自覚症状のない大動脈疾患への対応

東京医科大学循環器内科主任教授
山　科　　章
（聞き手　池脇克則）

健診の胸部X線検査で、大動脈石灰化、大動脈蛇行、時には冠動脈石灰化という所見をつけられて相談に来られる患者さんがいますが、自覚症状のない方でもなにか検査を行うべきでしょうか、ご教示ください。

＜大阪府開業医＞

池脇　健診での胸部X線の異常に関しての質問です。１つは大動脈の石灰化、２つ目が大動脈の蛇行、そして３つ目が冠動脈の石灰化、こういった患者さんにどう対処したらよいかということです。まず、大動脈と冠動脈の石灰化が健診レベルで見つかったときにということですが、どうでしょうか。

山科　胸部X線を撮ると、大動脈にしばしば石灰化が見られます。どこに一番見えるかというと、弓部です。大動脈は上にあがっていって、後ろに回って下におりていきます。後ろにいくところ、すなわち弓部はちょうどX線に対して接線方向になるので、石灰化が最も見えやすくなります。大動脈の石灰化は動脈硬化がベースにあって起こるのですが、全身の動脈で最も起こりやすく加齢に伴って起こるので、ほとんどの方で見られます。ですから、歳を取られた方では弓部に石灰化があっても病的とはいえません。

ただ、石灰化が非常に強い方もいらっしゃいます。上行大動脈は動脈硬化が比較的起こりにくいのですが、弓部から下行にかけては動脈硬化が起こりやすく、そこではびまん性内膜肥厚に続いて粥腫ができ、粥腫が進み、内膜側に石灰化が起こります。一方で、加齢に伴って中膜も変性が進みますので、そこに石灰化が起こります。けれども、そこの石灰化はわりと小さいといわれています。

池脇　そうすると、大動脈弓部の石灰化に関しては、高齢の方の場合には病的といえない。ただ、下行動脈に関

しての石灰化は異常とみたほうがいいと。

山科　胸部X線の側面像で、下行大動脈の石灰化が明瞭に見える、あるいは正面でも心臓の裏側を下行する大動脈に縦に２本の筋が白く見える場合は石灰化であり、そのときには全身的に動脈硬化が進んでいますし、大動脈がすごく硬くなっています。

池脇　次に冠動脈の石灰化について、私はあまり経験がないのですが、見えることがあるのですね。

山科　冠動脈も、画像のコントラストや明るさを調節すると、左冠動脈の石灰化がみえることがあります。近位部ですが、正面像では肺門部の内側、側面からだと前下行枝の石灰化が見えることがあります。しかし、それで診断がつくことはないので、たまたまCTを撮って見つかることがほとんどです。大動脈も同じで、写真だけでわかるのは、よほど進んだ方ということになります。大動脈瘤を疑ってCTを撮ったり、肺のCTを撮ったときにたまたま大動脈に石灰化がみつかることが多いと思います。

池脇　胸部X線の石灰化はきっかけにはなるけれども、それをきちんと評価するにはCTということですね。

山科　はい。

池脇　単純でいいのですね。

山科　はい。造影剤を用いた冠動脈CTが最近よく行われていますが、造影する前に単純CTで冠動脈の石灰化を見ます。冠動脈の石灰化も定量的に評価できます。どの程度の濃さの石灰化がどのくらいの範囲に起こっているかを、アガストンスコアで評価します。同じように、大動脈の全周を、石灰化の濃さと広がりをみる指標として大動脈のアガストンスコアを出すこともできます。

この大動脈アガストンスコアと血管の硬さの指標である脈波速度（PWV）は、非常によく相関します。大動脈が石灰化すると血管が硬くなりますが、その程度が強いほど、範囲が広いほどPWVが速くなります。CTでの大動脈のアガストンスコアが高い人は、その後、７年ぐらいフォローすると、それが低い人に比べて何倍も心血管イベントが多いと報告されています。同様に、PWVが速い方もイベントが多い。石灰化が多い、強い方はそういうイベントが今後起こりやすいと理解しておくといいと思います。

池脇　将来のリスクにつながるかどうか。これはとても重要な点ですが、CTで石灰化のスコアが高いと、先生方がやっておられるPWVも高く、将来のリスクと結びつくのですね。

山科　そうですね。大動脈のウィンドケッセル効果というのを聞かれたことがあるかと思います。心臓が収縮して血液が大動脈に出て、大動脈が拡張する。それによって急激な圧の上昇を

緩衝します。そして、心臓の拡張期に大動脈が収縮するかたちで圧を作るので、拡張期血圧が生まれます。大動脈が硬くなるとその圧を吸収する作用が弱くなるので、心臓の後負荷が増します。高齢者に多い収縮能が保たれた心不全は、こういう石灰化の強い方に非常に起こりやすいのです。そういう方は血圧がちょっと上がると、心不全になります。あるいは、心房細動になって頻脈になると、あっという間に心不全になるといわれています。

池脇　PWVが異常高値の場合には、大動脈を単純CTで評価することもあるのでしょうか。

山科　必要に応じてですね。CTを撮って確認する必要はないと思いますが、一つの目安になると思います。こういう方は、心不全や腎機能の低下、あるいは全身の動脈硬化が進みやすいので、生活習慣の改善やリスクのコントロール、例えば血圧や糖尿病や、脂質のコントロールが必要だと思います。もちろん禁煙も大切です。そういうことによって、その後の進行や心血管イベントの予防ができると思います。

池脇　健康な方も含めて健診を受け、そういう異常があったときに、それが将来のリスクと結びつくにしても、その方の状況によって、どうするのかというのも大切ですね。冠動脈の石灰化についてはどうですか。

山科　もともとリスクが低い方とか症状がない方でも、冠動脈に石灰化があれば、冠動脈の動脈硬化であり、将来、狭心症や心筋梗塞になるのではないかと心配され、例えば冠動脈造影などの侵襲的な検査をしたくなると思います。冠動脈造影をしても、必ずしも予後は改善しません。その方の動脈硬化のリスクを評価し、症状をよく聞いたうえで判断すべきと思います。健診の方は無症状が多いと思うのですが、リスクがある方は積極的に生活習慣を改善し、必要に応じて治療をすることも必要でしょう。場合によっては運動負荷試験やホルター心電図を行い、虚血があるかどうかを見ることが大切と思います。大動脈の石灰化についても同じだと思います。

池脇　健診でほかにどの程度の検査をされるかにもよりますが、血圧や脂質、血糖といったところは調べるので、そこに何か異常がある場合には、こういったものを併せ持つとよりリスクが高まる。そうすると、そういう方は何か治療をするのでも、少し厳格に管理したほうがよいということですか。

山科　動脈硬化が進んでいることは間違いないわけです。今症状を起こしていないだけで、将来に向けて厳格にコントロールし、患者さんを指導することは必要だと思います。

池脇　こういった画像での石灰化、先生方がやっておられるPWV、それ以外にも最近、血管ドックでは頸動脈

の超音波を含めて、内皮機能とか、いろいろな検査がありますが、結果をどのようにして患者さんの指導あるいは治療に持っていくのでしょうか。

山科　検査を全部行うわけにはいかないと思うので、それぞれの障害の進行度合いに合わせて行ったらいいと思うのです。動脈硬化がかなり進んだ方などでは、下肢の血管が詰まっているかどうかをみるためABIを測ったり、頸動脈のエコーでは、内膜・中膜の肥厚やプラークを評価します。動脈硬化は一般的に大動脈、冠動脈、頸動脈の順で起こるといわれています。下肢の動脈や頸動脈に動脈硬化が起こっていると、冠動脈や大動脈の動脈硬化はもっと進んでいると推測されます。頸動脈は超音波で解剖的に明瞭に見えるので非常にいい目安になると思います。あとはPWVを組み合わせて行うといいと思います。

池脇　先生がおやりになっているPWVは、血圧の影響を受けやすいのでしょうか。

山科　血圧の影響を受けます。それを補正するためにCAVIという検査もあります。PWVは血圧×血管の硬さですので、血圧をコントロールして、さらにそれでもPWVが速いのであれば、より積極的に降圧を図る必要があるかもしれません。ただし、これは今後の課題です。血圧も下がり、PWVもよく下がる人たちはイベントが減りますし、蛋白尿も改善するといわれています。PWVには血圧以上の情報があるので、参考にしていただくといいと思います。

池脇　最後に大動脈の蛇行についてはどうでしょう。

山科　蛇行はなぜ起こるかというと、大動脈が太くなると同時に長くなるからです。それはなぜ起こるかというと、大動脈の中膜が変化するからといわれています。中膜の弾性線維は加齢とともに、あるいはいろいろな障害で変性します。中膜の平滑筋も障害を受けて変性平滑筋が増えます。大動脈を支える中膜が障害されると、中からの内圧で、１日10万回、血圧で少しずつ、横にも縦にも長くなり、動脈がうねります。

それが限局性に起これば動脈瘤になりますが、それがびまん性に起こると動脈の拡張、あるいは大動脈弓部や下行大動脈などのうねりとなります。高齢の方は上腕動脈がしばしばうねっているのを見ますが、同じ現象だと思います。

大動脈の容積は普通200ccか300ccといわれていますが、心臓にとっては後負荷が下がるので大動脈の容積が大きくなってくれたほうが駆出しやすいのだと思います。そういう代償的な目的があるかもしれません。それが進むと、先ほど言ったように動脈瘤になることがあるので、そういう人たちはしっか

り血圧をコントロールして動脈瘤を防ぐ。もちろん、喫煙も非常に悪いファクターですので、たばこをやめていただくことが必要だろうと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

H. pylori除菌後のフォローアップ

国立国際医療研究センター国府台病院消化器・肝臓内科
矢　田　智　之
（聞き手　池田志孝）

24歳女性、H. pylori陽性の鳥肌状胃炎に対して除去治療を行い、成功しました。今後のフォローアップの仕方などをご教示ください。

＜新潟県開業医＞

池田　矢田先生、鳥肌状胃炎というのはH. pylori（ピロリ）陽性の患者さんでよく見られるのでしょうか。

矢田　ピロリ菌感染を起こすといろいろな胃炎を起こすのですが、鳥肌状胃炎は、その胃炎の一つのタイプになります。特に若年者に多く、内視鏡を行うと、胃の前庭部、胃の出口付近に細かい顆粒状の隆起が密集したように見え、あたかも皮膚に見られる鳥肌のように見えることから鳥肌状胃炎と呼称されています。

池田　なるほど、ああいう感じなのですね。一部だけに炎症が起こるわけではないのですね。

矢田　所見としては前庭部に多いですが、実際、炎症自体は胃粘膜全体に、しかも強い炎症が起こることが多いです。

池田　まだ24歳ということですが、炎症が続いていくと、30歳、40歳と、粘膜はどのように変化していくのでしょうか。

矢田　炎症が続いていきますと、徐々に萎縮性変化といって、胃粘膜が薄く萎縮した状態、つまり胃粘膜の老化が起こってくることが多いです。このスピードに関しては個人差があるのですが、一番の問題点は、胃粘膜の萎縮が進んでくる前に、鳥肌状胃炎の方は未分化型胃がんができやすくて、スキルス胃がんにつながることが多いといわれているところです。

池田　スキルス胃がんになるわけですね。若い女性でスキルス胃がんは教科書的にはあるのですけれども、この方は24歳ですが、10代で炎症は始まっているのでしょうか。

矢田　ピロリ菌は５歳頃までの幼少期に感染を起こして、症状はないけれども、胃粘膜自体にはずっと炎症は起きているのです。それが10代、20代と炎症が続くことによって様々な疾患が起きやすい状態になってきます。

池田　長い間潜んでいるように見えるけれども、実際には炎症を起こしているのですね。顕在化してくるのが20代以降ですね。そこで除菌を行うということになりますが、除菌の前に、こういった症状がある方はピロリ菌に感染しているかどうかをどのように診断されるのでしょうか。

矢田　現在、ピロリ菌感染に関しては、まず内視鏡を行い、内視鏡的に胃粘膜萎縮など、ピロリ菌に感染しているだろうという所見が認められた場合に、保険診療を用いてピロリ菌のチェックを行うことが可能になっています。具体的には、いろいろな検査があるわけですが、内視鏡中であれば、迅速ウレアーゼ試験といって、胃から２カ所、組織を取ってウレアーゼ活性を見る試験があります。そういったものでピロリ菌感染を見ます。

池田　その場合はその場で診断がつくわけですね。

矢田　その場でわかります。あとは血液の血清抗体をチェックしたり、呼気テスト、便中抗原など、様々な検査方法があります。

池田　その幾つかを組み合わせるなどして診断をして、その後治療になるわけですが、除菌のレジュメが３つぐらいあるとうかがいました。まず最初のレジュメをやってみて、効いたかどうか。これはまた呼気テストとか便中抗原の検査で行うのでしょうか。

矢田　ヘリコバクター学会で推奨されているのは尿素呼気試験と便中抗原のいずれかになっています。これはその２つの検査がほかの検査に比べて感度・特異度が高いからです。これもすぐに行うと偽陽性が起きますので、少なくとも除菌終了後４週間以上空けて検査するように推奨されています。

池田　１週間のレジュメをのみ終わって、４週間空けてもう一回調べて、それで正常域になっていると除菌成功なのですね。

矢田　そうです。

池田　その次のフォローアップの仕方ということで、年齢などにもよるのでしょうけれども、炎症が強い症例や萎縮が強い症例はおそらくハイリスク群だと思います。こういったものにはどのようなフォローアップをしていくのでしょうか。

矢田　フォローアップ方法については、明確なガイドラインは決まっていません。ただ、除菌前の状態によって除菌後の胃がんのリスクは変わってきます。例えば、除菌前に胃粘膜萎縮が非常に強い症例、炎症が強い症例であれば除菌後も胃がんのリスクは高いま

まですし、逆に胃粘膜萎縮が軽い症例や炎症が軽い症例だと除菌後の胃がんリスクは低いことになります。リスクの高い症例だと、１年に１回、内視鏡検査を行うのがよいかと思います。

池田　実際に除菌して成功したことがわかるのが、レジュメ内服終了後、大まかに４週間後ですね。あとになって再発している可能性のある人とか、あるいはもう一回感染してしまったりとか、そういうことはあるのでしょうか。

矢田　再陽性化は除菌した方全体の１％程度に見られるといわれていますが、その多くが検査の偽陰性です。完全には消えていないけれども、検査の感度以下になった場合に、ピロリ菌は消えたと判定されるのですが、時間が経つとだんだんピロリ菌が増えてきて、少し時間を空けて検査をすると再陽性化することがあります。あとは、頻度は多くないのですけれども、成人してから再感染するケースもあります。

池田　おそらくほとんどが偽陰性なのでしょうけれども、偽陰性というのは検査上は陰性だということですが、再活性化を疑う臨床症状は何かあるのでしょうか。

矢田　特に症状はないのです。ピロリ胃炎は症状を起こさないことがほとんどですので、気づくきっかけとなるのは内視鏡検査です。除菌すると別人のように胃がつるつるになりますが、除菌したにもかかわらず、胃粘膜が赤かったり、粘液がべたっとついていたり、そういった汚い所見があると、再度感染した、陽性化した可能性があると考えています。

池田　自覚症状では無理なのですね。

矢田　そうですね。自覚症状が出ると、進んだ進行がんや、何かしら消化性潰瘍があったり、そういったことが多いと思います。

池田　いったん「あなたは検査上はもう大丈夫ですね」と言われても、やはり内視鏡を受け続けないと、偽陰性も否定できないのですね。

矢田　そうですね。

池田　例えば、ピロリ菌陽性で除菌をした場合でも、例えば萎縮が残っている方たちは１年ごとに検査を受けていると、どのように内視鏡の所見が変わっていくのでしょうか。

矢田　１年後に速やかに変わる所見と、時間をかけて徐々に変わってくる所見があります。速やかに変わってくる所見は炎症に伴う所見です。例えば、赤みが強かったり、あと粘液がべたっとついていたりといった所見は、１年後には必ず改善していますし、逆に胃粘膜の萎縮や腸上皮化生はかなりの時間をかけて、ゆっくりゆっくり改善していくので、なかなか短期間ではその違いはわかりづらいかと思います。

池田　診断は発赤がメインなわけですね。

矢田　活動性炎症の所見が、一番ピロリ菌感染をとらえる所見になってくるかと思います。

池田　萎縮はどうしてそこに起こるといわれているのですか。

矢田　炎症が続くと、だんだん焼け野原みたいになってきて、胃粘膜が薄くなってきます。

池田　例えば、私は皮膚科ですけれども、瘢痕、ケロイドというものがありますが、あれは表面というよりは、その下の真皮の部分のコラーゲンとか弾性線維の変化によって起こります。もちろん粘膜も薄くなるのでしょうけれども、粘膜下層の変化もあるのでしょうか。

矢田　粘膜下層の変化はほとんどなくて、腺窩上皮と、上皮の下にある固有胃腺の量がだんだんと減っていきます。それによって胃粘膜がどんどん薄くなっていくかたちです。

池田　粘膜の変化が中心ということですね。

矢田　そうです。

池田　一方、腸上皮化生はどういった状態なのでしょうか。

矢田　胃粘膜の上皮は、もちろん胃粘膜なので、胃に特徴的な上皮をしていますが、それが炎症を繰り返すと、だんだん腸型に形質が変わっていきます。そこで、顕微鏡を見ると、腸で見られるような杯細胞が見られるなどの変化が出てきて、こういった所見が認められる胃粘膜は胃がんのリスクが高くなるといわれています。

池田　いわゆる胃の粘膜の上皮ではなくて、腸の上皮に変わっていくのですね。

矢田　そうですね。

池田　恐ろしいことですね。stomaの周りで、stomaの腸の上皮と表皮の細胞が混ざってしまって、両方見られるという経験をけっこうしているのですが、そうではなくて、完全に胃の粘膜から腸の粘膜に変わってしまうということですね。

矢田　厳密にいうと混在している状態です。胃の上皮と、その中に腸型の上皮が混ざってくる状況です。

池田　これは、ピロリ菌とその炎症によって遺伝子発現が変わって、細胞層の性質が変わってしまうということですね。

矢田　そうですね。

池田　そういう意味では、そこががんの母地になるのですね。そこが消えていけば、がんになりにくくなる。

矢田　そうですね。

池田　実際に腸上皮化生が起こっているところは内視鏡的に区別がつくのでしょうか。

矢田　内視鏡を行うと、腸上皮化生の部分は白やグレーとして映ってくることが多いです。

池田　先生が同じ患者さんをずっと見られていると、明確にその部位が、

例えば面積が減ったなとか、正常に見えつつあるとかもある程度はわかるということですね。

矢田　腸上皮化生ができる状態だと、かなり胃粘膜の老化が進んでいる状況ですので、そういう場合は改善がゆっくりなのです。ですので、毎年みていってすごく変化が出るかというと、必ずしもそうではない。時間をかけて、５年ぐらいかけて比較するとやっとわかるぐらいでしょうか。

池田　いずれにしても、ピロリの除菌がうまくいったと思っても、１～２年に１回は必ず内視鏡検査を受ける。ピロリ菌がいなくなっても発がんすることも十分あるのですね。

矢田　基本的には胃がんの99％はピロリ菌感染者から出るといわれているのですけれども、１％にはピロリ菌がついていない未感染者からも発がんがありますので、それをどこまで拾うかという問題もあります。

池田　あまり安心しないで、きちんとフォローアップするということですね。

矢田　除菌をしても胃がんはゼロにはなりませんので、そこは注意が必要かと思います。

池田　どうもありがとうございました。

プライマリケア医に必要なUCG検査

東海大学医学部付属東京病院病院長
赤　石　　誠
（聞き手　池脇克則）

プライマリケア医が必要なUCG検査についてご教示ください。携帯型UCGが売り出されている一方で、血流ドプラー、e′を含む詳細なUCG結果が病院よりかえっています。また、最近は、心臓周囲の脂肪厚を測定しφ６㎜以上は心血管病のリスクともいわれます。

１．その測定方法

２．高齢者の心雑音（部位によりASまたはASRと明らかにわかるもので、BNP/NT-proBNPが基準内）を、UCG検査する必要性はどうなのでしょうか。

＜京都府開業医＞

池脇　心臓超音波検査（UCG）は、先生のご専門の一つだと思うのですけれども、血流ドプラー、あるいはイープライム（e’）といった、以前だったら聞かないような、細かな心臓の機能を含めたパラメーターがUCGでわかり、携帯型のものも出てきた。いろいろな情報が検査でわかるような時代になってきたということなのでしょうか。

赤石　つい15～20年前は、心エコー図検査（心エコー）というと、心臓がよく動いているか、動いていないか、壁のどこが動いていないか、心筋梗塞になっているのではないかという診断、そして、弁がよく開いているか、開いていないか、心膜液がたまっているか、たまっていないかといった診断が心エコーの最も重要な情報でした。確かに、それは非常に有用な情報でしたし、今でも有用です。

ところが、心臓がよく動いているのに心不全になってしまう人がいる。こうしたことが話題になってきて、動いているだけでは心臓の評価はできないということになってきまして、血流を指標にして議論しようということにな

りました。そして、ドプラーがどんどん盛んになって、この20年間に長足の進歩を遂げました。前は速い血液の流れしかドプラーで撮れなかったのですけれども、フィルターをかけることによって心臓の壁の動き、遅い動きですけれども、それをドプラーで見ることができるようになった。それが組織ドプラーというものです。

そうすると、以前は１秒間に60㎝、70㎝の速度のものしかとらえられなかったのに、今度は秒速数センチの動きをとらえられるようになってきた。それで心臓の弁輪の速度を測るといろいろなことがわかるようになったのです。12〜13年前からそういうものが出てきました。それがe'というものです。これは僧帽弁の血流のearly diastole、early fillingのE波に対応して、early fillingのときに生じる弁輪の動きに、e'という名前をつけたものです。

池脇　心不全の高齢患者さんが多いため、必ずしも収縮機能は落ちていないけれども、心不全、拡張障害といった、いろいろな指標で評価するようになったのが１点と、何といってもドプラーで弁膜疾患に関しての評価がだいぶ進歩したということでしょうか。

赤石　そうですね。特に昔の弁膜症というと、僧帽弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全であったと思うのです。しかし今では僧帽弁閉鎖不全、そして大動脈弁狭窄症が弁膜症の中心になってきています。特に大動脈弁狭窄症は高齢者に多くて、有病率が高いのですけれども、なかなか症状が出ない場合もある。今はTAVIといって、カテーテルで治療することもできるようになっています。比較的低侵襲で治療できるチャンスがあるため、見逃してはいけない弁膜症になってきたのです。そういう意味ではドプラーの重要性が出てきました。

池脇　質問の２番目は、高齢者の心雑音で、ASあるいはASRだろうと。ただ、いわゆる心臓の負荷を反映するBNPは正常範囲で、心エコーをする必要があるかどうかという質問ですけれども、どうでしょう。

赤石　本当に大動脈弁狭窄があるかどうかはとても大事です。雑音が大きければ狭窄があると考えてよいと思います。ですから、例えば心臓の雑音が聴こえたときに、胸壁に手を当てていただいて、thrill、振戦があるかどうか。昔でいうLevineのⅣ度以上の雑音があったときには、狭窄がある。たとえBNPが高くなくても心エコーを行って確かめるべき大動脈弁狭窄だと思います。

それから、雑音は聴こえるけれども、比較的聴き取りにくいぐらい小さな収縮期雑音は、左室流出路の乱流でS字状中隔などに起きるものであり、治療介入が不要であることが多いですね。そういう雑音もあるので、BNPが正常

でも、心電図を見ていただきたい。心電図に負荷所見がない。すなわち、V５、V６、左の胸部誘導のST、特にT波の逆転などがない場合には、あえて心エコーをしなくていいだろうと思います。

池脇　その患者さんが臨床実地のところに来るのか、あるいは基幹病院に来るかで、心エコーへのアクセスも違うと思います。それほど強くない雑音で、心電図変化もなければ、先生の考えとしては必ずしもUCGは必要ないということですね。

赤石　病院で、簡単に依頼票を書けばすぐできるのだったらやればいいし、紹介してまで撮っていくべき検査ではないという意味です。

池脇　もう１点、最近は心臓周囲の脂肪、異所性脂肪ですが、こういったものが心血管病のリスクになるという報告を、よく耳にするようになりました。これはUCGでも計測できるのでしょうか。

赤石　これは普通には測定しないものです。心臓の外側には脂肪がつくのです。心臓の冠動脈バイパスのために開胸すると、心臓の周りには脂肪がたくさん付着していて真っ黄色なのです。それをpericardial fatといいます。

そのfatには２種類あります。心膜の外側についている脂肪と、心膜の内側、すなわち心外膜と心膜の間にある脂肪、それは心外膜脂肪（epicardial fat）と、それから、胸骨傍脂肪（parasternal fat）とか、それを全部含めて心膜外脂肪（pericardial fat）というのです。epicardial fatはあまりいろいろなリスクファクターとは相関しないのですが、pericardial fat全体が、内臓脂肪の一つだと思っていただければいいと思います。

ですから、メタボリック症候群の人との相関や、BMIや年齢、そういうものとpericardial fatが相関するという研究があって、心エコーで測ったpericardial fatはMRIで見ても相関するものがあります。

そうすると、pericardial fatをどこで測るかになりますが、これは右室の前面、傍胸骨アプローチで心エコーを撮っていただいて、長軸あるいは短軸で右室の前面にある脂肪を撮る。脂肪はエコーフリーとして見えますから、その厚さを撮って測ります。

ところが、そこもまたいろいろな議論があるところで、収縮期に測るか、拡張期に測るか。いろいろな方たちがいて、拡張期に測る方たちが特に多いのです。それはなぜかというと、MRIやCTで撮るときはだいたい拡張期のほうが長いため、それと相関させると拡張期がいいと言っています。ところが、拡張期になると心臓が大きくなるから押されてしまうのです。しかし、収縮期のほうがより脂肪がよく見えるという理屈もあるので、どっちがいい

という決まりやガイドラインはないのです。

収縮期と拡張期とそんなに差はないのですが、何ミリというカットオフの値も様々です。５㎜と言ったり、６㎜と言ったり、２㎜と言ったり、どこで切るのがいいのか、それも特に決まりはないのです。ですから、実際に今患者さんの測定をして、「あなたは６㎜だから、心臓に冠動脈の狭窄があります」と断定することはできないと思います。冠動脈にこういうものがあるから食事に気をつけなさいねとか、そういう指導の一つにはつながると思いますが、これで病気を推定するのはちょっと危険ではないかと思います。

池脇　最後に、携帯型UCG検査についてです。最近はだいぶ進歩しているのでしょうか。

赤石　機械の小型化がどんどん進んでいって、いわゆるハイエンドの機械であっても、非常にコンパクトになっています。画面は大きくても、機械はコンパクトになっていて、非常に使いやすい。例えば入院中の患者さんの場合は今までは機械がベッドとベッドの間に入らなくて困ったのですが、今はすうっと入っていくぐらい小さくなっています。非常に高性能の機械になっていますから、そういう意味ではハイエンドの機械も小型化しています。そうはいっても、ハイエンドの機械はキャスターがついて引っ張っていく。その点、いわゆるポケットエコーといわれているものは白衣のポケットに入ってしまうほど小さいのです。

池脇　そういう小ささですね。

赤石　ですから、往診のときに持っていける。あるいは、救急の場面で、例えばドクターカーに乗っていて測ると、外傷の場合には内臓の出血などもすぐ見られます。それから病棟で静脈穿刺をするときにちょっと見たりすることもできますし、いろいろな意味で活躍の場があるのです。すなわち、診療補助道具としての役割が一番大きいのです。

それを心エコーのハイエンドの機械と同じように使えるかどうかというと、使い方によっては使えるものもあるのです。連続波ドプラーを測ったりもできるようになっていて、カラーもよく出るようになりました。あとは、その機械をどのくらい使いこなすかによると思うので、とる人の腕にもよりますね。どちらがいいということは言えないと思いますけれども、そのコンパクトさ、手軽さというのは捨てがたいものだと思います。

池脇　ハイエンドとはまた違った意味で、いろいろな場面で使えるような時代になってきたのですね。

赤石　そうです。逆にいうと、先ほど言ったように、すぐにハイエンドの心エコーができない環境で、収縮期雑音の患者さんに対して、これは本当に

ASかなというときに、ポケットエコーをちょっと当ててみて、「ああ、やっぱり違うんだな」と、納得するのにはとてもいいですね。

池脇　どうもありがとうございました。

分水嶺梗塞

東京都済生会中央病院神経内科部長
星　野　晴　彦
（聞き手　山内俊一）

66歳の女性の本態性高血圧症、糖尿病、高脂血症の患者さんが左手の挙上障害、左足のひりひり感が一過性にあったと訴えられ、MRA検査をしました。MRレポートとして、右ICAが抽出されているようです。よってACA-MCA領域に分水嶺梗塞が生じたと思われるとのことでした。分水嶺梗塞についてご教示ください。

＜岡山県開業医＞

山内　星野先生、まず、分水嶺梗塞、これはいったいどういうものかというあたりからご教示願いたいのですが。

星野　分水嶺というのは、もともとは山のてっぺんから水を流すと、片側は太平洋へ、片側は日本海へ行くように、いわゆる水の分かれ目というところから来ている言葉だと思うのですが、脳に栄養を運んでいる動脈を見たときに、前大脳動脈と中大脳動脈のちょうど境目、いわゆる灌流する血管のちょうど境目の部分を分水嶺という言い方をします。主幹動脈といわれる太い血管の境目、典型的には前大脳動脈と中大脳動脈の境目です。あと脳の血管の構築は、表面に出てくる皮質の血管と、脳底から上がってくる穿通枝といわれる細い動脈が灌流していますが、ちょうどその境目ぐらいのところがいわゆる分水嶺になります。

質問の症例は、前大脳動脈と中大脳動脈の分水嶺ということですので、前大脳動脈が栄養を運んでいる灌流域と中大脳動脈が灌流している領域のちょうど境目のところで、皮質から、皮質の下の白質に沿って、多分、数珠状、並ぶようなかたちの梗塞を呈していたのではないかなと思われます。

山内　そういう数珠状の梗塞が出てくるメカニズムとしては、どういったものが知られていますか。

星野　分水嶺梗塞は、もともとは太

い血管の灌流のちょうど境目なので、灌流圧が下がるようなイベントが起こったとき、ちょうどそこに梗塞巣が並ぶようなかたちで起こるのではないかというのが、古典的な考え方だと思います。ではそういうものがどういうときに起こるかというと、普通はその上流の、例えば内頸動脈で高度狭窄や閉塞のために灌流圧が下がり、一番灌流圧の下がったところが最も虚弱で虚血に陥りやすくなるような状態ができているときに梗塞巣ができます。そういった灌流圧が下がると同時に、内頸動脈に高度の狭窄があるような場合には、そこから小さな血栓が末梢に向かって小さい栓子となって流れていくので、それが先のほうで引っかかったようなかたちになります。

しかも、それが引っかかる理由は、灌流圧が低いので、wash out、要するに引っかかった栓子を外に流す力が弱いので、そういうところに並びやすいのではないかという考え方があります。そのために結局、脳梗塞巣が数珠状にぽつぽつぽつぽつというかたちでできてくることが多いのです。ですから、灌流圧が下がるという血行力学的な機序に加えて、多くの場合は動脈原性塞栓症、小さい塞栓、微小塞栓が一緒に引っかかるという、両方のメカニズムが加わったかたちで、典型的な分水嶺梗塞というものはできていることが多いです。

山内　灌流圧が正常といいますか、きちんと保たれている場合には、微小の血栓は流されていってしまうと考えてよいでしょうか。

星野　結局、大きさによると思うのです。ある程度の大きさになってしまうと、もし灌流圧がある程度保たれているにしても、皮質、表面のところの小さい血管に引っかかることが多く、例えば中大脳動脈の皮質の小さい枝とか、そういうところに梗塞巣を起こしてきます。

表層のところに小さい梗塞巣が見つかったときはほとんどの場合が塞栓性の梗塞で、手前のどこかから栓子が流れてきたことになります。心臓にできる血栓はだいたい栓子がかなり大きい。それに対して、動脈原性塞栓は、手前の主要な太い血管のアテローム硬化で、そこにできた小さい血栓が末梢に流れていくことが多い。そういうときに狭窄が一緒にあると灌流圧も下がるから、ちょうど並びやすいようなかたちで梗塞巣ができやすいということです。

山内　臨床症状といいますか、臨床像で、何か特徴的なものはあるのでしょうか。

星野　わりと軽い症状で始まる人も多いです。質問にあるこの方も左側の手が挙がらなくて、左足の症状があるということですが、一過性ということで、TIAのような非常に軽い症状で最初は出ています。しかし、もちろん太

い血管が細かったりするわけですから、次のときには大きな梗塞に移行してしまうこともあります。ただし、最初の段階でちょうど運動神経のところに小さいにしても梗塞を起こしてしまうと、その段階でかなりはっきりした麻痺が出ることがあります。けれども、小さいものがぱらぱら引っかかるようなかたちで来ると、最初はTIAということがけっこうあります。そのときにこういった脳梗塞のパターンを呈しているときには、その手前の上流のどこか太い血管に狭窄や閉塞があるのではないかと考えて、よく調べておく必要があると思います。

山内　ちなみに、この症例に関してですけれども、先生のコメントはどんなものでしょうか。

星野　この人は最初の段階で左側の上下肢の症状が一過性にあったということで、TIAだったと思うのですけれども、内頸動脈はまだ開いていて、でも梗塞巣は前大脳動脈と中大脳動脈の分水嶺に沿って起こっていることになります。もしかすると、右の内頸動脈の起始部に高度な狭窄があって、そこから小さい血栓、微小血栓がぱらぱらと多数下流に流れていって分水嶺に梗塞を起こしている可能性があるので、こういう方を見たら、すぐに右の内頸動脈の起始部に高度狭窄やアテローム性の動脈硬化の病変がないかをちゃんと検査しておかないと、次には完全に閉塞してしまって、大きな脳梗塞に至る可能性があります。そういう検査が絶対必要な症例ではないかと思います。

山内　内頸動脈狭窄の程度ですが、よく70％ぐらいになったらステント術なり何なりをやりなさいという話ですが、これ以下、例えば30％、40％狭窄、我々からするとけっこうなものかなと思うのですが、放置していてもよいのでしょうか。

星野　70％を超えると、いわゆる血行力学的な問題が生じてくるとよくいわれるのですが、50％あるいは30％ぐらいのプラークでも、表面に潰瘍形成している場合がありますので、そうするとそこで血栓ができ、流れて、末梢側の脳梗塞の原因になることがあります。

ただ、多くの臨床試験は50％以上の狭窄のときに外科的な治療、内頸動脈の内膜剥離術やステント術、それと内科的な治療を比べてどうかということが検討されています。50％以上狭窄があって、しかも最近、脳梗塞とかTIAといったような脳の虚血症状を呈している場合は、手術治療を考えたほうがいいとなっています。

ただ、50％を切っている場合の判断はけっこう難しくて、そこに血栓が明らかにできて、どんどん流れていって、抗血小板薬とかスタチンのような内科的な治療をフルにやっても症状が取れない場合は、手術的な治療適用はある

と思います。しかし、一般には50％以下の軽度の狭窄の場合には、内科的な治療をまず優先するというのが、普通のやり方だろうと思います。

山内　実際に30％程度ですと、この質問にも関連すると思うのですが、脳の血行動態に対してはさほど大きなインパクトは与えていないのでしょうか。

星野　30％程度は普通問題はないと思います。よほど全身の血圧が下がるようなイベントが、例えば心筋梗塞を起こすとか何かあれば別でしょうけれども、普通は、もともと内頸動脈は直径が１㎝近くあるような太い血管ですので、30％程度の狭窄だと、それで血行動態的に問題が起こることは一般にはないと思います。

山内　多少素人的な質問で恐縮ですが、例えばこういった血流動態が少し悪くなった場合、よくめまいを訴える方の原因に関係するのかどうか、我々はわかりにくいのですが、いかがでしょうか。

星野　今回の症例の質問は内頸動脈系の話ですけれども、一般にめまいというと、椎骨脳底動脈系ということで、後ろ側です。いわゆる後方循環系の話になってくるので、頸動脈狭窄そのものでめまいが起こることは普通はないと思います。ただ、頸動脈狭窄がある人というのは動脈硬化がそれなりに全身にありますので、調べてみると椎骨脳底動脈系もけっこう細いということがあり、灌流圧が下がったときにめまいみたいなものを起こすことはありうると思います。ただ、めまいだけでは局所神経症状としては取れないことが多いです。

山内　いずれにしても、こういった症例では大本のところの血管をもう一度きちんとよく調べるということでしょうか。

星野　そうですね。上流のほうの血管をきちんと調べていただいて、次の発作を抑えてあげるのが大事かと思います。

山内　どうもありがとうございました。

口腔アレルギー症候群

あい皮ふ科アレルギー科院長
池　澤　善　郎
（聞き手　池田志李）

ラテックス・フルーツ症候群についてご教示ください。

54歳女性、震災後の片付けでゴム手袋を使用した際、ひどい手の湿疹が出たそうですが、その後から、今まで食べられていた果実ほぼすべてに強いアレルギー反応が起こるようになり、この３週間に２回アナフィラキシーを起こしておられます。RASTではラテックスclass３でした。

今後このケースではどう対応すべきでしょうか。果実の摂取は控えさせるべきでしょうか。

＜熊本県開業医＞

食物アレルギーは負荷試験や皮膚テストが基本だと思いますが、開業医では難しいのが現状です。

１．即時型アレルギーとOASの鑑別（RASTで花粉と果物の両方が反応している場合など）。
２．OASでも完全除去したほうがよいでしょうか。
３．OASでは重症化はまれといわれていますが、注意すべき点はありますか。

＜神奈川県開業医＞

池田　ラテックス・フルーツ症候群（Latex-Fruit Syndrome：LFS）や花粉食物アレルギー症候群（Pollen Food Allergy Syndrome：PFAS）として知られる口腔アレルギー症候群（oral allergy syndrome：OAS）についての質問ですが、どういった疾患なのでしょうか。

池澤　これは食物を食べたとき、だいたい口腔咽頭症状というのですが、そこから始まる症状です。それで終わる人もいるのですが、ただ、幾つかのOASの中には強い症状の方がいます。強い症状になると、鼻水が出るとか、さらにもう少し強くなると、下痢とか

腹痛とか、あるいは喘息みたいなものも出て、ひどくなるとアナフィラキシーショックを起こすのですが、多くはだいたい最初に食べた口の周り、口唇とか口腔内の症状で終わる人が多いです。

ではどうして起こるのかといいますと、だいたい食物アレルギーというと、一般的には食べて感作しますが、OASの場合、まず代表的なものの一つは花粉症で、経気道的に感作されて、そこでまず花粉のアレルギーが成立し、さらに花粉の中のアレルゲン成分と食べ物のアレルゲン成分が同じ場合に症状が出てくるのです。

先ほどのLFSについても、一種のOASなのです。有名なのは、バナナやアボカドや栗などを食べたときに、口の周りに症状が出て、全身にじんましんが出ます。この場合はラテックスですから、ゴム手袋など、ラテックスの入った手袋をすることによって経皮感作が起こり、その成分と同じ成分が食べ物に含まれますから、それで症状を起こす。そこがこのOASの特徴だと思います。

池田　普通の食物アレルギーであれば、食べて経消化管的に感作が起こる。でも、このLFSなどのOASは、消化管ではなくて、皮膚であったり、鼻粘膜であったり、そういったところで感作されて、似通った抗原を持っている食べ物を食べると起こってしまうということですね。

池澤　そうです。

池田　２段階のような感じですね。

池澤　ところが、ちょっと話を複雑にして申し訳ないのですけれども、最近は、従来のように食べて感作するのは、本当は少ないのではないかという意見が出ているのです。

例えば乳児の食物アレルギーなども、お母さんのオッパイには母乳があり、母乳を吸うときに、ほっぺたに湿疹みたいなものがあると、母乳の成分が経皮的に感作する。今はむしろ食物アレルギーのメジャーは、実は経皮感作なのだという考えもあるのです。

池田　赤ちゃんの口の周りに湿疹があると、そこから食物が入って、経皮感作され、次に食べ物が来て、消化管を通じてアレルギーが広がる。

池澤　はい。実際に、保母さんのところで講演したとき、「先生、私、そのとおりだと思います。卵料理をスプーンで与えていたら、子どもが手づかみで食べた。そうすると、今まで何でもなかった子どもの手に症状が出るようになり、そのうちに卵を食べると卵アレルギーが出るようになりました」とおっしゃる方がいたのです。

池田　なるほど、そういう機序なのですね。

池澤　このケースはけっこう多いのです。大人の場合でも、いろいろいじっているうちに、手に接触アレルギー

といいますか、食べ物アレルギーが起きて、それから食べられなくなる方がいらっしゃるのです。

ではOASと何が違うのかというと、OASの多くは、先ほど言った花粉とかゴム手袋という、違う物質との交叉反応で起こる人が多いのです。普通は食物そのものからですよね。

池田　例えば、ラテックスに含まれている限定された物質と、食べ物の中に含まれているものが似ているから、たまたま反応するのでしょうか。

池澤　全く同じものがあるらしいのです、あるリガンドだけでいえば。

池田　そのリガンドが同じものだから反応してしまうのですね。

池澤　普通はそれがなぜ食物だけで起こらないかというと、実は食べるときはみんな消化されて、そのリガンドの部分は小さいですから、感作が起きないらしいのです。

池田　アミノ酸まで細かく切られてしまっているからですね。

池澤　しかしその小さな部分でも、誘発だけはできるのです。

池田　誘発はできる。ただし感作はできない。

池澤　OASがこれからわかってくるのは、実はそのように本来は分解されやすいのだけれども、ある部分だけは残っている。それ自身は感作能力はないけれども、誘発能力はある。感作するときだけは、花粉症が絡んだり、先ほど言ったゴム手袋だったりで感作して起こってくる。そこに特徴があるようです。

池田　最先端の話だと思いますが、実際に臨床の面で患者さんを見るときには、問診で例えば手袋とか花粉症とかを聞きますね。次に、本当にターゲットの食物がアレルゲンになっているかどうか。これはどのように検査をするのでしょうか。

池澤　私はまず問診で一番大事にしているのは、同じことが２回起こった人はだいたいOASの可能性が高いと見るのです。

池田　１回では当てにならない。

池澤　そうなのです。必ず「１回だけ？」と聞いて、２回同じことがあった場合には、「じゃあ可能性がありますね」と。次はテストなのですけれども、IgE抗体というのは、皆さんラテックスでもご存じだと思うのですけれども、アトピー性皮膚炎の患者さんはラテックスアレルギーのあるなしにかかわらず50％ぐらいラテックスのIgE抗体がRASTで陽性となるため、診断の決め手になりません。ですから、プリック（刺す）テストが現状ではたいへん有用です。

池田　やはりプリックテストを行うのですね。

池澤　そのプリックテストも、食物の場合、その対応アレルゲンすべてを用意できていませんよね。

池田　ないですね。

池澤　だから、アズイズ（as is）がいいのです。アズイズプリックテストでは、例えば「リンゴにプリック、あなたにプリック」なのです。そうすると何でもできるのです。

池田　同じ針を使って、まず食べ物に刺して、そして皮膚に刺すのですね。

池澤　陽性反応が出ればだいたい食物アレルゲンの可能性が高い。最近はラテックスアレルギーも、今のRASTで診断できない症例も診断できる時代を迎えています。最近では実際のアレルギーに対応するアレルゲンコンポーネントに対するIgE抗体を測定できるキットが開発されています。その特異的IgE抗体価を測定することで診断できる時代を迎えていますが、まだほんの一部のアレルゲンに限られています。

池田　まだ始まったばかりということですね。

池澤　ようやく出たのがラテックスのrHev b6.02、それともう一つ、pathogenesis-related protein 10（PR10）に属する大豆アレルゲンのGlym 4も最近わかってきました。ほかにも食物アレルギーに対応する各種アレルゲンコンポーネントが報告されていますが、まだコマーシャルベースで検査できるものは限られています。

池田　今のところはアズイズプリックテストがよいのですね。

池澤　そうですね。実用的にはアズイズプリックテストが最も有用だと思います。

池田　プリックテストは特別な針で行っているようですけれども。

池澤　そうですね。ランセッターが非常に便利です。かなり昔の話になりますが、僕が皮膚科に入局した時代はプリックテストは注射針を用いてやっていましたから、とてもたいへんでした。深く刺してしまう危険もあるためです。ところがプリックテスト用の北欧製のランセッターを手に入れて実施してみたところ、深くプリックしてしまうことがないためたいへん便利です。

池田　一定の深さで止まるということですね。

池澤　止まります。食べ物にも皮膚にも簡単にできます。

池田　質問で、開業医レベルではなかなか皮膚テストが難しいという話ですが、アレルギーの専門家にお任せするということですね。

池澤　そうしたほうがよいと思いますが、プリックテストはかなり安全なテストですので、OASのような食物アレルギーの診断に有用なgolden standard testとされています。これに対して、皮内テストはアナフィラキシーショックを引き起こすことがありますので、注意が必要です。また、即時型アレルギーの皮膚テストとして知られるスクラッチテストは、皮内テストよりもアナフィラキシーショックを引き起

こすリスクは減りますが、判定の定量性や実施手技に少し問題があります。プリックテストはかなり安全なテストとされていますが、報告にはまれに全身性にアナフィラキシー症状が誘発された症例があります。かなり以前の文献ですけれども、ラテックスや魚、そしてキウイのプリックテスト後にアナフィラキシーショックが生じたと報告されています。私たちの教室でもナッツ類のプリックテスト施行後に膨疹、上眼瞼浮腫、気分不快感、呼吸苦などのアナフィラキシー症状をきたした症例を経験しています。

池田　ちょっと心配ですね。

池澤　症状を聞いて、症状が軽い人は安全ですが、激しい症状の人は慎重にプリックテストを施行する必要があるように思います。

池田　それで診断が決まって、ある程度ターゲットの果物等が決まりますね。そうすると、この摂取は控えたほうがいいのでしょうか。

池澤　基本的には通常の食物アレルギーというのは経口トレランス、免疫寛容というのがあって大丈夫になるのですけれども、このOASは多くが、先ほど言ったように、花粉症との交叉反応で起こってくるとか、ラテックスアレルギーの交叉反応で起こってきます。そういう意味で、あまりトレランスといいますか、それに慣れてしまう人が少ないのです。ですから、僕はリスクはあると思います。

池田　最近、小麦アレルギーのお子さんで、少量から始めて食べさせるとトレランスが起こるといいますが、LFS、OASではちょっと難しいのですね。

池澤　もしやるのでしたら、花粉症を治さなければだめです。花粉症のアレルゲンを用いて免疫寛容誘導療法を開発することです。花粉症を治すことでOASが減るという例が欧米の報告にありますので。

池田　もとの免疫反応を抑えることで、トレランスを誘導する。

池澤　トレランスを誘導することで食物アレルギーの症状が出にくくなります。まだラテックスアレルギーでの取り組みは遅れていますが、花粉症の方はたくさんいらっしゃいますから、現在、花粉症の免疫療法はかなり進んでいます。

池田　実際、舌下免疫療法というものを花粉アレルゲンで行っていますので、OASに関しても、それを用いてその免疫寛容誘導療法を開発できる可能性はあると思われますか。

池澤　ただ、日本での報告例で、それによってOASが減ったというデータをまだ知りません。日本では花粉症の舌下免疫療法が始まったばかりです。

池田　あと３～６年はかかるでしょうかね。

池澤　今は予防という観点では食べ

るのを避けたほうが正解かと。もし軽い人の場合は、抗ヒスタミン薬をのんでから食べれば、かなり反応は出にくいと思います。花粉症の人も、花粉が始まる前から抗アレルギー薬をのんでいると出にくいですよね。

池田　症状が出始めてから抗ヒスタミン薬をのんでも間に合わないということですね。

池澤　間に合わないですね。

池田　そういう意味では、今のところは果物の摂取は、ターゲットがわかれば控えていくしかないのですね。

池澤　はい。軽い人は抗ヒスタミン薬とうまく組み合わせれば大丈夫です。

池田　軽い人に限ってということですね。

池澤　そうです。口唇だけの症状の人というのはかなり高い比率です。眼が痒くなるとか、鼻水が出るとか、ちょっと気持ちが悪くなるという人は要注意です。そのためOASのステージ分類は重要です。ステージ１、ステージ２、ステージ３、ステージ４と分類され、ステージ４がアナフィラキシーショックですが、ステージ２以上の場合、注意したほうがいいと思います。

池田　ありがとうございました。

B型肝炎ワクチン接種

済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科顧問
藤　澤　知　雄
（聞き手　山内俊一）

B型肝炎ワクチン接種についてご教示ください。
1．特に小児の場合、接種後の抗体価の測定は不要でしょうか。
2．抗体価がどれくらい低値だったら追加接種が必要となるのでしょうか。その接種時期、回数についてご教示ください。

＜広島県開業医＞

山内　藤澤先生、まず最初に簡単にアウトラインを教えていただきたいのですが、小児のB型肝炎の現況、増えている、減っているなど、このあたりはいかがでしょうか。

藤澤　1985年からB型肝炎の母子感染の予防が始まっています。母子感染の予防は順調に行われているので、増えていることはないと思います。しかし、母子感染の予防がうまくできなかった例もあるし、現在は母子感染以外の感染が目立つようになってきたのです。例えば父子感染とか、家族以外の感染、保育園で感染している、そういうことが予想できるケースが目立つようになってきました。

３歳までの感染の場合にはキャリアといって、持続的に６カ月以上にわたってHBs抗原が陽性になる人が多いのです。反対に３歳を過ぎると感染してもキャリアにならずに、一過性感染が増えてくるのです。ですから、同じ小児でも、３歳未満の人と３歳以上の人では病態が大きく異なります。

山内　まず母子感染予防に関しては、日本ではあらゆる妊婦さんに対して抗体のチェックが行われているので、非常に大きな成果が出たことは間違いないのでしょうか。

藤澤　間違いないですね。

山内　かなり減ったのですね。

藤澤　1/10に減っています。

山内　そちらが非常に減ったので、逆に先ほどのように、それ以外のもの、

「あれ、なぜ？」というものが増えてきている。お聞きしますと、やはり接触感染的なものが多いとみてよいのでしょうか。

藤澤　そうですね。血液以外の、例えば体液ですね、唾液とか汗とか涙とか、そういうものが体について、しかも体には見えない傷があったりして感染したり、幼稚園でかみついたりとか、保育園などで同じおもちゃをみんなでなめたりとか、そういうことで普通では起こらない感染が起こっているのです。幼児では標準的な予防法ができていないですからね。

山内　何でも起こりうるようなところもあると。

藤澤　濃厚接触感染ですね。

山内　これは偶然発見されるのでしょうか。それとも、何か検査をするのですか。

藤澤　症状が出てから来院する人はほとんどいないのです。たまたま何かのときに検査をして、例えばヘルニアの手術をするとか、偶然にトランスアミナーゼが高く、おかしいということで検査をしたらB型のウイルス関連のマーカーが陽性であったとか、そういうことで見つかることが多いです。

山内　何か特徴的な症状はあるのでしょうか。

藤澤　１つだけあります。ジアノッティという、発疹、ブツブツが出ることがあって、それで見つかることがごくまれにあるのです。

山内　かなり特徴的な発疹ですか。

藤澤　６カ月以上にわたって続く発疹とか、けっこう長引くのです。四肢の伸側にブツブツが出る。

山内　そういったものを熟知されている先生がたまたまいらっしゃるとわかるのですね。

藤澤　治りにくい発疹があって、念のために血液検査をやってみたら、トランスアミナーゼが高かった。しかもHBs抗原が陽性だったということで、ジアノッティだと診断されて送られてきたこともあります。

山内　ちなみに、子どもの場合ですが、３歳未満はキャリアということですけれども、急性肝炎、さらに劇症肝炎になる率もけっこう多いのでしょうか。

藤澤　今はほとんどないです。昔、母子感染予防ができなかったときは、e抗体陽性の感染力が少ないお母さんから生まれた子どもに年間数名の劇症肝炎で死亡した子どもがいたのですが、今はそれもいないです。ですから今、子どもの中ではB型がらみの劇症肝炎はほとんどゼロです。

山内　いずれにしても、ワクチンがかなり大きな力になってきたことは間違いないですね。

藤澤　そうですね。

山内　ワクチンの基本的な打ち方に関して簡単にご説明願えますか。

藤澤　ワクチンは、母子感染の予防のときは、生後12時間以内にまずHBs抗体がたくさん含まれている免疫グロブリン（HBIG）を打つ。その後に、それとほとんど同時でいいのですけれども、HBワクチンを開始する。生まれた日にワクチンを打つのです。それはbirth doseといわれます。１カ月後にもう一回ワクチンを打って、５～６カ月空けた後に３回目を打つ方法が一般的です。

山内　未熟児などでも同じですか。

藤澤　未熟児、低出生体重児の場合は、真ん中にもう一回、４回打つ方法があるのです。産婦人科学会や周産期学会では１回多く打つよう指導しています。それが母子感染の予防です。2016年10月１日からの定期接種の場合には、生まれた日からではなくて生後２カ月、３カ月で、その後１回目から５～６カ月空けて３回目を行う方法です。

山内　いろいろ論争があるにせよ、今回、学会でもワクチンをきちんと行っていくという方向づけはなされたのですね。

藤澤　そうです。

山内　この質問ですが、特に小児の場合、接種後の抗体価の測定は不要でしょうかというのがありますが、実際にはどういうかたちでなされているのでしょうか。

藤澤　実際問題としては、母子感染予防に関しては３回目の接種をした後、１カ月後に１度だけ抗体価を調べるのが一般的だと思います。HBs抗体が10以上であれば、これは予防効果があったろうということで、10未満の場合には追加ワクチンをすることが一般的だと思います。

山内　母子感染の予防以外の予防の場合はワクチン接種後のHBs抗体チェックはしていません。HBs抗体の測定方法が幾つかありますが、抗体価を調べるのが一番鋭敏な方法でしょうか。

藤澤　鋭敏な方法です。EIA法とかクリア法とかあるのですが、感度のいい方法ですと、10インターナショナルユニット以上が陽性です。

山内　母子感染のほかにも、最近は水平感染に対する予防もあるようですが、こちらは多少違ってくるとみてよいでしょうか。

藤澤　これは先ほども申し上げたとおり、予防法が違って、生後２カ月から始めているのです。２カ月、３カ月、それから５～６カ月のときに３回目というやり方です。ですから、母子感染のほうは健康保険でやっていますけれども、今度の定期接種のほうは予防接種法という法律を変えてB型肝炎のワクチンを打っているのです。やり方が違うのです。

山内　そうなりますと、公費というかたちで費用もだいぶ違ってきますか。

藤澤　健康保険のほうは乳児医療で

すから全国的に無料です。今度の水平感染の予防のほうは、定期接種化ですが、一部は各地方自治体で、あと残りを国でカバーするかたちで、原則無料です。

山内　それは非常にありがたいですね。

藤澤　ありがたいですね。

山内　もう一つの質問は、抗体価がどれぐらい低値だったら追加接種が必要となるのでしょうか。

藤澤　これはたいへん難しい問題です。母子感染の予防の場合だとすると、先ほど申し上げたとおり、３回目のワクチンを打った１カ月後ぐらいに調べて、HBs抗体が10未満であれば追加したほうがいいと思います。それ以外の定期接種化のほうは、はっきりと取り決めがないのですけれども、同じように行われると思うのですが、上がりが悪かった場合には追加する、特に３歳までに感染を防いでおくことが大事だと思います。

山内　そのあたりは多少医師の判断にゆだねられている。

藤澤　そうですね。最終的には。成人を対象とする場合は、すごく感染しやすい、危険性が高い仕事をされている方、例えば、透析をされている医師とか医療従事者などは感染する可能性が高いので、そういう場合は各施設で取り決めが多分なされています。追加ワクチンをするかどうかはその取り決めで行われていると思うのですけれども、各施設で少しずつ違うと思います。

山内　あまり神経質にならなくてもいいとお考えですか。

藤澤　私は個人的にはそう思っています。実際に日本以外の国ではこのワクチンが定期接種化になってから30年ぐらい経つのですけれども、そういうものを見ていると、確かに遺伝子レベルでは感染があるのですけれども、実際に臨床的に急性肝炎を起こしたとか、劇症肝炎を起こしたとか、がんになってしまったとかいう人はいないので、あまり神経質になることはないと思っています。

山内　どうもありがとうございました。

熱性けいれんの日常管理と投薬

東京大学小児科教授
岡　　明
（聞き手　山内俊一）

熱性けいれんを数回起こした小児の日常の管理指導と薬剤投与についてご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

山内　岡先生、熱性けいれんというのは、比較的よく見られるものなのでしょうか。

岡　日本人は熱性けいれんの頻度が欧米人よりも高いといわれていて、10人に１人弱のお子さんが熱性けいれんを起こします。その30％ぐらいの方が２回以上起こします。ですので、100人の方がいらっしゃると、「子どものとき、けいれんしたことがある人」というと、数人は手を挙げるわけですから、頻度的には高いのではないでしょうか。

山内　非常にドラスティックな症状で知られていますが、これは高熱と関連するということで、何度ぐらいの熱で起こると考えられているのでしょうか。

岡　定義上は38度以上はないと熱性けいれんとは呼べないと考えています。39度とか40度とか、非常に高い熱の方が多いと思います。ただ、非常にけいれんを起こしやすい方の場合には38度をちょっと超えたぐらいでけいれんを起こす方、あるいは熱が上がる途中で、37度５分とか38度にならないぐらいのときにけいれんが起こって、その後39度、40度と上がるような方もいらっしゃるので、親御さんからすると、非常に心配だろうと思います。

山内　体温が上昇することに関連するのでしょうね。

岡　まだ医学的に遺伝子レベルの研究で統一的な説明はできていないのですけれども、やはり体温調節に伴って脳に何らかの機能異常が生じやすいことによると考えられます。６カ月から６歳ぐらいまでの間ですので、そうい

う幼弱な体では体温調節が不十分であると今でも考えられています。

山内　そうしますと、熱中症などにもなりやすいのでしょうか。

岡　直接熱中症とは関係ないのですが、非常に熱性けいれんを起こしやすいお子さんの場合に、長風呂をしたりしたときに体温が上がると、けいれんを起こすことがあり得なくはないと思います。それでも直接熱中症とは関係ないと考えていただいていいと思います。

山内　今お話がありましたけれども、遺伝子レベルでの解析は多少は進んでいるのでしょうか。

岡　まだはっきりと１対１に対応するような遺伝子での異常ではなくて、起こしやすさに関連する遺伝子というのでいわれているものはあります。しかし、まだまだ１対１の遺伝病という感じではありません。

山内　早速質問にいきたいと思います。まず、親御さんと医療関係者、両者の対応が重要になってくると思われます。初めに医療サイドから質問したいのですが、救急車などに乗ってやってこられると思うのですが、救急車で病院に着いたころにはピンピンして治っているということが多いわけですね。この後どうすればいいのでしょうか。

岡　それについては、2015年に小児神経学会がガイドラインを出しています。国際的には来院時に止まっているけいれんについて、抗けいれん剤の坐薬を使うことは、その時点では必要ないと考えています。つまり、医学的には１回の発熱で２回目のけいれんを起こす可能性は10％もないと思いますので、すでにけいれんを起こした後に坐薬を使うことはあまり意味がないと考えられています。

ただ、臨床現場では、すでに何回か起こしていて親御さんが非常に心配されている場合や、例えばご自宅が医療機関から非常に遠方で、またけいれんを起こして戻ってくるのは非常にたいへんであるというような事情を考慮して使うことは構わないと思います。ただし、ルーチンに使用する必要はないと考えられています。

山内　そうしますと、そんなに危ないものではないことをよく親御さんに説明することが非常に重要ということですね。

岡　おっしゃるとおりだと思います。熱性けいれんは予後がよい疾患であることを説明いただくことがとても大事です。そしてあともう一つは、発作がまた起こってしまったときに、どのように自宅で対応したらいいかを説明することがとても大事だといわれています。

山内　そのあたりはどうなのでしょうか。

岡　まず皆さんから聞かれるのは、発作が起こったときにどうしたらいい

のですかということですが、観察者の方があわてないことがとても大事です。そして、例えば揺さぶったりすると、そのときに嘔吐を誘発して誤嚥する可能性もあります。

同じく気道の問題でいいますと、舌をかむのではないかと、昔、日本では口の中にわりばしを入れるという考え方もあったのですが、そういうことをすることによって嘔吐を誘発してしまうと、誤嚥性の肺炎とか、窒息とかが起こりえますので、そういうことはしないで様子を見ていただく。

観察する際の姿勢として、側臥位のほうがいいだろうと思いますけれども、それで様子を見ていただいて、５分以上けいれんがおさまらないようであれば、迷わず救急車を呼んでいただくのが原則になるかと思います。ただ、私は患者さんの皆さんには、別に５分待たなくても、特に初めてのけいれんの方の場合には心配だと思うので、すぐに呼んでいただいてけっこうですと申し上げています。

質問ですと、すでに何回かけいれんがあったということで、きっと親御さんもご存じだと思いますので、長く続いているようだったら救急車を呼んでいただくのがよいのではないかと思います。

山内　自宅、あるいは場合によっては旅先というのもあるかもしれませんけれども、こういった場合、体を冷やすのは有効なのでしょうか。

岡　熱が出たときに冷やしていただくことは構わないですし、解熱剤なども使っていただいてけっこうです。特に解熱剤を使ったからけいれんしやすいということも知られていません。それよりも、体を冷やしてあげるとか、解熱剤を使うということは、熱が出ているお子さんにとっては気持ちのいいことなので、より快適に過ごせるようにという視点で対応していただければ十分ではないかと思います。

山内　解熱剤に関しては、一時期多少議論があったのですけれども、今は安全だろうと考えられているのでしょうか。

岡　小児用の解熱剤であるアセトアミノフェンを使っていただく分には、そこまで劇的に熱も下がりませんし、お子さんがちょっと熱が下がることによって水分が取れたりとか、そういうことのほうが大事だろうということで、解熱剤はお子さんの苦痛を取るために使っていただいていいと今は考えられています。

山内　特に高熱疾患の場合には１日では治らないことがありますから、その間は少し熱を下げておくのはいいことですね。

岡　はい。

山内　こういったとき、抗ヒスタミン剤とか、いろいろ出てくると思うのですけれども、薬剤で関連するものと

して使用にさしつかえないもの、慎重にすべきものはあるのでしょうか。

岡　鎮静性の抗ヒスタミン剤がけいれんを長くするのではないか、止まりにくくするのではないかということが疑われています。

これはエビデンスとしてそれほど強いものがあるわけではないのですけれども、一部にはそれをすごく懸念する意見がありますので、必要がない抗ヒスタミン剤、特に鎮静力のある抗ヒスタミン薬を使うことについては慎重な意見があります。熱性けいれんの既往のあるお子さんに風邪薬を出されるときに、その点は注意していただいたほうがいいかと思います。

そこは医学的研究がまだ続いているところですけれども、慎重な意見があるということは、皆さん知っておいていただいたほうがよいかと考えています。

山内　質問にある日常の管理指導というところですが、例えばちょっと風邪かなという感じで、熱が出てくるといったときに、早めに解熱剤を投与するのは予防的な価値はあるのでしょうか。

岡　予防的な価値は、統計的にはあまりないだろうと考えられています。解熱剤を投与することによって結果として体温が上昇しなければ、起こるはずの熱性けいれんを防げる可能性はあるのですけれども、そういうポリシーでやったとしても、統計的に見てみるとあまり差がないことがわかっています。

山内　重症化することはめったにないのですね。

岡　そうですね。

山内　時に重症化することはあるのですね。

岡　けいれんが重積する場合があります。それは予測できないのですけれども、先ほど申し上げたように、５分以上のけいれんというのは、なかなかそれ以降は止まりにくくなることが知られています。そういう意味ではけいれんが重積化する可能性があることは頭の中に入れておかなければいけないと思います。決して頻度は高くはありませんけれども。ですから、５分以上けいれんしている場合には、すぐに救急車を呼んでいただいても、病院に着いたときには30分以上続いているとか、そういうことになるでしょうから、そういう意味では早めに呼んでいただいたほうがいいかなと思います。

山内　ちなみに、重症の患者さんが来た場合の治療はどうなっているのでしょうか。

岡　来たときにまだけいれんが止まっていない場合には、静注剤、現在だとジアゼパムとミダゾラムの２種類の薬剤ですぐに止める必要があると思います。もしそういう準備がなければ、救急的な対応が必要な医療機関に、す

ぐに搬送することが必要になると思います。

山内　現時点では画像診断をしても、特別な異常は出ないとみてよいのですね。

岡　はい。重積とかそういうことでない、単純な熱性けいれんであれば、そういう心配はないと考えていただいていいと思います。

山内　ありがとうございました。

細菌性胃腸炎の治療薬

埼玉県立小児医療センター岩槻診療所所長
鍵　本　聖　一
（聞き手　山内俊一）

感染性胃腸炎で、ウイルスではなく細菌性と思われる長期の下痢に対してご教示ください。ロペミンの使用は、完全に禁忌なのでしょうか。

＜広島県開業医＞

山内　鍵本先生、短期ならよいですが、長くなってきた下痢、特にけっこう激しい下痢にはなかなか治療にも難渋するし、特にお子さんの場合はお母さんの心配なども考慮すると対応が難しいものがあるかと思います。普通、下痢というと抗菌薬を使うかどうかといったあたりから議論があるかと思われます。

まず、遷延化する下痢、長い下痢の目安としては１週間とかでしょうか。

鍵本　２週間をめどに我々は考えていて、２週間を超えているとちょっと遷延していて、６週間を超えると、これは慢性の下痢といって、おそらくただの感染症ではない。例えば小児の場合ですと、消化不良症とか、免疫不全症とか、そういう少し別の要因を積極的に考えなくてはいけないといわれています。あまり遷延する下痢は専門領域と思っています。

山内　例えば感染性のものがトリガーになって、遷延化することもあるのでしょうか。

鍵本　あると思います。特に、栄養障害とか免疫不全がベースにあれば、感染症が増悪因子の最たるものですので、特に栄養障害が伴っている下痢は、ただの感染症が引き金になって、とても遷延する。特に開発途上国のお子さんたちの下痢はそういうパターンが多いのです。

山内　まず遷延する下痢で、私どもが考慮しなければならないものというと、どういうものがあるのでしょうか。

鍵本　ばい菌によるものかどうかが一つポイントになります。必ずしも下痢はばい菌によって起きるわけではな

いということで、昨今ですとアレルギーもあるし、栄養障害とか消化不良もあるし、心因性の過敏性腸症候群など、どうしても下痢が続くものもあります。感染症でない下痢に抗生物質は当然効きませんので、そこの見極めになるのだろうと思います。

山内　その見極め自体がまた難しいかと思いますが。

鍵本　下痢の性状から、発熱、腹痛を伴っているかどうか。その腹痛も、例えば小児の場合だと、おへその回りの腹痛か、そうではないのか、下腹部痛なのか、右・左に寄っているのか、というようなことが非常によいマーカーといいますか、指標になります。それから、見た目で、子どもの場合、体重がどんどん落ちていくとか、やせが進行している場合は、感染症を含めて、ゆゆしい事態だと考えなくてはいけないと思います。

山内　腹痛が主体になるものは大腸関係のものと考えてよいでしょうか。

鍵本　大腸関係が多いと思いますが、子どもでも虫垂炎などは、絶対見落としてはいけないものですし、ちょっとした腸の異常症という先天性のものもたくさんあります。腹痛は必ずしも大腸ではないのですけれども、先生がおっしゃるように、大腸に感染した場合は腹痛が主体の症状になってきますので、大腸が多いと思われます。

山内　一般的には小腸あたりまではウイルス性、大腸あたりから細菌性という感じもするのですが、いかがでしょう。

鍵本　おっしゃるとおりです。もともと小腸は様々な保護機構もあるし、腸の内容物の移動がすごく速くて、細菌はあまり定着しにくい状況にあります。大腸には腸内細菌叢の多くの部分があって、もともと細菌の生息に適した環境があり、多分そこがベースになった感染症ですから、大腸に多いということになると思います。

山内　一応そのあたりをベースにして、経験的に、例えば抗菌剤を使っていくのでしょうが、むろんその前に本来は便をきちんと調べるという段階があるのでしょうね。

鍵本　抗菌薬は絶対使ってはいけないとは私も思わないのですが、抗菌薬には功罪があります。病原菌を直接やっつけて原因を断つという非常にストレートな効果があるのですけれども、その半面、考えなくてはいけないことは、抗菌薬によって、多分よい影響を及ぼしている様々な腸内細菌をも変容させてしまう可能性がある。それから、効かない菌を誘導する。耐性菌ですね。こういう場合もあります。そうすると、せっかく体の防御機構で治るものをかえって邪魔をするというようなこともあります。

それから、普段は入ってこないような菌にアドバンテージを与えて、そち

らのほうがはびこってくる。その菌自体は弱いのだけれども、抗菌薬に耐性を持っている菌がはびこってくるということもありますし、それから薬剤自体の副作用もあります。

そういったことを天秤にかけたうえで、全身的に影響が重大に出ている、敗血症とか、重大な体の変化を伴っているような場合に、私どものところは使っていこうかということです。発熱とか意識障害、循環障害などがあれば使うと思いますし、あと非常にひどいQOLの低下、下痢あるいはおなかの痛みで眠ることもできないとか、あるいは長時間活動したり外出したりすると、下痢が遷延してとても不安である。こんな場合には考えようかなということです。

山内　一応便培養などは出しておくのですね。

鍵本　私どもは小児科医ですので、下痢のお子さんに便培養を必ずしもルーチンで行うことはしていません。普通は対症療法で、ごはんとか水分とか安静にとか、そういうもので様子を見て、極力自前の治癒力に頼ることをしています。

山内　ちなみに、細菌性の大腸炎がらみの感染症では血中の白血球は増えるものなのでしょうか。

鍵本　白血球が増えるために、感染を起こし、その場から様々な反応が起きますが、例えばサイトカインなどが産生されるような病態までいかないと、そこまで起きないと思うのです。ただ、抗菌薬を使おうかと思うような症例ですと、大抵熱が出ていたり、おなかの痛みがひどかったりして、白血球が上がる場合が多いです。ただし、例外もありまして、例えばサルモネラ感染症などは逆に白血球が下がることもあります。腸チフスなども下がってきます。そういう場合もあります。

それから、毒素型の感染症ですと、熱も出ないし、白血球も上がらない、例えばO157の軽いものなどはそういうものが動かないのです。ですから、必ずしも白血球が上がるとは限りません。それなりの感染を起こしている場合は、白血球が上がったりすることが指標になると思います。

山内　質問に戻りますが、遷延型の下痢、QOLも悪いといったような状況のときに、止瀉剤、例えばロペミンのようなものは本当に使ってはだめなのか、このあたりはいかがでしょうか。

鍵本　全身管理が優先ですので、下痢を止める前に、例えばショックになっているとか、非常に全身状態がやられている場合は、そちらをトリートしないといけないと思うのです。あと栄養ですね。下痢のために、おかゆをずっと食べている。食べるもの、飲むものも休んでいるというような場合は栄養障害も起きてきますので、その栄養面を考えていくことが優先されます。

しかし、頻回、あるいは腹痛を伴う下痢がQOLの低下に通じて、患者さん本人が非常に苦痛だという場合は、薬物治療をすることが正当化されるという文献も出ています。

山内　必ずしも禁忌とはいえないというニュアンスなのでしょうか。

鍵本　ロペミンというのはロペラミドという薬で、これは小腸輸送能を抑制して通過時間を延長し、小腸など結腸の蠕動を抑える。また、cholera toxinで起きる水・ナトリウムの分泌を吸収する方向にして下痢を止めるという強力な作用があるのです。これはいいのですけれども、小児科の立場から言いますと、６カ月未満の赤ちゃんには使ってほしくないと思います。それから非常に重篤な出血性腸炎とか赤痢、偽膜性大腸炎みたいな全身に影響の強いものには使わないほうがよいと思います。それ以外であれば、常用量を必要最小限使って、少し下火になったらぱっとやめる。こういう使い方はもちろん正当化されると考えています。

山内　どうもありがとうございました。

ビスホスフォネート製剤と歯科治療

東京医科大学茨城医療センター歯科口腔外科教授
松　尾　　朗
（聞き手　池田志孝）

骨粗鬆症（70歳、女性）で、ビスホスフォネート製剤の投与を受けている場合、歯科で歯周病のために抜歯を行う際、休薬などが必要か、注意点をご教示ください。

＜京都府開業医＞

池田　松尾先生、ビスホスフォネートを内服しているか、あるいは注射している方で、こういう顎骨壊死が起きるのはどのくらいの頻度なのでしょうか。

松尾　頻度的には非常に低いといわれていますが、実際には口腔外科にかなりの数の患者さんがいらっしゃっています。がんの患者さんの場合、だいたい1.8％程度といわれていて、骨粗鬆症の患者さんですと0.01％以下といわれてます。

池田　骨粗鬆症で投与されている方と、がんで投与されている方は分けなければいけないのですね。

松尾　そうですね。昔は内服薬と注射薬でリスクを分けていたのですけれども、今はむしろがんで投与される方、骨粗鬆症で投与される方、みたいなかたちで分けていくことが多いと思います。

池田　逆に言うと、私は皮膚科でステロイドの内服薬を出すのですが、そのときに、リスクが大きいから、ビスホスフォネートを骨粗鬆症だとか骨折に対して投与するようにと骨代謝学会から出ています。ステロイドもやはりリスクなのでしょうか。

松尾　ステロイドは一番のリスクになるので、がん以外の骨粗鬆症とかで出されている方にとっては、ビスホスフォネート＋ステロイドは一番のリスクファクターといわれています。ですので、我々もリウマチの方に関しては、かなり気をつけて診ていくようにしています。

池田　そういったファクターを見ると、何か免疫の関係で顎骨壊死が起こると感じられるのですけれども、実際に何か想定されているような機序はあるのでしょうか。

松尾　顎骨壊死の機序は、まだ完全な実験的なモデルができていないので、はっきりわかっていない部分が多いのですが、基本的には顎骨に歯があることが原因です。口の中は細菌がたくさんいます。歯に生じた口腔の２大疾患といわれる、いわゆる歯槽膿漏とか、う蝕から生じる根っこの先の病気、これは根尖性歯周炎というのですが、いわゆる歯性の感染病巣が非常に多く、かなりの頻度の人が慢性的に歯性の感染病巣を持っているのです。そうすると、感染している状況に常にあるので、炎症から顎骨壊死になることが一番多いといわれています。

池田　慢性感染症状態にあって炎症が起こっている。そこでビスホスフォネートが来る。それは感染を助長してしまうという考えでしょうか。あるいは、炎症を強くするということでしょうか。

松尾　一つは炎症、もう一つは抜歯、歯を抜くことが大きなリスクファクターといわれているのですが、抜歯の後の創傷治癒が大きく関与しています。治癒を遅らせる因子、先ほどのステロイドもそうですし、免疫系も絡むのですけれども、もともと感染があって創傷治癒しにくい。そこに抜歯などの侵襲が加わる。かつ全身の免疫も多少落ちる。特に、がんの患者さんで抗がん剤を併用している方ですと自己免疫疾患とかで全身の免疫状態が落ちている。なおかつ、全体的に骨の代謝回転が悪くなっていることが相まって創傷治癒が悪くなり、そこで治癒しないのが一番大きな原因といわれています。

池田　単純な理由ではなくて、複合的なもの、創傷治癒と感染症ですね。

松尾　そうですね。

池田　それを踏まえて、ステロイドをのんでいる方、がんの方。

松尾　糖尿病とか。

池田　糖尿病もそうですね。

松尾　糖尿病は特に一般的に歯科で抜歯などの外科処置をするときのリスクになるといわれますので、糖尿病がある方は要注意だといわれています。

池田　今、キーワードが４つ出ました。糖尿病、ステロイド、骨粗鬆症、がん。これに対して、どうしても歯を抜かなければいけない場合は、どのようにビスホスフォネートを調整されるのでしょうか。

松尾　ビスホスフォネートを調整するというよりは、基本的には歯科医の側が抜くときに工夫していかなければいけないというのが第一です。ただ、それに対してビスホスフォネートがどうしても問題になる場合には、休薬というものがあるのですが、これは議論

の的になっている部分でして、休薬自体意味がないという意見と、休薬をしたほうが安全だろうという意見と両方あり、今のこの分野で一番の問題になっています。

池田　どちらもエビデンスはあるのでしょうか。

松尾　両方とも、正直いってエビデンスがない部分もあります。ただ、休薬を支持しない人たちの意見としては、基本的にビスホスフォネートは骨中に蓄積していくので、どんどん蓄積していけば、多少の期間、休薬しても全然変わらないだろうという意見です。意味がないだろうと。

池田　蓄積していくということですから、投与の量とか期間がありますけれども、ここ以下だったらビスホスフォネートをやめて歯の処置をしていくとか、それ以上だったら意味がないから続けるとか、具体的な期間はわかっているのでしょうか。

松尾　具体的な休薬に関しての期間は、昔は３年以上経った人がリスクが高い。その人に対して３～６カ月休薬しなさいと言っていたのですが、現状では４年以上投与の方、特にリスクファクターが多い人、先ほどのステロイドや糖尿病などがある方に関して、２カ月程度の休薬が、アメリカの口腔外科学会の2014年に出たポジションペーパーで言われていて、世界の口腔外科学会はだいたいそこに従うかたちになっています。

池田　４年を過ぎたらちょっと休薬したほうがいいだろうというのが、アメリカ、ヨーロッパ系統ですね。

松尾　口腔外科の世界ではそちらのほうがいいだろうと。

池田　実際に処置されるのは口腔外科の先生方ですので、私は納得できるのですけれども、日本はどうなっているのでしょうか。

松尾　日本もアメリカの口腔外科学会のポジションペーパーに従うようなかたちでコンセンサスが得られています。

池田　４年ということで。でも、実際に口腔外科の医師以外にも、骨代謝学会などいろいろありますけれども、その辺のコンセンサスは得られているのでしょうか。

松尾　残念ながら得られていないところがあります。逆に骨粗鬆症メインでやっている内科の先生などは、顎骨壊死になるリスクより、骨粗鬆症による骨折リスクのほうが高いというデータがあることから、休薬しないほうがいいのではないかという意見のほうが、むしろ主流です。骨粗鬆症学会のAトップ研究では、休薬してもしなくても顎骨壊死の発生頻度は変わらなかったという研究もあります。

池田　逆に言いますと、ほかのがん、ステロイドや糖尿病は議論の中に入っていないのですね。

松尾　そうですね。ですから、単純な原発性の骨粗鬆症のときには、止めなくていいという意見が強い。リスクがあったり、がんの場合は、うまく調整してやったほうがいいというのが、どちらかというと皆さん共通したコンセンサスかなと考えています。

池田　骨粗鬆症だけの方と、がんを患っている方の顎骨壊死の頻度が全く違うということですし、各学会や国で若干違いがあるようですけれども、実際に例えば先生が、骨粗鬆症だけの患者さんで投与４年を過ぎた場合、どのように対処されますか。

松尾　そこは個々の患者さんでオーダーメイドで考えていかなければいけないと思うのです。考えるのは全身状態、顎骨自体の状態、投与期間、あと手術自体の侵襲等を含めてバランスを取ってどうするかを決めていくかたちで考えています。私は極力、医科の医師が治療しやすいように、基本的には止めない方向でやっていきたいと考えますが、免疫が全体的に落ちるような抗がん剤を含めて投与されているときには１回程度止めるなどのケースが具体的には多いです。

池田　もう一つ、今視点が欠けていたと思っているのですけれども、キーワードで歯周病のために抜歯を行う際と簡単に書いてあるのですけれども、これも重症度といいますか、状態が全く違うのではないかと思いますが、その辺との兼ね合いはあるのでしょうか。

松尾　抜かなければいけない歯、逆に抜かなくてもいい歯の見極めを我々もしっかりしなければいけないところですが、どうしても抜かない歯科医師がいい歯医者さん、みたいなところがありまして、「これは抜いたほうがいいよ」と歯科医が言っても、患者さんから「抜きたくない」と言われると強く言えない面があり、それはちょっと問題だなと考えています。

むしろビスホスフォネートを投与されている方、特にリスクのある方ですと、だめなものはだめで、投与前とか投与早期に悪い歯は全部きっちりとした治療をし、そのうえで徹底的に口腔ケアし、口の中をきれいにすると顎骨壊死の頻度は非常に減るといわれています。そのように徹底的な衛生管理をして、そのうえで薬を出していくのが一番肝要かと思うので、逆に医科の医師も、もし投与するときには「先に歯科医に行って診てもらってくれ」と言ってもらうのが一番重要かと。予防・早期発見に優るものはないと思っています。

池田　こういう質問の前に、歯科医師に診ていただいて、これなら顎骨壊死が起こらない状態にあるから、のんでもいい、という感じのスタートが本当はベストですね。

松尾　それがベストですね。あと、患者さんでたまに勝手に止めてしまう

方がいらっしゃるのです。

池田　心配されて。

松尾　それは逆に骨折のリスクの点でも危険で、医師がそこを、問題にしていると思います。歯科である意味おどされるというか、「これをのんでいたら顎骨壊死になってしまう」と言われると勝手に止める方がいるので、歯科医にはそれは絶対やめていただきたいと思うところです。

池田　患者さんの一存で勝手にコントロールしてしまうのは一番怖いことですね。注射薬は別として、内服では起こることが多いですね。この点も、あまり恐れ過ぎるのも問題だし、恐れないのも問題と、複雑なところですね。ありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅲ）

成人喘息の疫学

国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授／山王病院アレルギー内科
足　立　　満
（聞き手　大西　真）

大西　足立先生、成人喘息の疫学についてうかがいたいと思います。

まず、成人喘息の有症率というものがどのように推移しているのかを教えていただけますか。

足立　1960年代、わが国の成人喘息の有症率は１％程度といわれたのですが、それが2003年ぐらいには6.0～9.7％、2006～2007年が9.3～10.1％というように増加傾向にあるのです。1960年代から2000年ぐらいまでの40年の間に６倍以上に増えていて非常に劇的な変化だと思います。

大西　増えた背景には何かあるのでしょうか。

足立　いろいろ考えられると思うのですが、一つは生活様式の変化です。密閉性の高い住居に住んでいることや、その中で、室内塵ですとかヒョウヒダニ等が増えて感作が成立しているといったことや、エアコンなどにおける室内塵やカビといった問題など、生活様式や食生活の変化というものも大きな影響があると思うのです。ただ、それだけではなかなか説明がつきません。一つの考え方として衛生化説があります。開発途上国に少なくて先進国に多いというのは、清潔すぎてアレルギーが増えるといったような現象で、都会の人たちにアレルギーが多く、地方で、特に酪農などで豚や牛を飼っている農家の方には明らかにアレルギーが少ないといった報告もあります。複数の要因が重なってこれだけアレルギーが増えた、ひいては喘息も増えてきたと考えられます。

大西　そうしますと、地域差もけっこうあるのでしょうか。

足立　地域差はけっこう大きくて、一般的には西高東低だといわれています。ちょっと逆のように思うのですが、寒冷地に少なくて、温暖地に多い。それから都市部で多くて、地方で少ないといった報告もあります。

大西　性別による差はいかがでしょうか。

足立　若年齢では男性のほうが多いのですが、思春期以降は女性が多くな

ってきます。高齢者では女性の比率が非常に高くなっているので、一般高齢者人口に占める男性の割合が低下しているとも考えられますが、ごく一般的にいって、若いうちは男性が優位で、思春期以降は女性が多いと考えます。

大西　発症年齢も問題になるかと思いますが、どうでしょうか。

足立　喘息は子どもの病気だと思われがちなんですが、確かに小児の発症も多く、かつ小児では乳児期の発症がほとんどですけれども、成人の場合には中高年、40〜60歳に発症の山があるのです。この辺が大きな違いで、全体的な患者さんの数からいいますと、圧倒的に成人喘息が多いということになります。

大西　家族歴も濃厚な方が多いのですか。

足立　喘息自体は遺伝的な要因と環境要因がお互いに作用して発症すると考えられています。一般的にいって、アレルギー性鼻炎なども含めて、アレルギー疾患の家族歴を持つ患者さんが比較的多くて、特に両親のどちらかに喘息が存在するときには発症のリスクは数倍上がると報告されています。

大西　そうしますと、受診患者さん、患者数の動向はどのような状況でしょうか。

足立　2011年の厚生労働省の統計によると、継続して治療を受けている喘息患者さん、これは入院患者数に初診外来患者数、それに再診外来患者数を足したものですけれども、これがだいたい104万5,000人ぐらいです。若干減少傾向にありますが、実際の患者数はもっと多いと思います。喘息は変動性疾患で軽症例が多いために、前の年には症状があったけれども、今年はないということになるのです。ですから受診患者数は若干減っているかもしれませんが、日本全体の総人口が減っているということを考えると、有症率は増加傾向にあるといえるのです。

大西　今後ますます高齢社会が進むと思いますけれども、高齢の方の喘息というのは今後どういう動向になりそうでしょうか。

足立　一番問題なのは、喘息死です。喘息で亡くなる方は65歳以上の方が90％を占めているのです。ですから、どうしたら喘息死を防げるか、それから60歳以上の方では特にCOPDとの合併、ACOSと呼ばれていますけれども、重症化しやすく、しっかりした喘息のコントロール、COPDのコントロールが求められると思います。

大西　今お話があった喘息死の数はどのような状況なのですか。少し増えているのでしょうか。

足立　吸入ステロイドならびにわが国のガイドラインによる治療の普及が進んできまして、これも厚生労働省のデータですけれども、1950〜1975年までは順調に減少していました。1975〜

1995年まではだいたい年間に喘息で亡くなる方が6,000人前後と横ばいだったのですけれども、1995年にインフルエンザの流行などがあって、高齢者の喘息死が一過性に増加しました。その後は先ほど申し上げました吸入ステロイド、あるいは吸入ステロイド＋長時間作用性β刺激薬の配合剤の普及とガイドラインの普及とが相まって喘息死が減少してきました。2012年には1,874人と初めて2,000人を下回って、2014年には1,547人、2015年には1,511名と、少しずつですけれども、現在でも減少しています。

大西　特に高齢の方は注意しなければいけないということですね。

足立　そうですね。

大西　最初に国際比較のことが出ましたけれども、もう少し詳しく教えていただけますか。

足立　世界的に見ても喘息の有症率自体は増加傾向にあり、先進国に多くて、開発途上国に少ないと申し上げましたが、小児を対象に行った有症率の調査では、アジアでわが国が最も多く、世界水準で見ると中くらいの頻度であるということですから、だいたい成人もそれに似たような頻度であろうと考えられます。

大西　冒頭、増加した背景についていろいろお話がありましたけれども、単純に考えると、大気汚染とか、そういったことも影響があるかと思うのですが、いかがでしょうか。

足立　十分あると思います。私はアレルギーの側面だけから申し上げましたが、大気汚染、工場から出る汚染物質だけではなく、車の排気ガスも大きな問題です。車の排気ガスと大気汚染が相まって、アレルギーの発症率、あるいはその増悪があるというデータもあります。

大西　病型がいろいろあるかと思うのですけれども、そのあたりを教えていただけますか。

足立　簡単な分類としては、いわゆる原因アレルゲンがはっきりしているアトピー型と、原因アレルゲンが見つからない非アトピー型に分類されますが、小児の90％以上がアトピー型であるのに対し、成人喘息ではアトピー型と非アトピー型がだいたい半分半分だと考えられています。

大西　何といっても重要なのは、先ほどお話があった喘息死を防ぐことではないかと思いますけれども、今後、それを極力防ぐにはどのような対策、予防、治療が必要だとお考えでしょうか。

足立　まず一つは、正しい喘息の診断がなされて、吸入ステロイドを中心として、そのほかの長時間作用性β刺激薬、抗コリン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、そういったものをしっかり併用することと、なおかつ、高齢者では適切な薬剤量と適切な吸入の仕方、

吸入指導が十分になされているかどうかが非常に重要です。特に高齢者の場合には繰り返し吸入ステロイドの吸入指導が必要だということがわかっています。

大西　ありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅲ）

成人喘息の病態

東海大学呼吸器内科教授
浅　野　浩一郎
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　成人喘息の病態ということですが、そもそも喘息は炎症といわれていますけれども、どういうことなのでしょうか。

浅野　喘息の代表的な症状は、発作性の気道狭窄による喘鳴を伴う呼吸困難なので、それが喘息の本態だと長らく考えられていたのです。ところが、今から30年ぐらい前に、喘息患者の気管支には慢性の炎症が起きており、それが原因で気管支狭窄が生じるということがわかってきました。それを受けて喘息は気管支の炎症を抑えないとよくならないということがわかり、治療法が大きく変わったことで喘息の治療成績はすごくよくなったのです。

齊藤　これは気管支鏡などで見たり、バイオプシーをするということでわかるのですか。

浅野　喘息の患者さんの気管に内視鏡を入れることで発作が起きてしまうので、気管支鏡検査は一般的ではありません。一番簡単なのは喘息患者さんの痰を調べてみることで、好酸球というタイプの炎症細胞がすごく多くなっていることが特徴です。気道感染の際に増える炎症細胞は好中球が多いのですが、喘息の場合は好酸球が増える慢性気道炎症だということがわかったのです。

齊藤　また、喘息はアレルギーといわれていますけれども、これはどういうことなのでしょうか。

浅野　アレルギー反応とは、本来、体の中に入ってきてはいけないようなものを速やかに排除するための、体を守るための作用なのですが、それが過剰に働いてしまう、あるいは違った標的のものに対して働いてしまうことによって起きると考えられています。

喘息患者のアレルギーとして、具体的に日本で一番多いのはダニアレルギーです。その他にもペットのネコとかウサギなどのふけや尿中の成分、カビでも起きます。こういった物質に対してアレルギー体質になっている状況で原因物質が気管支に入ってくると、それを排除しようとして喘息症状が起き

るわけです。

齊藤　具体的にはどんな細胞がいるのでしょうか。

浅野　気管支の中にそういうアレルギーを起こす物質が入ってくると、２種類の細胞が主に働きます。１つはマスト細胞といって、これがアレルギー原因物質を免疫グロブリンEを介して認識し、速やかに気管支炎症、粘膜浮腫、あるいは気管支収縮を生じさせる物質を出すのです。これによって生じた速やかな反応から数時間経ってくると、今度はリンパ球などがいろいろなサイトカインやケモカインを出して、先ほどお話しした好酸球を気管支に呼び寄せます。そうすると、また炎症が起きて気管支が狭くなってくるということが起きるのです。

齊藤　複雑な反応が起こっているのですが、どんな物質がとらえられているのでしょうか。

浅野　マスト細胞が出す炎症性物質としては、ロイコトリエンが一番有名かつ強力です。この物質は気管支の回りをバンドのように取り巻いている平滑筋を収縮させ、気道狭窄をきたします。ですので、喘息の患者さんの発作治療には、平滑筋を直接弛緩させる薬剤であるβ刺激薬、主に吸入薬で使うものですが、それを使います。

一方、リンパ球が出すいろいろなサイトカインの中には、インターロイキン５とか、インターロイキン13といわれるような様々なものがあるのですが、最近ではこういったサイトカインを中和するような抗体が重症喘息の治療薬として出てきています。

齊藤　吸入ステロイドはどのように影響するのですか。

浅野　吸入ステロイドは、副腎皮質ステロイドホルモンの吸入薬ですけれども、これは喘息の病態にかかわる様々な細胞、例えば、好酸球であったり、リンパ球であったりに作用しますので、そういった意味で炎症を幅広く抑えて鎮めていくという薬剤です。

齊藤　気道炎症があって、様々なメディエーターが、平滑筋に作用して気流制限ということになるのですか。

浅野　そうですね。ロイコトリエン以外に自律神経、特に副交感神経から出てくるアセチルコリンなども気管支平滑筋を収縮させます。このように様々な物質が気管支の平滑筋を収縮させるので、一つひとつの物質を阻害してもなかなか喘息の発作を止めることができないのです。そこで、喘息発作を止めるためには平滑筋そのものを直接弛緩させるβ刺激薬を使うのが一番即効性があり、かつ効果が高いとされています。

ただ、高度の発作では、平滑筋の収縮だけではなく、粘膜浮腫や粘液の過分泌も気道狭窄の原因になっているので、その場合にはβ刺激薬だけでは抑えることができなくなります。この場

合はステロイドホルモンを、吸入ではなくて、内服あるいは注射で大量に投与することで、粘膜浮腫や粘液過分泌を抑えます。

齊藤　そういう場合には吸入以外のルートでも投与するのですね。

浅野　そうです。発作のときには注射で使うことがどちらかというと多いですね。

齊藤　気道炎症、さらに気道のリモデリングも起こるということでしょうか。

浅野　喘息患者さんが吸入ステロイドを使ってきちんと治療を受けていると、喘息はあまり悪くならないで、比較的日常の生活を普通に送れるようになります。ところが、治療を不定期にやっている、あるいはちょっとよくなったからといって治療をやめてしまうと、今度は慢性的に炎症が続き、気管支の構造が変わってきます。具体的には、粘液産生細胞や平滑筋細胞が増える、あるいは、気管支そのものが固くなってしまい、β刺激薬を使っても拡張しなくなるという気道のリモデリングが起きてきます。そうなると、いくら治療しても効果が乏しくなりますので、そうならないように普段から治療していくことが非常に大切になってきます。

齊藤　患者さんに吸入ステロイド治療をしっかり継続していただくのは、アドヒアランスの問題になりますか。

浅野　症状があるときだけ使うというやり方ではなかなか喘息のコントロールを完全によい状態に保つことが難しいので、症状があってもなくても、きちんと毎日吸入薬を使っていただくことが大事になります。

最近わかってきたことは、気管支の炎症だけではなく、気管支が収縮するということ自体も、気道のリモデリングを起こし、喘息が治りにくくなってしまう原因になるので、発作を起こさないように予防することが、病態の面からも大事だということがわかってきました。

齊藤　ということになると、LABAの位置づけもあるということになるのでしょうか。

浅野　そうですね。先ほどからお話ししているβ刺激薬の中には、即効性で短時間だけ効くタイプのものと、ゆっくり長時間効くタイプのものがあります。長時間効くタイプのLABAをステロイドの吸入薬と併用するというのが、気管支の収縮を起こさないようにするという意味では大切だと思います。

齊藤　配合剤が出てきていますが、そのほうがアドヒアランスという意味では有利だということになるのでしょうか。

浅野　吸入ステロイドもLABAも吸入薬なので、２つの薬を１つにまとめてしまうことができるのですが、その最大のメリットは、吸入ステロイドを

使い忘れないということです。LABAは使えば楽になるので皆さん使うのですが、ステロイドを一緒に使うことが絶対に必要なので、配合剤を使うということが有効です。

齊藤　実地臨床では、アドヒアランスを高めて炎症を抑えていくということになるのですね。

浅野　見えない炎症を抑えるということが大事です。

齊藤　どうもありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅲ）

成人喘息の診断

岩手医科大学呼吸器・アレルギー・膠原病内科教授
山　内　広　平
（聞き手　大西　真）

大西　山内先生、成人喘息の診断ということでうかがいたいと思います。

まず、成人の方の喘息の診断について、症状などいわゆる問診のコツから教えていただけますか。

山内　喘息というのは可逆的な気道閉塞ですので、一過性の喘鳴を伴う呼吸困難と教科書的によく書いてあります。これが若い人であれば、ほとんど喘息といってもいいのですが、症状として一番多いのは咳です。夜間とか明け方の慢性的な咳はやはり喘息を疑う一つの重要な症状だと思います。

大西　その咳も、特徴はありますか。

山内　やはり時期ですね。あまり気道感染がないのに、夜間とか、季節性があったり、風邪などを引かれた後に長引く咳も喘息の特徴です。

大西　ほかには何か注目する症状はありますか。

山内　誰でも運動した後に少しは息切れしますが、それが長く続いて、少し喘鳴があるとか、そういうものも運動誘発喘息が基礎にあることを示していると思います。

大西　普通の痰などいろいろな症状がありますが、あまり合併しないといったことはありますか。

山内　痰も、多い人から少ない人までいます。ただ、喘息ですと、痰の性状を顕微鏡で観察すると、好酸球が多い、これが非常に特徴的なところだと思います。

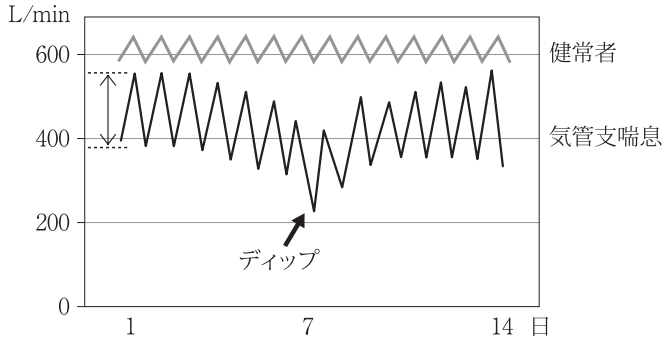
大西　症状の次には、聴診器を当てると思いますが、理学所見では何かありますか。

山内　wheezeといいまして、日本語で笛音とか、いびき音で、ピーとかブーという音が聞かれます。若い人でしたらこれはほとんど喘息ということでいいと考えられます。年配になると少しいろいろな病気が入ってきます。ただ、連続性ラ音というのは喘息の診断では非常に価値が高いと考えています。

大西　ただ発作のときと、そうでないときと、いろいろありますよね。

山内　そうなのです。一般的に喘息で苦しかったと来られたときでも、そ

図１　ピークフローによる喘息診断



１日の増減の振れは概日リズムを示している。
喘息患者は健常者に比べ振幅が大きい。

のときはすっかり症状がなくて、全く音がしない。ただ、強制呼気といいますか、強く息をフーッと吐いてくださいというとラ音が軽く入ることがあるので、そういうことで気づくこともあります。

大西　そういったことも必要ですね。

山内　そうですね。強く息を吐いて強制呼気で取ってもらうのも大事になります。

大西　次に検査としては肺機能検査が重要かと思いますが、そのあたりを教えていただけますか。

山内　喘息の診断には、ピークフローというのがあります。これは基本的には喘息の方で、苦しくて来られる方は別として、すっかりおさまって来られる方も多いのです。そうしますと、その時肺機能が正常でも、苦しいときはわからないということで、個人でピークフローメーターを持って、家で朝夕、自分で吹いていただく。そうすると、気道の口径というのは、交感神経および副交感神経の緊張の影響で、必ず１日のピークフロー値の増減の振れ、つまりサーカディアンリズム（概日リズム）というのがあるのです。誰でもあるのですが、喘息の方はこれが大きい。なおかつ、苦しいときにはディップといって、急に値が下がるのです。これは急激な気道の攣縮を示していて、喘息の診断的な価値が高いものです（**図１**）。

大西　そういう点に注目するということですね。

山内　あとは一般的にスパイロメトリーという病院で行うものがあります。これは細かく、肺活量、１秒量とか１

秒率がわかりますので、非常に重要ですが、かなり重症ですと、はっきり閉塞性障害を示します。軽い方ですと、病院に来られたときは全く正常ということもあるのです。

大西　次に、先ほど少し喀痰のお話が出ましたけれども、喀痰検査もかなり重要ですね。

山内　喀痰検査は、スメアを取って調べるというのは、慣れていらっしゃる方はよくやられていて、診断的価値が高いと考えられます。最近、喀痰と並んで好酸球性気道炎症を示すものに呼気一酸化窒素（NO）があります。これは2014年より保険収載されていますので、小学校の高学年からできます。一定の呼気流速で測って、基準以上の呼気NO濃度が高いと喘息の診断率が非常に高いということです。侵襲的ではないので、かなり広く用いられているのではないかと考えられます。

大西　喘息はアレルギーとかなり密接な関係がありますが、そのあたりの検査はいかがでしょうか。

山内　日本の成人喘息の半分ぐらいはハウスダスト、ダニがアレルゲンと考えられています。ですので、すぐには結果が出ないと思いますけれども、まず血中のIgEを取っていただくことと、ハウスダストとか、花粉抗原とか、イヌとかネコを飼っている方はこれらのアレルゲンも調べさせていただく。加えていろいろな真菌抗原を調べさせていただいて、それが高くて、患者さんの環境とか、その時の症状発現の時期に合う場合は、それも喘息の原因として重要な所見だと思います。

大西　あとはCOPDとオーバーラップするというので最近注目されていますが、そういう場合の区別はどのようにしていけばいいでしょうか。

山内　これは最近はACOといって、気管支喘息とCOPDがオーバーラップしている疾患と考えられています。時になかなか診断が難しい場合もあります。ただ、基本的にはまず問診で、COPDの場合は長い喫煙歴、まずこれは非常にわかりやすいです。あと肺機能的には、気管支喘息のほうがより可逆的です。ですから、β刺激薬を投与して肺機能が非常に改善するのは喘息ですが、COPDもある程度改善しますので、より改善率が高いほうが喘息らしいと診断できます。

さらに、さっきお話ししたアレルギー歴が強いとか、一般的に気管支喘息は乳児から高齢者まで幅広く起こしますが、基本的にCOPDの患者さんは高齢者が多いです。そういうところとか、肺機能的にも、COPDですと、ちょっと難しいのですが、肺拡散能（DLCO）といわれる指標が下がっていることが多いと考えられています（**表1**）。

大西　そういったことで少し鑑別して、オーバーラップしているか、別にあるかということですね。高齢の方の

表１　気管支喘息、COPD、ACOの鑑別点

特徴	気管支喘息	COPD	ACO
発症年齢	全年齢層	中高年層（通常40歳以上）	通常40歳以上だが、小児期や若いときに症状が出る場合もある
呼吸器症状のパターン	日内変動あり。発作性運動、感情、ほこりやアレルゲン暴露がきっかけとなる	症状は持続的、労作性	労作時呼吸困難などは持続的だが、日内変動なども顕著である
肺機能	現在または過去に可逆性の気流閉塞あり 症状のないときは正常のこともあり	持続的な気流閉塞あり 気管支拡張薬使用後の一秒率が70%未満	気流閉塞は十分に可逆的でないが、現在または過去にしばしば可逆的である
寛解時の肺機能	症状がなければ正常のことが多い	持続的に気流閉塞あり	持続的に気流閉塞あり
既往歴、家族歴	多くがアレルゲン感作あり 小児喘息の既往、喘息の家族歴	有害な粒子、ガスの曝露歴 多くは喫煙やバイオマス暴露	喘息と診断された病歴、アレルゲン感作 喘息の家族歴 かつ／または有害物質の曝露歴あり
経時的変化	自然経過または治療により改善	一般的に治療にもかかわらずゆっくりと年単位で進行	治療により症状は部分的にだが改善
胸部X線	通常は正常	肺の過膨張所見、他COPDの所見	COPDと同様
増悪	治療により増悪リスクはかなり軽減	治療により軽減	COPDよりも増悪を起こしやすい
典型的な気道炎症細胞	好酸球 and/or 好中球	好中球	好酸球 and/or 好中球

場合、喘息の診断にあたって気をつけることはありますか。

山内　だんだん年齢がいくと、いわゆるアレルギー的な背景はだんだん弱くなってきますし、感染が原因でアレルギー性の喘息ではないものがありますので、なかなか喘息と判断されにくいこともあります。ですので、高齢者でも、できれば積極的に肺機能とか、β_2刺激薬を使った可逆性を見てみる。あとは状況にもよりますけれども、気管支喘息でよく用いる吸入ステロイドに対して症状の改善がどうか調べるのも重要です。喘息ときちんと診断できないで、そのままCOPDだけの治療をしていると、十分な薬剤の効果が得られず、患者さんにとってはQOLが下がることになります。重要な鑑別点を調べてあげるのが大事だと思います。

大西　よく風邪がこじれて咳が長引いて咳喘息など、いろいろなことが言われますけれども、そのあたりはどう判断したらいいのでしょうか。

山内　風邪を引くと喘息が増悪するというメカニズムもはっきりしてきました。したがって、病院ですと痰を調

べたりしますが、基本的にはその方がアレルギー体質で、風邪を引いて長引いているときは、一時的にステロイドを使ってみる。そういう治療的な診断、反応を見るのも有用と思っています。

大西　先ほど、COPDとの関係が話に出ましたけれども、一般的に鑑別診断で気をつけなければいけない点はありますか。

山内　COPDと気管支喘息は典型的なものは非常にわかりやすいのですが、合併している場合がありますので、合併している場合は両方の治療をしてもらうことになります。高齢者ですと、それに加えて心疾患、さらに感染に伴う気管支拡張症の症状とか、逆流性食道炎による咳など、いろいろなものが出てきます。そういったものを全体的に考慮していただければと思います。

大西　高齢の方の場合はいろいろな可能性を念頭に置いておかなければいけないということですね。

山内　はい。

大西　ありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅲ）

成人喘息の治療・予後

国立病院機構東京病院院長
大　田　　健
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　成人喘息の治療と予後ということでうかがいます。

そもそも、喘息死は以前は多かったのですか。

大田　多いというより、喘息自体は本来死なない病気であり、いわゆる良性の疾患に属します。ただ、うまくコントロールできなくて亡くなる方もいて、1995年が一つのピークを示しましたが、その後はずっと減ってきました。薬の関係もあったと思います。一時期は発作が出たときはβ刺激薬で広げるということで、薬がそれほど種類がなかったのですが、だんだん病態が解明されることによって、違う視点で治療をするようになってきました。これが炎症に対する治療ということです。

喘息は、厚生労働省も、医師も含めて、死なない病気であるから死なせてはいけないという考え方が根本的にあり、喘息死ゼロ作戦という一つの旗を掲げて全体を動かしていったという経緯があります。

齊藤　最近はどのぐらいの喘息死者数になっているのですか。

大田　一番新しいデータが、2014年に確定した数値なのですけれども、1,550人。全年齢ですので、少し過剰に出ているのではないかと、いろいろな異論を唱える人もいます。これは死亡診断書を基本に判定します。だいたい死亡者10万人中13人という数字になるので、諸外国、いわゆる医療の先進諸国とだいたい肩を並べた状態にあると考えてよいと思います。

齊藤　喘息死が一時期よりも1/4以下ぐらいになっているという、激減ですね。

大田　そうですね。

齊藤　治療の進歩の前には病態解明があったということですが、どういう経緯だったのでしょう。

大田　喘息で亡くなった方たちの病理はそれまでも研究されていたのですが、そのときに好酸球がたくさん出ているとか、あるいは窒息状態になって痰が詰まっていたなどでした。そして気管支ファイバースコープが、がんセ

ンターの池田茂人先生により開発され、それが海外にも普及し、喘息の患者さんでバイオプシーをしてみたのです。そうすると、びっくりすることに、非常に落ち着いた方であっても、上皮細胞が剝がれ落ちていて、その下には好酸球がたくさん集まって炎症を起こしている状態が、どの症例にもある程度コンスタントに見られたのです。しかも人種を越えて見られることから、やはりこれは炎症の疾患であると。慢性炎症が気道にあって、これをきちんと治療しなければいけないという考えが出てきたのです。

好酸球はステロイド感受性が非常に高い細胞だということがそれまでにわかっていましたので、それをどうやって細胞に与えるか。一番いいのは、DDSの観点からいっても吸うことだろうということから、吸入薬がどんどん開発され始めて今日に至っているという状況です。

齊藤　吸入ステロイドですね。今日ではそれが主流だということですね。日本の喘息ガイドラインに吸入ステロイドが出たのはいつ頃からですか。

大田　たしか平成５年、1993年だと思います。ちょうどそのときの日本アレルギー学会春季臨床大会で会長をされた牧野先生が、会長の宿題だということで、みんなを引っ張り、まず第１回目のガイドラインを発表したという状況です。

齊藤　吸入ステロイド時代に入っていったということですが、医療者あるいは患者さんの受け入れはどうだったのでしょうか。

大田　これはやはりたいへんでした。ステロイドというものに対していろいろな負のイメージがあるので、慎重になります。いいほうのデータも出ますけれども、副作用に関してはまだ十分そろっていないということから、しばらくは使う側も慎重になっていました。中には、勇敢なといいますか、チャレンジする先生は、たくさん使っても大丈夫ですということを示されたり、これだけ使えば有効性が高まるという話もされていました。その後、剤形もどんどん変わっていって、ステロイド自体、いろいろな種類が開発されて、より強力になり、安全性という点ではしっかりした客観的なデータも示されて、もちろん例外は常にありますが、通常の量であれば懸念したような副作用を呈する人はほとんどいない。そういうことが背景にあって、まず医師のほうが使うことに対して抵抗をなくしたのです。

ただ、患者さんのほうはいろいろな情報が入っていますから、吸っても大丈夫だろうかという懸念がだいぶあったと思います。それから、吸ってもすぐはよくなりませんから、これはあまり効かないという意見も出てくるのです。ですから、ステロイド恐怖症、ス

テロイドの効果の実感があまりないということで、かなり普及までに壁がありました。

齊藤　呼吸器の専門でない開業医は導入時に専門家にお願いすることが多いのでしょうか。

大田　通常は中ぐらいの量であれば、そのままま ず開始いただいて、その量から高用量に移す段階で、どうも効果が不十分であるというときに、まず各先生でできるのは、患者さんがきちんとやっているかどうかを確認いただく。やっていても効いていないときに、できればコンサルテーションをしていただきたいと、ガイドラインもそういう位置づけで書いているのです。

齊藤　ステロイドは副作用等々から、患者さんの受け入れ問題がありましたけれども、重症の場合は効果がしっかり出やすいのでしょうか。

大田　重症になればなるほど量が増えていきます。各薬剤ごとに最大用量が決まっているので、高用量でもコントロールできない患者さんに関しては、次の一手が必要になってきます。

齊藤　軽い方の場合はどうでしょうか。

大田　軽い方は、低用量という少ない量の設定でやるわけですけれども、もともと具合がいいですし、炎症を顕微鏡で見るわけにはいきません。どうしても症状を基準に考えるので、症状が消えると、ついやめてしまう。一つの例として、レセプトで調べると、開始して１年後にはだいたい10％前後まで継続率が落ちるというデータがあります。その落ちている人たちはほとんど軽い方たちです。

齊藤　本来は続けたほうがいいのでしょうか。

大田　何回か繰り返しながら、なぜこの薬が必要かという説明、それから患者さんの状態を客観的に評価するという点で呼吸機能検査、そしてその数字が完璧ではないことが示されれば、だいたいの方は納得されて続けられると思います。

齊藤　高齢の患者さんについてはどうでしょうか。

大田　高齢社会というのがどの分野でも問題になってくるわけですけれども、喘息に関しては、喫煙をずっとしていて喘息になっている、あるいは喘息で喫煙を続けている方の場合に、COPDが合併してくるのです。そうなってくると、より呼吸機能が落ちた状態のままの喘息ですから、少しリスクが高いということです。そして治療に関しても、両方を考慮しながら治療することを推奨しなければいけないということで、COPDが入っているかどうかを、HRCT、あるいは肺拡散能などについて、病院との連携できちんと確認されるといいと考えます。

齊藤　ステロイド（ICS）と長時間作用型β刺激薬（LABA）を一緒に使

うと、２回吸入するのはたいへんだということから、配合剤ができているのですか。

大田　配合剤は用量をうまく分けて使いやすくしてありますし、それぞれの特徴を持っています。そうすることによって、LABAだけで楽になるからLABAはたくさん使うけれども、ICSは使わないというパターンがなくなるのです。吸えば必ず両方が入るので、そういう意味ではいい状態にあると思います。剤形も、エアゾールタイプとパウダータイプがあり、患者さんの好み、あるいはその方の吸入する力によって、吸入力があまりなくてもいいのはエアゾールタイプですから、そういう選び方もできるということです。

齊藤　そうすると、エアゾールタイプは高齢者などにもよいのでしょうか。

大田　そうですね。噴霧速度を少し遅くしてあるようなので、吸い込みやすいということが特徴になっています。

齊藤　喘息というと、IgEでしょうか。

大田　そうです。

齊藤　抗IgE抗体も使われるのですね。

大田　吸入ステロイドが最高用量までいって、配合剤も使っているのにコントロールできない。そうすると、アレルギーの要素があるかどうかが問題なのですが、抗IgE抗体の使用基準として総IgEが30〜1,500IU/mLの間にあって、ダニとか、一般的な吸入抗原陽性の方に試す治療です。６割ぐらいに効くといわれています。

齊藤　最近、喘息に新しい薬の適用を取ったということでしょうか。

大田　喘息の炎症は好酸球が主体ですから、好酸球を抑えればいいということで、好酸球に最も強力なのがインターロイキン５というサイトカインなのです。それを抑える抗体ができていて、2016年６月から使われるようになっています。

齊藤　これは注射ですか。

大田　注射です。

齊藤　COPDに使う薬も喘息で使われるのですか。

大田　LAMAというくくりになるのですけれども、今のところ１種類で、歴史的に最初に上市されたチオトロピウムという薬剤が使われるよう認可されました。

齊藤　ガイドラインをよく勉強してそういったものを使っていくということでしょうか。

大田　そうですね。あとは、守備範囲がそれぞれあるという特色を認識いただければいいと思います。

齊藤　どうもありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅲ）

咳喘息

名古屋市立大学呼吸器・免疫アレルギー内科学教授
新　実　彰　男
（聞き手　大西　真）

大西　新実先生、咳喘息についてうかがいたいと思います。

初めに、日常臨床の現場で、風邪をこじらせて、ずっと咳が続く患者さんなど、よくおられると思うのですが、時々「この方は咳喘息なのかな」と迷うこともあるかと思います。そのあたりはどのように考えたらよいでしょうか。

新実　咳は、患者さんが医療機関を受診する動機として最も多い症状であるといわれています。特に、８週間以上持続する慢性咳嗽は、いろいろな疾患が原因となり、診断が難しい病態です。その中で一番多い疾患といわれているのが咳喘息です。咳喘息とは、名前のとおり、咳だけを症状とする喘息でして、典型的喘息のように喘鳴や呼吸困難は呈しません。したがって、診断が難しいのです。

大西　定義は、先生が先ほどおっしゃった、８週間以上長引くといったように、何かある程度決められているのでしょうか。

新実　確立した定義というのは、喘鳴や呼吸困難を伴わない慢性の咳、これは８週間以上と定義されます。気道過敏性の亢進があって、気管支拡張薬が有効であるというのが、この概念が提唱されたときからの定義となっています。

大西　次に臨床症状ですが、典型的にはどのような感じの咳なのでしょうか。

新実　症状は咳だけなのですが、喘息と似通った特徴があり、症状が変動するということです。つまり、１日のうちでは深夜から早朝に悪化する患者さんが多いですし、１年のうちでは季節性があって、一定の季節に悪化する傾向を持つ患者さんが多いということが言えます。

大西　お子さんの場合と成人の場合で臨床上、それぞれ注意する点はありますか。

新実　成人では慢性咳嗽が最も多い原因疾患と報告されていますが、小児ではそれほど多くないといわれていま

す。小児では典型的喘息のほうが多くて、ただ、学童期ぐらいになると成人に原因が近くなってきますので、咳喘息の患者さんもある程度いるときいています。

大西　性差もあるのでしょうか。

新実　もともと咳というのは、女性のほうが出やすいということは世界共通の現象として知られていて、咳感受性は女性が高いということがあります。喘息も小児は男児が多いのですけれども、成人は女性が多いという特徴がありますので、咳喘息も女性が多いということになります。

大西　次に病態について、まずアレルギーの関与はあるのでしょうか。

新実　約６割の患者さんに何らかのアレルゲンへの感作が証明されます。喘息でいうと、アトピー型の喘息といえる方が６割いるということになります。あと、アレルギー性鼻炎の合併も約半数に認められます。

大西　やはりアレルギーの関与が強いということですね。

新実　はい。

大西　次に、気道の攣縮とか気道過敏性、そのあたりはどんなぐあいでしょうか。

新実　喘息よりも軽度ですけれども、気道の過敏性がもとにあって、それに基づいて軽度の気道攣縮が起こります。つまり、強い攣縮が起こると喘鳴や呼吸困難をきたすわけですが、そこまではない弱い攣縮があって、それによって咳受容体が刺激されて咳が出る。その攣縮を気管支拡張薬でやわらげると咳が改善すると考えられています。

大西　実際の病理像というのはどのような所見なのでしょうか。

新実　これは喘息と似通っていまして、気管支粘膜には好酸球の浸潤、基底膜肥厚などのいわゆる気道リモデリングの所見が認められます。

大西　咳の受容体というのがあるのですか。

新実　一般的な理解ではＡδ受容体とC線維受容体というものがありまして、Ａδ受容体は主に機械的刺激、C線維受容体は炎症、化学的な刺激に反応すると理解されています。

大西　実際の診断については、ガイドライン等である程度診断基準は決まっているのでしょうか。

新実　気道過敏性試験というのは疾患の定義には入っていますけれども、必ずしも強い過敏性を示さない患者さんがいるということとか、例えば急性上気道炎でも気道過敏性は亢進しますし、いろいろな疾患でも亢進し得るので、あまり特異性の高い検査ではありません。かつ、専門性が高い検査であり、一般的には行われませんので、病態の特徴の一つである気管支拡張薬が咳に有効であるということが診断の決め手となります。

大西　血液所見では何か異常が出る

こともあるのでしょうか。

新実　気道の好酸球性炎症を反映して、末梢血好酸球の増多がある程度の確率で見られます。あとは、先ほどのアレルギー学的な所見、総IgE値の高値ですとか、抗原への感作、いわゆるRASTが陽性になるといった所見があります。

大西　胸部X線ではあまり大きな変化は出ないと考えていいでしょうか。

新実　基本的には異常を示しません。ただ、気道の炎症が強かったり、リモデリングが進行すると、気道壁の肥厚が見られる場合もあります。強い気流閉塞はきたさないので、喘息のように過膨脹所見を呈することはまれです。

大西　そうしますと、聴診所見などもあまり特徴的なものはないのでしょうか。

新実　これは疾患の定義になってしまいますが、喘鳴が聴取されると喘息という病名になるので、聴診の異常は示さないということになります。

大西　あまり異常はないということですね。それでは次に治療についてですけれども、まず軽症例はどのようにしたらよろしいでしょうか。

新実　気管支拡張薬が有効ではあるのですが、先ほど申しましたように、気道の炎症があって、炎症の持続によって生じるリモデリングが起こります。気管支拡張薬は抗炎症作用がありませんので、診断がついたら必ず抗炎症薬である吸入ステロイドを軽症から使用することになります。これが第一選択の治療です。

大西　中等症以上ですといかがでしょうか。

新実　吸入ステロイド中等量のみでコントロールできない場合には、喘息と同様に長時間作用性のβ_2刺激薬を上乗せします。現在では配合剤がたくさんありますので、配合剤を用いるケースが多いです。その他の選択としてはロイコトリエン受容体拮抗薬を上乗せすることも多いです。

大西　悪化時はどうしますか。

新実　これも喘息と同様で、短時間作用性のβ_2刺激薬の頓用吸入を行って、これで不十分な場合には経口ステロイドの短期間内服、プレドニゾロン20～30mgを３～７日程度のんでいただくということで対応いたします。

大西　中にはなかなか治らない難治例などもあるのでしょうか。

新実　先ほど申し上げたのはスタンダードな治療ですけれども、つまり吸入ステロイド、長時間型のβ_2刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、これらをすべて使ってもコントロール不十分な患者さんがいまして、そういった場合には咳に関係するメディエーターを抑制する薬剤、例えばトロンボキサンの阻害薬のような薬剤が効くことがあります。

あと、注意が必要なのは胃食道逆流

症、gastroesophageal reflux、この合併が多いということが近年指摘されています。そもそも喘息患者さんに合併が多いことは知られており、また咳自体が逆流を惹起しますので、それで合併してくるわけです。治療抵抗性の咳喘息では胃食道逆流症の治療を上乗せすることも考慮したほうがよいかと思います。

大西　予後ですが、長期治療と合わせてどんなぐあいでしょうか。

新実　かつて吸入ステロイドが広く使われなかった時代には、約３割の患者さんに喘鳴が出現して典型的喘息に移行するということが報告されていました。吸入ステロイドを診断時から使用すると、その頻度は減ります。ただし、私たちの統計ではそれでも約15%ぐらいの方が喘息に移行したということがあります。

大西　季節性や通年性などもあるのでしょうか。いろいろなファクターとして、この季節に起こりやすいといったようなことはありますか。

新実　これは喘息と同様で、感作の頻度が高い抗原がハウスダスト、ダニですので、ハウスダスト、ダニの抗原量が増える梅雨時、秋といった時期に悪化するケースが多いです。あとはアレルギー性鼻炎が先ほど申し上げたように半数ぐらいに合併していまして、花粉症の方であれば花粉の飛散時に鼻症状と並行して、あるいは少しずれて悪化するといったことがあります。

大西　高齢の方で何か注意しなければいけない点はありますか。

新実　これは咳喘息に限りませんけれども、咳をしている患者さんが来られると、まずとりあえず咳止めを使おうかというケースがまだまだ多いのです。しかし特に高齢者の場合には基礎に脳梗塞などの脳血管障害があったりして、そういった疾患が誤嚥を引き起こすわけですけれども、咳止めで咳を抑えると、さらに誤嚥のリスクが高まります。そのため高齢者では特に鑑別に注意して、安易な咳止めの使用は控えていただきたいということがあります。

大西　咳喘息がかなり重症化して非常に重くなるということもまれにはあるのでしょうか。

新実　コントロールが難しい重症の患者さんでは、肺機能の低下が速い。いわゆる１秒量の経年低下が喘息の重症例のように大きいといった症例も存在します。

大西　これと近縁の疾患というか、類似疾患というのはありますか。

新実　海外では非喘息性好酸球性気管支炎という概念がいわれています。喘息と同様に気道に好酸球が出現して咳が出るけれども、気道過敏性がないという概念で、かなり咳喘息とオーバーラップする、気道過敏性の弱い咳喘息に近い病態ではないかと思います。

日本ではアトピー咳嗽という概念が紹介されていて、これはやはり気道過敏性がない。アトピーがあって、好酸球性炎症がある。気管支拡張薬が効かない。喘息に移行しないといった特徴があります。頻度は咳喘息のほうが多いので、まず咳喘息を念頭に鑑別していただければと思います。

大西　どうもありがとうございました。