# 発作性心房細動のカテーテルアブレーション

### 東京慈恵会医科大学循環器内科教授

## 山根禎一

(聞き手 池脇克則)

発作性心房細動に対するカテーテルアブレーションについてご教示ください。 施行後、洞調律に復した場合、抗凝固薬(NOAC)の投与は継続したほうが よいのでしょうか。

<大阪府開業医>

池脇 心房細動に関する質問は最近よくいただきます。ただ、その多くは新規抗凝固薬(NOAC)に関連した心房細動の質問ですが、今回は心房細動に対するカテーテルアブレーションということです。先生はこのアブレーションを世界で初めて開発、始めたハイサゲル教授のところで直接勉強されて、日本のカテーテルアブレーションの先駆者の一人としてやっておられます。カテーテルアブレーションを行っている施設も増えて、患者さんは右肩上がりに増加していると理解してよいのですか。

山根 先生が今おっしゃったように、心房細動は本当に患者数が多い、common diseaseの一つにも数えられているもので、心房細動のマネジメント

の中でも、NOACといわれるものが出てきたこと、そしてもう一つは、カテーテルで長い間、不治の病といわれていた心房細動が治るようになった、この2つが最近の大きな変化だろうと思います。

そしてカテーテルの治療が始まったのが、何年なのかを定義するのは難しいのですが、その場にいた私としては2000年から始まったと思っています。世界で初めての症例が行われたのが2000年でした。ですから、そこから18年経ったということですね。

私が留学から帰国して日本で始めたとき、本当にまだ少ない施設でしかできませんでしたが、今は器具も便利なものがたくさん出てきて、安全に、そして効率よく治療できる環境が整って

いるもので、治療できる施設もすごく 増えて、治療数は増えているという状 態だと思います。

**池脇** アブレーションの機器の進歩 もあるのですが、例えば最近、クライ オバルーンアブレーションという名前 を耳にします。これも新しいアブレー ションなのでしょうか。

山根 クライオバルーンアブレーシ ョンは3年前に日本に導入されたので すが、大きくこの治療を変えていると 思います。心房細動の治療では肺静脈 の入り口部付近を治療することが基本 ですが、以前はその入り口部の付近を 細いカテーテルの先端で、少しずつ焼 いていくという、かなり高度なテクニ ックを要するものだったのです。クラ イオバルーンとは、カテーテルの先端 に直径3cm弱のバルーンが付いていて、 肺静脈の入り口にバルーンを押し当て、 その中に冷凍凝固用の液体窒素を流し 込むものです。それがうまく密着すれ ば、ワンショットで1本の血管の治療 が完結するものです。つまり、技術的 な閾値を下げて、治療の裾野を広げ、 より多くの患者さんが治療できる状況 になってきている。そのような進歩が カテーテルアブレーションの世界では 生じているということです。

池脇 今回の質問のNOACの使い方の前にお聞きしたいのは、心房細動、発作性あるいは慢性など、どういう患者さんにカテーテルアブレーションの

話をしたらいいのかですが、どのように考えたらいいのでしょうか。

山根 非常に大切なところを聞いて いただきました。心房細動はカテーテ ルを使ってかなり治るようになってき ているのですが、基本的なところで重 要性が変わっていないのは、早いうち に治療するという点です。心房細動は 進行性の病気です。これはわりに見過 ごされるところなのですが、心房細動 は発作性といって、時々起こる状態か ら、持続性、そして慢性というなりっ ぱなしの状態へと進行していく病気で、 治りやすいのは早いうちなのです。進 行性の病気は、何といっても早期発見、 早期治療が基本になりますが、早いう ちに見つけて、早いうちにカテーテル によって治療すると、すごく治りやす いのです。しかしこれが進行してから の治療になってくると、どんどん治り にくくなっていきます。

もちろん、見つかった段階で進行しているのは仕方がない面がありますから、そこから頑張って治療することになりますが、せっかく早いうちに見つかっていたのに、だらだらと薬で数年様子を見てしまって、それからカテーテルということになると、だいぶ治りにくくなっていることが多いのです。早期発見、早期治療というところを一般臨床の先生方にもご理解いただければと思っています。

池脇 臨床実地の先生が抱え込むよ

りも、早い時期にコンサルトをしたほうが患者さんにとってもメリットが大きいのですね。

山根 そう思います。早いうちに患者さんにこういう治療法があるのだという選択肢を提示していただくといいと思います。

池脇 今回の場合には発作性の心房 細動に対してカテーテルアブレーションを行う場合に、実際に行った後、洞 調律に戻っている。それでも、NOAC を使ったほうがいいのか。周術期の問 題もあると思うのですが、今はどのように管理されているのでしょう。

山根 NOACはカテーテルアブレーションという手術をするうえでも、非常に密接にかかわってきます。必ず手術の前からのみ始めていただきます。そして、手術の術中も、経口の薬をのみ続けることも多いです。例えばワーファリン、そしてNOACというような薬を手術の当日もそのままのんでいただくことも最近では非常に多くなってきています。

治療後、手術して一見心房細動がおさまっていれば、もうのまなくてもいいと思われる方も多いのですが、実は治療が終わった後も最低でも3カ月間はのみ続けていただくことが基本になっています。この3カ月というのは、治療が終わった後で再発が時々起こるものですから、再発が出ているのか、きちんと治っているのか、そういう治

療の効果を確かめる期間が3カ月ぐらいあるということ。そしてもう一つは、治療が終わった後、心臓の内側の内皮細胞が治療によって傷害されているので、そこに血栓がついて血栓塞栓症の原因になることを予防するために、内皮細胞が修復されるまでNOACをのんでいただきます。その時間として、少しsafety marginを取って3カ月とするのが基本になってきます。

池脇 術後、最低3カ月ということですが、洞調律に復した場合、あるいはそれが維持されている場合、心房細動のときに動悸がある患者さんならいいのですが、動悸のない方もいる。はっきり、24時間ずっと洞調律だと言い切るのはなかなか難しいですよね。

山根 本当にそのとおりなのです。 それぞれの患者さんにおいてずっと心 電図を撮り続けているわけではないの で、何で評価するのかは難しい問題で す。最終的には体の中に埋め込み型の デバイスを入れないかぎり、再発がな いと絶対的なことは言えないのです。 通常は本人の症状、そして外来にいら っしゃったときの心電図、時々行うホ ルター心電図をある程度指標にして判 断することになっていきます。再発が 否定し切れないような患者さんがもと のCHADS2のスコアが比較的高い方、 例えば高血圧、糖尿などの因子を持っ ている方の場合は、3カ月というとこ ろで切れない方も多いと思います。

さらに、今の質問は発作性ということでしたが、もとの心房細動が進行している状態の方で治りにくくなっているような方の場合には、最低でも1年間ぐらいは内服を行ったほうがいいと思います。

さらに、もう一つお話ししますと、CHADS2のスコアの中で、もともと 過去に脳梗塞を起こしているというスコアがついている方の場合には、原則 的には一生、NOACをのんでいただくことが推奨されています。ですから、一人ひとりの患者さんがどのぐらい NOACをのむのか。最低3カ月から、一生ということになりますが、これは

なかなか複雑ですので、そこの判断は ぜひカテーテルアブレーションの手術 を行った施設の担当の医師とよく相談 するのがいいだろうと思います。

池脇 確かに患者さんにとってはアブレーションを行えば、普通の脈になって、NOACからも解放されるのではないかというところが、実際、先生のように専門にやっておられる方としては中止することには慎重になるべきだということを理解して話をしたほうがよいということですね。

山根 そうですね。

**池脇** どうもありがとうございました。

# 軽症SLE

#### 順天堂大学膠原病内科学教授

## 田村直人

(聞き手 山内俊一)

軽症全身性エリテマトーデス(SLE)の治療と効果判定、および副腎皮質ステロイドの継続期間についてで教示ください。

<千葉県勤務医>

山内 田村先生、SLEは昔からよく 知られている病気ですが、最近比較的 軽症化してきたという話も耳にします。 いかがでしょうか。

**田村** 以前は診断までに時間がかかって、重症化するケースが多かったように思います。今は疾患概念がかなり行き渡っており、早い時期に診断されるケースが増えてきているという印象があります。

**山内** 病気自体が軽くなったとは言い切れないのですね。

**田村** そうですね。そのように思います。

山内 例えば、以前ですと、海岸で 甲羅干ししていると、1日で腎臓障害 がひどくなったというケースがあった ような気がするのですが、まだあるの でしょうか。 田村 今も時々、海水浴などで紫外線に長時間当たると、それをきっかけに発病したり、SLEが増悪してしまったりといったケースがみられます。

山内 そういった重症の方は専門の 先生のところでということで、今回の 質問は軽症ということですが、確かに 軽いものも増えてきたのでしょうか。

**田村** そのような印象があります。 **山内** この軽い・重いですが、何で 決まっているのでしょうか。

田村 明確な基準はないのですが、だいたいの目安として、SLEに伴う内臓病変が明確にある場合は軽症とはいえないと思います。中でも、びまん性ループス腎炎や、昔は中枢神経(CNS)ループスといっていて、今は神経精神ループス(NPSLE)と呼ばれていますが、そういった神経精神症状で痙攣を

伴うような場合は特に重症で、そのほかに重度の血小板減少や溶血性貧血で治療抵抗性のものがあります。そのような場合にはかなり強力な免疫抑制治療が必要になるわけです。軽症とは内臓病変がなく、主に皮膚病変、関節炎あるいは関節痛、それから微熱や全身倦怠感などがみられるものと考えられます。

山内 若干大ざっぱですが、皮膚症 状あるいは関節炎レベルでとどまって いるものは、ある程度専門外であって も初期のマネジメントは可能と考えて よいのでしょうか。

**田村** それは可能だと思います。ただし、びまん性ループス腎炎をはじめとするその他の症候が出現してこないか、血清学的な変化はないかなど、しっかり経過を見ていく必要があるかと思います。

山内 蛋白尿などは大きいですね。

田村 そのように思います。

**山内** 腎臓のチェックは必ず行うと いうことですね。

**田村** 尿検査は定期的に行う必要があります。

山内 SLEには非常にたくさんのマーカーがあって、どれを見て重症度や、あるいは治療への反応を判断したらいいのかわかりにくいのですが、このあたりはいかがでしょうか。

**田村** 診断のマーカーは主に自己抗体ですが、これは幾つかあります。活

動性のマーカーといいますか、治療の 目安となる代表的なものは抗二本鎖 DNA抗体、それから血清の補体価に なります。活動性が高いときは抗DNA 抗体が上昇することが多く、補体は炎 症のために消費されて低下することが 多いので活動性の評価に用いられます。 もちろん、血球数や尿所見、その他の 症状と併せて総合的に考えることが必 要です。

山内 この2つに関しては、治療効果あるいは病勢を反映すると考えてよいのですね。

田村 そうですね。

山内 SLEというと、よく出てくる のが抗核抗体ですが、この位置づけは どうなっているのでしょうか。

田村 抗核抗体は様々な核抗原に対する自己抗体の総和をみており、いろいろな染色パターンがあります。そこからどういった自己抗体があるのかはある程度は推測できるので、スクリーニングという意味では必要な検査です。しかし、その抗体価は短期的な変化も少なく、鋭敏な検査ではないので、活動性評価や治療の効果判定のマーカーとしては適さないと考えられています。

山内 確かにこの抗体価と病気の勢いはあまり関係しないことも多いようですね。

田村 全くその通りです。

山内 一方、補体にもCH50などいろいろありますが、こちらはどれが一

番いいというのはあるのでしょうか。

田村 いろいろな考え方があると思うのですが、CH50は補体全体の総和で活動性SLEでは低下するので、これを測る場合もありますが、試験管の中で補体が活性化され消費されてしまうcold activationなどでは低値となってしまいますので、注意が必要です。C3は第二経路の活性化を反映し、活動性SLEで低下がみられるため、よく測定されます。初期経路のC4も低下しますが、SLEではC4欠損が少なくないため、指標として適さない場合もあります。

山内 こういったマーカーと実際の 症状が少し乖離する例がたまにあるの ではないかと思うのですが、いかがで しょう。

田村 先生がおっしゃるとおり、症状などは全くないのですが、抗二本鎖DNA抗体価が非常に高く、上限を振り切れていて、低補体もみられることがあります。そういった場合にどうするのか、基本的には症状がない場合は治療を行いませんが、今後出現する可能性は高いと考えられますので、患者さんによくお話しすることが重要です。

**山内** そのあたりは専門家の先生に、 ということでしょうか。

**田村** 基本的には症状を重視して、症状が軽ければ、その症状に合わせた治療をまず行い、よく経過を観察して、例えば蛋白尿などが出てくれば、早め

に専門医に紹介していただくということでよいかと思います。

**山内** 症状が軽い場合、第一選択薬 としては何が使われているのでしょう。

田村 皮膚症状でしたらステロイドの外用薬を使うことが多いと思います。それからタクロリムスの外用薬を使用することもあるかと思いますが、保険適用ではありません。関節痛や関節炎に対しては、とりあえずは非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を試します。

山内 例えば関節炎でも突発することが比較的多いような感じがしますが、これらの薬剤を使っていて、いつまで使うか、効いているか、効いていないかの判定は、どのあたりを目安にしているのでしょうか。

田村 非常に再燃が多い疾患ですので、薬を減量したり、やめたりすると、また悪くなる可能性はあると思います。再燃したときに、最初にあった症状と全く同じかというと、それはわからなくて、別の症状が出てくる可能性もあるので、そこは慎重に減量、中止していかなければいけないと思います。半年以上症状が落ち着いていて、先ほどお話ししたようなマーカーも落ち着いているような状態でしたら、患者さんとよくご相談されたうえで減量、中止していくことも選択肢にあると思います。

山内 具体的に言いますと、NSAIDs で例えば2~3週間ぐらい様子を見て から、だめだったらステロイド薬ということで、初期投与量はどのぐらいのものなのでしょう。

**田村** ステロイド薬は、軽症ですの で低用量になりますが、1日10mg、多 くても15mgまでというところかと思い ます。

山内 比較的早めに5 mgあたりに持っていきたいというのがありますが、 症状が改善してくればそのあたりはい かがでしょう。

田村 ケース・バイ・ケースだと思いますが、もちろん数日単位ではなくて、1カ月単位など長い期間で、減量していくことは可能だと思います。

山内 最近は4mg、2mgといった感じで、1mg単位にもなっていますが、これも推奨されているのでしょうか。

田村 それもケース・バイ・ケースだと思われますが、ステロイド薬は2割ずつ減らしていくことがいわれており、5mgの2割だと次は4mgになるということで、患者さんも不安が少なく、少しずつ減らしていくこともよく行われていると思います。

山内 最後に、最近話題の薬はある

のでしょうか。

田村 軽症例に関してお話ししますと、ヒドロキシクロロキンという薬剤があり、これは抗マラリア薬に分類される薬剤ですが、海外ではかなり以前からSLEやリウマチの治療に使われていました。この薬剤は関節炎や皮膚症状によく効くので、ステロイド薬を使う前に投与されることも多いのですが、その他の病態においても予後を改善することや、感染症、血栓症などのリスクを軽減することが知られており、SLEのベースの治療薬として考えられています。

**山内** 日本でも使えるようになった のですね。

田村 日本でも使用可能となり、長期処方もできるので、現在かなり使用する機会が増えてきていると思います。しかし、非常にまれですが、網膜症という副作用が出る可能性があるといわれています。この薬剤を使用する前と使用後は、半年から1年ごとに眼科で網膜のチェックをしていただくことが必要です。

山内 ありがとうございました。

# 慢性骨髄性白血病

### 東京慈恵会医科大学附属第三病院腫瘍 • 血液内科診療部長

## 土 橋 史 明

(聞き手 山内俊一)

開業の内科医における慢性骨髄性白血病の初期の捉え方、検査、治療法についてご教示ください。

<福岡県開業医>

山内 土橋先生、初期の捉え方ないし検査は、最近、健康診断などでも上がってくることがありますが、病気の性格上、専門医が扱うところがあります。どのあたりまで詰めて、どこの段階で専門医に送るか、といった質問かと思います。まず実際に白血球が少し多くなっていることで出てくるのでしょうね。

土橋 多くの場合は健康診断でどう も白血球が多いようだ、再検査をしな さいというかたちで受診される方が多 いです。特に日本の場合、健康診断の システムが発達しているので、多いの だと思います。

山内 我々も10,000/mi前後ぐらいはよく見るのですが、有名な類白血病反応ですと、ほかにも全身状態が悪いといったことが出てきます。この慢性骨

髄性白血病は初期症状はないのですね。

土橋 初期症状は基本的にないとされていて、WHO分類第4版においても、半数以上の人は自覚症状がなしとなっています。

**山内** 本当にデータだけですね。

**土橋** データだけになります。

**山内** 少し白血球が多いというところでは、比較的多い原因としてどのようなものがあるのでしょうか。

**土橋** 先ほど言われました類白血病 反応もそうですが、我々が多く経験す るのはたばこ、喫煙の問題です。

**山内** 確かに少し上がるケースが多いように思いますね。

**土橋** 上がる人は20,000/mi近くまで上がることを私たちは経験しています。ただ、逆にそれは診断も簡単で、一生やめなくてもいいから、ともかく2~

3週間やめてくださいというと下がります。

山内 20,000/miぐらいというと、けっこうたいへんですね。

土橋 ちょっとびっくりしますよね。 山内 12,000~13,000/㎡でも普通どうしようかという話になると思います ので、もう間違いないと思ってしまうかもしれませんね。どこに注目したらよいのでしょうか。

**土橋** 先ほども言いましたように、 基本的には自覚症状がないので、何を 見たいのかというと、白血球の質の問 題になると思うのです。

山内 分画ですね。

土橋 そうですね。ですから、今、通常の採血で外注、開業の先生たちも外注で出されても、分画、血液像はすぐ検査会社も読んでくれますので、疑ったときには検査に出すのが一番重要だと思います。

**山内** その中でも特にどこに注目するのでしょうか。

土橋 昔、教科書でいわれていた骨髄球が出てくるということもあるのですが、我々が一番多く疑うのは好塩基球増多、basophiliaがあるかどうかが重要になってきます。

山内 好塩基球ですか。

土橋 そうです。

山内 そうすると、blast、myeloと いったものではない。

土橋 blast、myeloが出てくるような

ときにはかなりの白血球の数になっているはずです。健康診断によっても正常値はいろいろありますが、一番問題なのは、10,000~15,000/㎡でだいたい検査会社は引っかけます。20,000/㎡を超えると、おそらく血液像でもmyeloなどは出てくると思うのですが、12,000/㎡とかそのぐらいで出てくるというのはなかなか難しいと思います。そういうときには好塩基球の増多があるかどうかがすごく重要になってきます。

**山内** 白血球数はそんなに増えていないのに好塩基球が増えているというケースもあるのでしょうか。

土橋 あります。私が経験した中で、一番白血球の数が少ないのは9,600/㎡で慢性骨髄性白血病という診断をしました。それはそう多いケースではないので、あまり心配される必要はないと思いますが。

山内 たばこを吸っている方だと、これはたばこだろうといって流してしまうこともあるのですが、むろんヘビースモーカーでこの病気を発症しても全然不思議ではないから、とりあえずは分画を見て、経過を追う。

土橋 私は経過を追うことが一番重要だと思っています。ちょっと見て、「ああ、これはよくあることだから、調子が悪くなったらまた来院してください」ではなくて、白血球の数に違和感を感じたら、「1カ月後にもう一回来てください」と経過を追われたほう

がいいと思います。

山内 この病気は、初期に発見されたとして、急速に悪化するよりは、比較的長く経過する例が多いのでしょうか。

土橋 基本的に昔からいわれている、いわゆる慢性期、移行期、急性転化期という3つのタイプに分かれますが、初期の慢性期の場合には、それが移行期、病気が増悪するまでに4~6年ぐらいかかるといわれています。ただ、確かにすごく難しいのは、初めの一歩がどこだったのか、誰にもわからないところがあります。

山内 確かにそうですね。

**土橋** ただ、1分1秒を争うものではないと思っています。

**山内** 逆に白血球が減るケースはあるのでしょうか。

**土橋** 慢性骨髄性白血病では、ほぼないと思います。

山内 患者さんの職業歴で、放射性 物質を扱っているような方も時々いらっしゃるのですが、こういった方で少し高いなといった場合、疑うべきなのでしょうか。

土橋 血液疾患を疑うことは絶対に 必要だと思います。ただし、私が経験 した中だけかもしれませんが、多くの 場合は慢性骨髄性白血病ではなくて、 いわゆる急性白血病、あるいは骨髄異 形成症候群の場合が多いです。

山内 この病気では有名なフィラデ

ルフィア染色体というものがありますが、これも測られるのでしょうか。

土橋 診断を確定するためには絶対 必要ですが、実際、9番目と22番目の 染色体の相互転座で起こって、BCR-ABLというキメラ蛋白をつくるので す。今、技術が進歩していて、BCR-ABLそのものを測れるような手段が ある。特に、我々もよく使うのですが、 通常の末梢血の採血で好中球FISHは BCRとABLの融合を目で見ることが できるのです。これは保険が通ってい て、1カ月に1回であれば通常にでき る検査です。何となく白血球に違和感 を感じて、血液内科に送っていいのか どうか悩んで、慢性骨髄性白血病かと いったときには、好中球FISHを採血 で出されるといいかもしれません。

**山内** これも一つの重要なポイント になりますね。

**土橋** かなり重要なポイントだと思います。

山内 それ以外に、普通の生化学検 香で異常はあまり出ないのでしょうか。

**土橋** 生化学検査ではほとんど出ないです。むしろ、先ほど言い忘れたのですが、慢性骨髄性白血病は血小板が比較的増えやすいのが有名です。

山内 そのあたりが大事ですね。

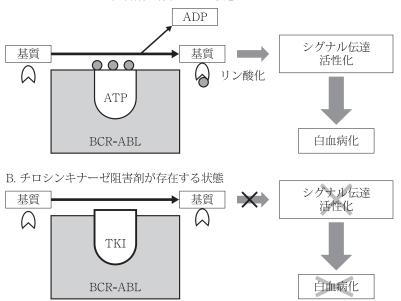
土橋 そうですね。

**山内** 炎症反応もあまりないのでしょうか。

土橋 炎症反応は出ないです。

### 図 チロシンキナーゼ阻害剤の作用機序

A. チロシンキナーゼ阻害剤が存在しない状態



ATP:アデノシン三リン酸 ADP:アデノシン二リン酸 TKI:チロシンキナーゼ阴害剤

**山内** 白血球をよく見るということですね。

土橋 これもWHO分類第4版では、50%ぐらいの方で脾臓が触手できるとなっています。ただ、私はなかなかそこまでできないですね。確かに慢性骨髄性白血病だと、脾腫が非常に重要な問題ですが、CTあるいはエコーで判定しているのが私の現状です。

**山内** 逆に言うと、脾腫があることから、わかるケースもあるのでしょう

か。

土橋 要するに、全然関係ない白血 球を調べるようなことではなく、例え ば肝臓の経過を追っている人、あるい は膵臓の経過を追っている人で、何か わからないのだけれども脾臓が大きい。 脾臓が大きいから、ちょっと血液を調 べてみようという順番になる人もいま す。

**山内** 最後に治療法についてですが、 まず現実問題として、この病気はいわ ゆる寛解になって、地元の先生に戻す ことはありうるのでしょうか。

土橋 2000年に出たチロシンキナーゼ阻害剤という非常に優れた薬が今は何種類も出ているのですが、その管理の仕方はいわゆる分子レベルの効果で管理をするかたちになっていて、正直なところ、血液内科医が必ず診るべきだと思っています。おそらく血液内科医たちも、自分が治療している間は、この後、近くの先生に治療してもらってくださいということはあり得ないと思います。

山内 やはり副作用も多いのですか。 土橋 薬の種類によって副作用のプロファイリングが全然違うのですが、 やはり独特の副作用がありますし、薬を止めることが増悪につながる可能性を持っています。やはり慣れた血液内科医が治療をするべきだと思います。

**山内** きちんとした治療を受けられた場合、この病気の予後は最近は非常

にいいようですが。

**土橋** すごくいいといわれていまして、今、5年生存率で9割ぐらいだと 思います。

**山内** 例えば、先生が自身で診られている患者さんで、現時点で最長生きられている方はどのぐらいの年数ですか。

土橋 この薬をのんでいる方たちは、薬が発売されてからですから、16年ぐらいです。日本で使われたのは2001年ぐらいからになるので、実際はチロシンキナーゼ阻害剤をのまれてから、今度で17年目というかたちです。ほとんどの方がお元気です。それ以前は骨髄移植で一部治る人たちはいました。

**山内** ということは、この先も相当 期待できるわけですね。

土橋 かなり期待できると思います。

**山内** それは非常に心強いですね。

**土橋** 時代を変えた薬だと思います。

山内 ありがとうございました。

# 血液によるがん検診

#### 国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野・分野長

## 落谷孝広

(聞き手 池田志斈)

国立がん研究センターのチームが「血液 1 滴で13種類のがんを診断する」という画期的な研究成果を伝える報道がありました。この診断の詳細と、どこへ行けば受検できるのか、費用などについてもご教示ください。

<岡山県開業医>

マイクロRNAについてご教示ください。

最近血中マイクロRNAをがん検診に応用する治療が開始される旨の報道を見受けました。

<大阪府開業医>

池田 落谷先生、今回は質問が2題来ていまして、血液1滴を使って13種類のがんを診断する。現実的にはマイクロRNAを使ってという質問ですけれども、マイクロRNAというのはどのようなものなのでしょうか。

落谷 マイクロRNAというのは、字のごとく、小さなRNAということで、核酸の一種です。皆さんも、我々の体のゲノムというのは非常に重要だ、DNAがいわゆる我々の体の設計図をなしているということはよくご存じだと思いますが、人間のゲノムの数とい

うのは2万ちょっと。実はこれは齧歯類であるマウスとあまり変わらないのですが、人間のマイクロRNAの数は齧歯類に比べて圧倒的に多いということがわかっています。つまり、我々人間は進化の過程でゲノムの数はあまりいじれなかったのだけれども、マイクロRNAの数と種類を増やすことによって進化してきたといえます。つまり、マイクロRNAというのはゲノムを微に入り細を穿って調整する、いわゆるファインチューナーのようなものだと考えられています。

池田 messenger RNAのように蛋白質になっていくのではなくて、それ自体が機能を持つRNAということなのですね。

落谷 そのとおりです。実は、まさに今おっしゃっていただいたように、蛋白質をコードしない、いわゆるnon cording RNAの一種で、22塩基という非常に小さなRNAです。これそのものがゲノムの働きを調節する。そういった大きな役割を担っています。

池田 こういったRNAが血液の中に流れているということですが、不思議なのは、普通RNAはすぐ分解されてしまいますよね。なぜこれが活性を持ったまま流れているのでしょうか。

落谷 それがとても重要なところです。実は、正常な細胞も、あるいはがんのような少し変わり者の細胞も、このマイクロRNAというのを細胞の外に分泌している、そういった事実がだんだんわかってきました。でも、マイクロRNAはRNAですから、DNAよりも分解されやすい。ところが、血中にある程度とどまって流れている。この理由は、エクソソームという100ナノメートル前後の小胞体にパッケージングされて分泌されている、そういった事実があったのです。

**池田** 守られて流れているということですね。

落谷 はい。

池田 先生のお話を聞くと、たくさ

んの種類のマイクロRNAがあるのだ と思うのですけれども、どのくらいの ものがあるのでしょうか。

落谷 実際に人間の細胞の中には、現在、2,588種類くらいのマイクロRNAがあるといわれています。この中で細胞が分泌して、多くの皆さんの血液中をめぐっているマイクロRNAの種類はだいたい1,000種類ぐらいと考えられています。

**池田** 1,000ですか。その中から、がんに関係するものというと何種類ぐらいあるのでしょうか。

**落谷** そこが大事なところで、健康な方が残念ながらがんのような病気になると、実は100種類前後が変化するといわれています。つまり、がんの方は健康な方とは異なる種類と異なる量のマイクロRNAが、100種類ぐらい流れているということです。

**池田** がんの種類によって増えたり するのかと思いますが、量的なものは どのように解析されるのでしょうか。

落谷 実は血液中を流れるマイクロ RNAの解析方法はいろいろなタイプ があります。例えば、皆さんご存じの いわゆるarrayのようなかたちで、す べてのマイクロRNAの種類をハイブ リダイゼーションという手法で読み取ってしまうもの、あるいは最近最も世界中ではやっているNGS、つまりゲノムをシークエンシングする。その手法でマイクロRNAも読み取れます。こ

ういったかたちで、ある特定のマイクロRNAのいわゆるコピー数を正確に血液中で把握することができるようになってきました。

**池田** 100を一遍にやるというのは 技術的にもたいへんだし、コストもだ いぶかかると思うのですけれども、そ の辺はいかがでしょうか。

落谷 実際にはがんで変化するのは、そのがんごとにだいたい100種類前後と考えられますけれども、その100種類の中から最もよい組み合わせを選んで、そのがんであることを正しく判定する、こういったかたちに持ち込みます。そうなりますと、だいたい一つのがんを決定するのに3~5種類前後で最も良い精度を出せるということがわかってきました。

**池田** それは過去の先生方の膨大な研究の成果で3つから5つに絞れたということですね。

落谷 そうですね。私どものプロジェクトでは、1つのがん種ごとに何千検体という解析をしていますので、非常に正確な答えが出ます。その結果、どのがんを見つけるのにも、だいたい3~5種類ぐらいのマイクロRNAで十分であるということがわかりました。

池田 がんにかかっているかどうか、 心配な方がいらっしゃいますけれども、 不幸にしてすでに早期ではなくて進行 した場合もありますね。早期がんのマ イクロRNAの発現量と進んだ場合の マイクロRNAの発現量、これは異なるのでしょうか。

落谷 とても大事なポイントですね。 実は、我々はがんを早期に発見する、 つまり、がんの早期診断のマーカーと してこのマイクロRNAを研究してき て、13種類のがんを早く見つけるため のマイクロRNAが決まりました。今、 実際にこういった早期発見のマイクロ RNAが、ステージが進んだ場合でも同 じように出ているというがんもわかっ ていますので、実はこのマイクロRNA というのはどのステージでも、そのが んを正しく判定できる。そういったマ ーカーになる可能性も出てきました。

**池田** 逆に言いますと、早期でも、 ある程度進行しても、両方の診断に役 に立つということですね。

落谷 そうですね。

**池田** よく原発不明のがんという困ったものがありますが、そういったものにも使える可能性があるということですか。

落谷 非常に期待が持てるポイントだと思っています。実は、もうすでにがんの組織においては、病理医の先生が非常に判断に困るがんにおいて、マイクロRNAのプロファイルを調べることで、がんの判別に非常に役に立ったという例がすでに知られています。我々の血液中のがんのマイクロRNAも、ひょっとしたらそういったことも可能かもしれません。

## プロジェクト概要



- 1. 感度特異度の高い早期診断マーカーはがんの死亡率を改善し、医療費削減に貢献
- 2. 国立がん研究センターのバイオバンクの豊富な検体、臨床情報を効率的に活用することで迅速な開発が可能である(5年後の実用化をめざす)
- 3. 早期診断のみならず、治療効果予測、新規薬剤の開発への応用も期待できる

**池田** 今後応用がきく手法でもあるということですね。一方で、従来の腫瘍マーカーがありますが、それはいったい何だったのかという考えもありますね。

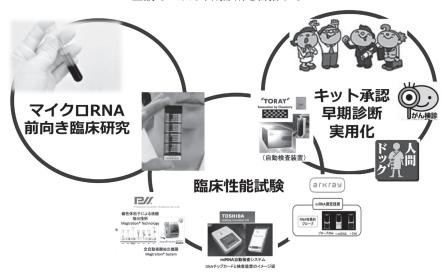
**落谷** 今世界中に腫瘍マーカーは42 種類以上あるといわれていますけれども、これはもちろん臨床の現場でドクターがお使いになるのに非常に重要なマーカーだと思います。ところが、残念なのは早期発見、がんの早期診断にはなかなか向かないということがずっ

といわれてきました。おそらくその理由は、こういった腫瘍マーカー、従来のものはがん細胞の表面の、ある蛋白質を目印にして、がん細胞がある程度大きくなって増えてきて、そして栄養が来ない、あるいは酸素が足りないということで壊死をする、がん細胞が死ぬことによってばらばらになって、偶然に血液中に漏れ出てくる。こういったものを見つけていたということなので、なかなか早期診断ができないということだったのだと思います。

### 図2

### 前向き臨床研究が2017年からスタート

血液でのがん早期診断を目指して…



**池田** 2つの要素ですね。大きくなる、そして死んで血液に暴露する。これですと、偶然みたいなものが多いわけですね。

落谷 そうですね。

**池田** ちょっと究極の質問かと思う のですけれども、どこに行けば検査を 受けられるのか、費用などはどうかと いうご質問なのですが。

**落谷** 多くの国民の皆さん、あるいは診断などの医療に従事される先生方も、それについては非常に関心が高くて、よく質問をいただきます。実際に今我々の研究段階では、13種類のがん

の早期発見のマイクロRNAがほぼ同定されました。でも、現在やっている前向きの臨床研究と申しますのは、実は新たにがんになられた方の血液をいただいて、本当にこれが正しいかどうかを慎重に見ています。この研究が終わるのがおそらくあと1年から1年半。それが済みますと、企業の方がいわゆる体外診断薬というかたちで国に申請するということになります。それが認められると、使えるようになる。どこでこの検査を受けることができるかということですけれども、我々が想定しているのは人間ドックや、あるいはが

んの一次検診センターのようなところ、 そういったところで受けていただくこ とができる。

池田 先生方がずっと3つから5つの候補のマイクロRNAに絞る過程で使われていたものはどんなサンプルなのでしょうか。

**落谷** 実際には私ども国立がん研究 センターが持っていますバイオバンク といったものです。本当にありがたい ことに、これは患者さんから、残った 検体はどうぞ研究に使ってくださいと いう承諾をいただいた上で保存されて います。でも、残念ながら、2~5年 たちますと、どうしてもマイクロRNA は壊れてきますので、その差を見てい る危険性があるため、新たに今フレッ シュな検体ですべてを再検証している という段階です。

池田 そういう意味では、今先生が行われている前向き研究があと数年から、遅くても5年ぐらいで出るだろうということで、そこでがん診療が画期的な変化を遂げていくだろうということですね。どうもありがとうございました。

# 心理療法

## 日本大学医学部附属板橋病院心療内科部長

## 丸 岡 秀一郎

(聞き手 池脇克則)

心理療法の3本柱である「自律訓練法」「交流分析」「行動療法」についてご 教示ください。

<静岡県開業医>

**池脇** 私は内科の医師として外来を 担当していますが、あまり心の悩みに 対してアプローチすることがなく、心 理療法になじみがないのです。まず心 理療法、これはどういう患者さんが対 象になるのでしょうか。

丸岡 その前に、自己紹介を兼ねてお話しさせていただきます。私は日本大学医学部附属板橋病院の心療内科で診療していますが、同時に呼吸器内科、アレルギー専門医として一般臨床も担当しています。心理療法は心理社会的ストレスにより、精神症状や身体症状がでた患者さんに薬物療法以外のアプローチを行う治療法です。したがって、対象となる患者さんはストレスで健康状態が悪化した方ということになり多岐にわたります。例えば個々の患者さんがお持ちの心理、社会的な背景が体

の病気の悪化につながっている状態を 先生方も多々経験されていると思いま す。心と体の心身相関があり、それに よって生じた身体疾患の病態が「心身 症」です。この心身症も心理療法の対 象であり、その治療を行うところが 「心療内科」で、基本的には私のよう に心理社会的要因についてもマネジメ ントする内科医が担当します。

**池脇** 今先生がおっしゃったのは、対象の患者さんは、いろいろなストレス、悩みが体の問題として出てくる。それが心身症ですから、非常に広範な患者さんを対象としているといってよいでしょうか。

**丸岡** そうですね。一部紹介しますと、喘息という病気がありますが、これはアレルギー性の炎症が起こって、空気の通り道が狭くなって息苦しくな

る病気です。そこにストレスがかかって発作が増悪してしまう、あるいはコントロールが非常に悪くなる患者さんが多々いらっしゃることが昔から言われています。呼吸器心身症の代表的な病気で実際に薬物療法ではなかなかコントロールがつかない患者さんが、心理療法も含めた心身医学的アプローチでコントロールができるようになるケースがあります。

**池脇** 病は気からといいますが、喘息が悩み、ストレスで悪くなっていく。 たぶんこれは血圧などでもそうでしょうし、日常我々が診ている患者さんの 病態にわりと関係していますね。

丸岡 密接にかかわっています。

**池脇** 今日の質問は心理療法には自律訓練法、交流分析、行動療法と3つの柱があるということですが、わかりやすく説明していただけますか。

丸岡 非常に受け取りにくい部分があるかと思うのですが、3つの心理療法を含む心身医学的アプローチは、身体疾患のマネジメントをするうえでは非常に有効であることがわかっていて、薬物療法ではないアプローチで、より自然なかたちで患者さんの病態改善にいい効果を与えると行われています。基本的には、イメージされているとおり、専門医あるいは臨床心理士が担当することが多いものですから、一般的な臨床の場で行うのは非常に難しい部分もあると思います。ただ、そのコン

セプトは一般診療においても応用できる部分があり、少し紹介させていただきます。三大柱の心理療法のコンセプトは、ぜひ活用いただければと思います。

池脇 それぞれの説明を受ける前に、例えば今回の場合は心身症に対しての心理療法ということで、おそらく世界各地でいろいろな方が独自に「私はこういうやり方だ」ということを提唱して、それぞれのところを極めたと推察します。少し簡単な言い方ですが、その中で最終的に残ったものとして、こういうものがあるという理解でよいですか。

**丸岡** そうですね。エビデンスがあり、より臨床にも応用できるものが残ってきています。

池脇 日本ですとよく森田療法というのがありますね。あれも大きなくくりでは心理療法の一つなのでしょうか。 丸岡 そうです。

**池脇** まず、この順番どおりにいく と、自律訓練法は何となく言葉でイメ ージできるのですが、どういうものな のでしょうか。

丸岡 簡単に言いますと、リラクセーション法でこれは1890年にフォークトという人が、患者さんによっては自己催眠によって催眠に類似した状態になりうることを見つけ、それをさらにドイツのシュルツという人が研究発展させて、自律訓練法という方法に行き

着いたのです。具体的には、より公式 化された語句、それを繰り返し暗誦す ることによって、その内容に関連した 身体、体の部位の活動にイメージを向 けることによって、段階的に生体機能 を変えていく方法です。

より具体的にイメージしていただくと、姿勢としては非常にリラックスした状態でスタートします。目を閉じて、ゆっくり静かに、適度な明るさのところで行っていただくのですが、標準的な練習としては一種の瞑想のようなかたちになります。まずは、気持ちを落ち着かせていって、そこから公式1から6までを、順番に、手足の重たい感じ、温かい感じ、心臓の調節、呼吸の状態、お腹、そしてひたいの調整、流しい感じ、これをある意味、公式化された語句で繰り返し暗示をかけることによって体に意識を持っていく。

**池脇** おそらく先生あるいは臨床心理士が誘導することによって、患者さん自身がリラックスした状況になると、今言われたようなことが体感できる。そういう訓練ですね。

**丸岡** そうですね。我々の中では自動的注意集中といいますが、それで結果的に自律神経の調節をよくしたり、身体の症状、あるいはストレスで非常に負荷がかかっていた状態も落ち着いていきます。

**池脇** 次に交流分析についても説明 いただけますか。

丸岡 交流分析の「交流」は、人と 人との交流という意味になります。い い人間関係を形成するためにどうした らいいのかを考える心理療法になりま す。具体的には、エゴグラムという質 間紙を使って、自身の中の自我の構造 がどういうパターンになっているのか をわかっていただいたうえで、人間同 士の交流がいい方向にいっているのか、 悪い方向にいっているのかを考えてい くような交流パターンの分析や、人生 を一つの脚本をもとにして考える脚本 分析など、幾つか分析の方法がありま す。単純にいうと、人と人との交流を いかによい関係にしていくか、という ことを考える心理療法です。

**池脇** 最後に行動療法ですが、どうでしょう。

丸岡 行動療法は、不適応行動、あまりよろしくない行動を変える目的で行う心理療法です。これは行動理論あるいは学習理論、いわゆる条件づけの理論を応用して、不適応行動をいかに減らし、いい行動に持っていくかを考え、行う心理療法です。

**池脇** これは時間がかかる訓練、治療と考えたほうがいいでしょうか。

**丸岡** そうですね。1回ですべてが解決するものではないので、確かに非常に時間もかかることもあるし、治療者側からいうと、経験も非常に大きい心理療法になります。

池脇 大学病院で心療内科があれば

スムーズですが、そうでない場合には、 丸岡 そうですね。 心療内科のクリニックや、そういうと **池脇** どうもありがとうございまし ころでもよいですか。

た。

# 慢性の片頭痛

### 埼玉医科大学神経内科教授

## 荒木信夫

(聞き手 池脇克則)

## 慢性の片頭痛についてご教示ください。

<埼玉県勤務医>

**池脇** 慢性の片頭痛についてですが、 片頭痛は慢性頭痛の一つですから、一 般的な片頭痛ということでよいでしょ うか。

**荒木** よいかと思います。

**池脇** 片頭痛の治療について、急性期の治療と予防的治療でお話しいただきたいと思います。さて、片頭痛は頭痛の中でも頻度の高い頭痛なのでしょうか。

**荒木** 日本人では全人口約1億人のうち、約8%の方に片頭痛があるといわれ、800万人以上いると考えられています。

**池脇** 比較的若い女性が多いのでしょうか。

**荒木** 女性のほうが男性の3~4倍 ぐらいはいるかと思います。

**池脇** 致命的な頭痛ではないにして も、辛いのでしょうね。 **荒木** 片頭痛はかなり辛い時期がありますので、何とか治療してあげることが大事かと思います。

**池脇** 発作が起きたときの痛烈な頭痛をどうやって改善、消失させるかに関しては、トリプタン製剤が登場してレパートリーが増えてきたように聞いていますが、どうでしょうか。

荒木 トリプタン製剤がほとんど主流です。一応5種類のトリプタンが出ていて、注射薬から点鼻薬、あとは普通の経口の薬、経口でも会議中などに水なしでのめるラピッドメルト錠とか、口に入れると溶けてしまってラムネのようにのめてしまうものもあるので、用途に応じて使い分けていくといいと思います(表1)。

**池脇** 確かに、いつ起こるかわからない片頭痛の発作が起こったときに、例えば会議中だったらなかなか水での

むわけにいかないので便利ですね。注 射薬と点鼻薬、これは経口薬とどのよ うな使い分けをするのでしょうか。

荒木 普通の方は経口薬が多いのですが、頻回に起きる方は、注射薬も使います。注射は10~15分で非常に早く効いてきますので、早く治すという意味では注射薬は便利なのですが、片頭痛の方にはかなり回数が多くなければ自己注射キットは使いません。しかし、群発頭痛などでは、毎日夜中に強く起きると、病院に来るのはたいへんですから、自己注射キットを使うことがあります。

**池脇** 注射は基本的には群発頭痛が 主な使い方で、まれなケースで片頭痛 でも使う、ということですね。

荒木 はい。

**池脇** 点鼻薬はどういう使い方なのですか。

**荒木** 経口薬だと30分から1時間以上かかってしまうのですが、点鼻薬だと30分前後で効いてくる。ちょっと早いことから点鼻薬を勧める場合もあります。

**池脇** 片頭痛は辛いですから、一刻 も早く頭痛をとりたいという意味では、 経口薬だけではなくて、点鼻薬で早め にということですね。

**荒木** そうなのです。トリプタンは 頭痛がピークに達してから使うと効果 が出にくいこともあるのです。という のは、片頭痛の方は発作のとき消化管

### 表1 トリプタン系薬剤

## 薬剤名

Sumatriptan succinate スマトリプタン錠50 スマトリプタン注3 スマトリプタン点鼻薬20 スマトリプタンキット皮下注3 mg

### Zolmitriptan

ゾルミトリプタン錠2.5mg ゾルミトリプタンRM錠2.5mg (口腔内速溶錠)

Eletriptan hydrobromide エレトリプタン20mg

Rizatriptan benzoate リザトリプタン錠10mg リザトリプタンRPD錠10mg (口腔内崩壊錠)

Naratriptan アマージ錠2.5mg

の動きも悪くなるので、薬の吸収が悪くなります。そのため、なるべく早く薬をのんでいただくのがいいのです。

**池脇** そうはいっても、経口薬が基本的には主流なのですか。

**荒木** 点鼻薬は非常に苦い味がして しまうこともあり、注射は一般の方に は少し怖いですから、主流は経口薬に なると思います。

**池脇** 何か使い分けはあるのでしょうか。

**荒木** 使い分けは、薬の特性を考えて行います。どちらかというと半減期が長いアマージという薬は、何回も繰り返し起こるような方にそれを使うと

次の頭痛発作が起こりにくい。効くに は少し時間がかかるのですが、半減期 の長いものを用いることがあります。 また、マクサルトという口の中で溶け るような錠剤もあって、これは非常に 効果の発現が早いので、これを使うこ ともあります。

あと、レルパックスというのは効果 発現も早いですし、効きがほかの薬よ り少し長く続くことから、そういうも のを使うとか、ゾーミッグという薬も 切れ味は同じようですし、イミグラン という一番最初に開発されたものも含 めて、5種類あります。患者さんによって効き具合が少し違ったり、人によっては副作用として肩とか首筋が締め つけられるような感じがする場合もあ るので、患者さんに合った薬を見つけ るのがいいかと思っています。

**池脇** これがいいだろうというのは、 ある程度使ってみないとわからないの ですね。

**荒木** そのとおりです。使ってみないとわからないので、最初に少しずつ出してみて、どれが一番よかったかをお聞きして続けることになると思います。

**池脇** 次に、予防に関してはどうでしょうか。

荒木 今、予防は予防薬が4種類ほどあります。頻度が月に1回とか2カ月に1回の人には必要ないのですが、頭痛発作回数が月に2回以上あり、寝

込むような方は予防薬を使います (**表 2**)。

予防薬は、頭痛と関係なく毎日のんでもらう薬です。Ca拮抗剤が一番使われています。ミグシスという薬で、朝晩のんでいただくことになります。また、バルプロ酸、デパケンやセレニカという薬もあるのですが、それはできたら夜寝る前にのめばよいと思います。また $\beta$ ブロッカーであるプロプラノロール(インデラル)なども効くことから使うこともあります。また抗うつ薬の中の三環系の抗うつ薬のアミトリプチリン(トリプタノール)ですね。微量に使うとけっこう有効ですが、そういうものから、合ったものを探していく作業が必要です。

**池脇** Ca拮抗剤から4種類お聞きして、さあどうやってその人に合った予防薬を見つけるのだろうと思ったのですが、これもある程度使いながら、効き方を比較しながらということですね。

**荒木** 比較しながらですね。なかった日はマイナスでいいのですが、毎日1行ずつ書いていただく「頭痛ダイアリー」をつけていただくのです。

あと、予防薬のときに気をつけていただきたいのは、あまり短期間で判定すると間違ってしまうので、注意が必要です。のみ始めて1カ月、2カ月ぐらいしないと効果が出にくい薬が多いものですから。ゆっくり効いてきますので、我慢して、1つ始めたら2カ月

表 2 片頭痛の予防薬 (慢性頭痛の診療ガイドライン2013)

Group 1 (有効)	Group 2 (ある程度有効)	Group 3 (経験的に有効)	Group 4 (有効、副作用に注意)	Group 5 (無効)
抗てんかん薬	抗てんかん薬	抗うつ薬	Ca拮抗剤	抗てんかん薬
バルプロ酸	レベチラセタム	フルボキサミン	flunarizine	クロナゼパム
トピラマート	ガバペンチン	イミプラミン	その他	ラモトリギン
eta遮断薬	β遮断薬	ノルトリプチリン	methysergide	カルバマゼピン
プロプラノロール	メトプロロール	パロキセチン	ジヒドロエルゴタミン	Ca拮抗剤
抗うつ薬	アテノロール	スルピリド	melatonin	ニフェジピン
アミトリプチリン	ナドロール	トラゾドン	オランザピン	eta遮断薬
	Ca拮抗剤	ミアンセリン		アセブトロール
	ロメリジン	デュロキセチン		ピンドロール
	ベラパミル	クロミプラミン		アルプレノロール
	ARB/ACE阻害薬	Ca拮抗剤		オクスプレノロール
	カンデサルタン	ジルチアゼム		その他
	リシノプリル	ニカルジピン		クロニジン
	その他	ARB/ACE阻害薬		
	feverfew	エナラプリル		
	マグネシウム製剤	オルメサルタン		
	ビタミンB2			
	チザニジン			
	A型ボツリヌス毒素			

適応外情報を含む

以上は様子を見て、頭痛の程度が軽くなる、回数が減るなど、そういうのをダイアリーで確認していただくのが大事かと思います。

**池脇** 4種類全部試すかどうかは別にしても、長い時間をかけて自分に合う予防薬を見つけていくぐらいの気持ちがよいのですね。

**荒木** そのほうがいいですね。半年 ぐらいはかかるかと思います。

**池脇** 予防薬をのんでいるからといって、完全に予防できるという症例は 少ないのでしょうか。 荒木 そうなのです。1回も起きなくなってしまう人がまれにはいますが、大半の方は予防薬をのんでも、月に10回起きていたのが3~4回起きることはよくあります。そのときの1回1回が少し軽くなることもあります。あとは頭痛の頓挫薬、急性期の治療薬のトリプタンをうまくかみ合わせてやっていく。早めにトリプタンを使って非常に強い頭痛になるのを止めてしまうと、次も起こりにくくなるので、なるべく早く止めてあげるのが大事かと思っています。

**池脇** 薬を使った予防法以外の、非薬物療法というのでしょうか、先生が指導されていることはありますか。

**荒木** 片頭痛は、発作の頭痛期に運動すると頭痛が悪くなってできないのですが、頭痛のないときに頭痛体操という、ラジオ体操のような体操をすると、けっこうよくなってくる方もいるので、お勧めすることがあります。

**池脇** 誘発因子で、例えばお酒、チーズ、チョコレートなどがありますよね。できればそういったものは避けるようにという指導もされるのですね。

**荒木** これも大事で、本人に飲食の 状況をお聞きし、そういうものはなる べく避けるようにしていただくのが大 事だと思います。

池脇 ありがとうございました。

# 高齢者の下腿浮腫

### 国際医療福祉大学塩谷病院高齢者総合診療科教授

## 岩本俊彦

(聞き手 池脇克則)

## 高齢者の下腿浮腫について対策をご教示ください。

<大阪府勤務医>

池脇 高齢者の下腿浮腫の対策ということで質問をいただきました。実は1年半ぐらい前にも、高齢者の施設に勤務されている先生から、始終車イスの患者さんで、足が腫れているという質問をいただきました。全般的な高齢者の下腿浮腫、特徴、要因、そのあたりを聞かせていただきます。

さて、足の浮腫というと、教科書的には心臓が悪い、腎臓が悪い、あるいは肝硬変などがありますが、何もなくてもむくむ、という高齢者はけっこう多いように思うのですが、どうでしょうか。

岩本 おっしゃるように、外来に来られる高齢者で下腿浮腫を伴う方はかなりいます。教科書的には様々な病因・病態(表)があるのですが、実際、高齢者を診ていて、その病因、病態を考えると、3つほど特徴があります。

1つは、長時間の不動性座位といって、 一日中椅子に座ったままで、立ったり、 歩いたりがない高齢者です。先ほどの 車椅子で来られた方もそういったもの に該当します。2つ目は薬剤で、高齢 者の場合には多薬によって浮腫が生じ てくる場合です。3つ目は、栄養状態 が知らず知らずに悪くなり、低蛋白血 症が起こって足がむくんでくる。この 3つが高齢者の場合には非常に多いと いえます。

池脇 確かに今先生が言われた3つの要因は、いわゆる一般的な内科学の教科書にはなかなか出てこなくて、老年医学のテキストで最近出てくるようになったものですね。高齢になってだんだんと活動度が落ちてきて、フレイルという問題とも関連すると思うのですが、一日中動かさない。やはり足も動かさないとむくむのでしょうか。

- 1. 血管内静水圧の上昇
  - 1) 心不全、2) 腎不全、3) 塩分摂取過多、4) 静脈弁不全、静脈瘤、
  - 5) 長時間の不動性座位
- 2. 血管内膠質浸透圧の低下
  - 1) ネフローゼ症候群、2) 肝硬変、3) 低栄養、4) 吸収不良症候群、
  - 5) 蛋白漏出性胃腸症
- 3. リンパ管閉塞
  - 1) 悪性リンパ腫、2) 悪性腫瘍のリンパ節転移
- 4. 血管透過性の亢進
  - 1) 特発性浮腫、2) 炎症、3) アレルギー
- 5. その他
  - 1) 薬物性、2) 甲状腺機能低下症、3) 神経原性

高齢者にみられる浮腫の病因・病態で特徴的なものは長時間の不動性座位、薬物性、低栄養で、これに塩分摂取過多、心不全、静脈弁不全、静脈瘤などが加わる。

岩本 座ったままの状態ですと静脈の圧が上がり、この静水圧上昇に伴う静脈うっ滞が起こって浮腫が生じるというものです。そういう方たちの生活状況をうかがうと、ほとんど椅子に座ったままという方が多い。しかも足を全く動かさないということが、この下眼浮腫の原因になっています。

**池脇** 動かす、筋肉の収縮・弛緩が、 いわゆる静脈の灌流にも寄与している ということなのでしょうか。

**岩本** そうなのです。下腿三頭筋、すなわちヒラメ筋、腓腹筋は第2の心臓と呼ばれていて、その収縮に伴って心臓に血液を汲み上げる、そういったポンプ作用があるのです。ところが、

高齢者で今のような全く動かさない状況、あるいは動かしたとしても、もうすでにサルコペニアという筋肉の減少した状態の中で筋力が低下した方では、その効率が悪くなって足のむくみが発生すると考えられます。

**池脇** 下腿の心臓、ポンプ作用がほぼないという状況で、むくんでしまうということですね。

岩本 そうなのです。

**池脇** こういったむくみは、見立てといったら変な言い方かもしれませんが、何か特徴があるのでしょうか。

**岩本** まず1つは、下腿にだけ限定 されていて、全身には見られないとい うことです。それはほかのむくみの原 因との鑑別点になりますし、もう1つの特徴は、朝は軽いのだけれども、だんだん夕方になってくるとそのむくみがひどくなるという日内変動で、そういったところをご家族の方にうかがえば、ある程度病態がわかってくると思うのです。

**池脇** 少し特殊な例かもしれませんが、座位になった原因が脳梗塞で半身麻痺という場合には、やはり麻痺側のほうのむくみが強いのでしょうか。

**岩本** そうです。麻痺側はもちろん 不動性ですが、神経性の浮腫も手伝っ て強くなります。あるいは、パーキン ソン病など、そういった運動が減少す る病態でも足がむくんできますし、高 齢者の場合にはたくさんの病気を抱え ているので、その要因はたくさんある と思います。

**池脇** 2つ目が薬物、複数の病気を 抱えている場合には、当然複数の薬が 出るので、そういったものが逆に浮腫 の原因になるのでしょうか。

岩本 多薬の中でもよく使われているCa拮抗薬、これは血管平滑筋を緩める働きがあるので、どうしても足のほうの血管が拡張して静脈うっ滞が起こることが知られています。

**池脇** そういう場合にはCa拮抗薬を 止めて、ほかの降圧薬に変更すること で比較的すぐに、むくみは取れてくる こともあるのでしょうか。

岩本 この場合は、降圧薬がほかに

もたくさんあるので、例えば利尿薬に 代えるとか、そういうかたちで血圧を 治療しながら下腿浮腫をよくするなど の方法がよいかと思います。

池脇 今先生がおっしゃったのは、薬物の中でも特にCa拮抗薬を留意しなさいということですが、多剤をのんでいることがむくみの原因になることもあるのでしょうか。

岩本 はい。どういう内容のものが 組み合わされているかにもよりますが、 例えばARBやACE阻害薬などでも浮 腫が起こるといわれていますし、ある いは漢方薬の中でも、甘草という成分 を含んだ漢方薬では浮腫が起こりやす いともいわれています。

**池脇** 浮腫が起こりやすい薬物をのんでいるかどうか、あるいはそれが多剤併用によって血中濃度が変化することも、考えたほうがいいのですね。

**岩本** 相乗・相加作用が大きく影響 してくるように思います。

**池脇** そして3つ目の低栄養、確か に高齢の方は栄養状態がよくない方も 多いと思いますが、これもやはり問題 なのでしょうか。

岩本 特にその背景として、独居老人とか、あるいは老老介護の方がどうしてもうまく食事が準備できないこともあって、3食を1食にしたり、2食にしたりして、かなり不規則な栄養管理をしているので、そういった方たちがそれを長く続けることによって低栄

養に陥ってきます。

**池脇** 確かに私の患者さんで最近、 宅配の食事サービスがあったのだけれ ども、それがなくなってから、低栄養 で具合が悪くなったという方もいまし た。そういう環境の方は、生活を含め た背景から把握しておくことが必要な のでしょうか。

岩本 そうですね。生活する地域に応じて、都会だとわりあい周りにコンビニエンスストアがあるのですが、地方になると、それも遠いところに行かなければないということで、結局我慢の生活の中で低栄養が起こってきているのです。

池脇 質問では対策を教えてくださいということで、3つ言われた中の2番目の薬剤に関しては医師のほうでそのあたりをきちんと見分け、必要であれば中止、変更するということでいいように思うのですが、座位の生活の方、そして低栄養の高齢者はどうやって対処していくのでしょう。

**岩本** 長時間の不動性座位の場合には、少なくとも足を動かしていただく。座っていてもできる運動があるので、足を上げて足首を曲げ伸ばしする、あるいは横たわって足を上げる、そうい

う中で水分が中枢に戻っていきますし、 あるいはポンプ作用で汲み上げられる ということもあるので、ぜひ座った姿 勢ででも運動ができることを、指導し ていただければよいかと思います。

**池脇** どのくらいいるかわかりませんが、なかなか自分で動かせないというレベルの方は、周りの方がマッサージする、そういうものも効果があるのでしょうか。

岩本 これは、体を横にして足を体よりも高く上げただけで戻りますし、あるいはそういった人的な支援があれば、それで足を動かす、あるいは弾性ストッキングを使って、なるべく足にむくみが生じないようにすることも、大事かと思います。

**池脇** 低栄養に関しては、栄養状態を改善することで終わってしまうのですが、高齢者の置かれている環境によって、どう対処するのか、少し難しいところがあるような気がしますが、どうでしょう。

**岩本** これは地域包括支援センターを中心にして、介護保険、社会資源を活用することが大事だと思います。

**池脇** どうもありがとうございました。

# 皮膚の搔痒に対する温熱療法

### 東海大学医学部長

## 坂 部 貢

(聞き手 池田志斈)

皮膚の掻痒に対するいわゆる温熱療法は、どの程度支持されているのかご教示ください。

<東京都開業医>

**池田** 坂部先生、いろいろなかゆみ があると思うのですが、どのようなメ カニズムでかゆみは起こっているので しょうか。

坂部 皮膚のかゆみに熱刺激は有効なのかどうか、一言で言えばそういう質問なのかと思いますが、皮膚の感覚、特にかゆみや痛みに関するメカニズムを総論的にまずお話ししないといけないかと思います。最近注目されているものに一過性受容器電位チャネル、一般的にTRP、トリップと呼んでいますが、化学刺激とか温度を受容してスイッチが入るような、そういった受容体が注目されています。

そのTRP受容体は幾つかサブファミリーというのがあり、熱刺激に対して反応するような受容体、特に43度以上の熱に受容するようなTRP-V1と呼ば

れるものがあります。そういったものは、熱い刺激が皮膚に入ったときに、まずはかゆみを惹起する反応を示すのですが、逆にそのスイッチが入った後、非常に短時間で脱感作が起こって、そのかゆみを抑えることが、わかっています。

そのほか、52度ぐらいの高い温度でスイッチするようなTRP-V2と呼ばれるものもあり、また、32~39度ぐらいまで、我々がお風呂として入るにはかなりぬるいと感じるぐらいのものでは、TRP-V3と呼ばれるものがあります。

そのほかにも冷たい刺激、25~28度 ぐらいでスイッチが入るようなTRP-M8と呼ばれるものがありますが、これは我々の研究室と国立医薬品食品衛 生研究所でクローニングした経験があります。そのほか17度ぐらいのかなり 低い温度でスイッチが入るようなTRP-A1と呼ばれるものもあります。これは温度だけではなくて、例えばホルムアルデヒドとか、化学物質に対する受容体なども兼ねているものです。

今回の話で、温かい刺激、熱い刺激というところであれば、一番関係してくるのは最初に話したTRP-V1とV2です。ただ、TRP-V1と冷感刺激を受容するTRP-A1は、かなり共有しているところがあって、その刺激が脊髄の感覚神経に入っていくときにお互いが競合することがあり、そういったことが温熱刺激を与えるとかゆみが抑えられる一つのメカニズムとして考えられるかと思います。

**池田** 例えば、TRP-V1が刺激されると、TRP-A1も刺激される。

坂部 一緒に刺激されてしまう。

**池田** 神経としては勘違いしてしまって、冷たい感覚も来たりすることで、かゆみが相殺されるのですね。

**坂部** はい。情報の入力が相殺されるということです。

池田 TRP-V1に関して、一度43度 以上で刺激されると、1回かゆみが出るような感じなのですが、すぐにダウンレギュレーションというか、抑えられてきて、かゆみを感じなくなってしまう。我々がちょっと熱いお湯に入ると、最初チリチリッとしますが、すぐに慣れてしまいますね。

坂部 慣れて、その温度に適応して

しまいます。熱い温泉に入った後でも、 しばらくすると逆にちょっとぬるめの 感覚があったりするのは、こういった 電位チャネルのダウンレギュレーショ ンによるものだと思います。あとは、 そのほかのものが活性化されるという ことです。

池田 TRP-A1などの活性化によって冷たくも感じてしまうということですね。TRP-V1などは神経細胞に発現されているのでしょうか。

**坂部** 自由神経終末の端末であるとか、例えば表皮だとケラチノサイト、表皮の細胞に発現していたり、そういった末梢の組織のかなり広いところに分布していることが、最近わかっています。

**池田** 通常の皮膚だと神経が皮膚表面に露出しているわけではないので、どういうことかと思いますが、その表皮ケラチノサイトに温度が反応して、ケラチノサイトがレセプターを活性化する。それから神経のほうにもですか。

坂部 主にC fiverというC線維を介して脊髄の後ろのほうに入っていく経路だと思います。

池田 ケラチノサイトはたくさんあるので、温熱を介してチャンネルが動いて神経に刺激が加わっていくということですね。逆に言うと、表皮細胞でTRP-V1のダウンレギュレーションが起こると神経に行かなくなって、かゆみも忘れてしまうのですね。43度以上

と、52度ですね。

坂部 52度だとかなり、人間が急に 入るのには非現実的な温度だと思いま すので、いわゆる温泉などでいう高温 浴、42~43度ぐらいがちょうどTRP-V 1のスイッチが入るぐらいの温度かな と思います。

池田 43度以上がいいだろうという話ですが、TRP-V1以外にも、よくヒスタミンなどがありますね。そういったものに温度はどうなのでしょうか。

**坂部** TRP-V1も一部ヒスタミンの 受容体も持っているというか、ヒスタ ミンでもスイッチが入ることがわかっ ています。

池田 逆に言うと、ヒスタミンによるかゆみがTRPを通じて起こっている。 そこで温熱をかけてTRPのダウンレギュレーションが起こると、ヒスタミンのかゆみもある程度抑えられる。

**坂部** 抑えられると思います。あと、V1はいわゆるタキキニン類、サブスタンスPでもスイッチが入ることがわかっていますので、総合的なかゆみのシグナルに対応していることが、少なくとも動物実験のレベルではわかっています。

池田 今のキーワードで、ヒスタミンも、サブスタンスPも出ました。サブスタンスPはよく神経末端から出てきて、肥満細胞を活性化させますね。表皮角化細胞も刺激されますが、そういったところにTRP受容体が絡んでい

る。

坂部 絡んでいて、いわゆるneurogenic inflammation、神経原性炎症と。

池田 かゆみのループですね。

**坂部** はい。それに関係しているのかと考えられています。

池田 神経にTRP受容体があって、 サブスタンスPやヒスタミンの刺激が あったら、それも温熱である程度抑え られるのでしょうか。

**坂部** 抑えられる可能性があると思います。

池田 こういったかゆみのループとか、TRPの受容体のことは主に動物実験で行われているのですか。

**坂部** 動物実験で行われていることが多いです。

池田 よくTRPの1とか4とか、ノックアウトマウスで、フロアを熱くしておいて、どの温度までネズミが歩いていくかというのがありますよね。ああいうことで見つけられているのですか。

坂部 そうですね。あとは交互に TRP受容体を発現させて、それもいろいるなV1を発現させるとか、M8を 発現させるなどして、いろいろな化学 物質を振りかけ、それに反応したときに、いわゆるカルシウム・インフラックスが起こるので、光るようにしてあげると、TRP受容体を刺激する、いろいろな未知のスクリーニングをすることができます。今その遺伝子導入した

イーストを使って、いろいろやろうと しているところです。

池田 TRP受容体に反応する物質、 カプサイシンもそうですね。

坂部 はい。

池田 カプサイシンも一時、かゆみ を抑えるのではないかということでしたが、こういうものがTRPを介して動いているわけですね。

坂部 はい。ですから、実際、例えば39度ぐらいのぬるいお湯に入っていても、そこにカプサイシンが入っていると多分43度ぐらいの感じになると思います。

**池田** 合わせ技のようなかたちですね。

坂部 よく入浴剤などでもトウガラシの成分といってカプサイシンが入っているものがあって、体がほてるような感じになるような効果効能が書いてある入浴剤があります。

池田 そういうことなのですね。なんであれが入っているのかと思って。よく高齢の方で「熱いお湯じゃないとだめだよ」と言って、周りに心臓に悪いからと言われているような方には、逆にカプサイシンを入れたようなお風呂で満足感が得られるのですね。

坂部 満足感が得られると思います

し、電気代も助かるのではないかと思います。

池田 確かに、高温を維持するために沸かし続けるのはたいへんですからね。非常におもしろいですね。逆に言うと、かゆみをとめるだけではなくて、皮膚の感覚をこういったものでコントロールできるのですね。

坂部 はい。あとは、ハッカのような、メントールのような清涼感といいますか、それもTRP受容体を介してスイッチが入ってきます。

**池田** 例えば夏場、お風呂に入って、 あがった後、ちょっと暑いなというと きは、メンソール系のものを入れると か。

坂部 冷感刺激を与えるような、 TRP-M8はまさにメントールの受容体なので、25~28度ぐらいの温度でスイッチが入るものですから。

**池田** 例えば39度ぐらいのお風呂で も。

**坂部** メントールを入れておくと、 あがった後にクールな感じがします。

**池田** 我々が経験的に昔から感じていることを、先生が科学的に証明されたということですね。どうもありがとうございました。

# 蕁麻疹診療ガイドライン

#### 日本医科大学千葉北総病院皮膚科教授

#### 幸 野 健

(聞き手 池田志斈)

#### 蕁麻疹診療ガイドラインについてご教示ください。

<東京都勤務医>

**池田** 幸野先生、蕁麻疹診療ガイドラインについてという質問ですが、そもそもガイドラインというのはどんなものなのでしょうか。

幸野 診療ガイドラインというのは、ある疾患に関して、その専門家たちが集まって、自分たちの経験や知識を開陳するだけではなくて、いろいろな臨床試験の結果、つまりエビデンスをまとめ上げて、できるだけEBMにのっとって治療の推奨度を決めていくというかたちで書かれたものです。現時点においてはEBMにのっとった診療ガイドラインを使って診断し、治療するということが一番合理的だと考えられるわけです。

**池田** 蕁麻疹の診療ガイドラインと いうのは2011年ごろにつくられている のですけれども、現在は改訂されてい るのでしょうか。 **幸野** 広島大学皮膚科の秀先生を中心として委員会が今改訂中です。

**池田** まだ内容は決まっていないと 思うのですけれども、どのようなもの が新しいものとして含まれたのでしょ うか。

幸野 秀先生にお聞きしたところでは、今後はいろいろな治療をやっても効かない患者さんに関して、生物製剤、抗IgE抗体であるところのオマリズマブなどを評価していこうということです。これは非常によく効くことはわかっているのですけれども、かなり高価ですし、また従来の治療が効かないということで、始める時点はわかるのですけれども、いつまで続けるかということが非常に大きい問題になります。一般に、ある薬剤で効果があったとして、いつその薬を中止したらよいかということはなかなか決められないので

す。そういうエビデンスがあまりあり ませんので、次の改訂でも、また今後 の問題ということになりがちなのです。

**池田** オマリズマブというものはけっこう欧米で使われているとうかがったのですけれども。

幸野 海外では非常によく使われています。日本でも承認がおりていますので、我々の施設でも使い始めています。非常に有効性は高いです。危険性もそれほど高くありません。ただ、非常に高価であり、患者さんがなかなか続けづらいという問題はあるかもしれません。

**池田** 値段の問題ですね。蕁麻疹というのは非常によくある疾患ですので、あまり高いものをずっと続けるというのは難しいですね。

幸野 ただ、慢性蕁麻疹で非常に苦しんでおられる方のQOLに与える影響というのは、心臓疾患の患者さんと同じぐらいというデータもありますので、そういう難治の患者さんの場合には使うということも一つの大きな選択肢にはなると思います。

**池田** そういう意味では、将来的にはガイドラインを改訂しなければいけないことになりますね。

幸野 そうですね。

**池田** 現在のガイドラインに戻るのですけれども、抗ヒスタミン薬を含めて、いろいろな薬が蕁麻疹に使われますが、まず最初に使われる薬はどんな

ものでしょうか。

幸野 ガイドラインで一番お勧めし ているのは第二世代の非鎮静性の抗ヒ スタミン薬です。第一世代の抗ヒスタ ミン薬というのは、脳の中のHiレセプ ターの占拠率が非常に高くて鎮静性が 高い。ですから、眠いですし、インペ アード・パフォーマンスと申しまして、 眠気とは関係のない様々な能力が下が ることが報告されています。つまり、 運転能力も下がりますし、あるいは学 生さんであれば学習能力も下がります し、いろいろな問題を起こしますので、 第一世代、古い世代の鎮静性の抗ヒス タミン薬はできるだけ避けて、第二世 代の非鎮静性の抗ヒスタミン薬、脳内 のHIレセプター占拠率が低くて、脳に あまり影響を与えずに、抗アレルギー 作用のほうを強く出すような薬剤を使 うことを推奨しています。ただし、抗 ヒスタミン薬の場合は様々な種類があ ります。

**池田** どれから始めるというのは具体的には書いていないわけですね。

幸野 それは決めていません。

池田 よく1日2回のむタイプのものとか、1日1回でいいもの、それから食事の影響を受けるもの、受けないものがありますが、それはどのように選択されるのでしょうか。

**幸野** 患者さんの生活パターンを考えるということが一番大事だと思います。例えば、夜勤の方であれば、1日

2回、朝夕というパターンも難しいで しょうし、それと患者さんの性格です ね、なかなか2回のむのが難しいとい う方もいらっしゃいます。それから食 事の影響を受ける患者さんに朝夕出し たくても、朝ごはんは食べないという 方がいらっしゃると、お昼と夕食とい うことになってしまいますので、その ようなことから患者さんの性格あるい は生活パターン、あるいはかゆみが出 てくる時間帯にもよります。1日に何 回もかゆみが出るタイプと、1日にま とまって、ある一定の時間になると出 るという方もいらっしゃいます。そう いう場合は1日1回の薬でもいいわけ です。

もう一つは、先ほど申し上げた患者 さんの性格で、1日1回の薬剤のほう がアドヒアランスは高いということも 報告されていますので、患者さんと話 をしながら決めていくということです。 この辺はガイドラインの運用の仕方で、 患者さんと医師との関係で、いろいろ なことを患者さんからお聞きして、相 談のうえで決めていくことになります。

**池田** 1つ選んで始めた場合、どの くらいの期間をもって効果があるとか ないとか判断されるのでしょうか。

幸野 蕁麻疹の場合も、急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹と2つあります。日本では急性蕁麻疹は1カ月以内の発症のもので、1カ月以上は慢性蕁麻疹。海外では6~8週間以上続いているものを

もって慢性蕁麻疹といっています。

急性蕁麻疹の場合は、患者さんは、 特に初めて蕁麻疹を経験された方は、 自分の体に様々な模様が浮かび上がる ということ自体が非常に気持ちが悪い ものですから、早く治してあげないと、 患者さんの悩みはますます大きくなっ てくるわけです。ですから、これはガ イドラインには書いていませんけれど も、私の場合は、翌日に診察、あるい は2~3日以内に診察するようにして いますので、薬の判定はそのぐらい短 くなります。

ただ、皮膚科領域でも一番困る患者 さんは慢性蕁麻疹で、何カ月も続いて いるという方の場合は、できるだけ短 期間で薬の効果を見たほうがいいので すけれども、3日、5日、あるいは1 週間以内に判定をしてあげるほうがい いと思います。ガイドラインには何日 以内で判定せよというのは、一部指針 としては書いてありますけれども、エ ビデンスを持って書いているわけでは ありません。

池田 それで有効であるなら続ければいいのですけれども、無効と判断されたときはどのようにされるのでしょうか。

**幸野** 我々から見て無効であるか、 有効であるかというのは、蕁麻疹の場合、なかなか決めにくいです。患者さん自身がどのように考えているかということで、ひどいときの写真を撮って きてもらったりすることもありますけれども、相談しながら「どうですか」と聞いて、効いていないなということであれば変更もしくは次のパターンに入るというのが一番いいのではないかと思っています。

**池田** 変更はほかの非鎮静性のものに変えていくということですね。

**幸野** はい。第二世代の抗ヒスタミン薬の中で変更していくということです。

**池田** 第二世代で変えていくという ことですね。

幸野 一部エビデンスが出かかってはいるのですけれども、今までのガイドラインではまだ明確に書けていないのですが、ピペラジン-ピペリジン系から三環系、あるいは逆に違う系統のものに変えたほうがいいのではないかというのが、島根大学皮膚科の森田教授からの提案で、そのような方法を使っている方もいらっしゃいます。私自身もそのような方法を使っています。

**池田** 系統の異なるものに変えていくということですね。量を増やすことはないのですか。

幸野 海外のガイドラインでは患者 さんの薬剤の吸収あるいは分解、ある いは病気の強さということを考えて、 4倍量ぐらいまでは認める方向になっています。あくまで第二世代の非鎮静性のものにかぎってではありますが、 4倍ぐらいまで増やすことが有効であ

るというエビデンスも出ています。ただ、日本の場合は保険診療の縛りがありますから、増量としても2倍程度がいいのではないかと思います。

**池田** それでももう一つかなという 場合に、よくほかのものを追加します が、どのようなものがどのようなタイ ミングで追加されるのでしょうか。

幸野 抗ヒスタミン薬の血中濃度を高く維持させるというエビデンスも出ている $H_2$ ブロッカーの追加が推奨されます。 $H_2$ ブロッカーを追加することによって、現実に蕁麻疹が軽快したというたくさんのエビデンスがありますので、 $H_2$ ブロッカーの追加をまずされるのがいいと思います。

**池田** H₂ブロッカーもいまいちかな ということになると、また違うものに なるのでしょうか。

幸野 そうですね。ヒスタミン以外のものも関係しているということで、アレルギー性鼻炎とか喘息などと同じように、ロイコトリエン受容体拮抗薬を追加することも勧められます。

**池田** 時々ステロイド、プレドニゾロン等を使うことがあるのですけれども、これはそういったものが効かない場合に併用するということですね。

**幸野** そうですね。プレドニゾロンはなかなかやめられなくなりますし、いろいろな副作用があるのですけれども、患者さんにとっては蕁麻疹というのは非常に大きな悩みのもとであるの

で、患者さんと相談のうえで、初期にはプレドニゾロン10~15mg程度、これでだめなときには場合によっては、患者さんに十分感染に注意させながら、プレドニゾロン20mg以上投与することもあります。ガイドラインにもそのことは記載されています。

**池田** 最終的にシクロスポリンと書いてありますけれども、これもステロイドがだめか、使えない場合でしょうか。

幸野 そうですね。ステロイドが使えない患者さん、あるいはステロイドは絶対使いたくないという患者さん、あるいは逆にプレドニゾロンが効かない患者さんの場合には、シクロスポリンを内服してもらうこともあります。

**池田** やはりこれもやめ方が難しい と思うのですけれども。

幸野 感染という副作用もあります

し、いつまで続けるかというエビデンスがないのです。抗ヒスタミン薬の場合は、慢性蕁麻疹では少なくとも2~3カ月続けてから、膨疹が出なくても、そのぐらい続けてからやめるのがよいというエビデンスはあるのですけれども、プレドニゾロンやシクロスポリンについてはそういうエビデンスがないのです。

**池田** 今後改訂されてオマリズマブが入ったとしても、いつどのようにやめるかというのはなかなか決められないということでしょうか。

**幸野** 今後とも難しい問題かなと思います。

**池田** そういう面では、またさらに エビデンスをためて、やめる時期まで 考えていくということですね。

幸野 はい。

池田 ありがとうございました。

# リウマチ・膠原病の最新情報(Ⅲ)

# 分子標的治療薬

産業医科大学第1内科学教授

# 田 中 良 哉 (聞き手 大西 真)

(闻る十 人四 具

大西 田中先生、分子標的治療薬というテーマでうかがいます。

関節リウマチは長期にわたって人類を苦しめてきた病気だと思うのです。薬としては消炎鎮痛剤やステロイドが以前はけっこう使われていたと思うのですが、まずそのあたりからお話しいただけますか。

田中 私が医師になったのは35年前ですが、その当時は消炎鎮痛剤およびステロイド薬を使って何とか炎症を抑えることが主な治療でした。ただ、どんなにたくさん消炎鎮痛剤やステロイドを使っても、関節の破壊が止まるわけではありませんでした。目の前の患者さんはどんどん変形が進行していって、だんだん日常生活ができなくなってしまう。そういった状態をいつも感じていました。

大西 ある程度炎症は抑えるけれど も、関節破壊は制御できなかったと考 えてよいですね。

田中 はい。

大西 20世紀の後半になりまして、

関節リウマチが自己免疫疾患に位置づけられるようになったのですね。

田中はい。

大西 そして、それに伴って免疫抑制薬が開発されたのでしょうか。

田中はい。

**大西** そのあたりを少しお話しいただけますか。

田中 当初は単なる関節の炎症疾患と位置づけられたわけですが、炎症を起こす要因として免疫の異常、すなわち自己免疫が関与していることが明らかになってきました。したがって、疾患を制御するためには免疫の異常を抑制すれば可能ではないかと考えるようになったのです。したがって、免疫抑制薬が使われるようになりました。

免疫抑制薬がリウマチに対して使われた場合、これを私たちは抗リウマチ薬、あるいは疾患修飾性抗リウマチ薬、DMARDと呼ぶようになりました。その中で最も代表的なのはメトトレキサートです。メトトレキサートは、日本

では1999年、アメリカでは1988年に関 節リウマチに承認され、今は標準的な 治療薬として使われています。

大西 メトトレキサートに関しては どういう利点、あるいは問題点があっ たのでしょうか。

田中 メトトレキサートに関しては、ゴールドスタンダードとして使われていて、日欧米のリウマチの治療ガイドラインあるいは治療リコメンデーションでは、関節リウマチと診断されれば関節破壊が生じる前にまずメトトレキサートを使うことが推奨されています。 大西 ファーストチョイスになっているのですね。

田中 ファーストチョイスです。

**大西** それでかなり早期から治療を 開始するように変わってきたのですね。

**田中** そうです。関節破壊が起こる前に的確に診断して治療を開始するのがトレンドとなっています。

大西 実際にかなり有効であること は間違いないのですね。

田中 たいへん有効だと思います。 しかし、メトトレキサートで十分な疾 患制御ができない方、あるいはメトト レキサートを使っても関節破壊が進行 される方が、全体の半分近くいらっし ゃいます。

大西 かなり多いのですね。21世紀 に入ると、いわゆる生物学的製剤が出 始めましたが、どういう特徴があるのでしょうか。

田中 生体内にある物質、例えば抗体などでつくるものですから、生物学的製剤と呼ばれます。抗リウマチ薬は、メトトレキサートのような内服できる合成抗リウマチ薬と、生物学的製剤でつくったバイオ抗リウマチ薬、この2種類に分けられます。バイオ抗リウマチ薬を上手に使えば疾患制御が可能となり、大部分の患者さんで寛解に導入することが可能となってきました。さらには、関節破壊もほぼ完全に抑制できるようになってきました。

大西 もちろん、それなりの副作用 も起きる可能性があるのですね。

田中 そのとおりです。バイオ抗リウマチ薬はターゲットがピンポイントです。例えば、今一番多く使われるのがTNFを標的としたバイオ抗リウマチ薬、それからIL-6レセプターを標的とした抗リウマチ薬、そしてT細胞を標的とした抗リウマチ薬です。ピンポイントで攻撃するわけですが、非常に有効性は高いのです。TNF、IL-6を完全に制御するので、免疫抑制、感染症などの管理は十分にしていく必要があります。

大西 その薬を使っても完全には制 御できないのでしょうか。

田中 寛解に多くの方が達成できるのですが、それでも達成できない方がいらっしゃる。また、生物学的製剤は分子量が9万~15万ダルトンととても大きいので、点滴または注射でしか使

えない。針が嫌いだという人も決して 少なくないわけで、内服薬でバイオ抗 リウマチ薬と同じぐらいいい薬がない かと、多くの方が努力してきました。

**大西** それで新たに分子標的治療薬が出てきたのでしょうか。

田中 そうです。このたび、内服薬 でもバイオ抗リウマチ薬と同じぐらい 強い力を持った薬剤が出てきました。

大西 分子標的治療薬というのはど ういったものなのでしょうか。

田中 まず分子量が300~500ダルトン、非常に小さいのです。小さな分子ですから、内服が可能となり、細胞内に入っていき、いろいろなシグナルをブロックする。その結果として強いパワーを発揮することが可能となってきました。

大西 代表的に開発された薬としてはトファシチニブがありますが、詳しく教えていただけますか。

田中 トファシチニブは、内服可能な分子標的薬の先駆けともいえます。この薬剤は、2013年に日本およびアメリカで承認され、今は世界中で使用されていますが、もともとはヤヌスキナーゼ、JAK阻害薬です。JAKというのは、サイトカインがサイトカイン受容体に結合し、その後、シグナルを伝達しますが、そのシグナル伝達物質の一つです。30以上のサイトカインはJAK/STAT系を介してシグナルを伝達し、様々な遺伝子の転写を誘導する仕組み

になっています。

大西 そうしますと、最近は開発されたトファシチニブが、かなり使われるようになってきているのですね。

田中はい。

大西 ただ、一方でJAK阻害薬には 新しい薬、バリシチニブというものが 出てきたのですね。どういった特徴が あるのでしょうか。

田中 JAKはファミリーでして、JAK 1、2、3、TYK2というアイソフォームがあります。これまでのトファシチニブはJAK1とJAK3を標的とした薬剤でした。すなわち、IL-2、4、7、9、15、21というサイトカインのシグナルをブロックしました。ただ、そういったシグナルをブロックするのは副作用の面で懸念もありました。そこで、今度は違った種類のJAKをブロックしようと、JAK1とJAK2をブロックする薬剤としてバリシチニブが開発されたのです。

JAK1とJAK2というのは、トファシチニブと違って、IL-6(gp130)、GM-CSF、あるいはインターフェロンを介するシグナルに関与し、少し違ったターゲットを標的とすることになりました。

大西 この両者は臨床の現場での使い分けはあるのでしょうか。

**田中** バリシチニブは2017年に発売 されたばかりですので、まだ使い分け には至っていません。ただ、トファシ チニブに関しては適応症はメトトレキサートを中心とした合成抗リウマチ薬を用いても十分な治療効果が得られなかった方という適応症になっています。実際には生物学的製剤を使っても有効でなかった方に使われている傾向もありますが、今後はさらに幅広く使われていくだろうと思います。

大西 今後、バリシチニブが臨床で使われるようになってくると、さらにいろいろメリットがあるのでしょうか。まずは経口剤ということですね。

田中 トファシチニブに関しては、世界で全部で7本の第Ⅲ相試験が行われました。メトトレキサートを使っていない方、使っても治療がうまくいかなかった、TNF阻害薬を使っても治療がうまくいかなかった方に対して、メトトレキサートの併用あるいは単独療法によって、いずれもプラセボに対して有意に高い効果が得られました。さらに、トファシチニブはTNF阻害薬と同等の効果が得られました。

一方、バリシチニブに関しては、最近5つの第Ⅲ相試験がすべて終わり、これもまた同様な患者さん方に使って、プラセボに対していずれも高い効果が得られたのですが、特筆すべきこととしてTNF阻害薬であるアダリムマブに対して有意に高い効果を得られたということです。つまり、内服薬として初

めてバイオに勝った薬剤といえるので す。

大西 非常に今後の発展が期待される薬なのですね。

田中 はい。今、このバリシチニブ、トファシチニブ以外にも様々なJAKを標的とした少なくとも4剤が第Ⅲ相試験で治験が進行中です。

大西 JAK阻害薬の気をつけなければいけない副作用はあるのでしょうか。

**田中** 内服薬だからといって安易に使っていては、恐ろしいところがあると思います。バイオ抗リウマチ薬はピンポイントで抑えますが、それに比べると内服薬のほうが標的が少し幅広くなるので、より注意して使わなくてはいけないのかもしれません。

一般的に多い副作用としては、上気 道炎や頭痛、あるいは消化器症状、皮 膚症状などですが、注意すべき副作用 としては、感染症、特に日和見感染症、 あるいは肝障害、腎障害などがありま す。特に長期安全性についてはまだ十 分なエビデンスが得られていません。 例えば、悪性腫瘍がどれだけ増えるか、 感染症がどれほど増えるか。まだまだ 重大な課題が残っていて、それに関し ては現在、市販後全例調査を実施中で 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(Ⅲ)

# 関節リウマチ(診断)

東京大学アレルギー・リウマチ内科教授

### 藤尾丰志

(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** 関節リウマチ(RA)の患者 さんの代表的な経過はどういうことに なりますか。

**藤尾** 関節リウマチの特徴は、免疫学的な異常をベースとして、比較的小さな関節にいろいろ炎症が起きてくるのが一つの特徴です。多いのは手の指、手首、あるいは足の指、そういった関節に最初痛みが出て、その後、腫れたりして、病気が進むと右と左、対称性に来るのですが、最初のころは片方だけ、ということもままあります。おそらく患者さんの中でも早い方はそういう状態で先生方のところにかかられることになると思います。

**齊藤** 小さな関節の腫れ、あるいは 痛みということですね。最初は片側も ありうるのですね。

藤尾 はい。

齊藤 男性、女性はどうでしょうか。 藤尾 だいたい女性に多い病気とい われていまして、女性の比率が4、男 性の比率が1ぐらいです。

**齊藤** 年齢はどうですか。

**藤尾** 年齢的には、以前は30代、40 代の女性に多いといわれていたのです が、最近少し年齢が上がって、50代の 方が多いといわれています。

**齊藤** 今、高齢社会ですけれども、 高齢の患者さんはいかがですか。

**藤尾** 高齢のリウマチの方というのは最近確かに増えてきていまして、また少し若い方とは症状が違う特徴があります。

**齊藤** 小さな関節の腫れのある患者 さんを見たらリウマチを疑う、という ことですが、診断は、ある基準、スコ アで進めていくのですか。

藤尾 そのとおりです。以前、1987年の分類基準というものがあったのですが、なかなか早期の患者さんを診断できないものでしたので、2010年にアメリカとヨーロッパのリウマチ学会が新たな関節リウマチの方の分類基準を策定しました。日本でも日本リウマチ学会が、その基準が日本人の患者さんにも当てはまることを確認したうえで同じものを使っています。

#### 表 新RA分類基準

腫脹または圧痛関節数(0~5点)	
1個の中~大関節**	0
2~10個の中~大関節**	1
1~3個の小関節*	2
4~10個の小関節*	3
11関節以上(少なくとも1つは小関節*)	5
血清学的検査(0~3点)	
RFも抗CCP抗体も陰性	0
RFか抗CCP抗体のいずれかが低値の陽性	2
RFか抗CCP抗体のいずれかが高値の陽性	3
滑膜炎の期間(0~1点)	
6週間未満	0
6週間以上	1
急性期反応(0~1点)	
CRPもESRも正常値	0
CRPかESRが異常値	1

スコア:6点以上ならばRAと分類される。

\*: MCP、PIP、MTP 2 - 5、1<sup>st</sup> IP、手首 を含む

\*\*:肩、肘、膝、股関節、足首を含む \*\*\*:DIP、1<sup>st</sup> CMC、1<sup>st</sup> MTPは除外

低値の陽性:基準値上限より大きく上限の

3倍以内の値

高値の陽性:基準値の3倍より大きい値

**齊藤** 今の診断基準、スコアシステムは具体的にはどう行うのでしょうか。

藤尾 腫れている関節の数と場所と、いわゆる自己抗体、リウマトイド因子 (RF) やリウマチの方で陽性になるCCP 抗体、そういったものを加味して点数 化し、またさらに採血の検査であるCRP や血沈 (ESR) などの炎症反応、あとは症状がある期間など、それらをそれぞれ点数化して、6点以上であれば関節リウマチと診断してよいというものになっています。

**齊藤** 腫れ、痛みのある関節ですが、 手の指でも特徴があるのですね。 藤尾 手の指の中でも、指の一番端って、遠位の関節で、DIPといいますが、その関節にはリウマチの炎症はほとんど起きません。2番目の関節から内側に炎症があればリウマチを疑うことになります。

**齊藤** 膝や肩とか、大きな関節1個がおかしい場合には、ポイントとしては高くないのですね。

**藤尾** おっしゃるとおりです。ただ、 先ほどお話しした高齢発症の関節リウ マチの方は、肩や膝だけに症状がある ことがありますので、総合的に判断す ることが必要になってきます。 **齊藤** 小さな関節の腫れ、痛みの数を足していくのですね。

藤尾 はい。

**齊藤** 自己抗体についてはどうでしょうか。

藤尾 こちらはリウマトイド因子という昔からある検査と、最近使われるようになってきた抗CCP抗体という、リウマトイド因子よりも、より疾患に対する特異性の高い検査が出ています。可能であれば両方を測っていただいて、どちらかが陽性であればリウマチを強く疑う。また、正常値よりも3倍以上の値がある方は自己抗体の値が高いと考え、高い点がつくという考え方になっています。

**齊藤** 両方同時より少しずらしたほうがベターということですか。

**藤尾** 自治体の考え方にもなってくるのですが、おそらく初診時は大丈夫なことが多いのですが、そのあたりは一度保険の担当に確認いただいたほうがよいかと思います。

**齊藤** 逆にいうと、リウマトイド因子が陽性であるけれども抗CCP抗体が陰性など乖離例も少なくないということですか。

**藤尾** おっしゃるとおりで、まま見られます。ただ、両方とも陰性の方は リウマチでは少なくて、だいたい1~ 2割といわれています。

齊藤 そこは両方やるということで すね。CRPと血沈についてですが、血 沈は最近はあまりやらないと思うのですが、どうでしょうか。

藤尾 こちらは実は関節リウマチの診断では非常に重要な検査になっています。というのは、小関節、指の関節などにしか腫れがない場合、CRPが陰性で、感度の高い血沈だけ陽性という方がたまにいます。そういう意味で可能なかぎりCRPと血沈を同時に測っていただいたほうがよいと思います。

**齊藤** つまり、乖離例が少なからず あるのですね。

藤尾 はい。

**齊藤** あとは症状の持続、これはどうなのでしょうか。

**藤尾** 症状は、例えば分類基準では 6週間以上持続していると1点を追加 するというかたちになっています。こ ういう関節炎を起こす病気には、関節 リウマチ以外に、ウイルス感染、ある いはほかの自己免疫疾患、痛風など、いろいろなものがあります。そういな たものの中には6週間以内によく。で たものも含まれています。です から、6週間以上経過している場合に リウマチであると診断しやすくなると 思います。ただ、それでも非常によよ の激しい方で、抗CCP抗体が高いよう な方の場合には、6週を待たずして診 断することも適切だと思います。

**齊藤** ほかの関節が痛くなる疾患を 鑑別する点が、少し壁として高いです ね。 **藤尾** おっしゃるとおりです。実は2010年に出た今の関節リウマチの分類 基準でも、ほかの関節炎をきたす疾患 を除外することが一つの条件になって いて、やはりそこが診断を間違えない ための非常に大事なポイントだと思い ます。

**齊藤** 専門医に紹介する場合のタイミングとしては、そこのあたりで最終的な診断をしてもらうことになりますか。

藤尾 おっしゃるとおりで、例えば リウマトイド因子や抗CCP抗体が陽性 だけれども、関節リウマチの診断でよ いのかどうか、そういうコンサルテー ションをいただきますと、専門医が診 断して、また手紙をつけてお返しする こともできると思います。

**齊藤** 以前の基準、例えば朝の手のこわばりや、リウマトイド結節、そういったものは、今はどのように位置づけられているのですか。

**藤尾** 例えばリウマトイド結節などは相当罹病期間が長い方でないと出てこないので、今の基準には入っていません。ただ、朝のこわばりなどは重要な所見と考えられていて、例えば早期の関節痛があるけれども、関節がはっきり腫れていない。そういう方が先々リウマチになりやすいかどうかを考えるうえでは、朝のこわばりや、指のつ

け根のいわゆるMP関節、そこが腫れ ているかどうかなどは、非常に重要だ といわれています。

齊藤 現ガイドラインではそれぞれにポイントがあって、合計して6点以上、そこで言えるのですね。リウマトイド因子、抗CCP抗体が両方ないと3点がなくなってしまうため、なかなか診断がつきにくいのですね。

**藤尾** そうですね。特に高齢の方の 場合にはこの2つの抗体が陰性の方が けっこういて、症状が出る関節も大関 節が多いので、その場合には点数がや や足りなくても臨床的に診断すること もあります。

**齊藤** 画像診断はどういう位置づけ になりますか。

藤尾 画像診断では関節エコー、あと関節MRIが最近普及していて、これらを行うことで、実際腫れているかどうかわかりにくい関節、患者さんが痛みだけ訴えられる関節、そこに確かに炎症があることが判断できるので、非常に診断には有用だと思います。

**齊藤** そうしますと、従来からのレントゲンに加えて、そういったものを使いながら早期に診断していくことになりますか。

藤尾 そうだと思います。

**齊藤** 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(Ⅲ)

# 関節リウマチ(治療)

順天堂大学膠原病内科学教授

# 田村直人

(聞き手 大西 真)

大西 田村先生、リウマチの治療と いうテーマでうかがいたいと思います。 初めに、関節リウマチの現在の状況 を教えていただけますか。

田村 関節リウマチは手や手指をは じめとする複数の関節に、慢性的に炎 症が起こる疾患です。炎症が起こると 関節の腫脹と疼痛がみられますが、そ のような状態が続くと、関節の骨や軟 骨の破壊が進行するというのがリウマ チの特徴です。関節が破壊されると、 関節の機能が障害され、患者QOLは低 下し、さらに働けなくなるので、社会 的にも損失といえます。

またリウマチは平均余命が低下し、 生命予後が不良な疾患でした。しかし、 この10年、15年でリウマチ治療は大き く変わり、最近、劇的によくなる症例 が増えてきています。

大西 では今回はそのあたりを詳し くうかがいたいと思います。

関節リウマチの治療の目標というと、 やはり痛みや関節の破壊を抑えるなど、 いろいろな目標があるかと思いますが、 進行する前に炎症を抑え、それ以上進

そのあたりを詳しく教えていただけま すか。

田村 治療薬の有効性が高くなり、 治療目標のハードルがだんだん高くな ってきています。以前は痛みを抑える のが治療目標だったのですが、現在は それだけではなくて、関節破壊の進行 を抑え、関節機能を維持し患者QOLや 生命予後も健康な人と変わらないよう にしていこうというのが治療目標にな っています。

大西 生命予後には直接どういった 因子がかかわってくるのでしょうか。

田村 リウマチでは合併症がありま す。海外では心血管系の合併症が非常 に多いといわれています。日本はむし ろ感染症や、間質性肺炎などの肺の合 併症が問題になることが多いかと思わ れます。

大西 次に治療目標達成のための方 針ですが、なるべく早く炎症を抑える ということなのでしょうか。

田村 そのとおりで、関節の破壊が

行しないようにするのが基本的な考え 方です。

以前は関節の破壊は何年もかけてゆっくり起こってくると思われていたのですが、1990年代頃から最初の数年で急速に進行することがわかり、早期治療の重要性が認識されるようになりました。

大西 なるべく早く炎症を抑える適切な治療を始める。それで関節の破壊を止めるのですね。

**田村** はい。寛解という言葉が使われるようになりました。寛解とは症状とか関節の所見がほとんどない状態ですが、寛解に早く導いて、それを維持することが重要と考えられています。

**大西** 次に具体的な方法を教えていただけますか。

田村 具体的な方法として、例えば高血圧では血圧の数値を目標にして治療をしますし、糖尿病ではHbAlcなどの値を目標に治療しますが、リウマチでも同様に目標とする数値(Target)を設定することが提唱されました。これは圧痛関節数、腫脹関節数、患者さんや医師による全般評価、それからCRPなどから総合的疾患活動性指標といわれる数値を算出して、その値が寛解と決められている数値以下になることを目指して治療を是正していく、というものでTreat to Target(T2T)と呼ばれています。

大西 かなり客観的な指標が出てき

たのですね。

田村 そうですね。

**大西** 定期的にそれを評価していくのですか。

田村 はい。最初の活動性が高い状態のときには短い間隔で評価を行い、ある治療を始めて3カ月以上改善がない、6カ月で目標値に達しない場合は、次のステップ、治療の是正を考えます。

大西 数値が目標になるのですね。

田村 そうですね。実際に日常臨床で行うのは時間的に難しい場合もありますが、多くのリウマチ専門医がそういう考え方を理解されていると思います。

**大西** そうしますと、寛解から、また再燃したときもそれを参考にしながらということですね。

田村 そのようになります。

大西 CRPとか、特に重要な指標はあるのですか。あるいは症状ですか。

田村 CRPは客観的でわかりやすいので、頼りがちですが、やはり総合的に判断しなければいけないので、関節の所見をよく見ることが大事ですし、CRP以外の検査ですと、メタロプロテイナーゼ3(MMP3)を測定して参考にしています。

大西 それでは実際の治療薬についてですが、やはり第一選択はメトトレキサートになるのでしょうか。

**田村** そうですね。国内外の治療ガイドラインで、メトトレキサートが禁

忌、例えば腎機能が高度に低下しているなどがなければ、まずはメトトレキサートで治療を開始することが推奨されています。

大西 効果は早く出てくるのでしょうか。

田村 以前の抗リウマチ薬には効果が出るまで何カ月もかかったりするものもあったのですが、メトトレキサートはそれらに比べると比較的早く、十分量を使用すれば、数週間で効果がみられる薬剤です。

**大西** 特に注意したほうがいい副作用はありますか。

田村 先ほどお話ししたように、腎機能が悪い場合、高齢者で代謝が低下しているような状態、脱水とかそのような状況では副作用が出やすいため使用には十分注意が必要です。副作用として頻度が高いのは、肝機能異常、服用後の胃部不快があります。また骨髄抑制により白血球数とか血小板数が減少したり、貧血になったりする可能性があるので、定期的に血液検査をすることが必要です。これらはメトトレキサートの用量に依存します。

それ以外にも、感染症や、まれですが、副作用予防のため、葉酸を併用します。メトトレキサートによる間質性肺炎にも注意が必要で、呼吸器の症状があった場合はすぐに医療機関に相談、受診するように伝えておくことが重要かと思います。

大西 その薬でもし効果が不十分な場合は、次はどうしたらよいでしょうか。

田村 メトトレキサートで効果が不十分な場合、特にリウマトイド因子や抗CCP抗体が高値であったり、骨びらんがみられるような場合には、生物学的製剤という注射薬を次のステップとして使用することが推奨されています。生物学的製薬の多くはメトトレキサートと併用することによって効果が高くなることが知られています。これらの薬剤でも感染症が副作用として特に問題となります。開始前に感染症のスクリーニングや予防を行います。副作用や経済的な理由で、使えない場合は経口抗リウマチ薬を併用することになります。

**大西** 代表的な生物学的製剤はどういうものがあるのでしょうか。

田村 治療のターゲットで分類すると3つありまして、TNF阻害薬、IL-6阻害薬、Tリンパ共刺激因子調節薬です。TNF阻害薬は現在5種類あります。患者さんと相談して、最もよいと考えられる薬剤を選択していきます。最近は後発薬であるバイオシミラーも登場してきています。

**大西** ステロイドの位置づけは今どうなっているのでしょうか。

**田村** リウマチにおけるステロイド 薬は、使い方が難しいですが、基本的 には初期に抗リウマチ薬の効果が出る センサスが得られています。

ただ、積算量の増加による副作用の リスクがあるため、長期の使用は可能た。

まで短期間使うことに関しては、コン なかぎり避けることが望ましいと考え られています。

大西 どうもありがとうございまし

# リウマチ・膠原病の最新情報(Ⅲ)

# 全身性エリテマトーデス

埼玉医科大学リウマチ膠原病科教授

### 三 村 俊 英

(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** 全身性エリテマトーデスについてうかがいます。

まず、これはどのような病気なのでしょうか。

三村 全身性エリテマトーデス、SLE と略させていただきますが、これは臓器非特異的な自己免疫疾患の代表格と考えられています。様々な自己抗体と、それらによる3型過敏反応を主な機序として、多彩な臓器障害を呈する慢性の全身性炎症性疾患です。女性は男性の10倍近く発症が多く、若年から中年に好発します。日本では6万~7万人の罹患者がいると推定されています。

臓器障害は全身にわたりますが、すべての患者さんで一様ではなく、臨床症状も多彩です。臨床所見は、発熱、日光過敏、皮疹、多発関節炎、糸球体腎炎、中枢神経障害、血球減少や漿膜炎などが見られます。原因は不明ですが、遺伝的要因、環境要因、感染症、性ホルモンなどの影響があると考えられていて、治療は原則的には免疫抑制療法になっています。

**齊藤** 若い女性で、熱が出て受診される。風邪かもしれないと思われるかもしれませんが、そこをしっかり経過観察していくということですね。

三村 そうですね。

**齊藤** 診断としてはどういうかたち で進めていくのでしょう。

三村 だいたい発熱、それから典型 的な皮疹、よくバタフライラッシュと いわれる顔面の蝶形紅斑、そして全身 倦怠感などがしばらく続くということ です。そういうかたちで受診された場 合に、例えば血液検査をすると、通常、 細菌感染であれば白血球増加やCRP 上昇が見られると思いますが、SLEの 方では白血球はむしろ減ってきます。 CRPもほとんどの場合、上昇しません が、血沈は上昇しているという乖離が 見られます。ウイルス感染の可能性も 否定できませんが、こういう状態が 2~3週間以上続くような場合には SLEもぜひ念頭に置いていただいて、 次に抗核抗体、抗dsDNA抗体(二重 鎖DNA抗体)、血清補体価など、特異

表1 SLEの診断基準(1997年改訂アメリカリウマチ学会)

所見	
頰部紅斑	
円盤状皮疹	
日光過敏	
口腔潰瘍	
関節炎	2関節以上、びらんを伴わない
漿膜炎	胸膜炎、心膜炎
腎障害	尿タンパク (>0.5g/日)、細胞性円柱
神経障害	痙攣、精神症状
血液異常	溶血性貧血、白血球・リンパ球減少、血小板減少
免疫異常	抗DNA抗体、抗Sm抗体、抗リン脂質抗体
抗核抗体	

時期は同時ではなくても4項目以上あればSLEと分類(診断)してよい (Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997; 40 (9): 1725)

的な検査をしていただき、それで異常 があるようであれば、ぜひ専門医に紹 介していただいて、詳しい検査をする のがよいと考えます。

**齊藤** これには診断基準があるのですね。

三村 あります。診断基準は、アメリカリウマチ学会で1997年に改訂された診断基準(表1)がずっと使われていました。最近は、2012年に少し改訂されたもの(表2)、そして2017年にアメリカリウマチ学会でまた新たな診断基準がつくられまして、今それらの検証をしているところです。最も使われているのは1997年の分類基準になり

ますので、基本はそれを見ながら進めていけばいいかと思います。

**齊藤** 20年経ってもそんなには変わらないのですね。

**三村** そうですね。一部、例えば血清補体価というのが新しく項目に加わってきたり、腎臓の病理組織像が非常に重要視されるところがあったり、幾つか考え方に変化がありますが、それ以外の項目に、大きな変化はありません(表2)。

**齊藤** 診断の後に、重症度を決める ことになりますか。

**三村** そうですね。重症度も重要なポイントで、トロント大学でつくりま

#### 表 2 SLICC分類基準 (SLEの新規分類基準)

臨床所見	
急性皮膚ループス	蝶形紅斑、水泡性ループス、中毒性皮膚壊死、斑丘疹、日光過敏、 亜急性皮膚ループス
慢性皮膚ループス	限局性あるいは全身性ディスコイド疹、肥厚性ループス (イボ)、ループス蜂窩織炎、粘膜疹、腫瘍性ループス疹、凍瘡様ループス、 扁平苔癬
口腔潰瘍	口蓋、舌、鼻腔
脱毛	非瘢痕性(他の原因を除外)
関節滑膜炎	2カ所以上の関節の腫脹あるいは関節液貯留、または2カ所以上の関節の圧痛(朝のこわばり30分以上を伴う)
漿膜炎	胸膜炎、心膜炎
腎	随時尿タンパク/クレアチニン比>500mg/日に相当 赤血球円柱
神経	てんかん、精神病、多発性単神経炎、脊髄炎、末梢・脳神経障害、 急性混迷状態
溶血性貧血	
白血球減少	<4,000/miiまたはリンパ球<1,000/mii
血小板減少	<100,000/mm³
免疫学所見	
抗核抗体	
抗dsDNA抗体	
抗Sm抗体	
抗リン脂質抗体	ループスアンチコアグラント、生物学的擬陽性、 $IgG/M$ 抗カルジオリピン抗体、 $IgG/M$ 抗 $\beta$ 2グリコプロテイン $I$ 抗体
低補体血症	低C3、低C4、低CH50
直接クームス	溶血性貧血を伴わなくても

#### SLEと分類(診断)するのは;

臨床所見、免疫学所見の両者を必ず1つ以上含む4項目以上、または腎生検でループス 腎炎所見に加えて抗核抗体または抗dsDNA抗体陽性

(M Petri, et al. Arthritis Rheum. 2012 August; 64 (8): 2677~2686.)

したSLEの疾患活動性を見る指標を日 ます。難病の申請を出す場合にもこの 名称で呼ばれています(表3)。

重症度が必要になってきます。これは 本では重症度の指標として代用してい SLE疾患活動性指標、SLEDAIという

表3 SLE重症度(SLEDAI)

点数	項目	点数	項目
8	痙攣	4	蛋白尿
8	精神症状	4	膿尿
8	器質性脳症候群	2	新規皮疹
8	視覚障害	2	脱毛
8	脳神経障害	2	粘膜潰瘍
8	ループス頭痛	2	胸膜炎
8	脳血管障害	2	心外膜炎
8	血管炎	2	補体低值
4	関節炎	2	DNA結合能の上昇
4	筋炎	1	発熱
4	尿沈渣	1	血小板減少
4	血尿	1	白血球減少

(4点以上を医療費助成対象とする)

**齊藤** どのように決めていくのですか。

**三村** これは点数制になっていて、一番高いのが8点。そこには主に中枢神経系の障害が入っています。それから、次に4点がありまして、関節炎や腎臓関連の尿所見。あとは皮疹などが入っていて2点が検査値であったり、最後に発熱など1点というのがあります。指定難病の承認を得るためには4点以上の点数が必要になります。

**齊藤** 最初の診断時にこの点数をつけるのですか。

**三村** 診断時など最近6カ月で一番 病勢の高いときという考えでよいと思 います。 **齊藤** 4点以上で、いろいろな公的な補助が得られるのですね。

**三村** そういうことです。もちろん、 診断があったうえでですが。

**齊藤** 治療はどのようにするのでしょう。

**三村** 治療に関しては、重症度に応じて治療方針が変わってきます。皮疹だけの軽症なものであれば局所ステロイドの塗布などで十分対応できることがあります。さらに、多発関節炎があったり、皮疹の重症なものに関しては内服ステロイド、主にプレドニゾロンを使うのですが、これでだいたい15mg以内の量を用いることが多いと思います。

一方、中等度の重症度が出てくるような臓器障害、例えば漿膜炎、主に心膜炎や胸膜炎、白血球減少などには30mg程度のプレドニゾロンを使うことが一般的です。

さらに重症な臓器障害、例えばループス腎炎、糸球体腎炎で増殖性のものは、予後が不良で重度な治療をしなければいけないのですが、こういったもの。それから精神症状などを伴うような中枢神経病変のような場合には、ステロイドをだいたい体重1kg当たり1mg、およそ60mgの量を使うことが多いです。さらにステロイドのパルス療法、そして、場合によっては免疫抑制療法としてエンドキサンの大量間欠療法またはミコフェノール酸モフェチルなどを用いることが多いです。

**齊藤** 併用療法ですが、ステロイド は副作用があることから、なるべく減 らしたいということですね。

**三村** ステロイドは最初にはどうしても大量に使わざるを得ませんが、その後、できるだけ減らす必要があります。それも含めて、例えばヒドロキシクロロキンという、日本では新しい、ただ、海外では非常に古くから用いられている薬剤があります。この薬剤を併用することで比較的ステロイドの減量がスムーズにいく場合があります。それから免疫抑制薬も維持療法で使うようなアザチオプリン、カルシニューリン阻害薬であるサイクロスポリンA

やタクロリムスなどの治療薬を併用することでもステロイドの減量がしやすくなってきます。

**齊藤** 活動性が落ちた段階で維持療法ということですね。

**三村** そうですね。ステロイドの維持量としてはだいたい5~10mg程度のプレドニゾロンでコントロールするのがよいと考えられていて、非常に良好な経過であればステロイドをやめてみるという選択肢もゼロではありません。

**齊藤** 生物学的製剤もあるのでしょうか。

**三村** 生物学的製剤に関しては、ごく最近、ベリムマブという新しい薬剤が承認されました。これはB細胞の刺激を抑えるタイプの薬になり、今後、日本でも使われることで、どのような有効性が期待できるかを見ていく必要があると思っています。

**齊藤** ステロイドと並行して使うことがあるのですか。

**三村** ステロイドと併用して使いますが、ステロイドの減量もこれによって十分可能になると期待できます。

齊藤 予後はどうでしょうか。

**三村** 予後に関しては、50年前には 5年生存率50%程度と考えられていま したが、今は95%ぐらい。非常によく なってきましたが、何といっても若年 の女性がかかる病気ですので、20年生 存率が80%台というのはまだ十分とは いえないと思います。特に重要なのは 感染症、それから心臓・脳血管病変、動脈硬化性病変などで命を落とされる 方も少なくありません。それから、最 近だいぶ減りましたが、腎不全で腎機 能をなくしてしまう場合もあります。 そのような場合も予後不良になってい くことが多いと思います。

**齊藤** 腎臓に関しては透析になりますか。

**三村** 主に透析です。移植をする場合もゼロではありません。海外では移植が進んでいます。その場合の予後は、一般の慢性糸球体腎炎とほぼ変わらないことが最近報告されるようになって

きまして、一つの方法だと思います。

**齊藤** 長く生存できることになって、 生活習慣病と同じになってきているの ですね。

**三村** そうですね。そういう面が非常に多いと思います。

**齊藤** そうしますと、血圧だとか脂質だとかの治療も並行して行う。

**三村** はい。たいへん重要なことで、あとはステロイド性糖尿病、これはステロイドを減量しても十分にコントロールできない場合もあります。

**齊藤** どうもありがとうございました。