CLEIA: chemiluminescent enzyme immunoassay, ECLIA: electrochemiluminescent immunoassay, EIA: enzyme immunoassay, RIA: radioimmunoassay, BCE: bone collagen equivalent
骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの訂正使用ガイド 2018 年版　ライフサイエンス出版より改変

## 専門医にコンサルテーションするポイント

治療によっても期待される骨代謝マーカーや骨密度の変化が認められない場合、骨折を繰り返す場合などでは、専門医へのコンサルテーションを考慮する。

## 保険診療上の注意 -

骨代謝マーカーの測定頻度が、保険上定められている（表 3）。

## 参考文献

1）日本骨代謝学会 , 日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会 : 原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）. Osteoporosis Japan 2013; 21: 9-21.
2）日本骨粗鬆症学会　骨代謝マーカー検討委員会 . 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイド 2018 年版 . ライフサイエンス出版 . 2018.
3）骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 . 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版 . ライフサイエンス出版 . 2015.

# 乳　　癌

**要　旨**　乳癌は、女性の罹患率第 1 位の癌であり、年間の罹患者数は約 10 万人（2017 年）、死者は約 15,000 人（2019 年）である。発症年齢は 40 代～ 60 代であるが、近年は 20 代、30 代の若年層の発症も増加しいている。このような罹患率の上昇の背景には、食生活の変化、初潮年齢の若年化、晩婚化、少子化などの女性のライフスタイルの変化があるとされる。また近年は遺伝性乳癌卵巣癌症候群の知見も深まり、*BRCA* 遺伝子検査や、その結果を基に予防的乳房または卵巣切除を行うこともある。本稿では増加傾向にある乳癌に対する基本的な身体所見のとりかた、検査法についてのべる。

**キーワード**　乳癌、マンモグラフィ、超音波検査、MRI、組織診、コンパニオン診断、*BRCA* 遺伝子

## 乳癌の臨床症状と視触診

### A. 視　診

#### 1. 陥没乳頭、乳頭陥凹

陥没乳頭は、乳頭が内翻している状態を指し、若年より存在するか、慢性的な炎症を繰り返した結果として生じることが多い。乳頭陥凹は、癌が乳頭直下に波及した場合に乳頭自体が平坦化し、皮膚面より陥凹する場合を指す。

#### 2. 乳頭分泌

乳頭分泌は、分泌の色と、単孔か多孔の所見を確認する。血性かつ単孔である場合は、腫瘍性病変の存在を疑い、特に閉経後の場合は乳癌の可能性が高い。

#### 3. 乳頭乳輪びらん

Paget 病は乳房 Paget と乳房外 Paget に分類される。乳頭や乳輪のびらんは乳房 Paget を疑い、擦過細胞診や皮膚生検が必要となる。

#### 4. 皮膚の変化、炎症性浮腫状変化（豚皮状、オレンジ皮状変化）

乳腺炎は、皮膚の発赤、発熱、腫瘤、疼痛を主訴とし、一般的に授乳期に多い。一方で、炎症性乳癌では、皮膚の発赤、浮腫を伴う豚皮状変化や、オレンジ皮状変化がみられる。狭義の炎症性乳癌は、腫瘍性病変を伴わず、皮膚生検にて診断が確定する。

#### 5. delle、dimpling sign

腫瘤（乳癌）が直上の皮膚を引き込み皮膚が陥凹をしている状態を delle と言う。また、腫瘤直上の皮膚を軽く寄せるようにした場合に皮膚の陥凹が見られることを dimpling sign と言う。いずれも乳癌に特徴的である。

### B. 触　診

可能であれば座位と仰臥位で、さらに上肢の挙上下垂をさせて行う。検者は第 1 指以外の 3 ～ 4 本の指をそろえ、乳房全体をなでるように触診を行う。乳癌は、外上領域に最も多く発生するが、すべての領域に発生する可能性があり、乳房全体を触診する必要がある。腫瘤を触知する場合は、境界が明瞭か否か、平滑か否か、硬さ、腫瘤の形、さらには前述の視診所見が重要である。乳房の触診に続いて、腋窩リンパ節と鎖骨上リンパ節を確認し、蝕知する場合は大きさや、硬さを判断する。確定診断は、画像および病理診断にて行うが、触診によりおおよその良悪性の判断をし、諸検査の計画を立てる。

## 乳癌の検査

### A. 画像検査

#### 1. マンモグラフィ

通常は、内外斜位方向と頭尾方向の 2 方向から撮影し、左右を背中合わせに対称にかけて読影を行う。左右の非対称性や腫瘤の有無を検討する。マンモグラフィの重要な所見は、腫瘤、石灰化、局所的非対称性陰影、構築の乱れ、等があり、以下のカテゴリー分類に基づき判定を行うことが多い。

カテゴリー 1　異常なし
カテゴリー 2　良性
カテゴリー 3　良性、しかし悪性を否定できず
カテゴリー 3-1　ほぼ良性と考えられる病変
カテゴリー 3-2　良性の可能性が高いが、悪性も否定できない病変
カテゴリー 4　悪性の疑い
カテゴリー 5　悪性

乳房内の乳腺実質の量と分布によっては、病変が正常乳腺に隠されてしまう危険性があり、高濃度乳腺や不均一高濃度乳腺では病変検出率が低くなり、検診でマンモグラフィを行う場合の懸念事項である。

#### 2. 超音波検査

超音波検査で得られる所見は、腫瘤と、非腫瘤性病変に分けられる。腫瘤は、内部エコーにより嚢胞性パターン、充実性部分と液状部分を有する混合性パターン、

充実性パターンに分ける。特に、充実性パターンの腫瘤で、不整形で、境界部高エコー像、乳腺境界線の断裂を伴う場合は乳癌を強く疑う。非腫瘤性病変の所見としては、局所性または区域性に存在する乳腺内低エコー、内部エコーを有する拡張乳管、構築の乱れ、があり、非浸潤性乳管癌との鑑別を要する。腋窩リンパ節の観察も容易であり、腫大リンパ節の有無を確認する。通常の超音波検査はBモードで行われるが、病変に対してエラストグラフィを上乗せすることにより、陰性適中度が向上し、不要な生検回避に貢献すると考えられている。

**3. 乳房 MRI、CT**

乳房 MRI、CT は乳癌の乳房内の広がり診断が可能であり、術式や切除部位の決定に有用である。造影乳房 MRI は、広がり診断に勧められている。一方で乳癌に対する高い感度を有するが、特異度は感度ほど高くはない。造影乳房 MRI による局所再発率減少は明らかではないが、対側乳癌の早期発見の優位性は示唆され、広がり診断においてはマンモグラフィや超音波検査に比べて正確であり乳房部分切除を行う場合の断端陰性率の向上に有用であるとされている。被曝がないことも利点である。

通常の胸部 CT は乳腺腫瘍の質的診断は困難であるが、造影剤を使用して CT を撮影し 3D 画像を構築する 3D-CT によっても乳癌の広がり診断は可能である。

**4. 乳管造影、乳管内視鏡**

乳管造影は、単孔の乳頭分泌があるが腫瘍の存在がはっきりしない場合に、分泌孔に水溶性造影剤を 0.1 ～ 0.2 mL 注入した上でマンモグラフィを撮影し、腫瘤の陰影欠損像や乳管断裂像を描出し診断を行う。乳管内視鏡は、非常に細い内視鏡を分泌孔に挿入し、乳管内の病変を直に観察し、細胞診を行うことが可能である。いずれの検査も、乳管内乳頭腫や、非浸潤性乳管癌の診断に用いることがあるが、適応の限定、超音波検査や MRI 検査精度の向上、検査の際の苦痛などから施行される頻度は減少している。

**B. 病理検査**

**1. 細胞診**

超音波ガイド下で、22 ゲージ針を用いて病変を穿刺し、陰圧をかけることにより吸引細胞診を行う。現在は生検用のデバイスの進歩と、病理診断の確実性から、乳癌原発巣へ細胞診を行い確定診断を得る機会は減少している。血性乳頭分泌がある場合は、分泌物の細胞診を行う。また腫大した腋窩リンパ節への穿刺細胞診は、乳がんの病期を決定する上では重要である。

**2. 組織診**

通常は、超音波ガイド下で、病変に対して針生検を行い病理診断を行う。腫瘍の組織型、間質への浸潤の有無、次に述べるサブタイプの診断が可能である。また超音波検査にて病変同定が困難な場合、マンモグラフィを併用したステレオガイド下マンモトームや、MRI ガイド下生検を行うこともある。

**3. サブタイプ分類（表）**

乳癌治療において、術前にサブタイプを知っておくことは重要である。エストロゲン受容体と human epidermal growth factor receptor type 2（HER2）発現の有無により大きく 4 つに分類する。表の如く、Luminal type、Luminal-HER2 type、Triple negative type、HER2 type に分けられ、術前術後の補助療法の決定に重要である。Luminal type であれば内分泌治療、HER2 type はトラスツズマブを主体とした薬物治療、Triple negative type は化学療法を行う。再発時の治療においても、サブタイプ分類に則るが、原発巣と再発巣でサブタイプに変化が生じることもあり、再発巣の生検を行いサブタイプを確認する場合もある。

**4. コンパニオン診断**

分子標的薬が標的とする異常なタンパク質は、遺伝子変異によって作られるため、がん細胞の中に対応する遺伝子変異の有無を調べ、特定の分子標的薬の効果や副作用をあらかじめ調べる検査をコンパニオン診断という。Triple negative type の乳癌に対して、PD-L1 タンパク発現を免疫染色法で評価し、免疫チェックポイント阻害剤の一種である抗 PD-L1 抗体薬アテゾリズマブの適切な投与を行うための補助に用いる。また、後述するが、HER2 陰性乳癌を対象に BRACAnalysis などを用いて DNA 修復酵素を阻害する薬剤であるオラパリブの適応対象を特定するのもコンパニオン診断の 1 例である。

**C. 血液生化学検査**

**1. 腫瘍マーカー**

乳癌の腫瘍マーカーとして用いられるのは CEA、CA15-3、BCA225、NCC-ST439 などがある。Stage 1 － 2 乳癌では、腫瘍マーカーが上昇しているのは 10 ～ 30% 程度であり、初診時の有用性は乏しい。乳癌術後の定期的なスクリーニングとしての腫瘍マーカーの確認は必須ではないが、上昇が見られた場合は再発を疑い全身検索を行う。

**2. BRCA 遺伝子変異の検出（BRACAnalysis 等）**

*BRCA*（breast cancer susceptibility gene）は *BRCA1* と *BRCA2* に分類されるがん抑制遺伝子である。*BRCA* 遺伝子の変異により、遺伝子不安定性を生じ、最終的に

**表　乳癌のサブタイプ分類**

| | | エストロゲン受容体 | |
|---|---|---|---|
| | | 陽　性 | 陰　性 |
| HER2 | 陽　性 | Luminal-HER2 type | HER2 type |
| | 陰　性 | Luminal type | Triple negative type |

乳癌や卵巣癌（遺伝性乳癌・卵巣癌症候群）を引き起こす頻度が高いことが知られている。遺伝性乳癌の頻度は 5 ～ 10% 程度とされる。家族歴が濃厚な乳癌患者で *BRCA* 遺伝子変異が確認された場合は、乳癌の手術だけでなく、未発症の対側乳房の切除や両側卵巣を予防的切除を行うことを検討する。さらに血縁者に *BRCA* 変異が認められた場合、乳房や卵巣の予防切除が検討されることもある。また、再発乳癌に対してオラパリブの適応を図るコンパニオン診断に用いる。

## 乳癌の治療

### A. 手　術

遠隔転移のない乳癌は、入院、全身麻酔下にて手術を行う。乳房に対する手術は、乳房切除術、乳房部分切除、皮膚温存乳房切除術がある。乳房部分切除は、術後に原則残存乳房への照射を行い、これも含めて乳房温存術と呼ぶ。皮膚温存乳房切除術は、早期癌に対して乳房再建を同時に行う場合に、前胸部皮膚を残して乳房切除を行う術式である。

腋窩リンパ節に対しては、術前検査で転移がないと判断された場合はセンチネルリンパ節生検を行うことが一般的である。センチネルリンパ節は癌が最初に転移するとされるリンパ節である。放射線性同位元素やインジゴカルミン、インドシアニングリーンなどの色素を術前に腫瘍周囲に局注し、センチネルリンパ節を標識する。腋窩リンパ節郭清を行う基準は、施設により、術式により若干の違いはあるが、センチネルリンパ節に 2 mm 以上のリンパ節転移が認められた場合にリンパ節郭清を行うことが多い。当然、術前に腋窩リンパ節転移が認められる場合は、センチネルリンパ節生検は行わず、腋窩リンパ節郭清を行う。

### B. 化学療法

術後の病理検査結果を基に、必要に応じて術後補助化学療法を行う。進行癌に対しては、術前に化学療法を行い、腫瘍の縮小を図ってから手術を行うこともある。これらは通院治療で行う。化学療法を行う当日には、原則血液生化学検査を行う。またアントラサイクリン系薬剤やトラスツズマブなどの分子標的薬の投与は心機能低下を起こすことがあり、投与前を含め、心エコーで心機能の定期的な評価が必要である。

### C. 内分泌治療

Stage1 以上の Luminal type の乳癌に対しては、5 ～ 10 年間の内分泌治療を行う。

### D. 放射線治療

乳房部分切除後は、残存乳房に対して照射を行う。また、腫瘍径が大きい場合や広範なリンパ節転移を認めた場合は、乳房切除後であっても前胸部への照射が推奨される。

## 治療後の経過観察

他癌腫の経過観察と異なるのは、マンモグラフィ以外の画像検査を定期的に行うことは必須とされていない点である。特に早期の乳癌術後は、症状がない場合、画像検査による定期的な全身検索は、医療経済や被曝の観点からも行わない。腫瘍マーカーの定期的な確認も必須ではない。視触診とマンモグラフィは、次に発生するかもしれない乳癌の早期発見が予後改善に有効とされるため、年に 1 回のマンモグラフィは必須である。視触診は受診の際、3 ～ 6 ヵ月に 1 回は行うと良い。

経過観察中は、患者の訴えに真摯に対応し、転移再発を疑った際は、症状に応じた検査を行う。CT、MRI、PET-CT、骨シンチグラフィを行う。万が一、転移再発が確認された場合は、「全身病」と考え、薬物治療（化学療法、内分泌治療）を行う。薬物治療は通院で行う。薬物治療の継続が困難となれば、緩和医療への移行を検討する。

### 参考文献


1) 国立がん研究センターがん情報サービス . https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
2) 日本乳癌学会 . 乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 . 東京 : 金原出版 , 2018.
3) 日本医学放射線学会・日本放射線技術学会 . マンモグラフィガイドライン第 3 版増補版 . 東京 : 医学書院 , 2014.
4) 日本乳腺甲状腺超音波医学会 . 乳房超音波診断ガイドライン 改訂第 4 版 . 東京 : 南江堂 , 2020

JSLM 2021

# 卵巣またはその他の子宮付属器の悪性新生物

**要　旨**

**卵巣に発生する新生物は良・悪性を問わず、無症状である場合が多い。一方、著しい腹囲の増大や腹部腫瘤、下腹痛、多量の腹水などは、卵巣腫瘍を疑うべき臨床症状であり、存在診断と質的診断を要する。卵巣腫瘍の存在診断には触診および超音波検査をまず選択する。存在が確定した卵巣腫瘍の良・悪性、および組織型の推定などの質的診断には超音波検査、MRI などが用いられ、疾患進展の全身評価には CT が用いられる。卵巣悪性腫瘍の確定診断は、手術による摘出病理標本の組織診断によらねばならない。しかしながら、上記の画像診断に腫瘍マーカーを補助的に組み合わせることによって術前にある程度の予測が可能である。治療効果、および再発・再燃判定のためのモニタリングには CT と腫瘍マーカーの測定とを定期的に施行する。**

**卵管悪性腫瘍は、卵巣悪性腫瘍に類した臨床病理学的特徴を示すことから、その診断と管理は卵巣悪性腫瘍に準ずる。**

**キーワード**　**卵巣腫瘍、超音波検査、MRI、CT、腫瘍マーカー**

## 卵巣悪性腫瘍を疑うべき臨床症状

卵巣に発生する腫瘍性病変は、卵巣が骨盤底部に存在するという解剖学的特徴から、悪性の場合でも自覚症状に乏しく早期発見が困難である。自覚症状として不正性器出血、便通異常、軽度の腹痛や腰痛、倦怠感などが挙げられているが無症状のうちに進行するものが多い。しかしながら、いくつかの臨床症状を認めた場合は卵巣の腫瘍性病変を念頭におく必要がある。たとえば著しい腹囲の増大や腹部腫瘤などの自覚は、増大した卵巣の腫瘍性病変の存在を疑うべき臨床症状である。卵巣悪性腫瘍では、多量の腹水を伴う場合がしばしばあり、腹囲の増大、腹部膨満感、波動感などとして自覚される。また進行期症例では腹腔内播種病巣を伴う場合がほとんどなので、腸管を巻き込んでイレウス状態に陥り、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状を訴える場合や栄養状態の悪化から悪液質を呈する場合も見られる。

## 卵巣悪性腫瘍診断に要する検査

卵巣腫瘍は無症状であることが多く、産婦人科では受診理由や自覚症状のいかんに関わらず、内診、経腟超音波検査にて卵巣腫瘍の除外診断を行うことが一般的である。そして問診や診察時に卵巣腫瘍の存在が疑われるときは、精密検査を施行し、総合的に良・悪性の鑑別を行う（図 1）。卵巣悪性腫瘍の確定診断は、最終的には手術摘出病理標本の組織診断によらねばならないが、大部分の症例は非侵襲的な検査を組み合わせることによってある程度予測することが可能であり、これらの検査は通常外来にて施行され、その後に手術を目的とした入院治療とする。しかしながら初診時に卵巣腫瘍の存在が確認され、すでに全身状態が悪化している場合には速やかに入院管理とし、全身状態の改善を図るための治療を開始しつつ、精密検査を同時に進める。

### A. 医療面接

問診にて症状、月経歴、既往歴などを聴取する。腹部腫瘤や腹部膨満感、消化器症状、腹痛などの有無を聴取する。卵巣腫瘍の場合、月経異常は必ずしも認めないが、女性の下腹痛の鑑別診断として卵巣腫瘍の茎捻転以外に、子宮外妊娠も挙げられる。妊娠や絨毛性疾患が考えられる場合は、妊娠反応を行う。妊娠反応は、これらの疾患との鑑別だけでなく、後の画像診断による胎児の放射線被爆を避けることにもつながる。他方、遺伝性の卵巣癌は上皮性卵巣癌の約 10 ～ 15% を占めるとされ、その一つに遺伝性乳癌卵巣癌（hereditary breast and ovarian cancer; HBOC）症候群が存在する。HBOC は、BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子の生殖細胞系列変

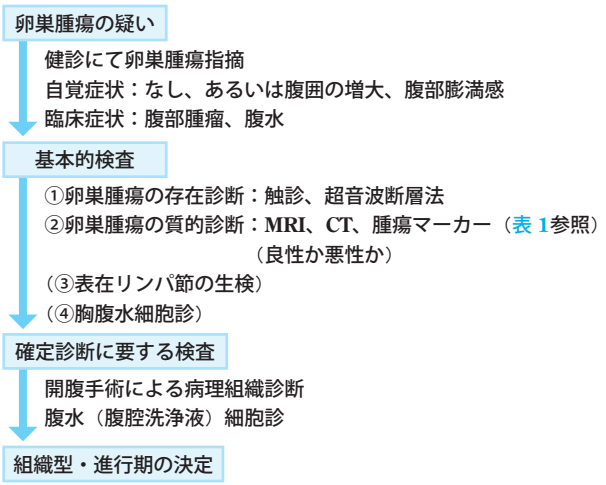



**図 1　卵巣腫瘍が疑われる場合の検査のフローチャート**

異を原因とする常染色体優性遺伝の遺伝形式をとる癌の易罹患性症候群である。HBOC を疑う卵巣癌症例では、遺伝子カウンセリングの導入や遺伝子検査の検討、家族への情報提供、乳がんのサーベイランスなど多岐にわたる事項に配慮する必要がある[1]。遺伝性腫瘍の診療の第一歩としても、卵巣悪性腫瘍が疑われる場合は、詳細な家族歴の聴取が基本となる。

**B. 触　診**

卵巣腫瘍は良・悪性に関わらず、いずれの場合も巨大腫瘤を形成することがあり、その場合、腹部の触診が有用である。また、卵巣腫瘍は腹水を伴いうるので、触診にて腹水を疑うときには卵巣腫瘍の存在を除外する必要がある。腹水を伴う卵巣腫瘍の多くは悪性であるが、良性の場合もあり、腹水の有無だけでは良・悪性の鑑別はできない。腹部の触診を行う際、卵巣腫瘍には充実性のもの、大量の液性成分を含む嚢胞性のもの、また両者が混合しているものがあることを念頭に置くとよい。比較的固い充実性の腹部腫瘤を触知する場合には卵巣腫瘍以外に子宮筋腫などの可能性もある。腫瘍があまり大きくないときや、腹壁の脂肪が多いときには腹部の触診では腫瘤を検出することは困難であり、産婦人科で行われる示指を腟内に入れ、対側の手指で腹部を押さえる腟双手診の方がより小さい腫瘤まで触知できるとされている。双手診施行時に経腟超音波にて卵巣腫瘍のスクリーニングを同時に施行することが一般的である。すなわち、卵巣腫瘍の存在が疑われる場合には、たとえ触知しなくても画像診断を行って確実な除外診断を行う。逆に腫瘍の存在を確信するときには悪性卵巣腫瘍の可能性も念頭に置き、鑑別診断に必要な検査を進める必要がある。

**C. 画像診断**

卵巣腫瘍に対する画像診断としては超音波検査、MRI、CT の 3 つが有用であり、第一に行うべき画像検査は超音波検査である。

**1. 超音波検査**

超音波検査は他の画像診断と比較して簡便で非侵襲的な検査である。経腟超音波検査は、卵巣を含めた骨盤臓器との観察距離が短いため、より高い解像度での観察が可能である。また緊急時にも触診や腟双手診と同時に施行できるというメリットがある。超音波検査では腫瘤性病変の有無と、それが由来する臓器の推定をまず行う。子宮付属器に腫瘤を認め、疼痛を伴う場合には卵巣腫瘍の茎捻転、子宮外妊娠による卵管腫大などの婦人科的救急疾患を念頭におき、この時点で産婦人科専門医へのコンサルトを考慮する。また、超音波検査は、卵巣腫瘍の存在診断のみならず、質的診断にも有用である。良性腫瘍の場合、腫瘤は嚢胞性であることが多く、悪性腫瘍の場合、腫瘤の内部に充実性部分が存在することがほとんどであることから、内部に不均一なエコー輝度を示す充実性部分が存在するか否かを判別することが有用である。日本超音波医学会による卵巣腫瘤のエコーパターン分類（図 2）[2] は卵巣腫瘍の性状診断に有用である。これは、卵巣腫瘍の内部エコーパターンや隔壁、充実性部分の性状によって 6 種類のエコーパターンに分類するもので、IV、V、VI 型では悪性腫瘍の占める割合が高くなる。また、近年ではカラードプラ法を用いた充実部の血流の検出が、良・悪性の診断に有用であるとする報告もある。

**2. MRI**

MRI は、卵巣腫瘍の解剖学的診断、質的診断の両者に有用である。T1 強調画像、T2 強調画像に加えガドリニウム造影剤を併用することによって良・悪性の鑑別を行う。さらに、拡散強調画像は、悪性腫瘍の存在診断やリンパ節転移の検出に有用であるという報告もある。MRI の悪性腫瘍診断に対する感度、特異度はそれぞれ 90% 台とされている。また MRI は腫瘍内容液の質的評価にも有用で、出血性と非出血性嚢胞の鑑別が可能であり、選択的脂肪抑制法の併用は脂肪成分の評価に優れていることから、血液成分を多く含有する内膜症性嚢胞や、脂肪成分を含有することの多い成熟嚢胞性奇形腫といった良性卵巣腫瘍の除外診断にも役立つ。

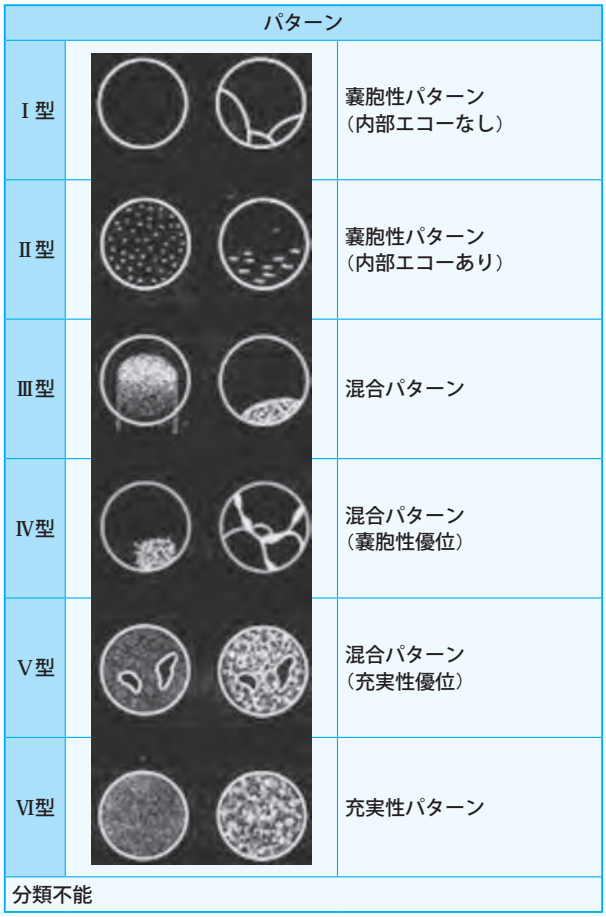



**図 2　卵巣腫瘤のエコーパターン分類**[2]

**3. CT**

一般的に、CT は軟部組織分解能が低く、総じて質的診断では MRI には及ばないとされている。造影 CT における良・悪性の鑑別の感度、特異度はそれぞれ 90% 程度とされている。しかしながら CT は一度に広範囲の撮像が可能であり、悪性腫瘍が強く疑われる際の隣接臓器への浸潤の状況、リンパ節や肝転移といった遠隔転移の有無のチェックなど、進行期を推測し治療計画を立てるための検査として有用である。さらには治療後の再発の有無をチェックするフォローアップにも用いられる。

**4. PET**

卵巣腫瘍では、悪性の確定がついた上で、他の検査で病期診断、転移・再発の確定診断に至らない場合での使用が保険適用の要件となっている。術前評価としての PET の役割には限界がある一方で、リンパ節転移や遠隔転移の診断については他のモダリティよりも優れた成績が示されている。また、治療後の再発診断については治療方針を決める上で臨床的有用性があるとの報告が多い[3]。

**5. 消化管検索**

上記の検査結果から卵巣悪性腫瘍を疑い、消化管への進展が疑われる場合には注腸検査もしくは大腸内視鏡検査を行う。また、腫瘍マーカーや画像診断などにより転移性卵巣癌の可能性を否定できない場合は、上部消化管や乳腺なども検索する。

**D. 腫瘍マーカー**

卵巣悪性腫瘍においては治療前に病理組織学的な確定診断が得られていないことが大部分であるため、画像診断に加えて腫瘍マーカーの持つ診断的意義は大きい。多くの腫瘍マーカーが開発され、臨床的有用性が検討されており、卵巣腫瘍の良・悪性の鑑別の補助診断や組織型の推定や、治療効果のモニタリングや再発の発見の契機に用いられる（**表 1**）。上皮性腫瘍では、CA125 が漿液性癌を中心に高い陽性率を示し、汎用されている。多彩な組織型が存在する卵巣悪性腫瘍においては、すべての組織型について感度・特異度ともに満足できる腫瘍マーカーは存在しないため、超音波検査などで組織型についてある程度の予測を行い、複数の腫瘍マーカーを組み合わせるのが診断効率の上昇のために適切である。上皮性腫瘍では、CA125 に加えて粘液性癌で一定の陽性率である CA19-9 などを組み合わせて検査することが一般的である。また胚細胞腫瘍が疑われるときはこれらに加えて、AFP、hCG などを、成熟嚢胞性奇形腫から発生する扁平上皮癌が疑われるときは SCC を、それぞれ追加して測定する。さらに、卵巣腫瘍の中にはエストロゲン、テストステロンなどホルモン産生性の性索間質性腫瘍があり、それらの腫瘍ではホルモン値の測定が確定診断のための一助となる。卵巣癌の腫瘍マーカーとして第一選択とされている CA125 は、上皮性卵巣悪性腫瘍全体での陽性率は約 8 割ではあるが、早期癌・粘液性癌における感度が低いことや、偽陽性疾患（子宮内膜症、妊娠、月経期、骨盤腹膜炎、子宮体癌、膵臓癌など）が多いことが知られている。こうした背景からここ 20 年で卵巣癌に対する新たなバイオマーカーが数多く開発・検討された。2017 年から卵巣悪性腫瘍の診断マーカーとして血清 HE4（Human Epididymal Protein 4）が保険収載された。CA125 に比べて良性疾患での陽性率が低く、特異度が高いのが特徴であるが、閉経後で高くなること、早期診断や病勢の評価にどれだけ寄与するかはまだ検討課題であることなどが問題点である。

**E. 術前病理組織診断および細胞診**

卵巣は解剖学的に骨盤部の深部に位置するため、組織診などの検査を術前に行うことが困難な臓器である。しかし、表在性リンパ節への転移や子宮腔内への浸潤・転移を認める場合には生検が可能である。また、胸・腹水が採取できる場合には細胞診によって悪性細胞の有無を確認することが可能である。また、腹水中の細胞を cell block にして組織診を行うこともある。悪性細胞が認められれば、腫瘍の組織型の推定に役立つばかりでなく、進行期の決定にも有用となる。

**F. 手術標本による病理組織診断**

卵巣悪性腫瘍の確定診断は手術標本による病理組織診断による。卵巣腫瘍の手術術式は良・悪性によって全く異なるので、術中に腫瘍組織の迅速診断を行うのが原則である。また術中に腹水細胞診、もしくは腹腔洗浄液細胞診を施行し、その結果は卵巣悪性腫瘍の進行期を決定する一因子になっている。卵巣悪性腫瘍の手術は開腹術

**表 1　卵巣腫瘍に対する腫瘍マーカー**

| | 腫瘍マーカー | 高値の場合に想定される卵巣腫瘍 |
|---|---|---|
| 上皮性腫瘍 | CA125<br>CA19–9、CEA | 上皮性腫瘍（特に漿液性癌）<br>粘液性癌 |
| 性索間質性腫瘍 | エストロゲン<br>アンドロゲン | 顆粒膜細胞腫<br>セルトリ細胞腫 |
| 胚細胞腫瘍 | SCC<br>AFP<br>hCG | 成熟嚢胞性奇形腫から発生する扁平上皮癌<br>卵黄嚢腫瘍、未熟奇形腫、胎芽性癌<br>絨毛癌 |

とし、腫瘍のみならず、子宮、両側付属器、大網切除、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節郭清、および播種病巣を摘出し、可及的に腫瘍縮小をはかり、病理組織学的検索を行い、系統的に進行期の確定診断を行うのが原則である。

**G. がんゲノム医療・HBOC 診療に関わる検査**

2018 年に免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブ（抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体）が、「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形がん」に適応拡大された。ペンブロリズマブの感受性検査として MSI 検査が、MMR（ミスマッチ修復）機能欠損を反映する腫瘍組織を用いた検査として保険適応となり、コンパニオン診断として利用されている。

卵巣悪性腫瘍に対するゲノム医療は、生殖細胞系列の BRCA1,2 遺伝子変異を原因とする遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）と HBOC に感受性を示す薬剤であるポリ ADP リボースポリメラーゼ（PARP）阻害薬を中心として臨床現場に普及し始めている。BRCA 遺伝学的検査は、PARP 阻害薬であるオラパリブの選択を目的とするコンパニオン診断としての用途と乳癌あるいは卵巣癌発症者に対する HBOC の確定診断を目的とする用途の 2 つの適応で保険承認されている。実際わが国においては、オラパリブがプラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する維持療法として 2018 年 1 月に承認され、その後一部の卵巣癌症例の初回化学療法後の維持療法に適応拡大がされている。また、2020 年 12 月には、相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブを含む初回化学療法後の維持療法として承認された。同じ PARP 阻害薬のニラパリブは、2020 年 9 月に卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌における化学療法後の維持療法、3 つ以上の化学療法歴のあるプラチナ製剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌の治療薬として本邦で承認された。相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブを含む初回化学療法後の維持療法としてオラパリブを考慮する場合、または 3 つ以上の化学療法歴のある再発卵巣癌の治療としてニラパリブを考慮する場合には、その適応を判断するためのコンパニオン診断として HRD 検査（myChoice 診断システム）が必要となる。HRD の検査方法にはいくつかのものがあるが、この myChoice 診断システムは、腫瘍組織から抽出したゲノム DNA 中のゲノム不安定性状態の評価により相同組換え修復欠損（Homologous Recombination Deficiency; HRD）および BRCA1、BRCA2 遺伝子変異を検出する検査である。

遺伝子パネル検査は、がんに関連する遺伝子変異を網羅的に調べて、その結果に基づき治験や既存薬剤の治療機会を検索することが目的の検査であるが、2019 年 6 月に「OncoGuideTM NCC オンコパネル」と「FoundationOne®CDx」の 2 つの検査が保険収載されている。

## フォローアップに必要な検査

卵巣悪性腫瘍の治療は、開腹手術による進行期の決定（staging laparotomy）と腫瘍の可及的縮小術（debulking surgery）がなされたあと、進行期に応じて術後療法として抗癌剤による化学療法を施行する。その際の治療効果判定には腫瘍マーカーの測定と CT を中心とした画像診断を行う。化学療法施行時には、投与薬剤による骨髄抑制、腎機能障害、肝機能障害などの副作用の程度を把握し、治療の安全性を向上させる目的で生化学や末梢血液検査などを行う。再発の早期発見のためには問診、内診、経腟超音波検査、腫瘍マーカーの測定、胸部･腹部･骨盤部の CT 検査等を行う。リンパ節転移等の検出には CT と MRI とでは大差ないと考えられているが、CT は広範囲を撮影できるため、転移や播種病巣の評価に適している。また、PET は再発診断についての有用性が報告されており、再発時の治療方針決定のための重要なツールとなっている。腫瘍マーカーである CA125 については、たとえ測定値がカットオフ値以下でも、連続して値が漸増する場合は再発を疑うべきであるという報告がある。しかしながら、CA125 上昇のみの再発に対する早期治療の意義についての検証として、CA125 上昇に基づく早期治療群と CA125 以外の通常の検査結果に基づく治療群とのランダム化比較試験が行われ、結果、両者の予後に差がなく、早期治療群に有意な QOL の低下が報告された[4]。すなわち、定期的かつ厳重な CA125 の測定による再発の早期診断に基づいた早期治療は、予後改善につながらず、benefit も得られなかったという否定的な結論であった。卵巣癌の初回治療後のフォローアップの間隔はどの程度が最適かという問題についてはまだ定説はない。卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン（2020 年版）では、治療後 2 年までは 1 ～ 3 ヵ月毎、5 年では 3 ～ 6 ヵ月毎、それ以降は 12 ヵ月毎を受診間隔の一例としてあげている[5]。とくに、進行卵巣癌での無再発生存期間中央値は、17 ～ 21 ヵ月程度であると報告されていることから、初回治療後 2 ～ 3 年以内の期間は特に慎重な経過観察が必要である。

## 治療による副作用チェックのためのポイント

化学療法施行時には、投与薬剤による骨髄抑制、腎機能障害、肝機能障害など副作用の程度を把握する必要がある。治療の安全性を向上させる目的で生化学や末梢血

液検査などを行うことによって、治療間隔や投与量、投与サイクル数などを調整する。一方、2013 年に卵巣癌に対して適応拡大となった血管新生阻害薬のベバシズマブには、高血圧やたん白尿、消化管穿孔や血栓症など、2018 年に適応拡大となった PARP 阻害薬には、貧血、嘔気、二次性がんなど、免疫チェックポイント阻害薬については、間質性肺疾患、大腸炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害など、それぞれ既存の細胞障害性の化学療法では見られなかった副作用もあり、注意が必要である。

## 専門医へコンサルテーションするポイント

触診であれ、画像診断であれ、女性の下腹部に腫瘤性病変が認められる場合や疑われる場合には躊躇せずに産婦人科専門医へコンサルテーションを行ってほしい。この場合、良・悪性の別、発生臓器の特定などの確定に至っている必要はない。特に疼痛を伴う場合、緊急処置を要する疾患の除外診断が必要であることから、速やかにコンサルテーションを行う。

## 卵管悪性腫瘍の診断

卵管悪性腫瘍では異常帯下、腹痛、付属器腫瘤を 3 徴とするといわれているが、これらの症状がそろうことは稀である。 最も一般的な症状は不正出血と異常帯下である。腫瘍が大きい場合には骨盤内腫瘤を認め、卵巣癌における診断手順と同様に診断を進めていくが、腫瘍が卵管由来であると診断することは多くの場合困難である。近年の臨床病理学的、分子遺伝学的な進歩により、卵巣の高異型度漿液性癌（high-grade serous carcinoma）の多くが卵管の漿液性卵管上皮内癌（serous tubal intraepithelial carcinoma; STIC）の播種によって発生するという考え方が広く受け入れられている。この卵管悪性腫瘍と原発性腹膜癌は、卵巣癌と発生学的および分子生物学的な共通性を有することが明らかとなり、組織型、進展様式、治療反応、予後が類似することから同一の疾患概念と考えられており、臨床的には卵巣癌の管理に準じて取り扱われる。

## 保険診療上の注意点

大学病院などの特定機能病院は診療報酬に包括評価制度が導入されている。包括評価の対象は一般病棟の入院患者であり、入院基本料と検査、画像診断、投薬 , 注射、処置などが包括される。卵巣腫瘍の場合、良性・悪性それぞれに分けられた包括評価が行われるため、保険請求上も的確な診断が求められるようになってきている。また医療費抑制の観点から、腫瘍マーカー検査の適正使用を目的として複数の腫瘍マーカーを検査する場合の保険点数にいわゆるマルメ方式を導入している。外来での診療は従来通り出来高払いで支払われているが、悪性腫瘍が強く疑われるものに対して診断の確定または転帰の決定までの間に腫瘍マーカーの測定は 1 回を限度として算定する、診断確定後の悪性腫瘍特異物質治療管理料として月 1 回を限度として 2 項目までが算定の対象となる、などの制限がある。また、BRCA 遺伝子検査（BRACAnalysis）および HRD 検査（myChoice 診断システム）は、入院中に行うとそのコストは包括評価に含まれてしまうことに注意が必要である。

### 参考文献

1）厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」班 編 . 遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）診療の手引き 2017 年版 . 東京 : 金原出版 ; 2017.

2）岡井 崇 , 日本超音波医学会用語・診断基準委員会（委員長 岡井 崇）. 卵巣腫瘤のエコーパターン分類の公示について . J Med Ultrasonics 2000; 27(6): 912-4.

3）Fulham MJ, Carter J, Baldey A, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. Gynecol Oncol 2009; 112(3): 462-8.

4）Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OVO5/EORTC55955): a randomised trial. Lancet 2010; 376(9747): 1155-63.

5）日本婦人科腫瘍学会 編 . 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン . 2020 年版 . 東京 : 金原出版 ; 2020.

# 子　宮　癌

**要　旨**　**子宮癌には大きく分けて、子宮頸部に発生する子宮頸癌と、子宮内膜から発生する子宮体癌がある。いずれも早期発見のための検診は重要であるが、特に初期の子宮頸癌は無症状であり、死亡率低下のために検診が大きな役割を果たしている。子宮体癌は注意深い問診、不正出血のエピソードから疾患の存在を疑うことが重要である。いずれも外来での経腟操作で直接病巣から組織を採取できるため、診断の確定は組織診による。確定診断後は、他臓器の癌と同様で、腫瘍の拡がりの検索を画像診断を中心として行い、治療計画を立てる。初期治療後は、進行期や治療の完遂度などによって補助治療の有無を判断し、経過観察の間隔を決定する。一部の子宮頸癌では子宮頸部円錐切除が、また子宮体癌では子宮内膜全面掻爬といった手術操作が診断的検査として行われる場合がある。**

**キーワード**　**子宮頸癌、子宮体癌、検診、不正出血、ヒトパピローマウイルス、組織診断**

本稿では子宮癌について臨床症状、診断に向けた検査を述べるが、子宮癌には、子宮頸部に発生する子宮頸癌と、子宮内膜から発生する子宮体癌があり、臨床像が異なるので、別々に記述する。

## 子宮癌の臨床症状

### A. 子宮頸癌

初期（Ia 期）は無症状であることがほとんどであり、健診や子宮頸部異形成に対する円錐切除術により偶発的に発見されることも多い。進行すると性交時の出血あるいは持続性の出血、帯下の増量、悪臭を訴える。腫瘍が子宮外に進展すると腰痛や下腹痛など進展した臓器に関連した症状を呈する。ヒトパピローマウイルスの感染が子宮頸部異形成や子宮頸癌発生の大きな要因であることが明らかになり、子宮頸部異形成は前癌病変であることが認知されている。したがって癌検診で発見された子宮頸部異形成（軽度、中等度）を慎重に経過観察し、高度異形成や上皮内癌の発生をとらえ、治療を行うことによって、初期癌の発生を抑制することが可能である。傍子宮組織（主に子宮頸部を支える靭帯）への浸潤が高度でない子宮頸癌では、手術療法が選択されることも多く、術後の摘出物病理所見によって、追加療法（放射線療法、化学療法など）の必要性を判断して施行する。所属リンパ節転移以外の要素で進行期 III 期（高度な傍子宮組織や腟への進展）以上と判断される進行例では、放射線療法が中心的役割を果たす。

### B. 子宮体癌

初期から不正な子宮出血を認めることが多い。閉経前であれば、月経以外の出血や、月経の増量などを認めることが多い。これらの症状は、卵巣機能不全や子宮筋腫などでも認めることがあるが、見落としを防ぐためには子宮体癌の存在を念頭に置いて診察することが大切である。また閉経後に認める出血は子宮体癌を強く疑う症状である。未妊未産婦や肥満、高血圧、糖尿病の合併は子宮体癌のリスク因子であり、このような背景を持つ場合には注意深い問診により不正出血の症状がないか判断することが重要であり、特に積極的に検査をすべきである。子宮体癌の治療は手術療法が中心的役割を果たす。摘出物の病理所見によって追加治療（放射線療法、化学療法など）を考慮する。

## 初期診断から確定診断に要する検査

### A. 子宮頸癌

症状を有さない初期子宮頸癌（微小浸潤癌など）は検診として行われた子宮頸部の細胞診が発見の端緒になることが多い。無症状の初期癌においても、有症状の浸潤癌においても、確定診断には腟拡大鏡を用いたねらい組織診（子宮頸部の生検）が必要である。初期癌が疑われる場合には、検査としての子宮頸部円錐切除術が行われることが多いが、この手術が治療として成り立つ場合もある。浸潤癌の場合には、腫瘍の進展の程度や転移部位の検索のために、胸部 X 線、尿路造影、CT スキャンや MRI、PET を行う。2021 年から本邦でも新しい進行期分類が正式に採用され、治療前の進行期の判断に画像所見が用いられることが明確にされた。その意味で、PET-CT 検査を行う意義が高まっている。手術の可否を決定するための末梢血、生化学検査などや治療後の経過観察に有用な腫瘍マーカー（SCC、CEA、CYFRA、CA125、CA19-9）も検査する（図 1）。

### B. 子宮体癌

症状のない子宮体癌は、検診で行われた子宮内膜細胞診異常で発見されることもある。子宮内膜細胞診の陽性

率は子宮頸部の細胞診より低く、疑わしい場合には子宮内膜の組織診を行う。子宮内膜増殖症との鑑別が難しい場合などは、麻酔下に子宮内膜全面掻爬が、検査として行われる場合もある。子宮頸癌と同様に腫瘍の進展の程度や転移部位の検索のために、胸部 X 線、尿路造影、CT スキャンや MRI、PET を行う。手術の可否を決定するための末梢血、生化学検査などや治療後の経過観察に有用な腫瘍マーカー（CA125、CA19–9、CEA）も検査する（図 2）。

## 外来治療か入院治療かの判断

子宮癌の治療は通常、入院治療が必要である。しかし、術後追加療法としての化学療法は外来通院で行われることが多くなった。子宮頸癌における放射線療法は患者の状況に応じ、外来通院による治療も可能である。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

子宮癌の治療後の経過観察は、癌の再発の有無をチェックすることが基本であるので、最低 3 ～ 6 ヵ月に 1 回は診察が必要になる。進行期によって再発率も異なるので、再発リスクの高い症例ではより頻度の高い経過観察が必要になる。治療開始後 5 年を無再発で経過したものに関しては、1 年に 1 ～ 2 回程度のフォローにする場合が多い。放射線治療後など子宮が残存している場合は、子宮から細胞や組織を採取し、悪性細胞の有無を評価する。子宮を摘出した場合には腟断端の観察とともに断端の細胞診を採取し、悪性細胞の出現がないかをチェックする。また双合診や経腟超音波検査で小骨盤内に再発腫瘍を疑わせる腫瘤がないかを観察することも重要である。腹部の再発巣の有無に関しては 1 年に 1 ～ 2 回 CT 検査または腹部超音波検査によりチェックする。また肺転移の有無を調べるために胸部単純 X 線撮影、あるいは胸部 CT を 1 年に 1 回程度行う。治療前に異常値を示した腫瘍マーカーもフォローには必要である。子宮頸癌においては組織型が扁平上皮癌の場合は、SCC、CEA、CYFRA などが用いられることが多い。子宮頸部腺癌の場合は特異的なマーカーはないが、CA125、CA19–9、CEA などを測定する。子宮体癌の場合も CA125、CA19–9、CEA などを経過観察に用いる場合が多い。卵巣癌における CA125 のように再発予知に

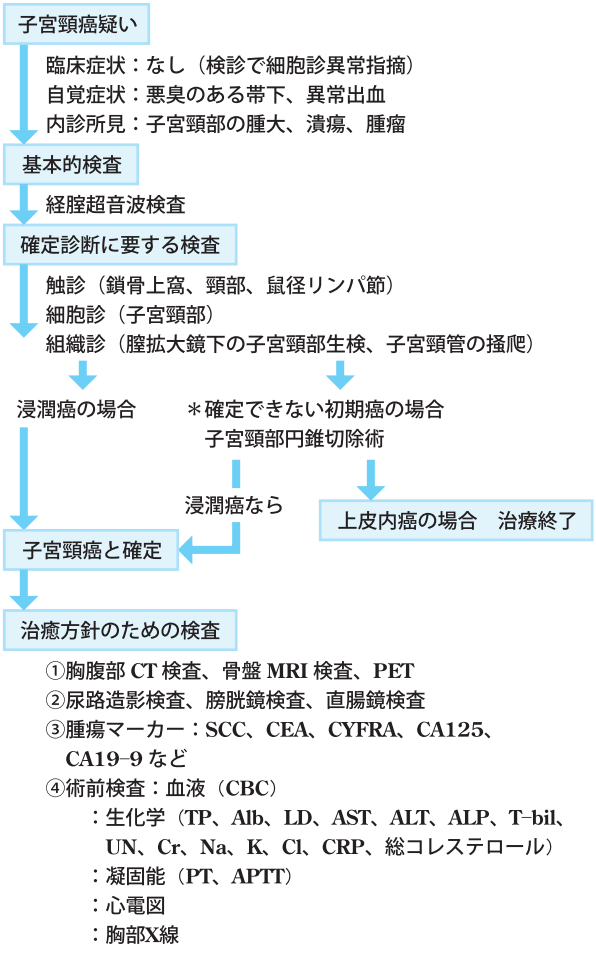



**図 1　子宮頸癌が疑われた場合の検査のフローチャート**

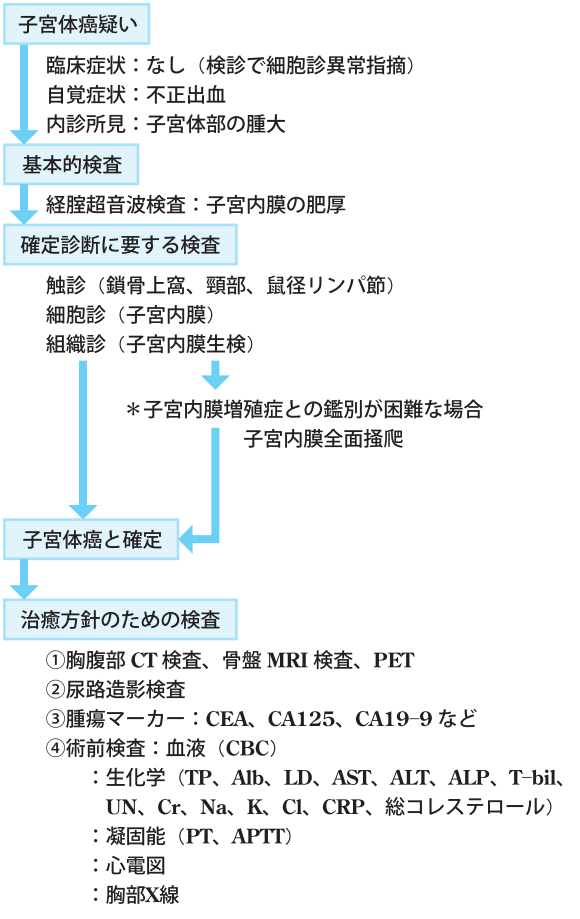



**図 2　子宮体癌が疑われた場合の検査のフローチャート**

対する明確な基準はないが、3 回以上の測定で、連続的な上昇を認める場合や著しい上昇を示す場合には、再発を疑って精査すべきである。

## 治療による副作用チェックのための検査

後腹膜リンパ節郭清に伴うリンパ嚢胞の有無は超音波検査で確認しておくと、まれに起こるリンパ嚢胞炎の管理に有用である。下肢のリンパ浮腫は触診により診断がつくことが多いが、深部静脈血栓症を見逃さないよう注意を払うべきである。悪化を防ぐためには弾性ストッキングの着用が有効である。また手術後の腸閉塞が疑われる場合には腹部単純 X 線検査により診断し、絶食補液により保存的治療を試みる。放射線照射に伴う副作用では、白血球（特にリンパ球）や血小板の減少を認めることがあり、週 1 回程度の血算は必要である。子宮頸癌の放射線療法においては、最近シスプラチンを中心とした抗癌剤を併用することが多く、この場合は腎機能障害の有無をチェックするため、血清クレアチニンやクレアチニン・クリアランスの測定が重要となる。また、抗癌剤投与による化学療法を行う場合には、骨髄抑制が問題になることが多く、投与後 10 日から 20 日の間は好中球減少性発熱などの合併症に注意が必要である。血液検査を積極的に行うことによって重症化を防げることもある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

子宮頸癌検診を 2 年以内に受けておらず、不正出血や異常帯下の訴えがあれば、子宮頸癌の発生を疑い、積極的に婦人科専門医の受診を勧めるべきである。また、閉経後の不正出血が繰り返し起こる場合には、子宮体癌の発生を疑い、早期に婦人科専門医受診を勧めるべきである。

また、治療中に他領域の専門医の受診を考慮すべきこともある。初回治療は目標が根治であることが多く、時に患者に強い身体的、あるいは精神的な負担を強いる場合がある。その過程での適応障害は日常臨床でも遭遇する場合は少なくない。精神科医師やリエゾンチームへのコンサルトは、円滑な初回治療の遂行に、大きな助けとなる場合もあり、積極的な考慮が望ましい。また、緩和治療においては、緩和ケア医やチームへのコンサルトが、医療の質の向上につながる場合が多い。また、多職種によるカンファランスが実施可能であれば、積極的にコンサルテーションを行う。

### 参考文献


1) 日本婦人科腫瘍学会編 . 子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版 . 金原出版 .
2) 日本婦人科腫瘍学会編 . 子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版 . 金原出版 .
3) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編　子宮頸癌取扱い規約　臨床編　第 4 版 . 2020 年 12 月　金原出版 .

JSLM 2021

# 白　血　病

**要　旨**　白血病は、血液細胞の単クローン性腫瘍性疾患で、専ら末梢血液中、骨髄等において腫瘍細胞がびまん性に増殖する疾患の総称である。白血病は、急性と慢性に二大分類され、更に、骨髄性と広義のリンパ性に分類される。リンパ性白血病は、急性、慢性に限らず B 細胞由来と T あるいは NK 細胞由来の白血病に分類される。

臨床的には、一次検査で認められた血球算定の異常の原因が、白血病などの骨髄原発性かあるいは反応性のものであるかを、臨床像や各種検査所見を通して鑑別し、この時点で血液専門医へ紹介することが重要である。白血病の確定的な病型診断は、今日では染色体・遺伝子変異所見を包括した WHO 分類に基づく。病型に応じた予後を予測し治療方針を策定するために、専門的な病型診断は必須である。

**キーワード**　急性白血病、慢性白血病、WHO 分類、形態診断、遺伝子異常

## はじめに

白血病は、造血系細胞のクローン性自律性増殖を特徴とする腫瘍性疾患で、専ら末梢血液中や骨髄等において、びまん性に増殖する疾患の総称である。

白血病を急性と慢性に大別するが、これは単に臨床経過の緩急のみならず白血病細胞の生物学的特性の差異を示唆している。すなわち、前者は造血幹 / 前駆細胞レベルで腫瘍化し、分化能が停止して幼若ないわゆる芽球が増殖するものであり、後者は、腫瘍細胞がより分化・成熟した段階のものである。また、白血病は腫瘍化した細胞の分化の方向性やレベル、更には白血病細胞特異的な分子異常所見等によって多様な系統や病型に分類される。これらの病型は、それぞれの病態や治療方針と深い関連性を持つ。今日ではこれら病型診断のために造血器腫瘍全体を包括した WHO 分類第 3 版が 2001 年に発表され、改訂を重ねた後に現在では 2017 年の改訂第 4 版が用いられている。

WHO 分類は、臨床像、形態、免疫学的形質、細胞遺伝学的所見等に加え、近年その研究成果が急速に蓄積されている遺伝子解析所見を統合し、疾患の本質に迫るという理念を基盤としている[1)]。そこでは、造血器細胞起源の腫瘍性疾患という枠組みとして、従来の急性 / 慢性や骨髄性 / リンパ性、さらには白血病 / リンパ腫といった分類を越えた疾患概念の再構築が企図されている。

一方で、実臨床においては、臨床像や異常細胞の形態等から急性ないしは慢性白血病の鑑別からスタートして、続いて（或いは並行して）病型診断を進めてゆくというプロセスが主体となる。病理検査や染色体 / 遺伝子検査といった比較的結果判明まで時間を要する所見を総合して、WHO 分類として病型を確定してゆく。

## 白血病を疑うべき臨床症状

白血病の臨床症状はその病型・病態によって異なる（図 1）。

急性白血病では、骨髄不全に伴う症状が主体であり、これが受診の契機となる事が多い。正常白血球減少に伴う感染症徴候の臨床像は、発熱や感染巣に関連した多様な症候を呈するが、時に感染巣が明確でない場合もある。また、腫瘍熱や貧血に由来する発熱も生じうる。

出血傾向は、血小板減少によるものに加え、白血病細胞増殖や重症感染症合併に伴う DIC と重複する場合もある。また時に、肝脾腫やリンパ節腫大、皮膚、歯肉や中枢神経への浸潤による徴候を呈する。これらの症候が、週から月単位で比較的急速に出現、増悪する経過をとる。

慢性白血病では、増殖性病態を反映した臓器腫大や消耗性症状・所見が特徴的である。しかし、しばしば自覚症状を欠き、健康診断や他の疾患の診療時に血液検査等で異常を指摘されて診断に至る事も多い。病期が進行すると、易感染性や造血障害特に貧血を呈する事もある。

## 確定診断に要する検査

一般診療の初診スクリーニングの段階で、上記の様な病歴や臨床徴候をとらえ、更に白血球分画を含む検血検査等の汎用検査を実施する（基本（一次）検査：図 2、3、4）。この過程では、血算所見の異常を呈する様々な病態、反応性血液異常や他の骨髄原発造血異常ならびにリンパ増殖性疾患等との鑑別を要する。

末梢血への幼若細胞や芽球の出現は、急性白血病診断の端緒となる。ここでは、反応性の白血球増加や幼若細胞が出現する他の造血器疾患を鑑別する必要がある。この時、自動血球分析機だけでなく、顕微鏡下に目視観察を行い形態学的な特徴を捉えることが肝要である。また、

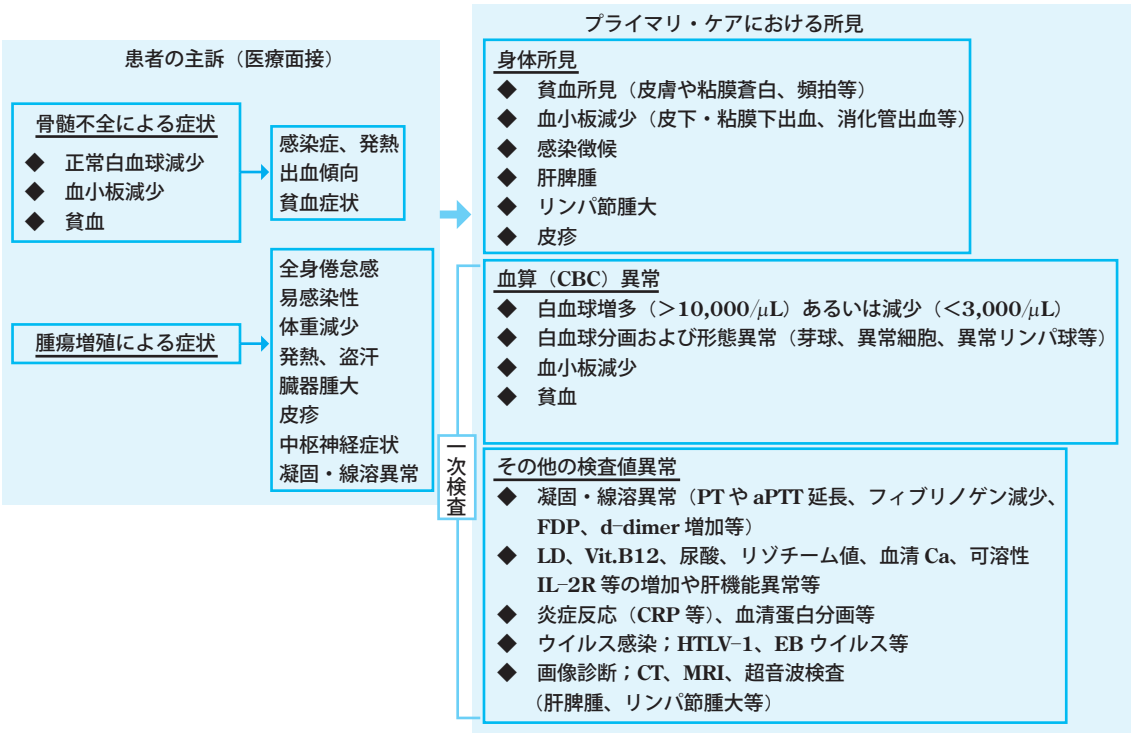



**図 1　白血病が疑われる臨床症候**

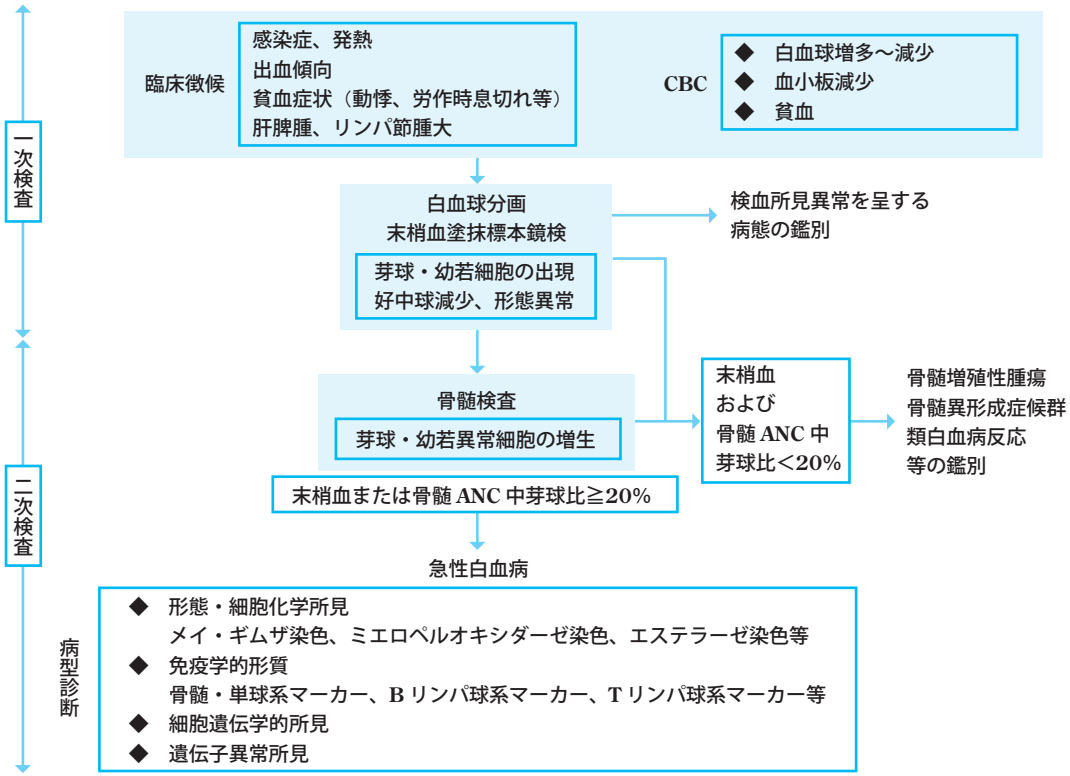



**図 2　急性白血病の確定診断のための検査フローチャート**

急性白血病症例の約 20% では、白血球増多ではなく汎血球減少のかたちで発症することから、確定のために血液専門医による二次検査としての骨髄検査を行う（図 3、図 6）。急性白血病の骨髄標本では一般に芽球の増加に伴い過形成であるが、WHO 分類第 4 版ではその末梢血あるいは骨髄全有核細胞（ANC）に対する比率が 20% 以上を急性白血病と定義している。芽球比率評価のためには、末梢血では少なくとも 200 細胞、骨髄では 500 細胞を分類する。芽球と判断するのは、骨髄芽球（アズール顆粒を含むものも）、単芽球、巨核芽球、リンパ芽球、

一次検査

骨髄不全による症状
感染症・発熱
出血傾向
貧血

臨床徴候
腫瘍の増殖や
組織浸潤による症状
（肝脾腫・リンパ節腫大等）

病歴
・化学療法や放射線療法の既往
・骨髄異形成症候群 / 骨髄増殖性腫瘍の病歴

CBC

貧血、血小板減少、白血球増多～減少

白血病芽球 ← 白血球分画
末梢血塗抹標本観察

メイ・ギムザ染色による形態観察

- ◆ 骨髄芽球様／リンパ芽球様の鑑別；核クロマチン、Auer 小体、等
- ◆ 骨髄 ANC 中芽球比率、赤芽球系比率、分化細胞比率
- ◆ 芽球形態の特徴（アズール顆粒、ファゴット、cup-like、原形質の塩基性および空胞や budding、等）
- ◆ 末梢血白血球中単球実数
- ◆ 分化細胞の形態異常（myelodysplasia）

細胞化学染色所見

- ◆ ミエロペルオキシダーゼ染色陽性→骨髄系芽球の判定
- ◆ αナフチルブチレートエステラーゼ染色陽性→単球系白血病細胞の判定
- ◆ ナフトール AS-D クロロアセテートエステラーゼ染色陽性→顆粒球系幼若細胞の判定
- ◆ PAS 染色陽性→巨核芽球系白血病細胞の判定、赤白血病における異常赤芽球

免疫学的形質所見
腫瘍細胞の系統性・分化段階の決定、形態所見との関連性

細胞遺伝学的および分子遺伝学的所見

1 白血病芽球／幼若細胞の系統性と分化度の評価
2 白血病細胞の分化傾向や各血球系の量的、形態的異常の把握、WT1 mRNA 定量

迅速な情報収集
FAB 分類による病型診断

3 白血病細胞の染色体・遺伝子異常の検出

分子病型診断（*PML-RARA* 、*BCR-ABL* 等）

二次検査

WHO 病型診断の確定

病理学的疾患単位、治療方針や予後等の臨床的意義

**急性骨髄性白血病**

顆粒球系マーカー；CD13、CD33、CD11b、myeloperoxidase
単球系マーカー；CD14、CD11c、CD64
巨核球系マーカー；CD41、CD61
その他；CD34

t（8; 21）を伴う白血病・・・・・ *RUNX1-RUNX1T1*
inv（16）を伴う白血病・・・・・ *CBFB-MYH11*
t（15; 17）を伴う白血病・・・・ *PML-RARA*
t（9; 11）を伴う白血病・・・・・ *KMT2A-MLLT3*
t（6; 9）を伴う白血病・・・・・・ *DEK-NUP214*
inv（3）を伴う白血病・・・・・・ *RPN1-EVI1*
t（1; 22）を伴う白血病・・・・・ *RBM15-MKL1*

（暫定的病型）
*NPM1* 変異を伴う白血病
*CEBPA* 変異を伴う白血病

骨髄異形成関連異常を有する AML
非特定型 AML
　最未分化型
　未分化型
　分化型
　急性骨髄単球性白血病
　急性単球性白血病
　急性赤白血病
　急性巨核芽球性白血病
　急性好塩基球性白血病
　骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症
骨髄肉腫
Down 症に伴う骨髄増殖症
芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍
治療関連骨髄性腫瘍

**急性リンパ芽球性白血病 / リンパ芽球性リンパ腫**

B 前駆細胞系マーカー；CD10、CD19、cyCD79a、CD20、cyCD22、surface Ig
T 前駆細胞系マーカー；CD1a、CD2、CD3、cyCD3、CD5、CD7
その他；TdT、HLA-DR、CD34

B リンパ芽球性白血病 / リンパ腫
・詳細不明
・反復性遺伝子異常を伴う病型
・t（9; 22）を伴う B リンパ芽球性白血病／リンパ腫・・・・・・・・ *BCR-ABL1*
・t（v; 11q23）を伴う B リンパ芽球性白血病／リンパ腫・・・・・ *KMT2A* 再構成
・t（12; 21）を伴う B リンパ芽球性白血病／リンパ腫・・・・・・・ *ETV6-RUNX1*
・t（5; 14）を伴う B リンパ芽球性白血病／リンパ腫・・・・・・・・ *IL3-IGH*
・t（1; 19）を伴う B リンパ芽球性白血病／リンパ腫・・・・・・・・ *TCF3-PBX1*
・高 2 倍体性
・低 2 倍体性
・BCR/ABL1-like 異常を伴うタイプ（暫定病型）
・iAMP21 を伴うタイプ（暫定病型）

T リンパ芽球性白血病／リンパ腫
・初期前駆 T 細胞性リンパ芽球性白血病（暫定病型）
・NK 細胞性リンパ芽球性白血病（暫定病型）

**系統不詳の急性白血病**

急性未分化性白血病
混合形質性白血病

**図 3　急性白血病の病型診断プロセス** [1) 3) 4)]

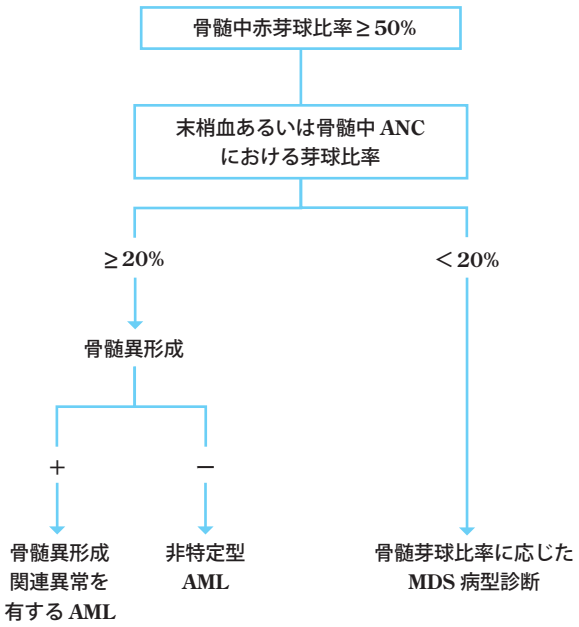



**図 4　急性骨髄性白血病の診断：骨髄中赤芽球比率が 50% 以上の場合**
骨髄中赤芽球系幼若細胞比率が 80% 以上で、うち前赤芽球が 30% 以上である場合、骨髄芽球比率は 20% に満たず顆粒球系が少なく、この場合急性赤白血病（WHO 分類第 4 版における pure erythroid leukemia）と診断される。

また単球性白血病では前単球レベルも対象となる。また、acute promyelocytic leukemia（APL）の異常前骨髄球や pure erythroid leukemia の幼若赤芽球も芽球とみなす。WHO 分類第 4 版では、前述の骨髄中 ANC を分母とする芽球比率算定の考え方に基づき、骨髄中赤芽球が 50% 以上存在する場合の診断基準の見直しがなされた（図 4）[1]。但し、t (8; 21)、inv (16)、(15; 17) の染色体および関連遺伝子異常を有する症例においては芽球比率が 20 % に満たない場合も白血病とみなす [1)2)]。

この他、分化過程の血球の形態異常（dysplastic change）すなわち、好中球における偽 Pelger 異常や脱顆粒、環状鉄芽球、微小巨核球といった所見は、とりわけ AML の病型・鑑別診断上重要である。これらの芽球比率や形態所見を勘案して骨髄異形成症候群（MDS）、白血性悪性リンパ腫、神経芽腫、がんの骨髄転移、類白血病反応等との鑑別や WHO 病型分類を行う。

以後、血液専門医によって、WHO 分類に沿った病型異（二次）検査：図 2、3、4、表 1）。実際の診断プロセスでは、形態所見、細胞化学所見およびフローサイトメトリーを用いた免疫学的形質所見はサンプル採取後比較的早期に結果を得ることが可能であり、この段階で急性骨髄性白血病（Acute myeloid leukemia: AML）や急性リンパ性白血病（Acute lymphoid leukemia: ALL）、あるいは従来の French-American-British（FAB）分類を用いた診断を行い、治療方針を決定する（図 7）。一部の病型、例えば前述の APL であれば、その特徴的な形態所見のみで診断が可能で、この時点で本病型に特異的な分化誘導療法の選択に繋げられる場合もある。染色体検査や遺伝子検査の多くは結果判明まで期間を要するので、最終的な WHO 病型は、これらすべての結果を統合することにより確定する。また、遺伝子検査による白血病細胞の分子異常を検出することで、分子標的療法の選択や予後リスク評価に基づく造血幹細胞移植の実施等の治療方針の決定に役立てることが出来る。

増加している白血球が成熟した血球主体であれば、慢性白血病の鑑別を念頭に置いて、これが顆粒球・単球系かリンパ球系かを鑑別することがポイントとなる [3]（図 5）。この場合も反応性増加を鑑別する必要がある。

慢性骨髄性白血病（Chronic myeloid leukemia: CML）慢性期は、CBC での白血球増加、好塩基球や好酸球を含む顆粒球の増加、顆粒球系幼若細胞の出現、血小板増加、骨髄検査における顆粒球系過形成骨髄等が特徴的である。他の骨髄増殖性腫瘍や骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍といった疾患との鑑別も重要である。移行期や急性転化を表に示すポイントに注目して診断することも求められる [3]（表 2-1、2-2）。確定診断は、血液専門医によって実施される染色体検査や遺伝子検査による。

慢性リンパ性白血病（CLL）は、検血所見の白血球増多が、形態学的には成熟リンパ球様であるが故に多くの場合白血球分画上リンパ球増多として判定されることが診断の端緒となる（図 5、図 7、図 8）。反応性の要因無く CBC の白血球分画でリンパ球実数が 5,000/μL を継続的に越える場合が多い、一部の症例では骨髄浸潤による造血障害で 5,000/μL に満たないこともある。この狭義の CLL の他、前リンパ球性白血病（Prolymphocytic

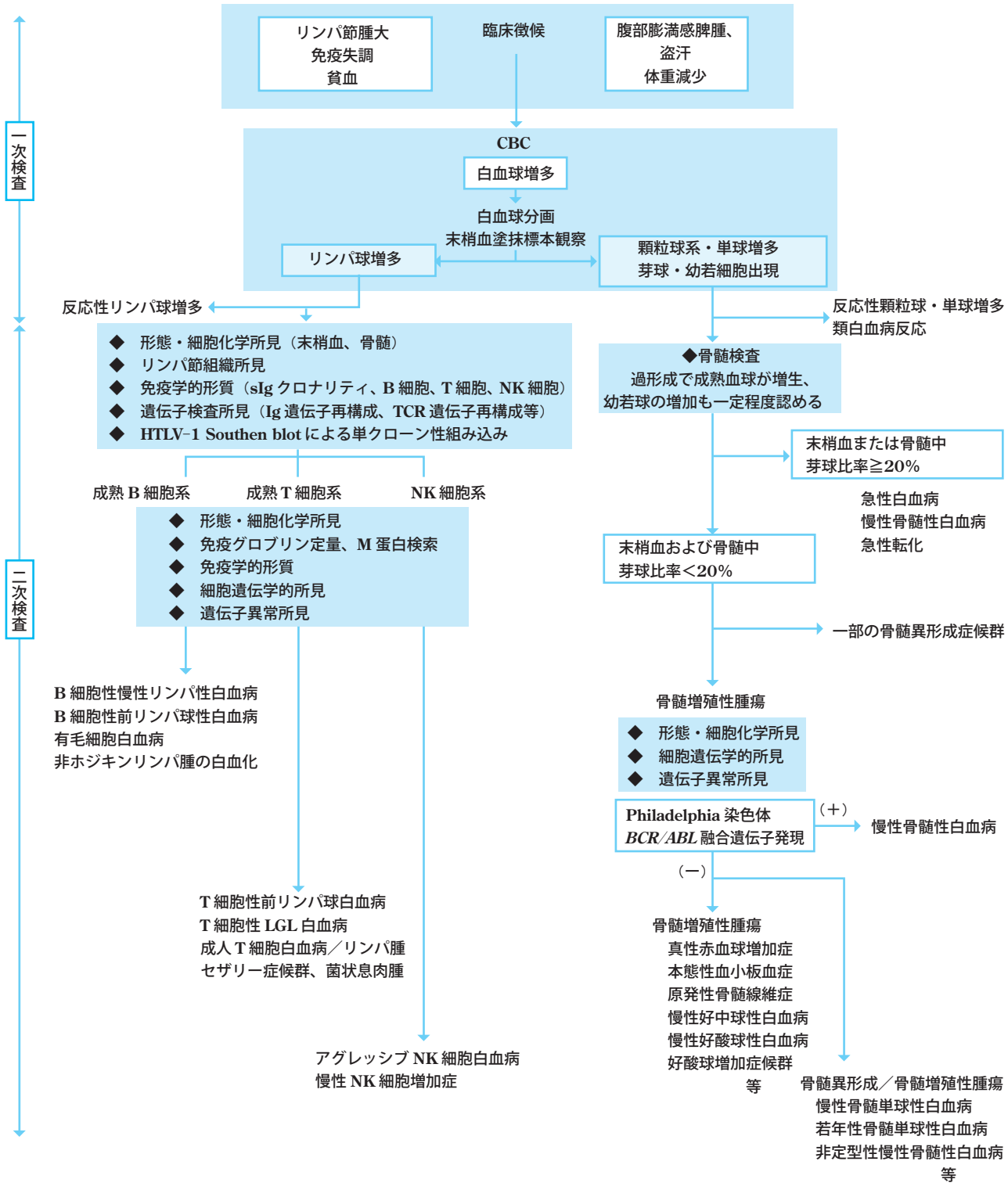



**図 5　慢性白血病の確定診断のための検査フローチャート**

Leukemia: PLL）、ヘアリー細胞白血病（Hairy cell leukemia: HCL）等、末梢血液に小型成熟リンパ球様異常細胞が増生する病型がある。また、白血化した悪性リンパ腫（マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫等）では多様な形態異常を呈する。これらの特徴的な形態所見と免疫学的形質検査、遺伝子検査等を併用して、血液専門医の元で確定診断するのが実際的である[1) 3)]。悪性リンパ腫の白血化や各病型の病期分類等に際し、リンパ節生検組織診断や各種画像診断を要する場合がある。成人 T 細胞白血病/リンパ腫では、特徴的な核の花弁状切れ込みを形態的特徴とする異常リンパ球の増生を認める。

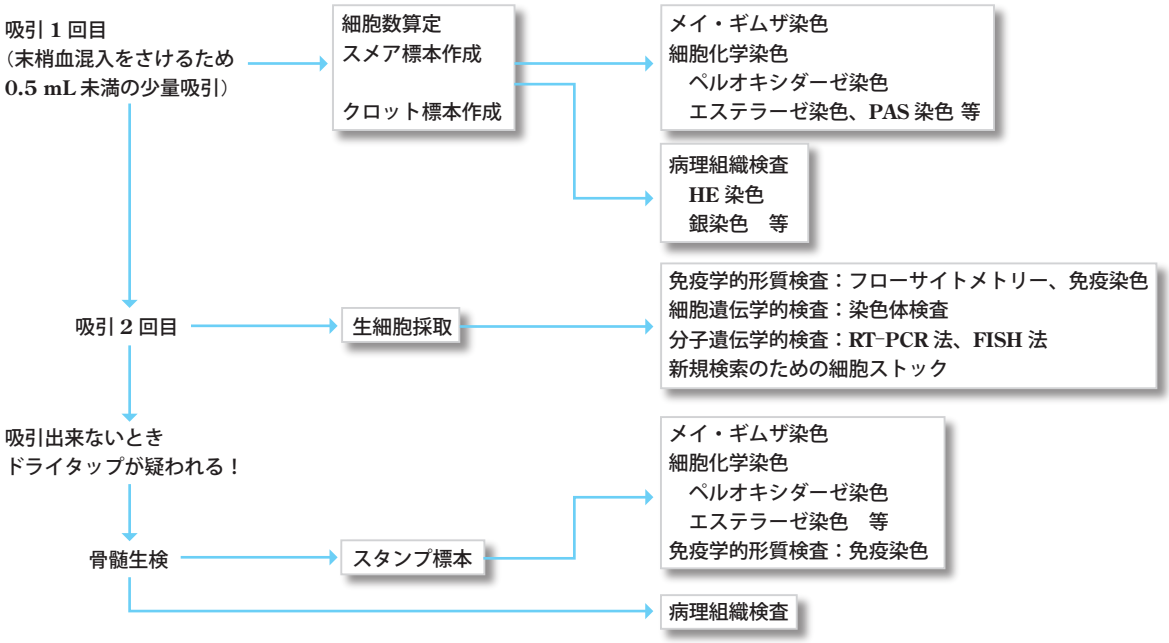



**図 6　白血病診断における骨髄穿刺検査の実際**

**表 1　急性リンパ性白血病の免疫学的形質** [4)]

| B 細胞系 | HLA-DR | CyCD79a | CD19 | CD10 | CD34 | Cyμ | SmIg | TdT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| early precursor-B ALL | + | + | + | − | + | − | − | + |
| common ALL | + | + | + | + | − | − | − | + |
| pre-B ALL | + | + | + | + | − | + | − | + |
| mature B-ALL | + | + | + | − / + | − | − / + | + | − |

| T 細胞系 | CD2 | CD7 | CD1a | CyCD3 | CD34 | CD5 | CD4 | CD8 | TdT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Early T-precursor ALL | − | + | − | + | + | − | − | − | + |
| Pre-T ALL | − / + | + | − | + | − | + | − | − / + | + |
| Cortical T ALL | + | + | + | + | − | + | + | + | + |
| medullary T ALL | + | + | − | + | − | + | − / + | − / + | + |

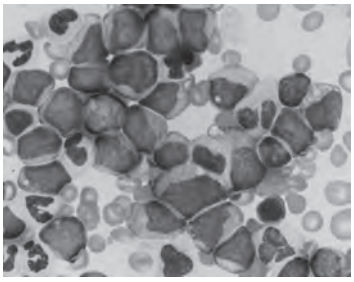


**図 7a　AML**
Auer 小体陽性芽球。一部の細胞に分化傾向が認められる

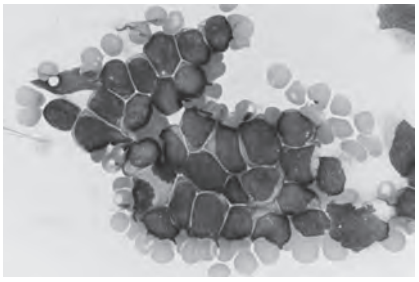


**図 7b ALL**

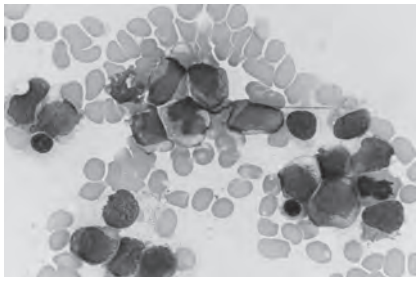


**図 7c　t(15;17) を伴う AML(APL)**
微細なアズール顆粒の豊富な白血病細胞。Auer 小体の束状構造である faggot を認める

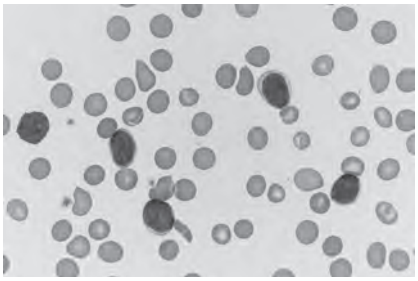


**図 7d　CLL**
成熟小型リンパ球様白血病細胞

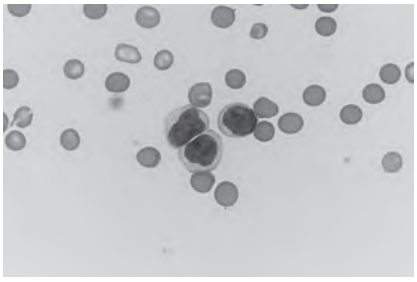


**図 7e　PLL**
明瞭な核小体を伴う異常リンパ球

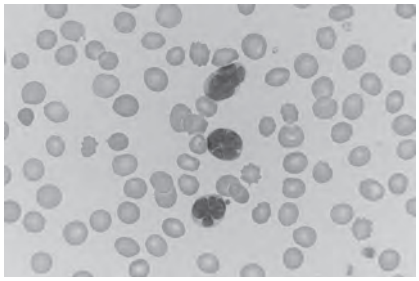


**図 7f　ATL**
花びら様の切れ込みを有する核が特徴の異常リンパ球

表 2-1　白血病の分子異常と分子標的療法

| 急性白血病 | 分子異常 | 分子標的薬 |
|---|---|---|
| t(15;17)(q22;q21)を伴う AML | PML-RARA | all-trans retinoic acid、三酸化ヒ素、Am80 |
| t(9;22)(q34;q11.2)を伴う B-ALL/LBL | BCR-ABL | イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ |
| AML(CD33 陽性) | CD33 | ムツズマブ・オゾガマイシン |
| | Flt3-ITD | ギルテリチニブ |
| **慢性白血病** | **分子異常** | **分子標的薬** |
| CML | BCR-ABL | イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ |
| CLL | CD20 | リツキシマブ |
| ATL | CCR4 | モガムリズマブ |

表 2-2　CML の各病期の臨床病理学的特徴

| | 慢性期(chronic phase) | 移行期(accerelated phase) | 急性転化期(blastic phase) |
|---|---|---|---|
| 血液・形態所見 | 顆粒球増多<br>幼若顆粒球の出現<br><br><br>好塩基球や好酸球増加<br>血小板増多 | 治療抵抗性の白血球増多(≧ 10,000/μL)<br>治療抵抗性の血小板増多(≧ 1,000,000/μL)<br>あるいは治療に関連しない著明な血小板増多<br>(≧ 10,000,000/μL)<br>治療と関連のない血小板減少<br>末梢血好塩基球・好酸球≧ 20%<br>偽ペルゲル核異常好中球出現<br>治療と関連のない貧血の進行 | |
| 芽球比率 | 芽球< 2% | 末梢血／骨髄 ANC 中の芽球 10〜19% | 末梢血／骨髄 ANC 中の芽球≧ 20%<br>芽球増殖を認める髄外病変<br>骨髄生検組織における芽球集簇像 |
| その他の所見 | | 治療抵抗性の脾腫増大<br>付加的染色体異常の出現 | |

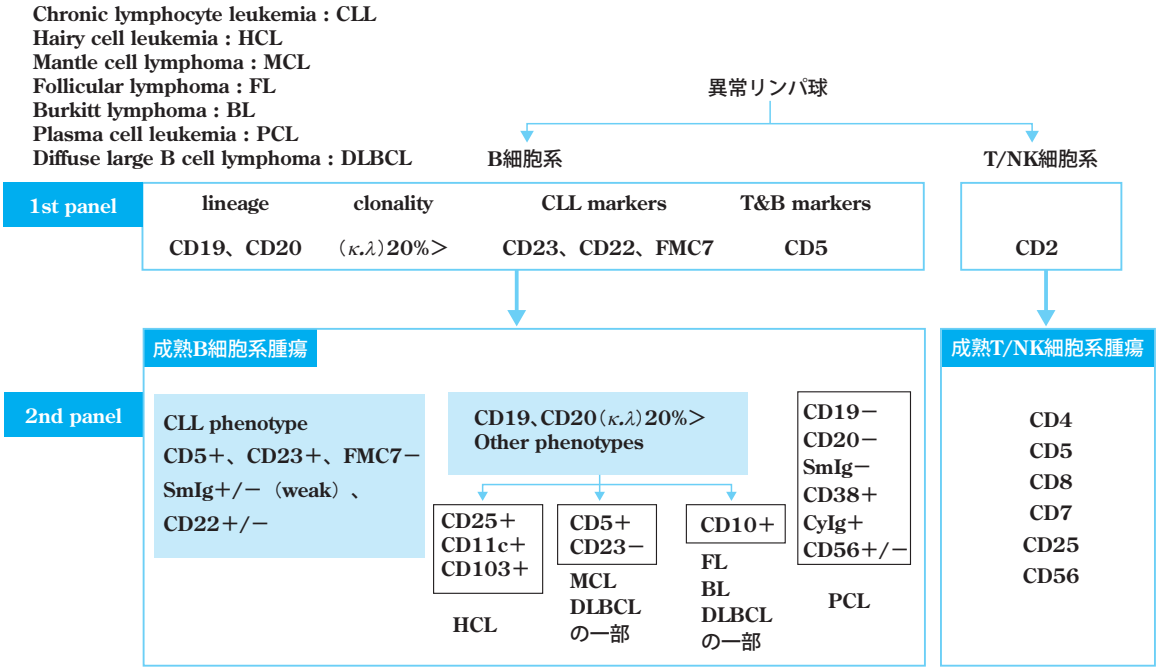



図 8　慢性リンパ性白血病の免疫学的形質

## 入院治療の判断

急性白血病の場合、骨髄不全症状が急激且つ重篤な合併症を惹き起こしうる事、初期治療が強力な化学療法を要する事等から、原則として可及的早期の入院治療を要する。

CML 慢性期の治療は、チロシンキナーゼ阻害剤による分子標的療法が第一選択となる。本治療は皮膚症状や体液貯留など時に重篤な有害事象を伴う事があるため、当初は入院治療を要する場合もある。CLL およびその類縁疾患では、病型や病期によっては直ちに治療を開始せず経過観察となる場合もあり、入院時期については全

身状態や合併症発症等を勘案し総合的に判断する（表 3-1、3-2）。

### 治療方針決定のために必要な検査

白血病の治療方針は、その病型によって大きく異なる。血液専門医が、詳細な病型診断や病期診断によって予後予測に資するリスク評価を行う。また、リンパ節腫大や腫瘤形成、中枢神経浸潤等髄外病変評価のための画像検査や病理・細胞学的検査の実施も考慮する。病型特異的な染色体異常や分子異常の検出は、造血幹細胞移植や分子標的療法の適応について重要な判断要素となる。AML に関しては、European LeukemiaNet から層別化システムが提唱されている[2]（表 4）。さらに臓器機能や合併症、感染巣の有無等の全身状態を評価したうえで、患者毎の治療適応やその内容を策定する。そのため、各種生化学検査や心臓超音波検査を含む生理学的検査等関連する臨床検査ならびに画像検査を実施しなければならない。

### フォローアップおよび退院後に必要な検査

白血病の場合、治療期間中や外来経過観察のフォローアップも、血液専門医によってなされることが専らである。

CBC および白血球分画観察による血液所見のフォローは勿論、再発の兆候や病勢の変化を早期に検出するための検査を適宜実施する。近年では病型特異的な遺伝子異常や白血病細胞特異的な免疫学的形質をターゲットとして、PCR 法およびフローサイトメトリー等を用い

**表 3-1　CLL 病期分類[7)8)]**

**◆ Rai 病期分類**

**0 期**
リンパ球絶対数の増加（末梢血＞ 15,000/μL、骨髄中リンパ球≧ 40%）。
リンパ節腫脹、肝脾腫、貧血、または血小板減少はみられない。

**I 期**
リンパ節腫脹を伴うリンパ球絶対数の増加。肝脾腫、貧血および血小板減少はみられない。

**II 期**
肝腫または脾腫のいずれかを伴うリンパ球絶対数の増加を特徴とする。リンパ節腫脹の有無を問わない。

**III 期**
貧血（Hb ＜ 10 g/dL または Hct ＜ 33%）を伴うリンパ球絶対数の増加。リンパ節腫脹、肝腫または脾腫の有無を問わない。

**IV 期**
血小板減少（＜ 100,000/μL）を伴うリンパ球絶対数の増加。リンパ節腫脹、肝腫、脾腫または貧血の有無を問わない。

**◆ Binet 分類**

**臨床病期 A 期**
末梢血リンパ球数≧ 4,000/μL および骨髄中リンパ球≧ 40%。
貧血も血小板減少も認められず、リンパ系浸潤領域が 2ヵ所以下。

**臨床病期 B 期**
末梢血リンパ球数≧ 4,000/μL および骨髄中リンパ球≧ 40%。
貧血も血小板減少も認められず、リンパ系浸潤領域が 3ヵ所以上。

**臨床病期 C 期**
末梢血リンパ球数≧ 4,000/μL および骨髄中リンパ球≧ 40%。
リンパ節腫大領域の数に関係なく貧血（Hb ＜ 10 g/dL）および／または血小板減少（＜ 100,000/μL）を特徴とする。

**表 3-2　CLL のリスク評価と臨床検査[7)8)]**

| | 低リスク | 高リスク |
|---|---|---|
| 臨床病期<br>Binet 分類<br>Rai 分類 | <br>A<br>0 | <br>B、C<br>Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ |
| 骨髄浸潤<br>生検組織<br>穿刺吸引 | <br>非びまん性パターン<br>リンパ球＜ 80% | <br>びまん性パターン<br>リンパ球≧ 80% |
| 白血球数（/μL）<br>末梢血前リンパ球比率（%）<br>リンパ球倍加時間 | ＜ 50,000<br>＜ 10%<br>12ヵ月以上 | ≧ 50,000<br>≧ 10%<br>12ヵ月未満 |
| LD<br>β2 ミクログロブリン<br>可溶性 CD23 抗原 | 正常<br>正常<br>正常 | 上昇<br>上昇<br>上昇 |
| 染色体異常 CD38<br>発現 IgVH 遺伝子<br>変異 ZAP-70 発現<br>17p 欠失 /TP53 変異 | 正常、del（13q）isolated<br>＜ 30%<br>あり<br>なし | del（11q）、del（17p）<br>≧ 30%<br>なし<br>あり |

表 4　急性骨髄性白血病の予後リスク要因となる染色体および遺伝子異常 [2) 5)]

| リスクの度合い | 染色体異常および遺伝子異常 |
|---|---|
| favorable | t(8;21)(q22; q22.1)、*RUNX1–RUNX1T1*<br>inv(16)(p13.1q22) または t(16; 16)(p13.1; q22)、CBFB–MYH11<br>変異型 *NPM1*(*FLT3*–ITD を伴わない)<br>*CEBPA* 両アリル変異 |
| intermediate | 変異型 *NPM1*(*FLT3*–ITD を伴う)<br>野生型 *NPM1*(*FLT3*–ITD を伴わない)<br>t(9;11)(p21.3; q23.3)、*KMT2A–MLLT3*<br>favorable あるいは adverse に分類されない異常 |
| adverse | t(6;9)(q23;q34.1)、*DEK–NUP214*<br>t(v;11)(v;q23)、*KMT2A* 再構成<br>t(9;22)(q34.1;q11.2)、*BCR–ABL1*<br>inv(3)(q21.3q26.2) または t(3;3)(q21.3;q26.2)、*GATA2*、*MECOM*(*EVI1*)–5 または del(5q)、–7、–17 または abn(17p)<br>複雑な核型異常、monosomal な核型異常<br>野生型 *NPM1*(*FLT3*–ITD を伴う)<br>変異型 *RUNX1*(favorable に分類される異常を伴わない)<br>変異型 *ASXL1*(favorable に分類される異常を伴わない)<br>変異型 *TP53* |

て、微小残存病変（minimal residual disease: MRD）を高感度に検出している。

AML や MDS においては、白血病細胞のモニタリングに、Wilms 腫瘍の原因遺伝子として単離された *WT1* 遺伝子 mRNA 発現の定量 PCR が有用である [2) 5)]。

また、CML では、*BCR-ABL* を定量 RT-PCR 法によってモニターすることが、チロシンキナーゼ阻害剤の治療効果を評価し長期予後を予測する上で重要である [6)]。

## 治療による副作用チェックのための検査

治療実施期間の副作用チェックを含めたフォローアップも多くが血液専門医によってなされる。

特に、化学療法後や造血幹細胞移植前後の骨髄抑制期には、感染症合併や臓器障害、薬剤による有害事象、急性移植片対宿主病等の複合的な問題が発生する。これらは時に致命的となり得るため、予防的に或いは早期から対応出来るように、CBC、生化学的検査、免疫抑制剤の血中トラフ濃度や監視培養検査、サイトメガロウイルス等ウイルス学的検査等といった臨床検査や画像検査を、それぞれの病態に応じて、項目によっては定期的に実施して、迅速に情報を収集することが肝要である。

造血幹細胞移植後であれば、寛解達成後も免疫抑制剤使用等が長期にわたって続行されるため、慢性移植片対宿主病や感染症等移植関連合併症の早期発見対応が不可欠である。従って、免疫抑制剤血中トラフ濃度は勿論、病態に応じた臨床検査や画像検査を要する。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

図 1 で示した症候を端緒として、白血病を含む鑑別を一次検査で挙げた検査所見を中心に進め、その段階で白血病を疑う場合に、血液専門医へのコンサルテーションを要する。この際、急性 / 慢性、骨髄性 / リンパ性の大別を一次検査によってある程度出来る場合もある（図 2、3、4、5）。

## 保険診療上の注意

既に述べたように、今日の白血病の診療において、免疫学的形質検査や染色体検査、遺伝子検査等は、病型診断や治療反応評価、経過フォローといった目的において必須の検査である。しかし、保険収載されているものであっても、これらは適切な時期と頻度で実施されるべきであり、また、当然ながら担当規則に沿った運用がなされるべきである。一例として、2020 年度の診療報酬点数では、「D006-2 造血器腫瘍遺伝子検査」として 2,100 点が認められているが、これは遺伝子検査のひとつである「D006-14 FLT3 遺伝子検査」や「D006-6 免疫関連遺伝子再構成」等とは同月併算定できない。また、遺伝子検査の一部には、保険診療として現時点では未収載のものがあるので、注意を要する。

### 参考文献

1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization; 2017.
2) Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017: 129(4): 424-47.
3) Turgeom ML. Clinical Hematology Theory and Procedures

4th ed. Philadelhipa: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
4) Borowitz MJ, et al. Precursor lymphoid neoplasms. Swerdlow SH, et al. eds. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2017. p200-13.
5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 3. 2020, 2019.
6) Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 2020; 34: 966-84.
7) Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v78-84.
8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2. 2020.

JSLM 2021

# 悪性リンパ腫

**要　旨**

**悪性リンパ腫は一つの病気ではなく、病型（組織分類）も多く、“多様な”稀少腫瘍の集まりであり、病型により治療戦略が異なる。正確な病理診断（病型診断）が大切であり、フローサイトメトリ、染色体検査、遺伝子診断など実施する。診断困難例は血液病理専門医へのコンサルトが必要である。病期、患者の状態を把握し、患者と相談の上治療戦略をたてる。治療方針としてインドレントリンパ腫は化学療法だけで治癒は困難であるため病気のコントロールを目指すことが多く、アグレッシブリンパ腫の多くは治癒をめざす。急速に進行し予後不良な一部のリンパ腫は可能であれば造血幹細胞移植を考慮する。また、免疫チェックポイント阻害薬や CAR-T 療法などが一部の再発リンパ腫にも実施されるようになった。治療後の経過観察も、病型の特徴や治療内容を理解して実施すべきである。**

**キーワード**　悪性リンパ腫、アグレッシブリンパ腫、インドレントリンパ腫

## 病型分類の理解のために

悪性リンパ腫（リンパ腫）はひとつの病気ではなく、“多様な”稀少腫瘍の集まりであり、白血病も含むためその病型（組織分類）は多い（表 1）。40% がリンパ節以外（節外）に発生するために症状は多彩である。B 細胞、T または NK（T/NK）細胞リンパ腫とホジキンリンパ腫（HL）に分けられ、B 細胞、T/NK 細胞リンパ腫を合わせて非ホジキンリンパ腫（NHL）と呼ぶ事もある。分類の基準は色々あるため混乱しやすいが、1）分化度の違いにより NHL は前駆細胞型と成熟細胞型に分けられるが、多くは成熟細胞型である。2）NHL は臨床像に

**表 1　病型分類（WHO 分類 2017 年版）リンパ球系・組織球系腫瘍**

| |
|---|
| **前駆リンパ系腫瘍（Precoursor lymphoid neoplasms）** |
| 前駆 B 細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫（B lymphoblastic leukemia/lymphoma） |
| 前駆 T 細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫（T lymphoblastic leukemia/lymphoma） |
| **成熟 B 細胞腫瘍（Mature B-cell neoplasms）** |
| 慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma） |
| 　単クローン性 B 細胞リンパ球増加症（Monoclonal B-cell lymphocytosis） |
| B 細胞前リンパ球性白血病（B-cell prolymphocytic leukaemia） |
| 脾辺縁帯リンパ腫（Splenic marginal zone lymphoma） |
| ヘアリー細胞白血病（Hairy cell leukaemia） |
| 脾 B 細胞リンパ腫／白血病・分類不能型（Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable） |
| 　脾びまん性赤脾髄小型 B 細胞リンパ腫（Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma） |
| 　有毛細胞白血病バリアント（Hairy cell leukaemia variant） |
| リンパ形質細胞性リンパ腫（Lymphoplasmacytic lymphoma） |
| ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（Waldenström macroglobulinemia） |
| IgM 型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（IgM Monoclonal gammopathy of undetermined significance） |
| 重鎖病（Heavy chain diseases） |
| 　$\mu$ 重鎖病（Mu heavy chain disease） |
| 　$\gamma$ 重鎖病（Gamma heavy chain disease） |
| 　$\alpha$ 重鎖病（Alpha heavy chain disease） |
| 形質細胞腫瘍（Plasma cell neoplasms） |
| 　非 IgM 型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance） |
| 　形質細胞骨髄腫（Plasma cell myeloma） |
| 　形質細胞骨髄腫バリアント（Plasma cell myeloma variants） |
| 　　くすぶり型（無症候性）形質細胞骨髄腫（Smouldering（asymptomatic）plasma cell myeloma） |
| 　　非分泌性骨髄腫（Non-secretory myeloma） |
| 　　形質細胞白血病（Plasma cell leukaemia） |
| 　形質細胞腫（Plasmacytoma） |
| 　　骨孤在性形質細胞腫（Solitary plasmacytoma of bone） |
| 　　骨外性形質細胞腫（Extraosseous plasmacytoma） |
| 　単クローン性免疫グロブリン沈着病（Monoclonal immunoglobulin deposition diseases） |
| 　　原発性アミロイドーシス（Primary amyloidosis） |
| 　　軽鎖および重鎖沈着病（Light chain and heavy chain deposition diseases） |
| 粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫（MALT リンパ腫）（Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue（MALT lymphoma）） |

節性辺縁帯リンパ腫（Nodal marginal zone lymphoma）
　小児節性辺縁帯リンパ腫（Paediatric nodal marginal zone lymphoma）
濾胞性リンパ腫（Follicular lymphoma）
　精巣濾胞性リンパ腫（Testicular follicular lymphoma）
　胚中心限局型濾胞性腫瘍症（In situ follicular neoplasia）
　十二指腸型濾胞性リンパ腫（Duodenal-type follicular lymphoma）
小児型濾胞性リンパ腫（Paediatric-type follicular lymphoma）
IRF4 再構成を伴う大細胞型 B 細胞リンパ腫（Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement）
原発性皮膚濾胞中心リンパ腫（Primary cutaneous follicle centre lymphoma）
マントル細胞リンパ腫（Mantle cell lymphoma）
　白血病性非節性マントル細胞リンパ腫（Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma）
　マントル帯限局型マントル細胞腫瘍症（In situ mantle cell neoplasia）
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特定型（Diffuse large B-cell lymphoma（DLBCL）, NOS）
　胚中心 B 細胞型（Germinal centre B-cell subtype）
　活性化 B 細胞型（Activated B-cell subtype）
T 細胞／組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫（T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma）
原発性中枢神経系びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS）
原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・下肢型（Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type）
EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特定型（EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS）
EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍（EBV-positive mucocutaneous ulcer）
慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation）
　フィブリン関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（Fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma）
リンパ腫様肉芽腫症（Lymphomatoid granulomatosis）
原発性縦隔（胸腺）大細胞型 B 細胞リンパ腫（Primary mediastinal（thymic）large B-cell lymphoma）
血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫（Intravascular large B-cell lymphoma）
ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫（ALK-positive large B-cell lymphoma）
形質芽球性リンパ腫（Plasmablastic lymphoma）
原発性体腔液リンパ腫（Primary effusion lymphoma）
HHV8 関連リンパ増殖異常症（HHV8-associated lymphoproliferative disorders）
　多中心性キャッスルマン病（Multicentric Castleman disease）
　HHV8 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特定型（HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS）
　HHV8 陽性胚中心向性リンパ増殖異常症（HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder）
バーキットリンパ腫（Burkitt lymphoma）
11q 異常を伴うバーキット様リンパ腫（Burkitt-like lymphoma with 11q aberration）
高悪性度 B 細胞リンパ腫（High-grade B-cell lymphoma）
　MYC および BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫（High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements）
　高悪性度 B 細胞リンパ腫・非特定型（High-grade B-cell lymphoma, NOS）
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う B 細胞リンパ腫・分類不能型（B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma）

**成熟 T および NK 細胞腫瘍（Mature T- and NK-cell neoplasms）**

T 細胞前リンパ球性白血病（T-cell prolymphocytic leukaemia）
T 細胞大型顆粒リンパ球性白血病（T-cell large granular lymphocytic leukaemia）
慢性 NK 細胞リンパ増殖異常症（Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells）
急速進行性 NK 細胞白血病（Aggressive NK-cell leukaemia）
小児 EBV 陽性 T 細胞および NK 細胞リンパ増殖性疾患（EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood）
　小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ腫（Systemic EBV ＋ T-cell lymphoma of childhood）
　T および NK 細胞型慢性活動性 EBV 感染・全身型（Chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form）
　種痘様水疱症様リンパ増殖異常症（Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder）
　重症蚊刺アレルギー（Severe mosquito bite allergy）
成人 T 細胞白血病／リンパ腫（Adult T-cell leukaemia/lymphoma）
節外性 NK／T 細胞リンパ腫・鼻型（Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type）
腸 T 細胞リンパ腫（Intestinal T-cell lymphoma）
　腸症関連 T 細胞リンパ腫（Enteropathy-associated T-cell lymphoma）
　単形性上皮向性腸 T 細胞リンパ腫（Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma）
　腸 T 細胞リンパ腫・非特定型（Intestinal T-cell lymphoma, NOS）
　胃腸管緩徐進行性 T 細胞リンパ増殖異常症（Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract）
肝脾 T 細胞リンパ腫（Hepatosplenic T-cell lymphoma）
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma）
菌状息肉症（Mycosis fungoides）
セザリー症候群（S'ezary syndrome）
原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症（Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders）
　リンパ腫様丘疹症（Lymphomatoid papulosis）
　原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫（Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma）
原発性皮膚未梢性 T 細胞リンパ腫・稀少病型（Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes）
　原発性皮膚γδ T 細胞リンパ腫（Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma）
　原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫（Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma）
　原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫（Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma）
　原発性皮膚 CD4 陽性小型／中型 T 細胞リンパ増殖異常症（Primary cutaneous CD4 ＋ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder）

末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型（Peripheral T-cell lymphoma, NOS）
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫および他の T 濾胞ヘルパー細胞起源節性リンパ腫（Angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas of T follicular helper（TFH）cell origin）
　血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（Angioimmunoblastic T-cell lymphoma）
　濾胞 T 細胞リンパ腫（Follicular T-cell lymphoma）
　T 濾胞ヘルパー細胞形質を伴う節性末梢性 T 細胞リンパ腫（Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype）
未分化大細胞型リンパ腫・ALK 陽性型（Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive）
未分化大細胞型リンパ腫・ALK 陰性型（Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative）
乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫（Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma）

ホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphomas）

結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫（Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma）
古典的ホジキンリンパ腫（Classic Hodgkin lymphoma）
　結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫（Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma）
　リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫（Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma）
　混合細胞型古典的ホジキンリンパ腫（Mixed-cellularity classic Hodgkin lymphoma）
　リンパ球減少型古典的ホジキンリンパ腫（Lymphocyte depleted classic Hodgkin lymphoma）

免疫不全関連リンパ増殖異常症（Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders）

原発性免疫異常症に伴うリンパ増殖異常症（Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders）
HIV 感染に伴うリンパ腫（Lymphomas associated with HIV infection）
移植後リンパ増殖異常症（PTLD）（Post-transplant lymphoproliferative disorders（PTLD））
　非破壊性 PTLD（Non-destructive PTLD）
　形質細胞性過形成性 PTLD（Plasmacytic hyperplasia PTLD）
　伝染性単核症型 PTLD（Infectious mononucleosis PTLD）
　華飾性濾胞過形成性 PTLD（Florid follicular hyperplasia）
　多型性 PTLD（Polymorphic PTLD）
　単形性 PTLD（B および T／NK 細胞型）（Monomorphic PTLD（B － and T/NK-cell types））
　　単形性 B 細胞 PTLD（Monomorphic B-cell PTLD）
　　単形性 T／NK 細胞 PTLD（Monomorphic T/NK-cell PTLD）
　古典的ホジキンリンパ腫 PTLD（Classic Hodgkin lymphoma PTLD）
その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症（Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders）

組織球性および樹状細胞腫瘍（Histiocytic and dendritic cell neoplasms）

　組織球性肉腫（Histiocytic sarcoma）
　ランゲルハンス細胞由来腫瘍（Tumours derived from Langerhans cells）
　　ランゲルハンス細胞組織球症（Langerhans cell histiocytosis）
　　ランゲルハンス細胞肉腫（Langerhans cell sarcoma）
　不確定型樹状細胞腫瘍（Indeterminate dendritic cell tumour）
　指状嵌入樹状細胞肉腫（Interdigitating dendritic cell sarcoma）
　濾胞樹状細胞肉腫（Follicular dendritic cell sarcoma）
　　炎症性偽腫瘍様濾胞／線維芽細胞性樹状細胞肉腫（Inflammatory pseudotumour-like follicular/fibroblastic dendritic cell sarcoma）
　線維芽細胞性細網細胞腫瘍（Fibroblastic reticular cell tumour）
　播種性若年性黄色肉芽腫（Disseminated juvenile xanthogranuloma）
　エルドハイム・チェスター病（Erdheim-Chester disease）

**表 2　代表的な B 細胞および T/NK 細胞リンパ腫**

| 悪性度分類 | B 細胞リンパ腫 | T/NK 細胞リンパ腫 |
|---|---|---|
| 低悪性度リンパ腫<br>indolent lymphoma<br>（進行が年単位） | 濾胞性リンパ腫<br>粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫 | 菌状息肉種<br>成人 T 細胞白血病・リンパ腫<br>（くすぶり型・慢性型） |
| 中悪性度リンパ腫<br>aggressive lymphoma<br>（進行が月単位） | びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫<br>マントル細胞リンパ腫 | 末梢 T 細胞性 T 細胞リンパ腫・非特定<br>血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫<br>ALK 陽性未分化大細胞型 T 細胞リンパ腫<br>ALK 陰性未分化大細胞型 T 細胞リンパ腫<br>節外性 NK/T 細胞リンパ腫 |
| 高悪性度リンパ腫<br>highly aggressive lymphoma<br>（進行が週単位） | Burkitt リンパ腫<br>リンパ芽球リンパ腫 | リンパ芽球性リンパ腫<br>成人 T 細胞白血病・リンパ腫<br>（急性型、リンパ腫型） |

より白血病、節外性、節性（リンパ節中心のもの）に分けられる。3）WHO 分類のテキストでは分けられていないが、NHL はリンパ腫細胞の増殖のスピードにより低悪性（年単位の進行、インドレント indolent）、中悪性（月単位の進行、アグレッシブ aggressive）、高悪性（週単位の進行、ハイリーアグレッシブ highly aggressive）に分けて考えることが臨床的に有用で、頻度の多いリンパ腫を**表 2** に示す。マントル細胞リンパ腫は、白血病の形を示す緩徐な経過を示すものから、比較的急速に進展する芽球様亜型 blastoid variant までの病型がある。

HL は治癒を目指して治療するリンパ腫の一つで、古典的 HL と結節性リンパ球優勢型 HL に分けられる。

WHO 改訂分類（2017 年）で改訂された重要な点を以下に示す。B 細胞リンパ腫では、濾胞性リンパ腫（FL）やマントル細胞リンパ腫に *in situ* のものが追記されている。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、非特定（NOS）が一般的な DLBCL であり、原発性中枢神経系 DLBCL、原発性縦隔（胸腺）大細胞型 B 細胞リンパ腫（PMBCL）、慢性炎症にともなう DLBCL、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫などを除いたもので、後述する高悪性度 B 細胞リンパ腫（HGB）との鑑別が必要である。WHO 分類では DLBCL-NOS は細胞起源（COO）により、胚中心 B 細胞（GCB）に近い亜型と活性型 B 細胞（ABC）亜型に分けられる。この分類には遺伝子発現プロファイリング（GEP）が必要であるが、実臨床において実施困難なため様々な免疫染色による代替検査が開発された。その中でも BCL-6、IRF4/MUM1、CD10 に対する抗体を用いた免疫染色による Hans のアルゴリズムが使われることが多いが、GCB か non-GCB に分類するしかなく、GEP と比較して 10 ～ 50% の誤分類率があるなどの問題がある。そのためホルマリン固定パラフィン包埋標本（FFPE）を用いた GEP を可能にする方法として Lymph2Cx などが開発され実臨床への導入が期待される。GCB 型は ABC 型に比較して予後良好であることが知られているが、胚中心のダークゾーン由来の GCB 型が、予後不良な亜型として報告された。現時点で、実臨床でこのリンパ腫の同定は困難であるが、免疫染色で GCB 型と診断されても必ずしも予後良好ではないことを示している。また、WHO 分類には未記載であるが、遺伝子異常に基づく新しい DLBCL の亜型分類（genetic subtypes）も提唱されている。Schmitz らは、MCD（*MYD88* と *CD79B* 変異）、BN2（BCL6 転座と *NOTCH2* 変異）、N1（*NOTCH1* 変異）、*EZB*（*BCL2* 転座と *EZH2* 変異）の 4 つのグループに、Chapuy らは 5 つのクラスター Cluster（C）1-5 に分けられることを示した。

高悪性度リンパ腫（HGBL）は、アグレッシブな成熟 B 細胞リンパ腫で、その生物学的および臨床的な特性から DLBCL、NOS やバーキットリンパ腫とは分けるべきとされる。*MYC*（8q24）再構成とともに *BCL2*（18q21）と *BCL6*（3q27）の両方か一方の再構成を伴う HGBL は double-hit lymphoma（DHL）、3 つある場合は triple-hit lymphoma（THL）と呼ばれ、DLBCL の 8% にみられる。このような遺伝子異常がみられない場合は HGBL、NOS と診断される。HGBL は DLBCL、NOS に比べ著しく予後不良であり鑑別が重要で、診断には FISH 検査が必須である。遺伝子再構成の有無にかかわらず免疫染色により MYC と BCL2 の両方の発現がみられた場合に double expressor lymphoma（DEL）といわれることもあるが、現在の WHO 分類では独立した病型とは考えられていない。

T/NK 細胞リンパ腫では、濾胞ヘルパー細胞由来のリンパ腫が明記された。免疫血管芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）、濾胞性 T 細胞リンパ腫などが含まれる。頻度は少ないが、臨床的に重要なものとして乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫があげられ、早期に切除することで予後は良好になるので、このようなリンパ腫があることを知っていることが大切である。

## 疑うべき臨床症状

初発症状として最も多いのは表在リンパ節の腫脹で、多くは無痛性で、弾性硬で固形癌の転移のように石様に硬くはない。HL では頸部リンパ節から始まり隣接するリンパ節へ進展することが多いが、NHL では頸部、腋窩、鼠径部などあらゆる部位に非連続性にリンパ節腫脹を生じる。肝臓や脾臓の腫大、皮膚病変がみられることもある。また、発熱、寝汗、体重減少などの全身症状を伴うことがあり、これらの症状は B 症状（臨床病期）と呼ばれ予後不良因子と考えられる。免疫力の低下をきたし様々な病原菌による感染症を合併する危険性がある。また血球貪食症候群を伴うことがあるため、発熱、黄疸、出血傾向がみられることがある。成人に生じる血球貪食症候群の 50% はリンパ腫によるもので、成人の血球貪食症候群をみた場合は、リンパ腫の存在を念頭において検査をする。自己免疫性溶血性貧血が免疫血管芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）や慢性リンパ性白血病 / 小球性リンパ腫（CLL/ SLL）などに合併することが知られている。

検査異常としてはリンパ節腫脹やリンパ節外腫瘤がみられ、LD 高値、可溶性インターロイキン（IL-2）レセプター（sIL-2R）高値（これだけではリンパ腫とは言えない、後述）などがみられることが多い。また AILT ではアレルギーの既往や多クローン性高 γ グロブリン血症などがみられる。

## 確定診断に要する検査

生検が必須で、リンパ節生検の適応やタイミングはリンパ腫が疑われ、これ以上治療開始を遅らせるのは好ましくないと考えられる場合は実施すべきで、とくに増大スピードが速く、中・高悪性度リンパ腫が疑われる場合は画像検査に時間をかけず速やかに行う。リンパ節吸引細胞診は、菊池病などの反応性病変を疑う場合や固形がんの転移が示唆される場合には有用であるが、リンパ腫を強く疑う場合は診断に必要な細胞や組織の量が不十分である。コア針生検は、後腹膜腫瘍や縦隔腫瘍だけの

場合はやむをえず実施されるが、FL などは診断が困難な場合もあるためできるだけ切開生検によるリンパ節生検が望ましい。リンパ節生検のときの方法や注意点は図 1 に示した。

確定診断は病理組織学的になされるが、フローサイトメトリ（FCM）による免疫形質の検査、染色体検査は通常の分染法と FISH 検査を実施し、免疫染色の結果を合わせて診断される。リンパ系腫瘍に認められる主な染色体異常を表 3 に示す。B 細胞リンパ腫であれば免疫グロブリン（*Ig*）遺伝子、T 細胞リンパ腫は T 細胞受容体（*TCR*）遺伝子のサザンブロット法を用いてクロナリティをみることも必要である。Epstein-Barr ウイルス（EBV）の *Terminal repeat*（*TR*）遺伝子はウイルスごとに数が決まっていることから、*EBV-TR* のサザンブロット法で EBV が感染しているリンパ腫ではクロナリティが証明でき診断に役立つ。ヘアリー細胞白血病は *BRAF* V600E 変異、リンパ形質細胞性リンパ腫 / 原発性マクログロブリン血症は *MYD88* L265P 変異や WHIM 症候群にみられる *CXCR4* 変異、AITL は *RHOA* G17V 変異が高率にみられ診断に有用である。FFPE の試料からも *Ig* 重鎖遺伝子や *TCR* 遺伝子の再構成の検索が可能な PCR 法は診断に有用ではあるが、偽陽性になることもあり注意が必要である。確定診断はひとつの検査結果で行うのではなく、HE 標本の病理所見を基本として、その他の様々な結果を総合的に判断して診断を確定する。FFPE を用いた遺伝子診断も可能になっておりホルマリン固定の条件などは病理学会のガイドラインを参考にする。

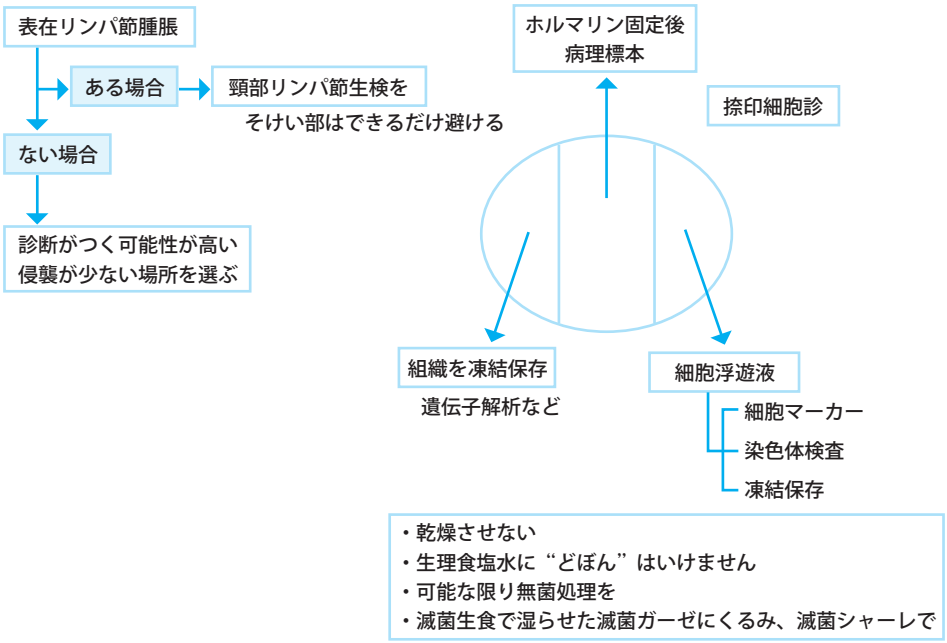



**図 1　リンパ節生検の方法と生検リンパ節の処理**

**表 3　リンパ系腫瘍に認められる主な蛋白生産型と脱制御型染色体転座**

| | | |
|---|---|---|
| 融合蛋白産生型：異常蛋白（キメラ蛋白）生産型 | | |
| t(11; 18)(q21; q21.1) | *API2/MALT1* | MALT リンパ腫 |
| t(2; 5)(p23; q35)<br>など | *ALK/NPM1* | 未分化大細胞リンパ腫 |
| 脱制御型：正常蛋白生産型 | | |
| t(3; 14)(q27; q32) | *BCL6/IGH* ＊ | びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 |
| t(8; 14)(q24; q32) | *c-MYC/IGH* ＊ | Burkitt リンパ腫 |
| t(9; 14)(q13; q32) | *PAX5/IGH* | リンパ形質細胞性リンパ腫 |
| t(11; 14)(q13; q32) | *CCND1/IGH* | マントル細胞リンパ腫 |
| t(14; 18)(q32; q21.1) | *IGH/MALT1* | MALT リンパ腫 |
| t(14; 18)(q32; q21.3)<br>など | *IGH* ＊ */BCL2* | 濾胞性リンパ腫 |

＊：*BCL2*, *c-MYC* の variant translocation では *IGκ*，*IGλ*を，*BCL6* では IG 以外の遺伝子を転座相手とする

## 病期診断

Ann Arbor 分類が用いられてきたが、現在は Lugano 病期分類が用いられ、FDG 集積がみられる（avid という）リンパ腫に対しては FDG-PET を用いて病期診断を行う。FDG-PET は造影 CT 検査と比べて検出感度が高く、CT では病的と判断されない病変も検出されることがある一方、炎症性病変や生理的な集積など偽陽性となることもあるため、治療方針を左右する場合は必要に応じて生検が望まれる。FDG-PET の評価は 5 ポイントスケールが用いられ、FDG 集積がなければ 1、FDG 集積が縦隔以下では 2、縦隔より集積があるが、肝臓以下であれば 3、肝臓よりも集積していれば 4、肝臓よりも高度の集積がみられる場合は 5 とし、一般的には 4 以上を陽性としている。ただ、FDG の取り込み方はリンパ腫の病型により異なるので注意する。FDG-avid でない場合は CT 検査で評価する。

Lugano 病期分類は I、II 期を限局期、III、IV 期を進行期とする Ann-Arbor 分類に、大きな病変がある II 期 bulky が追加されている。具体的には、I 期は病変が 1 ヵ所のリンパ節もしくは隣接するリンパ節だけにあるかリンパ節病変を伴わない単独のリンパ節外臓器の病変がある場合、II 期は病変が 2 つ以上のリンパ節にあるが横隔膜のどちらか一方にあるかリンパ節病変の進展による限局性かつリンパ節病変と連続性のあるリンパ節外臓器の病変を伴う I 期または II 期の場合、III 期は病変が上半身にも下半身にもあるかまたは上半身に脾臓の病変を含む複数のリンパ腫がある場合、IV 期は病変がリンパ節に加えてそれとは非連続性に骨髄などのリンパ節外臓器にもある場合である。

## 入院治療が外来治療かの判断

病型・病期にもとづく治療戦略、患者の状態および生活環境、各病院施設の状況により判断される。急性型成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）、リンパ芽球リンパ腫、バーキットリンパ腫のような高悪性度リンパ腫は一般的には外来治療は困難である。それ以外のリンパ腫であれば一回目の治療以外は在宅の生活状況や通院時間を考慮して、発熱性好中球減少症などに対応できる状況であれば外来治療が可能である。とくにインドレントリンパ腫は再発を繰り返して治療を継続することが多いため患者とよく相談の上、治療方法を考慮すべきである。Second line 以降の治療は選択するレジメンにもよるが、シスプラチンなど大量補液が必須の薬剤を使用や治療日数が複数日になるようなレジメン治療の場合は外来治療が難しくなる。いずれにしても治癒をめざす治療かそうでないかという治療戦略に基づき選択した薬剤、患者の状況を把握し、患者とよく相談をして決定すべきである。

## 疾患によって特徴的な検査があれば記載

① HTLV-1 プロウイルス：ATL は、HTLV-1 が原因で生じる末梢性 T 細胞腫瘍で、確定診断には血中 HTLV-1 抗体価の上昇だけでなく、厳密にはプロウイルスのサザンブロット法によるモノクロナリティの確認（保険未承認）が確定診断には必要である。プロウイルス量をリアルタイム PCR 法で定量することは可能であるがクロナリティの検索はできない（保険未承認）。

② 血中 EBV-DNA 量：EBV 関連リンパ腫の腫瘍量を反映しているため、病態把握や治療効果の判定や予後因子として実施される。

③ sIL-2R：膜型の蛋白の一部が切断され血中に出現し、可溶化した IL-2Rα を ELISA 法などで測定したものである。T リンパ球の活性化により高値を示すので、各種のウイルス感染症、結核、サルコイドーシス、膠原病また腎機能障害でも高値になる。また一部の固形がんでも高値を示し、これは癌に対する細胞傷害性 T リンパ球の活性化だけでなく、がん細胞自体に IL-2Rα の発現がみられる。一般的に 2,000 U/mL 以上ではリンパ腫の可能性が高いとされるが断定できない。他の腫瘍マーカーと同様に治療経過をみるにはよいマーカーであるが特異性に欠け、リンパ腫の診断を確定するものではない。

④予後を推定する場合に必要な検査：FL では FLIPI2 が使われるが、血中 β2MG 値が必要で、また HL の予後予測には限局期では赤沈、進行期では血算に加えてアルブミン、リンパ球数が必要である。

⑤ 治療適用のための検査：抗体薬はその抗原の発現がないと効果が得られないため、リツキシマブであれば CD20、ブレンツキシマブ・ベドチンは CD30 の発現検索が必要である。ATL などに使用される抗 CCR4 抗体はコンパニオン診断薬を使った検査が必須である。診断に使われる以外にも、CLL/SLL では TP53 異常や *Ig* 重鎖体細胞変異の有無により欧米では標準治療が選択されている。BTK 阻害薬の効果予測にも、*MYD88* や *CXCR4* 変異が有用である。分子標的薬の耐性機序に分子標的部位の遺伝子異常が関与していることが明らかにされている。このように遺伝子異常が治療法に直接関係することが明らかになっているが、実臨床では対応できていない。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

### A. 治療の効果判定

FDG-PET が用いられ、FDG-avid のリンパ腫の場合

は、造影 CT 検査による残存腫瘤の有無にかかわらず FDG 集積が消失すれば完全奏効（complete response：CR）と評価する（Complete Metabolic Response という）。FDG-PET による治療効果の判定は、偽陽性を避けるために抗がん薬治療の場合は治療終了後から最低 3 週間、できれば 6 ～ 8 週、放射線療後の場合は 8 ～ 12 週あけて行うことが推奨される。抗がん薬や放射線治療による炎症や治癒機転を反映した FDG 集積が持続する場合があるため、FDG-PET の所見だけで治療方針の変更は推奨されず、次治療の実施前に CT の再検査を行って病変の増大傾向の確認、可能であれば再生検を実施するなどの確認が勧められる。また、治療の途中で判定する場合（中間 PET、Interim-PET）は、HL 以外ではその意義は未確立である。

**B. 治療後の追跡・評価の方法**

病型により再発のパターンや増殖スピードが異なるため病型に基づく配慮が必要である。診察に加え、治療効果だけでなく有害事象の発生なども注意して、血球算定、生化学検査（総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、ALT、AST、LD、ALP、Na、Cl、Ca、UN、Cr、血糖値、尿酸など）や画像検査を適切に実施する。経過観察の間隔は ESMO などのガイドラインによればアグレッシブリンパ腫では、CR が得られた場合は治療後の 1 ～ 2 年間は 2 ～ 3 ヵ月毎、その後は 6 ヵ月毎の追跡を 3 年間は行う事が推奨されているが、状況により判断する。インドレントリンパ腫では、治療後の 2 年間は 3 ヵ月毎、その後は 4 ～ 6 ヵ月毎の経過観察が推奨される。

**C. 再発の発見**

再発の 8 割以上は、定期的な画像検査で発見されるのではなく臨床症状の出現により発見される。定期的な CT など画像検査の実施で症状発現前に再発がみつかることがあるが、定期的な画像検査による早期の再発の発見が予後改善に関与するかどうかは不明である。そのため定期的な CT による経過観察はコストを含めた患者の利益を考慮して実施される事が望ましい。定期的な FDG-PET 検査の有用性は、偽陽性の問題も報告されているので安易に実施されることは推奨されない。

## 治療による副作用チェックのための検査

治療に用いた薬剤にもよるが、多くの治療レジメンでは血球減少を生じるためにチェックが必要である。最も汎用されている CHOP 療法では、ドキソルビシンの副作用として心毒性があるが早期の検出方法は未確立である。治療開始前の心電図検査、心臓超音波検査を実施し治療中および治療終了後の心電図検査と心臓超音波検査によるチェックをすることが望ましい。また、NT-proBNP/BNP の測定が有用とする報告もある。初回治療時に巨大腫瘤を有するなど腫瘍量が大きい場合、またバーキットリンパ腫やリンパ芽球性リンパ腫のように腫瘍の増大スピードが速く腫瘍崩壊症候群が生じる可能性が考える場合は LD、AST や ALT 以外に、UN、Cr、eGFR などの腎機能のチェックと血清 K、Ca、P、尿酸のチェックが必要である。HL の AVBD 療法などブレオマイシンを使用する場合は、使用量に相関して肺障害が生じるため呼吸機能、血液ガスなどのチェックが必要である。またリツキシマブのような B リンパ球をターゲットとした抗体薬だけでなく、プリンアナログなども特異的にリンパ球を減らすため白血球総数や好中球数だけでなくリンパ球数にも注意する。また治療前には必ず HBV 検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体）を行い、いずれかが陽性の場合は HBV-DNA 測定を実施し、陽性の場合は厚生労働省 B 型慢性肝炎の治療ガイドラインに基づきエンテカビルの使用が推奨され、肝臓内科専門医へのコンサルテーションが必要である。HBs 抗体もしくは HBc 抗体が陽性の患者では、化学療法終了後少なくとも 1 年間は月 1 回の HBV-DNA 測定が推奨される。再発 HL 腫には免疫チェックポイント阻害薬が使用されるため免疫関連有害事象に対する注意が必要である。再発 DLBCL に対するキメラ抗原受容体（CAR）-T 療法では、サイトカイン放出症候群などが生じる。また、CLL/SLL やマントル細胞リンパ腫に使用されるブルトン型キナーゼ阻害薬では、血小板凝集機能抑制による出血や心房細動、抗がん薬抱合型抗体薬は、抱合されている抗がん薬モノメチルアウリスタチン E（MMAE）の微小管阻害作用による末梢神経障害など、分子標的薬には特徴のある有害事象があるので注意が必要である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

① 診断に関しては血液病理専門医に相談し、その際に十分な臨床情報（染色体や FCM の結果を含む）の提供が大切で、追加の免疫染色などが必要になるので施設の病理医とは密に連絡をとることが必要である。

② 治療方針の決定には、標準治療が未確立の場合は専門医への相談が推奨される。CAR-T 療法なども導入されており、造血幹細胞移植も標準治療として実施される場合以外は専門医への相談が必要である。

## 保険診療上の注意

*TCR* や *Ig* 遺伝子のサザンブロット法、染色体検査、FISH 法は保険適応であるが、FISH 法で提出できるのは一つの遺伝子しか一回の検査では保険診療で認められない。HTLV-1 プロウイルスの検索、*EBV-TR* のサザンブロット法は保険未承認である。血中 sIL-2R 測定は保険

適応があるが、NHL、ATL にだけに認められ、月 1 回が限度である。血中 EBV-DNA 量は、移植後リンパ増殖性疾患、EB ウイルス陽性リンパ腫、慢性活動性 EB ウイルス感染症、造血幹細胞移植後など 2018 年 4 月に保険適用となったが、様々な条件があるので注意する。

## 参考文献


1) Swerdlow SH, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed, Lyon: IARC; 2017.
2) 日本血液学会・日本リンパ網内系学会 編 . 造血器腫瘍取扱い規約 , 2010 年 3 月（第 1 版）. 東京 : 金原出版 ; 2010.
3) 日本血液学会 編 . 造血器腫瘍診療ガイドライン , 2018 年版補訂版（Web 版）, 東京 : 金原出版 ; 2020 年 5 月 . http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html
4) ESMO Clinical Practice Guidelines: Haematological malignancies.* https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies
5) NCCN clinical practice guidelines in oncology（NCCN Guidelines®）. Treatment by Cancer Type. * https://www.nccn.org/guidelines/category_1
6) 一般社団法人 病理学会 . ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程 . 2016 年 3 月 . https://genome.pathology.or.jp
7) 日本肝臓学会 編 . B 型肝炎治療ガイドライン（第 3.4 版）. 2021 年 5 月 . https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html


* ESMO と NCCN ガイドラインでは、リンパ腫は病型別になり項目が細分化されたため最初のページを示した

## 略　語

ABC：活性型 B 細胞
ATL：成人 T 細胞白血病・リンパ腫
AITL：免疫血管芽球性 T 細胞リンパ腫
ABVD 療法：ドキソルビシン＋ブレオマイシン＋ビンブラスチン＋ダカルバジン併用療法
BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ
CAR-T：キメラ抗原受容体 T 細胞
CHOP 療法：シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニソロン併用療法
CLL/SLL：慢性リンパ球性白血病 / 小球性リンパ腫
COO：細胞起源 cell of origin
CR：完全奏効、complete response
DEL：double expressor lymphoma
DLBCL-NOS：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、非特定
DHL / THL：double-hit lymphoma/triple-hit lymphoma
EBV：Epstein-Barr ウイルス
FCM：フローサイトメトリ
FDG-PET：fluorodeoxyglucose-positron emission tomography
FFPE：ホルマリン固定パラフィン包埋標本
FL：濾胞性リンパ腫
GBC：胚中心型 B 細胞
GEP：遺伝子発現プロファイリング
HGB：高悪性度 B 細胞リンパ腫
HL：ホジキンリンパ腫
HTLV-1：ヒト T 細胞白血病ウイルス / ヒト T リンパ球指向性ウイルス
Ig：免疫グロブリン
NHL：非ホジキンリンパ腫
sIL-2R：可溶性インターロイキンレセプター
TCR：T 細胞受容体
WHIM：warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis

JSLM 2021

# 多発性骨髄腫とM蛋白血症

**要　旨**

**形質細胞腫瘍は、血清または尿中に単クローン性の免疫グロブリンまたはその一部が出現するmonoclonal gammopathy（M蛋白血症）を呈する疾患群である。その中で、骨痛、高Ca血症、貧血、腎機能障害などの臨床像を認めた場合は、多発性骨髄腫を疑って検査を進める。血清および尿の蛋白電気泳動を行い、M-peakを認めれば、免疫固定法でM蛋白の同定を行う。さらに、骨髄穿刺、骨X線撮影を行い、診断を確定する。原発性マクログロブリン血症はM蛋白血症を呈するが、リンパ形質細胞性リンパ腫が基礎疾患であることが多い。過粘稠度症候群やリンパ節腫大、肝脾腫を認めた場合は本症を疑い、多発性骨髄腫と同様にM-peakの確認、M蛋白の同定を行う。さらに骨髄穿刺、リンパ節生検を行い確定診断する。M蛋白を認めるが症状がないmonoclonal gammopathy of undetermined significance（MGUS）は、骨髄腫や悪性リンパ腫等への進行の危険があるので、定期的な検査が必要である。**

**キーワード**　**多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、Monoclonal gammopathy of undetermined significance（MGUS）、M蛋白、ベンスジョーンズ蛋白**

## はじめに

Monoclonal gammopathy（M蛋白血症）は、血清または尿中に単クローン性の免疫グロブリンまたはその一部が出現する疾患群である。形質細胞腫瘍とマクログロブリン血症が含まれる。形質細胞腫瘍には多発性骨髄腫とその類縁疾患、単クローン性免疫グロブリン沈着症（原発性アミロイドーシス、軽/重鎖沈着症、POEMS症候群）が含まれる。

多発性骨髄腫とその類縁疾患の分類は、WHO分類ないしInternational Myeloma Working Group（IMWG）の診断基準（表1）[1]が汎用されている。その他の明らかなmonoclonal gammopathyを呈する疾患の中では、原発性マクログロブリン血症以外の疾患は本邦では少ない。

そこで、本項ではIMWG診断基準に従った多発性骨髄腫および類縁疾患と原発性マクログロブリン血症について詳述する。

## M蛋白血症の分類と診断基準（表1）

### A. 多発性骨髄腫とその類縁疾患

IMWGの診断基準による多発性骨髄腫は、骨髄の10%以上のクローナルな形質細胞の増殖、または生検で確認された形質細胞腫を認め、骨髄腫診断事象（臓器障害と骨髄腫診断バイオマーカー）を認めるものとされる。臓器障害とは、高Ca血症、腎障害、貧血、骨病変である。骨髄腫診断バイオマーカーとは、骨髄形質細胞比率≧60%、血清病変遊離軽鎖（Free light chain: FLC）/非病変FLC＞100、ないしMRIにて2つ以上の巣状骨病変である。

くすぶり型多発性骨髄腫は、規定されたM蛋白およびクローナルな形質細胞の増殖を認めるが、骨髄腫診断事象を認めないものとされる。Durie & Salmon分類の病期Iの症例の多くが本病型に含まれる。約8%の骨髄腫患者がくすぶり型である。長期間進行しない症例もあるが、診断後5年間は年10%、次の5年間は3%、10年以降は1%の割合で多発性骨髄腫やアミロイドーシスへ移行する。

非分泌型多発性骨髄腫は、M蛋白を免疫固定法でも認めない症例とされ、約2%に認められる。免疫組織化学法にて、本症の85%には骨髄腫細胞の細胞質内にモノクローナル蛋白を認める。しかし、15%の症例では細胞質内にモノクローナル蛋白を認めず、これを非産生型という。しかし、2/3の症例では、血清遊離軽鎖（Free light chain: FLC）の上昇や遊離軽鎖比の異常が認められるため、これらの症例では極めて少量のM蛋白を産生していると考えられる。

形質細胞性白血病（PCL）は、末梢血中に骨髄腫細胞が$2 \times 10^9$/L以上ないし白血球数の20%以上を占めた場合をPCLとされる。本症には、診断時からPCLの病像を呈する原発性PCLと形質細胞骨髄腫の経過中に合併する二次性PCLがある。原発性PCLは骨髄腫の2～5%に認められる。骨病変や骨痛が少なくリンパ節腫大、臓器腫大を呈する症例が多く、予後は不良である。

孤立性形質細胞腫は、骨ないし軟部組織にクローナルな形質細胞による腫瘤を認め、骨髄形質細胞浸潤は認めず、骨X線およびMRI/CTで異常を認めず、骨髄腫関連事象を認めないものとされる。孤立性骨形質細胞腫は、骨にひとつの形質細胞腫が発生したものとされる。脊椎に最も多く、ついで肋骨、頭蓋骨、骨盤、大腿骨、鎖骨、

**表 1　International Myeloma Working Group 診断基準**

**【多発性骨髄腫 Multiple Myeloma】**

クローナルな骨髄中形質細胞比率を 10%以上認めるか、骨形質細胞腫または髄外形質細胞腫を認め*1、以下の骨髄腫診断事象を 1 つ以上認める

骨髄腫診断事象
1）背景にある形質細胞増殖疾患によって引き起こされる下記の臓器障害がある
- 高カルシウム血症：血清 Ca ＞基準範囲上限 ＋ 1 mg/dL、または血清 Ca ＞ 11mg/dL
- 腎障害：クレアチニンクリアランス＜ 40 mL/min*2、または血清クレアチニン＞ 2 mg/dL
- 貧血：Hb ＜基準範囲下限 － 2 g/dL、または Hb ＜ 10 g/dL
- 骨病変：骨 X 線撮影、CT ないし PET-CT で 1 つ以上の溶骨性病変*3

2）以下の骨髄腫診断バイオマーカーの 1 つ以上を認める
- 骨髄形質細胞比率 ≧ 60%*1
- 病変 FLC/ 非病変 FLC ＞ 100*4
- MRI にて 2 つ以上の巣状病変*5

**【くすぶり型多発性骨髄腫 Smouldering Multiple Myeloma】**

以下の 2 つの基準を満たす
1）血清 M 蛋白（IgG、IgA）≧ 3 g/dL、または尿中 M 蛋白≧ 500 mg／日
2）骨髄腫規定事象やアミロイドーシスを認めない

*1：クロナリティーはフローサイトメトリー、免疫組織化学ないし免疫蛍光法で κ/λ 比の偏りを証明することが必要である
*2：正式な計算法を用いる
*3：骨髄中形質細胞比率が 10%未満の場合は、孤発性形質細胞腫との鑑別のために 2 つ以上の溶骨性病変が必要である
*4：Binding Site 社の serum Freelite® assay を用いる、また FLC ≧ 100 mg/L が必要である
*5：それぞれの病変は 5 mm 以上の大きさである

**【Non-IgM Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance（非 IgM 型 MGUS）】**
- 血清 M 蛋白（Non-IgM）＜ 3 g/dL
- 骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率＜ 10%
- 形質細胞増殖性疾患による臓器障害※やアミロイドーシスがない

**【IgM Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance（IgM 型 MGUS）】**
- 血清 M 蛋白（IgM）＜ 3 g/dL
- 骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率＜ 10 %
- 貧血、過粘稠度症候群、リンパ節腫大、肝脾腫、または他の B 細胞増殖性疾患による臓器障害がない

**【Light-chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance（軽鎖型 MGUS）】**
- 異常な FLC 比（＜ 0.26 or ＞ 1.65）
- 病変 FLC の増加；FLC 比＞ 1.65 では κ FLC 量、FLC 比＜ 0.26 では λ FLC 量の増加
- 免疫固定法において重鎖の出現を認めない
- リンパ形質細胞増殖性疾患による臓器障害やアミロイドーシス※を認めない
- 骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率＜ 10%
- 尿中 M 蛋白＜ 500 mg/ 日

**【孤発性形質細胞腫 Solitary Plasmacytoma】**
- 生検で証明されたクローナルな形質細胞による髄外腫瘤
- 正常骨髄
- 病変部以外は正常な全身骨所見（X-P および脊椎・骨盤の MRI/CT にて）
- リンパ形質細胞増殖性疾患による臓器障害※がないこと

**【微量の骨髄浸潤を伴う孤発性形質細胞腫 Solitary Plasmacytoma with minimal marrow involvement】**
- クローナルな形質細胞による髄外腫瘤
- 骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率＜ 10%
- 病変部以外は正常な全身骨所見（X-P および 脊椎・骨盤の MRI/CT にて）
- 形質細胞増殖性疾患による臓器障害※がないこと

**※臓器障害【related organ or tissue impairment（end organ damage）】**

1. 高カルシウム血症：血清カルシウム＞ 11 mg/dL または基準範囲上限より 1 mg/dL を超える上昇
2. 腎不全：クレアチニン ＞ 2 mg/dL
3. 貧血：Hb 値が基準範囲下限より 2 g/dL 以上低下または 10 g/dL 未満
4. 骨病変：溶骨病変または圧迫骨折を伴う骨粗鬆症（MRI、CT）
5. その他：過粘稠症候群，アミロイドーシス、年 2 回以上の細菌感染

肩甲骨に多く見られる。病変部位の骨痛や病的骨折で発見されることが多い。脊椎の場合、脊椎圧迫症状も認めることがある。触知可能な腫瘤を形成する症例もある。血清または尿中に M 蛋白の量は少ないことが多く、蛋白電気泳動では M 蛋白が証明されない症例もある。免疫固定法で確認する必要がある。また、多くの症例では

正常免疫グロブリンの低下はなく、貧血、高 Ca 血症、腎障害も認めない。骨および骨髄以外の臓器、組織の形質細胞腫は、髄外性形質細胞腫とされる。ほぼ 80% は、上気道（口腔、鼻咽頭、副鼻腔、喉頭）であるが、その他様々な部位にも発生し、発生部位に関連した症状が出る。約 20% に少量の M 蛋白を認め、IgA が多い。骨病変が無いため、高 Ca 血症も認めない。骨髄浸潤がないため貧血がない症例が多いが、消化管の形質細胞腫の場合、吐下血による貧血を伴うことがある。また、IMWG 診断基準改訂版では、微小の骨髄浸潤を伴う孤立性形質細胞腫が規定された。これは、骨髄に 10% 未満の形質細胞浸潤を認めるものとされる。

Monoclonal gammopathy of undetermined significance（MGUS）は、現在非 IgM 型、IgM 型、および軽鎖型の 3 型に分類されている。非 IgM 型 MGUS は、血清非 IgM 型 M 蛋白＜ 3 g/dL、骨髄形質細胞比率＜ 10% で、臓器障害（hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesion; CRAB）およびアミロイドーシスがないものとされる。IgM 型 MGUS は、血清 IgM 型 M 蛋白＜ 3 g/dL、骨髄リンパ形質細胞比率＜ 10% で、貧血、過粘稠度症候群、リンパ節腫大、肝脾腫、その他リンパ増殖性疾患による臓器障害（CRAB）がないものとされる。軽鎖型 MGUS は、遊離軽鎖（FLC）比の異常（＜ 0.26 または＞ 1.65）、病変軽鎖の増加を示し、免疫固定法でモノクローナルな重鎖を認めず、臓器障害（CRAB）を認めず、骨髄形質細胞比率＜ 10%、1 日尿蛋白＜ 500 mg のものとされる。MGUS は、免疫グロブリン産生細胞のクローナルな増殖が原因だが、必ずしも悪性腫瘍に移行するとは限らない。IgM 型（IgG、IgA 型）MGUS はクローナルな形質細胞の増殖を反映し、多発性骨髄腫に移行する症例がある。IgM 型 MGUS はリンパ形質細胞クローンの増殖を反映し、リンパ形質細胞性リンパ腫または原発性マクログロブリン血症に移行する症例がある。

**B. 原発性マクログロブリン血症**

WHO 分類では、原発性マクログロブリン血症は、リンパ形質細胞性リンパ腫（lymphoplasmacytic lymphoma: LPL）と同義とされている。原発性マクログロブリン血症は臨床像を基にした診断名であり、LPL はリンパ節病理組織所見を基にした診断名と言える。しかし、両者は必ずしも同一疾患とは言えない。Splenic marginal zone lymphoma、chronic lymphocytic leukemia、MALT lymphoma なども、IgM を産生し原発性マクログロブリン血症の臨床像を呈する症例がある。一方、LPL の一部では、IgM ではなく、IgG や IgA を産生する症例もある。The Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia では、2003 年に「原発性マクログロブリン血症は、IgM monoclonal gammopathy を有し、10% 以上の骨髄浸潤を有する LPL」という診断基準を提言している（**表 2**）[2]。

## 疑うべき臨床症状

**A. 多発性骨髄腫**

多発性骨髄腫は、B リンパ球の最終分化段階にある形質細胞が腫瘍化した疾患である。腫瘍化した形質細胞（骨髄腫細胞）は主に骨髄内で増殖するが、骨や軟部組

**表 2　原発性マクログロブリン血症の診断基準**

- IgM の M 蛋白を認める（量は問わない）
- 形質細胞様細胞ないし形質細胞の形態を示す小リンパ球 ≧ 10%の骨髄浸潤を認める
- 骨梁間に小リンパ球浸潤
- 腫瘍細胞の形質は、表面 IgM＋、CD5±、CD10－、CD19＋、CD20＋、CD22＋、CD23－、CD25＋、CD27＋、FMC7＋、CD103－、CD138－

**表 3　多発性骨髄腫の初発症状**

| 症　状 | 今村ら（1962）<br>253 例 | 谷内（1978）<br>50 例 | 土屋（1983）<br>100 例 |
|---|---|---|---|
| 痛み（腰、胸、四肢、背部痛など） | 67.5% | 74.0% | 62.0% |
| 全身倦怠感 | 17.8 | 22.0 | 9.0 |
| 貧血症状（めまい、動悸など） | 8.0 | 22.0 | 24.0 |
| 発　熱 | 11.5 | 20.0 | 8.0 |
| 食欲不振 | 5.5 | 6.0 | 3.0 |
| 頭痛、頭重感 | 4.0 | 4.0 | 3.0 |
| 神経症状（意識障害、運動・知覚障害、しびれなど） | 7.9 | 22.0 | 6.0 |
| 咳 | 1.6 | 10.0 | 3.0 |
| 腫瘤形成 | 8.7 | 12.0 | 3.0 |
| 出血症状 | 8.7 | 12.0 | 3.0 |
| 体重減少 | 9.9 | 6.0 | 1.0 |
| 偶然発見例 | — | — | — |

織に腫瘤（形質細胞腫）を形成する症例も見られる。骨髄腫細胞は、モノクローナルな免疫グロブリン（M 蛋白）を産生する他に、骨髄間質細胞の相互作用により様々なサイトカイン、ケモカインの産生を刺激する。そのため、骨髄腫においては、腫瘍自体による症状と産生される様々な物質による症状が認められる。日本人患者における初発症状の頻度を**表 3** に示す。最近では、健康診断や外来検査時に偶然発見される症例が増えてきている。最も多い自覚症状は疼痛で 60% 以上に認められる。これは広範な骨病変によるもので、下部胸椎や腰椎の圧迫骨折による腰痛が多く、また長管骨の病的骨折で発症する例もある。骨粗鬆症、骨折を含めた X 線写真上の溶骨性変化は、日本の約 70% にみられ、約 40% は多発性に認められる。高 Ca 血症も約 20% の症例にみられ、多飲、多尿、口渇、便秘、食欲不振、悪心、意識障害を来たす。神経症状としては、脊椎腫瘤による脊髄や神経根の圧迫による疼痛、知覚異常、脊髄横断症状などや、アミロイドーシスによる末梢神経障害、手根管症候群が見られる。高 γ グロブリン血症が原因となる過粘稠度症候群による精神・神経症状（頭痛、めまい、痙攣、意識障害）や眼底出血による視力障害､心不全もみられる。腎障害も 20 ～ 30% に見られ、尿中ベンスジョーンズ蛋白による尿細管障害が主な原因である。ヘモグロビン 10 g/dL 未満の貧血は約半数の症例に、白血球減少および正常免疫グロブリン低下による易感染性も 10% 以上の症例で見られる。

**B. 原発性マクログロブリン血症**

症状は、主に大量の血清 IgM とリンパ腫細胞の組織浸潤によりもたらされる。IgM は血中では 5 量体を形成するため、巨大分子となり、血流不全等の過粘稠度症候群を惹き起こす。また、IgM がクリオグロブリン活性を有する場合は、クリオグロブリン血症の症状も呈する。アミロイドーシスも合併する。症状としては、倦怠感が約 60%、末梢神経障害が約 25%、体重減少や発熱が 15%、レイノー現象や出血斑が約 10% の症例に見られる。身体所見としては、肝および脾腫がそれぞれ 20%、リンパ節腫大が 15% に認められる。眼底では、過粘調度症候群による静脈のソーセージ様怒張や出血が認められる。重篤な眼底出血のため失明する症例もある。

## 確定診断に要する検査

**A. 多発性骨髄腫**

診断に至るまでの検査のフローチャートを**図 1** に示す。前述の多発性骨髄腫を疑う症状があれば、まず日本臨床検査医学会が提示した基本的検査に加え、セルロースアセテート膜電気泳動による血清蛋白電気泳動を行い、泳動膜上の M-band またはデンシトメトリー上の M-peak を確認する。M-peak は γ ないし β 域に出現する。ただし、ベンスジョーンズ型骨髄腫では血清蛋白の増加および M-peak はなく、尿蛋白増加と尿 M-peak を認める。このベンスジョーンズ蛋白は、蛋白誤差現象を利用した蛋白定性試験（テステープ）では検出できず、尿蛋白定量検査が必要である。色素法のピロガロール・レッド・モリブデン錯体法が広く用いられているが、ベンスジョーンズ蛋白に対する感度はやや不十分である。97% の症例では、血中・尿中に M 蛋白を認める。

血中ないし尿中に M 蛋白を認めた場合は、確定診断に必要な検査を行う。まず、M 蛋白の免疫固定法ないし免疫電気泳動法による M 蛋白の同定と型判定を行う。M 蛋白の型別頻度は、IgG 型 55%、IgA 型 20%、ベンスジョーンズ型 15%、IgD 型その他が 5% 未満、非分泌型 1.5% とされているが、ついで、M 蛋白量を測定する。M 蛋白量は、臨床病期の決定や治療効果の判定に重要な資料となり、2 つの方法が用いられる。ひとつは血清総蛋白× M-peak（%）で、もうひとつは免疫グロブリン定量である。ラテックス凝集免疫法、免疫比濁法、酵素免疫測定法などで測定する。M 蛋白量は、IgG 型では 3 g/dL 、IgA 型では 2 g/dL をしばしば超える。90% の症例では正常免疫グロブリンの減少を認める。ベンスジョーンズ型骨髄腫や非分泌型骨髄腫では、全ての免疫グロブリン値が減少している。ついで、クローナルな形質細胞の増殖を確認するため、骨髄穿刺・生検ないし腫瘤の生検を行う。染色体分析、FISH 法による染色体転座の解析、およびフローサイトメトリーによる表面抗原

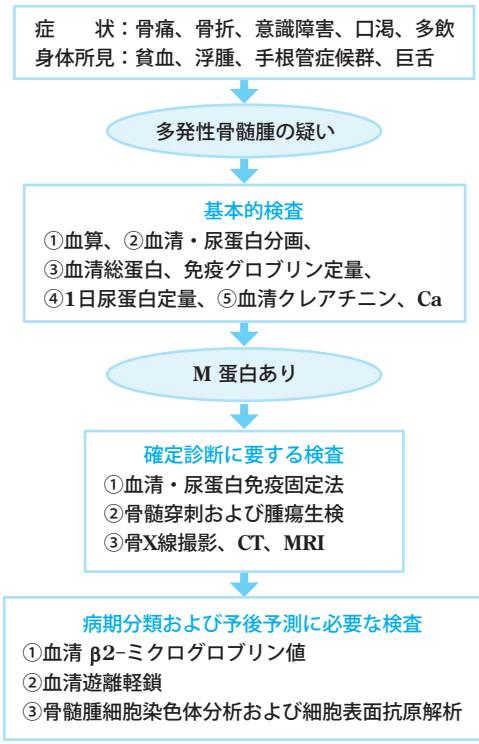



**図 1　症候性多発性骨髄腫診断のための検査フローチャート**

解析も行う。さらに、骨病変の有無、数、場所を同定するために骨 X 線写真撮影を行う。骨粗鬆症、骨折を含めた溶骨性変化は、日本の 80%、アメリカの 70% の初診患者に認められる。頭蓋骨の骨打ち抜き像（punched out lesion）は本症に特徴的である。単純骨 X 線では、骨病変を見逃す危険があるため、全身骨 MRI や FDG-PET による骨病変の精査が望ましい。

**B. 原発性マクログロブリン血症**

前述の原発性マクログロブリン血症を疑う症状があれば、多発性骨髄腫と同様に、血清蛋白電気泳動を行い M-peak を確認する。次に M 蛋白の免疫固定法ないし免疫電気泳動法による M 蛋白の同定を行う。ついで、IgM 定量を行う。IgM が 3 g/dL を超える症例は 35% に見られ、ベンスジョーンズ蛋白は約 40% に見られる。さらに、リンパ腫細胞を証明するため、リンパ節生検と骨髄穿刺・生検を行う。リンパ節生検組織では、腫瘍細胞は小リンパ球、形質細胞様リンパ球、形質細胞など多様な形態を示し、sinus を残しながら濾胞間にびまん性に浸潤するリンパ形質細胞性リンパ腫の像を呈する。骨髄では、同様形態の腫瘍細胞の結節性ないしびまん性浸潤を認める。必ず、HE 染色に加えて免疫染色を行う。

近年、myeloid differentiation factor 88 gene（MYD88）に一塩基置換が起こることで exon 5 の 265 位がロイシンからプロリンへと変わる変異（MYD88 L265P 変異）が LPL / 原発性マクログロブリン血症の約 90% で認められることが報告されている[3]。MYD88 L265P 変異はマクログロブリン血症に特異的な遺伝子変異ではないが、多発性骨髄腫やほかの低悪性度リンパ腫での発現が少ないため、本疾患の鑑別診断に有用である。同様に、CXC chemokine receptor 4 gene（CXCR4） の WHIM（warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis）症候群様変異（CXCR4 WHIM 変異）が LPL / 原発性マクログロブリン血症の約 30% で認められると報告されている[4]。この変異の有無に応じて血清 IgM 値や腫瘍細胞量、および治療感受性や予後に違いがあることが報告されており、診断や治療の面においての有用性も示唆されている[5]。

## 入院治療か外来治療かの判断

多発性骨髄腫は、診断時に貧血、骨痛などの症状が強い場合や、高 Ca 血症、腎不全などの合併症が重篤な場合は入院治療が必要である。また、新規薬剤のひとつであるボルテゾミブ治療の導入に際しては入院が勧められている。これ以外の場合は、原則外来で治療する。くすぶり型骨髄腫は、骨髄腫への進行の危険があるため、1～3 ヵ月に 1 度の外来における経過観察が必要である。MGUS も 3 ヵ月に 1 度の経過観察が必要である。

原発性マクログロブリン血症も、過粘稠度症候群や臓器腫大による症状が強い場合は入院治療を行うが、外来化学療法センターが充実していれば、通常外来治療を行う。

## 疾患特異的な検査

**A. 多発性骨髄腫**

骨髄腫細胞を同定するためには表面抗原解析は必須である。骨髄標本上で免疫組織法を用いて行うか、フローサイトメトリーを用いて解析する。細胞質内免疫グロブリンは陽性であるが、表面免疫グロブリンは陰性である。正常形質細胞と同様に、骨髄腫細胞は CD79a、VS38c、CD138 が陽性で、CD38 は強陽性である。予後判定に有用とされるものは、血清 β 2 - ミクログロブリン値と染色体異常の有無である。多発性骨髄腫においては、腎障害の有無にかかわらず、血清 β 2 - ミクログロブリンが高値の症例の予後は不良で、International Staging System（国際病期分類）の評価項目にも含まれている（**表 4**）[6]。染色体異常の中では、G-banding 法による 13q

**表 4　International Staging System**

| 病　期 | 基　準 | 生存期間中央値 |
|---|---|---|
| Ⅰ | 血清 β2 ミクログロブリン＜ 3.5 mg/L かつ、血清アルブミン≧ 3.5 g/dL | 62ヵ月 |
| Ⅱ | ⅠおよびⅢの基準を満たさず | 45ヵ月 |
| Ⅲ | 血清 β2 ミクログロブリン≧ 5.5 mg/L | 29ヵ月 |

**表 5　Revised International Staging System 改訂国際病期分類**

| 病　期 | 基　準 | 全生存期間中央値 | 無増悪生存期間中央値 |
|---|---|---|---|
| Ⅰ | 血清β2- ミクログロブリン ＜ 3.5 mg/L、<br>かつ　血清アルブミン ≧ 3.5 g/dL、<br>かつ　高リスク CA なし、<br>かつ　正常 LD（施設上限値未満） | 到達せず | 66ヵ月 |
| Ⅱ | ⅠおよびⅢの基準を満たさず | 83ヵ月 | 42ヵ月 |
| Ⅲ | 血清 β2- ミクログロブリン ≧ 5.5 mg/L、<br>かつ<br>高リスク CA、または高 LD（施設上限を超える） | 43ヵ月 | 29ヵ月 |

高リスク CA（染色体異常）：del（17p）、t（4;14）、t（14;16）

欠失、1p 欠失、1 増幅、FISH 法による（t 4; 14）、（t 14; 16）、17p 欠失は予後不良因子であり、（t 11; 14）は予後良好とされるため、これらの検索は必要である。これらの中で予後不良染色体とされる（t 4; 14）、（t 14; 16）、17p 欠失は Revised International Staging System（改訂国際病期分類）にも含まれている（**表 5**）[7]。遊離軽鎖（FLC）は形質細胞により産生され、血清中に分泌される免疫グロブリンの軽鎖である。この FLC は形質細胞数を反映するとされる。近年、Binding Site 社が軽鎖の hidden surface に対するポリクローナル抗体を作成し、κ、λの各々の FLC を定量することに成功した。この FLC 測定は免疫固定法の約 100 倍の感度があり、非分泌型骨髄腫の診断、多発性骨髄腫の治療効果判定、および MGUS の予後判定などに有用とされ必須である。モノクローナル抗体による測定法もあるが、IMWG は Binding Site 社の FLC 測定法を用いると規定している。

**B. 原発性マクログロブリン血症**

M 蛋白がクリオグロブリン活性を示す場合があるので、レイノー症状、知覚異常、血管性紫斑などの症状がある場合は検査する必要がある。

## 治療後の経過観察に必要な検査

**A. 多発性骨髄腫**

汎用されている IMWG の治療効果判定基準を**表 6**[8]に示す。血清中・尿中 M 蛋白量の測定、骨病変および形質細胞腫の評価が治療効果判定に必要である。蛋白電気泳動で M-peak が消失し、complete response（CR）が想定される場合には、血清および尿蛋白免疫固定法と骨髄穿刺を施行する。さらに、免疫固定法で M 蛋白が消失して、stringent CR が想定される場合には、FLC 比を測定し、さらに骨髄検体を用い免疫組織法またはフローサイトメトリーでクローナルな形質細胞の消失を確認する。この他、病勢が進行すると、貧血の進行、高 Ca 血症、腎機能障害などを来たすため、最低 1 ヵ月に一度、定期的に検査することが必須である。

2016 年改訂の判定基準では、EuroFlow コンソーシアムが提唱するマルチパラメーターフローサイトメトリー（MFC）法を用いた次世代フロー（NGF）や、免疫グロブリン遺伝子 VDJ 領域を標的とした次世代シークエンス（NGS）、PET/CT による微小残存病変（MRD）判定基準が提唱された（**表 6**）[8]。NGF および NGS 共に実施できる施設は極めて限られているが、国内では 2 つの検査会社で EuroFlow 法と同程度の MFC 法による MRD 検査を保険診療で実施している。また、IMWG では診断時に骨髄腫関連腎障害を有する透析非依存患者に対する腎奏功基準を提唱しており（**表 7**）[9]、判定には診断時の推算糸球体濾過量（eGFR）と最良となったクレアチニンクリアランス（CCr）値が用いられる。

近年、抗 CD38 単クローン性抗体薬 daratumumab（DARA）が再発または難治性多発性骨髄腫だけでなく、未治療の移植非適応骨髄腫患者に適応拡大され、標準治療が一変している。しかし、CD38 は異常形質細胞だけでなく赤血球膜表面にも低発現していることから、DARA の投与を受けた患者では血清中の DARA が輸血検査用の赤血球と結合し、間接クームス試験にて偽陽性を呈することがあるため、投与前に輸血検査を実施するなどの対策が必要である[10]。

**B. 原発性マクログロブリン血症**

汎用されている International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia の治療効果判定基準を**表 8**[11]に示す。治療効果判定には、血清 IgM の定量とリンパ節腫大ないし臓器腫大の測定を定期的に行う必要がある。CR が想定される場合には、血清蛋白免疫固定法による M 蛋白の消失と骨髄における腫瘍細胞の消失を確認する必要がある。多発性骨髄腫と同様に骨髄検体を用い免疫組織法ないしフローサイトメトリーで確認する。

## 副作用チェックのために必要な検査

化学療法を行う場合には、骨髄抑制と腫瘍崩壊症候群の合併には常に注意する必要がある。骨髄抑制に対しては、化学療法の強度に応じて血算の検査頻度を考慮する必要がある。腫瘍崩壊症候群は治療開始早期に起こるので、腫瘍量の多い症例や治療強度が強い場合には、電解質（特に P）、腎機能、尿酸等を検査する必要がある。この他、投与される薬剤特有の副作用に対する検査が 必要である。近年、分子標的治療薬などの新規薬剤が導入されたが、これらの薬剤特有の副作用の検索が必要である。多発性骨髄腫では、免疫調整薬（IMiDs：thalidomide や lenalidomide）や、プロテアソーム阻害薬である bortezomib が用いられる。IMiDs は深部静脈血栓症をしばしば来たす。FDP は血栓症を検出するのに有用である。血栓症が疑われる場合は、下肢静脈エコーや造影 CT を行う。また、lenalidomide は強い白血球減少を来たすことがあるので、治療初期には頻回の血算が必要である。bortezomib の特有な副作用は、薬剤性間質性肺臓炎である。投与前に胸部 CT で異常がないことを確認する必要がある。さらに、治療中には注意深い問診、理学所見をとるとともに、パルスオキシメーターによる経皮的動脈血酸素飽和度測定が有用である。また、肺臓炎の発症が疑われる場合には、胸部 X 線、胸部 CT 、さらに血清 KL-6 測定を行う。また、低ナトリウム血症もしばしば合併するため、電解質測定も必須である。

原発性マクログロブリン血症では、rituximab が他の抗腫瘍薬と伴に使用されることが多い。この薬剤は強い

## 表 6　The updated IMWG uniform response criteria（2016）

| Standard IMWG response criteria | |
|---|---|
| sCR | 以下の CR の定義に加え<br>・FLC 比が正常、かつ<br>・免疫組織化学にて骨髄に単クローン性の形質細胞を認めない（100 個以上の形質細胞をカウントして、κ/λ 比が κ 型では ≦ 4：1、λ 型では≧ 1：2） |
| CR | ・免疫固定法による血清、尿中 M 蛋白の消失、かつ<br>・軟部組織形質細胞腫の消失、かつ<br>・骨髄形質細胞比率 5%未満 |
| VGPR | ・免疫固定法では M 蛋白を認めるが、免疫電気泳動では認めない、あるいは<br>・M 蛋白が 90%以上減少、かつ尿中 M 蛋白 100 mg/ 日以下 |
| PR | ・50%以上の M 蛋白減少、かつ 1 日尿蛋白の 90%以上の減少、または 200 mg/ 日以下に減少<br>・M 蛋白非検出例の場合は、病変 FLC と非病変 FLC の差（dFLC）が 50%以上の減少<br>・M 蛋白および FLC 非検出例で治療前骨髄形質細胞が 30%以上の場合は、骨髄形質細胞比率の 50%以上の減少<br>・上記に加え、治療前に軟部腫瘤が存在した場合は、サイズが 50%以上の減少 |
| MR | ・25%以上 49%以下の M 蛋白減少 , かつ 1 日尿蛋白が 50〜89%の減少<br>・上記に加え、治療前に軟部腫瘤が存在した場合は、サイズが 50%以上の減少 |
| SD | sCR、CR、VGPR、PR、PD 以外 |
| PD | 下記の項目の 1 つあるいはそれ以上を満たす場合：<br>1）以下の項目のいずれかが、最も低下した時に比較して<br>〇血清 M 蛋白が 25%以上、絶対値で 0.5 g/dL 以上増加、もし最低値が 5 g/dL 以上の場合は 1 g/dL 以上増加<br>〇尿 M 蛋白が 25%以上、絶対値で 200 mg/ 日以上増加、<br>〇血清、尿 M 蛋白を検出しない症例では、dFLC が 25%以上、絶対量で 10 mg/dL 以上増加<br>〇 M 蛋白および FLC 非検出例では骨髄形質細胞比率が 25%以上、絶対量で 10%以上増加<br>2）溶骨性病変あるいは軟部組織形質細胞腫の新たな出現、またはサイズの増加<br>3）ほかに腫瘍量の測定ができない場合は、末梢血形質細胞（最小 200/μL）の 50%以上の増加 |
| Clinical Relapse | 下記の項目の 1 つ以上が必要：<br>・溶骨性病変あるいは軟部組織形質細胞腫の新たな出現<br>・治療前に軟部腫瘤が存在した場合は、サイズの増加<br>・高カルシウム血症（血清 Ca ＞ 11 mg/dL）<br>・治療や骨髄腫以外の原因ではない、2 g/dL 以上の Hb 減少<br>・血清クレアチニンの 2 mg/dL 以上の増加<br>・過粘稠度症候群<br>＊ TTP、PFS の計算には使用されない。 |
| Relapse from CR（エンドポイントが DFS の場合のみ使用） | 下記の項目の 1 つあるいはそれ以上を満たす場合：<br>・免疫固定法または免疫電気泳動による血清、尿中 M 蛋白の再出現<br>・骨髄中形質細胞比率 5%以上に増加<br>・溶骨性病変あるいは軟部組織形質細胞腫の新たな出現や高カルシウム血症などの、その他の病気の進行を示す徴候の出現 |
| Relapse from MRD-negative（エンドポイントが DFS の場合のみ使用） | 下記の項目の 1 つあるいはそれ以上を満たす場合：<br>・MRD 陰性の消失（次世代フロー、次世代シーケンス、画像による再発）<br>・免疫固定法または免疫電気泳動による血清、尿中 M 蛋白の再出現<br>・骨髄中形質細胞比率 5%以上に増加<br>・溶骨性病変あるいは軟部組織形質細胞腫の新たな出現や高カルシウム血症などの、その他の病気の進行を示す徴候の出現 |

FLC: free light chain、sCR: stringent CR、CR: complete response、VGPR: very good PR、PR: partial response、MR: minimal response、SD: stable disease、PD: progressive disease、TTP: time to progression、PFS: progression-free survival、MRD: minimal residual disease、DFS: disease-free survival
＊すべての response の判定には連続した 2 回の判定が必要である

| IMWG MRD criteria | |
|---|---|
| Sustained MRD-negative | ・少なくとも 1 年以上、骨髄及び画像検査で MRD 陰性を持続 |
| Flow MRD-negative | ・$10^{-5}$ 以上の感度の 8 カラー次世代フロー（Euroflow 法またはこれに準ずる検証された方法）により、骨髄中に異常表現型を有するクローン性の形質細胞を認めない |
| Sequencing MRD-negateve | ・$10^{-5}$ 以上の感度の次世代シークエンス（LymphoSIGHT platform またはこれに準ずる検証された方法）により、骨髄中に単クローン性の形質細胞を認めない |
| Imaging plus MRD-negative | ・次世代フローサイメトリーあるいは次世代シークエンスによる MRD 陰性 , かつ PET/CT での診断時異常集積の消失 |

## 表 7　IMWG renal response criteria

| | 診断時 eGFR（mL/min/1.73m²） | 最良時の CCr（mL/min） |
|---|---|---|
| Complete response | 50 未満 | 60 以上 |
| Partial response | 15 未満 | 30 〜 59 |
| Minor response | 15 未満<br>15 〜 29 | 15 〜 29<br>30 〜 59 |

**表 8　マクログロブリン血症の効果判定基準**
**（Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia）**

| 効　果 | 判定基準 |
|---|---|
| CR | 免疫固定法による M 蛋白の消失<br>正常血清 IgM<br>骨髄中の腫瘍細胞の消失<br>リンパ節および臓器腫大の消失 |
| VGPR | M 蛋白の検出<br>血清蛋白電気泳動またはネフェロメトリー法上で、90%以上の血清 IgM 減少<br>リンパ節および臓器腫大の消失<br>マクログロブリン血症の新たな症状や所見がない |
| PR | M 蛋白の検出<br>血清蛋白電気泳動またはネフェロメトリー法上で、50%以上 90%未満の血清 IgM 減少<br>リンパ節および臓器腫大の減少<br>マクログロブリン血症の新たな症状や所見がない |
| MR | M 蛋白の検出<br>血清蛋白電気泳動またはネフェロメトリー法上で、25%以上 50%未満の血清 IgM 減少<br>マクログロブリン血症の新たな症状や所見がない |
| SD | M 蛋白の検出<br>血清蛋白電気泳動またはネフェロメトリー法上で、IgM が 25%未満の変動<br>リンパ節および臓器腫大の進行がない<br>マクログロブリン血症の新たな症状や所見がない |
| PD | 血清蛋白電気泳動またはネフェロメトリー法上で、確認された最低値より IgM が 25%以上増加<br>and/or マクログロブリン血症の所見や症状の悪化 |

**CR: complete response、VGPR : very good partial response、PR: partial response、MR: minor response, SD: stable disease、PD: progressive disease**

免疫抑制を来たすので、月に 1 回は血清免疫グロブリン量を測定し、IgG が 500 mg/ dL 以下に低下した場合は、免疫グロブリン製剤を補充する必要がある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

検査上、原因不明の正球性貧血、高蛋白血症、腎障害、高 Ca 血症を認めた場合は、多発性骨髄腫が強く疑われる。また、尿蛋白定性と定量に乖離がある場合も骨髄腫が疑われる。このような場合には、早急に専門医へ紹介すべきである。

リンパ節腫大や肝脾腫を認め、高蛋白血症を伴う場合は、原発性マクログロブリン血症を疑い、専門医へ紹介すべきである。

## 保険診療上の注意

多発性骨髄腫の診断、予後判定、治療効果判定に必須の検査の中で、これまで免疫固定法は保険適応外で免疫電気泳動法が代用されていた。しかし、現在は保健適応となったため、感度のもっとも高い免疫固定法を行うべきである。また、予後判定には骨髄腫細胞の G-banding 法と FISH 法による染色体転座の有無の検索が必須である。しかし、この 2 法を同時に行うことは保険診療上難しい都道府県が多い。今後、これらに対する保険適応拡大が望まれる。

前述したように多発性骨髄腫の治療効果判定で欠かすことができなくなった MFC 法を用いた MRD 検査は保険診療で可能となった。「多発性骨髄腫細胞解析セット マロープラズマ 10c」では、CD38（multi-epitope）/ CD56 / cIgλ / CD117/ cIgκ / CD19 / CD138/ CD45 / CD81 / CD27 を検出抗体として用いている。「多発性骨髄腫解析検査 CD38 マルチ解析」では、CD7 / CD19 / CD20 / CD33 / CD45 / CD49e / CD54 / CD56 / CD138 / MPC-1 / cyκ-chain / cyλ-chain を検出抗体として用いている。

## 参考文献


1）Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15(12): e538-48.

2）Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroblobulinemia. Semin Oncol 2003; 30(2): 110-5.

3）Treon SP, Xu L, Tang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med 2012; 367(9): 826-33.

4）Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell

lymphomagenesis. Blood 2014; 123(11): 1637-46.

5) Treon SP, Cao Y, Xu L, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2014; 123(18): 2791-6.

6) Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23(15): 3412-20.

7) Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2015; 33(26): 2863-69.

8) Kumar S, Pavia B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016; 17(8): e328-e346.

9) Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J Clin Oncol. 2016; 34(13): 1544-57.

10) van de Donk NW, Moreau P, Plesner T, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. Blood. 2016; 127(6): 681-95.

11) Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol 2013; 160(2): 171-6.

# 関節リウマチ

**要　旨**

**関節リウマチ（RA）は関節滑膜炎に特徴づけられる原因不明の全身性自己免疫性疾患である。関節破壊が病初期の数年間に大きく進行するため、発症早期の治療機会（Window of Opportunity）を逃さず抗リウマチ薬や生物学的製剤などを用いて積極的な治療を行い、薬剤の効果を最大限に活用して可能な限り「寛解」を実現することが治療目標であり、この治療目標を患者と共有して実現を目指す「Treat to target（T2T）」が治療の基本姿勢となっている。それには発症早期における的確な診断が重要であり、米国リウマチ学会や欧州リウマチ学会により、分類基準、寛解基準、治療ガイドラインが相次いで発表・改訂されている。初期治療によっても疾患活動性が認められれば、抗リウマチ薬併用や生物学的製剤、JAK 阻害薬などによる治療が推奨されるが、肝障害や骨髄抑制、さらに結核や B 型肝炎ウイルスの再活性化などに注意が必要である。**

**キーワード**　**早期関節リウマチ、Treat to Target（T2T）、リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、生物学的製剤、JAK 阻害薬**

## 関節リウマチを疑う臨床症状

関節リウマチ（Rheumatoid arthritis：RA）は関節滑膜に自己免疫性の炎症が起こり、種々の炎症性サイトカインや軟骨成分分解酵素が多量に産生・分泌され、有効な治療を施さないと関節の破壊・変形を来し日常生活動作が障害される疾患である。原因は不明であるが、遺伝的素因に加え喫煙、感染などの環境因子の関与により発症する多因子疾患と考えられている。関節外臓器病変を伴うこともあり（間質性肺炎、血管炎など）全身性疾患と認識する必要がある。世界的に人口の 1% 前後（本邦では 70 万～ 100 万人）が罹患し、若年者から高齢者まで発症するが、働き盛りの年齢層が罹患しやすく社会的、経済的にも大きな問題である。

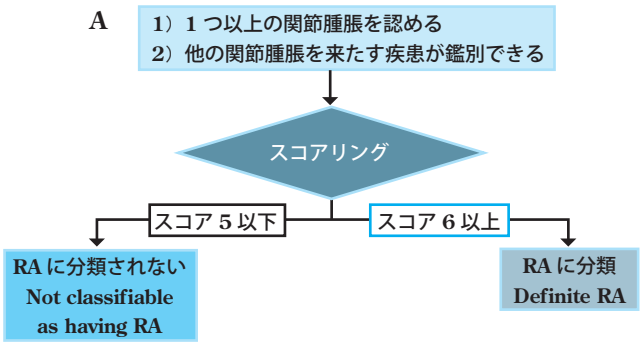
関節破壊は病早期に大きく進行することが判明し、早期の治療機会（Window of Opportunity）を逃さずメトトレキサート（MTX）をはじめとする抗リウマチ薬（DMARDs）や生物学的製剤などを用いて積極的な治療を行い、薬剤の効果を最大限に活用して寛解（寛解が困難な場合は低疾患活動性）を実現することが治療目標とされ、米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）や欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）により、新たな分類基準（2010 年、以下新基準）[1] が公表された。新基準は日本人においても適切であることが日本リウマチ学会により検証された。

RA の活動期には関節炎（滑膜炎）所見（関節痛のみならず関節腫脹・圧痛・熱感・発赤）が、手指（特に PIP 関節、MP 関節）や手関節をはじめ肘、肩、膝、足趾、足関節など大小の関節に認められる。典型例や進行例では関節およびその周囲で起床時に 1 時間以上持続するこわばり感（朝のこわばり）、対称性関節炎、リウマトイド結節（関節伸側や骨突起部の可逆性の皮下結節）などがしばしば認められ、1987 年分類基準（以下旧基準）[2] にも採用されている。しかし早期 RA ではこうした典型的な症状が揃うことは少なく、単関節炎で発症することも稀ならず経験される。そのため、「関節痛」を訴える患者に関しては、まず理学的に関節炎の有無を確認し（関節腫脹が重要）、その関節炎が RA 以外の疾患では説明困難である場合に RA を疑い、新旧の分類基準を参考に病歴、理学的所見、臨床検査、画像検査の所見から総合的に判断していく。

## 関節リウマチの診断に必要な検査

旧基準は RA 全体では感度 91 ～ 94%、特異度 89% と良好な分類能を認めるが、発症後 1 年以内の RA については感度が 50 ～ 60% 程度のため早期診断の参考とするには不適切であった。そこで「将来的な関節破壊を抑制するために、早い時期から抗リウマチ薬などにより治療介入すべき患者を分別すること」を主な目的として新基準が設定された。新基準による診断手順を図 1 に示す[1]。まず少なくとも 1 つの関節滑膜炎があるか、滑膜炎がある場合には RA 以外の疾患を除外できるかどうかが問われる（図 1A）。滑膜炎がどの関節に生じているのか、発症が急性、亜急性または緩徐進行性なのか、関節症状が比較的長期間継続しているのか改善と増悪がみられるのか、皮膚症状など随伴症状があるのかなどの情報を問診と理学的所見から得て鑑別診断を行う。疾患を絞り込んだ後に検査を行わないと（＝検査前確率を高くしておかないと）いかに精度の良好な検査を実施しても陽性的中率が低くなり（＝偽陽性を招き）誤診の可能性が高く

A




B

| | |
|---|---|
| ①関節病変　Joint involvement | |
| 1 ヵ所の大関節 1 large joint | 0 |
| 2〜10 ヵ所の大関節 2〜 10 large joints | 1 |
| 1〜3 ヵ所の小関節（大関節は問わない）<br>1〜 3 small joints（with or without involvement of large joints） | 2 |
| 4〜10 ヵ所の小関節（大関節は問わない）<br>4〜 10 small joints（with or without involvement of large joints） | 3 |
| ＞10 ヵ所の関節（少なくとも 1 ヵ所の小関節を含む）<br>＞10 joints（at least 1 small joint） | 5 |
| ②血清学的因子 Serology | |
| RF と ACPA のいずれも陰性　Negative RF and negative ACPA | 0 |
| 少なくとも一方が低力価　Low-positive RF or low-positive ACPA | 2 |
| 少なくとも一方が高力価　High-positive RF or high-positive ACPA | 3 |
| ③急性期反応物質 Acute-phase reactants | |
| CRP と ESR のいずれも正常 Normal CRP and normal ESR | 0 |
| CRP と ESR のいずれかが異常 Abnormal CRP or abnormal ESR | 1 |
| ④症状持続期間 Duration of symptoms | |
| 6 週間未満　＜6 weeks | 0 |
| 6 週間以上　≧6 weeks | 1 |

スコア 6 以上で
“definite RA”

**図 1 関節リウマチの新分類基準（ACR/EULAR、2010 年）に基づいた診断の手順**

ここで大関節とは肩、肘、股、膝、足関節を、小関節とは MCP、PIP、第 2〜5 趾 MTP、母指 IP、手関節を指す。変形性関節症との重複を避けるため、DIP、母指 CMC、第 1 趾 MTP 関節は含まない。ACPA: 抗環状シトルリンペプチド抗体。文献 1 より改変して引用。

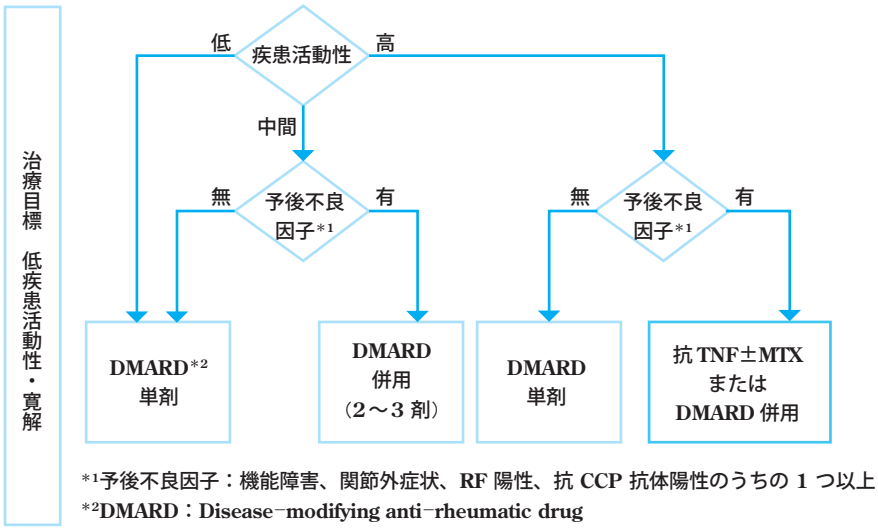
なる。RA 発症早期には X 線検査で異常を認めないことも多く、分類基準項目ではないが罹患関節の関節エコー検査や MRI 検査（ガドリニウム造影や脂肪抑制法）が滑膜炎診断の参考になる。滑膜炎が認められ、RA 以外の疾患が否定的であれば、血算、生化学検査、検尿などの基本的検査に加えて、血清因子としてリウマトイド因子（RF）と抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）、急性期反応物質として CRP と赤沈を測定してスコア化する（図 1B）。スコア 6 点以上は「definite RA」と分類されるが、分類基準は診断基準ではないため 6 点未満でも RA であったり 6 点以上でも他疾患であることもあり、慎重な評価が求められる。新基準使用時の RA の鑑別疾患難易度別リストを表 1 に示す。多発関節炎を来たす成人患者の場合、急性発症例ではウイルス性関節炎（ヒトパルボウイルス、風疹ウイルス、肝炎ウイルスなど）、RA 以外の膠原病（SLE、シェーグレン症候群など）に伴う関節炎、リウマチ性多発筋痛症（特に高齢者）などを考慮する必要がある。ウイルス性疾患が疑われる場合にはそれぞれの抗ウイルス抗体など、他の膠原病が疑われる場合には抗核抗体や疾患特異的な抗体（標識抗体）を測定する（膠原病の項を参照）。

多くの RA 患者では RF ないし抗 CCP 抗体が陽性となるが、発症早期で単〜少数の関節炎を呈する血清陰性 RA（RF、抗 CCP 抗体が陰性の RA）の場合、新基準でのスコアも 5 点以下になりやすく、しばしば診断に遅れの生じることが指摘されている。血清陰性関節炎の場合には RS3PE 症候群、脊椎関節症、変形性関節症、リウマチ性多発筋痛症、関節症性乾癬、掌蹠膿疱症、成人発症スチル病など多くの疾患の鑑別を要する。血清 MMP-3 は滑膜炎の程度と相関し、変形性関節症、痛風、外傷性関節炎などではほとんど上昇しないため、血清陰性 RA を疑うも診断に至らない場合には、MMP-3 値も参考にしつつ慎重に評価する。

**表 1　日本リウマチ学会による新分類基準使用時の RA 鑑別疾患難易度別リスト**

| |
|---|
| **I. 難易度高：頻度もスコア 6 点以上になる可能性も比較的高い** |
| 1. ウイルス感染に伴う関節炎（パルボウイルス、風疹ウイルスなど）<br>2. 全身性結合組織病（膠原病）（全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、混合性結合組織病、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性強皮症）<br>3. リウマチ性多発筋痛症<br>4. 乾癬性関節炎 |
| **II. 難易度中：頻度は中等度または高いが、スコア 6 点以上になる可能性は比較的低い** |
| 1. 変形性関節症<br>2. 関節周囲の疾患（腱鞘炎、腱付着部炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など）<br>3. 結晶誘発性関節炎（痛風、偽痛風など）<br>4. 血清反応陰性脊椎関節炎（反応性関節炎、掌蹠膿疱症骨関節炎、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患関連関節炎）<br>5. 全身性結合組織病（ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結節性紅斑）<br>6. その他のリウマチ性疾患（RS3PE、回帰リウマチ、サルコイドーシスなど）<br>7. その他の疾患（線維筋痛症、更年期障害など） |
| **III. 難易度低：頻度もスコア 6 点以上になる可能性も比較的低い** |
| 1. 感染に伴う関節炎（細菌性関節炎、結核性関節炎、リウマチ熱など）<br>2. 全身性結合組織病（再発性多発軟骨炎など）<br>3. 悪性腫瘍随伴症候群<br>4. その他の疾患（アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所性疼痛症候群など） |

リウマチ学会ではリウマチ熱を「全身性結合組織病」に含めているが、溶血性連鎖球菌感染が原因のため、ここでは「感染に伴う関節炎」に分類した。https://www.ryumachi-jp.com/info/161114_table1.pdf　を改変して引用。




*1予後不良因子：機能障害、関節外症状、RF 陽性、抗 CCP 抗体陽性のうちの 1 つ以上
*2DMARD：Disease-modifying anti-rheumatic drug

**図 2　早期 RA（発症 6 ヵ月未満）の治療戦略**

疾患活動性、予後不良因子の有無により推奨される治療法が異なるが、いずれにしても寛解を目指した治療を行う（Treat to Target）。文献 3 より改変して引用。

## 予後予測、疾患活動性と治療について

新基準の特徴として、早期に治療介入を行い関節障害の進行を食い止めるべき患者を抽出することに主眼が置かれている。そうした患者に対するアメリカリウマチ学会（2015 年；2021 年に改訂予定）[3] ならびに欧州リウマチ学会の治療ガイドライン（2019 年）[4] では、未治療の早期 RA 患者（発症 6 ヵ月未満）でも確かな RA 患者（Established RA；発症後 6 ヵ月以上または旧基準を満たす）と同様に、まずメトトレキサート（MTX）をはじめとする抗リウマチ薬単剤で治療を行うが、治療効果が不十分な場合には抗リウマチ薬併用、生物学的製剤、JAK 阻害薬などを考慮し寛解を目指す（図 2）。Traditional DMARDs として MTX、スルファサラジン、レフルノミド、ヒドロキシクロロキンが挙げられているが、現時点で本邦ではヒドロキシクロロキンの適応は全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚エリテマトーデス（CLE）に限られる。合成小分子製剤である経口 JAK 阻害薬は生物学的製剤と同等の位置付けがなされている。なお、治療の結果、寛解が達成できた場合にも「すべての RA 治療を中止すること」は推奨されないこと、低疾患活動性の場合は治療を継続すること、さらに個々の患者の治療についてガイドラインが決めるものではないことも記載されている。

従来用いられていたDAS28による寛解基準は、これを達成しても関節破壊をおこさない可能性は五分五分のため適切とは言えないことが指摘され、より厳しいブーリアン基準（Boolean-based definition）も疾患活動性評価/寛解基準として採用されている。ブーリアン基準では、腫脹関節数、疼痛関節痛、患者全般VAS（Visual Analog Scale）、CRPがいずれも1以下でなければ寛解とされない。

## フォローアップに必要な検査

RA患者のフォローアップにおいては、疾患活動性や治療効果判定と並んで、合併症・臓器障害の有無や副作用のモニターを行うことが必要である。疾患活動性を判定するための検査として、CRP、血清アミロイドA蛋白（SAA）、赤沈、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、アルブミン値やアルブミン/グロブリン比（A/G比）などが炎症を反映する検査として挙げられる。活動性の高いRAではヘモグロビン値、アルブミン値、A/G比は低値、他は高値となる。血清MMP-3はRAの滑膜炎の広がりと程度をよく反映するとされており、初診時高値であれば関節予後不良であるとする報告が多い。治療が奏功するとMMP-3も低下するが、RAに特異的な検査でなく、また、SLEや腎障害、あるいはステロイド投与などにより高値となる例が見られ注意を要する。これらは本邦では月1回程度の検査を行うことが推奨されている[5]。

MTXはRA治療のアンカードラッグとされるが、有効例でもRAの進行とともに骨びらんの出現・増加が予測されるため、年1回の定期的な関節X線検査を行う。RAの合併症としてはアミロイドーシス、間質性肺炎、末梢神経障害、皮膚潰瘍などが挙げられる。間質性肺炎、末梢神経障害、皮膚潰瘍などは血管炎の存在を示唆し、こうした関節外症状を伴う重症のRAは本邦では悪性関節リウマチ（MRA）として特定疾患に指定されている。MRAではCRP高値、RF高値、血清補体価低値がみられ、多発性単神経炎では神経生検により血管炎を証明しうる。アミロイドーシスはRAのコントロールが長期間不良であった患者に発症することが多く、積極的に生検（消化管、皮膚、腎臓など）を行い診断する。Felty症候群は長期にコントロール不良のRAに発症し、脾腫、白血球数減少を伴う。MRAやFelty症候群は近年のRA治療の進歩とともに頻度が低下しているが、治療抵抗性RA（Difficult-to-treat RA）では注意が必要であろう。

間質性肺炎の把握は自覚症状（乾性咳嗽や息切れ）、理学所見（fine crackleの聴取）、胸部CTなどにより行う。血清KL-6やSP-D値も参考になる。

生物学的製剤のうち、インフリキシマブについては血中濃度（トラフ値）を測定することがインフリキシマブ投与量の増量等の必要性の判断の補助となることから、2017年10月にインフリキシマブ定性検査（商品名：レミチェックQ）が保険承認された。準用する保険点数はD007血液化学検査の「55」のプロカルシトニン半定量の所定点数（310点）で、推定適用患者数は年間約3,000人とされている。生物学的製剤のバイオシミラーの開発やDifficult-to-treat RAの認識に伴い、こうした検査が今後増加する可能性がある。

## 治療に伴う副作用チェックのための検査

RA治療では炎症性サイトカインや免疫機能に影響を与える薬剤を長期間投与する必要があるため、副作用の監視が重要である。RA治療のアンカードラッグと位置付けられているMTX、あるいは生物学的製剤ではB型肝炎ウイルスの活性化をみることがあるため、投与前にHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体を調べる（保険上も同時に検索可能となっている）。HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれかが陽性の「既感染例」ではさらに血中HBV-DNAを測定する。血中HBV-DNAは治療中も月1回モニターする。

MTXの副作用として肝障害や口内炎、骨髄抑制、大球性貧血、稀に間質性肺炎やMTX関連リンパ増殖性疾患をみることがある。MTXの副作用の予防・治療目的で、MTX服用24-48時間後に葉酸を補充することが多い。MTX有効例でAST、ALT値が100以下の肝障害ではMTXを中止せず経過をみることも多い。一方、間質性肺炎は放置すると致死的になることもあるため、症状に注意するとともに胸部X線検査や$SpO_2$、血清KL-6値などは投与前と投与開始1ヵ月以内に一度はチェックした方がよい。

MTX治療中に原因不明の発熱、寝汗、体重減少、リンパ節腫大、肝脾腫、LD高値を認めた場合、MTX関連リンパ増殖性疾患を疑う。MTX関連リンパ増殖性疾患では半数がリンパ節外病変から発症するとされ、一部ではEBV陽性細胞への免疫反応の低下が関与しているとされる。MTX中止のみで約半数の症例で病変が消失する。特にEBV陽性例では有効であるため、まずMTXを中止し改善がみられない場合に化学療法を考慮することが原則である。

ステロイド使用例ではたとえ少量であっても高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常（初期には食後高血糖）、骨粗鬆症などの発生・増悪に注意し、血中脂質・HbA1cの測定、骨密度検査などを適宜行う。NSAIDsによる胃腸障害も自覚症状に乏しい例があり、貧血の有無を適宜チェックし、貧血がみられたら内視鏡検査を施行する。

なお、ACRの治療ガイドラインでは、CBC、トラン

スアミナーゼ、血清クレアチニンについて薬剤投与開始後3ヵ月未満は2～4週、3ヵ月から6ヵ月では8～12週、6ヵ月を超えると12週毎のチェックを推奨しているが、個々の患者の状況は無論のこと、欧米との医療制度の相違も考慮して判断するべきであろう。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

リウマチ専門医にコンサルトするべき対象として、まず早期RAが疑われる患者が挙げられる。早期RA、特に血清陰性RAの診断には関節滑膜炎をきたす他疾患の鑑別が必須であるが、非専門医にとっては容易ではないと考えられる。また、発熱など全身症状の強い関節炎患者や他の膠原病の合併が疑われる患者、妊娠希望や妊娠中・分娩後の患者なども専門医にコンサルトする。

### 参考文献


1) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62: 2569-81.

2) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315-24.

3) Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res（Hoboken）. 2015 Nov 6. doi: 10.1002/acr.22783. [Epub] http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf

4) Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020; 79: 685–99.

5) 吉田 浩 . RAまたは他の炎症性多発性関節症 . 編集 日本臨床検査医学会「日常初期診療における臨床検査の使い方」小委員会 , 診断群別臨床検査のガイドライン2003 ～医療の標準化に向けて～ . 東京 : 宇宙堂八木書店 . 2003. p.92-95.

# 膠原病と類縁疾患

**要　旨**

**膠原病とその類縁疾患は、結合組織を病変の主座とし、臨床症状として筋・関節症状を来たす疾患である。その病態は自己免疫が関与する慢性の炎症である。全身性エリテマトーデス（SLE）、全身性強皮症（SSc）、皮膚筋炎／多発性筋炎（PM/DM）、混合性結合組織病（MCTD）などの全身性自己免疫疾患のほか、関節リウマチ（RA）とその関連疾患、脊椎関節炎、血管炎など多岐にのぼる。その臨床症状は多彩であり、感染症や変性性疾患との鑑別を要求されることも多い。臨床症状と基本的検査により疾患を絞り込み、特異的な検査を組み合わせて、診断基準（分類基準）に準じて診断する。抗核抗体が陽性で SLE、SSc、PM/DM、MCTD、シェーグレン症候群などの臨床症状がある場合には疾患特異抗体を測定する。抗好中球細胞質抗体（ANCA）は血管炎の一部の診断に有用であり、リウマトイド因子や抗 CCP 抗体は関節炎の鑑別に重要である。しかしながら自己抗体が陰性の膠原病と類縁疾患があることは銘記しなければならない。**

**キーワード**　**全身性エリテマトーデス（SLE）、全身性強皮症（SSc）、皮膚筋炎／多発性筋炎（PM/DM）、混合性結合組織病（MCTD）、関節リウマチ（RA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）**

## 疑うべき臨床症状

発熱、全身倦怠感などの全身症状の他に、関節痛、朝のこわばり、皮疹、レイノー現象、筋痛といった症状で発症することが多い。関節痛は最も多い主訴であり、発熱も多くの疾患を鑑別する必要がある。他項を参照されたい。レイノー現象は、SLE、SSc、PM/DM、MCTD などで多い。これらの症状には疾患特異性はなく、膠原病やその他の疾患も含めて広く鑑別して絞り込む必要がある。一方で、腎炎、ぶどう膜炎、間質性肺炎、結節性紅斑、習慣性流産、皮膚潰瘍、多発単神経炎などの原因精査中に膠原病と診断されることも多い。このような症状を来たす場合には、膠原病以外の疾患との鑑別診断が重要になるが、膠原病として該当する疾患は比較的限られている。随伴する臨床症状を考慮し、診断基準を参照して特異度を考慮した検査を行う。

## 確定診断に要する検査

膠原病のほとんどは診断基準（分類基準）で診断される。基準が複数存在する場合は、代表的なものを適宜採用する。指定難病の申請のためには厚生労働省のホームページ記載の診断基準を用いる。一般的に診断基準は、臨床症状、血液検査、生理検査、画像検査、病理検査の組み合わせによって成り立っている。従って、診断のためには診断基準の項目のそれぞれについて検討する必要があり、検査異常のみでは診断されない。表 1 は一般的な項目の一覧を示すが、個々の疑い疾患により適切な

**表 1　診断のためのフローチャート**

| | |
|---|---|
| 膠原病を疑わせる臨床症状 | 発熱、全身倦怠感、関節痛、皮疹、筋痛、レイノー現象、手指腫脹 |
| 基本的検査 | 検尿<br>血液学的検査<br>生化学検査<br>免疫学的検査<br>画像検査 |
| 確定診断のための検査 | 疾患標識抗体<br>画像検査<br>病理検査 |
| 治療法決定のための検査 | 画像検査<br>病理検査<br>感染症検査 |
| フォローのための検査 | 検尿<br>血液学的検査<br>生化学検査<br>免疫学的検査<br>画像検査 |
| 副作用チェックのための検査 | 検尿、血液学的検査、生化学、脂質検査、糖尿病検査、骨密度 |

検査項目を選択し、負担の少ない検査から施行する。診断確定のため、また病態の把握のために臓器障害の有無を検査する（表 2）。

膠原病とその類縁疾患の検査所見では、炎症反応や自己抗体が診断の参考になることも多い。膠原病とその類縁疾患では、炎症反応が出やすい疾患とあまり出ない疾患がある。また、いわゆる膠原病（全身性自己免疫疾患）では自己抗体が陽性となることが多いが、その他の膠原病類縁疾患では自己抗体陰性の場合も多い。炎症反応の有無と自己抗体の陽性・陰性によって膠原病を分類した表を示す（表 3）。本表はおおよその目安であり、自己抗体陰性の RA、炎症反応が陽性となる SLE などの病態も多々存在する。ここで重要なことは、膠原病と類縁疾患の中には自己抗体が陰性である疾患が多く含まれており、自己抗体が陰性であっても膠原病を否定することにならないことである。

次に確定診断に使用される疾患標識抗体を表 4 に示す。診断基準によっては採用されていない場合もあるが、いずれも疾患特異性は比較的高く診断には有用である。ただし、むやみやたらに多くの自己抗体を測定することは誤診の原因となり望ましいことではない。臨床症状や基本的な検査を参考にして、抗核抗体（間接蛍光抗体法）や抗好中球細胞質抗体（ANCA）をスクリーニングとして上手に使うことが望ましい。

## 入院か外来かの判断

発熱など全身症状が強い場合や、臓器障害の程度が重

**表 2　臓器検査**

| | |
|---|---|
| 関節痛（炎） | X 線、関節エコー、MRI |
| 皮　疹 | ダーモスコピー、皮膚生検 |
| 筋痛（炎） | CK、アルドラーゼ、MRI、針筋電図、心エコー、筋生検 |
| 腎　炎 | Cr、UN、尿検査、尿蛋白定量、腎生検 |
| 漿膜炎 | X 線、エコー、CT、穿刺液検査 |
| 間質性肺炎 | X 線、HRCT、呼吸機能検査、血液ガス、KL-6、LD、肺生検 |
| 肺高血圧 | X 線、心エコー、呼吸機能検査、血液ガス、BNP、右心カテ |
| 中枢神経症状 | MRI、脳波、SPECT、髄液検査 |
| 末梢神経症状 | 神経伝導速度、神経生検 |
| 大動脈炎 | 頸動脈エコー、側頭動脈エコー、腎動脈エコー、CT、MRI、PET-CT、側頭動脈生検 |
| 眼病変 | 眼底検査、涙液分泌テスト |

**表 3　膠原病とその類縁疾患**

| | 自己抗体が陰性であるもの | 自己抗体が陽性となるもの |
|---|---|---|
| 炎症反応が陽性となるもの | 高安動脈炎<br>巨細胞性動脈炎<br>結節性多発動脈炎<br>成人発症 Still 病<br>リウマチ性多発筋痛症<br>RS3PE<br>ベーチェット病<br>脊椎関節炎<br>再発性多発軟骨炎 | ANCA 関連血管炎<br>（GPA、MPA、EGPA）<br>RA |
| 炎症反応が陽性になりにくいもの | 変形性関節症<br>線維筋痛症 | SLE<br>SSc<br>PM/DM<br>MCTD<br>シェーグレン症候群 |

**表 4　診断に有用な自己抗体**

| | |
|---|---|
| 関節リウマチ | RF、抗 CCP 抗体 |
| 全身性エリテマトーデス | FANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント |
| 抗リン脂質抗体症候群 | 抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、抗β2GPI 抗体 |
| シェーグレン症候群 | 抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体 |
| 全身性強皮症 | 抗 Scl-70 抗体（抗トポイソメラーゼ I 抗体）、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体 |
| 皮膚筋炎／多発性筋炎 | 抗 ARS 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 TIF1-γ 抗体、抗 Mi-2 抗体 |
| 混合性結合組織病 | 抗 U1-RNP 抗体 |
| ANCA 関連血管炎 | PR3-ANCA（c-ANCA）、MPO-ANCA（p-ANCA） |

篤で進行が早い場合、強い免疫抑制療法を必要とする場合などが、入院適応である。

## 疾患によって特徴的な検査

膠原病で認められる自己抗体について、抗核抗体群、抗好中球細胞質抗体（ANCA）、リウマトイド因子（RF）と抗 CCP 抗体の 3 群に分けて記述する。

抗核抗体は様々な核内蛋白成分と反応する自己抗体の総称であり、間接蛍光抗体法でスクリーニングできる。抗核抗体は、SLE、SSc、PM/DM、MCTD、シェーグレン症候群（SS）では陽性になることが多い。抗核抗体が陽性の場合には疾患標識抗体を測定する。離散斑紋型（discrete speckled type）は抗セントロメア抗体であり、必ずしも抗セントロメア抗体を測定しなくてもよい。核小体型（nucleolar type）には様々な自己抗体が含まれているが、強皮症に関連している抗体である場合が多い。一般に抗核抗体が陰性の場合は疾患標識抗体が陽性となることはないのでそれ以上の検索は必要ない。例外的に抗 SS-A 抗体と抗 ARS 抗体（抗 Jo-1 抗体を含む）は抗核抗体（間接蛍光抗体法）が陰性であっても ELISA 法や DID 法で陽性となることがあるため、臨床症状から SS や PM/DM が疑われる場合は抗核抗体が陰性であっても測定する。抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-B 抗体、抗トポイソメラーゼ I（抗 Scl-70）抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 ARS 抗体などは疾患特異性が高いが、抗 U1-RNP 抗体と抗 SS-A 抗体は様々な膠原病で陽性となることに注意が必要である。抗核抗体（間接蛍光抗体法）は健常人でも 30％で陽性となるが、1：80 倍以下であることがほとんどである。抗核抗体が陽性であっても臨床症状のない場合には膠原病とは診断できないので、症状のない場合には抗核抗体を測定する必要はない。その他抗核抗体が陽性となる疾患には RA、甲状腺疾患、自己免疫性肝炎などがある。

ANCA の対応抗原は様々であるが、臨床的に役立ち保険収載されているものは MPO-ANCA と PR3-ANCA である。蛍光抗体法では MPO-ANCA は p-ANCA、PR3-ANCA は c-ANCA となる。多発血管炎性肉芽腫症（GPA）や顕微鏡的多発血管炎（MPA）の診断に用いられる。GPA では PR3-ANCA が、MPA では MPO-ANCA が陽性となることが多いが、逆の場合もあるため、初回は MPO-ANCA と PR3-ANCA の両方を測定する。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の一部でも MPO-ANCA が陽性になる。特発性壊死性半月体形成性腎炎（急速進行性糸球体腎炎）、肺腎症候群の一部でも MPO-ANCA が陽性となる。

RF と抗 CCP 抗体は関節リウマチの疾患標識抗体であるため多発関節炎の診断には欠かせない検査である。RF は RA の他、SS、SLE、SSc、肝炎などで陽性となるが、偽痛風、変形性関節症、成人 Still 病、脊椎関節炎といった関節炎を来たす疾患では陰性である。一方、抗 CCP 抗体は関節リウマチに対する特異度の高い検査であり、他の膠原病での陽性率は低く、関節リウマチの確定診断に大変有用である。現在の RA の分類基準では RF、抗 CCP 抗体ともに組み込まれているため、RA を疑う場合には RF と抗 CCP 抗体を測定する。

## 治療後の経過観察に必要な検査

膠原病の治療目標は臓器障害の治癒または軽快である。臓器障害の経過観察は、症状、採血や採尿など簡便な指標で診察毎にフォローし、必要に応じて画像検査や生理機能検査を組み込む。病初期には入院して寛解導入療法を行うが、その後は外来で臨床症状や検査成績を参考にしながらステロイドや免疫抑制剤を減量する。一部の疾患では病勢を表わす指標が作成されているため、これを参考にする。

炎症反応が上昇する疾患では CRP や赤沈が疾患活動性のマーカーとなる。悪性関節リウマチと SLE では血清補体価の低下や免疫複合体の上昇が病勢を反映する。抗 dsDNA 抗体、ANCA、抗 MDA5 抗体は治療により低下または陰性化するため、病勢把握に有用である。また、病勢悪化により再上昇することがあるため、再燃の予測にも有用である。ただし、病勢の判断は臨床症状と検査所見の総合的評価によるものであり、自己抗体の変動のみで経過をみるのは誤りである。一方、FANA をはじめその他の抗核抗体や抗リン脂質抗体は経過中の変動は小さく、病勢の把握には適さない。

## 副作用チェックのための検査

膠原病や類縁疾患では、ステロイド剤や免疫抑制剤を使用されることが多く、時に生物学的製剤が使用されることが多い。ステロイドによる副作用のモニターのための検査としては、脂質、血糖、骨密度などを定期的に検査する。免疫抑制剤では、肝障害、腎障害、骨髄抑制などをモニターする。日和見感染を起こしやすいため、リンパ球数、IgG をチェックする。生物学的製剤や免疫抑制剤を使用する前には、ツ反または IGRA、HBs 抗原、HBs および HBc 抗体、β-D- グルカンを調べておく。生物学的製剤使用により HBV の再活性化が起こることがあるので、HBV 既感染者に生物学的製剤を投与する場合には HBV-DNA を定期的に測定し、陽性化した場合には速やかに肝臓専門医にコンサルトする。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

膠原病が疑わしい場合には一度専門医にコンサルトすることが望ましい。

## 保険診療上の注意

診断基準の参考項目に HLA が含まれている場合があるが保険適応外である。多数の自己抗体の同時測定、RF と抗 CCPP 抗体の同時測定は保険請求時に査定対象となることがある。

### 参考文献


1) Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, et al. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. Arthritis Rheum 2002; 47: 434-44.
2) Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. Textbook of Rheumatology. 9th ed. Saunders, Elsevier 2012.
3) 日本リウマチ学会生涯教育委員会 . 日本リウマチ財団教育研修委員会編 . リウマチ病学テキスト改訂第 2 版 . 診断と治療社 2016.

# 付　録

## 共用基準範囲
## 臨床検査「パニック値」運用に関する提言書

## 索　引

## 委員・執筆者一覧

## 利益相反（COI）に関する開示

# 共用基準範囲

## はじめに

頻用される血液検査項目に関して、日本全国で共通して使用することが可能な共用基準範囲が検査関連の諸学会、団体の協力を得て設定され、2014 年 3 月 31 日に日本臨床検査標準協議会（JCCLS）から正式に公開された（表）。基準範囲とはある検査項目に関して、一定の基準を満たした健常人（基準個体）の 95 % が含まれる検査値の範囲であるが、残念ながらその設定や利用においては施設ごとに様々な方法が採用されているのが現状である。患者診療においても臨床研究においても、臨床検査データは時間的空間的にまたがってますますビッグデータとして蓄積されて行くことが近年強く求められており、これらの臨床検査情報を正確かつ有効に利用するためには、検査値の時間的空間的比較性の保証とその判断基準の統一が必須である。このような理由から、医療関係者の間で検査情報の共有を担保するための基準範囲の共用化が望まれていたものである。

## （1）共用基準範囲の設定までの経緯

近年、日常的に利用される生化学的血液検査の項目を中心に標準化または標準対応された測定方法による臨床検査値が広く利用されるようになっている。これにともない、標準化された測定値と基準個体の集積が可能となり、一部の地域では県単位などのレベルで共通の基準範囲の利用も進んできてはいる。このような状況を背景に、IFCC アジア地域共有基準範囲設定プロジェクト、日本臨床衛生検査技師会、福岡県 5 病院会の 3 種類の大規模な基準個体検査値調査をもとにした共用基準範囲設定のための合同基準範囲共用化 WG（日本臨床検査医学会、日本臨床化学会、日本臨床衛生検査技師会、日本検査血液学会）が 2011 年に立ち上げられた。9 回の会合が重ねられ基本的な共用基準範囲案が設定され、そのドラフトは 2012 年日本臨床化学会年会において報告された[1]。そのような活動をベースにして、これまでの調査研究データに基づく共用可能な基準範囲の設定とその利用および普及を目指すことを目的として、上記の検査関連学術団体に、検査関連諸団体の代表を加えて、2013 年に JCCLS 内に新たに基準範囲共用化委員会が設立された。パブリックコメントの募集を経て、パブリックコメントへの回答を含む、共用基準範囲利用の手引きが JCCLS のホームページに公開されている（https://www.jccls.org/wp-content/uploads/2020/11/public_20190222.pdf）。

なお、日本臨床化学会は 2020 年 4 月 1 日より、ALP、LD の標準測定法を日本臨床化学会法（JSCC 法）から International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) が定めた標準法（IFCC 法）に変更することを公表している（http://jscc-jp.gr.jp/file/2019/alpld1.pdf）。基準範囲共用化委員会では、JSCC 法と IFCC 法の測定値の相関を検討し、LD の測定値には有意な違いが認められなかったが、ALP は約 3 分の 1 の値で直線関係を示すことを確認した。よって、LD の基準範囲は変更しないが、4 月 1 日から ALP(IFCC) の基準範囲を次の通り変更した。ALP（IFCC）の基準範囲：38 ～ 113 U/L。なお掲載の共用基準範囲表ではアルカリホスファターゼの値は JSCC 法によるものである。

## （2）基準範囲設定の実際[2]

今回の共用基準範囲の設定活動は、基準範囲の設定だけが目的ではなく、設定された基準範囲が全ての医療関連機関において実際に利用されることを目指したものである。そのために、どの機関においてもその利用の合理性と必要性が完全に納得されるものとなるよう、基準個体の選択、採血条件などすべての手順において学問的にも科学的にも非常に高い厳密性を持って行われた。

3 つの機関（IFCC アジア地域共有基準範囲設定プロジェクト、福岡県 5 病院会、日本臨床衛生検査技師会）から合計約 9,000 人の大規模基準個体データが集められ、それらの基準個体をさらに共通の条件に合うように選択し直し、結局合計約 6,000 人のデータが設定に利用されている。厳格な条件で選ばれたこれだけの個体数があることが、性別や年齢別までを考慮に入れても信頼に足る解析を可能にしたという点で、今回の取り組みのこれまでにない優位性がある。

まず、項目ごとにそれぞれ 3 つの母集団別に基準範囲が統計的に計算され、3 つの母集団の項目別基準範囲が比較された。それぞれの基準個体データは、時期的にも地域的にも全く異なったところで収集されたものであるにもかかわらず、3 つの母集団から計算された基準範囲は統計学的に有意差が認められなかった。結局、頻用される 40 項目すべてにおいて母集団データを合体した基準範囲案を統計学的に策定することができた。

今回設定された 40 項目はいずれも臨床で頻用されているものばかりである。時間的にも空間的にも異なる集

団のデータでありながら統計学的には有意差がなかったということから、少なくとも日本においては基準範囲に事実上地域差がないということが示された。これまでにない大規模なデータ間の比較を用いることで、「全国で統一的に使える基準範囲が存在する」ことが非常に信頼性の高いレベルで初めて実証できたことは大きな成果と考えられる。今回の共用基準範囲に対しては、すでに日本医師会をはじめとする多くの団体の賛同を得ている（JCCLS のウェブサイト参照）。

## （3）導入にあたっての注意点

共用基準範囲の導入にあたっては、各診療施設における検査との整合性の確認が必要である。日本医師会や日本臨床衛生検査技師会などにより毎年全国規模で実施されている臨床検査の外部精度管理調査において、その測定値に明瞭な偏りがないことが前提となる。日本臨床衛生検査技師会および日本医師会の外部精度管理調査の評価基準 A は日本臨床化学会の定める BA（正確さのかたよりの許容誤差限界）に基づき、±目標値× BA（%）の値以内としている。A 評価取得はその基準を十分に満たしており、共用基準範囲をそのまま広く適用できる。実質的には、大多数の病院の臨床検査室および検査センターでは、その基準を十分に満たしており、共用基準範囲をそのまま広く適用できる。

JCCLS は共用基準範囲を診療機関等が導入するにあたって、臨床判断値との混乱を避けるために以下のように運用することを推奨している。

①各医療機関は検査報告書において、共用基準範囲と各学会のガイドライン値（いわゆる臨床判断値）を一つの表の中でしかし別の欄に併記して提示することで、その違いを一見して判別できるようにする。

②どの項目に臨床判断値を併記するか、どちらに基づき Low/High を表記するかなどは各医療機関が決定する。

③各医療機関の検査部署は、判断参考値として基準範囲と臨床判断値を臨床医が患者に応じて適切に使い分けられるように、基準範囲と臨床判断値の臨床的意義の違いを導入前に機関内でわかりやすく説明しておくように努める。

## 謝辞

今回の共用基準範囲の骨子は合同基準範囲共用化 WG によって設定されたものである。そのメンバーである堀田多恵子（事務局：九州大学病院）、石橋みどり（誠馨会新東京病院）、市原清志（山口大学医学部）、伊藤喜久（永寿総合病院）、細萱茂実（東京工科大学医療保健学部）、宮地勇人（東海大学医学部）、山本慶和（天理医療大学）の各氏に感謝します。中でも、データ解析のほとんどは市原、山本の両氏によって行われたことを特に付記する。

### 参考文献

1）市原清志 . 3 調査の統合データを用いた基準範囲設定手順と結果の概要 . 臨床化学 2012;141（補刷 1）: 105-7.
2）Ichihara, K, Yomamoto Y, Hotta T,et al. Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan, Ann Clin Biochem 2016; 53: 347-56.

# 共用基準範囲

| 項目名称 | 項目 | 単位 | | 下限 | 上限 |
|---|---|---|---|---|---|
| 白血球数 | WBC | $10^3/\mu L$ | | 3.3 | 8.6 |
| 赤血球数 | RBC | $10^6/\mu L$ | M | 4.35 | 5.55 |
| | | | F | 3.86 | 4.92 |
| ヘモグロビン | Hb | g/dL | M | 13.7 | 16.8 |
| | | | F | 11.6 | 14.8 |
| ヘマトクリット | Ht | % | M | 40.7 | 50.1 |
| | | | F | 35.1 | 44.4 |
| 平均赤血球容積 | MCV | fL | | 83.6 | 98.2 |
| 平均赤血球血色素量 | MCH | pg | | 27.5 | 33.2 |
| 平均赤血球血色素濃度 | MCHC | g/dL | | 31.7 | 35.3 |
| 血小板数 | PLT | $10^3/\mu L$ | | 158 | 348 |
| 総蛋白 | TP | g/dL | | 6.6 | 8.1 |
| アルブミン | ALB | g/dL | | 4.1 | 5.1 |
| グロブリン | GLB | g/dL | | 2.2 | 3.4 |
| アルブミン、グロブリン比 | A/G | | | 1.32 | 2.23 |
| 尿素窒素 | UN | mg/dL | | 8 | 20 |
| クレアチニン | CRE | mg/dL | M | 0.65 | 1.07 |
| | | | F | 0.46 | 0.79 |
| 尿酸 | UA | mg/dL | M | 3.7 | 7.8 |
| | | | F | 2.6 | 5.5 |
| ナトリウム | Na | mmol/L | | 138 | 145 |
| カリウム | K | mmol/L | | 3.6 | 4.8 |
| クロール | Cl | mmol/L | | 101 | 108 |
| カルシウム | Ca | mg/dL | | 8.8 | 10.1 |
| 無機リン | IP | mg/dL | | 2.7 | 4.6 |
| グルコース | GLU | mg/dL | | 73 | 109 |
| 中性脂肪 | TG | mg/dL | M | 40 | 234 |
| | | | F | 30 | 117 |
| 総コレステロール | TC | mg/dL | | 142 | 248 |
| HDL- コレステロール | HDL-C | mg/dL | M | 38 | 90 |
| | | | F | 48 | 103 |
| LDL- コレステロール | LDL-C | mg/dL | | 65 | 163 |
| 総ビリルビン | TB | mg/dL | | 0.4 | 1.5 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ | AST | U/L | | 13 | 30 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ | ALT | U/L | M | 10 | 42 |
| | | | F | 7 | 23 |
| 乳酸脱水素酵素 | LD | U/L | | 124 | 222 |
| アルカリホスファターゼ | ALP | U/L | | 106 | 322 |
| γ- グルタミールトランスフェラーゼ | γGT | U/L | M | 13 | 64 |
| | | | F | 9 | 32 |
| コリンエステラーゼ | ChE | U/L | M | 240 | 486 |
| | | | F | 201 | 421 |
| アミラーゼ | AMY | U/L | | 44 | 132 |
| クレアチンキナーゼ | CK | U/L | M | 59 | 248 |
| | | | F | 41 | 153 |
| C 反応性蛋白 | CRP | mg/dL | | 0.00 | 0.14 |
| 鉄 | Fe | μg/dL | | 40 | 188 |
| 免疫グロブリン G | IgG | mg/dL | | 861 | 1747 |
| 免疫グロブリン A | IgA | mg/dL | | 93 | 393 |
| 免疫グロブリン M | IgM | mg/dL | M | 33 | 183 |
| | | | F | 50 | 269 |
| 補体蛋白 3 | C3 | mg/dL | | 73 | 138 |
| 補体蛋白 4 | C4 | mg/dL | | 11 | 31 |
| ヘモグロビン A1c | HbA1c | %(NGSP) | | 4.9 | 6.0 |

# 臨床検査「パニック値」運用に関する提言書

## 1. 現状と課題

「パニック値（panic value）」とは、「生命が危ぶまれるほど危険な状態にあることを示唆する異常値」で、直ちに治療を開始すれば救命しうるが、その把握は臨床的な診察だけでは困難で、検査によってのみ可能とされている（Lundberg GD 1972）。日本医療機能評価機構からの医療安全情報（No.111、2016 年 2 月）で、「パニック値」の緊急連絡の遅れが患者の治療の遅れにつながった事例が紹介されたように、その名称は既に臨床現場に普及しているが、「（超）緊急連絡値」や「critical value」など、その意味を正確に表すような名称に見直す必要性も指摘されている。また、日本臨床検査医学会チーム医療委員会は、2017 年に全国「パニック値」アンケート調査を実施し、「パニック値」が設定されている検査項目やその閾値レベルについて医療機関で統一されていないこと、さらには、「パニック値」は臨床検査部門から診療側に速報値として様々な手段で連絡されているものの、緊急連絡体制、臨床的対応、カルテ記載、履歴管理などが医療機関で統一されていないことを明らかにした。

このような現状から、日本臨床検査医学会チーム医療委員会は、「パニック値」の一覧（別表）を例示するとともに、その運用については、医療安全対策の一環としてチームで一体となって確実に推進することを求める必要があると考えた。そこで、全国の医療機関に向けて、以下の提言を行う。

## 2. 提言の内容

1）臨床検査部門からの「パニック値」の連絡（発信）があった際に、これに対して、担当医師はどのような対応をしたかを履歴として残すために、カルテに記録する。この際に、検査値を確認したか否かはもとより、どのくらいの時間でどのように対応し、どのようなアウトカムになったかの観点も重要になる。
2）臨床検査部門で「パニック値」を担当する臨床検査技師に電子カルテのアクセス権限を制限している医療機関の場合、「パニック値」のやりとりが担当医師と容易にできるよう、そのアクセス権限を臨床検査技師にも付与する。
3）「パニック値」に詳しい臨床検査技師を、「パニック値」に対する診療現場での担当責任者として任命し、機関内のしかるべき会議で「パニック値」の件数や担当医師の対応内容などについて適宜報告する体制を構築する。
4）「パニック値」は既に普及している医学用語ではあるが、国際的には「critical value」のような名称に変更する動きがあり、国内でも名称変更を検討すべきである。しかし、混乱を避けるために、当面は、「critical value（いわゆる「パニック値」）」のように併記して、用語使用の啓発を図ることが望ましい。
5）「パニック値」の設定や報告体制の構築は医療機関の実情に合わせ、検査部門と診療科・医療安全管理部門と協働して行うことが望ましい。
6）医療機関内のみならず、機関外、例えば在宅医療の現場における臨床検査に関しても、「パニック値」の適切な運用を検討する。

## 3. 提言に基づいた運用の長所

提言に基づいた「パニック値」の運用は、
・安心で安全な医療の提供に寄与できます。
・医療の質の担保に寄与できます。
・チーム医療実践の証しになります。

# 別表　Critical Value（いわゆるパニック値）#1 の例

| 項　目 | | 低　値 | 高　値 | 緊急報告項目の例 #2 |
|---|---|---|---|---|
| 血液生化学検査 | グルコース | 50 mg/dL | 350 mg/dL（外来）<br>500 mg/dL（入院） | ○ |
| | ナトリウム（Na） | 115 mmol/L | 165 mmol/L | |
| | カリウム（K） | 1.5 mmol/L | 7.0 mmol/L | ○ |
| | クロール（Cl） | | 120 mmol/L | |
| | カルシウム（Ca） | 6.0 mg/dL | 12.0 mg/dL | |
| | 尿素窒素（UN） | | 80 mg/dL | |
| | 総ビリルビン | | 20 mg/dL（新生児） | |
| | 総蛋白 | 4.0 g/dL | 10.0 g/dL | |
| | アルブミン | 2.0 g/dL | 6.0 g/dL | |
| | 尿　酸 | 1.0 mg/dL | 10.0 mg/dL | |
| | AST | | 300 U/L | |
| | ALT | | 300 U/L | |
| | LD（LDH） | | 1,000 U/L | |
| | アミラーゼ | | 1,000 U/L | |
| | クレアチニン（Cr） | | 急性腎不全：3.0 mg/dL<br>慢性腎不全：8.0 mg/dL | |
| | クレアチンキナーゼ（CK） | | 5,000 U/L | |
| | コリンエステラーゼ（ChE） | 20 U/L | | |
| | 乳　酸 | | 5.0 mmol/L | |
| | 浸透圧（血清） | 255 mOsm/kg $H_2O$ | 330 mOsm/kg $H_2O$ | |
| 血液ガス | pH | 7.2 | 7.6 | |
| | $PaCO_2$ | 20 Torr | 70 Torr | |
| | $PaO_2$ | 40 Torr | | |
| | BE | − 10 mmol/L | 10 mmol/L | |
| | $HCO_3^-$ | 14 mmol/L | 40 mmol/L | |
| 血液検査 | 白血球数（WBC） | 1,500/μL | 2 万 /μL または芽球の出現 | |
| | ヘモグロビン（Hb） | 5 g/dL | 20 g/dL | ○ |
| | 血小板数（Plt） | 3 万 /μL | 100 万 /μL | ○ |
| | プロトロンビン時間（INR） | | 2.0（ワルファリン治療時は 4.0） | ○ |
| | フィブリノゲン | 100 mg/dL | 700 mg/dL | |
| | FDP | | 20 μg/mL（施設により 20〜100） | |
| 髄液検査 | 糖 | 20 mg/dL | | |
| | 細胞数 | | 200 /μL | |

#1 Critical Value（いわゆるパニック値）：基準範囲から極端に逸脱し、放置されると重大な疾病もしくは病態の存在が見逃され、患者の予後に著しい悪影響を与えるため、担当医への迅速かつ確実な報告が必要となる検査値。

#2 Critical Value（いわゆるパニック値）の中で、特に緊急対応（経過観察や処置を含む）を要するため、直ちに担当医への報告が必要となる検査項目の例。これら検査項目の選択や基準値の設定は、診療科医師と相談し医療機関ごとに運用されることが望ましい。

参考：1）Lundberg GD. When to panic over abnormal values. Med Lab Obs 1972; 4: 47-54.
2）The Clinical Laboratory in Modern Health Care　ハリソン内科学第 18 版 e53

# 索　　引


【数値】
5 killer chest pain ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・210
75 g ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）・・・・・・・・・・・・・・・・ 66
【A】
AKI；acute kidney injury ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・372
【B】
BRCA 遺伝子・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・411
【C】
Ca・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
Child-Pugh 分類 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・330
COVID-19・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・256
CT ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・414
【D】
D ダイマ ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・210
【E】
EBM ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
【F】
FDP・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・193
【H】
H. pylori ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・298
H. pylori 感染症 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・305
HbA1c ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 66
HDL: high-density lipoprotein-cholesterol ・・・・・・・・・ 60
HDL-コレステロール ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・390
【I】
IgE ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・260
【J】
JAK 阻害薬 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・449
JSH2019・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・277
【K】
K ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
【L】
LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol ・・・・・・・・ 60
LDL- コレステロール ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・390
L-FABP; liver-type fatty acid binding protein・・・・・・・・372
Local allergic rhinitis（LAR）・・・・・・・・・・・・・・・・・・239
Lp（a）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・110
【M】
MCV ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・186
Mentzer Index ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・186
Mg ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
Model List of Essential In Vitro Diagnostics（EDL）・・・ 1
Monoclonal gammopathy of undetermined significance
（MGUS）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・440
MRI・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・150
MRI・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・219
MRI・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・411
MRI・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・414
M 蛋白・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・440
【N】
Na・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
NAFLD ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・340
NASH ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・340
NGAL ; neutrophil gelatinase-associated lipocalin ・・・372
NSAID ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・298
【P】
P・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
primary care physician ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
【R】
RAS/BRAF 遺伝子変異 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・320
reversed clinico-pathological conferenc（RCPC）・・・・・ 27
【S】
SARS-CoV-2 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・256
Shock Index・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・146
【T】
the Choosing Wisely campaign ・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
Treat to Target（T2T）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・449
【U】
US・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・385
【W】
WHO 分類・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・422
【あ】
悪性腫瘍・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・132
悪性リンパ腫・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・198、432
アグレッシブリンパ腫・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・432
アシドーシス・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 83
アディポネクチン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・137
アルカローシス ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 83
アルブミン尿・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・202
アレルギー ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・168
アレルギー性鼻炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・239
【い】
胃潰瘍 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・298
胃食道逆流症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・168
一次止血・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・193
1 日尿蛋白 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・202
一過性意識障害 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・154
遺伝学的検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 92
遺伝子異常 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・422
遺伝子関連検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 92
遺伝子検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
医療法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
医療面接・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・132
インスリン ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 66

インドレントリンパ腫・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・432
インフルエンザ ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・252
【う】
ウイルス性肝炎 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・326
運動ニューロン ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・140
【え】
エラストグラフィ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・340
炎症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・110
炎症性腸炎 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・352
炎症性腸疾患・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 179、311、316
【か】
外部精度管理・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
過換気症候群・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・164
下気道感染 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・245
かぜ症候群 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・252
画像診断・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 334、349、357
カットオフ値・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16、87
合併症 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・298
家庭血圧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・277
過敏性腸症候群 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・179
花粉症 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・239
癌転移 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・198
肝炎ウイルス検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・330
肝炎ウイルスマーカー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53
肝型脂肪酸結合蛋白（L-FABP）・・・・・・・・・・・・・・・・202
肝癌・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・330
肝機能検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・330
がんゲノムプロファイリング検査 ・・・・・・・・・・・・・・・274
肝硬変 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 127、334
肝細胞癌・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・334
肝疾患の検体検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53
肝実質性黄疸・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・182
間質性肺炎 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・269
患者対照研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16
肝生検 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・340
関節エコー ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・222
関節炎 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・222
間接型ビリルビン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・182
関節痛 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・222
関節リウマチ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・222
関節リウマチ（RA）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・454
感染性胃腸炎 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・352
感染性腸炎 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・179
癌転移 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・219
感度・特異度・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
冠動脈インターベンション・・・・・・・・・・・・・・・・・・・282
【き】
危険因子・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・349
起坐呼吸・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・164
喫煙・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・265
気道可逆性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・260
気道過敏性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・260
基本的検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1、132
基本的検体検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
救急処置・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・140
吸収不良症候群 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・179
球状赤血球症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・186
急性咳嗽・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・168
急性期合併症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・395
急性心筋梗塞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・282
急性膵炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・345
急性白血病 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・422
急性腹症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・214
凝固検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・193
胸水・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・171
局所性浮腫 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・127
【く】
クレアチニン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・372
【け】
警戒症候・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・219
形態診断・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・422
頸動脈超音波検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・113
外科的手術 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・174
劇症肝炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・326
血圧変動・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・110
血液ガス分析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 83、164
血管運動性鼻炎 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・239
血小板機能検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・193
血小板数・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・193
血糖・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 66、150
検査後確率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
検査前確率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
検査前工程 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
検診・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・419
健診基準値 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16
検体採取・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
検体の質的変化 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
検体保存・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
検尿・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・357
原発性骨粗鬆症 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・407
原発性マクログロブリン血症 ・・・・・・・・・・・・・・・・・440
顕微鏡的多発血管炎（MPA）・・・・・・・・・・・・・・・・・・454
【こ】
抗 CCP 抗体 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・449
抗 IgE 薬・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・239
降圧薬 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・277
抗原検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
好酸球 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・260
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）・・・・・・・・・・・・454
好酸球性副鼻腔炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・239

好酸球増多性鼻炎……239
高脂血症……110
甲状腺癌……385
甲状腺機能亢進症……380
甲状腺機能低下……127
甲状腺機能低下症……380
甲状腺中毒症……380
甲状腺超音波検査……113
抗体検査……48
高炭酸ガス血症……83
好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン（NGAL）……202
高尿酸血症……403
抗不整脈薬……292
高分解能コンピュータ断層撮影……269
抗利尿ホルモン……207
誤嚥性肺炎……168
呼気 NO……260
呼吸機能検査……265、269
呼吸困難……287
呼吸努力関連覚醒……233
個体内変動……16
骨代謝マーカー……407
骨密度……407
混合静脈血酸素飽和度……146
混合性結合組織病（MCTD）……454
混合性無呼吸……233
コンパニオン診断……411
コンパニオン診断検査……87
コンパニオン診断薬……274
【さ】
サーベイランス……320
採血合併症……11
採血管……11
採取条件……6
酸化 LDL……390
【し】
子宮頸癌……419
子宮体癌……419
糸球体性血尿……202
自己抗体……222
自己免疫性膵炎……345
脂質異常症……60、363
脂質検査……60
シスタチン C……372
次世代シークエンシング……92
次世代シーケンサー……274
失神……154
質問票……265
重症度判定……357
十二指腸潰瘍……298
腫瘍マーカー……87、320、334、385、414
消化管出血……174
上気道感染……245
上部消化管内視鏡検査……305
食中毒……352
食欲低下……132
ショック……174
腎盂腎炎……357
心エコー……210、287
新型コロナウイルス感染症……256
心筋虚血……104
心筋トロポニン……210
心筋トロポニン T……282
神経損傷……11
神経調節性失神……154
心原性失神……154
進行胃癌……305
心疾患……161
心室肥大……104
滲出性……171
腎生検……363
心臓超音波検査……113、282
心臓電気生理検査……292
心臓病……277
迅速診断検査……252
診断……395
心電図……104、210、282、292
心不全……127、403
【す】
髄液検査……150
膵癌……345、349
推算 GFR（eGFR）……368
推算糸球体濾過量（eGFR）……202
睡眠時無呼吸症候群……164
睡眠ポリグラフ……164
睡眠ポリグラフィー……233
水様下痢……352
スコアリングシステム……340
スタチン不耐……60
【せ】
生活習慣……277
精神的要因……161
生物学的製剤……449
生理的変動……6
背痛……219
舌下免疫療法……239
遷延性咳嗽……168
穿刺（液）……171
穿刺吸引細胞診……385
全消化管……316

全身炎症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・265
全身性エリテマトーデス（SLE）・・・・・・・・・・・・・・・454
全身性強皮症（SSc）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・454
全身性浮腫・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・127
前立腺炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・376
前立腺癌・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・376
前立腺特異抗原（PSA）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・376
前立腺肥大症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・376
【そ】
早期胃癌・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・305
早期関節リウマチ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・449
続発性骨粗鬆症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・407
組織診・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・411
組織診断・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・419
【た】
タール便・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・174
第三者認定・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・37
代謝異常・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・140
体重減少・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・132
体重増加・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・287
大腸内視鏡検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・179、320
ダイレクトシークエンシング・・・・・・・・・・・・・・・・・・92
多発血管炎性肉芽腫症（GPA）・・・・・・・・・・・・・・・・454
多発性骨髄腫・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・440
胆汁うっ滞型黄疸・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・182
胆道系酵素・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・53
蛋白尿・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・363
【ち】
中心静脈圧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・146
APCOSVV・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・146
中枢性睡眠時無呼吸症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・233
超音波検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・411、414
直接型ビリルビン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・182
治療目標・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・395
【つ】
痛風・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・403
【て】
低呼吸・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・233
低酸素血症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・83
データ変動・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・31
適切な検体取扱い・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・31
電解質異常・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・74、104
てんかん・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・140、154
電気生理学的検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・140
【と】
糖尿病・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・66、110、349
糖尿病の分類・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・395
頭部 CT・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・150
頭部 CT 検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・227
頭部 MRI 拡散強調画像検査・・・・・・・・・・・・・・・・・227
動脈血液ガス・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・150
動脈血酸素運搬量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・146
動脈硬化性疾患・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・60
突然死・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・292
特発性肺線維症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・269
塗抹鏡検・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・48
トランスアミナーゼ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・53
トリグリセライド（TG）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・390
【な】
内視鏡検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・174
内臓脂肪・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・137
内部精度管理・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・37
ナトリウム利尿ペプチド・・・・・・・・・・・・・・・・・・・287
【に】
二次止血・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・193
日常初期診療・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
乳癌・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・411
乳酸値・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・146
乳腺超音波検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・113
尿浸透圧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・207
尿蛋白・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・368
尿培養・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・357
尿比重・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・207
尿量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・207
尿路感染症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・357
【ね】
ネフローゼ症候群・・・・・・・・・・・・・・・・・・・127、368
粘膜治癒・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・311
【の】
脳梗塞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・227
脳出血・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・227
脳卒中・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・277
脳波・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・150
のう胞性疾患・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・345
【は】
肺うっ血・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・287
肺炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・245
バイオマーカー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・311、316
肺結核・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・245
敗血症（Sepsis）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・121
バイタルサイン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・161、214
排尿回数・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・207
培養検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・48
橋本病・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・380
バセドウ病・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・380
白血球増加・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・43
発熱・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・121
バリアント・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・92
汎血球減少・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・43
反応性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・198

【ひ】
非糸球体性血尿 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・202
非侵襲的線維化マーカー ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・330
非特異的間質性肺炎 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・269
ヒトパピローマウイルス ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・419
皮膚筋炎／多発性筋炎（PM/DM）・・・・・・・・・・・・・・・454
肥満・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・137
肥満症 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・137
ビリルビン ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53
【ふ】
副腎皮質ステロイド ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・363
腹水・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・171
腹部超音波検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・113
腹膜刺激症状・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・214
不正出血・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・419
不整脈 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 104、161、292
不明熱 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・121
分子標的治療薬 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 87
分子標的薬 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 274、385
【へ】
閉塞性黄疸 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・182
閉塞性睡眠時無呼吸症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・233
併存症 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・265
ベンスジョーンズ蛋白・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・440
便潜血検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・320
扁平呼吸・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・164
【ほ】
膀胱炎 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・357
保存温度・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
保存期間・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
【ま】
末梢血塗抹標本 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・186
慢性咳嗽・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・168
慢性肝炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・334
慢性期合併症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・395
慢性甲状腺炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・380
慢性腎臓病 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・403
慢性腎臓病（CKD）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・368
慢性腎不全 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・368
慢性膵炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・345
慢性白血病 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・422
慢性副鼻腔炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・239
マンモグラフィ ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・411
【む】
浮腫・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 287、363
【め】
メタボリックシンドローム・・・・・・・・・・・・・・・・・・・137
メタボリックシンドローム（MetS）・・・・・・・・・・・・・・390
免疫チェックポイント阻害薬 ・・・・・・・・・・・・・・・・・274
免疫抑制薬 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・363
【も】
網赤血球数 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・186
【や】
薬物性肝障害・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・326
薬理的要因 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・161
【ゆ】
尤度比 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
【よ】
陽性的中率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 87
腰痛・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・219
翼状針 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
【ら】
卵巣腫瘍・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・414
【り】
リウマトイド因子・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・449
リポ蛋白分画・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 60
臨床検査専門医 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
臨床検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
リンパ節腫脹・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・198
リンパ節生検・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・198
【れ】
レムナント ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・110
レムナントリポ蛋白コレステロール・・・・・・・・・・・・・・・390
【ろ】
漏出性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・171

## 委員一覧（五十音順、敬称略）

飯沼　由嗣　金沢医科大学臨床感染症学
大西　宏明　杏林大学医学部臨床検査医学
木村　秀樹　福井大学医学部附属病院検査部・腎臓内科
小柴　賢洋　兵庫医科大学臨床検査医学講座／同大学病院臨床検査科
角　　勇樹　東京医科歯科大学呼吸器・神経系解析学
田中　靖人　熊本大学大学院生命科学研究部生体機能病態学分野消化器内科学講座
東田　修二　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科臨床検査医学分野・同　医学部附属病院検査部
通山　　薫　川崎医科大学検査診断学（病態解析）
古川　泰司　帝京大学医学部附属病院中央検査部
前川　真人　浜松医科大学臨床検査医学
吉田　　博　東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座・同　大学附属柏病院中央検査部

## 執筆者一覧（五十音順、敬称略）

青木　大輔　慶應義塾大学医学部産科婦人科学
浅野浩一郎　東海大学医学部内科学系呼吸器内科学
朝比奈靖浩　東京医科歯科大学消化器内科・肝臓病態制御学
荒川　創一　三田市民病院院長
飯沼　由嗣　金沢医科大学臨床感染症学
五十嵐雅彦　山形市立病院済生館糖尿病・内分泌内科兼地域糖尿病センター
池森　敦子　聖マリアンナ医科大学解剖学
石澤　賢一　山形大学大学院医学系研究科内科学第三講座　血液・細胞治療内科学分野
稲田　麻里　千葉大学医学附属病院遺伝子診療部
市原　清志　山口大学大学院医学系研究科　保健学専攻・生体情報検査学
伊藤　靖子　帝京大学ちば総合医療センター腎臓内科
岩崎　博幸　神奈川県立がんセンター乳腺・内分泌外科部長
岩田　恭宜　金沢大学附属病院腎臓内科
太田　伸男　東北医科薬科大学耳鼻咽喉科学
大西　宏明　杏林大学医学部臨床検査医学教室
大原　弘隆　名古屋市立大学大学院地域医療教育学／名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
岡元　昌樹　久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門（第一内科）
笠松　哲光　群馬大学大学院保健学研究科保健学専攻生体情報検査科学講座
加藤　博之　東京女子医科大学東医療センター副院長、検査科部長科
康　　東天　九州大学大学院医学研究院臨床検査医学/九州大学病院検査部
木下　　隆　久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門（第一内科）
木原　進士　大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体情報科学講座
木村　秀樹　福井大学医学部附属病院検査部・腎臓内科
熊谷　俊一　神鋼記念病院膠原病リウマチセンター
河野　　豊　北海道医療大学予防医療科学センター講師
小柴　賢洋　兵庫医科大学臨床検査医学講座／同大学病院臨床検査科
坂口　　学　大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター脳神経内科
佐藤　典宏　産業医科大学第一外科
下澤　達雄　国際医療福祉大学成田病院
杉　　薫　小田原循環器病院
杉本　光繁　東京医科大学病院　消化器内視鏡学
鈴木　雅明　帝京大学ちば総合医療センター耳鼻咽喉科
鈴宮　淳司　駿甲会コミュニティーホスピタル甲賀病院
諏訪部　章　岩手医科大学医学部臨床検査医学講座
高橋　伯夫　幸生会琵琶湖中央病院
高見　昭良　愛知医科大学血液内科
武井　　泉　原宿リハビリテーション病院
田中　宏治　姫路メディカルシミュレーションセンターひめマリア
手嶋　泰之　大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座
寺倉　守之　帝京大学医学部附属病院総合診療 ER センター

東田　修二　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科臨床検査医学分野・同　医学部附属病院検査部
通山　　薫　川崎医科大学検査診断学（病態解析）
長井　　篤　島根大学医学部内科学第三
長井　一浩　長崎大学病院細胞療法部
長尾　美紀　京都大学医学部附属病院 検査部
中川　剛士　東京医科歯科大学医学部附属病院乳腺外科
中山　智祥　日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野
並木　　淳　国家公務員共済組合連合会 立川病院
野村　文夫　公益財団法人ちば県民保健予防財団遺伝子診療科
馬場　尚志　岐阜大学医学部附属病院生体支援センター
濵田　悦子　文京学院大学保健医療技術学部臨床検査学科／大学院保健医療科学研究科
林　　香月　名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学
林　真一郎　高木病院院長室
日高　　洋　大阪大学大学院医学系研究科臨床検査診断学
福田　翔平　東京医科歯科大学泌尿器科
福本　誠二　徳島大学先端酵素学研究所分子内分泌学研究分野
古市　賢吾　金沢医科大学医学部腎臓内科学
古川　泰司　帝京大学医学部附属病院臨床検査医学
古田　隆久　浜松医科大学臨床研究センター・消化器内科
古田　陽輝　熊本大学大学院生命科学研究消化器内科学
星野　友昭　久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門（第一内科）
細田　泰雄　独立行政法人国立病院機構埼玉病院
堀尾　　勝　関西メディカル病院腎臓内科
前川　真人　浜松医科大学医学部臨床検査医学
松居　剛志　手稲渓仁会病院消化器病センター
松野　健司　熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学
三井田　孝　順天堂大学大学院医学研究科 臨床病態検査医学（医学部 臨床検査医学）
三宅　一徳　順天堂大学医学部臨床検査医学
村上　博和　学校法人昌賢学園 群馬医療福祉大学
森　　三佳　金沢大学検査部
森定　　徹　杏林大学医学部 産科婦人科学教室
森信　暁雄　京都大学大学院医学研究科臨床免疫学
八杉　利治　都立駒込病院婦人科
矢冨　　裕　東京大学大学院医学系研究科内科学専攻病態診断医学講座 臨床病態検査医学分野／東京大学医学部附属病院 検査部
柳内　秀勝　国立国際医療研究センター国府台病院第3内科
柳原　克紀　長崎大学病態解析・診断学分野
山口　和也　千葉大学医学附属病院遺伝子診療部
山﨑　　明　熊本大学大学院生命科学研究部　消化器内科学
横山　直之　帝京大学医学部附属病院中央検査部 / 内科・循環器内科
吉田　　博　東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座・同　大学附属柏病院中央検査部
米田　正人　横浜市立大学肝胆膵消化器病学
和田　隆志　金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学
渡邊　広祐　東京大学医学部附属病院検査部

# 利益相反（COI）に関する開示

| 著者名 | 営利を目的とする企業・法人組織・団体の社員、役員、顧問職への就任 | 株式の利益 | 特許使用料 | 講演料 | 原稿料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 吉田　博 | | | | 興和<br>武田薬品工業<br>デンカ<br>バイエル薬品 | |
| 大西　宏明 | | | | | |
| 野村　文夫<br>稲田　麻里<br>山口　和也 | | | | エスアールエル | |
| 三井田　孝 | | | | | |
| 中山　智祥 | 保健科学研究所 | | | | |
| 下澤　達雄 | | | | 第一三共 | |
| 木原　進士 | | | | | |
| 杉本　光繁<br>河合　隆 | | | | 武田薬品工業<br>大塚製薬<br>第一三共<br>アストラゼネカ<br>EA ファーマ<br>オリンパス<br>富士フイルム | |
| 高見　昭良 | | | | ノバルティス ファーマ | |
| 石澤　賢一 | | | | エーザイ<br>ノバルティス ファーマ<br>中外製薬<br>セルジーン<br>武田薬品工業<br>小野薬品工業<br>IQVIA<br>マイクロン<br>大塚製薬<br>ヤンセンファーマ<br>MSD<br>協和キリン<br>エスアールディ | |
| 和田　隆志 | | | | 協和キリン<br>田辺三菱製薬 | |
| 熊谷　俊一 | シスメックス | | | | |
| 咲間　妙子 | | | | | |
| 太田　伸男 | | | | サノフィ<br>田辺三菱製薬<br>大鵬薬品工業 | |
| 太田　賢治<br>栁原　克紀 | | | | 杏林製薬<br>日本ベクトン・ディッキンソン<br>ビオメリュー・ジャパン | |
| 浅野浩一郎 | | | | アストラゼネカ<br>ベーリンガーインゲルハイム<br>ノバルティス ファーマ<br>グラクソ・スミスクライン | |
| 佐々木　潤<br>坂崎　優樹<br>木下　隆<br>星野　友昭 | | | | アストラゼネカ<br>小野薬品工業<br>杏林製薬 | |
| 古田　隆久 | | | | アストラゼネカ | |
| 朝比奈靖浩 | | | | | |

上記以外の著者については特に申告は無し
法人表記は省略
2019 年 12 月から 2021 年 12 月の間の COI 状態

| 研究費・助成金などの総額 | 奨学（奨励）寄付などの総額 | 企業などが提供する寄附講座 | 試薬 機器 役務等の提供 | 旅費、贈答品などの受領 |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | 味の素 | | | |
| | | エスアールエル<br>日本電子<br>富士レビオ | | |
| ロシュ | デンカ生研 | | 積水メディカル<br>富士フイルム和光純薬 | |
| | | 保健科学研究所<br>日本電子 | | |
| 日本ベーリンガー<br>インゲルハイム | | | | |
| | バイエル薬品 | | | |
| | | | | |
| | アステラス製薬<br>協和キリン<br>中外製薬<br>山田養蜂場<br>サノフィ<br>全薬工業 | | | |
| バイエル薬品<br>大塚製薬<br>ファイザー<br>サノフィ<br>アッヴィ<br>シンバイオ製薬<br>**IQVIA** | 武田薬品工業 | | | |
| 資生堂<br>協和キリン | 中外製薬<br>協和キリン | | | |
| バイオ・ラッド<br>積水メディカル | | | | |
| | | 東京医科大学睡眠学<br>専門講座 | | |
| | | | | |
| 富士フイルム富山化学<br>杏林製薬<br>東洋紡<br>日本ロシュ | 富士フイルム富山化学<br>杏林製薬<br>日本ロシュ | | | |
| | アストラゼネカ<br>ベーリンガー<br>インゲルハイム<br>ノバルティス ファーマ<br>サノフィ | | | |
| | 日本ベーリンガー<br>インゲルハイム<br>中外製薬<br>**MSD**<br>イーライリリー | | | |
| | 武田薬品工業 | | | |
| | | アッヴィ<br>ギリアド・サイエンシズ<br>東レ<br>富士レビオ | | |

| 著者名 | 営利を目的とする企業・法人組織・団体の社員、役員、顧問職への就任 | 株式の利益 | 特許使用料 | 講演料 | 原稿料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 中島　　淳 | | | | アステラス製薬<br>EA ファーマ<br>MSD<br>興和<br>大日本住友製薬<br>マイラン EPD | |
| 米田　正人 | | | | | |
| 荒川　創一 | | | | MSD | |
| 日髙　　洋 | | | | | |
| 吉田　　博 | | | | 興和<br>武田薬品工業<br>デンカ<br>バイエル薬品 | |
| 福本　誠二 | | | | アステラス・アムジェン・バイオファーマ<br>中外製薬 | |
| 青木　大輔 | | | | MSD<br>アストラゼネカ<br>中外製薬<br>ゼリア新薬工業<br>武田薬品工業 | |
| 鈴宮　淳司 | | | | アストラゼネカ<br>武田薬品工業<br>中外製薬<br>セルジーン<br>ブリストル・マイヤーズ スクイブ | |
| 森信　暁雄 | | | | ファイザー<br>小野薬品工業<br>日本イーライリリー<br>アッヴィ<br>アステラス製薬<br>中外製薬 | |
| 飯沼　由嗣 | | | | MSD | |

上記以外の著者については特に申告は無し
法人表記は省略
2019 年 12 月から 2021 年 12 月の間の COI 状態

| 研究費・助成金などの総額 | 奨学（奨励）寄付などの総額 | 企業などが提供する寄附講座 | 試薬 機器 役務等の提供 | 旅費、贈答品などの受領 |
|---|---|---|---|---|
| 興和<br>大正製薬<br>ビオフェルミン製薬<br>マイラン EPD | EA ファーマ<br>マイラン EPD | | | |
| 興和 | | | | |
| | | | | |
| | 東ソー | | | |
| | | | | |
| | アステラス製薬<br>帝人 | 中外製薬<br>小野薬品工業 | | |
| アストラゼネカ<br>中外製薬 | 武田薬品工業 | | | |
| セルジーン<br>新日本科学 | 中外製薬<br>協和キリン<br>エーザイ | | | |
| | 小野薬品工業<br>アッヴィ<br>旭化成<br>中外製薬 | | | |
| | | | | |

2021 年 12 月 25 日　第 1 版印刷
2021 年 12 月 31 日　第 1 版発行

# 臨床検査のガイドライン
# JSLM2021
# 検査値アプローチ／症候／疾患

**編　集**
**日本臨床検査医学会 ガイドライン作成委員会**

**発　行**
**一般社団法人 日本臨床検査医学会**

**印刷・発売**
**株式会社 宇宙堂八木書店**

一般社団法人 日本臨床検査医学会 事務局

〒 101-0052　東京都千代田区神田小川町 2-2　UI ビル 2 階
TEL　03-3295-0351　FAX　03-3295-0352
e-mail　office@jslm.org

本誌に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信に関しては、個人または施設内の教育研修の目的での使用を除き、日本臨床検査医学会の承諾を得て下さい。無断で行いますと損害賠償、著作権法の罰則の対象となる場合があります。

ISBN978-4-905314-75-2

C3347 ¥4500E

9784905314752

定価 4,950 円（本体 4,500 円）⑩

1923347045000