# MRSA感染症の治療

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門特任教授
**二　木　芳　人**
（聞き手　池田志斈）

**MRSA感染症に抗結核薬のリファンピシンを使われることがあるようですが、どのような機序で働いているのかご教示ください。**

＜大阪府開業医＞

**池田**　MRSA感染症に対する治療ということで、リファンピシンを使うことがあるというお話ですけれども、こういったことはいつごろから記載があるのでしょうか。

**二木**　リファンピシンをMRSAの治療に用いるということはけっこう以前から一部では行われています。もともとご存じのように抗結核薬ですけれども、比較的強い抗ブドウ球菌活性を持っています。ですから、ケースによっては、それによって従来私たちが使う抗MRSA薬のバンコマイシンなどよりもうまくマネジメントすることができるケースもあるのです。

それから、リファンピシンを使うときは、決して単独で使わないことです。リファンピシンだけを使っていますと、MRSAはあっという間に耐性化してしまいます。ですから、ほかの抗MRSA薬、例えばバンコマイシンやダプトマイシンなど、今はいろいろなものがありますので、それと併用するのが一つのポイントです。

ただ、日本ではいわゆる抗MRSA薬としての保険適用を持っていませんので、これを使っていると、おそらく指導があるのではないかと思います。

**池田**　またあとで詳しくうかがいますけれども、いわゆるMRSA感染症治療のガイドラインがありますね。例えば、日本のガイドライン、欧米のガイドラインがありますけれども、このリファンピシンの記載はどのようになっているのでしょうか。

**二木**　それぞれの地域・国にガイドラインがあるのですけれども、諸外国では必ずしも我々が使っている抗MRSA

薬に限定せずに、リファンピシンや、ST合剤、それからミノサイクリンなどの抗MRSA活性を持っている薬も取り合わせて、上手に使うということが記載されています。

**池田**　いろいろな領域のMRSA感染症があると思うのですけれども、我々がイメージするところで、リファンピシンを使うのはどういうケースなのでしょうか。

**二木**　リファンピシンが日本、あるいは諸外国でもよく使われているのは整形外科領域や皮膚科の難治性の軟部組織感染症などです。といいますのは、実はリファンピシンの一番期待するべき効果というのにバイオフィルム感染に対する効果があります。バイオフィルムというのはMRSA以外にもいろいろな菌がつくるのですけれども、多糖体などを中心とするもので、自分たちのコロニーといいますか、集落をそれでカバーしてしまって、その中でじっとしているという形態があるのです。

そういうものが、例えば血管内カテーテルとか、整形外科で使われる人工骨頭などの異物の表面で非常に強固なバイオフィルム組織をつくって、その中でじっとしていると、実は薬が全く効かないのです。特にバンコマイシンなどは全く効かないものですから、そういうときにこのリファンピシンを併せて使うと、その中にいる菌をやっつけてくれるわけです。

そういう特別な状況が想定されるような場合に、先ほど言いましたように、単独ではなくて、ほかの抗MRSA薬と併用すると、今まで難渋していたものがすっと氷が解けるようにうまくいくケースがあります。ですので、そういう場合を見極めて、だらだら使うのではなくて、短期間に抗MRSA薬と併用するとうまくいくケースがあるようです。

**池田**　かなり限られたケースですね。

**二木**　そうですね。リファンピシンは結核で使うことがありますが、例えば薬物相互作用というのがあります。だらだら使っていると、うっかり併用禁忌薬といっしょに使ってしまう場合があるのです。抗MRSA薬の一部のものはリファンピシンと併用すると全然血中濃度が上がらなくて効かなくなってしまう不都合もあります。薬剤師の専門的なアドバイスをもらったり、あるいはそういう経験がたくさんある医師のもとでお使いになるのはいいかと思うのですけれども、そう簡単に使える薬ではないと思っています。

**池田**　使う症例の状態やタイミングにもよりますし、おそらくはかなり経験を積まれた、infection control doctorがいらっしゃるようなところで使われるというイメージなのでしょうか。

**二木**　そうですね。整形外科でたくさんそういう手術をされている医師にうかがいましても、少しずつ意見が違

いますので、なかなか一般の医師がどんどん積極的に使うような治療法ではないと思います。

**池田**　大きな病院で、しっかりした管理のもとで使うということですね。

**二木**　おっしゃるとおりだと思います。

**池田**　一般的なリファンピシン等のほかに、最近はどのような薬が使われているのでしょうか。

**二木**　抗MRSA薬には、最近新しいものがいくつか出てきまして、現在全部で６種類あります。古典的なバンコマイシンやアルベカシン、こういうものに加えて、最近比較的評判が高いのは、一つはオキサゾリジノン系で、つい最近発売になりましたテジゾリドという薬剤があります。これは今のところは、まだ皮膚軟部組織感染症にしか適用がないのですが、非常に使いやすくて、強い活性を持っているというので、最近ちょっと評判になっています。これは注射薬も経口薬もありますので、先ほどのようなケースでお困りのときは試してみるとよいかもしれません。

**池田**　これは単剤で使うということでしょうか。

**二木**　これは単剤で使えます。

**池田**　我々がなじみ深いのはバンコマイシンなのですけれども、バンコマイシンをまず使ってみてだめな場合、という意味なのでしょうか。

**二木**　これはいろいろ議論のあるところです。ガイドラインの中で少し触れていますけれど、入院している患者さんなどをみていますと、バンコマイシンでは無理だろうなという病態も幾つかあるのです。そういう患者さんですと、できるだけ専門医が診て、これはバンコマイシンよりも、初めからさっき言ったような新しい薬を使ったほうがいいかなと思われるようなケースもないことはありません。

その辺の判断は非常に難しいので、とりあえず第一選択としては一番使い勝手がいいといいますか、使用経験が多いバンコマイシンで始めていただく。そして比較的早い段階でその評価をする、あるいは専門医に相談していただいて、場合によっては薬を変えるという考え方が基本だと思います。

**池田**　まずはバンコマイシンということですね。

**二木**　ただ、１つだけ、バンコマイシンで最近新しいことがあります。TDMといって血中濃度を測定して用量調整しますが、この考え方が少し変わってきていて、以前よりも少し多めに、初めから使わなければいけないと言われています。これについても、TDMのガイドラインがあります。要するに、薬を使うときのコツみたいなものですね。こういうふうに調整して、こういうふうに使いなさいという指針があります。血中濃度を測定して用量調節しなければいけない薬に関しては、そこ

にいろいろな新しいコンセプトが載っていますので、それも参考にしていただくといいかもしれません。

**池田**　薬の種類だけでなくて、血中濃度を測りながらですか。

**二木**　逆にいうと、バンコマイシンでも上手に使えば効くけれども、用量が足らなかったり、間違った使い方をすると効かないというリスクが増えます。

**池田**　TDMも考えが変わってきたわけですね。

**二木**　少しずつ変わってきています。

**池田**　そしてその辺で、だめかなと思ったら、今度テジゾリドなどを使っていく。

**二木**　それ以外にも新しい薬がいくつかありますので、我々はそういうものも症例によっては積極的に使うようにしています。

**池田**　こういった薬がどんどん開発されている背景として、最近よく海外からまた違ったかたちのMRSAが入ってきているとうかがったのですけれども。

**二木**　おっしゃるとおりです。いわゆる市中感染型MRSA。MRSAというのは本来、皆さんのイメージとしては、院内感染を起こす病原菌で、街の中で健康な人が感染するような病原菌だとは思っていらっしゃらない方が多いと思うのですが、欧米ではちょうど21世紀に入るころから、健康な人にけっこう激しい感染症を起こすタイプの市中感染型MRSAが増えてきています。中にはPanton-Valentine型ロイコシジンという非常に強い毒素をつくり、劇症型の壊死性の肺炎や深部感染を起こして、あっという間に命を奪われるということもありますので、これは今後、動向に注意です。

**池田**　今、ボーダーレス化で人の出入りが激しいですよね。そういったことも一つの原因になっているのでしょうか。

**二木**　先生のおっしゃるとおりで、最近はインバウンドの方々がたくさんおいでになりますので、このMRSAだけではなくて、海外からいろいろな恐ろしい病原菌や耐性菌を持ち込まれるというケースは決して少なくないと思います。

**池田**　従来のイメージですと、例えば海外に行って、ちょっとけがなどをして手術を受けたとか、そんな感じのときにMRSAがついたりするというイメージがあるのですけれども、新しいタイプの市中感染型MRSAというのは、普通の生活をしていてつくということでしょうか。

**二木**　おっしゃるとおりです。最近経験したのは、来日した高齢の女性が、日本で暮らしておられる自分の息子さんと一緒に数日暮らしている間に、二人とも激しい感染を起こしたのですけれども、両方とも免疫不全も何もない

のです。そういうケースもあります。ですから、ちょっと今までとはタイプが違う感染症というのも今後増える可能性があります。

**池田**　そのお母様は来られるときは何の症状もなかったのですか。

**二木**　健康だったのです。来られてからぐあいが悪くなられています。なかなか予測がつかないですね。

**池田**　予測がつきませんね。来て、「あ、おかしいな」と症状が出たときに、もしかするとMRSAの市中感染型かなということですね。

**二木**　なかなかそこにすぐには思いがいきません。いろいろなことを調べているうちにそれが出てきたということです。お母様のほうは助かってお帰りになられたのですが、息子さんのほうがあっという間に悪化して、亡くなられました。それはMRSAの中でも非常に激烈なタイプの株なのですね。ただ、幸い日本ではまだそこまで激烈なタイプのものはそれほどはいません。しかし、今後変わっていく可能性があります。大学病院など高次医療施設に受診されるより先に、一般の病院や開業医の先生のところにも患者さんが来る可能性がありますので、頭の隅っこに置いておいていただくといいかもしれません。

**池田**　どうもありがとうございました。

# 完全遠隔外来の現状と展望

国際医療福祉大学三田病院肺高血圧症センター准教授
**田　村　雄　一**
（聞き手　池田志孝）

**医師と一度も直接会わないで、スマートフォンを介して進める治療「完全遠隔外来」の現状と展望についてご教示ください。**

＜東京都勤務医＞

**池田**　完全遠隔外来についての質問が来ているのですが、いつごろから始まっているのでしょうか。

**田村**　2017年に保険局長の規制緩和が行われまして、その通知が出て以降、禁煙外来に関しては完全な遠隔診療で保険者が提供するという前提で正式に認可されるようになっています。

**池田**　保険者というと、医師ということでしょうか。

**田村**　いいえ、例えば企業ですと、大手企業が自分たちで保険組合を持っていたり、業種によってはその業種全体を束ねているような組合があると思いますが、そういったところでふだんは健康診断を行っていると思います。健康診断を行って、一人ひとりの健康状態を把握している前提で、その保険者が提供するサービスとしての、自費診療というかたちでの禁煙外来が前提となっています。

**池田**　そういう意味では医師でなくてもいいのですね。

**田村**　提供者は医師でなくてもいいのですが、あくまでも、例えばスマートフォンの向こう側で診察するのは医師になります。

**池田**　完全とはどういう意味なのでしょうか。

**田村**　いわゆる通常の遠隔診療とか、あと現在の保険上ではオンライン診療という呼ばれ方をしますが、基本的には医師法の20条、いわゆる対面診療の原則といわれる、患者さんに一度も会わずに診察してはならないというところの例外をつくってはならない、というのが現状の遠隔診療の前提になります。ただ、ここにある完全遠隔診療、

遠隔外来というのは、その例外として、一度も患者さんに会わずに、最初から最後まで遠隔で済ますことができることを意味しているのです。

**池田**　一度も会わないのですね。

**田村**　そうですね。

**池田**　それは普通の診療ですと不安ですよね。

**田村**　そうですね。ですので、先ほど少し紹介したような保険者によって行われる、つまり、ふだんから会社員の健康状態を把握している健康保険組合などが提供するサービスが前提になります。

**池田**　私は違ったイメージを持っていました。例えば、患者さんがネットでキーワードを入れて検索して、ヒットしたところに連絡して、それで会わずに薬をもらえるとか、そんなイメージだったのですが、ある程度その方の健康状態を把握できているような状態でないといけないのですね。

**田村**　そうですね。基本的には医師法20条というのは保険診療のあるなしにかかわらず、医師として働く上で必ず守らなければならないものです。現状、その唯一の例外として禁煙外来が設けられていますので、あくまでもふだんの健康状態をわかっているという前提があります。ですので、例えばネットで検索して連絡した、どこの誰だかわからない、しかもどこに住んでいるかもわからない方に処方する、提供するというのは、現状では認められていません。

**池田**　法的にも問題があるし、医療側としてもちょっと問題がありますね。

**田村**　安全上、問題があるという解釈です。

**池田**　完全遠隔外来のメリット、デメリットはどのようなものがあるのでしょうか。

**田村**　例えば忙しい会社員の方が、なかなか通院できないために治療を中断してしまう、そういったことが避けられるのが最大のメリットになります。あとは、保険者さんが提供する場合であっても、診察室などを用意する必要はないので、病院設備が不要ということで、非常にコストが安くなる。こういったメリットがあるかと思います。

一方で、先ほどから出ているように、患者さんの状態を直接把握することができないとか、本人の認証が確実にできるかどうか、スマートフォンを使いこなせるかどうか、そういった実際のテクノロジーの問題もデメリットになってきます。

**池田**　不思議なのは、法的には全く変わっていないのですよね。それでも完全遠隔禁煙外来ができたというのはどういった経緯なのでしょうか。

**田村**　現状、政府としてはこの遠隔診療を推進していきたい立場にはあると思います。高齢者が増えてきたり、今後の医療アクセスの改善、あと遠隔

地の医療体制、そういったものを含めると、国全体としては遠隔診療を進めたいところがあるのですが、やはり安全性の担保とか、医師法20条との兼ね合いがあるので、2017年には政令局長の通知という、法律や政令よりも下のレベルでの解釈の変更というかたちで、できるようになっているのが現状です。

多くの法律は解釈の余地がけっこうあるので、特定のものに関しては安全性が担保できる可能性が高いことから、こういった禁煙外来はだめではない、遠隔診療は直ちに医師法20条に抵触するものではないという言い方になっています。ですので、行っても法律違反にはならない可能性が高いですよ、というメッセージになっています。

**池田**　極めてグレーゾーンにあるということですね。例えば、責任についてはどういう解釈になるのでしょうか。

**田村**　基本的には診察した医師の責任になってきます。ですので、それが遠隔であったとしても、例えば処方した薬で何か副作用が出た場合は、安全性を担保するような手段を確保していく必要があるかと思います。

**池田**　実際会ったこともない人の健康被害に関して保障することは無理ですよね。

**田村**　ですので、どこの誰かわからない人を直接診察するのは避けておいたほうがいいというところがあります。例えば保険者であれば、この会社のこの部署のこの方、というところまでわかって、健康診断のデータなども閲覧できる前提で診られます。例えば腎機能が悪いとか、もともと肝機能が悪いとか、そういう人は避けたほうがいいですから、そういったところを把握できる環境にないと、提供する側としても危険性が高いと感じるのではないでしょうか。

**池田**　そういう意味で、保険組合に入っている人たちのデータもわかっている保険者が行う想定なのですね。

**田村**　そうですね。

**池田**　具体的に今、どのように禁煙外来プログラムはなされているのでしょうか。

**田村**　基本的に先ほど申し上げたような完全自費診療になります。保険診療の適用外ですので、費用を計算すると５万円余りかかることになります。通常は２カ月余りのプログラムで、その期間に数回、オンライン診療を行って、禁煙の治療薬、主に内服薬ですが、処方を受ける。副作用がないかとか、本人がきちんとのめているか、禁煙できているかの確認を数回にわたって行って、その後はメールやSNSのようなものを使ってフォローを行う。そういったかたちになっています。

**池田**　そのプログラムですと、一応本人の申告ですが、うまくいったとか、いかなかった、副作用が出ていないようだ、そのくらいはわかるということ

ですね。

**田村**　そうですね。保険でこういった治療をする場合には、例えば一酸化炭素の濃度を測って、本当にタバコを吸っていないかどうかを、ある程度評価できますが、遠隔ですと自己申告になってきますので、ある意味、患者さんにとっても自己責任ではあります。

**池田**　でも、逆にこういうプログラムに入ろうと思っているぐらいの人だったら、うそはつかないだろうと、信頼性の担保ということですね。

**田村**　一般的に、本人に禁煙する気があることが大前提ですので、やる気がないと、いくらニコチン中毒を薬で置換してもうまくいきません。そこは前提になってきます。

**池田**　現状はそうなのですが、将来的にはどういう方向にいくようなのか、あるいは、いってほしいのか、先生のお考えはどうですか。

**田村**　政府としてもこういった遠隔診療を幅広く推進していきたいものの、一方で安全性とか正確性を担保していきたいというのが現状かと思います。現在、その一つの案として考えられているのがD to P with N（Doctor to Patient with Nurse）と呼ばれていますが、ドクターが遠隔診療で診るけれども、患者さんのそばに看護師がついているという遠隔診療が、一つの仕組みとして考案されています。

**池田**　その場合の看護師さんの役割というのはどういうことをするのでしょうか。

**田村**　一つは本人の認証をする。もう一つは、モニターで見る上では本人の呼吸の状態とか、皮膚の色とか、胸の音、そういったところを評価できないので、そういったものを、少しでも改善するようなかたちになっています。バイタルサインを含めて看護師が評価した上で、ドクター側は総合的にそれを、その場にいるかのように評価できる。

**池田**　場合によっては、看護師さんは採血等も行うということでしょうか。

**田村**　そうですね。

**池田**　そして、副作用の発生もある程度予見できるということですね。

**田村**　おっしゃるとおりです。

**池田**　そのくらいのシステムになりますと、今の通信システムで対応可能なのでしょうか。

**田村**　５Gと呼ばれる新しい通信システムが、通信業者で開発されています。おそらく今年度か来年度に使えるようになってくると思うのですが、今の通信の100倍ぐらいのスピードがありますので、より高精細なかたちで皮膚の色とか表情の変化、そういったところも見られますし、場合によってはバーチャルリアリティのような仕組みをつくって、カメラをつけると、まるで自分と患者さんが目の前にいるかのようなかたちで、話したり、姿を見る

ことができる。こういったことが実現できるのではないかと期待されています。

**池田**　今よりもバーチャルリアリティであるとか、AIが進んで、看護師さんがそこで何か診察をしていると、医師のほうにそれがリアルに伝わってくる。

**田村**　その場に自分が居合わせたかのようなかたちで見ることができる。臨場感があるかたちですね。

**池田**　それだと非常にわかりやすいですね。

**田村**　そうですね。

**池田**　その人の状態が把握しやすい。このまま診療していいのかとか、あるいはデータを見ながら違う診療に変えていく。時代の変化とともに、これが広がっていく可能性が高いのですね。

**田村**　そうですね。通信をうまく使うのはすごく大切なことだと思います。ただ、一方で、例えば手当てと呼ばれるような、患者さんにじかに医師が触れることによって得られる効果もあると思いますので、その辺はうまく使い分けていく議論がもっと深まっていかなければいけないと個人的にも思います。

**池田**　人対人がやはり大切ですね。

**田村**　そうですね。

**池田**　どうもありがとうございました。

# 高脂血症のLDL-CとHDL-C比

群馬大学循環器内科教授
**倉　林　正　彦**
（聞き手　池脇克則）

**高脂血症のLDL-C/HDL-C比についてご教示ください。**

**臨床ではLDL-CもHDL-Cも高値である患者さんに遭遇することがあります。例えばLDL-Cが220㎎/dL、HDL-Cが110㎎/dLだった場合、L/H比は２：１となります。**

**このような場合、年齢にもよりますが高血圧症や糖尿病などの合併が認められず、家族歴にも大きな異常がない場合の治療法の選択についてご教示ください。私の場合、60歳代で合併症がない場合は投薬をせずに経過観察でみていることが多いです。例えば、コレステロール分画を詳細に調べて治療法の一助とすべきなのでしょうか。**

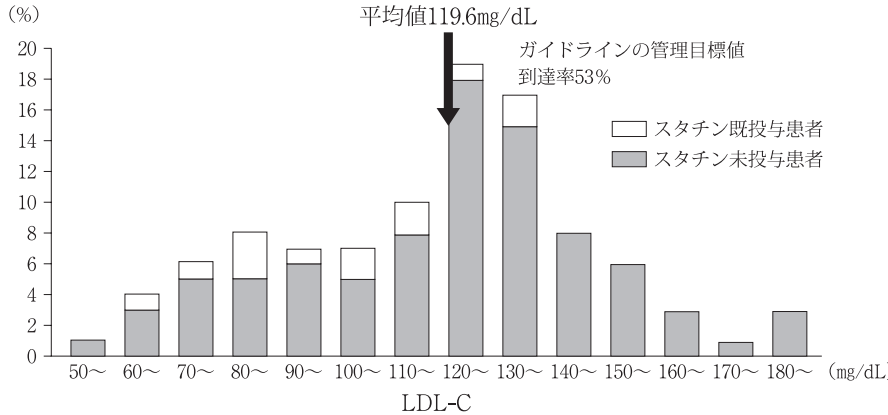
＜千葉県開業医＞

**池脇**　LDLコレステロール（-C）/HDLコレステロール（-C）比、L/H比ということです。いつだったかはっきり覚えていませんが、L/H比は1.5といわれていた時期があって、最近はあまり聞かなくなりました。どういう背景でL/H比が脚光を浴びたのですか。

**倉林**　L/Hはあくまでも公式に学会がつくっているガイドラインには盛り込まれていませんので、一つの指標と考えていただきたいと思います。

2007年ぐらいにこのL/H比について提唱したのですが、そのころ、強力なスタチンが登場し、比較的容易にLDL-Cを低下させることが可能になりました。そして、冠動脈疾患の患者さん、あるいは糖尿病の患者さんを対象にした多くの大規模臨床試験が行われ、LDL-Cは低ければ低いほどよいという、いわゆるThe lower the betterというコンセプトが確立されつつありました。そして、冠動脈疾患の既往のない糖尿病患者さんでは120㎎/dL未満、冠動脈疾患の既往のある方では100㎎/dL未満

**図　初発急性冠症候群発症時のLDL-C値**




対象・方法：2007年１月から2010年４月に群馬大学医学部附属病院に入院した初発急性冠症候群発症患者209例のコレステロール値分布を検討（患者平均年齢67.2歳、男性77人、女性23人。なお、入院時点で87％の患者はスタチン未投与）

中野明彦、倉林正彦：Therapeutic Research. 31：1711-1717, 2010.

といったような、比較的詳細な目標値が設定されました。

一方、HDL-Cとトリグリセライドについては大まかに基準が定められました。我々の施設で、初発の急性心筋梗塞の患者さんの入院時のLDL-Cを調べたことがあるのですが、初発ですから、ガイドラインでは120mg/dL未満を守っていれば管理良好というような数値だったのですが、44％もの患者さんが120mg/dL未満でありながら心筋梗塞を起こしていたということで、LDL-Cの管理だけでは不十分であることがわかりました（**図**）。そうした患者さんのHDL-Cは低い方が多いので、では比を取ってみようとL/H比を見てみたら、80％以上の人が1.5以上でした。そこで、1.5未満にしたほうがリスクのある人を拾い上げられるのではないかとL/H比を提唱させていただいたのです。

**池脇**　確かにガイドラインも基本的にはLDL-Cありき、それがプライマリーなターゲットで、心筋梗塞でもLDL-Cが低い方がけっこういらっしゃる。そういうHDL-Cが低い人をできればMIになる前に引っかけるという意味では、L/H比の可能性があったのですね。

**倉林**　そうですね。当時、臨床研究で血管内超音波を使った研究がかなり

盛んに行われて、LDL-Cをどのくらい下げるとプラークが退縮するかというような研究も盛んに発表されました。そして、LDL-Cが100mg/dLを下回るような患者さんでも、HDL-Cが低いとプラークは進展するということが報告されました。そこでLDL-CとHDL-Cを組み合わせたL/H比が有用ではないかということです。

**池脇**　介入試験で、スタチンでLDL-Cを下げた。同じぐらいにLDL-Cが下がっても、HDL-Cで階層化すると、やはりHDL-Cが低い人が、リスクが高いというデータがありました。そういう意味ではL/H比によって今までできなかったリスク評価ができたわけですが、なぜ最近あまり聞かないのでしょうか。

**倉林**　LDL-Cと違って、HDL-Cについては詳細な管理目標値が定められていません。トリグリセライドとの関係であるとか、肥満、飲酒、メタボ、その他の要因でHDL-C値は大きく動くので、管理目標値の設定が難しかったというのがあるのではないでしょうか。

**池脇**　LDL-Cはスタチンをはじめとしていろいろなことで動かせる指標ですが、HDL-Cは運動や禁煙ぐらいで、なかなか薬がありません。

**倉林**　確かにそうですね。

**池脇**　そういった意味では臨床のデータを蓄積していくのがやや難しかったのかもしれませんね。

**倉林**　おっしゃるとおりでしょうね。もう一つは、機能があくまでも問題なのでしょうが、一般検査では機能が判定できません。大阪大学や金沢大学のような脂質研究を中心に行われているような先生方のデータを見ても、地域によってかなり高HDL血症の意味合いが違うということもあります。

**池脇**　この指標のいいところは、低HDL血症のリスクをこの比で拾い上げるというところだと思いますが、今回の質問のように、HDL-Cが110mg/dLと著明な高HDL血症でLDL-Cも200mg/dLを超えている。でも、比はまずまずということです。

**倉林**　これは、L/H比の考え方をいろいろなところでお話しさせていただいたときに、必ずといっていいほど出る質問です。ガイドラインで提唱するLDL-Cの数値を管理目標値まで下げていただくというのがまず大事なことだと思います。その上でHDL-Cにも注目していただいて、低HDL血症であれば、L/H比を重要視していただきたいと思います。高HDL血症についてはあまりL/H比には重点を置かないほうがいいかもしれないですね。

**池脇**　この患者さんの背景、年齢はわかりませんが、高血圧、糖尿病の合併症はなく、家族歴もなく、おそらく一次予防ですが、低リスクでも160mg/dL、高リスクであれば120mg/dLがLDL-Cの管理目標値で、220mg/dLはだいぶ上回っていますので、LDL-Cをきちんと下

げたほうがよいでしょうか。

**倉林**　そのほうがよいと思います。家族性高コレステロール血症（FH）の可能性も否定できないくらいの高LDL-C血症ですので、LDL-Cは厳格に管理したほうがよいと思います。

**池脇**　まれかもしれませんが、FHでCETP欠損症を合併してLDL-CとHDL-Cともに高い場合には、必ずしも動脈硬化フリーとはいえないですから。

**倉林**　そう思います。

**池脇**　コレステロール分画を調べるのはどうですか、ということですが、多分、電気泳動法のことをおっしゃっているのでしょうか。

**倉林**　そうでしょうね。少なくともトリグリセライドのデータを知りたいですね。それから空腹時と随時でどういう数字なのかも調べていただいた上で、あとは家族歴でしょうね。

**池脇**　これだけ高いLDL-Cがどのくらいの間続いているのか不明ですが、年齢が60代であれば、動脈硬化の評価の一つとして頸動脈超音波は行っておいたほうがいいですね。

**倉林**　行ったほうがいいでしょうね。

**池脇**　先生のお話で、確かにL/H比はLDL-C単独では拾い上げられないリスクを拾い上げるメリットはあるけれども、ガイドラインに入れ込むというのはなかなか難しいということですね。

**倉林**　そうですね。

**池脇**　最後に、分母のHDL-Cを上げればこの比はよくなりますが、なかなか最近HDL-Cの介入試験の結果はよくないですね。

**倉林**　大きな製薬企業がCETP阻害薬の開発に乗り出して、ほとんどのものが失敗に終わりました。今の関心はHDL-Cよりもむしろトリグリセライドのほうに移っていると思います。

**池脇**　どうもありがとうございました。

# 大脳びまん性白質病変

東海大学八王子病院神経内科教授
**野　川　　茂**
（聞き手　山内俊一）

**MRIなどの所見にみられる（無症候性）大脳びまん性白質病変の病的意義や対応についてご教示ください。**

＜千葉県勤務医＞

**山内**　我々もよく読影から、大脳白質病変が見られたという報告を得ることが多いのですが、やはりこれは高齢者に多いものと考えてよいのでしょうか。

**野川**　これは高齢とともに増えてきます。ただし、最近、人間ドックなどでMRIを撮った際、大脳白質病変が見つかりましたという紹介状をいただくことがあり、必ずしも高齢者だけではなく、いろいろな方に見られる所見です。

**山内**　大ざっぱに、高齢者ですと、どのぐらいの頻度で見られるものなのでしょうか。

**野川**　60歳以上の高齢者の10％ぐらいに見られるという報告があります。特に、高血圧、高脂血症、糖尿病、メタボリックシンドロームがある方によく見られるといわれています。

**山内**　さて、大脳白質病変というものは、どういったものなのでしょうか。

**野川**　これが意外と難しいのですが、MRI上での所見ですので、いろいろなものを見ている可能性があります。先生方もよくご承知のとおり、白質というのは、脳の表面にある皮質の内側にあり、軸索という神経線維と、それを取り囲むオリゴデンドロサイトの一部である髄鞘からなるわけですが、その部分に何らかの変化が起きたものといえます。

よくあるのは血流不全等で髄鞘が壊れたり、あるいは若い方に見られる多発性硬化症という病気では免疫異常でこの髄鞘が壊れていくことがあります。それから、正常圧水頭症という病気では髄液が脳室サイドからしみ出てきて、

それが白く写ってくることもありますし、あるいは急性期の脳梗塞では、血管から血液が外側にしみ出てきて白く写ることもあり、いろいろなものを見ている可能性があります。

**山内**　最も我々がよく目にするものとしては動脈硬化を主体にした虚血性の変化と見てよいのですね。

**野川**　そうですね。人間ドック等で最も一般的に見られるのは動脈硬化性の変化ですので、それを中心に考えていくのが妥当ではないかと思っています。

**山内**　この場合、健診などで偶然にこういう結果が出てくることが多いので、この質問にあるように無症候性のことが多い気がするのですが、いかがでしょうか。

**野川**　なかなか局所神経所見としてとらえにくいことが多いのですが、潜在的な認知機能の低下、特に意欲低下であるとか、うつとかが見られることがありますし、前頭葉に起きた場合は歩行障害とか排尿障害が見られることもあります。

**山内**　比較的認知症と結びつきやすいと考えてよいのでしょうか。

**野川**　それに関しても、白質病変と認知症というくくりではそれほど多くのエビデンスはないのですが、いわゆる無症候性脳梗塞というものが白質病変の連続した病態と考えると、無症候性脳梗塞がある方では認知症の発症率が２～３倍に至るといわれていますので、やはり認知症と関連があるといえると思います。

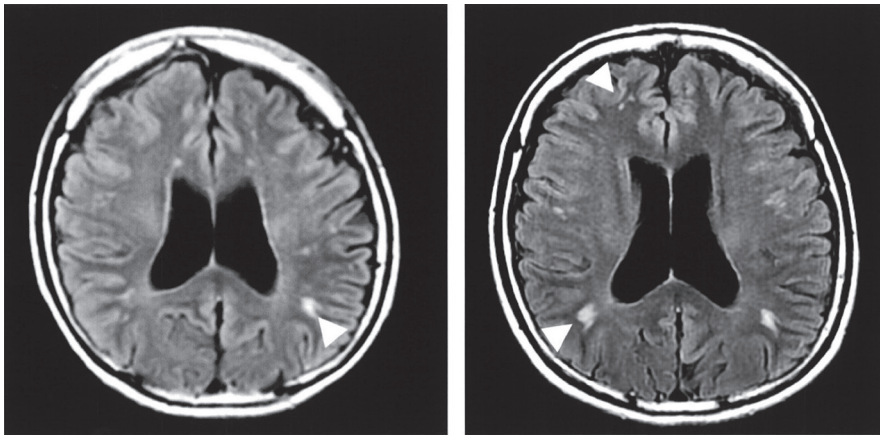
**山内**　この質問にあるびまん性ということは、白質病変がだんだん高度になって広がったと考えてよいのですね。

**野川**　そうですね。こういった動脈硬化性の疾患ですと、その状態がひどくなれば病変も広がっていくと考えられます。その最たるものが、非常にびまん性に白質が粗鬆化を起こしてしまう病態で、昔から「ビンスワンガー病」と呼ばれています。一方、感染症等でもこのようなびまん性の病態をきたすことがあり、「進行性多巣性白質脳症（PML）」ではJCウイルスの感染症でそのような病変が出現します。それから、認知症との関連では、正常圧水頭症というものがありますが、それでは脳室が拡大し、その周囲にこういった白質病変が出てきて、それがだんだん広がってくることがあります。

**山内**　あと、片頭痛との関連がいわれているようですが、もう少し詳しく教えていただけますか。

**野川**　これは比較的最近ですが、私どもを含めた国内外の研究（**文献１**）で、片頭痛患者さんにこの大脳白質病変が多いことがわかってきました（**図１**、**２**）。従来は片頭痛患者さんでは、脳の後ろ側に「拡延性抑制（spreading depression）」という現象が起きて、血流障害のために前兆が起きるとされ、

**図１　症例：28歳女性（前兆のある片頭痛）**



後頭部の拍動性頭痛を主訴に受診。頭痛は日常生活にしばしば支障をきたし、月経前や疲労時に多い。においや音に過敏あり。ときに閃輝暗点あり。頭部MRI FLAIR画像では、左後頭部白質に高信号を認めるのみ（左）であったが、５年後のMRIでは、右前頭部および後頭部白質にも高信号が増加していた（右）。

脳の後方に白質病変が見られるということでした。しかし、最近、私どものデータも含めて、脳の血管が収縮を起こす「可逆性脳血管攣縮症候群（RCVS）」というものがこの片頭痛に多く合併することから、おそらくそのために白質病変が進行してくるのではないかということもわかってきました。

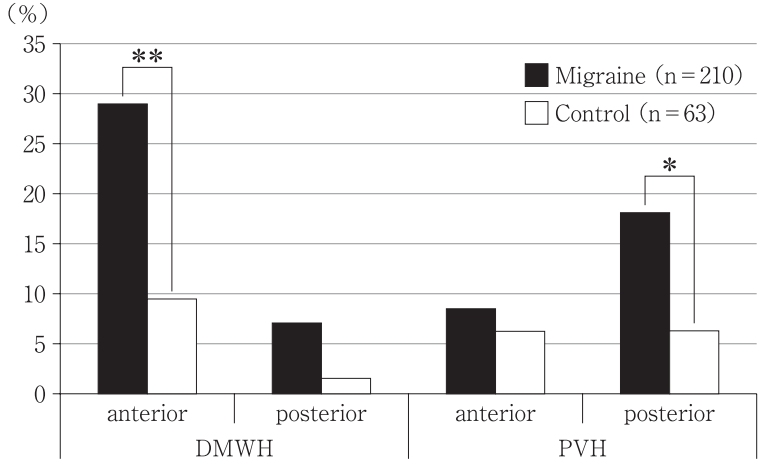
**山内**　血管の攣縮ですね。そうしますと、片頭痛の患者さんについては、一度MRIを撮ってみてもいいということでしょうか。

**野川**　片頭痛ですから、普通はCTしか撮らないことも多いのですが、片頭痛の中にはいわゆる動脈解離をお持ちの方もいますし、こういった白質病変をお持ちの方もいますので、片頭痛が非常にはっきりとある方は、一度はMRIを行っていただいたほうがよいのではないかと考えています。

**山内**　非常に多彩なものとリンクしている可能性がわかってきているのですね。実際、こういう読影結果が来た場合、非専門医としては次にどうしたらいいかということですが、まず症状がないような場合、自然経過を毎年毎年、MRIで追跡した場合、やはり変化が出てくるものなのでしょうか。

**野川**　変化が出てくるかどうかを追いかける上でフォローアップは非常に

**図２　片頭痛患者の大脳白質病変の有所見率（文献１）**




DMWH：深部白質高信号、PVH：脳室周囲高信号。片頭痛患者（45歳未満、n＝210）では、健常人（n＝63）に比し、前頭部深部白質および後頭部脳室周囲において有意に白質病変の有所見率が高い。

重要だろうと思いますが、よく白質病変をとらえて、無症候性脳梗塞だといわれてしまうことが多いのです。しかし、今申し上げたとおり、脳梗塞に至らないような病態も多く含まれているのです。その場合、よく行われるのは、血液をさらさらにしたほうがいいでしょうと抗血小板薬をすぐに投与してしまうことです。しかし、こういった白質病変がある方というのは、逆に脳の細動脈に病変を持つ方が多く、微小動脈瘤破裂による出血を助長してしまう可能性もあるのです。ですから、必ずしもこういった病変を見たからすぐに抗血小板薬を投与したほうがよいということにはならないと思います。

**山内**　そうしますと、フォローアップのほうはいいとして、進行予防の治療はいかがなのでしょうか。

**野川**　まずは白質病変に一番関連が深いといわれている血圧に注目をしていただきたいと思います。血圧が高い方は血圧の是正が一番推奨されています。そのほか、人間ドック学会のガイドラインでは、例えばLDLコレステロールが高いような場合はスタチンを服用していただいて、120mg/dL以下まで落としていただくことも勧められると思いますし、糖尿病とか、あるいはメタボリック症候群があれば、それらの

治療をしていただく。それから生活習慣では、禁煙や運動、食事、そういったものをしっかりと見直していただくということが重要なのではないかと思っています。

**山内**　生活習慣の改善が基盤にあるということですね。そうしますと、白質病変がある方で脳梗塞がまた別にある、そういったことも当然あるのですね。

**野川**　そうですね。脳梗塞が別にある方の場合は、これは抗血小板薬の投与が勧められます。その場合は先生とよく相談の上、抗血小板薬の投与をしていただいたほうがよいかと思います。

**山内**　白質病変というのは、あらわれ方としては１カ所に集中的に来るものなのでしょうか。それとも、あちらこちら多発してくるものなのでしょうか。

**野川**　これはもとの病態によっても異なってくると思うのですが、通常は深部白質といわれる場所にポツポツと出てきて、それが癒合してだんだん広がっていくのが通常の動脈硬化性のパターンだろうと思います。しかし、１カ所から連続性にどんどん広がっていくというような場合には、ひょっとしたら感染症ではないかということも考える必要があります。

それから脳室周囲の壁に垂直に楕円形の特徴的な病変があらわれたような場合は、多発性硬化症という病気を考える必要も出てくると思います。場所によっても鑑別すべき疾患は異なると思いますので、お困りの場合には脳神経内科あるいは脳神経外科の医師にご相談いただければと思います。

**山内**　ありがとうございました。

## 文献

1）Yasuda T, et al. Characteristics of cerebral white matter lesions on MRI in juvenile patients with migraine. Tokai J Exp Clin Med, 2016; 41: 156-162.

# 有痛性筋痙攣の治療

筑波大学 医学医療系 神経内科学 准教授
**石　井　一　弘**
（聞き手　池脇克則）

**有痛性筋痙攣の治療についてご教示ください。**

**よく使用する芍薬甘草湯以外に、タウリンの使用をすすめられたことがあります。作用機序と頓服使用での有効性についてご教示ください。理学療法士の中には、外用剤（テープ：NSAIDs）が有効という方がいますが、使用についての見解もお聞かせください。**

＜三重県開業医＞

**池脇**　有痛性筋痙攣、こむらがえりといってよろしいですよね。

**石井**　はい。これはこむらがえりと全く同じです。

**池脇**　何年か前もドクターサロンでこむらがえりを取り上げましたが、今回は具体的には、どういったものを使ったらいいのかという治療対応の質問です。まず、こむらがえりの一般的な話から教えてください。

**石井**　こむらがえりがよく起こる筋は腓腹筋、一般的にいうふくらはぎです。だいたい数秒から数分以内に痛みは取れるのですけれども、ある程度まで筋肉を収縮させると誘発されることがあり、注意が必要です。

よく起こしやすいのが妊婦さんで、だいたい半分程度の方は経験されているということと、高齢の方、半分以上の方は高齢になると経験されるということです。また、激しい運動後、若年者の方でも、登山とかマラソンとか水泳をやった後、こむらがえりを起こすことがあります。

**池脇**　妊婦さん、高齢者、運動をする若年者ということですが、例えば妊婦さんがどうしてこむらがえりを起こしやすいかですが、子宮が大きくなって下大静脈を圧迫して、静脈環流が障害される循環障害が原因なのでしょうか。

**石井**　機序はよくわかっていません

が、ホルモンのバランスが崩れたりとか、体液が全体的に増えて体液のバランスが崩れたりとか、そういうことで起こってくる。先生が先ほどおっしゃったように、静脈還流不全や胎児の成長に伴い母体の栄養バランスが崩れることが原因であるといわれています。

**池脇**　高齢者でも筋肉量が減ってきて、循環不全も起こりやすい。一方で若い方が、例えばサッカー選手で筋肉を使いすぎるのも、筋肉にとってはバランスが崩れるという意味で起こしやすいということなのでしょうか。

**石井**　はい。人によって起こしやすい人、起こしにくい人があるみたいです。こむらがえりの機序は完全にはわかっていませんが、筋肉を支配する運動神経の興奮性が増してしまう、一時的にでも増してしまうということが発症の原因だといわれています。

**池脇**　今回の質問は、どう対処するかということで、確かに芍薬甘草湯は有名ですね。タウリンは初めて聞いたのですけれども、効果があることがわかっているのでしょうか。

**石井**　予防という点では芍薬甘草湯は非常に有名です。タウリンは一般的な健康食品や飲料などに含まれているものがありますが、最近、慢性肝疾患でタウリンを取ることにより、こむらがえりが防げるということがエビデンスレベルでわかってきています。

**池脇**　肝機能障害の患者さんでのタウリンはどういう機序で効くのでしょうか。

**石井**　まだすべて解明はされていませんが、肝機能障害があることによってタウリンの合成能が低下し、血液中、または筋細胞レベルでのタウリンの欠乏、それが神経の興奮性を増し、続いて筋肉の異常収縮を招き、こむらがえりを引き起こすといわれています。

**池脇**　肝障害、肝硬変が最たるものですけれども、そういった方でこむらがえりをよく起こす方の場合にはタウリン、これは頓服というよりも、きちっとのんで予防するような感じなのでしょうか。

**石井**　頓用でのんでもあまり効果がないようで、最低でも２週間続けていただく。それも2,000mgです。

**池脇**　けっこう大量ですね。

**石井**　はい。ただ、市販の健康食品の中には2,000mgとか3,000mgのタウリンが含まれているものもあります。2,000mgとっていただくと予防効果があるようです。

**池脇**　逆にいうと、肝障害をお持ちではない方の場合には、タウリンの効果は示されていないということなのでしょうか。

**石井**　今のところ、肝機能障害のある方だけのこむらがえりに対する効果ですが、ひょっとしたら肝機能障害がなくてもタウリンが効く可能性はあると思います。これから明らかにされて

いくことではないかと思います。

**池脇**　タウリンですと、薬局を通さずに、どこでも手に入るものですし、試してみるというのも一つの方法かもしれませんね。

**石井**　そうですね。サプリメントとしてかなり売られていますので。

**池脇**　芍薬甘草湯は即効性があるので、こむらがえりが起こってからのんでもいいでしょうか。

**石井**　芍薬甘草湯の場合ですと、比較的即効性がありますので、予防という意味でも１～２日前にのんでいただければ十分効果が期待できるのではないかと思います。

**池脇**　予防としても、あるいは起こったときに、例えば夜間に起こる場合には、起こったときに移動することがなかなか難しいので、枕元にでも置いておいて服用するというのも一つの方法と。

**石井**　そうですね。起こったときは、急性ですので、できれば筋肉を伸ばしてあげて、筋の収縮を緩和してあげるというのが急性期の処置としては重要かなと思います。

**池脇**　たいへんかもしれませんけれども、確かにストレッチは一番大事な対処の方法ということですね。

質問の後半では、外用薬、NSAIDsのテープが効くということなのですけれども、これはエビデンスはあるのでしょうか。

**石井**　残念ながら、鎮痛薬を含めて、NSAIDsの効果というのは示されていません。予防的な効果はないといわれています。ただ、痛みに対して使用するという点では、湿布も一時的には効果があると思いますので、こむらがえりが起こり、痛みがまだ残っている場合はご使用いただいてもよろしいかと思います。

**池脇**　今回の質問は漢方とタウリンでしたけれども、一般的なこむらがえりに対する治療について、専門医はどういった薬を使われることが多いのですか。

**石井**　高齢者には、芍薬甘草湯を中心に使うことが多いと思います。先ほど妊婦さんにもこむらがえりは多いということをお話ししましたが、妊婦さんへの処方時は、薬の副作用（有害事象）の問題、特に胎児への影響等がありますので、一般的にはマグネシウムを使用しています。

**池脇**　マグネシウムをどういうかたちで取るのでしょう。

**石井**　硫酸マグネシウムという便秘の薬がありますので、それを私は繁用しています。

**池脇**　確かに妊婦さんは便秘ぎみですから、ちょうどいいということですね。

**石井**　そうですね。

**池脇**　マグネシウム、漢方、それ以外には、多少手強いこむらがえりとい

**表　筋痙攣の原因となりうる薬剤**

| | |
|---|---|
| ・高脂血症治療薬 | |
| | スタチン |
| | クロフィブレート |
| ・降圧剤 | |
| | 利尿剤 |
| | β遮断薬 |
| | ACE阻害薬 |
| | カルシウム拮抗薬 |
| ・ホルモン剤 | |
| | メドロキシプロゲステロン酢酸エステル |
| | エストロゲン＆プロゲステロン |
| | テストステロン |
| ・抗精神病薬 | |
| ・その他 | |
| | ペニシラミン |
| | インスリン |

引用；Parisi L et al. Muscular cramps：proposals for a new classification. Acta Neurol Scand. 2003 107（3）：176-86.

うのがあるかもしれませんが、そういう場合にはそれ以外の薬も使われますか。

**石井**　専門医がよく使います抗てんかん薬のガバペンチンは、こむらがえりの予防効果が証明されています。

**池脇**　てんかんに対して使う量よりも比較的少ない量を使うのでしょうか。それとも同じぐらいの量でしょうか。

**石井**　てんかんに使う量と同等を使う場合が多いと経験しています。

**池脇**　カルバマゼピンとか、そういったものも場合によっては使われるということですか。

**石井**　カルバマゼピンも使う場合がありますが、薬疹等の副作用がありますので、ガバペンチンのほうが比較的副作用もなく使えるかと思います。

**池脇**　薬を使うと、効果もあれば、副作用もあるので、できるだけそういうものを使わないで、こむらがえりが予防できないかと考えると思うのですけれども、そういう意味で予防する有効な手だては何かありますか。

**石井**　薬を予防的に内服するというのはなかなかハードルが高いと思いますので、できる限り日常生活でストレッチ、また軽い運動等を持続的に行う

というのが予防効果としては高いと思っています。

**池脇**　妊婦さんに対して、あるいは高齢者に対して、また予防の指導も変わってくると思うのですけれども、高齢者で夜間にこむらがえりを起こす。例えば、夏場は暑いと脱水状態になって危険なので、冷房をかけて、それがまたこむらがえりを誘発するというような状況もあると思います。そういったときにどういう指導をされていますか。

**石井**　夏場の脱水というのはこむらがえりを誘発しやすい一つの要因です。例えば登山やウォーキングでも脱水に気をつけなければ、こむらがえりを引き起こしやすいといわれていますので、ぜひとも脱水には気をつけていただければと思います。

**池脇**　部屋そのものは冷房がかかっていても、足が冷えないようにするような工夫も必要でしょうか。

**石井**　そうですね。冷やすと筋肉は硬くなりますので、収縮しやすい状況をなるべく避けることも重要だと思います。

**池脇**　最後に、のんでいる薬でこむらがえりを起こすこともあると聞いたのですけれども、どういう薬なのでしょうか。

**石井**　薬剤性のこむらがえりというのはよく知られていまして、例えば使用頻度が多い降圧薬であるカルシウム拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、あとは脂質代謝異常症で使うスタチン系の薬は、薬剤性のこむらがえりの原因として重要だと思われます（**表**）。

**池脇**　ありがとうございました。

# 片頭痛の予防

埼玉医科大学脳神経内科名誉教授
**荒　木　信　夫**
（聞き手　池田志孝）

**片頭痛の予防にバルプロ酸が有効で継続する場合ですが、てんかんと同様に薬物血中濃度を定期的に測定し、厳格に管理すべきでしょうか。**

＜新潟県開業医＞

**池田**　片頭痛の予防ということで質問が来ています。まず初めに発症機序についてうかがいたいのですが、どのような機序が考えられているのでしょうか。

**荒木**　片頭痛は、まず脳の大脳皮質、英語ではcortical spreading depression（CSD）というのですが、日本語では皮質拡延性抑制という電位変化が起きるといわれています。これは池の面に石を投げ入れると波紋が広がるように、脳の中で電位変化が１カ所で起きて、それが全体に広がっていくという考え方です。このCSDが脳に起きると、脳の神経細胞、あるいはグリア細胞等から電解質等が出て、内部環境が変わる。そうすると、脳に行っている血管周囲の三叉神経の枝に炎症が起きるといわれています。

これは神経原性の炎症ということで、脳に変化が起きたために、脳に分布している血管の周囲の神経、三叉神経にいろいろ電位変化が起きて、興奮が起きるのではないか。それが三叉神経を介して痛みとして感じられると頭痛になるといわれています。

三叉神経にも影響するのですが、脳の血管にもその炎症が影響して透過性も増して、脳血管周囲に炎症性の変化も起きているのではないかという考え方です。

**池田**　脳の一部に興奮が生じて、それが波紋のように広がる。そして波紋が生じたところにある血管と三叉神経、それに炎症が起こってくるというイメージですね。そしてなおかつ、血管が炎症を受けることによって、何かを出すということですね。いろいろなファ

クター、例えば脳神経細胞、血管の細胞、そして三叉神経などがありますが、これらの炎症を結ぶようなキーファクターというのは想定されているのでしょうか。

**荒木**　今いわれていますのは脳の血管の周囲にある三叉神経にはブラジキニンなどのキニン類とか、ペプチド系の神経伝達物質が存在していると考えられていまして、その中でも特にペプチド系のCGRP（Calcitonin gene-related peptide）というペプチドが脳の血管の周囲で遊離される。それが脳の血管を拡張したり、透過性を変えるのではないかといわれています。

**池田**　これは動物モデル等で調べられているのでしょうか。

**荒木**　動物などではよく調べられていまして、そのCGRPが関係しているということは、人間の患者さんの脳から出てくる静脈血でも、発作のときは上がるということで証明されています。

**池田**　すごいですね。最近、これに対しての治療が行われているということですが。

**荒木**　CGRPというペプチドに対する抗体を使ったらどうかということで使われ始めまして、全世界で治験が行われました。アメリカでは治験の成績がよかったので、アメリカのFDAに認められ、医療現場で使われています。日本ではまだ現在治験中で、もう１～２年はかかるかと思いますが、使われるようになる可能性は高いと考えています。

**池田**　本当に進んできているというところですが、そうはいっても、治療しないといけません。それと女性に多いとうかがったのですけれども、その理由もわかっているのでしょうか。

**荒木**　女性に多いのは、性ホルモンの影響があるためと考えられています。特に、エルゴタミンが急速に減るときに片頭痛が起きやすいと考えられていて、女性の生理が起こるとき、および排卵のときにエルゴタミンが減るので、そういうときには発作が起きやすいと考えられています。

**池田**　ということは、妊娠可能女性もたくさんいらっしゃるということで、治療薬の選択の難しさが出てくると思うのですけれども、例えば妊娠可能な場合はファーストチョイスはどのようなものが使われるのでしょうか。

**荒木**　妊娠可能な場合は、片頭痛発作の際にはトリプタンです。昔は禁忌といわれたのですけれども、今は、どうしてもの場合は使ってもいいのではないかと考えられています。それより予防薬として、女性で妊娠にも耐えられるのはβブロッカー、プロプラノロールを使うとよいと考えられています。

**池田**　これでしたら妊娠しても問題ない。

**荒木**　問題ないと考えられています。

**池田**　予防薬としてはほかにどのよ

うな薬があるのでしょうか。

**荒木**　１つはCa拮抗薬のロメリジンという薬、それと今回質問にありましたバルプロ酸、それと抗うつ薬のアミトリプチリン、プロプラノロールを含めてこの４種類が一応予防薬として保険適用になっています。

**池田**　プロプラノロールは妊娠可能な方というのはわかるのですけれども、そのほかの３つはどのような使い分けをされるのでしょうか。

**荒木**　一般的にはロメリジンが一番使われていると思いますが、同じぐらい使われているのがバルプロ酸だと思います。その２つが使いやすいと思います。アミトリプチリンはちょっと眠くなる方が多かったり、効く人には効くのですけれども、最終的にほかが効かない場合使うという感じです。

**池田**　プロプラノロールを考えて、問題なければ、ほかのカルシウムブロッカー、それからバルプロ酸を使うということですね。ちょっとおもしろいなと思ったのは、バルプロ酸というのはもともとてんかんに使われますけれども、逆に言いますと、てんかんと片頭痛というのは一部似たプロフィールがあるのでしょうか。

**荒木**　非常に似ているところがあります。先ほど申し上げましたCSD、片頭痛の前兆と考えられている脳の変化ですけれども、これはてんかんでも起こっているのではないかということで、てんかんの研究者が報告しています。どこが違うのかというのは、CSDの後に神経細胞の過剰な興奮が起きるのがてんかんで、そこまでいかないのが片頭痛かなという程度で、まだよくわかっていません。

**池田**　なかなか難しいですね。部位であるとか、深さであるとか、いろいろな解剖学的な変化も含めて、基本的にはCSDのようなものがあるのですね。もう一つの質問が、バルプロ酸を使うときには血中濃度を測定するのかという質問ですけれども、実際にはどうなのでしょうか。

**荒木**　実際には、バルプロ酸はだいたい１日の量としては400～600mgを使うといわれています。血中濃度を測るとしたら、てんかんは50～100μg/mLが目安ですが、片頭痛の場合には20～50μg/mLが妥当だといわれています。ただ、実際の臨床の面では、てんかんはほとんど測ることになっていますが、片頭痛の場合はだいたい400mgを投与して、効きぐあいで、足りなければ600mgぐらいにする。あるいは、400mgで眠くてたいへんという方は200mgぐらいに減量しても有効な場合もけっこうあります。てんかんよりは半分ぐらいの量で、血中濃度を厳格に測って管理するほどのものではないかと思っています。実臨床では１日400mgぐらいを投与して、経過を見ていただければよいと思います。

また、予防薬全体にいえるのですが、効果が出るのにだいたい２カ月ぐらいかかるのです。ですので、１カ月投与して効果がないと諦めないでいただきたいと思います。２カ月ぐらいすると徐々に効いてくるというのが片頭痛の予防薬の特徴ですので、あわてないで、ゆっくり投与して、経過を見ていただきたいと思います。

**池田**　日本人ですと、若い女性ですごく体重の軽い方がいらっしゃいますね。なおかつ、性周期との関係があるということになると、本当に予防できているかというのは、どう見てもやはり１カ月では無理ですね。

**荒木**　１カ月では無理ですね。最低２～３カ月は見ていただくとよいと思います。

**池田**　その間、のんでいて、前と違って痛みが抑えられているというのが実感できる場合は有効ということですね。

**荒木**　そうですね。効いているかどうかを見るツールとしては、頭痛ダイアリーというのがありまして、それをつけていただくと非常にわかりやすいと思います。

**池田**　それはどのようなものでしょうか。

**荒木**　頭痛ダイアリーというのは、発作があった場合、１日の朝昼晩のどこに起きたかとか、どの程度の痛みかというのを自分でメモしていくようなダイアリーになっています。これは日本頭痛学会のホームページでダウンロードできますので、ぜひお使いいただければと思います。

**池田**　それをつけていくことによって患者さんの自信にもつながるということですね。

**荒木**　はい。

**池田**　もしそれが効かない場合はほかの薬にスイッチしていくということになるのでしょうか。

**荒木**　１つ使って効かない場合はほかのものに変えてみるのがよいかと思います。少し効いているけれども、十分でなければ、２剤ぐらい投与してもよいかと考えています。

**池田**　併用もあるのでしょうか。

**荒木**　併用はあります。やや重症な方などではCa拮抗薬とバルプロ酸などをよく併用する場合もあります。

**池田**　１種類がだめだからということではなくて、少しの期間は我慢して様子を見る。それでだめならば、ほかの薬にスイッチしたり、併用するということですね。

**荒木**　そういう使い方でやっています。

**池田**　どうもありがとうございました。

# VREの病棟内伝搬への対応

名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学教授
**荒　川　宜　親**
（聞き手　池田志孝）

**近年、感染者によって院内に持ち込まれたVRE（vancomycin-resistant enterococci）が病棟内に伝搬することがあると聞きました。スクリーニング法や対策などについてご教示ください。**

＜東京都勤務医＞

**池田**　VREとはどのようなもので、日本ではいつごろから問題になっているのでしょうか。

**荒川**　VREはバンコマイシン耐性腸球菌という耐性菌の一つでして、日本で最初に確認されたのは1997年、京都の病院の患者さんで見つかったといわれています。もともとは1980年代にヨーロッパで最初に見つかりました。

**池田**　意外と古いものなのですね。

**荒川**　そうですね。30年以上前ですかね。

**池田**　最近でしたら、静岡の病院で問題になっていましたが、どうしてバンコマイシンの耐性を持った菌ができるようになったのでしょうか。

**荒川**　これはもともと人間ではなくて、バンコマイシンと化学構造がよく似たアボパルシンという抗菌薬を、ブタなどの家畜のえさに混ぜて、俗にいう飼料添加物というかたちで加えていました。それを入れると家畜が早く大きくなるものですから、そういうことをヨーロッパの畜産国でやっている中で、アボパルシン耐性の腸球菌が出現して、それがバンコマイシンの耐性を示すので人間のほうで問題になってきたということです。

**池田**　飼料添加物なのですね。与えた飼料に含まれるエネルギーを効率的に取らせる、そういうイメージなのでしょうか。

**荒川**　アボパルシンを入れておくと、食べたえさが、おなかの中にいるいろいろな雑菌に横取りされない。雑菌の増殖が抑制されますから、えさが早く

効率よくエネルギーとして、栄養として吸収されて、早くブタが大きくなるということです。

**池田**　私は家畜が死なないで無事に大きくなるようなイメージがあったのですが、ちょっと驚愕ですね。

**荒川**　家畜には動物用医薬品と飼料添加物と２種類のものがあり、動物用医薬品は動物が病気になったときに治療のために使う薬なのですが、飼料添加物という名目でえさに混ぜて使うことができる抗生物質があるのです。その一つがこのアボパルシンだったのです。

**池田**　それがバンコマイシンと構造が似ていたのですね。恐ろしい話だと思うのですが、例えばヒトからヒトにうつるという可能性はあるのでしょうか。

**荒川**　これはこの前の静岡の病院でも起きましたが、複数の患者さんにVREが広がっていった。これは咳をして広がったりとか、そういうような広がり方ではなくて、接触感染、要するに物の表面に菌がついて、それで患者さんから患者さんに広がる。具体的には、患者さんご自身の手とか、あるいは入院している部屋の手すりとか医療用具とか、いろいろなものがVREによって汚染されて、それを知らずに手でさわって、それでまたごはんを食べたりして口から菌が入っていくということです。

**池田**　そういう意味では手指衛生が大切だということですね。

**荒川**　そうですね。ヒトからヒトへ広がるのを防ぐには、MRSAやほかの緑膿菌などと同じように、手指衛生、あるいは環境の衛生管理をきちんとすることで、100％ではないですが、かなりの部分が防げるといわれています。

**池田**　例えば、高齢者施設でおむつを替えるとか、あるいは入浴させるとか、いろいろなシーンがあるのですが、そういうところでもうつる可能性はあるのでしょうか。

**荒川**　腸球菌は腸の中にいる菌で、ヒトの腸に非常に適応した菌なので、どなたもみんな腸球菌は持っているのです。今言われたように、うんちの中にたくさんいる菌なので、おむつなどを交換するときに、いちいち手指衛生とか接触予防策とか、一人ひとりになかなかする余裕がないときに、手際よく皆さんのおむつを一気に交換されると、交換した人の手や指についた菌によって病室が汚染されて、知らず知らずに、隣のベッドの人とか、同じ病棟の人に広がっていく。そういう広がり方をします。

**池田**　知らないうちに広がるのですね。多分一般の方、健康な方であれば問題はないと思うのですが、どういった場面でこの方はVREに感染しているとわかってくるのでしょうか。

**荒川**　多くの場合、病院に入院して

いて、手術の前とか、一応念のために担当医がMRSEの検査をしましょうというときに見つかる場合もありますが、運悪く敗血症や腹膜炎など、重症の感染症などを起こしてしまい、菌の培養検査をしてみたら、そこから菌が見つかった。調べてみたらVREだったという事例もあります。

**池田**　逆にいいますと、抗菌剤を使うことによって症状が出てくるのでしょうか。

**荒川**　この腸球菌、VREの感染症は、一般的には例えばおなかの腸の中にこの菌がいても何も症状はないのです。腸の中でこの菌が増えても何も症状は起きません。下痢も何も起きませんが、この菌が腸の粘膜から血液中に入ったり、手術のときに汚染があって腹腔内に菌が残ったりすると、そこから腹腔内感染というか、腹膜炎みたいなものを起こして見つかることがあります。しかし、この菌自体は普通の人でも、あるいは入院患者さんであっても、腸の中にいる場合は何も症状は起きません。菌を持っていても症状が全く出ないので、発見されずに、病院の中で知らない間に広がってしまうことがあります。

**池田**　抗菌薬等を使ったりした場面でたまたま見つかったとします。そうすると、その病棟のほかの方々はスクリーニングする必要があるのでしょうか。

**荒川**　もしある病院の病棟の、あるいは病室の患者さんがVREの保菌者であることがわかった場合は、同室の患者さんとか、同じフロアの患者さんとかは最低限調べたほうがいいですね。

**池田**　スクリーニング法はどのようにされるのでしょうか。

**荒川**　スクリーニングは、VRE、腸球菌の培養をする専用の培地があり、エンテロコッコセル寒天培地とか、エスクリンアザイド寒天培地などを用いて、患者さんの便のほうが多いと思うのですが、便や尿をそこに塗っていただくと、VREなどがいたら分離されます。

**池田**　VRE陽性の方がいらした場合、どのようにフォローアップしていくのでしょうか。

**荒川**　その患者さんからほかの患者さん、周囲の患者さんに広がらないようにすることが一番大事なので、これはほかの菌も同じなのですが、普通にいわれている接触予防策、あるいは手指衛生、あと病室・病棟の衛生管理をきちんと行っていただいて、患者さんが触れる手すりとか、ベッドの横とか、そういう患者さんが日常的に触れるところにVREがつかないようにしていただくのが一番効果があります。

**池田**　VREがついた方は、将来的にずっとVREがついているのでしょうか。

**荒川**　人によってだいぶ違いますが、何カ月も持ち続ける人もいますし、1

カ月ぐらいで検出限界以下になってしまう人もいます。ケース・バイ・ケースです。一生持っているということは基本的にはないと思います。

**池田**　どうして自然に消えてしまうのでしょうか。

**荒川**　すべての人が皆さん、それぞれのおなかに腸球菌というものを持っていまして、その人のおなかに一番適したものがそこにいるのです。VREはよそものですから、それが入ってくると、初めはお互いに縄張り争いをしますが、抗菌薬を使わないときは先住の菌が強いので、先住の菌によってVREはやがて追放され消えていくのです。ただ、抗生物質、抗菌薬を使っていると、先住の菌が弱ってしまうので、VREがはびこることになります。

**池田**　安易に抗生物質を使わないということですね。

**荒川**　そうですね。

**池田**　VREの保菌者が退院されて家に戻られたとき何か注意点はあるのでしょうか。

**荒川**　この場合、家にいる方が皆さん健康で普通の生活をしているのであれば、VREを持った人が家に戻られても、特に日常生活上、これをしてはいけないとか、あれに気をつけなければいけないということはないです。

**池田**　普通にされていればいいのですね。

**荒川**　普通に日常生活をしていただいて、お風呂の順番とかも特に問題ないですし、洗濯物も別に洗わなければいけないとか、そういうことも全くありません。

**池田**　過剰に心配する必要はないですね。

**荒川**　持っていない人と持っている人を区別する必要はないです。

**池田**　逆に何か、例えば免疫的に落ちているような方とか、そういう方は気をつける必要があるのですね。

**荒川**　例えば、おじいさんがVRE保菌者だということがわかっていて、家におばあさんがいる方は、近々何か手術を受ける予定があるとか、そういういう場合はおばあさんにVREが広がらないように、少し気をつけていただく必要がありますが、基本的には健康な人ばかりの家庭であれば、特別これはいけないとか、危ないとかいうことは全く何もないです。

**池田**　どうもありがとうございました。

# B型肝炎ワクチン

国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター長
**考　藤　達　哉**
（聞き手　山内俊一）

**結婚相手の男性がB型肝炎キャリアで、女性がB型肝炎ワクチンを３回打っても抗体がつかない場合、どういった対策があるかご教示ください。**

＜新潟県開業医＞

**山内**　抗体がつきにくいケースというのはあると思われますが、肝炎ウイルスの場合、抗体がつきにくい例として、何かわかっている理由はあるのでしょうか。

**考藤**　B型肝炎ワクチンで抗体がつかない理由は幾つかいわれているのですが、まず成人の方にB型肝炎ワクチンを打った場合の、その後の抗体ができる・できない、つく・つかないという話に限ってお話ししますと、男性のほうが女性よりもつきにくいという結果は出ています。

**山内**　性差があるのですね。

**考藤**　そうですね。それ以外には、肥満の方、BMIでいうと25を超えるような、かなり肥満の強い方は抗体がつきにくいといわれています。あとは体の免疫状態が健康な方に比べて少し低下しているような方、例えば肝臓の病気で重症の方とか、あるいは免疫不全ウイルスというものがありますけれども、それに感染しているような方とか、こういう方はB型肝炎ワクチンの抗体がつきにくいことがわかってきています。

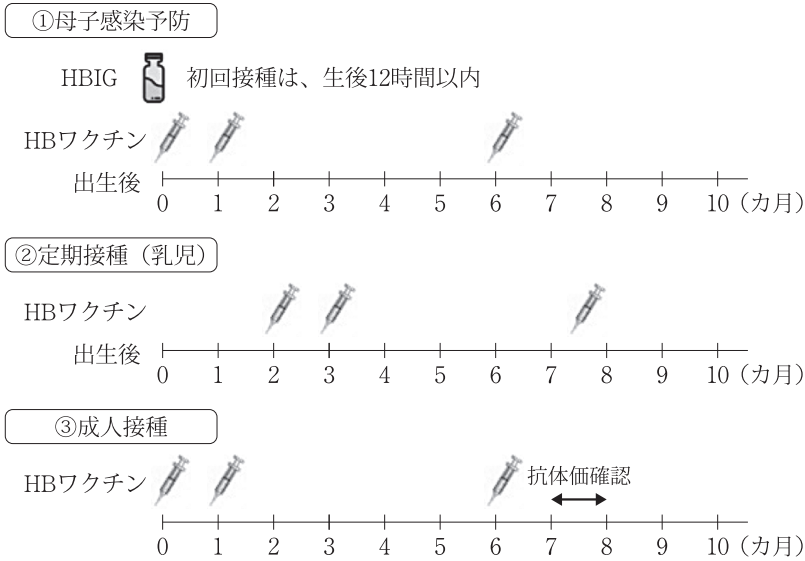
**山内**　免疫機能が低下しているという場合は理由としてよくわかりますが、性差になるとよくわからないですね。

**考藤**　これはちょっと理由がよくわかっていないですね。

**山内**　一般的にはどのぐらいのパーセンテージで陽性になるのでしょうか。

**考藤**　現在、日本で使えるB型肝炎ワクチンは２種類あると思うのですが、いずれも成人にワクチンを同じスケジュールで打った場合、だいたい90％以上の方はB型肝炎の抗体、HBs抗体が

**図　標準的B型肝炎ワクチン接種スケジュール**




陽性になるといわれています。

**山内**　B型肝炎はワクチンとしては比較的珍しく、３回打ちになっていますね。ほかのに比べても、つきにくいのでしょうか。

**考藤**　非常に反応のよい方はおそらく１回あるいは２回でもついていると思うのですが、ただ、従来３回打ちというかたちで、決められたスケジュールで打ったときの結果で今いろいろなことが進んでいますので、これは３回必ず打ってくださいというかたちで考えられていると思います。

**山内**　よくウイルス関係ですと変異株が出てきているのではないかという話が出ますが、これはいかがでしょう。

**考藤**　ご指摘のとおりで、研究的なところに話がいくのですけれども、ワクチンエスケープ株、そういったウイルスのタイプ、これはワクチンの抗原に変異が入っているウイルスが検出されるケースがあります。ただ、これがどんどん自然界で増えているかというと、そういうことはないので、現時点ではあまりワクチンの効果等には影響しないと考えられています。

**山内**　ただ、この手の抗体で永久に持続というのはほとんどないので、この肝炎ワクチンの効果もやがて消えていくのでしょうね。

**考藤**　医療従事者の話などを聞きますと、せっかく１回ワクチンを打ったのに、次調べてみると効果が消えていた、抗体が消えていたという方がいらっしゃいます。最初、抗体価が高くなっても、長期間見ていると、だんだん抗体価が下がってくる方が多いようです。

**山内**　ただ、肝炎に関していえば、抗体が消えても、実際に感染を起こすのは非常に少なくなって、けっこう有効なのだという話も聞きますが。

**考藤**　実は海外のデータでもあるのですけれども、いわゆる定期接種というかたちで、幼少のときにB型のワクチンを打った方が、１回抗体がついて、その後、消えていても、急性肝炎はなかなか発症しないということで、約20～30年ぐらいはそのワクチンの感染防御効果は持続しているというデータがあります。

おそらく抗体を維持することも非常に重要なのですけれども、ワクチンを接種することによって、何かウイルスに対する、ちょっと難しい言葉で言いますと、細胞性免疫という、いわゆる免疫系がうまく作動するようなかたちでB型の感染を防止しているような機序が、打った方には生まれていると考えられています。

**山内**　接種した後の抗体価には大きな幅があると思うのですが、やはり高い値のほうがより安全性が高くなるといえるのでしょうか。このあたりの目安はどのぐらいのものなのでしょうか。

**表　成人でのHBワクチン接種推奨者**

- 家族・集団生活など近隣にHBV感染者がいる
- 医療関係者
- 消防士・警察官
- 血液透析患者、臓器移植患者 等
- 性感染機会の多い者、注射薬物使用者
- 流行地域への長期旅行者

**考藤**　現在、日本で測定している系では、㎜IU/mLという単位がつくのですけれども、HBs抗体としてこの値が10㎜IU/mL以上の方は抗体価が上がった、つまり陽性になったと考えています。

それ以外にも、非常によく反応される方は、HBsの抗体価が100㎜IU/mLあるいは1,000㎜IU/mLを超えるような方までいらっしゃいますので、最初にそのように非常に強く反応して高い抗体価が得られた方というのは、その後の経過を見てもなかなか消えないのです。ですので、ワクチンによって非常に高い抗体価を誘導できる方は、その後もずっと防御効果も極めて高いレベルにあると考えていいのではないかと思っています。

**山内**　さて、この質問の核心ですが、抗体がつかないのですけれども、どうしたらいいかということです。

**考藤**　非常に難しい質問で、こうす

ればいいという王道があるわけではないのですが、ただ、今、再接種というかたちで行われているのは、おそらく成人の場合ですと医療従事者ではないのかなと思うのです。

例えば、最初にHBs抗体を測ってマイナスだった方に、感染を防御するために、医療従事者でワクチンを打つことが各病院で行われていることが多いと思うのですけれども、翌年に例えばもう一度HBs抗体を調べたときに、せっかく打ったのについていない。先ほどで言うと10㎜IU/mLまでいっていない方ですね。こういう方にはもう一度打つことが多いのです。つまり、最初の３本、これを１シリーズといいますと、翌年、２シリーズ目としてまた３本打つ。これが多く行われていると思います。これによって抗体価がつく方がだいたい３～５割というデータが出ていますので、なにがしかの効果は期待できると思います。

**山内**　もう１クールやってみたらどうですかという感じなわけですね。

**考藤**　はい。

**山内**　それをいくら増やしていっても、仕方がないというところはあるのでしょうか。

**考藤**　そうですね。これもデータがあるわけではないので難しいのですが、これまでいろいろなことが試みられていまして、最初の１クール目の３本を打った後、１カ月目、２カ月目ぐらいにHBs抗体を調べるのですが、そこでついていなかったら、すぐに４回目を打つという試みをされているところもあります。それによって、約50％ぐらいはつくのではないかというデータを出しているところもありますので、そういうやり方も可能かと思います。

**山内**　あと、ビームゲンとヘプタバックス、２種類ありますけれども、最初に打ったものと別のものを打つという、これはいかがでしょう。

**考藤**　これも、研究的な話になるのですけれども、そういう試みをされているところがあります。うちの施設でも実際に、初回にビームゲン、あるいは初回にヘプタバックスを打ってつかなかった方に、２回目、同じビームゲンあるいはヘプタバックス、あるいは違う組み合わせ、初回ビームゲンの方は２回目ヘプタバックス、このようなかたちで打ち方を変えたときに、抗体の値がどれぐらい上がるかということを調べてみたのですが、私どものデータでは種類を変えるほうが抗体を獲得した方の割合は若干多かったです。ですから、それも一つ試みられてもいいかもしれないと思っています。

**山内**　そうしますと、現状ですと、次に第２クールとして、同じく３回打つときに、別のほうを選んでやってみるというのが、経験的にみて、ベストの方法だということですね。

**考藤**　それも一つ試みられていい方

法ではないかと思います。

**山内**　それでもつかないとなりますと、実際に感染を起こしたときにすぐにγ-グロブリンを打ったほうがいいという感じでしょうか。

**考藤**　そうですね。ただ、今、感染防御、いわゆる予防ですね。例えば、この質問の例でしたら、パートナーがB型肝炎のキャリアであるということですから、性交渉のときにコンドームを使われるとか、そのような防止策というのは講じてしかるべきだと思いますし、血液の扱いに注意していただくということが感染防止には極めて重要なことだと思います。

**山内**　今、日本のB型肝炎ワクチンに関してはどういった接種状況になっているのでしょうか。

**考藤**　2016年10月から日本でもユニバーサルワクチンといいまして、生まれてくる子どもたち全員にB型肝炎ワクチンを打ちましょうという定期接種化が始まりました。ですので、今生まれてこられている赤ちゃんには、B型肝炎のお母さんから生まれたかどうかに関係なく全員にB型肝炎ワクチンを予防接種として打つようになっています。

ただ、2016年10月以前に生まれた若い世代の方々は、お母さんがB型肝炎の方でなかったらB型肝炎ワクチンを打っていないので、B型の抗体を持っている可能性は極めて低いです。ですから、そういった若い世代は特にB型の、今回の質問のようなケースとか、感染の方と接する可能性がある場合には積極的に、任意接種といいますけれども、B型肝炎ワクチンを打つことが推奨されていると思います。

**山内**　事実上、最近は性感染症化しているのですから、思春期あたりの方から打っていってもいいのではないかという状況になっていると考えてよいのでしょうね。

**考藤**　そのとおりだと思います。

**山内**　ありがとうございました。

# 虚血性腸炎と病原性大腸菌

東京医科大学茨城医療センター消化器外科主任教授
**鈴　木　修　司**
（聞き手　山内俊一）

**虚血性腸炎の患者さんで、念のために便培養を行うと、病原性大腸菌が検出されることがたびたびあります。どういった因果関係が考えられるのでしょうか。**

＜福岡県開業医＞

**山内**　まず、虚血性腸炎、虚血と名がついていますので、やはり動脈硬化、そういったものが原因かなと思いがちなのですが、必ずしもそうでもないのでしょうか。

**鈴木**　虚血性腸炎の原因として、先ほどお話があったように、動脈硬化以外に高血圧や糖尿、ほかの諸要因、あといろいろな薬によってもなることがありますし、いろいろな原因があります。

**山内**　薬でなるケースもあるのですね。

**鈴木**　はい。

**山内**　今回の質問は、病原性大腸菌というのが挙げられていますが、こういった感染も原因としてはありうるのでしょうか。

**鈴木**　感染性腸炎と虚血性腸炎の区別には難しい部分がありまして、今回の質問にあったような病態だと、２つのことが考えられるようです。

一つは最初から無症候性に菌を持っていた方がたまたま虚血性腸炎を起こして、便の培養が出る場合です。もう一つは虚血性腸炎様の感染性腸炎が起きる場合、つまり、病原性大腸菌なり、いろいろな菌によって腸管粘膜の炎症を起こして、虚血性腸炎のような病態を起こすという場合とがあるのです。

**山内**　病原性大腸菌に限らないかもしれませんが、毒素が関連するようなものがあるのかなという気もいたします。このあたり、わかっているものはあるのでしょうか。

**鈴木**　病原性大腸菌の一部の菌には

毒素産生のものがあって、腸管粘膜を壊すことで毒素が出てくる。ただ、毒素を出さない病原性大腸菌もありますから、そういうものは粘膜障害がもとで血流障害を起こさせて毒素が出るということがいわれているようです。

**山内**　虚血性腸炎と感染性腸炎の鑑別は難しいという話ですが、例えば内視鏡所見での見た目の違いといったものはないのですか。

**鈴木**　こういう診断に最近では内視鏡を初期にやることが多いのですけれども、なかなか病態的に同じようなものを見てしまうので、カメラでは虚血性腸炎というかたちで見てしまう場合が多いです。

**山内**　見た目での判断は難しいということですね。虚血性腸炎はたしか好発部位は大腸下部でしたね。

**鈴木**　下行結腸からS状結腸が多いです。

**山内**　そのあたりに多いという理由はわかっているのでしょうか。

**鈴木**　あまりはっきりしていないようです。

**山内**　本当に区別がつきにくいですね。もう一つは年齢ですが、動脈硬化性のものですと、比較的高齢者に多いかなという印象がありますが、これに関してはいかがなのでしょうか。

**鈴木**　報告では60歳前後の方が多くて、若干女性のほうが多い傾向になります。

**山内**　ということは、年齢が増すごとに率として多くなるというわけではない。

**鈴木**　これまでの調査ではそう報告されています。

**山内**　若年者にもけっこうあるのでしょうか。

**鈴木**　時々いらっしゃるようです。

**山内**　そうしますと、確かに動脈硬化だけでは説明し切れないところもあるということですね。

**鈴木**　はい。

**山内**　次に診断についても少しうかがいたいと思います。まず患者さんは非常に痛くて苦しい状況にある。その上に内視鏡はさらに苦しくするからという感じで、最近はCTでの診断も多いようですが、これはいかがなのでしょう。

**鈴木**　初期の場合だと、CTを撮ると腸管の壁が厚くなり浮腫状になっていて、粘膜障害みたいな症状を認めることもあります。ただ、早期に、今回のような虚血性腸炎との鑑別で、特殊な感染性腸炎もありますから、それを含めて、カメラを入れる場合も最近では多いです。

**山内**　やはり特殊なものとの鑑別という意味でも、内視鏡は入れたほうがいいということでしょうか。

**鈴木**　無痛というか、麻酔を使いながらやると、患者さんも楽かと思います。ほとんど下痢していますので、そ

ういう場合は下剤もなしでやられる場合が多いです。

**山内**　前処置があまりいらないという意味では、かえって患者さんにとって苦しまないところもあるわけですね。

**鈴木**　そうですね。ただ、問題は腹膜刺激症状のような形や、おなかの症状が強い場合は、虚血性腸炎でも壊死型とか、血流障害の場合がありますから、その場合は診断しないと危ないです。

**山内**　少しリスクが高いと見てよろしいでしょうか。

**鈴木**　症状がある場合は虚血性の中でも一過性から壊死型まで幅がありますから、一過性であれば、本当に一過性で、絶食、点滴で治っていきますけれども、壊死型に移行するようなタイプだと手術になる例もあります。そこは鑑別していかないといけないですね。

**山内**　そういったものの治療予後を決める上でも内視鏡、ということで、今、便培養というのはルーチン化されているのでしょうか。

**鈴木**　している場合が多いです。ただ、お尻から出る場合だと量がある程度必要になったりする場合もあります。内視鏡のいい点は、入れたときに直接その部分から培養が取れるという利点もありますから、そういう意味でも鑑別に必要な部分があります。

**山内**　ルーチン化して広く検査されているとした場合、病原性大腸菌が出てくる率といったものの報告はあるのでしょうか。

**鈴木**　前の報告になりますけれども、だいたい虚血性腸炎様の感染性腸炎の場合、８～９割は病原性大腸菌といわれています。

**山内**　けっこうな率ですね。

**鈴木**　そうですね。

**山内**　そういったものからみると、病原性大腸菌はかなり重要な役割を担っている可能性があるのでしょうね。

**鈴木**　保菌されている方もいらっしゃいますから。

**山内**　単純に保有しているケースもけっこう多いのですね。

**鈴木**　どちらが先かというのは、先ほど申し上げたように、２つのものがありますね。

**山内**　虚血性腸炎を繰り返される方もけっこういらっしゃるのでしょうか。

**鈴木**　再発率がだいたい１割ぐらいといわれています。

**山内**　10％ぐらいということで、そういった方々は動脈硬化がひどいなどというのはわかっているのでしょうか。

**鈴木**　そこははっきりしない部分があるようです。

**山内**　危険因子についてもあまり解明は進んでいないのでしょうか。再発が多いケースがあるわけですね。

**鈴木**　先ほど先生もおっしゃったような因子が一つです。動脈硬化を起こさせるような基礎疾患を持っている方。

最近では抗凝固薬をのんでいる方も多いですから、その辺は注意しないといけないですね。

**山内**　ただし、だんだん年をとってから増えるわけでもないというところがやや不思議ですね。動脈硬化を持っている方すべてが起こすものでもなさそうですから、そういった意味でいろいろな因子が絡んでいることもありうるのですね。

ちなみに、この病気は以前からよく知られていたものなのでしょうか。

**鈴木**　最初の報告は1960年代です。そういう疾患が確立されたのはそのあたりからなので、それほど古くはないようです。

**山内**　増えているのか、それとも診断がつくようになったのか、わかりにくいと見てよろしいですか。

**鈴木**　最近、実臨床ではかなり増えているのではないかと思います。

**山内**　症状は出血が多いですからわかりやすいのでしょうか。

**鈴木**　腹痛と下血が突然起きた場合、この疾患や憩室出血をまず疑います。

**山内**　症状上はかなりピンと来てもいい病気ですね。

**鈴木**　そうですね。

**山内**　最後に治療に関してですが、軽いものは基本的には経過観察的な対応でよいのでしょうか。

**鈴木**　そうですね。腸管の安静を保つという意味で、基本的に絶食して補液というかたちが多いです。

**山内**　次の壊死型ですか、こういったものは手術などになるというお話でしたけれども、こちらは大がかりな治療になるのでしょうね。

**鈴木**　腸を切って吻合するような手術になります。ただ、壊死型の一部は非閉塞性腸間膜虚血という病気との鑑別が難しいので、その辺が今、話題にはなっています。

**山内**　かなり広範囲の切除になるのですか。

**鈴木**　なる場合もあります。

**山内**　例えば、大腸を半分取ってしまうとか。

**鈴木**　左半みたいなかたちで取る場合もあります。

**山内**　予防的な薬といったものは今のところはないのですね。

**鈴木**　ないですね。

**山内**　先ほど抗凝固薬という話がありましたが、抗凝固薬を使っているほうがむしろ危険性、リスクがある可能性もあるのでしょうか。

**鈴木**　先ほど薬剤の話をしましたけれども、それも一つの要因といわれるものもあります。

**山内**　なかなか難しいところが多いですね。ありがとうございました。

# 分子標的癌治療薬による皮膚障害

がん・感染症センター都立駒込病院皮膚腫瘍科部長
**吉　野　公　二**
（聞き手　池田志斈）

**分子標的薬による癌治療に随伴する皮膚障害とその治療についてご教示ください。**

＜東京都勤務医＞

**池田**　分子標的薬、特にがんですが、それによる皮膚障害について質問が来ています。いろいろな種類の分子標的薬がありますので、ターゲット別にうかがったほうがよいでしょうか。

**吉野**　はい。

**池田**　まずはEGFR阻害薬についてお話を聞きたいのですが、どのような副作用が出るのでしょうか。

**吉野**　EGFR阻害薬は、上皮成長因子受容体阻害薬ともいわれていますが、そもそもこの薬が上皮細胞の増殖をコントロールし、特に腺細胞に多く発現している薬です。なので、非小細胞性肺がん、乳がん、大腸がんなどの治療に用いられているのですが、この薬を用いることによって上皮系の細胞にも障害を及ぼし、３つの特徴的な皮膚の副作用があります。１つ目がざ瘡様の皮疹（**図１**）、２つ目が乾燥性の皮疹、３つ目が爪囲炎（**図２**）です。

特にざ瘡様の皮疹ですが、EGFR阻害薬の中で最も高頻度に生じる皮膚障害です。発生頻度は90％といわれています。投与開始からだいたい１～２週間後に出現して、頭部、顔面、前胸部に毛根一致性の紅色丘疹や膿疱が見られます。実はこの膿疱ですが、無菌性の膿疱でして、逆にそこから掻痒に伴って掻爬を生じ、二次感染を起こすこともあります。

**池田**　別にばい菌がついているわけではないのですね。

**吉野**　はい。ついていません。

**池田**　普通、ニキビ様のものであれば抗生物質を使ったりするのですが、治療はどのようにされるのですか。

**吉野**　治療は主にステロイドの外用

剤を用います。顔にはミディアムクラス、頭皮にはストロングクラス、体幹にはベリーストロングクラスのステロイドの外用剤と、あとアダパレンゲルも使用していきます。さらに、二次感染を起こすということもあるため、ミノサイクリンを１日100mg内服してコントロールを行っています。

**池田**　ニキビにステロイドというと悪くなる気がするのですが。

**吉野**　一般的にはそうなのですが、この場合にはステロイドの外用が効果を示しています。

**池田**　その辺が違うのですね。それから、乾燥性の皮膚炎というのをうかがったのですが、どのようなものなのでしょうか。

**吉野**　EGFR阻害薬が皮膚の汗腺の分泌も抑制してしまうことで乾燥を起こしてしまいます。なので、この乾燥様の皮膚炎は先ほどのざ瘡様皮疹の後に出現して、かなり広範囲に乾燥を生じてきます。時には亀裂や疼痛を伴うことがあるので、基本的な対応はヘパリン類似物質であったり、尿素クリームを入浴後に外用することをすすめています。

**池田**　手足にも出るのですね。その場合はかなり痛みがあるのでしょうか。

**吉野**　はい。それによって患者さんのQOLを下げてしまうこともあるので、しっかり保湿することが重要となってきます。

**図１　ざ瘡様皮疹**

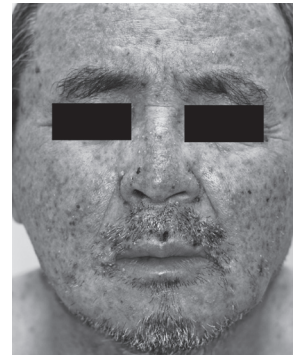


**図２　爪囲炎**

**池田**　３番目の爪囲炎ですけれども、これはどのようなものでしょうか。

**吉野**　実はこの爪囲炎がEGFR阻害薬における皮膚症状で一番難渋するものです。基本的には投与１カ月後から手足の側爪郭に浮腫性の紅斑が出て、その後、肉芽腫を形成してきます。通常は陥入爪は側指に生じることが多いのですが、このEGFR阻害薬で生じる爪囲炎は手指、特に両側の側爪郭に生じ、しかも多発する傾向にあります。

ですから、患者さんのQOLを著しく下げてしまう状況を招いてしまいます。

この場合のマネジメントですが、陥入している場合はスパイラルテープ法、肉芽にかかる圧力を除圧していく方法です。さらに、外用剤はストロンゲストクラスのステロイド軟膏と、感染を合併した場合にはミノサイクリンを1日100mg内服、痛みも伴ってくるので、その場合にはNSAIDsの投与を行っています。

**池田**　これも基本的には感染性のものではなくて、反応性のものということですね。

**吉野**　そうです。この薬剤による反応性で生じる肉芽腫で、さらには陥入爪も起こしてしまう状況になります。

**池田**　QOLがかなり下がってしまうということですが、このEGFR阻害薬をやめるか、あるいは続けるかというのはどの辺で決めるのでしょうか。

**吉野**　基本的にはこのEGFR阻害薬によって生じる皮膚症状は、がんにとって抗腫瘍効果が得られている一つの反応と見られています。副作用があるということは、がんにとってもある意味効果があると考えられていますので、患者さんのQOLを保ちつつ、何とか皮膚症状のマネジメントを行っていくことが重要となってきます。

**池田**　患者さんには、これは効果があるのだから、対処しながら頑張ろうという話をするのですね。

**吉野**　何とか患者さんに頑張っていただきながら、がんの治療を継続していくという考え方になります。

**池田**　続いて、マルチキナーゼ阻害薬についてお聞かせください。

**吉野**　マルチキナーゼ阻害薬は、代表的な薬剤としてはソラフェニブ、スニチニブというものがあるのですが、この薬剤では様々な皮膚症状が起きます。中でも代表的なものとして、手と足の皮膚にいわゆる手足症候群といわれているものが出現します（**図3**）。一般的に手足症候群は今まではフッ化ピリミジン系などの殺細胞性抗がん剤で生じていました。ただ、このマルチキナーゼ阻害薬が登場したことにより、特徴的な皮膚症状が出現しました。限局した範囲に紅斑が出現し、加重部位で角化を起こし、しかもそれによって疼痛を伴ってくるというものです。実はこの手足症候群も患者さんのQOLを著しく下げてしまうということで、様々な対応が取られています。

**池田**　逆にいいますと、そういう副作用が出たほうが効果がいいということなのでしょうか。

**吉野**　そうですね。このマルチキナーゼ阻害薬の中でもスニチニブに関しては、皮膚症状が出た場合にはがんに対してもある一定の効果を示すといわれています。

**池田**　でも、かなりQOLが落ちてしまいますね。

**吉野**　そうですね。なので、この薬剤を投与する場合には、軽症の時点から早期の治療が必要となってきます。手掌、足底は角質と真皮が厚い場所であり、しかもこの薬剤の皮膚症状の場が真皮内にあることから、ストロンゲストクラスのステロイド外用剤を用います。しかも、過角化によって亀裂が生じてきますので、予防的にヘパリン類似物質であったり、尿素クリームも使用していきます。

**池田**　では次に免疫チェックポイント阻害薬についてうかがいたいと思います。

**吉野**　免疫チェックポイント阻害薬は、今現在、抗PD-1抗体、そして抗CTLA-4抗体がメラノーマに幅広く用いられています。この薬剤によって引き起こされる、いわゆる免疫関連有害事象、irAEというものがあるのですが、特に皮膚障害を起こしやすいといわれています。代表的な皮膚障害は、掻痒、皮疹です。メラノーマの場合には特徴的ですが、白斑が出現します（**図4**）。

**池田**　特にこの白斑は反応をよくしているという意味なのでしょうか。

**吉野**　そうですね。もともとメラノーマはメラノサイト系の腫瘍であり、抗腫瘍効果が得られることによって白斑が出る。なので、メラノーマの患者さんで白斑が出た場合には治療が奏効しているという考え方もあります。

**図3　手足症候群**

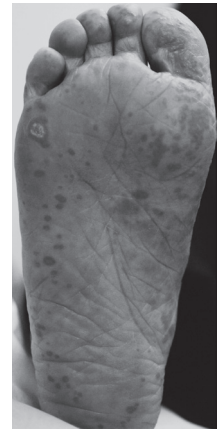
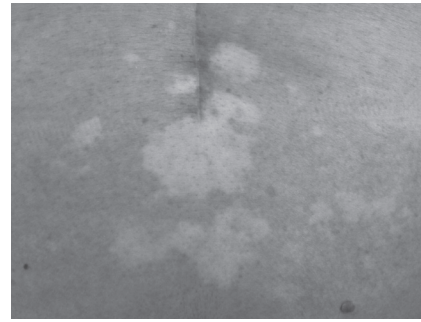


**図4　白斑**



**池田**　実際にはどうなのでしょうか。

**吉野**　実際は、確かに早期に白斑が出た場合には抗腫瘍効果に結びつくのですが、例えば治療して1年後に出たといった場合には、その間のタイムラグをどう考えるのかという問題があるので、出現時期がいつなのかが重要ではないかと現在はいわれています。

**表　分子標的薬の種類・皮膚障害**

| 種類 | 一般名 | 商品名 | 標的 | 代表的な皮膚障害 |
|---|---|---|---|---|
| 抗体薬 | セツキシマブ | アービタックス | EGFR | 痤瘡様皮疹、乾燥性皮疹、爪囲炎 |
| | パニツムマブ | ベクティビックス | EGFR | 痤瘡様皮疹、乾燥性皮疹、爪囲炎 |
| | ニボルマブ | オプジーボ | PD-1 | そう痒、皮疹、白斑 |
| | ペムブロリズマブ | キイトルーダ | PD-1 | そう痒、皮疹、白斑 |
| | イピリムマブ | ヤーボイ | CTLA-4 | そう痒、皮疹、白斑 |
| 小分子化合物 | ゲフィチニブ | イレッサ | EGFR | 痤瘡様皮疹、乾燥性皮疹、爪囲炎 |
| | エルロチニブ | タルセバ | EGFR | 痤瘡様皮疹、乾燥性皮疹、爪囲炎 |
| | ソラフェニブ | ネクサバール | VEGFR・PDGFR・FLT3・KIT・RAF | 手足症候群 |
| | スニチニブ | スーテント | VEGFR・PDGFR・KIT・FLT3・RET | 手足症候群 |

**池田**　出る時期にもよるのですね。そのほかにもたくさん皮膚の障害があるとうかがったのですが、どのようなものがあるのでしょうか。

**吉野**　自分自身の免疫に作用する薬なので、従来の殺細胞性抗がん剤や、分子標的薬とは異なる皮膚症状が出てきます。まれではあるのですが、自己免疫性の皮膚疾患として水疱性類天疱瘡（**図5**）、そして皮膚筋炎であったり、皮膚サルコイドーシスが出現することがあります。

**池田**　自己免疫の疾患が惹起される可能性があるのですね。

**吉野**　そうです。

**池田**　こういった疾患が出た場合、特に一番重症なのが中毒性表皮壊死症だと思うのですが、こういったものが出た場合は中断せざるをえないのでしょうか。

**吉野**　基本的にTENであったり、スティーブンス・ジョンソン症候群が出てしまった場合には中断せざるをえないと思います。

**池田**　副作用として出てくる疾患にもよるのですね。

**吉野**　そうですね。一般的に忍容可能な皮膚障害であれば治療は継続していきますが、皮膚粘膜症候群や中毒性表皮壊死症が出た場合には治療の継続

は厳しいと思います。

**池田**　この２つは別格として、水疱性類天疱瘡や皮膚筋炎等の自己免疫性疾患に関しては、対症療法をしながら、ということでしょうか。

**吉野**　基本的には水疱性類天疱瘡が出た場合には、治療は継続するのですが、再投与することによってまた再燃してしまうということもあるので、ステロイドの管理をしていきながら治療も行っていきます。なので、非常に難しい管理が必要となってきます。

**池田**　複雑になるので、なかなか継続が難しい方もいらっしゃるでしょうね。

**吉野**　はい。

**池田**　この辺が免疫チェックポイント阻害薬の特徴的なところだと思うのですが、そのほか、免疫チェックポイント阻害薬によって、従来、例えばキナーゼ阻害薬で見られたようなものも起こってくるのでしょうか。

**吉野**　実は免疫チェックポイント阻害薬で起きる皮膚症状というものは、特異的なものがないといわれています。なので、様々な皮膚症状が出ており、これに特化した皮膚症状がないので、なかなかその辺の見極めが難しいのが現状です。

**池田**　では、例えばほかの分子標的薬プラスこの免疫チェックポイント阻害薬を使っている場合は、どれで起こったかわかりづらいということでしょうか。

**図５　水疱性類天疱瘡**

**図６　抗PD-１抗体後のBRAF阻害薬投与で生じた皮膚障害**

**吉野**　その辺の鑑別がなかなか難しいのですが、ただ、免疫チェックポイント阻害薬の後に使用する薬剤で生じる副作用が、どうも重症度が高まる傾向にあるといわれています。メラノー

マの治療において、例えば抗PD-1抗体を使用した後にBRAF阻害薬を投与すると、BRAF阻害薬がそもそも皮膚障害を起こしやすいのですが、その重症度がかなり高まってしまう（**図6**）。なぜなら、初めに自分自身の免疫環境を変えた後に薬剤を投与すると、今まで経験したことがないような皮膚症状が起きるのではないかと考えられています。

今、がんの治療として免疫チェックポイント阻害薬がほかの疾患にも使われていますので、その後に別の薬剤を使ったときには、何かが起こる可能性があるので、十分注意が必要なのではないかと思います。

**池田**　慎重にフォローアップしなければいけないということですね。ありがとうございました。

# 前立腺がんとMRI診断

東海大学外科学系泌尿器科学教授
**宮　嶋　　哲**
（聞き手　池脇克則）

**最近、前立腺特異抗原PSAが基準値以上である方が非常に多く、超音波検査でも通常の倍以上の容積の患者さんが多数見られます。そのまま、生検のために泌尿器科専門医へ紹介となると、患者さん本人にも抵抗があります。そこで、最近MRI診断ががんの発見に有効と聞きましたが、どのようなMRI所見が得られたら、がんの可能性が高いとして生検へ送り出すべきなのでしょうか。あるいは、MRI以外で前立腺がんの存在を強く示唆する所見はどのような要素（PSA？前立腺容積？）なのか、ご教示ください。**

＜東京都開業医＞

**池脇**　PSA検診、前立腺がんの検診でのMRIの位置づけという質問です。まずPSA検診は、いつぐらいから始まって、現状はどうなのでしょうか。

**宮嶋**　正確には1986年にPSAというものが導入されました。PSAというのは血中に出る蛋白質です。これが導入されることにより、転移性の前立腺がんが減少したわけです。マンモグラフィが導入されても転移性乳がんは減少しなかったのに対して、転移性の前立腺がんは減少したということで、非常によい、特異的な腫瘍マーカーだと思います。

**池脇**　腫瘍マーカーはいろいろありますけれども、がんの早期に発見できたという事例はあまりないように思いますね。

**宮嶋**　そうですね。

**池脇**　1986年ですから、30年以上たっているわけですが、けっこう普及しているのでしょうか。

**宮嶋**　そうですね。ですから、前立腺がん全体を見ましても、死亡率はほかのがんに比べて低いという現状にあります。

**池脇**　質問はおそらくそういったPSA検診にかかわりのある先生で、

PSAの基準値、年齢によって段階的な基準値がありますけれども、4ng/mLを超える方がけっこう多い印象があると。そうでしょうか。

**宮嶋**　そうですね。様々な原因が考えられるのですけれども、前立腺の炎症、前立腺肥大症、そして前立腺がん、この3つで上昇します。

**池脇**　超音波検査で前立腺の容積を評価されて、倍以上に膨らんでいるというか、肥大している患者さんも多いですよと。内科の先生も行うものなのでしょうか。

**宮嶋**　最近では腹部超音波検査の機械の質が非常によくなっていますので、腹部超音波でも、蓄尿したかたち、膀胱に尿をためたかたちで測定することが可能です。

**池脇**　PSA検診では年齢と数値で、基準値以上であれば精密検査。精密検査となると、生検ということになりますが、容積が倍以上という事実だけでも精密検査の適応になるのでしょうか。

**宮嶋**　前立腺肥大症があったとしても、前立腺がんが併存する場合がありますので、やはり精密検査をしたほうがいいのですけれども、肥大症でもかなりQOLが悪くなりますから、専門医の受診がよいかと思います。

**池脇**　いずれにしてもそこで専門医に診てもらう。ただ、受けた側からすると、場合によっては生検もあると言われると、ではMRIで選別できないかという質問のように思うのですけれども、MRIの位置づけはどうなのでしょうか。

**宮嶋**　いきなり生検、いきなり前立腺に針を刺す検査というのは抵抗もあると思うので、我々としては前立腺MRIをお勧めいたします。前立腺MRIというのは4つの撮像法がありまして、T1強調画像、T2強調画像、それから造影のT1強調画像、そして拡散強調画像。いわゆるX線ではなくて、核磁気共鳴を使ったマルチパラメトリックMRIと我々は呼んでいますが、これを現在使っています。

**池脇**　先生のお立場からすると、紹介で来た前立腺がん疑いの方は、全例MRIということなのでしょうか。

**宮嶋**　そうですね。ほぼ全例MRIを行って、がんと疑わしき病変があると、患者さんにとっては説得力もありますし、それからMRIを基盤に置いて生検を行うことによって、がんの検出率は向上していますので、生検をするにしても、しないにしても、MRIを一度撮影することが推奨されると思います。

**池脇**　画像の解像度はだいぶ進歩してきた、向上してきたということですね。

**宮嶋**　今、3テスラのMRIが登場してきて、かなり解像度がよくなってきている。そういう現状にあるからだと思います。

**池脇**　生検とはいっても、ブライン

ドで行うとなると、ここが怪しいよというMRIの位置情報を目がけて生検することによって、診断率も上がってきているというのが事実なのですね。

**宮嶋**　そうですね。通常、MRIを行わない場合の系統的生検、まんべんなく前立腺を生検する場合には、検出率がだいたい13%なのですけれども、MRIでがんを疑われた部位を狙って標的生検する場合は66%です。

**池脇**　だいぶ違いますね。考え方によってはMRIをやってみて、「いや、基準値を超えたけど大丈夫ですよ」「じゃあ生検しなくていいや」、こういうパターンはどうでしょう。

**宮嶋**　MRIでも必ずしも描出しえない前立腺がんというのもありますので、そのあたりはよく担当の医師と相談されながら、PSAの推移を見るとか、系統生検を行うとか、考えられたほうがいいかと思います。

**池脇**　MRIの所見がないからといって、がんを排除するのは難しいのですね。

**宮嶋**　そうなのです。

**池脇**　そこですぐに生検を行うかどうかは別にしても、再検して判断する。

**宮嶋**　そうです。

**池脇**　質問の後半に、前立腺がんを疑うのは、PSAあるいは前立腺の容積なのかということですがどうでしょう。

**宮嶋**　PSAというのはもともと血液中で様々な蛋白と結合していまして、その一部がPSAそのものとして血液中に存在するものを遊離型PSAと呼んでいます。この遊離型PSA（free PSA）と全体のPSAの割合、F/T比というのを我々、一応指標にしていまして、このF/T比が低い場合にはがんの確率が高いといわれています。

**池脇**　精密検査の一つとして、泌尿器科医が行うエコーもありますよね。MRIがこれだけ進歩していくと、逆にエコーの位置づけは今どのようになっていますか。

**宮嶋**　エコーの質もかなりよくなっているのですが、がんの検出率を上げるためにはMRIが必要で、我々の施設ではMRI画像とリアルタイムな超音波の画像を融合させた上で生検をすることで、がんの正診率を高めています。

**池脇**　MRIを撮りながら生検をして、的確に怪しいところをつまんでくると。そういうこともできるのですか。

**宮嶋**　MRIで１回撮った画像を３次元構築し直して、リアルタイムな超音波画像と融合した中で、確実に怪しい部位を生検するという方法を使っています。

**池脇**　そうすると、先ほど言われた66%よりも高い的中率というか。

**宮嶋**　特にがんが疑わしい場合、前立腺の辺縁領域というところが疑わしい場合は90%以上の確率で検出することが可能になっています。

**池脇**　PSAが上がるというのは、が

んだけではなくて、前立腺肥大も一つの要素であると。前立腺肥大は加齢現象といってもいいもので、PSAが基準値を超えていて、MRIで全くきれいな前立腺というか、がんを疑うようなものがない場合、肥大症によるPSA上昇ということもあるのでしょうか。

**宮嶋**　あると思います。ただ、半々なので、系統生検をやるかどうか、このあたりは患者さんとよく相談して決めています。

**池脇**　前立腺肥大とはいっても、そこにがんが出てくることもあるとおっしゃっていましたから、しないという判断はけっこう慎重にしなければいけないですね。

**宮嶋**　そうですね。結局、悪性度の低いがんはなかなか検出しにくいという報告もあります。

**池脇**　最後に、男性型の脱毛治療薬をのんでいるとPSAが低く出ると聞きました。

**宮嶋**　そうですね。ですので、低いといって安心しないで、今ご自身のPSAの値を２倍した値が実際のPSAの値だと考えていただければと思います。

**池脇**　そうすると、それをのんでいる方は前もってやめてから検診に臨むのではなくて、場合によってはのんだまま数字を倍にしてもいいということですね。

**宮嶋**　それでけっこうだと思います。

**池脇**　ぜひとものみたいという方もいらっしゃるでしょうから、そういうやり方もあると。

**宮嶋**　はい。

**池脇**　PSA検診で早期の発見が増えていると考えてよろしいのでしょうか。

**宮嶋**　はい。早期の発見が非常に増えていまして、日本人のがんの罹患率でも前立腺がんは非常に増加傾向にあるのが現状です。

**池脇**　どうもありがとうございました。

# 夜尿症の薬物療法

順天堂大学練馬病院小児科先任准教授
**大　友　義　之**
（聞き手　山内俊一）

**小児の夜尿症について、特に薬物療法の最近の知見をご教示ください。**
＜埼玉県開業医＞

**山内**　小児の夜尿症について、特に薬物療法の最近の知見をご教示くださいということです。

まず、基本的には夜尿症というのは治るものと考えてよろしいのでしょうか。

**大友**　夜尿症の定義自体は、夜間寝ている間に無意識に漏れてしまうというものをすべてくくって夜尿症と呼んでいます。75％の方は夜しか漏れていませんので、そういう方は年齢とともにだんだんよくなっていくと思っています。５歳まではおもらしとかおねしょとか呼んでいるものが、５歳の段階でまだ続いていたら夜尿症という診断にはなるのですけれども、それは年齢とともに治っていくと思っています。

その半面、1/4ぐらいの患者さんは昼間の尿失禁が合併しています。そういった患者さんたちは基礎に病気があるかもしれません。それが解消しないと昼の尿失禁が続いたり、あるいは夜の漏れ、夜尿のほうも解消しないという方もいらっしゃいます。

**山内**　狭い意味の夜尿症、特別な器質的な障害はなさそうだと、ただ、こういった方々でも治り切らないケースはあるのですね。

**大友**　疫学調査でわかっていることは、月に一度漏れているものも異常ととらえれば、日本人で１％弱ぐらいの大人の方は、毎晩ではないですけれども、夜尿が治り切らないまま大人になって、苦しまれている方はいらっしゃいます。

**山内**　けっこうな数ですね。治療のほうに移りますが、まず最初、簡単に生活指導ということになりますが、これは規則正しい生活で、眠る前にはあまり水を飲まないでとかでよろしいの

でしょうね。

**大友**　夜尿症の治療は幾つかあるのですけれども、一番重要な、まず始めなければいけないのは、先生がおっしゃるような、いわゆる生活の見直しということになるかと思います。

水分を取りますと、だいたい２時間後ぐらいに尿になりますので、寝る時間が決まっていたら、その約２時間前ぐらいからは水分制限をかけるようにお勧めしています。あるいは例えばカフェインの入っているようなものとか、あるいは清涼飲料水のような非常に糖分が多いようなものは尿量を増やしてしまう可能性があるので、夜間は控えるように勧めています。

あとは必ず夜寝る前にお手洗いに行って、お小水を完全に出していただいてからお休みくださいということを指導しています。その指導をしっかりするだけで、初診でいらした患者さんの１割は夜尿がよくなって、それ以上の治療を必要とすることなく解消していくことがあります。

**山内**　寝る前にトイレに行かないというケースもけっこうあるものなのですね。

**大友**　そういうのはきちんとされていることかと思うのですけれども、意外ときちんとできていない子もいて驚きます。

**山内**　以前、アラーム療法というものを聞いたことがあるのですが、これはいかがなのでしょう。

**大友**　生活指導でよくならないときに２つ、代表的な積極的な治療に入ろうということになると、一つは薬でいくという方法と、もう一つは先生がおっしゃったアラーム療法というものがあります。特に欧米ではアラーム療法を最初にやりましょうということです。といいますのは、そういった文化が行き届いているせいか、育児書にも夜尿があるならアラームで治しなさいみたいなことが書いてあります。病院に来なくてもできる治療なので、皆さん、まずはアラーム療法をやってみて、それがうまくいかないと外来というか、病院で相談して薬物療法を併用したり、薬物療法に切り替えたりしているのです。

日本ではあまり知られていなかったのですが、2016年に夜尿症の診療ガイドラインが日本夜尿症学会から出て、それをご覧になられた先生方が最近、アラーム療法に取り組んでくださるようにはなってきたかと思います。

**山内**　これはパンツにセンサーみたいなものを取り付けて、漏れてきたらアラームが鳴るというものですね。

**大友**　そうですね。尿が出たときにアラームが鳴って、それをお子さん自身に気づかせるという治療です。

**山内**　気づいた時点でこらえるというかたちになるわけでしょうか。

**大友**　そうですね。それを期待して

います。普通ですと漏れたら自分で起きられると思うのですけれども、夜尿のお子さんはそれだけでは気づけないので、アラームが鳴ることによって気づくことができて、自排尿をこらえられる。そうこうするうちに、だんだん膀胱にためられる尿量が増えてきますので、アラームが作動する時間がだんだん後ろへずれてきて、朝までもつようになると考えられています。

**山内**　さて、薬ですが、現在、第一選択薬といいますと何なのでしょうか。

**大友**　幾つか夜尿症の治療で使う薬があるのですけれども、一番効果があって、副作用も少なく、使い勝手がいいのは、抗利尿ホルモンのアナログ製剤、デスモプレシンという薬が70％ぐらいの患者さんには効きます。アラーム療法よりも即効性もありますし、それを始められている患者さんは多いかと思います。

**山内**　残りの30％にはあまり反応しないということになりますね。

**大友**　あくまでも抗利尿ホルモン、デスモプレシンは夜間の尿量を減らすことによって夜尿を減らす効果があるわけですけれども、あまり尿量が多くなくて夜尿になっている患者さんに関しては、デスモプレシンを使ってもあまり尿量も減らないですし、あるいは幾分減ったとしても、それだけでは夜尿はよくならないかなと思います。

**山内**　無効のケースを中心にして、第二選択薬は何なのでしょうか。

**大友**　抗コリン薬です。夜尿の患者さんの50％ぐらいの方は夜間眠っている間の排尿筋の過活動があって、そのうち1/3ぐらいの方は昼間、切迫排尿みたいなものがあったり、何か排尿で困っているということがあるようですけれども、ない方もいらっしゃいます。そういう方で夜間どうしても膀胱への蓄尿量が不足している方に関しては、抗コリン薬をデスモプレシンと併用で使うと、切り替えよりは効果がある第二選択薬です。

**山内**　お子さんでも排尿筋の過活動があるのですね。

**大友**　成人の過活動膀胱と似たような症状にはなっているのですけれども、小児の過活動膀胱というのは未熟性から来るものですので、年齢10歳ぐらいまでは発達の過程でうまくいかないという方がいらっしゃいます。

**山内**　次に、昔からですけれども、三環系抗うつ薬というものもありますね。このあたりが第三選択薬というかたちになるのでしょうか。

**大友**　私がこの仕事を始めたばかりのころを考えますと、1980年代にはまだデスモプレシンが使えるか、使えないかという時代でしたし、あるいは抗コリン薬も世代の古いものが出始めたころでしたので、まだまだ最初の治療は三環系抗うつ薬で始めましょうということでした。三環系抗うつ薬自体は

1960年代から出てきた治療ですけれども、ただ、今のところは、デスモプレシン、抗コリン薬、それらでどうしても治療がうまくいかないときに、三番目の治療薬として三環系抗うつ薬が使われることがあります。

**山内**　これはメンタルへの効果というわけだけでは必ずしもないのでしょうね。

**大友**　いわゆるうつ病の治療に使う量の1/5、1/6程度と少量ですので、そこに効くというよりは、幾つか多彩な作用によって効果が出るということが期待されているのです。一つは抗利尿ホルモンの分泌を促すかもしれない。もう一つは抗コリン作用があるだろう。あとは尿道抵抗を増加させて尿を漏れにくくする。ただ、一番かぎとなるのは睡眠を浅くすることによって自分で気づかせる。気づいてトイレに行けるようになるということが、三環系抗うつ薬を使ってすぐに出てくる効果かなと思います。

**山内**　睡眠がむしろ浅くなってくるわけですね。あとは、副作用の問題もあるのでしょうね。

**大友**　最近使われなくなった理由は、たくさん量をのんだときに、命を落としかねない不整脈が恐れられているからということで、ガイドライン的にも使いにくくはなってきています。

**山内**　最後に治療の対象年齢ですけれども、これはどのあたりなのでしょうか。

**大友**　小学校に上がってもまだ夜尿がよくならない。本人が困っている、あるいは親御さんが困っているようであれば、こちらからこういう治療がありますよということをお勧めはしています。きっちりしたルールはないのですけれども、ただ、高学年になってしまうと、なかなか治療にうまく乗ってくれないので、遅くとも中学年ぐらいまでに始めてあげるほうがよいかと考えています。

**山内**　パターンとしては、例えば日中にも漏らしてしまうということもあるのでしょうね。

**大友**　４人に１人は昼の漏れもありますけれども、そうであれば、小学校に上がる前、幼稚園の年長さんぐらいから、昼から治そうということでお手伝いをしていることがあります。

**山内**　親も本人も含めて精神的なストレスにもつながるわけでしょうから、治療のタイミングをよく見計らいながら、きちんと対応してあげることが大事でしょうね。

**大友**　そうですね。

**山内**　ありがとうございました。

泌尿器領域の抗加齢医学の最前線（V）

# 泌尿器のアンチエイジング、手術

順天堂大学静岡病院泌尿器科准教授
**斉　藤　恵　介**
（聞き手　大西　真）

**大西**　泌尿器のアンチエイジング、手術ということで、うかがいます。

最近、前立腺肥大症のレーザーによる前立腺の核出術が非常に進歩しているとうかがっているのですが、そのあたりの現状を教えていただけますか。

**斉藤**　前立腺肥大症はいろいろな術式があります。手術方法も多様化しており、電気メスの手術や、レーザーの手術、最近では水蒸気を使った手術も出てきています。

今回注目している手術は核出術といいまして、前立腺の内腺領域、前立腺肥大症を起こしている部分をきれいに全部くりぬくような手術になります。実はこの手術、行った後の患者さんの外来診療をしていると、とても患者さんが元気になる。私の患者さんでも、患者さん自身が手術後、診察室に入ってこられて、「先生、大成功です」と、患者さんから握手をしてくれるぐらい喜ばれるので、非常にいい手術だと実感しています。

**大西**　全部きれいに取れるところがまず一つの特長なのでしょうか。

**斉藤**　そうですね。術後の排尿効率が非常によくなるということです。ただ、なぜこんなに元気になるのか。今までも電気メスの手術をたくさん行ってきましたが、そことはちょっと違う感じがあります。それで今回、何かアンチエイジングにつながっていないかと、テストステロン値、または男性更年期アンケート評価をしたり、性機能評価としてIIEA-５を測定してみたり、さらには尿流量測定という小水の勢いを測る検査があるのですが、それを眺めて検討してみると、なぜか排尿量、小水の勢いだけではなくて、ためる力、出す力が増えているのに気づきました。これが何か「膀胱の力」を改善していないかと、膀胱の血流測定を行っています。

**大西**　アンチエイジングということで、具体的にテストステロン値などは増えてくるケースが多いのでしょうか。

**斉藤**　実に驚くことに、手術後、有意にテストステロン値が上がって、こ

れが何年も継続して上昇していることがわかりました。

**大西**　持続するのですね。前値よりも２倍、３倍と上がっていくのでしょうか。

**斉藤**　患者さんの中に、LOH症候群、男性更年期障害といわれる、総テストステロン値が300以下の方が実はかなりの数いまして、その方々でも手術前60ぐらいの総テストステロン値だったのが、手術後600ぐらいになるという劇的な変化をしている方もいます。

**大西**　実際、男性更年期のアンケートによって症状などはかなり改善してきているのでしょうか。

**斉藤**　例えば、体の疲れがとれた、よく眠れる、集中力が非常に上がったというような、実際の身体症状が改善している方もたくさんいます。

**大西**　性機能のこともさっき触れられましたが、そのあたりはどのような効果があるのでしょうか。

**斉藤**　性機能に関しては、IIEA-５は性活動を積極的に行っているかを調べるアンケートですが、手術の傷がよくなってくる３カ月目ぐらいのところで、皆さん、半分以上の方が性活動を始めるという結果が出ています。また、患者さんの実際の声としては、手術後、今までmorning erectionがなかったものが、するようになったという喜びの声もたくさん出ています。

**大西**　先ほど尿の量と勢い、両方が増えるという話だったのですが、それは前立腺が肥大したものがきれいに取れたからなのでしょうか。

**斉藤**　一つは前立腺の肥大が根治できたことで尿の勢いが改善します。また、前立腺肥大がすべてなくなることで膀胱への血流のリモデリングといいますか、改変が起こって、膀胱への血流の流れが変わってきているのではないかと考えています。

もう一つは、これはまだ定かではないですが、過去のデータ、論文を見ますと、例えば前立腺を全部取ってしまうような前立腺全摘の術後の方でテストステロン値が上がる。その論文では、前立腺の中にインヒビンという中枢への抑制物質が出ていて、テストステロン値を抑えていたものが、手術で前立腺がなくなることでテストステロン値が上がるという考察があります。今回の私の検討でも、手術のときにたくさん核出できた、たくさん前立腺が取れた方は有意にテストステロン値が上がっていくというデータも出ていますので、何かその辺が関係している可能性があるということです。

**大西**　最新のレーザー治療の話をうかがいましたが、先生は在宅医療にもかなり取り組んでいらっしゃるとうかがっています。どのような活動をされているのか教えていただけますか。

**斉藤**　私は2010年から、大学の勤務医師とは別に、大学のすぐ横に在宅ク

リニックを立ち上げて支援しています。医局員のほぼ全員である15人体制で在宅医療に取り組み始めました。そのトップとして在宅医長という名前で務めさせていただいています。日本の医療は、役割分担がすすんでいますので、大学医療では手術や放射線など先端医療を提供する一方で、病状が変化し、他院へ移られた患者さんを最後まで診られないという問題もあります。われわれが患者さんを最後まできちんと見られる環境がつくれないかと考えたのがきっかけです。ですから、今までにないスタイルの診療体系といいますか、病診連携を飛び越えた新しい在宅医療を開始しています。

**大西**　すばらしいですね。やはりライフステージによって排尿の障害はいろいろ違ってくるのでしょうか。

**斉藤**　排尿に関して言いますと、今まで病院でしか診てこなかった排尿障害が、在宅の分野まで広げて診ることができる環境になりましたので、実は年齢によってかなり排尿の意味合いが違ってくる。例えば、50代、60代で頻尿が始まると、仕事がおっくうになってきたり、会議中、非常に頻尿が邪魔になったりするのですが、70代、80代と年齢が上がってきますと、これが本当に外出をするのにもたいへんになってくる。外に出るたびにトイレを探さなければいけなくなってきたり、トイレが近くて電車にも乗れない状態になることもあり、活動性に関係してきます。実はこれが80代、90代と超えてきますと、今度は排尿が生の尊厳だったり、死の尊厳に意味合いが変わってきます。在宅でお会いする方で、なかなか家で療養ができない理由として、家族の方に下の面倒をかけたくないという方が多く、在宅医療の導入が進んでいかないのが一つのポイントだと思っています。

**大西**　具体的にはどういった活動といいますか、介入をされているのでしょうか。

**斉藤**　地域を回って通常の在宅もしているのですが、我々、泌尿器科医として在宅を行っていますので、やはりスペシャリティを生かして、自分たちが持っている排尿管理のスキル、またはがん疼痛管理のスキルを提供しています。在宅医療の枠組みでは通常３～５㎞圏内の患者さんの診療を担うのですが、その枠を超えて、だいたい15～20㎞圏内の遠く離れた方でも出張往診をして、ワンポイントでそこの患者さんを拝見し、例えば管がずっと入って抜けないという方の管を抜いてあげ、自排尿ができるところまで持っていく。また、尿路感染や夜間頻尿で困っている方の診察や指導をし、主治医やご家族へアドバイスをしています。そうしますと、非常に患者さんは元気になります。

**大西**　排尿の症状が改善しただけで

元気になるのですね。

**斉藤**　排尿がよくなるだけで、今までずっと部屋でうつうつとして、ほとんど外出されなかった方が、管が抜けたことで非常に喜び、活動性も向上し、その日のうちに外出されたりします。例えば私の患者さんでは、娘さんがアメリカへ嫁がれて、孫と娘に会いに行きたいのだけれども、尿の管があって、恥ずかしくて行けないと、一日中外出もせず部屋ですごされている方がいました。その方は、尿の管を抜いてあげることで、その日のうちに手押し車を使ってはつらつと散歩に出かけ、お孫さんの顔を見にアメリカへ行けると泣いて喜んでいました。

排尿障害は非常に一般的なもので、尿の管の管理も一般的になっていますが、細かく分析していけば、自宅でも抜いてあげる方法はたくさんあります。そういうことを考えてあげることで、人は元気になるということを実感しています。きめ細やかな分析ができるのは、在宅医療の現場では、実際の生活導線や環境、排尿状態などをつぶさに見ることができることにあり、そこが在宅医療の優れているところだと思います。

**大西**　ふだんの現場では泌尿器科の先生がそこまで細やかに診てくださることはなかなか難しく、カテーテルを入れっぱなしにしていることも多いのではないかと思うのですが。

**斉藤**　厚生労働省の班会議でもいろいろと検討した中で、管がなぜ自宅でついてきたのか。管が入ってきた原因というのを関東甲信越の在宅標榜医の3,800件ぐらいの方にアンケート調査をしているのですが、残念なことに一番多いのが病院からそのままつながってきたというのが多い現状があります。

泌尿器科医も一生懸命病院で診療しているのですが、それ以外の他科の先生方が管を管理されることもありますので、そこで抜けずに、そのまま自宅に帰ると、家では機能の再評価が難しい現状があります。そのために、延々と管が交換され続けてしまうという残念な現状があります。

**大西**　先生のように大学病院のチームを組んで介入しているのはすばらしいことだと思いますので、今後も活動を期待しています。ありがとうございました。

泌尿器領域の抗加齢医学の最前線（V）

# 精巣腫瘍サバイバーのアンチエイジング

筑波大学附属病院病院教授
**河　合　弘　二**
（聞き手　大西　真）

**大西**　精巣腫瘍サバイバーのアンチエイジングについてうかがいたいと思います。

まず最初に、精巣腫瘍というのはまれな腫瘍なのでしょうけれども、どのような疾患なのでしょうか。

**河合**　まず押さえておくべき大きな特徴として２点あります。この精巣腫瘍とは悪性腫瘍、がんなわけですけれども、いわゆるがん年齢ではなくて、20～40歳代の非常に若い成人男性に多いというのが特徴です。もう一つの特徴は、この疾患に関しては、1980年代にシスプラチンという抗がん剤が併用化学療法で導入されて、その時点で転移があってもかなり高率に治癒が可能な疾患になっている。シスプラチン以後、大きなブレイクとなるような抗がん剤はないにしても、だんだん治療成績がよくなってきている。なので、転移している患者さんをみた場合に、抗がん剤で治療するわけですけれども、その先には高い治癒率があるので、その方たちは抗がん剤の治療を受けたサバイバーになるということを念頭に置いて診療するということです。

**大西**　この精巣腫瘍というのは実際、日本でもけっこう増えてきているのでしょうか。

**河合**　諸外国、特に先進国では増えてきているので、傾向はわりとはっきりしていることが多いのですけれども、日本はあまりはっきりしてないですね。特にこれは、例えば北欧などではかなり頻度が高いのですけれども、日本ですと年間10万人に１～２人ということで、社会的にもあまり認知されていないところがあります。

**大西**　急に腫れてきて、病院にいらっしゃるというのをたまに経験しますけれども、それほど多いという印象ではないように感じますね。

**河合**　先生のおっしゃることは非常に大事で、腫れてきてすぐに病院に来てくれればいいのですけれども、あまり痛くないということと、そういう年齢にまさか悪性の腫瘍がそういう場所にできるということがわかっていない

ので、腫れてきてもなかなか病院に来られないことが多いです。

**大西**　何か原因といいますか、そういうものは想定されているのでしょうか。

**河合**　この年齢に発症するので、ほかのがんのような生活習慣というか、環境因子ははっきりしたものがないのです。では何が原因かというと、それもまだこれといってはっきりしたものはない。ただ、一番のリスク因子としてはっきりしたのは停留精巣です。停留精巣の人は一般の人に比べてこの病気になりやすい。

**大西**　先ほど転移していてもかなり治るというお話をうかがったのですけれども、実際の治癒率はどのような状況なのでしょうか。

**河合**　まず、転移している患者さんの治癒率は徐々に上がってきていて、全体で見ると、おそらく今80～90％の治癒率ということです。さっきの腫れてきてもなかなか病院に来られないことの一つの重要なポイントは、診断したとき、だいたい今、７割ぐらいの方が転移がない状態です。そうすると、転移していても治すことはできるのだけれども、転移のない状態で見つければ、要するに局所の手術をするだけで、それでも再発はしますけれども、再発率は20～30％。ほかの方も、こういう抗がん剤とか、強い治療なしに治癒が可能なので、局所の腫れで起こってくる悪性疾患が若い男性にあるということをここで強調しておきたいと思います。

**大西**　アンチエイジングとしての何か具体的な取り組みはあるのでしょうか。

**河合**　いわゆるアンチエイジングとしての具体的な取り組みというのは、いわゆるガイドライン的なものはありませんし、一般的にはそういう介入みたいなことは行われていません。ただ、先ほども申し上げましたように、1980年代からサバイバーがだんだん増えてきていて、その方たちのいわゆる長期、我々は晩期合併症というのですけれども、抗がん剤の影響がたくさんのサバイバーのさらに長期の経過観察データとして蓄積されてきているので、そういう知見がもう少しはっきりしてくれば、アンチエイジング的な具体的な取り組みもなされていくのかもしれないです。

**大西**　長期観察データで特に重要なポイントはありますか。

**河合**　まず２つに分けて、一つは起こると合併症として生命にかかわるものです。よく知られているのがいわゆる虚血性心疾患、狭心症や心筋梗塞のリスクがやや高くなるということ。もう一つは二次がん、抗がん剤の暴露によって長期に見ると、いわゆる普通のがんで特殊ながんではないですけれども、いわゆるがん年齢に起こってくる

ようながんの発症リスクは一般の集団より若干高くなるということが知られています。

**大西**　命にかかわらないようなもので何か重要な長期副作用はありますか。

**河合**　一つは、先ほど申しましたように、シスプラチンがキードラッグですので、腎障害ということがあります。治療をしているときの急性の腎障害も問題ではあるのですが、治療後に長期にわたってやや腎機能が不良な患者さんの集団として、２割ぐらいの患者さんで、腎機能障害がみられます。それと性腺機能障害、こういう年齢の方なので、これから子ども、挙児を希望される方もいるのですけれども、残念ながら一定の割合で精子を造る能力が長期にわたって阻害されるということです。

**大西**　先ほどお話がありました二次がんの対策みたいなものはありますか。

**河合**　実は二次がんと申しましても、白血病の発症リスクというのは昔から、エトポシドもキードラッグの一つなので、わりとよく知られていたのですけれども、固形がんで実際にどの程度の頻度でどれの発症リスクが上がるかというデータはつい最近知られてきました。固形がんでいうと、どのがんがということはないのです。大事なのは、二次がんとして発症したがんの治療成績のデータを見ると、普通のがんと同じ。二次がんだから予後が悪いとか、そういうわけではない。

ただ、発症部位が多岐にわたるので、例えば精巣腫瘍の治療をして、精巣腫瘍のフォローアップをしていても、二次がんがすべて引っかかるわけではないので、ある程度原発であった精巣腫瘍のコントロールがついた時期になると、患者さんの年齢にもよりますけれども、普通よりは若干がんの発症率が高いということをお話しし、いわゆる人間ドックをすすめます。ただ、どの程度高いかというのは、疫学データなので、データによって数字が違いますけれども、多くの研究者が理解しているのはだいたい1.5～２倍ぐらい。いわゆる喫煙によるリスクとほぼ同じぐらいだろうと。ですから、患者さんはそう深刻に心配される必要はないのですけれども、そういうことをお話ししています。

心血管系の合併症にも通じることですけれども、この病気で転移していて化学療法をするときは、まず喫煙の有無を聞いて、喫煙している人は、今から治療しますので、たばこはやめてください、禁煙してくださいと。と申しますのは、最初の標準治療は先ほどお話ししたシスプラチンとエトポシドとブレオマイシンの３つを使うのです。ブレオマイシンは肺障害が問題になりますので、治療をしているときは必ず禁煙をしてくださいと。その後、治療が終わって寛解導入ができたら、この

先は心疾患とか、がんの危険度が少し高くなるので、このままたばこをやめてくださいというような話をしています。

**大西**　先ほど性腺機能障害の話が出ましたけれども、どのような患者さんにテストステロンの補充療法のようなものを行ったらよろしいのでしょうか。

**河合**　それは非常に難しいところで、確かに我々も調べてみましたけれども、テストステロンの測定法としてはトータルテストステロン、総テストステロンと、フリーテストステロンで、これは欧米と少し違うのですけれども、わが国ですとトータルのテストステロンはあまり加齢で変化しないといわれています。なので、日本の性腺機能障害を検出するにはフリーテストステロンを測定することが推奨されます。

確かに精巣腫瘍の患者さんを調べてみると、総テストステロンはそんなに下がっていないのだけれども、フリーテストステロンはかなり下がっている、低値を示す患者さんが多い。だいたい６割ぐらいの人が正常値より低いぐらいです。そこで問題になってくるのが、先生がおっしゃられたように、フリーテストステロン値、測定値で治療介入するかというと、それは一般的ではなくて、フリーテストステロンが下がっているということも大事ですし、それによる実際、いわゆる男性更年期、症状で患者さんが困られているかどうかも大事です。そうすると、精巣腫瘍の患者さんで６割ぐらいの人が数字は若干低いのだけれども、アンケートで症状があるかを聞いてみると、確かに軽い症状があると分類される人は６割ぐらいで、だいたい軽症です。実際、我々泌尿器科で男性更年期外来というものをやっていますけれども、そういう外来に来られる、症状を持って、その症状で受診される方に比べれば、はるかに症状は軽い。

なので、実際のテストステロン、性腺機能障害の治療としては、日本ではテストステロンデポの筋注ということになるのですけれども、そうすると２～３週に１回ということになります。そういう受診の煩わしさ等を考えると、そう簡単に数字が低いからといってお勧めできるものではないということです。

**大西**　ありがとうございました。

泌尿器領域の抗加齢医学の最前線（V）

# 泌尿器領域における抗加齢医学の将来

順天堂大学大学院泌尿器外科学教授
**堀　江　重　郎**
（聞き手　中村治雄）

**中村**　泌尿器領域における抗加齢医学の将来ということで、このシリーズの冒頭でお話しいただきましたことの締めくくりになるかと思います。一部復習になるかと思いますけれども、冒頭で、加齢の原因として酸化というのがポイントだと。遺伝子との絡み、それに対応して栄養あるいは運動、薬物といったお話をちょうだいしました。実際に今まで先生方の領域である程度トライアルをされているものもあろうかと思います。その辺のエビデンスがあったらお教えいただきたいと思います。

**堀江**　今、先生からもお話しいただきましたように、酸化ストレス（oxidative stress）がまさに遺伝子を酸化して劣化させてしまう。遺伝子の変異を起こすということがわかっていますが、この酸化ストレスはごはんを食べてエネルギーをつくる、熱をつくるときに同時に副産物として出てくるわけです。いわゆる過酸化水素のような酸化ストレスを消去できる力が弱くなってくると遺伝子が劣化してしまうのです。一番簡単な考え方は、おなかいっぱい食べるのではなくて、少し食べる量を減らしてみようということで、これはサルを使った有名な研究がありまして、少し食べる量をずっと減らしていくと、結局生活習慣病が減ってくる。そして活動性がずっと維持されて、寿命も延長するということがわかってきています。

どうしてそういうことが起きてくるのかというのを研究してみると、おもしろいことに、カロリーを少なめにするとか、最近流行っていますけれども、ファスティングといって、食事を抜くとか、あるいはプチ断食であるとか、それから運動、この３つが実は科学的に現在証明されているアンチエイジングであるということが、「Cell」という国際的な医学雑誌でレビューされているのです。

この３つの条件ですと、サーチュインという遺伝子が働くということがわかっているのです。この遺伝子の作用

というのは、染色体の傷を一回修復する、あるいは傷がつきにくくするということで、サーチュインが絶えず活性化していると、簡単にいえば、加齢の変化、すなわち老化しにくくなるということがわかってきています。

ではサーチュインを上げるものは何かということですが、一つは今申し上げた腹八分目から七分目でいること、それから運動するということ、あとはポリフェノールといいますが、植物の中に含まれている因子、有名なものは赤ワインに含まれているレスベラトロールで（ただ、赤ワインをがぶがぶ飲むのは別問題ですけれども）、植物にはそういう因子がある。それから、性ホルモン、特に男性ホルモンも実はこのサーチュインを活性化するということから、男性ホルモンが高い人は比較的長生きをする傾向があることもわかってきました。こういった栄養の中でのカロリー摂取量、これがアンチエイジングとけっこう関係しているということもわかってきました。

もう一つおもしろいのは、腸内細菌。最近、腸内細菌はいろいろな分野でブームになっているのですが、腸内細菌のあり方が、例えば私の専門分野では、前立腺がんとどうも関係している。これはおそらく前立腺だけではなくて、いろいろながんと関係している。認知症にも関係してくる。あるいは、排尿障害とも関係してくるということで、人体と共存しているこういう細菌群、これとどのようにうまく付き合うかが実は疾病、そして健康と大きな関係があるということがわかっています。

**中村**　バクテロイデスとかいろいろ言われていますね。

**堀江**　おっしゃるとおりです。これまでは病原性の大腸菌ばっかり目を向けてきましたけれども、実際、どういう腸内細菌がいるかということも興味の対象になってきていると思います。

**中村**　その際、例えば酸化ストレスを除く、発生を防止するという場合に、酸化物ができあがったのを早く処理する。例えば、ビタミンEとか、処理側に働くものよりは、つくる側を抑えるほうが大事なのですか。

**堀江**　これはやはり処理側に働くものもある程度あったほうがいいと思うのです。今先生がおっしゃられたビタミンEとかCとか、ビタミン群もそうですし、酸化ストレスを抑えていくポリフェノールとか、いろいろなものがあります。ただ、どれか一つをたくさん摂取したから有効かということは今まであまりないですね。ですから、動物の実験とか、非常に極端な状況ではそういうことがあるかもしれませんけれども、むしろそういうことを知っていただいて、あまり食べすぎないことが大事です。ただ、これまで食事のバランスを言っていましたけれども、バランスの概念も実は全部変わってきま

して、糖尿病の方でも「バランスって何なんだ」ということになってきます。ですので、この辺も新しい医学というか、抗加齢医学の中で栄養をどのように考えていくかですね。

**中村**　堀江先生はどうお考えなのですか。高糖質と低糖質といったような場合も絡むと思うのですが。

**堀江**　これは非常におもしろくて、今、適切な糖質という言い方があるのですけれども、結局糖質を非常に少なくすると酸化ストレスも減ります。しかし、実はテストステロンも減って筋肉も減ってくるのです。ですから、狭い行動範囲の中にずっといるのであれば低糖質でいいかもしれませんが、生き生きと生活していくには当然糖質も必要なわけです。しかし、例えば我々が知らないところで摂取している果糖であるとか、こういった問題は実はあまりクローズアップされていない。さらに、果物にしても果糖が30年前と比べて増えているとか、そういう問題も注意を払っていく必要があるかなと思います。

**中村**　冒頭でparabiosis（並体結合）のお話をいただいたのですが、これは将来どうなっていきますか。

**堀江**　これは非常に驚くべき研究で、高齢のネズミと若いネズミの血管を吻合してしまうと、高齢のネズミの、いわゆる老年症候群、筋肉の減少とか、あるいは脳神経の変性とか、あるいは感覚、嗅覚が落ちる、ということが治ってしまうのです。その背景には何らかの因子、これは分子であったり、幹細胞などいろいろなシステムがありますが、何が標的かを今世界中で必死に探していると思います。そういうことがいろいろな状況下でわかってきますと、一つずつピースをはめてくるように、健康長寿というものが達成されてきて、これまで常識とされていたことが実は必ずしも常識ではないということがわかってくるかもしれません。

**中村**　しかも、一つのファクターではないわけですね。たくさんあって、しかもそのバランスが大事だと。

**堀江**　おっしゃるとおりです。例えば運動にしても、本当に運動というのは体にいいのか。例えば全く運動しないけれども100までお元気な方もたくさんいらっしゃるわけです。そうすると、その方、その方に適した健康法というのが出てくるのですが、もう一つは今後、遺伝子の解析にも着目する必要があると思いますね。自分の遺伝子はどういう成り立ちがあって、どういうリスクがあって、例えば検査をする段階でどの程度変化を受けているか。これをどのように、例えば運動をすることによってその修飾をまた改善できるかどうか。今までは採血、採尿というバイオマーカーを見ていますが、遺伝子の変化で結果的には健康あるいは病気のリスク、あるいは病気診断、い

わゆるプレシジョン・メディシンといいますけれども、今そちらがかなり急速に発展してきているのではないかなと思います。私が現在理事長をしています日本抗加齢医学会も遺伝子の解析とアンチエイジングということに今非常に力を入れていますので、そう遠くない将来には遺伝子の観点から適切な健康法、あるいはアンチエイジング医学というものが進化してくるかなと期待しています。

**中村**　先生の印象をうかがいたいのですが、人間はどの辺まで生きられるのですか。

**堀江**　大隈重信が人生125歳といったという話がありますが、おもしろいことに、いわゆるテロメアというのがありますね、染色体にくっついている。

**中村**　爪のしっぽみたいなものですね。

**堀江**　そうですね。そこから見ると、いろいろな生き物の寿命はだいたいそのテロメアの長さでわかっているといわれているのですが、長いほどいいのです。テロメアの長さから見ると、人の寿命のマックスは125歳ぐらいではないかといわれています。しかし、それは現時点での発想ですから、ひょっとしてテロメアが長くなるような薬も出てくるかもしれないので、今後は多くの先生方は120歳ぐらいの患者さんを診るようになるだろうと。昔、100歳の方を診察するというのはめったになかったですよね。今はごく普通になってきて。

**中村**　時々ありますね。

**堀江**　ということは、120歳という方をお見かけすることがありうるのではないかなという気がします。ただ、問題は長く生きるよりは中身ですね。

**中村**　アクティブに生活しているということでしょうか。

**堀江**　皆さん自立して生きるということで、アンチエイジングというのは自立する医学という意味もあると思います。

**中村**　少なくとも今までcellの段階で研究が進んでいた。これからは個体全体で見ていく。

**堀江**　そして遺伝子全体で見ていく。

**中村**　それが将来の課題でもあるわけですね。

**堀江**　だと思います。夢だと思います。

**中村**　どうもありがとうございました。