結核感染診断の方法

結核予防会複十字病院呼吸器センター長
佐々木　結　花
（聞き手　山内俊一）

結核感染診断のQFT検査、Tスポットについてご教示ください。
例えば、結核接触者検診の際、QFT試験を行うことが多いようですが、Tスポットで代用して差し支えないのでしょうか。

＜兵庫県開業医＞

山内　佐々木先生、今はQFT、Tスポットのいずれもよく用いられるようになった試験法だと思われますが、まずこの両者の関係についてうかがいたいのですが。

佐々木　QFTのほうが先に市場に出て、日本でも保険収載はQFT検査のほうが早く行われています。エリスポット法という測定法を用いるTスポットは、2012年に日本で上市され保険収載になったので、先生方にはQFTの印象のほうが強いと思われますが、実際には同等の検査です。

山内　この２つの違いというと、具体的にいえば測定法が違う、そういったものなのでしょうか。

佐々木　そうです。Tスポットは、エリスポット法という開発がありまして、そちらを用いた判定法です。QFTのほうはもともとELISA法ですので、先行してQFTのほうが市場に上ったと思われます。

山内　どちらを選択すべきかという問題ではなくて、どちらでもいいと考えてよいのでしょうか。

佐々木　どちらでもよいかと思いますし、同等の重さを持つ検査であると思います。

山内　ただ、両者の間には、どちらかに何らかの優位性があったりとか、問題点があったりとかもあるのでしょうね。

佐々木　いろいろ分けて考えますと、まず採血時のことですが、QFTは試験管３本に正しい量を分注しなくてはなりません。Tスポットは１本の採血管

で済みます。それから、QFTのほうは採血して分注した後、５秒間または10回振って混合して、抗血管内表面の試薬と血液を接触させなければなりませんが、その適切さが要求されます。採血に関していえば、Tスポットのほうが安易です。

その後の検査の方法においては、入り組んでいますので説明はしませんが、エリスポット法のほうがやや煩雑ということで、検査会社さんにとっては測定手順に注意を要する検査法であるといえます。

山内　どちらに関しても、精度やそのほかの問題を総合的に鑑みてなのですけれども、現状ではQFTのほうが日本では多いのでしょうか。

佐々木　行政の指導で保健所がどちらを採用しているかは、何とも申し上げられないのですが、一番大事なのは測定する施設が採血をした施設から非常に近いこと、それから運搬上の問題が解決されていること、その２点で選択され、今のような結果になっていると思われます。

山内　むしろそういった社会的な問題で決まっていると考えてよいのですね。

佐々木　今、２つの検査方式を様々なことで比較している論文が上がっています。ただ、欧米の以前からのデータを見ますと、どちらの検査もおのおの特徴があって、例えばTスポットのほうが免疫抑制宿主では陽性率が高いという報告もあれば、いや、実はほとんど有意差がないという報告もあります。結核の蔓延している開発途上国で行った場合と結核患者の少ない先進国で行った場合でも結果が違ってきますので、なかなか判断が難しいと思いますが、ほぼ同等と日本では考えています。

山内　感染症に特化したところではない普通の一般外来でも、最近咳が長く続いてたまらないという方について時々これらを測定するのですが、陽性率というものは一体どのぐらいなのでしょうか。

佐々木　日本では推定結核既感染率というものが示されています。日本は過去に流行年がありましたので、高齢の方ほど以前に結核に感染している率が高い。特に70歳以上の方は高いと報告されています。感染した時期から検査をする時期までの期間が長いと、反応が減弱して正しい値、すなわち既感染率からの陽性率と検査の結果が等しくないということがあります。

肺結核の診断上、高齢者に肺結核患者さんが多い日本では、画像所見とか喀痰検査で判定がつかない、あるいは検体が取りにくい場合に、参考としてよいという補助検査ではあるものの、既感染者が結核を発病していなくても存在していることがありますので、陽性ということの解釈は、その場、その

場で考えていかなければならないと考えています。

山内　端的にいうと、高齢者、70歳以上ぐらいになると、これの判定にはある程度慎重さが求められると考えてよいでしょうか。

佐々木　はい、そう思います。

山内　次の質問になります。これは非専門医的な立場からなのですが、QFTやTスポットで陽性になった場合、次にどういった対応をしたらよいのでしょうか。

佐々木　患者さんを、免疫抑制の要因を持っていらっしゃる方とそうでない方、いわゆる通常の疾患で病院においでになる方と二手に分けたほうがいいと思われます。簡易なので通常の患者さんについて先に述べますが、さほど免疫が落ちる疾患を持っておらず陽性が判明した場合は、その方に問診をして、２年以内に結核感染したことがあると判定した場合には、事後処置として治療を進めてもよいかと思います。感染後２年以内の発病率が最も高いといわれています。

一方、免疫が抑制されている患者さんに関しては、日本結核病学会の予防委員会で、積極的に内服を勧めたほうがいい疾患について、状況に応じて考慮するという危険度が示されています。特にHIV、移植等の免疫を抑制するような疾患に関しては、陽性であれば積極的に治療を行っていく必要があると述べられています。しかし、胃切除など、過去に結核の発病率が高いといわれた疾患では、周囲の状況、発病率を考えて、事後措置としての治療を行うか観察を行うか決定するということになっています。

山内　観察を行うということですが、免疫が落ちていない一般の患者さんの場合、次のステップとして、よく画像診断、X線検査やCTなどが出てくると思われますが、これでも何もない場合はどうしたらよいのでしょうか。

佐々木　まず患者さんに「あなたは結核菌に感染しているけれども、現在、発病率はあまり高い状況ではない。ただ、何か疾患を持たれた場合や、免疫抑制の素因が加わった場合には発病する可能性が高いことを自覚しておいてください」という内容の、健康管理についての教育を先生方にお願いすることになります。

山内　例えば培養ですが、胃液培養とか、そういったものまでやらなければならないのかとか、そのあたりはいかがでしょう。

佐々木　特殊な気管支結核も、CTで細かく観察すると疑うことができます。症状がある場合や治療接触であった場合は、一応画像診断を優先していただいて、それで何もなければ経過観察していただきたいと思います。後々に症状が出たときには、症状に応じて画像検査を行い、検体を取る検査に進

んでいくかどうかを判断することになります。

山内　画像等で何もない場合の経過観察ですが、どのぐらいの期間が要求されているのでしょう。

佐々木　あまり正確な数字は出ていません。そのため定期の健康診断はきちんと受診しましょうという説明になります。ただ、これは若年者の方はX線検査は積極的に行っていませんので、IGRA検査が陽性であった場合は、まず感染の機会があったかなかったかをきちんと問診することが重要です。周囲に同様の方がいたら、保健所に相談するなど対応を練っていく必要があります。

山内　どちらの検査も時を経るにつれて陰性化していって、これでおしまいといったことはあまりないのでしょうか。

佐々木　あると思います。長い年月が経つと徐々に反応は減弱していくとされています。

山内　これらの検査法はフォローアップすることはあまりないのですね。

佐々木　一度陽性になると、治療をしても陰性化しない方が多いので、陽性は継続します。IGRA検査ではしばらくは経過観察を行わないほうがよいかと思います。

山内　最後に、届けは出すべきものなのでしょうか。

佐々木　先ほど申しましたが積極的に治療される方については届けを出すべきだと思いますが、それ以外の方は出さず、ご本人に提言するのみとしています。

山内　ありがとうございました。

大腸内視鏡検査時の色素散布法

国立がん研究センター中央病院内視鏡センター長
斎　藤　　豊
（聞き手　山内俊一）

大腸内視鏡検査時の色素散布法についてご教示ください。
＜兵庫県開業医＞

山内　斎藤先生、色素散布法というのをよく耳にします。イメージ的にはよくわかるのですが、実際、これは何の目的で行われているかという、根本的なところから教えていただきたいのですが。

斎藤　まずは、大腸の色素散布法で最も用いられているのがインジゴカルミンという食用の色素です。それを散布することで、コントラスト法といって病変の境界が明瞭になるのです。ですので、ポリープなどの病変があったときに、その範囲や境界を明瞭にする目的で行います。

山内　まずはコントラストがついてよくわかる。これは確かに目で見て診断するうえで非常に有力な武器になりますね。

斎藤　そうですね。

山内　次に、どのようなものがあるのでしょうか。

斎藤　次に病変を発見して、その範囲を診断する。その次には病変のcharacterizationといって、その性質を見るのです。その際に大腸では、工藤進英先生、鶴田先生らが開発されたピットパターンというものが非常に有用です。これは色素を散布して病変の表面の、腺管開口部であるピットパターン、その模様を診断することで病変が腫瘍なのか、非腫瘍なのか、腫瘍であった場合には、それががんなのかどうかの診断をしていきます。さらに、がんであった場合には、深達度診断といって、そのがんが粘膜内にとどまっているのか、あるいは粘膜下層まで深く浸潤しているのかを診断し、内視鏡で治療できるのか、あるいは外科手術が必要なのか、そういった治療方針の判断までをします。

山内　表面をただ見ているよりも、さらに深いところもわかるようになるのですね。

斎藤　表面の模様を拡大観察するのです。拡大内視鏡の光学ズームで100倍ぐらい拡大してその模様を見ることで病変の深さを推測するといったほうが正確かもしれないですね。

山内　染色液による一種の病理診断的なものに少し近いかたちになると思うのですが、こういう染色液は比較的短時間で中にしみ込んでいくものなのでしょうか。

斎藤　インジゴカルミンはコントラスト法ですので、時間はかからず散布したらすぐに診断できます。一方、ピットパターン、特にがんの診断をする場合、Ⅴ型ピットというのががんの診断に重要となってくるのですけれども、Ⅴ型のピットパターンの不整の程度を見るには、もう少し精密に検査する必要があります。その場合、クリスタルバイオレットといって、核まで染色できる溶液を散布して精密な診断をします。これは、核染色なので、散布した後にだいたい１分ぐらい待って、その後に溶液を洗い流して診断します。

山内　溶液を洗い流すことができるということになると、例えば連続して別の染色を行うことも通常あるのでしょうか。

斎藤　はい。ただ、クリスタルバイオレットは染色した後に余分な粘液などを洗い流しますが、核染色ですから、それが洗い流されることはないのです。ですので、最終的にがんの診断の場合はクリスタルバイオレットまでいく。その前にインジゴカルミンは表面に乗っているだけですので、インジゴカルミンで診断して、そこでⅢL型ピットとかⅣ型ピット、良性の腺腫の場合はインジゴカルミンまでで診断が終了します。さらにⅤ型ピットを診断した場合には、がんの診断になるので、さらにインジゴカルミンを洗い流して、クリスタルバイオレットの染色まで進むという感じです。

山内　ほぼ現場ではルーチン化しているのですね。

斎藤　そうですね。クリスタルバイオレットの拡大染色までを全国津々浦々のクリニックで行っているかというと、そこまではいってないと思うのですけれども、大学病院やがんセンター、そういった施設ではそこまでの診断がルーチン化していると思います。

山内　実際、これによってがんの診断、いろいろ含めてになりますけれども、正診率などは上がっているのでしょうか。

斎藤　我々の今まで行ってきた検討でも、拡大内視鏡を使わない、通常、白色光だけの診断ですと、がんの深達度診断の精度は80～85％、それが色素散布法を行って、拡大内視鏡を使うことでプラス５％ぐらいの上乗せ効果が

あり、90～95％ぐらいの診断率まで上がることがわかってきています。

山内　それは大きいですね。逆に、問題点は特別ないのでしょうか。例えば副作用とか安全性、そういったものに関しては。

斎藤　インジゴカルミンに関しては食用色素ですので、安全性は確立されているかと思います。クリスタルバイオレットに関しても、がんを疑う非常に狭い領域に限局的にスプレーしますし、しかも診断した後は病変は内視鏡的に切除したり、外科手術をすることになるので、今までそういったことで何か問題があったことはありません。

山内　これは引き続き発展しそうな領域でもあるのですが、例えば次の新しい染色法、広い意味での染色法も出てくるかもしれませんけれども、どのようなものがあるのでしょうか。

斎藤　インジゴカルミンとかクリスタルバイオレットは非常に使いやすくて、しかも診断精度が上がることから、日本では古くから利用されていますが、一方、欧米ではなかなかそういう色素が自由に使えないという問題点がありました。そこで、国立がん研究センターと民間企業とで共同開発したNBI、これは特殊なフィルターを使うことで長い波長の光をシャットアウトし、短い波長の光を管腔に当てることで腫瘍表面の微細血管構造を強調表示するシステムが出てきていまして、それを使うことで色素内視鏡検査と同等、あるいはそれ以上の診断が可能になっています。

山内　いかにも日本ならではという感じの、非常に精度の高そうな診断法がだんだん確立されてきているのですね。

斎藤　そうですね。NBI、これは他の民間企業でも同様にBLIといって、今度は短いレーザーの光を当てるシステムが確立されて、発売されています。このNBI、BLIというのは日本だけではなく、今世界中でかなり普及してきています。消化管がん、咽頭がんも含めて早期発見に非常に貢献しています。

山内　食道がんや咽頭がんはかなり早期発見しにくい領域のがんですね。

斎藤　そうですね。今までは食道がんというと、消化管がんの中でも最も早期発見が難しいとされていたがんで、その中でも咽頭がんは今まで早期で発見されることはまずなかったのです。それがNBIを使うことで非常に早期の段階で発見できて、内視鏡で治療までできるようになってきました。これは画期的な技術だと思います。

山内　ほかにも、利用できそうながんはあるのでしょうか。

斎藤　あります。例えば、同じ扁平上皮がんでいうと、肛門の扁平上皮がんとか、あとは子宮頸がんです。子宮頸がんの診断は今まで婦人科のコルポスコピー、かなり解像度が悪いもので、

なかなかこれも早期発見が難しかったのですが、これを例えばハイビジョンのNBIで見ると、同じ扁平上皮がんなので、非常に明瞭に診断できることがわかってきました。最近、消化管のNBIの技術を婦人科のコルポスコピーにも応用しているのではないかと思います。

山内　現時点ではとりあえず、内視鏡的には少しサイズの大きい内視鏡を使って、視野も大きくないと実際の利用は難しいかもしれないですが、今後はさらにミクロのレベルで進んでいく可能性もあるのでしょうか。

斎藤　そうですね。NBIと拡大内視鏡自体は従来の通常の内視鏡とほとんど大きさは変わらないものに搭載できます。例えば経鼻内視鏡とかでもNBIやBLIが使用できますから、今後ますますほかの領域、例えば胆道とか、そういったところにも臨床応用できるのではないかと期待しています。

山内　ありがとうございました。

人食いバクテリア

国立国際医療研究センター研究所病原微生物学研究室特任研究部長
秋　山　　徹
（聞き手　池田志孝）

人食いバクテリアについてご教示ください。

＜京都府開業医＞

池田　秋山先生、人食いバクテリアとは、どきっとするような名前なのですが、どのようなバクテリアなのでしょうか。

秋山　よく原因菌になるものはA群連鎖球菌とか、あとは血清型でG群連鎖球菌などによって発症する感染症です。

池田　いわゆる溶連菌ということですが、よくお子さんなどは咽頭に常在菌としてついていますよね。なぜそのようなありきたりの菌がそれほどの猛威を振るうかということですけれども、例えばどのような方が発症してしまうのでしょうか。

秋山　基本的に発症される方は高齢者が多いです。それから、基礎疾患がある方などが、この感染症を起こしやすいと疫学的にいわれています。

池田　結局は、高齢であること自体もそうですけれども、何らかの免疫が落ちてきている人が感染する菌とイメージしてよいでしょうか。

秋山　そう考えてよいと思います。

池田　がんとか糖尿病、そのほか何かリスクファクターとして知られているのでしょうか。

秋山　報告されているものでは、男性であることとか、あとは飲酒、そういうものもリスク因子になるといわれています。

池田　お酒もですか。ちょっと気になるところですね。男の人で、お酒。女の人は少ないのでしょうか。

秋山　女性のほうが若干ですけれども少ないとなっています。

池田　例えば症例数は近年どういう推移をしているのでしょうか。

秋山　感染症研究所の統計によると年々増えているということで、2015年

度も前年度を更新して500人程度が報告されています。10年前ぐらいまでは200人前後で推移していたのですが、その後、ずっと増え続けています。

池田　その原因はどのように推測されるのでしょうか。

秋山　まだ完全には明らかになっていないのですが、一つには高齢者に発症者が多いということで、高齢社会の影響があるのではないかと考えています。

池田　この病気自体が一般的に認知されてきていることもあるのでしょうか。

秋山　それは当然あります。感染症研究所が随分啓発していますので、それによって医師の認知度も上がっていて、見つかる症例も多くなってきています。

最初にこの疾患が見つかったときには精力的に研究されていた研究者のいる県だけで見つかっていて、そこの風土病ではないかといわれたようなこともありましたが、今は人口に比例して発症者が出ていて、どこでもリスクは一緒だと考えられています。

池田　風土病といわれるとたいへんですけれども、そういった意識のある人がいれば見つけられるのですね。それまでは、何かわからないけれども急に死んでしまったというような感じだったのでしょうか。

秋山　はい。

池田　もう一つ気になるところは、A群連鎖球菌とG群連鎖球菌の溶連菌という話ですけれども、その菌自体は劇症溶連菌感染を起こすものとはタイプが違うのでしょうか。

秋山　A群溶連菌についてはそのことは非常によくわかっていて、A群連鎖球菌では*emm*という遺伝子にコードされていて、膜表面に出ているM蛋白という蛋白質があり、その型によって劇症型になりやすいものと、そうでないものがある程度分けられるようになっています。

池田　M蛋白で一定のかたちのものが起こしやすいという話ですが、M蛋白とはどのような働きをしているのでしょうか。

秋山　一番よく知られているのが好中球、感染症のときに病原体を貪食、食べてしまって殺傷する、そういう機能を持った好中球に食べられにくくなることがよく知られています。

池田　M蛋白は何種類ぐらいあるのでしょうか。

秋山　今では100種類以上知られています。

池田　その中で何種類ぐらいが劇症溶連菌で見つかるのでしょうか。

秋山　年間、症例数が多いものでだいたい４種類ぐらいです。その中で、*emm1*型、M蛋白の１型というものが特に毎年流行している型になります。

池田　特に*emm1*型というのが好中

球の貪食能を抑えるのですね。

秋山　そうです。

池田　食べられないと増えていく。これは自明の理だと思うのですけれども、そういった菌は実際どこから来るのでしょうか。例えば、患者さん本人がお持ちなのでしょうか。

秋山　成人では連鎖球菌を咽頭に保菌している例はわりと少なくて、小学校に入学前ぐらいの小さなお子さんたちが溶連菌を咽頭などに保菌していて、それがリザーバーになっているのではないかと考えられています。

池田　例えば、お子さんで*emm1*型を持った溶連菌を咽頭に持っていても、特に症状は何も出ないということですか。

秋山　実はお子さんでも劇症型の感染症になる方が少しいて、そこは一つ、変異で起きる劇症型感染症の特徴になります。

池田　お子さんもあるということですね。

秋山　少しですが、実際に症例はあります。

池田　先ほど高齢者がなりやすいとうかがって、どこから来ているのだろうかと思ったのですが、例えば*emm1*型を表している溶連菌が咽頭にいても、何も症状の出ないお子さんもいるのですね。

秋山　そうですね。１回は咽頭に発症した後でも、そのまま菌がいるような症例はたくさんあるのではないかと思います。

池田　そのような方は逆に１回炎症を起こしているので、これに対して免疫を持っていると考えてよいのでしょうか。

秋山　はい。

池田　その場合はあとでまた劇症型感染症になることはないと考えてよいのですね。

秋山　ただ、ほかの*emm*型にかかった場合には何かが起きる可能性は否定できないです。

池田　そちらの面もあるのですね。100種類以上あるというのは、たいへんなことですね。最近認知されてきているので、だいぶ診断も早くできるようになったのでしょうけれども、診断はどのように行われるのでしょうか。

秋山　もし組織の壊死などが進んでいるようなことがあれば、その場合は切開をして、グラム染色をして菌を見つけられるかどうか。見つけられれば、基本的にはほぼ確定診断になるかと思います。

それ以外には、症状、手足の腫脹があって、発熱があるとか、風邪に似たような症状で、区別しにくいですけれども、手足の腫脹などは、ある程度特徴的かと思います。

池田　そこでグラム染色を行うのですね。培養していたら時間がかかりますものね。

秋山　そうですね。

池田　いわゆる核酸検出とか、PCR、そういうものはやらないのでしょうか。

秋山　診断として認可されているものはないので、実験というか、研究レベルでやっている方もたくさんいます。

池田　まだ研究レベルということですね。診断がついて、今度治療になりますが、特によく用いられる抗生物質等はありますか。

秋山　βラクタム系は、A群連鎖球菌やG群連鎖球菌にはよく効くのですが、菌の密度が上がりきっているような状態では効きにくいと考えられています。そこで、クリンダマイシンなどが使われるようです。

池田　密度が高いということは細菌数が多いということですね。

秋山　そうですね。

池田　その場合は、要するに薬が足りないということなのでしょうか。

秋山　普通のβラクタム系の薬剤は、増殖しきって菌がたくさんいる状態では効きにくいのです。

池田　増えるときに効果のある薬が、増えた後では遅いということですね。

秋山　そういうことです。

池田　それはたぶん膜の合成等に関係すると思うのですけれども。もう一つは、溶連菌は薬剤の耐性とかはあるのでしょうか。

秋山　基本的には治療上問題になるような薬剤耐性はほとんどないので、早く見つけられれば、菌がまだ増えているような状態だったら、普通の抗生剤、βラクタム系の薬剤がよく効くことになっています。

池田　特にこれが効かない、耐性があるというのはないのですね。

秋山　そうですね。

池田　使うタイミングによるのですね。

秋山　そうですね。

池田　なるべく早期に診断して、軽症のときに、細菌が増える前に使い始めるということですね。

秋山　はい。

池田　なかなか難しい問題ですね。また最初に話が戻るかもしれませんけれども、例えば高齢者の方で何か基礎疾患などがある方が傷を負ってしまった場合、家族の方がまた再発するのではないかとすごく心配されて、治療してくれと言うのですけれども、これは普通に治療すればいいのですか。

秋山　ほとんど再発例はないと思われます。ですので、再度感染は考えにくいのです。ただ、先ほどお話ししたように、*emm*の型が変わると再感染の可能性は否定はできません。

池田　それともう一つ、そのときにあったのが、劇症溶連菌を発症した患者さんの家族の方が「我々は治療しなくてもいいのですか」と。予防的治療をしなくていいのかと聞かれたのですが。

秋山　たぶん医療の現場で、そういうことは行われていないと思います。

池田　症状も何もなければ別に必要ないということですね。

秋山　症状がなければ、特に治療する必要はないと思います。

池田　どうもありがとうございました。

マイコプラズマ抗原陽性への対応

エムバイオテック株式会社マイコプラズマ感染症研究センター長
松　田　和　洋
（聞き手　山内俊一）

マイコプラズマ抗原陽性の診断についてご教示ください。

33歳でマイコプラズマ肺炎の既往のある56歳の主婦が咳で受診。CTにて両肺に多発すりガラス影（GGO）がみられ、WBC 3,900、CRP 0.6、マイコプラズマ抗原（リボテスト）は陰性で、モキシフロキサシン（MFLX）400㎎を３日間投与、咳と陰影は軽減したため、クラリスロマイシン（CAM）を14日間投与。すりガラス影も軽減したため、さらに28日間CAMを投与しました。しかし、CAMが切れて１週間後に再び咳が出ると受診。CTにてGGOの増加、WBC 4,900、CRP 0.3でマイコプラズマ抗原陽性でした。CAM耐性と考えて、MFLX 400㎎を７日間投与したところ、抗原は陰性化、症状、GGOもほとんど消失しましたが、マイコプラズマ抗体、PA法40倍未満、CFも４倍未満でした。このような場合は、どのように考えるべきでしょうか。ミノマイシンは副作用で使用不可です。

＜福岡県勤務医＞

山内　松田先生、まず、質問のようなケースはあるのでしょうか。

松田　最近、マイコプラズマ感染症を疑うのですけれども、実際には抗原が出てこなかったり、あるいはPA法、CF法で陰性であったりと、今のマイコプラズマの診断と治療ではそういう現実問題があることを反映している質問だと思います。

山内　ちなみに、現在の測定法の特異性、感度、こういったあたりはどのくらいなのでしょうか。

松田　まず抗原測定法ですけれども、平成28年の日本マイコプラズマ学会や論文などで報告があったのですが、PCRと比べて抗原が検出される頻度は60～80％ぐらいです。逆に、症状はないのに抗原が咽頭から検出されるものが10～20％もあるのです。やはり、肺炎マイコプラズマ感染症の確定診断に

は、PA法やCF法での急性期と回復期の抗体価をペアで確認することが基本です。

山内　大ざっぱにいうと、咽頭のぬぐい液に関すると、そのあたりの特異度、感度は60～80％と考えてよいのですね。

松田　そういうことになります。結論としては、もう少し感度の高いものが望まれてきています。

山内　検体としてはもう一つ、血液がありますね。こちらはもう少しよいのでしょうか。

松田　血液のほうがマイコプラズマ感染症、全身の感染状態を反映してきます。血液の抗体ということですが、血液の抗体が上がったということはマイコプラズマ感染症が体の中でどこかに存在して、免疫がそれに応答していることを反映します。

抗原測定法はもう一つ問題が指摘されているのですが、咽頭ぬぐい液、あくまでも咽頭、呼吸器系からサンプルを取ってくるのですが、そこにコロナイゼーション、すみついているけれども、菌は体の中に入っても病気を起こしていないという状態がワンステップあるのです。そうすると、抗原があっても10～20％は症状がないこともあるので、抗原測定法が全身の状態をなかなかうまく反映してくれていない要因の一つではないかと思います。

山内　感染はしているけれども発症していないのですね。

松田　そうですね。

山内　しばしばこういった測定で出てくる問題ですね。

松田　例えば、皮膚の化膿球菌が皮膚にいれば必ず肺炎を起こすかというと、そうではなくて、そこにコロナイゼーションしているだけというのと同じようなイメージになると思います。

山内　逆のパターンですが、こういったマイコプラズマが潜在化して、いろいろな病気の原因になっているのも少し話題になっているようですね。

松田　そうですね。今の方法はマイコプラズマ肺炎の診断と治療ということでしたが、最近の話題は、マイコプラズマ感染症というのは単純に肺炎だけではなくて、最小の細菌であり免疫の攻撃から逃れやすいため、粘膜から容易に血液に入り、微小血管から体内に侵入し、脳あるいは腎臓へ、さらに肺へ、そうした組織で増殖して、そこにバイオフィルムのようにすみつく。折に触れて炎症を起こしたり、遷延化を起こしたり、全身の多彩な血管炎、あるいは神経炎を起こすといった概念になりつつあります。これは実は動物、例えばウシのマイコプラズマとかでは、よく知られていることなのです。

山内　具体的に、例えばどんな病気が挙げられるのでしょうか。

松田　教科書的に書かれているのは、例えばスティーブンス・ジョンソン症

候群です。これは皮膚の血管炎です。またシェーンライン・ヘノッホ紫斑病というものがありますが、これも皮膚の血管炎と同時に、IgA腎症を高率に発症し、腎炎を発症するのです。これもマイコプラズマ感染後に起きることが知られてきています。あと、ギランバレーなどの炎症を伴う脱髄性神経難病の原因になることがわかっています。

子どもだと無菌性髄膜炎、これは先ほどの話とも共通するのですが、呼吸器症状がないのにマイコプラズマ肺炎が流行している地域で無菌性髄膜炎が流行している。PCRとか培養法でインテンシブに調べたら、マイコプラズマが原因だということがわかって、学級閉鎖などをしながら感染を制御したという論文がアメリカから出たりしているのです。

山内　子どもの血管炎というと、随分たくさん出てくるのですね。

松田　そうですね。例えば、川崎病などは重要な血管炎だと思います。

山内　川崎病にも関係あるのでしょうか。

松田　最近、川崎病の20％ぐらいでマイコプラズマ感染後に起きた、あるいはマイコプラズマに対する、PA法ですけれども、640以上の高い抗体価が見られたという論文がありまして、症例報告では経過とともにPA法で４倍に上がったという症例も出てきています。

一方、マイコプラズマでは皮疹などがよく起きるのですが、多形滲出性紅斑からスティーブンス・ジョンソン症候群に移行することがあります。スティーブンス・ジョンソン症候群というのは全身のものや、目と口に特異的に起きるもの、亜型といわれるものがあるのですが、その症状と川崎病となかなか区別がつきにくい。

山内　確かに亜型についてはそっくりですね。

松田　そういうことを合わせると、マイコプラズマの感染によって川崎病の症状を呈する子どもがいるのは、おそらく間違いないと思います。

山内　単なる一過性の肺炎だけではないということですと、現在の抗原測定法での診断をさらに進化させる必要はありませんか。

松田　あると思います。ここは今の医療の大きな盲点になっていると考えていて、急性の肺炎は診るのですけれども、その患者さんが慢性化して調子が悪い状態を繰り返しているのはなかなか診断がつかない状態というか、医療の中で盲点になっていると思うのです。肺炎ですと、間質性肺炎から肺線維症になってきます。肺線維症はマイコプラズマが重要な原因微生物としてわかっているのです。そういう血管炎から線維化、それが実は持続感染、繰り返し感染で起きていく。そういうことが全身、例えば脳とかでアデム

（ADEM：急性散在性脳脊髄炎）が起きて、いろいろな脳炎、てんかんも起きることが知られていますし、場合によっては認知症のような症状が出ることも知られています。つまり、関節炎・腎炎・髄膜炎・脳炎・膵炎・肝炎・皮膚炎などの全身の多彩な症状を呈することがあります。教科書的にはマイコプラズマを疑うとか、ウイルス性などと出てきますが、実際の臨床現場ではそういうものに対してなかなか目が向けられていません。

要因の一つは診断法だと思っています。そこを見るためには、抗原測定法や、従来のPA法など、感度の悪いものではなくて感度のよい測定法が求められます。

山内　もう少し一段いいものですね。

松田　それは私も少し研究してきた内容にもなるのですけれども、マイコプラズマの膜の糖脂質を完全に合成したものを使って、非常に特異的に無症候性の状態とか、PA法で40以下、その前後でも定量的に測定できる方法が確立されてきています。感染しても症状がない不顕性感染の状態も把握でき、高感度で特異的です。そういう方法が慢性への移行、あるいは慢性感染症をきちんと見ていくものになると期待されています。

山内　もうそろそろ出来上がっているものなのでしょうか。

松田　技術的には確立していまして、検査センターでは、まだ保険適用外ですが、サービスを開始できる状態になっています。こういうことに理解のあるクリニックのドクターや、できたら国の助成金を使って、難病の患者さんの原因検索に使っていけるようにしたい、できたらいいと考えています。

山内　正式にはマイコプラズマ脂質抗原抗体測定法でよいのでしょうか。

松田　そうなりますね。マイコプラズマの特異的な糖脂質に対する特異的な抗体を定量的に測定し、しかもIgMとIgGを区別して測定できる。こういった慢性の感染状態を的確に把握して、的確な治療法につなげていくことが期待できると思います。

山内　積極的な治療法が必要になってきている状況下で、今同時に検査法の改革も進められているということですね。

松田　こういう疾患をみんなで認知し、それに対してどのように対策を取っていくか。感染症対策も含めて、みんなで協力しながら、グローバルに医療を展開していく必要がある状況になっていると思います。

山内　ありがとうございました。

iPS細胞の可能性

順天堂大学ゲノム・再生医療センター特任教授
赤　松　和　土
（聞き手　池脇克則）

iPS細胞の可能性についてご教示ください。

iPS細胞技術を使うことにより、各種臓器の細胞を作り出すことが可能になる日も近いのかもしれません。そのような中で、男性のiPS細胞から、卵巣、子宮のような女性独自の臓器を作ることは可能なのでしょうか。また逆に、女性のiPS細胞から前立腺、精巣などは作れるのでしょうか。

＜大阪府開業医＞

池脇　iPS細胞に関しての質問です。2012年に山中先生がノーベル賞をお取りになってから４年と浅い歴史なのですけれども、一部で臨床研究も始まりました。まずiPS細胞とはどういうものなのか、お話しください。

赤松　山中先生たちが、ヒトのiPS細胞が、ヒトの細胞から実際に樹立できるという結果を報告したのが2007年です。最初にヒトの線維芽細胞、皮膚の細胞から山中先生たちが同定した４つの因子を導入することによって、従来知られていたES細胞と同じようなものをつくれると報告しました。その後、技術が改良されて、最近では患者さんの血液からでもiPS細胞がつくれるようになっており、つくり方もだいぶ進歩して、より簡単につくれるようになったという現状です。

池脇　それをいかに臨床に還元するか、治療という意味では再生治療ということでしょうが、ここ数年のiPS細胞を使った治療はどのように経過しているのでしょうか。

赤松　２年ほど前に神戸で、実際に網膜の細胞にiPS細胞から誘導した細胞を移植する臨床研究の例が世界で初めて行われましたが、そのほかにも日本国内では、例えば脊髄損傷、肝臓の病気、心筋梗塞などの心臓といった各種臓器の細胞にiPS細胞を分化誘導して、それを患者さんに実際投与して治

療する臨床研究が計画されています。ほとんどの計画は数年以内に実際に患者さんに投与されると聞いています。

池脇　加齢黄斑変性症を含めた治療は、病気になった網膜に対して、iPS技術を使って健全な網膜を細胞移植するためにiPS技術を使う。細胞の再生医療が共通なのでしょうか。

赤松　まずは実際に失われた細胞を補充するのですが、当初の例では患者さん自身の細胞を使ってということでした。しかし、もともと患者さんの病気の問題があるので、長い目で見れば、いずれ細胞が同じような状態になってしまうという問題点があります。その場合は、例えば将来的には遺伝子の異常などを修復した状態で移植をすることで解決されます。あとは、他人の細胞になってしまいますが、正常な細胞を移植するという方法もあり、現在はそういったアプローチが中心となって研究が進んでいくと思います。

自分の細胞を移植する場合に、一番大きな問題はコストで、患者さん自身のiPS細胞をそのたびにつくっていると、数千万円、１億円という膨大な額がかかります。そのため、他人の細胞になってしまうのですが、安全性が確立された、保証されたiPS細胞、もしくはそこから分化した細胞を大量に作製して、安全性が十分に検証されたものを移植していくのが現在の流れになっています。

池脇　確かに、いわゆるiPSバンクをつくって、必要なときにすぐに移植するほうがスムーズにいきますが、一方で、拒絶反応とか、そのあたりはクリアできるのでしょうか。

赤松　やはり他人の細胞、同種移植になるので、免疫抑制剤を含めた何らかの処置が必要になってくると思います。ただ、安全性の問題は非常に重要ですので、検証するだけで年単位の時間がかかることと、先ほど申し上げたコストのような問題もあるので、それも含めると、最初はバンクのようなところからという方針になると思います。その方法では自分の細胞を使わない点でiPSの一つの利点が失われていることになるとは思うのですが、今後の技術革新によって、それも克服されていくのではないかと考えています。

池脇　安全性に関しては、がん化が問題になっていると思うのですが、そういった他人のものでバンクをつくるとなれば、そのほうががん化に関してのチェックもきちんとできるという利点になりますか。

赤松　そうですね。十分に動物実験などで時間をかけて検証できるので、安全性の高い細胞をつくれると考えられています。

池脇　細胞移植、再生医療にiPS技術を使う。その次は臓器を再生して移植、というレベルになるのでしょうけれども、このあたりはどういう状況な

のでしょう。

赤松　臓器に関しては、実際の臓器の形と、含まれている細胞にいろいろな種類がある、その２つの観点でどの臓器が一番つくりやすいか、という順番になってくると思います。ただ、基本的に現在計画されている再生医療は、臓器ではなく細胞を移植することになるので、臓器をつくって移植するのは、少し応用編になると考えていいかと思います。ただ、現状で臓器をつくる技術も実験室レベルではかなり報告されていますので、今後、順次克服されていくと考えています。

池脇　臓器をつくるとなると、実質細胞があり、血管もあり、いろいろな細胞がありますが、iPS細胞をつくってしまえば、自由自在にいろいろな細胞に分化していくのでしょうか。それとも、それぞれのiPS細胞をつくって、それを混ぜるような感じなのでしょうか。

赤松　いろいろなアプローチがあると思うのですが、実際には細胞ごとに適切に、生体の中での分化と同じような刺激、外的シグナルを入れてあげないと、分化が適正に行われません。先生がおっしゃったように、幾つか混ぜる方法がまず１つです。

あと、現在考えられているのは、例えば豚や、ほかの動物の体内でいったんつくる。実際の人間の発生と同じ環境を与えて、一部だけ人間の臓器にしたものをつくって、それをまたヒトに戻すという考え方もあるかと思います。

池脇　臓器の再生というラインでの、さらに次のステップが今回の質問かと思うのですけれども、男性のiPS細胞から卵巣、子宮、そして女性のiPSから男性の前立腺、精巣をつくる。これはどうでしょう。

赤松　おそらく今話題になっている性同一障害のようなケースを想定したような質問だと思うのですが、例えば子宮とか、臓器自体は外的シグナルを適正に入れれば、子宮にしろ、精巣にしろできる可能性はあると思います。ただ問題点としては、精子、卵子をつくる細胞で、実際に異なる性別の細胞からそういったものができるかというと、今のところ動物レベルでも成功していないのが事実です。ただ、雄の動物のiPS細胞から精子をつくる、雌の動物のiPS細胞から卵子をつくることには、実験室レベルでも成功しています。その逆も今後は技術的に可能になると思うのですが、何らかの遺伝子改変とか、そういった技術によって革新がなされないと、現時点では難しいのではないかと考えられています。

池脇　何らかのブレークスルーが必要だと。

赤松　そうですね。

池脇　最後にお聞きしたいのは、iPSの話題が出てから、創薬に関して使えるのではないかという期待が高まって

いましたが、先生ご自身はそういった研究をされています。これはどうでしょうか。

赤松　特に実際の患者さんの細胞の中を見ることが不可能に近い臓器など、例えば私が専門とする神経などでは、実際に患者さんの脳の中を開けてみることはできません。患者さんからiPS細胞をつくって、それを皿の上で神経細胞に分化させることによって、実際の病気で何が起きているかを見ることが非常に容易になりました。

実際に、例えば表現型が幾つかの病気ではきちんと出ることが報告されています。その表現型を治すような薬をいろいろ振りかける、何千種類、何万種類の薬剤の、製薬会社にあるようなライブラリーを順番に振りかけることによって、新しい薬の候補を同定するスクリーニングのようなことは可能になりました。実際に創薬という観点では非常に画期的なツールになりうると思いますし、使用するiPS細胞の安全性に関しては、再生医療と違ってそれほど厳密に検証する必要もないので、直近での研究の進行は非常に速いと考えられています。

池脇　具体的にはパーキンソン病の創薬に使うときに、パーキンソン病の患者さんの皮膚の細胞からでもいい、ということですね。

赤松　私どもも当初、皮膚の細胞を使っていましたが、最近では血液10ccほどでiPS細胞がつくれます。そういったものからドパミン神経細胞を誘導して表現型を見ることで、解析が可能になっています。

池脇　これはおそらく官民一体となって、製薬メーカーとのいろいろな共同研究も進みそうですし、先生は神経領域ですけれども、それ以外の創薬という観点では、どのような領域でどのようなことが行われているのでしょうか。

赤松　例えば、骨の病気、骨代謝にかかわる病気や、心臓の不整脈、そういったものは例えば心筋細胞で電気的活動を測ることが比較的容易ですので、非常に大きな効果を発揮するようです。

池脇　ありがとうございました。

睡眠薬の使用法―国内外の違い―

北里大学医療衛生学部健康科学科精神保健学教授
田ヶ谷　浩　邦
（聞き手　池脇克則）

ある書籍で、アメリカ、イギリスではバルビツール酸系とベンゾジアゼピン系の薬剤は麻薬として規制されているとありました。また、日本でのベンゾジアゼピン系睡眠薬消費量は世界で断トツとも述べられていました。
この２つの薬剤の世界基準の使用法についてご教示ください。
＜岡山県開業医＞

池脇　この質問では、アメリカ、イギリスではバルビツール酸系とベンゾジアゼピン系の薬剤は麻薬として規制されている。でも、日本ではそういう規制がなくて、よく使われていると。こういう使い方でいいのでしょうかと、そういう印象を受けたのですが、日本はそんなに海外とは使い方が違うのでしょうか。

田ヶ谷　いろいろな資料を調べますと、確かに消費量は多いほうではあります。ただ、世界的に見て断トツかというと、日本よりちょっと多い先進諸国もあるという状態です。一般に先進諸国は多めであろうと思っています。

池脇　睡眠薬の種類ですが、日本は圧倒的にベンゾジアゼピン系、あるいは非ベンゾジアゼピン系という分類ですが、ベンゾジアゼピン系に似たような薬が主流といっていいのでしょうか。

田ヶ谷　作用機序は同じで、構造が違う薬です。

池脇　海外はそのあたりの事情は違うのでしょうか。

田ヶ谷　いや、そんなに変わらないです。基本的には同じです。

池脇　質問では海外では麻薬として規制されているが、日本では麻薬ではないのかということですが、どうなのでしょう。

田ヶ谷　日本でも睡眠薬は麻薬および向精神薬取締法という法律で規制されている物質に当たっています。ということで、例えば処方された方が他の

誰かに転売するとか、譲渡することは犯罪になります。

池脇　先生のお話をうかがうと、そんなには違わないという印象ですが、日本は少し違うと。実際、そういう背景はあるのでしょうか。

田ヶ谷　難しいのですけれども、一つは国民皆保険で、基本的に現役世代はすべて３割負担です。特に睡眠薬などは日本では諸外国に比べ薬価が安く設定されていますので、たくさんもらっても、患者さんのほうも負担はないし、出す医師の側も比較的気楽に処方できる薬であるのは確かだと思います。

池脇　私自身そうなのですが、患者さんが眠れないとなると、眠れない背景などをあまり聞かずに「じゃあこれをのんでおきなさい」と、気楽に出してしまうところがありますね。また、薬によっては、処方日数の制限がなかったように思うのですが。

田ヶ谷　１回当たりの処方日数ですね。向精神薬は基本的に日本では14日あるいは30日の制限がある薬が多くて、睡眠薬の大部分は30日ですけれども、一部日数制限がない薬もありました。

池脇　それに関連して、ゾピクロンとエチゾラムは両方ともよく使われている薬だと思います。以前は90日まで出せましたが、つい最近、30日になりました。これはどういったことが背景なのでしょうか。

田ヶ谷　これらの薬で新たな副作用が判明したということではありません。いわゆる薬物乱用者で、これらの薬を乱用のために入手して使っている方がいて、医療機関から不正な手段で入手する例が多いことから、今回最大30日と制限することになったと聞いています。

池脇　必ずしも薬の新たな有害性が出てきたからではなくて、簡単にいうと、犯罪に結びつくような可能性があるからということですね。安心しました。

田ヶ谷　昔から睡眠薬は犯罪に利用されることがありました。依存性ですとか、副作用はそんなに強くありませんが、やはり世界的に規制されています。

池脇　先生の説明で、日本でも麻薬あるいは向精神薬の法律があって、海外とそれほど違わないように思う一方、日本の保険制度に触れられました。海外、特にアメリカ、ヨーロッパの事情はどうなのでしょうか。

田ヶ谷　アメリカでは、皆さんご存じのとおり、公的保険が全員をカバーしていません。大部分の方はプライベートな、保険会社と契約した健康保険に入ります。保険会社はなるべく医療費の保険料支払いを少なくしたいという発想があるので、治療についてもけっこう厳しいのです。この治療は許されるけれども、こちらは許されないというようなことがあって、全般に患者

さんなり治療している医師が希望する治療ができないという面があります。

それに加えて、アメリカではFDAというところが薬の認可の権限を全部持っています。FDAは非常に厳しいところで、今まで長期間の睡眠薬の治験はほとんどなかったので、エビデンスがないとして、長年、睡眠薬は一生で最大35日しか出してはいけないという非常に厳しい規制をしていました。そのせいでアメリカでは睡眠薬は処方数が非常に少なかったのですけれども、その代わりとしてOTC、薬局で買える睡眠改善薬とか、あるいは眠気の出る別の向精神薬を睡眠薬代わりに使うことが非常に広く行われています。確かに睡眠薬は少なくても、ほかの向精神薬を大量に使うという問題はあります。

池脇　睡眠薬という一面では少ないにしても、逆にそのしわ寄せがほかのところにいっている状況がアメリカの場合で、ヨーロッパはどうなのでしょうか。

田ヶ谷　ヨーロッパの場合は比較的日本に近い国民皆保険を導入しているところが多いのですが、一番極端なのがイギリスで、基本的に医療費は全部タダということになっています。ただし、縛りがあり、必ずかかりつけ医にかかって、その先生が紹介の必要があると認めたときにしか別の病院にかかれないとか、いろいろな制限があります。全額、医療費は国が負担しているので、当然薬もタダでもらえる。ただし、国側としても医療費が無制限に増えないように、出せる薬については非常に厳しく制限していて、イギリスでは非常に薬価の安い古い薬しかもらえない。期間も短めであるといわれています。

池脇　先生のお話を聞いていますと、アメリカ、イギリスでは、先生がこの薬を出したいと思っても出せない事情があるようで、逆に日本のほうが自由に出せる。

田ヶ谷　はい。

池脇　そのあたりも使いやすさの一つの要因なのだろうと思いますが、質問にある日本でのベンゾジアゼピン系睡眠薬の消費量が世界で断トツと。これはちょっと誤解があるようですね。

田ヶ谷　そうですね。普通に売られている商品の売上が１番とはちょっと違って、日本で出しやすい薬という面もあり、単純には比較できないのです。

池脇　薬のレギュレーションとか保険は若干違うにしても、ある面、確かに臨床実地の医師も安易に不眠に対する処方として睡眠薬を出す傾向があるとすると、今後どのように是正していけばいいのでしょうか。

田ヶ谷　睡眠薬自体は非常に安全な薬で、大量に服用しても命の危険は非常に少ないのですが、残念なことに、そんなに強い薬ではありません。例えば睡眠薬をのんでいても、何か心配事

があったり、あるいは不適切な時間帯、つまり覚醒度が高い時間帯にのんでもほとんど効きません。薬をのんでいても効かないと患者さんに言われたときに、ただ睡眠薬を追加していっても効きません。患者さんの生活について確認していただく、特に何時から何時までお布団に入っているのかとか、何時ごろ睡眠薬をのんでいるのかを確認して、患者さんの生活や睡眠習慣を是正するほうが、睡眠薬を追加していくよりもよほど効果があるというのが、最近の専門家の間でのコンセンサスになっています。普段の臨床が忙しくて、そんな暇はないという医師が多いかと思うのですが、ぜひ生活指導と服薬指導を進めていただきたいと思います。

池脇　生活習慣病もそうですけれども、薬の前に生活習慣の是正が基本であるように、睡眠薬もそのあたりをきちっと見て、まずはそこを手をつける、あるいは睡眠薬の処方と同時にそれも一緒に行うことが必要ですね。

田ヶ谷　はい。

池脇　どうもありがとうございました。

認知症と運転免許更新

慶應義塾大学精神神経科教授
三　村　　將
（聞き手　池田志孝）

自動車等運転免許の更新の際、認知症のスクリーニングが行われているようですが、具体的にはどのようなことが行われていますか。また、高度難聴の場合、免許を返上するように伝えるべきでしょうか。

＜兵庫県開業医＞

池田　三村先生、最近、高齢者の自動車事故が報道されて、その都度、認知症が背景にあるのではないかといわれていますが、実際にどのようなスクリーニングをされているのでしょうか。

三村　高齢者の中で、特に75歳以上の方に関しては、今現在、質問にあるような認知症のスクリーニングを行う検査を実施しています。70歳以上の方は自動車運転免許の更新に際して運転に関する講習を受ける高齢者講習が義務づけられています。その中で、講習に先立って認知症、認知機能の低下がないかどうかのスクリーニング検査をするという意味で、講習予備検査と呼ばれています。

実質、これは認知機能検査と言い換えていいと思いますが、これが決まったのが2009年の道路交通法の改正のときです。それ以来、継続して行われており、世界中でこのような方策をとっている国はないので、公安委員会による日本独自のユニークな仕組みといっていいと思います。

池田　具体的な対象が75歳以上とうかがったのですけれども、実際にどのようなことを、誰がやるのでしょうか。まさか医師が行っているわけではないと思うのですが。

三村　75歳以上の方が自動車免許の更新をする際に、更新の手続きに先立って自動車教習所等で講習予備検査と高齢者講習を受けます。講習予備検査には簡単なセブンミニッツスクリーニングという検査があります。長谷川式とか、あるいはMMSEという認知症の

スクリーニングの検査がありますけれども、それと比較的よく似た簡単な検査で、しかもこれは短時間に集団で行います。さらに、実施する人は教習所の教官ですので、ごく簡単な検査といっていいと思います。

結果を３段階に分けて、記憶・判断力の低下がある人（認知症が疑われる人）、やや低下がある人、問題のない人と、それぞれ第１分類、第２分類、第３分類と分けます。この中で第１分類の記憶・判断力に低下がある人のみが、さらに詳しい臨時適性検査の対象になります。

池田　認知症が疑わしい方以外の方はどうなるのでしょうか。

三村　第２分類、第３分類の方たちは高齢者講習に若干違いがあるのですけれども、基本的に運転免許の更新はできます。認知機能低下があり、認知症が疑われた第１分類の方のみ、臨時適性検査に回ります。さらに、今までは第１分類の方すべてではなく、基準行為といって、交通違反、信号無視、あるいは一時停止違反や逆走など、いかにも認知機能の低下が疑われるような違反をした人のみ、スピード違反とか駐車違反等はあまり関係なく、認知機能の低下が疑われるような違反をした方のみが対象になっていました。

ですから、全体で講習予備検査を受ける高齢者の方は相当多いのですけれども、その中のごくごく一部、つまり基準行為の違反があった第１分類の方のみが臨時適性検査といって、認知症を専門とする医師によって認知症かどうかの判断、診断を受ける仕組みになっていました。

池田　ペーパードライバーみたいな方だと認知機能が落ちていても、違反がないから、先生方のところには行かなかったということですね。

三村　はい。それがいいかどうかはわかりませんけれども、実際運転しない方について免許の交付をする、しないというのは警察の問題ですので、医師がかかわる必要はないかと思います。

池田　でも、このままいきますと、そういった方がまた運転したりすることもありますよね。今後はどうなっていくと予想されるのでしょうか。

三村　実際には、今、警察でそれを変えようとしています。講習予備検査で第１分類になっても、基準行為、交通違反がなかった人で、実際にはそこをすり抜けて、違反がないけれども危ない方はたくさんいます。こういう方たちも認知症かどうかの評価をするべきだろうという意見がありました。

その中で、もうこれはすでに承認されているのですけれども、新たに道路交通法が改正され、実際には2017年３月から施行されています。これからは交通違反がなかった方についても、第１分類に該当した場合、先ほど申し上げた臨時適性検査を受けることになり

ます。そうなると、どんなに少なく見積もっても、今までの10倍以上、かなりの方たちが医師の臨時適性検査に回るだろう、それは認知症の専門医だけでは対応しきれないという懸念があります。

池田　物理的に困難ですね。

三村　認知症学会、老年精神医学会等の専門医、あるいは認知症疾患医療センターの医師のみではまかなえず、実際にはプライマリーケアを担当しているかかりつけ医の方であっても、日常で認知症を診ておられる先生方たちもそういった診断に加わると予想されます。この問題は今までもあったのですが、これまでとは比較にならないくらい対象者の数が増えると想定されます。

池田　今、75歳以上の方のスクリーニングということですが、若年性といいますか、75歳未満の方で認知症が疑われる場合は、今はどのような対処の仕方をされているのでしょうか。

三村　今のところ、75歳未満の方についてはこのような法制的な仕組みは何もないのです。ただ、これも前回の道路交通法改正のときに決まったのですが、非常に危険な運転、それは認知症に限らないのですけれども、特に認知機能低下が疑われるような方については、75歳以下の若年性の方も含めて、医師が公安委員会に届け出をする任意通報制度によって、その方が危ないというメッセージを公安委員会に発信できることになっています。

池田　任意というのがなかなか、告げ口みたいで難しいと思うのですけれども、何か特別な電話窓口といいますか、ホームページなどはあるのでしょうか。

三村　診断書を書いて、それを公安委員会に提出するという対応になります。これ自体はかなり、医師・患者の関係を壊すのではとの懸念もあります。

池田　そうだと思いますね。

三村　いろいろな問題があるのですが、本当にリスクの高い、昨今報道されているような事故の中で、患者さんの認知機能や症状に重大な問題があるような場合は、認知症に限らず、例えばてんかんとか、睡眠時無呼吸とか、その他の疾患でも同様ですけれども、任意通報の仕組みを利用することができるといった理解です。

池田　そういった方を対象にして先生方が診断書をつくって公安委員会に提出されると、最終的に自動車免許を返上させる決定はどこで行うのですか。

三村　それはあくまでも公安委員会で、警察で決める問題です。医師はあくまでも公安委員会、警察に対して意見を述べる、助言をするということだと思います。

池田　最終的決定権は医師側にはない。たまたま事故を起こした場合でも医師側には責任は来ないということで

すね。

三村　そこは今後、かなり悩ましい問題になってくる可能性はあります。特に、自分が担当している患者さんが重大事故を起こした場合に医師が訴えられる可能性もあり得ます。しかし、今のところはそれは警察庁の問題であるといえます。ただ、警察側にそういった患者さんの、つまり病気を持っている方の運転適性について十分に評価する仕組みがあるとは言いがたいのが日本の現状です。その点、アメリカは患者さんの運転適性評価の仕組みが随分進んでいるので、今後、日本も見習っていかなければいけない部分だと思います。

池田　報道で知ったのですけれども、免許を返上しても、自分が免許を持っていようがいまいが、車を運転して、また事故を起こしてしまう方がいるようです。返上させた方のその後のフォローアップはされているのでしょうか。

三村　免許取り消しになった方について、様々に考えていかなければならないことはみんなわかっています。例えば代替の交通手段とか、そういった方について一定のかたちで評価を続けるとか、今後、自動運転が進んでいけば、また変わってくる部分も十分あると思います。

池田　その辺の整備の仕方をアメリカ並みに広げていかなければいけないということでしょうか。

三村　アメリカにはリスクドライバーを評価する仕組み、患者さんの運転を評価する独自の仕組みがあって、それを専門とする作業療法士のライセンスもあります。日本にはそういう仕組みが十分にない。ですから、それを届け出、通報しても、しっぱなしということがあって、患者さんや家族も非常に辛いことだと思います。

池田　通報しても、何も受け皿がないのですね。

三村　そういうことです。

池田　情報だけ流されて、その方に対しては何の恩恵もないのですね。

三村　そういうことになります。

池田　逆に患者さんとの関係を崩してまで医師は通報しないですね。

三村　まずはなんとか本人を説得する。任意通報制度は、あくまでもリスクドライバーに対する最後の手段といえるでしょう。

池田　どうもありがとうございました。

繰り返す鼻出血の治療

国立国際医療研究センター国府台病院耳鼻いんこう科医長
渡　邊　　荘
（聞き手　池脇克則）

鼻出血（後部）を繰り返す患者で、抗凝固薬、抗血小板薬を内服していたり、血圧があまりに高い例があります。局所処置では止血困難な場合が多いのですが、外来で応急的にできる投薬（止血薬や降圧薬など）、処置があればご教示ください。

＜岐阜県開業医＞

池脇　鼻は出血しやすいところですが、どこから出血するのでしょうか。

渡邊　まずは鼻の中の栄養血管ですが、大きく分けて内頸動脈系と外頸動脈系に分かれます。鼻腔は多くの場合、外頸動脈系から栄養が供給されるのですが、一部、鼻腔上方は内頸動脈系の眼動脈の枝から栄養が供給されるかたちになっています。

池脇　動脈によって灌流領域が違うのですね。

渡邊　はい。

池脇　そういった灌流領域、動脈の部位によって違うことと、血管網というのでしょうか、密なところがあって、出血しやすい部位があるのでしょうか。

渡邊　耳鼻科の医師でなくてもご存じの方が多いと思いますが、鼻中隔の前方にはキーゼルバッハ部位と呼ばれる部分があります。これは鼻腔の前方から、後方から、また上方から栄養血管の一部が集まって構成されています。鼻出血のおおよそ８～９割はキーゼルバッハ部位の破綻によって起こるといわれています。

池脇　そこが圧倒的に出血部位として多い。比較的入り口に近いところですね。

渡邊　はい。

池脇　残り２割は、中隔の奥、あるいは中隔以外ということになりますか。

渡邊　残りの２割は後方ないし上方からの出血になりますが、特に後方から、これは蝶口蓋動脈と呼ばれる、顎

動脈の分枝になりますが、その破綻によって出血が見られます。

池脇　この質問は、抗凝固薬や抗血小板薬等々をのんでいる方、あるいは血圧のコントロールがよくない方での鼻出血ということですが、増えているのでしょうか。

渡邊　最近では確かにそういった薬の内服や基礎疾患があることからご高齢の方も多いので、後方ないし前方も含めて、鼻出血の患者さんが外来に多くいらっしゃいます。

池脇　救急での鼻出血の患者さんに最初から医師が駆り出される。臨床実地の医師、あるいは耳鼻科以外の医師が鼻出血に対して対処することに関してはどうなのでしょうか。

渡邊　基本的には、まず鼻出血の患者さんが来院された場合、患者さんのバックグラウンドを問わず、まず一番最初に行っていただきたいのはもちろん全身状態の把握、バイタルサインのチェックです。その次に、耳鼻科医であれば当然鼻の中を見て出血点を探っていくわけですが、もしご覧になっている先生が耳鼻科でない場合は、先ほども申し上げたとおり、前方からの出血が多いことから、アドレナリン、リドカインのついたガーゼを一度鼻腔の中に挿入して、５～10分、様子を見ていただきます。それによって止血が図れる場合は、およそ前方からの出血と考えて、軟膏のついたガーゼ、抗菌薬のついたガーゼ、もしくは止血用のスポンジないし吸収剤を挿入していただくと、とりあえずの処置が図れると思います。

池脇　確かにバイタルサインで変化があれば危険な状況ですから別として、確率的に８割が前方だとすると、今言われたことは一般の医師でも十分行える処置ですね。

渡邊　もちろん前方からの出血であっても、うまく止血が図れない場合もあると思いますが、そういった場合には躊躇せずに耳鼻科のある医療機関に転送していただく。紹介いただくのがよい方法だと思います。

池脇　止血剤、あるいは血圧が高いときの降圧剤は、その場で使われることが多いですか。

渡邊　これは昔の話になるのですが、私が医師になったばかりのころは、例えば血圧が高くて鼻出血をきたすような患者さんには、ニフェジピンの舌下投与を行ったことがありました。しかしここ十数年、急激に血圧を下げることで臓器の虚血状態を引き起こす投与法はすすめられないということで、血圧自体も処置をしている間に少しずつ下がってくることも多くあり、ほとんどの場合、高血圧緊急症とか、そういったものが考えられるような状態でない場合は、基本的に降圧剤を使うことはありません。

池脇　基本的には先ほど言われた血

管収縮薬と、局麻薬をしみ込ませたガーゼ等を入れて圧迫、というのが原則でしょうか。

渡邊　アドレナリン、リドカインのガーゼについては、リドカインをつけるのは、あとから挿入するものに対して、入れるときの痛みをやわらげる意味もあります。

池脇　質問ですけれども、前方からの出血ではなくて、後部、後方ということでしょうか、これを繰り返している。何か出血しやすいような背景もある。そういう場合の処置ですが、耳鼻科の先生でない場合は少し難しいような気もするのですけれども、どうでしょう。

渡邊　確かに耳鼻科の先生の場合は、例えばファイバースコープや硬性内視鏡を使うことで鼻腔の後方を観察することが可能です。したがって、例えば蝶口蓋動脈領域の破綻による後方からの出血であっても、十分に観察しながら処置を行うことが可能ですけれども、耳鼻科の先生でない場合はそこは少し難しいと思われます。

池脇　内視鏡による出血部位の確認後、具体的にはどういう処置なのでしょうか。バルーンを挿入するなどの処置でしょうか。

渡邊　実際に後方からの出血に関しては、内視鏡、ファイバースコープを使うことが前提になりますけれども、十分に観察したうえで出血点が確認できる、もしくは、確認できなくても、後方からの出血が疑われるような場合は、先ほどと少し重なりますが、アドレナリンやリドカインのガーゼをまずいったん入れて、出血が少しやわらぐかどうか、まずそれで様子を見ます。そのうえで、特に出血点がわかりづらい場合、あるいは出血の勢いが強い場合は、軟膏のついたガーゼ、抗菌薬つきのガーゼを挿入して強く圧迫を図ります。ただ、入れた場合に、後方を圧迫するのは非常に難しいので、先生がおっしゃられたように、後鼻孔にバルーンを留置して、押し込んだときにさらに咽頭に落ち込まないようにする工夫も必要かと思われます。

池脇　今の先生の話は、後部からの出血で来られた方に対する処置で、仮にこれでうまく止血できたとしても、そういう方がまたそれを繰り返すことになると、出血しやすい素地があるわけで、焼くとか、そういう処置になるのでしょうか。

渡邊　例えば、開業医の施設でそういった処置ができれば一番いいのかもしれませんけれども、難しい場合には、例えば軟膏ガーゼをタンポンして、特に奥にバルーンを入れているような場合は、確実に耳鼻科のある高次医療機関に紹介いただければと思います。

また、実際に焼く場合には、我々の施設でもそうなのですが、全身麻酔をかけて、内視鏡を使っても患者さんが

痛がらない、動かないような状態で、後方の原因になる血管の根元、特に蝶口蓋動脈の部分を十分に焼灼することも、そんなに頻度は高くないですが、行います。

あと、耳鼻科の開業医でできることとしては止血剤、全身投与ではなくて、酸化セルロース綿もしくはゼラチンスポンジみたいなものを患部に当てて止血を図ることができる場合もあります。

池脇　どうもありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅳ）

小児喘息の治療・予後

東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科准教授・診療部長
勝　沼　俊　雄
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　小児喘息の治療と予後についてうかがいます。

小児喘息、特に乳幼児は診断が難しいと聞いています。

勝沼　大人や年長児は典型的な喘息症状で来院されるケースが多いですし、いろいろな検査が呼吸機能を含め比較的容易にできますので、診断に苦慮することは少ないと思います。しかし、乳幼児では気道異物や気道の奇形等鑑別疾患が多彩ですので、まずそこの難しさがあるのではないかと思います。たとえ鑑別診断がしっかりなされた後でも、喘息なのか、あるいは一過性に数カ月～数年、ゼイゼイを繰り返す喘息性（様）気管支炎なのかの判断が難しいとされていると思います。

齊藤　そういった難しさがあるので、インデックスを使って診断することがあるのですか。

勝沼　Asthma predictive indexというインデックスがありまして、日本も含めて世界的に広く用いられています。具体的に申し上げると、大項目と小項目がそれぞれ３つずつあります。大項目は、親に喘息があるかどうか、本人にアトピー性皮膚炎があるかどうか、そしてIgE検査で吸入性抗原（ダニ、ハウスダスト、花粉等）に感作があるかどうかです。小項目は、食べ物抗原（卵・牛乳）に感作があるかどうか。そして、末梢血中で好酸球増多（４％以上）があるかどうか。あとは、感冒以外で、例えば走ったりしてゼイゼイすることがあるかどうか。大項目ですと１つ以上、小項目だけですと２つ以上満たした場合、初めての喘鳴であれば約60％、２度目以降の喘鳴であれば約80％の確率をもって将来喘息に移行するだろうとの予見が可能なインデックスです。

齊藤　治療についてはどういったことから始めるのでしょうか。

勝沼　子どもの喘息はallergicな喘息が圧倒的に多いので、ベースは抗原あるいは刺激因子の回避です。具体的には、ダニ、ほこりを回避します。一番の発生源は布団ですから、布団中のダ

ニ・ホコリを少なくすることが重要です。刺激因子の代表的なものはたばこの受動喫煙です。以上の基本を押さえたうえで薬物管理を行いますが、軽症な段階での第一選択薬はロイコトリエン受容体拮抗薬になります。そこでうまくいかない場合、段階的に吸入ステロイド等を追加していきます。

齊藤　ロイコトリエン受容体拮抗薬はどういった投与の仕方をするのですか。

勝沼　ロイコトリエン受容体拮抗薬には１日２回内服のものと１日１回内服のものがあります。１日１回内服のものは、就寝前に内服します。１～５歳までは４mgのスティックがあって、中に粉が入っています。強い味ではないので皆さん、のみやすいようです。６歳を超えるとチュアブル錠、それ以上になると錠剤等が使われます。

齊藤　それが第一選択で、それで不足している場合には吸入ステロイドになりますか。

勝沼　はい。

齊藤　これはどのように使用するのでしょうか。

勝沼　吸入ステロイドには吸入液、エアロゾル、パウダー状に分類できます。大きいお子さんですと、いずれも可能です。ただし、赤ちゃん、あるいは１～２歳の小さなお子さんですと、パウダーは困難です。吸入液は容易にできると思いますし、エアロゾルタイプのものもスペーサーを用いることによって、容易に行うことができます。

齊藤　投与方法は、どうなりますか。

勝沼　１日１回のタイプもあります。多くのものは１日２回、朝と夜に吸入します。

齊藤　ステロイドは心配な親御さんも多いと思いますが、これはいかがですか。

勝沼　吸入ステロイドによって全身作用を比較的起こしにくいものと起こしやすいものがあります。一番の問題はその用量です。日本のガイドラインで推奨されているような、少ない用量で用いる分には、成長抑制の心配はないと考えていいと思います。ただし、それは全体のデータからいえる、いわば総論ですので、個々の症例に関して、吸入ステロイドの使用中は成長曲線をフォローアップしていただくほうがより安全かと思います。

齊藤　治療による、症状の改善を見ていくということですか。

勝沼　はい。

齊藤　いずれは中止になりますか。

勝沼　小児の場合、大人に比べて軽症が多いので、一般的には２～３カ月ぐらい続けて、症状と気道の炎症をしっかり抑えた後、用量を減らしていきます。薬の中止を目指して頑張っていくことになるかと思います。

齊藤　それで中止できればたいへんよいと。ただ、喘息は風邪を引くとま

た起こしやすいのでしょうか。

勝沼　はい。ベースに気道の慢性炎症があるので、トリガーとしての風邪に罹患すると、喘鳴・呼吸困難を繰り返すようになります。実際には、そういったものを見極めながら、減らしどころ、中止どころを探っていくことになると思います。

齊藤　風邪で喘息を繰り返しそうな人の場合には、吸入も適宜使っていくのでしょうか。

勝沼　これまで吸入ステロイドは連日吸入（毎日行う吸入）が常識でした。しかしここ数年、間欠吸入という新しい用い方が注目されています。感冒症状が現れて、近い未来の喘息増悪が予見される、そういうタイミングで吸入ステロイドを用いる方法です。軽症化した喘息が対象です。今、私自身も含め、エビデンスをつくる研究をしていまして、非常に期待できると考えています。

齊藤　治っていくといわれているのかもしれませんけれども、どのような成績がありますか。

勝沼　今でも継続されていると思うのですが、オーストラリアで1960年代から調査が続けられているMelbourne asthma studyという長期追跡研究があります。これによると、喘息児の予後は決して楽観的ではないようです。中等症では70％ぐらいが40歳を過ぎても喘息をアクティブに引きずっていますし、軽症であっても30～40％が引きずっているという報告がなされています。しかし、これは今から40～50年前の、抗炎症治療という考えがない時代の予後ですので、現在の喘息児たちの将来はもう少しよくなっているのではないかと、自分自身は少し楽観視しています。

齊藤　思春期になってもなかなか喘息が治らない。どちらかというと重症というタイプの方には治療がありますか。

勝沼　思春期は、薬の遵守率、アドヒアランスが低下してきます。また、自己流の服薬になってきますので、少し注意が必要な年齢です。思春期に喘息症状がみられる方は治る見込みは低いと思いますし、軽症ではない可能性があります。一方で、重症な方に対しては近年、分子標的薬が使えるようになってきました。小児を中心とするallergicな喘息に対しては、オマリズマブという抗IgE抗体が非常によく効きます。私が診ている患者さんのうち、小児期にさんざん苦労された喘息患者さんもこの治療を行うことによって劇的に症状が改善しています。

齊藤　そのぐらいになると、たばこも吸いたくなる年代ですが、これはいかがですか。

勝沼　つい最近「ニューイングランドジャーナル」に報告されたデータで、喘息児の呼吸機能を20年余り長期に追

った研究が報告されました。それによると、1/4の喘息児の呼吸機能はノーマルに成長していくのですが、他の1/4は途中までノーマルながら、その後落ちていきます。他の1/4は最初から成長が十分いかず、残りの1/4は成長がうまくいかないうえ、途中からさらに悪くなっていきます。この成長がうまくいかない子どもたちの1/4ぐらいが20代にCOPDを発症することが報告されました。したがって、呼吸機能を含めた長期のフォローアップ、内科への引き継ぎ、そして何よりも禁煙教育、こういったことはこれからますます重要になると考えています。

齊藤　赤ちゃんにアレルギーマーチがあるといわれていますが、治療への試みもあるのですか。

勝沼　免疫療法、すなわち食物抗原あるいは吸入性抗原を早期から暴露することによって、アレルギーの発症や進展を抑えられないかという考え方があって、いろいろ試みがなされています。

齊藤　まだこれからの研究が必要だということですね。

勝沼　はい。将来的にはアレルギーの病気を進展させずに、早い段階で抑える、あるいは治してしまうのが小児科医の夢だと思います。

齊藤　どうもありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅳ）

小児喘息の病態

千葉大学小児病態学教授
下　条　直　樹
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　小児期の喘息の病態ということでうかがいます。

小児期は年齢により違うので、一くくりにはできないということでしょうか。

下条　子どもたちはもともとゼイゼイしやすい、半分ぐらいの子どもさんが下手をすると３歳ぐらいまでゼイゼイしやすいというデータもあることから考えると、とにかくゼイゼイしたら喘息かということは古くから大きな問題です。病理学的なところから考えると、３歳前に明確な好酸球性の気道炎症の証明はバイオプシーをしても難しいことから、３歳までの喘鳴とそれ以降の喘鳴とを、ある程度分けて考えたほうがいいのではないかという考えがあります。

齊藤　３歳までの子は風邪などでゼイゼイしやすいのでしょうか。

下条　そうですね。気道が小さかったりとか、いろいろな理由があるのですけれども、特に男の子は気道径が女の子よりも狭かったり、いろいろなことがありますので、喘鳴を起こしやすいといわれています。

齊藤　赤ちゃんのときにアトピーで、その後、いろいろ続いていくという流れもあるのでしょうか。

下条　アトピー性皮膚炎、食物アレルギーから気道アレルギーに発展していく、いわゆるアレルギーマーチですね。故馬場實先生が何年か前に提唱された概念ですけれども、それに乗っていく方たちが30％ぐらいはいるのではないかというデータがあったと思います。そう考えると、ごく一部の方ですけれどもアトピー性皮膚炎から喘息になっていきます。アトピー性皮膚炎の方が全員喘息になるわけではなく、一部の方がなる理由はまだよくわかっていません。しかし、アトピー性皮膚炎をベースに経皮膚、皮膚を介するダニの感作がとても大きいのではないかと考えられています。

齊藤　皮膚を経由するルートと、そうでないルートがあるということですね。

下条　小学生以上で、喘息という診断がきっちりついているお子さんを振り返ってみると、もちろん記憶なのでバイアスはあると思うのですけれども、アトピー性皮膚炎がはっきりあったという方が半分ぐらい、アトピー性皮膚炎がなかったという方が半分ぐらいでした。皮膚を介してダニ感作がメインで起こってきて喘息になってくるという、いわゆる典型的なアレルギーマーチのパターンを取られてきて喘息になったお子さんと、そうではなくて喘息になってきた、もちろんダニ感作はあるのですけれども、そういう方も同じぐらいいるというのが現実的な状況だと思います。

齊藤　そこでウイルスは何か関係があるのでしょうか。

下条　非常に興味あることに、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーから喘息になってくるアレルギーマーチの発症には、ライノウイルスの感染症、風邪のウイルスですが、それがすごく大きく関係しているといわれています。アトピー性皮膚炎、食べ物アレルギーがあるお子さんが、１歳の前ではなくて、１歳を過ぎてからライノウイルスに感染してゼイゼイすると、将来の喘息のリスクが高くなることがわかっています。IgE抗体の産生というものがあるとウイルスに対する免疫応答が落ちるともいわれています。アトピー性皮膚炎、食物アレルギーがあり、ダニ感作、IgE抗体が存在すると樹状細胞からのインターフェロンの産生の低下があり、そのためライノウイルスに感染したときに十分な免疫応答を惹起できないことが一つのパスウェイとして考えられています。

齊藤　様々なルートがあるわけですが、診断が難しいということですね。

下条　そうですね。特に乳幼児の喘息は診断が難しくて、2017年に、ガイドラインが小児アレルギー学会から出ているものが改訂されるのですけれども、まだまだそこのところのメカニズムはわからないので、基本的な考え方は、何歳であっても、乳幼児であっても、３回、医師が呼気性の喘鳴をはっきりと診断することがあれば、それはクリニカルにはAsthma、喘息と考えよう、ということになっています。

日本の小児科医がなぜそういうことを考えているかというと、とにかく早く治療して、早くよくして、将来の成人への持ち越しを予防したいというのが小児アレルギーの医師の基本的なスタンスなのです。成人の喘息の場合は多分、治癒は現実には難しいと考えて、目的とはされないと思うのです。小児アレルギー疾患を診ている医師は喘息をきちんと最初に抑え込んでしまいたい、将来の治癒を目指したいというのが目標だと思います。

齊藤　小児期の喘息の予後を見ていくと、必ずしも治らないのですか。

下条　日本では長期的ないいデータがなかなかないのですけれども、オーストラリアなど海外のデータを見ると、50年ぐらいにわたって子どものころの喘息をフォローしているスタディがあります。それを見ると、小学校を過ぎても、喘息患者さんの半分は、大人まで持っていくか、あるいは大人で再発ということがわかっています。小児喘息という言葉の中には、子どものときだけゼイゼイするが、そのうち治ってしまうというニュアンスが感じられるのですけれども、我々は考え直さないといけません。小児期の喘息を適当にアンダートリートメントしていて、成人の先生にお任せするときに「治療が足りなかったよ」ということを言われないよう、アレルギー性の炎症を小児期にきちんと抑えて、成人まで持ち越さないというスタンスをきちんと保たなければいけないのではないかと思います。

齊藤　学童期あたりになると診断がしやすくなるのですね。

下条　そうです。

齊藤　リモデリングが起こらないようなかたちにするには、基本は吸入ステロイドでしょうか。

下条　アレルギーマーチを提唱された馬場實先生が考えられた言葉ですけれども、ゼロレベル作戦というものがあります。どんな治療をしてもいいので、臨床的に運動誘発とか、そういうものも含めて、とにかく喘息の発作が２年間しっかりないところを目指す治療です。おそらくそれはサブクリニカルなインフラメーションもないような治療をしなさいということだと思うのです。そのようなことを続けていると寛解しやすいというデータがあります。ステロイドであれ、ロイコトリエン受容体拮抗薬であれ、その患者さんの症状とか炎症の強さに合わせて薬を選ぶべきだと思いますが、とにかくしっかり炎症を抑えることは成人と小児で何の変わりもないのではないかと思います。

齊藤　ステロイドは小児期の場合には、吸入とはいえ全身的な影響がないとはいえないということですか。

下条　そうですね。乳児に大量のステロイドを使うと成長障害があるといわれているのですが、通常の量であれば、例えば学童以上では、500μgとか、それぐらいの量を使う場合に大きな問題はないと思います。その点は患者さんにも納得していただいて、きちんと炎症を抑える量を使うというのが基本で、それに対する副作用を恐れ過ぎる必要はないと思います。

齊藤　ロイコトリエン受容体拮抗薬の位置づけは小児期ではかなり大きいといえるのですか。

下条　吸入ステロイドは確かに乳幼児には副作用もありますし、吸入の時間とか手技の問題もあるので、１日１

回で使えるロイコトリエン受容体拮抗薬は、日常の臨床で小児科の先生がよくお使いです。実は海外よりはるかに多く使っているのです。最近、喘息の重症化が少ないということは、もしかするとこのような薬が早期に使われているからかもしれないのですが、それに関しては十分なデータがないので、本来きちんとした研究をすることがとても求められているのではないかと思います。

齊藤　アドヒアランスの問題はどうですか。

下条　のむということは、僕も患者さんに言うのですけれども、逆立ちしてのもうが、寝てのもうが、のめばちゃんと体に入るのだから大丈夫なのだけれども、吸入というのはそれをきちんとやることが保証されないと、何の意味もありません。使うのだったらきちんと使うことがとても大事なので、その点、経口の薬はたいへんメリットがあるのではないかと思います。

齊藤　小児期の喘息は炎症を抑える。大人に持ち越さないようにするということでしょうけれども、成長の問題もあることから、個別化して治療を行っていくということでしょうか。

下条　最初はロイコトリエン受容体拮抗薬からスタートするのは悪くないと思うのですが、そこで重症化が恐れられるような状態になれば、迷わず吸入ステロイドを入れて、それをきっちり使ってアレルギー性炎症を抑えるのが基本的なやり方ではないかと思います。

齊藤　炎症がおさまったら、それを減らしていくということでしょうか。

下条　そうですね。それは呼気のNOを見たりとか、あるいは運動誘発の喘息があるかとか、そういう気道過敏をモニターする方法を用いながら、速やかに、いいタイミングで吸入ステロイドを減らしていくということもあってもいいかもしれません。

齊藤　ありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅳ）

小児喘息の診断

群馬大学小児科教授
荒　川　浩　一
（聞き手　大西　真）

大西　荒川先生、小児喘息の診断についてうかがいたいと思います。

小児喘息の診断は、機能的な点からの診断というかたちになる気もするのですが、そのあたりから教えていただけますか。

荒川　喘息の診断というのは、ある数値以上だと診断ができるのとは異なり、症状（発作性の喘鳴、咳嗽、呼気延長を伴う呼吸困難などの反復）や臨床所見（理学所見、可逆性の気流制限）から判断しています。一部のお子さんでは、呼吸機能検査により気流制限の確認を行います。

大西　小児と一くくりに言いますが、小さいお子さんから、年齢も様々ですね。

荒川　そうですね。低年齢のお子さんでは、呼吸機能検査が実施できないため、客観的な評価がなく、診断が難しくなります。

大西　小児喘息の場合、どのような症状に着目したらよいでしょうか。

荒川　まず、発作性の喘鳴と咳嗽、呼吸困難を繰り返す疾患が喘息の定義となりますが、中には咳が主体になるお子さんもいらっしゃいます。呼吸困難というのは自覚症状であり、年少児では訴えることができないため難しいのですが、多呼吸、呼気延長や陥没呼吸などの努力呼吸を客観的に捉えることが重要です。

大西　臨床所見ですが、聴診などではどのような点に注目したらよいでしょうか。

荒川　聴診では、胸部全体に高調性の呼気性喘鳴が聴取され、また、呼出ができなくなるため吸気時間より呼気時間の延長、すなわち呼気延長がみられます。

大西　５歳未満の小さいお子さんと５歳以上では、少し違いがあるのでしょうか。

荒川　５歳未満のお子さん、特に乳幼児だと呼吸が速くなり、呼気延長が判断できないこともよくあります。その場合には、起座呼吸がないかどうか、あるいは陥没呼吸が目立つかどうか、

機嫌が悪いかどうかなど他覚的に判定しています。

大西　次に検査として、アレルギー検査が重要になってくるかと思いますが、そのあたりはいかがでしょうか。

荒川　アレルギー検査は、血液で調べる特異的IgE抗体と皮膚テスト、すなわちプリックテストを用いて検査します。小児喘息の場合、多くは吸入性抗原に対し陽性反応が見られます。特に、ダニ、ハウスダスト、ペットであり、それ以外にも難治化に関与するといわれている真菌が陽性になることもあります。

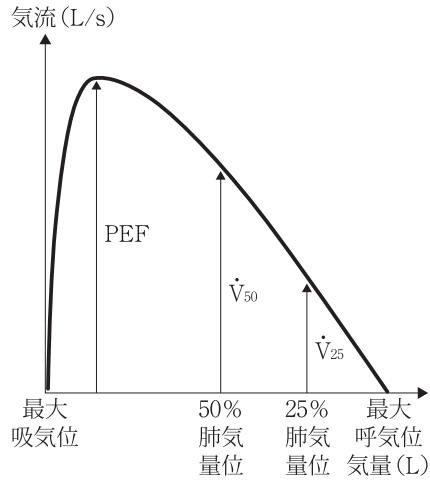
大西　現場ではどちらの方法を用いるのが多いのでしょうか。

荒川　日本では、血液検査が簡単にできるので一般的になっています。しかし、諸外国では費用の面もあり、皮膚テストもよく用いられています。

大西　次に生理学的な検査があると思いますが、中心的なものは呼吸機能検査になりますか。

荒川　そうですね。呼吸機能検査として、努力肺活量測定によって一秒量（FEV_1）や一秒率（FEV_1/FVC）といった喘息に重要な指標とフローボリューム曲線を同時に得ます。フローボリューム曲線では、最大呼気流量であるピークフロー（PEF）や$\dot{V}_{50}$、$\dot{V}_{25}$を見ます（**図1**）。ピークフローは、主に中枢気道を、$\dot{V}_{50}$や$\dot{V}_{25}$は末梢気道を反映するとされ、それぞれの気道狭窄があるかを評価できることから、一番オーソドックスな検査方法です。

図1　フローボリューム曲線



大西　何歳ぐらいからできるのでしょうか。

荒川　小学校２～３年生になるとしっかりできますが、６歳未満では少し難しいと思います。そのようなお子さんについては、最近、強制オシレーション法という、非侵襲的に安静呼吸で測定可能な呼吸機能検査が開発されています。口にくわえているだけで測定できるため、低年齢児でも測定可能なお子さんがいます。

大西　かなり簡便なものですか。

荒川　そうですね。努力呼吸を必要とせずに、口にくわえていればよいのです。ただ、咳をしたり、言葉を発し

たりすると測定できません。

大西　小さいお子さんの場合の鑑別診断は難しいと思うのですが、どういった点に注意するか、どんな疾患がまぎらわしいかといったことはありますか。

荒川　乳幼児期に喘鳴をきたす疾患は非常に数多くあります。風邪を引いて下気道炎になっただけで喘鳴がすぐに生じやすいのが乳幼児期の特徴です。その中で、喘息になっていくかどうかがわかればよいのですが、そこが難しい点です。そのため、小児気管支喘息治療・管理ガイドラインにおいては、少なくとも３回喘鳴を繰り返した場合を広義に捉えて喘息と診断することにしています。

ただ、その中にも、器質的な疾患、例えば気管・気管支軟化症、大血管が気管を圧迫する血管輪によっても喘鳴を反復します（**表**）。そのような疾患は必ず除外しなければなりません。また、それ以外に重要なものとして、小さなお子さんでは、鼻炎や副鼻腔炎により鼻汁が後鼻漏となって、それで喘鳴を繰り返すことがよく見られます。低調性の喘鳴が多いのですが、吸気・呼気ともに喘鳴を認め、喘息の治療が過剰になっていることがあります。その点は、しっかりと区別していかなくてはいけないと思います。

大西　小児喘息には、病型といいますか、フェノタイプがあるのですね。

表　乳幼児反復性喘鳴の鑑別疾患

頻度	疾患
多い	乳幼児喘息 慢性鼻・副鼻腔炎 胃・食道逆流症 慢性肺疾患（新生児期の呼吸器障害後）
少ない	気管・気管支軟化症 先天異常による気道狭窄（血管輪など）
まれ	閉塞性細気管支炎 気管支拡張症 先天性免疫不全症（反復性呼吸器感染） 心不全

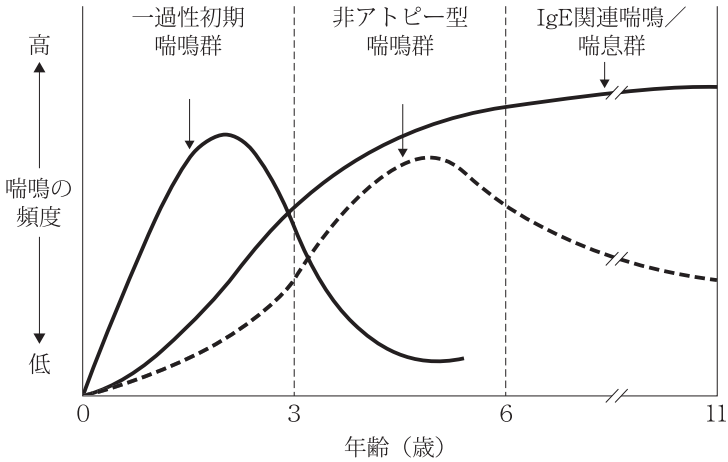
そのあたりはいかがでしょうか。

荒川　乳幼児期の喘鳴を鑑別して器質的な疾患がない場合に、幾つかの病型に分類されます。その中には、アトピー型・IgE関連喘鳴群、RSウイルス感染後に喘鳴を反復する非アトピー型喘鳴群、それに、３歳ぐらいまで喘鳴を繰り返すが、その後は消退傾向になる一過性の喘鳴群です（**図２**）。これは、アリゾナ大学のマルチネス先生が提唱した３つの病型です。

大西　RSウイルスなども冬場はけっこう、流行りますね。

荒川　非常に流行っていて、小児科に入院しているお子さんのうちのけっこうな数を占めています。RSウイルス感染が予防できるようになると、細気

図２　乳幼児喘鳴性疾患の病型分類



管支炎による入院患者数が減少するばかりでなく、先ほどの非アトピー型喘鳴群の予防にもなり、反復性喘鳴による入院も減少するのではないかと思っています。

大西　ガイドラインが定期的に改訂されると思うのですが、2017年度、新しく改訂される予定とうかがっています。新しい考え方や特徴はあるのでしょうか。

荒川　諸外国のガイドラインでは、反復性に喘鳴を呈する５歳以下を一くくりとして乳幼児喘鳴群と名付けています。その中を、アトピー型・IgE関連喘鳴群とウイルス性喘鳴群の２つに分けています。これまでの日本のガイドラインでは、２歳未満と２～５歳の２つに分類していました。この２つの年齢群で、それぞれ何か特徴に大きな違いがあるかというと、診断や治療においてオーバーラップしている部分が多く、また２歳未満のエビデンスも非常に乏しいので、まとめてもいいのではないかという議論がありました。そのため、まだ確実には決まっていないのですが、２歳未満と２～５歳をまとめて６歳未満として、学童期以降と２つに分けることにしようと検討している最中です。

大西　診断基準そのものは、例えば欧米と日本で大きな考え方が違うといったことはないでしょうか。

荒川　そこはありません。ただ、諸外国では５歳以下を喘息という診断にしないで、喘鳴群という名前でフォローしていくかたちにしています。

大西　確かに少し様子を見ないと、なかなか確定的なことは言えない場合もありますね。

荒川　最初に述べたように、このバイオマーカーが陽性であれば喘息であるというようなものがあれば一番よいのですが、それがないものですから、喘息という確定が乳幼児期には難しいのが実際です。

大西　少し経過を見ながらということですね。どうもありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅳ）

薬剤・運動誘発性喘息

国立病院機構相模原病院臨床研究センター長
谷　口　正　実
（聞き手　中村治雄）

中村　谷口先生、薬剤・運動誘発性喘息について、ご専門の立場から教えていただきたいと思います。

一般の医師からしますと、薬ではアスピリン喘息が一番に頭に浮かぶのですが、これはIgEと絡むのでしょうか。

谷口　アスピリン喘息は不耐症に属しまして、アレルギー・免疫学的な機序は否定されています。初めて使った方でも起きますし、後天的に中年女性に発症しやすいことがよく知られています。

中村　それはどうしてなのですか。

谷口　解熱鎮痛剤全般で起きるのがアスピリン喘息の方の特徴でして、解熱鎮痛剤というのはシクロオキシゲネース、すなわちプロスタグランジン合成酵素を阻害します。その合成酵素を阻害することによって体内のプロスタグランジンＥ２が減少するために爆発的な発作が出るということが知られています。

中村　そうすると、ある程度予防はできるのですか。

谷口　ヒトではプロスタグランジンＥ２として予防的に使える薬はないものですから、解熱鎮痛剤を避けるしか今のところ方法はないのです。

中村　そうすると、前もって医師はそういったものを使うときに患者さんに既往があるかどうかを聞かなければいけないのですね。

谷口　そうですね。成人喘息の方の５～10％ぐらいがアスピリン過敏、解熱鎮痛剤過敏ですので、喘息の既往のある方、治療中の方は十分気をつけて解熱鎮痛剤、いわゆるNSAIDsを処方するかどうかを決定していただければと思います。

中村　期間とはあまり関係なく、すぐ出るということですか。

谷口　解熱鎮痛効果が出るとやはり30分ぐらいしてから発作が出ます。薬理学的なプロスタグランジン合成阻害効果が続く数十分から数時間、発作も続いてしまうという難しい体質です。

中村　患者さんにもある程度話をして、注意しなさいということを言わな

NSAIDs不耐症（疑い例も含め）に対するNSAIDs投与

・危険（強いCOX１阻害作用を持つ薬剤）
　＊NSAIDs全般（アスピリン少量も含め）。貼付、塗布、点眼薬も禁忌
　　・ただし、MS冷シップ®、温シップ®はほぼ安全
・やや危険（弱いCOX１阻害作用を持つ薬剤）
　＊アセトアミノフェン１回500㎎以上
・ほぼ安全（COX１阻害作用は少ない薬剤）　ただし重症例や不安定例で悪化あり
　＊アセトアミノフェン１回300㎎以下
　塩基性消炎剤（＊ソランタール®など）
　＊PL配合顆粒®
　COX２阻害薬（＊ハイペン®、＊モービック®）
　選択的COX２阻害薬：コキシブ（＊セレコックス®）
・安全
　葛根湯、地竜
　ペンタゾシン、モルヒネ

＊は添付文書上、AERDに禁忌と記載→主治医の自己責任での処方になる
（JGL2015、谷口正実　内科学会誌　2013）

いといけないですね。

谷口　そうですね。幸いシクロオキシゲネースには１と２がありまして、従来のアスピリンとかインドメタシン、ジクロフェナク、イブプロフェンは主に１を阻害しますけれども、幸い選択的なシクロオキシゲネース２阻害薬が今はあります。すなわちコキシブ、市販されているのはセレコキシブですが、これに関しては、世界中で安全に使えることが確認されているので、疑わしい患者さん、喘息の患者さんには、できたらセレコキシブを使っていただければと思います。

中村　何か高そうな感じがしますが。

谷口　ただ、アセトアミノフェンも使える方がほとんどですので、セレコキシブ、もしくはアセトアミノフェンで対応いただければと思います。

中村　そのほか医師が注意していなければいけないような薬にどんなものがあるのでしょうか。

谷口　解熱鎮痛剤が一番怖いのですけれども、意外に忘れがちなのはβブロッカーだと思います。降圧剤のβブロッカーは、今非常にβ$_1$選択性が高い薬剤が多いですから、以前よりは安全なのですけれども、やはり喘息が重症

の方とか、毎日症状があって不安定な方に対しては、選択性が高いβ_1阻害薬でも、強い発作が出ることはよく知られています。

中村　β_1ブロッカーなどはよく使いますからね。

谷口　緑内障でもβ_1ブロッカーは使いますので、眼科の医師はよく知っていると思うのですけれども、緑内障の点眼薬も、喘息の方には注意して使っていただくほうがよいと思います。

中村　それ以外に何かありますか。

谷口　以前はACE阻害薬で咳が出やすいことから、喘息の方に一時は禁忌とされていたときもあったのですが、ここ10年ぐらいの調査で、喘息の方が一般の方より咳が多いということもありませんので、使ってよいと今はなっています。

中村　研究の進歩で、安心して使えるようになってきたのですね。

谷口　ARBも安全だと思います。

中村　それでは、少し運動との絡みで教えいただきたいのですが、私どもの知識では運動は喘息発作のthresholdを下げるという話を聞くのですが、それは正しいのでしょうか。

谷口　そのとおりです。専門施設では、喘息が出やすいかどうかを調べる気道過敏性検査というものがあります。その中の代表的な刺激として運動負荷があり、患者さんに少し走っていただいて、肺機能が落ちるかどうかを見る検査です。症状が重い方、気管支に炎症が続いている方は運動刺激で気管支が狭くなって、場合によっては発作が出てしまうということです。

中村　それはエアウェイを使うことが刺激になるのですね。

谷口　そのとおりです。運動することによって過換気になるので、気管支の上皮が冷やされ、かつ乾燥するので、そこで気道のマスト細胞が活性化して発作につながってしまうのです。ですので、例えば水泳とか、過換気にならないスポーツですと、あまり起きないということが知られています。

中村　どんな食品を摂ったかが絡む人も出てくるのですか。

谷口　アナフィラキシーの場合は、例えば小麦粉＋運動で誘発される方がいますけれども、純粋に喘息の場合は食事とかそういうものはあまり関係ありません。

中村　その辺の予防的なことを、将来の展望も含めて教えていただけたらありがたいのですが、私ども一般の医師から見ますと、例えばIgEの抗体などが使えないものかと考えてしまいます。その辺はいかがでしょうか。

谷口　数年前に出た抗IgE抗体、オマリズマブは、IgEが関係しているアトピー型の喘息の方にはもちろんよく効きますし、まだよく理由はわかっていないのですけれども、私どもが、2015年にアメリカのアレルギー学会誌に出

したのですけれども、アスピリン喘息の方にオマリズマブが特異的に効くことがわかってきました。重症の方には使っていただければと思っています。

中村　インターロイキン関係はいかがですか。

谷口　抗IL-５抗体は、まだ2016年の６月に出たばかりですし、まだ国内成績が十分そろっていませんし、世界の臨床試験もそれほどデータが出ていません。好酸球炎症が強いタイプの方に効くとまではわかっていると思います。それ以上の成績は出ていませんが、好酸球性食道炎に対する国際治験が始まっています。

今世界的に問題となっているのは好酸球性の副鼻腔炎、鼻ポリープができてしまう方です。それはアスピリン喘息の方もよく合併するのですけれども、今、臨床の場では好酸球性の副鼻腔炎に抗IL-５薬が効くのではないかと期待されています。ただ、世界ではまだ十分なデータは出ていません。

中村　谷口先生のご専門の先を見る目からすると、将来はどうなっていきますか。

谷口　今、抗IgE治療が出て、次に抗IL-５治療が上市されたわけですけれども、その次に抗IL-13薬、すなわちTH２炎症を改善する薬剤がこれからたくさん出てくると思います。これらの薬剤は非常に高価ですので、薬としては優秀ですが、臨床の現場では高価すぎて使いにくい面はあると思います。

中村　何かワクチンのようなものができて、それである程度抑えていくという方法は考えられますか。

谷口　残念ながら研究レベルであり、まだありません。

中村　あと、遺伝子的なアプローチはあるのですか。SNPを調べるとか。

谷口　喘息自体はかなりヘテロな集団でして、有力な遺伝子が世界で６～７つは見つかっているのですが、遺伝だけでは発症しないこともわかってきたと思います。最近の食生活や環境がいろいろと影響していると思います。

中村　どうもありがとうございました。