咳喘息

東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科教授
松　瀬　厚　人
（聞き手　池脇克則）

咳喘息が疑われる患者さんに吸入剤を使用する場合、吸入ステロイド（ICS）単独でよいか、吸入ステロイドと長期間β刺激剤の合剤（ICS/LABA）を使うべきかご教示ください。

＜兵庫県開業医＞

池脇　松瀬先生、咳喘息についての質問ですが、まず、慢性咳嗽の解説をお願いします。

松瀬　咳は、分類の仕方が大きく２つあって、まず１つは痰があるかどうかで湿性と乾性という分け方をします。もう１つの大事な分け方が、咳が始まってからどれぐらい続いているのかという分類で、もちろん最も多い咳の原因は風邪、いわゆる急性の咳です。風邪の咳というのは、だいたい平均18～21日というデータがあるので、急性の咳嗽は３週間以内といわれています。逆に、慢性、風邪の後の感染後咳嗽を含んで、それが止まる一般的な期間は８週間といわれているので、８週間以上を慢性、そして３～８週間の間を遷延性と分類しています。

池脇　８週間以上の慢性咳嗽を呈している患者さんがいるときに、どう対処していくか、診断していくか、その中で咳喘息というものが含まれてくるのですね。

松瀬　そうですね。

池脇　基本はドライ、あまり痰が絡まない咳がほとんどなのでしょうか。

松瀬　そうですね。もちろん、乾性の咳でも、長く続くうちにじわっと痰が絡んでくる方はいるのですが、痰を出すための湿性の咳に比べると、臨床で多くて実際困るのは、痰が出てこない乾性の咳です。

池脇　慢性咳嗽の対処法について教えてください。

松瀬　大人が長く咳が続くといって病院に来るのですから、最低限、まず

胸のX線写真は必ず撮って、命にかかわる肺がんと人にうつす肺結核、ここはしっかり除外しないといけないと思います。もう一つ大事なことは、しっかり身体所見を取って、それも通常の深呼吸だけではなくて、例えば強制的な、息を強く吐くという聴診をして、ラ音がないか。そこで音が聞こえれば喘息という診断がつけられるので、胸部X線をしっかり撮って、しっかり身体所見を取る。もちろん問診をして、たばこを吸っていないかとか、何か薬をのんでいないかとか、そういう簡単にわかるものをまず除外してから次のステップに入っていくべきだと思います。

池脇　単なる深呼吸ではなくて強制的な呼吸をさせることは、必要なのでしょうか。

松瀬　喘息の聴診の基本は、ろうそくを吹き消すように、あるいは小児科では風車を吹くように、強い息を吐かせて音を聞く。そうすることで軽い喘鳴が聴取できることがあります。

池脇　１日の中でどういう時間帯で咳が起こるのかも重要なのでしょうか。

松瀬　はい。時間帯で典型的な病歴というのがあります。胃食道逆流の咳は昼間、会話中に多いといわれています。風邪の後に続く感染後咳嗽は、夜でも寝入りばな、なかなか咳で寝にくいことが多いといわれていますし、咳喘息は眠れるのだけれども、夜中とか明け方に咳で目が覚める。COPDの痰を伴う咳は、夜寝ている間にたまってしまうので、朝起きたときに多いというように、典型的な場合には好発時間だけでも区別できることがあります。

池脇　疾患によって咳の出る時間帯が違うということですね。では、次のステップは何なのでしょうか。

松瀬　簡単な検査でわかればもちろんいいのですが、現在の実臨床ではなかなか簡単に鑑別する検査法はないのです。咳のガイドラインでも、問診をして、身体所見を取って、病歴のうえからある程度頻度の高いものを見つけて、それに対して診断と治療を兼ねた処方をしていくとなっています。

池脇　治療前の診断というよりも、治療しながら診断していく。

松瀬　治療前診断を頻度の高いものから導き出しておいて、実際にそれをターゲットに治療してみて、止まるかどうかで、効果によって診断を確定し、維持療法に持っていく感じになっていきます。

池脇　日本人の慢性咳嗽についてどういう疾患を考えておくべきでしょうか。

松瀬　代表的なものは、痰を伴わないタイプでは咳喘息あるいは胃食道逆流。慢性になることはあまりないともいわれているのですが、遷延性の代表格としては風邪の後の感染後咳嗽。そして、湿性の痰を伴う場合には、たば

こを吸う人であれば慢性気管支炎、そうでなければ副鼻腔気管支症候群、こういうものが多いといわれています。

池脇　百日咳についてはどうでしょう。

松瀬　もちろん、名前のとおり百日咳ですので、遷延性よりももう少し長引くことがあります。

池脇　ただ、この場合には抗体のチェックをすれば、ある程度はっきりしますか。

松瀬　そうですね。ただ、抗体もあくまで補助診断ですし、簡易検査ではないのです。多くの場合、外注検査ですので、結果がわかるのが先になってしまいます。そういう意味では百日咳もなかなか判断が難しい咳です。

池脇　薬剤性に関しては、降圧剤のACE阻害薬が浮かぶのですけれども、どうでしょうか。

松瀬　有名なものはACE阻害薬と、βブロッカーでも咳が出る。そんなところでしょうか。

池脇　考えられる疾患をあげていただきました。その後ですけれども、治療しながら診ていくということで、どういう手順なのでしょう。

松瀬　例えば咳喘息を疑うのであれば、やはり喘息ですので、吸入のステロイド薬を中心とした治療になりますし、胃食道逆流であればプロトンポンプ阻害薬、副鼻腔気管支症候群であればマクロライド系の抗菌薬と、それぞれの疾患に特異的な治療薬によって診断的な治療を行っていくことになります。

池脇　先生は言われませんでしたが、アトピー咳嗽も慢性咳嗽の鑑別に上がってきて、アトピー咳嗽と咳喘息の鑑別はβ刺激薬の反応性だとある本には書いてあるのですけれども、どうでしょうか。

松瀬　咳喘息は気管支の収縮による咳ですので、気管支拡張薬が有効です。アトピー咳嗽はそうではなくて、咳が出やすくなっている。受容体の感受性の亢進が原因の咳なので、気管支拡張薬は全く効きません。ただ、両者に吸入ステロイドは効きます。実臨床で、咳が長く出ると困って来た人に対して、まず気管支拡張薬を処方して、止まるかどうかを見ていたのでは、患者さんによってはすぐは止まらないということになりますので、実際は最初から吸入ステロイドを使うことも多くなっています。

池脇　質問は吸入ステロイド、ICS単独またはICSとLABAの合剤のどちらがよいでしょうか、ということです。

松瀬　ICS単独ではなくて、ICS/LABAの合剤は、やはり効果が強いわけですから、患者さんにとっては症状が早くとれる、これが最大のメリットだと思います。一方、ICS単独でいくメリットは、今お話のあったアトピー咳嗽との区別、あとCOPDにもLABA

が効きますので、最初からICS/LABAをやってしまうと、原因がどれかわからなくなってしまう。もちろん、コストも合剤のほうが高いですから、そういうデメリットはあるので、早く咳を止めてあげたいのか、診断をはっきりしたほうがよいのかというのは、ケース・バイ・ケースだと思うのです。私は患者さんの症状を早くとってあげる意味で、ICS/LABAで始めていく方法は決して間違いではないと思います。ただ、症状が安定していったら、もちろん減量していって、ICS単独に持っていけるものは、減量していくことが大事だろうと思います。

池脇　どちらを使うべきかというよりも、患者さんの症状に合わせて、患者さんが辛いようなら合剤でもいいと、そういう考え方ですね。

松瀬　はい。

池脇　長期的にはLABAを併用していても、ICS単独にするような方向ということですけれども、その次の疑問として、どのくらい治療したらいいのかについてはいかがでしょう。

松瀬　これも非常に難しい問題で、喘息はやめられないということになっています。咳喘息は、一応ガイドラインにもやめ方が書いてあって、症状が落ち着いてくれば減量や中止をいったん考えてみてもいいことになっています。ただし、咳喘息の３人に１人という頻度で、抗炎症治療をしっかりしないと典型的な喘息に移行してしまう人がいる。しかも、その移行は発症の１年目に多いといわれているので、初診の方に対しては、できれば１年、少なくとも一冬越えるまでは、咳が止まっても治療したほうがいい。１年以上、同じような薬でいって、最低限の薬で症状が落ち着いていれば、試しに一回やめてみるのも悪くないかもしれません。

池脇　咳喘息でも気道の炎症が起こっているのだから、それを吸入を中心とした治療ですっかり解消させるのは思った以上に時間がかかるという理解でよいでしょうか。

松瀬　完璧に炎症を取って気道の過敏性をゼロにすることはできませんので、できるだけ長く続けたほうがいいのは間違いないのですが、咳が止まってしまった人に吸入を続けろというのもなかなか難しいかと思いますので、試しにやめてみる。ただ、やめるときには、もしかしたらぶり返すので、そのときには早く来院してくださいという一言を必ず言うようにしています。

池脇　どうもありがとうございました。

血友病

荻窪病院理事長
花　房　秀　次
（聞き手　山内俊一）

血友病の最新の知見についてご教示ください。
特に、フォン・ヴィレブランド病との鑑別診断のポイントや日常生活における注意点の差異についてご教示ください。

＜東京都勤務医＞

山内　花房先生、まず、フォン・ヴィレブランド病という病名ですが、昔はフォン・ヴィルブランド病という名前だったのですが、用語としてはこちらのほうになったのでしょうか。

花房　数年前に「フォン・ヴィルブランドはいったいどこの国の人だろう」という話になり、実はフィンランド出身の人だということがわかり、フィンランドの人に正式な発音は何かと聞くと、フォン・ヴィルではなくて、フォン・ヴィレブランドという発音だとわかり、専門医が修正したという経緯があります。

山内　正式にはこちらということですね。

花房　はい。フォン・ヴィレブランド病といいます。

山内　このあたり、国家試験でたいへんに有名でかつ難解な領域ですが、そのわりにはあまり患者さんを見ないなという印象があります。いかがでしょう。

花房　まず、凝固カスケードといった途端、ほとんどの医師がどん引き状態になってしまう傾向があります。私はよく血液内科の先生方にも話をするのですが、血液内科の先生方から、凝固は別だということを前提に話をしてくれと必ず言われます。

皆さん凝固カスケードそのものに、アレルギー状態になってしまっている場合もあると思いますが、ほとんどの先生方は必ず術前とかにAPTTやPTは測ると思われます。そこで、APTTが少しでも延びている、あるいはPT

の延長があれば、凝固系に何らかの異常があると考えていただきたいのです。

血友病、あるいはフォン・ヴィレブランド病は遺伝性の病気ですから、誰もがしっかりと小児期に診断がついていると考えがちですが、全くそうではないことも理解していただきたいのです。

山内　ということは、比較的軽症も多いということですか。

花房　そうです。血友病の人は、男子5,000人に１人の割合で発症するといわれており、わが国の人口を考えたら、8,000～9,000人ぐらいいてもおかしくないのですが、診断がついているのは6,000人もいないのです。この診断率というのは、OECD加盟国の中でも発展途上国並みです。いかにわが国の凝固の診断能力が低い状態にあるかということを示しています。

それと、血友病の中には先天性の血友病だけではなくて、後天性血友病という自己免疫異常による血友病もあります。例えば女性であれば、出産を契機に急に出血症状が悪化するとか、あるいは高齢者で自己免疫疾患を合併した人などで、急に重度の皮下出血を生じてくるとか、生まれて初めて出血症状が出てきたということもあり、注意する必要があると思います。

山内　成人発症があるということですね。

花房　そうです。もっと恐ろしいのはフォン・ヴィレブランド病です。フォン・ヴィレブランド病がどんな病気かというと、フォン・ヴィレブランド因子というものが遺伝的に少ないために、第Ⅷ因子が安定化せずに、血友病と似たような病気になります。症状としては、血友病は関節出血とか筋肉出血とか皮下出血などが多いのに比べて、フォン・ヴィレブランド病は粘膜出血が多い特徴があります。

フォン・ヴィレブランド病は常染色体優性遺伝の病気ですので、わが国には約10万人いると推測されているのに、診断がついているのはわずか900人しかいないのが実態です。ほとんどの方が見過ごされているという状況なのです。

特に、最も強調したいのは、皆さんが女性の貧血を診たとき、必ず誰しもが月経過多等による貧血を考えるでしょうが、その中に何万人ものフォン・ヴィレブランド病が見過ごされている可能性をぜひとも理解していただきたいと思います。

女性で貧血があって、月経過多を認めるとか、あるいはフォン・ヴィレブランド病の場合、排卵時に腹腔内出血を起こすこともあるので、重い排卵痛があるとか、そういう人を診た場合には、必ずAPTTを測っていただきたいのです。しかし、産婦人科の教科書をいろいろ見ても、あるいは内科や小児科の先生に聞いても、鑑別診断にフォ

ン・ヴィレブランド病が１行も出ていません。そこが今大きな問題になってきています。

山内　正直なところ、凝固系の異常の疾患といいますと、内科レベルに上がってくることはまれだろうという思い込みがけっこうありますね。

花房　そうですね。当然遺伝性疾患なので、小児期から診断がついているだろうと、ほとんどの方が思われるかもしれませんが、全くそうではないのです。血友病の診断にしても、軽症な血友病は出血症状がほとんどないので、かなり見過ごされているでしょうし、フォン・ヴィレブランド病などは特に女性の場合、生理が始まってから出血症状が初めて出てくることも多いので、気をつけなければいけないのです。

ただ、当然出血症状は生まれてからずっとあるので、まず気をつけていただきたいのは鼻血が止まりにくいとか、頻繁に出るわけではないが、どうも止まりにくいとか、歯を抜いたときに少し血が止まりにくいとか、たんこぶとかあざができたのに普通よりも治りが悪いとか、何らかのそういう症状を見たときに疑ってかかることが大事です。こんな病気が世の中にあるということを頭の隅に入れておいていただいて、まず疑うことをしていただきたいのです。

私たちの病院でも、外科系の先生方は必ず術前にAPTTを測ります。血友病の人はAPTTがすごく延長しますが、フォン・ヴィレブランド病の人たちのAPTTはわずかに１～２秒しか動いていない場合や、月経周期によっては正常の場合もあるので、APTTがちょっとでも異常で、出血症状があった場合、こんな病気かもしれないということをまず疑っていただきたいのです。皆さん、国家試験であれだけ凝固カスケードは勉強されたと思うので、「そういえば、こんな病気、聞いたことがあったな」ということを思い出していただければと思います。

山内　ついつい成人になりますと、貧血があると、すぐにがんの精査とか、子宮筋腫の精査とか、そちらのほうに走ってしまって、考えたら、一番肝心の凝固系をつい見過ごすというか、測り忘れてしまうところがあるのですね。

花房　フォン・ヴィレブランド病の診断率が非常に低いのは世界共通で、専門医はみんなに呼びかけています。

これは医学教育の問題にも通じると思います。今、血友病は凝固因子製剤の定期投与による予防医療が可能になってきており、半減期を延長した製剤の開発で注射回数も少なくなっています。その他にも遺伝子治療をはじめとしていろいろな治療法が開発されつつあり、血友病患者は専門医のところにどんどん集まってくるような時代になってきています。そうすると、当院や他の専門病院に集まってくるために、

普通の大学病院では血友病や出血性疾患を経験する可能性が非常に少なくなってきています。そのため、いくら教科書で凝固カスケードを見て覚えても、実際の臨床の場で診察する機会がなくなり、凝固がわからなくなってしまうという悪循環になっています。

山内　みんなで見過ごしてしまう。国家試験が終わったら、みんな忘れてしまうということですね。今のお話をまとめますと、とにかく出血傾向がありそうだという、特に女性をマークして、まずルーチンでそういう方に関してはAPTTを測るということですね。

花房　そうですね。

山内　これが例えば軽度でも延長していた場合、次のステップとして専門医に送るということでよいでしょうか。

花房　はい。ただ、もう一つ注意していただきたいのは、フォン・ヴィレブランド病の中には、APTTが正常にもかかわらず、フォン・ヴィレブランド因子が低い、血小板凝集能が低いというケースがあります。難しい検査はいいので、まずは出血症状があって、どうもホルモン異常とか子宮内膜症とか、ほかの疾患では説明がつかないとなったときに、鑑別診断としてこの病気を考えていただいて、専門医にコンサルトしていただくことがとても重要だと思います。

山内　最後に、最近の治療の進歩について簡単に説明願えますか。

花房　先ほど簡単に触れましたが、今、血友病は出血が予防できるような時代になってきています。昔は血友病というと、出血を頻回に繰り返して、運動もできない、関節障害が多いというイメージでしたが、今は週に１回とか２回の注射によって出血が予防できる時代になってきています。そして、半減期を延長した製剤が次々と開発されていて、２週間に１回とか３週間に１回の注射で出血を予防できるようになり、血友病の子どもたちは今、スポーツは何でもできる時代になってきています。フォン・ヴィレブランド病の場合も予防可能な時代になっています。

山内　そうしますと、先生方のところにコンサルトした後、先生方が加療されて、実地医家のところでフォローアップすることが現実に行われているのですね。

花房　日常生活においては、特に神経質になることは全くないので、普通の患者さんと同じように診療していただいて、何かあって困ったときにだけ専門医にコンサルトすればよいと思います。あるいは、日常の出血症状がある場合等は自己注射による予防も可能なのだということを理解していただければと思います。

山内　どうもありがとうございました。

感染性腸炎での抗菌薬投与

けいゆう病院院長
永　田　博　司
（聞き手　池田志孝）

感染性腸炎で抗菌薬の投与が必要な場合、実地臨床での使い方を教えてください。また、検便（健康診断で施行した場合）でサルモネラ保菌の場合の対応についてもご教示ください。

＜兵庫県開業医＞

池田　永田先生、感染性腸炎、おそらくいろいろなものが入ってくると思うのですけれども、実地の先生が最初に診られたとき、どのように判断するのでしょうか。

永田　感染性腸炎の中には、大きく分けて小腸型の症状を示す疾患と大腸型の症状を示す疾患があります。

池田　小腸型、大腸型は臨床的にどのような差異があるのでしょうか。

永田　主に小腸型ですと、ウイルス性の腸炎とか、いわゆる、おなかの風邪が典型になると思うのですけれども、水溶性の下痢、すなわち水便がかなり大量に出るとか、嘔吐をきたす、その辺が特徴になってきます。

池田　小腸はどちらかというと細菌性のものではなく、ウイルス性なども たくさんあるということですね。

永田　そうですね。

池田　一方、大腸型はどのような原因と症状なのでしょうか。

永田　大腸型は主に細菌性の腸炎が多く、細菌が粘膜の中に入って浸潤し増殖して、そこからいろいろな症状を起こすものですから、血便が出たり、粘膜が脱落して下痢をしたり、それからおなかの痛み、熱も出るというようなことです。小腸型の場合はわりと大量な下痢ですけれども、大腸型の場合は下痢の回数が多く、少量だけれどもまたすぐ行きたくなる。いわゆるしぶり腹が大腸型の特徴で、その中に抗菌薬を使ったほうがいい疾患が含まれます。小腸型はほとんどいらないと思いますけれども。

池田　小腸型は使う可能性が低くて、大腸型のほうが使う頻度が多いものが含まれているということですけれども、診断のとき、どんなものを食べたとか、あるいはどこに旅行したとか、いろいろ問診があると思うのですけれども、これもある程度参考になるのでしょうか。

永田　病気になる前に生ものを食べたとか、調理の不十分なものを食べたということは、感染性腸炎を疑う重要なポイントになると思いますし、一番大切なことは、発症前に海外の渡航歴があるかないかです。特に、熱帯、亜熱帯、あるいは衛生状態の悪いアジア、アフリカ、南米、そのあたりへ旅行されて帰ってきた後であるかどうかは非常に大きなポイントになると思います。

池田　逆に、例えばノロウイルスがはやっているような季節であれば、日本で食事をしたというと、そっちのほうが可能性が高くなりますね。

永田　ノロウイルスは冬ですよね。冬で、家族の中で感染があったということですと、ノロウイルスは診断できますけれども、夏はむしろ細菌性の大腸型の食中毒が多く、その中に抗菌薬が必要となる限られた疾患があるということです。

池田　急性期の疾患ですので、なかなか実地では、これは抗菌薬を出していいのか、出さなくていいのかという判断が難しいと思います。本当に出していいか悪いかは、おそらく培養などで判断されると思うのですけれども、実際、培養はされるのでしょうか。

永田　先ほど申し上げた大腸型の人とか、海外渡航歴がある非常にリスクの高い方、そういう方には便の培養結果をみて、それで抗菌薬をどうしようかということになると思うのですけれども、一般的には症状の強い方は治療の対象になる。腹痛が非常に強い、熱が高い、あるいは菌血症の症状が前面に出ている、そういう方は抗菌薬の対象となります。例えば、細菌性赤痢ですとか、腸チフスとか、パラチフスとか、そういうものが疑われる場合もあるのです。そこは抗菌薬を投与することになると思います。

池田　抗菌薬を投与ということになりますと、腸チフス、パラチフス、赤痢、いろいろなものがあると思うのですけれども、一般的にどのようなものを処方されるのでしょうか。

永田　一般的にはニューキノロンやマクロライド、あるいはホスホマイシン、そういったものを投与することになると思います。

池田　抗菌薬のセレクションは、どのようにされるのでしょうか。

永田　日本で多いのは腸炎ビブリオ、非チフス性サルモネラ、これが1900年代に多かったのです。最近ではキャンピロバクターと先ほど申し上げたノロウイルスですけれども、こういう疾患

の中で、腸炎ビブリオはまず抗菌薬の対象にならない。もちろん、ウイルス性のノロウイルスも抗菌薬の対象にはなりません。したがって、チフスでない、非チフス性サルモネラ、キャンピロバクター、これらが比較的日本で多い疾患の中で抗菌薬を投与する対象になるのですけれども、ほとんどの患者さんには抗菌薬の投与は不要です。

池田　あるいは、一時問題になりましたけれども、生の牛肉を食べてO157に感染したとか、この場合はどのような抗菌薬を使われるのでしょうか。

永田　O157で有名な腸管出血性大腸炎ですけれども、この場合、抗生物質を使うかどうかについては、早期に使えば有効だという説もありますし、あるいは少しタイミングが遅れて抗菌薬を使うと、溶血性尿毒症性症候群という合併症を悪化させるので使わないほうがいいという説もありますので、議論が分かれるところです。

池田　それはなぜそういうことが起こるのでしょうか。例えば、菌が少ない状態のときに使えば大丈夫だと思うのですけれども、菌がたくさんあるときに使うと何か不都合なものが出てくるのでしょうか。

永田　菌の中に含まれている毒素が放出されて、そういう合併症を悪化させることが想定されます。

池田　菌の中に毒素があって、それが溶血を誘導したりということでしょうか。

永田　そうですね。ベロ毒素という毒素が有名ですけれども。

池田　そういう意味で、治療の種類とそのタイミングが非常に重要になるのですね。

永田　そうですね。先ほど抗菌薬が必要だと申し上げた非チフス性サルモネラ、すなわち腸チフスでないサルモネラとキャンピロバクターの治療については、年齢の要素が大事です。乳児と老人は抗菌薬投与の対象となります。それに対し、一般の健康人は投与する必要はありません。また、細胞性免疫が落ちた人、例えば臓器移植を受けた方ですとか、HIVの感染者、そういうごく特殊な方が抗菌薬の対象になるということです。あとは、体の中に異物、人工骨頭、人工関節、人工血管、そういうものがあるようなごく特殊なケースに抗菌薬を投与すべきであって、そういうものがない、免疫が正常で、特に合併症のない成人には抗菌薬を投与すべきではないとされています。

池田　次に、検便でサルモネラ保菌者ということがわかった場合にはどのように対処したらいいかという質問ですけれども、けっこうあることなのでしょうか。

永田　日本人はいろいろなものを食べます。生ものも食べますし、肉も鶏刺しみたいなものを食べることもありますので、我々の誰もが保菌者になり

うる可能性があるし、気がつかないうちに保菌者になって、気がつかないうちに菌が消えてなくなっているのかもしれません。ですから、検便で非チフス性のサルモネラが引っかかることはそれほどまれなことではないと思います。

ただ、サルモネラ菌は平均１カ月、多くは３カ月以内に自然消失します。遅くとも６カ月～１年以内に自然消失しますので、保菌者に対する抗菌療法は原則として行わないことになっています。

池田　保菌者が調理関係とか介護関係とか、その場合、１年間はその対象の方たちと接触しないという原則なのでしょうか。

永田　それが一番問題でして、そういう調理師、また食品を扱う方々とか、老人施設の介護者、そういう方は菌が出ているうちは就業制限でお仕事ができないわけです。

池田　たいへんなことですね。

永田　それを１カ月、あるいは３カ月、検便をしながら陰性になるのを待つのは、保菌者の方にとってはかなりストレスになりますし、また経済的にも問題をきたすことがあるのです。

池田　その場合は治療してしまうのですか。

永田　一番の問題は、二次感染で集団発生を起こすような職種の方には、抗菌薬を使って保菌者の状態ではなくしてしまうことを、せざるを得ないということです。

池田　この場合は治療してしまうのですけれども、どのような治療をどのくらい行って、サルモネラ菌が陰性であるというのはどのように評価されるのでしょうか。

永田　一般的にはニューキノロン系の薬を７日間投与し、それから10～14日以上たってからの検便で、２回連続陰性であれば、菌がなくなったと判定して就業を許可することになります。

池田　最短ですと、７＋14ですから、３週間ぐらいで一応判定できるので、それで陰性の場合は、また仕事を始められるのですね。

永田　そういうことです。

池田　そういった関係の仕事の方にはストレスが減りますね。

永田　これは非チフス性のサルモネラ菌の場合でして、腸チフスの保菌者は、かなり感染力が強いので危険です。１年以上陽性の人もいるのです。そんなに多くはないのですけれども、この方々はニューキノロン、アモキシシリン、あるいはST合剤をがっちり４～６週間投与して完全に除菌しないと、非常に重篤な全身症状を起こす腸チフスの感染源となる可能性があります。

腸チフス菌は、腸管以外に胆嚢内に保菌されていることが多いのです。ですから、胆石を持っている方とか、慢性胆嚢炎を合併している方は、先に胆

嚢を取って、外科的に手術してから、さらに２週間抗菌薬を投与することが原則になっています。非チフス性に比べるとたいへん数は少ないと思いますけれども、原則として知っておいたほうがよいかと思います。

池田　一口に感染性腸炎といっても、非常にたくさんのものが包括されていて、非常に長期の治療が必要な方も、そうでない方もいるということで、なかなか専門家でないと難しい面があるかもしれませんね。

永田　そうですね。ただ、実地臨床の場合では、まず治療としては補液、電解質の補給が主体です。その中で抗菌薬が必要な疾患、なかには三類感染症といって、直ちに保健所に届け出をしなければいけないような疾患が含まれているため、その辺の疾患名を記憶しておいたほうがいいということです。それが抗菌薬投与の対象になります。実地臨床では海外渡航者、非常に症状が強い方はよく病歴を聞いて、便の培養をしてから予防的に抗菌薬を投与することになると思います。

池田　ありがとうございました。

高齢者の抗凝固薬治療

国立病院機構千葉医療センター院長
増　田　政　久
（聞き手　池脇克則）

高齢者で血栓性静脈炎を起こした後、ワーファリン等の抗凝固薬はどれくらいの期間服用するのが望ましいのかご教示ください。文献では３年間で継続するか否かを判断すると記載されていますが、なかなか中止するのは難しい場合が多いです。

＜兵庫県開業医＞

池脇　高齢者が血栓性の静脈炎を起こした後、ワーファリン等の抗凝固薬をどのくらい使ったらいいのかということです。まず確認したいのですけれども、深部静脈血栓症は、血栓性静脈炎とほぼ同じと考えてよいのでしょうか。

増田　血栓性静脈炎というのは、基本的に、体の表面に近い静脈に起こった静脈炎で、比較的深い静脈に起きる深部静脈血栓症と、使い分けています。

池脇　解剖学的にやや場所が違う。そうすると、表在の静脈に起きた炎症を伴う血栓の場合、基本的に肺に飛ぶという心配はあまりないのですか。

増田　ほとんどないと考えています。

池脇　質問は血栓性静脈炎でということですけれども、基本的にはワーファリン等の抗凝固薬は使わないと考えてよいでしょうか。

増田　表在性の血栓性静脈炎の場合は、一般的に抗凝固薬ないしは抗血小板薬は用いないのが原則で、深部の場合は抗凝固薬を使うということだと思います。

池脇　心房細動で抗凝固薬を使うのは、脳塞栓を予防するためで、足の血栓性静脈炎の場合は、何といっても肺塞栓が非常に危険なので、それを予防するための抗凝固薬だとすると、表在の血栓性の静脈炎の場合は適応はあまりないということですか。

増田　そう考えています。

池脇　それでは、深部静脈血栓症

（DVT）に置き換えて、先生に答えていただきたいと思います。まず高齢者のDVTですが、何らかの誘因を持つ方が多いのでしょうか。

増田　高齢者の場合は、長期に寝ているとか、この間の地震でも話題になりましたけれども、狭いところにずっといるなどが一般的な誘因として挙げられます。それ以外には、悪性腫瘍を持っている、膠原病などを持っている場合が誘因として挙げられると思います。

池脇　悪性腫瘍などの基礎疾患がある場合と、血栓が起きやすいような状況にさらされている場合に、なりやすいということですね。

増田　そう思います。あとは、高齢者に限らないで言うと、先天性ないしは後天性に血液の凝固異常を持たれている方だと思います。さらに、手術とか、女性の場合は経口避妊薬の服用もあるかと思います。

池脇　何らかの原因が永続的に続くような背景がある、あるいは一時的な原因がある場合ということですが、全くそういう背景がなくてDVTを発症する高齢者も案外多いように思うのですけれども、いかがですか。

増田　我々もそれほど多く症例を持っているわけではないのですけれども、下肢の静脈エコーでスクリーニングしてみると、それなりに、特に下腿の静脈中心に明らかに血栓を認める所見を持った方は少なからずいます。

池脇　どこまで治療していくのかに関しては、がんや膠原病があれば、その基礎疾患に対しての治療がなされないかぎり続くのですか。

増田　はい。

池脇　質問は、そういったものがない場合にいつまで続けたらいいかということですが、確かにこういう症例は多い気がするのですけれども、私自身は教科書的には半年ぐらいというのを信じてやってきています。先生の施設ではどういうことで治療中止の目安を決められているのでしょうか。

増田　一つは、患者さんの年齢にもよるのですけれども、高齢者の場合は、これから先の生活のクオリティを考えて治療方針を決めることが多いです。ワーファリンを服用すると、どうしても食事等でかなり制限があったり、定期的に検査を受けなければいけないデメリットもあります。また、高齢になってくると、薬ののみ忘れとか、服用のうえで問題がいろいろ出ますので、そういうことを勘案して続けるかどうかを決めます。だいたい我々のところは１年を目安に中止、休薬にしてしまうことが多いです。

池脇　すべての患者さんで同じような対応というのは、なかなか難しいと思いますが、画像で追っていくようなことは行っているのですか。

増田　下肢の静脈エコーを定期的に

３カ月に一度のようなかたちで行っています。状況が変わらなければ、所見で見える血栓がかなり古く、消失する可能性が非常に少ないような血栓であれば、その場合は休薬するようにしています。

池脇　止めるためには血栓をなくさなければと思っていたのですが、治療でも消えないような陳旧性の血栓は、むしろ治療するメリットはないということですか。

増田　むしろワーファリンのデメリットのほうが大きくなってしまうかもしれません。

池脇　逆に、放っておいても大丈夫なぐらいに血管壁にかっちりとくっついているということでしょうか。

増田　基本的には、塞栓にならないぐらい強固にくっついている所見が静脈エコーで２回ぐらい変わらなければ、休薬してしまいます。

池脇　中止の目安が１年で画像等も含めて判断するということですね。すべての症例で中止はできませんし、場合によっては経過中に肺塞栓を合併する場合もあると思います。その場合は肺塞栓症に対する治療も考えないといけないですね。

増田　はい。

池脇　先生は専門的な治療をされているとお聞きしたのですけれども、どういう状況なのでしょう。

増田　下肢の深部静脈血栓症から肺塞栓まで合わせて、我々はすべて静脈血栓塞栓症という言葉で呼んでいるのです。それも、肺塞栓に関しては急性の場合、また急性から続いて肺高血圧症を起こし慢性に移行していくような場合は、治療方針が大きく違いますので、そこは心臓のエコーや血液ガスの分析でフォローしていくかたちだと思います。

池脇　急性の場合と、慢性化して肺高血圧症まで合併してしまった場合、それぞれどういう治療をされているのでしょう。

増田　急性の場合、基本的には内科治療で、ヘパリンを中心にした抗凝固療法と線溶療法が主体になっていきます。いろいろな文献によって数字が違うのですけれども、急性のうちの0.5％とか１％とかが、慢性に移行していくといわれています。慢性に関しては抗凝固療法とか線溶療法は効きませんので、新たな血栓をつくらないための抗凝固療法、肺高血圧症治療薬が用いられます。あとは、ある程度平均肺動脈圧が高い場合は、積極的に血栓内膜摘除術という手術を行っています。

池脇　塞栓がある部位を内膜とともに除去するのですね。

増田　そうです。

池脇　それ以外の方法はないのでしょうか。

増田　最近、BPA（Balloon pulmonary angioplasty）が日本で爆発的に

行われるようになってきたのですけれども、遠隔に関してはまだ十分な結果が出ていないかと思います。

池脇　大きく２つの方法があるけれども、まだ一長一短があるという感じでしょうか。

増田　そうですね。

池脇　ありがとうございました。

成人のADHD治療

昭和大学発達障害医療研究所所長
加　藤　進　昌
（聞き手　池田志孝）

成人の注意欠如多動性障害（ADHD）の治療成績と予後についてご教示ください。また、どの程度まで症状の緩和ができるのでしょうか。
＜大阪府開業医＞

池田　加藤先生、まず小児と成人のADHD、これはどのようなイメージのものなのでしょうか。

加藤　ADHDというのは発達障害、発達のころからずっとあるものですので、基本は大人になっても同じだと思われます。

ただ、大人になってくると、患者さんはいろいろな問題点をもっと深くしゃべることができるようになりますし、周りの見方もいろいろ違ってくる。子どものころはそんなに大きな問題にならなかったのが、大人になるとはっきりしてくることから、多少病像が違ってくる。あるいは、子どものときはそのままスルーしてしまったけれども、大人になって問題になってくるケースがあります。

池田　お子さんですと、プロトタイプといいますか、多動性、衝動性、不注意などがありますけれども、成人ですと、どのような点が変わってくるのでしょうか。

加藤　大人になってくると、多動と衝動性については、ある程度脳が発達してきますから、自分で抑制できる。ある意味では当たり前ですね。しかし、不注意はなかなか治らないことが多いのです。

それと、大人になってくると、実行機能、あるいは遂行機能ともいいますが、段取りをつけて、何かをきちんと順序よくやって、最後まで片付けることができない。子どもでもある程度大きくなれば普通できますが、予定を立てるとか、そういうことが大人になってもうまくやれない。

こういった、なかなか完遂できない

という障害が、わりと前景に立ってくるタイプの人たちが多く来院するようになると思います。

池田　お子さんですと単純に「おまえは注意深くないな。すぐほかのことをするね」とか言われますが、成人ですと単純ではなくて、もう少し全体の遂行機能に不完全さが残ってくるのですね。

加藤　子どものときでいうと、忘れ物、落とし物が一番簡単な不注意の症状です。

大人になってくると、仕事をきちんとやらない。あるいは話をしていても、いろいろなことをバラバラとしゃべるものですから、聞いているほうは何を言われているのかわからない。「要するに何が言いたいんだ」とよく言われるとか、そういうパターンですね。

池田　成人になると、症状の程度にもよりますけれども、単純に小児で見られるようなものではなくて、もう少し複雑化してくる印象です。これについて診断はどのように行うのでしょうか。

加藤　基本的には臨床的に、発達障害ですから、小さいときからそれが問題にならなくても、同じ性質のものがあることがもちろん前提です。大人になって初めて出てくるものではありません。

ただ、大人になってその問題が顕在化することはあります。診断としては、臨床的にそれを見ていくしかないですね。

池田　臨床症状で、あるいは経過で決めるしかないのですね。

加藤　画像、特に脳機能画像であるとか、その他いろいろなことを行っているのですが、決め手になるような、客観的な診断法は今のところないのです。

池田　なかなか難しいですね。そこで診断して、今度は治療になりますけれども、薬物治療はどのようにするのでしょうか。

加藤　子どもも大人も同じですが、今は２種類の薬が認可されています。

１つは商品名でストラテラといいますが、これは抗うつ薬の一種といってもいいものです。もう１つはコンサータという徐放性の薬で、メチルフェニデートというのが一般名ですが、12時間その効果が持続するというたぐいの薬です。

原理的にいうと、コンサータのほうがより直接的に、強く効くのですけれども、国の規制もコンサータのほうは非常に厳しいものとなっています。きちんと登録したドクターでないと処方できない感じですね。

池田　メチルフェニデートは、昔でいうリタリンという薬で、小児期のADHDに使われていました。ところがこれは一時期の乱用などもあり禁止になったとうかがったのですが、コンサ

ータに関しては専門医の処方があれば手に入るのですね。

加藤　ただ、登録医しかできませんし、それを出していることを国が把握できるようになっています。つまり、その処方を薬局が出すと、こういう人にこれだけ出しましたという、監視委員会みたいなものに伝わるようになっています。だから、わりと嫌がるクリニックが多いかもしれません。

池田　コンサータと、もう一つストラテラ、この使い分けはどのようにされるのでしょうか。

加藤　単純にいうと、漠然としたADHD的な症状にはストラテラ、あるいはコンサータも効きますが、先ほど言ったようにコンサータは使いにくいので、ストラテラがより広く使われていると思います。

両薬とも一定の効果はあると思います。実行機能が非常に悪い人はわりと過眠症を合併したりするのですが、コンサータは、成分のメチルフェニデートが若干覚醒剤に似ています。だから、覚醒作用があり、過眠などにも、ものすごく効くのです。それから、実行機能を格段によくするのはコンサータのほうです。

池田　逆に言いますと、典型に近いような成人のADHDにはコンサータのほうが効くかもしれない。漠然とした、ADHDかなという感じの方には、処方の簡便さも含めてストラテラを出すということですね。

加藤　そうですね。

池田　非常にわかりやすいご説明だと思います。最後の質問にもあるのですが、こういった薬を使うと、どの程度症状の緩和ができるのか、いかがでしょうか。

加藤　コンサータについては、そういう実行機能と、周りに対する気配りとかがよくわからない、よくできないというような症状に対しては非常によく効きます。

薬効は12時間ですから、朝に飲むことを必ず約束してもらうのですが、例えば朝８時にのむと、夜の８時まで効きます。ただそんなにきれいにいくわけはないのですけれども、患者さんは、例えば自分は１日に１つしかこういうことができなかったのが、２つ３つできる。それから、周りの騒音などに対して非常に気になってしまう症状などがよくあるのですけれども、患者さんの言い方を借りると、それがすごく静かになる。電車の中でも落ち着いていられる。「そうか、普通の人はこういう世界に住んでいるんだ」ということが初めてわかったと言う人もいます。

夜８時になると、不思議なのですが、患者さんは薬が切れるのがわかると言います。風船がしぼむみたいに「あ、薬が切れた」。そうすると、寝るモードに入ったという感じになって、眠れると言います。覚醒作用ですから、覚

醒していて、すうっと沈む。風船がしぼんだという感じになる。

池田　それから寝て、また翌朝のんで。

加藤　翌朝またのむ。そうすると仕事ができる。この効き方はかなり劇的です。

池田　患者さんが自覚されるほどの差が出るわけですね。

加藤　先ほど言ったように、ちょっと危険だと誤解されるといけないのですが、危険な面もなきにしもあらずという薬なのです。ですから、患者さんにはきちんとそれを確認して、自分で納得してからのんでくださいと言っています。

池田　徐放性になっているし、1カプセルに入っている量も決まっているので、安全性も保たれていますね。

加藤　もちろんです。

池田　昼間のパフォーマンスも上がってくる。それでしたら、患者さんにとっても有意義なことですね。あとストラテラのほうは漠然としたADHDに使われるということですけれども、どのような反応を示すのでしょうか。

加藤　ストラテラというのは、セロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを阻害する。これは略してSNRIという抗うつ薬の種類の一つですけれども、その一部です。もともとこれは抗うつ薬として開発されたのですが、どうもADHDに効くらしいことがわかって、ADHDの認可を取った薬なのです。だから、ノルアドレナリンに関係するのですが、コンサータというのはドーパミンという物質に関係しています。どう違うかというと、前頭葉ではドーパミンとノルアドレナリンは両方とも同じようなメカニズムでコントロールされていることがわかっていますので、多分前頭葉のドーパミンに間接的に影響しているのではないか。あるいは、ノルアドレナリンがそれをきちんと効果を出させているのだとか、いろいろ意見はあります。

池田　作用としてはコンサータに比べるとマイルドなかたちですか。

加藤　はい。

池田　そういう意味では、典型に近いような方よりは、ADHDのスペクトラムというものがあるかどうか知りませんが、その系統の方のほうが安全に使えるのでしょうか。

加藤　ちょっとADHD的かなということからストラテラを試して使うのはよい方法だと思います。そうすると、やりやすくなったと言う人がいます。

池田　いずれにしても、状態に合わせて薬を2種類使い分けることによって患者さんのQOLが上がるというのは、家族の方の負担がだいぶ違いますね。

加藤　そうですね。こういう人たちの一部なのですが、ご主人が奥さんの気持ちを考えない行動をする。それはもちろん、当人はそんなつもりでなく

てそうするのですが、そういうことが重なるので、特にうつ病になってしまう奥さんがかなりいるのです。そういう人に対してはこれは非常に救いになると思います。

池田　ありがとうございました。

GABA-A受容体作動薬における薬物依存

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター精神神経科診療部長
山　寺　　亘
（聞き手　池脇克則）

高齢者（65歳以上）でGABA-A受容体作動薬の薬物依存が疑われる場合の対処法についてご教示ください。

＜熊本県開業医＞

池脇　今回は睡眠薬の薬物依存症ということですが、まず我々が普段使っているGABA-A受容体作動薬から教えてください。

山寺　GABAとは抑制性の神経伝達物質です。GABA受容体に作用しGABAを放出することによって睡眠作用を導きます。ベンゾジアゼピン誘導体がGABA-A受容体作動薬の代表的なものです。

池脇　GABAとは、γアミノ酪酸、アミノ酸に近いようなものでしょうか。

山寺　抑制性の神経伝達物質であり、それが脳内に放出されることで鎮静、催眠作用を有する物質と思ってください。

池脇　確かに日本は欧米に比べると、ベンゾジアゼピンを繁用していますが、これがGABA受容体にくっつくことによって、神経抑制的に働き睡眠に導くという理解でよいでしょうか。

山寺　そうです。GABA受容体にはAとBがあり、Aに作用することで催眠作用を発揮すると考えられています。

池脇　質問は、GABA-A受容体作動薬である、ベンゾジアゼピンという薬になります。一方、非ベンゾジアゼピン、非というのは何となく違うという印象ですが、そうでもないのですね。

山寺　非ベンゾジアゼピンは、ベンゾジアゼピンにあらずと書くのですけれども、作用としてはGABA-A受容体作動薬で括ってよいと思います。ベンゾジアゼピン誘導体には、共通したベンゾジアゼピン骨格という薬物骨格があります。それがいわゆるベンゾジアゼピン系睡眠薬で、ベンゾジアゼピン骨格を有さないけれども、実際は薬理

作用としてGABA受容体作動性に働くものを、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬と称しています。それらはみな薬物名がZというアルファベットから始まるものですから、Zドラッグと総称されています。

池脇　そうすると、ベンゾジアゼピン、非ベンゾジアゼピンとはいうものの、基本的にはGABAを介して働いているのですね。

山寺　最近の研究ですけれども、GABA受容体にはα１～６までサブタイプがあると考えられていて、ベンゾジアゼピン受容体、以前からの睡眠薬は全部に働いてしまうのだけれども、非ベンゾジアゼピン、Zドラッグはサブタイプに特異性を多少持っていて、今までのものよりは、ふらつき、健忘、筋弛緩作用などの有害作用が少ないだろうと想定されています。

池脇　より選択性を高めることによって、従来のベンゾジアゼピンの副作用を抑える特徴があるということですね。

山寺　軽減させるような役割を持つであろうと考えられています。昔は、ω１、ω２という受容体の分け方をしていたのですけれども、今ではα１～６という分け方になっているようです。

池脇　薬物依存、確かに睡眠薬というのは習慣性ができて、中止するのも難しいことがありますが、薬物依存が問題なのでしょうか。

山寺　ベンゾジアゼピン受容体作動薬、特にベンゾジアゼピン誘導体の睡眠薬には依存性があって、耐性が形成されやすいことに警鐘が鳴らされています。特に、高用量の薬剤を長期にわたって、それも多剤使用することで、耐性形成、依存形成が助長されると考えられています。

池脇　ベンゾジアゼピンも半減期の短いものから比較的長いものがあって、こういった依存は、どちらかというと半減期が短いもののほうが起きやすいのでしょうか。

山寺　そのとおりです。高力価で半減期の短いもの、１錠のミリ数が０.何㎎とか、そういう高力価のもの。ウルトラショートというのが血中消失半減期が４時間以下、ショート、短時間型というのが10時間以下と大まかに分かれますが、半減期が短く、１錠の力価が高いものにおいて発生しやすいと考えられています。

池脇　薬物依存が起こる患者さんの背景ですが、先生のお話ですと、なかなか通常量では効かないので、どうしても量が増えてしまう。あるいは２種類、３種類併用してしまう。そういった場合になりやすいのでしょうか。

山寺　我々精神科領域での中毒性疾患としての依存症はもちろんあるのですけれども、特に睡眠薬の依存について大事なのは、常用量依存、臨床用量依存という、通常１錠を眠前に投与す

ることで、非常に症状がコントロールされ、軽快している状態が長く続いていることですけれども、規定以上の量ではなくて、安全な領域の服薬量を半年以上続け、それを止めてしまうことで離脱症状が出る。止めるに止められない常用量依存の問題が、非常に注目されています。

池脇　それは大きな問題かもしれませんね。

山寺　それによって、結局、医療経済的に処方量が増えてしまって、特に質問のような高齢者の方は、各種身体疾患を抱えています。身体疾患の薬に加えて睡眠薬、その相互作用ということも留意しなければいけない点だと思います。

池脇　どうも依存だと考えられるときには、どう対処するのでしょうか。

山寺　私は、日本睡眠学会に属していますが、どうやって睡眠薬を適正に使用して、その後止めていけるようにするのかのガイドラインが策定されました。まず、不眠症状がどれだけよくなって、日中の機能障害、すなわち眠れないことによって日中の機能がどれだけ冒されているか。あるいは、それが安定した状態をまず確認すること。患者さん本人に、睡眠薬を止めていくことへの十分な知識を与えて、それに対する恐怖心を除いてあげること。それから皆さんご承知だと思うのですけれども、十分な時間をかけて、半分にしていく漸減法、1日おきに投与していく隔日法、そして短時間作用型のものから長時間作用型のものに置換していく。漸減、隔日、置換という方法を、長い時間かけて患者さんと一緒に減薬に取り組むことを推奨しています。

池脇　患者さんが睡眠薬を離脱するには時間をかけるということと、患者さんにそれができるということを十分に医師が話すのも大事ですね。

山寺　不安を取ってあげること、止めていける状態だということを医師が保証することで、心理的なサポートを与える、それがとても大事だと思います。そういった不安を取っていく一つの方法として、認知行動療法的なアプローチをして減薬の手助けをすることにも取り組んでいます。

池脇　GABA-A受容体作動薬以外にも、メラトニンを介するもの、あるいはオレキシン受容体といったものが、薬物依存の患者さんに対し、依存から抜けるというときに役立つのでしょうか。

山寺　オレキシン受容体拮抗薬もメラトニン受容体作動薬も、ベンゾジアゼピン受容体作動薬に比べて使用されている年数が短いものですから、何とも言えないところがあります。ただし理論的には、ベンゾジアゼピン受容体作動薬に比べて、メラトニン受容体作動薬もオレキシン受容体拮抗薬も、依存性・耐性形成は少ないだろうとは考

えられています。ですから、例えば２種類の睡眠薬を使わなければいけないようなときなどには、１種類がベンゾジアゼピンだったとしても、もう１種類をオレキシンなりメラトニンなり、それぞれ多少効き方が違いますので、そういった組み合わせを工夫することも、早く症状をよくして、安全に薬を止めていくことの手助けになるかと考えています。

池脇　これが難しい場合には、専門の先生方にお願いするしかないにしても、先生が言われた、short actingをlong actingにするとか、時間をかけることが大原則で、そこに新規の睡眠薬をうまく使えば、より依存から抜け出せる可能性が高まるということですね。

山寺　そうだと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

特殊な尿路感染症

大阪医科大学名誉教授／ポートアイランド病院院長
勝　岡　洋　治
（聞き手　山内俊一）

気腫性尿路感染症（膀胱炎、腎盂腎炎）、閉塞性尿路感染症など、特殊な尿路感染症についてご教示ください。

＜大阪府開業医＞

山内　勝岡先生、気腫性とか閉塞性尿路感染症など特殊なものは時々耳にはするのですが、実際に例えば気腫性ですと、どういったものがあるのでしょうか。

勝岡　気腫性尿路感染症は比較的まれな疾患といわれています。この疾患の定義ですが、気腫性腎盂腎炎については、腎盂・腎杯あるいは腎実質、腎周囲にガスが貯留した壊死性の尿路感染症です。気腫性膀胱炎は、膀胱腔内や膀胱壁内にガスの貯留がある状態と定義しています。

山内　ガスですが、いったいどこから出てくるのでしょうか。

勝岡　細菌感染により組織内のグルコースが上昇することと、グルコースの発酵によって炭酸ガス（CO_2）が産生されます。

山内　それは壁などにくっついているのでしょうか。それとも、細胞の中に入ってしまっているのでしょうか。

勝岡　気腫性膀胱炎だったら膀胱壁内にあって、それが膀胱腔内に放出してくる状態です。ガスが血中に回らないで、膀胱壁の虚血という状態もあるために、膀胱にとどまってしまうと考えられています。

山内　起炎菌はガス産生性と見てよいのですね。

勝岡　そうですね。起炎菌としては、最も多いのはE. coliで、次はKlebsiella pneumoniae、あるいはProteus属などグラム陰性桿菌が大半を占めています。

山内　大腸菌ですと、ありふれたといえばありふれた菌ですが、その中の一部のものが起こすというよりも、患者さん側の因子にも何かあると見てよ

いのですね。

勝岡　そうですね。宿主の因子というのは発症に密接に関係しているといわれていて、特に糖尿病の患者さん、あるいは悪性腫瘍を合併している患者さん、腎不全や肝硬変など免疫機能が低下している患者さんで発症しやすいといわれています。最近は糖尿病の患者さんに目立ちます。

山内　特別な症状はあるのでしょうか。

勝岡　症状は、腎盂腎炎あるいは膀胱炎の症状になります。気腫性腎盂腎炎であれば高熱、悪寒、そして背部痛や側腹部痛になります。気腫性膀胱炎であれば膀胱刺激症状や下腹部の違和感、あるいは血尿が見られます。

また、気腫性膀胱炎では、特徴的な所見として気尿が認められます。

山内　それは非常に特徴的ですね。ただし、一般症状としては普通の膀胱炎あるいは腎盂腎炎とさほど変わらないのですね。

勝岡　変わらないですね。

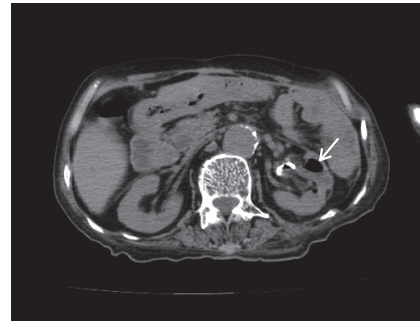
山内　そうしますと、結局のところはやはり画像診断で確定するわけですか。

勝岡　はい。

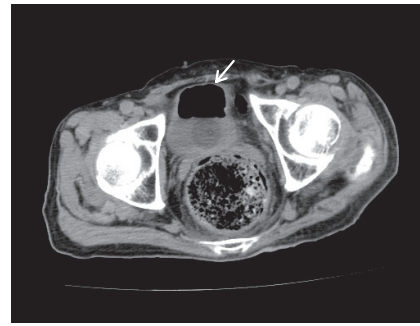
山内　どういったあたりになるでしょう。

勝岡　気腫性膀胱炎では、腹部単純で玉石を重ねたようなガス所見や泡沫様のガス所見を認めますが、何といってもCT所見が特徴的です（**図1**）。

図1　腹部及び骨盤部CT像



腎実質にガスの貯留を認める（矢印）。



膀胱内にガスの貯留を認める（矢印）。

山内　非常にわかりやすいのですね。

勝岡　一見して明らかです。

山内　難治性の膀胱炎などがありましたら、CTを撮ってもいいということですか。

勝岡　そうです。先ほど申しましたように、基礎疾患や合併症がある患者さんの膀胱炎で、遷延化した、あるいは難治性であれば、積極的にCTを撮るべきです。

山内　治療はなかなか難しそうですが、いかがでしょう。

勝岡　治療は、保存治療が主体ですが、治療への反応性もよいので、まず抗菌薬の投与になります。

山内　特別そういった菌に有効な抗菌薬というものはない。普通のもので構わないということですか。

勝岡　最近の傾向として大腸菌にはESBL産生の分離率が非常に高いこともあるので、empiric therapyとして第３世代のセフェム系薬、βラクタマーゼ阻害薬配合剤、カルバペネム系薬、ニューキノロン系薬などが候補に挙がってきます。

山内　何となくイメージとしては難治性という感じがあるのですが、いかがでしょうか。

勝岡　気腫性尿路感染症は、泌尿器科緊急性疾患の一つとしてとらえていまして、容易に敗血症ショックをきたす、非常に予後不良な重症疾患なので、最初の対処が非常に大事になってきます。

山内　最初の治療、抗菌薬をきっちりと行うことが大事なのですね。

勝岡　ちなみに、敗血症ショック時において最も重要なことは初期蘇生です（**図２**）。

山内　よく我々も迷うのですが、どのぐらいの期間抗菌薬を処方したらいいのか。またすぐに再発してくるような感じもしますが、このあたりはどうなのでしょうか。

勝岡　ただ今申し上げたように、敗血症に移行しやすいので、初期治療が非常に重要です。

山内　そのあたりは後ほどまたうかがうとして、もう一つの閉塞性尿路感染症はどういったものを指すのでしょうか。

勝岡　これは尿路結石などによって尿流が停滞、うっ滞すると、腎盂や尿管の内圧が上昇します。そうすると、腎盂内や尿管内で細菌が粘膜を通して侵入して菌血症、あるいは敗血症のような全身性炎症反応症候群（SIRS）に発展するということです。

閉塞性尿路感染症については、結石性の腎盂腎炎とか、うっ滞性の腎盂腎炎とか、いろいろな呼び方があります。重症化するということでは共通の認識としてあるのですけれども、用語集にもこの病名は記載がありません。教科書的にも治療法がまだ確立されていない疾患です。

山内　イメージ的には、いわゆる水腎症というものがありますが、それの中でばい菌が繁殖している状態と見てよいのでしょうか。

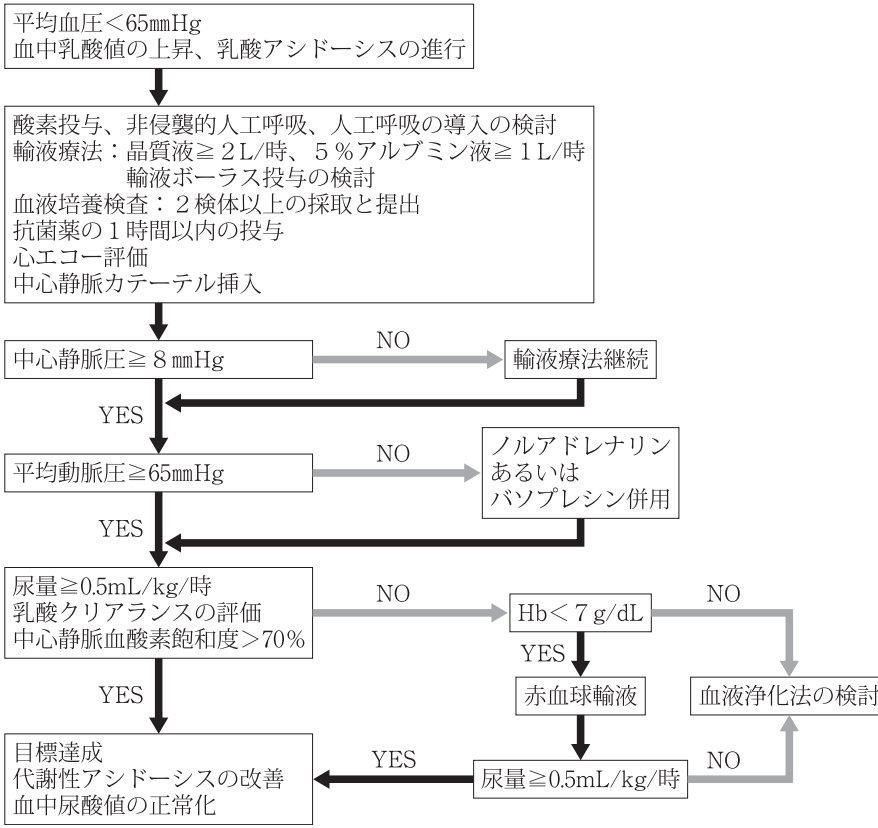
勝岡　水腎が格好の培地になっているのです。

山内　重症化しやすいのですね。

勝岡　そうです。

山内　そうしますと、こういった疾患が結局敗血症などの方向にいくので

図2　初期蘇生のフローチャート



（臨床泌尿器科2016．70（8）．P.577より引用）

すね。

勝岡　はい。

山内　このあたりをもう少し解説願えますか。

勝岡　閉塞性尿路感染症が重症化しますと、膿腎症という状態になることがあるのです。膿腎症というのは、腎盂や腎杯や腎実質に膿汁が充満する状態を言っているわけで、閉塞性あるいは結石性腎盂腎炎が進展・悪化した場合に起こる状態です。

山内　かなり重そうですね。

勝岡　重症ですね。治療の話になりますが、閉塞性のものに関しては、当

然通過障害の解除、具体的には泌尿器科的処置としては尿管ステントの留置や腎瘻の造設が必要になってくる。閉塞している結石など異物があれば、取り除く治療も必要になってきます。

山内　敗血症という非常に高度な感染症と尿路系はなかなか結びつきにくいのですが、意外に多いと見てよいのですね。

勝岡　尿路性敗血症（urosepsis）という名称は、1970年代ごろから使われ始めています。尿路感染症に関連した敗血症ということで、尿と血液で同一の菌種が分離された場合に尿路性敗血症と定義しています。

主に原因は閉塞性ですが、医原性のものが25％程度あります。例えば、泌尿器科的内視鏡操作やカテーテル留置によって敗血症に進展する場合があります。

山内　カテーテルなどでも出てくるのでしょうか。

勝岡　そうです。

山内　そうしますと、長期的なカテーテルなども注意しなければいけないのですね。

勝岡　尿の通過性の確認が必要です。

山内　そういったリスク、糖尿病、その他のバックグラウンドのリスク、これらをよく注意しながらということになりますね。

勝岡　基礎疾患や合併症への配慮が大切です。

山内　ありがとうございました。

小児のアデノイド治療

埼玉医科大学耳鼻咽喉科教授
池　園　哲　郎
（聞き手　池田志李）

小児のアデノイドについてご教示ください。
1．摘除を行うべき適応と適切な実施年齢
2．術前、術後で注意すべき点

＜埼玉県開業医＞

池田　池園先生、小児のアデノイドとはどういったものなのでしょうか。

池園　アデノイドといいますと、口の中にある扁桃組織、ワルダイエルリングの一つです。口蓋扁桃、咽頭扁桃、舌根扁桃等があり、この中で咽頭扁桃、鼻の突き当たりにある部分をアデノイドと呼んでいます。

池田　鼻の奥にあるものですね。これが腫れる理由は何でしょうか。

池園　成長過程で全員、生理的に腫れてきます。免疫系の発達とともに、このワルダイエルリング、扁桃組織、どこの部分も腫れてきて、だいたい４～６歳がピークになる。その後、自然に小さくなっていくといわれています。

池田　ここで免疫を学習しているという考え方だと思うのですけれども、その腫脹が生理的に起こるということは、全員がアデノイドの腫脹によって手術をすることにはならないと思うのです。どういった症状があると「手術しようか」となるのでしょうか。

池園　アデノイドが大きいだけでは手術の対象、治療の対象にはなりません。これに伴って難聴をきたすような滲出性中耳炎、もしくは呼吸に障害が出るsleep apnea（上咽頭の閉塞性の睡眠時無呼吸症候群）、このような２つの大きな疾患が手術治療の対象となってきます。そのほか大きないびき、口呼吸、鼻づまりが主訴となることもあります。

池田　まず滲出性中耳炎についてうかがいたいのですけれども、これはど

のような症状で、ファーストチョイスとしてはどう対処されるのでしょうか。

池園　滲出性中耳炎は子どもに多い難聴の疾患の代表的なものです。中耳の中に滲出液、液体がたまって、鼓膜の振動が妨げられて難聴になるわけですが、通常、鼓膜切開や換気ドレーンチューブの留置で対処します。

池田　単純にいうと、細菌も含めて、中に何かたまっているという考えでよいのでしょうか。

池園　はい。粘稠性の液体がたまって鼓膜の振動が妨げられるようになります。

池田　アデノイドによって耳管の圧迫が生じ、そこで細菌が増えるということなのでしょうか。

池園　従来はアデノイドの増殖によって耳管が機械的に閉塞されるのが大きな原因と考えられてきました。しかし、最近はそれ以外に、アデノイドが大きくなることで、実はそこが細菌の供給巣、慢性の感染巣になっていることが、むしろ大きな原因ではないかと考えられるようになりました。

池田　腫れたアデノイドから細菌が送られてきて、そこでものがたまるという考えですね。

池園　そうです。ですから、バイオフィルムなども関係してきて、単純な機械的な閉塞ではなさそうだといわれています。

池田　チューブを入れたりして滲出性中耳炎がよくなればいいのですけれども、これを繰り返すことがアデノイドの手術になるのでしょうか。

池園　ファーストチョイスとしては、通常の抗生剤治療、鼓膜切開やチューブ留置術ですが、この治療を行っても再発する場合、非常に難治性の場合に、セカンドラインの治療としてアデノイド切除もあわせて行うことが推奨されています。ですから、初回治療としては推奨されていないのが現状です。

池田　私が学生のころは、滲出性中耳炎のほうがアデノイド切除の適応であったような気がするのですけれども、最近は違うのですね。

池園　現在でも、滲出性中耳炎を見た場合、アデノイドのことを精査しますが、手術対象症例の人数を調査してみると、むしろ圧倒的に睡眠時無呼吸症候群の数のほうが増えてきています。

池田　次に睡眠時無呼吸症候群についてうかがいたいのですけれども、これは大人の病名ですよね。アデノイドが腫れることによって単純に気道が狭くなっているのでしょうか。

池園　大人の睡眠時無呼吸が、テレビやその他の雑誌等の情報によって非常に有名になりまして、多くの患者さんが受診されています。大人の場合は、肥満であるとか喫煙が大きな原因となって睡眠時無呼吸となっている場合が多いのですが、子どもの場合は、これに対して生理的な扁桃組織、口蓋扁桃、

咽頭扁桃の腫脹が大きな原因となっている。ここが異なっています。

池田　手術をするほどのsleep apneaであるかどうか。これはどのように判断されるのでしょうか。

池園　本来は、ポリソムノグラフィ（PSG）という心電図から呼吸、筋電図、眼球の動きを検査するPSG検査を行って判断するのですが、子どもの場合はこれがなかなか施行できません。子どもは1泊入院してそのような精密検査はできませんので、簡易呼吸機能検査、アプノモニターというものを用いたり、親御さんに睡眠時の様子をビデオで撮影していただいて、顔から、お腹の状態まで撮影して、吸気時に非常に苦しそうではないかとか、上気道の閉塞が疑われるような奇異性呼吸がないかとかをよく観察したうえで判断するようにしています。

池田　小児には小児なりの診断が必要ということですね。

池園　そうです。

池田　手術することになりますと、最近ではどのような手術が行われているのでしょうか。

池園　従来の方法を用いている病院が多く、アデノトームというアデノイドを切除する専用のメス、器械があり、それで切るというのが主流です。ただ、この方法は、小さいお子さんの場合は非常にやりにくいとか、危険なことがあるので、特に低年齢の場合には内視鏡とマイクロデブリッダーというものを用い、明視下にアデノイドをきちんと見ながら丁寧に取っていく。取り残しがないように取っておく方法も開発されています。

池田　最近の内視鏡技術の進歩で、非常に細いファイバーにもかかわらず、すごくきれいに見える経験をしたのですけれども、マイクロデブリッダーとはどのようなものなのでしょうか。

池園　例えば、鼻の中にあるポリープや副鼻腔炎の治療で使われるのがこのマイクロデブリッダーで、耳鼻科では非常におなじみの器械です。これを咽頭扁桃用に使い、吸引器の先端の部分には穴が開いていて、内筒がくるくる回転し、刃がついている。内筒と外筒のすき間で切り取られたアデノイドを吸引しながら取っていく。見た目には、ちょっとずつ吸い取っていくような印象になりますけれども、このような器械が開発されています。

池田　アデノイド自体は多分プヨプヨした、やわらかいものでしょうから、内筒と外筒の間で刃が回転しながら削って、それを吸い込んで取っていく。そしてそれが正確に行えるように内視鏡で観察していくということですね。

池園　そうですね。

池田　それですと、視野もしっかりしていますし、切除範囲も見えますね。切除を行う年齢というのは変わってきているのでしょうか。

池園　本来は４～６歳が生理的に最も肥大するところですので、この年齢に行っています。６歳以降になりますと、自然消退の可能性があるので、消退を待ったり、保存治療、ステロイドの点鼻を行うこともあります。さらに、今申し上げたマイクロデブリッダーを使う場合には、より安全にできることから、４歳未満、非常に小さな子どもでもこの手術が行われています。

池田　質問の先生から、術前、術後で注意すべき点、おそらく前の削り取るような治療法を想定された質問と思いますが、最近ではどういうことが注意されているのでしょうか。

池園　術後の注意点は、以前と同じで、術後出血です。手術が終わってしばらくして、血が止まったと思っても、１週間後ぐらいに出るということが、咽頭扁桃ではなくて、口蓋扁桃、いわゆる扁摘の場合にはよく経験します。アデノイドの場合も一応そこが注意点ですが、さほど後出血の率は高くないと思います。

また、きちんと取れていない場合には、さらに再増殖することがありますので、アデノイドを取ったつもりでも、１年、２年して症状が再燃した場合には、もう一度アデノイドが大きくなっていないか見ることが、術後の注意点としては重要になってきます。

池田　内視鏡技術が進んでいますから、術後にまた増殖してくるのもわかりますけれども、注意すべき点は、症状がまた出てくるかどうかということなのでしょうか。

池園　そうですね。しつこく大きさの変化をきっちりと見ていくことは特別必要なく、症状が出てきたとき、再燃したときに改めて精査すれば大丈夫です。

池田　手術して、また年月がたってくるわけですけれども、再発率はどのくらいなのでしょうか。

池園　それは手術する器具、経験によって大きく異なりますので、なかなか一概には言えないのですけれども、ある一定の割合で再発する場合があるということです。ただ、先ほど申し上げたような精密な器械を使った場合は再発率は極めて低くなります。

ただ、注意点としては、マイクロデブリッダーは保険適用外なので、非常に器具が高いため、患者さんに対して極めて高価なサービスを提供することになる点が、注意事項といえば注意事項です。

池田　例えば、アデノイドの病名をつけていても、この器械を使うと一部は保険適用外になるのでしょうか。

池園　そうですね。病院持ち出しということも非常に多いです。ですから、その手術はできませんという病院もけっこうたくさんあるかと思います。

池田　どうもありがとうございました。

歯周病と生活習慣病の関連性

神奈川歯科大学口腔機能修復学講座歯周病学分野教授
三　辺　正　人
（聞き手　山内俊一）

歯周病と生活習慣病の関連性についてご教示ください。
＜埼玉県勤務医＞

山内　三辺先生、歯周病は最近認識としては随分上がってきていますが、普通の医師にとってはまだ十分把握できていないところがあるようです。まず歯周病の原因となる細菌についてお聞きします。口の中には非常にたくさんの常在菌がありますが、その中のごく一部が原因と考えてよいのでしょうか。

三辺　今一番いわれているのは、歯周病原細菌というものですけれども、その代表的なのはポリフェモナスジンジバーリスという菌、略してPG菌といいます。このPG菌は酸素が嫌いで、血液が好きな、グラム陰性嫌気性桿菌といわれているものですが、これが一つの歯周病の発症、あるいは重症化の引き金になる菌と注目されているのです。

山内　ということは、悪玉菌がかなり絞られてきていると考えてよいのですね。

三辺　そうですね。代表的な悪玉菌と考えられています。

山内　これは口の中から血液の中に入っていくと考えられているのでしょうか。

三辺　歯周病というのは、文字どおり、歯周、歯の周りの病気と書きます。

一番有力なのは、歯周病になると、骨に植わっている歯の根の周りに歯周ポケットという病的なポケット、みぞができるのですけれども、歯周病が進行して歯周ポケットが深くなると、酸素が少なくなってきます。これに加えて栄養があって、出血もするということから、歯周病原細菌が増殖するには非常に好都合な環境となります。歯周ポケットの内面は潰瘍化するために、血行由来といいますか、歯周組織中に

容易に細菌が侵入しやすくなり、菌血症を起こすという、歯周ポケットは一つの通路になっています。

山内　そうしますと、歯周病原細菌が全身にめぐっていって、いろいろなところで障害を起こすことがありうるのですね。

三辺　そういうことですね。血液由来、あるいはリンパ管経路由来ということになっています。

山内　それ以外の経路も考えられているのでしょうか。

三辺　最新のPG菌に関する研究で、歯周病が非常に重症の方はこの細菌がたくさんいることがわかっています。そもそも、いつも人間というのは多量の唾液を飲み込んでいますから、この唾液と一緒に細菌を飲み込んで、それが腸内に行って腸内細菌叢に悪影響を及ぼすという経路も最近報告されています。

山内　PG菌というのは、もともとは口の中にはごくわずかいて、それがだんだん増えてくるのでしょうか。

三辺　生まれたときは当然いないのですけれども、母子感染などヒトの唾液を通しての感染、定着という経路が考えられています。

山内　これを増殖させる因子として知られているのはどんなものがあるのでしょう。

三辺　増殖しやすい環境というのは、先ほどお話ししましたように、嫌気的環境と歯の周りからは歯肉溝浸出液といって、蛋白など栄養成分に富んだ液が絶えず出ていますので、そういう栄養の豊富な環境、それと血液を非常に好みますので出血しやすい環境、そういう条件がそろうとバイオフィルムを形成し、爆発的に増えるといわれています。

山内　よく糖尿病で歯周病菌が増えてくることが知られていますけれども、実際そうなんでしょうか。

三辺　糖尿病により免疫力の低下や血管障害が生じてくると創傷治癒が生じにくくなるとともに、PG菌のような歯周病原細菌に対して感染しやすくなることから、より糖尿病患者さんは歯周病を重症化しやすいといわれています。

山内　菌の増殖も速いと考えてよいのでしょうか。

三辺　そういうことになります。

山内　たばこなども悪いのではないかと思いますが。

三辺　たばこは万病の元ということで、歯周病に関してもすでに確立したリスクファクターの一つといわれています。

山内　細菌による全身的な影響ということですけれども、生活習慣病、代表的な糖尿病あたりを中心にして、どんな影響があるかうかがいたいのですが。

三辺　歯周病は糖尿病の第６の合併

症といわれていて、糖尿病が悪化している患者さんは、かなり歯周病も悪いということは、以前からわかっていました。

最近は、もう一つの経路として、歯周病が悪い人は糖尿病も悪化する。いわゆる双方向の関連性がここ20年ぐらいで明らかになってきています。

山内　具体的にどういった影響があるのでしょう。

三辺　一つは、糖尿病があると免疫力が低下し微小循環障害も生ずることから、易感染性の状態となり、PG菌の増殖とともに病原性の高い細菌叢へのシフトが生じやすい環境になってしまうことで、それが歯周病を悪化させたり治りにくくしたりということになります。

山内　歯周病自体への影響ということですね。

三辺　そうですね。歯周病を重症化させるためのリスク因子と考えられています。

山内　では今度は逆に、糖尿病の例えば合併症への影響などはいかがでしょう。

三辺　歯周病があると、糖尿病患者さんの血糖もコントロール不良になるといわれています。それだけではなくて、糖尿病の合併症としての心血管病変や脳梗塞、糖尿病性腎症、さらに最近では、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などとの関連が報告されています。

山内　これは菌自体の直接作用と考えてよいのでしょうか。それとも、何かtoxinみたいなものを発生するのでしょうか。

三辺　これは臓器によってばらつきがあるのですけれども、菌の直接作用とか、菌の内毒素、LPS、そういう菌の成分によって引き起こされるような炎症性のサイトカインを介した反応や免疫反応などが影響を及ぼすといわれています。

山内　具体的に、例えば虚血性心疾患や動脈硬化などに対して影響があるという疫学的な調査はどの程度進んでいるのでしょう。

三辺　これは実はかなり進んでいまして、1990年頃から、特に2000年代以降になってからは、かなり論文数も多くなっています。特に歯周病と動脈硬化性疾患のリスクマーカーとの問題に関しては、かなり明確なエビデンスがあります。

それから、歯周病は虚血性心疾患の発症や進行に影響を及ぼすのかどうかについては、数年前に米国心臓協会から少し否定的な見解も示されたのですけれども、その後、関連性を示すエビデンスが追加されています。

今後、虚血性脳血管疾患への影響も含めて国内においても長期的な研究が必要です。

山内　あと、肝臓ですが、肝臓は最

近、腸内細菌の影響もよく話題として出てくるのですが、これはいかがなのでしょう。

三辺　肝臓に関しては、残念ながらまだエビデンスは少なく、これからの状況です。

最近報告されているのは、一つはNASHとの関係です。これは横浜市立大学の研究ですけれども、歯周病菌が肝臓の細胞から検出されたとか、あるいは肝臓の線維化を亢進するということがわかってきています。ただ、臨床データはまだこれからという段階で、動物実験や生検レベルで明確になってきたという段階です。

それから、肝臓自体への影響というのは、先ほど言いました、歯周病原細菌を飲み込むことによって、腸内フローラの乱れが生じ悪玉細菌叢（ディスバイオーシス）に変化して、腸管上皮のバリア（タイトジャンクション）機能が低下することで、PG菌直接の作用ではないのですけれども、腸内細菌由来のLPSが全身的に悪影響を及ぼすのではないかといわれるようになってきています。

山内　最後に、予防的な観点から、菌の増殖の予防といいますと、歯をよく磨くということでしょうが、ほかに例えば薬などで治療するといったものはあるのでしょうか。

三辺　おっしゃるように、菌の量的な規制が一番大事になります。歯周ポケットの入り口にプラーク（バイオフィルム）がついていると、歯周ポケット内部の病的環境が改善しにくいことから、ホームケアできちんと患者さん自身が最低１日２回は食後と就寝時にお手入れ（歯磨き）することが第一です。

それからホームケアでは取れないプラークや歯石は歯科医に行って定期的にクリーニングしてもらって、専門的にきれいに取ってもらうことが大事です。このこと（口腔清掃習慣）は患者さんの口腔と全身の健康意識を高めるうえでも効果的です。

もう一つは、歯磨きや専門的清掃に加えて、化学的プラークコントロールとしての抗菌療法です。殺菌剤の含嗽法のほかに抗生物質を使うのも有効だといわれています。後者については、重症化した歯周炎や治りの悪い歯周炎、再発症例に加えて、糖尿病や心血管病変を合併している場合には、菌血症の予防の目的で、従来の機械的に歯石やプラークを除去する治療法と併用して、抗生物質をポケットの中に直接注入したり（局所抗菌療法）、あるいは歯周病原細菌に感受性のある抗生物質を服薬する方法（経口抗菌療法）があります。

これら抗菌療法についての適応歴や有効性のエビデンスについては日本歯周病学会から治療指針として出されています。

山内　一般的には嫌気性菌をカバーするような抗生物質と考えてよいのですね。

三辺　そういうことになります。

山内　どうもありがとうございました。

電解質異常、ナトリウムとカリウム

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科講師
今　井　直　彦
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　電解質異常ということで、特にナトリウムとカリウムについてうかがいます。

腎臓は電解質についてどういう働きをしているのでしょうか。

今井　腎臓は、水電解質の調節や酸塩基平衡の調節、蛋白代謝産物の排泄、ホルモンの産生など、様々な働きをしています。そして、腎臓は尿を排泄することで体の中の恒常性を維持しています。ナトリウムとカリウムは、腎臓における水電解質異常の調節の中心となるものです。

齊藤　まずカリウムからお話しいただけますか。

今井　カリウムは、その約98％と、ほとんどが筋肉、肝臓、赤血球といった細胞内に分布しています。細胞内カリウム濃度は140mEqに対して、細胞外カリウム濃度は４～５mEqと、細胞内カリウム濃度が非常に高値となっています。この濃度勾配に逆らった細胞内外の分布を形成しているのがナトリウムポンプです。

齊藤　食物にもカリウムがかなり含まれていますね。

今井　そうですね。バナナ約３本には約30mEqというカリウムが含まれています。このまま食べてしまうと、カリウム濃度が約2.5mEq近くも跳ね上がってしまいますが、そのようなことは決して起こりません。これは急速に細胞外のカリウムが細胞内に取り込まれているからで、先ほどのナトリウムポンプが急性のカリウムの調節に重要な役割を果たしています。

齊藤　カリウム調節が非常にうまくいっているのですね。カリウム値が低くなってしまう、あるいは高くなってしまう場合がありますけれども、どういった症状が出ますか。

今井　カリウム異常の臨床所見としては、心電図所見が有名です。低カリウム血症では特徴的なU波が、高カリウム血症ではT波が見られます。ただし、血清カリウム値と心電所見は必ずしも相関していません。心電所見がないからといって安心はできません。

また、カリウム異常では筋症状も見られ、具体的には筋力低下やイレウスなどが見られます。筋力低下を訴える患者さんがいたら、血清カリウム値を必ず測定するようにしましょう。

齊藤　まず低カリウム血症ですけれども、これはどういった場合に見られることが多いですか。

今井　低カリウム血症は、カリウムの摂取不足、細胞内へのシフト、腎臓や腸管からのカリウムの喪失などが原因となります。具体的には、丁寧な問診によってその原因がわかることがほとんどです。

齊藤　薬なども関係することがありますか。

今井　利尿薬を使用すると、腎臓からのカリウムの排泄が亢進して、低カリウム血症の原因となります。

齊藤　下痢なども関係しますか。

今井　下痢も低カリウム血症の原因となります。

齊藤　若い女性で低カリウム血症が起こってくることがありますか。

今井　特に若い女性で重度の低カリウム血症を見た際には、利尿薬や下剤の乱用や嘔吐を積極的に疑う必要があります。

齊藤　治療方針はどうでしょうか。

今井　低カリウム血症は高カリウム血症と異なり、緊急性の程度は低いです。そのため、低カリウム血症の治療は経口投与が原則です。しかし、緊急の場合には経静脈的投与を行います。

齊藤　ゆっくり補正していくことが望ましいのですね。

今井　そうです。

齊藤　ほかにカリウムを投与するときに何か注意点はありますか。

今井　その間、大事な注意点としては、ブドウ糖を含む輸液製剤を使用すると、インスリン分泌が刺激され、低カリウム血症が増悪してしまうことがあります。また、カリウムが補正されるまでアシドーシスは補正しないことが大事です。アシドーシスの補正にアルカリを入れると、細胞内へカリウムが移動し、低カリウム血症が増悪してしまうことがあります。そして、必ずマグネシウムを測定することです。低マグネシウム血症を補正しないと低カリウム血症は補正できません。

齊藤　次に高カリウム血症はどうでしょうか。

今井　高カリウム血症の原因としては、溶血などによる偽性高カリウム血症を除外すると、カリウムの負荷、アシドーシスやインスリン不足によるカリウムの細胞外への移動、慢性腎臓病などによる腎臓からの排泄障害などが挙げられます。

齊藤　こちらは治療を急ぐのですね。

今井　そうですね。特に心電図変化が見られるときには緊急性があります。心電図変化が見られる際にはグルコン酸カルシウムを静注することで心筋の

易興奮性を鎮静化させることが大事です。

齊藤　さて、次にナトリウムですけれども、こちらはどうでしょうか。

今井　ナトリウム濃度異常を考える際に最も重要なのは、ナトリウム濃度の異常はナトリウムに対する水の相対量の異常であるということです。ナトリウム量が同じでも、水分量の変動によりナトリウム濃度も変動することになります。血清ナトリウム濃度が低いことを体内ナトリウム量が少ないと考え、ナトリウムを付加したりすると、例えば心不全のときなどは危険なこともあります。

齊藤　ナトリウムはどうやって調節されていますか。

今井　血清ナトリウム値は通常135～145mEqという狭い範囲で調節されます。この微調節はナトリウムではなく、水の出し入れを調節することでなされていて、その中心は抗利尿ホルモンによる腎臓での水の調節と口渇による飲水の２つです。

齊藤　ナトリウムの異常が起こると、どういった臨床所見がありますか。

今井　ナトリウム異常の臨床所見としては、中枢神経と筋症状が中心となります。血清ナトリウム値が変化すると、浸透圧が変化することで水の移動が起こり、細胞の大きさが変化します。この症状が最も起こりやすいのが脳細胞です。このため、低ナトリウム血症や高ナトリウム血症では、その程度に応じて嘔気、嘔吐、痙攣、昏睡などが見られます。

齊藤　高齢者で特徴的な変化はありますか。

今井　最近注目されているのは、軽度の低ナトリウム血症でも歩行障害や注意散漫の原因となり、高齢者において転倒や骨折を増やしているということです。

齊藤　まず低ナトリウム血症ですけれども、どういうものでしょうか。

今井　血清ナトリウム濃度135mEq以下を低ナトリウム血症と呼んでいます。低ナトリウム血症は、日常見られる水電解質異常の中で最も多いものの一つです。

齊藤　ナトリウムは血漿の浸透圧と関係しますか。

今井　ナトリウムは細胞外液の主要な陽イオンで、血漿浸透圧の大部分を占めています。

齊藤　血漿浸透圧を測定することが必要なのでしょうか。

今井　低ナトリウム血症を見た際には、血漿浸透圧が本当に低いのか、あるいは実は正常なのか、さらには高いのか、この３通りのいずれかであることを調べることで鑑別を進めていきます。

齊藤　血漿浸透圧が正常な場合もあるのですね。

今井　血漿浸透圧が正常のときは偽

性低ナトリウム血症と呼ばれます。これは、著明な高脂血症や血清中の異常蛋白が増加したときに見られます。

齊藤　この浸透圧が低い場合もありますね。

今井　そうですね。これが真の低ナトリウム血症で、一番多いものです。

齊藤　どういった病気で起こりますか。

今井　低ナトリウム血症は相対的に水が多いことが原因ですので、細胞外液量で分類することが大事ですが、多い病気としては、嘔吐や下痢、利尿薬の使用によるもの、SIADH、心不全、腎不全、肝不全、ネフローゼなどで見られます。

齊藤　低ナトリウム血症はどういった治療方針になりますか。

今井　低ナトリウム血症の治療は、中枢神経症状がある場合とない場合で大きく異なります。中枢神経症状がある場合には高張食塩水を点滴します。その一方で、中枢神経症状がない場合はゆっくりと治療します。

齊藤　そのほか、水分量も調節していきますか。

今井　細胞外液量が減少している場合は生理食塩水を投与しますが、それ以外の場合、正常な場合は水制限が基本です。

齊藤　水には抗利尿ホルモンが関係しますけれども、何か新しい治療法はありますか。

今井　細胞外液量が多い場合には利尿薬を使用しますが、最近、心不全における体液貯留ではバソプレシンＶ２受容体拮抗薬のトルバプタンが使えるようになりました。この薬を使うときには忘れずに水制限を解除する必要があります。

齊藤　急激に補正すると、困ったことが起こるのですか。

今井　急激なナトリウム濃度の補正は浸透圧性脱髄症候群のリスクとなり、注意が必要です。

齊藤　では次に、高ナトリウム血症とはどのようなものでしょうか。

今井　高ナトリウム血症の原因は、ナトリウムの過剰投与、細胞内への水の移動、水分喪失に大別されます。

齊藤　これはどのような場合に見られるのですか。

今井　頻度が多いものとして利尿薬の使用などが原因となります。

齊藤　治療はどういう方針で行いますか。

今井　高ナトリウム血症の治療は、低ナトリウム血症の治療に比べてシンプルです。原疾患治療に加えて水の投与が基本となります。

齊藤　さて、特殊な場合ですが、マラソンをした人でナトリウム濃度が変化することはあるのですか。

今井　近年、マラソンをする方が多いと思われますが、有名なボストン・マラソンのレース後に採血したところ、

約200人に１人の割合で血清ナトリウム濃度120mEqという重度な低ナトリウム血症が見られました。これは運動によって抗利尿ホルモンが分泌され、そしてマラソン中の水分摂取が関係していると考えられています。

齊藤　そうしますと、これから何か対策がされるのでしょうか。

今井　この報告を受けて、マラソンの給水所の設置間隔を長くするように推奨されています。

齊藤　元気な若い人でもこういう場合には変化が起こるということですね。

今井　はい。

齊藤　どうもありがとうございました。

CKD-MBD、腎臓病と骨代謝異常

東海大学腎・内分泌内科教授
深　川　雅　史
（聞き手　大西　真）

大西　深川先生、慢性腎臓病における骨ミネラル代謝異常というテーマで最近の知見などをうかがいたいと思います。

まず最初に、腎臓という臓器はいろいろな生体の内部環境の維持とか、物質のいろいろな出納、出入りとか、そういうものを保つために非常に重要な臓器だと思うのですけれども、そのあたりから教えていただけますか。

深川　いくら飲み食いしても、あまり食べなくても、内部環境が変わらないのは、バックグラウンドで腎臓が調節しているということなのです。正味身体に入った分を腎臓が尿中に出していると考えればいいのです。

では腎臓の機能が落ちたときにどうなるかというと、直ちにおかしくなるわけではありません。例えば腎臓の機能が半分になると、残ったネフロンが倍働いて出してしまうので、実際は腎機能がかなり落ちてこないと、通常の検査ではなかなか異常が発見できません。

CKD患者さんでカリウムが高くなったりするのは比較的よく遭遇されると思うのですけれども、カルシウムとかリン濃度はCKDの第４期以降になってから初めて異常になってきます。それまでは体の中でいろいろなホルモンが腎臓に働いてそれを調節しているからなのです。

大西　そういうことなのですね。

深川　主なホルモンとしては、副甲状腺ホルモン（PTH）とそして腎臓そのものでつくられる活性型ビタミンDです。陸上の動物では何もしないと、細胞外液中のカルシウムイオンが下がってしまうので、それに対して副甲状腺ホルモンが出て、骨からカルシウムを動員する。同時に、腎臓での活性型ビタミンDの産生を増やして、腸管からの吸収を増やします。骨からカルシウムと同時にリン（P）も出てきます。リンは体にたまると危険なことから、副甲状腺ホルモンは腎臓に働いて強力にリンを外に出すわけです。

大西　今いろいろホルモンの話が出

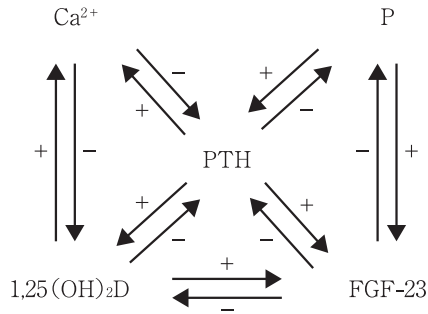
ましたけれども、ミネラルバランスの調節ホルモンと腎臓に関して詳しく教えていただけますか。

深川　今お話しした副甲状腺ホルモンと活性型ビタミンDは非常に重要なホルモンですが、それに加えて、21世紀になって、骨から出るFGF-23というホルモンが、リンのバランスに非常に重要だということがわかってきました。普通FGFといいますと、パラクラインとかオートクラインで働くという理解ですけれども、FGFファミリーの中に３つだけ、ホルモンとして働くものがあり、その一つになります。

実際どんなことをしているかというと、腎臓に働いてリンを強力に出すのです。これは実は副甲状腺ホルモンと同じ作用です。一方、活性型ビタミンDに対しては産生を抑える方向にいくということで、逆に働きます。

FGF-23とPTH、活性型ビタミンDの相互関係も非常によくわかってきています（**図１**）。腎機能が悪くなったときに、どのホルモンがどの順番で代償していくのかがずっと長い間の課題だったのですが、最近、日本も含めて幾つかの保存期のスタディが出て、腎機能が落ち始めた人にリンが付加されると、残ったネフロン当たりのリンの負荷が増えます。そのときに、実は最初に上がってくるのがFGF-23だということがわかっています（**図２**）。まずFGF-23がリンを一生懸命出そうとするのです。

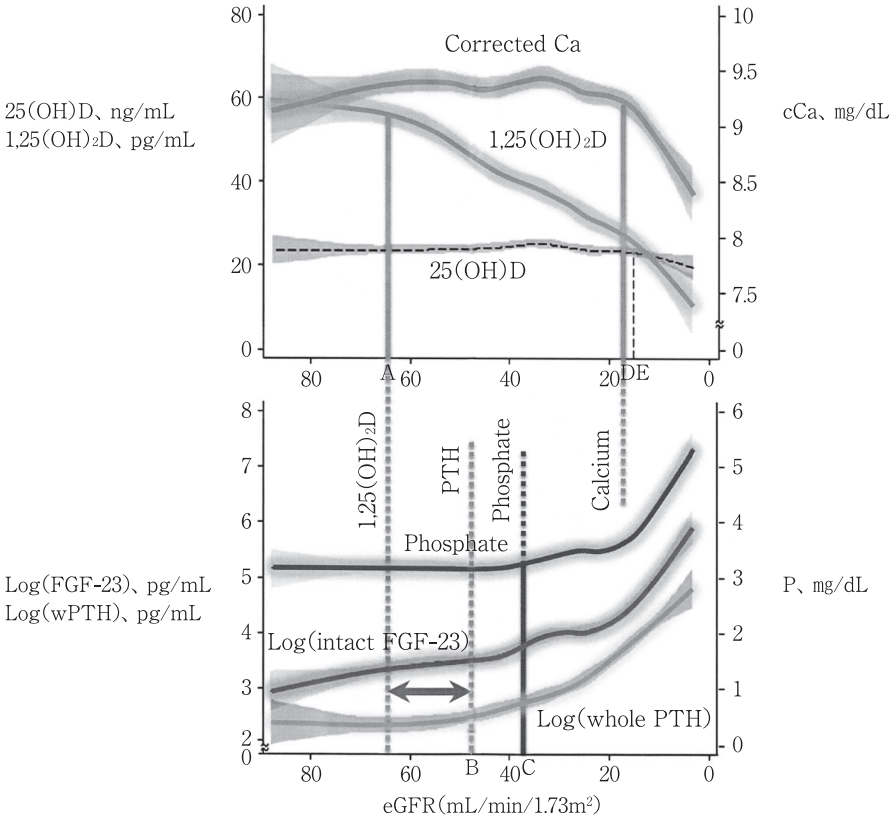
図１　ミネラル代謝調節システム



そうすると、活性型ビタミンDの産生が落ちるので、少し副甲状腺ホルモンの分泌が刺激されてきて、今度は副甲状腺ホルモンも一緒になってリンを体の外に出そうと頑張るのです。この２つのホルモンが頑張っている間は、リンはなかなか上がってこないし、カルシウムは下がらない。ところが、GFRが30を切ってくると、どうしてもその代償が十分にいかなくなって、カルシウムが下がり、リンが上がってくることになっています。

ですので、CKD患者さんではGFRが45を切った人、つまり３b期以降はルーチンの検査にカルシウム、リンを入れたほうがよいといわれるようになりました。昔の教科書的にいうと、カルシウムが足りないのではないかと思うのですけれども、むしろいかにして早期からリンの負荷を軽減してあげるかが重視されるようになっています。

図2　CKDの進行とミネラル代謝異常



（*Nakano C, Hamano T et al. Clin J Am Soc Nephrol 7* : 810-819, 2012.）

大西　それが最新の知見ということですね。

深川　具体的にどうするかというと、腎機能が落ちた人には大抵、蛋白制限をするので、蛋白制限をすること自体がリンの付加の制限にもちろんなっています。

ただ、そう簡単ではないところがあって、実は蛋白当たりのリンの含量が非常に高いものと低いものがあります。また、食事中のリンは無機リンと有機リンとに分けられますが、無機リンは

非常に吸収がいいのです。特に食品添加物が無機リンなので、これがたくさん吸収されると非常に問題になってきます。一方で、蛋白由来のリンは有機リンになるわけですが、これが吸収されるためには分解されなければいけない。動物性蛋白は加水分解されて吸収されるのですけれども、植物性の蛋白はフィチン酸の塩になっており、哺乳類では腸管にそれを溶かす酵素がありません。なので同じ量の蛋白と同じ量のリンが入った食事を食べても、植物性由来のものを食べたほうがリンの吸収が少ないといわれています。

大西　今、リン付加軽減の重要性がだいぶ強調されて、非常によくわかったのですけれども、副甲状腺機能、二次性副甲状腺機能亢進症の発症に関して少し教えていただけますか。

深川　腎機能低下といっても、例えば透析患者さんですと、長期にわたりますので、非常に副甲状腺も腫大してくるわけですが、保存期においても先ほどの理由によって、GFR60を切ったぐらいからPTHも上がってくることがわかっています。しかし、通常の診療でなかなか副甲状腺ホルモンまで測らないので、上がっていても認識されていないのかもしれません。ただ、その時点では先ほど言ったリンとカルシウムのコントロールをうまくすれば、副甲状腺ホルモンもある程度はコントロールできるはずです。

大西　それでは次に、CKD-MBDという概念、それと生命予後に関して教えていただけますか。

深川　腎機能が悪くなった人に骨とかミネラル代謝の異常が起こることは、すでに半世紀以上前からわかっており、ずっと骨の病気と思われていたのですけれども、最近になって、特に血管の石灰化を介して生命予後に影響を及ぼすことがわかってきました。もちろん、CKDという概念自体が生命予後と心血管イベントを改善するために提唱された概念だったのですけれども、それに加えて、ミネラル代謝に関してもCKDの人では生命予後に影響を及ぼすということです。

これは主に血管の石灰化という話なのですが、それ以外に上がっているホルモン自体が直接心血管系に悪影響を与えることが最近の治験でわかってきました。例えば、副甲状腺ホルモンは、最近の研究によると、いわゆるがんのときの悪液質と同じように、CKDでも脂肪細胞の褐色化と筋萎縮を促進させることがわかっています。ちなみに、悪性腫瘍で上がるPTH-rPというのはPTHと受容体が共通ですので、ほとんど同じような病態になります。

また、先ほど話しましたFGF-23というのは、ミネラル代謝のホルモンだと皆さんずっと思っていたのですけれども、疫学的な解析をすると、必ず生命予後とか心血管イベントに対して残

ってくる因子であることが最近わかっており、その機序が幾つか提唱されています。例えば、心筋に直接作用するのではないかという説があります。あとは、腎臓の遠位尿細管に作用してナトリウムの排泄を抑制するとか、貧血を促進するとか、そのような機序で左室肥大を起こして、結果的に心血管イベントにつながることが推測されています。

このような知見が蓄積してきたので、最近、FGF-23を下げるような治療法を選択したほうがいいのではないかという動きがあります。しかし、本当にそれが効果的かどうかに関してはまだわかっていません。

大西　お話をうかがいますと、CKDの比較的軽い初期からいろいろ対応していく重要性があるということですね。

深川　はい。CKDの患者さんでは早期から食事のことを考えてあげることを始めたらどうかと思います。

大西　やはり早期介入が重要だということですね。

深川　それによって腎機能の悪化もスピードがゆっくりになることもわかっていますので、両方の意味でとても重要と思います。

大西　どうもありがとうございました。

腎臓病患者の血圧管理

自治医科大学腎臓内科教授
長　田　太　助
（聞き手　大西　真）

大西　長田先生、腎臓病の血圧管理ということでうかがいます。まず初めに腎臓と高血圧の関係、いわば悪循環みたいなところがあるかと思うのですが、そのあたりから教えていただけますか。

長田　腎臓と高血圧につながりがあるというのはよく知られていることで、腎機能が悪化すると高血圧が発症します。これは腎性高血圧といわれています。高血圧がずっと続くと、腎臓が障害されてくるのですが、これは高血圧性腎症です。それは時間が経つと腎硬化症と呼ばれるようになりますけれども、いずれにしろ腎機能が低下してくると体液量が非常に増加してきますので、それがまた高血圧の原因になってきて、いわゆる悪循環になることがよく知られています。

大西　今、体循環のお話が出ましたけれども、ナトリウムや水の調節能に関してはいかがですか。

長田　腎臓が正常な機能を持っているときは、水などをいっぱい飲んでも、また食塩をたくさん摂取しても、その分だけきちんと排出するようになっていますが、残念ながら腎臓の機能が落ちてくると、水も塩も排出しにくくなってくる、それがいわゆる体液貯留につながって、循環血漿量が増えて血圧が上がってくる。そういう機序になると考えられています。

大西　それでは次に、腎不全患者さんの高血圧の病態について教えていただけますか。

長田　一般的には、腎臓が悪くなると、それにつれて体液量が上昇してきて、循環血漿量が増えて、心拍出量が増えますので、それで血圧が上がってくる機序になります。最近は交感神経の過剰な興奮とか、血管内皮機能の低下によるいわゆる血管拡張能の低下、そういう機序も腎臓の不具合による高血圧に重要なのではないかといわれています。

大西　次に、高血圧の腎性機序について教えていただけますか。

長田　腎臓が悪くなってくると、い

わゆる腎臓のろ過能、ろ過係数といわれていますけれども、それが下がってくると、水も塩もうまく漉し出せないということが起き、それがいわゆる食塩感受性になって、血圧が上がってくると考えられています。

大西　具体的な降圧目標については、ガイドラインがいろいろ変更になったと聞いているのですけれども、そのあたりを含めて教えていただけますか。

長田　ガイドラインは、高血圧学会や腎臓学会、それぞれ出ているのですけれども、最近はお互い、齟齬がないように数字もそろえられています。高血圧学会のガイドラインは2014年に改訂されました。それをもとにお話ししますと、いわゆる慢性腎臓病の患者さんの血圧は130/80㎜Hg未満というラインでコントロールしようということになっています。ただ、蛋白尿がない慢性腎臓病の患者さんについては、若年の方、中年の方、いわゆる普通の方と同じように、目標血圧は140/90㎜Hg未満でいいのではないかということで一応コンセンサスが得られているところです。

大西　これは2009年のガイドラインと2014年のガイドラインで全然変わっていないと考えてよいのでしょうか。

長田　慢性腎臓病の患者さん、特に蛋白尿が出ているような患者さんに関しては変更はありませんけれども、いわゆる普通の若年、中年の方に関しては、以前は130/85㎜Hg未満というけっこう厳しめの数字だったのが、140/90㎜Hg未満という、わりあい現実的な数字になったと考えていいと思います。

大西　そのほかの点で何かガイドラインで特徴のようなものはありますか。

長田　なぜ130/80㎜Hgというのが出てきたかといいますと、実は1980年ぐらいのかなり古い研究なのですけれども、腎臓病のある高血圧の患者さん、例えば160/100㎜Hgとか、そういう高血圧の患者さんを放っておくと、いわゆるGFRという糸球体ろ過率がどんどん下がってきてしまうという報告があります。ではどのぐらいまで血圧を下げればいいのかと、その後、検討されたところ、どうも130/80㎜Hgぐらいが一番いいのではないかということがわかったので、この数字になったといわれています。

大西　あまり下げ過ぎてもよくないのですね。

長田　そうです。ガイドライン上は収縮期血圧が110㎜Hg未満になるような過降圧は避けるべきだろうと書かれています。

大西　それでは次に、CKDでのいわゆるRAS阻害薬に関して教えていただけますか。

長田　特に慢性腎臓病の方で蛋白尿が出ているような患者さんに関しては、レニン・アンジオテンシン系阻害薬が

繁用されているのですけれども、実際、それは非常に効果があって、腎保護作用があるといわれています。どうして薬効があるかといいますと、ちょっと難しいのですが、輸出細動脈というところが開いて糸球体内圧を下げる作用がある。それによって腎保護作用があるといわれています。

先生が先ほどおっしゃられた、いわゆる過降圧の件ですが、非常に大きな問題で、特に高齢者の方はRAS阻害薬を過剰に使ってしまうと、糸球体内圧が異常に下がってしまい、それで腎機能がものすごく落ちてしまう方がいるのです。夏場に汗をかくようなときにRAS阻害薬、特にARBというアンジオテンシン受容体拮抗薬を処方するときには注意が必要です。特に高齢者は腎機能がすごく悪くなって、救急で担ぎ込まれることがよく見られるので、その辺は非常に注意深く観察して、もし投与するとしても、少量から少しずつドーズアップしていくなどの工夫が必要かと思います。あと、モニタリングも非常に重要と考えています。

大西　気をつけないといけないですね。

長田　そうですね。

大西　高齢といいますと、具体的にどのあたりの方々が特に気をつけたほうがいいですか。

長田　後期高齢者の方はかなり危ないといわれています。ただ、後期高齢者の方でも、ほとんど動脈硬化がないような、非常に健やかに過ごされている方に関してはおそらく大丈夫なのですけれども、75歳になるとかなり動脈硬化が進んでいる方が多いので、そういう方に関しては非常に注意しなければいけません。

大西　ほかに薬の使い方で、いわゆる古典的な利尿薬をうまく使っていけばよいのでしょうか。

長田　ご指摘のとおりで、腎機能が低下した方には、いわゆるサイアザイド利尿薬は適宜使っていったほうがいいといわれています。なぜかというと、慢性腎臓病の方は、水や塩がうまく抜けない状態ですので、いくら血管を広げるような薬を処方しても、体液量が多い状況を改善しないと血圧が下がらないことがよくあります。そういう方に関してはサイアザイド利尿薬は著効を示すことがあります。

大西　少し併用するかたちになるのですか。

長田　そうです。

大西　使い方としては、量は少なめでいいのでしょうか。

長田　そうです。かなり少ない量でいいといわれています。

大西　あと一般的に、慢性腎臓病で血圧が高い方の日常の指導ですが、先ほど汗のことをおっしゃいましたけれども、夏場はどのようなことに気をつけたらよいでしょうか。

長田　夏場は、極端なことをいえば、ARBとかACE阻害薬とか、そういうものは少し休薬してもいいのではという感じがしています。あと、2015年に、慢性腎臓病のけっこう後期の方、専門用語でいうとG3b以降、G3b、G4、G5、そういう腎臓が極めて悪くなってきているような方、特に高齢者に関しては、ARBやACE阻害薬などのRAS系阻害薬ではなくて、Ca拮抗薬を先に使ったほうがいいのではないかというコメントまで出ていますので、そこを注意されて使っていただいたほうがいいかと考えています。

大西　ふだんの食事や水分などに関してはどのように指導されていますか。

長田　全般的に高血圧学会で減塩運動などもやっていますけれども、高血圧ではない方も食塩に関しては８g未満、特に高血圧の方は６g未満を目指して塩分を制限したほうがいいかと考えています。

大西　どうもありがとうございました。

腎臓移植

秋田大学腎疾患先端医療センター教授
佐　藤　　滋
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　腎臓移植ということでうかがいます。

腎臓移植が必要となる患者さんは、腎不全ということですが、腎不全の治療についてはどう考えられているのでしょうか。

佐藤　腎不全になりますと、腎の代替療法が必要になってきますが、これには大きく２つありまして、透析か移植ということになります。腎臓のすべての機能をカバーできるという意味においては、腎移植が透析よりはベターな治療法だと考えています。

齊藤　代替療法が必要になる患者さんは、日本では今どのぐらいでしょうか。

佐藤　年間、透析を導入される患者さんが約３万人ほどいますので、その中で５％ぐらいの方が腎移植を受けているというのが現実だと思います。

齊藤　腎移植は比較的少数ということですね。

佐藤　そうです。

齊藤　国際的に見るとどういう状況でしょうか。

佐藤　先進国の中では極めて腎移植の率が低い国です。ヨーロッパでは腎不全のほとんどの患者さんが移植を受けるという国もありますし、アメリカでも相当数の方が移植を受けるのですが、日本は極めてまれな国と世界では理解されています。

齊藤　血液透析と腎移植を比較すると、どうですか。

佐藤　血液透析は基本、週に３回、透析施設に行って透析をし、その透析の時間帯に余った水や老廃物を排除して、また生活に戻りますが、次の透析まで老廃物はたまる一方です。移植の場合には常にそれを排除してくれる腎臓があるので、免疫抑制剤をのみ続けてもらえれば、通常の生活、健康な方と変わらない生活ができると思います。

齊藤　患者さんの生活の質もだいぶ違うと。

佐藤　これは、全くといってはなんですが、かなり違う状況だと思います。薬さえ持っていけば海外旅行もできる

し、生活の質は大きく違うものと思います。

齊藤　生命予後もだいぶ違いますか。

佐藤　透析患者さんの生命予後は、通常の透析でない方の約半分ぐらいしかないといわれていますが、移植の場合には生活の質がよくなり、その結果として生命が延長されると考えられます。

齊藤　腎移植は非常によい治療法ということですけれども、ドナーが必要ですね。今はどういうドナーが多いのでしょうか。

佐藤　今は、ご家族等の間で移植を受ける生体腎移植と、亡くなられてから提供を受ける、これは心臓が止まってからの心停止後と脳死下での提供での献腎移植がありますが、日本の移植の90％近くは生体腎移植になっています。今、最も多いのは夫婦の間の移植です。それから親子、きょうだいです。

齊藤　血液型の型合わせは、今は必要ないのですか。

佐藤　血液型が全く違っていても問題ありません。例えば、A型からO型、輸血はできないですけれども、移植はできる時代になってきたので、そのことは心配しなくていいと思います。

齊藤　幅が広がったということですね。

佐藤　はい。

齊藤　ドナーになっていただくというのは、その人から腎臓をもらわないといけないのですけれども、その影響はどうなのでしょうか。

佐藤　そこは提供される方が一番心配されるところだと思います。１つの腎臓を提供していただいても、提供された方が将来的に腎不全になる、ましてや命が短くなることはまず考えられないような方が提供者として適応となります。そのためにいろいろな検査をして、この方は１個の腎臓を提供しても大丈夫だということを判断いたします。

齊藤　どんな点がポイントになりますか。

佐藤　最も大事なのは、活動型の感染症がないとか、いろいろ腎臓に負担がかかるような病気を持っていないことです。１個の腎臓になるわけですので、腎機能というものがとても大事になってくるだろうと思います。

齊藤　腎機能の指標とすると、eGFRということですか。

佐藤　そうですね。まずは80以上ですが、少し年齢的なこともあって下がっている人もいますけれども、場合によっては70以上でもオーケーとして提供していただくこともあります。

齊藤　年齢について今はあまりいわれないのでしょうか。

佐藤　よく昔は70歳以下といっていましたけれども、今は70代、あるいは80代に差しかかった方でも、極めて腎機能が良い、全身状態が良い方もいる

ので、こういう方に関しては提供していただくこともあります。

齊藤　実際に腎臓を取る手技はどうなのでしょう。

佐藤　かつては腰部斜切開といって、30㎝以上の大きな傷でした。21世紀に入ってから内視鏡下での腎採取術が随分と発展してきまして、現在では、施設によって違いますが、４～５㎝の傷１個で腎臓を採取して移植する。提供者の方は翌日には歩けるというような状況の手術になってきました。提供者にとってのリスク、あるいは負荷が非常に軽減されていると思います。

齊藤　今度は腎臓をもらうレシピエントの人は何か条件はありますか。

佐藤　レシピエントさんに関しては、基本的に腎不全という病気ですので、いろいろな病気を持っていますけれども、移植術が乗り越えられる方として、心機能、全身麻酔をかけて移植後の状態に耐えられるような心臓の機能を持っている方が、一つの大きなポイントになるだろうと思います。

齊藤　腎移植は必ずしも透析を開始してからではないのですね。

佐藤　かつては、まず移植をする前に透析をしてという時代がありましたけれども、10年近く前から、保存期腎不全という透析導入前の方々が透析を経ないで移植することを希望される傾向が増えてきました。これは先行的腎移植といいますけれども、透析を経ない移植が随分増えていて、私どもの施設でも年間の生体腎移植の６割近くが先行的腎移植になってきています。

齊藤　それはいい条件で腎臓を移植するということですか。

佐藤　そうですね。透析期間が長ければ長いほど、透析による合併症が増えてきまして、移植術において、あるいは移植後のリスクが増えてきます。先行的腎移植では、そういうリスクが極めて低くなってくる。移植後の状態もいいと考えられているので、先行的腎移植が増加していると思います。

齊藤　移植後の拒絶反応の対応はどう行うのでしょう。

佐藤　拒絶に対しては、免疫抑制剤を使わなければなりません。移植した腎臓の機能があるかぎり、免疫抑制剤から離脱することはできないのですが、その量は次第に減ってきて、移植して半年後ぐらいには維持量になります。少量の免疫抑制剤で通常の生活が送られるという状況になります。しかし、拒絶は起こりうるので、注意深く経過を見ていかなければならないと思います。

齊藤　最初はしっかり抑制するということですか。

佐藤　そうですね。

齊藤　それは急性期の反応を抑えるということですか。

佐藤　そのとおりです。

齊藤　それがうまく乗り越えられた

ら薬を減らしていく。

佐藤　移植直後から次第に減っていくのですけれども、維持期になるのが３カ月あるいは半年になると思います。

齊藤　患者さんの通院としては、最初は頻回に行く。

佐藤　退院直後は２週に１度、あるいは３週に１度となっていますが、次第に通院の間隔が延びて、１年後ぐらいになると、６週間か８週間に１度ぐらい。非常に安定した長期の方になると、３カ月に１度だけの受診の方もいます。

齊藤　そういうことで経過を見ていくわけですけれども、死亡原因としてはどういうことが多いのでしょう。

佐藤　死亡原因の３大疾患は、感染症、悪性腫瘍、心血管系疾患となります。

齊藤　そういったものに注意しながら観察していくのですね。

佐藤　はい。

齊藤　その中で、簡単な風邪を引いたとか、おなかをこわしたとか、そういう場合にはどうされるのでしょう。

佐藤　そういう場合は、歯が痛いとか、そういうものも含めて、近隣の家庭医のところに受診するように勧めています。もちろん、移植して安定した方々ですけれども、こういう方々はどうしても特殊に見られてしまいます。しかし、一般の患者さんと同じようにしてけっこうだと思います。

齊藤　そうして患者さんたちにクオリティのよい生活を維持していただくということですね。どうもありがとうございました。

北米での腎臓病の診療の現況

マギル大学ヘルスセンター腎臓内科教授
高　野　朋　子
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　北米での腎臓病の診療の現況ということで、カナダにいらっしゃいます高野先生にうかがいたいと思います。

先生はカナダで今、臨床と研究をなさっているということですけれども、どういう経緯でそうなったのでしょうか。

高野　これは全く個人的な事情で、日本で学位を取って、その後、ボストンのハーバード大学に留学していたのです。そこで今の主人と知り合い、結婚するということで、モントリオールに移りました。そこでマギル大学に研究職で雇っていただいて、その後、現地での医師免許を取り、21年、北米に居ついたままになっています。

齊藤　そちらでは臨床と研究をどのような割合でされているのでしょうか。

高野　雇われたとき仕事の配分比率が契約内容に入っていまして、私の場合は75％が研究で、残りの25％が臨床、その他全部です。受け持っている授業も含めて25％となっています。臨床は、臨床の当番がだいたい年間10週ぐらい、あと週末当直、そして隔週の外来です。

齊藤　そういったかたちで、はっきり時間配分しているのですね。

高野　そうですね。そこは私の知っている日本と、21年前ですが、だいぶ違うかと感じています。

齊藤　臨床について、外来と入院をみているということですけれども、外来についてはどういった患者さんが多いのでしょうか。

高野　外来も、腎臓内科といっても、全部の患者さんを診るわけではなくて、サブスペシャリティという感じで、私の場合は透析に向かう慢性腎不全の患者さんをよく診ています。最近では、自分の研究との兼ね合いで、ネフローゼ系の腎炎関係の患者さんをけっこうたくさん診ています。

齊藤　実際の臨床では、何か日本と違うところはありますか。

高野　高血圧にしても、腎不全の管理にしても、結局はKDIGOのガイドラインか、あとは大きなclinical study

の結果によって、みんな臨床を変えているので、これは日本でも、ほかの先進国でも同じではないかと思います。

齊藤　カナダ、アメリカ、日本と、先生は全部ご存じなわけですけれども、2012年の対GDPの医療費がカナダは10.9%、日本では10.3%。もう一つ、平均寿命が日本では83.7歳、カナダは82.2歳ということで、かなり成績が近いですね。

高野　その数字にはけっこうびっくりしました。カナダとアメリカは全然医療の体制が違うのですが、それでも医療の中身は非常に似ているので、カナダと日本を比べたら、カナダのほうが医療費を使っているかと思っていたので、意外で、びっくりしました。

齊藤　カナダとアメリカは同じ北米でもかなり違って、アメリカではかなりお金がかかることは現地にいらっしゃっても感じられますか。

高野　それははっきり感じます。自分の患者さんには、カナダは冬寒いので、フロリダに３～６カ月ぐらい行く、渡り鳥といわれている人たちがたくさんいるのですが、その人たちにちょっと具合が悪くなったら、動けるのだったら絶対カナダに帰ってくるようにアドバイスしています。アメリカのICUなどに入ってしまったら、１日100万円以上かかりますから。アメリカでは、医療訴訟に対しての予防的な医療がけっこう多く、余分なこともたくさんやっているので、それが高額になる原因だと思います。

齊藤　そうしますと、国境で接していても、だいぶ違うのですね。

高野　そうですね。医療の内容というか、医療水準は全然変わらないのです。研修医とかスタッフもけっこうアメリカと行ったり来たりしています。ただ、お金のかかり方、あと訴訟に対する意識、これははっきり違うと思います。

齊藤　入院患者さんのみかたはどうでしょうか。

高野　日本ですと、けっこう同じ医師が昼も夜もずっと面倒を見ているような感じになりますね。こちらは完全シフト制で、ローテーションもだいたい２週間から１カ月区切りなので、時間が来たら、日にちが来たら、ぱっと引き継ぎます。私はそれにすっかり慣れてしまいました。日本も少しずつ変わっていると聞いていますけれども、日本のやり方ですと、患者さんはとても安心できると思うのですが、医師の疲労がたいへん激しくて。

齊藤　患者さんと医師が緊密な関係にある日本とだいぶ違うということになるのでしょうね。

高野　そうですね。ドライです。例えば患者さんが入院していて、専門医が入れ替わり立ち替わり来るわけですが、それでわけのわからなくなった患者さんから、自分の外来担当の医師に、

「何とかしてくれ」というような電話がかかってくることがあります。わけがわからなくなってしまったから、取りまとめて説明してほしいということはあります。

齊藤　レジデントの動きはどうですか。

高野　まるで判で押したように、朝のシフトが８時から４時まで、時間が来れば、何があっても次のシフトの研修医に引き継いでしまいます。終夜当直した場合は翌日は休み、休日とか当直の回数がきっちり決められているので、彼らはとてもプロテクトされていると思います。

齊藤　レジデント自身の健康管理という面と、レジデントが疲労すると医療安全がおかしくなるという両面があるのでしょうね。

高野　両面があり、規則はとてもいいと思うのですけれども、それを盾にとって、ちょっと怠ける傾向があるのです。特に専門のレジデント、腎臓内科などは、非常に緊急性を要するような患者さんは４時、５時過ぎて急患室にやってきたりするので、そういうときに引き継ぎが終わっていると、結局自分の研修の機会、いい症例を見る機会を逃してしまっている。そういう面もあります。その辺を柔軟にしてくれれば、とてもいいシステムだと思うのですが。

齊藤　さて、研究面ですけれども、研究が75％ということで、先生自身は主任研究者ということになるのですね。

高野　そうですね。

齊藤　具体的には研究はどのようにされるのですか。

高野　こちらではprincipal investigatorというのですが、研究室を主宰している場合はだいたい下に学生が数人、あとはテクニシャン、リサーチアシスタント、ポスドクなどがつきまして、特に臨床系の研究室はサイズが小さいのです。うちの場合はいつも５～６人で、実際は私がやるのは、指導して取りまとめる、論文の作成まで指導することです。実際、自分では動かなくなって久しいです。

齊藤　グラントを取るのも必要になりますね。研究費を取るということもありますね。

高野　そうですね。そこはたいへんです。

齊藤　それでは、研究でホットなトピックはどんなところでしょうか。

高野　私は、基本的には蛋白尿の発症機序を研究しているのです。ですから、ポロサイトのバイオロジーになるのですけれども、最近おもしろいと思っているのは、微小変化型（minimal change disease）とか、巣状分節性糸球体硬化症、FSGSなどのネフローゼ症候群です。従来、これらはT cell系の病気と思われていたのですが、B cellに効くリトキシマブというのが最近、

再発の予防に有効ということがわかってきていまして、どうしてB cellをディプリートするとT cell系の病気がよくなるのか。そこに病態機序のカギが潜んでいるのではないかと思い、今、リトキシマブ投与前後でT cellがどういう動きをするか、そういう研究を始めています。その辺がけっこうホットなところではないかと、ポロサイトのバイオロジーの中では思います。

齊藤　どうもありがとうございました。