肺線維症

日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科教授
吾　妻　安良太
（聞き手　山内俊一）

肺線維症の患者さんの治療についてご教示ください。
1．2種類の肺線維症の薬の使い分け
2．エリスロマイシンやクラリスロマイシンの使い分け
3．ルパタジンなどの抗PAF薬は有効かどうか

＜群馬県開業医＞

山内　吾妻先生、治療の話に入る前に、まず、間質性肺炎と肺線維症、この２つの違いはどういったところにあるのでしょうか。

吾妻　これまでも、間質性肺炎の炎症があってから線維化が起こるものだという歴史的な理解はあったのですが、一番予後の悪い特発性肺線維症（IPF）は線維化そのものが自ら進行している病気という理解に、現在では至っていると思います。

山内　疾患概念としては多少独立性が出てきたと考えてよいのでしょうか。

吾妻　そうですね。

山内　それを下敷きにして、今回は肺線維症に特化した質問になるかと思います。まず１つめの質問に２種類の肺線維症の薬の使い分けが出てきていますが、これはどういった薬なのでしょうか。

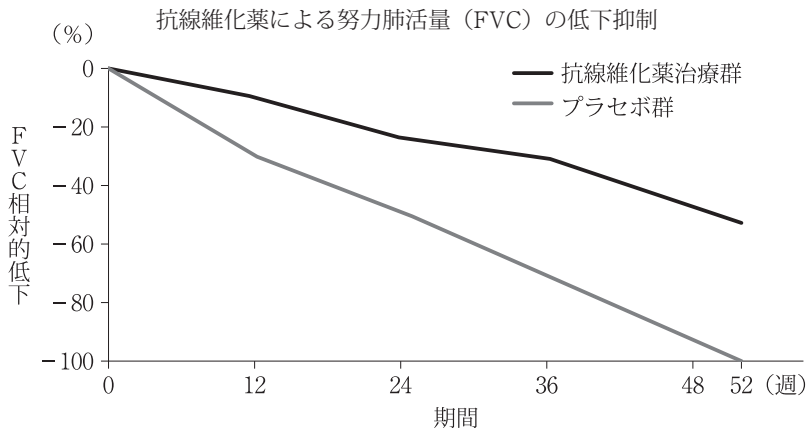
吾妻　日本では2008年からピルフェニドンが使えるようになって、2015年からはニンテダニブという薬が使えるようになっています。いずれも線維芽細胞の増殖やコラーゲンの産生を抑えることを基礎研究の土台にし、臨床的には肺活量が減少していくのを抑制していることが証明された薬です（**図１**）。

山内　臨床的な効果がはっきりしているということと、基礎データ、実験的データも多く出ている薬なのですね。

吾妻　はい。

山内　実際の効果で、肺活量の低下が半減した場合、窒息に至るまでの期

図１　抗線維化薬治療による呼吸機能低下抑制効果



【概要】抗線維化薬の３つの臨床試験報告より作成
Richeldi L. et al.：Lancet 2017；389（10082）：1941-1952.

間はかなり長くなると見てよいのでしょうね。

吾妻　IPFの患者さんは残念ながら、平均生存率が世界中でも３～４年というデータが出ていたのですが、肺活量の悪化進行が半減するという観点からすると、それを倍に延ばす可能性は出てきていると思います（**図２**）。

山内　肺線維症では急性増悪が知られていますが、急性増悪に対する効果はあるのでしょうか。

吾妻　急性増悪もこの２つの薬の臨床試験で評価項目に入っていましたが、証明された部分もありますし、増悪の回数や増悪までの期間を延ばせた、回数を減らせたという報告が出てきているのは事実です。

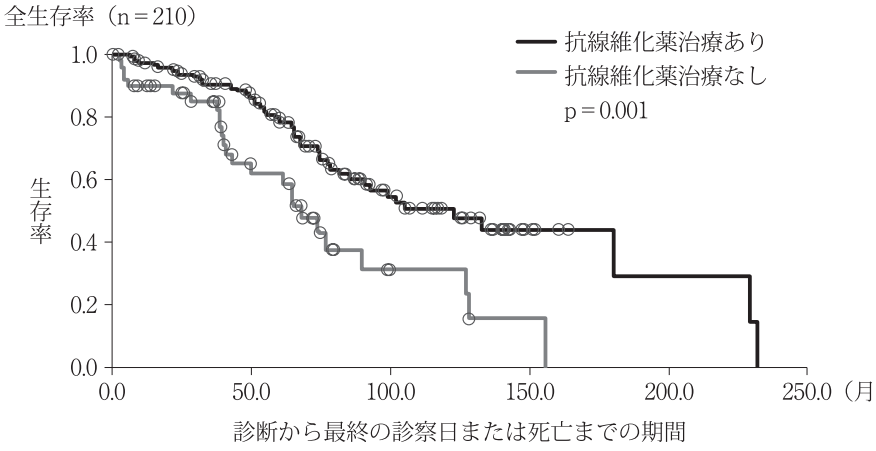
山内　この２種類の薬の使い分けについてはいかがでしょうか。

吾妻　肺活量の低下を抑える、有効性という観点ではそのパワーはそう大きくは変わらないだろうと見ていますが、有害事象、副作用でみると、ピルフェニドンには上部消化管のむかむかする感じが強くあったり食欲低下がある。ニンテダニブは下部消化管の下痢が多い。使い分けの要因として我々はその辺を見ながら薬を選んだり、また、変えたりしています。

山内　値段に差はあるのでしょうか。

吾妻　ニンテダニブのほうが高い値段がついています。しかし、高額医療の公費でカバーされる制度があるので、その辺は担当医に相談いただくと自己

図2　抗線維化薬治療による生存率の改善



【対象と方法】2009年11月～2016年10月までに、European IPF Registry（eurIPFreg）に登録された525例のIPF患者を対象とした疫学研究。登録データは、患者および医師による、1,700のパラメータを含むベースライン・追跡アンケートに基づいた。

Guenther A. et al.：Respir Res 2018；19（1）：141.

負担は減るかと思います。

山内　このあたりの薬剤は、臨床的な使用実績もそれほど多くはないと思われますので、専門医に限定される薬と考えてよいでしょうか。

吾妻　がんの診療と似ている部分もありますが、患者さんやご家族の理解を得ながら、専門医の下で治療の導入時期を探っていただく。一方、普段から風邪を引かないようにするとか、そういった管理の部分はホームドクターと連携を取っていただくのが一番実態に即するのではないかと思います。

山内　治療としては、やはり早期発見で、早く使っていったほうがいい薬でしょうね。

吾妻　残念ながら改善させる治療薬はまだ出てきていません。「進行の抑制」という観点からすると、なるべく早くに見つけて、早く治療を導入するのが世界のガイドラインでも推奨されています。

山内　ちなみに画像での診断は信頼性が高いのでしょうか。

吾妻　典型例は蜂巣肺という穴が空いていく画像がCT所見ではとてもはっきり評価できるので、それができる前の段階でどのように早く診断するか。早期発見は今、世界中の議論になっているところです。

山内　話が少し横道にそれますが、抗線維化薬、「線維化」というと、例えば肝臓などだと肝硬変が出てきます。こういった他臓器の線維化にも抗線維化薬が有効という報告はあるのでしょうか。

吾妻　欧米では、ほかの臓器の線維化の進行にも臨床試験が進行中と聞いているので、今後、その結果が出てくると思いますが、肝硬変や腎硬化症、そういったものの生命予後を改善できるのかどうか、有効性が評価できるかは、まだ結論が出ていない段階だと思います。

山内　次の質問は、エリスロマイシンやクラリスロマイシンの使い分けということです。まず、こういった薬剤は治療に使用されるものなのですか。

吾妻　まずお答えしておくのは、マクロライド系の抗生物質というのは抗菌薬として出ているのですが、気道炎症などで好中球の炎症を抑えるという有効性、活性酸素の抑制などが期待されるところなので、僕らも併用することがあります。しかし、適応症が証明されているわけではないので、推奨治療にはなっていないと思います。

山内　この系統で最近はアジスロマイシンがありますが、そちらはどうでしょう。

吾妻　IPFに対してアジスロマイシンを併用すると、併用していなかった時期と比べて入院の回数が減ったとか、急性増悪が減ったというような報告は国内外からも出ています。急性増悪は致死的な病態でわが国では重要な問題なのですが、今後、これを臨床試験で証明するのはなかなか難しいです。しかし臨床の現場としては感染症を併発させないように併用することは、可能ではないかと思っています。

山内　使い分けについては、それほど大きな問題にはなっていないのでしょうね。

吾妻　エリスロマイシンとクラリスロマイシンは14員環の内服の抗生物質ですが、エリスロマイシンは注射剤もあって、アジスロマイシンと同じように、増悪したときに注射で併用すると、急性増悪による致死率が下がるという報告もあります。ARDSに本当に効くかどうかは今後の課題かと思います。

山内　最後の質問ですが、ルパタジンなどの抗PAF薬、血小板活性化因子は有効かどうかということですが、これはいかがでしょうか。

吾妻　たいへん魅力的なというか、まだ証明されていない、チャレンジングな質問だと思います。PAFが線維症を促進するというデータは基礎的にはたくさん出ているようです。ですから今後、こういったものを抑えるものが治療薬として世の中に出てくるかは、まだアメリカでも臨床試験の段階には入っていないようなので、今後の課題になると思います。しかし、アレルギ

一疾患との併用は現実にありうるのではないかと思います。

山内　どうもありがとうございました。

気管支拡張剤の使い方

昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門主任教授
相　良　博　典
（聞き手　池脇克則）

気管支拡張剤の使い方についてご教示ください。
感染症に起因する咳嗽に対しての気管支拡張剤のエビデンス、また、気管支喘息発作予防目的での気管支拡張剤のエビデンスはあるのでしょうか。
＜東京都開業医＞

池脇　今回の質問は２つで、最初が感染症に起因する咳嗽、感冒でもいいのかもしれませんが、その咳嗽に対して気管支拡張剤のエビデンスがあるのか。次の質問として、気管支喘息の発作予防の目的で気管支拡張剤のエビデンスがあるのかということです。

まずは最初の質問で、私も時々感冒の後、咳が強い、あるいは遷延するというときに、気管支拡張薬の貼り薬を処方したりすると、効いたという印象があり、効くのかなと思っているのですが、どうでしょうか。

相良　よく見るのは、急性咳嗽のときにテープを出されていますね。それは小児あるいは成人にかかわらず、けっこう処方されています。例えば、気管支拡張薬が本当に効いているかどうかを考えたときに、重要なのはまず咳の種類を考えなければいけないということです。

咳も大きく３つに分けることができまして、急性咳嗽、遷延性咳嗽、慢性咳嗽で、長さで分けることができます。まず、３週間以内が急性咳嗽、３～８週間が遷延性咳嗽、８週間以上が慢性咳嗽といわれています。３週間以内の急性咳嗽はいわゆる感染症によって起こってくる咳が主体です。遷延性咳嗽、３週間を超えて起こってくる咳は、感染症以外のもの、つまり、今よくいわれている咳喘息や、喘息を含めて考えなければいけません。注意しなくてはいけないのは感染後の遷延性咳嗽、つまり、風邪を引いた後にずっと咳が続いているものを咳喘息ということで治

療されているケースが非常に多いということで、そこはきちんと鑑別する必要があります。

いわゆる感染症によって起こってくる咳に関しては、例えば痰が非常にたくさん出てきている場合に、多少なりとも気道を広げて痰を出しやすくしてあげるのは、咳を鎮める手段としていいと思います。つまり、痰が出ることによって、ある程度空気の通り道が広くなりますから、効果があると思います。あとは、線毛運動の活性化でも気管支拡張薬は非常に効果がありますので、そういう意味からも痰をもっと出しやすくしてあげるという効果があると思います。

池脇　感染症後の期間によって咳も３種類に分けられて、より感染症の影響が大きい、いわゆる３週間ぐらいまでの咳に関して、気管支拡張薬は効くと考えてよいのですか。

相良　効く可能性はあると思います。ただ、問題なのは、痰が詰まって気道が狭くなってきているものに対してはよく効くと思いますが、咳感受性といって、それが非常に亢進しているもの、つまり、気道が狭くなっていなくて、咳が起こりやすい環境になってくるものに関してはほとんど効かないと思います。ですから、鑑別として気管支拡張薬を使ってみて効くか効かないかで、その病態が何によって起こってきているのかの診断をつけることは可能です。

池脇　そうすると、最初の質問は、感染症に起因する咳嗽というと、急性・遷延性・慢性、すべて含んでいる質問なので、なかなか難しいですね。気道閉塞タイプなのか、過敏性なのかは難しいですし、時期によっても気管支拡張薬の効果が違うということでしょうか。

相良　少し違いますね。一つのポイントとしては、例えば咳をして患者さんが診察に来たときに、気管支拡張薬（短時間作用性β_2刺激薬、プロカテロール塩酸塩水和物エアゾール、サルブタモール硫酸塩エアゾールなど）を待っている間に少し吸っていただき、多少なりとも咳がおさまっているのであれば、気管支拡張薬がよく効く病態だと思うのです。そういう使い方をしてもいいかと思います。基本的に感染後の遷延性咳嗽というのは気管支拡張薬はあまり効かないので、そういう意味で一つの鑑別になると思います

池脇　先生のような専門家になると、待合でちょっと吸ってもらって、感触を見てみるということなのですね。

相良　そうですね。多少なりともおさまっていれば、これは効きますねと、出したりすることはあります。

池脇　臨床実地の医師にも、待合室で患者さんに吸入していただくとよいのですね。

相良　待っている時間にちょっとやっていただいて、効果がどうかを患者

さんに聞くと、よくわかるかもしれないですね。

池脇　後半の質問は気管支喘息において気管支拡張薬は大きな治療戦略の一つですが、吸入ステロイドが絡んできますので、気管支拡張薬のエビデンスを導くのは難しいかと思いますが、いかがでしょうか。

相良　非常に重要な質問だと思います。まず喘息の考え方としては病態の根幹に炎症があります。ただ、重要なのは喘息の症状は変動性があるということです。例えば風邪を引いたりしたときもそうですが、発作を起こしやすくなります。通常は症状のコントロールができているけれども、そういうときには多少ゼイゼイしたりする。つまり、普段コントロールが良く気道が拡張しているが、ウイルス感染など多少の影響を受けて、気道が狭くなって、ゼイゼイ、ヒューヒューしたりするのです。

そのときに、例えば炎症は基本的には抑えなければいけませんから、吸入ステロイドは使わなければいけないのですが、そこに長時間作用性β_2刺激薬のようなものを使っていく。あるいは、配合剤が一番いいと思いますが、炎症も抑えて、それから気道を広げるための拡張薬が一緒に入っていると、いわゆる変動性の幅が狭くなるのです。併用することによって、当然ながら、ウイルス感染後に起こってくる炎症を抑制し、気流制限が起こらないようにするので、予防効果としてもかなり強力に働くだろうといわれています。したがって、もともとの喘息治療の考え方としては抗炎症が主たる治療目標でしたが、今は気流制限をしっかりとってあげることも併せて考えようということになってきています。

あと長時間作用性の気管支拡張薬も吸入ステロイドを補完するという効果もありますし、逆にステロイドが長時間作用性β_2刺激薬を効きやすくするという効果もあるのです。その２つを配合することによって、より抗炎症効果がある、あるいは収縮が起こってくる気道の拡張によって、それが結果的には喘息の患者さんの発作を起こさないようにする、つまり、予防的に働いているだろうと考えられています。気管支拡張薬はある意味予防効果も、あるいは抗炎症効果もサポートしている薬剤としての位置づけでよいと思います。

池脇　喘息治療は吸入ステロイドと気管支拡張薬両方を補完的に使って、患者さんが感冒などでも状態が悪くならないようにするほうがいいということですね。

相良　そうですね。むしろ２つ使ったほうがいいと思います。一番いけないのは、気管支拡張薬だけを使うことです。喘息の考え方としては、炎症が根幹にありますので、その炎症も含めてきれいにコントロールできる。気流

制限を解除するという面では気管支拡張薬はきちんと使っておいたほうがいいだろうと思います。その理由として、喘息は変動性の疾患ですから、何かのきっかけで悪くなったりします。このような背景から気管支拡張薬と吸入ステロイド、２つの配合剤が、今、主流になってきていますので、きちんと使っていく必要があるのです。

池脇　喘息の場合には最初にきっちりと治療をして発作が出ないようにし、日常生活に支障がないようにする。その後、落ち着いていたら、ステップダウンすると理解していたのですが、先ほどのお話を聞くと、吸入ステロイドとβ_2刺激薬の配合剤を吸入していて調子がいい方に、ステップダウンしないで、そのままのほうがいいという印象をもちました。

相良　重要なのは、例えば少用量から中用量というよりも、最初から中用量から開始し、それを少用量の吸入ステロイドと気管支拡張薬の配合剤へステップダウンしていくほうがいいと思うのです。吸入ステロイド単剤にするというステップダウンよりは、いわゆる気管支拡張薬を残して吸入ステロイドの用量のみ減らしていくという治療方法がいいと思います。

池脇　話が飛びますが、喘息はひところ、年間7,000～8,000人ぐらい死亡していたのが、今だいぶ少なくなっていますね。

相良　1,500人を切って、かなり少なくなっています。やはり抗炎症効果の吸入ステロイドが出てきたということと、あとは配合剤が出てきたということが寄与しているのだろうと思います。

池脇　吸入ステロイドの登場が死亡の低下に寄与して、気管支拡張薬との配合剤が出て、さらに死亡が減ることが見込まれるのでしょうか。

相良　減る可能性はあると思います。

池脇　欧米では喘息で死なせないというのが徹底しているようですが、日本も徐々にそれに近づいているのでしょうか。

相良　近づいていっていると思います。

池脇　ありがとうございました。

冠動脈ステント留置術後の血栓予防

横浜栄共済病院循環器内科部長
野　末　　剛
（聞き手　池脇克則）

冠動脈ステント留置術後の血栓予防についてご教示ください。
1．以前に留置されたベアメタルステントの血栓予防は、抗血小板薬２剤併用療法（DAPT）を継続したほうがよいのでしょうか。
2．DAPTは、最近の薬剤溶出性ステント留置後１年以上継続したほうがよいでしょうか。また、１年で中止しても予後は変わらないでしょうか。
＜兵庫県開業医＞

池脇　血小板凝集抑制剤の使い方について、まず最初に、当初はベアメタルステントが使われていて、その血栓予防に関するDAPTの使い方です。質問では「生涯DAPTですか」とのことですが、これは短かったように思うのです。どうでしょうか。

野末　ベアメタルステントの時代、抗血小板薬の２剤併用療法といわれているDAPTの期間は１カ月程度といわれていました。その理由は、ベアメタルステントの場合には内皮化といって、だいたい１カ月程度でステントの内側に内膜が張ってくるので、その期間だけDAPTを使用し、その後は１剤の抗血小板療法にするという、いわゆるSAPTでした。

池脇　ベアメタルステントの場合には、比較的速やかに内皮に覆われるため、血栓症のリスクは高くないのでSAPTでもいいという考え方でしょうか。

野末　そうですね。

池脇　２番目の質問は、いわゆる薬剤溶出性ステントの時代になって、当然薬剤溶出性ステントの場合は内皮による修復の過程が遅れるので、その間、血栓予防をしないといけない。すなわち、DAPTの期間が長くなるというのは私も理解したのですが、どのくらい行ったほうがいいのか。これは今、ガイドラインレベルではどのようになっ

ているのでしょうか。

野末　薬剤溶出性のステント時代になり、急性冠症候群の症例においてはDAPTの期間は約１年間が、ガイドラインで推奨されています。ただ、出血のリスクが高い症例においては、DAPTの期間は約半分の６カ月程度でもいいのではないかともいわれています。

一方、安定型の冠動脈疾患では、DAPTの期間は急性冠症候群の症例よりも短くていいと考えられており、ガイドライン上は６カ月のDAPTが推奨されていますが、出血のリスクが高い症例では、その約半分の３カ月でいいといわれています。

池脇　そうすると、DAPTの期間は安定の狭心症よりもACSの方のほうが長い。それでも一応ガイドラインでは１年ということですから、基本的に１年以上は続けなくてもいいという理解でよいですか。

野末　はい。ただ、１年間のDAPTでイベントが起きなかった症例に、さらにDAPTの期間を延ばした場合と、１年たった時点でSAPT、すなわち抗血小板薬を１剤に減らした症例を比較した研究がありますが、30カ月間のDAPTのほうが予後がよかったという報告もあります。ただ、すべての症例ではなく、DAPTスコアが２点以上という高い症例では、長期間のDAPTのほうの予後がよかったという報告もあるので、１年を超えてもDAPTを継続する意味がある症例が存在します。

表　DAPTスコア

患者特性の変数	得点
年齢	
75歳以上	－２
65歳以上75歳未満	－１
65歳未満	0
糖尿病	1
現在の喫煙者	1
PCIまたは心筋梗塞の既往	1
うっ血性心不全または左室駆出率30%未満	2
手技特性の指数	
来院時に心筋梗塞あり	1
静脈グラフトへのPCI	2
ステント径３㎜未満	1

池脇　ガイドライン上はそうだけれども、症例によってはもう少し続けたほうがいいと。DAPTスコアはどういうスコアなのでしょう。

野末　年齢、糖尿病、喫煙の有無、PCIもしくは心筋梗塞の既往があるか、心不全や低心機能があるかどうか、ステントの径がどうか、そういった因子によって点数化するのがDAPTスコアです（**表**）。

池脇　何か背景を持っている方の場合には長いほうがいいと。年齢では、高齢の方のほうが長く使ったほうがいいのか、あるいはそうではないのか。どちらなのでしょう。

野末　75歳以上は点数が－２点で、

65歳未満が０点です。高齢者は出血のリスクが高くなるので、DAPTの期間はむしろ短いほうがいいのではないかと考えられています。

池脇　DAPTをSAPTにするということは、２剤使っていた抗血小板薬、アスピリンといわゆるP2Y12阻害薬、どちらを抜くのかということになりますが、今はどういう流れなのでしょう。

野末　これに関しては、現時点ではまだエビデンスがないのが現状だと思われます。消化管出血の既往があるような症例、すなわち胃潰瘍とか十二指腸潰瘍の既往がある症例の場合には、アスピリン製剤は消化管出血を起こしやすいことから、アスピリン製剤を中止してクロピドグレルもしくはプラスグレルを残す症例が多いかと思います。逆に消化管出血の既往がない症例の場合には、クロピドグレルもしくはプラスグレルを中止してアスピリンの単剤にすることも十分可能ではないかと思います。

池脇　どちらを残すほうが血栓予防の成績がいいのかがはっきりわかっていないので、その方の出血のリスクで残すほうを決めるという状況なのでしょうか。

野末　はい、そのとおりだと思います。

池脇　ちょっと細かいことになりますが、アスピリンに加えるもう１剤がクロピドグレルとプラスグレル、これが今日本で利用できる２剤ということでしょうか。

野末　そうです。

池脇　以前は圧倒的にクロピドグレルだったと思いますが、プラスグレルとアスピリンを組み合わせるメリット、あるいはどういう患者さんだったらこちらの組み合わせがいいのか、そういうことに関しては何か知見があるのでしょうか。

野末　急性冠症候群で搬送されてきた症例では、PCIを施行する前に抗血小板薬をのんでいただきます。クロピドグレルもプラスグレルも、急速に飽和するわけですが、抗血小板機能を発揮するまでの時間がプラスグレルのほうが早いといわれており、当院においては急性冠症候群の症例はアスピリンとプラスグレルの２剤をほとんどの症例で使用している状況です。

池脇　効果発現が早いというのは、臨床の場では大きなファクターなのですか。

野末　狭心症の症例と比べて、急性冠症候群の症例は、それだけ血栓性が高いのです。そういった症例の冠動脈の局所にステントのような異物を入れると、より局所の血栓性が高まるので、なるべく早く抗血小板機能を発揮させる必要性があります。クロピドグレルよりはプラスグレルを使用したほうが早く効果の発現が期待できます。

池脇　特にACSの場合はそちらの

ほうがいいということになりますね。

野末　はい。

池脇　狭心症でPCIをやって、DAPTの患者さんがAFも合併している。いわゆる抗凝固薬、DOACも併用しなければいけない。特に高齢者でそういう状況の患者さんが増えてきているように思うのですが、普通に解釈すると、DAPTとDOAC、３剤ということになるとちょっとどうかなという気もします。いかがですか。

野末　心房細動を合併していると、いわゆる抗凝固療法といわれているDOACというものが必要になってきます。さらにそういった症例にPCI、すなわちステントを留置しますと、そこに抗血小板薬が２剤入ってくるので、３剤併用になります。薬剤溶出性ステントを留置した場合、安定型の狭心症であっても６カ月間DAPTが推奨されているわけですが、６カ月３剤継続というかたちになると、極めて出血性イベントのリスクが高くなることから、近年DAPTの期間が徐々に短くなってきているというのが現状です。これも施設によって多少差はありますが、PCI後、１カ月間だけ３剤併用で、１カ月たったら抗凝固薬とSAPTにするという施設もありますし、PCIをするときだけ３剤併用療法をするといった施設もあります。

池脇　PCIが先か、AFが先かは別にしても、ある時期は必要な時期がある。そこから、早めに２剤、この場合の２剤はDAPTではなく、抗凝固薬とSAPTという組み合わせに移るということで、どちらがいいというわけではないのですね。

野末　エビデンスは確立されていませんが、DOACに抗血小板薬が１剤でも入ると、出血性のイベントを考える必要性があります。そういった場合に、例えばプラスグレルは、先ほどお話ししたように、効果はすごく高いのですが、DOACと併用してしまうと逆に出血を起こしやすかったりすることも懸念されます。そういった場合はDOACとアスピリンにするとか、症例によって消化管出血のリスクが高ければDOACとプラスグレルにするといった選択肢もあるかと思います。

池脇　効果も大事だけれども、出血のリスクを念頭に置いて調整していくということですね。

野末　そうです。

池脇　ありがとうございました。

慢性膵炎におけるアルコールの可否

東京医科大学消化器内科主任教授
糸　井　隆　夫
（聞き手　山内俊一）

慢性膵炎におけるアルコールの可否についてご教示ください。

アルコール２合歴の68歳の男性。平成30年１月に心窩部痛あり、AMY1262尿AMY10550で、膵管拡張３～４㎜あり、膵頭部主膵管内８㎜膵石あり、ERCP、ESTで排石、膵管ステント5Fr ３㎝が留置されています。その後、渇酒願望があります。病院で落ち着いたら飲酒（可）といわれたということです。

慢性膵炎は男性では多くが、アルコールが原因で基本進行する疾患であり、膵石ができるような膵炎は、生涯にわたり禁酒が第一と認識していました。ほかに慢性膵炎後、糖尿病になった患者さんや膵管拡張が持続しているケースでも、飲酒されているケースがあります。最近は、慢性膵炎の慢性期は状況により飲酒可能となっているのでしょうか。

＜奈良県開業医＞

山内　糸井先生、まず今、慢性膵炎は増えている病気なのでしょうか。

糸井　最近の調査でも、ここ10年で患者さんは1.5倍ぐらい増えています。その大きな理由として、食生活の欧米化と、ストレス社会のせいもありますが、アルコール多飲が増えているということがあります。

山内　主軸はアルコール多飲と考えてよいのでしょうか。

糸井　そうですね。アルコール性の慢性膵炎が断トツに多いと思います。

山内　大量の飲酒ということですが、膵炎を引き起こすだけの飲酒量といいますと、どのぐらいなのでしょうか。

糸井　正確な規定はありませんが、慢性膵炎になりうる酒量としては、日本酒だとだいたい１日４合、ビールだと500mL缶だいたい４本を毎日、年単位で飲んでいると慢性膵炎になります。慢性膵炎と併せて、急性膵炎も起こりうるといわれています。この患者さん

の場合は２合なので、通常、いわゆるたくさん飲まれる大酒家の約半分ぐらいは毎日飲んでいることになります。

山内　むろんお酒は自己申告ですから、本当のところはわからないわけですね。ただ、非常にお酒を飲まれている方全員にこういう膵炎が起こるわけでもないのでしょうね。

糸井　おっしゃるとおりで、おそらく患者さん本来のもともとの体質などもありますが、最近よくいわれているのはアルコール以外に喫煙、これが慢性膵炎の原因になるといわれています。アルコールを飲まれる方で、かつ喫煙される方は、より慢性膵炎あるいは急性膵炎のリスクが上がると思います。

山内　相乗効果と考えてよいですね。

糸井　おっしゃるとおりだと思います。

山内　例えばお父さんがそうだと子どもも膵炎になることはあるのでしょうか。

糸井　正確に言いますと、遺伝性膵炎という病態があります。これは欧米では多いのですが、日本人は非常に少ないです。ただ、遺伝子学的な膵炎は少ないと思いますが、アルコールあるいは喫煙も、家庭内の習慣があります。やはり家庭内で親を見て育つといいますか、そういった場合には習慣による膵炎もあるかもしれないですね。

山内　質問の中に幾つか大切なキーワードがあるので、ご解説願いたいと思います。まず膵石ですが、これはよく超音波などで発見されるようになりました。膵石の位置づけといいますか、意義はいかがでしょう。

糸井　膵石は多くの場合、慢性膵炎等に伴って、蛋白栓というか、どろどろした膵液が石になるパターンが多いのです。ですので、そういったものが膵臓の管の中にあると、膵液が十二指腸に出ていく、いわゆる流出障害を起こしてしまう。それに伴って、さらに慢性膵炎あるいは急性膵炎が発生するといわれています。この患者さんの場合も、膵石と、それに伴って膵臓の管が狭くなる、いわゆる膵管狭窄があって、おそらくステントと呼ばれるもの、チューブを入れて流出をよくしてあげているのだと思います。

山内　膵液が出られなくなってしまうため、膵石、膵管拡張が見られるのですね。膵液が出られなくなってしまうと、その先、膵臓にとっては非常に大きな負担になってくるでしょうね。

糸井　おっしゃるとおりです。それを防ぐために、この患者さんの場合も石を取ってあげる治療、内視鏡的な治療、あるいは体外衝撃波結石破砕術（ESWL）という方法があります。多くはこの２つで邪魔な石をどかすことが、膵液の流れをよくするのに必要となってきます。

山内　治りが悪いまま放置しておくと、膵臓は萎縮などするのでしょうか。

糸井　狭い部分、あるいは石によって流出障害があると、その奥側の膵臓は萎縮してきて、それが原因で慢性膵炎が進んだり、あるいはインスリンを出すホルモンの低下をきたして、糖尿病などになりうると思います。

山内　超音波を用いたスクリーニング検査で、石はともかく、膵管拡張は比較的よく出てくる所見ですが、これがあった場合、次のステップとしてはどういったものが勧められるのでしょうか。

糸井　膵管拡張をきたす疾患は実はたくさんありまして、今回の場合のような慢性膵炎でも石、あるいは狭い部分があるため、奥側の膵管が拡張してきます。ただ、このほかにも、例えばいわゆる膵がんでも拡張してきますので、拡張が見られた場合には、次のステップとしてCTあるいはMRIなどで、なぜ拡張しているのか、あるいは全体的に拡張しているだけなのか、原因を突き止めることが大切だと思います。後者であればそれほど問題ないのですが、例えば石があったり、がんによって膵液の流れがブロックされているような場合には、治療も必要となってきます。

山内　質問の後半で、最近はお酒の制限が緩められているのではないかということですが、そういうことはないのでしょうね。

糸井　正直、膵臓の専門家からすると、禁酒とよくいわれていますが、禁酒ではなく断酒、完全にお酒を断つことが慢性膵炎の進行を止めるのに極めて大切だと思っています。ガイドライン上も断酒を推奨しています。

山内　断酒をした場合としない場合では、だいぶ予後に差があるのでしょうか。

糸井　幾つかの論文では、断酒をした慢性膵炎の患者さんと、断酒をせずにそのまま過ごした患者さんとで、明らかに生存、予後が違う。寿命が違ってくるというデータが出ていますので、正直、長生き、あるいは楽しい人生を送りたいのであれば、やはり断酒をしていただいたほうがいいかと思います。

山内　この質問の先生のお話では、例えば担当の医師が、慰めるような感じで少し緩めてしまっているのかもしれないのですね。

糸井　私たちも日常診療を行っていますと、そこが一番難しい点です。確かに、この患者さんの場合のように、一時的に急性膵炎を発症した場合には、落ち着くまではもちろんお酒は飲まない。落ち着いたら少し飲んでいいというような雰囲気になりがちです。断酒という意味では完全にやめてもらうのは非常に難しく、主治医がいくら言っても難しい場合もあります。そういった場合には、ガイドラインでも推奨していますが、禁酒あるいは断酒のための専門施設、また現在ではそれ専用の

薬、抗酒剤、あるいは断酒をするためのお酒が嫌になるような薬、そういったものもあります。そういう専門施設あるいは専門の医師にみていただいて、きっぱりとお酒をやめることが必要かと思います。

山内　最後に、アルコールと膵臓がんとの関係を簡単に解説願えますか。

糸井　アルコールイコール膵臓がんではありません。データはありませんが、アルコールに伴った慢性膵炎という状態は、いわゆる一つの前がん状態と呼ばれています。すなわち、慢性膵炎が進展して炎症がずっと続くと膵がんになる可能性は、慢性膵炎を持たない患者さんのだいたい４～８倍ぐらい高いといわれています。慢性膵炎と診断されて、その後、お酒だけを断てばいいというものではなく、膵がんのリスクもありますので、専門医のもとで定期的にチェックをする。その中で、膵がんが発生していないかどうかをチェックするのも非常に大切かと思います。

山内　どうもありがとうございました。

慢性腎不全の生活指導

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科講師
丸　山　之　雄
（聞き手　池脇克則）

慢性腎不全（糖尿病性、高血圧性、その他）に対して、透析予防のため、徹底的に生活指導（減塩、蛋白制限、減K等）をして、原疾患の治療をしているが、透析への時期の限界をご教示ください。

また、透析専門医に相談すると、比較的容易に透析したほうが良いような返事です。また、尿酸値上昇は下げたほうが、腎機能は少し回復するのでしょうか。

＜福岡県開業医＞

池脇　今回は慢性腎不全に関しての質問で、透析のタイミングの見極めのようですが、慢性腎不全の生活指導、特に食事指導は大事なことです。まず、腎臓専門の立場から食事指導で注意する点についていかがでしょうか。

丸山　まず慢性腎不全（CKD）にはステージ分類があります。eGFR、推定糸球体ろ過量、これはクレアチニンと年齢と性別で自動計算されるものですが、それが90以上をステージ１、60～90をステージ２、30～60がステージ３、その中で45以上のものをステージ３a、30～45のものをステージ３bといいます。また、eGFRが15～30がステージ４、eGFRが15を下回った、腎不全がかなり進行した状態をステージ５といいます。基本的にCKDのステージがどの段階に進んだときに食事制限を始めるか、食事療法が始まるかについてはガイドラインが発行されています。

まずCKDでは、食塩はステージに限らず、腎疾患があるといわれた時点で削除。心血管系合併症、高血圧と同様に、６g/日未満を維持することが推奨されています。エネルギーに関しては、糖尿病を除けば、ほぼ制限はありません。

重要なのは蛋白質とカリウムになります。蛋白質は、蛋白質の中の窒素が

尿毒症物質の原因になるので、ステージ３、eGFRが60ぐらいから制限が始まります。最終的に腎不全が進むと、体重当たり0.6～0.8g/日という厳格な蛋白質の制限が必要になります。カリウムは、高カリウム血症、カリウムが６～７を上回っている状態では不整脈が惹起されるので、だいたいステージ３b、eGFRが45を下回ったぐらいから制限が必要になります。具体的には、末期腎不全、透析導入直前になれば、１日1,500㎎未満という制限になるので、野菜、果物はほぼそのまま食べられなくなるような、厳格なカリウムの制限が必要になります。

ですので、蛋白質、食塩、カリウムを病期に合わせて的確に制限していくことが必要です。あまり早くに蛋白質を制限してしまうと、フレイルなどの栄養障害を惹起しますので、CKDの病期、ステージに合わせた制限が透析導入を遅らせるためにも必要になってきます。

池脇　蛋白質を制限してしまったら、なかなかカロリーを維持できないのではないかと思ってしまうのですが、蛋白質を制限しても摂取カロリーを落とさないポイントはどのあたりでしょう。

丸山　やはりエネルギーをしっかり摂ることと、脂質をしっかり摂ることになりますが、おっしゃるように、蛋白質を制限すると、総エネルギー、総カロリー摂取量が減ってしまうという懸念はやはりあります。ですので、糖尿病の患者さんを除けば、糖質をしっかり摂っていただく。どうしても腎不全の患者さんは最初にカロリーを制限してしまう傾向があるので、カロリーをしっかり摂っていただいて、体重当たり25～35kcal/日のエネルギーをしっかり摂ることが必要になりますが、かなり専門的な領域になるので、管理栄養士さんの栄養指導などを受け、早めに勉強して、テクニックを身につけていただくことが必要かもしれません。

池脇　腎臓の専門家として腎不全の方をたくさん診ていて、ほとんどの方で蛋白質制限、場合によってはカリウム制限と、栄養士さんの指導を受けても、家で実際にやっていくのが難しい患者さんもいらっしゃるのではないかと思います。最近、宅配食のサービスがありますが、患者さんはどの程度利用されているのでしょうか。

丸山　基本的に、食塩についてはだいたい患者さんも味つけでわかりますし、カリウムの値に関しては、血液検査でカリウムの値が必ず毎回出ます。わりと野菜、果物はわかりやすい食材なので、調節はしやすいと思います。

蛋白質に関しては、おっしゃるようにたいへん難しいので、患者さんによっては宅配食を三度三度取られて、蛋白質を制限される方もいらっしゃいます。しかし何分お金もかかりますし、重要度としては圧倒的に食塩、カリウ

ムのほうが強いので、蛋白質は制限しなくていいというわけではないものの、まずは食塩、次にカリウムと、総エネルギーが減らないように蛋白質を少しずつ制限していくことになります。とはいえ、実際、臨床の場面では難しいと言わざるを得ないのが現状だと思います。

池脇　私は脂質を専門にしているものですから、蛋白質を減らして脂質を摂るとなると、脂質の過剰摂取で様々な代謝障害を懸念します。これは仕方がないと考えていいのでしょうか。

丸山　実際に栄養指導の際、脂質を少し多めに摂ってくださいというお話はするのですが、それで脂質を多く摂って、総エネルギー量のつじつまを合わせる患者さんは比較的少ないと思います。やはりエネルギーを重点的に、脂質はなるべくというような栄養指導をすることが多いような気がします。

池脇　腎不全の方はリンもバランスを崩しますが、リンの食事での調整はいかがでしょうか。

丸山　リンは、透析に入った後は厳重な管理が必要なのですが、透析前も末期になったら制限が必要といわれています。蛋白質１g当たり15㎎のリンが含まれているので、蛋白質とだいたい比例して動きます。ただし、リンが過剰に入るもの、無機リンといわれるもの、食品添加物に入っているもの、チーズに入っているもの、乳製品に入っているものに関しては、蛋白質に依存せずにリンだけが上がってしまいます。リンを制限するという意味では、そういう薬がありますが、まずは加工食品などを少し制限していただいて、無機リンを抑えることが重要になってくると思います。

池脇　先ほど塩分とカリウムに関しては食事や食品で気をつけるものがあるから、患者さんも対応できるけれども、蛋白質はなかなか難しいというお話でした。カリウムとリンは吸着する薬物がありますので食事指導をして、なおかつそういったものも適宜使っていく感じですか。

丸山　はい。蛋白質に関しても、活性炭で吸着する薬が出ているので、どうしても摂取量が多い方に関しては、そういう薬を出すこともあります。

池脇　こういったことをきちっと行っていくことで、最終的に透析は避けられないかもしれないけれども、進行を遅らせることはできますか。

丸山　蛋白質に関しては、エビデンスレベルでは確認はされていないのですが、腎不全の進行を抑えられると思います。食塩に関しては、腎不全だけではありません。動脈硬化性疾患が一般に抑制されるので、食塩をコントロールして、血圧をしっかりコントロールすることは、ほかの動脈硬化性疾患と同様に腎機能の荒廃速度も抑えるといわれています。

池脇　今回の質問では、透析のタイミングをどうやって判断したらいいのかということですが、透析まで一般の先生がみていくよりは、もっと早い段階で腎臓専門医にコンサルトして、引き継いでいただくという限界点があるような気がしています。どうでしょうか。

丸山　基本的にeGFRが５～10未満で、臨床症状が出たような時点で透析導入が必要になりますが、少なくともステージ５、eGFRが15未満の患者さんに関しては、腎臓内科専門医でコントロールしたほうがいいと思います。ステージ４、eGFRが30未満の方に関しては、全例というわけではないのですが、特に20～30を下回った場合には腎臓専門医のフォローアップ、もしくは併診をしていただくのが望ましいかなと思います。

池脇　シャントをつくって透析を始めましょうというよりも、あらかじめ時間的な余裕を持ってシャントをつくったほうがいいような気がするのですが。

丸山　いわゆるEvidence based medicineとしても、透析導入前に腎臓専門医がタッチする期間が長い患者さん、特に指導ができたり、シャントがつくれたりする患者さんは、有意に生命予後がいいということもあります。実際に腎臓専門医の内科に通院するかどうかは別として、早い時点で腎臓内科専門医が介入していたほうが、患者さんのためにもいいかと思います。

池脇　少なくともステージ４ぐらいに来たら腎臓の専門医にコンサルトして、方針をうかがったほうがいいですね。

丸山　はい。

池脇　最後に尿酸のことですが、尿酸が高い場合に下げると腎機能が回復するのかについて、どの程度のエビデンスがあるのでしょう。

丸山　初期の腎不全においては、尿酸値をコントロールすることで腎不全の進行速度が抑えられるとなっていますが、例えば蛋白制限、食塩制限、血圧の管理といったものに関して、そのインパクトは弱いです。ただ、尿酸を制限することによって動脈硬化性疾患が抑えられるという証拠はあるので、腎不全の初期に尿酸をコントロールすることは有用な介入方法ではないかと思います。

池脇　ありがとうございました。

B型肝炎ウイルス（HBV）

虎の門病院肝臓内科部長
鈴　木　義　之
（聞き手　山内俊一）

B型肝炎集団訴訟でカルテ開示のため来院された64歳の女性。患者両親のHBV感染既往は不明です。当院ではHBs抗原陽性、HBc抗体陽性より無症候性キャリアと診断して、肝臓専門病院に意見書作成を依頼しました。

1．HBVの母子感染（垂直感染）と、昔のワクチンによる血液汚染針からの水平感染はどのような検査で鑑別できるのかをご教示ください。

2．HBVは母子感染以外は血液感染または体液感染が主体で、性行為、刺青、針刺し事故が主な感染ルートと理解していましたが、涙や唾液からの感染があり、幼稚園や保育園で感染したことで慢性肝炎の原因になるため、HBVワクチンが定期接種になったと聞きました。HBVの涙や唾液からの感染、および日常生活での感染予防についてどのように対応、指導すべきかをご教示ください。

＜兵庫県開業医＞

山内　鈴木先生、まず、現在のB型肝炎の治療方針を簡単にまとめていただけますか。

鈴木　B型肝炎の病態や治療については、現在、様々な情報があふれており、最近ではインターネット等で多くの知識を得ることが可能だと思います。しかしながら、きちんとしたかたちで把握し、臨床に活用できているとは言いがたい状況の先生方も多くいらっしゃると思います。

B型肝炎に取り組む基本姿勢は治療のタイミングと予防に留意することです。いつ、どのような患者さんに、どのような治療を提案するべきかということ、そしていかに感染を拡大させないような環境をつくるかにあります。

山内　基本的なところは全くそのとおりなのですが、B型、C型肝炎の診断ですから、専門の先生方でないと、

マーカーが複雑なためなかなか理解しづらいのです。このあたりはいかがでしょうか。

鈴木　どうしてもとっつきにくい、距離を置きがちなところがあると思います。ウイルスマーカーですが、HBs抗原抗体、HBe抗原抗体、そして急性期かどうかを判別するためのIgM型とIgG型があるHBc抗体、そしてウイルス量を表すとされているHBVDNAがあります。また、HCVと同様に、HBVにも遺伝子型があり、現在、AからHまで同定されていて、HBV genotypeとして測定されます。そのほかに、ウイルスの変異を見るものや、あるいは最近ではHBVコア関連抗原という検査もあり、核酸アナログの中止基準や発がんの予測因子としても重要な検査であるとされています。ただ、これらの検査はそれぞれにおいて検査法が複数存在し、感度も様々であり、どの検査をどのようなタイミングで行うかは意見の分かれるところです。

山内　非常に複雑になっているのですね。非専門医の立場ですと、まずHBs抗原を測っておいて、それが陽性ならば次にDNA量が簡単にオーダーできるようになりましたので、ついついこちらを測って、これでいいみたいなところがあります。このあたりはどうなのでしょうか。

鈴木　HBs抗原量やHBVDNA量を見ると、高力価の集団の中には治療を必要としないような無症候性キャリアの状態の方々と、活動性が激しく、すぐにでも抗ウイルス療法の適応となるような方々がいます。また、低力価の中にも肝炎が鎮静化し、経過観察でよい方々と、肝硬変にまで進行し、肝不全対策を積極的に行わなければならない方々が混在しています。さらに、1980年代まではHBe抗原が陰性化し、HBe抗体が出現してくるセロコンバージョンを獲得した状態の方は肝炎が治癒したといわれていましたが、現在ではそのようなとらえ方は大きな間違いであることがわかってきています。

山内　そうしますと、HBe抗体に関してはあまり診断的な意義はなくなってきているのでしょうか。

鈴木　はい。HBe抗原がプレコア領域の変異によって産生することができなくなっている状態なだけですから、e抗原が消えたからといって、DNA量が多い方もいらっしゃいます。ただ、８割の方はe抗原がセロコンバージョンを起こすと非活動性キャリアと呼ばれる状態になることは確かです。

山内　DNA量が必ずしも病勢を的確に診断していないことと併せると、まだまだこのあたりはヘテロな集団があるから注意しなければだめだということでしょうね。

鈴木　そうだと思います。ガイドライン上はDNA量が幾つ、といかにもDNAの量で治療をするようになって

いますが、それは、この後述べさせていただく病期、どのステージングにあるかによって大きく変化するものだと思っています。

山内　海外と日本との違いもあると見てよいのでしょうね。

鈴木　はい。

山内　そうしますと、結局は肝生検になるのでしょうか。

鈴木　それは医療の助成金を申請するうえでも、またC型でもそうだったのですが、従来は肝生検で慢性肝炎と診断することが必要といわれていましたので、肝生検を行ってきました。しかし昨今の医療事情から考えると、肝臓に針を刺すという侵襲的な検査はあまり行われないという流れにあります。ですので、なるべくウイルスマーカーを含めた血液検査で判断できないか、そして画像検査で判断できないかという時代になってきています。

山内　やはり画像検査が重要になってきていて、これは今後もさらに進歩が期待されるのでしょうね。

鈴木　MRIで肝臓の表面像を写すようなMRラパロスコピー、それから超音波で硬さを測るようなフィブロスキャン、そういったものが一つの指標になるとは思いますが、やはり肝生検に優る状態にはまだ至っていないというのが現状です。

山内　ちなみに、今、日本ないし世界的レベルで見て、HBVのキャリアの方はどの程度の数いるのでしょうか。

鈴木　全世界では少なく見積もって２億～3.5億人ぐらいいらっしゃる。アジア、アフリカが非常に多い地域とされています。日本ではだいたい150万人ぐらいキャリアの方がいるというのが日本赤十字の推定です。

山内　確認したいのですが、キャリアの方が実際に慢性肝炎、肝硬変に進行する率はどのぐらいなのでしょうか。

鈴木　いろいろな報告を勘案すれば、10～15％ぐらいの方は肝炎が進行する、それ以外の方は無症候性キャリア、もしくはいったん肝炎を起こすけれども落ち着く非活動性キャリアになるといわれています。

山内　無症候性キャリアと非活動性キャリアの鑑別もなかなか難しく、やはりHBs抗原陽性の方を見つけた場合は一度は専門医に精査していただくのがよいのですね。

鈴木　相談することをお勧めします。

山内　それから、母子感染などの垂直感染と、昔からの血液の汚染針からの水平感染、この２つは鑑別できるのでしょうかということですが。

鈴木　答えから申し上げますと、鑑別はできないです。どちらの場合もウイルスが体の中に入っている状態になっていますから、そのウイルスが肝臓の細胞の中に取り込まれた状態の血液学的な結果、しかも慢性化した場合にはHBs抗原陽性、HBc抗体陽性という

かたちになりますので、そこの鑑別はできません。実際にはアナムネーゼやお父様やお母様の状態から判断していくしかないと思います。

山内　ついでですが、先ほど出てきましたgenotypeに関して簡単に説明願えますか。

鈴木　従来、日本のgenotypeは、genotype Cが80～85％、genotype Bが15％程度といわれていました。ところが最近では、新聞等でも話題になったように、ヨーロッパ型と呼ばれる欧米のほうから入ってきたgenotype Aが日本で慢性化するというかたちで広まっていることも確かです。

山内　そうしますと、日本は欧米化しているというところもあるのですね。

鈴木　そうですね。グローバリゼーションの結果というところかもしれませんが。

山内　もう一つ、涙や唾液からの感染もあるとの報告が出てきているとのことですが、どうなのでしょう。

鈴木　1980年以降、幾つかの報告があります。実際に涙や唾液からHBV-DNAを同定したという報告もありますが、報告の多くが海外であること、そしてまた、通常の日常生活では感染しないことを考えると、いたずらに危険性だけを唱えていっては不当な差別につながってしまうこともあります。ですから、我々医療者としては、歯ブラシやひげそりなどを共用しないように注意すること。それから、万が一、血液、体液に接触した場合にはすぐに流水で洗い流すことを指導するのが、一番いいのではないかと思っています。

山内　ちなみに、ワクチンが定期接種になってきましたが、これでだいぶ局面が変わってきましたか。

鈴木　2016年10月からですから、今保育園に入るぐらいのお子さんは皆さんB型のワクチンで抗体を獲得しています。保育園で集団感染したというようなことは、今後日本ではほとんど起きないのではないかと考えています。

山内　どうもありがとうございました。

血清亜鉛値

帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科教授
児　玉　浩　子
（聞き手　池田志孝）

血清亜鉛値が、早朝空腹時検体では正常域にあり、午後、食後４時間検体では正常値以下の低値です。関連した臨床症状はありません。血清亜鉛値は、一般に日内変動や食事時刻との関係による変動が著明なようですが、上記のような場合はどう判断すべきでしょうか。

＜長崎県開業医＞

池田　児玉先生、早朝空腹時検体では亜鉛値が正常域であったのだけれども、午後、食後４時間検体では正常値以下の値になった。症状は特にないということですが、どういうことなのでしょうか。

児玉　血清の亜鉛値というのは日内変動がありまして、まず早朝空腹時が一番高くて、午後になるにつれて低下してくる。あと、食後にも低下するのが大きな特徴です。したがって、この質問に書かれたとおりで、早朝空腹時では高いけれども、午後とか食後には正常値以下になることも十分考えられると思います。

池田　食事の後、低下するとはどういうことなのでしょうか。

児玉　これは全くわからないのですが、推測として、亜鉛というのは膵液とか胆汁に主に分泌される。そうしますと、食事をすると膵液がいっぱいつくられて、膵酵素が出ます。それと一緒に亜鉛も分泌されるのではないかと思います。

池田　消化管の液が出る。そこに亜鉛がたくさん入っているから、血中からそちらに移っていくという考えですね。

児玉　はい。

池田　一方で亜鉛の代謝・吸収というのはどういう仕組みなのでしょうか。

児玉　亜鉛は、空腸や十二指腸で吸収されるのですが、まず吸収には亜鉛トランスポーターという亜鉛を吸収す

る膜蛋白があり、そのトランスポーターで腸の粘膜に吸収される。それが血液中に分泌されて全身に行き渡る。

池田　吸収されて血中に入った亜鉛は何か蛋白質にくっついたりしているのでしょうか。

児玉　ほとんどがアルブミンです。血液中で移動するのはアルブミンに結合しています。

池田　では逆に低アルブミンの方は亜鉛が低くなる。

児玉　低くなります。肝硬変や肝臓の悪い人は、肝機能障害のために血清のアルブミンが低くなっていることが多いのですが、そういう方たちは血中の亜鉛の値は低いです。

池田　吸収するときは、十二指腸、空腸で、というお話ですが、例えばpHなどは影響があるのでしょうか。

児玉　そこは詳しくわかっていないと思います。吸収に影響を与えるものとしては、一つは薬で、キレート作用のある薬を一緒にのんだ場合は吸収が悪くなります。

もう一つは食事で、フィチン酸。フィチン酸といってもピンと来ないと思うのですが、穀類や豆の外皮に含まれています。したがって、簡単に言えば、豆を精製しないで食べるとフィチン酸がたくさん含まれている。お米も精製しないお米、例えば玄米などはフィチン酸がたくさん含まれていますので、そのまま食べると、亜鉛の吸収が悪くなるおそれがあります。

池田　よく健康にいいからと玄米を食べますよね。それでかえって亜鉛の吸収を悪くする。

児玉　米にはけっこう亜鉛が含まれているのですが、玄米で食べるとおそらく亜鉛はあまり吸収されていないだろうということです。

池田　初めてうかがいました。薬でも、ということですが、どのような薬でキレートされるのでしょうか。

児玉　いろいろな薬があります。一番有名なのはペニシラミンというリウマチなどに使う薬です。日本臨床栄養学会のホームページで、「亜鉛欠乏症の診療指針2018」の全文を見ることができます。そこにも掲載しているのですが、パーキンソン病、うつ病、関節リウマチ、糖尿病や甲状腺機能亢進症、痛風、こういう病気の薬には、キレート作用があるものが多い。そういう薬をのんでいると亜鉛欠乏になりやすいです。

池田　あとで症状もうかがいますが、亜鉛欠乏によってそういう病気になっているのか、元の病気で亜鉛欠乏になっているのか、わからないことが多いですね。

児玉　おっしゃるとおりです。

池田　そういうとき、薬をのんでいる方は亜鉛をちょっと調べておく必要があるのですね。

児玉　調べて低ければ亜鉛製剤を投

与して、亜鉛欠乏と思われる症状がよくなるかどうかを見ていただくのが一番、治療的診断というのでしょうか、よくわかると思います。

池田　亜鉛欠乏症の確定診断ですが、我々は症状が、例えば褥瘡になりやすいとか、皮膚炎ができやすいとか、味覚異常があれば疑って、血清亜鉛だけ採血するのですが、確実な亜鉛欠乏の診断の方法はありますか。

児玉　なかなか難しいのですが、昔からいわれているのが亜鉛クリアランステストといって、経静脈的に亜鉛を投与して、30分ごと２時間ぐらい、経時的に血中の亜鉛の値を見ると、血液中に投与された亜鉛が欠乏しているとすぐに組織や細胞に取り込まれるので、血中の亜鉛の値は急激に低下します。その低下率で亜鉛欠乏かどうかを調べる方法が、正確に亜鉛欠乏を診断するのに有効といわれているのですが、現実的ではないですね。

池田　例えばその方法は、１日入院するとか、そういうことでしょうか。

児玉　そうですね。例えば、１日で４～５回、血清の亜鉛の値を測りますので、それを保険で検査をしたら必ず査定されてしまいます。負荷テストとして認められていない検査ですね。研究的なことであればいいのですが。

池田　では通常行われている血清亜鉛値の測定というのは月に何回なのでしょうか。

児玉　そのときの状況にもよると思うのですが、せいぜい月に１回です。２回測った場合は、なぜ２回測ったかという説明、症状詳記が必要になると思います。

池田　これはたいへんですね。亜鉛クリアランステストも、もし入院して行うことになると自費になってしまうのですね。

児玉　そうですね。

池田　なかなか難しいですね。そうなると一般的には、できたら早朝の空腹時検体を取って血清亜鉛値を測るということでしょうか。

児玉　そうですね。

池田　でも、なかなか早朝来られる方は少ないですよね。

児玉　特に最近は空腹で採血する機会が少なくなってきています。

池田　食後に来られる、多くは午後ですね。そういう場合は早朝に比べて減ってきますね。

児玉　減っています。

池田　そういった方で基準値以下になってしまって、例えばある程度味覚障害がある場合はそれで診断してしまうのでしょうか。

児玉　まず薬を処方してもいいと思います。

池田　多くの病気は何か症状があるので、検査値と合わせて薬を処方しますね。亜鉛の薬は、そういう症状がなくてもいいのでしょうか。

児玉　血清の亜鉛の値が有意に低くても、症状がなければ、効いたかどうかを見るのがたいへんです。亜鉛を投与して、亜鉛欠乏が改善して、よくなったかどうかを見ることが大切なのですが、効果を見る指標がなければ難しいですね。

池田　ではとにかく症状があれば、ワンポイントでもいいから血清亜鉛を調べて、低値であったら治療する。

児玉　治療して、症状がどうなのかをまず見る。それは基本的に正しい方法だと思います。もう一つは慢性疾患で、例えば肝硬変とかで血清の亜鉛の値が低い場合があります。そういう人たちは亜鉛欠乏の症状がなくても、亜鉛を投与することにより、肝機能が改善することがあるといわれています。それは低亜鉛血症として、亜鉛を投与することができますので、亜鉛を投与して、もともとの疾患の改善にプラスになるのであれば投与してよいと思います。

池田　一つの症状として肝機能障害などを見る。

児玉　そうですね。

池田　病名は低亜鉛血症ですね。

児玉　低亜鉛血症という病名はあるのですが、ICD11の病名では亜鉛欠乏症になっています。ただ、保険適用は低亜鉛血症で薬を使っていいとなっていますので、保険診療上は低亜鉛血症イコール亜鉛欠乏症と読み替えていただいています。

池田　ちょっと最初に戻りますが、薬、特にキレート作用のある薬はなかなかやめられませんよね。

児玉　やめられないですね。

池田　その場合は亜鉛の薬というのはどういう使われ方をするのでしょうか。

児玉　併用してもよいかと思います。

池田　ずっと使うということですか。

児玉　そうですね。そのときに大事なことは、同時に薬をのまない。食後に両方一緒にのむと、キレート作用で亜鉛をくっつけてしまいますので、あまり効果がなくなる。時間をずらしてのんでいただくことが大事かと思います。あとは、定期的に血清の亜鉛の値を見て、過剰にならないように注意することが大事だと思います。

池田　今、過剰というお話もありましたが、亜鉛を多く取り過ぎることによって何か不都合なことはあるのでしょうか。

児玉　亜鉛過剰での一番の問題は銅不足になります。銅欠乏になるということがいわれています。

池田　どうしてなのでしょうか。

児玉　腸管での銅の吸収が亜鉛をのむことによって抑制されるからです。

池田　ただのんでいればいいというわけではないのですね。

児玉　銅欠乏になりますと、貧血と白血球の減少が所見の一つとして現れ

ますので、定期的に銅と、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン値を確認していただくのがいいかと思います。

池田　きちんとモニターして過剰にならないよう、そして銅の血中濃度も保つように気を配らなければいけないのですね。どうもありがとうございました。

未成年受診時の対応

小笠原六川国際総合法律事務所パートナー弁護士・医師
平　野　大　輔
（聞き手　池脇克則）

未成年者の受診についてご教示ください。時々、中高生の患者さんが一人で受診するケースがあります。親御さんは仕事で不在とのこと。このような場合の対応に困ってしまいます。電話連絡がつかないケース、ついたとしても電話口での説明が難しいケース、診察同意書の必要性、不測の事態が起こったときの責任の所在、18、19歳はどうすべきかなど、考えることが多いです。どのような対応をすべきかご教示ください。

＜横浜市開業医＞

池脇　先生は東京慈恵会医科大学を卒業されて、中央大学で法律を学ばれ、医師と弁護士という２つの資格を持って活躍されています。今回の質問は、未成年者が１人で受診されたときに、対応に困ってしまいますという質問です。親御さんがいらっしゃらないと、なかなか先に進まないし、何かあったときに責任の所在はどうなるのか。あるいは、未成年者でも、もうじき成人というぐらいの人たちは成人と一緒と考えていいのか。

現場の悩みが伝わってくる質問ですが、確かに最近はインフォームド・コンセント、きちんと説明して、きちんと同意を取ってからやりなさいというなかで、未成年者で親御さんがいらっしゃらないときにどう進めるのか。その点、どのように考えられているのでしょうか。

平野　未成年者ということから言いますと、民法上に規定がありまして、未成年者の行為については、行為能力が制限されているという言い方になるのですが、取り消しうる行為なのです。なので、医療機関と患者さんとの間で医療契約を締結する。法概念的にはそうなるのですが、未成年者であるということで、その契約をいつでもなかったことにできてしまう。こういう不安

定な関係になります。

池脇　取り消すというのは医療サイドのほうで取り消せるという意味ですか。

平野　これは未成年者の側の取り消し権というものです。

池脇　患者さんのほうが取り消す。

平野　そうです。医療機関側としてできることは、取り消すのかどうかを決めてくれというニュアンスになります。

池脇　そうすると、医療サイドとしたら、未成年であっても、一応医療契約というのを結んだうえで診察をしたり、場合によっては治療行為を行う。そのときに、未成年の場合にはいつでも取り消せる。そういうちょっと特殊な契約を結んでいると考えたらいいのでしょうか。

平野　成人の方では取り消すことはできないのです。医療契約というのは、民法上は委任の契約に準じて考えられているのですが、委任契約ないしは準委任契約という概念をそのまま医療に持ってくるのは不適切と考えられています。とはいっても、終了ということになれば、それは問題はないかなと思うのですが、未成年者が受診されたときには、民法上の規定があって行為能力が制限されていることから、未成年者は有効な契約を締結できないという言葉が一般には広く知られていて、それが未成年者の医療契約という概念を不安定にさせているような印象を与えるのではないかと思うのです。ただ、そういう未成年者の法律行為であっても、法律概念なのですが、そういう取り消しという行為がないかぎりは一応は有効になるという契約になります。そこをそんなに大きく取り上げて、未成年者が受診していくうえでの障壁のように考える必要もないかと思うのです。

池脇　すべてがスムーズに進んで、困っていることが治ってしまえば、何の問題もないのでしょうが、ちょっと予測できないような事態が起こることもある。お話をして、未成年者でもそれを受け入れて、例えば後日、ちょっと状況が変わったということになったら、その時点で契約の取り消しというのは、少し時期が過ぎてしまっているような気がします。ここはまた考え方が違うのでしょうか。

平野　法的には、未成年者の側はいつでも取り消すことができることになります。ただ、それと、いわゆる医療過誤であったり、医療事故が起きたときの責任の所在ということとは少し違うかと思います。

池脇　診察のときには未成年者が１人で来ていて、親御さんはその場には立ち会わなくても、その日の状況とか、あるいは経過で、後日、親御さんのほうから取り消しを言ってこられることもあるのですね。

平野　それは可能です。未成年者の法律行為ということに関して言いますと、先ほど行為能力の制限という話をさせていただきましたが、原則的には親権者、法定代理人の同意を得たうえで法律行為をするのが原則になります。もし未成年者が受診したときには、通常であればご両親の同意を得ていますか、と本人に確認したり、あるいは実務ではよく電話をすることがあるのですが、そういった対応で法律上は問題はないと思います。

池脇　逆に言いますと、１人で来た未成年者がいくらしっかりしていたとしても、やはり法律上は制限の対象になっている人であるから、親御さんに対して常に配慮する。あるいは病院によっては、１人であれば医療対象者として診察できないという、そういう方針を掲げたとしても、あながち間違いではないということなのでしょうか。

平野　そのあたりの話になってくると、患者さんの緊急度にもかかわってくると思います。目の前の緊急性の非常に高い患者さんを差し置いて、同意がないから診療できないというのはちょっと違ってくるかと思います。

池脇　確かにそうですね。それこそ命にかかわるような状況というのは、年齢とかそういうものは関係ないですから、それはいいと思うのです。おそらく今回の質問の意図は、そう緊急性がないような状況での診察の進め方を心配しながらやっているような気がするのです。例えば同意書のことに少し触れているのですが、インフォームド・コンセントに関するようなことのなかで、同意書が必要になったときに、未成年者の場合、単独では成立しないのでしょうか。やはり親御さんのサインが必要ですか。

平野　医療契約に基づく説明義務というもののなかに、インフォームド・コンセントのための説明義務というものがあると思うのです。医療契約の成立とはまたちょっと次元の違う話になると思うのですが、もしインフォームド・コンセントということでいうのであれば、そこで求められる説明というのは本人ありきの話です。例えばそれが未成年であっても、まず本人にしっかりとわかるように説明をしていただいて、本人から同意をいただくのがとても大切になってくるかと思います。

池脇　先生は外科医でいらっしゃるので、腹痛で来て、急性虫垂炎だ、手術しましょうとなると、当然同意書を取るわけですが、これは医学的に正しい選択で、本人だけのサインで手術という方向にいっても問題はないと考えていいのでしょうか。

平野　実務上の問題はあると思うのです。医療契約自体に関して、通常は法定代理人である親御さんが契約をし、治療の内容については人格権という、患者さん本人の持つ権利に基づくもの

なので、本人の同意が前提になります。そのうえで実務上、家族の同意はやはり必要かと思います。

池脇　虫垂炎のケースだと、もちろん緊急性が高ければ話は別だと思うのですが、医療契約は、未成年者は親のきちんとした何かがないと成立しないけれども、インフォームド・コンセントは本人の同意が一番大事なもので、場合によっては親の同意は必ずしも必要ない場合もある、という理解でいいでしょうか。

平野　概念としては正しいと思います。患者さん本人が未成年で、親権者の方が同意しないとか、要するに患者さん本人と親権者の間で意見にそごがある場合を想定されていると思うのです。例えば15歳の患者さんが虫垂炎で病院にいらして、本人は治療を受けたいと言っているのだけれども、家族が宗教上の理由から手術は受けさせないと言ったときに、どういう対応をするのが正しいかということだと思うのです。そのときに、いわゆる親権者の同意がないことが、どんな問題になるかだと思うのですが、そこで考えられる親御さんが同意をしないことに、いかほどの理由があるのかが法的には問題になってきて、それが十分な理由ではない。例えば、宗教上の理由もよく言われますが、親御さんが宗教上の理由で治療を受けさせたくないと言っても、本人が受けたいと言っているのであれば、それは両親の権利の乱用ということになって無効なものでしょうという考え方が適切だと思います。

池脇　未成年ということでひとくくりにしましたが、10歳でも、19歳でも、基本は同じと考えてよいですね。

平野　そこはちょっと難しいのですが、例えば行為能力の制限という民法上の規定の話からすれば、成年かどうかという話になります。もちろん、例えば５歳の子であれば、そもそも法律行為ができないということになってきます。しかし例えば15歳ぐらいの一般的な子どもであれば通常の意思能力はある。そのうえで、やはり未成年なので、行為能力の制限を受けるということになります。これが医療契約については原則的な理解になると思います。

インフォームド・コンセントに関していえば、どのぐらいの侵襲性、どのぐらいの緊急性、どのぐらいの必要性という、個別具体的な判断において、一般的には15歳以上といわれていますが、年齢で区切るよりは、個々の患者さんの能力に応じて説明の仕方を変えたり、同意が本当にできているのかを検討することが大切になると思います。

池脇　どうもありがとうございました。

便秘に効果のある食品

順天堂大学小児科教授
清　水　俊　明
（聞き手　池脇克則）

便秘に効果のある食品についてご教示ください。

＜大分県開業医＞

池脇　便秘に効果のある食品ということで、薬を使わないで、食生活で便秘をコントロールするにはどうしたらいいかという質問です。

食品のことを教えていただく前に、便秘といっても、おそらく高齢者と小児では特徴が違うのではないかと思います。清水先生は小児科の専門ですが、小児の便秘の特徴はあるのでしょうか。

清水　便秘は症状自体は便が出ないということで、あまり年齢による違いはないかと思うのですが、なぜ便秘になってしまうのかについては、小児と成人、あるいは高齢者では多少違うような気がするのです。小児といっても、生まれたばかりの新生児、１歳までの乳児、あるいは６歳までの幼児、さらには学童、そのへんが小児科になるのですが、年齢によって便秘の原因が違うのも小児の便秘の特徴かもしれません。

池脇　今からそれを解説していただくにしても、やはり食事環境や、腸の性状などが関係してくるのでしょうか。

清水　成人もそうですが、腸が長いとか、腸の動きが悪いとか、そのへんがまずプライマリーな原因であって、次に習慣性の便秘、便意を我慢することによって徐々に直腸に便がたまるという、そういったところが便秘の原因として多いと思うのです。

ただ、小児の場合は、乳幼児は母乳、ミルクを飲んでいる、あるいは離乳食を食べている、といった環境の変化、あるいは食事の変化による便秘、また１歳、２歳、３歳ぐらいになると、トイレットトレーニングが始まりますので、トイレットトレーニングがうまくいかないことによる便秘。さらには、就学時、６歳、７歳ぐらいになってく

ると学校が始まりますので、環境が変わることによる便秘など、便秘の原因が成人と違う、あるいは年齢によって特徴があるということが小児の特異性かもしれません。

池脇　確かにそうですね。母乳、離乳食、それから普通の食事になる。そして、家の中から幼稚園あるいは小学校等に行くとなると、環境が影響すると考えたほうがいいのですね。

清水　そうですね。ですから、食生活もそうですし、生活習慣、こういったところが小児の便秘には大きく関係してきているのだと思います。

池脇　食生活あるいは自分の周りの環境が変わることに、適応できない結果として便秘になってくるのだとすると、それをどのように管理していくのか。例えば、小児に対して食事指導というのはなかなか難しいでしょうし、親御さんにということになるのですが、具体的にはどういう指導をされているのでしょうか。

清水　病院に来るような便秘というのはかなり重症なのです。ですから、そういった患者さん、お子さんに食事指導をして便秘を治すというのは少し難しいです。まずは薬物療法などを行って、よくなった時点で、今後、いい状態を維持するとか、あるいは再発を予防するためには、やはり食事指導が大切になってきます。そういったときにまず食事量をしっかり取ることが非常に大切になってくると思います。

池脇　食事の量が関係あるのですか。

清水　そうです。食事の量が少ないと、当然便の量も少なくなり、便の量が少ないと便が出にくくなるわけです。食事量、乳児であれば、母乳あるいはミルクの量が十分であるかどうか、そのへんが大切になってくるかもしれません。

池脇　小児の場合には食事量をチェックして、不十分であれば増やす。例えば学童期の子どもで食が細いというのは、何か背景があるように思うのですが、食事を増やすというのは可能な指導なのでしょうか。

清水　食の細い子に食事を増やすのはなかなか難しいと思うのです。ただ、単に食が細いだけが便秘の原因なのかというと、それもまた違うのです。幾つか便秘の原因となるようなファクターのうちの一つとして、十分に食事を取るのは大切になると思います。

池脇　食事の量的な観点をチェックして、あとは食事の質、ちょっと偏食傾向がある場合や、例えば食物繊維を取るのはいいと思うのですが、そういう指導もされるのでしょうか。

清水　おっしゃるとおりで、食物繊維は便秘の予防、あるいは軽症の便秘の治療には非常に大切になってきます。食物繊維が多い食べ物が幾つかありますが、そういったものを積極的に取るようにという指導はする必要があると

思います。ただ、それだけというのはまた問題で、やはりバランスよく、食物繊維が多いものを取っていくという指導が必要になってくると思います（**表１**、**２**）。

池脇　果物や野菜に食物繊維は入っているとしても、成人、高齢の方が好む食物繊維と、小児の好むというか、抵抗なく取れるようなものは何になりますか。例えば一般的なところで食物繊維が取れそうにない場合には、果物などは、そのほうが抵抗なく取れるものなのでしょうか。

清水　そうですね。食物繊維というと野菜類が多いといいますが、野菜が嫌いな子どもでも、果物になると好んで食べます。今先生がおっしゃいましたように、バナナ、リンゴ、キウイ、こういったものに繊維分が多いといわれています。あとは、果物は繊維分だけではなくて、ソルビトールという便の量を増やすような、便の保水性を持った食べ物がありますので、そういったものを多く含む果物、例えばプラム、桃、リンゴなどを選択してもらうことも重要な指導になってくると思います。

池脇　今おっしゃったのは果物、デザートに近いようなものですが、食事の中で子どもでも取りやすいものは何かありますか。

清水　穀類も繊維分が多いのですが、穀類の中でもうどん、そば、あるいはスパゲティなどがあります。その中で

表１　100g中に含まれる食物繊維の多い食物

１位	キクラゲ黒（74.2g）
２位	干しヒジキ（54.9g）
３位	干しシイタケ（43.4g）
４位	乾燥もののカンピョウ（25.8g）
５位	インゲン豆（19.8g）
６位	乾燥ものの切り干し大根（17.9g）
７位	きな粉（17.1g）
８位	乾燥ものの小豆（16.0g）
９位	乾燥ものの大豆（15.0g）
10位	干し柿（10.8g）

（カッコ内は100g中の食物繊維の量）
（http://www2.health.ne.jp/library/0300/w0307011.htmlより引用）

表２　常用量を基準とした食物繊維の多い食物

１位	糸引き納豆（50g中4.8g）
２位	干しソバ（100g中4.7g）／おから（50g中4.7g）
４位	甘栗（60g中4.2g）
５位	インゲン豆（19.8g）
６位	トウモロコシ（200g中4.0g）／インゲン豆（乾燥）（20g中4.0g）
８位	オートミール（50g中3.8g）
９位	小豆（乾燥）（20g中3.2g）
10位	ポテトチップ（90g中3.1g）

（注）カッコ内は一人分の一日に食べる目安量の中の食物繊維量を示しています。
（http://www2.health.ne.jp/library/0300/w0307011.htmlより引用）

特にそば、スパゲティのほうがうどんより繊維分が多いといわれています。それらは子どもが好むようなものかもしれませんが、推奨されています。

池脇　ビフィズス菌、ヨーグルトは、子どもに対して積極的に摂取するように指導されますか。

清水　プロバイオティクスは、いろいろなところで有効性が示されているのですが、先ほどちょっと話しましたように、非常に重症の便秘にはヨーグルトだけでは効かないことがあると思います。ただ、予防や腸内環境を整えるといった意味では、乳酸菌製剤やヨーグルトは有効かと思います。

注意しなければいけないのは、子どもの便秘の原因として牛乳アレルギーがあります。乳製品を取り始めて便秘になったような場合はその可能性も考えて、血液検査をするなり、牛乳製品をちょっと除去して、便秘が改善するかどうかを確認することが大切になってくることもあります。

池脇　便秘に効果のある食品に関して幅広くうかがいましたが、便秘のお子さんに対して、食事だけで解決できないこともあるでしょうし、生活習慣全体の指導もされますか。

清水　よくいわれている「早寝・早起き・朝ごはん」、朝ごはんをしっかり食べて、その後、ある程度時間をおいて快便。これが便秘を治す基本的な食習慣、生活習慣になっていますので、そのへんを指導することもあります。

池脇　食事、生活習慣というように、全般的に生活を指導していくのが大事ということですね。

清水　そうだと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

ウイルソン病

東邦大学医療センター大橋病院小児科教授
清　水　教　一
（聞き手　池脇克則）

ウイルソン病についてご教示ください。
病態、診断、治療、予後、アップデート、特に診断については、プライマリケアにおいての簡便的な方法もご教示ください。

＜青森県開業医＞

池脇　まずウイルソン病に関して、病態を含めた基本的なところから教えてください。

清水　ウイルソン病は、一言でいうと銅の代謝異常症、銅が体の中に蓄積する病気です。どこにたまるのかというと、一番はまず肝臓です。銅というのは金属ですが、食事から摂取します。摂取された銅のほとんどは肝臓に最終的に集まって、そこから胆汁中に排泄されます。ウイルソン病は、肝臓から胆汁中への銅の排泄が障害される病気です。それをつかさどっているのが*ATP7B*遺伝子、その遺伝子から作られる蛋白と考えられています。

まず肝臓に銅が蓄積する。そうすると、当然銅によっての肝障害が生じます。その後、肝臓にたまった銅が血液中に、いわばオーバーフローしてあふれ出て中枢神経、主に基底核あたりに行って神経症状を起こす。あとは、角膜、眼に行って、カイザー・フライシャー角膜輪という非常に有名な所見を示すのです。

池脇　そうすると、遺伝子のmutationの場所は様々あるにしても、ウイルソン病というのは*ATP7B*遺伝子の異常だということははっきりしているのですね。

清水　はい。

池脇　*ATP7B*遺伝子というのは肝臓の中での銅のトランスポートなのでしょうか。そこで重要な蛋白で、それが障害されているために、肝臓の中から銅が胆汁に出ていけない病気ということですね。

清水　そうです。

池脇　セルロプラスミンが低いのが診断上価値があるということですが、セルロプラスミンと銅の代謝はどうリンクしているのでしょうか。

清水　セルロプラスミンはいわゆる銅要求酵素で、*ATP7B*遺伝子から作られる蛋白がセルロプラスミンに最終的に銅を供給する役割を担っています。ですので、セルロプラスミンに銅が供給されなくて、セルロプラスミンが完成されない。それで血中のセルロプラスミン値が低下するという流れになってきます。

池脇　肝臓の中で銅があふれてしまって、それがセルロプラスミンと結合しない、非結合型というのでしょうか、遊離型の銅がそのまま臓器に蓄積して臓器障害性に働くということですか。

清水　そういうことです。

池脇　常染色体劣性遺伝ですから、両親から遺伝子異常を遺伝した方がなるのですね。

清水　はい。

池脇　頻度はどうでしょうか。

清水　幾つか統計がありますが、我々の行った統計では３万5,000～４万5,000人に１人と、比較的先天代謝異常症としては多い病気だと考えられています。

池脇　先天異常ということは、例えばホモの患者さんは生まれた瞬間から銅の代謝異常があって、いわゆる銅が蓄積性に働いているのでしょうか。

清水　確かに生まれつきの病気なので、銅の代謝異常は生まれたときから起こっているのですが、だんだん銅がたまってきて、症状、あるいは検査値の異常を示すまでに、それなりに年数がかかります。なので、その進み方のペースとか症状の出方によってかなり発症年齢は幅広く、一番若い年齢で、検査値の異常だけで診断されると、３歳前後。ただ、いわゆる発症のピークはだいたい10～11歳といわれています。小児期に多い病気なのですが、15歳以上のいわゆる成人、内科医が診られる年齢でも比較的見られる病気だと考えられます。

池脇　銅が過剰蓄積して臓器障害を起こす、その臓器は基本的に肝臓と、あと神経組織が主なのでしょうか。

清水　そうです。肝臓と神経が中心です。あと、先ほどお話しした角膜、カイザー・フライシャー角膜輪です。これは視力障害は起こしません。ただ、白内障を起こす患者さんがいます。もう一つは腎臓に蓄積して、血尿とか蛋白尿を起こす患者さんもいらっしゃいます。

池脇　そうすると、肝臓やら神経に蓄積して、個々によってその閾値は違うにしても、あるところを超えてくると障害性に働いてくるとなると、症状あるいは検査値異常で、主に小児科のレベルで見つかってくるのでしょうか。

清水　小児科の年齢では肝機能障害あるいは肝障害で見つかる患者さんが多くて、神経症状が出てくる患者さんは、早いと小学校の高学年ぐらいの子どもがいます。多くは思春期、15〜16歳からそれ以降と統計上はいわれていますので、そこで年齢的な若干の差が見られるようです。

池脇　神経に銅が蓄積して出てくる症状はどんなものでしょうか。

清水　一般的に多いのはいわゆる錐体外路症状と呼ばれる症状です。構音障害、いわゆるしゃべりにくい、あるいは聞き取りにくい、ろれつが回らないといった症状とか、あとよだれが出るなど。次に多いのは手の震え、足の震えです。ですから、字がうまく書けないとか、うまく歩けないとか、そういう症状が多く見られるようです。

池脇　それが学童期にせよ、支障をきたすようなレベルになると受診をして、そこで診断につながるケースもあるのですね。

清水　そうですね。

池脇　ウイルソン病の疑いになったときに、どのようにして診断につなげていくのでしょう。

清水　まずウイルソン病を疑った場合に一番重要な検査は、先ほど出た血液中のセルロプラスミンの値を測る、これが診断の取っかかりをつけるのに最も有効な検査と考えています。

池脇　疑った場合はまずセルロプラスミンだけを測るということでよいのですか。

清水　疑いが強ければ、セルロプラスミンを測った後、血清の銅の値も一緒に測っていただき、さらに尿中の銅の量も測ってください。これがウイルソン病の診断のための血液・尿検査の生化学的検査で行うべき３つの検査と考えています。

池脇　セルロプラスミンは低値で、血清銅も低いのでしょうか。

清水　はい。というのは、銅が蓄積する病気ですが、一般に血清セルロプラスミン値が下がるので、それにつれて銅も下がってきます。

池脇　尿中の銅の排泄、これは増えるのですか。

清水　増えます。

池脇　そういったことを総合して、でもそれだけではなかなか診断の核心まではいかないのでしょうか。

清水　血清セルロプラスミン値が明らかに低くて、尿中銅の値が明らかに高ければ、それだけで診断して治療を始めていい病気だと考えます。

池脇　肝臓に過剰に銅が蓄積するとなると、ちょっと侵襲的ですが、肝生検が必要なケースもありますか。

清水　肝生検をして肝の組織像を見るとともに、肝臓の組織の中の銅の含量を定量する、実はこれが診断としては一番特異性が高い、価値のある、信頼性の高い検査法だと考えられていま

す。

池脇　それでウイルソン病と診断がつけば、次は治療ですが、今の治療はどうなのでしょうか。

清水　今日本には３つのウイルソン病の治療薬があります。１つはD-ペニシラミン、もう一つが塩酸トリエンチン。この２つは銅のキレート薬といって、血液中で銅と結合して尿中へ排泄させる薬です。もう一つが酢酸亜鉛、これは腸管からの銅の吸収阻害薬です。ですから、積極的に銅を排泄させることはないのですが、食事から入ってくるはずの銅をブロックして、血液中に銅が入ってこないようにします。

池脇　そういったものを組み合わせて治療することも可能ですね。

清水　そうですね。銅のキレート薬と酢酸亜鉛を併用する方法は、特に重症な患者さんに行われています。

池脇　若いときに診断されるケースもあれば、それ以降で診断されるケースもあると思うのですが、治療薬の選択は年齢とは関係なく考えてよいのでしょうか。

清水　年齢というよりも、診断をされたときの患者さんの状態、どういう症状があるのか、あるいは肝臓の症状であれば、肝臓がどの程度障害されているのかで治療薬の選択が変わってきます。

池脇　プライマリーケアの先生方の重要性というと、きちんと診断に至るというよりも、それを疑うのが大事と考えてよいでしょうか。

清水　早く見つけていただければ早く治療ができる。そうすると当然予後もよくなるので、なるべく早く見つけるためにも、まずウイルソン病を疑うことが非常に重要です。ですから一つは先ほどお話ししたように、だいたい３歳以降で肝機能障害があって、一般的なウイルス肝炎などが否定された患者さん。あとは、学童期以降の神経症状で錐体外路症状のある患者さん。あと、血尿があって、同時に例えば肝臓が悪いとか、神経症状が何かあるという患者さんも、この病気を考えていただくことになります。

池脇　疑って、セルロプラスミンを測っていただくことが早期発見につながって、予後も改善するという意味では非常に重要ですね。

清水　はい。ですから、疑って、まずセルロプラスミンを測って、それが低ければ、しかるべき医療機関で精密検査をしていただくのが一番いい方法だと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

循環器疾患診療の最前線（Ⅳ）

心臓突然死の予知と予防

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 大学院教授
清　水　　渉
（聞き手　大西　真）

大西　清水先生、心臓突然死の予知と予防という臨床上、極めて重要なテーマについてうかがいたいと思います。

初めに、心臓突然死の定義や疫学的なこと、病態について教えていただけますか。

清水　心臓突然死の定義は、急に起こった症状によって突然意識を失い死亡することをいいます。原因の病気は様々なのですが、最終的には心室細動（VF）や心室頻拍といった、いわゆる致死性不整脈が起こることによるといわれています（**図1**）。日本では年間約7万5,000人が突然死すると推定されています。心臓突然死は高齢者に多いのですが、若い人にも起こります。突然死を起こす状況としては、運動中が多いとされていますが、安静時や睡眠中にも起こります。普段元気な方が突然亡くなられるという意味では、社会的・経済的影響は大きいと考えられます。

大西　そうしますと、心臓突然死の原因として最も多い基礎疾患は虚血性心疾患なのでしょうか。

図1　心室細動（VF）

P、QRS、T波は同定しえず、大小様々な振れを認める。

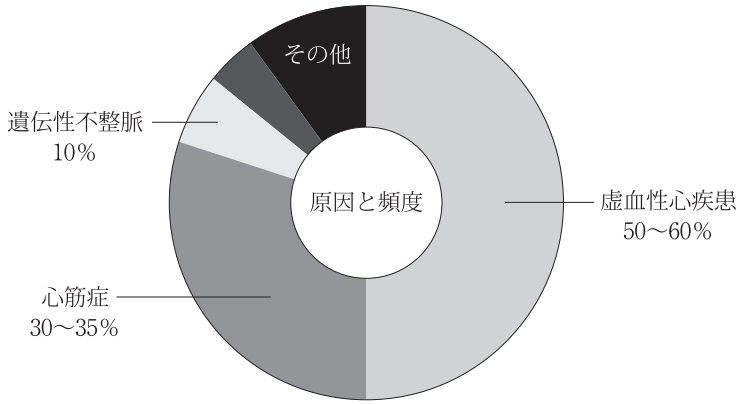
直ちに、人を呼び！
心臓マッサージ
除細動

清水　様々なものがありますが、心筋梗塞あるいは狭心症といった虚血性心疾患が最も多く、欧米に比べればすこし少ないですが、日本でも50％以上は虚血性心疾患によるといわれています（**図2**）。

大西　冠攣縮、スパスムなども原因になるのでしょうか。

清水　冠攣縮性狭心症といって、心臓の血管に痙攣が起きて起こるタイプの狭心症があり、これも原因の一つといわれています。

図２　心臓突然死の原因と頻度



（清水渉「突然死」内科学　第11版（矢崎義雄編集）：朝倉書店、2017）

大西　そうしますと、虚血性心疾患による心臓突然死、その予防にはどういったことが重要なのでしょうか。

清水　虚血性心疾患は動脈硬化によって起こってくるものですから、動脈硬化の危険因子を避けることが重要です。例えば、暴飲暴食や運動不足を避け、喫煙などの生活習慣をまず改めることが基本になります。そのうえで動脈硬化のリスクとなる高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満などがあれば、これらを治療します。

大西　そういった生活習慣の改善が重要なのですね。次に、心臓突然死を予知する症状ですが、どういったことに気をつけたらよいでしょうか。

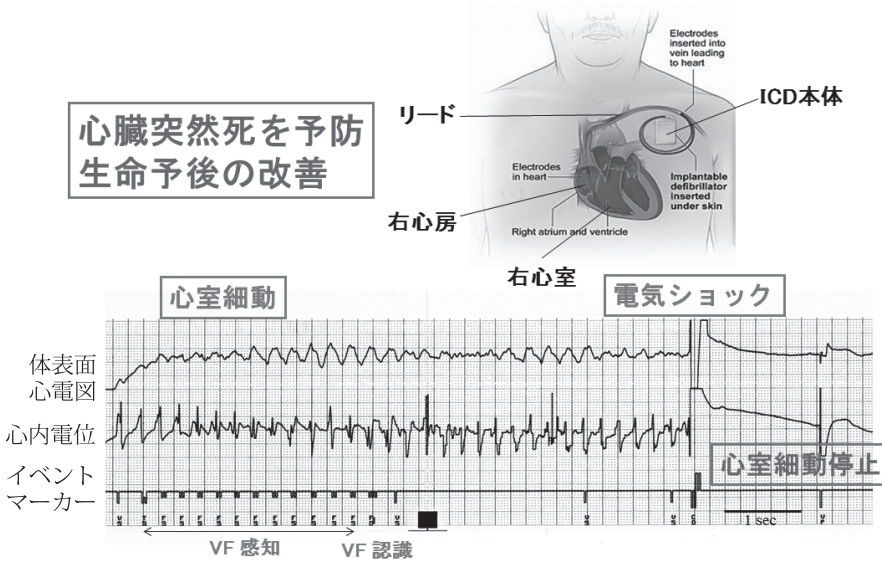
清水　虚血性心疾患では、胸痛が最も典型的な症状ですが、心不全の症状として、息切れ、全身倦怠感、あるいは浮腫などがある場合にも注意が必要です。不整脈自体の症状としては、動悸や、場合によっては意識を失う失神といったような症状が出る場合があります。これは危険な不整脈がすでに起きている可能性を示すものですから、すぐに医療機関を受診する必要があります。

大西　予知するための検査として、どういった検査が重要なのでしょうか。

清水　虚血性心疾患の一般的な検査ですが、運動負荷試験や心臓超音波検査、あるいはCT検査、核医学検査などがあります。最終的には、冠動脈造影検査をする必要があります。

大西　一度心室細動等を起こした方は、いわゆる二次予防として植込み型

図３　植込み型除細動器（ICD）



除細動器（ICD）の適応になるのでしょうか。

清水　一度致死性不整脈を起こした患者さんに対しては、ICDクラス１という絶対適応になると思います（**図３**）。

大西　その効果が非常に高いと考えてよいのですね。次に、心筋症による心臓突然死もあるかと思いますが、そのあたりはいかがでしょうか。

清水　心筋症にもいろいろなタイプがありますが、特に気をつけないといけないのは、肥大型心筋症です。これは心筋の収縮蛋白に関連する遺伝子の変異が関係し、心筋が肥大することが最近わかってきました。心電図検査等で異常が見つかることが多く、心エコー検査をすれば診断がつきます。

大西　そういった病態での突然死の原因はやはり致死的な不整脈が多いのでしょうか。

清水　やはり心室細動や、心室頻拍が原因となります。

大西　症状にはどんなものがあるのでしょうか。先ほどお話があったようなことでしょうか。

清水　肥大型心筋症の症状としても、胸痛や息切れがありますが、不整脈の症状として動悸などの症状が出た場合は要注意です。

大西　あと、血縁に突然死の方がい

る場合は気をつけなければいけないのでしょうか。

清水　すべてではありませんが、遺伝子異常が関係しているといわれていますので、血縁者に突然死があるのは一つのリスクといわれています。

大西　そういった疾患での心臓突然死の予防にはいろいろな薬物療法が用いられるのでしょうか。

清水　肥大型心筋症そのものに対する薬物治療としては、β遮断薬やCa拮抗薬が使われます。それから、致死性不整脈自体に対しては、肥大型心筋症の場合は、アミオダロンという抗不整脈薬がよく使用されます。

大西　先ほど私が述べましたICDですが、それは絶対的な適応になるのでしょうか。

清水　クラス１の絶対適応は、すでに心室細動や心停止を起こした患者さんになりますが、そのほかにも突然死リスクとして、突然死の家族歴や、心エコー検査で心筋の厚さが３㎝以上ある場合（正常は８㎜程度）、また、運動負荷試験で血圧の上昇が不良といった所見がある患者さんでは、相対的なICDの適応になります。

大西　拡張型心筋症の場合はいかがでしょうか。

清水　これも心筋症の一つのタイプですが、拡張型心筋症でも、持続性心室頻拍や心室細動が起きて、突然死の原因疾患となります。

図４　遺伝性不整脈

- 遺伝子の変異が原因
- 心臓の血管や心筋には異常がない
- 普段は元気でも突然死する
- 若年、青壮年で多い

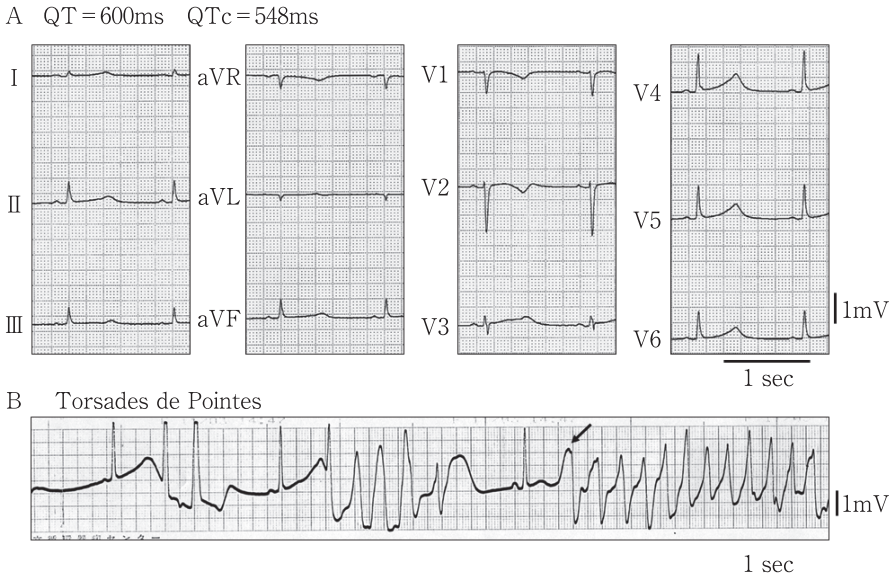
大西　それでは次に遺伝性不整脈ですが、よくBrugadaだとかQT延長という症候群がありますが、遺伝性不整脈による心臓突然死について教えていただけますか。

清水　遺伝性不整脈は、主に心筋細胞のイオンの流れ、すなわちイオンチャンネルに関係する遺伝子に変異が起きて、イオンの流れに異常をきたし、それが原因で特徴的な心電図の異常を認め、心室細動や心室頻拍といった致死性不整脈が起きて、突然死の原因になります（**図４**）。

大西　QT延長症候群について少し詳しく教えていただけますか。

清水　QT延長症候群は最も遺伝子診断が進んでいる疾患の一つで、心電図で再分極時間を反映するQT時間が普段から正常な人より延長しており（**図５A**）、多くは運動中や精神的ストレスがかかったときに、心室頻拍の一種であるトルサードドポアンという、特徴的な波形をした頻拍が起きます（**図５B**）。通常は自然停止するので、動悸や意識消失ですむこともありますが、これが心室細動に移行すると、突

図５　先天性QT延長症候群



然死につながる疾患です。

大西　遺伝子変異によって幾つかタイプがあるのですね。

清水　1996年に最初の原因遺伝子が同定されましたが、最初に見つかったLQT１型、２型、３型の３つが最も頻度が多いことがわかっています。この３つの遺伝子型では、心室頻拍や突然死を起こす誘因がわかっています。例えば、LQT１型で最も多い誘因は運動です。特に、水泳中の突然死が多いとされています。

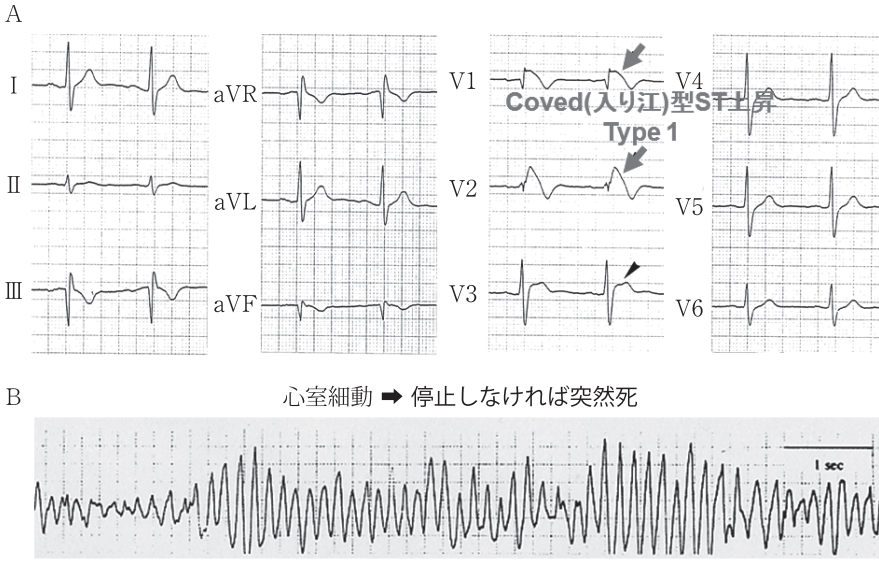
大西　飛び込んでというのがありますね。

清水　夏休みのプールで子どもが突然死するのは、LQT１型が原因であることが多いといわれています。一方、LQT２型の誘因は特徴があって、急に緊張したときや、特徴的な誘因としては、電話や目覚まし時計が鳴ったとき、すなわち音刺激があります。LQT３型は、夜間睡眠中や安静時に発作を起こすといわれています。

大西　こういった誘因を避けることが重要なのですね。それでは、Brugada症候群について少し詳しく教えていただけますか。

清水　Brugada症候群も特徴的な心電図異常を示し、心電図で診断されます。特徴的な心電図異常は、前胸部誘

図6　ブルガダ症候群



導のＶ１、Ｖ２誘導で認めるcoved型のST上昇です（**図６A**）。こういった心電図異常を持っている人は1,000～2,000人に１人いますが、その一部の人が、睡眠中や安静時に突然心室細動を発症して突然死する病気です（**図６B**）。

大西　性差はありますか。

清水　90％は男性とされています。また、日本を含めたアジアに多いこともわかっていて、中高年である30～50歳代ぐらいで最初の心室細動発作を起こすといわれています。

大西　働き盛りの男性がポックリ亡くなるのですね。

清水　ポックリ病という病気が日本では昔から知られていますが、すべてではありませんが、少なくともポックリ病の一部はBrugada症候群が原因であるといわれています。

大西　治療に関してはいかがですか。

清水　coved型ST上昇というBrugada型心電図を認める患者さんのすべてが心室細動を起こすわけではありません。しかし、一度心室細動を発症して幸いにも救命された患者さん、すなわち心停止の既往がある患者さんは、その後、年間に約10％の頻度で再発するので、ICDクラス１（絶対適応）になります。

大西　どうもありがとうございました。

循環器疾患診療の最前線（Ⅳ）

肥大型心筋症治療の最前線

浜松医科大学内科学第三講座教授
前　川　裕一郎
（聞き手　大西　真）

大西　肥大型心筋症治療の最前線というテーマでうかがいます。

まず初めに、肥大型心筋症の疫学、現状や患者さんの数など、いろいろあるかと思いますが、そのあたりから教えていただけますか。

前川　肥大型心筋症は循環器の医師にとっては比較的身近な疾患ですが、正確な数字は把握されていません。その理由としては、診断基準がはっきりしていないこともあります。一般的に欧米のデータからいえば、500人に１人が肥大型心筋症であろうと言われていて、その有病率に関しては人種差がないとされています。わが国でも500人に１人ぐらいの患者さんが罹患されていると考えてよいと思います。

大西　これは男女差などはあるのですか。

前川　男性が少し多いとされていて、重症の患者さんに関しては逆に女性のほうが多いといわれています。

大西　次の診断にも絡むのですが、だいたいいつぐらいに見つかるケースが多いのですか。

前川　わが国の場合は、健康診断で心電図が施行されることが多いので、比較的早く見つかるケースもありますが、年齢分布を見ると、最初に診断される年齢はだいたい60歳代が多いとされています。症状がないケースが非常に多いことが理由であろうといわれています。

大西　中には予後がかなり悪い場合もあるのですか。

前川　拡張性肥大型心筋症と呼ばれる肥大型心筋症では、徐々に心臓が大きくなってしまいますので、場合により心臓移植適応という状態にまでなります。そのような場合は非常に予後は悪いと思います。

大西　それでは次に、肥大型心筋症の診断についてうかがいます。ガイドラインも今度改訂されるということなので、そのあたりも含めて教えていただけますか。

前川　内科としての一般的な問診、症状、レントゲン、心電図が重要であ

ることは疑いないところですが、特に心電図に関しては、先ほど申し上げたように健診で見つかるケースが多く、重要です。具体的な心電図所見は、いずれも非特異的変化ですが、例えばST-T異常や異常Q波、左室側高電位や、T波陰転化というような、肥大型心筋症の特定には至らないけれども、疑わなければならないという所見です。

その次の診断法としては、侵襲性を鑑みると、心臓エコーになります。エコーはご存じのように、形態的評価が可能で特に心筋肥大を疑う場合は、壁の厚さも測れますので、非常に簡便で診断に有用です。ここ最近の進歩としては心臓MRIの重要性が非常に高まっています。というのは、特に日本人に多いとされている心尖部型の肥大型心筋症においては心エコーではなかなか診断できないケースでも、心臓MRIであれば空間分解能、時間分解能とも優れているので、心臓全体の形態がわかります。心臓MRIの進歩が肥大型心筋症の診断の正確性に結びついていると思います。

大西　画像でほぼ診断をつけるという現状なのでしょうか。

前川　そうですね。ただ、一番大事なのは、同じ肥大を呈してきても、二次性心筋症といわれる、例えばファブリー病とかアミロイドーシス、サルコイドーシスといった特殊な心筋症があり、これらについては別に治療法があります。まずこれを除外しないと、最終的に肥大型心筋症という診断をしてはならない。ですから、心筋肥大を見つけた場合には、まず二次性心筋症を除外するのが大事かと思います。

大西　ガイドラインが今度改訂されるという話ですが。

前川　今申し上げたように、二次性心筋症を必ず除外するということと、診断としてはMRIの進歩による画像の重要性を強調しているところがあると思います。

大西　それでは次に治療についてうかがいます。まず薬物療法にはどういったものがあるのでしょうか。

前川　肥大型心筋症の患者さんはほとんどが無症候なので、薬物療法が必要とならないケースが多いのです。もし胸痛や息切れ、失神のような症状が出現した場合には、通常はβ遮断薬が第一選択とされています。古くからその有効性が検討され、比較的投与しやすいことがあると思います。

第二選択はCa拮抗薬です。Ca拮抗薬でもいろいろな種類がありますが、中でも選択されるのはベラパミルです。ジルチアゼムもときに処方されている医師もいますが、ベラパミルのほうがジルチアゼムよりは有効性に関するエビデンスが多いので、Ca拮抗薬の中ではベラパミルが選択されます。これら２つでもだめな場合には、Ⅰa群の抗不整脈薬、具体的にはジソピラミド

とシベンゾリン。わが国では、通常、抗コリン作用の少ないシベンゾリンが頻用されています。

大西　侵襲的な治療にはどういったものがあるのでしょうか。

前川　通常は薬物療法で症状がコントロールができない閉塞性肥大型心筋症の患者さんが対象になります。一般的には３つあり、１つは外科的心筋切除で、外科的に中隔心筋を切除する方法です。２つ目は経皮的中隔心筋焼灼術といって、簡単に言ってしまえば、冠動脈を介してアルコールを肥大心筋のところに注入し、退縮させることによって閉塞を解除するという方法です。そして３つ目がペースメーカー療法です。DDDペーシングを行って閉塞を解除する、圧較差を軽減させるという３つの方法があります。ただ、ガイドライン上、優先されるべき治療は最初に申し上げた２つ、外科的治療とカテーテル治療です。

大西　それなりの成果といいますか、成績が出ているのでしょうか。

前川　残念ながら外科的な心筋切除に関してはわが国では非常に症例数が少なく、成績がはっきりしません。ただし、欧米では長期予後もはっきりわかっていて、20年、30年の観察期間で予後が良好であることがわかっています。また、カテーテル治療に関しても、わが国を含めてかなり行われていますが、10年単位での報告がされています。しっかり適応を選んで、十分な薬物療法が行われたうえで施行すれば問題ないだろうと思います。

大西　それでは、肥大型心筋症のカテーテル治療の最近の進歩について教えていただけますか。

前川　閉塞性肥大型心筋症のカテーテル治療は、1995年にシグワートというイギリスの医師が初めて報告しました。その数年後に心筋コントラストエコーを併用したカテーテル治療が行われ成績は向上しました。最近では心臓CTを使って事前にアルコールを注入する中隔枝を同定します。

CTの良さは、冠動脈と心筋が両方、同時に見ることができるので、ある程度標的心筋を推測することができるのです。実際の現場では、カテーテル治療ですから、冠動脈造影はもちろんのこと、経胸壁エコーも同時に行うのですが、それらは別々の画像ですから、頭の中で心筋と血管の分布を再構成しなければなりません。CTを事前に行うことによって画像として両方の情報を得ることができるので、それによってある程度治療計画が立てやすいと思います。

カテーテル治療の最大の問題点は再発率です。文献上はだいたい10～15%といわれています。左室流出路を近傍の異常腱索が最終的に再発と関連があることがあります。事前にCTやMRIを施行することより、異常腱索や乳頭

筋異常なども描出できますので、治療対象の方がカテーテル治療が効くのか、効かないのか、すなわち、レスポンダーか、ノンレスポンダーかをある程度把握することが可能となってきていると思います。

大西　具体的にはカテーテルの先端でどのような作業をするのでしょうか。

前川　通常は、ガイドワイヤーを中隔を栄養している中隔枝に導いて、そこにover the wire balloonというものを持っていき、中隔枝の血流を遮断したうえで、アルコールを注入し、選択的に中隔心筋を焼灼します。標的心筋以外のところに漏れた場合は大きな合併症につながります。

大西　かなり熟練を要するのでしょうか。

前川　手技的には決して難しい手技ではないのですが、ただ、長期的予後改善効果を目標として行う場合、やはり経験が大事で、実際にガイドラインにも症例数や施設の規定が明記されています。やはりある程度の経験が必要だと考えています。

大西　ありがとうございました。

循環器疾患診療の最前線（Ⅳ）

肺高血圧症治療の最前線

国際医療福祉大学三田病院肺高血圧症センター准教授
田　村　雄　一
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　肺高血圧症治療ということでうかがいます。

肺高血圧症には幾つかの種類があるということなのでしょうか。

田村　我々が以前からよく肺性心と呼んでいるような肺疾患に伴う肺高血圧症や、左心疾患に伴う肺高血圧症、こういった二次的な肺高血圧症は頻度が多くあります。また、そういったもの以外に、１群と我々が呼んでいる肺の血管自体が損傷を受ける肺動脈性肺高血圧症、および４群の慢性の血栓塞栓性の肺高血圧症などに分類されます。この２つが厚生労働省の特定疾患に指定され、難病として治療対象になっています。

齊藤　これは国際的にも整合した分類なのですね。

田村　国際的に共有化された分類になっています。

齊藤　さて、この肺高血圧症ですが、どういう定義なのでしょうか。

田村　カテーテル検査を行い、平均の肺動脈圧を測定します。これが25㎜Hg以上というのが世界的に肺高血圧症の診断基準になっています。

齊藤　国でレジストリーが行われたのですね。

田村　そうですね。日本でも、JAPAN PH Registryという肺高血圧症のレジストリーを行っていて、日本の疫学データ、および特定疾患のデータなどから解析を進めています。日本ではだいたい肺動脈性肺高血圧症が3,000人、慢性血栓塞栓性の肺高血圧症が同じく3,000人程度、受給されています。

齊藤　年齢層はどうなのでしょうか。

田村　以前、原発性肺高血圧症と呼ばれた病気は若い女性がなるといったイメージを持たれている方も多いと思いますが、最近では疾患の啓発が進んだり、ほかの合併症に伴うような肺高血圧症が増加してきたこともあって、60代が平均の診断年齢になっています。

齊藤　実際、血管にはどういったことが起こっているのでしょうか。

田村　特に１群の肺動脈性肺高血圧症は、いわゆる動脈硬化と似たような、

血管のリモデリングが起きています。血管の内皮および中膜の肥厚が起きていて、これが肺血管症全体の70％を超える血管でリモデリングが起きてくると、肺高血圧症の病態に至ると考えられています。

齊藤　肺動脈は普通の動脈とは違って、コレステロールはあまり関係ないのでしょうか。

田村　いわゆる動脈硬化の因子はリスクファクターにはならないと考えています。

齊藤　症状としてはどうですか。

田村　メインの症状は息切れです。これは主に低酸素血症、および右心の負荷に伴うもので、終末像としては肺血管の抵抗が上昇し、右心不全で亡くなるようなことが起きてきています。

齊藤　診断過程はどうなるのでしょうか。

田村　まずは疑うことが非常に重要になります。非常にまれな疾患ですので、喘息と間違えられたり、診断がつかないまま、ドクターショッピングをするような患者さんが、残念ながらたくさんいます。ですので、最初は長く続く息切れの症状から、スクリーニングをかけることが重要です。

齊藤　具体的にはどういった検査を行うのですか。

田村　まず、長らく息切れの続く方に関して一番重要な検査は、心臓の超音波検査になります。ある程度これで肺高血圧症の存在を見ることができますが、実地医家ですとエコーまで備えているところは少ないと思います。その前に健康診断や本人の症状が持続するときは、心電図の右心負荷所見が重要になってくるかと思います。

齊藤　そういったものをとらえて専門医にお願いするか、あるいはエコーができる先生のところで、右心系を見ていくということですか。

田村　おっしゃるとおりです。三尖弁の逆流速度を心エコーで測ることができるので、それを測定すると推定の肺動脈収縮期圧を見ることができます。そういったものが一番肺高血圧症を疑う精密検査を進める根拠になると思われます。

齊藤　精密検査はカテーテル検査ですか。

田村　そうですね。確定診断はカテーテル検査が一番重要になってきます。ただ、そのほかにも、先ほどお話ししたように、肺高血圧症を起こしやすい疾患があります。例えば膠原病の患者さんや、門脈圧亢進症の患者さん、こういった方は併せてほかの臓器の精密検査も行っていく必要があります。肺高血圧症をきっかけにこういった疾患が見つかることもあるので、合併症の精査も専門医のところで必須で行うようにしています。

齊藤　息切れですが、特徴がありますか。

田村　長く続く息切れは非特異的な症状ですが、多くの場合、例えば息切れで若い人が来院すると、喘息を疑われて気管支拡張薬を投与されたりすると思います。そういう通常の治療法に治療抵抗性のある方は、こういったものが症状の特徴になります。また、同じ年齢・性別の方と比べて、ここ２年、３年の間に急に動けなくなってきたというように、症状を意識した、閾値を意識して問診をすると、わりと症状がわかりやすいかと思います。

齊藤　専門医に到着するまで時間がかかるということでしょうか。

田村　なかなか診断が難しいということもあり、先ほど申し上げたように、疑うということがけっこう重要です。残念ながら、患者さんの会が調べたところ、診断までに３年半かかるというような報告がなされています。

齊藤　治療はどういったことを行うのでしょうか。

田村　まず大きく分けて、支持療法と、肺高血圧症に特異的な薬物療法があります。支持療法は、いわゆる心不全の管理や酸素投与が重要になってきます。最近では肺高血圧症の特異的な治療として、血管拡張薬による内服薬および点滴の治療法が出てきています。３つの経路があって、プロスタグランジン／プロスタサイクリンの経路と、一酸化窒素／NOの経路、そしてエンドセリンの経路で、いずれも血管拡張作用、特に肺血管に優位に血管拡張作用を持つようなカスケードをターゲットにした治療法が行われています。

齊藤　2000年ごろから出てきた薬ですね。

田村　先ほどの３系統の薬剤で、肺動脈性肺高血圧症に対しては、現在合計11種類の薬剤が承認されています。また、もう一つの難病である慢性肺血栓塞栓性の肺高血圧症に関しても、リオシグアトという１種類の薬剤が承認されています。

齊藤　多くの薬が出てきているということですが、これらをのんでも、血管自体が治るのではないのですね。

田村　はい。先ほどリモデリングの結果、肺高血圧症が起きるという話をしましたが、対症的に血管拡張薬で肺循環を良くしてあげることはできても、なかなか根治療法に結びつく治療法、特にリモデリングに関しては、今のところありません。終生、肺高血圧症の薬剤を続けていくことになっています。

齊藤　この３種類の使い分けとか使い方は今どのようにされているのですか。

田村　以前は、薬剤の種類が少なかったこともあり、患者さんの症状が悪くなったり、入院などのイベントが起きてから薬剤を追加するかたちでしたが、現在では主に２種類の内服薬を中心に最初から併用療法を行っていく。できれば、重症の方に関しては３種類

の薬剤を併用していく。こういった早期の併用療法が非常に予後改善に寄与することが注目されています。

齊藤　最初から併用するということですね。プロスタサイクリンと一酸化窒素、エンドセリン系とありましたが、どれとどれが良いといわれているのですか。

田村　内服の併用のエビデンスだと、一酸化窒素の経路とエンドセリンの経路、この２種類の薬剤を組み合わせるのが国際的なランダム化比較試験のエビデンスで出ています。標準的にはこの２剤を最初に内服で投与を始めることが標準化されています。

齊藤　そちらは内服。そしてプロスタグランジン系はどうなのでしょうか。

田村　内服薬と点滴の両方あります。

齊藤　そういったものを、場合によっては３つの併用もあるのでしょうか。

田村　特に重症例、初診のときから右心不全をきたしているような症例に関しては、３種類の薬剤を併用療法することが推奨されています。

齊藤　今の併用療法はエビデンスがあるのですね。

田村　はい。日本において、最初に紹介させていただいた日本のレジストリーでも、専門施設で治療した結果、30％以上の患者さんが最初から併用療法を行っていることが、我々の知見から明らかになりました。その結果、３年生存率は今、95％を超えるということです。諸外国のデータの70％前後と比較すると、やはり多剤併用療法は積極的に行うことが重要かと、本邦の知見から明らかになっています。

齊藤　日本では、アメリカなどの成績よりもよく出ているのですね。

田村　はい。

齊藤　そういった中で、なかなかうまく反応しない、あるいは血栓ができていくような症例で何か特別なことはありますか。

田村　血栓性に関しては、最近だと手術療法、あとカテーテルでバルーンを使って血栓を拡張させて血栓閉塞の血管を広げるBalloon Pulmonary Angioplasty、BPAと呼ばれる治療法が日本では非常に発達してきて、世界的に注目を集めています。

齊藤　そういったものも加えて、先ほどの標準的な治療を行っていく。これをずっとやっていくのですね。

田村　そうですね。

齊藤　そういったことで予後が日本では非常に良くなってきているのですね。ありがとうございました。

循環器疾患診療の最前線（Ⅳ）

心サルコイドーシスの診断と治療

北里大学北里研究所病院循環器内科教授
猪　又　孝　元
（聞き手　大西　真）

大西　猪又先生、心サルコイドーシスの診断と治療についてうかがいたいと思います。

まず、サルコイドーシスという病気がありますが、その中で心臓に浸潤といいますか、来るのは、最近多いのでしょうか。

猪又　そもそも、ご指摘のように、サルコイドーシスというのは全身病ですので、ほぼどこの臓器でも起きるといっていいと思います。心臓病変の正確な頻度は不明ですが、５％程度といわれています。ただし、まだ診断できていないような、隠れた心サルコイドーシスの方もいらっしゃるかもしれません。

大西　実臨床の現場で心サルコイドーシスがいろいろ問題になっている場面があり、予後との関連があると聞いています。心臓のサルコイドーシスと予後は密接に関係があるのでしょうか。

猪又　多くの医師がサルコイドーシスを特定疾患、いわゆる昔でいう難病、名前からすると重症感が漂う方もいらっしゃるかもしれません。しかし、肺、眼、皮膚といった臓器のサルコイドーシスは自然と治ったりするような場合すらあって、必ずしも重症ではないととらえる場合も少なくありません。ただし、心臓にサルコイドーシスが出た場合は話は別で、一方向性に進行すると考えられており、結果としてサルコイドーシスの予後は心臓の病変があるかどうかで決まってきます。そういう点で、心病変が重要視されているのです。

大西　心臓に浸潤してくると、実際、不整脈が起きたり、いろいろなことが起きてきますね。予後と密接に関係があるのは、心臓のどういった病態が関係してくるのでしょうか。

猪又　心臓の病気というのは大きく２つに分けられます。ひとつは、心不全というポンプの病気、もうひとつは不整脈というリズムの病気です。心サルコイドーシスは、この両者とも起き得て、両者とも予後をかなり引っ張るため、両方向にアンテナを張っておく

必要があります。

大西　相当気をつけて対応していかなければいけないのですね。それでは次に、心臓の徴候、症状から始まるサルコイドーシスもあると思うのですが、先ほど、最近は心サルコイドーシスがよく見つかるようになったというお話がありました。診断は難しいのではないかと思いますがいかがでしょうか。

猪又　まず、循環器医にとってあまり親しみのある疾患ではありませんので、頭に鑑別診断として浮かぶかどうかが最大のポイントです。逆にいうと、例えば心ポンプ異常の代表として拡張型心筋症という病気があります。あるいは不整脈の代表として房室ブロック、心室頻拍などがあります。こういう状態の患者さんが来た場合に、もっと奥に本丸の病気がないのかという視点がどうしても苦手な場合が少なくなく、ひとつの派生現象のみにとらわれて、本丸である、心サルコイドーシスがないのかとの視点に思いが及ばないものと思われます。

大西　そうかもしれませんね。診断の過程で、心筋生検ですか、バイオプシーをすると決着がつくという考えもあると思います。そのあたりの病理の診断率はいかがでしょうか。

猪又　サルコイドーシスというのは病理診断名ですので、心筋生検が非常に重要であり診断の決め手ですが、実は診断率が非常に低いのです。といいますのは、心臓病変が島状に現れる特徴があり、心筋生検は場所を狙って取れないということ、しかも取れる大きさがマッチ棒の頭のせいぜい1/10ぐらいの大きさということで、当たればもちろん診断できるのですが、そもそも生検鉗子が当たらないというか、病気の島のところに行っていないことが多いのです。

大西　不規則な分布をしているのですね。

猪又　はい。心筋生検による診断率は高くても２割程度といわれています。

大西　私も若いころ、よくサルコイドーシスの症例に遭遇したことがあるのですが、肝臓や脾臓にすごく浸潤して、腹腔鏡で生検したりしていました。確かに見ると、白い部分と、そうでない正常の部分が不規則に、まだら状になっている。白い部分から取ってくると診断がつくのですね。

猪又　先生のご専門の肝臓のように直視下に見ることができればいいのですが、心臓の内部を見て取るわけではなく、レントゲンの透視像で見るしかないので、どうしても限界があります。

大西　それでは、診断率を向上させる試みといいますか、最近の検査にはどういったものがあるのでしょうか。

猪又　症例の経験が蓄積してきまして、「心臓サルコイドっぽい」心臓の形や動きがイメージとしてとらえられるようになってきたのが一番大きいと

思います。特に診断の入り口は心臓のエコーですので、エコーを見ると、慣れている医師は「サルコイドっぽい」ということが言えるようになりました。

さらに、それを裏付けるように、サルコイドを反映する炎症、あるいはそれによる心筋のダメージ、線維化、そういうものを心臓MRI、あるいはがんの世界で汎用されているFDG-PET、これをサルコイドの炎症の指標として画像診断としてとらえることが広がってきてから、生検での診断率の低さを補えるようになってきました。

大西　例えば、手ごろに行える心エコー検査の場合には、どういう点に注目されるのでしょうか。

猪又　多くの心筋症、心臓の筋肉の病気はびまん性に出ることが多いのですが、サルコイドーシスでは、部分的に心臓の壁の動きが悪く、瘤状の変化を示すような場合もあります。特に、心室中隔の起部という場所が非常に特徴的に好発する場所で、その形を見て診断の入り口にされることが多いように思います。

大西　MRIでもそういったことがわかるのですね。

猪又　わかります。

大西　PETだと、炎症のところが例えば不規則に取り込まれるのでしょうか。

猪又　そうですね。まだら状に入ってくることが多いと思います。

大西　治療はどのようにしたらよいのでしょうか。

猪又　原則は免疫調整療法、ほとんどのケースではステロイドを使っています。

大西　ステロイドはずっと維持していくのでしょうか。

猪又　多くの場合は30㎎/日から開始して、５㎎ずつを１カ月ごとに減らしていき、５～10㎎/日ぐらいで維持することが多いです。ただし、ご指摘のとおり、本当に維持量が５～10㎎/日が適切なのか、やめられる人が実はいるのではないか。あるいは逆に、不十分ではないかという意見も交錯しています。

大西　治療効果の判定は、先ほどの画像検査で壁の状態が改善したとか、そういったことで見ていくのでしょうか。

猪又　今の一番はPETです。PETの炎症像が消えることだと思います。

大西　ステロイド以外に何か最近の新しい治療とか原因治療みたいなものはあるのでしょうか。

猪又　難治例の場合はそこにメトトレキサートを使って治療するケースもあるのですが、保険適応がなく、使い方そのものにもコンセンサスが十分に確立されていません。

大西　非侵襲的な診断法もいろいろあると思いますが、それに関しては今後どういう展開といいますか、例えば

その妥当性などはいかがですか。

猪又　PETが出てきて、心臓サルコイドーシスの見方がかなり変わってきました。ただし、PETというのは直接炎症をとらえているわけではなく、ブドウ糖の代謝を見ている。心臓の代謝というのはブドウ糖の代謝が非常に複雑で、前処理あるいは心臓そのものの状態で、炎症以外のブドウ糖の取り込みがホットスポットとして表現される場合がありえます。つまり取り込みがみられても、本当に陽性なのかという議論が原理的に起きてしまうのが限界であり、そこを凌駕する方法論もまだ出てきていない現状があります。

大西　False positiveかもしれないし、よくわからないところもあるのですね。

猪又　そのとおりです。

大西　結局、全体的な臨床経過とどうかということですね。

猪又　そういうことになると思います。

大西　患者さんの症状だとか。

猪又　そうですね。でも、見つかるようになったというのは、少なくとも朗報だと思います。

大西　なかなか以前は見つけづらかったですし、こういった画像のモダリティもありませんでしたから、かなり進歩してきたということですね。ありがとうございました。