新規経口抗凝固薬（NOAC）と内出血

心臓血管研究所付属病院不整脈担当部長
大　塚　崇　之
（聞き手　池脇克則）

エリキュース2.5㎎朝夕食後１T服用中の患者さんで手首にかなりの内出血があります。内出血が見られる場合、どの程度の内出血まで許されるのかご教示ください。

＜山口県開業医＞

池脇　新規経口抗凝固薬（NOAC）に関する質問を最近幾つかいただいています。私の印象ですが、ワーファリンだけの時代から、今新しい薬が４種類あって、総じてワーファリンと同等か、それ以上の効果で、なおかつ副作用、出血が少ない、いい薬だという理解でいました。質問は、NOACの副作用、内出血に関してどうしたらいいかということですが、副作用の話をうかがう前に、幾つか出てきたNOACの使い方、このあたりから教えてください。

大塚　NOACに関しては、2005年に初めてダビガトランという薬が出て、現在４種類あります。従来のワーファリンだと採血をして、PT-INRを測定して用量調整をしなければいけない。あるいは、食事制限があって、非常に使いにくい。さらには、半減期も、効いてくるまでの期間も非常に長かったりして、臨床上、使い勝手が悪い薬だったのです。しかし、NOACが登場し、そのメリットはまず用量調整が不要。あるいは、のめば２時間で効いて、やめれば１日以内にはだいたい効果が切れてくれる。非常に使い勝手がよい薬だったのです。

ただ問題は、用量調整がいらないという半面で、４種類あるNOACのそれぞれに減量基準が決まっていて、腎機能や年齢あるいは体重、それを総合したクレアチニンクリアランスという数字をもとに、おのおのの薬剤で減量して使わなければいけない患者さんがいらっしゃるのです。

池脇　ワーファリンは患者にとって

も、あるいは医師にとっても、ちょっと煩雑で、常にモニターしなければいけないが、PT-INRという指標で安全な領域が目に見えるかたちで確認できた。しかし、NOACの場合には、逆に見えないので、投与する前に考えないといけない。そういう意味では、ワーファリンよりもむしろたいへんなのかもしれませんね。

大塚　そうですね。投与前に必ず腎機能はチェックするべきです。効果に関しても、必ずしも凝固マーカー、PT-INRやAPTT値は、効果の指標として確立されていないのですが、一応我々の施設では安全性を確保する意味で確認しています。例えばダビガトランならAPTT値がある程度反応します。APTT値が内服後、過度に延長するような症例、例えば70秒以上とか、そういう方では出血のリスクが高そうだ。あるいは、抗Xa薬だとPT時間が20秒以上だとちょっとリスクが高いかというようなかたちで、ある程度の出血リスクも採血することで判別できる可能性はあるかもしれません。

池脇　至適な量かどうかよりも、むしろ効き過ぎていないかという意味では、APTT値あるいはPT-INRで、ある程度の目安は得られるのですね。

大塚　可能性としては十分あるのではないかなと思っています。

池脇　４つのNOAC、いずれも腎臓、年齢、体重で減量するかどうかを考えるという点では、だいたい同じなのでしょうか。

大塚　そうですね。基本的な減量基準に関してはクレアチニンクリアランスがどの薬剤でももとになっていると思います。

池脇　質問にあるエリキュースは１日２回。

大塚　プラザキサとエリキュースが１日２回です。

池脇　１日２回というのも、患者さんにとってはやや煩雑とも考えられるし、あるいは薬のウオッシュアウトという点で考えると、２回のほうが何かあったときにすぐにウオッシュアウトできるメリットもある。なかなかこの１日１回か２回か、どちらを選ぶかは、私自身、いつも迷っているのです。決め方には、何かありますか。

大塚　基本的には患者さんのプロファイルを見て選びます。ただ、エリキュースはかなり腎機能が悪い方だとCCR15まで使うことができるので、ある程度高齢の方で使えるNOACとしてはエリキュースの使用頻度がかなり高いかと思います。

池脇　確かにNOACが使われる最も多い疾患の一つが心房細動だろうと思いますが、今言われた腎機能、年齢、体重以外に、高齢の方でしたら、転倒のリスクや、あるいは認知機能、こういったことも考慮する要因なのでしょうか。

大塚　転倒リスクが高い方だと、当然外傷のリスクが高まるし、そうすると出血してしまう。質問で、患者さんに内出血が見られるような場合ということで、おそらく止血機能に関しても高齢者の方では弱っていると思いますが、そういった転倒のリスクもある程度評価しておく必要があるでしょうし、認知機能に関してもちゃんと薬がのめていない可能性に関して、家族の方の協力をいただいたりしてコンプライアンスを保つことも大事になってくるかもしれません。

池脇　臨床実地の先生方の場合には、患者さんとのお付き合いの中で、転倒したエピソードがないかどうか、あるいは話をしているときの認知機能がどうかな、というぐらいの印象で評価してもよいでしょうか。

大塚　はい。

池脇　特に専門の先生による評価までは必要ないのですね。

大塚　そうですね。ただ、本当に服薬コンプライアンスが保てているかどうかは、外来ではなかなか判断しにくいところもあると思いますので、その辺は周りの方の協力がないと、なかなか高齢者で安全な抗凝固療法を続けることは難しいかもしれません。

池脇　もう１点、高齢者の場合には複数の慢性疾患を抱えていたり、polypharmacyの患者さんもいらして、その中でのこうした抗凝固療法は、どのように考えていくのでしょう。

大塚　基本的に我々の分野でも多いのは抗血小板薬です。アスピリン等の抗血小板薬と抗凝固薬を併用しなければいけない場合があります。多くは狭心症があってステントが入っている方に併用しなければならない問題が最近はかなり話題になっています。ステント留置の急性期には２剤ないし３剤を併用し狭心症が例えば安定すれば、抗血小板薬を減量もしくは中止し、NOAC単剤というシンプルな投薬にして、出血をなるべく減らす方向に今後進んでいくのではないかと思います。

池脇　質問では、エリキュースを１日２回のんでいて、手首のところに、かなりのというのがどの程度なのかわかりませんが、内出血がある。これはどうしたらいいのでしょうか。どの程度か想像するしかないので難しいかもしれませんが、先生でしたらこれはどう対処されますか。

大塚　非常に難しいと思うのですが、まず患者さんには、あざができたからといって、むやみに中断しないことが大事だと思います。我々の施設でも直近、鼻出血で一時的に休薬して、その３日後ぐらいに大きな脳梗塞を起こされてしまった方もいらっしゃったりしますので、むやみに休薬はしない。あとは、貧血がないかどうか、あるいは腎機能が悪くなっていて薬が効き過ぎていないかどうか、その辺をしっかり

チェックしたうえで、あまり凝固異常がなければ、少し様子を見るのがよいのではないかなと思っています。

池脇　手首に今までなかった内出血ができたら、効き過ぎているのではないか、また貧血や腎機能、患者さんの服薬状態等々のチェックを最初に行う。安易にやめてしまって、今先生がおっしゃったように、脳梗塞になってしまったら、たいへんですものね。

大塚　はい。

池脇　そういう意味では、そういったことを総合的に判断していくということになると思いますが、致死的な出血の場合には、それもやめるどころか、中和剤ということになると思うのですが、今、中和剤の現状、あるいは今後の予定はどのようになっているのでしょうか。

大塚　ワーファリンに関してはビタミンKで中和できるというのは有名な話ですが、NOACに関しては、現状ではダビガトランに対する中和薬が出てきています。他の抗Xa薬３剤に関しては、おそらく今後、直近で使用できるような状況になってくると思うのですが、現状ではまだ使用できない状況で、早いうちに使えるようになることが望まれると思います。

池脇　緊急性の高いところで、一刻も早くという場合にですね。

大塚　頭蓋内出血や消化管出血、そういう命にかかわるような大出血の場合には、そういう中和薬が非常に有効だと思います。

池脇　ありがとうございました。

高カルシウム尿症

徳島大学先端酵素学研究所特任教授
福　本　誠　二
（聞き手　山内俊一）

高カルシウム尿症についてご教示ください。
73歳女性、高血圧で通院中。両膝関節痛のため整形外科を受診し、尿カルシウム0.09g/L、尿クレアチニン0.14g/Lにて、精査を推奨されました。
＜大阪府開業医＞

山内　高カルシウム血症とはよく聞くのですが、高カルシウム尿症とは単独での臨床的な意義は、どういったかたちなのでしょうか。

福本　高カルシウム尿症は、尿中のカルシウムが多いということですが、これは尿路結石の第一のリスクファクターといわれています。ご存じのように、尿路結石にはいろいろな種類がありますが、90％以上はシュウ酸カルシウムあるいはリン酸カルシウムという、カルシウムを含む結石ですので、尿中カルシウム濃度が高いと結石ができやすいということになります。

山内　質問は尿症ということですが、基本的には高カルシウム血症にほぼ付随していると考えてよいでしょうか。

福本　高カルシウム血症がある場合には、原則、高カルシウム尿症になると思います。ただし、高カルシウム尿症があっても、血中カルシウム濃度が必ずしも上がらない場合も幾つもあります。特に、腎機能が正常な場合は血中への腸管からのカルシウム吸収、あるいは骨吸収によるカルシウムの動員があっても、それが尿中へ排泄されることで血中のカルシウムの上昇は抑えられるので、必ずしも高カルシウム血症がなくても高カルシウム尿症が存在する場合はあることになります。

山内　体の中にカルシウムがどんどん入ってきたら、それを捨ててしまうように出てくるのですね。

福本　そうですね。腎機能障害がある場合には尿中へのカルシウムの排泄が障害されるので、逆に血中カルシウ

ム濃度が軽度高値であっても、尿中カルシウムの排泄が必ずしも多くないことが起こります。ですから、尿中カルシウム排泄の評価にあたっては腎機能の評価も必要です。

山内　ただ実際、普段の臨床で尿中のカルシウムを測ること自体があまりスクリーニングとしてない気もするのですが、測定したときの高カルシウム尿症の定義といったものはあるのでしょうか。

福本　これはなかなか難しいのですが、一般には１日24時間の尿中カルシウム排泄量が200mg、あるいは体重１kg当たり４mgを超える場合を、高カルシウム尿症と定義している場合が多いと思います。逆に、随時尿で定義できるかどうかですが、食後は尿中カルシウム排泄が増えますし、その後、尿中カルシウム排泄は減ってきますので、ワンポイントの随時尿で高カルシウム尿症を定義するのはなかなか難しい場合が多いと思います。ただし、グラムクレアチニン当たりで300mgを超えるような場合は高カルシウム尿症があると疑っていただいたほうがいいと思います。

山内　一つのスクリーニングの手段としては用いられるけれども、それを確定するためには、先生のお話ですと、１日蓄尿といったものを使わないといけないと。

福本　そのほうがベターだと思います。

山内　先ほど尿中カルシウム濃度が高いと結石の原因になるとのことでしたが、実際結石の頻度は高くなるものなのでしょうか。

福本　結石は繰り返す方も多いですし、結石の患者さんを見た場合には、一度は尿中あるいは血中のカルシウム濃度をスクリーニングして、高カルシウム血症や高カルシウム尿症がないかどうかを確認する必要があると思います。

山内　調べてみると、小児ではこういう高カルシウム尿症が時々あるようですね。

福本　高カルシウム尿症の原因も様々あります。特に小児の場合はまれな遺伝性疾患で高カルシウム血症、腎結石、あるいは腎機能障害を起こす疾患が幾つかありますので、そのような面から定義されているのだと思います。

山内　今回のケースは逆に高齢者なのですが、もし中高年で見られた場合、一番頻度的に多いものとしてはどのようなものがあるのでしょうか。

福本　高齢の女性の方ですと、薬剤によるものがかなりあると思います。特に活性型ビタミンD_3製剤にカルシウム製剤を併用すると、腸管からのカルシウム吸収が増えますので、その分、尿中のカルシウム排泄が増えることになります。また、最近ではカルシウムを含むサプリメント、あるいはビタミ

ンDを含むサプリメントをのんでいる方もいらっしゃいます。量によりますが、そのような薬剤による影響で尿中カルシウム排泄が増える場合はあると思います。

山内　実際、カルシウムを含むサプリですが、特に女性では骨粗鬆症の関係でかなり広く用いられているケースがあるような印象もあります。例えばそういったサプリを安易に勧めることもよくないのでしょうか。

福本　もちろんカルシウムサプリを取っていただくメリットはあると思いますので、あくまで尿路結石がある、あるいは明らかな高カルシウム尿症があるという方に関しては、薬剤の服用歴を確認していただく必要があると思います。

山内　そういった場合、尿中のカルシウム排泄が多いとしても、直ちにビタミンD_3製剤などを中止するわけではなくて、次のステップの精査といったものが必要ということですか。

福本　そうですね。それが薬剤性のものかどうかの確認も必要ですし、先ほど言いましたように、高カルシウム血症を起こすような疾患があると基本的に尿中カルシウム排泄が増えます。血中のカルシウムも測定して、高カルシウム血症を起こすような疾患、特に原発性副甲状腺機能亢進症が高カルシウム血症を起こす疾患の中では一番頻度が高いと思いますが、このような疾患がないかどうかも確認していただく必要があると思います。

山内　当然、副甲状腺ホルモンも測定するということでしょうね。

福本　血中カルシウムが高ければですね。

山内　現在、原発性副甲状腺機能亢進症の診断手順としてはどういったものが考えられているのでしょうか。

福本　基本的には血中カルシウム濃度とインタクトPTH、あるいはホールPTHというものが高ければ原発性副甲状腺機能亢進症の可能性が非常に高くなります。その後は、超音波検査、あるいはMIBIシンチグラフィ、あるいはMIBIシンチとSPECTという画像診断を行って、通常４腺ある副甲状腺中のどの腺に異常があるかを検討していくことになります。１腺の腺腫によるものが一番多いのですが、この場合は局在がつけば、基本的に手術で完全に治癒させうる疾患です。

山内　原発性副甲状腺機能亢進症は実は比較的多いようですね。

福本　原発性副甲状腺機能亢進症は特に中年以降の女性に多い疾患で、いろいろな統計がありますが、閉経後女性の1,000人に１人程度というデータもあり、内分泌疾患の中では比較的頻度の高い疾患だと考えています。

山内　画像診断というと、なかなか副甲状腺に習熟した技師なり医師がいないので、先ほどのホルモン検査あた

りまではスクリーニングとしてできるのですが、インタクトPTHとホールPTH、どちらを測ったらいいというのはあるのでしょうか。

福本　どちらでも構わないと思います。インタクトPTHのほうが歴史が古く、多くのガイドライン、例えば透析関係のガイドラインなどもインタクトPTHを基につくられています。ホールPTHのほうがより最近確立されたアッセイで、インタクトの場合はN端の数個のアミノ酸を欠く不完全なPTH分子も測ってしまいますが、ホールPTHの場合はほぼ完全な全長PTHのみ測定することになっています。

原発性副甲状腺機能亢進症の診断にあたっては、インタクトPTHとホールPTHではあまり差はないので、どちらでも構わないと思います。通常はインタクトPTHの値のほうがホールPTH値より高いのですが、ごくまれに副甲状腺がんによる原発性副甲状腺機能亢進症があり、その場合にはこの値が逆転することがあるといわれています。

山内　話を元に戻して高カルシウム尿症ですが、24時間の蓄尿に基づくものが本当はよいとのことですが、なかなかこれもたいへんなことです。結石が一番問題ということになると、例えば超音波で腎臓周辺の石を確認するといった手順を先行させてもかまわないでしょうか。

福本　高カルシウム尿症が疑われた場合には、尿路結石あるいは腎石灰化などの問題がないかどうかを確認していただくのが非常に大事だと思います。

山内　どうもありがとうございました。

高尿酸血症の治療薬

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター教授
谷　口　敦　夫
（聞き手　池脇克則）

高尿酸血症に対する治療薬の選択についてご教示ください。

＜北海道開業医＞

42歳の母親が痛風で加療中。その女性の子どもで、15歳男児の血清尿酸値は7.9㎎/dLでした。症状はまったくありません。この場合の対策として、食事や生活指導を含めてご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

池脇　高尿酸血症は、教科書的には産生過剰型、そして排泄低下型、最近の新しい研究では、それに新たな疾患概念というか、病態が明らかになりつつあるということですが、そのあたりはどうなっているのでしょうか。

谷口　従来から高尿酸血症とは、尿酸がつくられるのが多いタイプ、それから尿酸の排泄というのは主には腎臓から尿を介して排泄されるので排泄が悪いタイプ、その２つに大きく分けられていました。実際のところは腎臓から排泄される部分がだいたい2/3ぐらい。あとは消化管が残りを占めているということなのです。

それを防衛医科大学校の松尾先生や東京慈恵会医科大学の市田先生が中心になって検討されたところでは、消化管からの排泄をABCG２というトランスポーターが担っている。その機能が低下すると腸管からの排泄が減少する。そういうタイプもあるのではないかということが話題になっています。

池脇　高尿酸血症の病態に関しては、新しい知見もありますが、基本的に治療薬は産生を抑える薬が主流のようです。どうなのでしょうか。

谷口　高尿酸血症治療薬、すなわち尿酸降下薬には尿酸排泄促進薬、尿酸生成抑制薬の２つがあるのです。尿酸

排泄促進薬は尿酸の排泄低下型、尿酸生成抑制薬は産生過剰型に用いるとされてきました。

どういうことかというと、尿酸の産生が多い場合に尿酸排泄促進薬を使うと、尿中に排泄される尿酸がどんどん増えてくる。これはあまりいいことではなくて、尿路結石とか、場合によっては腎臓への尿酸の負荷が増えることも考えないといけません。

逆に、尿酸の排泄低下の場合に尿酸生成抑制薬を使うとどうなるかですが、以前は尿酸生成抑制薬はアロプリノール１種類だったのです。アロプリノールは尿酸とよく似た構造をしています。アロプリノールの活性代謝物であるオキシプリノールも尿酸とよく似ています。ですから、尿酸の排泄が低下した状態ではこれらの排泄も低下するのです。そうすると副作用につながりやすいということが懸念されます。

ところが、最近出てきたフェブキソスタット、あるいはトピロキソスタットという薬剤は、尿酸と全然違う構造をしています。ですから、前述の使い分けが当てはまらない。フェブキソスタットの場合は、尿酸の排泄低下型に用いても、産生過剰型に用いても、効果も副作用も変わらなかったということが報告されています。

さらに、欧米の状況を見てみると、以前からアロプリノールがファーストチョイスになっています。ですから、最近ではアロプリノール、あるいはフェブキソスタットがファーストチョイスになり、実際、こういう方法をとっても副作用が増えるということは示されていないのです。

それから、尿酸排泄促進薬の場合は尿路管理の必要が出てきます。尿酸排泄促進薬の服用で尿中尿酸が増えている状態で酸性尿が続くと、尿酸が析出しやすくなって、尿路結石の原因になる。水分もたくさん取らないといけない。酸性尿改善薬も服用しないといけない。こういうことが煩雑であるという考え方もあります。日本では今のところ、ガイドラインなども含め病型分類に基づく投与法を勧めているのですが、フェブキソスタットなどが発売されるに至って、やはり尿酸生成抑制薬を第一選択にという流れが強くなってきているように思います。

池脇　以前でしたら、病型分類をきちんと行ったうえで、それに即した薬を選択するということでしたが、実際には難しかった。今はフェブキソスタット等が登場して、基本的には産生を抑制する薬で病態は管理できると考えてよいでしょうか。

谷口　そう思います。薬剤選択では病型分類よりも、むしろ合併症ですね。例えば、腎機能障害があると排泄促進薬が効きにくい。あるいは、尿路結石があるときは排泄促進薬は避けたほうがいい。それから、患者さんが使って

いる薬物、例えばワーファリンとベンズブロマロンが相互作用があるとか、アザチオプリンは免疫抑制剤ですからあまり日常ではお目にかからないと思いますが、アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットと相互作用があります。アロプリノールはサイアザイドとかアンピシリンで過敏反応が出やすいという報告もあるので、こういうことも考えて薬剤を選択していくのが現実的なところではないかと思っています。

池脇　今回の質問ですが、42歳の母親が痛風というのは珍しいと思うのですが。

谷口　そうですね。

池脇　そのお子さんの15歳の男児が血清尿酸値が7.9mg/dL。特に臓器障害等を含めて症状はなし。この場合の食事・生活指導が必要かどうかも含め、通常の高尿酸血症の中に当てはめていいのか、別に考えたほうがいいのか。どうでしょうか。

谷口　42歳ということで、まだ月経がある年齢の女性の方に痛風が起こるのはかなり頻度が少ないことだと思います。ですから、何か二次的な原因、例えばほかに病気がないかとか、何か薬をのんでいないかとか、場合によっては遺伝的なバックグラウンドもあるかもしれません。珍しい病気ですが、家族性若年性高尿酸血症性腎症という病気があります。家族性に腎不全とか痛風を起こす、そういう病気です。そのお子さんがまた尿酸値が高いということです。必ずしもこの疾患ということではないですが、遺伝的な背景が強いケースではないかと思います。

池脇　そういう意味では、遺伝的な背景をチェックするのも一つの方法です。この15歳の男の子が7.9mg/dLというのは、もちろん薬物ではないにしろ、何かしたほうがいいのか、そのまま経過観察でいいのか、このあたりはどうなのでしょう。

谷口　何も臓器障害がないとした場合、基本的には生活指導でいくべきです。無症候性高尿酸血症になるので、これは国際的にも基本的には生活指導で対応するのが原則になっています。

ただ、その生活指導ですが、15歳のお子さんで、成長期であることも考慮すれば、そんなに厳しくすべきではないと思うのです。例えば、肥満は避けるように、水分はよく取りましょう、これはいいと思うのです。あと、果糖などもよくないので、ジュースなどをあまりたくさん飲むのは、避けていただきたいと思います。

運動も、有酸素運動がいいように言われますが、長期に無酸素運動を行った場合のエビデンスは実際にはありません。ですから、水分摂取に気をつけて、お子さんが無酸素運動をしたいのであれば、してもらっていいと考えています。ただ、データは定期的にフォ

ローしていただくのがいいと思います。

池脇　成人の高尿酸血症とはちょっと違うアプローチが必要なのですね。

谷口　そうですね。プリン体なども、そう厳格に制限するのではなくて、バラエティを考えた食事内容にしていただいたら、それで十分ではないかと思います。

池脇　最後に、どの時点で治療を開始するか。これは私も迷うところですが、先生はどうされているのでしょう。

谷口　最近、痛風はわりと早くから、例えば発作を初回起こしたときでも、尿酸降下薬による治療がありますよという話はしておいたほうがいいというのが国際的な流れだと思います。

問題は、痛風を起こしていない、無症候性高尿酸血症ですが、これはなかなか意見の一致を見ないところです。日本は従来から一定の条件、尿酸値が例えば９を超えていたら治療を考慮しましょう。あるいは、合併症、例えば肥満とかメタボリックシンドロームがあったら、８台であれば考慮しましょうとなっています。「考慮しましょう」であって「投与しましょう」ではありません。しかし、尿酸値が高ければ高血圧になりやすい、糖尿病になりやすいというデータはあっても、因果の方向ははっきりしないのです。

最近の研究によると慢性腎臓病は例外かもしれなくて、海外の慢性腎臓病のステージ３、ステージ４を対象にしたフェブキソスタットの前向き試験では、腎機能低下の抑制効果があったといわれています。慢性腎臓病に伴う高尿酸血症の場合、無症候性高尿酸血症であっても薬を使っていくという方向が、これから出てくるかもしれません。

池脇　無症候性高尿酸血症の場合には、尿酸の数値以外のことを総合的に判断するということですね。

谷口　そうですね。それと、患者さんとよくシェアード・ディシジョン・メイキングをしていただくということだと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

血圧について

国際医療福祉大学臨床検査医学主任教授
下　澤　達　雄
（聞き手　池脇克則）

血圧についてご教示ください。
１．拡張期血圧の成因
２．拡張期血圧が高い、低いときの血行動態
３．脈圧の意味、脈圧が大きい、小さい等の血行動態
４．平均血圧（MAP）とは
５．平均血圧がどれくらい下がると輸血の必要があるか
６．拡張期血圧を下降させるための薬剤
以上、開業医向けにわかりやすくご教示ください。

＜岡山県開業医＞

池脇　以前、先生には高血圧のスペシャリストとして、血圧の変動等でお話しいただきました。今回は拡張期血圧、脈圧、平均血圧に関しての質問です。さて、血圧は収縮期、拡張期、多少乖離はしても、連動して動いているような感じがしているのですが。

下澤　体全体の生理機能のうちの一つが血圧です。そして高血圧症では血管障害、臓器障害がどれぐらい発症しているかが、患者さんを診るうえで重要ですので、血圧の値だけで云々しないほうがいいというところもあります。また、血圧そのもののメカニズムが非常に複雑で、十分なエビデンスがあるわけではないので、今回の話はちょっとエビデンスには基づかない話になってしまうかもしれません。ご容赦いただければと思います。

池脇　質問は臨床の現場から出てきた質問と受け取られることもありますので、「それはなかなか難しい」と率直におっしゃってもらいながら解説をしていただきたいと思います。まず前半は拡張期血圧です。拡張期血圧を規定する因子は何なのでしょうか。それ

が高いとか低いとき、どうなっているのでしょうか。

下澤　まず拡張期血圧は、我々は今、コロトコフ・リバロッチの方法、あるいは腕に巻いた血圧計でオシロメトリック法などで測るわけですが、収縮期は心臓から拍出された血圧をそのまま測っていることになるのです。拡張期は心臓が緩んだときの圧と、反射波、すなわち末梢血管に行った血圧が返ってきた波、２つの波の圧の合成波になります。ですので、難しいのです。

口で説明するのも難しいのですが、一番よくいわれているのは、大動脈ではなくて末梢血管が硬くなってくると拡張期血圧は下がってくる、ということです。ですので、高齢者などは、収縮期血圧は高いけれども、拡張期血圧は低めになってしまいます。つまり、反射波、合成波の問題で、拡張期血圧は逆に下がってくるので、拡張期血圧が高いのは、むしろ血管が軟らかくて反射波が大きいことになります。海の波を考えていただくとおわかりかもしれませんが、寄せては返す波が大きいのですから、来た波と返した波の合成波になるので、そこで血圧が高くなります。

ですから、拡張期血圧が高いというのは、若い方の場合は血管が軟らかい。先ほどお話しした高血圧で一番重要な血管障害、臓器障害が、もしかしたらそんなに進んでいないのではないかと考えていただいていいと思います。

池脇　確かに収縮期血圧が正常で拡張期血圧が高い方は比較的若い方のほうが多いというのも、血管そのもののしなやかさがまだ失われていないということですね。

下澤　そうですね。ウィンドケッセル（ふいご）のモデルがよく生理学の教科書に書いてあります。先ほどの海の波、返す波を考えてもそうですが、十分に弾力性があった場合には下の血圧が高めになってしまうと考えていただければと思います。

池脇　もう一つ、血管という器の中の血液の量が多い方も高めになるのでしょうか。

下澤　理論的には、拡張期ですから、体液量が多ければ高いはずなのですが、実は血圧の変動性を見てみると、透析して、十分に水を抜いたときに拡張期血圧だけが下がるかというと、決してそういうことはないのです。あるいは、利尿薬を使っていただいても、ほかの薬と大きく差があって、利尿薬だけが特別拡張期血圧を下げるわけではないのです。しかし、実臨床の中では拡張期の血圧が高い方は、若い方が多いので、外食などからどうしても塩分摂取量が多い傾向にあります。そのような患者さんには、心臓が緩んだときだから、自分の中で回っている循環血液量が多い。それは塩分の取り過ぎがあるかもしれませんねという話をして、減

塩指導のきっかけなどに使っています。

でも、それが本当に医学的に正しいかというと、必ずしもそうではなくて、血管抵抗と体液量との和というか、複合的な要素が大きいと考えていただければと思います。

池脇　専門家である先生だからこそ、エビデンスに厳しいがゆえに、そういう言葉になっているのですね。いろいろなファクターがあるので、なかなか一つのファクターだけで説明しにくいということでしょうか。

下澤　そうですね。

池脇　次は脈圧、その次には平均血圧というのが出てきました。

下澤　そうですね。平均血圧は脈圧の1/3を拡張期血圧に足すのがコンベンショナルな計算方法です。もちろん、先生方がやられる心臓カテーテルで平均血圧を出すやり方もありますが、実臨床の中では収縮期血圧と拡張期血圧をしっかり測って算出することになる。一般的には収縮期血圧、拡張期血圧を測って、その数値になります。実際、ガイドラインも平均血圧をどこまで下げましょうという書き方はしていません。

池脇　血圧を測れば収縮期と拡張期の数字が出て、当然そこから脈圧と平均血圧も出る。ただ、高血圧学会のガイドラインを見る限りは、脈圧あるいは平均血圧でああしなさい、こうしなさいというのは見かけないような気がします。

下澤　それは全く書いてないです。ただ、脈圧が大きい人、つまり先ほど言った動脈硬化が進んで拡張期血圧が下がってしまった方、これは非常に高いリスクになるのです。実際、大規模臨床試験とか、いろいろな試験を見てみても、血圧を下げるのは非常にいいけれども、拡張期血圧が下がり過ぎていると、狭心症を持っている方、あるいは過去に心筋梗塞を起こした方だと、かえって心筋梗塞のリスクが増えることが言われています。

なぜかというと、拡張期に冠動脈に、特に左の冠動脈に血液が流れます。右の冠動脈は常に流れているのですが、左の冠動脈は拡張期に血液が多く流れるので、そこの血圧が下がり過ぎてしまうと、かえって虚血になりやすいということが言われています。ですから、脈圧が大きいというのはそれなりに危険因子であると考えていただければと思います。

池脇　質問の脈圧の意味に関して言うと、脈圧が大きい方というのは、高齢の方で特に血管が硬くなっている方はリスクが高いという評価の一つだけれども、脈圧が大きいからといって、それを小さくするのはどうでしょう。

下澤　収縮期だけ下げるのはなかなか難しいのですが、多くの薬は収縮期のほうが血圧が下がりやすいので、脈圧が大きくて、収縮期の血圧が140を

超えている方であれば、薬をのんだほうがよいと思います。

池脇　降圧をするうえでも、あまり拡張期血圧を下げないようにするという一つの指標ですね。

下澤　そうですね。そう考えていただければと思います。

池脇　平均血圧については先ほど説明をうかがいましたが、どういう意味があるのでしょう。

下澤　まあこれぐらいの血圧かな、ということですね。それ以上の意味はないと思います。むしろ最近は中心血圧といって、心臓、真ん中でどれぐらいの血圧なのかのほうが、むしろ予後に関係するのではないかと言われています。

池脇　平均血圧とは脈圧を３で割ったものです。すなわち、収縮期と拡張期を３分画して、拡張期からの一つのところですが、この意味はどういうものでしょうか。

下澤　圧波形を見ていただくと、収縮期と拡張期でノッチがあります。そこがだいたい1/3ぐらいになるということで、そのarea under the curveで面積を計算し、だいたい1/3ぐらいになりますということが、生理学の実験からわかっているのです（**図**）。

池脇　そういう意味では、平均血圧とはそういうもの、というところまでで、高血圧治療の診療の場では。

下澤　高血圧のみならず、多くの診療の場であまり平均血圧は問題にならないというか、それを目標にしてはいけないと思います。

池脇　次の質問は、平均血圧がどのくらい下がると輸血が必要か。平均血圧は輸血と関係ありますか。

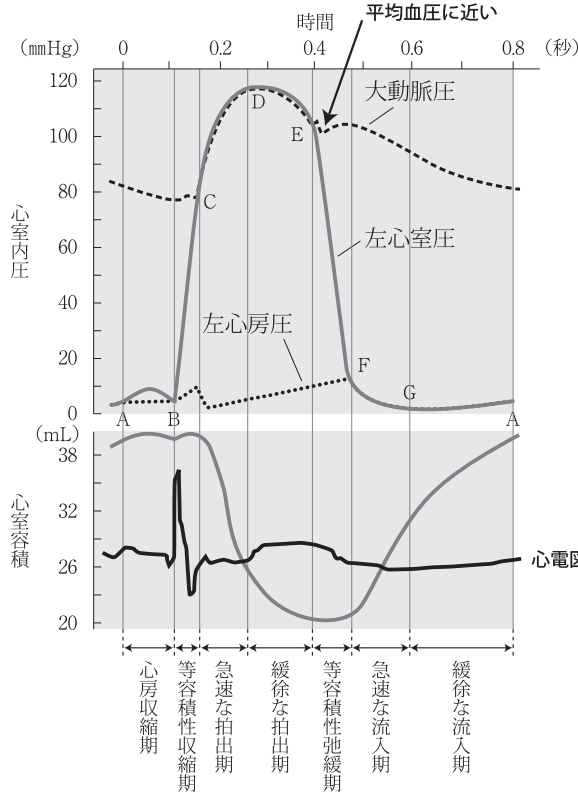
下澤　全然関係ないですね。ヘモグロビン、ヘマトクリットのほうが重要だと思います。

池脇　最後になりますが、拡張期血圧を下降させるための薬剤ということですが、先生の冒頭からの説明を聞いていると、ここだけ下げるというのはなかなか難しいですよね。

下澤　難しいと思います。ただ、先ほど話したように、確かに血管拡張を支えることは拡張期血圧を下げる効果があるので、普段よく使われるACE阻害薬、Ca拮抗薬、ARB、利尿薬を使う。それでもまだ拡張期血圧が下がらなかった場合には、血管拡張作用のあるαブロッカー、あるいは昔使っていたヒドララジン。どうしても下げたい場合にはそういったものも検討いただければと思います。ただ、特にこの薬なら絶対下がるというのは、残念ながらなかなかないですね。

池脇　ある程度の薬剤を投与していて、さらに拡張期血圧をもう少し下げたいときにどうするかは、今先生がお答えになられたように思いますが、これから治療するときに、拡張期血圧を重点的に下げたいといったときの高血

図　心周期と心室内圧、容積、心電図の関係



A-B　心房収縮期
僧帽弁を開いて血液は心房から心室に流れている。そのため心房内圧と心室内圧はほぼ等しいが、心房の収縮のために心房内圧のほうがわずかに高い。

B点
B点で心室の収縮が始まり心室内圧が上昇して心房内圧を超えると僧帽弁が閉じる。

B-C　等容積性収縮期
このときは大動脈弁も閉じているので血液はどこへも流れ出ない。そのためBからCにかけて心室内圧のみが高まり心室の容積は変わらない。

C点
C点で心室内圧が大動脈圧よりも高くなり、大動脈弁が開く。

C-D　急速な拍出期
CからDでは大動脈弁は開放される。心室の収縮は続いているので心室内圧と大動脈圧とはほぼ等しく、血液は大動脈へ流れ出し心室の容積は急激に減少する。

D点
心室の弛緩が始まる。

D-E　緩徐な拍出期
心室内圧は大動脈圧よりもまだ高く僧帽弁は閉じたままなので、ゆっくりと血液は大動脈に送り出される。

E点
E点で心室内圧が大動脈圧以下となり大動脈弁が閉じる。

E-F　等容積性弛緩期
僧帽弁と大動脈弁の両弁が閉じているので心室の容積は変わらず、心室の弛緩により心室が拡張し、心室内圧のみが急速に低下する。

B-Fの心房
心室が収縮・弛緩を行っているB-Fの間、左心房には肺循環から血液が戻ってきており心房内圧は徐々に上昇する。

F点
F点で左心室内圧が左心房内圧以下となると僧帽弁が開く。

F-G　急速な流入期
血液は急速に左心房から左心室へと流入し、左心室の容積は急激に増加する。

G-A　緩徐な流入期
これで心収縮の１周期が終わり、次の心房収縮につながるが、大部分の血液はF-Aの期間に心室の拡張により心房から心室に流れ込む。心房に残った血液を最後に押し出すための心房収縮であり、この際の心室に流入する血液の量はごくわずかである。

圧の薬剤のセレクションはどうなのでしょう。

下澤　僕の場合だと、まず最初にPWVなどを測って、本当に血管が硬くなっているのか、stiffnessを測って、それほどでもなかった場合には、先ほど先生がおっしゃったように、利尿薬なども最初に使ったりすることがあります。あと、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、そういったものも使います。あまり大きな差はないと思うのですが。

池脇　今は試行錯誤して、最終的にその患者さんにいいものを見つけるというアプローチでもいいのかもしれませんね。

下澤　おそらく拡張期血圧だけ高い患者さんというのは、それほど臓器障害が進んでいるとは思えないので、ゆっくり下げています。高血圧緊急症ではないと思いますから、２～３カ月、薬の反応を見て、効かなかったら別の薬に変える、その患者さんに合った薬に変えていくのがよいのではないでしょうか。

池脇　どうもありがとうございました。

偽性血小板減少症

慶應義塾大学臨床検査医学教授
村　田　　満
（聞き手　山内俊一）

偽性血小板減少症についてご教示ください。
35歳女性で、会社の健診で血小板数20,000/μLのため、血液専門医に紹介したところ、偽性血小板減少症と診断されました。

＜香川県開業医＞

山内　偽性血小板減少症は以前から知られていますが、実際にどういう状態と定義されているのでしょうか。

村田　偽性血小板減少症（pseudo-thrombocytopenia）は、その名のとおり、偽性（pseudo）ですが、結局、体内では血小板は正常数あるが、血液検査のために採血をして、採血のスピッツの中に入れた後、血小板が凝集してしまって、それを自動分析機にかけると、自動分析機が血小板として認識しないために、血小板の数が少なくカウントされる。こういう状態で起こっています。

ですから、当然症状はないので、たまたま健診で見つかるとか、あるいはほかの疾患のために普通に血液検査をして、たまたま末梢血を取ってスクリーニング的に検査をすると血小板が少なかった。それも、場合によっては非常に少ない値が出ることがあり、この症例のように20,000というのはよく出る数字なのですが、びっくりしてあわてるという状況になります。そういった発見の機会が多いと思います。

山内　鑑別疾患はまた後ほどということで、まず病態的なもので何か知られているものはあるのでしょうか。

村田　今申し上げたように、採血した後、血小板が試験管内で凝集してしまうということで、実は病態としてはまだはっきりと原因が究明されきったわけではありません。現象としては採血管の中に入っている抗凝固剤EDTAに血小板が反応して、血小板の膜の表面にある蛋白、インテグリンの一種で

あるGPⅡb/Ⅲaが変化するとされています。GPⅡb/Ⅲaはフィブリノーゲンの受容体であり、血小板を凝集させるのに必要な血小板側の受容体ですが、それがEDTAで構造変化を起こし、そこに体内の抗体がつくことで血小板同士がブリッジされて凝集が起きると考えられています。

では、なぜ凝集が起きる人、一方で起きない人がいるのかは、実は解明されていないところです。ただ、現象としては今申し上げたようなことで、試験管内で血小板同士がくっつく。つまり、凝集が起きてしまって、それで見掛け上、カウントすると非常に少なく出るということです。ある報告では一般人口の0.07～0.11％と、言われています。ですから健常人でも起きるし、何らかの疾患を持っている方でも起きるということです。

山内　そういう意味では、血小板が異常な反応をするととらえられなくもないのですが、その方の血小板自体はそれほど異常なものではないとされているのですか。

村田　こういった方の血小板の機能が悪いとか、そういった報告はありません。実際に体内では正常に働いているので、例えば出血時間という検査で、皮膚をわずかに切ってみて、何分で出血が止まるか。まさに血小板機能を反映する検査なのですが、この検査を行ってみても全く異常が見られないのです。ですから、体内では血小板は正常に働いていると考えてよいと思います。

山内　少なくとも血小板としての本来の作業はしっかりしているのですね。

村田　そういうことだと思います。

山内　遺伝的な要素などはあるのでしょうか。

村田　それは全く報告されていないと思います。ただ、なる方は毎回なります。ですからそういう方は、採血されるたびに、血小板が低い結果になってしまうので、その点では、あらかじめわかっている患者さんには別の対応が必要になると思います。

山内　よく健康診断で挙げられて、しかも気の毒なことに毎年毎年、再検査ということがあります。実際、病院でこういう症状が見つかった場合も、もう一遍採血してくださいなどの話になりかねないのですが、実際に診断の仕方を少し教えていただけますか。

村田　確定するには、血小板が凝集したことを証明する必要があります。そのためには、目で見るのが一番確実で、末梢血のスメアを顕微鏡で目視する。そこで凝集塊が見えれば、この疾患であることがほぼ言えると思います。

でも、それはあくまで定性的な診断、偽性血小板減少症がありますねということを言うだけであって、その患者さんの体内にどれだけ血小板があるのかという、一番知りたいところはわからないのです。ですから、そういう場合

に凝集させないような方法で採血をすることが大事になってきます。

その方法は、やはり採血管を変える。先ほどEDTAと申し上げましたが、これを使っているかぎり凝集してしまうので、抗凝固剤を変えることになります。一般によく使われているのがクエン酸ナトリウムで、凝固検査をするときに使われる抗凝固剤です。その他、ヘパリンを使うこともあるし、マグネシウムを使うこともあります。しかし理想的には何も使わないで、抗凝固剤を入れずに、プレーンの採血管で採血をして、すぐにカウンターにかけることです。偽性血小板減少症では時間依存的に血小板が凝集してくるので、抗凝固剤を使わずに、採血した直後に血液をカウントする機械にかければ、ほぼ体内に近い値が出てきます。ですから、環境が恵まれていて、例えば大きい病院で血球計数機があるところでは、患者さんに近くまで来ていただいて、取ったらすぐカウントできると、一番正確な値が取れると思います。

山内　１回これがわかってしまえば、次からはだいたいその診断名で通しても、まず問題ないと考えてよいでしょうか。

村田　そうですね。一度このような診断がついていると、自前の検査室を持っている病院であれば、リストに載せて、必ずそういう採血方法をしてくださいということを検査室側から医師に知らせることができると思いますし、まだ診断がついていない場合は、そもそも検査室側が見つけて医師に報告することが多いのです。ですから、最初の診断で、初めて来た患者さんで血小板が少ない場合は、だいたい検査室のチェックロジックの中に、まずスメアを見て、本当に血小板が少ないのか、凝集しているだけなのか、を先に見ることがチェックポイントの一つになっているので、それを守っていけば見落としはないだろうと思います。

山内　機能的には特別、血小板には異常がないから、大きな合併症というか、特別なものではないということですね。

村田　先ほど申しましたように、偽性血小板減少症は全く健康な方にも起きるし、いろいろな疾患を持っている方にも起きるということです。ただ、合併しやすい疾患は挙げられていて、自己免疫疾患、あるいは血液疾患を持っている方では偽性血小板減少症を起こしやすいといわれます。さらに、肝疾患も挙げられています。これらは偽性血小板減少症と合併して起きているということですが、実を言うと、今申し上げたような疾患の中には本当に血小板が下がる病気が幾つか含まれています。ですから、もしかすると肝疾患で本当に血小板が少ない方が偽性血小板減少症を合併して、さらに少なく出ることもありうるので、偽性血小板減

少症だから正常だね、と言うのはちょっと危ないかと思います。

山内　それではまずいのですね。

村田　その通りです。すぐにほかに疾患がないことを証明できるわけではないので、本当の血小板数を測定する必要はあると思います。

山内　そういう意味では、再検査というのは実は重要なのですね。

村田　おっしゃるとおりです。

山内　我々も偽性だと、そのまま流してしまうことがけっこうあるのですが、それ以外に、血小板だけが単独で少ないケースで、明らかに重症な何かがある場合を除いて、つい見逃してしまう危ないピットホールはありますか。

村田　血液の所見を見ると、赤血球数や白血球数、そういうものを総合すると、血小板だけが少ないという病態は限られてきます。ですから、一番頻度の高いのは特発性血小板減少性紫斑病（ITP）ですが、この場合は本当に低い。ただ、低くても、50,000とか40,000、30,000ぐらいでも症状がない方がいます。全く出血傾向がない方がいるので、これは注意が必要になります。

そのほか、先天的な血小板の病気で、グレイ（灰色）血小板症候群や、タイプⅡbフォンビルブランド病など、少し珍しい病気ですが、そういう病気もありうるのです。血小板だけが少ない病気です。そうではなくて、白血球に異常がある、赤血球に異常があると、造血器疾患がいろいろ鑑別に入ってきます。

山内　薬剤から来ることもあるのでしょうか。

村田　薬剤性の血小板減少症はまたメカニズムが違って、この場合は本当にアレルギー、免疫的に血小板が体内でなくなってしまう病態なので、分けて考える必要があります。ただ、たまたま薬剤をのんでいる方で偽性血小板減少症を合併する方もいますので、その場合は体内では正常だということだと思います。ですから、先ほど申し上げたような鑑別診断が必要になってきます。

山内　確認作業は非常に重要だということですね。ありがとうございました。

ヒートショック

多摩平の森の病院院長
髙　橋　龍太郎
（聞き手　池田志孝）

ヒートショックの定義、原因、症状、治療等についてご教示ください。私は、高温時にヒートショックプロテインが発生して起きるものと理解していましたが、急激な外気温の変化、特に低温時にも起きるという説明がありました。

＜岡山県開業医＞

池田　ヒートショックの質問が来ています。今は少し聞き慣れるようになりましたが、この言葉はいつごろから使われているのでしょうか。

髙橋　私が初めて聞いてからは６年か７年ぐらい経ちますか、建築あるいはリフォームをされているような企業の方が使い始めたのではないかと推測しているのですが、いろいろ調べてみても、スタートがどこからというのはなかなかわからないのです。

池田　建築業の方、リフォームの方ですから、例えば古い家があって、それをリフォームすることによって、脱衣所とか浴室の温度をコントロールしよう、そういう話から始まっているのでしょうか。

髙橋　一番重要な点は断熱だと思うのです。特に冬場に外気温が低くなったときに、断熱性能が少しよくないところだと、浴室などがかなり低温になる。このあたりが入浴中に亡くなる方が多いことと関係があることが前から知られていたのです。それをヒートショックという言葉として表すかたちで出てきたのだと思います。

池田　実際にはどのような概念なのでしょうか。

髙橋　入浴中に急死する状況をヒートショックの典型例と考えて使っているのですが、それは寒いということがまずあると思います。夏場よりは冬、特に気温の低い日に断熱性能のあまりよくない脱衣所、浴室が寒くなる。これが血圧をかなり上昇させる。その次に、熱いお風呂、今度は体温より熱い

という条件が体には大きな負担となり、続いてお湯の中につかっている間に血圧は急激に降下し始める。その過程で意識がもうろうとなったり、失神するというのが、重要なところだと思っています。

池田　逆にいうと、その温度の差が大きければ大きいほどショックを起こすということですね。これは正式な名前はあるのでしょうか。

髙橋　厚生労働省の統計上は、家庭内での溺死というのが発表されているのですが、私どもで今まで２回、大規模な調査をした結果、家庭内での溺死のおよそ４倍ぐらいの方が入浴中に死亡されている。これを一つの医学用語として示したいということはあるのですが、なかなかはっきりした医学診断としては出てこない状況があります。

池田　そういう背景で、いつの間にかヒートショックという言葉が定着してきているのですね。簡単に言うと、熱の変化で血圧が変化して、それで亡くなってしまうということですが、実際、どうして亡くなるのか、原因はわかっているのでしょうか。

髙橋　実際に実例を見るわけにはいかないものですから、血圧の上昇と下降が激しい中で意識が低下したり、失神するのではないかという仮説のもとに、入浴実験をしました。その結果によると、ごくごく普通の条件で入っても、高齢者の場合は５～６分ぐらいの間に血圧が30～40ぐらい低下する。これは昔からいわれている起立性低血圧、あるいは食事後性低血圧に伴って、めまいがしたり、失神するというのとほぼ同じ状況ではないかと考えています。

池田　血圧がすごく変動すると意識レベルが下がってくるわけで、その後は、例えば水を飲み込んでしまう、いわゆる溺死のような状態で亡くなるのでしょうか。

髙橋　剖検をされている方にその結果を聞くと、肺の中に水が含まれている方が多い。意識がもうろうとなったり、あるいは失神したりの次に、おそらく少量の水は飲んでいる。ただし、海水浴とか、川で溺れるとか、そういう状況とは随分違う。では何が死因になっているのかに関しては、病理学、解剖学を行っている先生でも、これという意見の一致は見ていないという状況です。

池田　ということは、詳細はわかっていないのでしょうか。

髙橋　死因の最後のところはわかっていないと思います。ただ背景に意識が清明ではない、というところが間違いなくあると思います。

池田　でも、その後どうなっていたのかわからない。どこかで出血したり、梗塞が起こったり、そういうこともないのでしょうか。

髙橋　少数は脳血管障害あるいは急性冠症候群のようなものを疑われる方

もいます。ただ、それで説明できるかというと、病理学の医師たちも意見が一致しないのです。

池田　なかなか難しい問題ですね。

髙橋　そうですね。実際に救命処置で助かったという方にお会いしたことはないのですが、それに類似した方として、一人暮らしの高齢の女性が入浴中に金縛り状態のように全く動けなくなって、意識はあったようなのですが、10分ぐらい経って少し手が動くようになったときに、お湯の栓を抜いて助かった。その事例ぐらいしか、存じ上げないですね。

池田　本当にわずかな方だけが報告できる状態にあるのですね。ほとんどの方はそのまま亡くなってしまっている。なかなか難しいですね。症状はどのようなものですかという質問ですが、意識障害、あるいは今のような金縛り状態、といったことなのでしょうか。

髙橋　実は、ある公的な高齢者の憩いの場のようなところで実証実験をしたときに、お一人の男性が、私たちが測定の用意をしている間に入浴していまして、気がついたときにはすでに浴槽の中に入っていて、ほとんど意識がなかった。救命できたものの、こちらも急いでいたこともあるので、血圧は測れなかったのですが、かなり低かったのではないか。ですから、場合によっては意識障害以外に症状がなく、あるいは家族も気づかないうちに亡くなっているという状況だと思います。

池田　恐ろしい状態ですね。そこで大切なのは、そういう状態にならないよう予防することですが、このポイントは何でしょうか。

髙橋　私たちの体温は36～37度ということで、この体温が一挙に温められたり、あるいは寒さにさらされるという条件が入浴という動作だと思うのです。これは想像以上に負担が大きくて、寒い浴室、熱いお風呂、これを極力避けるのが最大の予防策になると思います。

池田　そこでもう一つのファクターで、先ほどから血圧の話が出ているのですが、高血圧がある方、ない方で何か気をつける点はあるのでしょうか。

髙橋　一昨年、私たちは正常血圧の方と高血圧の方の両方に、幾つかの温度でお風呂に入っていただく実験をし、血圧が管理されている方については正常血圧の方と同じであるという結論に達しています。

池田　コントロールされていれば、さほど一般の方と変わりはないのですね。しかし中には高血圧症があっても放置されている方がいますが、こういう方はより気をつけなければいけないのでしょうか。

髙橋　血圧は正常だと思い込んでいる方もいますが、血圧が高い状態では逆に下がるのも非常に激しいことがわかっているので、危険性は大きいと思

います。

池田　その辺は過信しないで、自分の状態を把握しつつ入浴することですね。最初のリフォームの話に戻りますが、体温と入浴前後の室温、湯温をあまり変わらなくするということですが、具体的に浴槽の温度は何度ぐらいがよいのでしょうか。

髙橋　浴室の断熱性能にもよるのですが、41度を超えないほうがいいと考えています。40度で入ってもそんなに寒くない浴室であれば、それでもよいですし、少しぬるすぎる場合は41度止まりで入っていただきたいと思います。

池田　それ以上に上げると危険なのですね。

髙橋　危険性はさらに上がってくると思います。

池田　どうもありがとうございました。

軽度認知障害（MCI）

杏林大学高齢医学・もの忘れセンター准教授
長谷川　　浩
（聞き手　池脇克則）

軽度認知障害（MCI）の認知症予防についてご教示ください。

76歳女性、現在、自動車運転等の日常生活に不自由はありません。健忘傾向があり、もの忘れ外来を受診。認知機能検査は正常でしたが、SPECT検査で側頭葉、海馬に軽度の変化が見られ、初期のMCIとの診断でした。なお、父親は83歳のときに認知症で入院しています。今後、認知症進行が危惧されます。認知症予防、治療対策、これから期待される研究情報（ワクチン療法等）についてご教示ください。

＜宮城県開業医＞

池脇　軽度認知障害（MCI）は、健常者と認知症の間、グレーゾーンというのでしょうか、あるいは認知症の予備軍といった理解でよいのでしょうか。

長谷川　MCI、これはわかるような、わからないような概念だと思います。一番有名なのは、2000年ごろにペターソンらが提唱した、記憶障害はあるけれども、ほかの機能はほぼ正常。しばらくこの概念が随分広まって、皆さんそのように理解していたのですが、その後、記憶のほうは大丈夫なのだけれども、ほかの認知機能、遂行機能障害や言語障害、そういったものが少し先に出るようなタイプもあることがわかりました。今、MCIは記憶障害型のMCI、それと記憶障害をあまり伴わないMCI、この２つに大きく分けるようになっています。

池脇　記憶障害のありなしで、分類が進んできたということですが、認知症まで至っていないということは、日常生活に支障をきたすような状況ではないということなのでしょうか。

長谷川　MCIはいろいろな定義があるのですが、一番わかりやすいものとしては、米国精神医学会が出しているDSM５、これが非常にいい定義をし

ています。まず生活機能に障害がないということをきちんと最初に定義しており、これがMCIの一番大事なところだと思っています。それに今言った記憶障害型、記憶障害をあまり伴わない型があると考えるわけですが、記憶障害を伴うタイプと、そうではないタイプでは、その後の認知症への進展過程が少し違うのではないかと考えられているのが最近の考え方です。

池脇　もう１点確認ですが、そういった方が来られて、認知症を疑って、認知機能を検査した場合には、いわゆる認知症の基準までは満たさない。でも多少の障害がある。こういう状況なのでしょうか。

長谷川　よくある認知症のテストに、MMSEと長谷川式、この２つがあります。MMSEは、認知症のカットオフといわれるのが、24点以上が正常であり、長谷川式は21点以上が正常であるということです。しかし、それ以上の点数を取りながら、少し記憶障害があったり、例えばATMが使えないとか、買い物がどうもうまくいかない、服薬ができない。そういった方の場合をMCIに分類し、何かあるのではないかと考えます。

池脇　高齢者で多少の記憶障害はあるけれども、日常生活は普通に送っている。MCIの状況というのはけっこう多いのではないかと思うのですが。

長谷川　MCIは、これもいろいろなデータがあるので、どれを取るかということもありますが、だいたい一般住民の方、65歳以上の10～15％は何らかの記憶障害がある、いわゆるMCIのレベルであろうと考えられています。

池脇　質問の症例に関して、先生から見ても、これはMCIということで、診断は妥当と考えられますか。

長谷川　たぶんこの方は、今の段階では認知症のレベルではないと考えられます。少しもの忘れがあるということですので、よくいわれるMCIと診断をされたのでしょう。確かに画像検査が少々気になるところがあるため、こういった診断をされると多くの方がたいへん心配になられて、また別の医師のところに相談に来たりということがあると思うのですが、このレベルはしばらく経過を見るタイプになると思います。

池脇　SPECT検査というと、できるところとできないところがありますが、こういう場合に画像検査で、例えばMRIは何か診断の補助になるのでしょうか。

長谷川　よく私も質問を受けるのですが、やはり形態は非常に重要なところです。特に今回、アルツハイマーを先にお話しさせていただきますと、アルツハイマーでどうしても萎縮の始まりやすいのが、側頭葉の内側とか海馬の部分で、少しずつやせてくることがあるのです。ただ、それはけっこう病

状が進行してから見えてくることもあるので、その補助というか、先んじた検査として、このSPECT検査で、先に血流が落ちているところを見つけておくという考え方だと思います。ですので、一般的にはCTとかMRIを見て、そこに問題があるかないかから判断することになると思います。

それと、今回の症例でも大事なところだと思うのですが、高齢者のもの忘れの場合、純粋にアルツハイマーだけかという問題が必ずあります。何を言っているかといいますと、多くの方が例の微小脳血管障害、ラクナ梗塞や白質病変などを合併されている方がいるので、この方の場合も本当に海馬の萎縮だけで済む問題なのか、そういった何か微小な脳血管障害もかぶっていないかをよく見ておくことが大事かと思います。

池脇　そういう意味ではMRIは、検討するべき検査かもしれませんね。

長谷川　非常に重要な検査だと考えます。

池脇　この患者さんは76歳の女性で、父親が83歳のとき認知症で入院した。今後、自身が認知症に進行するのではないかと心配されている。確かに、MCIの患者さんがいたときに、その後、将来、認知症にならないためにどうしたらいいのか、なかなか迷うところです。まさにそういう方々を先生はもの忘れセンターでたくさん診られていると思うのですが、これはどのように対処していくのでしょう。

長谷川　ここが一番大事なところではないかと思います。まず遺伝について、たいへんよく質問を受けるのですが、いわゆる特殊なタイプの認知症を除けば、実は遺伝はあまり確認されていません。遺伝子としても、これといった有力なものはないといわれています。お父様が残念ながら認知症で入院されたということですが、それが単純に遺伝するかは、なかなかないことだと思います。ただ、先ほど申し上げたように、例えば高血圧とか糖尿病とか、そういった体質を受け継いでいて、先ほど言った微小脳血管障害が発症しやすい体質であるのであれば、少し可能性としてあるのかもしれません。

あとはMCIと診断されたとき、皆さん、すごくびっくりされるのですが、そのときに私どもがやるのは、まずその方がどのような病気を持っていて、どのような治療を受けているか。あとは、薬の治療などをどのようにされているか。全部もう一度見直させていただいています。例えば、高血圧の治療がきちんとされているのか。あとは、よくあるのが、幾つかの病気があって、幾つかの病院にかかったりすると、どうしても多剤、いわゆるpolypharmacyという問題も出てきます。少しもの忘れに影響するような薬を幾つものんでしまっていることもあるので、その

あたりの整理をさせていただきます。

池脇　私などは、MCIといっても、認知症に発展する危険性が高いから、すぐにいわゆる認知症の薬をのむべきではと考えがちですが、今、先生がおっしゃったのは、その患者さんの背景をきちっと評価したうえで、ということですね。

長谷川　そうですね。先ほど申し上げたように、確かに中には非常に認知症に移行しやすいMCIもあるのかもしれませんが、いろいろな研究から、早期に認知症の薬、多くはアルツハイマーの薬を服用しても、その後の進展の予防ができたかというと、あまりいいデータが出ていません。認知症の薬はあまり予防薬としては効果がないと考えられています。

池脇　今先生がおっしゃったことは、MCIの方に関しては基本的には、特定の症例を除けば、そのまま経過を観察することが多い、ということでしょうか。

長谷川　経過観察とはいいますが、今言ったように、まず医療的な状況はどうであるか、何か我々が介入できないか、生活機能がどのように保たれているか、生活環境、本当にきちんと食事をしているか、毎日どのように過ごしているか、その辺をきちんと確認しています。

池脇　質問の最後に、新しい研究としてのワクチン療法、これに関しては何か新しい進展があるのでしょうか。

長谷川　ワクチン療法もたいへんよく質問を受けるところです。皆さんご存じのように、いわゆる能動免疫、ワクチンを打ってアミロイドβを排除するという研究が一度大きな失敗をして、今は外から抗体を入れるような、抗体療法のようなものを行っているのですが、これもなかなか苦戦しているところです。

ご存じのように、アミロイドβは認知症の発症の随分前から脳に蓄積している可能性があり、発症後にアミロイドβを除去するような治療がどの程度効果があるかは、今、非常に議論されているところです。研究が今、最先端で進んでいるところだと考えます。

池脇　ワクチン療法というと、なぜ認知症になった患者さんに、と私は思ったのですが、認知症どころか、MCIでもひょっとすると遅いかもしれないのですね。

長谷川　症例にもよるのでしょうが、この辺はもう少し研究の蓄積が必要かと考えています。

池脇　どうもありがとうございました。

しびれの対処法

埼玉医科大学総合医療センター神経内科教授
野　村　恭　一
（聞き手　池田志孝）

しびれの対処法についてご教示ください。
脳血管障害の後遺症、帯状疱疹後神経痛後、手根管症候群等でしびれが続き、対処法に苦慮することがあります。しびれの神経学的なメカニズム等も含めご教示ください。

＜大阪府開業医＞

池田　野村先生、しびれの対処法についての質問です。まず、しびれとは何なのでしょうか。

野村　しびれとは感覚障害の一つであり、その過敏も鈍麻も含めて、しびれと表現されます。しびれがどんどん強くなっていくと、それは痛みに変わります。しびれは感覚の障害の一つと思ってください。

池田　感覚の異常で、痛みの軽いものという考えですね。

野村　患者さんによっては、しびれを感覚障害のみならず、運動障害までをしびれと表現する人もいます。また、震えまでもしびれとする方もいますから、診察するときによくそこを聞かないと間違えることがあります。

池田　よくゴルフなどでちょっと手が動かなくなったら、「おっ、しびれたね」と、あれもしびれなのですね。

野村　そうですね。

池田　でも、先生がおっしゃるのは。

野村　医学的には感覚障害のことをしびれと表現します。

池田　感覚障害なのですね。しびれは痛みの軽いものと理解していいのでしょうか。

野村　はい。

池田　例えば、しびれている方、あるいはしびれの症状があるところを同じように刺激していると次第に痛みに変わりますよね。

野村　小さな刺激でもそれが加算されますと痛みに変わります。軽い刺激

でも、どんどん同じところを続けて刺激していると痛みに変わるのだと考えます。

池田　だんだん刺激が累積するのでしょうか。

野村　はい。

池田　しびれの発生の仕方は、痛みの発生の仕方に準じて考えるのでしょうか。

野村　そうだと考えています。

池田　ここで、脳血管障害の後遺症、帯状疱疹後神経痛、手根管症候群と書いていますが、こういったものは神経が障害されるか、あるいは何か圧迫されたりして、血流障害も含めてしびれるのでしょうか。

野村　主にしびれは神経障害性のしびれと非神経障害性のしびれの２つに分けたほうがいいかと思います。ヒトの感覚は手足の末梢神経、さらに脊髄を上行し、脳に伝わります。その間のどこに障害があっても、しびれ、痛みが発生します。神経の障害によるしびれと全く関係しないしびれ、例えば循環障害だとか、筋肉の障害により生ずるしびれもあります。このように、神経原性と非神経原性とに分けるとわかりやすいかもしれません。

池田　実際に神経自体が障害されるもの、あるいは神経の機能が妨げられるものに分けられるとのことですね。

野村　例えば、ずっと手を圧迫していると、だんだんしびれてくる。これは循環障害によって生ずるしびれです。

池田　正座するとか。

野村　そうですね。

池田　神経が直接に障害されているものと、機能的に侵されているものの２つに分けられるということですね。もう一つ、あるシーンを見ると、例えば、重いものを持ち上げる写真を見ると、それを見ているだけで「痛い」と感じることがありますね。

野村　以前はこれを心因性の痛みと言っていましたが、最近はそうではなくて、脳が痛みを記憶しているというのが最近の研究結果です。体をある角度に曲げている写真を見るだけで、患者によっては痛みを自覚します。脳から来る痛みです。

池田　何らかの経験を経て覚えてしまうのですね。

野村　はい、覚えてしまう。さすがに子どもはないでしょうが。

池田　まあ大人で、いろいろ記憶があったりということですね。しびれのメカニズムを考えるときに、そういった学習的なものとか、心因性のしびれもあるということですね。

野村　それをきちんと除外し、診療していかないといけないのです。

池田　例えば、ある方がしびれを訴えて先生のところに来られると、どういったアプローチで診断といいますか、何が原因でしびれているのかどのように診断するのでしょうか。

野村　まず、しびれについてきちんと聞くことをしなくてはいけません。患者さんが訴えているしびれが本当に感覚障害なのか、先ほど言いました運動障害なのか。本当に感覚障害だったら、どこにあるのか、いつからか、この３点はきちんと聞かないといけません。特に、神経障害性であれば、神経の走行に沿ってしびれがあるはずです。あるいは、解剖学的にしびれるはずの部位があるので、この点を確認しなければなりません。

池田　先生方の診察によって、解剖あるいは神経の走行に沿って一致しているものと一致していないものをまず分けるのですね。

野村　患者さんが右手がしびれていると訴えても、実際には左手もしびれていたり、あるいは足もしびれていることがあります。これが神経の走行に全く合っていなければ、これは神経障害では説明できないと考えます。

池田　例えば、ギラン・バレー症候群では末梢だけ障害される。こういう場合では手足の末端のしびれですね。

野村　ギラン・バレーの症例の早期にはグローブ・アンド・ストッキング、日本語では手袋・靴下型のしびれを訴えます。まだら様あるいは斑状にしびれるという訴えは神経の障害では考えられません。

池田　さすがに解剖学的には説明ができないのですね。

野村　はい。

池田　そうなりますと、どっちかというと心の関係とか。

野村　その場合は、心の関係と、精神的に少し過敏になっている人が多いので、よく話を聞いてあげるだけでもよくなります。しかし、本人はしびれを訴えていますので、しびれの訴えを否定すると診療的に成り立たなくなりますので、まず受け入れてあげることが一番大切です。あなたのしびれは末梢神経の障害でもない、脳に障害があるわけでもないなど、きちんと説明してあげると納得できますから、そのうえで治療をすると、治療効果がより高くなります。

池田　抑制性の神経系の抑制がとれてしまうと痛みが起こる。

野村　痛みの経路は末梢から上行するときに、中枢から痛みを抑制する経路があります。セロトニン系とノルアドレナリン系で抑制する経路がありますが、この抑制系の経路が外れてしまうと痛みが非常に強くなるので、その経路をコントロールする痛み止めの薬が最近発売されています。

池田　外れるというのはどういう状態なのでしょうか。

野村　何らかの器質的な障害が多いようです。例えば、脊髄炎だとか、あるいは脳血管障害だとかで、この抑制系の経路が障害されます。

池田　痛みを抑えるのが外れてしま

うので、痛みを感じる。

野村　より痛みが強くなる。

池田　同じパターンで考えると、しびれも何か抑制をするようなものが外れると、しびれを感じてしまうのでしょうか。

野村　脳血管障害でしびれるのも、ちょうどそういうことだと思います。

池田　そういった背景を見つつ、今度は治療になってくるのですが、キーワードはおそらく痛みに関連したような治療をしていくことになるのですが、実際にはどのような治療をされるのでしょうか。

野村　脳血管障害の痛み、しびれで来院される症例で一番多いのは視床痛です。VPL（後外側腹側核）視床の内側後方の障害により生ずるしびれ、痛みです。脳梗塞、脳出血で発症します。急性期は痛み、しびれは生じませんが、脳血管障害の慢性期になると口唇と同側上肢の第１、第２指、親指と人指し指のしびれを訴えます。この特徴的な訴えを聞いただけで、我々はこの部位のしびれは視床に原因があるものと判断します。

ここを治さなくてはいけないのですが、急性期は訴えないのです。慢性期にじわじわと訴えが始まり、唇と手がしびれてきます。最初に使う薬は抗けいれん剤です。テグレトールを使います。そして、クロナゼパムを使ったり、あるいはそれでも効果がないときはリリカを処方したりします。視床痛の症例の中には寝られないぐらい痛みを感じる人がいます。そういう症例では視床を壊す手術を施行することもあります。

池田　電気で焼くのですね。

野村　電気で焼くのです。そうすると痛みが止まります。効果は高いですが、そこまで治療する患者さんはほとんどいません。

池田　通常は抗けいれん薬とかリリカぐらいでいけるのですね。

野村　そうですね。

池田　帯状疱疹の後のしびれも同じように治療するのでしょうか。

野村　ほとんどの帯状疱疹は抗けいれん剤が主として用いられます。テグレトールをよく使います。急性期のときは、帯状疱疹の治療をしなければいけないので、抗ウイルス剤を服用、一部ではステロイド薬も使ったりします。それから、NSAIDsも使って、その後、どうしても十分な効果が得られないときはテグレトールやリリカを処方します。我々のところに来院される患者さんのリリカの量に比べて、他の病院で使われるリリカの投与量は少ないようです。やはり300mgぐらい処方しないと、十分な治療効果が得られません。

池田　我々は最初25mgぐらいで始めますが。

野村　３錠ぐらいで効きますかね。75mgでしょうか。それでは痛みは取れ

ないでしょうから、もう少し投与量を上げないと。十分に上げると、かなりよくなることを経験します。しかし、投与量の増量により眠気が出ます。

池田　我々はマックスで150mgぐらいですが。

野村　我々はほとんどの場合、300mgぐらいまで増量します。症例によっては450mgまで処方することもあります。

池田　先ほどの抑制系の話ですが、何か薬はあるのでしょうか。

野村　もちろんそれはリリカです。脊髄の後索から後角にかけての神経においてカルシウムチャンネルのリガンドをブロックすることで痛みが抑えられるよい薬です。

池田　抑制性の問題もリリカですか。

野村　リリカですね。

池田　抑制性も障害性もリリカ。そういう意味では便利ですね。

野村　便利です。

池田　添付文書に書いてありますが、リリカはふらつきなどがありますが。

野村　投与量を多くするとふらつきが出現します。

池田　内服は寝る前ですか。

野村　最初は寝る前で75mgを処方、翌日朝から、ゆっくり増量、最初からフルドースにはしません。少しずつ増量することが大切です。

池田　先生方はどのくらいから上げられるのですか。我々は25mgからですが。

野村　それではおそらく効かないので、75mgから始めて徐々に上げて最終は300mgまで考えています。

池田　それはどのくらいの期間ですか。

野村　２週間ぐらいで上げていきます。

池田　すごいスピードですね。

野村　痛みが強い症例ですので、あまりゆっくりと対応してはいられません。夜、寝る前から始めてゆっくり増量していけば慣れてきます。患者さんには初めに、薬によってふらつきがありますから、朝にのむよりは寝る前から始めてくださいと言います。

池田　それでほとんどコントロールがつくという考えでよいでしょうか。

野村　我々のところでは痛みを訴える症例の人がたくさん来院しますが、全例がリリカで治療効果を認めるわけでもありません。症例によっては抗うつ剤を併用する、SSRIを使用することもあります。

池田　そういったものを段階的に重複して使いながらコントロールしていくのですね。

野村　何より患者さんに痛み、しびれについてよく聞いてあげることです。患者さんはほとんどの先生は話を聞いてくれないと言います。どこが、いつからしびれ、痛むのかを聞いてあげるだけで、私の痛みを理解してくれると

感じ、患者のしびれ、痛みは半減します。これが一番大切かもしれません。

池田　最も基本的なことが最も大切なのですね。

野村　そうすることで、患者さんは素直に反応してくれるので、そこが大切だと思います。

池田　ありがとうございました。

乾燥弱毒生水痘ワクチン

順天堂大学麻酔科学・ペインクリニック講座教授
井　関　雅　子
（聞き手　山内俊一）

乾燥弱毒生水痘ワクチンに「50歳以上の方に対する帯状疱疹の予防の効能・効果」が追加されています。１回の接種で５年間、帯状疱疹の発症予防効果があるといわれていますが、高齢者では小児のように６～12カ月空けてからの追加接種が望ましいのでしょうか。また、５年経ての追加接種は可能で、効果減弱を防ぐため繰り返すほうがよいのでしょうか。さらに、PHNのみならず、末梢運動神経障害が帯状疱疹の合併症として挙げられています。その診断と対応についてご教示ください。

＜京都府開業医＞

山内　井関先生、まず、これはたしか2016年から接種が認められるようになったということですが、具体的にどういったものなのでしょうか。

井関　まずこのワクチンは、日本で2016年３月より、50歳以上の帯状疱疹予防の適応の水痘予防以外に、追加承認となりました。ただ、現在のところは任意接種していただいている状態です。

山内　したがって、費用は自費ということですね。

井関　はい。

山内　これの対象者が、50歳以上ということで、これは帯状疱疹にかかった方、経験者が優先されると見てよいのでしょうか。

井関　特に帯状疱疹にかかった経験がなくとも、このワクチンは帯状疱疹予防として接種していただいて問題ありません。対象者は一度水痘にかかられた方ですので、水痘の罹患歴のない方はまず水痘予防ワクチンの接種というかたちになると思いますので、また意味合いは変わってくると思います。

山内　通常のワクチンと同様に、一度先に抗体を測定して、抗体価が低いかどうかは確認しておいたほうがよい

表１　帯状疱疹と関連する合併症の頻度と割合（文献１、２を翻訳　一部改変）
スウェーデンにおけるコホート研究に基づく合併症の頻度
登録された国際疾病分類第10版の病名コードに基づく集計

	Sweden, 2008-2010*1			Sweden, 2006-2010*2（入院例中の合併率）	
	男性 N（%）	女性 N（%）	合計 N（%）	男性 N（%）	女性 N（%）
帯状疱疹（HZ）	5,328（100）	7,968（100）	13,296（100）		
HZ＋PHN	121（2.27）	157（1.97）	278（2.09）		
HZ＋眼合併症	218（4.09）	325（4.08）	543（4.08）	33（8.6）	16（6.1）
HZ＋脳炎	13（0.24）	26（0.33）	39（0.29）	10（2.6）	5（2.1）
HZ＋髄膜炎	11（0.21）	8（0.10）	19（0.14）	7（1.8）	5（2.1）
播種性帯状疱疹	19（0.36）	24（0.30）	43（0.32）	9（2.4）	7（2.9）
その他の帯状疱疹合併症	69（1.30）	89（1.12）	158（1.19）	37（9.7）	16（6.1）

＊1：Sundström K, Weibull CE, Söderberg-Löfdal K, Bergström T, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke—a population-based cohort study. BMC Infect Dis 2015；15：488.

＊2：Studahl M, Petzold M, Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden—predominance in the elderly and in women - a register based study. BMC Infect Dis 2013；13：586.

（国立感染症研究所：帯状疱疹ファクトシート表32を引用）

のでしょうか。

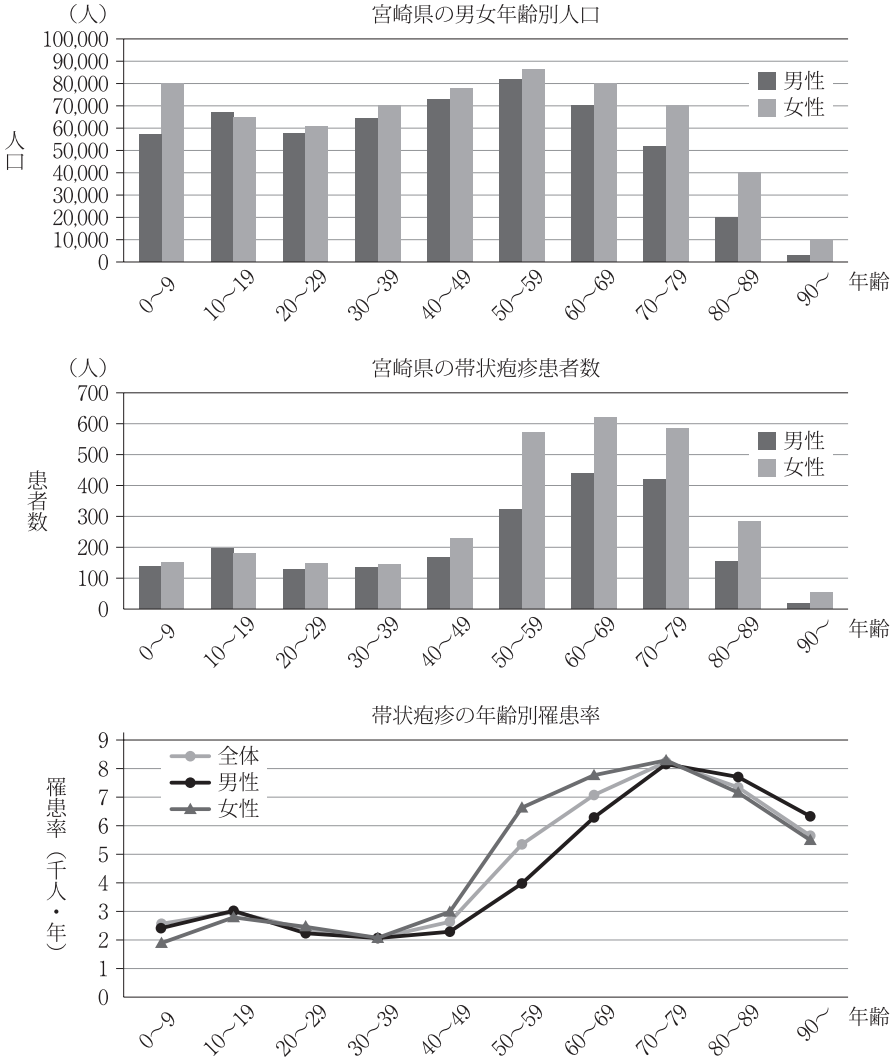
井関　一般的にはあまり抗体を確認するという方法は実臨床ではされていないと思います。ただし、皮膚科医による研究はなされています。現在、成人の日本人では90％ぐらい、水痘、水疱瘡にかかった経験がありますから、その方々は皆さん対象になると思います。そして、子どものときにかかって、ある程度の年齢がたって50歳以上の方であれば、抗体価は自然に減少していると考えてよいかと思います。

山内　任意ということもあるので、我々臨床現場ですと、まだあまり知られていないというか、普及していない印象もあるのですが、このあたり、いかがでしょう。

井関　あまり普及していないところが多いと思います。ただ、私どもの施設で帯状疱疹後の神経痛の患者さん方がいらっしゃるのですが、その患者さん方は、こういうワクチンを知っていて、私も早めに打ったらこんなに痛くならなかったのではないかとはおっしゃいます。

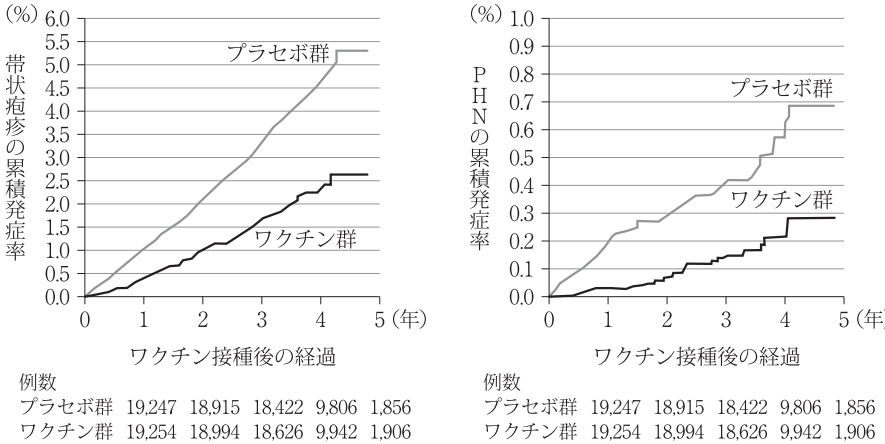
山内　次の再発の予防になるということで、痛みのある方にとっては切実かもしれませんね。

図１　年齢群別宮崎県の人口、帯状疱疹患者数と罹患率（1997～2011年の平均）



外山望、白木公康。宮崎県の帯状疱疹の疫学（宮崎スタディ）。IASR 2013；34：298～300.
https://www.maruho.co.jp/medical/famvir/pdf/seminars/hzs03_03.pdf
（国立感染症研究所：帯状疱疹ファクトシート図４を引用）

図２　帯状疱疹ワクチン接種後の帯状疱疹とPHNの累積発症率



Oxman, M.N. et al.：A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. N Engl J Med 352（22）：2280, 2005. Fig2

井関　はい。

山内　帯状疱疹のリスクが高いことで有名なのは、糖尿病やがん患者さんで免疫が落ちている方ですが、こういった方々へ、任意ですから難しい問題がありますが、勧めてみる価値はあるのでしょうか。

井関　免疫が低下されている方の免疫低下の程度によると思いますが、生物学的製剤やステロイド併用者の方々は原則としては併用が望ましくないと記載されています。

山内　例えばステロイドなどを使ったりしているケースでは、むしろ使わないほうがいいこともあるのですね。

井関　免疫抑制の程度によっても異なると思いますので、かかりつけの専門科の先生に相談していただくのが最良と考えます。

山内　このあたりの実際の効果に関しては、何かスタディとしてなされたものはあるのでしょうか。

井関　ワクチンによって帯状疱疹がどれぐらい予防できるかに関しては、実際の乾燥弱毒生水痘ワクチンとまったく同じ株を使った欧米での結果が出ています。それによると、接種後3.12年のサーベイランス期間において、未接種群に比べて、帯状疱疹の発症が51.3％、PHN（帯状疱疹後の神経痛）の発症が66.5％、疾病負荷が61.1％抑制できたと報告されています。これは60歳

以上の結果です。

さらに、50〜59歳の方々の別の研究では、3.12年のサーベイランス期間において、帯状疱疹発症の阻止率は69.8％で、だいたい同等の結果になっています。

山内　効果としてはなかなかあると見てよいですね。

井関　そうですね。効果としてはなかなかあると思います。次には多分持続性という問題になってくるかと思います。

山内　どのぐらいの間隔で打つかということに結びつきますが、いかがでしょう。

井関　接種後４〜７年経過時に、帯状疱疹発症とPHNの発症がそれぞれ39.6％、60.1％抑制できたという報告があります。さらに、７〜11年間では、帯状疱疹の発症を21.1％、PHNの発症を35.4％抑制できたということがありますので、４〜７年、７〜11年にかけて効力が半分ぐらいになっているという結果になっています。ですから、結論としては、現在のところ、５年間前後までの有効性が高いということになると思います。

山内　したがって、一応目安として５年ごとに打っていくのがいいというのが現状でしょうか。

井関　だいたいの目安としてはそのあたりになるかと思います。

山内　追加免疫等々、詳しい話はまた今後解析が出てくるでしょうが、当面は５年おきが目安ですね。

井関　はい。

山内　今お話に少し出たPHN。これは昔は重症の方がいて、私どもも悩まされたのですが、最近、重症な方はかなり減った感じがあります。やはり初期の治療がだいぶ普及してきたということですね。

井関　はい。

山内　初期の治療としては、先生はどちらかというとブロックのサイドだと思いますが、薬物治療としては痛み止めをしっかり使用するということでしょうか。

井関　早期の抗ウイルス薬の投与とともに、鎮痛薬をしっかりと使うことが必要です。鎮痛薬を使ってみても困難な場合は、鎮痛薬の使い方にもいろいろなコツがありますので、疼痛専門

表２　帯状疱疹関連痛においてペインクリニックに紹介すべきタイミング

1．強い帯状疱疹痛で治療抵抗性：
日常生活に支障あり／睡眠障害
- 一過性の疼痛と判断することは禁物であり、PHN移行への危険因子である。
- 強い疼痛を持続させず、心身のストレスを最小限に抑える必要性がある。

2．合併症が多く治療難渋
心血管系疾患　膠原病　悪性疾患
腎障害など

3．PHNのコントロール困難例

医に速やかに紹介いただくことが、患者さんの生活の質を向上させることにつながると思います。

山内　ブロックはいつごろまでなら有効なのでしょうか。

井関　だいたい発症から３カ月ぐらいまでであれば神経ブロックは有効だと思います。神経ブロックには急性期の眠れないほどの強い痛みをしっかり取るというエビデンスはあるので、発症から２週間、３週間経過しても痛みが強ければご紹介いただき、ブロック治療を行うには一番適切な時期だと思います。

山内　そこは比較的余裕があるのですね。

井関　はい。

山内　この質問には、PHN以外にも末梢運動神経障害の報告があるのではないかということですが、どういったものなのでしょうか。

井関　末梢神経障害には、いろいろな種類がありますが、一番よく見られるのは分節性の麻痺です。帯状疱疹の皮疹に一致した部位の神経支配のところで運動神経も障害されることが多いです。もちろん、感覚神経障害としては、感覚がないけれども痛いという知覚低下と知覚過敏は神経痛と一緒に出現します。それ以外にも、例えば頸髄の領域であれば上肢の麻痺、力が入りにくい、一方で腰髄の場合では足の力が入りにくい。仙髄もかぶってきますと、排尿障害が認められることがあります。また、あまり知られていないのですが、体幹でも患側が麻痺することで腹筋などが左右で違うという現象が見られます。

山内　軽いものだと、痛みに紛れて、あまりわかっていないとみてよいですか。

井関　そうですね。じっとされているので、あまり自覚されない患者さんはたくさんいると思います。

山内　上肢・下肢の麻痺とか、膀胱直腸障害あたりになるとさすがに気がつかれるので、こういうものが出た場合はこれで説明がつくことを知っておくのも大事ですね。

井関　そうです。ほかの神経内科の疾患との鑑別をしていただくことが大切になってくる場合もあるかと思います。

山内　治療は何か特別なものはあるのでしょうか。

井関　一般的には対症療法になります。痛みの治療をしっかりとしていただきながら、健常者ではステロイド療法を行うこともあります。脊髄炎などではステロイドパルス療法の対象になります。もちろん運動療法も非常に有用だと思います。

山内　こういった運動機能障害の予後ですが、知られている限りでは比較的いいとみてよいでしょうか。

井関　最終的には予後は良好といわ

れていますが、１～３カ月ぐらい、運動麻痺が回復するのに時間がかかる患者さんもいます。

山内　患者さんは非常に神経質になるところでしょうから、あらかじめきちっと伝えておくことが大事ですね。

井関　はい。

山内　ありがとうございました。

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅰ）

リウマチ・膠原病診療の現状と課題

慶應義塾常任理事／慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科教授
竹　内　　勤
（聞き手　中村治雄）

中村　竹内先生、「リウマチ・膠原病の最新情報」という26回にわたるシリーズが始まります。その冒頭を飾るテーマとして、現状と課題について、竹内先生にお話を承りたいと思います。

私が学生のころ習ったときは、膠原病というのは一般的な名前だったという印象を持っておりますけれども、最近の欧米の教科書を見ると、膠原病という名前が消えているのですが、その辺をどのように考えていったらいいのか。先生はどのようにお考えでしょうか。

竹内　日本は大事にこの言葉をずっと使い続けていますが、最初に膠原病ということを言い始めたのはアメリカの病理学者のKlemperer先生で、そのときは英語でcollagen vascular diseaseとして、それは一つの疾患単位としてではなく、疾患群の呼び名として提唱したのです。６つの病気がその当時ありまして、日本では、collagen vascular diseaseを膠原病と訳して、今でもそれを使っている状況ですが、欧米ではcollagen vascular diseaseという呼び名はあまり使われなくなって、例えばsystemic rheumatic diseaseとか、いわゆるrheumatic diseaseというような呼び名に少しずつ変わっていったという背景があります。今ではcollagen disease、あるいはcollagen vascular diseaseとは言わないですね。確かに先生のご指摘のとおりです。

中村　それはなぜなのですか。

竹内　一つは、いろいろな病気がcollagen vascular diseaseの６疾患に新しく追加されていって、例えばシェーグレン症候群もそうですし、これも日本では非常に広く知られていますが、MCTDもそうですし、血管炎症候群と呼ばれる一連の病気もそうですし、さらに世界的には様々なリウマチ症状を出す、ほかの血清因子陰性のリウマチ病、強直性脊椎炎とか、反応性関節炎とか、乾癬性関節炎、そういったものが広くリウマチ症状のある同じ範疇の病気ととらえられて、だんだん広がっていく中で、オリジナルの６疾患が薄

まっていった、そういう印象なのではないかと思います。

中村　日本でも将来、欧米の名前に変わる可能性はあるのですか。

竹内　ここのところは、リウマチ・膠原病領域では、やはり膠原病ということで研究されていた内科系の先生方が多くて、ずっとそこでは膠原病という名前を大事にして、診療科の名前としても残っていますので、いきなりこれがなくなることはないのではないかと思います。

中村　私自身の経験で、大学にいたころ、脳卒中だといわれて入ってきた患者さんが、どうも調べていったらSLEだったということがありました。先生が今おっしゃられたvascularという言葉はやはり大事なのだなという印象を持ちますので、絶えずそういったことを頭に入れて患者さんを診ていかないといけない。

竹内　何か血管系の障害が起こったときには必ず非腫瘍性の、非感染性の炎症を起こしてくる病気として、このcollagen vascular diseaseというものは一つ鑑別に置いておかないといけないということだと思います。

中村　早く見つければ比較的早くよくなるようですね。最近はほとんどスワンネックのような変形した方を見ることは少なくなったのですが、これにはかなり治療が進歩してきたということでしょうか。

竹内　はい。治療が進歩した背景には、病気のことがよく理解されて、何が例えばスワンネック、機能障害になるのかということ、関節リウマチの例でいうと、変形が起こる原因は関節破壊である。関節破壊はなぜ起こるかということがよく理解された。

昔は、病気になって10年したら変形が起こるので、そのころ骨が壊れるのだろうと思っていたのが、よく見てみたら、病気になった当初から、あまりひどくない症状のときにすでに骨に傷がついているということがわかってきた。また、その評価法もわかって、半定量的に関節破壊が評価できるようになった。いつごろから、どのくらいの程度で関節が壊れていくのかがよくわかってきて、それは早くとめなければいけない。

しかも、治療したときに、どのぐらいとまっているのかということも評価できるようになって、結果として見てみたら、それが治療の進歩につながって、治療法が進歩したので関節破壊が起こらなくなって、結果として変形が少なくなったというような流れだと思います。

中村　例えば、リウマチの場合には、DMARDのようなもので管理すればいいのですか。

竹内　DMARDだけでは不十分で、生物学的製剤が出てきたという影響が非常に大きいです。

中村　そうすると、ちょっと値段が高いかなという気がするのですけれども、いかがでしょうか。

竹内　ご指摘のとおりで、今までの薬のイメージとは全く違った製造方法でつくられて、その製造過程に巨額の投資が必要だということで、経口無機化合物をつくるのに比べると製造コストが高い。したがって、値段が高いということになってしまいまして。

中村　開発費がかかっているから。

竹内　そうですね。その薬をつくるのにお金がかかるのです。化学的にいったんつくってしまえば、あとは合成プロセスで非常に簡単にできる今までの薬に対して、生物学的製剤は生物を常にいい条件で培養し、その生物からつくられる蛋白質を非常に高品質で管理しなければいけないというような、その製造プロセスにお金がかかるということも含めて、なかなか値段を下げられない状況にある。したがって高い。それが本当に困ったところです。

中村　将来その辺は、cost and effectivenessというのでしょうか、費用対効果、そういったものは改善されていく可能性はあるのですか。

竹内　日本の状況を申し上げると、広く生物学的製剤が患者さんに使われるようになったのと、製薬企業のほうもそういう努力をしていますので、状況としては少しずつ薬価が下がってきたということと、プラス、バイオシミラーというものが出てきて、オリジナル品に非常に近い形のものを安く提供するような、そういう仕組みもできてきました。

中村　俗に言うジェネリックみたいなものはあるのですか。

竹内　ジェネリックは経口無機なので、全く同じものをジェネリック品でつくれますが、生物学的製剤は同じものができないのです。したがって、似たものなので、similarと言っているのです。

中村　それでsimilarですか。

竹内　全く同じではないのです。そこが一つ問題というか、ポイントになりますが、それでも競争原理が働くと、オリジナル品も値段が安くなってきますので、それはいいことなのだろうなと思います。

中村　あと、早く見つけるためには、私ども一般の臨床にたずさわっている者にとっては、バイオマーカーを見つけたい。それぞれの膠原病の中に特有なバイオマーカーは決まっているのですか。

竹内　疾患に特異的な、主に自己抗体ですが、これは診断するのに非常に役立ちます。例えばリウマチで言うと、今までリウマトイド因子、リウマチ因子がありましたけれども、特異性が低いという問題がありました。これは最近では抗CCP抗体というものがあって、リウマチに特異性が高い。これを調べ

ると、リウマチであるという診断に結びつく。次にリウマチの活動性というのは、今はほとんど炎症といわれているので、例えば炎症のマーカーであるCRPをマーカーにしたり、あるいは関節の腫れのマーカーであるMMP-３をバイオマーカーにして、そういうものを見ながらリウマチの病気の炎症の程度、関節の腫れの程度をある程度モニターしていくことが可能になってきました。

中村　MMP-３というのは破壊していくものですよね。

竹内　はい。Matrix metalloproteinase３なので、本来は滑膜から産生されて、軟骨を溶かしていったり、蛋白分解酵素として働きますので、いろいろな破壊にかかわる。その数字が高いと、滑膜が増殖していることとある程度比例しているのではないかということで、関節腫脹のマーカー。また、それが高く続くと、関節破壊に結びつくマーカーとしてとらえられています。

中村　私、動脈硬化に興味を持っているのですが、血管の動脈硬化巣にMMP-３が出てくると、硬化巣が破れやすい。血栓が飛ぶということで、同じことなのですね。

竹内　そうですね。

中村　おもしろい、しかも重要なお話ですね。基本的には製剤が将来安くなり、使いやすくなるとすれば、基本的に私どもとしては早く見つけて、早く治療するということですね。

竹内　そう思います。この領域で一番進歩した病気の一つが関節リウマチの今の診断評価・治療なのです。これをモデルケースにして、ほかの膠原病疾患、例えば今先生からお話があった全身性エリテマトーデスはどうか、他の血管炎はどうかというところに今広がりを見せていますので、いろいろな領域で進歩が見られると思います。

中村　ありがとうございました。

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅰ）

リウマチ・膠原病の病因・病態

理化学研究所統合生命医科学研究センター副センター長
山　本　一　彦
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　「リウマチ・膠原病の病因・病態」という根本的なお話をうかがいます。

まず、ざっくり病因というと、どうなのでしょうか。

山本　リウマチ・膠原病は多因子疾患といわれています。たくさんの因子によって起こってくる病気です。それは大きく分けると、遺伝要因と環境要因になります。複数の遺伝要因、それにどのぐらいかわかりませんが環境要因が加わって、それらによって複合的に発症すると考えられています。

齊藤　関節リウマチとそれ以外では、少し違うといえますか。

山本　関節リウマチの遺伝要因の研究が少し先行していますので、それから見ると、関節リウマチというのは獲得免疫がかなり動いていると考えられます。それ以外の、例えば全身性エリテマトーデスでは獲得免疫プラス自然免疫、免疫複合体の処理、そういうものに関係する遺伝子がかなり関与していると見えてくる。それぞれの疾患によって少しずつ違ってくるところがあります。

齊藤　自己抗体の役割はどうなのでしょうか。

山本　自己抗体が直接疾患を引き起こしていると考えられる病気もあります。関節リウマチも最近そのように言われるようになってきました。それから、例えば全身性エリテマトーデスの一つの病態、非常に重要な病態ですけれども、ループス腎炎といわれているものはすべてかどうかわかりませんが、抗DNA抗体が一部の病態を形成している。しかし、自己抗体がすべて病態を形成しているかというと、わかりません。単に疾患の結果として出ている自己抗体もあるのではないかと考えられています。

齊藤　関節リウマチでの自己抗体の役割はどうなのでしょうか。

山本　今まではリウマトイド因子が唯一といっていいぐらい関節リウマチの自己抗体といわれていました。しかし、リウマトイド因子は関節リウマチ

以外の、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスなどいくつかの病態でも出てくるので、発症には特異的でないだろうと考えられています。

それに対して、15年ぐらい前からいわれてきたものが、抗CCP抗体、今、臨床の先生方も測っている方が多いと思いますが、正式名は抗シトルリン化蛋白抗体、anti-citrullinated peptide antibody（ACPA）と専門家は言っています。そういうものの測定キットの商品名が抗CCP抗体です。

これは蛋白の中のアルギニンというアミノ酸がシトルリン化酵素によってシトルリン化されたものに対する自己抗体です。構造式は難しいので、概略だけ言わせていただきますが、アルギニンが酵素によってシトルリンに変わったものに対して自己抗体ができる。これが関節リウマチに対して特異度が非常に高いと考えられています。

齊藤　関節リウマチでシトルリン化抗体ができるのは、一つはゲノム、一つは環境でしょうか。

山本　そうですね。

齊藤　ゲノムという点からはどんなことがわかっているのでしょうか。

山本　関節リウマチではHLAのDR４という遺伝要因が関係していることが1970年代からいわれていたのです。HLAというのは免疫系に対して抗原を提示する力があるのですが、それがリウマチと関係しているとずっといわれていたのですが、どう関係しているかわからなかったのです。しかし、抗CCP抗体が陽性の方と陰性の方に分けて、どちらの患者さんがDR４に関係しているかというと、抗CCP抗体陽性の方だけなのです。陰性の方はDR４に関係ない。ということは、抗CCP抗体の免疫応答、すなわちシトルリン化抗原に対する免疫応答がHLAに関係している。まずそこでHLAの重要性が再びわかってきたことになります。

もう一つは、炎症によってシトルリン化酵素が誘導される。ここがまた重要なところで、喫煙とか歯周病とか、肺とか口の中で慢性炎症が起こる。これによってシトルリン化する酵素が誘導されて、体の中の蛋白質がシトルリン化されてしまう。これは環境要因です。たばこを吸ったり、歯周病、これも環境要因。それに対して、抗原を提示しやすくなるHLAは遺伝要因です。シトルリン化抗原を抗原提示しやすくなる性質のHLAを持っている方は、シトルリン化された抗原に対して免疫応答が起こってしまうという。環境と遺伝要因が２つ結びついたということで、そこの部分はわかりやすくなってきました。

齊藤　抗CCP抗体は発症以前から患者さんは持っているのですか。

山本　なかなか発症以前の方をずっと追跡する研究は難しいのですが、北欧を中心として、例えば献血をされた

方の血液を保存しています。定期的に献血いただいた方をフォローしてみる研究の中から、発症する10年ぐらい前からこの抗CCP抗体が生じていて、だんだん免疫反応が高まっていって、発症する直前に非常に抗体価が高くなる。いろいろなシトルリン化蛋白に対して免疫反応が強くなったところで発症することが最近わかってきました。ですから、発症の10年ぐらい前から、ある意味で免疫異常は起こっていることになります。

齊藤　発症についてお話がありましたが、その後、いろいろな反応が起こって、関節の変形等が起こってくる。そういうその後の展開にもこの抗体は関係しているのでしょうか。

山本　遺伝学的だけでなくて、臨床的に骨破壊の激しい方を見ると、抗CCP抗体陽性の方のほうが骨破壊が多いのです。ただ、抗CCP抗体だけを見てみると、発症後はそれほど免疫反応は強くならないのです。むしろそれよりも先ほどちょっと言ったリウマトイド因子陽性の、特に抗体価が高い方はかなり関節が破壊されやすい。この２つは一緒に動くことが多いので、２つの自己抗体、リウマトイド因子と抗CCP抗体をお持ちの方のほうが、陰性の方に比べて骨破壊、関節破壊が起こりやすいと考えられています。

齊藤　今、関節リウマチにはいろいろな新しい治療が行われていますが、そういった治療により、これらの自己抗体は変わってくるのですか。

山本　リウマトイド因子は治療によってかなり落ちることがありますが、抗CCP抗体はあまり治療に反応しないのです。そういう意味でいえば、今の治療がまだ弱いという考え方もありますし、リウマトイド因子を落とすだけでも十分という考え方もあります。まだそこについては決着がついていません。

齊藤　ゲノム全体でいろいろな研究がなされていて、関連する多型が見つかってきているという話もありますが、これはどういうことになるのでしょうか。

山本　重要なことは、ちょっとわかりにくいですが、きちっと解明されたゲノム要因が原因だということです。その一つの証拠に、遺伝要因だといわれている遺伝子がつくる蛋白、またその蛋白と相互作用する蛋白は、今リウマチに使われている薬、リウマチの薬の標的です。ということは、やはり原因を抑えているからリウマチの治療薬になるということになります。しかし、まだまだリウマチの治療薬は十分とはいわれていません。ほかの疾患に比べてかなり充実してきていますが、遺伝要因を研究することによって新しい治療のターゲットが見えてくるというのは重要な情報だと思います。

齊藤　今使われているとは、前から

使っていた薬も含めて、ということですね。

山本　はい、そういうことです。昔、機序がわかっていなかったものも含めて、それを見てみると、遺伝要因に関係している分子に対して効いていることがわかってきたのです。

齊藤　まだ薬ができていない遺伝要因は今後の可能性ということですか。

山本　創薬の可能性が広がってきたということになります。

齊藤　先ほど環境要因で、たばこが出ましたけれども、どういうことですか。

山本　たばこ、それから歯周病も含めて、今わかっているのは慢性炎症ということです。ずっとたばこを吸い続けていると、肺の中で慢性炎症が起こる。関節リウマチに関していえば、それがシトルリン化酵素という酵素を誘導して、自己の蛋白がシトルリン化される。だから、自己抗体の標的をつくり出してしまう。そう考えられています。病気をつくるもとを慢性炎症が起こしていると考えていいかもしれません。

齊藤　そうなると、禁煙が重要ですね。

山本　そういう事実がここ10年ぐらいでかなり明らかになってきましたので、発症された方でもなるべく禁煙することをお勧めしています。それによって症状がよくなって、禁煙していない方と、した方で比べると、症状のよくなり方が違うというデータもあります。

齊藤　どうもありがとうございました。

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅰ）

リウマチ・膠原病の診断のコツ

京都大学臨床免疫学教授
三　森　経　世
（聞き手　大西　真）

大西　三森先生、「リウマチ・膠原病の診断のコツ」について教えてください。リウマチ・膠原病とは全身の臓器を障害する疾患で、いろいろな症状が出るかと思うのですが、そのあたりについてまず教えていただけますか。

三森　今おっしゃったように、リウマチ疾患・膠原病は様々な病気を含み、全身のいろいろな臓器を障害する炎症性疾患です。そのため、ありとあらゆる症状が起こりうると言っても過言ではありません。しかし、共通して起こりやすい症状や、疾患ごとに特徴的な症状がありますので、それらを見逃さないことが肝心だと思います。

また、いずれの疾患においても、単一の症状や検査所見のみで診断を下すことは不可能ですので、様々な症状や検査の組み合わせで初めて診断することになります。特に臓器病変の有無はリウマチ・膠原病の治療方針とともに生命予後に大きく影響することがあるので、診断の際には特に詳細に検索する必要があると思います。

大西　それでは、実際に現場でリウマチ・膠原病を疑う臨床症状についてうかがいたいのですが、まず全身症状についてはどういう点に注目したらよいでしょうか。

三森　原因不明熱と呼ばれる病態があり、膠原病・リウマチ疾患は悪性腫瘍と感染症とともに不明熱の三大疾患の一つに数えられています。発熱で発症することがたいへん多いのです。しかし、最近は様々な診断技術が進歩していますので、発熱患者で膠原病を診断することは昔に比べればさほど難しくはなくなってきているかと思います。しかし、それでも特定の症状がそろわないうちには難しいことがあるので、発熱を見たら、膠原病も一つの鑑別に入れることが大切です。

大西　次にリウマチ性疾患の鑑別では、関節症状が有名かと思うのですが、そのあたりの問診はどういった点に注意したらよいでしょうか。

三森　リウマチ性疾患は広い意味では関節が痛む病気をすべて含むので、

表１　罹患関節の数と経過からみた関節炎の分類

	急性関節炎	慢性関節炎
単（少）関節炎	痛風 偽痛風 感染性（細菌性）関節炎 出血性関節炎 外傷性関節炎 回帰性リウマチ	変形性関節症 結核性・真菌性関節炎 神経性関節症 無菌性骨壊死 色素性絨毛結節性滑膜炎 離断性骨軟骨症
多発関節炎	リウマチ熱 淋菌性関節炎 反応性関節炎 ウイルス性関節炎 　HBV、風疹、パルボB19	関節リウマチ 膠原病（SLE、強皮症、PM/DM、MCTD、 　シェーグレン症候群、血管炎症候群） 強直性脊椎炎 乾癬性関節炎 変形性関節症 慢性痛風性関節炎

非常に多くの病気があります。しかし、病気によって、発症の仕方、関節症状の性質などが異なるので、それを念頭に置いて問診・診察をすると、比較的わかりやすいことがあります（**表１**）。

まず、急性発症か、慢性発症かがたいへん重要です。急に発症して数日のうちに完成するような場合と、数週間から数カ月にわたって徐々に起こる場合があります。それから、１つ２つの関節に限局するか、多数の関節が同時に障害されるかも鑑別することが大切です。ざっくりと急性・慢性関節炎と、単関節・多発関節炎ということで４分割すると、ほとんどのリウマチ性疾患はそのどこかに分類されます。

例えば、単関節で急性発症ですと痛風や偽痛風、細菌性などの化膿性関節炎が含まれます。急性で多発関節炎の場合には、例えばウイルス感染性に伴う関節炎、有名なものにパルボウイルスや風疹、一部のHBウイルスなどがあり、感染後の反応性関節炎もここに含まれます。

慢性の単関節炎で、最も多いのは変形性関節症です。感染による関節炎の中でも、結核や真菌の場合には急性発症ではなくて、慢性に来る場合があるので、注意が必要です。

病気として多いのは慢性の多発関節炎で、代表的なものは関節リウマチです。しかし、しばしば間違われやすい病気が多く、膠原病にみられる関節炎、尋常性乾癬に合併する乾癬性関節炎、一部の変形性関節症などが全身の関節を障害する場合があります。

表２　膠原病の皮膚症状

SLE	強皮症	皮膚筋炎	RA	シェーグレン症候群	血管炎症候群	ベーチェット病
頬部紅斑	**皮膚硬化**	**ヘリオトロープ疹**	皮下結節	環状紅斑	紅斑、**紫斑**	**結節性紅斑**
ディスコイド疹	毛細血管拡張	**Gottron徴候**			**皮膚潰瘍**	毛嚢炎
光線過敏症	色素沈着脱失	V-neck疹			青色網状皮斑	**針反応**
非瘢痕性脱毛	皮膚潰瘍	ショールサイン			皮下結節	

※**太字**は診断上特に重要な症候

このように、発症様式と罹患関節の数によって４分割するとわかりやすいです。

大西　非常にわかりやすいですね。そのあたりは診断のコツになりますね。

三森　それから、関節の変形とか、罹患関節の部位が病気によっては重要だと思います。

大西　部位ですと、例えばどういったところがありますか。

三森　関節リウマチは全身関節が障害されますが、特に手に好発します。PIP関節、MP関節、手関節が好発部位ですが、DIP関節はスペアされます。逆に、DIP関節が障害されるのは変形性関節症や乾癬性関節炎が多いといわれています。

大西　関節の変形はどういう点に着目されますか。

三森　関節リウマチの場合には特徴的な変形があります。例えば、スワンネック変形やボタン穴変形、尺側偏位などの変形があれば診断をすることは簡単です。しかし、最近は早く診断して早く治療しようという風潮があり、初期には変形はなかなか見つけられないのに、変形をきたす前に診断することが求められています。

大西　膠原病では皮膚症状も随分診断の取っかかりになると思いますが、そのあたりを教えていただけますか。

三森　膠原病には様々な病気があり、様々な皮膚症状が見られます。しかし、特定の病気に特徴的な症状と、膠原病に共通して広く見られる症状に分けることができるかと思います。例えば、レイノー現象、寒いときに指先が白くなったり紫になったりという症状は、比較的いろいろな膠原病によく見られる共通した症状です。

特異的な皮疹は診断をするのに非常に重要です（**表２**）。全身性エリテマトーデス（SLE）であれば、頬部紅斑（顔面紅斑、蝶形紅斑とも呼ばれます）が特徴的です。それから、ディスコイド疹または円板状ループスと呼ばれる

表３　膠原病に見られる疾患特異的自己抗体（本邦健康保険適応検査）

疾患	自己抗体	頻度	関連病型・病態
全身性エリテマトーデス（SLE）	抗dsDNA抗体 抗Sm抗体 抗リン脂質抗体	50～70% 15～25% 10～20%	ループス腎炎、活動期 中枢神経症状、遅発腎症 動静脈血栓症、習慣性流産
強皮症（全身性硬化症：SSc）	抗Scl-70抗体 抗セントロメア抗体 抗RNA-pol Ⅲ抗体	20～30% 20～30% 5～10%	びまん型SSc 限局型SSc びまん型SSc、腎クリーゼ
多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）	抗ARS抗体 抗Mi-2抗体 抗MDA5抗体 抗TIF-1γ抗体	30～40% 10～20%（DM） 50～70%（CADM） 20～30%（DM）	間質性肺炎合併筋炎 DM、光線過敏症 CADM、急性間質性肺炎 DM、悪性腫瘍合併
膠原病重複症候群	抗U1RNP抗体	～100%（MCTD）	レイノー現象、肺高血圧症
シェーグレン症候群	抗SS-B/La抗体 抗SS-A/Ro抗体	20～30% 50～70%	再発性環状紅斑 新生児ループス、SCLE
血管炎症候群	PR3-ANCA MPO-ANCA	50～90%（GPA） 30～80%	GPA（ウェゲナー肉芽腫症） 顕微鏡的多発血管炎、EGPA
関節リウマチ	抗CCP抗体	60～80%	RA特異的、関節破壊の進行

DM：皮膚筋炎、CADM：無筋症性皮膚筋炎、GPA：多発血管炎性肉芽腫症、
EGPA：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、SCLE：亜急性皮膚ループスエリテマトーデス

頑固な、中心の落屑を伴う境界明瞭な紅斑が見られます。それから、皮膚筋炎という病気も特徴的な症状があり、ヘリオトロープ疹という上眼瞼の紅斑とか、Gottron徴候という手指関節の伸側に見られる紅斑などが特徴です。強皮症では皮膚硬化が特徴的な皮膚症状です。これらを診察のときに見逃さないことがたいへん重要と思います。

大西　臓器病変の有無も非常に重要ということですが、膠原病を疑う臓器病変というのはどういったものがあるでしょうか。

三森　これは非常に多いので、一言で言いがたいのですが、例えば肺の病変であれば、間質性肺炎は様々な膠原病に広く見られ、生命予後にもかかわる大きな臓器病変です。それから、腎病変も膠原病では多く見られ、蛋白尿や腎機能低下がしばしば認められます。また、目の病気としてぶどう膜炎や強膜炎も比較的多いと思われますし、神経筋症状、心血管病変、肝臓・消化器病変、血球減少症などの病気に特徴的な症状を、幅広く見逃さないことが重要だと思います。

大西　実際、スクリーニング検査で何か注意しなければいけない点はありますか。

三森　膠原病・リウマチ疾患では病気に特徴的な疾患特異的自己抗体と呼ばれる抗体検査が20種類近く保険適用が通っています。ただ、これらすべての検査を全部、膠原病が疑われるだけで最初から一度に診ることはすすめられません。スクリーニング検査として抗核抗体とリウマトイド因子をまず行っていただきたいと思います。

ただ、抗核抗体は40倍がカットオフ値とされていますが、これだと健常人での陽性率がかなり増えるので、私は160倍陽性をカットオフ値とすべきと考えています。抗核抗体が陽性になれば、様々な特異的自己抗体の検査に進みますし、リウマトイド因子が関節疾患のスクリーニングで行われます。ただし、関節リウマチでの陽性率は７～８割と高いのですが、他疾患にもしばしば出現し、特異性はそれほど高くありません。また健康な人でも数％が陽性となります。人間ドックでリウマトイド因子を検査項目に入れることがあり、陽性になるとリウマチではないかと紹介されることがありますが、健康で関節症状がない人にスクリーニング検査としてリウマトイド因子を広く行うのは全くすすめられません。

大西　あと、疾患特異的な自己抗体で何か代表的なものがあれば教えてください。

三森　**表３**に代表的な自己抗体をまとめました。SLEであれば抗dsDNA抗体や抗Sm抗体が、強皮症では抗Scl-70抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼⅢ抗体が重要です。皮膚筋炎、多発性筋炎では、昔は抗Jo-1抗体しか測定できませんでしたが、最近、保険適用が通った新しい自己抗体があります。関節リウマチは、リウマトイド因子だけではなく、抗CCP抗体という特異性が高い抗体があり、関節リウマチの早期診断には非常に重要です。

大西　どうもありがとうございました。

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅰ）

リウマチ・膠原病の血液検査

東京医科歯科大学名誉教授
宮　坂　信　之
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　「リウマチ・膠原病の血液検査」についてうかがいます。

まず、血液検査ですが、目的はどのようなところにあるのでしょうか。

宮坂　膠原病かどうかをスクリーニングする目的にも使われますし、膠原病の中での特定の疾患を疑って診断をする場合にも使いますし、それから病気の流れ、疾患活動性といいますが、例えばどのぐらい薬が効いているかなど、そういう疾患活動性の指標にもなります。

齊藤　まずスクリーニングとしてはどうでしょう。

宮坂　スクリーニングは、普通は自覚症状がある場合に膠原病を疑ってスクリーニングをします。当然のことながら、まず血液検査、血液生化学検査が一般的に行われるのですが、膠原病では特に血算で血球異常が起こったり、あるいは血液生化学検査で肝機能や腎機能が引っかかる場合もあります。ただ、いずれもそれほど特異的なものではなくて、非常に特異的なのは血清学的な検査です。

特に、抗核抗体という検査は膠原病にかなり特有に出てくる検査です。これは蛍光抗体法で見ますので、何十倍、例えば40倍とか80倍、160倍、320倍というようなかたちで出て、その蛍光パターンから、homogenous（均一型）、speckled type（斑紋型）とか、nucleolar type（核小体）に分かれます。ほかの疾患でもまれには、例えば自己免疫性肝炎で、ある種類の薬剤の服用でも出ることがありますが、膠原病のスクリーニングには一番重要な検査だと思います。

齊藤　そのほかにリウマチ系のものはどうですか。

宮坂　今まではリウマトイド因子、俗にいうリウマチ反応、免疫グロブリンのIgGに対する自己抗体ですが、これを測っていたのです。ただ、関節リウマチでも3/4ぐらいしか陽性になりませんし、例えば慢性肝炎や、ほかの膠原病でも陽性になるので、あまり疾患特異性はない検査です。ですから、

むしろ今は関節リウマチを疑えば抗CCP抗体という別の検査を行うことになります。

齊藤　炎症になると、CRPでしょうか。

宮坂　そうですね。膠原病の多くの疾患は急性炎症を伴うので、急性炎症蛋白として我々はCRPをよく使います。特に、炎症が強ければCRPが上がることになりますが、ただ、膠原病の中で気をつけなければいけないのは、全身性エリテマトーデス（SLE）の場合には、非常に炎症がゆっくり起きるということから、例えば非常に強いループス腎炎とか中枢神経症状があっても、CRPは通常陰性なのです。SLEで陽性になるときは、関節炎があるときか、胸膜炎、腹膜炎などがある場合、それから感染症を持っている場合です。ですから、CRPもよく使いますが、その判定には注意が必要です。

齊藤　さて、それでは個別の診断に進んでいきます。まずは関節リウマチですが、これはどうでしょうか。

宮坂　この診断に使う抗体は疾患標識抗体、あるいは疾患マーカー抗体ともいいますが、リウマチの場合には先ほど申し上げた抗CCP抗体が非常に有用です。ただし、関節リウマチ全例で陽性になるわけではなく、約3/4の症例です。ただ、陽性になったものはリウマチである確率が非常に高く、特異的な検査であるといえると思います。

齊藤　次にSLEはいかがでしょうか。

宮坂　DNAでも２本鎖DNA、もともとDNAというのは２本鎖構造をしているのですけれども、それを我々はdouble stranded DNA、ds-DNAともいいますが、SLEの場合には、ds-DNAに対する自己抗体が出るのが非常に特徴的です。それに対してもう一つ、１本鎖DNA、ss-DNAといいますが、これはほかの膠原病でも出るので、あまり特異的ではないです。

齊藤　時々Sm抗体というのを聞きますが、これはどうでしょう。

宮坂　Sm抗体も非常にSLEでは特異性の高い抗体なのですが、活動期の1/3ぐらいしか陽性にならないので、これを疑って陽性になれば活動期SLEの確率は非常に高いのです。しかし、これが陰性だからといって、SLEを否定することはできません。

齊藤　SLEの場合は補体価を測ることもありますね。

宮坂　はい。SLEは、先ほど抗DNA抗体ができると言いましたが、DNAと抗DNA抗体が結合したものを免疫複合体といいます。それが組織に沈着すると、免疫反応で補体が活性化される。そのために補体が消費されるので、例えばC３やC４は量で測りますが、あるいはCH50は補体の機能を見ているのですが、このC３、C４、CH50が減少するのが特徴です。

齊藤　強皮症はいかがでしょうか。

宮坂　強皮症の場合には抗Scl-70という抗体を疑えば測ります。あるいは筋炎の場合はJo-1に対する抗体、抗Jo-1抗体を測りますし、シェーグレン症候群を疑えばSS-A、SS-Bに対する抗体を測ります。

齊藤　血管炎もありますね。これはどうなのでしょうか。

宮坂　血管炎でも、最近特にわが国で高齢者に増えているのは好中球細胞質に対する抗体です。これをANCAと呼んでいますが、ANCAには２種類あって、MPO-ANCA、ミエロペルオキシダーゼに対する抗体は顕微鏡的血管炎で非常によく出ます。それからもう一つの抗体、PR3-ANCA、これはプロテアーゼ３に対する抗体で、従来いっていたウェゲナー肉芽腫症という、血管炎でも非常に特徴のある血管炎、今はGPAといいますが、そういったものに対する自己抗体が出るのが特徴です。

齊藤　さらに、習慣性流産などの場合にもありうるのですか。

宮坂　血小板が少ないとか習慣性流産の症例には抗リン脂質抗体症候群を疑って、抗リン脂質抗体を測る。特に、β2GP1結合性のカルジオリピン抗体は今、保険で測れますので、疑えばそれを測ります。

齊藤　保険の話が出ましたけれども、一気に全部行ってしまうのではなくて、やはり考えて行わないといけないですね。

宮坂　もちろん、膠原病それぞれに特有の症状があるので、ある特定の膠原病を疑って、焦点を絞ってやらないと、じゅうたん爆撃のようになってしまうと、保険で査定されることになります。

齊藤　活動性の問題はどうでしょう。

宮坂　疾患活動性を判定するのに血清学的な検査が使える。先ほどのCRPなどは関節リウマチの場合には非常に有用ですが、もう一つ、我々が最近、特に日本で使うのはMMP-３、マトリックスメタロプロテアーゼ３といいますが、これは関節炎の程度を反映します。ですから、関節リウマチの場合にはCRP、MMP-３がよく使われます。

齊藤　MMP-３は少し注意点が必要ですか。

宮坂　MMP-３は、腎機能が正常である場合にはそのまま信用していいと思うのですが、腎臓が悪くなると、濾過されないので、血中で増加してしまうのです。ですから、腎機能の悪い人でMMP-３が高いときは、腎機能がかなり影響していることがあるので要注意です。

齊藤　SLEにもいえることですか。

宮坂　SLEの場合も、double stranded DNAに対する抗体、抗ds-DNA抗体の抗体価が疾患活動性を反映しますし、それに反比例して、C３、C４、CH50の補体価の減少も、非常に特徴的です。これらは疾患活動性を反映し

ます。

齊藤　治療がうまくいくと、それが減っていくのですね。

宮坂　そうですね。正常化していきます。

齊藤　筋炎の場合にはCKが。

宮坂　筋炎の場合は、先ほど申し上げた抗Jo-1抗体とは、疾患の標識抗体には有用ですが、疾患活動性の判定には全く役に立たなくて、むしろクレアチニンキナーゼ、CKやアルドラーゼを測ったほうが疾患活動性をよく反映します。

齊藤　ANCA関連の血管炎ではどうでしょうか。

宮坂　ANCA関連血管炎の場合には普通は病勢に一致してANCA、好中球細胞質に対する抗体価が最初は高いですが、治療がうまくいくと下がって正常化する。そういう意味で疾患活動性を反映すると思います。

齊藤　検査はどのくらいの頻度で行っていくのでしょうか。

宮坂　診断をするときは１回限りですが、疾患活動性を反映する抗体は４週に１度、あるいは８週に１度ずつ測っていきます。

齊藤　治療がうまくいっていることを確認するのですね。

宮坂　治療薬がどの程度効いているのか、患者さんが寛解に入ろうとしているのか、寛解が維持できているのか、そういう判断に役立ちます。

齊藤　膠原病の合併症の評価についても血液検査があるのでしょうか。

宮坂　別に膠原病に特異的ではないですが、膠原病の多くは例えば間質性肺炎を合併したりするので、血清のLDHが一つのマーカーになるし、最近ではKL-６が間質性肺炎のいいマーカーになります。胸の写真を撮って、びまん性のすりガラス影があれば、そういうマーカーを測ってフォローアップすることも必要だと思います。

齊藤　フェリチンも使えるのですか。

宮坂　フェリチンの場合は、膠原病の中でも、例えば筋炎を合併してフェリチンが高いときは非常に重症型になります。あるいは、成人スチル病という別の病気、これは熱が出る病気ですが、この場合はフェリチンは非常によい診断のマーカーになりますし、疾患活動性のマーカーになります。

齊藤　ありがとうございました。