

## これからの開業医と臨床研究の関わり

### ■パネリスト

新関 寛二氏 (茅ヶ崎皮膚科医院院長)

山田 人志氏 (横浜神経内科・内科クリニック)

湯浅 章平氏 (章平クリニック院長)

倉田 文秋氏 (くらた内科クリニック院長・神奈川県保険医協会学術部)

新井 桂子氏 (あらいクリニック院長・DM Study 責任研究者)

根拠に基づく医療 (Evidence-based medicine : EBM) と言われ久しい中、全国的に医師主導の自主研究が広がりつつある。開業医にも臨床研究に取り組む医師が出てきているが、敷居は依然高く、なかなか手を付けることができない医師、歯科医師も多いだろう。

臨床研究の実施は、患者に対して医学の専門家としてのアピールが可能となる他、研究実施に伴うカルテ整備の必要性から指導監査にも有効であるとして、神奈川協会では会員の臨床研究実施を推進・サポートしている。その一つとして2年に一度臨床研究の実施に対する補助金を交付している。今回はこれまで申請され、実施された研究をご紹介しますとともに、開業医が今後いかに臨床研究を進めるべきかについてディスカッションにて深めたい。

## スタチンと帯状疱疹 —スタチンは帯状疱疹の誘因になり得るか

新関 寛二氏  
(茅ヶ崎皮膚科医院院長)



### 1. 帯状疱疹 (Herpes zoster, HZ) の疫学

2006年から2011年(6年間)の検索である。6年間の来院者総数は13403例、其のうちのHZは297例(2.2%)である。HZの性別は、男6435例中139例(2.2%)、女6968例中158例(2.3%)であった。発症年齢は30歳代に小さな山を、60歳代に大きな山の2峰性。季節的変動は1月に最も少なく、5月末から増加し、秋11月が最高で、気温の低下と共に減少している。

### 2. スタチン (Statin) と HZ との関係

当該関係については2010年から2011年の2年間の検索である。

- (1) 来院者総数3049例中HZは82例(来院率は2.7%)。
- (2) スタチン内服者は、3049例中164例(5.4%)で予想に反し少ない。
- (3) スタチン内服者(164例)中のHZは13例(7.9%)、スタチン非内服者2840例中のHZは66例(2.3%)であった。即ちHZ発症のリスクはスタチン内服者で非内服者の3.4倍、易感染性であり、スタチン内服はHZの誘因になりうる。
- (4) 免疫能の検索 HZの感染に際し、初めに活躍するのは、多核白血球、マクロファージ、樹状細胞等の細胞が互いに連携し合って感染細胞を喰食殺傷し(自然免疫)に努め、次いで獲得免疫(細胞性免疫)を担うNK細胞、T細胞(CD4,CD8)の活躍で個体の健康の保持増進が保たれている。B細胞はその抗原レセプターを用いてHZを認識すると活性化し、抗原、即ちHZに特有な抗体を産出する形質細胞に変化する。T細胞はヘルパーT細胞(CD4)とキラーT細胞(CD8)に分化し直接この免疫(細胞性免疫)に係わる。

そこで今回はNK細胞、T細胞の免疫能について言及する。なお、その判定には基準値より高いものを亢進、低いものを抑制、基準値の範囲内のものを正常と表示する。

#### ①スタチン-、HZ - (コントロール)

検索性数22例中、NKは亢進11例(50%)、抑制1例(4.5%)、正常10例(45.5%)。CD4は亢進1例(4.5%)、抑制0、正常21例(95.5%)。CD8は亢進1例(4.5%)、抑制2例(9.1%)、正常19例(86.4%)。

#### ②スタチン+、HZ +

検索性数13例中NK細胞は亢進7例(53.8%)、抑制0、正常6例(46.2%)。CD4は亢進、抑制、共に0で総て正常。CD8は亢進1例(7.7%)、抑制0、正常12例(92.3%)。

#### ③スタチン+、HZ -

検索性数22例中NK細胞は亢進15例(68.2%)、抑制1例(4.5%)、正常6例(27.3%)。CD4は亢進2例(9.1%)、抑制1例(4.5%)、正常19例(86.4%)。CD8は亢進2例(9.1%)、抑制3例(13.6%)、正常17例(77.3%)。

#### ④スタチン-、HZ +

検索性数28例中NK細胞は亢進16例(57.1%)、抑制1例(3.6%)、正常11例(39.3%)。CD4は亢進2例(3.2%)、抑制1例(1.6%)、正常25例(89.3%)。CD8は亢進、抑制とも2例(7.1%)、正常24例(85.8%)。

### ●新関 寛二 (にいぜき かんじ) 氏プロフィール

1956年東京慈恵会医科大学卒業、同大学皮膚科学教室で講師などを務め、1969年茅ヶ崎皮膚科医院を開院。開業の傍ら、東京慈恵会医科大学非常勤講師、神奈川県衛生部薬事審議会専門委員、茅ヶ崎医師会理事、茅ヶ崎医師会会長など歴任。

賞罰：日本医師会最高優功賞、労働大臣表彰(功績賞)、日本皮膚科学会功労会員(終身)、旭日双光章受章

## パーキンソン病の認知機能障害と 血中ホモシステインとの関連

山田 人志氏  
(横浜神経内科・内科クリニック)



[目的] パーキンソン病 (PD) は無動、筋強剛、振戦、姿勢反射障害を主体とする運動疾患であるが、疾患の進行とともに認知機能障害も出現進行することが知られている。その頻度は進行期 PD 患者において約 80% との報告もある。しかも認知機能障害は運動障害以上に患者の ADL の低下や介護者の精神的・肉体的負担に寄与している。一方、血中ホモシステインは認知機能障害をきたす中枢神経疾患 (アルツハイマー型老年認知症、脳梗塞など) の患者において有意に高値であるとの報告がある。しかも多くの PD 患者が服用しているレボドパは、その代謝過程でホモシステインが合成される。レボドパ治療そのものが PD 患者に認知機能障害をきたす可能性は否定できない。そこで PD 患者の血中ホモシステイン濃度と認知機能との関係およびレボドパの服用との関連を検討する。

[方法] 対象は PD 患者 34 名と神経疾患かつ認知障害のない対照者 20 名。ホモシステイン、ビタミン B12、葉酸の血中濃度を測定し、認知機能 (MMSE) とうつ (BDI) の評価を行った。また PD 患者では重症度、臨床症状、レボドパ服用との関係を検討した。

[結果] PD 患者の平均ホモシステイン濃度は 16.2nmol/l で、対照者 (10.3 nmol/l) より有意に高値であった。PD 患者の中でも、認知症のある患者は平均 22.1nmol/l であり、認知症のない患者 (平均 14.4nmol/l) と比べて有意に高値であった。また幻覚のある患者では (平均 19.7nmol/l) 幻覚のない患者 (平均 14.6nmol/l) よりホモシステイン濃度は高かった。しかしながら、年齢、罹病期間、重症度 (ホーン・ヤールの重症度分類)、運動合併症 (症状の日内変動とジスキネジア) の有無、レボドパの 1 日服用量との相関はなかった。またホモシステイン濃度とビタミン B12 濃度とは相関なかったが、葉酸濃度とは逆の相関があった。

[結論] PD における血中ホモシステイン濃度は認知機能障害や幻覚との関連が示唆された。

レボドパ服用の有無との関連はなかったが、レボドパの総服用量との関連は検討しなかったため、今後はその検討が必要であると考えられた。また、ホモシステイン濃度と葉酸濃度とは逆の相関があったため、病早期から葉酸を投与することにより、認知症の発症の予防や認知症の治療の可能性が考えられ、今後葉酸の有用性の検討も必要と考えられた。

### ●山田 人志 (やまだ ひとし) 氏プロフィール

1956 年 9 月 2 日生まれ。1985 年鳥根医科大学 (現鳥根大学医学部) 卒業。立川相互病院で研修医、内科医師、国立精神・神経センター武蔵病院神経内科レジデント、横浜市立大学医学部神経内科助手、米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校医学部神経病理学教室留学ポストドクターフェロー、横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター勤務などを経て、平成 14 年横浜神経内科・内科クリニック開業。現在に至る。

資格・役職等は内科学会内科認定医、神経内科専門医、神経内科学会代議員など。専門領域を神経内科疾患、特に神経変性疾患の診断と治療をしている。

## アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の朝服薬および夕服薬による早朝血圧、心・腎保護効果への影響の比較

湯浅 章平氏  
(章平クリニック院長)



【目的】 ARB (オルメサルタン) を用い、朝服薬あるいは夕服薬による早朝血圧や心・腎保護効果の影響を比較検討した報告は少なく、これらを明らかにする。

【対象と方法】 対象は観察期の2機会以上の測定で平均した収縮期血圧 (SBP) が140mmHg以上かつ/または拡張期血圧 (DBP) 90mmHg以上の血圧が確認された新規高血圧患者で性別・年齢は問わなかった。研究期間は2005年7月1日から2010年2月28日である。オルメサルタン (10~20mg/日) 治療開始後6カ月までの外来血圧・脈拍 (PR)、早朝家庭血圧・脈拍、心胸比、心電図所見、尿中アルブミン、高感度CRP (hsCRP) について服薬時間の違いによる効果を比較検討した。推計学的検討はSPSS version11を用いてt検定、一元配置分散分析とその後の多重比較検定、 $\chi^2$  検定を実施した。

【結果】 (1) 解析対象は男性107人、女性82人、年齢は $61.5 \pm 11.7$ 歳である。解析可能症例について観察期と服薬6カ月後を比較すると、全例解析で外来SBP、DBP ( $p < 0.001$ )、PR ( $p < 0.02$ )、早朝SBP、DBP ( $p < 0.001$ ) は有意に低下した。尿中アルブミン (Ualb,  $p < 0.02$ )、 $SV_1+RV_5$  ( $p < 0.001$ )、CTR ( $p < 0.01$ ) も有意に減少したが、高感度CRP (hsCRP) は有意の変化を認めなかった。(2) 朝服薬群 ( $n=95$ ) の外来SBP、DBP、PR、早朝SBP、DBP、PR、 $SV_1+RV_5$  は有意に低下したが、Ualb、hsCRP、CTRは有意の変化を認めなかった。(3) 夕服薬群 ( $n=93$ ) の外来SBP、DBP、早朝SBP、DBPも有意に低下した。 $SV_1+RV_5$ 、CTRも有意に減少したが、UalbとhsCRPは有意差を認めなかった。(4) 朝服薬と夕服薬の両群間について観察期、3カ月、6カ月後の外来SBP、DBP、PRまた早朝SBP、DBP、PRを比較したが、有意差を認めなかった。またCTR、 $SV_1+RV_5$ 、hsCRP、Ualbのいずれも両群間で有意差を認めなかった。なお、オルメサルタン平均服薬用量および併用降圧薬については研究期間を通

じて両群間で有意差を認めなかった。

【結論】 オルメサルタンを基礎薬として朝服薬と夕服薬の効果を比較したが、血圧は外来血圧、早朝血圧のいずれも両群間で有意の差なく低下した。CTR、 $SV_1+RV_5$  は治療とともに改善し、その変化も両群間に有意差を認めなかった。以上、オルメサルタンを基礎薬とする服薬は朝でも夕でも差のない効果を認めた。全例解析では尿中アルブミンの低下が認められ、心・腎保護効果を認めた。

### ●湯浅 章平 (ゆあさ しょうへい) 氏プロフィール

1989年東海大学医学部卒業。同年、東京女子医科大学第一外科入局。2002年鎌倉市に章平クリニック開業。現在に至る。



## 神奈川県内医療機関における喫煙と喫煙関連疾患に関するアンケート調査結果——「受動喫煙」と「IPAG-COPD 問診票とハイチェッカーを用いての COPD 診断」について



倉田 文秋氏  
(くらた内科クリニック院長)

目的：神奈川県内会員の医療機関受診者を対象とし、喫煙関連疾患の実態、受動喫煙状況の把握及び一般実地医科における COPD のより簡便な診断方法を検討することを目的とした。

方法：神奈川県保険医協会会員から協力医療機関を抽出し、そこに通院する患者に対してアンケート調査（一次調査）を施行し、患者の病歴等、IPAG-COPD 問診票、受動喫煙に関する質問 9 項を検討した。また 2 次調査として、IC 問診票の得点が 17 点以上の者に対してハイチェッカーでの呼吸機能測定を施行および、MRC 質問票での現在の呼吸困難度を評価した。

結果：アンケート協力依頼医療機関 269 件中 63 件（23.4%）が回答、調査票の総数 26,900 例中、回収 4,021 例（回収率 14.9%）、平均年齢  $57.5 \pm 15.8$  歳であった。受動喫煙の経験は 82.5% が有り、その場所は飲食店、職場、家庭、公共施設、遊技場の順で男女共に飲食店が最も多かった。受動喫煙による自覚症状の出現頻度は 21.7% で、眼、喉、肺、鼻、頭痛、皮膚症状の順で高く、出現頻度は皮膚症状を除き、男性より女性で有意に高かった。問診票の得点が 17 点以上で COPD が疑われる患者数は 879 例で 40 歳以上の全対象者 3,316 例の 26.5% であった。このうち 2 次調査まで協力を得たのは 287 例（32.7%）であり、ハイチェッカーによって  $FEV1/FEV6 < 0.73$  で COPD の疑いに該当する者は、問診票 17 点以上 74 例（287 例中 25.8%）、20 点以上 63 例（221 例中 28.5%）であった。

考察：厚労省研究班は 2010 年に公表した受動喫煙を原因とする肺がんや心筋梗塞で、年間約 6800 人が死亡しているとした。うち職場でのそれを原因とみるのは半数以上の約 3600 人

と報告している。一方本調査においては男女とも受動喫煙場所は「飲食店」が最も多く、受動喫煙防止条例が施行されている神奈川県内の調査におけるこの結果は、100 m<sup>2</sup>未満の飲食店が条例の適用外にされていること等、条例の有効性が揺らいでいることを示している。また、従来から女性の受動喫煙感受性が高いとされる結果については一致した。COPD は日本で約 530 万人（40 歳以上の 8.6%）が罹患し、このうち 90% が潜在患者であると報告されている。その理由として初期に症状が乏しく進行が緩徐で、また診断には呼吸機能検査が必要であることが挙げられる。先行研究により、IC 問診票は 16.5 点をカットオフ値とすると感度 93.9%、特異度は 40.4% と報告されており、またハイチェッカーはスパイロとの相関性が良く  $FEV1/FEV6 < 0.73$  をカットオフとすることで COPD の診断ができると報告されている。本調査では IC 問診票の得点が 17 点以上は 40 歳以上の 26.5% であったが、ハイチェッカーを用いるとその 25.8% が COPD に該当する結果となったことより、40 歳以上の COPD 罹患率は 6.8% となり、NICE study の罹患率 8.6% に近い率値となった。

結論：COPD の診断を IC 問診票で問診を行い、その得点が 17 点以上の者にハイチェッカーを用いて検査することで一般実地医家が手軽に COPD の疑い診断（スクリーニング）を行える可能性が高いと考えられる。受動喫煙は外部不経済（負の外部性）の典型例であり、禁煙者を増やすことが受動喫煙を含めたタバコによる損失を軽減する確実な手段と考える。

尚、第 6 回日本禁煙学会学術総会（2012 年 4 月 7 日～ 8 日仙台開催）で一部発表した。

### ●倉田 文秋（くらた ふみあき）氏プロフィール

長野県諏訪市出身。1975 年日本医科大学医学部卒業。その後日本医科大学付属病院・付属第 2 病院（現付属武蔵小杉病院）勤務、第一内科所属内科・CCU、内科医長、集中治療室室長代行など歴任し、1993 年東芝鶴見病院勤務、1995 年には院長を経て、2005 年にくらた内科クリニック開設。現在に至る。所属学会は日本内科学会、日本循環器学会、日本糖尿病学会、日本禁煙学会他。資格等、認定内科医、禁煙指導専門医、AHA ACLS provider、ケアマネージャー、横浜市身体障害者診断指定医。趣味は江戸時代小説ファン（江戸文化・歴史検定 2 級合格）、ワイン畑訪問（Wine Expert 取得）

### 〈共同研究者〉

鈴木 悦朗氏、山本 晴章氏、湯浅 章平氏、森 壽生氏、三島 渉氏、黒田 俊久氏、山田 峰彦氏、飯領田 久巳男氏、野村 良彦氏、渡邊 直人氏

## 2006年保団連医療研医科共同研究のその後と 開業医が行う臨床研究の展望



新井 桂子氏

(あらいクリニック院長・DMStudy 責任研究者)

いまだ増え続ける糖尿病診療の急務は未治療患者を減らし合併症の進展を阻止することである。そのため糖尿病を専門としない一般医家が糖尿病専門医と協力して糖尿病診療に当てる必要がある。日本では一般医家も熱心に糖尿病診療にあたっているが、その治療レベルは明らかではなかった。そこで我々は2006年に開業医の糖尿病診療の実態を調査し、下記の3つの論文にまとめたので報告したい。

全国保険医団体連合会加盟の各県保険医協会・保険医会に所属する内科会員の40%を無作為に抽出し協力の得られた652施設に、調査期間中に来院して調査に同意した15,652人の2型糖尿病患者を対象とした。約90%が糖尿病を専門としない開業医による治療で、残りの約10%が糖尿病専門医による治療だった。全体の治療成績では、平均HbA1c (JDS) は一般医家が6.8%、専門医で7.0%と、一般医家で幾分よいことがわかった<sup>1)</sup>。専門医では治療の難しい患者さんを抱えていることもあるが、専門医も一般医家も総じて上手に治療していることが推察された。

次に、経口糖尿病治療薬の使用状況について解析した。単剤療法は専門医(47.7%)よりも一般医家(56.9%)で多く、併用療法は専門医に多かった<sup>2)</sup>。スルホニル尿素(SU)薬は、単剤療法では一般医家で60.0%、専門医で61.2%の患者さんに投与されていた。一方、併用療法ではそれぞれ79.6%、85.6%であった。これらの結果から当時は一般医家、専門医、さらには単剤療法、併用療法の区別なくSU薬が治療の主体だったことが推察された<sup>2)</sup>。また、SU薬単剤治療のうち14%の患者さんがHbA1c 8.0%を超えていた<sup>2)</sup>。

続いてインスリン療法について解析した。一般医家でも専門医の12.9%よりは少ないものの、9.1%にインスリン単剤療法が、またにインスリンと経口薬の併用療法は専門医の37.0%とほ

ぼ同じ頻度の38.8%に行われていた<sup>3)</sup>。一般医家では専門医に比べアナログインスリンの使用頻度が低く、混合製剤の使用頻度が高い傾向がみられた。これらより、強化療法や新しい新スリン製剤の利用にはやや困難があるが、一般医家でもインスリン療法に取り組んでいることが示唆された<sup>3)</sup>。

この調査に協力いただいた一般医家は、糖尿病診療に関心があり積極的に治療にかかわっていると推察されるため、結果にバイアスがあるかもしれない。しかしおしなべて一般医家の糖尿病診療レベルが悪くないことが明らかとなった。いろいろな疾患を診療する一般医家ですべての糖尿病診療を行うことは困難であり、地域で専門医と診療連携をすることが必要であろう。

我々開業医は日常の診療を通し、教科書通りでないことや新しい工夫など、患者さんから直に学ぶ、気づける利点がある。開業医一人の思いや気づきは小さくとも多くの経験を集めることで新しい事実がわかることもある。このことは開業医にとっての利益のみならず、患者さんの利益にもつながるであろう。開業医の行う臨床研究の意義がここにあるのではなかろうか。今回の臨床研究は参加いただいた方々の熱意や保団連の支援の賜物であることを深謝したい。現在、臨床研究は資金や体制の面で難しい問題に直面している。これらの問題に目をつむることなく、開業医の行う臨床研究がこれからも発展するために英知を集めていきたい。

### 参考文献

- 1) Arai K, Hirao K, Matsuba I, et al. Diabetes Res Clin Pract, 2009 ; 83 : 379-401.
- 2) Arai K, Matoba K, Hirao K, et al. Endocr J. 2010 ; 57 : 499-507.
- 3) Arai K, Takai M, Hirao K, et al. J Diabetes Invest 2012 ; 3 : 396-401.

### ●新井 桂子(あらい けいこ)氏プロフィール

1985年弘前大学医学部卒業、1989年弘前大学大学院修了。弘前大学第三内科、米国国立衛生研究所(NIH)交換研究員、東京女子医科大学第二内科、日本医科大学第二生理講師を経て2002年横浜市にあらいクリニックを開業。

### 〈第21回医療研共同調査グループ(DMStudy)〉

新井 桂子 (あらいクリニック院長)  
 松葉 育郎 (松葉医院院長)  
 的場 清和 (的場内科クリニック院長)  
 高井 昌彦 (高井内科クリニック院長)  
 武田 浩 (武田クリニック院長)  
 金森 晃 (かなもり内科院長)  
 平尾 紘一 (H.E.Cサイエンスクリニック理事長)