

## スタチンと認知症

帝京大学溝口病院内科講師

磯尾直之

(聞き手 池脇克則)

高コレステロール血症に対してスタチンが広く使用されていますが、スタチンと認知症の関連が問題となっています。スタチンが認知症予防になるとの論文も出ているようですが結論は出ているのでしょうか。

心血管イベントの新規発症はLDL-C 120mg/dLがクリティカルとされていますが、家族性の要因もあると思います。スタチンが認知症を促進すると結論が出ていたらスタチンは服用せずにエゼチミブを使用すべきでしょうか。

<新潟県開業医>

**池脇** 高コレステロール血症で一番使われるスタチンによる心血管疾患の予防効果は確立していますが、今日は心血管疾患ではなくて、スタチンと認知症の関連について質問をいただきました。今までのエビデンスをちょっとおさらいしたいと思います、どういふことがいわれてきているのでしょうか。

**磯尾** 非常に難しい問題だと思えます。まずスタチンに認知症ないしアルツハイマー病の予防効果、あるいは進展の抑制効果があるのかについては、これまで幾つかクリニカルスタディが行われてきました。結論から申します

と、あまり有用だというものはありません。

もう少し詳しく申し上げますと、もともところいった脂質と認知症が注目されるようになった経緯が、中年期の高コレステロール血症が認知症のリスクになるという疫学的な知見があり、ではスタチンによる介入は果たして認知症あるいはアルツハイマー病の進展を遅らせる、もしくは予防できるような効果があるのだろうか、といったインタレストから出てきたものかと思われます。

そして、近年の文献を幾つか調べますと、スタチンを用いて認知症の発症

を主要エンドポイントとした厳密な RCT というのは実はあまりありません。ただし、心血管イベントを主要エンドポイントとするかたわらで、探索的エンドポイントとして認知症を見たという RCT が複数あります。それらによると、いずれも認知症の発症に実薬群とプラセボ群で有意差はなくて、スタチンによる認知症の予防効果は明らかではないということです。

**池脇** 今の先生のお話をまとめますと、そもそもスタチンが認知症を予防できるかという観点で介入試験を起こすのはなかなか難しいので、一次エンドポイントは心血管疾患で、二次に少しそういったものを入れて付随的に見るという介入試験がほとんどだということですね。ただ一方で、アルツハイマー病を予防するには中年以降の生活習慣病の管理が大事です。その中に高コレステロール血症も入っていることからすると、何となくコレステロールと認知症は関係ありそうだと予想はしますが、介入試験となると、なかなかエビデンスとしては難しいということですね。

**磯尾** はい。

**池脇** 質問からはちょっとずれますが、そういった認知症との関連というのは、介入試験ではあまり目立った結果は出ないけれども、観察研究ではどちらかというと、スタチンを使っているとリスクが低いというデータが散見

されるように聞いています。どうなのでしょう。

**磯尾** 確かにそういった報告がかなりあります。ただ、これも実をいうとかなりスタチンの適応を交絡因子としたバイアスがかかっているのではないかと統計学者からの指摘がありますので、やはりきちんとした RCT として見ないと、これで何かを言うのは難しいのではないかと思います。

**池脇** 観察研究では比較的いいけれども、きちんとしたバイアスの少ない介入試験でやってみると、残念ながら今のところ、それほど有意にスタチン治療が改善するというデータはない。逆に、スタチン治療で認知症に悪影響を及ぼすというデータ、エビデンスはあるのでしょうか。

**磯尾** ちょっと歴史的な経緯になるのですが、2009年頃にパブリッシュされたレポートで、スタチン投与後に認知機能障害を発症した症例を171症例ほど集め、どういった状況であったかという個別の調査を行いました。その結果、だいたい可逆的なもので、いわゆる認知症あるいは器質的な障害というよりも、ほとんどはスタチン中止によって改善するようなものであったそうです。これを踏まえて、2012年に米国のFDAがスタチンの安全性に関する声明を出していて、スタチンは認知機能の障害のリスクはあるものの、それは軽微で、深刻なものではない。

ただし、すでにアルツハイマー病を発症している症例への投与は推奨されないとというのがあります。

**池脇** むしろそういう悪影響に関してFDAがアラートに近いようなものを出したという歴史もあるのですね。同じようなアラートは、日本でいう厚生労働省あるいはPMDAからあるのでしょうか。

**磯尾** FDAがこのようなものを出したというのは私も非常に意外で、日本の例えばPMDAがこのようなことを言っているのかを調べてみました。少なくともPMDAが承認している添付文書を見たところ、代表的なストロングスタチンであるアトルバスタチン、ロスバスタチン、それぞれ脂溶性、水溶性の代表的なものかと思われませんが、いずれにも認知機能に関する副作用の記載はありません。

**池脇** 幸いにというか、日本ではそういったアラートは出ていないということですね。今、脂溶性、水溶性という言葉が出てきましたが、私は何となく、頭に到達していくのは水溶性ではなくて脂溶性ですので、よくも悪くももし認知症に対して働くとしたら、それは脂溶性のスタチンの問題で、あまり水溶性は関係ないのではないかと思いますのですが、どうなのでしょう。

**磯尾** 実はそれについても脂溶性スタチンのほうがより中枢に到達しやすい、blood brain barrierを通りやすい

と予想されてはいます、実際に脂溶性スタチンはよく中枢に取り込まれます。しかし、近年のレポートによりますと、水溶性スタチンもOATPというトランスポーターによって中枢にきちんと到達するということが証明されています。したがって、例えば中枢への直接的な作用がスタチンでは期待できる、ということとも言えると思います。

**池脇** 今の先生のお話をうかがうと、質問の後半の部分で、スタチンが認知症に関して悪く影響するのであれば、スタチンはなかなか使えない。そういうときにはエゼチミブを使用すべきかということですが、基本的に悪影響を及ぼすという結論も出ていないし、いい影響を及ぼすという結論も出ていない。日常診ている患者さんで、こういう人場合はスタチン治療はちょっと慎重にしたほうがいいという患者さんのコホートはどうでしょうか。

**磯尾** これは難しい問題だと思います。ただ、実際にはスタチンを脂質管理の目標から割り出した必要性に応じて使うのが普通だろうと思いますが、実際に投与してみて、万一、何か認知障害が出た場合に、これは仕方がないのでいったん中止してみる。そういったことになるのではないかと個人的には考えています。

**池脇** こういう人だからあらかじめスタチンではなくて、エゼチミブを選別するのはなかなか難しい。

**磯尾** そうですね。

**池脇** 投与してみた後の患者さんの反応を見ながら、ということになるという考えでよいでしょうか。

**磯尾** 基本的にはこれはリバーシブルなものであるということなので、それでいいのではないかと思います。もう一つ、こういった副作用があるとなれば、その機序は不明ですが、少なくとも血清脂質が非常に低下することによるものではないでしょう。と申しますのは、LAPLACE-2というRCTで、スタチン投与に対してPCSK 9阻害薬を上乗せすることによって脂質低下作用を見ているのですが、強い脂質低下にもかかわらず認知機能の副作用は増えてはいなかったということがありましたので、それが例えばほかの脂質の治療薬に変更してもあまり問題ないのだろうと判断するゆえんです。

**池脇** 最後になりますが、何十年前からアポ蛋白Eのイソ蛋白がアルツハイマー病と関連するとのエビデンスがあります。スタチン治療に関してアポ蛋白E、このイソ蛋白、何かかわかっていることはありますか。

**磯尾** スタチンと直接関連するようなものではないだろうと思うのです。あくまでもアポ蛋白Eというのは中枢内でのコレステロールのトランスポートに関わっているもので、このアイソフォームの違いによる機能の差がおそらく出ているのだろうと考えています。

**池脇** 少なくともイソ蛋白とアルツハイマー病のリスクはわかっているけれども、今日のような治療のセッティング場面における知見は今のところないということですね。

**磯尾** 今のところはありません。

**池脇** ありがとうございます。

## 高齢者の心房細動

国際医療福祉大学三田病院循環器内科部長

矢田 浩 崇

(聞き手 池脇克則)

---

高齢者～超高齢者の心房細動治療について、レートやリズムコントロールはどこまで治療するのでしょうか。使用薬剤、心機能との兼ね合い、ポリファーマシーの問題なども含めご教示ください。

<群馬県開業医>

---

**池脇** 矢田先生、心房細動に関して高齢の方をどこまで治療したらいいのだろうかという素朴な質問です。

質問にある高齢者、超高齢者という言葉の定義ですが、2017年に日本老年医学会が以前は65歳だった高齢者を75歳以上、超高齢者を90歳以上としました。ですから、今回的高齢者というのは基本75歳以上ということでお聞きします。そういう高齢者で、どこまでレートとリズムを治療したらいいのか。専門医の立場から先生の考え方を聞かせください。

**矢田** まず75歳以上ということは、皆様もよく使われていると思いますが、CHADS<sub>2</sub>スコアの年齢のところで必ず1点になるので、基本的にはまずレートコントロール、リズムコントロー

ルの前に、抗凝固薬は大半の方に必要になるというところが一番大事かと思えます。抗凝固薬に関しては、今はおそらくワルファリンよりもDOACを使うほうが脳出血等の出血性合併症が少ないので、先生方も腎機能が悪い方であれば日頃から使っていらっしゃると思います。

その抗凝固薬を使ったうえで、ではレートコントロールに行くのか、リズムコントロールに行くのか、そのところは個々の症例ごとになかなか判断が難しいところがあると思います。今ガイドラインでもいわれているのは、症状がある方、心房細動によって動悸がドキドキして辛い、息切れがする、そういう症状がある方に関しては、症状を取ってあげるためのリズムコント

ロールにいくことが多いかと思えます。

**池脇** 以前は薬物による除細動でしたが、今はリズムコントロールというところほぼアブレーションと考えてよいのですか。

**矢田** もちろん個々の症例ごとによりますし、アブレーションも少ないながらも合併症はゼロではありません。高齢の方はやはりそういう侵襲的なことはしたくないという方がいらっしゃいますので、そういう方は薬をまずしっかり使っていただきます。Naチャンネル遮断薬を使うことが多いと思いますが、それが1剤でも効かなくなってくる薬剤抵抗性になると、ほかの薬剤に変更してもほとんどの方が再発しますので、そういう方はアブレーションのよい適応になってきます。今の時代、最初から薬でいくよりはアブレーションしたいという方に関しては、よく説明したうえでアブレーションをすることも実際はありますが、そこは患者さんの希望に合わせて提案してどちらを選択するかを決めていくことが多いかと思えます。

**池脇** 確かに高齢者とひとくくりではなかなかいかず、その方の社会的な活動度、それこそ認知症が入っているかどうかなどによって医師の判断もだいぶ変わってくるのですね。

**矢田** おっしゃるとおりで、アブレーションをするときに大事になってくるのは一つ認知症と、もう一つフレイ

ルだと思うのですが、フレイルの患者さんはアブレーションをしてもあまりメリットがないことが多いです。今は80代でもかなりお元気な方、ゴルフに行かれたりなど、アクティビティが高い方もいますので、ひとくりに年齢だけではなかなか切れないと思いますが、フレイルとか認知症があるかないかで、フレイルがなくてしっかりしている方は80代でも実際のところアブレーションすることが多いです。ただ、90歳以上の超高齢者になりますと、さすがにそういう侵襲的な手技は極力しないことが多いので、その場合は薬剤によるコントロールにいくかと思えます。

**池脇** 患者さんの心房細動の症状があるかどうかでその後の治療を考えるということをおっしゃいましたが、心房細動は症状があるなし以外に発作性心房細動 (PAF) か慢性心房細動 (CAF) かも治療の判断に関係してきますか。

**矢田** そこも非常に大事なところかと思えます。アブレーションのよい適応はPAFで数時間とか1週間以内で止まる方、特にそういう方は、症状がかなり強い方、あるいは全くない方にはっきり分かります。その中で、症状がある方は比較的薬物かアブレーションでリズムコントロールにいくことが多いです。

Non-PAF、CAFといった持続性心房細動になってきますと、だいたいの

方が症状がなくて放置していたので慢性化してきている。持続性に進行している方が多いので、持続性の方は比較的症状があっても、年のせいかなと思って放置していた方が結構いるのです。ただ、持続性心房細動の方でも、よくよく考えると最近息切れがしてくるか、症状が出てきて、BNPも高くなってきて心不全を合併してきているような方に関しては、症状が比較的軽くてもアブレーションにいくことが多いかと思えます。

**池脇** アブレーションを行う立場の医師からすると、CAFよりはPAFのほうが成功率が高いですね。

**矢田** おっしゃるとおりです。もちろん施設によって違いますが、PAFですと、1回の手技でも、7割前後の治療成績がありますし、アブレーション+薬物療法のハイブリッドで治療しますと、1回でも8~9割ぐらいの方が洞調律を維持できることが多いので、発作性はよりよい適応でしょう。ただ、持続性に関しては、初回でよくてほしい5~6割だと思うのですが、やはり再発が多いです。持続性心房細動に関しては2回目以降の治療も十分ありうることを納得いただいたうえで治療にいくことが多いかと思えます。

**池脇** リズムコントロールに関しては何歳という区切りではなくて、患者さんの背景とか、そういったもので判断されているとのことですが、もう一

つのレートコントロールに関してはどういうアプローチをされているのでしょうか。

**矢田** レートコントロールに関して、迷われるのが心拍数をどこまでコントロールするかだと思います。今のガイドラインでも、基本、心拍数は110/分以下でいいといわれていて、80/分以下と110/分以下で2つの群に振り分けた場合に、実際に有害なイベントはどちらも差がなかったということから、これは個々の症例に応じていいと思います。基本はまず110/分以下にコントロールして、例えば心不全症状がある、息切れがする、あるいはBNPが高い方に関しては、より下げてもいいのも一つの手だと思えますが、基本110/分以下でコントロールできればいいと考えています。

**池脇** レートをコントロールしたいというときに先生が主に使われるのはβ遮断薬が多いのでしょうか。

**矢田** 心機能が良好、EF 40%以上の方に関しては、β遮断薬の薬物療法、内服加療がファーストチョイスになってきますし、それでコントロールがつかない方に関してはCa拮抗薬のベラパミルとかジルチアゼムを併用していくことになると思います。

**池脇** この10年前後ぐらいで、限定的だったアブレーション治療が今いろいろなところで行われていて、そういう意味ではアブレーション件数が増え

てきているような状況だと思います。それに伴って以前だったらアブレーションをしないけれども、今だったらできる、そういう傾向にあるのでしょうか。

**矢田** アブレーションの適応として、最近広がっているのは心機能が低下したHF<sub>r</sub>EFの方であれば生命予後をよくするというデータも出てきていますので、心機能が低下している方こそ逆に洞調律に維持し、心房の収縮能を回復させて心不全をよくするということがあります。それ以外にも、過剰なところがあるかもしれないですが、認知機能をよくするともいわれたり、いろいろないい効果がいわれています。個々の症例によってやる・やらないを迷う症例はあると思うのですが、迷ったときには開業医であれば専門医に一度コンサルテーションするのが非常に大事なことかと思います。

**池脇** 心房細動のアブレーションというのは、1回のアブレーションで徹底的につぶすというよりも、あまり深入りしないで、1回やって、再発するようであれば2回、3回という、長期戦と聞きましたが、どうなのでしょう。

**矢田** 基本はそれでよいと思います。特に発作性の方は最初からいろいろ拡大して行く必要はないと思いますので、どこの施設でも肺静脈隔離単独でいかれることが多いのではないかと思います。個人的には、持続性の方は肺静脈

隔離プラス心房粗動を焼いたり、左房の後壁をボックスで隔離したりすることはあるのですが、基本的には特に発作性の方の場合は最初は肺静脈隔離だけで効く方は十分効きますので、それでだめだった場合は肺静脈以外のところを2回目で治療していく医師が多いかと思います。

**池脇** 最初にICをされたうえで納得していただいて、場合によっては何回か繰り返して洞調律を目指すという考え方なのですね。

**矢田** そうですね。

**池脇** 最後に、ポリファーマシーなど薬の相互作用、この場合はおそらく除細動できるリズムコントロールの薬剤が中心かと思いますが、何か注意したほうがいい組み合わせはあるのでしょうか。

**矢田** まずポリファーマシーに関しては、世界のDOACのスタディを見ても、少なくとも90%以上の方が高血圧である。半数近くの方が脂質異常があって、糖尿病がある。心房細動がある時点で6剤以上のんでいる方が非常に多く、ほとんどポリファーマシーに近いと思うのです。そういう方にアブレーションで薬剤を減らせる方は減らすというのも一つの考え方かと思います。

あと、ポリファーマシーの際に問題になる薬として、一つはレートコントロール薬として心機能が悪いときに使うジギタリスですね。これが高齢で特



に腎機能が悪い方がジギタリス中毒になりやすいという特徴があるので、使うとしても0.125mg、あるいはその半分で使って、腎機能と血中濃度を定期的にモニタリングしながら使う必要があるかと思います。リズムコントロール薬に関しては、よく使うNaチャンネル遮断薬のピルシカイニドも注意が必要です。これはほぼ腎排泄の薬で、腎機能が悪い方には減量が必要で、低心機能の方に関しては使えません。腎機能

を定期的にチェックしながら、腎機能が悪い方の場合は肝代謝の薬、プロパフェノンやベプリジルを患者さんの状況に応じて選択していく必要があるかと思います。

**池脇** 高齢者ならではの、特に腎機能には配慮して薬を選択しましょうということですね。

**矢田** あとは少量から徐々に始めていくというのも手かと思います。

**池脇** ありがとうございます。

## HIF-PH阻害薬

埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科教授

長谷川 元

(聞き手 池脇克則)

---

HIF-PH阻害薬についてご教示ください。

血管内皮細胞増殖因子（VEGF）への効果から副作用が強調されますが、閉塞性動脈硬化症（ASO）などへの影響はいかがでしょうか。

<三重県開業医>

---

**池脇** HIF-PH阻害薬は2019年に日本でも発売されました。以前、腎臓内科医に説明いただいたときの、「この薬は非常に画期的で、透析を含む腎不全の患者さんに大きな恩恵をもたらすポテンシャルがある。だからこそ大事に育てていこう」というメッセージが印象に残っています。発売から3年経った今の現状を効果、副作用も含めて、長谷川先生からお聞きしたいと思います。

まず、HIF-PH阻害薬はどういう機序の薬なのでしょう。

**長谷川** 健康な腎臓は貧血によって酸素の供給が低下したときに、骨髄に造血を促すエリスロポエチンというホルモンを産生する働きを持っているのですが、この働きを制御しているのが

HIFと呼ばれている転写因子です。このHIFがまたPHDという酵素によって負の調節を受けているのですが、腎臓が悪くなるとHIFの応答性が低下して、貧血にもかかわらずエリスロポエチンが作れなくなる腎性貧血になるのは、低酸素にもかかわらずPHDがHIFを抑制し続けてしまうためといわれています。この薬はPHDの働きを遮断して、HIFによるエリスロポエチン産生刺激を回復する薬です。

**池脇** 従来は例えば透析、腎不全の方はエリスロポエチンを外因性の注射として補充して貧血を治療されていたのに比べると、これは内因性にエリスロポエチンの産生を増やす薬ということですね。

**長谷川** おっしゃるとおりで、腎障

害のときに失われた腎臓の機能を回復するという意味では、より根本的なアプローチに近いだろうということと、やはり何といても経口の薬剤だという点は大きなアドバンテージかと思えます。

**池脇** 薬というのはどこかに作用してそれによる反応が1つだけであれば比較的どんな効果なのかを予想しやすいのですが、HIFという転写因子となると、いろいろなところに影響するわけで、そういった観点から同時にエリスロポエチン以外の影響も危惧されているのですね。

**長谷川** そうですね。HIFは低酸素環境への生体応答の最上流を担うという意味で、マスター転写因子と呼ばれています。貧血を改善する、造血を促すのも低酸素を改善する一つの方法ですが、例えば血流が悪くなる動脈硬化も同じく低酸素刺激になるので、新たに血管を作ってあげるというのも低酸素の環境から回復する一つの手段になります。造血以外にも、血管新生や炎症など様々なことに関する800以上といわれる遺伝子の調節を行うといわれているので、当然生体にとっては若干ネガティブな有害事象も予想されます。

**池脇** 貧血が回復するのはいいけれども、同時に血管新生が起こっては困るという病態、例えばがんや糖尿病性網膜症に対しての影響を懸念されながら使い始めたという背景があるのです

ね。

**長谷川** そうですね。

**池脇** 腎臓内科の医師は非常に慎重に症例を選んで、そのようなリスクがある患者さんに関してはきちんと評価したうえで使われて数年たちましたが、この数年間のデータの蓄積というのはどういう状況でしょうか。

**長谷川** 当初は透析の患者さんに限定して使うことになっていましたので、エリスロポエチンを使ったときとの比較が盛んに検討されました。我々が思った以上に反応がすごく早く、かつ、けっこうな頻度でオーバーシュートしますので、使い始めてから減量することもあって、最初はlow doseからいきましようという製薬メーカーからのリコメンデーションのとおりだという印象を持っています。ここ1年ちょっとの間、ようやく保存期の患者さんにも使えるようになって、この薬本来の進行性腎障害の抑制という効果をこれから皆で検証していくというフェーズにあるかと思えます。

**池脇** 先ほどの血管新生が起こってしまっはよくない病態ということに関して、例えばがんが増える、その進行が早まる、あるいは糖尿病性網膜症に対する悪影響などのデータはどういう状況なのでしょう。

**長谷川** HIFが調節している遺伝子に関わるような、ほぼすべての事柄が理論的には起こりうるわけですので、

そういう一つ一つの分子あるいは事象に関する基礎的なデータはかなり出てきています。ただ、言うまでもなく、*vitro*でも*vivo*でも動物実験はかなり極端な条件設定で行われますので、それが生体、人間に対して本当にそういうことがあるのかという点に関しては、具体的なエビデンスは極めて限定的だろうと思います。

**池脇** 少なくとも、HIF-PH阻害薬によってがんや網膜症などに対する悪影響については今のところはまだはっきりしたものはないという理解でよいですか。

**長谷川** 臨床データですので、因果関係をいうことはなかなか難しいです。ただ、糖尿病の網膜症や黄斑変性症などを持っている患者さんにこの薬を使って、もし出血などが起きたときに、その関連を否定するだけの根拠がないので、やはりそこは少し慎重にいったほうがいいでしょう。

**池脇** 血管新生、いわゆる血管内皮細胞増殖因子（VEGF）による質問ですが、この副作用、そして閉塞性動脈硬化症（ASO）に対する影響はいかがでしょうか。

**長谷川** VEGFに限らず、PDGFあるいはbFGFなど血管内皮を増殖させるような、血管新生に働くような分子の発現を増加させますので、このような血栓塞栓をすでにお持ちのような患者さんに使ったときに、血管の内皮に

影響を与えて血栓塞栓をさらに悪化させる、あるいは、ほかの発症リスクを高めるという点が懸念されます。したがって、血栓塞栓と関連した疾患をお持ちの患者さんには適応を慎重に判断し、使用後の再評価をしっかりと行う、などが推奨されています。

**池脇** 今回の場合は医師が理論上考えられるいろいろな悪影響、副作用をしっかりと頭に入れて、適応に関してリスクをお持ちの患者さんには「さあ、どうしようか」といううえでお使いになっているので、ASOに対する悪影響が今のところはっきりしたものは出ていないのは幸いといえますが、だからといって大丈夫ともいえない。そんな状況なのでしょう。

**長谷川** 腎臓内科医としては、非常に期待度の高い、診療のあり方を変える可能性を持っている薬剤ですので、ぜひ積極的に使っていきたい。一方で、我々がおそらく想定しないような有害事象が起こりうるので、予想できるものについては慎重に対応し、かつ積極的に使っていきたいという、そういったスタンスです。

**池脇** 腎臓内科医がそういうスタンスでこの薬を有効に使っていく中で、いろいろな副作用に関してももう少ししっかりしたデータが出てきて、より使いやすくなっていくということを期待する一方で、腎臓内科の非専門医に裾野が広がっていくというのは、先生

方としてはどう思われますか。

**長谷川** 腎臓専門医の数は限られていますから、多くの患者さんをご覧になっている非腎臓専門医も積極的に使っていただきたいと思います。ただ、お使いになる前に眼科医に眼底を診ていただくとか、あるいは悪性腫瘍に関する大まかなスクリーニング等もお考えいただければと思います。さらに心エコーも一応やっておいたほうがいいだろうといわれていますので、その辺をクリアしたうえでぜひ積極的にお考えいただきたいと思います。

**池脇** 確かに日本腎臓学会も2020年に適正使用に関するリコメンデーションを出されていますので、一読された

うえで使うということでしょうか。

**長谷川** そうですね。ただ、リコメンデーションをストレートに読むと、こんなにいろいろな有害なことが起こるのだったらやめておこうかとなってしまわないかが少し心配です。お話しした事柄を念頭に置きつつ、また必要なチェックをし、しかし積極的に使っていきたいというのが私としては正直な気持ちです。

**池脇** 今後とも大事に育ててください。

**長谷川** 承知いたしました。

**池脇** どうもありがとうございます。

## コロナ禍での内視鏡検査

東京医科大学消化器内視鏡学主任教授

河合 隆

(聞き手 山内俊一)

---

コロナ禍で感染対策が困難なため上部内視鏡検査を中止していましたが、感染者数の減少により再開を考えています。

上部内視鏡検査中、検査後の内視鏡洗浄に伴う新型コロナウイルスの感染リスクと対策についてご教示ください。

<神奈川県開業医>

---

**山内** 今回のテーマはなかなか差し迫った問題で、現在も進行形かと思えますので、とりあえずリスクと感染対策に関してお話したいと思っています。まず実際のリスクの報告についてはいかがでしょうか。

**河合** 日本全国で、ある健診センターで検査した医師が感染したとか、そういう散在性の報告はありますが、何人中何人、何%に起こるといった明らかな報告までには至っていません。

**山内** 医療従事者側の対策も着々と進んでいますので、簡単に何%というわけにもいなくなっているのでしょうか。

**河合** 先生がおっしゃるとおりで、私どもも含めて医療サイドも最初は手

探りでしたが感染対策を徐々に進め、今はしっかりしたものでやっています。その辺の状況は改善したため、データがあまり出ていないという状況ではないかと思っています。

**山内** 早速その感染対策に移りたいと思います。まず医療従事者は当然マスク、ゴーグルといった、プロテクターの世界になるのでしょうか。

**河合** 以前より、患者さんに使うスコープ処置具は滅菌・消毒した状態で、それ以外は普通にやっていたというかたちでした。しかし、コロナ禍になってからは白衣ではなく、内視鏡用のスクラブを着用し、スタンダードプリコーションを徹底するためにpersonal protective equipment (PPE) として、

帽子、ゴーグルとマスク、ガウン、手袋、それから靴を防御するものもつけています。必ずPPEを装備してスコープを操作するというように、本当にだいぶ変わってきました。

**山内** これは今、その辺でも見られるように思いますが重装備ですね。質問の中に内視鏡の洗浄時のリスクがあります。これに関して少し詳しく教えていただけますか。

**河合** 内視鏡の洗浄に関しては、検査が終わったところから洗浄する部屋、あるいは洗浄する場所まで内視鏡を持って行って、まずはスコープについている粘液や血液をしっかりと洗い流し、次にスコープ内部を機械や手で洗って、最終的に消毒して乾かすという作業です。消毒液には次亜塩素酸のような細菌、ウイルス、さらには芽胞も消毒できるものを使用します。新型コロナウイルスだからといって、やることは大きくは変わっていませんが、一つひとつの操作中に周りに洗浄液が飛び散らないように、あるいは洗っている方にも感染しないようにより守るという意味では、スコープを運ぶ際にできれば箱のようなもの、あるいは少なくともビニールのようなものでしっかりと完全に囲って、洗浄の機械、あるいは洗浄の流しまで運びます。洗浄担当者も同様にPPEを着用して感染対策をします。さらに処置具に関しても同じように、洗ったのち、超音波洗浄機にかけ

て、最後はオートクレープで滅菌するという方法です。これは以前からも行われていましたが、ただ、その一つひとつの操作に関しても、より飛沫等が飛ばないように慎重にやっていただく必要が出てきたということです。

**山内** あと部屋の問題ですね。コロナは空気感染ともいわれていて、患者さん同士、あるいは医療関係者との間でも問題になります。部屋の空調をはじめとして、こちらもけっこうたいへんでしょうね。

**河合** コロナ陽性が確定している場合は陰圧室が必要となります。それ以外、通常の検査では換気を全体によくして行います。以前は私どもの施設もほかの施設も、患者さんのプライバシーのために、ほとんど密閉して、外に音が出ないようにしていたのですが、今は逆になるべく換気をよくして、中で空気がとどまらないようなかたちで行うようにしています。

**山内** あと、もちろん待合室の患者さんの密を避けるというのも出てきますね。

**河合** そうですね。

**山内** こう言うてはなんですけど、お聞きしますとコストがかなりかかるような気がしますね。

**河合** 感染対策は医療において重要事項です。消毒および一人ひとりに一つひとつ交換していましたが、現在はディスプレイで一人ひとりを新し

いものにしていくことが多いので、以前よりも少しコストはかかっているというのが本音であると思います。

**山内** 開業医や健診センターには影響も多大と考えるとよいのでしょうか。

**河合** 私どもの施設でもやはりその辺の影響は出ていますし、健診センターや開業医となりますとコストアップしている割合が少し高くなっていると思います。

**山内** 防御服や消毒に関して新たに必要なものがいろいろ出てきますが、こういったものへの保険からの補填は、今のところないのでしょうか。

**河合** 私どもの施設ももちろん患者さんに使ったものはすべて洗浄、消毒していますが、こちらに関してはすべて病院の費用でやっていて、保険のほうで、この消毒をしたから何点を加算できるというような、あるいはガウンをこれだけつけてやっているからこれだけ防御加算がされるというのは、まだできていないのが現状です。

**山内** 少し話が違いますが、胃の内視鏡に関しては経鼻内視鏡がありますね。これだと、口にマスクをすることはできるのででしょうか。

**河合** 私どもの施設でも口と鼻と両方で行っていますが、鼻から行う場合はマスクをしたままでも鼻から挿入ができるので、検査中に、もし“ゴホッ”と嘔吐反射等が起こっても、マスクで飛沫を明らかに抑えるという報告が論

文等にも発表されていますので、なるべく鼻からの内視鏡のときはマスクをしていただいで検査しています。

**山内** あと、個々の話を少しうかがいたいと思います。コロナ感染をすでに起こされていることが判明している患者さんが、例えば吐血といったもので緊急で来た場合、内視鏡検査はなかなか厳しいのでしょうか。

**河合** コロナ感染している方の内視鏡検査の場合は、陰圧の部屋で完全に密閉してしっかりやらなくてはいけない。いろいろな感染対策も今まで以上にしっかりやらなければいけません。あとは患者さんの状態も把握しなければいけないので、原則、先生がおっしゃったとおり、吐血による消化管出血の程度が強くと止血をしないと生命に関わる場合は、内視鏡検査を必ずやります。吐血は少なく、ヘモグロビン値もほとんど下がっていない場合は、まずはコロナ感染の状況を把握して、それでもまた吐血したり、何かあったときに実施するようにしています。

**山内** 少し待機的になりつつあるのですね。

**河合** はい。

**山内** 肥満、高血圧、糖尿病などいわゆる感染のハイリスク患者さんも少し待機的になっているのでしょうか。

**河合** 私どもの施設でも経年的にいろいろ内視鏡検査をしている方が多いのですが、リスクを考慮して検査を行



うようにしています。例えば胃がんならば、ピロリ菌がない方、かかったことがない方とか、あるいは大腸のポリープでいうと、ポリープが1回も見

つかったことがない方は、少し間隔を長くしてもリスクが大きくないので、少し期間を延ばしています。

**山内** ありがとうございました。

## ワクチン開発

国立感染症研究所インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター長

長谷川 秀 樹

(聞き手 池田志孝)

---

COVID-19のワクチンは1年もかからず開発され臨床化されたのに、それより重病と思われるC型肝炎、HIV、エボラウイルスのワクチンはなぜいまだに開発されていないのかご教示ください。

<愛知県開業医>

---

**池田** COVID-19のワクチンは1年もかからず開発され、臨床化されたのに、それより重病と思われるC型肝炎、HIV、エボラウイルスのワクチンはなぜいまだに開発されていないのかという質問です。エボラウイルスのワクチンはもうできているようなのですが、この辺はどうなっているのでしょうか。

**長谷川** この質問にある感染症のワクチンでいいますと、エボラウイルスに対するワクチンはちょうど新型コロナウイルスのパンデミックの直前の、2019年秋に、米国でFDAに認可されたワクチンができています。それはアデノウイルスベクターを用いたワクチンで、現在、米国ではそういった患者さんを扱う可能性のある医療従事者や、そういうウイルスを扱う研究者たちに

接種することが推奨されています。

**池田** エボラウイルスのワクチンの有効性はどのような方法で試されているのでしょうか。

**長谷川** 承認されたものですので、実際に動物実験の非臨床試験の後に臨床試験によって流行地でその有効性が確認され、それで初めて認可されることとなります。

**池田** エボラウイルスの発生は地域も変わってきますし、なかなか予測がつかせませんよね。

**長谷川** そうですね。アフリカが中心になりますが、特に西アフリカの一部の流行地域で有効性を調べる必要があるのですが、なかなか治験というものが難しく、今まで実験的に作られるワクチンはたくさんあったのですが、それ

が認可されるのはなかなかなかったのです。

**池田** C型肝炎とHIVのワクチンはどのような状態なのでしょう。

**長谷川** C型肝炎とHIVは、ともにまだ承認されたワクチンは世界を見てもないです。なぜまだないのかというと、C型肝炎に感染した場合、血中に中和抗体が誘導されても、再感染が成立するような疾患なのです。ウイルス感染症の中には、麻疹やおたふく、風疹などのように、一度かかると一生の間にそうそう2回目はかからないという感染症もある一方で、1回かかっても再度かかってしまう感染症があります。C型肝炎は再感染が成立するほどの疾患に含まれていて、例えばチンパンジーの感染実験では、回復後ももう1回感染させると感染してしまいます。ヒトの場合でも、治療薬で治療した後にまた再感染してしまふことがあります。ですから、ヒトの感染によって誘導される免疫でも、いわゆるステラライジングイムニティという、完全に感染を排除するような免疫ができていないのです。

そういったものが中和抗体なのか、感染した細胞をやっつける細胞傷害性のT細胞の免疫なのかという研究がされていて、その両方を攻めるような方法で開発が進んでいます。エボラウイルスと同じようなアデノウイルスベクターでのワクチンも臨床試験が行われ

ていますが、今のところいま一つという結果のようです。

**池田** 自然に感染しても抗体ができますよね。

**長谷川** はい。

**池田** ウイルスの排除もできないし、一度薬剤等で排除しても、もう1回感染するという、抗体の意義とは何なのなのでしょう。

**長谷川** 感染するとそのウイルスに対する抗体はできますが、ウイルスの成分に対して結合する抗体というのは誘導できるものの、結合するだけでは感染防御にはあまり意味がなく、いわゆる中和抗体というものが誘導されることが必要になってくるのです。C型肝炎の場合には中和抗体が誘導されていても、それが十分でない。なかなか十分な量の、もしくは質的にきちんと感染を抑えるような中和抗体が誘導されていないのが、その感染症の特徴かと思われまふ。

**池田** 抗体があるからそれで抑えられるというのではなくて、肝心かなめのところに反応する抗体でない、ということなのでしょう。

**長谷川** おっしゃるとおりです。

**池田** 逆にいうと、抗体がたくさんできても、いわゆる多勢に無勢みたいなものなのですね。

**長谷川** 感染予防ということを考えたときに、そこでは意味のない抗体がたくさん誘導してきていることになる

と思います。

**池田** 一方、新型コロナウイルスのワクチンでも、抗体があることによって、それに依存した感染増強といえますか、抗体依存性感染増強が、ワクチン開発のときにすぐく叫ばれていましたね。これはどういうことなのか、加えて何かワクチンで先例みたいなものはあるのでしょうか。

**長谷川** その代表的なものがデングウイルスに対するワクチンです。デングウイルスには1から4まで型があります。異なる型に前もって感染している人の場合、次に別の型に感染したときに、先行する感染がない人に比べて重症化して出血熱を起こすという現象があり、これが抗体依存性の感染増強ということで知られています。

これは先ほどお話した、結合するけれども中和しない抗体が、最初の感染の型のウイルスに対しては結合して中和するのだけれども感染制御にはあまり意味がないのに似ていて、ちょっと型の違う、1型、2型とかが感染して、それはくつつくけれども中和しない抗体になってしまうのです。そうすると、抗体に結合して、その抗体を介して感染してしまうという現象が起っています。それが感染だけではなくて、ワクチン接種によってもそのようなことが起こりうる。実際にデングウイルスのワクチンがフィリピンで使われたときに、ワクチン接種者の間で重

症化を起こしたことがあり、それで直ちに中止されたという経緯があります。

**池田** イメージとして、ウイルスが抗体と結合して、抗体がそのレセプターか、あるいは細胞と橋渡しするかたちなのですか。

**長谷川** そうなのです。血中のIgG抗体はYの字になっていますが、その一番下の部分に細胞のFCレセプターというものがあり、そこに結合する性質があります。結合するけれども中和しない抗体がウイルスにくつついて、その細胞のFCレセプターに結合して、それを介して感染が成立してしまう。

**池田** 従来のウイルスの蛋白質とレセプターではなくて、側副路みたいなものができるということですね。

**長谷川** そうです。抗体を介して感染が成立してしまっていて、そこで本来感染しない細胞に感染し、感染を増強するということになります。

**池田** それは、よかれと思ってやったことがかえってあだになるということですね。COVID-19のワクチンもそういうことが叫ばれていましたが。

**長谷川** 開発当初、SARSと違って2003年に起こった、今回の新型コロナウイルスの親戚のウイルスですが、このSARSウイルスワクチン開発のときに、動物実験でワクチン接種していたときのほうが、感染させたときに肺に好酸球という白血球の一種が浸潤してきて重症化してしまうことがいわれていました。

その原因として免疫のバランスが非常に重要であり、抗体の免疫と細胞性の免疫とバランスがそこに関与しているということがわかってきました。ですから、今回のCOVID-19ワクチンでも開発当初はそういうことが懸念されましたが、実際には今のところ起こっていません。

**池田** SARSコロナウイルスも仲間ですよ。

**長谷川** 同じコロナウイルスです。

**池田** そういうことで抗体依存性感染増強がCOVID-19のワクチンで起こるのではないかとされていたのですね。

**長谷川** 実際にSARSコロナウイルス2の今の新型コロナウイルスに対する抗体の中には、試験管の中で感染を増強するような抗体も実際に存在しています。結合するけれども中和しなくて、感染を起こすというような、抗体自身はそういったものがあることが報告されています。ただ、きちんと中和する抗体があれば、そちらのほうが勝って抑えるということです。

**池田** mRNAワクチンでも相当な部分のウイルス突起というのですか、全長に近いようなものをコードしているので、いろいろな部分に抗体ができるのですね。

**長谷川** そうです。

**池田** そのうちの一部がいわゆる抗体依存性の感染増強に関係するもので

あって、中和抗体がたくさんできていれば、それは要するにキャンセルされたりするのでしょうか。

**長谷川** そうです。まさしくレセプターに結合する部分でないところに対する抗体が、結合するけれども中和しない。それで逆に試験管の中では、細胞と一緒にすると感染を増強する可能性がある抗体があって、そういったものにはやはり注意が必要です。

**池田** 中和抗体がメインにあれば、それはキャンセルされるのですよね。

**長谷川** 今までこれだけ世界中で多くのワクチン接種者がいますが、そういったことはヒトでは報告されていないのです。

**池田** COVID-19のワクチンもそうなのですが、例えばインフルエンザウイルスなどのワクチンも毎年変えて、おそらくウイルスが変異を起こすのだと思うのですが、変異を起こしにくいところに対する抗体を作れるようなワクチンはないのですか。

**長谷川** インフルエンザの場合にはユニバーサルワクチンといって、変異ウイルスや、亜型の異なるウイルスに対しても効くようなワクチンとして開発研究は進められています。それは多くの変異が入る部分というのが、受容体に結合するヘマグルチニンという分子の先端の部分、そこが変異が入ったり、一番抗体が作られやすい部分なのですが、そうではなくて、より保存さ

れた部分の、ステムといわれる茎の部分が比較的保存されているヘマグルチニンの茎の部分に対する抗体で中和する、ウイルス感染を抑えるものが知られており、そこをターゲットにしたワクチンの開発も進んでいます。ただ、ステムに対する抗体は非常に誘導されづらいので、まだ技術的な進歩が必要になってくるという状況です。

**池田** インフルエンザワクチンが生体に入ってきたときもおそらくそこに、ランダムに抗体ができるかすると、ステムに対する抗体もできているはずですが、誘導されにくいということなのです。

**長谷川** おっしゃるとおりで、そこに対する抗体が誘導されにくいために、インフルエンザの場合にもそういう共通配列はあるのだけれども、感染して回復しても、次にまた感染してしまうという状況なので、生体の実際の感染では作られにくい抗体だと思うのです。そういったものをワクチンで作っていくのが今後の課題になってくるかと思っています。

**池田** まだまだ科学の進歩が必要だということですね。

**長谷川** はい。

**池田** どうもありがとうございます。

## リンとエイジング

自治医科大学分子病態治療研究センター抗加齢医学研究部教授

黒尾 誠

(聞き手 山内俊一)

---

リンとエイジング、特に心疾患と死亡率についてご教示ください。

<愛知県開業医>

---

**山内** 黒尾先生はこの領域の第一人者でいらっしゃると思いますが、このテーマに注目したきっかけや経緯を少しお話し願えますか。

**黒尾** 私は基礎医学研究者なのですが、研究している過程で老化が加速したかのような症状を出す突然変異マウスを発見しました。その原因遺伝子を同定したところ、リン代謝に非常に重要な役割を果たす遺伝子であったということがわかったのが、リンとエイジングが結びつくきっかけとなりました。

**山内** どういった遺伝子なのでしょうか。

**黒尾** その原因遺伝子となった遺伝子に、私はクロトー遺伝子という名前をつけたのですが、これはFGF23というリン利尿ホルモンの受容体だということがわかったのです。このFGF23というホルモンは、リンを摂取したとき

に、それを何らかの機構で感知した骨細胞が分泌するホルモンで、それが腎臓に発現する受容体、クロトー蛋白に結合して尿中リン排泄量を増やす。つまり、リン摂取に応じて尿中リン排泄を増やすことで血中リン濃度を一定に保つ。こういったシステム、内分泌系が存在することが、今から15年ぐらい前に初めて明らかになったのです。

**山内** そのあたりのところと実際の臨床のデータから、少しずつそれを結びつけるような研究報告が出てきたと考えるとよいでしょうか。

**黒尾** そうですね。このFGF23というのは実は慢性腎臓病のかなり早期から上昇してくるホルモンとして最近注目されています。FGF23が尿中リン排泄量を増やすメカニズムというのは、尿細管におけるリンの再吸収を抑制することでネフロン当たりのリン排泄量

を増やす働きがあります。つまり、慢性腎臓病が少しずつ進んでネフロン数が減ってきたときに、そのネフロン数の減少を代償するためにネフロン当たりのリン排泄量を増やすホルモンであるFGF23が上昇してくるというメカニズムです。つまり、残存ネフロン数に対してリンの摂取量が少し多すぎる場合に上がってくるホルモンと考えられると思います。

**山内** 考えようによってはこれはリンに毒性があるために排泄している機構とも考えられますね。

**黒尾** そうですね。確かにリンが体にたまってしまふ、あるいは血中リン濃度が上昇してしまうと全死亡率が上昇するし、心血管イベント、あるいは腎予後の不良といったような病気に結びついてくるので、血中リン濃度を一定に保つのはかなり重要な至命令になるのです。そのためにFGF23が代償的に上昇し始め、本当に血中リン濃度が上昇してくるのは慢性腎臓病のかなり末期で、いよいよ摂取したリンが排泄しきれないほどネフロン数が減ったときに、初めて高リン血症が出現するのです。高リン血症が出現した段階では時すでに遅しといえますか、治療介入するのは、あるいはリン制限によって腎臓を保護するためには、もう少し早い時期から何らかのかたちのリン制限が臨床上是重要になってくると考えています。

**山内** リンが増加してきたときに起こる、これはエイジングというかたちになるのでしょうか。それとも、動脈硬化の促進ということになるのでしょうか。心臓に対する影響はどんなものなのでしょうか。

**黒尾** 血中リン濃度が上がってくると、高リン血症は血管石灰化を主体とする動脈硬化の独立した危険因子として知られています。ただ、血中リン濃度が上がる前の段階、つまりFGF23が上がってきて、血中リン濃度は一応代償的に保たれている段階でも、今度はFGF23の血中レベルが心不全や心肥大の独立した危険因子として同定されます。というわけで、高リン血症も動脈硬化を介して、血管石灰化は粥状硬化と違って老化現象の一環としても起きますので、そういった血管石灰化のメカニズムに高リン血症が非常に重要な役割を果たしている。一方、FGF23というのはむしろ心不全とか心肥大を誘導しているのではないかと。そういったことが最近の臨床研究でわかってきています。

**山内** このメカニズムはいかがなのでしょう。

**黒尾** 血管石灰化のメカニズムとして私どもが考えているのは、リン酸イオンだけでは石灰化は起きない。つまり、カルシウムとリン酸が結びついて、不溶性のリン酸カルシウムになって石灰化が起きるのですが、実は最近の研



究で血中にリン酸カルシウムのコロイド粒子が腎機能が低下してくると出現することもわかってきています。このコロイド粒子のことを、CPP (calciprotein particles) と呼んでいます。このCPPが実は直接の血管石灰化の原因物質ではないかという考え方が最近出てきています。

FGF23と心肥大、心不全が関係しているという点に関しては、どうもFGF23自体に心筋細胞に直接作用して肥大をもたらす作用が基礎研究で明らかになっていますので、そういった直接FGF23が心肥大をもたらしている可能性も指摘されています。

**山内** そうしますと、リン酸カルシウムが悪いことをする本体ではないかと考えているのですか。

**黒尾** そのとおりです。実際にまだ研究段階ですが、血中のCPPレベルを測定することが可能になっていて、血中のCPPレベルが血管石灰化とよく相関する。あるいは、CPP自体はあたかも病原体のように炎症反応を引き起こす活性もあるので、そういった非感染性慢性炎症を介して動脈硬化、ひいては老化を加速する原因物質ではないかという可能性も、最近では指摘されています。

**山内** 結局、リンはそういったかたちで老化を促進することがありそうだからということから、リンの過剰摂取をやめたほうがよいとなるのでしょうか。

現状でリンの制限はいかがでしょうか。

**黒尾** 現在のリン制限の考え方としては、リン含有量の多い食材をなるべく避けるという食事指導、栄養指導が行われていると思いますが、食品中のリン含有量と蛋白含有量は非常によく相関することが知られています。リン制限をしようと思うと必然的に蛋白制限をせざるをえなくなって、あまりやると栄養状態が悪くなって、かえって予後が悪化することが最近わかってきていますので、私どもは蛋白制限なきリン制限を提唱しているのです。

具体的には、例えば食品添加物中にかなりリンが含まれていることがわかっています。特に加工食品などに含まれている食品添加物から、知らずに私どもが摂取しているリンの量はリン摂取量全体の半分近くを占めているという見積もりもあるぐらいで、決してばかにならない量です。そこをまずターゲットにリン摂取量を削減するのは理にかなっているだろうと思います。

もう一つの方法としては、植物性の食品に含まれているリンは、動物性の食品に含まれているリンよりも吸収率が低いことがわかっていますので、蛋白源を動物性のものから植物性のものに、肉よりは大豆といったかたちで蛋白制限を避けつつリンを減らしていくという、新しいリン制限の考え方が重要ではないかと思っています。

**山内** 添加物にリンが多い理由です

が、リンはどういった作用で使われているのでしょうか。

**黒尾** リンがよく使われているのはソーセージやハムなど、肉の結着剤といますか、弾力を持たせるためによく使われています。あるいは、色を褪せさせないために使うとか、リン酸バッファの働きで食品のpHを一定に保つといったかたちで使われていることが多いです。食品ラベルを見ても、必ずしもリン酸が入っていることは書かれていない場合が多いので、なかなか消費者は知るすべがないというのがちょっと困った点ではありますが、少なくともリン酸塩という表示があるもの

は腎臓が気になる人は控えたほうが良いと思います。

**山内** 現時点では、例えばサプリメントなどを含めて、リンの含有量制限はなされていないのでしょうか。

**黒尾** 現在の考え方として、リンは栄養素の一つという考え方ですので、摂取制限といった概念は普及してないだろうと思います。実際にサプリメント、骨を強くするためにカルシウムとともにリンを含むサプリもあるようですので、そういったものは特に腎臓が気になる人は取らないほうが良いだろうと思います。

**山内** ありがとうございます。

## 高齢者の難治性膀胱炎

井口腎泌尿器科・内科 新小岩副院長

清田 浩

(聞き手 山内俊一)

山間部で広範囲に在宅対応を行っています。独居の高齢女性でたびたび尿路感染を生じる患者さんがおり、適宜抗生剤対応、保清、洗浄を指示していますが、対応が頻回になっています。CultureではGNRがほとんどで耐性化もみられていませんが、今後、多剤耐性菌の出現も危惧しています。抗生剤のローテーションなど対応方法についてご教示ください。

<三重県開業医>

**山内** 清田先生、まず高齢者の尿路感染の特徴といったあたりから少し解説願えますか。

**清田** 高齢者の尿路感染症は質問のとおり難治性です。なかなか治らず繰り返すことが多いのが特徴です。その理由としては、男性では前立腺肥大症や前立腺がんといった前立腺疾患が増えますし、女性では脳梗塞あるいは糖尿病を背景とした神経因性膀胱による排尿障害が多くなります。これらの疾患があるとどうしても膀胱に尿が残りやすくなり、これが感染の温床になります。

**山内** この残尿、いろいろな基礎疾患で来るとのことですが、残尿が尿

路感染をひどくしたり、難治性にする直接の原因と考えてよいのでしょうか。

**清田** 膀胱の中に残る尿を残尿といいますが、残尿は体温で温まっていますので、細菌にとっては良い培地になるのです。ですから、膀胱が空にならないと細菌が増える場所が残ることになり、細菌はなかなか出ていきません。また、細菌が侵入したときにそこでぐ増えてしまうというのが理由です。

**山内** 格好の培地になってしまうということですね。これはかなり急速に増えるものなのでしょうか。

**清田** 急速に増えます。

**山内** さて、残尿を測る方法ですが、これは超音波検査装置になりますか。

**清田** できれば超音波検査装置が手元があればそれで測っていただくのが良いのですが、残尿だけを何ccと測る簡単な超音波の器械もあり、持ち歩きもできます。よくリハビリテーションの病棟などでもそれを看護師さんが持ち歩いて気軽に測っていますので、そういうハンディな器械を利用できればと思います。

**山内** ない場合、何か目安はありますか。

**清田** ない場合は難しく、一度面倒でも導尿をしてみて、それで何百ccも出てきたら残尿があるのではないかと推測できます。ですから、1回は導尿をやっていただくのがよいかと思えます。

**山内** 健常人で残尿はほぼゼロと考えてよいのですか。

**清田** 10cc以下が正常といわれています。

**山内** ほとんどないのですね。

**清田** そうですね。

**山内** 多い方ですとどのぐらいになるのでしょうか。

**清田** 多い方だと、尿閉といって、ほとんど出ないで尿があふれ出てくるような状況というのがあり、ひどい方は1Lたまっている方もいます。

**山内** そこまでいなくても、先ほどありました高齢の前立腺肥大とか神経因性膀胱、このあたりでたまるのはだいたいどのぐらいが多いのでしょうか。

か。

**清田** 50ccを一応の目安とするのがよいかと思うのですが、50cc以上ですとちょっとたまり過ぎている、というような考え方です。50cc以下ですと、まあまあいいかという感じです。泌尿器科の専門医の立場から言いますと、100ccぐらいを目安に治療の選択肢が違ってきます。ですが、一般の医師でしたら、50ccぐらいを目安にお考えいただければと思います。

**山内** よく残尿感があるということを言われますが、これはかなり当てになるものなのでしょうか。

**清田** 残尿感は、膀胱炎のように残尿がないときに尿があると感ずる場合、空なのに、まだあるような感じがする。そういう残尿感と、実際いっぱい尿がたまって残っている残尿感があります。その区別がなかなか難しいので、残尿測定というのを実際やっていただいたほうがわかりやすいと思います。

**山内** 残尿があると非常に大きな問題になるようですが、残尿を減らすにはどうしたらよいでしょうか。

**清田** 残尿を減らすには、まず薬の治療で減らしにかかります。尿道の括約筋をリラックスさせる $\alpha$ ブロッカーの系統の薬を出して、それで出しやすくなるか。残尿が減るかどうかですね。それでも残尿が減らない場合は、コリン類似薬とかコリンエステラーゼ阻害薬などを使って膀胱の収縮を強くする

薬剤を加えるという方法が一般的だと思います。

**山内** これらの薬の使用期間ですが、かなり長期に使い続けて大丈夫な薬ということですね。

**清田** 大丈夫です。コリンエステラーゼ阻害薬は下痢を起こす場合がありますので、下痢がひどい場合は減量するなり、服薬間隔を延ばすなり、投与量を調整していただきたいと思います。

**山内** さて、質問は感染症ということで、残尿を基盤とした難治性ということですが、高齢者の原因菌の特徴はどういったものでしょうか。

**清田** 高齢者の尿路感染症の原因菌で一番多いのは大腸菌です。これは普通の若い女性の膀胱炎と同じなのですが、大腸菌以外のほかの弱毒菌、例えば腸球菌、緑膿菌あるいはセラチアといった弱毒菌の頻度が高くなるのと、それから一つの菌種だけでなく、複数菌感染、大腸菌と緑膿菌とか、大腸菌と腸球菌といった複数菌感染の頻度が高くなるのが特徴です。

**山内** そういったあたりを狙って治療をしたいわけですが、よくいわれるように、まずは尿の培養でしょう。この結果が出るまでの間をどうするか、よく聞かれることですね。

**清田** 尿の培養結果が出るまでの初期治療は、ガイドラインで推奨されるような一番有効性が期待できる薬から始めます。第一選択薬はキノロン系抗

菌薬、そして、クラブラン酸・アモキシシリン、スルバクタム・アンピシリンといった、βラクタマーゼ配合ペニシリン薬になります。それらが無効な場合は第二選択薬として経口のセフェム系抗菌薬が勧められています。

**山内** この質問は高齢者ということで、尿の培養をするのが本来は必要ですが、おむつになると尿が取れない方がけっこういます。こういった方々は、いわゆる経験的な初期治療を続けなければならないのか、このあたりいかがですか。

**清田** それは非常に難しい判断を迫られるのですが、理想的には導尿して検体を取り、培養検査を行うことです。すごく面倒ですが、薬を投与する前に1回それをやっておくと初期治療が無効のときには次の薬剤選択の参考になります。ですが、それがどうしてもできない場合は、原因菌として頻度の高い大腸菌をターゲットに薬が投与されます。ガイドラインはそうになっています。

ただし、今問題となっているのはESBL産生菌といいまして、基質拡張型のβラクタマーゼという酵素を作る細菌が増えてきて、これは広くペニシリン系あるいはセフェム系抗菌薬を壊し無効ですので、むしろキノロン系抗菌薬のほうがいいかもしれません。ただし、ESBL産生菌でも、7割ぐらいがキノロン耐性です。ですから、キノ

ロンも経口セフェムも効かないときはESBL産生菌の可能性を考慮し、ファロペナムあるいはホスホマイシンを試していただくのもよいかと思えます。

**山内** よく抗菌薬のローテーションという話もありますが、これはいかがでしょうか。

**清田** 基本的にローテーションはお勧めしません。理由としましては、使う薬にそれぞれ耐性を持っていく場合があるのです。そうすると、最終的に多剤耐性菌に変化しますので、ドンと抗菌薬を投与しては休んで、またドンと抗菌薬を投与しては休んでという使い方のほうがまだいいのではないかと思えます。ただし、それもエビデンスがあまりないので難しいところです。

**山内** 具体的にはよく使われている量、ないし少し多めぐらいを短期間使うと考えるとよいのでしょうか。

**清田** そのとおりです。ヒットアンドアウェイといいまして、ドンと攻撃して、さっと退く。例えば戦争で攻撃が中途半端だからゲリラが残ったような感じですね。抗菌薬投与は大量投与ではなく、常用量を最長2週間程度と

してしっかり行きさっと退く。それが耐性菌を作らないコツだといわれています。

**山内** 休薬期間はいかがでしょうか。

**清田** 休薬期間は、3～4週間置いていただいて評価することでよいと思えます。症状のない方もかなりいらっしやいます。症状のない方は抗菌薬は使わないで結構だと思えますので、そのまま様子を見ていただくことでよいかと思えます。

**山内** 最後に、高齢者として独特の注意点があると思えます。特に腎臓障害ですが、こういったあたりに関してはいかがでしょうか。

**清田** 80歳になりますとだいたいeGFRが50ぐらいになってしまいます。ですから、普通の方と少し違いますので、やはり半量だとか、少し減量して使ってよいかと思えます。体内に抗菌薬が蓄積する場合がありますので、下痢を起こさないかなど注意をしながら、少し減量して投与するのでよいかと思えます。

**山内** どうもありがとうございました。

## 熱性痙攣の初期治療

名古屋大学小児科特任教授

夏目 淳

(聞き手 山内俊一)

熱性痙攣が止まっている場合の外来でのジアゼパム坐薬の使用についてご教示ください。

熱性痙攣診療ガイドラインでは「来院時に熱性痙攣が止まっている場合、外来でルーチンにジアゼパム坐薬を入れる必要はない」と記載されています。しかし、ジアゼパム坐薬を使用しなかったグループは、使用したグループに比べて熱性疾患罹患中の熱性痙攣再発が有意に多いという報告が多くあります。また、発熱24時間以内に複数回発作を認めた場合は複雑型に分類され、将来てんかん発作リスクが高いとされています。初期治療の差（ジアゼパム坐薬を使用したかしていないか）で複雑型に分類されてしまう症例も存在しますが、それでも将来のてんかん発症のリスクが左右されてしまうのでしょうか。

<埼玉県開業医>

**山内** 熱性痙攣はおなじみのものではありますが、救急車で来たときにけろっとされている場合は熱性痙攣などと、我々も落ち着いて対応できますが、これがまだおさまっていない、痙攣あるいは意識障害があるお子さんがいきなり救急車で来ると、不安に駆られるものです。こういった場合の小児科医の対応の仕方をまずご紹介願えますか。

**夏目** 確かに多くの場合は、家で熱性痙攣が起きて、病院に救急車で運

ばれてきた頃にはおさまっていることが大半ですが、一部にはなかなか発作が止まらなくて、重積状態といわれる発作が止まらない状態で救急で対応することもあり、我々小児科医でもやはりたいへんびっくりするものです。この痙攣発作に対応するときのポイントはこちらがパニックにならないで落ち着いて対応するということです。

あとは、まずこの発作を止めなければという薬のほうに頭がいきやすいの

ですが、痙攣発作が起きている、意識障害がある患者さんを最初に対応するときには、気道確保やバイタルサインをまず確認して、そのうえで薬の投与に進む、そういうところが大事ではないかと思っています。

**山内** これは乳児の方でも起こる病気ですね。乳児が運ばれてきた場合はどうされるのでしょうか。

**夏目** 乳児の場合、これまで痙攣発作を止める薬の投与というと、静脈ルートを確認してジアゼパムなど即効性のある薬を静注するのがスタンダードです。ただ、ご存じのように、乳児では点滴を取るだけでも時間がかかったりするので、ここが一つ大きな課題になると思います。

**山内** この治療法に関してはまたあとでお願いしたいのですが、最初に来られたときの鑑別診断で大事なところを教えていただけますか。

**夏目** やはり熱性痙攣は頻度が高く、多くの人は経過がいい一方、救急では細菌性髄膜炎や急性脳症など中枢神経感染症に関係する見逃すとたいへん危険な病気との鑑別が大事で昔から悩ましい点です。意識状態など熱性痙攣と鑑別が難しいことがあって、熱性痙攣だろうと思って、発作が止まった後の意識レベルがちゃんと回復するのを見届けて、そうした怖い疾患が鑑別にあることを忘れないことが大事かなと思っています。

**山内** 一過性の痙攣はほぼ熱性痙攣で間違いないのは確かなのでしょう。

**夏目** ただ、これもなかなか難しいことがあります。発作自体は短くて、最初は熱性痙攣かと思っても、やはり意識の回復が不十分であったり、また発作が起きてきて髄膜炎が見つかったりということもあって、特にご指摘いただいたような乳児では昔から鑑別が難しいこともあるので、こうした疾患を忘れないことが大事だと思います。

**山内** 念のための検査というと、先生方はどのあたりまでされるのでしょうか。

**夏目** 髄膜炎かどうかを調べるのと、腰椎穿刺で髄液検査をするのかということになります。これも少し歴史があって、何十年も前は細菌性髄膜炎の頻度が今よりも高かったこともありますが、アメリカなどでも乳児で初めての熱性痙攣があったら、単純型のような状態でも髄液検査をやりなさいというガイドラインの推奨がありました。しかし、やはりこれは侵襲性があり、やり過ぎだろうということで、今は短時間の発作でおさまって、意識回復がよくて、いわゆる神経学的な異常所見がほかになければ、必ずしもそういう侵襲的な検査は必要ないと、判断が昔とは変わっています。

**山内** 経過を見てくださいということとでよいのですね。

**夏目** そうですね。



**山内** では、初期治療に移りたいと思います。最近新しい治療法、治療薬も開発されてきたようですので、まずこのトピックから教えていただけますか。

**夏目** 乳児とか小さいお子さんが痙攣を起こして搬送されてきて、まだ痙攣発作が続いている場合、スタンダードな治療の仕方としては点滴静脈ルートを取って、そこからジアゼパムなどの静注薬を投与するというのが通常のやり方ですが、小さいお子さんですと、点滴ルートを確認すること自体がなかなか難しいことが起こりえます。それによって痙攣発作の治療が遅れてしまうこともありえますので、最近トピックとなっているのは、静脈ルートではない投与方法の薬が市販されたことです。具体的にはミダゾラムというジアゼパムと同じベンゾジアゼピン系の薬ですが、ミダゾラムを注射のシリンジのような形をしたキットで口腔内に粘膜投与する。そういう薬が市販されています。

海外のあるランダムイズドコントロールスタディなどの結果を見ると、痙攣発作が続いているお子さんに点滴ルートを取ってジアゼパムを静注するのと、最初から口腔や鼻腔にミダゾラムを投与するのとで比べると、効果は変わらずに、非静脈的に投与したミダゾラムの群のほうが発作が止まるのも早かったという報告が出ており、今後の

お子さんの痙攣の治療について大きな変化を与えるものだと思っています。

**山内** それはたいへんな朗報ですね。口腔以外、鼻腔でもかまわないということですね。

**夏目** そうですね。海外の報告などでは鼻腔でも効果があります。場合によっては筋注という報告もあるのですが、日本で小児の痙攣に対しての治療薬として承認されているものは口腔内です。頬粘膜への投与ということになります。

**山内** かつ即効性というのは非常にありがたいですね。

**夏目** そうですね。小児科医に限らず、広く救急を担当する医師に使っていただければと思っています。

**山内** ただ、小児ですと体格に随分差があり、6カ月ぐらいのお子さんから6歳くらいのお子さんまでけっこう幅広いので、投与量を変えないとだめだと思われませんが、これはいかがでしょうか。

**夏目** 今市販されている薬剤の規格が、ミダゾラムの規格は年齢単位で4つほどタイプが分かれていますので、患者さんの年齢に合わせて使うキットを選んでいただく、そういう使い方になっています。

**山内** 使い方も随分と簡便になったという印象ですね。質問に戻りますが、ジアゼパム坐薬を使うということで、予後、てんかん発症に差があるのでは

ないかという研究も進められたのでしょうか。

**夏目** これも重要な問題で、来たときに発作は止まっている。ただ、中にはいわゆる複雑型熱性痙攣として、1回の発熱期間に2回目の発作を反復する方がいて、これがなかなか救急や診療を担当する医師にとっては困る状態になります。ジアゼパムの坐薬は熱が出たときに、これまでに熱性痙攣が繰り返し起きているような人が発熱時に投与して熱性痙攣を予防するのがもとの使い方なのですが、これを救急外来で熱性痙攣を起こしてきたけれども止まっているときに、反復を防ぐために投与するといいいのではないかと考えられるのです。ただ、これをやるべきかどうかは、実はガイドラインの策定上など、いろいろな臨床の場でも多くの議論がある問題になります。

**山内** この反復型、これは複雑型と呼んでいるようですが、将来てんかんの発作リスクが高いのでしょうか。

**夏目** 確かに複雑型熱性痙攣というのはもともとが1回の発熱期間に反復するタイプ、長時間発作が続くタイプ、焦点発作のような要素のあるタイプ、の3つがあって、いずれかを持っていると複雑型と分類され、これらのない

単純型の熱性痙攣よりも将来のてんかん発症に関連する因子になるといわれています。

**山内** 将来のてんかん予防に関してはまだこれから議論が必要、ということですね。

**夏目** そうですね。私が考える注意点としては、今の複雑型熱性痙攣という状態は将来のてんかん発症のリスク、関連因子になるといってしまっても、これはおそらく反復しやすい人というのはもともと痙攣を起こしやすい素因が高い人なのだろうと想像されます。ですので、例えば今の救急外来で反復をジアゼパムの坐薬で予防するかどうかにおいても、これで予防しなかったら、それが原因で将来のてんかんを発症させてしまうとか、そういう原因のように考える必要はなくて、個別の症例においてはそれで将来のリスクを上げてしまうと心配する必要はないだろうと思います。あとはそもそも熱性痙攣全体で見ても、複雑型を含めて、将来てんかん発症を起こす人はわずかで、大多数の人は起こさないのが、あまり過剰に心配しないようにするのが大事だと思っています。

**山内** どうもありがとうございました。

## 小児のアレルギー検査

帝京大学小児科教授・小児アレルギーセンター長

小林 茂 俊

(聞き手 池田志孝)

小児のアレルギー検査の考え方についてご教示ください。

入学、入園前の小児で特異的IgE抗体などによるアレルギー検査をスクリーニングとして希望される場合があります。必ずしも喘息や鼻炎があるわけではなく、保護者が子どもにアレルギーがあるのか知りたい、入園の書類に「アレルギー検査の有無」という項目があるなどの理由です。後者はアレルギー疾患がある場合の1項目と思われそうですが、保護者によっては必要な検査と感じてしまうのかもしれませんが。

本来疑わしい抗原があって初めて考えるものだと思いますが、どのように説明すればよいでしょうか。

<福島県開業医>

**池田** 入園や入学のときにアレルギーの検査の有無という項目があるようですが、そもそもなぜこのような項目の質問がされるようになったのでしょうか。

**小林** おそらくですが保育園や幼稚園、学校がアレルギーに対してちょっと過敏になっている。きちんとアレルギーがわかっているか知りたいという欲求があるからだと思います。

**池田** この場合、鼻炎、喘息があるわけでもなくという質問ですが、対象

となるのは食物アレルギーなのでしょうか。

**小林** 食物アレルギーのアクシデントが一番多いかと思いますので、施設側としてはそういうことが起こってほしくないという思いがあると思います。

**池田** 何か給食などで食べさせて、ショックになってしまおうとたいへんなことになるから、あらかじめ知っておこうということですか。

**小林** そうですね。例えば東京都の統計では保育所で初発のアレルギーが

起こるのは37%というデータも出ています。

**池田** 初発というと、わからないですよね。

**小林** はい。たとえ前もって検査をしていたとしても、抗体が上がっているとも限りませんので、予測することはできないと思います。

**池田** ということは、何か起こった際に、問題ないと回答があったら、それが自分たちの安全の担保になるという考えなのでしょうか。

**小林** 私はそう思っています。すべてそれで説明できるかどうかというと、100%とは言い過ぎかもしれませんが、一種のエクスキューズであると思っています。

**池田** 親としては「ああ、そうか、検査したことないから、やってみてもらってもいいかな」ということで来ると思うのですが、実際に何種類も検査できるものなのでしょうか。

**小林** 医療保険の範囲があり、大学病院とかマルメではない場合は13項目まで行うことができます。ただ、マルメでやっているところは1人当たりの金額が決まっていますので、たくさん項目を行うと持ち出しになってしまいます。

**池田** そういう意味では、症状がないお子さんに検査をむやみに行うということは、医療経済上どうなのでしょうか。

**小林** 医療経済上はマイナスです。無駄な検査はするべきではないと考えます。実際、体の中にはアレルギー反応を抑える働きがいろいろあり、陽性でも症状のない方はいっぱいいるのです。その場合は逆に陽性だということでも除去されてしまうという、過剰な除去が起こりうるのです。

**池田** 過剰な除去というと、それに対して、レベルは別として反応を持ち続けるということですか。

**小林** 検査上は感作という状態ですが、症状が出ない人がけっこうたくさんいるのです。

**池田** 逆に、正常といわれるお子さんを検査して、食物に対する抗体はけっこう出るものなののでしょうか。

**小林** 出ます。そこが問題なのです。私たちがアレルギーの診断をするときに最も大事なものは検査結果ではないのです。症状が出て、そのときの状況はどうだったか、何を食べてどのくらいの時間でどういう症状が出たか、それを詳しく聞くことが一番大事なのです。その後と同じようなことが何回かあって、再現性があれば、さらに確かめられます。それで疑わしい食物に対して血液検査を行って、IgEが上がっていれば、より確かである。血液検査はそのぐらいの意味合いです。

**池田** 補助的なものということですね。

**小林** そうですね。補助的と言って

もいいと思います。

**池田** View39とはどんなものなのでしょうか。

**小林** スクリーニングにはいい検査かもしれません。アレルギーが何かわからない場合に容疑者を見つける、と思ってください。ただ、犯人ではありません。実は定量性にやや欠けるところがあるものですから、View39の結果だけで除去してはいけないとされています。あくまで最初の手がかりとしてする検査だと思ってください。時々、たくさん陽性が出て食べるものがなくなってしまうという場合があります。「でも、先生、実際食べていたんですけど」と言われる場合もあるのです。その場合は検査は正しい結果を示していないと考えたほうがいいと思います。

**池田** 確定というのはいわゆるチャレンジテスト（食物負荷試験）になるのでしょうか。

**小林** チャレンジテストが確定診断には一番いいとされていますが、どこでもできるものではありません。万一、アナフィラキシーが起きてしまうと、すぐ対処できるかという問題がありますので、必ずしもすべての地域でできるというわけではありません。

**池田** イメージとしては、医師の前で、あるいはベストはルートを取っておいて、そしてチャレンジするということでしょうか。

**小林** そうですね。ルートを取る取

らないは施設によって若干違うようですが、少なくともモニタリング、心電図やサチュレーションモニターをつけて、監視しながら行う。可能であれば複数の医師で監視します。今はびっちりとした同意書も書かなければいけないぐらい、けっこう大きな検査といますか、事故が起こりうる検査であるという考えで行っています。

**池田** その危険性も考えつつ、状況を整えて検査していく。

**小林** そうです。

**池田** 例えば、食べさせる量はどのくらいから始めるのでしょうか。

**小林** どのぐらいの量を食べて症状が出たのか最初にアナムネで聞くのです。その量を基にして、最初はそれよりも少ない量から食べて、それからその3倍、3倍というように、30分ごと、あるいは1時間ごとに増やしていきます。施設によって若干異なりますが、例えば卵で症状が重い人は0.1g食べて、その次0.3g、1g、ある程度食べられる人は1g、3g、10gというふうに、それぞれの施設のプロトコールに従って行います。

**池田** 30分おきぐらいというのはだいたい同じなのですね。

**小林** そうです。だいたい30分おきぐらいです。ただ、例えば患者さんにお話を聞くと、食べてから40分が出たという場合もあるのです。そういう場合は1時間ごとに行う。食べて2時

間でもましたという人だったら、長い時間をかけて検査をすることになるでしょうね。

**池田** 入院みたいな感じですね。

**小林** 特にアナフィラキシーを起こしたような方や年少児の方の場合は原則入院で行います。

**池田** そうなのですね。それだけ重篤になる可能性もあるという話をして、きちんと同意・説明書にサインしていただくということですね。

**小林** そうです。ただ、すべての地域でやるわけにはいきませんので、アナムネとか状況証拠から明確な場合は負荷試験を行わない場合もあるかと思えます。

**池田** もう一つ、兄弟が食物アレルギーなので、この子もそうなのではないか、血液検査をやってほしいという話にもなると思うのですが。

**小林** それは心情的には理解できます。兄弟でちょっとたいへんな思いをしたので、弟妹に関しても心配である。当然だと思います。ただし必ずしも100%、兄弟が症状が出たから弟妹も出るというわけではありません。意外に少なく、すべて検査をやっていると医療経済的にはマイナスであるという論文もあります。

**池田** そうですよ。兄弟とはいえ、遺伝的にも全く違うものでしょうから。

**小林** そういうことです。最初に食べるときには安全性を考えてできるだ

け少量を食べる、そういったことを指導します。

**池田** やはりベストとしては医療機関に来ていただいて、ちょっと少量食べて遊んでおくとか。

**小林** 例えば兄弟が非常に強い症状だったり、親御さんがすごく心配している場合は、外来に来て少量食べて1時間遊んでいてもらう。大丈夫だったら帰ってもらう。負荷試験とまではいわないですが、そういうふうにして親御さんに安心していただく場合もあります。

**池田** 少なめでよかったということになると、例えば翌日、倍量などを食べていただくようなこともするのでしょうか。

**小林** それよりはもう少しゆっくりとした速度で、2〜3カ月かけてだんだん増やしていくことになると思いますが、最初食べたときに全く症状が出ていない場合は慎重に徐々に増やしていくのがいいと思います。1日ごとの倍増だと、もしかしたら途中で症状が出る人がいるかもしれません。

**池田** 自宅で症状が出ると怖いですね。

**小林** そうなのです。ですから、そこは慎重に、週単位、月単位で考えていったほうがいいと思います。

**池田** そのほかのアレルギーですが、例えばアトピー性皮膚炎や鼻炎、喘息などがありますが、こういう場合はや

はり検査しなければいけないのでしょうか。

**小林** 例えば、鼻炎が一番わかりやすいと思うのですが、典型的なI型アレルギーですし、原因がはっきりします。その場合、抗原を知っておくということは大事だと思います。

**池田** 保育所などは関係ないような感じがしますが。

**小林** 治療とか今後のケアの意味で知っておくことは大事ですが、保育所ですべて対処できることではないと思いますので、保育所が「検査をしてください」というのはちょっと言い過ぎかと思っています。

**池田** おそらく親御さんたちはアレルギーというと、保育所が想定している食物アレルギーではなくて、アトピー性皮膚炎とか鼻炎、喘息のほうにいきますよね。

**小林** 生活管理指導表というものにはアレルギーのいろいろな疾患が項目として載せられています。アトピー性皮膚炎や鼻炎も項目としてあります。そうすると親御さんたちは、ここに書く保育所がいろいろケアしてくれるかなと思うわけですが、正直いって食物アレルギーが主で、そのほかに関し

てはそんなに細かいケアが行われるわけではないようです。

**池田** 保育所側とちょっとベクトルが違うのですね。

**小林** そうですね。そう思います。私たち医師はその間に入るので、時々困ることがあります。親御さんには説明しているのだけれども、親御さんが保育所に行って話をすると、「いやいや、違うのだ」となって、間に挟まってしまうことがあるのです。

**池田** 板挟みですね。最後の質問ですが、これらをどのように説明すればよいのでしょうか。

**小林** アレルギーの検査は、症状があつて、特定の原因があると疑われる場合だけです。また前もって今後出るアレルギーが検査で予想できるわけではありません。検査で陽性でも、即食べ物を除去する必要があるわけではありません。先ほど補助的という話が出ましたが、アレルギーの検査によってアレルギーがすべてわかるわけではないので、安易に行うべきではないと思っています。目的を持って検査することが大切です。

**池田** どうもありがとうございます。

## コロナ時代のメンタルヘルス 2 (long covid)

国立精神神経医療研究センター臨床検査部・総合内科部長

高尾 昌樹

(聞き手 大西 真)

**大西** 今、新型コロナウイルスが世の中に非常に蔓延して、後遺症がかなり多いことがわかってきました。後遺症の今の状況から教えていただけますか。

**高尾** 現在、後遺症で多くの患者さんが外来におみえになります。

私たちが脳神経内科がバックグラウンドなためか、多くの患者さんには、倦怠感、それからいわゆるbrain fogという訴えで受診される方がいます。また、集中力が低下した、あるいは記憶力が落ちたことで仕事がうまくいかないという方も多くいます。あと、比較的多いのが、海外のデータなどでもいわれているように、嗅覚・味覚障害や、脱毛です。

睡眠障害や、いわゆる不安障害というような症状、それから四肢のしびれや痛みも多くみられます。そういった精神神経症状をもつ患者さんが我々の外来に来られますが、よくうかがってみると、息切れがあるとか、体温が上がってから下がらなくなったとか、様々

な症状がみられています。

**大西** どれぐらいの期間、それらの症状が続く方を後遺症と呼ぶのでしょうか。

**高尾** 現在、厳密な定義があるわけではないですが、WHOの定義をベースに、3カ月時点で、2カ月ぐらい症状が続いているということを中心にしてしています。

**大西** 流行する株による差は知られているのでしょうか。

**高尾** 海外のデータなどによると、オミクロン株になってから例えば嗅覚とか味覚障害の頻度は10%ぐらいまで減っているというデータもありますが、現実的に外来で診ているときは症状のある方が来られるので、あまり大きな違いを直接は感じていません。

**大西** 後遺症は急性期に重症だった方が多いなどの傾向は見られるのでしょうか。

**高尾** 必ずしもそうではないと思います。急性期は発熱や咽頭痛などの感冒様の症状だけで、その後からいわゆる



る後遺症が強く出てくる方もいらっしゃいます。

**大西** 後遺症が発生する頻度はわかっているのでしょうか。

**高尾** 症状にもよりますが、日本では慶應義塾大学の福永興彦教授による厚生労働省研究班の報告があります。それによれば、急性期の診断をされてから3カ月ぐらいで、倦怠感とか疲労感が20%台、嗅覚・味覚障害が10%ぐらい、集中力低下も10%ぐらいという報告があります。

海外などではもう少し高い数値の報告もありますので、何らかの症状ということであれば、70%ぐらいになるという報告もあります。

**大西** こういった後遺症が発生するメカニズムのようなものは少しわかっているのでしょうか。

**高尾** 実はよくわかっていません。例えば神経症状に限れば、ウイルスが直接脳内に浸潤して起きる、あるいは免疫系を介して起こるという考え方もあります。

私たちもCOVID-19で亡くなられた方の病理所見を検討していますが、必ずしも脳からウイルスが検出されるわけではありません。海外の報告でも、ウイルスが出たという報告もあれば、出ないという報告もありますし、華々しい所見が脳病理学にみられるわけではないので、まだよくわかっていないというのが実際のところではないでし

ょうか。

**大西** そうなのですね。日本人を含めアジアの方は比較的死亡率が低かったことが知られていますが、後遺症に関しては海外と日本との差のようなものは何かあるのでしょうか。

**高尾** 先ほど少し申し上げましたが、症状によってかなり海外と日本で頻度も違うかと思います。むしろ日本はまだデータとして多くのものがないと考えています。

**大西** 先ほど先生のおっしゃったbrain fogというのは、どういった病態なのでしょうか。

**高尾** brain fogというのは非常にあいまいな用語だと私は思っております。主に集中力の低下や、記憶力の低下といった主観的な症状を総括してbrain fogと呼んでいるのです。今後、高次脳機能の検査などにより、どういった点に問題があるのかを詰めていかなければならないと思っています。

**大西** 様々な症状があって、治療が難渋する場面が多いかと思いますが、実際はどのような治療をされているのでしょうか。

**高尾** 実は厳密に決まった治療があるわけではありません。厚生労働省から「罹患後症状のマネジメント」という手引きが出ていまして、私もそれに関わらせていただきましたが、現状では患者さんの症状をうかがいながら、それに見合って対応できるものは薬で

対応したり、あるいは経過を観察するということになります。

ただ、注意しなければならないと思っているのは、コロナの感染症後ということで、我々もそれに引きずられてしまって、実はもともと背景にある病気が顕性化しているだけであったり、たまたまその時期に新たな病気が出現したのではないかと思われる患者さんもいますので、丁寧な診療が必要であると思います。

**大西** 患者さんは様々な症状があって、かなり不安を抱えていると思うのですが、まずは普段から信頼関係のあるかかりつけ医によく相談することだと思います。どういったタイミングで専門医に紹介、コンサルトしたらよいのでしょうか。

**高尾** タイミングとしてはなかなか難しいところもあるのですが、一応私たちが今考えているのは、非常に自覚症状が軽くて、他覚的に所見もなくて、様子がみられそうな場合はそのまま経過をみていただく。対して自覚症状が非常に強い場合は速やかに一度専門医に紹介していただいたほうがよいのではないのでしょうか。

あと、時間の経過とともに多くの方で症状はよくなっていくと考えられますが、改善がない、あるいは悪くなっていく場合は、先ほど申し上げたように、ほかの疾患も念頭に置き、速やかに紹介していただきたいと考えていま

す。

**大西** 一般的な検査や診察も非常に重要だということですね。

**高尾** はい、おっしゃるとおりです。

**大西** どれぐらい続くとか、長期データに関しては何か出てきているのでしょうか。

**高尾** 本当の長期データはまだないと思います。むしろこれから真の長期データが明らかになるでしょう。

少なくとも6カ月ぐらいまでの多くのデータでは、それぞれいろいろな症状がありますが、改善していく人が多くみられています。そのことは来院される患者さんにとっては非常に重要なことです。

多くの患者さんは、このまま永遠にこの症状が続くのではないかと考えていますので、徐々に改善することが多いことを伝えられることもできます。

**大西** 先ほど脳神経系の後遺症のお話がちょっと出ましたけれども、例えば画像で変化がでるような病態が起きることもあるのでしょうか。

**高尾** 我々が直接見ていて、画像で「これだ」といったものはありません。我々は先ほど申し上げたような広い意味でのbrain fogのときに脳の血流検査をすることがあるのですが、特異的ではないものの血流が前頭葉を中心に低下しているケースがあります。ほかにも脳のPETの検査などでも代謝が前頭葉で低下しているといった報告もあり

ます。

それから、最近イギリスで出たデータで我々を驚かせたものは、脳の萎縮がCOVID-19感染後に進んでいたという報告もありました。画像検査というのは合併疾患の評価のためにも先生

がおっしゃったように非常に重要で、我々も多くの患者さんに一度は画像検査をしています。

**大西** どうもありがとうございました（2022年5月30日放送）。

## 両立支援

東邦大学産業精神保健・職場復帰支援センター長・教授

小山 文彦

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 両立支援というのはいつ頃から出てきたのですか。

小山 2008年から厚生労働省の委託事業で「治療と仕事の両立支援」が始まったのが最初だったと思います。

齊藤 これは体の病気ですか。

小山 がんとか脳卒中の後遺症、糖尿病の方も対象疾病に入れていました。

齊藤 そういった方が病気の治療をしながら働くということでしょうか。

小山 そうですね。当時の厚生労働省から事業を私が担うときに、大きな目的は労働人口を下げない、労働力を保持するために、働ける方は働いていただきたい、ということから始まりました。

齊藤 そういう病気のある方も仕事を辞めないで済むようにするということですか。

小山 私も仕事を辞めないで済む支援と理解しました。

齊藤 ガイドラインが出てきているのですね。

小山 最初のガイドラインは2016年

頃に厚生労働省から出ていて、2022年の新しい改訂版もあります。

齊藤 まずはメンタル疾患を予防していくのに何か工夫はありますか。

小山 病気の治療をする主治医の立場と産業医の立場と両方経験していますが、最初は職場で勤怠の乱れや、「いつもと違う様子」が顕著になることから始まります。

齊藤 何となく調子が悪くなって就労が不安定になるということでしょうか。

小山 そうですね。長時間労働の方もいらっしゃる。要するに一番大きな要素は睡眠不足で注意力、集中力が落ちていて、普段と比べると覇気がないとか意欲がないというような方が多いように思います。

齊藤 職場だと周りの人からの話を聞きますか。

小山 はい。我々、産業精神の中でも「事例性」という言葉で、いつもと違う、その人が醸し出す部分がクローズアップされてくると、事例性のうち

のいくばくかのものは「疾病性」が原因で起こっていることがだんだんわかってくると、より治療的な部分にシフトすると思います。

**齊藤** 休みがちの社員あるいは元気がない人、それが本人から、あるいは上司から「産業医とちょっと面接してきてはどうですか」といった場合、産業医にはどういった役割が期待されますか。

**小山** 先ほど申しました事例性というところが、より専門的に、医学的に疾病性をはらんでいるのであれば、治療に早く結びつけてあげないといけないので、長時間労働者で疲労が蓄積されている方に聞くと同じように、一日中、毎日2週間以上にわたる気分や意欲、睡眠の様子などをうかがうことが最初は多いですね。

**齊藤** 本人と、「専門のメンタルクリニックに行ってみたらどうですか」という話になったら紹介状を書くということですか。

**小山** そうですね。

**齊藤** メンタルの専門医としては、どういった紹介状がいいというのはありますか。

**小山** 私は嘱託産業医として、そういう方とお会いしたときに、その方の目の前で書いてしまうのです。保健師さんとも共有してですが、普段と違って、例えば仕事を休むことが増えていて、頭痛など最初に多い体の訴えを内

科で診てもらっても、器質的な異常がなく、やはりこれはストレスとか、精神的な疲弊があるだろうということで、「ご高診をお願いします」になります。

**齊藤** 治療が開始される場合、「何カ月間休みなさい」という診断書が出る場合と、それから本人が休みたくなって、働きながら治療するという方がいます。働きながら治療している人には産業保健スタッフとしてどういったアプローチがいいのでしょうか。

**小山** 今はリアル出勤の方も、在宅テレワークの方もいますが、多くは保健師さんが前面に立って、メッセージをテキストで出すとか、電話などで様子を聞くことが多いですね。

**齊藤** そのように状況を把握しながら、本当に休職になった場合、どのようにしますか。

**小山** 当該の方が休める状況なのか。休むに休めない状況の方もけっこういるので、そこは上司とお会いして調整することもあります。在宅でできる仕事だけでもやってもらえたほうが本人にとってもいい場合も少なくないので、今日から何カ月休職とならない場合も最近は少し増えてきたように思います。

**齊藤** 以前は休みが出た場合には全く働かない、というようなことが原則だったと思うのですが。

**小山** そうですね。

**齊藤** コロナ時代になって、これだけ在宅勤務が増えてくると、先生がお

っしかったように、それをうまく活用するという知恵が出てきたということですか。

**小山** そう思います。むしろ休んだ方が戻られる場合、最初のうちは就業上の措置というところで、少し残業を控えたりすることもあります。そういったところでも、外出はだめだけれども、在宅で定時までやっていただくのは範囲としてオーケーな部分が増えてきたという傾向もあるかと思います。

**齊藤** だいぶその辺も変わってきたんですね。

**小山** はい。

**齊藤** ただその間、休んでいる方と全然接触しないのではなくて、ある程度コミュニケーションしていきますか。

**小山** それはあったほうが良いと思います。一つの方法として、会社である程度できているものもあります。1カ月に1回は休んでいる状況を報告することと、あとは対面で行う場合もありますし、web上で産業医面接をすることもあります。

**齊藤** 今は会社にわざわざ行かなくてもできますね。

**小山** そうですね。メッセージ、テキスト伝達よりも声、声と顔が見えるようになってくると、その順に、もらえる情報量が増えてきますから、リアルに来てもらうのもいいのですが、無理はさせたくないということもありますね。

**齊藤** そういった場合、専門医の目でどのように、どのくらい良くなってきているかをつかんでいくということでしょうか。

**小山** これは診察室の中でも、webの対面でもそうだと思いますが、表情とか、その場にそぐう発言やボキャブラリーがあまりポーズを置かないで出てくるかなど、そういったところで人間としての元気を見ることが基本だと思います。

**齊藤** 定型的な復職ということになりますが、復職支援には今、どんな枠組みがありますか。

**小山** 東邦大学佐倉医療センターでは、リワークというものがあり、主にはうつ病で休職中の方が対象です。平均3カ月から、長い方は6カ月以上使われますが、5ステップを経て、今のところは7割ぐらいの人は復職されています。

**齊藤** 7割の達成率ということは、中にはなかなかうまくいかない人もいるんですね。

**小山** ありますね。

**齊藤** 逆にとてもうまくいく人もいるでしょうし、苦勞する人というのはどういった点がありますか。

**小山** 仕事で疲労困憊になって、いわば前頭葉の機能が鈍くなってしまったうつ病の方などは、休養と社会生活療法で、ぐんと戻っていくので心配ないのですが、パーソナリティの問題と

か、あるいは発達特性と呼ばれるものを抱えている方が多いです。うつ病で休職といわれる方の6割ぐらいにはそういった傾向があると思っています。そういった場合はちょっと難しいですね。

**齊藤** なかなかすんなりとはいかないのですね。

**小山** いかないこともありますね。

**齊藤** ただ、皆さん一生懸命復職しようとして努力していくのですが、それを先生は臨床医と産業医の2つの立場でご覧になっています。どういった点がその人たちに対する言葉としては必要になりますか。

**小山** 自分自身が最初は総合病院で朝から晩まで外来診療だけやっていたのですが、産業医という経験をしてくと、目の前の患者さんは、家庭ではど

んな家族かという目で見ると同じように、職場ではどんな仕事をどんな立場でやっているのだろうかと想像していく。精神科はどうしても全人的な回復をゴールにしているので、相互補完的に勉強になってきたかなと思うのです。ですから、両立支援ありきではないのですが、目の前の方が仕事場でどんな顔をしてどんなものを担っているのか、どんなストレスがあるのかは、もしかしたら精神科診療だけではなくて、いろいろな領域の臨床医の基本的な目なのだろうなと認識した感じがありました。

**齊藤** そういったことで患者さんを見守っていくのですね。

**小山** そうありがたいと思います。

**齊藤** どうもありがとうございます。

## 睡眠とメンタルヘルス

北里大学大学院産業精神保健学教授

田中 克俊

(聞き手 大西 真)

**大西** 田中先生、不眠症の方が非常に多いですが、その具体的な対応についてうかがいたと思います。

まず初めに、現在の状況はどのようなものでしょうか。

**田中** これについてはいくつかの調査が行われています。不眠の評価方法によって若干違ってくるのですが、日本では20%近くの方が不眠で悩まれていると考えられています。

**大西** 今コロナ禍でなかなかたいへんですが、そういう状況でむしろ増えているような気もしているのです。いかがでしょうか。

**田中** そうですね。例えば、睡眠に影響を与える大事なポイントとして深部体温の動きがあります。脳を含めた我々の体の内部の体温、深部体温は、体内時計に従って日中に上昇し、明け方に向かって下降していくのですが、下降する際の温度勾配が強いほど睡眠が深くなるという関係があります。そのため日中に体を動かして深部体温を上昇させ、明け方に向けての温度勾配

を強くすることが大事なのですが、コロナ禍で、在宅勤務の増加や屋外での活動制限などにより、日中の活動量が少なくなっている方も多くいます。また日中の運動は体温勾配だけでなく疲労物質のようなものをためて睡眠を促す効果もあるので、コロナ禍で活動量が低下した場合には、睡眠の質が低下している方もいると思います。

**大西** 先ほどお話しされました不眠症の定義ですが、国際的に決まっているのでしょうか。

**田中** 不眠症は、なかなか寝つけない入眠困難と、途中で何度も目が覚めてしまう中途覚醒、早くに目が覚めてしまいその後なかなか再入眠できない早朝覚醒、十分眠った感じがしない熟眠障害という症状によって、日常生活が障害される状態を指します。しかしながら、最近の研究で朝起きたときの熟眠感というのはとてもあいまいで、実際の睡眠状態を反映していないことがわかったため、最近の国際的な不眠の診断基準から熟眠障害は除外されて



います。

**大西** 具体的な対応についてうかがいます。不眠症の方への生活指導、睡眠衛生指導のようなものがなされるかと思いますが、どのようなことを配慮したらよいか、教えていただけますか。

**田中** まずは、睡眠のメカニズムを簡単に患者さんにお示ししたうえで説明されるのがいいと思います。睡眠は体内時計に従って動く自律神経や、深部体温、睡眠関連のホルモンなどによってコントロールされているので、自然の睡眠のリズムを崩さないような生活をするのが大事であることを説明されるといいと思います。体内時計をしっかりと動かすためには、朝同じ時間に起きて光を浴びることが大事になります。

**大西** 嗜好品などで何か気をつけることなどはありますか。

**田中** 夜は、体内リズムに従って交感神経が抑制され、副交感神経が亢進することで、リラックスした状態で眠れるようになっているのですが、お休み前にカフェインなどの刺激物、交感神経を刺激してしまうようなものを摂取してしまうと睡眠の質が悪くなってしまいます。不眠を訴える方には夕方以降のカフェイン制限は必須で、これだけで睡眠が改善される方も多くいます。

また嗜好品とは違いますが、近ごろ話題になっているのがブルーライトの

問題です。スマホやパソコン、テレビの画面はすべてLEDですが、LEDの中には青色成分が入っていて、この青色光は交感神経を刺激するだけでなく、少ない光量でも睡眠ホルモンといわれるメラトニンの分泌を急速に低下させてしまいます。そのため、夜間はテレビやスマホなどの画面は青色成分を少なくした夜間モードなどにして使用することが大事です。

**大西** 入浴のタイミングなども重要なのでしょうか。

**田中** お風呂に入って深部体温を上げることも効果的です。あまり熱いお湯だと交感神経を刺激してしまうので少しぬるめの温度で15分くらい湯船につかると、深部体温が上昇し、その1、2時間後より下降し始めます。一度上がった分、その後の深部体温の勾配が急になるので睡眠には効果的です。入浴直後はしばらく深部体温が高いままでかえって睡眠を邪魔してしまうので、入浴は就寝の2、3時間前に済ませておくのが望ましいです。

あと、運動についてですが、日中十分な運動ができない方でも夕方ちょっと汗ばむ程度の運動をするだけでも、入浴と同様の効果が期待できます。会社から帰宅するときにちょっと遠回りして速足歩きで歩くなどでも良いと思います。

**大西** 次に薬物療法についてうかがいたいのですが、不眠も、入眠困難や

中途覚醒、両方混ざっている場合など、いろいろあるかと思いますが、具体的な薬物の使い方を教えていただけますか。

**田中** 睡眠薬にはその作用時間によって、超短時間作用型や短時間作用型、中間型、長時間作用型があります。入眠困難のみの場合や起床時に薬が残る場合には超短時間作用型や短時間作用型の薬が使われますし、中途覚醒や早朝覚醒がある場合には長めの作用時間の薬が使われています。しかしながら、睡眠薬が効いている時間というのは人によってけっこう様々で、実際使ってみないとなかなかわからないところがあります。また、短時間作用型と長時間作用型を組み合わせるなど複数の睡眠薬の使用については、有効なエビデンスはないので避けるべきです。最近ではそういった作用時間が短時間か長時間かというよりは、種類を選ぶといえますか、中心だったベンゾジアゼピン系薬が、最近ではそれ以外の非ベンゾジアゼピン系のものも多くなっています。先生方もご存じのように、ベンゾジアゼピン系の薬は依存を形成する可能性がありますし、筋弛緩作用もある薬がたくさんあり、高齢者などが夜間、中途覚醒をしてしまって、トイレに行こうとするときに力が入らなくて転倒しやすいというリスクもあります。非ベンゾジアゼピン系の薬を使うのがよいのではないかと思います。

**大西** 長期に処方される場合も多いかと思いますが、そのあたりの注意点や休薬のタイミングなどはありますか。

**田中** これについては、睡眠学会のワーキングチームによる「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」が出されています。その中では、睡眠薬はずっと漫然と使うものではないこと、不眠が治ったら早めに減薬もしくは休薬するべきであることが明記されています。そこで問題になるのが、休薬による反跳現象です。弱い薬とはいえ突然やめてしまうと、反跳性の不眠が起こってくるケースも結構あります。そのため、「やはりまだ不眠症が治っていないんだ」とか「やはり薬がないと眠れない」と感じて、減薬は休薬のタイミングを失ってしまうことが多くあります。ガイドラインにも書かれていますが、睡眠薬は減らすときには、カッターナイフなどで割って、半錠とか1/4錠など少しずつ、脳が薬が減ったということがわからないぐらいのペースで漸減していくとよいと思います。そうすると離脱症状とか反跳性の不眠を経験することなく睡眠薬をやめることができるのではないかと思います。

**大西** 最近新しい薬も出てきているとうかがったことがあるのですが、そのあたりの状況はいかがでしょうか。

**田中** これまではベンゾジアゼピン系の睡眠薬が中心でしたが、依存性の

心配や、反跳性不眠の頻度、高齢者などその筋弛緩作用による夜間の転倒などの問題により、最近では非ベンゾジアゼピン系の睡眠薬が使われることが多くなっています。非ベンゾジアゼピン系はベンゾジアゼピン系と比較して筋弛緩作用が少なく、安全性が高いといえます。その他、メラトニン受容体作動薬は、睡眠・覚醒リズムを調整して自然な睡眠をもたらす、筋弛緩作用や依存性がない安全性の高い薬ですが、他の睡眠薬と違って速効性はなく、効果が弱く感じる患者さんもいます。

オレキシン受容体拮抗薬は、覚醒を制御しているオレキシン神経伝達に作用し、睡眠覚醒リズムを整えることで、入眠と睡眠維持および覚醒を調整する薬ですが、これも依存や耐性、反跳性不眠がなく、自然に近い生理的睡眠を誘導する薬です。

ただ、先ほど申しました睡眠薬の効き方は個人によって様々ですので、何種類か試しながら選ぶという姿勢も大事かと思います。

**大西** 薬物療法以外では認知行動療法なども行われることがあると聞いたのですが、そのあたりはいかがでしょうか。

**田中** 不眠の認知行動療法というのがあります、これは様々なRCTが行われているのですが、一般的な睡眠薬と同じぐらいの効果があって、かつ安全性においてはより有意に望ましいと

いうレビューがされているものです。

**大西** 具体的にはどのようにするのでしょうか。

**田中** 不眠の認知行動療法は、睡眠衛生教育のほか、行動療法（刺激コントロール法、睡眠制限法）、リラクゼーション法、不眠の認知療法で構成されています。ここでは、その中心となる刺激コントロール法と睡眠制限法、この2つは似ているので2つ合わせて睡眠スケジュール法と呼ばれることもあります、これについて説明したいと思います。

刺激コントロール法は、眠るとき以外ベッドは使わないという方法です。不眠の方は眠れない日があるとその分の睡眠不足を補おうと、眠れそうにもないのに早めにベッドに入ったり、なかなか寝つけなかったりしても、ベッドにしがみついでどうにか眠ろうと頑張りがちです。また、ベッド上で長い時間スマホを操作したりテレビを見たりしていると、ベッドは次第にリラックスできない場所や何かする場所が変わり、「ベッド＝眠る場所」ではなくなってしまう。そのため居間では眠くてあくびも出るのに、いざベッドに入ると目が覚めてしまうといった現象も起こってしまいます。こうした好ましくない習慣を断ち切るには、「ベッド＝眠る場所」という習慣に戻す必要があります。そのためには、眠くなるまではベッドに入らない、眠れない

ときはベッドから離れる、ベッドを眠る以外で使わないといったことを徹底する必要があります。そうすることで次第に「寝床→睡眠」という習慣が定着するようになります。

睡眠制限法とは眠りが浅いときはあえて、遅寝・早起きをするという方法です。体内時計は遅い時間にずれようとする傾向があるため、眠気もないのに普段より早く寝ようとしてもなかなかうまくいきません。「眠れないけど、とりあえずベッドにしよう」とか「朝早く目が覚めたけど、もう少しベッドにしよう」と思ってベッドで悶々とする時間を増やすと不眠はますますひどくなってしまいます。眠れないときや眠りが浅いときには、あえてベッドに入る時刻を遅くすることで睡眠圧（体

が眠ろうとする力）を高め、十分眠気が強くなってからベッドに入るほうが楽に入眠でき、また睡眠は深くなります。そして朝起きたらしっかりと光を採り入れて体内時計の針を進めるようにすると、次第に眠くなる時間が早い時間に進んでいき、良質の睡眠を取れるようになるでしょう。ただしせっかく寝る時間を短縮して睡眠圧を上げているのに、昼寝で睡眠圧を逃しては元も子もありません。日中眠くなったときはストレッチしたり、動いたりするとか、それでもどうしても眠くて仮眠を取る場合でもできるだけ30分以内にとどめるようにして、夜の睡眠を邪魔しないよう気をつける必要があります。

**大西** どうもありがとうございました。

## 医療従事者のメンタルヘルスと働き方

三井記念病院精神科部長

中嶋 義文

(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** 医療従事者のメンタルヘルス、主に医師の働き方について、うかがいます。

医師の働き方は現況、どう認識されているのでしょうか。

**中嶋** 医師は長時間労働が多い職業です。実際、時間外労働が年1,860時間以上という過労死レベルの医師が約1割いることがわかっています。メンタルヘルスの状況についても、我々は日本医師会で6年おきに調査をしているのですが、8.5%が中等度以上の抑うつ状態にあることがわかっています。

**齊藤** 先生は日本医師会の調査を担当されているということですが、そのデータについて説明いただけますか。

**中嶋** 医師1万人に対する調査を6年おきにやっています、その結果、半数が2021年1年間の有給休暇取得数が4日以下でこれは法律違反です。20%は1日も取得していない。40%が平均睡眠時間が6時間未満です。

**齊藤** 医師のメンタルヘルスに関わる状況が良くないということですね。

**中嶋** はい。

**齊藤** 医療従事者、医師のメンタルヘルスのための基本的な対策はどうですか。

**中嶋** 実は2024年4月から医師の働き方改革というものが行われます。追加的健康確保措置と呼ばれるものが行われるのですが、それは連続勤務時間制限28時間、勤務間インターバル9時間の確保、代償休息を与えることに加えて、月の上限を超える場合には面接指導を受ける必要が出てきます。この面接指導は、疲労の程度と睡眠の状態、それから心の柔軟性や、あるいはやりがいのようなものをチェックしていくことが面接指導医に求められます。

結局のところ、医療従事者のメンタルヘルスのために必要なことは、6時間以上の睡眠、確実な食事、それから心の柔軟性、そしてやりがいが重要だということです。個人的にもそういった養生や、睡眠と食事、心の柔軟性ややりがいを失わないといったことが大切だと考えています。

**齊藤** 企業で長時間労働をやっている人たちと、上司、部下、同僚とのコミュニケーション、あるいは仕事の裁量について面接しますが、医師の面接指導でも同じなのでしょう。

**中嶋** 先生のおっしゃるとおり、全く同じです。ただし、医師の場合は医療自体が医療安全という観点があるので、医療安全に影響する睡眠不足、慢性睡眠負債といったものが非常に着目されています。具体的には6時間以上の睡眠が必要だということから、睡眠が確実に取れているかを一般の疲労蓄積度チェックリストとは別に、睡眠の評価表等を使って確認することが求められるという点で、一般の長時間労働者面接と、長時間労働医師面接指導とはやや異なる点があります。

**齊藤** 睡眠について客観性を持って把握し、コントロールしていくということですね。

**中嶋** そうですね。それが求められている点が異なると思います。

**齊藤** かなり本気モードになっていますね。面接指導等が実際に病院等で行われるのは、いつからですか。

**中嶋** おそらく2022年度中に長時間労働医師の面接指導を担当する資格を得るためのeラーニングが始められると思います。先ほど申し上げたように、2024年4月からは本制度に基づく医師の働き方改革が始まることを考えると、2022年度中もしくは2023年度中にそう

いったeラーニングを修了し資格を持った面接指導担当医師が相当数できます。かつ、国の要求では、同じ科や先輩の医師が対応してはいけないということになっていますので、そういう点からも複数の医師、もしくは外部の医師を面接指導担当医師として準備することが求められると考えられています。

**齊藤** つまり、同じ部門の医師では、言いたいことも言えないだろうということですね。

**中嶋** そうですね。

**齊藤** かなりしっかりした体制を作らなければいけないということですね。

**中嶋** そうですね。実際、我々の1万人調査でも、4割を超える医師がこういった具体的な追加的健康確保措置の内容については知らないという現状があります。厚生労働省をはじめとして国から各病院、各勤務医にこういった情報発信が行われる必要があると思っています。

**齊藤** この面接指導医は最終的に病院の産業医と連携するのでしょうか。

**中嶋** そのとおりです。産業医と連携しながら、結果的には病院が疲れている勤務医、長時間労働医師に対して具体的に実効のある措置を行うきっかけを作るという役割です。あくまでも面接指導担当医師は面接担当をするだけですから、そういう始まりと考えていた

だければと思います。

**齊藤** 措置となると、病院では聞き慣れないと思いますが、時間外労働ゼロとか、出張禁止とか、あるいは深夜勤務なしなどでしょうか。

**中嶋** そうですね。業務の内容や時間等がある程度具体的に制限するということは、現場でないとわからないですから、現場の上司、その部局に何らかの工夫をしていただく。そのうえで、当該の疲労している医師に対して健康のモニタリングを行っていくという両方が必要になると思います。場合によっては産業医と同じように休養を命じる等のことがあってもおかしくはないと思います。

**齊藤** 医療関係者のこういった対策は一般の企業と違って、患者さんの安全にかかわるという面がありますね。

**中嶋** そのとおりです。医療安全のためにこのような制度が作られているとご理解いただければと思います。

**齊藤** 看護師などへの配慮は今どうなっているのでしょうか。

**中嶋** すでに医師以外の医療従事者に関しては、一般の労働者と同じようなルールによって制限がかかっていると理解いただければと思います。

**齊藤** 医師はこれまで例外扱いをされていたのが本気モードになってきたのですね。

**中嶋** 全くそのとおりです。

**齊藤** ここ2年半ほどのコロナ禍で

の調査はありますか。

**中嶋** 実は1万人調査において、医療従事者への差別を受けた経験と、抑うつとの関係で、医療従事者に対する差別を経験するとメンタルヘルス、抑うつが悪化することがわかりました。したがって、医療従事者のみならず、国民に医療従事者への理解と援助が必要ではないかと考えています。

**齊藤** 先生の今の調査、コロナ禍で最前線で働いていた人と、バックアップの人たちと、それぞれに特徴があるのでしょうか。

**中嶋** 実際にそういった新型コロナウイルス感染症に対して最前線で働いていらっしやった全体の10%程度の方、それから40%程度おられるのですがサポートに回っていた方、そういった関与の程度と抑うつ等に関しては、今のところ関係は認められていません。やはり個人側の要因が大きいと考えられています。

**齊藤** うつ、不安、PTSDが多いという成績も出ているようですね。

**中嶋** 一般的に、医療従事者だけではなく、すべての国民がそういったかたちで今回のコロナ禍による影響を受けていると理解しています。

**齊藤** その中でも医療従事者は患者さんに対処しているので、危険視されているということですね。

**中嶋** その経験がメンタルヘルスに良くない。だから医療従事者を大切に

してほしいということは強く申し上げたいと思います。

**齊藤** 医療従事者のお子さんが保育園に来るときに嫌がられるとか、そういった話もありましたね。

**中嶋** はい。

**齊藤** これは国民全体の問題として理解していただきたいということでしょうか。

**中嶋** ぜひ医療従事者を大切にしていきたいと思っております。

**齊藤** そういったことを含めて医療従事者のメンタルヘルス対策が、本気モードで進んでいるという状況なのですね。

**中嶋** はい。

**齊藤** どうもありがとうございました。