気管支喘息患者への注意すべき薬剤

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教授
相　良　博　典
（聞き手　山内俊一）

気管支喘息患者への降圧薬（βブロッカー）使用の適否についてご教示ください。

＜北海道開業医＞

山内　相良先生、この質問はβブロッカーについてなのですが、最近の話題として、抗炎症薬がかなり幅広く注意薬剤になったという経緯があります。これはいろいろな場面で遭遇することがありますから、まずこちらを先に質問させていただきます。まずこの全容ですが、抗炎症薬はほとんど使用が困難になったと考えてよいのでしょうか。

相良　まず使う薬剤としては非ステロイド性抗炎症薬、特に喘息の中でも、アスピリン喘息の患者さんの場合には使わないほうがいいという薬剤の位置づけになっています。もちろん、塩基性と酸性ということで分けることはできますが、塩基性の非ステロイド性抗炎症薬は使って大丈夫ということになっています。薬剤としての効果ということを考えると、それほど強くはないので、なかなか難しいと思います。

山内　アスピリン喘息は非常に有名ですが、例えばよく脳卒中予防などにアスピリンが使われているケースがありますが、少量のアスピリンでもアレルギーのある方はだめだということですか。

相良　いくら薬剤としての量が少なくても、用量依存的に上がってくるのではなくて、ある程度の薬剤が少しでも入ることで気道の収縮が起こることが重要だと思いますので、使わないほうがよいと思います。

山内　全般的に抗炎症薬、抗鎮痛薬がだめになった理由は、主にはメカニズムから来たのでしょうか。

相良　全部というよりも、酸性の非ステロイド抗炎症薬がだめだということです。その機序としては、一つはロ

イコトリエンの産生が非常に増えてしまう、いわゆるCOX阻害薬を使うことによってロイコトリエンの産生が非常に増えて、結果的には気道の収縮が強く起きてしまうことが考えられます。ロイコトリエン受容体拮抗薬を使うと気道の収縮が抑えられるのですが、むしろそういう薬剤を使いながら非ステロイド性抗炎症薬を使うよりは、使わないほうがよいと思います。

もう一つは、非ステロイド性抗炎症薬だけがだめかというと、そうではなくて、中にはステロイドにも、アスピリン喘息の患者さんには使ってはいけないステロイド、あるいは注意しなければいけないステロイドというものもあります。

山内　例えばどういったステロイドですか。

相良　例えば、コハク酸エステル系のステロイドは使わないほうがいいと思います。もちろんアスピリン喘息ということがわかっていればリン酸エステル系のステロイドを使うことで対処する。ただ、その人がアスピリン喘息なのか、アスピリン喘息ではないのか、なかなか判断がつきづらいことがあるので、よくわからない場合には、アスピリン喘息があると仮定して治療していくことが重要なポイントだと思います。

山内　既往歴をよく聞いて、喘息疑いがあった場合には、原則として使わないほうがいいと。

相良　使わないほうがよいと思います。例えば、薬を買いに行って、鎮痛薬をのんで調子が悪くなったとか、そういうエピソードが多少なりとも前にあるのであれば、使わないほうがいいと思います。

山内　特にプロフェンは市販薬にもなっていますし、他にも例えば歯医者さんでもらっているとか、生理痛でのんでいるという方が随分いらっしゃいます。過去にあまり起こしたことがないケースでも、やはり注意したほうがいいと考えてよいでしょうか。

相良　アスピリン喘息が難しいところは、比較的コントロールができている人の場合には、そういう薬剤を服用しても、あまり症状が起こらないこともあるのです。逆に、コントロールがあまりよくない人の場合は、そういう薬剤をのむと調子が悪くなってしまうこともあります。一概に、例えば今いわれているようなアラキドン酸カスケードから考える機序によって起こる説明はなかなか難しいところがあります。

山内　実際にこのあたりに関しては、疫学的な調査で喘息発作を誘発することが証明されているのでしょうか。

相良　それは明らかになってきています。ただし、ロイコトリエンだけではなかなかそれを説明できない。それ以外のこともおそらく関与しているだろうということですが、現時点ではま

だわかりません。

山内　実際にはよく使われている薬剤が多いので、使用が制限されてくると、ほかの病気の治療が難しくなることも若干出てくると思われます。発作が誘発されやすい方の鑑別などは、まだわからないのですか。

相良　アスピリン喘息の場合ですと、例えば中年発症の、性差でいうと女性が比較的多いこと、あとは副鼻腔炎あるいは鼻茸を合併している方が非常に多いという特徴的な所見もあります。ただ、そういうバックグラウンドを含めて、そういう方がアスピリン喘息かというと、そうではないこともあるので、あくまでも詳しい問診を取っていくことが重要だと思います。

山内　臨床現場では、小児喘息、子どものころ、そういえば言われたけれども最近ずっと起こしていないという方が多くいます。こういった方々に対しても、喘息持ちととらえるということでよいですか。

相良　小児喘息の場合には大きく３つに分かれると思うのです。一つ目はアウトグローしていく人、二つ目は小児から成人へ持ち越していく人、三つ目はいったん治って、また成人から出てくる人ということで、なかなか難しいと思います。例えば、小児喘息はほとんどアスピリン喘息はないのです。そう考えると、中年発症の喘息患者さんにアスピリン喘息が多いので、小児期から喘息がある人の場合には、アスピリン喘息はそんなに多くはないかと思います。

山内　現在、喘息の治療としては、軽い発作が見られるケースとか、時々起こすケースは、第一選択薬としては吸入ステロイドと考えてよいのでしょうか。

相良　そうですね。吸入ステロイドをもちろん中心で使わなければいけないと思いますけれども、最近の考え方としては、炎症を抑制することはもちろん重要。ただし、もう一つ、気流制限をきちんと取ることも重要といわれています。それは、喘息の慢性あるいは重症化に気道のリモデリング、いわゆる気道の拡張能が途中で非可逆的な閉塞になってしまうことから、炎症も関係しているけれど、慢性的な気流制限もリモデリングをつくるときに関係しているといわれてきています。

ですから、炎症をきちんと取ってあげながら、かつ気流制限もきちんと取ってあげる治療法が重要です。そういう面では、今、吸入ステロイドと長時間作用性β_2刺激薬の配合剤がたくさん出てきていると思いますけれども、そういう薬剤は重要な薬剤だという位置づけになると思います。

山内　もう一つ問題となる薬剤のβブロッカーですが、これはどうなのでしょう。

相良　βブロッカーに関しては、例

えば喘息の患者さんに関していうと、βブロッケードセオリーというのが昔ありましたけれども、そういう面から考えても、なかなか使うのは難しいと思います。例えば、β_1の選択性があるかないかはよく分かれますけれども、特に非選択性のものに関していうと、喘息の患者さんには使ってはいけない。いわゆる禁忌ということになります。あとは、選択性のものであったとしても、慎重投与になるので、やはり基本的には使わないほうがよいと思います。

山内　今、βブロッカーが降圧薬として使用されることはまれになっているのですが、一方で心不全がありますね。このケースはどうされるのでしょうか。

相良　なかなかそこも難しいと思います。喘息の場合の慎重投与という面では選択性の高いものを選べばいいかもしれませんけれども、基本、使わないほうがよいと思います。使う場合には、もちろん少量から使いながら、気道閉塞が起こってこないかを確認することが重要と思います。

山内　もし使うのだったら、入院のうえ、ということも考えたほうがよいですか。

相良　やはり入院して使ったほうがいいと考えます。特に、喘息とCOPDの合併例が非常に多くなってきていますけれども、COPDでよく心不全を合併するケースがあります。そういう場合に、例えばβブロッカーを使わざるを得ないケースもあります。そういう場合でも同じように少量から使ってみて、気流制限が起こらないのを確認しながら使うのが重要だと思います。しかし、外来でやっていくのは非常に危険を伴うので、入院されたほうがよいと思います。

山内　最後になりますが、こういった薬剤は、例えば喘息に関して、最近の吸入系薬剤でかなりおさまっているケース、予防的なかたちでおさまっているようなケースでも、やはり原則、投与は禁止と考えてよいのでしょうか。

相良　そうですね。やはり使わないほうがよいと思います。

山内　ありがとうございました。

J波症候群

東京医科歯科大学不整脈センター長／医学部心臓調律制御学教授
平　尾　見　三
（聞き手　池脇克則）

J波症候群についてご教示ください。

以前は、心電図上の早期再分極は特に若年者において生理的として放置してかまわないとされていましたが、最近、J波症候群として心臓死に至ることもあるので、注意を喚起されています。どのようなときに精査が必要かご教示ください。

＜奈良県勤務医＞

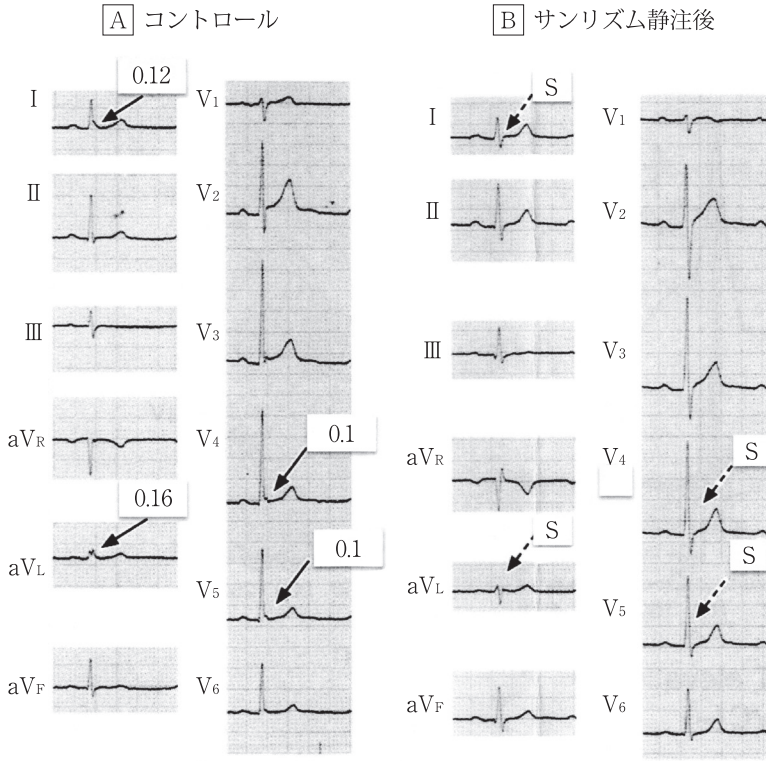
池脇　若年者での早期再分極は放置していたという背景で、J波症候群という心臓死に至ることもあるハイリスクな症候群が最近注目されているようですけれども、まずJ波症候群というのはどういうものなのでしょうか。

平尾　J波症候群の前に早期再分極の話をさせてください。我々が若いころから、心電図を学ぶと、右の胸部誘導でSTが上がっている方は早期再分極といわれていて、Normal variantということで、何もしなくていいという時代がずっと続いてきたと思います。2008年にフランス・ボルドーのハイサゲル先生のグループが特発性の心室細動の患者さんを解析したところ、安静時の心電図にQRSの後ろにJ点が上昇していて、ノッチに見えたり、スラーに見えたりするということで、J波症候群がたぶん始まったのだろうと思います（J波：**図**参照）。

池脇　2008年ということは、まだ10年もたっていないという意味では新しい疾患概念ですね。

平尾　そう思います。実は新潟の相澤教授が1993年に特発性心室細動で、当時すでにJ波の増大を指摘されているのです。そのときはフォローがなかったという経緯があり、2008年のハイサゲル先生の２年後、2010年にアメリカのアントロビッチ先生たちが、そういったものをJ波症候群としてはどう

図　J波



0.1mVを超えるJ波が側壁誘導において記録される（図A：コントロール）。サンリズム30mg静注後には、図Bのごとく J波が消失し、S波が認められる。

Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, Kamakura S, Shimizu W：Effect of sodium-=channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. Heart Rhythm 2012：9；77-83. 引用論文（一部修正）

だろうかという提案をされたことで、今に至っていると思います。

池脇　早期再分極というのは、QRSの後のSTが上昇している。このJ波症候群も、J波、いわゆるノッチ、あるいはスラーがあって、その後のSTは、やはり同じように上昇していることが多いのでしょうか。

平尾　上昇しているほうが0.2mV以上あります。上昇の程度があると思うのですけれども、より上昇が高いほうが一般的に悪いとされるようです。

池脇　基本的な確認ですけれども、QRSというと脱分極で、STからは再分極、ちょうどその間、接合部にあるJは、脱分極ではなくて再分極に入るわけですか。

平尾　実験的な検討で、ブルガダ症候群もそうなのですけれども、再分極の異常というデータが多いと思います。ブルガダ症候群に限っていえば、実は臨床では脱分極の異常もあると考えられています。基礎系では、再分極だけでいいともいわれています。J波に関しては、今のところ、再分極異常という意見が多いように感じます。

池脇　そうしますと、従来から若い人に多い早期の再分極は放っておいていいという認識がなされていましたが、その一部にJ波症候群がありそうだということになると、今後、そういった健診の早期再分極の心電図、そこにJ波があるかどうかは別にしても、一般実地の先生にとっては「いいよ」とは、なかなか言えなくなってきたのでしょうか。

平尾　たぶん一番混乱するところが、特別なグループにおいてはJ波の頻度が非常に高いということがあると思うのです。ブルガダ症候群以外に、あとは、寒冷地で32℃以下に体温が下がると、オズボーン波という、QRSの後にJ波が出てきます。これは心臓の不整脈につながり、後天的なJ波といわれています。あとは虚血性のJ波というものが注目されていまして、狭心症とか心筋梗塞の急性期にJ波が見られると、その後で心室細動が出やすいといわれています。

ブルガダ症候群、寒冷時のオズボーン波、虚血時のJ波、この３つは特別です。４つ目にQT短縮症候群というものがあります。心室細動を起こす先天性の危険な病気ですけれども、あれもSTが上昇して、J波が出るのです。こういったものは確かにJ波が特別な役割を果たしている。要するに、心室細動を起こしやすいかどうかに関して意味をなすことは間違いないと思うのです。しかし、一般的に見られるJ波、10％ぐらいといわれていますけれども、その人たちが本当に危険かどうかに関しては、そうではないという意見があると思います。

池脇　健常者で10％前後というと、けっこうな頻度ですが、そういった方たちを、何かあるのではないかという見方をするのかどうか。なにか検査はあるのでしょうか。

平尾　どの程度起こりうるのかという確率の問題だと思うのですけれども、中年の方が10万人中３人ぐらいの突然死があるとすると、J波のある方は３倍となると、10万人中９人、というこ

とは１万人中１人。ですから、例えば１万人のJ波のある健康診断の方のなかから、たった１人の突然死を見つける作業になると思うのです。これを行うと必ずその１人が見つけられるという方法は今のところ見つかっていないと思います。

池脇　通常、心電図の異常でしたら、ホルターをやっておこうか、あるいは何か目に見えるような解剖学的な心臓の構造の異常があるかどうかは一応行っておいたほうがいいのでしょうか。

平尾　ホルター心電図では心室期外収縮のタイミングが非常に早いものが非持続性でも出てくることがあると、ひょっとすると関係するかもしれないのです。あとは最近は、開業の先生が行うかどうかわかりませんけれども、我々専門施設では12誘導ホルター心電図検査というものがありまして、そのときにはJ点が大きく変動するかどうかの所見も得られる。大きく変動したほうが悪いわけですけれども、そういった検査があります。

池脇　状況によってJ波の大きさが変わるとか、ST上昇の程度が変わる。そういった変動は悪いことを示しているのでしょうか。

平尾　J波が何で悪いのかということにつながると思います。心臓が興奮して、覚めるときは再分極といいますが、心室が広い範囲ともいえますけれども、一斉に再分極がだいたいの速度で起こるのです。その再分極の速度にかなりばらつきがあるということは、あるところは興奮から覚めている、あるところはまだ興奮から覚めていない。そこに電気勾配ができて、それが心室期外収縮、心室細動や心室頻拍につながるのではないかといわれています。

池脇　心臓の中でのそういった再分極の進行にばらつきがあると、それが何かの不整脈につながる危険性が出てくるという理解でしょうか。

平尾　そういうことですね。電気勾配が悪さをするということです。

池脇　ホルター心電図を10％の頻度の方に行うというのも、ちょっとたいへんですし、こういう人はやったほうがいい、こういう人はまあいいでしょうなどと、何か見分ける方法はあるのでしょうか。

平尾　例えば、私のところにいらっしゃった場合には、まずお話を聞こうと思います。ご本人に、これまで失神したことがあるかどうか、心室細動といわれたことがあるかという質問をしようかと思います。ただ、失神の場合には多くはvasovagal syncope、迷走神経反射性のものなので、そのあたりは丹念に聞いて、どうも迷走神経反射性ではない、防御姿勢が取れないような、すごい速いcollapse、転倒するようなことであれば、心原性失神を疑うことも一つだと思います。

あとは、家族歴を聞いて、50歳未満

で突然死をした方がいないかどうかだと思います。加えて、ご本人に合併する冠攣縮性狭心症があるか、虚血性心疾患があるかといったことも多少影響してくるかもしれません。

池脇　おそらく将来的にはもう少し見極め方が、J波症候群の研究の進歩によって出てくる可能性はあるのですけれども、現時点では、詳しい検査よりも問診を含めてきちっと取るのが一つの方法でしょうか。

平尾　そうですね。ブルガダ症候群ですと、例えばサンリズム静注負荷試験とか、電気生理学的な刺激をするとか、そういった試験を専門施設でやりますけれども、J波症候群に関しては、専門施設でも個々の症例で対応するため、あまりスタンダードなものができていないと思います。健診レベルでそれを見た先生がどうするかに関しては、なかなか難しいのですけれども、心電図の所見が重要です。通常、J波の出現は右の胸部誘導とかが多いと思うのですけれども、下壁誘導や、側壁誘導にあると少し問題になるかもしれない。あとは、J波が大きいということ。あるいは、日にちを変えてもう一回測ったときにJ波が大きく変化したとか、そういったことは注目すべきことではないかなと思います。ですから、もう一回とってみるということが大切になります。

池脇　どうもありがとうございました。

食品取扱従事者のサルモネラ属菌検出時の対応

東京都健康安全研究センター微生物部食品微生物研究科主任研究員
小　西　典　子
（聞き手　池田志李）

食品取扱従事者の検便・検査でサルモネラ属菌検出時の対応についてご教示ください。当該菌は、食品衛生法で定める食中毒原因菌で、症状がなくても本菌を所有していることが判明した場合、直接食品に接触する作業に従事させないこととされています。再検査を予定していますが、それまでに抗菌薬の投与などが必要か、対応についてご教示ください。

＜大阪府開業医＞

池田　小西先生、まずサルモネラというのはどのような菌なのでしょうか。

小西　サルモネラ属菌にはチフス性と非チフス性というのがあります。チフス性のサルモネラには、腸チフスを起こすチフス菌、またパラチフスを起こすパラチフスA菌などが該当します。これらの菌を経口摂取すると、菌は腸管の中に入って腸管上皮に定着、侵入します。その後、リンパ節などの細網内皮系から血液に入って菌血症を引き起こします。非常に少量の菌、数個から数百個程度で感染が成立します。場合によっては症状が非常に重篤になる場合もあります。これらの菌は、感染症法では三類感染症に分類されており、診断後は直ちに保健所へ届け出ないといけません。当然ですけれども、食品取扱従事者から検出された場合は就業制限が課せられます。

池田　チフスですと、症状もある程度あるでしょうから、病状がない食品取扱従事者で検出されることはあまり考えなくていいということでしょうか。

小西　そう思います。ただし、無症状でもふん便中に菌を排出している場合（無症状病原体保有者）もありますので、注意が必要です。もう一つは、非チフス性のサルモネラ、これはいわゆる食中毒、胃腸炎を引き起こすサルモネラですけれども、このサルモネラを経口摂取しますと、だいたい12～36

時間ぐらいで下痢、腹痛、発熱（39～40℃）などの症状が現れます。ミドリガメや犬、猫などペットからの感染例も報告されています。

池田　今回の質問ですと、おそらく症状がない、キャリアのような方だと思うのですけれども、健康な方で保菌者というのはどのくらいいらっしゃるのでしょうか。

小西　サルモネラに感染後、だいたい１年、あるいはそれ以上の期間ふん便中に排菌が認められれば、慢性サルモネラ保菌者とみなされます。サルモネラ感染者のだいたい0.2～0.6％が保菌者になるといわれています。東京都では毎年、食品取扱従事者を対象に無症状病原体保有者調査を実施しています。対象者としては、限られた業種ですけれども、主に食品取扱従事者、飲食店経営者とか食肉処理場の方たちを対象として、サルモネラの検査をしています。過去10年間のサルモネラ検出率を見ますと、だいたい0.03％、つまり10万人に30人ぐらいの保菌者がいることがわかっています。

池田　少ない数ですけれども、いらっしゃるのですね。こういう検査で出てくるわけですが、チフス性、非チフス性のサルモネラですが、それぞれ感染源とか原因食品はわかっているのでしょうか。

小西　まずサルモネラの食中毒としては卵が原因となるものが多いです。すなわち半熟卵の卵料理などが原因食品となります。それから、生の鶏肉、豚肉、加熱不十分なお肉によっても引き起こされます。卵は現在、約３万個に１個ぐらいの割合でサルモネラに汚染されているといわれています。また私たちのところで検査した結果、市販されている生の鶏肉の実に40～50％がサルモネラに汚染されていました。生の豚肉に関してはだいたい10％程度というサルモネラ汚染率になっています。

池田　生の鶏肉は、半分ぐらいが汚染されていると考えたほうがいいのですね。

小西　そうですね。

池田　そうなると、やはり加熱処理をしなければいけないと思うのですけれども、まずどのような処理でこのサルモネラ属菌が退治できるのでしょうか。

小西　まずは、卵など食材を買うときにはなるべく新鮮なものを購入して、冷蔵庫で保管することが大切です。サルモネラの場合、菌が増えて、増えた菌を食べることによって発症します。それから、卵は割り置きをしない。割り置いておくと、室温で菌が増えてしまいますので、絶対にしないほうがいいと思います。

それから調理をする工程では、十分に食材に火が通るような調理方法、すなわち75℃で１分ぐらい、中心部がきちんと加熱されるように火を通すこと

が大切だと思います。

また、生肉や卵を扱った器具、手指などから二次汚染をする可能性もあるので、こういうものもきちんと消毒、殺菌などをする必要があると思います。

池田　ペットということもあるのですね。

小西　はい。特にミドリガメなどのは虫類は、サルモネラを持っていることが非常に多いので、そういうものに触れたとき、また犬、猫などもサルモネラを持っていることがありますので、そういうペットと触れた場合は十分に手を洗うことが必要だと思います。

池田　質問にもありますけれども、定期的にこういった食品取扱従事者、経営者への検査をされているようですけれども、これはどのような法律的根拠があるのでしょうか。

小西　まず食品衛生法に基づいたガイドラインがあります。そのほかに、大量調理施設衛生管理マニュアル、学校給食法に基づく根拠などに基づいて、調理従事者のふん便検査を行っています。それぞれ内容については多少異なるところがあるのですけれども、基本的には月１回以上の検便を受けること、検便の検査には赤痢菌、サルモネラ属菌、腸管出血性大腸菌、そのほか必要な細菌等について検査することとなっています。場合によっては、特に冬場ですけれども、ノロウイルスの検査も推奨されています。

万が一このような検査でこれらの菌が検出された場合は、保菌していないことが判明するまで直接食品に触れるような作業に従事してはならないとなっています。当然ですけれども、調理従事者が嘔吐、下痢、発熱などの症状があるときは調理作業に従事させないことです。

池田　検出された場合に、今度は治療するか、しないかになるのですが、もちろんチフス性であれば治療は必要なのでしょうけれども、非チフス性のサルモネラの感染がわかった場合はどのように対処されるのでしょうか。

小西　非チフス性のサルモネラの場合は自然治癒の傾向が強いため、対症療法をするのが一般的です。症状が軽い場合などは抗菌薬は投与しないのが基本方針です。ですから、保菌者は原則として治療の対象にはなりません。しかし、このような食品取扱従事者や保育園の関係者、施設の従事者などから菌を検出した場合は、抗菌薬を投与する必要があります。

池田　抗菌薬はどのようなものが一般的に投与されるのでしょうか。

小西　第一選択薬としてはフルオロキノロン系薬剤、レボフロキサシンやトスフロキサシンなどが投与されます。第二選択薬としては、セフトリアキソンの点滴静注、あるいはアジスロマイシンの経口投与などが行われます。ただし、アジスロマイシンは保険適用が

なされていないので、それぞれの施設で判断して使用することになります。

池田　その際、抗菌薬投与でポイント、問題になる点はあるのでしょうか。

小西　どうしても抗菌薬を投与しなければならない場合は、投与期間を必要以上に長くしないことがポイントです。長く投与しますと、腸内細菌叢が乱れ、排菌期間が延長するという意見や、易感染性を高めるという意見もあります。ですので、投与期間を最小限にとどめる必要があります。

池田　気になるところは耐性菌の有無ですけれども、これはどうでしょうか。

小西　抗菌薬を投与する際に一番考えないといけないのは耐性菌の問題だと思います。今、報告数はそれほど多くはないのですけれども、フルオロキノロン系薬剤とかセフェム系の薬剤に対して、耐性を示す菌も報告されつつあります。また、これらの菌は複数種類の抗菌薬に耐性を示す、いわゆる多剤耐性菌といわれる菌という可能性もあります。特に、この菌を検出した方で海外渡航歴がある場合は、耐性菌の場合が多いです。これらのことを考慮しつつ、治療を行っていかないといけないと思います。

池田　私もインドに行ったことがあるのですけれども、そのとき、ニューデリーメタロプロテネースの耐性遺伝子を持っている方が多かったのですけれども、インドや東南アジアは、そういう耐性菌が多いところなのでしょうか。

小西　そうですね。今先生がおっしゃられたインドやインド亜大陸から分離される菌では、かなりこういう耐性菌が多いので、そういうところへの渡航歴がある人には注意が必要だと思います。

池田　治療の必要性について、食品取扱従事者や集団生活者とあるのですけれども、ある程度高齢の方とか、免疫力が少し落ちたような方も治療の対象となるのでしょうか。

小西　症状があれば速やかに抗菌薬を投与したほうがいいと思います。また、こういう施設に入っている方ですと、施設内に広がることも考えられるので、抗菌薬を投与して治療したほうがいいと思います。

池田　例えば、高齢者施設の中で感染がわかっていて、この人は少し危なそうだと思えば、ある程度治療する必要があるのですね。

小西　そうですね。

池田　どうもありがとうございました。

便中トランスフェリン測定

東京都がん検診センター消化器内科部長
入　口　陽　介
（聞き手　池脇克則）

便中トランスフェリン測定の有用性をご教示ください。便潜血反応は現在ヘモグロビン定量が主流ですが、上部消化管からの出血は検出できないとされています。便中トランスフェリンをヒトヘモと同時に検査した場合、上部消化管からの出血もカバーできるでしょうか。

＜兵庫県開業医＞

池脇　便潜血は大腸がんに対するスクリーニングですが、大腸がんは増えてきていますよね。

入口　社会が高齢社会というのもありますけれども、大腸がんは食生活の欧米化という背景があるので、欧米に近づくような感じでどんどん増えてきています。1990年代ぐらいがピークになっていて、数としてはまだ増えていますし、死亡者数も増えている状況ですが、これから先はだいたい横ばい、という感じになっていくだろうと予測されています。

池脇　死亡に関しては、女性ですと乳がんなのかと思っていたのですけれども、大腸がんが死亡原因の第１位だと聞きました。

入口　大腸がんが女性の死亡原因の第１位になって胃がんを追い越しました。

池脇　何人に１人、大腸がんになるかというと、まだ男性のほうが若干多いのですね。

入口　男性のほうが多いですし、死亡者数も男性のほうが多いです。

池脇　男性でも女性でも大腸がんは気をつけないといけないわけですが、便の潜血は、がんを拾い上げるには有効なスクリーニングといってよいでしょうか。

入口　非常に有効なスクリーニングだと思います。排泄物を取るだけです。死亡率減少効果について厚生労働省が調べた結果によりますと、十分な根拠

があり、一番高いランクに有効性が認められています。しかもほかの検診法と違って、被ばく、痛みもありません。ただ排泄物を取るというだけの検査方法なのです。

ただ、なぜ死亡率が上がってきたかというと、検査を受ける人が少ない。40歳以上の対象となる方の２割しか受けていないのが一番の原因ですし、陽性となったときに、今度は精密検査を受ける方がその６割。ほかの検診は、精密検査になるとだいたい８割以上の方は精密検査を受けるのですけれども、便潜血検査という方法があまりにも簡単なことから、何か信頼性に欠けているのではないかと疑うのか、「私は痔があるから」とか、「取るときに便秘していたから」といったことを口実に精密検査を受けない。

基本的に一番推奨されているのは内視鏡検査ですけれども、大腸の精密検査はどれもそうですが、基本的には腸の中にたまっている便を全部排泄して、腸をきれいにしなければいけない。そういった手間があるものですから、受ける側にとって一つハードルが高くなっているところではあります。

池脇　ほかのがんでも、受診率が低いとか、精査率が低いことが問題になっていますけれども、大腸がんもその一つということですね。

入口　そうですね。

池脇　私も所属している病院の検診を毎年受けるのですけれども、先生は簡単とおっしゃいましたけれども、便を取って、ひっかいてとるというのは、ちょっと自信がありません。やり方で何か参考になるようなものはありますか。

入口　まず、検査キットの中に紙が入っていることが多いのですが、洋式のトイレでは反対向きに座って紙の上に便を落とす。検査キットはスティック状になっているので、比較的簡単に便の表面をなでるように、サーッとやって、みぞに便が詰まる、満たすぐらいの便が入ったら、すぐにケースにきちんと押し込んでキャップをカチッと止める。

その後が大事なのです。便の中には細菌が入っているので、この状態で高温に置いておくと、細菌の活性が起こって、ヘモグロビンが失活していく。ですから、基本的には冷蔵庫に入れてください。４度にしておけば、だいたい20日間ぐらいはほとんど変わらない。活性が残ったままです。ただ、28度ぐらいの常温に置くと、ヘモグロビンがどんどん失活していく。１日当たり３～４％ぐらいの割合で失活していくので、検体検査はすべてそうですけれども、取ったものをきちんと管理するのが精度管理の一つの方法です。

池脇　反対向きに座るなど具体的に説明していただきました。出血は便の一部かもしれないので、できるだけ広

範囲にスティック状のキットで表面をなぞる。

入口　まんべんなくなぞる。

池脇　それが陽性率を高めるという理解でよいですか。

入口　はい。

池脇　きちんと２回取って、冷蔵庫保存で出すことの有用性は証明されている半面、今回の質問はヘモグロビン法の欠点として、上部消化管からの出血の検出がなかなか難しい。そこでの便中トランスフェリンの測定ということなのですけれども、まずうかがいたいのは、どうして上部消化管からの出血はヘモグロビン定量が弱いのでしょうか。

入口　便ヘモグロビンというのは、腸内細菌によって抗原性を失活させられてしまう。例えば、スタフィロコッカスアウレウスとか、溶血性の腸内細菌といったものを中心に、あとは腸内の粘液等でヘモグロビンが壊れていくことになります。

特に、大腸の中でいうと、盲腸とか上行結腸の大腸がんから出血していても、排泄されるまでにだいたい１日以上かかります。そうすると、その間に腸内細菌によって壊されてしまう。それで偽陰性と出る。本当は病変があるのだけれども、陰性になってしまうことがあります。ですから、上部消化管からの出血は、ほとんど出血マーカーとしてヒトヘモグロビンは使えない、ということになります。ですので、ヘモグロビンの場合は、便ヘモグロビンが陽性で、例えば大腸内視鏡検査を行って異常なしなら、上部内視鏡で上部を調べる必要性はないことになります。

池脇　一方でトランスフェリンというのは、そういった欠点を補える検査なのでしょうか。

入口　トランスフェリンは、ヘモグロビンと違い、腸内細菌の影響が少ない出血マーカーであることから、現在、ヒトヘモグロビンの欠点を補うことができる大腸がんの出血マーカーとして考えられています。ただ、実際に測定してみると、大腸がんに関しては、やはりヒトヘモグロビンの有効性が非常に高いものですから、ほんのわずか偽陰性になる部分を補う程度にとどまっています。大腸がん検診を行う方法として便トランスフェリンだけでは認められていないということになります。

池脇　ヘモグロビンに加えてトランスフェリンが測定されるかどうかわかりませんけれども、基本的にはヘモグロビン定量のみが主流ということなのでしょうか。

入口　主流ですね。

池脇　これは将来的には両方とも測る検査法に移行していくのでしょうか。

入口　いわゆる対策型健診といわれている住民健診においては、コストの面もありますし、有効性がヘモグロビンに十分認められているので、トラン

スフェリンを併用することはまずないと思います。ただ、自分の死亡率減少を目的とした任意型検診ドックなどでは、ヒトヘモグロビンだけではちょっとどうかと思う方は、自由にトランスフェリンを組み合わせることができるので、両方を測定している施設もあると思います。

池脇　さて、便秘ですが、女性の方が圧倒的に多いと思うのですけれども、便秘の方ではヘモグロビンの変性が起きてしまって、偽陰性になることが多いのでしょうか。

入口　そうですね。ヘモグロビンで偽陰性が多いのは女性です。トランスフェリンが有効だと考えられるのが便秘の女性であるのは間違いないと思います。

池脇　そういう方ではトランスフェリンも考慮したほうがいい。

入口　いいと思います。

池脇　確認になりますが、質問では上部消化管からの出血ということですが、一般的に上部というと胃も含まれますけれども、胃の場合には全く違ったアプローチと考えてよいですか。

入口　そうですね。胃は全く違うかたちでアプローチすべきだと思います。

池脇　バリウムとか内視鏡であって、こういった便潜血からのアプローチというのはあまりないですか。

入口　ないですね。大腸の病変というのは出血を伴いやすいので、出血マーカーとして検査を行うことは非常に有効性が高いといわれています。ただ、トランスフェリンは安定している。腸内細菌に対しても安定したマーカーですけれども、陽性、陰性のカットオフ値、これは大腸がんを見つけるためのカットオフ値であって、上部消化管出血を目的としたカットオフ値ではありません。そこが陽性といっても、これは大腸がんのリスクマーカーとして設定していますので、陽性であるからといって、上部消化管のマーカーとしては使えないことになります。

池脇　どうもありがとうございました。

リフィーディング症候群

上尾中央総合病院外科専門研修センター長
大　村　健　二
（聞き手　山内俊一）

療養型病院に勤務しています。高齢者がほとんどですが、多くが嚥下機能低下もしくは障害によって、経口摂取が難しい状態にいきあたっています。その際、高カロリーや経管栄養を選択していきますが、すべての人がうまくいくわけではありません。開始すると発熱、嘔吐、下痢などがあるため、私たちも時間や量を工夫し、回数を増やして１回量を減らしたりしています。こうした場合、あるいは低栄養状態にある場合、リフィーディング症候群という病態があるようですが、リフィーディング症候群について、高齢者の栄養困難例も含めてご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

山内　大村先生、リフィーディング症候群については最近かなり知られてきているところですが、改めてこの概念を簡単にご解説願えますか。

大村　今、リフィーディング症候群の定義や診断について少々混乱があるように思われます。リフィーディング症候群とは、４～５日ではなくて１週間あるいはそれ以上、低栄養状態に置かれていた患者さんに急速に栄養を投与した際に引き起こされる代謝異常です。低栄養状態では蛋白異化に傾いていて体蛋白の崩壊が進みます。それが栄養の投与で一気に同化に変わるのです。その結果、細胞内液が増加しますので、血清中の電解質が細胞内に移動して低リン血症、低マグネシウム血症をきたし、ヘモグロビンの酸素運搬能が低下します。これを放置すると非常に重篤な、不幸な転帰をとる恐ろしい症候群です。

山内　そうしますと、低栄養の方が急速に豊富な栄養をとってしまったのが裏目に出るということですね。

大村　そういうことです。リフィーディング症候群が医学的に報告された

のは、太平洋戦争が終わって解放された日本人の捕虜にごちそうが与えられ、その結果、だいたい２割ぐらいの方が奇異な病態を呈して亡くなったという論文が最初です。1951年に報告されています。血液生化学検査値などの記載はありませんが、それがリフィーディング症候群の報告の嚆矢だと考えられています。

山内　そこそこ古くからこういった現象は知られていたのですね。

大村　そのとおりです。振り返ると、そのくらいから記録があったのです。最近、いろいろなことで低栄養状態に陥る方が増えたように思います。がんの患者さんや高度侵襲の手術を受けた患者さんはもちろんです。また、高齢者が増えて独居老人、それから認知症同士で介護されているような方が低栄養状態になって病院に運ばれるケースもありえます。そうした方が栄養を投与されて、リフィーディング症候群に陥ることがあります。もう一つは神経性食思不振症です。神経性食思不振症の患者さんに強制栄養を施行するとリフィーディング症候群を起こすことが報告されています。

山内　不幸な転帰といいますと、死亡率も高いのでしょうか。

大村　医師が気がつくかどうかですね。気がつかずにずっと栄養を与え続けると、相当な致死率になると思います。

特に低リン血症が怖いのです。低リン血症ではヘモグロビンの酸素運搬能が低下します。ヘモグロビンは、実は非常に酸素親和性が高くて、通常は酸素と結合して末梢組織に到達しても、簡単には酸素を放さないのです。末梢組織でヘモグロビンが酸素を放すようにする物質が、2,3-ジホスホグリセレート（DPG）です。グリセリンに２つリン酸が結合している物質です。低リン血症になると、赤血球の中の2,3-DPGの濃度が下がって、ヘモグロビンが酸素を放さなくなります。2,3-DPGが、だいたいヘモグロビンと同じぐらいの分子量だと程よく酸素を放すのです。低リン血症ではこれが低下します。その結果、ヘモグロビンの酸素解離曲線が左方移動します。モニター上ヘモグロビンの酸素飽和度が100％であっても、末梢で酸素を放さないのです。酸素という荷物を降ろさないので、いくら積み込んでもだめなのです。その結果、末梢の低酸素が進行し、ATPの産生障害が起こるのです。

山内　そうしますと、モニターにはリンが非常に適していると考えてよいのでしょうか。

大村　そのとおりです。リンやマグネシウムを測定することが大切です。急激に栄養を投与すると、それまで細っていた細胞が蛋白合成を始めて太っていきます。そうすると細胞外液、血清から細胞内にカリウム、リン、マグ

ネシウムが移動するのです。カリウムもリンやマグネシウムとほぼ同じ動きをします。とりわけリンが大切ですから、低栄養の患者さんを見たら、まずリンの測定を考えていただきたいと思います。

山内　具体的にはリンの血中濃度の動きはどういうものなのでしょうか。

大村　リンの変動は様々です。例えば私の経験した症例では、栄養投与開始前にはむしろリンが基準値の上限を超えていた症例もまれではありません。そこに栄養投与を始めたら、速やかに基準値の下限を下回るまで低下してしまいました。ですから、１回測ってリンやマグネシウムの値が高いから、あるいは基準値内に入っているからといって安心してはいけません。栄養投与を始めてから経時的に測定するのが適切です。

山内　それほど細胞外と細胞内でリンの濃度というか、量は違うのですね。

大村　リンの濃度は10倍以上違います。教科書的には20倍、30倍違います。ですから、細胞内液が100mL増えるだけで相当の分量のリンが細胞外液から移動してしまうのです。私は、低栄養の患者さんを見たら、まずリンやマグネシウムを測って、24時間後まで待たずに再度測定します。朝に測定したら、夕方までにもう一遍測ってみることにしています。そして、これらの値の推移をみて、測定する間隔を空けていきます。あまり測り過ぎるのも問題ですが、最初は怖いですからしっかり測ることにしています。幸いリン、カリウム、マグネシウムだけを測るのでしたら、そんなに点数は高くありません。

山内　そうですね。コスト的にも非常にパフォーマンスがいいのですね。

大村　とても良好だと思います。

山内　具体的な対応になりますが、非常にやせが強い方が来た場合、低栄養状態がひどい方が運び込まれてきた場合は、まずゆっくりと栄養の補給、補充をすることになるのでしょうか。

大村　そのとおりです。ただ、同じやせでも全然体格が変わっていないものなのか、それとも短期間にやせが進行したかどうかが大事です。問診で病歴が取れない場合は仕方ありませんが、なるべく丁寧に問診することが大切です。意図していないのに３カ月間に10％の体重減少、あるいは15％の体重減少が認められた場合にはリスクが高いです。それから、来院するまで７日間何も食べていない患者さんもリスクが高いです。さらに、来院までの７日間の経口摂取状況が不明だという場合にも注意が必要です。不明である場合には、ちょっと怪しいと疑う必要があると思います。こういったことを積み重ねて、リスクの高い、低いを判断すべきなのです。

山内　そういったケースでの栄養補給では、かなり低いエネルギー量から

とのことですが、具体的にはどのぐらいから始めるのでしょうか。

大村　今までデータが集まっている欧米の論文を読みますと、リスクが非常に高い症例、超高リスク症例は体重１kg当たり１日５kcalから始めることが勧められています。これは極めて少量からのスタートです。通常の症例では10kcal、あるいは15kcal/kg/日くらいからならば安心して栄養の投与を始められますので、かなり低いカロリー量から始めることになります。また、もう少しリスクが低く、「超」がつかない高リスクと判定された場合には10kcal/kg/日から始めることが勧められています。そして、４日～１週間ぐらいかけて目標の栄養投与量まで上げていくこととされています。なお、その間はしっかりと血中のリン、マグネシウム、カリウムをモニターするようにと記されています。

山内　一般的には、そのカロリー数ですと、よくいわれるグルコースの必要量を満たせないと思うので、つい気が引けてしまうのですが、それにとらわれずにゆっくりと、ということなのですね。

大村　グルコースの消費量は、基礎的なものが１日150～160gです（600～640kcal）。また、普通の入院生活を送っている男の人のグルコース消費量は250g（1,000kcal/日）ほどと考えられますから、確かにその栄養投与量は少ないです。しかし、長期の飢餓ではグルコースの必要量も減っています。頭はケトン体を使うようになっていますし、体蛋白は平常時と比較して合成も分解も抑制されています。そういったものを急激に戻すのではなくて、ゆっくり行きましょうね、ということだと思います。

山内　多少やせぎみなものを急に戻そうとすると、かえって無理がくるのですね。

大村　そのとおりです。もう一つ大事なのは、ビタミンB_1の欠乏も背景に隠れている可能性があるということです。低栄養状態の患者さんでは、体の中に蓄えられているビタミンB_1の絶対量が減少している可能性が高いのです。そこにグルコースを投与すると、急にビタミンB_1の消費が増えてビタミンB_1欠乏症に陥ります。ビタミンB_1の欠乏症は有名で、乳酸アシドーシスを呈します。一方、リンの欠乏症でも乳酸アシドーシスを呈します。低リン血症とビタミンB_1欠乏症は、同じ乳酸アシドーシスを呈するのです。ですから、高度の低栄養症例にはビタミンB群も補充すべきなのです。幸いなことに、ビタミンB群には過剰投与の心配はありません。また、これもコスト的には安いですから、費用対効果は大きいといえるでしょう。

山内　最後に、誤ってこうなってしまったケースにはどう対応すればよい

でしょうか。

大村　私はまず栄養の投与をやめます。蛋白合成によって細胞内液が増え、細胞内にリンが取り込まれている状態が問題なのです。したがって、栄養の投与をやめて細胞内液の増加を止めること、これがまず第一義的なものだと思います。もちろん、血液生化学検査値をみてリンやマグネシウム、カリウムの補充を適切に行います。それらの血中濃度を基準値内に戻してから、5 kcal/kg/日程度の速度で栄養の投与を再開します。

山内　ありがとうございました。

重症肥満症の外科治療

東邦大学医療センター佐倉病院外科教授
岡　住　慎　一
（聞き手　池脇克則）

重症肥満症の外科治療についてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　肥満への対策は通常は食事、運動といわれます。薬に関してはあまりないように思うのですけれども、ほとんどの方がそうやって指導する中で、先生が行っているのは外科治療ということです。

まず、日本ですが、全体的には肥満傾向と考えてよいでしょうか。

岡住　はい。特に男性を中心に肥満傾向、いわゆる身長と体重で算定したBMIという指標が右肩上がりになっていて、女性は逆に下がりぎみといわれています。このように男性に関しては肥満傾向は進んでいるようです。日本では、戦後からBMIが21から右肩上がりで、30～50代の平均は24に達しており、25が日本の基準でいう肥満なので、あと１増えると、平均が肥満ということになってしまう、そういう流れです。

池脇　先生が専門でやっておられる外科治療は、もちろんすべての方が適応になるわけではないと思うのですけれども、いわゆる高度の肥満も増えてきているのでしょうか。

岡住　特にアメリカを中心に全世界で増えていまして、アメリカではBMIが30以上を肥満としているのですが、この30以上のパーセンテージが35％を超えているという状況になっています。またBMI 35以上の高度肥満も増加傾向です。それに対して日本は３％ちょっと、3.5％ぐらいで、アメリカの1/10ぐらいです。これはBMI 30の世界基準での比較ですが、日本の肥満の基準である25で見ると、現在男性が30％、女性は20％の方が肥満の基準を満たすといわれています。高度肥満は、0.2～0.3％です。

池脇　肥満はなかなか管理、節制するのが難しいですが、重症の肥満に対

して、胃を小さくするという発想が、外科治療の背景にあるのでしょうか。

岡住　重症の肥満は、BMIが35以上が世界基準で、35以上になってしまうと、自分での管理では改善困難で、いわゆる生活習慣というカテゴリーから脱してしまって、「病気」として認識しなければならず、自分では治すことができなくなっています。それで社会面、精神面、医療面、これらすべてを包括した介入が必要であり、非常に重要な観点として着目されています。

運動をしなければいけないけれども、足が痛くて運動できないとか、薬をのんで血糖値を下げようとすると食欲が増して逆に太ってしまうとか、そういうことで肥満と糖尿病、いろいろをコントロールするのが非常に困難になって、数年間、内科治療したうえで限界が来た場合に外科治療が適応となっています。

池脇　日本はいつぐらいから外科治療が導入されてきたのでしょうか。

岡住　日本では1982年に、千葉大学の川村先生がアメリカ留学から戻られて導入されて、それが日本第１例目となり、さらに先進医療の指定も取られて施行されました。しかし、なかなか普及までには至らなかったところ、2000年代に腹腔鏡の技術によって安全性が向上し、世界的な普及に至っています。例えばアメリカは乳がんの手術よりもむしろ多く年間15万件ぐらい、世界全体では年間47万件ぐらい行われています。

一方、日本は最後から２番目とか３番目ぐらいで、OECDでは最下位というような症例数でした。日本の将来を見据えて、きちんとした体制をつくらなければいけないということから、日本肥満症治療学会が2007年に立ち上げられました。この学会は内科と外科と精神科を包括した体制の下で、初期の使命として、ガイドライン策定、ステートメント、データベースというレジストリーシステムを３本柱に開始されました。以後2008～14年までに約1,000例が登録され、日本の症例も年間200例に迫っています。

池脇　腹腔鏡が導入されたということと、日本肥満症治療学会で指針を出したことが、だいぶ普及を促しているのですね。

岡住　はい。当初、自由診療あるいは公費で行うしかなかったのですが、１人当たり200万円前後の経費がかかることから、患者さんの負担あるいは施設の負担が大きいため、何とか保険診療にのせたいということで、安全が確保されているデータ等々もいろいろ準備したうえで、保険診療申請を行いました。この事業の成果が実って、2014年からスリーブ胃切除（袖状胃切除）という、胃を縦方向に切除縮小する手術が認可されました。現在、その術式でさらに普及が進んでいます。

表　肥満症外科治療の歴史とエポック

1．欧米での開始（1950年代）
　1950年代　肥満外科手術（Bariatric Surgery：減量外科）開始
2．本邦での開始と評価（1980年代）
　1982年　本邦にて肥満外科手術開始（千葉大学第二外科）
　1983年　第１回 日本肥満治療研究会
　1986年　「重症肥満外科手術」高度先進医療認可（千葉大学第二外科）
　1988年　「胃縮小術」保険収載
3．高度肥満症治療に対する外科手術の周知（1990年代）
　1991年　NIHによる重症肥満に対する外科手術推奨
4．腹腔鏡手術の導入と発展（2000年代～）
　2003年　本邦における腹腔境下肥満外科治療の開始
　2007年　日本肥満症治療学会設立（千葉大学 齊藤康 理事長）本邦手術集積症例は186例
　2008年　第１回 日本肥満症治療学会総会：日本肥満治療研究会（第26回）から改称
　2010年　日本肥満症治療学会「日本における高度肥満症に対する安全で卓越した外科治療のためのステートメント2010」を発表
　2013年　「日本における高度肥満症に対する安全で卓越した外科治療のためのガイドライン」を発表
　2014年　スリーブ胃切除術 保険収載
　2015年　本邦症例集積 1,000例超となる（＊全世界統計では年間約47万例）

池脇　スリーブ胃切除が保険適用となり、おそらく一番普及している手術だと思うのですけれども、スリーブ胃切除とは単純に胃を小さくすることによって食事の制限をする減量に対して効果的だと。最近はほかの手術で吸収を制限することで、併存する高血圧、糖尿病の改善が見込めるような手術も出てきたとうかがっておりますけれども。

岡住　減量手術というのは、もともと体重を減らすのが主目的で、欧米で始まったのが1950年代でした。今先生がおっしゃったのはバイパス手術といって、胆汁と膵液は通常は十二指腸に流れ込むのですが、それをバイパスすることによって回腸に流れ込むというかたちで吸収にブレーキをかける手術で、始まったのが1964年です。その後、代謝疾患の改善というかたちで、減量

の副産物としていろいろなデータが出てきて、現在ではmetabolic surgeryという概念で見直しが進んでいる状況です。

その後、胃の縮小術として、一つは形成術という、胃を形成して食物の通るルートを狭める方法とか、あるいはバンディングといって、胃を締めつけて通り道を細くする方法などが1970年代に導入されました。それらの方法が腹腔鏡下でまず導入され、さらにそれより難しいバイパス手術も、現在では技術が進んで、腹腔鏡でできるようになっています。

池脇　大半の手術は腹腔鏡で行うのですか。

岡住　現在、95％以上です。

池脇　ほとんどですね。

岡住　2000年までは半数ぐらいだったのですが、2008年以降はほぼ全例、腹腔鏡になっています。

池脇　世界的にも腹腔鏡が主流なのでしょうか。

岡住　腹腔鏡の手術がほぼ全例です。学会で約1,000例のデータをみましたところ、腹腔鏡の完遂率が98.4％で、開腹移行はほぼゼロに近くなっています。

池脇　肥満で手術適応がある方に幾つか手術がある。それをどう選択していくのでしょう。

岡住　約１年で代謝性疾患はすべて改善の方向に向かっていきます。そのうち、糖尿病に関しては90％以上、術式によらず改善するということですが、服薬が全く必要ない状態でHbA1cが6.5以下になるレベルでいえば、内科治療では困難ですが、外科治療では特にバイパス手術で約50～80％がそこに達することができると、外国の文献に、１年までのフォローで報告されています。

池脇　どういう手術を選んでも、減量と代謝疾患の改善が十分見込めると。

岡住　十分手ごたえのある結果になります。ただ、早急にDMを改善させたいというところに主眼を置くような患者さんの場合は、バイパス手術を行うことが推奨されています。現時点ではスリーブ切除でDMがよくなる方もかなりいるのですが、それでもリバウンドが３年目、４年目ぐらいから見られることがあり、そういう場合に２回目の手術としてバイパスを行うことも報告されています。

池脇　ありがとうございました。

failed back surgery syndromeの治療

NTT東日本関東病院ペインクリニック科部長
安　部　洋一郎
（聞き手　山内俊一）

failed back surgery syndromeの治療についてご教示ください。
＜愛知県開業医＞

山内　安部先生、failed back surgery syndrome、FBSSと略させていただきますが、これは脊椎の手術の後に出てくるとのことですが、従前から知られているものなのでしょうか。

安部　FBSSに関しては、少なくとも20年ぐらい前からいわれていると思います。ここ10年ぐらいは非常にポピュラーになっています。これは手術の件数が高齢社会で増えているのを反映しているかもしれません。

山内　手術が行われるようになってから出てきた疾患と見てよいのですね。

安部　この疾患に関してはそうです。

山内　類似の疾患もあるかもしれませんが、FBSSに焦点を当ててお話をうかがいます。基本的には手術上のトラブルで生じている痛みと考えてよいのでしょうか。

安部　我々のところに来る患者さんは手術した後に痛いといって来る方ですけれども、その患者さんを診てみると、すべてが手術というわけではないようなのです。手術をやった直後から痛い、あとは手術をやる前より後のほうがずっと痛くなっている、こういう方の場合は手術の影響が考えられますが、手術をやって半年、１年、場合によっては転倒とか、よくよく聞くと、ご本人があまり気にしていないような動作がきっかけで痛みが出てくるのもありますし、MRIなどを撮ってみると、手術した箇所の上下や、より離れたところに痛みの現場があることもあるので、すべて手術が原因かどうかは不明です。

山内　まだメカニズム的には十分わかっていないところもあるのですね。

安部　そのとおりです。

山内　ただし、先生は麻酔科の医師

ですから、ニュートラルに言えるかもしれませんが、手術後に多いということは、整形外科的な手術は安易に行わないほうがいいといってよいでしょうか。

安部　NTT東日本関東病院では、整形外科のドクターと脊椎・脊髄病センターをつくっていまして、十分保存療法をやった後に手術をしたほうが、患者さんも、ほかの方法がなかったことから手術を選ばれるために、術後の成績もいいと聞いています。

山内　出現する頻度はかなり高いのでしょうか。

安部　これも文献によってまちまちで、高いものは70％という報告がアメリカであったりしますが、実際はそんな高いものではないと思っています。

山内　ただ、痛みに対しての手術と、いろいろな活動性の制限に対しての手術、２つ目的があると思うのです。活動性の制限障害に対する手術はいいのですが、痛みに対する治療で痛みがさらにひどくなってしまうとか、残るとかの問題が出てくるかもしれません。痛みに対する手術はまだ難しいところもあると見てよいでしょうか。

安部　そのとおりです。本来、運動神経、歩行、排尿、排便などのような膀胱直腸障害には手術は不可避だと思うのです。ただ動くと痛い、しかもそれが背骨の不安定性から来ている。それを止めようと、かつて言われていたのですけれども、それをすると、今度はほかのところに二次的な負担がかかります。それがこうしたfailed backをつくっているとすれば、安易に痛いから手術というのは戒めるべきではないでしょうか。

山内　早速治療のほうに移りますが、こういった方がみえられた場合、まず何から開始されますか。

安部　私どものところは神経ブロックという局所麻酔薬で特定の神経を遮断して診断、治療する方法を約40年続けています。しかも、そこで痛みが止まった場合、より長く痛みを止める治療法が次のステップになります。まずは痛みはどこが現場であるのかを探すために、いろいろなブロック療法をします。

山内　ブロックの場所も当然異なるのですから、これで少し当たりを見ながらといったところも入るわけですね。

安部　そのとおりです。まずは全体的に痛みの現場になりやすいところ、脊柱管なのか、その前方にある椎間板や前方要素の椎体の部分なのか。後ろのほうにある椎体関節というところも、動作のときに非常に負担がかかる場所ですので、問題がないか。また、筋肉、筋膜に問題がないか。丹念にブロックすることで調べていきます。

山内　そうしますと、10カ所、20カ所も当たることもありうるのでしょうか。

安部　10カ所、20カ所、ずっとやるというよりも、特定のブロックで痛みが減るのであれば、そこに一部でも痛みの現場があるのだろうと。そこで患者さんに大事なのは、「痛い」といって動かないのではなく、痛みが減ったところで体を適切に動かしてもらう。適切というのがまた難しいのですけれども、リハビリテーションやコンサルトもして、変な姿勢等になっていないかなどを調べながら、患者さんに治療に参加していただく。そういう二人三脚で治療を進めていきます。減ったところで患者さんに体を動かしていただく。まずはこれの繰り返し。それで一つのブロックでも、５回、６回行っていい循環になると、何カ所もブロックしなくてよくなる人もいます。

山内　痛みが軽減するだけでも随分違いますね。

安部　そのとおりです。痛みが減れば必ず活動量が増えてきますので、さらに動くようになります。適切に動くといっても、ゴルフとか野球とかテニスなど体を回旋する競技は、動作が腰にかかり負担が非常に大きいです。そこを避けつつ動いてもらう。そういうところが主にチェックポイントです。

山内　神経ブロックがいま一つという場合、次のステップとして何が用意されているのでしょうか。

安部　どうしても神経周囲に薬がうまく到達しないことがその原因の一つなのです。それは癒着であったり、非常に骨や組織が神経に迫っていて、薬がうまく回らない場合は効果が薄い。しかも、我々はそこを取り去る手術はできません。次のステップは脊髄刺激療法という、頭に痛みの情報が上がる、その途中経路で電気信号で痛みを遮断というか、緩和させようという治療法です。

山内　痛みを電流の刺激みたいなもので紛らわせる感じでしょうか。

安部　そうですね。実際には、紛らわすだけではなくて、痛みを抑制する物質が神経から新たに放出されるという報告もあります。ただ単に紛らわしているだけでは決してなく、さらに血流が非常によくなる治療です。ヨーロッパなど海外では血行不全や狭心痛にも使われています。そういう治療で痛みを緩和しています。

山内　これもうまくリハビリと組み合わせることになりますか。

安部　そのとおりです。決してその治療だけで終わるのではなく、それで痛みが減ると、今まで効かなかったのみ薬や、場合によっては大きな神経ブロックでなく軽いブロックでも、非常に痛みが減ることがありますので、電極を入れるところと注射するところは離れていることが大いにあります。電極を入れているところに注射するのではないのです。

山内　痛みのメカニズムとしてはま

だまだ未解明なところが多いのでしょうね。

安部　そのとおりです。最近の研究では、脳の感情を支配する部分に痛みの経路があるために、後ろ向きな考え、うつうつとした考えというのが痛みをさらに悪くするといわれています。

山内　痛みは恐怖感だけでも増しますね。

安部　そのとおりです。

山内　最終的には、まだ現在も使われている抗うつ薬や抗てんかん薬といったものをサポートに使うことがあるということでよいですか。

安部　実は、抗うつ薬、抗てんかん薬は、うつうつとしている気分を改善するという作用以上に、実際に痛みの下行抑制系という、抑制経路を活発に活動させて、痛みを感じにくくする作用がいわれていますので、我々は決してうつ病だからと出しているのではないのです。

山内　どうもありがとうございました。

中高年の肩関節障害

船橋整形外科病院スポーツ医学・関節センター長
菅　谷　啓　之
（聞き手　山内俊一）

50～70歳の男女で、座位からの立ち上がり時に後方に手をついて、肩鎖関節脱臼を起こす方を時々みます。手術治療および保存治療についてご教示ください。

＜福岡県開業医＞

山内　菅谷先生、中高年の方で肩関節を痛めるのは、実際に多いのでしょうか。

菅谷　肩関節を痛めるのは確かにあるのですが、肩鎖関節脱臼が起こることはまずないです。

山内　肩鎖関節脱臼はむしろどういった動きで起こるのでしょうか。

菅谷　肩鎖関節脱臼は、どちらかといえば若いスポーツ選手、スポーツ活動、例えばラグビーとかアメフト、あるいはスノーボードなどでの肩へのダイレクトヒットで起こるものなので、本当に明らかな外傷性ですから、中高年の方が手を後方についただけで肩鎖関節が脱臼することはまずないです。

山内　肩鎖関節脱臼に関しては、この質問のようなかたちではほぼ起こらないということですが、起きた場合には普通に手術療法になるのですね。

菅谷　脱臼の程度によります。脱臼が大きく跳ね上がってしまって、いわゆる烏口上腕靭帯が完全に切れてしまっているようなものは手術をしますけれども、いわゆる亜脱臼というか、そんなに大きく転位していないようなものに関しては保存的に見ることが多いです。

山内　質問の肩鎖関節脱臼に関しては別の要因ではないかということですね。

菅谷　おそらくそうだと思います。

山内　提示されているようなケースで別のものといいますと、具体的にどういったものがあるのでしょうか。

菅谷　50～70歳の中高年で、座位か

ら立ち上がりのときに後方に手をついて受傷することは、実はけっこうあるのです。これはいわゆる五十肩といわれているような、肩が夜中に痛くなって、すごく固まってしまうような症状のきっかけにもなりうるし、中には、こういう肢位を取って痛みがクッと出たのをきっかけに、肩の腱板断裂が起こってしまうケースもあります。

山内　いずれにしても、そのあたりの筋肉や腱が固くなってきて起きるような印象のある病気ですが、具体的にはまず、腱板の断裂のようなものが考えられるということですか。

菅谷　そうですね。腱板断裂、あるいは何らかの組織損傷が起こってくる。腱板断裂はけっこう大きな疾患ですけれども、そこまで大きなものが起こらなくても、何か肩の中の組織損傷が起こって、それをきっかけに炎症が起こって、それが五十肩のようなものに進展していくことは十分考えられます。

山内　腱板断裂といいますと、私どもにはあまりなじみがないのですが、比較的多いものなのでしょうか。

菅谷　非常に多いです。

山内　どうしてそういったものが起きるかなどは、わかっているのでしょうか。

菅谷　腱板断裂自体がどうして起こるかということですが、まず人間の腕、上肢の使い方というのが非常におもしろいのです。我々が手を使ったときには当然肩が動いていて、患者さんはみなさん肩を使っている、腕を使っているとおっしゃるのですけれども、そのときに実は、日常生活もスポーツ活動もすべて、肩の上腕骨の骨頭を背中にある肩甲骨の関節が、追いかけて動いているのです。肩甲骨がしっかりと動くためには、脊柱や胸郭、あるいは骨盤までも動いているのです。そういう柔軟な動きが必ずあるのです。若い方はもともと動いているのですけれども、中高年になってくると、特に脊柱、胸郭、骨盤といったような中枢の動きが、意識されないうちにだんだん制限されてくるのです。

山内　いわゆる柔軟性が落ちてくるということですね。

菅谷　そうですね。デスクワークだとか、生活習慣だとか、運動習慣がないとか、ある人でもそうなってくることがあるので、それが一番大きなポイントになります。

また具体的には、ダイレクトに肩甲骨がしっかり動かないと肩にすごく負担がかかってしまうのです。肩甲骨の動きというのは、胸郭や骨盤が動いていて、初めてしっかり動くのですけれども、その動きは自分で意識できないのです。無意識のうちに動きが落ちてくる。そうすると肩を使ったとき、今まで普通に行っていた動作で負担がかからなかったものでも、急に痛みが出たりということが起こりうるのです。

山内　肩甲骨の役割というのは、いまひとつ意識していなかったのですけれども、とても大事な骨なのですね。

菅谷　そうなのです。また同時に、50代ぐらいになってくると、退行変性が組織に起こってくるので、腱板や肩の組織自体が弱化します。そこでそういうストレスが加わったときに断裂を起こしたりするということです。

山内　これは自然に治るというものではないのですね。

菅谷　いったん腱板が切れてしまうと、腱板断裂の場合は自然には治りません。ただ、無症候性の腱板断裂というのも相当あるのです。最初は症状があっても、その後なくなってしまうとか、あるいは全く気づかない間に切れている方もけっこういるのです。

山内　動作は随分と制限されるのではないのでしょうか。

菅谷　そういうことはないのです。実は逆に、先ほど申し上げたように、胸郭や背骨の動きが落ちてくると肩甲骨が動かなくなってくるので、手を挙げるためにも、腱板が切れないと手が挙がらないということが起こりうるのです。要するに、体の退行変性、体の老化に合わせて切れてくることもあるのです。だから、切れる程度とか、あるいはかなり大きく切れていても、けっこう困らないという方もいる。非常におもしろいことです。

山内　極端にいえば、加齢に対する適応現象かもしれないですね。

菅谷　まさにそういうことです。

山内　非常におもしろい現象ですね。

菅谷　通常、炎症が起こっていて痛みがあるとか、力が入らないとか、機能的な問題があるとか、そういうものに対して評価していきますが、断裂があることが直接的な原因でそういう問題症状が出ている場合には、手術が選択されるのですけれども、それ以外の場合には保存的に対応します。炎症さえ取れて、痛みが取れれば困らない方が多いので、保存療法で症状が取れるチャンスも非常に多いわけです。

山内　保存療法は、よくありますけれども、痛いときはあまり動かさないのが原則でしょうか。

菅谷　大原則としては、炎症が強い場合にはあまり動かさないということが大事です。

山内　炎症止めを打ったり、貼付剤を出したりするということですね。

菅谷　そうですね。最近ではいいのみ薬もありますし。

山内　もう一つとしては五十肩ですか。

菅谷　そうですね。腱板が切れなくても、立ち上がるときに後方に手をつき、ちょっとひねって、それから痛くなり、そこにだんだん炎症が起こって痛みが非常に強くなって、肩が固まり、五十肩のようになっていくパターンも多いのです。そういうものがきっかけ

で起こる場合、そのまま何も症状が出ずに治ってしまう方もいますけれども、ひどく症状が残るとしたら、五十肩方向にいくか、腱板断裂のほうに向かっていくかの２つに分かれます。

山内　五十肩は、もともと五十肩がある方が痛めてしまうというのではないのですね。

菅谷　そういう話ではありません。

山内　五十肩を発症するということですか。

菅谷　そうですね。そういうもののきっかけになることがあります。

山内　五十肩自体が、我々も漠然としたイメージしかないのですが、具体的にはどういった状態なのでしょう。

菅谷　まず肩の関節包、関節の袋ですが、これが炎症を起こして、すごく痛みを出して、袋が縮こまって肥厚してきます。短縮して肥厚してくる。それで可動域が制限されて、さらに周囲の筋や腱も短縮してきます。それで動かなくなってくる。最初の炎症が強い、夜間痛が強いのは、炎症期といわれる時期、それから固まっているだけの時期、あとは治ってくる時期と分かれるのですけれども、だいたい困るのは皆さん、炎症がすごく強い時期、痛い時期です。

山内　何となく五十肩というと、半年、１年ぐらいで治ってくるイメージが強いのですけれども、厳密にいうと、治ってきているのではない。

菅谷　痛みが取れてしまうと、あまり困らない。炎症期を脱するだけで、ある程度の可動域が出るのです。そうすると、皆さん困らなくなるので、もう治ったと思っている方がけっこう多いと思います。厳密な意味で健側と同じように治癒させるためには、しっかりと理学療法もやって、最低でも１年以上はかかるのではないかと思います。

山内　中には手術になる方もいらっしゃるのですか。

菅谷　通常、炎症期を脱することによって可動域が出てくるのです。さらに理学療法をすることでほとんど動きがよくなるのですけれども、理学療法を行っても一向に反応しないケースがたまにあるのです。

山内　その場合は手術なのでしょうか。

菅谷　頻度的にはだいたい５％ぐらいなのですが、手術は肥厚した、厚くなった関節包を、関節鏡という内視鏡を入れて、ぐるっと一周切る手術です。手技的にはそんなに難しくない、簡単な手術になります。

山内　切ってしまうのですね。

菅谷　切ってしまいます。

山内　それで大丈夫なのですね。

菅谷　関節包はおもしろくて、若いころは靭帯として働いているのですけれども、中高年になってくると悪さしかしないので、それこそ腱板が解剖学的に正常であれば、関節包がなくても、

肩の安定性には一切影響はないので、むしろ悪さをするような関節包は切ってしまって構わないのです。ただ、もちろん炎症期を脱すると、理学療法で治る方もけっこうたくさんいるので、本当に手術が必要になるのはたった５％ぐらいです。

山内　そうしますと、後遺症も何もないということですね。

菅谷　全くないです。何の心配もないです。簡単な手術です。

山内　そのあたりは加齢に対する適応現象であるということですね。

菅谷　そうですね。非常に人間の体はおもしろいですね。肩一つとっても、非常にダイナミックです。

山内　あとは対症療法的な保存療法で臨んでいく、痛いときはなるべく動かさないのが大前提と考えてよいですね。

菅谷　それが非常に大事だと思います。

山内　どうもありがとうございました。

乳幼児の食物アレルギー

国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科
正　田　哲　雄
（聞き手　池田志孝）

乳幼児の食物アレルギーについてご教示ください。
1．IgE抗体検査の意義とその限界
2．食物負荷試験の簡便な実施法と注意点

＜埼玉県開業医＞

池田　正田先生、最初にまず食物アレルギーそのものについてどのような症状になるのでしょうか。

正田　それでは、まず食物アレルギーについて説明させていただきます。食物アレルギーは「食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して、生体にとって不利益な症状が惹起される現象」と定義されていまして、主な症状としては、皮膚症状、呼吸器症状、消化器症状、循環器症状、ひどいときにはアナフィラキシーといった複数の臓器における症状が出てきます。食物アレルギーは、その免疫学的機序によってIgE依存性と非IgE依存性と大きく分類されていて、それらの頻度としては乳幼児の食物アレルギーの多くはIgE依存性反応によるものと考えられています。

池田　種々の臓器によって、多分出現の仕方とか出現時期があると思うのです。例えば私は皮膚科なのですけれども、即時型アレルギーのじんましんであれば、摂取して、遅くても30分ぐらいでは出るだろうというところです。例えば呼吸器とか消化器は、どのような症状で、いつごろ出てくるのでしょうか。

正田　確かに皮膚症状が先に出てくることが多いのですが、呼吸器症状や消化器症状も同様に数分から数十分、一般的には２時間以内ぐらいに出てくるのが即時型反応です。食物の種類や摂取量にもよりますが、体調、入浴や運動といったことも症状出現までの時間に影響があります。アナフィラキシ

ーへの進展については、２時間以内ぐらいまでは十分注意していく必要があると思います。

池田　全体的には即時型を見ているということですね。

正田　その通りです。

池田　そういう意味で、IgE抗体検査が重要になってくるのですけれども、実際、IgEの検査とはどのような方法で行われるのでしょうか。

正田　IgE抗体の測定は、アレルゲンを含む原材料からの抽出物である粗抗原を用いて、それに対する血清中の特異的IgE抗体を*in vitro*で測定することが主な方法になっています。現在では、粗抗原だけでなく、アレルゲンコンポーネントの測定も臨床で利用されています。これまでは粗抗原からのタンパク分離精製後、結合するIgE抗体をELISAなどで検出する方法などでしたが、最近では遺伝子組み換えのタンパク質が用いられるようになっているので、より高精度になっています。

池田　IgE抗体のコンポーネント別というお話がありましたけれども、実際にはどのようなものがコンポーネントとして挙げられるのでしょうか。

正田　主なものとしては、卵のオボムコイドや牛乳のカゼイン、ラクトアルブミン、ラクトグロブリンなどです。小麦であればω-５グリアジン、ピーナッツではAra ｈ２などが保険適用になっています。

池田　細かくコンポーネントを調べる意義はあるのでしょうか。

正田　粗抗原を用いた場合と比較すると、これらコンポーネントを利用した場合では、負荷試験の結果を高い精度で予測できる、すなわち陽性的中率が高くなると報告されています。

池田　より特異的という考えでしょうか。

正田　そうですね。より特異的であるために、不必要な除去や食物負荷試験を回避できる可能性が期待されています。

池田　患者さんの背景、例えばアトピー性皮膚炎があるかないかで、だいぶIgEの量、抗体の量が違ってくると思うのですけれども、何かほかのファクターで、これが実際に本当に食物アレルギーを起こすのかという、指標のようなものはあるのでしょうか。

正田　最近では、一部のアレルゲンではありますが、特異的IgE抗体価から食物負荷試験結果をある程度推測するようなプロバビリティカーブというものが幾つか報告されています。

池田　プロバビリティカーブの縦の線は症状が出る可能性があって、横がIgE抗体価、低いものから高いものということですね。

正田　そうですね。

池田　抗体価がずっと右に強く上がっていって、症状の可能性が上がっていけば、直線的に右肩上がりになりま

すね。

正田　このカーブは特異的IgE抗体価と経口負荷試験の陽性率の関係を年齢別に示したものになっています。年齢が高くなるにつれてカーブが右側に移行し、同じ検査結果であっても、より低年齢の方が症状を誘発する可能性が高いことがわかります。

池田　抗体が高ければ症状が出る可能性は高いのだけれども、逆に低いほうは可能性は低く出るのですね。波打って続くわけですね。

正田　そうですね。ただ、これはあくまでも確率論ですので、実際にはこのカーブで高い確率を示す場合でも、説明と同意のもと負荷試験を行うことはあります。

池田　このプロバビリティカーブ等を使って、食物アレルギーの可能性が考えられるということになると、今度は負荷試験になるのですけれども、実際にはどのように行われるのでしょうか。

正田　各施設によって多少バリエーションがあるかと思いますが、当院では大きく分けて、日帰り入院での負荷試験と１泊２日入院での負荷試験、２つの選択肢があります。ただし、年齢や一定期間内の負荷試験回数によっては入院のみとなることもあります。

池田　どのようなスケジュールで負荷を行うのでしょうか。

正田　まず日帰りの入院に関しては、午前９時前に病院に来ていただいて、受付や体調の確認などをしてから、病棟に上がっていただきます。当院では１部屋に４人、同時に食物負荷試験を行っていることがあります。そこに担当医師が１人と看護師が１人ついています。病室での体調確認後、保護者の持参した負荷食物を計量して３回分に分けます。当院では３回の分割の負荷を行っていますが、40分ごとにそれらの食物を摂取することになります。

池田　１回投与して、40分待って２回目、それからさらに40分で３回目ということですね。

正田　そういうことです。途中で症状が誘発された場合はそこで中止となります。

池田　自宅から持ってきていただくというのは、日ごろ自宅で調理している方法でつくっていただいて持ってくるということでしょうか。

正田　負荷する食物によって多少違いはありますが、その後自宅でも継続して摂取しやすいように、持参していただいています。３回摂取した後も、十分な観察期間を経て、お昼ごはんを食べたり、少しプレイルームで遊んだりといったようなことをしつつ、非即時型の反応が出ないかどうかも確認したうえで退院としています。

池田　ということは、日帰りですと夕方前には退院される。

正田　そうですね。特に問題なけれ

ば、15時ぐらいには退院になります。

池田　それはいい話だと思います。確認ですけれども、陽性と判断するのは、先ほどの種々の臓器の何らかの症状が出るということで判定するのですね。

正田　はい。なかには判断に迷うような症状を呈することもあるので、その場合は判定を保留とすることもあります。

池田　これで陽性、陰性と出るのですけれども、多くの方は、例えばアトピー性皮膚炎があって、すでに除去していて、全く最近は摂取していないという方がいらっしゃいます。このときはどうされるのですか。

正田　血液検査や皮膚検査を行い、IgE抗体の有無や感作の状況などを参考にします。しかし、アトピー性皮膚炎の方は高度に感作されている場合が多いので、必ずしも先ほどのプロバビリティカーブなどがそのまま適用できるわけではありません。その場合、臨床状況や病歴などから個別に負荷する量を設定します。過去に未摂取で全くの初回である乳幼児の場合などでは、リスクが高いと判断すれば、負荷する量を少なめに設定して、少量であれば摂取できるかを確認することもあります。

また、負荷試験のときの注意点として、アトピー性皮膚炎のコントロールがよくないと、非特異的な反応が出やすく、とても紛らわしいことがあります。そのため、特に乳幼児の場合はきちんと皮膚の状態をよくしてから負荷試験を行うことを心がけています。

池田　よくお母さんたちはアトピー性皮膚炎自体が食物で悪化するとおっしゃるのですけれども、先ほど来のお話ですと、そうではなくて、まず皮膚炎を抑えておかないと本当のものが見えてこないという考えなのでしょうか。

正田　そうですね。確かに、乳児の場合、食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎もあります。しかし、そのような病態も含め、やはり一度は皮膚の症状をきれいに抑えておいてからでないと、本当に食物が原因かの判断が難しいと思います。また、口の周りなどは、小さいお子さんはべたべたくっつけてしまうこともあります。接触による皮膚の発赤などを陽性ととらえてしまうと、大きな誤解のもとになるので、負荷試験のときも事前にプロペトなどで保護したうえで摂取をしていただいたり、気をつけて行っています。

池田　摂取して陽性と出た場合に、今後の食物の摂取の基本的考え方はどうなのでしょうか。全く与えないと安全なのでしょうけれども、減感作が起こらないとも限りません。あるいは少し食べられる子は全く食べてはいけないとなるのでしょうか。

正田　最近では、継続して摂取することにより経口減感作あるいは免疫寛

容が誘導される可能性も示唆されていますので、一律に完全に除去するようなことはしていません。負荷試験の摂取量などを参考に、必要最小限の除去を心がけて、安全な範囲で摂取を継続していただいています。

池田　必要最低限の摂取が可能かというレベルを判断するために、また負荷試験等を行うことはあるのでしょうか。

正田　同じ患者さんであっても、複数回の負荷試験を行うことはあります。

池田　そちらのほうが無難というか、安全なような気もしますね。

正田　そうですね。負荷試験も目的によって意味合いが変わってきます。確定診断のための負荷試験、あるいは耐性が獲得できたかどうかの負荷試験、あるいは症状誘発のリスクを評価するための負荷試験といったような考え方もあります。

池田　そういう意味では、診断だけではなくて、その子の治療反応性まで含めた、将来的なポイントも含めた負荷試験ということですね。

正田　そういうことになると思います。

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（Ⅲ）

高齢者の腎・泌尿器疾患で気をつけること

大阪大学腎臓内科教授
猪　阪　善　隆
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　高齢者の腎・泌尿器疾患で気をつけることをうかがいます。

腎臓は加齢によりどういった変化があるのでしょうか。

猪阪　腎臓は非常に血流の多い組織です。心臓から出た血流の約1/4～1/5が腎臓に流れ込みます。しかしながら、高齢化に伴い、動脈硬化などにより腎臓の血流が減ってきます。糖尿病や高血圧があると、その変化はより高度となります。

なぜ腎臓に血流が多いかということですが、腎臓は体の老廃物を除去する働きがあります。この働きをしているのが糸球体というもので、毛細血管が毛糸の玉のような形をしているので糸球体と呼ばれます。糸球体は、フィルターの働きをしています。老廃物が尿となってこし出されますが、赤血球や蛋白など体にとって重要なものは血液に残ります。そして、きれいになった血液が心臓に戻るのですが、高齢者ではフィルターが目詰まりをして老廃物がたまってくることになります。この老廃物の代表がクレアチニンと呼ばれるもので、体の筋肉から出る老廃物です。

フィルターが目詰まりして腎臓の機能が低下するとクレアチニンが上昇してきます。クレアチニンの値や年齢、性別から、糸球体ろ過量、GFRを求めることができます。GFRが低下するほど腎機能が低下しているということになります。

腎臓には、糸球体以外に尿細管というものがあります。尿細管はリサイクルする働きをしています。糸球体では、老廃物以外に、糖やアミノ酸、ミネラルなど、体にとって重要なものもこし出されます。そこで、尿細管において、体にとって大切なものを再吸収しています。高齢者ではこの尿細管の機能も低下するために、尿を濃縮したり、あるいは逆に薄くしたりする機能も低下します。例えば、高齢者の方ですと夜中に何度もトイレに行くようなことがありますが、これは尿の濃縮機能が低下していることによります。

齊藤　糸球体はGFRで見る。これはeGFRが有名になっていますね。尿細管はどういったかたちで見ることができますか。

猪阪　尿細管の適切なマーカーはないのが現状です。

齊藤　そうしますと、そういう濃縮能の低下があるという前提で考えていくことになるのですね。

猪阪　そうですね。

齊藤　尿路系にはそのほかに膀胱、尿道がありますけれども、この辺の変化はどうでしょう。

猪阪　膀胱の容積も減少してきますし、伸展することもできなくなってきます。それ以外に、尿を出すという力が勝手に増してきますので、尿漏れをしたりすることも起こってきます。これには、膀胱を締めておく力が失われていくことも原因となっているので、このあたりが高齢者の排尿障害の原因となります。男性の方では前立腺が肥大してきますので、尿が出にくいといったこともよく見られる現象です。

齊藤　排尿にかかわるいろいろな不都合が起こってくるのですね。

猪阪　そうですね。

齊藤　さて、そういうバックグラウンドがありますが、高齢者はいろいろな病気が起こってきて、薬による治療が行われるのですけれども、薬が腎臓に影響することもありますね。

猪阪　高齢者は薬剤による障害が非常に起こりやすいといわれていますが、幾つか要因があります。一つは病気が要因となるものですが、高齢者は比較的複数の病気を抱えています。そのために多くの薬をのんでいたり、多くの診療科にかかっているような場合があります。例えば、骨粗鬆症でビタミンDやカルシウムを整形外科から処方され、内科から利尿薬を投与されるといったことがあります。こういったことで薬の相互作用が生じやすくなります。

しかも慢性疾患なので、薬をのむ期間が長い。あるいは症状が非定型的なために、痛み止めを長くのんでしまうようなことも問題となり、腎臓の障害をきたしてきます。

齊藤　今、多剤の併用が非常に問題になっていますけれども、何か対策はありますか。

猪阪　多くの疾患にかかっているので、薬局などが薬をきちんと管理して、問題がないかをチェックすることも必要になってきます。あと、高齢者では臓器の予備能が低下してくるので、最初は少ない量から始めることも必要になってきます。

問題となるのは、高齢者では認知機能や視力などが低下して、アドヒアランスが低下してくることもあり、間違った服用の仕方も問題となるので、曜日ごとに薬を分けるなどの対策も必要になってくるかと思います。

齊藤　今、予備能という話がありま

したけれども、これはどういったことで理解すればいいでしょうか。

猪阪　腎臓の予備能も含めてですが、まず薬をのむと、消化管で薬を吸収することになります。しかしながら、その吸収の程度はあまり加齢の影響を受けないので、若年の方と同様に吸収されてくるのですけれども、一方で高齢の方は体の中の水分量が低下してきます。したがって、水に溶けやすいような薬ですと、体の水分量が少ないために血中濃度が高くなって、これが腎臓の障害につながります。

一方、高齢の方は体の中の脂肪分が増えてきます。すると、脂肪に溶けやすい薬剤は体に蓄積してくることになるので、これもまた血中濃度が上昇することで腎臓の障害をきたしやすくなります。

齊藤　水溶性の薬と脂溶性の薬という話がありましたけれども、例えばスタチン薬でもそういう差があるのですか。

猪阪　そうですね。そのような脂溶性の薬剤も影響するといわれていますし、例えば肝臓では薬を解毒して排泄することになりますけれども、肝臓の解毒酵素の機能も高齢者では低下してきますので、体の中にたまってくることもあります。

齊藤　腎臓から出ていくものもあるのですね。

猪阪　腎臓から排泄される薬もけっこうたくさんあります。そうしますと、高齢者では潜在的に腎臓の機能が低下している患者さんがけっこういるために、同じだけの薬をのんだとしても、若年者の方に比べて血中の濃度が高くなりやすいようなことが起こってきます。そのこと自体が腎臓の機能をさらに低下させ、悪化させていくことにつながっていきます。長い間、服用していると、知らない間に腎臓の機能が低下しているようなことも起こってくるかと思います。

齊藤　一般論として腎臓排泄性のもののほうが危ないのか、肝臓排泄性のほうが危ないのか、何か言えるでしょうか。

猪阪　腎臓排泄性の薬に関しては、例えば先生方が腎臓の機能をきちんと把握することで、ある程度調整が可能ですので、腎臓の機能をきちんと把握していれば、比較的調整しやすいのではないかと思われます。一方、肝臓の解毒酵素、あるいは肝臓の代謝といわれるものに関しては、個人差がけっこう大きいのです。しかも、薬同士の相互作用も比較的現れやすいので、そのあたりの調整は肝臓の代謝のほうが難しいかもしれません。

齊藤　ということは、我々がよく使う血圧の薬にしても、腎臓排泄が主なのか、肝臓排泄が主なのか、事前に知っている必要があるのでしょうか。

猪阪　腎臓の機能を把握することも

大切になってきますし、高齢者では、動脈硬化などによって腎臓の血流が低下している場合もあります。そういったことを考えますと、最初から通常量を投与すると、腎臓の障害や、あるいは血圧が過度に下がってしまうことも起こりますので、少量から投与していくという注意も必要ではないかと思います。

齊藤　腎機能を事前に把握して、なおかつ少量から慎重に増やしていくということなのでしょうか。

猪阪　そうですね。臓器障害が起こってこないのを確認しながら薬を増やしていくことが必要かと思います。

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（Ⅲ）

癌患者における腎障害 onconephrology

京都大学腎臓内科教授
柳　田　素　子
（聞き手　大西　真）

大西　柳田先生、癌患者さんにおける腎臓障害について、最近のトピックスをうかがいたいと思います。

まず、onconephrologyという概念があるようですが、やや聞き慣れないのですけれども、このあたりを教えていただけますか。

柳田　これは非常に新しい概念です。癌患者さんには腎障害が起きやすいということが以前から知られていたのですけれども、その腎障害が非常に特殊で、かつ多岐にわたる。また、腎障害が起こると、癌治療が続行しづらいということもあり、癌の専門家の先生だけではなくて、腎臓内科医が癌診療に一緒に入って診たほうがいいのではないか。そういう新しい融合領域としてonconephrologyという言葉がつくられました。

大西　癌患者さんではどうして腎障害、特に急性の腎障害が起きやすいのでしょうか。

柳田　今おっしゃったように、癌患者さんでは、acute kidney injury（AKI）が起こりやすいのですけれども、一人の患者さんが癌と診断されますと、様々な検査が始まります。例えば、造影CTを撮ったり、また内視鏡を受けるのであればその準備などの過程で脱水があったり、腎障害が起こりやすくなる。また、手術を受けること自体がAKIリスクですし、抗癌剤治療が始まってくると、その副作用で、例えば下痢や嘔吐などから脱水が起こりやすくなる、ほかにも薬物自体の毒性もある。そういったことがAKIの理由になってきます。また、疼痛に対して、NSAIDsを内服することもリスクになってきます。

そういうことで、非常に癌患者さんではAKIが起こりやすいのですが、最近は特に癌患者さんが高齢化していますので、もとに慢性腎臓病（CKD）を持っている患者さんが多くなっている。そうすると、余計にAKIリスクが高まってくると考えられています。

大西　様々な原因、背景があるのですね。

柳田　そのとおりです。

大西　頻度などはわかっているのでしょうか。

柳田　例えば一つの報告では、癌と診断されてから１年の間のAKIの累積リスクが17.5％という報告もあり、これは非癌患者さんのAKIの発生頻度に対してだいたい２～３倍と、非常に頻度が高いと考えられています。

大西　そうすると、癌の予後はなかなか予測が厳しい場合もありますけれども、AKIはそれに影響を与えるものなのでしょうか。

柳田　そのとおりだと思います。AKIがあると、一般に例えば入院の在院日数が長くなる、あるいは入院のコストが高くなる、あるいは死亡率が高くなるなどといわれていますが、これは癌患者さんでも同様です。そういった意味でAKIを発症するとリスクが高くなると考えられます。

また、腎臓は排泄臓器であるために、AKIを途中で合併すると、それによって薬物動態が変わってきます。そうすると、例えば抗癌剤の用量調節が必要になってきます。そのあたりの調節方法はまだ確立しておらず手探りなのですが、例えば過度に減量してしまうと治療域が保てないのではないかということがあります。一方で、減量が足りないと非常に重篤な副作用を起こすのではないかといった懸念もあります。治療に使う薬剤で腎障害が起こる可能性がある一方で、腎障害が起こると治療が続行しづらい、そういうジレンマを抱えているとも考えられます。

大西　治療がなかなか難しい場合もあるかと思いますが、どのようなタイミングで専門の先生に相談したらよいでしょうか。

柳田　腎臓専門医の相談のタイミングについても、まだ確立していませんので、決定的なことは言えないのですけれども、私どもの検討では、癌患者さんと非癌患者さんでは、クレアチニンの軽微な上昇がその後、非常に重篤な結果に結びつきやすいのは、癌患者さんのほうであるというデータを得ています。癌患者さんに関しては、クレアチニンの非常に軽微な上昇についても、なかなか看過しづらいと考えていますので、いわゆるAKIの基準を満たすような上昇があったら、すぐに専門医に相談いただければと思っています。

大西　ちょっとした変化でも見逃さず、適切に紹介するということですね。

柳田　そのように考えています。

大西　先ほど抗癌剤の話が出ましたけれども、AKIのリスク予測のようなものはできるのでしょうか。

柳田　例えば、シスプラチンについては非常にAKIを起こしやすいと考えられていますけれども、低アルブミン血症があるとfreeの薬物が増えるという意味からもリスクが高いといわれています。また喫煙、女性、高齢、ほかの抗癌剤の併用、心血管疾患や糖尿病

の合併、進行癌、シスプラチンの総投与量などがリスクになると考えられています。

さらに、ほかの薬剤についても、これまでのAKIの既往があること、CKDを合併しているかがリスクになると考えられています。

大西　実際、癌患者さんの診療の場で、どのように腎機能を評価していったらよいでしょうか。

柳田　これについては、用途にもよるのですけれども、いわゆる腎機能評価ということに対しては、eGFRを推奨しているものが多いと思います。ただ、これは標準的な体格の場合という但し書きがついていまして、例えば悪液質や筋肉量が少ない方ですと、eGFRが過大評価につながることがあります。そういう場合は必要に応じて蓄尿によるCcrの評価を行って、正確に腎機能を評価していく必要があると考えています。

また、用途によるというのは、例えば薬剤の投与量を決定するような場合には、Cockcroft-Gaultの式によるCcrが使われていることが多いと思います。ただ、この場合はJaffe法で測定した血清クレアチニンを用いていますので、わが国で一般的な酵素法の場合には、それに0.2を足したもので入れるのがよいといわれています。

大西　次に、透析患者さんでは癌の発生が時々問題になりますけれども、本当に発生しやすいのか。あるいは、どういった癌が多いのか。何か知見はあるのでしょうか。

柳田　これについては、非常に古くから海外でも報告があります。国内ですと、海津先生らの報告が素晴らしいのですけれども、透析患者さんで発癌リスクが高いということは古くから知られています。特に多い癌としては、腎細胞癌や膀胱癌、尿管癌、子宮頸癌、肝癌などのリスクが高いことが知られています。その原因としては、背景に免疫不全やDNA修復能の低下、抗酸化作用の減少、慢性感染症、慢性炎症などが考えられています。

大西　腎・泌尿器系も多いのですね。

柳田　そうですね。腎・泌尿器系は非常に多いです。

大西　そうしますと、そういった透析患者さんに癌治療をする場合、いろいろな課題や、難しいケースもあるかと思いますけれども、どのように対処したらよいでしょうか。

柳田　例えば、創傷治癒が遅い、あるいは貧血があるのも問題点とされていますが、私たちは、癌拠点病院23施設に協力いただいてJ-CANDY study という研究を行っていまして、これは透析患者さんにおける癌診療の実態調査です。その結果、透析癌患者さんであっても、手術に関してはほとんど問題なく施行できるという結果を得ています。

むしろ問題になるのは抗癌剤です。透析患者さんについては、それぞれの抗癌剤の至適投与量、あるいは透析から見た投与タイミングは全く明らかにされていません。推奨減量法はあるのですけれども、それが本当に適切か、その場合の血中濃度がどうか、それが本当に薬物投与量として必要十分なのか、そういったエビデンスは非常に希薄です。今後、PK-PDを用いた至適投与量の決定なども非常に重要と考えています。

また、薬物動態に問題がないとしても、それが有効かどうかはまた別の問題ですので、そこに関しては、推奨レジメンができた後に前向きのスタディが必要ではないかと考えています。

大西　まだ難しい課題がたくさんあるというお話でしたが、今後の課題についてはいかがでしょうか。

柳田　末期腎不全患者さんにおける癌の診断治療には未解決の問題が多く残されています。どのようにスクリーニングを行い、そしてそれを治療に結びつけていくのか。海外ではスクリーニングはあまり推奨しないというガイドラインもありますが、日本では透析患者さんの予後が非常によいことが特徴です。そういう中で、癌の死亡が透析患者さんの大きな死因になっていますので、スクリーニングにも意味があるかもしれません。私たちのスタディでは、スクリーニングで見つかった非常に早期の癌は、手術によって非常に良好な成績が得られています。そういったデータも徐々に蓄積してきたので、海外と日本の差もあるのではないかと考えています。

大西　ますますこれからonconephrologyが発展してくるといいですね。ありがとうございました。

腎・尿路疾患診療の最新情報（Ⅲ）

子どもの腎臓病の診方

横浜市立大学小児科主任教授
伊　藤　秀　一
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　小児あるいはお子さんの腎臓病ということでうかがいます。

検尿はどのように行われていますか。

伊藤　実は日本における検尿の歴史はとても長いのです。現在、３歳検尿と学校検尿という形式でやっていまして、３歳健診のときの検尿、それから小学校、中学校、場合によっては高校までやっています。

齊藤　日本ではそういうシステムになっていて、異常が見つかった場合の流れもマニュアルができているのですか。

伊藤　はい。もともと学校検尿というのは、1974年から始まっていて、世界で初めて日本が始めたシステムなのです。学校検尿によって、慢性糸球体腎炎で腎不全になるお子さんが大幅に減るなど、いろいろなメリットがあって、最近では韓国、台湾、中国などのアジアの国々も導入しています。

ところが、これまで検尿のシステムというのは自治体によって、病名の表記法がばらばらであったり、小児腎臓専門医に紹介する基準がばらばらであったりという問題がありました。そこで、小児腎臓病学会で『小児の検尿マニュアル』という本を出版したり、学校検尿の手引き書として『学校検尿のすべて』という本を学校保健会と協力して出版したりしました。それによって、暫定診断名を統一し、さらに過剰な運動制限が発生しないように、エビデンスをもとに運動制限の管理区分を少し緩めたりという努力を重ねてきました。

齊藤　具体的には、検尿では蛋白と潜血を調べるのでしょうか。

伊藤　そうですね。蛋白と潜血と、あと白血球尿もあります。さらに糖尿もあるのですが、そちらは内分泌専門医に送られますので、我々、小児腎臓病を専門とする医師のところには来ません。

齊藤　尿蛋白や尿潜血が（＋）あるいは（±）だった場合にはどうなっていくのですか。

伊藤　疾患によって多少違うのです

けれども、基本的に尿蛋白・尿潜血ともに学校検尿、すなわち小学校以降は（＋）以上を異常としています。しかし、３歳児検尿は蛋白尿については（±）も異常として取っています。したがって、尿蛋白は小学校以上では（＋）、３歳は（±）、尿潜血は（＋）以上を原則として異常として取るようにしています。

３歳児検尿というのは、もともと尿路奇形のお子さんを発見する目的があるのですが、そのようなお子さんでは、おしっこが病的に希釈されてしまうので、実際には尿蛋白があっても検尿ではなかなか（＋）にならないのです。

しかし、（±）でも尿中蛋白／尿クレアチニン比（0.15g/gCr未満が正常）といって、実際に尿の濃度で蛋白尿を補正してみると陽性であることが多いので、尿蛋白は（±）で異常と取るようにしています。

もちろん、１回目で尿を取って異常があって、さらにもう１回引っかかった、つまり２回異常があった人が三次検尿へいきますので、ダブルチェックが入るようになっています。

齊藤　まずダブルチェックをする。そこで陽性だった場合には、次はどうなるのですか。

伊藤　実は、自治体によってその後の流れは様々なのです。検尿で異常が見つかった後のシステムは統一されたものはなくて、例えば東京都であれば、予防医学協会といって、全部委託されているところに行きますし、地方で腎臓専門医が少ないところに行くと、小児科医だったり、その地域の病院の専門医だったりというかたちになります。

検尿というのは広く普及しているシステムですが、必ずしも小児腎臓専門医がその地域にいない場合もあるので、先ほど申し上げたように、『小児の検尿マニュアル』であるとか『学校検尿のすべて』等の資料を見ていただけると、どの段階で腎臓専門医に送ればいいかが明記されています。

齊藤　小児腎臓専門医にお子さんが送られてくると、腎臓専門医は具体的にはどのようなことをするのでしょうか。

伊藤　大事なことは、血尿、蛋白尿というのはあくまでも症状ですから、本当にそれが病的なものなのか、治療が必要なものなのかを鑑別することです。

実は血尿を指摘されるお子さんはかなり頻度が高くて、小学校だと200人に１人ぐらい。中学校になると、生理血の混入とかもあるので、100人に１人ぐらいが検尿に引っかかってしまうのです。一方、蛋白尿は、例えば小学生ですと1,000人に１人ぐらい。しかし、中学生ですと、起立性蛋白尿といって、思春期の細い体形のお子さんで蛋白尿が出ることがあります。これは生理的で無害なのですが、そういうものもあ

って、100人に１人ぐらい引っかかってしまいます。

あとは思春期ですと、ナットクラッカー現象といって、左の腎静脈が上腸管動脈と腹部大動脈によって挟まれ圧迫されて血尿が出ることがあって、これも成長期の細身で背の高い子に多い生理的な現象とされています。したがって、体性蛋白尿とかナットクラッカー現象、さらに家族性良性血尿といって良性の血尿の体質の方がいますので、そういう問題のないものを除外して、本当の病気を判定していきます。

しかし、血尿ですと、これは学校検尿の問題点なのですけれども、生理血混入や先ほどの家族性良性血尿などの問題がない血尿のお子さんも異常としてつりあげてしまいます。しかし、実際には全血尿で見つかる人のうちの５％弱ぐらいが、真の腎臓の病気を持っているにすぎません。しかし、蛋白尿、血尿、両方が陽性の人に絞ってみると、これは話が全く別です。蛋白尿と血尿の両方があると、糸球体腎炎の可能性がそうとう高いのです。そのようなお子さんの60％ぐらいは慢性糸球体腎炎、特に、成人でも小児でも最も多いIgA腎症が一番多く見つかります。

腎臓を専門とされない先生たちに強調しておきたいこととして、蛋白尿は害があるけれども、血尿は多くの場合は全く問題ないということです。さらに、蛋白尿・血尿の両方があるときは要注意だということです。

齊藤　そういった中では、先ほど出たIgA腎症に代表されるような慢性糸球体腎炎が見つかることがあるのですか。

伊藤　血尿と蛋白尿、両方の場合はIgA腎症が最も多いです。血尿のみ陽性の患者さんも定期的にフォローアップするのですが、経過中に蛋白尿が出てきた場合は慢性糸球体腎炎が疑われます。

『学校検尿のすべて』にも書いたのですけれども、例えば（＋）の蛋白尿が半年から１年、（２＋）の蛋白尿が３～６カ月、（３＋）が３カ月ぐらい続いたときには、腎生検を含めた精密検査が必要であり、小児腎臓専門医に紹介することを私どもの学会としては推奨しています。

齊藤　腎生検で確認して、その後、それに対応した治療に向かうということでしょうか。

伊藤　そのとおりです。日本は慢性糸球体腎炎の多くが、学校検尿で早期に見つかりますので、たとえ重症のIgA腎症であっても、カクテル療法といって、ステロイドと免疫抑制薬を併用するような治療を早期から行うことによって、末期腎不全に進行するお子さんはほとんどいないのが現状です。

齊藤　検尿から進んでいくということでしたけれども、そのほかの症状、むくみなどからわかるお子さんの腎臓

病というと、どのようなものがあるでしょうか。

伊藤　例えば、溶連菌感染後の急性糸球体腎炎、あとはネフローゼ症候群ということになりますが、この２つは学校検尿では引っかからずに、主に浮腫などの主訴を理由に受診されることが多い疾患です。

齊藤　急性糸球体腎炎は何らかの感染症の後に起こってくるものでしょうか。

伊藤　溶連菌が最も多い感染症です。ただ、抗菌薬の使用により、近年になりその頻度はかなり減ってきていると思います。

齊藤　最近ではあまり見なくなってきた。

伊藤　少なくなってきた疾患の一つだと思います。

齊藤　ネフローゼ症候群では何か特徴的なことはありますか。

伊藤　ネフローゼ症候群は、最近調査をしたところ、わが国では年間1,000人ぐらいの小児の患者さんが新規発症しています。小児ネフローゼ症候群の大きな問題としては、約40％ぐらいの患者さんが年に４回以上再発する頻回再発という経過をとります。そのため、ステロイド薬を長期に必要とすることになります。そういう患者さんではステロイドの副作用、とりわけ一番問題となるものは低身長です。そのため、再発とステロイドの使用量を減らすために免疫抑制薬を投与します。

一昨年、我々、小児腎臓病学会は、リツキシマブといって、B細胞に対するモノクローナル抗体の難治性ネフローゼへの適応を、世界で初めて取りました。それによって、ステロイドの副作用に苦しむ患者さんがここ１年間で劇的に減ってきています。それは非常に画期的なことです。

齊藤　頻回に再発を繰り返すようなネフローゼの患者さんに、そういった新しい治療が行われ始めたということですね。

伊藤　そういうことです。

齊藤　成人例ではどうですか。

伊藤　添付文書上は小児と書いてありますが、小児期発症の成人の方には広く使われているのが現状です。今後、成人期に発症した患者さんにも使用が拡大されていく可能性が高いと思われます。

齊藤　小児期に慢性糸球体腎炎が見つかり、その後治療も行われ、長期間経過を見ていくわけですが、そのようにお子さんがだんだんと中学、高校、大学となっていった場合、その後はどのようになってきますか。

伊藤　これは非常に重要な点です。移行医療といいますが、小児期から腎疾患の治療を受けていた患者さんもやがては成人の医療に移行していかなければなりません。そこで我々、小児腎臓病学会と日本腎臓学会で移行医療の

ガイドラインを作成中で、これがまもなく出版されます。例えば、慢性糸球体腎炎であるとか、頻回に再発するネフローゼ症候群であるとか、腹膜あるいは血液透析、腎臓移植などの患者さん等では、成人腎臓内科への円滑な移行が必要になってきます。実地医家の先生方にはその点について、まもなく出版されるこのガイドラインを参考にしていただければと思います（2016年８月現在）。

齊藤　これまでは小児科に大人が通院することがけっこう見られていましたけれども、どうもそれは不自然だということで、その辺の改善が図られるという方向なのでしょうか。

伊藤　そのとおりです。もちろん、成人になってくると、気恥ずかしいという部分も患者さんにはありますが、生活習慣病とか、場合によっては移植の患者さんなどでは高率に悪性腫瘍の問題等も出てきますので、やはり内科医が診るのが正しいと考えています。ただし、重度の精神運動発達遅滞がある患者さんなどについては、成人後も引き続き小児科と内科で一緒に診ていくかたちがよいのではないかと考えています。

齊藤　学校検尿の歴史の話が最初にありましたけれども、日本で初めて行われたということで、これも素晴らしいことですね。

伊藤　実は、アメリカとかヨーロッパに比べて、日本の末期腎不全の小児患者さんの発生率は1/3程度になっていて、世界で最も少ないのです。

これは学校検尿で慢性糸球体腎炎を早期に見つけているという恩恵に基づくものだと思っています。

齊藤　そういうしっかりした、ある意味エビデンスということで、非常に誇れることですね。

伊藤　そうです。

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（Ⅲ）

腎性貧血

厚木市立病院長
山　本　裕　康
（聞き手　大西　真）

大西　山本先生、腎性貧血についてうかがいたいと思います。

まず最初に、腎性貧血の定義、そして、その発症機序はどういったことが考えられているのかを教えていただけますか。

山本　腎性貧血の定義ですが、いわゆる腎臓の機能低下に伴って生じてくる貧血であって、ほかに原因がないものと考えていただければと思います。したがって、鉄欠乏性貧血であるとか、あるいは骨髄疾患に伴う貧血などが除外された慢性腎臓病患者に認められた貧血ということになります。

次に、腎性貧血の成因について説明させていただきます。通常、骨髄で赤血球が産生されるわけですが、その骨髄に血をつくりなさいと命令を伝える物質、それがエリスロポエチンというホルモンです。そして、このホルモンを産生しているのが腎臓ですので、腎臓の機能が低下してくると、エリスロポエチンの産生が減少し、赤血球造血が滞ることになります。そのような機序によって生ずるのが腎性貧血であると考えていただければと思います。

大西　原因はいろいろあるのですね。慢性腎臓病だったりとか。そのあたりはいかがでしょうか。

山本　慢性腎臓病と一口に言っても様々な病態がありますが、基本的に腎性貧血に着目するならば、腎尿細管の間質が主に不可逆的にダメージを受けるような疾患において、腎性貧血が進行しやすいと考えていただければと思います。その理由は、エリスロポエチンを産生する細胞自体が腎尿細管の間質に存在しているため、ここが荒廃するとエリスロポエチンが産生できなくなるためです。

大西　エリスロポエチンの産生が低下している以外のいろいろな貧血もあるわけですね。そこはどう考えたらよいでしょうか。

山本　慢性腎臓病の患者さんに認められる貧血の中には、消化管出血など様々な原因があります。このような病態を除外診断していって、腎臓の機能

が低下していること以外には、貧血をきたしている要因はないだろうというものが腎性貧血になります。

ただ、そうはいっても、なかなか鑑別が難しいので、我々は一つの目安として、血液中のエリスロポエチン濃度を測定し参考にしています。通常、ヘモグロビンが10g/dL以下になるような貧血の状態では、エリスロポエチン濃度が非常に高くなるのですけれども、これが50mU/mL未満にとどまっている場合には、ヘモグロビンの低下を是正するだけの能力が腎臓にないと判断し、腎性貧血を疑うという考え方をしています。

大西　それでは次に少し疫学的なことについて教えていただけますか。

山本　今申しましたように、エリスロポエチンの相対的な、あるいは絶対的な産生不足に伴って生じるのが腎性貧血ですので、腎機能障害の進展に伴って貧血の合併頻度が増加してきます。

糸球体ろ過量が60mL/min未満となった慢性腎臓病患者は、日本ではおそらく1,000万人以上と推定されています。ただ、その方たち全員に腎性貧血が認められるわけではありません。おおむね、eGFRが50mL/min未満になると徐々に増加しはじめ、30mL/min未満になると30～50％程度、15mL/min未満になるとほとんどの方に認められるようになります。このように腎機能障害の進展に伴ってその頻度が増加すると考えていただければよいと思います。

大西　糖尿病ですと、さらに著しく出てくるのでしょうか。

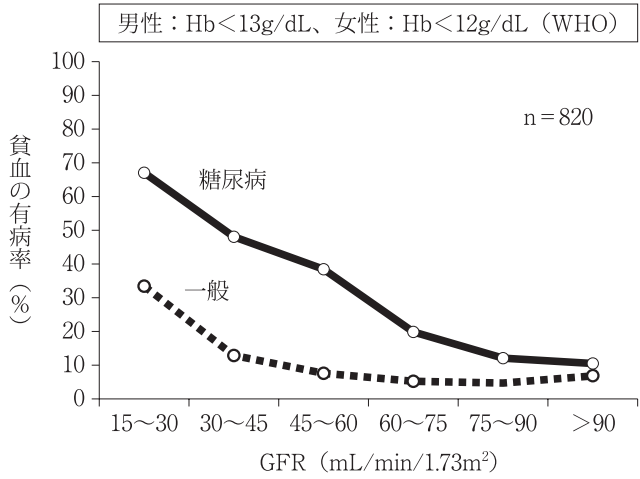
山本　昨今、糖尿病の患者さんが非常に多くなっていますけれども、糖尿病の方の場合には、先ほど申し上げた腎尿細管の間質に存在するエリスロポエチン産生細胞の能力が落ちていることがわかっていますので、同程度のeGFRであったとしても、糖尿病由来の場合には腎性貧血の頻度がより高くなります。

大西　では、先ほどエリスロポエチンの濃度の話も出ましたけれども、実際の進展と検査のプロセスについてうかがいたいのですが。

山本　我々は、腎機能が低下した方を慢性腎臓病としてフォローさせていただくのですけれども、例えば血清クレアチニン値が２㎎/dL程度ですと、eGFRで30mL/minを切るぐらいになっていますので、３人に１人ぐらいは貧血が認められるだろうと考えながら診療を進めていきます。このように、血清クレアチニン値の上昇が認められる場合には、貧血の有無についても配慮していただくことが重要と考えます。

次に、貧血の鑑別を行うことになります。一般的に、腎性貧血の場合には正球性正色素性貧血を呈することがほとんどです。もし、白血球とか血小板に異常がない場合には、まず腎性貧血の可能性を疑うことになりますが、悪

図　一般集団と糖尿病患者の貧血のある比率



ControlはNHANESⅢの一般集団のデータを引用
Thomas MC et al. Diabetes Care Vol. 26 No. 4 p1164, 2003

性腫瘍や感染症、あるいは血液疾患などを念頭に置いて除外診断を進めていくことが重要かと思います。

大西　治療介入の意義、目的についてはいかがでしょうか。

山本　貧血は、その方のquality of life（QOL）を著しく損なうものとして、しばしば問題になります。したがって、腎機能障害の進展に伴って、高度かつ高頻度に認められる腎性貧血では、QOLの低下がしばしば問題になります。そのため、治療介入してQOLを高めるのは非常に重要だと思います。

また、貧血は単にQOLを損なうだけでなく、慢性的な虚血の状態が続くと、腎臓の組織自体が虚血によりダメージを受け、さらなる障害の進展を惹起し、エリスロポエチン産生がますます低下する悪循環に陥ることが知られています。最も効果的な治療介入としては、腎臓病自体を治すことですけれども、なかなか容易ではありません。そこで、増悪因子である貧血を是正する治療介入がたいへん注目されるようになったわけです。

大西　その結果として、心血管系のイベントのリスクをちょっと減らせるとか、そういうことにつながるのでしょうか。

山本　心臓、腎臓、貧血が相互に関

連するcardio renal anemia症候群という病態があります。このような症例では、心臓あるいは腎臓に対しての治療は難しいですが、エリスロポエチンの補充療法による貧血の是正は比較的容易です。そこで、貧血の治療を足掛かりとして腎臓、心臓を守っていこうというのが現在の代表的な治療戦略となっています。

大西　実際の治療の方法と目標について具体的に教えていただけますか。

山本　腎臓の機能が悪くなったための貧血であれば、腎臓の機能を保つことが一番大事になりますので、腎臓の保護という意味で、例えば蛋白制限食であるとか、降圧剤の投与などが重要になってきます。このような基本的治療を行いつつ、病態に即した治療としてエリスロポエチンの補充療法が重要となります。腎性貧血の成因は、エリスロポエチンの相対的、あるいは絶対的欠乏ですので、エリスロポエチン製剤を使うことは最も有効な治療と考えています。

大西　何か具体的な数値目標みたいなものはありますか。

山本　エリスロポエチン製剤は、1980年代に開発されて、わが国でも1990年ころから使用可能になりましたので、これらを用いて腎性貧血を治療しようというトライアルが随分多くされました。まず、治療の目標について考えてみましょう。普通に考えれば、健常者のヘモグロビン値は、男性であれば15g/dL程度なわけですから、そこまで是正させるのがQOLの観点からも、臓器の保護という観点からもおそらくいいだろうと予想し、いろいろなトライアルがなされました。ところが、意外なことに、高いヘモグロビン値を目標にした研究では、期待されるような良い結果は得られず、むしろ課題が多いことが示されました。この結果を踏まえ、エリスロポエチン製剤を用いて治療する場合、ある程度の上限を設定し、むやみにヘモグロビン値を上昇させるべきではないという考え方になっていきました。

例えば、透析をしていない保存期の慢性腎臓病患者であれば、目標ヘモグロビン値は11～13g/dLぐらいが一つの基準でしょうし、透析患者さんにおいては、ヘモグロビン値で10g/dL未満となったら治療介入して、12g/dL以上に維持しなくてよいと考えられています。

大西　あまり濃くすると、また別の問題が起きるのでしょうか。

山本　エリスロポエチン製剤は造血としては非常に有用ですけれども、大量に投与すると心血管系イベントを増加させてしまうことも知られています。例えば保存期であれば11～13g/dL、血液透析であれば10～12g/dLという数字は、あくまでも目安であり、その患者さんの体調や併存疾患を個別に判断したうえで、適切な目標レベルを各先生

方にお決めいただくことが重要と思います。

大西　最近、新しいエリスロポエチンもできていると聞いているのですけれども。

山本　造血因子であるエリスロポエチンが同定され、現在では様々な製剤が開発され、実臨床に用いられています。我々はその恩恵を享受してきたのですが、近い将来、内因性のエリスロポエチンを増加させる薬剤が登場すると期待されています。例えば、低酸素の状態でエリスロポエチンの産生を促す機序が知られていますが、この機序に作用して造血を促進する薬剤の開発が進められています。近々、良好なデータが示されるのではないかと期待されています。

大西　どうもありがとうございました。