副甲状腺機能亢進症

虎の門病院副院長・内分泌センター長
竹　内　靖　博
（聞き手　山内俊一）

80歳過ぎの男性で、２年弱前に副甲状腺機能亢進症と診断されました。内科と（手術を想定した）耳鼻科とで何時間もかけてシンチグラフィによる局在診断を受けた結果、局在不明であったため、ご本人は手術を拒否されました。高Caとわかったときには特記症状はなかったのですが、レグパラ25㎎ 2T/分２内服し、Ca（Alb正常）正常化してゆく過程で、食欲低下、体重減少（－６kg/y）がありました。もとより高血圧治療中（今は減薬中）と脳梗塞（再発の）予防中（クロピドグレル、イコサペント）の方です。過去、胃切（胃がん；早期・順調）、前立腺がん（経過良・再発転移なし）をしています。QOLの改善をはかりつつ、Ca値をコントロールするための治療と経過の追い方についてご教示ください。今のところ、Caは正常上限でCKDは元々あり不変。ボンビバ併用はいかがでしょうか。

＜愛媛県勤務医＞

山内　竹内先生、この副甲状腺機能亢進症は比較的頻度が高いと言われていますが、実際どのようなものなのでしょうか。

竹内　日本では正確な調査がなされていませんけれども、海外の文献などを参考にしますと、少なくとも1,000人に１人ぐらい、おそらくは数百人に１人ぐらいの有病率ではないかと推定されています。

山内　日本の健診であまりカルシウム、リンが測られていないので、見過ごされている可能性もあるのでしょうね。

竹内　閉経後の女性に比較的好発して、男性と女性の比率が１対３ぐらいですので、最近ではよく骨粗鬆症の健診や骨粗鬆症と診断された患者さんに対するスクリーニング検査などから、見つかる方が多くいらっしゃいます。

山内　早速ですけれども、この副甲状腺機能亢進症の方が来られた、ないし発見された場合、まずどういった対応から始められるのでしょうか。

竹内　最近では血清カルシウム値が著しく高く、そのために様々な症状のある方は非常に珍しくて、無症状でたまたま発見されて来られる場合が大半です。しかしながら、いずれにしても治療の方針は、まずは手術で治癒することを前提に検討しますので、原因となる腫瘍である副甲状腺腺腫の局在診断を進めることになります。

山内　まず診断として用いられるのはエコーとシンチグラフィでよいのでしょうか。

竹内　費用面や施設を選ばないということからいいますと、まずは超音波検査です。超音波検査で認められた病変の確定のためにシンチグラフィを行うことが多いと思われます。副甲状腺腫大の局在診断における感度からいうと、通常はエコーのほうが高いといわれていますので、経験のある施設あるいは熟練した技師さんがいれば、エコーが優先されると思います。

山内　ただし、エコーで副甲状腺腫を発見するのはかなり技術がいるような印象がありますが。

竹内　大きさが１㎝以内、数㎜程度の方も多いので、慣れていないと甲状腺内の小結節や頸部の反応性リンパ腺腫大と紛らわしいことも多いです。そのため、必要に応じて十分な治療経験のある施設に一度ご相談いただくのもよいかと思います。

山内　シンチグラフィ自体も通常の施設はあまり持っていないので、先生のところのような高度の施設に依頼することになるかと思うのですが、両者とも常に甲状腺の腫瘤を見つけられるとは限らないのですね。

竹内　そうですね。超音波検査のほうは施設によりますけれども、熟練した方がいらっしゃれば90～95％ぐらいの感度だと思います。一方でシンチグラフィのほうは、これも施設によりますけれども、80～90％ぐらいの感度ですので、むしろ感度としては超音波のほうがよいと思います。一方でシンチグラフィのほうは、異所性ですとか、多腺性の病気を確認する上では必要ですので、私どもの施設では手術を予定される方は必ずシンチグラフィを受けていただくようにしています。

山内　どちらもはっきりしない場合は、先生の施設ですと手術を行うのでしょうか。

竹内　そこは血清のカルシウム値にもよります。血清カルシウム値が12mg/dL未満であれば、ほかのパラメーターを含め総合的に考えて経過を見るという場合も多々あります。ただ、それ以上のカルシウム値ですと、ほかの手段も講じて、できる限り腫瘍を見つけるために手を尽くすようにしています。

山内　原則的にはこの腫瘍は良性が多いとみてよいわけですね。

竹内　悪性の場合は全体の１％ぐらいといわれていますけれども、そもそも腫瘍が大きいので、局在がわからないということはまずないと思います。

山内　では第一選択は可能な限り手術ということですね。それがなかなかうまくいかないケース、例えばこのケースもそうですけれども、患者さんが何らかの理由で手術を拒否されている場合、あとは最近、高齢者が多いので、手術に耐えられるのか、あるいはインフォームド・コンセントを得られるのか、そういった問題も出てくると思います。手術になかなか踏み込めない場合はどうしたらよいでしょうか。

竹内　内科的な治療としては、２つの目的を考えます。一つは骨粗鬆症の対応です。もう一つは高カルシウム血症自体の対応ということで、この２つでは使う薬剤も異なってきますので、どちらを、あるいは両方治療しようとするのかをまず考えていただくことが重要です。

骨粗鬆症ということであればこの疾患で悪化しますから、積極的な治療が望ましいということになります。これまでの各種の臨床研究から、通常の骨吸収抑制薬であるビスホスホネートあるいはデノスマブで骨密度は十分に改善するといわれています。

一方で高カルシウム血症の治療を行ってカルシウムをもっと下げて患者さんの症状をとりたいという場合には、現時点では、質問にあるようなシナカルセトや類似薬で、最近承認されたエボカルセトという薬剤が選択肢になります。

山内　まずカルシウムのほうですけれども、先ほど12mg/dLといった話が出てきましたけれども、どのぐらいの値になったら非常に危険とみなされているのでしょうか。

竹内　電解質異常では一般にいえることですけれども、急激に上昇する場合にはカルシウムが13、14mg/dLでもかなり重篤だということもありますし、慢性的な場合にはそのくらいでも平気な方もたくさんいらっしゃいます。なのでエマージェンシー、直ちに対応が必要というのは、それに伴った腎障害や意識障害の進行が併存している場合ということになります。

山内　それ以外、例えば高齢者などでかなり前からあるような場合には、ゆっくりとした対応でも大丈夫でしょうか。

竹内　そうですね。ただし、12、13mg/dLを超えていますと、いつ脱水や発熱をきっかけに、急性腎障害や意識障害につながらないとも限りません。そのため、緊急性はないですけれども、積極的にカルシウムを下げるということで薬を開始することも具体的に検討すべきと思います。

山内　その場合はシナカルセトが第一選択薬なのでしょうか。

竹内　現状ではシナカルセトもしくはエボカルセトの効果が確実であるということから見ても、まずそれを試してみるということだと思います。ただし、シナカルセトという薬は非常に消化器症状の出やすい薬なので、いきなり通常使う量を処方しますと、気持ち悪くてのめないとおっしゃる方が多いので、ごく少量からゆっくり始めるのがよいと思います。エボカルセトは比較的消化器症状が少なく、使いやすくなっています。

山内　この質問でも、カルシウムが正常化していく過程で食欲低下、体重減少があるということです。これはむしろ薬の副作用かもしれませんね。

竹内　そこは何とも言えませんけれども、可能性はあるかもしれません。

山内　あと、薬価が高いというのはいかがなのでしょうか。

竹内　患者さんからも時々、薬の値段のお話がありますし、長期的に使う上でやや慎重にならざるをえないところもあります。

山内　次に基本的な骨粗鬆症への対応ということですが、これもいろいろな薬があって、選択がなかなか難しいのですが、副甲状腺機能亢進症に関してはどういった薬を推奨されていますか。

竹内　現在までのところでは、経口のビスホスホネート薬に関しては、副甲状腺機能亢進症であっても骨密度の上昇が期待できるということがわかっています。そのため、標準的には経口のビスホスホネート薬がよいと思います。また、なかなか経口薬の内服が難しい方もいらっしゃいますので、皮下注射のデノスマブが考慮されることもあります。こちらも効果が期待できると考えられています。

山内　ビスホスホネートはのみにくさで代表的なものなのですが、ある程度積極的に用いていかないと、将来的にはけっこうたいへんになってくるということでしょうか。

竹内　副甲状腺機能亢進症で骨折のリスクは２～３倍くらいに上昇しますので、できる限り積極的に骨粗鬆症の手当てはしていただいたほうがよいと思います。

山内　この質問で、イバンドロン酸Naが出てきていますが、これはどういう薬剤でしょうか。

竹内　イバンドロン酸Naもビスホスホネート薬のひとつで、月１回の内服の製剤と、月１回の静注の製剤があります。腎障害が懸念される場合には内服のほうが無難ではないかと思います。

山内　どうもありがとうございました。

僧帽弁逸脱症

ウェルエイジング京橋循環器クリニック院長
赤　石　　誠
（聞き手　池脇克則）

僧帽弁の逸脱による閉鎖不全症の場合、前尖の逸脱か後尖の逸脱か、聴診所見でわかるのでしょうか。ご教示ください。

＜香川県開業医＞

池脇　弁膜症の聴診という質問をいただきましたが、こういうときには必ずといっていいほど先生に来ていただいています。今回は、僧帽弁逸脱による閉鎖不全症ということで、もちろんエコーをやれば詳細な情報が得られるかもしれませんけれども、やはり聴診によってある程度見極めたいという質問です。僧帽弁逸脱、あるいはそれに閉鎖不全を合併するのはけっこう頻度が高いと聞きましたけれども、どうなのでしょうか。

赤石　最近、リウマチ性の弁膜症というのは日本ではほとんど見られなくなりました。リウマチ性の弁膜症という患者さんは、海外から移住してきた方とか、非常に高齢の方ということで、従来のように30代、40代はほとんどないと思います。そうすると、必然的に僧帽弁の逆流を呈するのはやはり逸脱というものが多いと思います。

逸脱と腱索断裂は非常に似た病態で、逸脱が高じて腱索断裂を起こす場合もあります。ですからacute on chronic、ずっとchronicの僧帽弁逆流があって、それにある日突然、腱索が断裂して症状が出てくるという場合もあると思います。

池脇　そういう変化によって、場合によっては弁が断裂する。断裂するのは腱索のほうなのですね。

赤石　腱索のほうですけれども、逸脱している人が断裂につながる場合が多いのだろうと思います。逸脱をするのは弁自体の変化が起きている。粘液腫様の変性などが起こり、それが腱索まで及んでいる。また逸脱しているだけに腱索に加わる張力が大きくなって

いることや、弁自体が大きくなっている場合もあります。

もう一つは、僧帽弁の弁輪と左室の間の連続性が失われているというような症例もあります。結合織の異常がある人。いずれの場合でも弁自体が粘液腫様変性を起こしています。粘液腫様変性の中にもいわゆるバーロー症候群と名付けられた僧帽弁の異常は、エコーで見ると、非常に大きな弁がバクン、バクンと動いていて一見して異常とわかる所見があって、それが逸脱ということで注目されたのが始まりではないかと思っています。そういうところから僧帽弁逸脱というのがエコーの病名として上がってきたのだと思います。

弁輪を越えて弁腹がどこまで落ちこんでいるか。billowingだとか、prolapseとか、いろいろな定義を定めてエコーの所見を分類しているわけですけれども、結果的に臨床的に重大になるかどうかというのは、僧帽弁の逆流がどのぐらい起きているかということにつながるのだと思います。

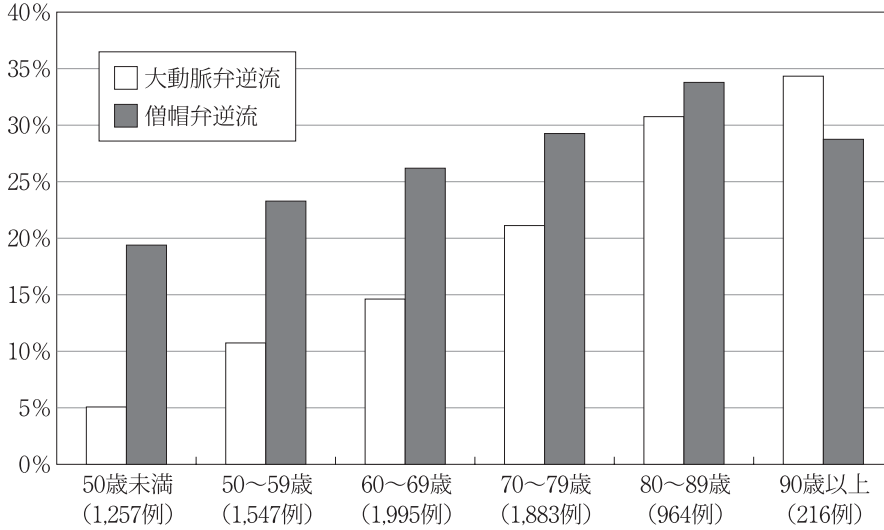
池脇　弁の構造が変化するけれども、血行動態がどう変化するかがひいては予後にも影響するということですが、今、粘液腫様変性と言われました。不思議だと思うのは、高齢者で増えている大動脈弁の硬化は動脈硬化に近いような変化が起こっていて、こちらは全然違うことが起こっている。

赤石　そうですね。ただ、大動脈弁の逆流と僧帽弁の逆流というのを、横軸に年齢、縦軸に逆流量の重症度を取ってプロットしてみると年齢と弁の逆流の頻度の関係がわかります。軽度僧帽弁逆流の頻度は年齢と無関係なのですが、大動脈弁逆流の場合には年齢とともに増えてくるのです（**図**）。ですから、動脈硬化が出てきて弁が硬くなってくる。ASではなくてARのほうですけれども、そういう変化が出てくる。ところが、僧帽弁は年齢と関係なく、20〜30％くらいの人にあるのです。それは年齢が増えても変わらないのです。ということは、先ほど言った加齢による変化というのが出やすいのが大動脈弁で、持って生まれた弁の性状が出てくるのが僧帽弁逆流ではないか。僧帽弁というのは、弁輪とか腱索とか弁葉とか、いろいろなものからできていますので、例えば左室が大きくなってくると逆流が出てくる。

もう一つ、加齢によって起きてくる僧帽弁逆流の代表的なものが心房細動です。心房細動が出てくると、MRが出てくる人がいます。これを心房性の僧帽弁逆流、atrial MRというので、最近話題なのです。高齢者が増えてきたので、心房細動が増えてきて、心房性のMRが注目されています。どのようにして心房から来るMRに対応するかが話題になっています。

池脇　今回の質問の先生は、僧帽弁逸脱で閉鎖不全を起こしている。前尖

図　北里研究所病院（1998年１月～2001年６月の7,862例）における軽度の弁逆流の頻度



左室拡大のない症例の弁逆流の頻度を示した。大動脈弁逆流は年齢とともに増加することが示されている。この年齢との関係は僧帽弁逆流よりも大動脈弁逆流で明確である。

（赤石誠「健常者の弁逆流と虚血性心疾患の弁逆流」心エコー２：914-920、2001）

なのか、後尖の逸脱なのかまで聴診で見極めたいとのことです。できるのでしょうか。

赤石　それは理論的に可能だし、実際にそうです。丁寧な聴診をすると僧帽弁逆流の雑音が、僧帽弁逆流は腋窩に放散すると昔の診断学には書いてありますけれども、ほとんど前尖がずれて、リウマチ性が多かったのです。それで逆流が左房の後壁に当たっていた。その後壁が腋窩につながっていく状況、すなわち後尖が退縮して、前尖が大きくなっていくために起きたものがリウマチ性だったのです。前尖が逸脱してくる状態も同じようなジェットの偏在性が来ますので、そういうときには左房の後壁にジェットが当たります。逆流性雑音は一番心尖部が強いのですが、それをずっと追いかけて、前胸壁のほうに聴診すると雑音が聞こえなくなってきて、腋窩のほうにいくと雑音が強く残ってくる。これは腋窩に放散するので前尖の逸脱だなと。逆に、前胸壁のほうに追いかけてくると雑音が聞こ

えてくる。これが後尖の逸脱になります。

池脇　まずは心尖部で聴くにしても、そこから場所をずらすことによって、弱くなるか強くなるかで、前尖か後尖かがある程度わかる。

赤石　そうですね。ジェットの向きがどっちになるかということだと思います。どういうことかというと、前尖の逸脱はジェットは後ろ向きに、後尖の逸脱はジェットは前に向くわけです。ところが、前尖と後尖だけではなくて、僧帽弁というのはご存じのように、後尖にはmedial scallop、middle scallop、それからlateral scallopの、３つscallopがあるわけです。前尖も内側と外側と真ん中がある。Ａ１、Ａ２、Ａ３と名付けています。

一番典型的なのは後尖逸脱で、middle scallop（Ｐ２）が逸脱し逆流を起こします。このときは雑音は心尖部から前胸部にかけて放散します。一方、逸脱が交連部のcuspの場合、逆流の向きが真横になります。この場合は逆流ジェットは後壁のほうに這っていくこともあるのです。前尖と後尖と両方逸脱している場合などは逆流の方向は様々になります。ですから原則的には先ほど言ったとおりですが、逸脱の程度や、前尖後尖の逸脱のバランスによって雑音の放散は微妙に違ってくる。それはエコーで確かめないといけないと思います。しかし、どちらか予測しながらエコーをとるということは大事です。

池脇　逸脱による閉鎖不全で、前尖か後尖かという質問なのですけれども、例えば健康診断で心雑音を指摘されたということで受診された。そういう状況で、臨床実地の先生が聴診するときには、逸脱による、あるいは逸脱による閉鎖不全までいっていないような状況は、収縮中期のクリックが特徴的だと聞きます。そのあたりを注意しながら聴くというのが大事なのでしょうか。

赤石　とても大事だと思うのは、クリックがあるMRというのは逆流が収縮期の後半だけに生じるので逆流は少ないのです。Ⅰ音とⅡ音が、Ⅰ音がはっきり聞こえて、それから間を置いて始まる雑音です。普通の僧帽弁逆流というのはⅠ音からつながってしまいますから、Ⅰ音が消えてしまうのです。Ⅰ音がはっきり聞こえたということはmid-systolic clickがあるのだと。逆にいうと、そのときには心雑音が聞こえない部分、心尖部は逆流が強いですが、ちょっと前にずらしてみると逆流が消えてきます。クリックだけがトトト、トトトと、音が３つ聞こえます。late-systolic murmurのものは逆流が収縮期の半分しか起きていないわけですから、僧帽弁逆流の量が少なく、負荷としては少ないと判断します。

池脇　私はそういうところまで聴診したことはありませんけれども、例え

ば先生でしたら、これはクリックがあるなといったときに、閉鎖不全があるかどうかを、体勢を変えることによって心臓に負荷をかけて音が強弱になるかどうかまでやられますか。

赤石　僧帽弁逆流では、運動負荷は逆流の程度を変化させると思うけれども、体位の変化はあまり変えないと思います。例えば、閉塞性肥大型心筋症などの場合は体位変換により静脈還流量を変えることによってSAMが増強されてMRが強くなることがありますけれども、普通の僧帽弁逆流の場合には運動負荷によって逆流がどう変化するかは予測不可能なのです。逆にいうと、僧帽弁逆流で症状があって、安静時には大したことないと思った人であっても、症状が強い場合には運動負荷の心エコーをお勧めします。そうすることによって、我々が考えもつかなかった機序での逆流が出てきて、これは弁形成の手術をしたほうがいいという場合もあるのです。運動負荷エコーというのは保険収載されていますので、ぜひやっていただきたいと思います。

池脇　心エコーの前に聴診をして頭を働かせることを教えていただきました。ありがとうございました。

GERD

東京大学医学部附属病院予防医学センター長
山　道　信　毅
（聞き手　池田志孝）

Gastro-Esophageal Reflux Disease（GERD）についてご教示ください。
＜東京都勤務医＞

池田　Gastro-Esophageal Reflux Disease、GERDについて質問が来ているのですが、いったいどのような病気なのでしょうか。

山道　GERDというのは、胃にある内容物が食道のほうに逆流して、それで引き起こされる様々な病態を言います。実際、胃内の内容物が逆流して起こす病気すべてを言うのですが、その中でも胃酸が引き金になって起こる病態がメインだと考えられています。

池田　症状としてはどのようなものでしょうか。

山道　かなり多彩な症状が出るのですが、代表的な症状は胸やけ症状と酸逆流の２大症状です。ただ、これ以外にも、食べ物がつかえる感じがするとか、胸が痛い、喘息のような咳が続くなど、様々な症状が出現します。たまに狭心症と間違えられたりします。症状からGERDにすぐに結びつかない症例も少なからずあると考えられています。

池田　人によっては、自分は狭心症ではないかと心配される人もいらっしゃるのですね。

山道　実際に循環器内科をまず受診されるケースもありますね。

池田　その症状というのは、例えば１日のうちでいつごろ出てくるものなのでしょうか。

山道　一番多いのは夜間から朝方です。この時間帯は横になって寝ているため、重力の問題もあって逆流が起きやすいことと、もう一つは夜間は唾液分泌がほぼ止まってしまうため、食道から胃への唾液の流れも止まってしまうので、この時間帯の症状が一番多いと考えられています。あとは、ストレスが強まる時間帯ということで、日中

や平日の仕事中などに出る方もいらっしゃいます。また、食事中〜食後には胃の内圧が高まるため、ここも症状が出やすい時間帯です。

池田　非常に難しい病態ですね。日本でこの症状を訴える方は増えているのでしょうか。

山道　日本人の胃酸の濃度がどんどん上がってきていることが知られていて、それと間違いなく関連していると予想されていますが、逆流性食道炎やGERDも増え続けています。我々の施設で行ったデータでは、1990年代初めには逆流性食道炎は２％ぐらいの頻度でした。これは人間ドックのデータですが、それが2010年以降は22％ぐらいと、10倍以上の頻度まで増えていました。通常の人間ドックを受ける健常者のデータからも明らかですが、増え続けている病気のひとつです。

池田　どうして増え続けているのでしょうか。

山道　これは様々な理由がいわれているのですが、一つはストレス社会が加速してきて、胃酸が濃くなってきているということ。あとは胃内で、日本人の場合、ピロリ菌を持っている方がすごく少なくなっていることも原因のひとつです。ピロリ菌がいると慢性胃炎によって胃粘膜の萎縮が起こって、胃酸の分泌量が減ることが知られています。今、日本ではピロリ菌がいない方が多くなってきていますので、その結果として胃酸が濃くなってきています。

もう一つは、高齢社会を迎え、胃と食道のつなぎ目の部分が緩い方が多くなってきていることも、逆流を引き起こしている原因だといわれています。

池田　食生活との関係はいかがですか。

山道　食生活では、胃酸分泌を刺激する食物、あるいは胃の中にたくさん食べ物が入ってしまうような状況はリスクが高いといわれています。好ましくない食習慣、特に最も大きく影響しているのは、夜食べてすぐに寝てしまうことだといわれています。夜食べる「夜食」、それから「大食い」と「早食い」、この３つの悪い食習慣を避けるべきとされています。

池田　日本人の典型みたいですね。

山道　そうですね。ただ、昔と比べると、外に飲みに行かれる方が減っているため、食習慣自体が国民全体で悪化していることはないと思われるのですが。

池田　例えば、夜寝る前、何時間ぐらい空けて食事をしたほうがいいのでしょうか。

山道　理想的には横になって寝る３時間前に食事を終えていただくのが理想と考えられています。ただ、なかなか難しいので、実際の臨床では「２時間空けてください」と伝えているのが通常です。

池田　外から帰ってきて、いきなりお酒を飲みながら食べて、そのままころっと寝てしまうというのはいけない。

山道　それはGERDには一番望ましくない生活習慣ですね。

池田　肥満との関係はいかがなのでしょうか。

山道　逆流が生じるメカニズムとしては、胃側＝おなか側と、食道側＝胸側の圧力のバランスで決まる部分が大きいです。肥満が進んで、腹圧が高くなって胃を圧迫してしまうと逆流が生じやすくなります。このため、減量することは逆流を抑える効果があると考えられています。

池田　となると、欧米人のほうが症状が強かったり、頻度が高いのでしょうか。

山道　はい。欧米のほうがはるかに肥満の方が多いので、わが国も含めたアジア圏と比べると、欧米は逆流を起こす方が圧倒的に多いです。

池田　NERDというのがあるとうかがったのですが、これは何なのでしょうか。

山道　GERDといわれる逆流で生じる病態のうち、内視鏡で異常があるものを逆流性食道炎、内視鏡で異常所見が認められないけれども症状があるものをNERDといいます。NERDというのはnon-erisive reflux diseaseの略で、びらんがない胃食道逆流症という意味ですが、実はこのNERDの方々が非常に多いことが今、わかっています。

池田　NERDの診断は内視鏡的なことだけではなくて、患者さんの症状プラスですね。

山道　NERD自体の診断は実はかなり難しいのです。一般には先ほどお話しした逆流症状とか胸やけ症状があるかどうかと、内視鏡で異常がないことでおおむねの診断はできるのですが、正確に診断する場合は、食道内に本当に逆流が生じてきているか、pHモニタリングという特殊検査を行うことが必要になります。ただ、そこまでやらなくても、症状と内視鏡所見がないことで、おおむねの診断はできるようになっています。

池田　NERDとGERDはどちらが多いのですか。

山道　わかりやすく言うと、NERDと逆流性食道炎を合わせるとGERDになります。逆流性食道炎自体も多いのですが、NERDの患者数はこれをやや上回ります。これはわが国だけでなく、世界のほとんどの先進諸国で同じ傾向が報告されています。

池田　NERDも頭に置いておかなければいけないのですね。

山道　そうですね。昔は内視鏡検査で異常がないと「病気がありません」と帰されてしまう方が多かったのですが、これを見落としてはいけないということが、専門医の間では常識になっています。

池田　GERDがあって、以前ならこれは良性のものなので、あとはPPIでものんで様子を見たら、ということになるのですが、最近では考え方が変わってきているのでしょうか。

山道　以前は命にかかわらない病気と軽んじられる傾向にありましたが、最近はこの逆流性食道炎から「バレット食道」といわれる特殊な食道の変化が起こり、この部分から食道腺がんが増えるのではないかということが懸念されています。わが国ではまだあまり増えてはいないのですが、欧米諸国ではこのバレット食道から食道腺がんがたくさん発症しており、今は食道がんの半数以上がバレット食道由来の食道腺がんになっています。わが国もそのような症例が増えるのでは、と現在懸念されています。

池田　食道であれば、扁平上皮がんですよね。バレット食道からのがんは腺がんですね。バレット食道というのはどのような状態になっているのでしょうか。

山道　バレット食道とは、食道の下部の粘膜が胃酸で攻撃を受けて、それが治る過程で、もともと食道の扁平上皮に戻ればいいのですが、誤って胃の円柱上皮に置き換わってしまう現象を言います。このバレット食道の部分は、食道と胃の２つの臓器が移行する場所であり、分化の不安定性からがんが出やすいのではないかといわれています。胃がんに似た腺がんが食道上に出現しますが、これをバレット腺がん、あるいは食道腺がんと言います。

池田　食道の一部の細胞の性質が扁平上皮から円柱上皮になる。遺伝子発現の変化なども相まって、場合によっては腺がんになるのですね。

山道　そのとおりです。

池田　海外ではこれが多いのですね。

山道　ほとんどの欧米諸国では食道腺がんが食道がんの50％を超えています。

池田　今、日本の食道がんはどれぐらいですか。

山道　食道がんになる人は年に２万2,000人程度、亡くなるのは半分の１万1,000人程度です。日本では現在も、喫煙や飲酒がリスクファクターである扁平上皮がんが90％以上を占めています。食道腺がんはまだ５％以内であり、今後増えるかどうかはわからないところですが、慎重に経過を見ていく必要があります。

池田　それも合わせて考えますと、例えばGERDなど診断がついた方は内視鏡的にどのようなフォローアップの経過をするのでしょうか。

山道　ここはまだ専門医でも意見が分かれているところですが、少なくともバレット食道が大きく広がっている方に関しては、がんのリスクを考えて、１年に１度の内視鏡を勧めるドクターが多いですね。

池田　バレット食道の面積にもよるのでしょうか。

山道　これはlong segmentとshort segmentに分類しますが、long segmentのバレット食道はリスクが高いと考えられています。long segmentは３㎝以上のバレット上皮を言いますが、これは特に危ないと考えられていますので、厳重フォローするのが今のスタンダードになりつつあります。

池田　３㎝いかなければ、例えば２年に１回とかですか。

山道　バレット食道が短い方が安全かどうかは、実はまだ意見が分かれていて、結論は医学的にもついていません。

池田　なかなか難しいですね。今後の疫学調査によることになるのですね。ありがとうございました。

血尿・尿潜血陽性者への対応

埼玉医科大学腎臓内科教授
岡　田　浩　一
（聞き手　池脇克則）

職場健診で検尿は必須ですが、その検尿で軽微な血尿、あるいは尿潜血のみ陽性の方は割合多く見られます。専門医受診でも異常なし、体質的血尿、菲薄基底膜症候群などで経過観察でよいと言われます。多くはその後も血尿、尿潜血は持続するため、再度の受診チェックを勧めても、どうせ「異常なし」と言われるとのことで、なかなか受診してもらえません。この場合、血尿の増強や蛋白尿出現のない限り、検診での経過観察継続でよいのかどうかご教示ください。

＜奈良県勤務医＞

池脇　血尿の質問をいただきました。どういう状況かといいますと、健診で尿潜血のみの陽性を多く見ますと。こういう状況、いわゆるチャンス血尿は健診での頻度は高いように思うのですが、どうなのでしょうか。

岡田　女性は特に多いですし、高齢女性だと、ある報告では30％近くの方が何らかのかたちで尿潜血陽性を指摘されるといわれています。その方々が皆さん、何か腎臓や尿路系に病気を持っているというわけではないので、適切に病気をお持ちの方をスクリーニングしていくプロセスが重要だと思います。

池脇　多くないにしても、一部の方は尿路系に疾患をお持ちなので、それをいかに効率よく見つけ出すか。チャンス血尿に対する健診での対処の仕方という話になるかと思うのですが、ガイドラインでも目安はあるのでしょうか。

岡田　多くの健診では検尿は試験紙法によって検査されますので、血尿といっても潜血反応です。ですので、本当に赤血球が尿中に出ているかどうかを再検査する必要があります。なので、健診で尿潜血陽性という指摘を受けた

場合には、なるべく二次検査として尿沈渣を受けていただきたいと思います。尿沈渣で赤血球が出ているならば血尿ですし、その血尿のタイプ、赤血球の形を見れば、その血液がどこから混入したかがある程度わかります。例えば、昔は変形赤血球といったのですが、今は糸球体型赤血球と呼ばれる、形が崩れた赤血球が主体の血尿の場合には、糸球体の病変から血尿が起こっています。いわゆる糸球体腎炎と呼ばれる病気の可能性が高く、腎臓内科の先生にご紹介いただく必要があります。糸球体性血尿ではなくて、糸球体を通っていないような、形が崩れていない赤血球が混入している場合には、泌尿器系の病気である可能性がありますので、一度は画像診断等の検査をしていただく必要があると思います。

池脇　その方がどういうところで健診を受けたかにもよると思うのです。私自身は産業医をやっていますが、健診で引っかかった人を会社のレベルで見たときに、尿検査の再検査と沈渣は、その職場レベルで行ってもいいのでしょうか。

岡田　二次検査をどこで行うかは特別ガイドラインでも推奨はありません。ガイドラインで推奨しているのは、二次検査は尿沈渣を調べること。尿潜血反応を繰り返していても、それから先に進まないのです。ですので、尿沈渣を適切に調べて、腎臓内科的な病気なのか、泌尿器科的な病気なのかをまず見分けることが重要になります。

池脇　そうすると、再検査をして尿潜血が陰性である、あるいは沈渣で赤血球が見られないというか、正常は一視野に５個未満などの場合には、そこで、それ以上の精査は必要なしと考えてよいのですか。

岡田　その場合は、１年後の健診での再検でよいわけです。もし赤血球が認められた場合には一度はやはり検査をしておくべきだと思います。それも侵襲の高い検査ではなくて、尿細胞診と超音波の検査を一度しておき、そこで何か異常が見つからなければ、あとは年１回の健診を受けていただき、同程度の血尿ならば精査は必要ない。それ以降は、肉眼的な血尿が出るとか、泌尿器系に痛みや頻尿といった何か自覚症状を認めるとか、もしくは蛋白尿が出てくるといった変化がない限りは、年１回の健診をしていただくだけでよいとガイドラインに示されています。

池脇　尿潜血のありなしが一番大きいとは思うのですが、健診の場合には本人の自覚症状のありなしとか、例えば高血圧が合併しているかどうか、喫煙があるかどうか、このあたりの積算値を見ると、膀胱がんのリスクがあるかどうか、多少考慮に入れたほうがいいのでしょうか。

岡田　糸球体型ではない、正常な形をした赤血球が混入しているタイプの

血尿が陽性の方に関して、もし尿路系のがんリスク因子を持っている場合、超音波検査や尿細胞診だけではなく、膀胱鏡の検査が推奨されます。先ほどおっしゃったように、膀胱がんのリスク因子は、男性でいうと40歳以上、あとは喫煙、発がん性のある有機溶剤の使用歴や化学療法を受けた既往がある方、そういった方は膀胱がんのリスクがあるので、膀胱鏡を一度は受けることが重要になります。

池脇　ちょっと話が戻ってしまうのですが、尿潜血反応は女性に多いということですが、女性は生理があります。月経血が混入したために陽性、あるいは特に若い人では健診前に激しい運動をして、陽性になるという方もいるのでしょうか。

岡田　その通りです。そのため、再検査でもし血尿そのものが陰性であれば、それ以上の精査は不要です。

池脇　再検査で、潜血が陽性で、なおかつ赤血球が認められた。一度泌尿器科に診てもらったほうがいいということですが、泌尿器科ではどのような検査で進めていくのでしょうか。

岡田　リスクのない方に関しては尿細胞診と超音波検査です。先ほど申し上げたような膀胱がんのリスクのある方に関しては、膀胱鏡を行うことが推奨されています。

池脇　今回の質問では、そうやって専門医を受診して異常がなかった。そこで、体質的血尿あるいは菲薄基底膜症候群で経過観察でいいのではないかといわれているということで、何か器質的なものを除外されてつく疾患と考えてよいのでしょうか。

岡田　体質的血尿と菲薄基底膜症候群というのは、実は尿沈渣上の赤血球の形態が異なっているので、どこまで精査を受けているのかは明らかではないのです。先ほど申し上げましたような腎臓内科的、もしくは泌尿器科的な精査をして異常がないならば、年１回の健診における検尿を受けていただき、何か新たな変化がなければ、それ以上の精査を繰り返す必要はないとされています。変化とは、繰り返しになりますが、蛋白尿が出てくるような場合には腎臓内科的な病気に進展している可能性がありますし、肉眼的血尿が出たり、尿排泄の際に痛みなどの自覚症状を伴うような場合には泌尿器科的な疾患に進展してきた可能性がありますので、その際には改めて精査をする必要があります。

池脇　非糸球体性の尿路系の血尿で一番怖いのはがんだと思うのです。突然肉眼的な血尿で始まるものだけではなくて、顕微鏡的なもので無症候性で始まることもけっこうあるのでしょうか。

岡田　肉眼的血尿をきっかけに尿路系の悪性腫瘍が見つかる確率は高いのですが、顕微鏡的な血尿レベルで早期

の泌尿器系のがんが見つかることもあります。一度は精査をすることが重要かと思います。

池脇　質問では、異常がなくて経過を見ているけれども、再検査がおろそかになりがちだということなのです。確かにそういう気持ちになるのはわかるのですが、異常がなくても、定期的に再検査、経過観察を行ったほうがいいのですね。

岡田　一度きちんと精査を受けて、その時点で何も病的なものが見つからない血尿に関しては、年に１回の健診の際の検尿によるフォローアップでよいとガイドライン上で示されています。もちろん、かかりつけ医のところで検尿をされる場合も、年に１回行えばいいです。

池脇　悪性腫瘍由来の場合には、最初は軽微でも、だんだん症状が強くなってきますので、経過中に発展する可能性が高いのでしょうか。

岡田　はい。ですから、蛋白尿が出るか、肉眼的血尿が出るか、そのどちらかが次の精査を行うきっかけになることが多いと思います。

池脇　血尿は本当に頻度が高くて、すべて専門医に投げても、専門医も困るだろうし、かといって、まあまあいいでしょうというわけにもいかないという意味で、今回のお話は役に立ちました。ありがとうございました。

サルモネラ菌陽性患者の治療

飯塚病院感染症科部長
的　野　多加志
（聞き手　池田志孝）

食品製造、および給食関係者が定期的な便検査でサルモネラ菌陽性といわれたと来院されます。感受性検査などはしておらず、陽性では仕事ができないとのことですが、本院で再検査、培養するには１週間ほど時間がかかります。とりあえず内服治療を希望される患者さんに投与すべき第一選択の抗生剤は、何がいいのかご教示ください。

＜愛知県開業医＞

池田　的野先生、食品製造、および給食関係者が定期的な検査を受けて、サルモネラ菌が陽性になったということですけれども、定期的な検査というのはどういうことなのでしょうか。

的野　これは食品衛生法に記載がありまして、食品取扱者が定期的に検便といわれる便培養検査を行っている状況と推察します。食品衛生法には、頻度や対象者の明記等はないですが、各種指針やマニュアル、基準等があります。例えば「食品事業者が実施すべき管理運営基準に関する指針」では、保健所から検便を受けるべき旨の指示があった場合、食品取扱者は必ず検便を受けることという指針があります。また、「大量調理施設衛生管理マニュアル」は、１回300食以上、もしくは１日750食以上を提供するような食品取扱者に対するマニュアルですけれども、月１回以上の検便検査、必要に応じて10～３月にはノロウイルスの検査なども含めるというようなものもあります。「学校給食衛生管理の基準」では、月２回以上の便培養という記載があります。

原則、条例や企業間の取り決めなどもありますが、細菌性赤痢やサルモネラ属菌、腸管出血性大腸菌などを検査されていることが多いようです。

池田　マニュアルによって、月１回か、あるいは月２回検査しているわけ

ですね。

的野　そういうことになります。

池田　その頻度でやっていますと、この来院された方はあまり時間がないという感じですね。

的野　そうですね。

池田　とりあえず治療してほしいということなのですけれども、サルモネラ菌といっても何種類もありますよね。どのようなものがあるのですか。同じ扱いなのでしょうか。

的野　サルモネラ菌といいましても幅広くいろいろな菌が含まれています。大きく２つに分けると、１つは腸チフスやパラチフスAの原因となるヒト特異的に感染する菌、もう１つが非チフス性のサルモネラ属菌といわれている、主に動物やは虫類などに感染している菌に分かれます。

前者のチフス菌、パラチフスA菌はヒト特異的に（ヒトにのみ）感染するような菌で、主に人間の中に入り込んで菌血症を起こします。しかし、もう一つの非チフス性サルモネラ菌は動物に親和性がありますので、例えば加熱が不十分な卵とか鶏肉や豚肉、場合によってはペットのは虫類やミドリガメなどからの感染例もあります。そういったものに接触もしくは食してヒトが感染したり、保菌するような特徴を持っています。ですので、サルモネラ菌というお話であっても、大きく今の２つに分かれています。

池田　チフスといいますと、東南アジアのほうから来る輸入感染症ですが、そういったものは、例えば食品衛生法などで調べると、実際出てくるものなのでしょうか。

的野　確かに、チフス菌、パラチフスA菌は現状では輸入事例が多くて、南アジアや東南アジアからの輸入が主です。ただし、この菌の特徴として、感染した後、ある一定の割合、文献上は１～６％程度保菌する可能性があるといわれています。非チフス性のサルモネラ菌の場合の保菌率が0.2～0.6％といわれていますので、感染という意味ではチフス菌、パラチフスA菌のほうが、より食品取扱者にとっては重要な菌になると思われます。

ですので、こちらに関しては感染症法の３類感染症に別途指定されていまして、病気を発症している方および医師が保菌者を診断した場合に、直ちに保健所に届け出た上で公衆衛生上、管理していくというのが日本の方針になっています。

池田　ということは、サルモネラ菌陽性ということになると、もっと細かく、感受性まで調べて、それから検討するということが望ましいわけですね。

的野　そうですね。実際に院内施設で検査をされている医師や、外注というかたちで外の企業に検査を出されている医師もいると思うのですけれども、サルモネラ菌群が検出された場合に、

診断でO抗原群というのが横に付記されています。そのO抗原群の２群がパラチフスA菌、９群の一部がチフス菌である可能性がありますので、その付記されているコメントをよく見ていただいて、腸チフスやパラチフスAを疑う場合は、ある一定の知識を持たれている専門医に相談されたほうがいいと思います。

池田　そうですよね。恐ろしいと思ったのは、ずっと潜伏して排菌する方たちが少なからずいるということですね。

的野　東京都のデータがあるのですけれども、食品取扱者に限ったデータではありますが、サルモネラ属菌の保菌率は0.06％、つまり10万人に60人程度いるといわれています。十分な食品の加熱や、は虫類やペットをさわった後の手洗いというところを日ごろから徹底していただくということが、予防上非常に大事だと思います。

池田　次の質問で、感受性などはわからないのだけれども、とりあえず内服治療をしたいと患者さんが言った場合、どうしたらいいのかというのですけれども、このあたりはどうなのですか。

的野　患者さんにとってはけっこう切実な問題でして、特に先ほどの３類感染症に分類されている腸チフスやパラチフスの場合は、便培養で陰性を確認するまで就業制限となりますし、非チフス性のサルモネラの場合も治療終了後48時間経過したところで便培養の陰性を確認した上で就業を許可するという施設が多いのが事実です。ですので、食品をお取り扱いになられている方々からすると、とにかく早く治療してほしい。そして職場復帰したいという考えをお持ちで受診される方々が多いのが実情だと思います。

池田　感受性検査もしつつ、これは確率論になりますが、一番よく効くようなものを出していくということになるのですけれども、例えばどのようなものを処方されるのですか。

的野　まず症状がある方と、ない方に大きく分かれます。症状がある方で、腸チフスやパラチフスについて、主に感受性がある場合には第一選択薬としてフルオロキノロンを使うことになります。しかし、輸入事例として南アジアから日本に入ってくるような場合はフルオロキノロン耐性も多いですので、現状ではセフトリアキソンや、保険適用はないのですが、アジスロマイシン等を使いながら治療する方法があります。

別途症状のある非チフス性サルモネラの場合は、主に下痢をきたすことが多いのですけれども、抗微生物薬適正使用の手引きというものを国が発行していまして、軽症や中等症で免疫が正常な方の場合は自然軽快するので経過観察でいいと書かれています。ただし、

別途、入院を要するような重症者や免疫不全者は、先ほど申し上げたような抗菌薬を使用するということになります。

今回の質問に関しては症状がある方ではなく、症状のない、いわゆる保菌患者さんの受診と思われます。こちらに関しては、腸チフスやパラチフスの場合はかなり専門的な知識が必要になります。例えば、慢性保菌という１年以上ずっと保菌しているような方もいらっしゃいます。

池田　すごいですね。

的野　その方の場合は難治性のことが多くて、感受性に合わせてフルオロキノロンやST合剤、アンピシリンなどを約１カ月間、内服していただくこともあります。おそらく今回の質問は、非チフス性サルモネラ属菌の事例だと思われるのですが、その場合は、感受性がある程度保たれていることが多いという判断のもと、フルオロキノロンやアジスロマイシンなどを５～７日間投与することが多いです。

ただし、先ほども申し上げましたとおり、アジスロマイシンは保険適用がありませんので、その点、注意した上でご処方いただければと思っています。

池田　こういうお仕事につかれている方々は、経過観察しろといわれても時間がかかってしまいますよね。どうしてものみ薬をのんで早く復帰したいという気持ちはわかるのですけれども、経過観察というのはどのくらいをみるのでしょう。

的野　一般的には治療を終了した後に、48時間以上空けて便培養検査を再検しまして、その検査で陰性を確認できたら就業可能という基準を設けているところが多いです。

池田　48時間ですね。ということは、例えば治療を１週間した場合、９日間はしょうがないということですね。

的野　そうですね。しかも、便培養検査の結果が出てくるのがさらに１日から数日遅れることがあります。ですので、診断された方は、たとえチフスやパラチフスでなくても10日～２週間ほど、就業制限となることが多いと思います。

池田　そういう方がいらしたときは、「どんなに急いでもこのくらいはかかるんだよ」と最初に申し上げておいたほうがいいということですね。

的野　そのとおりだと思います。患者さんにとっては切実な問題で、仕事にいつ復帰できるのかという悩みを抱えた上で来られていると思いますので、その情報提供は非常に大事だと思います。

池田　どうもありがとうございました。

急性感染症の迅速診断キット

国立国際医療研究センター国際感染症センター
山　元　　佳
（聞き手　池田志孝）

外来診療で容易に用いられる急性感染症の迅速診断キットについて、最近の知見をご教示ください。
1．対象となる疾患と代表的な製品、価格
2．使用上の注意点（年齢、使用のタイミング、結果の評価など）
＜埼玉県開業医＞

池田　今回は外来診療で用いられる急性感染症の迅速キットについて最近の知見をご教示くださいということです。たくさん種類があると思うのですが、どのようなものがよく使われるのでしょうか。

山元　一般的には呼吸器系のウイルスが多く、最も種類が多いものがインフルエンザ、ないし小児で使われるRSウイルスとなっています。咽頭炎の鑑別のためのA群β溶連菌の迅速キットや、アデノウイルスのキット等があります。また、下痢性の胃腸炎の鑑別では、ノロウイルスやロタウイルス。アデノウイルスという迅速検査キットも販売されていますし、ほかにもマイコプラズマ ニューモニエなどの病原体の検査キットが販売されています。

池田　たくさんありますので、幾つかに限ってお話をうかがいたいと思います。例えば最近インフルエンザでは、まず患者さんがいらして、どのタイミングで、どの部位から、どのように検体を取るのがいいのでしょうか。

山元　インフルエンザに関して、発症早期はウイルスの量が少ないことが知られています。使われるインフルエンザの迅速検査キットには検出感度限界というものがあります。比較的早期、例えば12時間以内というタイミングで検査を実施すると偽陰性の可能性が高くなるという事象が知られています。検体採取は基本的には後鼻腔のほうの粘液になりますので、採取スワブを鼻

から挿入し、後鼻腔の壁に付くところで少し時間をおき、スワブに粘液をしみわたらせて取るかたちがスタンダードな取り方と思います。

池田　小さいお子さんだと、なかなか鼻の奥まで入れるのは難しいと思うのですが、何かほかに方法はないのでしょうか。例えば、紙で鼻をかんで、それをキットに回してみるとか、そういうことはあるのでしょうか。

山元　検査キットによっては添付文書上にも、鼻汁を使った検査が可能なものはありますし、十分なウイルス量が取れるというデータもあります。推奨される方法は、専用の鼻かみ紙を使って鼻汁を採取して使うことになります。小さいお子さんだと、鼻をかむことが難しいことがありますので、吸引器などで採取した検体で実施することも可能と思います。

池田　やはり気になるところは偽陰性とか偽陽性ですが、陽性率はどのくらいなのでしょうか。

山元　先ほどの話のとおり、早期に検査をする場合とある程度時間が経ってから検査をする場合とで異なりますが、おしなべて迅速検査キットは遺伝子検査やウイルス培養等と比べて、８～９割程度の感度となっています。検査感度は高いですが、100％ではないという点は皆さんもよくご承知のところかと思います。

池田　先ほどRSウイルスのお話もありましたけれども、これはインフルエンザと似たような感じでやっていくと思いますが、A群β溶連菌はどのように検査していくのでしょうか。

山元　基本的にはまず細菌性の咽頭炎を疑うクライテリアとして、セントールクライテリアがあります。１）発熱、２）咳や鼻水などの上気道炎で見られるような症状がない、３）頸部のリンパ節腫脹、４）滲出性の扁桃炎等があるというクライテリアです。これら４つないし３つを満たすような細菌性咽頭炎の可能性が高い、ないしは少し可能性としては高い症例を検査ターゲットとします。実際に病巣がある咽頭、扁桃をぬぐって検査に出していただきます。

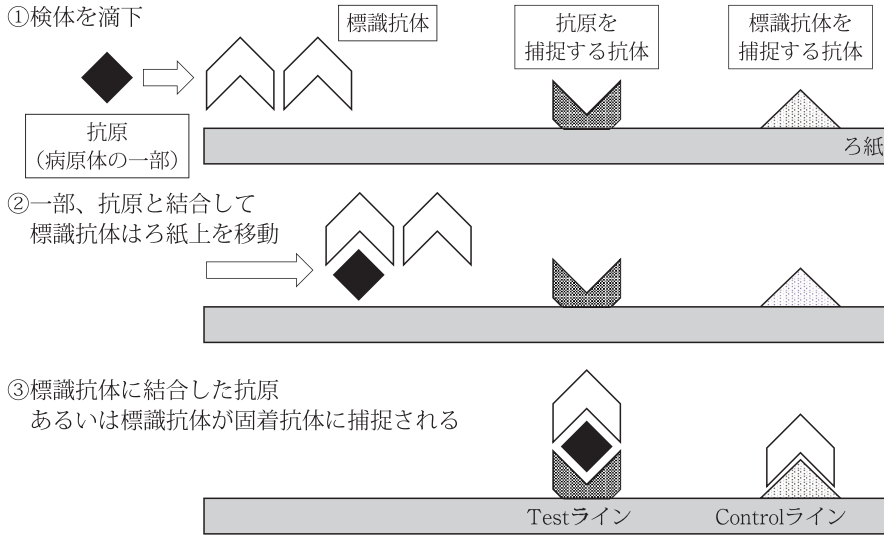
池田　ある程度細菌性咽頭炎がわかっている、あるいは疑いが濃いような方をやっていくのですね。

山元　そうですね。ただ、アデノウイルスとか、ウイルスであっても、けっこう似た病像をとることもありますので、そういった疾患との鑑別を行います。A群β溶連菌以外の細菌性扁桃炎の可能性もありますので、迅速検査が陰性でも抗菌薬を処方する場合もあります。

池田　これらのキットの機序、どういうメカニズムで抗原を認識しているのでしょうか。

山元　検査キットによって異なるところもあると思いますが、基本的には

図



ウイルスないしは細菌の抗原と結合する標識抗体を作用させ、ろ紙に固着した抗体が標識抗体と結合した抗原を捕捉して、標識抗体を視認できるようにするイムノクロマト法を取るものが多いかと思います（**図**）。

池田　私も以前、インフルエンザ等で行ったことがあるのですが、陽性になりますと、反応がうまくいったラインに加えて、もう１本出てきますよね。この反応がうまくいっているというのは何を意味するのでしょうか。

山元　基本的には、先ほど流した標識の抗体がしっかりと機能していることを示します。コントロールのCというラインになっていることが多いですが、そこには標識抗体そのものを捕捉する抗体が固着されていますので、標識抗体がそこまで流れつけばラインが視認できるようになります。要は検査はうまくいっていますという印だと思っていただければいいです。

池田　それで陽性であれば２本出てくるということですね。

それからもう一つ、先ほどノロウイルスとかロタウイルスのお話があったのですが、集団の食中毒として、不思議だと思ったのは、例えば100人中何例でノロウイルスが出たという話を時々新聞等で見るのですが、これは全員行う必要があるのでしょうか。

山元　疫学調査の中で何名の患者さ

んを対象とするべきかを一律に決めるのは難しいと思うのですが、基本的には症候のある、ノロウイルスでしたら嘔吐、下痢症状のある方をターゲットにすると思います。検査の目的は原因の特定であるとか、それがどこまでの範囲に拡がり、二次・三次感染につながったかを把握することになると思います。症状がある人、ない人に対して、どこまで検査をする対象とするかはケース・バイ・ケースになると思います。

池田　例えば、学校給食でそういう集団感染があったとします。その際、給食をつくっている方が実際にノロウイルスを出しているということはあるのでしょうか。

山元　給食をつくるような大量調理施設には、全国で統一されたマニュアルがあり、そちらでは定期的なノロウイルスの検査をするという記載があります。ですので、調理施設側もそのような事例が出ないよう細心の注意をしています。ただし、そのような状況でも調理側の方から感染が伝播する可能性はあります。定期的な検査とはいえ、毎日ノロウイルスの検査をするわけにはいきませんし、ごく軽度ないし無症候の患者さんもいることを考えると完璧な予防はなかなか難しいと思います。施設に入った場合は、もしかするとそこから広がっていく可能性はあります。

池田　例えば、以前にあるノロウイルスが入ったのだけれども、また次に入ってきたとき、症状は出るものなのでしょうか。

山元　ノロウイルスは終生免疫というかたちではつかないですが、罹患して早期の段階では症状が出ないことが多いことは報告されています。基本的には何度も感染する可能性があると考えたほうがいいと思います。

池田　症状がなくて、ノロウイルスをずっと出しているだけの人はいないのですね。どういう人を経由してこれが広がったかとか、そういったことが特定できる可能性はあるのでしょうか。

山元　先ほどの例にありました給食調理施設では、無症候の方に対して検査が行われることが多いと思います。ですので、実際に無症候でウイルスを排出する方は一定数見つかりますし、そのような方からの伝播事例は報告されています。無症候者への調査が感染伝播経路を明らかにする可能性はあると思います。

池田　最後にお子さんが感染しやすいロタウイルスですが、これは何を調べるのでしょうか。

山元　下痢症の検査に関しての適応はなかなか難しいのですが、基本的には胃腸炎症状があって、その病因を調べなければいけないときに、ロタであったり、ノロであったり、アデノであったりと病原体がわかれば、それ以上の検査が不要になる可能性があります。あとは臨床的な予後を説明しやすくす

るというところでは意義があるのかもしれません。ただ、この症例であれば検査のメリットがあるというような検査指針はないと思います。

池田　例えば、あるお子さんが下痢症になって、なおかつ何か悪性腫瘍があるとか、そういった際に、下痢症の予後、あるいはどこまで症状が悪化するか、そういうものはこういった検査で推測するのでしょうか。

山元　特殊な対象かとは思いますが、血液悪性腫瘍の患者さんのような免疫不全者でノロウイルスやロタウイルスの排出が長期にわたって続くことが知られています。ウイルスの排出期間、ないしは予後予測でこの検査を実施することはありうるかと思います。

池田　ありがとうございました。

ステロイド治療における白血球数の動態

東邦大学名誉教授
東邦大学医学部炎症・疼痛制御学講座教授（寄付講座）
川　合　眞　一
（聞き手　山内俊一）

白血球数の動態についてご教示ください。

蕁麻疹、気管支炎で来院、ステロイドの点滴静注（例デカドロン3.3㎎）１回投与にて臨床症状は顕著に改善されるものの、白血球数が約２倍に増加（８時間後）、そして約５日後には正常域に復帰する。その間、血液像、血小板、好酸球など著変なく、この白血球の動態についてご教示ください。

＜愛知県開業医＞

山内　ステロイドで好中球ないし白血球が増えるというのは、国家試験レベルの話ですが、さてメカニズムは何だといわれると、なかなか知られていない気もするので、まずこれからうかがいたいのですが。

川合　ステロイドはヘンチが1948年に使い始めた古い薬で、いろいろな研究がされています。ステロイド治療時の白血球の動態を知るには、おそらくクッシング症候群のことを知るのが一番です。クッシング症候群の教科書を見てみますと、まず白血球数が２～３倍に増加するとあります。その内訳は、好中球が増加、リンパ球はむしろ減って、好酸球が減る。好塩基球も単球も減るとされています。それから、赤血球が増えることも知られていて、あと血小板も変わらないかやや増えるという報告が多いようです。だいたいこれらがクッシング症候群の末梢血の状況になります。クッシング症候群は常時過剰なステロイドにさらされているわけですが、質問のワンショットの投与と、この常時さらされている状況とは非常に似ていると思います。

山内　少し整理しますと、リンパ球、好酸球は減るけれども、好中球の増えるほうがはるかに多いので、白血球全体としては増えると考えてよいですね。

川合　かなり目立つほど増えます。

山内　そうなりますと、好中球はな

ぜ増えるのかということですが。

川合　東大医科研の田中廣壽先生が末梢血のステロイドレセプターに対するステロイドの影響についての仕事をされたのですが、その仕事の中で詳細に白血球の動態を検討されています（Tanaka H., et al. Acta Endocrinol (Copenh). 1989；121：470）。ちょうど質問の医師と同じデキサメサゾンを0.1～0.2mg/kgですから、だいたい10mg前後を健常人に静注して、その後の白血球とリンパ球の数を見ています。それを見ますと、注射前が平均2,500の好中球が7,000に増加、それからリンパ球が2,000あったのが700に減っている。まさにクッシング症候群の記載とほぼ同じような状態が短期で多数例の健常人で見られることから、この動きはまず間違いないと言えると思います。海外のレポートもほぼ同じような動きを説明しています。

山内　よく見られるように、白血球が１万を少し超えてくるイメージにだいぶ近いですね。

川合　そんな感じです。それで、そのメカニズムですが、いろいろな報告を総合してみますと、もともと好中球というのは血管内皮にへばりついているかたちで、リザーバーとしてけっこうたくさんいるのです。それがステロイドを投与することによって接着因子の発現を抑えるためにはがれてきて、それが流血中に入るとされています。その機序が白血球増加分の約６割を占めるといわれています。

山内　壁からはがれるような感じですね。

川合　はい。だから、実際の体内にある白血球の総数が増えるわけではなく、見かけ上、末梢血中の数が増えるもので、分布が変わると説明されています。それでごく短期でもそういう変化が生じる。別の機序としては、好中球は常に組織と血中を行ったり来たりしているので、組織に移行する白血球が減ることで数が増えるように見えるとされていて、それが約30％。残り10％は骨髄から動員されるといわれていて、幼弱な白血球も若干出てきますから、感染症のときほどではないのですが、若干の左方移動がある。だいたいこの３つの機序で説明されています。

山内　白血球全体として、特に好中球に関してはトータルの量はあまり変わらないということですね。

川合　体内の総数ということになると、そういうことです。

山内　機能、その他を含めて、異常な好中球は出ないのでしょうか。

川合　骨髄から動員されたものが若干幼若化していますが、はがれたものは普通の流血中のものとは別ということも知られていないので、好中球が見かけ上増えても、それが何か大きな悪さをしているわけではないと考えられています。

山内　私も実は昔から不思議だったことは、ステロイドを使うと易感染性が出てくるのに、なぜ白血球が増えて易感染性なのかという、このあたりについては、なかなか説明が難しいところでしょうね。

川合　好中球に関してはそうなのですが、リンパ球が減るのはかなり大きな要素になると思います。というのは、特にTリンパ球はかなり減っていますし、Bも最終的には減ります。よく悪性リンパ腫の治療とかリンパ球系の血液のがんの治療にステロイドが使われますが、これはリンパ系の細胞のアポトーシスを誘導して、悪い細胞を殺そうという治療の一環です。ステロイド投与後の正常リンパ球の最初の減少は、好中球同様に分布の変動、すなわちリンパ系のプールに移動することで説明されるのですが、長期に使い始めると、リンパ球そのものを壊す作用もあって、最終的には体内のリンパ球数が減ってしまいます。細胞性免疫が特に著明に障害され、さらにB細胞が減りますから抗体産生も低下します。これらは易感染性に直結する副作用になるわけです。

山内　リンパ球自体はもともと好中球に比べると少なめですから、それが多少減ると、日和見感染などを呼び寄せる可能性は十分ありうるのですね。

川合　そうですね。それが長期に続くと、HIV感染に近い病態、すなわち患者さんによってはステロイドを大量に投与しているとリンパ球の数が500くらいまで下がってくる人もいますので、やはり日和見感染のリスクの増大があると思っています。

山内　先ほどの健常者に使われたケースもですが、ワンショット、１回打ったところで見ていますが、長期使用になると、それが重なって、クッシング症候群のようなものになる。そう理解してよいですね。

川合　そうですね。

山内　ワンショットでも大量に打つ、例えばパルスみたいなものがありますね。そうしたケースと、普通に少し服用するケース、これらでの違い、dose dependencyといいますか、あるのでしょうか。

川合　実はステロイドの用量による影響を見た研究もあります。プレドニゾロン換算で20mg以上を打つと、同じ程度にこういう変化が見られます。質問の医師はデキサメサゾンを3.3mg打たれているので、プレドニゾロン20mgやコルチゾール80mgとほぼ同力価だと思うのですが、健常人にコルチゾールを50～400mg注射しても白血球数増加の程度に大きな差は認めなかったという報告があります（Fauci A.S., et al. Ann Intern Med. 1976；84：304～315）。また、患者さんにプレドニゾン20～80mg以上で治療したケースでも、明らかな用量依存性はなかったとのことです

(Shoenfeld Y, et al. Am J Med. 1981；71：773〜778)。個人差が大きいので明確には言えませんが、それ以下の場合は用量依存性があると考えてよいと思います。

山内　まだ解明が必要なところがあると思いますが、なかなかおもしろいですね。

川合　細かく見れば意外に研究対象になるかもしれません。

山内　例えばワンショットで見た研究ですと、やめてから元に戻るのは、速やかなのでしょうか。

川合　次の日に測ればほぼ元の値に戻っています。質問の医師は５日後に測られているようですが、５日を待たずに戻ると思います。ただ、デキサメサゾンは受容体につくaffinityが非常に高いので、ちょっと長く影響が続いてしまう可能性があります。そうなると、プレドニゾロンよりは影響が長くなるかもしれませんが、だいたい１日で改善すると考えていいと思います。

山内　時間単位で、おそらく１日単位でという感じですね。

川合　はい。

山内　最後になりますが、先生方のご専門の領域、炎症系ですと、ステロイドをよく使われると思います。白血球が上がってきますね。これがあると、普通、我々は感染症のマーカーとしてよく白血球数を参考にしますが、このマーカーとしての機能はなくなってしまうのでしょうね。

川合　もともと膠原病の中でも特に全身性エリテマトーデスなどは白血球数が少ないですから、これが治療によって変動したのか、途中で感染症によって変動したのか、難しいところがあり、単純には鑑別できないときがあります。そのときはCRPとか、臨床症状などほかの要素も含めて鑑別することになると思います。

山内　ありがとうございました。

成長期の減量

国立成育医療研究センター内分泌・代謝科診療部長
堀　川　玲　子
（聞き手　池田志孝）

中学校の学校健診で、20％以上の肥満の生徒を見かけますが、成長段階にある生徒の減量対策として、どのようなアドバイスがよいのでしょうか。ご教示ください。

＜新潟県開業医＞

池田　中学校の健診時に見つかる肥満ということで、この質問では20％以上の肥満の生徒と書いてあるのですが、これはどういった物差しで測られているのでしょうか。

堀川　小学生とか中学生の肥満というのは、標準身長に対しての標準体重を基本として、そこから何％体重が多いかで判断します。20％というのは、標準体重を20％超過していることになります。20％以上を肥満と定義しています。

池田　ということは、軽度肥満、重度肥満というのもあるのでしょうか。

堀川　30％までが軽度肥満で、30～40％が中等度、40％以上だと重度の肥満になります。

池田　20％以上が一般的な肥満という意味での、この20％以上ということですね。

堀川　はい。

池田　どのくらいの生徒さんが20％以上の肥満かはわかっているのでしょうか。

堀川　学年によって異なりますが、厚生労働省や文部科学省の調査でだいたいの頻度がわかっています。最近では中学生になると女子生徒は肥満が増えてきて15～20％ぐらい。一番多い学年でそのぐらいになります。男子生徒の場合には小学校の高学年から肥満のお子さんが増えてきて、やはり多い学年ですと20％程度の肥満が出てくることになります。

池田　男女で少しずつ違うのですね。成長段階にある生徒さんの肥満対策と

して減量があるのかという質問なのですが、それよりも先に生徒さんが減量しなければいけないかどうか、何か判断基準があるのでしょうか。

堀川　まず肥満に伴った合併症として、肝機能障害や高血圧、糖尿病、あるいは耐糖能異常といった生化学的な異常がある場合には、減量の対象になると思います。

池田　なかなか学校で採血は難しいですよね。そういう場合はどのように判断されるのでしょうか。

堀川　小学校や中学校で肥満健診とか生活習慣病健診というものを行っている地方自治体が多くあります。そういうところでは、肥満は体重から算出しますが、肥満度が高いお子さんの中でも、臨床所見のあるお子さんをピックアップしていきます。臨床所見の中には、黒色表皮症といいまして、首の後ろ、後頸部とか、腋窩、わきの下が黒ずんでくるような皮膚の所見がある場合は、インスリン抵抗性があるということになるので、そういう所見のあるお子さんをピックアップします。また、睡眠時無呼吸のあるお子さんはアンケート調査でピックアップするようになっていると思います。

池田　見た目、あるいは睡眠時無呼吸は親御さん等にうかがわないとわからないことですね。それで治療ということになるのですが、まずはどのような治療になっていくのでしょうか。

堀川　成人の生活習慣病の治療と同じように、まずは生活習慣を変えていただく、食事、運動療法などを導入していくようにしています。

池田　遺伝と環境で肥満になると思うのですが、家族の方にはどのようなお話をされるのでしょうか。

堀川　食事療法といっても、本人だけ食事を減らせばいいのではなく、大抵の場合、肥満のお子さんのご両親どちらか、あるいは両方が肥満である、あるいはきょうだいも肥満であることが多いので、ご家族皆さんの食事をバランスよく見直していただく。それから食事量を調査しますと、かなり食べ過ぎておられるので、そういったものを再検討していただくような栄養指導を行っています。

池田　食事の内容についてはいかがですか。

堀川　炭水化物をすごく多く取っていたり、脂質が多かったりということはあるかと思います。何よりも食べる全体の量が非常に多いご家庭が多いということが言えると思います。

池田　ある程度、食事の内容と量もご家族にお話しされるのですね。成長段階にあると、やせることで成長障害などが起こるのではないか。この質問にもそういうニュアンスを感じるのですが、その辺はどのようにアドバイスされるのでしょうか。

堀川　それは非常に重要な点で、子

どもは成長するのが仕事です。中学生になりますと、思春期の段階が進んで成長が終了しているお子さんもいらっしゃいますが、成長段階にある場合にはまず体重を減らすのではなくて、今の体重を維持していただくことをお話ししています。体重を維持していただきますと、身長が伸びてきますので、結果的に肥満度が減っていくことになり、肥満が解消していくことになっていきます。

池田　それが理想的だと思ってうかがったのですが、なかなかそのようにいかない生徒さんも多いと思います。その場合はどのような治療法があるのでしょうか。

堀川　重症の肥満で、なかなかよくならない場合は、入院して減量する場合もありますが、薬物療法は小児に導入するのはなかなか難しいところがあります。薬物も有効性が確立しているものも少ないので、まずは外来への定期受診をきちんと継続していただく。継続することで肥満度の進行に、ある程度歯止めがかけられる感じにはなると思います。

池田　そのほか何かサプリメントとか、そういったものは使われるのでしょうか。

堀川　有効性がどうかという点があるのですが、例えば内臓脂肪がすごく多いお子さんには漢方を使ったり、カプサイシンのようなサプリメントをお勧めしたりすることもあります。

池田　一方、いわゆる薬物治療が必要な生徒さんもいらっしゃると思うのです。そういったとき、小児に適応がある薬はなかなか少ないと思うのですが、先生方はどのようにお使いになるのでしょうか。

堀川　高度の肥満になってくるようなお子さんはだいたい思春期の方が多いので、その場合には成人と同じような適応として薬物を使っています。

池田　例えば肝機能障害、耐糖能異常、高血圧も成人と同じように治療されるということですか。

堀川　成人と同じように、必要であれば薬物を使うことになります。

池田　そういった何か目に見える障害がある方は、先生方もフォローアップされると思うのですが、単純に肥満のある方というのはなかなか通院されなくて、大人になってもそのまま無治療でずっと過ごされると思うのです。例えば学生のときに肥満であって、大人になったらどうなるのか。そういった研究はあるのでしょうか。

堀川　海外ではけっこう大規模なスタディもあるのですが、小児、特に思春期の肥満は成人の肥満にトラッキングしやすいことはよくいわれています。

池田　その際は、学生のときには明らかな肝機能障害等はなくても、大人になってメタボ症候群の合併が出てくることは多いのでしょうか。

堀川　それはあると思います。特にインスリン抵抗性は亢進するというデータもあります。

池田　成人になる前に単純な肥満の人もずっと追いかけていって、成人になってもそういった可能性を考えてフォローアップしなければいけないということですね。

堀川　そうだと思います。

池田　先生方のところで、未成年のときにフォローアップされている方は、ずっと先生方のところに通院されるのでしょうか。

堀川　なるべく通院をお勧めしていますが、合併症のない方はどうしても通院が途絶えてしまったり、それから必要性があると思われるような方でも、なかなか成人の診療科に引き渡していくことができないということは非常に問題かと思っています。

池田　例えば、明らかに症状があって治療している。成人になりますね。そうすると、先生方のところからいわゆる内科の先生にバトンタッチをしていくのでしょうか。

堀川　合併症がある場合とか、症候群に伴った肥満などは成人の診療科の先生方にバトンタッチしていって、引き続き診ていただくことになります。

池田　今、ほかにもいろいろな小児慢性疾患がありまして、それが成人になってどのように継続して診療していくのかですが、橋渡しのときの一番難しい点はどの辺なのでしょうか。

堀川　本人がどのぐらいモチベーションを持って成人の先生のところに通院してくださるか。あるいは、ご家族がどのぐらい理解しておられるかが一番問題になるかなと思います。成人の先生はそういった生活習慣病を専門にしていらっしゃる方が多くおられますので、通いやすいような、自宅から近いところとか、学校から近いところとかを紹介するように心がけています。

池田　通院しやすさというのが一つですね。男女でだいぶ反応が違うと思うのですが、女子と男子では、どちらのほうがやりやすいとか、そういうのはあるのでしょうか。

堀川　それぞれに難しいお子さんは難しいですが、女子の場合には自分の好みの洋服が着られるとか、そういうことが少し肥満対策の励みになるかと思います。男子の場合には、ひきこもりになる方が女子よりは多く見られるように思いますので、ひきこもりの肥満というのは非常に治療も難しいということが言えると思います。

池田　ひきこもるということは、先生方のところにうかがう頻度も減ってしまうということですね。

堀川　そうですね。

池田　社会問題とも一体化しているような難しい話ですね。ありがとうございました。

薬物性味覚障害

日本大学耳鼻咽喉・頭頸部外科助教
田　中　真　琴
（聞き手　池脇克則）

薬物性味覚異常についてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　薬物性味覚障害という、なかなかない質問をいただきました。私も興味がある質問です。私も患者さんをけっこう診ているのですが、あまり味覚障害という点で患者さんと接した経験もないですし、実際どのぐらいの頻度なのか、あるいはどういう原因が多いのかさえも知らないのです。薬物が原因の味覚障害というのは多いのですか。

田中　味覚に何らかの異常が起きる状態を味覚障害といいますが、症状としては、味の区別がつかない、味が全くわからない、あとは口の中が常に苦いとかしょっぱいというような自発性異常味覚といった症状が挙げられます。その原因としていろいろ報告はあるのですが、薬物、亜鉛欠乏、心因性、原因がわからない特発性、だいたいその４つが頻度としては高いといわれています。

池脇　薬物性が今言われた中では一番頻度が高い。しかも、薬物を使っている方は高齢の方が多いので、いろいろな慢性疾患を抱えている患者さんは、常に気をつけなければいけないですね。

田中　おっしゃるとおりだと思います。我々の教室による検討だと、70歳以上の症例では30％以上が薬物性、49歳以下の症例だと15％以下となっていました。高齢社会に伴ってたくさん薬をのまれている患者さんが多いですから、常に気をつけていただきたい疾患だと考えています。

池脇　そもそもどうやって我々は味覚を感知しているのか、どこで障害されるとどういう味覚障害になるのか、基本的なところを教えてください。

田中　狭い意味での味覚とは、甘味、塩味、苦味、酸味、うま味の５基本味

といわれています。逆に、辛味とか渋味は味覚ではありません。食物の中の味の物質というのは、水溶性の唾液に溶けて、舌乳頭に多く存在する味蕾の味覚受容体に受容されます。味覚受容体が味質を受容すると、神経伝達物質が放出されて、味神経に情報が伝達されることになっています。

池脇　そうすると、味覚を感じるには味蕾の受容体に行かないといけない。となると、唾液もけっこう重要なのですね。

田中　とても重要だと思います。一部の薬剤、特に抗うつ薬であるとか抗ヒスタミン薬みたいな口腔内の乾燥を起こすような薬剤に関しては、薬物性の味覚障害の原因の一つと考えられます。

池脇　そこが味覚障害の最初のパートだとすると、次はおそらく味覚受容体の障害ということなのでしょうか。

田中　一番多いのは、おっしゃるように味覚受容体、味覚の末梢受容器、味蕾の異常になると思います。味蕾の障害で一番多いのは亜鉛欠乏といわれています。

池脇　亜鉛が細胞の新陳代謝に深くかかわっているのでしょうか。

田中　亜鉛が欠乏すると味蕾の新陳代謝が落ちて、味蕾の機能が低下するといわれています。

池脇　私も聞いていたのですけれども、確かに味に関しては亜鉛が関与する。それ以外に味覚障害の原因になるようなところはあるのでしょうか。

田中　その先の味神経の障害でも味覚障害は起きます。抗悪性腫瘍薬などの神経障害などがいわれています。

池脇　私も少し調べていたのですが、味覚障害を起こす薬のリストはものすごく、それを頭に入れるのは難しいです。特にこの薬はここのパートで起こしやすいというのはどうでしょうか。例えばよく循環器領域で使うような利尿剤などはどこに障害を起こすのでしょうか。

田中　利尿剤のフロセミドなどは亜鉛とキレートを生成するといわれています。亜鉛がフロセミドと結合してキレートが形成されると排泄が促されますので、結果的に体の中の亜鉛欠乏が生じるのではないかといわれています。

池脇　先ほど70歳以上でしたら30％とおっしゃいましたか。けっこうな頻度で、いろいろな薬を内服されている高齢者が、何か味覚障害を疑うのは、患者さん自身がちょっと味がおかしいということもあるのでしょうが、ドクターのサイドではどのようにしてそれをチェックするのがいいのでしょうか。

田中　まずご本人が訴えられたときに、薬物性の味覚障害に焦点を当てる。ここ２～８週間ぐらいで新しく追加された薬はないかをチェックしていただけるといいかと思います。長期間のんでいて薬物性の味覚障害を起こすこと

もありますが、多くはそのぐらいの期間で症状が生じるといわれています。

池脇　逆にいうと、ある薬を始めて、２～６週間ぐらいのところでそういう問いかけをする。

田中　おっしゃるとおりだと思います。

池脇　薬の副作用の場合には、やめたら、数週間ぐらいで戻るかと思うのですが、味覚障害はどうでしょう。

田中　意外と時間がかかります。のんでいた服用期間よりもかなりかかって、40週ぐらいかかるという報告もあります。

池脇　そうすると、薬をやめたのになかなか味覚が戻ってこない。果たしてその薬が原因なのかどうか迷われることがありますよね。そういう場合、どうなのでしょう。

田中　できれば服用の中止は続けていただきたいですが、生命に関与するような重要な薬をのまれている場合に関しては、やはりそちらが優先されることを患者さんによくインフォームドコンセントしていただく。我々も、必要な薬だから、ある程度は折り合いをつけていただくことをお話しすることも多いです。

池脇　あとは、やめようとドクターサイドで決断する。こういう場合はその薬を中止するだけで、あとは何もしなくていいのでしょうか。

田中　可能であれば亜鉛の補充をしていただいたほうがよいかと思います。というのは、味蕾の再生には亜鉛が必要といわれています。もともと日本人は亜鉛の摂取量が少なめなので、なるべくだったら亜鉛の補充をしていただけると回復が早いと思います。

池脇　あと唾液も、それこそ病的ではないにしても、加齢とともに唾液の分泌量も落ちてくる方がいらっしゃると思うのですが、唾液をもう少し補充するというやり方もあるのでしょうか。

田中　唾液腺マッサージであるとか、あとはガムをかんでいただく。舌苔、べろの苔ですが、舌苔が多いと味の物質が味細胞に届きにくいので、口腔内のケアも非常に重要かと思います。

池脇　そうすると、単に疑わしい薬をやめるだけではなくて、もう少し包括的なケアを行ったほうが結果的に味覚が戻ってくる可能性も高まるということですね。

田中　そう思います。

池脇　ただ、先ほど先生がおっしゃったように、それが原因でやめたにしても、なかなか味覚が戻ってこないとなると、担当の医師らも本当にこの薬なのだろうかと疑う。でも、患者さんはそれで困っている。おそらくそこで先生方のような専門医が登場するのだと思うのです。いわゆる難治性の味覚障害といっていいのでしょうか、そういうものに対してどのようにして進めていかれるのですか。

田中　味覚の機能を正確に測るということは、ご本人が訴えていらっしゃる味覚異常が本当に起きているのかどうかが重要だと思いますので、味覚の機能検査も一つ大切な検査だと思っています。

池脇　どのような検査なのですか。

田中　保険収載されている検査は２つ、電気味覚検査と濾紙ディスク検査があります。電気味覚検査は、舌に電気、微量の電流を流すことで、金属をなめたような味を感じるのがどのぐらいの電流で感じるかという検査になります。もう一つの濾紙ディスク検査というのは、甘い、しょっぱい、酸っぱい、苦いの４種類の味のついた、濃度の薄いものから濃いものを濾紙につけて、それを舌の上に乗せ、どのぐらいの濃度で味がわかるかという検査になります。

池脇　自分のイメージとしては、口腔外科の先生がよく味覚のことをおっしゃっていたので、そういう機能検査は口腔外科の先生がやるのかと思ったのですが、むしろ耳鼻科の先生なのですね。

田中　口腔・咽頭疾患の一つとして耳鼻咽喉科が取り扱っている領域だと思っています。

池脇　そうすると、先生が前半おっしゃった対処をしてなかなか効果が出ない場合には、耳鼻咽喉科に相談するというやり方でよいでしょうか。

田中　そのとおりだと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（V）

その他の脳血管障害
（3）脳動脈解離

広島逓信病院内科
山　脇　健　盛
（聞き手　大西　真）

大西　脳動脈解離についてうかがいたいと思います。

まず初めに、脳動脈解離の病態について教えていただけますか。

山脇　脳動脈解離とは、何らかの原因により頭蓋内または頭蓋外の動脈に内膜損傷が生じ、動脈壁内に出血した状態を言います。その結果、動脈壁が外方に向かって膨隆すると瘤となり、内腔に向かって膨隆すると、血管を狭窄または閉塞させます（**図1**）。前者では頭蓋内であればくも膜下出血となり、後者では脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作といった虚血性脳血管障害を発症します。

大西　年齢的な特徴などは知られているのでしょうか。

山脇　若い方の脳梗塞では脳動脈解離がわりと多く、我々は注意しなければいけないと思って画像をしっかり見たりします。

大西　そのあたりは気をつけなければいけないのですね。次に好発部位ですが、日本と欧米では違うということも聞いているのですが、いかがでしょうか。

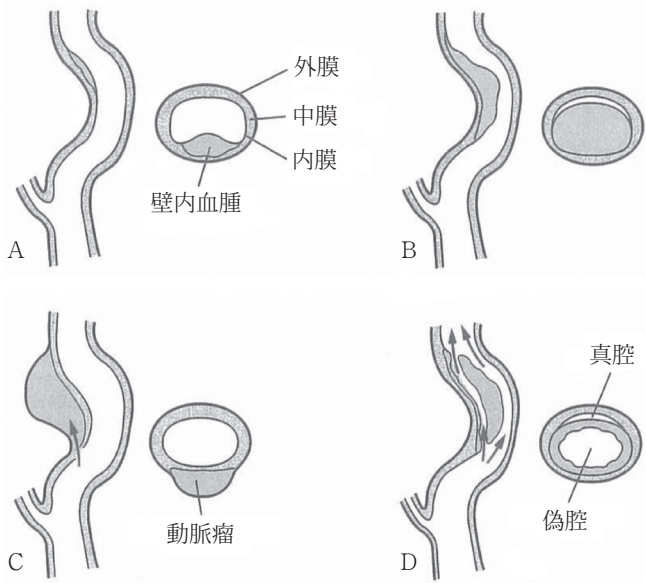
山脇　罹患動脈によって、まず頭蓋外と頭蓋内に分けられます。それぞれが内頸動脈系と椎骨脳底動脈系に分類されます。欧米では頭蓋外内頸動脈の頻度が圧倒的に多いのですが、わが国では頭蓋内椎骨動脈解離が最も多くなっています。これがどうしてかはまだよくわかっていないのですが、発症様式は前述の出血性発症、虚血性発症のほかに、頭痛発症、あるいは偶然見つかることに分けられます。

大西　若い方が比較的多いというお話だったのですが、その原因といいますか、きっかけは、何か運動とか、そういうものでしょうか。

山脇　軽微な外傷といわれるスポーツ、ゴルフでスイングしたときとか、あるいは水泳、それから比較的多いのがカイロプラクティック、これによって首に負担をかけると発症するといわれています。

大西　首を激しく振る運動もありま

図１　脳動脈解離の解剖



A：壁内に出血した状態。B：内膜下解離をきたし、血管を狭窄させている。C：外膜下解離をきたして、動脈瘤を形成している。D：壁内出血が血管腔（真腔）と交通し、偽腔を形成している。

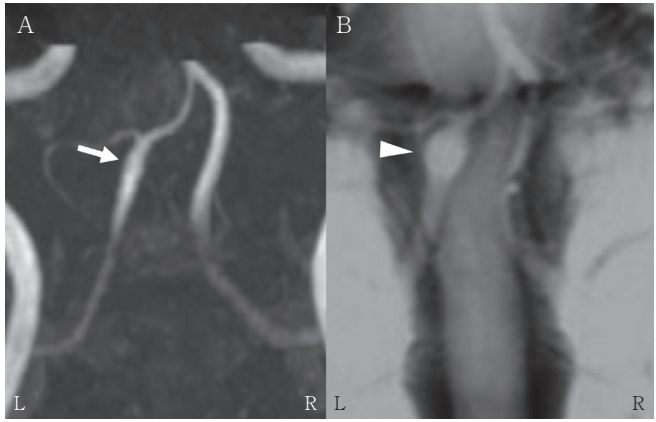
すよね。そういうものがきっかけになることがあるのですね。それでは次に診断、症状といいますか、脳動脈解離を疑うポイントについて教えていただけますか。

山脇　まずは突然の頭痛です。頸部、特に後頸部痛、後頭部痛で発症する方が比較的多いといわれています。麻痺や痺れなどのいろいろな神経症状ではなく、頭痛のみで発症する方が比較的いるので、注意する必要があります。ただ、その後に何日か、あるいは何週間かしていろいろな神経症状、麻痺や痺れが出てくることがありますので、注意する必要があると思います。

大西　頭痛の患者さんというと外来にかなりいらっしゃいますが、どこに気をつけたらいいのでしょうか。

山脇　我々もいつも悩んでしまうのですが、これまであまり頭痛を経験したことがない方で、比較的若い、40〜60代ぐらいの方が突然に頭痛あるいは

図２　左椎骨動脈解離



A：MRA。左椎骨動脈は軽度拡張して見える（矢印）。B：BPAS（basi-parallel anatomical scanning）画像。椎骨動脈の外観をとらえることができ、AのMRAの画像よりも実際にはさらに拡張（矢頭）しているのがわかる。

後頸部痛をきたした場合には、ちょっと疑って、可能であればMRIを撮るようにしています。

大西　椎骨動脈の解離は運動以外にも、何かほかの原因、動脈硬化とか、そういうものはあまり関係はしていないのでしょうか。

山脇　50代、60代の方が多いので、動脈硬化とはあまり関係ないといわれています。

大西　脳動脈解離の診断には画像が必須だと思うのですが、そのあたりを教えていただけますか。

山脇　昔は脳血管造影がゴールデンスタンダードといわれていたのですが、今はMRIが発達しましたので、ほとんどMRIあるいはMRAで診断がつきます。特殊な撮り方をする必要がある場合もありますが、一般的な撮影でもある程度わかると思います。最近ではBPAS（basi-parallel anatomical scanning）という特殊な撮影方法があり、これは血管の外径を見る撮り方です（**図２**）。普通のMRAでは血管の内径しかわかりませんので、内径と外径の違いによって動脈瘤があるかどうかがわかる撮り方です。これは今どこの施設でも一般的に行われていると思います。

大西　やはり疑ってMRA、MRIまで持っていかないと、なかなか診断は難しいということですね。

山脇　そうですね。

大西　それでは治療についてうかがいたいのですが、初めに血圧管理とか、そういった全身管理がまずは重要になるのでしょうか。

山脇　血圧が高いと解離を進展させる可能性がありますので、まずは血圧管理が非常に重要になります。あとはもちろん、先ほど発症の仕方をお話ししました虚血性発症、出血性発症、あるいは頭痛のみ。これによってちょっと違うところはあるのですが、いずれでも血圧管理が一番重要になります。

大西　血圧自体が何か原因になることはあるのでしょうか。

山脇　ある程度血圧が高い方のほうが起こりやすいといわれています。

大西　あとは、抗血栓療法をやるかどうかも一つ考えなければいけないと思うのですが、そのあたりはどのように考えたらよいですか。

山脇　これは非常に難しい問題で、先ほど言いましたように、欧米では頭蓋外の内頸動脈解離、わが国では頭蓋内の椎骨動脈解離が多いのです。今までいろいろなスタディ、特にランダマイズドスタディが行われているのはほとんどが欧米の報告で、これは頭蓋外動脈解離を対象にしたものなので、一概にわが国に当てはめることはできません。欧米で行われているのはプラセボ対照ではなくて、抗血小板療法と抗凝固療法、このどちらが優れているかというスタディは幾つか行われています。結局今のところ、どちらとも言えない。結論が出ていないのが現状です。

欧米の頭蓋外動脈解離は、解離が起きた部分からの塞栓性機序、そこから血栓が飛んでいく機序が多いのですが、わが国の頭蓋内の椎骨動脈解離では、そこから血栓が飛ぶというよりも、そこの分枝あるいは血管を直接閉塞して起きる脳梗塞が多いので、必ずしも比較はできないと言えます。本来ならばわが国でのスタディが必要だと思うのですが、症例もそう多くないのでなかなか難しいというのが現状です。したがいまして、現状としては、急性期は抗凝固療法を行い、少し経過すると抗血小板療法に変更するということが多く行われています。

大西　一般的には行われているのですね。ただ、明確なエビデンスはなかなか難しいところもあると考えてよいですか。

山脇　そうですね。

大西　あとは、脳動脈解離で外科手術が必要になるのはどういう場合ですか。

山脇　くも膜下出血を起こす場合、あるいは動脈瘤、血管が外に膨れる場合は外科手術を考える必要があります。もちろん、一般の脳動脈瘤に対する手術、クリップあるいは血管内治療になりますけれども、中にはトラッピング、血管を閉塞させてしまう治療がされることもあります。そうすることによっ

て、動脈瘤に血液がいかないようにする治療を行うこともあります。

大西　それはカテーテルか何かで行うのでしょうか。

山脇　トラッピングは直接下手術になります。

大西　カテーテルで治療を行う場合もあるのでしょうか。

山脇　カテーテルによる一般の脳動脈瘤と同じコイル塞栓が行われることもあります。

大西　やはり疑うことが重要だと思うのですが、その後の治療も迅速にしないと、場合によってはいろいろな神経の障害を残すこともあるのでしょうか。

山脇　脳動脈解離は、まず最初に起きた時点から、急性期に非常に変化するというのが一つ大きな特徴です。ですから、脳動脈解離の患者さんを見た場合には、１週間以内、あるいは１～２週間以内に何度かMRIを撮って変化を確認する必要があります。

大西　場合によっては、例えば24時間以内に処置したほうがいいこともあるのでしょうか。

山脇　本当に急に変化することもありますので、急性期は注意深い観察が必要となります。

大西　慎重にフォローしなければいけないということですね。どうもありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（V）

その他の脳血管障害
(4) もやもや病

東海大学八王子病院神経内科教授
野　川　　茂
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　もやもや病ということで、よろしくお願いいたします。こういう名前がついていますので、日本の医師が見つけた病気になりますか。

野川　おっしゃるとおりです。この疾患自体は日本人に特に多い疾患で、工藤先生（慶應義塾大学）、あるいは鈴木二郎先生（東北大学）らが先駆的なお仕事をされました。

齊藤　もやもやというのは、たばこの煙みたいなイメージなのですか。

野川　そうなのです。このもやもや病は、両側の内頸動脈の終末部からウィリス動脈輪にかけて血管閉塞をきたす原因不明の病気で、別名ウィリス動脈輪閉塞症とも呼ばれますが、先生がおっしゃるとおり、脳血管造影でもやもやした血管が写ってくるためにこの名前がつけられたのです（**図１**）。

齊藤　病気の本体と違うところがもやもやと見えているということですか。

野川　このもやもや血管は、実は閉塞性病変の進行に伴って発達した側副路にほかならないことがわかっています。その狭窄部の病理学的な特徴としては、内膜平滑筋細胞の増殖、あるいは弾性線維の増生、それによって内弾性板というのが屈曲蛇行することが特徴といわれています。

齊藤　東アジア、日本、韓国、中国に多い病気なのでしょうか。

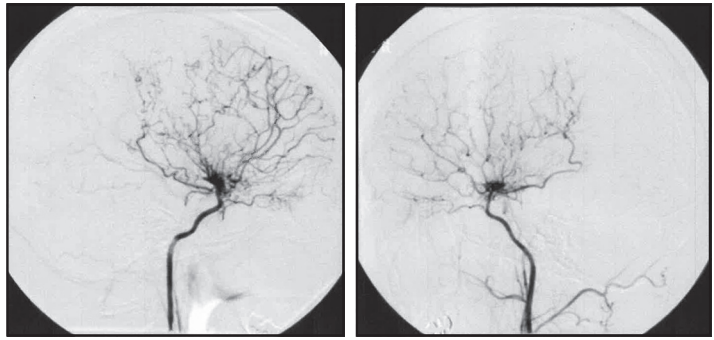
野川　はい、この疾患はわが国や、あるいは韓国をはじめとする東アジアに非常に多いのです。2003年の全国疫学調査では人口10万人当たりだいたい有病率が6.03でした。男女比は１対1.8と女性に多いとされています。ところが、最近になりまして、北海道でMRIを用いた悉皆調査が行われ、その有病率は10万人当たり10.5ということで、日本で１万人ぐらいの患者さんがいるのではないかといわれています。また、このうち約12.1％の患者さんに家族歴が認められます。

齊藤　数が少なく、慢性ということで、指定難病ですね。

野川　そうですね。

齊藤　これが起こる人たちはどのよ

図１　もやもや病患者（29歳女性）の脳血管造影



右内頸動脈造影（左）および左頸動脈造影（右）で、前および中大脳動脈は途絶し、基底核部に発達したもやもや血管を認める。

うな人たちなのでしょう。

野川　発症年齢には実は二峰性がありまして、５歳前後と30～40歳代に多いといわれています（**図２**）。若年の方に関しては、若年型と呼ばれているのですが、脳虚血発作で発症することが多いのに対して、成人型の場合は脳虚血のみならず、脳出血、頭蓋内出血で発症することが多いといわれています。その理由として、初期は脳主幹動脈の狭窄によって虚血症状が出てくるのですが、やがて側副血行路が発達してきて、それによって代償されて一時的に症状がなくなります。しかし、晩期には脆弱な側副血行路が破綻して頭蓋内出血を生じるのではないかと考えられています。

また、成人型の虚血発作の原因の一部には、動脈硬化の進展も関与しているのではないかといわれています。

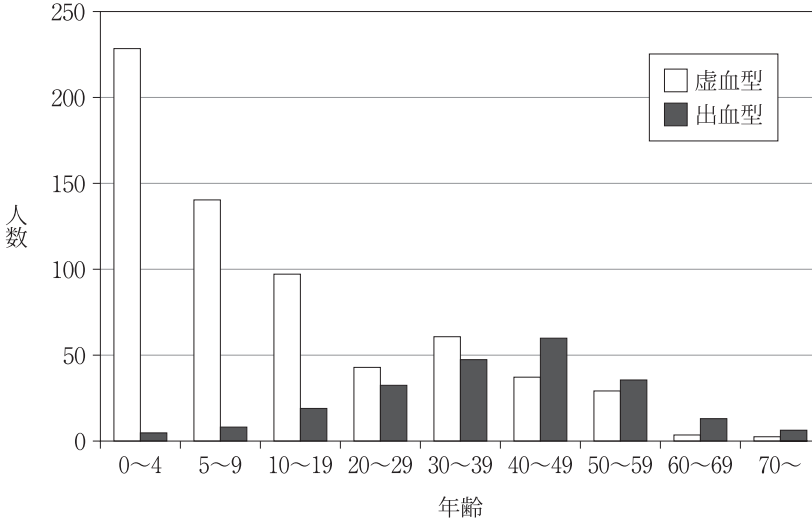
齊藤　小さいお子さんで脳梗塞になる方は、これで起こる方が多いのでしょうか。

野川　お子さんで発症する方は多いです。どういった方にもやもや病を疑うかということですが、小児例ではTIA、あるいは脳梗塞で発症する方が多く、例えば、泣いた後、体育の授業で激しい運動をした後、音楽の授業でハーモニカを吹いた後、あるいはラーメンなどをふうふうして冷まして食べるときなど、過換気後に、意識消失、脱力発作、あるいは不随意運動などが見られることがあります。

齊藤　過換気が重要なのですか。

野川　過換気によって体内の動脈血のCO_2分圧が減少することにより、拡張していた血管が収縮し、血流が不十

図２　ウィリス動脈輪閉塞症の発症年齢分布



虚血型は乳幼児期および30歳代にピークを認めるのに対し、
出血型は40歳代にピークを認める。

分になってしまうことが原因と考えられています。また、これによって、てんかん、limb shaking（これはてんかんの一種だということが最近わかっています）、舞踏病などの不随意運動が見られることがあります。

齊藤　こうなった場合に検査を行っていくのですね。

野川　そうですね。また、ほかの症状に関しては、脳梗塞の場合は、脳梗塞を起こした場所によって様々ですが、例えば知能低下、失語、片麻痺、視力障害などが出現することがあります。若年の方で精神運動発達に障害をきたした場合は、就学がうまくいかなくなってしまうこともあります。

成人に多い出血型は、全体の20％ぐらいを占めていて、拡張した穿通枝に微小動脈瘤ができて、それが破綻することによって脳実質内の出血、あるいは脳室内の出血が起こります。症状としては突然の頭痛、意識障害片麻痺などをきたし、重症化することもあります。

齊藤　様々な症状が起こるのですが、どういった検査を行いますか。

野川　血管造影でもやもや血管があることを証明する必要があります。あ

ともちろん、内頸動脈終末部あるいは前および中大脳動脈の近位部にそういった狭窄部が認められることが条件になっているのですが、以前は成人ではこれが両側性にないともやもや病とは認められなかったのですが、家族性もやもや病の検査によって家系の中に片側例もあることがわかってきて、2009年の改訂診断基準からは両側性である必要はなくなっています。

齊藤　遺伝子はわかってきているのでしょうか。

野川　最近、原因となる遺伝子のひとつがわかりました。もやもや病は12％も家族歴が認められるということで、今までも様々な遺伝学的検査が行われてきましたが、原因遺伝子がわかったのは最近の遺伝学の進歩によるところが大きいと思います。2011年に日本の家族例を用いたゲノムワイド関連解析（いわゆるGWAS）で、第17番染色体に*RNF213*という遺伝子が見つかりました。これは感受性遺伝子で、日本の家族例の95％、孤発例の79％にこの*RNF213*の変異があることがわかっています。

一番多い変異は、C末端の14,576番目の塩基がGからAに変異するもので、アルギニンをリジンに変えるミスセンス変異です。この多型を有する場合、本疾患を発症するオッズ比は日本人で339倍、韓国人でも136倍に達するといわれています。ただし、ヨーロッパにももやもや病はあるのですが、ヨーロッパではこの変異はほとんど見つからないということで、これは東アジア独特の変異であるとわかっています。

齊藤　この疾患は何もしないでいると相当悪くなっていくのですね。

野川　そうですね。ただ、何もイベントを起こさずに一生を終える方も多くいることが最近になってわかってきて、症状がほとんどない方、あるいは頭痛だけを訴える方もいます。そういったタイプの方は無症状型、あるいは頭痛型と呼ばれることがあります。最近、人間ドックなどでMRIがよく行われるようになりましたが、それによって無症状型のもやもや病が偶然診断されることがあります。

症状を呈する方の場合、一般的には何らかの治療が行われます。この治療は大きく分けて２つありまして、外科的な治療と内科的な治療です。外科的治療は、さらに２つに分かれ、ひとつは直接血行再建術、これは頭蓋内の中大脳動脈（MCA）と頭蓋外の浅側頭動脈（STA）を吻合する手術です。もうひとつは、若年の方などで直接血管同士を結ぶことが困難な場合に、外頸動脈系の血管を有する組織を脳表に直接付着させることによって血行再建を促すという、間接血行再建術というものがあります。

齊藤　そういった外科的なテクニックが非常に重要ということですが、そ

の効果を大規模試験で見られているのでしょうか。

野川　虚血型に関しては、つなぐことによって実際に症状が取れるので、有効ということがわかっているのですが、問題は出血された方で、出血型に対してこの手術が果たして有効かどうかがよくわかっていなかったのです。最近、日本で出血型に対して両側のSTA-MCA吻合術がその後の再発を予防するかどうかを検証する二重盲検比較試験（RCT）であるJAM trial（Japan adult moyamoya trial）が行われました。５年間にわたって追跡したところ、手術群のほうが非手術群に比して有意に再出血が少ないことがわかってきて、出血例に対しても最近では直接血行再建術が行われるようになっています。

内科的な治療としては、あまり高いエビデンスはないのですが、若年の虚血型に対してシロスタゾールなどの抗血小板薬の投与が行われたり、血管拡張作用があるイブジラスト、イフェンプロジル、Ca拮抗薬などの薬剤が使用されることがあります。

齊藤　ありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（V）

その他の脳血管障害
(5) 脳アミロイドアンギオパチー

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　脳アミロイドアンギオパチーということでうかがいます。

脳アミロイドアンギオパチーとはどういうものなのでしょうか。

伊澤　いわゆる脳の血管壁に限局したアミロイドーシスになりまして、主に大脳の髄膜あるいは皮質の血管に沈着する疾患です。

齊藤　ほかの部位はどうなのでしょうか。

伊澤　一番多いのは後頭葉の変化が特徴的といわれていますが、逆に大脳白質、基底核、脳幹といった部位の血管には変化はきたさないといわれています。

齊藤　アミロイドはどのようにできるのですか。

伊澤　いわゆる脳の間質から生じて、その後、動脈周囲の経路を経て血管内に排泄されるプロセスが考えられていますが、この中でアミロイドβ40を中心に沈着すると考えられています。しかし、その血管に沈着するメカニズムの詳細はまだ明らかではないと思います。

齊藤　いろいろな型があるのですか。

伊澤　一番多いのはいわゆるアミロイドβ型になるかと思いますが、このほかにもその構成蛋白から分類すると、家族性アミロイドポリニューロパチーをきたすトランスサイレチン型、あるいはシスタチンC型、ゲルソリン型などがあります。

齊藤　孤発性アミロイドβ型はどういったものでしょうか。

伊澤　これは年齢とともに有病率が上昇するといわれていまして、60歳以上になると、約半数でnon-familial angiopathyを認めるという報告もあります。また、そのリスクの関連遺伝子としては、アポリポ蛋白、アポEの特定のアレルとの相関が報告されています。沈着しやすい部位としては、先ほど申し上げたとおり、大脳皮質では後頭葉が挙げられると思います。

齊藤　沈着していて、さらに症状が劇的に起こる場合には、そこに出血が起こるのでしょうか。

伊澤　そうですね。一番臨床症状で問題になるのは繰り返す出血になるかと思います。脳表型の脳出血が一番よく知られているかと思いますが、これ以外にも限局したくも膜下出血や、脳表ヘモジデリン沈着、こういうものが脳アミロイドアンギオパチーに関連する出血性の変化として知られています。また、MRIで検出される微小出血にも関連があります。

齊藤　通常の脳出血では高血圧合併が多いですが、あまりそれはないのですか。

伊澤　必ず高血圧があるというのではなく、低血圧、正常血圧でも出血するのが一つの特徴になりますし、いわゆる基底核、視床、こういう高血圧性脳出血を起こす場所とは部位が異なってきます。

齊藤　MRIでは何か特徴的なものが見えるのですか。

伊澤　いわゆる皮質あるいは皮質直下の出血、微小出血が特徴になってきますし、先ほど申し上げた脳表ヘモジデリン沈着、中でも大脳皮質の一部に限局したタイプは皮質の脳表ヘモジデリン沈着と呼びますが、アミロイドアンギオパチーが原因といわれています。

齊藤　それがまた一過性のいろいろな症状を起こしてくるのですね。

伊澤　まだあまりよく知られていない現象かと思うのですが、いわゆる一過性の局在性神経症候（TFNE）と申しますが、一過性の麻痺、感覚障害、高次機能障害などが皮質脳表ヘモジデリン沈着によって起こるということが知られています。原因としては、限局性のてんかんや血管攣縮が関与しているという報告があります。

齊藤　出血以外にも症状を起こすことがあるのですか。

伊澤　出血以外にも様々な症状が起こることがあります。例えば、アミロイドアンギオパチー、これは白質病変や微小梗塞を伴うことも一つの特徴です。いわゆる皮質穿通枝の内腔が狭小化して慢性的な血流低下になり、それが血液脳関門を破綻させて白質病変の形成を促進するという考え方があります。

齊藤　これに関して炎症が起こることもあるのですか。

伊澤　脳アミロイドアンギオパチーの関連炎症というものがあります。いわゆるアミロイドが原因となった血管炎になりますが、症状としては、急性、亜急性に進行する認知機能障害や、頭痛、けいれんなどを呈することが多いと思います。半盲、空間無視、こういう高次機能障害、片麻痺など、様々な症状が出ますので、症状だけで判断するのは難しいかもしれません。

検査は入院して評価することになりますが、髄液で細胞や蛋白などが約半数の患者さんで上昇しているという報告もありますし、あるいは髄液に抗ア

ミロイドβ抗体が検出されるという報告もあります。いずれも自己免疫機序による血管炎だろうと思います。

齊藤　画像診断もありますか。

伊澤　そうですね。一番重要なのがＴ２強調画像、あるいはFLAIRで白質の高信号が非対称性に見られるところがポイントだと思います。この場合、いわゆる高血圧脳症など可逆性の白質脳症や中枢神経血管炎などが鑑別として考える必要があるかと思います。

齊藤　炎症については治療がありうるということですか。

伊澤　ステロイドによる治療を行うことが多いと思います。この多くが可逆性といわれていますので、認知機能障害の中でも治癒できる可能性がある一つの疾患という認識が必要かと思います。

齊藤　まとめていただくと、どういうことをするのでしょうか。

伊澤　微小出血、あるいは脳表のヘモジデリン沈着、大脳白質病変、それから血管周囲腔の拡大などが頭のMRIで確認できた場合には、脳アミロイドアンギオパチーの存在が示唆されるかと思います。MRIの中ではグラディエントエコー法、いわゆるＴ２*、あるいは磁化率強調画像（SWI）、こういう手法を用いた検出が有用かと思います。

齊藤　MRIが非常に有用ということですが、アミロイドとの関連からすると間接的ということになるのですか。

伊澤　おっしゃるとおりです。MRIは形態による変化、評価を行うだけになるので、アミロイドがそこにあるかどうかはわかりません。あくまでアミロイド沈着による血管変化を間接的に見ていることになります。この点では、将来的にはアミロイドPETの撮像によって血管、脳実質が変化する前にアミロイド沈着をとらえることは可能になるだろうと思います。PETを行った場合でも、脳アミロイドアンギオパチーといわゆるアルツハイマー病の区別などが問題になるケースもあると思いますし、この場合はトレーサーの集積能とか、あるいは後頭葉への集積の比率が高いことなどを含めて鑑別の参考にすることになると思います。

齊藤　この疾患を起こしてくる患者像、リスク因子は特に言われていないのですか。

伊澤　そこは先ほど申し上げた一つのアポリポE蛋白遺伝子が関連するといわれています。

齊藤　となると、いわゆる予防対策としては今、特にはっきり勧められているものはないのですね。

伊澤　最近いわれているのが、アルツハイマー病とリスク因子の背景が重複しているのではないかという考え方です。例えば高血圧、糖尿病が発症と関連するのではないか、共通の機序としてあるのではないかという考え方です。

一方で、１回発症してしまった場合に対する治療がなかなか難しくて、脳血管に沈着するのを防ぐ治療は今のところは残念ながらありませんし、脳出血を起こした場合、この予防手段も確立されてはいません。高血圧を合併しているケースにおいては、血圧の管理をしっかり行うことが推奨されると思います。

齊藤　当然のことながら、抗血栓薬使用もあまりお勧めではないのですね。

伊澤　アミロイドアンギオパチーは再発する出血がポイントになりますので、抗血栓薬の投薬は避けるようにガイドラインにも記載があります。特にくも膜下出血の既往があるケースとか、皮質脳表ヘモジデリン沈着が複数箇所にあるケースは非常に出血リスクが高いと考えられていますので、抗血栓療法の適応については慎重に考える必要があると思います。

齊藤　外科的なアプローチも基本的にないのでしょうか。

伊澤　ご指摘のとおりで、今のところ、ガイドラインにもありますが、いわゆる血腫の吸引術が保存的治療よりも転帰がよいという根拠はまだありません。これについては今後の評価が必要になってくると思います。

齊藤　ありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（V）

その他の脳血管障害
（6）MELAS CADASIL CARASIL

三重大学医学部脳神経内科教授
冨　本　秀　和
（聞き手　大西　真）

大西　冨本先生、特に若年者の脳卒中に焦点を当てまして、若年者の脳卒中の現状や、どのような疾患があるかを教えていただけたらと思います。

まずはじめに、若年性脳卒中といいましても、定義はどうなっているのでしょうか。

冨本　脳卒中自体が比較的50代あるいは60代から起こり始めるものですから、認知症と少し違って、若年の定義が比較的あいまいなところがあります。一般的に申しますと、50歳以下もしくは40歳以下になります。

大西　そうしますと、その年齢の脳卒中にはどういった原因が多いと考えられているのでしょうか。

冨本　その点が非常に重要なポイントで、生活習慣病に起因する普通の脳梗塞が早く出てしまうタイプが実は４割ぐらいあるのです。

大西　多いのですね。

冨本　ですから、若年性脳卒中といっても、そういった普通の脳卒中、生活習慣病に起因したものがあるのが重要なポイントです。

大西　アテローム性や心原性ですね。

冨本　そういうことになります。

大西　そうしますと、血圧が高かったり、糖尿病や心房細動があったりする、いわゆる普通の生活習慣病になるのですね。

冨本　はい。

大西　そのほかには何か遺伝性のものも入っているのでしょうか。

冨本　全体ではまれになりますが、遺伝性の脳血管障害というものがあります。これは非常にたくさんの疾患があって、一般的にちょっと取っつきにくい、しかも日本名がないような疾患もありますので、その辺が少し理解されにくいところかと思います。

大西　遺伝性の中でも少し頻度が高いものといいますと、どういった疾患があるのでしょうか。

冨本　MELAS、CADASIL、ファブリー病、それからCARASILというものがあります。

大西　難しい名前ですが、MELAS

はどのような特徴のある疾患なのでしょうか。

冨本　いろいろな臓器に障害が出てきますが、主に脳と筋肉です。これはミトコンドリアの機能異常が原因ですので、全身のいろいろな臓器に障害が出ます。

大西　MELASを疑うようなコツはあるのでしょうか。

冨本　今の点がまさにそういったポイントになるのですが、例えば筋肉の症状がある。四肢の脱力、あるいは難聴や、目の症状がある。これは外眼筋の麻痺、あるいは網膜の変性とか、そういった脳以外の症状が一つ。もう一つは、脳卒中の発作ですが、これは普通の脳卒中と少し違うところがあります。当然若年者に起こるのですが、病変の分布が血管支配に沿わない、よらないといった特徴があります。

それから遺伝性の要素があります。これは母系遺伝というのですが、ミトコンドリアというのは卵子にもあるのです。この遺伝子変異はミトコンドリアにあるものがほとんどです。そうすると、tRNAなのですが、遺伝のときに受精卵は精子のミトコンドリアDNAを受け継がないので、お母さんだけから子どもに伝わる。患者さんは男でも女でもありうるのですが、父親からは伝わらないということです。ですから、その遺伝形式をよく知っていると一つヒントになります。

大西　先ほどお話があったCADASILですが、意外と頻度が多いのでしょうか。

冨本　CADASILはまだわが国で正確な患者数はわかっていないのですが、おそらく500～1,000人だろうと推測されています。

大西　小血管が侵されるのですか。

冨本　そうです。太さだけで定義するわけではないですが、実際には数百ミクロン以下の血管を指しています。

大西　CADASILというのはどのように疾患を見つけていけばよいのでしょうか。

冨本　まず疾患の発症形式が30代ぐらいから片頭痛が起こってくる。40代ぐらいから脳卒中とか認知症などが出てきます。何よりもこれは優性遺伝ですので、濃厚な家族歴があることが多いです。突然変異で、全然家族歴がない方もいますが、家族歴は重要なヒントになります。

大西　似たような名前で、CARASILというのは、どういった病気なのでしょうか。

冨本　CADAはdominantです。CARAはrecessiveで、そこが違うのですが、こちらは患者数がおそらく、これも統計がはっきりしていないのですが、200～500人ぐらいと推定されます。実際に特徴として10代とか、非常に若いときから、禿頭、頭の毛が少ない。あと変形性の脊椎症。ですから腰が痛い

とか、坐骨神経障害が起こってくるとか、そういったことの経過の中で、20〜30代にかけて徐々に認知機能障害が出てきます。

CADASILもCARASILも、MRI画像に特徴があります。一つは白質病変と呼んでいますが、T２強調画像、もしくはFLAIR画像で高信号病変が出るのです。白質病変は高齢者でもよくある現象なのですが、特にこの２つの病気で特徴的なのは、側頭極といいますが、側頭葉の一番前の部分に、特異的に高信号が出ます。これは非常に重要な診断の手がかりになります。

大西　画像が進歩してきたということですね。

冨本　そういうことです。

大西　今回お話をうかがったMELASやCADASIL、CARASILですが、治療法は何か開発されているのでしょうか。

冨本　CADASILとCARASILに関しては、残念ながら今のところ根本的な治療、すなわち疾患の進行を抑制するような治療はありませんが、CADASILについては、ロメリジンの有効性が、ガイドラインにはグレードC１で記載されています。もう一つ、MELASに関しては、アルギニン製剤が有効だということで治験がされていたのですが、ごく最近、タウリン製剤の有効性が承認されて、保険収載されています。

大西　ファブリー病も少し気をつけないといけないと聞いたのですが、どのような病気でしょうか。

冨本　これはαガラクトシダーゼという遺伝子の変異で起こるのですが、皮膚の被角血管腫、あるいは末梢の疼痛発作。そして、やはりこれも多臓器障害です。ですから、腎臓や、心臓、あるいは角膜といったところに異常が出てきます。こちらは先ほどのCADASILやCARASILと違って、太い血管にも病変が起こります。ですから、椎骨脳底動脈系、後ろのほうの血管ですが、これが異常に太くなったり、そういった特異的な変化、そして脳梗塞発作を起こしてくることもよく経験します。

大西　うかがった疾患はみんなどれも多彩な症状が出ることが非常に注目されると思ったのですが。

冨本　それぞれ非常に多彩です。大事なことは、疾患を疑うときに、まず若年性脳梗塞、そして家族歴がある。そういったものには特に注意していただくのがよいかと思います。

大西　ありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（V）

若年者の脳卒中

JCHO高岡ふしき病院院長
高　嶋　修太郎
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　若年者の脳卒中について、まず若年者というのはどういう年齢を指すのでしょうか。

高嶋　脳卒中は一般に高齢者に発症する病気ですが、若い人でも頻度は低いですが発症します。ご存じの方も多いと思いますが、歌手の西城秀樹さんが脳梗塞になりました。脳梗塞になられたのは47歳のときでした。「まだ若いのに、西城秀樹さん、脳卒中になったの」と、多くの方が驚かれたと思います。

若年者の脳卒中に決まった定義はありません。国立循環器病センターの峰松先生らが行った「わが国における若年者の脳卒中に関する調査研究」では、50歳以下を若年者と定義されています。そして、わが国における年齢別の脳卒中の割合は50歳以下は8.9％、45歳以下で4.2％、40歳以下が2.2％で、当然ですが、若年であるほど脳卒中の割合は少ないです。

齊藤　若年者の脳卒中と高齢者の脳卒中に何か違いはありますか。

高嶋　脳卒中には、血管が詰まって血液が流れなくなる脳梗塞と、血管が切れて脳内に出血する脳出血、そして脳動脈瘤が破裂して脳の周囲に出血するくも膜下出血の３種類の疾患があります。高齢者では脳梗塞が約3/4と大半を占めています。しかし、若年者でも脳梗塞が41.7％で多く、脳出血が32.1％、くも膜下出血が26.1％と、高齢者に比較して出血性脳卒中が多く発症しています。

齊藤　若年者では出血性脳卒中が重要なのですね。その辺についてもう少しお話しいただけますか。

高嶋　若年者も高齢者も、脳出血の原因としては高血圧が最も多いです。そのため高血圧を厳格にコントロールすることが大切です。くも膜下出血の原因も脳動脈瘤が最も多いです。脳動脈瘤には遺伝的素因が少し関係しますので、もし親族にくも膜下出血を発症した方がいる場合は、40歳か50歳ごろに一度脳ドックを受診して、頭部MRAで脳動脈瘤の有無を確認するとよいか

表１　若年者の脳梗塞の原因疾患

1　心原性塞栓	非弁膜症性心房細動、リウマチ性心疾患、人工弁置換術、心筋症（特に拡張型）、感染性心内膜炎、僧帽弁逸脱症、左房粘液腫、など
2　奇異性塞栓	卵円孔開存、心房中隔欠損症、肺動静脈瘻、肺静脈血栓症、など（ただし、肺静脈血栓症以外は、下肢静脈血栓症などの静脈血栓症の併存が前提である）
3　血管病変	a　動脈硬化性病変：ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞 危険因子：高血圧、糖尿病、脂質異常症（高リポ蛋白（a）血症）、高ホモシステイン血症、など b　非動脈硬化性病変 1）非炎症性病変 動脈解離、もやもや病、放射線障害、線維筋形成不全（線維筋性形成異常症）、外傷、Burger病、CADASIL、CARASIL、Fabry病、ホモシスチン尿症、など 2）炎症性病変 a）非感染性 ①中枢神経系の原発性血管炎：primary CNS vasculitis ②全身性の原発性血管炎：結節性多発動脈炎、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、など ③全身疾患に伴う血管炎：全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、Sjögren症候群、進行性全身性硬化症（PSS）、サルコイドーシス、など b）感染性 細菌性（特にクラミジア）、結核性、真菌性、梅毒、ライム病、後天性免疫不全症候群（AIDS）、帯状疱疹ウイルス感染後、など（髄膜炎や菌血症からの直接浸潤、エンドトキシンや二次的免疫反応など、感染症に直接的および間接的に起因して、血管病変を生じる）
4　血液凝固異常	a　赤血球・血小板異常、血液粘度亢進： 多血症、鎌状赤血球症、タラセミア、血小板増多症、血小板機能亢進、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、骨髄腫、マクログロブリン血症、クリオグロブリン血症、など b　凝固・線溶系異常： 抗リン脂質抗体症候群、播種性血管内凝固（DIC）、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、アンチトロンビンⅢ欠乏症、プラスミノゲン異常症、ネフローゼ症候群、ビタミンK投与、悪性腫瘍、など
5　悪性腫瘍関連	Trousseau症候群（非細菌性血栓性心内膜炎〈NBTE〉が含まれる）、血管内悪性リンパ腫症（intravascular malignant lymphomatosis；IML）、など
6　血管攣縮	片頭痛、くも膜下出血後、血管壁の機械的損傷、未破裂脳動脈瘤、薬剤（エルゴタミン製剤、エフェドリン、コカイン、トリプタン製剤、など）、褐色細胞腫、子癇、ポルフィリア、など
7　その他	経口避妊薬、妊娠あるいは周産期、脳静脈・静脈洞血栓症、片頭痛、Sneddon症候群、など（MELASはstroke-like episodesであり、脳梗塞には含めない）

註：文献１）より引用改変

もしれません。そして若年者の特徴としては、脳動静脈奇形やもやもや病に起因する脳出血、あるいは脳動静脈奇形や脳動脈解離に起因するくも膜下出血など、特殊な原因による出血性脳卒中の割合が多いです。

齊藤　しかし、脳梗塞も重要なのですね。若年者で何か特徴はありますか。

高嶋　脳梗塞にも幾つか分類があります。まず脳動脈硬化に起因する「ラクナ梗塞」や「アテローム血栓性脳梗塞」、これらを非心原性脳梗塞といいます。それと心房細動などで心臓内にできた血栓が脳血管に流れて詰まる「心原性脳塞栓症」、そしてその他の特殊な原因による「その他の脳梗塞」の４つに分類されます。高齢者と同様に、脳動脈硬化に起因する非心原性脳梗塞や心房細動などに起因する心原性脳塞栓症が多いのですが、若年者の特徴はその他の脳梗塞の割合が1/4以上と、高齢者と比較して多いことです。その他の脳梗塞の原因としては、脳動脈解離、もやもや病、抗リン脂質抗体症候群の順に頻度が高く、片頭痛や経口避妊薬も挙げられます。

齊藤　ということは、若年者の脳卒中の診断に関しては高齢者と何か違いがあるのでしょうか。

高嶋　まず若年者では脳梗塞の頻度が少ないこと、もう一つは特殊な疾患に起因するために、通常の脳卒中では見られない特異な症状で発症して、脳卒中と診断されず、誤診されることが時々あります。ある文献によりますと、連続101例の若年者の脳梗塞のうち、23例が初診時に脳梗塞と診断されなかったと報告されています。若年者の脳卒中では誤診が多いと言いましたが、たとえ脳卒中と診断されても、原因疾患がたくさんあるので、治療や再発予防のためにも必要十分な原因検索を行うことが肝要です。

齊藤　若年者の脳卒中は重症度あるいは予後に関して、何か高齢者と違いはありますか。

高嶋　重症度に関して、若年者では脳の循環が良好であり、一つの脳血管が詰まっても、周りから血液が流れてきて、脳梗塞の範囲が小さくなり、症状が軽症で済むことがよくあります。また、脳組織の可塑性、すなわち損傷を受けた組織を修復して、機能が回復する能力は若年者では良好です。ですから、リハビリテーションを行うことで、高齢者と比較して機能が回復する期待が持てます。

齊藤　ということは、若年者の場合は多少安心していいのでしょうか。

高嶋　確かに脳卒中を起こした若年者では、高齢者と比較して軽症で済むことはありますが、残念ですが、そうとも言い切れません。若年者の脳卒中では、患者さんや家族および社会の負担が圧倒的に大きいことを認識する必要があります。症状が軽症で済み、早

期に社会復帰できる患者さんもいますが、脳卒中の多くの患者さんでは片麻痺や言語障害などの後遺症が残ります。若年者では脳梗塞発症５年後には約半数の患者さんが働いていないと報告されています。若年者の脳卒中患者では後遺症を持ちながら長期間にわたり生きていく必要があります。患者さん自身の精神的負担は大きく、さらに家族や社会の経済的負担もたいへん大きいのです。

齊藤　脳卒中発症後はどうでしょうか。

高嶋　若年者で脳卒中を発症すると、後遺症のために今までの社会生活が継続できなくなり、精神的にうつ状態に陥って、リハビリテーションが進まない患者さんが多くいます。しかし、若年者では確実に機能が回復するので、リハビリテーションは絶対に大切です。私の臨床経験ですが、50歳代で脳梗塞になり、うつ状態でリハビリが進まず、右手が全く動かせない患者さんがいました。ところが、患者さんにお孫さんが誕生しまして、孫を抱きたいという気持ちからリハビリが急に進み、全く動かせなかった右手でお孫さんを抱くことができるまでに右上肢の力が回復しました。そのとき感じたのは、リハビリテーションをすれば確実に機能が回復することの再認識ですが、それ以上にリハビリテーションをしようという気持ち、きっかけが絶対に必要であることを痛感しました。それ以来、私は脳卒中の患者さんにこの話をしてリハビリテーションを勧めています。

また、50歳前後で脳卒中になった人でも、服薬を規則正しくして、ダイエットと運動をしている人は、その後、10年以上も再発がなく、元気で経過していることもよくあります。したがって、再発予防をしっかり行うことが肝要です。

齊藤　リハビリテーションを促進するようないろいろな仕組みが必要で、それから、再発予防が非常に重要だということですね。さらに脳卒中にならないことが非常に重要ということですが、その辺についてはいかがでしょうか。

高嶋　脳卒中の予防の基本は、動脈硬化の危険因子があれば、それを適切にコントロールして動脈硬化の進行を防ぐことです。特に脳卒中や心筋梗塞、すなわち動脈硬化に起因する病気になった人が親族の中にいる場合は危険因子のコントロールを確実に行うことをお勧めします。

高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、喫煙が最も重要な脳卒中の危険因子です。高血圧、高脂血症、糖尿病は、我々医師が投薬治療で適切にコントロールしますが、肥満や喫煙は本人が自主的に対応する必要があります。危険因子が１つであればそれほど問題はありませんが、危険因子が複数存在すると、

単にリスクが倍になるのではなく、累乗的にリスクが増大するので、より厳格なコントロールが望まれます。会社に勤めている方は健康診断を毎年必ず受けていると思います。その際に危険因子が指摘された場合は、放置せずに、適切にコントロールすることをお勧めします。

近年、動脈硬化とは別に、心房細動が脳梗塞の危険因子として注目されています。若年者の場合は心房細動だけであれば脳卒中の発症リスクは低いですが、心房細動に加えて高血圧や糖尿病などを合併する場合は心原性脳塞栓症のリスクが高くなるので、抗凝固薬を服薬することが推奨されています。

以上述べた危険因子は、高齢者と同様に一般的な脳卒中の危険因子ですが、椎骨動脈解離やもやもや病などの特殊な疾患や、経口避妊薬など薬剤に起因する場合など、若年性の脳卒中では特殊な原因が多数存在するので、予防が困難であることも事実です。

最後に、健康を維持するためにはダイエット、運動を適度に行い、喫煙者は今からでも遅くないので禁煙を確実に実施してください。そして、健康診断で指摘された異常があれば、放置せず、医師に相談して適切にコントロールすることをお勧めします。

齊藤　どうもありがとうございました。

文献

1）高嶋修太郎　若年者の脳卒中　In：高嶋修太郎、伊藤義彰 編　必携脳卒中ハンドブック改訂第３版　東京　診断と治療社；2017　p. 398-9.