カプセル内視鏡

千葉大学医学部附属病院消化器内科講師
新　井　誠　人
（聞き手　山内俊一）

カプセル内視鏡の現時点での適応と有用性、および近い将来の進展状況につき、ご教示ください。

＜東京都勤務医＞

山内　新井先生、カプセル内視鏡もすでによく知られるようになってはいるのですが、現時点での普及度はいかがでしょうか。

新井　小腸のカプセル内視鏡については、小腸の検索の標準的なものとなっているので、地域の基幹病院にはほぼ整備されているのではないかと思います。大腸に関してはまだまだ発展途上のところもあり、行える施設はかなり限られているかと思います。

山内　現時点で保険はどうなのでしょうか。

新井　小腸カプセル内視鏡に関しては、現在、小腸疾患を疑う場合は、すべて保険適用となっていますので、小腸の病気が疑われる場合は全部オーケーです。ただ、大腸に関しては、挿入困難例とか、あるいはおなかに癒着があるとか普通の大腸カメラが難しい人に限る、という縛りがあるのが現状です。

山内　縛りからいきますと、原則的には大腸内視鏡（CF）を先行したほうがよいということでしょうか。

新井　今の大腸の標準検査はまだ大腸内視鏡、通常の大腸カメラになると思います。

山内　そうしますと、よくありますが、潜血が出ている。上部も下部消化管も異常なかったときに、小腸に関して見てほしいと。それができる病院に検査を依頼するという流れは、ほぼできていると考えてよいのでしょうか。

新井　そうですね。実際、胃カメラ、大腸カメラを行っても出血源が同定できない。だけれども明らかに出血していたり貧血が進行している患者さんは、

小腸を調べるというのが今の標準的な診断ステップだと思います。

山内　特にカプセル内視鏡の独壇場は小腸だろうと思われますが、これでわかってきた小腸の疾患の状況を簡単にお話しいただけますか。

新井　小腸の疾患というのは、以前は少ないと考えられていました。あっても、さほどの病気はないだろうといわれていたのですけれども、このような検査法が開発されると、思ったより多いというのが実感です。特に今、NSAIDsや抗血栓薬などの薬剤を使用されている患者さんが増えてきていて、これらに伴う小腸潰瘍とか小腸びらん、そこからの出血というのがかなり多いという現状です。

山内　出血源としては多いと考えてよいのですね。

新井　想像していたよりは多いですね。

山内　主には薬剤性と考えてよいのでしょうか。

新井　主たる原因としてはやはり薬剤性のものが多いです。

山内　我々があまり小腸を重視してこなかった背景には、がんのような大きな病気が少ないとか、非常に痛がって困るという症例があまりなかったという理由によるものだと思われますが、実際、小腸で出血するようなものは比較的予後はよいのでしょうか。

新井　小腸の腫瘍というのは頻度は確かに少ないのですけれども、このような検査によってけっこう見つかるようになってきています。中にはがんもあります。通常の悪性疾患としての病態を取るので、見落としてはいけない疾患も最近はよく指摘されるようになってきています。

山内　小腸がんもそこそこあると考えていいのですか。

新井　胃がんとか大腸がんに比べればはるかに少ないですけれども、我々が考えていたよりは見つかるというところです。

山内　小腸の出血は、比較的よく治るものなのでしょうか。

新井　薬剤性のものであれば、薬剤を中止するのが一番の治療になるので、薬剤の中止のみで終息してしまう場合もあります。ただ、逆に抗血栓薬をのんでいるような場合は、ひどい出血によるショック状態で担ぎ込まれるような患者さんも、ある一定の割合でいます。

山内　確かに抗血栓薬との絡みは、消化器の先生方と心臓関係の先生方で随分立場が変わってくると思いますが、まだこれからの問題ということでしょうか。

新井　いわゆる循環器系のガイドラインでは抗血栓薬による積極的な治療が勧められているので、我々としてはそれにどう対応していくかが、今一番大きな課題の一つになっています。

山内　大腸検査のほうは利便性といったメリットが一番大きいかなと思われます。癒着例などでもこれはメリットがあるのですね。

新井　そうですね。通常の内視鏡が入らないとか、痛くてたいへんだったというような例ですね。あとは、そもそも大腸カメラが恥ずかしいという患者さんには、本来一番いい適応かと思います。

山内　診断学的な精度などについては、大腸に関しては、現在の大腸内視鏡と遜色がなくなってきつつあるといってよいでしょうか。

新井　画像の解析度というか、きれいさからいうと、通常の内視鏡と本当に遜色ないレベルまで向上してきているのが実際かと思います。ただ、大腸のカプセル内視鏡に関しては、例えば便が残っていた場合、それを吸引できるわけではありませんので、もうちょっと改善していかなければいけないかと思います。

山内　現時点でのカプセル内視鏡の弱点といいますと、小腸はこれしかないですから仕方がないのですが、大腸に関しては、今お話があったように、少し洗浄や前処置がたいへんと考えてよいでしょうか。

新井　完全にきれいになっていないと、通常の内視鏡であれば残渣を吸引することはできますけれども、カプセル内視鏡は当然それができませんから、きれいな腸管を維持していなければいけない。そうなると、使用する腸管洗浄剤の量も、どうしても多くなってしまうところが一番の問題です。

山内　洗浄剤は通常よりどのくらい量が多いのでしょうか。

新井　我々の施設ではおよそ２倍ぐらいの腸管洗浄剤を使うことになります。

山内　ちなみに、カプセル内視鏡はのんでから出るまでどのぐらいの時間なのでしょう。

新井　小腸に関しては、だいたい３～４時間で通過します。大腸に関しては、速いスピードで大腸まで到達させます。そこからは個人差があり、数時間で出る人もいれば、途中でバッテリー切れという方もいます。

山内　そのあたりはまだ改良の余地が多少あるかもしれないということですね。

新井　はい。

山内　あと、読影に非常に時間がかかる印象がありますが、これはどうなのでしょう。

新井　発売当初の読影は確かに数時間かかることもありましたけれども、これも技術の進歩で、適切な画像撮影のタイミングを機械のほうで工夫するようになっており、現状は１時間を超える読影はほとんどないです。30～40分でどんな症例でもほぼ読影可能となっています。

山内　イメージ的には、カプセルですから、腸の中で上下左右、あっち向いたり、こっち向いたりといった感じがしますが、複雑な画像の再生はコンピューターでやっているのでしょうか。

新井　データを取り込み、コンピューターで処理します。細かいことを言うと、同じ写真が写っている、要するにあまりカプセルが動いていないときはその画面をカットします。同じ画面は省略し、まさに移り変わる写真だけをピックアップして、それを読影するので、非常に読影しやすくなりました。

山内　構造的にはカメラの位置は何カ所もあるのですか。

新井　小腸は１カ所、大腸は２カ所あります。先ほどいわれたような、くるくる回るようなことはあまりなくて、意外に先進していく、一方向に動いていきます。

山内　意外に画像の再構築はやりやすいとみてよいのですね。

新井　大丈夫だと思います。

山内　最後に、近々の展望というか、５年、10年以内にさらにバージョンアップするとすれば、どういったあたりでしょうか。

新井　一つは、大腸カプセル内視鏡に関しては、先ほど言った前処置の問題などがもう少しクリアされれば、実施担当者が医師である必要はなくなる。検査技師さんが読影して、医師が確認するという、今までの検診のようなかたちを取れる可能性がある。そうなると、今まで面倒くさいとか、病院まで行きたくないと考えているような方にも、大腸がん検診がより広がっていく可能性がある。これがここ数年で我々が目指していきたいところと考えています。

山内　のんでいただきさえすれば、実際の解析は、例えば大学病院といった基幹病院で行うことも当然できるのですね。

新井　そうですね。画像ファイルなので、どこで読影しようが、全く問題ないです。

山内　ちなみに、もっと小型化するとか、そういった話はないのでしょうか。

新井　私が聞いているかぎりでは、今の大きさも、大きそうに見えますけれども、意外にのめます。私自身も試してみましたけれども、意外にあっさりのめるので、大きさよりも、今は機能面を向上する方向に開発は動いているのではないかと思います。

山内　ありがとうございました。

血管炎

杏林大学第一内科学教室腎臓・リウマチ・膠原病内科教授
有　村　義　宏
（聞き手　池田志孝）

血管炎の診断と治療についてご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池田　有村先生、まず血管炎とはどのようなもので、どんな分類があるのでしょうか。

有村　血管炎とは、心臓から出てきて体中に分布する血管そのものを、炎症の場とする疾患のことをいいます。ですから、一つの疾患ではなくて、いろいろな疾患が集まってできた、たくさんの疾患の集まりで、それを全身性の血管炎と呼びます。

池田　昔からいろいろな分類が試みられているのですけれども、最新の分類はどうなっているのでしょうか。

有村　血管炎の分類は以前から研究者の数ほどあるといわれてきたのですけれども、最近、世界で一番多く用いられているのが2012年につくられたチャペルヒル分類改訂版です。これは基本的には数ある血管炎、一次性の血管炎を、冒される血管の太さによって分類するというもので、心臓から出た大きな血管である大動脈と頭部・四肢への主要分岐を大型血管、大動脈から分岐して臓器に向かう血管を中型血管、臓器の中に分布する血管を小型血管というように、大きく大型、中型、小型血管と分類しています。

池田　それぞれの血管を冒す血管炎にはどのような疾患があるのでしょうか。

有村　大型血管炎では、主に大動脈を冒す高安動脈炎。そのほか、側頭動脈を冒す側頭動脈炎、現在では、2012年のチャペルヒル分類改訂版によっていろいろ血管炎の分類が変わりまして、側頭動脈炎ではなく、巨細胞性動脈炎と呼ばれていますが、この２つが大型血管炎の代表です。

池田　随分名前が変わっていますね。我々が若いころとはだいぶ違う様相で

すけれども、次に中型の血管炎はどのようなものがあるのでしょうか。

有村　中型血管炎は２つありまして、１つは結節性多発動脈炎。以前、古典的多発動脈炎といわれていた病気で、中型の血管を冒します。もう１つ、小児に多い川崎病も中型血管炎に分類されています。川崎病の代表的な血管炎症状としては、心臓の冠動脈に動脈瘤を起こすことが知られています。

池田　以前は原因がわからない、あるいは一部、感染症ではないかといわれていた病気まで入ってくるのですね。小型の血管炎にはどのようなものがあるのでしょうか。

有村　小型血管炎は大きく２つに分類されています。１つは抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody：ANCA、アンカ）関連血管炎という分類で、もう１つが免疫複合体性血管炎という分類です。ANCA関連血管炎には、チャーグ・ストラウス症候群、ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎という３つの疾患があります。ただ、チャーグ・ストラウス症候群は組織に好酸球がたくさん浸潤していることから好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、ウェゲナー肉芽腫症は病理組織学的な病名である多発血管炎性肉芽腫症と名称が変更されました。顕微鏡的多発血管炎はそのままです。

この３つがANCA関連血管炎で、免疫複合体性血管炎に分類されるのは、代表的なものにアレルギー性紫斑病、それからクリオグロブリン血漿性血管炎というものがあります。けれども、実はこのアレルギー性紫斑病も、病態にIgAが関係していることが明らかなことから、IgA血管炎と名前が変わりました。いろいろ名前が変わって複雑になってはきましたが、より病態に近い病名になったといえます。

池田　多くは、人の名前がついたりすると覚えられないことから、病態に即した名前に変わっていくのですね。

有村　そういうことです。以前はチャーグ・ストラウス症候群はどんな疾患かと、学生の試験問題に好酸球増多とか肉芽腫症とかの選択肢があったのですが、病名に好酸球性多発血管炎性肉芽腫症とついているので、こういった問題も出せなくなってしまいました。

池田　たくさん血管炎がありますけれども、今のところ、原因がわかっているものはあるのでしょうか。

有村　原因はよくわかっていないのです。ただ、幾つかいわれているのは、例えばANCA関連血管炎ですと、環境因子、遺伝子が関係して、自己免疫異常から自己抗体であるANCAが産生され、そのANCAが好中球を活性化して血管壁を傷害するといわれています。遺伝因子としては、日本ではHLAのDR９が関係しているのではないかといわれています。環境因子としては薬剤、代表的なものが抗甲状腺薬である

プロピロチオウラシル、それから粉じんも関係があるのではないか、それから感染症なども関係しているのではないか、といわれていますけれども、はっきりしたことはわかっていません。ただ、病因が１つではなくて、遺伝子と環境因子が複雑に絡み合って、自己免疫機序で自己抗体が産生されるような病態があると考えられています。

池田　この中で、日本も含めてアジアに多い病気、あるいは北米、ヨーロッパに多い病気など、傾向はあるのでしょうか。

有村　高安動脈炎は東洋人に多いです。それから、巨細胞性動脈炎、以前、側頭動脈炎といっていましたが、これは欧米の白人に多いということで、血管炎の種類によっては地域差、人種差があります。

池田　それから考えると、やはり遺伝的な背景も関係しているのですね。

有村　はい。

池田　次に気になるところは治療法ですけれども、どのように行われるのでしょうか。

有村　基本的には血管炎は免疫異常を抑えるということから、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制剤、この２つを併用するのが原則です。免疫抑制剤には、代表的な寛解導入薬としてシクロホスファミドがあるのですが、いろいろな副作用がありますし、高齢者や感染症が疑われる場合には使いにくい。それから、免疫抑制剤が禁忌になっている場合もあることから、ステロイド薬単独治療を行う場合も多々あります。

池田　最近、新しい薬が使われているとうかがったのですが、どのようなものなのでしょうか。

有村　最近注目されるのは、これまで悪性リンパ腫に使われていたリツキシマブという生物製剤です。リツキシマブはCD20陽性B細胞を破壊する薬剤で、ANCA関連血管炎の中で多発血管炎性肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎に保険適用となりました。リツキシマブは特にシクロホスファミド、ステロイドを使ってもなかなか寛解導入できない症例に対して使って効果があるといわれています。ただ、欧米の多施設共同前向き研究では、シクロホスファミドを上回る効果はなく、副作用も同等ということですので、注意深く症例に合わせて使用されています。

池田　効果は同程度ですけれども、シクロホスファミドが使えないような人には特に恩恵があるということですね。

有村　ヨーロッパとアメリカで行われた前向きスタディでは、リツキシマブはシクロホスファミドと効果も副作用も同等であるということでした。当初はシクロホスファミドよりもリツキシマブが効果が上回るのではないかと期待されたのです。同等であったということでがっかりしたのですが、よく

考えてみると、もう一つ同じ効果をもつ治療手段が手に入った。シクロホスファミドで効果が少なかった人にリツキシマブを使って非常に効果があったという場合もありますし、逆にリツキシマブを使って効果がなかった人にシクロホスファミドを使って効果があったこともあるということで、手段が一つ増えたと考えればいいのではないかと思います。

池田　そういう点では恩恵ですね。次に予後についてうかがいたいのですけれども、最近、ステロイド薬や免疫抑制剤の使い方が上手になったり、あるいは先ほど出ましたリツキシマブが出てきて、予後はよくなっているのでしょうか。

有村　よくなってきています。以前に比べると、治療法の改善があると同時に、早期発見が進歩したことが大きいのではないかと思います。一つは血管炎の概念が普及してきたこと。それから、ANCAの測定が一般化してきたことで、不明熱や高齢発症の新規血尿、蛋白尿の場合にはANCAが測定されるようになって、臓器障害の程度が以前より軽いうちに診断して治療できるようになったことが、予後改善に大きく貢献しているのだと思います。

池田　終わりにガイドラインについてうかがいたいのですけれども、最近はガイドラインの作成等は行われているのでしょうか。

有村　現在、ANCA関連血管炎に関しては、厚生労働省の難治性血管炎の研究班で、グレード法に基づくANCA関連血管炎のガイドラインを作成しています。今年度中には出来上がる予定です。現在ある最新版（2014年度発刊）は、厚生労働省の「難治性血管炎に関する調査研究班」のホームページに掲載されていますので、すべてダウンロードできる状態になっています。（http://www.vas-mhlw.org/）

池田　どうもありがとうございました。

Crowned dens症候群

昭和大学神経内科講師
加　藤　大　貴
（聞き手　山内俊一）

Crowned dens症候群についてご教示ください。

86歳女性、陳旧性心筋梗塞等で通院中です。就寝後、手洗いのため起きたところ、急に後頸部痛が出現し、頸部の前後運動ができなくなり発熱も伴ったので、２日後に受診されました。

直ちに専門病院を紹介し受診すると、炎症反応の上昇、頸部CTで歯状突起周囲の石灰化を認め上記疾患と診断され、非ステロイド性鎮痛薬を処方されました。

＜大阪府開業医＞

山内　加藤先生、Crowned densというのはあまり聞き慣れない疾患ですが、専門的にはかなり知られてきた病気とみてよいでしょうか。

加藤　整形外科領域では比較的知られている疾患ですけれども、内科領域になると知らない先生もいらっしゃいます。

山内　ものの本によりますと、頸椎の偽痛風といったイメージが出てきますが、大方のイメージとしてはそのようにとらえてよいのでしょうか。

加藤　おっしゃるとおりです。

山内　痛みが非常に特徴的な印象の病気ですが、痛みについては、この質問にあるように突発性のものなのでしょうか。

加藤　はい、急性の後頸部痛で発症するのがこの病気の特徴の一つです。

山内　まさに痛風みたいなものなのですね。

加藤　そうですね。

山内　運動で誘発されるというあたりは、痛風とは少し違う感じがするのですが、こういう発症形態なのでしょうか。

加藤　Crowned dens症候群の頸部痛の臨床的特徴は、前後というよりは、

頭を左右に回旋させたときのほうがより痛みが著明に誘発される点にあります。

山内　首を回すときなのですね。

加藤　はい。

山内　首を回す運動に対して、非常に抵抗するといいますか、阻止する感じですね。

加藤　そうです。患者さんに「少し前後に動かしてください」というと、痛みは出るものの、してくれるのですが、「今度は左右に首を振ってみてください」というお願いをすると、「先生、すみません、それはちょっとできません」という調子です。

山内　相当な激痛なのでしょうか。

加藤　そうです。この病気は60歳以降の女性の方に多く、出産を経験されている方に聞くと、出産時よりも強い痛みだと、皆さん口をそろえておっしゃいます。

山内　一方で、静止時というか、動かしていないと、痛みは和らいでいるのですか。

加藤　和らぎます。

山内　非常に特徴的なものですね。自然経過で、治まっていくものなのですか。

加藤　２週間前後で自然軽快します。

山内　そうしますと、基本的にはそんなに悪性、困った病気ではないのだけれども、痛みそのものは激痛ということですね。

加藤　激痛です。

山内　再発率はどの程度のものなのでしょう。

加藤　１年後のフォローでだいたい20％前後といわれています。

山内　けっこう頻繁に起こす人もいるのですね。

加藤　そうですね。

山内　加齢性の変化なのでしょうか。

加藤　一つの要因と考えられます。

山内　先ほど偽痛風云々という話があったのですが、やはりピロリン酸カルシウムの石灰沈着なのでしょうか。

加藤　そのとおりです。

山内　そうしますと、膝のほうの偽痛風と合併される方もいるのですか。

加藤　いらっしゃいます。

山内　その２つがそろうと、かなりの痛みになってしまいますね。

加藤　そうですね。

山内　なぜここに沈着するのでしょうか。

加藤　その原因はわかっていませんけれども、先ほど先生がおっしゃったように、加齢に伴ってピロリン酸カルシウムの石灰沈着が増加する。ただ、石灰沈着したからといって、必ずしもこの病気を発症するわけではないといわれています。発症率は約30％です。

山内　無痛性の石灰沈着もけっこうあるのですね。

加藤　そのとおりです。

山内　そうしますと、そこに仮に、

偶然、石灰沈着があったからといって、この病気の予知にはならないとみてよいですか。

加藤　そうですね。

山内　診断に移ります。まず、症状にも絡みますが、この方は発熱があって、炎症反応があったということですが、こういった症状があるものなのですか。

加藤　あります。37.5度以上の発熱を80％以上で認めますし、血液検査ではCRP７以上が約90％の症例で認められるといわれています。

山内　７以上というと、かなり炎症反応が激しいですね。そうしますと、場所的には、ちょうど変形性の頸椎症などがあるので、痛みだけだと鑑別診断が難しいかもしれませんが、炎症反応が非常に激しいということは鑑別診断にかなり有効に使えることになりますか。

加藤　そう思います。

山内　確定診断は何でされるのですか。

加藤　頸椎のCT検査です。これだと、軸椎歯突起の周囲に100％、石灰沈着像が検出できます。一方で、MRIやレントゲンだと約20％程度です。ですから診断するには、CT検査が最適だと思います。

山内　石灰沈着のサイズですが、大きいものから小さいものまであるのでしょうか。

加藤　90％以上が軸椎歯突起の後方部に石灰沈着するのですけれども、サークル状に石灰沈着しているものもあれば、片側性に結節状に石灰沈着しているような症例もあります。

山内　そうしますと、サイズは必ずしも痛みとか症状のひどさとは関係がないとみてよいですね。

加藤　そうですね。

山内　さて、そこで治療になると思うのですが、この方はNSAIDsを使われています。これはスタンダードなのでしょうか。

加藤　そうですね。これがゴールドスタンダードだと思います。

山内　痛風ですと、かなり高用量のNSAIDsが使われることがあるのですが、この病気に関してはどうなのでしょうか。

加藤　あまり高用量のloadingはしないですね。NSAIDsの常用量で１週間前後で痛みは軽快します。

山内　ただ、非常に激痛のようですが。

加藤　そうなのです。１週間、この痛みは患者さんにとってはかなり辛い。そこにステロイドをプレドニゾロンで１日10～15mg程度併用すると、２～３日で痛みは消失しますので、私は感染症の合併が否定できたら、積極的にNSAIDsとステロイドの併用療法を行っています。

山内　併用というところが、一つの

コツといえばコツなのですね。

加藤　そうですね。

山内　ただし、ステロイドは感染症ではなるべく使わないことになっています。先ほどの話ではけっこう炎症があったり、発熱があったりすると、判断が難しそうですね。白血球のほうはいかがでしょう。

加藤　CRPに比べて白血球は１万を超えてくる患者さんが60％程度ですので、CRPのほうが有意に上昇する傾向があり、そこも一つ、感染症との鑑別診断になるかと思います。

山内　軽度上昇にとどまると考えてよいのですね。

加藤　はい。

山内　再発するとのことですが、同じ場所なのでしょうか。

加藤　同じ場所の方もいますし、違う場所の方もいます。ですから、診断のポイントとしては、過去に尿酸の高値がないにもかかわらず、原因不明の関節炎の既往があるという点が診断の一助になるのではないかと思います。

山内　痛みの強さで、ある種トラウマのようなものが残ってしまうケースがありますね。発作後も痛みが残ることが多いのですが、この疾患ではどうでしょうか。

加藤　Crowned dens症候群に関しては、痛みは治療で完全に治まります。

山内　それはありがたいですね。

加藤　そうですね。

山内　最後に、誘因としてわかっていることがあったら教えてください。

加藤　最近、脳卒中の急性期に偽痛風が合併しやすいといわれています。また、外傷や感染症のストレス後に起こることもあるので、おそらく全身性因子としては、炎症反応の惹起とか、交感神経の亢進、脳卒中の患者さんの麻痺側で発症しやすい傾向がありますから、“動かさない”ということも一つ局所性因子として考えられています。

山内　どうもありがとうございました。

口唇部の振戦

帝京大学ちば総合医療センター神経内科教授
栗　田　　正
（聞き手　山内俊一）

口唇部の振戦について、一般的には抗精神病薬の副作用といわれていますが、薬服用のない人でも時々見かけます。どのようなメカニズムで出るのか、また治療方法についてもご教示ください。

＜福岡県開業医＞

山内　口唇部の振戦は我々も時々目にする病態、症状ですが、原因は非常に多方面にわたるようですね。

栗田　この質問のように、抗精神病薬の副作用もありますし、他にパーキンソン症候群に伴うもの、それからそれこそ手の震えの本態性振戦と一緒で、本態性に口唇が震えるものもあります。また、特殊な神経疾患、不随意運動を呈するような神経病の随伴症状で出るものもあります。

山内　それぞれメカニズム的にはかなり違うと考えてよいでしょうか。

栗田　そうですね。広いバリエーションを持っています。

山内　末梢部で起こっていることは共通でも、かなりいろいろなメカニズムが働いて出てくることから、症候群のような感じになってくるのですね。

栗田　そうですね。

山内　そうなると、こういう病態を見たときに、どうやって原因を絞り込んでいくかですが。

栗田　まず問診のときに、原因となる薬をのんでいないかをうかがいます。それから家族歴、特に神経疾患の場合ですと家族歴を持っている人もけっこういらっしゃるので、そこをチェックします。あと、口唇以外に、例えば手足にも不随意運動があるかどうかを尋ねます。これが出ていると口唇だけの話ではなくなってしまい、全身的な神経疾患の有無を確認することになります。あくまでも口唇部の振戦だけですと、今度は舌はどうか、口蓋部はどうか、口周囲に震えはないかという点を

見ていくようにします。

山内　そうしますと、口唇部以外にも出てくることがありうるのですね。

栗田　そうですね。例えば、パーキンソン症候群などでは口唇の震えも症状の一つとして出てきますし、あと本態性振戦という手の震えの病気でも、口唇だけが震えてくる人もいます。

山内　手も震える、口唇部も震える。

栗田　はい。

山内　口唇部というのは、もともと震えやすいところなのですか。

栗田　確かに抗精神病薬など薬の副作用で振戦が出る場合、顔全体ではなくて口が主なので、よく動かすところが出やすいのかと思っています。

山内　何かの力が働いているところかもしれませんね。実際に特発性というか、原因が結局わからないものは、多いのでしょうか。

栗田　半分はいかないですが、けっこう多いです。次に多いのは薬によるものです。これはけっこうあります。

山内　まさに質問は薬剤誘発ということですが、薬剤の中で、抗精神病薬には非常に多いのでしょうか。

栗田　主にドパミン系ニューロンの受容体に作用するような系統の抗精神病薬が、副作用として出やすいといわれています。

山内　実際にはどういった薬剤が多いのですか。

栗田　古くからある、いわゆるメジャートランキライザーといわれていたハロペリドールや類似の抗精神病薬、あるいは内科の先生方がわりと使われる薬ではスルピリドでも出てくることがあります。

山内　そのあたり、比較的よく使われる薬剤ですから、内科医も注意しながら見ていかなければならないですね。次に治療ですが、まず、薬が原因の場合は薬をやめてしまうとすぐによくなるのでしょうか。

栗田　抗精神病薬の場合は、遅発性ジスキネジアといって、薬をやめた後でもドパミン系の受容体のすごく過敏な状態が続きますので、しばらく症状が残ってしまいます。

山内　しばらくといいますと。

栗田　月単位ですね、数カ月。なので、私たちは積極的に受容体に働きかけるような薬を使うこともあります。

山内　薬をやめてすぐに治るのだったら診断もつくのですが、そうとも言えないところだと困りますね。具体的な治療薬、積極的な治療薬となると、どうでしょうか。

栗田　例えば、先ほどの抗精神病薬の副作用だと、ドパミン受容体の過敏状態が起きているので、それを抑える意味からチアプリドなどのドパミン受容体を抑える薬を使ってきました。また、ラビット症候群といって、ウサギがえさを食べているように、もぐもぐと口だけ動いているタイプの副作用が

表１　ラビット症候群と遅発性ジスキネジア

	ラビット症候群	遅発性ジスキネジア
異常運動	口唇部の律動的で速い縦方向の動き。 舌、体幹、四肢には不随意運動はない。 ５Hz	口唇部の緩徐な非律動的な動き。 その他、舌、体幹、四肢にも不随意運動を伴う。
原因	長期間の向精神薬投与	長期間の向精神薬投与
抗コリン薬 コリン作動薬	有効 悪化	悪化 有効
抗パーキンソン薬 ドパミン受容体遮断薬	有効／一部無効 無効／一部有効	悪化 有効
類似病態	薬剤性パーキンソン症候群 ドパミン系抑制状態	舞踏病 ドパミン系過興奮状態

出るときもあります。この場合は逆にドパミン系ニューロンの活性が落ちているときの症状なので、ドパミン受容体を刺激するパーキンソン病治療薬を使っていくことで症状を軽くしようとします。治療方針が２つの間で逆方向に向いてしまうのです（**表１**）。

山内　今出てきました、口をもぐもぐみたいな感じはお年寄りに時々見受けられますが、これは加齢性に増えてくるというわけでもないのですか。

栗田　高齢の方たちのは、こういった薬の副作用というよりも、それこそ本態性に出ているのです。

山内　共通した治療になるのでしょうか。

栗田　高齢の方たちに出てくる、いわゆる本態性と思われるものは、実はエビデンスのある薬はまだなくて、それこそ本態性振戦の手の震えのときのように、βブロッカーのようなものを使うことになります。

山内　少し専門的になるかもしれませんが、そういった治療薬は、大量から始めるものですか。それとも、少量から開始するものなのですか。

栗田　やはり少量でいいと思います。あまり強くやって、今度はその薬のせいで新たな副作用が出てしまうと、非常に困ったことになってしまいます。

山内　確かにそうですね。バランスを取るのが非常に難しいという印象は受けますね。究極的に、例えば年単位で見た場合には、かなり治るとみてよいのでしょうか。

栗田　症状を完全に消すのはなかな

か難しいのです。こういった不随意運動は、どれもそうですけれども、気にならないぐらいに小さくするのが、私たちのゴールなのです。完全に消すのは難しいです。

山内　患者さん本人たちは困っているのでしょうね。

栗田　例えば、高齢の方たちの、先ほどお話しした本態性というタイプでは、それほど訴えはありません。ただ、患者さんが人前で話をしなければいけないときに、「ちょっとみっともないから何とかしてください」とか、そういうかたちでいらっしゃいます。

山内　一般的に、我々はどうしても心因性、何かストレスと関係があるのではないか、そんな見方をしてしまうのですが、誘因としてわかっているものはあるのでしょうか。

栗田　直接ストレスが原因になるものはないと思うのですけれども、緊張状態が続くと、こういった症状はより強くなりやすいです。ですから、本来だったら口唇部の小さな振戦だったものが、大きくなってくる、つまり、心因性で増強されることはあると思います。

山内　日差変動や日内変動はけっこうあるのですか。

栗田　活動時がどうしても強くなってしまうようです。

山内　例えば、寝ているときは起きなくなる。

栗田　睡眠中は消えるはずです。

山内　そうすると、起きていて動くのが、誘発とまでいかなくても、関連するとみてよいですね。

栗田　そうですね。活動時、特に外でみんなと一緒に何かしているとか、そういう際に強くなってきます。

山内　それは緊張しなくてもですか。

栗田　やはり緊張して交感神経の活動が上がってくると、震えも強くなってきます。

山内　例えば、好きなことをワイワイやっているときには少し減るとか。

栗田　たぶん、そういうときは気づかなくなってしまうと思うのです。

山内　気にならないからなのですね。例えば、マイナートランキライザーのようなもので、軽くストレスを和らげるといったようなことは、効果として期待できるものなのでしょうか。

栗田　私たちも一応行います。本人が非常にナーバスになっている場合には、少し緊張をとってあげるために処方します。それで多少減ることを期待しています。

山内　軽い量からということですね。

栗田　そうですね。

山内　そういった治療法で気にならなくなってくると、全般的に改善する傾向は十分期待できると考えてよいでしょうか。

栗田　そうですね。

山内　ありがとうございました。

ベンゾジアゼピン依存症

順天堂越谷病院メンタルクリニック准教授
馬　場　　元
（聞き手　山内俊一）

ベンゾジアゼピン依存症と離脱方法、およびベンゾジアゼピン系薬に代わる処方についてご教示ください。

＜京都府開業医＞

山内　馬場先生、この問題は以前から議論されていますが、改めてベンゾジアゼピン依存症の特徴についてうかがいたいのですが。

馬場　ベンゾジアゼピンの依存症は、ほかの依存性薬剤と違い、服用量が過量になるなど、いわゆる「乱用」することなく、保険適用内の用量で依存が発生するところが特徴だと思います。一般的に常用量依存といわれていますが、服用量が増えるなどの目立った現象がないので、静かな依存ともいわれています。

山内　要するに、やめられなくなってしまうと考えてよいのですね。

馬場　そういうことです。依存症は依存症なので、原疾患が治癒しているにもかかわらず、ベンゾジアゼピンの服用を継続せざるを得なくなってしまうのです。

山内　なるべく減らしたいという思いはあるのでしょうけれども、離脱がなかなかたいへんだというように思われます。まず離脱に関しての問題点からうかがいたいのですが。

馬場　離脱と一言で言いましても、薬をやめたときに起こる現象には大きく３つあります。まず、もともとの症状が本質的には改善していない場合、薬をやめることによって症状がまたぶり返す、いわゆる再発・再燃が生じます。これは原疾患の治療を継続しなければなりませんので、離脱とはまた別の考え方になります。

２つ目が反跳現象といって、不眠であれば反跳性不眠、不安であれば反跳性不安といいますが、薬を投与する前にあったもともとの症状が、やめるこ

とによって投与前よりも強く現れてしまう場合があります。英語でリバウンドといったほうがイメージがしやすいかもしれません。例えば不眠症であれば、やめることによって、より強い不眠が発生してしまう。不安症であれば、より強い不安が発生します。これも患者さんとしては薬をやめづらくなる理由になるのですが、反跳性不眠、反跳性不安は、その持続時間が短いので、この現象のことをあらかじめよく説明しておけば、ちょっと我慢していただくことでクリアできる場合があります。

３つ目が最も問題となる離脱、退薬現象です。これはもともとはなかった症状が発生する現象で、症状が数週間から、長い場合は数カ月、数年と続くこともあります。ですので、やはり離脱において一番注意しなければならないと思います。

山内　具体的にはどういった症状が出てくるのでしょうか。

馬場　例えばベンゾジアゼピンであれば、当然不眠や不安を治療する薬ですので、中断によって不眠、不安というもともとの症状も再発しますが、それ以外に、筋肉のこわばりとか、怖いものだと痙攣発作が起こることもあります。ですので、ベンゾジアゼピンの離脱は軽んじられないのです。

山内　最終的にはそういったことを説明して、患者さんになるべく我慢してもらいたいところですが、今のお話ですと、そういった症状は年単位で続くかもしれないとみてよいですか。

馬場　年単位で続く患者さんはまれではありますが、実際にいらっしゃいます。ですので、ベンゾジアゼピンを中止する場合は離脱症状を起こさないようにやめていくということも重要だろうと思います。

山内　ということで、離脱方法についての質問なのですけれども、具体的にはどういったかたちになるのでしょうか。

馬場　今常用している薬の量を少しずつ減らすという「漸減法」。毎日服用していたものを１日おきにして減らすという「隔日法」。それから、実はベンゾジアゼピンの離脱は作用時間が短くて力価の強い薬のほうが起こしやすく、作用時間が長いもののほうが起こしづらいのです。「置換法」もしくは「ブリッジング法」といって、もともと常用している薬が作用時間の短いものであれば、一度作用時間が少し長めのものに切り替えてから、漸減法ないしは隔日法を行う方法があります。この３つのやり方になるだろうと思います。

山内　作用時間が長いものというと、具体的にはどういったものが考えられますか。

馬場　ロフラゼプ酸エチルは作用時間が長いタイプになります。そのほか、クロキサゾラムやジアゼパムも長めの

タイプになるでしょう。

山内　むしろそういったものに切り替えながら、だんだん減らしていくと。

馬場　そのほうが減らしやすいだろうと思います。

山内　２番目の隔日にする方法ですが、一定量使われている患者さんが、ある日使って、ある日使わないとなると、非常に不安定になりそうな気がするのですが。

馬場　そうですね。少し不安は出るかもしれませんが、先ほどのロフラゼプ酸エチルなどは作用時間がだいぶ長い薬で、24時間経ってもまだ体内に残っている。ですので、こういう長いタイプの薬であれば、隔日法が使えるだろうと思います。

山内　そうすると、まず作用時間が長いものに切り替えてから、それを隔日にしていくのが一つのスタンダードな方法、と考えてよいですね。

馬場　そういうやり方もよいかと思います。

山内　ついでにお聞きしたいのですが、ベンゾジアゼピン系は抗不安薬としても用いられるし、睡眠薬としても用いられますね。この場合は、両者を併用した、合算した量というかたちになってしまいますか。

馬場　そうですね。それぞれは常用量、適用範囲内の量ですけれども、抗不安薬としてベンゾジアゼピンを使い、さらに睡眠薬としてもベンゾジアゼピンを使うというと、結局用量が多くなってしまいます。ですので、減らしていくときには、まずベンゾジアゼピンを１剤まで減量していくところから始めたほうがいいと思います。

山内　抗不安作用と睡眠促進作用はベンゾジアゼピン系薬剤の特徴ではあるのですが、どちらか強いほうの薬を日中に使って、眠り薬としては別のほうを使ってという方法が比較的多い使用法だと思われます。減量に際しては、この２つを使い分けるというよりも、同じようなかたちのもので一本化していったほうがいいという感じでしょうか。

馬場　患者さんによって、どちらの症状を強く苦痛に感じているかによっても変わってくると思うので、どちらを残すかは患者さん次第ではないかと思います。

山内　代わりの処方ですが、先ほどは長時間作用型ということでしたけれども、それ以外の薬剤で代わりになるものは果たしてあるのでしょうか。

馬場　不眠症に対して使うベンゾジアゼピンに代わる薬として、例えばうつや不安が強い患者さんに対しては、睡眠補助効果のある抗うつ薬を使う場合があります。

山内　具体的にはどういった薬剤ですか。

馬場　少し前の薬ではトラゾドン塩酸塩やミアンセリン塩酸塩という薬、

最近ではミルタザピンといった薬を使うこともあります。

山内　実際にそういった薬剤の効果はいかがでしょう。

馬場　抗うつ薬を使う場合は、患者さんによってはいい睡眠がとれる場合もあるのですが、ベンゾジアゼピンの睡眠薬のように、のんで、比較的速やかに効果を実感するような、睡眠に引き込まれるような効き方ではないので、少し物足りなく感じるかもしれません。

山内　ベンゾジアゼピンではないという売りのものにゾルピデム酒石酸塩がありますが、これはいかがでしょう。

馬場　これも最終的にはベンゾジアゼピン受容体に結合するのですけれども、通常のベンゾジアゼピンよりは依存性や耐性も少ないですし、筋弛緩作用が少ないのでふらつきや転倒のリスクも少なく、通常のベンゾジアゼピンよりは推奨されるだろうと思います。ベンゾジアゼピンをこれに置換していくのも一つの手だろうと思います。

山内　抗うつ作用のSSRIといった系統の薬剤の位置づけはいかがでしょうか。

馬場　実はSSRIにはあまり睡眠に対していい働きはなく、逆に睡眠深度を浅くしてしまったりする場合もあるのです。ですので、睡眠に対しては、SSRIやSNRIはお勧めできません。SSRIのような抗うつ薬は不安に対する効果は強いので、例えばパニック発作があるような患者さんであれば、ベンゾジアゼピンは頓服として使っていただいて、根本的に発作を予防するためにはSSRIなどを使ったほうがよいかと思います。

山内　ベースに使って、発作のときには頓服するということですね。

馬場　そういうことです。

山内　アルプラゾラムが特効薬として一世を風靡したことがありますが、現在でも頓服としてはいいのですね。

馬場　私もよく処方します。ベースにSSRIを使いながら、アルプラゾラムを頓用として処方する場合が多いです。

山内　どうもありがとうございました。

がんワクチン治療

神奈川県立がんセンターがんワクチンセンター医長
和　田　　聡
（聞き手　池脇克則）

がんワクチン治療についてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　がんワクチン治療の質問です。がんワクチン療法といういい方のほうがよく使われているようですけれども、何となくわかったようでわからない方も多いのではないかと思うのです。まず基本的なところ、がんワクチン治療が生まれた背景や、どうして効くのか、効くことが予想されているのか、そのあたりをまず教えてください。

和田　今お話にありましたように、ワクチンというと、感染のワクチンが一般的で、インフルエンザワクチン、はしかのワクチン、感染を予防するワクチンなどが皆さんのイメージに一番近いかと思います。では、がんのワクチンはどうなのか。確かにがんのワクチンの中にも予防のワクチンといったものがあります。肝炎ウイルスやヒトパピローマウイルスが原因となり、がんに発展するといったことがわかってきましたので、それを予防するワクチン治療も行われていますが、がんの原因になるとわかっているものはそう多くはありません。予防のがんワクチンというのはまだまだ開発途上ということになります。

では、どの段階でがんワクチンを行っているのかといいますと、がんになった後、すなわち治療の場面でがんワクチンが現在広く行われています。

がんワクチンは抗がん剤とは違います。抗がん剤は入れた薬がそのままがんをやっつけますが、がんワクチンはワクチンがそのままがんをやっつけるわけではありません。ワクチンが体の中の免疫を活性化し、活性化した免疫ががんをやっつける、これががんワクチンの仕組みになります。

池脇　そうすると、ワクチンが直接ではなくて、ワクチンが何かを介して

免疫力をアップさせて、最終的にやっつける、そういうきっかけをつくるのがワクチン治療ですね。

和田　そうですね。

池脇　いつぐらいからそういったものが注目されてきたのでしょうか。国内に限らず、海外でも研究対象だと思うのですけれども、歴史的な背景はどうなのでしょう。

和田　がんワクチンにおける歴史的な背景で最初だといわれているのが、1890年代、アメリカのウィリアム・コーリーという整形外科医によるコーリーワクチンです。がん患者さんを診ている中で、ある肉腫の患者さんが感染症を引き起こした後に、がんが消えたのを見て、感染を起こすことによってがんは治せるのではないかということに着目しました。そして、今ではもちろんあり得ないのですけれども、それに近い菌を別の患者さんの肉腫に投与したところ、患者さんの肉腫が小さくなっていったことから、これをコーリーの毒、コーリーワクチンというかたちでがんワクチンが始められたといわれています。

池脇　1890年というとだいぶ前ですね。

和田　そうです。もう100年以上前の話になり、歴史としては長いと思います。

池脇　その後、次のブレークスルーというか、何かがあるように思うのですけれども。

和田　長い間、暗黒の時というか、ワクチンをやっても効かない時代がありました。先ほどのコーリーワクチンは、菌を使って体の中の、どんな免疫かわからないのだけれども、何かの免疫を活性化して、がんをやっつけた。そういったものが長い間使われて、例えばBCGやキノコ類に使われるレンチナンなどを使って、体の中の免疫を活性化してがんをやっつけようといった試みが行われてきました。

そんな中で、1991年にベルギーのチェリー・ブーン博士が、腫瘍の中に腫瘍特異的な物質があることを発見しました。実は人間の中で腫瘍は育っていきますから、自分の持っている正常細胞を含みながら、がん細胞は増えていくのですけれども、そのがん細胞に特異的な物質があることを見つけて、これを腫瘍抗原と名づけ、そこから腫瘍特異的ながんワクチンが発達してきたことになります。

池脇　日本でも活発に研究が行われていると思うのですけれども、ワクチン治療の、最初のワクチンから最終的に腫瘍を攻撃するまでの道のりにおいて、どういう細胞がそこに関与してくるのでしょうか。

和田　がんワクチンといっても、たくさん種類があるわけですが、先ほどの腫瘍抗原が見つかってから、最初はこの大きな蛋白物質をワクチンとして

使うことが試みられました。また、その蛋白物質のもととなるDNAをワクチンとしても使っていたわけですが、これらのワクチンではなかなか効果が得られなかったのです。

その中で、実はワクチンによって、がんをやっつける細胞がわかってきました。一般的に免疫というのは自然免疫と獲得免疫に分けられますが、ワクチンによって効果を発揮する免疫は獲得免疫であるということがわかってきました。また獲得免疫の中に、T細胞・B細胞がありますが、特にT細胞が重要であることがわかってきました。そのT細胞が先ほどのがん抗原、腫瘍抗原の全部を認識するのではなく、その一部のペプチドを認識することもわかってきました。

ペプチドというのは、アミノ酸が９～25個ぐらい集まったものですが、それぐらい小さな物質をT細胞が認識できるということがわかりました。それによって、腫瘍抗原を全体としてワクチン接種するのではなく、T細胞を刺激するようなペプチドをワクチンにするようになりました。ペプチドワクチンというものがそこから発達してきたということになります。

池脇　がんの特異的な蛋白物質の中のさらに一部ペプチド、これを使うようになってだいぶ研究が進んできたということでしょうか。

和田　そうですね。それによって、小さな物質で免疫を活性化できることがわかり、また腫瘍特異的なワクチンができることから、1990年代後半からいろいろな工夫がなされながら臨床試験が行われているのが現状です。

池脇　私がかじった知識では、白血球の血液型といわれているHLAが、このがんワクチン療法では非常に大切なものとか。これはどのようにかかわってくるのでしょうか。

和田　先ほどT細胞が認識できるのは一部のペプチドだという話をしましたが、T細胞というのはペプチドそのものは認識できないのです。実は、ペプチドがお皿に乗っていないとT細胞は認識できない。このお皿のことを、白血球の型（HLA）といいます。移植手術などではよく使われますが、皆さんがいわれる血液型というのは赤血球の型になります。それに対してT細胞が認識するのは白血球の型に乗ったペプチドであり、それらを総合的に見て認識するシステムになっています。

池脇　ペプチドとお皿の組み合わせ、それが最終的に免疫のT細胞に働いて活性化し、あとはT細胞ががんをターゲットにしてくれる。

和田　そうですね。いわゆるワクチンによって教育を受けたT細胞というのは、お皿に乗ったペプチドを見つけに体の中をめぐっていくわけですが、そのペプチド自体はがんにしか発現しない。ですので、がんのみをやっつけ

られる。すなわち、副作用が少ない治療ができるだろうと考えられています。

池脇　非常に画期的な治療法になる可能性がありますね。抗原ペプチドにいいものがあれば、もっと進展しそうな気がするのですが、現状はどうなのでしょう。

和田　抗原という意味では、何百種類、何千種類という抗原が現在わかってきています。ただ、その中のすべてが免疫を活性化するわけではありません。免疫を活性化することがわかったものに関して、いろいろな臨床試験というかたちで効果の検証が行われているわけですが、1990年代後半から20年近く経つ今でも、ペプチドワクチンに関しては、まだ薬には至っていないのが現状です。

池脇　先生の施設も含め、臨床治験というかたちでその効果あるいは安全性を検証されているのだと思いますけれども、試験の現状、あるいは今後の展望を含めてお聞きしたいのですが。

和田　今お話ししましたように、ペプチドワクチンとしてはまだ薬になっていないのが現状です。ただ、これまで多数の臨床試験が行われたことによって、その欠点もわかってきました。今我々が相手にしている腫瘍、特に固形がんの腫瘍は、heterogeneityというか、バラエティに富んでいる。その中の一つのペプチド、一つの抗原だけでも何とかなるのだろうと考えられて行われてきたのですが、それがなかなか難しかったことから、それを幾つか組み合わせるカクテルという方法が今行われてきています。

また、腫瘍抗原、腫瘍特異的という話をしたのですけれども、実は腫瘍特異的ではあるのですが、小さいころにあった胎性の抗原などが、正常でも少量ながら発現していた。それが、がんだから強く発現しているということから腫瘍抗原ととらえられている部分もあるのですが、人間の体はもともと自分の体に存在したものに対しては、免疫は反応できないというプログラムがあります。それを強く刺激することによって少し反応を起こし、がんをやっつけようというのが今行われている方法ですが、免疫の能力自体は弱いです。これが強くなってしまうと自己免疫反応を起こしてしまうので、起こらないような仕組みになっています。

では標的とする抗原はそれでいいのかということが、現在、欠点としてわかってきまして、本当にがん特異的なものは何だろうかということが最近検証されました。一つにがん細胞は変異（mutation）を起こすのですが、この変異を起こした細胞、変異を起こした物質は、もともと我々の体内にはないものですから、いわゆる異物として考えられやすい。こういったものを今後、ワクチンとすることによって、強い効果が得られるだろうと考えられていま

す。

今後の発展、展望は、ワクチンによって得られるT細胞の活性化にあります。よく免疫はアクセルとブレーキにたとえられます。アクセルばかりを踏んでいたら自己免疫疾患を起こしてしまいますから、途中、ブレーキも踏んだりするのです。ワクチンというのは、どちらかというとアクセルを強く踏むようなことを主体とした治療法なわけですが、途中でブレーキを踏んでしまうと、いかに強いワクチンを行ったとしても、この免疫は活性化できない。そういったことから、今後はアクセルとともにブレーキを少し解除するようなものとの併用療法が行われていくのではないかと考えられています。

池脇　がんの外科治療、化学療法、そして放射線治療に続く第４の治療として、多くの方に活用される日が来るのが待ち遠しいです。ありがとうございました。

線維筋痛症

東京リウマチ・ペインクリニック院長
岡　　寛
（聞き手　池田志孝）

線維筋痛症の診断、治療について、鑑別診断、確定診断をするときに気をつけるべきポイントや治療についてご教示ください。

＜愛知県開業医＞

池田　線維筋痛症の診断・治療について、まずどのくらいの数の患者さんが日本にいるのでしょうか。

岡　2004年に厚生労働省の研究班ができまして、最初の仕事として疫学調査をしました。これは8,000人の住民票からランダムに人を抽出し、３カ月以上の痛みがあって、精神科の治療歴がない。そういった患者さんを二次アンケートのもとに実際に来てもらって、ベテランの医師が、その診断基準を満たすかどうか、いわゆる我々の言葉でいうところのpopulation based studyという方法でやったところ、人口の1.66％、日本の人口１億2,000万人に掛け算すると、約200万人の患者さんがいることがわかりました。

この200万人の話をして、皆さんから懐疑的な意見をいただいたのですが、実はその後、2012年に今度は20歳以上のインターネット調査を行ったところ、この調査では人口の2.1％、すなわち240万人の患者さんがいることが推定されました。この２つの疫学調査にあまり差がないこと、米国の罹患率がちょうど2.0％ということで、日本の患者さんも米国とほぼ同じ程度いることが明らかになっています。

池田　懐疑的な意見の方が多い理由は、例えばそれほど重症でない方も含めてということで、実際に先生がご覧になっているような重症の方、治療の必要な方は、あまり病院に行っていないということなのでしょうか。

岡　線維筋痛症の前の段階に、実は慢性広範囲疼痛（chronic wide spread pain）という病態があるのです。それが線維筋痛症の３倍ぐらいいらっしゃ

る。慢性疼痛になって、次に慢性広範囲疼痛になって、その後に進行したかたちが線維筋痛症なのです。いわゆる慢性広範囲疼痛の病態の人はだいたい600万人ぐらいとされますがこの数字よりも治療対象者は多いのです。

池田　病気の進展、最終形を線維筋痛症と呼んでいるだけで、そのスペクトラムとしてはもっとたくさんいらっしゃるということですね。

岡　そうですね。そのときに中枢が感作されるというのですけれども、そういった病態の進んだ状態が線維筋痛症です。

池田　原因はわかっているのでしょうか。

岡　これは末梢と中枢と、物事を２つに考えますと、原因は中枢なのです。中枢は、脊髄からシグナルが入って、脳で感受する。これは脊髄よりも脳そのものに関係があるということが最近の脳画像によって明らかになったのです。その一つがfunctional MRIという、機能的に中枢神経を刺激して、MRIでどこがより反応しているかを調べる。それともう一つはPETといって、この検査に特別なリガンドを使って、脳内のミクログリアという細胞のどこが活性化しているかを調べる。この２つの方法で、特に大脳辺縁系の後帯状回というところが一番反応していることが最近わかってきたのです。

functional MRIとPETでほぼ同じような結果が出たということから、慢性の痛みに関しては大脳辺縁系の中の後帯状回がキーになっているのかと考えていまして、今後、もう少したくさんの患者さんで検証してみる必要があると思います。

池田　神経そのものではなくて、その周囲の細胞ということですか。

岡　脳内の炎症ですね。炎症があるところに集積する脳内のミクログリアの活性、これはケモカインというものが関係しているのですけれども、炎症が慢性的に起こって疼痛を起こしているのではないかと考えられます。

池田　何か炎症が起こって、そこにミクログリアが集積している。

岡　そうですね。

池田　ということは、そこに炎症があったという証拠なのですね。

岡　脳内の炎症といいます。動物実験では、神経結束マウスというものがあるのです。神経を束ねて痛みを起こすマウス、このマウスの結果もやはり後帯状回が関与していることがわかりまして、動物実験とfunctional MRIとPET、それぞれ同じようなところに異常があるのがわかってきたところです。今後さらにもう少し深くわかってくるのではないかと思います。

池田　次に診断についてうかがいたいと思いますけれども、どのように診断されるのでしょうか。

岡　まず線維筋痛症の話をすると、

圧痛点がわかりにくいし、覚えていないということなので、まず「ロンドンの質問票」というものを使って、患者さんにどこが痛いか、左右両方とも痛いか、疲労によって日常生活が障害されているかなど質問項目をチェックしていただきます。その左右と痛みの箇所、疲労、それぞれ質問で該当数が多いほど線維筋痛症かもしれないという、簡単なスクリーニングの方法があるのです。私たちが、ファイザー社と一緒につくったものがあり、表が質問票になっていて裏が線維筋痛症かもしれないから専門科にかかりましょうという内容になっています。そういう質問票で当たりをつけてもらって、専門科に来ていただくのがいいと思うのです。

実際の診断は、1990年にアメリカリウマチ学会（ACR）のいろいろな州のえらい人たちが集まって、コンセンサス会議というものをつくり、そのときに分類基準、ACRの1990という基準をつくったのです。

このACRの1990には３つの骨子があります。まず、慢性疼痛と我々が言っているもので３カ月以上の疼痛が持続する。それから体の広範囲に痛みがある。体の広範囲というのは、上半身、下半身、右半身、左半身だけではなくて、体の真ん中には骨があるのですが、体軸の痛みを含めた広範囲の疼痛。そして腱の付着部という一番知覚を過敏にあらわすところの左右９対の18カ所のうち、11カ所以上の圧痛が陽性であること。

もう一度いいますと、３カ月以上の疼痛、広範囲の疼痛、腱付着部の11/18カ所以上の圧痛、この３つのエレメントを満たす人を線維筋痛症としています。これらの基準はアメリカでつくったのですが、日本の患者さんでも十分な特異度、感度が出まして、現在、最も信頼できる診断基準です。

池田　なかなか難しいですね。専門家の先生でないと診断がつきにくいと思いますけれども。

岡　とりあえずロンドンの質問票をやっていただいて、線維筋痛症かと思ったら専門家に紹介していただくのが早いかもしれません。

池田　ロンドンの質問票というのは、インターネット等でダウンロードできるのでしょうか。

岡　できます。

池田　ダウンロードして、それに書いていただいて、専門の先生に受診、ということですね。

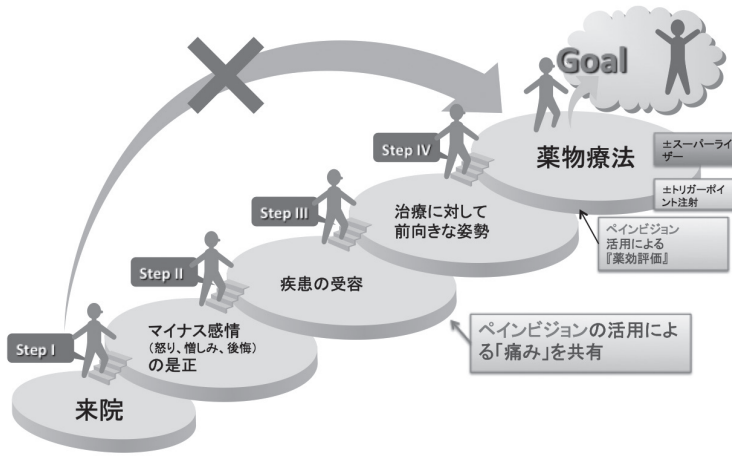
岡　そうですね。

池田　それで診断がつくと、次に治療に移るわけですけれども、薬物・非薬物治療にはどのようなものがあるのでしょうか。

岡　日本では薬物治療には２剤、保険収載されています。１剤目がプレガバリン、２剤目がデュロキセチンです。

プレガバリンは75mgの錠剤２個、150

図　線維筋痛症の治療の歩み



mg以上で有効ですが、300mg、450mgと量を増やすと、多少眠気、ふらつき、めまいなどが増えるという欠点も若干あるのです。

デュロキセチンは、脳の痛みに関するセロトニンやノルアドレナリンを増やす、SNRIと我々はいっていますが、そういった作用を持っています。デュロキセチンは嘔気や嘔吐などがあるので、制吐剤を食前に飲んでから内服していただいたり、眠気に対しては夕方１回飲んでいただいたりしています。

この２つのほかにも、保険適用外になるノイロトロピンという一般的な疼痛に使う薬や、最近、アミノトリプチリン、トリプタノールという薬が神経障害性の疼痛の治療薬として公知申請に通ったので、そういうものを使ったり、弱オピオイドであるトラマドールなどを患者さんに使っています。

池田　いわゆる神経障害性疼痛の薬を使うのですね。

岡　そうですね。もともと神経障害性疼痛を先に効能取得してから線維筋痛症を取ったものもあります。

池田　我々も帯状疱疹後神経痛などで使うのですけれども、この薬の有効性はどのくらいなのでしょうか。

岡　プレガバリンもデュロキセチンもだいたい５～６割です。非常に高い確率ではないのですが、プラセボとはきれいな差が出ているので、１つ効かなくても、次にいろいろ変えてみる。１つの薬でずっとやるのはどうかと思います。

池田　効果を見つつ、変えていくの

ですね。患者さんは非常に悩みも多くて、訴えも多いと思うのですけれども、先生が診療されるうえでのポイントを聞かせていただけますか。

岡　この疾患は遺伝性かどうかがあまりはっきりしないのですけれども、病前性格がはっきりしているのです。几帳面、完璧性、あと強迫性といって、何かしないと気が済まないといった人たちで、病気になったときにマイナスの感情を持つのです。怒り、憎しみ、後悔、こういったマイナス感情を持っている人たちに対し、とりあえず患者さんの痛みを否定するのではなく、肯定し、とにかく疾患を受容して、前向きに治療しましょうと。これは少し時間がかかるのですが、こういった治療態度、前向きの姿勢を引き出すことにより、同じ薬をのんでも効果が違いますので、そういったメンタルの面も少しずつ見ながらやっていくのが大事なのではないかなと思っています（**図**）。

池田　薬の効果を出すためにも精神的サポートが大切であるということですね。どうもありがとうございました。

生活習慣病とウォーキング

小金井リハビリテーション病院副院長
川　内　基　裕
（聞き手　池脇克則）

生活習慣病の予防・改善とウォーキングの効果について、最新の知見をご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池脇　今回の質問は、生活習慣病の予防あるいは改善のためのウォーキングをどうやったらいいのかということです。川内先生はリハビリテーション病院の副院長をされるかたわら、日本市民スポーツ連盟会長、また日本ウォーキング協会の理事ということで、お話をうかがうのに適任の方だと思います。運動が生活習慣病にいいというのは、皆さんご存じだと思いますが、改めて生活習慣病に対していい、将来の心筋梗塞等に対して予防効果があることはもう証明されているといってもよいのでしょうか。

川内　それは間違いないです。厚生労働省でも心疾患の二次予防のためのガイドラインとして、有酸素運動、心臓リハビリテーションが推奨されています。

池脇　例えば、運動によって、高血圧の人なら血圧は下がるということですね。

川内　下がります。

池脇　糖尿病であれば、インスリンの働きがよくなって血糖のコントロールがよくなるし、中性脂肪、HDLもいい方向に向く、いろいろいい影響を与えてくれる。ただ、問題は運動療法、ウォーキングも含めて、どうやって患者さんに行っていただくか、苦労されている医師も多いと思うのです。種類としては、有酸素運動がいいのでしょうか。

川内　有酸素運動がいいと思います。それは、過負荷になりにくいという点でもいいと思います。

池脇　歴史的にはいつからそういった運動が提唱され始めたのでしょうか。

川内　有酸素運動の考え方を広めたのは、1960年代にアメリカ空軍の軍医であったケネス・クーパー博士だと思います。軍人の持久力向上のために有酸素運動の有用性を提唱しました。クーパー博士が最初に提唱したのはランニング、サイクリング、水泳ですが、日本ではまずジョギングが広まりました。しかし、ジョギングは膝やかかと、腰のスポーツ外傷を引き起こすことから、ウォーキングにシフトしていきました。それでも、ウォーキングでは少し有酸素運動量が少ないことから、手や足を大きく振ったりして歩く、もしくは手にペットボトルやダンベルを持って歩くようなパワーウォーキングが脚光を浴びてきたのです。パワーウォーキングは多様なバリエーションがあるので、いろいろなトレーニングの楽しみ方があります。

池脇　私が外来で診ている高齢者の方で多少足腰が不調といわれる方に対し、「ジョギングは難しいので、ウォーキングでいいですよ」と言うことが多いのです。先生が言われたのは、ウォーキングだけだと負荷がちょっと少ないので、いろいろな工夫によってやや負荷を上げられるということですね。

川内　そうです。最近、見かけるようになってきたと思いますが、２本のポールを持って歩くノルディックウォーキングなどもパワーウォーキングの一つだと思います。

池脇　確かに、私も時々見ますけれども、あれはどういうメリットがあるのでしょうか。

川内　ノルディックウォーキングはもともとノルディックスキーの夏場のトレーニングから発祥したものです。1990年代に北欧のスキーストックのメーカーがウォーキングがしやすいストックを開発したことから広まりました。ですから、ヨーロッパ、中でも北欧、ドイツなどではすごく盛んです。下半身で歩くだけでなくて、水泳のように上半身の力も使う全身運動で、全身の筋肉の90％を使用し、同じ歩行速度でも通常のウォーキングより10～20％、酸素摂取量が上がるので、先に述べたパワーウォーキングとしても優れた運動となります。

池脇　サポートがあるから楽かと思ったのですが、逆にちょっとつらいのですね。

川内　どの程度強く行うかにもよると思います。トレーニングとして坂道を駆け上がるのは、すごくたいへんな運動ですが、手も足も使って歩くので、酸素摂取量が多くても、自覚的な運動強度としては軽くなることが報告されています。

池脇　腰、膝にやや不安があるような方の場合は、ノルディックウォーキングはそういった負担を軽くしてくれるともいえるのですね。

川内　軽くしてくれます。私どもの

病院でも、脊椎の圧迫骨折や、膝や腰の手術後の患者さんが行っています。まず両手に持ったポールにかけた体重の分だけ、膝や腰にかかる体重が軽くなります。あっという間に５kg、10kgダイエットしたと同じ効果があるのです。

人間は通常、歩くときは左右に体重移動をして歩かなくてはいけません。高齢者のように足腰に自信がなくなってきたりすると、頭を振って左右に体重移動しながら歩くようになりますが、両手にポールを持ち、自分で操作するだけで気がつかないうちに左右に重心移動ができますから、頭の左右の振幅が小さくなったり、なくなったりします。そういう意味でも膝や腰の負担が減り、すごく楽になります。

池脇　ウォーキングも工夫をすることによって負荷を増やすことができるし、最近はノルディックウォーキングというものもあるという話をうかがったのですけれども、もう一つは、例えば患者さんにどの程度の運動をしてもらったらいいのか。厚生労働省を含めて、そういった運動に対して推奨基準などは何かあるのでしょうか。

川内　厚生労働省は、健康づくりのための身体活動基準や、スポーツや体力づくり運動の体を動かす基準を発表しています。高齢者と64歳以下とで多少違いますが、64歳以下の人たちは強度が３メッツ以上の運動を１週間に合計４メッツ×１時間行う。具体的なイメージとしては、息がちょっと弾む、ちょっと汗ばむ程度の運動を１週間に60分ぐらい行うのがよいとされています。

池脇　以前は運動というのは、ある時間以上、例えば30分以上は継続してやらないとだめと言われていて、私も高脂血症の患者さんにそういう指導をしてきたのですけれども、今は週に何分として、１回分は細切れでもよいという考え方なのですか。

川内　20年ぐらい前は一度に30分は続けなさい、それより時間が短いと意味がないという言い方もされていたのですが、細かい検討がされてきて、今は例えば１日30分の代わりに15分を２回とか、10分３回でも、全く同じとまではいかなくても、近い効果がある。ですから、細切れでも、少しずつ体を動かしてくださいと変わってきています。

池脇　特に、仕事をお持ちの方に時間を取ってやってくださいというと、まずできない。今先生がおっしゃったように、細切れでもいいからやるとなると、これは始めやすくなってきますね。

ウォーキングに関してお話をうかがってきましたが、いわゆる３メッツ以上ということで、ウォーキング以外の例えばこういうことで何メッツぐらいというような指標はありますか。

川内　今、幾つも指標が出ていて、３メッツですと、軽い筋トレをするとか、掃除機をかけるという程度。４メッツですと、ノルディックウォーキングやゴルフのラウンド、自転車に乗る、子どもと屋外で遊ぶ、洗車するなどです。階段昇降だと６メッツ、重い荷物を運ぶのは８メッツというように、いろいろな日常動作で運動負荷の量がわかってきています。

池脇　その方が、例えば８メッツぐらいの運動ができそうであれば、それをやっていただいてよいのでしょうか。

川内　構わないと思います。

池脇　今まであまりやっていなかった方に、突然８メッツはちょっとたいへんでしょうから、まずは子どもと外で遊ぶぐらいから始めて、徐々に徐々に負荷を増やしていくほうがおそらく長続きするのでしょうね。

川内　それに安全だと思います。普段運動している人でも、運動量を急に大きくすると、心筋梗塞を起こすという話もあります。ですから、運動の時間を少し延ばす、もしくは普段子どもの後ろをついていく人なら、子どもと一緒に並んで歩くとかして少し運動量を上げる。少しずつ上げて、少しずつ時間をかけて増やしていくのが安全だし、効果的だと思います。

池脇　最後に心拍数のことをうかがいます。ある程度運動時の心拍数でその方にとって適正な負荷かどうかを判断すると思いますけれども、年齢と負荷はどう判断したらいいのでしょう。

川内　一般的に広く知られている方法で、220から年齢を引いた数字を最高心拍数とし、それに70％を掛けたぐらいが運動をするのに適切な心拍数だといわれています。

池脇　そうすると、60歳の方は110ぐらい、80歳の方は100ぐらいを目安にしてやっていただく。

川内　それを超さないくらいでいいのではないかと思います。逆にいうと、100、110ぐらいは、すぐ上がってしまうこともあるのです。その程度の運動でけっこうですから、１週間に60分やっていただきたいということです。

池脇　ありがとうございました。

脳梗塞の血管内治療

昭和大学藤が丘病院脳神経外科教授
寺　田　友　昭
（聞き手　池脇克則）

脳梗塞の血管内治療の適応、治療法、治療成績についてご教示ください。
＜埼玉県勤務医＞

池脇　まず、脳梗塞の治療のこれまでの背景から教えてください。

寺田　脳梗塞は、日本人の年齢とともに脳梗塞のパターンが変わっていくのです。特に最近では、高齢者の脳塞栓症が増加しています。流れてきた血栓が大きいので、脳塞栓は非常に重症な脳梗塞になります。最初、t-PA導入後は小さな血栓は溶けるのですが、大きな血栓は溶けないという問題点が浮かび上がってきました。そこで、新しい治療法が最近導入されてきたのです。

池脇　確かに、t-PAが出た当初は奏効する症例もあるけれども、時間的な縛りですとか、必ずしも効かないという意味では、ある程度の限界が見えてきて、そういったものが背景として血管内治療が出てきたのですね。

寺田　はい。t-PAは2005年から導入されて、非常に多くの患者さんに使用されているのですが、あくまでも薬物ですので、急激に血栓を溶かすわけではないし、大きな血栓は末端から溶けていきますから、なかなか溶けないのです。t-PAは最初、魔法の薬のように信じられていたのですが、実はt-PAの最初のデータを見てみると、t-PA投与群と非投与群で自立している患者さんの割合は、プラセボで26％、t-PAを投与しているもので39％なのです。要するに、わずか13％の人しかt-PAの恩恵を受けられていないのが現状なのです。

その背景には、t-PAだけではなかなか大きな血栓は溶けない、重症な脳梗塞には対応できないという問題点が浮かび上がってきたのです。

池脇　ちょっと治療からそれるかもしれませんけれども、脳梗塞の画像診断というと、CTしかなかった時代から今、MRIもありますし、あるいは脳

卒中学会の啓発活動で、患者さんがより早く病院に到達するようになったという意味で、状況は改善しているのでしょうか。

寺田　画像診断能はどんどん向上しています。例えば、我々が学生のときは、CTでは急性期の脳梗塞はわからないと講義を受けたのですが、高性能のCTを使って、いい条件で撮れば、early CT signという非常に早い段階の虚血性変化をとらえることができます。それ以外に、MRIの拡散強調画像（diffusion weighted MRI）を使えば、さらに早期の病変を発見することもできます。

これらの画像のほとんどは、その病変が出ていると、脳の不可逆性変化を示していると判断できるのです。あくまでもこの治療適応を考えるうえで、CT、およびMRIの拡散強調画像は非常に有用なツールになります。

池脇　脳組織は虚血に弱いので、一刻も早く虚血を解除することが必要だと。一方で、虚血を解除すると、再出血する危険もありますね。

寺田　おっしゃるとおりです。心臓と脳の違うところは、下手に再開通させると、出血性脳梗塞が起こる。要するに、すでに死んでしまった組織に再灌流させると、破綻して出血が起こることがあるのです。タイミングを誤る、あるいは脳の状態を見誤って再開通させると、かえって患者さんを悪くすることがあるのです。そのあたりの見極めをきっちりして適応を決めていくことが重要なポイントになってきます。

池脇　より早く、脳組織が死滅する前に処置をするのがすべてといってもいいぐらいですね。

寺田　そういうことですね。

池脇　その方法として、t-PAだったものが血管内治療になった。具体的にどんなデバイスが出てきたのでしょうか。

寺田　実は当初、我々、血管内治療を行っている人間はいろいろな試みをしていました。例えば、局所にマイクロカテーテルを挿入して、ウロキナーゼを動注したり、t-PAを動注したり、あるいはballoon angioplastyなどを行っていたのですが、なかなか高率に再開通は得られないし、いい結果が出なかったのです。また、幾つかのrandomized control trialで、血管内治療の有効性を示そうとしたのですが、2013年までのトライアルはすべて失敗だったのです。

ところが最近になって、ようやく素晴らしいデバイスが出てきました。これは２種類あるのですが、その１つはステント型の血栓回収装置（stent retriever）と呼ばれるものです。ステントは一般的に開いて血管に置いてくるのですが、これは開いた状態で血栓を中にめり込ませたまま引き戻してきます。要するに、血栓の中でステントを

広げて、めり込んできた血栓をステントと一緒に回収してくるシステムなのです。

池脇　確認ですが、最初からステントは開いた状態で病変部に持っていくのですか。

寺田　いや、違います。最初はマイクロカテーテルで持っていって、マイクロカテーテルを引き戻すとステントが自己拡張能力で開いてくる。要するに、自己拡張型のステントなのです。それを血栓を中にめり込ませた状態で、そのステントを引き抜いてくるのです。

池脇　日本では2010年、2011年に認可された回収型のものは、残念ながらいいエビデンスが出なかったけれども、今言われた新しいものを使った臨床試験ではいい結果が出てきたということですか。

寺田　そうです。それが2015年になって、立て続けに５つの非常にエビデンスレベルの高いデータが出てきたのです。

一番最初に出たのがオランダからのデータで、ミスタークリーンというタイトルの論文です。これはステント型の血栓回収装置をほとんどの症例に使って再開通を試みてみると、t-PAのみの治療と、血管内治療を追加したものでは有意差が出たという論文です。

そして、それに引き続いてESCAPE、あるいはEXTEND IA、SWIFT PRIME、最近ではスペインからREVASCATという論文も出ています。

池脇　ステントタイプのカテーテルを使ったということでは共通しているのでしょうか。

寺田　そうです。ただそれ以外にも、心臓領域ではほとんどカテーテルで血栓を吸引するのがメインになっているのですが、脳血管でも吸引は有効なのです。これはペナンブラという５フレンチの太いカテーテルがあるのですが、非常に軟らかく、それが脳血管の中の中大脳動脈まで入っていき、そこで吸引をかけると８割方、血栓が吸引で回収できるのです。これもおそらく有効なデバイスになってくると思います。

池脇　そうしますと、2005年、t-PAで大きく変わった脳梗塞急性期治療が、2015年のエビデンスでまた変わりそうなのですね。

寺田　そうですね。すでに血管内治療をメインに行っている施設では、あくまでもt-PAがファーストラインなのですが、t-PAで血栓が溶けていなければ、そのまま血管内治療で血栓回収にいくという施設が増えていることに間違いないですね。

池脇　t-PA無効例でそういった治療が適応ということですが、時間はいかがでしょうか。

寺田　時間に関しては非常に難しい問題があります。CTあるいはMRIで脳が死んでいる部分がそれほど多くない、だいたい中大脳動脈領域の半分以

下であれば治療適応がある。発症から８時間以内の再開通を一つのラインにして治療適応を考えています。ただ、あくまでもt-PAがファーストラインであって、t-PAの適応外あるいは無効例に対して行うスタンスです。

池脇　梗塞の部位ですが、やはり主管部が中心なのでしょうか。

寺田　そうです。あくまでもこれは内頸動脈、椎骨脳底動脈、そして中大脳動脈本管の部分がメインになってくると思います。ただ、これも使用に慣れてくると、中大脳動脈の第一分枝あたりぐらいまでは将来的には適応になってくるかもしれません。

池脇　治療成績に関しては、2015年の臨床試験ではすべて優位性を示していることから、これは脳梗塞の病態が塞栓かatherothrombosis、そういったものには影響しないのでしょうか。

寺田　塞栓とatherothrombosisを明確に鑑別するのは難しいのですが、ほとんどの症例が塞栓症だと思います。ただし、atherothrombosisで効かないかというと、atherothrombosisでもステントの血栓回収装置の場合は、開けばある程度血管が広がるので再開通することが多いのです。

池脇　最新型のステントタイプを使うか、あるいは吸引を使うか。病変とか、いろいろな状況で適応は変わってくるのでしょうか。

寺田　例えば、病変が屈曲していると、ステントはなかなか開きませんから、そんな場合には吸引型のペナンブラを使います。我々は最初、ファーストラインとしてステント型を使っているのですが、逆に吸引型をファーストラインに使っている施設もあるのです。おそらく相補的に役に立つと思います。

池脇　ちょっと話が戻りますけれども、本当にいいデバイスで、以前は助けられなかった方も助けられるようになったとなると、いかに患者さんに早く病院に来ていただくかですね。

寺田　おっしゃるとおりです。今はすべての施設でこういった治療ができるわけではないので、ドリップシップといいまして、見つかった病院でt-PAを投与してもらってから、血管内治療のできる専門施設に運んでもらう態勢を我々のところでも整えています。

池脇　どうもありがとうございました。

結節性紅斑

昭和大学皮膚科教授
末　木　博　彦
（聞き手　池田志孝）

結節性紅斑についてご教示ください。

79歳女性で左下腿に約８×４㎝大のやや隆起した熱感のある紅斑が出現し、その後、約２×２㎝大の同じような紅斑が同部位の遠位に数個、右前腕、臀部にも数個出現しました。皮膚科受診にて上記疾患と診断され、入院のうえ、ステロイド治療が開始されました。

＜大阪府開業医＞

池田　末木先生、結節性紅斑とはどんな病気なのでしょうか。

末木　主に下肢に、左右対称性の場合と、対称性でない場合もありますけれども、特に一番多いところは膝から下、すなわち下腿に類円形の紅斑ができて、触診をすると、硬結といって、皮膚の下の脂肪織のところに固いしこりを触れる。そういう症状を呈するものを結節性紅斑といいます。

狭い意味で病名として使われることもありますけれども、そういった症状を呈するものを広く結節性紅斑という呼び方をすることもあります。このため、結節性紅斑といいますと、かなり広い疾患を含んでいることがありますので、そのうちのいったいどういう病態で、どういう原因によるかをしっかり鑑別していく必要があります。

池田　たくさんいろいろなものが含まれているので、基礎疾患も含め、いろいろ検索していかなければいけない一つの症状だということですけれども、原因としては大まかにどのようなものがあるのでしょうか。

末木　教科書的に多いといわれているのは感染に伴う感染アレルギーということで、最近であれば溶血性連鎖球菌（溶連菌）がよくいわれています。そのほかでは結核菌やウイルス。それから、非常にまれではありますけれども、ハンセン病。これはわが国では非

常に少ないですけれども、在留外国人などでは時々ありますので、注意が必要です。

またヒストプラスマ症、これも非常にまれな病気だと思いますけれども、こうした感染症に伴うもののほかですと、内臓悪性腫瘍に伴うものがあります。内臓悪性腫瘍としては、慢性骨髄性白血病だとか非ホジキンリンパ腫など血液疾患が多いとされています。

それから、薬剤が原因で起こることもあります。薬剤では、経口避妊薬、セフェム系、テトラサイクリン系などの抗菌薬、最近ではベブラフェニブという悪性黒色腫の治療に使う分子標的薬で、やはり結節性紅斑が出たという報告があります。

このほか、内科的な疾患としては、ベーチェット病、サルコイドーシス、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患、それから膵炎や膵がんなどの膵疾患、そのほかの膠原病。こういうものが原因となる基礎疾患として挙げられています。

池田　非常にたくさんのものが含まれているのですね。まず診断として問診がすごく大切だということですけれども、問診である程度の被疑薬、あるいは感染症の病原菌、そのほか、結節性紅斑の確定診断はどのように行われるのでしょうか。

末木　結節、しこりを触れる紅斑部を皮膚生検しまして、病理組織学的にどういう性質の脂肪織炎なのかを調べます。大きく分けますと、septal panniculitisという脂肪隔壁の結合組織に主な炎症があるタイプと、lobular panniculitisという脂肪細胞の小葉のところに主な病変の場があるタイプ。この２つに大きく分かれます。これによって脂肪織炎の性質がわかるので、これにより鑑別診断が可能になります。鑑別診断を行ううえで、皮膚生検は欠かすことができない検査法だといえると思います。

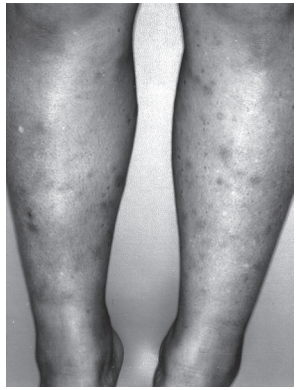
池田　病理診断によってほかに鑑別できる、例えば脂肪組織の炎症を起こす疾患にはどのようなものがあるのでしょうか。

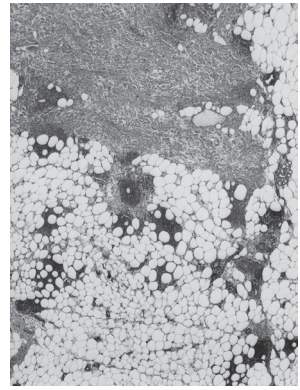
末木　バザン硬結性紅斑といわれる、結核アレルギーによって起こるとされる病気がありますけれども、この場合には、先ほど言いましたlobular panniculitisという小葉間の炎症が強く起こります。この場合は脂肪細胞の壊死をかなり伴って、その周りに組織球系細胞が浸潤して肉芽腫を形成するという特徴があります。

それから、臨床像が類似するスイート病の場合には、好中球の浸潤が主体の病気なので、真皮から皮下組織にかけて強い好中球の浸潤があることから鑑別がなされます。

それからウェーバー・クリスチャン病（lobular panniculitis）は、脂肪細胞が溶けて、脂肪細胞自体が壊死しま

写真　結節性紅斑の臨床像と組織像





すので、この特徴から、もちろんほかの臨床検査成績と併せて診断する必要がありますけれども、ウェーバー・クリスチャン病ではないかという疑いがある程度できます。

それから病理学的に特徴的なのは膵疾患です。膵炎とか膵がんに伴って起こる脂肪織炎では脂肪細胞の特有の壊死、すなわち、好塩基性に染まる特有の壊死像があるので、これは生検をしますと、膵疾患に起きているものではないかという見当がつきます。

もう一つ、深在性のエリテマトーデスもあり、顔面や両上肢に好発します。下肢に起こることは比較的まれですが、深在性のエリテマトーデスも病理組織学的に鑑別ができるかと思います。

池田　診断がつくと、基礎疾患は別として、治療が行われますが、どのような治療が行われるのでしょうか。

末木　治療としては、基礎疾患によって起きているものですと、基礎疾患自体の治療が必要になります。例えば、膵炎で、膵酵素が血中に上昇しているような場合には膵疾患の治療が必要ですし、内臓悪性腫瘍があって起きている場合は悪性腫瘍の治療が必要というように、基礎疾患がある場合にはそれぞれの基礎疾患の治療をすることがまず必要です。

そのほかの場合はステロイドの全身療法が基本的な治療といいますか、一般的によく行われます。だいたい体重１kg当たりプレドニン換算で0.5mg、40kgの体重の人ですとプレドニン20mgぐらいからの投与で、比較的速やかに、１～２週間以内に症状が軽快する場合が多いと思います。

それほど症状が高度でない場合は、下肢ですので、安静が一番大事かと思

います。下肢の安静を保つ意味で、横になって寝ていていただくこと。それから、下肢を挙上しておくことも治療に役立ちます。

症状が軽い場合ですと、ステロイド薬を使わなくても、NSAIDsの内服と下肢の安静だけでよくなる場合があります。

また、最近は使われることが少なくなりましたけれども、昔からヨウ化カリウムという薬があります。これは結節性紅斑に非常に有効な場合が多いです。例えば糖尿病があるとか、緑内障があってステロイドの内服ができないような患者さんには、ヨウ化カリウム末が非常に有効な場合があります。だいたい１日900mgを分３位の量で、わりと効果のいい場合は即効性もありますので、ステロイドが使いにくい、全身投与がしにくい方はヨウ化カリウム末も一つの選択肢かと思います。

池田　かなりいろいろな治療法があるようですけれども、先ほど最近耳にしなくなったハンセン病で結節性紅斑様の発疹が出るとうかがったのですが、どのようなものなのでしょうか。

末木　私も１例しか経験したことがありませんけれども、私が経験した個疹はかなり大型です。結節性紅斑でも、質問にありましたように８cmとか、そういう大きさのものもあります。ある程度浸潤、硬結を触れますけれども、押されても全く痛くない。痛みは全く感じないのです。ただし、反応性に生ずる場合は好中球浸潤を伴い疼痛があるようです。

このほかハンセン病で一番特徴的なのは、知覚神経が障害されているので、熱さとか冷たさを感じないので、例えば冷たい水を当ててみて冷たいと感じるかどうかを調べるだけでも鑑別診断ができるかと思います。

池田　少し変わったかたちですね。

末木　そうですね。

池田　最後にうかがいたいのですけれども、結節性紅斑の疑いがある患者さんを経験した場合、どうしたらよいでしょうか。

末木　結節性紅斑は、いろいろな基礎疾患とか、皮膚の病変部の病理組織学的な検査が必要な疾患ですので、一般の診療所を受診されたときには、ぜひ皮膚科専門医に紹介いただいて、皮膚科専門医で一度は皮膚生検をしてその病態を正確に把握し、それをもとに治療計画を立てるのが望ましいと考えます。

池田　まず皮膚科で確定診断して、そして感染症、薬剤、内臓悪性腫瘍、膠原病、その類似疾患、そういったものが考えられたら、それぞれの科と提携して、基礎疾患も含めて広く治療していくことが重要ということですね。

末木　そのとおりだと思います。

池田　どうもありがとうございました。

子どもの紫斑

北里大学名誉教授
勝　岡　憲　生
（聞き手　池田志孝）

子どもの紫斑についてご教示ください。紫斑を呈する疾患とその頻度、治療法、特に気をつけないといけない紫斑病などがあればご教示ください。
＜愛知県開業医＞

池田　勝岡先生、子どもの紫斑、その特徴と注意すべき点にはどのようなものがありますか。

勝岡　紫斑の原因あるいは誘因は様々ですが、子どもの紫斑の特徴と注意事項を要約しますと、乳幼児を含めて小児では先天性の血液疾患による紫斑、あるいは種々の遺伝性の基礎疾患に伴った紫斑が多く見られることです。

また、多くの血管炎で紫斑が生じますが、小児ではそのほとんどがIgA血管炎、すなわちHenoch Schönlein紫斑病であることも特徴といえます。成人では、紫斑を生じる壊死性血管炎、あるいは循環障害性血管炎は多いのですが、小児の血管炎の大部分はIgA血管炎です。したがって、小児の血管炎の診断は比較的容易だと思います。

さらに、小児の紫斑で注意すべき点は外傷性の紫斑です。外傷性の紫斑は、単なる打撲であることが多いのですが、時にその原因を明確にすることが重要になります。例えば、被虐待児症候群が疑われる場合には、その判断と対応が必要になります。

池田　今いろいろ病気を挙げていただきましたけれども、原因はどのようなものがあるのでしょうか。

勝岡　紫斑を生じる原因として、血小板の量的あるいは質的異常、血液凝固の異常、線維素溶解系の異常、血管内圧の異常、血管壁および血管周囲支持組織の脆弱化、そして血管炎、さらに外傷などが挙げられます。

池田　原因にもいろいろあるわけですが、一つひとつお話をうかがいたいと思います。まず血小板の異常による紫斑とはどのようなものなのでしょう

か。

勝岡　血小板の異常は、数の異常と、血小板の機能の異常の２つに分けられます。その代表的な疾患が血小板減少症です。血小板減少症には先天性と後天性があり、成人の本症では抗腫瘍薬のほか種々の薬剤、白血病、多発性骨髄腫、悪性腫瘍、SLEなど、その原因は様々です。

血小板減少症には、その機序として血小板の産生異常があります。例えば悪性腫瘍の骨浸潤による骨髄低形成などがそれに相当します。それから血小板の寿命の短縮があります。これには抗血小板抗体などの免疫異常による血小板の破壊亢進といったものが含まれます。そして、脾臓の機能亢進による血小板の貯留増加、さらに輸血などによる血小板の希釈などがあります。これらが血小板減少症の発症の主な機序であろうかと思います。

発症機序を知ることが、病態を把握するうえで非常に重要になります。特に小児の場合には血小板破壊の亢進の原因として自己抗体による特発性血小板減少症が注目すべき疾患の一つになるかと思います。

池田　次に凝固異常による紫斑についてうかがいたいと思います。これにはどのようなものがありますか。

勝岡　凝固異常による紫斑というのは、血液凝固因子の異常によって起こる出血傾向で、皮下や関節内など深部出血を起こしやすくなります。一般的に凝固因子異常による紫斑では凝固時間は延長しますが、血小板機能は正常ですので、出血時間は正常です。先天性として代表的な疾患が血友病、von Willebrand病です。

池田　線維素溶解系の異常による紫斑というのはどういうものがありますか。

勝岡　血小板や凝固因子が出血により血栓を形成します。この血栓を溶かすのが線維素溶解系ですけれども、このバランスが崩れるのが線溶系の異常でして、代表的な疾患はご承知のように、播種性血管内凝固症候群（DIC）です。DICは、成人ほどではありませんが、小児にも起こります。小児に起こる線溶系の異常による紫斑として、幼小児の巨大血管腫であるKasabach-Merritt症候群があります。Kasabach-Merritt症候群は慢性のDICと言えます。

池田　Kasabach-Merritt症候群というのは、大きな血管腫があって、その中で血小板が消費されてしまうということですね。

勝岡　そのとおりです。

池田　そういった症状があって慢性のDIC状態が起きるのですね。

勝岡　はい。

池田　では次に、血管壁および血管周囲支持組織の脆弱化による紫斑とはどのようなものでしょうか。

勝岡　血管壁および血管周囲支持組

織の脆弱化による紫斑として、老人性紫斑やステロイド紫斑があります。小児ではその代表的な疾患としてEhlers-Danlos症候群があります。

池田　Ehlers-Danlos症候群ですと、皮膚の伸展であるとか関節の屈曲度が増すとか、そういったことである程度診断がつくのですね。

勝岡　そのとおりです。

池田　それから、これが多分メインになると思うのですけれども、血管炎による紫斑についてうかがいたいと思います。

勝岡　血管炎およびその類縁疾患では、血管壁の炎症性破壊によって出血が生じて紫斑をきたしますが、血管炎には種々の疾患があります。その中でも小児に好発するのがIgA血管炎、すなわちHenoch Schönlein紫斑病ですが、現在の国際分類ではIgA血管炎と呼ばれるようになっています。上気道感染症に続発することが多い急性壊死性の血管炎になります。

池田　どのようなことが引き金でこの症状が起こるのでしょうか。私が以前習ったときは溶連菌とか、細菌感染によるものでしたけれども、現在ではいかがですか。

勝岡　やはり現在でも、起因菌としてA群B溶血性連鎖球菌がよく知られています。また、細菌感染症として黄色ブドウ球菌のこともあります。一部にはウイルス感染、あるいは薬剤性と考えられるIgA血管炎があります。

池田　感染もしくは薬剤等によって、どのような機序でIgA血管炎が起こるのでしょうか。

勝岡　要約しますと、本症はIgA抗体を含む免疫複合体（IC）の形成を引き金として細血管の壊死性血管炎が引き起こされる病態といえます。

池田　最後に紫斑の診療の進め方についてうかがいたいのですけれども。

勝岡　幼小児の場合には遺伝性疾患、家族性疾患が多いですから、家族歴は遺伝性、家族性の出血傾向を知るうえで非常に重要です。そして、紫斑の発症状況など、既往を含めた詳細な問診が診断に役立つことになります。

池田　まず問診をとる。それから皮膚症状、いろいろな原因によって多少の違いがあると思うのですけれども、皮膚症状ではどのような観察を行えばよいのでしょうか。

勝岡　紫斑の形態として、点状紫斑、斑状紫斑、あるいは触知性紫斑（palpable purpura）、すなわち浸潤を触知する紫斑等があります。触知性紫斑というのは、血管炎を疑うことのできる紫斑です。特に、IgA血管炎に特徴的で、米粒大程度のわずかに隆起した浸潤の触れる紫斑が多発するのが特徴です。

池田　触ってみて、少し盛り上がりが感じられるということですね。

勝岡　はい。

池田　紫斑と紅斑の見分け方はどのように行われるのでしょうか。

勝岡　代表的なのはガラス板法というのがありまして、ガラス板で圧迫することによって消失するか、しないかで判断します。紅斑というのは炎症性の血管拡張ですので、ガラス板で圧迫すると消褪する傾向があります。

池田　IgA血管炎の確定診断にはどのようなことが行われるのでしょうか。

勝岡　IgA血管炎の診断には、基本的には血管壁にIgAの沈着を確認することが一つの大きな証拠となります。しかし、小児では血管炎の90％以上がIgA血管炎ですので、必ずしもIgAの沈着を確認せずとも、紫斑の形態と全身症状で診断できるのが小児のIgA血管炎の特徴です。

池田　確定的には皮膚生検を取って血管炎の存在を確認することになるのですね。

勝岡　はい。紫斑の病理組織学的検討はたいへん重要です。

池田　ありがとうございました。

腎・尿路疾患診療の最新情報（Ⅱ）

ネフローゼの診断と治療

新潟大学第二内科教授
成　田　一　衛
（聞き手　大西　真）

大西　成田先生、ネフローゼの診断と治療というテーマでうかがいます。

初めに、ネフローゼの定義、病態について教えていただけますか。

成田　ネフローゼ症候群は、主に尿をつくる腎臓の糸球体におけるバリア機能が低下して、血液中の蛋白が尿中に漏れてくるのがそもそもの病態です。定義としては大量の蛋白尿、１日3.5g以上の尿蛋白が出る。そして、それによって血清中の総蛋白とアルブミンが低下する。数値としては、アルブミンで3.0g/dL未満になる病態です。それに伴って、脂質異常症、身体的には浮腫が生ずるものと定義します。

大西　それでは次に疫学的なことをうかがいますが、日本には患者さんが多いのでしょうか。

成田　いろいろな調査結果がありますけれども、5,000人前後が新規に全国で発症していると考えられています。その20％、1,000人前後がいわゆる難治性ネフローゼ症候群といわれる、治療に抵抗性のあるネフローゼ症候群と日本腎臓学会の調査では推定されています。

大西　男女差などはどうなのでしょう。

成田　性差というよりは年齢差が大きいです。病型的には、若い人とお年寄りで病型が変わってくることが知られています。

大西　小児と成人でかなり違っていると考えてよいですね。

成田　はい。

大西　それでは次に分類的なことをうかがいたいのですが、ネフローゼにも一次性、二次性など様々な疾患があるのではないかと思いますが。

成田　おっしゃるように、多様な疾患が含まれてきます。一次性の中には小児に多い微小変化型ネフローゼ症候群というものがあります。これはもちろん成人でもあります。そして、加齢に伴って、膜性腎症がだんだん増えてきて、中年以上では膜性腎症のほうが多く発症します。

ほかの一次性ネフローゼ症候群とし

ては巣状糸球体硬化症、これは難治性ネフローゼ症候群の代表的なものです。膜性増殖性糸球体腎炎などもあります。そのほか、ネフローゼになることは少ないのですが、IgA腎症、紫斑病性腎炎など、いわゆる腎臓の糸球体に原発性の炎症が起こる病気で、多様なものが含まれてきます。

二次性のものは、感染症、異常蛋白症など、本当に多様なものが原因となり得ます。

大西　先ほど小児と成人でかなり違うというお話でしたけれども、一次性、二次性の違いもあるのでしょうか。

成田　原因そのものがはっきりわかっていないことはありますけれども、小児では微小変化型ネフローゼ症候群が多くて治療によく反応する。９割以上、副腎皮質ステロイドの治療で寛解することがわかっています。一方で、治りやすいけれども再発もしやすいというのが問題になっています。小児でも３～７割ぐらいで一度は再発すると考えられます。

成人では膜性腎症、すなわち糸球体の基底膜の上皮細胞側に免疫複合体が沈着して、それでバリア機能が失われて尿蛋白が漏れるというものがあります。これは小児に多い微小変化型ネフローゼ症候群に比べれば、治療に対する反応性が少し遅くなりますけれども、それでも７割ぐらいは寛解、改善するという調査結果が得られています。

大西　次に実際の臨床の現場ではどのように診断するかということですが、やはり蛋白尿がきっかけとしては多いのでしょうか。

成田　私どもは内科でお年寄りを診る機会が多いのですが、一番多い最初のきっかけはむくみです。特に気づかれるのは下肢です。それをきっかけとして来院し、尿検査をすると大量の蛋白尿が発見されるというケースが多いです。

大西　下肢のむくみに注目するということですね。それは急激に来るのですか。徐々に来るのでしょうか。

成田　徐々に、あるとき気づいたというのが多いのですけれども、微小変化型ネフローゼ症候群などは急に発症することもあります。

大西　それで次に蛋白尿の量などを調べて、血液検査などに進んでいくのでしょうか。

成田　試験紙法では、(+)とか（３+）とか、半定量的なものになりますけれども、一番正確なのは24時間蓄尿で、１日で何g出ているかを定量することです。しかし、随時尿では尿中のクレアチニンの濃度で補正する方法があります。例えば、１日24時間で３g出ているとしたら、クレアチニンで補正してもだいたい3.0前後の数値になります。単位はg/gCrです。

大西　さらに病型を確定するには、その後は腎生検などになるのでしょう

か。

成田　一つ参考になるのは、血尿があるかどうかもたいへん重要な所見です。したがって、大量の蛋白尿を認めた場合は、潜血だけではなくて、尿中の沈渣を見ていただくことをお願いしたいと思います。

そこで細胞成分、赤血球以外にも、円柱というものが出ている場合があります。尿細管腔で固まった赤血球の円柱や、脂肪による円柱などが尿中に認められれば、活動性のある炎症が腎臓にあるという、一つの示唆を与える所見になります。それも重要です。

大西　そのうえで何か必要があれば、さらに踏み込むのでしょうか。

成田　まず大切なのは二次性のネフローゼ症候群を否定するのがたいへん重要でして、感染症の中でも多い肝炎ウイルス、B型・C型肝炎ウイルスの感染があるかどうかが重要です。

膠原病に伴うネフローゼ症候群も多いので、場合によっては、全身所見を行いながら、自己抗体があるかどうか、抗核抗体、リウマチ因子など、そういう一般的な検査でチェックして、そのうえで確定診断はやはり腎生検により、病型診断を決定するのが重要です。

大西　次に治療ですが、やはりステロイドでしょうけれども、病型によって使い方や量はだいぶ違うのでしょうか。

成田　ガイドラインにも記載されていますけれども、明らかなエビデンスというのは不十分な領域でして、一般的には成人であれば経口ステロイドを体重１kg当たり１gぐらいから使用します。しかし、腸管にも浮腫があり、経口ステロイドが吸収されないような場合は点滴で行ったり、あるいはパルス療法を行ったりするので、その量や、あるいは減らし方についても明確なエビデンスがない状況です。

大西　経験に基づいてやっていくのですね。合併症がかなり問題になるのですか。

成田　そうですね。もともと免疫異常を起こして腎炎が起こっている。あるいは、そこにステロイドを使ったりするので、合併症が多い病気です。特に、心血管疾患のリスクが非常に高くなるのが問題です。それから抗凝固因子とか、あるいは凝固因子そのものの尿中への漏出なども起きるので、凝固線溶系の異常もきたします。したがって、血栓のリスクが高いというのも臨床的には大きな問題になります。

大西　心血管とかそういう血栓に注意しなければならないのですね。

成田　そうです。さらに脂質異常症も起きますので、そういった点でもCVDのリスクを上げることになります。腎疾患そのものがCVDのリスクですけれども、ネフローゼ症候群では特に心血管疾患の長期的な予防がとても重要です。

大西　心筋梗塞や狭心症などは、起こしやすいのでしょうか。

成田　一般人口の５倍程度リスクが高いといわれています。

大西　そういうものに気をつけて診断するのですね。

成田　そうですね。

大西　ありがとうございました。

腎・尿路疾患診療の最新情報（Ⅱ）

糖尿病性腎症

東京大学腎臓・内分泌内科講師
田　中　哲　洋
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　糖尿病性腎症ということでうかがいます。

透析患者さんには糖尿病性腎症の方が多いといわれていますね。

田中　そうですね。今、透析患者さんは全国で30万人いるといわれていますけれども、その原因疾患の中で一番多いのが糖尿病性腎症によるものです。患者さんの増加を考えると、早期診断と治療法の確立、そしてそれをきちんと実践していくことが非常に大事だと思われます。

齊藤　糖尿病患者さんも多く、その中で合併症の腎症もあるということですけれども、その診断はいかがでしょう。

田中　糖尿病の三大合併症と申しますと、網膜症、神経障害、腎障害があります。糖尿病性腎症は、古典的には発症後10年以上して、少しずつ微量アルブミン尿が出て、その後、顕性蛋白尿、ネフローゼ症候群を呈しながら末期腎不全に至るといわれてきました。しかし最近、必ずしもそういう古典的な、典型的な流れを介さずに、例えば顕著な蛋白尿があまり出ない状態でも腎機能が少しずつ低下していって、末期腎不全に至る方も非常に多いということが明らかになりつつあります。そういう意味でも糖尿病性腎症の進展機序の解明は今後重要な検討課題だと考えています。

齊藤　糖尿病患者さんの腎症を見つけるのはどうするのでしょうか。

田中　実際の診療で行う検査項目としては、まずは血清クレアチニンが挙げられます。この数値をもとにeGFRと呼ばれる推定糸球体ろ過率を計算します。これは、腎本来の老廃物を排出する機能がどうかという評価になります。そしてもう一つ重要なのが、微量アルブミン、あるいは蛋白尿といわれるものが尿中に出ているかどうかです。この微量アルブミンとか蛋白尿というのは、腎機能の進展を規定する因子としても非常に重要ですし、また糖尿病患者さんに多い心臓血管系の合併症リスクとも非常に強く相関するといわれ

ています。ですので、腎症のみならず、付随する合併症リスクを早期に発見するためにもとても重要な検査項目だと考えています。

齊藤　糖尿病患者さんでは腎臓関連の検査も定期的に行っていくことが望ましいということでしょうか。

田中　そうですね。

齊藤　検尿と血液のクレアチニンで見ていくということですけれども、腎症の進行で、どのように変化していきますか。

田中　クレアチニンに関しては、腎機能が低下すると上昇することが知られています。ただ、クレアチニンが上昇してくるころには糸球体ろ過率はかなり低下しているといわれています。つまり、腎機能がある程度低下してこないとクレアチニンが上がってこないので、きちんと時系列で確認して、わずかでも上がってきている傾向がないかなどをきちんと評価することが日常診療で非常に重要だと考えています。

齊藤　検尿も、並行して行うことが多いですか。

田中　そうですね。微量アルブミン尿とか蛋白尿に関しては、クレアチニンより早くから異常所見を呈することが多いですので、尿検査もやはり定期的に行っていくことが重要だと考えています。

齊藤　腎症の早期の治療あるいは予防はどうしますか。

田中　まず糖尿病性腎症の予防、治療に関しては、糖尿病と診断されたらなるべく早い時期から集学的な糖尿病の治療をしっかりしていただくことが一番大事だと思います。内服療法に限らず、いわゆる食事療法や、運動療法を早い段階からきちんと確立していくことが将来の腎症の発症あるいは進行の予防に非常に重要だと考えています。

齊藤　まずはしっかりコントロールしていくということですけれども、ある程度時間がたった糖尿病患者さんでこういう状況になりますと、今度は治療ですが、何か特別なことはありますか。

田中　腎症固有の治療に関しては、血糖コントロールを前提とし、それに付け加えてレニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用が挙げられます。具体的には、アンジオテンシン受容体拮抗薬やACE阻害薬などになりますが、これらの薬剤を使用しながら、一つは蛋白尿の減少を目指すこと、そしてもう一つは血圧そのものをしっかりコントロールしていくことが重要だと考えられています。

齊藤　血圧もある程度高めの患者さんが多いでしょうから、ちょうどいいですね。血圧をしっかり下げるということになると、通常のコントロールよりも強めという意味でよいでしょうか。

田中　血圧の管理目標については、欧米あるいは日本でガイドラインの基

準が異なっていますけれども、日本では130/80㎜Hg未満を目指していくのがコンセンサスです。

齊藤　レニン・アンジオテンシン系阻害薬だけでは足りない場合には、Ca拮抗薬あるいは利尿薬などを一緒に使っていくのでしょうか。

田中　そうですね。併用が実際に必要になる方は多いと思われます。

齊藤　そうしますと、糖尿病患者さんは糖尿病自体の薬もたくさんの種類をのむことが多いから、けっこうたいへんですね。

田中　そうですね。なるべく優先順位の高いところから必要かつ十分な薬をきちんとお出しすることが大事になってくると思います。

齊藤　アドヒアランスをしっかり保っていただくということですね。

田中　あと、患者さんも高齢の方が非常に多いという社会的な背景もありますので、非常に重要な問題だと思っています。

齊藤　それに加えて、脂質については何かありますか。

田中　脂質の管理も、糖尿病性腎症だけでなく、糖尿病の治療全般、合併症予防の観点からも非常に重要な問題だと思われます。脂質をきっちり管理していくことが、例えば脳卒中とか、動脈硬化性のイベントを減少させるという研究結果も最近出てきていますので、血糖、血圧と並んで重要な治療項目だと思います。

齊藤　その三つをしっかりコントロールするため、薬をしっかりのんでいただくことになりますね。

田中　はい。

齊藤　そうすると、薬が多過ぎて薬ののみ忘れなどが話題になっていますけれども、配合剤も使っていくということでしょうか。

田中　そうですね。積極的に検討していくのがアドヒアランスの向上のためには非常に大事だと思っています。

齊藤　糖尿病性腎症、今後の方向性としては何か研究はありますか。

田中　糖尿病性腎症の進展を抑制する決定的な治療薬はないのが現状ですけれども、幾つかの薬剤が今、国内外で臨床治験進行中です。第Ⅱ相試験ぐらいまで入っているようなものもいくつかあり、そのような候補薬の一つとして、バルドキソロン・メチルといわれる薬剤があります。これはアメリカの会社が２型糖尿病合併CKDに対する腎機能改善薬として開発しました。第Ⅱ相試験として、CKDステージ３の患者さんを対象とした大規模臨床試験が行われましたけれども、このときにeGFRの低下率を有意に抑えることができました。しかし、その後の第Ⅲ相試験において、心不全などの体液貯留を伴う合併症が出てしまったために一時中断されたという背景があります。ただ、eGFRの低下を阻止する作用に

ついてはかなり期待が持てる状況ですので、慎重な経過観察を前提としたうえで、国内で今、第Ⅱ相試験が再開されていると聞いています。このように、幾つか将来的に期待できる薬剤はあると考えています。

齊藤　それは何か特別なターゲットがあったのでしょうか。

田中　NRF２といわれる転写因子を活性化させることで、抗酸化・抗炎症作用を発揮すると考えられています。

齊藤　ほかにもありますか。

田中　ペントキシフィリンも候補薬の一つです。これは国内ではまだないと思うのですけれども、海外の単施設臨床試験で有効性が報告されていますので、今後期待したいところです。

齊藤　糖尿病性腎症の治療に関しても、今後、何年か先には新しい薬が出てきて、さらによくなることが期待できそうですか。

田中　期待したいですね。

齊藤　どうもありがとうございました。

腎・尿路疾患診療の最新情報（Ⅱ）

多発性嚢胞腎診療の実際

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科教授
堀　江　重　郎
（聞き手　大西　真）

大西　堀江先生、多発性嚢胞腎診療の実際ということで、まず、多発性嚢胞腎というのはどんな病気なのでしょうか。

堀江　多発性嚢胞腎と呼ばれる病気には２種類あります。常染色体優性遺伝の多発性嚢胞腎と、常染色体劣性遺伝の多発性嚢胞腎の２種類です。常染色体優性遺伝の嚢胞腎が明らかになってくるのはだいたい30歳以降です。一方、常染色体劣性遺伝は基本的には小児の遺伝性疾患で、通常は生後間もなく呼吸不全、腎不全、あるいは肝臓の線維化といった重篤な症状を呈する方も多いのですけれども、今回は主に常染色体優性遺伝を中心にお話しさせていただきます。

多発性嚢胞腎は、基本的には、腎臓に嚢胞と呼ばれる異常な構造物ができる病気です。嚢胞が１つだけのものを単純性腎嚢胞といいます。加齢に伴って嚢胞は腎臓にできてくるのですが、多発性嚢胞腎の場合は嚢胞が数多くできる。そういった病気です。常染色体優性遺伝ですので、両親のどちらかが病気を持っていると浸透率がほぼ100％で遺伝するという病気です。

大西　実際、日本での患者さんの数や頻度など疫学的なことを少し教えていただけますか。

堀江　これは世界中、人種を問わず、だいたい2,000～3,000人に１人いる病気です。日本でも、厚生労働省の難治性疾患事業研究の疫学部門で調査したところ、３万人ぐらいいるということが明らかになっています。

ちなみに、腎臓病が進行すると透析療法に移行するのですが、透析が導入される疾患の割合でいいますと、多発性嚢胞腎は毎年約３％です。これは過去20年以上、ずっと同じ比率をキープしています。一定の数の方が透析療法になるというかたちになっています。

大西　発症といいますか、見つかってくるのは、先ほどのお話ですと、30歳ぐらいということですか。

堀江　多くは30歳以降に見つかることが多いのですが、この疾患に原因す

る遺伝子がわかっていまして、85％の方はPKD１という16番染色体上にある遺伝子の異常です。15％はPKD２という４番染色体上の遺伝子の異常ですが、PKD１遺伝子異常の患者さんのほうが病気が早く明らかになってきます。

また、その中でも蛋白質が途中で切れてしまう、truncatingといいますけれども、このタイプの遺伝子異常では症状が早く出てきます。蛋白の一部のアミノ酸が変わったものでは病気の出現は遅くなる。PKD２の遺伝子異常はさらに病気の出現は遅くなります。全部ひっくるめますと、だいたい70歳までに半分の方は腎代替療法、透析療法あるいは移植を必要とする状態になるという疾患です。

大西　次に診断のことをうかがいたいのですけれども、最初はなかなか症状がない場合も多いかと思うのです。たまたま何か、超音波などで見つかるのでしょうか。

堀江　腎臓の超音波検査で見つかるケースが多いです。16歳以上ですと、例えばCTやMRIで５個以上、両側に嚢胞があり、家族歴がある場合には診断は容易です。

大西　それぞれ５個以上ですか。

堀江　それぞれです。片方の腎臓だけでは多発性嚢胞腎ではありません。必ず両側にあります。

また、症状としては、高血圧で、特に若年発症です。それから血尿、あるいはおなか、腰の痛み等から偶然発見されるというケースも多いです。また、腎臓だけではなくて、肝臓にも嚢胞ができることがあり、特に女性に多いです。

それから主だった腎外症状としては、頭蓋内動脈瘤があります。だいたい１割の方が発症しますけれども、これは遺伝性というか、遺伝子の特定の部位の変異と関係があると考えられています。

大西　そうすると、脳も少し検査しておかなければいけませんね。

堀江　そうですね。多発性嚢胞腎が疑われている場合には、脳のMRA、MRIが必要になってきます。

大西　治療が必要になるケースもあるのですね。

堀江　はい。

大西　超音波を行っていると、何個か見えて、これを多発性嚢胞腎というのかどうか迷うことがあるのですけれども、大きさというよりも両側の個数になるわけですね。

堀江　そうですね。

大西　次に治療ですが、かなりひどくなると透析などになるのでしょうけれども、最近、薬物療法などが進歩しているとうかがっています。最近の状況を教えていただけますか。

堀江　多発性嚢胞腎の病態ですが、遺伝子の解明に続き、病態の解明が最近進んできました。嚢胞がサイクリッ

クAMPを細胞内でつくっていることは、だいぶ前からわかっていました。何がサイクリックAMPの量を上げているのかを検索したところ、興味深いことに、尿を濃縮するバソプレシンが細胞内に働いて、なおかつ多発性嚢胞腎の細胞がバソプレシンにある意味感受性が高い状態になっていることから、サイクリックAMPが増加することで嚢胞が大きくなる、あるい嚢胞内に液体を分泌することがわかりました。

バソプレシンの受容体は幾つかありますけれども、正常の腎臓では主に遠位尿細管に多い、Ｖ２の受容体の阻害薬が開発され、動物の嚢胞腎モデルに投与したところ著効を示したことから、トルバプタンという薬剤のヒトに対するグローバルな第Ⅲ相試験が行われました。トルバプタンは一つは腎容積の増大を抑える。もう一つは腎機能の悪化を統計学的に有意に抑えるという結果が出て、現在、保険適用が取れています。

大西　そうしますと、実際、臨床の現場でも使われ始めていると考えてよいでしょうか。

堀江　現在、2,000人以上の方がすでに投与を受けている状況です。

大西　かなり縮小したり、場合によっては消えたりするものなのでしょうか。

堀江　この薬の適応は、両腎合わせて腎臓の容積が750cc以上という、通常の腎臓の倍以上の方です。特に、腎容積が1,500ccを超える方は実感できるくらい縮小してきます。また腎機能の低下も抑えられることで、現在は年齢と腎臓の大きさから今後の腎機能の変化が予測されるノモグラムを見ながら薬剤の適応を決めていくという状況です。

大西　ある程度長期のデータや予後などはわかってきているのですか。

堀江　治験は３年という非常に長期にわたりましたけれども、実臨床はこれからです。現在は全例調査をしています。多発性嚢胞腎は新しく指定難病に認定され、条件を満たす方は医療費の助成が受けられます。実際、この薬剤は分子標的薬ですので、ちょっと高額ですが、かなり助成をしていただいています。

大西　あとは、ほかの治療法というと、かなり進行すると透析になるのでしょうね。

堀江　そうですね。腎代替療法としては透析、移植がありますが、開発中のものとしては、ソマトスタチンが肝臓の嚢胞に有効だというのが出ていまして、これは現在、治験が海外で行われています。日本ではまだ行われていません。

大西　肝臓の嚢胞も腎臓の嚢胞も縮めるのですか。

堀江　そうです。肝臓のほうがより効果的です。先ほどのトルバプタンは

腎臓には効くのですが、肝臓には効かないです。

大西　興味深いですね。肝臓も時々巨大なのがあって、たまにruptureする方がいらっしゃるので。

堀江　おっしゃるとおり、QOLがたいへん悪くなります。

大西　張ったり、腹満症状など出ますから。

堀江　感染症にも効果があります。

大西　それは朗報ですね。

堀江　このように治療が進歩してきています。

大西　ありがとうございました。

腎・尿路疾患診療の最新情報（Ⅱ）

膠原病・血管炎と腎臓病

杏林大学第一内科教授
要　伸　也
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　膠原病、あるいは血管炎と腎臓病ということでうかがいます。

まず、膠原病はどう考えればいいのでしょうか。

要　膠原病というのは、海外では結合組織病ということが多いです。それから、広い意味のリウマチ性疾患といういい方もします。共通するのは、自己免疫異常、つまり、自分の体を攻撃してしまう免疫異常が背景にあり、最終的に結合組織、具体的にいうと、関節や皮膚、筋肉などが含まれますが、そういったところを中心に異常が出てくる病気です。

これは全身病ですので、ほかに血管とか、疾患によっていろいろ現れ方が違ってきます。全身の臓器、特に今回のテーマの腎臓のほか、肺にも障害が現れます。すぐに診断がつかない専門的な病気が多くて、治療も難しいことが多く、ほとんどの疾患がいわゆる難病に指定されています。

齊藤　特異的な自己抗体が幾つか見つかっているのですね。

要　はい。そのとおりです。

齊藤　どういったものがありますか。

要　一番有名で頻度も高い膠原病、リウマチ性疾患は関節リウマチです。自己抗体としては、リウマトイド因子、もう少し特異的な抗CCP抗体というものが知られています。

あと、全身性エリテマトーデスという病気があります。これは自分の細胞の中の核の成分に対して、本来は抗体をつくりませんが、何らかの免疫異常によって、自分を攻撃するような抗体ができてしまうことが原因と考えられています。抗核抗体というのは核に対する抗体ですが、さらに、抗DNA抗体やそのほか、核の成分に対するいろいろな抗体が出てきます。

強皮症、シェーグレン症候群、混合性結合織病なども抗核抗体が出ますが、その中でまた特殊な核の成分に対してそれぞれ特異的な抗体が出てきます。

もう一つの重要な疾患の血管炎では、白血球の細胞質の中にある蛋白分解酵素に対する抗体ができてしまうことが

疾患の原因になっていると考えられています。これも自己免疫疾患の一つですが、このようにさまざまな病気が膠原病の中に含まれ、それぞれ特異的な抗体が出ていることが多いので、病気を診断する非常に大きな手掛かりになるのです。

齊藤　その中で腎臓関係の診断はどうなりますか。

要　腎臓に障害が出てくることをどうやって見つけるか。これは比較的簡単で、一つは尿所見です。あとは血液検査で腎機能が悪くなっていないか。具体的にいいますと、クレアチニン濃度を測定します。膠原病、血管炎で腎障害が起きる場合は、多くは糸球体腎炎、腎臓の毛細血管炎といってもいいのですけれども、そういうかたちで出てくることが多いので、尿所見の異常としては、いわゆる腎炎尿、つまり蛋白尿と血尿の両方とも出てきます。あと、いろいろな赤血球や炎症細胞を取り込んだ細胞円柱と呼ばれるものが出てくるという、非常に多彩な尿の所見が見られるというのが特徴です。

齊藤　腎生検でも、かなり複雑な変化が見られるということですか。

要　腎炎の見られる膠原病には大きく２つありまして、代表的なのは全身性エリテマトーデスです。ループス腎炎というかたちで出てきますけれども、抗原と抗体のターゲットが合わさって免疫複合体になるのですが、それが腎臓に沈着して腎炎を起こすタイプです。

もう一つの血管炎では、そういった免疫グロブリンの沈着が全くないタイプで、これは本質的に異なります。ちょっと難しい言葉ですけれども、壊死性半月体形成性糸球体腎炎という病理像をとります。簡単にいいますと、糸球体の中に血液がろ過されるバリアがあるのですが、そこが炎症によって障害されて決壊すると、洪水のように反対側に血液の中の成分がいっぱい出てしまって、そこに炎症を起こす。そうした原因で起きてくるものはみんな病理学的に壊死性半月体形成性糸球体腎炎のタイプになります。

齊藤　そうしますと、臨床的にはかなりのスピードで進行するのですね。

要　急速進行性糸球体腎炎という、臨床的には数週間から数カ月で治療しないと透析に至ってしまうという経過をとります。急性糸球体腎炎は日のオーダーで、１週間ぐらいで急性腎不全に進んでしまうので、それよりも少し遅いのですけれども、ほうっておくと数週間から２～３カ月ぐらいで腎不全や透析になってしまうという、比較的急に進む腎炎の経過をとります。昔はこれを亜急性腎炎と呼んでいました。

齊藤　ループス腎炎、これはどうでしょうか。

要　先ほども少しお話ししましたように、自分の核、それからDNAに対する抗体ができてしまって、その抗体

と抗原が合わさった免疫複合体というものが、特に腎臓に沈着することで腎炎が起きます。症例によっていろいろなタイプや経過をたどる腎炎が出てきます。先ほどの急速進行性糸球体腎炎の経過をとることもあるし、ネフローゼということもあるし、比較的ゆっくり慢性の経過で進むこともある。

組織所見を見てみても、いろいろなタイプを呈するので、専門的に診断する場合は５つのタイプ、クラス１～５に分けて、それぞれ疾患の程度、重症度によって治療を決めていきます。

齊藤　治療の基本はどうなりますか。

要　すべての自己免疫疾患に共通しますが、ステロイド（副腎皮質ホルモン）をまず使います。これによって炎症を抑えて、それからこの薬には免疫抑制作用もあるので、その２つを目的にまず使う。ただし、自己免疫疾患は免疫の異常がベースにあって抗体ができているため、それを抑える必要があります。それには、ステロイドだけでは不十分です。ステロイドの副作用が出てくることもありますので、免疫抑制薬の力を借ります。この２つを組み合わせるのが今のところは一番有効な方法で、実際エビデンスも多く、ガイドラインなどで推奨されています。

齊藤　ANCA関連腎炎についてはどうでしょう。

要　これも基本的には同じです。最初は比較的大量のステロイドを使って、プラス免疫抑制薬を使います。先ほどのループス腎炎では最初に免疫抑制薬としてシクロホスファミドを使うことが多いですが、去年、ミコフェノールモフェチルという腎移植の後の免疫抑制剤として使われていた薬が、ループス腎炎にも使用可能になりました。

ANCA関連腎炎、血管炎に関しても、ループス腎炎と同様、第一選択はステロイド、プラスシクロホスファミド、これら２つを使います。最近、このほかにリツキシマブという生物学的製剤、悪性リンパ腫に使われているB細胞、Bリンパ球を枯渇させるような抗体医薬、これは点滴になりますけれども、これをステロイドと併せて使うと非常に効果的ということがわかってきています。

これは最新の治療なので、専門施設でないとなかなかやりにくい治療ですが、非常によく効きます。海外ではステロイドをなるべく使わない方向も考えられているぐらい、期待されている薬です。

齊藤　発見から専門医への流れについてはいかがでしょう。

要　膠原病、血管炎に腎障害を合併した患者さんをどう見つけるかが非常に重要です。最初は、そういう全身症状が必ずしも現れていないこともあり、尿所見の異常、蛋白尿、血尿で見つかることもあります。したがって、ぜひ膠原病や血管炎の現れかもしれないと

いう目で、全身をみていただきたいと思います。

場合によっては、腎炎の合併で急に悪くなっていくこともありますので、腎機能をできれば２回以上測定して、その経過を追っていただきたいです。悪くなっているようでしたら、すぐ専門施設に送っていただくのが重要だと思います。

齊藤　ありがとうございました。

腎・尿路疾患診療の最新情報（Ⅱ）

HUSと非典型HUS

東京大学腎臓・内分泌内科助教
加　藤　秀　樹
（聞き手　大西　真）

大西　加藤先生、まず、HUSの疾患概念ですが、これは症候群ですか。O157が有名だと思うのですけれども、そのあたりから概念について教えていただけますか。

加藤　HUSは、主に小児に多い疾患なのです。よくマスメディアをにぎわすように、肉を生で食べた後などに、志賀毒素を産生する大腸菌、有名なのはO157ですけれども、そういうものの集団感染であったり、集団でない感染によってかかってしまう病気です。最初は血便などで発症することが多いです。特徴的な症状としては溶血性貧血と血小板減少と、主に腎不全が多いのですけれども、臓器障害を呈する疾患であるのが特徴的です。

大西　起炎菌に関しては先ほどのO157が有名ですが、ほかにもあるのでしょうか。

加藤　ほかにもO26、O103、O111などの菌はあるのですけれども、まずは便を培養して志賀毒素の検査をしていただくのがよいと思います。そのほかに、LPSの抗体を見たりして診断するかたちになります。

大西　疫学的には流行の時期、季節はやはり夏でしょうか。

加藤　そうですね。食中毒の発症しやすい時期に多いとされています。全体の発症数は集団発生であったり、発症しない時期があったりしますが、腸管出血性大腸菌は年間数千件報告されています。

大西　ひところ、かなり騒がれましたが、現在もけっこう発症しているのですね。

加藤　そうですね。

大西　生の肉とかが多かったですね。

加藤　ハンバーグですとか、ユッケなどで有名になりました。

大西　生の牛肉などですか。

加藤　そうですね。

大西　そのあたりが原因になっている。

加藤　そうですね。

大西　血便が出たケースではこれを疑って、培養など、いろいろ行うとい

うことですけれども、最終的な診断はどうしたらよいですか。

加藤　最終的には便の培養で特異的な菌が検出されるとか、志賀毒素を検出できるとかです。そういうものが出ればいいのですが、まれに出ないことがあるので、そういうときは専門的な施設にさらに詳しい便の検査やELISAなどで血液中の検査をすることになります。

大西　いろいろなタイプの菌がありますよね。

加藤　マイナーなものも含めると、かなりたくさんあります。

大西　やはり同じような症候群を起こす可能性はあるのですか。

加藤　それは同じです。

大西　有名なのがO157ですか。

加藤　はい。

大西　症状はおそらく軽いものから重いものまであると思うのですけれども、特に重篤なのが溶血性の尿毒症症候群なのでしょうか。

加藤　症状にはかなりバリエーションがあり、それこそ軽い血便だけで済むもの、また臓器障害のような重篤なもの、さらに一番重症なのは脳症を起こすようなものがあります。

大西　そうしますと、重症化の予知といいますか、こういう場合は危ないなどはありますか。先ほど血小板の話がありましたけれども。

加藤　血小板減少や貧血も障害の一つの症状ですが、こういう人が重症化しやすいというところまではわかっていないと思います。あと、腎障害の程度にもよりますが、治療としては対症療法といいますか、補液や全身管理、腎不全がひどくなれば回復するまで透析。このような治療が中心となります。

大西　全身的なICU管理のようなかたちになるのですか。

加藤　そうですね。

大西　死亡率といいますか、致死率はどれぐらいですか。

加藤　軽症例から重症例まで、かなり幅広くいますが、急性期の死亡率は２％くらいとされています。

大西　やはりお子さんが多いのですか。

加藤　そうですね。

大西　非典型例もあるとのことで、それが最近のトピックスだとうかがっています。非典型HUS（aHUS）とはどういう概念、どういう症候群ですか。

加藤　これも症状としては、いわゆる大腸菌によるHUSと全く同じ、溶血性貧血と血小板減少と臓器障害、中でも主に腎障害が多い疾患ですが、O157などの大腸菌による場合には血便を伴うのですけれども、こういう人の中でも血便を伴わずに症状が出る人がいることが昔から言われていました。近年になり、補体系の遺伝子異常によって発症することがわかってきています。こういう方はHUSの10％ぐらいいるの

ですけれども、こういう疾患が最近わかってきています。

大西　疑うのはなかなか難しい感じですけれども、血便があまりはっきりしないとか、どういう場合に疑われますか。

加藤　これも三徴を伴っていて、HUSなのだけれども、下痢も消化器症状もない、おかしいなという場合や、家族歴があるという場合に疑われます。

大西　遺伝形式はどうなっていますか。

加藤　劣性の場合も優性の場合もあるのですけれども、優性遺伝の場合が多いです。

大西　家族歴もちゃんと聞かないといけないのですね。

加藤　はい。

大西　遺伝子診断は普通の施設だと難しいのですか。

加藤　普通の施設だとなかなか難しくて、HUSと同じような症状をきたす疾患はたくさんあるので、まずそれを除外して、それでもさらにaHUS、非典型HUSが疑われる場合には、専門の施設に相談いただくかたちになります。

大西　遺伝子の異常をもう少し詳しく教えていただけますか。補体系の異常なのですか。

加藤　補体系の異常で、現在のところわかっている因子としては、H因子、I因子、CD46という膜蛋白、補体のC３、B因子、それからちょっと難しい専門用語になりますが、トロンボモデュリン、DGKEの７つの遺伝子がわかっています。これらで今のところ説明できるのが６割ぐらいですから、まだわかっていない患者さんもいらっしゃることになります。

大西　補体系に異常があってそういう症状が出てくるとは、どう考えたらよいのでしょうか。

加藤　何のトリガーもなく発症する方もいるのですけれども、感染とか、インフルエンザとか、ちょっとした風邪をきっかけに、そういう補体の経路の活性化が起こってしまって、ガラガラガラッと発症してしまう方が多い印象があります。

大西　これは人種差のようなものはあるのですか。

加藤　人種差に関しては、発症数全体がはっきりしないので、詳しくはわかっていません。非常に希少な疾患で、日本でも100～200人ぐらいしかまだ診断がついていません。だいたい100万人当たり年間２人ぐらい発症するといわれています。

大西　よほど気をつけておかないと見逃しそうな感じですね。

加藤　そうですね。

大西　こういう方ですと、たびたびトリガーがあると発症されるのですか。

加藤　教科書的な典型例ですと、生涯にわたって何回かそういう溶血性の発作を繰り返す方が多いです。しかし、

中には30歳、40歳になって初めて発症する方もいますし、１歳、２歳から繰り返す方もいます。

大西　普通の典型的なHUSと比べて、予後とか重症度はあまり差はないのでしょうか。

加藤　補体系の異常の場合だと、治療としては血漿交換になります。あと最近、生物製剤で有効なものが出てきました。かつては長期的には腎不全で透析になってしまう方が多かったのですけれども、そのような生物製剤を使うことによって、かなり予後がよくなってきています。

大西　例えば、どういった製剤が一般的には使われるのですか。

加藤　Ｃ５という補体の成分に対するモノクローナル抗体の製剤です。

大西　そうすると、典型例よりもむしろ特異的な治療があるように思うのですが。

加藤　おっしゃるとおりです。

大西　それが救命にもつながるということですね。

加藤　はい。

大西　今後、研究はどのような展望があるのでしょうか。

加藤　HUSとaHUSの鑑別が難しい場合もありますし、非典型HUSと同じような症状を呈する疾患はけっこうたくさんあります。一番多いのは膠原病で、特に全身性エリテマトーデスなどで溶血性貧血や血小板減少などの臓器障害を起こしたり、移植後、特に骨髄移植後の血栓性疾患が多いのですけれども、そういう疾患で補体系がどう関与しているかとか、そういうことも全くわかっていません。

大西　非典型例はそういう病気を合併することもあるのですか。あまりはっきりしないのですか。

加藤　それは非常によいヒントといいますか、そういう遺伝子異常があってHUSの症状を発症するという説もあります。ほかの疾患があってHUSのような症状を発症する人で、どれぐらい遺伝子異常がベースにあるのかは全然わかっていません。

大西　今後の研究次第ということですね。

加藤　そうですね。

大西　ありがとうございました。