長引く咳

筑波大学医学医療系教授
矢　野　晴　美
（聞き手　池脇克則）

咳が長引く患者さんにマイコプラズマや百日咳感染の診断を行うには、現在どのような検査、診断、薬剤がありますか。コストや時間的なことを考慮した際に、一番有効なものをご教示ください。また、咳が１カ月続く患者さんに、クラミドフィラをルーチンで検査する医師もいますが、必要でしょうか。

＜大阪府開業医＞

池脇　長引く咳といいますと、アトピー咳嗽や咳喘息、どちらかというとアレルギーを基盤とした慢性咳嗽でお話をうかがうことが何回かありました。先生は感染症のスペシャリストということで、感染症で遷延する咳というお立場で教えていただきたいのですが、感染症で遷延する咳はどの程度あるのでしょうか。

矢野　私は普段、成人の診療をしていますので、成人について話させていただきますと、長引く咳で頻度的に一番多いのは、ウイルスなどに感染した後に起こる感染後咳嗽です。

ところが、そういった自然に治る咳ではなく、予想される期間を超えて咳が長引いている場合、どのようなことを考えなければいけないのかというと、中高年者の方、特に年齢でいうと75歳以上ぐらいの方だと、結核を念頭に置くことが必要です。そして、Malignancyであったり、そのほかの感染症以外のものも考えながらということになります。

池脇　確かに長引く咳は感染症と決めつけないで、広くきちんと見ていくことが必要だと思うのですが、質問のマイコプラズマや百日咳というと、確かに咳がひどくて長引く、と一応頭の片隅に入ってはいるのですが、なかなか早期に診断するのは難しいという印象を持っているのですが、どうでしょう。

矢野　特に百日咳の場合は、大人に

なってからもかかることが知られています。最近、ワクチン接種を子どものころに受けていた方が百日咳にかかって、世界的にも集団発生ということが報告されています。特に百日咳は、周囲の流行状況などがわかっている場合には、診療上で鑑別診断に上げることが大事かと思います。

また咳の性状、どんな咳なのか、何回ぐらい咳をしているのか、痰が出るのか出ないのかといったような詳しい情報を、患者さんに聞いていただくと、より正確に判断ができるかと思います。

池脇　百日咳では特徴的な咳があると書いてありますが、どうなのでしょう。成人でそういった特徴的な咳は出てくるものですか。

矢野　小児の場合には、いわゆるウーピングcoughといいますが、コンコンコンコンコン、コンコンコンコンコンといったような非常に激しい咳で、時に嘔吐を伴うようなものです。成人の場合にはそういった、いわゆる教科書的な典型的な咳ではないこともありますので、注意が必要です。例えば、家族内でお子さんにそういった同じような症状がないかとか、そのほかの家族の中でも同じように咳が続いていないかどうかなどは、非常に大切な情報になるかと思います。

池脇　マイコプラズマも一応ヒト―ヒト感染をするという意味では、今、流行しているのかどうか、これも診断の一つの手助けにはなるのでしょうか。

矢野　一定の地域で、最近は保健所なども迅速に情報を流してくれるので、マイコプラズマの場合にも地域の流行状況を確認するとよいかと思います。特に学童期、小学校などに通っているお子さんが近くにいたり、そういった場合は、より可能性が高くなると考えられます。

池脇　質問は、検査、診断、そして治療ということで、こういった感染症の診断は、昔の話かもしれませんが、ペア血清で２～３週間空けてみましょうということでした。実際問題、これはなかなか難しいので、できれば疑ったその場で何か検査をして、ある程度白黒をつけられる方法があればいいと思っています。こういったものに関しては最近どういう状況なのでしょうか。

矢野　実は近年、感染症の領域で診断が非常に進化しています。特に、遺伝子をベースにした検査が非常に進歩しており、百日咳については、2016年、迅速検査のキットが承認されています。遺伝子を使った検査です。本来、百日咳だと、発症してからだいたい２週間ぐらいは菌の培養検査が望ましいといわれています。国内では、日本小児呼吸器感染症学会が2017年に新しいガイドラインを出していますが、そちらでも最初の２週間は菌の培養。そして、３～４週間ぐらいは新たに保険承認された遺伝子をもとにした検査がありま

す。こちらは非常に便利で、時間も１時間以内に結果が出るものです。受託という検査でもできるし、自分の施設の中にこの検査の機械を導入していただくと、１時間以内に検査結果が出るといったような、たいへん便利な時代になってきています。

池脇　今、百日咳に関して、DNAを使った迅速検査が承認されたという話でしたが、同じようなことはマイコプラズマでも実現しているのでしょうか。

矢野　マイコプラズマも本来、ペア血清で、検査の結果が返ってきたころに、患者さんは治療されてよくなっていることが多い状況かと思われますが、こちらも非常に簡便なキットが使えるようになっています。同様に、マイコプラズマと診断を同時にすることが多いのですが、クラミドフィラという非定型の肺炎の微生物があり、こちらのほうも簡便なキットがあります。

ただ、こういったキットは、というか、すべての検査にいえることですが、感度と特異度があります。医療面接、身体所見などを取っていただいて、その診断がどのくらいの可能性があるのか心づもりを持ったうえで、こういった便利な検査を出していただくのが望ましいかと思います。

池脇　便利なだけに、ちょっと疑ったら、とりあえず例えばマイコプラズマ、百日咳、クラミドフィラに関する最新の検査をすべてやっておこうというアプローチではなく、何か患者さんからの情報によって選別していくという過程が必要なのでしょうか。

矢野　そうです。ある程度臨床的な診断があって、それを確定するために検査をする。確定するための検査はなるべく感度、特異度がよいもののほうが現場では助かるので、百日咳などで遺伝子をベースにした簡便な検査ができるようになったのは、非常に診療を助けてくれるものではないかと考えられます。

池脇　そういった検査をうまく使うことになるかと思いますが、治療に関して、例えばマイコプラズマというと、確か2000年ぐらいからマクロライド抵抗性のマイコプラズマも増えてきているということで、以前と比べると変わってきているのでしょうか。

矢野　肺炎というカテゴリーになると、それをいわゆるエンピリカルに、すなわち微生物が確定しない状況でも抗菌薬治療を外来等で行うことがよくありますが、マイコプラズマでマクロライド耐性というのは国内でも報告されていて、成人の場合には別のクラスの薬、例えばよく使うのはミノサイクリンとかドキシサイクリンといったような薬ですし、結核のリスクを十分理解したうえで、レスピラトリーキノロンといいますが、ニューキノロン系薬を使うのも選択肢になるかと思います。

池脇　今、たまたまマイコプラズマ

を例に取って話をうかがったのですが、百日咳、クラミドフィラ、これも基本的にはマクロライド系がファーストチョイスということでよいのでしょうか。

矢野　はい。百日咳については、治療もマクロライド系、特にエリスロマイシン、アジスロマイシンなどになるかと思います。クラミドフィラについても、マクロライド系が第一選択薬の一つになるので、そちらを投与していただければ治療はできるという状況です。

池脇　その場で診断できる検査が最近出てきたけれども、その診断に頼るのではなく、患者さんの訴え、問診あるいは聴診の所見等々が大事だということでしょうか。

矢野　検査だけですと判断を誤ることもありますので、常に総合的に判断することに気をつけていただけたらと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

参考文献

1．日本小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017
2．国立感染症研究所 IASR
百日咳　2017年１月現在（IASR Vol. 38 p.23～24：2017年２月号）
https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-iasrtpc/7075-444t.html
3．米国疾病対策センター 百日咳（英語）
https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html

心不全の予防と最新治療

東京大学重症心不全治療開発講座特任准教授
波多野　　将
（聞き手　池脇克則）

心不全の予防と新しい治療についてご教示ください。

＜北海道開業医＞

池脇　心不全の質問は時々いただきます。高齢者の心不全、循環器の病棟で本当に増えている印象があるのですが、先生もそうお感じですか。

波多野　おっしゃるとおりで、高齢社会に伴い、心不全の患者さんはますます増えてきていると我々は実感しています。

池脇　おそらくそれは虚血をベースにしたもの、あるいはそうではないもの、いろいろな原因で心不全が多いと思うのですが、まず心不全の予防としては何に気をつければよいでしょうか。

波多野　幾つかありますが、１つ挙げるならば塩分制限が一番重要だろうと思います。特に日本人は非常に塩分摂取量の多い国民ですので、塩分制限、厚生労働省も高血圧予防のために１日８g以下の塩分制限を推奨していますが、心不全患者であるならば、さらに６g、これは欧米ではある意味当たり前の数字で、そういったところが柱になるだろうと思います。

そのうえで、すでに心不全を発症している人ならば、水分制限も重要になります。一次予防でいうならば、塩分制限がしっかりできていれば、水分摂取が過多になることは通常あまりないと思います。基本、塩分制限をしっかりしていただくことでいいかと思います。

池脇　将来、心不全になるかどうかはなかなか予見することが難しいという意味では、一般的なこととして、特に高血圧がある方などは、やはり塩分を控えめにしたほうがいい、そういう理解でよいでしょうか。

波多野　そうですね。

池脇　そうはいっても、なかなか日本食で塩分を抜くのは難しいのも事実

かもしれません。基本的には心不全の予防で最も重要なことは、塩分を制限する、これに尽きるのですね。

波多野　そのとおりだと思います。

池脇　治療に関して、臨床実地の先生方には、外来で心不全の方を診察されている先生方も多いと思うのですが、まず心不全の治療薬の基本から教えてください。

波多野　これに関しては、β受容体遮断薬（βブロッカー）と、いわゆるRAS系の阻害薬を柱とした治療で、おそらくこの十数年の間は大きく変わっていないだろうと思います。そこで、近年では少しずつ新しい薬が出てきているのが現状だと思います。

池脇　細かい話ですが、βブロッカーに関しては、それが逆に悪くなるときもあるという意味で、入院したうえでの導入もあったと思うのですが、今は外来でも比較的導入しやすいと考えてよいですか。

波多野　なかなかそこは難しいところで、いわゆる収縮不全に対してはβブロッカーの有用性は非常に強く言われています。ただ、逆に収縮不全の患者さんは、例えば心筋症の患者さんや重症の患者さんも多いですから、そういった患者さんに対しては、もちろん当初は入院治療のほうが好ましいかもしれません。

一方で、問題は最近増えている拡張不全です。これに対しては、実はβブロッカーもはっきりとした有用性が示されているわけではありません。ですので、それは通常の、例えば血圧の治療薬といったような位置づけと、なかなか区別が難しいところですが、これに関しては、例えば外来で血圧等を見ながら行っていくことが実際のところかと思います。

池脇　心不全の薬物治療で、βブロッカーとRAS阻害薬とおっしゃいましたが、心不全というと利尿剤と考えてしまいます。今、利尿剤はどういう位置づけなのでしょうか。

波多野　もちろん、ループ利尿薬、アルダクトン等の利尿剤は古くから使われていますが、最近ではいわゆるトルバプタンというＶ２アンタゴニストが日本ではかなり普及してきているのが実情です。

それから、これも日本から出てきたエビデンスになりますが、短時間作用型のフロセミドに比べて、長時間作用型のアゾセミドのほうが入院イベントを抑制できるという報告も出てきていて、利尿剤の使い方も少しずつ変わってきています。

もう一つ、エプレレノン、もともと高血圧に対しての適応症があったものですが、これも2016年、心不全に対しても適応追加になりました。新しい利尿剤も少しずつ使えるようになっているというのが現状だと思います。

池脇　確かに、フロセミドメインの

時代から、今は違うタイプのものもあります。使い方としたら、最初からそういったものも導入するのでしょうか。それとも、最初はとりあえず少量のフロセミドでいって、なかなか管理できない場合に今言われたような薬を検討するような使い方なのでしょうか。

波多野　当初は、フロセミドがある程度入っている人がトルバプタンの対象になりましたが、最近ではトルバプタンの腎保護効果等も多く報告されるようになってきました。ファーストチョイスでトルバプタン、ということはあまりないかと思いますが、よりフロセミドの用量が低い段階からトルバプタンを加えていくのが最近の流れかと思います。

池脇　長時間作用型の利尿剤は日本からのデータなのでしょうか。

波多野　そうです。これは日本のグループからのデータです。

池脇　日本人の心不全の患者さんに対するダイレクトなエビデンスという意味では、今後、そういったものを活用していくのですね。

波多野　そうですね。

池脇　βブロッカー、RAS系の阻害薬、そして利尿剤について、新しい薬も含めて解説いただきましたが、薬物治療に関しては今後新しい展開はありそうですか。

波多野　まさにここが最近のトピックスでして、日本ではまだ承認になっていないのですが、実は2016年に改訂されたヨーロッパ心臓病学会のガイドラインでは、新しい２つの薬が登場しています。

１つはARBのバルサルタンと、ネプリライシン阻害薬というものの合剤ですが、これが心不全の、例えばBNPをより低下させるといったエビデンスが出てきていて、すでにガイドラインに載っています（**図**参照）。

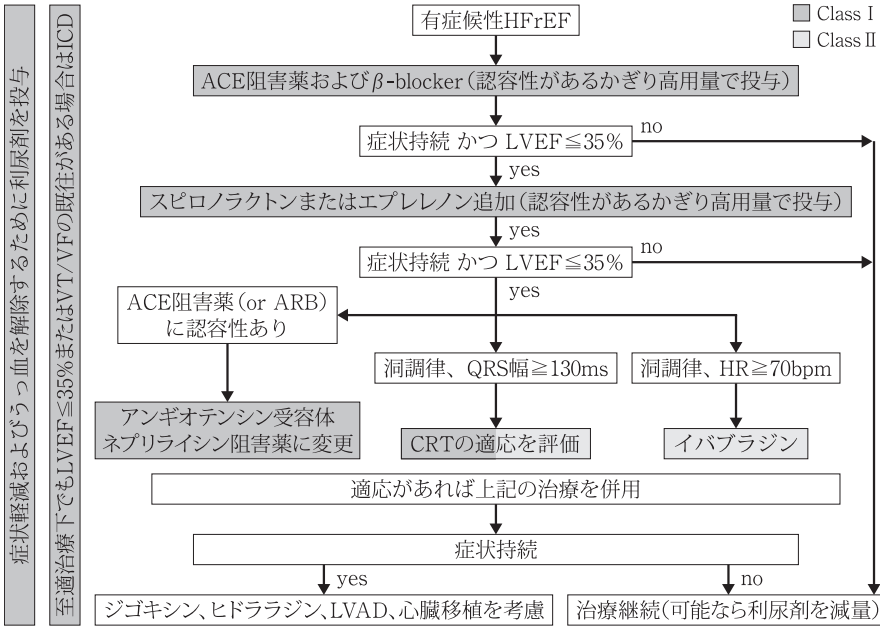
もう一つ、イバブラジンという、これはIFチャネルの阻害薬ですが、こちらは心機能に影響を与えずに、心収縮力を落とさずに心拍数を減少させる薬剤です。βブロッカー等を含めた標準治療によっても心拍数が一定以上に低下しないような症例に対して加え、心拍数がさらに減少して、予後も改善することから、これらの薬剤も数年のうちにはおそらく日本に入ってくると思います。非常に期待が持たれている状況です。

池脇　2016年、ヨーロッパで発表されて、すでにガイドラインに載る（**図**参照）というのは、動きが早いですね。

波多野　そうですね。ヨーロッパは非常に動きが早いですね。

池脇　今言われた２つ目のイバブラジンは、βブロッカーに似ていますが、心拍出量をキープしたまま心拍数を落とすということで、βブロッカーに代わる、あるいは上乗せするような使い方でしょうか。

図　駆出率の低下した心不全に対する治療アルゴリズム（2016ESCガイドライン）



波多野　基本的には上乗せというかたちの使い方です。

池脇　一方で、最初のほうのバルサルタンとネプリライシン阻害薬の合剤ですが、そもそもこのネプリライシン阻害薬とは、どういう機序を持っている薬なのでしょう。

波多野　ネプリライシンは、内因性のナトリウム利尿ペプチドを分解するもので、この分解を抑制することで、いわゆる心保護的に働くものを保つ、そういうイメージでいいと思います。

池脇　心不全で、点滴ですけれども、ハンプがよく使われていますが、あれに近いというイメージなのでしょうか。

波多野　私も使用経験があるわけではないのですが、イメージとしてはそういった薬剤かと、私も期待しているところです。

池脇　日本にも近い将来導入されてくると考えてよいですか。

波多野　期待しています。

池脇　薬物に関しては、現在、そして近い将来に関しての薬を解説していただきましたが、それ以外の治療法というと、どういうものがあるのでしょ

う。

波多野　これは最重症の心不全になりますが、最重症の患者さんは心臓移植、それまでの橋渡しとして補助人工心臓を装着しているのですけれども、一方で心臓移植の対象にならない患者さんも数多くいらっしゃいます。これまではそういった患者さんは植込型補助人工心臓は対象にならなかったのですが、今現在、植込型補助人工心臓の永久使用に対する治験が行われています。これもおそらく数年のうちには結果が出ると思いますので、これが承認されれば、心臓移植の対象にならないような患者さんであっても、一定の条件を満たせば、植込型補助人工心臓を装着できる時代が来ることが予想されます。

池脇　海外に比べると日本はそうそう簡単に移植はできない環境ですので、移植できない方に対しての植込型補助人工心臓は非常に大きいですね。

波多野　そうですね。

池脇　ちなみに、これはメイドインジャパンなのでしょうか。それとも海外からのものですか。

波多野　メイドインジャパンのものもありますが、治験を行っている植込型補助人工心臓は海外のものです。

池脇　ありがとうございました。

陶器様胆嚢

埼玉医科大学総合医療センター肝胆膵外科教授
別　宮　好　文
（聞き手　山内俊一）

陶器様胆嚢についてご教示ください。
エコーでは胆嚢壁の評価ができないので、ほかのモダリティで見て問題ない場合に、毎年CTやMRIで検査していくべきか、外科的治療を進めるべきか、ご教示ください。

＜千葉県開業医＞

山内　別宮先生、陶器様胆嚢という名前のイメージからすると、陶器のような非常にきれいな胆嚢が出てくると見てよいのでしょうか。

別宮　そうですね。非常にきれいに石灰化している胆嚢と考えてよいかと思います。

山内　そうしますと、非常にインパクトが強いものですから、昔から例えば手術とか剖検などでもかなり知られていたものなのでしょうか。

別宮　最初の報告は1931年にされていて、胆嚢摘出標本で胆嚢がんの合併が多いと、そのころから報告されています。

山内　胆嚢がんとの合併が多いのですか。

別宮　1990年までの報告を見ますと、胆嚢がんが高率に合併すると報告されています。少ない報告でも12％、多い報告ですと22％の合併があると報告されています。

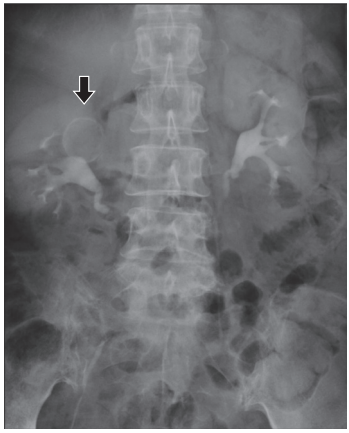
山内　近年はそうでもないのですか。

別宮　2000年以降の報告を見ますと、例えばアメリカのボストンの報告の場合、２万5,000例ぐらいの胆嚢摘出標本のうち、0.58％に胆嚢がんが、0.17％に石灰化した陶器様胆嚢が認められた。そして陶器様胆嚢の44例、0.12％のうち、２例に胆嚢がんが合併している。全体の５％です。ですから、この報告で見ると、ある程度の頻度があるのではないかと報告がされています。

山内　ただ、非専門医にとっては、

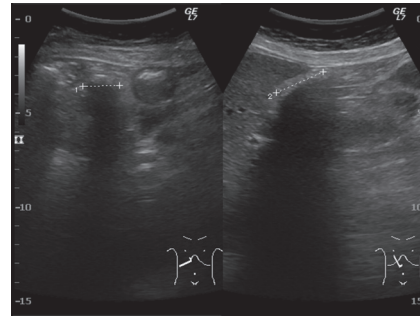
写真

腹部単純写真



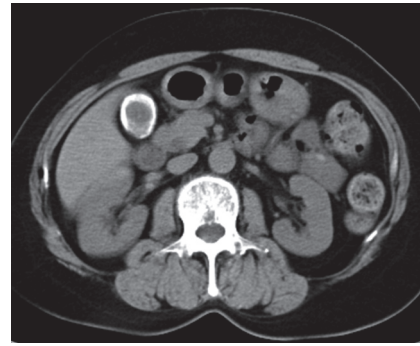
⬇：右上腹部に球形の石灰化像

陶器様胆嚢の超音波像



壁の石灰化により胆嚢内が無エコー帯となっている

陶器様胆嚢の単純CT像



ほぼ全周性の胆嚢壁の石灰化が認められる

そう頻繁にお目にかかるものではないということもいえますね。

別宮　そうですね。エコーを撮ったら偶然そういう石灰化が映ったり、あるいは腹部単純レントゲンで石灰化が映ったり。けっこう目立ちますから。その後、どのように対処すべきかを一応頭に入れておいていただければと思うのですが、全体が石灰化しているような陶器様胆嚢は、胆嚢がんの合併はほとんどないと考えていいと思われます。

山内　基本的には超音波でもわかるのでしょうか。

別宮　全体が石灰化していることはわかると思います。ただ、超音波を当てた部分の石灰化しかわからないので、その裏側に石灰化があるかないかは超音波だけではっきりと断定することはできません。違うモダリティ、CTやMRIで石灰化が全体に起こっていることを確認するのが大事だと思います。

山内　カルシウムの沈着は胆嚢の壁だけなのですね。

別宮　そうです。ただ、胆嚢内に結石がある症例もあります。石がなくて、胆嚢の壁だけが石灰化している症例もあります。

山内　そうしますと、どちらかというとCTなりMRIといったものが活躍すると考えてよいですね。

別宮　そうですね。超音波で偶然発見されたり、腹部単純レントゲンで見つかったりした場合には、CTなりMRIをして、全体が石灰化していることを確認したほうがよいかと思います。

山内　どうしてこういったものができるのかは非常に興味がありますが。

別宮　摘出標本をたくさん調べた報告を見ると、ほとんどの例で胆嚢頸部または胆嚢管の閉塞があります。最終的な陶器様胆嚢の顕微鏡所見としては、壁全体が石灰化しているので、粘膜が残っていない状態です。ですから、何らかの閉塞機転があって、炎症が起こって、石灰化が起こって、最終的に陶器様胆嚢になると考えていいと思います。

山内　内部はもう機能していないのですか。

別宮　そうですね。胆嚢管が閉塞しているので、胆汁の交通はないと考えていいと思います。

山内　何となく慢性の胆嚢炎なり何なりの結果のような気もしますが、そうでもないのですね。

別宮　おそらく急性の機転が一番最初にあって、それが繰り返されて起こると考えているのですが、その途中の経過を詳細に追った報告はありません。想像でしかないのですが、胆嚢管または胆嚢頸部の閉塞が起こっていることを考えると、そういう機転が繰り返し起こって石灰化が徐々に進んでいくと考えていいと思います。

山内　これだけ画像診断が、特に健康診断などでも使われるような時代になりましたが、頻度的にあまり高くないので、毎年フォローアップできる症例は、そこまでないという状況でしょうか。

別宮　そうですね。1990年代までは胆嚢がんの合併が多いことから、超音波なり単純CTで検診時に見つかった場合には手術に回っていたと思います。その一つの理由は、1990年ごろを境に開腹の胆摘から腹腔鏡の胆嚢摘出術が世界的に適応されるようになって、そういう石灰化した胆嚢が見つかった場合には外科医のもとに紹介され、胆嚢摘出術がわりあい気軽に行われるようになったのが大きな原因ではないかと思います。

山内　当時ですと、疑わしきはみんな取るという動きが若干ありましたし、がん化率もけっこうあるのではないかと見られたこともあるのですね。

別宮　あります。

山内　症状は出るのでしょうか。

別宮　多くの場合、症状はありませ

ん。先ほど申しましたように、胆嚢管の閉塞がありますので、そのときに何らかの症状はおそらくあると思うのです。それが繰り返して起こっていて、何らかの違和感とか、そういうものはあると思いますが、通常の病歴聴取でそういう症状が記載されているものはあまりないと考えていいと思います。

山内　実際に超音波でこういうものが出てくると非常にびっくりすると思うのですが、意外に患者さんには症状も何も出ないという感じで、偶発的に検出されることが多いのですか。

別宮　多いと思います。

山内　この質問は画像診断のものなので、もう少しMRIあるいはCT所見と予後ないし処置といったあたりの方針、このあたりをお聞きしたいのですが。

別宮　まず胆嚢の壁全体がすべて石灰化しているという、いわゆる陶器様胆嚢の症例においては、がんの合併はほとんどないと考えていいと思います。ですので、幾つかの報告はあるのですけれども、そういうもので手術をしたものと経過観察したもので比べてみると、手術したものでがんの合併例はないし、平均3.5年間フォローアップした症例でも、あとからがんが出てきたケースはありません。最低３年ぐらいはそのまま放置しても構わないと考えられると思います。

それは条件としては、CTなりMRIなどで壁全体が石灰化していることが確認されている症例で、無症状であることです。その場合には３～５年に１回、CTなりMRIなどを撮って、胆嚢の周辺の状態とか、あるいは胆嚢内に腫瘤性病変がないかどうかを確認すればいいと考えられます。

山内　そうしますと、フォローアップするにしても、比較的間遠でもいい感じですか。

別宮　そうですね。そんなに毎年やる必要はありませんし、総合的に判断しますと、３～５年に１回ぐらい、そういう精密検査を行えばいいと考えられます。

山内　全体が大きくなることは考えにくい病態なのですが、腫瘍ではないにしても、画像上、内側の壁が不整であるとか、そういった所見が出てくることはないのでしょうか。

別宮　全体が石灰化しているものはないと考えていいと思います。ただ、部分的な石灰化があって、石灰化していない壁の部分が残っている場合には、そこにはおそらく粘膜があると思いますので、何らかの悪性の変化が起こりうる可能性はあるかと思います。

山内　そのあたりが摘出するかしないかの目安の一つと見てよいですね。

別宮　そうですね。もう一つは、有症状かどうか、肝機能障害が血液検査で出るかどうか、その２つをチェックしていただき、どちらもない場合には、

かなり間遠なフォローアップでも心配ないと考えられます。

山内　症状は痛みが中心と見てよいのでしょうか。

別宮　そうですね。腹痛であるとか、胆石の発作のような疝痛であるとか、そのような症状があるとすれば、摘出する適応になるかと思いますので、専門医に相談していただければと思います。

山内　機能がないですから、血中のビリルビンなども上がってこないと見てよいですか。

別宮　そうですね。

山内　そういったことの確認をしながら、画像診断で方針を決めていくことになるのですね。

別宮　そうですね。

山内　手術になるときは、胆嚢摘出は腹腔鏡的なもので行われるわけでしょうか。

別宮　腹腔鏡でできます。ちょっと専門的になるのですが、腹腔鏡で手術するときには胆嚢を持ち上げないといけないのですが、壁が石灰化していると、うまくつかめない場合があります。その辺は少し工夫が必要かと思いますが、ほとんどの場合は腹腔鏡で手術できると思います。

山内　胆嚢というと胆石をすぐイメージします。あれもカルシウムだと思いますが、関連性は今のところはっきりしていないのでしょうか。

別宮　陶器様胆嚢の胆石合併率は比較的高いといわれています。

山内　そうしますと、何か関係があるかもしれない。

別宮　かもしれないですね。

山内　どうもありがとうございました。

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）

国立感染症研究所ウイルス第一部長
西　條　政　幸
（聞き手　池田志孝）

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）についてご教示ください。

1．ダニウイルスが標的とする好発臓器。

2．症状に貧血白血球減少、血小板減少の汎血球減少がありますが、骨髄造血細胞ではどの段階の細胞が傷害を受けるのでしょうか。骨髄像の変化をご教示ください。

3．白血球でまず傷害を受けるのは顆粒球系でしょうか、リンパ球系でしょうか。

＜愛媛県開業医＞

池田　西條先生、SFTS、日本語の病名で重症熱性血小板減少症候群、今すごくトピックスになっている疾患だと思うのですが、どのような疾患でしょうか。

西條　SFTSは、ブニアウイルス科フレボウイルス属に分類される新規ウイルスによる感染症で、多くの場合、ヒトはダニにかまれて感染する、いわゆるダニ媒介性ウイルス感染症です。発熱や胃腸症状が出現することが多く、血液検査では白血球減少や血小板減少、肝酵素の上昇が認められます。重症例では、先の症状に続いて意識障害や出血症状が出現し、亡くなられることもあります。現在、日本の流行状況を調べてみると、致命率は約20％と非常に高い。このような病気です。

池田　マダニが媒介しているということですが、先般、これに罹患していたネコがヒトをかんで、その方が発症してしまったことがあります。これはよく起こることなのでしょうか。

西條　これまで日本で確認されている患者さんの中ではネコにかまれてSFTSを発症した事例は、これが初めてです。動物にかまれてSFTSウイルスに感染してSFTSを発症した事例は、

海外でも報告はありません。つまりこのような事例は極めてまれなことだろうと考えています。

池田　従来、宿主はどのような動物なのでしょうか。

西條　基本的にはSFTSウイルスは哺乳動物のウイルスと考えられます。日本では主にシカ、そのほかの哺乳動物、例えばアライグマ、こういった哺乳動物がウイルスに感染していて、マダニと哺乳動物の間でウイルスが維持されています。

池田　マダニとシカの間で行ったり来たりということですね。

西條　そうです。

池田　ポイントはマダニに刺されないということだと思うのですが、感染の防御法はどのようなものがあるのでしょうか。

西條　なかなか難しいとは思いますが、マダニにかまれないように注意を払うことが基本的防御法です。ですから、流行地で農作業をする、またはマダニにかまれるような環境に行くようなときには、長袖を着たり、長ズボンをはいたりしてマダニにかまれるリスクを減らすことが重要です。またマダニにかまれた場合には、医療機関で適切にマダニを除去してもらうことが大切です。このような対応が基本だと思います。

池田　それを基本にやるということですね。例えばこのウイルスが標的とする臓器であるとか、あるいは骨髄造血細胞は傷害を受けるか、例えば白血球でまず傷害を受けるのは顆粒球系かリンパ球系か、という質問がありますが、これはいかがでしょうか。

西條　SFTSウイルスが感染する細胞はリンパ球系の細胞であることがわかってきています。そして、このウイルスがよく増えている、またはこのウイルス抗原が検出される臓器は、リンパ節が挙げられます。肝臓、脾臓などの臓器でもウイルス抗原が認められますが、基本的にはリンパ系の細胞にウイルスが検出されています。

それから、骨髄の細胞も傷害を受けています。重症のSFTS患者では、骨髄検査において血球貪食症候群の所見が認められます。自身の骨髄細胞を貪食している活性化されたマクロファージが増加しています。この病態が汎血球減少の原因だろうと考えられます。SFTSは致命率が極めて高い全身感染症です。その高い致命率の原因の一つに血球貪食症候群がかかわっていると考えられます。

池田　骨髄である特定の細胞にウイルスがついて死ぬというよりは、血球貪食症候群によって汎血球減少が起こる。そしてそのうちに出血等があると、血小板が減っていることから、この名前がついたのですね。

西條　そうです。

池田　中心の病態は血球貪食症候群

ということになるのでしょうか。

西條　それは重たい病態の一つで、それに加えて血液凝固障害、DICの所見が認められる事例がほとんどであることと、循環系の障害も含めた多臓器不全も出現します。多臓器不全、血球貪食症候群、DIC等による血液凝固障害、それに伴う出血、これらの病態が高い致命率にかかわっていると考えられます。

池田　必ずしも血小板が減少するだけではないのですね。

西條　そうです。

池田　もう一つの疑問点は、まずウイルスが体内に入ってきたときに、どのような細胞に感染してウイルスが増えてくるのでしょうか。

西條　標的細胞は幼若系リンパ球系の細胞であることが明らかにされています。

池田　そこでまず増えて、それからまた血液に行って、いろいろな細胞に感染していくのですね。

西條　病理学的にほかの臓器の体細胞でウイルスが増えていることが証明された事例は少なく、基本的には体の中でウイルスが非常に増えている状態にはあるものの、幼若系リンパ球系の細胞がメインの標的細胞というのは変わりありません。

池田　そこで増えたものが血中に流れて炎症を惹起するという考えなのでしょうか。

西條　そうです。重症患者においては、ほとんどの事例でサイトカインストームの所見も認められます。

池田　それで多臓器不全になってくるのですね。そういう状態になると、どうしても対症療法ということになってしまうのですが、逆に発症を防ぐためにワクチンとか、何か薬は最近開発されているのでしょうか。

西條　この病気が発見されてから、まだ日が浅い状況です。しかし、日本国内外でワクチン開発の研究が始まっています。

また、現時点では対症療法しかない状況ではありますが、動物モデルを用いた実験で、日本の製薬メーカーの富山化学で開発されたファビピラビルに特異的治療効果があることが期待される研究成績が得られています。そして2016年、SFTS患者にファビピラビルを投与して治療する、医師主導型の臨床研究がなされています。

池田　後々また楽しみだと思うのですが、ワクチンの開発は今どのような段階にあるのでしょうか。

西條　今現在は、有効性を示すワクチンの候補品を開発する段階にあります。私たちの研究グループでもワクチン開発研究が行われています。今後、動物感染モデルで予防効果が認められるかどうかを調べる予定です。そして、動物感染モデルで安全性と有効性を調べ、将来ヒトにおいて使えるワクチン

としての研究に発展させていく必要があると思っています。

池田　将来ワクチンができたときの接種法のイメージですが、例えば発症の可能性が高い、あるいはダニに刺されやすい方たちを優先的にワクチン接種をしていくのか、あるいは刺されたことがわかって、発症間際、あるいは発症して早期、そこら辺に使う。どちらのことを考えていらっしゃるのでしょうか。

西條　SFTSの流行地は、日本では西日本です。流行地、ヒトへの感染リスクが明らかにされつつあります。このような研究が進んでいることから、リスクがある方があらかじめワクチンを接種することによって、安心して生活できるようにするための接種方法が望ましいと考えています。感染したことが予想される、または発症してからこのワクチンを接種するという、いわゆる曝露後ワクチンの投与の考え方はなかなか適さないのではないかと思っています。

池田　治った方もいらっしゃるということで、抗血清などの製造を考えられているのでしょうか。

西條　動物感染モデルで抗血清による治療も効果があることが確認されています。将来的には抗血清療法のオプションを実施できるようにする。つまり抗血清による治療法を開発し、それによる治療を実施できる状況にできれば、SFTS患者の予後を改善させることができるだろうと考えています。

池田　これはSFTSの暴露後、あるいは発症早期に抗血清を使うという考え方でよいでしょうか。

西條　抗血清療法については、治療効果を得るには早期投与が基本ですが、比較的発症後、時間がたってから投与しても期待できる可能性があります。さらなる研究が必要だと思っています。いずれにしても、抗ウイルス薬の投与は発症早期に投与することが重要です。

池田　ありがとうございました。

小児のピロリ菌検査および除菌

順天堂大学小児科教授
清　水　俊　明
（聞き手　山内俊一）

小児のピロリ菌の検査、除菌についてご教示ください。

６歳男児幼稚園年長、３歳女児幼稚園年少の２人兄妹について、下記のような家族歴があり、保護者が心配しています。小児でも胃がんの症例があることを知りました。ガイドラインでは中学生以上がスクリーニングの適応のようですが、この症例の場合の検査の適応（年齢いつ頃、どの方法で）、陽性の場合の除菌等はどのように考えればよいでしょうか。やはり中学生になるまで待つほうがよいのでしょうか。

父親34歳：大学生のときに胃の調子が悪く、ピロリ菌感染症があり除菌治療した。30歳時に胃炎（胃潰瘍？）があり、ピロリ菌感染症があり、２回目の除菌治療をした。

母親31歳：平成27年冬（約１年前）に萎縮性胃炎があり、ピロリ菌陽性で、除菌治療した。

母方祖母：10年前に胃がんで死亡。ピロリ菌感染症は不明。

母方祖父：ピロリ菌除菌治療の既往あり。

＜大分県開業医＞

山内　清水先生、まず、ピロリ菌の感染ですが、これは一般的に家庭内感染と我々は理解しているのですが、よいのでしょうか。

清水　そのとおりだと思います。基本的には父親、母親、どちらかというと母親が多いといわれていますが、例えばお母様が離乳食などをかんで、それを口移しで与える。それが感染源になっているともいわれています。

山内　そういった風習は国によって多少違うと思われますが、例えば日本では以前から口移しが多いとされていたと思います。ほかの国との比較で何かわかっていることはあるのでしょうか。

清水　基本的には発展途上国での感染率が非常に高いことがわかっています。日本も以前は高かったのですが、ぐっと少なくなってきていて、小児の感染率は２～５％ぐらいに減っているのではないかといわれています。

山内　随分減っているのですね。

清水　そうですね。

山内　それをバックグラウンドとしてということでしょうか、スクリーニングの適応ですが、ガイドライン上、中学生以上になっていますね。

清水　このガイドラインはヘリコバクター学会のものですが、基本的に我々の分野、小児科領域ではスクリーニング検査は必要ないという見解です。実際に、例えば腹部症状や消化器症状があったりとか、あるいは貧血、血小板減少性紫斑病、ピロリ菌が原因となって起きてくる疾患、こういったものがあって初めて検査をするのです。親が陽性だから、あるいは家族にがんの既往があるからといってスクリーニングをするのは、あまり推奨されていません。

山内　家族の中にヘリコバクター、例えば除菌歴が多いとか、胃がんが多いようなケースでも、必ずしもそう早くからスクリーニングする必要はないという立場ですね。

清水　そうですね。必要はないです。ただ、親御さんの気持ちとしては、自分の子どもが感染しているかどうか知りたいでしょうから、そういったときは例えば自費診療であるとか、研究費レベルで行っているところにお願いして調べてもらうのも一つの手かもしれません。

山内　ついでの質問ですが、子どもでも胃がんがあるのか、これはどうなのでしょう。

清水　子どもの胃がんは非常に珍しくて、ただ、皆無ではありません。その胃がんの原因がヘリコバクター感染かどうかに関しては、むしろ違うのではないかといわれていますので、ヘリコバクターが原因で小児で胃がんになる可能性は非常に少ないといっていいと思います。

山内　具体的には中学生以降、ないし高校生からのスクリーニングでいいのではないかと考えてよいのでしょうか。

清水　そうだと思います。ただ、除菌に関しては、中学生というよりも高校生ということで私どもは考えています。

山内　スクリーニングの方法ですが、大人では呼気検査が代表的ですが、小児では現在どういったものでなされているのでしょう。

清水　小児の場合、小さい子は呼気検査ができず、３歳未満はなかなか難しいので、そういった場合は便の抗原検査がよく使われています。呼気検査は、ある程度の年齢になれば非常に有

用ですし、血液検査もやられることがあるのですが、低年齢だと偽陰性の可能性もあります。血液検査よりも呼気検査、便の検査のほうが有用であると考えられています。

山内　尿の検査は、子どもでも比較的よくやられているものなのでしょうか。

清水　今、自治体主導で、test and treatということで、検査をして治療することが行われてきているのですが、その際の最初のスクリーニングの検査としては尿の抗体価が使われています。これは小中学生は学校検尿を行っていますので、そういった尿を利用して、まずスクリーニング検査をして、陽性の場合は先ほど話したような便の抗原とか呼気検査をするという手順になっています。尿の検査だけだと、どうしても感度とか特異度があまりよくありません。それだけで診断を確定してはいけないのです。

山内　陽性の場合、除菌という方向にいく際には、大人ですと内視鏡検査がdutyというか、必要になってきますが、子どもの場合は違うのでしょうか。

清水　保険でということになると、小児でも同じです。除菌に保険適用があるのは成人で、中学生あるいはそれ以下の小児に関しては基本的には保険適用はないのです。ただ、除菌するにあたってはやはり内視鏡を行う。内視鏡をやる意味は、粘膜所見を見ることも大切ですが、感受性試験を行って、今、耐性菌が増えているクラリスロマイシン耐性かどうかを調べたうえでの除菌が、大切になってくると思います。

山内　そうしますと、除菌は高校生以降から本格的に出てくると考えてよいのですね。

清水　保険適用から考えると、高校生以降と考えたほうがよいかと思います。

山内　人生長いわけですが、除菌のベストタイミングはどのあたりなのでしょうか。

清水　なかなか難しいところだと思うのですが、ピロリ菌に感染していると、持続的な炎症が起きているわけです。その炎症が最終的には胃がんの引き金となるのですから、なるべくその期間が短いほうがいい。となると、やはり早いうちの除菌がいいのです。先ほど言いましたように、中学生と高校生での除菌を比較して、中学生で行ったほうががんの予防により有効であるというエビデンスはありませんので、保険適用のある高校生からが一番よいかと考えます。

あとは、次の世代の感染を予防するという意味でも、ある程度若年者で行ったほうがいいという観点からすると、高校生あるいは大学生ぐらいのうちに検査をして除菌をするのがよいかと思います。

山内　除菌に用いる薬剤と量は、大

人とあまり変わらないのでしょうか。

清水　種類は同じですが、子どもは体が小さいので、体重換算でその量を決めることになります。投与期間も、大人では７日ですが、小児の場合は７～14日となっています（**表**参照）。

山内　かえって長いのですか。

清水　けっこう長めに投与することもあります。そのほうが有効であるといわれており、我々の施設では14日で投与しています。

山内　体重換算といっても、高校生になるとほとんど大人と変わらないですね。

清水　中学生でも大人と同じぐらいの場合もよくあります。

山内　我々も除菌でなかなか頭が痛いのは再感染の問題ですが、子どもと大人で違うのでしょうか。

清水　大きな違いがありまして、再感染するのは基本的には５歳未満。もっと言うと、１～２歳ぐらいの場合は再感染が起きやすいのですが、それ以降はなかなか起きづらいことがわかっています。成人においては、一度除菌して、１回消えたかに見えて、また陽性になることが時々あるのです。ただ、それは除菌が十分ではなくて、また再活性化したためで、多くは再感染したというわけではないと思います。

山内　除菌がうまくいかなかったと考えていいのですね。

清水　そう考えたほうがよいと思います。

表　小児の除菌治療に用いられる主な薬剤と一般的な用量

	用量（mg/kg/日）	最大量（mg/日）
プロトンポンプ阻害薬		
ランソプラゾール*	1.5	60
オメプラゾール**	1.0	40
抗菌薬		
アモキシシリン	50	1,500
クラリスロマイシン	20	800
メトロニダゾール	10～20	1,000

*カプセルは外して腸溶顆粒として、OD錠は粉砕して投与可
**腸溶錠の粉砕投与は不可

（加藤晴一、今野武津子、清水俊明、他：小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針。日本小児科学会雑誌109：297～300、2005）

山内　そうしますと、再感染のリスクというところからも、高校生以降の除菌あたりがいいといえるのですね。

清水　再感染のリスクは５歳未満ですので、中学生もその辺では再感染はしないと考えていいと思います。

山内　中学生、高校生、どこでやるかといった点は、まだ今後少し検討すべきところがある感じですか。

清水　そうですね。

山内　最後ですが、ヘリコバクターピロリは悪者扱いされていますが、これは本当に何もいいことはしていないのでしょうか。

清水　悪いことをしているのは間違いないのですが、いいことを何もしていないかというと、もしかしたらそうではなく、例えば除菌によってアレルギー疾患が増えるということもありえます。ヘリコバクター感染がアレルギー疾患を抑えている可能性もあると考えます。除菌した後、長い期間かけて、その後、何が起こるかを見ていく必要もあると思います。

山内　どうもありがとうございました。

小児の溶連菌抗原検査と治療

横浜市立大学発生成育小児医療学主任教授
伊　藤　秀　一
（聞き手　池田志孝）

幼児・学童において、上気道炎があり溶連菌抗原の迅速検査が陽性となった場合についてご教示ください。

1．抗菌剤使用の適応の判断法と使用薬剤、投与期間

2．急性腎炎などの発症のチェックのために検査を行うとすれば、そのタイミングと血尿がみられた場合の対処方法

＜埼玉県開業医＞

池田　伊藤先生、幼児・学童において上気道炎があって、溶連菌抗原の検査をしたところ、陽性になったとあるのですが、実際のところ、溶連菌感染の症状はどのようなものなのでしょうか。

伊藤　溶連菌感染の場合、急性症状、要するに溶連菌が起こす症状としては、主に咽頭炎や扁桃炎を起こします。その結果、発熱、咽頭痛、場合によっては猩紅熱を呈する場合は、毛嚢に一致した小さな赤い皮疹が体全体に出ます。また、10％程度の患者さんは腹痛などの消化器症状も呈します。

池田　上気道炎があるというのが症状なのですか。

伊藤　実は溶連菌は要するに常在菌にすぎず、悪さをしていない場合、ほかのウイルスやほかの菌によって咽頭炎や上気道炎が起きている場合もあるかもしれません。ただし、溶連菌の場合は扁桃が腫大して発赤して、白苔を伴うことが多かったり、軟口蓋全体もかなり充血して赤くなり、場合によっては小さな濾胞や発赤疹が見えることがあります。小児科医が見て、これは溶連菌だという印象を持てば、その後迅速検査をするという流れになります。

池田　この場合はもしかすると常在菌をとらえているかもしれないのですね。

伊藤　そうですね。咽頭の所見と、

あと患者さんの症状が重要になると思います。

池田　迅速検査法とあるのですが、実際どのように行われるのでしょうか。

伊藤　インフルエンザ等と同じです。インフルエンザの場合は鼻から入れますが、溶連菌の場合、口からスワブ、綿棒を入れて、扁桃、軟口蓋のあたりをくるくるとぬぐって、インフルエンザと同じように凝集反応を使って、だいたい５～10分ぐらいで判定ができます。

池田　簡便ですね。こうした検査具は小児科の先生はだいたい持っているのでしょうか。

伊藤　扁桃炎を起こすウイルスは、例えば感染症としては溶連菌とか、あとはアデノウイルスです。その２つはだいたい小児科の外来に迅速キットが常備してあります。

池田　迅速に検査できるのですね。気になるのは、陽性率とか偽陽性とか、これはどうなのでしょうか。

伊藤　かなり感度、特異度ともに高い検査でして、少なくともこれが陽性になれば、溶連菌は、常在であれ、急性であれ、そこにいると判断してよいでしょう。また、迅速検査が陽性の場合は、咽頭培養は不要と判断されます。

池田　かなり感度、特異度は高いので、培養する必要はないのですね。

伊藤　おっしゃるとおりです。

池田　症状もそうで、迅速検査で陽性になった場合、今度は治療になりますが、抗菌薬の選択、投与期間はどうされるのでしょうか。

伊藤　基本的にはペニシリン系の場合は10日間、経口で服用して、セフェム系の場合は５日間服用するのがスタンダードになっています。たまにペニシリン系やセフェム系にアレルギーがある方がいますが、その場合はマクロライド系を使用することになります。ただ、マクロライド系にはまれに耐性を持っている場合があるので、少し注意を要します。発熱は、溶連菌の場合は１日で下がります。非常に反応が早いので、抗菌薬がある意味、診断的治療にもなります。

池田　１日でぽっと下がるようであれば、効果もいいし、溶連菌だなという感じですね。

伊藤　のどの所見と合わせて、そう判断してよいです。ただし、抗菌薬を決められた日数分のまないと、また再燃してしまいます。抗菌薬を長くのむのはたいへんですが、患者さんにしっかり指導していただければと思います。

池田　そういう症状があればいいのですが、この質問のお子さんに関しては、上気道炎ぐらいで、症状はあまりない。でも、おそらく常在菌であろうというのですが、常在菌の場合は放置するのでしょうか。

伊藤　常在菌の場合は、実は放置してしまってもよいし、治療してもよい

ということで、一定のコンセンサスがありません。ただ、家族の中に誰か保菌者がいる、例えば小さいお子さんがいたりすると、うつる可能性があるとか、そういうことをお話ししたうえで治療を選択していただくのが妥当と考えます。溶連菌は一生の間に何回もかかることが多いので、その都度その都度、治療する人もいますし、常在菌と判断した場合は、そのまま見ているケースもあります。悩ましいところです。

池田　２番目の質問で、急性腎炎などのチェックをするにはということですが、これも含めてどのような合併症があるのでしょうか。

伊藤　古くはリウマチ熱ですね。今ほとんど目にすることがなくなりました。ただ、アジアの国などに行くと、まだリウマチ熱の患者さんがいるようです。さらに、リウマチ熱で舞踏病、choreaとかを起こしますが、それと類似の疾患で、最近、とても稀なのですが、小児自己免疫性溶連菌感染精神神経障害、PANDAS（パンダス）という溶連菌感染後にチック、強迫観念、感情失禁などを起こしたり、舞踏病様の神経症状を起こしたりする新しい疾患が報告されています。急性糸球体腎炎は、抗菌薬が広く使われるようになって、実際のところ、目にすることはかなり少なくなっています。

池田　急性腎炎はどのくらいの頻度なのでしょうか。

伊藤　小児慢性特定疾患など登録対象ではなく、一過性の疾患ですので定率的な数字はわかりません。あくまでも推定ですが、10万人に１人程度の頻度ではないかと思います。というのも、私ども、いろいろな腎疾患のお子さんを見ていて、ネフローゼがだいたい10万人に6.5人ぐらいなのです。その感覚からいくと、多分１人ぐらいではないかという印象です。

池田　かなり減ったという印象なのでしょうか。

伊藤　そうですね。ご年輩の小児腎臓医の先生は減っていると皆さんおっしゃいます。

池田　それは抗菌薬の使用がポピュラーになって効いてきたということでしょうか。

伊藤　おっしゃるとおりだと思います。

池田　もう一つの質問で、例えば急性腎炎が起きた場合、いつ、どのような検査を行うのかということですが。

伊藤　実は欧米の教科書には、溶連菌感染の後に検尿をいつしなさいとは書いてないですし、検尿をどのようにするかというエビデンスもまったくないのです。ただ、多くの開業医が溶連菌感染を見つけた後に、例えば上気道炎の後に、10日～２週間後ぐらい、それからとびひ、伝染性膿痂疹の後は２～４週間後ぐらいを目安に、１回程度検尿している方が多いというのが以

前、論文で報告されています。

池田　実際、先生はどのように指導されているのでしょうか。

伊藤　実際のところ、私の場合は口頭でだけお話ししています。血尿というのはあまり赤くないのです。糸球体由来の血尿ですと色が麦茶、ウーロン茶、コーラのような茶色っぽい、もしくは赤茶色っぽい色になりますので、そういう色のおしっこが出ないか、毎日、朝のおしっこをコップで取って確認しなさいと。あとは、むくんでくると体重が増えるので、朝起きて、ごはんを食べる前に毎日体重も見てくださいと言っておいて、もし変化があれば受診してくださいとお話ししています。

実際、数百人、溶連菌を前向きに検尿した過去の複数の論文を見ても、ほとんど急性腎炎の患者さんの発生がなく、ゼロに近いという報告が多いので、実際のところは溶連菌で腎炎を発症する頻度はとても少ないのです。

池田　確かに２週間たってやっても、どうかなという欧米の考えもありますね。

伊藤　あと、あまり知られていないのですが、尿検査の試験紙がドラッグストアで売っています。蛋白尿と血尿のテープです。数十枚入っていて1,000円ぐらいなのですが、それを患者さんに持たせておいて、溶連菌感染後から１カ月後まで、早朝尿を毎日、もしくは数日に１回見てもらえば、それで十分です。ただし、無症候性血尿の体質のお子さんも200人に１人程度はいるので、感染時に尿を確認しておくことは後から混乱しないためにもお勧めします。

池田　それをやっておけば、何かのときに役に立つのですね。

伊藤　そうですね。異常がみられたら受診してくださいと言っておけば、開業の先生もたいへんではないのではと思います。

池田　腎炎が起こった場合に、どのような治療がされるのでしょうか。

伊藤　基本的には自然治癒する疾患ですので、そのまま対症療法だけになります。腎機能が悪くなれば、当然体がむくんで、血管内の水分が多くなれば血圧が上がってしまいますので、血圧が上がれば高血圧に対する降圧療法を行います。小児の場合は、血圧が上がってしまうと、白質に浮腫が起きて、高血圧性の脳症を起こし、けいれんを起こしてしまう場合がありますので、血圧の管理はとても重要です。

あとは利尿薬です。フロセミド等は利尿薬としても降圧薬としても使えますので、Ca拮抗薬やフロセミド等を使いながら、対症療法的にみることになります。

池田　そういうことをして、腎不全になる方はいらっしゃるのですか。

伊藤　小児ではほとんど腎不全になるお子さんはいません。たまに非常に

重たくなって透析を一時的に必要とするお子さんもいますが、だいたいそれも一過性です。ただし、先ほど申しそびれましたが、血圧が高ければ安静がある程度必要になりますし、カリウムが高ければカリウムが少ない食事を勧めたり、尿素窒素が高ければ少し蛋白を控えたり、ナトリウムを控えたりという食事療法は、一時的に必要になることがあります。

池田　それも一過性ですね。

伊藤　そうですね。

池田　そういう意味では、ステロイド等は使わないのでしょうか。

伊藤　極めて例外的な例にのみ使われるだけで、基本的には先ほど述べた降圧薬や利尿薬だけで自然によくなります。また、昔と違い、運動制限などは、我々小児腎臓病学会で、なるべくしないようにと勧めています。日本学校保健会出版の『学校検尿のすべて』という本が出ていますので、それを見ていただくとわかるのですが、血圧が正常で軽度の蛋白尿や血尿だけであれば、基本的には早めに体育や運動を開始してよいということになっています。過度にお子さんたちの運動や活動を制限しないためにも、そのような本などを参考にしていただければよいと思います。

池田　以前ですと、学校に行ってはだめだ、運動してはだめだと、かなり長期間、制限を強いられることがあったのですが、最近は考え方が随分変わってきているのですね。

伊藤　本当に必要な制限だけを必要な時期にするとなっています。実は少々、蛋白尿、血尿が出ていても、運動をしたからといって、それで悪くなるというエビデンスもありません。不安なときはお近くの小児腎臓専門医に判断を仰いでいただければいいかと思います。

池田　ありがとうございました。

地図状舌の治療

東京医科歯科大学顎口腔外科学分野教授
原　田　浩　之
（聞き手　池田志孝）

地図状舌の治療法についてご教示ください。

＜神奈川県開業医＞

池田　地図状舌というのはあまり聞いたことがないのですけれども、どのようなものなのでしょうか。

原田　舌に多く生じて、中央部が赤く、周囲が白色線状の境界明瞭な病変として認められています。次第に周辺に拡大して、隣接する病巣が融合して全体として地図状を呈する疾患です。

池田　中が赤くて、周りが堤防状に盛り上がるわけですね。

原田　はい。

池田　それが幾つもできて、ぱっと見ると「あ、地図みたい」ということなのですね。

原田　単独で孤立性に生じることもあるのですが、多くは広範に複数生じて、これらが融合していくかたちになります。

池田　舌といいますが、舌以外にもできるのでしょうか。

原田　口蓋、頬粘膜や歯肉に類似した病巣が見られることがまれにあると報告されています。

池田　ほとんどが舌にできるから、地図状舌というわけですね。でも、ほかにも広がっていく。

原田　できることがあります。

池田　この頻度はどのくらいなのでしょうか。

原田　成人では１～２％といわれています。小児では、報告により差があるのですけれども、１～15％という報告がありますので、子どものほうが頻度的には多いです。

池田　お子さんのほうが多いのですね。東京医科歯科大学では年間何人ぐらいみられているのでしょうか。

原田　初診の患者さんが年間6,000人いますけれども、その中のだいたい20人ぐらいになります。

池田　１％いかないのですね。

原田　症状がない場合が多いので、受診しない患者さんが中には隠れていると思います。

池田　自分の舌がこんなになっているけれども、何ともないからいいやという人もけっこういらっしゃるということですね。

原田　症状がなければ受診しない方もけっこう多いので。

池田　そういう意味では隠れた患者さんが多いだろうということですね。何か特定の原因とかあるのでしょうか。

原田　原因はいろいろ報告されていますが、最終的には原因は不明の場合が多いです。挙げられているのは、先天異常とか遺伝的要因とか、慢性の炎症状態が原因といわれています。中でも、溝状舌を合併していることが比較的多くて、その溝の中に細菌が繁殖して、その炎症が原因になっているという報告が最も多いと思います。

池田　溝が普通の人より深いという考え方ですね。

原田　そうです。

池田　そこにいろいろなものがたまりやすいということでしょうか。

原田　はい。

池田　そこにばい菌がくっついたりして、それで炎症を起こして、その炎症によって地図状舌が発症するということですね。

原田　はい。

写真

池田　これはすごくわかりやすいですね。細菌以外にも原因の感染物質はあるのでしょうか。

原田　カンジダ、いわゆる真菌ですが、カンジダに合併することもけっこうあるといわれています。

池田　何らかの背景があって、細菌、カンジダを含めた真菌が増殖して炎症を起こすということですか。

原田　全身疾患に関連する病気というより、例えば糖尿病とか、自律神経失調症とか、ビタミン欠乏症とか、そういうことが昔から誘因として挙げられています。

池田　場合によっては、舌だけの問題ではないということですね。

原田　全身疾患の一症状の場合もかなり多いということになります。

池田　ホルモン異常とか糖尿病とか自律神経失調症、そのほかに何かありますか。

原田　あとは、アトピーやアレルギー、乾癬などの報告は文献的にいわれ

ています。

池田　舌も含めた炎症が起こっているということでしょうね。

原田　そういうことになります。

池田　その慢性炎症によって地図状舌になってしまうということですね。その炎症のもとの一つに細菌とか真菌もあるということですが、先ほど自覚症状がないとおっしゃっていたのですけれども、逆に自覚症状がある方もいらっしゃるのですか。

原田　自覚症状で最も多いのは、刺激のあるものがしみるという症状です。黙っていても痛い場合もあるのですけれども、いわゆる接触痛というものが主な症状になります。

池田　何か刺激物を含んだりということですか。

原田　辛いものや酸っぱいものが非常にしみるという症状を訴える患者さんが多いということです。

池田　しみたり、痛かったりすれば受診されますよね。

原田　はい。

池田　自覚症状がない場合は受診されないということですけれども、例えば先生が地図状舌をご覧になって、これは治療の必要がある、ないというのはどういうところで判断されるのでしょうか。

原田　まず一つは症状があるかどうかということです。もう一つは、カンジダのような真菌が繁殖しているような場合は抗真菌療法をすることになります。悪性、がんができるとか、そういうことはめったにありませんので、そういう病態ではない場合が多いということです。

池田　患者さんに何らかの自覚症状があれば治療するし、なければ特に治療しないという判断なのでしょうか。

原田　自覚症状を認めない場合は治療はほとんどしないです。患者さんが希望すればですが、自覚症状がないと希望しませんので。

池田　自覚症状がない場合はどういった経過観察の期間になるのでしょうか。

原田　症状が変化するのが地図状舌なのですけれども、１カ月ごとぐらいに見て、１年ぐらい特に変化がなければ、特にこれ以上、何も起こりそうもないということであれば、中止にする場合もあります。

池田　例えば、経過観察されていて、勝手に消えていってしまうということはあるのでしょうか。

原田　それはもちろんあります。頻度は、ちょっと経験が少なくて、どのくらいかわかりませんけれども、中には消える症例もあるということです。

池田　自然治癒もあり得るということですね。一方、痛みとか、しみるとか、そういうことがあって治療されるのですけれども、どのような治療をされるのでしょうか。

原田　基本は口腔内を清潔に保つというのがまず原則です。歯を磨いたりとか、うがい薬を使って口腔内清潔を保つのが第一で、それとともに刺激のあるような食物は控えるように指導しています。

池田　うがい薬はどのようなものを使われるのでしょうか。

原田　うがい薬は、アズノールとか抗炎症剤とかネオステリングリーン、これはベンゼトニウム塩化物になりますけれども、その２つが多いです。

池田　イソジンだとかファンギゾンとか、そういうものは使われないのですか。

原田　真菌が関与している場合はファンギゾンは使いますけれども、イソジンで口腔常在菌のバランスを崩すのもよくありませんので、イソジンは使わない場合が多いです。

池田　アズノールのような粘膜に優しいものを使うのですね。

原田　炎症を抑えるようなものです。

池田　塗り薬は使われるでしょうか。

原田　接触痛がある場合は、主にステロイド軟膏です。具体的には、ケナログとかデキサルチン軟膏を使う場合が多いです。

池田　食後につけるというかたちなのでしょうか。１日何回ぐらいなのでしょうか。

原田　つけてもすぐ唾液に溶けて、なかなか保持性がありませんので、食後３回と寝る前。それが負担な場合は朝晩、朝食後と寝る前、２回にしています。

池田　患者さんのライフスタイルに合わせるということですね。その効果が出るのはどのくらいのスパンで判断されるのでしょうか。

原田　早い場合は２週間で効果が出てきますので、２週間後あるいは１カ月後ぐらいに再診してもらうようにしています。

池田　例えば、１カ月やって効果がない場合は、その治療は効かないと判断されるのですか。

原田　口腔内ステロイド軟膏に関しては、例を出すと、扁平苔癬に対してうちは１年以上塗り続けます。１年以上塗り続けると、症状とともに、そういう病変がなくなっていくことがけっこうあります。

池田　逆に、それだけかかる場合もあると考えてよろしいのでしょうか。

原田　本当に扁平苔癬を治そうとすれば、けっこう長期にわたりますけれども、地図状舌の場合は症状がなければ治療しなくてもいいので。

池田　逆にいうと、患者さんがしみるとか痛いとかおっしゃるのが消えてしまえば、それで治療は中止ということですか。

原田　塗らなくてもいいということです。

池田　それがゴールですね。そうい

う意味では、自覚症状が消えるという確率は高いのでしょうか。

原田　自覚症状は比較的すぐ消える場合が多いです。

池田　１年も塗る必要はないわけですね。

原田　１年塗る人はあまりいないです。

池田　逆に、患者さんが治療中に、痛みはなくなったのだけれども、症状自体をきれいにしたいとおっしゃった場合は、それを継続して治療しても構いませんか。

原田　それはおそらく薬を塗る塗らないとは関係ないところで決まると思いますので、症状がなければ薬を塗るのはお勧めしていません。薬を塗ったから地図状舌が治るというエビデンスはないです。

池田　我々がちょっと気になるのは塗り薬等の副作用なのですけれども、扁平苔癬で１年間ずっとケナログ等を塗られても、特に副作用はないのですか。

原田　副作用で一番あるのはカンジダです。カンジダが出てくる場合は、扁平苔癬の治療を止めながら、カンジダが治れば、また続けてというような繰り返しとなる患者さんもけっこういます。

池田　逆に言いますと、カンジダには気をつけるのだけれども、例えば副腎皮質機能が落ちるとか、そんなことはないのですね。

原田　口腔内の塗布ではそれはほとんど考えなくていいと思います。

池田　そういう意味では、地図状舌の場合は痛みが消えてしまったら治療は中止ということで考えていけばいいですね。

原田　はい。

池田　ありがとうございました。

うがい薬の使い分け

東京医科歯科大学名誉教授
寺　岡　加　代
（聞き手　池田志孝）

うがい薬（イソジンとアズレン系など）の使い分けについてご教示ください。
＜大阪府開業医＞

池田　寺岡先生、簡単に言いますと、うがい薬はこの２種類だけではないですよね。もっとたくさんあると思うのですけれども、どのような種類のうがい薬があるのでしょうか。

寺岡　含嗽薬は大きく分けまして、抗菌成分を含むものと含まないもの、この２種類に分けられると思います。口腔内の消毒作用を期待する場合は抗菌成分を含む含嗽薬を使うということになります。

池田　まず抗菌成分が入ったうがい薬というのはどのようなものがあるのでしょうか。

寺岡　その代表的なものとしては、商品名で申しますと、イソジンガーグルとネオステリングリーンがあります。

池田　イソジンガーグルとネオステリングリーンとはどのようなものでしょうか。

寺岡　イソジンガーグルの抗菌成分というのはポビドンヨードで、これは抗菌スペクトルも広く、抗菌効果が非常に期待できるものです。イソジンガーグルのもう一つの特徴としましては、ウイルスに対しても効果を発揮できるという点があります。うがいを行う際に、うがい薬が浸透する上気道、すなわち口腔内ですとか咽頭部に潜伏している細菌に対して有効ですので、咽頭炎とか扁桃腺が腫れる症状が出る病気に対して処方されることが多いです。

それから、ネオステリングリーンですけれども、抗菌成分は塩化ベンゼトニウムで、いわゆる逆性石けんです。陽イオン界面活性剤ですので、芽胞のない細菌ですとか、かび類に抗菌作用を示して、洗浄作用や角質溶解作用があります。通常は口腔内の消毒ですとか、歯科の分野で言いますと、歯を抜

いた後の感染予防などに用いられます。

池田　イソジンガーグルのほうが守備範囲が広いという感じで、咽頭のほうから口腔内まで、ネオステリングリーンのほうは歯とか歯肉に近いようなイメージなのでしょうか。

寺岡　そうだと思います。

池田　実際に、我々もよく咽頭炎の方などにイソジンガーグルを使うのですけれども、ネオステリングリーンというのは歯科治療の前後の場面で使われるのでしょうか。どういった場面で使うのでしょうか。

寺岡　歯を抜いた場合が一番多いと思うのですけれども、それ以外にも口腔外科で侵襲的な処置をしたときにもこれを処方することがあります。

つけ加えさせていただくと、抗菌成分を含む含嗽薬として、イソジンガーグルとネオステリングリーンを挙げたのですけれども、そのほかにもう一つあります。これは薬局で購入できるOTCの医薬部外品で、グルコン酸クロルヘキシジンというのが洗口液として販売されています。グルコン酸クロルヘキシジンはアレルギー反応、アナフィラキシーショックを起こした事例も過去にありましたので、わが国ではグルコン酸クロルヘキシジン配合消毒薬の粘膜への使用は禁忌です。ただ、洗口液ですとか歯磨き剤での使用は許可されています。

我々歯科の分野でグルコン酸クロルヘキシジンは、歯周病とかインプラントの外科的手術前後の患者さんへの科学的なプラークコントロールにおいて最も有効性の高い薬剤として評価されています。グルコン酸クロルヘキシジンの特徴としては、歯の表面への吸着性が非常によいので、歯磨きできれいになった後の歯の面に再び歯垢、つまり食べかす、プラス口腔内の細菌、いわゆるバイオフィルムですが、それが付着するのを抑制する効果があり、抗菌効果の持続性が長いということが挙げられます。

池田　これはOTCなのですか。

寺岡　そうです。ちなみに、日本ではどちらかというとイソジンガーグルのほうがよく使われるのですけれども、このグルコン酸クロルヘキシジンは、海外、特にアメリカでは、歯科医師会（ADA）と、アメリカ政府食品医薬品局（FDA）の両者によりプラークの蓄積と歯肉炎を予防し、減少させる目的で処方することが承認されている唯一の洗口液なのです。日本では原液を希釈しまして、欧米で使われている100倍近い低濃度での使用が指示されていますので、その効果のほどがどれほどあるのかは少し疑問があるところです。

池田　このほかに抗菌作用を有しないものがあると思うのですけれども、それはアズレンだけでしょうか。

寺岡　代表的なのがアズレンですが、その他にアズレンと重曹の合剤である

含嗽用ハチアズレというものがあり、これもよく使われています。

池田　これらをどのように使い分けるのかですけれども、抗菌作用のあるものは今うかがってだいたいわかったのですけれども、アズレンとか、含嗽用ハチアズレといった重曹が入ったようなものはどのように使うのでしょうか。

寺岡　殺菌効果はないのですが、消炎効果ですとか、アズレンには粘膜上皮の形成を促進する作用があります。ですから、口内炎には有効ですし、出血ですとか潰瘍とか、また外傷のあるときにも使いやすいのです。先ほど挙げましたイソジンガーグルは、様々な味とか、においなどの添加物を溶かすためにアルコールが入っていまして、弱った粘膜に刺激となったり、脱水を助長し、口腔乾燥を強くする可能性があります。アズレンにはそういうものも含まれていませんので、乾燥が強く炎症を伴う場合は、含嗽用ハチアズレがお勧めです。

口内炎の原因は、ウイルスとか、免疫力の低下とか、あるいは放射線や化学物質など、いろいろありますけれども、原因が何であっても、対症療法として含嗽用ハチアズレは共通して使えるというメリットがあります。アズレンと重曹の合剤ですと、弱アルカリ性ですので、唾液の緩衝作用の低下を補ったり、あるいは重曹による粘液溶解作用によって、患者さんによっては使った後すっきりしたという声も聞かれることがあります。

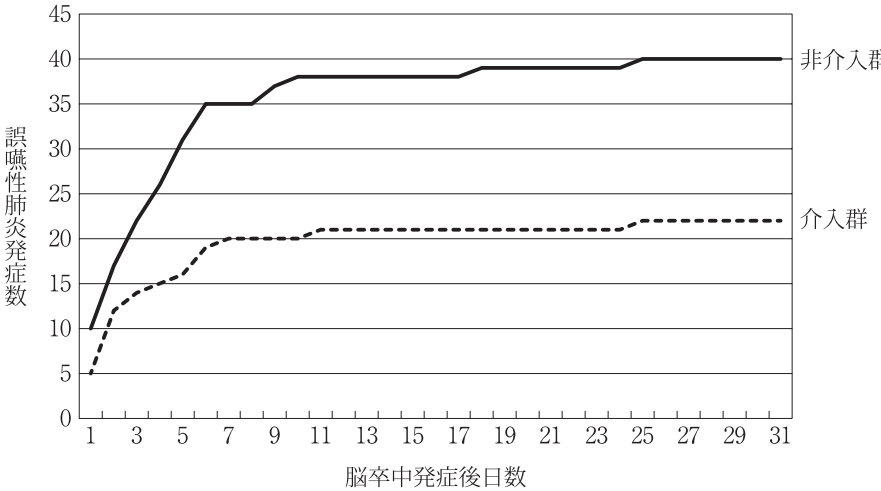
池田　対象と使い方がだいぶ違うような印象ですね。これで治療して、いつまでやるのかということがあると思うのですけれども、これは何か目安があるのでしょうか。

寺岡　そこは非常に重要なところでして、含嗽薬というのは、抗菌成分を含んでいるものなどは特に、長く漫然と使っていますと、菌交代現象という問題が起きてきます。口腔の粘膜というのは、腸の粘膜と同じく、通常は常在菌で保護されているわけですから、こういう薬を長期にわたって使いますと、菌交代現象が起こるという問題点があります。

特にイソジンガーグルは、ポビドンヨードが主成分です。これは甲状腺に影響を及ぼしまして、まれですけれども、甲状腺機能障害を起こす方もいらっしゃいますので、甲状腺に問題のある方にはイソジンガーグルは控えられたほうが無難かなと思います。

そのほかのものにしても、様々な問題が出てきますので、使用目的があって、それが含嗽をすることによって達成されましたら、その時点でやめていただいたほうがいいと思います。漫然と使用するというのが一番問題で、どの含嗽薬を使うにしても、適応を見極めて、短期的に使用するべきものであ

図　口腔ケアの介入群および非介入群における誤嚥性肺炎発症数の累積曲線の比較



（老年歯科医学会学術大会、大庭・寺岡ら、2010年）

るということを知っておいていただきたいと思います。

池田　よくOTCでイソジン系のものが売られていますね。皆さん、風邪の季節とか、ちょっと免疫が落ちているなという方はわかるのですけれども、習慣的に外から帰ってきたらうがいという方がいらっしゃるのですが、けっこうそれは危険な行為になるわけですね。

寺岡　特に炎症を起こしているとか、感染があるとかいうことがなければ、通常は水でしっかりうがいしていただくのがよろしいかと思います。

池田　最後にうかがいたいのは、介護を受けている方とか、手術前の方で、最近、口腔ケアが手術の予後に非常に関係するとうかがったのですけれども。

寺岡　実は近年、口腔内の環境を改善することが全身にも影響するということが、歯科だけではなくて、医科や看護の領域からも認められてきました。このときに、我々はついつい歯のほうに目がいきがちなのですが、口腔内というのは、もちろん舌を含めて口腔粘膜があるわけで、その粘膜のケアも非常に重要であるということがいわれています。

粘膜ケアですけれども、含嗽薬ですとか洗口液でうがいができる方はそれはそれでいいのですけれども、できない方、つまり要介護の方ですとか、あ

るいはICUに入って意識の落ちている方などに関しては、ポビドンヨード、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジンを配合した消毒薬の濃度を調整して、スポンジブラシのようなやわらかいものによって粘膜に塗布することが有効になります。実際、そういう粘膜ケアをすることによって、いろいろな周術期の患者さんの呼吸器感染の発生頻度とか、あるいはもっと言いますと、死亡率が低下したという研究結果も多数、最近は見られるようになりました（**図**）。

要介護の方、口から食べるのが困難になった方、経管栄養の方などは、口腔内が非常に劣悪な環境になります。そういう方に関しても、今申し上げたように、粘膜をケアするということが重要になります。ご本人がやれなくても、介護する人がしっかり粘膜ケアをしてあげることによって、最近お年寄りで増えてきた誤嚥性肺炎の予防にもなるということで、非常に評価されるようになりました。

池田　ありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅶ）

皮膚がん治療の進歩

国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科長
山　﨑　直　也
（聞き手　大西　真）

大西　山﨑先生、皮膚がんの治療の進歩についてうかがいたいと思います。

皮膚がんの代表、メラノーマ（**写真**参照）を中心にうかがいます。まずはメラノーマの日本の現状、どれぐらいの患者さんがいらっしゃるか、好発年齢、男女差、部位、そのあたりを少し教えていただけますか。

山﨑　メラノーマは疫学的に非常に特徴のある腫瘍で、欧米の、特に白人の人たちと日本人、黄色人種のメラノーマでは特徴が随分違います。皮膚がん自体が、日本でこの10年間で２倍か、それ以上に増えているといわれていて、メラノーマの患者さんはだいたい１年間に1,500人ぐらいといわれていたのですが、今は3,000人ぐらい、新たにメラノーマになる方はそれぐらいかといわれています。

年齢は、いわゆるがん年齢よりもちょっと若く、30～40代に１回ピークがあります。男女差はほとんどありません。発生部位に特徴があります。

大西　よく足の裏といいますよね。

山﨑　足の裏と、あと爪ですね。それを合わせて全体のほぼ半数、日本人のメラノーマのほぼ半数はそういう場所です。次は、白人と似ていますが、顔面など、日光に当たるところにもできます。そういう特徴があります。

大西　最近増加したというのは何か原因があるのですか。

山﨑　若い年齢からできますが、日本人が高齢化していること。それから、紫外線の影響もあるし、これからお話しするメラノーマの治療の進歩があって、患者さんの集約とか掘り起こし、いろいろなところでばらばらに治療されていた方が、まとめられたために目につくようになったということもあると思っています。

大西　現場で診断するときに何かヒントはありますか。急に大きくなるなど、よくありますよね。

山﨑　ほくろというには少しおかしいと思う色素性の皮膚腫瘍の肉眼的なチェックポイントとして、まず、大きさが６㎜を境にして７㎜を超えて大き

くなっていくもの、形がいびつで左右非対称なもの、輪郭がぎざぎざしていたりぼやけたりしているもの、色がまだらなもの、急に大きくなったり盛り上がったりするもの、おおむねこのような特徴をとらえるとよいと思います。

大西　そうしますと、その後、皮膚科の専門医にお願いした場合は、どうやって詰めていくのですか。バイオプシーはいかがですか。

山﨑　かつてバイオプシーは禁忌といわれたこともありました。ただ、治療方針を立てるのに、メラノーマの場合は原発巣の実際の厚さ、実測した厚さによって手術の大きさが決まるので、現在では全摘生検はむしろ必要な場合も増えています。

ただ、バイオプシーをしないですめば、それはそれで患者さんの負担は少ないわけです。最近は一般の皮膚科の医師たちに、ダーモスコピーという特殊な拡大鏡で診断する方法が行き渡ってきました。ダーモスコピーでわかる所見のうち一番特徴的なのは、手のひらや足の裏のような指紋がはっきりしていたり、産毛の生えていないところで、ほくろはメラニン色素が指紋の溝の部分に分布していて黒いのですが、メラノーマでは逆に指紋の丘の部分が黒いのです。これはずいぶんわかりやすく役に立つ所見です。

大西　治療法としてはまず切除ということになりますか。

写真　足底に発生した
メラノーマ（悪性黒色腫）

山﨑　そうですね。切除できるものは切除。そして、乳がんと同じように、センチネルリンパ節生検によってリンパ節の状態を調べる。まずはそういう手術になります。

大西　例えば転移といいますと、どういうところに来るのでしょうか。

山﨑　皮膚がんの一種なので、皮膚やリンパ節が多いですが、内臓でいうと、肺、肝臓、脳、骨の順です。

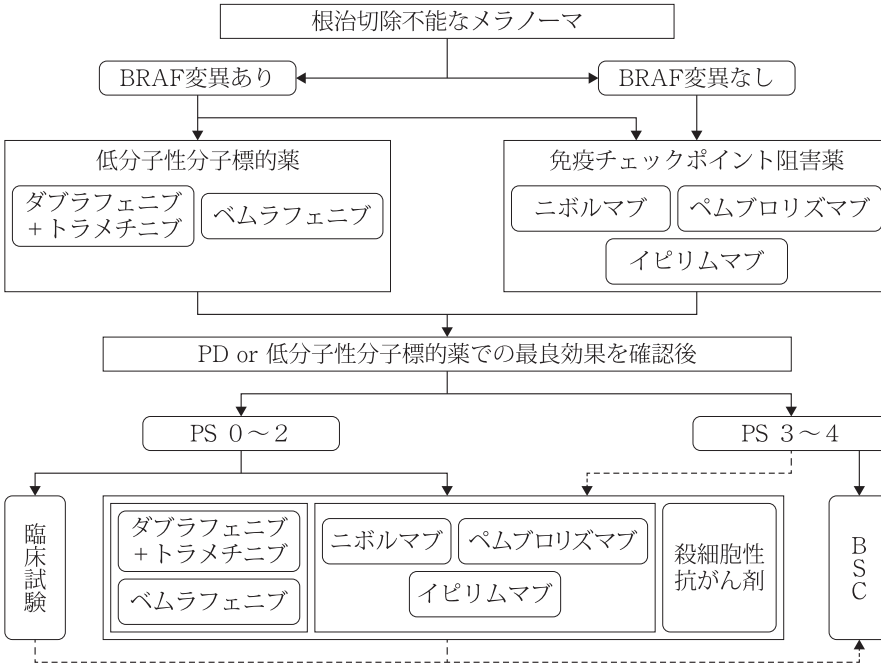
大西　最近いろいろな治療薬が進歩していると思いますが、そういう治療薬の適応というのは、再発症例などありますか。

山﨑　薬物治療の適応になるのは再発症例、進行例、切除不能例ということになります。

大西　ざっくりと、どういう種類の薬が最近注目されているのでしょうか。

山﨑　メラノーマの薬は40年近く、１種類の抗がん薬、ダカルバジンという抗がん薬しかなかったのですが、海

図



メラノーマ薬物療法の手引　version 1.2017.（日本皮膚悪性腫瘍学会）

外では2011年、日本では2014年からがらっと治療法が変わり、今大きく２本立ての系統の治療がどんどん進歩しています。一つは新しい免疫療法、免疫チェックポイント阻害薬というものです。もう一つは遺伝子変異を見つけて治療するBRAF阻害薬、分子標的薬ですが、その２本立てです。

大西　それでは、最初の免疫チェックポイント阻害薬について少し詳しく教えていただけますか。

山﨑　メラノーマは以前から免疫療法の効く腫瘍として知られており、主要なターゲットだったのです。ただ、今までの免疫療法は思ったほどうまくいかなくて、免疫チェックポイント阻害薬が本当に治療を変えたということになります。

まず一つは抗PD-１抗体、ニボルマブ、オプジーボのことですが、非常に高価なものとして社会的な問題にもなっています。この薬が出たことによっ

て急激に治療が進歩しました。がん細胞によって抑えられていた自分の免疫力、いわゆるT細胞の攻撃力を元に戻す、また高めるという薬です。T細胞にはブレーキとアクセルがあって、アクセルを踏んで全速力でがんに向かってくる。ただし、ブレーキもあるので、がん細胞がT細胞のブレーキを踏んでしまうのを、踏まれないようにブレーキにカバーすることで、T細胞が攻撃力だけ、アクセルだけを踏んでがん細胞を攻撃し続けるようになる。働きとしてはそのようにわかりやすく説明されています。

大西　かなり画期的な薬なのですね。

山﨑　そうですね。

大西　どの程度効くものなのでしょうか。

山﨑　だいたい無治療のメラノーマの方で奏効率が４割ぐらい、既治療の方で３割ぐらいといわれています。また、日本人はそれより少し落ちるかといわれています。ただし、まず３カ月、じっくり使いましょう。その後、治療を続け２年間経って効いている方はそのままずっと効くのではないかといわれています。Long tailという生存曲線の特徴ですね。生存曲線がだんだん落ちていくことなしにそのままずっと効くので、長期生存が得られることが特徴になると思います。

大西　かなり長生きするケースも出てきているのですね。

山﨑　そうですね。抗PD-１抗体の前に、アメリカでは抗CTLA４抗体、イピリムマブが画期的なものとして開発され、これを使用して２年たって生存している方はだいたい22％です。その方たちは10年経っても、ほぼ生存しているということが、複数の臨床試験で示されました。

大西　それは抑えているという感じなのですか。あるいは、治癒させていく感じですか。

山﨑　腫瘍が消えてなくなるわけではないので、担がん状態でも元気でいられるということになり、抑えているのだと思います。

大西　もう一つの柱である分子標的薬について教えていただけますか。

山﨑　メラノーマの場合は、BRAFという遺伝子変異がある方に対して、まずBRAF阻害薬ができました。ただ、BRAF遺伝子変異がある方は日本人のおよそ25～30％と少ないのです。欧米では、白人の方はその倍ぐらいの頻度でありますが、BRAF遺伝子変異のある方に、その部分に対して効くようにつくられたのがBRAF阻害薬、まずベムラフェニブが承認されました。日本ではベムラフェニブの次にダブラフェニブも使えるようになっています。

ただし、BRAF阻害薬には免疫チェックポイント阻害薬と違う効き目の特徴があって、投与を始めたとたんにものすごい勢いで効くのです。奏効率が

高く、切れ味がとてもよくて、腫瘍がしゅっと小さくなります。ただし、BRAF阻害薬単独ではだいたい効き目の持続が６カ月ぐらいといわれていて、その効き目を延ばすために現在はMEK阻害薬、ダブラフェニブに対しては、トラメチニブというMEK阻害薬を合わせることで、効き目が長くなるよう工夫されています。

大西　先ほどの免疫チェックポイント阻害薬との使い分けはどうしたらいいでしょうか。

山﨑　まず遺伝子変異がある方が少ないので、過半数の方が免疫チェックポイント阻害薬を使われると思うのですが、BRAF遺伝子変異がある場合には、腫瘍の量が多い、また進行が早い、症状があるというような方は、切れ味がいいので、まず分子標的薬から使います。ただし、効果が落ちる、効き目が切れるかもしれないことを考えて、次にどう免疫チェックポイント阻害薬に切り替えていくかが戦略的に必要です。そういうことを考えながら使い始めるのです。

大西　最後に副作用のことについてうかがいたいのですが。

山﨑　特に免疫チェックポイント阻害薬の免疫に関連する自己免疫性の副作用は、我々がまだ慣れていないものなので注意が必要です。代表的なのは６つです。まず点滴を始めたときのinfusion reaction、それから間質性肺炎、肝障害、下痢・大腸炎、皮膚障害、甲状腺機能とか下垂体機能低下を代表とする内分泌異常、こういったものです。

ただし、あらゆるところに副作用が出るので、例えば劇症１型糖尿病であるとか、重症筋無力症であるとか、まれではありますが、気がつかないと命にかかわるような副作用もあります。そういうことがだんだんわかってきました。

大西　かなり多彩な副作用が出るのですね。もう一つの分子標的薬はどうでしょうか。

山﨑　BRAF阻害薬で一番困るのは有棘細胞がんという皮膚がんができる副作用があることです。BRAF阻害薬単独で使うと皮膚がんができる。白人では頻度が高いもので２割ぐらいの人にできるという報告もあります。この副作用はMEK阻害薬を併用することで克服されました。あとは、筋肉痛や関節炎、皮疹など、こちらも今までの治療薬と違う多彩な副作用があります。

大西　ありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅶ）

前立腺がん治療の進歩

国立国際医療研究センター病院泌尿器科診療科長
久　米　春　喜
（聞き手　大西　真）

大西　久米先生、前立腺がん治療の進歩についてお話をうかがいたいと思います。

まず、前立腺がんの罹患率が非常に多いと聞いているのですが、疫学的なことから教えていただけますか。

久米　国立がん研究センターで出されている2017年の予想では、罹患数は８万6,100人、死亡数は１万2,200人です。これは男性の罹患数では３位です。罹患数は、乳がんの８万9,100人よりも少し少なく、死亡数でも乳がんの１万4,400人より若干少ない状況ですが、男性のがんとしては非常に重要なものと考えられます。

大西　10年ぐらいのスパンで見て、患者数はかなり増えているのでしょうか。

久米　かなり増えています。

大西　これは日本だけではなくて、世界的な傾向なのでしょうか。

久米　患者数に関しては、欧米などはPSAの普及等々で若干減っているのですが、日本では予想以上に早く進んでいると聞いています。

大西　何か増えてきた原因のようなものは想定されているのでしょうか。

久米　いろいろな原因が指摘されていますが、中でも食生活の欧米化などがいわれていて、特に疫学研究では、油類とか肉食が前立腺がんの死亡のリスクを高めるといわれています。

大西　年齢的には高齢者が多いのでしょうか。

久米　高齢者が多いことになっていて、50歳以下ではあまり罹患することはないのですが、50歳過ぎから急に罹患数が増えてきます。

大西　前立腺がんになる患者さんと膀胱がんになる患者さんでは、少し違うパターンだと聞いたことがあるのですが、そうなのでしょうか。

久米　はい、確かに両方別々の方のほうが多いです。ただ、たまに合併する人もいるので、そこは注意しないといけないと思います。

大西　次に診断ですが、PSAというのが頭に第一に浮かびますが、PSAの

有用性から教えていただけますか。

久米　PSAは血液検査で簡単にできる検査で、大きな病院であれば１時間か２時間待てば結果が出ます。カットオフ値は４ng/mLになっていますが、それ以上の場合はだいたい２～３割の方にがんが見つかるといわれているので、そういう意味でスクリーニングに非常に有用な検査だと思います。ただ、PSAの前立腺がんの特異度は低いので、いろいろなバイオマーカーの開発が急がれているのが現状です。

大西　PSAの絶対値と悪性度といいますか、そういうのは必ずしも比例しないのでしょうか。例えば、PSAが高いから非常に悪性だとか、進行しているとか。

久米　PSAが極めて高いときは進行がんといっていいと思います。例えば、一般にいわれているのは、10ng/mLを超えると半分ぐらいがんだとか、50ng/mLを超えると転移が出てくることが多い。ただ、PSAは正常の前立腺でもできるので、例えば前立腺肥大症で前立腺が大きい場合には高めに出ますから、PSAの値だけでステージが決まるというわけではありません。私もPSAが30ng/mLぐらいの方で、何回生検してもがんは出ないという人を経験したことがあります。そういう意味でPSAの特異度には少し限界があることが指摘されています。

大西　先生の場合ですと、幾つぐらいを超えたら精査を勧められるのでしょうか。

久米　年齢でカットオフを決めるべきだとはガイドラインでも少しいわれていて、60歳以下であれば、２～2.5ng/mL以下であったら私は生検を勧めています。60を過ぎた場合には４ng/mLを勧めています。

大西　画像診断はどういう進歩が最近あるのでしょうか。

久米　画像診断では、昔はエコーでhypoechoicな黒い部分ががんだといわれていたのですが、必ずしもそうではないことも多くて、なかなかわからなかったのです。CTなどでもよくわからなかったのですけれども、最近はMRIがけっこう有用だとわかってきています。特に３テスラに磁場を強くするとより鮮明に写るといわれています。世界的にもだんだんMRIの診断が普及しているという感じです。

大西　悪性かどうかの鑑別にも有用だといわれているのでしょうか。

久米　ただ、放射線科医がある程度慣れていないといけないので、最近ではMRIの診断の基準、PIRADSというのですが、そういったものも広まってきています。

大西　すごく疑わしい場合は次はバイオプシーに進むのですね。

久米　はい。

大西　生検は実際はどのように行われているのでしょうか。

久米　生検は、うちの病院では静脈麻酔下に経直腸、直腸から18～20カ所取っています。時には会陰部から生検することもあります。

MRIの話を少ししたのですが、MRIと超音波の画像をフュージョンして、その怪しい場所を狙撃生検をすることも最近は行われています。それもけっこう成績がいいと学会などでは発表されています。

大西　たくさん取らないといけないのですね。確率的な問題ですね。

久米　はい。ただ、MRIでの狙撃生検の場合は数カ所で済むというところにメリットがあるといわれています。

大西　PSAが少し高くて、バイオプシーでネガティブだった場合、その後はどのようにフォローしたらよいのでしょうか。

久米　決まった基準はないのですが、私はだいたい半年ごとにPSAを測って、もし上がってくるようだったら再生検する。途中に適宜MRIを入れる、としています。

大西　次に治療の話をうかがいたいのですけれども、転移があるなしでだいぶ治療方針が違ってくると思うので、まず転移がない症例だとどのような治療を進められるのでしょうか。

久米　大きく分けると手術療法と放射線療法に分けられるのですが、最近では手術療法のロボット支援手術が非常に着目されています。

大西　ロボット手術、いわゆるダ・ヴィンチですね。

久米　はい、ダ・ヴィンチです。

大西　そのメリットを教えていただけますか。

久米　まず第一に操作性が非常によくて、あたかも自分がおなかの中に入って作業をしているような、そのような感じでできます。従来の手術だと、非常に狭い骨盤の中に手を入れて作業をするので、片手しか入らないとか、片目しか見えないという状況でしたが、ダ・ヴィンチの場合、気腹をして、みんなで視野を共有します。また気腹のために出血も少ない。そういったことで、実際のがんの断端陽性率ですね、取り切れるかどうかも非常に成績がいいですし、出血量も少ない。また、術後の回復もいいと、いいことずくめではないかと考えています。

大西　これからはそれが主流ということでよいでしょうか。

久米　そう思います。

大西　かなり高齢の方でも安全にできるのでしょうか。

久米　あまり高齢の方には、やり過ぎないようにとはいわれているのですが、ただ、私たちの方法はけっこう低侵襲なので、今まではだいたい75～76歳に線を引いていたのが、81～82歳ぐらいまで少し引き上げています。

大西　放射線療法の適応はどのように考えたらよいでしょうか。

久米　放射線は、だいたい手術とオーバーラップするところがあるのですが、放射線の場合は、ダ・ヴィンチでもちょっと手に負えないぐらい局所で、かなり広がっている場合に適応があるかといった具合です。そちらのほうが手術と異なった適応かと思います。でも、多くの場合はオーバーラップしていると思います。

大西　重粒子線などを使う場合もあるのですか。

久米　はい。

大西　初めの段階で転移がある症例は抗がん剤の治療になるかと思うのですが、最近はどのような治療が行われているのでしょうか。

久米　これまではホルモン療法ということで、LH-RH、脳下垂体から男性ホルモンを抑えるのと、副腎から分泌されるアンドロゲンを抑える抗アンドロゲン剤の併用療法があったのですが、数年から10年くらいするとなかなか効かなくなってきて、ちょっとお手上げというところがあります。ところが、最近になってタキサン系の抗がん剤、ドセタキセル、最近はカバジタキセルという抗がん剤が認められるようになって、ホルモン療法とは別の機序で治療する方法が出ています。

あと、最近では、今まで使っていた抗アンドロゲン剤以外に、新規の薬剤も出てきています。エンザルタミド、アビラテロンですが、そういったものの登場によって、今までホルモン療法が不応になってきた患者さんに対しても、数カ月ですが、延命が証明されています。

大西　高齢の方の場合、がんの進行が遅い症例もありますね。そうしますと、どこまで治療するのか迷う例もあるかと思いますが、そのあたりはどう考えたらよいでしょうか。

久米　それは患者さんのパフォーマンスステイタスが重要かと思います。年齢が高くても、パフォーマンスステイタスが非常にいい方はきちんと治療してあげたいと思います。そういった観点で、実年齢で見るのではなくて、その人の健康年齢を見る必要があります。ただ、健康年齢を測る指標に、いい指標がないのがすごく大きな問題ではないかなと思っています。

大西　見た目も重要かもしれませんね、お元気かどうか。

久米　結局そういうことになってしまうのではないかと思います。

大西　どうもありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅶ）

頭頸部がん治療の進歩

東京医科歯科大学頭頸部外科教授
朝　蔭　孝　宏
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　頭頸部がんについてうかがいます。頭頸部がんにはどのようなものがあるのでしょうか。

朝蔭　頭頸部がんとは聞き慣れない言葉だと思うのですが、解剖学的にいった場合は、目の高さから鎖骨の高さまでの範囲にできる、つまり耳鼻科領域にできるがんの総称です。胃がんや肺がんなど、単一ではなくて、幾つか、例えば喉頭がん、舌がん、そういったものの総称として頭頸部がんと規定されています。

齊藤　そうしますと、耳鼻科領域がメインではあるのでしょうか。

朝蔭　そうですね。耳鼻科の中で特化した領域になると思います。

齊藤　頭頸部がんの中で最近の新しい話題というと、どういうことになりますか。

朝蔭　従来、我々が学生のころは、耳鼻科領域のがんは、たばこ、お酒によってなると教科書的にもいわれていました。しかし、近年、喫煙に関しては、日本は特に年々喫煙率が減っていて、今、男性では30％ぐらい、女性では10％ぐらいで、喫煙によるがんは減少傾向にあります。

次にアルコールです。アルコールについては、実は横ばいです。アルコールをたしなまれる方がそれなりに多いことが一つ。もう一つは、アルコールは肝臓でアルコール脱水素酵素によって代謝されてアセトアルデヒドになります。アセトアルデヒドはアセトアルデヒド脱水素酵素によって代謝され酢酸になります。この中間代謝産物のアセトアルデヒドに、発がん性があることがわかっています。よって、このアセトアルデヒド脱水素酵素の働きが悪いと、体内に長時間、高濃度のアセトアルデヒドが滞留することで発がんすることがわかっています。

このアセトアルデヒド脱水素酵素の活性型か不活性型かを見分ける簡単な方法が一つあります。お酒をちょっと飲んで顔が赤くなる人がいます。アジア人、日本人の40％を占めるのですが、そういう方はアセトアルデヒド脱水素

表１

アルコール

⇩ ⇦ アルコール脱水素酵素

アセトアルデヒド

⇩ ⇦ アセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH２）

酢酸

表２

ALDH２不活性型

＋

中等量以上飲酒

⇩ ⇦ odds ratio **10.0**

下咽頭がん発がん

（Asakage et al. *Carcinogenesis 2007*）

酵素の不活性型になります。そのような方が毎日のようにお酒を飲み続けると、頭頸部でいう下咽頭がんとか食道がん、そういったものの発がんのリスクが10倍程度上がることが明らかになっています（**表１**、**２**参照）。

齊藤　食道がんでもいわれましたが、この部分にもかかわるのですね。

朝蔭　全く同じメカニズムになります。あと気をつけなければいけないのは、お酒が口からのどを通って食道、胃に行くので、頭頸部がんになる人は重複がんになりやすい。頭頸部がんと食道がんの重複は、報告にもよりますが、10％ぐらいという報告から、表在がんも入れると30％ぐらい、高率に合併するのが一つの特徴になっています。

齊藤　古典的なリスク因子が出ましたが、新しいものはいかがですか。

朝蔭　近年注目されているのがウイルスです。ヒト乳頭腫ウイルス、いわゆるHPV、パピローマウイルスががんの原因になることが明らかになっています。頭頸部領域では、中咽頭がんと呼ばれる、鏡を見て口の中の突き当たりの部分、両わきの扁桃腺、軟口蓋、あと舌の付け根、このワルダイエルのリンパ輪のあたりにできるがんを、中咽頭がんといいますが、そこにできるがんのかなりの割合がHPV関連がんであることがわかってきています。かつてはその頻度は非常に低くて、最初に報告されたころは25％程度でしたが、今日は欧米をはじめ日本も75％ぐらいまでHPV関連がんが増えてきています。

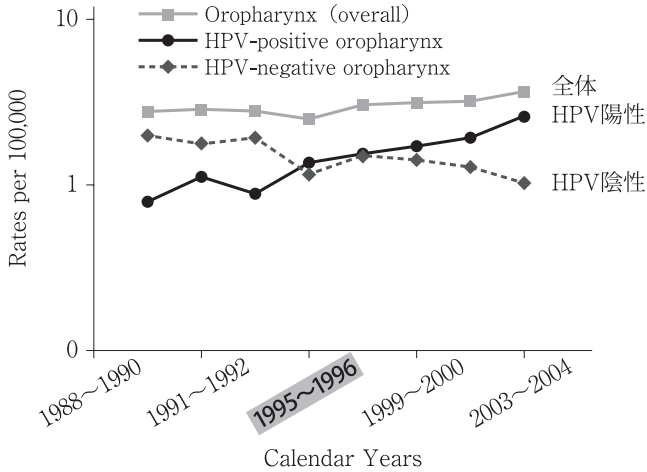
齊藤　これは女性で有名なウイルスですね。

朝蔭　そうですね。最近よくマスコミで出ているのは子宮頸がんですが、子宮頸がんの原因ウイルスと全く同じタイプのものが、頭頸部がん、中咽頭がんの原因ウイルスであることがわかっています。

齊藤　まずは患者さんが自分で気がつくのでしょうか。

朝蔭　のどの違和感とか、そういっ

図1



（Anil k, JCO 2011改変）

たもので受診される方も多いです。また、のどにはあまり症状がなくても、首のリンパ腺が腫れた状態になって受診して、耳鼻科や頭頸部外科で、のどにおかしいものがあるねと診断されたり、生検したらがんが転移していたというケースもあります。

齊藤　そのがんにHPVがかかわっているのですね。

朝蔭　はい。

齊藤　感染経路はどうなのでしょうか。

朝蔭　経路は完全に同定されていないのですが、「ニューイングランドジャーナル・オブ・メディスン」に以前出たケースコントロールスタディでは、患者さんとコントロール群の性生活に関するかなりきわどいアンケートをされていて、よく言えば、性生活が活発な方のほうがなりやすい。１人のパートナーに限る人のほうがなりにくいことが明らかになっています。当然、避妊具を使うかどうかもリスクを減らすために重要です。そういうデータが大規模な試験で出ています。

齊藤　いわゆる性感染症からの発がんと。

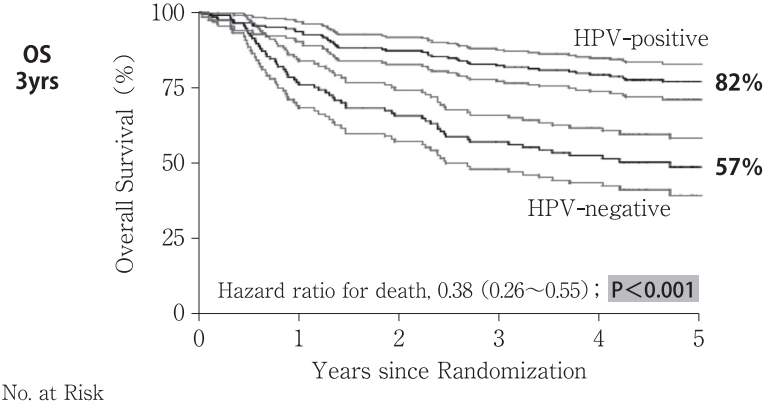
朝蔭　そのように考えて間違いないと思っています。

齊藤　患者さんが増えているということですが、治療あるいは診断で何か特徴的なことはありますか。

朝蔭　「ニューイングランドジャーナル・オブ・メディスン」、また別の

図2

A Overall Survival According to Tumor **HPV Status**

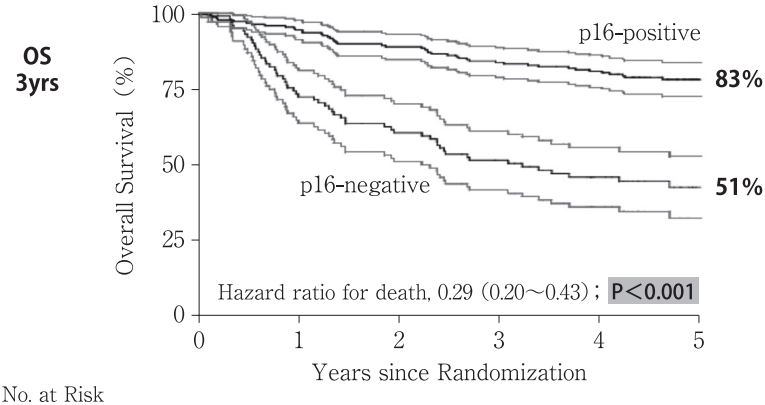


No. at Risk						
HPV-positive	206	193	179	165	151	73
HPV-negative	117	89	76	65	51	22

（Ang KK N Engl I Med 2010改変）

図3

C Overall Survival According to **p16 Expression**



No. at Risk						
p16-positive	215	203	190	176	162	77
p16-negative	101	73	60	49	34	15

（Ang KK N Engl I Med 2010改変）

図６　Clinical Stage p16-negative

	N０	N１	N２	N３
T１	Ⅰ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ
T２	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ
T３	Ⅲ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ
T４	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ

図７　Clinical Stage p16-positive

	N０	N１	N２	N３
T１	Ⅰ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
T２	Ⅰ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
T３	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅲ
T４	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ

ジャーナルで、その後、HPV関連がんと従来の喫煙、アルコールでなったがんを比較した場合、HPV関連がんのほうが、はるかに予後がいいことが明らかになっています。

その後、同様の報告もあり、2017年、UICCのTNM分類が改定されたのですが、中咽頭がんは大幅に改定されました。HPV感染の代理マーカーでP16というものがありますが、それは免疫染色で簡単に分けられるのです。P16陽性はHPV関連がん、P16陰性はアルコール、たばこによるがん、というように考えられるのですが、P16の陽性群と陰性群ではTNMの評価の仕方が根本的に変わっています。P16陰性（**図６**参照）は今までと同じ評価方法ですが、P16陽性（**図７**参照）、つまり予後のいいグループに関しては、ステージングはある意味甘くなっています。従来はステージⅣまでありましたが、どんなにリンパ節転移をしても、それはステージⅢまで。遠隔転移があって初めてステージⅣということで、ほとんどはステージⅢまでに分類されるというかたちに修正されました。

齊藤　予後がよいというのは非常に明るいことですね。

朝蔭　そうですね。明るい話題です。

齊藤　治療はどういったものがあるでしょうか。

朝蔭　治療としては、早期がんであれば、一つは近年はやっている経口的な切除。先ほどお話ししたように、口を開ければ見える部分なので、口から取る。しかも、ただ肉眼で見るのではなくて、内視鏡で拡大したり、ビデオウェアラリンゴスコープで拡大して、きっちり安全域を取って切除する方法が広く行われています。

また、欧米ではTrans oral robotic surgery、TORSと略されていますが、医療用のロボットを使って腫瘍を切除する方法もかなり普及してきています。

齊藤　口からする手術は、胃などの内視鏡手術がありますが、そのイメージでしょうか。

朝蔭　そのとおりで、その技術を咽頭がんにも応用していると考えると理解しやすいと思います。

齊藤　かなり低侵襲手術ですね。

朝蔭　そうなります。

齊藤　手術のほか、どういったものがあるでしょう。

朝蔭　進行がんになると、経口切除では難しい場合が増えてきます。進行がんに対して手術をすると、どうしても頭頸部の場合は誤嚥や発声障害が出てしまうので、進行がんに対しては近年、放射線を中心とした治療が好まれる傾向があります。

一番標準的なものは、シスプラチンを高用量、３週ごとに投与して、放射線を全部で70Gy追加する方法が行われています。非常に根治性が高い治療です。しかし、長期間フォローアップすることによって、咽頭が硬くなったり、そういったことによる誤嚥の問題が生じてきて、少し今見直しがされてきています。同時に行うのではなくて、導入化学療法、まず化学療法をしてから放射線治療をする方法も行われています。

あと、現在、臨床試験中ですけれども、治療強度を下げる方法、例えば放射線の線量を減らす。あるいは、シスプラチンではなく、ほかのもう少し有害事象が出にくい薬剤を用いる。放射線の範囲を絞る。あるいは、両側の頸部ではなくて、片側だけの放射線にする。そういった方法が近年行われてきています。

齊藤　予後がよいのはたいへんありがたいことで、それに沿っていろいろ新しい工夫がされているのですね。

朝蔭　そうですね。

齊藤　どうもありがとうございました。