ヒアリの刺傷

獨協医科大学埼玉医療センター呼吸器・アレルギー内科准教授
平　田　博　国
（聞き手　山内俊一）

ヒアリにかまれた際の治療、対策についてご教示ください。
＜東京都勤務医＞

山内　平田先生、ヒアリにかまれた際の治療、対策などについての質問です。これはメディアなどでも非常に騒がれているので、関心も高いのですが、今のところ、日本での発生状況はどのようなものなのでしょうか。

平田　最近、マスコミではこの問題について多く取り上げられていますが、現在のところ私自身、ヒトへの被害は１人も確認していません。

山内　実際にはそんなに大きな被害はないのですね。

平田　そうですね。現時点では全身症状の出現を経験した人はいないものと考えています。

山内　騒がれる理由として、まずヒアリというのは強い毒を持っているのでしょうか。

平田　ヒアリ毒は、ハチと類似した点があり、ハチ目のFamilyの一つとしてアリ科が含まれて、ほかはスズメバチ科とミツバチ科の計３種類が存在します（**表１**）。すなわち、Familyが一緒のため毒の成分も比較的類似することから、ハチに刺されたときと同様の発症機序により全身症状が出現することが考えられます。

山内　スズメバチが有名ですが、あれに刺されたときと同じような状況になる、毒もわりに近いということですね。

平田　そうですね。

山内　どういった系統の毒とか、アナフィラキシーショックを起こしやすいかといったことはわかっているのでしょうか。

平田　その多くは、毒に含まれる主要抗原に対する特異的IgE抗体を介して、アナフィラキシー反応を起こします（**表２**）。ハチ毒の場合、主要抗原は、

表１　ハチ目の分類（Taxonomy of the Hymenoptera insect order）

Order	Family	Subfamily	Scientific name	Common name
ハチ目 （Hymenoptera）	ミツバチ科 （Apidae）		*Apis mellifera*	Honeybee
			Bombus spp.	Bumblebee
			Megabombus spp.	
			Pyrobombus spp.	
			Halictus spp.	
			Dialictus spp.	
	スズメバチ科 （Vespidae）	スズメバチ亜科 （Vespinae）	*Vespula* spp.	Yellow jacket
			Dolichovespula arenaria	Yellow hornet
			Dolichovespula maculata	White-faced hornet
		アシナガバチ亜科 （Polistinae）	*Polistes* spp.	Paper wasp
	アリ科 （Formicidae）		*Solenopsis invicta*	Fire ant
			Solenopsis richteri	
			Pogonomyrmex spp.	Harvest ant

表２　ハチ毒およびヒアリ毒の主要抗原

Allergen Source	Allergen	Molecular Weight（kD）SDS-PAGE
スズメバチ（yellow jacket）	Ves v1（phospholipase A1）	35
	Ves v2（hyaluronidase）	45
	Ves v5（antigen 5）	25
アシナガバチ（wasp）	Pol d1（phospholipase A1）	35
	Pol d2（hyaluronidase）	45
	Pol d5（antigen 5）	25
ミツバチ（honeybee）	Api m1（phospholipase A2）	19
	Api m2（hyaluronidase）	45
	Api m3（acid phosphatase）	49
	Api m4（melittin）	3
ヒアリ（imported fire ant）	Sol i1（phospholipase）	18
	Sol i2	28
	Sol i3（antigen 5-like protein）	26
	Sol i4	15

日本アレルギー学会誌「アレルギー 67、vol. 2、p. 89～97、2018」
平田博国他「ハチ毒とアナフィラキシー ハチ毒アレルギー」より転載

アンチゲン５やホスホリパーゼ等の蛋白が関与しています。ヒアリ毒においてもアンチゲン５様の蛋白やホスホリパーゼが含まれているため、ハチと同様の発症機序、すなわちヒアリ毒に対するIgE抗体を介したアナフィラキシー反応が原因として考えられます。

山内　日本ではあまり実害は多くはなさそうだとのことですが、海外ではかなり知られているのでしょうか。

平田　海外での報告では、特にアメリカ南部、テキサスとか、その周辺の砂漠地域に多く生息しているようです。また、中国やオーストラリアでもヒアリ刺傷によるアナフィラキシーの報告が散見されます。

山内　死亡率は出ているのでしょうか。

平田　私が調べた文献では、ヒアリに刺された２万例以上の人を対象にアナフィラキシー症状の出現を経験した人は、約３％と報告されています。また、ほかの調査においてヒアリに刺された２万例以上の人を対象としたデータでは死亡者が0.3％存在したことが報告されています。

山内　この数字自体から見ると、非常に怖いというほどでもないような気もしますね。

平田　そうですね。

山内　一般的なハチなどと比較的近い数字とみてよいのでしょうか。

平田　私が調査したデータについてお話ししたいと思います。日本では林野事業従事者がハチに刺される機会が多いのですが、この職種の人たちがハチに刺された場合、およそ10～20％に全身症状が認められました。一方、この職種の事務職員、すなわち現場では直接作業しない人たちでは、ハチ刺傷においておよそ３％が全身症状を経験していました。これらのことから、ハチとヒアリ刺傷によるアナフィラキシーの発症の頻度に違いがないものと考えています。

山内　毒自体は、例えば神経毒があるとかいうものではなくて、むしろ問題になってくるのはアナフィラキシーショックとみてよいのですね。

平田　多くはヒアリ毒に対する特異的IgE抗体を介したアナフィラキシー反応によって全身症状が出現し、時にショック死につながるものと考えています。

山内　アリとかハチは、１匹だけに襲われることもむろんあるのですが、多くの場合、多数が襲ってくることがあります。ここで非常に被害を大きくしているという可能性はあるのでしょうか。

平田　IgEを介したアナフィラキシー反応以外にも、IgEを介さないアナフィラキシー様反応があります。ハチ毒には、ケミカルメディエータであるヒスタミンを含有していることから、外部から大量に体内に入ることで、ア

ナフィラキシー類似（様）反応を起こすことがあります。おそらく何十匹、何百匹に同時に刺されれば、その可能性は十分に考えられます。

山内　その場合、非常に多数でやられるので、ダメージも大きいとみてよいのですね。

平田　そうですね。

山内　先ほどハチとアリ、あまり変わらないというお話でしたが、そうすると、アリもハチと同じように、かむのではなくて、刺すと考えてよいのでしょうか。

平田　ハチの場合、産卵管が退化して毒針となり、刺すことで攻撃します。このことから、一般的にはメスが刺します。根本的な起源がハチと同じアリも同様と考えます。

山内　今のところ、ヒアリの習性というか、攻撃的なのかどうか、巣を張っているのか、あるいは単独行動があるのか、そのあたりの詳しいところはまだ十分わかっていないのでしょうね。

平田　そうですね。ただ、ハチの場合、スズメバチは攻撃性が高く、刺される危険性が高く、ミツバチは比較的おとなしいので、直接攻撃することはあまりありません。このため手でさわったり、直接接触しなければ刺される危険性は少ないと考えます。ヒアリの攻撃性についてはよくわかりません。実際には、ヒアリと生活環境をともにする人の多くは、ヒアリ刺傷を経験していることから、ヒアリの攻撃性の有無にかかわらず、ヒアリ刺傷における対策・予防や刺傷時における処置法などに対し、十分に知識を身につける必要があるものと考えます。

山内　実際に刺されてからの対応ですが、まず刺された本人は、急性症状でいきなりひどく悪くなるケースはあまり多くはないのでしょうか。

平田　ヒアリによる刺傷の多くは、局所症状で済みますけれども、時にアナフィラキシーによる全身症状が出現する危険性があります。大概は刺されてから30分以内に全身症状が出現する危険性が高いので、刺されたら30分ぐらいは座位または臥位になり安静にすることを心掛けてください。

山内　まずは落ち着いて安静にしてということですね。

平田　そうですね。

山内　なるべく周りに知らせておくということも必要なのでしょうか。

平田　意識がある間に近隣者に携帯電話で連絡したり、第三者である家族、友達、仕事関係の人などに、声を掛けることが必要です。いずれかの方法で直ちに救急車を要請できるような態勢にすることが極めて重要と思います。

山内　こういった方が運ばれてきた病院サイドはアナフィラキシーへの対応ということになりますか。

平田　病院に搬送されたら、まずバイタルサインの確認と同時に全身の皮

膚症状、特にじんましんや紅斑の有無をチェックします。また、呼吸器症状や血圧低下等の、特に重篤な症状が出ていた場合は、直ちにアドレナリンを筋肉注射することが重要です。

山内　0.3mgですか。

平田　通常はアドレナリン0.01mg/kgを、アドレナリン自己注射薬があるなら、体重30kg以上の人では0.3mg、30kg未満の人では0.15mgを筋肉注射します。

山内　アナフィラキシーに関しては、遅発性というものがあるようですが、これはどのようなものなのでしょう。

平田　遅発性のアナフィラキシーは、およそ20～30％出現することが報告されています。このため、帰宅してから再燃することもあるため、特に重篤な症状やショックになったような患者さんには、１泊程度の入院のうえ、全身症状の出現時に対する経過観察が必要と考えます。

山内　時々、アナフィラキシーショックなのかどうなのか、少し紛らわしいようなケースもあるのですが、この場合はアドレナリンを打って様子を見ることもありなのでしょうか。

平田　ヒアリ刺傷において、アドレナリン自己注射薬を携帯している場合、打つタイミングとして決まったものはありません。数分でアナフィラキシー症状が出現することがあるため、ハチ刺傷と同様になんらかの全身症状が出現したら、自己注射することを心掛ける必要があります。医療機関受診時では、アナフィラキシーと診断した場合、または強く疑われる場合、大腿部中央の前外側に筋肉注射します。

山内　予防対策といってもなかなか難しいと思われますが、日本だと、今のところ、ヒアリが発生しているのは港の近くとか、そういったところでしょうね。

平田　そうですね。

山内　市街地での発生は今のところはあまり報告はないですね。

平田　そうですね。現時点で私の耳には入ってきていません。

山内　例えばヒアリらしいものを発見したときはどういったことをしたらよいのでしょうか。

平田　まず発見したら、自分で殺虫剤で退治するのではなく、役所などに相談し、適切な対応をとっていただくことが一番だと思います。

山内　特別な届け出の義務は今のところないのですね。

平田　現在のところありません。

山内　ありがとうございました。

新規発症の心房細動患者への対処法

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター循環器内科講師
松　尾　征一郎
（聞き手　池脇克則）

休日や夜間に新規発症の心房細動患者を診察した場合の対処法についてご教示ください。

無症状であったり、軽い動悸症状のみであった場合でも、すぐに病院へ紹介して循環器専門医の診察を受けさせるべきでしょうか。それとも抗凝固剤を処方して、翌日の病院の診療時間内に受診させてよいでしょうか。

＜大分県開業医＞

池脇　私も時々、心房細動の患者さんを拝見しますが、基礎疾患があるかどうか、抗凝固剤をやっておくかどうか、スコアでチェックしながらのため、せっぱ詰まった時間軸では考えないことが多いのですが、質問は緊急の状況で、循環器の先生に受診を促すべきなのかということです。実際にそういう患者さんはいるのでしょうか。

松尾　基本的に心房細動という病気自体が、急に体の循環動態などに影響を及ぼすことはあまりなく、心房細動の患者さんで救急的に処置をしなければいけないことは非常にまれだと思います。

その中でも、リズムが乱れるとか、脈がすごい速くなりすぎる、心不全に近いような状態の患者さんがいることもまれにはあります。どちらかというと、例えば心電図がこうだから、心房細動がこういう型だから病院に送る、そういうことではなくて、心房細動以外の心臓の症状がどれだけあるか、例えば酸素濃度が下がっていそう、血圧が少し落ちていそう、そういうことであれば、心房細動の患者さんであっても、心不全とか、そういうことで緊急に病院を受診させたほうがいいケースもゼロではないと思います。

池脇　心房細動によって、肺水腫等の心不全で酸素濃度も低下しているような状況は、その場できちんと治療す

る必要がありますが、そういう新規の心房細動患者さんが受診することはありますか。

松尾　基本的に、心房細動の人を見ていたらそういうことが起きたというよりは、心不全という症状で受診した人が初めて心房細動について言われたケースがほとんどです。心房細動だけれども、どうしようかという医療過程というか、思考過程には確かにならないですし、なったことはないですね。

池脇　そうすると、心房細動を中心に考えるよりも、心不全の患者さんが来て、それに対しての急性期治療ということで、心房細動の治療というよりも心不全の治療というくくりでよいですね。

松尾　おっしゃるとおりです。

池脇　先生には、アブレーションも含めた治療でコンサルトがあると思うのですが、最初の心房細動というのは案外、健診で見つかるとか、全く本人は自覚症状がないとか、ありそうな気がしますがどうでしょう。

松尾　東京慈恵会医科大学でも４割ぐらいは症状がなく、健診で見つかったので治療しましょうという患者さんで、カテーテル治療になるといっても、そういう患者さんが多いです。ここでは夜間に受診されていることから、無症状の方が夜間にいらっしゃることは設定的に難しいかと思いますが、基本的には動悸という意味で症状がどちらだから緊急を要するとか、心不全という特別な状態を除いた場合には、それで治療方針ががらっと変わることは通常はないと思います。

池脇　確かに、自覚症状がなければ休日や夜間に診療所、病院を受診することはまずありません。例えば動悸があった、心電図で心房細動だった場合に、循環器が専門ではない先生には、さあどうしようということにはなるかもしれません。動悸の治療は、その場で行ったほうがいいのでしょうか。

松尾　基本的に心房細動の患者さんの動悸症状を取ることに関しては、一般的には除細動といいますが、心房細動を薬で止めた後に、心臓の中にすでにあった血栓が飛ぶリスクが少し増えたりするので、クリニックや、細かい超音波などができないようなところで、薬剤を含めた、心房細動をこちらから止めにいく作業は控えたほうがよいのではないかと思います。

そういう意味で、患者さんがどうしても症状を取りたいということであれば、夜間であっても病院を紹介せざるを得ない。実際、そういうことで紹介されることもありますが、患者さんが１～２日、例えば朝までは待てるのであれば、夜間にわざわざそういうことをするというのは、患者さんにとってもリスクになるかもしれないので、あまりないと思います。

池脇　軽い動悸の症状ですから、お

そらく低血圧とか、血行動態に影響するような状況でもないので、本人がもし気になるようだったら、ちょっと不安を取るような薬ぐらいでもよいでしょうか。

松尾　それは非常にいいと思います。

池脇　確認ですが、以前は緊急の電気的な除細動を行うことがありましたが、現在はどうでしょうか。

松尾　緊急の除細動というのは、今は症状だけですね。中には本当に救急車を呼んでいらっしゃる方もいますので、どうしてもこの症状を取らないと仕事ができないとか、そういう場合には、それほど昔の発症ではないことが確定できるようなはっきりした症状などがあった場合のみ、電気的除細動までいきます。今はワルファリンの時代と違って、抗凝固治療もそんなに煩雑な状況ではありません。基本的にはきちんと抗凝固療法をしたうえで除細動の治療をするのがベターですから、緊急で来て、いきなりその場で、初めて会った患者さんに電気的除細動まで行うケースは減っていると思います。

池脇　そうすると、すぐその場で循環器の専門医に受診させるべき患者さんはごくわずかで、心不全など血行動態に影響が出ているとか、強い動悸があるなど、そういった症例に限られる。

松尾　そうですね。非常に限られた症例であると理解していただいていいのではないでしょうか。

池脇　ただ、いずれにしても、循環器の先生につなぐことは、遅かれ早かれ必要で、その場合に患者さんが「明日行ける」ということになれば、そのまま行っていただく。

松尾　そうですね。

池脇　少し間が空くときには、抗凝固療法を行うかどうかということですが。

松尾　抗凝固療法がワルファリンのように血液のモニタリングをしなくても行えるようになったのは、患者さんにとっても福音の一つですけれども、逆にいうと、今までワルファリンであれば、うちでは採血できないからと病院に任せられたものが、開業医でもある程度安全にできるようになった事実を認識しなければいけないので、こういう質問になっているのだと思います。１～２日という単位で病院に行けるのであれば、それは病院の先生にお任せする。

抗凝固療法でも、薬剤によっては腎臓が悪い場合には投与できないとか、体重が軽い場合には投与できないとか、幾つか気になる点もあるので、専門病院に紹介されたほうがいいと思います。例えば時間がなくて、２週間などのスパンで無症状であって行けないとか、そういった場合には安全面でいうと、例えばアピキサバンという薬は３項目の減量基準があって、１つが体重で、１つが年齢で、１つが腎機能です。そ

の３項目のうち体重と年齢は、どのクリニックでもわかるので、その２つがクリアされている場合は、腎臓透析でないかぎりは減量基準に引っかかりません。そういった意味では最初に使いやすいアピキサバンを２週間のませながら、病院を受診してくださいというのが、現時点で取れる最善の方法かと思います。

池脇　最後に、先生が専門に行っておられるカテーテルアブレーション、全国的にアブレーションの症例は増えていると思うのですが、どういう症例がアブレーション適応なのか、確認させてください。

松尾　まず１つ、皆さんが気にするのは年齢と、もう一つは心房細動にも進行度があるので、どの程度進行をきたしてしまった心房細動かということです。現時点のガイドラインで年齢制限は一切ありません。ですから、中には85歳でも90歳でもカテーテル治療を行われる方がいます。今までのエビデンスで一番大きなもの、レトロスペクティブで見ると、80歳を超えた患者さんで術後の脳梗塞予防効果があったという文献は今のところ一つもありません。年齢でいえば、80歳を超えられた方は一段階下がるのかというのと、いつ取っても心房細動という、慢性化して３年も５年も経ってしまったケースは、やはりカテーテル治療では現時点ではすっきりいかないことが多いです。その２点に気をつけていただいて、最終的には超音波で心臓の大きさを見ながらの選択になります。どちらにしても一度専門医を受診するのがいいかと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

アミオダロンによる甲状腺機能低下症

伊藤病院内科部長
吉　村　　弘
（聞き手　池田志孝）

副作用による甲状腺機能低下症についてご教示ください。
75歳男性患者さんで、アミオダロン100㎎１錠（約１年投与）の副作用による甲状腺機能低下症（TSH 12.913、FT４ 1.147、FT３ 2.63）と診断されました。
１．血中ヨード測定の意義と可、不可、および可の場合の正常値
２．ヨードを含有するヨード卵、海藻など、摂取物の含有量
３．上記ヨードを含む摂取量の程度
以上３点についてご教示ください。

＜愛知県開業医＞

池田　75歳の男性で、アミオダロン100㎎１錠を約１年間投与され、副作用で甲状腺機能低下症を指摘されているとのことです。TSH 12.913とかFT４ 1.147、FT３ 2.63、この値で甲状腺機能低下症と診断できるのでしょうか。

吉村　FT４、FT３は基準値内に入っています。TSHだけが高いので、潜在性甲状腺機能低下症、軽い機能低下症と診断します。

池田　潜在性ということなので、明らかに甲状腺機能低下症とはいえないのでしょうか。

吉村　ほとんど自覚症状はないと思います。

池田　アミオダロンで甲状腺機能の異常が起こることから調べられたと思うのですが、この次の質問で、血中ヨード測定はできるのかということですが。

吉村　血中ヨードの測定は、検査会社で行われていませんし、保険適用でもないので、臨床ではできません。その代わり、食事中のヨウ素は腸管、特に小腸からほぼ完全に吸収されます。血中ヨウ素濃度は食事中のヨウ素量の変動を受けやすいので、１日摂取量を正確に知るには尿中ヨウ素のほうがよ

いと思われます。

池田　尿中ヨウ素で測れるのですね。

吉村　ただ、尿中ヨウ素の場合、１日蓄尿中の尿中ヨウ素の測定が望ましいのですが、24時間分を取るのはたいへんなため、スポット尿で、ヨウ素とクレアチニンで１日のヨウ素摂取量を推定します。ただし、現在のところ、保険適応はバセドウ病と無痛性甲状腺炎の鑑別にだけしか使えません。ですから、甲状腺機能低下症の診断のため、ヨウ素過剰摂取ではないかという理由で検査はできないです。

池田　では、事実上はできないのですね。

吉村　そうですね。クリニックの持ち出しならできます。

池田　甲状腺機能低下症なので、ヨードを含む摂取量を患者さんにアドバイスする意味はあるのかということですが、これはいかがですか。

吉村　アミオダロン100mg１錠でヨウ素がだいたい37mg入っています。37mgは非常に大量です。食事中のヨウ素は人によって違うのですが、昆布がだいたい１食の摂取量で乾燥５㎝、約５gで８～９mgといわれています。昆布が一番ヨウ素が多いのですが、それでも１食８～９mgしか入っていないです。

池田　わずかなのですね。

吉村　アミオダロン１錠で相当の量が入っているのです。そういう患者さんに食事でヨウ素を制限しても、それほど大きな意味はないと思います。

池田　アミオダロンのほうが多く入っているから、「食べてはだめですよ」と言っても意味がないのですね。

吉村　ないです。アミオダロンの半減期は２カ月ですから、中止してもなかなか減ってくれません。

池田　その間、ずっとヨウ素を供給し続けているのですね。

吉村　はい。

池田　そういう意味では、このような心配は少し的外れになっているのですね。逆に言いますと、それほどアミオダロンにはヨウ素が入っているのですが、甲状腺機能異常を起こすのはヨウ素なのでしょうか。

吉村　患者さんが、橋本病（慢性甲状腺炎）を持っていたら、甲状腺機能低下症になりやすいです。また、慢性甲状腺炎があった患者さんにヨウ素をたくさん投与すると破壊性甲状腺炎、甲状腺が壊れてホルモンが漏れる病気で無痛性甲状腺炎とも言いますが、それを起こしやすい状態になります。また、正常な方でも、無機ヨウ素を大量に長期に投与すると、甲状腺ホルモンの数値が下がるといわれています。

池田　この男性の患者さんですが、女性に多い橋本病のようなものは、顕著ではないけれども、サブクリニカルにあった場合、アミオダロンのようなヨウ素をたくさん取ると甲状腺が破壊されてくるのですね。

吉村　破壊されることがあります。それから、機能低下も起こします。ホルモンの合成が抑えられますから。

池田　例えば破壊されてくると最初は、ホルモンがどうなるのですか。

吉村　血中甲状腺ホルモンの数値が上がってきます。

池田　１回上がって、それでまた下がってくるのですね。

吉村　下がって、正常に戻ります。

池田　この期間はどのくらいですか。

吉村　普通の無痛性甲状腺炎の場合はだいたい３カ月ですが、アミオダロンによる破壊性甲状腺炎は半年ぐらい長く続く例があります。

池田　破壊がずっと長く続いている状態は、逆にいうとホルモンが増えてくるということですか。

吉村　増えています。血中甲状腺ホルモンが増えていますから、いわゆるバセドウ病の症状、動悸や息切れ、体重減少などの症状を起こします。

池田　それが長い場合は半年ぐらい続く可能性があるのですね。

吉村　そういうこともあります。

池田　その場合はどのように対処するのでしょうか。

吉村　あまりに症状が強い場合、破壊性の場合は使える薬はステロイドしかないのです。甲状腺ホルモンのＴ４はＴ３に変わりますが、ステロイドを使うとＴ３に変わるところをブロックしてホルモン活性のないrＴ３（リバースＴ３）に変えてしまいます。本当のホルモンはＴ４ではなくてＴ３なのです。それが抑えられますから、症状は緩和されます。ただ、破壊性ですから、破壊がおさまるまでは特に治療法はないです。おさまるまで待つしかないのです。

池田　重症の場合はステロイドを使いつつ、破壊が終わるまで、少し変な感じですが、破壊をずっと見続けていくということですね。

吉村　はい。問題は、その間、かなり大量のステロイドを使うことによっていろいろな合併症が心配されることです。

池田　この方のように、甲状腺機能低下症があるけれども、あまり顕著でない場合は様子を見るのでしょうか。

吉村　この程度なら様子を見てもけっこうですし、本人が症状を訴えれば、甲状腺ホルモン剤のレボチロキシンを少しのんでいただいて正常に戻すことになります。

池田　一方、バセドウ様の症状が顕著に出てきた場合はどのように対処されるのでしょうか。

吉村　バセドウと破壊性の診断は、$Na^{123}I$シンチで行いますが、ヨウ素が大量に入っていますから、シンチでは診断できないため、TSHレセプター抗体で診断します。TSHレセプター抗体が陽性の場合は、破壊性でなくて、甲状腺ホルモンをつくるほうの機能亢進

症（バセドウ）と診断します。その場合は、チアマゾールを使って甲状腺ホルモンの合成を抑えます。

池田　逆にいうと、抑えられるのでしょうか。

吉村　抑えることができると思います。ただ、チアマゾールの副作用が出た場合、困るのです。10人に１人程度、副作用が出ますから。

池田　チアマゾールの副作用が出た場合はどのように対処するのですか。

吉村　例えば薬疹とか掻痒感などの軽い副作用の場合は、かゆみ止めを使ったり、ステロイドを使ったりして抑えることができますが、無顆粒球症や重症肝障害を起こした場合は薬を止めざるを得ないです。

池田　止めざるを得ないということは、ほかに対処法はあるのでしょうか。

吉村　このような患者さんの場合、普通は放射線治療を行うのですが、ヨウ素が大量に入っているため、放射線が甲状腺にほとんど入りません。ですから、放射線治療はできません。そうすると、手術するしかないのです。甲状腺ホルモンが高い状態での手術になります。少し危険な状態になりますが、やむを得ません。アミオダロンを使う患者さんというのは相当心臓が悪い、致命的な不整脈をお持ちの患者さんが多いのです。止めてしまうと、そっちで命にかかわることがありますから、アミオダロンを中止することはできません。ですから、甲状腺を何とかしないといけません。

池田　添付文書を読むと、バーグマン・ウィリアムス分類、３群で、生命の危険のある多発性不整脈で、他の薬が無効、あるいは他の薬が使えないような方、ということです。

吉村　そうです。相当状態が悪い患者さんに使う薬ですから、これが使えないと致死的になります。ということは、これは完全に取り除くことができないので中止することはまず難しいです。

池田　もし何か甲状腺等にあると、それを対処しなければいけないのですね。

吉村　甲状腺のほうを何とかしなければいけません。

池田　それは悩みが多いですね。この薬の添付文書を読んでみると、いろいろ併用禁忌や併用注意がありますが、そういったものに対する対処もたいへん難しいと思います。どうされるのでしょうか。これをまず使うという原則で、ほかを使わない。例えば、併用禁忌のものなどあるのでしょうか。

吉村　そもそも普通は使いません。

池田　この薬がやめられればすごく楽だな、と思ってしまうのです。

吉村　使い方は循環器の先生にお任せするしかないと思います。

池田　例えば、バセドウの症状がアミオダロンで出た場合、心機能も問題

になりますね。このときはどういう対処をされるのでしょうか。

吉村　チアマゾールを使うか、またはチアマゾールを使えない場合はステロイドです。それでもだめな場合は手術になります。甲状腺を全部取ってしまいます。全摘です。

池田　原因か結果かはわからないのだけれども、アミオダロンによって起こった甲状腺の問題は、その場で対処するしかないのですね。

吉村　はい。

池田　なかなか難しい問題ですね。ヨードだけで甲状腺の障害は起こるのでしょうか。

吉村　起こります。大量のヨードを長期に使えば起こります。

池田　ほかに何かアミオダロンが直接的に甲状腺に影響を及ぼすことはあるのでしょうか。

吉村　直接作用として、無痛性甲状腺炎を起こしたり、バセドウ病に移行するともいわれています。ただ、その詳しいメカニズムはわかっていません。

池田　ヨウ素自体もそうですし、アミオダロン自体も甲状腺の細胞に何か影響を及ぼすのですね。こういった薬の投与の前に、実際に甲状腺のいろいろな炎症があるとか、抗体がある、というのは調べられているのでしょうか。

吉村　調べたほうが本当はいいと思います。TgAbとTPOAb、それからホルモン３項目はアミオダロンを投与する前に測定したほうがいいと思います。

池田　最初に投与を始められるのはおそらく循環器の先生方だと思うのですが、循環器の先生方はこれについて、だいたいおわかりなのですね。

吉村　ご存じだと思いますが、時々循環器の先生方から「ちょっとおかしいから見てくれ」と、投与しておかしくなってから気がつかれて相談が来ることもあります。

池田　添付文書を見ると、甲状腺のことも書いてありますが、ほかと同じような位置づけの印象で書いてあります。私も最初見たとき、これはそんなに高頻度で起こるようなものではないと思って見ていましたが。

吉村　正確な頻度は、破壊性の場合はアミオダロンによって10％ぐらい起こるといわれています。

池田　ほかにも間質性肺炎や角膜の色素沈着など、肝機能障害を含めて羅列されているのですが、甲状腺機能異常が一番起こりやすいのですね。

吉村　ほかの副作用は知りませんが、10人に１人程度起こりますから、かなり多いと思います。

池田　甲状腺の専門の先生方がご存じで、循環器の医師たちから質問を時々受ける。そのときに、投与前には必ず基礎的な甲状腺の検査をしておいたほうがいい、という話になるのですね。

吉村　はい。投与を開始してから３

カ月間は定期的にされたほうがいいと思います。

池田　逆に、３カ月から半年、問題がなければよいのでしょうか。

吉村　いや、それ以降でも起こる可能性はあります。一番起こりやすい時期が投与を始めた時期、というだけですから、その後も起こる可能性はあります。

池田　確率論としては最初の半年ぐらいまでが起こりやすいけれども、その後も起こりうるのですね。

吉村　はい。

池田　ありがとうございました。

ヘリコバクターピロリによる消化器以外の疾患

東海大学医学部内科学系総合内科教授
髙　木　敦　司
（聞き手　池田志斈）

ヘリコバクターピロリによる消化器以外の疾患（特発性血小板減少症、貧血など）が引き起こされるメカニズムについてご教示ください。

＜兵庫県開業医＞

池田　髙木先生、まず、一番代表的な消化器以外のピロリ菌による疾患とはどのようなものがあるのでしょうか。

髙木　まず代表的なものとしては特発性の血小板減少性紫斑病（ITP）が挙げられると思います。

池田　これは診断があると思うのですが、いわゆるITP、ピロリ菌によるITPというのは、ほかのITPと何か臨床的な違いがあるのでしょうか。

髙木　血小板減少性の疾患の鑑別ということになると思います。欧米ではITPという言葉の意味がちょっと違っていて、免疫性血小板減少症と呼ばれています。日本では特発性血小板減少症といわれていて、もともとは原因不明の血小板減少の紫斑病と考えられていたのですが、そのうちの一部のものにピロリ菌が関係していると考えられるようになったのです。

池田　ではidiopathicというよりはimmunologicalととらえているということですね。

髙木　そうですね。

池田　その免疫反応の一部はピロリ菌感染によると。

髙木　おっしゃるとおりだと思います。

池田　これはどういったことから発見されたのでしょうか。

髙木　ITPの診断は、まず血小板減少をきたす疾患の除外診断ですが、ヘリコバクターピロリとの関連における発見の経緯を、少しお話しいたします。ヘリコバクターピロリによる胃粘膜障害というのは、胃上皮に発現した血液型ルイス抗原と細菌の交叉反応による自己免疫機序の関与があるという説が

ありますが、ピロリ菌に対するモノクローナル抗体が唾液腺や尿細管と反応するという報告もあります。一方、ITPでは血小板に対する自己抗体があることから、従来より細菌感染の関与があるという仮説があったのです。ITPで血小板に対する自己抗体ということで、イタリアのグループ（ガスバリリーニら）はその点に注目して、18人のITP患者さんに対してピロリ菌の除菌療法を行いました。そうすると、18人中11人がピロリ菌陽性で、そのうち８人が除菌に成功して血小板が有意に回復しました。失敗例ではピロリ菌陰性者に回復が見られなかったことから、1998年「ランセット」にその報告をしたので注目を集めたのです。

池田　1998年ですから、だいぶ前なのですね。

髙木　そうですね。それからいろいろなグループが追試験を行って、日本でも行われるようになったという経緯があります。

池田　具体的にピロリ菌に感染すると、どのような機序を経てITPになるのでしょうか。

髙木　３つぐらい仮説がありまして、１つは分子相同性ということです。具体的にはピロリ菌の成分と血小板の表面抗原の両者に交叉する抗体が産生されているという説があります。ピロリ菌には空胞毒素変性を起こす毒素を持っているピロリ菌があるのですが、そのCagAと呼ばれている毒素関連蛋白、血小板からの溶出成分がピロリ菌のCagA蛋白を認識したとの報告があるということです。しかしながら、この仮説に関しては除菌後、有効例では１週間ぐらいで血小板が増加するのです。早期の効果が抗体の交叉反応では説明が困難とも考えられています。

２つ目の考え方としては、免疫システムの非特異的活性化が挙げられます。これは慢性炎症がピロリ菌で起こりますから、宿主の獲得免疫を刺激するという考え方です。しかしながら、どうして血小板の蛋白に特異的な反応になるのか、これも説明できないところがあります。

３つ目は、単球マクロファージへの影響です。これがかなり説得力のある仮説と考えられています。もともと網内系のマクロファージはFcγレセプターを介してオプソニン化という現象、オプソニン化というのは抗原や異物細胞を好中球やマクロファージから貪食するのを促進する物質の総称を意味しますが、血小板を捕捉して、血小板由来の糖蛋白抗原ペプチドをT細胞に提示する。それが自己活性化したCD４陽性T細胞がB細胞を刺激して、抗血小板、IgG自己抗体が産生されるといわれています。

網内系マクロファージ、血小板反応性CD４陽性T細胞、抗血小板抗体産生B細胞の病的なループで抗血小板抗

体が産生されるとされていて、ピロリ菌感染者では非感染者に比べFcγR2Bという発現が低下して貪食能が亢進すると報告されています。FcγR2Bは抑制シグナルを伝えるとされているので、マクロファージは活性型と抑制型のバランス、貪食能や抗原提示能が制御されていますが、ピロリ感染では抑制系の発現の低下を介してバランスが活性化に偏位することで病的サイクルが活性化されると推測する仮説があります。

池田　これは血球系の反応なので比較的、抗体系は除菌してもだいぶ続きますが、これなら短期間でよくなることは、ある程度説明できるのですね。

髙木　そうですね。

池田　最初の報告は1998年ということですが、それからこういったITPの方をピロリ菌のあるなしで治療していると思うのですが、どのような結果になっているのでしょうか。

髙木　わが国における多施設研究の集計結果を説明すると、一般的にはヘリコバクターピロリ陽性のITPは陰性のITPに比べると高齢だといわれています。除菌療法を行った228例の集計では除菌率は78％、有効率が63％といわれ、除菌に失敗しても有効だった人が33％ぐらいいたということです。反応群と反応がなかった群との比較では、病脳期間が短いグループで除菌の効果が有効だったといわれています。

特筆すべきことは、効果に関してかなり地域差があるということです。日本、イタリアでは除菌の効果が有効と報告されていますが、北米ではあまり効果がないといわれていて、民族差や菌株の違いなども推定されているのが現状です。わが国ではよく効くということです。

池田　今おっしゃった菌株の違いというのはどのようなものなのでしょうか。

髙木　先ほど出てきたCagA蛋白を例に挙げますと、空胞化毒素関連蛋白といわれるもので、ピロリ菌が胃の上皮に定着し、CagAを打ち込んで細胞増殖を起こしたりしているのですが、わが国の菌株はほとんどがCagA陽性なのです。要するに、有毒株ということになります。ところが、欧米では３割ぐらいということなので、その辺の違いが菌株の違いかと思います。

特に、CagAに関しても欧米とわが国には違いがあって、東アジア型といわれるようなCagAは、特に細胞増殖を刺激しやすいといわれており、たぶん発がんなどにかかわる要素としても重要視されていると思っています。

池田　悩ましいですね。発がんも起こしやすいし、血小板の減少にもかかわってくるような、ちょっと難しいパターンですね。全世界的にある程度ピロリ菌の治療によるITPの効果を見た論文が出ていると思うのですが、メタ解析等では結論的にはどうなっている

のでしょうか。

髙木　そういう地域差があって、なかなか難しいところですが、あまりネガティブデータは論文になっていないということもあります。メタ解析は２報、報告されているのですが、そのどちらも日本、イタリア等で有効であるという結論になっています。

池田　欧米はわからないけれども、日本人、イタリア人で、もしITPでピロリ菌陽性であれば、除菌してみるのは一つの手ということですね。

髙木　はい。

池田　こういったことはガイドライン等に書いてあるのでしょうか。

髙木　成人ITP治療の参照ガイドが2012年に出ていて、それを見ると、血小板20,000以下、あるいは20,000～30,000で出血症状ありの場合は、まずピロリ菌検査を行い、除菌を行います。ピロリ菌陰性、あるいは除菌したけれども無効の例には、副腎皮質ステロイドを選択することになります。

池田　そういったメタ解析の結果も合わせて、もうガイドラインに出ているのですね。

髙木　そうですね。

池田　これはやはり血液関係の先生方は知っておくべきことですね。

髙木　そうですね。血小板減少性紫斑病は比較的ポピュラーな血液疾患なので、血小板が少ない中で発見されることも多く、まずはほかの原因除外も必要ですが、ピロリ菌の感染も確認することが重要かと思います。

池田　ほかにどのような疾患がピロリ菌感染との関係を考えられているのでしょうか。

髙木　もう一つの血液疾患で鉄欠乏性貧血です。これもピロリ菌が鉄欠乏性貧血にかかわっているという仮説があります。具体的には、ピロリ菌に感染すると粘膜障害が起こり、胃の粘膜萎縮を伴ってきて、アスコルビン酸の吸収が低下する。三価鉄から吸収効果のよい二価鉄に変換を助けるアスコルビン酸の濃度が低下すると吸収が悪くなって、鉄欠乏の状態になると貧血が出やすい。

細菌側の要素としては、ピロリ菌は鉄を必要とする部分があるのです。鉄の収奪能の高い遺伝子変異を持った菌株が存在するといわれているので、そういう株に感染していると鉄欠乏性貧血になりやすいかと思います。最近のメタ解析では、14の観察研究の中で、ピロリ菌陽性者は陰性者に比べて鉄欠乏性貧血のオッズ比は1.72といわれています。

池田　かなり高いですね。

髙木　それと、鉄剤投与にピロリ菌除菌を組み合わせた群と、鉄剤投与のみの群とを比較すると、フェリチンの上昇は除菌群で有意に高かったと報告されています。ただ、多くは小児、また20歳ぐらいまでの若年の報告です。

そこが特徴です。

池田　いろいろな話を聞きますと、ピロリ菌は、菌の型も違うし、宿主の年齢によっても反応が違うと、非常に複雑な病態に絡んでいるのですね。

髙木　そうですね。

池田　消化管の症状だけでなく、ほかもきちんと見ていかなければいけないのですね。どうもありがとうございました。

適切な水分摂取

日本医科大学腎臓内科学教室教授
鶴　岡　秀　一
（聞き手　山内俊一）

適切な水分摂取についてご教示ください。

最近は、熱中症予防のために、暑くなると特に積極的に水分摂取をするように患者さんも努めています。外仕事をするからと毎日市販のイオン飲料を飲むようにし、中性脂肪が高くなったり、糖尿病のコントロールが悪化する、水分ばかり摂取して低Na血症になる、塩分を摂りすぎて浮腫になる、血圧が高くなる方もいます。

年齢、基礎疾患によって、水分摂取の仕方（量や内容）に注意点があればご教示ください。また、一般的に患者さんにすすめる水分摂取の仕方（量や内容）についてもご教示ください。

＜山口県開業医＞

山内　鶴岡先生、まず、ヒトにとって水分摂取の適切量というのは具体的にどのあたりとされているのでしょうか。

鶴岡　摂取量は、患者さんの水分の枯渇の程度によって全然変わってくるところがあります。ですので、外来などだと、尿量を測って、１日尿量がだいたい1.5～２リットルぐらい出るように飲んでいただく。

山内　この場合、よく水を２リットル飲めという話が俗説的に広くあるのですが、実際に我々、２リットル飲んでいるという印象は自分自身もないのですが、食事から入ってくるものもあるということですね。

鶴岡　そうですね。食事のものも十分含めて。でないと続かないです。実際には、本当に２リットルの水を飲んでも全然問題ないことが多いのですが、続けていただくという意味では少し敷居を下げて、食べ物から、ほかのものも含めてと話してよいと思います。

山内　通常の食事を取っている場合

は、１リットルぐらい水として飲んでいるとして、トータルで２リットルぐらいと考えてもよいですね。

鶴岡　だいたい合っていると思います。

山内　このあたり、俗説やら、ネット上にもいろいろな書き込みがあるので、混乱しがちなのですが、よく出てくるのが、水を飲み過ぎてもいけないというのがあります。飲み過ぎといっても、どのぐらい飲んでいるのでしょうか。

鶴岡　いわゆる水中毒になるのは数十リットルです。普段僕らが飲むような場合においては、せいぜい２、３リットルなので、腎機能がすごく悪くなければ、それほど心配することはないのです。

山内　水が適切な量入っているかどうかをみるために、我々はよくBUNを使いますが、それ以外にどんなものが役に立つのでしょうか。

鶴岡　幾つかあって、一つは今おっしゃったBUNです。脱水になると、尿素、UNの腎臓からの再吸収が多くなっていく。そのため、脱水になると血中UNが上がってくるということだと思うのですが、血中UNとクレアチニンの比を取るとわかりやすいです。もう一つは尿酸です。尿酸がほぼ並行して上がっていくので、この２つを使うことが多いです。

山内　先生方は我々と違って、さらにもう一段、腎臓の保護を常に考えておられると思いますが、その立場からいったら、水はたくさん飲んだほうがよいのでしょうね。

鶴岡　おっしゃるとおりで、腎機能が悪い方、特に高齢者の場合には、高齢というだけで腎機能が悪くなっており、尿の濃縮ができていない。濃縮障害というのは腎不全の比較的早期から起こるので、薄い尿がたくさん出ることになってしまう。ですので、高齢者は潜在的な脱水状態にあると考えてよいと思っています。それを防ぐ意味でも、できるだけ飲んでください、塩分の入っていない水でよいので飲んでほしいとお話しすることが多いです。

山内　塩分抜きの水でいいから、とにかく飲んでいただくのですね。

鶴岡　そうですね。イオン飲料でなくてよい。むしろそれでないほうがよいことが多い。ただ、水を飲むのはなかなかたいへんなので、カリウムが高くない方であれば、お茶とか、少しバラエティに富んだものを使うことで、水分トータルの量を稼ぐことが多いです。

山内　少し違う角度からですが、腎臓病や高血圧の方、ナトリウムはなるべく避けるという方がいますが、こういう方に、特に夏場の熱中症対策として、勧める水に非常に迷うときがあるのですが、いかがでしょう。

鶴岡　普段は基本的には塩分のない

水、もしくはお茶みたいなもので十分です。ただ、例外的に急性の体液量低下になるような、例えば田植えだとかマラソンだとかを行った場合は、塩分の入ったものを例外的に取ってよいと考えています。しかしそれは例外的です。

山内　夏場は高血圧の方でも熱中症予防のために少しナトリウムが入った水、清涼飲料水系を飲むことに関しては大きな問題はないということですね。

鶴岡　そうですね。普段は塩分抜きにしておいて、そういう時期だけ塩分を多少加える。

山内　糖尿病に関しても、我々、あまりひどくない方に関しては普通のスポーツドリンク的なものも勧めているのですが、実際、それで大きく障害が来ることはないと思うのですが、時々麦茶とかそういったものをまぜながら、というかたちでよいのでしょうか。

鶴岡　はい。なるべくお金のかからないもので十分飲んでいただくということです。

山内　最後に、これは非常に重要なのですが、高齢者では明らかに水分不足の方が多いし、腎臓も少し弱っている方も多いということで、なかなか臨床現場でも迷う例が多いのですが、高齢者の場合、まず何に注意したらよいでしょうか。

鶴岡　基本的には潜在的な脱水状態になりやすい。ちょっと汗をかいただけのような、ほかの人だったら脱水にならない状態でも、脱水になりやすいことに気を配って、なるべく水の負荷を普段からお願いするということ。それから、先ほど田植えの例を出しましたが、何か急性の体液量低下が考えられるような場合には、それに対処する。

特に、高齢者の場合には糸球体ろ過を減らす薬剤を使用していることがあります。例えば利尿薬だとか痛み止め、NSAIDsや、あとレニン・アンジオテンシン系の抑制薬のような腎血流、糸球体ろ過を落としやすい薬をのんでいることが非常に多いので、そういう方の場合には、もし脱水になりそうだったら、それを少し減らすというのもよくやることです。特にレニン・アンジオテンシン系の薬の一時的な休薬も、水分の負荷と同時に行うことが多いです。

山内　水分の調節をする前に、まず投薬している薬を確認する作業が必要ですね。

鶴岡　それはすごく大事です。

山内　特にARBなどは非常に広く使われましたが、高齢者に関しては必ずしも今ファーストチョイスと考えられていないとみてよいのでしょうか。

鶴岡　適応をきちんと絞れば、よい薬だと思うのですが、腎硬化症のような、動脈硬化の多い患者さんにおいては本当に注意していかなければいけない場合が多い。脱水になると急に腎不

全が悪化してしまったりしますので、大事な薬ではあるが注意して使わなければいけないものがあるということです。

山内　先生方の場合は、例えば夏場だけ少し休薬するといったこともされているのでしょうか。

鶴岡　おっしゃるとおりで、いわゆるシックデーという言い方をするのですが、体液量が落ちそうな場合、落ちてしまった場合には、一時的に休むというのは本当によくある話です。

山内　日本人、特に高齢者はやせている方が多いので、慢性的に脱水状態にあることが多く、こういった方々は実際、飲んでくださいといっても飲めない方がけっこういるのです。まずとにかく薄いお茶などを勧めてみてということですか。

鶴岡　そうですね。本当は水なのですが、お茶みたいな少しのみやすいもの、好きなものをコップ１杯飲んでもらったら、同じ量の水もしくは白湯も１杯飲むぐらいの感じで、ゆっくり増やしていくことが多いです。

山内　飲めるだけ飲んでいただくということですが、極端な場合では、点滴をするということもありなのでしょうか。

鶴岡　ケース・バイ・ケースだと思うのですが、本当に脱水が疑われるような場合には積極的に早めに行うことが多いです。もちろん、先ほど言ったような薬を減らすのも同時並行で行うことが多いです。

山内　その場合は維持液あたりを少量出すというかたちでよいのですね。

鶴岡　重症でない場合はそれで十分だと思います。

山内　高齢者の方の場合、認知症が入ってくることもあって、水を本当に飲まないとか飲めないというケースもあるのですが、対策として何かヒントはありますか。

鶴岡　そういうときは、飲みやすいように少し塩分や、本人が好きなものが入ったものを、何でもいいからとりあえず飲んでもらう。褒めてあげて、そのときに、では今度は少し塩分量の少ないものにしてみましょうと伝えることが多いです。

山内　本人が飲みそうなものを優先するということで、とにかく水分の補給が大事なのですね。

鶴岡　おっしゃるとおりです。

山内　ありがとうございました。

アニサキス症

荏原病院感染症内科医長
中　村　ふくみ
（聞き手　池田志孝）

アニサキスアレルギーについてご教示ください。

最近、成人で魚のアレルギーを疑い、特異的IgEを測定した方で、アニサキス陽性となった方が数名いました。アニサキスアレルギーは、感染した魚を加熱しても冷凍しても抗原性は消えず、疑わしい魚はすべて除去をしています。除去以外の有効な治療はないのでしょうか。最近の知見などもありましたら併せてご教示ください。

＜千葉県開業医＞

アニサキス症についてご教示ください。

魚の生食後に急な上腹部痛が出現した場合は、胃アニサキス症を疑って上部消化管内視鏡検査を行います。しかし胃の不快感程度の症状の場合や、無症状の場合は、内視鏡検査をしないことが多く、アニサキス症を見逃していると思います。アニサキス虫体が摘出されなかった場合、人体へどんな影響がありますか。また虫体はどうなりますか。

＜大分県開業医＞

池田　まず魚を生食した場合、上部の腹痛が出た場合はアニサキスだろうということですが、それほど強い症状ではなくて無症状の場合、アニサキスがいたとすると、ヒトへどのような影響がありますか。また、虫体はどうなるのでしょうかということです。

中村　そもそもアニサキス症の上腹部痛というのは、虫が物理的に消化管に侵入して出てくる痛みではなくて、アレルギー反応になります。ですので、症状がそれほど出ないということは、そもそも感作されていなくて強く症状が出ないということです。アニサキスはヒトの消化管の中では１～２日で死滅してしまって、その後は消化吸収さ

れてしまいます。ですので、軽微な症状であれば、大多数はそのまま過ぎてしまいますので、大きな問題はおそらくないと思います。

ただし、ごくまれですけれども、消化管を穿孔して、例えば腹腔内に入ってしまったり、胸腔内に入ってしまったという症例があります。ただし、このような症例は、例えば腹腔内ですと、ほかの疾患で手術をされて、肉芽腫となって病理学的に診断されるものですとか、胸腔内に入ったとしても、呼吸器症状が出て、別の寄生虫が考えられて、たまたまアニサキス症であったという事例です。おなかの中に出てきても大きな症状はありませんし、偶然に見つかることのほうが多いと思います。

池田　逆にいうと、あまり症状がなければ何もしなくていいということですね。

中村　おそらく経過観察でよいかと思います。

池田　ごくまれに腹腔内、胸腔内に入るけれども、症状もあまりないだろうということですね。

中村　はい。

池田　消化管にくっついてとどまっていることはあるのでしょうか。

中村　慢性的に消化管の中にとどまることもありますが、その場合には肉芽腫をつくってきます。それも症状はほとんどありません。たまたま消化管内視鏡などで見つかって、GISTということで治療、手術されて、病理学的に見つかることが報告されています。

池田　これも症状がなくて、ほかのことで見つかるパターンですね。

中村　そういうパターンが多いと思います。

池田　もう一つですが、初回でアニサキスが入ってアレルギー反応が起こって、２回目ぐらいから反応が出てくると思うのですが、何度も食べて体内に入った場合、免疫寛容などは起こらないのですか。

中村　免疫寛容はおそらく起こらないと思います。

池田　食べたときにはいつも痛みが出るのですね。

中村　そうですね。魚を自分でとって調理をされて食べる漁師さんなどは、よく経験されているのですが、何度もアニサキス症を繰り返されて、今回もアニサキス症だろうと病院に駆け込んで治療されるということを聞いたこともあります。

池田　そういう方はわかるのですね。

中村　ですので、そういう事例を考えると、おそらく免疫寛容はないのではないかと思います。

池田　なかなか難しいですね。そういう意味でも、症状があった場合には適切な処置が必要ですね。

中村　その必要があると思います。

池田　もう一つの質問は、そういったことを繰り返していて、アニサキス

アレルギーが起こるのではないかということですが、アニサキスのアレルギーはどのような症状なのでしょうか。

中村　消化管の痛みもアニサキスのアレルギーであることは先ほども話しましたが、このほかに一般的なアレルギー症状、例えばじんましん、時にはアナフィラキシーショック、血圧が下がったり、呼吸困難が出たりという症例も報告されています。

池田　おそらくIgEクラスの抗体が陽性になると思うのですが、これは調べることができるのでしょうか。

中村　RASTで特異的IgEを調べることができます。

池田　それは一般的なRASTのアレルギー検査ですか。

中村　そうです。コマーシャルベースでアニサキス特異的IgE抗体を測ることができます。

池田　例えば、アニサキスの虫体を全部すりつぶしたものを抗原として測定するのでしょうか。

中村　原理はそうなっています。

池田　ということは、蛋白質が幾つもありますよね。

中村　そうですね。

池田　だいたい何種類ぐらいの蛋白質がアレルゲンになるのでしょうか。

中村　最近、アニサキスのアレルゲンとしてわかっている蛋白は14種類です。

池田　アニサキスのIgEが陽性になった場合、加熱しても冷凍しても抗原は消えないと質問にあるのですが、これは本当なのでしょうか。

中村　コンポーネントによって耐熱性があるのがわかっています。ですので、耐熱性を持つアニサキスの抗原、コンポーネントにIgE抗体が陽性の場合には、アレルギーが出ると考えられます。

池田　加熱してもだめな場合もあるのですね。

中村　そうですね。

池田　コンポーネントが14種類もあると、どれに対して患者さんがアレルギーを持っているか、そういった検査はできるのでしょうか。

中村　コマーシャルベースでは今、コンポーネントごとのIgEの反応性は見られないのですが、特定の施設ではコンポーネントごとにIgEの抗体を測定することができるようです。今後、症例が蓄積されてきたら、耐熱性を持った抗原に、IgEが反応を示すのか、示さないのか、患者さんごとのテーラーメイドの対応といいますか、そういうことができるようになるかもしれません。

ただし、現時点では疑わしい魚を避ける、あるいは魚を丸ごと買ってきた場合であれば、新鮮なうちに内臓を取り除いてしまう。身のほうにアニサキスが移動することはありませんので、そういう対応でアレルギーを起こさな

いように注意するのがよいと思います。

池田　そこはまだ研究段階ということですね。

中村　はい。

池田　将来的にそれがわかれば、あなたの場合は加熱したら大丈夫、というかたちになっていくのですね。

中村　そうなるかもしれません。残念ながら除去以外の有効な治療法は今のところありません。

池田　加熱の仕方も幾つかあるかと思うのですが、例えば焼いてしまう、煮る、電子レンジなど、これらはいずれもあまり役に立たないのでしょうか。

中村　おいしく食べようと思ったら、それなりの温度ですし、その程度の温度ではおそらくアニサキスの抗原性は消えないと思われます。

池田　かなり熱に強いのですね。

中村　はい。

池田　一方、サケはよく冷凍して食べますが、あれはどうでしょうか。例えば最初の抗原性をとって、アニサキスに対するアレルギーを起こさないとか、あるいは直接かまないからとか、いろいろ意見がありますが、実際はどうなのでしょうか。

中村　熱を通す、あるいは凍結させるのは、あくまでもアニサキスを死滅させるという意味で、抗原が失活する、しないということとは全く別ものになります。よくかむというのがあって、これは少し議論が分かれるところですが、かんでアニサキスが死ぬという方もいれば、それは無効ではないかという方もいて、両方の意見があります。厚生労働省のホームページなどを見ると、よくかんでとは記載されていません。私自身も、よくかんでアニサキスが死滅するというのはちょっと疑問かなと思っています。

池田　凍らせたり、それを切ったりして、虫体がずたずたになりますよね。頭のところはかむ力がなくなっているので、それによって症状が起きにくいとか、アレルギーが起きにくいとかいうことではないのですね。

中村　アニサキス症は虫が死んでしまえば起こらないかもしれませんが、先ほど言ったじんましんですとかアナフィラキシーショックといったようなアレルギー反応は、虫体が死滅しても、抗原が残っていれば反応が起こるのではないかと思います。

池田　アレルギーは防げないのですね。

中村　はい。

池田　この質問の先生は、加熱しても冷凍してもだめなので、疑わしい魚はすべて除去しているとのことですが、疑わしい魚というのは実際には何なのでしょうか。

中村　アニサキスを保有している魚はけっこういろいろな種類が報告されているのですが、一番多いのはサバとイカです。このほか、イワシ、カツオ、

サケ、サンマ、アジなどが報告されています。

池田　そういった魚はなぜアニサキスを持っているのでしょうか。

中村　これはアニサキスの生活圏と関係するのですが、アニサキスはもともとクジラやイルカなど、海生の哺乳類の胃の中に寄生しています。そこから産み出された卵が便とともに海中にまかれて、それをオキアミなどが食べる。そのオキアミを小魚が食べるという食物連鎖で、サバ、イカ、カツオなどの中にアニサキス幼虫が入ります。そのアニサキス幼虫を持ったサバ、イカ、イワシ、カツオなどをヒトが食べることによって感染します。

池田　そういうサイクルがあるのですね。逆にいうと、クジラやイルカがあまりいないところのサバとかイカは、あまりそういうものに感染していないのでしょうか。

中村　まさにおっしゃるとおりで、サバの中にも回遊をするサバと回遊をしないサバがいます。いわゆる根つきのサバ、例えば関サバなどが有名ですが、そういう回遊をしない、要するにイルカとの生活圏が全く違うところにすんでいるサバは、アニサキスが寄生している割合はかなり低いといわれています。これは私たちの学生の実習でも調査を行っているのですが、根つきのサバと回遊しているサバの両者を準備して、アニサキスの寄生している数を調べると、圧倒的に根つきのサバのほうが寄生数が少ないです。そういう食材を選んで食べるのもリスクを回避する一つの方法かもしれません。

池田　そのためにちょっと高級な魚を選ぶということですね。

中村　そうですね。少しコストがかかってしまうかもしれませんが、そういう方法もあります。

池田　寄生している数を比較するのは肉眼で行われるのでしょうか。

中村　肉眼で見られます。アニサキス自体はだいたい１～２㎝ぐらいの大きさで、サバなどの内臓を取り出すと、肝臓の表面にとぐろを巻いているので、簡単に判別することができます。

池田　それで一つひとつ取って、何匹ということですね。

中村　そうですね。ですので、自身で調理するときも、内臓の表面にアニサキスがいないかどうか、あるいはいわゆるハラミの部分やハラスの部分にアニサキスがいないかどうか、肉眼で見ることもできると思いますので、そこのあたりを注意して、摘出すればいいと思います。

池田　それもアニサキスアレルギーの回避法の一つということですね。

中村　はい。

池田　どうもありがとうございました。

ゲップの漢方治療

慶應義塾大学環境情報学部教授
渡　辺　賢　治
（聞き手　山内俊一）

ゲップについてご教示ください。

人前や寝床（就寝中）、特に空腹時はひどく、半夏瀉心湯（はんげしゃしんとう）を服用すると便秘になります。

よい処方、または日常生活での注意事項などご教示ください。

＜東京都開業医＞

山内　渡辺先生、まず、半夏瀉心湯というのはゲップには比較的よく使われる薬なのでしょうか。

渡辺　半夏瀉心湯は、ゲップとか、食べ過ぎのときの下痢とか、わりと胃腸系にはよく使います。

山内　漢方といいますと、いろいろな患者さんの気質といいますか、体質的なもので、ある程度使い分けすると思うのですが、すべてに半夏瀉心湯がよいというわけでもないのでしょうね。

渡辺　そうですね。病名から選ぶというよりは、患者さんの体質を見て選ぶ。体質というのは、証と言います。半夏瀉心湯の場合は、どちらかというと実証というのですが、体力がわりとある方で、胃腸が普段はわりと丈夫で、食べ過ぎたときにお腹が張るとか、食べ過ぎてゲップが出るとか、下痢をするとか、そういうときに主に使います。

山内　どちらかというと食べ過ぎタイプですから、具体的にいえば、肥満者が対象になることが多いと考えてよいのでしょうか。

渡辺　肥満までいかなくても、わりと胃腸が丈夫な方になります。この方の場合、ゲップが起こるタイミングが、人前、就寝中、空腹時ということで、半夏瀉心湯の胃腸が丈夫で食べ過ぎて起こるような症状とは、ちょっと違うかと思います。

山内　当然たくさん食べて元気ということになると、年齢的にも若い方のほうが対象となると考えてよいのでし

ょうか。

渡辺　そうですね。中年ぐらいまでですね。高齢者には使う機会は少ないです。

山内　質問の方の場合はどうでしょうか。少し虚弱体質、いわゆる虚証ですか、そちらのタイプの方には、どういったものが使われるのでしょうか。

渡辺　この方は空腹時のゲップがひどいということで、ちょっと胃酸が多いのかなと。想像するに、ちょっとやせている高齢の方かと思うので、半夏瀉心湯ではなくて、茯苓飲（ぶくりょういん）という薬があります。これはちょっと虚証というか、少し体力の弱い方によく使うのです。あとよく使うのは六君子湯（りっくんしとう）です。

山内　ゲップだけではなくて、胃もたれとか食欲不振とか、吐き気の軽いものとか、そういったものが混然とした訴えで出てくることも多いですね。これらに対して、微妙な使い分けをなされると思うのですが、大まかにいって、例えばこういったものがあったらこれ、というのはあるのでしょうか。

渡辺　実際には漢方的な診察が必要なのですが、例えば空腹時のゲップで、胃酸が多い。ゲップをすると胃酸が逆流するという方は安中散という薬を使います。安中散というのは胃酸を抑える働きがあります。

あとは、人前でということになると、精神的なストレスとか、そういったもので出るのかなと思います。そうしますと、半夏厚朴（こうぼく）湯、もしくは平胃（へいい）散というものがあります。半夏厚朴湯に関しては、先ほど虚証の方のゲップで使う茯苓飲と合わせて、漢方の場合、２つ合わせる場合には、「合」と言うのですが、茯苓飲合半夏厚朴湯があります。こういったものを使い分ける感じになります。

山内　先ほどのように、ゲップにさらに不定愁訴的な胃の症状が付け加わっているような場合、いろいろな症状を訴えるケースではどこにポイントを絞ったらいいのか。これも非常にわかりにくいのですが、先生方はどういったあたりに注目されますか。

渡辺　やはり虚証か実証かということと、寒熱というのがあるのですが、冷え性か暑がりか。同じ胃酸が多くても、暑がりの方には黄連解毒湯という薬を出したり、冷え性がひどい方には人参湯という薬を出したり、虚実、寒熱が大きな物差しになります。その中で使い分けをする感じでしょうか。

山内　もう一つ、この症例で少し気になるのは、半夏瀉心湯を服用すると便秘になるということですが、いかがなのでしょう。

渡辺　半夏瀉心湯は確かに下痢を止める作用があります。先ほど申し上げたように、わりと胃腸が丈夫な方で、食べ過ぎて下痢をする場合には非常に効きます。ただ、下痢を普段しない人が便秘になるかというと、これはなか

なか難しい問題です。便通に関しては漢方薬の場合には植物由来の成分が多くて、食物繊維が多いので、下痢になる人も多いし、人によってはこのように便秘になる。個人個人、反応が違うので、ちょっと予想がつかないのです。

山内　そういった場合の対応としては、例えばこの方のように本来は半夏瀉心湯が合っているというケースで、本当に便秘がひどいということになると、何か別の疾患になるのでしょうか。

渡辺　そういう症状が出ること自体があまり半夏瀉心湯が合っていないのだろうと判断をします。

山内　そうすると、先ほどのようなものに変えてみるのですね。

渡辺　はい。

山内　ちなみに、先生方ですと、漢方同士の併用も、よく行われていらっしゃるのでしょうか。

渡辺　そうですね。ただ、漢方同士の併用の場合に気をつけなくてはいけないのは、中身の生薬が大事で、例えば甘草というのは漢方薬の７割に入っています。甘草が多すぎると、カリウムが下がって、アルドステロン症になる可能性がありますので、中身の生薬の割合に注意しながら併用することになります。

山内　もう一つうかがいたいのは、あまり使い慣れていない医師にとって、漢方薬を導入する場合、どのぐらいの期間使ったらいいのでしょうか。

渡辺　疾患によるのですが、例えば腰痛とか慢性の疼痛疾患などは時間がかかります。ただ、胃腸系のものであればだいたい１週間、せいぜい２週間みれば効果を判定できます。ですから、だいたい２週間みて効かない、もしくは予期せぬことが起こるといった場合には、漢方薬を変えることを考えたほうがいいと思います。

山内　場合によっては、朝昼晩、１日３回、食事前というかたちで、型が決まってしまっていますが、それを例えば２回にしてみたり、多少の増減幅を持たせてもいいのでしょうね。

渡辺　そうですね。３回のむ必要がない方もいますので、２回でも構わないし、場合によっては、食前はきついという方もいる。もしくは、食前に服薬すると食欲が落ちる場合には食後でも構わないとお話ししています。

山内　最後に、質問で日常生活の注意事項がありますが、これはどうなのでしょう。

渡辺　漢方の場合には、胃腸をいたわることがとても大事になります。まずはお腹を冷やさない。もう一つは、脂ものや甘いものを取り過ぎて胃腸に負担をかけないように注意します。

山内　一般的なことではありますが、そういった注意を必ずしたほうがいいのですね。

渡辺　そうですね。

山内　ありがとうございました。

デュプイトレン拘縮の原因と治療法

JR東京総合病院整形外科部長
三　浦　俊　樹
（聞き手　山内俊一）

デュプイトレン拘縮の原因と治療法をご教示ください。

＜広島県開業医＞

山内　三浦先生、私ども、糖尿病を専門にみている医師はデュプイトレン拘縮というのは時々お目にかかるのですが、我々だと、手のひらに固いしこりみたいなものが少しあるという感じで、「これ、そうじゃないの」という話をするのですが、いかがでしょうか。

三浦　糖尿病の患者さんの手というのは、いろいろな障害が合併していることが多いのですが、デュプイトレン病もその一つです。デュプイトレン病とは、最初、手のひらにしこりができて、それは痛くもないのですが、それがだんだん指のほうに広がって伸びてくるのです。そうすると、その組織が突っ張ってしまい、指を伸ばそうと思っても伸びない。そういう病気です。

山内　基本的には進行していくとみてよいのでしょうか。

三浦　長い年月の間では進行しますし、ある一定の時期に急に進むこともあります。ただ、進行の度合いは、遺伝性や、それから個人差もけっこうあって、日本の最近のデータを見ても、日本人の40歳以上の７％にデュプイトレン病があるというデータがあるのですが、それはあくまでも手のひらのしこりがある状態です。その中で指の拘縮まで起こした人は、さらにその10分の１ぐらいということで、海外のデータ、白人のデータなどに比べると、進行に関しては日本人は少し遅いかもしれないといわれています。

山内　しこり程度だと、患者さんは少し気になる程度で、特別具合が悪くはないのですが、痛みは普通ないですね。

三浦　デュプイトレン病は痛みのない病気といわれています。ただ、その中で痛みを伴うことがたまにあります。

これは手に多い病気でばね指という腱鞘炎がありますが、これを合併することがあるのです。その場合には、ばね指の痛みが症状として出てくる場合があります。

山内　好発部位ですが、私のイメージとしては薬指が多いという気がするのですが、いかがでしょう。

三浦　おっしゃるとおりです。薬指が１番、その次が小指といわれています。握るほうの指に多くできるといわれています。

山内　運動あるいは職業的に手をよく使う人に起こるとかいったものはあるのでしょうか。

三浦　それも危険因子の一つといわれていて、肉体労働の人とか、振動が加わるような作業に携わる人などに多いといわれています。これは原因がはっきりわかっていない面もあるのですが、細かいけがが起きた後の創傷の治癒の過程で、手のひらの皮膚の下にある腱膜という組織が肥厚してくると考えられています。

山内　腱膜の肥厚なのですね。利き腕からいうと右手に多そうな気がしますが、それでよいのでしょうか。

三浦　両手とも起こる可能性は十分あります。ただ、よく使う手のほうに若干多いという話もあります。

山内　先ほど遺伝の話も出ましたが、成因なり原因についてわかっていることはあるのでしょうか。

デュプイトレン拘縮術前

三浦　特定の遺伝子が原因というところまでは突き詰められていないのです。ただ、遺伝子のポリモルフィズムの異常があったとか、そういうことは指摘されていて、TGFβというサイトカインが増えるような遺伝子の多型であるとか、あるいはそれに関連する転写因子の増加などが、デュプイトレン病の発症に関係しているのではないかといわれています。

山内　ちなみに、先ほど頻度が７％という数字が出てきましたが、けっこう多いですね。

三浦　思ったより多い数値です。ただ、先ほども申しましたように、指が曲がってくるまでは困ることはないので、検診してみるとあったということです。

山内　例えば、民族的に日本人に多い少ないといったことはあるのでしょうか。

三浦　これは昔からいわれているのですが、Viking diseaseといって、北欧の人に多いとされている病気です。

昔は北欧の人、白人、こういった人にしかほとんど起こらないといわれていたのですが、日本人も調べてみるとある病気です。ただ、有病率は白人に比べると圧倒的に少ない。黒人はさらに少なくて、まれといわれています。

山内　白人のほうが進行しやすい、ないしやや重症が多いから目立つとか、そういうものもあるのでしょうか。

三浦　それもあると思います。

山内　糖尿病の方に比較的多いという印象があるのですが、実際そうなのでしょうか。

三浦　これも統計によって多少ばらつきがあるかもしれないですが、糖尿病の方は２倍ぐらいリスクが高いと思います。

山内　そうすると、病気ごとにある程度は注意してみていきましょうとなるのですね。

三浦　はい。

山内　早速ですが、治療の前にまず進行防止や予防といった話ですが、これはいかがでしょうか。

三浦　デュプイトレン病そのものを保存的に治すことは難しいと思います。これまでは手術が必要だといわれていました。ただ、指が曲がった状態を放っておかずに関節が固まらないようストレッチをするとか、そういったことは有用だと思います。

山内　一応しこりがある程度だと、痛みがないかぎりはあまり手の運動機能にはさしつかえない。

三浦　握る力は全く落ちませんので、指が伸ばせないために引っかかるとか、例えば拍手が打てない。手のひらを平らにして机に手をついて立ち上がれない。そういうようなことが障害として出てきます。

山内　実際に指が曲がって、かなり進行した状態までいく方というのはどのぐらいの頻度なのでしょうか。

三浦　デュプイトレン病、しこりがある人の中の10分の１ぐらいの人が指が曲がってくると推計されています。

山内　時々はみないとだめだということですね。

三浦　そうですね。

山内　最後に治療の話ですが、手術は難しいとよく書かれています。今、治療としてどういったものがあるのでしょうか。

三浦　これまでは手術しか根本的な治療はないといわれていました。手術では、病的な腱膜が神経、血管を巻き込むように成長していることが多いものですから、神経、血管を傷めてしまう危険が高く、局所解剖に非常に詳しい専門家がやる手術とされていました。患者さんの侵襲もそれなりに大きかったのですが、２年ぐらい前からもう一つの選択肢が出てきました。これはデュプイトレン病の病的な腱膜はコラーゲンの組織なので、コラーゲンを溶かすコラゲナーゼの注射をし、それで腱

膜がやわらかくなったところで、翌日、授動術を行って指の拘縮を解除するという治療法が選択肢として出てきています。

山内　ただ、コラーゲンを溶かすというと、周りの組織も溶かしかねないということはないのでしょうか。

三浦　すぐそばに、例えば指の屈筋腱が走っています。実際に臨床試験の中で腱の断裂という合併症も、少ないですが報告されています。ですので、どこに注射を打つかは非常にクリティカルであり、あまり深いところに薬を入れてはいけないなど、注意することが細かく決まっています。

山内　安全性の確保が非常に難しい治療法だともいえるのですね。

三浦　そうですね。十分に注意してやっていく必要があるのですが、効果も強いものですから、局所解剖にしっかり精通した専門家が行っていけば、安全な治療の一つだと思います。

山内　成功例ですと元に戻ることもあるのでしょうか。

三浦　シンプルな拘縮の場合には、１カ所の突っ張った組織を解除することで指が元のように伸びるようになります。ただ、デュプイトレン拘縮の中でも複雑な拘縮もあって、１カ所の解除だけでは指が伸びない場合もあります。こういった場合には手術を選択するのがいいのかもしれません。

山内　劇的に治るケースはあるのでしょうか。

三浦　注射なり手術なりをすることで、大抵はまず指が真っすぐ伸びるようになります。ただ、その中で再発する人がいることも、また注意点です。

山内　やはり手の専門医が行うものなのでしょうか。

三浦　そうですね。いろいろな合併症が起こりうるものなので、手の専門医で、しかも注射の場合などは講習を受けた人が行うことになっています。

山内　どうもありがとうございました。

発達障害

晴和病院理事長
加　藤　進　昌
（聞き手　池田志孝）

発達障害についてご教示ください。

自閉症、アスペルガー症候群、高機能自閉症、注意欠如多動性障害（ADHD）、学習障害（LD）、広汎性発達障害などの診断は難しいと思います。また、小児と成人でも少し概念のずれがあるように思われます。環境調整のほか、近年コンサータやストラテラが処方されているケースもみられますが、投薬が必要な判断基準と投薬によってみられる効果や効果発現までの日数についてご教示ください。

＜神奈川県開業医＞

池田　自閉症、アスペルガー症候群、高機能自閉症などありますが、実際に先生が診断されるときは、どのような方法で診断しているのでしょうか。

加藤　診断が難しいとは、どのような場面に接するかによると思うのですが、それぞれ典型的な人を何人かみられれば、それほど難しくはないと思います。ただ、そうでない人が目の前にたまたま現れて、それを典型例と認識してしまうと、少しずれた見方をしてしまう可能性があります。

池田　それは先生が経験された中で、これが典型例という、例えば教科書に書いてあるようなもののことですか。

加藤　そうですね。

池田　それに合致しないものもありますね。

加藤　はい。

池田　そうした方の診断がたぶん難しいとおっしゃるのだと思うのですが、例えば自閉症、アスペルガー症候群、高機能自閉症、注意欠如多動性障害（ADHD）、学習障害（LD）、広汎性発達障害、これらはそれぞれ一言で特徴づけるのは難しいと思うのですが、どのような特徴があって、それを分けるのでしょうか。

加藤　たぶん子どもと大人とで少し見方が違ってくると思います。自閉症とアスペルガー症候群と高機能自閉症、あるいは広汎性発達障害はひとくくりで、今は自閉症スペクトラムという名前で一つの診断名になっています。子どもの場合、古典的な自閉症というのは知的障害を伴いやすいので、知的障害がだいたい伴っているとみられると思います。少し難しいと思うのは、知的に低くて、少し変わっているけれども、これが自閉症圏に分類していいものなのか、そういうことで子どもの場合は悩むと思います。ADHDの場合は頻度が非常に高いので、単に暴れているというか、学校で学級崩壊を起こすと、イコールADHDという図式になりがちですが、子どもの１割ぐらいにいるという人もいます。大人になってくると、そのうちのかなりの人は正常圏内になっていくことが多いと思います。

池田　例えば、自閉症、アスペルガー症候群、高機能自閉症、広汎性発達障害は一つのくくりで自閉症スペクトラムといって、基本的にはそこに知的障害がある。

加藤　子どもの場合は典型的な例がそうです。大人になってから受診してくる人が非常に多いことがわかってきて、そういう方の場合は知的障害はほぼないです。むしろアスペルガー症候群だと、どちらかというと非常に知能が高いというのがあって、そういう場合に診断に迷う可能性があります。

池田　そういう意味で、次の質問では小児と成人で少し概念のずれがあるように思うとのことですが、成人で先生のところを受診されるというのは何か理由があるのでしょうか。

加藤　わりと多いのは、そういう方は知能が高いので、大学、それもけっこう難関大学に入ったりするのですが、そこでうまくやっていけないのです。つまり、高校までだと席やカリキュラムなど比較的固定されている。大学はそういうことがなくなるので、彼らは、友達に聞けばすぐわかるようなことが全くわかりません。友達が少ないというより、皆無です。

池田　そういうことなのですね。

加藤　聞こうともしません。そのため、大きい大学などだと学内で漂流してしまうのです。そういうことがけっこう多いのです。

池田　ワンパターンでやっていけなくなってしまうからですか。

加藤　そうですね。あるいは、ペーパーテストだったら抜群の成績が取れる。でも、コミュニケーションが必要な場面になると、からっきしできない。そういうところで引っかかって受診することが多いです。

池田　逆に、概念のずれというよりは、見ている対象が違うのですね。

加藤　ある意味ではそうですね。そういう人たちは子どものころはスルー

されてしまうのです。つまり、知的にはそこそこ、あるいはかなり上だったりするので、変わっているけれども、何か迷惑をかけるわけでもないとなると、そのままいってしまうのです。

池田　例えば、ADHDもそういう変化があるのでしょうか。

加藤　ADHDが大人で問題になるのは、注意欠如、不注意と多動の両方ではなくて、不注意が目立つケースです。ですから、ADHDのH、Hyperactivityを抜いて、ADDという言い方もこのごろはよく聞かれます。不注意型は問題が大人にまで持ち越されることが多いです。

池田　不注意となると、どういったときに明らかになるのですか。

加藤　一番よくあるのは落とし物、忘れ物です。それから、提出物が出せない。家が片付かない、片付けられない。きちんと順番立てて物事をやっていけない。だから、最後までやり遂げられない。結果がなかなか出ないようなことになりがちです。能力の問題ではないのです。能力は一般的にいうと相当ある。学校とか、そういうところでわかるのですけれども、にもかかわらず、そういうふうになってしまうような人たちです。

池田　どこにでもいるような感じがしますが。

加藤　そうかもしれませんね。

池田　大人の注意欠如が顕著な方たちの診断は、どうされるのですか。

加藤　まず一つは、発達障害の大前提は子ども時代からあるということです。子どものときには気づかなかったかもしれませんが、大人になってそのように病気を診断する場合、子どものときを聞くと同じ問題があったことがわかるのが前提です。それは必ずあります。それが悪くなるわけではないものですから、同じ問題は基本的にずっと続いているのです。

池田　病歴というか、そういうものを聴取されて、だいたいこんな感じかなということですね。

加藤　そうですね。

池田　もう一つ、ちょっと聞き慣れないのですが、LDというのがあります。これはどのようなものでしょうか。

加藤　小学校あたりの教育現場ではLDというのはすごく一般的です。今お話しした多くの発達障害の、いろいろな群を、全部ひっくるめて言っている場合もよくあります。大人になってまでもLDと言えるような人は、かなりまれですが、確実にいます。そういう患者さんで、記憶が特異的にだめな人をちょうど診ていますが、ある能力だけが、ぽつんとだめだというようなタイプです。だから、限局性や特異的学習障害などと医学的にはよく言います。

池田　全体的な知的レベルが低いとか、そういうのではない。

加藤　そのようなことはないです。

池田　ある一定のポイントだけが劣っているというか、うまくいかないのですね。

加藤　よく言われるのは読み書き算盤のどれかができないというものです。読むことができない、書くことができない、数字が全くわからない、そういうタイプです。

池田　そこだけ劣っているのですね。

加藤　そうです。ほかのところで代償しようとするから、意外と、場合によっては大学あたりまで行ってしまいます。でも、実際にはできていないという方がいます。

池田　これはやはり専門の先生しか、なかなか診断は難しいですね。

加藤　見つけるには知能テストが一番いいですね。サブカテゴリーがそこだけ大きく落ちています。

池田　次に、こういった方々に近年、コンサータやストラテラが処方されているが、どのような基準で処方しているのかという質問です。

加藤　コンサータやストラテラは、本来の診療報酬上の適応はADHDです。ADHDという診断名をつけなくてはいけませんが、ADHDの中でも私が非常に効くと思われるのは、さっきお話しした不注意型のADDです。特にコンサータはしばしば抜群に効きます。

池田　抜群に効いたというのは、注意力の欠如が減るということですか。

加藤　全部よくなるわけではないのですが、コンサータには一種の覚醒作用があります。そういう方は過眠症を伴うことがけっこうあるのですが、これがもちろんよくなります。もう一つはパフォーマンスがよくなるのです。専門的に言うと遂行機能といいますが、何かをまとめてきちんとやる、段取りをつける、どこかへ行くときに前もって準備をしておく。そういうのは普通、人間はいつでもやっていますが、そういうことをきちんと段取りよくやれる。結果としては仕事が進むということになります。

池田　それは逆に言いますと、一般の方だと普通にできることが、きちんとできるようになってくるということですね。

加藤　そうですね。

池田　その効果が出るまでどのくらいの日数がかかりますか。

加藤　コンサータの場合は早いです。例えば、１日のんだだけでも違いを実感する可能性があります。

池田　翌日にはもう表れる。

加藤　翌日というより、そのときにわかる。のんでしばらくすると、全然違う世界が見えてきたという言い方をする人がいます。

池田　適切な薬を出すと、長くても１日、２日で効果が出るということですね。

加藤　そうですね。私はよく１週間

ぐらいのんでくださいと言います。１日、２日だと、何か勘違いもありえますから。次に、１週間薬をやめるのを２回ぐらい繰り返して、違いがあるかという聞き方をします。そうすると、効く人は明らかに違うと言います。

池田　逆にオンとオフにすることによって確定といいますか。

加藤　おっしゃるとおりです。

池田　ADHD以外の発達障害に対しても、この２つはやはり使われるのでしょうか。

加藤　自閉症に近い群、自閉症スペクトラムと言いましたが、そういう人たちの中にもADHD的要素、つまり遂行機能障害、うまくきちんとまとまらないことを訴える人がいます。このごろ私はそういう人に対して、ADHDとみなして診断をつけるのですが、それで投与すると、よくなる人がいます。脳のメカニズムの基盤が似ている可能性があります。

池田　メカニズムの一部分を共有しているかたちになっているのですね。

加藤　はい。それは今、いわゆるfunctional MRIで調べています。

池田　薬を投与した前後でどの辺が変わっていくか、そういうことですね。

加藤　おっしゃるとおりです。まさにオンとオフを比較しています。

池田　今後、治療のオン・オフによってまた新しい機序がわかる可能性もあるのですね。

加藤　はい。あるいは、診断が見直されるかもしれません。

池田　ありがとうございました。

舌下免疫療法

日本医科大学多摩永山病院耳鼻咽喉科病院教授
後　藤　　穣
（聞き手　池脇克則）

舌下免疫療法についてご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池脇　花粉症に対する舌下免疫療法が、最近保険収載されたということですが、基本的に薬を使って症状を抑えるという対症療法に対して、舌下免疫療法では、根治も望めるという意味で、画期的な治療ということなのでしょうか。

後藤　舌下免疫療法は2014年に発売されたのですが、抗原を治療に使うという考え方は、実は前から皮下注射で行っていたのです。それまでは減感作療法という言い方をしていました。皮下注射だと、患者さんに痛みがあったり、先生方も患者さんごとに投与する抗原の量を決めたり、なかなか手間がかかっていたので、より簡便にということでは舌下免疫療法は非常に有力な方法だと思います。

池脇　先生が今おっしゃった皮下注射ですが、そういった免疫療法は前からあるとおっしゃいましたが、だいぶ古いのでしょうか。

後藤　もう50年余も日本で行われていますし、最初は主に喘息の治療法とされていたのです。ハウスダストやダニが最初だったのですが、そういうところから発展して、スギ花粉症に対しても使えるようになってきました。

池脇　原理的には脱感作、減感作として注射を使った治療はけっこう古くから行っているものの、注射で頻繁に医療機関に通って、何年も続く治療となると、なかなか続けられる方がいらっしゃらないということでしょうか。

後藤　行っている施設も限られているし、患者さんは少し覚悟が要るというか、こういう治療法があると知っていても、薬の治療法でいいと思いがちだったのです。しかし、舌下免疫療法は、薬と同じように、今は処方箋で患

者さんにお渡しして、自宅でやってもらう。自宅で忘れずにやってもらう必要があるものの、手軽にできるようになった。

あとは安全性も、皮下注射の場合だと、アナフィラキシーの危険性が少ないけれどもある。舌下免疫の場合はそれが極めて少なくて、日本ではほとんど発生していませんので、安全に、簡便にということでは非常にいい治療法だと思います。

池脇　花粉症というと、日本特有と言ってもいいようなものだと思うのですが、こういった花粉症に対しての舌下免疫療法というのは、外から導入したというよりも、日本で開発したという経緯なのでしょうか。

後藤　日本で花粉症と言うと、やはりスギになりますが、イネ科の花粉症であったり、ブタクサの花粉症であったり、海外ではそういうものの製剤もすでにあります。ヨーロッパで舌下免疫療法もスタートしていますが、最初に開発されたのは、イネ科です。イネ科の花粉症に対する治療がスタートして、そういういい方法を日本でも取り入れようとスギ花粉症に対してつくってきたということになります。

池脇　そうでしたか。日本でスギに対しての治療が最初だと思ったのですが、原理的には海外でそういったものがあって、それを日本の花粉症の人に対して使うということで始まったのですね。

後藤　はい。

池脇　これは時間のかかる治療なのでしょうか。

後藤　注射も２～３年という説明をしてきましたが、舌下免疫療法も同じぐらい、２～３年はやっていきましょうという話でお勧めしています。どうしても、なかなか薬みたいにすぐ効果が出ないという弱点もあります。一方で、長くやることによってそういうアレルギーの反応を源流から、根本から治していくという意義が大きい治療法なのですが、どうしても長く続けなければいけないというところも出てきます。

池脇　スギ花粉に関しては舌下免疫療法が始められる時期が限定されていると聞いたのですが、そうなのでしょうか。

後藤　そうですね。花粉が飛んでいる時期はやめてください。花粉で体の中に抗原が入ってきて、治療でも抗原を投与することになると、その辺の量にばらつきが出るというか、あいまいになってしまいます。花粉の飛んでいない時期にスタートしましょう。花粉が飛び始める12月後半ぐらいから花粉が飛び終わる５月中まではやめて、それ以外の時期にスタートしていくことを勧めています。

池脇　スギ花粉の減感作ですから、アレルゲンは人工のものではなく、天

然のものなのでしょうか。

後藤　天然のスギの林から持ってきた花粉を治療薬のかたちにするということです。

池脇　基本的には同じアレルゲンを使った治療ですね。

後藤　そうですね。日本国中、いろいろなスギがあるわけですが、スギの種類が一定になるように、アレルゲンの量が製品として均一になるように使っているようです。

池脇　2014年から３年ほどたって、どの程度普及しているのでしょうか。

後藤　非常に期待を持った治療法だったのですが、今のところ、スギ花粉症に対しては全国で８万人の患者さんに使われているという数字があります。もう少し多いかと期待していたのですが、どうしても手間がかかるので、現状、８万人。これは処方できる先生方の登録をしなければいけないという制度の問題もあります。調べたところ、現在、全国で約１万人ぐらいの先生方が処方可能なようです。先生方も多くないということ、ある程度やりやすくなったとはいえ、限られた施設で行っていることもあり、やむをえないところかなと思います。

池脇　私などは、特殊な治療なので、自分の診ている患者さんから希望があれば、臨床実地の先生が耳鼻科の先生に紹介するというイメージだったのですが、耳鼻科の領域では開業医の先生方も「どうぞやってください」というスタンスなのでしょうか。

後藤　最初に患者さんに投与するときには病院で行うこともありますが、ある程度過ぎて同じ量でいいということになってくると、当然開業医の先生で継続していくことも十分可能ですし、開業医の先生方の中でも非常に積極的にたくさんの患者さんを診ている方もいます。先ほど申し上げたように、安全性がかなり高い治療法ですので、病院でしかできないなどとはあまり考えなくてもいいです。皮下注射の治療法との比較という点でも、開業医の先生も積極的に参加できる治療法だと思います。

池脇　ご自身でぜひやりたいという場合にはできるだろうし、あるいは耳鼻科の病院との医療連携もできるということですね。

後藤　そうですね。

池脇　治療成績はどうなのでしょうか。

後藤　免疫療法は、皮下注射によるもの、舌下によるものと、なかなか比較は難しい点もあるのですが、我々が患者さんに、例えばスギ花粉症の舌下免疫を行ってみると、よくバス（VAS）というスコア、一番ひどい症状を100％として、花粉症の症状がないときを０％と表現してもらうと、舌下免疫を行うと、１年目ぐらいから30％ぐらいまで症状が減ります。それが２年、３

年と継続することによって若干効果が上乗せされるところにもなってきます。薬は即効性がありますが、舌下免疫療法はもう少し効果が出るのが遅いような予想をしていたのです。実はスギ花粉の舌下免疫療法を10月、11月ぐらいからスタートしても、意外と次のシーズンに効果が出る患者さんもいて、この治療法に関しては先生方もかなりよい感触を持っているし、自分からやりたいという患者さんも多い方法になっています。

池脇　どのような患者さんが、この治療の適応になるのでしょうか。

後藤　ガイドラインを見てみると、免疫療法に関しては、特に軽症や重症など、あまり重症度にはとらわれず、根本的な治療法であることをよく理解している患者さんであれば、積極的に勧めていいというスタンスをとっています。

一応今のところ、この薬は12歳以上という適用年齢があったり、やはりスギ花粉の診断を正しくつけなければいけないので、血液検査を行ったり、ほかの抗原に対する症状が出ていないかどうか。いろいろな抗原に対する症状が出ていると、効果がなかなか出にくいこともあるので、スギがしっかりとした原因になっていることを確かめたうえで、治療をすることになります。

池脇　今日はスギの舌下免疫療法に関してうかがいましたが、ダニに対してもこの治療がスタートしたということで、今後、いろいろと広がっていくといいですね。

後藤　アレルギーの治療になると、スギだけではなくて、ダニも大きな原因になりますし、両方持っている患者さんは非常に多いです。将来的には、一つひとつやるのではなくて、両方をある程度併用しながら免疫療法をやることによって、より成績も向上してくると思いますし、そういう方法も確立していかなければいけないかと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅱ）

リウマチ・膠原病の画像検査

横浜市立大学市民総合医療センターリウマチ膠原病センター准教授
大　野　　滋
（聞き手　大西　真）

大西　大野先生、「リウマチ・膠原病の画像検査」についてうかがいます。

近年、非常に画像が進歩してきていると思いますが、膠原病の領域でも導入され出したと理解してよいのでしょうか。

大野　おっしゃるとおりです。これまでの、特に関節リウマチの画像検査というと、レントゲン＝X線を思い浮かべる方が多いかと思いますが、ほかの分野と同様に、CTやMRI、PET、超音波検査（エコー）が普及してきました。

大西　まずは、MRIやCT、PETで膠原病に応用されているところを教えていただきたいのですが。

大野　MRIは関節リウマチのスタディが多いと思いますが、滑膜炎、骨びらん、それからほかの画像検査と違って、骨髄浮腫が評価できることが特徴です。そこでMRIにアドバンテージがありますが、一方で欠点として、どこの施設にでもあるわけではないことと、高価ということ、そういった問題点があるかと思います。

大西　CTはどうですか。

大野　CTは、主に骨びらんの評価に用いることが多いかと思います。解像度の高いCTを用いて、X線でわからないような骨びらんの評価をする研究も近年報告されています。ただし、これもMRIと同様、どこの施設でも簡単にできるわけではないのが欠点になります。

大西　PETはもっと大型になりますが。

大野　PETはもっと難しいですね。

大西　不明熱などで時々診断に使われることもありますね。

大野　私もよく不明熱の患者さんに自費で、かなり高額なお金をかけて検査することがあります。

大西　エコーが簡便に発達してきたと思うのですが、エコーでは何が見えるのか教えていただけますか。

大野　しょせんX線というのは影絵なので、従来のX線だと、骨びらんしか見えません。手のX線の写真を思い

表1　エコーの長所と短所

長所	短所
・比較的安価 ・多くの施設に機器がある ・待ち時間が短い ・一度に複数の関節が評価できる ・忍容性が高い ・被曝がない ・短時間で観察できる ・ダイナミックな評価ができる ・持ち運びできる	・術者に依存する ・学習に時間がかかる ・観察できない部位がある ・診察時間が延びる ・観察方法が標準化されていない ・骨髄浮腫が評価できない ・画像の視野が狭い ・画像のプレゼン能力の質が低い

浮かべていただけたらいいかと思いますが、骨の輪郭は見えますが、それ以外のものは見えません。関節リウマチの病態の本質は滑膜の炎症です。滑膜の炎症が骨に波及して骨びらんを形成するのですが、X線で見えるのは滑膜炎が進行してしまった結果ということになります。

大西　ほかの骨の部分や腱などはいかがですか。

大野　エコーを用いると、X線と違って、腱の炎症、滑膜の炎症、それから乾癬性関節炎のときに起きる付着部炎が見えたり、痛風、偽痛風の結晶沈着を評価することができます。

大西　最近のエコーで、このあたりはかなりよく見えるようになっているのでしょうか。

大野　そのとおりです。リウマチ領域で応用できるようになったのは、機器の進歩が大きく貢献しているかと思います。

大西　一方でエコーの長所と短所はいかがでしょうか。

大野　長所は、いつでも、どこでも、簡単に、誰でも、数に制限なく関節を検査できる。MRI、CTと比べると、料金も安いですし、気軽にできる検査なので、リウマチ領域ではよく、関節エコーはリウマチ医の聴診器である、という言い方をしています。

大西　消化器領域でも昔から聴診器代わりだといわれていましたが、リウマチの領域でもそうなってきたのですね。

大野　だんだんなってきました。

大西　リウマチの先生はエコーにだいぶ慣れてきている方もいるのでしょうか。あるいは、技師さんが主体に行うのでしょうか。

大野　今はまだまだ医師が中心に行っている施設が多いかと思いますが、

今後は医師が技師を指導していければと思います。今はちょうどその過渡期にあります。まずは若手のリウマチ医にエコーを普及させて、それから技師さんに行ってもらうというステップを踏んでいきたいと思っています。

大西　ちょうど過渡期にあるのですね。例えば、外来に患者さんがいらっしゃって、先生が膠原病を疑ったら、どういうタイミングでエコーを行うのでしょうか。

大野　自分が一番行うのは潜在性の病変を検出するときです。例えば関節リウマチで、誰が見ても明らかに関節が腫れていることがわかれば、それはエコーを行う必要はないのです。腫れているのか、腫れていないのか、ちょっと疑問が残るような微妙な関節を見たときに、エコーで確認するようにしています。

大西　実際、どのような画像が見えてくるのでしょうか。

大野　骨は高輝度に白いラインが見えます。関節包の中に滑液、水がたまれば、そこは無エコーで黒く見えます。滑膜はその中間ぐらいで、低から中輝度ぐらいの厚みを持ったものが観察されます。さらに、ドプラモード、これは消化器領域でも用いるかと思いますが、炎症が起きる場所は血流が豊富になっているので、ドプラモードで今そこに炎症があるかどうかを確認することができます。

大西　どういったプローブを使われるのですか。

大野　関節は比較的浅いところにあるので、高周波のリニア型のプローブを使います。

大西　消化器領域ですとエコーガイド下に穿刺したりしますが、関節の液を取ったりすることもあるのでしょうか。

大野　今、多くの施設では関節穿刺はブラインドで行っているかと思いますが、エコーガイド下で行ったほうがより成功率が高くて、治療後の予後がいいことも報告されています。私も昔は腎生検をエコーガイド下に行っていました。それをブラインドで行うなんてとても信じられないです。今後はおそらく関節穿刺もエコーガイド下で行うようになっていくのではないかと思います。

大西　それ以外に何か、膠原病の領域でエコーが非常に役立つ所見はありますか。筋肉など、いろいろあると思いますが。

大野　筋炎はそれほどエコーの研究が進んでいませんが、シェーグレン症候群の唾液腺の評価ができます。あとは、血管炎、特に側頭動脈炎が疑われる際に側頭動脈を見ると血管壁が肥厚している所見がエコーで観察できます。

大西　シェーグレン症候群だと、どのあたりをエコーで着目されるのですか。

大野　唾液腺です。耳下腺、顎下腺。

大西　唾液腺もエコーで。

大野　エコーで評価します。

大西　かなり破壊されているなど、何か所見があるのでしょうか。

大野　エコー輝度が均質でなくなるのが特徴ですが、まだまだ普及はしていないと思います。

大西　そうでしょうね。

大野　それは治療法がないというのが一番大きいかもしれません。リウマチの領域も治療法が進歩してきたので、より早期に正確に診断することが重要になってきたのですが、シェーグレン症候群は残念ながらまだまだ有効な薬剤がないので、今後の課題かもしれません。

大西　先ほど偽痛風の話も出ましたが、そういう結晶沈着もエコーでディテクトできるのでしょうか。

大野　よく見えます。

大西　随分この領域は進歩してきているのですね。

大野　そうだと思います。

大西　そのあたりは技師さんレベルでもかなり普及してきているのでしょうか。

大野　少しずつ普及してきていて、日本リウマチ学会でも、まずはリウマチ専門医を対象にエコー講習会を開いていたのですが、今後は技師さんを対象にした講習会なども開催しようかと考えているところです。

大西　エコーの画像みたいな所見が例えば診断基準などにいずれ入ってくる可能性はあるのでしょうか。

大野　可能性は大いにあると思います。リウマチ性多発筋痛症という疾患があって、アメリカとヨーロッパのリウマチ学会が分類基準をつくっているのですが、そこにエコーの所見が項目として入っています。関節リウマチの分類基準もいずれエコー所見が取り入れられるのではないかと思います。

大西　そうすると、日本だけでなく、欧米もエコーでの診断がだいぶ発達してきていると考えてよいでしょうか。

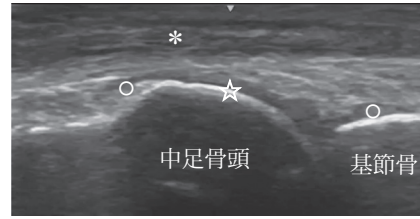
大野　日本より前にヨーロッパで最初に普及したのです。日本は今それを追いかけて、追い越しつつあるところではないかと思います。

大西　エコーの領域は日本も発達しているところがありますが。

大野　機器がたくさん普及しているのが一番の強みです。あとは、技師さんがいることですね。

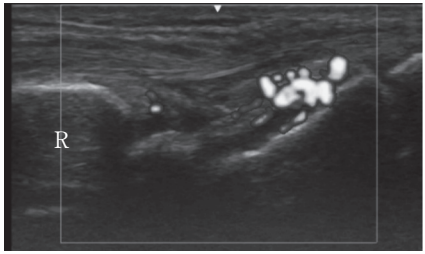
大西　今後の課題としてはどういっ

図１　健常人の母趾MTP関節背側縦断像

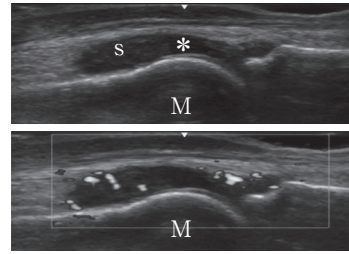


＊伸筋腱　○滑膜　☆軟骨

図２A　滑膜病変（滑膜炎・滑液・滑膜肥厚）

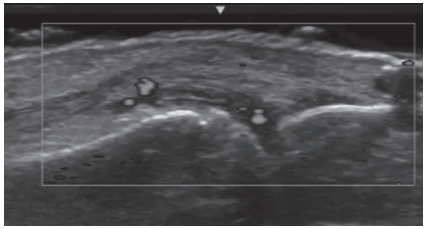


手関節縦断像：手関節に高度のドプラシグナルを認める。R：橈骨

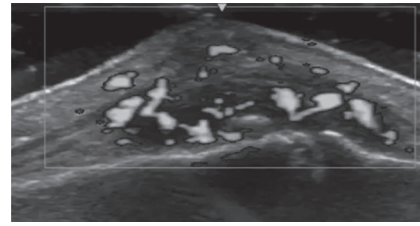


第１中足趾節間関節縦断像：滑液貯留（*）と滑膜肥厚（s）　無エコーの滑液に比べ滑膜は低エコーに描出されドプラシグナルを示さない。M：中足骨

図２B　潜在性滑膜炎と典型的滑膜炎

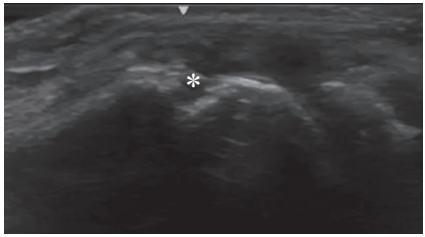


５MCP関節背側縦断像
触診でわからない軽度の滑膜炎
（subclinical synovitis）

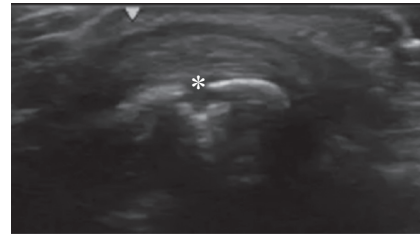


３PIP関節背側縦断像
触診でわかる高度の典型的滑膜炎

図３　骨びらん

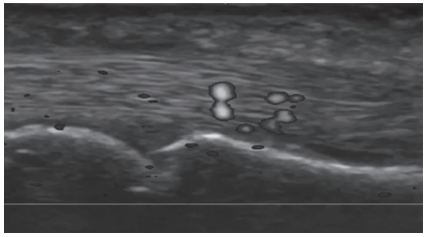


MCP関節背側縦断像　中手骨頭に骨びらん（*）を認める

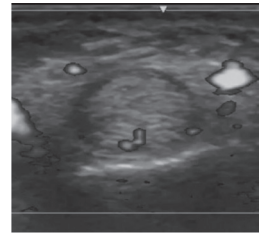


同横断像

図４　屈筋腱の腱鞘滑膜炎

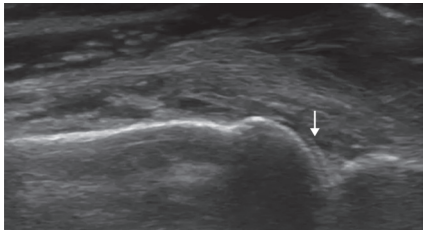


３MCP関節掌側縦断像
屈筋腱に一致する部位に血流シグナルを認める



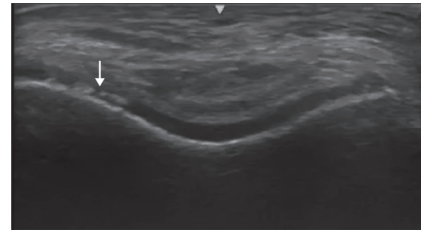
同横断像
屈筋腱内部と腱鞘に血流シグナルを認める

図５　痛風



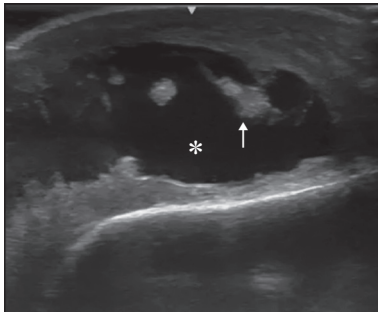
MCP関節背側縦断像
double contour sign（↓）を認める

図６　偽痛風



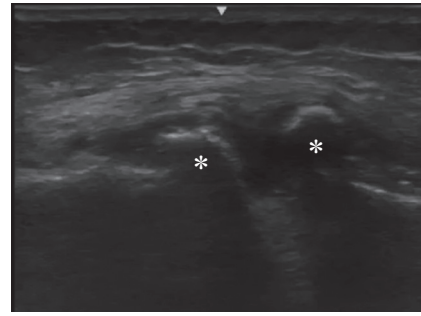
大腿骨頭横断像　大腿骨膝蓋面の軟骨内に結晶沈着（↓）を認める

図７　滑液包炎



高度の肘頭滑液包炎　滑液貯留（*）と滑膜肥厚（↑）を認める

図８　変形性関節症



膝関節内側関節面縦断像　骨棘（*）を認める

たことが挙げられますか。

大野　若手医師の教育と技師さんの教育、そのための講習会の開催ではないかと思います。もう一つ、特に若手のリウマチ医にとって重要なことは、自分自身でエコーを行うことで触診の技術が向上する点です。関節をさわった後に、どこに何があるかをエコーで理解してから、もう一度触診をすると、触診がうまくなって、だんだんエコーがいらなくなる。そういう好循環が生まれると思います。

大西　相乗効果があるのですね。若手医師にとっても、聴診器代わりということですね。ありがとうございました。

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅱ）

鎮痛薬・ステロイド

東邦大学名誉教授／医学部炎症・疼痛制御学講座教授
川　合　眞　一
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　膠原病・リウマチに非常に重要な「ステロイドと鎮痛薬」についてうかがいます。

まず、ステロイドは、どういうことで使われるようになっていったのでしょうか。

川合　ステロイドはもともとは内因性のホルモンですが、1948年にヘンチ氏が初めて関節リウマチの患者さんに使いました。これにはいろいろいきさつがありますが、使ってみたら劇的に効いて、その２年後には、ヘンチ氏と、最初の開発者がノーベル賞をもらっています。そんなかたちで使われ始めて、最初の対象疾患が関節リウマチになったのです。それから他の膠原病、神経疾患、消化器性疾患など炎症と免疫抑制が必要な疾患には広く使われるようになった。そんな歴史です。

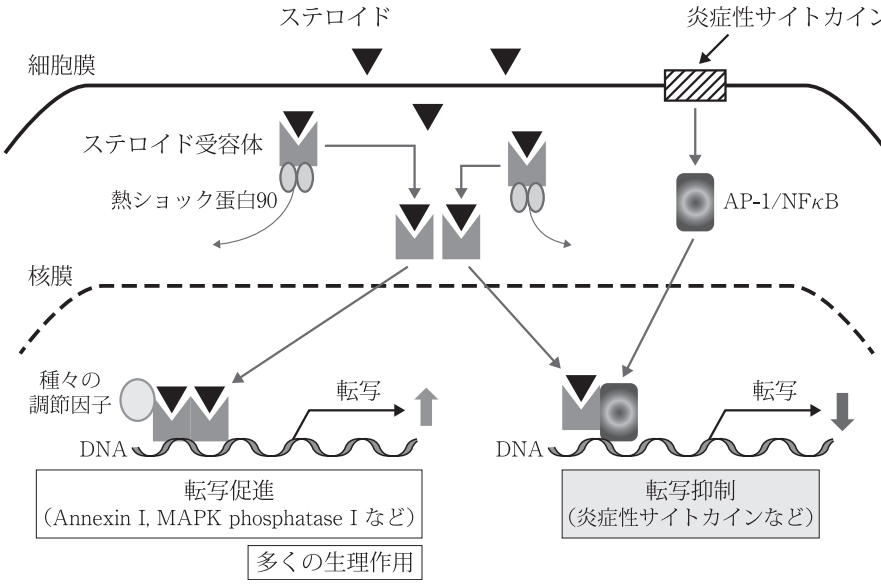
齊藤　ノーベル賞に値した業績だったのですね。

川合　そうですね。内因性のホルモンを、少し多い量を使うと強力に炎症を抑え、しかも免疫も抑えることから広く免疫関連疾患に使えるようになったという意味で、貢献度は大きかったと思います。

齊藤　ステロイドは自己免疫疾患あるいは膠原病がターゲットになっているのでしょうか。

川合　実はこの薬の作用機序は、こんなに古い薬にもかかわらず、必ずしも十分にわかっていません。生理的な作用は、グルココルチコイドの受容体とステロイドが結合し核内に移行して、それが核内のDNAに作用して転写を介して作用する。これはわかっているのですが、実は抗炎症作用と免疫抑制作用がその経路でかなり研究されたものの、セカンドメディエーター的な抗炎症蛋白はアネキシンⅠなど幾つかが提唱されましたが、結局十分には説明できていない。それよりも個別のサイトカインの発現を転写レベルで抑制するというステロイドの作用が見つかり、こちらのほうが抗炎症・免疫抑制作用を説明しやすいと考えられています（**図１**）。さらに、サイトカイン以外で

図１　ステロイドの抗炎症・免疫抑制作用機序



（浦部・島田・川合編集「今日の治療薬 2018」、南江堂より引用・改変）

もいろいろな炎症メディエーターに対して抑制する強力な作用もあって、総合して抗炎症作用と免疫抑制作用を呈する。そういった理解が今の作用機序の中心だと思います。

齊藤　欠点として副作用がいろいろあるということですか。

川合　クッシング症候群と同じなので、多い量が投与されれば当然感染症を起こしやすいですし、動脈硬化、骨粗鬆症、その他、多くの副作用のもとになることになります。

齊藤　使い方が非常に難しい、注意しなければいけないということですが、リウマチとリウマチ以外では使用法が違うのでしょうか。

川合　臓器障害が中心となるような膠原病の場合は、どうしても高用量の投与になります。一方、関節リウマチの場合は、臓器障害がある関節リウマチもありますが、それはごく一部で、むしろ滑膜炎が主体のため、それを抑える治療になるので、低用量投与が一般的です。

齊藤　関節リウマチでは使うとしたら低用量ということですね。

川合　そうです。しかも、低用量でも、抗リウマチ薬と併用して、という条件が付きます。併用した場合には関節破壊の進行を抑制する効果、つまり抗リウマチ薬と同じような効果がすでにメタアナリシスで証明されています。そのため、現在では日米欧、すべてのガイドラインにステロイドは使用可と入っているので、うまく使えばそれなりの効果が得られると評価されていると思います。

齊藤　臨床現場での使用頻度は減っていますか。

川合　メトトレキサートとか生物学的製剤のような強力な抗リウマチ薬が登場したおかげで、ステロイドの使用頻度は随分減っており、我々のところでも、40％ぐらいの患者さんに使っていたのが、30％ぐらいに減っています。用量も随分減っています。

齊藤　少しずつ日常臨床からは去りつつあるという印象でしょうか。

川合　そうですね。ガイドラインで容認しているといっても、日欧では６カ月、アメリカのガイドラインでは３カ月でやめることになっています。基本的には抗リウマチ薬の治療が中心なので、ステロイドはなるべく使わないほうがいいというのが私の意見です。

齊藤　SLEなどではまだ主役なのでしょうか。

川合　今でも高用量ステロイドが使われるのですが、それも、例えば一時代前ではプレドニゾロンの量で体重１kg当たり１mgというのが一般的でした。それがだいたい今、0.5～１mgと、幅も広くなり、少ない量になっている傾向があります。それは強力な免疫抑制薬を併用するようになったので、その辺も変わってきたというのが現状だと思います。

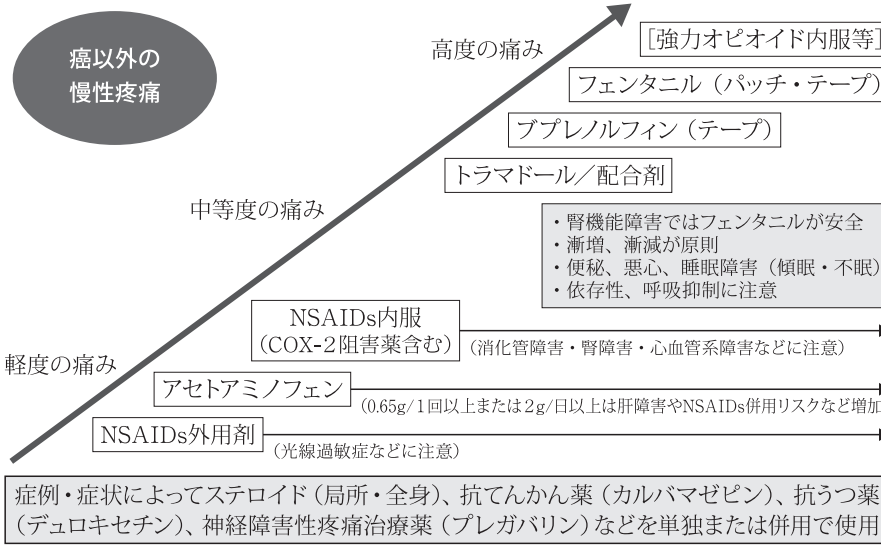
齊藤　ステロイドに頼らなくても、免疫抑制薬を併用していけばよいのでしょうか。

川合　頼らなくなれば一番いいのですが、炎症がどうしても絡みます。初期の炎症症状を抑えるのは免疫抑制薬では、いくら強力なものでも抑えきれないため、今でもその部分はステロイドに頼っている。そのような理解でいいと思います。

齊藤　ステロイドの効果には、サイトカインを抑える働きがあるということですが、リウマチの場合では今の生物学的製剤の抗TNFαやIL-６なども抑えているのでしょうか。

川合　ステロイドは幅広く様々なサイトカインを抑制し、様々な炎症性メディエーターを抑制します。今どきの薬、例えばサイトカインをターゲットとしたような薬は、確かに一部のサイトカインは強力に抑える。一方でステロイドはそれらを広く抑える。その分、逆に副作用も少し増えますが、強力さにおいては、なかなかほかでは太刀打ちできない部分もある。そう理解して

図２　慢性疼痛の程度による鎮痛薬の選択



（浦部・島田・川合編集「今日の治療薬 2018」、南江堂より引用・改変）

います。

齊藤　リウマチ以外で高用量のステロイドを使った場合、今のサイトカインが減ると思うのですが、その病態の中であまり主役を占めていないという理解なのですか。SLEでは生物学的製剤はあまり使われないようですが。

川合　SLEについては、ごく最近、ベリムブマブというB細胞刺激因子に対する抗体が承認されました。ですから、病態の一部をそういった狭いターゲットの薬で抑えるという治療法は、実は関節リウマチだけではなくて、意外に幅広く開発が進んでいます。疾患による特徴はそれぞれあると思いますが、同じような考え方がだんだん関節リウマチから他の膠原病に広がってきていると思います。

齊藤　鎮痛薬については今、どういう考え方なのでしょうか。

川合　昔は関節リウマチというと、ほかの治療法がなかったので、どうしてもNSAIDs、非ステロイド性抗炎症薬に頼って、それを大量に投与してしっかり抑えるという時代があったと思います。ただ、一方でNSAIDsは、消化性潰瘍、腎障害、最近クローズアップされてきた心血管障害などの副作用

がある。そういう三大臓器障害を考えると、それを漫然と使っているというのはあまりよろしくないという考え方になってきました。むしろ膠原病にかぎらず、様々な疼痛性疾患を全体として慢性疼痛ととらえ、疼痛の程度によってうまく鎮痛薬を使うというのが最近の傾向だと思います（**図2**）。

つまり、昔はNSAIDs一辺倒だったものを、軽いものはアセトアミノフェンとかNSAIDs外用剤、少し程度が強くなってきたらNSAIDs、または一部はオピオイドを使う。なるべく非麻薬性のオピオイドを使うわけですが、このように多様な慢性疼痛の治療薬の特徴を知れば、鎮痛薬をうまく使うことにつながっているのではないかと思います。

齊藤　鎮痛薬NSAIDsは長期に、多い量を使うと、副作用が問題なのですね。

川合　NSAIDsは、安全に便利に使える薬だと思っていたら、意外に副作用も多かったのがその理由だと思います。

齊藤　軽いものはアセトアミノフェン、オピオイド、これは麻薬でしょうか。

川合　麻薬性と非麻薬性オピオイドもあるので、なるべくなら非麻薬性のオピオイドをうまく使うのが、今の慢性疼痛に対する治療の原則だと思います。

齊藤　ありがとうございました。

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅱ）

免疫調整薬・免疫抑制薬

順天堂大学医学部付属順天堂越谷病院院長
髙　崎　芳　成
（聞き手　大西　真）

大西　髙崎先生、「免疫調整薬と免疫抑制薬」についてうかがいたいと思います。

まず、リウマチの治療薬、抗リウマチ薬ですか、これには、どういった種類のものがあるのでしょうか。

髙崎　抗リウマチ薬というのは、英語ではDisease modifying anti rheumatic drug、DMARDといいますが、これを大きく分けると、今日ではいわゆる生物学的製剤も抗リウマチ薬の一つに分類されています。これはbiological DMARDといいます。それに対して、化学合成でつくられるDMARDをsynthetic DMARDといいますが、今回のテーマになっている免疫調整薬、あるいは免疫抑制薬はこの分類に属する薬剤になります。

大西　例えば、免疫調整薬というのは実際にはどのような薬なのでしょうか。

髙崎　抗リウマチ薬とは、炎症自体を抑制する作用はないのですが、関節リウマチの免疫異常を是正して病気の進展を阻止する薬です。免疫調整薬というのは、実はその機序は明らかになっていませんが、低下している免疫を不活化したり、あるいは増強しすぎている免疫能を低下させたりというかたちで働く薬だと考えられています。一方、免疫抑制薬は、ご存じのように、基本的に免疫機能を抑制するためにつくられた薬です。

免疫調整薬にはいろいろな薬がありますが、古くから使われているのは金剤です。金注射。それからDペニシラミンとか、わが国独自の薬としてブシラミンやアクタリットという薬もありましたし、欧米でも広く使われている薬としてはサラゾスルファピリジンがあります。

大西　有名な薬ですね。

髙崎　さらに最近ではイグラチモドという薬剤も臨床の場で使われています。これらが免疫調整薬といわれる薬です。

大西　免疫抑制薬の代表的なのはどのようなものですか。

髙崎　ご存じのようにメトトレキサートです。これに匹敵する効果のある薬として、欧米ではレフルノミドがよく使われます。わが国独自の薬としては、ミゾリビンやタクロリムスがリウマチの治療に対する薬剤として認可されています。あと、アザチオプリンとかシクロホスファミドも以前はよく使われていましたが、現在は血管炎を伴うような関節リウマチ以外にはほとんど使われなくなりました。

大西　最近、生物学的製剤が盛んに出てきたと思うのですが、そのあたりを教えていただけますか。

髙崎　生物学的製剤は確かに非常に有効ですが、今日のガイドラインでは、関節リウマチとして患者さんが診断されたら、まずメトトレキサートを使って治療を開始する。そして、その効果がなければ、次の手段として生物学的製剤を用いることを考えるということになっています。

大西　多くはモノクローナル抗体になるのですか。

髙崎　生物学的製剤は抗体製剤と、あとはレセプター製剤です。

大西　代表的なものには何がありますか。

髙崎　レセプター製剤としてはTNFレセプター自体のエタネルセプトというものがあります。抗体製剤は５種類以上、いろいろなものがあります。それには、IL-６の働きを抑えるものや、TNFαを抑えるものがあります。それからT細胞の増殖を抑える細胞障害性Tリンパ球抗原４（CTLA-４）であるアバタセプトという薬剤もあります。

大西　先ほど出ましたメトトレキサートですが、リウマチの第一選択というと、この薬になるのでしょうか。

髙崎　そうですね。これは世界的に共通の認識だと思いますが、メトトレキサートは関節リウマチの治療におけるアンカードラッグと呼ばれています。中核をなす治療薬です。それにはしかるべき理由があります。今お話しした一連の抗リウマチ薬、特に昔からある化学合成の薬剤は非常に効果の発現が遅く、金剤とかDペニシラミンなどは６カ月ぐらいかかったのです。ところが、メトトレキサートは生物学的製剤に次いで即効的で、だいたい２カ月以内に治療効果が判定できる。わりあい即効性だということがあります。

もう一つはエスケープ現象といって、使い始めは患者さんに対して非常に効果が高いものの、早い場合は半年ぐらいでその効果が失われてしまうことがあるのです。ところが、メトトレキサートはそのエスケープ現象が非常に起こりにくい。臨床家にとって非常に使いやすい薬なのです。

それともう一つ、今日の関節リウマチの治療においては骨破壊をいかに抑制するかが重要なポイントなのです。あまたある抗リウマチ薬、生物学的製

剤を除きますが、化学合成される薬剤の中では、メトトレキサートの骨破壊抑制作用に対するエビデンスは際立って高いのです。

この薬がなぜアンカードラッグとして使われるかは、今の一連の理由によるところです。

大西　やはり早期に効いてくるのが重要なのですか。早めに治療をするといいますか。

髙崎　関節リウマチの骨破壊というのは、昔は病気が進展するに従って徐々に進行すると思われていたのですが、現在の理解では発症から１～２年の間に非常に急速に進むことがわかってきました。早期診断、早期治療が一番大事なのです。

大西　ひところは日本では必ずしも第一ではなかったような気がしているのですが、最近ではこれが第一と定着したと考えてよいでしょうか。

髙崎　以前は比較的早期や、あるいは軽症のリウマチに対しては、サラゾスルファピリジンのような薬の治療で入ってもいいといわれていたのです。しかし今日、骨破壊を抑制することを考えると、患者さんに適応ができない、つまり禁忌の状況がないかぎりはメトトレキサートからいくのがいいだろうということになっています。

大西　先ほどエスケープ現象の話が出ましたが、こういった薬も、よく効く方と、あまり反応しない方がいるのでしょうか。

髙崎　そのとおりです。それは生物学的製剤にも共通しているのですが、一連の抗リウマチ薬はレスポンダーとノンレスポンダーがあって、ある人に効いても、別の人には効かないのです。今日の診断技術の中では、このレスポンダーとノンレスポンダーを見分けることができないのです。したがって、使ってみなければわからない。そこで、今の関節リウマチの治療では、高血圧や糖尿病のように、治療目標を定めて、この場合は一応臨床的寛解をある一定の基準で定めますが、それを達成しているかどうかを３カ月ごとにチェックし、もし達成できなければ、例えばMTXでできなければ次の治療に移る、あるいは新しい薬を足すというように、一般的にはTreat to target、目標を定めた治療が行われています。

大西　なぜレスポンダーとノンレスポンダーに分かれているのか、その原因はまだよくわかっていないのでしょうか。

髙崎　今言ったように診断できないのですから、わかってはいないのです。少なくとも今わかっている一つの要因は、ご存じのように、関節リウマチではリウマトイドファクターや抗CCP抗体のような自己抗体が出ます。そういう自己抗体が出るリウマチの人と、自己抗体が欠如している人が20％ぐらいいます。こういう人では、いろいろな

薬でその反応性が生物学的製剤も含めて違うことがいわれています。それだけではなく、実はよく解析していけば、関節リウマチという疾患も非常にheterogeneousなものだろうと考えられています。そのheterogeneityを、その違いを今の医学のレベルでは判読することができない、判別することができないところに問題があるのです。

大西　抗体があまり出ない人のほうが効きにくいのですか。

髙崎　例えば、生物学的製剤の中でも、ある生物学的製剤は抗体が陽性な人の中で、より効果が高いということがいわれています。

大西　これらの薬は副作用もかなり強いものも多いかと思うのですが、副作用のことに関して教えていただけますか。

髙崎　抗リウマチ薬は非常に有用な薬剤なのですが、その使用上における一つの問題点は、非常に多彩な副作用をどの薬も有していることにあります。どの薬においても比率としては50％近い副作用が発現します。ただし、その副作用の程度は、いわゆる胃部不快感とか、軽度の胃腸症状も含んでいるので、重篤なものがすべてではないのですが、中には非常に重篤な副作用もあって、使用には十分注意が必要です。

一つの例を挙げれば、例えば今アンカードラッグといわれるメトトレキサートでは、軽度の副作用としては胃腸障害とか口内炎があります。しかし重篤な副作用として、肝障害があります。これは用量依存的に出現し、最初は大丈夫なのですが、増量したり、長期にわたって使っていくと肝障害が出現します。しかし、それよりもっと重要なのは、用量非依存的に間質性肺炎が出ることです。これは治療が遅れると非常に重症化して、患者さんの生命予後にも影響を及ぼす、とてもたいへんな問題になります。

大西　免疫調整薬とか抑制薬に関しては何か特徴的な副作用はありますか。

髙崎　例えば、昔からよく使われたブシラミンという薬剤では、膜性腎症が起こって蛋白尿が出るような特徴があります。それから、サラゾスルファピリジンは非常に激しい皮疹が出たりします。発熱などもよく起こります。あと気をつけなければいけないのは骨髄障害のような副作用です。

大西　最近の生物学的製剤ではどういった点に気をつけたらいいでしょうか。

髙崎　一番考えなければいけないのは感染症です。当時、結核が問題になりましたが、いろいろ対策を取るので問題にならないことが多いのです。日和見感染といわれるような感染症が最も注意しなければいけない点になります。

大西　どうもありがとうございました。

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅱ）

生物学的製剤

東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野教授
亀　田　秀　人
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　「生物学的製剤」についてうかがいます。生物学的製剤はいつごろから使われ出しているのでしょうか。

亀田　関節リウマチに対して日本で使われるようになったのは、2003年のインフリキシマブという製剤が最初です。ただ、米国では1990年代末頃から使われるようになっています。

齊藤　これはどういうものなのでしょう。

亀田　生物学的製剤には、TNFというサイトカインを阻害する製剤、そしてインターロイキン６というサイトカインを阻害する製剤、さらにはT細胞の活性化を抑える製剤がありますが、いわゆる低分子の化合物とは違って、抗体、あるいは抗体の一部を利用したような高分子の蛋白製剤です。

齊藤　そういったものがリウマチの病態で悪い作用をしている。それを止めてしまうという考えですか。

亀田　かなりピンポイントに抑えることができます。抗体製剤というものは特異性が非常に高いものですから、標的とした分子の働きだけをかなり選択的に抑えて、それ以外の影響が少ない。こういったオフターゲット作用が少ないことが、生物学的製剤の大きな特徴になっています。

齊藤　それらの物質については、どういった研究があったのですか。

亀田　関節リウマチの患者さんの血液中、より重要なのは関節液中、あるいは関節滑膜中において、例えばTNFなどの発現が高いことが知られるようになりました。そして、その発現の高いものが関節炎を起こすのか、トランスジェニックマウスなどの研究で確かめられました。そして最終段階としては、そのようなトランスジェニックマウスの関節炎、あるいは別のモデルにおける関節炎に対して、例えばTNFに対する抗体製剤などを投与し、その関節炎がコントロールされるということから、ヒトの臨床試験に道筋ができました。

齊藤　こういう物質が悪い作用をしているとはあまり考えられなかったと

思うのですが、先生はいかがですか。

亀田　私自身は、医師になって一番最初に上司からやるように言われた研究が、関節リウマチ患者さんにおけるTNFを測定して、それが重要であることを確認する作業でした。ただ、当時はまだTNFという物質よりもインターロイキン１という物質のほうが主なサイトカインではないかと考えられていたのです。これはマウスなどにおいてはむしろそれが重要だったからでした。しかし実際にヒトの関節リウマチでは、マウスの関節炎モデルとは異なり、インターロイキン１よりもTNFのほうが重要なサイトカインであることがわかり、現在のこのようなTNFに対する生物学的製剤が画期的な効果を示す時代に至りました。私としては感慨深いものがあります。

齊藤　今のような物質、動脈硬化の中でも悪く作用しているといわれていますね。どうなのでしょうか。

亀田　関節リウマチの患者さんは、一般の方に比べて動脈硬化の進展が早い。動脈硬化に関連する心血管イベントなどのリスクも２倍ぐらいに増加していることが知られています。また、例えば生物学的製剤などによって関節リウマチを十分にコントロールすることで、そういった心血管イベントリスクを十分に低下させられることも報告されています。

齊藤　実際、どういった患者さんが適応になるのでしょう。

亀田　生物学的製剤を最初に使うことは一般的に推奨されていません。これは薬剤の費用が比較的高いことにも関係しています。ですので、一般的にはいわゆる従来型低分子抗リウマチ薬と呼ばれるようなメトトレキサート、サラゾスルファピリジンなどを最初に使って、それらの薬剤でコントロールが不十分な患者さんに、次の治療の一手として生物学的製剤が開始されます。

齊藤　そうしますと、リウマチの活動性がある程度強い患者さんということになりますか。

亀田　活動性を我々が把握するときには総合的な指標を用います。患者さん自身の評価も重要ですし、医師の診察も重要です。また、血液検査における炎症反応なども重要であって、こういったものを組み合わせた総合的な疾患活動性指標を目安にし、中等度以上の活動性が残っている患者さんに対して、最初に使った従来型低分子抗リウマチ薬に生物学的製剤を併用することを考えます。

齊藤　罹病期間としては短めの人になるのですか。

亀田　必ずしもそうではありません。例えば、新規発症のリウマチの患者さんで、最初の治療で３カ月から半年見て、その次に生物学的製剤を開始する場合もあります。かなり罹病期間が長く、ずっとコントロールがうまくいか

なかった患者さんが、例えば専門医のところにようやく紹介されて、そこで初めて使われることは残念ながら現在でもあります。また、長い経過の中で、ずっと落ち着いていたにもかかわらず、何らかのきっかけによって関節リウマチがぶり返してしまった。そういった場合に、生物学的製剤を併用するという場合もあるので、ケース・バイ・ケースになります。

齊藤　使用法はどうですか。

亀田　点滴製剤、皮下注射製剤がありますが、それぞれの製剤ごとに投与間隔などが決まっているので、それに合わせて行うことになります。また、同じ製剤でも点滴静注と皮下注射の両方がそろっている薬剤もあります。

齊藤　いつまで続けるかについてはどうでしょう。

亀田　これはまだ決まってはいないのですが、半年間、寛解といういい状態が続いた患者さんの場合には止めることを私は積極的に考えるようにしています。それは、患者さん自身の経済的負担のみならず、日本全体あるいは世界的な医療経済を考慮してという部分もありますが、それによって出口をできるだけ広げることによって、将来的に生物学的製剤の入り口が窮屈になってしまうことを、今から防ぎたいと考えているからです。

齊藤　半年で止めて、そのままいける人はどのぐらいいるのですか。

亀田　大ざっぱなデータとしては、半分ぐらいの人が、少なくとも１年以上はいい状態で持続することがわかっています。また、不幸にして止めた後、比較的早期に再燃してしまった場合でも、止めた生物学的製剤を直ちに再開することで、ほとんどの患者さんがまた元の寛解状態に戻れることもわかっています。それほど止めるというリスクが高いわけではないと思います。

齊藤　費用の問題も考えると、止めてみて経過を見るのが、どちらかというと健全な方向ということなのでしょうね。

亀田　そうですね。そういったことは積極的に考える必要があります。また、今、バイオシミラーという、生物学的製剤のオリジナル製剤とは別の企業が、特許満了後に作って発売するものもあります。これだと、オリジナルの製剤に比べて70％ぐらいの薬価になるので、そういったものを活用することも一つの方法です。ただ、マイナス30％にすぎないということもやはり重要と思います。

齊藤　そのオリジナル製剤での月当たりの患者さんの負担は、幾らぐらいになっているのですか。

亀田　製剤などによって違いますが、３割負担で考えて２万～４万円になる場合が多いです。

齊藤　多くの患者さんに非常に効果があるということですが、強いがゆえ

に、副作用はどうなのでしょうか。

亀田　製剤によって多少の違いはありますが、共通したものとしては、免疫に作用する製剤なので、感染症のリスクを少し高めることが知られています。特に、呼吸器感染症は頻度の面でも、あるいは生命予後という点でも、最も重要視されていて、肺炎、結核、非結核性抗酸菌症、日本で特に多いとされているニューモシスチス肺炎、こういったものに我々は注意しています。

齊藤　まず使用の開始時に検査するのですね。どのような検査をするのですか。

亀田　もちろん問診、診察がありますが、胸部X線の検査、それから結核に関しては、現在ではツベルクリン反応よりもインターフェロンγ遊離試験というTスポットやクォンティフェロンを行います。また、B型肝炎、C型肝炎のウイルスに関して調べたりなど、かなり詳しいスクリーニング検査を行います。

齊藤　従来からあった感染症が再活性化することを念頭に置いているのですか。

亀田　そう思います。もちろん、もともとあった病原菌の再活性化のみならず、治療中に新たな曝露による感染症もあるので、両方に気を配らなくてはいけないと思います。

齊藤　そういった場合は、直ちに治療に入っていくことになりますか。

亀田　はい、そうなります。

齊藤　どうもありがとうございました。