スキルス胃がんの最近の知見

国立がん研究センター中央病院消化管内科長
朴　　成　和
（聞き手　山内俊一）

スキルス胃がんの最近の知見について、免疫療法（チェックポイント阻害薬等）も含めご教示ください。

56歳女性、約１年半前に胃の不快感のため、近医にて上部内視鏡検査で慢性胃炎といわれ、ピロリ菌陽性のため除菌療法を施行し成功しました。

しかし、その後も胃症状の改善なく、プロトンポンプ阻害薬ほかでも奏効しませんでした。タール便出現のため、病院紹介にて上記疾患を指摘され、リンパ節転移、腹膜播種、多発骨転移も認められました。

＜大阪府開業医＞

山内　スキルス胃がんというのは、昔から名前としてはよく知られているのですが、これは俗称なのでしょうか。それとも、胃がんの中の一つのタイプなのでしょうか。

朴　取扱規約の中ではタイプ４というほうが正確だと思います。ただし、スキルス胃がんという言葉は論文などでも十分通用する言葉遣いですので、正式な名称だと考えていただいていいと思います。

山内　といいますと、どちらかというとステージが絡むということでしょうか。

朴　スキルス胃がんと名前がつくのは、ある程度進行がんになってからです。スキルス胃がんでは、がん細胞が塊をつくるというよりは、胃壁など、組織などにしみ込んでいくように進行していき、胃が厚く硬くなってくる。そうなった姿の最終形を、スキルス胃がんといいますので、早期胃がんにスキルス胃がんという言葉を使うと、それは矛盾した言葉遣いになると理解いただければと思います。

山内　スキルス胃がんに発展するタイプの、例えば異型細胞ですか、そういったものはないと考えてよいのでし

ょうか。

朴　スキルス胃がんの早期の形はどういうものかという質問には、答えがありません。スキルス胃がんでは、印環細胞がん（signet ring cell carcinoma）が比較的頻度として高いのですけれども、すべてのsignet ring cell carcinomaがスキルス胃がんになるわけでもありませんので、これもスキルス胃がんの一つの特徴と考えていただければと思います。

山内　現時点では少なくとも臨床的な結果で診断されていると考えてよいのですね。

朴　ある程度進んだものをスキルス胃がんといっています。

山内　スキルス胃がんというと、昔から非常に診断が難しい、特に内視鏡ではわかりにくいといわれてきたのですが、このあたりに関してはいかがでしょう。

朴　今話しましたように、塊をつくらず、胃壁に浸潤していきますので、ある程度胃が硬くなって、もしくは狭くなってきたりしないと見つけにくいということがあります。ほかのタイプのがんのように、もりもり盛り上がってきたり、もしくは潰瘍をつくったりすれば見つけやすいのですが、スキルス胃がんはじわじわしみ込んでいくような感じに進んでいくので、そういう意味では見つけにくいがんの一つだと思います。

山内　診断が非常に難しい。すぐに進行している。こうなってしまうと、治療も当然難しいだろうと思いますが、実際、手術成績などもよくはないのでしょうね。

朴　まずはスキルス胃がんが胃カメラなどで見つかったとき、もうすでに腹膜転移を伴っている方が多く、切除不能だといわれる方が半分ぐらいいらっしゃいます。無事に手術できたとしても、すでにあちこちにがんが飛んでいることも多いですから、普通の胃がんですと、５年生存率が、進行がんでも60～70％の成績が得られている中で、スキルス胃がんの方ですと、手術ができたとしても、５年生存率が20％ぐらい。非常に予後の悪いがんです。

山内　そこで、補助療法といいますか、ほかの治療法もたくさん出てくるのでしょうが、まず放射線療法は消化管系に関してはいま一つの成績のことが多いようですが、このスキルス胃がんに対しても、やはりそうなのでしょうか。

朴　胃に限局していましたら、放射線治療を選択するよりは手術を選択しますので、転移しているスキルス胃がんに放射線治療ができるかどうかという質問に対しては、今言いましたように、腹膜転移でおなか全体にがん細胞が広がっていると、腸全体に、腹腔全体に、放射線を当てることは不可能です。

山内　抗がん剤に関してはいかがでしょうか。

朴　切除不能胃がんという中で、スキルス胃がんが特別扱いされているわけではありません。一般的にほかのがんと同じように、今、フッ化ピリミジンとプラチナ製剤の併用療法が第一選択薬になっています。

山内　あくまで進行がんの一つとして通常の抗がん剤が使われるわけで、特別なものはないとみてよいですね。

朴　はい。

山内　免疫療法が今回の話題の一つなのですが、まず免疫療法について簡単に解説願えますか。

朴　従来、免疫療法といいますと、リンパ球を輸注したり、IL-２で刺激したラック療法などが一時期とても有名になったのですけれども、それはいずれも免疫のアクセルを踏む治療法です。一方、免疫チェックポイント阻害薬は免疫を抑制するブレーキを外す薬で、抗PD-１抗体、抗PDL-１抗体などが最近いろいろながん種で開発されてきています。

山内　結局、免疫のアクセルを踏む感じになりますね。

朴　ブレーキを外すのですからね。

山内　実際に最初に使われたのは有名な悪性黒色腫なのでしょうか。

朴　抗PD-１抗体は、４期の悪性黒色腫における５年生存率が30％前後との報告が出てきました。これは、かつての治療成績からすると夢のような話だったのですが、今現在、胃がんに関しても免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験が進められていて、早期の臨床試験ではかなり期待が持てるという結果が得られています。今、第Ⅲ相試験が進んでいる最中です。

山内　まだその結果は出てきていない状況ですか。

朴　はい。最も早いものでも今年度中に出てくればいいくらいだと聞いています。

山内　今まで経験的なかたちで行われていたということはないのですね。

朴　最近、抗がん剤の保険適用外使用はたいへん厳しくなっていますので、企業主導の新薬開発の治験というかたちで、我々も臨床試験に参加させていただいています。

山内　そうしますと、経験的ないろいろな知見に関しても、残念ながらあまり多くはないのですね。

朴　はい。先ほど申し上げましたように、論文になったり、学会発表になっているレベルのものとしては、数十例規模のものが出てきているのみで、数百例という規模の臨床試験の結果はこれから出てくると思います。

山内　もう少し広く見た場合、例えばこういった系統のがんにはわりに効くとか効かないなどといった情報はあるのでしょうか。

朴　PD-１受容体と結合するPDL-１

という蛋白質があるのですが、PDL-1が発現しているがんのほうが免疫チェックポイント阻害薬が効きやすいということが、いろいろながん種で報告されつつあります。ただし、発現していないがんの方でも多少の効果がありますので、すべてのがん種においてPDL-1の発現の有無で免疫チェックポイント阻害薬を使い分けるというところまでは、まだまだ至っていないのが現状です。

山内　まだこれらに関して何かマーカーなり、細胞形として知られたものはないということでしょうか。

朴　細胞の形としてはないですね。分子レベルのマーカーをいろいろ探索している段階です。

肺がんでは、PDL-1が高発現している肺がんの方で、従来の抗がん剤に比べて成績が良好であったという結果がつい最近報告されました。ただし、発現している人にはとても効くのですけれども、発現していない人に効くこともありますので、そういう意味ではPDL-1だけで使う使わないの判断は難しく、発現していない方でも効く可能性があるのに「やめておきましょう」とはなかなか言えないですね。

山内　最後に、抗がん剤との併用療法に関しての、先生の考えをお聞かせ願いたいのですが。

朴　抗がん剤自体が免疫抑制的に働きますし、吐き気どめなどで免疫を抑制する作用をもつステロイドを大量に使うことがありますので、こういう免疫チェックポイント阻害薬との併用がうまくいくかどうかはとても心配されているところです。現在、それについても、抗がん剤をベースに、免疫チェックポイント阻害薬のオン・オフの比較試験が進行しています。もちろん効いてほしいという期待感は十分あるのですが。

山内　いずれにしても、間もなく発表される臨床試験の最終成績が一刻も早く待たれる状況ですね。ありがとうございました。

フェリチン高値

東京女子医科大学血液内科助教
石　山　みどり
（聞き手　池脇克則）

フェリチン高値についてご教示ください。

56歳、男性で漁師（身長175㎝、体重71～73㎏）、３年前から高血圧にて降圧剤を服用していて、血圧のコントロールは良好。３年前から現在まで、Hb 12.5～13.7、RBC 406～449×10^4、Ht 35.9～39.8、MCV 87.1～89.4と軽度低値。それ以外は正常範囲。血清鉄48～62。フェリチン776.79～923.26ng/mLと異常高値が続いています。

降圧剤以外は服薬なく、仕事を普通にこなしています。診断、鑑別、対処法などをご教示ください。

＜千葉県開業医＞

池脇　フェリチンについては先生方も日常診療で測っておられると思うのですが、そもそもフェリチンとは何なのか。基本的なところから教えてください。

石山　フェリチンとは、球形のアポフェリチンの殻の中に鉄ミセルを保有している可溶性の巨大な鉄貯蔵蛋白です。肝臓や脾臓に多く含まれますが、骨髄、肺、膵臓など、あらゆる臓器に存在していますし、体液中にも存在しています。

池脇　フェリチンは蛋白ですが、鉄が結合した複合体ということで、蛋白の部分は正確にはアポフェリチンなのですね。しかも、ほぼ全身の臓器というか、細胞に存在している。

石山　はい。

池脇　鉄ですから、一般的には貧血にも関係するし、様々な疾患と関係しているものだということですね。

石山　はい。

池脇　そして今回の質問についてですが、血液内科の立場で、これをどう解釈されるでしょうか。

石山　確かに軽い貧血はあるかと思

うのですけれども、フェリチンも少し高い状態ですし、もし血液疾患であるならば、無効造血をきたすような骨髄異形成症候群やβサラセミアなどが鑑別に挙がるのではないかと思います。

池脇　今言われたのは頻繁にはない疾患だと思うのですけれども、これらの疾患は、ちょっとフェリチンから離れて、このぐらいの軽度の、あるいは正常とちょっとオーバーラップするぐらいのヘモグロビンが数年ぐらい横ばいで続くものなのでしょうか。

石山　例えばβサラセミアなどでは、時々こういう軽い貧血でずっと推移している方はいますし、特発性血球異形成という骨髄異形成症候群の前段階のような疾患がありますが、そういうものでは軽い貧血のみということもあります。そういう場合に、末梢血の塗抹標本を見てみると、形態異常を認めることがあります。日常診療で軽い貧血がある場合には、末梢血の塗抹標本を見ていただくとかなり参考にはなると思います。

池脇　血清鉄の解釈はどうなのでしょう。

石山　血清鉄はほぼ正常な値だと思いますが、鉄に関しては血液疾患では上昇することが多いので、これだけでは何とも言えません。

池脇　この方は漁師であるということ。そして高血圧の内服治療をされている。これとフェリチンあるいは軽度の貧血、これらに関連性があるのかないのか、いかがでしょう。

石山　おそらくないと思いますけれども、漁師さんの生活環境で鉄を過剰に摂取するような状況などがあればフェリチンに影響する可能性はあるかもしれません。

池脇　鉄を慢性的に過剰に摂っていると、鉄も上がってよさそうですけれども、フェリチンも反応性に上がるものなのですか。

石山　そういうこともあるかもしれません。

池脇　フェリチンが700～900台という数字ですが、正常が男性だと200幾つぐらい、女性がちょっと低いぐらい。1,000をちょっと下回るぐらいの数字について、異常の程度はどう考えられますか。

石山　非常に高値とは言いがたいと思うのですけれども、正常よりは確かに高い値かなという印象です。

池脇　女性のほうが男性よりもちょっと正常値が低いのは何か理由があるのでしょうか。

石山　それはちょっとわからないです。

池脇　質問の先生は、多分自覚症状はなくてということでしょうけれども、こういった状況で、考えられる疾患、そして対処をどうしたらいいかということです。これだけの情報で診断まで持っていくのは、なかなか難しいと思

うのですけれども、どうでしょうか。

石山　おっしゃるとおり、フェリチンが上昇する疾患というのは、かなり多岐にわたっています。貯蔵鉄が増えている場合が、まず１つ考えられると思います。貯蔵鉄が増える病気は幾つもありますが、遺伝性に鉄吸収の増加する原発性ヘモクロマトーシスや、たくさん輸血をしている方などはフェリチンが上がります。また慢性の炎症があったり、悪性腫瘍などでも上がってくることがあるので注意が必要です。

池脇　慢性炎症であれば、炎症のマーカーで、ある程度鑑別がつくことになりますね。それ以外に、先ほどβサラセミアとか、いわゆる血液疾患も鑑別に入ってくるのでしょうか。

石山　そうですね。

池脇　あるいは、先生の専門と少しずれるかもしれませんけれども、膠原病もこういうときには一応考えたほうがいいのでしょうか。

石山　そうですね。考えていただいたほうがよいと思います。

池脇　年齢的にSLEというのはどうかと思いますけれども、あと成人スチル病ですが、フェリチンの高値は合致しても、ほかの異常値、あるいは症状等々があるので、この症例に関してはちょっと考えにくいでしょうか。

石山　考えにくいと思います。

池脇　そうすると、今の時点ではこういった程度のフェリチン高値で、幾つかの疾患が考えられることから、それぞれのものに関しての必要な検査をしていくというところでしょうか。

石山　そうですね。

池脇　対処や治療は、なかなか今の時点では難しい。本人は元気にされているということになると、極端な例として、先ほどのMDSとか、あるいはβサラセミアで、こういった潜在的なものもあるということでしょうか。仮にβサラセミアだとすると、治療の対象になるのでしょうか。

石山　特に治療を要さないぐらいの軽い貧血ですので、このまま経過を観察するということでよいと思います。

池脇　逆に、フェリチンが低い状況というのは、いわゆる貧血で多いように思うのですけれども、そのあたりの考え方を簡単にまとめていただけますか。

石山　フェリチンが低値となる場合とは、鉄が欠乏した状態ということでよいと思います。鉄欠乏性貧血ではもちろん下がりますけれども、いろいろな原因で下がることがあります。例えば、妊娠中とか成長期などでは鉄需要の増大によりフェリチン低値となりますし、スポーツをたくさんする方は低くなることもあります。

池脇　改めてフェリチン高値に関してですが、最近、肝疾患とフェリチンの関係についてよく聞くように思うのですけれども、どうなのでしょうか。

石山　最近、非アルコール性の脂肪肝疾患の患者さんでは、フェリチンが高値となることがよく報告されています。BMIが高い方は特にフェリチンも上がることが多いということもあるので、フェリチンが少し高くて肝酵素が上がっている方とか、脂肪肝のある方に関しては、肝臓の専門医に一度診ていただくのがよいと思います。

池脇　そういった病気で挙がるのは、肝臓の細胞が壊れて出てくるという考え方なのでしょうか。この方の肝臓の情報を合わせて、場合によっては超音波検査や専門医に紹介するというところでしょうか。

石山　そうですね。

池脇　どうもありがとうございました。

2015～16年のインフルエンザ総括

けいゆう病院小児科・感染制御部長
菅　谷　憲　夫
（聞き手　池田志孝）

2015～16年シーズンのインフルエンザについて総括をお願いいたします。印象としては、ワクチンの効果が乏しかったように思います。医療従事者は、当然ワクチン接種していますが、そこそこの人数が罹患していました。

＜千葉県勤務医＞

池田　菅谷先生、2015～16年シーズンのインフルエンザについての総括ということで、まずはワクチンの効果が乏しかったように思うとのことです。この効果判定というのは実際どのように行われているのでしょうか。また、日本では行われているのでしょうか。

菅谷　日本ではワクチンの効果を十分に検証してはいないです。最近、世界ではワクチン効果を毎年２回ぐらい発表するようになりました。もちろん日本でもシーズン終了後には出てくるのですけれども、シーズンの中間ぐらいに、もうワクチン効果を各国で出してきます。そしてワクチン効果が低い場合は、今年はワクチンの効果が低いから、ワクチンだけではなくて、ノイラミニダーゼ阻害薬などを予防や治療に徹底的に使おうという警報を出したり、あるいはワクチンが今年は効いているということが１月ぐらいにわかれば、まだ打っていない人はもっと積極的に打ちましょうと勧奨する。そのように世界各国ではなってきているのですが、日本は残念ながらそういうシステムがないので、現在は、ワクチンに一定の効果があるのではないかと皆さん想定しつつ、毎年打っているのです。

池田　効果はどのように判定されるのでしょうか。

菅谷　世界各国で行っていて、世界のスタンダードになったのはテストネガティブ法（test-negative case-control design）という方法です。先生方はインフルエンザ様の患者さんを、日頃から多数診ていると思います。

患者さんが来る。そしてインフルエンザの検査をする。迅速診断をして陽性になる。陽性になると、普通ノイラミニダーゼ阻害薬を出す。そして、その人にワクチンを打っていたかどうかを聞くのです。陰性の人ももちろんいます。陰性の人にもワクチンを打ったかどうか聞くのです。

そうすると、いわゆるワクチン接種率になりますけれども、インフルエンザ陽性の人のワクチン接種率というのは、ワクチンが効いていれば当然低くなるはずです。インフルエンザの検査で陰性の人のワクチン接種率と陽性の人のワクチン接種率を比較して統計的に解析すると、発病防止効果が出てきます。その比を見るのです。

池田　発病防止効果なのですね。

菅谷　そうです。

池田　ふだん我々が臨床で診ていると、ワクチンを打ったら、発病はするかもしれないけれども、重症化するのを防ぐだろう。そういう感じでやっていますが、世界の基準は発病防止効果を速報、最終報告として出しているのですね。

菅谷　そのとおりです。発病防止効果が一番重要で、大ざっぱにいってだいたい50％ぐらいです。50％というと、例えば病院で職員の発病が10人いたとすると、もしも全員打っていなかったら20人の患者さんが出たであろうとなります。だいたい発病した患者を半分にする、そういう効果があります。

池田　日本ではあまり報告がないということですけれども、日本でこういう発病防止効果をレポートしている施設はあるのでしょうか。

菅谷　日本は遅れていまして、ほとんどワクチン効果を確認しないままに、何となく毎年、打たなければいけないといって、各病院の先生方、あるいは医療職の人、みんなが打っていると思います。慶應義塾大学の小児科関連病院、23～24病院が協力して、先ほど言いましたテストネガティブ法という方法でワクチン効果を３年前から調査しています。３シーズン見てきましたけれども、日本のワクチンも欧米と同じで50％ぐらいの効果があります。

池田　すばらしいですね。小児科の先生方は行い始めましたが、内科の先生方はいかがでしょうか。

菅谷　テストネガティブ法というのは、実は非常に簡単な方法で、ごく簡単にワクチン効果がわかるのですけれども、何か難しそうに聞こえてしまって、なかなか普及していないのが現状です。私が属しているけいゆう病院の内科の先生方に行ってもらったところ、やはり効果は欧米と同じでした。50％ぐらいです。

池田　50％効けば有効ということですね。

菅谷　そうです。

池田　先生方の病院グループも含め

て、もう少し大きなナンバーでやっていく必要がありますね。

菅谷　そうですね。日本全体でやるか、あるいは県単位で、例えば大学病院などが中心となって行っていくといいですね。そして、できたら1,000人以上の患者さんの迅速診断を行った結果で、ワクチンを打った人、打たない人と分けて結果を出していけば、正確なワクチン効果がわかります。

池田　毎年毎年、何の意味があるかわからないけれども打っている状況から、実際に必要性が見えてくるということですね。

菅谷　そうですね。それは大事なことで、ワクチンをただ言われたから打っているような状態では、何か副作用でも出れば一気に中止になってしまいます。ですけれども、50％のワクチン効果というのは、臨床医にはわからないのです。臨床医がみるのは、インフルエンザにかかってしまった人たちだけです。打ったけれどもかかった人たちを診る機会が多いので、臨床医としては「打ったのに、こんなにかかったか」と見ますが、そのバックには打ってかからなかった人がたくさんいるのです。それが臨床医にはみえないので、今言ったテストネガティブ法のような方法でワクチン効果を見ていかないと、臨床医の中で、ワクチンというのは本当に効いているのかどうか疑わしい、という意見が強くなるだろうと私は懸念しています。

池田　こういう調査をすることがワクチンの広がりというか、確実な実施につながっていくことにもなるのですね。

菅谷　そうですね。

池田　もう一つの質問として、ワクチン効果が乏しい年があったり、効く年もあると思うのですけれども、どのようなインフルエンザワクチンをつくるかは、いつごろ決まって、どのようにプロセッシングされていくのでしょうか。

菅谷　だいたい毎年２月にWHOがこの年のワクチンをどういうウイルスでつくるかを決めます。ワクチンの中には、A型としていわゆる豚インフルエンザ（H1N1）とA香港型インフルエンザ（H3N2）の２種類、そしてB型インフルエンザにも２種類あります。合計４つのウイルスでワクチンをつくります。WHOのリコメンデーションに沿って、日本でワクチンをつくり始めるのは５月、６月ぐらいです。９月ぐらいになると製品ができてきて、10月から打つのです。

あくまでも２月に決めているので、前の年にはやったウイルスをもとに、そういうリコメンデーションが出ているのです。しかし、これからはやるウイルスというのは、普通は変異というものがあるので、抗原性が変異してしまい効果が多少とも落ちる。場合によ

っては大幅に効果が落ちてしまう年もあります。

池田　その変異も含めて抗原性が変わったウイルスができてしまうことと、だいぶタイムラグがあるのですね。

菅谷　そうですね。タイムラグがあります。そこがほかのウイルスと違って、例えば風疹のウイルスはずっと風疹のウイルスで、抗原性は変わらないですが、インフルエンザは毎年毎年、抗原性が変わる。そうすると、ワクチンの効果がよくなったり、悪くなったりするので、インフルエンザワクチンの効果は毎年見ていく必要があります。

池田　同じようなものがはやっているからといって、同じように効果が期待されるわけでもないのですね。

菅谷　そうです。例えばA香港型がはやっているから、10年前のA香港型と同じ効果かというと、そうはいかないのです。毎年毎年、効果は変わってきます。

池田　欧米と同じように日本でも発病防止効果を調べて、それを速報でまず出す。それによって、打ってない人は打とうとか、あるいはもう効かないから早急にノイラミニダーゼ阻害薬を使っていこうとか、そういう判断が毎年毎年されるべきということですね。

菅谷　そうですね。それがないと今後のインフルエンザ対策は問題が出てくると思います。質問の先生のご意見はよくわかります。先ほど説明したようにワクチンの発病防止効果は50％程度ですが、このことが臨床医にはわからないというか、効果が小さいと感じるのです。それが高じてくればワクチンの接種率が落ちてきます。毎年ワクチンにはこのぐらい効果があるのだとわかっていることが重要です。先生方が受けている、あるいは打っているインフルエンザワクチンがどのぐらい効いているかは知っておくべきですね。

池田　知りたいですね。ワクチンの接種というのは痛みも伴いますし、ある程度の副作用も伴いますので、本当に意義があることなのか、納得したうえで打つべきですね。

菅谷　そうですね。

池田　ありがとうございました。

C型肝炎の最新治療薬

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科教授
四　柳　　宏
（聞き手　山内俊一）

C型肝炎の最新治療薬について、一般医のための基礎知識をご教示ください。
1．ウイルス駆除機序、治療効率、遺伝子型の差
2．薬剤選択適応、副作用
3．服用方法、期間
4．薬価、保険
5．その他の注意点

＜岡山県開業医＞

山内　四柳先生、C型肝炎にはすばらしい薬が続々と出てきている印象がありますが、新しい薬が非常に多く、我々もとらえにくいところがありますので、少しざっくりとご教示願いたいと思います。まず現在の新しい薬のアウトラインについて解説願えますか。

四柳　経口薬だけによる治療が始まったのが2014年９月ですから、まだ２年ちょっとしか経ちません。ただ、経口薬による治療の副反応は非常に軽く、実際にはほとんどの患者さんがこの治療を受けています。質問の趣旨も、いわゆるのみ薬だけによる治療ということになると思いますので、そこについてお話をしたいと思います。

日本のC型肝炎の患者さんは、70％強ぐらいが遺伝子型、あるいは血清型の１型、残りの20～30％の方が遺伝子型、血清型の２型なわけですが、それぞれ使う治療薬が異なります。

70％を占める１型のほうは、２年前に初めて出たダクルインザ、スンベプラ、この２種類を24週間のみます。それが最初に出てきた治療薬です。次が、ほぼ１年後に出てきたハーボニーという薬になりますが、これは１日１回１錠を12週間のむ治療薬です。３番目に出てきた薬がヴィキラックスという薬で、これは１日１回なのですけれども、

２錠を12週間のむ。１型に関してはそのような３種類の治療があります。

一方、２型に関していえば、実は１種類しかなくて、ソバルディという薬を使います。昔、私たちが使っていたリバビリンとソバルディとを併用して12週間治療する。

治療期間は、ダクルインザ、スンベプラだけが24週間で、ほかの治療は全部12週間です。治療期間も非常に短いですし、患者さんにとっては非常に優しい治療です。

山内　有効率もかなり高いのでしょうか。

四柳　ハーボニーが出たときに、100％患者さんは治るのだという話が出て、大きな話題になりました。市販後の調査では100％まではいきませんけれども、先ほど申し上げたような、どの治療薬を使っても、90％ぐらいの人は治癒するということが明らかになりました。

山内　90％台というのは、従来の治療法から比べたら、それだけでもたいへんなものですね。

四柳　そうですね。

山内　新しい薬は経口薬という大きな特徴があるのですが、作用メカニズムは従来のインターフェロン系とはだいぶ違うのでしょうか。

四柳　インターフェロンの場合には、もちろん抗ウイルス薬としての作用もあるのですが、それと同時に、我々自身の持っている免疫の力を高めることによってウイルスの増殖を抑え込むという作用もありました。ただ、今出てきた抗ウイルス薬、例えば１型の３種類の治療というのはどれも２種類の抗ウイルス薬を使うのですけれども、これはウイルスの増殖そのものを抑え込む薬です。ただ、薬の力が非常に強くなり、２種類、例えば私はHIVの治療もしますけれども、HIVは３種類の薬を使わないとウイルスを抑え込めないのですが、C型肝炎に関していえば、２種類の薬を使えばおそらく12週間の治療で十分にウイルスを抑え込める。そんなような直接ウイルスの増殖を抑え込むような薬に変わったのです。

山内　抑え込むということで、殺すわけではないということですね。

四柳　そうですね。新しいウイルスができるのを基本的には抑え込んでいく。ただ、ウイルスにも寿命があるので、新しいウイルスができないと、肝臓の細胞の中からウイルスが徐々に消えていってしまって、治ってしまうということになるわけです。

山内　聞くところによると、非常に効果が著しいだけでなく、治療中にかなり症状がよくなる方もいらっしゃるようですが。

四柳　特にご高齢の方、あるいは病気がかなり進んだ方、あるいはC型肝炎の場合には肝臓以外にも、例えば甲状腺がやられたりとか、いろいろな多

臓器の症状がありますが、そういったものをお持ちの方は症状が改善します。

山内　一方で副作用はどうなのでしょうか。

四柳　副作用に関していえば、ほとんどの患者さんたちで問題になる副作用はないです。ただ、例えばハーボニー、一番よく使われる薬ですけれども、これは腎機能障害のある方、すなわちeGFRが30を切っている方、あるいは心臓に関していえば、不整脈の合併症状がある方などに関しては注意して使わなければいけないです。そういった基礎疾患のある方にハーボニーを使った場合は副反応が出てしまう可能性がありますので、一般医家の先生方には特に腎疾患、心疾患には注意していただきたいと思います。

山内　あと、この薬の問題点といえるのかどうかわかりませんが、一番よく話題になるのは薬価ですが、かなり高額な薬ですね。

四柳　薬価に関していえば、2016年４月から厚生労働省は薬価の引き下げを行ったわけですけれども、それでも最も安いダクルインザ、スンベプラでも、自己負担で使いますと220万円以上のお金がかかりますし、ハーボニーですと450万円以上のお金がかかりますので、患者さんには当然賄えないです。もちろん保険償還できるわけですが、保険償還しても、例えば450万円の３割は135万円で、普通の方は出せる金額ではないですから、いわゆる肝炎助成というかたちで、国と地方自治体が助成する。

ただ、助成のための診断書を書くことができるのは、肝臓専門医という資格を持っているか、あるいは都道府県のほうで講習をして、それを受けた方のみです。そういった意味では、一般医家の先生の中でそういった講習を受けていただいた先生以外は、専門医の先生方と連携していただいて患者さんを治療していただくことになるかと思います。

山内　ただ、連携といいましても、昔のインターフェロンと違って、定期的に点滴をやるとか、そういったものではなくなってきているわけですね。

四柳　そうですね。２週間処方あるいは４週間処方を専門医の先生はなさるわけですから、その間、患者さんに申し上げることとしては、頻度は少ないですが、副反応が起こった場合に、必ず早めに相談していただきたいということを言います。

ただ、必ずしも専門医の先生がいつもいるわけではないですから、一般医家の先生の場合に、例えばよく聞かれるのは、風邪を引いたのだけれども、風邪薬はのんでも大丈夫でしょうかとか、そういったようなことを聞かれます。一般には、風邪薬のような薬はほとんど問題はないと思うのですが、例えば最初に出されたダクルインザ、ス

ンベプラなどですと、ハルシオンのような睡眠安定剤系の薬と多少相性が悪いということがありますので、そういった意味では一般医家の先生方が質問を受けたときには、添付文書をチェックするなど注意は必要かもしれません。

山内　あと、むしろこちらのほうが大事になるのかもしれませんが、専門医の方に紹介する場合、事前にチェックしておくべきことは、どのあたりなのでしょう。

四柳　この治療は、C型肝炎のウイルスが血液の中に出ている人であれば、すべての患者さんが適応なのです。ただし、非代償性の肝硬変の方は適応になりません。したがって、１つは血液中のHCV抗体ではなくて、HCV-RNAまで測っていただいて、確かにこの人はウイルスが血液の中に出ているということを確認いただきたいです。２つめとしては、非代償期の症状は黄疸、腹水、肝性脳症ということになるので、それがないことを確認していただいたうえで専門医のほうに遠慮なく相談いただきたいと思います。

山内　それ以外には、合併症や薬で注意しておくべきものは何かありますか。

四柳　先ほど腎疾患、心疾患のお話をしましたが、これはすべての抗HCV薬が禁忌というわけではないのですが、ご紹介いただくときには書いておいていただきたいですね。あとは併用薬に関していえばスンベプラやヴィキラックスの代謝は、チトクロムP450のCYP3というところを経由しますので、そこで代謝をされる代表的な薬物、例えばCa拮抗薬のような降圧剤、あるいはスタチンのようなもの、これはいずれも併用すると血中濃度が上がる可能性があるので、整理できるものがもしあれば整理していただけると治療しやすいですね。

山内　事前にかえられるものはかえておいたほうがスムーズに治療が進むということですね。

四柳　そうですね。患者さんもおそらくそのほうが治療をすぐ受けられて、喜んでいただけるのではないかと思います。

山内　どうもありがとうございました。

高齢発症の関節リウマチ

東京都健康長寿医療センター膠原病・リウマチ科部長
杉　原　毅　彦
（聞き手　池脇克則）

最近、高齢発症の関節リウマチ患者をしばしば経験します。
しかも、合併症が多く、治療不応性になります。治療のコツについてご教示ください。

＜大分県勤務医＞

池脇　関節リウマチ、特に高齢発症のリウマチとのことですけれども、日本全体が今、高齢化に進んでいる中で、高齢発症の関節リウマチの患者さんは増えているのでしょうか。

杉原　おそらく増えていると思います。それは実臨床でのいろいろな先生の意見だとか、私自身の感覚が主なんですが、以前と比べて元気な高齢者が増えていて、スポーツなどもされているような高齢者もたくさんいて、そういう運動負荷がかかる中で発症してくる高齢発症のリウマチが増えているのではないかと思います。ただ、日本での発症年齢に注目した疫学研究というのはまだしっかりしたものがないので、データとしてははっきりしたものはありません。ただ、たくさん診ていらっしゃる先生とか、コホート研究をやっている大学の施設の先生などに聞くと、増えているとおっしゃいます。

池脇　基本的なところで、通常のリウマチが何歳ぐらいで多く発症するのかわからないのですが、そういう方に比べての高齢発症、60歳以上ということでよいのでしょうか。また、高齢発症の関節リウマチ、RAの患者さんの特徴というのはあるのでしょうか。

杉原　まず発症年齢に関しては、以前、WHOの高齢者の定義を使って1980年代に60歳以上と定義した先生方がいるので、それ以後、高齢発症は60歳以上というくくりで、いろいろなコホート研究がなされているのですが、実際のところ、何歳以上を高齢発症とすべきかについてはまだ議論のあるところ

だと思っています。

リウマチの好発年齢は40代、50代ぐらいですが、いろいろなリウマチのRCTなどを見ても、50代後半ぐらいにだんだん平均年齢が上がってきているので、好発年齢は50代ぐらいなのではないかと思います。高齢発症で、70代ぐらいで発症してくる方もけっこういて、そういう方の特徴としては、急性発症で、大関節、つまり肩などから発症してくる方がいて、しかもリウマトイド因子や抗CCP抗体の陰性例が多いのが特徴です。

抗CCP抗体の陽性率はコホートによって違いますが、40％から、多いものでも60％ぐらいなので、必ずしもリウマチの診断で有用とされる抗CCP抗体が、高齢発症のリウマチの診断に有用でない場合もあります。ですので、実際、患者さんに滑膜炎があるのかどうかをしっかり触診で診なければいけないのが、まず第一です。しかも、大関節から発症するので、リウマチ性多発筋痛症との鑑別が難しいケースがありますから、その辺をしっかり鑑別していくのが大事だと思います。

池脇　私の乏しい知識だと、リウマチは、最初のころは朝のこわばりで始まってきて、血液学的な自己抗体を手がかりにしてという印象ですけれども、急性発症で大関節というと、ある時期に急に生活に支障をきたすような発症の仕方と考えてよいのですか。

杉原　そういう発症の仕方が、多いといっても20～30％ぐらいなのですが、ただ、普通に発症してくる方でも、わりと短期間で高疾患活動性になるような印象があります。ですので、ちょっとするとすぐ身体機能が落ちてきてしまうケースがあります。

池脇　免疫が絡む膠原病の中のリウマチで、高齢発症だとそんなに活動性が高いのかと思ってしまうのですけれども、どうしてなのでしょう。

杉原　高齢発症の活動性が高い理由はわかっていないのですが、おそらく炎症性サイトカインと自然免疫の活性化が大事で、その中で、リウマチで特に大事とされているのはTNFαとIL-６なのですが、CRPが若年者よりも高齢発症のほうが若干高い傾向があります。TNFαも結局はIL-６を上げるのでTNFα、IL-６の発現が高齢発症で高くなりやすいのかもしれません。もしかしたらIL-６より高齢発症のRAのほうが上流にあるという説もありますが、その辺もよくわかっていません。

池脇　関節の所見はあるにしても、なかなか血液学的なリウマチの所見がない場合、診断はどうなのでしょうか。スムーズにいくのでしょうか。

杉原　診断は今、新しい分類基準がありますので、リウマトイド因子陰性、抗CCP抗体陰性でも、例えばX線上でびらんがあれば、そこでリウマチと診断できます。早期の場合はびらんがな

い場合が多いのですが、その場合は小関節主体にPIP、MCP関節主体の関節炎が出てくれば、RAの分類基準を満たすことになります。

ただ、その際に気をつけなければいけないのが、腫れている関節が関節滑膜炎なのかどうかです。場合によっては腱鞘滑膜炎主体のことがあって、その場合はリウマチ性多発筋痛症（PMR）を疑わなければいけないので、ケースによっては関節エコーを行って関節滑膜炎があることを確認するようにしています。

池脇　高齢発症のRAでは鑑別診断をきちんと行ったうえで診断するということですね。次に治療ですけれども、いろいろな生物学的製剤を含めて治療が進歩している中で、高齢者にもそういう治療のアルゴリズムが適用されるのでしょうか。

杉原　その辺は今後議論が必要な点ではあるのですが、私自身の施設のコホートの、前向き研究の結果から考えると、今リウマチで必要といわれているtreat to targetという、疾患活動性を低疾患活動性あるいは寛解に向けて治療しようという治療ストラテジーは、高齢発症のリウマチでも必要だと思っています。

その理由の一つに、高齢発症の関節リウマチと一般のリウマチの方の関節破壊の進行の仕方は同等で、やはり治療しなければ身体機能も落ちるし、関節破壊が進行するので、高い疾患活動性を抑えるためには、若い方で行われているような治療の戦略が必要です。一般に、メトトレキサート（MTX）が第一選択とされていますが、高齢者ではMTXが合併症のため禁忌のケースもあるので、十分合併症の評価をしてからでないと使えません。しかし、使えるケースにはMTXを第一選択薬として使います。量も、肝障害や血球減少、あるいは消化器症状が出ない程度にしっかり量を増やして使います。十分にメトトレキサートを使って３～６カ月で低疾患活動性に入らなければ、生物学的製剤を考慮しないと、リウマチのコントロールは難しいですし、身体機能も低下していってしまうと思っています。

池脇　基本、年齢に関係なく、その方の臓器障害の有無によって、多少薬の使い方が難しくなるかもしれないけれども、使えるのであればMTXを使うべきだという考え方でよいでしょうか。

杉原　そうです。その際に気をつけなければいけないのがステロイドの使い方で、一般的に高齢者のほうがステロイドが使われている頻度が多いと、いろいろなデータで示されていますし、腎機能が悪くてもステロイドは使いやすいので、高齢者で使われるケースが多いです。しかし、最近は重篤な感染症のリスクを評価する研究で、特に高

齢者だけに絞ったコホートなどを見てみると、明らかにステロイドの用量依存性の副作用、感染症のリスクがあります。５㎎なら大丈夫と昔はいわれていましたが、５㎎でも長期に使っていれば、いろいろな感染症、あるいは骨粗鬆症関連の骨折を引き起こして予後を悪くしてしまう。最近は心血管イベントへのリスクのこともいわれているので、高齢発症で特に早期の方の場合はしっかり治療すればステロイドをやめられるので、最終的にステロイドを使わずにコントロールしてあげる必要があると思っています。

池脇　TNFα阻害薬などの生物学的製剤に関しては、MTXでコントロールできないような場合の次の手という感じなのでしょうか。

杉原　それは一般の診療ガイドラインのとおりで、もしかしたら最初から生物学的製剤を使うといいケースもあるかもしれないのですが、今はMTXで、十分コントロールできない人に生物学的製剤を使う。今ステロイドはよくないという話をしましたが、ステロイド併用は、３カ月とか６カ月といった短期間で、しかも少量であれば、早く関節炎をコントロールして身体機能を改善させるし、関節破壊の進行の抑制効果もいわれています。初期の短期間でしたらステロイドをうまく使えば、かなり炎症も抑えられると思います。

池脇　質問では治療のコツということですけれども、高齢発症の方でも、基本、MTXを中心とした治療が柱で、ステロイドに関しては、多少使いたくても、高齢者だからむしろ控えめにしたほうがいいということでしょうか。

杉原　早期で高齢発症の場合はMTXが効いて治療目標を達成したらステロイドはしっかりやめることです。患者さんにも、減らすと再発することがあるけれども、ステロイドは長期にのむと副作用があるので、ステロイドを減量、中止して再発したときは、生物学的製剤を使ったほうがいい場合もあることを最初にお話しして、ステロイドは減らすようにしています。

あと、MTXとステロイドを使ってもコントロールできない場合もありますが、その場合も、次に生物学的製剤を使うときには、ステロイドは漫然と継続しないで、できるだけステロイドを中止する努力をしながら、生物学的製剤を使うようにしたほうがいいと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

長期間ステロイド内服治療後の離脱困難症候群

東邦大学内科学講座膠原病学分野教授
川　合　眞　一
（聞き手　池脇克則）

長期間ステロイド内服治療後の離脱困難症例についてご教示ください。

６年前から慢性じんましんで他医にてセレスタミン３錠、デカドロン1.5㎎を連日約６カ月にわたり内服していた20代女性。内服経過に問題があると思われ、ステロイド内服用量の調整ないし離脱を考慮する方針とし、デカドロンから0.5㎎/月ずつ減量し、セレスタミン３錠→メドロール４錠分２→メドロール３錠/４錠隔日、メドロール３錠（２－１－０）→メドロール２錠（１－１－０）まで減量しましたが、朝１錠のみでは嘔気や体調不良を訴えるなど、なかなか離脱できず、コルチゾール／ACTH値も改善しないままです。これまで５年程度かけていますが、ここ一年はコルチゾール1.5～2.4μg/mL、ACTH １～２pg/mLのあたりで経過。離脱に向けてよい取り組みなどがありましたらご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池脇　今回の症例に関して、先生のご意見をうかがいたいのですけれども、慢性じんましんということで、セレスタミン、たしかこれはステロイドがちょっと含有されている配合剤、それからデカドロンを半年近くのまれていた若い女性ということです。その後、最終的に離脱するということで、デカドロンを調整する、セレスタミンをメドロールに代えていく等々やってこられた。なかなか難しいということですけれども、どうでしょうか。

川合　この患者さんの場合は、まずセレスタミンを１日３錠、セレスタミンには0.25㎎のベタメタゾンが入っているので、それがまず0.75㎎。加えてデカドロン、デキサメサゾンですけれども、1.5㎎を使われているということなので、プレドニゾロンに換算するとおそらく20㎎ぐらいを６カ月にわたっ

て服用していたということになります。そのくらいの量のステロイドをのむと、副腎機能はかなり抑制される例が多い。特に長期間ということもあるので、この患者さんの場合、副腎萎縮がどこまで来ていたかはちょっとわかりませんが、副腎機能はかなり抑制されていたことが予想されます。

その方を、なるべく離脱させようということで、デカドロンをまずやめ、セレスタミンも半減期の短いメドロールに代えて、徐々に減らされているので、離脱するためのやり方としてはいい方法だと思います。メドロールはおそらく２㎎錠を使われていると思うのですが、２錠から１錠にすると軽度の副腎不全の症状を訴える、そういう離脱困難例だと思います。

池脇　デカドロンを減量して、やめるところまではうまくいって、その後、セレスタミン、ここにベタメタゾンで0.75㎎含まれているのを、メドロールの２㎎錠が４錠ですから８㎎です。プレドニゾロンではなくてメドロールというのは、何か意図があるのでしょうか。

川合　おそらくベタメタゾンも、メドロール、メチルプレドニゾロンも、ともに電解質コルチコイド作用がないので、同じ系統の薬で力価の少ないものを選ばれたのではないかと思います。

池脇　比較的力価の強いベタメタゾンを含んでいるセレスタミンから、比較的力価の低いものに代えるというやり方は、先生としてはよいと。

川合　やめる場合はそれが必須で、デキサメサゾンもベタメタゾンも、グルココルチコイド受容体との結合親和性が非常に強いのです。本当にやめにくい。それから、副腎萎縮に至る例も多いステロイドだと思います。ですからこの先生のように、まず血中半減期が短くて、結合親和性もちょっと弱いステロイドに代えるのが離脱の第一歩だと私も思います。

池脇　より力価の低い、例えばコルチゾール、ヒドロコルチゾンが一般名でしょうか、そういったものに代えて、さらに微調整していくのはあまり現実的ではないのでしょうか。

川合　それで行われることもありますし、内因性ステロイドなので使いやすいというのはあるのですけれども、臨床医はメドロールとかプレドニゾロンのような力価のあたりが一番使いやすいので、おそらくこの先生も使いやすいステロイドに代えて、何とか減量を試みたということではないかと思います。

池脇　減量の経緯としては、メドロール２錠、これは朝と昼１錠から朝１錠まで減量したところで、嘔気、体調不良を訴える。この自覚症状は何を予想させるのでしょうか。

川合　これが副腎不全の症状かどうかわかりませんけれども、おそらくこ

の先生は、こういった症状を訴えられるので、血中のコルチゾール／ACTHを測られたのだと思います。

池脇　そういったステロイド製剤が効いている場合には、基本的にはコルチゾール／ACTHは下がっているのでしょうか。

川合　下垂体―副腎機能が抑制されている場合には下がっているということです。

池脇　改善しないままだと書かれているのは、おそらくその数値がまだ低いレベルにあるということなのでしょうけれども、正直なところ、こういったステロイド製剤を減量していく、離脱しているときに、コルチゾール／ACTHを測定して指標にすることを知らなかったのですが、一般的なのでしょうか。

川合　ごくゆっくり減らす場合は、基本的にはこれを特に測定しなくても離脱できる例はけっこう多いのです。おそらくこの患者さんの場合は嘔気、体調不良などを訴えられたので、主治医が副腎不全ではないかと疑われて測ったのだと思います。

池脇　長期のステロイドで副腎機能が抑えられているので、通常の日内変動などはないかもしれませんけれども、採血とか薬をのむタイミングによって数値はちょっと変わってくるのでしょうか。

川合　通常、コルチゾール濃度は朝が高くて、しだいに下がってきます。しかし、この患者さんの場合は低かった。ACTHも低かったということなので、一つちょっと心配なのは、もしこの患者さんが朝ステロイドをのんで測定したとなると、すぐ下がるので、見かけ上の抑制をみている可能性がないとはいえません。それから、ほかの要素でもけっこうコルチゾール／ACTHは変動も大きい指標なので、実際の副腎機能を正確に測ろうと思ったら、CRH試験とかACTH試験のような視床下部―下垂体―副腎軸をきちんと評価しないと、うまくいかないことになります。

池脇　臨床実地の医師がそういった負荷試験を行うのは、なかなかたいへんかもしれませんけれども、厳密に正確にとなると、そういう試験になる。

川合　はい。

池脇　最後のところでうまくいかない場合に、もし先生が主治医でしたら、今後どうしていくのがいいのでしょうか。

川合　なかなか難しいのですが、この方は５年間かけて離脱ができなかった訳です。実は離脱については、かつてLiddleという有名な副腎の学者がいたのですが、彼のグループが1965年のJ Clin Endocrinol Metab（1965；25：11）にすごくよい臨床研究を発表しています。大量ステロイドとか、クッシング症候群のアデノーマで、完全に病

変部の反対側の副腎が萎縮した例を長期にフォローアップし、その後、どのくらいで回復するかというのをみた研究があるのです。それによると、だいたい９カ月経つと、ほとんど全例で回復しているのです。そう考えると、５年はやはり長すぎるので、この方が本当に抑制されたままかどうかは再検討したほうがいいかもしれません。例外も当然ありますから、１年以内で回復しなかった例かもしれないですけれども、意外にこの方は回復されるのかもしれない。

そうすると、今後どうしたらいいかというと、ステロイドはなるべく投与回数を減らせば、それだけ残りの時間は自分の副腎が働くようになるので、今２回で投与されているものはなるべく１回、同じ量でいいのですけれども、２錠を朝１回にして、次の段階ではさらにそれを減量する。さらに次の段階は隔日投与で、全く薬なしの日も設ける。そういったかたちで少しずつ副腎を刺激してあげるようなステップを取れば、より離脱しやすいかと思います。

池脇　先生が診ておられる膠原病の中でも、特にSLEはこういったことで苦労されていると思うのですけれども、一般的に５㎎、10㎎まで来たら維持量という考えは、今は変わってきているのでしょうか。

川合　昔は維持量が必須と思われていたのですが、最近は免疫抑制薬を積極的に併用するようになったために、ステロイドは必ずしも維持量を投与しなければいけないとはなっていません。やめられる例もけっこうありますので、患者さんと十分合意のうえで離脱を試みるのがいいように思います。

池脇　ありがとうございました。

高尿酸血症と全身合併症

東京慈恵会医科大学総合診療内科教授
大　野　岩　男
（聞き手　池脇克則）

高尿酸血症が全身に及ぼす影響についてご教示ください。

＜新潟県開業医＞

池脇　まず高尿酸血症が痛風や尿路結石のリスクであることは当然のこととして、多分このご質問はそれ以外の影響ということなのだろうと思うのですが、そのあたりの背景から教えてください。

大野　高尿酸血症が痛風、尿路結石にかかわるというのはだいぶ浸透していることですが、その他については2000年ごろから臨床面、基礎面でいろいろな仕事が出始めてきました。特に2000年ごろにアメリカの大規模臨床研究の１つであるワークサイトスタディでは、尿酸が高いほど心血管疾患のイベントが多いということが、約8,000人で20年間のコホート研究でわかり、初めてそこで尿酸が心血管疾患の独立した危険因子であるということが報告されたのです。

それが臨床研究の端緒だろうと思うのですけれども、それと時期を同じくして基礎研究において、高尿酸血症モデルラットでは、高血圧や腎疾患を起こしてくることがわかり、高尿酸血症を例えばアロプリノールやフェブキソスタットで治療をすると、それらが抑えられるということがわかりました。

今まで尿酸はともすれば二次的なもので、付随的なものと考えられていたわけですけれども、この頃から、臨床面、基礎面の両面において尿酸が、高血圧や腎疾患発症の病因的役割を担っているのではないかということがだんだんわかってきました。

池脇　2000年前後でそんなにきちんとした、大規模臨床研究がやられているということで、例えば高血圧は心血管のリスクですし、高脂血症もリスクです。多分それは動脈硬化を介してということなのでしょうけれども、高尿

酸血症と心血管疾患の結びつきというのは、ほかのリスクを介したものなのか、あるいは直接的なものなのか。このあたりも多少検討はされているのでしょうか。

大野　もちろんはっきりしたことはまだわからない面もあるわけですが、今までのいろいろな成績を見てみると、直接的、間接的関与の両方ではないかと思うのです。というのは、もちろん尿酸が、例えば高血圧の発症や、慢性腎臓病の発症・進展に関係する等々の成績はあるわけですが、高血圧、慢性腎臓病等はもちろん心血管疾患のリスクにもなるからです。そのメカニズムとして考えられるのは、尿酸は血管構成細胞、特に内皮細胞や平滑筋細胞などを直接傷めるということです。高尿酸血症になればなるほど血管構成細胞を傷めて、いわゆる動脈硬化性疾患を起こしてきます。それが高血圧にも関係するし、慢性腎臓病にも関係するし、また心血管疾患にも関係するというようなストーリーなのではないかと思うのです。

先ほどちょっとお話ししましたけれども、そういった尿酸による血管構成細胞障害を介する経路、また尿酸により高血圧や慢性腎臓病が発症してくる経路の両方の経路で心血管疾患等に結びついていくのではないかと思われます。

池脇　高尿酸血症の場合、やや複雑だなと思うのは、尿酸そのものは抗酸化作用があるといいますし、例えばメタボの患者さんは当然尿酸も高いだろうし、肥満の方も高い。そういったハイリスクの方に合併しやすい高尿酸血症、これが実際に本当にリスクかどうかというのは、検討するのが難しいと思うのですが。

大野　そういう意味では難しいですね。ただ、数年前の沖縄からのコホート研究だと思いましたけれども、全く高血圧もメタボリックシンドロームもない人たちを、４年間経過観察してみますと、尿酸が高い人ほど高血圧とかメタボリックシンドロームが出現してくるという研究が出ています。当初はもちろん先生がおっしゃるように、肥満、メタボから尿酸が高くなるというストーリーだったわけですが、その逆もある程度いえるのではないだろうかというのが最近出てきています。すなわち、尿酸が高いこと自体がメタボの発症、高血圧の発症、ひいてはインスリン抵抗性、あるいは糖尿病の発症にも関係してくるのではないかといわれてきています。

池脇　そういった臨床の新しい知見を、基礎も含めた内皮細胞の傷害性や、そういったもので説明できるような知見が合わさって、リスクとしてのポジショニングが徐々に確立しつつあるという状況なのでしょうか。

大野　そうだと思います。それと、

先ほど先生がおっしゃられた、尿酸はいわゆる悪玉なのか、善玉なのか、すなわち尿酸のもつ二面性である酸化促進作用と抗酸化作用をどのように考えたらいいのかが、よく話題になります。確かに血漿中の尿酸は血漿全体の抗酸化作用の６割ぐらいを占めています。ヒトは進化の過程で尿酸を代謝するウリカーゼという酵素を失っていますので、それが尿酸を上げることによって、すなわち抗酸化作用を上げることによって、酸化物質を打ち消すということでヒトは長寿を得たのだという考えもあります。

確かに、ある程度尿酸が高いほうが抗酸化作用の面からはよいのだろうということになっているわけですが、ただ、あまり高いと、痛風や高血圧、慢性腎臓病、心血管疾患につながってきます。最近、酸化促進作用と抗酸化作用の相反する作用については、尿酸による血管構成細胞障害によって説明されています。内皮細胞膜には、尿酸のトランスポーターがあって、それを介して尿酸は血液中から内皮細胞の中に取り込まれます。血漿中の尿酸が高ければ高いほど、内皮細胞の中に取り込まれる尿酸も上がってきます。そうすると、細胞内で酸化ストレスの亢進、レニン・アンジオテンシンの亢進を介して、内皮細胞のアポトーシスとか老化とか、そういう内皮細胞障害をきたしてくるのではないかと考えられています。

もちろん、血漿中の尿酸が高いということは、抗酸化作用もあるということですが、かたや、高ければ高いほど内皮細胞等に取り込まれる尿酸も増えてくるので、ある程度の閾値を超えると、いくら流血中の抗酸化作用があっても、血管構成細胞が傷んでくる。そうすると動脈硬化病変につながってしまいます。尿酸の細胞内外での役割の違いが、酸化作用、抗酸化作用の違い、すなわち尿酸の二面性を説明するのではないかといわれています。

池脇　最近の研究によれば、あまり高すぎても、抗酸化作用が頭打ちになって、結果的に悪く働くというような考え方なのでしょうか。

大野　だと思います。特に血管傷害はそういうストーリーになると思います。

池脇　先生は、高尿酸血症と腎臓を専門にされています。腎臓の専門外ですと、腎臓がいったん悪くなってきた後の進行を止めるというのは、難しい領域だと思うのです。尿酸、あるいは尿酸の治療が進行を止めるということに関しては何か知見があるのでしょうか。

大野　５～６年前になりますけれども、先生もご承知のように、新しいキサンチンオキシダーゼ阻害剤のフェブキソスタットが上市されました。今まで40年間、キサンチンオキシダーゼ阻

害剤はアロプリノールだけしかなかったのですけれども、薬物の排泄が腎臓だけの単独経路しかなかったものですから、腎臓が悪くなってくると、アロプリノールの活性代謝産物であるオキシプリノールが蓄積してきて、それが副作用につながるのではないかということで、腎臓が悪いとアロプリノールを十分使えないというジレンマがあったわけです。

ところが、今お話ししたフェブキソスタットは肝臓、腎臓、両方の排泄経路があるもので、ある程度腎臓が悪くても、用量調節をしないで、十分使えるということがわかっています。それを使って、今、全国の腎臓病を扱っている基幹施設に協力いただいて、特にCKDの３、すなわちeGFRが30～60の患者さんをコントロール群（プラセボ投与群）と、実薬のフェブキソスタット投与群の２群に無作為に分けて、２年間経過観察して腎機能に一体どういう影響があるのかということを見るダブルブラインドの介入試験が進んでいて、もうじき解析を始めるような段階に来ています。

池脇　もしいい結果であれば、CKDというのは明らかに心血管疾患のリスクとしてはっきりしていますし、透析も医療経済的に高価ですし、新たな治療法が増える可能性があるということですね。

大野　これまで腎臓病に対する薬はあまりなかったのが現状です。例えば、ACE inhibitorでも、ARBでもそうですけれども、これらの腎保護作用は降圧機序を介するものなどがいわれていますが、直接腎疾患の進行を抑えていくというのはなかなか難しかったのです。腎疾患治療薬の一つとして、フェブキソスタット等のキサンチンオキシダーゼ阻害剤等を使って、その進行を抑えることができれば、患者さんも非常にハッピーですし、医療経済的にも貢献できるのではないかと考えています。

池脇　いい結果が出ることを期待しています。ありがとうございました。

群発頭痛

東海大学神経内科特任教授
北　川　泰　久
（聞き手　山内俊一）

群発頭痛についてご教示ください。
1．有病率
2．確定診断、鑑別診断
3．眼症状や視力低下はあるのかどうか
4．経過と予後
5．トリプタンの副作用

＜茨城県開業医＞

山内　北川先生、群発頭痛というのは、我々一般の医者にもその存在はよく知られていますが、あまり接することがない印象があります。先生のような頭痛専門の先生にとってはいかがでしょうか。

北川　この頭痛は特徴的な痛みと自律神経症状を示すことと、頭痛は耐え難い、強度な、この世の中で最大の痛みを発するといわれ、救急外来等で診るにあたっても見逃してしまうことが多いので、知っておかなければいけない疾患です。

山内　見逃しが多いということをむしろ念頭に置かなければだめなのですね。

北川　そうですね。

山内　そのうえで、例えば片頭痛などに比べての頻度は、いかがでしょう。

北川　頻度は非常に低くて、有病率でいうと、0.4％といわれています。片頭痛は８％とか９％といわれていますので、非常に低いです。それから、10万人当たりのデータですと50～400人と、非常にまれな疾患です。

山内　原因は何かわかっているのでしょうか。

北川　原因、病態はなかなか難しいところがあって、いろいろな研究が行われているところです。群発頭痛の発

作時に、PETスキャンを用いた研究で視床下部が活性化しているということが証明されています。頭痛発作が１日のうち同じ時間帯に生じ、サーカディアンリズム（概日リズム）の中枢である視床下部は群発頭痛のジェネレーターとなっている可能性があります。

山内　ただ、視床下部と痛みといっても、なかなかピンと結びつかないところがありますね。

北川　痛みの場所ということから考えると、なかなか結びつかないと思います。内頸動脈の周囲に起源を求める説もあり、この説だと多彩な自律神経症状と疼痛を説明しやすいかもしれません。

山内　まだ今後の課題なのですね。

北川　そうですね。

山内　診断について、非常に特徴的な症状のようですが、目が痛いということが有名です。やはりこういったものなのでしょうか。

北川　この頭痛は特に一側、片一方の目の奥がものすごく痛いのが特徴です。それも激痛である。片頭痛は70％ぐらいは片側なのですが、30％は両側で起こります。群発頭痛はとにかく一側の目の奥の眼痛。それともう一つは自律神経、副交感神経の症状で、目や眼球結膜が充血したり、流涙、目から涙が出たり、鼻が詰まったり、あるいは眼瞼下垂を起こしたり、縮瞳、瞳孔が縮まったりなど、非常に特徴的な自律神経の症状を示します。

山内　頭痛と名がついていますが、どちらかというと目の奥の痛みなのですね。

北川　目の奥の刺し込むような痛みですね。

山内　我々のイメージからいうと、緑内障発作との鑑別が必要になるかという気がいたしますが。

北川　鑑別診断としては、この疾患は例えば緑内障と間違えて眼科に行ったりとか、あるいは副鼻腔炎との鑑別も重要で、鼻が詰まったりするので耳鼻科に行ったり、あるいは歯の奥が痛いので歯科に行ったりすることもあるので、その辺との鑑別が必要です。あと、下垂体の病変なども鑑別しなければいけません。加えて、頭痛発作の強さ、痛みからいくと、動脈瘤の破裂、あるいは動静脈奇形からの出血とか、くも膜下出血との鑑別が非常に重要になってくると思います。

山内　非常に特徴的な症状を出す疾患ですから、まずこういう病気の存在を忘れないようにしておくことが大事だということですね。

北川　この病気をきちんと知らないと、患者さんが非常に苦しみます。この疾患が診断されるまで平均７年間かかったという例もあるので、しっかりとこの疾患が存在すること、そして最近はトリプタン製剤など、いろいろな薬が出ているので、痛みをコントロー

ルできることを知っておく必要があるかと思います。

山内　わりに夜の発症が多いという話がありますが、そのようなものなのでしょうか。

北川　夜間に多くて、寝てから２時間ぐらいしてから痛みで起きてしまう、それが毎晩毎晩起こり、寝られなくなってしまうのが特徴です。

山内　目に関してですが、目自体の症状、視力障害とか、そういった方面の障害はないのでしょうか。

北川　この病気は視神経そのものには直接影響を及ぼすことはないので、視力障害とか、そういった症状を起こさないことも特徴だと思います。

山内　そのあたりはまだ幸いかもしれませんね。

北川　そうですね。

山内　経過ですが、あまり特効薬もない時代に、自然経過に任せていった場合、どういった経過をたどっていたのでしょうか。

北川　とにかく、この痛みそのものはたいへんなもので、患者さんはのたうち回って、壁に頭をぶつけて何とか和らげようとするくらいです。トントンと壁に頭をぶつけるような患者さんを何人か経験しています。それで何とか逃れようとするのですが、この病気は１年間に１カ月前後続く頭痛の束が１回か２回、多い人で３回も４回あります。とにかく昔は自然経過の中でその痛みを我慢していなければいけない、厳しいものだったのです。

いったん起こると、30％ぐらいの人は二度と起こらないのです。自然経過を見ていった場合、２回目の頭痛の束が起こる時期と頻度は３年以内が80％といわれています。ある程度束の年数と経過を見ていかなければいけない疾患だと思います。

山内　群発という名前から想像するに、いっときに集中して起こると考えてよいのですね。

北川　群発というのは、起こってくる束が毎日毎日あって、１年間の間にそういう束が１回とか２回とか３回とかあるのが特徴です。

山内　痛みと痛みの間には。

北川　何もないです。全くないので、普通に外来に通ってきます。痛くなると来ますけれども、よくなったら来ない。

山内　ますます診断が難しくなってしまうのですね。

北川　人が変わったようになります。

山内　知らないと信じられない。

北川　そうですね。

山内　治療に移りますが、特効薬もあるようですが、このあたりを解説願えますか。

北川　昔はトリプタン製剤がなかったので、治療が難しかったのですが、今、トリプタンの注射薬がありまして、注射を打つことで30分ぐらいで痛みが

おさまるため、有効率は80％ぐらいといわれています。注射製剤のほかに、まだ適用は認められていないのですけれども、内服薬や点鼻薬もある程度有効です。どうしても注射薬は、自己注射するのが難しい方もいますので、そういう方には内服薬や点鼻薬を使うこともあります。

山内　自宅に手持ちがあると、患者さんは多少は精神的に楽かもしれないですね。

北川　そうですね。ただ、有効性に関しては圧倒的に注射薬ですね。

山内　トリプタン製剤の副作用で知られているものは何でしょうか。

北川　血管収縮剤であるということですが、吐き気がしたりとか、あるいは胸部が圧迫される感じがするとか。いろいろ調べてみると、実際は、心臓に虚血の変化は起こらないのですけれども、そういう胸部の圧迫感が一つ副作用として知られています。動悸などが起こることもあります。

山内　高齢者の方などでは少し使いにくいということでしょうか。

北川　高齢者の場合、脳卒中の既往があるとか、心筋梗塞がある患者さんでは、心電図などを撮って使うことになりますが、群発頭痛の場合は発症性別が圧倒的に男性が多いのです。女性の３～７倍といわれています。しかも若い20～40歳ぐらいの男性が多いですが、血管収縮作用なのでやはり注意しなければいけないですね。

山内　あと、高濃度の酸素も有効ですか。

北川　高濃度の酸素も有効性が高くて、100％の酸素を15分間吸うことで、おそらく高濃度の酸素に血管の収縮作用があることが効果の発現につながるのではないかといわれています。

山内　トリプタン製剤が使いづらい方ではそういう手もあるのですね。

北川　そうですね。両方行うとよいと思います。

山内　ありがとうございました。

運動とCPK

昭和大学医学教育学・卒後臨床研修センター長
高　木　　康
（聞き手　池脇克則）

一般的な運動で、CPK（クレアチンホスフォキナーゼ）はどのくらい上昇するものでしょうか（年齢にもよると思いますが）。

43歳男性で、前日ジムで運動された方に採血を行ったところ、CPKが9,255 U/Lと著増していました。CPKがどの程度までなら様子見でよいのでしょうか。また、CPKが著増する場合は運動制限すべきでしょうか。

＜大阪府開業医＞

池脇　運動とCPK、クレアチンホスフォキナーゼということで、スタチンなどの投与中にCPKを気にされている先生は多いと思いますが、それに関連した質問です。

まず、確認ですが、質問にはCPKと書いてありますけれども、CKという呼び名もよく聞きます。今はどちらを使うのでしょうか。

高木　従来は、クレアチンホスフォキナーゼ（CPK）と言っていましたけれども、今はクレアチンキナーゼ、CKが一般的に使われるようになってきました。医師国家試験でも今はCPKではなくて、CKという表示になっています。

池脇　ではCKということで話を進めたいと思いますけれども、今回の質問は、43歳の男性が前日、ジムで運動して、採血をしたらCKが9,255U/Lとすごく上がっていたということですが、まずCKの基本的なところから教えてください。

高木　CKは、クレアチンリン酸とクレアチンの反応を触媒する酵素です。そのときに共役反応としてADPからATPへの反応が起こります。このATPは、高エネルギーリン酸ですので、エネルギーを供給するうえで非常に重要な酵素です。特にCKが多く含まれるのは筋肉で、筋肉の収縮時のエネルギー供給に関しては非常に大きな役割を果たしています。

池脇　エネルギー供給ということは筋肉の中でも骨格筋、心筋に多く含まれているのですね。

高木　そうですね。

池脇　CKはアイソザイム、これも臓器ごとのアイソザイムということなのでしょうか。

高木　細胞上清中のCKには３つのアイソザイムが存在します。CKは２つのサブユニット、MとBからなる二量体ですので、CK-MM、CK-MBとCK-BBの３つのアイソザイムが存在します。骨格筋にはCK-MMが非常に多くて、心筋にはCK-MBがかなり含まれています。骨格筋に比べると、だいたい３～４倍ぐらい多く含まれています。

それから、CK-BBは脳に多く含まれています。ただ、脳にはBBB、blood brain barrierがあるので、脳が傷害されても、BBBが傷害されないかぎりは血中に出現しません。したがって、血中CKは骨格筋と心筋の傷害を反映する酵素だと考えていただいて結構です。

池脇　CKも、どの臓器由来かによって、どういう疾患を考えるか。今回の場合は運動負荷ということですけれども、疾患ごとのCKが高いときの考え方についてはどうでしょうか。

高木　総CK活性が高い場合に、まず行っていただきたいのはCKアイソザイム分析です。そして、総CK活性とCK-MB活性を比較して、CK-MBが総CK活性の10％以上ですと、心筋傷害が考えられます。ですから、心筋梗塞とか心筋炎などいろいろな心筋傷害を引き起こす疾患を考えていただきたいです。一方、CK-MB活性の比率が多くなく10％以下の場合には、骨格筋由来のことが多いですから、筋ジストロフィ症とか皮膚筋炎などの骨格筋の挫滅を起こす疾患を考えていただきたいです。

池脇　このあたりは読者の先生方もよくご存じのところで、CCUで入院した患者さんのCK-MBの変動を追いますが、そういう臓器分布もありますけれども、生理的な変動もあるのでしょうか。

高木　CKは、骨格筋に非常に多く含まれていますので、筋肉の量にわりと比例します。このため総CK活性は男女差、男性のほうが女性よりも高い微量成分の一つに数えられています。総CK活性の基準範囲は50～200U/Lですけれど、上限値は男性のほうが少し高くて220U/Lぐらい、女性は少し低くて180U/Lぐらいと考えてください。

池脇　CKの中の筋由来のいわゆるCK-MMというのは、当然男性のほうが筋肉量が多いので、基準値も高い。そして、運動で変動するのですね。

高木　筋肉運動と総CK活性の変動については我々の実験があります。５名の学生に10㎞のマラソンをしてもらい、２日後に採血して総CK活性を測

定しました。そうしますとマラソン前に比べてマラソン後では、平均で40倍ぐらい上昇し、CK活性ではだいたい4,000U/Lぐらい、高い学生では１万U/L近くまで上昇しました。

池脇　けっこうなレベルですね。ピークはだいたい２日ぐらいなのでしょうか。

高木　この実験のときは２日後に採血しましたが、日ごろ筋肉運動されている方と、筋肉運動されていない方では多少ピークが違うようです。別の実験では日ごろ運動されている方は、８～16時間と24～36時間にピークが認められ、一方、運動していない方では、ちょっと遅れて、16時間前後と３～５日後にピークを示す変動が報告されています。

池脇　今回の質問ですと、運動した翌日に１万U/L弱となると、その翌日はもっと高いかもしれないですね。

高木　そうですね。この質問の方ですと、ジムでどのぐらいの筋肉運動をされているかわかりませんが、かなりハードな筋肉運動でしたら、少し遅れてもう少し高値になるかもしれません。しかも、この方が初めてあるいは久しぶりに運動された場合では、それよりかなり遅れてピークとなるかもしれません。

池脇　そのあたりの情報がありませんけれども、日ごろ運動されている人というよりも、久しぶりにちょっと頑張った翌日の採血という感じがしますが。

高木　そうでしょうね。きっと、多少筋肉が痛いということもあって採血されたと考えますと、１万U/L近くても、それほどまれではないと考えます。

池脇　１万U/Lというと、運動の負荷としては強めの負荷になりますか。

高木　強めですね。かなりハードだと思います。

池脇　筋肉の中に存在するCK-MMが、細胞が壊れて出てくるのではなくて、何か透過性が亢進して出てくるのでしょうか。

高木　一般的には、筋肉運動が軽くてCK活性が低い場合には、先生がおっしゃったように、筋細胞内のエネルギーが低下して、透過性が亢進し、筋肉筋細胞膜に穴があいて、そこからCKが出てくる逸脱という機序で血中に出現しますが、激しい筋肉運動で筋細胞自体が損傷した場合には、直接血中に出てくるというかたちになります。

池脇　いわゆる挫滅によって中のものが出たということですが、１万U/Lぐらいだと多少そういう要素もあるのでしょうか。

高木　ありますね。この患者さんの場合は、多少なりとも筋肉が挫滅していると考えたほうがいいかもしれません。

池脇　個人的な印象ですけれども、1,000U/Lを超えない程度でしたら、ま

あまあ上がっても安心して見られますけれども、このぐらいの数字になると、横紋筋融解症から腎不全もないわけではないかと疑ってしまいますが。

高木　先生が今おっしゃったように、脂質異常症治療薬のスタチン系薬剤やフィブラート系薬剤、ある種の抗菌薬や抗精神病薬などを服用すると、横紋筋融解症になることがあります。この場合にはCK活性が１万U/L以上にもなります。筋肉が融解すると、筋肉中からミオグロビンが出てきます。このミオグロビンが腎尿細管を閉塞する急性腎不全になることにもなります。これら薬剤を使用する際には、横紋筋融解症の発生に注意が必要と思います。

池脇　今回の質問では、１万U/Lぐらいまで上がっていますが、どの程度までなら様子を見られるでしょうか。ミオグロビンが出ているかどうか、そういったほかの情報も必要でしょうか。

高木　そう思います。少なくともミオグロビンは測っていただいたほうが、このような方にはいいと思います。腎臓の傷害については腎機能に関連する検査を行うことも必要と思います。

池脇　運動制限をすべきかどうか。さすがにこのぐらい高いとどうか、という感じがしますが、どうでしょうか。

高木　そうですね。ただ、いろいろな実験がありますが、３日後もしくは１週間後にまた同じような負荷、筋肉の運動負荷を加えた場合には、CKはそれほど上がらないという報告もあります。今回の筋肉運動で血中CKが非常に上昇したけれど、次回も同じ筋肉運動をした場合にはそれほど上がらないこともあるかもしれません。

池脇　今回こういうエピソードがあったから、恒常的に運動制限というわけではなくて、少なくとも今回のエピソードをきちんと乗り切るという考えから、その間はしばらく運動は控えていただく。

高木　それが一番大事なことだと思います。

池脇　この方がもう少し高齢の方で、スタチンとかフィブラートをのんでいて、このぐらいの数字になってしまった場合には、とりあえず薬は中止でしょうか。

高木　そうですね。血中CKが異常高値の場合には、患者さんの服用している薬剤の影響や、医原性も考えて薬を中止するなどの対応が必要だと考えます。

池脇　どうもありがとうございました。

心臓弁膜症の治療

自治医科大学附属さいたま医療センター心臓血管外科教授
山　口　敦　司
（聞き手　池脇克則）

心臓弁膜症の治療についてご教示ください。
弁置換術、弁形成術などの適応や手術法（特に弁形成の適応）また最近は弁置換を経カテーテル的大動脈弁置換するようですが、その点についてもご教示ください。

＜群馬県開業医＞

池脇　心臓弁膜症の外科治療、一般的に内科的にコントロールができなくなったときの外科的な治療ということですが、心臓弁膜症の外科治療もだいぶ様変わりしてきたのではないかと思いますが、いかがでしょうか。

山口　心臓弁膜症の手術自体増えていまして、件数からですと、日本全体で今は心臓弁膜症だけで１年間に２万人以上の手術件数があります。その中でも、特に大動脈弁狭窄症（AS）と僧帽弁閉鎖不全症（MR）の２つの疾患に関しては、この10年間、著しい増加傾向にあります。

池脇　私も動脈硬化をみていますので、動脈硬化性の変性変化でASになっていく方が、長寿化に合わせて増えていると聞きました。

山口　そのとおりです。

池脇　MRはどうして増えているのでしょうか。

山口　MRも、高血圧とか、そういった基礎疾患を持っている方が多いのは事実ですけれども、あとは診断技術がだんだん進歩してきたのが影響しているのではないかと思います。もう一つ、心臓外科医がある程度よい治療成績を残しています。それが治療を勧めるうえでの引き金になっているのではないかと思います。

池脇　一方で、MRは、リウマチ性のものが少なくなっていますがどうでしょうか。

山口　リウマチ性の弁膜症は、幼少

期の溶連菌感染が原因とされています。抗生物質をしっかり投与すれば、ほとんど予防できるということがわかってきていますので、最近はリウマチ性の弁膜症はほとんど見ることはなくなってきています。

池脇　まず、MRに関して、手術の適応ですとか、どういった手術なのか教えてください。

山口　適応に関しては、息切れだとか動悸とか、そういった自覚症状がある患者さんに関しては、エコー上有意な僧帽弁逆流があって、なおかつそれが自覚症状を伴う患者さんに関しては手術をお勧めします。自覚症状がない方の場合でも、心電図上に心房細動があったり、エコー上で左室だとか左心房の拡大があったり、そういった方の場合には経過を見ている中で手術をお勧めするかたちになっています。

池脇　ぎりぎりまで内科的に粘ってから手術をしても、心臓そのものが不可逆的な変化をきたしてしまうと、手術をしてもなかなか戻らないのでしょうか。

山口　おっしゃるとおりです。できれば経過観察している中で、エコーデータの左室の容積とか左心房の容積、そこら辺に注目して、しかるべきところで手術に持ち込むことが望ましいかと思っています。

池脇　MRの手術は、置換術と形成術というのでしょうか、大きく２つに分かれるということですが、どちらが主流なのでしょうか。

山口　従来、リウマチ性の弁膜症の場合には、僧帽弁を形成しても、なかなか長期の成績が得られないこともあり、弁置換をするというのが主流でした。僧帽弁逆流に対する形成手術は手技が確立し、長期の結果もよいということもあって、僧帽弁閉鎖不全症の場合には基本的には形成術がメインとなって、弁置換を行う症例はかなり減っているのが現状です。

池脇　腱が伸び切って逸脱するようなものもあれば、いわゆる強い心不全、拡張型の心筋症等々でだいぶ拡張してしまったなど、背景によって手術の術式は変わってくるのでしょうか。

山口　おっしゃるとおりです。腱索が断裂したような場合は断裂している部分を切除したり、あとは元に戻したりすることで形成手術をすることがほとんどです。

ただ、左心室が拡大して非常に左心室の機能が悪い場合、これは非常に議論があるところで、弁輪を縫縮して逆流を止める方法なども行っていますけれども、長期的に見るとなかなか成績がよくないこともあって、そういった患者さんに関しては弁置換を行うという意見もあります。

池脇　困難な症例もあると思うのですけれども、手術の予後は良好なのでしょうか。

山口　これは左心室の機能に依存すると思います。基本的には左心室の機能がいい方の場合には、形成がうまくいけば非常にいい予後が得られると思います。

池脇　そういう意味では、心機能が悪くなるまで粘らないということでしょうか。

山口　そうですね。おっしゃるとおりです。

池脇　さて、ASですが、特に高齢社会になって増えてきているということで、これに関しては置換と形成と、どちらが主流なのでしょう。

山口　高齢者の大動脈弁狭窄症に関しては、形成はかなり難しいです。硬くなった弁を温存することはできないので、基本的には弁は切除します。その代替的なものとして人工弁を入れて置換するのと、あとごく一部では自己の心膜を使って形成されている先生もいらっしゃいますけれども、弁を取り換えるのが大多数の患者さんで行われている方法です。

池脇　取り換えるときの弁は、生体弁なのか、機械弁なのか、このあたりの判断は大まかにどのようにされているのでしょう。

山口　生体弁というのは、durabilityというか、長期の、15～20年ぐらい経過している間に劣化を起こすことが知られていますので、65歳以上の方に関しては生体弁を使うことが一般的になっています。65歳よりも若い方に関しては機械弁を使うことが一般的と考えています。

ただ、機械弁を使った場合にはワルファリンという薬を使用して、抗凝固療法を行わなくてはいけないので、患者さんのライフスタイルでそういった薬を好まない方の場合には、患者さんの意思で生体弁を使うこともあります。

池脇　特に、お子さんを希望するような女性の場合には生体弁ですか。

山口　おっしゃるとおりです。

池脇　そういう意味で、一部、自己心膜を使うという、たしか東邦大学の尾崎先生が行っておられますが、いろいろな術式が最近は出てきました。質問にもある経カテーテル的な大動脈弁置換、いわゆるTAVIに関してはどうなのでしょうか。

山口　これは10年ほど前からヨーロッパで始められている方法で、日本でも３年ぐらい前から保険の収載もされて、実際に治療できるようになっています。TAVIというのは、足の血管、あるいは左の側胸部に数㎝の傷をつくり、そこから人工弁を心臓内に入れる方法ですけれども、人工心肺も使わなくて済みますし、患者さんにとって傷がとても小さいですから、非常に手術のリスクの高いと思われる患者さんに対してはいい方法だと思います。

実際に私たちの施設でも、大動脈弁治療の中での20％の患者さんがこの

TAVIという方法で治療を受けています。従来、非常にハイリスクと思われていた患者さんたちが治療を受けているのですが、それでもいい成績で治療を完遂できています。

池脇　確かに、開胸となると、高齢の方で手術リスクが高い場合には、TAVIは非常にいい治療方法ですね。一方で患者さんに、こういう治療とTAVIという治療があってというと、患者さんはTAVIのほうを選びたいという。患者さんの希望と、医師側としてどちらにすべきかは、なかなか迷う症例もあるのでしょうか。

山口　基本的にはTAVIは手術の傷が小さくて、患者さんにとっては非常にすばらしい治療法と思われるところもありますが、実はカテーテルで操作をすると、ブラインド操作ですから、拡張させたときに心臓から出血してしまったり、血管の損傷を起こしてしまったり、幾つかの合併症があって、それをクリアしなければいけない。決してTAVIも100％安全という方法ではないのです。ですから、手術で安全にできる方の場合には手術を選択して、手術のリスクが高いという方の場合にはTAVIを選択しているのが現状です。

池脇　先生のところではTAVIを自分の施設で行っているので、２つの方法があるということなのでしょうけれども、TAVIがまだできない施設もあるということになると、患者さんが希望した場合には、そういったところに患者さんを紹介するというかたちで進めるのでしょうか。

山口　現時点ではTAVIを施行できる施設は各県に１つ、県によっては複数あるところもありますけれども、地域にある程度限られた施設で行われています。どうしてもTAVIということであれば、そういったかたちを取らざるを得ないですね。

池脇　ここ数年で新しい治療法が出てきたという意味では、本当に大きく進歩しているのですね。

山口　そうですね。

池脇　ありがとうございました。

耳鳴りの治療

慶應義塾大学耳鼻咽喉科専任講師
藤　岡　正　人
（聞き手　山内俊一）

耳鳴りを治療する方法はありますか。また、内科医として処方できる薬や対処法をご教示ください。

＜富山県開業医＞

山内　耳鳴りというのは、日常臨床の中でも患者さんの訴えとして多い。しかも、ついでにという感じで突如訴えが出てくるようなことが非常に多いわけですが、耳鼻科でも比較的訴えとしては多いものなのでしょうね。

藤岡　非常に多いです。特に、長い間続いている慢性的な耳鳴りで困っている、つらいという訴えを、高齢者を中心に多く経験します。

山内　先生方は、そういった患者さんが来られた場合、まず第一に付随した所見としては、どういったあたりに注目されるのでしょうか。

藤岡　まず、耳鼻科医を訪れていることもありますし、難聴が伴うか、伴わないかを検査します。特に、最近始まった耳鳴り、つまり急性期の場合、急性の感音難聴、例えば突発性難聴のような疾患を鑑別します。急性感音難聴は治療がいくつかありますので、まず最初に必要なことかと思います。

山内　難聴と比較的関係が深いのでしょうか。

藤岡　Jastreboff氏らが提唱した最近の理解によると、難聴あるいは環境的な因子で、外から音が十分に入ってきていないような状態では「聴こえの脳」が過敏になってしまい、その結果、音が入らない部分を逆に耳鳴りとして感じてしまうとされています。この考え方は、耳鳴りは「聴こえの脳」が認知することで生じるとも言い換えられます。そのうえで、耳鳴りがずっと続いているという不快感、嫌だなという情動、あるいはそれによる不眠、そういった苦痛を和らげることが治療目的となります。

山内　患者さん自身が難聴を意識しているかいないかも一つのポイントになってくるのですね。難聴と関係する、その理由でやはり高齢者に多くなってくるということでしょうか。

藤岡　はい、そのように考えています。

山内　中には難聴を伴わないものもあるのですか。

藤岡　難聴を伴う、伴わないといった定義も難しいところがあって、どれぐらい聞こえなければ難聴というかという問題もありますけれども、同じような難聴のレベルであっても、耳鳴りを感じる方、感じない方がいます。

山内　ありますね。私もいい年なのですけれども、高齢者で非常に耳鳴りを強く訴える方と全く訴えない方、はっきり分かれるような気がするのですが、何か理由があるのでしょうか。

藤岡　有名な心理実験がありまして、全く難聴がない方、それも若い方でも、スタジオのような静かな部屋、あるいは、無響室みたいなところに入っていただくと、何となくキーンと鳴っているような感じがしたり、ボーッ、シーンと鳴っている感じがするといいます。ですので、外から音が入ってくる、入ってこないをどのように感じるかというのが一つのポイントなわけです。

それから、ずっと耳鳴りがしていると、当然「慣れ」が生じてきます。高齢の方、徐々に難聴になっている方であれば、「よく聞けば鳴っているが、気にはならない」とか、「自宅に帰って周囲が静かだと耳鳴りがしているけれども、職場で働いていたり、移動中でやかましいときにはその耳鳴りは感じない」、このような現象が起きます。

山内　メカニズム的には、かなりわかってきつつあるようですが、実際に耳鳴りを客観的に、あるとか、ないとか、程度を知る方策は何か考えられているのでしょうか。

藤岡　聴力検査と同様に、いろいろな音を患者さんに提示して、本人に似た音や音の大きさ（音圧）を申告していただく、耳鳴りピッチマッチテストというものがあります。これは半分主観的ですけれども、何とか定量化しようという方法です。ですが、例えば脳波だとか、そういう本当の客観的なテストという意味では、まだ開発段階です。

山内　患者さんの表現でよく、キーンとか、シーンとか、こういったものがあります。我々も例えば１人だけでじっとしているときに、耳に神経を集中すると、シーンというのが聞こえなくもないのですが、この患者さんの訴えている音といいますか、表現で耳鳴りの鑑別診断などはできるのでしょうか。

藤岡　先ほどちょっとお話しした、外から入ってこない音、足りない部分に敏感になりますので、例えば高音に

難聴がある方の場合は高音の耳鳴り、キーンという音を訴える傾向があるかと思います。逆に、ボーッという音だとか、あるいは何となくこもる感じだとおっしゃる場合には、低音に難聴がある場合が多いかと思います。

山内　この２つで治療法は大きく変わってくるということはあるのでしょうか。

藤岡　慢性の固定した耳鳴りに関しては、大きな違いはないかと思います。

山内　治療法に移りますが、まず耳鳴りの特効的な治療法というのはあるのでしょうか。

藤岡　耳鳴りの音を小さくする、あるいは消す、そういう意味での有効な治療としては、十分なエビデンスを持ったものは現時点では残念ながら存在しません。

山内　そうしますと、患者さんの訴えに対して先生方はどういう対応をするのでしょう。

藤岡　耳鳴りを消す方法というのはなかなか難しいですけれども、耳鳴りによって感じている苦痛であるとか、辛い感じ、気になる、そういったところに対する治療、働きかけは幾つかあります。

山内　具体的に教えていただけますか。

藤岡　外から音が入っていない分だけ敏感になるというスタンスからすると、逆にいえば、単純に音を入れてあげればいいわけでして、例えば自宅に帰るときだけシーンと鳴っているという場合は、内科医の先生でもできる方法は、という質問の部分ですけれども、例えば音楽などをかけることを提案します。この際の音は耳鳴りを消すような大きさである必要はなくて、本当に小さな音でいいのです。それだけでもだいぶ効果がある場合があります。

山内　かえって音楽のようなものを入れたほうが、この場合は気が紛れるのでしょうか。それとも実際、耳鳴りを感じる脳のほうで少し変化が生じるのでしょうか。

藤岡　変化が生じると脳科学的にはいわれていますが、現実的には外から音が入ることで注意が耳鳴りのほうに向かなくなるというのが大きな要素かと思います。

山内　先ほどのお話のように、家に帰ってきたときに耳鳴りがするとか、そういったパターンはあるのですか。

藤岡　わりとよく患者さんからうかがう話かと思います。

山内　音楽を聴くというのは簡単といえば簡単ですね。それ以外ですと、何かありますか。

藤岡　このように音を入れる治療法を音響療法といいますが、もうちょっとしっかりとしたものであれば、耳鳴り治療器というものが出ています。耳にかけて音を入れっぱなしにするという器械です。

ただ、難聴がある方の場合には、補聴器の使用を開始し、しっかりと調整したうえで常用していただく。長い期間ずっとつけっぱなしにしていただく。これによってかなり耳鳴りに対する苦痛度は和らぐといわれていて、報告にもよりますけれども、８割ぐらいの方に効果があるといわれています。

山内　補聴器というのは、なかなか個々人の方に勧めても、ギブアップしてしまう方が多いようです。これは何か理由があるのでしょうか。

藤岡　患者さんは、長い期間ある難聴ですと、音が入ってこないことに「聴こえの脳」が慣れているので、そうするとちょっとした音でも響きます。私たちが補聴器を出すときによく言うことは、これはリハビリなのだと。ちょっとうるさいと思うかもしれないけれども、「聴こえの脳」が忘れてしまっている音だから、それを取り戻すために、ちょっとたいへんだけれども、しばらくの間はつけっぱなしにしてくださいとご説明します。

面白いもので補聴器が合ってくると、耳鳴りの話を患者さんがいつの間にかしなくなります。最初の話に戻りますけれども、音が入ってくるということが、「聴こえの脳」にとって大事なことなのだろうと考えています。

山内　そうしますと、１週間、２週間で、何となく煩わしいからといって諦めずに、半年ぐらい使い続けていただくということですね。

藤岡　はい。

山内　例えば、精神科的な感じですが、安定剤などはどうなのでしょう。

藤岡　「聴こえの脳」とか、苦痛とかいう話をしましたけれども、どうしても耳鳴り、あるいは聴覚の異常感というのは、そういった精神的な要素を受けます。うつ病の一症状として耳鳴りがある場合は、今お話ししたような音響療法も経験的になかなか効果が上がりませんので、専門的な治療を進めていくことも必要かと思います。

山内　どうもありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅰ）

COPD・喘息を疑うとき

慶應義塾大学保健管理センター教授
森　　正　明
（聞き手　中村治雄）

中村　森先生、今回は、先生にご企画いただいた、「COPD・喘息の最新情報シリーズ」、その合併もあるかと思いますが、そのシリーズの最初になります。

日常診療していて、どういう患者さんが来たらこれらの病気を疑うのか、その辺からちょっと教えていただけますか。

森　COPDとは、慢性閉塞性肺疾患で、以前、肺気腫とか慢性気管支炎とか呼ばれていたものの総称ですが、たばこが原因であることはよく知られていますので、まず考えるのは、40歳以上の方で喫煙歴があるということになると思います。

実際のところ、厚生労働省の統計では患者さんの数は20万人前後となっていますが、疫学調査では日本人では8.6％ぐらいの方が罹患しているということで、40歳以上で500万人以上、70歳以上では200万人以上いると推定されますが、むしろそれしか見つかっていない、多くのCOPDは隠れた状態になっていると思います。

症状としてよく知られているものは、慢性の咳や痰、息切れ、時には喘鳴、すなわち、ゼイゼイすることですが、多くの患者さんは咳や痰はたばこのせいと思っていて、受診に至らない。かなり目立つようになって風邪が治らないと受診される場合がありますので、治らない風邪の中にはそういうものを考えたほうがいいといわれています。

また、労作時の息切れでは、同年代の人と比べて、坂道や階段を上るときに自分は息切れすると感じられる方もいるかもしれません。また、逆に、自分はあまり階段を使いたくないと、無意識にエレベーターやエスカレーターを使ってしまうようなことが、症状として現れている患者さんもいるのではないかと思いますので、問診してみるのも発見につながるかもしれません。

また、重要なところでは、併存症が有名でして、併存症治療中の患者さんの20～30％にCOPDが隠れていると考えられています。すなわち、いろいろ

な別の病気を理由に治療されている患者さんの中にCOPDの患者さんが隠れていることを、かかりつけの先生方には着目していただきたいです。

例えば、栄養障害ですとか、骨粗鬆症、筋力低下という骨格筋の機能障害、あるいは心血管系疾患で心筋梗塞、狭心症、高血圧、脳梗塞、糖尿病などの疾患に併存していることが多いとされています。

また、そのほかに消化器系の疾患、あるいはうつ病のようなかたちで症状が出ている方とか、あるいは睡眠障害に隠れている場合もありますので、ぜひCOPDという疾患について心にとめておいていただければと思います。

中村　これは喘息かなという疑いを持つ場合はどうでしょうか。

森　同じ閉塞性の肺疾患でも、喘息はまた症状が少し違っていて、基本的には発作性の呼吸困難とか喘鳴とか、反復する咳などです。発作は特に夜間とか早朝などに出ます。すなわち、可逆性の気流制限、元に戻る閉塞性の換気障害があるから、無症状のときもあれば、発作が出るときもある。あるいは、それが変動するのが一つ特徴になるかと思います。そういった訴えがある場合は喘息の可能性があると思われます。

また、気道過敏性が亢進していることから、運動や感染症、例えば風邪を引いたあととか、アレルゲンに曝露されるとか、気象が変化するとか、ストレスによって発症するというような状況になると、喘息があるのではないかと思われます。

そのほかに慢性の咳嗽、いわゆる８週間以上、咳がずっと続いているという訴えで来られる患者さんもいると思うのですけれども、研究調査にもよりますけれども、そういう慢性咳嗽の中の38～55％ぐらいが喘息あるいは咳喘息があり、日本では多いといわれています。

中村　それらに共通しているファクター、例えば炎症とかリモデリングなどはあるのですか。

森　基本的には、メカニズムは異なりますが、気道の慢性炎症が背景に存在する閉塞性の換気障害を呈する疾患という点では、ある意味似たような疾患であるともいえるのです。

中村　ACOSというのはいかがでしょうか。

森　ACOSとは、Asthma COPD Overlap Syndromeの略です。喘息とCOPDの鑑別が困難な症例が存在することは随分前からいわれていました。例えば、不可逆的な気流制限、元に戻らない気流制限のある喘息とか、喘息の既往がある患者さんが長い間喫煙していて、COPDになってしまっているとか、あるいはCOPDの中には好酸球による気道炎症を伴うような方もいて、この辺の分類というのは非常に難しく、

いまだ定義がきちんとされていないところもあるのです。

そんななかで、どうやらその両方がオーバーラップしている病気があるだろうと、2014年に国際的なガイドラインで、ACOSの診断に関する合同のドキュメントが発表されました。

臨床的に重要なポイントとしては、喘息単独、COPD単独よりも重症化しやすいこと、入院する確率が高いこと、そして予後が悪いことがいわれているので、現在、注目されている疾患です。

中村　そうしますと、いま森先生がおっしゃった症状を持った患者さんを私たちが診たとき、最低限どの検査をしておけばよいでしょうか。

森　まず、根本的な部分で閉塞性肺疾患の診断は呼吸機能検査で、１秒率が70％未満ということが確認できれば、理想的ですが、スパイロメーターをお持ちでない先生方もいますので、基本的にはこういった病気について常に心にとめておいていただきたいと思います。そして、そういった症状を患者さんの中から聞き出し、必要に応じて専門の病院にご紹介いただくという流れになると思います。

今回のシリーズは、そういったところも踏まえまして、最近の進歩している、特に治療に関しての吸入薬の進歩とか、COPD、ACOS、喘息について、それぞれ４回程度で、疫学とか病態、診断、治療と予後などに分け、専門の先生方から解説いただくことを企画しました。

中村　高齢の患者さんを診ることが多いのですけれども、中には例えば緑内障を持っているような方もいらっしゃいます。喘息薬の中には、かなり緑内障にいけないものがありますね。

森　その辺が難しいところで、どれを優先するのかは、利益、不利益で、患者さんそれぞれに合わせたかたちで選択していく必要があるかと思います。

中村　お話を承っていますと、喘息はある程度コントロールができるかもしれませんが、もうすでにリモデリングなどを起こしたようなCOPD、ACOSになれば、先ほどお話しのように予後があまりよくない場合、どの程度まで改善できるものなのでしょうか。

森　肺の破壊が進んでしまうと、なかなか元通りというわけにはいきません。進行を抑制するということで、禁煙はもちろん、感染症対策、そういった増悪因子を避けていって、なるべくQOLのよい状態に持っていっていただくことになるかと思います。

中村　なかなか難しいかなと思いますが。

森　それだけに予防が重要視されて、「健康日本21」の第２次では、COPDをともかく多くの国民の皆さんに知っていただこうと、認知率の向上を目指していると思います。

中村　喘息の予防というのは可能で

すか。

森　喘息は、基本的にはリモデリングを防ぐかたちになりますから、吸入ステロイド薬を中心に気道炎症を抑えて、悪化させないことが重要ではないかと思います。

中村　どうもありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅰ）

COPDの疫学

東北大学呼吸器内科教授
一ノ瀬　正　和
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　COPDの疫学について、全般的な話をうかがいます。

まず、COPDはどういったものかというところからお願いいたします。

一ノ瀬　COPDは、喫煙、あるいは有害物質の吸入によって起こる肺の炎症性疾患です。肺に好中球とかマクロファージといった細胞が過剰に集積して、痰を出す細胞、粘膜下腺といいますが、それが肥大あるいは過形成を起こします。さらに、肺胞という肺の一番末梢の部分、酸素を取り入れる膜があるのですが、そこが壊れてしまって、いわゆる気腫を起こす病気です。ですから、以前は慢性気管支炎とか、肺気腫と呼んでいたのですが、この15年ぐらい、主にたばこによって起こる、こういった肺の炎症性疾患を包括してCOPDと呼んでいます。

齊藤　COPDは高齢社会の日本では重要な課題であるということなのでしょうか。

一ノ瀬　たばこを吸ってすぐなる病気ではなく、だいたい30年とか40年たってからなる病気です。ですから通常、20歳ぐらいから吸い出すとすると、50歳ぐらいで発病する病気です。日本の場合には、2001年に疫学調査を行っているのですが、その調査では、40歳以上の8.6％の方がCOPDに当てはまるということです。喫煙率が今、少しは下がっていますが、高齢化も進んでいるので、おそらく2001年の段階よりも増えて、今700万人ぐらいいるのではないかと予想されており、今後20年ぐらいは増え続けると思います。

齊藤　かなりの数なのですけれども、実際に自分で知っていて診断を受けている、あるいは治療を受けている患者さんはどのぐらいいるのでしょうか。

一ノ瀬　これに関しても、先ほどの疫学調査のときに、実際に治療を受けていますかという調査もあわせて行っているのですが、実際治療を受けている、つまり診断をつけてもらっている患者さんは9.4％で、1割に満たないということです。高血圧とか糖尿病といった成人あるいは高齢者がなるほかの

慢性病の中では飛び抜けて診断率の低い、看過されている病気ということになると思います。

齊藤　採血でわかる、あるいは血圧を測ればわかるという慢性疾患とは違って難しいのですね。

一ノ瀬　そうなのです。肺の炎症性疾患ですから、肺の炎症がわかればいいのですけれども、肺に好中球やマクロファージが集束しているのを、例えばレントゲンで見た場合、非常に高度に進んだ気腫がある場合にはある程度わかりますが、正確に診断するには、最終的に気管支が細くなる病気ですので、気管支が細くなっていることを診断しなければなりません。

そのためには、管をくわえて、胸いっぱい息を吸ったところから勢いよく吐いていただくスパイロメトリー、肺機能検査といいますが、その１秒間に吐き出す量で診断します。血圧とか、血糖あるいはコレステロールの値をご存じの方は多くても、なかなか自分の呼吸機能まで知っている、そういった検査を受けられた方は少ないのが実情です。先ほど話しました過小診断というか、看過されている原因はその辺にあるかと思います。

齊藤　診断が難しいところが患者さん発見のバリアなのですね。スパイロメトリー自体は開業医でも所持や検査は可能なのでしょうか。

一ノ瀬　実際、東北地方等でも調査をしたのですが、開業医の３割ぐらい、多い地区では４割ぐらいの方は器械を実際お持ちです。しかし、声をかけて行う検査ですので、開院当初には何人かに施行したことがあっても、そのうち施行しなくなってしまうことが多いようです。医療機器ですので、長期間使わないとメンテナンスの問題等もあり、その後は行わないといったような状況になってしまう。そういったことも多いのではないかと思います。

齊藤　実際、測定は時間もかかるし、難しいのですね。

一ノ瀬　時間自体は２～３分で終わるのですけれども、例えば心電図とかレントゲンとか血圧計に比べれば、器械を常時動かすような状況にはなっていないかと思います。

齊藤　診断に慣れていて数をこなせるようなセンターがあると、流れとしてはよくなるのでしょうね。

一ノ瀬　それが理想的だと思います。少し肺に不安があり、症状は咳や痰や、動いたとき苦しいということで、非常に特異性を欠くというか、加齢変化と思う方もいるので、インパクトに欠ける症状です。ですから、喫煙歴があったり、親御さんがそういった肺の病気があって不安な方は、簡単に調べられるセンターのようなものがあればCOPDの診断率も向上すると思います。

齊藤　有名な肺年齢の図で、たばこ感受性と非感受性とありますけれども、

これはどういうことですか。

一ノ瀬　人間の肺というか、気管支の太さは、生まれてから24歳までの成長でどんどん大きくなるのですが、24歳からは誰でも老化をして、少しずつ気管支が狭くなります。

肺年齢というか、何歳でどのぐらいの身長であれば、１秒間に吐き出す量がこのぐらいであろうという正常値から出したものが肺年齢です。健康な方であれば、肺年齢は毎年１歳ずつ減ってくるはずなのですが、それが１年に３歳減ってしまうとか、極端な場合は１年に５歳減ってしまうというように肺年齢がどんどん減ることを、閉塞性障害、病期の進行といいます。これが喫煙によって加速する方を喫煙感受性ありといいます。

というのは、10人の方がたばこを吸われていても、２割の方しか肺機能の急速な低下は起こらないのです。それは遺伝的な背景で、たばこに入っているいろいろなラジカル、酸化のストレスのガスを消去する酵素の発現が低下する遺伝子を持っている方、あるいは個人的なファクターからすると、小児のころに肺炎を起こした方、あるいは別な病気ですが気管支喘息、これはCOPDの危険因子ですので、小児喘息をなさった方は、普通の人に比べてたばこを吸われた場合、そういった肺機能の低下、COPD化していくことがよく見受けられます。こういったたばこ感受性がある方は、だいたい日本人の場合、２割ぐらいと考えられています。

齊藤　例えば45歳でやめると、そのカーブが緩やかになっていく。

一ノ瀬　はい、そうです。たばこを吸っていれば、感受性のある方は呼吸機能がどんどん失われるのですが、40歳であろうが、50歳であろうが、極端な話、70歳であろうが、たばこをやめれば、やめた時点で、V字回復というのは残念ながらないのですけれども、健康な方の通常の加齢による呼吸機能の低下速度になります。ですから、何歳であっても、もちろん早ければ早いほどいいのですけれども、COPDになってしまった方であっても、禁煙をすることは非常に意味があると思います。

齊藤　早期に診断して対策をするのがいいのでしょうか。

一ノ瀬　どんな病気もそうかもしれませんが、特にCOPDの場合には早期診断、早期介入が有効です。なぜなら、COPDの疾患進行は発症初期のころの肺機能の低下、つまり機能障害の進行が一番急峻だと、この10年ぐらいでわかってきました。ですから、そういった病気の初期のときに禁煙をして肺機能の低下の加速を和らげる。あるいは、今、有効性の高い長時間作用性の気管支拡張薬の薬剤介入も行えば、健康な方の加齢のスピードと同じ肺機能の低下になるので、おそらく70歳、80歳となっても、肺が原因で運動制限になる、

あるいは入院するといったことはない。そういうかたちで一生を終わることができると思います。

齊藤　COPDというと、非可逆的な変化と思いがちですけれども、薬も進歩してきたのでしょうか。

一ノ瀬　そうです。非可逆的というのは、多分表現が少し適切でないのかもしれません。正常までは復さないという意味でして、例えば気管支が狭くなって、１秒間に1,500ccぐらいしかはき出せない方が、1,800ccとか2,000ccとか、ある程度戻る部分はあるのです。ただ、例えば喘息の場合には全く正常まで戻る方も多いので、可逆性疾患。それに対比して、COPDの場合は非可逆性といいますが、正常までは戻らないという意味で、薬剤による改善部分はかなりあることが最近いわれています。

齊藤　薬剤も非常に進歩してきているので、ぜひ今器械をお持ちの先生方はもう一度動かして、大いに使っていただくとよいということでしょうか。

一ノ瀬　だと思います。特に慢性疾患をお持ちの方、高血圧とか糖尿病の方は健康な方に比べてCOPDの罹患率が高いのです。つまりCOPDになる、たばこに感受性のある方というのは、動脈硬化とか、あるいはインスリンの分泌不全も起こしやすいことがわかっています。こういった慢性疾患で通院中の方にスパイロメトリーを行えば、先ほど40歳以上の8.6％という話をしましたが、その中の25％の方にCOPDが見つかるというデータもあるので、ぜひ積極的に呼吸機能検査を行っていただければと思います。

齊藤　どうもありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅰ）

COPDの病態

虎の門病院呼吸器センター内科部長
岸　一　馬
（聞き手　大西　真）

大西　岸先生、COPDの病態ということでうかがいます。

まず、COPDの用語や定義から教えていただけますか。

岸　COPDは、chronic obstructive pulmonary diseaseの頭文字を取ってCOPDと呼ばれています。日本語では慢性閉塞性肺疾患といいます。言葉がCOPDということで、なかなか世間に広まっていない、認知が遅れていることがあるようです。

COPDですけれども、以前は肺気腫とか慢性気管支炎と呼ばれていました。

COPDの定義ですが、COPD診断と治療のためのガイドライン第４版によると、「たばこ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた、肺の炎症性疾患である。呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用することで起こり、通常は進行性である。臨床的には、徐々に生じる労作時の呼吸困難や慢性の咳・痰を特徴とするが、これらに乏しいこともある」となっています。

大西　今、たばこの話が出ましたけれども、COPDの原因は大半はたばこなのでしょうか。

岸　COPDの原因の90％以上はたばこといわれています。長年の喫煙習慣によってCOPDが発症することから、生活習慣病の一種ですし、たばこ病と一般には考えられています。

大西　主な症状はどのようなものがありますか。

岸　主な症状は、長引く咳と痰、労作時の呼吸困難です。

大西　たばこだけでなく、大気汚染とか、そういったことの関与もあるのでしょうか。

岸　ほとんどの原因はたばこですけれども、その他の危険因子として大気汚染があります。大気汚染の中でも、最近話題になっています$PM_{2.5}$とか、あるいはガス状のものではNO_x、SO_x、オゾンのような物質がCOPDの危険因子と考えられています。

大西　そうしますと、COPDが疑われる患者さんで、もしたばこを吸われていなければ、こういったこともちょっと念頭に置かなければいけないということでしょうか。あるいは別の病気を考えるとか。

岸　COPDとして紹介されてくる患者さんで、「たばこは吸ったことがありません」とおっしゃった場合には、私はまず喘息など別の病気を考えています。

大西　先ほど定義のところで気流閉塞の話が出たかと思いますけれども、そのあたりを少し詳しく教えていただけますか。

岸　気流閉塞というのはちょっと難しい言葉ですけれども、これは解剖学的な気道の閉塞ではなくて、一秒率の低下を指しています。つまり、スパイロメトリーでわかる事象ということになります。COPDの患者さんは息を素早く吐き出せないため、一秒率が低下してきます。

大西　気流閉塞の原因はどのようなことがあるのでしょうか。

岸　気流閉塞の原因ですが、これもたばこの煙なのですけれども、たばこの煙は非常に粒径が小さいために、末梢の気道から肺胞にまで到達して、局所に炎症を引き起こします。その結果、肺胞では肺胞壁の破壊が生じて、気腫性病変が形成され、肺は過膨脹になります。気腫性病変の形成には、炎症細胞から放出されたエラスターゼなどのプロテアーゼや活性酸素、これはオキシダントですけれども、それらが重要な役割を果たしていると考えられています。

一方、末梢気道ですけれども、末梢気道では気道壁の肥厚、粘液の過剰分泌が生じ、さらに肺弾性収縮力の低下により気道内腔が閉塞してきます。このように気腫性病変と末梢気道病変が混在して気流閉塞が生じると考えられています。

大西　COPDの患者さんは肺が過膨脹になっているのですね。そのあたりを少し教えていただけますか。

岸　COPDの患者さんは肺胞が壊れ、気腔が拡大しているのですが、もう一つの特徴として動的肺過膨脹がいわれています。COPDの患者さんは安静時でも呼気時の末梢気道狭窄により、空気のとらえ込み現象、エアートラッピングが生じ、肺は過膨脹になっています。こういうCOPDの患者さんが運動すると呼吸数は増えますが、十分に呼気を吐き出す前に吸気が始まってしまうので、エアートラッピングがより顕著になります。これが動的肺過膨脹と呼ばれている病態です。

大西　それで労作時呼吸が苦しくなるのですね。

岸　そうなのです。

大西　次に少し画像の話をうかがいますが、CT所見などは何か特徴のよ

うなものはあるのでしょうか。

岸　COPDの患者さんは、CTを撮ると、程度にもよるのですけれども、低吸収域といい、黒い穴のようなものが空いてきます。肺の上肺野に多いのですが、この低吸収が目立つ患者さんを気腫型のCOPDと呼び、あまり気腫性変化がCTで目立たない患者さんを非気腫型のCOPDと分類しています。

大西　COPDの場合、ガス交換障害も進行すると思いますけれども、そのあたりについて教えていただけますか。

岸　COPDが進行してきますと、ご指摘いただいたように、換気血流の不均等分布、肺拡散能力の減少などによって低酸素血症が生じてきます。さらにCOPDが進行すると換気不全も加わってきますので、高炭酸ガス血症も呈するようになります。やがては肺高血圧症や肺性心に至ることになります。

大西　COPDの患者さんは経過でよく増悪されると思いますけれども、そのあたりはいかがですか。

岸　COPDの患者さんは、安定期にはあまり症状に変化がないのですけれども、風邪などをきっかけに息切れの増加、咳や喀痰の増加などが出現します。このように、安定していた患者さんが症状の増悪によって治療を変更する、あるいは追加が必要になった状況をCOPDの増悪といっています。原因の多くは呼吸器感染症で、風邪やインフルエンザ、気管支炎などです。

大西　予後をちょっと悪化させることがあるのですね。

岸　そうなのです。COPDの増悪をきたす患者さんは、増悪を繰り返しやすいという傾向があり、そのたびに呼吸機能が低下して予後が悪くなります。

大西　最後に全身の炎症との関係について教えていただけますか。

岸　COPDは肺の炎症性疾患と定義されているのですけれども、肺の炎症は全身に波及するため、全身性疾患としてとらえられています。したがいまして、併存症が多く、例えば骨粗鬆症や骨格筋の減少による骨格筋機能障害がみられます。

大西　サルコペニアなどですね。

岸　そうですね、サルコペニアになる。それから心血管疾患の合併が多い。そのほかにも消化性潰瘍や抑うつ、糖尿病を併発する患者さんが多いといわれています。

大西　喘息と合併するというか、オーバーラップすることもあるのですか。

岸　そうなのです。最近話題になっていまして、COPDと喘息がオーバーラップする症候群が注目されています。これは喘息−COPDオーバーラップ症候群（ACOS）と呼ばれ、COPDの患者さんの約20〜50％にみられます。ACOSの患者さんは、増悪をきたしやすく、喘息発作を繰り返す場合、呼吸機能が急速に低下し、予後の悪いことが示されています。

大西　COPDと喘息との鑑別も問題になりますし、中にはオーバーラップするものもあるのですね。

岸　そうなのです。

大西　この辺に気をつけながら診療しなければいけないのですね。

岸　はい。

大西　ありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅰ）

COPDの診断

東北大学産業医学分野教授
黒　澤　　一
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　COPDの診断ということでうかがいます。

日本でCOPDの患者さんで、実際に診断されて管理を受けている患者さんは今どのぐらいいると考えられていますか。

黒澤　統計によると、治療を受けられているのは20万人とか30万人とかだそうですけれども、実際の日本の中の患者さんは500万～600万人、あるいはそれ以上と推定されているので、もしかしたら正しく診断されている人は1割もいないかもしれません。診断されていない方が非常に多い病気ではないかと思います。

齊藤　これは主に高齢者の病気ですね。

黒澤　そうですね。

齊藤　高齢者ですと、例えば高血圧や心臓病を持っていますが、COPDもあるということでしょうか。

黒澤　このCOPDという病気は非常に併存疾患が多く、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、外来に来ている患者さんの中にはCOPDが多く潜在しているという状況のようです。

齊藤　COPDは悪化していくと非常に困るのですね。

黒澤　多くの疾患の患者さんの中で、COPDが併存していると予後が悪いというデータはたくさんあります。もし隠れているCOPDを見つけた場合、早期の治療が重要です。また、COPDに罹患している場合、それ自体が例えば肺がんとか、いろいろな病気のリスクにもなっています。定期的に経過観察をしていくことも重要だと思います。

齊藤　COPDはどのようなきっかけで見つかるのでしょうか。

黒澤　40歳以上でたばこを吸っている方はCOPDがあるのではないかとぜひ疑っていただければと思います。症状としては、息切れとか咳とか痰です。しかし、症状がない場合もあるのでご注意いただきたいと思います。

齊藤　有名な肺年齢でしたか、年とともに下がっていく曲線がありますが、たばこを吸わない人はカーブが緩いけ

れども、たばこを吸っていて感受性の人は早く下がっていってしまう。

黒澤　「フレッチャーの図」というもので、COPDの自然歴を表すものです。

齊藤　あれはかなり以前のデータと聞いていますけれど。

黒澤　その後、Lung Health studyという大規模な調査があって、たばこをやめると一秒量の減り方が鈍化することが確かめられています。おそらくフレッチャーの図はだいたい正しいことを言っているだろうと思います。喫煙者の５人とか６人に１人は喫煙に感受性があってCOPDに進行していきます。

齊藤　だいたい20％前後。

黒澤　15～20％と教科書的にいわれていますけれども、ものすごい数の患者さんが発生していることになると思います。

齊藤　日本の喫煙者は今30％ぐらいですね。

黒澤　全体でみればそうですが、年代別にみて30、40代ぐらいになると喫煙率は40％、50％という割合になります。その方たちに感受性があると、相当な数がCOPDになります。

齊藤　それを見つけるということですけれども、これは呼吸機能検査ですか。

黒澤　COPDの確定診断を取るためには呼吸機能検査が必要で、一秒率が70％未満という基準を満たす必要があります。どうしてもスパイロメーターが必要になると思います。

齊藤　実地医家や、クリニックで行う医師もいるでしょうけれども、やはり技術が必要でしょうか。

黒澤　スパイロメーターは取っつきにくいと思われているのですけれども、ちょっと練習すればできるようになります。学生さんでも30分もあれば覚えますし、結果の見方も覚えます。クリニックですと看護師さんたちが行っているケースが多いと思います。ドクターの監督の下ということになると思いますけれども、ドクターはオーダーするだけでできると思いますので、スパイロメーターをお持ちいただくことを、ぜひお勧めしたいと思います。

齊藤　健康診断ではやりにくいですか。

黒澤　一般健診の項目にはなっていないですね。人間ドックでオプションでやるところが増えているようですが、非常にいいと思います。たばこを吸っている方であれば必ず行う価値はあります。

齊藤　人間ドックを40歳、50歳で受けていただいて、スパイロメーターで一度はチェックするということですね。

黒澤　そうですね。

齊藤　スパイロメーターを行って、一秒量が70％未満の人は疑う。気道が閉塞しているということでしょうか。

黒澤　閉塞しているということですね。普通は肺活量の80％あるいは90％を１秒間で吐けるのが健常者ですので、一度にそんなにいっぱい吐けなくなるのです。そのことを閉塞と表現しているのです。

齊藤　そのような状態の方はほかの病気でもありうるということですね。

黒澤　喘息とか、いろいろほかに閉塞を示す病気があるので、それらを鑑別することが最終的には必要だと思います。それには、病歴を確認するほか、CTとか胸部写真を見ながら診断することになると思います。

齊藤　やはり専門病院でみることのほうが多いですか。

黒澤　そうですね。呼吸器科のある病院、あるいは呼吸器専門医や、クリニックでも専門性の高い医師がいると思いますので、そちらにご紹介いただくことになると思います。

齊藤　COPDの診断ということで治療をしていく。治療以前に、禁煙が重要ですか。

黒澤　そうですね。吸わなければ、COPDにはかからないので。

齊藤　COPDは基本的に実地医家にコントロールしていただく。

黒澤　そうですね。今は必ずしも病院でなくても、落ち着いた状態であれば、クリニックの医師にフォローしていただくことが普通になっているのではないかと思います。

齊藤　COPDは増悪が起こりうるということ、これはいかがでしょう。

黒澤　増悪とは、普段より息切れが強くなったり、痰の色が変わったり、あるいは風邪が先行して熱が出たりすることです。増悪を繰り返すと、１つの問題はCOPDの進行が早まることです。増悪は早めに治療することが大切です。

齊藤　患者さんがそういうことをご存じで、そういうことが起こったらすぐにクリニックに行くということでしょうか。

黒澤　そのとおりですが、我慢して病院に行かずに悪くしてしまうことも多いのです。ひとつの方法は、患者指導で、アクションプランといって、患者さんにいろいろな場面を想定して、救急外来受診などの行動をあらかじめ指導したりすることがすすめられています。

齊藤　それを実地医家の主治医と患者さんで共有して、解決できなければ病院で治療ということでしょうか。

黒澤　実際にはそういうことも多いと思います。普段から患者さんとお話ししていただければと思います。

齊藤　COPDは実際、潜在的に生活習慣病の中に隠れていることを絶えず忘れずに、ということでしょうか。

黒澤　そうですね。クリニックでは、呼吸器の患者さんでなくても、40歳以上の方であればCOPDかもしれないと

いうことを気にしていただくようにするのがいいと思います。

齊藤　そういう患者さんで、風邪を引いて、少し症状が重いような場合には特にCOPDを疑うと。

黒澤　なかなか風邪が治らないという患者さんがCOPDだったりすることはよくあることなのです。

齊藤　どうもありがとうございました。

COPD・喘息の最新情報（Ⅰ）

COPDの治療・予後

千葉大学呼吸器内科教授
巽　　浩一郎
（聞き手　大西　真）

大西　巽先生、COPDの治療と予後についてうかがいたいと思います。

まず、COPDの治療に関しては、ガイドラインで６つの管理目標が掲げられていますけれども、その中での治療の位置づけはどのようになっているのでしょうか。

巽　最初にCOPDの管理目標に関して簡単に説明しますと、１が症状およびQOLの改善。その次がどのくらい運動できるか。どのくらい体を動かしているかということ。その次がCOPDの予後に関係する増悪を予防すること。さらにその次は病気自体の進行を抑えられるかどうか。その次がさらに重要かもしれませんが、COPDは呼吸器の病気というよりは全身の様々な併存症を持っている病気ですので（**図１**）、それらの予防と治療を考える。最後にそれらがすべて相まって、生命予後の改善に結びつく。これがCOPDの管理目標になります。

大西　そのようにガイドラインで定められているのですね。

巽　はい。

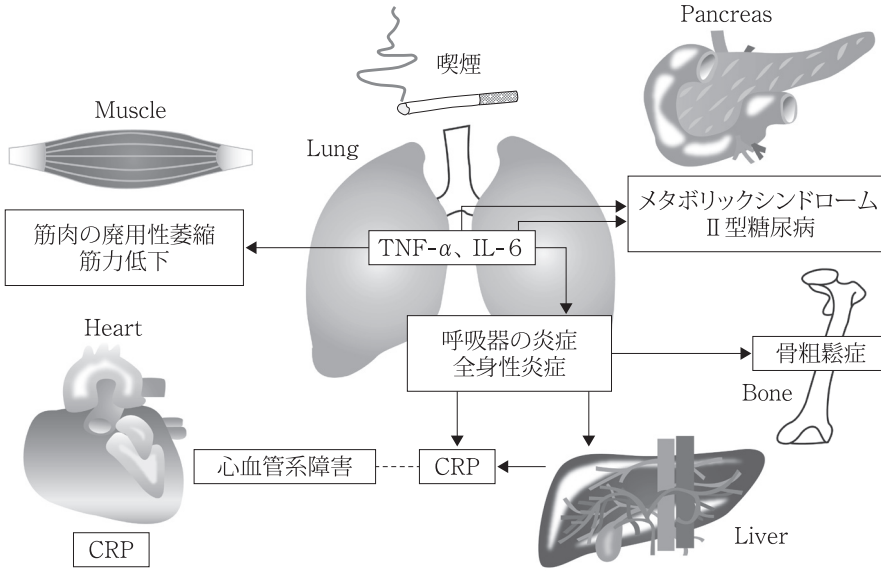
大西　そうしますと、治療で従来から気管支拡張薬などもよく使われると思いますけれども、気管支を拡張することに関して最近の見解を教えていただけますか。

巽　COPDの気管支拡張に関しては、とりあえず今現在の症状が改善できることになります。COPD患者さんは、動くと息苦しい。運動が十分にできない。気管支拡張薬は今の症状の改善につながりますが、先ほど少し話したCOPDの管理目標の中には、将来、未来の危険性をどのぐらい低下させるかの観点も重要になります。気管支拡張薬でもそれは一部達成できるのですけれども、例えば吸入ステロイド薬は気管支を広げるわけではないのです。COPD患者さんにとって重要である増悪の予防につながります。

さらに、COPD患者さんは様々な全身の併存症、合併症を持っているので、それの治療、予防が必要になります。

大西　今、合併症が多いというお話

図１　COPDにおける併存症



Fabbri LM, et al. ERJ 31：204, 2008

だったのですけれども、具体的には例えば肺がんとか心疾患などが多いのでしょうか。

巽　呼吸器系で最も注意しないといけないのが肺がんになります。それ以外に最も頻繁に見られるのがいわゆる冠動脈疾患、心筋梗塞、さらには心臓の不整脈、特に心房細動がよく見られます（**図２**）。さらに、非常にポピュラーな病気である高血圧、COPD患者さんはご高齢の方が多いので、骨粗鬆症も合併しますので、この治療も考える。全身をトータルに考えないといけません。

大西　これは加齢が主な原因なのか、あるいはCOPD自体がこういう合併症を多く持つということなのでしょうか。

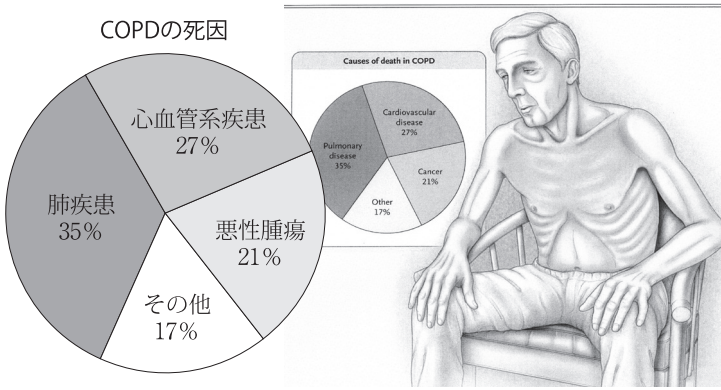
巽　ご指摘のように２つありまして、確かに加齢そのものがいろいろな病気を招きます。それ以外に、COPDは呼吸器の炎症が全身に及んで、例えば今申し上げた冠動脈疾患、心筋梗塞を引き起こしたり、骨が弱くなったりということにつながります。単に加齢の影響というよりは、喫煙が原因になって起こった呼吸器の炎症が全身に及ぶ。それが問題だと思います。

大西　そうしますと、COPDの死亡

図２　COPD患者の死因

TORCH

COPD患者の死亡原因の約30%は循環器疾患
COPD患者の死亡原因の約20%は悪性腫瘍



TORCH studyの結果、COPD患者の死因は35％が肺疾患、27％が心血管系疾患、21％ががんであることが示された。17％がその他で、うち７％は臨床エンドポイント委員会で判断することができない死因であった。

PMA. Calverley. et al.：NEJM 2007；356：775

原因というのはどのようなものがあるのでしょうか。

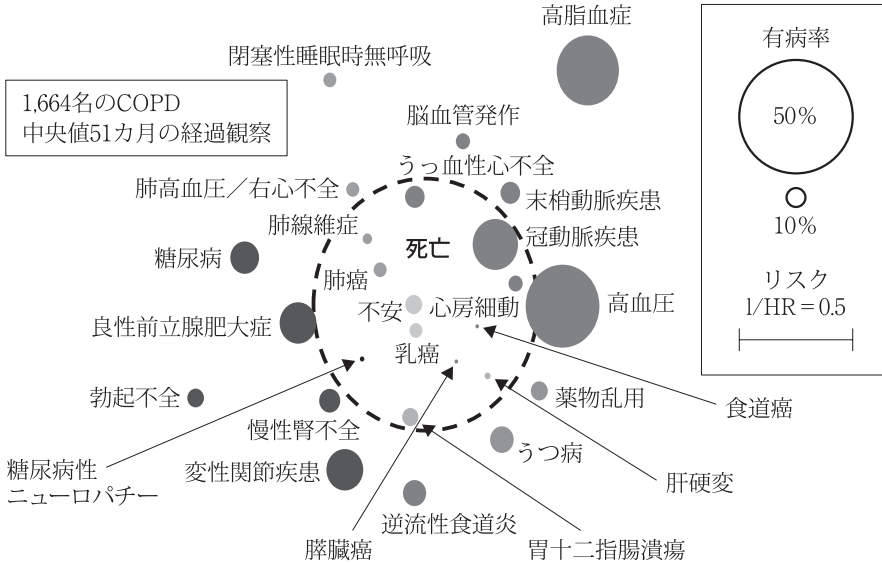
巽　COPDは呼吸器疾患なので、呼吸器疾患、いわゆる呼吸不全で亡くなると思われているかもしれませんが、実際にはどうもそうではない。例えば、COPDは軽症から重症まで、いろいろな程度があるわけですけれども、特に軽症の患者さんは呼吸不全で亡くなるわけではなく、先ほど申し上げたいろいろな併存症、合併症である心筋梗塞とか、さらには呼吸器の合併症である肺がんで亡くなる方がかなり多いのです。

COPDイコール息苦しいというイメージがあって、呼吸不全で亡くなると一般には思われているかもしれませんが、それだけではなくて、特に軽症なCOPD患者さんの数は多く、これらの患者さんは呼吸不全ではない原因、肺がんや循環器の病気に注意しないといけません。

大西　日本のCOPDの方は軽症から中等症が多いのでしょうか。

巽　日本では600万人ぐらいCOPDがいるといわれていますが、その８割は軽症から中等症。特に軽症な方が実際には多いことがわかっています。

図３　COPDの併存症と予後



BODE Collaborative Group. AJRCCM 186：155, 2012.

COPDの死因と一口で言ってしまうと、実は呼吸不全ではなく、ほかの病気、ほかの病態で亡くなることが多いということになります。

大西　様々な合併症があるということですけれども、それと治療をどうするかが重要になってくると思うのです。そのあたりはどうしたらよいのでしょうか。

巽　COPDは特に軽症ですと、特別に呼吸器の病気に対して治療をするというよりは、COPDの合併があった患者さんのほかの病気、例えば高脂血症、高血圧、冠動脈の病気を治療することが重要になります。もちろん進んでくれば、患者さんは動くと苦しくなりますから、そのときは気管支を広げる治療とか、さらにそれらの患者さんが最も具合が悪くなるのは増悪ですので、その増悪、特に細菌感染症による増悪をいかに抑えるか、いかにあらかじめ予防するかが重要になります。

大西　ガイドラインでは治療目標が定められていると思うのですけれども、それと予後の関係はいかがでしょうか。

巽　予後は、特にCOPDの患者さんがどういう原因で亡くなるかを意識しないといけないと思います（**図３**）。特

に、併存症、例えば心房細動がある方はそれに関連して亡くなる場合が多いですし、冠動脈疾患、心筋梗塞はCOPDが軽症な方にかなり多いですけれども、それで亡くなってしまう。COPDそのもので亡くなるのではなくて、そういうほかの病気なのです。特に今一番問題になっているのは肺がんで、亡くなる方がかなり多い。特に軽症な方には多いので、このあたりは注意だと思います。

大西　そこはやはり、たばことの関係が一番大きいのでしょうか。

巽　そうですね。たばこは、呼吸器だけではなくて循環器にも影響しますし、COPDだけではなくて、肺がんの発生にもつながります。喫煙はいろいろな病気の引き金になっていると考えて問題ないかと思います。

大西　COPDの患者さんが禁煙しても、効果はある程度、状況によるのかもしれませんが。

巽　COPDの患者さんは早期に禁煙すればするほど効果があることがわかっていて、病気が徹底的に進んでから禁煙したのでは、残念ながらあまり効果が見られず、むしろ早めに禁煙ができれば、実は呼吸機能も多少戻り得ることがわかっています。病気であることが早くわかって、病気の原因であるたばこ、喫煙を何とかやめる。これがCOPDの最大の治療になると思います。

大西　いろいろな治療薬に関して、最近の進歩はあるのでしょうか。

巽　最近の進歩は気管支拡張薬です。その患者さんに合った気管支拡張薬。軽症の方ではそんなにいろいろな気管支拡張薬を使うことはないと思いますが、進んできた患者さんでは多種類の、主に抗コリン薬とβ_2刺激薬ですけれども、これを両方使ったほうが患者さんが楽になることもあります。そのあたりは患者さんの症状や呼吸機能の程度に合わせて治療する必要があると思います。

大西　ありがとうございました。