マイコプラズマ肺炎

東京医科大学病院感染制御部教授
渡　邉　秀　裕
（聞き手　池田志孝）

マイコプラズマ肺炎についてご教示ください。
1．最近の疫学的状況
2．外来での迅速検査の感度・特異度
3．小児における抗菌薬の適応と使用法
4．登園・登校の禁止の必要性とその期間

＜埼玉県開業医＞

池田　渡邉先生、マイコプラズマ肺炎について、まず最近の疫学的状況はどのような状態なのでしょうか。

渡邉　皆様ご存じのように、過去の教育現場や臨床現場では、マイコプラズマ肺炎をオリンピック肺炎、歩く肺炎と呼んでいたと思います。マイコプラズマ肺炎は、肺炎マイコプラズマ細菌の感染によって起こります。患者さんから飛沫感染、接触感染によってうつります。肺炎マイコプラズマ細菌に感染した子どものうち、10%くらいがマイコプラズマ肺炎になるといわれています。ほとんどが学童、６～14歳が80%を占めますが、成人でも見られます。

マイコプラズマは２～３週間の潜伏期を経て発熱や頭痛、全身倦怠感といった風邪と同じような症状が出現します。当初は乾いた咳が主症状で、次第に痰を伴う湿った咳に変わります。この咳は熱が下がった後も３～４週間続くことがあって、咳喘息や気管支喘息などの病態を示すことがあります。

一般にマイコプラズマ肺炎は肺炎では比較的症状が軽く、入院が必要になることはありません。通常の生活ができることが多く、それで歩く肺炎といわれていました。ただ、マイコプラズマはいろいろな症状を引き起こすことがあります。中耳炎、脳炎、肝炎、膵炎、ギランバレー症候群などを合併す

ることもまれにあり、注意が必要です。

一方、オリンピック肺炎は呼び名のとおり、４年おきに流行するところから来ています。1988年までは４年おきの流行を示していましたが、1990年にはやり、４年おきではなくなり、通年発生となりました。これは一つの仮説ですが、1991年にクラリスロマイシンが導入されたことが関係しているのかもしれません。それまでのテトラサイクリンなどの抗菌薬が肺組織に制菌的濃度でしか移行できなかったのに対して、クラリスロマイシンは肺組織に殺菌的濃度に達するために、マイコプラズマの消失が得られたのではないかといわれています。

その後、2011～2012年に20年来の大流行が起きたことが知られていますが、2015～2016年にも全国流行しています。そして、過去の調査をしてみますと、2006年、2007年には小規模の流行があったようです。そうすると、今後また４年周期の流行が復活する可能性があり、2019～2020年にかけての動向が注目されています。

次に耐性化の状況ですが、わが国では2000年に報告されて以来、マクロライド耐性のマイコプラズマが急増しています。しかし、これは1990年代には報告はほとんどされていませんでした。突然出現してきた感が否めません。これは2000年以降の新規のマクロライド、エリスロマイシンなど、いろいろなものが新規導入されるなど、我々臨床医の抗菌薬の使い方の影響が少なくないと推測されます。

ただ、2011～2012年シーズンと2015～2016年シーズンの実際のマクロライド耐性率の全国調査を比較してみると、北里大学、慶應義塾大学の調査では2011～2012年が90％に対して2015～2016年では70％、川崎医科大学では82％に対して42％、神奈川県の調査でも88％に対して54％と、明らかに耐性率は減少しています。

ただ、感覚的に、耐性率が40、70というと多いと感じると思いますが、2015～2016年の流行で、大阪府の調査では全体の耐性率は42％でしたが、最も現場に近い一次医療機関、診療所などに限定すると13％でした。福岡での調査でも一次医療機関では24％です。ということは、診療所のような臨床の最前線ではマイコプラズマの70％ぐらいは耐性でないことを示していると思われますので、対応としてはマクロライド感受性としての治療で効果が期待できると思います。

池田　最前線の現場の医師たちは第一選択でマクロライドを使っていいということですね。

渡邉　そうですね。

池田　ちなみに、何かマクロライドの耐性の有無を調べる検査方法はあるのでしょうか。

渡邉　あります。研究室のレベルに

なってしまうのですが、マクロライド耐性は遺伝子のどこに変異があるかが判明しています。リボソームRNAの2063番のAがGに変わることが判明していて、それを検査する方法があります。ただ、まだ大学レベルでの研究なので、一般的に使われているということではありません。いずれ普及してくる可能性はあります。

池田　それがあるとわかりやすいですね。

渡邉　そうですね。

池田　元に戻りますが、歩く肺炎という話なので、臨床症状等で疑った場合に迅速検査キットで診断ということになるのですが、どのようなキットなのでしょうか。

渡邉　一般的に迅速検査法というと、抗原検出キットや核酸を同定するLAMP法がありますが、一般の最前線の医師たちは抗原検出キットを使われると思います。これ自体は検査感度が70～80％、特異度が90％で、感度・特異度とも比較的いいのです。ただ、これはマイコプラズマの抗原を検出しようとするもので、咽頭スワブで15分ぐらいでできるのですが、検体の採取手技にかなり影響を受けるといわれています。

池田　それはどのようなことなのでしょうか。

渡邉　インフルエンザなど呼吸器のウイルスは鼻の粘膜、溶連菌などは咽頭、扁桃などで、病原体がくっついて大量に増殖しているところ、増殖部位から直接検体を採取するので比較的感度がいいわけです。ところが、マイコプラズマは本来の感染して増殖する部位は下気道、いわゆる肺の奥のほうの線毛上皮にあるので、咽頭スワブという上のほうはあまり菌体量が多くないことになります。したがって、単なる咽頭ぬぐい液ではあまり多い菌体量を採取できないので、下気道から菌を上に運ばせる。すなわち、強めの咳を何回かしてもらって、その後、検体を採取する必要があります。

池田　技術的にポイントがあるのですね。

渡邉　そのとおりです。

池田　対象が小児ですよね。先生はどのように患者さんに説明して咳をさせているのですか。

渡邉　お子さんなので、「いつも家でどんな感じの咳が出ちゃうの」という感じで聞いて、こんな感じですと咳をしてもらって、その後取ります。

池田　なかなか採取が難しそうですが、15分ぐらいで検査陽性ということですね。

それから、症状があれば幼稚園に行ってはいけない、小学校に行けないという話があるのですが、どの辺まで登園、登校を禁止したり、どのくらいの期間そうするのでしょうか。

渡邉　その辺、明確なものがないのが、皆さんが一番懸念されるところだ

と思います。もともと接触、飛沫でうつるものですが、実はマイコプラズマは増殖のスピードそのものはそれほど強くなかったり、感染力はインフルエンザほど強くはないといわれています。

ただ、比較的濃厚に接触するケース、例えば保育園や幼稚園などで遊戯や工作などで子ども同士がべったりくっついたりすると、これは確実にうつります。というのは、マイコプラズマは家族性発生が高頻度で起こっているので、それぐらい濃厚接触する場合はまずうつってしまう。こういったところから考えると、保育園や幼稚園はやはり登園禁止の必要性があるかと考えます。学校保健法でも第三種に分類されることがあって、必要に応じて出席停止の判断を下しています。

その後、先生が言われたどのくらいやっていればいいのか。これは明確に定められているわけではないのです。科学的にいうと、マイコプラズマ自体は発症の１週間ぐらい前から菌を出して、発症して１週間ぐらいがピーク、減少しても４～６週間排菌が続くといわれているので、ではどうするのか、となります。これは厚生労働省も含めたざっくりとした基準ですが、解熱して激しい咳が出なくなるのが一つの目安と考えると、発症して１週間ぐらいがピークなので、１週間ぐらい、もしくはインフルエンザと同じか、インフルエンザ＋数日ぐらいが目安になるのではと思います。

池田　逆に、症状が出る前に、潜伏期も含めて、あるいは治った後も排菌することになると、まるまる１カ月ぐらいになりますね。登園、登校禁止もあまり意味がないのですね。

渡邉　おっしゃるとおりです。

池田　おまけに、先ほど感染した10％ぐらいの子どもで症状が出てくるのですね。

渡邉　はい。

池田　そうすると、感染したからといって確実に症状が出るわけでもないから、難しいですね。

渡邉　そのとおりです。

池田　いつまで休ませるかといったら、症状があるときだけ、ということですね。

渡邉　そうですね。その症状も、咳が出ることを基準にすると、ずっと続いてしまうので、先ほど申し上げたように、夜、咳で起きるとか、それぐらいでなければ。

池田　咳は長く続くものですか。

渡邉　長く続きます。

池田　ピークのときの１週間だけ、あとは咳がひどくて寝ていられない状態でなくなれば、学校も行っていいということですね。

渡邉　そうですね。最終的には診察していらっしゃる医師の診断になりますが、今先生がおっしゃったような、そのぐらいのところが一番妥当なとこ

ろだと思います。

池田　それは主治医のご判断ということですね。

渡邉　熱が下がって、咳が少しあっても、そんな激しい咳でなければ、一番妥当なところだと思います。

池田　どうもありがとうございました。

心内血栓の治療と最新トピックス

聖路加国際病院心血管センター循環器内科副医長
中　村　浩　章
（聞き手　池脇克則）

心エコーで心内血栓を同定したとき（本人は無症状）の対応についてご教示ください。抗凝固療法を始めたうえで循環器科に紹介すべきでしょうか。それとも、内科的な抗凝固薬の使用もしくは外科的な摘出の判断も含めて、何もせずに紹介すべきでしょうか。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　最近、新規抗凝固薬が出たので、血栓ですとか抗凝固療法の質問をいただきますが、質問は心臓内の血栓にどう対処したらいいかということです。まずは心臓の血栓の発生する部位はどこが多いのですか。

中村　左心房あるいは左心耳という左心房の一部が突出した部分があるのですが、心房細動という不整脈が原因でそこに血栓ができるというのが、一番可能性として高いと思います。これは昨今、高齢社会で注目されるようになっています。あとは、急性心筋梗塞で先端のほうが動かなくなった特殊な場合とか、肥大型心筋症、たこつぼ型といってストレスが原因で起こってくる心筋症がありますが、そういった心臓の筋肉の障害によって左心室の先端の部分の動きが悪くなり、そこに血栓ができるという病態があると思います。

池脇　今の先生のお話を聞きますと、場所の違いはあるにしても、心房細動や心筋梗塞で、壁の運動異常が起こってスムーズな血液の流れが障害されることがきっかけで血栓ができる点では、共通しているように思うのですが。

中村　おっしゃるとおりだと思います。血流が停滞することによって凝固異常が起こって血栓ができる、という理解でいいと思います。

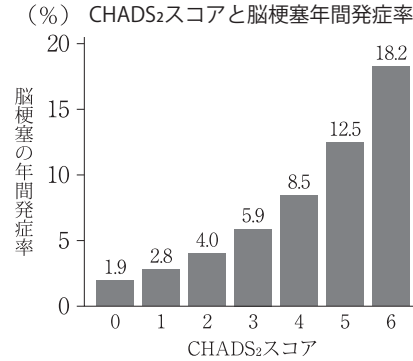
池脇　心房細動は、病気というよりも、加齢現象の一つといってもいいですし、心筋梗塞とその後の心不全も増えています。血栓を起こすような病態

図1　心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版p22）

CHADS$_2$スコア

	危険因子		スコア
C	Congestive heart failure/ LV dysfunction	心不全、左室機能不全	1
H	Hypertension	高血圧	1
A	Age≧75y	75歳以上	1
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S_2	Stroke/TIA	脳梗塞、TIAの既往	2
	合計		0～6

TIA：一過性脳虚血発作



Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001 ; 285 : 2864-2870.

（Gage BF, et al. 2001より）

が増えていると考えてよいですか。

中村　高齢社会に伴って、以前よりも増えてきていると思います。

池脇　質問では血栓の部位は書いてありませんが、左房内血栓があったときに、これにどう対処するかですが、何もせず循環器科に紹介すべきか、あるいは自身で治療するか、どうでしょうか。

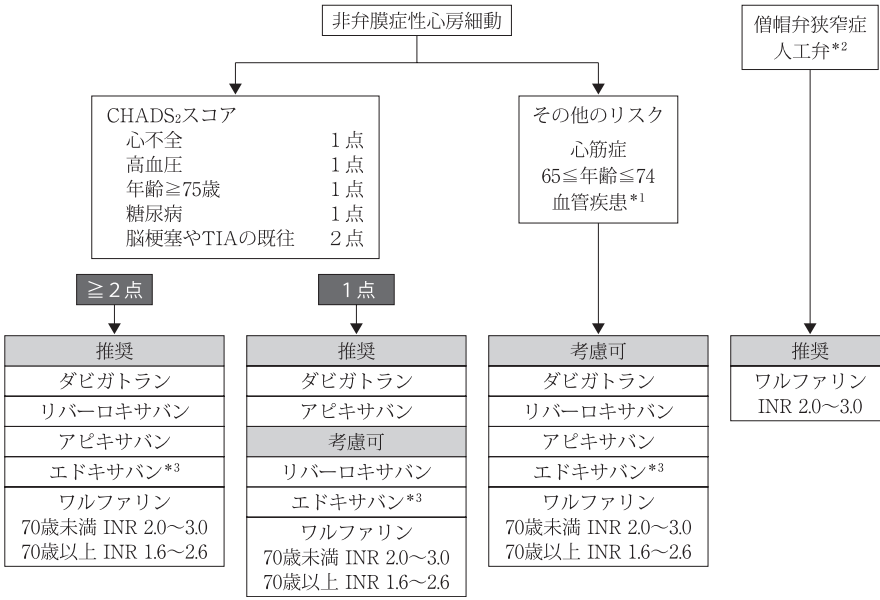
中村　一般的に新規抗凝固薬が出てくる前、ワルファリンしかなかった時代は、かなり一般医家の医師も対応されていたと思うのです。いろいろ薬もありますし、あとは心房細動自体に対する治療にもかかわってくるので、基本的には抗凝固薬を始めたうえで紹介していただくことが一番安全かと思います。

池脇　基本、専門医が治療するけれども、その前に抗凝固治療を行っておいたほうがいいということですね。

中村　そうですね。基本的には心内血栓がある時点で、いつ脳梗塞を起こすかの予測ができないのが現状だと思うので、難しいところもあると思います。しかし、わかった段階で、今なら直接抗凝固薬、DOAC（Direct Oral Anticoagulants）が比較的効果が早いので、それを早めにのませてすぐに総合病院に送っていただくかたちでいいと思います。

池脇　診断のきっかけは心臓超音波検査ですが、血栓なのか、血栓ではないのか、これもある程度見る必要があ

図２　心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版p21）



心房細動における抗血栓療法
同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい。
＊１：血管疾患とは心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、および末梢動脈疾患などをさす。
＊２：人工弁は機械弁、生体弁をともに含む。
＊３：2013年12月の時点では保険適応未承認。

りますね。

中村　おっしゃるとおりです。この質問だけではわからないのですが、一般的な経胸壁の心エコーで血栓様のものがわかる場合は、それなりに大きなものだと思うので、特に心房中隔に多い左房粘液腫、その鑑別等も必要になってくると思います。ただ、左房粘液腫でも、表面に血栓がついたりすることもあるので、抗凝固薬を使うこと自体は問題ないと思います。

池脇　厳密な鑑別は紹介された循環器科で行うということでよいでしょうか。

中村　はい、よいかと思います。

池脇　違う画像診断で診断していくということでしょうか。

中村　具体的には経食道エコーです。その超音波の検査と、昨今だと画像としてMRIとか、そういったところで調

べるかたちになってくると思います。

池脇　それである程度血栓の大きさだとか、くっつき具合といったら変でしょうか、そういったもので治療方針を決定されると思うのですが、具体的にはどういう状況なのでしょうか。

中村　血栓に関しては基本的に抗凝固療法を行うのですが、抗凝固療法を行って、１～２週間ほど経過を見たうえで、繰り返し経食道エコーで血栓を確認するかたちになると思います。その中で、なかなかサイズが変わらないのであれば、先ほどお話しした左房粘液腫の可能性も出てくると思います。あと、血栓だけれどもなかなか改善しない場合は、外科的な治療が適応になってくることもあるかと思います。

池脇　とりあえず抗凝固薬で経過を見てから、反応が悪いときには外科。最初の段階で「ああ、これはもう内科治療ではなくて外科だ」ということもあるのでしょうか。

中村　初めの話と前後するのですが、左室内の場合は直接大動脈からすぐ頭に飛んでしまいます。左室内血栓でエコーを見てかなり動いているというか、可動性があったり、直近に塞栓症が疑われるような場合は飛んでいる状況ですので、左室内血栓の場合は比較的左房内に比べると外科的な治療の判断を早めにする必要があるかと思います。

池脇　場所によって外科的なものの適応が変わってくる。

中村　そうですね。

池脇　あるいは、例えば手術適応があるような僧帽弁等の狭窄症があって、血栓がある場合、血栓除去と弁置換あるいは形成と一緒に、というようなケースもありますか。

中村　先ほどお話ししたように、血栓がどれくらい改善するかで手術までのタイミングは変わってくると思うのですが、おっしゃるとおりです。弁膜症がある程度血栓の原因になっている場合は、それを含めて、手術で治すのが確実かと思います。

池脇　飛ばないで消えてくれれば一番いいのですが、治療している過程ではがれてしまって頭に飛ぶとか、心配なのですが、どうなのでしょう。治療していく過程で壁との結合が不安定になって、それがきっかけで塞栓症を起こしてしまうこともあり得ますか。

中村　あり得ますね。その辺の判断は、その都度で対応するかたちになってくると思うので、なかなか判断が難しいと思います。

池脇　治療をしないわけにいきませんし、おそらくエコーの所見で比較的新しい血栓なのか、そうではないのかも勘案しながらですね。

中村　繰り返しになるのですが、画像所見で浮遊度というか、ある程度モビリティがある感じだと飛びやすいと思うので、その辺の評価を毎日、画像を見て判断する必要があると思います。

池脇　血栓が起こりやすくなっている大きな原因は高齢化ということになると、１回できた患者さんは、治療がうまくいったとしても、抗凝固治療は継続したほうがいいのでしょうか。

中村　おっしゃるとおりです。一般的には心房細動の血栓リスクは、循環器学会でも出されていますが（**図１**、**２**参照）、$CHADS_2$スコア、心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病、脳梗塞の既往が知られています。その中でカウントとして２点以上の場合、たとえ血栓がなくなったとしても、基本的には抗凝固薬を続ける必要があるかと思います。

池脇　心房内血栓の治療でワルファリンしかない時代から、今や新規抗凝固薬が登場して、治療も以前に比べて行いやすくなっているのでしょうか。

中村　新規の抗凝固薬が出てきてからは、服用してからの反応が早いので、かなりやりやすくなっているのですが、いわゆる血栓ができた方、心内血栓がある方に関する直接抗凝固薬の作用は、遠隔期の成績はまだ出ていないので、十分注意しながら使う必要があるかと思います。

池脇　ありがとうございました。

インフルエンザ検査キット

聖マリアンナ医科大学感染症学教授
國　島　広　之
（聞き手　池田志孝）

インフルエンザ検査キットについてご教示ください。
インフルエンザワクチンはA、Bの型がたくさんあり、毎年ワクチン株を決めるのがたいへんですが、検査試験紙は毎年同じものでよいのでしょうか。
＜東京都開業医＞

池田　先生、インフルエンザはA、B、たくさんの型があって、毎年、株を決めるのもたいへんですが、そのわりには検査キットは毎年同じものを使っているのではないかという質問なのですが、これはどうして毎年同じものが使えるのですか。

國島　基本的にはインフルエンザの診断には迅速診断キットをよくお使いいただいていると思うのですが、日本では約20社からインフルエンザの迅速診断キットが開発、発売されています。多くはA型のインフルエンザとB型のインフルエンザを鑑別する、どちらかを見分けられます。インフルエンザには、例えばA型であればH1N1やH3N2、また、山形株、ニューカレドニアなど、様々なインフルエンザの呼び方がありますが、基本的にはAかBかのみを判定できます。毎年、若干の違いはあるものの、インフルエンザの診断で臨床的な違いは大きくはないと考えています。

池田　約20種類もありますが、品質は保証されているのでしょうか。

國島　日本のキットは、先生方が非常によく使い慣れていることもありますが、PCR法と比較して感度はそんなに悪くない。少なくとも感度は85～95％ぐらい。特異度は95％以上あるといわれていますので、そういう検査では臨床的にそこそこお使いいただけると思っています。

ただ、ご存じのように、インフルエンザは発症してすぐは抗原量があまり多くないです。キットの感度は抗原が

多いか少ないかですので、発症の早期は陽性率が低くなることが若干あります。

池田　例えば、発症して１日目に来られて、検査をやって陰性だと、次はいつ来てください、という話になるのですか。

國島　そういう話もしばしばうかがいます。しかしながら、インフルエンザの診断は必ずしも抗原検査がなければできないということではないと思います。例えば１月の流行期で、インフルエンザ様の症状が確実にあって、発熱、急激な症状の転帰や咳嗽、それ以外にもインフルエンザの方が家族におられるとか、家族の感染率は通常、全体では10％ぐらいといわれていますが、小児ではもう少し高くなります。そのような疫学的な状況、事前確率等を総合的に勘案していただければ、インフルエンザの診断は絶対迅速診断キットがなければならないことはないと思います。

池田　それはそうですね。発熱してすぐ来られたら、ウイルス量が十分検査で検出されることはないのですね。

國島　そうです。

池田　２日目に来てくださいといったら、２回行うことになりますね。

國島　そうですね。もしかしたらインフルエンザの症状の方で、そのときは例えばコロナウイルスやほかのウイルス、メタニューモウイルスなど、それ以外のウイルスにかかっている方かもしれません。何回も医療機関に来ると、逆にインフルエンザをもらってしまうとか、そういうことになるといけないので、ぜひ臨床的な判断もしていただければと思っています。

池田　どれもだいたい同じようなキットとのことですが、どのような原理のキットなのでしょうか。

國島　基本的にはイムノクロマト法を用いているので、抗原量が多ければ抗体に反応してラインが出るというのが基本的な原理です。抗原量に依存するため、抗原量が多ければ多いほど陽性になるので、臨床的なポイントは、綿棒を鼻の奥に当ててから少し待っていただくと、毛細管現象でそれが吸われてきます。その時間に、例えばオーダリングをする、カルテを書く、話を聞くなどして時間を稼いで行うと、けっこう陽性率が高くなる印象があります。

池田　その辺がコツですね。患者さんが苦しまない程度に置いておくのですね。

國島　押し込む必要は全くありませんので、痛くないようにしてあげてください。

池田　特に子どもは嫌がると思うのですが。

國島　迅速診断キットによっては、はなかみ液とか、子どもではそういう採取法もあると聞きますが、成人の場

合は通常、鼻腔の後壁のところの抗原検査が一般的に用いられると思います。

池田　キット自体、毎年使えるとのことなので、キットの中に使われている抗体は、インフルエンザA、Bのあまり変異に関係ないところを認識しているということですか。

國島　一部、この検査キットはH3N2にいいとか、そのような報告がないわけではありませんが、先ほど申し上げたように、感度が85～95％ぐらいの検査ですので、臨床的に変異が問題になることはないと思います。

池田　毎年同じキットで構わないのですね。

國島　そうです。

池田　お話に出ましたが、H3N2など、特異的に検出するというキットはあるのでしょうか。

國島　一部あります。なので、医師が例えば今年はワクチンは効くのかを検討をされたいとか、ワクチンの接種歴と罹患歴のようなテストネガティブスタディなど、いろいろ検討されたいという方がおられれば、日本臨床内科医会等でも開業医を中心に検討されていますので、H1N1、H3N2を鑑別できるキットもお試しいただいてもいいかもしれません。キットによっては判定までの時間が短いものとか、あとは使いやすさとか、各社、いろいろな工夫をしていますから、そこはよく吟味していただければと思います。

池田　一方、毎年毎年、インフルエンザのワクチンを打っていますね。これは多分すごく変異を持ってくるのだろうと思うのですが、毎年やる理由とは逆に何なのでしょう。

國島　一般的にインフルエンザはH1N1、H3N2、B型、それぞれ幾つか株による相違があります。昨シーズンはB型が多かったのですが、年によって、H1N1は若干ワクチンが効きやすいとか、そういう多少のデータはありますが、交互に流行することがしばしばあります。そういう意味では、ワクチンは半年ぐらいは効いているだろうと推測できますが、免疫としてはもう少し長い期間残るかもしれません。

ただ、いずれにしても、必ずしも現行のワクチンに100％の予防効果はありません。ただ、また別の話になりますが、肺炎球菌ワクチンと一緒に打っていただくと、高齢者やハイリスクの方では重症化の防止になるという報告も多いので、ワクチンによる予防効果は決して100％ではありませんが、これがマストな感染症対策ということはいえると思います。

池田　若い人までワクチンを打つというのは、全体的な感染を抑えて、リスクのある方たちの重症化を防ぐという意味もあるのでしょうか。

國島　ワクチンによる予防効果は年によって異なりますが、だいたい平均して４割ぐらいの発症予防効果になっ

ています。そういう意味ではきちんとした効果はあるということになります。

池田　また少し話が戻りますが、インフルエンザ検査キットで、インフルエンザAかBかが決まった場合、これによって何か変わることはありますか。

國島　基本的には、いずれにしても同様のインフルエンザ様症状があります。B型のほうが少し下痢が多いとか、あとは熱が出にくいとか、若干の違いはありますが、基本的にはインフルエンザです。抗インフルエンザ薬は現在、日本では広く使われるようになっていますし、新規の薬剤も発売されているので、その有効性については日本からきちんと検証してエビデンスを出す、ということなると思いますが、基本的にはウイルス量を下げる、解熱が早い等の効果が期待できる、高齢者では二次感染の発症防止効果がある、ということになります。

池田　逆に、この検査が陰性だったら抗ウイルス薬を出せないとか、そういうことはないのですね。

國島　全くありません。臨床判断でぜひ診断をしていただきたいのと、注意していただきたい点は、保険給付上は発症48時間以内でしか抗原検査は認められていませんので、重なって検査をすることは控えていただいたほうがいいかもしれません。

池田　逆にこの検査をもって、インフルエンザは治りましたという証明にも使えないということですね。

國島　使えません。

池田　よく会社で治ったかどうかの証明書を書いてもらうように、ということがありますが、そのときは臨床症状あるいは経過で判断するのですね。

國島　学校保健法では解熱後２日間もしくは５日間ということになると思います。

池田　となると、この検査キットがあるから何が変わるのかと思いまして。

國島　少なくとも、よくなったか悪くなったかはあくまでも臨床判断になると思いますし、診断については、インフルエンザがあまりはやっていないときや、鑑別診断がつきにくいときとかには、逆にわかりやすい検査になるだろうと思います。

池田　もう一つ疑問に思っていたのは、例えばインフルエンザ様の症状があるのだけれども、このキットで陰性になった場合、ウイルス量が少ないだけなのですか。ほかに何か別の病気があるという可能性はありませんか。

國島　冬季、PCRの検査等をしますと、メタニューモウイルスやコロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、ライノもありますが、様々なウイルス感染症があります。米国では今、呼吸器系のウイルス感染症はだいたいPCRで検査をすると、ほかのウイルス感染症がけっこう多いという報告もあります。インフルエンザと臨床判断するの

はもちろんけっこうだと思いますが、実はインフルエンザ以外のウイルス感染症が多いということも、実際にはあります。それは検査診断の進歩が今後あると思いますので、そこで日本の疫学が明らかになっていくと思います。

池田　なかなか簡単ではありませんね。ありがとうございました。

腎障害末期や透析時の掻痒

東京女子医科大学第四内科教授
新　田　孝　作
（聞き手　山内俊一）

腎障害末期や透析時にみられる頑固な瘙痒の原因と対応についてご教示ください。

＜千葉県勤務医＞

山内　新田先生、腎障害末期、透析時にもたまに見ますが、非常に高率にかゆみ、特に頑固なかゆみを訴える方が多いです。実際、かなり多いものなのでしょうか。

新田　いわゆるCKDのG４、G５になってきますと、どうしても腎臓から濾過できないような物質が体にだんだんたまってきます。尿毒素といわれているものの中にはかゆみを引き起こすものがあり、保存期腎不全の患者さんはよく活性炭を飲んで物質を吸着して便に出すこともしているのですが、なかなか効果がないのが現状で、かゆみは非常に大きな問題となっています。

血液透析、腹膜透析等の透析を導入すると、８割以上の方がかゆみを訴えるのが現状です。当然汗をかきにくくなるので、皮脂腺から出る分泌物が少ないこともあって、皮脂が少なく、真皮から表皮が薄くなっているため、どうしても乾燥しやすいという特徴があり、外的な刺激を受けやすいということもあります。

山内　透析のときに除き切れない物質にもまだ解明されていないものがたくさんあると見てよいでしょうか。

新田　ご指摘のとおりです。末期の腎不全で、まだ透析導入前も尿毒素といわれているものがあるのですが、透析が始まった場合には、血液透析の膜自体が血液と接することでアレルギー反応を起こす物質を発生させることもありますし、透析で抜けないような物質、特に中分子といわれている物質が除き切れないといわれています。末期腎不全の状態、透析導入前から始まるリンとカルシウム、それから副甲状腺

ホルモン（PTH）のバランスが崩れること、特にリンが高くなってくるとPTHは上がるのですが、それがかゆみに関係しているという報告は昔からあります。

山内　リンやPTHが、かゆみを誘発する可能性があるのですか。

新田　可能性があるといわれています。これらのコントロールが大事だろうといわれていますし、ヒスタミンを遊離する物質が増えるという報告もあって、透析自体の問題と尿毒素の問題、電解質の問題が、メジャーな原因だろうといわれています。

山内　それだけ様々な原因が絡んでくると、これは対策もなかなか一筋縄ではいかないですね。

新田　おっしゃるとおりです。対策としては、血液透析の場合はいわゆる透析膜を替えたり、あるいはダイライザーを洗浄して、中にある物質を除いたり、あるいは透析方法を血液透析の場合には血液濾過透析という、中分子がより抜けやすいような方法に変えたりしているのが現状です。

山内　いろいろと工夫しているのですね。

新田　そうですね。

山内　実際問題として、非専門のドクターにも末期腎不全、ないし透析患者さんが通院するケースはありうるので、透析膜云々は専門の医師に任せるとして、かゆみに対してどこまでアプローチできるかを少しうかがいたいのですが。

新田　乾燥肌が基本ですので、かゆみに対する生活指導を受けていただくわけですが、まず、かゆみをやわらげる方法としては、熱いタオルで体を軽く拭く。気化熱を奪うわけですが、清拭したり、室温は少し低くして、気分転換のように散歩やストレッチなどをしていただく。あとは、身につける衣類を、肌にあまり摩擦を起こさない衣類にしていただいたりしています。かゆみは耐えられないものですが、爪でかいてしまうとますます悪化してしまうので、爪は短く切って、なるべく爪を立てない方法、少し軽くたたいたり、服の上から少しさすったり、特に背中は厳しいと思いますので、孫の手にガーゼなどを軽く巻いて、あまりこすらずに少しさする、などが大事なポイントです。

山内　普通に保湿剤のようなものを勧めますが、これはよいのでしょうか。

新田　乾燥肌が基本なので、保湿剤は、一番最初に使うものですが、意外と忘れられやすいのは入浴です。熱いお風呂に入るのはあまりよくないので、ぬるま湯に入っていただくことが大事です。長湯を避け、あとは汗が刺激になりますから、シャワーで汗を流していただく。石けんの使用は、ケミカルですので、なるべく少なめにして、あまりごしごし洗わない。皮脂がみんな抜けてしまいます。そのうえで保湿剤

を使っていただかないと、なかなか保湿剤の効果が発揮されにくいということがあります。

山内　お風呂はぬるま湯だけれども、タオルは少し熱くてもよいのですね。

新田　室温は下げたほうがいいのですが。

山内　あと、なかなか食事の指導が難しい領域の一つなのですが、かゆみに関連した場合はどうなのでしょうか。

新田　一番いわれているのはリンです。リンというのは口から入ると腎臓からしか出ていかないので、腎機能が悪くなってしまうと血中に増えてきます。それは透析で除いたり、あるいはリンを吸着する物質もあるのですが、口から摂取するリンの量を減らしていくのが基本です。意外とリンが多い食べ物は多く存在しまして、そばや玄米、体にいいといわれているものに多く含まれています。

山内　肉や魚などを避けましょう的な指導はあるのですが、それ以外にも意外なものがあるのですね。

新田　そうですね。まるごと骨が入っている小魚とか、長持ちする乾物の魚、ハムやウインナー、乳製品、かまぼこのような練りもの、インスタント食品といわれているもの、保存がきくものはリンを多く含むことが多いので、その量をできるだけ少なくしていただくのがよいかと思います。

山内　インスタント食品など手軽な食品も気をつけたほうがいいのですね。

新田　そうですね。なるべく食材を料理して食べていただければいいのですが、忙しかったり、独身の場合はコンビニで買う回数と量を調整していただきたいと思います。

山内　最後に薬ですが、先ほどリンやPTHに関するところでは、専門的な薬が出てきているという話でしたが、普通に我々が使えるレベルというところで、抗ヒスタミン剤の効き目はどうなのでしょうか。

新田　以前は抗ヒスタミン剤しかなかった時代がありまして、透析を工夫してもだめな場合はどうしても抗ヒスタミン剤、かつてはフェキソフェナジン、最近はデスロラタジンなどを使うケースが出てきていますが、それでも効きが悪いケースがあります。いわゆる既存の治療抵抗性のかゆみの場合は、内因性のオピオイドの関与が疑われています。透析の患者さんの皮膚はかゆみ刺激を受けやすい、C線維といわれている皮膚の線維がすごく長く伸びていて、いわゆるヒスタミンなどのケミカルメディエーターの刺激を受けやすいのですが、この内因性のオピオイドは脳との関係でいわれているものです。難治性の場合にはナルフラフィン、そのようなものが登場してからは、抗ヒスタミン薬との併用でかなり効果があるという報告が出ています。

山内　ありがとうございました。

パーキンソン病

順天堂大学脳神経内科先任准教授
下　泰司
（聞き手　山内俊一）

パーキンソン病治療における最新の知見、および予防についてご教示ください。

＜東京都勤務医＞

山内　パーキンソン病はやはり増えていると見てよいのでしょうか。

下　この病気の発症には年齢がかなり影響するといわれています。有病率は10万人当たり100～150人といわれていますが、65歳以上の人口で調べてみると、その７～８倍だろうといわれています。

山内　やはり高齢化とリンクした疾患と見てよいのですね。

下　そう考えていただいてけっこうです。

山内　症状としては振戦、小股歩行など、有名なものはありますが、実際に一般の医師にとって、こういった典型的な症状の前に察知することはできるのでしょうか。

下　患者さんは、外来の際、すでに手が動かしづらい、足が前に出ない、手が震えるという運動症状を最初の自覚症状としていらっしゃるので、それより前に察知するのはけっこう難しいです。外来にいらしたときによくよく聞いてみると、例えばもう何年も前から夜中に怖い夢を見て大声を上げたり、手足を暴れさせて、ひどい場合には隣の人を殴ってしまう症状、これはレム睡眠期行動異常症という病気の症状ですが、そういった症状は震えやakinesiaという運動症状が出る前からお持ちであったりします。ほかにも、においがだいぶ前からよくわからなくなっていたり、便秘、こういったものは非運動症状と呼ばれますが、そういった症状を手足の症状が出る前から持っている方が多いです。

山内　なかなか特徴的な症状で、悪い夢を見るということ自体は普通にあ

りうるのですが、そのとき暴れることが特徴ですね。

下　そうですね。

山内　便秘などは高齢者で出てきますが、においがわからなくなるのは、かなり特徴的ですね。

下　においの低下も、最近は認知の機能に影響しているといわれていて、試験をし、重度の嗅覚低下があるパーキンソン病患者さんは認知症を合併しやすいのではないかということが最近はいわれてきており、認知症発症のバイオマーカーになるといわれています。

山内　認知症のお話がありましたが、パーキンソン病とアルツハイマー病、合併するとレビー小体という図式がありますが、このあたりはいかがでしょう。

下　基本的には運動症状が出てから１年以上遅れて認知症が出てくるものを認知症を伴ったパーキンソン病と診断します。パーキンソン病の運動症状が出てから１年以内に認知機能の低下が起きた場合はレビー小体型認知症と診断します。パーキンソン病とアルツハイマー病は別のカテゴリーの病気と考えられていたのですが、患者さんの中には、亡くなった後に剖検させていただいて脳の病理を見てみると、パーキンソン病の病理にアルツハイマー病の病理を合併している方もけっこういらっしゃることが最近わかってきています。

山内　まだ若干オーバーラップしたり、あいまいなところもあるのですね。

下　そうです。

山内　原因に関してもいろいろとあると思いますが、最近の知見としてはいかがでしょう。

下　厳密にはその原因はよくわかっていません。ただ、先ほどお話しした便秘や嗅覚の低下という症状が、手足の症状が出る前から存在することがわかってきており、パーキンソン病では、アルファシヌクレインという異常な蛋白質が脳内に蓄積するのですが、この蛋白質が腸管の粘膜や嗅球に見られ、便秘や嗅覚の低下にも関与しているのではないかと考えられています。

さらにその異常蛋白が、腸管の場合、副交感神経を経て脳の延髄の神経に伝わり、そこから中脳に広がってパーキンソン病の症状を出すのではという仮説が立てられています。これはプリオン伝播仮説といわれています。プリオン蛋白が神経細胞間を伝播していくようにパーキンソン病でみられる異常蛋白が、神経細胞間を伝播しドパミン神経細胞に到達するとパーキンソン病の症状を出すのではないかという仮説です。

山内　遺伝子レベルとしてはどうなのでしょう。

下　パーキンソン病と診断された人の９割は孤発性で、１割ぐらいは何らかの家族歴があったりして、遺伝性パ

ーキンソン病が疑われる方がいます。これまでにパーキンソン病の遺伝子で突き止められているのが22種類あるのですが、その22種類の遺伝子に合致しない、いくら探してもわからないタイプの患者さんも非常に多くいます。

山内　まだ未確定と見てよいのですね。

下　そうですね。

山内　治療の話に移りたいのですが、まず最近の治療の動向、方針はどのようなものなのでしょうか。

下　パーキンソン病を長く治療してくると、様々な問題が生じます。例えば薬を朝のんで昼まで効果がもたない、昼のんでも夜まで効果がもたない運動合併症という症状があります。薬の効果が早く切れてしまうために、1日のうちで動けなくなってしまう時間が増えてしまい、ADLが低下してしまう症状にお困りの患者さんがいらっしゃいます。

そういう患者さんにどういった治療を行うかというと、例えば持続作用型の薬を使うとか、パーキンソン病は脳の中のドパミンが減る病気なので、レボドパという薬を内服することが中心なのですが、そのレボドパの効果を長引かせる薬を使用する場合があります。

そのような薬でもうまくコントロールできない場合は、脳の手術という手段が取られる場合があります。

山内　それは新しいものですか。

下　日本でも2000年から保険適用となっている治療方法です。実施施設数は多くはないのですが、適切に症例を選択すれば運動合併症に対しては、かなり劇的な効果が認められます。

山内　ざっくり言えば、どういった手術なのでしょう。

下　この手術は、頭の両側にバーホールをあけて、脳の中の大脳基底核という部分、そこに電極を埋め込みます。次に胸部の皮下にバッテリーを埋め込んで、そのバッテリーと電極を結んで脳の奥深くに電流を流し続けます。そうすることによって症状の変動を抑える治療方法です。

山内　適応はある程度限られてくるのでしょうね。

下　高齢の方にはこの手術は難しいです。あと認知症や精神的な症状が強い方は、かえって手術をすると悪くなることが多いので、そういった方は適応になりづらいです。

山内　だいたい70歳あたりまでの方でしょうか。

下　70歳未満の方のほうが安全にできます。

山内　まず薬なのですね。

下　そうですね。薬でのコントロールが難しい場合、今言ったような手術や、もう一つは2016年から日本でも保険適用となった治療方法ですが、胃瘻を造設して、そこから管を通して、その管の先端を空腸に留置し、胃瘻から

体外に出ているチューブにはポンプをつなぎます。そのポンプにジェル状のレボドパ製剤が入ったカセットを装填して、レボドパ製剤を持続的に注入します。こういった治療によって運動合併症を改善させる治療法も最近出てきました。

山内　胃瘻といいますと、なかなかたいへんそうですが。

下　胃瘻をつくった後の管理やポンプの操作、そういったことが非常に重要になってきますので、これも適応を慎重に選ばなければいけない治療方法だと思います。

山内　いずれにしても、薬は非常に種類が多いので、最終的に細かいところは専門医が微調節しながら、ということになるのでしょうね。

下　そうですね。

山内　安定期には一つの薬剤だけで、ある程度の期間やっていける。すなわち、非専門医にしばらく見ていただくことも可能なのでしょうか。

下　十分可能だと思います。それで何か困るような症状が出てくるようであれば、専門医に紹介いただくことで大丈夫だと思います。

山内　最後に予防についてですが、本来の予防は今のところまだ難しいでしょうね。

下　科学的に証明された病気の進行を遅らせる、もしくは止めるような治療、もしくはならないようにする治療は、現段階ではまだ見つかっていません。

山内　ある程度進んだ方について、どちらかというと、予後を改善するというより、QOLを高めると見てよいのですね。

下　そうですね。

山内　予後に関してですが、かなりよくなっているのでしょうか。

下　薬の種類が増え、生命予後はだいぶ延びてきており、今は平均寿命とほとんど変わりないといわれています。

山内　そうしますと、QOLが問題になるかということで、具体的にどういったことをしたらよいのでしょうか。

下　患者さんによく私がお話しするのは、今まで楽しいことや趣味があったのなら、それをぜひ続けてくださいということです。外国旅行が趣味だったら、そういうところにどんどん行ってもらっていいですし、あとは散歩に出たりとか、なるべく日常生活で自分でできることをしていただく。進行期になるとリハビリテーションも重要になってきますので、そのときにはすかさずリハビリテーションの方々に介入していただくのがよいかと思います。

山内　趣味といってもなかなか難しい感じで、何となく全体的に閉じこもりになるような印象があるのですが。

下　患者さんには一日中、家で閉じこもってテレビを見ているというような状況は、避けるように伝えています。

この病気は何かをしてはいけないというのはありません。何でも好きなことをしてくださいと言うようにしています。

山内　歩くのが非常に困難で歩けないケースもあるのでしょうね。

下　あります。進行期になりますと転倒の問題がどうしても出てきてしまうので、介助の方についていていただく。どうしてもそういうのが難しければ、歩行器や車いすを利用せざるを得ないことが多いです。

山内　どうもありがとうございました。

HIV感染予防投薬PrEP

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター
水　島　大　輔
（聞き手　池田志孝）

HIV感染予防投薬「PrEP」についてご教示ください。
近年、欧米を中心に予防的に薬を飲む「PrEP（プレップ）（Pre-exposure prophylaxis：曝露前予防投与）という新しい予防法が広がりつつあると聞きました。日本ではまだほとんど議論になっていないこの予防法の現状と課題についてご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池田　水島先生、HIV感染の予防策PrEP、これは「プレップ」と読むのでしょうか。

水島　はい。

池田　どうして行われるようになってきたのでしょうか。その背景はどのようなものなのでしょうか。

水島　もともとHIVはうつりやすい病気ではなく、昔はコンドームの使用や、不特定多数の方と性行為をしないというような、行動変容を介する予防を行ってきました。ただ、残念ながら今までのところ、それではHIVの新規感染者数が減らないという現状があって、やはりコンドームを使うなどの行動変容だけでは不十分であるということがわかっています。それで近年ではHIVを薬を使って予防するやり方が広まっている現状があります。

池田　そういう背景なのですね。日本は毎年何人ぐらいの方が新規感染として報告されているのでしょうか。

水島　ここ最近ですと、コンスタントに毎年1,500人弱の方が報告されて、高止まりを続けている状況になっています。

池田　減らないのですね。

水島　そうですね。残念ながら減っていない状況です。

池田　リスクのある方に１日１回、薬を投与するのですが、具体的にリスクのある方とはどういう方を想定され

ているのでしょうか。

水島　これは国によってケース・バイ・ケースではあるのですが、先進国の場合ですと、例えばゲイの方、アナルセックスをコンドームを使わないでする方が高リスク層です。日本でもゲイの方はかなりリスクが高くて、日本の新規感染者の７割以上はゲイの方といわれています。そういった方で特に性的にアクティブな方がリスクが高く、PrEPの対象になると考えられます。

池田　一方、開発途上国ではどのような方ですか。

水島　例えばアフリカなどはHIVが多い地域ですが、この地域では男女、普通のヘテロセクシャルの男女でリスクが高いです。ゲイの方はそれほど多くはなくて、一般の男女がかなりHIVの有病割合も高いので、そういった方が対象になる。広く多くの方が対象になる、ということです。

池田　地域や国によって全く変わってくるのですね。

水島　そのとおりです。

池田　日本だと多くがゲイの方になるのですが、予防策は実際に、どのようにされているのでしょうか。

水島　HIVの治療薬であるツルバダという薬を使うのですが、この薬は治療薬が２種類入っている合剤です。これを１日１回、毎日のむのが一番普及している方法です。

池田　通常の治療としては、このツルバダに加えてもう一つ使うのでしょうか。

水島　おっしゃるとおりで、HIVの薬剤を３種類組み合わせて使います。この２種類の合剤１錠だけを内服するやり方で、予防に有効であることが明らかになっています。

池田　薬は１錠を毎日１回のむのですね。実際、値段はどのぐらいなのでしょうか。

水島　抗HIV薬はかなり高額で、ツルバダは１錠だいたい3,800円です。

池田　１カ月にするとかなりのものですね。今は多分、保険適用がないと思うのですが、実際、患者さんが希望されると自費でやることになるのですか。

水島　そうですね。今のところ、我々はツルバダという薬を、治療薬としてよく使うのですが、予防薬としての適応の承認がないので、適応外使用になります。医療者としても処方するのは難しいですが、自費で処方しているクリニックなどもあるようです。

池田　かなり高いですよね。もっと安いものはないのでしょうか。

水島　世界的には、ジェネリック薬をつくっていて、このツルバダのジェネリックで安いものだと、１カ月に5,000円ぐらいで買えるものもあります。これはインターネット通販で買えるのですが、徐々に普及しつつあります。

池田　大きな値段差ですね。

水島　かなり安いので、これが各国、例えばイギリスなどでもかなり普及しており、草の根的に使用者が増え、PrEPが広まっているという情報もあります。

池田　最初に戻るのですが、日本では毎年毎年感染者が高止まりしているとのことですが、海外ではどういう状態になっているのですか。

水島　海外でもやはり同じような状況で、例えば先進国ですと、ゲイの方が感染の中心になることが多いです。そういった方ではコンドームによる予防の啓発だけでは不十分で、感染者数が減らなかった。行動変容の介入だけでは不十分ということがあって、このPrEPが最近出てきたのです。

池田　例えばイギリスでは大規模な調査などされているのでしょうか。

水島　世界各国で大規模な調査があるのですが、イギリスでも大規模な調査があって、最近だと１万人規模とか、かなり大規模にリクルートしていこうという動きはあるようです。

池田　日本人的には、薬をのんでいればコンドームはしなくていいというように考える方もいると思うのですが、どう考えられているのですか。

水島　そういった懸念もかなりあるのですが、PrEPはそもそもの考え方として、コンドームの使用と、不特定多数を相手としないことが根本にはあります。これだけでは十分ではない場合のプラスの選択としてPrEP、薬で予防するというやり方があるということです。実際はコンドームを使う必要があるという前提ですが、確かにそういった、PrEPをしているからコンドームを使わなくてもいいと考える人がいるかもしれません。そして、それに伴ってほかの性感染症が増えるかもしれないという懸念はあるのですが、いずれにしてもHIVを予防できるメリットのほうが、ほかの性感染症が増えるよりも意義が大きいだろうというのが、現在のコンセンサスになっていると思います。

池田　例えば、HIVの方が１人増えると、今のところ生涯にわたって薬を使いますね。どのくらいの費用が必要なのでしょうか。

水島　一般的に１人の新規HIV患者が出ると、生涯の医療費は１億円といわれていて、かなり高額です。

池田　１億円ですか。HIVを防げれば、多少お金はかかるにしても、費用対効果はすごいということですね。

水島　費用対効果に関していろいろな計算があるのですが、特に国によってはかなり費用対効果があるので、保険の適用もしていこうという国も実際あります。費用対効果はなかなか計算が難しいのですが、自費で対応していくとなると、そういった費用対効果もかなり高くなると考えられます。

池田　逆に自費で１カ月5,000円だっ

たらすごくいいですよね。

水島　そうですね。

池田　AGAなどの薬も月１万円ぐらいします。それを考えるといいような気がするのですが、ジェネリックでも別に効果は問題ないのですよね。

水島　海外では治療用でもジェネリックがかなり使われていて、ジェネリックでも、それが本物であれば全く問題ないということです。

池田　ジェネリックを使って保険に収載しても、十分費用対効果はある感じがしますね。

水島　ジェネリックを使えば、おそらく間違いなく費用対効果はありますし、自費であっても、おそらくそれは支払い可能なぐらいの額になると思われるので、かなり効果があるのではないかと思います。

池田　こういった感染予防策が保険適用になっている国はあるのでしょうか。

水島　先進国ではアメリカ、オーストラリア、ニュージーランド、カナダなどでは保険でカバーされており、費用対効果でペイすると考えているようです。

池田　アジアはどうですか。

水島　アジアでは、保険ではないのですが、適用の承認ということで、タイ、台湾、韓国などでカバーしているようですが、ケース・バイ・ケースです。台湾に関しては折衷案で、全額ではないけれども、ある程度補助するという状況です。

池田　国によってもずいぶん対処の仕方に違いがあるようですが、一応は導入しよう、というかたちなのですね。

水島　はい。

池田　日本についてはどうなのでしょう。先生が活動を続けていらっしゃいますが、日本ではまだ議論になっていないのでしょうか。

水島　PrEPに関してはあまり建設的な議論はない状態です。ただ、今の日本の現状を見てみますと、新規感染者数が減っていないという現状があって、一方で世界では有効な予防策が普及しつつある。そして、リスクのある方、ゲイの方でもPrEPを希望する方が増えていることを考えると、やはり今後、PrEPに関しても建設的な議論が必要になってくると思います。

池田　とにかく新規感染者数を減らさないかぎりは、このまま高止まりしてしまいますものね。従来の不特定多数の人との接触や、コンドームを使わないのは論外だといっているのは建前だと思うのですが。

水島　おっしゃるとおりです。

池田　減っていないということは、このままずっと患者が増え続けて、それこそ一生、１億円ぐらいかかるような状態が続く。その本音を何とか前に出して新患者数を減らすかたちがこれだと。

水島　はい。

池田　非常にいい予防策ですね。費用対効果が、随分いい感じですからね。

水島　特にジェネリック薬ですと間違いなく費用対効果はあるはずなので、普及が進んでいくのは将来的に一つのあるべき姿なのかと思います。

池田　また戻るのですが、日本のジェネリックの抗HIV薬はどのくらい承認されているのですか。

水島　基本的に承認されているものはまだありません。もともと特許が切れる期間もあるし、今のところはHIVの薬でジェネリック薬が認められているものはないのが現状です。HIVの治療は高額になってしまって、先ほど言ったように、生涯で１億円ぐらいの医療費がかかる。

池田　逆に言いますと、今、国を挙げてジェネリックを使おうという話になっていますので、早く輸入するなり、ライセンスの問題はあると思うのですが、そうしないかぎりは、ずっと高いお金を使うような状態の人が増えつつあるということですね。

水島　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。

乳幼児の嘔吐・下痢を伴う胃腸炎

国立成育医療研究センター総合診療部統括部長
窪　田　　満
（聞き手　池田志孝）

乳幼児の嘔吐・下痢を伴う胃腸炎に対する食事療法の実際について、最近の指導法をご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

池田　乳幼児の嘔吐・下痢を伴う胃腸炎、少し考えるだけで、いろいろな原因がありますね。そういうものは関係なく、食事療法になるのでしょうか。

窪田　一番大事なのは、原因が何かという検索よりも、脱水症の程度をきちっと評価して、それに対して適切な治療をすることだと思っています。

池田　脱水の評価とはどのように行われるのでしょうか。

窪田　いろいろな方法があるのですが、基本的なものはcapillary refilling timeという、今一番盛んに行われているやり方です。爪を押すと白くなるのですが、それをぱっと離して肌色に戻るまで２秒以上かかると脱水といいます。これを一番重症度の評価に使いますが、もちろん、皮膚が乾いているとか、唇が乾いているのも非常に大事なところです（**表１**）。あまり重度な脱水の場合は点滴が必要になるのですが、それほどでもない場合には経口補水が一般的な治療法です。

池田　脱水を何とか見つけて対処するということですが、逆に最近の指導法についての質問です。以前はどのようにされていたのでしょうか。

窪田　以前、特に私がまだ若かったころなどは、吐いて、下痢をしているわけですから、絶食療法といいまして、何も食べさせないで様子を見ようということがなされていました。ただ、今はそれはかなり体に負担をかけますので、今の考え方としては、腸を休ませずに、いかに全身状態を維持するかということになっていると思います。

池田　昔からよくありましたよね。マラソンの選手でも、走る前に水を飲

表１　脱水症の重症度

	軽症の脱水（体重の５％未満の喪失）	中等症の脱水（体重の５～10％の喪失）	重度の脱水（体重の10％を超える喪失）
予測水分喪失量	50mL/kg	100mL/kg	150mL/kg
精神状態	良好、覚醒	疲労、落ち着きがない	感情鈍麻、嗜眠、意識不明
のどの渇き	軽度	中等度	高度
大泉門	平坦	少し陥凹	明らかに陥凹
脈	正常または軽度頻脈	頻脈	頻脈をかすかに触れる
血圧	正常	正常か低下	低下
呼吸	正常	正常、速い	深い
眼	正常	わずかに落ちくぼむ	深く落ちくぼむ
啼泣時の涙	正常	出るが少ない	出ない
口・舌	乾燥	かなり乾燥	からからに乾燥
皮膚緊張度	押してすぐに戻る	２秒以内に戻る	戻るのに２秒以上
皮膚色調	青白い	浅黒い	斑点状
四肢体温	ややひんやり	ひんやり	冷たい
尿量	正常～軽度低下	低下	ほぼ無尿
Capillary refilling time	２秒＞	２～３秒	３秒＜

（「窪田満：乳幼児診療A to Z　下痢．小児科 52；631～635、2011」より）

むなとか、途中で水の補給をするなとか、あれと同じイメージなのですか。

窪田　そうですね。

池田　でも、特に小さいお子さんですから、吐いたり、下痢して、水分も足りないし、栄養も足りない状態ですね。そのときに飲食はだめということですか。

窪田　さすがにそれは子どもがかわいそうですね。

池田　最近では特に水分補給を中心に行っていくということですが、嘔吐がある場合は、無理に飲ませることはないのですね。

窪田　嘔吐がある場合には、少量ずつ飲ませるのが非常に重要で、我々が推奨しているのは、例えばOS-１などのイオン飲料をペットボトルのふたをおちょこ代わりにしてちょっと飲ませるというかたちで、少量を頻回に飲んでいただくのが一番いいと思っています。

池田　その際、ちょっと飲んで、吐いてしまったら、ちょっとお休みとい

うことですね。

窪田　通常は、ペットボトルのキャップ１杯ぐらいだと吐かないことが多いです。あまり高度な嘔吐でない場合は、そういうかたちでちょっと飲ませて、10分ぐらい経ったら、またちょっと飲ませてというかたちで行っていくと、だんだん多い量が飲めるようになってきて、かなり飲めることが多いです。

池田　それが一つの目安あるいは導入法ですね。

窪田　そうですね。

池田　ある程度飲めるようになると、少し多めに足していく。

窪田　そうですね、多めに、コップの半分で飲めて、それで吐かなければ、かなり嘔吐はよくなったと考えていいと思います。

池田　次に少し固形といいますか、水から、例えばおかゆのようなものに移っていくというイメージがあるのですが、それは嘔吐が全く起こらなくなってからということでしょうか。

窪田　そうですね。嘔吐が強いうちは食べるのは難しいので、ちょっとずつイオン飲料を飲ませることに集中したほうがいいと思っています。

池田　やはりイオン飲料なのですね。例えば、昔ですと、氷をなめさせるとかありましたが、水だけはよくないのでしょうか。

窪田　塩分、糖分が失われていきますので、特に嘔吐で排出される胃液の中に、そういったミネラルが多く入っているものですから、その補給は非常に重要になります。

池田　最近は電解質飲料ということなのですね。

窪田　そうですね。

池田　電解質飲料も幾つもありますが、例えば大人のスポーツドリンクみたいなものも大丈夫なのでしょうか。

窪田　OS-１というものが一番いいですね。普通の大人のスポーツドリンクだと少しナトリウム濃度が低いのです。飲んだ感じはおいしいのですが、ナトリウムが足りなくなりがちなので、少しナトリウム濃度が高いものがいいです。また、処方される場合にはソリタ-T配合顆粒２号を薬として出せます。１袋を100ccの水に溶かして飲ませると、ちょうどいい塩分濃度になるので、それを飲んでいただくのも一つの手だと思います。

池田　少し濃いめですね。

窪田　ナトリウムが少し多いほうがいいですね。

池田　逆に、ミルクとか、そういったものはどうなのですか。

窪田　吐かなくなったらミルクに進むのですが、昔は下痢している場合には薄いミルクを飲ませるというのがよく行われていました。2/3の濃度のミルクにするなどしたのですが、今は薄めないでそのまま飲んでいただく。も

ちろん、母乳もそのまま飲んでいただくことが推奨されています。

池田　かなり考え方が変わってきていますね。嘔吐がなければ飲めるだろうということですが、下痢が続いている間に今度はちょっと固形のものに移っていくのですが、切りかえる目安はあるのでしょうか。

窪田　下痢が続いていても、食欲があれば基本的にはいつもと同じものに戻していく。なるべく早く食事を元に戻すのが今の考え方です。昔は少し我慢させるとか、その日はうどんだけにするとか、そういった指導がされていたのですが、もし食べられるのであれば、消化のいいものをどんどん食べさせたほうがいいといわれています。やはり体力が落ちていくものですから、あまり制限しないほうがいい。そのほうが病気の治りが早くなるといわれています。

池田　でも、いきなり固形のものは厳しいと思うのですが、欧米ではどのように考えられていますか。

窪田　これがちょっと日本人と違うところで、2003年に出た欧米のCDCのガイドラインだと、食べられるようになったら、油分も制限せずに、何でも食べさせなさい、固形物を食べさせなさいと書いてあるのです。ちょっと日本人の考え方とずれているな、と私は今でも思っていまして、やはり日本人はおかゆとか、リンゴをすりおろしたものとか、そういうものから始めたほうがいいと思っています。

池田　欧米の考えですと、いきなり例えばピザとかハンバーガーとか、ああいうものにいくのですね。

窪田　そうですね。

池田　ちょっと考えづらいですね。

窪田　日本人には合わないと思います。

池田　嘔吐・下痢が治りつつあると、全がゆなどから始めて、手術後の食事の開始みたいなかたちになるのかと思っていたのですが、随分違うものなのですね。

窪田　やはり日本人はおかゆからいったほうがいいのではないかと思います。おかゆというのは素晴らしいもので、梅干しをはじめとして、何らかの味つけが入るし、塩分もあり、水分もあり、ちょっとドロッとしているので、逆流しにくいこともあります。素晴らしい食品だと思います。リンゴをするのも、そういった一手間が食物繊維を細かくして消化しやすくしてくれていますし、昔の日本人のやっていた、下痢しているとき、おなかをこわしているときの食事は、非常に重要ではないかと思っています。

池田　そういった伝統のところに急にハンバーガーを食べさせるとはご両親とかご家族が半信半疑になってしまって、その雰囲気がお子さんにも伝わってしまうのではと思うのですが。

表２　消化の良いものと消化の悪いもの

	消化の良いもの	消化の悪いもの
穀類	お粥・くず湯・よく煮たうどん	赤飯・寿司・そば・ラーメン
芋類	じゃがいも・長いも	さつまいも・こんにゃく・しらたき
豆類	豆腐・高野豆腐・きな粉・柔らかく煮た豆	固い豆・納豆・おから・がんも・油揚げ
卵類	半熟卵・卵豆腐	固ゆで卵・目玉焼き・生卵・すじこ
魚介類	鯛・ひらめ・かれい・あじ	いわし・まぐろ・さんま・さば・うなぎ・いか・たこ・貝類
肉類	脂の少ないヒレ肉・鶏ささみ・子牛肉	脂の多い豚肉・ハム・ベーコン・ソーセージ
野菜類	人参・かぶ・大根・ほうれん草・キャベツ	たけのこ・ごぼう・れんこん・ふき・うど・にら・セロリ
果物	バナナ・りんご・白桃・果物の缶詰	みかん・梨・いちご・レーズン・キウイフルーツ・すいか
飲み物	牛乳・薄い紅茶・麦茶・イオン飲料	コーラ・サイダー・コーヒー
菓子類	ゼリー・ボーロ・ウエハース・カステラ	ドーナツ・かりんとう・ケーキ

（「小林昭夫：下痢症と食事．小児科臨床 57、2555～2560、2004」より一部改変）

窪田　おっしゃるとおりだと思います。

池田　そうすると、お子さんが緊張してしまってという悪循環かなと思います。一方、日本ではガイドラインは出ているのでしょうか。

窪田　実は日本でも2017年、小児の急性胃腸炎の診療ガイドラインが出まして、どのように水分を与えればいいのかとか、特に経口補水に関しては細かく記載されています。

池田　それがさっき先生がおっしゃったお話ですね。

窪田　少量を頻回にいくとか、昔は少しでも脱水があると、すぐ点滴という方向に流れていたと思うのですが、押さえ込んで点滴をするのは子どもさんもかわいそうですし、時間もかかります。それよりは、子どもさんに納得していただいて、しっかりと自分の口から飲める範囲で飲み始めてもらうことにメリットがあると考えられています。

池田　昔はとにかく点滴でしたね。

窪田　そうですね。

池田　お子さんにはかなり精神的なプレッシャーもあったでしょうね。

窪田　もっと昔はお尻に大きな注射、５％ブドウ糖を皮下注する、大量皮下注をしていた時代があったと思うので

す。昭和の時代はそうだったと思うのですが、今はもちろんそんなことはやっていません。点滴もお子さんにとってはかなりストレスですので、やはり経口補水が、今注目されていると思います。

池田　2017年の日本のガイドラインには、ある程度嘔吐が終わった後、どういった食事をしていくとは具体的に書いてあるのでしょうか。

窪田　急性期のことはきちっと書いてあるのですが、治るときにどうするかに関しては細かくは書いていません。今私が申し上げましたように、なるべく早く普通の食事に戻していくことは記載されていますし、また、薄いミルクにする必要はないことも記載されています。

池田　例えば日本は昔から農耕民族ですし、欧米のほうはどちらかというと狩猟民族ですよね。文化の違いとか、あるいは人種差、そういった違いも考えながら対応していくということですね。

窪田　もちろんそうだと思います。日本人には日本人に合ったやり方があると思います。やはり一手間をかけて、同じ食材でも調理法によって消化がよくなったり悪くなったりするわけです。そういうところを考えてやっていくのが大事かと思っています。例えば、卵もゆで卵にすると消化が悪いのですが、半熟卵にすると消化がいいわけです（**表2**）。そういう調理法の違いもありますし、そういった細かいところは昔の日本のお母さん、おばあちゃんがやっていたことが正しいのではないかなと思っています。

池田　そこが日本独自のことですね。優しさが伝わるような食事の開始の仕方ですね。

窪田　そう思います。

池田　それを考えてあげないと、こんなことが何回も続くと、子どもさんもトラウマになってしまいますね。

窪田　そうなのです。点滴のトラウマというのはかなり大きくて、本当に必要なときだけ点滴をするように考えるのがいいと思っています。

池田　ありがとうございました。

乳幼児の鼻づまり

東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科教授
勝　沼　俊　雄
（聞き手　池田志孝）

乳幼児の鼻づまりについてご教示ください。
1．主な原因とその診断方法
2．点鼻薬の適応と使用法
3．抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬の適応と使用法
＜埼玉県開業医＞

池田　勝沼先生、乳幼児の鼻づまりについていろいろな病気があると思うのですが、まずどのような原因で起こっているのか。そして、どのように診断していくのでしょうか。

勝沼　まず乳幼児で最も多い鼻づまりの原因はやはり感冒、風邪になると思います。特に、保育園の生活が始まった乳幼児、あるいはまだ保育園に行っていなくても、お兄ちゃんやお姉ちゃんが保育園や幼稚園に通っていると、感冒をもらいますので、鼻づまりに至るケースは多いだろうと思います。

診断ですが、感冒の場合、微熱や咳という随伴症状を伴いますので、そういう場合は風邪の診断はつけやすいと思います。加えて、先ほど申しました集団生活や同胞に関する情報などを聞くと診断しやすいかと思います。

池田　もちろん、お兄ちゃん、お姉ちゃんが風邪を引いたかも参考になるのですね。

勝沼　そうですね。

池田　そういったことで鑑別をするのですね。

勝沼　はい、そうなります。２番目にはアレルギー性鼻炎を考慮せざるを得ないのかと思います。特に最近は、通年性のものも、花粉症と呼ばれる季節性のものも、全体的に増加傾向にあります。また低年齢化の傾向も目立ってきています。実は乳幼児はあまり正確なデータがないのですが、小学校１年生ぐらいを基準に置くと、20年前は

10％ぐらいだった罹患率が最近は20％となっています。この20年間で倍増しているわけです。

乳幼児に関しては、ドイツのデータになりますが、両親のいずれかにアレルギーがある場合、３歳時点でのアレルギー性鼻炎の有病率は、だいたい２％前後と報告されています。ですから、今どきは乳幼児といえどもアレルギー性鼻炎の頻度はおおむね数％と考えてよいのかと思います。

池田　こういうお子さんはほかのアレルギー疾患もお持ちなのでしょうか。

勝沼　アレルギー性鼻炎がある場合は、発症前に湿疹や食物アレルギーがあることが多いです。これをアレルギーマーチと呼びます。すなわちその人のライフサイクルで見ると、消化管アレルギー・皮膚アレルギーで始まり、次に喘息を発症し、そしてアレルギー性鼻炎を発症するというパターンが多いのです。先生がおっしゃるとおり、アレルギー疾患の合併について尋ねることは重要だと思います。

池田　感冒、それからアレルギー性鼻炎、ほかにありますでしょうか。

勝沼　あとは蓄膿症、慢性副鼻腔炎、こういったものも鼻づまりの重要な原因疾患になると思います。ただし、乳幼児では比較的まれと考えられています。私自身の臨床経験からも、副鼻腔炎と自信を持って診断できるのは３～４歳以上かと思います。

池田　３～４歳に満たないお子さんの診断は、慢性副鼻腔炎の場合、非常に難しいと思うのですが、どのようにされるのでしょうか。

勝沼　耳鼻科の先生は直接開口部を見て、膿性鼻汁の流出を判断できると思うのですが、小児科医の場合、残念ながらそういうことはできません。多くは画像診断によることが多いと思います。もちろんCTでも診断可能ですが、単純X線で診断することが多いと思います。またごく簡便には、咽頭所見を見るときに後鼻漏、特に膿性鼻汁、緑色の後鼻漏があるかどうかも重要な所見かと思います。

池田　この診断はなかなか難しいですね。主な３つの鼻づまりの原因ということですが、感冒であれば対症療法で、それほど長く続かないと思うのです。しかしアレルギー性鼻炎や副鼻腔炎となると、特に通年のアレルギー性鼻炎の場合、長く続きますね。こういった患者さんの点鼻療法の適応と、どのような治療の仕方があるのでしょうか。

勝沼　点鼻薬を考える前に、まずは抗ヒスタミン薬で経過を見るのが一般的ではないかと思います。

池田　まずは抗ヒスタミン薬の内服を行うのですね。

勝沼　はい。風邪に対して抗ヒスタミン薬は効くのか、議論のあるところですが、私の感覚では風邪の鼻汁であ

っても抗ヒスタミン薬は一定の効果を持つという印象を持っています。アレルギー性鼻炎に対して、ガイドライン上の基本薬は抗ヒスタミン薬ですので、まずは抗ヒスタミン薬で経過を見るということで間違いはないと思います。

池田　慢性副鼻腔炎が強く疑われる方も、やはり抗ヒスタミン薬を使うのでしょうか。

勝沼　慢性副鼻腔炎に関しては、これも議論のあるところだと思いますが、私自身はマクロライドの少量長期療法を行っています。一定の効果を確認し、論文発表もしています。極めて重症な例では外科的な処置が必要になると思います。

池田　抗ヒスタミン薬をまず使うのは、感冒やアレルギー性鼻炎が疑われる方には、使ってみようということですね。

勝沼　はい。

池田　抗ヒスタミン薬も幾つか種類があると思うのですが、どのようなものをお使いになるのでしょうか。

勝沼　抗ヒスタミン薬は古典的には脳内移行が強く、眠気という重要な副作用がありました。近年は、いわゆる非鎮静性、あるいは第二世代といわれる抗ヒスタミン薬が出てきて、脳内移行が起こりにくくなっています。また口渇といった抗コリン作用などの副作用も起きにくい安全な抗ヒスタミン薬が出てきました。

代表的なのはレボセチリジン、これは生後６カ月から処方可能で、剤形はシロップになります。それ以外、フェキソフェナジンも生後６カ月から処方が可能なのですが、現在、製造が行われておらず、使えません。それ以外ですと、オロパタジンという薬が２歳から顆粒で使えます。３歳になると、エピナスチンのドライシロップ製剤が使えます。いずれも脳内移行性が低く、眠気を起こしにくい安全な抗ヒスタミン薬と考えられています。

池田　幾つかあるけれども、年齢によっても使い分けなければいけないという、難しいところがありますね。抗ヒスタミン薬に加えて、ロイコトリエン受容体拮抗薬などは使われているのでしょうか。

勝沼　これまた議論のあるところですが、アレルギー性鼻炎に関していいますと、最もベースになる治療は抗ヒスタミン薬になります。原因抗原の回避を行いつつ、薬剤では抗ヒスタミン薬がベースになります。次に何を使うのかというときに、ロイコトリエン受容体拮抗薬という考え方もありますし、点鼻ステロイドという考え方も出てきます。国際的に言いますと、点鼻ステロイドのほうが一般的かもしれません。ですけれども、ロイコトリエン受容体拮抗薬という選択肢もあります。

池田　点鼻の話が出ましたが、ステロイドの点鼻によって何か副作用のよ

うなものを懸念することはあるのでしょうか。

勝沼　同じ局所ステロイドでも、喘息では小児の場合、副作用を考えなければいけない場合があります。しかし鼻炎の場合、副作用はあまり心配しなくていいと考えられています。

池田　ということは、通常量、小児用で守っていれば、特に副腎機能が落ちたりとか、そんなことはまずないのですね。

勝沼　用法・用量さえ守っていれば、そういう懸念はないと考えていいと思います。

池田　点鼻でステロイドを使うとのことですが、例えば通年性のアレルギー性鼻炎ですと長期にわたって使うことになります。何か使用上のポイントはありますか。

勝沼　まず年齢という側面から説明します。現在、主流の点鼻ステロイドは２種類あります。一つはフルチカゾン（フランカルボン酸エステル）点鼻薬、もう一つがモメタゾン点鼻薬です。前者は２歳以上、後者は３歳以上から使用可能です。いずれも安全な薬ですし、１日１噴霧ということからもアドヒアランスが保たれ、使い勝手のいい薬です。しかし正しい噴霧で使っていただくことと、もちろん症状が好転すればだらだら使わないことが大事かと思います。

池田　なかなか小さなお子さんですと点鼻も難しいかと思うのですが、何かコツのようなものはありますか。

勝沼　実物を見せて、「こういうふうにやるんだよ」と具体的に教えることは正しい吸入につながりますし、恐怖心がやわらぐ効果もあるかもしれません。おっしゃるとおり、３歳、４歳、５歳、こういった年齢では難しい場合も多々あります。

池田　その場合は、もし点鼻が無理なようだったら、なるべく抗ヒスタミン薬とかロイコトリエン受容体拮抗薬で頑張るとか、そういうことになりますか。

勝沼　そうですね。

池田　そして年齢によってまた変わってくると思うのですが。

勝沼　この年齢では鼻がかめませんので、クリニックでオリーブ管やカテーテルを用い吸引してあげると、それだけで楽になることがしばしば認められます。

池田　なるほど、そういった面もありますね。そして様子を見ながら、うまく使えるようになれば点鼻薬も有効になってくるのですね。

勝沼　はい。

池田　どうもありがとうございました。

耐性菌と抗菌薬適正使用の最前線（Ⅱ）

微生物の遺伝子情報とAMR対策

国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター長
黒　田　　誠
（聞き手　大西　真）

大西　黒田先生、微生物の遺伝子情報とAMR対策というテーマでうかがいたいと思います。

まず、ゲノム情報がAMR対策の現場でいろいろ使われていると思います。いわゆる抗菌薬の耐性が大きなテーマだと思うのですが、その耐性が実際、ゲノムを通じて伝わっていくと考えてよいのでしょうか。

黒田　基本は耐性菌にゲノム情報をベースにして、この患者さんはどういう菌種に感染して、どういう薬剤耐性を遺伝子レベルで持っているかを全部読むことで、丸ごと理解できるような時代になっています。その中でも、染色体に耐性遺伝子が宿っているものと、プラスミド性等、伝達因子をベースにして株から株、菌種から菌種へと多様に広がるケースもあります。

大西　染色体の場合と、プラスミドなどで伝わる場合と、何か違いがあるのですか。

黒田　もともと多くの先生がご存じの染色体の耐性の場合は、多くの薬剤プレッシャーによって自身が変わりうる耐性変異がもっぱらです。そうすると、ある菌株がクローンとなって世界を席巻するようになるのですが、昨今、大きな問題になっているAMRに関しては、プラスミドで菌種から菌種へバトンのように橋渡しすることができることから、院内感染対策において非常に困難を極めていると思います。

大西　その耐性が水平伝達されていくような状況ですか。

黒田　そのとおりです。

大西　なかなかたいへんな状況になっているのですね。そうしますと、ゲノム情報を用いて、よくトレーサビリティということがいわれますが、例えば耐性菌がヒトからヒトへ伝播しているときに追跡できるということなのですか。

黒田　追跡にかかわる貴重な情報であるということと、ゲノム情報の進化速度が細菌、バクテリアにとってこれぐらいのスピードでというのがわかりつつあります。我々は主に結核菌を中

心に仕事をしているのですが、440万塩基ある中で約１年間で0.5カ所しか変わらないといわれていて、それくらいのスピードの遅い変異であれば、株と株、分離株と分離株の違いを見極めることが可能です。そういう意味でのアウトブレークを一つの集団としてまとめたり、または紛れ込みなどゲノム情報で別のかたちの集団として分けることも可能になっています。

大西　例えば、臨床の現場で、ある病棟で耐性菌が出てしまった場合に、その中でいろいろ伝播したのか、外から持ち込まれたのか、なかなかわからなくて、環境を調べたり、状況を調べたりしますが、そういうもののチェックや解明にも、このゲノム情報が非常に有用なのでしょうか。

黒田　今、我々は、それについても中心に取り組んでいて、まず多くの病院で複数の菌種、例えば大腸菌とクレブシエラが同時に薬剤耐性の院内感染型として出てきます。よくよく調べてみると、同一のプラスミドを持っているという、多菌種が同一の耐性遺伝子によるアウトブレークが生じることが知られています。それらを見るために、細菌種はもちろんのこと、プラスミドも配列情報としてきれいに解読することによって、同じか、同じでないかをみる。かつ、その配列が日本ではよくあるものなのか。海外のある国で今、アウトブレーク、パンデミックになっている、そういった情報との照合も含めて、輸入症例、もしくは国内のまだ根づいているものをきれいにできないのかという推測になってしまいますが、次の対策の一助になればと考えています。

大西　持ち込みとか、そういうことも判定ができるのですね。

黒田　できるようなデータベースができつつあるところです。

大西　ゲノム情報を活用していろいろな対策がだいぶ変わってきたのですね。あとは、臨床の現場のいわゆる検査の迅速診断、それにもだいぶ応用されてきているのでしょうか。

黒田　少し話が飛んでしまいますが、もともと薬剤耐性を迅速に調べることで、おそらく抗菌薬適正使用等でのアプローチをよりサポートできると考えられます。分離等をしてしまうと、少なくとも数日かかるところを迅速診断、今でいう例えば自動多項目検査法というものを各社が出していますので、そういったものを活用するのが一つだと思います。

ただ、ゲノム情報というのは全体を見られますので、一度に、どこから来てどこへ行くのか、同時に薬剤耐性も判定できることもあります。分離株のゲノム情報を得ることは全体に公衆衛生にも院内感染対策にもつながると同時に、患者さんの抗菌薬適正使用にもアドバイス、サポート、サジェスチョ

ンができます。

大西　患者分離株を丸ごと明確にできるのですね。そうすれば、今、いろいろな病気で個別診療がよくいわれていますが、そういったことにもつながると考えてよいのでしょうか。

黒田　そういう未来を期待しているところでして、現状、CLSIまたはEUCASTといったMICのブレイクポイントを決め、提案しているコミッティーでは、まだゲノム情報だけで予測するのは時期尚早であると。ゲノムデータベースも少ないですし、それに対応する薬剤感受性プロファイルのリストもそうあるわけではありません。ただ、データベースとして数がそろっていけば、今はまだゼロが２つ３つのところが、もう1,000倍と、いずれ増える可能性があります。そういった照合データベースの充実で、迅速診断は十分可能だと思っています。

その一例として、今XDR-TB、MDR-TBといった超多剤耐性、多剤耐性結核に対して、イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナビド等の薬剤感受性を、ゲノムの情報だけで推定できるところまで近づいています。これは世界の取り組みとして行われていて、我々もその中に一つ、情報解析ツールというかたちで開発して取り組んでいます。

大西　そうしますと、様々な院内感染対策や食中毒などもいろいろ問題になりますが、将来的にはそういう調査にもゲノム情報、病原体のゲノミックスはかなり応用されてくると考えてよいですか。

黒田　米国のFDA、CDCにとっては、20万株のサルモネラ、大腸菌、キャンピロバクター、リステリアといった食中毒に関連する細菌のゲノム情報を集めています。いずれそういった配列がアーカイブとして残るので、いざ次にアウトブレークが起きたとき、何に該当するのかといった照合がいち早く、A、T、G、CというDNAの塩基配列のワードサーチをするというかたちで検索が可能になります。

大西　例えば、日本でも大腸菌のO-157の食中毒が問題になりましたが、そういったことも迅速にゲノム情報が臨床の現場で応用できるということなのでしょうか。

黒田　米国では応用されており、世界的にも応用すべきだと思います。

大西　結核の話に戻しますが、結核でも培養の結果が出るのになかなか時間がかかったり、臨床の現場では対応が遅くて、結核でないと思ったら実は結核だったとか、いろいろ苦労していると思うのです。どの薬が効くのか効かないのか。どうしてもかなりタイムラグがあるように思うのですが、遺伝子情報を活用してもう少し何とかなるのでしょうか。

黒田　ここはおそらく感度、特異度、

精度にも問題があり、迅速性を求めるには喀痰から感度よくターゲットのゲノム配列を抽出することができればよいのですが、今はまだ培養菌のゲノム情報という、いったん培養することが必要になっていて、ダイレクト検査に必要な増感、増幅をもう少しチャレンジして開発していかなければいけません。それがクリアできれば、あとはいろいろな解析、パイプライン等、世界中の取り組みで充実していますので、最初のところの感度をよくすることが肝だと思います。

大西　ありがとうございました。

耐性菌と抗菌薬適正使用の最前線（Ⅱ）

畜産・水産領域での耐性菌

酪農学園大学動物薬教育研究センター教授
田　村　　豊
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　動物分野の薬剤耐性に関する問題をうかがいます。

動物にも、魚、ウシ、ブタ等ありますが、実際にどれが対象になりますか。

田村　抗菌薬は今おっしゃったすべての動物種と、イヌやネコに対しても使われています。食用動物に使う抗菌薬には大きく２種類あり、一つは治療用の抗菌薬、もう一つは成長促進用で、えさに微量に混ぜて長期間投与する使い方があります。これを飼料添加物と呼んでいます。

齊藤　治療用はヒトと同じような感覚だと思うのですが、成長促進用はどういうものなのでしょうか。

田村　これは歴史的には非常に古くて、ペニシリンがヒトに臨床応用されたのと同じ時期にそういう報告があり、畜産にとっては非常に良い方法ということで世界的に普及されたものです。ただ、成長促進の明確なメカニズムがわからないことや、治療以外の目的で使うことに対していろいろな批判もあるので、ヨーロッパではすでにすべて禁止されています。

齊藤　成長促進用はえさに入っているのですか。

田村　製造段階でえさに添加するやり方で、農家がそのえさを与えることによって家畜が抗菌薬を取り込むことになります。

齊藤　量的には少ないのでしょうか。

田村　濃度としてppm単位ですので、非常に微量な量ですが、それで成長促進効果があるということは、農家にとって非常に有用な資材になっています。

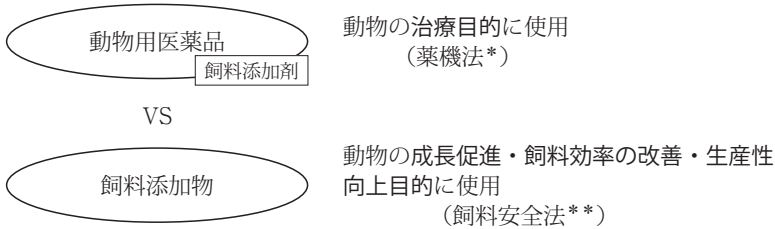
齊藤　えさをたくさん食べさせるより、より効率的ということですね。

田村　そういうことです。

齊藤　微量であっても、それが耐性菌の原因かもしれないということで、どういったかたちで調査されているのでしょう。

田村　1999年に農林水産省の動物医薬品検査所というところが中心になって、全国の家畜保健衛生所と連携して家畜衛生分野の薬剤耐性モニタリング調査という制度ができました。その中

図1　動物用医薬品 vs 飼料添加物



＊　：医薬品、医療機器等の品質、有効性および安全性の確保等に関する法律
＊＊：飼料の安全性の確保および品質の改善に関する法律

で治療用の抗菌薬あるいは成長促進用の飼料添加物を投与した動物から、我々は指標細菌と呼んでいますが、大腸菌と腸球菌の薬剤感受性をずっと追いかけています。

齊藤　その中で耐性菌が見つかりつつあるのですか。

田村　耐性菌の性質上、どうしても耐性菌は検出されます。毎年モニタリングすることによって、耐性の割合が増えるかどうかを監視しています。最近の例ですと、肉用鶏で第三世代セファロスポリンの耐性大腸菌が急激に増えました。それは農家が抗菌薬を不適切に使用をしていたからだとわかりました。企業が自主的にそういうやり方をやめさせたところ、耐性菌の割合が元に戻ったという事例もあるので、モニタリングで毎年調査することは非常に重要だと私は考えています。

齊藤　モニタリングの結果、例えば使用禁止もあるのですか。

田村　科学的な食品媒介性のリスク評価は内閣府の食品安全委員会で行っていまして、そこでヒトに対する定性的なリスクを推定し、低度・中等度・高度と評価されます。それに基づいて農林水産省により規制措置が取られます。例えば、最近ではコリスチンが問題になっていて、飼料添加物の硫酸コリスチンについてはリスクが中等度という結果が出て、2018年7月に農家段階での使用は禁止することになりました。

齊藤　今、手持ちのえさも使ってはいけないという厳しいものなのですね。

田村　そうですね。厳しい措置だと思います。

齊藤　今コリスチンの話が出ましたが、ほかにも何かあるのですか。

田村　もう一つは、医療上重要なシナシッドと同じストレプトブラミン系であるバージニアマイシンという抗菌薬についても同じような措置が取られ

図２　家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制

１．目的
- 薬剤耐性をモニタリング
- リスク評価の基礎資料
- 慎重使用に反映

２．設立：2000年（1999年予備調査）

３．実施体制
- 農林水産省動物医薬品検査所
- 全国の家畜保健衛生所とネットワーク

４．薬剤耐性菌調査
- 抗菌剤使用量の調査
- 指標細菌（大腸菌、腸球菌）
- 食品媒介性病原細菌（サルモネラ、キャンピロバクター）

５．成績の公表
- 家畜衛生週報、学会・専門誌
- www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html

ることになっています。

齊藤　ということで、体制が取られつつあるということですが、日本での耐性菌の現況はだいたいわかっているということですね。ほかの先進国でもかなりわかっているのでしょうか。

田村　各先進国にはそれぞれ薬剤耐性モニタリング調査の仕組みがあります。例えば米国ではNARMS、スウェーデンではSVARM、デンマークではDANMAPといったような仕組みがあり、そこでは動物と医療についてのモニタリング成績がネット上で公開されています。

齊藤　そういったところからの輸入の場合には、ある程度その辺を踏まえているのですね。

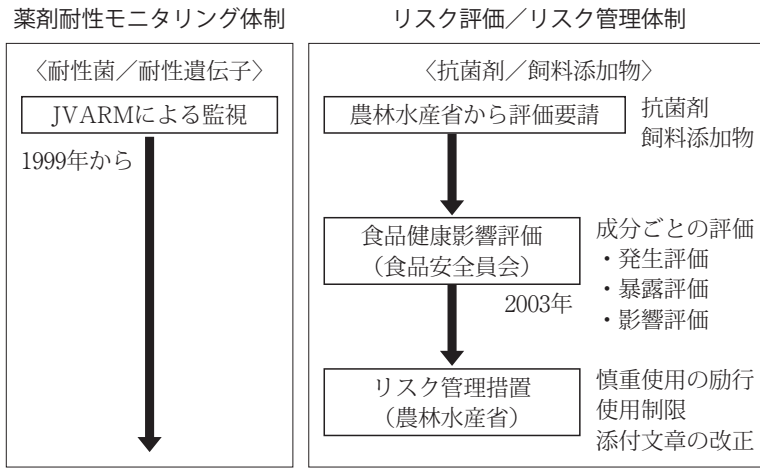
田村　それと動物検疫所で細菌検査も行っていますが、残念ながら耐性菌が検出されることが輸入を止める理由にはなりません。重要な耐性菌が検出された場合には相手国にそういうものを含まないようにしてほしいという要望を出すことになります。

齊藤　日本だけで頑張っても頑張りきれない側面があるのですね。

田村　先ほど申し上げたリスク管理措置は、あくまで日本国内の規制ですので、日本の国内を強化しても、輸入してくる動物なり肉は規制の対象外になることから、その辺のバランスが非常に重要かと思っています。

齊藤　実際、肉からヒトに移行するというのは、肉に菌がついているとい

図3　動物に使用する抗菌薬の規制の概要



うことですか。

田村　どうしても食肉の場合は無菌にはできません。例えばと畜場で動物の腸管内に耐性菌が含まれているとすると、今できるだけ腸内容物が肉につかないような措置が取られていますが、それには限界があります。食肉を生で食べることがあれば、ヒトに伝播することになります。例えば、キャンピロバクターやサルモネラはその例かと思います。

齊藤　耐性菌がヒトにうつったという報告、モニタリング調査もあるのでしょうか。

田村　現在、動物の調査は農林水産省がやっていて、JVARM（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring）と呼んでいます。ヒトの場合は院内感染対策ということで、JANIS（院内感染対策サーベイランス）という仕組みがあります。ただ、残念ながら今のところ研究段階であり、連携が十分に取れていません。先般、日本で決めた薬剤耐性対策アクションプランの中で、統一した動向調査をすることが明記されていますので、近い将来、それらが強力に連携することを期待しています。また、これまで対象外であった水産とペットについてもJVARMの枠組みに入れることになっています。

齊藤　成長促進用はモニタリングしているから体制が取られつつある。もう一つの、動物が病気になったときの治療用における抗菌薬の使い方はどうなりますか。

田村　今のところ、医療上重要な抗菌薬、例えば第三世代セファロスポリンやフルオロキノロンというものについては、動物分野では二次選択薬になっています。ですので、一次選択薬が無効でなければ使えません。例えば、農業共済組合の薬価では給付の対象にならないので、その辺がリスク管理されていることになります。

齊藤　今先生がおっしゃった農業共済組合は、そういう治療を行った場合に保険のようなかたちになるということでしょうか。

田村　ヒトの保険と全く同じ仕組みです。ですので、給付の対象にならないことは農家にとって非常に大きな痛手になるため、そういう使い方が守られていくことになります。

齊藤　それを使った場合に保険の対象にならないということは、持ち出しになってしまうことから、それが使用を抑制する因子となっているのですね。

田村　臨床獣医師はそのことでまず二次選択薬を最初から使うことはあり得ないです。

齊藤　ヒトですと、例えば風邪を引いた人に抗菌薬を頼まれると医師が出してしまう話がありますが、いかがですか。

田村　食用動物の場合は、食肉としてヒトが食べますので、その辺は厳格な管理がされているということです。これから問題なのはペットだと思います。

齊藤　ペットの数も多いですが、そこへの対策は今後の問題ですか。

田村　そうです。やっと2018年からモニタリングが始まったというところです。

齊藤　いずれにせよ、抗菌薬を適切に使うという原則は、変わらないのですね。

田村　ヒトの医療と全く変わりません。

齊藤　どうもありがとうございました。

耐性菌と抗菌薬適正使用の最前線（Ⅱ）

AMR対策アクションプラン

厚生労働省健康局結核感染症課課長補佐
髙　倉　俊　二
（聞き手　大西　真）

大西　髙倉先生、AMR（薬剤耐性）対策アクションプランについてうかがいたいと思います。

AMR対策アクションプランの策定に至るまでの国際的な経緯から教えていただけますか。

髙倉　薬剤耐性、AMRというのは、1980年代後半から1990年代にかけて、例えばMRSAや、欧米ではVRE、そういった耐性菌による院内感染が問題になり、医療の現場では随分と以前から問題視されていました。これがその後、いわゆる市中の感染症の患者さんにも見られるようになったり、この耐性を誘導する抗微生物薬の使用はヒトだけの問題ではないといったような研究成果も続々出てくるようになり、世界で取り組まなければならない問題だという認識が、2000年以降、特に2010年ぐらいから高まってきました。そういう中で、2015年にWHOが薬剤耐性に対して世界で取り組もうというグローバルアクションプランを策定しました。これが国際社会から注目される、たいへん大きな契機になったと思われます。

その後、日本で行われた伊勢志摩サミットと同じ年に行われた、G７の保健大臣会合などでもAMRが大きな国際課題として取り上げられるようになって、WHOおよびサミットでの動きに呼応するかたちで、各国がおのおのの国での薬剤耐性対策のアクションプランを策定する流れになってきたのです。そういう経緯を受けまして、2016年４月に日本の厚生労働省、農林水産省をはじめとした関係省庁が集まって、内閣の主導のもとで日本のアクションプランが策定されました。

大西　国際的に非常に重要な課題ということで、全世界的に取り組まなければいけないのですね。

髙倉　そうですね。

大西　具体的にアクションプランには幾つかの目標があるとうかがっていますが、それを教えていただけますか。

髙倉　日本のアクションプランは６つの分野に対して目標を立てています。

１番目が普及・啓発や教育です。

AMRの問題は、一般の方々にはちょっと理解が難しいところがあります。その対策の重要性も含めて、十分に普及・啓発していかないといけないということです。

２番目が動向調査あるいは監視です。実際にAMRの状況が各国あるいは世界あるいは医療以外の分野も含めて、どういう状況にあるのか。その誘因となっている抗微生物薬の使用状況はどうか、といったことをモニタリングしなければいけないのです。

３番目は感染予防・管理です。先ほど薬剤耐性菌は最初に医療現場で問題になったと申し上げましたが、医療現場における感染対策はもちろん、一般の方に関しても、手指衛生や咳エチケット、あるいは予防のためのワクチンの接種といったことも同時に普及していかないと対策が進まないだろうと、この目標になっています。

４番目、こちらは医療現場の方にたいへん重要になってくるポイントとして、抗微生物薬の適正使用があります。医療分野あるいは農業、畜・水産業の分野のおのおので抗微生物薬が使用されていますが、基本的には、当然のことながら、患者さんの治療や動物への医療の目的で必要になってくるものです。しかしある意味、効果がたいへん優れた薬剤なので、どうしても現場の人間としては使い過ぎてしまう。ややもすると必要でないところにも念のためと使ってしまう。そういう傾向があります。したがって抗微生物薬をより厳密に、必要な方に必要なものだけを使うということを徹底していくというのが適正使用の考え方です。

５番目が研究開発です。抗微生物薬は20世紀にはたいへん多く開発されて実用化されてきましたが、2000年を越えたあたりから研究開発にかなりブレーキがかかってきているのです。これは様々な原因が考えられるのですが、結果的には新たな薬剤の開発が明らかに滞っている。日本だけでなく、世界的な状況なのです。ですので、今後もまだ我々を悩ませるであろう薬剤耐性菌の感染症治療に対し、有効な薬の開発が追いついていかないと、今後も問題は拡大するばかりだということから、目標になっています。

６番目、これは日本が独自に策定した目標で、国際協力です。先ほどAMRは世界的な問題だと申しましたが、もちろん先進国の間でも研究開発を含めて協力を強くしていかないといけません。しかしいわゆる開発途上国においても、医療システムや医薬品に関する行政、その他が未熟なために、薬剤耐性の問題がより拡大しやすいような状況があります。こういったところに先進国がリーダーシップを取り、周辺の国々も巻き込みながら、同じ方向に向かって対策を進めなければならない、これも一つ目標に掲げています（**表**）。

表　AMR対策アクションプラン（2016〜2020）

1．普及・啓発・教育
- 1.1　国民に対する薬剤耐性の知識・理解に関する普及・啓発活動の推進
- 1.2　関連分野の専門職に対する薬剤耐性に関する教育、研修の推進

2．動向調査・監視
- 2.1　医療・介護分野における薬剤耐性に関する動向調査の強化
- 2.2　医療機関における抗微生物薬使用量の動向の把握
- 2.3　畜・水産、獣医療等における動向調査・監視の強化
- 2.4　医療機関、検査機関、行政機関等における薬剤耐性に対する検査手法の標準化と検査機能の強化
- 2.5　ヒト、動物、食品、環境等に関する統合的なワンヘルス動向調査の実施

3．感染予防・管理
- 3.1　医療、介護における感染予防・管理と地域連携の推進
- 3.2　畜・水産、獣医療、食品加工・流通過程における感染予防・管理の推進
- 3.3　薬剤耐性感染症の集団発生への対応能力の強化

4．抗微生物製剤の適正使用
- 4.1　医療機関における抗微生物薬の適正使用の推進
- 4.2　畜・水産、獣医療等における動物用抗菌性物質の慎重な使用の徹底

5．研究開発
- 5.1　薬剤耐性の発生・伝播機序および社会経済に与える影響を明らかにするための研究の推進
- 5.2　薬剤耐性に関する普及啓発・教育、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用に関する研究の推進
- 5.3　感染症に対する既存の予防・診断・治療法の最適化に資する研究開発の推進
- 5.4　新たな予防・診断・治療法等の開発に資する研究および産学官連携の推進
- 5.5　薬剤耐性の研究および薬剤耐性感染症に対する新たな予防・診断・治療法等の研究開発に関する国際共同研究の推進

6．国際協力
- 6.1　薬剤耐性に関する国際的な施策に係る日本の主導力の発揮
- 6.2　薬剤耐性に関するグローバル・アクションプラン達成のための国際協力の展開

（2016年４月５日　国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議）

以上が日本のAMR対策アクションプランの６つの目標となっています。

大西　先ほどの４つ目の目標との関連ですが、現場では抗菌薬の適正使用に具体的にどう取り組んでいったらいいか。そのあたりについて少し詳しくお話しいただけますか。

髙倉　アクションプランをつくるときに、現在の日本の状況が調査されたのですが、その結果、日本の医療分野で使われている抗菌薬、抗微生物薬のおよそ９割がいわゆる外来で処方されている経口抗菌薬であることがわかりました。もう１点わかったことは、その中で日本はほかの国と比較したときに広域抗菌薬の使用の割合がたいへん高いということです。

大西　第三世代のセフェムとか、今問題になっていますよね。

髙倉　はい。第三世代のセフェム、あるいはフルオロキノロン、マクロライドといったような薬です。まず抗微生物薬による薬剤耐性菌への影響を少しでも少なくするために、使用量を少なくしないといけない。一方で医療において感染症治療の効果はしっかりと保たないといけない。これらのことから必要以上に使っている「以上」の部分をいかに安全に減らしていくかが課題になってくるのです。

そこで、先ほど日本の状況で問題と思われる、外来で抗菌薬が必要以上に使われているであろう領域にまずは照準を絞って、必要な場合と、そうでない場合をどうすれば見分けられるのかを解説、広く現場の方々に知ってもらわなければいけない。そういう考え方で「抗微生物薬適正使用の手引き」というものを作成して、2017年、公表して広く配布したところです。

大西　単なる感冒でついつい予防的に抗生剤を出すことがありますよね。第三世代だとかなり効くのではないかと思って、使ってしまいがちです。現場の教育が非常に重要になりますが、なかなかたいへんだと思うのですが。

髙倉　いわば習慣になってしまっている部分も多少なりともあると思うのです。医師も、念のためにとの処方にどうしてもいきやすい。一方、患者さんも抗菌薬を出してもらうと安心感がある。そういう相互作用的なかたちで習慣化している部分が、すべてではなくても、一定の程度であると思います。そこで、医療者に対する教育や啓発も当然必要ですが、国民の皆様にも広くこの問題を知っていただいて、抗菌薬は相互の理解のもとで必要なときだけに限る、そういう方向で啓発を進めていこうとしています。

大西　最後に、ワンヘルスの観点も今重要だといわれていて、ヒトだけではなく、動物や環境、そういうものも絡んでくるのですね。

髙倉　そうですね。動物の領域でも、病気になった家畜の治療の目的での使

用は当然ですが、飼育されている環境の中で感染症が起こった場合、おそらくヒトの領域より広がりやすいので、独特の使用法があると思います。使われている薬の量や種類などは随分と違いますし、農業の分野を含めて、できるだけヒトの耐性菌への影響の少ないものに限定していく。そういった動きは以前からありますので、これらをこのアクションプランでさらに進めていっていただこうとしています。

一方、環境のほうですが、動物・環境・ヒトという微生物が伝わってしまう危険性はあるのですが、その相互関係は、まだ厳密にはわかっていない部分がたいへん多いので、まずどのような状態、動向にあるのかという調査、研究をもう少し進めながら、リスク評価・リスク管理の観点を持ち、最終的にヒト・医療・動物・環境の各分野それぞれで、最終的なヒトへの影響が少なくなるような方策を考えていく必要があります。

大西　重要な視点ですね。

髙倉　それがワンヘルスの考え方です。

大西　どうもありがとうございました。