去痰剤の使い分け

東京女子医科大学呼吸器内科主任教授
玉　置　　淳
（聞き手　山内俊一）

慢性気管支炎で常に喀痰の喀出困難を認める際、気道粘膜液調整剤（いわゆる去痰剤）の使い分けについてご教示ください。また、マクロライド系抗生剤の少量を長期間慢性気管支炎の増悪予防に用いることについてはっきりとしたエビデンスはあるのでしょうか。

＜兵庫県開業医＞

山内　玉置先生、慢性気管支炎、COPDなのでしょうが、これで痰が出てくることに関しての臨床的な意義といいますか、問題点といいますか、このあたりから始めていただきたいのですが。

玉置　慢性気管支炎という疾患ですけれども、現在ではCOPD、慢性閉塞性肺疾患を構成する一つの病態と考えられています。原因は長期のたばこへの曝露なのですけれども、これによって気管支粘膜の粘膜下腺の肥大とか、杯細胞の増生といったことが起こり、粘液糖蛋白の分泌が増えてきます。これが慢性気管支炎で痰が増えてくるメカニズムです。

山内　もともと多少、生体防衛の反応であると考えてよいのですね。

玉置　そうですね。ある程度の量はないと困るのですけれども、これが増え過ぎてしまうと外に出せなくなる。気管支の中に滞留した粘液は細菌感染の温床となるので、そういった人たちは気管支炎や肺炎に罹患しやすくなります。特に高齢者は、このような気道炎症を何度か繰り返すうちに、COPDの病状そのものが進行してしまうことが起きるので、慢性気管支炎あるいはCOPDを長期管理していくうえで、喀痰、気道分泌の管理をするのは非常に重要な治療のストラテジーになります。

山内　それでは、早速いわゆる去痰剤に関してうかがいたいのですが、よく耳にしますのは非常に広範囲に使わ

れていますけれども、ムコダイン、ムコソルバン、現時点でこの２剤、あるいはほかにもあるかもしれませんが、これらが主軸になっていると考えてよいのでしょうか。

玉置　去痰剤はそれ以外にもいろいろあるのですけれども、一般的に多く使用されているのはムコダインとムコソルバンになると思います。

山内　この２つには差はあるのでしょうか。

玉置　一番大きな差といいますか、理解しやすい相違は、ムコダインは粘液糖蛋白、つまり粘液の産生そのものを減らす。痰の分泌量を減らすことができる薬剤です。一方、ムコソルバンは肺のサーファクタントの分泌を促進することによって、気道粘膜表層の痰を滑りやすくさせる、そうすると患者さんは痰を外に出しやすくなるというものです。つまり、患者さんにとっては、のどに詰まってイガイガするような感じが軽減するのです。

山内　名前どおり、ソルブするわけですね。粘稠な痰が出てきて、引っかかってしょうがない方には向いている。一方でムコダインはどちらかというと、一般の風邪などでも出てきますが、痰がたくさん出てきてしょうがないといった場合に、止めるのにより適している、こう考えてよいでしょうか。

玉置　そうですね。ですから、どう去痰剤を使い分けていったらよいかは、まず痰の量や性状を患者さんからよく聞いて、痰がいっぱい出て困るような方にはムコダインが有用です。一方、必ずしも痰の量は多くないのだけれども、ベトベトするような痰がのどに引っかかったり、胸に詰まって困ると訴えていらっしゃる場合にはムコソルバン、という使い分けが一番よいのではないかと思います。

山内　そうしますと、専門的には併用することもありですね。

玉置　そうですね。特に慢性気管支炎の場合は痰の分泌そのものも増えますし、しかも痰に占める粘液糖蛋白の割合も増えてきますので、どうしても痰が粘稠になります。ですから、ムコダインで痰の量を減らすことが重要ですが、それを完全にゼロにはできないにしても、残った痰は今度はムコソルバンによって滑りやすくして外に出してあげなければなりません。そういうことで、この両者の併用は非常に意義のある使い方だと思います。

山内　使用する量としては、常用量でと考えてよいのですか。

玉置　はい、いずれの薬剤も常用量でよいかと思います。

山内　期間はどうなのでしょう。

玉置　これは慢性疾患ですので、有害事象が出てこないかぎりは基本的には長期に投与します。この長期とは、何カ月とか、場合によっては年単位で使用することもあるということです。

山内　次にマクロライド系抗生剤、これもかなり広く使われていますが、エビデンスはあるのでしょうか。

玉置　はい、これについては多くのエビデンスがあります。もともとマクロライドは、わが国で抗菌薬以外の様々な作用があることが発見されたのですけれども、近年では特に欧米でCOPDに対してマクロライドの少量長期投与を行うことで、増悪頻度が減ることが報告されてきました。例えばアジスロマイシンを１年間投与すると増悪の頻度は27％減るとか、エリスロマイシンの場合は35％減るとか、あるいはクラリスロマイシンの場合でも同様に30％ぐらい減らせることがわかっています。

山内　この場合、使用量が通常量よりも少ないのですね。

玉置　そうです。いわゆる抗菌薬として使う場合のほぼ半量ということです。特にアジスロマイシンの場合は毎日250mgの服用ですし、エリスロマイシンでは１日の投与量が400～500mg、クラリスロマイシンであれば１日200mgになります。

山内　こちらも期間はいかがでしょうか。

玉置　これも有害事象が出ないかぎりは数カ月、数年という単位で使用されてよいかと思います。日本でも海外でも、年単位で使用されていますけれども、重篤な有害事象が起こったことはないようですので、安心して使える薬剤だと思います。

山内　ただ、抗菌薬を長期使用すると、例の菌交代現象の問題が出てきそうなのですが、いかがでしょう。

玉置　実はだいぶ前からこういう問題が指摘されております。しかし現在では、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、エリスロマイシンは抗菌薬としてよりも、それ以外の作用を期待して使うことが多いわけで、マクロライドに対する薬剤耐性菌が出てきたとしてもニューキノロン系のような薬剤を使ってしのげるという考え方が支配的です。

山内　そうしますと、細菌を減らす、殺すといった作用以外に、独特の作用で痰を減らすと考えてよいのですね。

玉置　そうです。痰を減らす作用は抗菌薬としての作用以外のメカニズムで働いています。もちろん、もともと抗菌薬として全く効果がないわけではありません。特に市中肺炎ではまだまだ効果が期待できる薬剤です。

山内　COPDの場合、痰が長期間出ている。我々はあまり長期に患者さんに接することはないのですが、痰の色が緑っぽいとか、そんなことをおっしゃる方がたまにいらっしゃいます。緑膿菌などに感染するとか、そういったことはあるのでしょうか。

玉置　慢性気管支炎の場合、まれにあります。それ以外に、びまん性汎細

気管支炎の場合はより一般的なのですけれども、緑膿菌がコロナイゼーションすることはあります。ただ、菌そのものはあまり悪さをしないこともわかっていますので、神経質になる必要はないと思います。

山内　その場合もマクロライドないしニューキノロンを続けていくということですね。

玉置　それでよいかと思います。

山内　最後ですが、COPDはたばこが原因のことが多いとされていますが、痰が減ってきて、またたばこをすわれてしまっても困りますね。

玉置　こういう薬物治療を行う場合は、禁煙をしていることが前提になりますので、患者さんにはきちんと禁煙をしていただく必要があります。そうしないと、せっかく薬を使ってもなかなかよくならないことになりますので、まずは禁煙を徹底していただくようお話ししています。

山内　どうもありがとうございました。

慢性咳嗽（長引く咳）

筑波大学医学医療系呼吸器内科教授
檜　澤　伸　之
（聞き手　池脇克則）

慢性咳嗽（長引く咳）についてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　咳は、一般臨床、外来で最も多く聞く訴えの一つではないかと思うのです。その中でも、長引く咳、慢性咳嗽に関する質問をいただきました。

まず、慢性咳嗽、ある一定期間以上の咳嗽だと思うのですけれども、その定義から教えてください。

檜澤　咳嗽は呼吸器内科の外来を受診される患者さんの主訴として最も多い症候の一つです。一般的に８週間を過ぎても続くような咳を慢性咳嗽と表現します。咳嗽がどのぐらい続いているかで、咳の病態を考えることは非常に有用です。だいたい３週ぐらいまでの咳は感染症が原因の多くを占めています。３週間を過ぎて、それでもどんどんひどくなるとか、症状が一進一退という場合に、何か感染以外の原因を考えなければいけないことになります。

池脇　８週というと２カ月、おそらく２カ月の間じっと我慢して、ようやく病院に来られる患者さんはまずいらっしゃらなくて、やはり何か症状があるときに来られて、そういった比較的急性期の場合には、診るほうも感染症という観点で診ているのでしょうか。

檜澤　いろいろと話を聞くことによって、その咳の背景に何があるかを考えます。感染が背景にある場合は、のどが痛いとか、熱が出るとか、何らかの感冒症状で発症していることが多いです。そのあとに咳だけが残ってしまっている。あとは、例えば周りに同じような症状の人がいるとか、ピーク時を過ぎて少し症状がよくなってきているとか、膿性の鼻水や膿性の痰が出るとか、感染症を疑わせる症状があるかどうかを確認します。

池脇　まさにそれぞれの慢性咳嗽の原因として考えられる疾患の特徴も、

もうすでに幾つか言っていただきましたけれども、日本においてそういった慢性咳嗽、幾つかの疾患があると思うのですけれども、頻度的によく遭遇するようなものから教えてください。

檜澤　８週を超えてくる慢性咳嗽の場合、アレルギーを背景にした咳喘息、アトピー咳嗽や喉頭アレルギーといった疾患が頻度として、多くなってきます。患者さんに花粉症やアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎があり、末梢血の好酸球が増えている場合、さらには兄弟や両親にアレルギー疾患がある場合には、アレルギーに関連した咳嗽を疑います。

このような症例には、吸入ステロイドや吸入ステロイドと長時間作用性β_2刺激薬との合剤を使ってみて、効果が認められれば、やはりアレルギーや喘息が関与する咳嗽だったと判断することが多いかと思います。

池脇　薬を使って反応をみるというのも、結果的に診断にもつながるということですか。

檜澤　そうですね。慢性咳嗽の場合は、疑った病態に対する治療をしてみて、よくなって、ああ、そうだったのかと判断することも多いと思います。ただ、吸入ステロイドを使う際に注意していただきたいのは、その前に肺結核や肺がん、COPDや間質性肺炎といった重大な疾患をしっかり鑑別する必要があるということです。実際、安易に咳嗽に対して吸入ステロイドが使われてしまって結核が悪くなってしまった症例もあります。

池脇　これらの咳に関しては、ドライな咳で、アレルギーをベースにしていて、咳の起こりやすい時間帯も夜間が多いのが特徴ですか。

檜澤　そうですね。特に喘息が原因の場合には夜間～早朝に症状が強くなることがしばしば経験されます。その時間帯には副交感神経優位になり、ステロイドの分泌も減ることが背景として考えられています。感染性の咳であれば、特に夜間から早朝にかけて症状が増悪することはないので、就寝後や朝方に咳がひどくなる場合には喘息病態が背景にあるのかなと考えます。

池脇　喘息というと、ゼイゼイ、ヒューヒュー、聴診器で喘鳴が聞こえますけれども、咳喘息に関してはそれはないのが基本でしょうか。

檜澤　そうですね。喘息にもいろいろな患者さんがいて、咳喘息は、特に咳が前面に出る喘息のタイプです。cough variant asthmaと表現しますが、cough dominant asthmaという表現もあって、ちょっとゼイゼイしたり、呼吸機能も少し低下することがありますが、症状として咳が前面に出てくるタイプです。いずれにしても、基本的には喘息と考えてしっかりと吸入ステロイドを使わなければいけない病態です。

池脇　アレルギーをベースにして診

断をして、例えば吸入ステロイドを使い始める。この場合、治療はずっと続くのでしょうか。あるいは、あるところで離脱できるのでしょうか。

檜澤　患者さんの治療を始める時点ではなかなかわからないですね。長期間の投与が必要になる患者さんもいます。ただ、咳喘息は比較的吸入ステロイドに反応しやすいですし、ずっと治療しなくても、よくなる人が一定の割合でいる印象があります。

池脇　吸入ステロイドはどの咳にも効きますが、気管支拡張薬や抗ヒスタミン薬は効く、効かないがありますか。

檜澤　気管支拡張薬が効くのは咳喘息だけです。ただ、いずれの病態にも吸入ステロイドは有効ですので、臨床の現場で咳喘息とアトピー咳嗽や喉頭アレルギーを鑑別することはそれほど重要ではないかもしれません。最初は吸入ステロイドとβ_2刺激薬の合剤を使っていただいて、落ち着けば吸入ステロイド単独になります。

池脇　では、次に押さえておくような疾患は何でしょうか。

檜澤　頻度が多いのは、胃食道逆流症（GERD）があります。日本においてGERD自体が増えていることが、その背景にあると思います。

池脇　これを疑う症状、所見はあるのでしょうか。

檜澤　胃酸の逆流に伴う症状ですね。

池脇　まさにそういう症状がある。

檜澤　例えば食事と関連した胸焼けや嚥下障害、酸っぱいものが上がってくる、胸が痛いとか、背中が痛いなどの症状ですね。実際、胃食道逆流症のための問診票（Fスケール問診表）がありますので、点数が高ければプロトンポンプインヒビターの効果を見たり、内視鏡検査を行うようにしています。

池脇　耳鼻科的な副鼻腔からの慢性の咳嗽に関してはどうでしょう。

檜澤　慢性の鼻疾患は咳の原因となります。アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎の有無を確認することは重要です。

池脇　咳は湿性のものが多いのでしょうか。

檜澤　そうですね。特に副鼻腔炎が存在する場合には。

池脇　これに関しても治療法がまた違ってくるわけですね。

檜澤　鼻が悪いといっても、アレルギー性鼻炎と慢性副鼻腔炎では、その対応は異なってきます。慢性副鼻腔炎では抗生物質の投与が必要ですし、アレルギー性鼻炎では抗ヒスタミン薬やステロイドの点鼻が重要な役割を果たします。鼻に何が起きているかを正確に把握したうえでアプローチすることが大事です。

池脇　これが２カ月以上の慢性咳嗽に当たるかどうかは別にしても、感冒様の症状で非常に咳が強い、あるいは感冒そのものはおさまりつつあるのだけれども、咳が遷延する。そういった

ときに考えるような疾患に関してはどうでしょう。

檜澤　感染症、特に百日咳とかマイコプラズマを念頭に置いておくことも重要です。周囲に同じような咳をしている人がいるかどうかも参考になります。また、毎回、風邪を引くたびに咳が残るような患者さんでは、咳嗽の背景に喘息に近い病態があることも考える必要があります。

池脇　だいたい慢性咳嗽の原因疾患に関してお聞きできた気がするのですけれども、ほかに付け加えるようなものはありますか。

檜澤　睡眠時無呼吸症候群も咳嗽の原因になります。無呼吸症候群も最近患者数が増加しており、GERDと同様に慢性咳嗽の患者さんをみるときには、頭においておいたほうがよい病態だと思います。私自身も、治療をすることで、咳が止まった無呼吸症候群の患者さんを経験しました。

池脇　それは初めて聞きました。

檜澤　お酒に関係した咳もあります。特に日本人は遺伝的にアセトアルデヒドを十分に代謝できない体質の人が多く、アセトアルデヒドが肥満細胞を刺激して脱顆粒を起こし、咳を誘発する可能性も知られています。そのほかに、小麦アレルギーやアルコールによる直接の刺激による咳嗽もあり、お酒を飲むと咳が出る人がいます。

池脇　どうもありがとうございました。

SASとメタボリックシンドローム

慶應義塾大学呼吸器内科講師
福　永　興　壱
（聞き手　池脇克則）

SASとメタボリックシンドロームについてご教示ください。
肥満との関係、診断のupdate（簡易診断）、治療効果についてご教示ください。
＜埼玉県勤務医＞

池脇　SAS（睡眠時無呼吸症候群）とメタボリックシンドロームについての質問をいただきました。これはある程度肥満をベースにしている点では、お互いに非常に密接に関係していると考えてよろしいのでしょうか。

福永　基本的にSAS（Sleep Apnea Syndrome）は皆さんが描くイメージのように太った方に多い病気です。SASの患者さんの約７割がBMIが25以上、すなわち肥満を呈しているといわれています。

池脇　メタボリックシンドロームも、肥満というか、内臓脂肪ということですから、当然片方があると、もう片方がある可能性は高いと考えてよろしいですか。

福永　SASの方は、特に内臓脂肪肥満型の方に合併が多いといわれています。もともと閉塞性のSASは首回りに脂肪がつくことによって閉塞が起こりやすくなりますし、内臓脂肪がたまることで、横隔膜、すなわち呼吸の動きもある程度制限されることが無呼吸、低呼吸の発生に影響を与えています。

池脇　具体的にSASの患者さんの何％ぐらいの方がメタボリックシンドロームを合併しているのか、データはあるのでしょうか。

福永　先ほど申し上げたように、SASの患者さんの中で約70％の方が肥満を起こしているといわれています。肥満はメタボリックシンドローム、すなわち脂質異常症、糖尿病、高血圧と合併することが多く、肥満をはじめメタボリックシンドロームとSASの合併の頻度は高いです。メタボリックシンドロームにSASが合併すると死の五重奏な

どといわれます。

池脇　メタボリックシンドロームは、日本では女性よりも男性が多いですが、SASに関してもそうなのでしょうか。

福永　男性のほうが一般的に多く、女性と比べると、約６～７倍、SASの罹患率が高いといわれています。

池脇　最近は、ニュース、新聞等でSASが原因で事故を起こすことが問題視されていますが、どうでしょう。

福永　交通機関で運転に携わる方々にこの病気があると、日中の過度な眠気や集中力の低下が生じ、これらが原因で交通事故のリスクが上昇するといわれています。

池脇　これは本人よりも、組織、会社としての管理責任も問われるような時代になってきたのでしょうか。

福永　そうですね。もちろん事故に遭われてしまった方はお気の毒ですが、会社の看板を掲げて仕事をされている方が大きな事故を起こしてしまうことによって、会社全体のイメージダウンにつながるなどその影響は大きく、この病気を事前に防ぐということは会社としても社会的にも大事なことではないかと思います。

池脇　さて、基本的なところですけれども、SASの定義について教えてください。

福永　SASの定義は、いわゆる日中過眠、すなわち日中の過度な眠気や集中力の低下、夜間の中途覚醒などの症状を伴い、一方で検査によって１時間当たりの睡眠中の無呼吸や低呼吸の回数が５回以上あればSASと定義されています。ただし、５回以上というのは最低ラインで、この１時間あたりの無呼吸と低呼吸の合計の回数をAHI（Apnea Hypopnea Index）と呼んでいますが、これを用いて診断・重症度分類を行います。

池脇　夜あまり眠れなければ昼間ぼうっとしてしまうのはわかるのですけれども、それ以外に、SASが代謝・循環器系に対していろいろな悪影響を及ぼすということなのでしょうか。

福永　特に、今お話があった循環器系に対する影響ですが、無呼吸・低呼吸が起こると、胸腔内圧が下がり、静脈還流量が増えます。結果、右心に負荷がかかり心臓のポンプとしての仕事量が増えてしまいます。

また一方で、SASの患者さんは睡眠時に断眠が生じ、良い眠りが得られない。そうすると、本来ならば副交感神経が優位になる夜間に交感神経が優位になってしまって、脈拍が増加し、さらに心臓にかかる負担が多くなってしまいます。こうしたことが相まって高血圧や不整脈などの心疾患発生への影響が出てくるといわれています。

池脇　今自律神経のことを言われましたけれども、一般的には血圧は朝方落ちるディッパーで、それから上がってくる。SASの患者さんは、ノンディ

ッパーが多いのでしょうか。

福永　そうですね。ですから、臨床上一番気をつけなければならないことは、薬剤耐性高血圧との合併です。この病気の約８割の方がSASを合併しているといわれています。すなわち３剤以上の降圧剤を使っても血圧が下がらない、先生がおっしゃっていたように、早朝高血圧を認める方には、SASが潜んでいる可能性が大きいと考えられます。

池脇　一般的には早朝高血圧は、心血管疾患のリスクと考えられていますよね。

福永　はい。

池脇　そういった循環器系、心臓に対する負荷が増える。それ以外にはどういった悪影響があるのでしょうか。

福永　SASは心血管系イベントのみならず、脳梗塞や脳出血などの脳卒中、あるいはそういった大病以外にも、夜間頻尿などの合併症を起こします。男性において夜間頻尿の原因として、最も多いのは前立腺肥大と考えがちですが、SASも夜間頻尿を引き起こす原因の一つです。

ほかには、心臓の病気でいうと、心房細動など不整脈の原因として、SASが合併していることがわかってきました。また、最近では糖尿病、あるいは認知症やうつにも関係があるのではないかといわれています。

池脇　そういう意味では様々な領域に悪影響を与える。昼間、十分に集中できなくて、仕事上の大きなトラブルにもつながるという意味では、早期に診断していくことになりますけれども、診断のフローチャートといいますか、どういうふうに進めていくのでしょう。

福永　いびきや睡眠中の無呼吸もさることながら、日中の眠気や集中力の低下、あるいは夜間頻尿や難治性高血圧があった場合は、この疾患の存在を疑っていただきたいと思います。診断法として、自宅でも測れる簡易検査を行います。これは指で酸素飽和度を測定することができるサチュレーション（SpO_2）モニターと、鼻で気流を見ることができるカニューレを装着して検査を行います。これにより、無呼吸・低呼吸の回数がどの程度あるかということが把握できます。ここから得られたAHIが40以上であれば、治療機器であるCPAPの導入可能です。一方、40以下だった場合には入院して、終夜ポリソムノグラフィー（PSG）という検査を受けていただきます。

池脇　簡易検査は、患者さんに器具をお渡しして、患者さん自身が装着して、それが記録されているようなものですか。

福永　ご自身で一晩装着していただき、返却後、解析を行い、得られたAHIをもとに次の検査あるいは治療方針を決定していきます。

池脇　スクリーニング的なことです

ね。

福永　そうですね。

池脇　次に治療はどうされているのでしょう。

福永　最も効果的で、特に中等症SASに対して一番効果的な治療はCPAPといわれています。ただ、CPAPは先ほど申し上げたようにAHIが簡易検査で40以上、PSGで20以上の方のみ適応となります。それ以外の方は、例えば口腔内のマウスピース作成などで対応します。

池脇　私の知っている先生がCPAPをやったら、その日から全然違うと。ものすごくインパクトがあると。ただ、出張のときに荷物になるとおっしゃっていましたけれども、最近は持ちやすいようなものが出てきているのでしょうか。

福永　数年前に比べると、CPAPの大きさが小さくなったといわれますが、それでもまだ、なかなか持ち運びには不便です。ただ、CPAPで効果が得られている方は、出張先でも頭をすっきりさせて会議に臨みたいといった方も多く、CPAPを持っていかれる方も少なくありません。

池脇　私の患者さんでも、先ほど言われたいわゆる難治性の高血圧の患者さんで、SASに対してCPAPの治療をしたら血圧がすっと下がったという経験をしたのですけれども、やはりそうなのでしょうか。

福永　はい。CPAPで高血圧が改善したというケースはよく経験します。一方で眠気や体の疲れなどの自覚症状が改善し、日常生活が楽になった方を見ると、この病気を早期発見して治療する意義を感じています。

池脇　ありがとうございました。

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン阻害薬の有用性

東京女子医科大学循環器内科准教授
小　川　洋　司
（聞き手　池脇克則）

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン抑制系薬剤の有用性（有効性、安全性、有害性などを検討することによって得られる）についてご教示ください。

1．画像上、機能上の改善（心のサイズ、BNP値など）は証明されているのでしょうか。

2．運動耐容能は高まるのでしょうか。

3．腎の臓器保護とはいったい何を表現しているのでしょうか。

＜新潟県開業医＞

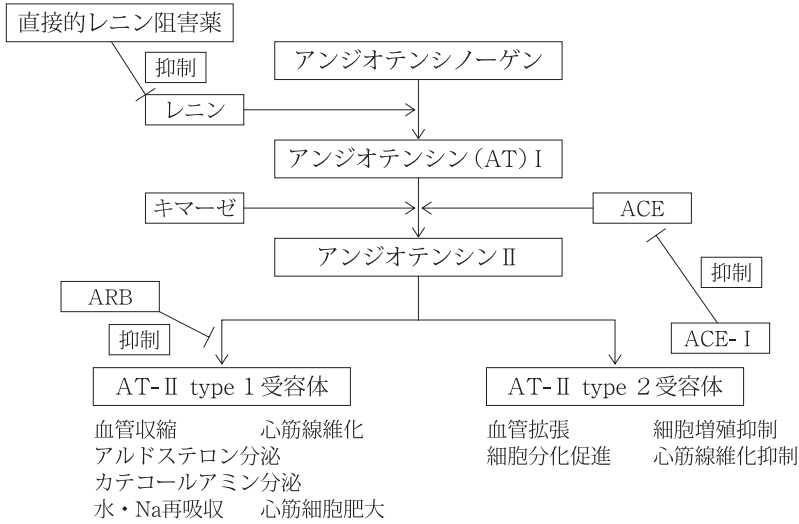
池脇　小川先生、高血圧の治療薬、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン阻害薬（RAS阻害薬）、これは日本で汎用されている薬の一つですが、それについての質問をいただいています。まずはRAS阻害薬の基本的なところから教えていただけますか。

小川　レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系は古典的な昇圧系として知られています。そのためRA系（RAS）阻害薬は、当初は降圧薬の一種ととらえられていました。ところが20世紀の終盤になり、RA系を阻害することで、単なる降圧だけではなくて、心保護、心血管系保護、腎保護などの効果があることがわかって、先ほど先生がおっしゃったような頻用される薬剤、心血管系疾患治療の代表的な薬剤として頻用されるようになりました（**図**）。

池脇　単に降圧だけではなくて、beyond blood pressure loweringといいますか、臓器保護的な作用がどうしてRA系を阻害することで起こるのか。これもまたうかがえると思いますけれども、RAS阻害薬はACE阻害薬とARBがありますが、日本では圧倒的にARBのようです。何か背景があるのでしょうか。

小川　これは個人的な意見かもしれませんが、ACE阻害薬の副作用として

図



の空咳を気になさる患者さんが、特に日本人にはたくさんいらっしゃるように思います。欧米ではけっこうむくみ、angioedema、血管浮腫を自覚する方が多いということですが、日本人には空咳がない、ないというのは大げさですけれども、空咳の頻度がACE阻害薬と比較して随分少ないので、ARBに移行してきたのだろうと考えています（**表**）。

池脇　RAS阻害薬、これは私の印象でもあり、皆さんの印象でもあると思うのですけれども、確かに臓器の保護作用はあるにしても、それほど降圧作用は強くない。一方で、高血圧ガイドラインでは比較的積極的に降圧しようとなりますと、なかなか単剤ではそこまで到達しないので、併用ということになります。最近、RAS阻害薬を中心とした配合剤もけっこう出てきていますね。

小川　もともとはCa拮抗薬などが非常に強力な降圧薬として用いられ、それ以前は利尿薬が主流で、それぞれにいい点、悪い点がありました。それらの欠点をカバーできるということでRA系阻害薬が開発されたという経緯があるので、Ca拮抗薬との併用薬、利尿薬との併用薬も、最近はかなり重宝されているのだと思います。

池脇　これから具体的に質問のことに関してうかがいます。まず、心保護

表

RAS阻害薬の種類	特徴および利点	欠点	代表的な薬剤
ACE阻害薬	アンジオテンシンⅡ抑制と、ブラジキニン分解抑制によるNO放出促進による心血管保護作用を有する。腎保護作用を有する。Na排泄、K保持機能を有する。	空咳の出現が高率に認められる。また浮腫、発疹、味覚障害が出現することがある。腎機能障害を有する症例では増悪させることがあり、用量の調節が必要となる。	カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、テラプリル、シラザプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、イミダプリル、テモカプリル、キナプリル、トランドラプリル、ペリンドプリル、(ラミプリル)※
ARB	アンジオテンシンⅡ（AⅡ）タイプ1受容体を選択的に抑制。キマーゼ系のAⅡ産生も阻害。心・腎保護作用を有する。	ACE阻害薬に比し副作用は少ない。腎機能障害を有する症例への投与、他のRA系阻害薬との併用には注意を要する（腎機能障害の増悪・高カリウム血症）。	ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン
選択的アルドステロン拮抗薬	単独での降圧効果に優れ、難治性高血圧にも使用可能。RALES試験やEMPHASIS試験の結果、重症心不全症例の予後改善効果が示された。	ACE阻害薬やARBとの併用では高カリウム血症の出現に注意を要する（スピロノラクトンでは女性化乳房の出現）。	エプレレノン、スピロノラクトン
直接的レニン阻害薬	レニンを直接的に阻害する。	他のRA系阻害薬との併用時には腎機能障害や高カリウム血症の出現に注意を要する。	アリスキレン

※( ) は日本未発売。

作用といったらいいのでしょうか、画像上、機能上の改善、心臓のサイズ、BNP、これは証明されているのでしょうか。

小川　まず画像診断においては、循環器疾患の臨床の場では心電図とか胸部レントゲン写真、心臓超音波検査などが用いられています。心電図を用いて、左室肥大を評価した臨床研究では、心電図上の左室肥大の所見はRAS阻害薬投与により有意に改善すると報告されています。胸部レントゲン写真で心臓のサイズ（心胸郭比）だけを用いて評価した臨床研究はないと思います。利尿薬、血管拡張薬、β遮断薬など有用性の確立した治療法があり、それらを併用することで心不全が改善した結果として胸部レントゲン写真の心陰影の縮小、肺うっ血の改善が得られることはあります。RA系阻害薬単独でのエビデンスはないと思います。

池脇　そうしますと、画像上の心臓のサイズ、これは左室肥大を合併している患者さんで左室肥大の改善作用が

あるかどうかに関しては、一応あるということですね。

小川　そう考えていいと思います。

池脇　ACE阻害薬、ARBともにあると考えてよいですか。

小川　よいのではないかと思います。

池脇　一方で、CCB、Ca拮抗薬に関してはどうなのでしょうか。

小川　Ca拮抗薬ですとかなりの降圧が得られますので、降圧に従って心臓のサイズは縮小すると考えられます。ただ、ARB、ACE阻害薬対Ca拮抗薬という臨床試験が実施され、そこでは有意差は出ていませんので、有効性は同程度であると思います。

池脇　一部は降圧による改善もあるということですね。次に、BNP、最近は心不全等々でよく測られていますけれども、これに対する作用はどうなのでしょう。

小川　BNPを含め、血液生化学的なマーカーを用いると、非常に微細な変化をとらえることができます。それから、先ほどもありました心エコー検査を用いると、左室拡張能（拡張障害）がどの程度改善するかというような、わずかな変化もとらえることができます。RA系阻害薬では、小規模な臨床研究でそういったマーカーを用いて評価したものはあります。

池脇　心臓の機能上の改善というと、心不全に対する効果に関しても幾つかの大規模臨床試験のエビデンスがあるようですけれども、どうでしょうか。

小川　単なる降圧薬としてではなく、心保護、腎保護、血管保護効果が発揮された結果、心不全患者さんの予後が改善する。心不全を有する症例を対象とした臨床試験はたくさんあり、ほとんどの臨床試験で良い結果が出ています。

池脇　そういう意味では、高血圧でも、心不全合併の高血圧でRAS阻害薬がファーストチョイスになっているのも、そういったエビデンスをもとにしていると考えてよいですか。

小川　そう思います。

池脇　次に運動耐容能はどうかということですが、これはいかがでしょう。

小川　これは非常に難しいと思います。運動耐容能をマーカーにした臨床試験はほとんど行われていないようです。ただ、先ほど申しましたように、血液生化学的なマーカーとか、心エコー検査での指標とか、そういった微細な変化をとらえられるマーカーも改善するので、運動耐容能、具体的には６分間歩行を評価する臨床研究があれば、良い結果が得られる可能性があるのではないかと思います。しかしながら、大規模なエビデンスとしてはないのだと思います。

池脇　大規模も含めてエンドポイントに運動耐容能というのはなかなかないので、直接的にお答えできませんけれども、先ほどの心不全の患者さんを

とれば、おそらく良くなるだろうということですね。

小川　そう思います。

池脇　最後ですけれども、腎保護作用もあるといわれていますが、臓器保護は何を表現しているのでしょうか。

小川　ここ数年、脚光を浴びている病態が、慢性腎臓病（CKD）だと思います。CKDを有する症例はやはり心血管系のイベントを数多く発症することがわかっています。RA系阻害薬を用いて血圧をコントロールすることでCKDにかかわるマーカーが改善し、CKD患者さんのその後のイベント発生が抑制されます。マーカーとしては本当にたくさんありますので、いわゆる心腎連関の重要性で見ますと、eGFR、糸球体の濾過量とか、尿蛋白量などの様々なマーカーもRA系阻害薬を使うことによって改善し、それが予後の改善につながります。

池脇　この質問の意味は、臓器の保護があるといったときに何のことを指しているのか。今先生がおっしゃったようなeGFRもそうですし、あとアルブミンですとか蛋白尿、このあたりのことなのでしょうか。

小川　そうだと思います。

池脇　これに対してもRAS阻害薬はCCBを含めた他の降圧薬に比べると、より効果的に働くと考えてよいのでしょうか。

小川　そのとおりだと思います。

池脇　最後に、RAS阻害薬も、ACE阻害薬とARBだけだった時期から、いろいろな過程の、上流から下流まで、様々な薬が出てきていますが、そのあたりのトピックをいただけたらと思います。

小川　冒頭で申し上げましたように、レニン-アンジオテンシン系は古典的な昇圧系として知られていました。最上流に位置するレニン、そこから、アンジオテンシンⅠからⅡへの分解を阻害するACE阻害薬、最終受容体を阻害するARBなどこの経路でも多数の阻害薬が開発され、その多くで心血管系のイベントを抑制し、患者さんの予後を改善する結果が得られています（**図**）。

池脇　そういう意味では、治療のオプションが増えてきていると考えてよいでしょうか。

小川　そう思います。

池脇　ありがとうございました。

SGLT2阻害薬

東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科主任教授
宇都宮　一　典
（聞き手　山内俊一）

SGLT２阻害薬についてご教示ください。

腎性糖尿で100g/dL以上の人では少しFanconi腎症などが増える報告があるそうです。どの程度の割合で起こるのか、また尿糖度別にみたらどうかご教示ください。

＜大阪府開業医＞

山内　宇都宮先生、SGLT２阻害薬は作用も副作用もよく知られてきている薬剤ですが、メカニズム的にはこういった障害もありうると考えていいのでしょうね。

宇都宮　この薬の腎臓に対する作用は私もたいへん興味を持っています。ただ、Fanconi症候群のようなかたちになるかどうかについては、動物実験のレベルでも報告はありません。しかし、尿中アミノ酸排泄がどうなるか、あるいはカルシウムやリンといったミネラルはどうかといったことについては、まだ十分な検討がなされていませんので、これらの点については今後注意が必要であろうと考えています。

山内　いずれにしても、腎臓への影響という意味では、過去の糖尿病の薬の中では断トツに大きいと考えてよいわけですね。

宇都宮　これまでの薬剤とは異なり、腎臓を標的として、高血糖の是正と体重の減少を図る薬剤ですので、腎臓に対する直接効果ということについては非常にユニークな薬剤です。

山内　本日は、SGLT２阻害薬の腎臓への影響にフォーカスを当ててお話をうかがいたいのですが、幾つかあると思われますので順番にお願いできますか。

宇都宮　まずは腎血流の問題です。高血糖になって最初に起こる現象は、糸球体の濾過圧の上昇、すなわち糸球体過剰濾過という現象です。これは腎

症の最初のステップと考えられており、特に１型糖尿病では非常に大きな意味を持っています。そこで糖尿病モデル動物、あるいは１型糖尿病の患者さんにSGLT２阻害薬を投与してGFRの変化を見てみると、それが低下して、糸球体過剰濾過が是正されるといったことが報告されています。

山内　１型ということは、２型は違うのでしょうか。

宇都宮　これは非常に問題でして、１型のように糖尿病発症のごく早期に上昇するGFRを是正することは間違いないのです。ところが、２型糖尿病の場合にはすでに腎硬化症が背景にあって、GFRが正常であったとしても、ネフロンが一部やられていて、残存ネフロンが頑張っていてGFRを維持している状態、すなわち代償的な過剰濾過が起きている可能性があります。この過剰濾過をSGLT２阻害薬が抑制しますと、GFRが一時的に低下する現象が起きることになり、これは治験段階でも確認されています。

山内　それが一時的、一過性であればよいのですけれども、万が一少し長引いてしまうと厄介かもしれませんね。

宇都宮　そういうことですね。今までの治験成績を含めまして、GFRの変化を見てみますと、GFRが60を超えていればだいたい１カ月以内ぐらいで下がったものが元に戻っています。しかし、GFRが60を切る、あるいは45を切るようですと、１回低下したものがなかなか元に戻っていないように見えるのです。これは要注意だと思います。

山内　そのあたりを注意しながら、eGFRを測定することになりますか。

宇都宮　そうなります。eGFRは簡単に計算できるようになりましたので、クレアチニンの変化、eGFRの変化を特に長期的に見ていく。GFRが60を切った方、特に高齢者ですが、本来適応になりにくいのですが、特にそういう方たちについては慎重に見ていく必要があるかと考えています。

山内　eGFRが低い方に対しては使用への注意が喚起されていますね。

宇都宮　GFRが低下しますと、本剤自体のA1cを下げる力も低減しますので、GFRが45を切りますと、本剤はお勧めできないことになります。

山内　血流変化がまず第一に注意すべき問題だということで、次はどんな問題がありますか。

宇都宮　今注目されていますのはナトリウムの再吸収の問題で、近位尿細管で本剤がブドウ糖の再吸収とともにナトリウムの再吸収をブロックすることから、本剤の降圧効果とそのメカニズムが注目されています。ただ、尿中へのナトリウム排泄は本当に一過性で、１週間内外で元に戻ります。ですから、本剤の降圧効果は必ずしもナトリウムの変化だけではなさそうです。

ただ、問題はこれに利尿剤が併用さ

れた場合に、脱水が助長されるのではないかといった懸念で、例えばサイアザイド系の利尿剤は遠位尿細管におけるナトリウム排泄を促進しますけれども、SGLT２阻害薬服用下では、おそらく遠位尿細管のナトリウムの再吸収が増えてきます。それをサイアザイド系でブロックしますと、降圧効果は強く出る可能性がありますが、脱水を助長する可能性もあります。実際、重篤な副作用例が利尿剤との併用で起きていますので、これは要注意です。

山内　特に循環器畑の先生方がお使いになるときには、つい併用ということが起こりうるような気がします。

宇都宮　実際に重篤な有害事象あるいは死亡に至った例を見ますと、利尿剤との併用、サイアザイドあるいはループ利尿剤の併用例に多く起きているように見えます。

山内　結局、それに絡むかたちになるかもしれませんが、脱水との関係も出てきますね。

宇都宮　そうなりますね。一過性にGFRが低下する一つの原因としては、脱水も関係している可能性はあるわけですから、その予防のために、飲水を促すことが必要になります。

山内　確かに脱水で事故がやや多いというのははっきり出ているので、注意すべきではありますけれども、いろいろなマーカーがありますが、脱水の目安としてはどういったものに注目されますか。

宇都宮　これには非常に難しい問題がありまして、まず口渇感が挙げられますが、口渇感はだいたい１カ月内外で消えることが多いようです。ある意味では慣れてしまうのです。それでよいかとなりますと、逆にこれは問題で、ヘマトクリットを見ていくと、ヘマトクリットの上昇は本剤の服用中、持続しています。口渇感がなくなったといっても、循環血漿流量が減ったことに対して代償機転が働くようなかたちになるのです。ですから、やはり循環血漿流量自体は減少していて飲水を促すことになりますが、それが適切になされているかどうかを評価するために、私はヘマトクリットと血清のナトリウムを一緒に確認することが大切ではないかと考えています。

山内　ナトリウムですね。脱水とナトリウムとの関係といったあたりを少しうかがいたいのですが。

宇都宮　ヘマトクリットが上がって、ナトリウムが基準値内にあれば、水分が適切に取られていると考えていいと思います。ただ、ヘマトクリットとナトリウムが一緒に上がった場合には、これは脱水状態です。一方、脱水にはナトリウムが下がるものがあります。これはレニン-アンジオテンシンⅡ系の活性がうまく働かない場合、特に高齢者の場合に起こります。

もう一つ重要な点はACE阻害薬、

ARB等のRAS系の阻害薬が随分処方されています。ですから、ヘマトクリットを見て、ナトリウムが落ちた場合には、ナトリウムが下がる脱水の可能性がありますので、ACE阻害薬やARBの処方をまずやめていただくことが大切だろうと考えています。

山内　むしろARBをやめたほうが全体としてはバランスが取れると考えてよいのでしょうか。

宇都宮　その可能性があるということです。

山内　このあたりはまだ今後検討していかないと難しいところですね。ただ、いずれにしてもナトリウムが大事なマーカーだということは間違いないのですね。

宇都宮　私はそう考えています。飲水が適切になされているかどうかを評価するために、ヘマトクリットとナトリウムのコンビネーションはぜひご注目いただきたいと考えています。

山内　今少しお話もありましたが、高齢者で、この薬は少し注意したほうがいいというのも、そのあたりから出てきていると考えてよいのでしょうね。

宇都宮　そうですね。高齢者の場合には口渇感をあまり感じないようになっている方もいらっしゃる。また、体重が減り過ぎると、肥満であるけれどもサルコペニアが起こることもありますので、特に高齢者の場合にはこれらの点について注意して投与することが必要だろうと考えています。

山内　最後に、糖がいっぱい出てくることの遠位尿細管に対する影響はどうお考えですか。

宇都宮　これはなかなか興味深く、かつ大切な課題で、本剤によって遠位尿細管のブドウ糖に対する曝露が増えることから、遠位尿細管の障害が起きるのではないかといった懸念もあります。現在、動物実験などで検討されていますが、それとともに血糖が確実に下がるのが本剤の重要な特徴です。仮に遠位尿細管に対してブドウ糖の曝露が増えたとしても、確実に血糖が下がりますので、そのメリットが強く働けば、腎臓に対してはむしろいいということになります。今後、ヒトを中心としたデータを集積していくことが必要であろうと考えています。

山内　いずれにしても、供給が多いと排泄される糖も非常に増えるわけですから、この薬の場合、食事に特に注意していただくことが大事ですね。

宇都宮　大事です。本剤の服用時、３～６カ月ぐらいで体重の減少はプラトーに達するといわれています。そのとき何が起きているかというと、動物実験等で見てみますと、摂食量が明らかに増えている。ヒトでもこれが起きている可能性があります。そうしますと、食事療法をしなくてもいい薬ではありませんので、そこでもう一度食事療法を見直していただいて、たくさん

食べていないかといったことを、ぜひ注意していただきたいのです。

山内　本当に大事なポイントで、患者さんで、この薬をのんだら好きなだけ食べられると勘違いされる方が非常に多いので、これにはぜひ注意すべきですね。どうもありがとうございました。

胃の痛み

東京慈恵会医科大学附属病院ペインクリニック診療部長
北　原　雅　樹
（聞き手　山内俊一）

胃の痛みについてご教示ください。
生検施行時は痛みはないようですが、胃の表面の炎症（胃炎）等では痛みを感じるという、この差はどういう機序からくるのでしょうか。
＜兵庫県開業医＞

山内　北原先生、胃の痛みは、一般には内臓痛と考えてよいのでしょうね。

北原　内臓から来る痛みが全部内臓痛ではないのですけれども、この質問の場合には明らかに内臓痛を問題にしていますね。

山内　体性痛とはまた別のものだということですけれども、この２つは、今お話がありましたように、純粋に切り離すのもまた難しいものなのでしょうね。

北原　幾つかの痛みの分類の仕方がありますけれども、その中の一つとして体性痛と内臓痛と一応対比はします。しかし、特に内臓の場合に純粋な内臓痛というのはまず少ないのです。

山内　ほかの分類も順にご紹介いただけるかもしれませんが、まず内臓痛の特徴にはどんなものがあるかということですが。

北原　まず一番大きな特徴としては、痛みの部位がよくわからない。明確ではないのです。体を切ったり張ったりの体性痛というのは、当たり前ですが、どこが切れているかよくわかる。内臓痛の場合にはお腹全体が痛い。特に体の中心線あたりに痛みを感じることが多いです。

山内　そういう感じはよくいたしますね。痛みの鋭さとかはいかがでしょう。

北原　強さはいろいろありますけれども、どちらかというと深い鈍いような、うずくような痛みで、表面的な鋭い痛みはあまりないのです。

山内　痛みが急速に来るか、ゆっく

り来るかといったあたりもはっきりしないのでしょうか。

北原　だいたいゆっくり来ることが多いです。

山内　質問と関連するかもしれないのですが、実際に臓器の生検をしたときに痛みは本当にないものなのですか。

北原　不思議なのですけれども、いわゆる管腔臓器といわれている内臓は、普通の機械的刺激にはまずほとんど反応しない。ですから、痛みは基本的には生検などでは起こらない。かなり強く切っても、ないです。

山内　かなり深くいくときもあるかもしれませんが。

北原　それでも、基本的には機械的刺激では痛みは感じないのです。

山内　これは管腔臓器の特徴なのでしょうか。

北原　そうです。これは内臓系の胃だとか腸だとか、胆嚢もそうですけれども、そういう臓器の性質なのです。ですから、体外から生検した場合も含め、普通刺したぐらいでは、一般的に内臓はそういう機械的刺激にはあまり感じないのです。

山内　そのあたりは鈍いのですね。逆に敏感なのは、どういったものなのでしょうか。

北原　皆さんご存じとは思いますが、いわゆるイレウスになると痛いですね。強い収縮が起こったり、あるいはすごく拡張させられたり、引き伸ばされたりすると痛い。それから、基礎に炎症があると、すごく痛い。痛みに敏感になってしまう。我々の言葉でいう痛みの閾値が下がることになります。

山内　そうしますと、胃炎、まさに炎症のようなものがあると非常に鋭敏に反応するのですね。

北原　はい。例えば、当然我々はいつも胃酸が出ているのですけれども、普通、胃酸が出ていても痛くないわけです。ところが、胃炎や胃潰瘍があると、胃酸の分泌によってすごく痛くなるのです。それなども特徴的で、炎症や腫れ、充血みたいなものがあると、かなり弱い酸だとかアルカリでも、あるいはちょっとした機械的刺激でも、ものすごく痛く感じるようになります。

山内　あと、内臓といっていいのかどうかわかりませんけれども、胸膜、腹膜といったあたりの痛みはどうなのでしょう。

北原　壁側の胸膜だとか壁側の腹膜は、実は非常に敏感なのです。むしろ体性痛に近いようなところもありまして、非常に弱い機械的刺激によっても強い痛みが生じる。ですから、例えば事故などで胸郭が傷つくとすごく強い痛みを生じることが多いのです。

山内　先ほど炎症の話がありましたが、それ以外にも、例えば虚血、心筋梗塞などでも出てきますが、ああいう血液の流れの問題などでも痛みはあるのでしょうか。

北原　虚血はものすごく痛いです。まさに先生がおっしゃったように、心筋梗塞、それから腸などが虚血性のイレウスなどを起こすとものすごく痛みを感じます。

山内　イレウスの痛み、これは虚血も相当絡んでいる。

北原　虚血性と内臓の拡張、過伸展、あと麻痺部前後における収縮、そういうことが重なるので、イレウスは非常に痛いのです。

山内　イレウスとか、大腸がんも痛いようですね。そういった要因が重なるということですね。このあたりのもう少し詳しいメカニズムを教えていただきたいのですが。

北原　まず、痛みの局在と我々は言いますけれども、どうして内臓のほうがどこが痛いかがわかりにくいかというと、神経の分布の密度が全然違うのです。かなり少ないといわれています。それがまず一番大きな点です。

もう一つ、先ほどの痛みの鋭さが鈍いというのは、痛みを伝える神経は２種類あって、有髄神経の中で一番細いＡδ線維というのが一つ。もう一つは、無髄神経のC線維というものがあるのです。この２種類が痛みを伝えるといわれていまして、Ａδ線維が速い痛み、C線維が遅い痛みをつかさどるといわれています。速さがＡδ線維だと毎秒12～30mぐらい動くのですけれども、C線維ですと0.5～２mぐらいと非常に遅いのです。

山内　随分差がありますね。

北原　我々の体表の痛みの場合、体表には速い痛みのＡδ線維と、遅い痛みのC線維との割合がだいたい１対２ぐらいで、非常にＡδ線維が多いのです。ところが、内臓になるとこの比が１対10ぐらいになってしまって、ものすごくC線維のほうが多くなってしまう。ですから、鈍く、遅く、局在がどこかわからないような痛みが中心になってくるのです。

山内　生命の維持という観点からいけば、表面に何かあったらすぐに痛みがあるのでわかりやすいのですが、内臓がなぜそんなに鈍いのかは、わかりにくいですね。

北原　これはちょっとわかりにくいですね。ただ、危ないことに対しては当然内臓も非常に敏感になります。先ほど申しましたように、虚血や腫脹や膨脹や収縮だとか、そういう実際に何かまずいことが起こっているときにはものすごく痛い。それから、出血そのものよりも、むしろ出血によってその周りが腫れたりしたときにものすごく痛みを感じる。そういうまずいことに対しては、むしろ外表面よりも強く反応することがあります。それがある意味で生命の維持に役立っているのではないかと思います。

山内　内臓痛以外に体性痛もあるということですが、お腹が痛いという場

合、体性痛の方がむしろ問題になる疾患もあるのでしょうね。

北原　有名なところでは虫垂炎のときのマクバーニー点などがそうです。いわゆる腹膜だとか腸間膜、横隔膜などはむしろ体性痛が多いのです。マクバーニー点は典型的に局在があり、どこが痛いかが比較的よくわかるのです。それは先ほどの体性痛の要素があって、Aδの速い線維が多めにあるからです。ですから、むしろ鈍いというより、少し鋭い痛みを感じるといわれています。

山内　その場合には、管腔臓器というよりも、どちらかというと膜のほうですね。

北原　腹膜播種、腹膜炎症ですね。

山内　それ以外にもいろいろな症状で判断されるものもありますね。

北原　内臓痛の場合には自律神経系のすぐそばを痛みの神経が通っているので、ほとんどの場合、同時に自律神経症状が出ます。ですから、腸管だと、悪心とか嘔吐とか、さらには冷汗が出たり、血圧がすごく上がったり逆に下がったり、heart rateが上がったり逆に下がったりするような、一見何だかわからないことが起こります。逆にいえば、痛みでそういう自律神経症状が同時に出ていた場合には、体性痛ですごく痛いときも起こりえますけれども、内臓痛が強く疑われる。しかも何かまずい状態になっている可能性がある。状況がひどいのではないかということが疑われます。

山内　先ほどの話と合わせますと、局在性がはっきりしない。お腹全体が痛いところにもってきて、いろいろな副次症状が漠然と出てくることで、診断上、難しくなってしまうことがありますね。

北原　基本的にすごく難しい。だからこそ、内臓痛に慢性痛は比較的少ないので、急性痛の場合には何が起こっているかを調べるために、様々な画像診断とか血液検査とか、そういうことがものすごく重要になります。

山内　関連痛のようなものも起こるのでしょうね。

北原　これもよくわからないのですけれども、例えば心筋梗塞の上腕、あるいは横隔膜の肩への痛みというような関連痛も起こることがあります。

山内　どうもありがとうございました。

ワクチンの同時接種

国立感染症研究所感染症疫学センター室長
多　屋　馨　子
（聞き手　池田志孝）

小児科医ですが、ワクチンの同時接種についてご教示ください。
インフルエンザワクチンも他のワクチンと同様に同時接種は可能でしょうか。
＜東京都開業医＞

ワクチンの同時接種の副反応についてご教示ください。
小児の同時接種が始まって、単独接種に比べ若干発熱の頻度が多くなった印象があります。特に肺炎球菌は注意しています。
1．痛みのストレスなどにおいて副腎皮質ホルモンの分泌に変化はないものでしょうか。
2．アナフィラキシーのみでなく、後日の重症化、死亡において、待機時間というものは重要視されるのでしょうか。
（インフルエンザの場合など30分待機は場所の確保が難しい）
＜東京都開業医＞

池田　ワクチンの同時接種についてどのようなワクチンの組み合わせ、それから投与時期があるのでしょうか。

多屋　2015年４月現在、接種することができるワクチンは数としてはかなり増えてきました。定期接種、任意接種を合わせますと、日本では26種類接種可能なワクチンがあるのですけれども、年齢によって接種スケジュールについてはある程度決まってきたかと思います。

池田　例えば、生後１～２カ月の赤ちゃんですと、どのようなワクチンがあるのでしょうか。

多屋　生後２カ月からワクチンを始めることが多いのですが、生後２カ月で受けるワクチンとしては、インフルエンザ菌b型、いわゆるHibワクチン、

それから小児用の肺炎球菌ワクチン、この２つは定期接種のワクチンです。まだ定期に入っていない、定期外の任意接種のワクチンとしてB型肝炎ワクチンとロタウイルスワクチン。これら４つのワクチンは生後２カ月から受ける方が多いと思います。

池田　４種類ですね。多くを同時に接種すると、副反応が心配な面もあると思うのですけれども、小児の同時接種が始まって、単独接種に比べて発熱の頻度が多くなったという印象があるという質問なのですけれども、これはどうでしょうか。

多屋　ワクチンにつきましては、接種する医師が特に必要と認めた場合は同時接種が可能なのですけれども、それぞれのワクチンによって発熱の頻度が違います。同時に接種した場合、例えば１＋１＝２以上に発熱の頻度が増えることはありません。１つずつ受けるよりも、２つ３つ同時に受けたほうが接種後の発熱が少し増えますが、倍以上になることはありません。小児科では同時接種をされている医師がだいぶ増えてきていまして、同時接種で実施するのが当たり前になっているかと思います。

池田　現実的に少しは上がるかもしれないけれども、倍以上になるわけではないという感覚でよいのですね。

多屋　そうですね。それぞれのワクチンの発熱率を足し合わせたものより多くなることはないという理解でしょうか。

池田　それも含めて生後２カ月では４種類打てることになるのですけれども、質問では肺炎球菌は注意しているということですが。

多屋　小児用の肺炎球菌ワクチンは、接種した日や接種した翌日に熱が出ることがあります。38度を超えることもあり、救急病院を受診される方もいらっしゃると思います。小児用の肺炎球菌ワクチンでは、接種日あるいは接種翌日ぐらいに熱が出るかもしれないことは、接種前に説明しておかれたほうがいいと思います。

池田　多少高くなりうるということですね。

多屋　そうですね。

池田　生後２カ月で注射を打って、また３カ月で打つということですが、どのような組み合わせになるのでしょうか。

多屋　Hib、小児用肺炎球菌、B型肝炎、ロタウイルスワクチンは３カ月のときも全部、２回目の接種があるのですけれども、さらに加えて百日咳、ジフテリア、破傷風、不活化ポリオが混ざった４種混合ワクチンも入ってきますので、５種類になります。

池田　５種類ですか。ちょっと勇気がいるような気がしますけれども、やはりそれだけ同時に接種すると発熱等の反応も少し上がってしまうのでしょ

うか。

多屋　接種は同時ですけれども、接種する体の場所はもちろん別々のところになります。４カ所注射して、ロタウイルスワクチンは飲むというかたちです。同時接種をしたから副反応が増えるとは考えられていないと思います。

池田　２カ月のときとあまり変わらないということですね。

多屋　そうですね。

池田　おそらくこの質問の先生もその辺を心配されていると思うのですけれども。

多屋　小児用肺炎球菌のワクチンを接種する場合はちょっと熱が出るかもしれないという説明をされていることが多いと思います。同時接種、もちろん４種類、５種類、同期に接種可能ですけれども、かかりつけの医師のお考えで、これとこれを同時接種しましょうという方もいらっしゃいます。また、全部が定期接種になっているわけではないので、全部は受けていないお子さんもいらっしゃいます。

池田　どのワクチンが任意なのでしょうか。

多屋　例えば、生後２カ月ですと、任意で受けるワクチンはB型肝炎ワクチンとロタウイルスワクチンになります。ただ、B型肝炎ワクチンについては、今、定期接種化に向けてかなり議論が進んでいますので、財源などいろいろなことが解決したら定期接種という方針で準備中かと思います。Hibと小児用の肺炎球菌はもうすでに定期接種のワクチンになっていますので、生後２カ月のワクチンですと、Hibと肺炎球菌が定期、B型肝炎とロタウイルスワクチンが任意になります。生後３カ月だと、ここに４種混合ワクチンが定期接種のワクチンとして加わります。

池田　それぞれ別の部位に注射したり、飲んだりということで、かなり子どもさんにストレスがかかるのではないかと思います。痛みのストレスが発熱等に影響しないのかという質問について、もっと大きくなって１歳になりますと、どうなのでしょうか。

多屋　生後２～３カ月の赤ちゃんよりも、どちらかというと１歳を過ぎたお子さんのほうが、複数を同時に接種するのは、少したいへんです。ただ、１歳でも同時に接種するワクチン、例えばMR（麻疹風疹混合）とか水疱瘡とかおたふくかぜなどいろいろありますので、同時接種されている医師もいらっしゃると思います。

池田　接種にあたっては技術的なことも含めてなかなか難しいところもあるようですね。

多屋　そうですね。生後２カ月の赤ちゃんでは上腕だけでなくて、大腿部への接種もけっこう行われていると思います。

池田　私は単純に混ぜたものを１カ所に打っているのかと思っていたので

すけれども。

多屋　それはだめなのです。別々のワクチンを１つの注射器に混ぜられないので。そのため一度に４回、５回の注射になってしまいます。

池田　その辺は専門家以外はちょっとわからないところですね。

次の質問で、インフルエンザなどは注射後に待機時間30分ということがあるらしいのですけれども、どういった内容なのでしょうか。

多屋　インフルエンザワクチンに限ったことではないのですが、ワクチン接種後に起こる、例えばアナフィラキシー反応とか血管迷走神経反射は、接種して30分以内に起こることが多いので、接種してから30分間は接種医の近くに待機しましょう、何もなかったらおうちに帰りましょうと、お願いをしています。そのことをおっしゃっているのではないかと思います。

池田　これはインフルエンザに限らなくて、混合であろうが、何であろうが、ワクチンであれば30分は必ずその場所に待機していただくということですね。

多屋　あるいは、近くにいて、何かあったときに接種医のもとにすぐ戻ってこられるところであれば、その場でなくてもいいかもしれません。帰り道で、もう電車に乗ってしまったとか、自転車に乗っているときなどに起こってしまったりするとたいへんなので、できれば接種医療機関で30分間、何もないことを確認してから帰っていただくのが、大切と思います。

池田　安全性の担保ですね。

多屋　そうですね。何かあったときにすぐ対処ができるということで。

池田　赤ちゃんが泣いて、そこにずっといるのも辛いかな、という質問でしょうか。

多屋　医療機関の外で待っていただいてもいいのかもしれません。

池田　最後の質問は、インフルエンザワクチンも他のワクチンと同様に同時接種は可能かということですけれども、インフルエンザワクチンとほかにどのようなワクチンが一緒にされるのでしょうか。

多屋　同時接種は、何と何はだめということはないので、どのワクチンとの同時接種でもいいのですけれども、よく同時で接種されているものとしては、2014年10月から定期の予防接種になった成人用の肺炎球菌ワクチン、高齢者を対象にした肺炎球菌ワクチンについては、インフルエンザワクチンと同時で接種されている方が比較的多くいらっしゃるかと思います。ただ、インフルエンザワクチンも肺炎球菌ワクチンも不活化ワクチンですから、１つずつ受ける場合でも、中６日以上空いていれば接種が可能ですので、同時か別々か、どちらかを選んで接種されている方が多いと思います。

インフルエンザワクチンは季節的に10月から始まるので、そのころに受けるものと同時接種されているお子さんもいらっしゃると思いますので、何と同時接種ということはちょっと決められないかと思います。

池田　不活化ワクチンであれば必ずしも同時接種しなくても、中６日空ければよいとのことですが、生ワクチンの場合はどうなのでしょうか。

多屋　生ワクチンの場合は、例えば１種類接種しますと、中27日以上空けて受けることになるので、曜日でいくと、月曜日に受けたら、４週間後の月曜日以降だったら何のワクチンを受けてもいいことになります。その辺は接種スケジュールの立て方で気をつけていくことになると思います。例えば同時接種の場合、不活化ワクチンと生ワクチンの同時接種もあるのですけれども、その場合は生ワクチンが入っているので中27日以上空けないと次の接種はできないことになってしまいます。

池田　そういう意味では、生ワクチンと生ワクチンの組み合わせはないのですか。

多屋　生ワクチンと生ワクチンの組み合わせもあります。例えば、MRワクチンと水疱瘡（水痘）のワクチンの同時接種は、生ワクチンと生ワクチンです。そこに不活化ワクチンを同時接種される先生もいらっしゃいます。生後２カ月ですと、ロタウイルスワクチンは生ワクチンで、Hibと肺炎球菌とB型肝炎ワクチンは不活化ワクチンなので、ロタウイルスワクチンが入ってしまうと必然的に中27日以上空けないといけないことに、今の日本ではなっています。

池田　複雑な組み合わせですが、私は単純に生ワクチンは27日空けるので単独かと思っていたのですが。

多屋　Hib、肺炎球菌、ロタウイルスワクチン、B型肝炎を同時に接種すると、ロタウイルスワクチンは生ワクチンです。ただ、海外では飲む生ワクチンは１カ月以上空けなくてもよいようですので、日本独特の部分もあって、海外とはスケジュールが違っています。日本ではこのような接種スケジュールになっています。

池田　意外と自由度が高いのですね。私はもっと厳格に組み合わせやスケジュールが決まっているのかと思っていたのですが、まだまだ今後も検討する必要があるところですね。どうもありがとうございました。

フレイルの診断と予防

東京大学高齢社会総合研究機構准教授
飯　島　勝　矢
（聞き手　池脇克則）

日本老年医学会が健康と病気の中間の段階を「フレイル」と呼ぶことにしたと聞きましたが、その経緯やその状態、診断、予防などをご教示ください。
＜石川県開業医＞

池脇　超高齢社会の日本において、フレイルに関しての質問をいただきました。これは英語でいうところのfrailtyを日本ではフレイルといったようなのですけれども、2014年の５月に日本老年医学会がフレイルのステイトメントを出されましたね。

飯島　よく虚弱という言葉が使われます。ちょっとネガティブな印象を受ける漢字２文字なので、これから超高齢社会を見据えて、それこそ高齢期の方々だけではなく、幅広い層の方々が勉強し、みんなで運動して、いつまでも弱らないようにというムーブメントをつくらなければならないと思います。よって、ポジティブに響く、何か前向きになるような言葉を我々日本老年医学会が探していました。いろいろな試行錯誤があったのですけれども、frailtyという単語をカタカナで「フレイル」と書いて、一般市民の方々にも耳になじみやすいかたちで、運動論にしていこうという流れがあります。

池脇　質問にも「健康と病気の中間の段階」とありますけれども、要介護状態の前の段階という理解でよろしいですか。

飯島　フレイルの状態というのは、はっきりここからこことは言えないのですけれども、完全自立ではなくなってきた段階から要介護の一歩手前ぐらいの、本当に幅広い時期をフレイルとイメージしようと言われています。しかも、回復可能なレベルをよりイメージしていただければと思います。

池脇　健康な状態の自分の持っているいろいろなキャパシティというのでしょうか、それがだんだんと落ちてき

ている状況ですので、筋力だけではなくて、いろいろな面に及んでくると考えてよいのですか。

飯島　実はフリードという研究者がまずfrailty、虚弱を概念化してきたのですけれども、そこには例えば体重が減る、握力を代表とする筋力が減る、歩行速度が落ちるなど、もろもろの定義があって、まだまだ世界で議論されている部分なのです。その中で、我々の研究も含めていろいろ見えてきたのが、特に老年医学的な視点で見ますと、まず体の虚弱（フレイル）は確かに典型的です。そこに代表的なサルコペニアという筋肉の減弱は非常に重要です。

とはいいましても、老年期の方々をよく見てみますと、もう２つ重要なものがあります。そのうちの１つが心の虚弱、すなわちメンタルフレイルというものであり、とても重要です。代表的なものが、うつ傾向です。もう一つ重要なものが、ソーシャルフレイル、すなわち、社会性の虚弱です。例えば、普段から、いつも食事を一人で食べているという、いわゆる孤食であったりとか、あとは何か相談事があっても、すぐ相談できる友達や家族がいないなどのいわゆるソーシャルネットワークが途絶している方、そういうソーシャルフレイルも非常に大きな影響を及ぼすというふうに我々は考えています。

池脇　そうすると、フィジカルな面だけではなくて、メンタルあるいはソーシャルの面でフレイルになっている状況が行く先に要介護の状態になってくる。そこの状況をフレイルと。

飯島　はい。

池脇　それが経緯ということで、状態に関してもそうですね。診断していくという観点に関しては、どういう状況なのでしょうか。

飯島　先ほどお話ししましたフリードという研究者から提唱されたものが、体重減少であったり、筋力の低下であったり、歩行速度の低下であったり、あとは疲れやすくなったとか、身体活動量が減ったなどのカテゴリーがいろいろ出ています。そのうちの例えば３つを満たせばという概念が構築されているのですけれども、まだまだいろいろな見方があります。

そこに、先ほどちょっとお話ししました身体の虚弱の最たるものがサルコペニアというものなのですが、このサルコペニアというのは実は造語なのです。サルコというのはmuscle、筋肉という意味、ペニアというのは目の前の現象が失われていくということで、筋肉の減弱、減少のことをサルコペニアといいます。ただ、そこには背景がいろいろあります。

サルコペニアの診断をするにはどうするかというのも、実はまだ世界で十分議論が尽くされてはいないのですが、今のところは手足の筋肉量（骨格筋量）がどれだけ減ってしまっているのか。

あとは、握力を代表とする筋力がどれだけ減っているのか。あと、最終的にパフォーマンスとして歩行速度がどれだけ落ちているのか。この３つの要素でサルコペニアか否かを決めていこうということになっています。

池脇　今、サルコペニアとフレイルの違いを教えていただきました。さて、フレイルは不可逆的な状況なのでしょうか。それとも可逆的な状況なのでしょうか。

飯島　先ほど幅広い時期を指すと言いましたとおり、すべてが不可逆ではありません。頑張りようによっては十分一歩二歩戻れるという状況です。ただ、そこに、ただ運動をして鍛えればいいというのではなくて、心、メンタル部分のフレイル、あとソーシャル部分のフレイルも本人が意識したり、あと周囲の方が意識させてあげたりして、全体的に底上げしてあげないと、しっかり戻れないということかと思います。

池脇　可逆性があるということになれば、フレイルになっていない人が今後フレイルにならない意味での一次予防と、フレイルになった方がまた健康な状態に戻る二次予防がありますね。質問の最後はその予防法なのですけれども、これはどのようにやったらいいのでしょうか。

飯島　とても重要で、しかも当然けっこうシビアな状態になればなるほど不可逆性になってくる。とはいいましても、基本的に共通項としては筋肉維持が第一義です。そうしますと蛋白質中心の食事と、それなりに筋肉に負荷をかける運動は基本的に避けられません。どのステージにいる方であったとしても、それなりに今のレベルに見合ったものを積極的に取り入れて、前向きにやるべきでしょう。

あと、特に一次予防に関しましては、高齢期の方々だけがピンポイントで何かを限定してやればいいものではなくて、その一、二世代前の方々からも、国民全員で何か取り組むという雰囲気がまずは必要です。

あとは、特に高齢期になりたてぐらいの方（いわゆる前期高齢者）がむしろ担い手になって、市民が市民の手によって、みんなで早めにお互い気づき合って、健康ブームをみんなで、コミュニティ全体でつくり上げ、運動であったり、食事であったり、そこにまた社会性、心、そこら辺を幅広くみんなで勉強し合うという、コミュニティづくり、現場の設置というものがまずは必要かと思います。

池脇　今の先生のお話を聞くと、例えば要介護の状況になった高齢の方に関しては、これは介護あるいは医療の機関が主導してやっていくことと思うのですけれども、このフレイルはそういった医療機関ではなくて、もっと市民レベルのような感じがしました。

飯島　今までは医療関係者がどう頑

張るか、どのように手を差し伸べるかの視点が強かったのですが、これからはそれだけではなく、コミュニティ全体で健康増進、最上流からの虚弱予防、フレイル予防をどのように機運をつくって、しかもその活動の場をいかにつくっていくか。そういう意味では行政の役割も重要ですし、担い手として頑張る市民サポーター、新たなかたちでの市民サポーターの役割も非常に大きいと思います。

池脇　先生がここ何年かやっておられるからこそのお言葉だと思うのですけれども、実際、どういう取り組み、どういう成果があるのでしょう。

飯島　先ほど申し上げた食事であったり、運動をしっかりということ、これは当たり前なのですけれども、そこに自分の今の立ち位置、どこの段階に今いるのかを、ちょっとした数値で出したり、見える化して演出してあげることが非常に有効だということが我々の調査でわかってきました。

具体的には、例えばふくらはぎの筋肉のボリュームを簡単に自分の親指と人指し指でつくる「指輪っか」で囲んでみて、ふくらはぎの筋肉にそれなりのボリューム感があるのかないのかとか、あと滑舌、これを簡単に測定する器械もあるのです。それを知ることによって、比較的初期の軽微なサルコペニアに立たされているかどうかがわかってきます。決して専門的な検査はいらないと思うのです。市民サポーターたちでできるような簡単な検査で数値を出してあげて、本人たちのちょっとした立ち位置を示してあげる。そういった現場づくりが面展開されてくると、大きなムーブメントになるのではないかと考えています。

池脇　自分自身で、あるいは家族の方が簡単にできて、ある程度の評価ができることで、普及しやすい方法ですね。実際、そういったことをきっかけにして介入していくことを行われているのですか。

飯島　まさに今オンゴーイングで動こうとしています。

池脇　比較的若い人たちが、いわゆる後期高齢者、今あまり言ってはいけないのかもしれませんけれども、そういう人たちを支えるということを先ほどおっしゃいましたけれども、これは具体的にどういうことなのでしょう。

飯島　まず市民のムーブメントでそういう機運をつくるためには、現場の最前線の方々がその取り組みを始めなければならない。そこには、前期高齢者という言葉がいいかどうかわかりませんけれども、まさに担い手になっていただいて、ちょっとした評価のもとにみんなで気づき合うという雰囲気づくりがまず突破口かなと考えています。

池脇　確かに、日本医学会のステイトメントにも「医療専門職ならず、広く国民に周知することが必要」とあり

ますが、そういうところが込められていると考えてよろしいですか。

飯島　まさにそこが今ちょうど問われているのではないかなと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

急性虫垂炎の最新の治療法

聖マリアンナ医科大学消化器・一般外科教授
大　坪　毅　人
（聞き手　池田志孝）

急性虫垂炎の最新の治療法についてご教示ください。
当院で急性虫垂炎と診断し、手術適応と考えて基幹病院へ紹介するのですが、最近では保存療法が選択されるケースが多いのでしょうか。

＜高知県開業医＞

池田　急性虫垂炎の発症機序は明らかになってきているのでしょうか。

大坪　比較的多く見られるのは、虫垂の中に食物残渣や粘液が詰まったような状態（画像診断では糞石という言い方をします）で、盲端になっている虫垂に細菌が繁殖して炎症を起こすことが一番大きな原因です。ほかにアレルギーの関与もいわれていますが、それは比較的軽症におさまるかと思っています。

池田　糞石ができる原因はどのように考えられていますか。

大坪　摘出した標本などを見ると、便のなりかけのようなものがありますけれども、粘液中のカルシウム成分が析出するといわれています。

池田　糞石というのは、症状が全くない方もけっこうあるものなのでしょうか。

大坪　これはあまりないと思います。

池田　糞石があると、特異的にこれが嵌頓して虫垂炎を起こす原因になる。

大坪　閉塞して閉鎖空間になり、そこに細菌感染を起こすのだと思います。

池田　症状としては、どういう経過をとることが多いでしょうか。

大坪　糞石等で詰まった場合、炎症は最初粘膜面から始まります。粘膜、筋層のあたりまでの炎症では内臓痛といって、上腸間膜動脈を逆に走行する内臓神経を経由して上腸間膜神経節に至り、へそから上の心窩部あたりが痛みます。これが初日の痛みで、炎症が腹膜に及んでいくと、腹膜炎ということで右下腹部が痛んできます。Mc-

BurneyとかLanzという、代表的な名前のついている痛みのポイントがあります。こういった時期によって症状の特徴があります。

池田　動きがあるわけですね。典型的には心窩部痛から右の下腹部痛ですね。限局的に腹膜炎がある場合はそういう症状だと思うのですけれども、それが広がっていくのですね。例えば穿孔したとか、その場合はどういう症状になりますか。

大坪　穿孔した場合は、汎発性腹膜炎、よく我々はパンペリ（Panpritonitis）といいますけれども、腹膜の刺激症状が腹部全体に及んでいる状態で、板状硬という筋肉にずっと力が入ってカチカチのお腹の状況になると思います。

池田　例えば虫垂炎あるいは腹膜炎を疑うわけですけれども、診断としてどのようなことが行われるのでしょうか。

大坪　まずはご本人の自覚症状と腹膜刺激症状です。ごく軽い場合には踵（かかと）落とし試験といって、立って、踵からどんと落として腹膜を刺激して、痛みが出るようであれば、それは軽い腹膜炎ということになります。あとは血液検査で白血球や、CRPが高いということで、だいたい当たりをつけるのですけれども、最近では超音波やCTの検査で、より確実に判断することが多いと思います。

池田　それで診断をつけて、手術になったり、あるいは観察になるのですけれども、先生の施設ではどのくらい手術が行われているのでしょうか。

大坪　年によって差がありますけれども、年間100～200例弱ぐらいの虫垂炎の手術です。

池田　何％の方が手術になって、逆に何％の方が手術をしないのですか。

大坪　腹痛で救命に来られる方のだいたい1/4ぐらい、20～30％の方が虫垂炎です。虫垂炎で来られた方のうち、当院では30％ぐらいが経過観察、70％の方が手術というところです。

池田　その分け目はどこら辺にあるのでしょうか。

大坪　30％の経過観察される方は２つに分かれていまして、１つは非常に軽症な虫垂炎です。軽症な腹膜刺激症状なので、抗生物質の数日間の治療で改善するだろうということで、ご本人とも相談して、手術をなるべくしたくないという方は経過観察をします。ただ、初期の段階で手術をしない方というのは入院期間が平均８日ぐらい、手術するよりもかかります。

抗生物質も、保存的にいく場合は長期に使うことになりますので、長期間の抗生物質使用は、そののちに何か手術をしたときに偽膜性腸炎などの原因になったりしますから、なるべく抗生物質の使用期間も短いほうがいいと思っています。

これが30％のうちの2/3ぐらいで、

10％弱の人は膿瘍形成といって、局所に膿の塊を持っている虫垂炎です。汎発性腹膜炎ではないのですけれども、こういう人をすぐに手術すると、腸切除が必要だったり、あとは術後の創が化膿したり、非常に入院期間が長くなります。いわゆる合併症が多い手術ですので、膿瘍を形成している方は一度interval appendectomyといって、抗生物質等で炎症を抑えてから治療するようにしています。

池田　膿瘍を形成する虫垂炎というのは、ちょっと聞いたことがないのですが、どのようなものなのでしょうか。

大坪　汎発性腹膜炎というのが、ぽんと穴があいたものがお腹全体に炎症が広がる状態だとすると、これはけっこう時間をかけて、じわじわっと炎症が起こってきて穿孔を起こしたけれども、周りの臓器や大網（たいもう）などがそこをくるんでいるような状態です。膿が腹部全体に回らないような状況の虫垂炎です。

池田　例えば年齢、性別とかで何か特徴的なことはあるのでしょうか。

大坪　あまり若年の方よりは（私のところは小児外科をやっていないということもあるのですけれども）、高齢者のほうに多い印象があります。

池田　この場合は、先生がおっしゃったように、時間をかけてだんだん大きくなってきて、ある限度を越えてくると腹膜炎を起こして症状が出てくる。

大坪　炎症が起こったところに周りの臓器が広がらないように固まってきたところに穿孔を起こして、そこに膿ができる状況だと思います。

池田　そういう場合は、まず炎症をとって手術ということになりますか。

大坪　はい。膿瘍形成虫垂炎の場合は炎症がおさまるまで待つことになり時間がかかるので、当院では大腸内視鏡で虫垂の入り口にチューブを挿入して積極的にドレナージすることにも取り組んでいます。

池田　虫垂側からドレナージするのですね。

大坪　腸の中にドレナージをして、早く炎症を抑えるという方法です。

池田　それは論理的ですね。

大坪　まだ保険適用になっていなくて、先進医療として申請中です。

池田　一般的な局所の腹膜炎を起こしている場合、それから汎発性の腹膜炎になっている場合、どのような手術が行われるのでしょうか。

大坪　今、手術を行う場合、９割ぐらいが腹腔鏡で手術を行っています。腹腔鏡の手術のときはおへそを切ります。おへその下はすぐ腹膜で、どんな太っている人も、すぐに腹腔内に到達できます。昔、横綱が虫垂炎になって、手術できなくて亡くなったりという話もありましたが、今、腹腔鏡では太っている方でも大丈夫です。

池田　直接できるわけですね。

大坪　はい。ヨーロッパで腹腔鏡がはやったのは、最初はこういう肥満の人から始まっています。

池田　なるほど、それが利点なわけですね。

大坪　あと、へそと１～２カ所の傷で治療ができますので、昔、虫垂炎はよく１週間という言い方をしていましたけれども、手術して、汎発性腹膜炎のない症例では４～５日で帰ることができます。腹膜炎を起こしているような症例でも手術後10日ほどでお帰りいただいていると思います。

池田　患者さんにとって負担がだいぶ少なくなりますね。

大坪　そうですね。

池田　パンペリの場合は手術プラス何が行われるのでしょうか。

大坪　お腹の中にたまっている膿をよく洗浄して、ドレーンといって管が上下腹部に数本入ることがあります。

池田　それで排膿しつつ、洗浄等も行われるのでしょうか。

大坪　洗浄したあとにドレーンを入れるというかたちです。

池田　ドレーンの中で排膿が止まるのを確認して抜去ということになるのですね。

大坪　はい。

池田　それを入れても８日間とか10日間で退院できる。

大坪　そうです。汎発性腹膜炎の場合でも10日前後で退院できます。

池田　それでも10日ということですね。非常に素晴らしい進歩だと思います。それから、妊婦さんの虫垂炎があるとうかがったのですけれども、これはどういう状態で、どのような治療がなされるのでしょうか。

大坪　妊婦さんの虫垂炎の場合はできるだけ手術等は避けていきたいと思うところですけれども、お腹の中に炎症があると、それが原因で子宮が収縮して流・早産の原因になりますので、最近は虫垂炎がわかったときは、早い段階で手術をすることにしています。

池田　妊婦さんの妊娠の期間等にもよるのですけれども、虫垂炎の位置が動いていたりとか、そういうことで診断が難しいと思うのですけれども、決め手はやはり超音波ということでしょうか。

大坪　術前にだいたい画像で当たりをつけておいて、妊娠の初期であれば腹腔鏡が可能なときもありますが、ある程度大きくなってくると、直接開腹での手術になることが多いと思います。

池田　妊娠齢によるということで、初期であれば内視鏡でいけるということですね。

大坪　はい。

池田　ありがとうございました。

インプラント術前・術後の副鼻腔炎トラブル

聖路加国際病院耳鼻咽喉科部長
柳　　清
（聞き手　池脇克則）

インプラント術前・術後の副鼻腔炎トラブルについてご教示ください。
耳鼻咽喉科勤務です。最近歯科でのインプラント手術増加に伴って、歯性上顎洞炎の相談をよく受けますが、どのように取り扱うのがよいかご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池脇　インプラントによる副鼻腔炎トラブルという質問ですが、インプラントでどうして副鼻腔炎が起こるのでしょうか。

柳　インプラント治療は、最近、入れ歯に代わって自分の歯のように使えるので、特に高齢者の方に行われているものです。けれども、上顎洞という歯の真上にある副鼻腔にインプラント体が突き抜けて上顎洞炎を起こすことがあるのです。

具体的にいいますと、インプラント治療でも、前段階で、上顎洞底の骨が薄い場合、インプラント体が固定できないので、骨を増殖させる上顎洞底挙上術というものを行います。けれども、上顎洞の粘膜の下に骨を入れる際に、上顎洞粘膜が破れて炎症を起こす場合があります。もう一つは、それがうまくいって、骨が増殖した後にインプラント体を入れるのですけれども、そのインプラント体が上顎洞の粘膜を突き抜けて、それで炎症を起こす場合があります。

池脇　そうすると、インプラント体という、これは金属なのでしょうけれども、これを上の歯茎に埋め込むときに突き破って上顎洞に出てしまう。それが感染を起こすということで、質問の方の術前のトラブルはおそらく最初の粘膜の下に補塡をする挙上術のときに起こるもので、術後というのは、インプラントを装塡したあとに起こる感染と考えてよいですか。

柳　そう思います。インプラント自体が、インプラント体を入れてから歯を入れるので、多分質問の先生は、その前なので術前と思われたかもしれないですけれども、すでに上顎洞底増殖術を行っている。そのためだと思います。

池脇　そういったインプラントの手術が増加しているということですけれども、やはり最近はインプラントでのトラブルが増えているのでしょうか。

柳　実際に臨床をやっていても、私も年に５～10例ぐらい経験しますし、最近は耳鼻科領域でもそのような論文が増えてきています。実際、歯科、口腔外科の先生がどのくらいの数を行っているかわからないですが、増えているのは間違いないと思います。

池脇　先生に歯科のことを聞くのも変ですが、インプラントは保険はきかないのですか。

柳　これは保険はきかないようです。先ほどの上顎洞底増殖術をするのに、１本10万円ほどかかりますし、その後の治療も含めると、40万～50万円かかる治療のようです。

池脇　具体的な質問になって恐縮ですが、インプラントは１本入れるだけが多いのでしょうか。それとも複数入れるのでしょうか。

柳　患者さんによって、１本入れる場合もありますし、複数本入れる場合もあるようです。

池脇　全部となると、金額的にもけっこうなものになりますね。

柳　おそらく100万円は超えるような治療ではないかと思います。

池脇　術前と術後に起こる２つの副鼻腔炎のトラブルで、実際に先生方のところに来るのはどちらのパターンが多いのでしょう。

柳　両方来ます。患者さんは、症状として膿性の悪臭鼻汁、頬の痛みなどを訴えます。症状としてすぐ出ますから、耳鼻科を受診するわけですけれども、そのように高額な治療費がかかっているので、歯科医も患者さんも、インプラントの治療を中断し、それを取り除いてまでの治療は望まないため耳鼻科医としても治療に困惑するところです。

池脇　せっかく高価なものを入れたので、感染が起こったからといって、すぐ抜くのはちょっとということなのですね。そうすると先生方はどう対処されるのでしょう。

柳　多分歯科の先生も、症状が出たら、抗生剤など、内服治療をすると思います。耳鼻科もまず抗生剤で保存的に様子を見て、あともう一つ外来でできる処置として上顎洞洗浄という治療があります。それは、下鼻道に局所麻酔をして、穿刺針を上顎洞内に刺して、生理食塩水と抗生剤で上顎洞を洗浄します。それはこのインプラントの治療でなくても、急性の副鼻腔炎があった

ときに通常、耳鼻科でやる治療なので、これで治る症例もあります。

池脇　それでもなかなかよくならないときもあるかと思いますが、そういう場合にはどうされますか。

柳　上顎洞洗浄を私は週に１度ずつ５回から多くて10回までやります。それでも排膿が止まらなければ手術を行う場合もあります。ただ、もしインプラント体を抜くという患者さんの希望があれば、手術をせずにインプラント体を抜いて、上顎洞炎も治ればいいと思います。しかし抜かないで治療するとしたら、最近、耳鼻科でよく行っている内視鏡下鼻内手術という手術を行います。これは上顎洞の自然口を広げて、換気・排泄機能をつける治療で、上顎洞の形はそのままで治りますから、インプラント体も保存して治すことができます。内服治療、上顎洞洗浄で治らなければ、このような手術まで行う患者さんもいます。

池脇　今言われた手術は、インプラント体あるいはその周辺の上顎洞のところに何か処置をするのではなくて、いわゆる通気をよくするような手術ですね。

柳　そうです。耳鼻科で最近行われている治療です。副鼻腔はもともと自然口という小さな穴があって、そこから換気されていますが、炎症が起きて粘膜が腫れて、換気されなくなると膿がさらにたまります。このような場合には換気・排泄をつけるだけで治る人がいるのです。

池脇　そこまでやってもなかなか感染をコントロールできないとなると、これは抜くしかない。

柳　そうです。患者さんに納得していただいて、高額な治療費がかかっていますけれども、インプラント体を抜くしかないと思います。

池脇　ちなみに、抜くのは先生方ではなくて、歯科の先生。

柳　そうです。入れた歯科の先生に抜いていただくしかないと思います。

池脇　何となく骨の厚みはレントゲンでもわかりそうですし、予防はもちろんこれは耳鼻科の先生の役目ではなくて、歯科の先生だろうと思うのですけれども、どうなのでしょう。

柳　私も、インプラント治療を歯科医がどのように広告しているかを歯科医院のホームページで調べてみたのですけれども、歯科の先生が術前にCTを撮っているケースは少ないようで、多分レントゲンで骨の厚さを判断していると思います。やはり術前にしっかり骨の厚さを見たり、周りの歯の齲歯の状態を見たりすることが大事です。インプラント治療により副鼻腔炎を起こす可能性があることもホームページには書いてありませんでした。歯科の文献にはインプラント体は感染源にならないというエビデンスがあるので、そういうものをもとにされているとは

思いますが、実際に副鼻腔炎を起こす患者さんが多く出てきていますから、歯科の先生もこういう合併症があることを患者さんに説明していただいた方がいいのではないかと思います。

池脇　そういう意味では、患者さんも過度の期待があって入れたにもかかわらず、こういうことになって、最悪、抜かざるを得ないことになると、場合によっては歯科の先生とのトラブルにも発展しそうな気がしますけれども。

柳　そうですね。最近の耳鼻科の論文を見ても、そのようなトラブルがあるため、なるべくトラブルにならないように治療するのですけれども、今後はトラブルも出てくる可能性は大いにあると思います。

池脇　今回はインプラントでの副鼻腔炎、これは歯性の上顎洞炎ですけれども、それ以外でも歯科のトラブルで耳鼻科の先生方が処置をするようなこともあるのですか。

柳　昔から歯性上顎洞炎というのはあって、虫歯が原因になることもありますし、虫歯の治療で入れる充塡物が上顎洞に迷入して、感染源になることもあります。そういうときも耳鼻科で鼻腔側から取ったりします。歯科の場合は、歯茎の穴はすごく小さいので、上顎洞の中に落ちてしまうと、なかなか取りにくいのです。歯茎に大きな穴を開けるわけにもいかないので、鼻側から取ることも今までありました。それが今度はインプラント治療の増加でこのような合併症が増えているのではないかと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

加齢と視力低下

東京女子医科大学眼科主任教授
飯　田　知　弘
（聞き手　山内俊一）

加齢に伴う視力低下の原因と治療、予防法についてご教示ください。
＜東京都勤務医＞

山内　飯田先生、加齢に伴う視力低下の原因ないし対応についてです。

年をとってくるとどうしても視力が落ちるとか、物が見づらいという話になりますが、どんな原因が多いのでしょうか。

飯田　やはり頻度的に一番多いのは白内障です。これは年齢が増すとともに頻度も増えます。

山内　おなじみのものですね。それ以外になりますと、どんなものなのでしょうか。

飯田　最近増えてきているのが黄斑疾患です。網膜の中心の一番重要な黄斑部に起こる病気で多くの疾患が含まれますが、加齢ということになると加齢黄斑変性が代表です。よく先生方も聞かれる病名だと思います。

山内　加齢で起こる原因は何かわかっているのでしょうか。

飯田　まだ完全にメカニズムは解明されていないのですけれども、加齢による細胞の機能低下に伴って異常な物質が沈着して、そこから加齢黄斑変性に進行していくというメカニズムがわかっています。

山内　ほかにポピュラーな黄斑部の異常といいますと何があるのでしょうか。

飯田　網膜前膜です。黄斑前膜、網膜上膜という幾つかの病名で呼ばれますが、黄斑部の網膜表面に膜が張ってくる病気です。

山内　そのあたりは黄斑部のもので注意したほうがいいということですね。

飯田　そうですね。

山内　あと一つ二つ挙げるとしたら、どんなものでしょうか。

飯田　高血圧や動脈硬化などが関係して発症する網膜静脈閉塞症に伴う黄

斑浮腫があります。糖尿病網膜症でも黄斑部に浮腫が来るのですけれども、同じように静脈閉塞によって黄斑部が浮腫を起こし、視力低下につながるものです。

山内　これはむろん検査でわかるものなのでしょうけれども、今挙げられたような疾患の症状で特徴的なものはあるのでしょうか。

飯田　黄斑疾患に共通して、見ている部分の中心部がゆがむとか、あるいは中心が暗い、欠けて見えるなどの症状が出ます。

山内　何か簡単な、個人でもわかるような検査はあるのでしょうか。

飯田　格子状に線が引いてあるアムスラーチャートがあります。そうでなくても、家の障子の桟ですとか、そういうものを片目ずつ見て、ゆがみがあるかどうかをチェックすることが、黄斑疾患を発見する一番早い方法です。

山内　全般的に視力が低下するといいますと、白内障がやはり多いのですね。

飯田　はい。白内障の場合には、真ん中だけが見づらいという症状はなく、そこが黄斑疾患と白内障による視力低下の違いになってきます。

山内　目は２つありますけれども、左右で症状が違うとか、このあたりはいかがでしょう。

飯田　そこは重要です。今挙げました黄斑疾患は、両眼ともに同じように進行するわけではなくて、片目に最初に起こることが多いのです。特に加齢黄斑変性は、まず片目に起こることが多いのですが、良いほうの目がカバーしてしまって、自覚症状に気づきにくいということがあるのです。ですので、時々片目ずつ見ることが勧められます。

山内　一般の先生方がこういった目の病気を見たときに、例えば白内障は手術でしょうけれども、どういったタイミングで専門医の先生に紹介したらいいのでしょうか。

飯田　白内障手術は非常に患者さんのQOLを改善する治療です。眼内レンズをインプラントしますが、網膜に問題がなければ良好な視力が得られます。ですので、患者さんが日常生活に不自由を感じるとか、車の運転がしづらいとか、あるいはライトがまぶしい、二重に見える、そういう症状が出てきたときには、患者さんとご相談して手術の適否を決めていきます。

山内　それは必ずしも矯正視力で決まっているわけではないということですね。

飯田　そうです。白内障のかたちによっては、眼科で視力検査をすると、1.2など良い視力が出ても、明るいところでは非常に視力が落ちてしまうような場合もあるのです。

山内　QOLが非常に重要ということですね。

飯田　そうですね。患者さんにとて

も喜ばれる手術です。

山内　もう一つは、最近は高齢社会ですから、80歳、90歳の手術は当たり前になってきたようですけれども、何歳ぐらいまでできるものなのでしょうか。

飯田　特に年齢制限はありません。100歳でも、それは個人個人、お元気であれば。また、白内障手術をすることによって物がよく見えるようになり、認知症の予防にもなりますし、テレビを見たりとか楽しみも出ますので、特に年齢の制限はないですね。

山内　少なくとも手術で利益が得られそうだという判断ができたら、積極的に行っていくと考えてよいわけですね。

飯田　そうですね。

山内　ほかの疾患に関してですが、いかがでしょう。

飯田　先ほど申し上げた加齢黄斑変性や網膜静脈閉塞症では治療が大きく変わってきました。最近、血管内皮増殖因子VEGFを阻害する薬剤が開発されて、加齢黄斑変性ですとか、網膜静脈閉塞症の黄斑浮腫を治療できるようになり、視力が改善するような時代になってきています。加齢黄斑変性には２種類あり、１つが萎縮型で、もう一つが滲出型です。滲出型が抗VEGF療法の対象になってきます。

山内　これは手術ではないわけですね。

飯田　硝子体の中に薬剤を注入するのです。

山内　手術ではなくて注入ですか。

飯田　注射です。

山内　何回か注射するのですか。

飯田　そうです。複数回の注射が必要になります。根本治療ではないので、薬剤の効果が切れてくると、また再発、再治療となり、継続的な治療が必要です。

山内　効くケースではかなり劇的に効くということですか。

飯田　そうです。

山内　再発をしても、また行うことで効果は出てくるのですね。

飯田　はい、大丈夫です。加齢黄斑変性では再発する前に定期的に注射をしていく方法が多く用いられてきています。

山内　注射のタイミングですが、いかがなのでしょう。

飯田　加齢黄斑変性でしたら、見つかったら早めに。必ず視力低下が進行しますので、早い段階で治療することによって良好な視機能が患者さんにもたらされるので、視力がよくても治療の適応になります。

山内　視界にゆがみが出てきたら、すぐに専門医のところに行ってください、ということですね。

飯田　そうですね。ゆがみがあったときには黄斑の検査をして、早期発見が重要になります。

山内　残りの黄斑前膜ですか、こちらのほうはいかがですか。

飯田　今、ゆがみを自覚して来られる患者さんの中で比較的多いのが黄斑前膜です。こちらは硝子体手術でその膜を取り除く治療になるのですが、術後にどうしてもゆがみがある程度残ってしまいます。手術の安全性も高まってきていますので、患者さんが不自由を感じるゆがみがあれば、手術を検討するようになってきています。

山内　ゆがみというのがキーポイントとみてよいわけですね。

飯田　そうですね。

山内　あと網膜静脈閉塞症ですが、こちらは治せるのでしょうか。

飯田　こちらも抗VEGF療法が第一選択になってきます。それ以外に、レーザー治療など、様々な治療が今行われています。

山内　抗VEGF薬は治療に相当画期的なものをもたらしたのですね。

飯田　黄斑疾患でも視力が改善する時代になってきた、本当に驚きです。

山内　どうもありがとうございました。

感染症診療の最前線2015（Ⅰ）

感染症領域の最近の動向

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター長
大　曲　貴　夫
（聞き手　中村治雄）

中村　大曲先生、先生にご企画をいただいた感染症診療の最前線という、これから先の長いシリーズの第１回目として最近の動向をお話しいただきます。その前に、前から私が思っているのは、私どもはいろいろな微生物と共生しているわけです。なかには僕らにとって必要なものもある。なんで病原性を持ってくるのがいるのかなと。病原性を持つということはどういうふうにお考えなのか、専門家の意見を承りたいと思います。

大曲　一つの考え方としては、多くの微生物は人間の体ですとか、自然の環境の中で共存しているのが現実だと思います。そこで多くはコンフリクトは起きないはずですし、実際起きていないのですけれども、あるときは微生物が突然牙をむいて、実際、感染症を起こすことがあります。

一つの考え方は、微生物自体が人間の体の中にいついたとき、要は彼らにとって適した環境ではないと判断したときに、彼らは周りの環境を変えていく必要が出てきます。そのときに彼らができることは、自分たちが増えたり、あるいは自分たちが毒素を出したりというかたちで周りの環境を変えていくことです。その結果、彼らにとっては生きやすい環境に変わっていく面があるのではなかろうかと思います。

中村　人間のほうの環境はどんどん変わっていってしまうわけですね。

大曲　そうですね。

中村　ありがとうございました。2014年あたりから、デング熱、あるいはエボラ出血熱が、だいぶ話題を集めてきています。先生の目から見て、最近の動向についてお話をいただきたいのですが、最終的にはウイルスが問題になるのでしょうか。

大曲　感染症の診療をしている人間として、くみしにくいといいますか、手ごわい相手は、細菌よりもウイルスだという印象を持っています。細菌感染に関しては、確かに耐性菌が増えて、使える抗菌薬が減っているという問題はあるにしても、まだまだうまく使え

ば何とかなる面はあると思うのですが、ウイルスに関しては、既知のものでもなかなかくみしにくいものもありますし、未知のものもあります。あるいは新規に発見されて重症の感染症を起こすものもだいぶわかってきていますので、まだ戦いとしては先が長いかという印象を持っています。

中村　特に、専門の立場から見て、最近の変遷といいますか、動向はどのようにお考えですか。

大曲　いろいろなとらえ方があるかと思うのですけれども、この４～５年、よく国際感染症とかいわれる、要は地球のほかの場所にあった感染症が様々な経路で日本なり、あるいはほかの国に入ってきて、そこで新たに感染症を起こすという問題が、特にこの数年、非常に目立ってきたように思います。

中村　やはりそれは交通が頻繁になったというか、容易になった関係からですか。

大曲　そこが一つ大きいと思います。特に2014年、デング熱の流行が東京でもありましたし、エボラ出血熱が世界的に流行ましたけれども、その中で飛行機等々を介した人の行き来、これが大きな役割を果たしているといえると思います。

もう一つ、エボラ出血熱対策にかかわる中で、現地の方ですとか、現地でかかわられた方に教えていただいたのは、我々は「アフリカ」と一括りに呼んでしまいがちなのですけれども、アフリカも発展していますし、社会的にも変わってきているということです。例えば、アフリカに開発でいろいろな国から人々が入ったりするのですが、それで道路もかなりできてきたそうです。そうしますと、従来はアフリカの奥地の病気であったエボラ出血熱が、その道を介して車なり何なりで人が移動することによって都市部で現れるようになった。都市部に行きますと、今度は人がたくさんいる状況ですので、また感染症が増えやすくなる。それが首都だと、今度は空港がありますので、空港から飛行機に乗って人が移動するとともに感染症が他国にうつっていくということで、すべてがつながっています。そういう意味では、社会が変わることで交通機関が発達する影響は非常に大きいと思います。

中村　基本的には新しい微生物が入ってくるのをいかにして抑えるか。

大曲　そうですね。そこは本当に考えなければいけないと思います。

中村　その辺は現状ではいかがなのですか。

大曲　そこは、比較的まだ抑えやすいものと、現実にはなかなか難しいといいますか、てこずるものがあります。日本が持ち込まれることを防ぐのに、今のところ比較的うまくいっているのが耐性菌ではないかと思います。アジアもヨーロッパも北米もそうですが、

病院の中で問題になるような多剤耐性菌、これが海外で医療を受けた方が日本に持ってこられることが、かなり起こっています。多くの国ではそのまま広がってしまうのですが、日本の場合は、病院の関係者の方々の努力で比較的早くに発見され、広がるにしても、ほんの限られた広がりで抑え込むことができているように思います。これからも気をつければ、かなりそれはできるのではないか。

ただ、一方でなかなか難しいのが、もっと広がるスピードが速い、感染しやすいもの、わかりやすいところですと、インフルエンザですとか、最近ですと、昔、SARSという言葉がありましたが、今は実はMERSという、同じコロナウイルスで呼吸器感染症を起こすものですが、こういったものが入ってくるときにどうするかが、課題ではないかと思います。

中村　あと、動物なども問題でしょうか。

大曲　そうですね。動物を媒介した感染症もだいぶわかるようになってきました。それは、我々が動物からどう感染症がもたらされるかをよくわかっていなかっただけかもしれないのですけれども、日本でも一部の発熱を起こすようなウイルス感染症は、動物が媒介していて、その動物に接することが原因ではないかということもあります。最近ですと、中国で2013年と2014年にH7N9のインフルエンザが流行しましたが、あれはまさにH7N9のインフルエンザに感染した鳥を売り買いすることで、その鳥の近くにいた人がかかります。我々の動物へのかかわりもだいぶ変わってきていますので、それで新しい感染症と出合ってしまうことはあると思います。

中村　蚊だとか、そういうものも含めて、2014年に注目されたわけですね。

大曲　蚊の分布も変わってきていまして、2014年にはやったデング熱は、日本にいる蚊でいいますと、ヒトスジシマカという蚊が媒介します。この蚊は日本にいる蚊なのですが、その蚊が生息する地域の北限がどんどん上がってきているそうなのです。東北のほうまで上がってきています。そういうことを考えますと、蚊の分布が変われば当然デング熱の出るところも変わる可能性があるわけでして、そういったところも重要かと思います。

中村　人間の住んでいる環境自体も変わってきているのですね。

大曲　本当にそう思います。

中村　実際に、ヒトからヒトへというのが問題だったのでしょうけれども、今度はほかの生物から人間へということも気をつけなければいけないわけですね。

大曲　そうですね。動物とのかかわり、あと食物のいわゆるフードチェーンも変わってきていますし、それで媒

介されたと思われる耐性菌もあるのです。そういった人と動物のかかわりは常に変化していますので、注意が必要だと思います。

中村　そういったものが入ってきても、発症を抑えるのに、例えばワクチンのようなものがあるかと思うのですが、その辺の進み具合は今どうなのですか。

大曲　抗菌薬と比べてワクチンは今非常に注目されていると思います。開発すれば多くの方が救えるので、実際、日本でも、ワクチン自体、かなり行政的な制度も整ってきましたし、多くのワクチンが今開発されつつあります。そういった意味では非常にこれから期待される領域ではないかと思います。

中村　まだできていないものもあるわけですね。

大曲　はい。例えば、身近なところですと、インフルエンザを非常に効率よく予防できるワクチンなども、これからの話題ですし、デング熱のワクチンという議論もあります。重大な感染症の中でワクチンが必要なものは、まだたくさんあると思います。

中村　マラリアなども。

大曲　そうですね。マラリアも、世界で亡くなる方の多い病気ですので、いかにワクチンをつくるかがこれから非常に重要だと思います。

中村　ほかに私どもが現状で気をつけなければいけない点は、どういったものになりますか。

大曲　現状で気をつける必要があるものに関しては、人の行き来が今自由になりましたので、外から持ち込まれるという観点も大事だと思うのですが、自分が海外に出かけていって感染症を持って帰ってくるリスクも、これからは考える必要がありますし、身を守るという意味で、そのリスク意識は持つ必要があると思います。例えば、アフリカに行って帰ってきて、マラリアを発症したけれども、自分はそのリスクを認知していなかったので病院に行くのが遅れてしまったとか、そういったことが起こらないような社会の教育・啓発、医療者の教育もですが、それが特にこの数年の動向を見ていて重要だと思っています。

中村　ありがとうございました。

感染症診療の最前線2015（Ⅰ）

感染症診療の基本的な考え方

筑波大学医学医療系教授
筑波大学附属病院・水戸地域医療教育センター感染症科教授
矢　野　晴　美
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　たくさんの患者さんの中で重症なものを見逃さないことが重要ですが、発見のきっかけはどういうことが多いのでしょうか。

矢野　感染症について申し上げますと、周辺地域でどのような病気が流行しているのかという情報は極めて重要かと思われます。周辺ではやっている病気がありましたら、その疾患をご自分の鑑別診断に含めることになるかと思うのですけれども、2014年で申し上げますと、夏以降、デング熱が日本でも流行していることがわかりましたし、秋から冬にかけては、皆さんご存じのエボラ出血熱が世界的に問題になりました。年明け、2015年になりましてから、インフルエンザが通常の時期よりも少し早く大流行を示し、医療従事者も含めて、患者さんがたくさん発生しました。そのような周辺での流行状況は臨床現場で大きく診療に影響するファクターです。

齊藤　周辺状況をまずはきっちり把握しておくために、どういったことが重要でしょうか。

矢野　臨床医学では、どの患者さんについても、これから申し上げるような考え方をされるかと思うのですけれども、患者さんの年齢、人種、性別、この基本的な情報と、あとは患者さんのいわゆる既往歴です。感染症診療で申しますと、その既往歴がどのような免疫不全を生じているのかを最初に把握することが診療の入り口になります。

齊藤　免疫不全といいますと、難しい病気を考えますけれども、いわゆる生活習慣病でもあるわけですね。

矢野　生活習慣病で代表的な疾患の一つが糖尿病です。糖尿病自体は代謝系のいろいろな異常を起こすことはご存じのとおりですが、免疫でも、免疫不全がある患者さんたちということになります。特に、好中球の働きが落ちることでいろいろな感染症が普通よりも重症化する。あるいは、感染症にかかると治りにくいといったことが起こります。

齊藤　糖尿病のほか、どんな病気が

ありますか。

矢野　例えば肝臓病、肝硬変ですと、補体が下がっている、あるいはアルブミンが下がっていることから免疫不全がありますし、透析中の患者さんなども糖尿病がある方も多いです。腎臓病そのもので液性免疫、細胞性免疫、両方が低下している状況です。そして、透析中の患者さん、例えば血流感染のハイリスクの患者さんは、患者さんの既往歴、背景によってかかりやすい感染症は異なりますので、既往歴の把握はたいへん重要ということです。

齊藤　治療薬でも免疫が低下することがありますね。

矢野　最近、いろいろな免疫抑制剤が開発されまして、様々な薬が医療現場で使われています。例えば膠原病の生物学的な製剤であったり、ステロイド、そのほか、細胞性免疫を下げる薬、サイクロスポリンとかサイクロホスファマイドなど、そのような薬剤によって人工的に何らかの免疫不全がある患者さんは、感染症を発症した場合には極めて重篤化しやすいということで、緊急事態の一つであると考えられます。

齊藤　そういった背景の患者さんがみえた場合には注意しなければいけないわけですが、必ずしも症状が強く出るわけではないのですか。

矢野　感染症の観点からは、症状がはっきり出る方は、むしろわかりやすい状況です。糖尿病の方、透析中の方のような本当に重症な方というのは、発熱もあまりない。37度前半ぐらいであったり、通常の症状があまりはっきりしなくて、しかし状態としてはより重篤であるということもあります。リスクを把握したうえで、どのような病気を最初に考えるかが、こういった患者さんに迅速に対応するために必要な戦略と考えられます。

齊藤　なるべく重症例を早く見つけて、しかるべきところへご紹介するということですね。熱は必ずしも高くないということでしたけれども、そのほか何か、これは重症だというポイントはありますか。

矢野　感染症ですと、いわゆるsepsis、敗血症の症状があります。例えば呼吸数は敗血症のときに最初に狂ってしまうバイタルサインですので、呼吸数をしっかりと外来で数えるのが大事です。それから、脈が上がっているのも敗血症を示唆する重要な所見になります。そういったところも見逃さずに記録していくことが大事かと思われます。

齊藤　呼吸、脈、血圧ですね。

矢野　そうですね。一番重篤な感染症の一つが敗血症性のショックです。血圧は一番最後に狂うというのでしょうか、呼吸数がまず上がって、脈が上がってきて、最後に血圧が落ちるというような感じになります。血圧が下がっているようですと極めて緊急事態ですが、その前に一番重症な方を見つけ

られればよいのではないかと思われます。

齊藤　血圧、脈は常日ごろ、高血圧の患者さんなどで見るのですが、呼吸数はあまりみないような気がするのですが、何か見方はありますか。

矢野　普通にお話ができるような方でしたら、だいたい正常範囲内の呼吸数、１分間に12～16回ぐらいの範囲に入ってくるかと思うのですけれども、明らかに肩を使って息をしているとか、そういう呼吸の数にも着目されると、よりよいのではないかと考えられます。

齊藤　それがより早く重症例を発見するコツということですね。病気によって免疫機能の低下の部分が違うというお話がありましたけれども、それによって病気も変わってくるのですか。

矢野　そのとおりです。例えば糖尿病の患者さんは好中球の働きが落ちています。一般的な微生物で申し上げますと、黄色ブドウ球菌であったり、緑膿菌であったり、それからステロイド、生物学的製剤などを服用されている患者さんについては、細胞性免疫が下がっています。結核、ニューモシスティスの肺炎、ちょっと難しいのですが、真菌でクリプトコッカスなどがありますが、そのような特異的な免疫が下がっていることで、かかりやすい感染症がある程度予測が可能です。免疫抑制剤などをのんでいる方は、迅速に専門家にご紹介するといったような対応も必要かと思われます。

齊藤　病気の予測までできるのですね。それによって早めにご紹介するのが正しい戦略ということですね。感染症らしいということで抗菌薬を投与して、様子を見るのはどうなのでしょうか。

矢野　抗菌薬につきましては、外来での使い方と入院してからの使い方とは少し戦略が異なっています。ただ、共通の部分もあります。感染症診療で抗菌薬を投与する場合の共通の戦略は、どこの臓器にどのような微生物が感染しているのかを最初にあらかじめ予測しておいて、その予測された微生物に対して標準薬を使うということになります。

例えば、膀胱炎ですと、外来で膀胱炎というのはよく見る疾患の一つかと思われます。原因微生物としましては、大腸菌をはじめとするグラム陰性桿菌になりますので、これを治療する薬で最適なものを使う、標準薬を使うことになります。標準的な薬の一つが、外来診療の場合には例えばアモキシシリンであったり、アモキシシリンクラブラン酸、ニューキノロン系などでしょうか。ST合剤なども昔はよく使われていましたけれども、今でも使える症例では使うことになるかと思います。

齊藤　漠然と使わずに、しっかり見極めて使うということですね。

矢野　臓器と具体的な微生物名を、

細菌、真菌、ウイルスという大枠ではなくて、大腸菌、クレブシエラとか黄色ブドウ球菌、肺炎球菌など、具体的な菌名を想定することで、適切な抗菌薬が選べるのです。

齊藤　ありがとうございました。

感染症診療の最前線2015（Ⅰ）

耐性菌対策としての抗菌薬適正使用

東北大学病院総合感染症科講師
具　芳　明
（聞き手　大西　真）

大西　具先生、耐性菌対策としての抗菌薬の適正使用というテーマでうかがいたいと思います。

まず、耐性菌は今、いろいろな病院や医療の現場で問題になっているかと思いますけれども、そのあたりの現状から教えていただけますか。

具　世界的に薬剤耐性菌の増加は非常に大きな問題になっていまして、MRSA、日本でもかなり問題になりましたが、そのほかにも様々な耐性菌が現在問題になっています。日本国内でも薬剤耐性菌は次第に増えてきていまして、集団発生の報告もしばしばあるという現状です。

大西　抗菌薬を適正に使用することが非常に重要だと思いますけれども、抗菌薬の適正使用もなかなか概念が難しいのですが、その定義はどのようになっているのでしょうか。

具　抗菌薬適正使用の定義としてよく用いられるものが、米国のガイドラインです。こちらを紹介いたしますと、「感染症治療・予防の効果を最大にしつつ、薬剤耐性菌の増加などの問題を最小にするために、不適切な抗菌薬使用を制限するのに加えて、抗菌薬の選択・投与量・投与期間を最適化することである」と定義されています。

大西　それでは次に、順番に具体的にお聞きしたいのですけれども、まず抗菌薬の不適切使用を行わないというメッセージは非常に重要だと思います。例えばよく風邪ぐらいで抗菌薬を出すなど、いろいろあるかと思いますけれども、そのあたりを教えていただけますか。

具　今例に挙がったような、ほとんどの風邪症候群は実はウイルス性のものですので、抗菌薬は不要ということになります。まず一つは診断をつける姿勢が非常に大事になってきます。熱が出ている、あるいは例えばCRPが高いというだけで抗菌薬を使うと、なかなか適切な診断と治療に結びつかないことがあります。例えば、風邪症候群ですと、多くの方に抗菌薬を出しても、入院の予防とか、あるいは肺炎の予防

には役に立たないことが示されております。

大西　何かほかにも代表的なものはありますか。感染性腸炎などはよく迷いますよね。

具　そうですね。感染性腸炎も多くの場合は抗菌薬を使用しなくても自然軽快する疾患になります。あるいは、風邪症候群に入りますけれども、急性副鼻腔炎ですとか急性気管支炎、こういったものも抗菌薬の御利益はそれほど大きくないことが最近わかってきています。

大西　それでは次に、抗菌薬をどのように選択するかも非常に重要かと思いますけれども、そのあたりを教えていただけますか。

具　抗菌薬を選択する際には、どのような患者さんかということ。それから、どの臓器に問題が起きているかということ。その２つを押さえるのがまず最も重要になります。背景と臓器がわかっていれば、どのような微生物が問題を起こすかは、おおよそこれまでの知見からわかっていますので、それによってどのような微生物をターゲットにして抗菌薬を投与すればいいのかという想定ができるわけです。もちろん、並行して適切な培養検査、抗菌薬の投与の前に培養検査を行って、きちんと同定しておくことも大切になります。

大西　それも重要ですよね。何となくすぐ使ってしまいたいことがありますけれども、きちんと検査をしてからですね。

具　そうですね。さらに大事なのが、地域によって、あるいは病院によって、耐性菌の頻度がだいぶ異なることです。これをローカルファクターと我々は呼んでいますけれども、そのような情報を知っていると、さらに狙いを定めて抗菌薬を選ぶことができます。

大西　次に抗菌薬の投与量ですが、これもいろいろ問題になりますけれども、そのあたりはいかがですか。

具　抗菌薬の投与量は、最近、PK/PDといわれるpharmacokinetics、薬物動態学ですとか、あるいはpharmacodynamics、薬力学といいますけれども、そういった研究がかなり進んでいます。例えば、βラクタム系であるペニシリン系とかセフェム系の抗菌薬であれば、ある程度の濃度が保たれる時間が長いほうが効果が高い。時間依存性であることが知られています。あるいは、キノロン系やアミノグリコシド系の抗菌薬といったようなものでは、最高血中濃度が高くなればなるほど効果が高くなる。濃度依存性であることが知られています。

こういったような理論を背景にしながら抗菌薬の投与量、例えばキノロン系であれば１回に多くの量を投与して間隔を空けるとか、あるいはペニシリン系であればできるだけ分割して投与

する。そういったようなことをすることで投与量の最適化を図ることが可能になります。

大西　量と投与間隔をうまくやるということですね。

具　そうですね。特に経口薬の場合には、吸収という過程が間に入りますので、そこも考慮する必要があります。bioavailabilityという言葉があります。これは生体利用率と日本語ではいいますが、消化管での吸収率に加えて、いったん肝臓を通ることによる初回通過効果によって、体の中で利用される抗菌薬の量が、投与量よりもだいぶ少なくなることがあるのです。そのあたりも知っておくと、効率よく最適化することができます。

大西　次に投与期間ですが、何となく漫然と使ってしまう場合もあるかもしれませんし、逆に不十分な場合もあるかもしれません。そのあたりは何かコツなどありますか。

具　診断された感染症によって投与期間は、ある程度これまでの知見で決まっています。例えば、よくある疾患ですと、膀胱炎であれば最近は３日間抗菌薬を投与するとか、肺炎球菌の肺炎であれば最低５日間投与するなど決まっています。このような、これまでの知見からある程度決まっている投与期間をきちんと守ることが、患者さんを治すためにはとても重要ですし、それをさらに超えていつまでもだらだら使わないことも、とても大事になります。

大西　冒頭に耐性菌のことを紹介いただきましたけれども、欧米とか世界と比べて、日本の耐性菌の状況の特徴はありますか。

具　日本では、1980年代からMRSAが非常に問題になりました。そのMRSAは実は徐々に減っています。一方で、大腸菌とかクレブシエラというような腸内細菌科の細菌の耐性がだんだんと増えています。あと、特に海外から輸入されるかたちで、さらに耐性度の強いものが時々検出されます。全般に諸外国に比べて薬剤耐性菌の頻度は低いものが多いですが、諸外国より多いものとしては、マクロライド耐性菌が日本は非常に多いというのが特徴になります。

大西　マイコプラズマにマクロライドを使いますけれども、効かないものもあると聞いたことがありますが。

具　マイコプラズマもマクロライドの耐性が最近問題になっています。日本の抗菌薬の使用状況を調べてみますと、マクロライドはかなり多く使われているのです。諸外国よりも多く使われているような部分がありまして、それが耐性菌の違いに反映されているのではないかと思います。

大西　多く使われている抗菌薬の特徴は何かほかにもありますか。キノロンなどもけっこう多いのでしょうか。

具　日本で特に経口薬でよく使われるのが、マクロライド系に加えて第３世代のセフェム系の経口薬、キノロン系の抗菌薬です。諸外国ではペニシリン系が最も多く使われていることが多いのですけれども、日本ではこの３種類の系統が多いのが特徴ということになります。

大西　少しそのあたりも気をつけながら使うといいのかもしれませんね。

具　そうですね。

大西　そうしますと、教育や様々なことも問題になるかと思います。難しい問題なのですが、どのようにしたらよろしいですか。

具　これさえやればよいという方法はなかなかないものですから、我々は様々な方法を組み合わせて、少しでも抗菌薬使用の適正化が図れるようにとやっています。例えば、病院によっては広域抗菌薬の届け出制あるいは許可制を取っているような病院もあります。そういったことで広域抗菌薬の使用を減らしたりしています。

大西　けっこう特殊な薬がターゲットの場合も多いですよね。必ずしもそうでない場合もあるのでしょうか。

具　広域抗菌薬、特にカルバペネム系あるいは抗MRSA薬が許可制の対象になることが多いです。

大西　いろいろなガイドラインも活用していくとよいのでしょうか。

具　最近では、学会のガイドラインももちろんありますし、それに加えて、先ほど申しましたローカルファクターを反映したような病院単位でのガイドラインをつくっているところも増えていると思います。

大西　その病院の特徴をいろいろ分析しているということですか。

具　そうですね。病院によって耐性菌の頻度が違いますので、それに合わせたオリジナルのガイドラインになります。

大西　それも重要かもしれませんね。病院の規模によってもだいぶ違うということもあるのでしょうか。

具　病院の規模ですとか病院の特性、どのような患者さんが多いかによって耐性菌の頻度も当然変わってきます。

大西　そういうものをサーベイしたうえできちっと使っていくというのも重要ですね。

具　はい、そのとおりです。

大西　どうもありがとうございました。