ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科講師

名 越 智 古

(聞き手 池脇克則)

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の最近の知見についてご教示ください。

<埼玉県勤務医>

池脇 ミネラルコルチコイド受容体 拮抗薬 (MR拮抗薬) ですが、高血圧 治療薬としてそれほどは使われていま い。その理由は幾つかあるかもしれま せん。まずこのMRの周辺の基本的な ところを教えてください。

名越 ミネラルコルチコイドレセプター、その前に上流にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、RAASと省略させていただきますけれども、様々な心血管病、高血圧を含めた心血管病では、このRAASを含めて、様々な神経体液性因子が不活化されています。RAASの最終産物がアルドステロンなわけですけれども、元来は生物が海から陸上へと進出する進化の過程で、海水と同じ組成の細胞外液を体内で保持して陸上での生存を可能にするために発達し、獲得されたのです。

ところが、病態、心不全や重症の高

血圧症の病態においては、このアルドステロンは主にその受容体であるMRを介して末梢血管抵抗を上昇させて、水分と体液のナトリウムを貯留させることで生命の維持に不可欠な臓器の血流を確保して循環動態の維持に働きます。生体の代償機転として、本来であれば重要な副腎皮質ホルモンというわけです。

池脇 倹約遺伝子というのでしょうか、それが必要だったのだけれども、今の時代にはどうも合わない。正常では必要だけれども、むしろいろいろな病態でアルドステロンの悪影響が危惧されている。これは具体的にどんな病態を引き起こすのでしょう。

名越 実際にこのアルドステロンは 本来なら循環動態の維持に出ているは ずにもかかわらず、病態においては持 続的に、かつ過剰に発現、活性化され ます。それがMRを介して水分や塩分の貯留というのは前負荷の増大になりますし、ご存じのとおり血管の収縮は後負荷の増大になって、結果的には心臓血管、組織そのものにおいて肥大や線維化、リモデリングといったことを起こす。本来代償機転であったはずのMR活性化が結果的に心血管病態を悪化させるという皮肉な結果を誘導することになるわけです。

池脇 MRはほとんどの臓器に存在 しているのでしょうか。

名越 基本的には腎臓のみならず、心臓や血管、脳、脂肪といったところにもMRが存在している。MRのみならず、RAAS全体が存在していると考えられています。

池脇 MRによって引き起こされるいろいろな悪循環を、MRそのものをターゲットに拮抗薬を使うことによって断ち切ることができるのですね。

名越 はい。

池脇 MRはアルドステロンがくっついて作用を引き起こすけれども、アルドステロン非依存性といったらいいのでしょうか、そういう経路もあるのですか。

名越 実は先生がおっしゃるとおりで、このミネラルコルチコイドレセプターというのはアルドステロン結合以外にも、特に病的な状態において様々なメカニズムを介して活性化されることがわかってきています。

特に代表的なのはコルチゾールです。コルチゾールは、通常、11 β HSD2という酵素によって不活化されているわけですけれども、実は心臓などの非上位組織というのは、この酵素が存在しないために、結果的にアルドステロンより血中濃度が100倍、1,000倍高いコルチゾールもミネラルコルチコイドレセプターにくっつくことができて、結局ミネラルコルチコイドレセプターが過剰に活性化されることがわかっています。

それ以外にも、ミネラルコルチコイドレセプターそのものがこうしたアルドステロンやコルチゾールのライガンドとは別に、例えば高食塩、高血糖、酸化ストレスそのものによって、ミネラルコルチコイドレセプター、受容体そのものが活性化されるというメカニズムがあることもわかっています。こうした病態が複雑に絡んでその進行を形成しているということがわかっています。

池脇 そうすると、アルドステロンを介してMRを活性化して様々な病的な現象を起こす以外にも、MRを活性化してしまう病態があるのでしょうか。高食塩、高血糖というと、糖尿病の患者さんではそういうことが起こると考えたほうがいいと。

名越 おっしゃるとおりだと思います。

池脇 MR拮抗薬は、臨床でのエビ

デンスというのでしょうか、高血圧よりも、心血管疾患、心不全のエビデンスはけっこう多いですよね。

名越 多くの大規模臨床試験が1990 年代後半から出ています。そういった 背景を受けまして、MR拮抗薬という のはほぼ、重症度を問わず、心不全合 併症例全例に投与を考慮すべきである ということがわかってきています。実 際、日本の心不全診療のガイドライン では、特に心機能の低下した心不全症 例におけるMR拮抗薬という適応が大 幅に拡大され、推奨されているといっ た現状です。

池脇 心不全治療においては、MR 拮抗薬は必要な薬というか、十分使われていると考えてよろしいですか。

名越 はい。我々循環器内科医、特に心不全治療に携わる者としては、MR 拮抗薬は積極的に、ACE阻害薬、ARB といった薬剤に加えて投与しているという現状です。

池脇 心不全合併の高血圧の患者さんでは当然この薬が入ってくるけれども、高血圧の患者さんは4,000万人以上いらっしゃる。そのうち半分以上はきちんと目標に到達していない、不十分な降圧しかされていない中で、こういった機序が異なる薬の併用は重要ですね。第一世代のスピロノラクトンは女性化乳房があったし、第二世代でも若干腎障害で使いにくい状況ですが、何か進展はあるのでしょうか。

名越 まさに今、時代の最先端を行く次世代MR拮抗薬というものが開発されています。ここで注目されているのは非ステロイド型で、今までのものはステロイド骨格を持ったMR拮抗薬が中心なのですが、非ステロイド型のエサキセレノン、あるいはフィネレノンという薬が開発されつつあります。

特にエサキセレノンに関しては、現在、臨床応用が可能になりました。非ステロイド型のMR拮抗薬の特徴としては、非常に高いMRの選択性、ほかのステロイドのレセプターへの作用や副作用が少ないということと、ミネラルコルチコイドレセプターに対する親和性も高いのです。したがいまして、低用量で長期に作用する。降圧効果も非常に大きく得られるということがわかっています。

さらに、現在開発中のフィネレノンという薬に関しては、腎臓のMRだけではなくて、心臓のMRにも同等の親和性があり、高カリウム血症や腎機能障害といった副作用の低下が期待されています。

池脇 非ステロイド型。それまでの ものがステロイド骨格を持っていたの に対し、これは非常に選択性も高いと いうことですね。

名越 はい。

池脇 そうすると、例えば日常臨床 の中で高血圧の患者さんがいたとき、 一般的には治療はCa拮抗薬、あるいは RAS系阻害薬で始めて、そこで不十分な場合、第2あるいは第3の薬としてこのMR拮抗薬を考えてもいいのでしょうか。

名越 考えてよいかと思います。当然サイアザイドなども入ってくるのですが、特に先ほどからお話ししていますように、心血管疾患など心臓の病気が合併している場合には、より積極的にMR拮抗薬の投与を考慮すべきですし、次世代のMR拮抗薬は副作用も少なくなることが期待されていますので、積極的に投与を考えるべきではないかと思っています。

池脇 注意点としては、アルドステ

ロンを介するとなると、カリウムが貯留することから、カリウムはこまめに モニターしたほうがいいのでしょうか。

名越 そうです。特に投与開始時期 に関しては、基本的には数週間単位で 血液中のカリウム濃度を調べるほうが 安全かと思っています。

池脇 この薬は心血管合併例の高血 圧はもちろんですけれども、低レニン 性の高血圧、おそらく循環血液量が多 いタイプの高血圧の方に比較的よく効 くという理解でよろしいのでしょうか。

名越 おっしゃるとおりだと考えます。

池脇 ありがとうございました。

肝臓の線維化に関する最近の知見

横浜市立大学肝胆膵消化器病学准教授

米田正人

(聞き手 池脇克則)

肝臓の線維化に関する最近の知見についてご教示ください。

近年、非アルコール性脂肪性肝疾患の線維化進行による肝硬変が注目されています。確定診断は肝生検による組織診と言われていますが、一般には極めて困難です。画像診断での注意点、ルーチン検血の結果やそれを用いたFIB 4 インデックス、また血中マーカー等、ご教示ください。最近、フィブロスキャンが用いられていますが、テレビの健康番組で脂肪肝の程度が判定できるとの報告がありました。

<大阪府開業医>

池脇 肝臓の線維化というと、いわゆる肝硬変ということで、私は、肝硬変になるのはB型・C型肝炎、あるいは大酒家で、通常の脂肪肝はそこまでいかないと思っていましたが、最近は脂肪肝からNASH、さらに肝硬変というpathwayも、無視できないということなのでしょうか。

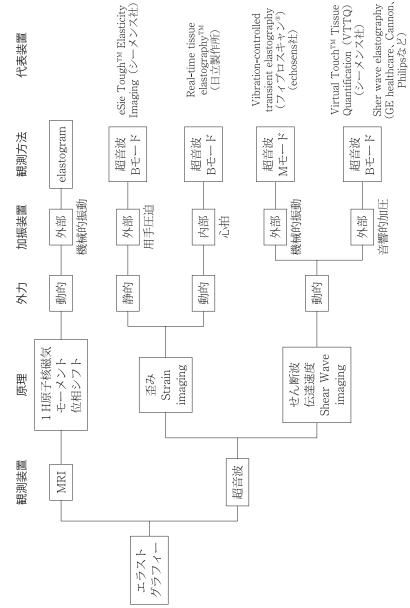
米田 B型肝炎、C型肝炎は減少傾向にあると思います。その中で脂肪肝、特にお酒を飲まない方の脂肪肝を非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)といいますが、全人口で見ても25%強、日本でも28%の人がこのNAFLDだと

いわれています。

池脇 そのNAFLDからNASHに進行する割合は、何%ぐらいでしょうか。

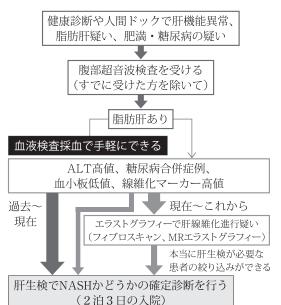
米田 NAFLDとは、お酒を飲まない方に起こる脂肪肝の総称です。その中で、おそらく遺伝的な疾患も含めて、全体の約10~20%が非アルコール性の脂肪肝炎、すなわち肝臓の脂肪肝だけではなく炎症や線維化などを伴い、最終的には肝硬変に進展しうるNASHに進行するといわれています。

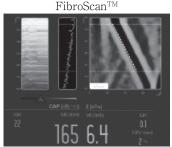
池脇 そうすると、それは何%というよりも、NASHは転帰によっては肝硬変に進んでしまうということですね。



米田正人著、中島淳編 MREハンドブック 2015より引用改変

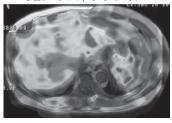
図2 昔と今のNASH患者確定診断までの流れ





画像提供 (株)インテグラル

MRエラストグラフィー



米田 はい。NASHの患者さんは約10年間で2割ぐらいの方が肝硬変に進行してしまうといわれています。

池脇 たしかNASHはファーストヒットとセカンドヒットといいますよね。ファーストというのは多分遺伝も含めた素因だろうと思いますが、そのあたり、整理していただけますか。

米田 初めにNASHが注目されたときには、まず運動不足とか、糖尿病などの生活習慣病などを含めて、肝臓に良性の脂肪肝が起こる。その脂肪肝の患者さんに、酸化ストレスや、腸内細菌からのエンドトキシンを含めて炎症、

線維化が合併して、セカンドヒットとして肝炎を合併する。脂肪肝と肝炎を合併して脂肪肝炎、NASHになると言われていました。ただ、最近は段階を経てというよりは、体の中の遺伝や生活習慣病、腸内細菌の関与など、いろなものによって脂肪肝と同時に炎症も起こって、また炎症から脂肪肝も起こるという、マルチプルパラレルヒットと言われることが多くなってきています。

池脇 脂肪肝がある時点から、将来、 NASH、あるいは肝硬変に進むかどう かを早く知りたいという、それが今回 の質問です。NASHで肝硬変になる。 しかし、確定診断は肝生検だけれども、 そういう侵襲的な検査を誰にでも、と いうわけにはいきません。よって非侵 襲的なことで早い段階でチェックでき ないかというと、大きく分けると画像 診断と血中のマーカーでしょうか。ま ず血中のマーカーにはどんなものがあ るのですか。

米田 日常診療でよく使われるのは血小板の数値です。血小板の数値は、ウイルス性の肝炎の場合に10万/μLを切ると肝硬変と考えられていました。ただ、NASHやNAFLDの場合、だいたい15万/μLを下回ると肝硬変のリスクが増えてくるといわれています。また、単一のマーカーではなくて、AST、ALT、血小板と年齢、この4つを組み合わせたFIB4インデックスというものがよく使われています。

池脇 今回の質問にもFIB4インデックスとはどういうものなのかとありますが、これも線維化の指標になるのですね。

米田はい。

池脇 同時にこれは脂肪肝の指標といってもいいのでしょうか。

米田 この指標はあくまで線維化の 指標の因子を組み合わせたものです。

池脇 古いのかもしれませんが、ヒアルロン酸やIV型コラーゲンも使われているのでしょうか。

米田 数十年前から使われているヒ

アルロン酸とIV型コラーゲン 7 Sは代表的な線維化マーカーです。それから、2015年に保険適用になりましたMac 2 結合蛋白糖鎖修飾異性体、M2BPGiといわれている指標ですね。それから、2018年から保険適用になったオートタキシンといわれているものがあります。ヒアルロン酸とIV型コラーゲン、M2BPGiとオートタキシン、この4つの線維化マーカーを活用することによって肝臓の線維化の指標とすることができます。

池脇 日進月歩で線維化の血中マーカーがあって、保険適用で使われるようになったのですね。

米田 はい。

池脇 使い方は、何かを最初スクリーニング的にやってみて、そこで異常があればその次のマーカーをチェックする、そういう感じなのでしょうか。

米田 IV型コラーゲン7Sやヒアルロン酸の測定は、肝硬変の人に限定されていました。ただ、M2BPGiやオートタキシンは、慢性肝炎の肝線維化診断の評価として使われています。

池脇 そうすると、早い段階で反応 するようなマーカーとも言えるのでし ょうか。

米田 おっしゃるとおりだと思います。段階的に上がってくる指標だといわれています。

池脇 そういうもので、線維系がありそうだとなると、今度は少し見方を

変えて画像診断になると思います。フィブロスキャンは画像診断のようですが、どうでしょうか。

米田 従来の超音波、CT、MRIは、 肝硬変にならないと、あまり特徴的な 画像は得られません。そこで、最近開 発されてきているのがエラストグラフィーという方法で、これは体の外から 特定の衝撃波を与えて、肝臓の中に振 動波を生み出します。その振動波が肝 臓の中を伝わる速度を測ることによって 下臓の硬さを測ることができる。エ ラストグラフィーの中には、超音波を 用いて肝臓の中に伝わる振動波を用いて肝臓の中に伝わる振動波を する方法とMRIを使ったMRエラスト グラフィーの方法があり、肝臓の硬さを測定することができます。

池脇 衝撃波を当てて、反射が返ってくる、硬いと早く返ってくるのでしょうか。

米田 そうですね。はね返るというよりは、肝臓の中を伝わる振動波の速度が速くなります。肝臓の中を伝わる波が速いと硬い、肝臓が軟らかいとゆっくり波が伝わるという評価方法です。

池脇 画像診断と言いましたが、今間いたところでは、衝撃波を肝臓に与えて、あるところでそれを検出する時間を測る。とすると、これは画像ではないのでしょうか。

米田 フィブロスキャンは肝臓の硬 さを測るためだけに特化した装置にな り、視覚的な画像は得られませんが、 ほかの超音波エラストグラフィーや MRIを使うエラストグラフィーの中に は肝臓の硬さを視覚化できるものがあります。

池脇 通常のMRIであればそういったこともできるのでしょうか。

米田 肝臓の硬さを測定できる専門 的な装置を持ったMRIは全国でまだ40 施設か50施設しかありません。

池脇 どこでも行えるというわけではなく、まだ過渡期にあるのですね。フィブロスキャンは通常の超音波の装置に何か付随するのではなくて、専用機なのでしょうか。

米田 肝臓の線維化を測定する専用の機器であり、全国でだいたい150~160台が普及しているといわれています。

池脇 血中のマーカーに比べると、 こういった機器は普及途上ということ ですね。

米田 日本、アメリカ、ヨーロッパなど世界中の脂肪肝の診療ガイドラインでも、肝臓のエラストグラフィーの利用が推奨されています。今後も肝臓の診療をする際にはエラストグラフィーで線維化の評価を行うことが重要だと考えられます。

池脇 フィブロスキャンが脂肪肝の 判定に有用だとありますが、脂肪肝と いうよりも線維化の指標ということで すね。

米田 フィブロスキャンというのは

当初、肝臓の硬さを測る装置として開発されたのですが、肝臓の中に脂肪があると、衝撃波を発生させたときに肝臓の脂肪によりだんだんと超音波がはじかれて減衰していきます。その減衰の程度を測ることで肝臓の中の脂肪の量まで定量できるようになり、肝臓の

硬さを測るのと同時に、脂肪の量まで 定量できる装置となっています。

池脇 脂肪肝も判定できるのですね。 米田 脂肪の量と肝臓の硬さという、 NAFLDやNASHの診療に重要な因子 を同時に測定できる機械です。

池脇 ありがとうございました。

動脈硬化と酸化LDLコレステロール

国立循環器病研究センター研究所病態代謝部・脂質代謝研究室長

小倉正恒

(聞き手 池脇克則)

動脈硬化には、LDLコレステロールではなく、酸化LDLコレステロールが関係しているとのことですが、LDLコレステロールは活性酸素によりすべて酸化LDLコレステロールになるのでしょうか。また、ホモシステインと結合したLDLコレステロールのみが酸化LDLコレステロールになるのでしょうか。ご教示ください。

<和歌山県開業医>

池脇 今回は、酸化LDLコレステロールということで、LDLの量ではなくて、質についての質問です。なかなか臨床のレベルで酸化LDLコレステロールを評価するのは難しいように思うのですが、どうでしょう。

小倉 家族性の方は、かなりLDLコレステロール値が高いので、その値をとにかく下げるということで、指標として酸化LDLを使うことは実際はないです。

池脇 おそらくLDLが高ければ、そこから酸化変性するLDLも高いだろう。 すなわち、動脈硬化惹起性が高いだろう。 う。おそらくはLDLコレステロールを 下げることで、酸化LDLコレステロー ルも下げるという感じでしょうか。

小倉 今のところそう考えています。 ただ、いわゆるsmall-dense LDLと言 われる小型で密度が高いLDLは確かに 酸化されやすいと報告されているので、 特に高中性脂肪血症を合併されている ような患者さんでは注意して見ていま す。

池脇 質問の前半は、LDLコレステロールは動脈硬化と関係なくて、酸化LDLコレステロールこそが関係している。疫学のデータは動脈硬化とLDLコレステロールは正の相関があるので、そうなのかとも思いますが、マクロファージとの相性という意味ではこのとおりなのでしょうか。

図1 粒子の大きさが小さく、比重が大きいLDLが酸化されやすい

直径<25.5 nm

比重:1.044~1.063 g/mL

small dense LDL



直径≥25.5 nm

比重:1.019~1.044 g/mL

large buoyant LDL



〈仮説〉

- ①LDL受容体に取り込まれにくい(血中に滞留しやすい)
- ②直径が小さいため、血管内皮下に入りやすい
- ③抗酸化物質の搭載が少なく、酸化変性を受けやすい
- ④LDLを酸化修飾するものとして、ホモシステイン、 酵素(15-リポキシゲナーゼやミエロペルオキシダーゼ)、 金属イオンなどが挙げられる

小倉 普通のLDLは肝臓に多く発現しているLDL受容体に速やかに取り込まれます。ただ、家族性の方はLDL受容体の経路が遺伝的に障害されているわけですから、LDLがうまく取り込まれなくて血中に滞留します。一方、先ほど申し上げたsmall-dense LDLはLDL受容体との相性が悪いために血中に長く滞在する。そうすると、酸化を受けやすくなって、酸化されたLDLがマクロファージに発現しているスカベンジャー受容体やToll-like receptorなどに認識されて、マクロファージを活性化してしまい、動脈硬化を進行させる。そういうことで酸化LDL仮説というも

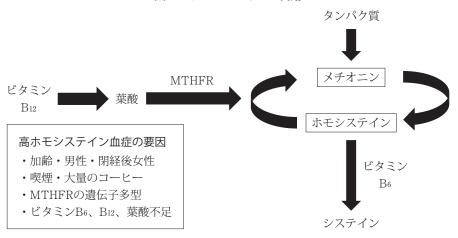
のがあると理解しています。

池脇 どういう経路、機序で酸化するのか。今どのように理解されているのでしょうか。

小倉 質問にもあるのですが、確かにホモシステインというものがLDLの酸化を助長すると報告されています。ほかに15-リポキシゲナーゼや、ミエロペルオキシダーゼなどの酵素、金属イオンによってLDLが酸化されることも報告されています。

池脇 酸化されやすいLDLがあるだろうし、あるいは、酸化されるとして、LDLは血管内皮の間から血管壁に入っていきますよね。そこで酸化修飾を受

図2 ホモシステインの代謝



けるのか、場合によっては血中でなのか、このあたりはどの程度わかっているのでしょうか。

小倉 少なくとも血管内膜では酸化 修飾を受けるのではないかとは聞いて います。

池脇 質問は、LDLコレステロール がすべて酸化LDLコレステロールにな るのか。すべてはならないような気が するのですが、どうでしょう。

小倉 LDLはステロイドホルモンや 胆汁酸、生体膜の材料としてのコレス テロールを運搬するわけですから、速 やかにLDL受容体を介して必要な細胞 に取り込まれ、肝臓にも回収されます。 おそらく余った、長く停滞して酸化さ れたものだけですので、多くのLDL中 のコレステロールは酸化されないと考 えています。

池脇 すべてというよりも、おそらく一部。ただ、どのぐらいかという正確なデータについては、そもそも酸化LDLコレステロールをきちんと測るアッセイがなかなかないように思うのですが。

小倉 先ほど申し上げたように、酸化のプロセスはたくさんあるのです。 LDLという粒子を考えるとき、私はいつもおまんじゅうにたとえますけれども、コレステロールとか中性脂肪が入っているのはあんこの部分で、外側の皮の部分にはリン脂質とか蛋白質とか、そういったものが載っています。主な蛋白、アポリポ蛋白Bというものだったりとか、あとはリン脂質や蛋白が酸化されることもあります。中のあんこ に入っているコレステリルエステルというのですが、それが酸化されることもあるので、どこをターゲットにして測定するのかが難しいだろうと思います。

池脇 私も聞きかじりなのですが、たしかLp(a)という特殊なリポ蛋白が酸化される。それが動脈硬化と関連しているという報告もあったように思いますから、酸化修飾というのは必ずしもLDLに限ったわけではないのですね。

小倉 おそらくそう思います。

池脇 例えば透析の患者さんや関節 リウマチの患者さんの場合は慢性炎症 でしょうし、そういった方は必ずしも LDLが高くなくても動脈硬化が進展し ているのは、酸化LDLが関係している かもしれませんね。

小倉 そうですね。

池脇 後半の質問で、ホモシステインと酸化LDLコレステロールはどうなのでしょう。ホモシステインがLDLコレステロールを酸化させるのですか。

小倉 LDLと結合してラジカル、いわゆる活性酸素をつくって酸化させるといわれています。

池脇 確かにホモシステインの歴史 では、酵素欠損症でホモシステインが 高い症例で早期の動脈硬化を合併しま すよね。

小倉 はい。1969年にホモシスチン 尿症の患者さんが若くして動脈硬化を 発症することが報告され、注目を浴びるようになったと聞いています。

池脇 そうすると、ホモシステインと動脈硬化は、いろいろな機序があるにしても、質問の先生がおっしゃるような酸化LDLコレステロールを介したものが考えられるということですか。

小倉 そうですね。

池脇 そうすると、ホモシステイン をきちんとコントロールする。場合に よっては下げるような手段というのは、 一般的にどんな方法ですか。

小倉 まず、ホモシステインがどういう人で高いかというお話をさせていただくと、生理的には加齢や男性、閉経後の女性で高いことがわかっています。生活習慣ですと、喫煙やコーヒーが関与しているといわれています。遺伝的には、MTHFR、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素というややこしい名前の酵素があって、その遺伝子多型によって決められてもいるそうです。特に注目されているのがビタミンB6、B12、葉酸が不足している方で高いことがわかっています。

血中のホモシステインが高いことは、確かに冠動脈疾患や脳卒中のリスクになるとか、そういう患者さんにおけるホモシステインの血中濃度が高かったというエビデンスがありました。ビタミンB6やB12、葉酸を使ってホモシステインを下げると動脈硬化性疾患のリスクを下げられるか、ということも実

際に臨床試験として行われました。

池脇 結果はどうだったのですか。 小倉 小規模試験では効果があるというのがいくつか報告されましたが、 2006年に「New England Journal of Medicine」に報告されたHOPE-2という試験では、55歳以上のハイリスクな患者さん、5,000例ぐらいを2群に分けて、片群で先ほど申し上げたビタミンを、もう片方はプラセボを服用してもらいました。約5年間の追跡で、確かにビタミン内服群では血中ホモシステインは低下しましたが、残念ながら心血管イベント発症には、両群で差はなかったという結果でした。

池脇 観察研究や前向き研究で何か 関係があったとしても、介入すると予 想どおりに出ないことがあります。ホ モシステインも今のところ、はっきり とした介入の有用性のエビデンスはま だないということですね。

小倉 そうなりますね。

池脇 酸化LDLコレステロールが動脈硬化に関係しているのであれば、LDLコレステロールを測定すると同時に、酸化LDLコレステロール、あるいはその指標になるような検査はないのかということだと思いますが、どうでしょうか。

小倉 マロンジアルデヒド、MDAという酸化指標があって、MDA-LDLを測定することはできます。あとは、間接的になりますが、小型のLDLの存在を予測する指標としてLDLコレステロールをアポBで割り算した比やリポ蛋白電気泳動(ポリアクリルアミドゲル電気泳動)でのLDL相対移動度などを用いること、最近ではsmall-denseLDLコレステロールの測定法も開発はされています。

池脇 様々な検査が開発中というと ころでしょうか。どうもありがとうご ざいました。

線維筋痛症の治療

東京八重洲クリニック院長

岡 寛

(聞き手 池田志斈)

線維筋痛症の治療についてご教示ください。

77歳女性で、下肢に多発、発症部位は日によって異なります。リリカ、ロキソニン等無効です。また、受診先は、何科になりますか。

<東京都勤務医>

池田 岡先生、線維筋痛症の治療についての質問です。今、だいぶ科学技術が進んでいますが、この病因について、何か新しくわかっていることはあるのでしょうか。

岡 中枢の病変だということは明らかです。末梢の皮膚や筋肉には異常がない。中枢というと脊髄と脳になるのですが、脳そのものの病変だと考えられていました。しかし近年、脳の画像、ニューロイメージングというものが進み、ある特殊なリガンドを使ったPET画像が撮れるようになりました。そのPET画像ではミクログリアという脳の細胞の炎症をカラーイメージングでとらえることができる。そうしたところ、慢性疲労症候群や線維筋痛症の患者さんでは、特に脳梁、その中で痛みには

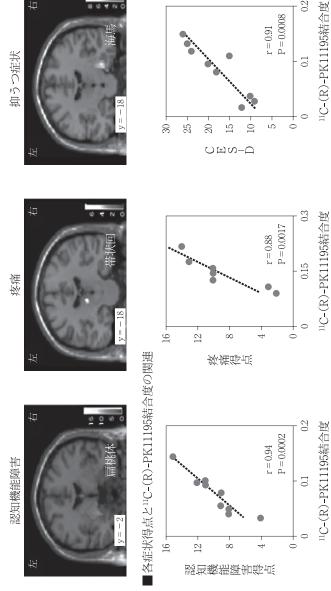
後帯状回というところが非常に強く PET画像で集まっていた。すなわち、 痛みの強い人は後帯状回が責任病変で はないかと、今、追加実験を行ってい まして、かなりコンファームされてい ます。

池田 PET画像でこれは脳梁の炎症であろうことがわかったのですね。

岡 そうですね。さらに加えて、帯 状回や扁桃体、海馬といったところが つながっているのですが、こういった 病変によって、痛みだけだったり、痛 みと疲労だったり、痛みと疲労と抑う つがあったり、さらに記銘力の障害、 海馬を含んだところの症状がつながっ ていることがわかりました。また、病 変が進んだり、長期になってくると、 そういう症状がだんだん積み重なって

図 CFS患者における認知機能障害、疼痛、抑うつと神経炎症との関連

■症状の程度と神経炎症が相関している部位



蛋質Translocator protein (TSPO) に結合する標的トレーサーの [11C-] R- PK11195を用いてPET画像の解析を行った。 アルツハイマー病では、ミクログロリア活性化でされる神経炎症が報告されていることに着目した倉恒らは、 CFS患者 9 例と健康10例を対象に、ミクログロリアの活性化に伴いミトコンドリア外膜で増加する

(出典:J Nucl Med 2014;55:945-950を一部変更)

いくこともわかってきました。

池田 例えば、痛みだけの方とそれから記銘障害まである方では、炎症のある部位が広がっていくというイメージでしょうか。

岡 具体的な方法としては、炎症がある患者さんの臨床症状を合わせたところ、相関曲線を描くと、いろいろな部分、例えば抑うつとの関係とか、記銘力と関係があることがわかってきました。ただ、この実験に関してはまだ少数なので、今、日本人で健常者100例と患者さん100例で追加実験を行っています。あとは、欧州で日本人と同じかどうかを行っていますが、欧州の結果も日本人と同じような結果が出てきており、だんだん責任病巣が確定してきた状態です。

池田 それは患者さんにとっても朗報ですね。あなたは単に痛がっているだけだとか、怠けているだけだとか言っていたのが、画像でこうですよと。

岡 そのとおりです。今までは実証するものがなかったのですが、個々の患者さんで将来、脳のどこに炎症があるか、そしてどういう症状があるかを結びつけることができるので、非常に大きな発見ではないかと思います。

池田 例えば、線維筋痛症と疑われている方の中にも、かなりメンタルな背景が強い方もいらっしゃるのですが、それもある程度は区別ができるのでしょうか。

岡 メンタルな背景というよりも、病前性格があります。きちょうめん、完璧性、強迫性、この3つの、YG型性格テストでそういう性格ベースがあって、何か症状が出て、その症状が続くことによって抑うつ傾向が出るのがこの病気の特徴です。大うつ病と違うところは、うつ病というのはずっと沈んだままで、あと双極も少し、年単位で見ると上がることがあるのですが、線維筋痛症の場合は非常にいろいろなイベントで、それも2週間というスパンで上がったり下がったりするので、抑うつや双極とは区別ができます。

池田 それと、気になるところは鑑別診断ですね。線維筋痛症に似通っているのだけれども、ほかのものだったという、これはどのようなものがあるのでしょうか。

岡 これが非常に重要でして、僕は リウマチ科なのですが、シェーグレン 症候群というものがありまして、目と か口が渇く。ドライアイ、ドライマウ スなのですが、腱の付着部が痛くなる のです。そうしますと、線維筋痛症の 診断基準を満たしてしまいます。それ と脊椎関節炎という病気があります。 仙腸関節や脊椎に炎症があり、付着部な ので圧痛点を満たしてしまう。こうい ったリウマチ性疾患を二次性の線維筋 痛症というのですが、こういう人たち に、ただ痛みだけの、あとで述べます 治療を行いますと、炎症部分が抑えられないので、結局痛みがよくならない ことになってしまうのです。

池田 何科に行ったらいいですかという質問に関しては、まずそういったものを診られる科に行くということですね。

岡 そうなのです。身体科にまず来ていただいて、リウマチ性疾患や大うつ病、甲状腺機能低下、まれには副腎機能低下などの内分泌系、リウマチ性をどけて、もし原病があったら、そちらを先に治療しないとよくならないのです。

池田 気になるところは、そういった疾患を除外した上での確定診断になるのですが、どのような方法で行われるのでしょうか。

岡 これは慢性の広範囲、慢性というと3カ月以上で、広範囲というのは上半身、下半身、左半身、右半身だけではなくて、体軸という体の真ん中の骨がある体軸痛を含めます。我々の筋肉の付着部、ここは一番鋭敏なところですが、その18カ所のうち11カ所がACRの1990の基準なのです。この基準をもとにして診断すると、日本人の感度、特異度とも十分な値が出て、日本人でもこの基準が妥当であることになりました。

あと、後に出てきたACRの2010という予備診断基準ですが、これはワイドスプレッドペインという、体の広範囲

な痛みと臨床症状をセットで足す方法です。これはいい方法ではあるのですが、実はメンタル系の方々を入れると、だいぶ混入してしまうことがわかり、現段階では1990、2010を併用しています。少なくともACRの2010が1990よりよいという結果は出ていないです。

池田 いまだにACR1990を使っている。

岡 私の場合は基本に使っています。 **池田** 次に治療に移るのですが、先 生は治療薬の順番を、どのように考え ていらっしゃいますか。

岡 これは実はほかの医師と違うか もしれないのですが、私の場合はワク シニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出 液という薬を最初に使います。なぜワ クシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽 出液を使うかというと、まず副作用が 圧倒的に少なく、0.1%ぐらいです。そ れと、ワクシニアウイルス接種家兎炎 症皮膚抽出液を高用量で使うと、用量 依存的に痛みを抑えるのです。うちの 場合は、ワクシニアウイルス接種家兎 炎症皮膚抽出液を点滴してみる。これ はもともとウサギにワクシニアウイル スを打った皮膚抽出物なのですが、抗 アレルギー剤としての使用が開発コン セプトでした。それを点滴してみて、 効く人に内服してもらうのですが、点 滴を2筒やると、10人に5人ぐらい反 広するので、それを内服していただく 方法をファーストチョイスで持ってき

ています。

池田 非常に安全な薬ですね。

岡 これは唯一車の運転ができる薬です。私の場合は東京の都心部で開業していますが、日本の実態を考えますと、地方では車の運転ができない、イコール仕事ができない、イコール生活ができないという方がたくさんいらっしゃいます。それを車の運転不可の薬を十分な説明もなく使って、実際に交通事故や転倒事故、様々なアクシデントが起こっているのです。そういうことを考えますと、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は妊娠もできるのです。

池田 それはいいことですね。ファーストチョイスで先生はワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液を使われて、でも半分の方は効かないということでした。そのほかはどうされますか。

岡 その次にはデュロキセチンを使うのですが、なぜ先にデュロキセチンを使うかというと、副作用が慣れていくのです。例えば、あとで話すプレガバリンという薬は、多く使うほど効きますが、副作用も多くなってしまいます。デュロキセチンは20mg、40mg、60mgとやっていくと、副作用にかなり慣れるので、使いやすいです。それから、デュロキセチンは日本の線維筋痛症の治験でSF-36というADLの指標が非常によかったのです。痛みを抑えるのも

大事ですが、ADLをよくしないと就労 復帰できないので、僕の場合はセカン ドがデュロキセチンで、3番目にプレ ガバリン、4番目がアミトリプチン塩 酸塩という三環系抗うつ剤を使ってい ます。

池田 だいたいこの辺でほぼ全員含まれてきますか。

岡 全員ではないです。うちの場合、けっこう難しい方が来られるので、そういった方、どうしても反応しない人は、弱オピオイドであるトラマドールを使います。この弱オピオイドに関してはあまり依存がないので、トラマドールがもし不応の場合は配合剤(トラマドールの含有量が多く、アセトアミノフェンの入った合剤)といった弱オピオイドを使っている症例もあります。

池田 これは最後のとっておきみたいなものですね。

岡 一番確率が高いから最初から使ってしまえばいいではないかという論理になりますが、オピオイドなので高用量使うと、けいれんや低血糖発作、意識消失などが報告されているし、もっと多くなると呼吸抑制も起こします。重大な副作用があるので、最後のほうで使うべきだと思います。

池田 弱オピオイドはとっておきで、 最後に使うということですね。

岡 そうですね。そのほうがいいと 思います。

池田 患者さんもいろいろな方がい

らっしゃるのですが、反応がまちまちであったり、あるいは薬が効いてくるまで時間がかかったりします。そのときに先生は患者さんにどのような指導をされるのでしょうか。

岡 これが非常に重要でして、まず 患者さんが痛みを訴えているのを否定 してはいけない。否定すると治療が始 まらないのです。それを肯定するため に、僕たちはペインビジョンという痛 みを測る機械を使います。痛み度600 という数字を、例えば我々治療者側と 患者側が同じ数字を共有して、痛みを 認知して始まる。これが非常に重要な ステップだと思います。

池田 患者さんはいろいろな症状で、いろいろなところへ行って、いろいろなことを言われて、不安の塊ですよね。

岡 そうですね。なので痛みを肯定する。そして、患者さんのマイナス体験があるのですが、怒りや憎しみがあったとしても、治療に対して前向きな姿勢を引き出すために、外来のほとんどのエフォートをそこに向けています。

池田 その辺がこの病気の治療法の 根本にあるものですね。 岡 そうなのです。この病気は難しいと思われているのですが、だんだん慣れてくるし、医療スタッフも熟練してくるといろいろなことができます。看護師さんとか、そういった人たちもトレーニングしてやっていくと、成果が出やすくなると思っています。

池田 このたび、脳梁の炎症が原因だということがわかってきて、将来この研究が進むと、また新しい治療法が出てきますね。

岡 今まではわからなかったのですが、個々の患者さんに関して、どういう病変があるのかがビジュアルで見えてくると、非常に大きな力になると思っています。

池田 患者さん自身もすごく安心されますよね。

岡 そうですね。機能的な病気というのは目に見えないところが一つの難点だったのですが、ニューロイメージングによって目に見えるようになると、患者さん自身もいろいろわかりやすくなる。ドクターもわかりやすくなると思います。

池田ありがとうございました。

有機溶剤使用者に対する注意と検査

国際医療福祉大学大学院教授/順天堂大学医学部客員教授

横山和仁

(聞き手 池脇克則)

今度、ある会社の嘱託産業医となりました。その会社では有機溶剤としてスチレンとアセトンを使用しています。そのためにチェックしなければならない職場での注意や血液、尿検査等の事項についてご教示ください。

<岡山県開業医>

池脇 公衆衛生、産業医としての質問です。会社の嘱託産業医になりましたということですが、嘱託産業医を置かなければいけない会社には条件があるのでしょうか。

横山 50人以上の労働者を雇用している事業所ということになっています。1,000人以上、ただし業種によっては500人以上の場合は専属(常勤)産業医が必要です。

池脇 そうすると、けっこう多くの 会社が嘱託で産業医をお願いして、開 業医が行っているのでしょうか。

横山 かなり多いと思います。あとは、大学等の医師でそういうことに関心のある方とかですね。

池脇 有機溶剤、今回はスチレンと アセトンということですけれども、有 機溶剤は危険なものから、比較的そうではないものまで、いろいろと分類があるのでしょうか。

横山 日本の職場では有機溶剤を使うような作業に関しては、労働安全衛生法という大本の法律がありまして、それに従った厚生労働省令として有機溶剤中毒予防規則というものがあります。そこに54種類の有機溶剤がリストされていまして、毒性の強さによって強いものから弱いものということで、第1種、2種、3種と分類されています。

池脇 今回のスチレンとアセトンは どこに分類される有機溶剤なのでしょ うか。

横山 中間の第2種ということになっています。

池脇 会社はスチレンとアセトンを使っているということですが、一般的に会社はたくさんの有機溶剤を使うのか、あるいは限られたものを使うのでしょうか。

横山 たくさんのいろいろな種類を 仕事の用途に応じて使うところが多い と思います。

池脇 嘱託あるいは常勤の産業医が そのあたりに気をつけるのはたいへん ですね。

横山 そう思います。ですから、有機溶剤中毒予防規則というものをまず理解していただく。その解説版が厚生労働省のWebサイトに「有機溶剤を正しく使いましょう」というパンフレットで掲載されています。まずそれをご覧いただく。

それからもう一つ注意しなくてはいけないのは、有機溶剤の中に一部、発がん性があるものがあるのです。それに関しては、発がん性あるいは大量に曝露したときに非常に危険な化学物質に対応する特定化学物質障害予防規則という、いわゆる特化則の中で指定されているものがあり、今回の例でいうと、特定有機溶剤ということでスチレンが入っています。スチレンはヒトに対する発がんの可能性があるということで、国際がん研究機関(IARC)でもそのように分類されていますので、注意が必要です。

池脇 発がんとおっしゃいましたけ

れども、数年前に大阪で、印刷会社でしたか、胆管がんが出たことがありました。そういった有機溶剤によるがんということでしょうか。

横山 胆管がんというのは非常に珍しい病気だと思うのですけれども、それが多発したということで、印刷で使われるジクロロプロパンというものが原因として疑われています。そういうこともありまして、特化則の改訂とか、もう一つ厚生労働省でも、がんに関するがん原性指針、発がん性のある物質に関する取り扱いの指針も出しています。そういうものの改訂が進んで、有機溶剤の中で発がん性のあるものが組み入れられたという経緯があります。

池脇 発がん性のある有機溶剤を使う職場の産業医としては役割は重要ということですね。

横山 結局は、まずそこで何が使われているかということです。それを産業医がよく理解するということだと思うのです。それぞれがどんな危険、有害性があるかということを確認していただく。

池脇 今回の質問の職場で注意しないといけないことは、職場でどういう 有機溶剤が使われていて、危険性がどうなのかを理解、確認するということから始まるのですね。

横山 そうですね。

池脇 その後はどういうことを注意 していくのでしょうか。 横山 まず例えば発生源です。有機溶剤は蒸発して蒸気になりますから、その発生源対策をどうするか。それから作業環境を定期的に測定することが法令で義務づけられていますので、それがきちんと行われているか。もう一つは、そういう有機溶剤作業で、それを扱っている作業者、労働者を指導するような役割の作業主任者がきちんと選ばれているか。あとは、医師が非理です。こういうものを扱う人は、雇い入れ時、または配置替えのとき、あるいは6カ月に1回、いわゆる特殊健康診断を受けることになっています。

池脇 通常の会社でも年に1回は健康診断を受けますけれども、こういう職場で作業をされている従業員に関しては年に2回なのですね。

横山 そうですね。いわゆる法定の 定期健康診断とは別に特殊健康診断を 受ける必要があるということです。

池脇 確かに作業環境を測定するというのはなかなか医師では難しいので、それはきちんとやっているかどうかを確認する。医師が主体となって行うとなると健康診断ですか。

横山 そうですね。健康診断の結果の判定や事後措置ということになります。ただ、作業環境についても、会社で測っているわけですから、データを見せてもらって、きちんと管理されているかをぜひチェックしてほしいと思

います。

池脇 おそらく会社も、こういうものを使っているから、それに必要な血液、尿や環境の測定は多分きちんと把握している。産業医はその結果をみて対処するということになると思うのですけれども、そういったところが健康管理に関しての産業医の役割ということなのでしょうか。

横山 先ほど言った有機溶剤中毒予防規則で健康診断の項目等も決まっていますので、基本的には原則として業務歴や自他覚症状、既往歴等を見る。それと尿蛋白、その辺は必ず基本的な健康診断の項目として行う。

もう一つは全部ではないのですけれ ども、有機溶剤ごとに、いわゆる生物 学的モニタリングという、体の中にど れぐらい吸収されているかを血液や尿 を採取して調べる。有機溶剤の場合は ほとんど尿です。例えば質問にありま すスチレンというのは、マンデル酸と いう代謝産物を測定して、それがある レベル以上高いと要注意で、曝露から 隔離するとか、そういう対応が必要に なると思います。

池脇 有機溶剤が蓄積して肝障害、 腎障害をきたす。ただ、肝機能、腎機 能を見るには遅すぎるので、血中の代 謝産物をモニターして早期発見につな げるということでしょうか。

横山 それがすべての有機溶剤でできるわけではなくて、代謝産物と有機

溶剤の関係が確立している、どれぐら い曝露したらどれぐらい出るというの が確立しているものについては有効で す。ですから、例えばトルエンだと尿 中の馬尿酸という物質を測ったり、キ シレンだとメチル馬尿酸とか、そうい うものがありますけれども、基本的に は有機溶剤の特殊健康診断の場合は業 務歴、自他覚症状等が先生方も関心が あるところではないかと思うのです。 ただ、もっと関心を持っていただきた いのは、作業をしている環境とか、あ るいは作業の仕方がどうなっているか。 職場の巡視とか環境測定の結果の記録 をよく見て、きちんと曝露が管理され ているかどうかということを行ってい ただきたいのです。

池脇 嘱託の産業医が定期的に職場の巡視をされて、ある項目が高かった。それがまたその職場で複数回、複数の方が高いということになると、職場環境を調べるということになるのでしょうか。

横山 それが一番大事だと思うので

すが、もともと作業環境の測定というのは定期的に行わなければいけないことになっています。その結果を見て、ご自分の管理されている職場で高い濃度の有機溶剤が作業場にないかどうか、そこをよくチェックしていただくといいと思います。

池脇 環境でそういう異常値が出ないようにするという職場の努力も必要ですし、仮に引っかかった人に対しては、産業医が職場環境を改善する。産業医というのはたいへんな仕事ですね。

横山 環境自体の改善は産業医ではなくて、もっといろいろな専門家の協力を借りて行えばいいのではないかと思います。例えば、職場の排気設備にどういうものを入れたらいいかとか、そういうものは専門の人しかわからないですから、よく相談する。会社側の人と話し合って、産業医が「ここは曝露が高いから下げたほうがいいよ」というアドバイスを行っていただきたいというところです。

池脇 ありがとうございました。

アンガーマネジメント

千葉大学医学部附属病院総合診療科特任助教

鋪 野 紀 好

(聞き手 池脇克則)

アンガーマネジメントについてご教示ください。

<東京都勤務医>

池脇 いつもとはちょっと毛色が違う質問で、アンガーマネジメントです。アンガーというのは怒りですよね。怒りを管理するということなのですけれども、そもそも人は喜怒哀楽があり、怒らないようにしようというのは無理な話です。でも一方で、好き放題怒ってしまったら、周りの雰囲気も悪くなるし、怒りは覚えても、それをうまく制御するというのが必要なのだろうな、とはずっと考えていました。アンガーマネジメントは協会もあるということで、日本でこういうものが立ち上がってきたのにはどういう背景があるのでしょう。

鋪野 現状の医療ですと、患者さんに対して、patient firstという言葉があるのですけれども、まさにそこを充実させるべきという考えが出てきています。その中で、例えば医療者が一方的

に怒って患者さんに不快な思いをさせてしまったりとか、あと実際に医療者が怒りという感情を持ってしまうことで、診断エラーにつながってしまうことが問題になってきています。そういった背景の中、アンガーマネジメントを医師側が習得することが患者さんのアウトカムを上げる、ないしは医療者自身も怒ってしまうとどうしても疲弊してしまうので、そこを防ぐという意味でも非常に重要になってきているのかと思っています。

池脇 怒りというのは、別段、医療 従事者に限ったものでもないですね。 会社の至るところでそういったものは 起こってくる。アンガーマネジメント は必ずしも医療界を対象にしたもので はなくて、もっと対象は広いわけです ね。

鋪野 最初はビジネス業界で始まっ

た方針だったのを、医療側がそれを取り入れたというかたちになっています。

池脇 確かにそういったことで患者 さんの誤診になってしまうのはたいへ んですし、大事です。アンガーマネジ メントにもいろいろなノウハウがある のだと思います。それが実際にどのよ うに医療現場で役立っているのかとい う事例を紹介してほしいのですけれど も。

鋪野 例えば、患者さんが怒って入室されることがあるのです。待ち時間が非常に長い場合ですとか、治療がうまくいっていない場合とか、もちろんお体自体に不安があって、普段と違って怒りやすくなっているというのは当然あるのです。そういったときに医療者側が逆に、嫌だなと思ったりとか、イライラしてしまったりすることがあります。

そこでそのまま怒りにまかせて感情的に診療してしまう、そういったことが診断エラーにつながってしまう。そこで自分が怒っているというのに気づいてマネジメントをすると、もう一回冷静になって、患者さんのことをしっかり見直し、きちんとフラットに評価できるとわかります。実際にそれで診断エラーを回避することができた事例がありまして、身をもって重要だと経験しています。

池脇 確かに私もそういうことがあったなと。読者の先生方もきっとそう

いう経験をお持ちだと思います。患者 さんが怒りで来たときに怒りで対抗し てもダメですね。

鋪野 患者さんも当然辛いですし、 こちら側もとても疲弊してしまうので、 ぜひ避けられたらと思うのですが。

池脇 アンガーマネジメントがなぜ 必要なのかを医療の現場で考えると、 医療側が冷静に考えられなくなって、 それが誤診に結びつくとか、そういっ たところが大きいですか。

鋪野 大きいと思います。

池脇 では、どうやってアンガーをマネジメントするのでしょうか。いろいろな工夫があるのだと思いますけれども、ぜひ幾つか教えてください。

鋪野 怒ってしまうのは人の本質ですので、そこは避けられないと思うのです。そうなったときにどう対処できるかが非常に大事です。例えば、私がやっていることですが、まずどうしても自分の怒りがおさまらなかったら、6秒我慢しろと言います。人間、怒りのピークに達するのが6秒といわれているので、深呼吸して一呼吸置くというのはよくやっています。

池脇 よく聞くことですが、実際の 現場でなかなか思い至らない。でも、 これをきちっと現場で行うことができ れば効果があるのでしょうね。

鋪野 間を少し置くだけでもだいぶ 怒りの沸点は変わってきます。懇意に している先生は診察室に「平静な心を

忘れない」というのを書いていて、そういうのを聞いて私もすごく参考にさせてもらったのです。

池脇 鋪野先生は温厚な顔をされているので、多分怒らないだろうと思うのですけれども、先生にもそういうときはありますか。

鋪野 自分の気質というのを分析するのはすごく大事で、逆に私は父親譲りで怒りっぽいところもあるのだなと思っています。認識しているからこそ、ちょっと注意するということで、いつも気をつけています。

池脇 ちょっと怒りの感情を持ったときに6秒深呼吸する。すると、おさまる可能性もありますということですが、それ以外の工夫について何かありますか。

鋪野 精神状態には環境因子というのがすごく影響しているといわれています。例えば、ドクターの場合ですと、当直明けとか、非常に混んでいるときとか、おなかがすいているとか、そういったときは怒りを感じやすいといわれています。少しでもいい環境をつくって診療に臨むというのは当然ですし、もし当直明けで、この場は自分が怒りやすいのではないかなと認識したら、そういった心構えを持って診療するように注意しています。

池脇 今後、働き方改革で、そういった疲弊した状況で患者さんを診ることは少なくなるかもしれないけれども、

ちょっときょうは疲れているし、気を つけようという、最初の準備というと ころですね。

舗野 そうですね。

池脇 ほかにもありましたら教えてほしいのですけれども、いかがでしょうか。

鋪野 アンガーマネジメントが診断に使えるというのは自分で身をもって経験しているので、そういった面でも診療に活用できると考えを切り換えられれば、と思っています。

自分が何かイライラすることを患者 さんからされた場合は、もちろん環境 や、自分のスキルというのもあるので すけれども、例えば同じ表現を繰り返 し言ってしまうとか、再現性がないと か、あいまいだったりとか、ある種の 心因性疾患の要因だったりとか、いろ いろなものが隠れていることがありま す。そこを診療に活用するという気持 ちでいると、私の場合は比較的抑えら れます。

池脇 今先生の話を聞きながらちょっと思ったことがあります。もちろん 医療側も患者さん側も怒らずに話が進めばいいのでしょうけれども、あるとき怒りの感情が出てくる。それはある意味、うまくぶつけ合うというのでしょうか、多分それは患者さんとの信頼 関係がないとできないと思うのです。

舗野 おっしゃるとおりです。

池脇 そういうものがあれば、うま

くそういった怒りを伝えるというのも 一つのアンガーマネジメントなのでし ょうか。

鋪野 まさにそのとおりで、相手が 怒っているからといって、黙ってその 場をやり過ごしてしまうと、相手は本 当に話を聞いてくれるのかと不安になったりします。それに対して逆に、こ ちらも怒りの感情を表すことで、あな たの気持ちを受け止めていると、示す ことにもなります。そのためには、患 者さんとの信頼関係というのが非常に 大事になってきますし、お互いに感情 をぶつけ合うことで事態がいい方向に いくことも当然あります。

また患者教育という面でも、実際に 我々が怒るのは、ただ怒りを感じてい るだけではなくて、患者さんのことを 思って怒るという、叱るといいますか、 そういうことも当然ありますので、そ の辺の気持ちの使い方は非常に大事だ と思います。

池脇 患者さんと信頼関係があれば、多少の喜怒哀楽を相手は受け入れてくれるから、それほど気にしなくてもいいけれども、医療の現場はそういう患者さんだけとは限らないですよね。初めて診る人でも、最初から怒っているような人とかがたまにいらっしゃいますから。

鋪野 最初から怒っている人の場合は、怒っている原因があるので、それをいかにしてつかむかが勝負かと思っ

ています。

池脇 ちょっと間を置くなど、いろいろな方法がありましたけれども、ほかに工夫がありましたら、お聞かせ願えますか。

鋪野 6秒我慢するとか、診療に活用するとか、そういうこともあるのですけれども、自分を少し俯瞰した目で見られるようになるというのが非常に重要かなと思います。よくメタ認知といわれているのですけれども、例えばサッカーなどで、フィールドプレーヤーが自分の目線で見るというよりも、サッカー場の上からのぞいているような感じですね。そういうふうにして自分の診療を見るようなことができると、アンガーマネジメントとしては最高レベルに達しているのではないかと思います。

池脇 どうやって一歩引いて広い視野に立つか、なかなか難しそうな気がしますけれども。

鋪野 すぐにやろうと思ってもなかなかできないですけれども、私は1回1回の診療ごとに必ず振り返りをするようにしていました。診療スキルも当然なのですけれども、例えばコミュニケーションがうまくいかなかった場合とか、自分が怒ってしまったのはなぜだろうと振り返るようにして、時によっては同僚の仲間や助手に相談して、自分の診療行為を振り返る。そういうことでメタ認知を取れるようにしまし

た。

勤めで、初診の患者さんを診ることがのも一ついい方法ですね。 多いですね。そういう意味では誰かほ かの人に診療の様子を見てもらって、 池脇 ありがとうございました。

「先生、こうでしたね、ああでしたね」 **池脇** 確かに先生は総合診療部にお と、そういうフィードバックをもらう

鋪野 重要な方法だと思います。

ストレートネック

東京医科大学整形外科学分野准教授

遠藤健司

(聞き手 山内俊一)

頭痛や肩こりがストレートネックによるものではないかと受診される方が増えています。ストレートネック自体で上記のような症状は出るのでしょうか。 姿勢の悪さや眼精疲労からくる二次的なものでしょうか。ストレートネックの診断や重症度基準、治療についてご教示ください。

<千葉県勤務医>

山内 遠藤先生、最近、ストレートネックと肩こりに対して関心が高まっているように思いますが、いかがでしょうか。

遠藤 スマートフォンの普及が非常に大きな影響になっていると思うのです。スマートフォンはかなり広い世代で使うようになり、今まで肩こりというものは事務作業の方中心のものと理解されていたのが、事務作業を必ずしもしない若者や小学生ぐらいの児童まで、広い範囲で肩こりを感じる人が多くなっています。その原因の一つとして首の形、ストレートネックが原因ではないかということで、しばしばストレートネックと肩こりの関係が見直されてきています。

山内 ストレートネックというのは 独特な用語ですから、私どもも若いころから名前としては知っていた気がします。ただ、そのころは先天的な異常かといった感じでしたけれども、今のお話ですと、けっこう後天的に出てくると考えられているのでしょうか。

遠藤 以前は生まれながらの首の体質と考えられていたのですけれども、最近では首の形というものが体の全体、脊椎全体のバランスから出てくる二次的な形とわかってきました。20代ですと、男性では約15%、女性では約30%にストレートネック、要するに前側にある湾曲が非常に減少した頸椎の前弯状態が認められるのですけれども、加齢に伴ってきてそれらが少しずつ少な

くなってくる。体全体の姿勢の変化に よって首の形も変わっていくというこ とがわかってきています。

山内 学術的な報告といったものも 増えてきている状況でしょうか。

遠藤 スマートフォンの普及に伴って、ちょうど2015年ぐらいから中国でスマートフォンと肩こりの関連が発表されました。近年は、韓国を中心に非常にスマートフォンと肩こりの関係に関する論文が増えています。

山内 長時間スマホなどを使っていると首のあたりが痛くなってくるというのはよくわかるのですけれども、このあたりの機序をもう少し解説いただけますか。

遠藤 特に頸椎の前弯が少なくなっているストレートネックの方ですと、前屈みの姿勢のときにはストレートネックというより、むしろ逆反りした後弯の形になっています。首が逆反りした後弯の形になっています。首が逆反りした後弯の形になっている後ろの伸筋群、首の後ろについている筋肉が過緊張の状態となります。そうすると、筋肉の緊張によって、筋肉の中を走っている血流が阻害されて筋阻血になり、その結果、筋肉内に疲労物質、痛み物質が蓄積し、それがまた新たな筋肉痛を起こし、筋緊張を高める。こういった負のサイクルが肩こりの慢性化につながるわけです。

山内 例えばパソコンにしても長時間見たり、事務作業を長くやっている

ということがあるのですが、スマホ独 特の問題点といいますと、どういった ものになるのでしょうか。

遠藤 スマホは使うときにどうして も体の前方で扱うことが多いと思うの です。そうなりますと、首だけではな くて、後弯といいますか、背中から首 にかけて全体的に丸くなる。加えて、 手を前に伸ばすことで肩甲骨自体が広 がってしまう。それが慢性化しますと、 肩甲骨とあばら骨、肋骨との間が癒着 してきて、不良姿勢がこれもまた慢性 化してしまうということになるわけで す。

山内 長い間じっと見ていることが 多いというのも一つの特徴だと思いま すが。

遠藤 そのとおりです。ヒトの体はある程度頭の重さを支えるのに十分な力があったり、昔の人は今の人よりもっと重いものを持ったりしていて、むしろ首とか肩に大きな負担をかける生活をしていたと思うのです。今なぜ現代でこのような肩こりが増えているかといいますと、長時間同じ姿勢にしているという不動化、動かないということが非常に大きな原因になっています。

山内 これは大きなポイントですね。 確かにスマホを見ているときは同じ姿 勢でずっとというのが多いですね。

遠藤 動物は動くようにもともとできているようで、動かない姿勢を長く続けてしまうと、いくらいい姿勢であ

っても、そこの部分に浮腫、むくみ、 循環障害が起こってくる。それが常在 化してしまうと、そこの負担のかかっ た部分が線維化、非常に慢性化して、 動きの悪いような状態になってしまう わけです。

山内 パソコンとか読書などでも同じような姿勢を取ることがあるかもしれませんけれども、スマホのほうが確かに長時間同じ姿勢を取っているということはありますね。

遠藤 夢中になってしまうと、ちょっとした不快感に気がつかないで、その姿勢を続けてしまうことがあるかと思います。

山内 こういったものが進んでいき ますと、気分的な変調を招くというこ ともありうるでしょうね。

遠藤 初期では単なる首や肩のこりとか痛みだけだったはずなのですけれども、それが慢性化してしまうと自律神経の障害を併発し、めまいとか頭痛とか吐き気、さらに悪化すると精神的な変調、抑うつになって、例えば仕事をしたくなくなるとか、意欲が出なくなったりとか、そういったことになります。重症化する前に対処することも重要だと思います。

山内 こういった状態の患者さんが 医療機関を受診することが確かに増え ているような印象があるのですけれど も、医療機関の対応としてはどういったものが求められるでしょうか。

遠藤 まずはスクリーニングとして、 痛みの部位と、痛みの部位のあった部 分のレントゲンを撮ることが多いと思 うのですけれども、多くの場合、肩こ りは疾患からなるものは少ないので、 医療機関に行くと、異常がないといわ れることが多いと思います。ただ、患 者さんにとっては、疾患から来る異常 がなくても、日常生活でたいへん不自 由な思いをなさっている方が多いので、 このような状態がなぜ起こるか、日常 生活の中でどのような工夫でそういっ たことを解決していくかという道筋を 医療機関で提示することは、非常に重 要なことだと思います。

山内 そもそもスマホが大きな問題だと一言指摘するだけでも全然違ってきますね。

遠藤 スマホとの正しい、よいつき合い方をして、長時間同じ姿勢で不動化してしまったり、さらにスマホを使うときに大きな精神的なストレスのある状態で夢中になったりしますと、自律神経の失調をきたすことになるので非常に注意が必要かと思います。

山内 ゲームなどに熱中してもスト レスになるのでしょうか。

遠藤 仕事関係のことを扱っていた りとか、それがうまくいっていないと きですね。

山内 最後に治療について簡単にうかがいたいのですが。

遠藤 原則として疾患ではないので、



腕を使って肩甲骨を動かす運動



薬物療法というよりは運動療法が一番 重要なポイントだと思います。特に、 よく肩こりがあると、首を回したり、 たたいたりということを皆さんすると 思います。それが悪いわけではないの ですけれども、首を支えている筋肉の 多くは肩甲骨、肩から来るので、 支えている筋肉をより多く動かすため には、肩甲骨を寄せる、肩を動かす運 動が非常に重要になってきます(図)。 ただ、それで日常生活が中断してしま う場合、運動も痛みでなかなかできな い場合は、一時的に薬の力を借りなが ら運動をするというのは大切なことだと思います。

山内 基本的には肩甲骨を寄せる運動を主体としたものということになるのですね。もう一つは先ほどお話がありましたスマホを見ている姿勢、この改善も重要なわけでしょうね。

遠藤 あまり前に突き出すのではなくて、持っているスマホに逆の手で肘を支えて、肩に与える負担をちょっと軽くし、少し上に持ち上げて、前屈みの姿勢をなるべく矯正するようにしながら、右、左と少し位置を変えてスマ

ホを扱うことが大切だと思います。

普及してきて、同じ姿勢をずっととっ て1日中診療、というケースがあるか と思いますけれども、そういった例に 関しても同じことが言えるのでしょう ね。

遠藤 私どもは診療で患者さんのお

話をずっと聞いていると、どうしても 山内 医師も、だんだんパソコンが 不動化と精神的なストレスが出てくる と思います。患者さんに運動療法の指 導をするときに一緒に運動して、患者 さんとともにご自身も肩こりの解消を やると非常にいい流れになるかと思っ ています。

山内 ありがとうございました。

小児・乳幼児に対する抗インフルエンザ薬

慶應義塾大学医学部小児科専任講師

新 庄 正 宜 (聞き手 池田志斈)

小児、特に乳幼児に対する抗インフルエンザ薬の選択と投与法(用量、期間など)、注意点などについてご教示ください。

<埼玉県開業医>

池田 新庄先生、小児、特に乳幼児に対する抗インフルエンザ薬の選択と投与法という質問なのですが、具体的に乳幼児に使うことができるインフルエンザの治療薬にはどのようなものがあるのでしょうか。

新庄 今適用がある薬、そして現実的に使える薬として、1番はオセルタミビルリン酸塩です。オセルタミビルリン酸塩は内服の薬ですが、2番目としては点滴のペラミビル水和物という薬が使えると思います。それから、2018年に出たバロキサビルマルボキシルという薬も、幼児、10kg以上のお子さんに使えることが承認されています。

池田 大人とはちょっと吸入系が違うということでしょうか。

新庄 乳幼児は吸入を自分ですることができないので、例えばラニナミビ

ルオクタン酸エステル水和物なども使っていけないわけではないのですが、自分で吸いなさいといっても、なかなか吸えないので、現実的には難しいと考えています。

池田 同様にザナミビル水和物ドライパウダーインヘラーもですね。

新庄 ザナミビル水和物ドライパウ ダーインヘラーは基本的には、5歳以 上で、自分でしっかり吸えれば大丈夫 かと思います。

池田 どちらかというと、年齢もそうですが、患者さん自体が吸えるかどうかということですね。

新庄 吸入薬はそうですね。

池田 オセルタミビルリン酸塩とバロキサビルマルボキシル、ペラミビル水和物はどのように使い分けられるのでしょうか。

新庄 オセルタミビルリン酸塩は経口薬で、嘔吐・下痢などの副作用はありえますが、比較的簡単に処方というか、服用できるメリットがあるので、一般的に乳幼児にインフルエンザの薬を出す場合はオセルタミビルリン酸塩を出します。例えば、合併症があったりして入院しなければいけないとか、どうしても経口薬がのめないけれども重症感がある、そういった場合は点滴を入れてペラミビル水和物を投与する。そういうやり方をすると思います。

池田 重症というのはどのような症状なのでしょうか。

新庄 けいれんを起こしていたり、 例えば肺炎を合併していたり、そういった入院の適応になるようなものがメ インになると思います。

池田 そのほか、脳症もありますね。 **新庄** そうですね。中枢神経合併症 などもそうです。

池田 この状態にある方は、逆にいうとオセルタミビルリン酸塩をのめないので、ラインを取っておいてペラミビル水和物、プラス何かを点滴していくということですね。ペラミビル水和物というのはどのくらいの時間、点滴するのでしょうか。

新庄 これは1日1回で、15分以上かける方法です。

池田 15分。すぐというわけではないのですね。

新庄 ワンショットではなくて、15

分以上かけて使う薬で、効果が低ければ、翌日とか翌々日も使えるといわれています。

池田 通常は1回だけですか。

新庄 通常は1回です。

池田 制限で1回だけかと思ったのですが、場合によっては翌日、またその次も使えるのですね。

新庄 そうです。限度があると書いていないのですが、おそらく治験では3回までのデータしかないといわれています。3回までは使うことがあるかもしれません。

池田 それともう一つ、バロキサビルマルボキシルですが、これはどのように選択されるのでしょうか。

新庄 オセルタミビルリン酸塩は1日2回を5日間で、10回のむのですが、バロキサビル マルボキシルは1日1回だけでいいという非常に便利な薬です。注意しなければいけないのは、今のところ錠剤しかないことと、治療している小児の30%くらいから耐性ウイルスが出るといわれています。

池田 耐性ウイルスといいますと、 お子さんの中で変わっていくという考 えなのでしょうか。

新庄 中で変わっていくのではなく、 もともとかなり少ない頻度でそういう ウイルスがいて、ウイルスの薬をのむ ことによって、前面に出てくるのでは ないかといわれています。

池田 ウイルスといっても、いろい

ろなものの集合体なので、バロキサビルマルボキシルが効くものはそのまま消えてしまって、効かないものが残って増幅してくるという考えですか。

新庄 そうです。

池田 では、例えば何人か、お子さんのきょうだいがいる場合は、どういうことが起こりうるのでしょうか。

新庄 きょうだいの間で耐性ウイルスをうつしてしまう危険についての報告も最近出るようになってきました。

池田 その際、例えばお兄ちゃんが インフルエンザになって、バロキサビ ル マルボキシルでよくなったとしま す。そうすると、下の子がもし耐性ウ イルスになると、バロキサビル マル ボキシルをのんだ場合、どのような経 緯になっていくのでしょうか。

新庄 耐性ウイルスがお兄ちゃんから出てきた場合は、バロキサビルマルボキシルの効果のないウイルスを下の子がもらってしまうので、バロキサビルマルボキシルをのんだ場合は効果が期待できないと思います。

池田 ということは、バロキサビルマルボキシルをのんでも解熱もしない、ある程度症状が続くのでしょうか。

新庄 そういう可能性があります。 ただ、インフルエンザも人によっては 無治療ですぐよくなってしまう方もい るので、必ずしも効いていないという 印象は受けないかもしれません。

池田 個人個人によるのですね。

新庄 そうです。ですので、例えば バロキサビル マルボキシルをのんだ お兄ちゃんからもらったと思われる場 合は、オセルタミビルリン酸塩とか、 別の抗インフルエンザ薬で治療したほ うがいいといわれています。

池田 そういったことが起こりうるのですね。なかなか難しいところだと思うのですが、例えばオセルタミビルリン酸塩にしても、バロキサビルマルボキシルにしても、幼稚園に行ったりとか、復学するということになると、学校保健安全法で定められていることをきちんと守ればいいのでしょうか。

新庄 学校保健安全法で定められて いるやり方を我々小児科医は推奨して います。

池田 例えば、バロキサビル マルボキシルをのんで、あとで少し耐性が出た場合、また発熱したりすることはあるのでしょうか。

新庄 あります。再度発熱したり、 再度耐性ウイルスがちょっと外に出る こともあるので、しっかりとした期間、 家にいることを勧められると思います。

池田 解熱しても、確実に期間を守って、それから復学すべきなのですね。

新庄 そうです。

池田 そこら辺の問題があるのですね。ラニナミビルオクタン酸エステル水和物など、新しくネブライザー式のものが出るという話を聞いたのですが。

新庄 販売承認がおりたのですが、

これであれば、自分で吸うわけではなく、器械でネブライザー式に吸えるので、自分から吸えない小さな子どもでも使えるといわれています。まだデータとしては多くないので、これからの使用に期待されるかと思います。

池田 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、大人ですと2本吸いますね。乳幼児用は1本でいいのですか。

新庄 乳幼児は1本でいいです。10 歳未満は1本で、10歳以上は2本。乳幼児でも、もし吸えるようであれば1 本吸うかたちになります。

池田 ネブライザーというのはどういうシステムなのでしょうか。耳鼻科などに行きますと、スイッチをポンと押すと、スーッとエアが出て、それから吸っているようなものですか。

新庄 それと同じようなかたちだと 思います。薬液を入れて、煙を出して、 それを吸うのです。

池田 一般の家庭でできるものではなくて、医院に行って、ネブライザーという器械で行うのですね。

新庄 そうだと思います。

池田 例えば、喘息の薬では、カセット式のものが出て、シュッと押して、その間、お子さんが吸うものもあるのですが、将来的にはそういうものが出てこないのでしょうか。

新庄 それは聞いていません。小さな子は、シュッと押すものもうまく吸えないことが多いみたいなので、ネブ

ライザーのほうが確実かなと思います。

池田 それであれば、そちらのほうが1回だから簡単ですね。それからもう一つ、乳幼児に対するワクチン、これはどうされているのでしょうか。

新庄 乳幼児に対してもワクチンは 推奨しています。

池田 これも1回だけですか。

新庄 乳幼児は2回です。

池田 お子さんに注射するのはなかなか難しいと思うのですが、お母さん方には「2回やらないと免疫がつかないよ」という話をされているのですか。

新庄 そうです。我々のデータでは 1回でつく方もいるので、推奨は2回 なのですが、1回だったから全く期待 できないという説明はしていないです。 基本的には2回をお勧めしているけれ ども、結果的にそのシーズンにできな くても、それを責めるものではないと いうことです。

池田 ちょっと余裕があるのですね。 どうしてもお子さんですと、1回打っ て、ちょっと嫌な思いをすると、もう 行きたくないという方もいらっしゃい ますよね。

新庄 そういう方もいると思います。 ただ、お母さん方は、毎年中身が変わるし長く続かないので、毎年打たなければいけないものだとご存じの方が多いので、あまりそういった問題になることは多くないです。

池田 ありがとうございました。

くも膜下出血・病態と診断と治療

日本医科大学脳神経外科学大学院教授/大学院医学研究科長

森田明夫

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 くも膜下出血の病態・診断・ 治療ということでうかがいます。

くも膜下出血は、起こってしまうと かなりたいへんな病気なのですね。

森田 そうですね。起こった人の1/3 から半分ぐらいは社会復帰できないような、すごく重篤な、寝たきりのような状態とか、亡くなられる人も1/4ぐらいいらっしゃいます。

齊藤 これは動脈瘤が破裂するということでしょうか。

森田 くも膜下出血は、例えば外傷でも起こるし、ほかの脳の血管が切れることでも起こるのですが、90%以上は脳のかなり太いところの分岐部にできる動脈瘤が破裂して起こるものです。

齊藤 症状は激しい頭痛ですか。

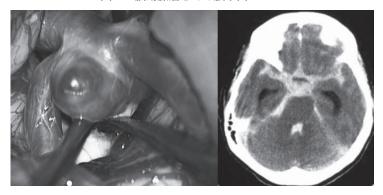
森田 一番の症状はものすごく激しい、今までに経験したことがないような頭痛です。その出血がそのまま続くと、頭の中が血でいっぱいになり、血流が行かなくなってしまいますので、考える力がなくなり、倒れてしまったり、意識がなくなったりします。

齊藤 どういった流れで治療は進行するのでしょうか。

森田 くも膜下出血かどうかは、外 見からはわからない場合もあるのです けれども、例えば意識のある人ですご い頭痛であれば、くも膜下出血と、臨 床的に診断します。しかし例えば救急 隊の人が意識がない人を見たときに、 すぐには診断がつかないので、病院に 来たらすぐ、脳内に何か大きな病変が 起こっているということで、まずCT を撮る。くも膜下出血が診断されたら (**図1**)、その場ですぐに造影剤を入れ て、CTで血管を見ることができるCT 血管撮影をすることも多いです。そう すると、多くの症例でどこに動脈瘤が あって、どこから出たのかがわかるよ うになります。

もしCT造影ができない場合は、例えばMRIでMRAというのをやるか、 もしくは血管撮影といって、カテーテルを脳の動脈の中に入れて血管撮影を して、どこから出血したかを判断しま す。脳の動脈瘤は右や左にあることも

図1 脳動脈瘤とくも膜下出血のCT



ありますし、真ん中、中央、後ろのほうにできている場合もあり、千差万別です。どういう治療をしたらいいかを決める上でもまず脳動脈瘤の場所や大きさを見ます。当然ですけれども、その間に患者さんが例えば意識がない、呼吸が弱いという状態であれば、全身の管理として、挿管して呼吸を維持するとか、同時進行でいろいろなことをやっていきます。

齊藤 そういったことで、動脈瘤が 主病変ということがわかるわけですね。

森田 はい。

齊藤 出血量が非常に多ければ、亡くなってしまうということですね。いったん出血してもとまることが多いのですか。

森田 そうですね。頭蓋の中で脳の 圧迫でとまっている場合もありますし、 脳の圧がかなり高くなって自然ととま る場合もあります。ずっと出血し続け

ることは不可能ですので、どこかでと まっていると思います。

齊藤 いったんとまって、いったん 安定しても、次に来ることが怖いので すね。

森田 そうですね。当然、脳の圧が 高い状況では、すぐそれを解除する必 要がありますし、一番怖い脳動脈瘤、 くも膜下出血の合併症は、すぐ再破裂 するということです。一番多いのが最 初の6時間ぐらいまでで、24時間以内 (1日目)の再出血率が非常に高いの です。ですので、その間に何らかの再 出血を防ぐような治療をすすめること が多いです。

齊藤 動脈瘤に対してのアプローチ はどういう方針でいくのでしょうか。

森田 治療には大きく分けて2種類 (3種類あるかもしれませんけれども) あります。一つは開頭して動脈瘤を出してクリップをかける。洗濯ばさみの

小さいようなものをかけて血が出ないようにとめてしまう。もう一つは、さっき血管撮影というのを言いましたけれども、血管の中から動脈瘤の中までカテーテルを入れて、そこから小さいプラチナのコイルを入れて詰めるという、血管の中から閉鎖してしまうという方法があるのです。

あまりにも状態が悪い場合は、少し 経過を見させてもらって、よくなって きたら手術治療をすることもあります。 というのは、脳が非常に悪い状況で無 理して治療してもよくならない。逆に 治療が悪さをしてしまうこともありま すから、待機して治療をするというこ ともあります。

齊藤 クリップは頭を開けるほうですね。血管内のほうは開けないということですね。

森田 そうです。血管内治療は頭を 開けないでカテーテルで行います。

齊藤 そこで侵襲がだいぶ違うということですか。

森田 そうですね。クリップは昔から行われている治療方法で、かなり確実に出血点をとめることができます。コイルというのは、せいぜい入っても動脈瘤の中の1/2ぐらいの体積なのです。ですから、中には少し血液が流れていますので、完全に閉塞という状況にならない場合もあります。再出血がまれには起こるので、そういう意味では確実なのはクリップなのです。

ただ、侵襲性では断然コイルのほうが優れており、患者さんの体にも負担がほとんどかかりません。あと、くも膜下出血には高齢の患者さんも多いですし、非常に状況の悪い患者さんにもコイルであれば治療できますので、かなり日本でもコイルが増えてきています。今は4割ぐらいのくも膜下出血がコイルで治療されているのではないでしょうか。

齊藤 ということは、クリップは脳 外科医が行う。血管内のほうはどうで しょう。

森田 血管内治療も脳外科医が実施することが多いです。米国などでは放射線科医や神経内科医なども多いのですけれども、日本では血管内治療は脳外科医が多いです。

齊藤 そうすると、技術的にはどちらもできるが、患者さんの状況等々から治療を選択する。

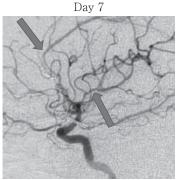
森田 施設によってクリップの得意な施設、コイルを中心にやっている施設もあるし、両方できる施設もあります。現在は両方できるハイブリッドサージャンといって、血管内も開頭もできる、自分の中で決められる医師も少しずつ増えてきています。

齊藤 くも膜下出血はその後、いったん安定しても、またいろいろ起こりますね。

森田 出血した血が周りの脳にこび りついていますので、それが化学反応

図2 脳血管れん縮





脳血管の狭小化

を起こして今度は血管を縮めてくる(図2)。脳血管攣縮、スパズムといいますが、そういうことを起こして、4日から7日目ぐらいに脳梗塞を起こしてくるのです。これが大問題だったのですけれども、最近はいろいろな周術期のケアとか改善策で少しずつ減ってきています。

齊藤 何か薬を使うのですか。

森田 日本発のフリーラジカルのスカベンジャーとか、いろいろな治療薬があります。血管を拡張するような薬を使ったり、血液を早く溶かして流すような方法や、カテーテルで流し出すような方法もあります。

齊藤 それはくも膜下腔の血を取り除くものですか。

森田 取り除いていくものです。なるべく早く、できれば発症後 $1\sim2$ 日、3日目ぐらいまでに消えれば血管攣縮

の可能性も少なくなってくるのです。

齊藤 開頭手術をしないでもそういうことが可能なのですか。

森田 開頭手術をしない場合は腰から血を抜きます。

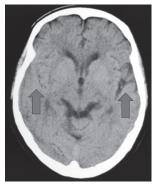
齊藤 そういうことで、攣縮を予防 していくことがかなりできるようになってきたのですね。

森田 ほかの合併症としては、もう 少し後の時期の話ですけれども、水頭症というものを起こしてきて、水がたまってくることがあります。それを抜くためにV-Pシャント、脳室腹腔シャントというものをしなければいけない場合もあります。

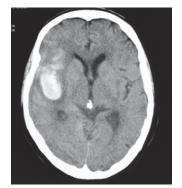
あと、発症のときに、ちょっとだけ 出血して、この頭痛は生まれてから初 めての「ちょっと頭が痛いな」ぐらい で出る人もいるのです。前駆出血とい うのですけれども、ちょろっと血が動

図3 前駆出血

70歳代女性:頭痛で来院



シルビウス裂の左右差に注目



翌日麻痺をきたして来院

脈瘤から出たぐらいの出血は、実は半分ぐらいの方が経験しているのです(図3)。

齊藤 実は最近出血していたという ことですね。

森田 そうです。そのときに診断されてきちんと治療を受けていれば、ものすごくよい状況で自宅に帰れますので、それが本当は一番見逃してはいけないことなのです。

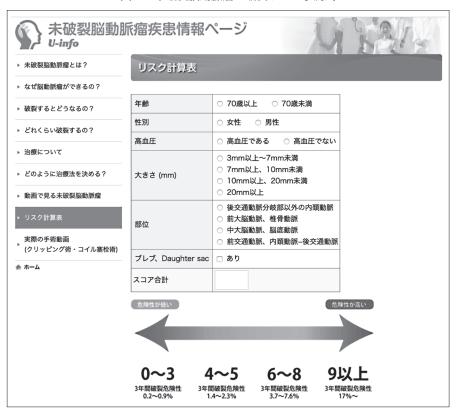
齊藤 つまり、脳外科医は少しでも 出血していた跡が見えるわけですね。

森田 そうですね。そういうものも 見るし、よく出血した人に話を聞くと、 そういえば3日前にちょっと頭痛があ ったなという人もいます。最近もそう いう方がいらっしゃいましたし、そう いう状況で見つかって、大きな出血を する前に病院に来ていただければ、非 常に早く治療ができるのです。

齊藤 もう一つ、脳ドックで未破裂が見つかった場合はどうでしょうか。

森田 破れていない動脈瘤は、一生 涯で破れないものが9割ぐらいはあり ますので、基本的には10%ぐらいが本 当の適応なのです。今は危ない動脈瘤 がだんだんわかってきました。例えば 7 mm以上あったりとか、場所が交通動 脈、前交通とか後交通動脈にある動脈 瘤は非常に危ないというのがわかって きています。そういうもので小さい動 脈、もしくはものすごく形が悪い動脈 とか、我々はそういう危険リスクのス コアなどもつくっていて(図4)、危 ない動脈瘤と思われたものは治療して おいたほうがよいと考えます。ただし、 すぐ治療をしたらいいというものでは ないので、これは専門医の意見をよく

図4 未破裂脳動脈瘤の破裂リスク予測式



聞いて治療を考えられるのが一番よい と思います。

齊藤 見つかってしまった場合は専門医とよく相談し、経過を見ながら、 が場合によっては治療ということですね。 た。

森田 そうですね。

齊藤 なかなかそこは難しいですね。 **森田** 難しい判断になると思います。

齊藤 どうもありがとうございまし

無症候性脳血管障害 (1) 未破裂脳動脈瘤

東京歯科大学市川総合病院脳神経外科教授

菅 貞 郎

(聞き手 大西 真)

大西 菅先生、未破裂の脳動脈瘤に ついてうかがいたいと思います。

まず、未破裂脳動脈瘤というのは 時々検査で見つかりますけれども、頻 度、家族歴、関連する疾患など、その あたりについて教えていただけますか。

菅 未破裂脳動脈瘤は一般的に検査 をすると成人の約3%に認められると 報告されていまして、必ずしも珍しい 疾患ではないということはご理解いた だきたいと思います。ただ、例えば多 発性嚢胞腎を有する患者さんや、くち 膜下出血の家族歴のある患者さん等で は保有率が高いと報告されていますの で、注意が必要かと思います。また、 一般的には男性に比較して女性のほう が保有率が高いということもあります。 あと注意が必要なのは高血圧の患者さ ん、たばこを吸われる人、脳卒中の家 族歴を有する方も、そうではない患者 さんに比べて保有率が高いと報告され ています。

大西 最近、脳ドックが非常に増えていますけれども、そういったもので

見つかるかと思うのです。やはりMRAで見つかることが多いのでしょうか。

菅 非侵襲的な検査となりますと、MRAということになります。今、多くの施設でMRIをお持ちですから、スクリーニング等でも使うことが多いというのが現状だと思います。

大西 確定診断にはさらに突っ込ん だ検査をすることもあるのでしょうか。

菅 現在のところ、MRAで疑わしいとなった場合はCT angiographyで詳しく調べてみるということが、一般的な外来レベルにおける診療の流れだと思います。

大西 たまたま見つかると、どうしようと悩むことも多いかと思いますけれども、サイズや形、場所など、何かリスクがあるものがあるのでしょうか。

菅 未破裂の脳動脈瘤の自然歴というのはなかなか難しいところがありますけれども、日本の脳神経外科学会が主導した悉皆調査というのが行われました。そのデータをもとに、わが国においては大きさ、動脈瘤の場所、動脈

表1 UCASスコアによるリスク点数

因子		スコア
年齢 (歳)	<70	0
	≥70	1
性別	男性	0
	女性	1
高血圧	なし	0
	あり	1
サイズ (nm)	3≦大きさ<7	0
	7≦大きさ<10	2
	10≦大きさ<20	5
	20≦大きさ	8
部位	内頸動脈	0
	前大脳動脈、椎骨動脈	1
	中大脳動脈、脳底動脈	2
	前交通動脈、内頸動脈一後交通動脈	3
ブレブ	なし	0
	あり	1

Tominari S, et al.: Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. Ann Neurol. 2015; 77: 1050-9.

瘤の形、そういうものでリスク評価を しています。

大西 例えばサイズ的には何か目安 がありますか。

菅 一般的にはサイズが5~7㎜を超えてくると破裂のリスクが高まってくるので、介入を考えてもいいのではないかといわれています。

大西 あと気をつけないといけない 部位などは何かありますか。

菅 場所的にいうと、ちょっと専門

的になりますけれども、前交通動脈瘤、 それから内頸動脈と後交通動脈の分岐 部にできた動脈瘤、この2つは、ほか の部位と比べて破裂リスクが高いとい われていまして、サイズが小さくても ちょっと注意が必要と考えられていま す。

大西 形もいろいろあるかと思いますけれども、それも少しリスクに関係あるのでしょうか。

菅 一般的には、専門用語でブレブ

UCASスコア 3年間破裂リスク 95%信頼区間 グレード (破裂リスク) () 0.2 $0.2 \sim 0.3$ 1 0.4 $0.2 \sim 0.7$ Grade I (< 1 %) 2 0.6 $0.2 \sim 1.5$ 3 0.9 $0.4 \sim 2.4$ 4 $0.5 \sim 3.8$ 1.4 Grade II $(1 \sim 3\%)$ 5 23 $0.8 \sim 6.3$ 6 37 $1.3 \sim 10.0$ 7 $2.1 \sim 16.0$ Grade $III (3 \sim 9\%)$ 5.7 8 7.6 $2.7 \sim 21.0$ 9≤ $6.4 \sim 40.0$ 17 Grade IV (> 9 %)

表2 UCASスコアによる3年間破裂率予測

Tominari S, et al.: Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. Ann Neurol. 2015; 77: 1050-9.

という瘤の一部が飛び出したような不 整形の瘤、こういうものは破裂のリス クが高いと判断して介入の適応になる ことも多いかと思います。

大西 破裂のリスクを予測するモデルみたいなものはあるのでしょうか。

菅 先ほど申しましたけれども、日本の脳神経外科学会の悉皆調査をもとに、まず年齢、性別、高血圧の有無、動脈瘤の場所・大きさ・形を使った、UCASスコアと言う点数化によって、破裂のリスクを一番低いグレード1から、リスクの高いグレード4まで、4段階に分けて評価するということが、一般的に行われていると思います。

大西 4だと切迫しているということでしょうか。

菅 3年間の破裂が9%以上という ことですから、脳神経外科医としては 治療の介入を考えていただきたいとい うレベルだと思います。

大西 それでは治療ですけれども、 開頭手術をするのか、あるいは最近、 血管内治療が非常に盛んだと思うので すけれども、適応をそれぞれどのよう に選択していらっしゃるのでしょうか。

菅 現状を申しますと、施設によって異なるのではないかなと思います。開頭術には長い歴史がありまして、治療の確実性という意味では一日の長があるといわれています。ただ、頭を開ける手術ということになりますと、患者さんの侵襲性、負担は慎重に検討しなければいけないと思います。

それに対して最近よく行われているのは血管内治療、カテーテル治療ということになりますが、こちらは患者さんへの侵襲が少ないというところが一番のメリットかと思います。昔は、カテーテルの治療ですから、1回の治療で完全に治療が行える確率は少し低いといわれていました。ただ、最近はステントを併用した治療など、デバイスの進歩がありまして、かなり閉塞率も高くなっているといわれています。

大西 デバイスの進歩は著しいです ね。

菅 日々進歩しているという感じだ と思います。

大西 開頭術によるクリッピング、あるいは血管内手術によるコイル塞栓 など、いろいろ行われているわけですが、そのあたりは治療の使い分けというのはどのようにされるのでしょうか。

菅 今、学会のガイドライン等では、中大脳動脈瘤に関しては、開頭術のほうがより確実にできるということがいわれています。現状でも血管内治療で中大脳動脈瘤のコイル塞栓術を行うというのは、よほど経験豊富な施設以外、ファーストチョイスは開頭クリッピング術という施設が多いかと思います。

ただ、いずれにしましても、開頭をする医師、血管内治療の医師、両方を擁し、科の中のカンファレンスでどちらがベターな治療かを選択できるような施設というのが、これから望ましい

のではないかと考えられます。

大西 治療をしないで経過を見る場合も多いかと思いますけれども、その場合に何か注意点などありますか。

菅 動脈瘤が小さい場合、特に3㎜以下の場合では定期的な画像のフォローは不要という論文も最近出てきています。ただ、一般的には半年から1年に一度は画像のフォローをして、サイズが大きくなった場合は要注意ということで介入を検討することになるかと思います。経過中に大きく拡大する率はだいたい3年で5~6%といわれていますから、それほど高頻度なわけではありませんけれども、やはり厳重な注意は必要かと思います。

大西 先ほど血圧とか飲酒、喫煙の 影響もあるとうかがったのですが、そ のあたりの指導も重要だということで しょうか。

菅 そうですね。特にかかりつけの 先生にお願いしたいのは、脳ドックで 見つかった患者さんを専門医にお願い して経過観察でといわれた場合、高血 圧、禁煙、飲酒のコントロール、この あたりが破裂リスクを下げるというの はエビデンスとしてはっきりしていま すので、そのあたりの生活習慣の改善 ということは、ぜひともご指導いただ きたいと専門家の立場から考えていま す。

大西 アスピリンやスタチンなどの 効果はいかがなのでしょうか。 **菅** これもなかなかはっきりしたエビデンスは出ていないところですけれども、スタチンに関しては、観察研究では破裂を予防したという報告もあります。けれども、破裂予防には効果がなかったという報告もありますので、はっきりしません。ただ、高脂血症を伴っている患者さんには必要であればスタチンを投与するということで、副次的な効果を期待したいと思います。

アスピリンに関しても、週3回以上 内服していると未破裂の破裂を予防し たという報告がありますけれども、こ れもまだなかなかエビデンスレベルに はいっていないということです。

ただ、いずれもスタチンやアスピリンの持つ抗炎症作用、未破裂が破裂する機序の一つとして炎症反応の増悪ということがいわれていますので、そのあたりを予防しているのではないかと考えられているのが現状です。

大西 現在、MRIがかなり簡単に数 多く行われるようになっているかと思います。それでいろいろ見つかってきて、現場でいろいろ判断されると思うのですが、どういうタイミングで専門医を紹介したらよいでしょうか。

菅 まず初めに見つかった場合、一

度は専門医に紹介いただければと思います。

大西 それは脳神経外科になりますか。

菅 そうですね。脳神経外科の専門 医に紹介いただければと思います。3 mm未満の場合は破裂リスクは少ないと 言いましたけれども、先ほど述べたよ うに、前交通動脈瘤や内頸動脈一後交 通動脈分岐部瘤の場合は小さくても破 裂することをまれに経験します。やは り一度は専門家の判断をいただいて、 おのおの介入の是非、フォローの仕方、 生活習慣への介入など相談していただ ければと思います。。

大西 これからますます高齢の人が 増えると思いますけれども、加齢とと もにリスクは高まるのでしょうか。

菅 年齢とともに未破裂の動脈瘤の 保有率は増えるといわれています。た だ高齢者になりますと、くも膜下出血 以外でお亡くなりになる方が多く、保 有率の増加イコールくも膜下出血の増 加ということには、今のところ疫学的 にはまだ証明されていないように思い ます。

大西 どうもありがとうございました。

無症候性脳血管障害(2)無症候性脳梗塞

日本医科大学神経内科学分野大学院教授

木 村 和 美

(聞き手 大西 真)

大西 木村先生、無症候性脳血管障害ということでうかがいたいと思います。

まず初めに、脳ドック等でいろいろ 無症候性の脳血管障害が見つかると思 うのですけれども、そのあたりから教 えていただけますでしょうか。

木村 まず、無症候性脳血管障害ですけれども、これは先生がおっしゃったように、脳ドックとか、頭が痛い、めまいがするということでCTやMRIを撮られて、たまたま偶発的に、隠れ脳梗塞、脳出血、首の血管が細い、頭の中の血管が細いということで見つかります。無症候性脳血管障害は70歳を超えてくると10人に1人ぐらいいらっしゃるので、決して珍しい病気ではありません。高齢になるとたくさん見つかるということが言えます。

大西 定義のようなものはあるので しょうか。

木村 患者さんを診察する場合、麻痺がないか、失語症がないかなど神経症候がないかを確認いたします。あと、

一過性脳虚血発作が今まで起こったことがあるかも確認して、ないということで初めて無症候ということになります。

大西 リスクファクターとしては血 圧が重要なのですか。

木村 そうです。一番問題になって くるのは高血圧、心房細動、糖尿病、 脂質異常症、喫煙です。

大西 診断や問診のポイント、その あたりを教えていただけますか。

木村 よくCTやMRIの画像上で見つかり、紹介されて来られます。先ほども言いましたけれども、診察して麻痺がないこと、失語症がないことをきちんと神経学的にチェックしたうえで、異常がないことが大切です。さらに、脳の血管に異常がないか。診察上、首の血管の音を聴くとか、心臓の音を聴くとか、足の動脈硬化がないか、腹部の血管雑音がないかを聴きます。さらに大事なことは、血圧を測って高くないか、不整脈がないかなどをチェックすることです。

大西 心房細動ですね。

木村 そうですね。心房細動は脳梗 塞のリスクが高いので必ずチェックい たします。

大西 下肢の血管なども調べるので しょうか。

木村 もちろん鼠径部に血管雑音がないか、足背動脈に、きちんと触れるかどうかチェックするのも大事なことだと思います。

大西 血管の所見や動脈硬化の所見など、いろいろ気をつけていくということですね。

木村 圧倒的に脳梗塞が多いです。

大西 治療といいますか、予防が重要なのかもしれませんけれども、そのあたりを詳しく教えていただけますか。

木村 まず無症候性脳梗塞が見つかった場合、脳の血管障害ですから、脳の血管自体をMRAやCT angiographyで異常がないか見るということが大事です。大きな首の血管に狭窄があるとか、中大脳動脈に狭窄がある場合は要注意ということになります。大きな血管に異常がなく大きな梗塞が見つかる場合は、心臓に塞栓源がないかが疑わしくなります。一番多いのは心房細動です。心房細動が隠れていないかということを疑います。

大西 いろいろなリスクファクター のお話がありましたけれども、そのあ たりのコントロールも重要になってくるということですね。

木村 それが一番大事です。

大西 その過程で最近よく抗血小板薬を使いますけれども、そのあたりで何か課題はありますか。

木村 抗血小板薬が無症候性脳梗塞に対して有効であるというデータはありません。基本的に我々は抗血小板薬は使いません。使うことによって脳出血のリスクは確実に上がりますので、基本的には使わないということになります。大きな血管、首の血管が90%狭窄がある場合は、よく患者さんと相談して薬を使うことはあります。

大西 その辺を気をつければ相当発症が予防できるものなのでしょうか。

木村 脳卒中は基本的には予防できる病気です。血圧と糖尿病、脂質異常症、あと喫煙などですね。

大西 生活習慣の是正が非常に重要 になってくるのですね。

木村 そのとおりだと思います。

大西 何か具体的に患者さんにご指導されていますか。

木村 運動をしましょう、1日に 7,000歩歩きましょうとか、お酒ですね。 たばこを吸われている方は必ずやめる ように言っています。 喫煙はよくないですね。

大西 かなりのリスクファクターですね。

木村 一番やめて効果があるリスクファクターだと思います。

大西 運動もなかなかたいへんだと

思います。7,000歩は難しい場合もあるかと思いますが、何か患者さんにアドバイスされるコツはありますか。

木村 日ごろエレベーターをなるべく使わないで階段を使いましょうとか、駅を1つぐらいは歩きましょうとか。

大西 ちょっとした工夫が重要だということですね。あとは、患者さんにいろいろ説明をしなければいけないと思うのですけれども、たまたま見つかると、けっこう不安がったり、いろいろな反応を起こされると思います。先生はどのように説明されていますか。

木村 先ほども言いましたけれども、70歳を超えてくると10人に1人以上は無症候性の脳梗塞が見つかります。それが見つかったからといって、その後、必ず脳梗塞になるとか、脳出血になるわけではありません。あまり不安をあおるようなことを言う必要は全くないと思います。これは年とともにみんな出てくる一つの所見なんですよと私は言っています。

ただ、リスクファクターをコントロールすることによって、その次の脳梗塞を予防できます。脳梗塞のため認知症を生じることもあります。生活習慣を是正してもらうことが大事かと思います。

大西 認知症がかかわっているということですね。

木村 そうですね。

大西 かなり重要ですね。あとは、 ですけれども、何もない人に勧めるの

ご高齢の方が増えてきますから、加齢 もかなり関係がありますか。

木村 年齢は一番のリスクファクターです。年齢は変えようがないから。

大西 脳ドックでたまたま小さい梗塞の跡みたいなものが見つかりますよね、古いものとか。心配ないと言ってしまう場合もあるのですけれども、やはりそういう方もきっちり生活習慣とかは是正していただくということなのですか。

木村 それが大事だと思います。

大西 諸外国、欧米とかの状況もだいたい似ているのでしょうか。

木村 脳ドックというのは日本だけです。欧米では隠れ脳梗塞を探すために検査するという文化はないと思います。

大西 あまりやらないですよね。だいぶ状況が違うのかなと思ったのですけれども。

木村 全然違うと思います。

大西 お話をうかがうと、むしろネガティブにとらえるよりも、早く見つけて予防につなげていくのが重要なように思ったのですけれども。

木村 そのとおりだと思います。そのために脳の検査をして脳梗塞を予防するために生活習慣病を変えると、脳にもいいし、心臓にもいいということにつながると思います。

大西 脳ドックもよくお勧めするのですけれども、何もない人に勧めるの

もどうかとは思うのですが、背景に生活習慣があるような方には積極的に、年に1回ぐらいはMRIとかMRAなどを行ったほうがよいのでしょうか。

木村 確かにリスクファクターが多い人は検査されたほうがよいと思います。

大西 糖尿病の人や高血圧の方など もいらっしゃいますよね。

木村 特に動脈硬化のリスクがあり、 高齢の方は、一度は検査されることを おすすめします。

大西 このあたりの最近の知見や将来の課題など、何かありますか。今後ますます見つかってくるような気もするのですけれども。

木村 今、MRIでT2*とかSWIで検査すると、マイクロブリーズという小さな出血が見つかることがあります。それも脳卒中の今後の脳梗塞、脳出血のリスクだといわれていますし、認知症のリスクだともいわれています。そういう研究も今進んでいるところです。

大西 画像検査もだいぶ進歩してき たということですね。

木村 すごい進歩です。

大西 大きな施設でないと細かいと ころまではできないのでしょうか。

木村 そんなことはありません。今 MRIをやられているところはまず撮れ

ると思います。

大西 そういう細かい病変も見つけていけるような時代になったということですね。

木村 そうですね。

大西 頻度から、たまたま見つかる と、9割以上は脳梗塞の跡なのですか。 何となくそんな感じがしているのです が。

木村 そのとおりだと思います。脳 梗塞が圧倒的に多いです。

大西 たまたま小さい出血みたいな ものを見つけることもありますか。

木村 あります。1割弱ですけれど も、いらっしゃいます。

大西 先ほどお話に出た認知症につながるような、MRIの疑わしい所見などはあるのでしょうか。こういう場合は気をつけたほうがいいとか。

木村 マイクロブリーズが脳の後頭 葉にたくさんありますと、アミロイド アンギオパチーといい、今後、認知症 に移っていく可能性が高いといわれて います。もちろん、脳の萎縮とか、海 馬の萎縮がある方も要注意です。

大西 ますますそのあたりの評価が 重要だということですね。

木村 そうですね。

大西 どうもありがとうございました。

無症候性脳血管障害 (3)無症候性頸部·脳主幹動脈狭窄

富山大学脳神経外科教授

黒 田 敏

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 無症候性脳血管障害、その中で頸部あるいは脳主幹動脈の狭窄についてうかがいます。

黒田 脳の血管というのは、左右の 頸動脈と左右の椎骨動脈ということで、 4本の血管から脳は栄養をもらってい ますけれども、頸部での動脈の狭窄の 場合には頸動脈の狭窄が一番問題にな ると思います。頭蓋内の動脈に関して は、すべての領域で狭窄が発生するリ スクがあると考えます。

齊藤 その中で、ターゲットとなる のは太い頭蓋内動脈ということですか。

黒田 頭蓋内の内頸動脈、あるいは中大脳動脈といった脳の太い動脈です。 そういったところの狭窄を持っている方というのは比較的多いと考えたほうがいいと思います。

齊藤 発見されるきっかけはどういったことが多いでしょうか。

黒田 多くの場合は糖尿病、高血圧、 高脂血症といった生活習慣病を持って いる患者さんの診療の中で、内科の医 師がリスクの評価をしようということ でスクリーニングの検査を行った場合 も発見されますが、日本の特徴として は脳ドックというものが非常に盛んに 行われていますので、脳ドックをして たまたま見つかることが多いのではな いかと思います。

齊藤 具体的にはエコーなどでしょうか。

黒田 そうですね。頸部の頸動脈の場合にはエコーを使うことで簡単に狭窄があることがわかります。ただ、頭蓋内に関しては、頭蓋骨があって、なかなかエコーは難しいので、MRIを使った血管撮影、いわゆるMR angiographyが診断のきっかけになることが多いと思います。

齊藤 頸動脈あるいは頭蓋内の太い動脈の狭窄について、日本人に何か特性があるのですか。

黒田 日本人を含めたアジア人では、 元来は頭蓋内の動脈狭窄が非常に多く て、西洋人より比率が高いということ がいわれていました。近年、おそらく 食生活や生活習慣など、いろいろなこ との欧米化で、徐々に頸部の頸動脈に 狭窄を持つ方が増えてきています。病 気としてはかなり欧米化しているので はないかと思います。

齊藤 狭窄があって、今は無症候だとしても、その後、どういうことが起こってくると考えられますか。

黒田 動脈が細いことによって、その先の血流が減ってくるとか、動脈の細いところから血栓が飛ぶということで、一過性脳虚血発作(TIA)が起こったり、あるいはもっと大きな発作として脳梗塞が発生したりというリスクがあります。

齊藤 今は高血圧治療で、より低い 血圧をめざす厳格な降圧がいわれてい ますけれども、それに伴って、めまい や脳血管不全などが起こりうる患者さ んということですね。

黒田 そうですね。狭窄が高度な方の場合、血圧を下げ過ぎても脳の血流が減少して、先生がおっしゃったような発作が起こる方も、中には隠れているのではないかと思います。

齊藤 高血圧患者さんではこういった検査を行ったほうがいいわけですね。

黒田 高血圧、糖尿病、高脂血症といったような生活習慣病が多ければ多いほど、あるいは重症であれば重症であるほど、脳の血管にこういった問題が発生しているリスクは高くなってきていると思います。おっしゃるとおり、スクリーニング検査はしておいたほう

がいいのではないかと思います。

齊藤 さて、対策ですけれども、頸動脈狭窄があれば、適切な生活習慣病に対する治療をしっかりやることに加えて、先生の専門性でいうとどうなりますか。

黒田 例えば、狭窄の度合いがだい ぶ大きな判断のウエートを占めている と思います。例えば 2 割ぐらい細いと か、半分ぐらい細いぐらいの場合には、生活習慣病のより厳格な管理が中心に なってくると思うのですけれども、狭 窄の度合いが 7 割、 8 割細くなってくるといったような場合には、脳梗塞が 将来発生する頻度が高くなってきますので、発症する前に血管を広げるよう な治療を実施するのも一つの方法だと 思います。

齊藤 具体的にはどういう手技でしょうか。

黒田 古くから外科治療が行われていまして、頸部のところを切開して頸動脈を露出して、頸動脈を一時遮断して切って、中にある動脈硬化のアテローマ、あるいはプラークといわれる病変を摘出して、また頸動脈を縫っていく、頸動脈内膜剝離術が昔から非常にたくさん行われています。欧米の臨床試験などでも、内科治療よりは、狭窄が高度な場合、そして術者が非常に熟達している場合には、非常に意義があるのではないかといわれてきています。

常に普及してきています。足の大腿動脈からカテーテルを入れて、バルーンカテーテルで頸動脈の細いところを拡張させた後に、心臓の冠動脈と同じように、ステントを頸動脈のところに置いてくる、頸動脈ステント留置術というのが最近は非常に増えてきていて、あちこちで実施されています。現在は外科手術と血管内治療の2つが並行して行われているような状況です。

齊藤 手術の合併症にはどういった ことがありえますか。

黒田 手術の場合には、脳梗塞のリスクがあったり、頸動脈を露出する際には、頸動脈の周りには喉のほうに行く神経が非常にたくさんありますので、そういった神経の損傷を起こしてしまうと声がかすれてしまったり、物の飲み込みが悪くなったりということが起こりえます。そのあたりは非常に注意が必要だと思います。

齊藤 そうしますと、熟達した症例 数の多い外科医を探すという作業を先 生方に行っていただくということにな るのでしょうか。

黒田 例えば、日本脳卒中の外科学会のホームページに入っていただきますと、我々が創設しました脳卒中の外科の技術認定医というのが全国におりますので、手術をしてもらう先生を探す上では有用だと思いますし、もちろ

ん血管内治療に関しても同じことが言 えると思います。

齊藤 血管内治療には問題点はあるのでしょうか。

黒田 頸動脈の細いところを広げる際にアテローマが壊れてしまって、血流に乗って脳梗塞を起こしてしまうということもありますし、かなり太いカテーテルを大腿動脈に一時的に刺しますので、その場所にあとで出血が起こってしまうとか、そういったようなことがあります。切る、切らないにかかわらず、ある程度のリスクは考えて対処しなければならないと思います。

齊藤 頭蓋内の血管についてはどう いったアプローチがあるのでしょうか。

黒田 なかなか難しい問題で、現状では脳卒中治療ガイドラインでも生活習慣病の厳重な管理が一番であろうといわれています。

齊藤 ということは、どちらも内科的なオプティマムな治療をやった上で、あとは外科の先生にお願いするタイミングを見るということですね。そこはかかりつけの医師が判断して早めにお願いするということでしょうか。

黒田 一度相談してみて、外科治療をしないとしても、定期的な検査を繰り返すといったようなことが重要かと思います。

齊藤 ありがとうございました。

その他の脳血管障害(1)慢性硬膜下血腫

慶應義塾大学脳神経外科専任講師 **堀 口 崇** (聞き手 大西 真)

大西 堀口先生、慢性硬膜下血腫についてお話をうかがいたいと思います。 まず、慢性硬膜下血腫がどのように 発生、形成されるかについて教えてい ただけますか。

堀口 医学では、慢性という言葉は 3週間以上経過したという意味合いを もって使われることが多いです。3週 間以上の経過でゆっくり、硬膜という 脳を包んでいる膜の下に流動性の血液、 固まっていない血液ですけれども、こ れがたまってくる病気が慢性硬膜下血 腫です。

多くの場合、高齢者に見られるのが 特徴です。次に頭部外傷、頭をぶつけ ている既往のある方が3/4を占めると いわれていますが、約1/4の方は頭部 外傷の既往があまりはっきりしないと いうこともあります。

大西 なかなかはっきりしないケースというのは、自然にできているというのもあるのでしょうか。あるいは、外傷の既往がはっきりしないとか。

堀口 ぶつけたのをはっきりと覚え

ていらっしゃらない可能性もあるのですが、実は頭に揺れるような衝撃が加わることで起こることもありますので、直接頭部を打撲していなくても、尻もちを比較的激しくついたというようなケースでも起こることはあるのです。そういった方はいらっしゃるのではないかと思います。

大西 それでは次に、臨床症状としてはどういったものが挙げられるのでしょうか。

堀口 ゆっくり血液がたまってくるのが特徴ですので、徐々に悪くなってくるというのが一つ重要なキーワードになると思います。成人で、特に比較的若めの方の場合には、頭痛が強く出たり、それから片麻痺、右半身あるいは左半身の手や足に力がうまく入らない、あるいはしゃべりづらいといったような症状を出されることが多いと思います。一方で高齢の方になってきますと、ある程度硬膜下にスペースがありますので、血腫がたまってきても、若い方のような巣症状ではなく、認知

症と間違われるような、最近ちょっと おかしな行動をとるようになった、記 憶障害が進んだ、尿・便を失禁するよ うになったといったような症状で出る 場合もあります。

脳卒中と間違いやすい特徴は、慢性 硬膜下血腫、古いものがたまっていた ところに突然また頭をぶつけるとか、 いろいろなことで新しく出血した場合、 先ほどまで大丈夫だった、あるいはき のうまで大丈夫だった方が突然片麻痺 が出る、意識が悪くなるといった症状 が出て、血管が詰まった、あるいは切 れたのではないかというような発症様 式を示すということです。

大西 特にご高齢の場合は疑うのが 案外難しいですね。

堀口 最近元気がないというようなこともありますし、私の経験した症例では、ひとり暮らしのご高齢の方で、最近連絡が取れないので家に行ってみたら玄関先で倒れていて、病院に連れてきてCTを撮るとこの病気だったということがわかるというように、いろいろな発症様式がありますので、なかなか気づくのが難しいかもしれません。

大西 まず疑ってみるということですね。次に検査、診断についてうかがいたいのですが、まずCTを撮るということになるのでしょうか。

堀口 そうですね。特に頭痛だけの 場合でも、先ほどから申し上げている ようなこの病気の特徴に合致するよう な方の場合には、頭部CTを撮影して 診断をつけるというのが一般的だと思 います。

CTでは、一般的な出血は白く写るわけですけれども、慢性硬膜下血腫の場合には、どの程度脳脊髄液の成分、透明な水分が混ざっているかによって多少色合いが変わってきます。ですので、イメージしているほど白くは写らない。中には灰色っぽく、ちょうど脳と同じような色合いの血腫で写ることもありますので、その場合には正中偏位とか、脳室が片方だけゆがんでいないかといったような圧迫の所見に着目するのも一つ重要なポイントだと思います。

大西 MRIも有用な場合があるのでしょうか。

堀口 必ずしも全例で撮れるわけではない検査ですけれども、CTで一見わかりにくいような血腫、特に両側性の場合はなかなか正中がずれません。これがMRIですと信号強度の違いが如実に出ますので、診断としては非常にやりやすいと思いますし、様々な角度、矢状断や冠状断でも撮ることができますので、血腫の広がりがわかりやすいという点ではCTよりも優れていると、たまに感じられることがあります。

大西 経過によるとは思うのですけれども、画像ではっきりしてくるにはけっこう時間がかかるわけですね。

堀口 そうですね。特に頭部外傷で

心配されて1週間や2週間後に来られる方の場合、水腫、いわゆる黒いlow densityで見られる場合や、それから十分な量がたまっていないようなケースもあります。はっきりとわかるようになるには時間が必要で、先ほど3週間と申し上げましたけれども、それぐらいで撮るのがタイミングとしてはいいのではないかと思っています。

大西 少し経過をフォローして、繰り返すことも必要になる場合もあるということですか。

堀口 それは必要だと思います。 **大西** それでは次に治療方針につい て教えていただけますか。

堀口 慢性硬膜下血腫は、一般的には症状を持って病院に来られる方が多いので、その症状の程度にもよるのですが、症候性になっているものはたまっている血腫を減らす必要があります。この場合、最も効果があるのは手術です。ただ先ほど申し上げたとおり、流動性の血液、液体ですので、比較的小さな穴で血腫を外へ出すことが可能です。

したがいまして、手術は一般的には 局所麻酔で、穿頭と呼んでいますけれ ども、だいたい1円玉ぐらいの大きさ の穴を頭蓋骨に開け、その下の硬膜を 切開し、この血腫を包んでいる被膜を 確認して切開する。すると、中からた まっている流動性の血液が噴出すると いうかたちで頭の中の内圧を下げるこ とができます。

あとは、それを洗浄するような場合 もありますし、ドレーン、管を入れて たまっている血液を半日から1日かけ て出して、出なくなったらドレーンを 抜くという方法で治療するのが一般的 ではないかと思います。

大西 比較的侵襲はそんなに強くないということですね。

堀口 ご高齢の方に行われることも 多いですし、そんなに手術としての難 易度は高くはないのですけれども、や はり高齢者に手術を行うことに加えて、 穿頭という手技に伴うわずかながらの リスクはあります。けれども、一般的 にはそんなに侵襲は強くないものと理 解しています。

大西 多くのケースで手術になることが多いのでしょうか。

堀口 症候性のものはまず治療として手術を行うと思います。中には偶然見つかる慢性硬膜下血腫もありますので、これはご本人の症状や、あとはたまり具合を画像で判断し、1週間後にまた来てくださいといったような経過観察に回す場合もあります。

大西 何か薬物で有効なものはある のでしょうか。

堀口 これは必ずしも保険適用になっていないものもありますけれども、よく最近使われるのは漢方薬で利尿作用を持っている五苓散、あるいは柴苓湯といったものが使われます。また、

イブジラスト、あるいはアンジオテンシンコンバーティングエンザイム阻害薬なども、血腫被膜の出血を増強する因子をブロックするということが知られていますので、高血圧でこういった薬をのんでいらっしゃる方には比較的トライしやすいのかなと思います。

いずれも一般的には保険適用になっていませんし、確実なものではないということです。ただ、有用だと感じることは多々あります。

大西 経過観察例とか、そういった もので使えるわけですね。

堀口 そうですね。再発例などでも そうです。

大西 そうしますと、予後・再発に 関してはいかがでしょうか。

堀口 これもほぼ8割方の方は1回の手術で完治、根治に持っていけると思うのですけれども、20%程度の方はまたたまってくるといったようなことを経験します。実際に、さらに再手術が必要かどうかというと、また半分ぐらいには減るので、トータルでは10%程度の方はもう一回手術をするということになるのですが、ご高齢の方はどうしても硬膜下のスペースが空いていますので、1回の手術で完全にそこを閉塞させるというのは無理なのです。そこでまた次の衝撃が加わる、あるいは最近問題になっていますのは、抗血

小板剤あるいは抗凝固薬などをのまれている方が多いものですから、それによって再出血が助長されるといったこともありまして、その場合には2回目、場合によっては3回目の手術が必要になるケースもあります。

本当に難治性の場合には、中硬膜動脈から血腫の被膜が造影される所見があるということが知られていますので、カテーテルを使って中硬膜動脈を塞栓する。やや侵襲度は上がりますけれども、これでコントロールするという方法も報告されています。

大西 先ほど出ました抗血小板薬等の血液さらさらの薬ですか、あれで慢性的な血腫ができるケースも中にはあるのでしょうか。

堀口 血腫が薬だけでできるわけではないと思いますけれども、何らかの外傷が、本来であればそこまで血腫にならないというものでも、やや外傷の影響を強くしてしまうことはあります。そういった薬をどこで再開するかにもよるのですが、再発という方の中にはその手の薬をのまれている方が多いという印象があります。

大西 その辺は気をつけなければいけないということですね。

堀口 そうですね。

大西 どうもありがとうございました。

その他の脳血管障害 (2) 脳静脈・静脈洞血栓症

慶應義塾大学神経内科専任講師

伊澤 良兼

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 脳静脈・静脈洞血栓症についてうかがいます。

これは脳の静脈の問題ですけれども、 具体的にはどんなことが起こるのでしょうか。

伊澤 一番多い症状は頭痛や吐き気ということになるかと思います。 9割ぐらいの患者さんで頭痛を訴えるといわれています。次に重要なのが40%程度に合併すると言われる痙攣です。いわゆる一般の動脈の閉塞による脳梗塞では痙攣の確率はだいたい2~9%といわれていますので、それに比べると非常に多いです。また、当然ながら、梗塞を起こしますので、これによって様々な運動障害、感覚障害や失語など様々な高次機能障害が起こってきます。

齊藤 頭痛と痙攣、それから麻痺と いうことですね。

伊澤 静脈洞はいろいろな部位がありますけれども、その部位によって出る症状が異なってきます。例えば、最初に静脈洞の圧が上がってきますと、頭蓋内圧が上がって頭痛が出てくる。

その頭痛の後に、さらに脳の灌流が悪くなることによって、それぞれの部位の障害による症状が出てくるということになります。

一番注意が必要になるのは、いわゆる深部の静脈洞血栓になりまして、この場合は意識障害が進行することもあります。

齊藤 視力障害などもあるのですか。 伊澤 海綿静脈洞血栓症の場合は目 の痛み、眼球突出、眼瞼浮腫、眼球運動障害、このようなものも出てきます し、あるいは脳圧の亢進によって外転 神経障害が起こると複視も出てきます。 また、頭蓋内圧亢進そのものでも、うっ血乳頭を伴いますので、それによっ て視力障害が起こる確率がだいたい30 %程度という報告があります。

齊藤 主な原因はどういうものでしょう。

伊澤 凝固系の問題を抱えているという背景が一番多いかと思います。プロテインC、プロテインS、アンチトロンビン、こういうものの欠乏症、ある

いは活性低下というものが一つの原因 でしょうし、あるいは抗リン脂質抗体 症候群もよく知られています。また、 悪性腫瘍や潰瘍性大腸炎などの炎症性 腸疾患も静脈洞血栓症のリスクといわ れています。

処置に関する部分では、いわゆる内 頸静脈へのカテーテル留置によって静 脈洞血栓が誘発されるケースも報告が ありますので、注意が必要です。

あとは、若い女性ですと、低用量ピル、経口避妊薬の内服によって血栓症のリスクが上がるという報告がありますので、先ほど申し上げたような症状を訴えている場合には、静脈洞血栓を疑うということが必要になってきます。

齊藤 自己免疫疾患、あるいはがんがある方、プラス若い女性ということですね。

伊澤 そうですね。

齊藤 妊娠なども関係あるのですか。 伊澤 妊娠ですとか産褥に関しても 静脈洞血栓とのリスクの関連がいわれ ています。

齊藤 病態としては結局どういうことになるのでしょう。

伊澤 静脈洞の流れが悪くなることによって、くも膜下腔から静脈洞への脳脊髄液の移行障害が起こりますし、また毛細血管から静脈に還流する血液の排出が難しくなることによって頭蓋内圧の亢進が起こってきます。この頭蓋内圧の亢進がさらに進むことによっ

て、脳各所における灌流が落ちて症状 が出てくるということになります。

齊藤 これは急性に起こることなのですか。それとも、徐々に起こってくることなのですか。

伊澤 両方ありうるのです。突然、 雷鳴頭痛のようなひどい頭痛で発症されるような方もいらっしゃいますし、 徐々に頭痛が悪化していくというケースもあります。

齊藤 疑わしい場合、診断はどうしていくのでしょうか。

伊澤 通常の外来では、頭痛というと、頭のCTを最初に撮るケースが多いのではないかと思います。ただ一方で、AHAですとか欧州の神経学会では第一にMRIを推奨しています。やはりMRIのほうが評価が非常に簡単であるということが言えますし、CTで異常が見つかる確率がだいたい30%といわれていますので、CTで異常が見つからない場合はMRIでの評価を行ったほうがよいかと思います。

齊藤 血液検査で何か見つかること はあるのですか。

伊澤 D-dimerの上昇というものが 一番多いのではないかと思いますが、 脳静脈洞血栓症であってもD-dimerが 上昇しない症例がだいたい10%程度と 報告されていますので、注意が必要で す。あとは、先ほど申し上げた原因と 関連してきますけれども、APTTやプロトロンビン時間などの凝固系の異常 がないかを確認する必要がありますし、 あるいは感染症が原因となって発症し ている場合もありますので、炎症反応 を見ることも重要だと思います。

齊藤 診断がついた場合、治療はどうでしょう。

伊澤 ガイドラインでも推奨されていますけれども、急性期の治療として行われるのはヘパリンによる抗凝固療法になるかと思います。90年代の報告になりますので、かなり古いですが、ヘパリンがプラセボと比較して臨床症状を改善するという報告がありますし、有意差はついていないのですけれども、ヘパリン投与群のほうが経過がよかったという報告があります。基本的にはヘパリンによる抗凝固療法を行うことになるかと思います。

齊藤 期間はどうですか。

伊澤 具体的な治療期間に関しては、 急性期には判断する基準というものは ないと思います。実際に画像上での血 栓の有無、あるいは改善の具合、患者 さんの症状を見ながらヘパリンの投与 期間を決めることになるかと思います。

齊藤 へパリンの次としては、どういうものがあるのでしょうか。

伊澤 基本的にはヘパリンで改善していくケースが多いかと思うのですが、それでもなお症状が悪化してしまうケースには血管内治療を行うという試みがあります。現時点で保険適用があるわけではないのですけれども、局所線

溶療法を行うこともガイドライン上の 記載はあります。

齊藤 初期の治療が終わった後の慢性期治療はどうなりますか。

伊澤 出血などがないことを確認し た上でになりますが、ワルファリン内 服への切り替えが行われるのが一般的 だと思います。強さに関しては基本的 にPT-INRがだいたい2~3に維持す ることが各ガイドラインで推奨されて います。その治療期間ですけれども、 いわゆる静脈洞血栓症の原因が一時的 なものであった場合には3~6カ月間 程度。一方、原因が明らかでない場合 も多々あるのですが、この場合は半年 から1年程度の継続が推奨されていま す。加えて、抗リン脂質抗体症候群で すとか、凝固異常を背景に有して血栓 症を繰り返すような方は、ほぼ半永久 的に長期にわたって続けていくことに なります。

齊藤 妊娠や経口避妊薬などもありましたけれども、その辺が原因ということであれば、まずそちらのアプローチということですね。

伊澤 そうですね。経口避妊薬、低 用量ピルを内服されている方であれば、 可能な範囲で検討ということになりま すけれども、休薬が必要になってくる かと思います。

齊藤 ワルファリンとなりますと、 今はDOACの出番もあるかなというこ とですけれども、この辺はどうなので しょうか。

伊澤 まだ保険適用はありませんけれども、DOACを用いた治療も報告がありまして、有効性を示したデータも報告されています。今後、選択肢になる可能性はゼロではないかなと思います。

齊藤 ある一定期間、これを行うこともありうる、今後の研究の進行次第ということですね。

伊澤 そういうことになるかと思います。

齊藤 痙攣を伴うということで、それへの対処というのはあるのですか。

伊澤 予防的に投与するかどうかという点については、明確なエビデンスはありませんので、いわゆる予防的な投与というのは行っていないのが一般的かと思います。一方で、痙攣を発症した場合、当然抗てんかん薬を使うことになるわけですけれども、これをどれぐらいの期間使用すべきなのか、明

確な基準はありません。個々のケース で判断していくことになるかと思います。

齊藤 予後はどうなのでしょう。

伊澤 予後はよい方が多いのではないかと思います。国際共同研究の報告を見ますと、8割程度の患者さんは修正Rankinスケール(mRS)が $0\sim1$ と報告されていますので、軽微な症状にとどまるケースが多いと思います。一方で、報告によりますけれども、死亡率が $5\sim10\%$ とされていますが、これに関しては併存疾患による影響が大きいのかと思います。

齊藤 治療が遅れると、場合によっては、重大な結果になりうるということですね。

伊澤 おっしゃるとおりです。深部 静脈への血栓の拡大が予後不良の原因 になりうるので、早めの診断が求めら れると思います。

齊藤 ありがとうございました。