心不全

慶應義塾大学循環器内科教授
福　田　恵　一
（聞き手　山内俊一）

心不全に対する収縮不全、拡張不全について、また具体的な投薬治療についてご教示ください。

＜福岡県開業医＞

山内　福田先生、慢性の心不全に対象を絞ってお話をうかがいたいのですが、まず心不全の概念といいますか、定義についてお話しいただけますか。

福田　心不全というのは、例えば心筋梗塞とか、心筋症、あるいは心臓弁膜症など、様々な心臓の病気の終着点です。基本的には十分な静脈還流量があるにもかかわらず、必要な心拍出量が保てない状態、これを心不全と考えてよいと思います。

山内　最近、増えているとみていいのでしょうか。

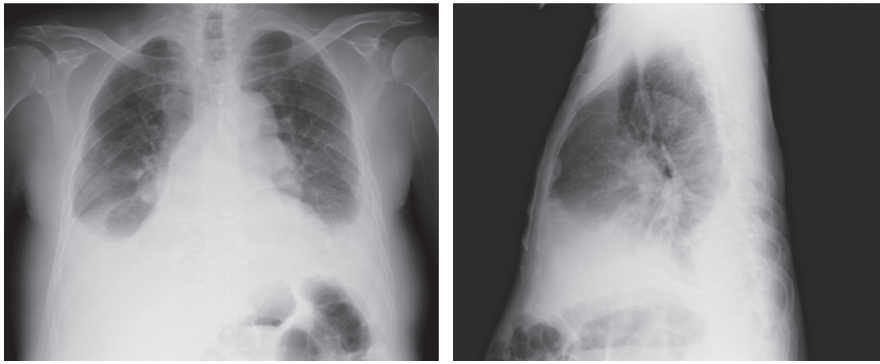
福田　世界中どこの国を見ても、心不全は急速に増えているのが実情です。例えば心筋梗塞では、昔は40％ぐらいの死亡率だったものが、今は７％ぐらいの死亡率に下がっていますが、従来は亡くなっていた方が亡くなられなくなった、ということもあって、心不全の患者さんは右肩上がりに増えています。一部の方は心不全パンデミックというような言葉も使っていて、心不全の患者さんが激増していると考えてよいと思います。

山内　臨床現場では、急性期は専門の医師への受診ですが、慢性期に移行しつつある場合には、非専門の医師のところに来たり、あるいは経過中に心不全が出てくることもあると思います。まず心不全は、症状で気がつかれることが多いのでしょうね。

福田　基本的には、歩くと疲れやすい、息が切れる、横になると呼吸が苦しい、あるいは足がむくんでいる、このような症状があったときには、心不全をまず考えたらいいかと思います。

山内　スクリーニング的にはどうい

図1　慢性心不全患者の胸部X線写真（正面、側面）



ったものが推奨されるのでしょうか。

福田　どこの病院でもできるのは、心電図と胸のX線写真ではないかと思います。心電図では、例えば心房細動のような不整脈がないか、陳旧性の心筋梗塞がないか、心肥大がないか、心電図のST-T変化があるか、このあたりを注目して見ていただければよいと思います。そして、何らかの異常があったときには、次に胸のX線写真を撮ることになると思います。

山内　X線写真といいますと、よく心臓が肥大しているかたちのイメージがありますが、こういったものでよいのでしょうか。

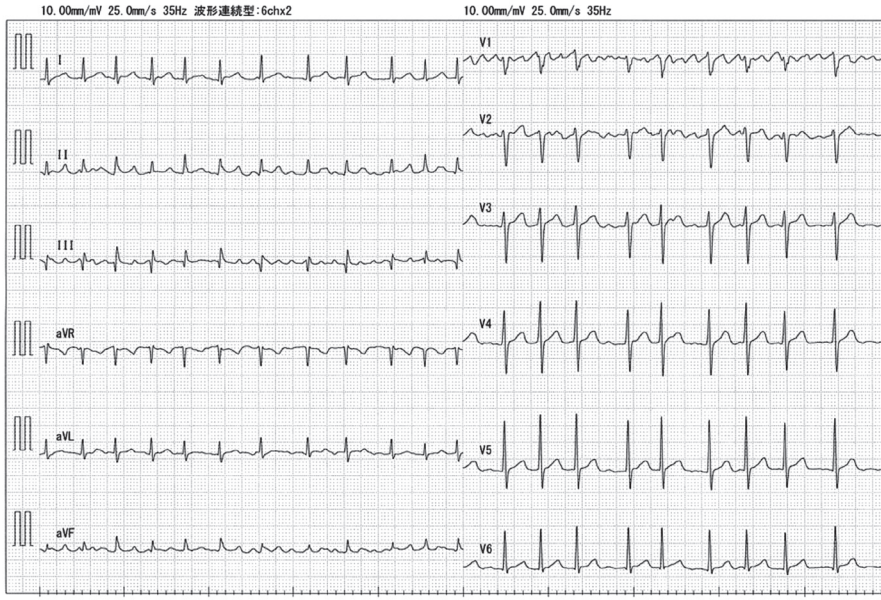
福田　心不全の患者さんで、まずわかることは、いわゆる心胸比、心臓の大きさが大きくなっている。これがだいたい共通した状態ではないかと思います。それと、肺うっ血がある。肺の下肺野に胸水がたまっていたり、肺の実質が白っぽくなっていたり、カーリーBラインが見えていたり、このような状況があったときには心不全を考えて、次の検査に進むことになると思います。

山内　次のステップは心エコーが多いと思いますが、これは後ほどまたうかがいます。その前に最近普及しているものにBNPの血液検査がありますね。この位置づけや、解釈の仕方について少しうかがいたいのですが。

福田　BNPというのは、もともと心臓の中で特に心室が分泌するホルモンとして同定されました。このBNPそのものが生理活性物質で、利尿作用を持っていたりするのですが、実際には心不全のマーカーとして使われることが多いと思います。

そしてBNPには、BNPそのものと、その前駆体の切れ端であるNT-proBNPといわれるものがあります。両方とも

図２　頻脈性心房細動の心電図



心不全のマーカーとして使われることが多いのですが、NT-proBNPは前駆体ということもあって、血中濃度がBNPよりは高いと、だいたいいわれています。BNP１に対して、NT-proBNPはだいたい５ぐらいと考えていただくと、だいたいの換算ができると思います。

山内　約５倍の違いがあるのですね。

福田　そのとおりです。

山内　BNPとNT-proBNPの優劣はあるのでしょうか。

福田　日本ではもともとBNPが最初に使われたので、今も使われることが多いのですが、欧米の場合には、半減期によらず、分泌量を比較的正確にとらえることができることから、NT-proBNPが使われます。両者どちらでも基本的には構わないと思いますが、最近ではNT-proBNPを使われる方が増えてきたという印象はあります。

山内　大ざっぱなところで、いわゆるカットオフ、異常値とはどのあたりなのでしょうか。

福田　これが実は非常にトリッキーなところがありまして、例えばBNPだと正常値が15以下となっていますが、本当の心不全の患者さんで高いといわれるのは100以上、多くの患者さんの

場合、数百から1,000ぐらいが心不全のマーカーとして使われます。ですので、よく相談を受けるのは、BNPの濃度が数十と、正常値の何倍も高かったが大丈夫でしょうかというお話です。実際、心不全の患者さんでは100以上のことが多いので、100以下の場合にはあまり心不全のマーカーとして適していないと考えています。

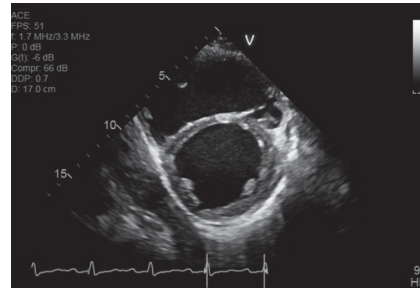
山内　グレーゾーンの場合は経過観察でよいのでしょうか。

福田　そのとおりで、特にBNPの場合には、１人の患者さんにおける高い低いは臨床経過を見るうえで非常に有用ですが、別の患者さんで見たときには、同じ200という値を示していたとしても、その意味は大きく異なります。患者間の比較は、難しいとお考えいただいたほうがいいと思います。

山内　さて次に心エコーの問題になります。今、拡張不全と収縮不全に分けられているようですが、心エコー上はどういった違いが出てくるのでしょうか。

福田　基本的に古典的な心不全といわれるのは、いわゆる収縮不全であると思います。血液の左室駆出率がよく心エコーでは求められますが、この収縮不全は駆出率が40％以下のことが多い。拡張不全といわれるものは、例えば高血圧性心肥大や肥大型心筋症、あるいは大動脈弁狭窄症のように心臓の筋肉が厚くなって、心筋が硬くなって

図３　慢性心不全患者の心エコー短軸像



膨らみにくくなっている状態ととらえるとわかりやすいと思うのですが、その場合は駆出率は50％以上と考えていいと思います。

山内　駆出率からだとそんなに異常ではない、となるのですね。拡張不全を診断するポイントとは、どういったところなのでしょう。

福田　特に拡張不全の場合、心臓が硬くなっている状態と先ほど申しましたが、同時に厚くなっていることが多いのです。左心室の自由壁は通常10㎜ぐらいですので、これが13㎜以上あるときには間違いなく心肥大と言っていいと思います。心肥大が明らかにあるような症例、先ほどの肥大型心筋症や高血圧性心不全もそうですが、そういう心臓が硬くなっている症例では、心肥大が来ていることが多い。それがよいマーカーではないかと思います。

山内　X線写真上、心肥大ではない場合もあるのでしょうか。

福田　そうなのです。特に拡張不全

の場合には、心内腔が大きくない。例えば、高血圧性心不全の場合には心臓の内腔が大きくなっていないので、心臓の筋肉は厚くなっていますが、見た目の心臓の大きさがあまり大きくなっていないことがあります。ただ、この場合にも、心臓が膨らみにくいことがあって、左室拡張末期圧や左房圧が上がります。肺うっ血は非常に強く進んでいて、両肺野に肺のうっ血所見があることから、見た目の心臓が小さい場合でも、拡張不全があることを考えたらいいかと思います。

山内　最後に治療ですが、両者で違いがあるのでしょうね。

福田　収縮不全に関しては、従来から多くの臨床試験が行われてきました。当初、利尿薬がよく使われましたが、もちろん現在でも利尿薬が主流となっています。ただ、それ以後開発された強心薬は、現在ではほとんど使われることがなく、神経体液性因子といわれる、例えばβ遮断薬、レニン・アンジオテンシン系阻害薬として、ACE阻害薬やARB、こういったものがよく使われます。また、症例によってはアルドステロン拮抗薬も有効であることがわかっていて、収縮不全にはこの３つの種類の薬剤を上手に組み合わせることで生命予後を明らかに改善できることが、これまでの多くの臨床試験でいわれています。その方針に従って治療していただければよいかと思います。

山内　β遮断薬と、例えばARBが、日本でよく使われますが、どちらが先というのはないのでしょうか。

福田　欧米において一番使われるのはβ遮断薬です。２番目はACE阻害薬とARB、どちらがいいかですが、欧米ではACE阻害薬が使われることが多いです。日本ではACE阻害薬は咳が出ることもあって、ARBを使われる医師が多いのではないかと思います。

山内　拡張不全に関してはいかがでしょう。

福田　拡張不全ですが、心不全の中では比較的新しい概念です。これに関しては、現在、様々な臨床トライアルがなされていますが、結果として生命予後を大きく改善するような薬剤は今のところ見つかっていません。ですので、基本的には利尿薬を投与しますが、将来的に拡張不全をどう克服していくのか。これに対する薬が、現在精力的に開発されていて、今後はこの領域の発展が大きく期待されるところだと考えています。

山内　適正血圧とは、どのあたりなのでしょうか。

福田　血圧が高いと左心室にとっては後負荷が高くなるので、心拍出量が減ってしまいます。ですから、血圧は正常血圧、あるいは正常血圧よりやや低い血圧で管理されるのがいいと思います。

山内　ありがとうございました。

座位と静脈血栓との関連性と予防

平塚共済病院院長
丹　羽　明　博
（聞き手　池脇克則）

座位（車椅子や固定椅子など）と静脈血栓との関連性、および予防策についてご教示ください。

＜京都府勤務医＞

池脇　丹羽先生、静脈血栓（VTE）、おそらく深部静脈血栓症（DVT）のことだと思うのです。最近、DVT、あるいは心房細動に対する抗凝固薬ということで、関連の質問をたびたびいただくのですが、VTE、DVTは増えていると考えてよいですか。

丹羽　どの統計を見ても増えているようです。2018年３月の日本循環器学会でVTEガイドラインの改訂版を出したのですが、それをみても確実に増加しています。

池脇　VTEといいますと、例えば地震の後のやや窮屈な体勢から起こって、肺塞栓症（PE）で亡くなる方もいることから、一般の方にも情報が広がっていると思います。通常できないところに血栓ができるわけですから、いろいろな原因があるにしても、高齢化は大きな要因と考えてよいですか。

丹羽　大きな要因だと思います。今まで社会的にはメタボリックシンドロームが注目されていましたが、高齢化とともに、次第にフレイルが話題になってきています。この場合は、動き、ADLが低下してくる状態ですので、運動量が落ちてくることになります。それから高齢化とともにがん疾患が増えてきます。がんに伴って凝固能も変化することが多く、そのために血栓ができやすくなります。多くの要素が絡み合って高齢化とともにVTEが増えてくることになると思います。

池脇　一般的にはVTEが起こる要因は、ベースにがんがあるとか、あるいは手術の後の安静という切り口もありますが、違う切り口もあるのでしょうか。

丹羽　血栓形成には60年以上前から３つの要因があるといわれています（**表**）。１つが血液（静脈血）のうっ滞、２つ目は血管壁の傷害です。腹部の炎症の波及や治療や栄養補給などで増えている血管内カテーテルなどにより発生する血管壁の傷害。もう一つが血液凝固異常です。

最後の血液凝固異常は、現段階では血液を調べてもわからないものもあると考えています。今後、検査方法の進歩によって新しい血液凝固異常も解明される可能性もあると思います。我々としては上記３つの要因のうち適合するのはどれかという視点で患者さんにアプローチをしています。

池脇　先生が言われた血管壁傷害というのは、物理的にカテーテルで傷つくというのはわかりやすいのですが、例えば血管壁が何らかの炎症で、それは体のどこかに炎症をお持ちのような方、例えば潰瘍性大腸炎でも血管壁傷害をきたしやすいのでしょうか。

丹羽　そういわれています。腹部の炎症はDVTの原因として大きく取り上げられています。

池脇　そうすると、高齢のDVT患者さんが来たとき、何が要因なのかは、そういったことも含めてスクリーニングが必要でしょうか。

丹羽　そうですね。しかしながら、スクリーニングするといっても原因が特定できない場合も多くあります。少なくともうっ滞、血管壁の傷害、血液凝固異常、この３つの検査を治療と並行してすすめていくことは必要と思います。

表　**Virchowの３徴（1856）**

血流うっ滞
血管壁傷害
血液凝固異常

池脇　座位でDVTを発症する方とは、なかなか能動的に動けないような方、フレイルに近いような方と考えたほうがいいでしょうか。

丹羽　考えられると思いますが、条件としてはある程度限られるのではないでしょうか。一般の人は座位といっても貧乏揺すりをしたり、トイレに自由に行ったりします。これらはDVTの予防にも効果があるといわれています。実生活を考えてみると、普通の人が４～５時間じっとしていることは考えにくいので、座位でDVTを発症する人は高度な運動制限のある人が中心ではないでしょうか。普通の人は、足首を動かしたり身体の位置を変えたりするでしょうし、これは静脈灌流を促進しますので、DVTの予防策を座りながらやっていることになります。

実際には座位とDVTの関連というと、自分で予防策を取れない人、それから長時間座らざるを得ない人に関しては、エコノミークラス症候群と同じ

ような理由で血栓は起きうると思います。

池脇　実は高齢者に下腿の浮腫が多いですが、能動的に動かさない。いわゆる第２の心臓といわれているふくらはぎの筋肉を使えないから、うっ滞が起こる。そうなると、浮腫のリスクにもなるし、血栓のリスクにもなると考えてもよいでしょうか。

丹羽　いいと思います。

池脇　そういった方の血栓予防ですが、なかなか難しいかと思うのですが。

丹羽　予防として、薬を使えば簡単なのですが、実際にはそうはいきません。まだ何もエビデンスはなくガイドラインにも出ていないことですが、私の外来で行っていることがあります。DVT診断の特異性は高くありませんが、昔からいわれているホーマンズ徴候とかローエンバーグ徴候というのがあります。

ローエンバーグ徴候は、ふくらはぎにマンシェットを巻いて、加圧して痛みを感じる場合を陽性とするテストです。私が外来で簡易的に行っていることは、ふくらはぎを手で圧迫することで痛みがあるかどうかをみています。これのみではDVTとはいえませんが、痛みがあったら何かおかしい、要注意と考えています。そして左右差があれば、もっと疑わしいと考えます。治療することによって、その痛みが改善・消失すれば、これはDVTの可能性が高いのではないかと考えて診療しています。もちろん静脈エコーは行います。

VTEを治療して安定期に入っている方を診療する場合には、自分でふくらはぎを圧迫し痛みを感じるかどうかをみてくださいと言っています。これは非常に手軽なものですから、患者さんにも日常的に行っていただいています。それとD-dimerを組み合わせて診療しています。再発の傾向をみる場合も、D-dimerの上昇傾向とふくらはぎの所見を組み合わせてみています。

池脇　確かに外来で簡便にできますし、患者さんの訴えで判断できるという意味ではいいですね。例えば、比較的高齢で、DVTと診断されて抗凝固薬を始めた。その後、いつまで抗凝固薬を続けていくのか。いつも迷うのですが、先生はどうされていますか。

丹羽　この分野の大きな課題ですね。ガイドラインとしては基本的には３カ月使いなさい、そして誘因が消失したら３カ月でやめていいとなっています。私は抗凝固薬を再発を起こさず安全に減量・中止できる方法はないか、継続使用すべき人を確実に見極める方法はないものかと考えていました。この病気の症例数自体はそれほど多くないものですから、限られた経験しかなく、トライアルがしにくいと感じていました。

一方でガイドラインでは、PEとかDVTの場合にはD-dimerが上がると

指摘されています。正常範囲であればVTEは否定的ともいわれています。したがって、それを利用することを考えました。要するに、D-dimerが正常化していれば、新しい線溶が体内で起こっていないということになります。新しい線溶が起こらなければDVTがあっても、それは安定したものであり、PEはきたさないのではないか、との仮説を立てました。エコーでみるといつまでもDVTが残る、血栓が消えないというのはよく耳にします。D-dimerが正常化していれば、線溶活性が生じていないということなので、治療が不要な患者さんを判別できる可能性があるのではないかという考えです。

VTEが心房細動（AF）や脳卒中と違うのは、静脈において活動性のある血栓の場合は血栓量が多くなるから、それでD-dimerが上昇する。ところが、AFや脳塞栓の場合には血栓量が少ないので、D-dimerが上がらない場合が多いのです。したがって、VTEの場合、身体に影響を及ぼす程度の血栓になるとD-dimerで検出できると考えました。検出できない血栓はたとえアクティブなものであっても血栓量が少ないので、肺で溶かされると考えて、私は新たな治療を加えていません。

約15年ほど前からこの方針に沿って少しずつ薬（ワルファリン）を減量しています。今のところ順調に行えています。減量しながら薬をやめられた人もいるし、減量しながらD-dimerが正常範囲より高くなったら再度途中で薬剤量を上げていくという方法です。２度ほどトライしてもやはり上がる場合には、本人にその旨を伝えて薬は継続しましょうと言うと、患者さんはよく納得して従ってくれます。

池脇　D-dimerを見ながら、やめる決断をしていいのですね。

丹羽　はい。D-dimerを使ってこの方法ができるのはワルファリンなのです。DOACでは血中の薬物動態から考えてできません。DOACをやめたら１日で効果はなくなりますから、長期的に減量効果を見ることはDOACではできないのです。ワルファリンを使える先生であれば、そういったやり方ができると思います。急性期にはDOACを使って、やめることを考えるのであれば、ワルファリンに途中で切り替えてやってみることも一つの方法ではないでしょうか。

池脇　ありがとうございました。

膵がんの最近の知見

国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科長
奥　坂　拓　志
（聞き手　池田志孝）

最近、膵がんの方を何人も経験しています。相対的に増加しているのではとの印象を持っていますがいかがでしょうか。また、治療について、最近の知見も併せてご教示ください。

＜三重県開業医＞

池田　奥坂先生、膵がんの患者さんは増えているのではないかという質問なのですが、統計的なことは報告されているのでしょうか。

奥坂　最新の膵臓がんの死亡者数は年間３万3,000人となっています。これは年々増えていまして、１年前が３万1,000人、10年前までさかのぼると２万3,000人。この10年間で約１万人増えたという状況です。

池田　すごい伸び数ですね。今後は胃がんなども抜いて上位に入ってくることもあるのでしょうか。今、胃がんはピロリ菌の駆除など、いろいろな対処法があり、だんだん減ってくるのではないかといわれていますね。

奥坂　まだ少し胃がんとの差があるので、そこまでいくかどうかわかりませんが、最近、４位だった肝臓がんが膵臓がんに抜かれて５位になりました。

池田　確実に増えているのですね。そのような患者さんにはどのような背景があるのでしょうか。

奥坂　膵臓がんの大部分の方がなぜ罹患したかはわからないのですが、日本で増えている理由はおそらく高齢化、膵臓がんになりやすい人たちが増えていることが原因だろうといわれています。

池田　大ざっぱでいいのですが、膵臓がんになる方とは何歳以上なのでしょうか。

奥坂　年齢を経るごとにだんだん増えるのですが、50歳、60歳を超えてくるとかなり増えてきます。

池田　長生きする方が多いので増え

てきているという一面があるのですね。

奥坂　そうですね。

池田　逆に、新聞等で意外と若い方で膵臓がんになっているという話も時々出るのですが、若い方は増えていないのでしょうか。

奥坂　統計上は若い人の伸びはそれほどではないのですが、おそらく診断の精度がかなりよくなっているので、昔わからなかったような方が罹患したことがわかるようになった、ということだと思います。

池田　診断法の進化ということですが、一番のポイントは何でしょうか。

奥坂　いろいろな検査がよくなりましたが、特に造影CTがかなり鮮明にわかるようになっていると思います。

池田　画像がクリアになったということですね。

奥坂　そうですね。

池田　以前だと直径１㎝に満たないような膵がんはなかなか見つけられなかったのですが、現在はどうなのでしょうか。

奥坂　現在でも１㎝以下になるとかなり難しいのですが、それでも小さいもの、昔では絶対わからなかったようなものが造影CTでわかってくることが増えていると思います。

池田　かなり進化したのですね。従来、膵がんかどうかわからなかったような人たちも診断がつくようになった。それで精度が上がってきたので、膵がんの方が増えるようになるということですか。

奥坂　そうですね。

池田　巷で今注目されている、線虫を使った、あるいはマイクロRNAを使った診断ですが、まだ実験レベルなのでしょうか。

奥坂　まだ臨床で使う状況にはないと思います。

池田　次の質問ですが、治療についての最近の知見で、膵がんも幾つか形があると思うのですが、いわゆる膵がん、膵管がんは、どのような治療法があるのでしょうか。

奥坂　進行がん、切除できないような患者さんたちに対しては、抗がん剤治療、化学療法をする状況ですが、これまではいわゆる単剤治療が、膵臓がんの場合はメインだったのですが、最近になってようやく多剤併用療法が出てきました。

池田　どのようなものでしょうか。

奥坂　多剤併用療法の代表は２つありまして、１つはFOLFIRINOXといって抗がん剤４つ、正確に言いますと、３つの抗がん剤と増強させるための薬１つを入れたものがあります。

池田　どのような治療スケジュールになるのですか。

奥坂　その４つの薬を最初の日に投与して、そのうちの１つだけを３日間かけてゆっくり入れます。これを２週間に１回ずつ繰り返すという投与の仕

方になります。

池田　１日目に４種類、２日目には４番目の薬、３日目も４番目の薬、というのが一つのレジュメですね。

奥坂　４番目の薬は１日目から３日目まで連続で投与します。

池田　それを２週間に１回ずつですね。入院して行われるのですか。

奥坂　１回目は入院していただきますが、２回目以降は外来で投与します。

池田　そういう意味では患者さんの利便性は高いのですが、気になるのは効果と副作用です。まず効果はどうなのでしょうか。

奥坂　従来の単剤で使っていた抗がん剤に比べると、圧倒的にこの薬のほうが強い、効果が高いことがわかっています。

池田　単剤よりも、４剤併用はかなり効果があるのですね。

奥坂　そうですね。

池田　それから副作用について、何か特有な副作用はありますか。

奥坂　４つ使うと、それなりの副作用が出てきます。例えば、吐き気などはそれなりにあるので、強力な吐き気どめも併用しながら投与することが必要です。

池田　もう一つ多剤の併用療法があるとうかがったのですが、どのようなものですか。

奥坂　もう一つはゲムシタビンとナブパクリタキセルという２剤を併用する治療方法です。こちらはこの２つの薬を１週間に１回、外来で投与していきます。

池田　１週間に１回ということは毎週ですね。

奥坂　毎週ですが、３回投与して１回お休みにします。

池田　３週やって、次の４週目は１回お休み。それをずっと繰り返していくのですね。

奥坂　そうですね。

池田　やはりこれも効果はいいのですか。

奥坂　これも１剤の治療に比べると圧倒的に効果が高くなります。

池田　このレジュメの特異的な副作用はどのようなものでしょうか。

奥坂　先ほどの４剤に比べると、１回１回の副作用は弱めになるのですが、長く投与していると、末梢神経障害といって、手や足にしびれが強く起こってくるという特徴的な治療法です。

池田　ということは、続ければ続けるほどそういった可能性が高くなって、しびれが一度出ると、なかなか取れないということですね。

奥坂　そうですね。

池田　患者さんのQOLがだいぶ下がってしまいますね。

奥坂　長く続けていますと、生活の質はだいぶ落ちてしまいます。

池田　この２つのレジュメは、どちらを初めに、などあるのでしょうか。

奥坂　いえ、どちらがよりよいかは現段階でわかっていません。医師と患者さんの間で相談して決めるという状況です。

池田　これから比較試験のようなものはされるのでしょうか。

奥坂　ここはやはり明らかにする必要があるので、日本で比較試験がこれから始まる状況です。

池田　決めていただいたほうがすっきりするかと思いますね。将来的なことになるかもしれませんが、最近注目されている免疫チェックポイント阻害薬について、これは膵がんに関してはいかがでしょうか。

奥坂　免疫チェックポイント阻害薬は、膵がんでもかなり期待が持たれてきました。ただ、現在までのところは、あまりいいデータがありません。たぶん免疫チェックポイント阻害薬だけでは不十分なので、その効果を高めるような薬も併用するなど、新しく開発を続けないといけないだろうと思います。

池田　何かプラスアルファの薬の候補は考えられているのでしょうか。

奥坂　例えば、コロニー刺激因子１受容体阻害剤という薬が一つの候補となっています。

池田　これと免疫チェックポイント阻害薬を併用することで、効果が上がらないかを研究しているのですね。

奥坂　そうですね。

池田　今まではいわゆる膵がんで、膵管がんの話だったのですが、そのほかの神経内分泌腫瘍がありますね。それに関する治療はどうされているのでしょうか。

奥坂　こちらはかなり薬があります。代表的なものはソマトスタチンアナログ製剤といって、オクトレオチドやランレオチドという薬があります。

池田　どのように使われるのですか。

奥坂　１カ月に１回、お尻に注射していただく、わりと楽な薬です。

池田　特に副作用などは心配ないのでしょうか。

奥坂　ほとんど副作用はありませんので、患者さんにとっては本当に楽な治療です。

池田　原則的に神経内分泌腫瘍というのは、切除可能であれば切除するということなのでしょうか。

奥坂　そうです。

池田　そして、例えば残存するようなものがあるとか、あるいは再発予防に使われるのでしょうか。

奥坂　基本は切除できない方か、再発した方が使います。再発予防に関してはまだデータがありません。

池田　神経内分泌腫瘍も、手術不能あるいは再発の方ですね。そういった方にソマトスタチンアナログ製剤を使うと、予後はどうなのですか。

奥坂　これは予後がよくなるので使うのですが、もともとこの病気の方は非常に元気で長生きされる。先ほどの

膵管がんの方に比べると、随分生存期間が長い病気です。全く違う病気です。

池田　もともとが膵管がんよりも、そんなに予後は悪くないことから、こういったことが行われるのですね。

奥坂　そうですね。

池田　いわゆる膵がんを鎮圧するためには、まだまだかなり努力がいるのですね。

奥坂　おっしゃるとおり、診断と治療の進歩がまだ必要な病気だと思います。

池田　どうもありがとうございました。

H. pylori陽性患者の家族に対しての検査と治療

愛知医科大学小児科教授
奥　田　真珠美
（聞き手　池田志孝）

両親がH. pylori陽性の場合、家族（特に幼児、児童）に対してピロリ菌の検査、治療などは、どのようにアプローチすればよいかご教示ください。
＜新潟県開業医＞

池田　奥田先生、両親がピロリ菌陽性の場合、家族はどうすればよいかという質問です。まず素朴な疑問ですが、ピロリ菌というのはどういう感染の様式なのでしょうか。

奥田　どのようにして感染するかはよくわかっていないのですが、家族間で感染すると考えられています。だいたい８割が家族内感染、家族外感染が２割ぐらいとされています。では、どのようにして感染するのか。ピロリ菌は小さな頃に感染しますが、小さなお子さんは感染しても、全く症状が出ないか、あるいは症状を訴えられないので、いつ、どのようにして感染したかを知ることは非常に難しいです。

池田　家族内が８割、家族外が２割ということですね。先ほどおっしゃった家族間で菌のDNA型か何かが違うのですか。

奥田　合わせてみると同じであるかがわかるのですが、お母さんと一致することが非常に多いことがわかっています。

池田　両親のうちお母さんと子どものほうが接触が濃厚なので、母親―子どものほうが、父親―子どもよりも感染しやすいという感じですね。

奥田　はい。

池田　産道感染というのは否定的なのでしょうか。

奥田　産道感染については、日本のデータはないのですが、海外からの報告では、生まれたばかりの赤ちゃんの便のDNAからピロリ菌を検出して、ずっとフォローしていくと、ほとんどが消えてしまう。新たに別のタイプのピロリ菌に感染する、あるいはもともと

ピロリ菌に感染していなかった子たちが、もう少し大きくなってから新たに感染することから、産道感染というのは否定されています。実際、感染時期もそれほど早い時期ではなく、１歳前後ですので、産道感染はないと思っています。

池田　生まれてすぐ感染していたのではなくて、半年ぐらいたって感染し始めるのが正直なところなのですね。

奥田　そうです。

池田　逆に言うと、産道感染が否定されていると、家庭内の何らかの要因、あるいは家庭の外で、例えば幼稚園や保育園に行ったというところで感染するイメージなのですね。

奥田　はい。

池田　逆に、そういった場所でどういったことで感染すると考えられているのでしょうか。

奥田　それが本当にブラックボックスで難しいのですが、経口感染。おそらく口―口感染がまず最初に考えられます。一番考えやすいのが離乳食などを小さな赤ちゃんに親が口でかんであげる際、ピロリ菌も一緒にモグモグパックンとうつしてしまうのではないかと考えられていましたが、最近は虫歯の予防もあり、できるだけ口移しの離乳食はやめましょうということがあって、感染率の低下につながってきているかもしれません。

池田　最近ですと、パック入りの離乳食を食べさせますよね。ですから、スプーンがきれいであれば、うつすことはないですよね。そういう時代的な変化も考えますと、ピロリ菌の感染率というのは世代で違うのでしょうか。

奥田　私たちが少し前に研究したデータでは、小学生くらいまでだとだいたい２～３％、中学生でも５％ぐらいまでと、ピロリ菌感染率は非常に低くなっています。一方、60代以上だと50％、60％と高い感染率です。

池田　そういう目で見ると、その時代の生活様式あるいは衛生度の問題がだいぶ影響しているのでしょうね。

奥田　生活習慣などが変わってきているかと思います。

池田　感染性胃腸炎、ノロウイルス等にかかったときに、吐いたり、下痢したものから偶然ほかの人にそれが受け継がれることがありますね。そのときにピロリ菌も一緒に伝播してしまう可能性はあるのでしょうか。

奥田　先生がおっしゃるとおりで、感染している方の嘔吐物からはピロリ菌が培養されるという報告があります。あるいは、下痢便でもピロリ菌が培養されたという報告があるので、そういう感染性胃腸炎のタイミングで小さな子どもにうつしてしまうのではないかと考えられます。海外の報告ですが、家族に感染性腸炎があると、その後、お子さんのピロリ菌感染率が上がったという報告がされています。

池田　逆に昔だと、大家族で狭い部屋にいっぱい集まって生活していましたが、そういう状態のほうがピロリ菌もうつりやすいということですか。

奥田　そうですね。一つの部屋にたくさんの子どもたち、あるいは大人も含めて大人数がいるほど感染率が高かったという報告もありますので、おっしゃるとおりだと思います。

池田　だいたいイメージが湧いてきたのですが、例えば両親がピロリ菌陽性になると、お子さんの検査とか治療はどういうタイミングで、どのように行われるのでしょうか。

奥田　非常に難しい質問かと思いますが、親御さんにピロリ菌感染がある場合、現在のお子さんだと、だいたい感染率は10～15％ぐらいではないかと思っています。通常のお子さんがだいたい数％ですので、それよりもちろん高く、おそらく５倍以上の感染率ではないかと思います。親御さんが感染していると、お子さんの感染率が高い。非常に心配されることは確かだろうと思います。

池田　５倍というのは高いですね。実際に国内でそういった研究は行われているのですか。

奥田　以前、和歌山で行った研究ですが、親が陽性である子どものピロリ菌感染率は両親が陰性である場合の５倍以上でした。一方、中学生同士で感染しないかということですが、私たちは中学校１年生と３年生で、ピロリ菌検査をするコホートスタディを実施しています。

池田　今のところどのような結果なのですか。

奥田　だいたい３年間で1,000人の中学生で１年生と３年生で検診をしようとしており、今２年間終わっていますが、新たな感染は見つかっていません。

池田　気になるのは、感染している子どもたちの胃の症状が将来的にどうなっていくかということですが。

奥田　ピロリ菌は小さなころに感染し、感染したときから炎症を起こしていきます。その炎症の速度はお子さんによって違うと思うのですが、早いお子さんだと中学生のころには萎縮性胃炎が出来上がっているという場合もありますので、幼児期、学童期に検査をして除菌するべきかどうかは非常に議論があるところです。少しでも早く炎症を止めてあげようという気持ちはもちろん私たちも持っています。しかし、小さな頃はピロリ菌に感染しても、ピロリ菌関連の症状が出ない、疾患がほとんど出ません。無症状ですし、検査の難しさ、治療の難しさを考えると、幼児期、学童期は症状がない場合は待ってもいいかと思っています。

池田　ということは、小学校は待って、中学校になって、同意が得られた場合には検査してみるというのが現状ですか。

奥田　現時点では、それが一番受け入れられやすいと思います。

池田　両親にとってみれば、ピロリ菌がついているのは自分のせいだという考えもありますよね。ですから、どうしても検査してほしい。もし陽性なら治療してほしいということになるのですが、実際にそういうことはあるのでしょうか。

奥田　親御さんは、ご自身が除菌をしていると、子どもにうつしていないかどうかでよく相談に来られます。内視鏡をしなければ保険診療はできませんとか、そういうことだけお話をして、今のところは少し待っていただいているという状態です。

池田　中学生になったらやってみるということはあるのでしょうか。

奥田　もちろん保険は通らないのですが、最近、将来の胃がんを予防するということから中学生に対してピロリ菌検診をし、陽性の子には二次検診として詳しい検査をし、確実にピロリ菌のいる子に対して、除菌治療をする自治体がかなり増えてきています。

池田　実際に行われているのですね。

奥田　兵庫県篠山市では2014年から実施していて４年以上経ちますし、佐賀県では県全体の中学３年生に対してピロリ菌検査を行っていて、希望者に公費で除菌治療を行っています。

池田　それは進んでいますね。全部自治体がお金を出すのですね。

奥田　すべてお金を出してくれます。

池田　将来的に胃がんの発生率が減れば、自治体にとっても十分なメリットがあるという判断ですね。

奥田　そうです。しかも費用もそれほどかかりませんので、スクリーン・アンド・トリートといいますが、そういう事業をしていくところが非常に増えてきています。

池田　そういった自治体の例がモデルケースとなって、それが日本全国に広がると医療制度的にもいいですね。

奥田　私たちはそう思っているのですが、一方、除菌をして、本当に一生涯、胃がんが出ないのかという意見もありますし、安全に治療ができるのかどうか。様々な意見を持っている方がいますので、集約して国全体としての事業として成り立たせていくまでには、まだまだ時間がかかると思います。ピロリ菌の検査をしてほしいという方に平等にしてあげられるような状態をつくるには、やはりそういう政策に向かわないといけないのかなと思っています。

池田　いろいろな意見があるとは思いますが、実際、ご両親とお子さんのことを考えれば、このまま進めていくのがいいのですね。

奥田　そうですね。

池田　ありがとうございました。

子どものGERD

順天堂大学小児科教授
清　水　俊　明
（聞き手　山内俊一）

最近、１歳児から適応の通ったPPI製剤が出ましたが、子どものGERDを診断する決め手は何なのでしょうか。

＜富山県開業医＞

山内　清水先生、このGERD、大人だと逆流性食道炎と同義になることが多いのですが、厳密には胃食道の逆流現象ということで、GERDという名称になっています。小さい子どものGERDは、大人との違いが当然あるのでしょうね。

清水　成人だと、今先生がおっしゃいましたように、GERDほぼイコール逆流性食道炎になるかと思うのですが、小児の場合はむしろ逆流性食道炎を起こすほうが少ないと思います。逆流によって酸が食道やのど、口まで出てくることによる幾つかの症状ということで、例えばのどに来れば、その苦みを訴えて機嫌が悪くなる、それが気道に入ると気道症状、反復性の気道感染、あるいは喘鳴などの症状が出てくるかと思います。ただ嘔吐が、胃食道逆流症の初めの症状として多いということになるかと思います。

山内　主な症状とみてよいのですね。

清水　そうですね。

山内　１歳児ですから、当然いろいろな訴えは出てこないので、基本的に何で気づくかというと、まず今の嘔吐が、非常に重要なキーワードと見てよいのでしょうか。

清水　そうですね。

山内　それ以外の症状というと、どのようなものがあるのでしょうか。

清水　先ほど言いましたように、気道症状はかなり大切なところだと思いますし、さらに重症化していくと、体重の減少であるとか成長障害、さらにひどくなると発達障害などを起こしてくる可能性もあります。また、中耳炎や慢性の副鼻腔炎の原因になったりす

るといわれています。

山内　多彩ではありますが、さすがに発育障害までいかない段階で気がつきたいものですね。

清水　そうですね。

山内　もどす回数や頻度、あるいはもどし方は、通常とはかなり違うとみてよいのでしょうか。

清水　激しくもどすからとか、１回の量が多いから重症である、というわけでもなく、実際、逆流があってももどさないで食道内にとどまっていることもあります。必ずしも吐く量や頻度と逆流の程度は相関しないと思います。

山内　胃食道逆流という症候ととらえていますので、この中には例えば先天的なもので注意が必要なものも含まれるとみてよいのでしょうか。

清水　例えば食道狭窄、すなわち食道がもともと細い子とか、あるいは食道裂孔ヘルニア、これは食道下部の括約筋が十分に働かないような病態になっているので、吐きやすくなります。

先天的ではないのですが、解剖学的な問題として、乳幼児は胃の軸捻転を起こしやすいのです。胃の固定が十分ではないので、胃が捻転しやすく、吐くようになります。

山内　よくいわれますが、食物アレルギー的なもので、異常を呈することもあるのでしょうか。

清水　食物アレルギーは重要な胃食道逆流現象、あるいは胃食道逆流症の原因として知られています。そういった場合は、ミルクアレルギーや小麦アレルギーなどが原因だと、原因食物を除去することによって嘔吐が速やかに治ることがあるのです。ですから、普通の治療をしてもなかなかよくならない場合は、食物アレルギーの存在を常に念頭に置く必要があるかと思います。

山内　次に、１歳児からという質問なのですが、このあたり以降からヘリコバクター・ピロリが、母親からうつされるのではないかという指摘が最近多いようですね。

清水　ヘリコバクター・ピロリ感染というのは、母親、時には父親の場合もあるのですが、家族内感染が多いことが知られています。その時期としては、５歳くらいまでに感染が成立すると考えられています。この感染は、食べ物を口移しであげるなどの生活習慣も関係しているのです。ただ、このヘリコバクター・ピロリ感染は、子どもの場合は急性胃粘膜病変や胃潰瘍、十二指腸潰瘍とは関係していますが、GERDとはあまり関係ないといっていいと思います。

山内　適応が通ったPPI製剤が出たということで、PPI使用という治療が出てきます。まずその前に、GERDを診断する決め手は何かという質問から入りたいと思います。診断はどういったものでなされるのでしょうか。

清水　まずGERDを疑う症状として

は、先ほどからあがっている嘔吐とか、あるいは気道症状といったものがあるかと思います。もうちょっと年長になると、訴えとして腹痛などが多くなってくるのですが、そういう症状がある程度の期間継続するような場合は、ただもどしやすい、すなわちGERということだけではなく、何らかの症状を伴うということから、GERDを疑う必要が出てくると思います。

山内　まず受診段階では臨床診断が中心になるのですね。

清水　そうですね。

山内　確定診断といいますか、決め手には、どういったものがあるのでしょうか。

清水　子どもの場合はなるべく侵襲性の少ない検査からになるので、簡単に施行できる腹部単純X線検査、さらには超音波検査が挙げられます。例えば胃軸捻転や、何らかの消化管の通過障害、便秘、消化管以外での反復性の腹痛、あるいは嘔吐をきたしてくる疾患があるので、鑑別するために腹部単純X線と超音波検査をまず行います。また、超音波検査は実際に胃内容の逆流を見ることもできますので、診断価値は高いと思います。

山内　次は積極的な診断になってきますね。どういったものなのでしょうか。

清水　まず大切なのは食道造影です。造影剤を食道に流して、さらに空気も送り込んで二重造影を行って、食道の状態、あるいは食道から胃、十二指腸に造影剤がどのように流れていくか、その通過状態を見ることが非常に大切だと思います。

もう一つは、食道内のpHモニタリング検査です。これは24時間、食道内にpHセンサーを留置して、胃酸の逆流があれば、そこでpHが下がるという原理で、24時間、生理的な状態で逆流を診断する、非常に診断価値の高い検査と考えられています。

山内　食道造影というと子どもでは少し怖い気もしますが、そうでもないのでしょうか。

清水　チューブで造影剤を流し込むことから、ある程度セデーションをかけて行うこともあると思いますが、それほど危険性の高い検査ではないと思います。

山内　専門病院では行われていると考えてよいのでしょうね。

清水　そうだと思います。

山内　当然、内視鏡も行われるのでしょうか。

清水　その次のステップとしては、やはり粘膜障害を見なければいけないということです。先ほどお話に出てきました逆流性食道炎の存在を確認するためには、やはり内視鏡検査が必要ですし、逆流性食道炎を疑わせるような、吐血とか下血、あるいは貧血などがある場合は、積極的に内視鏡も行ってい

く必要があるかと思います（**表1**）。

山内　次にPPIの適応ですが、どういったものなのでしょう。

清水　逆流性食道炎があれば、もちろんPPIの適応になると思います。

山内　ただ、逆流性食道炎はあまり多くはないということでしたね。

清水　そうですね。小児の場合は逆流性食道炎はむしろまれと言っていいかと思います。ただ、逆流性食道炎がなくても、酸が逆流することによる様々な臨床症状、時には呼吸器症状も引き起こされてきますので、治療の適応になってくるかと思います。

山内　症状で判断していいということですね。

清水　そうですね。

山内　最後に、例えば育児指導で注意すべき点といいますと、どのようなものなのでしょうか。

清水　それが治療のファーストステップになるかと思います。乳児であれば、例えばミルクを与え過ぎないとか、少量頻回の授乳にするとか、授乳後に縦抱きにする時間を長くするとか、しっかりげっぷを出させるとか、その辺のところが非常に重要になってくると思います。実際、市販されているミルクでも増粘ミルクといって、ミルクの粘稠度を高くして逆流が起こりにくいミルクの使用を推奨したりしています（**表2**）。

山内　どうもありがとうございました。

表1　小児のGERDの診断法

- 上部消化管造影検査
- 食道pHモニタリング検査
- 上部消化管内視鏡検査・生検
- 食道内圧検査
- 超音波検査
- シンチグラフィー検査

表2　小児のGERDの治療法

Phase 1	家族への説明および生活の指導
Phase 2	授乳方法 少量頻回授乳、増粘ミルク アレルギー疾患用ミルク
Phase 3	薬物療法* H_2ブロッカー、プロトンポンプインヒビター（PPI）
Phase 4	入院、保存療法での体位療法
Phase 5	外科治療

*2018年現在で小児適用があるのはH_2ブロッカーではアルタット®、PPIではネキシウム®のみである。

小児ワクチンの同時接種

国立感染症研究所感染症疫学センター室長
多　屋　馨　子
（聞き手　山内俊一）

小児のワクチン同時接種についてご教示ください。

多種類のワクチンが同時に接種されています。手引きには、医師が必要と認めれば可、しかし家人が望まなければ個別接種でもできることを説明するようにとのことです。現在、医師によっては、不活化も生ワクチンも同時に別々の部位に行っています。しかし、体内でワクチンに対する抗体がきちんとついているのでしょうか。MMR＋水痘の同時接種は追跡できているようですが、その他のワクチンも同時接種は可能でしょうか。BCGと他のワクチン（不活化および生ワクチン）との同時接種も可能でしょうか。以前、肺炎球菌ワクチン（PCV）は副作用が強いので別にされているとうかがいました。30%余りに発熱がありますので、私も１回目だけは（生後２カ月になってすぐですので）別にしてヒブ＋B型肝炎から開始しています。そのほかでも同時接種を控えたほうがよい組み合わせがありましたらご教示ください。

＜高知県開業医＞

山内　多屋先生、現在多種類のワクチンが出ていますが、いったいどのぐらい接種されているものなのでしょうか。

多屋　質問の先生もおっしゃるとおり、最近ワクチンの種類が増えたのはよいことだと思います。生後２カ月からワクチンを始めるお子さんが多いのですが、ヒブワクチンと小児用の肺炎球菌ワクチンとB型肝炎ワクチンを注射して、ロタウイルスワクチンをのむところから始めるお子さんが多いと思います。

山内　その後も延々と続いていくのですね。

多屋　そうですね。それぞれヒブも肺炎球菌も四種混合も、合計４回の接種が必要になるので、１つずつだとス

ケジュール立てが難しくなるので、同時接種をされる医師がかなり増えてきているように思います。

山内　１歳ぐらいまでに30種類ぐらい接種するとみてよいのでしょうか。

多屋　回数だと20～30回ぐらいになると思うのですが、同じワクチンを３回、４回接種するので、種類としてはもうちょっと少ないけれども、回数はそれぐらいになってしまうと思います。

山内　そうしますとスケジュール上も、また今、お母さんもお勤めの方が多いですから、そう頻繁に医療機関に行けない事情もありますので、状況としては、同時接種はよくある話と思ってよいのですね。

多屋　最近の予防接種の事情に鑑みまして、日本小児科学会も「同時接種の考え方」というものを出したり、「知っておきたいワクチン情報」という保護者の方々にも読んでいただきたいリーフレットを５月につくりました。今ホームページに上がっていますので、そういうものを見ていただければと思っています。同時接種したからといって免疫のつきが悪くなることもないし、同時接種したからといって副反応が増えることはないので、保護者と医師の相談で決めていただくのがいいと思っています。

山内　最近は家族の方も同時接種を求めることが増えてきているとみてよいのでしょうか。

多屋　そうですね。最初、ヒブ・肺炎球菌が始まったころは、日本はそれほどワクチンの種類も多くなかったので、同時接種に抵抗があった保護者の方もいらっしゃったのです。最近はどちらかというと同時接種を希望される保護者の方が増えてきているように聞いています。

山内　この質問ですが、今現在、医師によっては、不活化も生ワクチンも同時に別々の部位に行っていることが多いようですが、体内でワクチンに対する抗体がきちんとついているのかに関しては、ついているということでよいのですね。

多屋　そうですね。これとこれだと免疫のつきが悪いなど、子どもたちが受けるワクチンについては特に言われていないので、同時接種されている医師が多くいらっしゃいます。もちろん、絶対同時接種をしなければならないわけではないので、別々に接種されている医師ももちろんいらっしゃいます。どちらがよいと言うより、同時接種していくのは、スケジュール立てが難しくなってきているからというのが、現状ではないかと思っています。

山内　確かに非常に多いですからね。２番目の質問ですが、MMRと水痘の同時接種は追跡できるようですが、そのほかのワクチンも同時接種は可能でしょうか、ということです。追跡できる、とはどういう意味なのでしょうか。

多屋　まず日本ではMMRワクチンがありません。おそらくMRワクチンのことだと思います。麻疹風疹混合（MR）ワクチンと水痘ワクチンの同時接種は、実際にはかなり多く行われていると思います。臨床研究でMRワクチンと水痘ワクチンの同時接種が実際に行われ、免疫原性や副反応の率に変わりはなかったというデータも国内でしっかり出されているので、それについてはあまり心配されなくてもいいと思います。そこにおたふくかぜワクチンを任意接種ではあるものの、同時接種されている医師もいると思います。

山内　このMMRというのは日本にないのですね。

多屋　はい。海外ではMMRがよく使われているのですが、日本はMRとおたふくかぜは別々の部位に接種することになっています。

山内　３番目の質問ですが、BCGとほかのワクチン、不活化・生ワクチン、いずれかとの同時接種も可能でしょうか、ということです。

多屋　可能か否かと言われると、可能です。ただ、米国などではBCGワクチンは接種されていないので、日本で行われているほうが多いと思います。BCG接種の推奨月齢が５～７カ月になり、以前行われていたように、生後４カ月健診のときの接種というかたちではなくなってきているのです。集団接種で乳幼児健診のときの接種となると、ほかのワクチンとの同時接種ができないので、BCGだけ接種するお子さんが多かったのですが、健診のときに接種しないと個別接種となり、かかりつけ医のところで接種されることになります。５カ月から７カ月だと、四種混合ワクチンの３回目や、B型肝炎ワクチンの３回目と比較的時期が一致してくるので、その組み合わせで同時接種をされている医師も、最近は多くなっているように思います。

山内　BCGは集団接種みたいなものがありましたね。

多屋　以前はそれがほとんどでした。

山内　今は個別なのですね。

多屋　個別がすごく多くなっています。もちろん、集団接種の自治体も一部あるのですけれども、多くが個別接種に移行していると思います。

山内　次の質問です。「以前、肺炎球菌ワクチンは副作用が強いので別にされているとうかがいました。30％余りに発熱があるので、私も１回目だけは別にしています」ということですが、肺炎球菌ワクチンというのは副作用が強いのですか。

多屋　お子さんの肺炎球菌ワクチンのことだと思うのですが、接種した後、熱を出すお子さんが比較的多かったので、そのように別にされていた医師もいるのかもしれません。以前は生後２カ月からワクチンが始まって、熱が出るので保護者の方も心配され、また小

児科医もいろいろな検査をして入院となることも多かったのです。しかし、肺炎球菌ワクチンは、接種日に発熱するかもしれないということが広く伝わってきて、そのために入院するお子さんは少なくなってきていると思います。お子さんの様子をよく見ていただいて、翌日に熱が下がったり、ミルクもよく飲んで機嫌が悪くなければ、発熱だけで心配されなくても大丈夫かと思います。

山内　あまり重症化には至らないのですね。

多屋　そうですね。一過性に熱が出る方はけっこういらっしゃると思います。

山内　多少、アレルギー反応的な感じでしょうか。

多屋　そうですね。あと肺炎球菌の莢膜のポリサッカライドの成分かもしれません。

山内　あまり気にされなくてもいいのですね。

多屋　そうですね。あらかじめ「きょう熱が出るかもしれないね」と保護者の方に説明していただくと、保護者の方も心配が少ないかもしれません。

山内　確かに接種する医師にとっては非常に難しいところですね。

多屋　赤ちゃんの様子を見ていただくのは大事なので、症状が重いときはもちろん受診してもらわないといけないと思います。

山内　最後の質問ですが、そのほかの同時接種、控えたほうがいい組み合わせがありましたらご教示くださいとのことです。

多屋　海外では渡航者ワクチンとして、黄熱ワクチンとMMRワクチンを同時接種しない国もあったり、帯状疱疹ワクチンと23価の肺炎球菌ワクチンを同時接種しないとされたこともあったのです。その後の研究で帯状疱疹ワクチンと23価の肺炎球菌ワクチンを同時接種しても、帯状疱疹になる人の割合は変わらなかったことから、同時接種も可能であるように変わってきています。日本で接種可能なワクチンの中で、これとこれは接種しないほうがいいというのは、特にないと思います。

山内　多くのワクチンが多種打たれていて、我々も見ていてどうかと思うぐらい多いのですが、経験上は大きな問題はないとみてよいのですね。

多屋　かなり経験値が増えてきて、むしろ同時接種のほうが多くなっているように感じています。

山内　ありがとうございました。

近視治療

慶應義塾大学眼科助教
鳥　居　秀　成
（聞き手　山内俊一）

近視治療に関する最新の知見についてご教示ください。ことに、バイオレットライトが近視進行を抑制するとの研究発表について、解説をお願いします。
＜東京都勤務医＞

山内　鳥居先生、まず、近視の簡単な定義から教えていただけますか。

鳥居　無限遠から来る平行光線がちょうど網膜に焦点を結ぶ、これが正視という状態で、その網膜よりも後ろに焦点を結ぶ状態が遠視、網膜よりも手前に焦点を結ぶ状態が近視と定義されます。近視は基本的に、目の長さ（眼軸長）、奥行きが何らかの原因で伸び続けてしまう。それが原因で近視になってしまうことが多いと最近は考えられています。

山内　近視といいますと、昔からいろいろと悩まされた方も多いし、眼科医もいろいろな話を聞かされていると思われます。俗説も多いので、幾つかのものについて少し教えていただきたいと思います。まず子どもの学童期のころに比較的進んで、大人になるとわりにおとなしくなる、進行が鈍るというイメージがあるのですが、いかがでしょう。

鳥居　ご指摘のとおり、基本的には学童期、小学生低学年ぐらいから徐々に始まり、中学年、高学年になるにつれて近視の児童が増えてきます。眼軸長もそこで伸び、成長に伴って伸びてくる部分もあります。幼少期に基本的に伸びて、大人ではそんなに伸びないというのがこれまでの考え方だったのですが、最近はそれだけではなくて、大人になっても近視を発症する方、または大人になっても近視が進行してしまう方もいることがわかってきました。

山内　それはやはりパソコンやスマホと関係あるのでしょうか。

鳥居　近くを見ることによって近視が進むというのは、今まで幾つかのス

タディからわかってきているのですが、それだけではなく、近視の進行抑制に大事な環境因子として、唯一、世界の研究者からコンセンサスが得られているものに、屋外活動があります。屋外活動を１日２時間以上することによって、近視の進行抑制効果が得られるということがわかってきています。スマホやパソコンなどを見続けている方は、基本的には外にあまり行かず、室内で見ていることが多いので、室内にいることと近くを見ていること、ダブルで近視が進行してしまっている可能性が考えられます。

山内　印象としては、パソコンやスマホなどでのいわゆる眼精疲労ですね、目が疲れて、これが悪さをするのではないかという考えがありますが、そうでもないのでしょうか。

鳥居　眼精疲労と近視の研究に関しては、まだわかっていない部分が多いです。

山内　むしろ関係するとは言い切れないのでしょうね。

鳥居　そうですね。もしかしたら今後、関係があるという報告が出てくるかもしれません。

山内　あと、めがねをかけるとかえって進むのではないか。これも昔からある説ですが、これはいかがなのでしょう。

鳥居　ちょうどめがねをかける時期というのは体も大きくなる時期、つまり成長過程なので、めがねをかける時期にたまたま近視が進行する時期が一致してしまった。なので、めがねをかけると近視が進むように感じられるというお話をこれまでしていました。

ただ、最近わかってきたのは、あとでお話ししますが、バイオレットライト、すなわち360～400nmの光の部分をカットしてしまうめがねが今、主流になってきているため、それによって近視が進行してしまう可能性があります。ですので、もしかしたら本当にめがねをかけることによって近視を進めてしまっているのではないかという可能性を私たちは考えています。

山内　新たな理由が出てきたというところでしょうね。あと、昔から言われていますが、近視の進行を抑制するには遠くのものを見るのがいいというのがありますね。いかがでしょうか。

鳥居　基本的に私たちも遠くを見るのがいいと思っていますが、遠くを見る環境とはすなわち明るい、光もよく入る環境だと考えられますので、もしかしたら光環境によって、よくなっていて、調節も関係しているかもしれない。そういう説もあるので、調節も休ませることができ、光環境もいいことから、遠くを見ることが近視の進行抑制になるというのは、正しいのではないかと思っています。

山内　今までのお話で、光環境というのが一つのキーワードで出てきまし

た。そこで今回のバイオレットライトの話になります。バイオレット、紫の光とはいうものの、紫外線ではないのですね。

鳥居　なかなかそこの定義が難しいのですが、国際規格のCIE規格、また日本のJIS規格、これによる可視光、見える光の下限、可視光下限の波長は360nmと定義されているので、このバイオレットライトの360～400nmは可視光であると考えてよいと思っています。ただ、紫外線も定義によっては400nmや380nmまでなど、いろいろ変わるので、若干オーバーラップする部分はあると考えています。

山内　このバイオレットライトがいいことが見いだされた経緯についてお聞かせください。

鳥居　私はもともと近視の進行抑制をしたいと眼科医になった経緯があるので、入局してからも近視の研究はずっとしたいという情熱がありました。

私の上司の根岸先生がされている屈折矯正手術の一つに有水晶体眼内レンズという手術があります。これは近視が非常に強い方、強度近視の方に適応になる手術で、裸眼で遠くが見たいというニーズに応える屈折矯正手術の一種になります。コンタクトレンズを目の中に入れるイメージの手術だと思っていただけるとわかりやすいかと思います。虹彩支持型のレンズには２種類あり、そのレンズを入れた術後５年間の近視の戻りを調べました。そうすると、その２種類のレンズ群間で近視の戻りに有意差があり、この差は一体どこから来るのかを調べてみました。

その当時は、軸外収差といって、網膜の中心部分ではなくて周辺部分が遠視なのか近視なのかによって、近視の進行程度が変わるという話もありました。軸外収差のシミュレーションなども、千葉大学の大沼先生にしていただいたのですが、その２群間で差はありませんでした。そのほかにも残余乱視という、術後にどのぐらい乱視が残っているか、といったことなど、いろいろなデータを見たのですが、有意差がありませんでした。

では、この２群間の近視の戻りの差は一体どこから来るのだろうかと。その当時、屋外活動、外で遊んでいるのが近視の進行抑制になることがわかってきていたので、光環境、つまりレンズの透過性に違いがある可能性を考え、レンズの透過率を調べてみました。そうすると、その２群で差があった部分というのが、バイオレットライトの、まさに360～400nmの透過率だったのです。

山内　動物実験でも証明されたのでしょうか。

鳥居　はい。２群間のレンズの差、すなわちこの小さな波長の差が、本当に近視の進行に影響を与えるというのは、私たち自身もまだこの時点では半

信半疑だったので、動物実験でバイオレットライトを照射して確認しようと思いました。その結果、近視の進行抑制効果がバイオレットライトを当てている群で得られ、確認することができました。

市販のコンタクトレンズも、バイオレットライトの部分を透過するコンタクトレンズと部分的にカットするコンタクトレンズ、たまたまこの２つに大きく分かれまして、その２群で近視の進行の差を見てみたところ、バイオレットライトを透すコンタクトレンズをしている学童群のほうが、近視の進行を抑制する効果が得られました。これら３つの研究結果から、バイオレットライトは近視の進行抑制に本当に効くかもしれないということがわかってきたのです。

山内　その詳しいメカニズムに関しては今後の課題としまして、現時点で近視の予防として薦められているものを、簡単にご紹介願えますか。

鳥居　大きく３つありまして、まずは低濃度アトロピン治療です。これはまだ臨床研究段階で、結果が出てくるまであと数カ月はかかります。次に、オルソケラトロジーといいまして、寝ている間もコンタクトレンズを装用します。近視の矯正法なのですが、これも近視進行抑制に重要であることがわかってきました。３つ目に屋外活動です。この３つが柱になるかと思います。

山内　屋外活動はバイオレットライトとの絡みもありますね。ありがとうございました。

老人の皮膚そう痒の対処法

東京逓信病院副院長
江　藤　隆　史
（聞き手　池田志孝）

老人の皮膚そう痒に対する治療についてご教示ください。
保湿剤や抗アレルギー薬を投与しても布団の中で全身（体幹中心）のかゆみを訴える場合はどうしたらよいでしょうか。85歳以上の高齢者などの年齢別にご教示ください。

＜東京都開業医＞

池田　江藤先生、老人の皮膚そう痒に対して何か対処法はないのかという質問が来ています。この先生は保湿剤や抗アレルギー薬を投与してもかゆみが止まらない場合は、どうしたらいいかということです。まずこの患者さんはどういう状態なのでしょうか。

江藤　皮膚症状があまりないのにとてもかゆがる皮膚そう痒症という状態か、もしくは老人性の乾皮症、乾燥肌がひどくなってかゆくなっている状態などを想像します。そういう方は多いです。ある程度高齢になると、けっこうかゆがっている。ちょっとした治療をしても、なかなか治らないので困っている内科の先生も、たくさんいると思います。

池田　高齢者の症状だと思うのですが、この場合、例えば保湿剤にはどのようなものがあって、どのように使い分けるのでしょうか。

江藤　保湿剤はいろいろな剤形があります。また薬物としてもヘパリン類似物質や尿素の入ったもの、何も入っていない鉱物性の油であるワセリンなどがあって、それを症状に合わせて使い分けていくのが、我々の治療で用いる方法です。ただ、使い分けがなかなかわからない方も多くて、例えば尿素軟膏などを、気軽にかさかさ肌で使うケースもあります。尿素軟膏は水分を与えるものの、その後、水分を失うのもけっこう早くて、どちらかというと、本当にがさがさの、落屑がたくさんつ

いている皮膚をやわらかくするためのものです。手足のささくれみたいなものをやわらかくするのにはいいのですが、体の普通の皮膚が乾燥してかゆくなっている状態だと、かえって塗った後、かゆくなることもあります。こういう高齢者の乾燥でかゆいタイプでは、肌に優しいヘパリン類似物質か、もしくはしっかりこってりの油系のワセリン、どちらかを選ばれるのがいいと思います。

池田　その場合、例えばヘパリン類似物質を塗って、それからワセリンを塗るなどもあるのでしょうか。

江藤　ヘパリン類似物質は水分を与えてくれます。それをさらに逃げないように上からワセリンで被覆する。本当に乾燥がひどい場合はそういう塗り方があってもいいと思います。

池田　患者さんそれぞれ、あるいは患者さんの部位によって使い分けていくのですね。

江藤　そうですね。

池田　もう一つは、抗アレルギー薬を内服してもらったということですが、抗アレルギー薬はいろいろ種類もあります。どのように使い分けるのでしょうか。

江藤　患者さんのかゆみに対する反応はいろいろあって、僕らが「ああ、これはいいな」と思っても、次の患者さんではそうでもなかったりすることもあります。そして抗アレルギー薬の中にはいろいろな特性があって、１日２回のタイプと１回のタイプ、それから空腹時にのまなければいけないものもあります。高齢者では、副作用で眠気が出たりすると、夜眠い状態でトイレに行こうとして転んでしまうこともあるので、いろいろ考えながら投薬します。個々の患者さんに合わせた効果的な薬をうまく選んで使う、これが非常に重要だと思います。

池田　少しずつ試していかなければいけないこともあるのですね。

江藤　そうですね。試して使いながら、２種類ぐらいをうまく組み合わせていく方法で、どれとどれがいいかというのは、それぞれの医師の経験などから、試して患者さんに合わせていく。のんでいただくタイミングもそうですね。夜中にかゆいのなら、寝る前にしっかりのんでいただく。そういうときには、かゆみ止めだけではなくて、よく眠れるような睡眠導入剤や、マイナートランキライザーみたいなものも併せて使われる医師もいると思います。それもあまり使い過ぎると、夜中にもうろうとしてしまう弊害もあるので、よく考えて処方することが必要だと思います。

池田　作用ばかりではなくて、副作用も考えないとQOLの低下につながるのですね。この先生は試されていないのですが、外用薬はどのようなものを使われるのでしょうか。

江藤　高齢者の場合は普通の人よりも、老化による皮膚の萎縮などが、すでに始まっていますし、あまり強いステロイドは使えませんが、どうしてもかゆいときにはマイルドクラス、もしくはストロングクラスのステロイドを保湿剤と一緒に使って、ある程度ひどいかゆみを抑える、これが重要だと思います。

その場合は、しっかり皮膚の局所副作用を見ながら使うことが必要です。よくステロイドは副作用があるからと、ステロイドではないタイプのクロタミトン、ジフェンヒドラミンのたぐいの薬を使う医師が多いです。我々も、どうしても困ったときにはそれを少し使うこともありますが、非常に効果が乏しくて塗っているわりにはあまり効果が出ない。むしろ保湿剤だけのほうがいいと思うこともあるので、効果は期待しないほうがいいと思います。

むしろ保湿剤の塗り方が大事で、ステロイドもそうですが、塗っているとはいっても、患者さんはそんなにたくさん塗ってくれていないことが多いのです。我々皮膚科の中でもよく言われていますが、finger tip unitといって、指の第１関節にチューブを絞りだした量を、しっかり手のひら２枚分の面積に塗る。これがfinger tip unitの極意です。ティッシュペーパーをくっつけても落ちてこないようなべとつきぐあいです。なかなかそこまで塗る人はいないのですが、その程度の薬を塗って、初めて保湿剤もステロイドも効くので、外用指導もしっかりすることが重要だと思います。それによって、今まで塗っていた薬が効かないと言っていたのが、実は「きちんと塗ったら効いた」とわかることがあります。せっかく薬を出すのならば、内科医でも、塗る量をしっかり指導することが重要だと思います。

池田　けっこうな量ですね。

江藤　かなりの量を使います。

池田　ジフェンヒドラミン軟膏とヘパリン類似物質を混ぜたりする医師がいるとうかがったことがあるのですが、先生はどう思われますか。

江藤　皮膚科などでもヘパリン類似物質の軟膏とステロイドを混ぜたり、保湿剤とステロイドを両方塗るときに、混ぜたほうが楽だということで、混ぜる医師もいます。しかし混ぜることによって薬の特性が少し変わって、ある程度分解すると吸収が悪くなることが知られています。特にジフェンヒドラミン関連剤とヘパリン類似物質みたないものを混ぜることによって、ヘパリン類似物質のせっかくの特性が落ちてしまうこともあるので、あまりお勧めはできません。むしろしっかり単味で塗ったほうがいいと思います。

池田　安易に混ぜるなということですね。先ほどステロイドを塗っていると、高齢者の場合は皮膚の萎縮が起こ

りやすいとのことですが、そういうときに何かほかに使う薬はあるのでしょうか。

江藤　昔は非ステロイド系の外用剤がありましたが、これらの薬はかゆみを抑える効果も非常に乏しいのです。ですから、ステロイドに代わるとしたら、我々がよく用いるタクロリムスというアトピー性皮膚炎の専用薬があります。免疫抑制剤を外用剤にしたものですが、これがステロイドのいわゆる皮膚萎縮とか毛細血管拡張のような副作用を全く出さない。そして、かゆみを抑える強さがある薬です。高齢者で、特に皮膚の萎縮が進行してしまう前腕で、ちょっとテープを貼っただけでもビリッと破けてしまうような、スキンテアと呼ばれている皮膚の方には絶対ステロイドは塗れないので、タクロリムスを外用することになります。これは皮膚科の最後の手段というか、もっとポピュラーになっていいと思う方法といえます。

今後、タクロリムスの次の世代の外用薬として、JAKインヒビターやプロスタグランディンE４阻害薬の外用剤などがアトピー用に開発されています。ゆくゆくは高齢者の弱い皮膚には、ステロイド以外の薬としてこのような新しい外用剤が活用されることが期待されます。

池田　よく入浴の仕方はどうしたらいいですかという質問があるのですが、先生はどのように指導されていますか。

江藤　入浴の仕方に関しては、高齢者のかゆみを持った方に対し、まず最初に質問したほうがいい事項だと思います。というのは、日本人は欧米人に比べると特にお風呂が好きで、高齢者の場合、シャワーだけでなく、必ず湯船につからなければ気が済まないでしょうし、お風呂に入れば、しっかり体を洗わなければだめだと育てられていると思うのです。週１回しかお風呂に入らない昔はそのぐらいでよかったのでしょうが、今は毎日のようにお風呂に入れます。そこで毎日あかだしタオルやヘチマでごしごし洗ってしまうと、総革張りの皮膚はボロボロになります。レザーなのですから、油で汚れを落とすのが普通なのです。人間の皮膚も同じ革張りなので、優しく洗うことが大事。これを日本人はあまりわかっていません。

特に高齢者は、「絶対にごしごし洗っちゃだめ」と言っても信じてもらえないので、まずそこから入って、これをやめていただくだけでもかゆみが止まる。そういうことがよくあるのです。ぜひ、ごしごし洗いをしていないか、まずこれを最初に聞いていただきたいと思います。そして入浴の指導は当然、お風呂でごしごし洗わない。熱いお湯には入らない。温泉は皮膚にいいと思うのは大間違いで、温泉はむしろ皮膚を乾燥させることが多いので、長く温

泉に入らないようにし、温泉に入った後は必ずスキンケアをする、ということを教えていただきたいと思います。

池田　これがまず基本ですね。それに加えて入浴後にどのようなタイプの保湿効果のあるものを塗っていくか。また、適切な量をしっかり塗っていただく。そういった順番で、患者さんに納得していただいて治療していくということですね。

江藤　「薬をしっかり塗りましょう」というと、特に高齢者には塗った薬が体に残っているので、また薬を塗るときに、前の薬をきれいにリセットしよう、洗い落とそうとする方はけっこう多いのです。そうすると、もともとごしごし洗っていたのに、さらにごしごし洗ってしまうようなこともあるので、ぜひ入浴のときは、泡立てた石けんで優しくならすように洗うという指導は必須だと思います。

池田　ありがとうございました。

点鼻薬の使い分け

日本医科大学耳鼻咽喉科教授
大久保　公　裕
（聞き手　池田志孝）

抗アレルギー点鼻薬やステロイド点鼻薬の使い分けについてご教示ください。近年数多くの点鼻薬が販売されていますが、どのように使い分けられているのでしょうか。

＜栃木県開業医＞

池田　大久保先生、点鼻薬は主に抗ヒスタミン点鼻薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、ステロイド点鼻薬に分けられますが、実際どのような種類があるのでしょうか。

大久保　抗ヒスタミン薬あるいはケミカルメディエーター遊離抑制薬という抗アレルギー作用メインの点鼻薬と、アレルギー性鼻炎に伴う炎症をとる鼻噴霧用ステロイド薬と、もう一つ、急激な鼻づまりを抑える風邪薬OTCに含まれる血管収縮薬の点鼻薬、この３つです。

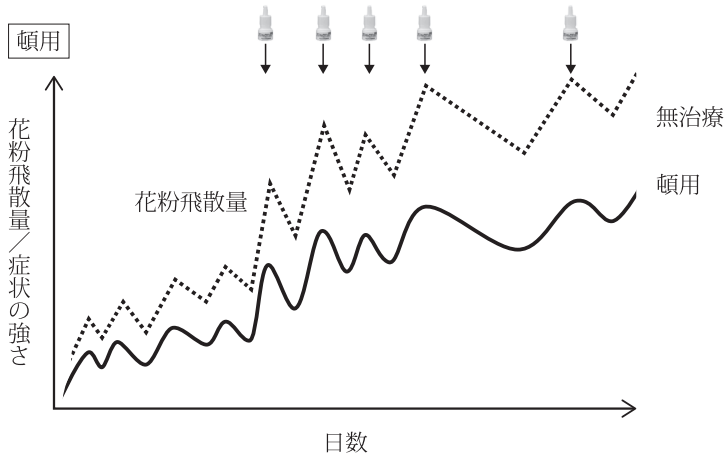
池田　３種類ですね。気になるのは、どのように使い分けていくのかですが。

大久保　一年中アレルギー性鼻炎がある方、鼻がつまったり、つまらなかったりする方で鼻粘膜炎症が強い方には、鼻噴霧用ステロイド薬をメインに、医師に言われたとおりの用法・用量を守って使っていただく。

あるいは、一時的なアレルギー反応があって、気になる症状をとりたい、花粉症のような症状がちょっと出て、のみ薬よりも点鼻薬がいいという場合には、抗アレルギー薬の点鼻薬でもけっこうです。

あとは風邪や鼻づまりがどうしてもひどい、止まらない場合には血管収縮薬を使用したりします。しかし血管収縮薬は長く使っていると、回数が増えたり、あるいは使っていくうちに徐々に効かなくなってくる、医原性鼻炎という病態を示してしまいます。そのため、血管収縮薬の噴霧薬はしっかりと決められた期間、決められた回数だけ

図１　鼻噴霧用ステロイド薬を頓用したときの症状の現れ方



ということが、非常に重要になると思います。

池田　アレルギー性の鼻炎に絞りますが、まずは抗ヒスタミン薬などを内服するのでしょうか。

大久保　今一番、一般的な治療としては、花粉症にしても、通年性のアレルギー性鼻炎にしても、抗ヒスタミン薬の内服がメインの治療だと思います。そこでとれない症状、鼻づまりの症状や、まだ鼻粘膜が過敏であるという場合には、鼻噴霧用ステロイド薬や、ほかの点鼻薬を上乗せしていく方法が追加の治療としてあると思います。

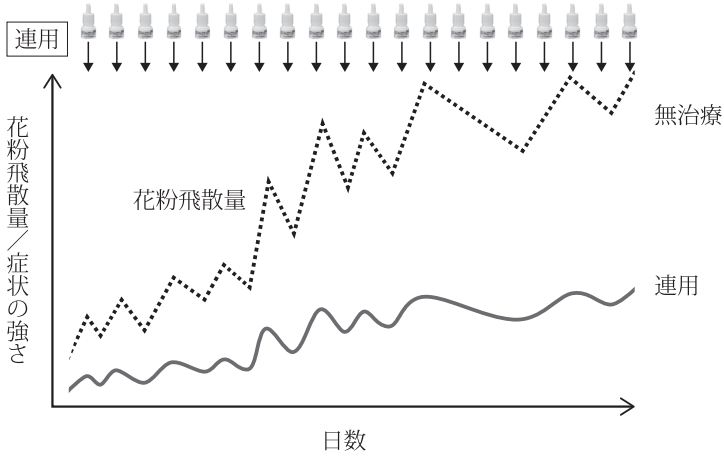
池田　追加で上乗せするステロイド点鼻薬というのは、どういう症状に奏効するのでしょうか。

大久保　炎症として鼻づまりがなかなかとれないケースには、鼻噴霧用ステロイド薬が最も効力を示すだろうと思います。

池田　鼻づまりなのですね。通年性だと、抗ヒスタミン薬を内服しながらステロイド点鼻になりますが、用量は定められたものをずっと続けるのでしょうか。

大久保　症状が悪い期間ならば一定期間、例えば２週間なり１カ月なり続けて、症状がとれた段階で、経口の抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬を両方やっていた場合には、抗ヒスタミン薬ののみ薬だけがいいか、あるいは鼻噴霧用ステロイド薬の点鼻だけがいいか、患者さんにどちらか選んでもらうという考え方で治療を続けていただくといいと思います。

図２　鼻噴霧用ステロイド薬を連用したときの症状の現れ方



池田　どちらか、特にステロイド点鼻薬を選んでずっと続けていくことになると、一般の方たちはすごく副作用に敏感です。通常量、用量を守れば副作用は特に気にしなくてよいのでしょうか。

大久保　今処方できる鼻噴霧用ステロイド薬、１日１回あるいは２回のものでは生物学的利用率という血管内に入っていく用量は２％以下になっています。よって全身的な副作用はまず鼻噴霧用ステロイド薬では出ないだろうといわれています。ただ、鼻に入れるものですから、あまり粘膜に当たると鼻血が出ることがあります。ただ十分元に戻るものですし、鼻噴霧用ステロイド薬を正確に続けていただく場合において、副作用は非常に少ないと思っています。

池田　鼻孔に入れてプッシュするということですが、先端部の感染を気にする方もいらっしゃると思うのです。どのように使用されるのでしょうか。

大久保　もともと鼻粘膜の前方には、かなりいろいろな刺激や雑菌などがあるのは確かです。もちろん、MRSAなどの感染微生物が入ったりしますが、基本的に点鼻薬は自分しか使いません。気になれば１回１回、使用前後で酒精綿で拭いてもいいですし、簡単に普通のティッシュなどで拭いてもらうだけで、何か鼻に新たな感染が起こることはあり得ないと思っています。

池田　ほかの人と使い回しはしないのですね。

大久保　そうですね。点鼻薬は使い

回ししませんので。

池田　気になる方は少し酒精綿で拭くぐらいでいいのですね。例えば、用量を守って使っていても、一定の期間を超えて、少し残ってしまって、また続けて使うということになると、中の感染を増長してしまうとか、そういうことはないのでしょうか。

大久保　今、鼻噴霧用ステロイド薬は２週間で使い切るかたちのものがほとんどですが、２週間使わないで残った場合、液剤の中にはしっかりと感染を予防する安全な防腐剤が入っています。身体に安全な用量の中で防腐剤が入っていますから、液の中に感染のものが入っていく、あるいは免疫抑制作用により感染を助長することはないと思っています。

池田　あまり神経質になる必要はないですね。

大久保　はい。

池田　１日１回噴霧のもの、２回のものがあるとのことですが、どのように使い分けられるのでしょうか。

大久保　局所用剤の場合、何となく１回より２回塗ったらいいのだろう、３回塗ったらいいのだろうと考えます。ただ、のみ薬と同じように、１日１回定期的にやっていくだけで炎症がとれるものなら、１日１回でいいという人は、症状が今どういう状況であれ、１日１回を持続的に使っていきます。一方、朝やっても、何となく昼過ぎや夜に悪くなりそうだから、夜もやりたいという方がいらっしゃいます。そういう方には、朝晩２回のものも、今は選べると思います。

池田　患者さんの自覚症状によって使い分けていくのですね。

大久保　それでいいと思っています。

池田　コンプライアンスを上げるためには１日１回のほうがいいですか。

大久保　そうですね。定期的に朝起きたら必ずやる、あるいはごはんを食べたらやると決めて、１日１回確実に投与が行えることが本当は一番よいです。寝る前でもけっこうですし、それは患者さん個人にお任せしています。

池田　患者さんのライフスタイルに合わせて、あるいは症状に合わせて選んでいただくということですね。

大久保　そうですね。

池田　ステロイドの外用が非常に一時問題になりましたが、今は皮膚科だとステロイドを悪化する前に塗って、角質のバリアをよくして、悪くしない、あるいは感染症を予防するという意味でも使います。ステロイドの点鼻薬をずっと使っていると、逆に粘膜上皮が薄くなったりとか、そういうことで感染を増強するようなことはないのでしょうか。

大久保　基本的には、アレルギー性鼻炎もアトピーと同じように、その炎症が悪化しないように１日１回確実に噴霧する。１日１回のものは１回２噴

霧のものが多いですが、１噴霧だけでも悪化しないうちに使っていく。あるいは今、鼻は通っているのだけれども、またこの季節、悪化しそうだというときは前もってある程度少量で継続的に使っていくのは正しい使い方だと思います。

池田　アレルギー性鼻炎といいましても、アトピー性皮膚炎にオーバーラップしているようなものがありますね。そのときは、長期使用とその安全性、あるいは増悪前に使うような指導をされるのですね。

大久保　そうですね。アトピー性炎症、アレルギーという病態を表面上は改善できていても、何も治療していなければ、好酸球が増えたり、肥満細胞からヒスタミンが出やすくなったりという状況に戻ります。そこを抑えるためには、ステロイドの抗炎症作用でアレルギー炎症を抑えておくのは正しい考え方だと思っています。

池田　一見治ったように見えて、すぐやめる方がいらっしゃいますよね。それはある程度症状をご覧になって、例えば１日１回のものを２日に１回にするとか、そういう指導はあるのでしょうか。

大久保　２日に１回の指導はありませんが、先ほどの１日２噴霧のものを１噴霧で続けていくのはいい考え方だと思っています。

池田　最終的には噴霧をやめたいですからね。

大久保　花粉症の人であれば５月になったらやめたいだろうと思いますが、通年性でも、夏の時期とか、いい時期はもちろん症状がなければやめていくのは可能だろうと思っています。

池田　あと、大人はいいのですが、小児の噴霧、これはちょっと難しいかと思います。何かコツのようなものはありますか。

大久保　お子さんの場合は、よく夜眠れていないとか、イビキなどがあれば、鼻水など症状が表面的になくても続けていただきたいと思っています。お子さんの場合も今、１日１回のものが適応になっていますので、夜眠れない、あるいはどうしてもくしゃみ、鼻水が出る場合は１日１回、継続して３カ月ぐらい続けて使います。今、治験では３カ月の長期の安全性が確認されていますので、ぜひうまく使っていただければと思っています。

池田　それに関しては、ご両親をきちんと指導する。

大久保　そうですね。外用剤ですので、アトピーと同じように、しっかりと使っていく。液垂れがしないようにしたり、うまく噴霧ができているか確認する、それも大事なことだと思います。

池田　ご両親の協力なくしてはできないですね。あと一つちょっと心配になったのは、血管収縮薬を使うとかえ

ってよくないこともあるとのことですが、どういうことでしょうか。

大久保　血管収縮薬は、鼻粘膜のαβ受容体を介し、容積血管を収縮させるので、たくさん使えば使うほど受容体が反応しにくくなってきます。何回やっても効かないとか、あるいはやらないときにもっと悪くなってしまうという、医原性鼻炎の状態をつくってしまいます。血管収縮薬がよく効くのはわかるのですが、ある程度決められた回数をしっかりやってもらうことが大事だと思います。

池田　使いすぎると患者さん自身は、何回やっても効かなくなるし、やめるともっとひどくなるから、やめられない。

大久保　そうなってしまいます。そういう場合にはぜひ医師や薬剤師に相談していただいて、うまくそれを鼻噴霧用ステロイド薬に置き換えていき、ちょっと悪くても、ステロイド点鼻の量を多少増減しながら、あるいは回数の多いものを使いながら、うまく症状をコントロールし、血管収縮薬の用量を減らしていくことが大事だと思います。

池田　なかなか難しいステップですね。時間がかかるし、患者さんも納得させなければいけない。

大久保　そういうことだと思います。

池田　ありがとうございました。

耐性菌と抗菌薬適正使用の最前線（V）

調剤薬局における抗菌薬適正使用の推進

薬樹株式会社在宅グループ薬剤師
坪　内　理恵子
（聞き手　大西　真）

大西　社会的な位置づけとして、健康サポート薬局の役割や、予防で果たす役割について教えていただけますか。

坪内　健康サポート薬局は、未病の継続を目指して、薬に関する相談はもちろん、健康や介護用品などに関する相談にも応じます。感染症の場合は手指衛生、嘔吐物の処理などの基本情報、今何が流行しているかといった情報、消毒薬の適正使用、さらには免疫をキープする食事・運動・睡眠の指導、それから食中毒の情報や海外渡航の前に心得ること、さらには居住空間の衛生管理や感染症発症時の家族との過ごし方、このような内容を相談会やイベントを通して啓発しています。

大西　広範囲な活動をされているのですね。在宅でのいろいろな取り組みもされているのですね。

坪内　在宅の場合では、入院中の感染治療情報を共有して、退院後に同様の疾患で再入院しないように、また施設入所者には保菌者を増やさないように、感染管理のリレーションを行うことを目指しています。

大西　一方、保険薬局では実際どのようなことが大きな課題になっているのでしょうか。

坪内　保険薬局では、感染症治療時に起炎菌がわからずに、処方意図が読み取れないことがほとんどです。しかし、アレルギーの有無や体重・体質・副作用歴、さらには腎機能や肝機能などから、抗菌薬の処方設計が適正かどうかのコンサルテーションを行うことが、薬剤師の適正使用への介入と考えています。

例えば、尿路感染症にキノロンが処方された場合に、薬剤師は患者さんに対して、先ほどの基本情報を把握したうえで、アドヒアランスの向上を目指します。「きちんとのみ切ってね」と。

大西　処方医としてありがたい対応ですね。

坪内　ところが、再受診した場合には、「正しくのんだのかな」（いわゆるコンプライアンスはどうだったのか）、「キノロンの効果を下げてしまうよう

な薬物相互作用があったのではないか」「重症化してしまったのかな」「疾患が違ったのだろうか」を確認していく必要があると考えています。重要ポイントです。

大西　きめ細かいサポートをしていただいているということですね。今回、診療報酬改定でいろいろこういった取り組みが評価されているようなところもありますが、そのあたりはいかがでしょうか。

坪内　今回の診療報酬改定では、特に小児の場合、薬剤服用歴管理指導料を算定するうえで、抗菌薬の適正使用に関する普及・啓発が、努力規定として算定要件に盛り込まれました。薬歴料を取るならば、抗菌薬の適正使用をきちんと指導してください。その根拠には、抗菌薬適正使用の手引きを見てください、ということだと解釈しています。

大西　しばしば抗菌薬が漫然と投与されているケースもあるかと思うのですが、そのあたりへの介入も非常に重要な役割かと思います。いかがでしょうか。

坪内　漫然投与されているケースでは、重症感染症が起きたときに検査結果がマスキングされ、標的治療ができないこともみられます。2016年に改定された敗血症のガイドラインに盛り込まれているquick-SOFAは、在宅の現場でも「敗血症の疑い」をいち早く発見できる指標として、我々薬剤師もスクリーニングできる内容となっており、活用しています。誤嚥、尿カテーテル、褥瘡などから敗血症に至ってしまう機会が多い在宅患者さんには見逃すことができないと考えます。

大西　セルフメディケーションについてはどのように対応されているのでしょうか。このあたりの位置づけというと、どのように考えたらよいでしょうか。

坪内　セルフメディケーションの場合は、軽度な身体の不調に対して、一般用医薬品の適切な選択および使用法、保管方法等の相談に応じ、使用する人の自己の健康状態に対する理解度や症状を考慮した薬の可否判断と、さらに必要に応じた速やかな受診勧奨も重要な役割です。感染症でいえば、対症療法で治療するか否かのファーストタッチの場面になると思います。

大西　たいへん重要な場面ですね。薬局サーベイランスというのも行われているのですか。

坪内　一方で、今回の薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの目標である動向調査・監視にあたる経口抗菌薬の使用量動向を市中で調査することも私たち保険薬局の役割と考えています。日本における１日の抗菌薬の使用量のうちの92.4％が経口抗菌薬という報告もあります。抗菌薬を含む処方箋の枚数などの調査も全国的に行われ

ている中で、パイロット試験として川崎市の当社の全店舗を使って、院外処方箋の経口抗菌薬の使用量の実日数について動向調査を実施し、川崎市が出している感染症の週報と相関が見られるかどうかも検証してきました。

大西　今、経口の第三世代のセフェム系の抗生剤の適正使用が、かなり問題になっていますが、そのあたりも薬局で取り組まれているのでしょうか。

坪内　今回の経口抗菌薬使用量調査の中で興味深いことがありました。例えばA型溶連菌の流行期に、ペニシリン系の抗菌薬が第一選択として使われると思いますが、第二選択のマクロライド系の抗菌薬も含めて使用量が増えたのではないかと予測したのです。実際のところはペニシリン系は患者数ほど処方がなくて、第三世代のセフェム系抗生剤が変化なく多かったという結果も得ています。また、ウイルス感染症が流行している時期・地域では、その流行に関連せず、毎月一定量の第三世代のセフェム系抗生剤の使用が認められました。

大西　意外な結果で、これは適切ではない使用ということですね。

坪内　感染症の診断をするのが市中の診療ではなかなか難しいということでしょうか。

大西　それはあるかもしれませんね。そうしますと、感染症の初期治療を担う市中の病院やクリニック、そういうところでいろいろな対応を取ることが重要になるのでしょうか。

坪内　感染症であるか否かの判定をするために、例えば簡易キット、検査キットなどの開発も急がれることではないかと私たちも感じています。判断材料があれば、念のため投与の機会も減少し、患者さん側も納得・安心するのではないでしょうか。

大西　その地域での薬剤耐性率なども、ある程度めどが立つということになるのでしょうか。

坪内　感染対策加算１算定医療機関ではアンチバイオグラムの定期的な作成がされており、各施設のそれをつなげることで、「狭い地域の薬剤耐性率のめど」を立てることができるのかもしれません。外来で感染症疑いで抗菌薬を投与しても、予後が芳しくなく再受診した患者さんには、「薬剤耐性率が高い患者さん」の可能性も考慮に入れる新たな根拠となると考えています。

大西　今後の課題についてはいかがでしょうか。

坪内　先ほどの抗菌薬使用量の調査も、一企業では調査の限界がありましたので、これを自治体単位の薬剤師会で取り組み、抗菌薬の使用の割合と薬剤耐性率を照会することで抗菌薬の適正使用への警鐘をいち早く鳴らすことができそうです。また、各医療機関でのアンチバイオグラムをつなげることで、狭い地域の薬剤感受性の特徴をみ

る機会ができ、その情報を市中にも共有することで、より強固な地域の感染症サーベイランスにつなげていくことができると素晴らしいです。

大西　本当に最先端での地道な取り組みが重要ということですね。

坪内　私ども薬剤師は、処方された抗菌薬が適正であるかどうかの判断をすることが一番努力していくべきことではないかと考えています。

大西　まさに市中が病棟という考え方になりますね。

坪内　はい。市中が病棟だと心得ています。

大西　そうしますと、今後はそういう活動をさらに、薬局同士でネットワークをつくって推進していくかたちになるのでしょうか。

坪内　皆さんが同じワードでリレーションしていって、再入院をしない、再受診をしないことを心がけることと、感染症にかからないための未病の継続を市民の皆様と活動していきたいと考えています。

大西　どうもありがとうございました。

耐性菌と抗菌薬適正使用の最前線（V）

在宅医療における抗菌薬適正使用の推進

このみ薬局大曽根店管理薬剤師
瀧　藤　重　道
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　AMR対策で非常にユニークな活動をされている薬局にお勤めの瀧藤先生にお話をうかがいます。

まず、先生の活動の概略をお話しいただけますか。

瀧藤　私が今やっている取り組みとしては、老人ホームに私どもの薬局が出入りさせていただいているので、そこで肺炎や尿路感染症といった感染症があったとき、抗生物質を処方される場合に、医師の同意のもと可能であれば現場の看護師さんに検体を採取していただいて、それを私どものほうで染色して起炎菌を推定し、それに対する抗菌薬を医師へ処方提案して処方していただく、という取り組みをしています。

齊藤　いつ頃から始められたのでしょうか。

瀧藤　2013年頃からなので、今でだいたい６年です。

齊藤　熱が出て、尿路感染症あるいは肺炎かというような入所の方がいると、施設の看護師さんが検体を取ってくれるのですね。

瀧藤　あらかじめそういった疑わしい患者さんがいたら検体を採取していただきたいということを看護師さんにお願いしてあります。

齊藤　施設に先生がおいでになるのですか。

瀧藤　そういったことがありましたら、看護師さんから薬局に電話をいただいて、私が現場へ駆けつけて、その場でグラム染色を行うことにしています。

齊藤　染色を行って、顕微鏡で見て菌を決めるということでしょうか。

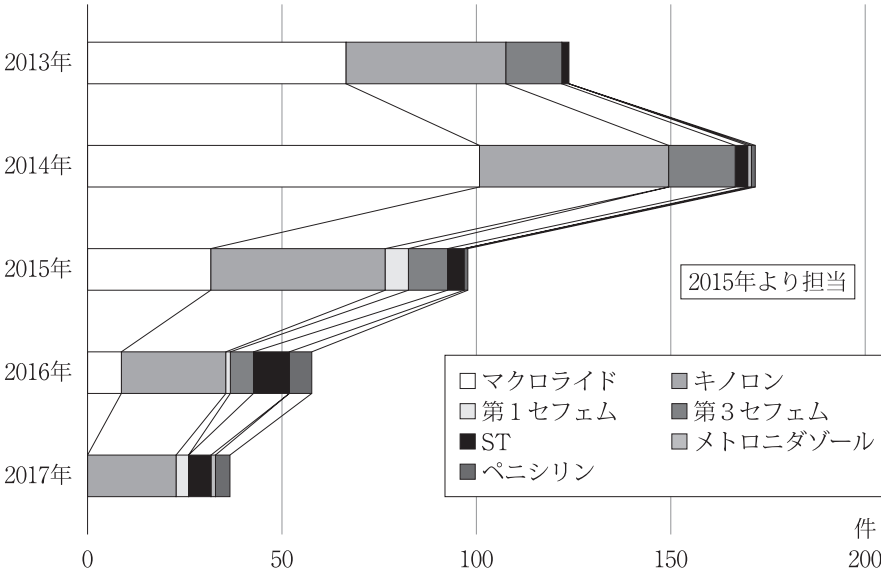
瀧藤　私がよく通っている施設には最初から顕微鏡を置かせていただいています。私があまり行かない施設には顕微鏡は置いてないので、薬局から持ち出して車で運んで現場で確認、ということにしています。

齊藤　菌を決めるまで、どのぐらいの時間がかかりますか。

瀧藤　10分かからないぐらいです。

齊藤　これは大腸菌がいるとか、言

図　施設A 抗菌薬の年間処方件数



えるのですね。

瀧藤　そうですね。

齊藤　保菌患者さんがいた場合に、医師が処方箋を書くわけですが、その段階で先生からこういう菌がいるという提案ができるのですね。

瀧藤　そうですね。

齊藤　これまでの一般的な流れですと、強い抗菌薬、幅広い抗菌薬を使いがちですが、先生からこういった菌がいそうだということになると、抗菌薬も変更できそうですか。

瀧藤　私が介入する前まで多く処方されていたのが第三世代のセファロスポリン、マクロライド、キノロンという広域抗菌薬になっていました。それば かり出ていたので、耐性菌の問題もあります。キノロンは大腸菌の感受性がとても落ちてきてしまうので、それを尿路感染症の患者さんにこのまま使い続けていると、そもそも治療がうまくいかなくなるリスクがあります。そこを何とかして効く抗菌薬、スペクトルが狭い抗菌薬にできないかとやっています。

齊藤　担当医は多分お一人でやられていて、ある意味非常に孤独で、自分の経験とこれまでの流れから処方をされています。そういった中で先生のような方から「これだ」という提案があ

ると、ある意味心強く、安心して処方できるでしょうね。

瀧藤　医師が抗菌薬を使うときにとても心配して、大丈夫かな、失敗したら入院してしまうのではないかと意識し、広い抗菌薬を使っていると思うのです。そこを原因菌がある程度わかって、それに対して効くと思われる抗菌薬を使うのであれば、そのほうが安心していただけます。

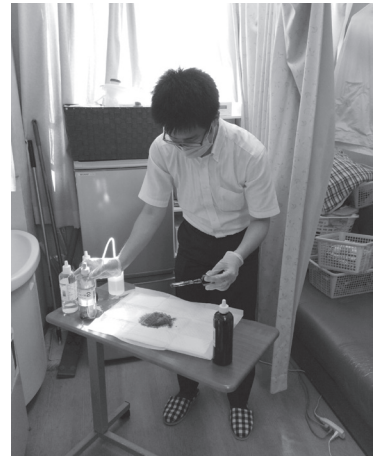
齊藤　現場の医師としては、重症化して、その結果からさかのぼっていろいろ言われるのが一番不安なことから、先生のような方がきちんとした提案ができると、非常に治療もやりやすいですね。

瀧藤　そうですね。

齊藤　結果的に、薬の種類が変わってきましたか。

瀧藤　介入させていただき始めて、第三世代のセファロスポリンとマクロライドはほとんど処方されることがなくなりました。在宅の場で、できる検査も限られていると、フォーカスが不明の発熱がどうしても残ってしまうので、そういったときは仕方なくキノロンをそのまま出しているのですが、ある程度キノロンも減ってきています。無症候性細菌尿に対してよく抗菌薬が使われていたのですが、現場に説明して抗菌薬はいらないということにさせていただいたので、かなりそれを減らしたのが大きく効いているかと思います。

在宅現場でグラム染色



抗菌薬適正使用を目指して
医師の同意のもと
グラム染色で医師へ
処方提案！

齊藤　抗菌薬使用が全体的に減ってきている。さらに、使用されている薬の種類もある程度限定されてきているのですね。

瀧藤　できるだけ狭い第一世代のセファロスポリンやペニシリン系を提案することが多くなってきています。

齊藤　今、先生の薬局では、先生がリーダーになられていて、一緒に働いている薬剤師さんが何名かいらっしゃると思うのですが、その方たちと協働しつつ、あるいは先生が指導しつつやられているのですか。

瀧藤　抗菌薬の処方があったときは

できるだけフィードバックして、こういったときは違う抗生物質のほうがよかったのではないかという話はするようにしています。グラム染色自体をやって解釈して抗菌薬処方提案というところまでは、ほかの薬剤師にはまだできていないので、そこは私が逆に、検体が取れそうな方がいらっしゃったらコンサルテーションをもらって、私が検体染めに行って処方を提案するかたちでやっています。

齊藤　先生のボランティア的な作業ということになりますか。

瀧藤　現状は、保険で薬局サイドでそういった抗菌薬の処方提案について点数がしっかりと定まっていないので、そこは完全なるボランティアでやっています。

齊藤　AMR対策が非常に重要だということは皆さん認識して、総論的には大賛成だと思うのですが、個別に自分は何ができるかをお考えの先生、あるいは薬剤師さんも多いと思うのです。そういった中で先生の仕事は非常に重要な目安となりますね。

瀧藤　やはりグラム染色を開業の先生が一から覚えて実施されるのは、時間の面もありますし、なかなか難しいかもしれない。そこで可能性の一つとして保険薬局の薬剤師がそれを実施して処方提案を行うという流れが広まっていけば、AMR対策にとって非常に有益かと思っています。

齊藤　先生のようなことをやってみたいと思う薬剤師さんもいると思うのですが、何かこうしてみるといいといった提案などありますか。

瀧藤　私も最初は正直、染めるだけで、抗菌薬を提案するところまではしていなかったのです。大事なのはまずは染めてみて、知り合いの検査技師の先生など、わかっている方に相談して、自分の解釈が合っているかをフィードバックしながら、ある程度修練を積んでいくことを繰り返していくといいのではないかと思っています。

齊藤　先日、奈良県で開業されている前田先生、耳鼻咽喉科の開業医の先生ですが、やはり自分で染めているというお話がありました。今回は薬剤師さんの立場でやられている。こういうことが日本全体に広がっていくことが重要なのでしょうね。

瀧藤　最初に処方される抗菌薬を適切にしようとすると、グラム染色で起炎菌をその場ですぐ推定するのが非常に大事になってくると思います。それが広まっていくと、経口抗菌薬の適正使用がもっと広まっていくのではないかと思っています。

齊藤　どうもありがとうございました。

耐性菌と抗菌薬適正使用の最前線（V）

AMR対策を目指した新たな創薬の取り組み

杏林製薬株式会社相談役
平　井　敬　二
（聞き手　大西　真）

大西　平井先生、まずはじめに、抗菌薬の開発の歴史、いろいろな長い歴史があるかと思いますけれども、そのあたりを少し簡単に教えていただけますでしょうか。

平井　抗菌剤、抗生物質（以下“抗菌薬”）の開発の歴史は、皆様もご存じのように、1928年にフレミングのペニシリン発見から始まりました。1935年には、ドマークがスルホンアミドを見いだし合成抗菌剤の歴史も始まりました。1943年にはワックスマンが土壌微生物から抗生物質・ストレプトマイシンを発見しました。その後、多くの製薬企業が土壌微生物から抗生物質のスクリーニングを行い、多くの新しいクラスの化合物を発見し、そのような時期が1940～1970年代まで続きました。1970年代から2000年までは、これらの抗菌薬をリード化合物（母核）として化学修飾する方法で創薬が行われました。ペニシリン、セファロスポリンという、いわゆるβ-ラクタム骨格や、マクロライド、キノロン系といわれる抗菌薬の骨格をベースに化学修飾が行われ、より優れたプロファイルを示す化合物の創薬が進められました。オリジナルの抗菌薬を第一世代としますと、第二、第三世代と進化していき、セファロスポリン、キノロンでは第四世代と呼ばれる新規抗菌薬も登場してきました。このように多くの改良がなされ、次々と新薬が登場してきたのが2000年頃までの歴史です。この時期を我々は「抗菌薬の黄金時代」と呼んでいます。

大西　日本が果たした役割も大きかったのでしょうか。

平井　かなり大きいです。開発された新規抗菌薬の半分くらいは日本発でした。

大西　現在は耐性菌の問題がかなり大きくなってしまって、薬剤耐性菌の出現と、まさにそれが脅威となってきていると思うのですが、そのあたりの状況を教えていただけますでしょうか。

平井　2000年頃までに優れた抗菌薬が登場してきて医療現場で汎用され、一時期感染症はこれでうまくコント

ロールできると思っていたのですが、1980年代以降に抗菌薬の使用量の増加と不適切な使い方などが原因で抗菌薬の効かない耐性菌が徐々に増えてきました。一番典型的な耐性菌はMRSA（メチシリン耐性ブドウ球菌）です。このMRSAは1980年代から増えて、2000年頃にはブドウ球菌の60％がメチシリン耐性となり危機的なレベルになってしまいました。現在このような薬剤耐性菌が出現し蔓延するという状況にあり、グローバルでも大きな危機となっています。英国のO'Neillのレポートによると世界レベルでは現在年間70万人が耐性菌による感染症で死亡しており、今後何も手を打たずにいると薬剤耐性菌感染症による死亡数は1,000万人にも達すると予想しています。その死亡例の大半は欧米など先進国ではなく、アジア、アフリカで発生するといわれています。

現在グローバルで薬剤耐性菌として大きな問題となっている菌として、カルバペネム耐性のアシネトバクター、緑膿菌、そしてCREといわれるカルバペネム耐性腸内細菌などが知られていますが、これらの菌の蔓延が開発途上国でも問題となっています。CDCとWHOが問題となる薬剤耐性菌のリストを発表していますが、シリアスなPathogen（病原菌）としてこれらのグラム陰性菌をあげています。今後はこれらの薬剤耐性グラム陰性菌に取り組む必要があるといわれています。

大西　各病院で今たいへん苦労していると思うのですけれども、抗菌薬の適正使用ということが今まさに各国で問われているということですね。

平井　薬剤耐性菌を作らない、増加させないためにも現在手持ちの抗菌薬の適正使用がたいへん重要だと思います。AMR対策は日本では何とかできそうな感じもしますが、欧米、インド、中国ではかなりAMR感染症治療に難渋していてAMRに有効な薬剤が望まれているのが現状だと思います。

大西　そうしますと、現在、抗菌薬の研究とか開発が少し停滞しているような状況もあるのでしょうか。そのあたりの課題とか対応策はいかがでしょうか。

平井　世界的レベルで耐性菌が大きな問題となってきており、新しいタイプの抗菌薬が必要なのですが、非常に残念なことに近年抗菌薬の研究開発を行う製薬企業が激減してきており、新しい抗菌薬ができにくい状況になっています。この原因は３つあります。一番の課題は、抗菌薬開発ビジネスは収益性が非常に低いということです。抗菌薬開発においてもかなりの研究開発投資を行いますが、製品化した後、適正使用をきちんと守るためには使用量がかなり制限され、開発コストに見合う収益性が得られないという問題です。

大西　収益性が低すぎるということ

ですね。

平井　そうです。その次に問題としてあげられるのが、新規の化合物を創製するdrug discoveryです。先ほどお話ししたリード化合物での展開はこれまで手に届くようなものはほぼやり尽くしてしまいましたので、限界が見えてきています。また新たなリード化合物や創薬シーズの研究も進展が見られていません。このような理由から新しい抗菌薬が出てこなくなっています。

３番目は臨床試験の問題です。AMRを狙った臨床試験を行う場合、患者さんの登録が非常に厳しく、症例の確保が困難という問題があります。症例確保のためにはグローバルレベルでの治験が必須になってきますので、AMR感染症を狙った臨床試験は大規模になり、コスト的な問題も大きな課題となっているのが現状です。

以上のように新規抗菌薬の研究開発の課題として、収益性、drug discovery、臨床開発の進め方の３つを大きな課題として捉えています。

大西　いろいろなインセンティブがないとなかなか進まないということですね。

平井　グローバルレベルでいろいろなインセンティブというか、抗菌薬開発促進のための対応策が動き始めています。欧米では、特にdrug discovery研究においてPPP（Public Private Partnership）というアカデミアと民間企業のコラボレーションによる創薬研究の実施、これらの研究へのファンディングなども動いています。また臨床開発関係でも公的なファンドや少数の患者数での臨床試験の組み方などの討議が進められています。収益性に関しても課題はあるものの、世界各国で検討が始まっています。このような動きもあり、抗菌薬の研究開発に戻ってきた製薬企業も出始めているのが現状です。

大西　先ほどアジア、アフリカの途上国ではさらに大きな問題になっているということですが、そのあたりの諸国の認識はいかがなのでしょうか。

平井　抗菌薬の適正使用という問題でみますと、インドとか他のアジアの国々ではいまだに抗菌薬（抗生物質）をOTCで使っていたりして、抗菌薬の使い方、処方についてまず改善することが必要だと思います。適正使用の問題とともに公共の感染制御、予防など公衆衛生面での考え方もしっかりすることが大事でしょうね。手洗いなどが感染予防の基本ですので、きちんとした啓発活動が非常に重要な対応策となると思います、そうしないと新しい抗菌薬を作ったとしても、また耐性菌が出現し同じことの繰り返しになってしまいます。WHOがアクションプランで示しているように、手洗いなど感染予防についての啓発活動とともに抗菌薬の使い方を適正にしていくことが

重要だと思います。

大西　日本では今、各病院で大きな問題になっていますね。

平井　耐性菌対策として適正使用と感染予防は重要です。日本では先生方のご努力で適正使用も感染予防もそれなりにできているのではないかと思っていますし、薬剤耐性菌の出現頻度もグローバルで見れば少ないほうではないかなと見ています。国内でもCRE（カルバペネム耐性腸内細菌）の報告はありますが、アジア、欧米ほどシリアスな状況にまではなっていません。しかし、今後も適正使用と感染予防・制御は重要なアクションだと思います。

大西　そうしますと、今後、抗菌薬の研究開発がなかなかたいへんだということはよくわかったのですけれども、今後の新たな抗菌薬、創薬の方向性はどのようになっていくのでしょうか。

平井　一つの方向としましては、新しいリード化合物を天然物に求めるという考えです。大村智先生がノーベル賞を受賞されましたが、やはり抗菌薬の研究開発の原点は天然物の研究にあり、特に日本の強みでもありますので、一番期待している方向性です。

大西　かなり地道にやるということですね。

平井　そうですね、地道な研究が必要だと思います。もう一つの狙いは、既存のターゲットに対して作用部位の異なる化合物をスクリーニングする方向です。既存のターゲットですので狙いやすいかもしれません。さらに限界に近づいてはいますが、従来通りリード化合物の化学修飾によるアプローチでの新規抗菌薬の創薬も可能性はあります。

大西　下手をするとまた元に戻ってしまうということがあり得ますね。

平井　新しい抗菌薬が作れないと手持ちの薬剤では感染症をコントロールできないPre-Antibiotic時代に戻ってしまうという危惧も出てきます。そのようにならないためにも適正使用により手持ちの薬剤をうまく使いながら対応すると同時に、企業としては新しい抗菌薬の研究開発に取り組むことが重要です。新規抗菌薬の研究開発は企業だけでは困難な状況ですので、どうしても産官学での対応が必要だと感じています。

大西　連携しないといけない。

平井　そうですね、産官学の連携が必要です。日本国内ではAMRに対してAMED（日本医療開発研究機構）も力を入れておられますので、AMEDを中心とした産官学によるPPPも何とか動くのではないかと期待をしています。またAMRの臨床試験の進め方についてもグローバルでの討議が始まっています。

大西　最近、そういう動きがだいぶ強まってきていますね。

平井　はい、欧米では新規抗菌薬の

研究開発を促進する対応策が具体化され、活気が出てきています。米国での新規抗菌薬の状況を見ますと研究開発が少し活発になり、AMRに有効な新規薬剤の開発が進み始めています。

大西　日本からそういうものがまた出ていくといいですね。

平井　はい、大いに期待したいですね。

大西　ありがとうございました。

耐性菌と抗菌薬適正使用の最前線（V）

耐性菌の医療機関への輸入への対策

国立国際医療研究センター病院総合感染症科医長
早　川　佳代子
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　耐性菌の日本への輸入ということでうかがいます。旅行者が増えていることと関係しているのですね。

早川　そうですね。日本から海外に行く方も増えていますし、海外から日本に来る方も非常に増えています。

齊藤　日本から海外に出ていって病気になる人、あるいは海外から病気の人が来るということですね。

早川　医療機関としては、そういった方と無縁のままでいるのは難しい時代になってきたかと思います。

齊藤　日本の方が海外に行って病気になり、海外の病院で治療を受けて、日本に戻ってくるということでしょうか。

早川　現地の医療機関に入院された方を日本に連れ帰ってくるというプロセス自体も、けっこう気をつけるべきやり取りのポイントはあります。その過程が何とかうまくいって、飛行機に乗れるぐらいにぐあいがよくなって、無事に帰ってくるという状況ももちろんありますし、日本人ですから自国の病院でということで、落ち着き次第戻ってきたいという方も非常に多いかと思います。

齊藤　そういう方が戻ってきて日本で入院する段階での注意点は何でしょうか。

早川　とかく海外から来るということで、空港からの搬送の確認とか、夜中に着くようなこともあるので、そういったことに気が取られがちです。しかし、それ以外に、やはり海外は日本とかなり病気の疫学が違っていて、特に大事なポイントとしては薬剤耐性菌、抗菌薬が効かない菌も、日本とは種類が違うもの、日本と比べて非常に抗菌薬が効かないような菌があたりまえに出ているような国もあるので、そういった菌に感染していないか。あるいは、感染症の症状はないけれども、保菌、ひっそり腸の中などに持っていないかが重要なポイントになります。

齊藤　それは別に感染症でなくても、心臓の病気、あるいは脳卒中などでもということですね。

早川　おっしゃるとおり、そこが非

常に重要なポイントで、とかく脳出血とか心臓の病気に気が取られがちですが、そういった方が痰の中に、例えば抗菌薬が非常に効きにくくて、周りの患者さんにうつると困る菌を持ってくるとか、あるいはおなかの中、便の中にそういった菌を持ってくることは、現実的にあり得ます。入院のきっかけとなった病気が感染症であったかどうかとはちょっと切り離して考えていただきたいと思います。

齊藤　実際、どんな事例があるのですか。

早川　実は当院からも論文にしているのですが、ほかの施設さんからもそういった持ち帰り例の報告がたくさんあります。実際、過去には、最初に耐性菌を持っていることを疑わなかったケースで、後々、そういった菌、日本では出ることがないような菌が、周りの患者さんからたくさん出てきたという報告もあります。

齊藤　日本の病院で受け入れる場合の基本的な枠組みとしてどういうことがいわれているのですか。

早川　国としてのガイドラインのようなものは、今私が把握している限りはないのですが、当院では少なくとも１年以内に海外で入院歴のあった患者さんにはご説明申し上げて、最初はほかの患者さんにうつらないような感染対策、医療ケアをするときに手袋とかエプロンをつけさせていただいています。耐性菌を持っていないかどうかという検査については、便の検査をしたり、あるいは痰などが出る方であれば、そういったものを調べたりします。結果が出るまでは、あらかじめの感染対策を最初にやらせていただくというアプローチを取っています。

齊藤　入院は、一人部屋ですか。

早川　過去にはかなり抗菌薬が効きにくい菌を持っている方もいらしたので、当院では部屋が空いていれば基本的には個室でお願いしています。大部屋でトイレをシェアしたりするのは少しリスクが高いかと考えています。

齊藤　一方、外国からの旅行者対策はあるのですか。

早川　これは皆さん気になるところだと思うのですが、海外の方でも、元気な方全員に対して、そこまでの対応をするかは難しいところだと思うのですが、持病があり、自分の国で入退院を繰り返しているような方が日本に旅行に来てぐあいが悪くなったようなときには、やはり同様の対策を取らないとよくないと思います。入院歴をきちんと聞くことが重要かと思います。

齊藤　日本人も外国人も同様に問診、入院歴が非常に重要、ということでしょうか。

早川　入院していなくても耐性菌を持っている場合もあると思うのですが、濃厚な医療的な暴露、例えばカテーテルを入れられたり、抗菌薬をたくさん

使われる方より、普通に暮らしている方であれば、リスクは下がるのかと思います。ただ、国や地域によっては、普通に暮らしているだけでもそういった耐性菌を獲得してしまうリスクはありますので、その辺はケース・バイ・ケースの判断にはなると思います。

齊藤　日本の会社には東南アジア等にたくさん工場があり、普通の社員がたくさん出張で行く時代になっています。こうした背景からも、こういったことは事前に注意していただくことになるでしょうか。

早川　ぐあいが悪くなったときに、どういうかたちで、どういう医療機関に搬送できるのか、そのときのプロトコールは、駐在の方がたくさんいるような場合にはあらかじめ考えておいたほうがいいです。過去には、耐性菌ではないのですが、日本でワクチンをきちんと打っていなくて、海外ではしかにかかって重症になって帰ってきたという事例もありました。そういった日本の外に行く際の予防策、全体的なプロトコールは考えておく必要のある時代になってきたと思います。

この話の難しい点は、病歴は聞かないと出てこないことです。evacuationということで十分準備して受け入れているときはいいのですが、患者さん自身も、先月まで海外にいて、海外で入院していたことをあまり大ごとだと思っておらず、自分から言ってこないような場合もあるので、きちんと問診で聞く。また、病院としてきちんとポリシーをつくって、救急部門など、感染症専門ではない先生方や看護師さんにも知っていただくのは大事かと思っています。

齊藤　病院での事前の準備、体制をつくっておくということですが、日本の医療機関はそこまでできているのですか。

早川　学会などでもこういったお話をさせていただいて、少しずつ、海外で入院歴がある方が危ないということが、浸透してきているように思います。けれども、イギリスなどの場合は国として推奨していたりもするので、そういったレベルに届くにはもう少しかと思います。

齊藤　国際化はある意味たいへんけっこうなことですが、そういった難しい点もあるのですね。

早川　自身を守ることにもつながる場合もありますし、周りの患者さんを守る点でも、取り組みが必要なところかと思います。

齊藤　こういったことを広く皆さんに知っていただいて、また日本での対策が進んでいくことが望まれるのですね。

早川　そうですね。

齊藤　ありがとうございました。

耐性菌と抗菌薬適正使用の最前線（V）

AMR対策の今後の方向性

国立国際医療研究センター病院副院長
大　曲　貴　夫
（聞き手　中村治雄）

中村　大曲先生、先生に企画していただいたAMRの問題について、半年近い期間で啓発させていただきました。特に冒頭でお話をいただいた、風邪にやたらに抗菌薬を使うべきではないという、あのお話は随分広まったようで、影響力があったのではないかと思います。

大曲　ありがとうございます。よかったです。

中村　今回は、AMR対策の今後の方向性ということで、ご専門の先生から夢を語っていただきたいと思います。基本的には先生方の努力といいますか、国や学会などがかなり力を入れて啓発運動をされていますが、この面での成果、何か評価はされているのでしょうか。

大曲　成果指標を幾つかつくっています。それは耐性菌の出現頻度もそうですし、あとは耐性菌を減らすためには抗生物質の使用量、無用なものは減らしていこうと、その使用量を見ています。抗生物質の使用量のデータが少し出始めまして、我々は2013年以降の日本国内の販売量のデータを出しているのですが、2017年度になって前年比で８％ほど、やっと減ってきました。我々も非常に喜んでいます。

中村　グローバルにはいかがですか。

大曲　全体としてまとめた統計はまだはっきりとわからないのですが、ただ、今経済的に伸びている国々、東アジアなどを中心に抗生物質の使用量がかなり伸びているのが現実です。そこをどうするかが、これから非常に大事になってくると思います。

中村　この面で先ほど申し上げましたが、私ども、日常診療で患者さんから抗生物質が欲しいということを言われて、使わないよう説得するのにけっこう厄介なときがあるのです。なかなかわかっていただけず、CRPが陽性になるまで待てというわけにもいきません。患者さんへの啓発という点で、大曲先生としては何かお考えがありますか。

大曲　先生がおっしゃるとおりでし

て、患者さんへの教育・啓発がこれから非常に大事だと思います。風邪を引いて病院に行けば、すぐに治してくれる薬を病院は持っていると患者さん方はお感じですし、風邪にそもそも抗生物質が効くことを信じている方はたくさんいるので、そこを何とか意識を変えていきたいと、啓発は頑張りたいと思います。

一方で医療者側の説明の仕方も、やはり工夫がいるのだろうことがわかってきました。例えば、風邪を引いて抗生物質が欲しいと思って病院に来られた方々に対して、我々は紋切り型に「いや、あなたは風邪ですから、抗生物質はいらないんですよ」ということを伝えますが、そもそも抗生物質が欲しいと思って来られた方に対してそれをぶつけてしまうと、満足感が得られないそうですし、実際そうだと思います。

そこで納得して満足していただくためには、患者さんにとって「来てよかった」と思われるような情報、それは病気がこれぐらいでよくなるという具体的な知識とか、あとは対症療法の具体的な方法ですね。もう一度ならないようにするための具体的な予防法、そういったところを伝えると、やっと納得いただける。そういったものをうまく伝えられるようなツールとか、ドクターの練習の場を用意していくことを、これからもっと力を入れたいと思います。

中村　それが翻って製薬会社にとってもメリットになるといいのですが。

大曲　本当にそうだと思います。使われる量が減ってしまってどうなるのだろうという声は僕も直接聞いてきました。ただ、減らすべきものは減らすべきだと思うのですが、一方で本当に病気があって抗生物質が必要な方は絶対いらっしゃいます。そういう方々を早く見つけることと、必要な薬を適切な量できちんと使うということを、何とかサポートしていきたいと思います。というのも、抗生物質は本当はこれぐらい必要なのに、実際には量としてあまり使われていなかったりすることもあるので、それを正すのも抗生物質の適切な使い方の推進だと思います。そこはしっかりやっていこうと思います。

中村　やたらに抑えるだけでなくて、本当に正しい使い方というか、そういったものが医師にも患者さんにも正しく伝わっていくことが必要ではないかと思います。少し夢を語っていただきたいのですが、ウイルスや細菌が、例えばある薬に対して変異を起こしてしまう。そういったことが起こらないようにすることはできないのでしょうか。

大曲　すごく難しい話ですね。いろいろな考え方があると思うのです。遺伝子そのものに対する問いかけをするとか、遺伝子が変わりにくくするような問いかけをする等々。あるいは治療

の方法として、結果的に微生物の発育は抑えられるのだけれども、遺伝子の変異を起こしにくくするような薬とか、あるいは免疫的な問いかけといったものが出てくれば、また違う局面が出てくるかと思います。

例えば、消毒薬というのは意外と耐性菌をつくりにくいようなのです。ということは、そういうつくりにくい物質はどこかにあると思いますので、それらを探すとか、あるいは開発するということは、手としてありうるのではないかと思います。

中村　変異を抑えてくれる方法がないものかなと私も考えますので、創薬はたいへん大事だと思います。変異を起こしていった菌に対して、あるいはウイルスに対して効く薬をつくり上げていくことは大事だと思いますが、まず変異を起こさないということ。将来そういったことが、先生が言われた消毒薬の例を含めて広まっていくことをぜひ望みたいと思います。

一方で、例えば患者さんというか、私ども人間の抵抗力を強めるというのも一つの方法でしょうか。

大曲　そこはすごく期待しているところです。最近でも、例えばプロバイオティクスを使って、いわゆる健康を保つような研究というか、方法を探している方もいます。あとは、例えば先ほどもお話が出ましたが、風邪の予防とは、そもそもどうするのか、というところも、我々の中で語りとしてはあるのです。

中村　具体的には。

大曲　例えば、きちんと睡眠をとるとか、適度な運動をする。あるいは、食事をしっかりとバランスよく摂るといったことです。これらは確かに大事だと思うのですが、それらをどう科学的に証明していくか、あるいは大事なのはわかっているけれども、どう実践していくかといった啓発というか、サポートをして、一般の方々が実際、自分で取り組みをされることによって積極的に健康を保つ方法を獲得される、そういったことがこれからは大事かと思います。なかなか壮大な話ではあるのですが、風邪というところで取っかかりをいただきましたので、そこをもっと頑張ってみたいと思っています。

中村　特にこれからは高齢者が増えてまいります。弱い者というと失礼ですが、私を含めてかなりビクティムになりそうな人が増えていくと思うので、そういった人たちの抵抗力を強めるという方法が具体的にわかってくるといいと思います。

大曲　いいですね。でも、最近見ていますと、サルコペニアのお話ではないですが、筋肉や骨の強さを保って運動する能力を保つことが予後に与えるいい影響とか、口腔ケアとか、そういったところで健康を保つための方法はいろいろと探索されてきていると思い

ます。そういったものをまた探していきたいと思っています。

中村　薬だけではなく、ですね。それも確かに耐性菌をつくらない大事な予防法といえると思います。

大曲　回り回ってつくらない。

中村　何かほかにご専門の立場から将来の夢はありますか。

大曲　耐性菌の話とは少しずれるのですが、風邪や感冒の診療を見ても、本来は薬がいらないところに薬が使われてしまっている。それによって耐性菌ができてしまうし、国の経済からいけば医療費もかさむという問題が起こります。まずは、それを正すといいますか、いい方向に持っていけるように活動していきたいと思います。

一つ思うのは、医療というのはこのように方向づけをすれば、患者さんもいい方向に行くし、国自体もいい方向に行くというのが小さなモデルとして見せられれば、ほかの領域にもそれを使っていただける。それで全体として医療がよくなって、患者さん方の健康も保たれてとなれば、AMRの活動をやる意味があると思います。

中村　先生にいろいろ企画をいただいて、私ども医師も、あるいは薬剤師も、一部は患者さんも含まれるかもしれませんが、たいへん勉強になったと思っています。ありがとうございました。