運動誘発性不整脈

東京慈恵会医科大学循環器内科助教
徳　田　道　史
（聞き手　池脇克則）

運動誘発性不整脈についてご教示ください。

ジョギングをする方で、走ると脈が飛ぶ、または走った後30分ほど脈が乱れると訴える方がいます。

心エコーや採血は正常で、運動負荷心電図では単発のPVCが出ます。このような方への対応、特に運動の可否について、どのように指導すべきかご教示ください。

＜新潟県勤務医＞

池脇　今回は不整脈に関しての質問です。おそらく心室性の期外収縮（PVC）という、普通の方でも１日何十回かぐらいは出るような不整脈ですが、まず、PVCと運動は何か関係があるのでしょうか。

徳田　PVCをはじめとする心室性の不整脈は全般に、運動と関連する場合がよくあります。運動をすることによってPVCが増え、動悸を感じるのは臨床でもよく経験することで、日中のPVCの数が夜に比較し多い方などもいます。さらに進行すると、運動によって心室頻拍という命にかかわるような不整脈が出る方もいます。それは、運動によって交感神経が活発になり起こる場合もあるし、運動により虚血が助長されて、そこから心室性不整脈が出ることもあります。

池脇　個人的な感想になってしまうのですが、PVCは、家でテレビでも見て安静にしているときに、何か飛ぶというのは感じるけれども、日中、忙しく動き回っているときはなかなか脈が飛ぶような自覚症状は感じにくいかとも思ったのですが、必ずしもそうでもないのですね。

徳田　自覚症状に関しては、どういう方が自覚症状があって、どういう方がないのかは、正直わかっていないの

です。全く感じない方でも、調べてみると１日の中で１万発以上出ている方もいます。安静時のほうが落ち着いているので、自分の鼓動に敏感になり、症状として感じやすくなることもあります。

池脇　運動は当然交感神経のトーンが上がってカテコラミンが出てくる。そして心拍数が増える。これが、PVCを誘発することは起こりうるのですね。

徳田　そうですね。全般的な不整脈の機序としては、交感神経が活発になると起こることもありますし、また逆に副交感神経が活発になった場合に起こる不整脈もあります。今回の場合は運動のときに脈が飛ぶということなので、おそらくは交感神経が関与しているだろうと考えられます。

池脇　質問では、走ると脈が飛ぶ。走った後、30分ほど脈が乱れるということは、走った後というのは交感神経が静まって、逆に副交感神経が少しトーンを増してくる。そういうとき、違う機序なのかもしれませんが、PVC等が増えるというか、感じやすいということなのでしょうか。

徳田　今回、運動負荷心電図でPVCが出ているとのことですが、どの運動負荷なのかはわからないのですね。もしトレッドミルのような運動中も継続的に心電図を撮る検査だとすると、走っているときにPVCが出て、さらに走った後に、ずっと見ていると、そこでさらにPVCが出てきて、増えてくるパターンがとらえられるかもしれません。運動後のPVCの増加はおそらく副交感神経がまた活発になったときに起こるという機序だと思います。

池脇　幾つかの検査をされているようですが、一つは心臓の超音波、心臓のエコーを行って、これは問題なかった。ですから、見える範囲での何か器質的な心疾患あるいは弁膜疾患がない方で、採血の項目まではわかりませんが、例えばBNP等の心臓関係の検査や電解質も問題なかった。そして、運動負荷心電図では単発のPVCが出る。こういった検査の内容で、この運動負荷心電図での単発のPVC、これはどう評価されますか。

徳田　今回、運動負荷でPVCが出ているとのことですが、一つ重要になるのはジョギングをしたときの脈が飛ぶ症状です。トレッドミルなどの運動負荷心電図を行ったときに再現された症状が、臨床的な症状と同じかどうかが非常に重要なことです。PVCは、ご存じのとおり、普通の方でも出るものです。これが全く症状と違ったりすると、例えば走ったときの不整脈は心房性のPVCや心房細動などで、今回たまたま心室性のPVCがつかまっただけ、ということも考えられます。ですので症状と一致しているのかをまず確認するのが非常に重要だと思います。

池脇　確かにそれは大事なところで、

必ずしも人為的に負荷をかけて出たものが、その方が訴えているものと同じ不整脈かどうかはわかりませんね。

徳田　そうですね。

池脇　そうすると、ホルター心電図のような検査も必要になってくるのでしょうか。

徳田　仮に今回の症状がPVCによるものだとすると、重症度の評価としてホルター心電図は欠かせない検査になります。ホルター心電図を行うことによって、このPVCが本当に１日の中で単発で済んでいるのか、連発がないのか。あとは、起源が一つか。もう一つは、前のQRS波との距離（カップリングインターバル）が近いところがないかを調べることによって、そのPVCの重症度が評価できます。これは欠かすことのできない検査だと思います。

池脇　細かいところですが、ホルター心電図を行う際に、例えばこの方の場合は動くとおかしいといった場合には、あえて少しだけ動くようにとの指示を出したほうがいいのでしょうか。

徳田　ホルター心電図をつけている日に、動かないでいて、その日は症状が出ませんでしたという方がよくいます。私がホルター心電図をつけていただくときは、普段どおりの生活で、不整脈を出すぐらいの気持ちで、お酒も飲んでいただいてかまわないですし、いつも以上に負荷をかけるような感じで行っていただくほうがいいですと話しています。

池脇　装着とか、アーチファクトが多少は気になりますが、走ると出る方の場合には、むしろ「ちょっと走ってみて」ぐらいの指示でもよろしいんですか。

徳田　はい。やっていただいたほうがいいと思います。

池脇　さて、どのように対応したらいいのか。あるいは、運動誘発性のもののときに、運動をどうしたらいいのかについてです。これだけの情報で対応を、といっても難しいと思うのですが、一般的には心臓に何か器質的な、あるいは基礎的な疾患がない場合には積極的に治療をする必要はないと考えてよいですか。

徳田　今回、器質的疾患がないのであれば、特発性のPVCということになります。ホルター心電図の結果にもよりますが、単発の運動時のみで、数が多くない場合は、基本的には経過観察のみで大丈夫だと思います。運動に関しては、PVCが単発で出る程度なので、特に制限は必要ないと考えています。

池脇　運動負荷心電図といっても、トレッドミルからマスターまでいろいろありますが、基本的にはトレッドミルの運動負荷のほうがいいのでしょうか。

徳田　PVCが運動に伴って出るとのことですので、ST変化とか、虚血のほうもしっかり評価したいところです。

トレッドミルまでかけていただいたほうが安全だと思います。トレッドミルで、連発だとか、３連発以上の心室性不整脈等が出ていないかを確認したほうがいいので、負荷はかけられるだけかけたほうがいいと思います。

池脇　そうすると、同じ不整脈が出ても、感じる人もいれば、感じない人もいる。ご本人の自覚症状の程度で治療方針を決めるよりも、きちんと運動負荷の心電図あるいはホルター心電図を行ったうえで、必要に応じて治療介入していくことになると思うのですが、どういう場合に治療介入あるいは運動の制限が必要になってくるのでしょうか。

徳田　僕らの今の考えでは、１日のPVCの数が、総心拍数の20％以上、つまり、通常だいたい10万回ぐらい１日の心拍数があるので、１日の中で２万回以上PVCが出る場合、それを長期でフォローすると心機能がやや落ちていくという研究があります。PVCが２万回以上出ているような場合には内服薬、例えばβ遮断薬等を使ってPVCを抑えたり、形が単源性であるようであればカテーテルを使ったアブレーション治療も可能ですので、薬剤抵抗性である場合はアブレーション治療も勧めていいと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

おならの原因

慶應義塾大学消化器内科専任講師
正　岡　建　洋
（聞き手　山内俊一）

おならの原因についてご教示ください。

昔は、嚥下による空気といわれてきましたが、現在では主な原因ではないことはわかっています。はっきりしているのは、40年ほど前に解明された乳糖分解酵素減少による異常発酵ですが、それ以外の主原因は食物繊維（サツマイモなど）によるものといわれています。食物繊維によるガス発生機序は、人間にセルロースを分解する酵素がないために腸内細菌による発酵・腐敗が進むためだといわれていますが、明確ではありません。食物繊維には、可溶性、不溶性の２種類がありますが、どんな腸内細菌が、どのような機序でガスを発生させるのか、またαグルコシダーゼ阻害剤与薬時の異常ガス発生についてもご教示ください。

＜長野県開業医＞

山内　正岡先生、以前よりおならの原因としてはいろいろな説がありましたが、現時点では、基本的には腸内細菌が絡んでいると考えてよいのでしょうか。

正岡　そうですね。腸内細菌が代謝産物の一つとしてガスを産生しているということでよいかと思います。

山内　正常人でも当然出てくるわけですが、腸内細菌の種類によって、例えばおならのにおいといったものは当然変わってくるのでしょうね。

正岡　俗に善玉菌といわれる乳酸菌等の菌が分解・代謝を行う場合には、水素とかメタンとか、そういったにおいのないガスを産生します。一方、ウェルシュ菌等、悪玉菌といわれるような菌は、蛋白質を分解する際に、鼻につく、例えば硫化水素等のガスを産生するなど、食べ物の内容によってガスの内容が変わってくるのです（**図**）。

山内　蛋白質はやや問題かと、にお

いに関しては考えられているのですね。

正岡　そうです。

山内　脂っこいものなどを食べるとどうかという気もしますが、脂質に関してはどうでしょうか。

正岡　脂質そのものというよりは、脂質と蛋白質、どちらかというと蛋白質が、特ににおいについては関係していると考えられています。

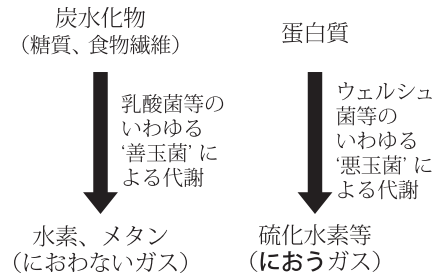
山内　基本的には腸内細菌が絡むものの、それ以前に食物の種類によってガスの性状が大きく違ってくると考えてよいのですね。

正岡　そうですね。

山内　おならというのは消化不良や体調の不良と関係するのではないかと昔からよくいわれてきたものですが、実際に消化管の異常、病気との関連で何か知られているものはあるのでしょうか。

正岡　現在、腸内細菌の変化、ディスバイオーシス（dysbiosis）と呼ばれますが、そのディスバイオーシスといろいろな疾患との関連、例えば糖尿病や、精神科領域だと自閉症、消化器領域だと炎症性腸疾患や過敏性腸症候群といったものとの関連が、今研究されているところです。どちらかと申しますと、それらは慢性的な腸内細菌の変容状態で、先生がおっしゃったような体調不良等の一過性の変化と、腸内細菌の急性の変化との関連については、まだまだ検討の余地があるところだと思います。

図　腸内細菌による食物の代謝とガスの産生



山内　例えば、消化管では有名な潰瘍性大腸炎やクローン病がありますね。こういったもので腸内細菌が大きく変わってガスの性質が変わるといったことは知られているのでしょうか。

正岡　患者さんがガスのにおいの変化を訴えられることはありますが、症状の一つとして特徴的なガスが出るかどうかについて、科学的には明らかにはなっていません。

山内　そうしますと、何か特定の疾患と結びついているということは、現時点ではあまり考えられていないのでしょうか。

正岡　そうですね。例えば、ヘリコバクター・ピロリと胃潰瘍のように、１対１対応で結びつけられている段階に至っていません。全体的な変化がどのように疾患と関連しているか、いろいろな疾患について世界中で検討されているところです。

山内　少なくとも体調や、あるいは体質と直接結びついたものとは考えにくいということでしょうか。

正岡　ただ、先生がおっしゃった体質ということについてですが、腸内細菌そのものの構成は幼少期に決まるといわれていますので、もしかしたら体質と呼ばれているものは腸内細菌の構成も一つの要素になっているかもしれません。

山内　先生は腸内細菌をいろいろと処理といいますか、変容させようということも試みられていますが、こういったことでガスの性状が変わってくるという何か経験はありますか。

正岡　腸内細菌を変容させる方法としては、一般的にはプロバイオティクス製剤の投与が行われます。最近話題になっているのは便移植といわれる、他人の便を移植する方法です。我々の施設でも、炎症性腸疾患や過敏性腸症候群の患者さんに臨床研究として行っています。その中で、ガスのにおいがこれまでと変わったと訴えられた患者さんはいらっしゃいました。

山内　今後、研究が進むにつれて、もう少しそのあたりもわかってくるかもしれないというところですね。

正岡　そうですね。

山内　次の質問ですが、αグルコシダーゼ阻害薬、αGIですね、これと食物繊維は比較的近い関係にあるかと思うのです。これと食物繊維がどう絡むかという質問もあるのですが、これらはいかがでしょうか。

正岡　食物繊維の分解でもガスは発生します。ただ、食物繊維のみがガスを発生するものではありません。ほかの炭水化物の分解でもガスは発生します。可溶性と不溶性の２種類の食物繊維においては、可溶性のほうがより腸内細菌に分解されてガスを発生しやすいとはいわれています。ただし、不溶性のものでも分解されてガスが産生されます。

山内　食物繊維自体が分解されてしまうということですか。

正岡　そうです。

山内　そうすると、食物繊維にもいろいろなものがありますが、厳密に言うと、それらの種類によっても少し反応が違ってくると考えてよいのですね。たくさん食べるかどうかで、だいぶ違うものなのでしょうか。

正岡　やはりそこは違うと思います。

山内　結局、食物の分解が関係すると考えてよいのですね。

正岡　そうですね。先ほどのαGIにつきましても、αGIは二糖類から単糖類へ分解するところを阻害します。本来、二糖類は単糖類に分解されて小腸で吸収されます。そこが阻害され、小腸で吸収されずに二糖類のまま大腸に入ります。小腸までは胆汁酸がありますので、細菌は非常にすみづらいのですが、大腸では胆汁酸は回腸で再吸収

されますから、大腸のほうが菌が桁違いに多いのです。αGIの効果によって小腸で分解されなかった二糖類がこのように菌の多い大腸に入り込んで、菌によって分解されてガスを産生する。ただ、二糖類の分解ですから、メタンとか水素とか、においのないガスが産生されるということです。

山内　確かに、患者さんの訴えを聞いてみても、そんなに異臭がするというほどではなくて、ただ、ガスの回数が多いとか、そういう話になってきますね。ガスが、異臭は別としても、非常に多いという訴えもたまにあります。何か原因があるのでしょうか。

正岡　αGIの場合はもちろんそういったことでガスの産生が多くなりますが、一般的なガスが多いという症状については、確かに腸内細菌の状態が影響していると思います。しかし、消化管運動が正常に保たれていることを示す一つの徴候かと、私は思っています。ですから、そういった解釈もできるのではないかと思います。

山内　むしろ健康的な証拠だといえなくもないのですね。

正岡　そうですね。そのように患者さんに説明しています。

山内　そうはいっても、なかなか社会的には気になるものだと思いますので、においにせよ、回数にせよ、患者さんにある程度予防的対策として勧められるのはどのようなものでしょう。

正岡　食物繊維等の多い食事を取っていただいて、便秘にならないように心がけていただくことをお勧めします。もちろん、運動についても、全身の運動が消化管運動を促進することが以前からいわれてきました。それも最近、科学的に証明されつつあるので、そういったことがよい効果をもたらすのではないかと思います。

山内　便秘の解消は重要ということですね。あと、食物的なものからいって、蛋白質をどうコントロールするか、というのもあるのですね。

正岡　特ににおいについては、蛋白質がガスの原因になるので、そこにもし思い当たる節があるのであれば、そういったところの食生活を改善していただくのも一つの方法かと思います。

山内　過剰摂取はガスのにおいに結びつく。別に健康上、害があるわけではないけれども、ということですね。

正岡　そうです。

山内　整腸剤やヨーグルトなどもよく使われると思われますが、このあたりの効果はいかがでしょうか。

正岡　いわゆる善玉菌といわれる腸内細菌を補うことで、腸内の代謝等を活発にしますので、効果はあると思います。

山内　どうもありがとうございました。

高齢者の低カリウム血症

帝京大学内科学講座准教授
柴　田　　茂
（聞き手　池脇克則）

利尿剤や漢方薬の投与が行われていない高齢者の低カリウム血症が時々見られます。どのような病態が考えられるかご教示ください。

＜兵庫県開業医＞

池脇　あまり電解質の質問はいただかないのですけれども、高齢者の低カリウム血症ということです。いろいろな病態のお話をうかがう前に、カリウム濃度は3.5～5.0mEq/Lということで、狭い範囲できちんと調整されている。カリウムというとほとんどは細胞の中に存在し、食事から入り、腎臓から出ていく。このあたり、どういう調節のメカニズムなのでしょうか。

柴田　まず１日に摂取されるカリウム量はだいたい50～100mEqとされていますが、１日に取ったカリウムは９割が腎臓から排泄されて、１割が腸から出ていくかたちになっています。細胞の中外で見てみると、細胞の中に98％、ほとんどが存在していて、細胞の外、血液に存在するのはわずか２％というかたちになっています。

池脇　そうすると、食事をして入ってくるものはほとんどは腎臓から出ていくということですから、基本的には体から出ていくのは、ほぼ腎臓からと考えてよいですか。

柴田　おっしゃるとおりです。そうなるので、低カリウム血症の患者さんを見た場合には、何らかの異常で腎臓からのカリウム排泄が増えている状態を第一に考えていただく必要があるのかと思います。

池脇　高齢者の低カリウム血症は3.5mEq/L以下ですが、利尿剤や漢方薬などの低カリウム血症を誘発しやすい薬剤をのんでいない場合、どういう病態を考えたらいいのかということですが、どうでしょうか。

柴田　利尿薬あるいは漢方薬は一番多い原因だと思いますが、それ以外と

いうことで考えると、まず腎臓からどういう病態でカリウム排泄が増えるか、大きく分けて２つ考えられるのではないかと思います。

１つはホルモンの異常です。例えば、レニン、あるいはアルドステロンというようなホルモンがありますが、こういったホルモンは血圧を上げる作用が非常に有名ですが、それ以外に腎臓からカリウムを排泄する働きがあります。例えば、高齢者で、動脈硬化が進み、腎臓に行く腎動脈の狭窄があると、レニンというホルモンが増えて、それが腎臓からのカリウム排泄を促すことが一つ考えられるかと思います。

あとは、アルドステロンというホルモンですが、最近、高血圧の方でアルドステロンというホルモンが過剰に分泌される病態が、以前に考えられていたよりも多いともいわれています。いわゆる原発性アルドステロン症に伴う低カリウム血症は、高齢者でももちろん鑑別に上がってくるかと思います。

池脇　確かに、レニン、アルドステロンというホルモンの過剰が、それぞれの原因は別にしても、ともに高血圧をきたすとともに、カリウムも低くなる。それは腎臓からの排泄が増えるからですね。

柴田　はい。

池脇　そうなると、そういったものを見つけ出すということになれば、当然カリウムだけではなくて、その方の血圧や、そういったホルモンの濃度が増えているかどうかがポイントになりますか。

柴田　ホルモンの異常の場合には、レニン活性、あるいはアルドステロンの濃度を測ることで、ある程度鑑別ができるのではないかと思います。

池脇　レニンが上がるというのは、腎動脈のアテローム硬化ということでしたけれども、これは画像的には超音波が一番最初でしょうか。

柴田　おっしゃるとおり、腎動脈エコーで、腎臓の血管の機能的な狭窄があるかどうかを見るのが、侵襲も少なく、スクリーニング検査には向いているのではないかと思います。

池脇　今、腎臓からのカリウム喪失が増えているということで、ホルモンについてお話しいただきましたが、それ以外にはどういったものがあるのでしょうか。

柴田　もう一つの原因は腎臓の尿細管の機能異常です。尿細管は、カリウムを分泌したり再吸収したりする働きがありますから、尿細管の機能が障害されると低カリウム血症の原因となります。例えば薬、有名なところだと、アミノグリコシド系の抗生物質は近位尿細管の作用を抑えてしまうので、そういったものが低カリウム血症の原因として挙げられるかと思います。

池脇　加齢による臓器の変化の中で、腎臓はけっこう加齢によって機能が、

特に濃縮力が低下するといわれていますね。これは尿細管の機能が加齢によって低下してくるということなのでしょうか。

柴田　おっしゃるとおりだと思います。年齢とともに腎臓の機能は徐々に低下してきて、濃縮力の低下、あるいはイオンの再吸収力といったものも低下してきます。加齢はそういった電解質異常が出やすいリスク因子になるのではないかと思います。

池脇　腎機能障害というと、カリウムが上がるというイメージがあって、今おっしゃった尿細管に関してはどちらかというと下がる方向にいくのでしょうか。

柴田　尿細管異常の場合には、近位尿細管はカリウムを再吸収する働きがあるので、その働きが落ちるとカリウムが排泄される方向になる。いわゆる慢性腎臓病の方の場合には、糸球体濾過量、すなわち濾過される血液の量が減ってしまい、その結果、カリウムの排泄が落ちるというかたちになります。

池脇　腎障害といっても、いろいろな場所の障害があるので、それに応じて、場合によっては上がり、場合によっては下がるのですね。

柴田　はい。

池脇　腎臓が一番大きなファクターだと思うのですが、それ以外でカリウムが下がることはあるのでしょうか。

柴田　２つ挙げるとすると、１つは摂取量の低下を考えないといけないと思います。質問の場合は高齢者なので、カリウムの摂取量の低下はもちろん考えないといけないと思いますし、それ以外に、下痢をしてしまう、あるいは嘔吐してしまうことでカリウムの摂取量が減るのは、低カリウム血症の原因として考えられます。

池脇　高齢者の食生活は日本食に近い食事ではないかと思うのですが、カリウム摂取が低くなりやすいのでしょうか。

柴田　栄養調査の統計を見てみますと、高齢者は若い方に比べてカリウム摂取量は比較的多いということになっています。高齢者が必ずしもカリウム摂取が少ないということではないと思うのですが、例えば食事量自体が徐々に減ってくると、当然それに伴ってカリウム摂取量自体も落ちてくることは考えられるかと思います。

池脇　通常の食事をされている分にはたぶん大丈夫ですけれども、例えば夏場、すごく暑くなって、体調不良になるとか、いろいろなことで乱れやすいですね。

柴田　そのとおりだと思います。

池脇　食事以外はどうでしょうか。

柴田　もう一つの原因は、細胞内と細胞外の分布の変化です。最初に申し上げましたように、カリウムは98％が細胞内にありますので、細胞内にカリウムを移行させるような刺激があると、

血清のカリウムは低下してくることになります。具体的には、この場合はこの患者さんに当てはまるかどうかわかりませんが、糖尿病で血糖が高い方にインスリンを使ったような場合は血清カリウムは下がります。あるいはある種の薬、例えば呼吸器疾患をお持ちの方で、アドレナリンのβ_2受容体刺激薬などを使っている方の場合には、こういったものは細胞の中にカリウムを移行させる働きがあるので、血清カリウムが下がる要因の一つになるかと思います。

池脇　β_2受容体刺激薬は、喘息あるいはCOPDの方では恒常的に、のみ薬ではないにしても、使われている方が案外多いですから、それをチェックしておいたほうがいいですね。

柴田　はい。

池脇　それ以外に細胞内外の移行に影響するようなファクターはあるのでしょうか。

柴田　もう一つ、よく知られているものとして甲状腺ホルモンがあります。甲状腺のホルモンは、ナトリウム・カリウムポンプというものを刺激する働きがあって、細胞の中にカリウムを移す働きがあります。高齢者で必ずしも多いわけではないのですが、既往歴あるいは病気として甲状腺機能亢進症がある場合には、低カリウム血症の要因の一つかなと思います。

池脇　質問は利尿剤、漢方薬はなしという条件ですが、実際はそういったものがかかわっての低カリウム血症が、高齢者で多いと考えてよいですか。

柴田　おっしゃるとおりだと思います。高血圧の方で利尿薬をのんでいる方、あるいは何らかのサプリメントとして漢方薬をのんでいる方は高齢者に多いですので、そういうものが低カリウム血症の原因として日常的には一番多いのかと考えています。

池脇　ありがとうございました。

脂肪幹細胞治療

東京女子医科大学整形外科教授
岡　崎　　賢
（聞き手　池田志孝）

脂肪幹細胞治療についてご教示ください。

＜奈良県勤務医＞

池田　脂肪組織由来幹細胞、脂肪由来幹細胞というのでしょうか、まずこれはどのような細胞なのでしょうか。

岡崎　ご存じの方も多いかと思いますが、幹細胞というのは何にでも分化することができる細胞で、今までは骨髄から取るというのが一般的だったと思います。ところが、ちょうど2000年ごろに脂肪組織の中にたくさん幹細胞がいるということがわかってきたわけです。脂肪組織からのほうが、骨髄から取るよりもはるかに多くの幹細胞をより安全に取ることができるということで注目されました。幹細胞なので、様々な細胞に分化することができ、そして無限に増殖する能力があるという細胞です。それで再生医療の領域で注目されているのです。

池田　従来は骨髄、なかなか取れないので苦労していたわけですけれども、脂肪の組織から比較的安全に大量に取れるということですが、実際に採取はどういう方法でされるのでしょうか。

岡崎　美容外科にはスペシャリストがたくさんいる、いわゆる脂肪吸引です。局所麻酔でもできますが、私たちは安全のために全身麻酔下で行ってきました。吸引管を使って腹部の脂肪を、水と一緒に吸い出すというのが脂肪吸引の方法です。合併症も少ないし、局所麻酔で行った場合は、日帰りでも手術ができるということで、世の中の美容外科では日常的に行われている手法です。

池田　一部切開して管のようなものを入れて、吸い取りながらやるわけですね。

岡崎　そうです。

池田　その細胞を取って、次にどうされるのですか。

岡崎　幹細胞の使い方は大きく２つありまして、その幹細胞をそのまま直に体に戻すという方法もあることは事実です。それは再生医療とはちょっと違う点がありまして、幹細胞そのものが持っている他の細胞にあたえる様々なポテンシャルを使おうということで、今、自由診療でいろいろなクリニックで行われています。

ただ、適応疾患や、その効果が十分に論じられていない面もあります。それとは別に、幹細胞をしっかり培養室で培養してあげて、所期の目的に使うというのが再生医療です。それをやるためには、ちゃんと法律がありまして、実際に細胞を取ってきたものを厳密な部屋、cell processing centerという細胞培養室で厳密に管理して培養して、数を増やして、何らかの再生医療に使うときには、しっかりとした法律に基づいた審査を受けて行う必要があります。

池田　取ってすぐ返すのは比較的簡単ですが、幹細胞を抽出して培養するということになると、政府に申請して、ある程度の施設認定が必要になってくるということですね。

岡崎　そうですね。厳しい認定基準と、あとは特定再生医療に対する委員会を外部に設けて、プロトコールを委員会で審議して、認可された上で厚生労働省に報告して提出するという手続きを踏む必要があるのが、細胞を培養室で培養して何らかの再生医療に使うという方法です。

池田　政府に申請してということですから、そういう意味では、ある程度大きな機関で、かなりハードルが高いですね。

岡崎　そうですね。それなりの機関で、きちんとした法律に基づいた審査を受けるような体制を取っている必要があります。ただ、これは必ずしも大学病院だけとは限らず、実は民間のクリニックでも、そのような施設認定を取っているところもあります。

池田　いろいろなレベルで幹細胞治療をうたっているクリニックがありますけれども。

岡崎　いろいろなものがあるのかもしれませんが、きちんとされているところもあるのは事実だと思います。

池田　施設認定があるかどうかを調べるのも一つの手なのでしょうか。

岡崎　それは大きなポイントだと思います。

池田　先生のところはcell processing centerで培養していくということですけれども、整形外科領域で対象となっている疾患、状態というのはどのようなものなのでしょうか。

岡崎　整形外科における再生医療は脊髄から骨、軟骨、筋肉、神経、いろいろな部分がありますが、私は関節が専門でしたので、関節の軟骨を治す治療に専念しました。具体的には、軟骨

をけがした、部分的な軟骨の欠損というものを最初の治療対象として始めています。

池田　具体的な方法はどのようになるのでしょうか。

岡崎　取ってきた細胞をcell processing centerで大量に増やし、それを細胞の塊にする技術は九州大学が特許を持っています。細胞だけで任意の立体をつくる方法があるのです。細胞は本来、目に見えない小さいものですが、それを大量に凝集させると、つまめるぐらい、豆腐ぐらいの固さを持つような立体をつくることができます。およそ６週間ぐらいでできますが、それを実際の患者さんの軟骨がはがれているところに、そのサイズに穴を開けて埋め込むという方法を取っています。

池田　よく私ども、人工真皮などをつくるときに、コラーゲンをウシから取ったり、ブタから取ったりするのですけれども、細胞を立体化させるという技術にはこういうものは含まれないのですか。

岡崎　それが大きなポイントで、現在保険適用されている軟骨損傷の治療法には、ウシの１型のコラーゲン、アテロコラーゲンというのですが、これに自分の軟骨を播種して、それを戻すという方法が実際に臨床で行われています。ですが、私たちはなるべく、異種の蛋白、非生理的なものは使いたくないということで、細胞だけで何とか形がつくれないかと取り組んできたのです。

池田　それは理想的ですね。具体的な話になるのですけれども、どういう方法で形にするのですか。

岡崎　細胞を特殊な培養皿で飼いますと、細胞同士がお互いくっつき合って、身を寄せ合うようにして細胞の塊をつくります。それはどんな細胞にもある性質です。まずは小さな団子のような細胞塊ができますが、その団子同士を寄せておくと、お互いがまたくっついて、どんどん大きくなります。ですから、例えば自分がつくりたい鋳型のものにその団子様の細胞塊を一つひとつ入れていくと、四角なら四角、三角なら三角、いろいろな形のものの立体ができ上がるということで、それを使おうということです。

池田　いろいろな形の鋳型に、小さな粒々を入れていって。

岡崎　そうですね。そうしたら自然にくっつく。

池田　意外とシンプルな方法ですね。手術でそれを入れるということですね。今は軟骨の損傷ですけれども、将来的にはどういった疾患に応用するという方向になっているのでしょうか。

岡崎　軟骨損傷を選んでいる理由は、治す場所、範囲が局所的で、その周りは正常だから成功率が高いということで、まずそれが取っかかりですけれども、本当に治したいのは変形性関節症

です。全国で2,500万人の患者さんがいるといわれていますが、非常に罹患率が高い国民病です。高齢化に伴って、皆さん悩んでいく病気ですが、それに何とか再生医療の筋道を立てたいというのが究極の目標です。しかし、それには病気に伴う、老化とか、脚の形全体の変形だとか、いろいろなファクターがハードルとしてありますので、まだまだ道のりは長いですが、このような再生医療をしている人はそれをめざしてやっていると思います。

池田　軟骨の損傷ですと部分的だと。例えば、膝の変形性関節症としますと、膝の骨の上下の変形ですね。ですから、量的にもたくさん細胞がいるということですね。

岡崎　そのとおりです。治さなければいけない面積が大きいということです。

池田　それと、形という問題が先ほどありましたから、関節の形といいますか、それをどのように再現していくのか。

岡崎　凸面、丸いのをずっとつくっていく。凸面と凹面がありますから、それをきちっとつくっていく必要がありますし、脚全体が曲がっている患者さんがいますので、そこは手術で真っすぐにしてあげなければいけないとか、細胞治療だけで全部解決するものではないと思います。コンビネーションが必要になります。

池田　そういう意味でも、細胞を培養しておいて、先ほどたくさん増殖するとうかがいましたので、一部をストックするということなのでしょうか。

岡崎　それもできるかもしれません。今はそれを保存したときの安全性などはどうなのかという検証が必要なので、それはそれでまた幾つかやらなければいけないことがあるのですが、保存して、またあとで培養するということも技術的には可能だと思います。凍結保存しておくということも可能だと思います。

池田　今の時点では、分離・培養して、それを使い切る。

岡崎　そうですね。今はそのようにやっています。継代といいますけれども、細胞はずっと継代するのを、何回継代しても大丈夫か、全部データを取っていかなければいけません。それを10回やっても本当に大丈夫なのかとか、すべてデータを取って、どれだけ細胞を増やせるのか、安全性を確認していく必要があります。

池田　培養していって継代していくと性質が変わってしまうとか、増殖しにくくなるとか、そういった可能性もありますね。

岡崎　いろいろあります。ただ、私たちのデータでは、10回継代してもまだ増殖能が残っているので、かなりいいところまで来ていると思います。

池田　10回継代しても増殖はする。

あとは分化していくのかということですね。

岡崎　そうですね。

池田　軟骨の損傷に使う前、先生方はこういった脂肪由来幹細胞が軟骨や骨になっていくというのは、動物実験等で証明されているのでしょうか。

岡崎　そうです。まずウサギから始めまして、ブタを使った実験まで拡大して行いました。

池田　そういう意味では、確実になっていくということですね。

岡崎　そうですね。

池田　今後は継代してどれだけ増殖していくのか。ストック可能であれば、１回やってみて、いまいちかなというときは、またやる。

岡崎　あり得るかもしれません。

池田　そうすると、患者さんの利便性も高いということですね。

岡崎　そうですね。最後に申し上げますが、私、現在は東京女子医大に所属していますが、今回の内容はすべてこの春まで在籍した九州大学で行われている仕事です。

池田　ありがとうございました。

顔のほてり

東邦大学医療センター大森病院皮膚科臨床教授
関　東　裕　美
（聞き手　池田志斈）

50歳男性、誘因なく約５年前より暖かい部屋に入ると額、頬部が赤くなり、強くほてりを生じることが続いています。特に、動悸、脈拍、血圧等の変動はなく、向精神病薬などもほとんど効果ありません。
いかなる原因でなるのでしょうか。また、治療法についてもご教示ください。
＜福岡県開業医＞

池田　関東先生、なかなか答えづらい質問が来ています。質問の症例について先生はどのように思われますか。

関東　とても難しくて、詳しい調査をしなくてはいけません。45～50歳になると、男性も女性と同じように、体のケアをしなくてはいけない。成人病のほうも、この方はどうなのでしょう。

温度変化で赤くなるということは、のんでいる薬の影響はどうだろうかとまずお考えいただかないといけないし、住んでいらっしゃる場所がとても日当たりのいい場所ですと、紫外線に対する異常反応が心配です。男の方は紫外線ケアをされない方が多いので、だんだん光老化というのも起こってきたりします。光老化で皮膚の浅いところの血管が開いてしまうと赤くなりやすい、温度変化により血管拡張を起こしやすいような状況を招いてしまいます。血圧の変動はないとありますが、もしかすると血圧の薬の影響はどうでしょうか。糖尿病性の赤ら顔もあるでしょうし、向精神病薬は効果がないということですが、緊張して赤ら顔というのは、もちろん交感神経が優位になり起こってくることもありますが、赤ら顔はもう少し若いときから起こるような気もします。むしろこのケースでは内臓疾患の可能性について、薬のことも含めて考えていただく必要がありそうです。

それから、皮膚の疾患がいろいろあります。今までこの方に例えば花粉症がなかったか、喘息はなかったか、そ

表　中高年の赤ら顔

原因
・心 因 性…赤面症（緊張興奮で交感神経優位に反応）
・皮膚疾患…脂漏性皮膚炎、酒さ、アトピー性皮膚炎
・内臓疾患…肝炎・肝硬変、糖尿病、高血圧、多血症、クッシング症候群、カルチノイド症候群
・外 因 性…毛細血管拡張作用のあるもの
　アルコール、香辛料
　光線過敏型薬疹（サイアザイド系降圧利尿剤、経口糖尿病製剤、抗菌剤、非ステロイド系消炎剤）
　外用ステロイド誘発（酒さ様皮膚炎）

ういう小さいときのアトピーの素質が起こってくるような年代かもしれません。花粉症が起こると花粉が皮膚に付いて、違和感やかゆみでこすったり、赤みが出てきやすくなります。あるいはアトピー素質があるとスギ花粉皮膚炎が起こりやすいかもしれません。皮膚の代謝、内臓代謝によって皮膚の変化が起こる脂漏性皮膚炎という皮膚の病気もあります。皮脂分泌状況というのは40代、50代になると、内臓の代謝状態によってよい皮膚の脂が出ないと顔も赤くなりやすくなります。脂漏性皮膚炎は内臓の指標になるような皮膚の病気です。

ですから、その辺の疾患の鑑別というのはとても大事で、向精神病薬を使ってみるということではなくて、もう一度内臓疾患を考え、薬剤のことを考えていただきたいと思います。それらの関与がないようですと、皮膚の病気で一番心配なのは、酒さという病気です。

池田　まずは、50歳前後ですので、男性更年期というのもありますね。男性更年期というのは、女性ほど有名ではないですが、顔のほてりなど、あるのでしょうか。

関東　ホルモン変動で、特にアトピー体質などがある方は非常にコントロールが悪くなったり、じんましんのコントロールが悪くなったり、赤ら顔、ほてり顔になったりということで、よく外来におみえになります。内臓を調べてみると、中性脂肪やコレステロールの異常がなくて、ホルモンの影響でしょうかねというお話をさせていただくこともあります。

池田　もう一つは、先ほど先生がおっしゃった薬ですが、質問に血圧等と書いてありますので、降圧剤をのんでいらっしゃる可能性もある。

関東　サイアザイド系の配合をされた降圧剤が、もう10年以上前になりますか、またカムバックしてよく使われています。副作用で問題になったサイアザイドでしたが、やはり血圧コントロールにはよいのでしょうか。降圧剤による光線過敏症例を多く見るようになりました。

池田　薬剤性光線過敏ですね。これもたいへんですね。昔はよく話題になりましたけれども、最近忘れ去られていましたが。特に男性の方で屋外の活動がある方は、あまりサンスクリーンとかつけられませんよね。

関東　そうですね。女性とその辺のところが違って、より重症化するというのがあります。

池田　それと、50歳ということは、先ほどメタボ症候群とか糖尿病ということがあるのですけれども、糖尿病の方も。

関東　糖尿病性の徴候に、赤ら顔があります。

池田　それは薬にプラス、そんなこともあるだろうということですね。

関東　そうですね。血管神経の異常でということもあると思います。

池田　反応性のものもあるだろうということですね。先ほど皮脂の分泌も含めて、男性のお肌の曲がり角という感じでしょうか。

関東　おっしゃるとおりです。

池田　先ほど酒さというお話が出たのですけれども、これはどういったものなのでしょうか。

関東　自律神経の関係、あるいは胃のぐあいが悪かったり、まさにこういう曲がり角の方には、とても悪くなるのにぴったりの要素があると思うのです。紫外線でもとても悪くなります。男の方も皮脂分泌能が落ちてきて、乾燥を感じてくるころです。乾燥を何とかしてみようかと思って、奥様のクリームでもつけたりすると、それでまたかえってピリピリしたり、むしろいろいろ悪いことが重なって、顔が真っ赤っ赤になっておみえになる方が時々いらっしゃいます。

池田　酒さというのは、先ほどの脂の代謝に関係するものなのでしょうか。

関東　皮脂の代謝のほうは脂漏性皮膚炎のほうが関係するかなと思うのですけれども、ピロリ菌などが関係することがあります。胃のぐあいが悪くて、ピロリ菌除去をして酒さ性の変化が治ったという方もいますので、全身のバランスが崩れてくると、ちょうど50代前後のところは危険です。酒さという病気も、ある日突然起こることもあるようです。男性で花粉症をきっかけに顔の赤みとほてり感が出てきたという方が先日も受診されました。

池田　酒さのイメージですと、赤ら顔とか、血管が拡張したりとか、一部ニキビ様になったりとか。

関東　男の方は突然ニキビが大きく

なって、鼻瘤といいますか、１度、２度、３度と酒さのグレードは分かれています。軽いものから徐々に悪化してくるのではなく、男性は急激にだーっとすごいニキビが出てきてしまうような、そんなケースもあるようです。

池田　ちょっと嫌ですね。

関東　その辺のところは、皮膚科専門医に正しい治療をしていただきたいと思いますし、増悪因子、誘発因子、50代はがんを含め内臓をしっかり調べて、デルマドロームである皮膚の状況というのは無視しないことが大切です。内科的なアプローチ、皮膚科的なアプローチ、それぞれ専門性を高めて診ていくということがとても大事なように思います。

池田　なかなか複雑な病態ですね。

関東　酒さは複雑な病気です。本当に治療に苦慮します。

池田　最近は特に、何かいい薬はあるのでしょうか。

関東　まだ適応疾患として認められてはいませんけれども、外用剤で一部自費でメトロニダゾールという、がんの終末治療時に……。

池田　乳がんですか。

関東　そうですね。

池田　においがすごいという。

関東　においに対するQOLを上げるということで、もともとトリコモナスの感染症治療薬ですが、アメリカでは外用剤でどんどん使っている薬です。日本は適応が通っていないのですが、追加適応の予定もありそうです。

池田　そうですか。それはいいですね。

関東　治験も予定されているということです。酒さによい外用剤がおそらく日本でも使えるようになるのではないかなと期待しています。

池田　それは楽しみですね。

関東　今のところ、例えば赤くて、ほてって困るときには、抗菌剤の内服や外用、男の方は嫌がりますけれども、遮光対策もうるさくいいます。

池田　やはりサンスクリーンはしっかりやらないといけない。

関東　紫外線が直接悪くします。光によって老化が進んで、血管拡張がよけい起こってくるということは、温度差により反応するようになる。お風呂から出た後のほてり感というのがなかなか取れなくなって、真っ赤っ赤な、いつでもお酒を飲んでいるような顔ですから、酒さという名前がついています。

池田　お酒を飲んでいるのではないかと言われるわけですね。

関東　男の方も保湿をしたり、遮光をしたり、スキンケアに目覚めていただかないと、いろいろ日常生活上のトラブルが増えてくる年齢だという自覚を持っていただくのが大事ではないかなと思います。

池田　もう一つ、先ほど脂漏性皮膚

炎というお話が出たのですが、これは最近はどのように治療されるのでしょうか。

関東　以前はステロイド外用剤ばかり使っていましたけれども、皮脂の常在菌のコントロールをしたほうがいいということを今、多くの先生が認めていると思います。抗真菌剤の外用を、特に脂漏部位、眉毛、鼻翼、皮脂分泌の多いようなところに使います。脂漏性皮膚炎でもかさついたり、赤くなったりということがありますので、保湿をしながら、皮脂分泌のコントロールがうまくいくような指導をします。乾燥しているところと、少し脂っぽいところの差が激しいと、よけい赤くなったり、かさかさしたりするので、スキンケアが大事かなと思います。

池田　背景に皮脂の変化があるわけですね。

関東　そうですね。

池田　そこに紫外線が加わったり、常在菌が絡んだり、以前ですと「皮膚炎だからステロイド」と言っていた。これはかえってよくないわけですね。

関東　そうですね。病気を悪くします。ステロイド外用剤による酒さ様の皮膚炎は、かえって赤さを助長してしまうことがあります。

池田　それもまたひどいですね。

関東　ですから、専門の医師にきちんと皮膚の疾患、内臓が悲鳴を上げていることで起こってくるような皮膚疾患、治療は少し工夫をされないと、副作用でより悪くなってくる酒さという病気もあります。ぜひ専門医のご意見をいただくというのが大事な疾患かなと思います。

池田　どうもありがとうございました。

アトピー性皮膚炎の原因と治療

順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所 准教授
冨　永　光　俊
（聞き手　山内俊一）

2015年７月にアトピー性皮膚炎の原因として、アストロサイトの活性化やそれが作り出す蛋白質が脊髄後角ニューロンでのかゆみ伝達物質の作用を強めるということが発表されました。

これに関する少し詳しい解説と、アトピー性皮膚炎治療薬の開発状況等についてご教示ください。

＜東京都開業医＞

山内　冨永先生、まず、痛みというと、生体からの一つのアラームということで、イメージ的にはその必然性もよくわかるのですが、アトピー性皮膚炎などに見られるかゆみは役立たないような気もします。生理的にこれは必要なものだと考えられているのでしょうか。

冨永　かゆみも痛みと同様にアラームであると考えられています。例えば、皮膚に虫とか、何か外部の異物が付着した場合、それをひっかくことで除去しようとするシステム、それを作動させるための感覚であると考えられています。

山内　そうしますと、合目的ですし、なぜ皮膚だけがかゆいのかが、よくわかりますね。

冨永　胃がかゆいことはないと思います。

山内　そうですね。内臓がかゆいとたまったものではありませんね。ただし、皮膚がかゆくても、アトピーの患者さんなどはもんどり打つぐらいたいへんだと想像されますね。まずこの発症メカニズムですが、アトピー性皮膚炎は、一般的には自己免疫性疾患ではないかというイメージですが、これは正しい理解なのでしょうか。

冨永　そのように考えられていますが、まだ科学的なエビデンスは乏しいと思います。

山内　原因は不明というところですか。

冨永　はい。

山内　そうしますと、かゆみを引き起こすメカニズムも複雑かつ不明点が多いのでしょうが、当座、かゆみに対してどう対処するかになってきますね。

冨永　そのとおりだと思います。

山内　質問の中にあるアストロサイトとはどういった細胞なのでしょうか。

冨永　アストロサイトというのは、神経細胞に対して栄養供給したり、神経細胞同士の伝達を調節したりしている細胞です。

山内　これがないと、円滑な伝達ができないとか、あるいは神経細胞も極端にいえば栄養不足になると考えてよろしいのでしょうか。

冨永　はい。

山内　非常に重要な細胞だというのはわかるのですが、この質問によると、活性化されてしまって、何かの蛋白質を出すとのことですが、どういうことなのでしょうか。

冨永　アトピー性皮膚炎を発症した動物の場合、その脊髄を見てみると、まずアストロサイトが活性化しています。その活性化したアストロサイトからはリポカリン２という蛋白質が産生されて分泌されています。このリポカリン２は、通常のかゆみよりももっとかゆみを増強させてしまうように働いていることがわかってきました。

山内　かゆい場所で神経細胞に働くと考えてよいですか。随分離れている感じがしますが。

冨永　神経細胞の周辺にアストロサイトがいますので、おそらくそのように働いているだろうと思われます。

山内　脊髄から、そういったほうにも働いていく、伝達していくのでしょうか。

冨永　神経は脊髄の中にいまして、もちろんアストロサイトもいますが、神経伝達機構、すなわちシナプスの周辺にアストロサイトがいて、そこのシナプスに対してリポカイン２を放出し、かゆみの神経伝達を増強させてしまう働き方をしているのではないかといわれています。

山内　ただ、このあたりといいますと、アストロサイト以外にもいろいろな細胞があるのでしょうね。

冨永　我々はアストロサイトに加えて、もう一つのグリア細胞であるミクログリア細胞、これもアトピー性皮膚炎のかゆみに非常に重要な役割をしているだろうと考えています。

山内　具体的にはどういった作用なのでしょうか。

冨永　作用はまだわからないのですが、我々の研究によりミクログリアを抑制させるミノサイクリン、これをアトピー性皮膚炎を発症した動物の脊髄の中に投与すると、そのかゆみが抑制されることが明らかとなりました。で

すので、アトピー性皮膚炎のかゆみには、アストロサイトだけではなくて、ミクログリアも関係しているだろうと考えています。

山内　そのあたりのメカニズムがわかってくると、例えば蛋白に対する抗体をつくってみたらどうかとか、そういった感じになってきますね。

冨永　そう思います。

山内　具体的にそのあたりで今なされているお仕事を少しご紹介願えますか。

冨永　新しい治療薬の開発状況としては、まだアストロサイトやミクログリアに対する治療薬は開発されていません。しかし現状ではアトピー性皮膚炎のかゆみに関係しているインターロイキン31（IL-31）の受容体に対する抗体、これが非常にアトピー性皮膚炎のかゆみを抑制することがわかってきました。

山内　具体的にそれに絡むような薬も開発されつつあるのでしょうか。

冨永　ネモリズマブという抗体が今開発途中でして、このネモリズマブを中等度から重度のアトピー性皮膚炎患者さんに投与すると、非常にかゆみが抑制されることが報告されています。

山内　かゆみが本体の病気ですから、それが抑えられるだけでも随分治療法が違ってきますね。

冨永　はい。

山内　ほかにもそれに近いようなものは考えられているのでしょうか。

冨永　アトピー性皮膚炎の発症にはTH２サイトカインが重要であるといわれています。中でも、インターロイキン４とか13というものが非常に大切な役割をしているのですが、このIL-４の受容体に対する抗体が開発されています。

山内　臨床試験に進むかどうかといったあたりでしょうか。

冨永　これはすでに臨床試験が終わっています。デュピルマブというのですが、皮膚炎の改善も認められますし、かゆみも、完全ではないですが、抑制するという報告がされています。

山内　現在ではそういった薬が第一選択薬になっていると考えてよいのですね。

冨永　ただ、抗体薬は高価な薬なので、なかなか使い方が難しいかと思います。

山内　かゆみといいますと、我々はつい抗ヒスタミン薬でいいではないかとか、ステロイドを塗ってしまうのですが、かゆみは抗ヒスタミン薬では抑えきれないのでしょうか。

冨永　じんましんなどはヒスタミンによってかゆみが生じるので、そういった場合は抗ヒスタミン薬が奏効します。しかし、アトピー性皮膚炎の患者さんの場合、ヒスタミンも関係していますが、それ以外のたくさんのかゆみを起こす物質によってかゆみが起きて

いると考えられています。

山内　かゆみの原因となる物質が非常に多いのですね。

冨永　非常に多くて、セロトニンだったり、あるいはプロテアーゼ、今お話ししたIL-31、そういったものも含めて近年たくさん報告されています。

山内　そうしますと、かゆいからといって、手近な薬を塗っても効かないという例は当然あるのですね。

冨永　そうですね。

山内　とりあえずステロイドを使うのが今までの治療法のように思いますが、これは原因療法となっているかどうかは別にしても、かゆみがおさまるとは限らないと考えてよいのですね。

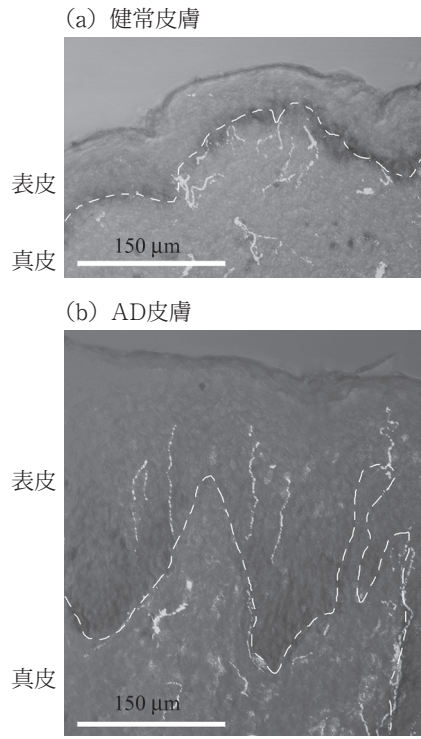
冨永　そうですね。かゆみの研究は非常に遅れています。理由としては、かゆみは死に直結しないので、研究されにくい分野であるからだと思います。これからかゆみの分野が研究されてくれば、疾患ごとのかゆみに対する治療薬の研究が非常に進み、開発されると期待しています。

山内　確かに、かゆみ、アトピー性皮膚炎によるものが代表的なものですが、それこそ死に直結しないという意味では少し軽んじられてきたところはありますね。ただ、患者さんの苦しみは非常にたいへんなもので、激しいかゆみが来る印象があるのですが、実際、激しいのでしょうね。

冨永　すごく強い、夜も眠れないぐらいのかゆみ、そういうかゆみを伴う場合、抗ヒスタミン薬も効きませんし、何をしても治らない。そういう患者さんは生活の質も低下してしまって、うつになってしまう場合も多いといわれています。

山内　皮膚のほうの変化といったも

図　健常皮膚およびAD皮膚における表皮内神経線維の分布



健常者（a）、AD患者（b）の皮膚に分布する神経線維（白色）を抗PGP9.5抗体による免疫組織化学法で視覚化した。

のも知られているのでしょうか。

冨永　例えば、アトピー性皮膚炎の患者さんでは、かゆみ過敏が非常に大きな問題です。その理由としては、皮膚の中、特に表皮に神経線維がたくさん侵入して増加していることがわかってきています（**図**）。

山内　それによって普通の人よりもはるかに強く、かゆみに過敏になっていると考えてよいのですね。

冨永　そう思っています。

山内　ありがとうございました。

ワクチン注射時の留意点

東京都立小児総合医療センター感染症科医長
堀　越　裕　歩
（聞き手　山内俊一）

予防注射の際、添付文書には針先が血管内に入っていないことを確認するよう指示があります。しかし、最近テレビなどでの注射風景を見ると、特に小児において吸引操作をせずに、いきなり皮下注射を行っているのを見かけます。ちなみに、23G針（blue）での局所麻酔の際、よく血液の逆流が見られます。万が一、ワクチンが静注となった際の副反応のデータの有無、また必ずしも吸引の確認は必須としなくてもよいのか、ご教示ください。

＜匿名＞

山内　堀越先生、まず最初の質問ですが、この規定のようなものに関しては実際に存在するのでしょうか。

堀越　添付文書とか、あるいは予防接種のガイドラインなどにも、接種をしたときに血管内に入っていないかを確認することは確かに書かれています。

山内　それはかなり強制力があるものなのでしょうか。

堀越　ただ、それをしっかり陰圧をかけて確認しなさいとは書かれていません。一般的に注射の投与先は皮下注もしくは筋注であること、血管内に投与する薬ではないので、その確認を、刺したときの逆血があるかないかだけ見るという方法も、間違いではないのかなと思います。

山内　少なくともわざわざ吸引してみることは必ずしもない、と考えてよいのですね。

堀越　そうです。実は日本小児科学会が接種する部位を推奨していて、いわゆる二の腕、上腕の後ろの下３分の１の部分、あるいは肩の三角筋の中央部分、あるいは大腿の外側部、この３カ所を推奨しています。この３カ所に関しては大きな血管もしくは神経が走っていないので、そこを刺す分には、小児科学会は明確に陰圧をかけて確認する必要はないとしています。大きな

血管が解剖学的にあまり走っていないところに接種する分には、わざわざ陰圧をかけて確認する必要はないのかと思います。

山内　神経もまばらな部位ということで、痛みも少ないと考えてよいのでしょうか。

堀越　痛みはたぶん、どこを刺しても、人間ですのでゼロにはできません。しかし、痛みに関しては接種の時間をなるべく短くするというのがあり、昔からアメリカの学会は陰圧をかけなくても構わないというのがずっと推奨されていました。数年前にカナダで行われた研究では、陰圧をかけないで、短い時間で手早く接種を済ませたほうが、子どもが痛みを感じる割合がより低かったという研究があります。小児科医はどうしても、子どもたちになるべく痛くないワクチン接種をしてあげようという気持ちを持っていますから。

山内　そうですね、接種回数も多いですし、痛くないようにしてあげたいですよね。

堀越　本当に上手な先生ですと、いつ終わったのだろうと、子どもがきょとんとしたまま終わらせてしまうのです。そのコツの一つは、陰圧をかけるとどうしても時間を取ってしまうので、接種部位に手早く刺して、薬液を手早く注入して、すぐ針を抜き、接種時間をなるべく短くすることです。そうすることで、より痛みが少ない接種ができるので、それで推奨されているところがあります。

山内　インフルエンザのワクチンは内科医にもおなじみなのですが、さっと一気に刺してしまう方もいらっしゃいます。この場合、筋注と皮下注との差という問題も出てくるかと思われますが、例えばインフルエンザは海外では筋注ということになっているようですが、日本との差はどういうものなのでしょうか。

堀越　基本的に日本で承認されるときの臨床試験が筋注で行われたか、皮下注で行われたかで決まってしまっています。

日本は昔、補液を筋肉内にして筋短縮症候群などが出たという歴史があって、筋肉内に投与することに後ろ向きな考えがかなり長い間主流を占めていたということがあります。その影響で臨床試験が全部皮下注で行われてきたのです。そのため、承認されている接種の仕方が皮下注なのです。そこは海外と異なるところかと思います。

山内　先ほどの小児科学会の見解は皮下注に関してですが、筋注に関してでも同じような部位なのでしょうか。

堀越　同じです。二の腕の下のところに関しては適当な筋肉がないので、筋注に関しては肩の三角筋もしくは大腿の外側、この２カ所になると思います。

山内　筋注と皮下注の具体的な差、

これはいかがでしょうか。

堀越　国際的には筋注が主流です。筋注が勧められる理由の一つは、筋注のほうが局所反応が少ないということがあります。どうしても皮下だと、免疫細胞などの応答が働きやすく、腫れやすかったり、そういったことが多いのではないか、というのが一つ。

それから、免疫原性に関しても筋注のほうがより抗体が産生されやすいのではないか、ということがいわれていて、一般的には筋注のほうが不活化ワクチンに関しては勧められていると思います。

山内　筋注というのは実は悪くはないといえるのですね。

堀越　そうですね。ワクチンに使うような少量の薬液量では、過去に起きたような大量に補液していたものと比べて、量も違うし、使っている中の薬も違うので、それで筋短縮症候群が起きるというのはちょっと考えにくいかと思います。

山内　ただ、ワクチンは皮下注用と筋注用とは別なものなのでしょうか。

堀越　中身自体は同じなことがほとんどで、例えば日本でも皮下注と筋注、両方に承認がおりているB型肝炎のワクチンなどは、全く同じものを、接種する医師の判断で、皮下注で行ったり、筋注で行ったりすると思います。

山内　本当はあまり差がないし、むしろ筋注のほうがベターかもしれないと。

堀越　そうですね。例えばインフルエンザのワクチンで過去にちょっと腫れやすかった人には、適応外の接種法ですが、こころもち深く刺して、筋注にしたほうが、ひょっとしたら局所反応は少ないかもしれないです。

山内　この質問にもありますが、23ゲージの針ということですが、インスリンなどでは33ゲージになっています。23ゲージはいかにも太いですが、どうなのでしょうか。

堀越　今の小児科医が使うようなワクチンのほとんどがプレフィールドシリンジといって、もともとシリンジに針がついたタイプで販売されています。昔のようにバイアルから薬液を吸って準備する手間がないのと、もう一つは針刺し事故を防ぐために、針で吸引する必要のないものが主流で販売されていて、それらのタイプの針はほとんどが25～27ゲージのものを採用しています。小児科で、実際にバイアルから吸う場合でも、23ゲージで打つことはほとんどなく、なるべく痛くないように細めの針で行うのがいいかと思います。

山内　だんだん細くなっていっていると考えてよいのですね。

堀越　そうですね。

山内　この質問の一番の核心ですが、万が一静脈に入ってしまった、血中に入ってしまった場合ですが、これに関して、まず副作用的なものはどうなの

でしょうか。

堀越　ちょっと調べてみたのですが、まずそういった報告は国内では全くなく、そういった事例はあるのかもしれないけれども、少なくとも報告レベルで上がってきていないので、答えとしてはちょっとわからないというところです。ただ、体内に投与するものですので、アレルギーを除いて、大きな副反応あるいは有害事象が起きるとはちょっと考えにくいかと思います。

山内　たくさん起こっていたら、少しは話題になるでしょうから、それすらないと考えてよいのですね。

堀越　はい。

山内　ということは、逆に予防効果に関して、仮に血液の中へ入ってしまったとしても、あまり関係ないと考えてよいでしょうか。

堀越　おそらく関係ないです。これもデータがないので、何ともいえないですね。もともとワクチンの治験自体は皮下注もしくは筋注で行われているものがほとんどですので、それ以外のところに入ったときの効果については、データがないというのが答えになるかと思います。

山内　繰り返しになるかもしれませんが、血液の逆流を確認する必要はないということですが、古い針を用いたタイプのものですと、血液が少し出てくるような、そういったものが確認されることはありうるわけです。こういった場合もいちいち針を取り替えてなどということは、まずやらなくていいのですね。

堀越　通常の推奨されている部位に接種する分には、そこから大きな血管に刺さって逆流してくること自体がほとんどないと考えていい。もし万が一あっても、ちょっと深さを変えるなりで対応できるかと思います。

山内　ワクチンに限りませんが、一般に注射をした場合によく起こるのですが、注射後に痺れ、痛み、腫脹が出てきたというクレームはどうなのでしょう。

堀越　人体に針を刺すので、痛みがないとか、痺れがない、腫れがない、これについてはけっこう自覚症状的なものなのです。人によってそれぞれいろいろな訴えがあると思いますが、ほとんどの場合が短期的なもので、それが永続するというのは極めてまれな事象です。そういったものに関しても基本的には、もし訴える患者さんがいても、長くても数日から１週間程度でよくなりますという説明でよいかと思います。

山内　できれば事前にその説明はしておいたほうがいいですね。

堀越　そうですね。

山内　予防接種を施行した後、一定時間は病院の中にいていただいて、安全確認をするのも勧められるのでしょうか。

堀越　そうですね。これはすべての薬においていえますが、アナフィラキシーなどが起こりうるので、30分程度は院内にいていただいて確認するのがよいかと思います。

山内　ありがとうございました。

全身麻酔と生ワクチン接種

東京都立小児総合医療センター麻酔科医長
宮　澤　典　子
（聞き手　池脇克則）

ある総合病院では全身麻酔の４週間前から生ワクチンの接種をしないことにしており、その理由は、全身麻酔をすると生ワクチンの効果が下がるからだそうです。これはどのような機序によることなのでしょうか、ご教示ください。
＜広島県開業医＞

池脇　ワクチン接種と手術の全身麻酔のタイミングという質問です。ワクチンをした直後に手術麻酔がかけられないという話は初めて聞いたのですが、実際に生ワクチンを接種した場合には、全身麻酔まで４週間は置かないといけないのでしょうか。

宮澤　昔はそういうことが言われていたのですが、最近は手術を優先させるということで、生ワクチンをしていても、必要な手術を延期するということはほとんどなくなっています。以前は、重要な問題として、生ワクチンを接種した後に麻酔を受けると、麻酔が免疫を抑制するため、生ワクチンの抗体がつかない可能性があって延期されていたと思います。最近の研究では普通の免疫能の方ですと、麻酔の影響による免疫抑制は非常に少ないということと、せいぜい48時間ぐらいということです。免疫を理由にした手術の延期は、不要と考えられています。

ただ、一つ考えなければいけないのは、副作用というか、ワクチンによる副反応です。それが出てくる時期は、不活化ワクチンですとだいたい48時間ぐらい、生ワクチンの場合は７～21日ぐらいといわれています。この時期と手術が重なったときに、ワクチンの副反応なのか、それとも手術による合併症的な発熱や発疹なのか、そこの見分けがつかなくなることのほうが問題といわれています。

池脇　質問では全身麻酔をすると生ワクチンの効果が下がる、以前はそのように考えられたかもしれませんが、

表　麻酔・手術とワクチン接種基準

［術前のワクチン接種］

種類		術前の接種期限	接種後の発熱の出現時期
生ワクチン	水痘・麻疹・風疹・ムンプス・BCG・ロタウイルス	２日前まで[1) 2)]	５～14日 ロタワクチンは軟便となることがある
不活化ワクチン	ヒブ・肺炎球菌・４種混合・インフルエンザ・B型肝炎・日本脳炎・子宮頸がん		直後～24時間以内

１）緊急手術の場合、ワクチンの接種時期にかかわらず手術は可能とする
２）侵襲度の高い待機手術（体外循環および体液喪失の多い手術）においては生ワクチン接種後４週間あける

［血液製剤使用後の生ワクチン[3) 4)] 接種可能期間］

血液製剤種類	用法	投与後　接種可能時期
免疫グロブリン	２g/kg以上	11カ月以降[5)]
	200～400mg/kg	６カ月以降
	200mg/kg以下	３カ月以降
赤血球		５カ月以降
FFPまたは血小板		７カ月以降

３）麻疹、風疹、水痘、ムンプス
４）BCGとロタウイルスは不活化ワクチンと同様に血液製剤投与の影響を受けないので、手術終了後の急性期を過ぎればいつでも接種可能
５）川崎病では原則として投与後６カ月とする

最近の研究ではどうもそれは否定的で、発熱などのワクチンへの反応が手術麻酔と重なってしまうと、どちらによるものかわからないということですね。

宮澤　そうですね。それが主な理由になってきています。麻酔と免疫についての研究はそんなにたくさんはありません。大抵の教科書は2007年にスイスのジーベルト（Siebert）*が出した論文をほとんど唯一の根拠として書いてあります。アメリカの有名な小児の教科書などもこちらを引用しています。ジーベルトが書いたこの総説では、約30年間の予防接種と麻酔の論文を集め

て、麻酔と免疫をアウトカムとした研究は、16編しかなかったということなのです。これを基に書いた総説がだいたい今の基準になっています。

池脇　30年間でそういった研究が16というと、あまり多くはない。そもそもそんなにエビデンスがある領域ではないが、改めて解析をし直すと、どうもその必要はないというのが今の流れということで、ワクチンを接種したからといって、手術をずらすことはないのですね。

宮澤　現実的にはなくなっています。ただ、問診票には必ず予防接種をいつごろ受けたかはしっかり書いていただいています。その理由の一つは院内感染の予防です。特に水痘のワクチンは２回接種しないと予定入院できません。このような影響のほうが大きいと考えます。

厚生労働省が予防接種のスケジュールを明確に公表しています。これに沿って、予防接種を何とか受けさせようと思うと、正直、休んでいる暇がないような感じです。手術などを理由に予防接種を延期してしまうと、その子がその病気そのものにかかることのほうが、もっとデメリットがあると考えられます。できるだけ予防接種もし、手術もするようにしようというのが現在の流れではないかと思います。

池脇　以前は１回に１つの予防接種と非常にたいへんだったのが、複数同日接種が可能になっても、それでもやはりスケジュールはタイトなのですね。

宮澤　そうですね。１つの予防接種をしてから間をあけなくてはいけませんので、それで風邪で熱が出たりすると、予定をこなすのは本当にたいへんだと思います。

池脇　先生が言われた2007年の論文は、レビューなのでしょうか。

宮澤　レビューです。

池脇　それが世界的に、基本的にはワクチン接種と麻酔のタイミングを離す必要はないということですが、これは日本のどこが主導するのでしょうか、麻酔学会なのか、小児学会なのか。

宮澤　むしろ感染症の小児科の医師ではないかと思います。ガイドラインは、ICT（感染コントロールチーム）の先生たちがつくって、それをたたき台に、麻酔科医の感覚や外科医の感覚と合うかどうかで改良し、完成させています。やはり小児科の医師が中心になっていただく必要があります。麻酔科医には免疫の分野は難しいので。

池脇　小児科の専門医らが推奨するようなガイドライン、あるいは学会のステートメントというか、そういうレベルのものはあるのでしょうか。

宮澤　今のところ、各病院ごとにかなり細かく決められていると思います。インターネットでほかの小児病院のガイドラインを拝見すると、うちとは少し違うなと思う点もあるのですが、根

本は2007年の論文に行き着くような感じがしますので、基本的にはそんなに変わりはないと思います。

池脇　もう一つ、全身麻酔の後に予防接種ということもあると思うのですけれども、その間隔の調整はどうなっているのでしょうか。

宮澤　うちの病院の場合は、退院した後、手術の急性期を過ぎたら、いつ接種してもよい。例えば、デイ・サージャリーで終わるような小さい手術の場合は48時間あけて、３日目ぐらいからは打っていただいても構わないと説明しています。いろいろな病院の基準を見ますと、ワクチンは手術をした後、１週間ぐらいあければ十分ではないかと皆さん書いています。

池脇　麻酔の影響あるいは手術の侵襲よりも、例えば術後の感染症とか、そういったもののほうを、むしろ気にしないといけない。

宮澤　大きな問題かもしれません。ただ、血液製剤を使ったときだけは免疫に対する影響が強いので、各病院でガイドラインがあると思います。免疫グロブリンや輸血ですね。輸血も、赤血球だけでなく、FFPや血小板もありますので、それによって間隔が決まっています。免疫グロブリン製剤をたくさん投与するものとしては川崎病が有名ですが、川崎病の場合はわりと早く免疫グロブリンが消費されるため、６カ月ぐらいあければ予防接種をしてもいいといわれています。

生ワクチンの中でも、血液製剤の影響を受けるのは水痘、麻疹、風疹、ムンプスです。BCGとロタウイルスは不活化ワクチンと同じように影響がないといわれていますので、分けて考えてもよいと思います。

池脇　今のお話を聞いて、半年というと、ずいぶんあけるのだと感じてしまいますが、むしろ術後、予防接種までの期間のほうが考慮しないといけないのですね。

宮澤　術前よりも、もっと考える必要があるかもしれません。限られた患者さんですが、考える必要はあると思います。

池脇　いずれにしても、今の手術麻酔の前のワクチン接種の間隔、あるいは手術後のワクチン接種に関しては、以前の混乱がだいぶ収まって、今の先生の考え方がだいたい浸透しているということでよいでしょうか。

宮澤　よいのではないでしょうか。私が調べた範囲ではそのように感じています。

池脇　ありがとうございました。

＊参考文献

Siebert JN et al. Influence of anesthesia on immune responses and its effect on vaccination in children : review of evidence. Pediatric Anesthesia 2007 ; 17 : 410～420

乳幼児の鎮咳去痰剤の使用方法

獨協医科大学小児科主任教授
吉　原　重　美
（聞き手　山内俊一）

乳幼児の鎮咳去痰剤の使用方法について具体的にご教示ください。
（症状、年数による使い分け、併用すべき薬剤、用いないほうがよい薬剤など）
＜埼玉県開業医＞

山内　吉原先生、乳幼児に去痰剤を使うか、使わないかというのは、なかなか我々内科医にはよくわからないところがあるのですが、具体的な疾患でいえば、どういったものによく使われているのでしょうか。

吉原　小児において、痰の多い疾患は、気管支喘息、細気管支炎、気管支炎および肺炎などの呼吸器炎症性疾患です。そして、それらの症例に去痰剤がよく使用されています。

山内　特に乳児などはどういうタイミングといいますか、どんな症状のサインで去痰剤を開始するのでしょうか。

吉原　通常、咳により気道内の異物の混入した粘液、すなわち、痰を排出できます。しかし、湿性の咳嗽が気道粘液の停滞に起因して起きているような症例においては、粘液が増加していくと、クリアランスが間に合わずに気道内に停滞してしまいます。また、成人と比べて、小児、特に乳幼児は喀出力が弱いために、その停滞した粘液、すなわち痰を効率よく喀出できない状態になると、咳嗽が長引きます。このようにならないために、呼吸器炎症性疾患では、早めに去痰剤を使用すべきと考えます。また、サーカディアンリズムにより、痰は夜中に溜まりやすく、咳が誘発されます。そうしますと、夜間睡眠障害によりQOLも悪化します。そこで、夜中に痰がらみの咳のサインがある症例も去痰剤を使用すべきと思います。

山内　咳にも注意しろということですね。

吉原　そうですね。

山内　特に乳児では、痰なのか、鼻

汁なのか、わかりにくいような気もしますが、いかがでしょうか。

吉原　おっしゃるとおりで、実は去痰剤をのませていて効果がないような症例に鼻汁吸引をしますと、直ちに咳嗽や喘鳴が消失してしまう、あるいは軽くなる症例もあります。そのため、鼻汁吸引は、たいへん効果的な治療法の一つであると思っています。

山内　次に薬ですが、種類はかなりあるのですが、実際、臨床現場でよく使われているものとなると、どういったものなのでしょう。

吉原　粘液修復薬といわれていますL-カルボシステインや、気道の潤滑薬としてのアンブロキソール、その２剤が小児で多く使われています。

山内　成人でも最近はそういった薬剤が中心になっているようですが、やはり利点が多い薬剤と考えてよろしいのでしょうか。

吉原　固い喀痰の喀出や気道の過分泌、肺の実質病変や、反復性・遷延性の咳の病態に対しても効果があるというエビデンスが報告されています。

山内　わりに広くカバーして、実際上、見ていて効果がありそうだなという感じなわけですね。

吉原　はい、おっしゃるとおりです。

山内　乳幼児になりますと、エビデンスを固めるといってもなかなか難しいのでしょうね。

吉原　まさにおっしゃるとおりです。

山内　実際の臨床現場で使われる場合、乳幼児ですから、年齢によって当然投与量は変わってくるとみてよろしいのでしょうか。

吉原　はい、投与量は、もちろん年齢や体重により変わります。

山内　製剤的にも、より小さい製剤とか、量が少ない製剤、あるいはのみやすいといいますか、例えばシロップ形態のもの、そういったものも必要なわけですね。

吉原　そうですね。この２剤に関しては、乳幼児でも使用しやすい剤形であるシロップ、ドライシロップや細粒など、種々の剤形の中から選択できるという利点があります。

山内　一般的にはどのぐらいの期間使われるものなのでしょうか。

吉原　疾患によっても異なります。急性の呼吸器感染症でしたら通常は１～２週間程度です。長引く咳の場合、慢性鼻・副鼻腔炎、気管支喘息などは、１カ月から半年ぐらい使う症例もあります。

山内　併用すべき薬剤という質問があるのですが、併用すべき、ないし併用すると利点があるような薬剤というとどういったものでしょうか。

吉原　気管支喘息のような場合には、病態が気道の粘膜浮腫と痰の増加と平滑筋の収縮です。痰の増加に対する去痰剤の治療だけではなかなか痰の排出が困難ですので、β_2刺激薬と併用する

と、気管支収縮も弛緩して、痰も喀出しやすくなります。喘息に対してβ_2刺激薬と去痰剤の併用は、相乗効果が期待できます。

山内　喘息に関して、成人ではステロイドの吸入といったものが最近主軸になってきていて、それにβ_2刺激薬、合剤のようなものもありますけれども、乳幼児の場合はいかがなのでしょう。

吉原　乳幼児に関しても、同じ喘息として気道炎症が存在していますと、吸入ステロイド薬を使う症例はあります。しかし、ロイコトリエン受容体拮抗薬を第一選択薬として使用する症例が多く、ガイドラインでも推奨されています。その理由のひとつとして、副作用が少ないことが挙げられます。それを使用しても効果が得られない場合、すなわち中等症から重症の乳幼児喘息には、吸入ステロイド薬を併用する場合が多くなります。

山内　ちなみに、乳幼児で喘息というのはけっこうあるものなのでしょうか。

吉原　年齢的に確定診断が難しい時期であることは間違いありません。現在、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017年改訂版を作成中です。その中で乳幼児期の喘息の診断に「診断的治療」を導入する予定でいます。100％喘息と診断できるのは６歳以上です。しかし、６歳以上から喘息治療を始めると、どうしてもリモデリングが生じており、難治化してしまう症例が少なからず存在します。乳幼児期においては、３回以上繰り返す反復性喘鳴などを、先ほど述べた「診断的治療」を用いて、乳幼児喘息と診断し、治療を開始します。乳幼児喘息の早期診断・早期介入が喘息の難治化を防ぐということで重要です。

山内　あと、併用薬のところですが、成人では特に汎細気管支炎などで、クラリスロマイシン系統のものがよく併用されますけれども、乳幼児の場合、いかがなのでしょう。

吉原　乳幼児でもマクロライド系の抗菌薬を使用すると、好中球性炎症に対して効果を発揮します。クラリスロマイシンは、IL-８などのサイトカインを抑制し、抗気道炎症作用があり、去痰剤との併用効果が期待できます。慢性鼻・副鼻腔炎は、マクロライド系の少量持続療法が推奨されています。もちろん、マイコプラズマの気管支炎や肺炎、クラミジア肺炎には、通常の抗菌作用として効果を示します。

山内　今出てきた中では、乳幼児というとマイコプラズマがけっこう多いのかなという気もするのですが、実際、いかがなのでしょう。

吉原　昔は学童に多いといわれていたのですが、最近は低年齢化してきており、乳幼児でも散見されるようになってきました。

山内　最後に安全性ですが、この方

面の薬剤の副作用を含めて、直近ではフランスのほうで少し騒動もあったように聞きますが、いかがなものなのでしょうか。

吉原　実は気管支内の分泌物（痰）の増加のために、逆に気管支が閉塞して入院となった症例が相次いで報告されました。そういったエビデンスが報告され、フランス保健製品衛生安全庁は、２歳未満への去痰剤の使用を禁止としました。その後、他国では同様の動きは見られていません。私自身は、そういった症例を経験したことは一度もありません。

山内　先生のご経験上からは、大きなことはないだろうと考えてよろしいわけですね。

吉原　そう思います。

山内　どうもありがとうございました。

小児のQT延長症候群

東京医科歯科大学小児・周産期地域医療学講座教授
土　井　庄三郎
（聞き手　山内俊一）

小児のQT延長症候群についてご教示ください。

小学校の学校医をしています。小学４年生の男児で、これまでの小児健診等で心疾患の指摘はなく、小学１年生時の定期心電図検査上も正常範囲でした。また、心疾患や突然死の家族歴もありません。今般、サッカーの練習時に気分が悪くなり、専門医を受診して検査したところ、上記疾患と診断されました。今後の家庭や学校生活上の管理区分、また学校教員に対する注意事項もご教示ください。

＜大阪府開業医＞

山内　土井先生、内科サイドからみても、QT延長症候群というのは扱いに困ることがあるのですが、まず対応の概要から簡単にご解説願えますか。

土井　小児でも同様で学校生活の管理指導は難しいのですが、ここ10～15年でかなりいろいろなことがわかってきたように思います。QT延長症候群は不整脈の中でも致死性不整脈と呼ばれている病気の１つで、小学生、中学生、高校生が学校でこの病気により頻拍発作を起こすと、失神から死に至る怖い不整脈疾患です。そのため、この病気の児童や生徒が失神発作を起こす前に早期発見することが重要です。実際にわが国では、古くから学校心臓検診というマス・スクリーニングを行っています。具体的には全国の小学校、中学校、高校の各１年生の児童・生徒を対象に、４月末から５月はじめ頃に心電図検査が行われます。これは日本独自の検診制度であり、小学生・中学生では40年ほど前から実施され、欧米の先進諸国においても類を見ない制度です。

QT延長症候群は、学校心臓検診によって発見される非常に大切な不整脈の一つということになります。わたし

たち小児循環器専門医が学校心臓検診でやらねばならないことは、突然具合が悪くなってしまう児童・生徒をいち早く発見して治療に乗せることです。もちろん早期発見すべき疾患はこのような不整脈疾患だけではなく、見逃されてきた生まれつきの先天性心疾患、心筋症や肺高血圧などの後天性心疾患もあります。

QT延長症候群の病態は、心筋細胞膜に存在するイオンチャンネルの先天異常です。心臓は心筋細胞が興奮して収縮し、興奮が冷めて拡張するわけですが、心筋細胞の興奮は細胞の膜電位がプラス方向に変化することを意味しています。そしてこのような膜電位の変化は、イオンの細胞内外への出入りにより生じます。すなわちナトリウムイオンやカリウムイオン、カルシウムイオンなどの陽イオンが、細胞の中に入ったり出たりすることで、心筋細胞は脱分極により興奮収縮し、再分極により回復拡張するわけです。プラスイオンが細胞内から出るのが遅いチャンネル異常があると、脱分極している時間が長くなりQT時間が延長することになります。

このQT時間というのは、もちろん皆さん御存知の方が多いと思うのですが、心電図の波形のQ波の始まりからT波の終わりまでの時間ですから、ちょうど心室筋が収縮している時間に相当しています。それが遺伝子の異常と密接に関係していることから、遺伝性疾患の先天性QT延長症候群と呼ばれています。

山内　チャンネル異常となりますと、やはり遺伝子だろうなという感じがいたしますね。

土井　そのとおりです。遺伝子の変異が先天性QT延長症候群の原因として認識されています。

山内　そうしますと、原則的にはほうっておけないということが当然出てくるわけですね。

土井　そのとおりです。

山内　ただ、大人の場合もそうなのですけれども、こういうものはほとんどの場合、検診でいきなりQT延長症候群というかたちで上がってきて、どこから対応したらいいのか非常に迷うのですが、このあたり、いかがなのでしょうか。

土井　実は小児の場合も、学校心臓検診で発見されることがほとんどです。一次スクリーニングで心拍数補正したQTc（QT時間を$\sqrt{RR}$または$\sqrt[3]{RR}$で除して求めた値）が延長している場合には、二次スクリーニング、さらに三次スクリーニングと検査を行っていきます。安静時心電図だけでは、ボーダーライン近くのQT延長は健常児の生理的QT延長の場合もあり、病的なQT延長症候群との鑑別は難しいことが多いようです。そのため二次スクリーニング、三次スクリーニングでは運動負荷

や薬物負荷による負荷心電図を行い、QTcやT波の変化を見ます。健常児では運動負荷やボスミン負荷でQTcは短縮するのですが、一方QT延長症候群では逆に延長しますので、疾患の鑑別検査として重要視され行われています。

山内　そうしますと、心電図異常があったら、直ちに専門医の先生にということですね。

土井　そのとおりだと思います。専門医にとっても本疾患の患児をどのように管理指導すべきか難しく、専門ではない一般の先生方には荷が重すぎますので、やはり専門医に紹介していただいたほうがよいと思います。

山内　特にお子さんの場合は、万が一があったときにいろいろな問題が生じると思われますので、そういった意味ではそれを未然に防ぐためにも、むしろまず専門医の意見を聞くということですね。

土井　そう思います。今回のケースは専門医を受診してQT延長症候群と診断されたわけですから、診断は間違いないだろうと思います。しかしQT延長症候群の患児を正しく管理するためには、そのサブタイプまで鑑別診断する必要があり、タイプによって頻拍発作が誘発される因子が異なります。現在、QT延長症候群の遺伝子変異は13、14個見つかっていますが、タイプ１から３の頻度が非常に多く、全体の９割を占めています。

タイプ１は運動で、タイプ２は運動もありますが、恐怖や驚愕などの情動ストレス、すなわちジェットコースターやお化け屋敷での恐怖、目覚まし時計の驚愕などで発作が誘発されやすいです。

タイプ３はむしろ睡眠中や安静時が多いといわれています。昔からポックリ病と呼ばれ、寝ている最中に気づいたら亡くなっていたという病気は、現在ではブルガダ症候群という他の遺伝性不整脈や、QT延長症候群のタイプ３だったと考えられています。

山内　そういうタイピングによって基本的には生活指導も変わってくる。当然薬も違ってくるわけでしょうね。

土井　そのとおりです。QT延長症候群のタイプ１と２はカリウムチャンネルのチャンネル病であり、治療薬としては交感神経遮断薬（βブロッカー）が有効です。一方、タイプ３はナトリウムチャンネルの異常で、ナトリウムチャンネルブロッカーのメキシチールが有効です。タイプ３は運動とは関係ありませんので、運動制限は必要ないといわれていますが、タイプ１とタイプ２は運動が発作を誘発するタイプで、運動制限の必要性が推奨されています。しかし、発作の誘発因子は必ずしも決まったものではありませんので、投薬による発作の予防は非常に重要であり、投薬を開始した場合には、飲み忘れず服薬を継続することが重要です。

子どもは運動をすることで身体的にも精神的にも成長しますので、運動をする機会の少ない成人とは、管理面で同様には考えられないと思います。子どもたちの世界では、彼だけなぜ体育をやってないのかということでいじめられることもあります。校外活動なども含めて皆と一緒に何でもやれることが、集団生活を送る上では非常に大切です。このような観点からすると、投薬を積極的に推奨し運動制限をできる限り少なくすることが、理想的な管理指導法ではないかと考えています。

ただ、スイミングは最も発作を誘発させる運動といわれていますので、体育のプールだけは全面的に禁止しています。泳ぎを覚えるために、御両親と一緒に個人的にプールに行くことはもちろん許可しています。

山内　とりあえず現時点でわかっている標準的なものをきちっとやっておくということが極めて大切ということですね。

土井　そのとおりです。学校生活における児童の管理をどのように行うかに関しては、学校生活管理指導表というものがありますので、主治医の先生に書いていただき、学校に提出してもらってください。体育はすべて健常児と同様に行ってよいというE判定、中等度の運動までしかやれないというD判定などあります。E判定にはクラブ活動も含めて可能なE（可）と、クラブ活動は禁止のE（禁）があります。学校生活管理指導表は一般的に学校に用紙がありますし、もし無い場合にはネットからダウンロードできます。学校に提出された指導表に基づいて、学校生活を管理指導するようにお願いします。

山内　どうもありがとうございました。

小児の胃腸症状

順天堂大学小児科学講座准教授
工　藤　孝　広
（聞き手　池脇克則）

乳幼児の胃腸症状（下痢、便秘）に対する治療、指導の最近の方針、特に食事療法についてご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

池脇　乳幼児の胃腸症状に対しての質問をいただきました。下痢を起こす疾患と便秘を起こす疾患で、臨床実地の先生が一番お困りなのは、急性胃腸炎のような下痢の胃腸症状でしょう。まず下痢ということで話を進めたいのですが、乳幼児で病院に来るとなると、こういった胃腸症、下痢が最も多い疾患の一つなのでしょうか。

工藤　例えば、私が勤めている大学病院もそうですし、いわゆる開業医、クリニックさんでもそうだと思うのですが、いわゆる感冒、咳・鼻症状と並ぶぐらい数の多い疾患が感染性胃腸炎ではないかと思います。

池脇　下痢をどのように考えたらいいのでしょうか。疾患から下痢になるのですが、経過からすると感染性胃腸炎のような急性的なもの、あるいは慢性的なもの、そういう考え方でよいのでしょうか。

工藤　いわゆる感染性胃腸炎は一般的に急性の下痢と考えられます。急性と慢性の区別は、明確な部分がないことはないのですが、世界的にいわれているのは、２週間以上、下痢症状を認めた場合は慢性という。それに対する検査や治療を考えたほうがいいだろうといわれています。ですので、一般的な感染性胃腸炎であれば１週間ぐらいで症状がよくなるかなと思います。仮に２週間以上続いている場合は精密検査が必要と考えますので、検査できるような病院に紹介いただいたりする必要性があるかと思います。

池脇　感染性胃腸炎は急性の下痢症ということで来られるとして、感染ですから、ウイルスと細菌とありますが、

子どもの場合はどちらが多いのでしょう。

工藤　ウイルス性が圧倒的に多いと思います。細菌性でいうと、O157やサルモネラがありますが、圧倒的に数として多いのはウイルス性、中でもノロウイルスが今は大半を占めていると思います。

池脇　メディアでも取り上げられていますが、だいぶ感染性が強いのですか。

工藤　感染性が強いということと、あとウイルスがどこか、机なり、椅子なりについた後に、消えにくい、消えるまで時間がかかるといわれています。いわゆる消滅というか、それまでに時間がかかるといわれているので、それで感染力が長いというか感染性が強い。あとは感染するまで、症状が出るまでの個数がかなり少なくても、症状が出てしまうといわれています。

池脇　ノロウイルスは本当に少ない菌数で症状を起こすし、なかなか死滅しないという意味では厄介なウイルス性の感染性胃腸炎ですね。それ以外に代表的なウイルスというと何になるのでしょうか。

工藤　ウイルスでいうとロタウイルス、アデノウイルス、サポウイルスなどがあります。

池脇　これらも冬場が多いのでしょうか。

工藤　以前は冬場が多いといわれていましたが、今は夏、春でも時々見られることがあります。全体的に通年性に近くなってきているのかなと。いつでも起こる可能性はあると考えていただいたほうがいいと思います。

池脇　そういった急性の下痢症でウイルス性の感染性胃腸炎が疑われるときには、例えばインフルエンザの場合のような迅速検査法があると聞いていますが。

工藤　ノロウイルス、ロタウイルス、アデノウイルスに関しては迅速検査法があります。

池脇　疑えば、その場で検査できる。

工藤　検査して診断もできるのですが、どのウイルスであっても感染性胃腸炎は対処法、治療法に大きな変わりはないのです。つまり、どのウイルスかを特定をする意味が、どこまであるのかとなってきます。ですので、最近の傾向としてはあまり迅速検査はせずに、「感染性胃腸炎ですね、ではこの対処をしましょうね」と治療と指導をしていくというかたちになります。

池脇　質問の治療というのは、インフルエンザのような治療薬があるわけでもないので、基本的には対症療法という中で、治療の中に何か食事以外のものはあるのでしょうか。

工藤　感染性胃腸炎では脱水が合併症として多く見られることがあります。もちろん、下痢だけではなくて、嘔吐という症状もあるからこそなのですが、

脱水に関していうと、経口補水療法が近年ではすごく推奨されています。世界的にもそうですし、去年出された「小児急性胃腸炎診療ガイドライン」の中でも、経口補水療法をかなり推奨している状態です。

池脇　補給するものは単なる水ではなくて、ある程度電解質を含むものになりますね。

工藤　電解質と糖分です。糖分も少し入ったようなかたちの液体がいいといわれています。

池脇　例えば、ポカリスエットですとか、あるいは最近、OS-1でしたか、そのあたりの違いがあると聞きましたけれども。

工藤　ポカリスエットとか、以前からあるような飲料に関してはナトリウム濃度が低いといわれています。糖類の濃度がちょっと高めで、ナトリウムが低い。世界的にも、日本のガイドラインでも、ナトリウム濃度はそれなりに高い濃度でないとナトリウムが維持できないといわれていますので、それに適合しているものとしては、OS-1が一番いいだろうといわれています。私どもも感染性胃腸炎に罹患した場合にはOS-1を勧めている状態です。

池脇　OS-1だけではないにしても、そういったある程度の電解質濃度を有しているようなものがあって、それを飲ませるというところなのでしょうが、どのようにして飲ませるのでしょう。

工藤　嘔吐しているような状態の場合は、例えば５cc、10ccぐらいを１回量として、それを５分、10分なりの間隔で、小まめに飲ませてあげることによって、胃の負担が減ると思います。少量の水分を頻回に飲ませてあげることをします。

だいたい半日から１日ぐらいで嘔吐の時間は過ぎて、その後、下痢になっていくパターンが多いかと思います。下痢になってしまった場合に関しては、そこまで１回量を少なくと気にしなくてもよく、水分を多めに取っていただく。下痢で出ていく分の水分を補充するイメージで飲んでいただけるといいかと思います。

池脇　病初期の嘔吐の時期に、少量とはいえ、赤ちゃんも含めて小さな子どもに飲ませるのはたいへんそうなのですが、どうなのでしょうか。

工藤　なかなか飲めないから結局点滴になってしまったりすることもありますが、点滴のリスクもないわけではないのと、もちろん痛いので、点滴を回避するという意味では経口補水療法はすごく大事なことではないでしょうか。家庭でもできるので、大事ではないかと思います。

池脇　それで病初期の数日を乗り切った後は、多少今度は実のあるものを、ということになりますが、そのあたりはどうなのでしょう。

工藤　最近のガイドラインでは、乳

児期ではミルクとか母乳ですが、ミルクを薄めてということが以前はいわれてはいました。しかし、最近はあまりしなくてもいいだろうといわれています。というのも、ミルク自体は消化のいいものですので、それをあえて薄めなくてもということです。よほどひどい下痢が頻回になっていて、水分が実際足りないという状況であれば、薄めたりということをしてもいいだろうといわれていますが、そんなに多くない下痢の数であれば、薄めなくても、通常濃度でいいといわれています。

池脇　あまりにも素人っぽい質問かもしれませんけれども、おかゆや野菜スープ、うどん、そういうものでもよいのでしょうか。

工藤　いいと思います。例えば、脂っこいもの、辛いものに関してはもちろん控えていただいて、消化のいいものを。メインとしては、蛋白質よりは炭水化物というかたちになると思いますが、そこから始めるといいと思います。

ただ、最近ではおかゆとごはん、どちらも下痢が治る速度に関してはあまり変わりないといわれていますので、あえておかゆでなくても、通常のごはんを少しずつ食べることで、胃の中でおかゆになってくれるというイメージでいいかと思います。

池脇　最後に、乳幼児で便秘はそんなに多いのかと思うのですが、中にはひどい便秘というのもあるのでしょうか。

工藤　実際、便秘の子を見る機会が私は多いのですけれども、便秘はそのうち治るといわれて、何となく経過観察をしていて、それでも続いてしまうような慢性の便秘の子は中にいます。うんちすること自体が痛いとお子さんが思ってしまうと、絶対しない、我慢するという悪循環になってしまうことが多いのです。成人は、それでも出さなければと思ってくれますが、乳幼児はなかなかそうはいきません。そういう意味では便秘はどうしても悪循環にならざるを得ない状況が出てきますので、そこに関してはしっかりと対応する必要があるかと思います。２～３カ月、便秘の状態が続くようであれば、適切な医療機関にご紹介いただくのがいいのかなと思います。

池脇　ありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（V）

小児がん・AYA世代がんの現状

東京大学小児科准教授
滝　田　順　子
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　小児がん、それからAYA（あや）世代というのでしょうか、そういった人たちのがんについてうかがいます。

AYAとは、どういった世代になるのでしょうか。

滝田　AYA世代とは、15～30歳程度の思春期、若年成人を指します。Adolescence and young adultの略で、AYA世代と呼んでいます。

齊藤　この人たちは、小児でもないし、成人あるいは高齢者でもない、すき間世代ということですね。

滝田　はい。

齊藤　どういった特徴がありますか。

滝田　AYA世代に発生するがんは、成人がんと比較するとまれですが、わが国におけるこの世代の主要な死亡原因となっています。また、15歳未満の小児期に発生するがんより、予後不良のものが多いといわれています。

AYA世代に発症するがんは、小児科と内科の両者の間に位置するために、いずれの分野でも中心的に扱われてきませんでした。臨床試験の登録率も低く、症例集積困難であることから、生物学的特性の解明は依然として不十分であり、治療成績の改善も乏しいのが現状です。AYA世代のがんでは希少肉腫が多く、有効な薬剤が少ないことや、不妊や二次がんなどの治療による晩期障害も深刻な問題になっています。

また、この世代は思春期という多感な時期であると同時に、就学、就職、結婚および出産など、人生のイベントと重なる時期でもあるので、世代特有の社会的あるいは心理的問題に対する対応が重要と考えられます。

齊藤　AYA世代の人のがんの頻度など、どのようなものがあるのでしょうか。

滝田　わが国におけるAYA世代のがん患者さんの発生率は年間約5,000人といわれています。この世代の全人口が約2,000万人とすると、頻度としては4,000人に１人と、非常にまれな数字になっています。にもかかわらず、人口動態統計では悪性腫瘍がこの世代の死

因の第３位となっていることから、がんの克服はAYA世代においても解決すべき重要な課題といえます。

AYA世代のがんのうち、最も頻度が高いのは白血病やリンパ腫などの造血器腫瘍です。次いで、脳腫瘍、胚細胞腫瘍、甲状腺がんになります。AYA世代のうち、10代に限っては胚細胞腫瘍や甲状腺がんよりも骨肉腫や軟部肉腫の頻度が高くなっています。ただ、これには人種差があり、米国の調査では胚細胞腫瘍や甲状腺がんよりも腎腫瘍、悪性黒色腫など皮膚がんが高頻度になっています。また、卵巣の胚細胞腫瘍は米国よりもわが国において約２倍、頻度が高くなっています。

それぞれのがん種の性質としては、小児型に近いものや成人型に近いものが混在していることが特徴的です。したがって、それぞれの腫瘍の生物学的特性に基づいた治療戦略を立てる必要があります。

齊藤　実際、今の治療の成績はどのようなものなのでしょうか。

滝田　AYA世代のがん全体の治療成績は、10年生存率として約70％と、小児がん全体の治療成績が約80％であることと比べると、やや劣る程度です。しかし、海外のデータでは、５年生存率の改善は小児がんやほかの世代の成人がんよりも、有意に低いことが明らかとなっています。これは主として臨床試験の登録率が低く、かつ脱落者が多いこと、また希少疾患が多いことから症例集積が困難であり、有効性の高い標準治療の開発が遅れていることが要因と考えられます。特に、AYA世代のがんで最も頻度が高い急性リンパ性白血病（ALL）に限ると、治癒率は50％程度であり、小児のALLが90％の治癒率であることと比べると、著しく劣っています。

齊藤　だいぶ小児とAYA世代では成績が違うということですが、これは何か理由があるのでしょうか。

滝田　ALLで申し上げますと、小児期に見られる予後良好とされる染色体異常、あるいは遺伝子異常の頻度が少ないのに対して、成人型に多い予後不良にかかわる異常の頻度が高くなっていることが要因の一つと推測されています。しかし、予後良好に関連する異常を有する例であっても、小児例と比べると治療成績が不良であることから、治療戦略の立て直しを検討する必要があると考えられています。

齊藤　小児の治療と成人の治療は違うことから、そのどちらを使うことになるのでしょうか。

滝田　国内外の複数の臨床研究グループでその検討がなされ、近年、AYA世代のALLでは小児型の治療レジメンが成人型よりも有効性が高いことが示されました。その要因としては、使用薬剤の投与量が多いこと、またメトトレキサートの髄腔内投与の回数が多い

ことが挙げられます。

齊藤　まず急性リンパ性白血病ということですけれども、ほかにもあるのですね。

滝田　従来の頻度が高い肉腫は病理学的に種類が多いことから、一つひとつは非常にまれな腫瘍になります。その希少性から有効な治療法の確立が難しく、アンメットメディカルニーズとして取り残されているのが現状です。これらの多くは抗がん剤感受性が低く、外科的切除が治療の基本になります。完全切除不能例や再発転移例においては、現時点では有効性の高い治療薬の種類が少なく、新たな分子標的薬など新薬の開発が重要です。このために、クリニカル・シークエンスなどのゲノム医療を活用した個別化医療の構築が急務と思われます。

また、比較的感受性が高いユーイング肉腫や横紋筋肉腫でも、小児期に発生する例と比べると治療成績が劣ることが報告されています。これは、臨床試験の登録率が低いことから有効性の高い治療が受けられていないケースが多いことが原因と考えられています。

齊藤　これから大人になるというような年代のため、いろいろなライフイベントがあることで、難しい点があるのですね。

滝田　この時期にがんに罹患して治療を受けることに対する精神的ストレス、将来への不安、就学・就職問題、忍容性の問題など、世代特有の問題に対する対応が重要と考えられます。私どもは、AYA世代のがん患者さんを取り巻く課題を明らかにするために、関連施設と共同でAYA世代がん患者さん、その家族および医療者に対して調査研究を行いました。その結果、患者さん本人はおしなべて社会的な不安や将来のライフイベントの不安を抱えていること。そして、保護者が必ずしもその内容や程度を把握できているわけではないことが明らかになりました。

また、患者さんからも保護者からも、ピアサポートの場を求める声が上がっていました。同じ状況の患者さん同士、保護者同士のかかわりがお互いに大きな支えとなることは過去の報告でも指摘されていますが、患者数が比較的少ないため、１施設内で自然にかかわりが生まれることが少ないのが現状です。AYA世代がん患者さんの集約化や複数施設での患者交流促進などを検討する余地があると考えられます。

齊藤　患者さんに対する医療者の状況はどうなのでしょうか。

滝田　医療スタッフも、ふだん対象としている患者さんの中で少数派にあたるAYA世代の患者さんおよびその保護者と接するうえで、難しさを感じていることがわかりました。特に、医師よりも看護師や院内学級の教師など、多職種スタッフのほうがより難しさを実感しているという結果でした。これ

はふだん患者さんとより密に接しているスタッフが、患者さんの悩みや不安を敏感に感じ取っていることの表れであると考えられます。医師もこのことを受け止め、多職種との連携をより密に行っていく必要があります。

齊藤　ドクターあるいはナースにしても、自分の主たる領域と患者さんがちょっと違うことで、戸惑いがあるのでしょうか。

滝田　そうなのだと思います。

齊藤　そうしますと、この間をつなぐ動きにはどのようなことが考えられるのでしょうか。

滝田　一つは、そういう問題をより重く受け止めている多職種スタッフとの連携を、より密にするようなシステムづくり、あるいはピアサポートの場をつくっていく、そういったことが重要ではないかと考えられます。

齊藤　患者さんが少ないので、集まりをつくるのもなかなか難しいのですね。

滝田　そうなります。

齊藤　それについては、呼びかけて集まっていくということでしょうか。

滝田　一つの施設ではなかなかそういうサポートの場をつくるのは難しいこともあるので、多施設で共同でそういう場を提供していくことが重要なのではないかと考えられます。

齊藤　非常に重要な領域ということで、これからの方向性を教えていただけますか。

滝田　これからの方向性としては、この世代のがん治療を行っていくうえでの難しさや課題を、内科医あるいは小児科医が分野を超えて共有し、そして問題解決に取り組んでいくことだと考えられます。

齊藤　どうもありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（V）

乳がん治療の進歩

昭和大学病院乳腺外科准教授
明　石　定　子
（聞き手　大西　真）

大西　明石先生、乳がん治療の進歩について話をうかがいたいと思います。

今、乳がんがいろいろ大きな社会的な問題にもなっていますが、日本の乳がんの状況はどのようになっているのでしょうか。

明石　従来、乳がんというのは欧米型のがんで、アメリカやヨーロッパで多いがんだったのですが、日本でも食生活の欧米化や、未産、高齢出産が増えたりという影響で、今、非常に増えていまして、11人に１人という高い割合で乳がんを発症されています。年間で９万人ぐらいの方が新たに乳がんにかかられるということです。

大西　年齢のピークみたいなものはあるのですか。

明石　乳がんの特徴としては、若い方でなることが多く、40代後半に１つ目のピークがある。ほかのがんだと、高齢になるに従ってかかる方が増え、胃がんや大腸がんは60代、70代で増えてくるのですが、乳がんの場合は40代後半に１つ目のピークがあって、まだお子さんが小さかったり、社会の中でいろいろお仕事も忙しい時期にかかられる方が多いのが特徴です。

大西　遺伝性乳がんがよくトピックスになりますが、そのあたりを少し詳しく教えていただけますか。

明石　アメリカの有名な女優さんのことですごく話題になりましたが、特殊な、BRCA１とかBRCA２という遺伝子変異を持った方の場合、一生涯のうちに高い確率で乳がんにかかります。特に若くて発症する方が比較的多い、あるいは、両方の乳房で乳がんになる方だったりとか、乳がんになりやすい特徴があります。親から受け継いだ遺伝子によって乳がんになる方というのは乳がん全体の中では、だいたい10％前後ぐらいいらっしゃるだろうと推定されています。

もし遺伝性乳がんだということがわかった場合、特に若くして発症した方は、乳房を温存すると、残した乳房にまた次のがんが出てきてしまうことが起こりうるので、全摘と再建という選

択肢をすることが多いです。

大西　日本でもそうですか。

明石　たとえしこりが小さくて乳房温存可能でも、もちろんご本人の選択の自由はあるのですけれども、残してきた乳房にまたがんが出てきてしまうと、また手術。遺伝性乳がんの方は反対側に出ることも多いので、そうすると何度も手術をすることになってしまうこともありますので、全摘・再建をしたほうがよい、という判断をすることが多いです。

大西　次に手術のことをうかがいたいのですが、再建術や手術方法の変遷、生検のことなど、教えていただけますか。

明石　私が大学を出た駆け出しのころは、乳がんの患者さんには選択肢がなくて、乳房を全部取る、リンパ節は全部取る。選択肢がそれしかなかったのです。でも、1990年代に入って徐々に乳房温存手術が可能になってきて、残せるようになってきたのです。しかし、がんのできる場所によっては変形が大きくなってしまう。残すには乳房温存しかなかった時代は、多少変形しても、ないよりはいいというか、無理してでも残すことが多かったのです。しかし、今は再建が保険適用になりましたので、変形するのであれば、全部取ってきれいに再建するという選択が可能になりました。

大西　同時再建と２期の再建とありますが。

明石　そうですね。どちらも保険適用になっていますので、今は同時再建を選ばれる方も多いです。手術が終わった時点で少し膨らみがあるほうが、ご本人も気持ち的なダメージが少ないので。

大西　リンパ節生検の問題は何かありますか。

明石　早期発見の乳がんが増えてきたことから、リンパ節を全部取って顕微鏡で調べてみても、今では７割の方はリンパ節の転移を認めなくなりました。ただ、リンパ節転移の個数、転移があるかないかが、その方の今後の再発を占う大事な要素になり、術後の抗がん剤や放射線治療を決定するために必要ですので、それは本人ともどもやはり知りたい。それで少ないリンパ節で正確に予測できるのがセンチネルリンパ節生検です。最初にもし転移するとしたら、センチネルリンパ節なので、それだけを取って顕微鏡で見てみる。そこに転移がなければ、残りのリンパ節は大丈夫という判断ができ、残りのリンパ節を取らずにすみます。

大西　わきの下のリンパ節ですね。

明石　そうです。わきの下のリンパ節です。全部取ってしまうと、術後、腕のむくみが出たりとかしますが。

大西　リンパ浮腫になりますね。

明石　そうですね。リンパ浮腫の問題であるとか、ちょっと腕が上げづら

くなったりとかいったことが、センチネルリンパ節生検だけですめばだいぶ楽で、患者さんにとっては大きなメリットとなります。

大西　今、乳がん検診が盛んに行われているのですが、その課題、問題点があれば教えていただけますか。

明石　検診の目的は、乳がんで亡くなる方を減らすことですが、今のところ、乳がん死を減らすことができるとわかっているのはマンモグラフィによる検診だけなのです。触診による検診では実は乳がん死を減らすことができないのです。

ただ、マンモグラフィも万能の検査ではなくて、若くて比較的乳腺組織がしっかり残っているような方、授乳経験がない方などの場合、マンモグラフィを撮っても真っ白に写り、がん自体も白く写るので、よく見えない。マスクされてしまうということが起こるのです。なので、その方の乳房の状態によっては、マンモグラフィを撮っても、本当に異常がないのか、ただ単に隠れていて見えていないだけなのかがわかりづらいこともあります。そういうものを高濃度乳房、あるいはdense breastなどといいます。

大西　白っぽく見えてしまうのですね。

明石　そうですね。

大西　そういう場合は超音波検診を併用するのですね。

明石　そうですね、超音波検診の併用が効果的です。何がいいかは結論が出ていないのですが、日本では超音波検診が広く普及していますから。特に日本人の７万人近い女性に参加していただいたJ-STARTという大きな試験があるのですが、その結果が一昨年発表されました。40歳代の女性を対象にしているのですが、マンモグラフィに超音波検診を併用した場合、乳がんの発見率は増えるという結果が出ています。今後、超音波による検診も前向きに考えていくことが必要だと思います。

ただ、超音波検診を併用することで検出率は高くなったのですが、乳がん死を減らすかどうかについてはまだデータが出ていないので、本格的に国の対策として超音波検診を導入するべきかどうかは、まだ結論が出ていません。

大西　若い方だと超音波検診がいいという方もいらっしゃいますが。

明石　若い方はdense breastのことが多いからです。

大西　最後に、乳がん治療における妊よう性の温存、これも重要な課題かと思いますが、そのあたりはいかがですか。

明石　乳がんになる方は若い方が多いのですが、晩婚化ということもあって、これからお子さんをと考えていたところ、乳がんがわかってしまうということもしばしばあるのです。抗がん剤治療を行うことによって卵巣機能が

落ちてしまい、妊娠ができなくなってしまうこともあります。あらかじめ妊娠希望の方は受精卵を凍結保存しておいて、治療が一段落した時点で卵子を戻すことも選択可能になっています。

大西　今少しお話が出た抗がん剤も、最近かなり進歩しているのでしょうか。

明石　抗がん剤そのものもいろいろ出てきていますし、抗体療法で、がんのあるポイントをターゲットにした薬が出ていて、全員に効くわけではないのですが、副作用も少なくて、効く人にはとてもよく効くようです。

大西　個別医療のような、その人に合った方法ということですね。

明石　そうですね。

大西　どうもありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（V）

胃・食道がん治療の進歩

国立がん研究センター中央病院胃外科医長
深　川　剛　生
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　胃・食道がんについて、統計的には今、どういう状況になっていますか。

深川　がん研究振興財団による最新の統計を見ますと、がんによる死亡のうち、胃がんは男性では肺がんに次ぐ２位、女性では大腸がん、肺がんに次ぐ３位です。食道がんでいうと、数がちょっと少ないので、男性では８位、女性では16位となっています。

齊藤　まだまだ重要な領域ということで、ガイドラインがつくられているのですね。

深川　そうなのです。今はがんの治療は各臓器別にガイドラインがつくられていて、当然胃がんの治療の方針は日本胃癌学会が編集する『胃がん治療ガイドライン』に基づいて行われています。この冊子は一般の方も購入することが可能です。

齊藤　胃がん検診で、早期に発見されることも増えてきているのでしょうか。

深川　そのとおりです。早期胃がんが見つかるのは日本の特徴的な状況で、これは当然検診の影響もありますし、少しおなかの調子が悪い場合にすぐに内視鏡を受けることができる医療の簡便さが大きいです。それから、日本の患者さんは胃がんのことについてとても認識が深いので、そのことをよく知って対応されているのが要因だと思います。

齊藤　内視鏡で治療が可能になってきているのですか。

深川　国立がん研究センター中央病院ですと、年間400例で早期胃がんの内視鏡切除が行われています。この数は外科手術の数とほとんど同等ですから、少なくとも半分の患者さんは内視鏡切除で治療が可能ということになります。

齊藤　治療可能なのは、どういった患者さんになりますか。

深川　がんの程度ということでは、一番大事な問題は胃がんの深さです。胃がんは胃の表面の粘膜に発生し、進行するに従ってどんどん深く入ってい

きますが、基本的に粘膜にとどまっている場合は、胃の外のリンパ節転移がないと考えられるので、そこを削るだけで十分と考えられます。

齊藤　これが400例で、症例数が増えてきて、適応も広がったのですか。

深川　適応拡大は大事な問題です。胃がんの中にはいろいろなタイプがあるのですが、未分化型がんは、わりと細胞がばらつく傾向にあって、これまでは未分化型がんが見つかれば「これは手術だね」ということになっていました。しかし最近は小さいもので非常に表面的なものであれば内視鏡切除でも問題なしと、適応が徐々に拡大されてきています。

齊藤　要は、内視鏡の先生が早期に発見できる、いろいろな進歩もあるということですか。

深川　そうなのです。日本は胃がんの患者さんが多かったので、いわゆる診断治療がとても発達しました。内視鏡の先生方は拡大内視鏡や色素法、NBIなど、いろいろな新しい技術を駆使して、非常に小さい、見つけにくい早期胃がんも見つけるようになったのが大きな進歩ではないかと思います。

齊藤　専門病院ではこういうことが可能だと思うのですが、技術の均てん化は今、どのような状況でしょうか。

深川　内視鏡治療が始まってからかなりの年数が経ちますが、当初はいわゆる専門病院、ハイボリュームセンターの専門治療だったのです。しかし今は消化管内視鏡の教育がすごくうまくいっていて、各地域の大きな病院であれば、ハイボリュームセンターとほぼ同等の治療ができるのではないかと思います。

齊藤　患者さんにとっては非常にいいことですね。

深川　内視鏡切除だけだと、胃を切ったりするわけではないですから、その後の生活にほとんど影響しないので、本当によいことだと思います。

齊藤　そこではすまない方が手術になるのですか。

深川　先ほど申し上げましたように、内視鏡切除には適応があって、例えばがんが粘膜にとどまっている場合です。しかし、それよりがんが深く浸潤していくと、徐々にがんが進行していく。それに従って胃の外のリンパ節転移が出てきますから、そうなるときちんとリンパ節を取るような外科の手術が必要になってきます。

齊藤　世界の中でも日本は非常に進んでいるということですが。

深川　まず、日本では胃がんの患者さんがすごく多かったので、私たちの先輩の外科医が、胃がんの手術をどのようにすればいいのかを考えてきました。専門用語でD２リンパ節郭清といっています。これは日本のやり方が世界標準です。日本のことを学ぼうと私どもの病院にも海外から見学に来られ

ますし、それが標準化されています。

齊藤　胃がんで大きく取る場合、手術の仕方も変わってきているのですか。

深川　そうなのです。歴史的な話になりますが、1980年代や90年代は、とにかくとことん取るという拡大手術が多かったのですが、徐々にそういう手術が患者さんを治すことにどのようなベネフィットがあるのか、数多くの臨床試験を行って、科学的にいろいろとわかるようになってきました。そうすると、例えばリンパ節の取り方だったら、昔は大動脈の近くまで広く深く取っていたのが、そこまでは必要ない、いわゆる標準的なやり方でいいとか、膵臓や脾臓もかつては取っていたのですが、もうそれはやらなくていいなど、いろいろなことがわかってきて、徐々に確実な標準治療が確立されてきました。これが最近の進歩だと思います。

齊藤　外科手術に加えて、最近は腹腔鏡手術、あるいはロボット手術なども聞きますが、どうなのでしょうか。

深川　とにかく今の外科のテクニカルな分野では、どのように腹腔鏡手術をしていくのか、どのように低侵襲手術をしていくのかが大きなトピックの一つだと思います。

一般の方に再確認していただきたいのは、腹腔鏡手術をやるからといって、それは決して軽い楽な手術をしているわけではない。おなかの中で、胃をどれぐらい取るかとか、リンパ節郭清をどれぐらいするのかは、これまでの開腹手術と全く同等にすべきです。その比較ですが、日本で行われた臨床試験を見ると、そのスタンスとしては、安全性や合併症の発生率は、腹腔鏡手術は開腹手術に劣るものではない。非劣性が証明されたというのが現状であって、例えばがんがどれぐらい治るかという５年生存率のデータもまだ出ていません。

ですから、日本胃癌学会が出している『胃がん治療ガイドライン』では、臨床的に早期胃がん、ステージ１と考えられるものに対しては、腹腔鏡手術はいわゆる日常診療でのオプションの一つとしてよいという位置づけです。しかも、胃の全摘の手術であるとか、進行胃がんに対する腹腔鏡手術はまだ標準手術としては認められていない。臨床試験で検討している最中であるというのが現実的なところです。

齊藤　手術のお話がありましたが、化学療法、抗がん剤についてはどうなのでしょうか。

深川　今後の流れは、抗がん剤を避けては通れません。例えば早期がんは、抗がん剤を使わなくても、いわゆる外科的な治療、あるいは内視鏡的な治療でほぼ治ってしまいますが、進行胃がんでいうと、まだ十分に皆さんが治っているわけではない。大事な臨床試験が行われまして、それはACTS-GCという臨床試験なのですが、2006年に結

果が出て、進行胃がんの手術の後にTS-1という抗がん剤をのむことで生存率が上昇したのです。その結果が出て以降は、進行胃がんの場合はTS-1を術後にのむという補助療法が標準化されました。これはこの10年でたぶん一番大きな進歩ではないかと思います。

齊藤　術後に薬をのむという話がありましたが、術前にのむこともあるのですか。

深川　これは術前化学療法というやり方です。欧米では、いろいろな臨床試験の結果、手術の前に抗がん剤を投与するのがほぼ標準化されていますが、日本では手術を先にやると成績がすごくよかったものですから。まだ術前化学療法に関する十分な根拠がなく、現在、臨床試験で検討中です。

齊藤　さらに進行したがんの場合はどうなりますか。

深川　今まで手術をする前提で話をさせていただいていますが、例えば最初に見つかった時点で、肝臓やおなかの中の腹膜、あるいは大動脈とか、遠くのリンパ節に転移しているような患者さんがいらっしゃいます。その場合は、その転移は胃から遠く離れたところにある転移、遠隔転移ということになって、残念ながらなかなか完全に治すことは難しい状態になっています。

そういう場合には基本的には化学療法が適応になるわけですが、いろいろな種類の化学療法が出てきて、その進歩もかなりあるので、以前よりはかなり生存期間が長くなっています。しかも、抗がん剤が効いた患者さんは、効いた時点で頑張って手術を受けることによって、以前なら治らなかったような胃がんの患者さんが治る場合も出てきた。これがまた進行胃がんに関する大きな進歩だと思います。

齊藤　放射線治療はどうなのでしょうか。

深川　アメリカなどでは術後に放射線を当てたりするのですが、日本ではあまり放射線は胃がんに効かないと昔から考えられていて、臨床試験も若干行われたのですが、一般的ではありません。

齊藤　胃と食道のつなぎ目のがんについてはどうでしょう。

深川　胃は大きいですから、いろいろなところにがんができるのですが、日本ではこれまで胃の出口付近、胃の下のほうにがんができる人が多かったのです。しかしだんだん胃の上のほう、食道に近いところにがんができる患者さんが増えていまして、すでに欧米ではあまり下のほうにはがんができずに上のほうばかりで、食道と胃のつなぎ目にある接合部にできるので、それを接合部がんといってきました。これをどのように治療するのかがまた大きなトピックになっています。

齊藤　さらに食道がんについて簡単に話していただけますか。

深川　私の専門から少し離れますので、ざっとご説明しますが、基本的には胃がんと同様に、表面にできたものは内視鏡で削る。少し深くなったものは手術をしないといけない。それから遠隔転移があるものは化学療法の適応であるのは同じだと思います。ただし、食道がんの場合、放射線治療で効果があるので、手術、化学療法、放射線治療の３つを合わせた集学的治療が、食道がんではすごく大事になってきています。

齊藤　どうもありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（V）

肺がん治療の進歩

慶應義塾大学外科学教授
淺　村　尚　生
（聞き手　大西　真）

大西　淺村先生、肺がん治療の進歩というテーマでうかがいたいと思います。

最初に、肺がんの疫学の現状、特に日本の現状について教えていただけますか。

淺村　今、日本人の２人に１人ががんになる時代といわれているのですが、日本人の死因としてがんは第１位です。ただ、これは意外と知られていないことですが、実はがん死、すべての部位のがんのうち５人に１人、20％の死因は実は肺がん単独なのです。特に男性においては、25％、４人に１人は肺がんで亡くなっているのが特徴です。ですから、いかに肺がんによる死亡が多いかということと、これを何とかしなければいけないという意味において、肺がんのコントロール、制御は非常に重要な意味を持っています。

大西　禁煙対策も重要かと思いますが。

淺村　もちろん、たばこが重要な肺がんの原因であることはわかっていて、肺がんの発生リスクは約４倍ぐらいになると知られているのですが、ある意味では４倍程度ということです。我々の臨床では、たばこを吸わない方の高分化腺がんの発生のほうが問題です。ただ、原因はわかっていません。これに対しては、おそらく検診以外に発見する方法がないのです。

大西　検診のお話が出たのですが、どのような検査が早期発見に有効なのでしょうか。

淺村　実は２年前、『ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン』に非常に画期的な論文がアメリカから発表されました。NLST（National Lung Screening Trial）という、アメリカのNCI（国立がん研究所）が行った無作為化試験です。肺がんの高リスクの方を対象として、これは１年に１回、胸部X線写真で検診をする群と、low dose CTで検診をする群を比較して、死亡率をみるものですが、CTを行うCT群で死亡率が明らかに低下することが示されました。つまり、肺が

んが早期で見つかって治療するために死亡率が低下することが初めて示されたのです。ですから、おそらく今後は、コストの問題はあるにしろ、切除して治癒させることが可能な肺がんをCTによっていかに見つけるかがキーになってくると思います。

大西　年に１回程度のCTを検診などに取り入れていくことが重要ですね。

淺村　そういう方向性だろうと思います。ただ、検診という場合はコストの問題から離れられないので、今後、その辺を詰めていく必要があるかと思います。

大西　治療の話に移りますが、肺がんの治療にもいろいろあると思うのですが、まず原則から教えていただけますか。

淺村　肺がんの特徴は、比較的早い段階で全身に転移しやすいことが挙げられます。例えば、胃がんなどの場合、手術に回ってくる患者さんの切除率は非常に高く、70〜80％だと思います。ところが、肺がんの場合は今でもおそらく40％程度です。つまり、初診で私どもの外来にいらっしゃった段階で、半分以上の患者さんは手術できない。それが肺がんの特徴です。

したがって、肺がんは見つかったときに比較的進行がんが多いことから、手術療法、放射線治療、抗がん剤による化学療法を非常にきちんと使い分けていかないと、なかなかいい成績が上げられないことになります。

大西　いろいろ組み合わせていくのですね。

淺村　そういうことです。

大西　外科手術はどのような方向に行こうとしているのでしょうか。

淺村　これはほかの臓器と一緒です。手術がたいへんだった時代から、なるべく患者さんへの侵襲を軽くして、負担の少ない手術にしていくという方向です。1960年ぐらいから、肺がんの手術といえば、基本的には肺を全摘するのではなく、肺葉切除、lobectomyがゴールドスタンダードとして確立されていて、これは今も変わっていません。つまり肺を切除する範囲としては肺葉切除が基本。そして、肺門と縦隔のリンパ節を郭清するのが標準手術です。

大西　なるべく胸腔鏡手術をすることになるのでしょうか。

淺村　そうですね。胸腔鏡の手術は非常に一般化してきました。ただ、胸腔鏡手術を行うとどんなメリットがあるのか。これについては、実はきちっとした検証はされていないのです。一つの論文とて、現在の小さい開胸に比べて有利であることは証明されていないのと、僕ら外科医が懸念しているのは、胸腔鏡の場合、特に肺の場合は非常に大きな出血が起こりうるので、これへの対処がどうしてもやりにくい。その辺はまだ整理がついていないといったほうがいいかもしれません。

大西　今、ダ・ヴィンチ手術などのロボット手術がはやっていますけれども、肺の領域はどうなのでしょうか。

淺村　肺の領域でも、ロボットを使ったロボティクスサージャリーは行われつつあります。しかし、胸腔鏡と同じように、ロボットで行うとどのようなメリットが患者さんにあるのか。手術時間は一般には長い。早く家へ帰れるのかというと変わりません。痛みもどうやらあまり変わらない。コストはむしろ高いといったぐあいで、現在はロボットで手術ができることはわかってはきたけれども、それでは患者さんにどんな恩恵があるのかはまだわかっていない。それが正直なところです。

大西　もう一つの治療法である放射線治療について教えていただけますか。

淺村　放射線治療は、肺がん治療では非常に大きな意味を持っています。特に３期の肺がんですね。放射線治療は、私がレジデントのころと比べると劇的に進歩しました。一つは、多様な線種、例えば重粒子線であったり、陽子線、そういった選択肢が広がった。それから定位放射線治療（SBRT）、これが非常に精度が上がりました。ですから、肺の広い範囲を傷めることなく、当該のターゲットだけを効率よく焼けるようになったという意味からも、放射線の精度が上がり、線量の正確な計算等々によって、副作用の軽減も図られています。

大西　もう一つの治療法の柱である化学療法ですが、これも近年進歩がありますね。

淺村　化学療法は、私がついていけないぐらい大きい進歩をしました。主には全身治療として４期の患者さんに行われますが、cytotoxic agentといわれる従来の抗がん剤治療に加えて、今はやりの分子標的薬治療が肺がんの中で非常に進歩しました。特に、EGFRに対するTKIという分子標的薬治療が非常によく効くことがわかっています。

それから、ごく近年、免疫治療、抗PD-L１抗体が肺がんの予後を改善させることが明らかになり、免疫療法も大きな治療法の一つになってきたので、非常に多様な治療になったといえると思います。

大西　具体的に、どのぐらい生存曲線が延びたなど、そういうデータもあるのでしょうか。

淺村　明らかに４期については、特に薬が効いてくれれば画期的に予後が延びるという現象が起きています。特に、今高価であると問題になっていますが、PD-L１抗体の免疫療法で、今までに経験したことがないような予後の延長が認められています。通常４期というと、だいたい無理ない範囲で中間生存期間が12カ月前後だったのですが、これが２年以上に延びていく現象も見られていて、一部の患者さんについては大きな恩恵がもたらされていると思い

ます。

大西　いわゆるプレシジョン・メディシンですか、個別化医療、あれは肺がんの領域でもかなりこれから行われるようになっていくのでしょうか。

淺村　肺がんでは非常に行われていくだろうと思います。特に、先ほど申し上げた分子標的薬治療については、肺がんで分子標的薬治療、特にEGFR-TKIが効く患者さんは、日本人、東洋人、腺がん、女性、EGFRレセプターのgeneのmutation（突然変異）があることがわかっているのです。そうなると、日本人は特に効くとわかっているので、日本人に対する恩恵はよけい大きいだろうと思います。

大西　お話をうかがうと、治療法も選択肢が非常に広がって、急速な進歩を遂げているのですね。

淺村　この10年が非常に大きかったと思います。

大西　ありがとうございました。