

深部静脈血栓症（DVT）の治療

東邦大学医療センター佐倉病院循環器内科准教授

清水 一寛

（聞き手 池脇克則）

深部静脈血栓症（DVT）で治療後、陳旧性DVTが残存した場合の治療継続の可否についてご教示ください。

<埼玉県勤務医>

池脇 深部静脈血栓症（DVT）で治療後、壁在血栓が残っている場合に治療を継続すべきなのか、あるいはやめてもいいのかという質問をいただきました。

この質問にお答えいただく前に、DVTを含んだ静脈血栓塞栓症、VTEといわれているものに関しての、これまでの変遷から教えてください。

清水 VTEですが、基本となる治療法は抗凝固療法です。ワルファリン、未分画ヘパリンという治療法が長い間ずっと主力で、DOACと呼ばれている新規の直接経口抗凝固薬、例えていうならば、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンが保険適用となっていますが、こういった薬が登場してきたのが2014年、2015年の頃です。そして、そのあたりから薬物治療のレジ

メンが統一され、一般的な治療となってきました（図1）。

池脇 そのあたりからDOACが登場して、DVTの治療にもよく使われているのですが、その前の時代は、まずヘパリンで治療して、その後にワルファリンというのが従来の治療だったのでしょうか。

清水 わが国では低分子ヘパリンが保険適用になっていないので、最近までずっと未分画ヘパリンの持続点滴が初期の治療でした。2011年から完全化学合成のフォンダパリヌクスが保険適用になって、初期の注射剤としては2つ選択肢がありました。その後にワルファリン（ビタミンK拮抗薬）をかぶせていくわけですが、薬の効果が治療域に入ったら注射はおしまいにするのが従来の治療法です（図2）。

図1 本邦の静脈血栓塞栓症（VTE）領域の変遷

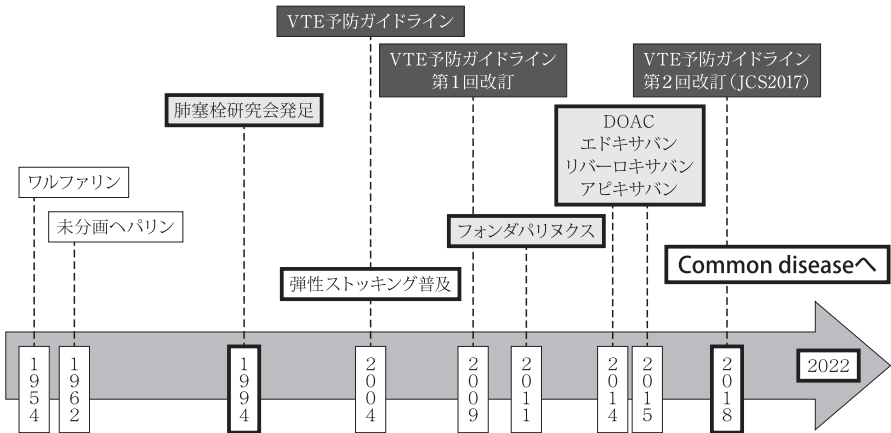
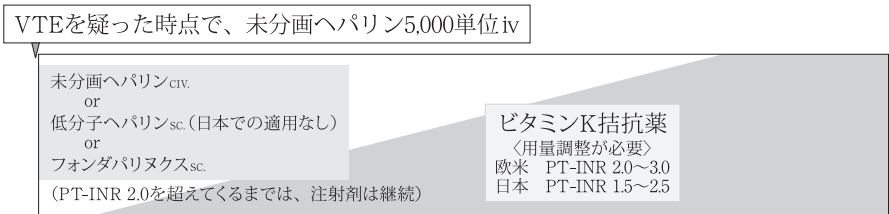


図2 従来の治療



池脇 DOACが登場して、治療はどのように変わってきつつあるのでしょうか。

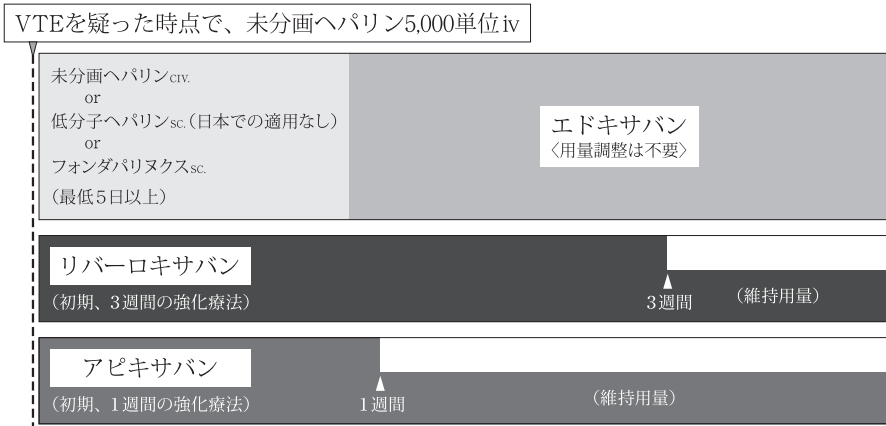
清水 まず専門医が薬の調節をしないでよくなりました。決められた方法に従って薬を投与することで、従来の専門医が頑張ってきてきた治療と同等の効果が得られ、かつ出血のリスクが少ないというエビデンスが出ていま

す(図3)。

池脇 ケース・バイ・ケースかもしれませんが、大まかに言って、最初はヘパリンで始めてDOACにつなぐ、あるいは最初からDOACという流れなのでしょうか。

清水 重症な場合や急性期の血栓が疑わしい場合には、ヘパリンの静脈注射が推奨されています。ヘパリンは半

図3 直接経口抗凝固薬（DOAC）を用いた治療



減期も約1時間と短いですから、過剰診断（over diagnosis）も一応許容される。それよりも患者さんに速やかに治療域の抗凝固療法を提供することのほうが大事であると考えられています。

池脇 先生の施設では専門外来もお持ちで、そんなに緊急ではないDVTばかりではなく、緊急を要するような患者さんも時々受けられると思いますが、そういった患者さんの来院してから治療への流れは、イメージとしてどういう感じなのでしょう。

清水 肺血栓塞栓症の場合には呼吸困難を主訴に救急でくることが多いのですが、足が腫れてDVTの鑑別のために紹介いただいた場合には、少し時間的なゆとりがあります。流れとしては、まずDVTを念頭に鑑別診断を開始し

て、ある一定規模の病院であれば、心電図やレントゲンや超音波や血液検査などがすぐできるかと思います。当院もこういった検査はすぐにできますし、その過程で状況がわかってきたら、次の段階としてはできれば造影剤を使用したCT検査で全身の評価を行います。最初に血液検査をしていますので、だいたい1時間もあれば結果が出て、造影剤を用いたCT検査が安全にできるかどうかの判断をします。

CTがすぐできる場合、予約の患者さんの合間を縫ってやるために少し待ち時間が生じる場合があります。そのときに肺に血栓症があるような場合もありますので、疑わしいときにはヘパリンの5,000単位IVというものがガイドライン上も推奨されています。CT

がすぐできればいいのですが、状況によっては1～2時間くらいベッドで待っていただくようなこともあるので、そういった待ち時間を無駄にしないようにするのが大事です。

そして、CTの結果、肺血栓塞栓症の有無、またその重症度の鑑別を行って、もし症状が強ければ入院で治療を行います。当院ではVTEのクリニカルパスを作っていて、外来の医師がエドキサパンやリバーロキサパンやアピキサパンといったDOACをどういったレジメンでいくかを決めると、薬、検査、入院指示書などが自動的に出てくるようなシステムとなっています。

池脇 DVTは入院治療と外来治療ではあまり治療成績に差がないという論文を見たことがあるのですが、やはり入院して治療したほうがいいDVTというのはあるのでしょうか。

清水 足の症状が重篤な場合や血栓が可動しているような場合などは入院して様子を見ていたほうがいいケースもあります。また、海外では徐々に外来治療がメインになってきていますし、日本もDOACの登場によって薬の調節などが不要になってきているので、外来診療でいくケースも増えてきています。

池脇 質問とも関係してくるのですが、一般的にDVTは3カ月ぐらいは治療したほうがいとされています。どのぐらいの期間で治療して、その時点

でのいわゆる残存する血栓の有無や、それによって治療を続けるのか、やめるのか、なかなか難しい問題のような気がしますが、どう考えたらいいのでしょうか。

清水 ヨーロッパのガイドラインがこの領域の基礎になりますが、可能であればすべての患者さんに3カ月の抗凝固療法が推奨されています。これがクラス1レベルAになります。血栓の原因が一時的なものの場合、例えば骨折とか入院とかカテーテルとか、そういうものである場合には、その原因が取り除かれればもうリスクはありませんので、そこで終了します。血栓の量が多い場合、重症の場合には6カ月～1年ぐらい続けることもあります。抗凝固療法は続ければ続けるほど再発は減りますが、出血のリスク等もあるので、基本的には一度治療薬を切って様子を見るということになると思います。

池脇 まさに今回の質問なのですが、治療薬を切るというときに、例えばフォローアップの血管エコーで、少し壁在血栓が残っているかどうかというのは、中止するかどうかの一つの決め手になるのでしょうか。あるいは、全く関係ないのでしょうか。

清水 確認するにこしたことはありませんが、残っていたからずっと続けなければいけないということではなくて、重症な場合にはたいがい壁在血栓は残ります。それもあまり気にせずに、

いったん終わりにする。もしそこで再発してしまうようであれば、できるだけ長いこと継続して使用したほうが良いということになります。

池脇 残っているかどうかというのはあまり治療方針に要因としては関係なく、期間をきっちりやったうえで、薬はなしで様子を見るという流れですね。

清水 はい。

池脇 新型コロナで血栓が話題になっています。そのあたりのことも教えていただきたいのですが、どうなのでしょうか。

清水 新型コロナは病態のメインとしてはサイトカインストームといいまして、体の中で炎症が嵐のように起き、過凝固、過線溶の状態になってしまうことがまれにあります。それに対してヘパリンを使うかどうか。治療のヘパリンか、予防的な量のヘパリンかというものに対して、The New England Journal of Medicineに海外でのランダムイズドスタディが載っているのですが、治療用量のヘパリンと予防量で死亡や補助循環のイベントに差がないという結果が出ています。

わが国では関連学会から推奨のレジメンが出ていますが、基本的には呼吸困難あたりまでは抗凝固療法は不要。

酸素投与が必要となった中等症2ぐらいの段階からは予防的な抗凝固療法、通常は未分画ヘパリンの使用を推奨するという流れになっています。

池脇 治療するにしても、積極的なヘパリンの使い方にそれだけのメリットはなさそうだと思いますね。

清水 特に海外と比べて、わが国の血栓症の発症頻度が非常に少ないこともだんだんわかってきました。予防的な対応でいいのではないかというのが現在の考え方です。

池脇 こうした治療薬とは別に、弾性ストッキングなど、そういったものはほぼルーチンにやったほうが良いのでしょうか。

清水 入院されるようなケースの場合、弾性ストッキングはルーチンにはいていたほうが良いと思います。また、隔離等もあってなかなか難しいかと思うのですが、移床や下肢の運動もできる範囲で促してあげる。また、水分の摂取もきちんと促すことが大事かと思っています。

池脇 DVTの治療に関しては、なかなか中止に踏み切れない医師もいるのではないかと思いますので、先生のお話は、たいへん参考になりました。ありがとうございました。

透析患者の飲酒と食事

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科講師

松尾 七重

(聞き手 池脇克則)

透析患者への飲酒量と食事についてご教示ください。

<北海道開業医>

池脇 お酒をたしなみたいという透析の患者さんは多いと思います。先生は透析の患者さんがお酒を飲みたいと希望したときに、どのように指導されているのでしょうか。

松尾 実は「お酒を飲んでいいですか」というのはよく聞かれるのです。私は「飲んででもかまいません」とお答えしています。というのは、量や種類に気をつけながら、少量たしなんで楽しんでいただくのは、透析ライフにおいても必要だと思うからです。

池脇 確かに、「あなたは透析しているんだから、お酒なんかだめでしょう」と言われてしまうと、ちょっとかわいそうですね。

松尾 そうなのです。ほんのちょっとのお酒でも、みんなと一緒に乾杯できたりすることが日々のちょっとした楽しみになるかもしれませんので。

池脇 無制限にオーケーというわけではないけれども、「お酒はだめよ」というわけでもないという、透析の患者さんにとってはうれしいコメントをいただきました。では、お酒の種類や量をいかに適正に要領よく選ぶかについては、具体的にどのようにされているのでしょうか。

松尾 一般の方々にも「適量とはどのくらいですか」とよく質問されると思います。今は一般的に適量は純アルコールにして1日20gといわれています。そうすると、例えばビールでしたら500mL弱かなと思いますが、ただ、透析の患者さんにおいては、純アルコールの量だけではなくて、水分量、特にカリウム、この2つが少しネックになってきます。

例えば透析の患者さんで無尿のお小水が出ない方ですと、1日の摂取水分

量はだいたい500~700mLを勧めています。そこにビールを500mL飲んでしまったら、それで1日分の水分量になってしまいます。ですので、日頃から量に関しては、アルコール度数がちょっと高めの、例えばウイスキーや日本酒といったものを少量いただくのはいかがですかとお勧めしています。

池脇 医師としては「あまり濃いのは飲まないで」というのが一般的だけれども、透析患者さんはおしっこが出ない分、むしろ濃いめのほうがいいということですね。

松尾 そうですね。同じウイスキーの量でも水割りなどにしてしまうと、水分量としてダイレクトに体にたまってしまうので、一般の方々とはちょっと違った指導になります。

池脇 ご本人の嗜好にもよるのですが、ビールよりも日本酒、ウイスキー、焼酎のほうがアルコール度数が高いので、水分という視点から考えると患者さんの負担は少なめということですね。

松尾 そうですね。

池脇 もう一つ、カリウムがネックとおっしゃいましたが、お酒によって含量が違うのでしょうか。

松尾 全然違います。実はカリウムは生の果物や生の野菜、穀物、赤ワインにけっこう入っています。特に赤ワインは、皆さんご存じのとおり、皮とかも全部含めて圧搾して作られるお酒なのでかなりカリウムが高くなってい

表 飲料100g当たりのカリウム含有量

お酒	カリウム (mg)
清酒	5
淡色ビール	34
黒ビール	55
発泡酒	13
白ワイン	60
赤ワイン	110
ウイスキー	1
ブランデー	1
ウオッカ、ジン、ラム	微量
その他の嗜好飲料	カリウム (mg)
玉露 (浸出液)	340
せん茶 (浸出液)	27
番茶 (浸出液)	32
ほうじ茶 (浸出液)	24
玄米茶 (浸出液)	7
ウーロン茶 (浸出液)	13
紅茶 (浸出液)	8
コーヒー (浸出液)	65
インスタントコーヒー 1回分 (6g)	216
ココア 1回分 (6g)	168

日本食品標準成分表2010より作表

ます。ワインを少々たしなみたいという方がけっこういらっしゃるのですが、赤も白もワインは比較的高いので、どうしてもおときは白をお勧めしています。白ワインは皮を除いた果肉で作られると思うので、赤ワインよりもカリウム含量が少し低くなります。

池脇 アルコール度数での優先順位はやや低くなっても、ビールはけっこう飲みたい人が多いお酒ですが、ビールのカリウム含量はどうなのでしょう。

松尾 若干ありますが、ワインほどではないです。なので、例えば乾杯がビールという場合がけっこう多いと思うので、ビール100mLぐらいで乾杯してから別のお酒に切りかえたらどうでしょうというようなかたちでお勧めしています。100mLぐらいですと、カリウムは40~50mgぐらいで、そんなにないかと思います。

池脇 確かにそうですよね。職場などで、どうしても最初の乾杯がビールというときには、ちょっと少なめで飲む分にはオーケーということですね。ただ、基本的には度数が高いウイスキー、日本酒、焼酎はカリウムが低いお酒なのでしょうか。

松尾 そうなります。私はよく「日本酒などはどうですか」とお伝えします。日本酒はカリウムが多くなくて、アルコール度数はそこそこで、ちょっと飲むだけでもけっこう楽しめますから、お勧めしています。

池脇 お酒を飲むときは、お酒だけではなくて、何かつまみながらということもあると思いますが、そのつまみに関して何か指導はされるのですか。

松尾 実はお酒自体よりもつまみのほうがちょっと問題かと思っています。どうしてもお酒を飲むと何かつまみ

くなりますよね。特に塩辛いものをつまみたくなるのです。例えば乾きものやイカの燻製などはものすごく塩分が高いですし、しかもリンも高いのです。ですので、一般的にお酒をたしなむときはそういった、いわゆるザ・おつまみというようなものは召し上がらないようにとお勧めしています。

池脇 お酒だけで、あまりほかのものは口に入れないようにと。そのほうが安心なのですね。

松尾 食事のお供ぐらいに考えていただいたらいいかと思います。

池脇 お酒に関して「いいよ」というお許しがあるのは患者さんにとってはありがたいことですが、基本的にはアルコール度数高めで、カリウム低め。できるだけお酒のつまみは控えるというスタンスですね。

松尾 つまみは塩分もカリウムもリンもけっこう高いものが多く、お勧めできなくて残念です。

池脇 1日何杯かコーヒーを飲んだり、食事以外の飲み物についてはどう指導されているのでしょうか。

松尾 そういった飲み物もすべて1日の水分量に換算していただくことになっているので、先ほどお話したように500~700mLの間で、コーヒーなどの食後の楽しみも考えていかなければいけないことと、穀物類をじかにひいて作るようなコーヒーなどはやはりカリウムが高くなるので、本当に「1

日1杯ね」とか、「じっくり楽しんでね」とお話ししています。

池脇 さすがにこれは普通の方と同じというわけにはいかないですね。

松尾 そうですね。

池脇 最後に食事ですが、蛋白、塩分、カリウム、リンなど、注意点はいろいろありますが、先生方がされている指導のポイントを教えてください。

松尾 本当によくいわれていることですが、透析技術の向上によって10年、20年、30年、かなり長いこと透析をしながら頑張っていたいています。そのため、透析の患者さんたちはとても高齢化しています。なので、一律に、蛋白摂ってはだめ、カリウム摂ってはだめ、リン摂ってはだめとやっていると、食べるものがないとおっしゃって、それで栄養が悪くなって、サルコペニア、フレイルにつながり昨今とても問題になってきています。そちらに関しては、一律の制限をかけないことが今は主流になっています。なので、個別指導というかたちになっていくのでしょうか。今後は特にそれが大事になってくるかと思います。

池脇 確かに蛋白制限といってしまうと、食べるものがなかなかなくなってしまいうということですが、フレイルを起こさないようにすると、ある一定の量は食べてもいいという認識なのでしょうか。

松尾 そうですね。肉や魚は高齢の方はそんなに摂らないので、「ご家族と一緒に召し上がってね」といっても、制限範囲内に入ってくる方がけっこう多いので、最近はそのような指導をすることがあります。

池脇 食事が先生方の指導に近いかたちでうまくいっているかどうかというのは、食事の内容あるいは採血の結果や体重、筋肉の量など、どのようにして判断するのでしょうか。

松尾 医療施設によって違うと思いますが、「だいたいこのぐらい摂っていますよ」というのを定期的に栄養士さんに聞き取りで把握していただいたり、蛋白質を摂っていると採血で当然のように窒素とかが上がってくるはずなのに、それがあまりにも低い場合、「あ、摂ってないな」ということが察せられますので、そういったものを複合的に考えます。あとは時折、例えば腕の周りの筋肉量をセンチメートルで測ったりして評価できたら一番いいと思います。

池脇 いわゆる食事療法の基準というのはあるけれども、採血の結果や見た感じなども含めて先生方は個別に対応されているということですね。

松尾 そうですね。最近はそのようになってきていると思います。

池脇 どうもありがとうございました。

カフェイン中毒

埼玉医科大学医学部臨床中毒学教授

上 條 吉 人

(聞き手 山内俊一)

カフェイン中毒と過剰摂取による片頭痛、鼻出血、不眠等についての薬理作用についてご教示ください。

<大阪府開業医>

山内 上條先生、カフェイン中毒は、時々話題になりますが、まだあまりなじみではないので、そのあたり、うかがいたいと思います。まず、初期の症状としてはどのようなものが出てくるのでしょうか。

上條 カフェインを理解するうえで、同じ仲間のテオフィリンとセットで考えるといいと思います。どちらもキサンチンという基本骨格があって、テオフィリンはそこにメチル基が2つついたジメチル体です。一方、カフェインはもう一つよけいにメチル基がついたトリメチル体です。実はカフェインとテオフィリンは薬理作用的にも非常に近いのです。

具体的にどんな薬理作用があるかという、一つはアデノシンの非選択的な拮抗作用でA1・A2受容体を遮断

します。あと副腎髄質からカテコラミンの遊離を促進したり、その分解を阻害したり、そういった作用が絡んで、カフェインもテオフィリンもどちらも中枢神経刺激作用があります。もともとアデノシン自体がbrain blood barrierを通過して中枢神経に入って、どちらかというのを抑制して眠気を誘発すると思うのです。また、どちらかという心筋の働きを抑える作用なのですが、それを拮抗するのですから、先ほど言ったように、中枢神経に対して刺激するし、心臓に対しても刺激することになります。

あとは、カフェインもテオフィリンも、気管支の平滑筋を弛緩させる気管支拡張作用もあります。さらにどちらも腎臓に作用して、利尿作用があります。それから、横紋筋に対する刺激作

用もあります。我々のところに来る中毒の方は、短時間の間に一度にカフェインを過量摂取して来るのですが、そういう薬理作用が増強した結果、中毒症状を表します。

山内 今のお話からいきますと、例えば中枢神経が刺激されるかたちだと、わかりやすい症状が出てくるのですね。

上條 ほとんどの方の中枢神経症状として、一つは多分嘔吐中枢が刺激されるのだと思いますが、激しい嘔気・嘔吐が生じます。それからイライラしたり、落ち着きがなかったり、不安状態であったり、そわそわして、じっとしてられない状態になります。皆さん、通常、救急にはストレッチャーで運ばれてきて、その後、ベッドに移動するのですが、なかなかじっとしてられずに、体を持ち上げたりする状態になります。場合によってはかなり不穏・興奮状態になります。

さらに、もっと重症になると、けいれん発作を起こします。テオフィリンの重症中毒の一番有名なのがけいれんやけいれん重積発作ですが、カフェインでの頻度は比較的低いです。ただ、小児の領域では比較的頻度が高く、けいれんも起こします。

山内 かなり特徴的です。慣れていると、これはひょっとして、という感じになるのですね。

上條 そうですね。特にカフェインの過量服薬の方というのは若者が多い

ですから、若い患者さんが激しく嘔吐したり、落ち着きがない、じっとしてられないといったら、我々はカフェイン中毒を疑います。

山内 あと不眠も、当然出てくるのですね。

上條 先ほど言いましたように、アデノシン自体はどちらかというと中枢神経の抑制性で、眠気を誘発するほうに働くのですが、カフェインはアデノシンの受容体の拮抗薬ですから、どちらかというと眠気を飛ばしてくれます。よくカフェインが入っている錠剤を眠気防止薬、だるさ防止薬という言い方をしますが、なかなか眠れない状態になってしまいます。

山内 質問では片頭痛、鼻血についてとありますが、これはいかがでしょうか。

上條 中毒で来る方は頭痛は訴えるけれども、片頭痛であるかということ、あまりそのような記憶はないのです。どちらかというと、治療してカフェインが体から抜けた後に片頭痛を訴える方が多いと思います。

山内 離脱痛ですね。

上條 もともと片頭痛のときには血中のアデノシンの濃度が高かったり、アデノシンを静注すると片頭痛が誘発されたりという話があります。どちらかというとカフェインはアデノシン受容体の拮抗薬ですから、片頭痛に対して治療的な作用があり、そういうもの

を抑えていたのが、葉が抜けて、離脱して片頭痛が起こるのは理解できると思うのです。

山内 鼻血はあるのでしょうか。

上條 これまでたくさんの急性カフェイン中毒の患者さんを見てきましたが、鼻血を出した患者さんの記憶はありません。

山内 重症になると心臓への作用もあるようですが、どのような症状が出てくるのでしょうか。

上條 通常、かなりの頻脈になりますが、それがひどくなってくると心室細動や心室頻拍など致死的な心室性不整脈をきたします。それがカフェイン中毒の主な死因です。先ほど言いましたように、テオフィリンと非常に似ていて、テオフィリンも同じような心毒性を発揮しますが、テオフィリンはどちらかという中枢神経毒性によるけいれんやけいれん重積が問題になってきます。もちろんカフェインでも起こってきますが、カフェインはどちらかという致死的な不整脈が死因になるケースが多いと思います。

山内 それ以外にもカテコラミン作用的なものがあるかと思いますが、これでいろいろと血液の電解質等も変わってくるということでしょうか。

上條 比較的多い血液検査上の異常の一つが高血糖です。我々がかなりの症例で血中濃度といろいろな血液データを比較して検討したところ、カフェ

インの血中濃度が上がると、血糖値に正の相関があることがわかりました。これは多分、 β 作用によってインスリンの分泌が抑制されるということが一つあると思います。そのほか、これは利尿作用も絡んでくると思いますが、低カリウム血症や低リン血症や低マグネシウム血症といった電解質異常が起きます。それから、筋肉が刺激されて、場合によっては横紋筋融解が起こるのですが、高クレアチンキナーゼ血症も一つの特徴的な所見になります。

山内 かなり様々な症状ないし所見が出てくるのですね。こういった急性症状が出てくる中毒量の目安ですが、どのぐらいの量からでしょうか。

上條 通常は数時間以内を目安に1g以上だと急性中毒を引き起こします。それから、100例ぐらいの患者さんを対象にした調査では、最低致死量が6gぐらいでした。

山内 これは普通のコーヒーとか緑茶で、そのぐらいくものなののでしょうか。

上條 通常、カフェインを含んでいるコーヒー、お茶、チョコレートなどはだいたい1杯分当たり多くても100mg、数十~100mgですから、短時間に50杯、60杯飲まない中毒にはならない。それはなかなか難しいと思います。

山内 そうですね。

上條 だから、嗜好品から中毒になったり、致死量を摂取するというのは

なかなかありえないと思うのです。ところが、錠剤というのは、小さな錠剤に1錠当たり100mg入っていて容易に50錠、60錠飲んでしまう。私は救命救急センターで過量服薬の患者さんを調査したところ、だいたい運ばれてくる患者さんは平均すると110錠ぐらい飲んでいたので。

山内 そんなにですか。

上條 カフェインの錠剤をそのぐらい飲んだら致死量です。どんなものでも、たくさん取れば毒になる。カフェインはるか昔から嗜好品として摂取されているのだけれども、それでも過剰にとると毒になってしまいます。

山内 いっときエナジードリンクがやり玉に挙がりましたが、今は錠剤と考えてよいのですか。

上條 エナジードリンクが日本でかなり売り上げを伸ばしたのは2013年頃で、重症のカフェイン中毒者、致死的なカフェイン中毒者が救急に運ばれてくるようになったのとちょうど同じぐらいでした。我々は当初、もしかしたらエナジードリンクは過量摂取によって中毒を起こすのではないかと思って調査しましたが、実際に救急に運ばれてくるような重症例のほとんどはカフェインの錠剤でした。エナジードリンクの100mL当たりのカフェインの含有量はコーヒーやお茶類とそんなに変わらないのです。だから、エナジードリンクをたくさん飲んでもなかなか中毒、

さらには死亡には至らないのです。

山内 錠剤のほうは今、簡単に手に入るのですか。

上條 そうですね。今、ドラッグストアでもネットでも容易に手に入るし、例えば1缶に100mg入っているようなエナジードリンクが200円ぐらいです。ところが、1錠に100mg含有している錠剤が1箱当たりに20錠、24錠入っているのですが、これもネットで数百円で買えてしまう。はるかに容易に幾らでも錠剤からカフェインが摂取できるのです。ですから、カフェインの錠剤というのは現代の危険ドラッグではないかと認識しています。

山内 最後に急性期の治療を簡単にお願いします。

上條 一番致死的になるのは心臓です。頻脈が延長して心室頻拍、心室細動になります。薬物療法としては、最初はβブロッカーを使います。βブロッカーを使うことによって頻脈を抑えたり、β作用による血管拡張を抑えて血圧を上げます。

それでもだめな場合は、カフェインの分子量はそんなに大きくないですし、蛋白結合率も35%ぐらいであと分布容積が小さいです。要するに、組織に比べて血中や細胞外液に分布するので、血液透析法も非常に有効です。先ほど言いましたように、かなり嘔気、嘔吐、動悸がひどくて、落ち着いていられないような患者さんに、4時間ほど透析

を回すと劇的によくなります。

ただ、透析に至るまでの間に、なかなか致死的な不整脈がよくなる場合、とりあえずVA ECMOを使って、心肺機能を補助した状態にして、そこ

で透析を回しています。多分現在の救急医療では、生命徴候がある状態で運ばれてくれば、どんな重症であっても助けることができると思います。

山内 ありがとうございました。

クラススイッチと免疫記憶

東京大学定量生命科学研究所免疫・感染制御研究分野教授

新 藏 礼 子

(聞き手 山内俊一)

クラススイッチによるIgE陽性B細胞はたいへん短命とされていますが、どのようにして免疫記憶が維持されるのでしょうか。例えばスギの花粉がない季節であっても、スギ花粉の抗原蛋白成分と似た食物を摂ることで免疫記憶を維持していること等があるのかご教示ください。

<埼玉県開業医>

山内 IgEの免疫反応のメカニズム的なものについての質問です。

なかなか難しい質問だと思いますが、クラススイッチによるIgE陽性B細胞云々というところをまず解説願えますか。

新藏 クラススイッチという言葉が多分多くの方があまり詳しくご存じないかと思います。いろいろな種類の抗体を作る可能性のあるB細胞が毎日骨髄で生まれるのですが、そのとき初めにB細胞の表面上にでき上がっている物質はIgMのかたちをしています。そのB細胞たちが骨髄から末梢まで血液中を循環するようになると、そこでいろいろなアレルゲンを含めた抗原に出会います。そこで刺激を受けるとクラ

ススイッチを起こすのですが、そのクラススイッチで何ができるかという、B細胞の表面に出ているIgMという私たちの分子がIgGやIgE、IgAという、違う働きを持った抗体のもとになるかたちとしてB細胞の表面に出るのです。このことをクラススイッチといいます。

山内 それは何となく役割分担に似ていて、わかりやすいかもしれませんが、その先がまたあるようですね。

新藏 その細胞の表面にある段階ではまだ皆さんがよく知っている抗体としての働きはないのです。今先生からご指摘いただいたように、IgMからIgGやIgE、IgAなどになることで、同じ敵に出会っても違う武器を持つ、そういう抗体を作るための準備なのです。

それがまずB細胞上で起こるのがクラススイッチで、そのクラススイッチした細胞が今度はさらにいろいろな刺激を受けると分化して、最終的には、それが形質細胞になるといわれています。

形質細胞になると、細胞表面上には先ほど言ったIgM型やIgG型の分子はなくなって、全部細胞の外に分泌されていきます。血液中を回ったり、組織に入ったり、あるいは腸の中に分泌されたりするのが抗体です。その抗体がいろいろ実際に敵と遭遇して、相手を攻撃します。

山内 それがこの質問にある、いったいどのようにして記憶しているかという質問ですね。

新藏 免疫記憶は一般的には抗体の場合にはB細胞の状態では記憶細胞として体中の、例えば骨髄などどこかのリンパ節に潜んでいるといわれています。

山内 B細胞はたいへん短命ではないかという質問なのですが、これはいかがでしょう。

新藏 IgE陽性になったB細胞や、あるいはIgE陽性の免疫記憶細胞は、実は数が非常に少なくて、なかなか見つけられないのです。

ですから、詳しいことはまだよくわかっていないことが多いです。ただ、最近の研究で多くの人が、もしかするとIgEにクラススイッチした状態のメモリーB細胞ではなくて、IgG型の記憶細胞としてスギ花粉などを攻撃する抗

体のもとになる、そういう記憶細胞が体の中に潜んでいるのではないかと考えています。

山内 IgG型というのは、これはかなり長い間記憶可能な細胞なのです。

新藏 はい。数も多いので、研究も進んでいます。面白いのは、IgGのまま記憶細胞になっても、もう一度同じ花粉などの刺激が来ると、抗原刺激によってその記憶細胞がもう一度クラススイッチすることができる。IgGだったものがIgEになって、そのまま形質細胞になれば、IgE抗体ができることになる。必ずしも免疫記憶というのはIgE型でなくてもいいのではないかと、いろいろな論文でわかっています。IgE陽性細胞は調べるのが本当に難しいので、わかるところで話をすると、今はそういう結果が出ています。

山内 ついでにですが、スギ花粉もどきの物質、こういったもどきがあるから免疫記憶が生きているという発想はいかがでしょう。

新藏 そこもよくわかっていないことですが、もどきがなくても何十年も免疫記憶が続くという話もあります。免疫学の教科書のまず一番に出てくるのは天然痘が世界中から根絶された話です。あれはたった1回ワクチンを打つだけで一生かからないのです。これがコロナと全然違うところです。そのぐらい長く免疫記憶は続く場合もあつ

て、必ずしも追加で何度もその抗原に出会う必要もないわけで、本当のところはまだよくわかっていないかもしれません。

山内 あと、IgE自体、半減期が2日ぐらいという話がありますが、こちらはやはり短いものなのでしょうか。

新藏 おそらくですが、この場合もIgE自体の量が血液中でも非常に少ないので、すぐに検出限度以下になってしまうということではないかと思えます。実際にIgEという抗体だけを生成して、どのぐらいでそれが壊れるかとか、そういう実験をきちんとしなければいけない。しかし、それは体の中をめぐっている抗体とは違う状況なので、半減期が短いということは量が少ないからすぐ消えるのではないかと考えます。それは非常に重要なことで、IgEはやはりアレルギー反応と非常に密接に関係しているため、長い間体の中に残らないほうがいいので、そのように免疫系はコントロールしているのではないかとことも考えられます。

山内 ただ一方では、年中スギの花粉は飛んでいるわけではないのに、比較的長期間このIgEは高いままなのかということもありますね。

新藏 これは多分、臨床でよく見られるケースなのかもしれないと思えます。血液検査をしてみると、正常よりもずっとIgEが高い方がいるのだと思うのです。それはもしかすると、先ほ

どのクラススイッチと関係するのですが、IgMからIgG、IgE、IgAにクラススイッチする刺激というのはある程度決まっています。こういうサイトカインが出たときにはIgEが多くなるサイトカインがあるので、B細胞や抗原刺激と関係なく、その人の体の免疫の状態、つまりT細胞や樹状細胞というほかの免疫の司令塔からのサイトカイン刺激がIgEを作るほうに傾いていると、抗原刺激があろうがなかろうがIgEができてしまうという可能性はあります。

山内 臨床的にですが、我々がある日、特異的IgE抗体を測ったとして、例えば次の日、あるいは1カ月後、1年後に測ったら、当然値は違ってくると思ってよいのでしょうか。

新藏 違うはずですが。免疫応答というのは、いったん必要なときに起こりますが、重要なことは、その後、鎮まらないといけません。免疫学の授業でも免疫制御が重要というのはそこです。抗体はいろいろなものを攻撃するので、そういうものがいつまでも体に残っていないほうがいいのです。抗原刺激があるときにIgEの抗体価が高い、これは正常な応答です。抗原刺激がなくなって、1カ月後に見てもIgE抗体価が低くならない。それは何か異常があると思います。先ほど言いましたサイトカインのバランスが悪いとか、そういう状況が陰にあるのではないかと考えられます。

山内 最後に質問ですが、花粉から寄生虫から、なかなか対応相手にパリエーションがありますが、IgEはいったい何をやっているものなのでしょうか。

新藏 教科書的にいうと本来はIgGやIgAというのは、例えば細菌やウイルスなど、わりと小さなものを標的にします。そこに抗体がつくと、ほかのパクッと食べる貪食細胞は、抗体が目印になって、抗体がついたものをパクッと食べて消化するから、細菌もやっつけられるし、ウイルスもやっつけられる。ところが、寄生虫は大きいので、それでは太刀打ちができない。

では何をを使うかというと、そのときに私たちが進化の過程で獲得したIgEの反応です。そのIgE抗体はどういう

細胞と一緒に働くかというと、肥満細胞や好塩基球です。そういう細胞の特徴は、細胞の中にヒスタミンなどの化学物質をいっぱい蓄えている。そうすると、寄生虫がやってきたときに、IgEと肥満細胞が協調してヒスタミンをボーンと出してやると、私たちが花粉症でヒスタミンが出て、ひどい症状で苦しむのと同じようなことを寄生虫が感じてその場から逃げる。それが免疫応答です。

山内 寄生虫にとってもあまり愉快的な物質ではないのですね。

新藏 そうです。相手によって、いろいろな相手に対応できるように発達してきたのがB細胞のクラススイッチであり、その末の抗体だと思います。

山内 ありがとうございます。

患者クレーム対応

株式会社オフィスティー&ティー代表取締役

田村 綾子

(聞き手 山内俊一)

小児科医です。最近、統合失調症など、精神的に不安定な母親が多いような気がします。突然来院して前回のカルテを見せてほしいと言われたり、すぐに大病院に紹介してほしいと言われたりします。都度、説明をしていますが苦慮しています。どのような対応をすればいいのかご教示ください。

<匿名>

山内 田村先生、こういったクレームは最近かなり増えていますので、どうするべきか教えていただきたいと思っています。

まずこの質問のケースは、統合失調症とありますので、少し特殊なケースかなと思いますが、これから少しお話しいただけますか。

田村 統合失調症や精神疾患の方々というのは、通常の会話がかかわらないかと思っています。本人との会話で解決しようと思わずに、同居している家族などへ連絡を取るのが最適な対応だと考えています。クレーム対応というよりも、仕組みで解決するというのが正しい表現かと思っています。

山内 では次に通常のケースという

ことで少し考えていきたいと思います。一般的には、特に小児科ですと、ご両親は非常に不安定な状態になってくるものでしょうね。

田村 おっしゃるとおりです。お子さんが病気で気持ちが不安定な親御さんには、会話の進め方で十分に対応できると思います。クレーム対応というのは、満足や納得というのはなかなか得られにくいので、私は前向きに諦めてもらうということを着地点に考えています。ではどうやったら前向きに諦めてもらえるかという、目の前のその方の誠意、人柄によって、あなたに免じて引き下がるというように思ってもらえることが必要だと考えています。

山内 それは具体的には医師に対し

相手の心に近づく“お礼”と“お詫び”例

■お礼の言葉

「ご指摘いただき、ありがとうございます」

「お声をお聞かせいただき、ありがとうございます」

「率直なお気持ちをお聞かせいただき、ありがとうございます」

■お詫びの言葉

「至らない対応がありましたようで、申しわけありません」

「配慮に欠けた対応があり、申しわけありません」

「ご負担をおかけし、申しわけありません」



てということですね。

田村 医師の方にもそうですし、ほかの医療従事者の方に対してもです。

山内 ついつい我々医療従事者はすぐ説明するなり何なりで、かえってそれが火に油を注ぐこともありがちかと思えますので、初期対応から教えていただけますか。

田村 まずは最初の相づちや、クレーム対応はお詫びではなく、お礼を言うのも大切だということをぜひ気にかけていただきたいのです。怒っている人、不平・不満がある人は、なぜか全部クエスチョン調で会話が来るのです。「なぜこうなんですか」「なんでこうなるんですか、説明してください」と言うのですが、そこでうかつに、今先生がおっしゃったように、「なぜならば」で答えると、「そういうことを聞いているんじゃないですか」とか、「言いわげばっかりじゃないですか」とか、

「私たちを見放す気ですか」になってしまうのです。最初の会話で、もし病院側の説明がその方がわかるような説明に及んでいなかったなどということがあれば、「申しわけありません」という言葉までは必要ないかと思いますが、「説明が及んでいなかったようですね」「ご不安な思いをおかけいたしました」という言葉を会話の最初にほしいのです。クレームであっても、率直な声をお聞かせいただいたということへのお礼、「お声をお聞かせいただき、ありがとうございます」というと、相手も少しほっとする。そういうところをまずスタートとして意識していただきたいのです。

山内 まず一言ということですね。そこから始まって、ゆっくりと進めていくことになるとと思いますが、どういったあたりがポイントになるでしょうか。

心理的な距離を縮める相づち例

- 「共感」…相手の状況や事情を受け止める言葉。

「それでご連絡をいただいたのですね…」

「そのようなことがありましたか…」

- 「慰労」…相手の悩みや困っていることを
こちらが言い換えて伝える言葉。

「ご不安ですよね…」

「一方的なお話だったようで…」

- 「称賛」…相手の自尊心を高める言葉。

「ご家族様のために…」

「たいへんお詳しくて…」

相づちのポイントは
語尾を強くしないことです。
声のトーンや抑揚にも
配慮してください。

田村 もちろん患者さんやご家族の目を見てなど相づちのトレーニングは受けていると思いますが、私が関わっている病院では、相づちの語彙が非常に少ないという気がします。「はい」と「ええ」と、あとは医師以外のスタッフに対する苦情、不平・不満では「申しわけありません」、だいたいこの3つで話を進めていく医師が多く見受けられます。気持ちはすぐわかるのですが、このときの相づちの言葉を、共感・慰労・称賛という3つに分けて意識していただくと会話は運びやすくなってくると思います。

山内 具体的にはどのようになるでしょうか。

田村 例えば「受付でこんなことを言われた」といったときに、「申しわ

けありません」と言いたいところなのですが、「そのようなことがありましたか」のように言うと会話が続けやすくなるのです。「申しわけありません」というのは、「申しわけありません（謝ったので、それ以上ごちゃごちゃ言わないでください）」になってしまうのです。実際には医師の方にも思いがあるということは私も重々承知しておりますが、語彙力が弱いとそんな誤解を与えてしまいがちです。「そのようなことがありましたか」とか、例えば「こういうことがあったから電話したんです」と言ったら、「ああ、それでお電話を」と言うのが共感です。

山内 相手の方が言った言葉にうまく乗って、ということですね。

田村 言わんとしているところを、

覚えておきたい、クレームの着地点



要望どおりの対応ができない。
そのようなときはどうしたらいいのか…



現実的な着地点は、「前向きに諦めてもらう」こと。

クレーム対応に満足はない。

心の底から納得してもらえることも少ない。

前向きに諦めてもらうというのは、

「あなたに免じて引き下がる」と思ってもらうこと。

同調ではなくて、この人はこういう情報、環境のもと、今こういう感情が芽生えているのだということを受け止めるのを、共感というカテゴリーにしています。

山内 それ以外はどうなりますか。

田村 慰労、これは不安な気持ちを相手が言う前に言っていたきたいですね。例えば、質問にある小児科医ならば、「子どもが一晩中泣いていた」「体をかいていた」などのときに「はい」とか「ええ」だけではなく、「たいへんど不安でしたね」というような言葉であったり、「うちは上の子と年が離れてなくて、まだ2人とも小さいのに」などというときに、「じゃあ親御さんは、昨晚は寝られなかったですね」などという言葉がけが慰労です。

山内 そしてあともう一つですね。

田村 もう一つは称賛です。例えばお母様が相手ならば、日頃どれだけお子さんを思いやっていたらっしゃるか。病気があってもなくても、その感情を目の前の医師にぶつけるというのはかなりいっぱい状態だと思うのです。そこが一言、二言聞けたならば、「じゃあご家族のために」というような言葉、これが称賛です。

山内 このような対応は医師のところに直接来てそういった話が出る前に、できれば受付なり看護師なり、パラメディカルのあたりで受け止めてあげられるのが理想になりますか。

田村 それが一番私がお勧めしている方法です。実際に受付ではプンプン怒っていたらした方が、いざ診察室に入

ると、とてもおとなしくなるというのはよくあるケースかと思います。やはり命を預けている医師に、いろいろな不平・不満があっても、本気で全部ぶつけるという方はあまりいらっしゃらないと思いますし、いたとしても、それは本意ではないと思うのです。ただ、何か言わずにられないというときに、医師の前のところでブロックできるようにしたいですね。ではどうするかというと、やはりスキルで対応していく。ほかの医療従事者の方々もクレームを受けていたら疲弊してしまいますので、人間力で勝負ということではなく、クレーム対応のスキルをきちんと身につけて、そこで対応していただくということをお勧めしています。

山内 先ほど挙げられたようなものがスキルということになるのですね。あと、こういうケースですと、激高して攻撃型になってくるケースが多いと思うのですが、こういったケースはどのように扱えばよろしいですか。

田村 最初の数分間は何もできないという場合も非常に多いかと思います。そのときには最初の2～3分はただただ、対面であっても、電話であっても、聞くしかないということはあるかもしれませんが、そこで一区切りついたならば通常の言葉がけと同じです。先ほ

ど申し上げたとおり、説明が及んでいなかったことへのお詫びに近い言葉だったり、率直なお声を聞かせていただいたというお礼の言葉であったり、そしてその後に、相手の話をちゃんと受け止めていますということを示す相づち、共感や慰労や称賛の言葉を挟んでいくと、早い段階で落ち着いていただける確率が上がってくると思います。

山内 あと、同じ話でぐるぐる回る方がいらっしゃいますが、こういったケースはいかがですか。

田村 同じ話を何度もされる方の特徴として、ほしいお礼やお詫びや相づちをもらっていないということが多くあります。どれだけ自分がたいへんだったか、どれだけ辛かったかということも、もちろん医師の方々はおわかりになっていらっしゃるのですが、「はい」とか「ええ」だけだと、わかってくれないと感じ、何度も同じ話をしてくるケースが多いです。なので、会話の早めの段階で、「ご不安でしたよね」とか、「それはお辛かったですよね」などの言葉がけをするとよいでしょう。

山内 少しボキャブラリーを増やしたほうがいいということですね。ありがとうございました。

妊活中に処方しないほうがいい薬剤

国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター長

村島 温子

(聞き手 池脇克則)

妊娠しにくくなる、受胎時にトラブルを引き起こすことがある、流産が多いなどの理由で妊活中の女性に処方しないほうがいい薬がありましたらご教示ください。

<千葉県勤務医>

池脇 妊娠を希望されている方に対して気をつけたほうがいい薬があるのか、という質問をいただきました。先生の妊娠と薬情報センターでもそういった問い合わせがあるのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

村島 基本的に妊活中に使えない薬は、正直、そう多くはないのです。ですがもちろん、催奇形性のある薬はできれば妊活中には使ってほしくないと思います。催奇形性のある薬としては、皆さんご存じのサリドマイドがありますが、現在はしっかり安全対策がされていますので、のむことはまずないと思います。最近個人輸入で、ニキビの薬としてビタミンA誘導体を使われる方がいて、むしろそのほうが危ないくらいです。あとは慢性疾患で使うワル

ファリンや、私の専門領域である膠原病や臓器移植後の患者さんで使う免疫抑制剤のミコフェノール酸モフェチルや、リウマチのメトトレキサートなどです。てんかんの薬で、量にもよりますが、バルプロ酸などもあります。

このような催奇形性のある薬は妊活中にはほかの安全な薬に変えるべきだと思いますが、例外もあります。例えば血栓の既往のある方などに使われるワルファリンは催奇形性がありますが、妊娠がわかるまで使わざるをえないのです。なぜならば代替薬としては注射薬であるヘパリンしかないからです。いつ妊娠するかわからない状況で自己注射をするのは合理的ではないので、妊娠がわかっただけですぐにワルファリンをやめてヘパリンにしましょうという

使い方をします。このような使い方をしても大丈夫である根拠はあとでお話しする「全か無の時期」の存在です。繰り返しになりますが、このような場合を除いて催奇形性のある薬は妊娠前からほかの安全な代替薬に変えるべきです。

池脇 健康な方でも、風邪を引いたり、ちょっと頭痛があって一時的にそういう薬を使うのは、基本的に問題ないのでしょうか。

村島 先ほどは催奇形性のある薬の主なものを羅列したのですが、急性期疾患で使う可能性がある薬で2つ、注意が必要なものがあります。一つはミソプロストールという非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の胃粘膜障害を予防するために使う薬です。これは子宮収縮作用があるので、海外ではメトトレキサートと併用して中絶目的に使われるような薬です。この薬を妊娠初期にのむことで流産を引き起こしますし、流産に至らなくても血行障害を起こして、赤ちゃんに形態異常、いわゆる奇形をもたらす可能性があります。したがって、ミソプロストールは妊活中や、妊娠する可能性のある女性には処方してはいけない薬として一番注意していただきたいです。

もう一つ注意が必要なのはNSAIDsです。これは動物実験で排卵障害や着床障害を引き起こす可能性が従来から示されています。ヒトでは証明されて

はいないのですが、妊活中でなかなか妊娠しにくい方に常用するのはやめたほうがいいと思います。催奇形性に関しては心配は無用と考えます。

池脇 わかりました。そんなに多くはなくても、この2つに関しては要注意ということだけはきちんと説明したほうがいいですね。

村島 はい。

池脇 何か薬を使った後、妊娠していることがわかって、「その薬、大丈夫なんですか」と受診、あるいは問い合わせもあると思うのですが、偶発的な場合はどうなのでしょう。

村島 そういう相談が一番多いですね。慢性疾患では精神科系の薬剤が多いのですが、それ以外ですと、やはり偶発的に薬をのんでしまったという方が多いです。我々が全く心配していないような薬でも心配されて相談にいらっしやいます。

池脇 その中で、先生も心配されるような薬はあるのでしょうか。

村島 急性期に使う薬の中で心配するのは先ほどの薬だけで、むしろ慢性疾患で使っている薬で少し注意が必要なものがあります。それはてんかんや片頭痛の予防や双極性障害などでも使われるバルプロ酸です。これは量にもよりますが、奇形の頻度が上がるとか、赤ちゃんのIQにも影響するのではというデータもあります。したがって、妊娠の可能性のある女性はできるだけほ

かの安全な薬に変えたほうが良いと思います。最近は効果や安全性の面で使いやすいてんかんの薬も出てきています。

あとは関節リウマチも患者数としてはけっこう多いので触れておきたいと思います。関節リウマチのアンカードラッグであるメトトレキサートを服用したまま妊娠すると流産につながりますし、妊娠と気づかずにけっこうな時期までのんでしまうと、奇形の頻度が少し上がるという報告がありますので、妊娠を考える女性は控えたり、妊娠を希望した段階でほかの薬に変えられたほうが良いと思います。

あとは、最近時々相談があるのがニキビの治療薬であるビタミンA誘導体の一つであるイソトレチノイン酸です。個人輸入や皮膚科関係のクリニックで自費で購入してのまれているようですが、この薬は催奇形性がありますので注意していただきたいと思います。

池脇 ビタミンA、レチノールは体に必要だけれども、大量というのがよくないですね。

村島 ビタミンAについてはそのとおりです。しかし、ビタミンA誘導体であるイソトレチノイン酸は催奇形性がある薬ですので量に関係なく注意が必要です。

池脇 何かの薬を使って、そろそろ生理が来るタイミングで来なくて、1週間ぐらいたって妊娠反応をチェック

したら陽性だったというときは妊娠4週、5週ぐらいです。そういう時期は基本的に奇形のリスクは高い時期と考えてよいのですか。

村島 妊娠週数は最終月経から数えますので、受精するのがだいたい2週、生理がそろそろ来るのに来ないので妊娠したかもというのはちょうど4週ということになります。その4週からプラス数日間は「全か無の時期」といって、この時期に薬や放射線に曝露された場合、影響が大きいと妊娠が継続しない、そうでない場合は、奇形というかたちで影響は残らないと考えられています。どうしてかといいますと、まだその時期はお母さんの血管と受精卵が直接連絡し合わない時期ということ、またこの時期は赤ちゃんの体ができ始める直前の段階なので、奇形としては残らない時期とされています。

ですので、妊娠と知らずにのんでしまったのが4週プラス数日ぐらいまでの時期であれば、これは「全か無の時期」だから、安心してくださいと言ってください。さらに、その薬自体も、ヒトでの経験から催奇形性はなさそうといわれている薬だから、二重の安心ができますと言ってあげていただきたいと思います。ただ、安心してくださいとか大丈夫ですというと100%先天異常がない赤ちゃんが生まれると思いがちですが、先天異常の自然発生率は2～3%ありますので、言葉を選

んでお伝えください。

池脇 妊娠反応でわかる早期の段階でそういったことがあったときには、基本的にはそう心配しなくてもいいのですね。

村島 そう言ってあげていただきたいと思います。

池脇 あとは、パートナーの男性が何か薬をのんで、それを心配されて来られる方というのはいらっしゃるかと。

村島 そうですね。一時的な薬にしても、慢性疾患で飲んでいる薬にしてもパートナーの薬で心配される方はけっこういらっしゃると思います。今まで、それこそサリドマイドのような薬でも、男性側が使った薬で赤ちゃんに何らかの影響があったという報告はないのです。どういうことかといいますと、パートナーの薬が赤ちゃんに影響するとしたら、一つは精液を介して胎児へ影響するか、もう一つは遺伝毒性という少し複雑で難しい話になってしまうのですが、精子へ遺伝的な影響を与えて、それが赤ちゃんにも何らかの影響をする、大きく分けると2つです。

なお一つ目の精液を介しての胎児へ

の影響についてですが、精液の中の薬の濃度は非常に低く、それが経腔的に吸収されて、お母さんの全身を回って、子宮動脈から胎盤に血液が流れて、そこで初めて赤ちゃんに行くので、その量は天文学的に非常に低い濃度になります。したがってパートナーの薬を心配しないでいいですよと私たちは言っているのですが、添付文書に書かれてしまうと、それを否定するのはなかなか難しいと感じています。

池脇 妊活中の気をつけたほうがいい薬ということで、基本的にはそう心配することはないものの、慢性疾患で使われている薬、あるいはミソプロストール、あと一部のNSAIDsでしょうか、それに関しては少し気をつけてくださいという話をうかがいました。

村島 妊娠と薬情報センターの申し込みがオンライン化できました。ただ、直接女性から申し込んでもらわなければいけないので、妊娠と薬で困った場合にはぜひ患者さんに「妊娠と薬情報センターで相談できますよ」とご案内いただければと思います。

池脇 どうもありがとうございました。

乳幼児の食物アレルギー

神奈川県立こども医療センターアレルギーセンター副センター長

高 増 哲 也

(聞き手 池田志孝)

乳幼児の食物アレルギー（鶏卵、牛乳、小麦粉）について外来で実施する経口免疫療法の実施法と注意点をご教示ください。

<埼玉県開業医>

池田 乳幼児の食物アレルギーにおいて経口免疫療法とは、いったい何を指すのでしょうか。

高増 経口免疫療法、この言葉の意味するところが難しいのです。食物アレルギー診療ガイドラインではどのような定義なのか、そこから解説していきたいと思います。

池田 この治療はどういうものなのでしょうか。

高増 経口免疫療法は、Oral immunotherapy (OIT) といって、原因となっている食物を継続的に経口摂取し、まずは脱感作状態、そして持続的無反応の状態としたうえで、究極的には耐性獲得を目指す治療です。

池田 難しい言葉が並んでしまっているのですが、脱感作、持続的無反応、耐性獲得にはどういった違いがあるの

でしょうか。

高増 この3つは似ていますが、その意味が微妙に違ってきます。

池田 ではまず1つ目の脱感作、これはどのようなものなのでしょうか。

高増 脱感作はdesensitizationといい、これは抗原の刺激を繰り返すことで反応の閾値を上げて、一定条件で摂取ができる状態になることを指しています。この状態だと、抗原の刺激がない、つまり食べないままが続くと、数日で効果がなくなる可能性がある状態です。

池田 次の持続的無反応、これは何なのでしょうか。

高増 持続的無反応はsustained unresponsivenessといい、脱感作の状態が長く続いているうちに無反応の状態が持続することを指します。摂取の中

断があった後に再開しても症状が見られない状態が続きます。ただ、この状態のときは運動や過度の抗原にさらされるなど、条件によっては反応が起きないとは限らない状態です。

池田 一見無反応が続いているのだけれども、条件によっては反応してしまうということですね。

高増 はい。

池田 では耐性獲得はどのような状態なのでしょうか。

高増 耐性獲得はtoleranceといって、その食物を食べ続けても、食べないままでも、症状が出ない。つまり、すっかり治った状態ということが出来ます。経口免疫療法は最終的にはここを目指しているといえます。

池田 要するに、量も食べる時期も勝手にいいということですね。

高増 はい。

池田 経口免疫療法の対象になる人はどういう人なのでしょうか。

高増 もともと多くの場合、乳幼児の食物アレルギーは自然に耐性獲得が期待されています。しかし、経口免疫療法は自然経過で耐性獲得が期待できない症例に対して行われるとなっています。

池田 自然経過をどのくらいの長さで見るとのでしょうか。

高増 鶏卵、牛乳、小麦粉という、特に乳児期から発症しやすい食物アレルギーに関しては、3～5歳ぐらいの

間に60%、小学校の年齢に達すると、80～90%が自然に耐性を得るというデータがあります。

池田 その残った方たちを何とかしたいということですね。具体的にはどのようにされるのでしょうか。

高増 医師の指導によって食べる条件を決めます。それに際しては事前に食物経口負荷試験、Oral food challenge (OFC) で症状誘発閾値を確認します。そのうえで計画的に摂取する量や条件を上げていく方法を取ります。

池田 かなり専門知識がいると思いますが、この治療を行う医師は限られているのでしょうか。

高増 ガイドラインでは専門的な知識を有する医師が臨床研究として実施することを提案しており、一般診療としては推奨されていません。治療として効果を認められてはいるものの、専門医の範疇であると現時点では表明されています。

池田 これは簡単に外来でできるものではないのですね。その場合、専門医でない方たちは実際、食物アレルギーの患者さんにどのように指導しているのでしょうか。

高増 食物アレルギーの治療法としては、大きく分けると食物除去、食事療法、免疫療法の3つのカテゴリーがあります。

池田 一つ一つお聞きしますが、まず食物除去というのはどのような方法

なのでしょうか。

高増 これは症状が起きる原因となっている食物を食べなければ症状が起きなくて済むことから、食べるのを避けようという方針です。過去には除去食療法という表現があり、食物除去をすることが食物アレルギーの治療となるという発想でつけられていましたが、現在ではそうは考えられていないので、除去食療法という言い方は望ましくないとされています。ただ、これを行うためには、食材の選び方や調理の仕方、表示の読み方、食事提供者への伝え方などの技術が必要となりますし、栄養面での配慮も必要な場面も出てくるわけですね。

池田 かなり制約が多いですね。

次に食事療法とは何なのでしょう。

高増 現時点では安全に食べることができると認められる条件の範囲内で食べることを指します。自由に食べてよいわけではないけれども、除去はしていない。言葉としては何と表現するのがよいのか難しいところですが、ガイドラインでは栄養食事指導という言葉で表現されています。

池田 食べてもいいけれども、条件の範囲内で食べるということですね。経口しているのになぜ食事療法という言い方をされるのですか。

高増 まず一つは栄養食事指導というと、食物除去も含まれる表現になってしまうし、また指導というのは

主語が医療者であって、食べる本人や提供している家族など、周囲の人が主語になる言葉ではありません。本人の立場に立って何をしているのかというと、食事療法という言葉になると私は思うのです。

池田 そして次が免疫療法ですね。

高増 免疫療法は、原因となっているものを計画的、積極的に取り入れることで、免疫の働きを活用して治療しようという方法です。それが食物アレルギーの場合には経口免疫療法となるのです。安全な条件を確認したら、そこから食べ始めて、徐々に増やしていこうということですが、安全な条件から始めたとしても、安全とは言い切れない領域にも踏み込みます。ここでは安全な条件の範囲内を食事療法、安全とは言い切れないところに踏み込むことを免疫療法としておきます。

池田 「ここでは」とおっしゃるのは何か意味があるのでしょうか。

高増 例えば、スギ花粉やダニに関しては舌下免疫療法という方法が行われていますが、これは安全な条件の範囲内でも免疫療法という言葉を使っています。また、食事療法も安全な範囲内で食べることで、そのことで食べられる条件を広げたいという意図があります。そういう意味で、食事療法と免疫療法、この言葉の境界線は不明瞭なのです。

池田 そうですね。では、一般の医

師が食物アレルギーの診療を行ううえでどのような注意が必要なのでしょう
うか。

高増 そもそも毎日の食事そのものが、ある意味その食べ物に体をならすための経験、食事療法なのです。そして、食べること、これは本来医師から指示されて行う行為ではないのです。医師の指示であると、それで起きた結果について医師にも責任が生じるので、より無難に「食べないで」と指導しがちです。ですので、毎日の食事については基本的には本人、家族の責任のもとに、医師からは「安全な範囲内で食べることをお勧めします」と言うしか
ないですし、それが正解でもあると思います。安全域食事療法です。

池田 医師にできるのはそれだけなの
ですか。

高増 それでも安全な条件がわから
ずに不安に思っている方はとても多い
です。その場合、経口負荷試験という
かたちで、医師の監視下で食べてみて
もらうのはとても役に立つことです。
閾値を確認するという表現は、ここま
では食べられる、と、これ以上だと症
状が起きる、この2つを確認すること
なのですが、大事なことは、ここま
では大丈夫という条件を確認するだけ
いいのです。症状が起きる条件は、む
しろわからないままでもいいのです。

池田 食べることを勧めるうえで何
か注意点はありますか。

高増 毎日の食事は日常生活の主軸
ですから、あまり細かい指示にならな
いほうがよいと思います。また、食材
を準備するのに手間がかからないほう
がいいです。手に入りやすい加工品が
あれば、それでよいのです。そして、
本人が食べたいと思えるもの、少な
くとも食べることが苦痛でないもの
であるべきです。嫌なものだったら、
食べ続けるといっても、いつかは挫
折するのですから。そして、そも
そも閾値を確認してぎりぎりを攻め
込んだほうがいいとは限らないので、
安全に食べられるとわかっている条
件であれば、それでよいのです。

池田 アレルギーがあるお子さんが
いる家族に、食物アレルギーを考慮
に入れた離乳食の進め方というのは
あるのでしょうか。

高増 離乳食は従来、心配なものは
後回しにするという考え方がなされ
ていました。例えば、卵、牛乳、小
麦、そしてピーナッツなどを後回し
にするという考え方です。しかし、
現在では後回しにすることはむしろ
逆効果だといわれていて、離乳食
開始時期から少しずつ、そしてでき
るだけ多様な食物を摂取するのがよ
いとされています。

卵とピーナッツは早期導入がよいと
すでに示されています。そして、こ
れまでよくわかっていなかった牛乳
の成分について、生まれて3日間は
避けておいたほうがよいというデー
タと、生

後1～3カ月の間にミルクを1日に10 mL程度摂取することで予防効果があるというデータが示され、徐々にならしていくという発想がさらに具体化するのではと思います。

池田 離乳食の時期に気をつけておくべきことはありますか。

高増 離乳食の時期に皮膚の状態がよくないと食物アレルギーのリスクになるといわれています。そういうわけで、乳幼児期のスキンケアは食物アレルギーを予防するうえでも重要で、必要に応じて外用薬を塗布して皮膚の状態をよくしておく必要があります。

池田 そのほかにはありますか。

高増 実は離乳食の時期に卵黄を食べて嘔吐するという症状が多発しています。しかも、どうやらわが国特有で見られる現象のようなのです。これまで卵は食べるのを遅らせるという風潮でした。それが最近では遅らせないほうがいいといわれるようになりました。

一方で卵のアレルギーは卵白で起きやすいから、卵黄から始めようといわれがちでした。卵黄は安全なのだという風潮が高まったのです。そして、卵

黄だけを食べさせようと、ゆで卵にして卵黄だけ取り出して食べさせるのです。最初は少量だけで症状が出ないか様子を見ていくのですが、大丈夫だと油断して量を増やして、1/2個とか、丸々1個とかを食べさせて、吐いてしまう。これは本当に最近よく起きています。近所のクリニックで相談しても、「卵黄ではアレルギーは起きないと思いますよ」と言われたりしますが、卵黄のアレルギーが起きているのです。そして、一度こうなってしまうと、ごく少量でも吐いてしまう状態になってしまうのです。

そもそも離乳食の時期に卵黄1個というのは、大人がいきなり卵を10個食べるようなものです。なので、卵黄は大丈夫という雰囲気にならないように気をつけたいのです。いったんこうなってしまったら、数カ月は卵黄を取らないようにするしかなさそうです。実はこのタイプは卵白は食べても大丈夫だったりします。

池田 それはすごいことですね。やはり気をつけておきたいと思います。ありがとうございました。

抗アレルギー薬と運転

福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師

坂下 雅文

(聞き手 池田志孝)

運転禁止の注意事項のない抗アレルギー薬のなかで、客観的にみて強力なものをご教示ください。

<岡山県開業医>

池田 まずアレルギー性鼻炎というのはどのぐらいのポピュレーションなのでしょう。

坂下 これまで20年間に3回にわたって全国調査がされていて、最新のものでは、何かしらのアレルギー性鼻炎を持っている方がほぼ2人に1人という時代に入っています。

池田 随分多いんですね。その中でも、いわゆる花粉症やダニアレルギーというものがありますが、こういったものは小さい頃から出てくるのでしょうか。

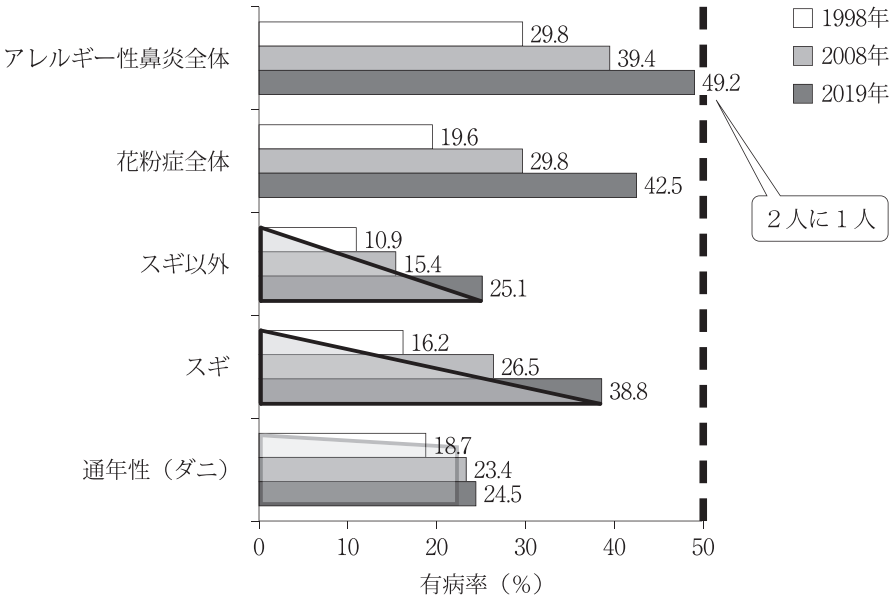
坂下 その全国調査で年代別に見てみますと、10～60歳は、ほぼその年代の半数の方がスギ花粉症になっています。何歳ぐらいから急増してくるかといいますと、5～9歳、だいたい小学校に入ったぐらいの人たちが増えてい

ることがわかっています。

池田 ということは、その年代でうまく防げれば、大人になってアレルギーが続く人が減るといった考えがあると思いますが、最近はコロナ禍でマスクをしている影響で、例えばスギ花粉のアレルギーが抑えられるなどの結果は出ているのでしょうか。

坂下 おっしゃるように、今はコロナ禍ということで、若い方から年配の方まで、特に日本人は外出するときにはマスクをしているという特別な時期に当たります。その特別な時期をとらえて、福井県の小学生全員、約4万人を対象に、コロナ禍でマスクをして登下校していた年には新たに発症する人が減っているのではないかと考え、調査をしました。すると、それまでは毎年平均3%ほどの人が花粉症を発症し

図1 最新の全国アレルギー性鼻炎調査



- 日本人の2人に1人がアレルギー性鼻炎あり
- スギ花粉症の増加がある
- 通年性アレルギー性鼻炎 (ダニ) は高止まり

日耳鼻 松原ら 123: 485-490、2020 鼻アレルギー診療ガイドライン2020

ていたのですが、ほぼ100%の人がマスクをしていた2021年には1.4%ほどと、半分以上に減っていたという調査結果が出ています。

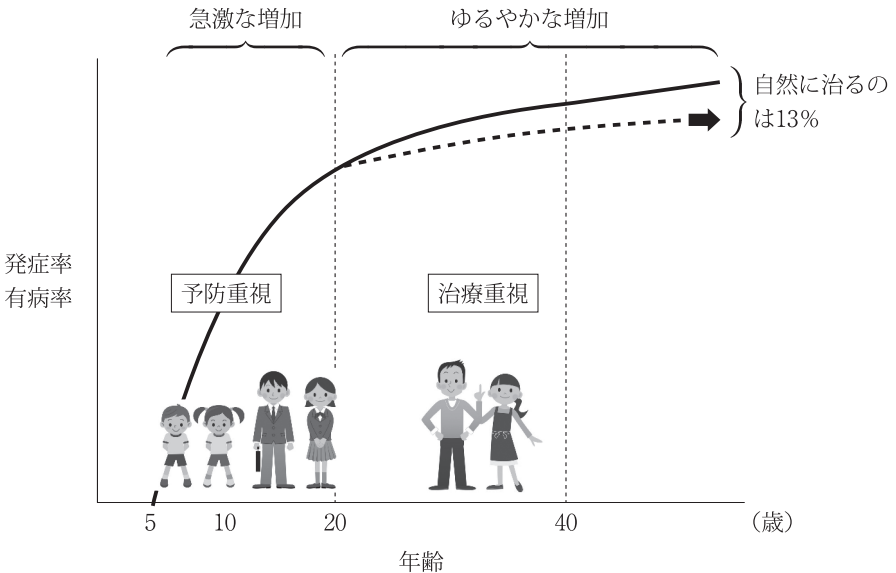
池田 小学生時代に少なくとも花粉が飛ぶ時期はきちんとマスクをしていたほうが、花粉アレルギーになる人を減らせるということですね。

坂下 そのように考えています。こ

の期間だけしっかりマスクしましょうということが明確に伝わって、実際にみんなが毎年やってくれば、発症予防につながるのではないかと考えています。

池田 大人で2人に1人、鼻アレルギーがあるというのはたいへんな状態ですので、医療費を考えても、これはやるべきことだと思いますね。

図2 スギ花粉症・なったら治らない・予防が大切



Sakashita et al. Allergol Int. 202170 (1) : 89-95.

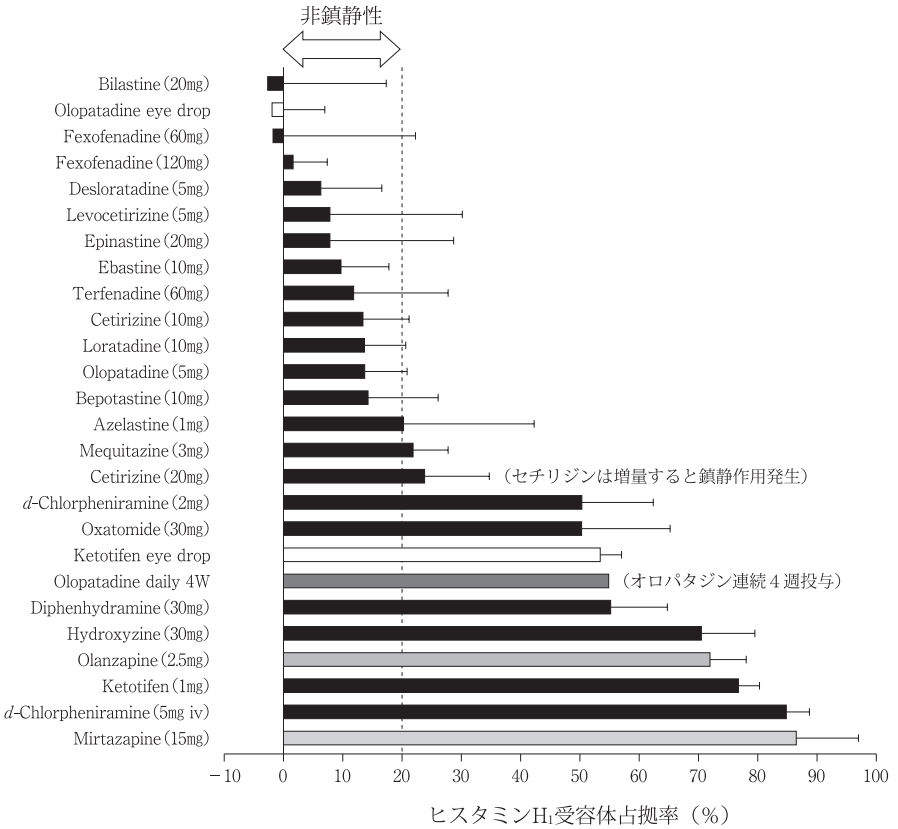
坂下 これだけ多くの患者さんがいるので、多い、多いとだけ言っているのではなく、専門家としてできるだけ減らす努力をしたいと考えています。

池田 そこで、平成25年に厚生労働省より抗ヒスタミン剤の添付文書の使用上の注意に、「自動車運転等の禁止等の記載がある医薬品を処方する、または調剤する際は、医師または薬剤師から患者に対する注意喚起、説明を徹底させること」という通知が出ているので、これに関する質問だと思うのですが、実際、抗ヒスタミン剤をのむこ

とに関して、職業ドライバーたちはどうのように考えているのか、あるいはどのような情報を持っているのでしょうか。

坂下 一般の方というよりは、仕事で車に乗る集団がどの程度薬の危険性について知識を持っているかを調査しました。薬物による眠気の危険性に対して意識の高い人たちを選んだつもりです。しかし、実はトラックやタクシーの運転手でも半分の方は、そういった薬で眠くなることの危険性を知らないという結果でした。

図3 ヒト脳内H₁受容体占拠率



中村、谷内 Prog. Med. 40 1157~1164, 2020

池田 それこそ、医師または薬剤師が指摘しない限りは、そういったことを想定していない人が半分いるということですね。

坂下 はい。ですから、私たちが処方する際に一言、「眠気があるかもし

れませんよ」と添えることはたいへん重要だと考えています。

池田 質問にもありますが、どのような抗ヒスタミン薬がいわゆる眠気がないとされているのでしょうか。

坂下 自動車運転の際の注意記載が

ない薬剤というのは、実は現在、デスロラタジン、ビラスチン、フェキソフェナジン、ロラタジンと4つのみになっています。効果が高いほうが私たち医師としてはより処方しやすいので、実臨床から言いますと、私はデスロラタジンやビラスチンを第一選択薬にしてお渡ししています。それであっても、「眠気があるかもしれませんよ」と一言添えて処方しています。

池田 フェキソフェナジンやロラタジンは、どんなパターンのときに処方されるのでしょうか。

坂下 高齢者にとって、あまり副作用のないものということであれば、フェキソフェナジンはいいと思いますし、あと妊婦、授乳婦の方に処方するにあたってはロラタジンがよいと考えています。

池田 催奇形性等も考えるとロラタジンということですね。あと、フェキソフェナジンは1日2回になりますが、やはり1日1回のロラタジンなどが好まれるのでしょうか。

坂下 1日1回が便利だという方もいますし、1日2回の薬でも、調子がよければ1日1回に減らせるということもあって、そちらのほうがいいという方もいます。そういった使用方法について具体的なこととお話して選んでもらう場合もあります。

池田 一般的に抗ヒスタミン薬だけだとなかなか症状が抑えられない方も

多いと思います。ガイドライン上では第2世代だけではなくて、第1世代を使ったり、抗ロイコトリエン薬を使ったりなどもあると思いますが、その辺はどうなっているのでしょうか。

坂下 ガイドラインではまず患者さんのタイプを症状で3つに分けましようとして書いてあります。くしゃみ・鼻水型というのはヒスタミンの作用が強い方になるので、その人たちには第2世代の抗ヒスタミン薬を処方する。鼻づまりが主な方については、ロイコトリエンやプロスタグランジンD₂、トロンボキサンA₂、PAF、こういったものが原因になるので、それらに対する薬を処方するように記載があります。充全型といいますが、くしゃみ・鼻水・鼻づまり、すべてある方にはまずは第2世代の抗ヒスタミン薬を出してはどうかという提案がなされていて、それで効かない人には違う種類のものを重ねていく、もしくは点鼻ステロイドを使用する。最重症の方には内服のステロイド薬をごく短期間使用することが記載されています。

池田 最近、抗IgE抗体というのが適用になったとうかがったのですが、これはどのように使われるのでしょうか。

坂下 これは重症のスギ花粉症患者に限られます。2020年から処方が可能になっているのですが、スギ花粉症は短期間に大量の抗原が飛びますので、

非常に重症で困っている患者さんにとってにはよく効いて、いい薬だと思います。

池田 これはシーズンだけ使うという感じででしょうか。

坂下 そうですね。

池田 最近注目されている舌下免疫療法というのがありますが、これはいったいどのようなものなのでしょう。

坂下 詳しく言いますと、抗原特異的免疫療法といまして、やり方としては、タブレットのような薬を舌の下に置いてなめる、そういった感じで毎日服用する治療法が舌下免疫療法です。アレルギーの体質を改善する唯一の方法とされています。これには注射法もあり、効くのですが、毎回、痛かったり、注射をするのに通院したり、アナフィラキシーが起きる可能性が少し高いということで、それらが改善された治療法が、スギとダニに対する舌下免疫療法となっています。スギやダニの原因物質をタブレットの錠剤にした、非常に簡便な服用法で、そして効果が得られるといった治療法です。

池田 対象年齢は何歳ぐらいからでしょうか。

坂下 適用は5歳の小児から可能となっています。

池田 効果が出るのはいつ頃で、その効果判定はどのようにされるのでしょうか。

坂下 だいたいスギもダニも、3～4カ月の服用で効果が出始めるといわれています。効果判定は、だいたいの方は1年はしっかり見たうえで判定しましょうということなのですが、スギ花粉症でしたら、スギシーズンが来ればたちどころに効果がわかります。

池田 やはり抗ヒスタミン薬に頼るだけではなくて、いろいろな治療法を適用して患者さんの眠気を防ぐことが求められているのでしょうか。

坂下 患者さんは確実に症状を抑えて、しかも車の運転など、安全に問題のないものといった薬を処方してもらうことを求めていると思いますので、それに応えるだけの知識を持って処方する必要はあるなど感じています。

池田 どうもありがとうございました。

結膜リンパ嚢胞

京都府立医科大学眼科病院教授

横井 則彦

(聞き手 山内俊一)

アレルギー性結膜炎からの結膜浮腫の鑑別に結膜リンパ管浮腫があります。診断（聴取すべき事項と多発するか）と治療（点眼薬、マッサージ、穿刺、摘除術などの時期）についてご教示ください。

<鹿児島県開業医>

山内 結膜浮腫というのは基本的には結膜がむくんだようになっていると考えてよいのでしょうか。

横井 そのとおりだと思います。

山内 この質問にあるアレルギー性結膜炎からの結膜浮腫とは、浸出液がたまっている状態と考えてよいのでしょうか。

横井 そうですね。アレルギー炎症で血管の透過性が上がって、そこから漏れ出た液が結膜組織内にたまっている状態です。

山内 それほど多く見るような気はしませんが、眼科的にこういうものはよくあるのですか。

横井 よくあります。特に救急疾患で来る場合が多く、結膜が急に、黒目が埋まるようなかたちでむくんでいる

ということから、お母さんが子どもを連れてやってきたりすることがよくあります。

山内 それはたいへんですね。これに対して鑑別が必要なものとして結膜リンパ嚢胞がありますが、これはほかにも幾つか言い方があるようなので、そのあたりも含めて解説願いたいのですが、どういったものなのでしょうか。

横井 一番軽症のものは局所的にリンパ管が拡張している状態で、結膜のリンパ管拡張症といいます。1カ所が鞘状に膨れていることもあれば、数珠状に小さいものがつながつている場合もあります。

山内 結膜には非常にリンパ管が多いのですか。

横井 はい。結膜はリンパ管が非常

に発達しています。

山内 広がる原因としては何かあるのでしょうか。

横井 それは多分詳しくはわかっていないと思うのですが、リンパ管は途中に弁があるので、その弁のところが通過障害を起こしてリンパ管が局所的に膨れていることも考えられますし、リンパ管が流しうる容量に対して組織液が多すぎるような状態でリンパ液の灌流不全が起きてうっ滞している状態もありうると思います。

山内 そのうっ滞した状態を嚢胞と呼ぶのでしょうか。

横井 そうですね。嚢胞状にリンパ管が拡張している場合をリンパ嚢胞とって、その嚢胞の程度が非常に細くて長細いような形のときはリンパ管拡張症と呼ばれています。

山内 両者の鑑別、結膜浮腫に関してですが、結膜浮腫に似た見た目の異常で気がつかれるのでしょうか。

横井 そうですね。患者さんの白目がぼこぼこ膨隆しているので、それを非常に気にされて来られる場合もあります。白目が膨れると目の表面で涙が流れにくくなるので、涙目の状態で来られることもありますし、白目が膨れると瞬きしたときにこすれるので、異物感、要するにごろごろするとか、痛いといった症状で来られることがあります。

山内 先ほど鑑別という話がありま

リンパ管拡張症、リンパ嚢胞



上：リンパ管拡張症
中：限局性のリンパ嚢胞
下：びまん性のリンパ嚢胞

したが、アレルギー性のものとそうでないものとの鑑別はいかがでしょうか。

横井 アレルギー性のは結膜が非常に広く膨れているので、びまん性のかたちを取ることが多いのですが、先ほどお話したリンパ嚢胞というのは結膜の一部が嚢胞状に膨れているのが一般的です。ただし、それがびまん性に全体に膨れると、アレルギー性の結膜浮腫と非常に似てきます。したがって軽症のものから順にリンパ管

拡張症、限局性のリンパ嚢胞、リンパ嚢胞がびまん性に広がっているものといえるかと思います。

山内 アレルギー性のもので、両側に出てくると見てよいのでしょうか。

横井 両側のものもありますが、片側のほうだけが強くて、そちら側をすごく気にされて来られる場合もあります。

山内 両方に浮腫が起きない理由というのは何かあるのでしょうか。

横井 多分両方とも浮腫になっていると思うのですが、片方はそんなに膨れてなくて、片方はすごく膨れているというように左右差があるのだと思います。

山内 大きさは様々と考えてよいですか。

横井 そのとおりだと思います。

山内 例えば質問のように、多発することもありますか。

横井 リンパ管は結膜でネットワークを作って広がっているので、いろいろな場所で起こることがあります。

山内 症状としては、特にかゆみといったものが鑑別のキーワードと考えてよいのですね。

横井 アレルギー性の場合にかゆみが強く充血を伴っていることもあると思います。

山内 アレルギー性の場合ですと、どうしてもかゆいと目をひっかくよう

な感じがしますが、こういったものが悪い影響を与えているということはありませんか。

横井 こすると血管から水漏れを起こしやすくなると思いますので、それが結果として浮腫を生じることが多いと思います。

山内 そうすると、お子さんが来られた場合などでは、目をよくひっかいていることがあるのですか。

横井 そうですね。

山内 再発しやすいか、についてはいかがですか。

横井 再発しやすい人がいます。リンパ嚢胞で再発しやすい場合もありますし、リンパ管拡張症で再発しやすい場合もあります。というのは、結膜弛緩症という結膜が弛む病気があって、それとリンパ管拡張症が非常に関連しているので、結膜弛緩症は結膜のあらゆる場所に、要するに弛んでいる場所に起こっています。そのため、ある場所のリンパ管が膨れたり、別の場所のリンパ管が膨れたりして、再発することがあります。

山内 予後ですが、アレルギー性は治療すればいいかもしれませんが、結膜リンパ嚢胞を放置した場合の予後はいかがでしょうか。

横井 放置した場合は、そのままの場合が多いですが、自然に治ることもあります。

山内 視力やそれ以外のものに影響

を与えることはないのでしょうか。

横井 それはまずないです。

山内 そうすると、本人の見た目の問題ということでしょうか。

横井 見た目の問題もありますが、慢性の目の不快感があります。

山内 そういったものも出てくるのですね。

結膜リンパ嚢胞治療についてうかがいますが、質問でも幾つか治療方法として挙げられていたので、その適応やタイミングについてうかがいます。まず点眼薬ということですが、これはいかがでしょうか。

横井 まず浮腫と考えてステロイドの点眼薬が試みられていることが多いですが、それは効かないことが多いです。点眼薬の選択肢があるかということ、ベストのものはなくて、ドライアイの目薬が代わりに使われていることが多いと思います。特にレバミピド点眼液は瞬きしたときに瞼の裏と目の表面がこすれるのを減らすので、点眼すると改善することがあります。これは、こすれることがリンパ管の拡張に影響を与えるためと考えられます。ただ、これをやれば必ずよくなるというものはないと思います。

山内 自覚症状を多少やわらげるのですね。

横井 こすれるのが減るので、それは大いにあります。

山内 アレルギー性との鑑別ですが、

通常ステロイドの点眼液を使うと、アレルギー性のものはほぼ治るので、治らないものが来た場合にはこれを考えていいということですか。

横井 そのとおりだと思います。

山内 点眼液は残念ながらあまりいいものがなさそうだとということで、次の治療の質問にマッサージがあるので、これはいかがでしょうか。

横井 ほかの領域ではリンパ液がたまる状態はマッサージで治療する場合がありますと思うのですが、目に対してマッサージというのはまず試みられないと思います。どちらの方向にマッサージしたらよくなるといった判断も難しいと思います。

山内 確かにそうですね。

横井 しかも点眼麻酔をしないとできないと思います。

山内 ということで、次はわかりやすい穿刺です。これはあるかと思いますが。

横井 穿刺はよく試みられていると思います。しかし、穿刺しても再発することが多いと思います。

山内 まずどういったケースで穿刺になるのでしょうか。

横井 境界が明瞭で限局して膨隆している単発性のもは穿刺されることが多いと思います。

山内 局所的なものです。

横井 そうですね。

山内 一定のサイズがないと穿刺し

にくいということはありませんか。

横井 リンパ管拡張症でも穿刺はできます。点眼麻酔をして、リンパ管の拡張した部分に針を突けば、リンパ液が出て、いったんしぼんで平坦になります。しかし、また膨れることが多いです。

山内 再発があるのですね。

横井 はい。

山内 これは理屈からいって、弁の異常などがあると、またたまってきますね。

横井 背景のものが治っていないからだと思います。壁だけが修復されると、また起こるという感じになっているかと思います。

山内 流れから言いますと、先ほど点眼薬はあまり効かないということで、次は穿刺が試みられると考えてよいのですね。

横井 それでいいと思います。

山内 例えば穿刺がうまくいっておさまってしまえばそれでいいけれども、だめだと次は手術ということですね。

横井 そうです。

山内 手術というのはどういったものなのでしょうか。

横井 限局性のものであれば、結膜の下にリンパ嚢胞ができていますので、結膜ごと切ってしまうと、切除した結膜の断端同士をつないでしまうという手術を行っています。

山内 なかなか大規模な、かつ非常にテクニカルな手術のような気がしますね。

横井 慣れるとそれほど難しくはないのですが、結膜にリンパ嚢胞あるいはリンパ管拡張症を生じている目は結膜も弛んでいることが多いので、弛みごとそのまま切つないでも、弛みも減って問題にはなりにくいです。

山内 ありがとうございます。

下垂体① 不定愁訴から見抜く下垂体機能低下症

高知大学保健管理センター教授

西山 充

（聞き手 齊藤郁夫）

齊藤 下垂体機能低下症の原因疾患にはどういったものがあるのでしょうか。

西山 一番多いのは腫瘍で、下垂体腺腫などの腫瘍が下垂体にできて、それによって機能低下症が起こるという場合が多いですが、それ以外にも炎症や出産に伴う大量出血によって下垂体障害が起こるシーハン症候群という病態や頭部の打撲、手術や放射線治療で起こる場合もあります。また、もともと遺伝子の問題があって、先天的に下垂体機能低下症をきたす方もいます。また最近のトピックスの一つですが、抗がん剤で使われる免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象として下垂体機能低下症、特にACTH分泌低下症という状態をきたすことがあります。

齊藤 炎症にはどういったものがあるのでしょうか。

西山 炎症による代表的な疾患としてはリンパ球性下垂体炎という、なぜか下垂体にリンパ球が浸潤して下垂体

全体が腫れてくるという病態があります。もう一つ有名な病態として、IgG4下垂体炎や、IgG4関連疾患などがあって、唾液腺や膵臓に病変をきたしやすいのですが、下垂体に病変ができて、下垂体機能低下症の原因になることがあります。

齊藤 リンパ球性下垂体炎は自己免疫疾患と考えられるのですか。

西山 そうですね。自己免疫疾患と考えられています。ですから、治療としては、薬理量のステロイドホルモンを使うことが治療の基本となります。

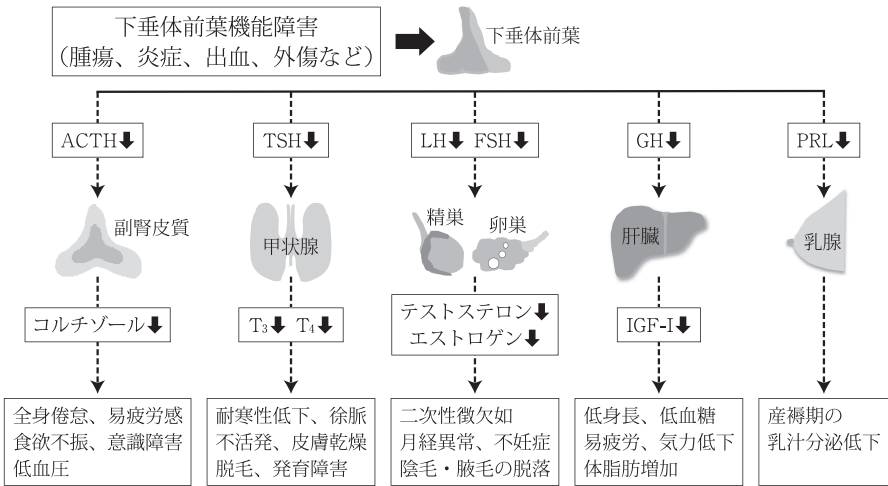
齊藤 IgG4下垂体炎も、ステロイド治療になるのですか。

西山 はい。薬理量のステロイドホルモンで著効するという場合が多いと思います。

齊藤 分娩後のシーハン症候群は100年ぐらいの歴史があるようですが、今も時々あるのでしょうか。

西山 時々見られます。おそらく最近は周産期の管理が進歩していますので、大量出血する事例自体が少し減っ

図 下垂体機能低下症



(西山充：新しい薬理学 2018)

ているのではないのかなと思います。それに伴ってシーハン症候群の数も減ってきていると思います。

齊藤 免疫チェックポイント阻害薬が使われる患者さんは今かなり多くなっているのではないかと思います。これによるACTH分泌低下ということなのでしょう。

西山 詳細な分子機序などは、まだよくわかっていないところもあります。免疫チェックポイント阻害薬は様々な全身の副作用、免疫関連有害事象が起こってきますが、下垂体にもなぜか障害が起こって、特にACTHの分泌が低下するという症例を時々見ることがあ

ります。

齊藤 下垂体からは様々なホルモンが出るということで、まずはACTH関連ですが、これはどんな訴えがあるのでしょうか。

西山 非常に様々な訴えがあります。代表的なものには、しんどい、食欲が低下する、体重が減る、消化器症状では吐き気が起こるなど、いろいろな症状が出るのですが、血圧が低下する、精神症状では無気力という症状が出る場合もあります。あとは熱が出る、低血糖が起こるなど、様々な症候が起こる場合があり、特異的な症候がないので診断が非常に難しい病態だと思いま

す。

齊藤 一般内科あるいは消化器内科を受診して、この診断に結びつくような変化にはどのようなものがありますか。

西山 症状だけではなかなか難しく、一般検査として時々見られる症候として電解質の異常、低ナトリウム血症が起こる場合があります。あと比較的多く見られるものとして白血球の分画の好酸球が増えるという変化もあると思います。消化管検査をしても異常がなくそのような一般検査の異常があれば、この疾患を疑ってもいいと思います。

齊藤 内分泌系の検査ではどういったホルモンを測りますか。

西山 原則は、ACTH分泌低下症を疑う場合はACTHとコルチゾールをセットで測ります。これらのホルモンは日内変動があり、朝は高く、夜には下がってしまいます。可能であれば朝にACTHとコルチゾールを測定するという検査になります。

齊藤 負荷試験もありますか。

西山 負荷試験は内分泌の専門医に委託して行うべき検査かと思いますが、ACTH分泌を促進するCRHという薬を注射して、ACTHの反応を見るという検査が一般的です。

齊藤 治療は副腎皮質ステロイドの投与でしょうか。

西山 そうですね。ヒドロコルチゾン朝晩2回に分けて内服するのが一般的です。

齊藤 抗がん剤を投与している患者さんでも、それと並行してこの治療をするのですね。

西山 はい。

齊藤 次にTSHに関してはいかがでしょうか。

西山 TSHが低下しますと、二次的に甲状腺機能低下症をきたしますので、よくある橋本病による甲状腺機能低下症と同じような、寒さに弱くなる、活動性が落ちる、皮膚が乾燥する、徐脈、脱毛などの症状が見られます。

齊藤 一般的な検査としては何で引っかかりますか。

西山 一般検査でよく起こる変化としては、総コレステロールやLDLコレステロールが高くなる。また、筋原性酵素のCPKが高くなるという変化が見られます。

齊藤 甲状腺機能低下症を疑うと、TSHとFree T₄の測定になりますか。

西山 TSHとFree T₄を必ずセットで測定します。橋本病の場合はT₄が低くTSHが上がってしまいますが、下垂体機能低下症の場合は両者ともに下がりますので、簡単に鑑別はできます。

齊藤 負荷試験を行いますか。

西山 最終的に下垂体機能低下による甲状腺機能低下症と診断するためには、TRHを注射してTSHの反応が起らないということで診断されます。

齊藤 治療はレボチロキシンでいいのでしょうか。

西山 そうですね。甲状腺ホルモン、T₄製剤のレボチロキシンの内服になります。

齊藤 ゴナドトロピンに関してはいかがですか。

西山 ゴナドトロピンが低下しますと、二次的に性腺機能低下症をきたしますので、若年発症の場合は二次性徴そのものが起こらないという場合もありますし、女性の場合は月経異常、無月経がよく起こります。それから不妊症や、陰毛・腋毛の脱落などが見られます。

齊藤 この検査の測定としてはどうでしょうか。

西山 通常はLH、FSHと、男性であればテストステロン、女性であればエストロゲン、エストラジオールが測定されます。

齊藤 治療はどうしますか。

西山 男性の場合は月1回、デポ製剤で男性ホルモンを補充することが多

いのですが、女性の場合は内服や貼付剤などで女性ホルモンを補充します。挙児希望がある場合はLH、FSHそのものを注射で週2～3回補充するという治療を行うことになります。

齊藤 成長ホルモンについてはどのような治療がありますか。

西山 重症の成人成長ホルモン分泌不全症と診断された場合は、成長ホルモン製剤を自分で注射するという治療が行われます。1日1回注射するのですが、最近、週1回製剤というのも使えるようになっています。

齊藤 下垂体機能低下症も日常臨床に隠れているわけですが、いろいろなきっかけで見つけて、専門医にお願いして治療していくということですね。

西山 そうですね。本症が疑われた場合には積極的にホルモン測定を試みるのが大切だと思います。

齊藤 どうもありがとうございます。

下垂体② 無月経と高プロラクチン血症

東京女子医科大学内分泌内科学分野教授

大月 道夫

(聞き手 大西 真)

大西 大月先生、無月経と高プロラクチン血症というテーマでうかがいます。

まず、高プロラクチン血症によって無月経が起こるといった病態から教えていただけますか。

大月 プロラクチンは下垂体の前葉から出るホルモンではありますが、通常は視床下部から分泌されるドパミンというもので抑制されています。したがって、高プロラクチン血症は通常は分泌されないものが出てくるという病態となります。プロラクチン上昇により視床下部より分泌されるキスペプチンというホルモンの分泌が低下します。このキスペプチンの低下により、視床下部より律動的に分泌される性腺刺激ホルモン放出ホルモンの分泌が抑制され、その結果、下垂体の黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) の分泌も抑制され、無月経となります。

大西 プロラクチンが高い場合というのは、無月経以外にも何か症状が起こるのでしょうか。

大月 プロラクチンは産後、授乳のときの乳汁の産生、分泌に関わっていますので、乳腺が発達して乳汁分泌が起こることが、特徴的な症状になります。

大西 男性の場合はどうなのでしょうか。

大月 男性の場合も同じように、メカニズム的には黄体形成ホルモン (LH) であり、卵胞刺激ホルモン (FSH) によってテストステロンの分泌が調整されていますので、基本的には性腺機能低下、インポテンツなどの症状で出まらずし、男性であっても乳腺はあるので、いわゆる女性化乳房という病態が起こることが一般的にあります。

大西 プロラクチンが高くなる病態はいろいろな原因があるかと思いますが、薬剤性ではどのようなものが原因となるのでしょうか。

大月 一つはメカニズムとして、ドパミンの産生を抑制するという意味でいうと、降圧薬や、いわゆる循環器薬としてレセルピンやメチルドパやベラ

パミルなどが挙げられます。ドパミンの受容体の遮断という意味でいうと、これが一番問題になることが多いのですが、向精神薬や抗うつ薬の三環系抗うつ薬、SSRI、SNRIも入ってきます。あと日常臨床でよく出てくるところでは、制吐薬とか抗潰瘍薬によって起こってくるところがありますので、高プロラクチン血症を認めた場合、服薬歴をまずお聞きいただくことが一つ大事かと思います。

大西 注意しないといけないですね。

大月 今、抗うつ薬等でSSRI、SNRIはいろいろな方が飲まれていますので、そこは注意することが大事かと思えます。

大西 頻度が特に高い薬剤というのはあるのですか。

大月 制吐薬や抗潰瘍薬は通常の用量で飲んでいても高プロラクチン血症をきたしますので、特にスルピリドとかドンペリドンなどは重要です。

大西 よく使われる薬ですね。

大月 SNRIなど抗うつ薬はすべてが使ったから上がるというわけではありません。そのあたりは症状があって、その薬があるということで判断していくことになると思います。

大西 薬剤以外の原因でプロラクチンが高くなるというのは腫瘍性のものがあるのでしょうか。

大月 大きくは薬剤性ですが、あとは腫瘍性と、もう一つ鑑別しなければ

いけないのは甲状腺機能低下です。なので、甲状腺機能が低下すると、ネガティブ・フィードバックによって基本的には視床下部からの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) が上がり、それによって甲状腺刺激ホルモン (TSH) とプロラクチンも刺激されます。つまり原発性甲状腺機能低下症の場合には高プロラクチン血症となる可能性を考慮するということになります。

それが違うとなった段階で腫瘍性、まずはプロラクチンを産生する腫瘍、プロラクチノーマ、あとは下垂体およびその周辺の腫瘍として、非機能性下垂体腫瘍や、頭蓋咽頭腫によりプロラクチン産生を抑制しているドパミンの作用を物理的にブロックしてしまうことで高プロラクチン血症をきたすということが考えられます。その場合は頭部MRIなどの画像診断によってまずそれを診断していくことが重要になると思います。

大西 先ほど甲状腺機能低下で時々起こるという話でしたが、甲状腺のホルモンレベルとも相関するのでしょうか。

大月 甲状腺ホルモンの低下の程度はTSHレベルに反映されるので実際にはTSHレベルと相関すると考えます。

大西 次に、診断のつけ方ですが、血中のプロラクチンの値に目安はあるのでしょうか。

大月 施設によって正常値が違おうの

で、基本的には各施設の正常値以上になっていること、ただ、睡眠、ストレス、性交、運動に影響されますので、やはり何回か測って、常に高いことを確認するのが大事になると思います。

正常値が各施設によって違っても、臨床的に症状が出てくるのは通常は50以上です。顕性になってくるのは100以上になりますし、一般的には腫瘍性の場合には200以上といわれています。また腫瘍の大きさとプロラクチンレベルがプロラクチン産生腫瘍の場合には比例するので、プロラクチンレベルが高い場合、下垂体腫瘍はそれなりの大きさがあることになります。

大西 実際の治療ですが、まずプロラクチノーマに関しては手術的なアプローチになるのでしょうか。

大月 現状として、脳外科医が手術で取り切れるといわれるのは1cm以下のミクロプロラクチノーマという場合が多く、その場合に関しては基本的には手術の適応になる場合もあります。ただ、原則は薬物療法がよく効きますので、ドパミン作動薬を使って治療することが、今は第一選択になります。

大西 それは予後を改善すると考えてよいのでしょうか。

大月 基本的には治療薬を飲めば下がります。

大西 かなり長期間飲んでいくのですか。

大月 そうですね。高プロラクチン

血症の問題点は基本的には生理を止めてしまう、性腺機能を落としてしまうことですので、女性の場合、閉経されるまでは服用を継続する必要があります。しかし、基本的なエビデンスはまだ出ているわけではないのですが、閉経後は生殖機能が低下しますので、やめていっても、それ自身が悪さをするわけではないということになります。つまり、プロラクチノーマの場合は腫瘍がある程度小さくコントロールされているという状況下であれば、やめていくことも選択肢であると思います。

あとは、ドパミアゴニストの使用について注意すべき点として、もともとパーキンソン病等に使われていたことから、大量に使うと心臓の弁膜症があるといわれていましたが、近年、いわゆる衝動制御障害がドパミン作動薬の副作用として知られるようになってきました。具体的には、病的賭博や病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の症状が出たりすることがあります。使用されるときに事前にその点に関して説明していただくのと、もしそのような症状が考えられた場合には、ドパミン作動薬の減量、または中止も考えないといけないという点は、最近の知見として注意すべきところだと考えます。

大西 薬剤性の場合にはどのような対応がよいのでしょうか。

大月 薬剤性の場合にはなかなかやめるのが難しいのですが、できる限り影

響の少ない薬剤に替えていただくことが重要と考えています。精神科的な薬剤、抗うつ剤等はなかなかやめることが難しいのですが、そこはできればやめるように検討していただくことを考えています。

大西 マクロプロラクチン血症という病態があるのでしょうか。

大月 マクロプロラクチン血症というのは、基本的にはプロラクチンにい

わゆる免疫グロブリンがついてしまっていることによって、高プロラクチン血症を見かけ上示すということです。基本的にはプロラクチンは高いのだけけれども、プロラクチンが高いことに伴う症状は起こっていません。マクロプロラクチン血症の可能性がある場合には、ポリエチレングリコール（PEG）沈殿を行い、測定を行います。

大西 ありがとうございます。

下垂体③ クッシング症候群の診断と治療

神戸大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科講師

福岡 秀規

（聞き手 齊藤郁夫）

齊藤 クッシング症候群についてうかがいます。

アメリカの有名な脳外科医クッシング先生が見つけたのでしょうか。

福岡 そうですね。Harvey Cushing先生が最初に中心性肥満や無月経、そして皮下溢血などを認める非常に若い女性の症例として、その原因が下垂体の腫瘍であることを報告されました。

齊藤 症例報告は100年以上前なのですね。

福岡 1916年に最初に報告され、1932年にはまとまった報告がされていると聞いています。

齊藤 歴史があるのですね。このシリーズは日常臨床にひそむ内分泌疾患を見直す、ということなのですが、クッシング症候群についてはどのようなことになりますか。

福岡 クッシング症候群は、「クッシング症候群です」と患者さんが受診されることはほぼありません。受診されたきっかけの中からどのように見つけ出すか、あるいは一般検査結果から

どのように疑っていくのかがポイントになると思います。

多くの方がメタボを呈していたり、高血圧あるいは骨粗鬆症といった合併症を持っているのが一つの特徴かと思っています。そして、患者さんが訴える症状としては、むくみであったり、最近体重が増えた、といったことを訴えて来られる方が多いかと思っています。

齊藤 臨床医としてはクッシング症候群を念頭に置いて診るのでしょうか。

福岡 どのような方を診るかがポイントだろうと思います。一つは若い方、女性が多いですが、若い方で高血圧、特に難治性の高血圧であったり、若い方で脆弱性の骨折をされていたり、骨粗鬆症があったり、こういった方は特に注意して診るべき患者さんだと思います。

齊藤 ただ、糖尿病も高血圧のように患者さんがたくさんいますから、かなり絞らなければならないということで、クッシング徴候を見つけやすくするためには、どういった点から見れば

よいでしょうか。

福岡 クッシング徴候に関しては、専門的な視点が必要とされるのですが、教科書的によくいわれている中心性肥満は、正面から患者さんを見てもなかなかわからない方もいます。そういった場合、例えば前腕を見たときに少し皮膚が薄いという特徴があったり、あるいは立ち上がって横を向いていただくと上腕があまり太っていない。むしろ萎縮している。それに対してウエストが非常に出ていて、いわゆる内臓肥満がある。こういったコントラストが中心性肥満を見つけるうえでの一つのヒントになるかと思います。

さらに、しゃがんでいただくと、少ししゃがみにくい、あるいは立ち上がりにくいということを訴えられる。これが筋の萎縮として見てとれることがありますので、そういった診察での工夫が見つかるポイントになると思います。

齊藤 診断ではまずどうしますか。

福岡 クッシング症候群かなと思った次に行くポイントとして、もちろん血液検査があり、血液検査でACTH、コルチゾールを測定するのが重要なポイントになりますが、難しい点は下垂体腫瘍が原因のクッシング症候群の方々はACTHもコルチゾールも正常値である方が半数ぐらいいることです。ですので、ACTH、コルチゾールを測って正常であることはクッシング症候

群の否定にならないという点が重要だと思います。

さらに疑う場合には、オーバーナイトデキサメタゾン抑制試験というものを行っていただくのがポイントになります。これは夜にデキサメタゾンを0.5 mgのみ、次の日の朝9時まで採血をして、ACTHとコルチゾールを見るところの検査です。この検査をしていただくのがスクリーニングとしては最もよいと思います。

齊藤 デキサメタゾンで抑制するのは下垂体性になりますか。

福岡 今お話しした検査は下垂体性で、0.5mgを使うのですが、副腎の場合は1 mgを同じように使い、コルチゾールが抑制されないという、同じような検査を行います。ですので、どちらかわからない場合には1 mgを使っただけであればよいのですが、いずれにしてもコルチゾールが抑制されないことが、下垂体あるいは副腎、その他のクッシング症候群を見つけるうえで使えると思います。

齊藤 ホルモン検査と、同時に画像診断も並行して行いますか。

福岡 副腎の方はむしろ画像から見つかってくる、いわゆる偶発腫のようなかたちで見つかる方も多くあります。副腎の腫瘍は2～3 cmと比較的大きな腫瘍なので、見つかりやすいのですが、下垂体の場合は多くは1 cm未満のため、造影なしで画像を撮ると

全くわからないのが一般的です。造影をしても30%ぐらいは見つからないというデータもありますので、下垂体に関してはかなり専門的な施設での画像検査をされるのがいいだろうと思います。

齊藤 クッシング症候群に加えて、サブクリニカルクッシング症候群もありますね。

福岡 サブクリニカルクッシング症候群は、クッシング徴候がないのがその特徴ですので、見つけるのは本当に難しい疾患です。多くはやはり画像から見付き、そのほとんどが副腎です。副腎に腫瘍がある方々を調べていくと、コルチゾールは自立性にちょっと出しているけれども、クッシング徴候が全くない方々になります。しかし、この方々はそのまま経過を見てみると、糖尿病、高血圧、肥満、脂質異常症、骨粗鬆症、ひいてはそれに伴う心血管イベントが起こってきます。最近ではこれらの合併症がある場合は積極的に手術を考慮するという話が出てきています。経過を観察するだけでなく、手術を含めた治療選択が必要だろうと思います。

齊藤 副腎性のクッシング症候群の場合、がんもありうるのでしょうか。

福岡 そうですね。副腎で特に大きな腫瘍、4 cmを超える場合の腫瘍ではがんが混じっている場合がありますし、その中にコルチゾールを出すクッシン

グ症候群が含まれているものもあります。ですので、がんかどうかを見るうえで、一つはCTの色、輝度、CT値が20HU以上あるという画像上の特徴が一つ、もしくは辺縁が不整であるという特徴があります。そういう場合は悪性も念頭に置きながら治療に当たる必要があるだろうと思います。

齊藤 治療ですが、手術はどうでしょうか。

福岡 副腎腫瘍に関しては比較的大きな腫瘍で、基本は手術になりますし、多くは泌尿器科の先生方に取り切っていただくことが望まれるものです。一方で下垂体腫瘍は、先ほどもお話ししましたとおり非常に小さな腫瘍ですので、見つからない、あるいは取り切れない、再発する、といったことで非常に難渋することがあります。そのサポートとして薬物療法というものがありますし、もしくは診断の時点でコルチゾールが非常に高いという方に関しては、術前薬物療法でコルチゾールを下げておくことが必要になります。こういった場合に薬物療法が適応になるかと思っています。

齊藤 薬物療法で、何か最近の進歩があるようですね。

福岡 薬物療法で主に使われているものは、副腎でのステロイド合成阻害剤、今まではメチラポンが使われていましたし、トリロスタンはそれ以前から使われていました。最近はオシロド

ロスタットという、より半減期の長い、作用の強い薬剤が承認されています。こういったステロイド合成阻害剤が副腎でのコルチゾール抑制に対して確実に効く薬として使えると思います。

齊藤 クッシング症候群でACTHに対してのアプローチも最近出てきたということでしょうか。

福岡 そうですね。下垂体の腫瘍は

非常に小さいですし、そういった腫瘍を直接ターゲットにする薬剤として、現在、パシレオチドという薬剤が承認されています。これは腫瘍におけるソマトスタチン受容体をターゲットにしていますので、ホルモンの抑制、主にACTHを抑え、そして腫瘍そのものを縮小させる効果も期待できる薬剤です。

齊藤 ありがとうございました。