クローン病の治療と予後

札幌厚生病院副院長
本　谷　　聡
（聞き手　池田志斈）

クローン病の最新の治療と予後についてご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池田　本谷先生、まずクローン病というのは、大ざっぱにいうと、どのような病気なのでしょうか。

本谷　クローン病は、基本的には原因不明といわれていますけれども、腸全体にただれが起こり、本来であればおいしく食べられるごはんが、ただれがひどくなってしまって食べられないという、たいへんつらい病気といわれています。

池田　ただれといいますと、えぐれるとか、潰瘍ですね。

本谷　そうですね。病理学的には全層性の炎症といわれていますけれども、粘膜表面に潰瘍が起こるだけではなくて、その炎症が腸管全部に広がり、あるいは腸管の外側まで広がっていくという特徴があります。

池田　ということは、外まで裂けていくというようなイメージなのでしょうか。

本谷　潰瘍そのものはたいへん深くなりますので、穴があきやすい、穿孔しやすい。あるいは、炎症が外側に広がると、腸が密着している小腸では簡単に腸同士がくっつく、癒着をする、あるいはトンネルができる、内瘻ができるといった、腸管の機能不全、合併症という言い方になりますが、そういったことも容易に起こってくる病気です。

池田　簡単にいいますと、穴があいたり、ひきつれたり、癒着したり、いろいろなことが起こってくると。これは潰瘍性大腸炎に比べて、そういう意味では重症ということなのでしょうか。

本谷　潰瘍性大腸炎も確かにたいへんな病気ですけれども、潰瘍性大腸炎は基本的に粘膜表面の病気になります。病状が悪くて穴があくことはあります

けれども、病気の本体としてはクローン病のほうが腸の粘膜の奥深くまで炎症が広がってしまうということになります。

池田　なかなか重篤ですね。

本谷　はい。

池田　そういった腸の症状があって、病院を受診されて診断ということになりますが、どのように診断されるのでしょうか。

本谷　まず基本になるのは内視鏡検査です。内視鏡検査で、縦走潰瘍、縦に走行している川の流れのような潰瘍、これは腸間膜の付着側に沿って４～５㎝以上の長さがあると一応定義づけされていますけれども、これがあると基本的にはクローン病を強く考えて診断をしてきます。

もちろん、そうなる前の潰瘍は、小さい潰瘍が縦方向に並んでいたり、あるいは潰瘍までいかなくても、アフタという程度の病変が散在しているのですが、傾向としては縦方向に並んでいたりというような特徴を見つけて診断します。

決して大腸だけではなくて、小腸あるいは上部消化管にもそういった変化、あるいは肛門にも瘻孔ですとか皮垂といった、特徴的なクローン病の病変が起きます。そういったところを総合的に勘案して、わが国の厚生労働省腸管障害の研究班が出している診断基準に当てはめて診断していきます。

池田　病理学的な診断などは行われるのでしょうか。

本谷　はい。たいへん有名な非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫です。これは非常に診断に有用ですけれども、この肉芽腫、granulomaがきちんと出てこなくて確定診断にならない場合、つまり比較的まだ病変が早い段階、不規則な潰瘍、不整の潰瘍などが上部・下部消化管にそろってあるのだけれども典型的な所見がない場合には、この病理所見と合わせて確定診断するようにしています。

池田　病理も助けになるということですね。

本谷　そのとおりです。

池田　それで診断がついて治療に移っていくのですが、比較的浅いアフタが多発するタイプもあるけれども、深く裂けるような潰瘍も起こる。これは多分重症度と関係するのだと思うのですが、治療ガイドライン上は軽症例、重症例で、何か治療に違いはあるのでしょうか。

本谷　自覚症状があまりない段階でも、少し下痢ぎみ、あるいは肛門、お尻が痛いということで、クローン病の確定診断に至る患者さんもいます。したがって、軽症の場合には、現在、たいへん有名な生物学的製剤をいきなり使うということではなくて、適宜、メサラジン製剤を使ったり、やや症状が強いときにはステロイドの治療をきち

んと行うべきと考えています。

ただ、一方で典型的な縦走潰瘍が小腸に複数存在する、あるいは大腸であっても、非常に幅の広い潰瘍がたくさんある、あるいは、直腸、肛門にもうすでに瘻孔をつくるような病変がある、これに、喫煙者ですとか、若年発症といったところを加味して、今申し上げたような症例の場合には、できるだけ早い段階で抗TNFα抗体製剤、インフリキシマブ、アダリムマブといったものを導入するのが、現在のクローン病治療の流れになっていると思います。

池田　現在使われているバイオロジクスは、どのように選択されるのでしょうか。

本谷　基本的にはクローン病の寛解導入には、インフリキシマブでも、アダリムマブでも、そのパワー、効果はほぼ同等だという評価になっています。ただ、インフリキシマブの場合にはマウスのアミノ酸配列を25％有するキメラ型抗体ということになり、どうしても長く使うと抗原性になって、インフリキシマブの血中濃度を落とすとか、あるいは新しい膠原病まがいの変化をきたしてしまうこともあるので、抗原性を制御することが非常に大事になります。

したがって、インフリキシマブを選択する場合にはチオプリン系の免疫調節薬、アザチオプリンですね。それが使えない方はメルカプトプリン少量などを併用して、抗原性を制御してきちんと使っていくことが、長持ちさせる秘訣になります。長持ちというのは、効果減弱、二次無効をなるべく起こさせないということです。

一方、完全ヒト型抗体、アダリムマブは、一段と優秀なのでしょうけれども、現時点では特に抗原性を制御するためにチオプリン製剤と併用するのは、さほど大きな臨床的意義がないのではないでしょうか。長持ちさせるという目的であれば、単独使用してもよいのではないかという考えになってきています。

池田　インフリキシマブの場合は、導入して２カ月おきとか、アダリムマブは２週間に１度ということがあるので、患者さんのライフスタイルに合わせて投与することになりますか。

本谷　点滴と皮下投与、あるいは投与間隔などについては、患者さんの事情なども加味して使っていくことになるかと思います。

池田　二次無効になるということもうかがったのですけれども、その際はどのように対処されるのでしょうか。

本谷　現在、インフリキシマブの場合には通常量、体重１kg当たり５mgで使うところを、10mgまで増量することが健康保険で認められています。一方、アダリムマブの場合にも、現在は40mgを２週間ごとに注射するという維持投与が行われていますが、つい最近、80

mgを２週間隔で使ってよいというお許しをいただけましたので、二次無効対策というところでも非常に治療の深みが出てきたのではないかと思います。

池田　そういう新しい治療が行われるようになり、予後はどのようになったのでしょうか。

本谷　私どもの病院での経験になりますけれども、例えばインフリキシマブを使って８週間ごとの維持投与をして、自覚症状がない、CRPも正常で、内視鏡で見せていただいても病変がほぼ消失してコントロールできているという、昔でいうと夢のような状況の方は、おおむね１年後で７～８割ぐらい達成できています。３年を経過しても、二次無効さえきちんとコントロールできれば、60％ぐらいは達成できるようになりました。たいへんよい成績になっていると思います。

池田　すばらしい結果ですね。いろいろ新しい薬が出てきているとうかがったのですけれども、何か新しいバイオロジクス、薬物は出てくるでしょうか。

本谷　まだ臨床の現場では抗TNFα抗体製剤を一生懸命使って病勢をコントロールしているのが現状です。二次無効になって、その対策をしても、言葉として適切かどうかわかりませんが、三次無効のようになってしまう患者さんがいらっしゃるのも事実です。近い将来全く作用機序の異なるインターロイキン12とインターロイキン23に共通の蛋白を抑えるモノクローナル抗体、ウステキヌマブが、臨床の現場に出てくる見込みになっています。治験がすでに終了していますので、クローン病治療薬としては次なる期待の持てる薬剤かと思われます。

欧米ですと、すでに$\alpha_4\beta_7$のモノクローナル抗体、ベドリズマブが治療薬として承認されています。日本はまだ現在、治験が進行中ですので、どういう結果になるかわかりませんが、これらの薬剤もまた登場してくれれば、患者さんの選択肢、あるいは我々が使っていく次なる治療の作戦という面ではたいへん心強いものになるかと思います。

池田　あと、局所ステロイドが承認されるという話をうかがったのですが。

本谷　冒頭にも申し上げました、ステロイドをきちんと使わなくてはならない患者さんに使用しづらかった最大の理由は、全身性のステロイドしかなかったということです。プレドニゾロンを使うしかなかった。ただ、最近、回腸末端から右側大腸のほうに、まるで腸の中に軟膏を塗るような感じで広がっていくブデソニドが、欧米では昔から使われていましたが、ようやく日本でも使えるようになります。これもたいへん我々にとっては朗報かと思います。

池田　どのように使われるのでしょ

うか。

本谷　経口の薬剤になります。

池田　経口すると、特異的部位で溶出していくということでしょうか。

本谷　被膜がpHのかげんで割れるので、回腸末端で薬剤を放出して、右側大腸のほうに局所ステロイドを放出するかたちになります。

池田　患者さんは、ただのめばいいのですね。

本谷　そうですね。プレドニゾロンのように全身のステロイドの影響が非常に少ないという利点を持っていますので、比較的ステロイドの全身副作用が少ないのが特徴になります。これは今まで副作用が気になって、ステロイドはちょっとどうかというような患者さんにも、もちろん病変の部位は気をつけなくてはならないのですが、たいへん心強い治療の選択肢になるかと思います。

池田　新しいドラッグデリバリーシステムですね。

本谷　そうですね。

池田　すばらしい薬が次々と開発されつつあるということで、将来的に予後もさらによくなるのでしょうか。

本谷　そうなっていただきたいということを願いつつ、日々診療に当たっています。

池田　どうもありがとうございました。

レム睡眠行動障害

東京医科大学睡眠学教授
井　上　雄　一
（聞き手　池脇克則）

レム睡眠行動障害の診断方法、治療法についてご教示ください。
＜新潟県開業医＞

池脇　睡眠に関しては、不眠症と治療薬で時々質問をいただくのですけれども、レム睡眠行動障害ということで、レム睡眠の時間帯の行動障害とはどういうものなのか、そこから教えてください。

井上　レム睡眠行動障害、REM-sleep behavior disorder、略してRBDと呼ぶのですけれども、この疾患概念が確立したのは1986年と比較的新しく、まだ30年ぐらいです。アメリカで提唱されたものですが、この病気の特徴は、レム睡眠期、夢を見る睡眠のときに悪夢を見て、悪夢に伴って行動してしまうことです。

通常、レム睡眠というのは筋の緊張がなくなって、そのためによく金縛りを起こしたりするのですが、筋の緊張消失というレム睡眠の特徴が損なわれて、レム睡眠のときに筋肉が動いてしまうのです。ですから、夢体験に応じて体が動く。悪い夢だったりすると、暴れたりとか、立ち上がって走ろうとしたりという行動を起こすのです。これがRBDの症状の特徴ですが、だいたい好発年齢は65歳以上、しかも圧倒的に男性に多くて、８対１ぐらいといわれています。

池脇　高齢の男性ですか。

井上　もちろん女性にもありますが、男性に比べてかなり少ないです。

池脇　レム睡眠のときに夢を見るという点では多分男女の差はないのでしょうけれども、通常は動かないはずの筋肉が、脱抑制するのは男性に多いのですね。

井上　そうですね。

池脇　一緒に寝ている方にとっては、ちょっと厄介な病気ということでしょうか。

井上　患者さん本人が転倒して骨折することもありますし、ベッドパートナーがけがをされることもあるのです。

池脇　本来でしたら筋肉に関しては弛緩している時間帯に、それがとれる。どうしてとれるのか、わかっているのでしょうか。

井上　特に橋被蓋部のあたりにレム期の筋緊張をコントロールするシステムがあり、ここが障害されると起こってくるのです。一般的には特発性と二次性に分かれていて、二次性に起こるものとしては例えば橋被蓋部の血管障害であったりとか、腫瘍で起こるもの、それから神経変性疾患の一部、特にパーキンソン病とかレビー小体型認知症などで起こってくるのが知られています。ところが、特定の背景のない特発性と考えられている症例でも、かなりの頻度で後年、先ほど申し上げた神経変性疾患に発展していくことが知られ、このあたりがかなり注目を集めています。

池脇　特発性と続発性、主に神経変性疾患に伴うものがあるにしても、最初は特発性と思っていても、何年後かにそういった病気に発展するという意味では、なかなか鑑別が難しい時期もあるのですね。

井上　そうですね。最近はRBDがこれらの変性疾患の前駆症状として注目されています。

池脇　あるいは、そういった神経変性疾患のある方が、RBDを合併することもあるのですか。

井上　あります。α-シヌクレイノパチーの約半数にRBDがあるでしょうか。

池脇　レム睡眠のときに暴れてしまうと、それを目撃しているベッドパートナーの方がいるならある程度状況証拠としてわかるかもしれませんが、そうではない場合にはどうやって診断していくのでしょうか。

井上　まず発現状況を把握することが大事なのですけれども、レム睡眠は夜間の後半に増えていきますので、夜間の後半に夢を見ているときにこういった行動を起こしやすいです。例えば、ベッドパートナーが「ちょっと、ちょっと」と起こしたら、「あ、いけない。すごい悪い夢を見てた」ということがあると、かなりRBDの確度が高いです。こういった証拠をつかむのがよいでしょう。

例えば、てんかんなどは目が開いていることが多いのですけれども、RBDは閉眼しています。また、だいたい症状の持続時間は１分以内と短いことが多いです。これらの特性をつかんだら検査をして、睡眠検査、ポリソムノグラフィというのですが、これを実施して、レム睡眠期の筋緊張が存在することを確認する必要があります。

池脇　パートナーの方が、「そうだろうな」とわかる症例でも、そういった検査を行って確認することが必要な

のでしょうか。

井上　高齢者ですと、睡眠てんかんで同じような症状を呈することがかなりあるのです。なので、できたら検査していただくことが望ましいと思います。

池脇　筋電図、筋の興奮を感知するという意味では、例えばビデオなどを撮っておくというわけにはいかないのでしょうか。

井上　私たちはだいたい検査するときには、ポリソムノグラフィ、脳波の検査と並行してビデオモニタリングします。

池脇　それで暴れているところがキャッチできれば診断できる。

井上　この行動と検査所見が合致すれば診断することになります。

池脇　そういった検査は一般的に行われていないので、睡眠の専門医のところでということになりますか。

井上　日本睡眠学会のホームページを見ると、全国に100以上専門機関がありますから、ホームページで検索されて、近くの医療機関に相談されるのがいいかと思います。

池脇　次に治療ですけれども、どうやって対処していくのでしょうか。

井上　主に不快な夢体験を抑制する意味から、ベンゾジアゼピン類であるクロナゼパムという薬がよく使われます。比較的少量で効くのですが、欠点として筋弛緩作用がけっこうありますので、ふらついたりとか、翌日眠気が残遺することがあるのです。こういった症例には、第二選択としてドパミン受容体作動薬であるプラミペキソールが用いられたり、漢方薬である抑肝散が使われることもあります。時には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が有効なケースもあります。クロナゼパムを軸にして治療を始めてみて、その反応をみてセカンドチョイス、サードチョイスを決めるということになるかと思います。

池脇　これらの治療薬は、レム睡眠行動障害に対して適応は取っている薬なのでしょうか。

井上　いや、まだオフラベルです。

池脇　睡眠時の障害ですと、無呼吸症候群がありますが、こういった行動障害で無呼吸症候群を合併した場合、治療法は変わってくるものでしょうか。

井上　睡眠時無呼吸症候群（SAS）の場合には、鼻腔持続陽圧呼吸（CPAP）治療を行うことが多いのですけれども、RBDとCPAPをやろうとすると、夜中に暴れたり、マスクを放り投げたり、機器を壊してしまったりすることがあるのです。まずはレム睡眠行動障害のほうをコントロールして、次の段階で睡眠時無呼吸症候群の治療をするのが得策と思います。

池脇　薬物を使った治療を解説いただきましたけれども、行動障害が起こるような要因があるとすれば、それに

対しての非薬物療法はどうでしょうか。

井上　飲酒によって症状が誘発されることがあります。なので、全然飲むなとは言いませんけれども、飲酒は、少し減らしていただく。それから、誰でもそうですけれども、ストレスが強いと夢見は悪くなりますので、ストレス緩和、ストレス対応も重要になってくると思います。また症状が激しい方の場合にはベッドサイドに危険物を置かないことが大原則になると思います。

池脇　冒頭の先生の解説に戻りますが、当初特発性と思っていても、何年か経つうちに神経変性疾患等を発症する例があるとなると、特発性の患者さんをどうみていったらいいのか。検査も定期的に行ったほうがいいのでしょうか。

井上　老化に伴う神経の障害によって起こるものですから、長期治療が必要です。長期治療の経過中に、最低、運動症状はチェックしていただく。それから、時に応じて年に２回ぐらいは認知機能のスケールをつけていただきながら、どうも怪しいと思うサインがあったら、神経内科ないしは精神科の認知症専門医に相談する。パーキンソン病の専門医に相談することも必要だろうと思います。

池脇　レム睡眠行動障害の対処をきちんとしていくことによって、将来起こるかもしれない疾患の発症を遅らせることも可能なのでしょうか。

井上　今、レム睡眠行動障害を指標とした神経保護薬の開発が重要なテーマになっており、そう遠くない将来に発症予防に向かっていくものと強く期待しています。

池脇　どうもありがとうございました。

口角炎

大路皮膚科医院院長
大　路　昌　孝
（聞き手　池田志孝）

口角炎についてご教示ください。
1．原因
2．日常注意すべきこと
3．治療法
（内服薬、外用薬、どちらか単独あるいは併用で口角炎に適応のある薬はあるのかどうか）

＜埼玉県開業医＞

池田　大路先生、まず口角炎というのはどのような状態なのでしょうか。

大路　皮膚がかさかさしたり、赤くなったり、かゆみが出たり、皮膚が炎症を起こす状態を我々は一般に湿疹と言っています。その湿疹が口角にできれば口角炎と呼んでいるのだと思います。

池田　そういったよくある状態が口の角っこに起きたということですね。

大路　できやすいということです。それは形というか、構造上の問題だと思うのですけれども、口というのはただ丸い穴ではなく、どちらかというと、横の裂け目だからです。開いたときに口角という口の隅が割れたり、傷つくことが多いのではないでしょうか。それで炎症が起こりやすい。それから、口の中のものがどうしても伝う場所だということです。それでただれてしまうのではないかなと思います。

池田　原因についてうかがいたいのですが、たくさんあるのでしょうか。

大路　患者さんには、かさかさしたり、傷ついた状態になっているところから始まると説明しています。かさかさした皮膚というのは傷ついているわけです。目に見えないような細かいひび割れかもしれませんが、傷のあるような弱い状態で、そこにしょっぱいも

の、辛いものが来れば炎症を起こすということです。

それから、唾、唾液はただの水ではなく、もともとは消化酵素ですから、非常に刺激が強いのです。なめているだけでも皮膚炎を起こします。そういうことで口角は炎症を起こしやすい。そのため、お手入れというか、予防の話を患者さんにするときは、かさかさ予防のため、リップクリームを塗るような気持ちでここにも塗ってくださいと。ワセリンなども非常に便利ですけれども、予防、お手入れとしてそういう話をします。

池田　よくストレスとか疲労も原因としていわれていますが、これは実際、関係があるような証拠はあるのでしょうか。

大路　ないと思います。よく患者さんから質問を受けますが、ビタミンが不足してそうなるという根拠もあまりないと思います。ただ、体調次第のようなところはあるのではないでしょうか。

口の中は菌だらけです。いい菌、悪い菌、たくさんいるので、そのバランスが取れていれば病的なことは起こらないかもしれないけれども、どちらかというと悪いほうの菌が増えたり、抵抗力が落ちたりするときに起こりやすいと考えています。

池田　そういう意味では、疲労とかストレスは関係しないだろうということですね。

大路　そうですね。

池田　そのほか、さっきも菌の話が出ましたが、口内にはカンジダも含めて、いろいろな菌がありますけれども、これは原因になるのでしょうか。

大路　今までの経験だと、まず湿疹ができて、それが長引いて治りにくいなと思ったときに、カンジダみたいなものがくっついてしまっていることはあります。

池田　それは一義的ではなくて、二義的な感じなのですね。

大路　そうではないかなと思います。

池田　そういうカンジダなどが検出されたら対処しなければいけないのは確かですね。

大路　そうですね。

池田　さっき湿疹の話が出ましたが、アトピー性皮膚炎などがある方はなりやすいのでしょうか。

大路　湿疹ができやすいという意味では、できやすい場所ではあります。口角炎になる方も多いのではないでしょうか。

池田　一つの原因でもあるのですね。

大路　はい。

池田　口紅とかリップクリーム、こういったものでも起こるのではないかという話もありますが、本当なのでしょうか。

大路　肌に合わないのだったら、口紅やリップクリームがついたところ全

部がやられるはずなので、口角だけではないと思うのです。ほかの症状を見れば、かぶれているかどうかはわかると思います。

池田　そういったつけるもので特異的に口角炎だけができるとは考えにくいですね。

大路　その場所だけというのはおかしいでしょうね。

池田　日焼けなども原因と書いてある本もありますが、日焼けで口角炎が悪くなることはあるのでしょうか。

大路　口角部はどちらかというと日焼けしにくいですよね、ちょっとくぼんでいますから。ただ、紫外線を受けたあとというのは必ずかさかさになります。もちろん、紫外線自体が皮膚にダメージを与えますから、影響がないとは言いませんけれども。

池田　とはいえ、考えづらいですね。

大路　そうですね。

池田　その場合、唇も全部やられるわけですね。

大路　そこだけが日焼けするわけではないと思います。

池田　今の原因も考えますと、日常注意すべきこと、例えば一度、口角炎になった方が再度ならないようにするには、どういうことに注意を払ったらいいでしょうか。

大路　やはり保湿に注意することです。かさつき予防ですね。

池田　保湿といいますと、次の治療法にも関係しますけれど、どのようなものを塗るのでしょうか。

大路　普通、一般的にはリップクリームみたいな感じですね。あと、ワセリンなど、そういうものでかさかさを予防する。そのときに注意したいのは、メンソール類ではないもの、スースーしないもの。メンソール自体、合わない人も多いですし、メンソール自体が、傷を悪化させます。

池田　刺激になるのですね。

大路　そうですね。

池田　よくメンソールが入ったリップクリームがありますが、ちょっとそれは刺激になるということですね。純粋に皮膚をカバーするものということでよいのですね。

大路　そうですね。

池田　そういう意味では、ワセリンなどのほうが無難でしょうか。

大路　無難ですね。

池田　先ほど口角炎になって、カンジダなどの菌がついた場合、消毒などはするのでしょうか。

大路　消毒はしないです。カンジダに効く消毒薬はないですから、普通に洗顔してもらって、それで治療薬を塗る。

池田　洗ってしまうことはいいわけですね。

大路　そうですね。

池田　ちょっと調べましたら、市販薬でクロルヘキシジンなどが入ったよ

うな外用薬を口角炎に勧めているのがありました。ちょっと矛盾しているな、かえって悪化させてしまうのではないかと思うのですが。

大路　私もそう思います。

池田　子どもさんでしたら、ちょっとなめたりしますね。

大路　口角炎ができると気になるから、なめてしまいます。しかし、なめてしまうと、さらに悪化させてしまいます。

池田　刺激物はどうでしょうか。例えば、辛いものとか。

大路　食べるなとは言えませんので、普通に食事はしていただいていますが、ケアをきちんとするということですね。

池田　例えば、食事の前にワセリンを塗ったりなど、そういうこともあるのでしょうか。

大路　そこまで患者に指導したことはないですけれども、普通は食後だけ薬を塗っていただきます。

池田　防ぐというよりは、食後に治療する。

大路　まず治して、その後、繰り返さないように予防を考えるということですね。

池田　そこまで神経質になる必要はないのですね。

大路　そうですね。

池田　治療ということになるのですが、カンジダとか細菌がいる場合は別として、単純に湿疹が口角にできたものと考えた場合、どのような治療をされるのでしょうか。

大路　私は通常は一番下のクラス、クロベタゾンとかヒドロコルチゾンクラスのステロイドを塗っていただきます。朝昼晩、１日３回ぐらい塗ってくださいという話をすると、だいたい１週間で治っているようです。

池田　逆に、それで治らない場合は、カンジダなどの菌を調べるのでしょうか。

大路　調べるのがベストだと思うのですけれども、だいたい１週間塗って治らなければ、ちょっとずるいのですけれども、クロトリマゾールとかカンジダに効くような抗真菌剤をまず塗って、その上からステロイドをかぶせ塗りするようなかたちにしています。そうすると、だいたいうまくいきます。

池田　なるほど、そういう方法ですね。確かにステロイドを１週間塗って治らないと、怪しいわけですね。そうすると、クロトリマゾールとかを塗って、その上からステロイドを塗る。重ね塗りということですね。

大路　そうですね。

池田　以前からよく使われているビタミンB_2とかB_6の内服は処方されるのでしょうか。

大路　僕はしません。あまり根拠がないのではないかと考えています。

池田　よく昔から使われていますよね。何か習慣的というか。

大路　栄養状態、食事が悪かったころに多かったのですかね。今の時代で、そういうものが不足するということはまずないし、根拠があまりないのではないでしょうか。

池田　こういったエビデンスのある論文等を私は見たことがないのですけれども、先生はご存じですか。

大路　「しびがっちゃき」という病気があるのですけれども、東北の、食事性のものです。そういうものに関係あるのかなと。調べているわけではないのでわかりませんが、口角炎とか、そういう一つの症状としてあるのではないですかね。

池田　そういったものから逆に、口角炎だけにビタミン剤が出されるようになったということなのでしょうか。

大路　なったのかなと。

池田　非常におもしろいですね。あとは、市販ですと、いろいろな創傷治癒促進剤などが使われるのですが、先生はそういったものは使われませんか。

大路　短期間に治したいということではステロイドが一番ですかね。確かに、傷があるといえばそれまでですけれど、それがかえって刺激になってしまったりするのではないですか。

池田　基本的にはステロイドです。

大路　傷ができても、あまり傷薬を使わなくなってきていますよね。特に、抗生物質とかそういうものは。

池田　以前ですと、とにかく消毒して、抗生物質を外用するなどが多かったのですが、今の生活はきれいなので、そういったことをするよりは、皮膚の乾燥を防いで、湿疹反応を抑えるということでしょうか。

大路　炎症を抑えてということですね。

池田　どうもありがとうございました。

小児のインフルエンザ罹患時の異常行動

川崎市健康安全研究所所長
岡　部　信　彦
（聞き手　池田志孝）

小児のインフルエンザ罹患時の異常行動についてご教示ください。
1．最近の疫学的知見
2．インフルエンザの病型（A、Bなど）との関係
3．各種の抗インフルエンザ薬をはじめとする使用薬剤との関係
4．上記を踏まえた臨床における注意点

＜埼玉県開業医＞

池田　岡部先生、小児のインフルエンザ罹患時の異常行動についての質問ですが、以前、ニュース等で取り上げられましたね。

岡部　10年ぐらい前になりますが、ちょうどノイラミニダーゼ阻害剤の最初、オセルタミビルが非常にポピュラーに使われるようになったときに、インフルエンザにかかって、オセルタミビルをのんだ中学生の方が、高いところから飛び降りて亡くなったというような、非常に痛ましい事故がありました。そのほかにも、インフルエンザ＋オセルタミビルということで、飛び降りないまでも、外に飛び出すとか、そういう異常行動の発生が非常に社会的にも話題になりました。その原因が明らかでない中で、厚生労働省がオセルタミビルに関する緊急安全情報というものを出したことがあります。それが2007年の出来事ですけれども、そのときに特に10代の患者さんで死に結びつくような異常行動が出たので、基本的には10代にオセルタミビルを使うことは避けるようにとの通知が出ました。

池田　これはおそらく緊急避難的な処置だと思いますが、それを受けて何か検討されているのでしょうか。

岡部　その後、研究者の中で動物実験的にその原因を探ってみたり、あるいは疫学調査があったり、薬理的な作用に関する研究など、いろいろあるの

ですけれども、なかなか実験的に一定の見解を得るというところまでは至っていないと思います。

私どもも疫学的な研究として、全国の先生方に協力を呼びかけるようなかたちで、インフルエンザにかかった後に何らかの異常行動が出たという場合には、その薬を使った、使わないをできるだけ書いていただいて、それで異常行動についてのサーベイランスを10年にわたってさせていただいています。

その結果ですけれども、毎シーズン同じような状況で、オセルタミビルだけではなくて、幾つかノイラミニダーゼ阻害剤、いわゆる抗インフルエンザ薬というものが出てきたので、それぞれについても記入していただいて報告をお願いしたところ、毎年、一定の割合で、特に小学生を超えたような年齢の男児に多いというパターンで、インフルエンザに罹患した方の異常行動が報告されています。

それはその年のインフルエンザの流行に応じて、全体数としては多い年もあれば、少ない年もありますが、その中で薬を使っている方は、オセルタミビル、あるいはザナミビル、あるいはペラミビルなど、各種のノイラミニダーゼ阻害剤において使用した後で異常行動が見られるという報告をいただいています。

ただ、この調査を始めた当初から一定の頻度、これは十数％ぐらいのときもあれば、1/3強というようなこともあるのですが、薬剤を使用していない方でも異常行動が見られることも報告がありました。

毎シーズン行い、それぞれの薬に対する分布の違いはありますが、異常行動を起こしている方の中で薬をのんでいない方にも出ているという、毎年全く同じような傾向が続いています。

池田　薬を使っていない方でもこういう異常行動が起こり得るということですが、薬を使ったからといって異常行動の頻度が増えることはないと考えてよいでしょうか。

岡部　薬を使っていない方と薬を使っている方の正確な割合と、その中で両方のグループで異常行動の発生の違いとか、処方なしの患者さんで出ているか出ていないかについては、ナショナルデータ（NDB）を使って調査中ですので、現段階ではそこまでははっきりした結論は得られていません。

池田　毎年、定点観測も含めて、各種感染症のサーベイランスが行われて、それからもう一つは、主にレセプトのデータによって、こういうインフルエンザ薬を使っているという頻度が出てきて、それと比較することでようやく真実が見えてくる、ということなのでしょうか。

岡部　真実というか、疫学的にはより正しい比較調査ができてくるだろうと思っています。

池田　今それを先生方が中心に行われているのですね。

岡部　はい。

池田　もう一つの質問で、インフルエンザのA型とかB型のタイプによって、薬剤に関係なく異常行動が起こるのかという質問ですが、これはわかっているのでしょうか。

岡部　今の日本ではインフルエンザ様の患者さんに対して九十数％ぐらいは迅速診断が行われており、私たちの調査でも報告していただいた患者さんはほぼ99％が迅速診断によってインフルエンザであるとのウイルス学的診断がつけられています。そうなると、流行の状況によって違うわけですが、確かにA型での異常行動報告のほうが数的には多いのです。流行はA型である場合のほうが多いため、B型の流行時にはB型でも異常行動の報告をいただいています。B型だから出ない、あるいはA型のほうが起きやすいというようなことは、まだ言いにくいと思います。どちらでも同じような症状は発生していると言えると思います。

池田　例えば、ちょっと話がずれるかもしれませんが、熱性痙攣等、発熱の度合いと異常行動との関係は何か統計学的にわかっているのでしょうか。

岡部　異常行動についていえば発熱当日、ないし翌日までのインフルエンザに罹患した早期の段階での発生であって、ある程度熱が続いた何日か後では、その頻度はどんどん少なくなってきます。熱性痙攣の場合は、乳幼児に多くみられますが、異常行動はもっと高い年齢になります。また熱性痙攣は現実に痙攣そのものを起こしてますが、異常行動はもう少し精神的な領域で、行動異常あるいは言動の異常とか、そういう症状であって、ひきつけを伴うようなものは調査の中には入ってきていません。

それと、急性脳症の初期症状との鑑別がなかなか難しいときがあるのです。インフルエンザ脳症では、初期症状は似ているのですが、持続してだんだんあるいは急速に進行していきます。異常行動の場合は一過性で、ふっと我に返ると元通りになってしまって、自分で覚えていないことがあります。

池田　その辺もちょっと違う反応をしているのですね。

岡部　そうですね。初期症状としては、インフルエンザに伴う急性脳症も警戒しなくてはいけないのですが、臨床的にはかなり違った経過をたどります。

池田　そういう意味でも、ちょっと特異な反応ですね。

岡部　はい。

池田　そういった調査も含め、あるいは社会的にもこういった異常行動が認知されてきて、実際に事故数とかは減ってきているのでしょうか。

岡部　重度の事故は確かに減ってき

ています。それは多分、様子を見るとか、オセルタミビル、あるいはザナミビルなどの薬を使ったから気をつけましょうということではなく、インフルエンザという病気になったときに事故は起こり得るので、患者さん、子どもさんをよく見てくださいということから、大きい事故に至ることは非常に少なくなっているのだろうと考えています。異常行動から飛び降りて亡くなるというような方も、このところ、極めて例外的な状況になっているので、そういう意味では状況はよくなっていると思います。

池田　先生方から家族の方に対して注意点をお話しして、重大事故を防いでいるということですが、具体的には家族の方にどのように注意するようお話しされるのでしょうか。

岡部　患者さんから、ノイラミニダーゼ阻害剤を使っていいかどうかの相談もあると思うのですけれども、早く治れば使ったほうがいいとおっしゃるご家族のほうが多いので、結果的には今、抗インフルエンザウイルス薬を使う方が非常に多いと思います。もちろん、使わない方もいますけれども、使ったから異常行動に注意してください、使わなかったから注意しなくていいということではなくて、インフルエンザという病気によって起こり得る症状としての説明が大切かと思います。インフルエンザにかかった場合は、ずっとその子を監視しているわけにはいきませんが、患者さんである子どもさんの様子を時々見てください、特に発病の最初は注意してくださいというようなお願いをするようにしています。

池田　最近、多くの方がマンションで暮らしていますが、そういうときはどのようにお話しされるのでしょうか。

岡部　住居によって違いますが、マンションであれば、例えばインフルエンザにかかっているときは戸締まりをきちんとしておくとか、あるいは踏み台替わりになるようなものをベランダに置いておかないとか、これは高層住宅に住む場合の一般的な注意ですけれども、それをもう一回、インフルエンザのような病気のときには注意していただくということが必要であろうと思います。

池田　基本的には先生方が前からおっしゃっている、お子さんの様子をよく見るようにということですね。

岡部　そうですね。

池田　どうもありがとうございました。

難聴の原因と対処法

筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科准教授
和　田　哲　郎
（聞き手　池脇克則）

難聴の原因と対処法についてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　難聴についての質問ですが、きちんとした定義はあるのでしょうか。

和田　難聴も、生活の質にかかわる大きな問題ですので、重要に考えていただくのはとてもありがたいことだと思っています。難聴を大きく分けると、ちょっと聞き違いをするような軽度難聴、日常会話が少し困難になってくる中等度難聴、通常の会話の情報がなかなか耳に届かない高度難聴、あるいは重度難聴、このようなレベルに分けて考えることができます。

池脇　聞こえづらいというのにも程度があるということですが、軽度難聴が時間をかけて進行していくパターンもあるのですか。

和田　あります。例えば、老人性難聴、あるいは加齢性難聴といいますけれど、これはゆっくりした変化であることは皆さんもよくご存じだと思います。それ以外にも、騒音性難聴というものがあり、やはりこれも本人が気がつかないわずかな変化が積もり積もって、最終的には不自由になってしまうというものです。急な変化でなくても、もしかしたら以前と比べて聞き違いが多いとか、何か気になることがあったときに、自分の聴力を耳鼻咽喉科の医院で測ってもらうことはとても大切なことだと思います。

池脇　そもそも我々は音をキャッチして、それが最終的に脳にシグナルとして入って、音として認識しているわけです。そういう耳の解剖学的構造も改めて簡単に振り返りたいのですが、どうでしょうか。

和田　音は、そもそも空気の振動という物理現象です。しかも、極めて微細な変化であることは理解いただけるかと思います。このような音情報を耳

が聴覚としてとらえて、脳に伝えていきます。

音が外耳道から入ってくると、その振動が鼓膜を振動させ、鼓膜に連続する小さな３つの耳小骨、つち骨、きぬた骨、あぶみ骨といいますけれども、これらの耳小骨を振動させます。そもそも空気の振動はとても微細な現象ですから、それを少しでも効率よく伝えるために、鼓膜がやわらかくキャッチします。振動を伝える耳小骨も、とても小さいものです。

この耳小骨、一番奥のあぶみ骨の振動がさらにその奥の内耳、カタツムリの形をした蝸牛に伝わり、ここで振動のエネルギーが神経の興奮という電気的なエネルギーに変換されます。つまり、蝸牛の役割はエネルギー変換器と考えていただければよいかと思います。

池脇　人体というのは素晴らしいシステムで音の振動を蝸牛で違うかたちの信号に変えているのですね。

和田　そうですね。本当に耳はよくできていると思います。

池脇　流れとしては、外耳、中耳、そして蝸牛、そこから中枢側は神経になるのですね。

和田　はい。耳の構造を役割から大きく２つに分けると、音の振動を物理的に伝える部分、つまり外耳および中耳。それから音を感じる部分、蝸牛および蝸牛神経に分けられます。この経路の中のどこに病気が起こっても、それに応じた難聴が生じることになりますが、音を伝える部分に起こった難聴であれば伝音難聴といい、音を感じる部分に起こった難聴であれば感音難聴というように、分けて表現します。例を挙げて言うと、中耳炎で起こる難聴は伝音難聴であり、加齢性難聴あるいは騒音性難聴などは感音難聴に分類されます。

池脇　どこで難聴が起こるか。前半のほうだと伝音難聴、後半の部分だと感音難聴ということで、それぞれ難聴の原因が大きく２つに分かれますね。

和田　そのとおりです。

池脇　それでは、具体的に難聴の原因、疾患についてはいかがでしょうか。

和田　伝音難聴と感音難聴、２つに分けて考えていただくことはとても大切だと考えています。その理由は、伝音難聴は、その場所に病気があることで振動の伝わりが邪魔されて、その結果起こる難聴です。ですから、例えば中耳炎で膿汁がたまっていたり、あるいは粘膜の腫脹が起こっていたりすると、それによって耳小骨の振動が妨げられ、伝わる音が減ってしまって聞こえが悪くなるのです。

これに対する対策は比較的容易で、例えば手術等を行い、その振動を邪魔しているものを取り除いて掃除をすれば、聴力の回復が期待できます。

池脇　伝音難聴に関しては、中耳炎等で一時的に通常と違う状況になって

も、手術等でよくなる可能性は十分あると。

和田　そういうことです。

池脇　一方で感音難聴はどうなのでしょう。

和田　感音難聴は、まだまだ現在の医療水準でも対応が難しい疾患群になります。感音難聴の多くは蝸牛の障害が原因となって難聴が生じます。蝸牛における音を感じるメカニズムは極めて精巧にできており、わずかな振動エネルギーを増幅して、十分な神経の興奮に変換するのです。このような働きは現在の医療の水準でも元通りにすることはできないのです。

そうすると、感音難聴は全く対応することができないのかということになりますが、感音難聴をさらに難聴が生じた急性期の病態と、それが固定してしまった後の状態の２つに分けて考えることが、臨床上重要だろうと思っています。

池脇　難聴というと、まず頭に浮かぶのは突発性難聴で、これは感音難聴に分類されて、急性期の疾患ととらえてよいですか。

和田　そのとおりです。突発性難聴は、ある日突然耳が全く聞こえなくなってしまう急性の難聴の代表疾患です。この疾患がとても大切な理由は、急性期であれば回復の可能性が期待できる。しかしながら、治療開始までに時間がかかってしまったケースなどでは、なかなか回復がみられない例も少なくないということから、もし皆さんの周りで突発性難聴にかかった方がいるような場合には、少しでも早く専門の耳鼻咽喉科に相談するようにアドバイスいただけたらと思います。

池脇　これは大事なところですね。具体的に、突発性難聴の治療を教えてください。

和田　突発性難聴に対して、現在、第一に考えられるのはステロイドの治療です。それを十分量、決められた期間だけ計画的に投与するのがスタンダードになっていますので、この治療に関しては専門の耳鼻咽喉科に任せていただければと考えます。

池脇　うまく回復すればいいのでしょうけれども、先ほど言われたように、固定してしまった後は、多分本人もお辛いでしょうね。そういったときにどう対処するのでしょうか。

和田　確かに、固定してしまった感音難聴の場合、それを改善させる、聴力を元通りにすることは、今の医学ではかなえられません。しかし、難聴で困ること、特に言語コミュニケーションの改善を目的とするならば、それなりの方法があると考えていただければと思います。

池脇　具体的にはどういう方法なのでしょう。

和田　代表的な方法はやはり補聴器であろうと思います。難聴といっても、

最初にお話ししたように、程度がそれぞれ異なります。多くの方は、難聴とはいっても、多少なりとも残っている聞こえの力があります。それを有効に活用するのが補聴器の役割です。

池脇　補聴器という言葉が出ましたけれども、老人性難聴で補聴器をつける方も増えました。補聴器は高額なものから、いろいろなものがありますが、何が大事なのでしょう。

和田　補聴器で大切なのは手間をかけることです。決して値段ではありません。いまだに補聴器は役に立たないとお考えの方が少なくないのは残念なことですが、その原因の大部分は調整不足だと我々耳鼻咽喉科医は考えています。ほかの方のめがねを使っても十分に見えるようにはならないのと同じ原理です。めがね以上に補聴器は細かな調整を繰り返し行っていかなければ、その人の残っている聴力を有効活用する補聴器にならないと考えていただければと思います。

池脇　購入して終わりではなくて、何度も足を運んで自分に合うように調整してもらうのですね。

和田　そのとおりです。

池脇　ありがとうございました。