禁煙外来の最近のトピックス

東京女子医科大学呼吸器内科禁煙外来医
阿　部　眞　弓
（聞き手　山内俊一）

最近の禁煙外来のトピックスについてご教示ください。

＜兵庫県勤務医＞

山内　阿部先生、禁煙外来という言葉もだいぶ耳になじんできた感じがあります。最近は保険の収載、適用等々も出てきたようですが、このあたりの動向から教えていただけますか。

阿部　平成18年度の診療報酬改定で、ニコチン依存症と診断された外来患者さんを対象にニコチン依存症管理料が新設されました。最近は保険適用の条件が緩和されました。まず保険適用のためには受診者側に４つ条件があります。１つ目は、直ちに本人が禁煙しようと考えていること。２つ目は、ニコチン依存症のスクリーニングテストで、その合計点が５点以上であること。そして３つ目は、ここが緩和されたところですが、35歳以上の人については、ブリンクマン指数、１日の喫煙本数と年数を掛けたものが200以上であること。そして４つ目が、禁煙治療を受けることについて文書で同意していること。この４つです。

３つ目のブリンクマン指数が200以上であることについては、これまで全年齢で適用されていたのです。ところが現場では、200以上のブリンクマン指数というのは、10本吸っている人で20年以上ですから、20歳から吸い始めて、10本で20年以上というと、40歳以上とか、かなり年齢が上になってしまう。しかし、できれば喫煙を開始して間もない若い方から禁煙していただきたいという声が現場から随分上がっていました。2016年から喫煙本数に関する要件が緩和され、35歳未満の人には適用しないことになりました。

山内　外来と名がついているので、外来に限られると考えてよいのでしょうね。

阿部　入院患者さんにも、工夫すれ

ばというか、使えるようになっています。ただし、入院患者さんの禁煙治療に関して保険適用できる条件は２つあります。１つは入院前に外来でニコチン依存症管理料を算定する禁煙治療が開始されていること。２つ目は、入院先の医療機関がニコチン依存症管理料の届け出を行っている。この２つの条件が必要になります。

山内　具体的なところに入らせていただきますと、まずこれをするときにスクリーニングテストが必要だというお話でしたが、具体的にはどんなものが要求されるのでしょうか。

阿部　ニコチン依存症スクリーニングテスト（TDS）は、10項目の質問項目を患者さんが「はい」か「いいえ」でチェックし、集計するかたちになっています。５点以上でニコチン依存症と診断されます。４点以下の場合では、ニコチン依存症管理料が算定できませんので、自費診療になろうかと思います。

山内　このあたりはネットでダウンロードできるものでしょうね。

阿部　そうですね。私が所属している日本呼吸器学会、日本循環器学会、そのほか多くの学会のホームページからも書式をダウンロードできるようになっています。ぜひご利用ください。

山内　もう少し客観的な試験もあるのでしょうか。

阿部　条件としては、呼気一酸化炭素濃度の測定が必要になります。新たに禁煙外来を始められる先生は機器の購入が必要です。

山内　これは条件に入っているのですね。

阿部　そうですね。

山内　さて、実際の診療のところですが、やはりすぐに薬ではなくて、メンタルセラピーのようなものが当然あると考えてよいでしょうね。

阿部　その方がどうしてタバコをやめられないでいるのか、失敗したときどういう状況だったのか、それに対してどんな対処法をするか、そういうこともご相談しながら行います。受診時に禁煙に向けての動機が固まっていない方の場合、その方が興味を持つことから禁煙への動機をもう少し膨らませるようなアプローチを行います。あとは情報提供ですね。タバコは体に悪いからと、ばく然と感じているだけだったり、ご家族に言われて来ただけです、とおっしゃる方もけっこう多いので、そういう方には、その人の環境、立場に合った、または健康診断の結果をもとに情報提供を行います。タバコの害だけでなく、禁煙するとこんなによくなるというような、ご本人がプラスと感じられる情報提供は効果的です。

山内　最近はストレスで吸うという方がけっこう多いような気もしますから、そちらのほうへの目配りも当然必要になってくるのでしょうね。

阿部　そうですね。ただ、喫煙者の方は、タバコを吸うとストレス解消になったと思われるのですが、それは大きな勘違いです。例えば仕事を１～２時間して、根を詰めて疲れたという状況で一服すると、ああ、本当にストレス解消になるなと思われるでしょう。でもそのとき、体の中がどうなっているかといいますと、吸ってニコチンの血中濃度が上がります。それが１～２時間したら激減しているのです。ニコチン切れの離脱症状の状態で仕事をしているところにタバコを吸うことで、ニコチンが数秒以内に脳に行き渡るという状況なのです。ニコチンの離脱症状がニコチン供給により緩和されることで、すっきりしたと感じるだけなのです。それを、ストレス解消になったと勘違いする。この“ニコチン切れ”の解消効果がオーバーラップしているために、どうしてもタバコは爽快感があるとか、仕事に役立つとか思い込まれている方も多いのではないかと思います。

山内　中毒ということですね。

阿部　はい。

山内　さて、具体的な薬になりますが、これはいかがでしょうか。

阿部　禁煙外来で処方する薬としては、従来から使われているニコチン置換療法のニコチンパッチ、それと経口禁煙補助薬のバレニクリン酒石酸塩、市販薬名でいうとチャンピックスですが、それが今、外来では処方薬として使われています。

山内　チャンピックスの使い方ですが、どういった使われ方なのでしょうか。

阿部　チャンピックスは、薬をのみ始めたときから禁煙するのではなくて１週間、徐々に薬を増やしていく間はタバコを吸っていてもいい。８日目から禁煙ということで、助走期間があるので気持ちは楽にスタートできることから、患者さん受けはいいですね。

山内　おおむねどのぐらいの期間でやられるのでしょうか。

阿部　チャンピックスの処方に関しては12週間です。

山内　そのぐらいのところで一つの目安になるのですね。効果として、成功率はどのぐらいになりますか。

阿部　日本の禁煙外来は成功率が高いです。禁煙外来終了時点で６～７割は禁煙できていると聞いています。

山内　副作用はどうなのでしょう。

阿部　チャンピックスの副作用として、それがもとで禁煙を脱落する方が多いものとしては、吐き気があります。食後にのむ指示にはなっているのですが、患者さんも、お忙しいので食事をとらないか、または本当にちょっとした軽いものだけを食べて、薬をのんだときに吐き気が強く、それで脱落されたという方は時々いらっしゃいます。

吐き気が出るような場合には食事の

前に吐き気どめの薬をのんでいただき、そして食事をとると、チャンピックスをのむころには吐き気どめの効果が出ていて、吐き気なくスタートを切れることがあります。また、症状が軽いときにはのみ続けているうちに吐き気が出なくなってくることもあります。最初は吐き気どめを使っていても、２～３週間した時点では吐き気どめが不要になっている方も多いです。

山内　なるほど。かなり重要なコツですね。

阿部　そうですね。それで脱落される方があると、本当にもったいないと思います。

山内　最後に、副作用ではないのですが、我々、糖尿病などを診療していますと、タバコをやめると太ってしまったというのがありますが、これはどうでしょう。

阿部　いいことを聞いてくださいました。糖尿病の先生にぜひお願いしたいのですが、糖尿病の専門医の方は体重が増えても血糖のコントロールは薬で調整していただける、そういう実力をお持ちだと思うのです。タバコをやめると体重が一時的に1.5～2.5㎏程度増えるという方が多いでしょう。一時的に血糖コントロールが悪くなると思うのですが、そこは何とか薬で調整して乗り越え、禁煙達成を優先していただきたいです。

というのは、先生方ご存じのことですが、タバコは昔からいわれている糖尿病合併症の進行を速めるだけではなく、糖尿病の発症リスクも高めます。喫煙者では血糖コントロールも悪くなります。禁煙ありきで糖尿治療をしていただけたらと思っています。

山内　ありがとうございました。

スピロノラクトンの使用法と副作用

日本医科大学武蔵小杉病院循環器内科教授
佐　藤　直　樹
（聞き手　池脇克則）

76歳男性の慢性心不全に対してスピロノラクトン25mg１錠を６年間投与していたところ、陰部萎縮、女性化乳房の副作用が出現してきました。これらの症状に対する対処法をご教示ください。

＜愛知県開業医＞

池脇　高齢者の心不全、しかも繰り返して入院する方が増えているように思うのですが、どうでしょう。

佐藤　心不全パンデミックという言葉があるぐらい、2025年問題に向けて、特に高齢者の心不全はますます増えてくると思います。急性心不全に限っていうと、過去20年以上、予後をよくする薬が出ていなくて、スピロノラクトンを含む抗アルドステロン薬は、いまだに臨床研究が行われています。アルドステロンを何とかしっかり抑制して予後改善につなげていくという意味では、スピロノラクトンは古い薬ですが、非常に貴重な薬剤ではないかと思います。

池脇　高齢化に伴って心不全、慢性心不全の人が増えている。そういう高齢者に対してどういう心不全治療をしていくかはとても重要な課題です。すべては解決されていないと思うのですが、基本的に心不全の治療というと、RAS系阻害薬と利尿薬が２つの柱かと思うのですが、そういう考え方でよいのでしょうか。

佐藤　まず心不全を考えるときに、左室駆出率が保たれているケースと保たれていないケースに分けられます。多くのエビデンスは左室駆出率が落ちているケースに対するものです。そのケースに対して、第一選択は早期からACE阻害薬の投与が推奨されており、それに忍容性がないときにアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が代用として使われます。心臓に器質的な変化が出てくると、次にβ遮断薬が標準治療とし

て使われます。ニューヨーク心臓協会心機能分類（NYHA）では、心不全症状が進行し、３度になると抗アルドステロン薬、代表的なものとしてスピロノラクトンが推奨されています。

一方、左室駆出率が温存されたケースには、残念ながら標準治療といわれるものがなく、多くの場合は高血圧を有するので、高血圧に対する治療、特に左室肥大を抑制する治療が行われます。その場合、RAS系の薬剤が中心になるのですが、予後改善は十分に示されておらず、これからの心不全治療の大きな課題です。

池脇　先生が言われた２つのタイプの心不全で、収縮力が保たれている。確かに、心不全で入院してきたけれども、心エコーで収縮力はまあまあある。それでも心不全である。いわゆる拡張障害という病態ですか。

佐藤　そうですね。広がる力が低下しているために左室の拡張終期圧が容易に上がってしまう。それが手前にある肺に負荷をかけ、肺水腫による息切れを引き起こします。

池脇　先生が最初に言われたRAS系阻害薬、そこにβブロッカー、そして重症の場合には抗アルドステロン薬ということですが、通常のサイアザイドやループ利尿薬は、心不全治療ではどのあたりで出てくるのでしょうか。

佐藤　基本的にはうっ血があるときです。むくみがあったり息切れがあったりすると、ご存じのようにフロセミドを代表とするような利尿薬が使われますが、量が多くなって長期投与すると、神経体液性因子の視点からも悪影響を与えてしまうので、基本的には中止することを考えなければいけません。心不全による症状が出たときにはなくてはならない薬剤で、ガイドラインで、うっ血所見や症状に対しての利尿薬は推奨されています。

池脇　慢性心不全の急性増悪のときに使うけれども、落ち着いたらやめる薬、という理解でよいですか。

佐藤　はい。

池脇　重症心不全に対しては、スピロノラクトンということですが、それだけのエビデンスがあるのでしょうか。

佐藤　1999年にRandomized Aldactone Evaluation Study（RALES）試験という、左室駆出率が低下している患者さんに対して、NYHAで３度以上の患者さんを対象とした治験で、プラセボとスピロノラクトンを比べたところ、スピロノラクトンが予後改善をすることが明らかになりました。古い薬であったわけですが、それ以来、スピロノラクトンの処方率が一気に高くなりました。局所的にも心臓の組織内でもアルドステロンが産生されているといわれていることもあり、この薬剤を用いたRALES試験をきっかけにこのように心不全におけるアルドステロンの役割が、再認識されたのです。アルドス

テロンを抑制することにより、心筋の線維化を予防することが大切なのです。

池脇　この薬は降圧薬としてはほとんど使われないと考えてよいですか。

佐藤　原発性アルドステロン症を代表として、アルドステロンがかなり悪さをしている病態で使用されます。ただ、アルドステロンはいわゆるミネラルコルチコイド受容体を介する作用と介さない作用があり、後者には血管収縮作用もあります。そのため降圧薬としては意外に効果が弱いということもあり、まだ十分解決されていない問題点もあるようです。

池脇　質問では、スピロノラクトンを６年間、比較的長期に使っていたところ、陰部の萎縮、女性化乳房、これらは副作用として確かに聞く副作用だと思うのですが、どうしてこういう副作用が出るのでしょうか。

佐藤　スピロノラクトンは選択性があまりないということから、プロゲステロンとかアンドロジェンの受容体に対しても拮抗し、バランス的には女性ホルモンが多くなる方向に傾いてしまうので、こういう女性化乳房のような性ホルモンに関係する副作用が出るといわれているのです。

池脇　こういう副作用が出たときにどう対処するのかですが、単純に中止かと思うのですが、それでこういったものが消失するのかどうか。このあたりはどうなのでしょうか。

佐藤　機序から考えれば、回復するはずです。ただ、６年間投与してということですと器質的変化もあり、不可逆な部分があるかもしれません。自分の経験では、少しずつですが、回復してくるように思います。

池脇　ただ、やめてしまった場合に、心不全のコントロールが難しくなる場合はどういう対処をされるのでしょうか。

佐藤　我々は、幸いなことに、同じ仲間の抗アルドステロン薬としてエプレレノンという薬を持っています。この薬剤もEPHESUSという研究でやはり予後を改善することが検証されています。この薬剤は女性ホルモンをバランス的に増やす作用が極めて弱く、1/100とか1/1,000といわれています。心不全に対する治療を継続するという意味ではエプレレノンへの切り替えがベストな方法かと思います。

池脇　アルドステロン受容体に対して非常に選択性が高いということで、従来のスピロノラクトンと同等の臨床的な効果が証明されて、なおかつ副作用がないという意味では、スピロノラクトンに取って代わりうる薬と考えてよいですか。

佐藤　作用機序から考えると、そういうことが言えると思います。ただ、少し厳密に言うと、スピロノラクトンは非常にユニークな薬で、50mgを超えると、ナトリウム利尿作用も発揮され

るのです。幸い日本では100mgまで増やせるので、急性心不全で非常に治療に難渋するケースでは、短期的に50mg以上に増量し、カリウムに注意することは必要ですが、劇的に心不全を改善させることがあります。そういう意味ではすべての効果がエプレレノンとスピロノラクトンが同等というわけではないのです。ただ、ご質問の患者さんのように慢性的な状況であるとすれば、切り替えで大きな相違はないかと思います。

池脇　アルドステロンはそれだけでも組織の線維化を進める。ですから、単なる利尿作用を超えた、いわゆるACE阻害薬でよくいわれている多面的な効果というのがあるということなのでしょうか。

佐藤　臓器保護薬という観点からこの薬剤は考えたほうがいいかもしれないですね。

池脇　こういったクラスの薬に関しては、何か新しいトピック、進展というのはあるのでしょうか。

佐藤　非ステロイド性のいわゆるミネラルコルチコイド受容体拮抗薬というものが幾つかの会社で開発されて、治験が進んでいるものがあります。副作用がより少なく、同じような効果が期待できる抗アルドステロン薬を、将来的に我々は手にすることができるかもしれません。

池脇　特に高齢者での慢性心不全の管理は今後とも重要な問題ですし、そういった薬が増えるというのは喜ばしいことですね。

佐藤　そうですね。

池脇　ありがとうございました。

胃前庭部毛細血管拡張症

日本医科大学消化器内科学特任教授・内視鏡センター長
貝　瀬　　満
（聞き手　山内俊一）

胃毛細血管拡張出血についてご教示ください。

81歳男性で経皮的冠動脈形成術および発作性心房細動のため、２種類の抗血小板薬、１種類の抗凝固薬を処方中。タール便出現のため、検査され、上記診断にて内視鏡下胃粘膜結紮術を施行されました。

＜大阪府開業医＞

山内　貝瀬先生、胃の毛細血管拡張出血というのは、イメージはできるのですが、具体的にどのような状態のものなのでしょうか。

貝瀬　これは胃の粘膜、特に表面に近いところの毛細血管が通常の毛細血管よりも拡張しているために出血した状態といえます。毛細血管拡張症には、バックグラウンドが異なる２つのカテゴリーのものがあります。一つは全身に血管拡張症が出てくるような遺伝性出血性毛細血管拡張症、オスラー・ウェーバー・ランデュ病といわれるものです。もう一つは、そういう遺伝的なものではなくて、肝硬変や腎不全、全身性硬化症などの自己免疫性疾患をバックグラウンドとして発生する毛細血管拡張症の症例で、その場合の特徴としては、胃の奥側、胃の前庭部に、ちょうどスイカの皮の模様のようなかたちでたくさん血管拡張症が出てきて、そこが出血する病態。大きく分けると、この２つが臨床的に問題があるものだろうと思います。

山内　そうしますと、遺伝性のものと、後天性のものとに分けられるのですね。

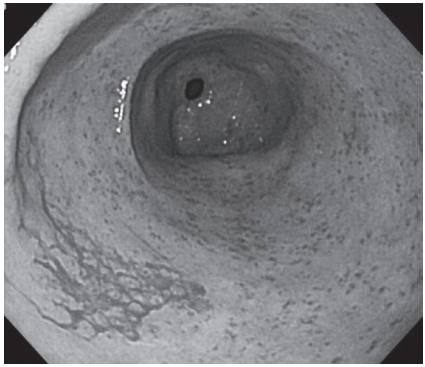
貝瀬　そういうことになります。

山内　遺伝性のものに関しては比較的若いころから発症するのですね。

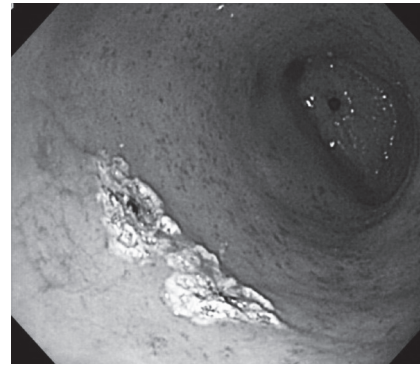
貝瀬　そのとおりだと思います。

山内　今回の症例は81歳の方なのですが、高齢者に関しては、まさに後者のタイプということですね。

図１　活動性出血を呈する胃前庭部毛細血管拡張症（GAVE）



胃前庭部に毛細血管拡張症が多発し、その一部から活動性出血（oozing）を認める



活動性出血に対してargon plasma coagulation（APC）による焼灼・凝固止血術を行った

貝瀬　おそらくそうだろうと思います。

山内　何か病名はついているのでしょうか。

貝瀬　先ほど少しお伝えしたように、胃の前庭部に特徴的な血管拡張症が多発してくるので、日本語でいいますと、胃前庭部毛細血管拡張症。英語でいうと、gastric antral vascular ectasia、頭文字を取ってGAVE（ゲイブ）と呼称される疾患になります。

山内　次に、どうしてこの疾患が注目されるようになったのでしょうか。

貝瀬　おそらくこの方はGAVEだろうという前提で少しお話ししますが、もともとこのGAVE、昔からもちろん指摘されていた病態です。最近、特に高齢社会の中で、いろいろな病気を持ったまま長命になって、生存される方が増えてきました。その中で、この方のように抗血栓薬を複数のむ率が非常に高くなってきたかと思います。そうすると、どうしても出血をきたしやすいということで、より注目されるようになったというわけです。

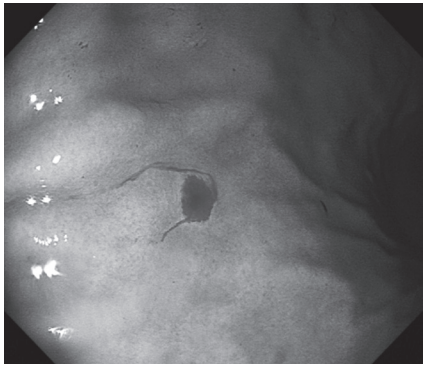
山内　実際に血管が浮き出たような状況と考えてよいのですね。

貝瀬　そうですね。

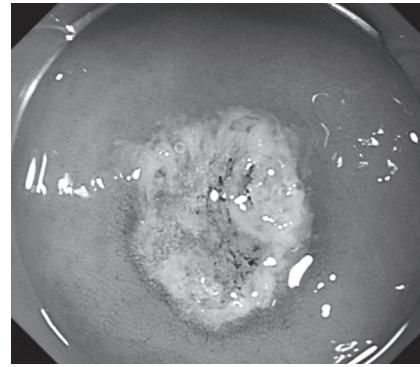
山内　イメージからいいますと、固いものを食べたら危ないという感じがするのですが、いかがでしょう。

貝瀬　本当の原因、引き金になるものというのは明確ではありませんが、胃の前庭部になぜ、そういうちょうどスイカの模様のように出てくるかというと、胃の前庭部というのは、食べ物

図２　活動性出血を呈する遺伝性出血性毛細血管拡張症（Osler-Weber-Rendu病）



Osler-Weber-Rendu病に伴う
毛細血管拡張病変から活動性出血
（oozing）を認める



活動性出血に対してargon plasma
coagulation（APC）による焼灼・凝固
止血術を行った

が入ってきて消化したものを胃から十二指腸に押し出すときに、かなり強い蠕動が発生します。そうすると、ちょうど筋のようなかたちで収縮します。そういう機械的な刺激が起きやすい場所なのです。もう一つは、胃はご承知のように胃酸を分泌する臓器で、胃酸自体で粘膜傷害が起きます。特に胃の前庭部はもともと胃酸を分泌しない部位にあるので、意外と酸に弱いというバックグラウンドがあります。そういうことも含めて、おそらく胃の前庭部に多いのではないかと推定されています。

山内　そうしますと、出血の原因としては外部的なものよりも自らの動きによって生み出されたということですね。

貝瀬　そうですね。なおかつ、肝硬変や腎不全など、autoimmune system sclerosisみたいなバックグラウンドで、何らかの血管が拡張しやすい病態があって、加えてそのような内因的といいますか、蠕動だったり、酸だったり、そういうことも関係しているのかと思います。

山内　おそらく血管も少しもろいのでしょうね。

貝瀬　間違いなくそのとおりだろうと思います。

山内　出血で気がつく、この症例ではタール便ですが、出血自体はピンからキリまであるということですか。

貝瀬　少量のものから、貧血でショックに至るような症例も多いです。通常は毛細血管の拡張症なものですから、

大量に、例えば10分間に１リットル出血するようなことはなく、だいたいじわじわ出血することが多いです。ですので、意外と気がつかず、貧血が出てきて、精密検査をしたら見つかるということがあります。この方は抗血栓薬を３剤のんでいたので、通常以上に出血してタール便というかたちで発症したのではないかと推測します。

山内　これは以前からわかっていたもの、少なくとも内視鏡が出てきてからわかってきたものでしょうか。

貝瀬　そのとおりです。この病気自体は1980年代にはGAVEと呼称されており、以前から知られていました。

山内　現時点では、内視鏡をやっているかぎり、ほぼわかると見てよいのですね。

貝瀬　この病態があること自体は内視鏡で見ると一目瞭然で、胃の前庭部に赤い血管拡張が非常に特徴的な配列で見えますので、診断すること自体は難しくないと思います。

山内　偶発的に見つかる場合もあるのですね。

貝瀬　あります。ただ、出血していなくても、「ああ、そうだね」というケースはあります。

山内　だいたいどのぐらいの頻度で見られるものなのでしょうか。

貝瀬　頻度についてはなかなか正確な統計は難しいと思いますが、遺伝性の血管拡張症については、１万人に２人ぐらいというデータがあります。珍しい病態です。一方、先ほどお話ししているようなGAVE、胃の前庭部の血管拡張症は、病態としては肝硬変だったり腎不全など、比較的ポピュラーな疾患に伴ってきますので、頻度的にはオスラー・ウェーバー・ランデュ病などの遺伝性のものに比べると、おそらく２桁ぐらい違う頻度で発見される病態だろうと思います。

山内　そんなに珍しくはないのですね。

貝瀬　そのとおりです。

山内　治療は結局、出血対応になるのでしょうが、基本的にこれ自体は、良性の疾患ですね。

貝瀬　そうですね。

山内　ただ、場合によっては吐血など激しい症状も生じるのですか。

貝瀬　そうですね。この方はおそらく抗血栓薬をやめられない方でしょうから、そうすると、これからものみ続けるためには、出血原因になる病態を解消する治療が必要になってくるといえると思います。

山内　具体的にはどういった治療法がなされるのでしょうか。

貝瀬　日本では、粘膜を焼灼する治療が一番ポピュラーに行われています。具体的にいいますと、焼灼用の止血鉗子を使う方法、それからAPC（argon plasma coagulation）という、アルゴンガスを使って電気のスパークを空中

で飛ばす方法。ちょうど稲妻のようにスパークを飛ばす機械があります。それで焼く治療が日本では一番多く行われていると思います。

山内　ほかにも治療法があるのですね。

貝瀬　そうですね。この症例では胃の粘膜結紮術という方法を使ったとのことですが、先ほどの焼く治療は、どちらかというと表面だけが焼けることが多い治療法になります。表面だけ焼いて止まれば、それでオーケーですが、もう少し深いところに血管が拡張していたりすると、表面を焼いても、出血を繰り返すことがあります。その場合は粘膜結紮術をすると、粘膜から粘膜下層をバンドで締め上げて、そこに人工的な潰瘍をつくり、その潰瘍が治癒する段階で瘢痕治癒して血管拡張症がなくなるので、こちらのほうがより深いところまで血管拡張症を消失する効果があり、より長期的な効果が高いということになるかと思います。

山内　バンドのようなもので縛ってしまうということですが、阻血になって、かえってたいへんなのではという感じもするのですが、そこに至らず、潰瘍のまま自然治癒していくものなのでしょうか。

貝瀬　おっしゃるとおりで、当然バンドで締め上げますから粘膜自体は阻血になります。その結果、潰瘍が形成されますが、筋層側には結紮のバンドを掛けませんので、筋層は生きています。胃の壁全体に阻血が発生すると穿孔してしまうのでたいへんなことになりますが、粘膜と粘膜下層の一部だけ締め上げることでターゲットとする粘膜、粘膜下層の血管拡張したものが消失する効果を期待しているので、阻血は局所的に粘膜から粘膜下層だけにするということです。

山内　質問は偶発的に見つかったケースですが、予防的に治療することはできるのでしょうか。

貝瀬　出血していない場合は積極的には治療しません。というのは、先ほどお話ししたように、胃の前庭部に多数あるので、１回の治療だけで終わらないことが多いからです。ですから、体への負担もあるので、臨床的に出血していないのに、負担のかかる入院治療をすることは一般的には行われていません。

山内　どうもありがとうございました。

C型肝炎の再感染

武蔵野赤十字病院消化器科部長
黒　崎　雅　之
（聞き手　山内俊一）

C型肝炎の再感染についてご教示ください。

HBs抗体は中和抗体なので、陽性化すれば異なるタイプのHBVに重複感染することはごくまれですが、HCV抗体は感染抗体であり防衛力がないため、異なるジェノタイプの重複感染がかなりの頻度で存在します。また、当然HCVの予防接種は今のところ作製できません。

1．透析施設などハイリスクの集団でHCVの重複感染がたびたび起こっているのではないか。
2．仮にHCV抗ウイルス治療成功例（HCV抗体陽性例）が輸血を受けた場合に、HCV輸血後、肝炎スクリーニング検査は認められるのか。
3．透析施設でHCV抗体陽性例を集中させることは意味があるのか。

＜栃木県勤務医＞

山内　黒崎先生、まず質問にある中和抗体と感染抗体、この違い。結局、HBs抗体とHCV抗体の違いになってくると思うのですが、このあたりから簡単にご解説願えますか。

黒崎　まず非常にややこしいところなので最初に説明しますと、B型肝炎のHBs抗体は感染を防御できる中和抗体といわれています。例えば、B型肝炎にかかって治ると、このHBs抗体ができるし、あるいはワクチンを打ってHBs抗体ができると感染防御ができます。HBs抗体ができているということは、ワクチン接種歴がなければ、過去にB型肝炎にかかった既往があること、そしてB型肝炎に再度かかるリスクは極めて低いことを示しているのです。

これに対してC型肝炎の抗体、HCV抗体というのは、ウイルスが存在している可能性が高いことを示している抗体なので、感染のスクリーニングにも使われるのです。ということは、抗体

があってもウイルスは増えている。すなわち、感染を防御する力は全くない抗体になるので、C型肝炎は抗体があっても治ったわけではなく、むしろウイルスがいることを示しているのです。

山内　非常に紛らわしいので、誤解も多いのではないかという感じがしますが。

黒崎　確かに非常に間違いやすいところですね。

山内　結局、それに絡むのでしょうが、普通、重複感染というと、例えばこのケースだと、C型にもB型にも、どちらにもかかったというのが重複、という言葉の印象ですが、これとは別に、例えばC型の中のいろいろなタイプに重複感染する、ということもあるのでしょうか。

黒崎　そのとおりで、C型肝炎ウイルスに感染しても、中和する抗体ができないため、ウイルスがすでに感染している状態でも、さらに別のタイプのC型肝炎ウイルスが感染することも起こりうるのです。これを裏付けるデータとしてC型肝炎の重複感染のデータがあります。実はC型肝炎ウイルスには、ジェノタイプといいますが、１b、２a、２bなど、いろいろなタイプがあるのです。一人の患者さんの中で複数のジェノタイプが混合している状態があるかどうかを調べた15個の論文を統合して約5,000人を解析すると、約３％の患者さんには複数のジェノタイプが混合して存在したというデータがあります。すなわち、その患者さんたちはおそらくC型肝炎ウイルスに感染したうえに、また別のタイプのC型肝炎ウイルスに再感染したと解釈できます。

山内　そうしますと、C型肝炎ウイルスはなくすことができる時代になったという話ですが、なくなったと思ったら、また別のものに感染する可能性もあるのですか。

黒崎　そういうことです。これに関しては、海外から非常に説得力のあるデータが最近示されました。それはC型肝炎を内服薬の抗ウイルス薬で治療してウイルスが消えたと判定された約5,000人の患者さんについて、平均で1.5年間経過を見た研究において、0.1％の患者さんでC型肝炎ウイルスに再感染したことが証明されたのです。これは海外のデータなので、そのまま日本に当てはめることはできませんが、C型肝炎ウイルスがいったん排除されたらもう二度と感染しないかというと、実はそうではなくて、感染機会があれば、またC型肝炎に再感染してしまうことが明確に証明されたことになります。

山内　いったん確かにC型肝炎ウイルスはいなくなったけれども、それがまた再燃したというわけではなくて、別のものにかかっている可能性もあるということですね。

黒崎　今、非常に重要なポイントを指摘いただきました。同じ研究の中で、

治療が終わってから12週ないしは24週たってC型肝炎ウイルスが検出されないため、治ったと判定された方のなかに、しばらくしてから同じウイルスが出てくることもあると報告されています。これはlate relapseと専門用語では言って、遅れて再出現するという意味です。その頻度は0.1％でした。再感染が0.1％、再出現が0.1％あるので、ウイルスが消えたと判定された後もきちんとフォローすることが大事です。

山内　治療後も注意が必要という話ですね。この質問の中に、透析施設に関してのものがあります。透析施設でのC型肝炎に関する対処法のガイドラインができているようなので、かなり問題になっているかと思われますが、実態はいかがなのでしょうか。

黒崎　実は過去に、とある透析施設でC型肝炎の集団感染が発生したという事例もありました。実際、透析患者さんを経過観察すると、新規にC型肝炎ウイルスに感染するのが年率0.33％という統計もあります。一般人では0.0019％なので、透析患者さんはC型肝炎に感染しやすいようです。その原因としてはおそらく感染症に対する防御免疫が弱いとか、あるいはブラッドアクセス、シャントなどがあることで感染機会が増えてしまうこともあるだろうと思います。そこで透析施設において新しい感染を起こさないための防御の対策を立てることは非常に重要で、このような背景からガイドラインもつくられています。

山内　当然、先ほどのC型の中での重複感染も若干多いのではないか、と見積もられるのですね。

黒崎　そうですね。とある透析施設では、過去にはHCVの陽性率80％という報告もありますので、おそらく複数のC型肝炎ウイルスに感染していた可能性も高いのではないかと思います。

山内　さて、薬でC型肝炎ウイルスがいったんなくなったという、いわゆる成功例はけっこうあるのですが、こういった方が仮にまた輸血を受けた場合、輸血後にもう一度肝炎のスクリーニング検査を認められるのでしょうかという質問ですが。

黒崎　輸血はスクリーニングがされていますので、新規に感染するリスクは非常に低くなっているとはいえ、可能性はゼロではありません。一般的に輸血をした場合、C型肝炎に感染したかを確認するには、輸血後３カ月で、HCVコア抗原検査を行うことが推奨されているのです。ただ、もともとC型肝炎の方に輸血をした後、その検査をしても意味がないのですが、質問はC型肝炎が治った、既往の感染者ですね。こういう方は再感染する可能性があるので、輸血などをされたら、コア抗原検査をするべきです。コア抗原はC型肝炎ウイルスが排除されれば消えるので、輸血をした後に陽性になれば、再

感染したと判定できます。こういう検査をすることは非常に大事だと思います。

山内　検査のタイミングとしてはいつごろがよいのでしょうか。

黒崎　１～３カ月後ぐらいがよいです。

山内　最後の質問ですが、透析施設でHCV抗体陽性例を集中させることは意味があるのかということで、集中させるというのが少しわかりにくいのですが、具体的にはどういったことなのでしょうか。

黒崎　集中させるとは、透析施設の中で、ある一定の区画にC型肝炎に感染している患者さんを集めるということです。ベッドを固定して、透析の機械も固定して、そこでC型肝炎の患者さんを集中的に透析する。こういう考え方で、日本では行われています。

山内　隔離に近い感じですね。

黒崎　そうですね。「ベッド固定」という言い方をすることが多いようです。

山内　これは日本独特のものなのでしょうか。

黒崎　アメリカのCDCでは標準的な感染防御対策は当然するべきというガイドラインなのですが、ベッド固定は不要という考え方です。ところが、近年、アメリカでは透析施設においてC型肝炎感染が多発し、2016年に警告も出されているような状態ですから、もしかするとベッド固定不要という方針も将来的には変わってくる可能性もあります。

山内　日本ではこの間ずっと固定されてきたので、そういった意味では透析施設について、日本とアメリカでC型肝炎の発生率にかなり差があるなどはあるのでしょうか。

黒崎　その具体的な比較というのはちょっと存じ上げないのですが、ただ、日本国内の施設で、ガイドラインに従って防御対策をすることで明らかにC型肝炎の感染率が減ったという報告があるので、ベッド固定で透析することが効果を発揮しているのではないかと思います。

山内　どうもありがとうございました。

便秘の最新治療

横浜市立大学肝胆膵消化器病学主任教授
中　島　　淳
（聞き手　池脇克則）

便秘の新しい治療についてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　中島先生にはこれまでも、便秘も含めてお話をいただいていますが、今回は便秘の新しい治療を教えてください、ということです。便秘は、診療科横断的に、どの先生でも診察するにもかかわらず、最近ガイドラインが、改訂ではなく、初めてできたというのでびっくりしたのですが、どのような背景なのでしょうか。

中島　ご存じのように、高齢社会を背景として、便秘患者は非常に増えています。便秘は消化器に限ったことではなくて、内科、外科を問わず、あらゆる領域、婦人科あるいは泌尿器、特に最近は高齢者の増加で神経性のパーキンソンや認知症など、いわゆる診療科横断的に、どの診療科でも患者さんに遭遇します。一方では医学部の教育で、これだけ患者さんが多いのに、便秘に関しての病態生理やどのように診断、治療をするかを習ってこなかった。さらには、医学部のカリキュラムもなく、初期研修でも習わない。そういう背景から、目の前の患者さんを非専門科の先生が診るときの道しるべのようなものがないと、たいへんではないかということがガイドライン作成のきっかけです。

池脇　個人的には患者さんのほうから「ちょっと便秘なんです」と訴えられて、「では」と処方することが多いのですが、以前、便秘の定義は３日以上排便がないということだったように記憶しています。今回ガイドラインは定義そのものが少し変わっているのですね。

中島　国際的なRome基準、最近ではRomeⅣといいますが、基本的には、排便回数が週３回未満、あるいは排便困難症状がいろいろあるというかたち

で定義されています。そういう国際的な定義を提示しながら、実地医家の先生だと少し抵抗感があるのではないかと、簡単な定義をしています。定義そのものはガイドラインとして問題にはならないと思っていますので、実際はどういう診断をして、どういう治療をするかに力点を置きました。

池脇　高齢の便秘患者さんが増えているという話ですが、高齢者の方が自覚症状を医師に正確に伝えられているのかどうか。便秘でないと思っていても、実は便秘だったりすることも多いと思うのですが。

中島　これは非常に重要です。便秘患者さんのほとんどが排便困難症状で困っています。お通じがなくてもそんなに困らないのですが、トイレに行って出せない。力むとか、強い残便感がある。特に男性の方が定年後に起こる便秘などは、これまで毎日すっきりしていたものが出なくなって非常に不快なのですが、医師は排便回数にこだわるわけです。「お通じが出ていますか」というと、便秘初期のころはだいたい毎日出ているものの、トイレに行って非常に辛い。それが主訴になるのですが、医師は「毎日出ているんでしたら心配ない」ということで、いわゆる患者さんと医師の話が通じない状況が問題だと思います。

一方では、特に高齢者になってくると、例えば糞便性のイレウスや、腸穿孔が全国各地でみられます。自覚症状がないですから、表にあまり出ていないと思うのですが、先生が心配するように、糞石とか、便が詰まって穿孔を起こす。それによって、手術ができる患者さんはいいですが、腹膜炎で死亡するようなことも起こっています。やはり患者さんが便秘を訴える、訴えないは別として、ある程度のコントロールは今の医療現場では必要ではないかと思っています。

池脇　通院している方の場合はまだ主治医に訴えられますが、病院にかかっていない方で、自身が便秘だと思っても、なかなかそれだけで病院に足を運ぶのは難しいですね。

中島　そうなのです。

池脇　そうすると、薬局に行って自分の判断で便秘薬を購入するとか、あるいはヨーグルトや食物繊維の摂取など、いい場合もあれば、逆に少し誤った場合もあるのではないでしょうか。

中島　まず高齢社会ですが、大腸がんなど、便秘が症状として現れる病気があるので、その初期症状のときには、薬局で薬をのんで、しばらくしたら下血をして初めて気づくことになりますが、まずは我々医療者が便秘の症状を見て、そこを仕分けして、器質性のものかどうかの検討は、行わなくてはいけないと思います。

池脇　いわゆる酸化マグネシウムと、刺激性の下剤を、本人の希望で処方し

てきましたので、便秘治療の進歩は全く感じていないのですが、今度のガイドラインの治療のアルゴリズムについて教えてください。

中島　アルゴリズムをつくるのは今回合意が得られずに、次回に持ち越しになったのですが、治療に関しては、先生がおっしゃるように、わが国では古くから酸化マグネシウムと刺激性下剤を使ってきました。これは世界的に特異な状況で、刺激性下剤に関しては非常に強力な効果があるので、オンデマンドの使用が望ましいだろうと、日本老年医学会から出している『高齢者の薬物療法』の便秘のところにも同じような記載があります。

海外で医師免許を持っている外国人の方で、日本に来て医師資格を取って開業する方がいたのですが、日本に来て、刺激性下剤を毎日出すことにかなりびっくりされたみたいです。そういうのを見ても、日本の常識が少しかけ離れている以上、エビデンスも乏しいということです。

ただ、どうしても困ったときにオンデマンドに使うにはいい薬なのです。ですからガイドラインでは、刺激性下剤を毎日使うと習慣性、依存性が出て、患者さんがそれを手放せなくなってしまう。使い方としては頓用にして、基本は緩下剤をベースに使うかたちを提案しています。

一方で酸化マグネシウムはわが国では非常に汎用されているのですが、残念ながら高齢者、特に腎機能が悪い方には高マグネシウム血症という副作用がたびたび報告されています。非常に効果もあり、安価なのですが、警鐘を鳴らしている状況です。

池脇　酸化マグネシウムはマグネシウム濃度を測ることが推奨されていると聞いています。これは腎機能にかかわらず、高齢者の場合は測っておいたほうがいいのでしょうか。

中島　高齢者の場合、ちょっとした脱水などで酸化マグネシウムの副作用が出やすく、便秘の治療で血液検査をするのもどうかなと思います。むしろ高齢者とか潜在的に腎機能が悪い方は控えたほうがいいのではないかと思います。

池脇　そういう２つのクラスの便秘薬以外に、最近新しい薬が日本でも使えるようになったということですが。

中島　一つは分泌型、あるいは上皮機能変容薬といいますが、2012年にルビプロストンという薬が発売になりました。機序としては、小腸末端で腸液を分泌して便をやわらかくする。同時に大腸の運動を刺激する薬で、最近は2017年３月に同じような機序でリナクロタイドという薬が発売になりました。後者のリナクロタイドはまだ便秘では保険適用とされていなくて、過敏性腸症候群の便秘型ですが、今年には通常の便秘薬としての保険適用も追加予定

です。いずれにも共通しているのは、副作用が少なくて、臨床治験をしているため、効果がある程度担保されているということで、エビデンスが高い薬になってきていると思います。

池脇　海外ではこういったものがほぼファーストチョイスで使われているのでしょうか。

中島　薬価が少し高いので、ファーストチョイスにはなり得ていないのです。海外ではポリエチレングリコールがOTC部門では圧倒的に多いのです。日本ではまだ使えないのですが、こちらも今年から日本でも使えるようになると予想されます。海外でエビデンスが高くて評価の高いルビプロストンやリナクロタイド、こういうものが現在すでに使われています。

それからもう一つ、これは海外では売られていないのですが、今年は、新しい機序の小腸での胆汁酸の再吸収を阻害する胆汁酸再吸収阻害薬の発売も予定されています。この薬は非常にユニークで、小腸で吸収する胆汁酸をごく一部阻害することで胆汁酸が大腸に行きます。胆汁酸というのは強力に大腸の蠕動を促進しますので、非常に効果が高いことが期待されています。もともと便秘の方は便中の胆汁酸が健康な方より少ないのです。その辺が開発の契機になっています。

池脇　胆汁酸の吸着といっていいのでしょうか、たしかコレステロールの薬で陰イオン交換樹脂、レジンがあります。レジンではおなかの調子がいろいろ変わるということですが、基本的には同じでしょうか。

中島　ただ、レジンは大腸を刺激しません。要するに樹脂がトラップしてしまうので、胆汁酸再吸収を阻害して大腸に胆汁酸を少し持ってくる。この新薬はもともとはコレステロールの薬として開発されたのですが、下痢になったということです。

池脇　そうしますと、患者さんの背景にもよるのでしょうが、今後の便秘の治療ですが、先生はどう進められますか。

中島　これは非常に重要で、これまでは薬がなかったわけですが、我々医師が使える薬の種類が増えてきましたので、まさに我々の診たて力が問われてきます。目の前の患者さんを見て、副作用が少なく、効果を高めて信頼をつくることが問われているのではないかと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

慢性腎臓病（CKD）の治療法

順天堂大学腎臓内科教授
鈴　木　祐　介
（聞き手　池脇克則）

慢性腎臓病（CKD）の治療法についてご教示ください。特に治療として重炭酸ナトリウムの投与についてご教示ください。

＜茨城県開業医＞

池脇　CKDの治療に関する質問です。重炭酸ナトリウムを使うとなると、ある一定以上のCKDだとは思いますが、現在のCKDの評価はeGFRだけではなくて、蛋白尿のあるなし、あるいは程度で重症度を分類すると聞きました。蛋白尿の評価はなかなか難しい気がしているのですが、どうなのでしょうか。

鈴木　仮にGFRが正常であったとしても、尿蛋白が陽性の場合は将来的に進行（eGFRが低下）してくる可能性があるので、eGFRだけにとらわれずに、尿蛋白の有無も重症度の判定の際、留意すべきだと思います。もちろん、顕性蛋白、蛋白尿の程度が重要ですが、糖尿病の場合には微量アルブミンの有無が糖尿病腎症の早期診断に重要です。糖尿病の場合、微量アルブミンが出ている段階から積極的な治療介入をしていくことが大切です。したがって、eGFRだけでなく微量アルブミンあるいは顕性蛋白尿を意識したCKD診療が重要です。

池脇　確かに糖尿病の患者さんの場合には微量アルブミンで定量ができるということですが、そうではない方の場合は、まず尿蛋白があるかないか、定性から入ってもよいのでしょうか。

鈴木　日本にはとても優れた尿試験紙があるので、そういう試験紙を用いて、まず尿蛋白の有無を確認し、定性でプラスマイナス１程度であれば腎症の存在を疑ってみることも重要です。逆に、健診で尿蛋白を指摘された方が外来を受診した場合には、その再現性をまず試験紙で確認するのがよいと思います。

池脇　腎機能と蛋白尿で重症度を決

めて、重症度ごとに指導することになりますが、すぐに薬物というわけではないですよね。

鈴木　もちろん、重症の合併症が最初から明らかな場合には積極的に薬物を考えますが、まだGFRがそれほど低下していない段階、あるいは生活習慣にかなり問題があるような場合は、薬物治療の前にまず生活習慣の改善を促すよう外来指導をすることが大切と考えます。

池脇　そのあたりは高血圧、脂質異常症、糖尿病と考え方は同じということですね。食事に関してはどういった指導をされるのでしょうか。

鈴木　CKDの方々全般に言えることですが、何より重要なのは減塩です。まずは日量10g以下を目指す減塩指導が重要です。特に、“慢性腎臓病”というぐらいですから、将来的に慢性にゆっくりと進行する患者さんが多いので、食事においては、日ごろから減塩に慣れてもらうことが極めて重要なので、そういう指導を繰り返しするのが大切かと思います。

池脇　日本食で減塩はなかなかたいへんとは思いますけれども、何といってもそこが重要なのですね。

鈴木　そういうことです。

池脇　CKDの場合には、それに加えて蛋白制限やカリウム制限があって、外来で指導するのはなかなか難しいように思うのですが、きちんとやったほうがいいのでしょうか。

鈴木　低蛋白食は、腎障害が進み、尿毒症が出現しつつある段階で、重要になります。ただ、患者さんのQOLにとって低蛋白食がよくない状況もあるので、ケース・バイ・ケースで低蛋白食の指導の厳密さは変えるべきと思います。特に、高齢の方々に低蛋白食をあまり厳しく行うと、フレイル等の問題が発生する可能性があります。

池脇　ステージにもよるかもしれませんが、まずはそういったことを行う。特に、血圧管理が重要という話をうかがいましたが、その次に薬物治療に関してはどうされているのでしょうか。

鈴木　CKDに関する薬物治療には様々な側面があり、高血圧、高尿酸血症、貧血、あるいは尿毒症物質に対する吸着剤等、進行を予防するためいろいろ治療介入すべき側面がありますが、何より血圧の管理が重要と考えます。

池脇　血圧については全般的には日本も海外も厳格な治療という方向に来ているように思うのですが、CKDの患者さんは、そうではない方に比べると、厳格な治療が必要という認識でよいのでしょうか。

鈴木　CKD治療は長期戦なので、毎日の血圧をしっかり管理することが大切で、一般的には130/80㎜Hg以下を維持することが基本です。ただ、これも先ほどの低蛋白食と一緒で、もともと血圧が低めの方もいらっしゃるので、

血圧もケース・バイ・ケースで考えるべきです。逆に、高齢の方の場合は過降圧はリスクを伴うので、ターゲットの血圧管理を少し甘くするなどの工夫が必要になります。

池脇　臓器障害がなければ、いわゆる降圧剤の種類は問わないと理解していますが、CKDの方の場合にはRAS阻害薬が中心になってくるのでしょうか。

鈴木　例えば、糖尿病を合併症として有する高血症の方は、基本的にはRAS阻害薬が第一選択になります。あるいは、尿蛋白が多い方の場合にも、このRAS阻害薬そのものに、尿蛋白を低下させる作用があるので、積極的に使うのが基本です。しかし、ほかのCKDの患者さんたちに関しては、RAS阻害薬以外の薬物、例えばCa拮抗剤などを選択肢に加え、きちんと血圧を下げるということを目指すことになります。

池脇　確かに降圧目標が厳格であれば、なかなか単剤でそこまで持っていくことは難しいでしょうから、必然的に併用になりますか。

鈴木　多剤併用で管理する患者さんが多いのが現実です。特にCKDが進行してくると体液過剰状況になるので、例えば降圧利尿剤を併用するなど複合的な治療になります。

池脇　今回の質問にもある重炭酸ナトリウムの投与は腎障害の場合、代謝性のアシドーシスになるから、それを是正するという考えでよいのでしょうか。

鈴木　そうです。過去の疫学研究などからは、重炭酸イオンの濃度が低下する代謝性アシドーシスと死亡リスクとの関連性やその補正により、末期腎不全の進行が抑制されるとする報告もなされています。したがって、代謝性アシドーシスを重炭酸ナトリウムなどで積極的に改善させることが治療の基本といえます。

池脇　先生方は重炭酸イオンの測定はルーチンに行っていると思うのですが、一般の先生方がCKDの患者さんを診ていて、重炭酸ナトリウムの投与が必要かどうかをどうやって評価するのか、なかなか難しいところでしょうか。

鈴木　重炭酸イオンを直接測るのが一番よいですが、それがかなわない場合、腎不全のアシドーシスの程度を簡便に想像するには、血中のナトリウムからクロライドを引き、これが32未満の場合にはアシドーシスの存在を疑います。一般的に腎不全が進むと酸の蓄積と重炭酸イオンの低下による高クロール性のアシドーシスを呈することも多いので、一つの目安になるかと思います。同時に、高カリウム血症が併発します。それも代謝性のアシドーシスを疑わせる目安になります。

池脇　そうなりますと、そういうことが必要かどうかの判断は自身でされ

るよりも、むしろ腎臓の専門の先生に評価していただいて、場合によっては落ち着いてからそれをフォローするほうが多いように思いますが、どうでしょう。

鈴木　そうですね。CKD３b以上に進んだ場合は、一度腎専門医に紹介いただいて、そこで詳細な検査などを行い、基本的な治療方針を決定してもらったうえで、かかりつけの先生たちが管理されるのがよいと思います。その中で、先ほど言った血中ナトリウム引くクロライドの値が変動してくる、あるいは高カリウムの調整がつかないといった場合には、重曹やカリウムの吸着剤などを増やしていただくのがよいと思います。

池脇　クレメジンでしたか、尿毒素の吸着や、あるいは最近はリンの吸着など、比較的新しい治療が展開されているように思うのですが、そのあたりはどうでしょうか。

鈴木　経口吸着薬で尿毒症治療薬でもあるクレメジンといった薬は、最近になって剤形も変わり、のみやすくなってきていますが、こういった薬を一般の先生たちにも処方して管理していただくのもよいかと思います。

近年、CKD-MBDという概念が広まり、高リン血症に対して、様々な薬も出ています。腎不全の保存期だと使える薬は限られますが、選択肢は幾つかありますので、高リン血症に対しても保存期の段階から積極介入したほうがよいと思います。

池脇　ありがとうございました。

成人のフェニルケトン尿症

日本大学小児科学系小児科学分野専任講師
石　毛　美　夏
（聞き手　山内俊一）

成人のフェニルケトン尿症に対する治療（食事指導）や定期的なフォローについてご教示ください。

＜富山県開業医＞

山内　石毛先生、フェニルケトン尿症といえば、国家試験で出る代表的な疾患ですが、我々内科医はほとんどみる機会がないのが実情です。成人に関してはまずないと考えてよいでしょうか。

石毛　そうですね。先天代謝異常症で、常染色体劣性遺伝形式ですので、今はほぼ100％、新生児マススクリーニングで発見されています。

山内　この質問は成人の方に関してのものですが、何かこういったものが問題になる背景が最近あるのでしょうか。

石毛　２つあると思います。１つは、２年前からこのフェニルケトン尿症が難病指定になり、20歳以降でも医療費が援助されるようになりました。そういった意味で今まで金銭的な問題で病院から足が遠のいていた方が、これを機会に治療をしっかりしようと考えているのでしょう。

もう１つは、2017年には新生児マススクリーニングが日本で始まって40周年を迎えています。一番初めに見つかった患者さんは40歳、患者さんの半数は成人を迎えている状況です。そうしますと、数少ない病気ですが、約半数はもう成人ですから、子どもの治療だけではなく、大人になってどのように治療していくかが重要になってきたということだと思います。

山内　この疾患は障害を残すことで有名ですが、今は小児期の治療が発達してきたので、普通に社会生活ができる方が大半なのでしょうか。

石毛　今は新生児期に診断されて、遅くとも１カ月までに治療を開始して、

しっかりコントロールをして治療ができれば、知能障害とか発達の遅れは全く残さないといわれていますので、特別な事情があって治療がうまくいかなかったという方を除いては、ほぼ全員が、普通に高校、大学を出て就職されているという状況です。

山内　早速ですが、この治療、食事指導に尽きるのかもしれませんが、具体的に教えていただけますか。

石毛　治療は２つあって、１つが低蛋白食、もう１つは治療ミルク、フェニルアラニン除去ミルクの摂取になります。

山内　具体的な話ですが、低蛋白食、これは我々、腎臓障害などでおなじみですが、ああいったものでよいのでしょうか。

石毛　腎臓障害の方の低蛋白食だと、日常成人がとる蛋白質の70～80％を取っていただくということです。重症度によってもいろいろですが、一般的に古典型フェニルケトン尿症と呼ばれる方では、通常の大人の取れる蛋白の20％ぐらいしか自然の食事では食べられない。つまり、50kgぐらいの体重の方だと１日50gぐらい通常の成人は蛋白を食べるのに、１日食べられる蛋白量は10g、軽い方で20gといったところではないかと思います。

山内　我々内科医だと、腎臓障害で30g、40gでもなかなか厳しいというところですが、まずお米はだめですね。

石毛　通常のお米や麦、主食といわれるものはそれなりに蛋白を含むので、それは腎臓病の患者さんも使っている、いわゆる低蛋白米を利用していただきます。腎臓病の患者さんだと、１日１食ぐらいをそちらに切り替えられる方が多いと思いますが、フェニルケトン尿症の方だと、３食すべて低蛋白米を使っていただきます。

山内　当然肉は一切だめ。大豆とか豆も難しいのですか。

石毛　肉、魚、豆、卵といったような高蛋白食品もだめです。おかずに関しては野菜を中心として組み立てていただくことになります。

山内　精進料理の味を濃くしたような感じのものですか。

石毛　子どものころから続けていれば、皆さん自然にできる方が多いですが、親御さんが食事をずっとつくってきた患者さんだと、大人になって作ろうとしても、親御さんの料理のさじかげんがわからず、成人後にまた本人に栄養指導をしたり、どのような食材が適するのかという指導をするなど、いわゆるトランジションのところに少し苦労することはあります。

山内　糖尿病食の宅食便のような、パックのようなものはないのでしょうか。

石毛　難しいですね。そういったパック食は腎臓病向けですので、低蛋白とはいえ、フェニルケトン尿症の方か

ら見れば高蛋白になります。

山内　本当に純粋に野菜中心と見てよいのですね。

石毛　そうですね。

山内　なかなかたいへんですね。ただ、蛋白はけっこう大事というか、成長はもちろん、社会活動をするうえでは蛋白は少しぐらいないと、と思うのですが、どう補給されるのでしょうか。

石毛　１日量50g中の10～20gを食事で摂取すると、残りが30～40g不足します。カロリーも不足することになるので、治療用のフェニルアラニン除去ミルクというものから取ることになります。これは食品なのですが、医薬品扱いで病院で処方することができるというものです。

山内　非常に珍しいミルクと思われますが、一応市販はされているのですか。

石毛　こちらに関しては市販はありません。処方箋のみで、医師の判断で処方になります。

山内　ただ処方箋を書いてもらえれば、一応手には入るのですね。

石毛　そういうことになります。

山内　こういうものをつくるのも、なかなかたいへんなような感じがしますが。

石毛　こういった先天代謝異常症の患者さんは一つひとつの病気が数が少ないので、特殊ミルク事業として、乳業メーカーがそれぞれの会社の利益から、ほぼボランティアのかたちで患者さんのためのミルクをつくってくださっています。現在は、それをどう継続させるか。患者さんも増えて、利益から出してくださっているといっても限界があります。患者さんの数はどんどん増えるので、企業の善意だけに頼っていられません。どのようにしていくか、治療の継続をどうするかが最近の問題になってきています。

山内　今後、大きな問題ですね。ちなみに、日本全体で何人ぐらいいらっしゃるのでしょう。

石毛　フェニルケトン尿症は600～700人といわれています。

山内　本当に少数ですね。そうすると、１人当たりの金額もなかなか高くなってくると見てよいですか。

石毛　１缶当たり約１万8,000円ぐらいで、十分に飲むとすると大人で１日200gぐらいになり、１カ月で５缶ぐらい、９万円ぐらいかかるということになって、保険なり難病の補助で賄われます。

山内　それ以外にも、お米などにもいろいろ特別なものが入ってくると、たいへんな医療費になってくるのですね。

石毛　そうですね。

山内　そうしますと、社会生活を送っている大人にとっては、モチベーションやQOLの問題もありますが、脱落例がけっこう出てくるのではないでし

ょうか。

石毛　かなりいます。脱落とまではいかなくても、コントロールがかなり悪くなってしまう例。成人のコントロール目標はフェニルアラニン２～10 mg/dL、妊娠中の女性であれば２～５ mg/dLとされています。ただ、それを超えたからといって、アレルギーのようにすぐ何か症状が出るわけではありません。仕事をされていると、一般の食事を食べてしまったり、治療ミルクが十分飲めなかったりして、非常に高い状態でのコントロールが続いて、影響が出てくる方もいらっしゃいます。

山内　もし放置してしまった場合ですが、どうなってしまうのでしょうか。

石毛　小児期にしっかり治療しなかったからといって、明らかな発達遅滞やけいれんが起きるのではなく、もう少し高次機能に関すること、状況を認知する力が低下したり、怒りっぽくなったり、うつっぽくなったり、慢性の疲労や頭痛など、そういった症状がいわれています。非常にわかりにくい症状なので、患者さん自身も治療をきちんと再開してフェニルアラニンが下がると、ああ、あのときは集中力がなかったのだと、あとになって気づくといった感じです。その渦中にいる患者さんが気づくというのは難しいのではないかと思います。

山内　妊娠もきちんと治療すればできなくはないのですね。

石毛　そうですね。妊娠前からフェニルアラニンを５mg/dL以下に下げることが必要です。妊娠してから来院しても遅いので、女性の患者さんに対しては小さいうちからの教育が必要です。

山内　薬は何でしょうか。

石毛　一部の患者さん、軽い方には、フェニルアラニン水酸化酵素の補酵素であるビオプテリンという薬があります。ただ、非常に高価な薬です。あと一部の方にしか効かないですから、成人の患者さんにどのように使っていくかは今後の課題だと思います。

山内　一般的にフォローアップはどのぐらいの間隔でされていますか。

石毛　３カ月に１回ぐらい来ていただき、食事内容やミルクの見直し、あとは血液検査、それと微量元素などの測定を行っています。

山内　ちなみに、こういう非常に重要だけれども、まれな疾患、一般の医師にとってはなかなか経験がないと思われますが、何かネットワークのようなものはあるのでしょうか。

石毛　先天代謝異常学会で成人を多く診ている医師同士で転勤や就学などの場合は紹介をし合っていますし、相談システムもあるので、電話やメール等で学会までご連絡いただければ大丈夫だと思います。

山内　ありがとうございました。

高齢者のめまい・ふらつき

総合病院国保旭中央病院総合診療内科部長
塩　尻　俊　明
（聞き手　池脇克則）

高齢者のめまい・ふらつきについてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　高齢者の場合、めまい・ふらつきはけっこう頻繁に訴える症状といってよいでしょうか。

塩尻　そのとおりだと思います。

池脇　様子を見ていいものもあれば、ちょっと危険なものもあって、そのあたりをどうやって診ていくのかになるかと思いますが、高齢者の場合のめまい・ふらつきはどういう自覚症状、あるいはどういう病態を示すのかをまず教えてください。

塩尻　いわゆるめまいには、ぐるぐる回る回転性と、回らない非回転性という分け方があると思います。ただ、高齢者の場合には「ぐるぐる回りますか」と言うと、「回るよ」と答えてしまうこともありますし、意外に自分のめまいの質を上手に説明できない方が多いかと思います。なので、回転性と非回転性に分ける分類も非常に大事だと思うのですが、以前も船に乗ったようなふらつきを主訴に来院した高齢者が、典型的な良性発作性頭位めまい症だったこともあるので、非回転性と回転性できれいに分けるよりは、めまい・ふらつきにどういう誘因があるのかで分けていくのがいいかと思います。その場合には、起き上がるとか寝返りをするという明らかな誘因があるめまいを、いわゆる回転性めまいと考えて、そういった誘因がない場合は、おそらく非回転性めまい・ふらつきだろうと考えていけばいいかと思います。

池脇　めまい・ふらつき、特にふらつきをどうやって定義するのか、案外難しいですね。しかも今、実例を挙げて示されたように、患者さんからの情報が必ずしも正確ではないこともあるとなると、どのようにして正確な情報を集めていくのか。先生はどうされて

表　高齢者のめまい・ふらつきの鑑別

		１回のめまいの持続時間	
		発作性（数分以内、間歇的）	持続性（数分以上）
誘因	起居、振り返り	良性発作性頭位めまい症	前庭神経炎 脳血管障害
	起立	起立性低血圧	（起立できないとき） 脳血管障害
	なし	不整脈 心血管系疾患 椎骨脳底動脈灌流不全	脳血管障害後遺症 薬剤性 老人性平衡障害

（レジデントノート、10：376～382、2008より引用、改変）

いるのでしょう。

塩尻　実際には、先ほど少し申し上げましたが、めまい・ふらつきの誘因と、一番ひどい症状の持続時間、ぐるぐる回るとすると、どのぐらい回ったのかという持続時間、この２つの軸で分けていくと、こちらからも聞きやすいです。場合によっては家族からその状況をとらえることもできるので、この誘因と持続時間、２つの軸を中心に問診をしていくようにしています（**表**）。

池脇　確かに漠然と「どうしたの？」と聞いて患者さんが答えるよりも、例えばめまいなり、ふらつきのイベントがあったときに、「どういう状況で起こったの？」とか「どのくらい続いたの？」と、具体的に時系列で聞いていくと、高齢の方も比較的正確な情報を返してくれる。そういう印象を私は持ちました。

塩尻　そのとおりだと思います。

池脇　そうすると、めまいなり、ふらつきに関しての患者さんの訴えというのは、いわゆる誘因というものと、どのくらい続くか、これが大きな柱なのでしょうか。

塩尻　高齢者の場合は特にこのアプローチがやりやすいのかなと思います。

池脇　では、具体的に誘因と持続時間でどのようにしてめまい・ふらつきの患者さんを診ていくのか。このあたりはどうでしょうか。

塩尻　まず誘因としては、起き上がり、振り返りという一つのグループ、それから立ったときのグループ、最後は明らかな誘因がなくめまい・ふらつきが起こったグループと分けるのが出発点だと思います（**表**）。もし起き上がったり、振り返りで本人の症状が出た場合には、その次のステップとして

はその持続時間を聞いていきます。

池脇　一般的に、振り返り等々があって比較的短い、おそらく１分以内だと思うのですが、めまいが起こる。これは良性発作性頭位めまいなのですね。

塩尻　そうですね。良性発作性頭位めまい症の場合には、長くても１分、通常は30秒ぐらいでおさまってしまうので、非常に短い時間だと思います。ただ、注意点は本人の感覚のズレで、１日何回も起こると「丸１日続いた」とおっしゃるので、「一番強かっためまいの持続時間は」というように絞って聞くとよいと思います。「一番強いのは30秒だったけど、それが何回もあったんだよ」という場合には、本人にとっては１日ですが、病態的には30秒ぐらいになり、良性発作性頭位めまい症だろうと考えることができます。

池脇　そういった短い回転性のめまいであっても、何となく本人は長いイベントのように、要するに激しいめまいの後、めまいは消えているけれども、いつもとは違う、ということも含めて発作の時間としてとらえているときがあるのですが、切り分け方はどうするのでしょうか。

塩尻　良性発作性頭位めまい症にしても、起き上がって30秒、一番強いものがあって、その後、ふらふらしたような感じが続くことがあるので、一番強かった持続時間を聞き出すことでしょうか。

池脇　いわゆる振り返り等々の誘因があって短いもの、良性発作性頭位めまい症ですね、これが続く場合にはどういった病気なのでしょう。

塩尻　これが１分でおさまらず、数分から、もっと長い時間続く。良性発作性頭位めまい症の場合には、めまいがないところからめまいが起こって、めまいがなくなるというパターンですが、めまいがもうすでにあって、それが起居や振り返りで悪化して、その後おさまるけれどもゼロにはならない。一番多いのは前庭神経炎などの耳鼻科領域のめまいですが、そこに見逃してはいけないような小さな梗塞、脳血管障害が含まれてくると思います。

池脇　そうすると、起き上がったり、振り返りという誘因で起こって、短時間の場合にはいいけれども、長いものに関しては脳血管障害も出てくる。危険なめまいとしての認識が必要ですね。

塩尻　そうなってきます。

池脇　次は起立とおっしゃいましたが、これに関してはどうでしょうか。

塩尻　高齢者の場合には、降圧剤を複数種のんでいたり、糖尿病があったり、パーキンソン病があったり、自律神経や薬剤の影響を非常に受けやすい状況だと思います。立ち上がったときに、目の前が暗くなるとか、ふわっとするといったような、起立時に起こるめまい・ふらつきである場合は、起立性低血圧を考えていくというステップ

になるかと思います。

池脇　特に高齢者は降圧剤を含めて薬剤をのんでいる方が多いですから、高齢者の場合はその背景となるだろう薬剤を気をつけないといけないですね。

塩尻　そう思います。

池脇　起立に関しても持続するようなパターンもあるのでしょうか。

塩尻　起立どころではない、起きられない、そういう場合には、起立というグループに含めていいかどうか問題なのですが、とても起き上がれない場合は、重症な脳血管障害を考えていく必要があると思います。

池脇　全く誘因がないものはどうなのでしょうか。

塩尻　最初に２つ、起居・振り返り、起立がなく、何でもないときに突然起こった場合には、誘因なしというグループに分けて、その中には一番気をつけなければいけない心血管系の疾患が混じってきます。不整脈とか心臓血管系の病気が含まれてくるので、誘因がないときは注意が必要ですし、椎骨脳底動脈灌流不全なども誘因なく起こるので、危険な疾患が含まれてくることになります。

池脇　血管系疾患は、どうしても高齢者の場合は動脈硬化が進んでいる方もいらっしゃって、そういった背景で起こる場合には誘因がみられない。心臓に関しても誘因がないですし、失神までいってしまうと、自身ではその状況はわからないですよね。

塩尻　そうですね。

池脇　そういう意味では、周りの方に状況の説明をしていただくのも大事になりますね。最後に誘因がなくて、なおかつ持続する症状に関してはどうでしょうか。

塩尻　そこが一番難しいところだと思うのですが、その中には脳血管障害の後遺症であったり、種々な薬剤性、ベンゾジアゼピン系睡眠剤、老人性の平衡障害なども入ってくるので、ある意味急がなくていい病気の群だと思います。ここはじっくり鑑別をしていけばいいのかと思います。

池脇　今言われた老人性の平衡障害とは、どういう病態なのでしょうか。

塩尻　あくまでも除外診断だと思いますが、中枢・末梢の前庭系の加齢的な変化ではないかと考えられています。

池脇　そうすると、例えばMRA・Iで異常は特にないけれども、症状があるときの除外診断ですね。

塩尻　除外診断ということになっています。

池脇　どうもありがとうございました。

自己炎症性疾患

東京医科歯科大学大学院発生発達病態学教授
森　尾　友　宏
（聞き手　池田志斈）

自己炎症性疾患についてご教示ください。
1．自己免疫性疾患との違い（機序の違いについて）
2．自己炎症性疾患に対するコルヒチンの薬理効果とは
＜鹿児島県開業医＞

池田　森尾先生、自己炎症性疾患について質問が来ています。この質問の一部にも書いてありますが、いったい自己炎症性疾患とは何かということと、自己免疫性疾患とどう違うのかという質問です。いかがでしょうか。

森尾　自己炎症性疾患は、その名前のとおり、一見誘因がないような炎症があるもの、感染症とか何かがあって起こすような炎症ではなくて、しかも自己抗体や自己反応性のTリンパ球が関係しないような、そういう炎症が起きているというもの、あとは古典的には先天的に自然免疫の異常がある。こういうものを自己炎症性疾患と呼んでいます。

自然免疫というのは、基本的には自分ではないものを認識して、これは異物だということで炎症を起こすようなシステムで、獲得免疫とは大きく違う免疫系になっています。特に単球とかマクロファージとか、NK細胞といわれるようなものとか、自然免疫系の細胞が反応するようなものが自然免疫といわれています。

池田　非常に難しい概念ですね。

森尾　難しいですね。

池田　普通、免疫というと、何かウイルスだとか細菌とかが入ってきて、それを免疫が覚えて、学習して、その免疫がそういったものを攻撃するというかたちで、いわゆる獲得ということですね。後天的といいますか。自己炎症性疾患の場合は先天性ということなので、そういった獲得免疫以外のシステムの免疫が動く、そういう考えでし

ょうか。

森尾　おっしゃるとおりです。獲得免疫のほうが動いて自分の体を攻撃する場合を自己免疫性疾患と呼びますので、そこが大きな違いです。

池田　では獲得ではなくて、生まれつき備えつけられているような免疫システムが働くということですね。

森尾　そうですね。おっしゃるとおりです。

池田　私は皮膚科ですので、よくあるのは、例えば表皮に傷がついて、そこにばい菌がつくと、このばい菌が出すものに、獲得免疫ではなくて、自然免疫が反応するのですけれども、そういったイメージで、もう備えられている免疫がいきなり何か炎症を起こすという感じなのでしょうか。

森尾　そうですね。いわゆる危険シグナルだとか、微生物の共通配列みたいな、「微生物が来たぞ」と反応して対抗するような、そういうものが自然免疫と考えていいと思います。

池田　自然免疫で一番印象に残っているのはトールライクレセプターとか、ああいうものですね。あれですと、細菌が出すような蛋白質だとかDNA、RNAに反応しますね。ああいった免疫システムが働いて炎症が起こるということですね。

森尾　はい。

池田　逆にいいますと、何か遺伝的背景があるのでしょうか。

森尾　もともとの定義上は遺伝的な背景があって自然免疫系が過剰に反応してしまうものを自己炎症性疾患と呼んでいます。

池田　遺伝があるということは、何か遺伝子変異のようなものが家族で流れていて、多くは多分常染色体潜性というのでしょうか、潜性遺伝があって、たまたま出てくる。そういう感じでしょうか。

森尾　いわゆる狭義の自己炎症性疾患というのはそういう遺伝的な疾患ということになっています。ちょっと大ざっぱに言ってしまいますと、体の中だといろいろなものに反応して、インフラマソームという炎症を起こすような場が形成されるのですけれども、その場が形成されるのにかかわっているような分子の異常によって、いつも火事が起きてしまうみたいな、あるいは何かちょっとしたきっかけがあると過剰に火事が起きてしまうような、そんな病気と考えていただくといいと思います。

池田　インフラマソームというのが大なり小なりつくられていて、そこでずっと火が起こっている、そういうイメージでしょうか。

森尾　そんなイメージですね。

池田　そこのインフラマソームに関係する分子の何か遺伝的な背景があって炎症が起こると考えてよろしいわけですね。

森尾　そういうものが自己炎症性疾患の原因の一部となっていますね。患者数からいうと比較的大きな割合を占めると思ってもらってもいいかもしれません。

池田　具体的に病名を教えていただかないとなかなかわかりづらいのですけれども、どのような病気が含まれているのでしょうか。

森尾　一番数が多い病気がおそらく家族性地中海熱というものだと思います。家族性地中海熱というと、地中海地方の病気だと思われがちですけれども、日本でも最低500人以上の患者さんがいらっしゃる。そういう病気です。

池田　これはどんな症状になるのでしょうか。

森尾　これは主に発熱がだいたい半日から３日ぐらい続くのですが、急に発熱が起きて、おなかが痛くなったりとか、胸が痛くなったり、関節が痛くなったり、いわゆる漿膜炎というような症状が起きてくるのが特徴といわれています。

池田　数日たつと治まるのですか。

森尾　勝手に治まってしまいます。

池田　それを繰り返していく。

森尾　そうですね。

池田　家族性というのですから、家族の中で何人かいらっしゃるということでしょうか。

森尾　はい。もともとは常染色体潜性遺伝の形式をとるといわれていたのですけれども、片方の変異でも病気が起きる方がいらっしゃって、顕性のものもあるといわれるようになりました。

池田　潜性のものもあるし、顕性遺伝のものもある。

森尾　はい。

池田　そういう意味で家族性という呼び方ですね。

森尾　そうですね。

池田　地中海というのは、ここの地方に最初に見つかったということでしょうか。

森尾　そうですね。その地方のユダヤ人やトルコ人などに多かったのです。

池田　それで家族性地中海熱と。治療はどのようにされるのですか。

森尾　第一選択がコルヒチンという昔からの薬で、よく痛風などに使われている方が多いかなと思うのですけれども。

池田　コルヒチンが効く機序というのはどういう機序なのでしょうか。

森尾　これは大ざっぱにいうと、インフラマソームをつくるのを抑えるという作用なのです。

池田　先ほどのキーワードのインフラマソーム、それをつくらないようにする。

森尾　そのとおりです。もともとはコルヒチンは微小管というものの形成に重要だといわれていますけれども、インフラマソームは幾つかの分子が集まってできてくるのですが、集合して

くるときに微小管がすごく大切なのです。

池田　物の運搬にmicrotubuleが関係しているということで。

森尾　おっしゃるとおりです。

池田　microtubuleの動きを止めて、インフラマソームをつくらないようにする。

森尾　はい。

池田　コルヒチンは痛風にも効きますよね。

森尾　はい。

池田　ということは、痛風もインフラマソームの関係なのでしょうか。

森尾　インフラマソームを活性化して、その下にインターロイキン１だとかインターロイキン18というのがあるのですけれども、そういうところの活性化が痛風のメカニズムだといわれています。

池田　違う疾患で効くのだから、だいたいそこら辺だろうなという感じなのですね。

森尾　痛風だと、痛風の結晶がたまってきて、それが細胞内の小器官にダメージを与えて、自分が傷害されて炎症が起きる。そんなイメージです。

池田　引き金は違うのだけれども、インフラマソームを使って炎症が起こるという考えですね。

森尾　そのとおりです。

池田　それでコルヒチンを使うということですね。家族性地中海熱の背景は、インターロイキン１とか、NFκBとか、そういったものが関係しているのでしょうか。

森尾　家族性地中海熱の一番大本のところはパイリンという分子の異常になっています。パイリンという分子がインフラマソームをつくって、それが活性化されるということになって、最初のパイリンというところに異常があって、いつも活性化されている。

池田　パイリンが活性化されているような遺伝子変化が起こってくるということですね。

森尾　はい。

池田　いつもアクセルが入っていて、止めるものがあまりないということですか。

森尾　はい。

池田　でも不思議ですね。それで熱が出て、漿膜炎みたいなものが起こってくる。なかなかそこの機序の間にはまだまだ解明されるべきものがありますね。

森尾　おっしゃるとおりです。勝手に治まってしまう、周期性だというのもすごく興味深いですね。

池田　確かにアクセルがずっと入ってますから、何かほかにブレーキがありうるということですね。

森尾　そうだと思います。

池田　それに関してはまだわかっていないのでしょうか。

森尾　周期性になる理由というのは

よくわかっていないですね。

池田　一定期間よくて、また悪くなるというと、そこに何か引き金がありますよね。引き金は何なのでしょうか。

森尾　家族性地中海熱の引き金はあまりよくわかっていないのです。ただ、全般的にいうと、ストレスだとか、体の疲労の蓄積だとか、そういうものが悪さをするといわれています。

池田　いつもパイリンの異常があって活性化されていて、普段は何か止めるものがある。でもそこに疲労などがきっかけでまた起こる。そこら辺は解明すべきものがまだ隠れているようですね。

森尾　これからの課題だと思います。

池田　こういった新しい考えの病気というのは、原因がわかっても、全体の機序がまだまだわかっていないということで、まだまだ研究班として活動する分野がありますね。

森尾　おっしゃるとおりです。

池田　どうもありがとうございました。

亜鉛欠乏症

帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科教授
児　玉　浩　子
（聞き手　池田志孝）

長期臨床者などで亜鉛が低値を示す機会があります。亜鉛欠乏症の症状ならびに治療法についてご教示ください。

＜兵庫県開業医＞

池田　亜鉛欠乏症の症状ならびに治療法についての質問です。まずどのような症状になるのでしょうか。

児玉　亜鉛欠乏の症状は非常に様々です。主に成人の亜鉛欠乏の症状としては、味を感じなくなったり、変な味がするという味覚異常、口内炎、皮膚炎、脱毛もあります。免疫機能が低下して、感染症にかかりやすくなったり、感染が重症化する。食欲がないとか元気がない。あと男性では性腺機能不全がいわれています。また、長期臥床者の方では褥瘡が問題になることがあると思うのですが、亜鉛欠乏で褥瘡が悪化したり、褥瘡ができやすくなるといわれています。小児では、これらに加えて身長の伸びが悪くなることも報告されています。

池田　多種多様ですね。患者さんの年齢によってもだいぶ影響が異なると思うのですが、まずお子さん、特に乳児の話をお聞きしたいのですが、どのような皮膚症状になるのでしょうか。

児玉　乳児の場合は、一番わかりやすいのがおむつかぶれのように肛門の周りが赤くただれてしまう。それ以外に、口の周りとか爪の周り、目の周り、開口部に湿疹というか、皮膚炎が出やすいのが特徴です（**図１**）。しばしば、おむつかぶれでいろいろな塗り薬をもらっても改善しない、という患者さんの中に、亜鉛欠乏だったと、後からわかったという方もいます。

池田　主にはおむつでお尻の周り、それから口など、穴が空いているところの周り。そして特徴的なのが爪の周りですね。このような赤ちゃんは多いのでしょうか。

図１　乳児の亜鉛欠乏症の皮膚炎

低亜鉛母乳授乳による亜鉛欠乏乳児。開口部、首、爪回りに皮膚炎がみられる。Candida感染を合併することも多い。本患児の血清亜鉛値は11μg/dL、ALP値は246IU/dL（同年齢の基準699IU/dLと低値。母乳の亜鉛濃度は0.02mg/dL（基準0.2mg/dL）。

（児玉浩子ら．低亜鉛母乳による乳亜鉛欠乏症．
内分泌・糖尿病・代謝内科　43：103-107、2016より引用）

児玉　詳しい頻度はわからないのですが、2,500g未満で生まれた低出生体重児は、生まれたときに栄養素の蓄えがあまりないものです。加えて母乳には亜鉛の含有量が少ないので、小さく生まれて母乳栄養だけの子どもは亜鉛欠乏になりやすいと思います。欠乏によって皮膚炎をきたしやすい。

池田　そういう場合、お母さんの母乳中の亜鉛を測ったりするのでしょうか。

児玉　そうですね。お母さんの母乳、臨床検査施設でもお願いすれば母乳の亜鉛濃度を測ってくれるので、調べることはできます。極端に母乳の中に亜鉛が少ないお母さんもいます。

池田　それはお母さんの血液中の亜鉛の濃度によるのでしょうか。

児玉　血液中の亜鉛濃度によるのではなくて、乳腺細胞から乳汁を出すときに亜鉛も一緒に分泌されるのですが、その亜鉛の分泌が障害されている。亜鉛トランスポーターの遺伝子異常なのですが、そういう母乳を出すお母さん

もまれにいらっしゃいます。

池田　そうなると、もともと母乳中には亜鉛が少ないので母乳しか飲んでいない赤ちゃんは亜鉛が欠乏してしまうのですね。

児玉　はい。ですから、なかなか治りにくいおむつかぶれとか、おむつかぶれがひどい乳児には、赤ちゃんの血清の亜鉛の値を調べてみるのが早く見つけるきっかけになると思います。

池田　そういったことを頭の中に入れておかないと診断が遅れてしまうのですね。

児玉　そうですね。おむつかぶれだけで、血清の亜鉛を測ろうと思う小児科の先生方は少ないと思います。

池田　乳幼児で気づきやすい症状は皮膚炎ということですが、先ほど学童のときに成長障害というお話がありました。これはどのような状態なのでしょうか。

児玉　成長障害というのは、身長の伸びが悪くなる、低身長症と私たちは言っていますが、身長の伸びが悪くなって病院に受診する方はたくさんいて、成長ホルモン分泌不全症や、染色体異常症、いろいろな器質的な病気もありますが、亜鉛欠乏でも低身長になるといわれています。

池田　「身長が低い」ということで来たお子さんは、まずそういったホルモン系とか染色体とかを調べられるのですね。

児玉　はい。

池田　逆に言いますと低身長の方の中で、どのくらいの頻度で亜鉛欠乏はあるのでしょうか。

児玉　今まで調べられている報告を見ると、いろいろな器質的な疾患を除外し、原因のわからない低身長の60％ぐらいの方が亜鉛不足、亜鉛欠乏だろうという報告があります。

池田　高い頻度ですね。その子どもさんが亜鉛が欠乏しているかどうかという考えがないと、それはそのまま見過ごされてしまうのですか。

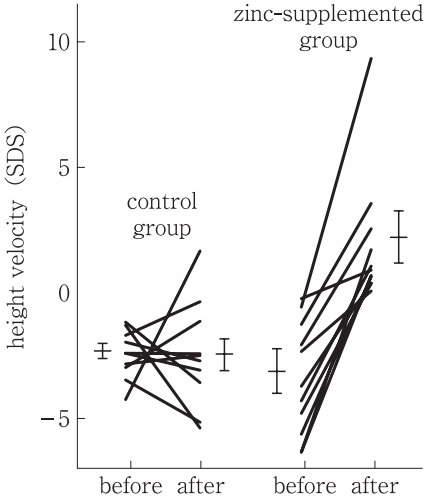
児玉　そうですね。今まで低身長の鑑別診断の中に血清の亜鉛を測るという項目がないものですから、ほとんどの方が調べられていないのではないかなと思います。しかし、亜鉛欠乏と診断されて亜鉛を投与すると、身長の伸びが改善することが報告されています（**図２**）。

池田　これはたいへんなことですね。赤ちゃんのときに見過ごされてきて、なおかつ学童のときに見過ごされてしまうと、そのまま大人になってしまう。頭の隅に入れておかなければいけないですね。

それから、赤ちゃんのときに亜鉛低下、欠乏になると、二次性の話もありましたが、遺伝的な背景のある赤ちゃんもいるのでしょうか。

児玉　皆さんご存じの先天性腸性肢端皮膚炎というのですが、それは非常

図２　亜鉛欠乏を合併した低身長症患児での亜鉛投与の効果



10例の低身長患児に硫酸亜鉛（亜鉛として２mg/kg/日）を６カ月間投与した群（右）は身長の伸び率のSD値が著明に改善している。対照群（左）は亜鉛を投与しない群で６カ月間の身長の伸び率に変化はない。（Nakamura T, et al. Mild to moderate zinc deficiency in short children : effect of zinc supplementation on linear growth velocity. J Pediatri 123：65-69、1993より引用）

にまれで、日本でも１～２例の報告しかなく、欧米では50万人に１人ぐらいの頻度だといわれています。本当に例外的です。それは腸管での亜鉛のトランスポーターの異常症だと明らかになっています。

池田　食べても取り込まれないのですね。

児玉　吸収されない。

池田　それは本当に例外的ですね。

児玉　例外的です。

池田　赤ちゃんでちょっと亜鉛が少ないという場合は、母乳中も含めて、低体重出生児ということですね。大人では例えば褥瘡が治らない、傷が治りにくい、性腺機能不全というのがありますが、逆に言いますと、高齢者で寝たきりの方にはよくあるパターンですよね。

児玉　そうですね。

池田　この場合はあえて亜鉛は調べられるのですか。

児玉　ぜひ調べていただきたいと思います。高齢者で寝たきりで、どうしても栄養状態がよくなくて、経管栄養とか経腸栄養をされている方も多いと思うのですが、亜鉛は欠乏しやすい栄養素です。また、十分量含まれていない経腸栄養剤などもあると思います。血清の亜鉛を調べれば、ある程度亜鉛欠乏があるかどうかわかりますから、栄養状態があまりよくないと思われる方は調べていただきたいと思います。

池田　高齢者の方ですと、いろいろな薬をのまれたり、あるいはいろいろな原疾患がありますが、そういったものの血清亜鉛に対する影響はあるのでしょうか。

児玉　まず慢性疾患に関しては慢性肝疾患、特に肝硬変ですね。あとは慢性炎症性腸疾患、そのような場合は亜

鉛の吸収が悪くなって亜鉛欠乏になります。あと糖尿病や慢性腎疾患の場合は亜鉛の尿中排泄が増加して亜鉛欠乏になります。もう一つは薬です。今おっしゃったように、慢性的に、例えばパーキンソン病の薬（L-ドーパ）や糖尿病の薬（ヒグアニド）、うつ病の薬（炭酸リチウム、イミプラン）、関節リウマチの薬（D-ペニシラミン、インドメタシン）やてんかんの薬（カルバマゼピン）の中にはキレート作用があって、尿中に亜鉛を排泄させてしまう薬があります。その場合も亜鉛欠乏になると言われています。

池田　いわゆる生活習慣病の方たちや、神経の病気の方たちは調べておいたほうがいいですね。

児玉　まず調べてみることが大事かと思います。今までは臨床の現場でほとんど注目されていなかったものですから。

池田　そうすると、例えば糖尿病の方で何か変な味がするといった場合も改善される可能性がありますね。

児玉　そうですね。

池田　最終的に治療はどういうことをされるのでしょうか。

児玉　治療は今、低亜鉛血症で適用が取れている治療薬があり、そのときの低亜鉛血症は、はっきりした数値は示されていないのですが、80μg/dL以上が一応基準値と評価されていますので、それ以下であれば血清の亜鉛の値が低いと考えて、先ほどの慢性疾患の方や、薬を使っている方、亜鉛欠乏の症状がある方には処方されてもいいのではないかと思います。

池田　どのような薬剤なのですか。

児玉　ノベルジン、25mgと50mg錠が使えるようになっています。

池田　それを投与するポイントですが、まずのみ合わせは、特に先ほどの経過の問題等はないのですね。

児玉　食後にのんでいただいていいかと思います。他の薬と併用する場合は、薬によっては同時に飲まないほうがよいかもしれません。併用薬に特に食後の指定がない場合は、ノベルジンを食後に、併用薬を２～３時間後または食前に服用するのがよいでしょう。鉄剤との間隔も１時間以上あけるのがよいです。

池田　長期に内服する場合、どのような点に注意する必要がありますか。

児玉　長期になる場合は、定期的に血清の亜鉛の値を調べて基準値範囲にしておくことです。あまり高く、例えば200μg/dL以上になるような場合は亜鉛投与過剰になるおそれがあるので、量を減らすことも大事だろうと思います。あとは銅欠乏になるおそれがあるので、定期的に亜鉛と銅をセットで調べていただくのがいいかと思います。

池田　ありがとうございました。

小児領域での迅速検査について

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター小児科診療部長
齋　藤　義　弘
（聞き手　山内俊一）

小児領域で用いる迅速検査に関して、それぞれの疾患において、発症からの時間経過に伴う陽性率の変化、および感度・特異度をご教示ください。
＜静岡県開業医＞

山内　齋藤先生、冬場はいろいろな感染症疾患が多いと思うのです。まず迅速検査に関して、よく我々も感じるのは、実際にどこまでの疾患を迅速に検査する必要性があるのか。保険の査定などにも多少結びつくことで議論も多いところですが、先生のところでは常識的な考え方として、まずどのあたりの検査をされていますか。

齋藤　診断後治療薬があるもの、例えばインフルエンザ、溶連菌、マイコプラズマ感染症が疑われる場合に確定診断を目的に検査をします。それから感染力が非常に強いもの、例えばRSウイルス感染症ですとか、ロタウイルスやノロウイルスなどのウイルス性胃腸炎が疑われ入院を必要とするような場合に適切な院内感染対策をとるために検査を行うことがあります。また、遷延する発熱で不要な採血や抗菌薬の投与を避けるために検査を行うことがあります。例えば、アデノウイルスやヒトメタニューモウイルス感染症などが対象になります。

山内　アデノウイルスなどもなされるのですね。

齋藤　そうです。アデノウイルス感染症は細菌感染症と似た経過や検査結果を呈することがありますので、不要な抗菌薬投与を避けるために検査を行います。

山内　そのあたりは成人とは少し違い、小児独特のところがあるのかもしれないとも思いますが、一般的にこういった迅速検査はいつごろ行ったらいいのか。発症からの検査の適正なタイミングがよく問題になりますね。インフルエンザですとかなり知られてきて

いて、高熱が出てから12時間というあたりでよいでしょうか。

齋藤　インフルエンザでは高熱が出た後すぐに受診するケースが多いために、十分量のウイルスが検体中に存在しないため、偽陰性を生じてしまうことがあります。発症後12時間よりも前にやって検査が陽性に出ることはあるのですが、12時間以降のほうが確実に診断できます。検査結果が陰性でも翌日に再検査すると陽性になることはよくあります。

山内　ことし特に顕著だったのですが、高熱が出なかった、あるいは微熱から中等度の熱というあたりから、だんだん高熱が出てきたというケースもみられます。発症はどのあたりを起点に考えたらよいのでしょうか。

齋藤　発熱をもって発症と考えてよいと思いますが、熱が高いほうがインフルエンザの検出率が高いといわれています。

山内　やはり検査は高熱が出てからを基準にしたほうがよいというところですね。

齋藤　そうです。

山内　これ以外に、ロタウイルス、ノロウイルス、RSウイルスなどなど先ほどお話がありましたが、こういった疾患での迅速検査は、インフルエンザのように発症から何時間というのはあまり問題にならないのでしょうか。

齋藤　例えば、RSウイルスなどは鼻風邪みたいな症状で発症し、小さい子ですと、その後喘鳴や呼吸困難が出現してきます。だいたいその時期に検査をするので、偽陰性は少ないかと思います。ウイルス疾患なら、発症後１日以上たっていれば検査で陽性に出ると考えてよいでしょう。

山内　常識的にだいたい半日か１日ぐらいたったあたりですね。このあたりの疾患がさほど大きな問題にならないのは、インフルエンザに比べると病院に来るのが若干遅めになっているのも関与しているのですね。

齋藤　そうです。それが大きいと思います。

山内　ある程度疾患として確立しているころで測定するものですから、比較的陽性、陰性がはっきりしてくるのですね。

齋藤　はい。

山内　次に感度・特異度ですが、これは検査としては当然非常に大きな問題です。これには２つの要素があって、１つはキット自体の感度・特異度、キットの性能ですが、まずこちらからうかがいたいのですが、いろいろな疾患ごとにキットがあると思いますが、感度・特異度というのはかなり差があるのでしょうか。

齋藤　同じ疾患でもキットによって多少違いがありますが、感度・特異度とも90％以上のものが多いかと思います。

山内　インフルエンザなども90％を超え、非常に高いといってよいのですね。

齋藤　そうです。

山内　次に、特にインフルエンザ、これは本来は鼻腔のぬぐい液ですね。どうしても咽頭でやってしまいがちですが、特に小児などだと、うまく採取できるかどうか、こちらの技術も絡むような気がするのですがいかがでしょうか。

齋藤　フロックスワブという綿棒があるのですが、柄の部分が非常に柔軟性があり、その先に繊維を取りつけた植毛タイプの綿棒です。それで粘膜壁をぬぐうのが一番採取効率が高くやさしい採取の仕方かと思っています。

山内　インフルエンザの場合は、鼻腔のほうが咽頭のぬぐいよりも、感度側からの診断率は高いと見てよいですか。

齋藤　感度に影響する因子の一つとして採取部位があるのですが、一番感度が高いのは鼻腔の吸引液、その次が鼻腔ぬぐい液、そして咽頭ぬぐい液の順番です。

山内　鼻腔と咽頭は相当差があるのでしょうか。

齋藤　検出率に関しては数％ぐらいの差だと思いますが、ウイルスの増殖の多いところで採取するのが一番かと思います。

山内　インフルエンザ以外に鼻腔採取が推奨されているものはほかにあるのでしょうか。

齋藤　RSウイルスやヒトメタニューモウイルスは鼻腔での採取になります。溶連菌、アデノウイルスは咽頭ぬぐい液です。

山内　溶連菌もなかなか大事な疾患ですね。溶連菌に関しても、熱ですぐ来院されるケースがあると思うのですが、高熱が出て扁桃腺が腫れている場合、咽頭ぬぐい液にするとほぼ陽性、陰性は出てくるのでしょうか。

齋藤　発熱と、のどの痛みで来られて、のどを見て赤ければ溶連菌がかなり疑われます。そのときに溶連菌の迅速キットを使って検査をすると、だいたい陽性に出ると思います。

山内　最後ですが、ことしのインフルエンザは大流行しましたが、小児科でも去年に比べると、かなり多かったと見てよろしいですか。

齋藤　はい。患者さんが非常に多かったことと、B型がかなり早い時期から流行したのが今シーズンの特徴だったと思います。

山内　成人ではB型が非常に軽症だったという印象があるのですが、小児ではどうだったのでしょうか。

齋藤　迅速診断キットがあるおかげで軽症でもインフルエンザと診断されることがあります。小児でも今シーズンB型が軽症であったかどうか、一概に言うことは難しいかと思います。

山内　ちなみに、A型とB型がありますが、この検出率には差があるのでしょうか。

齋藤　一般的にA型のほうがB型よりも感度が高いといわれています。

山内　一番出てきやすいタイミングですが、12時間以降ということでよいですね。

齋藤　そうです。12時間以降であれば、より確実に診断ができるかと思います。あと、発症48時間以内に抗インフルエンザ薬の投与を開始すれば、有熱期間の短縮など症状軽減が期待できますので、検査は発症12時間以降48時間以内に行うのがよいのではないでしょうか。

山内　もう少し早い段階で診断できないかということで、何か新しい技術は出てきているのでしょうか。

齋藤　銀増幅イムノクロマト法を用いた高感度迅速システムが開発されて、発病後６時間未満でも検出できる方法があるのですが、専用の読み取り装置が必要であったり、一度に１検体しか測定できず検体の処理能力が落ちるため、流行期には使いづらいといった欠点があります。

山内　ありがとうございました。

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅳ）

強皮症

日本医科大学リウマチ膠原病内科教授
桑　名　正　隆
（聞き手　大西　真）

大西　桑名先生、強皮症についてうかがいたいと思います。

まず、強皮症の疫学的なこと、予後や診療の現状といったことから教えていただけますか。

桑名　強皮症は膠原病の一つで、指定難病に分類される疾患です。わが国の患者数は３万人程度といわれていて、軽症や未診断の方を含めると患者数はさらに増えると考えられています。多くの膠原病の生命予後が飛躍的に改善していますが、予後の改善が乏しい疾患の代表が強皮症です。

大西　病気にかかられる方は中年の女性が多いのでしょうか。

桑名　圧倒的に女性が多く、男女比は１対９です。発症年齢のピークは50代で、閉経期の女性が大半を占めます。

大西　ホルモンと少し関係があるのでしょうか。

桑名　全身性エリテマトーデス（SLE）では若年発症の女性が多いので、女性ホルモンとの関係が指摘されています。一方、強皮症では閉経後の発症が多いことから、女性ホルモンの影響は少ないと考えられています。

大西　諸外国と比べて日本人の特徴のようなものはあるのでしょうか。

桑名　有病率に関しては世界的に差はあまりないといわれています。日本人では、皮膚硬化の程度が欧米白人に比べると軽く、一方で間質性肺疾患、肺の線維化の程度は強いといわれています。

大西　次に診断に移りたいのですが、まず症状は非常に多彩なのですね。

桑名　この病気の特徴として、皮膚や内臓・諸臓器の線維化、もう一つがレイノー現象に代表される末梢循環障害が挙げられます。寒冷や緊張の刺激で指先が白くなり、時間とともに紫、さらに赤くなる色調変化をレイノー現象と呼び、初発症状として最多です。

大西　皮膚所見はその後、いろいろ出てくるのでしょうか。

桑名　通常はレイノー現象と手指腫脹が先行して、その後、皮膚硬化が指の先から体幹に向かって広がります。

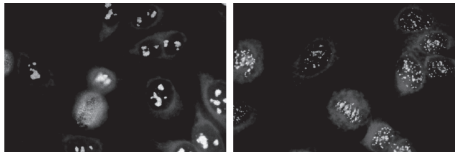
図　強皮症早期発見に有用な所見

レイノー現象

手指腫脹

強皮症特異自己抗体

抗Scl-70/トポイソメラーゼⅠ抗体、
抗RNAポリメラーゼⅢ抗体、抗セントロメア抗体



したがって早期には多くの患者さんが指が太くなった、指輪が入りづらいことを訴えますが、皮膚硬化が徐々に手背、前腕と広がってくると、手を握りづらいと訴えます。

大西　皮膚は少し黒ずんでくるのでしょうか。

桑名　病初期は浮腫が中心になりますが、経過とともに硬化局面となり、ピークを過ぎると、自然経過でも皮膚が萎縮し、やわらかくなります。その過程で色素沈着がみられます。経過が長くなると色素沈着局面の中に斑状の色素脱出が混ざり、特徴的なsalt and pepper like appearanceといわれる外観を呈します。

大西　病型分類がされているとうかがっていますが、そのあたりを教えていただけますか。

桑名　同じ強皮症の患者さんでも、軽症で、手指に限局した皮膚硬化のみで、内臓病変のない方から、短期間のうちに皮膚硬化が全身に広がり、肺や心臓等の機能不全を呈する方まで、非常に幅広いです。

実際の診療で、診断したら次に必要なことは重症度分類、そして病型分類です。広く使われている病型分類は皮膚硬化範囲によるもので、びまん皮膚硬化型と、限局皮膚硬化型に分類されます。手指から始まった皮膚硬化が、肘や膝を越えて体幹側まで広がる病型

をびまん皮膚硬化型と呼びます。びまん皮膚硬化型の症例のほうが線維化病変が強く、間質性肺疾患や心機能障害、あるいは腎クリーゼと呼ばれる高血圧を伴う急性腎不全を起こしやすいことが知られています。

大西　限局型でずっと推移するケースもあるのですか。

桑名　手指だけの硬化で、20年以上にわたって顕著な症状を呈さない例もあります。ただし、そのような限局皮膚硬化型の一部で、10年以上の罹病期間を経て肺動脈性肺高血圧症をきたす場合があります。そのため、皮膚硬化が軽症であっても、長期にわたって慎重な経過観察が必要です。

大西　診断にあたって血液検査なども補助になるかと思いますが、どういった検査を行われますか。

桑名　皮膚硬化範囲による病型分類に加えて自己抗体を組み合わせて、さらに詳細な分類が可能です。わが国の保険診療で測定できる主な自己抗体が３つあります。まず、抗セントロメア抗体陽性の患者さんの多くは皮膚硬化が軽症の限局皮膚硬化型です。一方、びまん皮膚硬化型では抗トポイソメラーゼⅠ、あるいはScl-70抗体と、RNAポリメラーゼⅢ抗体の２種類が高率に陽性になります。興味深いことに、この２種類のびまん皮膚硬化型と関連する自己抗体と臨床症状は大きく異なります。抗トポイソメラーゼⅠ抗体陽性例では間質性肺疾患が進行して呼吸不全で亡くなる方が多いのに対して、RNAポリメラーゼⅢ抗体陽性例では腎クリーゼを起こすリスクが高いことが知られています。

大西　あとは画像所見なども補助的には使われるのでしょうか。

桑名　診断はレイノー現象などの問診と皮膚硬化などの身体所見のみで可能です。画像所見はむしろ臓器障害の程度の評価に用います。強皮症で障害されやすい肺では高解像度CT、心臓ではエコーやMRI、消化管では造影検査で適宜評価します。

大西　次に治療のことをうかがいたいのですが、以前はそれぞれの症状の対症療法が主体だったように思います。最近はだいぶ変わってきているのでしょうか。

桑名　強皮症の予後が悪い一番の理由は、他の膠原病で有効なステロイドで効果がないことに起因しています。特に、線維化や血管リモデリングが病態の中心となる強皮症では、コラーゲンなどの膠原線維を産生する線維芽細胞の活性化を抑制することがポイントになります。そのため、これまでは対症療法に頼らざるを得なかったという現状があります。

ただし、最近は病態解析が進み、強皮症病態の中心となる線維芽細胞の活性化をもたらす様々な細胞や液性因子等が同定され、それらを標的とした分

子標的療法が次々と開発されています。現在、それら薬剤の臨床試験がグローバルで複数展開されています。今後、それら薬剤の幾つかの有効性が証明され、日常診療で活用できる時代も遠くはないことを期待しています。

大西　そのあたりは今後の進歩が期待されるのですね。あと、患者さんの日々の生活指導などはどのように行われているのでしょうか。

桑名　この病気においては、特に循環障害が前景に出ます。その誘因になるのは寒冷への曝露ですので、日々の生活で常に保温に心掛けることが基本です。喫煙は循環障害を極端に悪化させ、また間質性肺疾患の増悪要因でもあるので、すべての患者さんに禁煙を強く指導する必要があります。

大西　お話をうかがいますと、やはり早期発見が非常に重要なことがよくわかりました。まだまだ早期発見もたいへんだと思いますが、何かコツのようなものはありますか。

桑名　今後、新しい治療法が導入されつつありますが、それら薬剤も、線維化が進行して機能障害が進行してしまった症例に対する効果が乏しいことは明白です。そのため、我々臨床医にとって重要なことは、いかに早い段階で強皮症の症例を見つけて専門医に送るか、すなわち早期発見です。

そのときに重要なポイントが３つあります。１つは先ほど述べたレイノー現象です。発症年齢が50代女性に多いため、更年期症状と片付けられてしまうケースがあります。大切なことは、色調変化を問診で的確に患者さんから聴取することです。最近は、スマホ等で色の変化した指の写真を撮ってきてもらうことでレイノー現象を正確に評価できるようになりました。

２つ目は手指腫脹です。指の太さには個人差があり、判断が難しい場合もありますが、指輪をはめている方では従来使っていた指輪がはめづらい、または抜けないことで気づく場合もあります。

３つ目は自己抗体検査です。強皮症に限らず膠原病全般で広く行われる抗核抗体検査が陽性の場合に、先ほど挙げた３つの強皮症に特徴的な自己抗体を測ることも参考になります。

このように、レイノー現象、手指腫脹、自己抗体が強皮症の早期発見のきっかけになります。

大西　ありがとうございました。

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅳ）

多発性筋炎・皮膚筋炎

東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科学分野教授
上　阪　　等
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　多発性筋炎あるいは皮膚筋炎ということで、筋肉、皮膚に関する膠原病、自己免疫疾患についてうかがいます。

まず患者さんはどういった症状なのでしょうか。

上阪　筋に炎症を起こすのが多発性筋炎・皮膚筋炎に共通する病態ですので、筋力低下が主な症状となります。特に、体に近い筋で症状が起きるので、物を持ち上げにくい、階段の上り下りがしにくいなどの症状が徐々に出てくる場合が多いとされています。

齊藤　徐々に出るということになると、わかりにくい方もいらっしゃるのでしょうね。

上阪　そうですね。ご高齢の方だと、もともと運動量が少ないので、なかなか見つかりにくいことがわかっています。嚥下機能も障害されるので、ご高齢の方では繰り返す誤嚥性肺炎で発症することもあると知られています。

齊藤　年齢層の話が出ましたが、年齢が高い方と、若い方もいるのですか。

上阪　皮膚筋炎は、５～９歳ぐらいに一つのピークがあり、その後、多発性筋炎・皮膚筋炎としては50歳ぐらいにまた後半のピークがあるという発症年齢分布をしています（**図**）。

齊藤　なかなか見つけにくいということですが、どういうきっかけで見つかることが多いのですか。

上阪　健診でトランスアミナーゼ、AST、ALTを測る機会が多いですが、それらの酵素は筋からも出てきます。そこで、これが高く、調べてみるとCKも高い、そういわれれば筋力低下もある、ということから見つかることが多いです。

齊藤　肝臓だけと思わずに、幅広く考えてみるということですね。

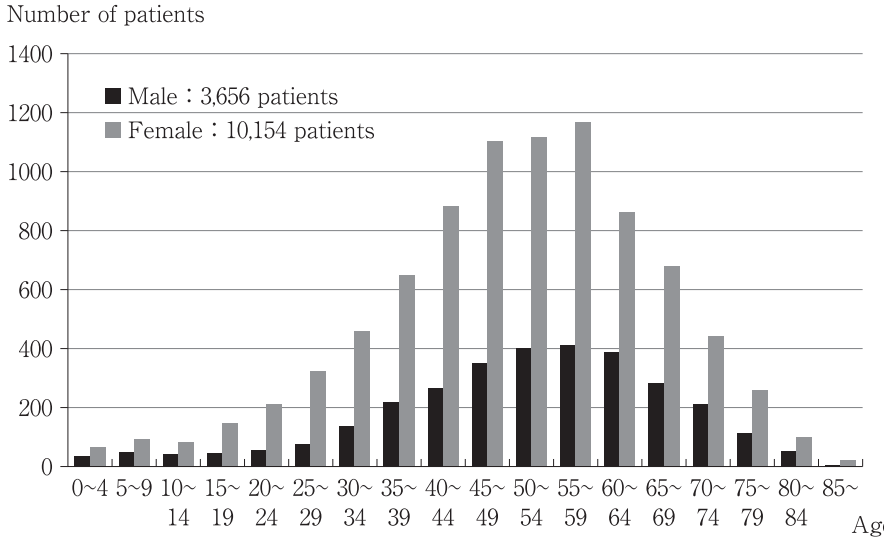
上阪　そうですね。

齊藤　CKはどのぐらいの数値になるのですか。

上阪　施設によって違いはあるものの、普通は200以下ですが、高い場合には1,000、10,000など、かなり上がります。

齊藤　そうすると、グレーゾーンと

図　発症年齢分布



Tomimitsu H, Ohta A, Nagai M, Nishida M, Ishihara S, Kohska H
Epidemiologic analysis of the clinical features of Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis Modern Rheumatology 26（3）：398～402, 2016

いうのではなくて、かなり明確にわかるのですね。

上阪　そうですね。一方ではCKが正常だけれども、同じく筋から出てくるアルドラーゼだけが高い方もたまにいらっしゃるので、先入観なくCKとアルドラーゼの両方を調べることが望ましいと思います。

齊藤　専門家は、どういった順番で検査をしていくのですか。

上阪　まず、筋原性酵素が上昇し筋が壊れていると思われる場合、それがどこで壊れているかを知るために、MRI等を撮って、どの部分に炎症性変化があるかを調べます。筋電図でも筋炎に特徴的な変化があるので、これも調べます。MRIは非常に簡便に炎症の度合いと部位を知ることができるので、これを参考にしつつ、最終的には筋の一部を取る筋生検も行って、総合的に診断するのが普通です。

自己抗体の出現が膠原病には特徴的ですが、以前、多発性筋炎、皮膚筋炎は自己抗体が少ない病気といわれていました。すなわち抗Jo-1抗体だけが知られていたのですが、近年、抗Jo-1

抗体を含む抗アミノアシルトランスファーRNA（tRNA）合成酵素抗体が測定できるようになり、また2015年からは抗MDA-５抗体、抗Mi-２抗体、抗TIF１抗体も測定できるようになり、いまや大部分の皮膚筋炎症例が自己抗体陽性であるといわれています。

齊藤　自己抗体はそれぞれに意味があるのでしょうか。

上阪　抗Jo-１抗体を含む抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体陽性例は、抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体症候群とも呼ばれ、機械工の手、間質性肺炎、レイノー現象、発熱、関節痛などを起こしやすいといわれています。

抗MDA-５抗体陽性例は、約半数の患者さんが急速進行性の間質性肺炎をきたすので、気をつけなければいけないと考えられています。

また、抗TIF１抗体陽性例は、悪性腫瘍合併が多い。小児は別ですが、大人の場合には徹底的に悪性腫瘍を調べなくてはいけないといわれています。

また、抗Mi-２抗体陽性例は、普通の皮膚筋炎に多いといわれています。このように、これらの自己抗体は病型分類に有用とされています。

齊藤　悪性腫瘍と急速進行性の間質性肺炎、これらがその人たちの生命予後などに、かなりかかわってくることになりますか。

上阪　そうですね。その２つが予後規定因子といわれています。

齊藤　悪性腫瘍は、病気になる前あるいは後にも出てくるということですか。

上阪　疫学調査によりますと、発症の前後２年の間に、ほかの方よりも悪性腫瘍が見つかる率が高いといわれています。したがって、発症したら、よく調べることが必要ですが、その後も数年間は検診等を積極的に受けていただくことが推奨されています。

齊藤　部位的にはどういったがんを想定すればいいのですか。

上阪　どこのがんが決まって多いわけではないので、日本人に多いがん全般を注意する必要があると思います。

齊藤　がん検診というと、内視鏡やCT等々、所定のもので行っていくのですね。

上阪　はい。

齊藤　間質性肺炎は急速進行性ということで、かなり怖いのですか。

上阪　急速進行性間質性肺炎の治療がうまくいかないと、数カ月以内に命を落とす場合が多いといわれています。ですから、急速進行性である、または急速進行性が予想される場合には、最初から高用量ステロイドと免疫抑制剤を併用することが推奨されています。

齊藤　それで命を救うのですね。

上阪　そうです。

齊藤　もしがんが見つかった場合には、まずがん治療からしていくのですか。

上阪　がんを治すことだけで、皮膚筋炎、多発性筋炎の症状が軽快する報告があるので、事情が許せば、まずがんだけの治療をすることが推奨されています。

齊藤　がんにかかわるいろいろな免疫反応が自己免疫疾患にも影響しているのですか。

上阪　そうですね。詳細は不明ですが、がんがあることによって免疫システムの乱れが生じ、そこで多発性筋炎、皮膚筋炎を発症してくるのではないかと考えています。

齊藤　皮膚筋炎の場合は、皮膚に特徴的なものがあるのでしょうね。

上阪　１つは上眼瞼の浮腫状紅斑であるヘリオトロープ疹です。ヘリオトロープというのは紫色の花の名前です。２つ目は関節伸側にできる膨らんだ丘疹、これはゴットロン丘疹。３つ目は関節伸側の落屑性の紅斑で、ゴットロン徴候、この３つが特徴的とされています。

齊藤　皮膚症状がまず先行して、皮膚科の先生に診てもらう方もいますか。

上阪　皮膚症状だけの無筋症性皮膚筋炎がある場合には間違いなく皮膚科に行かれると思います。

齊藤　皮膚科領域でも、そういった自己免疫疾患があることを考えたほうがいいのですね。

上阪　そうですね。特に脂漏部位にできる皮疹が出る場合も多いので、脂漏性皮膚炎と考えられている場合もあります。見逃すと、合併する悪性腫瘍も見逃す可能性があるので、皮膚だけの場合も要注意と思います。

齊藤　小児にもピークがあるということですが、どういうことなのでしょう。

上阪　小児が大人とどう違うかは、あまりよくわかっていないのですが、かなり重症であるのは確かで、皮膚は石灰化を伴って、困ることがあります。また筋も、治ってきた後に脂肪置換が起きてしまって、筋力低下が長く続く方がいます。

齊藤　そうすると、車いすが必要になるとか。

上阪　そうですね。かなり脂肪置換が続いてしまうとそうなります。

齊藤　大人の場合にはステロイドと免疫抑制薬で治療していく。筋肉の予後的にはどうなのですか。

上阪　大人の場合には治療に反応する場合が多く、その場合は筋力が戻ることが多いです。ただ、ステロイドを減らすと再燃しやすいのがこの病気の特徴でもあり、その場合にはなかなか治療に難渋します。

齊藤　維持療法が重要になってくるのですね。

上阪　再燃しないように維持することが大事になります。

齊藤　生物学的製剤はこの病気では使われていないのですか。

上阪　まだ実際に臨床には使われていませんが、関節リウマチの治療で使われているアバタセプトが今、臨床試験に入ろうとしていますので、これからだと思います。

齊藤　再燃が多いということで、さらに強い治療が必要なのですね。

上阪　そうですね。免疫を抑えるだけで済まなくて、筋に特別な治療をしなくてはいけないと思っています。つまり、何か免疫抑制とは違うメカニズムの治療が必要なのではないかと思っています。

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（Ⅳ）

シェーグレン症候群

慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科専任講師
鈴　木　勝　也
（聞き手　大西　真）

大西　鈴木先生、まず、シェーグレン症候群はどのような疾患か、かいつまんで教えていただけますか。

鈴木　シェーグレン症候群は、目や口腔の乾燥を主症状として多彩な全身臓器症状をきたします。また、慢性に経過する全身性の自己免疫疾患です。病名は、1933年に報告したスウェーデンの眼科医、ヘンリック・シェーグレン先生に由来しています。中年以降の女性に好発して、国内に少なくとも数万人の患者さんがいると推定されていますが、診断されていない方もおり、さらに多いと思われています。

病因については依然として不明な点が多いです。病理学的には、涙腺、唾液腺などの外分泌腺にリンパ球浸潤と、それに伴う腺の構造破壊、線維化などが認められます。また、免疫学的にはリンパ球、サイトカイン、ケモカインの異常、あるいは抗IgG血症、多彩な自己抗体産生が認められることが本疾患の特徴です。

大西　中年の女性で、患者さんは潜在的に多いように思うのです。まだ見つかっていない方もたくさんいらっしゃると思いますが。

鈴木　そうだと思います。

大西　発生頻度や病型など、日本のシェーグレンの方と諸外国の方で違う点は、特に言われていないのでしょうか。

鈴木　おおむね世界的に同じような傾向で、人種差は特にはないと聞いています。

大西　原因はまだ仮説も含めてよくわかっていないのでしょうか。

鈴木　何らかの刺激でリンパ球の異常が起こり、その後、主にT細胞による腺破壊が主な機序として推定されていますが、真の病因はよくわかっていません。

大西　マウスのモデルで昔よく論文を見たことがあるのですが、なかなかはっきりはしないのでしょうか。

鈴木　ヒトとマウスとの違いがあり、はっきりとしたいいモデルがなかなかないことが本疾患の病因の解明につな

がっていないこともあるかと思います。

大西　次に、具体的にどのような症状が起こるのでしょうか。

鈴木　ドライアイ、ドライマウスが２大症状となります。まず、この症状があるかどうかについて問診することが大事です。典型的な例では、問診のみでわかる例もあります。目の症状は、乾いているという感覚に加えて、異物感や痛みなどの症状を訴える方もいます。また、口腔乾燥は、唾液の分泌の低下によって、乾いたパンなどを唾液によって塊にするのが困難となり、飲み込みにくくなるといった症状を訴える方もいます。口腔内の違和感や痛み、味覚の変化、虫歯の増加などもしばしば認められ、こういったことが診断の手がかりになります。

頻度は低いですが、気道の粘膜、胃腸、膣、汗腺などの分泌腺障害に起因する乾燥症状を認める例もあります。また、全身症状としては微熱、倦怠感を認めます。さらに、分泌腺以外にも、多関節炎、間質性肺疾患、間質性腎炎、末梢神経障害のほか、皮膚の環状紅斑、下腿の点状紫斑など、多彩な臓器病変が認められます。また、リンパ腺の腫瘍の悪性リンパ腫の頻度が高いことが本疾患では知られています。こういった症状が見られます。

大西　特に、目の乾きとか口の乾きに注目すると、問診でもかなりわかってくるのですね。

鈴木　はい。

大西　次に、どのように確定診断をつけていけばよいでしょうか。

鈴木　本疾患では潜在例も多く、その可能性を疑うことが診断への第一歩と考えています。今申し上げたような症状を認めて本疾患が疑われた場合には、診断基準に沿って確定診断を行うことが望ましいかと思います。わが国では、旧厚生省研究班の1999年の改訂診断基準が長く用いられてきました。眼科検査、口腔検査、自己抗体と生検病理組織検査の４項目からなります。２つ以上陽性であればシェーグレン症候群の確定診断となります。

眼科検査では、眼科医による診察所見、客観的な検査によって、涙液分泌と角・結膜の炎症に関する評価の両方で異常があれば陽性と診断できます。口腔検査では、ガムテスト、あるいはサクソンテストにおいて唾液分泌量の低下が認められ、かつ唾液腺シンチグラフィにおいて機能低下を認めることが条件となっています。これとは別に、最近あまり行われないのですが、唾液腺造影という検査があり、異常所見が認められれば陽性と診断されます。そして、生検病理組織検査では、口腔・涙腺組織でリンパ球浸潤が一定以上認められれば陽性と診断できます。このような４項目のうち２項目が陽性であれば診断でき、診断のための検査が困難である場合には専門施設への紹介を

考慮していただければと思います。

大西　今のように腺病変の評価をした後に、腺以外の、臓器病変についての評価もしていくのですね。

鈴木　腺病変の評価ができたら、腺外病変についても必要に応じて精査が必要です。例えば、肺野およびリンパ節の評価についてはCT検査が有用ですし、また間質性腎炎の評価には尿検査などが行われています。

大西　次に、どのように治療していけばよいでしょうか。

鈴木　目の乾燥症状については点眼薬の治療が中心となっています。人工涙液に加えて、最近ではムチン／水分分泌促進薬が使用されるようになってきています。改善が不十分なようであれば、涙点プラグ挿入術というものがあり、これはかなり有用な方法です。また、手軽にはドライアイ保護のめがねの装用なども有用なことがあります。また、口腔乾燥症状については、催唾薬、唾液噴霧薬などが用いられます。眼科治療に関しては比較的奏効するのですが、口腔乾燥については改善が乏しい例も多いのが実情です。

また、腺症状に対してステロイドの有用性に関しては否定的と考えられています。一方、全身症状に対しては非ステロイド性鎮痛薬が用いられることが多いです。免疫学的な活動性が高く、臓器障害を呈する例では、ステロイドおよび免疫抑制薬が用いられます。リンパ増殖性疾患、悪性リンパ腫を含む腺外症状もまれではないため、注意深い経過観察が必要で、悪性リンパ腫とひとたび診断された場合には、血液内科医と相談のうえ、適切な治療に移っていくことが必要です。

腺症状のみなら一般に生命予後は良好なのですが、腺外症状、特に悪性リンパ腫を認める例では不良な例がありますので、注意が必要となります。腺外病変がある方はリウマチ内科医にコンサルトを考慮していただけるとよいかと思います。いろいろな症状、不定愁訴の訴えが多い例もありますが、本疾患を正しく理解してもらえるようによく説明をするのが大事であると考えます。

大西　まだ病態が不明な面も多いとうかがいましたが、今後の治療や診断に関する展望について教えていただけますか。

鈴木　欧米では抗CD20モノクローナル抗体の臨床試験の結果が報告されています。ただ、現在のところ、その有用性に関しては十分確立はしていません。現在、リンパ球等の免疫担当細胞を標的とした新規治療薬の臨床試験が国際的に進められていて、その結果が期待されています。

大西　最後に、現場の先生方の参考となるようなサイトといいますか、資料をどのように検索したらいいか教えていただけますか。

鈴木　厚生労働省の難病情報センターのシェーグレン症候群の項目は、患者さん向け、医療関係者向けに充実した内容となっています。そのほか、日本シェーグレン症候群学会のホームページ、米国のシェーグレン症候群財団のホームページなども参考になるかと思います。

大西　先生は日常生活で患者さんに何かアドバイスされていますか。

鈴木　乾燥症状に対しては補充療法が中心になりますが、しっかり治療していただくことが大事であると説明しています。

大西　十分納得いただいたうえで治療していくということですね。ありがとうございました。

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅳ）

血管炎

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター特任教授
針　谷　正　祥
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　血管炎、あるいは血管炎症候群についてお話しいただきます。

これはまず、どのような病気なのでしょうか。

針谷　血管炎症候群は、自己免疫性の病態によって血管壁、あるいはその周囲に炎症を生ずる一群の疾患で、血管の拡張、閉塞、破綻をきたし、血管支配領域の組織あるいは器官に機能障害をもたらします。

血管炎は、病変が発生する血管の直径によって、大型・中型・小型に分類されます。大型血管炎の主な疾患は、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎です。中型血管炎には結節性多発動脈炎や川崎病、小型血管炎にはANCA関連血管炎、IgA血管炎、膠原病に合併する血管炎などが含まれます。ANCA関連血管炎のANCAは、antineutrophil cytoplasmic antibody、すなわち抗好中球細胞質抗体の頭文字を取ったもので、この疾患の標識自己抗体です。ANCA関連血管炎は、さらに顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の３疾患に分かれます。血管炎症候群の多くは患者数が少ない希少疾患で、国の指定難病になっています。

齊藤　症状がいろいろ生じるのでしょうけれど、日常臨床ではどういった場合に疑ったらいいのでしょうか。

針谷　血管炎というのは、今おっしゃったように、多彩な症状を起こしてきます。比較的頻度が高い中・小型血管炎では、発熱、筋肉痛、関節痛などの全身症状、紫斑などの皮膚症状、手足の痺れや運動障害、血尿、蛋白尿、空咳、息切れ、血痰、中耳炎、副鼻腔炎などが代表的です。顕微鏡的多発血管炎では他の臨床症状を認めずに、腎機能障害が進行した状態で発見される場合も少なくありません。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では喘息が他の症状に先行する場合が典型的です。

日本を含むアジア諸国に多く、若年女性に好発する高安動脈炎では初発症状として発熱、易疲労感などの全身症状が認められ、引き続きめまい、湿疹、

視力障害、頸部の血管に沿った疼痛、上肢血圧の左右差、上肢の使用時の易疲労感、大動脈閉鎖不全による息切れなどの心不全症状、腎性高血圧などが出現します。

高齢者に多い巨細胞性動脈炎の代表的な症状は、発熱、倦怠感、体重減少などの全身症状、頭痛、視力障害、視野異常です。頭痛は拍動性で、片側性のことが多く、こめかみ部にある側頭動脈の腫脹と圧痛がしばしば見られます。食べ物をかんだり、しゃべったりすると痛みを感じる顎跛行と呼ばれる特徴的な症状も３割程度の患者さんで見られます。頸部、肩、臀部、大腿の痛みと硬直、CRPや赤沈の上昇を特徴とするリウマチ性多発筋痛症が３～４割の患者さんに合併します。近年、巨細胞性動脈炎には病変が側頭動脈、眼動脈などの頭蓋領域の動脈にとどまる頭蓋型と、大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈などの頭蓋領域外の動脈を侵す大血管型の２種類があることがわかってきました。

齊藤　診断の進め方はどうなのでしょうか。

針谷　血管炎症候群の診断は、なかなか難しいといわれています。今紹介した問診や身体診察にて血管炎症候群を疑う場合には、血液・尿検査、画像検査、組織の生検によって診断を進めていきます。ANCA関連血管炎で特に重要な検査項目は、尿検査では血尿、蛋白尿、尿沈渣、血液検査では赤沈、CRP、MPO-ANCA、PR3-ANCAです。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では末梢血中の好酸球数が増加します。また、間質性肺炎、下気道の肉芽腫、肺胞出血などの肺病変を評価するために、胸部レントゲン、胸部CTを撮影します。神経所見がある場合には神経伝動速度を測定し、障害の有無、パターンを診断します。皮膚、腎、神経、上下気道などの臓器病変が疑われる場合にはそれぞれの組織生検を検討します。

次に大型血管炎ですが、高安動脈炎は非特異的な症状が多いため、発症から診断まで時間がかかることが少なくありません。不明熱、原因不明の持続または間欠的に出現する炎症反応を見た場合には高安動脈炎を念頭に置いて、先ほどお話しした症状、所見を確認します。頸部・背部の血管に沿った疼痛、血管雑音、左右の血圧差、上下肢の血圧差などは特に重要な所見です。血液検査では炎症反応の有無を確認します。高安動脈炎の診断には画像所見が有用です。超音波、CT、MRI、PET-CTなどを用いて大血管とその一次分枝の壁肥厚、拡張、狭窄、炎症の有無を評価します。

巨細胞性動脈炎で側頭動脈の炎症が疑われる場合には積極的に生検を検討します。生検の際はなるべく長い検体を採取することが大切です。大血管型巨細胞性動脈炎を疑う場合には、高安

動脈炎と同様に画像診断を活用して診断を確定します。

齊藤　治療はどうなのでしょうか。

針谷　血管炎症候群は膠原病の一つでもあるので、その治療には免疫抑制作用を持つ副腎皮質ステロイドあるいは免疫抑制薬が用いられます。そして、診断名と傷害された臓器の重症度を勘案して治療方針を決定します。活動期血管炎に対する寛解導入療法と、その後の寛解維持治療に分けて治療を組み立てていきます。

ANCA関連血管炎で重要臓器病変を伴う場合の標準的寛解導入治療は、高用量ステロイドとシクロホスファミドによる免疫抑制治療です。シクロホスファミドと同程度の有効性が証明されている薬剤として、B細胞表面抗原のCD20を標的とするキメラ抗体製剤であるリツキシマブが挙げられます。やはり高用量ステロイドと組み合わせて寛解導入に使用します。疾患活動性が低下したら、ステロイドを漸減し、治療開始から３～６カ月後には免疫抑制薬をアザチオプリンに切り替えて寛解を維持します。ステロイドはできるかぎり低用量まで減量します。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では、ステロイド抵抗性末梢神経障害に対して大量γグロブリン療法が用いられます。これによって末梢神経障害性の筋力低下が改善することが示されています。また、最近、ヒト化抗インターロイキン５受容体抗体であるメポリズマブが、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療薬として使用可能になりました。

大型血管炎の高安動脈炎では、中等量から高用量のステロイド単独、またはステロイドと免疫抑制薬の併用により初期治療を行います。免疫抑制薬としてメトトレキサート、シクロホスファミド、シクロスポリン、アザチオプリンなどが用いられます。

巨細胞性動脈炎はステロイド単独治療に対する反応性が良好であることから、眼症状がない頭蓋型の場合は中等量のステロイドで、眼症状を有する場合や大血管炎型の場合には高用量のステロイドでそれぞれ治療します。効果不十分の場合、副作用で十分量のステロイドを使用できない場合には免疫抑制薬が併用されます。

既存治療抵抗性の高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に対して、2017年から抗IL-６受容体抗体であるトシリズマブ皮下注製剤の使用が承認されました。高安動脈炎では再発までの期間を延長させる傾向が、また巨細胞性動脈炎では有意な寛解維持効果がそれぞれ示されています。

齊藤　さて、実地医家から専門医への紹介、これはどういうタイミングで行っていけばいいでしょうか。

針谷　これまでお話しした病歴や所見から血管炎を疑った場合には、専門的な検査が必要となります。一般病院

の先生方には、できるかぎり血管炎症候群の診療経験が豊富な先生にご紹介いただくことをお願いしたいと思います。専門医に紹介される比較的多いパターンとして、健康診断で血尿、蛋白尿やクレアチニン上昇を指摘されたケース、不明熱、紫斑などの皮膚症状、手足の痺れ、若年性高血圧、めまい、湿疹、頸部痛などから血管炎が疑われたケースなどが挙げられます。日常診療でこれらの症状や所見を見た場合には、炎症反応、ANCAを測定し、ご紹介いただくことが、早期発見、早期治療、予後の改善につながります。

齊藤　こういう様々な症状がある患者さんを疑ってみることが重要ですね。

針谷　そうですね。

齊藤　ありがとうございました。