胸膜の肥厚と癒着

東京医科歯科大学 呼吸·睡眠制御学講座 准教授

玉 岡 明 洋

(聞き手 山内俊一)

胸膜の肥厚・癒着に関してご教示ください。 どういう疾患に見られますか。

<香川県開業医>

山内 玉岡先生、胸膜の肥厚・癒着といいますと、昔から健康診断のX線で肺尖部のあたりが何となくもやついていると、すぐにこういう診断名といいますか、所見が書かれるので、かえって精密検査をしないようなケースもあります。まず正しく診断、読影するコツですが、専門家の目から見たらどういったものなのでしょうか。

玉岡 おっしゃるとおりで、まず健診などでよく指摘される胸膜肥厚というのは、両側の肺尖部で、かつ左右が対称になっているものです。左右の肺尖部がギザギザして見えるような状態です。これはよくapical capと呼ばれているもので、ほとんどの場合は陳旧性の肺尖部の炎症や、周辺の胸膜の炎症が治った跡で、通常問題のない所見ですので、これは放置しておいても問題

はないだろうと思います。

山内 大半が陳旧性だろうと。ただ、これは違うというものにはどういった ものがあるのでしょうか。

玉岡 まず肺尖部の場合でも左右が対称でないような場合、例えば片側だけ胸膜が不整に厚くなっているような場合ですと、肺尖部から発生する肺がん、いわゆるパンコースト腫瘍のようなものが隠れている場合もありますので、注意が必要かと思います。いずれにせよ、そういう場合でも比較をしてみないとわからないことが多いので、可能であれば前年度のX線と比較して、胸膜の厚みがだんだん増してきていないかといったところを見ていきます。

山内 胸膜の肥厚・癒着という所見 は肺尖部というイメージが強いのです が、胸膜は全部にありますから、肺全

胸膜プラーク



両肺に石灰化を伴う胸膜プラークを 認める。

体でありうるのですね。

下岡 そうですね。典型的には肺尖 部で指摘されるX線の健診所見が多い のですが、例えば肺底部であれば肋横 隔膜角、CP angleとも呼んでいますが、 正常であればとがっているところが、 鈍になっている、dullになっているよ うな場合は、これも胸膜の炎症の治癒 に伴う胸膜癒着で、例えば陳旧性の結 核性胸膜炎の跡であったりする場合も あります。ただ、こういった場合も胸 水などの活動性の病変との鑑別がすご く難しいと思いますので、やはりこれ も過去のX線と比較して、それがもと もとdullになっていて変わっていない のか、去年はシャープだったのに、今 年はdullになっているのかでも、話が

陳旧性肺結核からの再発による 結核性胸膜炎と肺結核



右胸水貯留と右肺の結節影を認める。 左肺には陳旧性肺結核による石灰化 が見られる。

変わってくると思います。以前の写真 と比較してみることはすごく大事だと 思います。

山内 癒着が見られる場合、やはり 結核、肺がんには当然注意すると思う のですが、それ以外に重要な病変はあ りますか。

玉岡 例えば両側性に胸膜が石灰化を伴って肥厚しているような場合です。 石灰化があると陳旧性の結核性胸膜炎をつい考えてしまうのですが、両側性で、わりと広範に胸膜に沿って石灰化が見られるようなときは、アスベスト暴露に伴う胸膜病変を考えないといけません。そういったアスベスト暴露に伴う特徴的な胸膜肥厚の病変を胸膜肥厚斑、胸膜プラークと呼んでいます。 こういう所見を見たときには、受診者 の方にアスベスト暴露の既往や、職業 歴などをしっかりと聞いておく必要が あると思います。

山内 アスベストといいますと、この領域ではかなり重要なマークすべき 疾患とみてよいのですね。

玉岡 そうですね。胸膜プラークそのものはもちろん悪性疾患でもありませんし、害がない場合が多いのですが、アスベスト暴露歴があるとなると、将来的に胸膜中皮腫の発生リスク、肺がんの発生リスクが高いことになりますので、注意してその後の経過を追っていかないといけない場合もあると思います。

山内 アスベストによるものは、部位的には肺尖部はあまり多くないのでしょうか。

玉岡 おっしゃるとおりで、肺尖部は比較的少なくて、むしろアスベストに伴う胸膜の病変は中肺野から下肺野、あるいは横隔膜上にかけて見られることが多いと思います。

山内 肺尖部と下部のあたりの異常は比較的判断がつきやすいのですが、中葉・下葉の少し上のあたりの癒着となると普通のX線写真ではあまり異常所見の診断をつけられていないような気がするのですが。

玉岡 ただ、例えば前胸壁側に病変があるときは、胸膜上にあるものも肺内にあるように見えるので、そういっ

た場合に中肺野の胸膜プラークなどは、あたかも腫瘤影や結節影のように見えることがあります。それはそれで、例えば肺がん疑いとか腫瘍の疑いというかたちで指摘されることもありますね。 山内 当然 多発しているのでしょ

山内 当然、多発しているのでしょうね。

玉岡 そうですね。そういった胸膜 プラークの場合は多発して見られることが多いと思います。

山内 X線写真で異常が見られた場合に次に診断を進めるわけですが、まずは自覚症状の確認でしょうか。

玉岡 そうですね。胸膜炎などの活動性の炎症であれば、微熱や胸痛を伴うと思いますので、そういったときにはできるだけ早めに呼吸器内科専門医に紹介いただけるといいかと思います。

山内 あとは炎症性のCRPとか。

玉岡 そうですね。採血などで炎症があるかどうか判断していただくことはすごく大事だと思います。

山内 活動性かどうかは重要ですね。 玉岡 おっしゃるとおりです。

山内 結核の場合ですが、結核性胸膜炎の特徴は何かあるのでしょうか。 部位的なものとか。

玉岡 結核性胸膜炎の場合も、まず 胸水がたまるところから始まってきま すので、活動性の結核性胸膜炎の場合 であれば、肋横隔膜角のところがdull になってくるということと、患者さん の症状としても、それに伴う微熱や胸 痛、倦怠感、寝汗が見られることが多いですね。あとは経過がゆっくりです。 例えば、細菌性の胸膜炎などであれば 急性の症状が強いですが、結核性胸膜 炎の場合はゆっくり発症してくること が多いですので、そういった経過と併せて判断しなければいけないかと思い ます。

山内 フォローアップが非常に重要 だということですね。

玉岡 そうですね。

山内 フォローアップの期間ですが、 どのぐらいが適切なのでしょう。

玉岡 なかなか難しいところですが、 去年のX線と比べて、変化がないよう な場合であれば1年ごとのフォローで いいと思うのですが、初めて見たX線 で胸膜癒着か、あるいは胸水なのかと いう区別が難しいような場合は、もう 少し短期間、例えば3カ月とか、場合 によっては1カ月とかいう短いスパン でフォローしていただくことも必要か と思います。

山内 最後になりますが、X線写真上の肥厚・癒着ですが、最近、高齢者が増えてきて、施設入所時などにこういった写真の判読依頼がけっこう多いのですが、高齢者の場合はなかなか難しいですね。

玉岡 高齢者の方の場合は、過去に 結核を含めたいろいろな感染症の既往 があったり、手術を受けている方もい らっしゃると思いますし、いろいろな 疾患を合併されているので、おそらく 陳旧性の炎症が多いと思います。そう いったところは症状なども併せて総合 的に判断せざるを得ないかと思います。

山内 高齢者のCRPもいろいろな原 因で少し高いという方はけっこういま すね。

玉岡 実際はなかなか判断が難しいですね。

山内 X線写真も、姿勢が崩れたり して、毎回、形が違っていたりしてい ます。

玉岡 なかなか指示どおりに撮影できない方が多いかと思います。

山内 そういった場合には、喀痰検 査などを重視することになりますか。

玉岡 そうですね。ぜひ総合的に判断していただけたらと思います。

山内 やはり時代の流れからいった ら、可能であればCTスキャンを撮る ほうがよいでしょうか。

玉岡 すべてをCTに、というのは それはまた問題かと思うのですが、迷 われたときにはCTを撮っていただく のがいいと考えます。

山内 いずれにしても、単純なX線 写真ですが、情報量が非常に多いこと は事実で、簡便さもあります。きちん と見ていく必要性があるのですね。

玉岡 そうだと思います。

山内 ありがとうございました。

黄砂やPM2.5の上下気道への影響

大分県立看護科学大学生体反応学研究室教授

市瀬孝道

(聞き手 池脇克則)

黄砂やPM2.5が上下気道に及ぼす影響や疾患をご教示ください。

<三重県開業医>

池脇 黄砂、PM2.5はいろいろなところで最近耳にしますが、果たしてどこから飛んでくる、どんなものなのかというところから教えてください。

市瀬 黄砂は中国の内陸部のゴビ砂 漠とか、遠いところだとタクラマカン 砂漠、そういうところで発生した砂の 塵です。それが低気圧で舞い上がって 日本に運ばれてくる。特に 4~5月ぐらいに日本では多く見られるため、春の風物詩として昔からいわれていたものです。

PM2.5という粒子状物質は、日本国内でも発生しますが、中国の工場地帯から発生する煤、あるいは自動車の排ガスに含まれています。春先に黄砂とともにPM2.5が日本に越境粒子状物質として飛来してきますので、問題になっているところです。

池脇 黄砂は自然の砂が、PM2.5は

工場から発生するほこりやディーゼル 車から出るガスが気流とともに来る。 そして時期的には $4\sim5$ 月が一番多い のですね。

市瀬 ちょうど偏西風がそのころ一 番吹いていますので、一番来やすい時 期かと思います。

池脇 PM2.5がいろいろな意味で体に悪いというのは理解できるのですが、黄砂は砂ですから、砂が悪さをするのかと思うのですけれども、これもやはり悪いのでしょうか。

市瀬 砂にもPM2.5ぐらいの小さな砂があり、それが気道の中に入りやすいということと、黄砂は微生物を運ぶ箱船といわれていて、たくさんの細菌、真菌、ウイルスなどがついているといわれています。これらが黄砂にくっついて飛んできますので、そういう微生物の影響が大きいようです。

池脇 黄砂は、砂漠の環境があるにしても、基本は偏西風によるため以前からあった。一方で、PM2.5は工業の変遷などによって比較的最近問題になってきた。こういう理解でよいですか。

市瀬 中国の北京とか上海でよく PM2.5が問題になっていますが、ああいうものが偏西風に乗って日本に来てしまうのです。

池脇 日本には偏西風によって中国から飛来しますが、PM2.5に関しては、海外でも以前から問題になっていたのでしょうか。

市瀬 そうですね。アメリカなどではずっと以前から問題視されていて、日本よりも早くPM2.5の環境基準値ができました。

池脇 海外と日本のPM2.5の問題意識の違いについてですが、日本の場合は中国から越境して来るものがありますが、アメリカの場合は国内で生まれたものなのでしょうか。

市瀬 アメリカは大きな都会で自動車等によってものすごくPM2.5が発生したので、早く環境基準値をつくろうということで、1997年に基準値が設定されました。日本は、国内で発生するPM2.5とともに中国の越境粒子状物質が多いということもあって、日本でもPM2.5の基準値をつくらないといけないということになり、2009年に基準値が決まったと思います。

池脇 そういったものが日本に舞い

降りてきて、人体に障害を与えるわけですが、上気道、呼吸器系への影響はどのようなものなのでしょう。

市瀬 主に鼻や気管支がメインです が、鼻の場合はちょうど黄砂やPM2.5 が飛来する時期と花粉症のピークが重 なりますので、その影響が強く出ます。 花粉といいますと、ヒノキとかスギな どがありますけれども、臨床の医師な どは黄砂が飛来すると来院率が上がる と報告しています。主に最初はくしゃ み、鼻水、鼻漏タイプのアレルギー症 状が出ているのですが、黄砂が来ると 鼻閉タイプに変わるといいます。特に 下鼻甲介の粘膜上皮の肥厚とか発赤、 浮腫、それによる鼻づまりが強くなる ということです。そういう症状が強く 出るとともに、のどの痛みとか違和感 なども見られるということです。

池脇 時期によっては花粉と黄砂と PM2.5が相乗的に働いてしまっている。

市瀬 ちょうど火に油を注ぐような 感じで黄砂が油のような役割をします が、黄砂そのものは病気は起こさない です。中国の発生地では黄砂自体が肺 炎を起こしたりしますけれども、日本 はそんなに濃度が高くないので、むし ろ花粉症などを悪化させる作用がある ということが疫学調査でわかっていま す。

池脇 花粉に比べるとPM2.5は小さ な粒子ということですが、吸い込むと、 肺胞レベルまで入っていくのでしょう

か。

市瀬 黄砂は気管から気管支まで入ります。PM2.5は肺胞の奥まで入りますので、そういうものが越境粒子状物質として飛来してくると、喘息などが悪化することが報告されています。

池脇 肺胞のレベルまで入ったPM 2.5は、例えば炎症を惹起するとか、そういうことなのでしょうか。

市瀬 日本のPM2.5濃度レベルで肺胞に炎症を起こすか否かはまだわかっていないのです。黄砂の方はもともと気管支喘息があるお子さんとか成人の方に影響がみられ、気管支喘息を持った成人の方の約10~23%が悪化して、ピークフローが下がるということです。これは鳥取大学の渡辺先生の研究なのですが、花粉症を併発している喘息の方、特にそういう方は悪くなるようです。

池脇 今回の質問は、そういったものがどういう疾患を起こすかとのことですが、喘息をお持ちの方、あるいはCOPDをお持ちの方、そういう方の病勢を悪化させるということですか。

市瀬 日本ではPM2.5や黄砂がCOPDを悪化させるというデータは出ていないのですが、中国ではあります。もうちょっと濃度が高いと多分COPDまでいくと思うのですが、日本では喘息の増悪です。特に注意しないといけないのはお子さんです。特に小学校の喘息を持ったお子さんには注意が必要です。

池脇 年中飛来しているとたいへんですけれども、これから来ますよという前触れを受けて、飛来する時期の対処ができればよい気がするのですが、具体的にどのように対処するのでしょう。

市瀬 気象庁の黄砂予報とか、そう いうものが今はリアルタイムで見られ ますので、2~3日前に中国大陸で起 こると、だいたい日本に来るのが2~ 3日後なので、喘息を持った方やその 保護者の方は、それを見計らって予防 しなくてはいけません。マスクをかけ たり、黄砂やPM2.5が来る日は、あま り外で活動しないとか、あとは窓を閉 めるとか、そういう予防行動が重要だ ということです。黄砂が飛来するとお 子さんの入院率が3.3倍に増加するとい うことを京都大学の金谷先生が報告し ていますが、そのような予防行動をす ると、入院率が随分下がるという疫学 結果も出ていますので、予防行動をす れば喘息の悪化は防げると思います。

池脇 小さな粒子ですけれども、一般的なマスクで対応できるのでしょうか。

市瀬 普通のマスクで大丈夫だと思います。PM2.5は小さいですけれども、マスクはメッシュになっていますから、どこかに引っかかりますので、それだけでも随分違うと思います。

池脇 どうもありがとうございました。

心音

国立成育医療研究センター循環器科診療部長

小野 博

(聞き手 池脇克則)

心音(心雑音も含む)についてご教示ください。

- 1. 現在の医療において心臓超音波が発達し、聴診で把握できない弁膜症等が検出されますが、日常診療における聴診の意義はいかがでしょうか。
- 2. 研修医の頃、坂本二哉先生が健診にて大動脈弁の二尖弁を聴き分けることが可能とのお話をうかがっていたが、その方法とは。私は学校健診にかかわって久しいですが、なかなか困難です。
- 3. 学校健診での心音で、もっとも大切なことはなんでしょうか。

< 鹿児島県開業医>

池脇 時々こういう診察の原点に立ち返らせるような質問をいただきます。 「心雑音を含む心音について教えてください」ということです。

最近は心臓超音波が発達して、ややもするとそちらに頼るような傾向がありますが、日常診療で聴診は意義があるのでしょうか。もちろんあると思いますが、どうでしょう。

小野 おっしゃるとおりです。私が 学生の時代、二十数年前に当時の循環 器内科の先生がおっしゃっていた言葉 に、「君らが僕らの年代になる時代に はもうエコーが聴診器替わりになって

いて、聴診器なんか使わない時代が来るんだよ」という話がありましたが、現在でも聴診は非常に大事な診断のツールだと思います。しかし今、聴診器で診断まで持っていこうという医師はほとんどいないと思います。幾つか教科書を読んできましたが、どの本を読んでも、聴診は費用もかからず、時間もかからず、非常に大切なスクリーニングツールである。そして、最終的な診断は、エコーでつけるべきであると書いてありました。聴診だけで診断をつけようと思っても時間がかかって、私が診ている小児、特に赤ちゃんでは

泣いていると全く心音が聞こえないこともあります。聴診はあくまでスクリーニングのツールとしてきちんと使うこと、それがおそらく現時点での聴診の一番大事な役割ではないかと考えています。

池脇 確かに、患者さん全員に心臓 超音波をするわけではありませんから、 聴診で何か怪しいと思ったら検査に持っていくという意味では聴診は大事と いうことですね。確認ですが、いわゆる聴診器というと、ベル型と膜型があって、それぞれ低音、中音、高音を聴き分けるのですね。

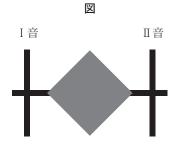
小野 私は、基本的にはベル型を用いて低調な雑音も逃さないようなかたちで心雑音を最初に聴き、同時に心音もよく聴き、その後必要であれば膜型を使うというやり方をしています。

池脇 今日の日常診療においても聴診の意義はある、特にスクリーニングにあるということですね。2つ目の質問は、坂本二哉先生、大動脈弁に関しては聴診の達人とうかがいました。

小野 坂本先生は東京大学の先生で、いまだに学会では坂本レクチャーといわれるセッションもあるぐらいで、非常にご高名な先生です。

池脇 坂本先生が大動脈弁の二尖弁 を聴き分ける。聴き分けるという意味 はどういうことなのでしょう。

小野 おそらく二尖弁の大動脈弁狭 窄症、いわゆる病的な狭窄と、高齢の



大動脈弁狭窄症で聴取する収縮期駆出性 雑音、いわゆるダイヤモンド型

方で聴取される、大動脈が硬化してきて、病気ではないけれども軽く狭窄が出てきた音、この2つの音を聴き分けるという意味ではないかと思います。

池脇 高齢者に多い狭窄、硬くなって、流出路が狭窄する場合の音と、解剖学的に二尖弁で狭窄する音の違いがあるのでしょうか。

小野 私も小児科医なので、実際、大動脈の硬化性の大動脈弁狭窄症の雑音というのはそれほど聴いたことはないのですが、一般的には硬化性の狭窄のほうが、音が小さく持続時間が短いといわれています。大動脈弁狭窄症の雑音はダイヤモンド型といわれていて、I音、Ⅱ音がはっきり聞こえて、真ん中でザーッと音がするのが特徴的といわれています。その中でも比較的小さくて短い感じの音が大動脈の硬化性の雑音、二尖弁は基本的に硬化性の雑音より大きい音がするといわれています。

池脇 この質問の最後に、学校健診

表 公立小・中・高校1年生(都内)の学校心臓検診で 初めて発見された器質的心疾患(2016年度)

受診者数初めて		中学校 1 年生	都立高校 1年生	計
発見された心疾患	47,877人	35,632人	4,105人	87,614人
心房中隔欠損症	8	6	0	14
肺動脈弁狭窄症	0	3	0	3
僧帽弁閉鎖不全症	0	1	1	2
大動脈弁閉鎖不全症	0	1	0	1
三尖弁閉鎖不全症	1	0	0	1
左室心筋緻密化障害	0	1	0	1
計	9	12	1	22
(%)	(0.019)	(0.034)	(0.024)	(0.025)

東京都予防医学協会年報 2018年版 第47号より引用

をずっとやっていて、なかなか困難ですと。収縮期の雑音を聴くこと自体は、困難ではないと思うのですが、ご質問の先生が、何か違うことを念頭に診ておられるということでしょうか。

小野 この質問はなかなか難しいですね。調べたところによると、健診で見つかる心臓の新たな病気はそれほど多くなく、例えば東京だと10万人以上の児童生徒、すなわち小学校1年生、中学校1年生、高校1年生が心臓検診というかたちで検診を受けますが、その中で15人程度の心房中隔欠損症(ASD)が見つかるといわれています。そのほかには、肺動脈弁狭窄症が3人程度で、見つかる心疾患はとても少ないです。その中で聴診での心雑音で見つかる患者さんが半分といわれています。すな

わち10人ぐらいは雑音で見つかるということになります。

これらの雑音は基本的には肺動脈弁狭窄症の雑音、要はASDも相対的な肺動脈弁狭窄症の収縮期雑音が聞こえます。先ほどお話しした大動脈弁狭窄の雑音よりも肺動脈弁狭窄症のほうが胸郭に近い位置にあり、しかも、肺野に比較的放散する雑音なので、聴きやすいと思います。それをきちんと聴けば、見逃すことはおそらくないと思います。学校健診は見逃すほうが問題になるので、基本的には雑音がある患者さんはすべて引っかけるという基本の姿勢が重要ではないかと思います。

池脇 3番目の質問にも答えていただいたと思うのですが、2番目に関しては聴き分けるのも聴診上だけでは限

界があって、少なくとも見逃さないという意味ではちょっと怪しい雑音が聞こえたら、その次は心臓超音波という流れでよいですね。

小野 その通りです。しかも、先ほどお話ししたとおり、坂本先生がおっしゃる二尖弁を聴き分けるというのは、高齢者の話で、学校健診の現場ではほぼ皆無ではないかと思います。

池脇 おそらく坂本先生も学校健診 のレベルでは求めていないと。

小野おっしゃるとおりです。

池脇 ASDとか肺動脈弁狭窄症の話をしていただきましたが、学校健診で大切なことというと、見逃してはいけない雑音になると思いますが。

小野 基本的には拡張期の雑音はすべて異常なので、これを見逃してはいけないと思います。例えば、ASDでも拡張期のランブルといって、相対的な三尖弁狭窄の雑音が聞こえることがあるので、それはまず見逃してはいけません。

そして、学校健診の場合は、二次で回ってくる患者さんのなかでも、無害性雑音、機能性雑音といった患者さんが比較的多いのです。しかし、この対応は難しいと思います。健診の教科書によると、学校健診でも心雑音があるなど、異常を指摘されると家族の心配が募るので、この雑音は聴き分けるべきであると書いてあるものが比較的多いのですが、私自身の考え方は、1週

間ぐらい様子をみていただいて、それで二次の外来に来ていただき、「大丈夫」というかたちでもよいと思うのです。見逃すよりも問題は少ないと思うので、基本的な姿勢は常に雑音があったら引っかけるということでいいかと思っています。

ただ、明らかにこれは器質的なものではなくて機能性雑音だという音が1つあり、それはスティル雑音というものです。ポン、ポンという感じの楽器をたたくような音が収縮期に聴取されます。これは僧帽弁の腱索をはじく音とか、左室流出路が共鳴する音だとか、いろいろいわれていますが、機序はわかっていません。このスティル雑音は典型的なので、この雑音は「ああ、正常だから、これは引っかけなくていいや」、ぐらいの感じでいいのではないかと思います。

池脇 先生が言われたことをまとめると、拡張期に雑音がしたら、これは異常だと。案外と機能性の雑音も多いということで、そのあたりは基本、超音波で確認をする。最後にちょっとうかがいたいのは、そういう雑音で来られたときに、もちろん心臓の超音波は行われるのでしょうが、例えば単純に胸部のレントゲンや、採血で心臓の負荷、BNPなどは行わないのでしょうか。

小野 先天性の心臓の構造異常の病気を考えるのであれば、BNPは取っても上がっていないことがほとんどです。

例えば心室中隔欠損が疑われる、大動脈弁狭窄が疑われるというときは、基本的にレントゲン、心電図、そして心エコーという3点セットで検査をします。心音を聴いて、ああ、これはあっても軽い肺動脈弁狭窄かなとか、これは明らかな機能性雑音だろうと思った患者さんは、親御さんの安心のためという理由が半分ぐらいあって、一応エコーだけすることが多いと思います。

池脇 学校健診を行っている先生も

多いと思うのですが、聴診で見極める よりは、怪しければ検査をするという 姿勢でよいのでしょうか。

小野 そうですね。健診はあくまでスクリーニングですので、見逃すことが一番問題かと思います。雑音が聴取され、これは明らかに機能性雑音ではないかもしれないと思うようであれば、それはすべて二次検診に回す。そういうやり方で全く問題はないと思います。

池脇 ありがとうございました。

好酸球性胃腸炎

埼玉医科大学病院総合診療内科教授

宮川義隆

(聞き手 池田志斈)

好酸球性胃腸炎についてご教示ください。

21歳男性、気管支喘息の既往があるが、現在症状なし。1カ月ほど前から食事の後15分くらいして決まって臍周囲の持続性の鈍痛(1~2時間)が続くようになり受診。一時下痢もあったが、現在はない。白血球12,300/µL、好酸球43%、IgE 444のため好酸球性胃腸炎を疑い、上部内視鏡検査を実施。急性胃腸炎所見で生検では好酸球性胃腸炎の基準は満たさず、PPIを投与して腹痛は改善、大腸検査は未実施。好酸球増加による他臓器の病変はないと思われますが、今後無症状であった場合、この好酸球増加を放置してよいのでしょうか。ご教示ください。

<長野県開業医>

池田 宮川先生、好酸球性胃腸炎の質問が来ています。難病指定もされている疾患なのでしょうか。

宮川 2015年に国の難病に指定されました。好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の2つを合わせて好酸球性消化管疾患という病名があります。

池田 好酸球性消化管疾患はどのような概念なのでしょうか。

宮川 基本的には食事、もしくはかびなどのアレルギーが原因で消化管に炎症が起きて、好酸球が臓器に浸潤し、

食べるとおなかが痛くなって、吐いた り下痢をするような病気です。

池田 何か食べたり、あるいはかびが生えたものを食べたりして、それで起こるのはわかるのですが、すぐに発症するのでしょうか。あるいは、2~3日たってからでしょうか。

宮川 個人差があるようで、今回の 相談の患者さんのように、食べてから 比較的短い時間で起きる場合と、ゆっ くり起きることもあるようです。

池田 食べてすぐ起こるなら原因が

わかりやすいと思うのですが、 $1 \sim 2$ 日たってしまうと、本当に食べ物の影響なのかと思う方もいると思うのですが。

宮川 それで診断がなかなか難しい とされているようです。

池田 逆にいうと、診断がついていない患者さんがすごくたくさんいるのでしょうか。

宮川 その可能性があると思います。 実際、国内の患者数も全く未知数で、 海外の統計によると、人口1万人当た り5人ぐらいといわれているのですが、 日本の疫学調査は始まったばかりで、 患者数は不明です。

池田 厚生労働省の班会議でもまだ データを集めている状態でしょうか。

宮川 2015年に難病指定されたばかりなので、正確な患者数は公表されていません。

池田 好酸球という言葉から、背景にはアレルギーがあるような方が多いのでしょうか。どのような方にこの病気は多いのでしょうか。

宮川 約半数の方はアトピー性皮膚炎、喘息といったアレルギーを合併していることが知られています。

池田 その一型なのですね。食べて 全身にじんましん様のものが出て、そ れから下痢したりすると、よくわかる のですが、皮膚の紅斑などはないので しょうか。

宮川 皮疹はありません。

池田 では、よけいわかりませんね。 宮川 採血と胃カメラなしでは診断 が難しいので、多くの患者さんは逆流 性食道炎と誤診されていたり、あとは 機能性胃腸障害、昔でいうところの自 律神経失調症による腹痛、心身症と診 断されている可能性が高いと思います。

ブスコパンが効かないので、胃カメラで調べると好酸球が浸潤していることはありうると思います。

池田 ちょっと厄介ですね。この発症機序といいますか、原因はわかっているのでしょうか。

宮川 ほとんどの場合がおそらく口から入る食物アレルギーだと考えられています。具体的に言いますと、日本人のアレルギーの原因のトップ3は卵、牛乳、小麦。それ以外はカニとかエビ、ナッツ、そば等が原因と考えられています。

池田 食物アレルギーでポピュラーなものですね。でも、皮膚には何もなくて消化管に出てくるのは非常にユニークな感じがします。

食物アレルギーというと、家族性発生もけっこうありますが、親子で同じような症状が見られる方はいるのでしょうか。

宮川 この疾患には、明確な遺伝も ありませんし、家族内の発症傾向につ いても現時点では不明とされています。

池田 そういった方がいることを頭に入れておかないと、全く家族歴もな

いし、症状も千差万別で、わからない のですね。

宮川 先ほど申し上げたように、内 科医も神経症や逆流性食道炎と誤診す る可能性はあると思います。

池田 診断のポイントになりますが、確定診断はどのように行われるのでしょうか。

宮川 まず問診でアレルギー性の合併症、喘息、アトピー性皮膚炎がないかどうかを確認することと、半数以上の方が採血をするとアレルギーのもとの好酸球が増えているので、おそらくそこで気がつくと思うのです。確定診断については、今回の症例のように、胃カメラで組織を取りますが、1カ所だけだと外れてしまうことが多いので、少なくとも5カ所以上の組織をつまんで好酸球がいるところを探すことがポイントになります。

池田 好酸球性消化管疾患という大きな概念になると、今度は胃だけではなくて、十二指腸なども取るのでしょうか。

宮川 欧米では、好酸球性食道炎が多いのですが、日本人では食道ではなくて、胃、小腸、大腸に病変が多いのです。今回の患者さんも、胃カメラで異常がなくても、もし今後、下痢とか腹痛が続くようであれば、小腸か大腸のカメラによって病理診断で好酸球浸潤の有無を確認することをおすすめしたいと思います。

池田 アジア人の場合はもう少し下 部のほうに近づいていかなければいけ ないのですね。

宮川 はい。

池田 取り方も難しいような感じが しますが、病理ではどのようなものが 取れるのでしょうか。

宮川 胃袋、小腸、大腸、すべて一緒ですが、カメラで小さな組織を取ってきて、顕微鏡でのぞきます。1視野当たり、高倍率で好酸球が20個以上あった場合、陽性と判定します。

池田 やはり好酸球が診断の根拠になるのですね。20個以上。

宮川 そうですね。

池田 それが1カ所でも取れれば診断がつくのですね。次に患者さんが気にされるのは、一体何がアレルギーの原因か。例えば、先ほどの小麦や卵など、通常のIgEラストなどで調べるのでしょうか。

宮川 もし私も開業していれば当然 IgEラストを真っ先に出すと思うのですが、総説を調べたところ、厄介なのはIgEラストを出しても見つかることはまれで、診断が難しいとされています。

池田 ではIgEラストも役に立たない。あと、よくプリックテストなどありますが、それも行われるのでしょうか。

宮川 プリックテストでは陽性になるといわれています。全例ではないの

ですが、皮膚科の医師にお願いして検査をする価値はあると思います。

池田 ある程度対象の食べ物が見つかったときによく、食べるのをやめて様子を見て、あとでチャレンジテストをすることなどもありますが、いかがでしょうか。

宮川 例えば、カニを食べて必ずおなかが痛くなるようであれば、本来であればカニを食べないようにというのが一番いいと思うのですが、原因確定のために、入院のうえ、チャレンジテストをすることは、一部の限られた施設で行われているようです。

池田 一般的にはちょっとやめてみようというかたちですね。

宮川 君子危うきに近寄らずという 言葉がありますように、避けていただ くのがいいと思います。

池田 それでわかればいいのですが、 わからない場合、何を食べても起こっ てしまうような場合はどのように治療 されるのでしょうか。

宮川 一番いい方法が、10~20mgの 少量のプレドニンを2週間ほど続けて いただくと、おなかの炎症が抑えられ て、腹痛、下痢等が消えることが知ら れています。

池田 例えば20mgにして始めますね。 2週間ぐらいして「いい」というとき は、すっぱりとやめてしまうのでしょ うか。それとも、少しずつ減量してい くのでしょうか。 **宮川** ステロイドの減量と中止のスピードは確立していないので、患者さんの症状を見ながら漸減、中止します。長期間使うと副作用が出ますので、私であればおそらく1カ月ぐらいで減らしていくと思います。

池田 特にアレルギーのもとがわからない場合は、やめるとまた少し出てしまったりすることがありますね。そのときはほかの例えば抗ヒスタミン薬を併用するなどといったことはあるのでしょうか。

宮川 抗ヒスタミン薬も有効とされているので、併用は適切だと思います。

池田 なるべくステロイドは長く使いたくないですよね。

宮川 はい。

池田 その場合は、ステロイドを漸減し、抗ヒスタミン薬を残しておくというパターンになるのでしょうか。

宮川 はい。ただ、これも難病に指定されたばかりで、治療法が確立していません。患者さんの症状を見ながら、いわゆる医師のさじ加減でやっているのが現状だと思います。

池田 よく一般の食物アレルギーで 経口減感作療法というのがあります。 その辺も確立されていないのでしょう か。

宮川 全く確立されていないです。 **池田** ということは、現時点では疑 われたものはやめて様子を見るだけと。 そして、よくわからない場合はステロ イドを出して、一定期間で減量して抗 ヒスタミン薬を置き換えていく。その ようなかたちなのでしょうか。

宮川 おそらくそれが標準的というか、無難な方法だと思います。

池田 なかなか難しいですね。患者 さんはどのような食べ物が原因かあま りわからないと、日常での食べ物も含 めて「どうしたらいいのか」という質 問があると思います。どのように指導 されるのでしょうか。

宮川 今回の患者さんの場合には幸い腹痛も改善して、下痢もないようなので、好酸球が多いといえども、経過観察ができると思います。ただ、今後症状が出た場合にどうするかは、治療を短期間行って経過を見るしか方法はないと思います。

池田 どうしていいかもあまり見通せていないような感じがするのですが、この病気があることによって何かほかの臓器や、関係している臓器の病変があるとか、そういうものはあるのでし

ようか。

宮川 好酸球性消化管疾患は原則として消化器の疾患ですので、ほかの臓器には出ないのですが、別な病気、例えば膠原病を合併している場合は、当然ながらほかの臓器に症状が出てくることがあると思います。

池田 質問で「好酸球増加による他臓器の病変はないと思われますが」というのはそのことを言われているのですね。

宮川 そうですね。好酸球性肺炎とか膠原病などが現時点ではないということをおっしゃっているのだと思います。

池田 逆に言いますと、この場合、 好酸球が上がっているので、この病気 だと確定する前に、ほかの病気も一応 疑っておくことが必要なのですね。

宮川 全身を見て鑑別診断を進めていただくのが肝要だと思います。

池田 どうもありがとうございました。

小腸炎

自治医科大学消化器内科准教授

矢 野 智 則

(聞き手 山内俊一)

小腸炎についてご教示ください。

53歳の生来病院にあまり縁のなかった男性です。受診日前夜より上中腹部痛が反復出現し、その都度少量の軟便が続いていたため来院されました。発熱はなく、上腹部全体に圧痛が強く、反跳痛も伴っていましたが、腹膜刺激症状は認めませんでした。腹部CT検査で小腸に広範な炎症性変化を認めたため、上記疾患と診断されました。

<大阪府開業医>

山内 矢野先生、昔は小腸に関する 疾患はほとんどわからなかったのですが、この質問にあるCT、最近のカプセル内視鏡でかなりいろいろなものが わかり始めてきているのでしょうね。

矢野 そうですね。今世紀に入ってから、カプセル内視鏡とバルーン内視鏡という新世代の内視鏡が出たことで、小腸疾患に対してかなり注目が集まるようになってきました。それと並行して、CTや各種医療機器の技術進歩に伴って、かなり小腸の病気にも診断がつくようになってきたのは、最近のトピックだと思います。

山内 やはり感染によるもの、ウイ

ルス性のものが多いのでしょうね。

矢野 そうですね。

山内 これらは一過性ですから、今回は除外するとして、それ以外のものでは、どういった疾病が多いのでしょうか。

矢野 今回の53歳というのは年齢層的には非典型例ですが、クローン病はやはり注意すべき疾患です。20代、30代でどちらかというと男性に多いといわれていまして、早い場合には中学生、高校生で発症する方もいるので、クローン病を考えておく必要があると思います。

山内 小腸に限局するタイプもある

ということですか。

矢野 そうですね。最近だと、小腸に病変を伴わないほうがむしろ少ないといわれていますし、あとは大腸の病変は治癒しても、小腸の病変だけ活動性が残る場合もあります。

山内 それ以外に注目されている疾 患はあるのでしょうか。

矢野 今回、50代の男性ということで、紹介しておきたい疾患に虚血性小腸炎があります。一般に虚血性大腸炎という、高齢女性のcommon diseaseとして非常によく知られた病気がありますが、虚血性の大腸炎ではなくて、虚血性の小腸炎はあまり知られていないのです。

山内 これはあまり我々も耳にしたことがないですが、具体的には大腸炎と同じようなものなのでしょうか。

矢野 特徴的なのが、女性ではなく て、むしろ男性が6割を占めるといわ れています。年齢層的にも60代前後が 多いといわれている疾患です。

山内 症状や所見で両者に違いはあるのでしょうか。

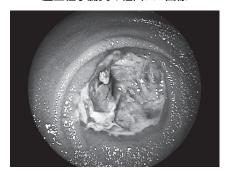
矢野 虚血ですから、最初は急な腹痛から始まります。虚血性大腸炎と異なるのは、多くの場合は38度を超えるような発熱を伴ったり、採血検査でのCRPがかなりの高値になります。10や20はざらにありますので、かなり重症の腸炎であることはそのあたりで察しがつくと思います。

虚血性小腸炎の狭窄の選択的造影画像



71歳男性の虚血性小腸炎。経口DBEで深部小腸に全周性潰瘍を伴う10cm長の狭窄を認め、小腸部分切除術となった。

虚血性小腸炎の経口DBE画像



山内 おなかはかなり痛いのが普通でしょうね。

矢野 そうですね。ただ、高齢になると生体反応が落ちて、それほど強くない場合もあるので、一概には言えませんが、腹痛を伴わないものはまずな

いと考えていいと思います。

山内 発熱、高度の炎症反応といいますと、むしろ誤診を起こしかねないところがありますね。

矢野 どうしても疾患頻度からして一般的な感染を最初に疑う場合が多いと思いますし、入院して、絶食、補液で保存的に加療しつつ、抗菌薬も使いながら、という治療が最初に行われると思います。幸いそれで絶食しますので、腸管安静が保たれます。そうすると一時的によくなるのですが、CRPがだいぶ下がりかけたところで食事を始めると、また再燃してしまうのが、かなり特徴的なところだと思います。

山内 小腸で局所的に起こっている 変化はあるのでしょうか。

矢野 虚血ですから、かなり炎症でむくむため、CTや超音波で小腸壁の肥厚としてとらえられます。

山内 狭窄を引き起こすといったこともあるのでしょうか。

矢野 虚血性大腸炎で狭窄を起こすことは非常にまれだと思うのですが、虚血性小腸炎では7割以上で狭窄するといわれているので、ここがかなり厄介な点です。

山内 狭窄の原因といいますと、今 おっしゃった腫脹などによるのでしょ うか。

矢野 急性期に関しては腫れによる 狭窄なので、それに関しては少しよく なればいいのですが、慢性的になると、 線維化し、かなり強い狭窄になります。 短ければ、内視鏡的なバルーン拡張も 不可能ではないのですが、狭窄が長い 場合にはバルーン拡張をしてもなかな か症状の改善に結びつかない場合もあ ります。その場合には外科的に切除を する必要が出てきます。

山内 原因についてはわかっている のでしょうか。

矢野 続発性のものと原発性のもの があって、続発性のものとしては凝固 系の異常や抗リン脂質抗体症候群、あ とは血管炎ですね、膠原病とか。あと は、経過は少し変わってくると思いま すが、続発性の虚血性小腸狭窄だと、 外傷性の腸間膜損傷による血流障害で 起きる場合もあります。

山内 よく大腸で問題になるのが、 NSAIDsなど、薬剤性のものがあるの ですが、いかがですか。

矢野 薬剤性の続発性虚血性小腸炎としては、塩化カリウムの腸溶剤で出たという報告はあるようですが、それほど頻度は高くないと思います。NSAIDs起因性小腸炎もカプセル内視鏡とともにかなり知られるようになってきたのですが、膜様狭窄というものをまれにつくります。それによって腸閉塞も起こるのですが、それほど多くありません。NSAIDs起因性小腸炎で最も多いのは、貧血や小腸出血で、どちらかというと出血で来院される場合が多いです。

山内 多少戻りますが、虚血性小腸 炎といいますと診断が難しそうだとか、 誤診しそうだと不安になるところがあ ります。先ほど少しお話がありました が、画像診断はかなり進歩しているよ うですね。

矢野 そうですね。最近、特に我々が多用するのはCTです。造影剤のアレルギーや腎機能に問題がなければ、ダイナミック造影CTで腹部全体を撮ります。軸断だけを読影したのでは、なかなか小腸の全体像はとらえにくいのですが、今のCTは冠状断や矢状断も同時に画像を生成できるので、それを交えて読影していくと、例えば小腸の回盲弁から口側何㎝のあたりに何㎝の範囲にわたって炎症があるといったことがよくわかるようになります。

山内 アバウトに炎症があるかなという状況だと、細かいものを別にすれば、造影しなくても、ある程度は見当がつくのでしょうか。

矢野 条件にもよるのですが、腹部 CTで小腸疾患を読影する場合、陰性 造影剤として、大腸内視鏡で使う腸管 洗浄剤などを内服し、腸の中を少し広 げた状態で撮影していただくと、壁の 肥厚や狭窄、それから内部にあるポリープもわかります。完全にぺったんこの、拡張していない小腸を単純CTで 撮っても、かなり情報量は落ちてしまいます。

山内 超音波はどうなのでしょう。

矢野 超音波は低侵襲で、クリニックでも手軽にできる検査ですから、ファーストラインの検査としてはよいかと思います。症状がある部位にプローブを当てて、そこにかなり肥厚した小腸があるのであれば、さらにCTや次の精査に向かえると思うので、最初に超音波を当てるのは非常にいいと思います。

山内 今はやりのカプセル内視鏡はいかがですか。

矢野 カプセル内視鏡は、出血に対してはけっこういいツールだと思うのですが、虚血性小腸炎は7割以上が狭窄するといわれていますし、急性期には壁肥厚によって内腔も狭くなります。カプセル内視鏡は、画像で炎症部位をとらえられると思うのですが、そこでとどまって、外に出てこないこともありうるのです。なので、最初の選択肢としてカプセル内視鏡は上がってこないと思います。

山内 かえってやらないほうがいい という感じですね。また、放置しているとイレウス様になって、予後が悪いと見てよいですね。

矢野 そうですね。

山内 先ほどの手術に関しては専門的になりますが、原疾患が何かあれば、それに対する対症療法も必要なのでしょうね。

矢野 そうですね。原疾患に対応した治療をまず行って、狭窄していれば



ストーマ造設患者の便通異常時の対処法

国立がん研究センター中央病院大腸外科科長

金光幸秀

(聞き手 山内俊一)

ストーマ造設患者の便通異常時の対処法(下剤の使い方など)についてご教示ください。

<岡山県勤務医>

山内 金光先生、まずストーマを造設するというケースですが、これは病変が肛門からどのぐらい離れているかといった点で決まると考えてよいのでしょうか。

金光 そうですね。一番多いのは直腸がん、その中でも肛門に近い下部直腸がんです。だいたい肛門から5cm以内に腫瘍、がんがあるものの中で、より肛門に近いとか、周囲の筋肉への浸潤が疑われるようなものが、永久の人工肛門になるケースが多いです。

山内 機能が障害されてしまっているということですね。

金光 そうですね。

山内 下部直腸がんの場合ですが、 ストーマになる率というのはどのぐら いのものなのでしょうか。

金光 施設によって幅があるのです

が、大きく見て20~40%ぐらいの方が 永久の人工肛門になると思われます。

山内 そうしますと、そこそこの率 でいるのですね。

金光 そうですね。ただ技術の進歩 で、以前よりはかなりの方が、永久の 人工肛門になることを免れるようになっています。

山内 一方、装具の進歩もそこそこ あるのでしょうね。

金光 そうですね。以前ははがれやすいとか、かぶれやすいという装具もあったと思うのですが、今はだいたいの装具が非常にくっつきやすくて、はがれも少ないものに変わってきています。

山内 そうしますと、日常生活を含めて、ある程度何でもできると考えてよいのでしょうか。

金光 そうですね。最初の装着も含めて、ケアを習得すれば、簡単に外れることはありませんので、ご自身で制限さえしなければ、外出、スポーツ、入浴も含めて、何でもできます。

山内 海外旅行もできるような時代なのですね。

金光 もちろんできます。

山内 ストーマは永久につけてしま うものなのでしょうか。一時的なもの もあるのでしょうか。

金光 一時的につくるストーマとしては、小腸でつくることが多いです。永久の人工肛門は避けられて、肛門に近いところで口側の結腸とつなぐことができても、そこを手術直後に肛門として使うことは非常にストレスですし、体力も失っていきます。それを避けるという意味で、より口側の、かなり離れた小腸で一時的に人工肛門をつくって、便を逃がして、つないだ吻合部の安静を保つやり方をすることがあります。そのときは一時的人工肛門として圧倒的に小腸が使われます。

山内 永久になった場合ですが、造 設する部位を時々変える必要はあるの でしょうか。

金光 永久の場合は主に結腸、その中でもS状結腸でつくられます。一度つくられれば、それを修正したり、位置をある時期につくり直したりすることはまずありません。

山内 そのつくった部位が荒れてく

る、びらんが出てきたりするといった ことはあまりないのでしょうか。

金光 全くないわけではないですが、 以前よりは装具が進歩して、荒れにく く、びらんが起こりにくくなっていま す。仮に起こっても、それに対する対 応薬も進歩していますので、一時的に びらんが強くなっても、ストーマケア をより良くすることで改善を期待でき ます。

山内 便秘、下痢への対応ですが、 まず便秘、これはしばしばあるかと思 われますが、対応としては通常の便秘 と違ってくるものなのでしょうか。

金光 基本的には変わらないですが、 術後、腸を切った後の方というのは基 本的に腸の動きが低下傾向です。そこ で食生活、ストレスなど、いろいろな 因子が加わって便秘になりやすい状況 になることは十分あります。

山内 そうしますと、いきなり薬でというよりは、その前に生活指導という基本的なところから始めるのですね。

金光 そうですね。食事からまずは注意していただいて、規則正しい生活の中で、バランスの取れた食生活を心がける。便秘になりやすいときは水分が不足している可能性もあるので、水分を多めに取っていただいたり、運動不足が原因だったら運動を取り入れるということです。あと、朝食はできるだけ抜かないほうがいいですね。朝の起床時は腸の動きが非常にいいもので

すから、そこで食事を取れば、反射でより腸の蠕動がよくなります。1日3回、規則正しく取っていただければ、腸の蠕動が維持されて、便秘も避けられるかもしれません。

山内 一般論としても朝食抜きというのは便秘になりやすいのですね。当然、食物繊維といった話も出てくると思うのですが。

金光 食物繊維も水溶性の食物繊維 と非水溶性の食物繊維の2種類ありま す。便秘のときに取るといいとされて いるのが水溶性の食物繊維で、主に果 物に多く含まれているものがそれに当 たります。

山内 そのうえで、なかなかうまく いかないときには下剤もやむを得ない ですね。

金光 そうですね。そういう改善に 努めてもらっても治らない頑固な便秘 のときには、下剤を使うのがいいと思 いますが、ご自身の判断よりは、やは り術後ということで、担当医の診察を 受けたうえで、処方薬を使われるのが いいと思います。

山内 例えば、イレウスみたいなものを起こしている可能性もあるということでしょうか。

金光 そうですね。腸閉塞が背景に あっての頑固な便秘かもしれません。 ただ、その場合はすごく強い痛みとか、 異常におなかが張るといった所見が必 ずつきます。通常の便秘ではない状況 だということは一般の人でもすぐわかると思います。

山内 ストーマ造設時独特の下剤といったものは特にないと考えてよいのですね。

金光 全くありません。

山内 下痢の場合ですが、この場合 も通常の下痢と同じような対応でよい でしょうか。

金光 はい。下痢になる理由は何かということですが、生活、食事を見直していただいて、添加物の多い食事とか刺激物の多い食事は控えていただく。それで改善しないときに、初めて下痢止めを使うという順番がいいと思います。

山内 ちなみに、ストーマをつけている場合の便の性状は、どういうものなのでしょうか。

金光 ストーマも、大腸、結腸でつくる場合のストーマと小腸でつくるストーマで分かれます。大腸、結腸でつくるストーマの場合は通常の我々が経験する便の性状と特に大きな違いはありません。小腸でつくる場合は、大腸で本来水分が吸収されるところが、その機能がかなりない状態、水分を吸収されない状態で出てきますので、液体だったり、あるいは泥状の便だったり、それも量が多いという特徴があります。

山内 むろんそういったものにも、 ストーマは十分対応できると考えてよ いですね。 **金光** どちらのストーマであっても、 今は装具が非常に進歩しています。排 液量が多い場合であっても十分対応で きます。

山内 あと、これはがんが原因なの で高齢者も多いと思われますが、高齢 者に限った場合、また別のトラブルは 起きないのでしょうか。

金光 高齢者でも、自分でストーマケアをやる意識を持たれている方は、あまりトラブルはないです。ただ、他力本願になってしまって、家族の方にケアをしてもらいながらストーマと付き合われる方は、トラブルに対して全く自分では対応できません。より自信がなくなって活動性が落ちてしまうという心配もあります。ですから、高齢者だけではなく、一般的にストーマを持たれている方は、ご自身でケアをする意識が非常に重要だと思います。

山内 ストーマ造設した後のフォローアップですが、病院ではどういった体制でなされているのでしょうか。

金光 まず、ストーマをつくらなけ

ればいけなかった原因の病気があるので、その病気の再発があるかないかでのフォローが一定期間なされます。そういう中でストーマを造設する、そういう治療を行う病院はストーマケア専門のナース、ウォックナースが通常います。ストーマ専門の外来診察を設けているところが今は珍しくないので、ストーマケア医を持たれている方は、医師の診察とウォックナースの診察、その両方を受けられる方が多いです。

山内 定期的あるいは少なくとも 時々は、そういう外来も受診したほう がいいのですね。

金光 すごく自信を持たれて、何のトラブルもないという方は、必ずしもそういうストーマ外来を受けられる必要はありませんが、不安があって、ちょっと診てもらいたいとか、不安がなくても、先ほど出たびらんなど、ちょっと気になる症状のときには診てもらったほうがいいと思います。

山内 どうもありがとうございました。

小児気管支喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬

富山大学小児科教授 **足 立 雄 一** (聞き手 池田志斈)

軽症の小児気管支喘息患者にロイコトリエン受容体拮抗薬を一定期間投与して発作がほとんど認められなくなった場合に

- 1. ロイコトリエン受容体拮抗薬を中止するタイミングとその方法
- 2. 中止した後に発作が再燃するようになったときに同薬の投与を再開すべきか。また、その効果について

ご教示ください。

<埼玉県開業医>

池田 足立先生、一言で小児気管支喘息といいましても、実際、どのようなタイプがあるのでしょうか。

足立 一般的に気管支喘息の基本病態は気道の好酸球性の炎症とされていますが、乳幼児では感染を契機として発症する、いわゆる非アレルギーのタイプもけっこう存在するといわれています。

池田 ということは、学童のほうが どちらかというとアレルギー性のもの が多くて、乳幼児期は非アレルギー性 のものが多いというイメージなのでしょうか。

足立 学童では圧倒的にアレルギー

性が多く、乳幼児では半々ぐらいかな と思います。

池田 もう一つ、軽症と質問に書いてあるのですが、気管支喘息の重症度はどのようになっているのでしょうか。

足立 今、ガイドラインでは、重症度は発作の程度と頻度に長期管理の内容を加味して評価します。軽症というのは、長期管理薬を使っていない状態で喘息の発作を月に1回程度起こすものを言います(表)。そして、軽症喘息の長期管理薬として、ロイコトリエン受容体拮抗薬がしばしば用いられます。

池田 ということは、例えば月に

重症度 間欠型 軽症持続型 中等症持続型 重症持続型 軽い症状 1回/月以上 1回/週以上 毎日 (数回/年) 症状の頻度と 短時間作用性 β_2 ときに呼吸困難。 ときに中・大発 週に $1 \sim 2$ 回大・ 程度 刺激薬頓用で短 | 日常生活障害は | 作となり日常生 | 中発作となり日常 期間に改善する 活が障害される 生活が障害される 少ない 開始する 治療ステップ1 | 治療ステップ2 | 治療ステップ3 治療ステップ4 治療ステップ

表 長期管理薬未使用患者の重症度評価と治療ステップの目安

(JPGL2017より)

1~2度あることから、ロイコトリエン受容体拮抗薬をのませる場合、ずっとのませなければいけないのですね。

足立 長期管理薬を服用し始めるのは、一度発作があって、また次の月も風邪を引いたときなどに発作を起こしてと、何回か発作を繰り返すようになるとその流れを断ち切るために治療が始まるのだと思います。

池田 ということは、逆にそのぐらいの頻度でしか発作が起こらないと、薬が効いているか、効いていないかはどのように判断されるのでしょうか。

足立 月に一度とは言いますが、通常は1日だけ症状があるのではなく、一度発作を起こすと、その後しばらく咳や喘鳴が、1週間ぐらいは続くことになり、親御さんや本人にしてみると、けっこうたいへんです。それが、ロイコトリエン受容体拮抗薬を服用し始めた次の月からそういう症状が少なくなったとか、なくなったりすれば、薬剤

の効果はよくわかるのではないかと思います。

池田 実感するぐらいまではこの拮抗薬をのまなければいけないということでしょうか。

足立 内服を始める前には少なくとも2~3カ月ぐらいは毎月のように発作が起こっていたお子さんでしょうから、内服を始めて2~3カ月間ぐらいは症状が完全になくなるまで内服したほうがいいと思います。

池田 一定期間投与してやめるタイミングは、やはり3カ月間、発作が全くなくて、それでやめていくのでしょうか。

足立 そもそも軽症の人ですから、最初から「1年間のみましょう」と言っても、親御さんもあまり納得しないことが多いので、「まず3カ月ぐらい内服して、症状がなくなったら、やめてみるかどうか考えましょう」と言うのがよいと思います。

池田 やめるとき、やめ方はどうするのでしょうか。例えば、1日おきに飲むとか、あるいはスパッとやめてしまうのでしょうか。

足立 ロイコトリエン受容体拮抗薬には、1日1回か、朝晩1回ずつ内服する2種類がありますが、どちらの薬も基本的にはスパッと中止します。1日おきとか、1日2回内服すべき薬剤を1日1回内服するなどはしません。

池田 ずっとこの薬を続けていてもいいものなのでしょうか。

足立 この薬は内服しやすい薬ですし、安全性という意味では問題ありませんので、長期に服薬することにあまり不安はありません。逆に医師はついつい「もうちょっと飲んでいてもいいのでは」と、発作が起こるのが心配で長く続ける傾向があるかもしれません。

池田 副作用がないので、医師から見ると、ずっと飲んでもらってもいいではないかということですね。

足立 そうですね。そういう意味では安心な薬だと思います。

池田 ご両親が続けたい場合は、なかなか「やめましょう」と言えないということですか。

足立 続けたいと言われるのには、 症状がもう少しすっきりしていないな ど何か理由があるのかもしれません。 あるいは、以前の症状がけっこうつら かったのかもしれません。そういった 場合でも、ほかの薬剤に比べると、ロ イコトリエン受容体拮抗薬は長く続けても大丈夫な薬剤だと思います。

池田 やめる時期が難しいような気がします。例えば、感染症を起こしやすい時期であるとか、アレルギー性物質が飛散しやすい時期がありますね。 先生はその辺はどのようにお話しされているのでしょうか。

足立 ガイドライン上は、先ほど言いましたように、だいたい3カ月ぐらい症状がなければやめてみると書かれていますが、実際には、今言われたように、乳幼児では感染を起こしやすい冬から春の時期に、また学童では、発作が起こりやすい春と秋の時期に内服を中止するのは避けるようにしています。

池田 それぞれのタイプによってやめていく時期が違うのですね。

足立 そうですね。内服中止のタイミングを間違えるとすぐまたぶり返してしまうことがあります。

池田 私は皮膚科ですが、最近、スギ花粉は、もちろん春も飛ぶのですけれども、秋も飛ぶようになっています。 先生もご存じのように、夏にもインフルエンザがはやったりしていますね。 そういった時期が通年性になるようになると、これはずっと飲まないといけないのでしょうか。

足立 その辺は非常に難しいところです。ときには長く内服して、本当に症状がない状態が続くと、お母さんた

ちから「そろそろやめてもいいですか」とか聞かれることもあります。そこで、本当に症状が落ち着いた場合には、先ほどお話しした季節を考慮して、一度やめてみて、その後の経過を見るのも一つの方法だと思います。

池田 それで何とかやめた後、また発作が出るようになったときに同じ薬を投与するのか、そのときに効果はあるのかという質問ですが、いかがでしょうか。

足立 症状が再燃したときには、その時点での重症度が軽症のままなのか、それとも中等症とか重症に進行したのかをまず見極める必要があります。

池田 もう一回最初に戻るといった イメージですね。

足立 そうですね。まず最初は重症 度を判断して、それに合わせた長期管 理薬を選ぶことになります。

池田 それで軽症であれば前回と同じようにということですね。

足立 はい。喘息では、基本的には 以前使ったときに効果があった薬剤は 再燃時にも有効であることが多いので、 この場合にはロイコトリエン受容体拮 抗薬を、もう一度使うのは正しいやり 方だと思います。

池田 この質問の効果についてというのは、効果減弱があるのではないかとか、そういう意味にも聞こえるのですが、それはないのですね。

足立 ないと思います。繰り返し使

っても問題ないと思いますが、いった ん内服を中止して、そのままやめられ るタイプのお子さんに比べて、中止後 にすぐ再燃してくるお子さんは、どち らかというと治りにくいタイプかもし れません。そういう意味では再燃して きたときの重症度をきちんと評価した り、治療再開後に症状がしっかりとコ ントロールできているかについてよく 経過観察することが大切です。特に学 童では、明らかな発作はなくても、学 校で運動をするとゼイゼイしやすいな どがあった場合には、見た目は軽いけ れども、まだ完全によくなっていない 可能性があります。このような症例で は、呼吸機能検査を行って本当に軽症 かどうかを判断することもできると思 います。

池田 お子さん自身も家族の方も、 治ったと判断しているけれど、実は弱いながら活動性は続いているという考えですね。

足立 そうですね。

池田 最初に戻ってはっきりさせなければいけないと思うのは、それがアレルギー性のものなのか、そうでないのか。どのように判断されるのでしょうか。

足立 まず典型的な喘息では、吸入性抗原、特にダニに対してアレルギーを示すことが多いです。これは血液検査で特異的IgEを測定したり、プリックテストなどの皮膚テストを行うこと

で判断できます。また、家族に喘息があることや、小さいお子さんだとアトピー性皮膚炎がある場合、アレルギー性の可能性が高いと考えていいと思います。

池田 まず家族歴、問診を取って採血をする。これでだいたい分けられるのですね。

足立 はい。

池田 アレルギー性が強く疑われる 場合はロイコトリエン拮抗薬を使って、 もしだめな場合、次はどうするのでし ようか。

足立 その場合には吸入ステロイド 薬を用いることが多いです。

池田 抗ヒスタミン薬は使わないのでしょうか。

足立 喘息の場合にはあまり抗ヒスタミン薬は長期管理薬として用いません。

池田 軽症ならロイコトリエン受容体拮抗薬が第一選択。そして、ステップが上がったら吸入ステロイド薬にしていくのですね。

足立 はい。

池田 では今度、吸入ステロイド薬を使ってステップダウンしてきたとき、その場合は吸入ステロイド薬をやめていくのでしょうか。

足立 例えば、ロイコトリエン受容体拮抗薬と吸入ステロイド薬を両方使っている場合には、どちらを中止するか、けっこう難しいところがあります。実際、吸入ステロイド薬を用いて効果がはっきりあった場合にはロイコトリエン受容体拮抗薬から先にやめる場合もありますし、ロイコトリエン受容体拮抗薬を使っていて、もう少しすっきりしないときに吸入ステロイド薬を上重ねすることで、すぐよくなる場合には吸入ステロイド薬から先に中止するというパターンもあります。

池田 それはケース・バイ・ケース、 ご両親とお話をしながら決めていくの ですね。

足立 はい。

池田 どうもありがとうございました。

小児喘息の吸入ステロイド薬の使用

獨協医科大学小児科主任教授

吉原重美

(聞き手 池田志斈)

小児の気管支喘息に対する吸入ステロイド薬についてご教示ください。

- 1. 適応となる症例はどのような場合か、その投与期間はどのぐらいか。
- 2. 小児に用いやすい製品にはどんなものがあるか。
- 3. 成人によく用いられるLABAとの合剤の小児における適応はどんな場合か。

<埼玉県開業医>

池田 吉原先生、小児の気管支喘息に対する吸入ステロイド薬について、例えば重症度や患者さんの年齢、それから喘息、例えばアレルギー性のものか、それ以外のものか、いろいろありますが、その適応となる症例はどのような場合でしょうか。

吉原 ざっくりと言いますと、年齢 を問わず喘息、特にアトピー性喘息と 診断したら吸入ステロイド薬を使用します。

池田 アトピー性以外、例えば感染に伴う場合などは使わないのでしょうか。

吉原 乳幼児では、ウイルス気道感染で誘発されるウイルス性喘息を多く認めます。そのウイルス性喘息の第一

選択薬はロイコトリエン受容体拮抗薬です。効果がない場合に吸入ステロイド薬を追加することにより効果が得られます。得られない場合は、再度鑑別が必要となります。学童以降は、典型的なアトピー性喘息が80~90%ですので、吸入ステロイド薬が第一選択薬となります。

池田 なかなか難しいですね。例えば、5歳以上になってくるといわゆるアトピー性が多いということですが、それ以下の年齢のお子さんは、例えば感染症か何かで喘息になるのを繰り返しているうちに、アトピー型に移っていくのでしょうか。

吉原 はい。乳幼児期にウイルス性 喘息と診断されている症例が、3群に 分類されていきます。1群は学童になるまでにout growして症状が消失します。2群は非アトピー性喘息として持続型になります。3群はアトピー性喘息になります。4群はアトピー性喘息になります。上記に述べたように、学童期には3つのタイプに分かれていきますので、低年齢からしっかりと、定期的に治療しながら経時的に観察していくことが、最も重要なポイントとです。もちろん、乳児期から食物アレルギーやアトピー性皮膚炎のあるおりでもなアレルギーマーチにより、幼児期からダニアレルゲン、すなわち吸入性抗原が陽性となるアトピー性喘息群もあります。

池田 お子さんそれぞれによって違う可能性もあるのですね。

吉原 はい。

池田 例えば、アトピー性のお子さんは吸入ステロイド薬で治療していくことになりますが、その際にも重症度によって変わってくると思うのです。ステロイドの吸入薬はどのような重症度で使われるのでしょうか。

吉原 表1および表2に、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017¹⁾ で推奨する重症度別の長期管理薬の使用薬剤と投与量を示します。年に1回程度の急性増悪は間欠型で発作時のみの治療になります。軽症持続型で月1回の発作があるような場合は、低用量、フルチカゾン換算で100µg/日の吸入ステロイド薬を推奨しています。週に

1回の急性増悪を認める中等症の患児には $200\mu g$ /日、そして毎日発作がある重症のステップ4の患児には $400\mu g$ /日まで増量します。また、開始投与量は重症なほど高用量となります。

池田 毎日発作があれば毎日吸入というのはわかりやすいのですが、月に 1回ぐらいの発作を繰り返すお子さんで $100\mu g$ /日の吸入というのは、毎日行うのでしょうか。

吉原、低年齢で軽症持続型の場合には最初にロイコトリエン受容体拮抗薬を使用する場合がほとんどです。その治療でコントロールできてしまう症例もあります。コントロールできない症例に対し、吸入ステロイド薬100 μ g/日を毎日吸入します。

池田 月1回ぐらいの軽症の方でも、 その時点でロイコトリエン受容体拮抗 薬等はもう経験済みとなると、ステッ プが2から3に上がっていく。実際、 重症度が上がっていくという認識なの ですね。

吉原 はい。ロイコトリエン受容体 拮抗薬で治療しても、月1回の発作が あれば、治療加味の重症度はステップ 2の軽症持続型からステップ3の中等 症持続型に上がります。

池田 いずれにしても、そういった 重症度のステップが上がって治療加味 の重症度ということですが、そこでも 毎日吸入をしていくのですね。

吉原 はい、そうです。

表1 小児喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(5歳以下)

		治療 テップ	治療 ステップ 1	治療 ステップ 2	治療 ステップ3*²	治療 ステップ 4 * ²	
	長期薬物治療	基本治療	発作の強度に応 じた薬物療法	下記のいずれか を使用 ▶LTRA* ¹ ▶低用量ICS ▶DSCG	▶中用量ICS	▶高用量ICS (LTRAの併用も可)	
物治療	治療	追加治療	下記のいずれか を使用 ▶LTRA*¹ ▶DSCG	▶上記治療薬を 2つ、もしく は3つを併用	上記にLTRAを 併用	以下を考慮 ▶高用量ICS+β₂刺激薬(貼付) ▶ICSのさらなる増量 ▶全身性ステロイド薬	

LTRA:ロイコトリエン受容体拮抗薬 DSCG:クロモグリク酸ナトリウム

ICS: 吸入ステロイド薬

*1:小児喘息に適用のあるその他の経口抗アレルギー薬 (Th 2 サイトカイン阻害薬など)を含む。

*2:治療ステップ3以降の治療でコントロール困難な場合は小児の喘息治療に精通した医師 の管理下での治療が望ましい。

なお、5歳以上ではSFC(サルメテロール・フルチカゾン配合剤)も保険適用がある。

吸入ステロイド薬の用量の目安(µq/日)

	低用量	中用量	高用量	FP:フルチカゾン
FP、BDP、CIC	~100	~200	~400	BDP:ベクロメタゾン
BUD	~200	~400	~800	CIC:シクレソニド BUD:ブデソニド
BIS	~250	~500	~1,000	BIS:ブデソニド吸入懸濁浴

文献1)の改変

池田 次は、吸入ステロイド薬の投与期間の質問です。副作用の問題等を 心配されてのご質問だと思うのですが、 どのようにされるのでしょうか。

吉原 まずは先ほど述べた用量で開始し、3カ月程度、喘息増悪がなくコントロールできている状態の場合は、吸入ステロイド薬を漸減して経過観察します。一方、逆に1カ月程度観察し

ても、喘息増悪が減少しない場合、不 定期外来受診や救急外来受診もあるよ うなお子さんは、吸入ステロイド薬を 増量します。

池田 そういう意味では、意外と長く使っていくイメージなのですね。

吉原 そうですね。気道炎症が気道 に残存していますと、気道が過敏な状態にあり、冷気吸入で発作を起こしま

表2 小児喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(6~15歳)

		治療・アプ	治療 ステップ 1	治療 ステップ 2	治療 ステップ3*³	治療 ステップ 4 *³
		基本治療	発作の強度に応 じた薬物療法	下記のいずれか を使用 ▶低用量ICS ▶LTRA* ¹	下記のいずれか を使用 ▶中用量ICS ▶低用量SFC*2	下記のいずれかを使用 ▶高用量ICS ▶中用量SFC* ² 以下の併用も可 ・LTRA ・テオフィリン徐放製剤
王	埋薬	追加治療	▶LTRA*¹	▶上記治療薬を 併用	上記に以下のいずれかを併用 ▶LTRA ▶テオフィリン 徐放製剤	以下を考慮 ▶ICSのさらなる増量あるいは 高用量SFCへの変更 ▶抗IgE抗体 ▶全身性ステロイド薬

- *1:DSCG吸入や小児喘息に適用のあるその他の経口抗アレルギー薬(Th2サイトカイン阻害薬など)を含む。
- *2:SFCは5歳以上から保険適用がある。SFCの使用に際しては原則としてほかの β_2 刺激薬は中止する。
- *3:治療ステップ3以降の治療でコントロール困難な場合は小児の喘息治療に精通した医師の管理下での治療が望ましい。

サルメテロール (SLM) /フルチカゾン (FP) 配合剤 (SFC) の用量の目安 *小児適用なし

用量	低用量中用量		高用量
FP/SLM (μg/日)	100/50	200/100	400~500/100
使用例	SFC 50エアゾール 1回1吸入 1日2回	SFC 100 DPI 1回1吸入 1日2回	中用量SFC+中用量ICS あるいはSFC 250 DPI* 1回1吸入 1日2回

SFC 50μgエアゾール製剤: 1 噴霧中 FP 50μg/SLM 25μg、

100μg DPI製剤: 1 吸入中 FP 100μg/SLM 50μg

文献1)の改変

す。また、運動やタバコ煙、すなわち 受動喫煙でも発作を起こします。上記 のようなお子さんは、気道炎症、気道 過敏性が高く、それを鎮めるためには 抗炎症治療としてロイコトリエン受容 体拮抗薬や吸入ステロイドを長期間使

用する必要があります。

池田 そういう意味では数年単位で、 漸減しながらでも続くのですね。

吉原 はい。それは重要な指摘だと 思います。コントロール状態がよけれ ば、気道の抗炎症薬を3カ月ごとに漸 減します。しかし、すべての薬剤を中止するには数年にわたり、低用量吸入ステロイド薬で治療します。そして、6歳になると肺機能検査や一酸化窒素(NO)検査も測定できるようになります。それらの結果を参考に、吸入ステロイド薬の中止時期を決定していくのが良いと思います。

池田 肺の機能を見るというのは、 どちらかというと気道のリモデリング を評価するということなのでしょうか。

吉原 6~7歳時点で肺機能、特に末梢気道の閉塞があるようなお子さんは、喘息が難治化・重症化しやすく、成人喘息に移行する症例が多くなります。最近、このようなお子さんは、最終的に慢性閉塞性肺疾患(COPD)になるともいわれています。すなわち、6~7歳時点の末梢気道閉塞が、長期予後の不良因子になります。

池田 その次の質問ですが、小児に使いやすい吸入製剤はどのようなものがあるか、ということですが。

吉原 小児は使用できる吸入方法が 3種類あります。成人と同じようにパウダー製剤であるディスカスは学童以降に使用できます。乳幼児の場合はエアロゾル製剤があり、その製剤を吸入補助具(スペーサー)を用いて吸入する方法があり、それが上手に使用できない場合はネブライザーを用いた吸入方法で、パルミコートの懸濁液を使用します。

池田 小さな子どもはどちらかというと、懸濁でネブライザー、もうちょっと大きくなるとスペーサーを用いてエアロゾルを使い、それよりも大きくなってくるとディスカスで自分で吸っていただくイメージですね。

吉原 はい、そうです。乳幼児の場合、スペーサーがうまく使えれば、エアロゾル製剤も効果的です。しかし、ご指摘のように、乳幼児では、うまく使用できない症例が少なくありません。そこで、ネブライザーを使用する症例が多くなります。

池田 そういったシステムを使いながら吸入するのですが、長時間作用性 β_2 刺激薬は例えば乳幼児にも使うのでしょうか。

吉原 現在、小児で保険適用のある長時間作動性 β_2 刺激薬・吸入ステロイド薬の配合剤はアドエアの1剤だけです。学童以上ではディスカス製剤が使用できます。乳幼児はエアロゾル製剤がありますので、スペーサーを用いて使用でき、効果的です 2)。しかし、保険適用が5歳以上になっていますので、乳幼児に使用しにくいのが現状です。最近では多施設の共同研究により、安全性も問題ない成績が報告されています 3)。今後、乳幼児にも保険適用になることが期待されています。

池田 長時間作動性 β₂刺激薬の適 応は重症な症例なのでしょうか。

吉原 表2に示すように吸入ステロ

イド薬の高用量で治療しても、コントロールできない重症なお子さんは、配合剤に変更します。これが配合剤の位置づけになります。

池田 配合剤を使って落ち着いてきた場合は、どのようにステップダウンするのでしょうか。例えば、配合剤をステロイド単味にしてステップダウンするのか、あるいは配合剤そのものをステップダウンするのか。

吉原 喘息の病態として、気道炎症がベースにありますので、吸入ステロイド薬に変更しステップダウンしていくことを考えます。しかし、日本の多施設共同研究では、配合剤のまま漸減する場合と配合剤を吸入ステロイド薬に変更して漸減する場合と、両群間で漸減後の喘息増悪に有意差がないという成績があります⁴⁾。

池田 どちらでもいいのですね。吉原 はい。

池田 もう一つのステップダウンで、ロイコトリエン拮抗薬も使っていて、吸入ステロイド薬あるいは配合剤吸入を使っている。その場合は、吸入剤をやめるのか、ロイコトリエン受容体拮抗薬をやめるのか、どちらがステップダウンなのでしょうか。

吉原 それに関しては、最初から使用していた薬剤で効果が得られない場

合、吸入ステロイド薬や配合剤を上乗 せしていきます。追加した治療薬を残 し、効果のなかった薬剤から中止して いくのが効果的です。これは、ガイド ラインでも推奨されています。

池田 上乗せして効いたものよりも、 その前に投与して効かなかったものを 削る、そういうイメージですね。

吉原 はい、そうです。

池田 どうもありがとうございました。

参考文献

- 1) 日本小児アレルギー学会作成:小児気 管支喘息治療・管理ガイドライン2017
- Yoshihara S, et al: Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone combination therapy in infants and preschool children with asthma insufficiently controlled by inhaled corticosteroids. Drug Res 66: 371-376, 2016.
- Yoshihara S, et al.: The efficacy and safety of fluticasone/salmeterol compared to fluticasone in children younger than four years of age. Pediatr Allergy Immunol. 30: 195-203, 2019.
- Akashi K, et al: Optimal step-down approach for pediatric asthma controlled by salmeterol/fluticasone: A randomized, controlled trial (OSCAR study). Allergol Int 65: 306-311, 2016.

循環器疾患診療の最前線(Ⅲ)

第三世代DESへの期待

東海大学循環器内科教授

伊苅裕二

(聞き手 大西 真)

大西 伊苅先生、第三世代DESへの 期待ということでお話をうかがいたい と思います。

まず初めに、冠動脈インターベンションが今非常に盛んに行われていますが、その歴史的なことから教えていただけますか。

伊苅 冠動脈のインターベンション は歴史を振り返ると、なかなか厳しい 時代を経て確立してきたといえると思います。グリュンツィッヒ先生という方が風船で広げる治療を最初に行われたのですが、悪い点もたくさんありました。例えば一番問題になったのが、広げる場所により、24時間以内に詰まってしまう急性管閉塞を起こすと心筋梗塞になり、患者さんの命にかかわる 付症になったのです。それから、慢性期に再狭窄という、また詰まってくる問題を拘えていました。

それを解決しようとして、1990年代 にいろいろと新しいデバイスが開発、 競争されたのですが、一つ注目された

のがアテレクトミーという削る道具で す。プラークを削ったりする道具がい いのではないかと、1990年代前半に広 く行われたのですが、無作為試験の結 果、風船で広げるのに対して、いい成 績を出せなかったのです。非常に残念 だったのですが、よくよくデータをひ もといてみると、動脈硬化のプラーク というのは一様な塊ではないのです。 中に脂の成分があったり、壊死核と呼 ばれるものがあったりして、削ってふ たを開けると中身が飛んでしまうこと から、急性期に心筋梗塞の合併症が多 く、それ以後は差がないのですが、や はり急性期に差があるということでし た。その後に出てきたステントという 金属の枠ですが、これは傷をつけるか もしれないですが、少なくともふたを 開けることはしない。ですから、風船 や削る道具に比べて、急性期の成績は とてもよかった。急性管閉塞、その場 で詰まることも少なくなったという利 点がありました。

大西 そうしますと、2000年代に入

って、金属ステントから第一世代のステントへと進歩していくのでしょうか。

伊苅 そうですね。金属ステントの 限界は再狭窄で、6カ月後ぐらいにま た狭くなってくる。これが非常に大き な問題だったのですが、薬剤溶出性ス テント、細胞増殖しない薬が塗ってあ るステントがたいへんよく効き、2004 年に日本で使えるようになりました。 今まで困っていた再狭窄がほとんどゼ 口になる素晴らしいデバイスというこ とで、広く使われるようになりました。 しかし、2006年のヨーロッパ心臓病学 会で、ある先生が、再狭窄はないけれ ども、その時期に突然詰まって心筋梗 塞を起こすケースがあって、ステント 血栓症で死亡率が増えるのではないか ということをおっしゃって、たいへん なことになりました。例えば世界中に ステントを売っている会社の株価が25 %暴落するとか、患者オンブズマン団 体から学会に抗議みたいなことがあり、 大騒ぎになったのです。その後メタ解 析などを大規模に行って、少なくとも 死亡率を増やすことはないとの報告が 出たのですが、ステント血栓症は大き な心配事だったのです。

大西 その後、第二世代、第三世代 のステントと発展していくのですが、 血栓症の問題がだんだんと減ってきた と考えられるのでしょうか。

伊苅 第二世代のステントが2010年 ぐらいから出てきて、ステント血栓症 は非常に減ったのです。それは、薬だけでは金属にくっつかないので、接着剤の役割をするポリマーを使うのですが、第一世代のステントはポリマーの性能があまりよくなかったのです。しかし、第二世代になって、フルオロといってフッ素がついている、ちょうどフライパンのフッ素コーティングのようにしたら血栓がくっつかなくなって、ステント血栓症が減ったのが第二世代です。

さらに第三世代のステントというのは、ポリマーが悪者だったら、ポリマーをなくしたほうがいいだろうと溶けるポリマーをつくって、さらにそれを血管の壁側だけに塗るとか、そういう細工をしたものが出てきました。これは非常に期待が大きかったのですが、よくよくデータを振り返ると第二世代もどちらもステント血栓症は低く、今、どちらがいいのかという検討をしている状況です。ただ、結果を見てみると、どちらもいいと思います。

大西 それで、溶けるステント、drug eluting stent (DES) が、盛んに行われるようになってきたのですね。

伊苅 そうですね。今、ステント血 栓症の心配はなくなり金属ステントよ りも劣るところはないという判断にな って、ヨーロッパの心臓病学会でも金 属ステントを使う理由はないとなって います。 大西 先ほど少しお話に出ましたが、溶けるステントが第二世代と比べて優位性がどうなのか、そのあたりはいかがでしょうか。

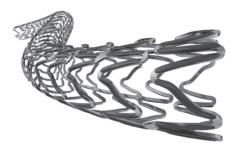
伊苅 第三世代のステントは金属に 溶けるポリマーを塗ってあるのですが、 さらにステント自体が溶けてしまう素 材でつくってあるというステント、こ れはスキャホールドという言い方をす るのですが、それがちょっと期待され ています (図1、2)。実際、溶けて なくなってしまいますが、どうもデー タを見ていくと、1年半ぐらいでまだ らに溶けてくるのです。一気に全部溶 けてしまえばいいのですが、まだらに 溶けると、溶けた部分と残った部分が あり、残った部分が血管の中に落盤し てくるのです。それが原因で、1年半 から2年ぐらいのところでちょっと血 栓症が起きることから、金属のステン トよりも臨床成績としていいデータが 出ないため、現在は、世界的に販売中 止状態になっています。ただ、患者さ んの期待はすごく大きいので、さらに それを改良した溶けるステントという か、溶けるスキャホールドを現在、各 社が開発中で、今後期待されるものだ と思っています。

大西 研究はどういう方向にいきそうなのですか。

伊苅 気持ち的には溶けてしまった ほうがいいのですが。

大西 患者さんの立場からいうと、

図 1 第三世代ステント: Ultimaster (テルモ社製)



血管壁側にのみ溶けるポリマーで細胞増殖抑制薬が塗ってある。

それはそうですね。

伊苅 最終的に臨床成績がいいものをお届けするのが我々の役目だと思っていますので、競争して、いいものがどんどん出てきたらいいと思います。ただ、現在の段階では第二世代、第三世代の金属のステントに薬が塗ってあるものが臨床成績が一番いいということになります。

大西 そうしますと、ステント血栓 症だけが問題ではなかったのですか。

伊苅 ステント血栓症が解決された 段階になって、我々のカテーテルイン ターベンションは何が問題かと、改め てデータを見ると、実は出血などが大 きな問題であることがわかってきまし た。例えば心筋梗塞を再発することと、 消化管や頭蓋内で患者さんが出血する、 そういうイベントを比較してみると、 死亡に対するハザードレシオはどちら

	第二	世代	第三世代			
	Durable Polymer Coated Stent		Bioabsorbable Polymer Coated Stent			
Company	Abbott/Boston	Medtronic	Biosensors	Terumo	Boston	Biotronik
Device Name Material-Drug	Xience/Promus CoCr/PtCr-EES	Resolute CoNi-ZES	BioMatrix 316L-BES	Ultimaster CoCr-SES	Synergy PtCr-EES	Orsiro CoCr-SES
Device Design						
Strut Thickness	81µm	91 µm	120μm	80µm	74µm	60µm
Polymer Coating	Circumferential 7-8µm/side	Circumferential 6µm/side	Abluminal 10µm/side	Abluminal 15µm/side	Abluminal 4µm/side	Circumferential 4-8µm/side

(Stefanini G. et al. Heart 2013; 0 : 1 ~11)

も3倍ぐらいある。ですから、心筋梗 塞を予防すると同時に出血も予防しな ければいけないというのが、次の我々 の使命になってきたのです。

特に、心筋梗塞の急性期のカテーテル治療は非常に有効で、死亡率を減らす効果があるのですが、出血しやすいのです。詰まりやすいし、出血しやすいから、出血が起きると命にかかわる。それでわかってきたのが、腕から行うカテーテル治療、橈骨動脈アプローチです。橈骨動脈アプローチは、出血する場所がないのです。大腿動脈から行いますと、後腹膜という非常に大量出血する場所が控えているので、ちょっと止血が甘いと命にかかわる大出血になります。これに対して橈骨の場合は出てもすぐわかりますし、大量出血に

つながることはない。結局、無作為試験をして比較してみると、心筋梗塞に対しては橈骨動脈アプローチのほうが死亡率が低いというデータがわかってきました。ヨーロッパ心臓病学会でも橈骨動脈アプローチが急性冠症候群に対する治療法の第一選択であると推奨しています。日本でもアメリカでも橈骨動脈アプローチの割合はどんどん増えていて、一つ成績を上げるのに、どこから行うかが重要なファクターだったことがわかってきました。

大西 よく鼠径部から行っていましたね。かなりルーチンで行われていたように思うのですが、やはり出血のリスクがあったのですね。

伊苅 そうですね。特にステントを 使う時代になると、抗血小板剤を2剤 併用するので、どうしても患者さん自身が出血しやすい状態でスタートしますから。少しでも出血しないことが患者さんの生命予後を改善することから、2010年代は実は大腿動脈アプローチから橈骨動脈アプローチへのシフトの時代だったと思います。

大西 そうしますと、現在の現場でのベストというと、第二世代の選択になるのですか。

伊苅 第二世代と第三世代はどちらでもよいです。第二世代、第三世代のステントを橈骨動脈アプローチで患者さんに提供することが現在、最適な治

療だと私は思っています。

大西 昔行っていた風船で膨らます のは補助的にもやらないのですか。

伊苅 風船は使います。ステントを 入れた後、ちょっと拡張が足りないと いうときに、もう一度高圧拡張ができ る風船を使って、きちっときれいに広 げる。そうすると長期的にも成績がい いのです。

大西 そういう場面で使うのですね。 伊苅 ステントの補助道具として使っています。

大西 どうもありがとうございました。

循環器疾患診療の最前線(Ⅲ)

Leadless pacemakerの展望

AOI国際病院不整脈先端治療センター長(東京医科歯科大学名誉教授)

平尾見三

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 Leadless pacemakerについて うかがいます。

リードのないペースメーカーという ことですが、従来行われているのはリ ードのあるペースメーカーということ ですね。

平尾 はい。

齊藤 まずどういった患者さんにペースメーカーを入れるのでしょうか。

平尾 脈が異常に遅くなって、そのために脳に血液が行かず、ふらつき、ひどいときは失神、あるいは脈が遅いために全身に血液が十分行かなくてだるい、そういった方に適応になります。

齊藤 そういう患者さんが例えば開業医のところに来て心電図を撮る。それで、専門医に紹介するのですね。

平尾 診断は心電図になるので、短い時間だととらえられないかもしれず、発見には24時間ホルター心電図がとても有用だろうと思います。

齊藤 その患者さんにはこれまでは リードのあるペースメーカーを使って いたということですが、どういうこと を行っていたのでしょうか。

平尾 基本的には右房と右室に上大静脈を介してリードという細い管を留置するという手技が今までの経静脈的ペースメーカー植え込みだったのですが、そのためには鎖骨下静脈を穿刺する手技が必要だったのです。

齊藤 リードを右室あるいは右房に 持っていって、鎖骨下のところに本体 を置くのでしょうか。

平尾 そうです。鎖骨下のほうから 挿入して、鎖骨下の皮膚の下5 mmぐら いのところに小さなポケットをつくり、そこに器械(ジェネレーター)を入れ てリードとコネクションする。全体を 皮膚の下に植え込みます。

齊藤 リードもあるがゆえに欠点が あったということですか。

平尾 異物が皮下と静脈にあるので、 長年の間に感染症が起こってしまうと いうことが一つと、長いリードですか ら、途中で線が折れて断線してしまう とか、リードの被覆が破れてしまう、 そういったものが合併症としてはけっ こうあるのです。

齊藤 患者さんは定期的に、もちろんモニタリングしていくのでしょうが、そういったことが起こっては困りますね。

平尾 そういう場合、感染症のときは全部抜去しなければならず、抜去しない限りは熱がおさまらないので、なかなか厄介なことになります。

齊藤 そういった欠点があったので、 リードのないものをつくればよいとい うことだと思いますが、どういったも のなのでしょうか。

平尾 重さは1.75g、長さは2.6cm、容積が1ccと、非常に小さなものです。イメージとしては、風邪薬のカプセルをちょっと長くしたようなもので、その先に針金が4本ついているとイメージしていただければいいと思います。

齊藤 それを使えるようになったのはいつからですか。

平尾 2017年9月です。

齊藤 それを心臓のどこに入れるのでしょうか。

平尾 右室です。右室だけです。 齊藤 そこに植え込んでしまう。

平尾 足の静脈のほうからカテーテルを入れて、右室内腔のいいところに置いたら、カテーテルだけ抜いて、それを留置してくるというかたちになります。

齊藤 専門の先生方はカテーテル操作はたいへん慣れていると思いますが、

それが可能な施設は限られているので しょうか。

平尾 やはり熟練を要するので、どの施設でもいいというわけではなく、一定の条件をクリアした施設になります。それから、もう一つは医師にもそういった特殊な技術がいるので、企業が介在する勉強会というか、コースを受けることが必須条件になっています。

齊藤 ペースメーカーを入れる患者 さんは年間にどのぐらいいるのですか。

平尾 ペースメーカーの数から逆算すると、年間7万人とか8万人の方がペースメーカーを植え込んでいます。

齊藤 新規のリードレスのペースメーカーを使える患者さんはどのぐらいでしょうか。

平尾 心室だけのペースメーカーは 全体の最大2割ですが、その2割の方 が適応の範囲で、現在はその2割の方 の半分近くは、従来の経静脈的なもの からこの新しいものになっています。

齊藤 そうすると、かなりの患者さんに使われているのですね。

平尾 そうですね。1年間ですから、かなりの数です。現在、2017年から1年ちょっとですが、約3,100例と聞いています。

齊藤 これからは適応の患者さんの 多くをこれが占めていくのですね。

平尾 そのように思います。患者さんの満足度は非常に高いです。私のところの第1例目がドクターだったので

すが、外からは全然わからないです。 器械が入っていると全くわからなくて、 X線で初めて入っているのがわかるこ とになります。

齊藤 バッテリーで作動するのです ね。

平尾 そうです。内蔵されたバッテリーで、非常に小型化できた。それから、いろいろなことを感知するコンピューターが非常に微小化できた。そういったことだろうと思います。

齊藤 もつ期間はだいたいどのぐらいなのでしょうか。

平尾 7~10年と聞いています。

齊藤 $7 \sim 10$ 年の間はどのようなことをするのでしょうか。

平尾 この間は器械のチェックが年間に1回。途中でバッテリーの残量等々はわかるので、バッテリーが少なくなってきたら、半年に1回、3カ月に1回と刻んで、なくなる前にはきちんと次のことを考えることになっています。

齊藤 これは心臓の筋肉内に植え込んでしまい、取り外しはしないのですね。

平尾 そうですね。急性期というか、例えば1カ月だとすると、まだ表面を内皮が覆っていないので、器械でうまく取ることはできますが、ある程度時間がたつと、表面を内皮が覆ってしまう。そうなると取れない。絶対取れないことはないのですが、なかなか取れ

ないことになります。

齊藤 ということは、7~10年後には、次のものを隣に入れるのですか。

平尾 そのとおりです。それが取れなくても、2個目、3個目ぐらいまではいいのではないかといわれています。

齊藤 患者さん満足度、美容、QOL という意味で、子どもとか若い女性などにもいいと思いますが、使用期間からいうとどうなのでしょう。

平尾 もともと心房細動の方が一番 よい適応で、心房にリードを置かなく ていい方です。若年や女性で心房細動 があってペースメーカーが必要な方は そもそも少ないので、そもそも適応が ない。それからバッテリーの期間の問 題があるので、特殊な場合を除いては ないと思います。

齊藤 この器械は脈拍をどのように 設定して植え込むのですか。

平尾 そうですね。例えば毎分70回と設定しますと、本人の脈が毎分70回以下になると、それを感知して毎分70回できちんと打ちます。もし患者さんが動いて脈が80、90/分に上がったときは、器械はきちんとその刺激を停止する。そのような機能がついています。

齊藤 そうプログラムされているのですね。

平尾 そうですね。

齊藤 その後の変更は可能なのですか。

平尾 患者さんの状態によって、脈

がもう少し速いほうがよければ毎分80回、90回に設定できますし、本人の脈を少し大事にしたければ、もう少し脈を毎分50回ぐらいに下げるとか、状況に応じて外側からプログラマーを使って変更できます。

齊藤 そういうことによって電池の もつ期間も変わるのでしょうか。

平尾 もちろんペーシング率が低ければ低いほどバッテリーは長持ちすることになっています。

齊藤 Leadless pacemaker自体の問題点はあるのでしょうか。

平尾 最大の問題は、それを植え込むときに体の小さな人、体重の少ない人、高齢者、それから肺の疾患のある方は少し留置しにくいことです。そのとき心臓の筋肉が少し圧迫されて事故が起きやすいということがあるので、前もってそういった方には十分な注意

が必要です。経静脈的なものを検討する必要があると思います。

齊藤 体が小さいというか、心臓の筋肉が薄いとか、そういうことなのでしょうか。

平尾 右室のサイズが小さいとか、 おっしゃるように壁が薄いとか、そう いったことが要因になるかと考えます。

齊藤 そういった場合には従来型も 考えつつということですね。

平尾 従来型が無難だと考えます。 齊藤 従来型と新規のリードレスの 比較試験などはあるのですか。

平尾 たぶんあると思います。

齊藤 クオリティでいけば明らかに 違うのですね。

平尾 患者さんの満足度は明らかに リードレスが高いですし、感染症は明 らかに少ないと思います。

齊藤 ありがとうございました。

循環器疾患診療の最前線(Ⅲ)

ガイドラインにもとづく冠動脈疾患の診療

千葉大学循環器内科教授 **小 林 欣 夫** (聞き手 大西 真)

大西 小林先生、ガイドラインにも とづく冠動脈疾患の診療についてうか がいたいと思います。

初めに、薬物療法がいいのか、経皮的冠動脈形成術がいいのか、いろいろ治療方針に関して現場で迷われることもあるかと思います。特に日本の場合ですと、最近、大半の虚血性疾患はかなり盛んにカテーテルインターベンション(PCI)が行われているようにも思うのですが、このあたりの状況や臨床試験の結果など、どのように考えたらいいか教えていただけますか。

小林 急性冠症候群は、大部分の症例がPCIで治療されます。一方、安定狭心症では、薬物療法、PCI、冠動脈バイパス術(CABG)の3つの治療法のうち最も適切と思われるものを選択しなければなりません。しかしながら、先ほど先生がおっしゃったように、日本の現状としてはほぼすべてと言っていいくらい、多くの患者さんがPCIで治療されています。

10年ほど前に、COURAGE試験の

結果が発表されました。安定狭心症の 患者さんを対象に、PCIと薬物療法を 比較した試験で、死亡、急性冠症候群 の発生などに両群間で差がありません でした(**図1**)。また、1年ほど前に ORBITA試験の結果が発表されまし た。こちらも薬物療法とPCIの無作為 化試験で、運動対応能の改善が比較さ れ、両群間で差はありませんでした。 私はこの2つの試験がPCIを否定する ものだとは思っていません。ただし一 方で、薬物療法でもよい患者さんがい るのは事実だと思います。我々がPCI をお勧めする場合も、患者さんは「薬 物療法ではだめですか」と言われるこ とがよくあります。我々は、薬物療法 でいい患者さんにおいては薬物療法で 適切に治療すべきだと考えています。

大西 具体的にはどのような患者さんが薬物療法でもよいと考えられるのでしょうか。

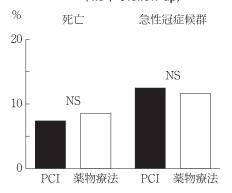
小林 逆の言い方で、どのような患者さんにPCIがよいかという話をさせていただきます。まず重要なのが心筋

虚血の評価です。負荷心筋シンチグラムにおいて左室の心筋量の10%以上に心筋虚血のある患者さん、またはPCIを行うことにより5%以上心筋虚血が改善するような患者さんではPCIが推奨されます。

FAME 2 試験は、冠動脈造影での有意狭窄病変に対して心筋血流予備量比(FFR)を測定した試験です。FFRで心筋虚血のなかった病変はレジストリー群とし、そのまま経過観察とします。一方、心筋虚血のあった病変では、PCIと薬物療法が無作為化されました。結果は、レジストリー群とPCI群で差はありませんでした。一方、薬物療法群はPCI群より緊急血行再建が多いという結果でした(図2)。心筋虚血の評価の重要性が強調される結果と思います。

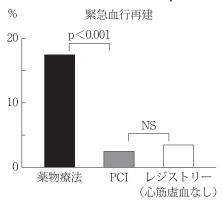
2018年春、診療報酬の改定がありました。PCIの適応を厳格化しようとする方向となっています。適応の1つ目は、有意狭窄があり、かつ狭心症症状がある方、2つ目は90%以上の高度狭窄がある病変、3つ目は心筋虚血が証明された病変です。すなわち、冠動脈造影で有意狭窄があっても、90%未満で狭心症症状を生じない病変では、心筋虚血の評価がなされていない場合はPCIの適応となりません。もちろん、心筋虚血の評価がなされても、心筋虚血がない場合もPCIの適応ではありません。

図1 COURAGE試験 (4.6年のfollow-up)



(N Engl J Med 2007; 356: 1503~1516)

図2 FAME 2試験 (12カ月のfollow-up)



(N Engl J Med 2012; 367: 991~1001)

大西 先ほどお話しになりました FFRですが、実際、具体的にはどのよ うに検査するのでしょうか。

小林 圧センサー付きのガイドワイ

ヤーを冠動脈の狭窄部位より遠位部に入れます。そしてアデノシンなどの血管拡張薬を入れて最大充血を得て測定した狭窄部より遠位部の圧と近位部の圧の比がFFRです。それが0.8を切る場合に心筋虚血ありと判断されます。

大西 その0.8というのは、ざっくりいうと、実際は80%ぐらいしか心筋に血流がいっていないと考えてよいでしょうか。

小林 それはまた違いまして、心筋 の血流は微小循環の影響を受けます。 FFRは微小循環の影響を考慮しない指標なので、実際の心筋血流とは異なっ てきます。

大西 非常に重要な検査ですね。現場でよく負荷心筋シンチグラムを行いますが、あれも評価の手段として重要なのでしょうか。

小林 FFRはいわゆる侵襲的な検査です。一方、負荷心筋シンチグラムは運動負荷という侵襲はありますが、カテーテル検査と比べれば非侵襲的です。ここ数年、冠動脈CTにて冠動脈狭窄を評価することがよく行われています。しかしながらこれは、冠動脈造影と同じように解剖学的な狭窄を評価しています。すなわち、心筋虚血を評価しています。すなわち、心筋虚血を評価しています。すなわち、心筋虚血を評価しています。かりないものもあるので、我々は解剖学的な狭窄の評価と生理学的な心筋虚血の評価をしっかりと使い分けていかなければいけないと思います。

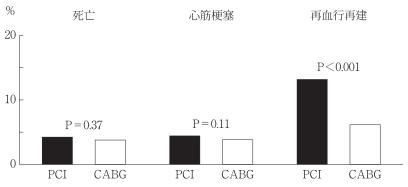
大西 次に、現場でよくPCIを行うのか、あるいは冠動脈バイパス手術を行うのか、どうしたらいいのか迷うケースもあると思います。その辺はどのように考えたらよいでしょうか。

小林 これまで多枝冠動脈病変を対象に、PCIとCABGを比較した無作為化試験が多数行われています。一部の糖尿病症例を対象としたものを除くと、多くの試験の結果は、PCIとCABGで、死亡、心筋梗塞の発生に差がありません。ただし、再血行再建はPCIで多く、エビデンスとしてはCABGのほうがよいと言わざるを得ません(図3)。

私はよく学生に、エビデンスとしてはCABGがいいのに、なぜ日本では多枝病変をPCIで治療してしまうのかと質問します。または、研究会などでPCIを実際に行っている先生にそういう質問をわざとしたりするのですが、意外と答えられない医師がいて、ちょっと驚かされてしまうことがあります。

現在は、Evidence-based medicine (EBM) の時代です。我々はEBMに反する治療を行っているのかというとそうではありません。皆さんご自身、またはご家族が冠動脈多枝病変で、「PCIとCABG、どちらで治療しますか」と言われた場合、多くの方が「心臓の手術は受けたくない。できるのであればカテーテルで治療してもらえないか」と思うのではないでしょうか。EBMというのはエビデンスに則るのが重要

図3 SYNTAX試験(12カ月のfollow-up)



(N Engl I Med 2009; 360: 961~972)

ですが、そのエビデンスを患者さん・ご家族によく説明して、エビデンスを理解していただいたうえで患者さん・ご家族の意向を聞いて治療方針を決めるのが本当の意味でのEBMです。そこを我々は勘違いしてはいけないのです。ですので、PCIで治療するのはEBMに反しているわけではありません。

大西 特に日本人におけるエビデン スも必要だということですね。

小林 これも私がよく強調するところです。カテーテルインターベンションを離れて薬物でも、日本人と欧米人では使用量がすごく異なったりします。例えばスタチンの一種のアトルバスタチン、日本においては家族性高コレステロール血症以外での最大投与量は20mgです。一方、アメリカにおいては80mgです。つまり、4倍も違うのです。4倍も違う投与量での試験結果を日本

人にすぐ当てはめていいのだろうかといっも思います。

PCIに関しても、よく欧米の先生方から日本のPCIの成績はよすぎると言われます。これは暗に日本の臨床研究の質が悪いと言っているようにも感じられますが、それは間違っています。異なる結果の原因の一つは遺伝的な要因です。日本人の体質とでもいいましょうか、それが一つの要因だと思います。また、日本は保険制度のおかげで、血管内超音波をはじめとする血管内イメージングを比較的容易に使えることも要因と思われます。

ただ、私が最も重要だと考えているのは、日本人医師のPCIの腕です。私はミラノに1年、ニューヨークに4年留学し、アメリカの医師のPCIも、ヨーロッパの医師のPCIもたくさん見てきました。日本人は丁寧にPCIを行っ

そこに結果の差が出てくるのです。

ばなくてはなりませんが、先ほどの薬 物投与量、PCIのことなどを考慮する

ていて、仕上がりがすごくいいのです。と、日本人の我々にとって重要なのは、 日本人のデータをしっかり出して、そ 欧米の大規模スタディもしっかり学れを参考にして日本人の診療をするこ とだと思っています。

大西 ありがとうございました。

循環器疾患診療の最前線(Ⅲ)

心房細動抗凝固療法のup to date

南八王子病院院長/日本医科大学名誉教授

新 博 次

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 心房細動の抗凝固療法の最近 の話題をうかがいます。

現在、ワルファリンとDOAC、あるいはNOACの時代になっていますが、 どちらが優勢かなど、新しい情報はあ るのでしょうか。

新世界的な傾向として、現状では7割近くが新薬のDOACを選択し、残りの3割ぐらいがワルファリンと、ワルファリンの市場が小さくなっているという報告があります。そして、今後、その傾向が強まっていくのではないかと考えています(図1)。

齊藤 ワルファリンはかなり長い間 使われていますが、出発点はプラセボ と比較してワルファリンのほうがよい ということですか。

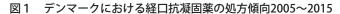
新 1990年代当初に大きな臨床試験が行われました。1つは以前からあるアスピリンとの比較試験、もちろんプラセボもありましたが、それを通じてワルファリンが一番よいという時代が続いたのです。さらに抗血小板薬2剤を併用したものと比べてもワルファリ

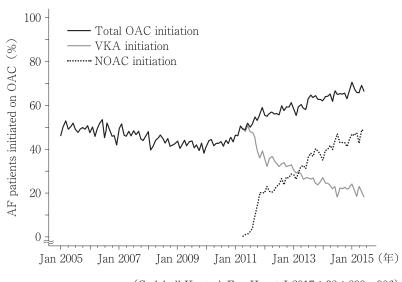
ンが優れていた。そういう成績が示されていたものですから、この領域の抗凝固療法はぜひワルファリンをお使いくださいというガイドラインに、世界的な傾向が示されてきたというところです(表1)。

齊藤 DOACが出てきたのが2011年で、そこでだいぶ変わってきたということですが、それはワルファリンは使い方が難しいということなのでしょうか。

新 当初、私どももワルファリンという薬を詳しく知らないで、皆さん方に「ぜひ抗凝固はワルファリンで」とお勧めしていたのですが、実はそれ以後、いろいろな問題点が明らかになってきています。その一つは、ワルファリンはほかの循環器用剤のように量を少なめに、安全面を確保してという意味で使うと十分な効果が得られない状況で、かえって不都合が増える。主要な効果である脳血栓すら増えてしまいます。

それはなぜかといいますと、ワルフ



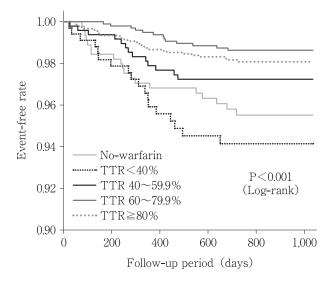


(Gadsbøll K, et al. Eur Heart J 2017 ; 38 : 899 \sim 906)

表1 非弁膜性心房細動に対する抗凝固療法(ワルファリンの有効性を示した臨床試験)

The Stroke Prevention Atrial Fibrillation (SPAF) Study	Circulation 1991
The Boston Area Anticoagulation Trial In AF (BAATAF) Trial	N Engl J Med 1990
The Stroke Prevention In Nonvalvular AF (SPINAF) Trial	N Engl J Med 1992
The Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation (AFASAK) Study	Lancet 1989
The Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study	J Am Coll Cardiol 1991
The European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)	Lancet 1993
The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II) Study	Lancet 1994

図2 J-RHYTHM Registryサブ解析によるTTRと血栓塞栓症の関係



TTRが40%未満では、ワルファリンを使用しない場合より 血栓塞栓症発症が増加する。

(Inoue H, et al. Circ J 2018; 82: 2510~2517)

アリンが十分に効かない、すなわち凝固抑制が効かない時期には、我々の体の中にあるプロテインS、プロテインCというものを先に減少させてしまうのです。このプロテインS、プロテインCはいずれも血液が固まらないように自動的に機能している物質です。それが欠如すると、自然と易血栓性の状況になってしまいます。そういうことが明らかにされて報告されたのが2005年だったと思います。ヨーロッパでそういうデータが出て、つい最近は、わが国のレジストリー研究からも同じよ

うな結果が示されました(図2)。

細かいことになりますが、ワルファリンは推奨されるPT-INR、日本では一般的に1.6~2.6を目指す先生が多いのですが、その中に入っている期間と、外れている期間との比を、Time in Therapeutic Range (TTR) という指標で言います。これが4割を切ると、ワルファリンを使用しない方たちよりも血栓症などのイベントが増えてしまいます。これは海外の臨床研究でも日本においても同じ成績が最近示されたのです。ですから、ワルファリンはき

ちんと使わなければ良好な効果は得られないという、ちょっとした煩雑さがあります。

齊藤 専門医はその辺は慣れていて、 使いやすいと思われますが、一般の開 業医が使うには、ちょっと敷居が高い のですね。

新 ガイドライン等では月に1回検査をしましょうとか、あるいは少なくとも2カ月に1回、採血でPT-INRを測ってくださいということをうたっていますが、現場としてはなかなか難しい状況かもしれません。

齊藤 ガイドラインがあるにもかか わらず、塞栓症などが起こり、その場 合にワルファリンが使われていないと 問題になることもあるのでしょうね。

新 そういうトラブルが幾つか、少 し前までありまして、意見を求められ たことがあります。

もう一つ、ワルファリンは、周知のごとく、食事の効果を受けます。ビタミンKの作用に拮抗して効く薬剤ですので、ビタミンKの含有量の多い納豆や野菜類を取ると、薬の効果が減弱してしまいます。一方、ほかの薬、特にNSAIDs、鎮痛剤等を併用すると、効き過ぎが起きます。これが非常に煩雑でして、患者さんが腰が痛い、膝が痛いで整形外科で薬をもらうと効き過ぎが起きてしまっている。そういうことが多々あります。そういう煩雑性を避ける意味でも新しい薬剤のメリットが

あると考えています。

齊藤 2011年からDOACが、4種類 使えるのですね。

新はい。

齊藤 使用量を注意しないといけないのですね。

新 はい。効き過ぎが起きると、こういった薬剤は出血を引き起こす危惧があります。そこで、それぞれの薬の特性、どこから排泄される薬かにもよるのですが、4種類のうち、1つの薬、先発になった薬は腎排泄型の薬です。それ以外は、腎だけではないのですが、半分あるいは1/3前後が腎臓から排泄されます。腎機能の低下した方、高齢者、あるいは体重の少ない方では減量基準が示されています。クレアチニンクリアランスでいう指標で区別をお願いしているのですが、そういった基準で推奨されている低用量をお選びいただくことになります(表2)。

齊藤 低用量の基準にはまったら必ず低用量、それ以外の場合には通常用量。なんとなく少なめにしておくのはなし、ということですね。

新 そうですね。当初そういった医師もいたと思うのですが、だいぶ減ってきたように聞いています。そして、このDOACという種類の薬はお勧めの用量を使って、それほどおかしなことが目立って起きていないことも、これまでの市販後調査、あるいは独自のレジストリー研究で示されており、もう

表2 新規抗凝固薬のプロファイル

	リバーロキサバン	エドキサバン	アピキサバン	ダビガトラン
阻害ターゲット	Xa	Xa	Xa	IIa
プロドラッグ	No	No	No	Yes
生物学的利用率	80~100%	50%	60%	6.5%
半減期	8~11時間	9~11時間	12時間	12~14時間
腎排泄率	36% (66%)	35%	25%	80%
投与回数	1日1回	1日1回	1日2回	1日2回
相互作用	3A4/P-gp	3A4/P-gp	3A4	P-gp

腎機能低下 (CCr低下)・低体重・高齢者では適応の確認が必要

そろそろ安心してお使いいただくことができるのではないかと考えています。 そういうデータを解析すると、推奨されていない患者さんに低用量使うと、 やはり効果不十分。そのためにイベントが増えるという傾向があるようなので、ぜひ推奨されるそれぞれの薬の減量基準を守っていただければと思います。

齊藤 ワルファリンとDOACと比べると、効果あるいは副作用の点でどちらが有利ということはあるのでしょうか。

新 そうですね。出血を例にとると、DOAC使用例では大出血に至る割合は少ないようです。薬価が高いという時代がまだ続いてはいますが、それでもわが国は3割負担の保険制度です。何とかそこは支出をしていただいて、恩恵を得ていただいたほうがよいかと思います。

齊藤 前からワルファリンを使われていて今日に至っている方を、そのままでいくか、DOACに変えるかという点についても、何か情報があるのでしょうか。

新 これまでは、ワルファリンで良 好な状況が維持できた方は、わざわざ DOACに切り替えなくてもよいのでは ないか、そういうガイドラインも幾つ かあります。ところが、つい最近の海 外からの報告で、仮に先ほど申し上げ たTTRが70%以上と良好な管理がで きていた方でも、その後、その状況が 維持できる保証がない。そして、やは りワルファリン使用の臨床経過にはぶ れがあるために、リスクが高まる可能 性がある。よって、良好な管理ができ ている方でもDOACに変えたほうがい いであろうという考えが示されていま す。ですから、ガイドラインがそのう ち変わっていくと思います。

齊藤 保険などを使ったビッグデータの解析が行われてきているのでしょうか。

新特に北欧からのデータは素晴らしいものがあり、あるポイントに絞った解析をしようと思うと、半年ぐらいで論文が出てくるのです。そういうものを見ると、DOACを主流に凝固療法を考えていただく、そういう時代になりつつあるのかなという気がします。

齊藤 日本での使用状況も、新規の 患者さんはDOACの方が多いのでしょ うか。

新 徐々にDOACのパーセントが伸びているので、ワルファリンは少し縮小してきているようです。おそらく新規に処方される先生方がDOACを出され、ワルファリンは徐々に減ってきているのが現状だと思います。

齊藤 ありがとうございました。