中東呼吸器症候群

国立感染症研究所ウイルス第三部第四室長
松　山　州　徳
（聞き手　池田志孝）

中東呼吸器症候群（MERS）について、症状、治療、予後、予防策などをご教示ください。

＜栃木県勤務医＞

池田　松山先生、まずMERSというのはいつごろから唱えられている疾患なのでしょうか。

松山　これは2012年の９月にサウジアラビアで発見されたウイルスです。肺炎の症状を示すのですが、ずっと中東の中だけではやっている病気です。中東以外の国では、中東から旅行してきた人、あるいはヨーロッパやほかのところから中東に旅行して帰った人が、それぞれの国で発症して見つかるため、それ以上広がることはなく、数人に感染して、それで終わるという感じだったのです。中東ではこの３年間ずっと患者さんが見つかり続けていまして、アラビア半島の中で、あっちの町、こっちの町でというように散発的に感染者が見つかるという状態が続いています。

池田　中東にかぎってということなのですけれども、MERSという言葉で連想するのがSARS、中国等ではやりましたけれども、これもやはりコロナウイルスということで、似通った疾患と考えていいのでしょうか。

松山　症状とかウイルス学的なものは非常によく似ているのですが、SARSはコウモリを自然宿主として人間にかかるようになって一気に広がったのですけれども、2002～2003年の間に半年ほどで一気に広がって、その後終息してなくなっていった病気です。一方、MERSはずっと続いていて、ヒトコブラクダに蔓延しているウイルスなのですけれども、ヒトコブラクダから感染するたびに発症する人が出てくるため、なかなかなくならない病気ということで、SARSとは性質が異なっています。

池田　ラクダからうつる。

松山　そうですね。

池田　ラクダの呼吸器系等にすみついているのでしょうか。

松山　主に１歳までの子どものラクダに感染しているのですけれども、普通の風邪のような感じの、ラクダに蔓延しているウイルスです。

池田　ラクダ自体は特に重篤な症状にはならないのですか。

松山　そうです。

池田　ラクダを宿主とするのですけれども、たまにヒトにかかるので重篤な症状になってくる。

松山　コロナウイルスは、ありとあらゆる動物にかかっていまして、そのほとんどがそれほど大きな病気は起こしません。ヒトのコロナウイルスも４種類ぐらいあるのですけれども、これもただの風邪なのです。いろいろな動物でそれぞれ風邪のウイルス、コロナウイルスがあるのですけれども、ラクダのコロナウイルスがヒトにかかったときに重症になります。

池田　かかりにくいのだけれども、かかると強い症状が出る。

松山　そういうことです。

池田　そして、ずっとウイルスの宿主がいるために、散発性ながら、ずっと続いているのですね。

松山　そのとおりです。

池田　そこで一番の問題になりますが、まれに感染した場合には、どういう症状になるのでしょうか。

松山　ほとんどインフルエンザと同じような感じで、発熱と呼吸器症状です。糖尿病とか心臓病のような、もともと疾患を持っている人では重症化するのですけれども、子どもや健康な人では、ほとんど症状を示さない場合もあります。

池田　感染したからといって必ず発症するのではなくて、宿主の反応による、ということなのでしょうか。

松山　そうです。ただ、健康だった人で重症化している人もいる。重症化する人はほとんど基礎疾患を持った人なのですけれども、もともと健康だった人も重症化することがまれにあるので、油断はならない。健康だから大丈夫というわけではないです。

池田　健康でもなるけれども、基礎疾患のある人は特に注意がいるのですね。

松山　そうです。

池田　症状がインフルエンザと同様となると、鑑別診断が重要になると思うのですけれども、MERSの診断はどのように行われるのでしょうか。

松山　今はPCR法です。リアルタイムPCRで検査する方法があるのですが、これは感染症研究所と地方衛生研究所、それと政令指定都市の保健所に配備されていまして、感染疑いの人がいたら、そういうところで検査します。

池田　どのようなサンプルを使うの

でしょうか。例えば、咽頭ぬぐい液などをインフルエンザではよく使っていますけれども。

松山　最初の検査では咽頭ぬぐい液が使われるのですけれども、部位によってそれほど感度よく検出できるわけではなく、特に鼻腔ぬぐい液だとあまり感度がよくありません。次に咽頭ぬぐい液があって、一番いいのは肺洗浄液や気道吸引物、これらは感度が高いのです。ですので、検査するときにはできるだけ奥のほうに綿棒を突っ込んで咽頭から取ることになると思います。

池田　感度が低いという理由は何なのでしょうか。

松山　このウイルスは肺で増えて、咳をしていれば表に出てくるのですけれども、鼻先で増えるウイルスではないのです。咳をしていない状態では肺で増えて、激しく咳をしないかぎり、あまり表に出てこないのです。

池田　ウイルスのコピー数が少ないのですね。

松山　そうです。

池田　先ほどのSARSと比べた感染性に話が戻るのですけれども、感染力はどうなのでしょうか。

松山　SARSと比べると弱いです。インフルエンザと比べても弱くて、濃厚接触で、病院内で患者さんから医師にうつったり、あるいは周りにいる患者さんにうつることがあります。あとは、家族内で狭い部屋の中に長時間いると、うつることはあるのですけれども、市中でどんどんうつっていくような病気ではありません。

池田　その辺がSARSとイメージがだいぶ違うのですね。

松山　はい。

池田　インターネット等ですごく話題になっていまして、感染力が強いのではないか、なってしまうと死んでしまうのではないかといわれていますが、イメージがちょっと違いますね。

松山　そうです。

池田　感染はおそらく飛沫とか接触感染でしょうか。

松山　そうです。

池田　いろいろ予防も大切になりますが、発症してしまった場合、治療はどのように行われるのでしょうか。

松山　今、MERSに特別な治療法はなくて、対症療法になります。

池田　それぞれの症状に合わせた治療しかないのですね。

松山　そうです。感染症指定医療機関に入っていただくことになるのですが、そこで対症療法を取る。隔離した状態で対症療法をします。

池田　エボラ出血熱もそうですけれども、治った方の血清を使うとか、いろいろなことが考えられています。MERSに対しては、血清を使うとか、最近何か治療薬がつくられているとか、そういう報告はないのでしょうか。

松山　エボラ出血熱のときにアビガ

ンという薬があって、治療薬に関しては、こういうものが効くということになったのですけれども、この作用機構がMERSにはあまり効かないのではないかといわれています。今のところ、これが効くという報告はありませんし、ほかに薬として効くものは、基礎研究としては報告が多数あるのですが、なかなかまだ使用するところまでいっていない。

あとは血清療法も、なかなか血清が集まらない、それぞれの国ではちょっとずつ集めているのでしょうが、特に日本ではまだ全然この治療ができるような状態ではないです。報告としてはヒト型モノクローナル抗体というものがあり、これを使うことが近い将来、できるようになるかもしれません。ただ基礎研究のレベルなので、実用化はまだまだです。

池田　イメージとしては、RSウイルスに対するモノクローナル抗体のような感じで使うのですね。

松山　そうです。

池田　一番根本的な予防策ですが、感染性はインフルエンザ等に比べてそんなに強くないということですけれども、例えばある患者さんが入院されたと仮定すると、どのような感染予防対策がなされるのでしょうか。

松山　最初に患者さんに接触するときは、重装備でするわけにいかないので、普通のインフルエンザと同じ手袋、サージカルマスクとガウンを着てということになります。重症化した人だと、防護服を着て、ゴーグルをはめて、キャップをかぶって、N95マスクをつけて対面することになります。

池田　冒頭の話に戻りますが、例えば中東から帰ってこられて、発症の前、あるいは一度治療が終わった後に少なからずウイルスを出しているような方には、どのような対処をするのでしょうか。

松山　基本的に症状が強くない人からは感染しないといわれているので、ガウンを着て、一般的なサージカルマスクと手袋でいいと思うのですけれども、感染していると明らかにわかった場合は、万が一感染するかもしれないので、PPE（個人防護具）を着てフル装備で対面することになると思います。

池田　必要以上に恐れる必要はないと思うのですけれども、一時、中東からヨーロッパに帰った方とかいらっしゃいましたが、どのくらいの感染率という表現ができるのでしょうか。

松山　感染率というと。

池田　例えば、１人の人間からどのくらいの人間にうつすか。

松山　これはすごく少ないです。いろいろな報告があるのですけれども、軒並み１人から１人以下です。感染力は弱いです。

池田　我々が過去のSARSとか、インフルエンザも含めて想像している強

毒性、感染性に比べれば、だいぶMERSのほうは低いのですね。

松山　そうです。

池田　もし心配であれば、サージカルマスクと手袋を着用して対処する。発症すればまた別の話ですけれども、あまり過剰に防衛するのも意味がないということでしょうか。

松山　はい。とにかく症状がひどくなる人をいち早く見つけて、検査してMERSかどうか調べることが重要です。症状が強くならない間はそれほど感染力はないので、それほど重装備で対面する必要もないと思います。

池田　どうもありがとうございました。

HCV抗体検査陽性例の診断手順

虎の門病院肝臓内科部長
池　田　健　次
（聞き手　池脇克則）

健診でHCV抗体陽性の場合、その後の診断手順をご教示ください。また治療の現状はいかがでしょうか。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　最近はC型肝炎の治療もだいぶ日進月歩しているということで、そこも含めて先生にお聞きしたいのですけれども、実は私自身も患者さんから「HCV抗体、陽性でした。先生、どうなんでしょうか」と問われて、返事に困るときがありました。基本的なことも含めて教えてください。

池田　HCV抗体というのは、B型などと違いまして、HCV抗体が陽性であれば体にC型肝炎ウイルスが感染していることを示している感染抗体です。HIV、つまりエイズのときと一緒で、HCV抗体が陽性だとC型肝炎のウイルスが体の中にいることを示しています。

ただ、HCV抗体は昨今の抗ウイルス剤、インターフェロンなどで治療をしてC型肝炎ウイルスが排除されたあと、あるいは幸せなことに急性肝炎でC型肝炎を自然に排除した場合もHCV抗体が陽性になるので、必ずしもC型肝炎ウイルスが体の中にいるとは限らないことに気をつけなければいけないと思います。

池脇　そうすると、抗体が陽性であれば現に感染しているというのが一般的な考え方だけれども、過去の感染で治癒しても陽性になることもあるので、現状で感染しているのか、していないのかがわかるような検査を健診に持ってくるわけにはいかないのですか。

池田　いかないのです。HCV抗体という検査は、検査の費用が随分安く、実際に体の中にウイルスがいるかを調べるHCV-RNAという検査より随分安いので、ほとんどの健康診断あるいは人間ドックではHCV抗体で測定しています。ですから、HCV抗体が陽性とい

ってこられる中で、本当にウイルスがいるのか、もう既往の感染で、今はいないのかがわからない状態で病院、クリニックを訪れる患者さんがほとんどです。

池脇　当然HCV抗体以外にも、一般的な検査で肝機能のトランスアミナーゼも測っているので、そうするとトランスアミナーゼが異常でこの抗体が陽性、あるいは前者が正常で抗体陽性、それによっても最終的な抗原があるかどうか、陽性率もちょっと変わってくるのでしょうか。

池田　そうなのです。HCV抗体陽性でトランスアミナーゼが異常というと、大抵の場合はC型肝炎のウイルスが体の中にいることが多いです。ただ、トランスアミナーゼが正常で、HCV抗体のみ陽性といいますと、既往感染で、実はウイルスはいないことが、だいたい半々ぐらいの確率であるのではないかと考えています。

池脇　ある程度の目安にはなるけれども、なかなかそれだけで判定するわけにはいかないですし、HCV抗体ですと、力価によっても当然最終的に抗原がいるかどうかの可能性は違うのですね。

池田　かなり違います。HCV抗体の測定方法は幾つかあるのですけれども、それぞれのカットオフ、これ以下だったら陰性という、そこに近い、ボーダーラインに近いぐらいの弱い陽性、あるいは弱陽性といいますけれども、そういう人は既往感染のことが多くて、実際にはC型肝炎ウイルスが体の中にはいないことがかなり多いです。

池脇　逆にいうと、高力価、抗体がすごくたくさん存在している場合にはウイルスそのものもいる可能性も高い。

池田　そうです。高力価であれば、C型肝炎に現に感染している可能性が高いです。

池脇　最終的にはHCVそのものを定性あるいは定量することが次のステップということになりますね。

池田　そうですね。HCV抗体陽性ということで患者さんが来られたら、HCV-RNAを迷わず測ることになります。

池脇　一般臨床実地の先生方は、ここぐらいまではやっておいたほうがいいのでしょうか。

池田　ぜひともやってほしいと思います。HCV-RNAが陽性であれば体内にC型肝炎ウイルスがいるということで、肝臓の専門施設、専門医を紹介することが必要になると思います。C型肝炎ウイルスがプラスであれば、その次にC型肝炎のサブタイプというところまで測ってくださると、患者さんから「どのような治療になりますか」と尋ねられたときに、ある程度の説明ができることになります。

池脇　日本人は１型が多くて、この１型はなかなか薬が効かないという話

を聞いています。基本、このジェノタイプというのは１型、２型というような分類なのでしょうか。

池田　最近は分類の方法も統一されて、１型、２型、本当は３型以降もあるのですけれども、日本では１型、２型がほとんどです。１型はインターフェロンが効きにくいことで有名だったのですけれども、今、のみ薬でC型肝炎を排除するという治療ができてからは、１型も２型も、難治度といいますか、薬の効きやすさはあまり変わらなくなりました。

池脇　1990年代の前半ぐらいからインターフェロンが登場して、画期的な治療だったと思うのですけれども、今は原則、インターフェロンを使わず、のみ薬でということで、飛躍的に治癒率は伸びてきているのでしょうか。

池田　昔のインターフェロンだと５～50％ぐらいまでの治療効果だといわれた１型が、今ではインターフェロンを使わない治療で90％、あるいは95％以上という確率で治るようになりましたので、一般的な流れはインターフェロンを含まない、インターフェロンフリーの治療になってくるかと思います。

池脇　実際にどういう治療かはこれからお聞きしますけれども、いわゆるウイルスが存在しているキャリアに対して、みなさんがそういう治療の適応だというわけでもないのですね。ある程度進行してしまった人にはなかなか難しいというのも事実でしょうか。

池田　HCV抗体陽性で、HCV-RNA陽性で、ウイルスもいるということになりますと、同時に生化学検査とか、あるいは血算という検査を必ずされると思いますけれども、その患者さんがどのくらい進行した肝臓病かを必ず把握する必要があると思います。特に最近は年配の人も多いので、C型肝炎で、例えば60歳以上あるいは70歳以上という人だと、もうすでに肝硬変、ひょっとすると肝臓がんが合併している可能性もありますので、肝臓病がどれぐらい進行しているか、あるいは肝がんの合併はないか、そういうところまではざっとチェックしたほうがいいと思います。

池脇　できるだけ早期に治療をしていくのがよいかと思いますけれども、先ほど先生がおっしゃったインターフェロン以降の新しい薬について教えてください。

池田　幾つかの薬があります。従来の副作用の強いインターフェロン、あるいはリバビリンというのみ薬、それ以外で直接C型肝炎ウイルスをやっつける薬は、まとめてDAA（Directly Acting Antivirals）、直接作用型抗ウイルス剤とでも訳すのでしょうか、そういう薬として一括されています。インターフェロンと併せて使う場合もありますし、DAAののみ薬だけを組み合

わせて使うこともあります。

池脇　ここ数年のうちにそういったものが出てきて、成績も非常に良好ということで、基本的にはHCVのジェノタイプごとに組み合わせるといった進め方なのでしょうか。

池田　そうです。DAAとして使う薬は、サブタイプによって使う薬が随分違うことがありますので、サブタイプあるいはジェノタイプですけれども、タイプを必ず測って治療方針を決める必要があります。逆に、ウイルス量が多い、少ないという話がありましたけれども、それはあまり影響しないので、タイプが一番肝心だという時代でしょうか。

池脇　インターフェロンよりはのみ薬で済めばと思うのですけれども、インターフェロンを使った治療と使わない治療をどう選択するのでしょうか。

池田　今、１型も２型もインターフェロンを含まないインターフェロンフリー治療が保険診療でできるようになりましたので、一般的にはインターフェロンフリーののみ薬だけの治療をお勧めすることが多いです。

皆さんご存じのように、インターフェロンは発熱があるとか、食欲が落ちるとか、うつ病になる、髪の毛が抜けるとか、いろいろな副作用があります。また何よりもインターフェロンは注射であることから、注射のたびに病院に通わないといけないという面倒くささがあったのですけれども、インターフェロンを含まない治療というのはのみ薬だけですから、例えば２週間分の薬をもらって帰って、それを家でのんでいればよい。２週間ごとに採血して、その結果を確認しながらやっていける治療である点、それから副作用がうんと少ないことから、流れはインターフェロンフリーの治療になるかと思います。

池脇　ある程度の負担でそういった治療を受けられて治癒し、最終的には肝硬変あるいは肝臓がんという、非常に高額な医療費が必要な病気に至らなくなることを考えると、医療経済学的にも効率のいい治療と考えてよろしいですか。

池田　はい。肝がんになりますと、繰り返し入院していろいろな治療をしないといけなくて、費用はかなりのものになります。実はインターフェロンフリーの治療薬も非常に高い治療薬で、新聞にも載っていましたけれども、ハーボニーという薬に至ってはたった１錠で８万円以上もする。そんな高い薬なのですけれども、それでも医療経済学的には、肝臓がんになって、それを繰り返し治療するよりは安く済むだろうと。医療費補助もありますので、補助制度をできるかぎり使って治療されることをお勧めします。

池脇　どうもありがとうございました。

喫煙者と白血球数の増加

新浦安虎の門クリニック理事長
大　前　利　道
（聞き手　池脇克則）

白血球数増加の原因についてご教示ください。

48歳男性、たばこは１日20本くらい吸い、職場の健診で白血球数11,000前後を以前より時々指摘されますが、再検査をすると血液像も含め正常範囲の方がいます。本人症状はありません。食後や興奮時、運動前後に、喫煙者では好中球数増加による白血球数増加を認めることがあるようですが、これらの場合、白血球数は最高どのくらいまで増加を容認できるのでしょうか。食後の時間、本数、喫煙してからの時間により増加程度に変化はありますか。また、これらで増加をきたす理由についてご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

池脇　大前先生はご自身のクリニックで喫煙と白血球との関係をお調べになっていますし、禁煙外来も積極的にやっておられると聞きました。

今回の質問では、48歳男性で、たばこは１日20本ぐらい吸っていて、健診で白血球が11,000前後とちょっと高い。再検査の場合には、血液像は入っているようですけれども、特に問題ない。こういう方は多いのでしょうか。

大前　健康診断、うちも多くやっていますが、白血球が１万を超えると再検査になります。そうすると、この方と同じような方がけっこう多くみられます。

池脇　この質問の場合には、再検査のときに、どういう検査をやられたのか、すべては書かれていないのですけれども、少なくとも血算に血液像をつけて再検査をされたということです。通常、そういう方が健康診断で異常を指摘されたときにはどういう再検査をするのでしょうか。

大前　とりあえず炎症反応を見ないといけないので、血液像とCRPを行うことになっています。人間ドックです

と初めからCRPや血液像は入っているのですけれども、意外と健康診断の場合に入っていないことが多いのです。

池脇　この質問の場合には、血液像に関しては特に問題ない。そういう方が多いのでしょうか。

大前　そうです。最近、私のところでは、人間ドック、健康診断で、喫煙者であって、しかも１万、１万数千、多い方は16,000ぐらいになる方もいますけれども、そういった方などでもCRPが陰性で、しかも血液像が全部バランスだけは保たれている場合には、最近は自信を持って「たばこのせいでしょう」と答えることができるようになりました。

池脇　今の先生の言葉からすると、再検査をして、逆にCRPがちょっと上がっているとか、血液像に異常があるという場合には、喫煙以外の原因を考えたほうがいいということなのでしょうか。

大前　そうですね。

池脇　どうして喫煙で白血球が増加するのでしょう。

大前　私も９年前に発表したことがあるのですが、いろいろ調べてみたところ、なかなかいい文献がなくて、ただ、たばこは、大ざっぱですが、4,000種類ぐらいの化学物質を煙の中に含んでいます。その中の数百種類は有害物質で、その中の数十種類は発がん性があるとなっていますので、体の反応として、まず白血球が上がるということが一つは考えられます。

池脇　細かいところですけれども、何年も何十年もたばこを吸っていて、ある意味そういった有害物質、化学物質に体が慣れてしまって、だんだんと白血球がまた正常化するのではなく、吸っているかぎりは高いのですか。

大前　そうですね。本数が増えれば高くなりますし。

池脇　本数が増えると白血球の数も増えると。また、吸った後、どのくらいで増えて、また元の値に戻ってくるのかということですが、どうでしょうか。

大前　具体的にそれを調べたことはないのですが、たばこの影響はすぐに出ると思います。

池脇　化学物質はすぐに体の中に入ってきますので、それに対して白血球の反応も比較的早い段階で起こる。

大前　そうですね。

池脇　睡眠の後、起床時などに測ったとすれば、普段たばこを吸われている方も、ある時間帯、禁煙していることになりますので、白血球数はちょっと下がってきているかもしれないということですか。

大前　その辺は調べたことはないのですけれども、可能性はあるかもしれません。

池脇　人間ドックあるいは健康診断で、どういうタイミングで採血をする

かで多少数値が変動する可能性もあるかもしれないですね。

大前　そうですね。

池脇　また、必ずしも喫煙と関係していない質問ですけれども、食事、興奮、運動によって喫煙者では好中球が増えるようですとあるのですけれども、そうなのでしょうか。

大前　好中球は確かに増えるという文献もけっこうありまして、だいたい10～20％ぐらいまで増えるという文献もあります。ただ、血液像が変わるかといいますと、好中球が増えても血液像のバランスまでは変わっていかないので、最初に血液像が入っていない健康診断をお受けになって、精密検査で検査されますと、血液像そのものはすべてバランス的には正常範囲と見えるような状態だと思います。

池脇　全体的に上がっていく。ある一つの分画だけ上がるというタイプではないのですね。

大前　はい。

池脇　先ほど高いときは16,000ぐらいまでとおっしゃいましたけれども、最高どのくらいまで増加を認めるのでしょうか。

大前　今まで健康診断の結果を見て血液科に紹介した方で２万を超えている方がいました。結果的にはほかの理由が見つからなくて、ヘビースモーカーだからだろうという診断が返ってきた方がいました。その方は１日60本以上吸っている方でした。

池脇　何十本も吸われる方は、そのぐらいになる可能性があるということですね。

大前　そう思います。

池脇　さすがに２万だと、喫煙を原因としていいのかと心配になってしまいますね。

大前　そうですね。

池脇　私として少し気になるのは、そういう方は慢性的に白血球数が高い。これが何か体に対して有害事象を起こしはしないか、何かデータがあるのでしょうか。

大前　例えばよく知られているのは、循環系ですと心筋梗塞を起こしたときに白血球数がすぐ上がるとか言われていますけれども、白血球数が多いからといって、血管系の炎症を起こすようなことは、あまりはっきりとはわかりません。

池脇　たばこそのものが発がん性、あるいは動脈硬化の進展という意味でのよくない要素ではあるけれども、白血球が増加していることだけが特別に独立して何か悪いことの原因になっているという考え方ではない。

大前　そういう考え方はしていないのです。逆に体を白血球で守っているという考え方をしています。

池脇　代償的という感じでしょうか。

大前　そうですね。

池脇　先生は白血球のことも留意さ

れて、人間ドック、健康診断の受診者に、例えばたばこを吸って白血球が上がっているというような方に、どういう指導をされているのでしょう。

大前　喫煙している方と、喫煙本数との関係を考えているのです。喫煙していない方のデータも持っています。それはうちのクリニックのデータなのですけれども、これを一つの表にまとめて、たばこの本数、例えば20本でいくと、自分の白血球値は本来このあたりなのに、現状はもっと高いよねという言い方をして、できるだけ禁煙外来、禁煙指導に導くようにしたいと思っています。

池脇　先生は禁煙外来も含めて積極的に禁煙を勧めていますけれども、禁煙すると、この高い白血球数は正常化していくのでしょうか。

大前　正常化します。例えば全くたばこを吸っていない方、非喫煙者がいらっしゃいます。あるいは、たばこを吸っていた方で、おやめになった方の数年間のデータを取ってみますと、ほぼ非喫煙者に近い値になってきますので、たばこが白血球の増多に影響したのだろうと考えています。

池脇　先生のご説明の中で、比較的早いスパンでたばこが白血球アップに影響しているという話がありましたので、禁煙されると比較的早く落ちてくるのでしょうか。

大前　そうです。

池脇　禁煙して白血球も正常になったというのも、対象の患者さんにとっては禁煙を続ける一つの動機づけになりますね。

大前　そう思います。

池脇　どうもありがとうございました。

骨粗鬆症治療薬の適切な使い方

虎の門病院内分泌センター部長
竹　内　靖　博
（聞き手　山内俊一）

骨粗鬆症治療薬は、剤形も内服・注射などがあり、また投与間隔も様々です。こうした骨粗鬆症治療薬の適切な使い方をご教示ください。

＜愛知県開業医＞

山内　この領域は非常に薬が増えてきて、専門外の先生ですと選択に迷われることが多いと思われますが、使い分けの基本的な考え方として、どういったところから始めていったらよいでしょうか。

竹内　骨粗鬆症の病態を考えますと、骨の吸収が亢進していることとビタミンD関連のカルシウム代謝が障害されているという２点になります。そのため、骨の吸収を抑えるような薬剤としては、アレンドロネートに代表されるようなビスホスホネート、最近では抗体製剤のデノスマブ（プラリア）ですとか、あとは閉経後の女性ですと、SERMと呼ばれるラロキシフェンなどがあり、これらの中から１つ選ぶことになります。それに加えて、患者さんによってはビタミンD薬を一緒にのんでいただく。この２つが骨粗鬆症治療薬を選択するうえでの基本的な考え方だと思います。

今は、骨吸収抑制薬でも少なくとも３種類あり、さらにビスホスホネートにはたくさんの種類がありますから、その中でどう選ぶかという問題になってくるのだと思います。

山内　一般医家で、骨吸収の状態などを判断する簡便な方法はあるのでしょうか。

竹内　一番簡便なのは骨吸収マーカーで、採血あるいは採尿でわかります。最近では、例えば日内変動とか、食事の条件とか、腎機能、こういったものに影響されないものとしては、TRACP-5bが血清で測れます。それを指標にしていただくのが一番わかりやすいかと思います。

山内　病態からはそのようなアプローチになりますが、対象の患者さんのいろいろな条件でまた使い分けが出てくるわけでしょうね。

竹内　幾つかありますけれども、まずは年齢です。一般的には高齢の方ですけれども、時には比較的若い方、40代、50代の方もいらっしゃると思いますが、そういった方では薬剤のリスクとベネフィットの比較評価が難しく、ビタミンD薬以外には使い勝手のよい薬剤がありません。若年者に関しては可能なかぎり専門の施設なり診療科に相談いただくのがいいと思います。

あとは、男性と女性の違いです。骨粗鬆症治療薬は原則として、閉経後の女性を対象にして開発されていますので、男性における効果や安全性はごく少数例でしか検討されていません。しかしながら、エストロジェン受容体に作用するSERMは閉経後女性のみですけれども、それ以外の薬剤は特に薬理学的に性差はないと思われますので、男性に使っていただいても構わないと思います。

山内　あと、重症度もあるのでしょうね。

竹内　重症度に関しては、日本ではコンセンサスのある重症度の定義はないのですけれども、WHOの診断基準などを参考にしますと、すでに椎体の圧迫骨折がある方、とりわけ複数ある方は重症と考えられます。あとは骨密度で、日本の実臨床ではなじみがないのですけれども、Tスコアによる評価で－４以下とか、－3.5以下のように、著しく低い場合には重症と考えます。

次に骨折の予防という視点で、どの骨折を主なターゲットにするかを考えます。今、重症とお話ししたような患者さんに対しては、大腿骨の近位部骨折を予防したい。そうしますと、大腿骨近位部骨折を予防できるというエビデンスのある薬剤をまず検討します。このような薬剤は限られていて、アレンドロネート、リセドロネート、それから抗体製剤のデノスマブ（プラリア）、この３つですので、特に重症の方は候補になると思います。

ただし、まだ椎体骨折がないとか、比較的お若い方、骨密度もそんなに低くない方は、まずは、椎体つまり背骨の骨折をちゃんと予防することが、次に来る大腿骨の骨折を起こさないための前提になります。椎体骨折が予防できるということであれば、非常に多くの薬剤が候補となります。エストロジェン受容体に作動するラロキシフェンなどのSERMやイバンドロネート、それから日本で開発された新しい活性型ビタミンD_3であるエルデカルシトール、こういった薬剤で椎体骨折はしっかり予防できることがわかっていますので、そういったものからまず始めることも十分可能です。

山内　この領域では、長年ビスホス

ホネートが主流といいますか、第一選択薬的な使われ方がなされてきたと思うのですが、これに関しては現時点でも揺るぎがないのでしょうか。

竹内　骨粗鬆症治療薬として、ビタミンDやエストロジェンを除くと、ビスホスホネートの臨床データが圧倒的に多いということがあります。また、これまで骨折の予防に実際に役立ってきたという意見も強いので、ビスホスホネートが基本ということは現時点では確かなことだと思います。

しかしながら、多くの先生方もご存じのように、例えば長期に使った場合の顎骨壊死の問題や、大腿骨の非定型骨折の問題がビスホスホネートにはあります。また、そもそもビスホスホネートは骨に蓄積していく薬剤なので、長期投与の影響そのものも懸念されています。そのため最近では５年を一つの目安にして、５年たったら患者さんの状態を見直して、継続するかどうかを含めて次の選択を考えるのが一般的になってきています。

山内　顎骨壊死はいっとき話題になりましたけれども、これはどのようなものでしょうか。

竹内　これは薬剤が本来持っている骨を溶かさないという作用に由来するものなので、どうしてもある程度のリスクは切り離せないものです。ビスホスホネート以外でも、骨の吸収を強力に抑えれば、そういったリスクはあると考えられます。顎骨壊死とは、顎骨の骨髄炎がなかなか治らない、つまり治癒が遷延して腐骨ができるという状況を表していますので、それは骨代謝が抑制されていると、どうしてもある一定のリスクで起こってくることになります。

ただし、骨髄炎は細菌感染症なので、口腔内がきれいに維持されていれば、つまり日々の清潔の維持がちゃんとできていれば、リスクはそれだけでも十分下がるといわれています。そういった薬剤を始める前に、歯科で診療していただき、早めに治療できる歯は治療していただいたうえで骨粗鬆症の治療薬を始めるのが良いと思います。

山内　言い換えますと、そういったものがやや危ないなという方は、あまり使わないほうがいいのでしょうか。

竹内　そこまで気にされる必要はないと思うのですけれども、そういった意識を持っていただくのは、それ以外でも、例えば誤嚥性肺炎の予防にもつながるので良いと思います。

山内　ビスホスホネートはたくさんあるのですが、これにもおのおのの特徴があり、効果に関して大きな差はないとみてよいのでしょうか。

竹内　今日本で使われている薬剤では、様々な注射薬、内服薬でも、週に１回とか、月に１回とか、いろいろありますが、基本的な効果の優劣はほとんどないと思います。ですから、患者

さんの利便性を考えて、間隔を空けたほうがいいだろうとか、あるいは内服薬がとても多いので減らしたいとか、認知症があったり介護が必要だったりする方では、医療機関に来ていただいたときに注射をして済ませるほうが良いといった配慮をします。患者さんにとって、あるいは家族にとっての利便性、そして継続をきちんとしていただけるような環境を整えるために、薬の剤形や投与間隔を選んでいただくのが良いと思います。

山内　薬の使用方法を説明したうえで、患者さんに選んでいただくのも手だということでしょうか。

竹内　そうですね。あとは、最近ですと、嚥下障害があるような方では、アレンドロネートですとゼリー剤もあります。どうしても注射薬に抵抗のある方もいらっしゃいますので、ゼリー剤も良いかもしれません。

山内　日本人におなじみのビタミンD薬ですが、これは今どういう位置づけになっているのでしょうか。

竹内　新規に開発されたエルデカルシトールに関しては、単独で骨折の抑制効果が証明されていますので、その他の薬剤がどうしても使いにくい、あるいはまだ比較的軽症という場合には、エルデカルシトール単独でいくことも十分選択肢に入ります。

もう一つの使い方としては、最初にお話ししたように、骨吸収抑制薬など、その他の中心になる骨粗鬆症治療薬に加えて、併用というかたちでビタミンD薬を使います。併用する理由の一つとしては、昨今、高齢者を中心に、ビタミンD不足あるいは欠乏の方が非常に増えていることがあげられます。ですから、そういう状況が一般的であるという前提で併用していただくのは、骨粗鬆症の治療としては有意義だと思われます。

山内　ありがとうございました。

悪夢障害

日本大学精神医学系主任教授
内　山　　真
（聞き手　池脇克則）

悪夢障害についてご教示ください。

40代女性で、うつ状態に対してSSRI（パロキセチン）を処方しています。うつ状態自体は軽快しています。パロキセチン服用との関連ははっきりしませんが、よく悪夢を見るため睡眠が中断するそうです。夢の内容は、何かに追われたり、何かと戦ったりするもので、目が覚めても余韻が残っており、すごく疲れ果てた感じがするといいます。再度眠ると、同じ夢が繰り返されたり、夢の続きを見ることもあるそうです。そこで以下をご教示ください。

1．薬物療法も含めて、何か対処療法はありますか。
2．上記1の治療により、逆にもともとの疾患（うつ状態）が悪化する可能性はありますか。
3．将来的にレビー小体型認知症になる可能性はありますか。

＜奈良県開業医＞

池脇　内山先生、睡眠中に見る夢、悪夢ということで質問をいただきました。質問内容に答える前に、私自身もあまり夢のことを知らないので、基本的なところを教えてください。

内山　大学の生理学の授業のようになってしまいますが、まず夢について、簡単に復習しておきましょう。

夢と呼ばれる体験は、レム睡眠と関係が深く、脳波を測定しながらレム睡眠中に覚醒させて、「今、何か見ていましたか」と尋ねると、夢を見ていたと答える率はだいたい80％以上だといわれています。それ以外の睡眠段階、つまりまどろんでいる状態とか、あるいは深く眠っているノンレム睡眠の状態などで起こしても、なかなか夢を見ているという体験は得られません。

レム睡眠という状態と夢の関係をもう少し詳しくみてみましょう。レム睡

眠中は、大脳皮質活動は軽くまどろんだ程度のレベルにあります。つまり、覚醒に非常に近いレベルなのです。ちょっとまどろんだ状態、つまり電車の中でちょっと眠くなって、ふわっとしたような状態に近い脳波のレベルなのです。こういったときはちょっとの音ですぐ目が覚めてしまうので、これが長く続くことはありません。

ただ、レム睡眠のときは、例えば音で鼓膜が振動しても、耳小骨筋が緩んでいるために音を伝える耳小骨がたるんで、鼓膜の振動が内耳のほうに伝わらないのです。このように外部からの感覚入力がいろいろなかたちで遮断されているので、本来は一過性にしか起こらない、まどろんだ脳の状態が、レム睡眠中はある程度安定して続くのです。

また、私たちは夢の中ではいろいろなことを感じて、動いてみたり、運動してみたりということを体験します。このとき、脳で運動指令は出ているのです。ただ、このとき脊髄のレベルでは、ちょうどクラッチが切れるようなかたちで、脳からの運動指令が結局脊髄から先に到達しないようになっているのです。このため、非常に活発な精神的な体験があるにもかかわらず、これが動きになって目覚めることがないのがレム睡眠の特徴です。

池脇　睡眠は体も休めるし、ある程度脳も休める。その休める時間帯の中でレム睡眠があり、そのときの精神的な体験、それが夢になる。これは脳にとっては有益というか、どういうことなのでしょう。

内山　脳にとって有益かどうかというよりも、生存という点から考えると有益だと思います。むしろ脳が完全に休んでしまったら、私たちも生き物ですので、外敵に襲われたりする危険があります。眠っているときにも環境の変化などがありますから、眠っていてもそれに気づかないとまずいです。例えば私たちの日常でいうと、地震があって揺れたら目が覚めないといけない。

脳が完全に休んでいるのは深いノンレム睡眠で、私たちは通常夢は見ません。一方で、このときは体は完全には休んでいない。レム睡眠のときは、実は運動指令が筋に到達しないために、呼吸筋と目を動かす筋肉以外は完全に弛緩した状態になっています。筋を休めているのです。このとき、脳のほうは活動していて夢を見ている。すぐに覚醒しても大丈夫な状態です。つまり、脳と筋肉が交互に休んでいる。このほうが安全性が高い。そう考えられています。

池脇　今の先生の説明はスーッと入ってきました。そういった夢でも、今回の質問は悪夢、悪夢とはどういう夢なのでしょう。

内山　悪夢とは、基本的には私たちの生命の危機とか、いろいろな危険と

かに対して、ここから逃げようとする、あるいは避けようとする、という内容が多いのです。

動物でいうとどんなものかというと、ネコがレム睡眠のときに、クラッチが効いていると夢は行動に現れないのですけれども、ちょうど脳幹のところにあるクラッチ機構を壊してしまうと、ネコはレム睡眠になるたびに目をつぶったままいろいろな、物に飛びかかる動作とか、あるいは他の動物に対して構えるような動作をするのです。

こうしたことから、動物は昼間困ったことや何かに対処したりするような行動を夢の中で練習しているのではないか。あるいは、飼いネコでも、外敵に遭ったときはとっさにぱっと身構えたりとか、のんきに暮らしているネコでも、どこかから落ちそうになると、ぱっと回避の行動ができるのは、実は頭に動作全部が記憶されているというよりも、むしろ頭の中でレム睡眠のときに毎晩何度もトレーニングしているのではないかと考えられています。

池脇　そういうものが起こるときの準備をしている。

内山　そうですね。そういう意味で悪夢というのは、実は夢の中では一番基本的なものではないかとも考えられるのです。子どもでは悪夢が90％くらいと非常に多いといわれます。だんだん大人になるに従ってこういった悪夢は減ってきます。成人では１カ月間に悪夢を経験した人の頻度はだいたい６％といわれています。

池脇　悪夢に関しては、もちろん生理的なもので見ることもあるでしょうけれども、様々な薬でそういったものを見ることもあるのでしょうか。

内山　悪夢が起こりやすくなるような薬物があります。一つは、じかに悪夢を増やす可能性があることが経験的に知られていている薬物です。ドーパミン作動性の薬物、パーキンソン病に使う薬物などで悪夢が増えることがあります。ほかに脳血液関門を通っていくようなβ遮断薬で悪夢が生じることがあります。また、これは治療薬としては使いませんが、アンフェタミンとかコカインなどの刺激性の薬物。さらに、抗うつ薬、禁煙補助薬などでも悪夢が増えることがわかっています。

レム睡眠を抑える働きのあるベンゾジアゼピン系薬剤、あるいは非ベンゾジアゼピン系の睡眠薬、アルコールなどを多量に慢性的に使用している場合などでは、急に中止すると反跳的にレム睡眠が増えて、悪夢が出現することがあります。

池脇　今回質問の症例に関してですけれども、比較的若い女性で、うつに対してSSRIを使っていて、うつの状態はいい方向で、悪夢を見て、それで睡眠が中断される。夢の内容も書いてあるのですけれども、これに関してはまずパロキセチンとの関連性、あるいは

ほかのものが関連していることがあるのでしょうか。

内山　まず、この方の場合には、SSRIの投与開始とか投与増量と、悪夢の出たころが時間的に関係しているかについてよく問診していただくことが大切かと思います。可能性はあるかと思います。

また、もう一つ、ここには出ていませんが、寝酒をしているかどうかについても確認していただきたいと思います。超短時間型の睡眠薬を飲んだり飲まなかったりと不適切なかたちで使用している、こういったことも可能性があるかと思います。これらの点について少し確認していただくのが大切かと思います。

池脇　どう対処したらいいのでしょうかということですけれども、どうでしょうか。

内山　まず原因について考えると薬物のチェックが必要です。もう一つは、頻度の高い睡眠障害として、睡眠時無呼吸症候群について考える必要があります。これは、レム睡眠のときに起きやすいですから、夢を見ながら息苦しくて目が覚めることが起こります。こういった場合には悪夢のような感覚を持つことがあります。

またレム睡眠行動障害でも悪夢は必発です。これは高齢の男性に多い寝ぼけで、レム睡眠中のクラッチ機構がうまく働かないため、夢が行動となってしまう睡眠時随伴症です。寝言や、あるいは寝ぼけ行動を伴った悪夢が出てきますが、この方は寝ぼけ行動などはないようなので、これには当たらないかと思います。

もしパロキセチンが原因と考えられるようでしたら、うつ病の治療がせっかくうまくいっていますので、不安定にさせないために、夜の影響を少し減らすということで、投与時刻を朝にするなどの工夫が必要です。寝る前に投与すると睡眠への影響が出やすいので、朝とか、まず投与時刻について考えてみることもよいかと思います。

また、適用外使用にはなりますが、レム睡眠行動障害といって、寝ぼけ行動と悪夢が出るようなものに有効とされているクロナゼパムを睡眠薬代わりに使うことも手かと思います。

池脇　そうすると、今先生がおっしゃった対処であれば、例えばパロキセチンをのむタイミングを変えるのでしたら、２番の質問になりますけれども、うつが悪化する心配はそんなにしなくてもいい。

内山　その辺は慎重にいけばよいかと思います。

池脇　最後のレビー小体型認知症になる可能性はということですが、いかがでしょうか。

内山　レビー小体型認知症とは、発症初期に寝ぼけ行動とか悪夢を伴った、いわゆるレム睡眠行動障害を呈してく

ることがあります。レビー小体型認知症では、脳幹とかこういったところの変性を伴っているからレム睡眠のクラッチ機構がうまく働かないため、起きてくるものですけれども、今回、悪夢があったからといって、必ずしも直ちに心配する必要はないかと思います。例えばMRIなどにおいて、脳幹の変性が起こっていることを示唆するような所見がなければ、年齢と性を考えますと、これでレビー小体型認知症のリスクが高まっているとは考えにくいように思います。

池脇　悪夢一つ取り上げて、レビー小体型認知症を心配する必要はないと。

内山　患者さんにはきちんと説明して、安心してもらうことが大切かと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

美白医薬品の効果と安全性

日本医科大学皮膚科教授
船　坂　陽　子
（聞き手　池田志孝）

医薬品による美白効果と安全性についてご教示ください。
女性の美白のための化粧品で白斑の問題がありました。医薬品でも肝斑などに対して、トラネキサム酸、L-システイン、アスコルビン酸を用いることもあります。これら薬剤は、しみ、そばかす、色素沈着などにも有効なのでしょうか。また、安全性などに問題はないのでしょうか。ご教示ください。
＜栃木県勤務医＞

池田　船坂先生、医薬品による美白効果と安全性についての質問ですけれども、その前に、美白化粧品で白斑の問題があったというご指摘、これはどのような内容なのでしょうか。

船坂　最近問題になりました美白剤とは、メラノサイトに対して細胞毒性を有する機序を持つ美白剤でした。それが少量であれば問題はないのですけれども、いろいろなことが重なってメラノサイトにたくさん取り込まれると、メラノサイトが死んでしまう。結果として白斑が生じてしまったということです。

池田　この物質は、従来使われている美白品のものとは違うのでしょうか。

船坂　ハイドロキノンという60年の歴史がある美白剤がありまして、最近問題になったのはその誘導体です。ハイドロキノンは以前から米国で盛んに使われていたのですが、やはりメラノサイトに対する毒性があるということから、注意してという認識で使われていました。

池田　それをたまたまある化粧品会社が製品化して売ったところ、問題が起こった。そういう意味では、これは医薬品ではないのですね。

船坂　そうですね。

池田　質問は医薬品なのですけれども、先ほどのものとは違うのですね。

船坂　はい。

池田　普通の薬局でも売られているものなのですけれども、肝斑などに対して用いられるトラネキサム酸、L-システイン、アスコルビン酸の３つが質問にあがっています。実際、これらはしみ、そばかす、色素沈着などに有効なのか、何かエビデンスとか研究論文はありますか。

船坂　いずれの成分も肝斑の人に内服していただいて、色素斑が改善したとの臨床試験が報告されています。また、培養したメラノサイトを用いた研究でも、それぞれどのような効果を示すのか明らかにされています。

池田　実際、これらの作用機序はどのように推定されているのでしょうか。

船坂　まずトラネキサム酸ですが、実はトラネキサム酸が肝斑に有効であるというのは、たまたま肝斑を有しているほかの病気の患者さんがトラネキサム酸を内服して肝斑が改善したとの臨床の観察から始まっています。そこで、どうしてメラニンの生成が抑制できるのかと、本当に多くの研究者が30年来、研究してきています。結果としては、実はトラネキサム酸は非常に特異的で、メラノサイトのメラニン生成を直接抑制するわけではありません。むしろ周囲の細胞に働いて、周囲の細胞からメラノサイトがメラニンを生成するパラクライン作用、これを抑制するのではないかと考えられています。

池田　非常におもしろいですね。周りの細胞に作用してメラノサイトを押さえつける。L-システインとアスコルビン酸はどうなのでしょうか。

船坂　L-システインとアスコルビン酸、すなわちビタミンCですけれども、これらはチロシナーゼといって、メラニンをつくる際の律速酵素、最も重要な酵素の活性を抑制することが明らかにされています。ですから、直接メラノサイトに働いてメラニンの生成を抑制することができる。しかし、先ほど問題になりました美白剤とは異なり、メラノサイトへの細胞毒性は非常に低いことがわかっています。

池田　これをのむからメラノサイトが死んでしまうことはないのですね。

船坂　はい。

池田　そういう意味では安心だということですけれども、これは１つずつではなくて、複数、あるいは３種類併用したほうが効果が高いのでしょうか。

船坂　昔からビタミンCは美白効果があることが盛んにいわれていますが、実はメラニンの産生とは酸化反応です。ビタミンCはこの酸化反応を抑制するので、メラニン生成を抑制できるのですが、実はビタミンEも抗酸化作用が強く、ビタミンE自身もメラニン生成を非常に強力に抑制します。

実際、昔、肝斑の患者さんに対して、ビタミンCだけ内服していただいた人、ビタミンEだけを内服していただいた人、ビタミンCとビタミンEを両者内

服していただいた人の臨床の試験が行われ、ビタミンCとビタミンEを両者内服した人が最も治療効果が高かったという結果が得られています。次いで、ビタミンE単独の内服がよかったという結果が出ています。最後にビタミンCの単独でもある程度効果があることがわかっていますので、こういったことから抗酸化作用を持つビタミン剤とは、メラニン生成を抑制して、色素沈着に有効であるということが推測されるのです。

池田　抗酸化作用がメラニンの産生を抑えていくのですね。

船坂　はい。

池田　３種類に加えて、ビタミンEと、４つ目が出ました。そこで気になるのは安全性ですけれども、例えばトラネキサム酸は本当に安全なのでしょうか。

船坂　トラネキサム酸自体がメラノサイトに対して細胞毒性を持つことはないので、メラノサイトが死んでしまって白斑になるリスクはまず考えにくいのですが、実はトラネキサム酸は血栓の溶解を抑制する作用があります。すなわち、血栓が生じやすい人にとっては、それを溶解するのを抑制してしまう作用がありますから、脳梗塞や心筋梗塞、および血栓性静脈炎などの疾患を持つ人に対して、私たちは処方しないようにしています。さらに、こういった脳梗塞、心筋梗塞を起こしやすいリスクがある人、すなわちコレステロールが高い人に対しても、私たちはあらかじめ検査して、長期処方は避けるようにしています。

池田　患者さんの背景によって、使っていいもの、悪いものがありますね。一方、L-システインとかアスコルビン酸は非常に気軽に用いられているイメージがあるのですけれども、副作用はないのでしょうか。

船坂　実はL-システインも、いわゆる光老化を抑制する薬ということで、アンチエイジングに重要だと認識されていたのですが、最近、L-システインを大量に投与するとβ細胞からのインスリンの分泌が抑制されることが報告されています。ですから、糖尿病の既往の方が過剰なL-システインを摂取すればインスリンの分泌に影響を与えるかもしれないということです。通常の美白として処方される量で内服していただくのは問題ないのですけれども、少しでも白くなろうと思って大量に内服してしまうのは、糖尿病の患者さんにとって危険であると思います。

池田　アスコルビン酸についてはいかがですか。

船坂　アスコルビン酸は、もともと欠乏している人にとって外から補うのが重要だと位置づけられたビタミン剤です。しかし、これも大量に投与した場合、シュウ酸塩が形成されて、腎臓結石のリスクがあることが明らかにな

ってきています。

池田　結石を起こすのはどのくらいの量なのでしょうか。

船坂　報告されているものによりますと、毎日1,500㎎あるいは1,000㎎以上を摂取した人は、250㎎以下あるいは90㎎以下の人に比べて結石の形成率が高かったといわれています。

池田　ビタミンCはいろいろな食品とか果物に含まれていますね。それにサプリメント、あるいは医薬品としてビタミンCを追加する際には、やはり摂取量を計算しておかなければいけないのでしょうか。

船坂　そうなのですけれども、ビタミンCの供給源になる食品、例えばホウレンソウを100g摂取したとしても、ビタミンCは35㎎なのです。先ほどお話ししました1,000㎎に到達するには、大量の摂取になりますので、普通に食事を取っているかぎり、そのようなことが起こる可能性は低いと思います。

ただ、わが国で普通に処方されている量は通常量なのですけれども、米国ではサプリメントとして個人が大量に購入できますので、米国の食品栄養委員会はビタミンCの上限摂取量を設定しています。19歳以上であれば１日2,000㎎以下にしましょうと最近いわれるようになっています。

池田　しみ、そばかす、あるいは肝斑をもう少し専門家に診ていただいて、適切な量で、適切な組み合わせで治療していくことが大切ですね。

船坂　はい。

池田　ありがとうございました。

過活動膀胱の最新治療

名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授
後　藤　百　万
（聞き手　池脇克則）

過活動膀胱の診断ガイドラインが改訂されましたが、改訂前との相違点、新ガイドラインの特徴などをご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

最近、新聞等の広告で過活動膀胱で受診する人が増えました。比較的若い人が多く感じます。抗コリン薬とβ_3アドレナリン作動薬の使い分けのプロトコールがあればご教示ください。

＜神奈川県開業医＞

池脇　最近は過活動膀胱に関する質問を比較的よくいただきます。

最初の質問に関して、過活動膀胱の診断ガイドラインが改訂されました。どう変わったのか、特徴も含めてお聞きしたいと思います。確認ですけれども、最初のガイドラインは2005年で、今回10年ぶりに改訂ということでよいですか。

後藤　おっしゃるとおりです。

池脇　どのあたりが変わったのかも含めて教えてください。

後藤　一番大きいのは、10年の時を経て新しく改訂されたということで、10年の間に多くの新しい薬剤が開発され、かなり治療選択肢が広がりました。そのことに関して書かれているのが一番大きな点でしょうか。

池脇　確認ですけれども、いわゆる抗コリン薬も第一世代から、今何世代まで来ているのかわかりませんが、非常に進化して、なおかつ、少し違う機序の薬も出てきました。そういう意味では薬物治療に関して非常に進歩を遂げている領域ということでしょうか。

後藤　単剤だけの話ではなくて、様々な過活動膀胱の病態に応じて、併用療法も行われます。薬の種類が増えて、

さらに併用療法という話になると、治療選択肢がすごく増えてしまいますので、その整理も必要になります。新しいガイドラインでは併用治療の選択肢についてもある程度整理されました。

池脇　過活動膀胱の中心的な薬物は抗コリン薬と理解しているのですけれども、今回のガイドラインではどういう位置づけなのでしょうか。

後藤　基本的に抗コリン薬は過活動膀胱に対する中心的な薬剤ではあるのですが、３～４年前に新しい薬剤としてβ_3アドレナリン作動薬という、抗コリン薬とは全く違った作用機序の薬が出てきました。誤解を恐れずに言えば、今回のガイドラインでは抗コリン薬とβ_3アドレナリン作動薬が、初回選択薬として並列に扱われています。

池脇　そういう意味では、抗コリン薬はもちろん中心的で効果的な薬だけれども、副作用という観点でやや使いづらいことから、この新しい薬、β_3アドレナリン作動薬はそういったところで価値があるということなのでしょうか。

後藤　おっしゃるとおりです。抗コリン薬は非常にいい薬ではあるのですが、最近、服薬継続率といいまして、長期に服用される患者さんの割合が非常に少ないことが世界的にいわれるようになってきています。その一つの理由としては、抗コリン薬では口が渇くとか、便秘になるとかの副作用が時々見られますが、特にこういった病気の方は高齢者が多いものですから、副作用が問題になって服薬継続率が低くなります。そういう意味では、β_3アドレナリン作動薬は抗コリン薬に特徴的な副作用が少ないことから、ある意味使いやすい薬剤になっています。

池脇　過活動膀胱も統計的には810万人、今ではそれ以上かもしれません。

後藤　1,000万人といわれています。

池脇　非常に多くの、しかも年齢を重ねれば重ねるほど疾患の頻度が高いという意味では、専門の先生方だけではなくて、臨床実地の先生方も広く処方されているという現状なのでしょうか。

後藤　そうですね。また、今回のガイドラインの一番大きい改正点になるのですけれども、以前のガイドラインはプライマリーケアの先生向けのアルゴリズムしかなかったのですが、今回のガイドラインではプライマリーケアの先生向けのアルゴリズムと、専門医、泌尿器科医向けのアルゴリズムが別々につくられています。したがって、プライマリーケアの先生に使っていただきたい薬剤と、専門医の先生が使うべき薬剤、あるいはその組み合わせが比較的明確に分けられたのが非常に大きな変更点です。

池脇　読者の先生方はおそらくプライマリーケア、あるいはそれに近い先生方ですので、そこに絞って、2005年と今回との違いは、抗コリン薬に比べ

て、新しいβ3アドレナリン作動薬の位置づけが上がってきたということでしょうか。

後藤　以前のガイドラインのときにはβ3アドレナリン作動薬がなかったことから、科学的エビデンスに基づいて有効な薬剤といえるのは抗コリン薬しかありませんでした。それから、以前のプライマリーケア医向けのアルゴリズムでは、男女の区別がなかったのです。今度のプライマリーケアの先生向けのアルゴリズムでは、男性と女性に分かれていて、女性ではこういう治療をしてください、男性は、50歳未満の男性と50歳以上の男性ではこういう治療をしてくださいというふうに、対象も区別されたのが大きな違いです。

池脇　男性といいますと、加齢に伴って出てくる前立腺肥大なども併せ持った患者さんに対する投薬とはどう違うのでしょうか。

後藤　わかりやすくいいますと、女性であれば抗コリン薬またはβ3アドレナリン作動薬、いずれかを使ってくださいと書かれています。50歳未満の男性の場合には、きっと複雑な疾患が関与しているので、その場合は泌尿器科に紹介してくださいとされています。50歳以上の男性は、だいたい前立腺肥大症（BPH）に伴う過活動膀胱ということから、まずはα1ブロッカーを使ってください、あるいはPDE５阻害薬という新しい薬を使ってくださいと、かなり明確に書かれています。

池脇　そうすると、BPH合併の患者さんの場合には、まずはBPHの治療を優先する。

後藤　そういうことですね。

池脇　それでも症状が残ったら、場合によっては過活動膀胱治療薬ということなのでしょうか。

後藤　もしα1ブロッカーあるいはPDE５阻害薬で過活動膀胱症状の改善が不十分な場合には、追加で抗コリン薬を加えて投与してくださいということになると思います。

池脇　改めて、抗コリン薬とβ3アドレナリン作動薬、どのようにして使い分けたらいいのか。いかがでしょうか。

後藤　女性の場合にはα1ブロッカーだとかPDE５阻害薬の出番はありません。対象疾患が違います。男性の場合には、先ほど申し上げましたように、α1ブロッカーかPDE５阻害薬をまず使ってください。ただ、そのどちらを使うべきかは全くまだわかっていませんので、どちらでもいいかと思います。ただ、若い男性の方で性機能障害があるような方はPDE５阻害薬がいいかもしれません。

それに抗コリン薬とβ3アドレナリン作動薬、どちらを加えたらいいかに関しては、個人的にはどちらでもいいと思うのです。ただ、科学的エビデンスがあるのは抗コリン薬のみですので、今のところはα1ブロッカーあるいはPDE

５阻害薬＋抗コリン薬であろうと思います。

池脇　この２つの作用機序が違うということは、考えようによっては併用してもいいのではないかと考えますが。

後藤　大丈夫だと思います。ただ、ガイドラインでは併用のエビデンスはありますと書かれているのですが、まだエビデンスが少ないので、いきなり投与すると多分査定をされると思います。なので、抗コリン薬を使って、それでも不十分な場合にはβ_3アドレナリン作動薬をかぶせるということであれば、査定されるかどうかはともかくとして、科学的には根拠のある治療法になると思います。

池脇　抗コリン薬も、私から見ると非常にたくさんありまして、どう違うのか。例えば、イミダフェナシンは、尿の産生も抑えるというデータもあるようですけれども、特徴はあるのでしょうか。

後藤　こういった抗コリン薬が夜間の尿量を抑えることに関しては、まだ十分な比較データがあるわけではないのです。ただ、イミダフェナシンに関しては非常に多くの臨床データがあるのは夜間頻尿に関してです。半減期といいまして、血中から薬がなくなるのがイミダフェナシンは比較的短いということです。なので、夜間のむことによって夜間だけ効かせることができますし、様々な臨床試験によってイミダフェナシンが夜間頻尿に非常にいい、患者さんのQOLもよくするというデータがありますので、そういう意味では一つの特徴かと思います。

池脇　たしかイミダフェナシンは１日２回の薬ですので、場合によっては夜間頻尿を抑えるために、夜間、寝る前あたりにのむ方法もあるということですか。

後藤　それも非常にいい使い方だと思います。

池脇　β_3アドレナリン作動薬は、今のところ１つだけということでしょうか。

後藤　β_3アドレナリン作動薬は１つだけです。

池脇　それを使うとなると、自動的に今あるミラベグロンになりますけれども、これに関しては新しい薬は今、開発中なのでしょうか。

後藤　２番目に日本で使えるだろうβ_3アドレナリン作動薬として、新しい薬の治験が始まったところですので、おそらく何年かあとには使えるようになると思います。

池脇　最後に、β_3アドレナリン作動薬に関して注意するべき点はありますか。

後藤　基本的には非常に副作用の少ない薬なので、安全に使えるのですが、例えばほかの不整脈薬を使っているとか、あるいは生殖能力のある若い女性には慎重投与となっています。

池脇　ありがとうございました。

乳がん治療の最近の話題

日本医科大学乳腺外科教授
武　井　寛　幸
（聞き手　池田志孝）

乳がん治療の最近の話題についてご教示ください。

＜群馬県開業医＞

池田　武井先生、乳がん治療の最近の話題、どのように聞いていくのがいいか、ちょっとわかりづらいのですけれども、最近の手術の方法、部分切除、これは乳房温存だと思うのですけれども、あるいは全体の切除、乳頭温存の切除、幾つかあります。これの術式と、例えば非浸潤がん、浸潤がん、パジェット病、この関係についてうかがってよいでしょうか。

武井　まず術式に関しては、乳がんの乳房内の広がりが一番問題になってきます。乳房の中での、乳腺内での広がりが少なくて、部分的な手術で乳がん病巣が完全に切除できると判断されれば、乳房温存術の適応になります。もちろん、患者さんの希望もあるわけですけれども、病理学的に切除断端が陰性化することから、温存手術が可能になります。非浸潤がん、すなわち乳管内がんは転移はしないのですけれども、乳管内を比較的広い範囲で進展している場合もありますから、非浸潤がんだから温存術ができるというわけでもなくて、非浸潤がんであっても乳房切除術になる場合もあります。

それからパジェット病ですけれども、乳頭、乳輪にびらんが広がっていく病気です。乳管内の進展を伴うことがかなりありますので、原則は全摘手術が勧められます。

池田　がんの種類とか部位にもよるのですけれども、乳管を通じて乳房全体にどれだけ広がっているかで術式も異なってくるのですね。

武井　そうですね。

池田　乳房温存切除はどのようなパターンになるのでしょうか。

武井　一般的に乳房温存術、乳房部分切除術といった場合は、乳頭、乳輪、

乳腺、および皮膚を温存する、つまり乳がん病巣だけを切除する手術になります。残存乳房への放射線治療が併用されます。乳頭乳輪温存・乳房全切除術という術式もありまして、これはアンジェリーナ・ジョリーさんが予防的な乳房切除術を受けたのと同じようなパターンなのですが、皮膚および乳頭、乳輪はすべて残して、中の乳腺だけをほぼ全摘出する。その後に２期的乳房再建のためのエキスパンダーを入れて、全切除された乳腺をそこで補うという方法です。

池田　かなり症例が限られるのですね。

武井　そうですね。乳頭、乳輪にがんが進展していないことが条件になります。それと、広がりが比較的広く、乳房温存術が適さないということです。

池田　なかなかそれは難しい条件ですね。

武井　そうですね。

池田　先ほどお話に出ました乳房再建術ですけれども、今のお話ですと、エキスパンダーを入れて、ある程度待って、それから再建していくのでしょうか。

武井　そうです、エキスパンダーを入れる場所としては、皮膚の直下だと、どうしても目立ってしまうことから、大胸筋下にエキスパンダーを入れ、対側の乳房との整容性を保ちながら、拡張していき、だいたい６カ月間くらい拡張したままにします。それでポケットを十分つくったうえで、その後に人工乳房、シリコン製のインプラントを入れたり、または自家組織、例えば広背筋皮弁とか腹直筋皮弁、またはDIEP（Deep Inferior Epigastric Perforator）フラップといって、下腹部から遊離皮弁を持ってきて、血管を吻合してつくることもあります。

池田　これは保険適用になっているのでしょうか。

武井　エキスパンダーによる乳房再建術は2013年に保険適用になりまして、受ける方が非常に増えてきています。

池田　乳腺科の先生が行われるのでしょうか。

武井　多くの場合、乳房を切除するところまでは乳腺外科医が担当させていただき、その後、形成外科医に引き継ぐことが多いです。エキスパンダーを入れるまで乳腺外科医が担当することもあるのですが、多くの施設では乳房切除術終了の段階で形成外科の先生にバトンタッチしていることが多いと思います。

池田　術後、よく放射線療法が行われるとうかがったのですけれども、どのような感じで行われるのでしょうか。

武井　放射線治療の意義としては、手術によって乳がんが完全に切除できたと思われても、顕微鏡レベルで乳房に遺残している可能性もあると思います。そのような遺残したがんを放射線

によって、特に乳房温存術の場合は残存乳房に放射線を当てることによって、遺残したかもしれないがんを消失させることが目的になります。または、乳房切除術でも、リンパ節転移が陽性の症例では皮下のリンパ管を伝わってがん細胞がリンパ節に到達していますから、胸壁照射といいまして、乳房がなくても、皮膚および皮下組織に対し照射を行っています。

池田　あくまで治療的ではなくて、補助療法というかたちなのでしょうか。

武井　そうです。局所再発を予防する補助療法ということになります。

池田　最近ですと、重粒子線とかを使ってやっているような話もありますけれども、まだエビデンスがない状態なのでしょうか。

武井　まだ有効性、安全性のエビデンスがないものですから、実地臨床で用いられるのはまだ先のことになるかと思います。

池田　例えば骨転移とか脳転移では放射線治療は行われるのでしょうか。

武井　骨転移で放射線治療の適応となるのは、特に脊椎転移、そのほかの転移でもそうなのですが、骨折の危険性があったり、神経の圧迫症状が出そうな転移に関しては、予防的に放射線治療を行っています。それから、疼痛に関しても放射線治療が有効であることがわかっていますので、施行する場合があります。

脳に関しては、手術は有効性、安全性からその適応が厳しいこともありますから、放射線治療、特に少数の転移であればガンマナイフで治療していくことが多いです。

池田　脳全体に照射するのではなくて、ターゲットを絞ってガンマナイフで。

武井　そうですね。個数が多かったり、なかなかガンマナイフでの対処が難しい場合に、全脳照射が行われているという現状です。

池田　薬物療法についてうかがいたいのですけれども、例えばホルモン療法、化学療法、それから最近、HER２陽性細胞といったキーワードが出てくるのですけれども、こういったものの使い方、病理学的にホルモンレセプターであるとか、HER２蛋白とかの有無で分けられるのでしょうか。

武井　そうです。ホルモンレセプターは核に発現しているのですけれども、エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプター、その両者を見て、いずれかが陽性であれば、術後の再発予防としてホルモン治療を行うことになります。

また、HER２蛋白が陽性と診断されれば、術後の補助療法、再発予防として、抗HER２療法の中で保険で承認されているトラスツズマブという薬を約１年間使うことになっています。

池田　そのほかパクリタキセル、タ

キサン系や、アンスラサイクリン系という化学療法剤がありますが、どのように併用されるのでしょうか。

武井　ホルモンレセプターが陽性の乳がんでは、ホルモン療法だけで治癒できるだろうと考えられるタイプもあります。増殖能が低かったり、核グレードが低かったり、再発の危険性が低いタイプにはホルモン療法だけでもよいわけですが、再発の危険性が高いと診断される、例えば遺伝子を調べて、ルミナールBタイプともいわれるのですが、そのような増殖能が高いタイプと分類されれば、化学療法も併用したほうがいいということになっていますので、アンスラサイクリン、シクロフォスファミド、さらにタキサン系の薬剤を補助療法として使う場合があります。

池田　例えばホルモンレセプターも発現されていなくてHER２蛋白がない場合は、そういったホルモン療法もHER２に対する分子標的薬を使わないで、化学療法だけになるのでしょうか。

武井　そうですね。トリプルネガティブ乳がんといいまして、エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプター、HER２、すべてが陰性の乳がんというのが20％くらいあるわけですけれども、その乳がんに対しては化学療法のみが再発予防になります。トリプルネガティブ乳がんの中にも、予後がいい、転移しにくいタイプという特別な組織型というのもあるのですけれども、一般の乳がんでトリプルネガティブに分類されれば、化学療法を使用することになります。

池田　おそらく手術後等の補助療法で、再発あるいは転移を抑制する方法なのでしょうけれども、例えばいったん再発、転移が起こった場合にはどのような化学療法が選択されるのでしょうか。

武井　手術後の補助療法として一般的に認可されているものはアンスラサイクリン、シクロフォスファミド、フルオロウラシル、タキサン系の薬剤になります。再発症例ではこれら以外の薬剤が使われますが、もし、使われていなければ、もちろんこれらの薬剤から使います。再発が認められて、これらの薬剤を使っているのであれば、エリブリン、ビノレルビン、ゲムシタビン、経口のフルオロウラシル剤としてカペシタビンやテガフール・ギメラシル・オテラシルカルシウム配合剤等を使っていくことになります。

あと、血管新生の阻害剤としてベバシズマブ、それをパクリタキセルと併用して投与する場合もあります。これは特にターゲットがホルモンレセプターとかHER２というわけではなくて、いずれの乳がんでも効果が期待されています。

池田　周囲の血管の増殖を抑えるのですね。

武井　そうです。

池田　そして兵糧攻めにするというかたちでしょうか。

武井　そうですね。

池田　先ほども出ましたけれども、HER２が陽性であって再発、転移があった場合は、分子標的薬を使い続けるのでしょうか。

武井　そうです。実は今、抗HER２療法としては、術後補助療法として認可されているトラスツズマブ以外に、再発または進行した症例においては、ペルツズマブ、これはトラスツズマブ、ドセタキセルと併用し、ラパチニブ、これはカペシタビンと併用して投与します。さらにトラスツズマブ エムタンシン、これはT-DM１と略しますけれども、トラスツズマブに抗がん剤を付着させた薬剤があります。再発症例ではこれらの薬剤を順次使っていくことになります。

池田　最近の進歩によってたくさん薬が出てきましたけれども、一つひとつ、腫瘍の浸潤度、タイプによって使い分けることで、かなり対応できるようになってきたのですね。

武井　そうですね。

池田　ありがとうございました。

熱性痙攣の治療法

名古屋大学大学院医学系研究科障害児（者）医療学教授
夏　目　　淳
（聞き手　山内俊一）

熱性痙攣の既往もしくは家族歴を有する乳幼児への抗ヒスタミン剤の投与の是非についてご教示ください。

＜茨城県勤務医＞

山内　熱性痙攣、子どもで起きますと、これは親御さんはパニックに陥りかねないと思うのですが、実際、この熱性痙攣は、死亡例とか後遺症とかはいかがでしょうか。

夏目　実際には、熱性痙攣によって死亡や重篤な障害が起きうるかについてのまとまった報告は、あまりありません。逆に、目の前で痙攣をされると、ご家族や、医療関係者ですら非常にびっくりしてパニックになるものですけれども、熱性痙攣は自然に発作がおさまり、長期的にも予後も良好な良性の疾患がほとんどであることを頭に入れるのも大事と思います。

山内　あまり深刻な例に至ることはないとみてよいですね。

夏目　そうですね。一般には重篤なことになるのはまれな、特殊な例と考えていたほうがいいと思います。

山内　通常、乳幼児に起こるという印象が強いのですが、実際、何歳ぐらいまでに起こることが多いのでしょうか。

夏目　生後半年ぐらいから５歳前後ぐらいまでが一般的です。まれに小学生でも、インフルエンザで急に高熱になったときに痙攣して、熱性痙攣の経過をたどる方もいますが、一般的には小学校に入るぐらいには落ち着いてくる病気と考えていいと思います。

山内　乳幼児独特のものだと考えた場合、この原因として何が関係するのか、このあたりはいかがなのでしょうか。

夏目　原因はまだ明らかでない部分も多いですけれども、家族でなりやすいときがあることから、遺伝的な素因

があると思われます。日本人は欧米人よりも頻度が高いという話もあります。もう一つは、今言われたように、年齢が高くなるとおさまることから、乳幼児の成長期の脳の未熟性が一つの要因になっていると考えられると思います。

山内　遺伝子で何かわかっていることはあるのでしょうか。

夏目　遺伝子については、幾つか研究報告がありますが、様々な要因がかかわっていて、単一の遺伝子だけで説明できるものでもないようです。

山内　多因子が絡んでいて、まだはっきりわからないという、ありがちなところがある病気ですね。

夏目　そうですね。

山内　発作では、比較的短く終わるものが多いので、なかなか検査もできないのでしょうが、非発作時も含めて、例えば脳波とか、そういったものの異常はあるのでしょうか。

夏目　熱性痙攣の患者さんで脳波の検査はよく出る話で、確かに脳波の検査をすると、一部の患者さんで脳波に異常が見られる。てんかんの患者さんで見られるような発作波が見られるのです。ただ、それが出た人は将来てんかんの病気が出てくるのかというと、必ずしも一致しないようです。ですので、脳波の異常が出ることはあるけれども、それが、予後の予測や治療方針にあまり役立たないことも多いので、熱性痙攣の患者さんでルーチンに脳波の検査をやる必要はないだろうと思っています。

山内　脳に対しても、ダメージとしてはあまり与えられてはいないと考えてよいですね。

夏目　そうですね。少なくとも短時間の熱性痙攣では、直接にダメージが起こるとは考えなくてもいいと思います。熱性痙攣の重積状態、30分以上痙攣が続くとか、特殊なタイプであれば、そうもいかないこともあるので、注意が必要ですが、長く遷延するものでなければ、熱性痙攣による脳障害をすぐに考える必要はないと思います。

山内　質問に入りたいのですが、この先生は小児科の先生ですので、非常に悩まれるところも多いと思われます。まず抗ヒスタミン剤ですが、熱性痙攣が起こりやすいのでしょうか。

夏目　これは強いエビデンスがあるとは言えなくて、実際に抗ヒスタミン薬をのむことで熱性痙攣が起きやすくなるとか、再発しやすくなるかに対するエビデンスはまだありません。ただ、後方視的な観察の研究ですが、熱性痙攣を起こした患者さんで鎮静性の抗ヒスタミン薬をのんでいた人、のんでいなかった人を比べると、のんでいた人では発作が続く傾向があるという報告が幾つかあります。

山内　発作のトリガーになるというよりも、少し遷延する、重篤とまでいかないものの多少長引いてしまう。

夏目　そういう可能性はあるのではないかと考えられます。

山内　まだメカニズムはよくわからないのでしょうか。

夏目　まだまだわかっていない部分が多いのですけれども、ヒスタミンは脳の中で抑制性に働いていますので、鎮静性の抗ヒスタミン薬が、抑制性の作用を抑えてしまうことで発作が止まりにくくなる可能性はあると思います。

山内　抗ヒスタミン薬は特に使わなくてもいい薬剤かという気もするので、例えば乳幼児に対してはあえて使わないというのも一つの選択肢と考えてよいでしょうか。

夏目　言われるとおりだと思います。私が医師になったころは、風邪薬というと、セットですべて抗ヒスタミン薬が入っていたころもありましたが、実際にそれがお子さんの風邪に絶対必要なのかというと、そうでもないと私も思います。必ずしもみなさんがのまなければいけない薬ではないという意識も大事かと思います。

山内　抗ヒスタミン剤以外の薬で熱性痙攣と結びついている有名なものはどうでしょうか。

夏目　もう一つ話題になるのはテオフィリンといわれるキサンチン製剤です。これは喘息発作のお子さんでよく使われたのですけれども、これも抗ヒスタミン薬と同じように、のんでいる方で発作が長引きやすくなる傾向があるとの観察研究があります。

山内　こちらもエビデンスとかメカニズムはまだなのですね。

夏目　明確なことはまだ言えないと思います。

山内　めったに使われないのでしょうけれども、逆に脳のほうに作用する抗痙攣薬や向精神薬で起こすのはあまり知られていないのでしょうか。

夏目　熱性痙攣の予防薬として、熱が出たときにジアゼパムの坐薬を使う方法がありますが、それでも予防できないときには、てんかんの患者さんと同じように毎日続けて抗てんかん薬をのむケースもあります。しかし、抗てんかん薬を毎日のむのは、眠気、ふらつきなど、成長期の脳への悪い影響がないか注意がいるので、できれば避けたいと思います。

山内　特別誘発するわけではないけれども、一時的に使って、あまり長くは使わないということですね。

夏目　あまり推奨はしにくいと思います。

山内　実際に家族、周りの人にとってみれば、これはかなり恐怖感を伴うような発作だと思います。もしこのケースのように既往歴がある、あるいは家族歴があるときの対応ですが、まず、熱性とは高熱でないと起こらないとみてよいのでしょうか。

夏目　確かに急に高熱になると、引き金になって起こりやすいことはあり

ますが、ただ、そうとも限らず、比較的熱が高くないのに熱性痙攣が起こることもあって、逆にあまり高くない熱で熱性痙攣が起きた患者さんは、再発のリスクも上がるという報告もあります。

山内　高い熱が出て、痙攣しているわけなので、すぐに解熱剤、坐薬でもという話が出てきそうですが、いかがでしょう。

夏目　解熱剤を使うことで熱性痙攣が予防できるかについては多くの研究があって、結論としては解熱剤によって熱性痙攣の予防効果はないといわれています。逆に解熱剤を使うと、またその後に再度発熱するときに熱性痙攣が起きやすくなるのではないかと危惧される方もいますが、解熱剤を使った群、使わない群を比べると、有意差はなかったという報告ばかりですので、逆に誘発する危険も考え過ぎず、通常の熱性痙攣以外の子と同じように、熱を下げて楽にしてあげる当初の目的で使用するのがいいと思います。

山内　安静にしてちょっと経過を見ることも必要だということですね。

夏目　そうですね。我々医師としても、患者さんや家族の不安を取ってあげて、一般的には予後のいいものだと、安心させてあげることも大事な役割だと思います。

山内　ありがとうございました。

エンテロウイルス感染症（エンテロウイルス71、68型感染症等）

国立感染症研究所ウイルス第二部第二室長
清　水　博　之
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　2015年に日本でもエンテロウイルス感染症が流行したのですか。

清水　そうです。2015年の夏、かなり大規模な手足口病の流行が発生して、多くの小児が手足口病に罹患しました。最近では2013年あるいは2011年にも手足口病の大きい流行が起きていますので、2015年の流行は、それに引き続く手足口病の大きな流行だといえます。

齊藤　季節はいつごろから始まるのですか。

清水　エンテロウイルス感染症の場合は季節性がはっきりしていまして、初夏から夏にかけて、例えば2015年の場合ですと６月ごろから症例が増えて、７月の終わりから８月にかけて症例数のピークがあって、その後、症例数が急激に下がりました。そういう夏に流行する感染症といえます。

齊藤　原因がエンテロウイルスになっているのでしょうか。

清水　そうです。手足口病の原因ウイルスはたくさん種類のあるエンテロウイルスの中で、だいたい３つの型のエンテロウイルスが主に手足口病を引き起こすといわれています。

齊藤　エンテロウイルスはどんなウイルスなのでしょうか。

清水　エンテロウイルスは腸管でよく増えて、ふん便にはかなり長い期間、例えば感染後数週間出てきます。そのふん便に出たウイルスが次の人に経口的に感染して伝播する。いわゆるふん口感染、あるいは感染初期は咽頭にも一部出ますので、経口飛沫感染で感染することもあります。比較的小さなサイズの代表的なRNAウイルスの一つで、ウイルスとしてはポリオウイルスと非常に似たかたちのウイルスで、同じ種類のウイルスといってもいいと思います。

齊藤　かかる人は小さな子どもですか。

清水　エンテロウイルスにかかるのは子どもに限ったことではありませんけれども、抗体を持っている方の場合はかかっても発症しないことが多いので、顕性感染、症状が出る感染症でい

うと、子どもがほとんどです。

齊藤　どんな症状なのでしょうか。

清水　手足口病の場合は、典型的なのは体の例えば口の中、あるいは手先、足先に発疹ができる。それから熱が出る。一部の患者さんの場合には無菌性髄膜炎等の中枢神経症状を示すことがあります。

手足口病の原因ウイルスは主に３つありまして、１つはコクサッキーA16型、もう一つはコクサッキーＡ６型、それからエンテロウイルス71型という３つの型です。昔の言い方をすると血清型といいますけれども、これらの種類が主に手足口病を起こすウイルスとして知られています。

齊藤　確定診断は今臨床診断で行うのでしょうか。

清水　手足口病自体は、手足口病という名前どおり、手、口の発疹で臨床診断がつけられます。ただし、どういうウイルスが発症に関与しているかを調べるためには検体を取って、そこからウイルスを検査する。従来ですとウイルスを分離して血清型を決める。最近は遺伝子検出、遺伝子検査でどういうタイプのウイルスかを比較的に早く決めることができるようになっています。

齊藤　便から調べるのですか。

清水　手足口の場合は臨床検体として一番適切なのは咽頭ぬぐい液、あるいは口の中に発疹ができていれば、その発疹のぬぐい液、それから重症例が入院患者さんの場合には便とかrectal swabとかを使っていただけると、より検出頻度が上がるといわれています。

齊藤　経過としてはどういうことが多いのでしょうか。

清水　経過は発熱と発疹が普通の症状です。ただ重症化する場合、特に中枢神経合併症を呈するような場合には、発疹が起きても起きなくても、かなり急速に中枢神経症状が現れます。重症例の場合には脳炎となって命が危なくなるような急激な症状の進行もあります。

齊藤　通常は比較的予後はよいのでしょうか。

清水　一般的には手足口病は予後がよいです。数日症状が出て、そのまま自然治癒する疾患ですので、子どもの普通の発熱性疾患として考えていただいて問題ないと思います。しかし、ごくまれに、特にエンテロウイルス71という型が関与する手足口病の場合は、中枢神経合併症、重症化、死亡例も含めて、重症化が起きることがあると報告されています。

齊藤　特別な治療はないのでしょうか。

清水　エンテロウイルスに対しては、今のところワクチンはまだ実用化されていませんし、治療薬も日本で使える治療薬はありません。もちろん、普通の手足口病はそのまま自然治癒すると

いうことですけれども、重症例についてもウイルスを特異的に抑える、予防するという方法は今のところ、残念ながらありません。

齊藤　日本を取り巻く東アジアでも、エンテロウイルスの感染症が問題になっているのですか。

清水　最初はマレーシア、その次の年に台湾、1997年と98年にかなり大規模な手足口病の流行が発生して、そのときには中枢神経合併症、いわゆるエンテロウイルス71脳炎で、たくさんの子どもが重症化あるいは死亡したという報告があります。その後、ベトナムや中国本土でもかなり大きな流行が発生しています。特に中国本土では2008年以降、ほとんど毎年、手足口病の大きな流行がどこかの地域で発生して、例えば2010年ですと900人以上の手足口病あるいはエンテロウイルス71による子どもの死亡があったとサーベイランスの結果で報告されています。

齊藤　かなり大きな問題ゆえ、ワクチン開発をしようということになったのでしょうか。

清水　台湾は1998年の流行を受けて、国がエンテロウイルス71のワクチン開発をかなり主導的に進めて、今、10年以上かけてphaseⅡに進んだワクチンがあります。

中国本土では、2008年以降の大きな流行でたくさんの子どもが亡くなる事態を受けて、国がワクチン開発をかなり強力に主導し、現在、３社が開発したワクチンがもうすでにphaseⅠ、Ⅱ、Ⅲを全部終えています。かなり大規模な第Ⅲ相の臨床試験で、３社のワクチンが優れた安全性と有効性を示す結果が出ていますので、それらのワクチンは今、国の承認待ちになっています。

齊藤　アメリカで比較的最近、エンテロウイルス関係の流行があったのでしょうか。

清水　2014年、エンテロウイルス71、コクサッキーAウイルスとは少し型が違いますけれども、エンテロウイルスD68という違う型のウイルスによる大きな流行が発生して、かなり大きな問題になりました。

齊藤　どんなことが起こったのですか。

清水　2014年にエンテロウイルスD68が1,000例以上、アメリカ全土で検出されて、その中で重症、特に中枢神経合併症、ポリオのような症状を呈した子どもが集団発生したという事例が見つかり、そこからエンテロウイルスD68が検出されました。エンテロウイルスD68は今までそれほど注目されていなかったんですけれども、重症化あるいは中枢神経症状の発症に関与するのではないかという懸念が出たことから、大きな話題になりました。

齊藤　呼吸器感染症状プラスポリオ様の症状ですね。

清水　エンテロウイルスD68は、ど

ちらかというとエンテロウイルスとライノウイルスの中間のようなウイルスの性質を持っていますので、伝播経路はライノウイルスに似ていて、呼吸器疾患を起こすウイルスだと今まで考えられていました。軽度の呼吸器感染だけではなくて、重症呼吸器感染症も起こすことは知られていたのですけれども、2014年のアメリカの事例では、中枢神経疾患の発症にも関与するのではないかということが明らかになって、かなり大きな問題になりました。

齊藤　これはまだ日本には来ていないのでしょうか。

清水　エンテロウイルスD68自体は、日本では日常的に検出されるウイルスの一つです。呼吸器感染症、咽頭から検出されるウイルスなので、今までは通常の軽度の呼吸器感染症の原因ウイルスとして考えられていたので、重症化、特に中枢神経症状に関与するかどうかは今後よく調べてみないと、日本でそういう重症例があるかどうかははっきりしていません。

齊藤　日本でもあるかもしれないので、それに備えないといけないということなのでしょうね。

清水　そうですね。検査をしっかりして、疑われる例については咽頭ぬぐい液等の検体を取って検査をしていただく必要があると思います。

齊藤　ありがとうございました。

ノロウイルス感染症

国立感染症研究所ウイルス第二部第一室長
片　山　和　彦
（聞き手　大西　真）

大西　片山先生、ノロウイルス感染症についてうかがいたいと思います。まずどんなウイルスなのでしょうか。

片山　電子顕微鏡で５万倍ぐらいに拡大しないと見えないウイルスなのですが、耳かき１杯の便の中にだいたい１億個ぐらい、非常に大量の排泄のあるウイルスです。感染力が強くて、だいたい1,000個ぐらいの粒子を口の中に入れてしまいますと感染が成立してしまうという特徴があります。

大西　これは種類というか、サブタイプとかはあるのでしょうか。

片山　ノロウイルスは全体に大きく５つのグループに分かれています。このうち、ヒトに感染するウイルスは、ヒトノロウイルスと呼んでいて、グループ１（GⅠ）、グループ２（GⅡ）、グループ４のウイルスになります。主にGⅡのウイルスがノロウイルス患者さんの９割から検出されます。GⅡの中には、さらにジェノタイプと呼ばれる細かく分かれた遺伝子型があり、互いに抗原性が異なっているのですけれども、この遺伝子型が22種類あります。

大西　かなりたくさんあるのですね。それでは次に疫学的なことをうかがいたいのですが、たしか2006年頃、かなり患者さんがたくさん出て問題になったことがありますが、流行などのことを教えていただけますか。

片山　ノロウイルスは主に冬季に大流行するウイルスとして有名です。皆さん、食中毒、冬季食中毒のウイルスとしてはご存じだと思います。ノロウイルスは９月１日から翌年の８月31日までで１シーズンと数えます。なぜかというと、冬に流行があるからです。この１シーズンの中で、2006～2007年シーズン、これがGⅡの遺伝子型４番、GⅡ.４が大流行した年として特に有名です。メディアでもかなり話題になりました。その後も実は2012年にGⅡ.４の大流行が再びありまして、これは史上２番目の流行になりました。

新しい遺伝子型が登場すると大流行するという記録があるのです。2015年の冬はGⅡ.４からGⅡ.17という新しい

型に移りつつあるという傾向が報告されていますので、流行シーズンの立ち上がりから少し注意が必要です。

大西　夏場に胃腸炎といいますか、下痢の方がいらっしゃいましたけれども、多少ノロウイルスとも関係ある方もいるのですか。

片山　夏場でもゼロにはならないのです。ですから、食中毒として報告されてくる事例の10％ぐらいがノロウイルスだったりします。

大西　そうしますと、冬は要注意ということですね。

片山　そうです。10～11月の後半ぐらいですけれども、ノロウイルスの流行の立ち上がりがありますので、この時期にどの型が流行するのかは特に注意する必要があります。

大西　生ガキとよくいわれますけれども、患者さんへの感染源はそういったものが多いのでしょうか。

片山　昔はそのようにいわれていたのですが、実はノロウイルスはヒトからヒトへと媒介するウイルスで、二枚貝からの直接感染事例は非常に少ないのです。全体の５％に満たないと思います。

大西　症状は、典型的にはどうなるのでしょうか。

片山　典型的には、最初におなかの風邪といわれるように、微熱が出たりすることもあります。主には気持ちが悪くなる、おなかが痛くなるのが最初の症状です。その症状が過ぎると、非常に激しい下痢に襲われます。この下痢は、５～10分に１回ぐらいお手洗いに行かないといけないぐらいの高頻度の下痢です。非常に症状が重い場合、脱水症状をきたすことがありますので、点滴が必要になることもあります。

大西　診断は、現場ではどのようにつけたらよいでしょうか。

片山　現場では、実は保険適用された検出キットが市販化されています。この診断キットは３歳未満、65歳以上という保険適用の範囲がありますけれども、病院で、また医院で、５～15分ぐらいで診断が可能となっていますので、細菌感染症との鑑別診断には非常に有用なキットだと思います。

大西　冬場は、ロタウイルスなどいろいろはやりますものね。

片山　そうですね。

大西　かなり簡便なキットができたと。

片山　そうですね。ロタウイルスと同じような状況になったということです。

大西　治療はやはり対症療法が中心になるのでしょうか。

片山　普通、健康な大人の方、つまり成人の場合は対症療法で問題ありません。ただし、補水に注意していただく必要があります。３歳未満、65歳以上の患者さんに対しては、脱水に対する警戒が特に必要ですので、医師のほ

うから、どのような補水をするのかについて丁寧に指導していただく必要があると思います。

大西　補水に関しては何か推奨されるものがあるのでしょうか。普通の水でいいのですか。

片山　一般的に市販されているようなイオン飲料のようなものをお湯で半分ぐらいに薄めて、飲めるようでしたら、少量ずつでかまいませんのでできるだけ高頻度に飲んでいただくとよいと思います。

大西　投薬はどうなのでしょうか。下痢止めなどは使わないほうがいいようにも思うのですけれども。

片山　先生がおっしゃるとおりで、細菌感染症と違いますので、下痢止め、抗生物質等は逆に効果がありません。何もしないのが一番かと思います。

大西　基本的には補水、補液ですか。

片山　早めに体から出す方向に考えていただければよいかと思います。

大西　通常の経過ですと、何日ぐらいで快方に向かいますか。

片山　通常は２～３日で寛解します。

大西　小児と大人では症状に差がありますか。

片山　小児のほうが長引く傾向があります。お年寄りも少し長引く傾向があります。

大西　ヒトからヒトへの感染力が強そうですけれども、ノロウイルスになった場合は、例えば学校への出席や会社への出勤などの注意は何かいりますか。

片山　症状の一番重い時期は下痢の激しい時期ですけれども、とても外へ出られる状況ではありませんので、多分問題はありません。症状がなくなってからも約１週間ぐらいはノロウイルスの排泄が認められますので、できるだけ排泄物が飛び散らないように注意をしていただくとよいでしょう。

大西　そういう注意をしていただけば、学校に行ったりは、落ち着いてくれば可能ということですね。

片山　そうですね。

大西　排泄物によく注意する。次に予防ですけれども、ワクチンなどはまだないのでしょうか。

片山　ワクチンについては、すでに開発中のものが幾つかあります。ただ、感染を完全にブロックするようなタイプではありません。症状を軽減させるとか、症状が出ないようにするワクチンの開発が進められています。多分ここ３～５年ぐらいの間には市場に出てくるだろうと思います。

大西　流行しているときに、日常生活で気をつけたほうがいいことはありますか。

片山　予防という観点からですと、意外に効果があるのが丁寧な手洗いです。この手洗いについては、食べ物をさわる前と考えていただけると非常に効果的です。食べ物を食べる前ではな

くて、食べ物に触れる前です。

大西　汚れた手で触れてはいけないということですね。

片山　その汚れた手で触れたものを媒介して感染が広がっていきますので、必ず手をきれいにしてから食べ物に触れることです。

大西　よく洗うとは、一般の人がわかるようなかたちだと、どれくらいよく洗えばよいのでしょうか。30秒ぐらい洗うといわれますけれども。

片山　目安として何分間、どれぐらい、どのようにして洗うといわれていますが、最も簡単な指標として使えるのは、石けんを手につけて洗い、流水でそれが落ち切るまで洗っていただくのがよい指標になります。

大西　確かに丁寧に洗わないと取れないですからね。

片山　そうです。

大西　吐物や排泄物の処理や消毒などはどのように気をつけたらよいですか。

片山　吐物や排泄物にはウイルスがたくさん含まれていますので、できるだけ飛び散らないように、まずは最初、新聞紙等で覆っていただいて、拭き取っていただくことです。静かに拭き取ったあとに、次亜塩素酸ナトリウムの希釈したものでさらに拭いていただく。これが最も効果的です。ただ、次亜塩素酸ナトリウムというとわかりにくいのですが、皆さんがご家庭でお使いになられている塩素系の漂白剤を500mℓのペットボトルにキャップ２杯分を入れて、口まで水を入れると、ちょうどいい液体になります。これを使って拭き取っていただくとよいかと思います。

大西　それはわかりやすいですね。エタノールとか、あの辺は効かないと考えてよいのでしょうか。

片山　エタノールが効くかどうかについては、実はなかなか検証ができないのです。ノロウイルスを増やせる細胞がないので、消毒したあとにノロウイルスが生きているか、死んでいるかの判断ができないわけです。エタノールは今までの経験上、あまり効果が期待できないものと考えていただくのがよいでしょう。次亜塩素酸ナトリウムで消毒していただくのが最も確実な方法だと思います。

大西　どうもありがとうございました。

*Clostridium difficile*感染症

国立病院機構東京医療センター総合内科・院内感染対策室副室長
森　伸晃
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　*Clostridium difficile*感染症についてうかがいます。

これはどういったものなのでしょうか。

森　*Clostridium difficile*は、グラム陽性桿菌で、嫌気性菌ですが、環境、ヒトや動物の腸管内にいる微生物です。

齊藤　ヒトの腸にも普通にいるのですか。

森　健康の方で２％ぐらい保菌している方がいらっしゃるといわれているのですが、特に入院などを経験された方などは２～３割ぐらい腸管内に保菌しているといわれています。

齊藤　子どもではどうですか。

森　特に２歳未満のお子様ではほとんどの方が保菌しているといわれています。ただし、*Clostridium difficile*感染症にはほとんどならないといわれています。

齊藤　どういった感染症なのでしょうか。

森　一般的には抗菌薬関連腸炎といわれていまして、抗菌薬を使うことによって腸管内の常在細菌叢の菌が死んでしまって、その中で抗菌薬が効かない*Clostridium difficile*が増殖します。そして毒素を出すことによって腸炎を引き起こすといわれています。

齊藤　通常は下痢症状ですか。

森　主には下痢症状がメインになってきます。ただし重症化してきますと、イレウスになって、便が出ないということもあります。

齊藤　抗菌薬使用となると、院内で起こることが多いのですか。

森　そうですね。もともとは病院内で発症する下痢症の多くがこの*Clostridium difficile*感染症といわれています。特に、アメリカでは、過去にはMRSAが院内の感染症の一番多い原因菌といわれていたのですが、今は*Clostridium difficile*が院内感染で一番多い原因菌といわれています。

齊藤　院外もありうるのでしょうか。

森　*Clostridium difficile*はもともと院内の感染が主だったのですが、最近市中での発症も多いといわれていて、

海外のデータになりますが、*Clostridium difficile*感染症の中で２～４割は市中発症といわれています。

齊藤　その場合も抗菌薬関連なのですか。

森　抗菌薬関連のものもありますが、病院内の発症と異なり、抗菌薬を使っていない患者さんで発症したり、あとは若年者での発症も市中発症の特徴といわれています。

齊藤　感染経路はどうですか。

森　幾つか推測されているものがあるのですが、一つは先ほどお話しした小児との接触、特に２歳未満の小児との接触は*Clostridium difficile*感染症のリスクといわれています。あとは、食肉などの食べ物です。ヨーロッパでは家畜から分離される*Clostridium difficile*と、ヒトから分離される*Clostridium difficile*が同じ遺伝子といわれていて、食肉からヒトに伝播していることも推測されています。

齊藤　*Clostridium difficile*も病原性が強いものと、そうではないものがあるのでしょうか。

森　*Clostridium difficile*は非常にたくさんの種類があるといわれています。中でも2000年以降、カナダのケベック州でアウトブレークをしたBI/NAP1/027という強毒素産生株があるのですが、非常に重症化するといわれていて、ここ10～20年の中で、*Clostridium difficile*の罹患率や死亡率が増えている原因といわれています。

齊藤　症状があって疑った場合、どういう診断法があるのでしょうか。

森　まずは疑うのが非常に大事で、診断するためには、日本ですと診断キットを使うことになります。GDH抗原といいまして、*Clostridium difficile*の抗原を検索するもの。それから、*Clostridium difficile*が出すトキシンを調べる検査がありますので、これを使用するのが一般的になります。

齊藤　これは簡単にできるのでしょうか。

森　比較的簡単にできるキットになっていて、外来や入院中でも数時間で結果が出ます。

齊藤　便を用いるのですか。

森　基本的には下痢便を用いて検査を行います。

齊藤　どんな結果が得られるのでしょうか。

森　一つは、*Clostridium difficile*が存在する場合はGDH抗原が陽性になります。もう一つ、トキシンですが、これは*Clostridium difficile*が毒素を出していれば陽性になりますし、*Clostridium difficile*の中には毒素を出さないものもありますので、その場合は陰性になります。

齊藤　毒素が悪いことをするのでしょうか。

森　基本的には毒素が腸管に働いて腸炎を起こすといわれています。

齊藤　いわゆる遺伝子を見る検査などはどうなのでしょうか。

森　基本的には、菌ですので、PCR法など海外で行うような検査もありますが、日本ではまだ一般的には使われていません。実際にはこのキットを使うのが一般的になります。毒素に関しては感度が低いといわれていますので、陰性と出たとしても、実際には陽性のものが隠れている場合もあります。

齊藤　疑ってみることが重要なのでしょうか。

森　まずは疑わないとこの検査ができませんので、疑うのが一番大事になってきます。医療従事者が*Clostridium difficile*感染症に対する知識を持っていないと検査ができません。日本では疑って検査をする頻度が非常に低いといわれていますので、実際にはもう少したくさんの患者さんがいらっしゃる可能性があるかと思います。

齊藤　季節はあるのですか。

森　季節は特定のものはないかと思います。

齊藤　診断のあとはどうなるのでしょうか。

森　一般的には、もし抗菌薬を使われている患者さんの場合は、可能であれば使っている抗菌薬を中止するのが一つ。そして治療薬としては、メトロニダゾールという薬とバンコマイシンという薬があります。中等症以上のものに対してはバンコマイシンが優先して使われますが、一般的にはメトロニダゾールが第一選択薬として使われています。

齊藤　日本ではその２種類ということですね。

森　はい。

齊藤　これはかなり以前から使われているものですね。

森　そうですね。*Clostridium difficile*感染症が臨床で重要といわれだしたのが1970年代になりますが、それ以降、30～40年はこの２種類の薬が使われてきている状況です。

齊藤　新しい薬もあるのですか。

森　海外ではフィダキソマイシンというものが新しい薬として使われるようになってきていますが、まだ日本では治験の段階です。

齊藤　薬を使わない治療もあるのですか。

森　*Clostridium difficile*は腸管の感染症ですので、通常の常在細菌叢に戻すのが非常に大事といわれています。そのため整腸剤を使ったり、あと最近はふん便移植療法といいまして、健康な方のふん便を腸管内に移植するというか、入れる治療が盛んに海外では行われて、非常によい成績をおさめています。

齊藤　これはまだ日本では行われていないのですか。

森　実際に治療法として認可もされていませんので、行われている施設は

ほとんどないかと思われます。

齊藤　予防対策はどうでしょうか。

森　この菌は、芽胞を形成する特徴がありますので、手洗いや、特に病院内では医療従事者を介した感染が非常に問題になっています。適正な感染対策が大事かと思われます。

齊藤　手洗いはどんな方法で行うのですか。

森　この菌はアルコール消毒が効きませんので、しっかりと石けん、流水で手を洗うことが大事です。環境の場合は次亜塩素酸で消毒するのが非常に重要です。

齊藤　ふん便から出てくるということになるのですね。

森　基本的にはそうです。ふん便がついた物品や環境にも注意が必要です。

齊藤　どうもありがとうございました。

感染症診療の最前線2015（Ⅶ）

寄生虫症の最近の話題

奈良県立医科大学病原体・感染防御医学准教授
中　村　ふくみ
（聞き手　大西　真）

大西　中村先生、寄生虫症の最近の話題について、まず、私たちに身近なのは、いろいろな食に関連した寄生虫が話題になることが多いと思いますけれども、そのあたりから教えていただけますか。

中村　かつて寄生虫といえば、ヒトの堆肥を使って農作していたことから、回虫とか鉤虫が代表格でした。最近は、食に関連する寄生虫が話題になっていまして、そういう寄生虫が原因のものも食中毒としてとらえようと、私たちの関係者も活動しています。

その中でも、特に最近、注目されているのがヒラメを原因とするクドアセプテンプンクタータと呼ばれる寄生虫です。

大西　難しい名前ですね。

中村　そうですね。ただ、名前は難しいのですけれども、写真を見ていただくと、非常にきれいな形をしています。ナナホシクドアという和名の、花びらのような形をしている寄生虫です。

大西　これはヒラメに寄生して、ヒラメを生で食べるとうつることがあるのですか。

中村　そうです。

大西　例えばどんな症状になるのですか。

中村　主な症状は、食べて数時間後ぐらいに下痢や嘔吐などが出現し、ほとんどは一過性で、１日あるいは２日で改善します。それまで、おそらく食中毒であろうけれども、原因がわからなかったものの中に、ヒラメの喫食が多いと調べたら、クドアセプテンプンクタータの関与がわかったという経緯になります。

大西　ヒラメとは知りませんでした。ほかにも新しいものがありますか。

中村　ほかに、もう一つ注目されているものとしては、馬肉に寄生しているサルコシスチスフェアリーが最近注目されています。

大西　やはり生で食べて。

中村　そうですね。

大西　そういうケースはよくありますね。どういう症状が出るのでしょう

か。

中村　これも先ほどのクドアセプテンプンクタータと同じように、感染源となる馬肉を食べたあと、しばらくして下痢、腹痛が出る。これも一過性で、ほとんど１日あるいは２日程度で軽快します。

大西　そんなに重症にはならない。

中村　そうですね。重症化したという報告はないと思います。

大西　特別何か薬を使うほどでもないのでしょうか。

中村　そうですね。最近、こういうものがわかってきて、技術的には患者さんの便からそれらのクドアセプテンプンクタータやサルコシスチスを検出することは可能なのですけれども、今の時点では残った食材から検出して診断しているのが実情です。

大西　最近の寄生虫症は、食品媒介性の寄生虫症が非常に多いということですけれども、代表的なものにはどういうものがありますか。

中村　サバやイカを生で食べて急におなかが痛くなるアニサキス症は、皆さんもよくご存じだと思います。

それ以外に有名なものとしては、いわゆるサナダムシ、日本海裂頭条虫といいますけれども、サケやマスを生で食べて感染する寄生虫。

このほか、ちょっとなじみがないかもしれませんけれども、ホタルイカを原因とする旋尾線虫症。それから生のカニ、海のカニではなくて淡水のカニ、サワガニ、モクズガニ、中国の高級食材として知られている上海ガニなどが原因となる肺吸虫症、ヤマメなどを食べて感染する顎口虫症。

それから、今は生のレバ刺しは日本では食べられませんが、牛のレバ刺しや鶏のたたきなどを原因とするトキソカラ症、イヌ回虫あるいはネコ回虫の感染症もあります。

大西　今お聞きしたのはおいしい食材が多いですけれども。

中村　そうですね。日本人は生のもの、新鮮なものを刺身にしてしょうゆで食べる文化を持っていますので。

大西　感染症が起こりうることを覚えておかないといけないですね。先ほどいろいろ症状をうかがいましたけれども、患者さんの症状から、これはこの寄生虫だなということがある程度わかることもあるのですか。

中村　例えば、アニサキス症はご存じのとおり、急性腹症として夜間の救急外来等に訪れることが多いと思います。もう一つわかりやすいものとしては日本海裂頭条虫。これはほとんどの患者さんが排便をした後に、お尻にひものようなものがぶらさがっていて、引っ張ったら途中で切れたと訴えて受診されることが多いです。この２つは非常に症状がわかりやすいものかと思います。

もう一つ症状でわかりやすいものと

しては、皮膚にいわゆるミミズ腫れが出るような病気で、これは旋尾線虫と顎口虫が皮膚に病気を引き起こす、皮膚爬行症です。

大西　皮膚に這っているということですか。

中村　そうですね。少しかゆみがあったり、あと少し皮膚の深いところを這うと移動性、紅斑が移動する症状が出るのが顎口虫症と旋尾線虫症になります。

大西　そういうものですと、ある程度症状から推測できる。一方でなかなか難しいものもあるわけですね。

中村　例えば肺吸虫症ですと、全く無症状で、たまたま健診でレントゲンで異常陰影を指摘されて肺がんだと思って、外科的に摘出された組織で初めて肺吸虫症と診断されるようなケースもあります。

大西　そういうこともあるのですね。診断はやはり検便が主な診断法になるのでしょうか。

中村　寄生虫といえば、検便とお思いになるかと思うのですけれども、先ほど例に挙げた寄生虫の中で検便で診断がつくものは、日本海裂頭条虫だけです。アニサキス症、旋尾線虫症、顎口虫症、トキソカラ症は、幼虫移行症と呼ばれる寄生虫症になります。ヒトの体の中で寄生虫が成虫にならない。すなわち、虫卵が腸管から体外に排出されず、検便での診断はできません。

肺吸虫に関しては、種類によってはヒトの中で成虫になって、虫卵が診断の役に立つこともあるのですけれども、私たちの経験ではそれはおよそ半分ぐらい。ほとんどが抗体を検出する免疫診断が主な診断方法になります。

大西　昔、小学校のときの健康診断で検便をやっていましたけれども、最近、廃止になりましたね。

中村　そうですね。最後まで残っていた蟯虫検査も、学校保健法の必須項目から削除になりましたので、今どのぐらいの方が寄生虫に感染しているかというデータではっきりしたものは、感染症法に指定されているもの以外ありません。

大西　そうしますと、寄生虫疾患を疑った場合は血液検査で特異的な抗体が出るかどうかで診断がつくのでしょうか。

中村　そうです。ただその前に、今ご紹介したような寄生虫症は末梢血の好酸球増多を伴うことが多いのです。何らかの症状を訴えた患者さんがいらっしゃった場合、少し好酸球に注目していただいて、好酸球が上昇していれば、寄生虫かということで、食べ物の問診をしていただけるといいと思います。

大西　時々体調を崩された方で好酸球が多い人を見るのですけれども、そういう場合は寄生虫も頭に置いておいたほうがいいということですか。

中村　完全に寄生虫が日本からなくなったわけではありませんので、頭の片隅に置いていただければと思います。

大西　そういう場合は何か取っかかりはあるのですか。好酸球増多以外に何か参考になるような所見は。

中村　好酸球増多以外の所見はなかなか難しくて、先ほどの皮膚に出るものや、虫が直接出てくるもの以外はなかなか難しいですね。

大西　不明熱みたいなものはないのですか。

中村　不明熱は、今ご紹介したものの中にはありません。

大西　わかりました。ちょっと疑ってかかるということですね。

中村　そうですね。

大西　あとは、今グローバル化で世界との行き来が激しいですけれども、海外でいろいろ感染する輸入感染症の例もあるわけですね。

中村　そうですね。例えば肺吸虫などは、実は日本以外にも韓国、中国、南アメリカ、アフリカなどにも分布しています。そこで淡水のカニを食べて感染する可能性がありますので、現地で日本人がそういうものを興味本位で食べたり、逆にそういう肺吸虫症の流行地から日本に来られた海外の方が日本の食材で感染する事例もあります。

大西　気をつけなければいけないですね。お話をうかがっていますと、日本人だと難しい面もありますけれども、予防では、どういったことに気をつけたらいいですか。

中村　生で食べずに火を通していただくというのが一番なのですが。

大西　昔はよく川魚は、とか、川のものは、といっていましたけれども、海のものでもあるのですね。

中村　そうですね。アニサキスはサバとかイカですし、旋尾線虫はホタルイカですので。

大西　なかなか難しいところもありますね。

中村　日本人の食習慣と結びついていますので。寄生虫疾患というと、ゲテモノ食いと思われるのですけれども、決してそうではなくて、食習慣や文化に根づいた一面もあるということです。私たちは寄生虫を疑う患者さんに問診をするときに、「何か変なものを食べていませんか」という聞き方はしません。寄生虫が疑われる患者さんに関しては、具体的な症状を聞いて、どこに感染しているのかを考え、可能性のある寄生虫を念頭に置いた問診をするように心がけています。

大西　「ホタルイカみたいなものは食べませんでしたか」とか。

中村　そうです。具体的な食歴を問診するように心がけています。

大西　海外で気をつけることも、やはり同じようなことになりますか。

中村　基本的に海外では生のものは食べないとおっしゃる方が多いと思う

のですけれども。

大西　それが重要ですね。全体として疫学的には増えているのですか、減っているのですか。なかなかデータがないようですけれども。

中村　その点がわからないのが今の日本における寄生虫疾患の問題点でもあると思います。今ご紹介した寄生虫はすべて感染症法で届け出の対象にはなっていませんので。ただし、食に関連した健康被害ということで、食中毒としての届け出をしていただこうと私たちは活動しています。食品に関連した寄生虫症を診断された先生はぜひ保健所に相談していただいて、届け出をしていただけるといいかと思います。

大西　どうもありがとうございました。

感染症領域の今後の展望

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、このたび企画いただきました感染症のシリーズは膨大な長さで、たいへん内容の濃い、いいお話をいただいてきました。今回はその最後を飾るものとして、これからの動向、将来をお話しいただきたいと思っています。

感染症あるいは病原微生物との戦いはこれからもずっと絶えることはないのでしょうね。

大曲　それをこの１年、２年は本当に強く思いました。例えば、抗菌薬ができて感染症はかなり治療できるようになったわけですが、特にこの５年ぐらい、抗菌薬の開発が鈍ってきたことも一つありますが、抗菌薬の耐性菌の問題が大きくなりました。そこにどう対峙していくかは非常に大きな問題ですし、また、一般細菌以外ですと、次から次に新しいウイルスの問題が出てきました。

中村　どう対応するか。

大曲　本当にそうですね。どう対応するかは終わりがないと思っています。

中村　今までの歴史から見ても、例えば黄熱とかポリオとか、一部の地域かもしれませんが、根絶やしにできそうなところがあるわけですね。何がよくなっていったのか。それはやはりワクチンなどが大きかったのですか。

大曲　ワクチンの開発は非常に大きかったと思います。ポリオの問題もそうですし、麻疹にしても、日本は排除認定がされましたけれども、ワクチンの開発は非常に大きかったと思います。特にこの近年ではワクチンの開発が非常に活発になっていますので、期待できると思います。

中村　エボラ出血熱のワクチンもできたという話を聞いていますが。

大曲　エボラ出血熱のワクチンは、2014年からの流行の中で幾つか検討されましたけれども、比較的期待できる結果も出てきていますので、期待したいと思います。

中村　私どもの卑近な例として、例えばデング熱とか、あるいはマラリアも一部そうかもしれませんが、ああい

ったものへの対応策はできあがっていくのでしょうか。

大曲　まずデング熱から申し上げますと、世界的に見ても非常に大きな問題で、対策が本当に必要です。一つは、もちろん蚊が増えないような環境づくりが非常に重要だと思うのです。先進国ではやりやすいのかもしれないですが、そうでない国々にとってはたいへんです。そういう意味ではワクチンをいかに開発して導入するかは非常に重要だと思います。

デング熱のワクチンは幾つか臨床試験がなされていて、特に子ども向けのものが非常にいい結果が出て、世界の一部の国々では、もうしばらくすれば使えるようになるところまで来ています。それがうまくいけば、デング熱で一番リスクが高い子どもたちが救われていくのではないかと思います。

マラリアはなかなか難しいのですけれども、ただ、マラリアは太古の昔から人類にとっては敵だったわけでして、デング熱と一緒で、蚊のコントロールが非常に重要だと思います。その難しさもデング熱と一緒だと思いますが、こちらも取り組みは進んでいまして、ワクチンの開発も幾つか話は聞いています。

中村　ダニなどに対するものはどうなのですか。

大曲　ダニが媒介する感染症は、僕個人の感覚からしますと、本当にこれからかと思います。ダニの種類もたくさんありますし、それによって媒介される疾患も本当に多くあります。最近ですと、中国、日本で見つかって、韓国でも出ているようですけれども、SFTSという新しい病気も出てきています。ダニのコントロールをどうするのか、そこから出てくるおのおのの微生物をどうするのかを考えていくと、かなり大きな領域です。ただ、これからは重要な感染のルートとして注目されて対策が進んでいくのではないかと思います。

中村　ある程度希望は持っていいのですか。

大曲　僕らはそう信じてやっています。デング熱にしても、マラリアにしても、ワクチンの話が出てきているということは、エボラ出血熱にも希望が持てるところではないかと思います。

中村　肝炎のウイルスなどは薬による対策が出てきましたから、いくらか将来、希望が持てるかなと。

大曲　肝炎の治療は本当にびっくりするぐらい進歩したと思います。ちょっと感激を覚えるぐらいでした。その効果は本当に期待したいと思います。

中村　ものすごく高い薬ですね。

大曲　そうですね。僕も最初価格を聞いたときはびっくりしたのですけれども、その分、今肝炎を患っていらっしゃる患者さんが完治できて、ほかに広げなくなります。そうすると、例え

ばC型肝炎であれば、そのまま進んでしまえば、がんになったり、いろいろ起こるわけですが、全部防げれば、トータルで見れば社会にとってはいいことであると。そのためのコストと理解しています。

中村　ご専門の立場から見て、将来、どういう感染症が問題になっていくのでしょうか。

大曲　ここは僕よりも詳しい先生がたくさんいらっしゃると思うのですが、ただ、僕なりに、感染症の歴史をひもときますと、人間の生活のありようが変わって、それが一つ感染症のリスクを上げるということもあります。例えば、ポリオは市民社会が発達して工業化が進む中で大流行が起こったことも知られていますので、そういった暮らしぶりの変化によって起こるものがある。

特に今、アフリカですとか東南アジア、これから発展していく国々でそういった変化が起こりますので、そういったところを中心として、なおかつ、どういう微生物での問題か。人間が生活の場を広げる中で、新たな環境なりあるいは動物なりと接することによって多くの感染症がもたらされてきたと思います。そういったところの最前線という意味では、開発が進んでいる地域で見られるような、エボラ出血熱やMERSもある意味そうかもしれませんが、そういった動物からもたらされるような微生物の感染症が何度もいろいろ出てきて問題になるのではないかと個人的には思っています。

中村　当分、感染症の専門の先生はお忙しいわけですね。

大曲　そうですね。まさかこんな状況になるとは私たちも予想できなかったです。ただ、地球的な規模で見て人々の暮らしようが大きく変わってきているのも、この５年、10年、すごく実感できるところだと思います。そういう意味では感染症がこうやって出てくるのも当然なのかなと思っていまして、ちょっと腹をくくろうかと思っています。

中村　それに応じて専門の医師も、あるいは医療側の対応する人たちも、それなりにみな勉強するし、人自体を増やしていって、研究をより立派に進めていく必要が出てくるのだろうと思います。

大曲　実際そうでして、我々が今一番やるべきはそこなのだと思うのです。もちろん、専門性の高い感染症、例えば危険なものを扱えるような人を育てて、対策を立てていくことも大事ですし、まだなかなか専門家がいませんので、そこをやりたい。

ただ、一方で、MERSの流行やデング熱でも感じたのですが、実は多くの新しい感染症は、意外に感染症専門医が最初に見るわけではなくて、一般の先生方がご覧になるということがわか

ってきました。そういう感染症に対する備え、接し方、一般的な考え方を、一般の先生方にもっとちゃんとお伝えすることも大事だと思っています。

中村　医学教育の中でも感染症はそんなに大きなパートではないのですね。

大曲　そうですね。私自身が受けた教育も、厚くはなかったと思います。

中村　私どもとしても、一般の内科医側から見て、もう少し感染症の勉強が十分できるといいと思いますね。

大曲　本当に共感します。

中村　あと、治療ならびに予防手段ですけれども、罹患した人をアイソレートすることから始まって、最終的にはかかっていない人の予防いかんだと思うのですが、これからの研究の方向というのはいかがでしょうか。

大曲　予防に関しては、現状のところ、ワクチンということになると思います。そこで物事が進んでいくと思います。治療に関しては、いわゆる抗菌薬、抗微生物薬の開発でこの１世紀ぐらいは進んできたわけですが、ちょっと閉塞感があるのは事実だと思います。

ただ、新たな機序の抗微生物薬といいますか、抗微生物的な機序のあるものがいろいろと導入されて、具体的にはなかなか申し上げられないですけれども、例えば治療も兼ねて、ワクチン的なものを打つことによって微生物そのものを直接破壊するとか、そういったものが開発されていくことによって、また新しい時代、次の世代の治療が見えてくるのではないかと期待しています。

中村　医師だけではなくて、製薬会社を含めて、全員で協力していかなければいけないわけですね。

大曲　そう思います。

中村　いろいろ膨大な先生のご企画をいただいたお話の中で、私も極めて多くの新しい知識をいただき、深く感謝を申し上げたいと思います。

大曲　感染症の世界は特殊なようですけれども、非常に身近なものですので、今回のシリーズが先生方のご診療に役に立てばと願っています。

中村　どうもありがとうございました。