COPD吸入薬

帝京大学呼吸器・アレルギー内科教授
山　口　正　雄
（聞き手　池脇克則）

COPDに対して、LABA、LAMA等の吸入薬がありますが、どれを使うべきなのでしょうか。最初から配合剤を使用すべきでしょうか。ご教示ください。
＜宮城県開業医＞

池脇　最近様々な吸入薬が出てきて、どれを使ったらいいかお迷いの先生方もいらっしゃると思いますので、その使い方を教えていただきたいと思います。

まず、COPD、これは喫煙をベースにして、加齢によっても増えていきますが、日本のCOPDの患者さんは増えているのでしょうか。

山口　COPDの患者さんは、率としてはどの国も40歳以上の方を対象にした調査で、だいたい10％程度といわれていまして、日本の調査でも、NICE studyというものがあって、8.6％となっています。高齢化に伴って、特に男性における患者数の増加があり、心配されているところです。

池脇　10％というと、珍しい病気ではないですね。

山口　かなり多いですね。NICE studyで国内の患者数は530万人と推計されています。

池脇　質問に出ているLABA、LAMAですが、これはどういう薬なのでしょうか。

山口　いずれも気管支拡張薬です。まずLABAというのは、Long Acting β_2 Agonist、交感神経に作用するβ_2刺激薬で長く効果が持続するものと考えていただければいいです。もう一方のLAMAですが、最初の２文字のLAはLong actingであり、MAがmuscarinic antagonistになります。副交感神経に作用する薬剤であり、抗コリン薬の名称がなじみが深いです。コリンだからCを使うべきという考えもあるかもしれません。しかしアセチルコリンの受容体にはニコチンとムスカリンの２種

類があって、ムスカリンのほうに作用する薬剤なので、Mという言葉を使っています。ムスカリン受容体の３番、M３の受容体を阻害することがわかっています。

池脇　COPDの治療は吸入ですが、気管支を拡張させるのが治療ということですね。

山口　そうですね。たばこなどで傷んだ肺自体、肺胞を元に戻すのはなかなか難しいです。そこからの空気の出入り、これもかなり障害されているのですが、気管支を拡張させて空気の出入りをよくさせる、助けてあげることが目的になります。いずれも気管支拡張薬です。

池脇　質問では、どれを使うべきでしょうか、どういう治療のアルゴリズムでしょうかということですが、どうでしょうか。

山口　我々も、実際患者さんをまず見て、どの方が吸入薬を使うべきか、あるいは使わなくてもいいのか、なかなか判断に悩むことも多く、一般の先生方にとってもなかなかわかりにくいのではないかと思います。しかも、薬も複数あります。COPDとは別の気道の病気として喘息がありますが、喘息はすごくいい状態を薬で維持することができます。悪いときにはかなりたくさん薬を使わなければいけない。ステップアップで治療を強める。よくなればステップダウンで減らすことを普段から行っていますが、COPDは考え方が違います。基本的に進行性の疾患ですので、薬を徐々に強めていくステップアップが中心となります。

池脇　そうすると、長い治療の時間を考えると、できれば最小限に必要な薬で始めていって、徐々に肺胞の破壊が進んで症状が強くなったら、それに合わせて薬を強めていく、そういうステップアップという考え方ですね。

山口　そうですね。ですので、最初は１種類の薬から使うのが良いと思います。最終的に肺の機能がかなり落ちて年々悪化していく、あるいは症状が強い方であれば、配合剤を使うことになります。

池脇　これも基本的な質問になりますが、呼吸苦があって、少なくともレントゲンを撮って過膨脹という場合、どの時点で吸入薬を始めたらいいのか、あるいは始めるべきかについてはどうでしょうか。

山口　今までは呼吸機能検査は診断はもちろんのこと、治療の強さを決めるのにも非常に大事な意味を持つと考えられていました。昔から検査方法は同じですが、思いきり息をフーッと吐いて１秒率、１秒量を測定します。１秒量が予測値（正常値）と比べてどのくらい落ちているかによって病期をⅠ期からⅣ期に分けます。COPDの進行を言い表すのには病期は役立ちますが、最近は治療を決めるのにはあまり病期

を重要視しない方向にあります。

現在、治療を判断する決め手として重要なのは２つ。１つはまず症状です。「かなり辛いですか」という一般的な質問だけでは把握できない咳、痰や息切れ、日常生活への支障がないかをきちんと調べる必要があります。よく使われる質問票はCOPD assessment test、CAT（キャット）スコアです。これが０～５点で８項目、全部症状が悪くて５だと40点になってしまいますが、合計点が10以上あるくらいに症状が強いということがまず一つ参考になります。その他の指標としては、ほかの人よりも歩くのがゆっくりになってしまうとmMRCの評価基準が２以上というグレードとなり、症状が強いという判定になります。こういった指標のいずれかで症状が強いと判定されたら治療が望ましいです。もう一つの決め手は増悪です。普段と比べて息苦しさが強まって強い治療や感染症治療を適応しないといけないという増悪が年に２回以上起こったか。増悪が２回でなくても、１年間に入院が１回あれば増悪ありと判定しますので、治療が望ましいということになります。

池脇　そうすると、増悪に関しては年に何回かとなると、患者さんにとっては１年間経過観察することが必要となります。でも、それもできないくらいに症状が強ければ、基本的には症状のスコア等を参考にして治療を始めるのでしょうか。

山口　そうですね。症状が強ければ治療を始めます。症状がそれほどでもないときは増悪も考慮します。今まで１年、２年、経過はどうでしたか、風邪をこじらせかけたことはありましたか、という質問への返事も参考になります。肺炎で入院しましたというと、これは増悪になると判断します。

池脇　それで始めるとなると、先生のお話ですと、最初から配合剤というよりも、LABAか、LAMAか、どちらかを始めるのが一般的でしょうか。

山口　そうですね。LABAかLAMAのいずれか一方を始めて、症状が残る、あるいは増悪がどうしても起こってしまうときに、もう一方も加えて、配合剤にするという順番になります。

池脇　ではLABAで始めるのか、LAMAで始めるのか、どちらなのでしょうか。

山口　日本のCOPDのガイドラインの、少し前の版ですとLABAとLAMAは同等に扱われていました。最近の考え方だと、LABAよりはLAMAをまず始めるほうが良いだろうと考えられています。どちらも気管拡張作用がありますが、LAMAのほうが増悪を減らす力がより強いからです。LAMAを始めて、症状あるいは増悪が残るときにLABAを追加して、LABAとLAMAの配合剤にするという順番が望ましいと思います。

池脇　LAMAの場合には抗コリン薬ですので、前立腺肥大をお持ちの方とか、緑内障の場合にはちょっと使いにくいですか。

山口　そうですね。緑内障の中でも、閉塞隅角緑内障は禁忌と添付文書に書かれています。眼圧がちょっと高めの方ですと、「緑内障なのですか、どういう緑内障ですか」とお聞きするのが望ましいです。前立腺肥大で排尿困難がある場合にもLAMAは使いにくいので、LABAを選択することになります。

LABAを選択するのもガイドライン的には全く差し支えありません。ただし、一つ心配しておかないといけないのは、COPDにしばしば喘息が合併しているということです。喘息が合併していると、Asthma COPD overlap、ACO（エイコ）といいますが、その場合だと喘息の治療には吸入ステロイドが必須であり、吸入ステロイドなしのLABA使用は避けるべきといわれています。喘息がないかを尋ねる、具体的には喘息を示すような発作性の呼吸困難や安静時でも息苦しいという経過、過去に喘息と診断された既往があるかを確認します。血液検査、アレルギー検査をするなら、好酸球増加、IgEが高い、ダニやカビの特異的IgEが陽性といった異常がないかを確認し、喘息がなさそうならLABAを選ぶという手順が良いと思います。

池脇　今先生がおっしゃったことは、治療を始めるとき、その人に喘息があるかどうかをきちんと評価したうえで始めるということですね。

山口　まさにそうですね。喘息があるかもしれない状況ではLAMAを選ぶほうが安全です。

池脇　例えば、吸入薬を始めてよくなり、それがずっと続けばいいのでしょうが、症状が増悪してきたときに、また次の手を考えないといけない。ここで質問なのですが、増悪というのはどのようにして判断するのでしょうか。

山口　これは本人からの申告を待っていてはなかなか判断がつきません。喘息日誌のような細かい日誌をつけている方はCOPDではいないものですから、どうしても病院に受診されたときに得られる情報で判断することになります。入院している間のことは把握しやすいのですが、入院に至らない増悪は気がつきにくいです。そこで、患者さんには、風邪などをきっかけに息苦しくなりましたか、近くの病院で臨時に薬をもらいましたか、抗菌薬をもらいましたか、お薬手帳を見せてもらえますか、と質問をして、増悪を把握するようにします。

池脇　幸いにいろいろな吸入薬が増えたけれども、できるだけ必要最低限のもので維持していって、長くもたせるということでしょうか。

山口　そうですね。ただし、必要最

低限というよりは、その患者さんに見合った強さの治療を選ぶことが重要だと思います。COPDが進行してくると、配合剤を一生使うことになります。吸入用の器具、操作方法は製剤によってまちまちです。霧状のもの、粉末を自分で吸うもの、使い切ったら教えてくれるような器具もあります。どの薬も正しい吸入が大前提となりますので、患者さんにとってどれなら使いやすいのか、相談しながら決めていただいてよいと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

ペースメーカーの適応

筑波大学医学医療系循環器不整脈学講座教授
野　上　昭　彦
（聞き手　池脇克則）

徐脈の際のペースメーカーの適応についてご教示ください。

自覚症状のない場合は、R-R間隔がどれくらいになった場合に適応となりますか。また、症状のある場合の対応、徐脈性心房細動の場合の対応、内服治療についてご教示ください。

さらに、年齢的にはどれくらいまでが適応でしょうか。年齢的にペースメーカーの適応がない場合の対応はいかがでしょうか。

＜埼玉県開業医＞

池脇　徐脈でのペースメーカーの適応に関してまず確認したいのは、ペースメーカーが適応になる病態というと、正常な興奮をつくれないようなタイプと、興奮がうまく伝わらない伝導障害のタイプ、大きくこの２つと考えてよいですか。

野上　そうですね。最初に電気を出すところがうまく働かない、サボってしまう。それが洞不全症候群です。先生がおっしゃいましたように、洞機能はいいのですが、そこから先の電線がつながらなかったり、時々切れたりするのが房室ブロックというものです。房室ブロックは時に心房細動のほうに時々電線が伝わりにくくなるものを合併することがありますが、それは厄介なことに、あるときはたくさんつながってしまう、またあるときはすごく遅くなってしまう。そういったことが起こるのも心房細動に房室ブロックが起きたときの特徴だと思います。

池脇　ペースメーカーを考えるときには、どういう病気でそれを考えているのか。あるいは病気といっても、その程度等によって、すなわち症状があるかどうか。このあたりがおそらくペースメーカー適応に大きくかかわってくると思うのですがどうでしょうか。

野上　まず一番大事なことは徐脈、

脈が遅いときに一致する明らかな症状がある場合、ペースメーカーの適応になります。その場合の症状というのは、重篤なものから言いますと、失神とかけいれん、眼前暗黒感、めまい、息切れ、疲労感などがあります。あるいは、心不全の症状に関していいますと、自覚症状以外に、例えば心臓の収縮力は良いのに、あるいは弁膜症がないのに、レントゲンの心胸郭比が大きくなっている場合とか、血液検査でBNP値やNT-proBNP値などが高くなってきた場合も含めて考えます。

池脇　さて、徐脈だけれども、自覚症状がない場合はどう考えたらいいのでしょうかということですが、例えばR-R間隔が一つの基準になるのでしょうか。

野上　いろいろな教科書やガイドブックなどに書いてありますが、実際のところはR-R間隔はどこまで、とはなかなかいい切れないと思います。ただ、自覚症状が全くなくても、一過性ではなくて持続性で完全に電線が切れてしまっている。すなわち完全房室ブロックの場合は、通常ペースメーカーの適応になります。

それから、先ほど言いました心房細動で脈が遅くなるという場合は、特に夜中が多いので、自覚症状もなかなかないのです。となると、R-R間隔が一つの指標になるのですが、一応５秒以上というのが一つの目安と考えています。

池脇　５秒というとだいぶ長いですね。

野上　本によっては３秒と書いてありますが、逆に３秒にしてしまうと多くの人がそれに該当してしまうので疑問です。その程度の方すべてにペースメーカーを植え込むのはちょっと過剰ではないかなと思っています。

池脇　一つの考え方としては５秒。それ以外に、R-R間隔以外でも、自覚症状がない場合、何かペースメーカーを考えるような要因はあるのでしょうか。

野上　病院に紹介していただいて詳しく調べてからになるのですが、ブロックでも、より下のほうの電線が切れている場合とか、先ほど言いましたレントゲンで心臓がだんだん大きくなる進行性の心拡大、あるいは運動しているときに逆にブロックがひどくなる。それはホルター心電図とか運動負荷心電図でわかると思うのですが、そういった場合はペースメーカーの適応の可能性が非常に高くなると思います。

池脇　これは臨床実地の先生方が判断するというよりも、ご自身で判断されて専門医のところに行った際の評価の一つのような気がしますが。

野上　そうですね。

池脇　自覚症状がある場合、これはおそらくペースメーカーの適応がより一層強くなるような気がしますが、こ

れはどうでしょうか。

野上　もちろん重大な自覚症状がある場合は危険性が高いです。失神とかけいれんとか眼前暗黒感、めまいなどがある場合がそれに相応します。なぜかというと、徐脈になっているところから、今度は逆に心室頻拍とか心室細動という危険な不整脈が起きてしまったりとか、そこまでいかなくても、失神とか眼前暗黒感で倒れてしまって頭を打ってしまう、あるいは交通事故に遭ってしまう危険性があるので、そういう症状がある場合は早急に専門病院の受診、対策が必要だと思います。

池脇　もしその方が車を運転されている場合、運転は避けていただく必要がありませんか。

野上　どんな病気かにかかわらず、失神の症状が出た場合は運転は禁止するのが大原則です。幸い、こういった徐脈性の疾患の場合、ペースメーカーを入れてそのような症状が完全になくなれば、専門医の許可のもと運転ができるようになりますので、ぜひとも的確な治療をしていただきたいと思います。

池脇　心房細動は、一般的には頻脈になるようなイメージを私は持っているのですが、徐脈性の心房細動もあるのですね。

野上　そうですね。一日中徐脈になってしまう心房細動もありますし、あるときは速くて、あるときは遅い。あるいは発作性の心房細動の方などは、心房細動のときは脈が速くて、心房細動が自然に止まった後、自然な洞調律が出てくるまで時間がかかる。そのときに心停止、ポーズが出てしまう人もいます。

池脇　カテーテルアブレーションが心房細動に普及してきましたが、そういう患者さんに対しては、ペースメーカーとカテーテルアブレーションのどちらを選択していくのでしょう。

野上　まず、心房細動が止まったときだけ徐脈になる人は、理論的にいえば、カテーテルアブレーションで心房細動を治してしまえば、心房細動が止まった後の徐脈はなくなるのです。しかし、なかなか難しくて、その裏にもともと洞不全症候群が潜んでいる場合もあるので、たとえ心房細動がカテーテルアブレーションで治ったとしても、経過観察は必要だと思います。

池脇　ペースメーカーに関しての質問の一方で、内服治療、脈を増やす薬についてはどうでしょうか。

野上　幾つか使える薬があります。例えば、シロスタゾールという薬。それからイソプレナリン、それからテオフィリン。それぞれ本来は脈を速くするための薬ではないのです。しかし、逆にいうと、副作用に脈が速くなる作用があるので、それを逆手に取って使う場合もあります。しかし、限界もあって、薬剤の効果が切れたときに逆に

徐脈がひどくなったりすることもあるので、非常に注意が必要です。

池脇　これはペースメーカーの適応がない場合、あるいはペースメーカーのメリットがはっきりしていないときに限って使う、そういう使い方でしょうか。

野上　そうです。あとは軽度の洞不全症候群、少し脈が遅くて、めまいとか失神などの重篤な症状はないけれども、少し心胸郭比が大きくなっているような場合、今言ったような薬を使うと脈が速くなって心胸郭比が小さくなったりする。やはり徐脈がそのせいだったことがわかったりするので、逆に診断的な意味合いでも使えます。

池脇　最後は年齢の質問で、どのくらいの年齢までが適応なのか。あるいは、どのくらいまでペースメーカーを適応していいのかですが、どうでしょう。

野上　ほかの病気の治療と同じで、はっきりと何歳とは言い切れないのですが、少なくともほかに生命を規定するような病気がなくて、自立もしていて、軽度の認知症は仕方ないと思うのですが、重度の認知症もなければ、たとえ100歳近くの患者さんでも植え込みの適応がないとは言い切れないと思います。実際に90歳以上で初めてペースメーカーを植え込む患者さんは多いと思います。

池脇　最後に、ペースメーカーを入れる場合に、病態が洞不全症候群か、ブロックかによって、どういうペースメーカーを選定されるのでしょうか。

野上　ペースメーカーは非常に進歩していて、いろいろな種類があります。心房を刺激するもの、心室を刺激するもの、両方を順番に刺激するもの。洞不全症候群でしたら心房だけでいいですし、ブロックですと心室もペーシングしなければいけないと思います。

池脇　２本入れるようなタイプはどういうタイプにも対応するのでしょうが、２本入れるよりは１本で済むほうがいいような気がしますが。

野上　なるべく必要最低限で、かつ患者さんのクオリティが高まる機種を選びたいと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

ファブリー病

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター長
大　橋　十　也
（聞き手　池脇克則）

ファブリー病についてご教示ください。

37歳・男性で、上記疾患診断のもと、基幹病院に定期的に通院中です。今般、職場健診の心電図検査でST上昇を認め、急性心筋梗塞も疑われましたが、心症状は認めておりません。

＜大阪府開業医＞

池脇　ファブリー病で心電図異常がある。確かにファブリー病で合併する臓器障害の中に心臓があるようです。まず、ファブリー病はライソゾーム病の中の一つですが、代謝マップの中のどのあたりの異常なのか教えてください。

大橋　基本的にはα-ガラクトシダーゼAというライソゾームに存在する酵素が遺伝的に欠損します。基質は糖脂質の一つなのですが、ちょっとややこしい名前のグロボトリアオシルセラミド（GL-３）という糖がくっついた脂肪です。それが心筋細胞や血管内皮細胞、腎臓のpodocyte、全身の組織などにたまってきて、腎障害や心障害を呈する疾患です。遺伝子の病気なので、当然遺伝性があるので、家族発症するのも一つの特徴だと思います。

池脇　GL-３がいろいろなところにたまってきて臓器障害を起こす病気なのですね。

実は私、前任地の東京慈恵会医科大学のときに先生にファブリー病を診断していただいたことがありました。その患者さんは、高齢の女性の方で、心肥大がある。ただ、胸が痛い、狭心症のような症状を訴えていて、念のためにと冠動脈造影で入院していただきました。冠動脈は正常だったのですが、心肥大があるということで生検をし、電子顕微鏡まで行いました。ライソゾームの中に特徴的な層状の封入体構造があって、ファブリー病疑いとなり、

大橋先生に診断していただきましたが、α-ガラクトシダーゼAという遺伝子はX染色体です。X染色体でしたら通常は劣性遺伝なので、女性はかからないと思ったのですが、そうでもないのでしょうか。

大橋　正確に何％ぐらいの女性の方が発症するかはなかなか難しいのですが、ただ、家系の中で見てみると、ざっくりいって60～70％以上の女性の方は何らかのファブリーの症状を呈しています。劣性遺伝とはいうのですが、かなりの女性の方に発症しているので、あまり劣性とは言わないほうがいいというぐらいです。男性の方に比べると軽症ではあるのですが、心症状がひどく、例えばペースメーカーを入れなければいけないような患者さんもいますし、透析になってしまうような患者さんもいるので、女性だから全く無症状だということはあまりないです。

池脇　女性であれば本来だったら正常な遺伝子もお持ちなのだろうけれども、何らかの原因で、何かの障害がそこに起こって、結果的に酵素活性が低下しうるということなのですね。

大橋　ちょっと複雑な話になってしまうかもしれませんが、X連鎖性の遺伝なので、どの細胞も、酵素活性は半分酵素活性があるわけではなく、全くない細胞と正常な細胞が混在している状態なのです。その割合は患者さんで違っていて、活性のない細胞がすごく多い女性の患者さんもいるし、少ない女性の患者さんもいるので、それによって重症度が違ってくると思います。活性のない細胞のほうがかなり多くて、活性のある細胞は非常に少ないという患者さんの中にはほとんど男性と変わらないぐらいの症状を来たす方もいます。

池脇　今回の症例では、37歳の男性で、すでにファブリー病と診断されているということです。ただ、ファブリー病の診断というのは、おそらくα-ガラクトシダーゼAの活性ですとか、あるいは蓄積するGL-３の尿中定量、そして最終的には遺伝子診断で確定ということですね。

大橋　男性の場合と女性の場合とで診断の方法が違っていて、男性の場合はほとんど活性がゼロぐらいになってしまうので、血液検査をして酵素を測れば診断がつきます。ただ、女性の場合はけっこう難しくて、さっき言った全く酵素活性がない細胞と、ある細胞が混在しているので、活性を測ると、中途半端な真ん中ぐらいの値になって、ちょっと判断がつきづらいのです。だから、女性の場合には酵素活性を測るのはそれほど意味がなくて、直接、遺伝子異常があるかどうかを見るのが女性の診断の場合有用です。

池脇　診断に関しては、男性よりもむしろ女性のヘテロの患者さんが難しいのですね。

大橋　そうですね。女性の場合のヘテロの患者さんは遺伝子解析をしないと診断ができないので、男性に比べると難しいですね。

池脇　質問は、ファブリー病の男性で、職場の健診で心電図異常、ST上昇を認めたと。ST上昇ですから急性心筋梗塞を疑われたということです。ただ、おそらくこの患者さんは心肥大をお持ちなので、何らかのSTの変化はあるのですね。虚血なのかどうなのか。この情報だけで判断するのは難しいでしょうか。

大橋　上昇はあまり多くないのですが、STの下降とT波の陰転化はファブリー病ではよく見る所見です。教科書的には狭心症を起こすとか、心筋梗塞を起こすとか、coronaryの冠動脈疾患が多いといわれているので、先生がされたようにcoronaryの評価をするのですが、経験上coronaryに病変がある人はあまりいません。無症状であれば何回か心電図を撮ってみて、あまり変化がないようであれば、急性心筋梗塞というよりは心筋障害から来るものと判断したほうがいいと思います。

池脇　私も、私の患者さんのSTが低下だったのか、上昇だったのか、はっきり覚えていませんが、心肥大でSTが上昇しているように見えることもある。おそらく職場の健診ですから、何も症状がないときの心電図となれば、虚血よりも心肥大を反映している。原因不明の心肥大の患者さんを調べると、ファブリー病が見つかったという話を聞いたことがあるのですが、どうなのでしょうか。

大橋　今はファブリー病は治療法があるので、積極的にスクリーニングをする場合が多いです。例えば、原因がわからない心肥大の患者さんの３％ぐらいがファブリー病だったという報告がありますし、原因不明の腎不全も１％ぐらいはファブリー病だという報告もあります。あとは新生児期にファブリー病を調べる研究も行われていて、それだと数千人に１人というような頻度ですから、例えば東京だと年間10万人ぐらい赤ちゃんが生まれるので、１万人に１人としても10人ぐらいのファブリー病の患者さんが東京で年間生まれていることになるのです。だから、思っていたよりは頻度が高い疾患だと思います。

池脇　2004年から遺伝子組み換え技術で補充療法が実際にできるようになりました。例えば心肥大の状況あるいは蛋白尿の状況で始めることによって病状の進行を遅らせることは可能なのでしょうか。

大橋　酵素補充療法は、完全に進行を止めることはなかなか難しいのですが、明らかに腎障害、心障害の進行を緩めることは証明されているので、全く治療法がなかったころに比べると非常にファブリー病の患者さんの予後は

よくなってきていると思います。10年寿命を延ばしたというスタディもあります。あとは治療開始が遅くなると治療効果がよくないことから、なるべく早い段階で見つけてあげることが重要だと思います。

池脇　心肥大あるいは蛋白尿で原因不明の場合には一応考えたほうがいいかもしれませんね。

大橋　そうですね。酵素はコマーシャルレベルで測れるようになっているので、特に男性の場合は酵素を測ることで診断に近づけます。

池脇　ありがとうございました。

採血スピッツと検査結果

順天堂大学臨床病態検査医学教授
三井田　　孝
（聞き手　山内俊一）

採血時、スピッツに血液がスムーズに入る場合と入らない場合で検査結果が異なる場合があります。なぜなのかご教示ください。

＜香川県開業医＞

山内　三井田先生、まず、採血ないし採血管ですが、我々の今の診療を支えている裏方として非常に大きなものだと思われます。実際にはあまりよく知らないまま行っているところもあるので、まず基本的なところからうかがいます。採血管にも何種類かありますね。

三井田　採血管には、生化学の検査用のプレーン採血管という透明なチューブもありますし、赤血球数・白血球数・ヘモグロビン・血小板を測る検血用の紫色のキャップがついている採血管、プロトロンビン時間やAPTTを測る凝固系の黒いキャップの採血管などがあります。これらが主なものになります。

山内　凝固系なり血球系なり、固まっては困るものを検査するときに、確かに色の違うものに入れていますね。中にEDTAまたはクエン酸が入っているものがありますが、この２種類はどう違うのでしょうか。

三井田　EDTAもクエン酸もカルシウムをくっつけて凝固させないようにする。そういう意味では全く同じなのです。ただ、EDTAの検血用の採血管では、血液は検査が終わるまでずっと固まらない状態でいてほしいのです。一方、凝固に関係する検査、例えば凝固因子や、ATTP・PTでは最終的には血液を固めて、どのくらい時間がかかるかを測定しなければなりません。そのために、凝固系の検査では、あまり抗凝固作用が強くないクエン酸を使っています。実際の検査のときには、クエン酸で中和しきれない過剰なカルシウムを添加して、どのくらいの時間

で血液が固まるかを測定します。

山内　EDTAの場合は粉みたいなものですが、クエン酸に関しては液体が入っていますね。そのボリュームによる多少の差といいますか、検査への影響が出てくるのですね。

三井田　出てきます。混ぜる比率が最初から決まっています。凝固系の検査ですと、クエン酸１に対して血液が９です。その割合がだいぶ変わってしまうと、最終的なクエン酸の濃度に影響されます。もし血液量が不足になってしまうと、カルシウムと結合していないフリーのクエン酸が残ることになってしまいます。すると、検査のときに添加するカルシウムまでキレートしてしまい、凝固系の検査が延長するという結果になります。

山内　万が一、間違って使用してしまったときにはボリューム補正が必要になってくるのですね。

三井田　凝固系の検査は、規定の量をきちんと採れるような条件で採血するのが一番重要になります。今回の質問にも関係すると思うのですが、採血しにくい患者さんだったら凝固系の検査を最初に採血するようにする配慮が必要だと思います。

山内　ちなみに、生化学用の採血管の中身には、白いゲルみたいなものが底に入っていますが、あれはどういったものなのでしょうか。

三井田　底に沈んでいるゲル状のものは分離剤と呼ばれているものです。実際、遠心が終わった採血管を見ると、下に赤い血球が沈んでいて、真ん中に白っぽい分離剤があり、一番上に黄色い血清部分があります。分離剤は炭化水素の高分子化合物になっていて、比重が血清と血球の中間になるように調整してあります。遠心機を回していくと、にょろにょろっと分離剤の位置が動いて、ちょうど血球と血清の真ん中に来てふたをするかたちになります。

山内　それで分離をするのですね。次に採血方法にいきたいのですが、幾つか採血時にもポイントが出てくると思われますが、注射器のシリンジを使うか、あるいは最近は翼状針を使う場合も多いようですね。

三井田　昔、私たちが研修医になったばかりのときはシリンジ（注射器）による採血だけでした。その後、真空採血管を使い、針をホルダーにくっつけて、それで採血する方法が普及しました。さらに、針刺し事故を減らすために、針ではなくて、翼状針をホルダーにくっつけて採血する方法が今の主流だと思います。

山内　これら自体で検査結果に違いが出ることはまずないとみてよいのでしょうね。

三井田　普通はないのですが、例えばシリンジで50ccとか30ccとか大量に吸って、しかもなかなか採血できなくて時間がかかると、シリンジの中で血

球が沈む、あるいは中で凝固が始まったりします。そういうことは配慮する必要があるかと思います。

山内　確かにそうですね。さて、今回の質問に関連してくるのですが、採血が非常に困難なケースのときに、検査データに影響が出るのはなぜかということです。

三井田　幾つかの因子があります。採血する量が少ないと、特に凝固系の検査で液状の抗凝固剤と混ぜるときには、混合比率が変わることによる影響が大きく出ると思います。

山内　採血量が少ない場合は要注意ということですね。

三井田　そうです。

山内　そのほかには、どういったものがありますか。

三井田　あとは、なかなか採血できないときに、手をぎゅっと握ってくださいと、ハンドグリップをお願いしたりとか、手を握ったり開いたりというクレンチングが、昔からよく行われていると思うのですが、そういうことをやると、筋肉からカリウムとかLDHとかが放出され、それが検査結果に影響を及ぼすことが知られています。

山内　カリウムは時々突発的に上がることがありますが、我々は溶血かと思っていました。それ以外にもこういった要因もあるのですね。

三井田　カリウムは筋肉から放出されるので、クレンチングを続けていくと、突然に測定値が上がってくるケースがあるので、注意が必要だと思います。

山内　あと、例えば患者さんが緊張しているとか、そういったものの影響はあるのでしょうか。

三井田　めったにないのですが、すごく緊張したり、痛みがひどいと、血管ががちがちに収縮します。水分は血管の外にしみ出ていくのですが、蛋白など高分子のものは血管内にとどまります。その結果、いろいろな成分が濃縮されて、多くの項目が異常高値ということが起きることがあります。以前に、学生実習でそういうことがありました。全項目、とても測定値が高かったのですが、翌日、もう一回採り直したら全部正常でした。こういうこともあるのだなとたいへん勉強になりました。

山内　そうしますと、例えば初診の方などで異常高値があった場合には、日を改めて再検査するのも基本的なスタンスとしては大事ですね。

三井田　そう思います。

山内　あとは、個々の項目として、特殊な検査あるいは採血といった場合に、異常が出てくるので知られているものはあるのでしょうか。

三井田　特定の項目については、特殊な採血管が準備されています。例えば微量金属、最近だと躁病に対して使うリチウムなどは、それ専用の採血管

になっているのです。微量金属などは塩酸処理をしたガラスの採血管を使います。それを普通の生化学の採血管で採ったりすると、微量金属が添加物として採血管に混じっていることがあって、測定値に影響が出ることが知られています。

山内　最近、非常に微量な血液でいろいろなものを測ろうという動きもあるようですが、いかがでしょう。

三井田　例えば小児ですね。NICUの子どもですと、通常の、例えば血糖測定用の採血管に１cc採ること自体が難しいです。血糖測定用の採血管にはフッ化ナトリウムという解糖阻止剤が入っています。普通の採血管を使用すると、例えば夏場だとどんどん血糖値が下がってしまいます。これを避けるために、子ども専用の微量の採血管にフッ化ナトリウムを添加し、解糖阻止できるようなものもすでに売られています。必要によってはそれを選択していただければと思います。

山内　少し細かすぎるかもしれませんが、先ほどの採血管にしても、シリンジにしても、昔はガラス製が主体だったと思うのですが、ガラスはいろいろなものを溶出するという話もありました。最近はガラス製も減ってきたのでしょうか。

三井田　ガラスの採血管は原則として使われていないと思います。今の採血管は、ペットボトルと同じポリエチレンテレフタラート（PET）でできています。はじくとカチカチといって、ガラスと違う音がするのでわかると思います。ただ、PETは血液と混じってもなかなか血液が固まらないので、何も処理しないPETの採血管では４時間ぐらい、血液が固まるまで時間がかかってしまうのです。そこで、生化学用の採血管（プレーン採血管）の周りには凝固促進剤が塗られています。プレーン採血管も、採血したら上下よく撹拌するようにとなっていますが、これは凝固促進剤と血液がよく混ざるために必要なのです。

山内　ありがとうございました。

脊柱管狭窄症における間歇性跛行

日本赤十字社医療センター副院長
久野木　順　一
（聞き手　池脇克則）

腰部脊柱管狭窄症患者（動脈硬化を伴わない）における間歇性跛行の原因についてご教示ください。
（一定距離の歩行により出現する下肢痛について）

＜兵庫県開業医＞

池脇　腰部脊柱管狭窄症、最近は高齢の方でこの疾患が多いと思うのですが、間歇性跛行、歩くと足が痛い。しびれも入るかもしれませんが、どうしてそういうことが起きるのでしょうか。

久野木　高齢者が増えていますから、この病気はとても増えています。加齢的な変化で背骨のうち特に椎間板や椎間関節、靱帯の変性で、背骨の中の器が細くなって、脊柱管がまず狭くなります。その状態で立つ、あるいは腰を後ろに反らすと、神経の後ろにある黄色靱帯という靱帯がたわんで、より神経を強く圧迫します。歩行や立位によってこの圧迫が強くなって、ついには神経、馬尾（ばび）という神経の血流障害をきたすのが原因と考えられています。

池脇　決まった空間が体勢によってより狭くなってしまう。

久野木　そのとおりです。

池脇　立つという体勢があまりよくない。そして、圧迫が続く間に、神経だけではなく、血流障害も起こることによって最終的に間歇性跛行となる。

久野木　そのとおりです。狭窄症による間歇性跛行を簡単に改善するためには、血流障害をよくするプロスタグランジンなどの薬の投与も有効です。

池脇　単純に狭窄症による神経圧迫で起こっているのに、どうして血流を改善することによって症状がよくなるのだろうと思ったのですが、血流障害も機序の一つなのですね。

久野木　ファーストチョイスは薬物療法になります。もう一つは、姿勢性

表　間欠性跛行の鑑別診断

	神経性		脊髄性	動脈性
	馬尾性	神経根性		
跛行の状態 (1) 誘発	歩行（姿勢性要素あり）	歩行（姿勢性要素あり）	歩行（姿勢性要素のある例が多い）	歩行（姿勢に無関係）
(2) 症状 性質	しびれ、冷感、灼熱感などの異常感覚	疼痛	重苦しい、だるい、つるなどの異常感覚 疼痛は特徴的でない	疼痛が主体
部位	下肢後面。両側性が多い。しびれの拡大や移動(sensory march)があることもある	下肢後面。片側性が多く、時に両側性	下肢全体：両側性が多い	下腿後面より足部、片側性
(3) 麻痺症状	多根性の運動・知覚障害、時には排尿障害が誘発されたり悪化したりする	単根性の運動・知覚障害	痙性麻痺が誘発されたり悪化したりする	なし
理学的所見 (1) 脊柱所見 (2) 緊張徴候 (3) 麻痺徴候	後屈制限が多い なし (－)から多根性の高度弛緩性麻痺まで多彩	後屈制限が多い (－)か軽度(＋) (－)から単一神経根の麻痺	なし なし (－)から痙性麻痺まで	なし なし なし
(4) 下肢動脈拍動	正常	正常	正常	欠如(または弱化)
X線所見	脊椎症性変化、椎体のすべりなどあり	脊椎症性変化、椎体のすべりなどあり	異常でも無関係	異常でも無関係
決め手となる補助診断法	脊髄造影 MRI	脊髄造影 神経根造影・ブロック	選択的脊髄血管造影 MRI	動脈造影

（小林利男、菊地臣一。Current Therapy 1993より）

要因といいますか、脊柱管は腰を後ろに反らせたり、立ったり、歩いたりすると細くなります。逆に、座ったり、前屈すると太くなります。ですから、座ったり、前屈すると症状が急激によくなります。逆に長時間立っていたり、歩いたり、腰を反らすと悪化します。こういう姿勢性要因も脊柱管狭窄症による間歇性跛行の特徴です。

池脇　どういうときにそういう症状が強くなるか、あるいはどういうときに改善するかは、後ほど日常生活の工夫のところで触れられると思いますが、前屈みになったり、座ったり、自転車に乗るとよくなるといいますね。

久野木　自転車に乗っているときは多少前屈みになるので、狭窄症の方はわりとすいすい乗られます。

池脇　自転車は得意ということですね。歩くと足が痛くなるというと、当然、脊柱管狭窄症以外のものも一応念頭に置いて、鑑別しないといけない。

久野木　そのとおりです。どのような疾患が含まれるかというと、一番大事なのは動脈硬化性の閉塞症です。ASOといわれますが、実は狭窄症の10％ぐらいの方に合併しています。この特徴は、背骨の姿勢とか、前屈、後屈と関係がないことです。とにかく運動負荷をかけると足が痛くなるのです。ですから、自転車に乗っていても痛くなります。その辺が鑑別になるかもしれません。

それともう一つは、高齢になると関節症、例えば股関節などの病気があって、それを合併していることがありますが、股関節も歩いているとだんだん痛くなって、歩くのが辛くなることがあります。ただ、一般的には股関節とか関節症の場合は歩き始めから痛いのです。狭窄症の場合は初めはわりと歩けるのですが、5分、10分と歩いていると、だんだん症状が強くなって座り込んでしまう。こういう違いがあります。

池脇　痛みの起こり方が関節症と狭窄症では違うのですね。確かに股関節の疾患も多いですから、症状があるからといって狭窄症と決めつけないで、よく話を聞く。場合によっては、レントゲンを撮るということですね。

久野木　はい。あとは、関節をちょっと動かすと、それだけで痛みが出ますから、それでもわかります。

池脇　なかなか臨床実地で関節まで動かすのは難しいですが、可能でしたら、ということですね。

久野木　ちょっと動かしてみてください。

池脇　ほかにはありますか。

久野木　最近すごく増えているのは骨粗鬆症です。骨がもろくなって、脊椎の圧迫骨折などを生じて、背骨が後弯といって曲がってくる病態があります。腰曲がりといいますが、こういう方は背骨が前に曲がっているため背筋が弱くなっていて、支え、杖がないと

立位を維持できないのです。５分ぐらい歩いていると前につんのめるようになって、立っていられなくなります。この場合も腰痛が出るのですが、狭窄症のような特徴的な足のしびれとか冷感とか、そういう神経症状は出ません。そこで鑑別がつきますが、腰曲がりによる歩行障害はすごく増えています。鑑別としてはそんなところだと思います。

池脇　間歇性跛行も、歩いて足が痛いのが典型的かもしれませんが、よく足の裏までしびれるのはよくないといいますが。

久野木　実は狭窄症には、背骨、脊柱管の真ん中で圧迫される馬尾型というタイプと外側で圧迫される外側型という２つのタイプがあります。後者は神経根を圧迫されるので下肢痛が出ます。いわゆる坐骨神経痛のタイプ。前者は足全体がしびれたり、冷感があったり、そういう症状の違いが出ます。足底のしびれは、馬尾型の進行した側にみられ、治りにくいです。

池脇　脊柱管狭窄症だからといって、すぐ整形外科の先生にコンサルトする必要もないと思うのですが、脊柱管狭窄症の方というのはその後、どういう転帰になるのでしょうか。

久野木　狭窄症はすぐ治療しないといけないわけではありません。というのは、長期予後をいろいろ調べてみますと、狭窄症の1/3ぐらいは自然経過でよくなってしまうのです。不思議なのですが、そういう方が1/3ぐらいいます。それから、1/3ぐらいの方はよくなったり悪くなったり、だらだらと経過する。残りの1/3ぐらいの方は少しずつ悪くなっていくので、手術に至ることが多い。そうすると、手術が必要な患者さんは1/3から、せいぜい半分以下になります。あとの半分以上の方は保存療法といいますか、薬やリハビリや姿勢の指導で日常生活を送れることになります。

池脇　先生が今言われた姿勢の指導、おそらく日常生活でこういうことに気をつけなさい、という指導を先生方はされると思うのですが、具体的にはどういう指導でしょうか。

久野木　まず痛みが強い場合、腰を反らすと坐骨神経痛、根性の痛みが強くなりますから、あまり腰を極端に反らすのはよくないです。逆に、腰を曲げると脊柱管がかなり広がって痛みが軽減しますから、まずいすに座って少し足を開き、腰を少しずつ曲げていただく。例えば10秒、20秒曲げて、それを数回行う。それから歩き出すとだいぶ歩けるようになります。そうやって脊柱管を広げ、馬尾神経の血流をよくし、そういう状態で歩くと、たぶん倍ぐらいの距離を歩けるようになると思います。

池脇　主婦は台所の立ち仕事が症状を強くすることになると思うのですが、

痛みが起こらないようにする配慮はあるのでしょうか。

久野木　長時間、普通に立っていると、どうしても腰椎が過伸展、前弯というのですが、それが強くなって症状が悪化しやすい。腰の反り返り、アライメントと我々は申しますが、それを適切に保つ。10㎝ぐらいの高さの箱か台を置いて、片足をそれに乗せるのです。左右の足を交互にそれに乗せると、すごく腰の負担が減って、症状も出にくくなります。10㎝ぐらいの、昔の電話帳や板のようなものを台にします。

池脇　きちんとしたものを購入しなくても、ちょっとしたものを置いて片足を置けばいいのですね。

久野木　週刊誌10冊ぐらい積み重ねればいいかもしれません。

池脇　あと、ヒトは１日の1/3ぐらい寝ているわけですが、寝ているのも、ある意味、腰に負担がかかりませんか。

久野木　そうですね。腰というのは、逆に屈曲しても、今度は狭窄症以外の腰痛が出るのです。ですから、ほどほどの硬さのベッドを使う、あるいは布団を使うことと、適宜タオルなどを腰の下に入れたりして一番楽な状態を保つということでいいと思います。

池脇　前屈という体勢までとるのは難しいかもしれないけれども、工夫してみるということですね。

久野木　いろいろ工夫してみるといいと思います。

池脇　手術は専門的な領域ですから、それ以外にできることは何でしょうか。

久野木　簡単なコルセットみたいなもので一時的にはよくなりますが、長期的にはそれよりも体幹の筋肉を強くしていただく。昔の教科書に載っているような腹筋の訓練とか背筋の訓練ではなくて、いわゆる体幹の深部筋を鍛えるような方法で、あまり激しく前後屈しないで、力だけ入れてやるいろいろな方法があります。そういう方法で体幹の筋肉を強くするのがいいと思います。

池脇　骨だけではなくて筋肉も大事なのですね。

久野木　大事ですね。

池脇　最後に、こういう症状が出たら整形外科に相談したほうがいいという目安はありますか。

久野木　先ほど申しましたように、どんどん悪くなる人は少ないのですけれども、急速に馬尾が障害された場合、排尿障害が来ます。排尿障害が来る場合には早めに専門医に見せること。そこまでいかなくても、足の力が急に弱くなって、つま先立ちができなくなるとか、あるいは下垂足といって足首がだらんとさがってしまう、スリッパが脱げてしまう、そういう状況でも早めに治療したほうがいいと思います。あとはそれほど急ぐことはないと思います。

池脇　ありがとうございました。

予防接種の有効期間

東京医科大学病院渡航者医療センター准教授
水　野　泰　孝
（聞き手　山内俊一）

予防接種の効果についてご教示ください。
予防接種には、定期接種と任意接種など、様々な種類のワクチンがあります。それぞれどのくらいの期間、効果が持続するものなのでしょうか。
＜福岡県開業医＞

山内　水野先生、まず、小児に打つワクチンの代表的なものを簡単にご紹介願いたいです。普通、３種混合ワクチンあるいは、今は４種ですか。このあたりはどのぐらいの期間、効果が持続すると考えられているのでしょうか。

水野　４種混合ワクチンの中に入っている破傷風の効果に関しては、私が実際に成人の海外渡航者の方で抗体検査をしたところ、だいたい20代の方はほぼ100％、抗体が維持できていたという結果でした（**図１～３**）。そういったことから考えると、おそらくその方々は小児期に接種している年代だと思われますので、乳児期から20代後半ぐらいまでは抗体が維持できていた。すなわち、免疫が維持できていたと理解できると思います。

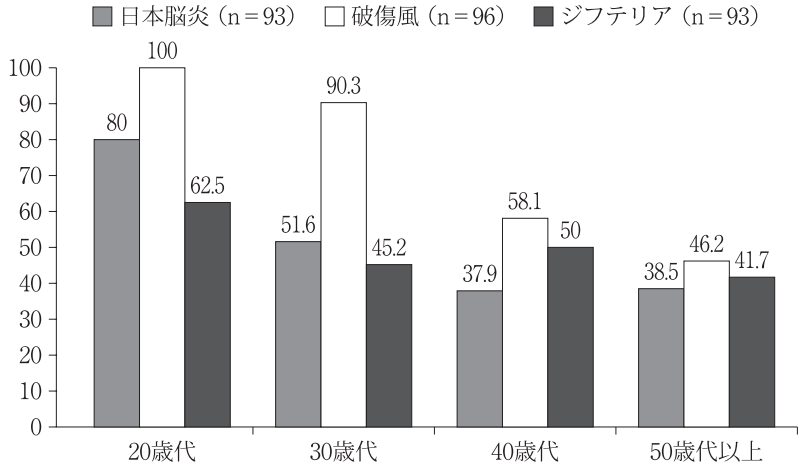
山内　少なくとも20年以上は効果が持続しているのではないかということですね。

水野　そうですね。おそらくそういうことになると思います。ジフテリアに関する抗体検査も一応調査の中では行っているのですが、20代の方ではほぼ６割に抗体が維持できていたという結果が出ました。

山内　残っているのは、クラシックな、といいますか３種ですが、これに関してはいかがでしょう。３種に関してはかなり古くから打たれていますね。

水野　日本の予防接種法に基づく予防接種として、３種混合ワクチンは1968年ぐらいからDPTとして打たれている歴史的な背景があるので、1968年以降に生まれた方は、破傷風を含め、

図１　追加接種前の抗体保有状況（%）



百日咳、ジフテリアに関して基礎免疫がついているだろうと推測されます。

山内　我々、成人を扱う立場から言うと、最近特に関心が高いのは風疹です。妊娠期の女性あるいはその配偶者が最近よく抗体検査に来られて、中には抗体が低い方がいらっしゃることもあるのです。風疹に関しては今どうなっているのでしょうか。

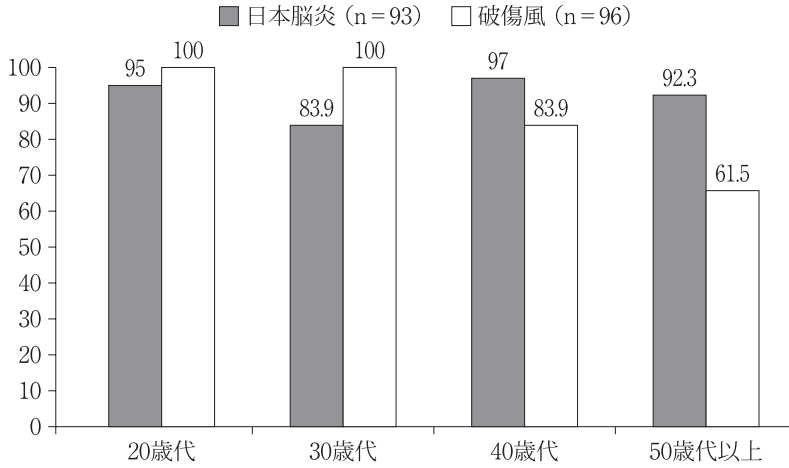
水野　1995年から風疹のワクチンを乳幼児期の男女に打つようになったので、20代前半ぐらいまでの方は免疫がついているだろうと考えています。ただ、20代後半以上の方々に関しては幼少期に接種していない可能性があるので、感染防御のレベルに達していない方も多いと思われます。20代後半以上の方は、抗体検査をする、あるいは追加接種をすることが必要になってくると思います。

山内　いわゆる生ワクチンを打っていると有効期間が長いとか、そういったものはあるのでしょうか。

水野　生ワクチンというのはほぼ一生涯有効というのが一般的な認識かと思われますが、最近では、風疹あるいは麻疹の患者さんが少なくなってきていることもあり、自然に免疫が増強される機会が少なくなっています。そういった意味では、１回の接種で、免疫が一生涯持続されるとも限りませんので、２回接種をしっかりとするようにしていただいたほうがよいかと思います。

山内　現時点でそこは端境期のところだとみてよいのですね。

図２　追加接種後の抗体獲得状況（%）



水野　そうですね。

山内　先生は渡航者向けのワクチンのエキスパートでいらっしゃるので、そのあたりを少しうかがいたいのですが、まず渡航者を中心として成人へのワクチン接種といいますと、どういったものが問題になっているのでしょうか。

水野　成人のワクチン接種に関しては、海外渡航者のワクチンが中心だと思います。その中でも比較的接種する頻度が高いものとしては、A型肝炎、B型肝炎、それから破傷風の追加接種、狂犬病、日本脳炎などが挙げられます。

山内　おのおのについて簡単に解説願いたいのですが、まずA型肝炎、B型肝炎に関して効果期間はどのくらいなのでしょうか。

水野　欧米のデータ、あるいは日本の製薬会社のデータ等々を考慮すると、A型肝炎、B型肝炎ともにだいたい20年以上は免疫が維持されているものが散見されるので、おそらくは３回の接種で長期的な免疫の維持が期待できるだろうと思います。

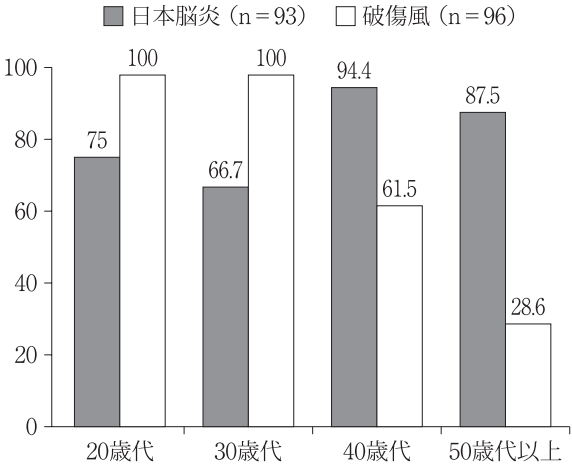
山内　ほぼ一生涯と考えてもよいような状況ですか。

水野　そうですね。ただ、何十年かたって、もし不安な方がいるようでしたら、血液検査で抗体検査を行ってみて、抗体の減衰があれば、その段階で追加接種を１回すれば、十分な抗体の獲得は得られると思います。

山内　日本脳炎もよく話題になりますね。これはいかがでしょう。

水野　私が調査したデータに基づき

図３　抗体陰性者における追加接種後の抗体獲得率（%）



〈日本脳炎〉

	全接種者	抗体陰性者
20歳代	（20名）： 4	(1)
30歳代	（31名）：15	(5)
40歳代	（29名）：18	(1)
50歳代	（13名）： 8	(1)

〈破傷風〉

	全接種者	抗体陰性者
20歳代	（21名）： 0	(0)
30歳代	（31名）： 3	(0)
40歳代	（31名）：13	(5)
50歳代	（13名）： 7	(5)

（ ）は接種後も陰性者

ますと、日本脳炎に関しても20代の方々は高い中和抗体が得られていますので、おそらく小児期のワクチン接種の効果が得られているのではないかと推測されます（**図１～３**）。

山内　最近、日本脳炎に関して、18歳あたりでの追加接種が広まっているような印象もあります。このあたりはいかがでしょう。

水野　小児期の定期接種に関しては、小児期だけで終わってしまうと、どうしても免疫の持続が短くなってしまいます。小学生以上、学童期あたりに追加接種をすることは、より長期的な免疫の維持が期待できることになります。ぜひ追加接種をされるとよいかと思います。

山内　破傷風はどうでしょうか。

水野　破傷風に関しても、小児期に打たれた方が多いと思いますが、注意しなければいけないのは、日本では1968年前後から破傷風の接種が始まっていますので、それよりも前に生まれた方は破傷風を打っていない可能性があります。高齢者の方々に関しては追加接種だけではなくて、規定の回数を打たれたほうが安心かと思います。

山内　この場合は抗体検査をしないで、そのまま打つことが多いのでしょうか。

水野　渡航者の場合には、特に抗体検査をしなくても、出生した年代で回数を決めています。

山内　次に狂犬病ですが、これはいかがですか。

水野　狂犬病は日本にはない病気で

すので、海外渡航者に限られますが、日本の狂犬病のワクチンは、流通が少ないので、なかなかデータがありません。海外のワクチンのデータを見ると、基礎免疫として３回打って、その後、追加接種で１回打つ。すなわち、４回打つことによって５年はしっかりと免疫が維持されているというのが一般的で、文献によっては10年近くその免疫が維持されているという報告もありますので、ほかのワクチンと同様に長期的な抗体の維持は期待できるかと思います。

山内　とりあえず５～10年はほぼ保証されているというところですね。

水野　そうですね。また、狂犬病に関して注意しなければいけないのは、渡航者が現地で動物にかまれた場合には、その時点で追加接種を打つということを忘れないことです。

山内　あと、かなりまれになってくると思いますが、渡航地によっては黄熱病もあるようですね。

水野　黄熱病のワクチンに関しては、つい数年前までは10年間有効となっていましたが、最近ではその有効期間がなくなり、１回打てば一生涯有効となり、イエローカードも一生涯有効ということになっています。

山内　あと残っているものとしてポリオもありますが、これはどうでしょう。

水野　これも数年前までは日本ではのむワクチン、経口ポリオワクチンを使っていたのですが、現在は注射ワクチンとして４種混合ワクチンの中に入っています。ただ４種混合ワクチンとして始まってからそんなに年数がたっていませんので、長期的な免疫の持続、特に注射ポリオワクチンの免疫の持続に関しては、これからデータが出てくるところではないかと思います。

山内　接種するワクチンが非常に多いので、企業などに勤めて駐在される方は、ある程度スケジュールに余裕をもって打たなければならないということでしょうね。

水野　できるだけ余裕を持って打っていただくようにすると、より安心かと思います。

山内　どうもありがとうございました。

カルシフィラキシス

慶應義塾大学医学部客員教授
林　　松　彦
（聞き手　池田志斈）

カルシフィラキシスについてご教示ください。
今般、ワーファリンカリウムの重大な副作用が追記されたようです。
＜大阪府開業医＞

池田　林先生、カルシフィラキシスとはどのような病気なのでしょうか。

林　まず、カルシフィラキシスという言葉の語源ですが、1960年代にアナフィラキシーを研究していた研究者が、例えば金属とか、卵白とか、そういったものをラットに投与しておいて、その後にビタミンDなどを投与すると、ひどい皮膚の潰瘍と血管の石灰化を生じて、皮膚筋炎に類似したような病態モデルができることを発見しました。そこで、アナフィラキシーに近似した病態として、カルシフィラキシスという造語をつくりました。

動物実験レベルではそういった症状だったのですが、その後、ヒトでも似たような症状を呈する方がいることが明らかになってきました。必ずしも正確に動物モデルと同じではないのですが、類似しているということで、カルシフィラキシスと名づけられました。

主な病態は、皮膚のひどい潰瘍と、そして何よりの特徴はすごく痛いのです。疼痛の極めて強い皮膚潰瘍が四肢を中心として、特に透析患者さんなどの腎障害のある患者さんに起こってくることが報告されてきました。最近ではほかの疾患でも発症したという報告がありますが、圧倒的多数は透析患者さんで報告されています。この、強い疼痛のある皮膚潰瘍、それがカルシフィラキシスの臨床症状です。

池田　命名からして疾患のとらえ方も変わりつつあるのですね。

林　そうですね。

池田　すごく痛い潰瘍ということですが、どうして特に透析患者さんに潰瘍ができてくるのでしょうか。

林　主な原因としては、皮膚層にある小動脈の石灰化が起こってきて、それによって血流の障害が起こり、ここから飛躍するのですが、さらに炎症が加わって潰瘍を生じると報告されています。

池田　動脈の石灰化は、特に透析をしているような患者さんは全身レベルで起きてくると思うのですが、そこで起こる皮膚潰瘍は、ある程度決まった場所ですよね。おそらく手足が多いと思うのですが、そこへの炎症は、けがとか、何かそういう引き金があるのでしょうか。

林　おっしゃるとおりです。報告では小さな傷、あるいは最初は紫斑や紅斑のように出てくるのですが、皮膚の潰瘍の原因がわからないので、生検したところ、生検の後に生じてきた。そういった小さな傷から広がっていくことが報告されています。

池田　逆に言いますと、透析を受けるような患者さん、特に糖尿病などがある方が多いですが、それ自体でも皮膚潰瘍、壊死が起こってきますね。その辺の鑑別はどうするのでしょうか。

林　糖尿病腎症から透析に至ったような方は比較的神経症を伴うことが多くて、潰瘍ができても、あまり痛くない方が多いです。それに対してカルシフィラキシスはその発症時、潰瘍になる前から、紫斑の段階で猛烈な疼痛が出てくるところが非常に異なっています。

池田　痛みの程度が全く違うのですね。

林　はい。

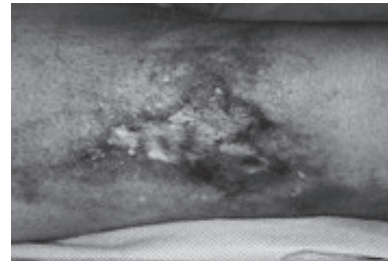
池田　潰瘍を形成してくるので、いろいろな疾患の潰瘍の鑑別になってくると思うのですが、診断としてはどのようなステップが踏まれるのでしょうか。

林　まず私たち、旧厚生省の難病研究班という組織で研究しました。疫学調査をし、その結果、全国から典型例と思われる症例が六十数例集まったのですが、その中で特に病理所見まですべてそろった症例が28例あり、これを解析しました。その結果、先ほど申しましたように、生検、病理所見も重要なのですが、そういったことをすることによって増悪させてしまう懸念があることから、やはり臨床症状で診断をつけるのがよいであろう、臨床症状から診断をつけようと、診断基準を考案しました。

まず、腎機能が低下している方、具体的にはGFRで15を切るような方、それから、四肢ないしは躯幹に疼痛の極めて強い皮膚潰瘍を認める方、そういったものが２カ所以上にある、あるいは特異的な場所、例えば陰茎のような場所にできる、そういったものを併せて臨床的に診断がつくような診断基準を考案いたしました（**表**参照）。

ただ、先ほど申しましたように、他

表　カルシフィラキシス診断基準案（厚生労働省難治性疾患研究班）



以下の臨床症状２項目と皮膚病理所見を満たす場合、または臨床症状３項目を満たす場合カルシフィラキシスと診断される。

【臨床症状】

①慢性腎臓病で透析中、または糸球体濾過率15mL/min以下の症例。

②周囲に有痛性紫斑をともなう２カ所以上の皮膚の有痛性難治性潰瘍。

③体幹部、上腕、前腕、大腿、下腿、陰茎に発症する、周囲に有痛性紫斑をともなう皮膚の有痛性難治性潰瘍。

【皮膚病理所見】

皮膚生検は、可能な場合に実施する。臨床症状の２項目を満たす場合、他の疾患との鑑別困難な場合は、特に皮膚生検を行うことを推奨する。特徴的な皮膚生検所見は下記の通りである。

皮膚の壊死、潰瘍形成とともに、皮下脂肪組織ないし真皮の小～中動脈における、中膜、内弾性板側を中心とした石灰化、および、浮腫性内膜肥厚による内腔の同心円状狭窄所見を認める。

注：特に潰瘍、紫斑が極めて強い疼痛をともなうことは重要な症状である。

の疾患でもカルシフィラキシスが報告されたので、腎機能があまり落ちていない方に発症してきた場合には病理所見を参考にすべきだろうと診断基準として取り入れていますが、臨床的に典型例ではむしろ生検は推奨していません。

池田　生検することによって潰瘍がさらに進展してしまう可能性がありますね。

林　そうです。

池田　そのほか、例えば血液検査などの所見で、診断をつけることはあるのでしょうか。

林　これは、強い炎症所見を認める、例えば、CRPが高い、あるいは白血球が多いといったこと以外、特異的な所見はありません。

池田　では本当に臨床症状を中心に診断していくのですね。

林　はい。

池田　多くは、おそらくまず除外診断として、糖尿病性壊疽、潰瘍を含めて、いろいろなものを除外して最終診断がつくと思います。診断がついた後、今度は治療になるのですが、どのよう

に治療するのでしょうか。

林　これは症例数が少ないことから、きちんとした検討がされていません。後ろ向きの小規模観察研究が主で、最近行われたものでは最大で101例を振り返って検討したという観察研究があります。それらに共通していえるのは、皮膚潰瘍部位の丁寧なデブリードメントを重ねること、それに加えて感染に対する対策、栄養への対策になるのですが、非常に丹念なデブリードメントをした症例は生命予後がよかったことが共通しています。

池田　根本的な治療について、生命予後を左右する要因とはどのようなものなのでしょうか。

林　皮膚に対して感染を起こしますので、そういった感染症がコントロールできない、それから、痛みが非常に強いので、なかなか栄養も取れないため衰弱してしまう、そういったことが生命予後を分けています。

池田　そういったすべてを含めて予後がよくない疾患なのですね。

林　はい。

池田　最近、ワーファリンカリウムの重大な副作用として本疾患が追記されたとのことですが、どういうことなのでしょうか。

林　先ほど申しました私たちの全国調査で、ワーファリンによる発症の危険因子を検討いたしました。症例対照研究という方法を用いて検討したのですが、その中で最も強く危険因子として同定されたのがワーファリンの内服だったのです。危険率でおよそ18倍となり、ワーファリン服用患者さんのほうが、カルシフィラキシスを生じやすいことを報告しました。

池田　この調査の背景で、透析を行っている患者さんたちで、ワーファリンをのんでいる群と、のんでいない群を分けて観察したということでしょうか。

林　今お話ししたのは全国の透析施設で実際にカルシフィラキシスを生じた症例と、年齢と透析歴をマッチした症例での症例対象研究の結果です。それに引き続いて、今先生がおっしゃったような前向き観察研究を行いました。

池田　透析している方がワーファリンをのんでいる群と、のんでいない群を年齢でまず合わせて、その後、危険な因子としてワーファリンが出てきたので、今度は全国施設でのんでいる群、のんでいない群で比較したということですね。

林　はい。３年間、前向きで調査させていただきました。

池田　長い、たいへんな研究ですね。

林　これは発症例が少ないので、そのぐらいしないとなかなか、それでも症例が集まりません。ワーファリン群約400例、非使用群700例を３年間追跡して、ワーファリン服用例で４例、非服用例で１例、症例としては逆に非服

用例のほうが２倍ぐらい多いですから、ワーファリン服用例で８倍発症しました。しかし、明らかに有意にワーファリン群で発症しやすいとはいえ、400例を３年間検討して、その中の４例にすぎません。

池田　わずかですね。

林　いかに少ないかということがおわかりいただけるかと思います。

池田　我々は、添付文書に重大な副作用で追記されたと書いてあると、透析していない患者さんでも、ワーファリンをのんでいるとカルシフィラキシスになるのではないかと思いがちですが、実際、そういうこともあるのでしょうか。

林　非透析患者さんでワーファリンが危険因子となりうるかどうかは、あまりにも症例数が少なくて、これまで検討されたことがありません。

池田　そういう意味では、これはあくまで透析を受けている患者さんで、という縛りがあるのですね。

林　はい。

池田　逆に言いますと、透析患者さんでワーファリンを使うことは多いのでしょうか。

林　透析患者さんというのは治療中、経過観察中に心房細動を生じてくる率が正常対照者に比べて何倍も多いのです。心房細動が起きてくると、脳血管障害なども同様に増加することが知られているので、ワーファリンは透析患者さんに対し、本来は投与することは好ましくないのですが、やむを得ず投与しているのが実情です。

池田　そういう意味では、基礎に糖尿病があったり、血管障害がある方ですから、使わざるを得ないのですね。

林　そうです。

池田　添付文書上はどう書いてあるかわかりませんが、ベネフィットのほうがリスクよりも上回っているから使っているのですね。

林　おっしゃるとおりです。

池田　そういった患者さんを診ていて、ワーファリンがカルシフィラキシスの重要なファクターだということなのですね。

林　そういうことになります。

池田　わかりました。添付文書だけ読んでいるとよくわからなかったので。

林　はい、そう思います。

池田　ほかに抗凝固剤としてのアスピリンとか、最近新しい薬物が出ていますが、いかがでしょうか。

林　最近出てきた抗凝固薬、かなり多くの種類が出てきましたが、これらはすべて透析患者さんで検討されていないことから、使用は好ましくないということになっています。

アスピリンは伝統的に血栓予防薬として使っているのですが、私どもの先ほどお話しした前向きのワーファリン投与例の調査のときに、抗血小板薬の服用も調べました。その結果では、合

併症の発症率はアスピリン、ワーファリン、それぞれの単独服用群で有意差を認めなかったということで、アスピリンも、必ずしも安全ではないことは、ぜひ知っておいていただきたいと思います。これは透析患者さんについての話です。

池田　今、ワーファリンに注目が集まっていますが、アスピリンもそうかもしれないのですね。

林　はい。

池田　こういったお話を聞いて、カルシフィラキシスという病気の存在をまず認知することが大事だなと思いました。

林　非常に大事だと思います。知らない方が圧倒的に多くて、私どもの難病研究、難病調査でも、「知っている」と答えた方はおよそ４割を下回る程度でした。これは透析施設の約４割ですので、一般医家の方まで含めたら、おそらく１割に満たない方しかカルシフィラキシスはご存じないと思います。

池田　ありがとうございました。

過活動膀胱

日本大学泌尿器科主任教授
髙　橋　　悟
（聞き手　山内俊一）

過活動膀胱についてご教示ください。

＜千葉県勤務医＞

山内　髙橋先生、高齢社会になって、もうおなじみの疾病といいますか、病態になってきましたが、やはり基本的には頻尿が軸なのでしょうか。

髙橋　そうですね。過活動膀胱というのは、症状に基づいて診断される症候群です。必須の症状は、尿意切迫感というものがあって頻尿の状態、これが定義です。

山内　頻尿といいますと、たくさん疾病が思い浮かびますが、基本的には結局トイレが間に合わないという症状ですね。

髙橋　そうですね。行きたくなると間に合わない。そういうコントロール不可能な尿意切迫感があって、そのためにトイレに何回も行かなければいけない頻尿の状態というのが過活動膀胱です。類似した症状を出す、例えば細菌性の膀胱炎、あるいは膀胱腫瘍、膀胱の結石、こういう器質的な病気も似たような症状を出しますので、そういうものは一応検尿とか腹部のエコー等で除外し、症状に基づいて診断できるのが過活動膀胱になります。

山内　症候群というお話でしたが、具体的にはいろいろな原因が挙げられているのでしょうか。

髙橋　年齢とともに増えてくるのは疫学調査のデータでも明らかです。ですから、大きな原因の一つは加齢ということになります。あと、従来からいわれている神経因性膀胱という要素があります。脳卒中後や頸椎症を患った後とか椎間板ヘルニア、そういうときになりますが、これは全体の約20％ぐらいだといわれていて、残り、大半の約80％の過活動膀胱は、いわゆる加齢です。女性の場合は、お子さんを産んだ後などは骨盤底が少し緩むため、咳、

くしゃみで漏れる腹圧性尿失禁なども認めますが、そういう患者さんに過活動膀胱も合併しやすいです。

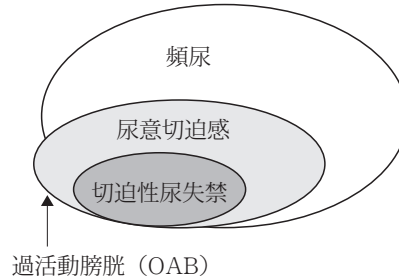
男性の場合は、前立腺肥大症があると出口が狭くなるので、ちょうど動脈硬化があると心肥大になるのと同じような理屈で、出口の抵抗が強くなるため膀胱が肥厚して厚くなって、過活動膀胱になるといわれています。前立腺肥大症の患者さんの約半分の方が、過活動膀胱を合併しています。

ですから、実は過活動膀胱の８割の方は、従来からいわれているような神経因性膀胱以外の、普通に生活している方が歳をとって、女性は骨盤底が緩んで過活動膀胱になるし、男性は前立腺肥大症で過活動膀胱を合併しやすい。そういう状態です。

山内　そうしますと、神経因性膀胱ないし前立腺関係の疾患が合併している、併存しているというか、それも含まれてしまっていると考えていいのでしょうか。

髙橋　かなりそれを前提に考えていいと思います。あとは、高齢の方はよく腰椎の、例えば脊柱管狭窄症や頸椎の病気などがありますが、そういうものも過活動膀胱を起こしやすいですし、糖尿病なども、最終的には非常に残尿が増え、尿意がなくなって、最後は低活動膀胱に至るのですが、その前の段階で過活動膀胱になる時期が必ずあるといわれています。ですから、かなり患者さんが多いです。

図１　過活動膀胱、頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁の関係



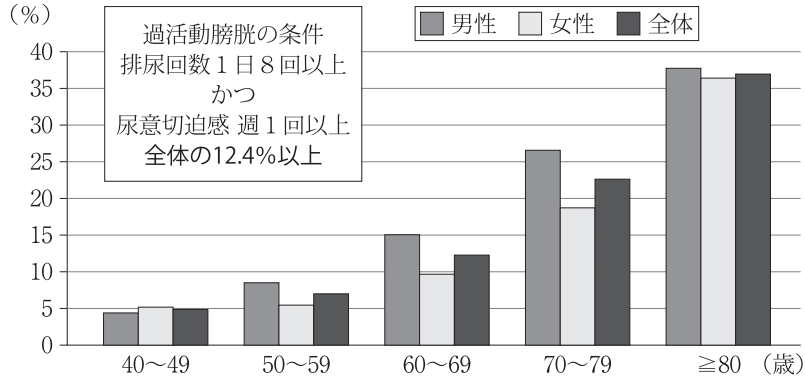
山内　糖尿病では過活動膀胱を経て神経因性膀胱になる。

髙橋　最終的には本当に膀胱の収縮の悪い、残尿がたくさんあるけれども、本人は全然自覚がない、そういう状態になります。

山内　白血球がたくさん尿に出ているが、症状が全くないというケースもご老人には多いのですが。

髙橋　高齢になってくると、検尿すると、いわゆる膿尿、白血球がたくさんある。しかし、おしっこがきれいなときでも、濁っているときでも、トイレは相変わらず近い。別に残尿感もないし、排尿する痛みもないという方はけっこういます。こういう場合は、細菌性膀胱炎のためにこういう症状が出ているかどうか、一応抗菌剤を使って否定されたほうがよりいいとは思うのですが、実は関係なくて、ずっと慢性的な膿尿はあるけれども、症状の本体

図２　本邦の大規模疫学研究による過活動膀胱の有症状率



は過活動膀胱ということも、よくあると思います。

山内　とりあえずそういったものがある場合には一応、前立腺炎なり膀胱炎なりの治療を行って、それでも症状が残っているか、ということですね。

髙橋　そのとおりだと思います。

山内　病理的に多少わかっているものはあるのでしょうか。

髙橋　あまりわかってなくて、いわゆる加齢という場合で最近いわれているのは、骨盤内の血流障害、膀胱の虚血が原因だといわれています。実際に生活習慣病とかメタボリック症候群の患者さんは過活動膀胱の罹患率が高いとか、動物実験で動脈硬化をつくった骨盤内の血流障害動物モデルなどでも類似の症状が出ているので、そういうことがいわれていると思います。

山内　それらを合わせますと、今、ものすごい数の方が悩んでいらっしゃるのですね。

髙橋　すごく多いです。現在は過活動膀胱の患者さんが日本で約1,000万人以上いるといわれています。

山内　診断ですが、今のお話ですと、症状でほぼ診断をつけていいということですね。

髙橋　そうですね。あとは、もしも可能であれば、先ほど申し上げたように、検尿＋腹部エコーで、男性であれば前立腺を縦、横、奥行きを測って体積を計測し、30cc以上あったら前立腺肥大症だと考えていただいて、残尿、排尿した直後に膀胱のサイズを測ると、それが残尿になります。残尿が50cc以上ある場合にはちょっと治療するときに注意が必要になります。要するに、排尿障害を合併しているかどうかということです。

山内　治療ですが、生活指導などから入るのでしょうか。

髙橋　そうですね。まず太っている場合には減量すると症状の改善がある、推奨グレードAということでガイドラインでも書かれています。

山内　それはなぜですか。

髙橋　腹圧が膀胱の上にドンとかかるので、特に女性の場合はそれによって頻尿や尿意切迫感が惹起されやすいといわれています。

山内　それはわかりやすいですね。

髙橋　あとは骨盤底筋体操、聞いたことがあると思いますが、いわゆる骨盤底筋、肛門挙筋を中心にしている筋肉をぎゅっと締める、いわゆる尿道を締める力をリハビリテーションすること。もう一つは膀胱訓練といって、実際に尿意切迫感を感じたときに骨盤底筋訓練で鍛えた尿道を締める力を利用する。ぎゅっと尿道を締めると必ず膀胱は弛緩するようにできています。それによって尿意切迫感を自分の意思でコントロールする。そういうトレーニングが膀胱訓練です。この２つをやっていただきたいということです。

山内　あと、水分の摂取量も少し問題になるようですが。

髙橋　頻尿でお困りで過剰に水分をとっているような場合には、それを控えれば当然症状は緩和する。私たちは、体重×40cc、60kgの方だったら2,400ccを超えるような場合には少し多尿の傾向があるので、頻尿で困るようであれば少し水分量を減らして改善したらどうでしょうとアドバイスをします。

山内　ついつい我々ですと、膀胱炎だと少し水をよくとりましょうと。

髙橋　水分を多めに、となりますよね。

山内　この場合もバランスでしょうね。

髙橋　そうです。症状で困っていなければいいのですが、困っているということであれば、実際にどのくらい１日尿量があるか、排尿日誌というものがあって、排尿ごとに計量コップで測ってもらうというやり方もあります。それで１日尿量をチェックするのも一つのアイデアだと思います。

山内　夜間尿は特徴なのでしょうか。

髙橋　夜間頻尿が実は過活動膀胱よりもっと多いです。これは過活動膀胱以外にも、夜間多尿というものがあるためです。１日の尿量の33％以上、就床中に尿がつくられていたら夜間多尿ということになります。けっこう高齢の方はこれを合併しています。

山内　そのあたりの生活習慣、寝る前の飲水を最初は避けないといけない。

髙橋　あとは夕方、少しウォーキングをして下半身のむくみをとるとか、入浴されて休むとか、そういうことがいいといわれています。

山内　最後に薬ですが、非専門医にはなかなか難しいところがあるのです

が。

髙橋　それほど難しくないです。

山内　幾つか絞って解説願いたいのですが。

髙橋　女性の過活動膀胱であれば、第一選択薬は抗コリン薬かβ_3作動薬です。抗コリン薬は、ご存じのように、便秘や口内乾燥を起こしやすい。あと高齢の方だと少し認知機能に影響が出ると最近警鐘されていますので、その辺を避けたい場合にはβ_3作動薬が使いやすいかと思います。ただ、先生のお好みで、どちらを使ってもけっこうだと思います。

山内　第一選択薬としてβ_3作動薬が可能なのですね。男性ではどうですか。

髙橋　男性の場合、注意が必要なのは、先ほど申し上げましたように、前立腺肥大症が合併していることが多いのです。そのために、不用意に抗コリン薬を使うと尿閉になる可能性があります。β_3作動薬も、尿閉の率は少ないのですが、やはりちょっと排尿障害を起こしうるのです。ですから、50歳以上の男性の場合は、まず前立腺肥大症の治療薬であるα_1遮断薬を使ってみてください。それで過活動膀胱の症状もある程度とれます。

これで患者さんがある程度満足されれば、それでいいと思いますが、それでもダメだというときにはα_1遮断薬を切らないで少量の抗コリン薬か、あるいは残尿を増やしたくなかったらβ_3作動薬のほうがふさわしいかもしれませんが、そういうものを少量ずつα_1遮断薬と併用してみてください。それでも、あるいはそれがちょっと難しいなという感じであれば、我々専門医に紹介していただけたらと思います。

山内　コツとしては少量からいくということでしょうか。

髙橋　そのとおりです。あと、可能であればエコーで残尿測定をして、そういう薬を使ったときに残尿が100mL、150mLと増えてしまわないか。過活動膀胱の症状がしっかり改善しているかどうかを確認してもらえれば、プライマリーの先生でも十分安全にできると思います。

山内　残尿を減らすことは困難なのでしょうね。

髙橋　まずα_1遮断薬ですね。男性の場合は残尿があったらα_1遮断薬を使ってください。女性もα_1遮断薬で使えるものがあります。すごく残尿がある場合にはそちらを使ったほうがいいかもしれません。

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（Ⅵ）

自己炎症性疾患

東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野教授
南　木　敏　宏
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　自己炎症性疾患ということで、少し珍しい病気ですが、まずこれは、どういったものなのでしょうか。

南木　自己炎症性疾患、もしくは自己炎症症候群と呼ばれる病気の一群になりますが、病気の特徴としては、繰り返す全身性の炎症をきたすことがあげられます。その多くは発熱が見られ、それ以外に、各疾患にもよりますが、関節、皮膚、消化管、目、骨といった様々な部位に炎症を伴うこともあります。こういった炎症を繰り返す疾患ではあるのですが、感染症ではもちろんありませんし、膠原病でよく見られるような自己抗体といったものも見られない疾患になります。免疫機能には、自然免疫と獲得免疫がありますが、この自己炎症性疾患の一群は自然免疫といわれるものの異常と考えられています。

齊藤　これは比較的最近の概念なのですか。

南木　1999年にアメリカのKastner先生らが自己炎症疾患という概念を提唱したことに始まるものです。その先生らは、TNF受容体関連周期性症候群の原因遺伝子を特定し、以降、こういった疾患の概念が出てきました。

齊藤　ここ約20年で、遺伝子を特定する技術が進歩したことで、よりわかりやすくなったのでしょうか。

南木　そのとおりです。家族性地中海熱という疾患がこの疾患群の中で多いのですが、病名のとおりで地中海界隈に多いため、日本でこういった患者さんはほとんどいないだろうとこれまで考えられていました。ところが、疾患概念がはっきりしてきて、かつ遺伝子異常が見いだされました。そうすると実は日本にもそれなりの患者さんがいることがわかってきて、さらに注目を浴びてきています。

齊藤　これは幾つかに分類されますか。

南木　はい。まず自己炎症性疾患、狭い意味では先ほど述べたような疾患で、かつ原因の遺伝子がほぼ特定されているものになります（**表**）。その中

表　自己炎症性疾患の分類

A. 狭義の自己炎症性疾患

クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS：Cryopyrin-associated periodic syndrome）
- 家族性寒冷蕁麻疹
- Muckle-Wells症候群
- 慢性乳児神経皮膚関節炎症候群（CINCA症候群：Chronic infantile neurological cutaneous, and articular syndrome）／新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID：Neonatal onset multisystem inflammatory disease）

TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS：TNF receptor associated periodic syndrome）

高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

ブラウ症候群／若年発症サルコイドーシス

家族性地中海熱

化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ座瘡症候群（PAPA症候群：Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and ance syndrome）

中條―西村症候群

Majeed症候群

NLRP12関連周期熱症候群（NAPS12：NLRP12-associated periodic syndrome）

インターロイキン-1受容体アンタゴニスト欠損症（DIRA：Deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist）

インターロイキン-36受容体アンタゴニスト欠損症（DITRA：Deficiency of IL-36 receptor antagonist）

フォスフォリパーゼCγ2関連抗体欠損・免疫異常症（PLAID：PLCγ2 associated antibody deficiency and immune dysregulation）

HOIL-1欠損症

SLC29A3欠損症

CARD14（Caspase recruitment domain-containing protein 14）異常症

ADA 2（Adenosine deaminase 2）欠損症

STING–associated vasculopathy with onset in infancy（SAVI）

NLRC 4 異常症

B. 広義の自己炎症性疾患

全身型若年性特発性関節炎

周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群（PFAPA：Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome）

成人発症型スティル病

ベーチェット病

痛風

偽痛風

Schnitzler症候群

Ⅱ型糖尿病

慢性再発性多発性骨髄炎（CRMO：Chronic recurrent multifocal osteomyelitis）

自己炎症性疾患サイトより引用（一部名称の詳細を追記）
（http://aid.kazusa.or.jp/2013/disease）

で患者さんがやや多いものとしては、家族性地中海熱、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF受容体関連周期性症候群といったものが挙げられます。ほかにも幾つかあるのですが、患者数はさらに少なくなってきます。

広い意味での広義の自己炎症性疾患としては、遺伝子異常が特定されていないということはあるのですが、似たような疾患だろうということで、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群といったものも入ってきますし、これまで膠原病に近いと思われていた成人スチル病、ベーチェット病といった疾患も概念の中に入ってくるだろうと考えられるようになってきました。

齊藤　最初の家族性地中海熱はどういったものなのでしょうか。

南木　家族性地中海熱は日本で500人ぐらい患者さんがいると考えられています。原因遺伝子としては、MEFV遺伝子というものの異常と考えられていて、その異常のために炎症が抑制できなくなってきます。炎症にかかわるサイトカインのインターロイキン-１およびインターロイキン-18が活性化してしまうことで発症すると考えられていて、症状としては周期的に発熱が起こることで、患者さんにもよりますが、４週間おきぐらいの発熱が多く、半日から３日間、発熱が続くといった疾患になります。発熱以外には腹痛、胸や背中の痛み、および関節炎、皮疹といったような症状がみられます。

齊藤　熱が時々出る。しかし、感染症とか、他の疾患を否定してこの診断に至るのでしょうか。

南木　先生のおっしゃっるとおりで、臨床症状から疑ってかかるということになります。感染症、その他の疾患が除外されてきた場合にこれを強く疑っていくことになります。遺伝子解析により、遺伝子異常が見つかればはっきりするのですが、遺伝子異常もいろいろあるようで、特定されている遺伝子には異常を見つけられないといったこともあるといわれています。

齊藤　この疾患が強く疑われた場合、治療はあるのでしょうか。

南木　治療には、コルヒチンといわれる好中球の遊走を阻害する薬剤が最初に使われまして、90％以上の患者さんで効果があるといわれています。コルヒチンだけでうまくいかない場合には、先ほど申しましたインターロイキン-１、もしくはTNFといったサイトカインを阻害するような薬剤が有効であると報告されています。

齊藤　次のクリオピリン関連周期熱症候群はどうでしょうか。

南木　クリオピリン関連周期熱症候群、この疾患は日本で100人ぐらい患者さんがいるといわれています。これはNLRP３遺伝子の異常と考えられていますが、軽症と中等症と重症で３つ

に疾患名が分かれるものです。軽症のものは家族性寒冷自己炎症性症候群といわれまして、寒冷刺激によってじんましん様の皮疹と発熱、関節炎が出るといった疾患になります。中等症の疾患はマックル・ウェルズ（Muckle-Wells）症候群といいまして、先ほど申しました皮疹、発熱以外に難聴も見られることがあります。重症の場合はシンカ（CINCA）症候群といわれ、皮疹、発熱だけではなく、中枢神経症状も見られるものになります。

齊藤　治療法はどうでしょうか。

南木　この疾患では、インターロイキン-１を阻害する生物学的製剤が有効といわれています。

齊藤　TNF受容体関連周期性症候群はどういったものでしょうか。

南木　TNFというのはサイトカインの一つで、炎症にかかわるもので、最近だと関節リウマチ等でもよく話題になるものです。TNFというサイトカインの受容体の遺伝子異常がこの疾患の原因で、症状としては発熱、皮疹、筋肉痛、関節痛等が見られます。この疾患も周期的に発熱等が起きて、５～６週間の間隔で発熱が３日ほど続くといわれています。日本ではこれまで30人程度の患者さんが報告されているようです。

齊藤　治療はどうするのでしょうか。

南木　この疾患にはまずステロイドを使うことが推奨されています。それ以外にはいわゆる痛み止め、解熱鎮痛剤ですが、非ステロイド性の抗炎症薬等が用いられます。治療抵抗性、難治性の場合にはTNF阻害薬や、先ほどお話ししたインターロイキン-１の阻害薬が有効であったことも報告されています。

齊藤　広義の周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群はどんなものなのでしょうか。

南木　実は正確に患者さんの数がわかっていないようですが、今までお話しした周期熱疾患と比較してもかなり患者さんは多いのではないかといわれています。主には幼児期に発症するものですが、今のところ、遺伝子異常に関しては特定されていません。症状としても、疾患名のとおりで、発熱が繰り返され、口内炎、頸部リンパ節炎、咽頭痛が主にみられます。

齊藤　これを疑った先生は専門医にお願いすることになるのでしょうか。

南木　どの疾患であったとしても、正直、診断も難しい疾患になると思います。専門医に、ということになると思うのですが、誰が専門医かというのも厳密ではないかもしれません。

齊藤　ただ、リウマチ・膠原病科の先生が親近感が強い病気でしょうか。

南木　こういった疾患は、一つの症状として発熱があげられます。発熱が続くけれども、原因が特定できないような状況を総称して私たちは不明熱と

呼びます。不明熱の主な原因として感染症、悪性腫瘍、膠原病がこれまであげられてきたのですが、こういった自己炎症性疾患がそれに加えてもう一つ、不明熱の原因になると考えています。大人の場合だと、私たち膠原病を専門としている医師がきちんと診断・治療しないといけないと思います。

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（Ⅵ）

線維筋痛症

東京リウマチペインクリニック院長
岡　　寛
（聞き手　大西　真）

大西　岡先生、まず、線維筋痛症という病気は、意外とたくさんの患者さんが潜在的にいるという話をうかがったことがあるのですが、日本ではどれぐらい患者さんがいると想定されているのでしょうか。

岡　2004～2005年に厚生労働省研究班の疫学調査を行いまして、8,000人の患者さんの住民票を無作為に取ってきました。その中で実際に３カ月以上の疼痛の人たちを実際に診察して、線維筋痛症に当てはまるかどうかを実際に診察した結果、人口の1.66％。日本の人口が１億2,000万人なので、1.66を掛けると、ちょうど200万人の患者さんがいることがわかりました。

大西　非常に多い病気だということですね。

岡　そうですね。リウマチが70万人ぐらいなので、約３倍ぐらいいることがわかりました。

大西　ただ、なかなか発見されていないケースもあるのですね。

岡　そうですね。その中で受診している人が10％弱ではないかといわれています。

大西　特に好発年齢や男女差などについて、この病気は女性に多いのですか。

岡　発症年齢がだいたい30～40代で、一番多いのが50歳代、だいたい30～50代の、要するに中年の女性に多く、男女比は１対５ぐらいです。

大西　いわゆる働き盛りといいますか、お忙しい時期の世代ですね。

岡　はい。

大西　これは諸外国の状況と比べると、違いや特徴はあるのですか。

岡　アメリカでは人口の２％、だいたい本邦と同じぐらいで、男女比のほうは米国は男子１に対して女性９なので、少し女性が多い。カナダが2.7％で、だいたい先進国は２％内外なので、本邦の患者さんもだいたいほかの先進国と同じぐらいの数字です。

大西　例えば、そういう病気にかかった女性に特徴的なものはあまり知られていないですか。疫学的に何か特徴

がありますか。

岡　一つには病前性格と申しまして、YG性格検査という質問票があるのですが、その中で、几帳面、完璧性、強迫性、この３つにかなり偏りがありました。几帳面というのは皆さんご承知のように非常にきちっとしている。完璧性は完璧にやらないと気が済まない。強迫性というのは、強迫観念、強迫行為というものがありますが、何々しないと気が済まない。例えば、鍵を施錠して、３回ガチャガチャガチャとやるとか、手を洗った後、必ずアルコール消毒するとか、何々しないと気が済まなくて何々してしまう。その３つが病前性格といわれています。

大西　それでは次に、病気の原因についてうかがいたいのですが、あまりよくわかっていないという話も聞いたことがあります。どのあたりまで原因が推定されているのでしょうか。

岡　まず最初に、我々の大まかな区分けでいいますと、皮膚とか筋肉の末梢、脊髄、脳と考えると、原因は脳にあろうということです。例えば線維筋痛症患者さんの皮膚や筋肉を取っても、筋電図を撮っても、何も出ない。

だから脳なのですが、一つには大きな痛みを最初脳が感じて、痛みを認知するということがあります。例えば、20歳代ぐらいの男の人がバイクで転倒して、右足を血管損傷して、複雑骨折して、右足の再建ができなくなって、右足がなくなったとしても、なくなった後でも右足が痛いというのです。それを幻視痛と申します。

大西　聞きますね、そういう話は。

岡　実際には右足はないのです。それは脳が痛みを記憶してしまったのです。そういう強い痛みがあって、その後も痛みが持続すると、神経の細胞が興奮して痛みがどんどん増幅してしまう。そういったメカニズムを、痛みのワインドアップと我々はいっています。

こういった中枢神経の痛みのワインドアップと、もう一つ、私たちの体というのは、皮膚とか筋肉に痛みを感じると、脊髄を通って痛みを脳で感じています。そうすると、脳は痛みを感じたままではだめなので、今度は痛みを抑制する。脳から末梢に下行性疼痛抑制経路があり、この脳のブレーキ、これはセロトニンやノルアドレナリンが関係しているのですが、こういった脳のブレーキがあまり働いていない。

ですから、一つには神経細胞の興奮で痛みがワインドアップしてきて、もう一つは脳のブレーキが働いていないことによって、アクセルが踏み込まれたままでブレーキがあまりきかない。大型のダンプが坂道をずっと暴走してしまうような感じ。そういったアクセル、ブレーキのアンバランスによっているのではないかと考えていたのですが、そういう証拠がなかなか取れなかったのです。

ところが、最近、脳のイメージングというものが非常に発達してきました。実はアルツハイマー病で特殊なリガンドを使ったPET画像があり、そのPET画像では脳のミクログリアという細胞の活性を、カラーリングで示す方法があります。それを慢性疲労症候群、健常人、慢性疲労症候群と線維筋痛症の合併者、このように区分けしてみたところ、どうも疲労、疼痛、特に疼痛に関しては、私どもの脳の中の大脳辺縁系の一部に、かなりミクログリアの集積があって、責任病巣がそこにあるのではないかと現在推定しています。これに関しては、最初の論文は19例だったのですが、今、日本人で100例の追試を行っています。それでだんだん明らかになってきた。今まで私どもがいろいろ言ってきたものに対して、さらに脳内の炎症、ミクログリアの炎症ではないかということがだんだんわかってきました。

大西　最近の進歩ですね。そうしますと、臨床の現場ではどのように診断をつけたらよいですか。なかなか血液でわかるような病気ではないですね。

岡　現状では普通の血液検査やCT、MRIを撮っても、なかなかはっきりわからないので、その場合、僕たちが使っているのはアメリカリウマチ学会の1990年の分類基準です。この分類基準には３つの骨子があります。１つは３カ月以上の疼痛。これは慢性疼痛の概念は３カ月以上続くのですが、それと体の広範囲、体の右半身、左半身、上半身、下半身と加えて、僕たちの体の中心には体軸といって胸椎とか骨があるのです。その体軸の痛みを含めた体の広範囲の疼痛がある。これが２番目。そして、僕たちの体には筋肉がついているところと腱の付着部があるのですが、この腱の付着部の11カ所/18カ所が、11/18以上という３つのエレメントがあることによって診断しています。

大西　それでは最近の治療について教えていただけますか。

岡　治療のスタートラインとしては、まず患者さんの痛みを認知することだと思うのです。例えば、患者さんが痛みを訴えてきた。その痛みを例えば疑ってしまうと、まずスタートラインに立てないので、僕たちは患者さんのバスという自分たちでつけるスケールと、ペインビジョンというものを使って痛みを定量し、そのバスとペインビジョンを使って、ペインビジョンの痛み度を出します。そのバスとペインビジョンの同じ値を、患者さんの側と治療者側が共同で認識する。これを認知療法といっているのですが、ここからまずスタートする。それが非常に重要なのです。

あとは、かなり似たような疾患がありまして、例えば腱の付着部が痛いというと、シェーグレン症候群や脊椎関節炎、リウマチの初期、甲状腺機能低

下、こういったものを除外して線維筋痛症と診断し、認知療法の後にトリガーポイント注射や薬物療法を行うことになります（**表**）。

大西　薬物で何か有効なものはあるのでしょうか。

岡　日本で２剤、保険収載されています。１つはプレガバリンです。日本の臨床試験で250人ずつ、プラセボ、プレガバリン群で行い、有意差が出ました。特にこのプレガバリンは睡眠の質も良くするということで、2012年に認可されています。先ほど脳のブレーキの話をしましたが、もう一つは、セロトニンやノルアドレナリンを増やすことです。再取り込み阻害なので、結局増やすのですが、SNRIというデュロキセチンが2015年に認められています。要するに過剰な興奮を抑えるプレガバリンと、脳のブレーキに作用するデュロキセチン、この２つが認可されています。違うメカニズムなので、併用する場合もあります。

大西　それでは、この病気の予後について教えていただけますか。

岡　まずこの病気の治療において、反応しやすい群と反応しにくい群を考えると、まず男性と比較して女性が反応しやすいです。もう一つは罹病期間ですが、発症２年以内の人が非常に反応しやすいことがわかっています。あと年齢ですが、70歳以上だとちょっと反応が悪くて、年齢が40歳未満の集団はいい。まとめますと、40歳未満の女性で発症２年以内の人は非常に反応しやすいということです。

ちなみに、早期思春期のお子さんの場合は薬物療法はせずに、心理療法だけでもよくなることが多いです。

大西　ありがとうございました。

表　FMの現在の治療

①認知療法―エキスパートスタッフによる医療面接
　★Pain Visionによる痛みの認知療法（痛みの相互理解）
②診察
　(1) 鑑別診断（リウマチ性疾患、甲状腺疾患、うつ病）
　(2) トリガーポイント注射（オリジナルポイント）
　(3) 薬物療法の実際

リウマチ・膠原病の最新情報（Ⅵ）

リウマチ・膠原病と妊娠

国立成育医療研究センター・妊娠と薬情報センター長
村　島　温　子
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　リウマチ・膠原病と妊娠についてうかがいます。

少し一般論になりますが、妊娠中で薬を使うと危ない時期があるのですね。

村島　そうですね。赤ちゃんの骨格や内臓ができる妊娠初期、すなわち妊娠が成立してから10週間（妊娠12週）ぐらいまでは催奇形性に注意しなければいけないことになっています（**図**）。胎盤ができる妊娠中期以降、妊娠15週前後をイメージしているのですが、それ以降は胎盤を通して赤ちゃんに害を与える。言い換えると、胎児毒性という言葉があるのですが、それに注意しなければいけない時期といわれています。

齊藤　後期のほうはどうですか。

村島　後期はやはり幾つか難しい問題がありまして、赤ちゃんに移行した薬が、生まれてお母さんとの縁が切れたことにより、お母さんから守られなくなって赤ちゃんに害を及ぼすことがあるのです。例えば、生物製剤のIgG製剤ですと、赤ちゃんに150％いってしまい、免疫抑制状態になります。それでもおなかにいる間はいろいろな菌やウイルスから守られているのですが、お母さんから生まれたあとは守られなくなり、感染しやすくなります。もう一つの例として精神科系の薬があります。お母さんのおなかの中にいるときはお母さんと一緒に薬をのんでいるような状態ですが、お母さんから生まれた後は薬が入ってこなくなるので、いってみれば離脱症状のようなものが出ることがあります。あとNSAIDsは妊娠後期に頻用しますと、赤ちゃんの動脈管を収縮して、赤ちゃんの遷延性肺高血圧症を招くともいわれています。このように後期にも注意が必要な薬は何種類かあります。

齊藤　なかなか妊娠と薬の問題は、研究としてヒトで前向き比較試験はできないので、具体的にはどうされているのでしょうか。

村島　まずこの分野は発売当初は動物実験の結果を参考に添付文書がつくられるのです。発売以降は、使用した

図　妊娠時期と胎児への影響

全か無の時期	
受精～２週＝妊娠４週	影響が大きければ流産、小さければ修復、形態異常の可能性はないと考えられている

↓

催奇形性に注意しなければならない時期	
妊娠４週～12週*ごろまで	骨格や器官ができる時期

↓　＊10～12週は小さい形態異常の可能性

胎児毒性に注意しなければならない時期	
上記以降～	胎盤を移行する低分子化合物やIgG製剤は高濃度で移行する

まま、たまたま妊娠してしまった症例の妊娠結果を積み重ねた、いわゆるケースシリーズが出てきます。その後、すごくパッションがあるとか、使命感に燃えているとか、研究費があるとか、そういう条件が整いますと前向きコホート研究が行われることになります。リウマチの領域ですと、MTXで多施設の前向きコホート研究がありますが、なかなかそういう研究のある薬は少なくて、臨床現場では困っているところだと思います。

齊藤　研究資金の出どころが製薬会社ではないので、なかなか難しいのですね。

村島　そうですね。

齊藤　関節リウマチにはMTXが使われていると思いますが、これは妊娠している患者さん、あるいは妊娠を目指す患者さんではいかがでしょうか。

村島　MTXは、そもそもが人工中絶に使われる薬で、人工中絶に失敗した赤ちゃんに、ある特徴的な奇形が生まれ、催奇形性物質であることがわかった薬です。これを使ったまま妊娠とか、妊娠がわかっていて使うのは絶対あってはいけないことだと思うのです。

ただ、先生がおっしゃいましたように、リウマチにとっていろいろな意味でたいへん重要な薬ですので、時間的余裕があればMTXを使ってリウマチを寛解に持っていって、妊娠を計画した時点でやめる、ないしは他の薬にチェンジする。薬をやめて１回生理を見送ってから妊娠を解禁する。そういう手順を踏む必要があります。

齊藤　計画して妊娠するようにお勧めするのですね。患者さんを診ているリウマチの専門医の先生はその辺も含めてコミュニケーションしていくとい

うことでしょうか。

村島　はい。それはぜひお願いしたいことです。私の病院にいらっしゃる患者さんの中には、40歳近くなって、どうしても赤ちゃんが欲しいと、不妊診療科に来る方が多々いらっしゃいます。もっと早い時期に妊娠を考えられなかったのかと思うのですが、お話を聞いてみますと、患者さんも、主治医の先生も、妊娠ということをなかなか持ち出せない、そういう環境があるのかと思います。日常の診療ではなかなか難しいのではとは思いますが、生殖年齢、すなわち20代、30代で発病している、ないしはリウマチを治療しているような女性患者さんには、折を見て妊娠について話題にしていただきたいと思います。

齊藤　生物学的製剤が使われていますが、これと妊娠の関係はどうですか。

村島　日本にリウマチの治療薬として定着している生物学的製剤の中で、催奇形性に注意しなければいけない薬は今のところないのです。ですので、少なくとも妊娠がわかる時期ぐらいまでは使えるものだと思っています。ただ、先ほど話しましたように、妊娠中は胎盤を通して赤ちゃんにいった薬が何か悪さをする可能性もゼロではありませんので、胎盤移行性の高い薬はなるべくなら避けていただきたいと思います。胎盤移行性の高い薬というのは、生物学的製剤の中でもIgG製剤です。

齊藤　ステロイド、プレドニンについては何かあるのですか。

村島　催奇形性については全く心配ないと思い込んでいらっしゃる先生も多いと思います。催奇形性はないと思うのですが、口唇口蓋裂に注目して統計解析すると、ステロイドの使用により数倍増えるという疫学研究がありますので、患者さんから「大丈夫ですね」と言われたときには、こういう報告があると説明するように努めています。ただ、必要以上に脅かしても、患者さんが不安になりますので、説明の仕方が非常に難しい。その説明ができないのであれば、言わないほうがいいくらいだと思うのです。

その説明というのは、口唇口蓋裂の自然発生率は500人に１人ぐらいのところが、妊娠初期にステロイドを使っていると500人に３人ぐらいになるのではないかという統計があります。言い換えると、ステロイドを使っている500人中の497人の女性には発生しないということになります。このように発生しない可能性も言ってあげないと不安になると思います。ただ、リウマチで２～３㎎使っているような方までその説明が必要かどうかの判断は難しいところだと思います。

齊藤　いわゆる正常の妊娠でもそういったことが起こりうるのですね。

村島　そうなのです。薬を使わなくても、先天異常の自然発生率は３％ぐ

らいありますので、患者さんから「この薬使っても大丈夫ですか」と聞かれたときには、「大丈夫ですよ」という答え方はしていません。

齊藤　３％はあると。それと比べて微妙に多かったりするけれども、なかなかそれは確定的には言えないということですね。

村島　言えないのです。一番患者さんが安心するのは、「この薬を使っているあなたと、何も使っていないほかの女性と、そのリスクは同じです」、そう言うと安心して必要な薬を使えるということはあります。

齊藤　うまくいかなかった場合に訴訟問題がありえますが、そういうことはそれほどないのでしょうか。

村島　我々のような仕事をしている仲間と時々そういう話になるのですが、今まで訴訟になった、かかわったということはないですね。

齊藤　ベストな方法としては妊娠前にしっかり計画してやっていくということですね。

村島　そうですね。妊娠前に寛解を目指して治療して、寛解状態で妊娠すれば、妊娠という薬が得られるので妊娠中は薬を使わないで済むことが多いです。したがって、妊娠がわかるまでは安全な薬をしっかり使って治療することが必要と思います。先ほども申し上げたようにMTXについても、妊娠を計画した時点で、やめてから妊娠すればいいわけですから、遠い将来のためにMTXの使用を躊躇する必要はないと思います。

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（Ⅵ）

手術・リハビリ

慶應義塾大学整形外科准教授
二　木　康　夫
（聞き手　大西　真）

大西　二木先生、手術・リハビリについて教えていただきたいと思います。

まず、リウマチなどは内科的治療がメインかと思うのですが、外科的手術の位置づけとはどのようなものなのでしょうか。

二木　昨今、生物学的製剤が世に出てきて、だいぶ内科的治療で関節破壊が抑制できるようになりました。そういった中で外科的手術の位置づけというのはかなり変わってきています。基本的には、手術自体は病気の根治的治療を目指すものではなく、除痛、関節破壊の進行抑制、機能回復、変形したアライメントの矯正、あるいはQOLの改善などが目標になっています。炎症を最大限にコントロールしてから手術に臨むことが手術成績の向上や合併症の低下につながります。

慢性炎症状態では、骨質が悪化したり、貧血が悪化したり、あるいは筋力が低下したりしますので、手術、そしてその後のリハビリテーションにうまくつなげていくことが大事です。手術前にきちんと生物学的製剤、あるいはそのほかのDMARDなどで炎症がコントロールされていれば、手術後の成績が向上するといわれています。

大西　それでは、具体的に術前計画について教えていただけますか。

二木　まずリウマチ患者さんの関節破壊の特徴として、多関節に及ぶということがあるので、まずは手術をするとしても優先順位を決定する必要性があります。基本的には体幹に近い関節から手術をすることが望ましいとされています。例えば下肢では股関節、膝関節、足関節の順になります。

もう一つは、分子標的薬を使用している場合には、免疫が抑制されていますので、術後感染などの危険性がつきまといます。そのため、手術前に休薬期間を設ける必要があります。メソトレキセートに関しては特に休薬の必要性はないということなのですが、TNFαやIL-6に対する分子標的薬の場合には、その半減期を鑑みてまずは休薬期間を設定することになります。

なお、出血対策も重要で、関節リウマチの患者さんはどちらかというと貧血傾向にあるので、特に人工股関節置換術では自己血輸血の準備などが必要ということになります。

大西　それでは、具体的に手術の各論に移りたいのですが、まず上肢の手術で、手から教えていただけますか。

二木　手および手指関節では、物の把持動作や巧緻運動機能をつかさどっているので、食事、整容、更衣、入浴、トイレといったADL動作が関係してきます。したがって、これらの動作が障害された場合には手術を考慮するわけですが、手関節で多いのは伸筋腱皮下断裂です。この場合には、腱移行術や腱移植術に加えて手関節形成術を行います。

手指関節は、関節リウマチの初発部位で、典型的な指の変形にはボタンホール変形やスワンネック変性、あるいは母指Z型変形などがあります。このあたりはADL障害や整容性を考慮して、装具療法や手術をうまく組み合わせて行っていくことになります。

大西　次に肘はいかがですか。

二木　肘は、手関節と同様に回内外動作にとても重要で、さらにリーチ動作に関係しています。これが障害されると、食事、洗髪、洗顔などが障害されるのですが、人工肘関節手術をやると、屈曲、回内外が可能になるのです。ただ、その長期成績はだいたい10年で70％で、膝や股関節よりは少し成績が劣ることになります。

大西　それでは肩はいかがでしょうか。

二木　肩は、初期にはステロイドやヒアルロン酸の関節内注射が行われています。ただ、関節破壊が高度になった場合には手術を行うのですが、昨今、腱板機能が衰えていても手術が可能になりました。これはリバースドタイプの人工肩関節置換術であり症例数が日本でも増えているところです。今後、この手術の長期成績が出てくるかと思います。

大西　それでは下肢の手術についてうかがいたいのですが、まず股関節についてはいかがですか。

二木　実は人工股関節置換術は人工関節手術の中でも最も患者さんの満足度が高い手術として知られています。この手術のポイントは、臼蓋側、いわゆるカップの側、骨盤側の骨欠損がある場合に、その対応が必要になります。長期成績は良好で、10年でも95％ぐらいの成績が得られていますので、膝関節に次いで多い手術です。

大西　それでは膝関節はいかがでしょうか。

二木　膝関節は、肩関節同様に、初期には注射療法が主流になってきますが、これが効かないと人工関節手術を行うことになります。膝の場合には、下肢のアライメントが大事になってき

て、特に関節リウマチの患者さんでは比較的X脚の方が多いのです。この変形をきっちり矯正することが手術のポイントになります。

もう一つは、股関節も悪い方の場合、股関節の内転拘縮、つまり、股関節が開かない方がいますので、この場合には多少手術が難しくなる可能性があります。その際にはインプラントの機種選択が重要になってきます。10年でも95％以上の成績が報告され、一番安定した成績が得られている関節です。

大西　足関節はいかがでしょう。

二木　足関節では、人工足関節も行われているのですが、これはあくまでも先ほど言いましたアライメント異常がない、軸がしっかり真っすぐになっている方の場合です。足の軸が少し崩れてきてしまっている方の場合は関節固定術が行われています。一般的に、人工足関節よりも長期成績は関節固定術のほうが優れているといわれています。

大西　それではリハビリについてうかがいたいのですが、まず物理療法にはどのようなものがあるでしょうか。

二木　物理療法では運動前に関節を温めることによって血流を改善し、疼痛を緩和してからリハビリテーションを行うところがあります。超音波やレーザー、ホットパック等がありますが、その治療効果に関しては明確で科学的なエビデンスは今のところありません。

大西　運動療法はいかがですか。

二木　運動療法は最も中核をなすものです。これはエビデンスが多数あります。具体的には、最大心拍数の60～80％となる運動強度で有酸素運動を行うのがいいとされています。また、筋力トレーニングにおいては、最大筋収縮の50～60％に相当する負荷で行ったほうがいいことが明らかになっています。

大西　装具を使った療法はいかがでしょうか。

二木　装具療法の目的は、安静、固定、変形矯正、免荷などがありますが、これは実はまとまったエビデンスはありません。ただ、疼痛の軽減には確実につながるというのがメリットです。また、足底挿板に関しては疼痛の軽減および歩行速度の改善が見込まれ、有効性が報告されています。

大西　作業療法はいかがですか。

二木　作業療法は、日常生活の具体的な動きに対して行うリハビリテーションのことを指します。主に手指の機能を回復するため、絵画や書道等を通じて、楽しんで行えるというメリットがあります。

大西　いろいろ具体的に外科治療のお話をうかがいましたが、将来の展望といいますか、今後、どんな方向に向かっていくのでしょうか。

二木　我々が最も欲しているのは関節を再生するということなのです。今

はまだ再生医療の技術がそこまで進歩していないので、どうしても人工のインプラントに頼らざるを得ない部分があります。今後は、軟骨の再生技術、あるいは人工関節インプラントの素材自体がスポーツもできるような新たな新素材へと進歩しつつあるのですが、まだ今すぐというわけにはいかないのです。

大西　先ほどのお話ですと、かなり長期間、効果が持続する手術療法も多いのですね。

二木　股関節と膝関節の手術は今、変形性関節症も含めると、日本で膝は年間７万5,000件、股関節は３万～４万件というところだと思いますが、とても安定した手術になっています。

大西　むしろそういうところは積極的に手術を受けたほうがいいのですね。

二木　そうですね。

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（Ⅵ）

リウマチ・膠原病診療の将来展望

慶應義塾常任理事／慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科
竹　内　　勤
（聞き手　中村治雄）

中村　竹内先生、先生におつくりいただいたシリーズ全26回の最後のテーマです。将来展望ということで、専門の立場からお話を承りたいと思っています。

第１回のときに、バイオマーカーが大事で、早く見つけて早く治療することが患者さんをよくする一つのポイントだとうかがいました。私ども、日常の診療でバイオマーカーを消すことはできるのか。バイオマーカーは残っているけれども、症状あるいは所見がとれていれば、もうそれでよしとするのか。その辺はいかがでしょうか。

竹内　たいへん重要なご指摘で、これは病気によって多少違います。例えば、関節リウマチですと、リウマトイド因子、抗CCP抗体といういわゆる自己抗体があります。これはどちらかというと関節リウマチのいわゆる体質と関係しているバイオマーカーなので、治療をして下がっても陰性になることはなかなかないのです。一方で、病気の炎症と関係するバイオマーカー、CRPは病気がよくなれば陰性になります。MMP３、関節の腫れのマーカーですが、これも病気がよくなると正常化します。ですので、バイオマーカーにも、リウマチの場合、あまり数値が変わらないといいますか、陰性化しない自己抗体のようなバイオマーカーと、炎症や関節の腫れと関係して陰性になるバイオマーカーがあります。

そういう２つの種類がありますが、例えばSLE、全身性エリテマトーデスでは抗DNA抗体というものがあります。これは病気の特異的なマーカーでもあり、病気の勢い、活動性のバイオマーカーでもあるので、治療をすると正常になります。こちらは病気と関係し、かつ病気の勢いと関係しますので、正常化を目指して治療をしていくことになります。

中村　リウマチの場合、抗CCP抗体は下がらない。ただ、炎症のマーカーは下がってきたといったときに、薬を含めた治療はどうしていくのですか。

竹内　今は、CRPが正常になって炎

図　関節リウマチの病態と評価・治療目標

竹内勤．日本内科学会雑誌101：2815-2817、2012

症がなくなる。当然、臨床的にも関節の腫れがなくなるようなときには、寛解といいます。寛解までいきますと、３割ぐらいの方はその治療を緩めていくことが可能だといわれています。冒頭でも話が出た生物学的製剤がとてもよく効いた例では、寛解になって、炎症もない、腫れもない状態になると、これをやめても３割ぐらいの方はやめ続けられるといわれています。

中村　この人はやめようかとかいうのは、どうやって決めるのですか。

竹内　残念ながらどの状態ならやめられるかの定義はないのですが、寛解になって１年すると、やめることを考えてもいいというのが一般的なコンセンサスです。

中村　生物学的製剤はドーズレスポンスがわかりませんよね。

竹内　これが難しいのです。

中村　やめるか、あるいは減らすか。減らすということもできるのですか。

竹内　これも非常に大切なところで、実はいきなりやめるよりは、今は量を減らすか、投与間隔を延ばしていくのが現実的だといわれていて、寛解になった量の半量か、投与間隔を倍ぐらいに延長するというところを目指してい

表１　抗リウマチ薬の分類

DMARDs（Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs）			
合成抗リウマチ薬 （synthetic DMARDs）		生物学的抗リウマチ薬 （biological DMARDs）	
従来型合成 抗リウマチ薬 （csDMARDs）	標的合成 抗リウマチ薬 （tsDMARDs）	バイオオリジナル 抗リウマチ薬 （boDMARDs）	バイオシミラー 抗リウマチ薬 （bsDMARDs）
-メトトレキサート -スルファサラジン -レフルノミド -ヒドロキシクロロキン -注射金製剤 -ブシラミン -タクロリムス -イグラチモド	-トファシチニブ（JAK1、3） -バリシチニブ（JAK1、2） -ペフィシチニブ（JAK1、3） -Upadacitinib（JAK1） -フィルゴチニブ（JAK1）	-アバタセプト（T細胞） -アダリムマブ（TNF） -セルトリズマブペゴル（TNF） -エタネルセプト（TNF） -ゴリムマブ（TNF） -インフリキシマブ（TNF） -トシリズマブ（IL-6受容体） -リツキシマブ（B細胞） -アナキンラ（IL-1） -サリルマブ（IL-6受容体） -シルクマブ（IL-6） -デノスマブ（RANKL）	-インフリキシマブBS -エタネルセプトBS -アダリムマブBS -リツキシマブBS

〰：日本承認、――：日本で未承認、……：グローバル第３相開発中／終了

Smolen JS, et al. ARD73：3-5, 2014（改変）.

ったほうがいいといわれています。英語でSpacingという言葉で、間隔を延ばしていくことをまずはするということです。

中村　Spacingか、Taperingか。

竹内　そうですね。Spacing、Taperingといわれています。

中村　最終的に消えることはないというからちょっと難しいのですが、それでも炎症がずっと抑えられているのであれば、ゼロになる将来もある。

竹内　炎症を完全にストップした暁には、当然薬の量を全体的に減らしていって、最終的にはゼロでも病気が出てこなければ一番いいということです。それを治癒というように捉えています。

中村　抗CCP抗体があってもですか。

竹内　抗CCP抗体があってもです。というのは、抗CCP抗体はほとんど、例えば疾患感受性遺伝子で出るか出ないかが決まっているとすると、その方が持っている遺伝子というか、体質は

表２　リウマチ・膠原病領域の血液バイオマーカー：現状と展望

- 急性期反応蛋白：ESR、CRP、フェリチン、アミロイドA、プロカルシトニン
- 免疫関連：IgG、IgA、IgM、CH50、C３、C４、免疫複合体、etc
- 自己抗体：抗核抗体、抗dsDNA抗体、抗リン脂質抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、RF、IgG-RF、抗CCP抗体、etc
- 骨代謝（骨粗鬆症）関連：NTX、CTX、TRACP-5b、骨型ALP（BAP）、P1NP、etc
- 病態関連：MMP-３、KL-６、sICAM-１*、細胞サブセット*、サイトカイン*、etc
- 薬剤濃度：MTX、MTX-PG*、cyclosporin A、tacrolimus、etc
- 生物学的製剤：
  - 製剤血中濃度：インフリキシマブ、etc
  - 抗製剤抗体：
  - リガンド血中濃度：IL-６*、TNFα*、sIL-6R*、etc
- 副作用関連：b-d-glucan、TPMT*、NUDT15*、etc

＊保険未収載

変わらないのです。ということは、当然抗CCP抗体は出ていても、それは炎症がない、関節炎がなければいいというかたちになっています。さらに将来的にはそれも正常化できるかどうかは今、たいへんチャレンジングな期待です。

中村　期待したいですね。次に抗ミトコンドリア抗体というのはなかなか下がっていかないようですが。

竹内　下がっていかないですね。

中村　それがあっても、例えばシェーグレンとかPBCみたいな、膠原病ではないかもしれませんが。

竹内　自己免疫現象と自己免疫病の違いですね。

中村　ああいった場合も下がりませんね。

竹内　なかなか下がらないです。SLEでも、DNA抗体は陰性化しても、抗核抗体は残ることが多いので、そこまでの体質を完全に変えることになると、体の中のかなりの免疫的な仕組みを変えなければいけないので、それを目指した研究も行われています。一方で、自己免疫に何らかの刺激が加わって病気が発症すると考えれば、病気が起こらないメカニズムを解明することも重要ですね。

中村　あと、第１回のときに生物学的製剤が高価だというお話やバイオシミラーのお話までしていただきました。これについて、例えばもっと分子量の小さい、普通ののみ薬のようなかたちに変えることは将来、可能性があるでしょうか。

竹内　今、現実に新しい薬でサイトカイン受容体のシグナルをブロックする経口無機化合物ができてきていて、特にサイトカインシグナルの伝達にかかわるジャックというキナーゼがあります。このジャックを阻害する。

中村　JAK。

竹内　JAK（Janus Kinase：ヤヌスキナーゼ）ですね。これを抑える経口化合物ができていて、世界的にも複数が開発、発売、承認され、日本では2017年の７月に２剤目のJAK阻害薬が承認されたので、今、２剤が使える状況です。ただし、生物学的製剤とほぼ同じ値段なのです。これは製造プロセスはそんなに複雑ではないので、将来的には、値段が下がるといいと思っています。

中村　合成もできる可能性があるのですね。

竹内　そう思います。

中村　ということは、いわゆる膠原病類縁疾患も含めて難病が多いのですが、特定疾患、難病が将来、消えていく可能性はありますか。

竹内　あるのではないかと思います。診断が確立し、評価法も確立し、そして優れた治療薬が出てきて、場合によって寛解後に治療薬も減らせる、やめられるということまで見えてきています。治らないという病気によって日常生活が制限されることがなくなってくれば、難病という呼び方は適切でなくなってくると思います。

中村　将来、かなり明るい希望の持てる時代になるのですね。

竹内　そう思います。

中村　あと、将来の夢がありましたら、お話をいただけるとありがたいのですが。

竹内　今、現実的に病気の発症のプロセスみたいなものがわかってきました。例えば自己抗体が陽性だった場合、そこから治療するかどうかの問題が一つあります。リウマチでいうならば、先ほどの抗CCP抗体が陽性で症状がない方は健康診断をすればわかります。その段階で治療をするかどうかです。今は、例えば抗CCP抗体が陽性でも、５年後にリウマチになる確率は５～６％といわれているのです。一方で、何もない方から出てくるリウマチの確率は0.5％ぐらいです。それでも10倍、リスクは高いのですが、その段階で治療をしてしまうと、残りの90～95％ぐらいの方は無駄な治療を受けることになるので、これはあり得ない。

ではどの段階なのかということが、真剣に議論されていて、今の基準で診断する少し前、臨床的に腫れに気づく前から、例えば画像検査でより高感度に初期の炎症を見分けるとか、その段階で治療をしたら、リウマチにならないで治るのではないかということも真剣に議論されています。

中村　関節の腫れというのは一般に

リウマチで特徴のある関節病変ですね。

竹内　そうですね。今は臨床的に診察して、これは腫れている、血液検査でCRPが高い、といったことで診断していますが、もうちょっと高感度にリウマチらしい腫れをとらえられるようなイメージングですね。MRIを使うとか、それからCRPも、もうちょっと別の、例えばサイトカインが高くなるということに置き換えたらどうか、というようなことが真剣に議論されています。これからもっと早い段階で、本格的な痛みを伴う腫れになる前に、積極的に治療をしたらどうかという話になっていくと思います。

中村　抗CCP抗体を測っておいて、陽性だと、その人たちをさらにフォローしていくのですね。

竹内　そうですね。

中村　関節の腫れを見ながら、治療するかどうかを決める。

竹内　見る前に、これは治療したほうがいいのではないかという段階を見極めることだと思います。

中村　どうもありがとうございました。