

頸動脈プラークの石灰化

東京大学医学部附属病院検査部講師

大門 雅 夫

(聞き手 池脇克則)

頸動脈エコーを診ているとプラークの肥厚以外に石灰化が見られる例があります。石灰化するとプラークは安定すると思いますが、石灰化は動脈硬化の終末像、あるいは治癒過程と考えるべきでしょうか。なかなか石灰化しない例もあるのでしょうか。

<千葉県開業医>

池脇 頸動脈の動脈硬化のエコーでの評価という質問をいただきました。私もコレステロールを専門にしていますので、ほとんどの患者さんに1回は頸動脈のエコーをやっていますが、確かにこの質問の石灰化をどうとらえるかというのは、私自身も迷うことがあります。

質問に答えていただく前に、動脈硬化のことを一度おさらいしたいと思いますので、よろしくをお願いします。

動脈硬化というのは血管内皮のすき間からLDLが内皮下に浸入し、そこで酸化修飾を受けて、マクロファージがそれを貪食し、泡沫細胞になってというのがいわゆる初期像ですね。そこからいろいろと進展していく中で、質問

にある石灰化という現象も起こってくるわけですが、これはどのようなプロセスで起こるのでしょうか。

大門 僭越ながら私の知っている範囲で答えさせていただきます。まず一つは、そういった動脈硬化のリスク因子があると、血管の壁を形成している中膜の平滑筋細胞が傷害されて、骨芽細胞という骨化を進める細胞に形質転換して石灰化が進むというのが考えられています。さらに、もう一つ、もともと中膜というのは石灰化を抑制する因子を分泌して石灰化を予防するという自己防衛の働きがあるのですが、そういった因子が中膜の傷害によって阻害されて、石灰化を防ぐことができなくなって中膜が石灰化していく。この

大きな2つのメカニズムがあると理解しています。

池脇 ちょっと話はずれますけれども、よくCTで胸部、腹部を検査してみると、中高年の方で大動脈のところ白い石灰化が見えますが、あの石灰化もこの粥状動脈硬化なのか、あるいはメンケベルグ型の動脈硬化、どちらを見ていることが多いのでしょうか。

大門 CTやレントゲンで写る大動脈の石灰化は、あまり病的意義はないといわれていると思いますが、頸動脈の石灰化とはメカニズムが少し違うのではないのでしょうか。太い大動脈に生じるのは非アテローム性のメンケベルグ型の動脈硬化による石灰化です。これは血管が硬くなって弾性が低下しますが、狭窄などはきたさず病的意義は低いと考えられています。これは安心していいのですが、一方で頸動脈に発生する石灰化というのは、アテローム性の動脈硬化、いわゆる粥腫（プラーク）が形成されて、様々な心血管イベントを引き起こします。その中の一つのプロセスとして起こる石灰化ですので、安心してはいけなないのではないかと思います。

池脇 まさにそれがこの質問で、頸動脈エコーでプラークの肥厚以外に石灰化がある症例がある。その場合に、動脈硬化は最初は不安定な動脈硬化から安定化する過程で石灰化が出てくると考えていいのか、あるいはやはりち

よっと気をつける所見なのか。そのあたり、私自身も「うーん、どっちだろう」と思うことも時々あるのですが、先生は石灰化は注意すべき所見と考えられていますか。

大門 良い面と悪い面の両方があると思います。皆様ご存じのように、動脈硬化で良くないのは粥腫、特にやわらかいソフトプラークです。このような粥腫は線維性皮膜が破綻して内部が飛散し、脳梗塞や心筋梗塞のリスクになります。一方で、そのようなソフトプラークが生じて、炎症が落ち着いて安定化してくると石灰化に向かうことがあります。ですから、そういった面では治療がうまくいってプラークが安定化してくるプロセスの一つといえると思います。

一方、頸動脈に石灰化があるということは、一つは全身のいろいろな動脈に同じような不安定プラークや動脈硬化が生じている可能性がありますので、頸動脈の石灰化だけ見て病状が安定していると安心してはいけません。むしろすでに動脈硬化が生じていますので、脂質、喫煙、高血圧などの動脈硬化危険因子をしっかりと治療する必要があると思います。

もう一つ最近知られるようになってきたことは、石灰化した頸動脈の病変自体が脳梗塞を起こすリスクがあるということです。これはcalcified cerebral embolism、石灰化様脳梗塞といわれて

おり、脳梗塞の中の全体の5～6%を占めるといふ報告もありまして、意外と脳梗塞の原因として多く、注意しなければいけません。

池脇 今、先生がおっしゃったように、動脈硬化の最初の時期から安定化修復、修復といったらちょっとおかしいかもしれませんが、その中で出てくる石灰化もあるけれども、初期の病変にはあまり石灰化は出てこない。石灰化がある病変というのはけっこう肥厚の程度も強いし、石灰化以外の変化が何かあって、それ以外の変化というのがむしろリスクを上げているという意味では、石灰化を伴う病変、プラークというのは、総合的には少々リスクがあると考えたほうがいい、という理解でよいでしょうか。

大門 動脈硬化はスタチンなどの薬物治療で安定化してくると石灰化が見られる一方で、石灰化の中には安定化しているように見えて、表面に潰瘍形成や微小な血栓を伴っているような危険な石灰化病変もあります。そういった症例では脳梗塞のリスクが非常に高いといわれていますので、一概に石灰化しているというだけで安心というわけにはいきません。むしろ頸動脈エコーで石灰化を認めた場合、そこの表面に不整な潰瘍形成がないか、石灰化病変の中に低輝度な血栓を疑うような像が混在していないかなどの所見も確認し、その患者さんの脳梗塞のリスク評

価や治療に役立てることが重要です。

池脇 そうすると、石灰化をどう評価するかということに関しては、石灰化の局所だけではなく、全体に病変が混在している可能性を、よく注意して見るということが一つですね。

大門 そうですね。

池脇 質問の最後に、なかなか石灰化しない症例とありますが、これはどう考えたらいいのでしょうか。これだけで評価するのは難しいですが、石灰化しにくい病変、これは良いのか悪いのか、どうなのでしょう。

大門 これも一概にいうのは難しいと思いますが、特にもともとソフトプラークといわれる、中が黒く抜けるやわらかいプラークは、できれば石灰化したほうがプラークの破裂が防げますので、そういった点では良いかもしれませんが、ただ、一方で、もともと動脈硬化がないところに石灰化が生じてきた場合は、安定というよりは動脈硬化が起きているということですので、石灰化の変化も含めた時間的な経過も見ていただくほうがいいかと思います。

池脇 頸動脈のエコーをやるというのは、高コレステロール血症や高血圧、糖尿病などのリスクを抱えている方の動脈硬化を画像的に評価することになるので、当然何らかの治療をしてこういう評価をされていると考えられます。コレステロールの観点からいくと、スタチンを使っている患者さんで頸動脈

エコーで評価する、あるいは経時的に追っていくというケースも多いと思うのですが、スタチンと石灰化に関しては、スタチンが石灰化を促進する、あるいは逆に抑制する。いろいろな報告があるようですが、先生はどのような意見なのでしょうか。

大門 高脂血症や喫煙、高血圧などの危険因子と動脈硬化がもともとあって、そこにスタチンなどの治療によって石灰化が見られるようになるというのは、むしろ病変が安定化しているのではないかと考えています。といたすのは、動脈硬化があって、ソフトプラークなど危険度の高い粥腫が少しずつ安定化していくと石灰化が見られるようになります。以前、私自身が脳神経内科の医師と行った共同研究では、大動脈のプラークを定量化したのですが、スタチンなどで脂質異常症の治療をしっかりとすると石灰化が増えるのが

観察されました。これはむしろ将来的な脳梗塞などのイベント予防につながる治療効果と解釈しています。

池脇 ただ単に画像での石灰化を評価するだけではなく、その患者さんがどういう治療をされているのか。あるいは、石灰化以外のところにどういふ変化があるか。そういったことをすべて包括的に判断するというのでしょうか。

大門 そうですね。おっしゃるとおりだと思います。石灰化だけとらえて治療に当たるのではなくて、一つは時系列で治療によりどう変化するか。それから、その周辺の領域にさらにプラークや潰瘍形成を疑うような病変がないか。包括的に動脈硬化をとらえて治療に当たるのが重要ではないかと考えています。

池脇 どうもありがとうございます。

持続血糖測定器の測定値と血糖値の乖離

東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科主任教授

西村 理明

(聞き手 山内俊一)

間歇スキャン式持続血糖測定器 (isCGM) による経皮的細胞間液の糖測定において保険適用が拡大されました。患者さんによっては細胞間液の糖濃度と血糖値に乖離が見られます。原因についてご教示ください。

<兵庫県開業医>

山内 西村先生、よろしくお願いいいたします。持続グルコース測定器、isCGMは、専門医にとってはかなりおなじみのものですが、この概略について少し解説願えますか。

西村 糖尿病の診療における血糖コントロール指標ですが、一般的には過去数カ月の血糖変動の平均値の指標であるHbA1cが使われています。日々の細かな血糖変動を見るために、特にインスリンを使っている方では、指先に針を刺して血糖値を1日1～4回測定する、いわゆるSMBG (血糖自己測定) とHbA1cを組み合わせることで糖尿病のコントロールを行っていると思います。

しかしながら、インスリンを使っている方では、血糖値は急速に上昇・低下を繰り返します。特に危険なのが、

夜に長く効くインスリンを打っていて、そのインスリンがフラットに作用していない場合があり、全く自覚症状のない低血糖が起きている場合です。

それゆえ、連続した血糖値を測ってみようという試みが以前から行われてきました。アメリカでは1999年、日本では2010年から持続的に、皮下の間質液のグルコース濃度を測って、その値から血糖値を推測して、なおかつ24時間、曲線として血糖の変動を見ることができる、CGM (continuous glucose monitoring) 機器が出てきました。CGMが出てきてから、全く症状のない低血糖、そして高血糖が見つかるようになり、特にインスリンを使っている患者さんにおいて血糖コントロールが格段に良くなったという方は少なくありま

せん。

特に、CGMの中で一番簡易型の機器は、スマートフォンアプリでも使える間歇スキャン式持続血糖測定器（intermittently scanned CGM：isCGM）です。isCGMは2020年4月からインスリンを1回以上打っている方すべてで保険適用となりましたので、現在、普及が促進しています。

山内 血糖変動がかなりよくわかるようになった。特に低血糖の存在が明確になったのと、昔想像されていたよりもはるかに血糖変動が激しいということがわかった。このあたりが大きな有用性につながったと思います。今先生からお話がありましたように、間質液中のグルコース濃度を測定しているということで、これはあまりおなじみではないかもしれませんが、血糖値との違いについて少し解説願えますか。

西村 そもそも私たちが糖尿病の診断に使っているのは主に静脈血中の血糖値です。例えば経口のブドウ糖負荷試験を行って、血液中の糖の濃度に基づいて糖尿病の診断を行う。そして日常臨床でも静脈血中のHbA1cと血糖値を測って、その値をもとに診療を行ってきました。

24時間測定する機器に関しても、連続して静脈血中の、場合によっては動脈血中の血糖値を測定できればよいのですが（現実問題として、実はそういう機器もありますが、それはICUもし

くは研究目的で一時的に使う機器となります）、それは日常生活下での使用に耐えうるものではなく院内で使うものです。この機器を用いて日常臨床で連続的に血糖値を測るとなると、血管の中にセンサーを入れ続けることになり、あまりにも危険なために、その代替法を様々な人が検討してきました。その結果、皮下の間質液中のグルコース濃度から血糖値を推測できるのではないかということで研究が進み、実用化されてきたのですが、どうしても両者の値にはずれが生じてしまいます。

私たちの血液中の糖は、心臓から動脈血で血液が末梢に送られて、そこから間質液に入ったり、様々なところに供給されて、静脈血で心臓に戻っていくわけです。したがって静脈に比べて間質液のほうが値の変化のタイミングが一般に早くなりますし、部位によっては遅くなることもあります。さらに運動をしたのか、食後なのか等の要因によって血管中の血糖値と間質液中の濃度に、より大きな差が生じるというのが現実です。

山内 この違い、差についてはどう考えられているのでしょうか。

西村 ある程度は許容すべきと考えます。しかしその差、ずれの大きさは人によって大きく変わります。差が非常に少ない方もいますし、むくみが多いような方ではやはり差が開いてしまう。それではどうしたらよいかという

ことですが、かつては、指先で血糖値を測るSMBGという機器を用いて、その値を1日2～4回程度、CGMの機器に入力して、その差を補正しました。

昨今は、何万人ものデータを使って、血液と皮下の間質液中のグルコース濃度の差を補正するアルゴリズムを作り、皮下の間質液濃度を測って、そのアルゴリズムを使って推定した血糖値を示す。この方法を選択する機器が増えました。実際にisCGMもこの方式を取っています。

ですから、質問の医師がご覧になった患者さんにおいて非常にずれが大きいというのは、人によってはこのアルゴリズムがぴったりあてはまる方が存在するものの、中にはアルゴリズムがあまりフィットしない人がいるということだと思います。アルゴリズムを作るからには、ある程度、大人数に合う式を作らなければならないということで、どうしても外れてしまう方が存在する。

このような方では、CGMが示す値が、場合によっては100mg/dL以上ずれてしまうことがあるのは事実です。ではどうしたらよいかということですが、特に朝起きたときや血糖値の変化が少ないときに両者の差を見ただけなのが重要だと思いますので、実際に指先に針を刺して測っていただいたSMBG値とCGMが示す値がどれぐらいずれているのかというのを、使用開

始後数日見ていただきたいと思います。そしてそのずれを前提に血糖変動パターンを見ていただきたい。

山内 ただ、根本的に静脈血の血糖値か、動脈血の血糖値かというところもありますね。

西村 はい、あります。

山内 動脈血が少し入ってきたのが間質液中のグルコースでしょうから、そこのところでどちらの血糖値を将来的に採用したほうがいいのかという、根源的なものも少し入るのではないかと思います。このあたりはいかがですか。

西村 採血をするときには動脈血か静脈血を選べますが、一般にCGMのセンサーを刺す場所は腹部です。一方、isCGMの場合は上腕の裏側です。センサーを体のどこに刺すかによって先生がおっしゃったように、動脈と静脈の血液のミクスチュアの割合が微妙に異なる。したがってセンサーを刺した位置によってもその割合は変わると思います。これは私個人の考え方ですが、CGMが示す値にはある程度の誤差はあるものだとすることを大前提として使用すべきだと思います。しかしながら、CGMの一番重要な点は、血糖変動のパターンを見える化してくれるということにつきるのではないのでしょうか。実際にはその絶対的な位置が上下にある程度ずれている可能性はあるけれども、そのパターンを見て患者さんの治

療を最適化するツールである。そのようなかたちで温かく見守っていただきつつ、CGMの限界をお知りになって、患者さんも、医師サイドも、CGMがもたらすメリットを利用するようにし

ていただく。CGMはそういう機器と理解いただくのが一番良いのではないかと考えています。

山内 どうもありがとうございます。

高齢発症のリウマチ

JCHO東京山手メディカルセンター リウマチ・膠原病科部長

金子 駿太

(聞き手 池脇克則)

高齢発症のリウマチの臨床的特徴、治療の選択についてご教示ください。

<兵庫県開業医>

池脇 高齢発症リウマチ (RA) についての質問をいただきました。5～6年前にほぼ同じ高齢発症RAに関する質問をいただいて、そのときに回答された先生は、確かに増えているような実感があるけれども、まだしっかりとした疫学データはありませんというお話でした。あれから5～6年たつて、高齢発症のリウマチの患者さんは、日本では増えているのでしょうか。

金子 確かに実感として増えていて、高齢発症というわけではありませんが、好発年齢自体は以前に比べて徐々に高くなっているという現状です。おのずと高齢発症のリウマチというのも増えている状況かと思えます。

池脇 教科書的にはRAの好発年齢は、30～50代で比較的女性が多いとなっていますが、それが少し高齢化しているということですね。

金子 はい、そのとおりです。

池脇 もちろん日本は高齢社会になってきましたけれども、疾患の好発年齢というのが、ずれていくものなのでしょうか。

金子 実際、なぜずれているかというところは、はっきりとわかっていないと思います。リウマチ自体が遺伝的な素因と環境因子、その2つを主軸に発症するといわれていますので、遺伝的素因については大きく変わらないとすれば、何らか環境因子という点で生活スタイルなどを含めて少し変化が起因している可能性はあります。それでも詳細なことは、まだわかっていないと思います。

池脇 高齢発症の関節リウマチとは60歳以上と考えてよいですか。

金子 そのとおりです。

池脇 そういった方と、従来の若年

発症のリウマチの患者さんの臨床的な特徴はどうなのでしょう。

金子 典型的にはRFだったり、抗CCP抗体と呼ばれる自己抗体が陽性になってくるのが関節リウマチですが、高齢発症の方ではそれが陰性であることがしばしばあります。また、鑑別としてリウマチ性多発筋痛症であったり、RS3PE症候群といった、その他自己免疫疾患との鑑別が必要で、常にその3疾患を念頭に入れながら検査を進めて診断、治療を行っているのが現状です。

池脇 私も一般的な高齢者の入院を見ていると、それほど頻繁ではないにしてもリウマチ性多発筋痛症やRS3PE症候群などの患者さんが入院してきます。そういう場合にはRAとの鑑別をととても注意していますが、RAが疑われた場合の高齢者においては、逆も真なりというか、きちんとそういった病気の鑑別が必要だということですね。

金子 そのとおりです。実際にリウマチであれば第一選択薬はメトトレキサートという薬になるのですが、リウマチ性多発筋痛症やRS3PE症候群というのは第一選択薬はステロイドです。そこで大きく治療に差が出てきますので、診断の時点で非常に重要になってきます。実際に診断で重要なのは、特にリウマチ性多発筋痛症であれば大関節を罹患することが多いということと、急性発症が典型的な発症形式ということで、リウマチとははっきり区別で

きる点になります。また、RS3PE症候群については、四肢の浮腫が出るのである程度鑑別がしやすいかと思います。

池脇 患者さんに聞くと、リウマチ性多発筋痛症では急に首とか肩が痛くなって、寝返りも打てないという急性発症の方。リウマチは、どちらかというと徐々に手のこわばりあたりからゆっくり進行してくるので、現病歴で区別できるかと思っていましたが、高齢者の場合は比較的急速、急性な発症の仕方をする方もいるのですか。

金子 おっしゃるとおりで、リウマチ性多発筋痛症といわゆる血清反応が陰性の関節リウマチというものはしばしば併存しているというか、なかなか区別ができないことがあります。リウマチ性多発筋痛症と思っていたところ、経過を見ていくと徐々に末梢の関節、いわゆる手指の関節炎が出てきたり、手指の滑膜炎が出てきたりして、これは実はリウマチだったのかなと、途中で診断が変わったりすることがあります。

池脇 専門ではない医師にとっては、現病歴あるいは抗CCP抗体陽性が陰性かあたりで見当をつけるのですが、抗体が陰性で比較的急性発症となると、実際に関節炎、骨破壊があるかどうか、そのあたりを調べるのですか。

金子 おっしゃるとおりで、リウマチ性多発筋痛症であれば基本的に末梢関節炎はないことが原則になるので、

それがあある場合にはどちらかというとりウマチのほうを強く疑っていくという流れになります。

池脇 このあたりは治療が全然違いますから、とても大事ですね。

金子 そうです。

池脇 治療の話になりますが、5～6年前から生物学的製剤、あるいは違うタイプの経口薬がいろいろと出てきたようです。まず、治療の基本はいわゆる合成の抗リウマチ薬なのでしょう

金子 現状の日本リウマチ学会、欧州リウマチ学会等を含めて、第一選択薬はいわゆるcsDMARDsと呼ばれる経口の免疫抑制剤および調整剤になります。

池脇 具体的にはメトトレキサートになるのでしょうか。

金子 第一選択薬はメトトレキサートです。日本ではその他、サラゾスルフアピリジンやブシラミン、イグラチモドなどがファーストになってきます。アジア人では急性の間質肺炎が副作用として多く見られたということから、日本ではほぼ使われていませんが、レフルノミドという薬剤も欧州のリウマチ学会のガイドラインでは推奨されています。

池脇 通常の若年型のリウマチ患者さんは、一般的にTreat to Targetで寛解をめざすというのが従来の考え方だと思いますが、高齢者も基本的には同

じでしょうか。

金子 はい。メトトレキサートはそれ自体だけでも寛解を望める薬剤ですし、あとは生物学的製剤やJAK阻害薬等を含めた併用により相乗効果があったり、生物学的製剤であれば、いわゆる中和抗体を作りにくくするような効果もあるので、メトトレキサートは可能な限り入れていくのが現状です。

池脇 高齢者となると、腎障害だったり、あるいは併存する合併症があって、なかなか使いづらいというケースも多いのでしょうか。

金子 大いにありまして、メトトレキサート自体はeGFRが60未満であると慎重投与、30以下であると禁忌という薬剤なので、基本的には6～8mgで導入する薬剤ですが、場合によってはそれよりもさらに低い用量で導入することもあります。

池脇 患者さんの背景で、基本的には可能な範囲でメトトレキサートを使って、ある程度それで経過を見て、よければいいのでしょうか、まだ不十分だというときの、次の手は何なのでしょう

金子 またcsDMARDsを加えるという選択もあるかもしれませんが、非常に活動性が強ければ、ガイドラインとしては生物学的製剤もしくはJAK阻害薬を入れるという流れになっています。

池脇 生物学的製剤のターゲットというのはTNFとIL-6の受容体の2つ

がメインなのでしょう。

金子 あとは、アバタセプトと呼ばれるT細胞を狙った薬剤もあります。

池脇 どれを使っていくのかは、基本的に患者さんの状況などを見ながら使っていて、生物学的製剤の効果は立証されているのでしょうか。

金子 はい。生物学的製剤はかなり効果の高い薬剤として臨床試験等、実臨床等で証明されている薬剤ですので、使わなければいけないときには高齢者でも使っていくという流れになります。

池脇 JAK阻害薬は比較的新しい薬だと思うのですが、これはどういう薬なのでしょう。

金子 経口の分子標的薬です。リンパ球のJAK-STAT経路を抑え、広範なサイトカインを抑制できる薬剤で、現在、生物学的製剤に比べて、骨破壊や臨床的な活動性を有意に抑えられる可能性があり、生物学的製剤を上回る効

果を期待されている薬剤でもあります。

池脇 今言われた薬は高齢者だけではなくて、従来の若年のRAの方にも使えるという意味では、高齢者も含めて治療のオプションが増えてきていますね。

金子 非常に増えてきています。JAK阻害薬が5種類、生物学的製剤が既存のものが8種類（2023年4月現在は9種類）、バイオシミラーが3種類なので、全部で16種類あります。こういったところでPhase IIで選択肢になってくるので、その使い分けについては、私なりに考えはあるのですが、今日の短い時間では全く伝え切れない部分ですので、もしそういった高齢者等でお困りの方がいれば、JCHO東京山手メディカルセンターのリウマチ・膠原病科までご紹介いただけたら幸いです。

池脇 ありがとうございます。

肛門挙筋症候群

湘南慶育病院副院長

前田 耕太郎

(聞き手 山内俊一)

肛門挙筋症候群による肛門痛についてご教示ください。

<神奈川県開業医>

山内 前田先生、肛門の痛みですと、普通、裂肛や痔をイメージしますが、専門的にそのあたりを調べて異常がなかった場合、次に何を考えるかということですが、肛門挙筋症候群といったケースは多いものなのでしょうか。

前田 非常に少ないです。直腸肛門痛を表すのは、先ほど先生がお話しになったように肛門疾患が一番多いのですが、ただ、炎症性腸疾患があったり、前立腺炎があったりするのです。前立腺炎は泌尿器科の病気ですが、実際、前立腺を診察するときは肛門から診察しますので、その辺を痛がりやすいです。

山内 あと、尾てい骨が痛いという話もよくありますね。

前田 そういう症状でいらっしゃる方もいます。

山内 なかなか難しいかもしれませ

んが、まずはそういった鑑別をしている中で、肛門挙筋症候群は先ほど少ないといわれた中では多いものなのでしょうか。

前田 いいえ、やはり少ないです。ただ、痛みが非常にしつこいので、患者さんを診察される医師はなかなか苦勞されることが多いと思います。

山内 痛みの特徴はどういったものなのでしょうか。

前田 ぼんやりした鈍痛もしくは直腸の奥の押されるような痛み、立位や臥位よりも座位で悪化するのが特徴的です。

山内 排便による増強や誘発はありますか。

前田 実際にはあまり言われていないですね。

山内 特徴的な痛みはそういったあたりで、しかもしつこいのですね。

前田 はい。慢性の痛みといわれていますから。実は直腸肛門痛を表す疾患というのは、機能的直腸肛門痛というように、機能的の消化管障害を規定するRomeIV診断基準、イタリアのローマの4番目のバージョンと理解していただくといいと思うのですが、そこで機能的の直腸肛門痛を定義しています。それには3種類あって、肛門挙筋症候群はそのうちの一つです。あとの2つも鑑別しなければいけないのですが、それは痛みの特徴が違います。持続時間や肛門診察で圧痛があるという異なる特徴があるので、それで機能的の直腸肛門痛を分けています。

山内 具体的にはどういったものがあるのでしょうか。

前田 機能的の直腸肛門痛の1つ目は肛門挙筋症候群、今お話ししているものになり、2つ目に非特異性の直腸肛門痛というものがあります。3つ目は、これは時々耳にする病気だと思いますが、消散性の肛門痛でこれは一過性の肛門痛です。肛門挙筋症候群は30分以上の継続する痛みや、繰り返す痛みというところで非常に違うため、ここでまず鑑別はできると思います。

山内 消散性というのは消えて散るのですか。そういう感じの一過性で、時々出てくるのですね。

前田 はい。これはやはり痛いです。

山内 さらにあるのですか。

前田 もう一つの非特異性直腸肛門

痛と、肛門挙筋症候群との痛みの特徴の違いは、肛門挙筋症候群は肛門指診を肛門挙筋、恥骨直腸筋あたりでやることがあるのですが、肛門をフックして恥骨直腸筋あたりを押さえると圧痛がある。ただ、非特異性の直腸肛門痛はその圧痛がないのが特徴なので、それでその2つの痛みを分けることができます。

山内 ただ、さらに漠然としたところもあるような感じになりますね。肛門挙筋症候群に絞ると原因はどういったものが考えられるのでしょうか。

前田 今の段階では基本的に原因不明とされているのですが、それに関連しているのは肛門挙筋の痙攣や肛門括約筋の収縮です。肛門静止圧というのがあり、肛門の圧力を測る機械で肛門の締めりぐあいを測ることができます。それが強く締まっていることが一つの関連とされていますし、もう一つは排便の協調運動障害と絡んでいるのではないかと考えられています。

山内 協調がうまくいかないということでしょうか。

前田 はい。肛門はcontinenceを保つために通常締まっているのですが、いきんで排便すると肛門は開くのです。人間は肛門を随意的に開くことができない。これは反射的に開くのです。その反射というのがいわゆる協調運動でそれがうまくいかない。時々便秘の患者さんでいきめばいきむほど肛門が締

まってしまうという人がいるのです。そうすると、患者さんは便秘として来ますが、実は協調運動障害がベースにある。そういうものとも関連があるとされています。

山内 それはけっこう苦しい痛みになりそうですね。

前田 そうですね。

山内 実際の機能としては、先ほど少し出てきました、肛門挙筋の痙攣状態なのです。

前田 そう考えると理解しやすいと思います。

山内 機能性の胃腸障害とも少しかぶるところがあるのですか。

前田 そうですね。ですから、Rome IV診断基準では上部消化管はそういう部分の定義をしていますし、通常、食道や胃では、そういうものが一般的には知られています。頻度は決して多くはないのですが、直腸肛門の機能障害も、ある意味非常に典型的な一つと言っていいと思います。

山内 この病態は、昔は放置されたかもしれませんが、自然に治るものだったのでしょうか。

前田 いいえ、やはり痛みがしつこくて、原因がはっきりしていない。関連している病態はこうだろうとはわかっているのに、原因がはっきりすると治療方法も出てくるのですが、それがわからないので、いろいろなことが試されています。ですから、治療方法と

しても、先ほどお話ししたような痙攣とか強い収縮、協調運動を改善するような治療方法になってくるのです。

山内 具体的にはどのようなものが使われているのでしょうか。

前田 ちょっと皆さんピンと来ないかもしれませんが、肛門の括約筋というのは吊られていますので、それを吊っている肛門挙筋をマッサージすると非常にいいとおっしゃる医師が多いです。本当に緊張を解く感じでやる。あとは、バイオフィードバック療法、バイオフィードバック訓練という、肛門を締めたり、リラックスしたりする運動を、筋電図とか圧力のモニターで見ながらトレーニングする治療方法があります。今の2つは緊張をとるという治療になりますし、あとかなりいいのは座浴です。お尻をお湯につけてしまう。私などはよく「ゆっくりお風呂に入ってください」とお話しするのですが、座浴は肛門の痛みに関してはかなりいいです。あともう一つは、緊張をとるという意味でジアゼパムなどの筋弛緩作用を使うこともあります。

山内 何となくメンタルで症状が出るのかなというイメージもありますが、抗不安薬といったものはあまり効果はないのでしょうか。

前田 患者さんによってはそれを使われる医師もいますし、使うことも多くはないです。ですが、肛門挙筋症候群の患者さんは痛みが辛いわけなので、

抗不安薬でそれをとるのはちょっと順番が逆な治療になります。どうしてもそういう不安を持っていらっしゃる方には使うこともあります。必ずしも治療薬として使うわけではないです。

山内 バイオフィードバック療法の有効性はいかがでしょうか。

前田 有効性というのはなかなか数字で出てきていないのです。ですから、どのくらい効くということははっきり言えないのですが、バイオフィードバック療法は効果があるという報告はかなり多いです。

山内 マッサージはそれに比べると自分でもできると考えてよいのでしょうか。

前田 慣れればできるのでしょうか

れども、なかなか自分でお尻の穴に指を入れてマッサージするというのは難しいので、やはり医師のところに行って、肛門指診でマッサージすることになります。

山内 少し長い目で付き合ったほうがいいということもありますね。

前田 おっしゃるとおりで、患者さんとも長い目で付き合っていかなければいけない病気だと思いますし、患者さんは、先ほどありましたように、抗不安薬などがどうかというぐらい、痛みに不安を持っています。ですから、実際に痛みに対してしばしば鎮痛剤を使うこともあります。

山内 どうもありがとうございました。

皮膚非結核性抗酸菌症

牧田総合病院皮膚科部長

北見 由季

(聞き手 池田志季)

皮膚非結核性抗酸菌症についてご教示ください。

<東京都勤務医>

池田 皮膚非結核性抗酸菌症についての質問です。よく肺などで非結核性抗酸菌症というのは聞きますが、この場合は皮膚にすみついて、どのような症状が出てくるのでしょうか。

北見 皮膚非結核性抗酸菌症は臨床的に多彩な症状です。主に小さな外傷を契機として、そこから感染することが多いといわれています。もともとこの菌は海や川、土壌など自然界に広く生息しているため、健康人でも感染する可能性が十分考えられます。

池田 小さな傷から、そこが膿んできたり、潰瘍になったりするのでしょうか。

北見 臨床的な特徴としては、浸潤性紅斑といって、赤く硬く盛り上がってきたり、結節、膿瘍などを生じます。進行すると皮膚潰瘍を呈することもあります。

池田 多彩な感じですね。

北見 そうですね。この疾患自体は頭の片隅に置いておかないと、なかなか鑑別するのが難しいと思います。

池田 そうですよ。例えば外傷部位に膿瘍とかができて、それから丘疹性に広がっていく場合は、リンパ管を通ったりとか、そういうことになるのでしょうか。

北見 リンパ管型という臨床型もあります。リンパ管に沿って列序性に結節が並んでみられます。1カ所にとどまっている場合は固定型と呼びますが、いずれも深在性皮膚真菌症でもみられます。

池田 そういう意味では、1カ所だけだと思って軽く考えないほうがいいということですね。

北見 はい。

池田 小さな外傷で起こるといこう

とですが、どのような方がなるのでしょうか。

北見 日和見感染、例えばステロイドや免疫抑制剤を使用している患者さんに生じることもあります。肺の非結核性抗酸菌症は呼吸器感染症としても有名ですが、肺病変から播種性に皮膚に生じる例もあります。しかし通常皮膚科で拝見するケースは、健常人の方で外傷から感染して受診されることが多い印象です。

池田 小外傷、それから水や土壌といえますと、農作業や水槽の清掃などになるのでしょうか。

北見 皮膚非結核性抗酸菌症の原因として代表的な *Mycobacterium (M.) marinum* という菌があります。これは水の中に生息しているので、熱帯魚を飼育している方、魚を扱う仕事に従事している方に感染します。例えば水槽の掃除をしているときに手に擦過傷を負って、その傷から菌が感染することがあります。

池田 あと小さな手術でも起こりうるのでしょうか。

北見 手術器具などを介しての感染も報告されています。その場合は結節、膿瘍などを生じることが多いです。また温かい環境で育つ菌として *M. avium* は24時間風呂で感染したという報告があります。

池田 ちょっと怖いですね。多彩な症状ですが、それを疑って診断すると

なると、やはり培養ですか。

北見 はい。

池田 どのような検体をどのようにして培養していくのでしょうか。

北見 培養は抗酸菌培養が主体になります。病変部からの滲出液や膿から培養します。皮膚科の場合は皮膚生検という検査を病理組織診断とともに行うケースが多いのですが、その時は採取した検体を半割して、皮膚組織で培養検査を行うと菌を検出しやすいかと思います。培地は小川培地、液体培地を使用しますが、通常は検体を検査室に提出して培養検査を行ってもらいます。

池田 菌の中にもいろいろなサブタイプがあるとうかがったのですが、どのようにして判定するのでしょうか。

北見 非結核性抗酸菌は生物学的特徴から培養に1週間以上かかる遅発育菌と、1週間未満の迅速発育菌に大きく分かれています。集落が得られないと菌種の同定ができないもので、菌のコロニーが得られたら、DNA-DNAハイブリダイゼーション法、あるいは質量分析法などを行い菌種の同定を行います。それでもわからないときは、特定の機関に依頼をしてPCR検査をお願いすることもあります。

池田 なかなか難しいようですね。それで診断がついて、今度は治療ということになりますが、菌のタイプや薬剤感受性などを調べることはできるの

でしょうか。

北見 薬剤感受性を調べることも可能です。ただ治療についてはガイドラインがないため、抗菌薬を2～3剤組み合わせると多剤併用で投与することが多いです。

池田 具体的にはどのようなものを選ばれるのでしょうか。

北見 抗菌薬の種類としては、クラリスロマイシン1日800mg投与を基本とすることが多く、そのほかミノサイクリン、キノロン系抗菌薬を組み合わせます。その他抗結核薬で、リファンピシンやイソニアジドを併用するケースもあります。

池田 それらの薬が有効かどうかという判定は、どのくらいの期間で行っていくのでしょうか。

北見 なかなか検査で判定することが難しいのですが、抗菌薬を3カ月から長くて6カ月以上内服しているケースもあります。皮膚の場合は臨床的な症状の経過が見られますので、結節が平坦になってきたか、紅斑が消失してきたか、疼痛がなくなってきたか、そうした臨床経過を合わせて判断することがよいと思います。

池田 例えば、それが本当に非結核性抗酸菌症による皮膚症状かわからないですが、しこりが残ったり、潰瘍がそのまま残っていたりしている場合は、例えば外科的に切除してみることはあるのでしょうか。

北見 病変部が小さい場合は外科的切除も一つの方法だと思います。あとは発育至適温度が低い*M. marinum*、*M. chelonae*、*M. abscessus*などは使い捨てカイロなどを用いた温熱療法を併用しますと、比較的良好な経過を得られる例があります。

池田 温めると発育しないから、死んでいくだろうということですか。

北見 そうですね。ただ菌種によっては40度、42度でも発育する菌があるので、やはり菌種まで同定するのが治療に向けてはベストかと思います。

池田 逆に増殖を助長してしまう場合もあるということですね。具体的に温熱療法というのはどのようにされるのですか。

北見 市販で売っている使い捨てカイロをタオルやガーゼなどにくるみ、病変部に直接あてていただきます。だいたい20分ぐらいを1日2～3回あててもらいますが、低温熱傷には十分気をつけて行っていただくよう指導しています。

池田 その長さでいいのですか。イメージとして一日中あてていなければいけないのかと思いました。

北見 一日中ですとやけどの心配がありますので、自分で熱いと感じたらとっていただくようにしています。

池田 1日20分ぐらいを2回か3回ぐらいやっていくのですか。

北見 はい。

池田 十分患者さんもできることですね。

北見 そうですね。

池田 長期的な予後ですが、例えば1回治療して、症状がなくなればやめてしまうのですが、菌が隠れていて、また症状が出てくることは、けっこうあるのでしょうか。

北見 菌種までしっかり同定できていれば、ある程度の目安を立てて治療ができると思います。しかし、なかなか菌種が同定できていない場合、やみくもにいろいろ抗生剤を投与しているうちに軽快し、数カ月後に再燃、あるいは別の部位に発症するケースも経験したことがあります。治癒をどう判断するかは難しいので、外来で少し経過を見ながら判断するということかと思えます。

池田 これで終わりですと言ってしまわないで、また何カ月したら来てください、みたいな感じですね。

北見 そうですね。内服が終わってから半年ぐらいは経過を見させていただくことがあります。

池田 また診断のところに戻るのでありますが、菌種によっては皮膚以外の臓器の感染も調べる必要があるのでしょうか。

北見 *M.avium*、*M.intracellulare*、*M.fortuitum*という菌は呼吸器感染症が多いので、胸部のレントゲンや喀痰

検査も場合によっては行ったほうがいいと思いますが、こちらも臨床症状を見て判断するのがいいと思います。

池田 そういった意味からも菌種同定というのは本当に必要なことですね。

北見 そうですね。

池田 イメージとして、膿がたくさんあったり、あるいは皮膚切片だったら培養で出やすいかもしれないとおっしゃったのですが、場合によっては繰り返し検査していかなければいけないものなのでしょうか。

北見 意外と1回だけでは菌種同定まで至らないというか、集落が得られないことがよくあります。なので、数回にわたって検査をしていただくのがよいと思います。あと抗酸菌培養だけではなく一般細菌培養、真菌培養も同時に行うと、どこかの培地で集落が生育することもありますので、可能な限り複数の培養を提出するといいいでしょう。

池田 確かに日和見感染ですから、ほかの真菌症とか、一般細菌の感染も考えなければいけないですね。

北見 はい。

池田 抗酸菌だけではなくて、一般細菌の培養と真菌培養もやっておく。そうすると見逃しがないだろうということですね。

北見 はい。

池田 ありがとうございます。

多汗症

池袋西口ふくろう皮膚科クリニック院長

藤本 智子

(聞き手 池田志孝)

過度の緊張や熱感時に、手や腋窩、全身に多量の発汗を認め、仕事や学業（試験等）に支障をきたすことがあります。近年、ソフピロニウム臭化物が保険収載され、市販品では塩化アルミニウム化合物含有の粉剤（ベビーパウダー等）があります。これらの制汗作用のメカニズムと、漢方薬等、内服薬で効果的なものがあればご教示ください。

<大阪府開業医>

池田 藤本先生、多汗症には例えば、手、足の裏、腋窩、全身とありますが、ソフピロニウムとはどんな薬なのでしょうか。

藤本 多汗症でお悩みの人は、手足や、ほかのところも合併している人などいろいろいますが、まずはわきの下の薬が出てきたということで、今、充実してきています。以前は塗り薬は塩化アルミニウムだけだったのですが、2年前にソフピロニウムが、今年はグリコピロニウムの汗拭きシートタイプの塗り薬が出てきました。保険適用なので、第一選択はその薬を使うようになっています。

池田 ソフピロニウム、グリコピロ

ニウムはわきの下の薬でしょうか。

藤本 今のところはわきの下ですが、機序から考えるとエクリン汗腺のM3受容体をブロックする薬なので、全身の汗にも効くはずですが、外用薬といっても、塗ると血中に行くので、今のところはわきの下の部位のみ、ということになっています。

池田 以前から塩化アルミニウムの製剤が使われていますが、これは手と足の裏なのでしょうか。

藤本 塩化アルミニウムは物理的に汗腺にふたをするものなので、部位の指定はありません。なので、どこの部位の汗でも使えるのですが、わきの方だと約半数ぐらいの方が使えなくなる

というぐらい刺激的なので、その辺が使いにくいですね。薬ではない、院内で作る処置薬というカテゴリーになっています。

池田 汗が出てくるところにふたをするというのは、少し乱暴ですね。

藤本 そうなのです。

池田 ソフピロニウムは抗コリン薬ということですが、例えばわきの下に塗ると、それが汗の腺を通じて入っていくのでしょうか。それとも表皮から中に入っていくのでしょうか。

藤本 これは汗腺を通じてではなく、表皮から入って真皮にある汗腺の分泌部にある受容体にくっつくという構造です。面積が広ければ広いほど、その周りに血管もあるので、血液中に移行するという薬剤です。

池田 特異的に汗腺から入るのではなく、表皮から全体に入っていくのですね。ということは、規定されている用量を超えて広い面積に塗ると危ないのでしょうか。

藤本 そうですね。治験のときも少なからず全身の抗コリン作用が出る例があり、多いのは全身の汗が減る、口が渇く、目がまぶしい、尿閉といった全身への作用も出ます。また、塗り薬の特性で、誤って塗った手で目を直接さわってしまったがゆえの目のまぶしさとか、散瞳というような副作用も見られています。

池田 安易に自分の好きに使うこと

はかえって危険ですね。

藤本 そうですね。塗り薬は使いやすくて、いろいろな場所に塗りたいのですが、そういうことを考えて、用法・用量を患者さんにお伝えすることはとても大事です。

池田 それほどよく効果が出るのですね。

藤本 はい。効果はありますね。

池田 このゲルは1日何回ぐらいつけるのでしょうか。

藤本 1日1回、いつでもいいです。

池田 2回塗ってはいけないということですね。

藤本 そうですね。

池田 例えば患者さん自身のライフスタイルですごく汗をかいてしまう場合は、その前に塗るというイメージなのでしょうか。

藤本 すぐに十分に効果が出るわけではなく、毎日2週間塗ってもらうことで定常状態になるように設計されています。患者さんには急な用事の直前ではなくて、前々から毎日塗ることを伝えてもらうといいと思います。

池田 逆に患者さんが効果を実感するまでに2週間ぐらいかかるという話もしなければいけないのですか。

藤本 そのとおりです。

池田 なかなか難しいですね。患者さんは焦って何回も塗って、早く効果を出そうと思ってしまうでしょうね。

藤本 夏はけっこう汗が出るけれど

も、秋・冬は少なくなるので、その辺は自分で調節もできるという利点もあると思います。

池田 質問にあるように、症状が全身に出る場合は漢方薬や内服薬があるのでしょうか。

藤本 全身の場合は、今のところは抗コリン薬の内服薬が一番の選択肢と考えます。プロパンテリン臭化物という薬は保険適用です。内服の漢方薬に関しては、経験上、効果にムラがあるというか、効果が乏しいという印象で、人によって、高齢の方や寝汗に効く場合がありますが、若い方の原発性の多汗症にはほぼ効かないですね。

池田 プロパンテリン臭化物はどのようなものなのでしょうか。

藤本 多汗症の人が、四六時中ずっと悩んでいる、困っているというわけではなかったりしますので、その患者さんのライフスタイルに合わせ、プロパンテリン臭化物は5時間ぐらい効く薬なので、お仕事の人は朝・昼にのんだり、たまに人に会う前にのんだり、頓服でのんでいただく方法がいいと思います。

池田 何かのイベントの前へのむということですね。

藤本 はい。

池田 この場合は内服してどのくらいで効果が出るのですか。

藤本 内服後、だいたい1時間ぐらいで効果が出てくるのですが、食事の

影響をかなり受ける薬剤なので、食後で効かない場合は空腹時にのんでいただくのがいいと思います。

池田 その辺も指導が必要ということですね。禁忌とか副作用には、どのようなものがあるのでしょうか。

藤本 抗コリン薬なので、緑内障の中でも閉塞性隅角緑内障は禁忌です。眼科に一度ご確認ください。あとは前立腺肥大症の方は尿閉になってしまうので禁忌となっています。あとは副作用として、口が渇く、目が乾く、汗も乾く、眠気なども起こるので、事前に指導をお願いします。

池田 車の運転等は危ないですね。

藤本 はい。

池田 もう一つ、塩化アルミニウムについて、我々はよく院内調剤で作っていますが、この質問では市販品とあります。これはどのようなものなのでしょうか。

藤本 世の中には制汗剤がかなりあふれていますが、塩化アルミニウムの成分を含んだ製品が主なものです。ただ、濃度が低かったりすると、多汗症の人の汗を止めるにはちょっと不十分なものになります。ただし、かなりプラセボ効果が大きい疾患ですので、汗の量がそこまで多くない人はそういうのを使って安心して汗が減るという効果も期待できるため、軽い人は市販品で対応可能な人もいます。

池田 こういったものは一般的には

どの部位に使っているのでしょうか。わきの下なののでしょうか。

藤本 患者さんによって、汗に対してのターゲットの製品もあれば、なおいに対してのデオドラント剤という製品もあるので、わきは多いと思いますし、胸とか背中とか、そういういろいろなところに使っている人も多いと思います。あと、靴の中にかけてにおいをとるなど、けっこういろいろな使い方がされているようです。

池田 逆にいうと、どういう使い方をされるかわからないので薄くしてあるという感じなののでしょうか。

藤本 それも十分あると思います。

池田 先ほどお話に出た刺激はないのでしょうか。

藤本 日本で売られている市販のものに関してはあまり刺激はないと思います。

池田 プラセボ効果がかなりあって、汗というよりは、どちらかという、なおいに関して使っている方が多いかなというイメージですね。

藤本 そうですね。エチケットというかたちですかね。

池田 最近、手の多汗症に治験が行われているのでしょうか。

藤本 手は困っている人が多いのですが、今まで塩化アルミニウムと、イオントフォレーシスという保険適用の治療の器械はあるのです。ただし、手

に対しての塗り薬の治験が終わっている状況ですので、近い将来、世の中に出てくると思います。

池田 期待される一つですね。手の多汗症の手術がありました、今は行われないのでしょうか。

藤本 胸部交感神経遮断術という手術ですね。主に重症の手の多汗症に対して行われる最終的な手段なのですが、やはり神経を切ると不可逆性で元に戻らないので、一番問題になるのが代償性発汗という、ほかの場所から多量に汗が出てしまうという副作用です。なので、最終的にこれを選ぶ人は今もいますし、やっている施設もあると思いますが、十分なインフォームドコンセントのうえに行うようにガイドラインでも記載されています。

池田 手の汗は良くなったのだけでも、ほかに汗をかいてしまうということですか。

藤本 術後とても汗をかく人がいるのです。

池田 よく説明しておかないと、患者さんはすごく不満を感じますよね。

藤本 そうですね。こんなはずではなかったという人も中にはおられますし、十分理解したうえでやっている人にとってはとても快適になるというような、事前の覚悟というか、そういうところが大事なものだと思います。

池田 ありがとうございます。

带状疱疹ワクチン

奈良県立医科大学皮膚科教授

浅田 秀夫

(聞き手 池田志孝)

带状疱疹ワクチンについてご教示ください。带状疱疹が治癒した患者さんに2回目の発症を予防する目的で接種する場合、1回目の带状疱疹からどれくらいの期間をあければいいでしょうか。

一度带状疱疹になればワクチンよりも強い追加免疫効果が期待でき、数年もつように思いますが、早めに打つべきなのでしょうか。

<福島県開業医>

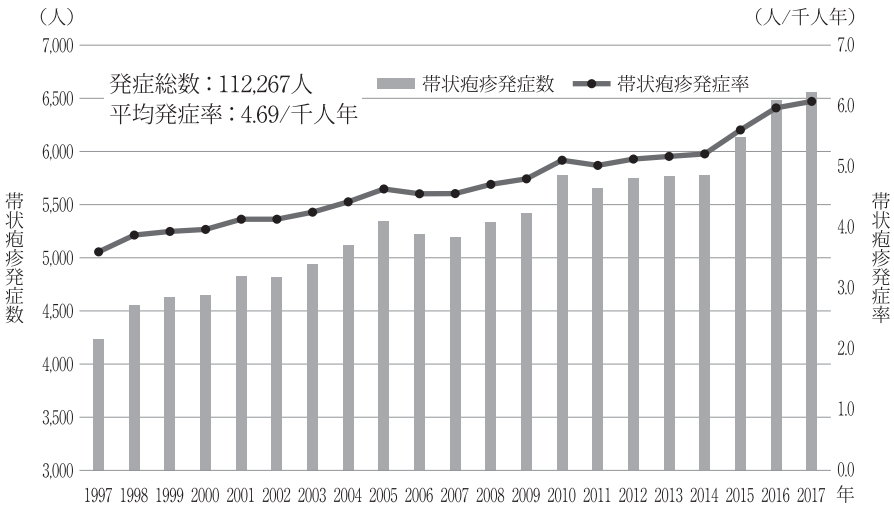
池田 浅田先生、带状疱疹ワクチンについての質問ですが、その前に少しうかがいたいことがあります。最近带状疱疹の患者さんが増えているのではないかという話が出てきていますが、これは新型コロナウイルスやワクチンとの関係があるのでしょうか。

浅田 带状疱疹の患者さんは確かに増えてきています。疫学データから右肩上がりが増えてきているという報告があります(図1)。ただ、最近、新型コロナウイルスの影響で带状疱疹が増えているのではないかというお話をうかがうことも多いのですが、これに関しては今のところはっきりしていません。外山先生らが宮崎県で大規模な疫学調査

を進めておられますが、そのデータからは特に新型コロナがはやりだしてから増えているというわけではなく、もっと以前から右肩上がりが増えてきており、その傾きは新型コロナの流行以降もあまり変わっていないとおっしゃっていました。

带状疱疹が増加してきている要因の一つとして、2014年に水痘ワクチンが子どもに定期接種されるようになって水疱瘡の流行が激減したことがあげられます。水痘ワクチンの定期接種化を境にして带状疱疹の発症率が確かに上がってきているというデータがあります。特にお子さんと接する機会が多い20~40代の子育て世代の带状疱疹の増

図1 帯状疱疹発症数と発症率の年次推移



外山望：帯状疱疹大規模疫学調査「宮崎スタディ（1997-2017）」アップデート
IASR Vol. 39 p. 139-141：2018年8月号

加が目立っています（図2）。

池田 帯状疱疹になる高齢者はすでに体の中に水痘のウイルスが入っていますね。そして、小児が水痘になると、その水痘を吸い込み、それで免疫がブーストされるというイメージなのでしょうか。

浅田 おっしゃるとおりです。身の回りに水痘の流行があるたびに水痘ウイルスに暴露される。すでに免疫をある程度持っているのですが、ウイルスにはかからないのですが、ウイルスに暴露されるたびに免疫が上がって、体の中に潜んでいるウイルスの活動を抑えてくれて、

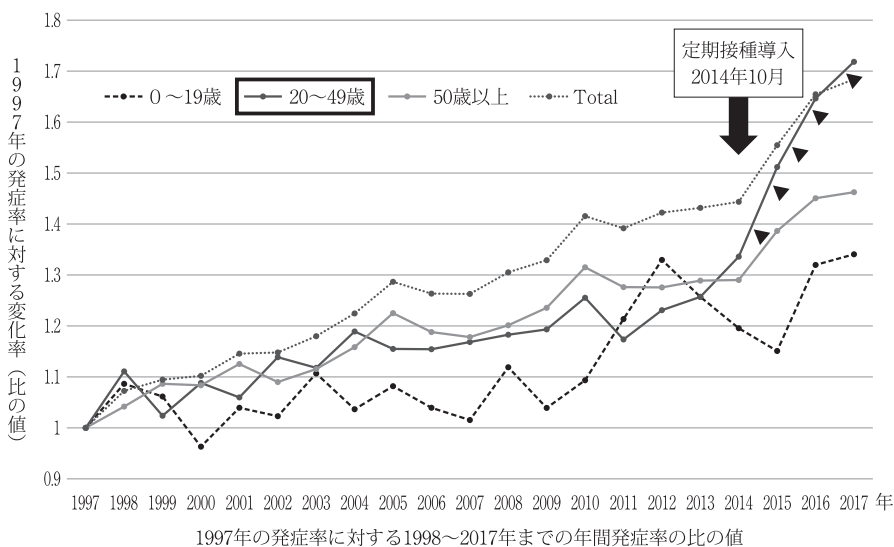
帯状疱疹にはならないで済んでいると考えられます。

池田 では新型コロナウイルス関連というよりは、小児の水痘ワクチン接種のほうの影響が強いのではないかと、そういう考えですね。

浅田 そのとおりです。近年、帯状疱疹が増えてきているもう一つの大きな理由は、やはり高齢化してきていることがあげられます。帯状疱疹は高齢者に多い疾患ですので、人口あたりの高齢者の割合が大きくなるほど患者が多くなります。

池田 高齢化と水痘ワクチンですね。

図2 水痘ワクチン定期接種が带状疱疹発症率に及ぼす影響



外山望：带状疱疹大規模疫学調査「宮崎スタディ（1997-2017）」アップデート
IASR Vol. 39 p. 139-141：2018年8月号

先生方がいろいろ調査されて、带状疱疹になりやすい人というのを報告されていますが、最近新型コロナウイルスのことで抗体や細胞性免疫など、報告があるなかで、実際に带状疱疹になりやすい方はどういう状態になっているのでしょうか。

浅田 高齢者になればなるほど带状疱疹になりやすいというのはわかっているのですが、実際、小豆島でたくさんの人についてこのウイルスに対する免疫を調べてみたところ、ウイルス特

異的な抗体はあまり変わらないのですが、ウイルスに対する細胞性免疫、すなわちT細胞性免疫は加齢に伴ってどんどん低下してくるというデータが出ました（図3）。それによりウイルスに対するT細胞性免疫が带状疱疹の予防には非常に重要であるということがわかっています。

池田 新型コロナウイルスと同じように抗体ばかり調べていても意味がないのですね。

浅田 おっしゃるとおりです。やは

り細胞性免疫が重要だと思います。

池田 ちなみに、細胞性免疫はどのように調べたのですか。

浅田 私たちが小豆島で使ったのはウイルス抗原を用いた皮内テストです。結核の判定に使うツベルクリン反応と似たようなテストなのですが、水痘ウイルスの抗原成分を皮内注射して、48時間後に生じた赤みの大きさを免疫の強さを判定します。現在は、残念ながら皮内テスト用の試薬が製造中止になっていますが、非常に簡便にできる検査です。それ以外にはあまり手軽にできる検査法はありません。研究室では患者さんの血液から単核球分画を分離して、それにウイルス抗原を加え、インターフェロン γ を産生するT細胞数を調べたりすることもあるのですが、どこでもすぐに行える検査ではありません。

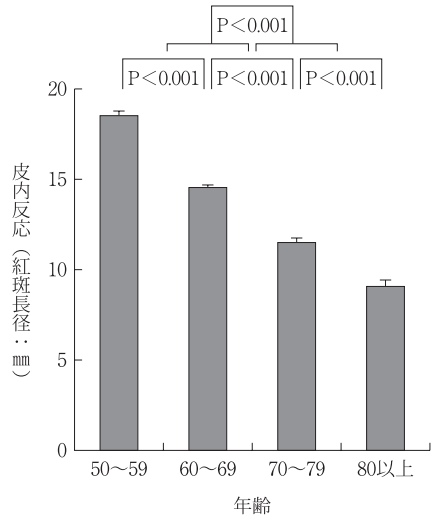
池田 いわゆる帯状疱疹に対する細胞性免疫を調べる方法は今のところ一般的でないということですね。

浅田 はい。そのとおりです。

池田 ちょっと残念な感じがしますね。そこで帯状疱疹のワクチンということになるのですが、これは2種類あるとうかがいました。それぞれの特徴やどのような方に使うのかを教えてくださいいただけますか。

浅田 一つは水痘の生ワクチンです。子どもさんの水痘予防に使われているワクチンと全く同じものです。もう一

図3 小豆島スタディ：
水痘ウイルスに対する細胞性免疫
(皮内反応)と年齢との関係



つは「シングリックス」というサブユニットワクチンで、ウイルス表面の抗原の一部にアジュバントを加えたものです。この2つのワクチンはかなり大きな違いがあります。

まず安全性に関しては、水痘生ワクチンのほうは子どもさんに30年以上前から使われている非常に長い歴史のあるワクチンで、副反応はほとんどの場合、局所の発赤程度ですので、あまり問題になることはありません。一方、サブユニットワクチンのほうはアジュバントが入っていますので、局所の赤みや腫れは強いことが多く、発熱や頭

带状疱疹臨床像（自験例）



痛などの全身症状も約6割の人にみられます。どちらかというと生ワクチンのほうが安全であるということになります。

一方、効果については、サブユニットワクチンのほうが勝っています。サブユニットワクチンでは带状疱疹の発症を9割程度予防できます。生ワクチンのほうは発症予防という面では半分ぐらいの効果です。重症化予防という意味ではもっと高いのですが、発症予防で見るとかなりの差があります。

池田 生ワクチンは免疫が落ちた方とかには使えないのでしょうか。

浅田 おっしゃるとおりで重要なポイントです。生ワクチンは健常人には安全なワクチンなのですが、免疫低下の患者さんには、弱毒といえども生のウイルスですので、接種してはいけな

いことになっています。そのため、ステロイドをのんでいる方、あるいは抗がん剤治療をされている方、リウマチや乾癬でバイオ製剤を使われている方などは生ワクチンを接種できません。

池田 気になるお値段はどのくらいでしょうか。

浅田 値段は生ワクチンのほうがだいぶ安いです。施設によって多少違いがありますが、1回接種で7,000～1万円ぐらいです。一方、サブユニットワクチンは2回接種が必要ですので、2回の合計でだいたい4万円の費用がかかります。

池田 ちょっと難しい選択になりますね。带状疱疹のワクチン接種は50歳以上に勧められていると思うのですが、地域によっては補助金のようなものが出るのですか。

浅田 まだ地域は限られているのですが、名古屋市などのように半額助成をされている自治体もあります。このワクチンは任意接種ですので、基本的には自費で受けることになります。

池田 50歳以上という、何の病気もない健康な方がけっこういっぱいいらっしゃるよ。そういう方は帯状疱疹をイメージできず、なかなかワクチンを打たないと思うのですが、50歳というのは何か疫学上の意味があるのでしょうか。

浅田 疫学上では50歳を境に帯状疱疹の発症率が急激に増えてきます。そのようなデータに基づいて、50歳以上がワクチン接種対象者と決められました。健康な方でも、50～80歳の間にだいたい3人に1人が発症しますので、非常にポピュラーな病気であるといえます。

池田 そこで50歳を境にということなのですね。では、帯状疱疹が治癒した患者さんに2回目の発症を予防する目的で接種する場合は、どのくらいの期間空けたらいいのかという質問についてはいかがですか。

浅田 帯状疱疹を発症されたということは、体の中に潜んでいたウイルスが活動を再開したということになりますので、この再活性化したウイルスによる刺激で体の免疫が賦活化されます。すなわち、ブースター効果というものが起こります。これはちょうど生ワクチンを接種したときと同じような状況と考えられます。生ワクチンの予防効果がだいたい5～10年といわれているので、帯状疱疹にかかった人も同じく5～10年、少なくとも5年間はワクチンを接種する必要はありません。帯状疱疹にかかったからといってすぐに打たなければいけないということはありません。

池田 帯状疱疹になった年齢によっては、終生打たなくてもいいことになりますね。

浅田 はい。

池田 今後、皮内抗原を用いた細胞性免疫の検査がどこでもできるようになると、だいぶ接種の仕方が変わってくると思ってお聞きしました。ありがとうございました。

女性の尿失禁

東京女子医科大学附属足立医療センター
骨盤底機能再建診療部泌尿器科教授

巴 ひかる
(聞き手 山内俊一)

腹圧性尿失禁の女性に対する治療・生活指導についてご教示ください。

<福岡県開業医>

山内 腹圧性尿失禁は昔から話題になることが非常に多い病態の一つと思われれます。女性の尿失禁は腹圧性と切迫性に大きく分けられると思いますが、この2つが合併することもあるのでしょうか。

巴 ありますね。まず40歳以上の女性の44%は尿失禁を経験したことがあるといわれているのですが、その中でも約50%が腹圧性尿失禁といわれています。そして約20%が切迫性尿失禁なのですが、残りの約30%は腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁を併せ持った混合性尿失禁なので、両方を合併している方はたくさんいらっしゃいます。

山内 これと、よくこのあたりで話題になる過活動膀胱は、また別の概念なのでしょう。

巴 そうですね。今は尿失禁を中心にお話しましたが、切迫性尿失禁を

起こす原因の一番主なものが過活動膀胱です。膀胱炎や膀胱がんでも切迫性尿失禁を起こすことはありますが、その場合は原疾患を治療することになります。ですから、そういった原疾患がなく切迫性尿失禁を起こす場合は、ほとんどが過活動膀胱が原因ということになります。過活動膀胱の約半数で切迫性尿失禁を伴うのですが、男性では41%、女性では64%で切迫性尿失禁を伴います。

山内 腹圧性と切迫性、この2つは容易に鑑別できると考えてよいでしょうか。

巴 我々は容易に鑑別できますが、やはり問診が重要になってきますので、詳細を患者さんとうかがわないといけません。まず腹圧性尿失禁は、腹圧というぐらいですから、咳やくしゃみや運動をしたときに腹圧が上がることに

よって、尿道の内圧よりも膀胱内圧が上がれば漏れてしまう、そういう状態をいいます。切迫性尿失禁は過活動膀胱が主な原因ですから、過活動膀胱の尿意切迫感、すなわち急に尿意が起きトイレを我慢できない状態になってあわててトイレに行くものの、トイレの直前や下着をおろしている最中に間に合わず漏れてしまう。それが切迫性尿失禁なので、そこをよく聞き取らないと治療が違ってくることになります。

山内 わりに微妙なニュアンスもあるので、例えば患者さんが話す言葉についても聞き取りに注意を要するところがあるのでしょね。

巴 患者さんはご自身でも腹圧性尿失禁なのか、切迫性尿失禁なのかをわからずに受診されている方も多くて、「とにかく私、尿が間に合わないんです」とおっしゃる方がたくさんいらっしゃいます。そうすると医師は、「えっ、間に合わない。ということは過活動膀胱、切迫性尿失禁」と思って、過活動膀胱治療薬を処方することになりがちなのですが、それが急な尿意なのか、あるいは咳とかそういうイベントのときに漏れているのかを聞き出す、聞き取る必要があります。

山内 間に合わないといっても、実は全然違うものということですね。実際に腹圧性のキーワードである咳やくしゃみといったもののほかに、どういったものに注意すべきでしょうか。

巴 跳んだり跳ねたりとか、階段をおりるとき、あるいは青信号が急に赤信号に変わりそうになってあわてて走ったときとか、重い荷物をぐっと持ち上げた瞬間、あるいは高い棚の上のものに手を伸ばしたとき、そういったときに尿がピュッと漏れてしまうのが腹圧性尿失禁となります。

山内 そういったあたりを細かく聞いていくことで、だいたい鑑別ができるわけですね。

巴 そうですね。

山内 それ以外にも、例えばスポーツなどでそういった瞬間が出てくるかもしれませんが、このあたりはいかがでしょうか。

巴 軽症の方でも、重症の方でも、咳やくしゃみでは漏れないけれども、走ったり、テニス、ゴルフ、あるいはジョギングでも漏れることがありますし、またもっと重症になってくると、走ったときはもちろん、散歩で30分ぐらい歩いてだけでも漏れる。あとは、自分のペースで歩いているときはそれほど漏れないけれども、イヌの散歩などをして、イヌにぐっと引っ張られた瞬間に漏れるとか、いろいろなケースがあると思います。

山内 細かく問診することがコツだということですね。

巴 そのとおりです。

山内 あと、肥満でというのがよくありますが、実際多いものと考えてよ

いのでしょうか。

巴 そのそもその原因は妊娠、出産などの骨盤底筋のダメージが多いのですが、ほかに肥満や便秘での力み、過重労働、加齢などがあり、肥満は非常に大きな腹圧性尿失禁のリスクファクターです。

山内 治療についてですが、その前に、生活指導を中心としたいわゆる訓練を推奨されていますね。

巴 腹圧性尿失禁は特に骨盤底筋訓練という、膣や肛門を収縮させたり、リラックスさせたりする筋力アップの訓練が有効で、実際に3カ月ぐらい毎日続けていると、7割ぐらいの人が改善した実感を得られるという論文や報告が多数あります。ゆっくり十数秒かけて膣や肛門をぎゅゅっと収縮させ、またゆっくりリラックスさせるのを10回行う。これを1セットとして、だいたい1日に5セットぐらい。できればゆっくりと収縮させたり、リラックスさせたりするのに加えて、キュッ・バツ、キュッ・バツと、素早く膣や肛門を動かすことも10回ぐらい、同時に行っていたかとよりよいのですが、5セットですから50回やるのはなかなかたいへんです。

山内 いつでもいいから、できるときにやる、ということでよいですね。

巴 そうですね。ご自身がやりやすい時間帯を見つけて、バスや電車に乗っているときにつり革につかまりなが

らとか、あるいは電車に座っているときとか、あとは寝起き、寝る前など、ご自身の生活の中に取り入れて無理なくやっていく、続けていくことが必要だと思います。

山内 根気よくということですね。

巴 根気よくですね。

山内 尿意を我慢することがよく取り上げられますが、これはいかがでしょう。

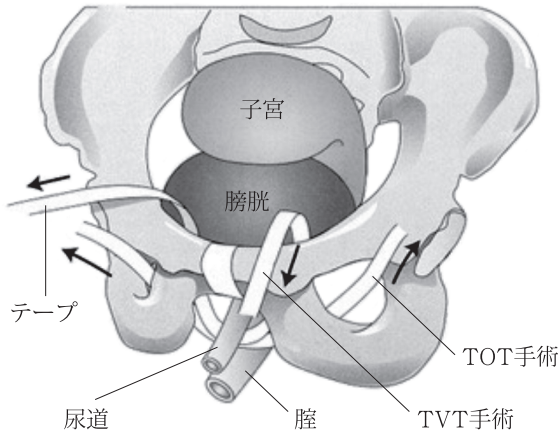
巴 尿意を我慢するというのは、過活動膀胱や過活動膀胱から来る切迫性尿失禁には有効な方法で、急におしっこに行きたくなっても、すぐに行ってしまうのではなくて、少し我慢してからトイレに行くようにする。その我慢の時間をだんだん延ばしていくのが必要です。これは膀胱訓練と呼んでいますが、腹圧性尿失禁では尿意を我慢する必要はないです。

山内 さて、そういった訓練ですが、根気もいるし、実際の効果のほうも長期的に見ないと難しいのでしょうか。

巴 そうですね。妊娠、出産などのダメージがどのぐらいあるかは人それぞれですし、またどこまで筋力アップできるかは、これまた人それぞれですから、とりあえずやってみていただく。効果に対して自身が満足できるかどうかは人によって違ってくると思います。

また、肥満の方は減量するのも非常に有効な治療法なので、骨盤底筋訓練をしながら、太られている方は同時に

図



減量もしていただくと、かなり有効だ
と思います。

山内 減量もかなり効果があるので
すか。

巴 減量効果のほうがむしろ即効性
があるかもしれないですね。ここ半年、
1年で3kg程度太ってしまったという
ような方は、太ることによって尿失禁
が悪化していることが多いので、元の
体重に戻るだけでも、元の尿失禁状態
に戻ると考えられます。

山内 減量に対する有力なモチベー
ションにもなりうるのですね。

巴 はい。スタイルもよくなるうえ
に、尿漏れもよくなるということで、
体重増加が腹圧性尿失禁の要因になっ
ているという情報をまだご存じない方
は、ぜひ減量していただくのが有効で

あることを、わかっていただけたら
いいと思います。

山内 さて、手っ取り早く薬を欲し
いという場合はいかがでしょうか。

巴 もちろん薬も併用して骨盤底筋
訓練等をやっていただくのはいいと思
います。ただ、薬は対症療法ですので、
有効だとしても、継続する必要があります。
副作用は非常に少なく、指先の
震えや少し脈が速くなる程度な
のですが、人によって動悸が起きたり、吐き
気や頭痛、あとはまれに血清カリウム
値低下による筋力低下や不整脈が出る
方がいるので、その場合はすぐやめて
いただいたほうがいいと思います。た
だし、薬は軽症の人には効果がありま
すが、重症の人にはなかなか効果は出
にくいです。

山内 重症の方に対してはいかがでしょうか。

巴 TVT手術とかTOT手術といった尿道の下に1cm幅のテープを植え込む中部尿道スリング手術という手術がありまして(図)、この手術が非常に有効ですので、骨盤底筋訓練や飲み薬

ではとても追いつかないような場合は手術をお勧めします。また重症でなくとも、治療のゴールが運動することというような方の場合は手術をされたほうが、尿漏れがなく快適にスポーツができることになると思います。

山内 ありがとうございました。

目のかすみ

東京慈恵会医科大学眼科教授

中野 匡

(聞き手 池脇克則)

朝は新聞等がはっきり見えるのに夕方のかすんでいるという訴えが多くあります。夕方に見えづらくなるメカニズム、生活上の予防、経口薬や点眼薬の使用についてご教示ください。

<福岡県開業医>

池脇 目のかすみで受診される方は多いのでしょうか。

中野 いろいろな症状を訴えられる方がいますが、何だかわからないけれどもかすみという感じで来られる方はけっこういらっしゃると思います。

池脇 いつもの見え方と違う。それをご本人としてはかすんでいるという訴えで受診されるのですね。どうして朝はいいけれども、夕方になるとかすみことが起こるのでしょうか。

中野 今先生がおっしゃっていたように、かすみにもいろいろなパターンがあるのです。いいときもあるけれども、夕方になると悪くなってくる。可逆的といいますか、ずっと悪いわけではないというのがこの症状の一つのポイントではないかと思います。今は本

当に目を使う時代で、スマホを見ていたり、日本人はまじめな人が多いので、リモートワークでもずっと仕事をしていて一日中何かを見ている人が多いので、やはり可能性としては眼精疲労が一番高いのではないかと思います。

池脇 眼精疲労の場合は肩こりや頭痛などが出てきそうですが、意外と目のかすみだけという方もいらっしゃるのですね。

中野 もちろん目のかすみだけの方もいると思いますし、先生がおっしゃるとおり、肩が凝るとか、人によってはちょっと頭が痛くなってしまう人もいます。この方がどうであるかはわかりませんが、目が疲れる方がいらっしゃるかもしれません。おそらく最初は、起きたときが一番調子が良いので、要

するに疲労性のものではないかと思えます。

池脇 確かに朝起きてからいろいろなものを見るし、あるいは仕事でコンピューターを見ていると、ピントを合わせる毛様体筋は夕方になるとなかなかうまく使えなくなって、かすみが見えてくるというような流れなのでしょうか。

中野 さらに、老眼世代になると、適切な距離を適切なめがねやコンタクトレンズで合わせて見ていないと、より自分をハードな状態にさせてしまって、疲れやすくなっていることもあるかもしれません。

池脇 めがねやコンタクトレンズがその方にあまり合っていないものを使っていると、ますますそういうことが起こりやすくなるのでしょうか。

中野 そうですね。負荷を与えてしまうことになりまますから、適切なめがねを使われたらその疲労度がかなり違ってくると思います。

池脇 目のかすみということで、一般的な話を最終的にはうかがいたいと思います。眼精疲労による夕方の目のかすみを予防する手だてではないのでしょうかということですが、あまり目を使うな、ということなのでしょうか。

中野 もちろん使い過ぎはよくない。それこそVDT、visual display terminal 症候群というものがあり、今はIT眼症とも呼ばれています。過度に使うこと

に関しては、点眼薬でいうと一応ビタミンB₁₂が有効だといわれていますが、根本的にいえば、走って疲れたときには休むのと同じだと思いますから、ある程度の時間がたったら少し目を休息させることが一番の解決策になると思います。さらには、先ほどの話のように、適切なめがねをかけていないとか、そういう周辺環境の影響もあるかもしれません。

池脇 この質問の患者さんがめがねをしているのか、コンタクトをしているのかわかりませんが、いずれにしても今までどおりの日常生活を送っていると、夕方の目のかすみを予防することはなかなか難しいので、多少目を休めることも日中工夫してやっていくのが、対処ということなのでしょうか。

中野 そこで解決できるかどうかだと思います。それで解決できなければ、いよいよ何だろうという話になってくるのかもしれません。

池脇 目のかすみ、この質問でなくても、始終かすんでいるとか、そういう方もいらっしゃると思うのですが、眼精疲労ではちょっと説明できない場合にはどういう背景、疾患が考えられるのでしょうか。

中野 例えば眼精疲労になるぐらい集中してコンピューターを見たり、目を酷使しているときは、瞬きの回数が減ってドライアイになりやすい状況になっているので、眼精疲労と同時にド

ライアイも絡んでいる可能性もあったりするかもしれません。

ただ、一般的に本当のドライアイというのはとても範疇の広い言葉なので、こういった仕事に伴うドライアイというのではなく、目の病気によるドライアイで、もともと涙の量が少ないときには、朝起きたときから目がかすんでいるとか、目が痛いとか、そういう訴えの方もいらっしゃいます。寝ている間は涙の分泌量が一番少なく、朝が一番乾いている状態なので、朝から目がかすんでいるというか、何かピントが合わないとなると、病気によるドライアイの要素が強かったりすることもあるかもしれません。

池脇 目の病気によるドライアイの場合は朝から症状があるということですが、ドライアイ以外にも幾つか背景として考えなければいけないような疾患はあるのでしょうか。

中野 ドライアイや眼精疲労や老眼などいろいろなことが総合的にかすみ目の原因になっていきます。エイジングの要素としては白内障というものもあります。本当に見えなくなってきたから手術するのが白内障とされているかもしれませんが、実はけっこう早い段階から始まっています。手術するほど困ってはいないから、手術適応にはならないのですが、レンズは少しずつエイジングとともにすりガラスになっていくので、そういったことももしか

したら、要素として入っているかもしれません。

池脇 確かに白内障は病気というよりも加齢現象といってもいいのかもしれませんが、個人差はあるのでしょうか。けれども、白内障が進んでいく中で、目のかすみというのは比較的初期から出てくるのでしょうか。

中野 白内障は水晶体が濁ってくる場所によって症状が違うので、かすみという人もいれば、暗くなるという人もいれば、逆に局所的に濁り方の強弱がある場合は光が乱反射するので、まぶしいと言われる方もいて、様々です。そのなかにかすみ目というか、何かピントが合わないというのも当然、複合的な要素の中には入ってくると思います。

池脇 目がかすんで、比較的年齢が高齢の方の場合には、白内障が背景にないかどうかを必ずチェックされるということですね。

中野 見ればもちろんわかるのですが、実際にそういう要素が入っている方もいらっしゃいます。

池脇 ドライアイ、白内障、それ以外に鑑別として挙がってくる疾患は何なのでしょうか。

中野 私たちが最も注意しているのは、不可逆的な疾患で、有病率からも気をつけなければならない緑内障です。例えば白内障では、症状が進んできて困ってから治療すれば挽回できますが、緑内障は白内障と違って、なる人とな

らない人がいて、少しずつ視野が欠けてくるという病気で、人によっては目がかすむこともあります。この病気は早く見つけて治療介入する必要があるので、私たちは中高年以降の患者さんには緑内障というのを念頭に置きながら、診断しています。

池脇 今の先生の解説ですと、白内障は遅く見つかってでも何とかなるけれども、緑内障は全く違うということですね。患者さんがいかに早く医療機関にアクセスして専門医が緑内障を見つけられるかということですが、患者さんは比較的早くに受診する傾向はあるのでしょうか。

中野 なかなかこれが難しいところで、自分でわからないものは、いろいろな検査や啓発活動でいかれるのですが、目というのはよくも悪くも自分で判断ができてしまう。ところが、片方の目だけ悪くなっている場合に、もう片方の目がいいと、そこでカバーするので気づきにくいなど、セルフジャッジできてしまうところが危険です。

池脇 先生方にとっては早く来院してほしいところですが、なかなか難しいということで、かすみ目に関して一般的なことを解説していただきました。ありがとうございました。

ブルーライト

聖路加国際病院眼科部長
慶應義塾大学医学部眼科学教室特任准教授

小 沢 洋 子

(聞き手 池田志孝)

ブルーライトカットメガネの効果についてご教示ください。その場の眼精疲労防止なのか、長期的な眼科疾患予防につながるのか、その他身体精神に及ぼす影響はあるのでしょうか。

<和歌山県開業医>

池田 小沢先生、まずブルーライトとはどのようなものなのでしょう。

小沢 ご存じのように、光には紫外線、可視光、赤外線などがありますが、可視光の中でも波長によって青から赤までいろいろな色を呈します。可視光の中で一番波長の短い光をブルーライトと呼んでいます。

池田 我々が見ている青っぽい光の一部ということなのでしょう。

小沢 そうなります。

池田 ブルーライトというのはなぜ注目されているのでしょうか。

小沢 ブルーライトは可視光の中でも波長が短いので、エネルギーが強いことが知られています。ですので、ブルーライトに当たり過ぎると強いエネルギーを受けて、眼の組織がダメージ

を受けるのではないかと昔からいわれていました。さらに、最近はやっているLEDが含む波長はブルーライトが多いことがわかっていて、注目されるようになったと思います。

池田 LEDでできているといいますと、スマホやコンピューターなどでしょうか。

小沢 はい。ただ、ヒトのデータというのがあまりなく、これらによりヒトがどれぐらい影響を受けるかはまだよくわかっていません。それに、光源となるスマホやパソコンのディスプレイとの距離によっても受けるエネルギーが変わるので、そのあたりも含めてまだわからないところが多いです。

池田 歴史的に長い研究が行われているようですが、どのような研究がさ

れているのでしょうか。

小沢 動物実験が主だと思います。例えば、特に白い色のマウスですと、光にもともと弱いということが知られているので、アルビノという白いマウスをケージに入れて、蛍光灯もしくはLEDを当てるという実験がよく行われます。そのケージは全面鏡張りになっていて、非常に明るくできるのが特徴です。それによる網膜のダメージを、細胞がだんだん減っていくといったことを指標に評価します。

池田 イメージとしては、アルビノマウスは1日のうち何分かその箱に入れて光を浴びせて、それを何日か繰り返すというかたちなのでしょうか。

小沢 2通りありまして、急性期モデルが主に汎用されていると思います。急性期モデルですと、1回1～2時間当てただけでも網膜がダメージを受けるという実験系があり、その際は2,000～3,000ルクスという光の強さです。例えばお部屋にある蛍光灯をじっと見つめているとそれぐらいのルクスになるといわれていますので、そのぐらいの強い光を2時間見続けている実験系になります。

もう一つは慢性期の実験系で、もっとずっと弱い光を、1日何時間、何週間か当てるという実験系も見たことがあります。なかなか時間のかかる研究になってしまうので、多くはなされていないと思います。

池田 人間の場合に置き換えてみて、蛍光灯をずっと2～3時間眺め続けるというのは現実的ではないですね。

小沢 そうですね。

池田 このルクスの強さをスマホやパソコンに置き換えるのはなかなか難しいと思いますが、イメージとして1日スマホを何時間見つけて、何日ぐらいでといった換算はできるのでしょうか。

小沢 今のところそれはできていません。ただ、ゲームを毎晩、何時間もやっていた人の網膜の細胞がダメージを受けたことが、機能的、そして解剖学的に証明されたという症例報告があります。パソコンやスマホで何事も起こらないとは言い切れないところはあります。

池田 そういう症例報告があるのでですね。

小沢 はい。

池田 網膜のダメージとおっしゃっていますが、どういうことが起こるのでしょうか。

小沢 視細胞（光を受け取る細胞）に対するダメージが一番強く出るようです。どの実験系で見ても、視細胞の数が減ったり、視細胞の外節という部分にあるロドプシンで光を受容するのですが、その外節が欠損したり、短くなったりするという結果が出ています。

池田 ということは、光に対する感度が下がるということなのでしょうか。

小沢 そのとおりです。

池田 患者さんは、どんな自覚症状を訴えるのでしょうか。

小沢 真ん中が見づらくなったとい
って来院されて、幸いにもその後、ゲ
ームをやめたせいかどうかわかりませ
んが、自然軽快したという報告でした。

池田 視野中心部が暗くなるという
ことなのでしょう。

小沢 そうです。ある程度以上いく
と、もしかすると不可逆かもしれませ
ん。

池田 怖いですね。毎日何時間もゲ
ームをやらないほうがいいのですね。
その場合、変化が徐々に来ると思うの
ですが、急に見えなくなったとか、そ
ういうことなのでしょう。

小沢 ヒトでそのような慢性の場合
には多分ゆっくり来ているのだと思
いますが、ヒトは両眼で見ているので、
左右のダメージに差があり、片眼だけ
先に悪くなっているような場合にはな
かなか気がつかず、かなり進行してか
ら来院する場合もあるのではないかと
推察します。

池田 黄斑変性症などでも視野が悪
くなっているほうの視力を健康なほう
の眼が補ってしまうので、あたかも疾
患になっていないような感じで見える
そうですね。

小沢 はい。よくあることです。で
すので、片眼ずつ隠して、片眼で見
てみることをしてみないと、なかなか早

期発見は難しいと思います。

池田 動物実験中心の研究ですが、
一部症例報告もあるので、ブルーライ
トの過剰、強烈な曝露は眼に悪いので
はないかと、今考えられているので
すね。

小沢 はい、そうです。

池田 質問の眼精疲労というのは、
ブルーライトでそういうのを感じて訴
えてこられる方がけっこういらっしゃる
のでしょうか。

小沢 実際にはブルーライトでとい
うよりは、ディスプレイを見ていてと
おっしゃる方が多いです。ただ、ディ
スプレーを見ていて起こる眼精疲労は
必ずしもブルーライトのためばかりで
はなく、ずっと眼を見開いているが
ためのドライアイなどもありますし、
老眼が始まってくればそのせいもある
ので一概にブルーライトのせいとはい
えないかもしれません。

池田 眼精疲労というのは他覚的に
評価することができるのでしょうか。

小沢 論文上では自覚症状をスケ
ール化したり、あるいはフリッカーを見
て、その値を測定したりといった臨床
研究が行われていますが、日常診療に
それが導入されているわけではないと
思います。

池田 なかなかこういう自覚的なも
のを定量化するというのは難しいです
よね。眼精疲労の診断というのはどの
ように行うのでしょうか。自覚症状だ

けなのでしょうか。

小沢 自覚症状が主だと思います。一番患者さんが気にされるのは治療できるかどうかということだと思いますので、私たちの診るポイントとしてはドライアイがあるかどうか。これは比較的客観的に診察することができます。あとは、老眼や屈折異常がないか、その2つは押さえておく必要があると思っています。ブルーライトはなかなか定量することもできませんし、その臨床研究はあまり見たことがありません。

池田 でも、眼鏡屋さんに行きますと、「コンピューター画面を見るのだったら」などといってブルーライトカットメガネを販売していますが、これに関するエビデンスはあるのでしょうか。

小沢 今のところ、ヒトでのエビデンスはほとんどないと思います。ブルーライトによるヒトの眼への影響というのも、論文ベースで見るとほとんどないと思いますし、それに対するメガネの効果というのもわかっていないと思います。

池田 もし臨床研究をするならば、幾つかあると思います。例えばブルーライトをつけて仕事をする人たちとつけないで仕事をする人たち、あるいは左右どちらかのほうにブルーライトカットメガネをつけて、片方はつけないなどがあると思いますが、そのような

治療研究は行われていないのでしょうか。

小沢 私が調べた限りでは見たことがないです。

池田 ということは、現時点で勧められているブルーライトカットメガネというのはエビデンスが今のところない、今後研究が進めばという状態でまとめてよいのでしょうか。

小沢 ブルーライトカットといいますが、ブルーライトだけを本当にカットしているのか、あるいはどれぐらい、何割カットしているのかといったことは、眼鏡の素材や色によっても違うと思いますし、その辺の規制もまだできていないと思います。また、疾患や眼精疲労も含めて、長期的な眼のダメージをわざわざ作って、予防できるかどうかを検証するといった実験は倫理的にヒトではできないと思うので、なかなかエビデンスが出にくい分野ではないかと思っています。

疫学調査などでは調べているところはありますが、その疫学調査でブルーライトをどれぐらい受けたかは測定できていないと思いますので、まだまだ課題があると思います。

池田 最初に戻ってしまいましたが、ブルーライトは悪いことばかりいわれていますが、いい面はないのでしょうか。

小沢 もちろんあります。もともとブルーライトは太陽光に含まれていま

すし、私たち人類はそれを浴びるべくして進化してきたと思いますので、ブルーライトが必要なきもあります。殊にサーカディアンリズムを作るのにブルーライトが必要だといわれていて、朝起きてブルーライトを含んだ光を浴びることは1日の重要な始まりを作るといことも知られています。ずっと

カットしていれば、ずっとブロックしていればいいということでは全くないと思います。

池田 動物としての進化の過程でサーカディアンリズムにブルーライトも必要ではないかということですね。

小沢 そうです。

池田 ありがとうございます。

下垂体④ 先端巨大症

奈良県立医科大学 糖尿病・内分泌内科 教授

高橋 裕

(聞き手 大西 真)

大西 高橋先生、まず、先端巨大症の有病率、男女差、診断時の年齢などについて教えていただけますか。

高橋 有病率は、日本のデータでは10万人当たり9.2人という報告があり、日本ではおおよそ1万人前後の患者数と考えられています。それから、この疾患は指定難病になっていて、例えば令和2年度の指定難病の申請者数は4,613名ですが、もちろん全員が申請されているわけではないので、このデータからは実際は数千人から1万人ぐらいという患者数ではないかと推測されます。男女差は特にありません。年齢は平均45～50歳ぐらいで診断される症例が多いのですが、小児の場合は巨人症になりますので、小児期に身長が過剰に伸びて発見される場合もあります。

大西 この病気の病態について教えてくださいいただけますか。

高橋 この疾患のほとんどは下垂体における成長ホルモンを産生する腫瘍によって起こります。成長ホルモンが過剰になると、肝臓や骨などでIGF-I

という増殖因子が産生されます。この成長ホルモンとIGF-Iの過剰によって様々な症状が起こるのですが、小児期の場合には身長が過剰に伸びますし、大人では身長は伸びないのですが、例えば手足が大きくなったり、あるいは、いわゆる先端巨大症様顔貌という眉弓部と呼ばれる部分のおでこが突出したり、鼻が大きくなったり、下顎が突出したりという特徴的な顔貌を呈します。また、代謝面でも糖尿病や高血圧が起こりやすくなりますし、軟部組織の肥大で睡眠時無呼吸症候群などを呈します。

大西 診断のプロセスですが、特徴的な症状がかなりあるということで、検査ではどういったことをされますか。

高橋 この先端巨大症を疑った場合には、まず成長ホルモン (GH)、それからIGF-I、これはソマトメジンCとも呼ばれますが、この2つのホルモンを測定することが重要です。GHは、正常な方の場合には脈動性分泌があり変動しますが、先端巨大症ではそれが高く

なるのが特徴なので、比較的高値の場合にはそれで診断できる場合もあります。ただ、IGF-1は日内変動がなく、さらに成長ホルモンの作用を定量的に評価できる値なので、成長ホルモン、IGF-1がいずれも高値の場合には先端巨大症の可能性が極めて高いということになります。IGF-1の評価の注意点としては、インターネットで検索していただければすぐ出てくると思うのですが、年齢、性別ごとの正常値を確認して高値かどうかの判断をすることが重要になってきます。

大西 画像検査なども進歩しているのでしょうか。

高橋 原因のほとんどは成長ホルモン産生の下垂体腫瘍とお話ししましたが、下垂体腫瘍を疑った場合には、脳全体ではなく、下垂体MRIというオーダーで撮っていただくことが重要です。その場合に、腫瘍を同定するためには造影が重要で、T1強調画像でガドリニウム造影をすると、正常な下垂体は血流が多くて白く写るのに対して、腫瘍は血流が少ないので黒っぽい塊として写り、正常下垂体と区別できる場合が多いです。特に大きな腫瘍の場合は造影しなくてもわかる場合もありますが、マイクロアデノーマといわれる小さな腫瘍の場合は造影することによって、初めて診断できる場合もあるので、疑った場合、基本的には下垂体MRIを造影で撮って、T1強調画像で判断しま

す。

大西 合併症に悪性腫瘍などがあるとうかがっていますが、そのあたりを教えてくださいませんか。

高橋 GH、IGF-1というのは、基本的には増殖因子で、多くの細胞の増殖を刺激することがわかっています。ただ、いわゆるヒトの場合にあらゆる腫瘍が増えるかということ、そうではなく、今のところ疫学的データから明らかなのは、一つは大腸ポリープ、大腸がんの増加、それから甲状腺の腫瘍、甲状腺がんも増えるといわれているので、先端巨大症を診断した場合には少なくとも大腸ファイバーと甲状腺のエコーは必ず行います。それ以外の腫瘍に関しても少し増えるかもしれないという疫学データはあるのですが、一般的な注意で問題ありません。

大西 心臓への負荷や睡眠時無呼吸症候群など、幾つか関連があるようですが、そのあたりはいかがですか。

高橋 GH、特にIGF-1に心臓、心筋細胞に対する強い作用があるのです。その刺激作用によって初期には心肥大が起こり、いわゆるhyperkineticな状態になります。それが続いてくると心筋が傷害され心不全をきたすことがあります。昔はacromegalic heartといって、心筋症のようになって、ひどい心不全をきたす患者さんもいたのですが、最近では早期に発見されることが多くて、そのような深刻な心不全をきたすこと

は少ないです。ただ、初期でも左室肥大などはかなり認めるので、やはり早期発見して、必要に応じて適切に治療する。すなわち、ホルモンを正常化するとともに、高血圧や糖尿病などの心不全に対するリスク因子に関しても適切に治療することが非常に重要です。

もう一つ、睡眠時無呼吸症候群ですが、60～70%の患者さんと合併します。特に女性でいびきをかくことがきっかけで発見される場合もあります。睡眠時無呼吸症候群は男性、女性を問わず重要な合併症であり、二次的な高血圧をきたしたり、様々な心血管リスク増加にもつながりますので、適切に診断し、ホルモンを正常化することも重要ですし、必要に応じてCPAP等の治療を行うこともあります。

大西 それでは治療をうかがいたいのですが、やはり第一選択は手術になるのでしょうか。

高橋 基本的には良性腫瘍ですし、手術で完全に摘出できれば治癒が期待できます。治療の基本は手術療法ですが、先端巨大症の特徴としてはマクロ腫瘍といわれる比較的大きな腫瘍で見つかる場合が多いです。大きな腫瘍で海綿静脈洞に浸潤している場合には、手術で全摘が難しい場合もあります。ですから、基本的には手術でできるだけ摘出した後、それでも腫瘍が残ってホルモンの異常がある場合は、ホルモンそのものの過剰によって様々な合併

症を起こして生命予後が悪くなることがわかっているので、薬物療法でホルモンの是正を行うのが基本的な考え方です。

大西 主な薬物療法にはどういったものがあるのでしょうか。

高橋 先端巨大症の薬物療法の標準的治療はソマトスタチンアナログです。ソマトスタチンというのは内因性のGH分泌を抑制するホルモンですが、そのアナログ製剤で半減期が長いものを用います。GH産生腫瘍にはソマトスタチン受容体のSST2とSST5という2つのタイプがありますが、標準的治療はSST2に主に作用する第一世代のソマトスタチンアナログを用います。オクトレオチドとランレオチドという2種類があり、いずれも徐放製剤で、月に1回注射するという治療です。最近では第二世代のSST5に作用するパシレオチドも出てきて、これは第一世代に抵抗性の腫瘍に対してもかなり効果があることがわかっています。ですので、標準的な治療としてはソマトスタチンアナログの第一世代で治療し、それが効きにくい場合には第二世代を使うとなっています。

また、それ以外には経口薬としてドーパミンアゴニストのカベルゴリンがあります。カベルゴリンそのものは保険適用ではないのですが、高プロラクチン血症を伴っている場合には適用になっていて、このカベルゴリンによ

て軽度のGH、IGF- I の上昇の場合には経口薬だけで治療できる場合もあります。

それから、もう一つ別の機序の薬としては成長ホルモン受容体拮抗剤というものがあります。注射製剤で毎日注射が必要ですが、注射することによっ

て成長ホルモン作用をしっかりブロックすることができます。そして場合によってはこれらの薬剤を組み合わせるとホルモンを正常化するのが薬物療法の考え方です。

大西 どうもありがとうございました。

下垂体⑤

ADH分泌異常症としての中枢性尿崩症とSIADH

名古屋大学糖尿病・内分泌内科教授

有馬 寛

(聞き手 槇田紀子)

槇田 有馬先生、今回のテーマは、ADH分泌異常症です。まずADH、AVPともいわれる抗利尿ホルモンについて簡単に教えてください。

有馬 ADHは視床下部で合成された後に下垂体後葉に運ばれて、必要に応じて血液中に分泌されるホルモンです。そして、腎臓の集合管に発現するADHの受容体に作用して水の再吸収を促します。

槇田 ADHが出なくなる病気、中枢性尿崩症の診断や治療のポイントについて教えてください。

有馬 中枢性尿崩症は全国でも数千人しかいない希少疾患で、患者さんは非常にのどが渇く、あるいは尿がたくさん出るという訴えをします。一方で日常診療で口渇や尿量が増えるということをお訴えする患者さんは少なくありません。そうした中で、中枢性尿崩症かどうかを判断しないといけないのですが、中枢性尿崩症の患者さんの典型例では、5Lの水、あるいは10Lの水を飲んで同量の尿を排泄します。したが

って、尿量と飲水量がほぼ同等であることを考えて、患者さんが1日にどれぐらいの水を飲むかを診察のときにお聞きするのがいいのではないかと思います。

すなわち、食事のときの水分摂取は別にして、水分摂取が1日に1、2L程度であれば中枢性尿崩症の可能性はほとんどないと思います。しかし、水分摂取が3、4L、あるいは5L以上ということであれば、これは多飲多尿ということになりますので、中枢性尿崩症を疑って検査を進める必要があります。

槇田 糖尿病でも多飲になると思うのですが、この鑑別はどのようにすればよいでしょうか。

有馬 多飲多尿をきたす疾患として一番頻度が高いのは、当然糖尿病ですが、尿の検査で尿糖が(-)であれば、仮に糖代謝異常が潜んでいたとしても、多尿になることはまずないので、尿検査で尿糖を確認することが鑑別の第一歩になると思います。

槇田 中枢性尿崩症は普段あまり拝見することがないのですが、中枢性尿崩症の原因はどのようなものがあるのでしょうか。

有馬 中枢性尿崩症は、MRIが診断のためのツールとして使われるようになって、その原因がわかるようになってきました。最も多いのは腫瘍です。続いて炎症性疾患になるのですが、それでも原因がはっきりしない特発性の中枢性尿崩症もあります。ですから、MRIを撮って、視床下部に異常があるかどうかを判断することが非常に重要です。

槇田 そうやって中枢性尿崩症と診断された患者さんにはどのような治療があるのでしょうか。そして、注意点等教えていただけますか。

有馬 パソプレシンあるいは、ADHというホルモンは血液中での半減期が10～15分と非常に短いため、このホルモン自体を投与しても、すぐ分解されてしまいます。ですから、そのホルモンと同じ作用を持った薬、アゴニストであるデスマプレシンを投与して尿量をコントロールすることになります。

槇田 デスマプレシンにはいろいろな剤形があるようですが、今一番繁用されているものは何でしょうか。

有馬 デスマプレシンはペプチドなので、経口剤では効きにくいのではないかとずっと考えられていましたが、今は口腔内崩壊錠という剤形の経口剤

がわが国で使われるようになりました。これが使われるようになる前は、経鼻薬でしか治療ができなかったのですが、口腔内崩壊錠が使われるようになって、今は多くの患者さんが経鼻製剤から経口製剤のほうにシフトしてきました。

槇田 ホルモンはすごく微量な濃度で作用すると思いますが、たくさん使い過ぎてしまったときの問題点などはあるのでしょうか。

有馬 デスマプレシンに関しては、たくさん使っても、その作用時間が長くなるだけで、少量でも、多く投与しても、それほど抗利尿作用自体には変化はありません。ですから、少し多めに投与しても大丈夫です。ただ、その場合は効く時間が長くなり、今までだったら1回投与するとその効果が6時間だったのが8時間になったり、10時間になったりする。そんな違いが生じます。

槇田 もし長く効いてしまって、ずっと効き過ぎてしまった場合に起こる問題点はあるのでしょうか。

有馬 のどが渇いた時に水を飲むようにしているのであれば大きな問題は生じないのですが、中枢性尿崩症の患者さんは大量の水を飲むことに慣れているので、治療が始まって、つい習慣的に水を飲んでしまうことが起こりえます。したがって、デスマプレシンがしっかりと効いているときに大量の水を飲んでしまうと、その水は尿として

出ないで、体にたまってしまい、結果として低ナトリウム血症になってしまいうので注意が必要です。

榎田 その低ナトリウム血症ですが、今度は逆に抗利尿ホルモンが出てしまう病気、SIADHの診断、治療のポイントについてうかがえますか。

有馬 ADHというホルモンは本来は血漿浸透圧を一定に保つ、すなわち血清ナトリウム濃度を一定に保つために分泌されたり、あるいは分泌が止まったりするホルモンですが、血漿浸透圧あるいは血清ナトリウム濃度の上昇以外にもADHの分泌刺激があります。それは例えば血圧低下や必ずしも嘔吐を伴う必要はないですが、吐き気があるときにADHが下垂体後葉から分泌されます。この分泌自体は血清ナトリウム濃度を保つために出ているわけではないので、この状態で例えば水を大量に飲んでしまう、あるいは補液がされてしまうと、このADHの上昇のもとで入ってくる水はそのまま体に保持されてしまい、結果として低ナトリウム血症になる。これがいわゆるSIADHの病態です。

榎田 低ナトリウム血症は、入院患者さんでも多く経験しますが、どのような症状が生じるのでしょうか。

有馬 入院患者さんが外来患者さんよりも低ナトリウム血症が多い一番の理由は、入院患者さんは体調が悪くて病院にいるので、その状態で補液がさ

れるからです。そういう体調不良のときにこのADHがしばしば出てくるので、そうするとどうしても補液によって低ナトリウム血症をきたしやすくなります。低ナトリウム血症も、例えば本来の正常の血清ナトリウム濃度が138 mEq/Lぐらいだとすると、130mEq/Lの前半ぐらいまでは多くの場合、ほとんど症状はないのですが、130mEq/Lを切るぐらいになると患者さんは少し気持ち悪くなったりします。そうすると悪循環で、吐き気によってADHが出て、さらに低ナトリウム血症が進んでしまう。したがって、吐き気、あるいはふらつきといった脳浮腫の状態の症状など、こうしたものがさらなる低ナトリウム血症を進めてしまうことが起こりえます。

榎田 SIADHの治療として生理食塩水を入れれば良くなりそうですが、なぜ低ナトリウム血症は良くならないのでしょうか。

有馬 今お話ししたように、SIADHというのはそもそも体に水をためようというアクション、その反応なのです。例えば、嘔吐が生じるということは、生体は脱水状態に向かっているのです。その状態でADHが出るということは、水を何とか保持して脱水から体を守ろうとしているのです。しかし、現代ではそうした状態では補液がなされる。つまり体に水が入ってくるものですから、ADHの作用がそこで低ナトリウ

ム血症に向かわせてしまうのです。ですから、補液がなければ、これほど入院中の患者さんで低ナトリウム血症の頻度が高くなることはないのです。病態を良くしようとして行う補液が結果として低ナトリウム血症になっていると考えています。

今回の質問、確かに生理食塩水の濃度(154mEq/L)を考えれば、血清ナトリウム濃度が120mEq/Lの人に生理食塩水を入れれば、これが水溶液の反応なら、120mEq/Lより上昇するはずですが、実際にはSIADHの病態は体中の水分量、循環血液量の増加を伴います。したがって、そこにさらに生理食塩水で循環血液量を増やしてしまうと、ナトリウム利尿が生じて、結果的にナトリウムが外に尿として出てしまう。したがって、むしろ生理食塩水では低ナトリウム血症が進行してしまうことになります。

槇田 そうすると、根本の治療はやはり出す過ぎてしまっているADHの作用をブロックすることだと思います。わが国でもトルバプタンというバソプレシン受容体拮抗薬が使えるようになったので、それを使うときの注意点に

ついて教えていただけますか。

有馬 低ナトリウム血症の治療というのは、通常、早く脳浮腫状態から解放したいというのと、もう一つは急激に低ナトリウム血症が補正されてしまうと脳に障害を与えてしまう、いわゆる浸透圧性脱髄症候群が起きてしまうという中で、慎重にナトリウムを補正する必要も同時にあるわけです。トルバプタンを使うと、バソプレシンの作用をブロックするわけですから、急速にナトリウムが上昇する可能性がありません。実際に使ってみると、最初の4時間あるいは8時間でナトリウムが数mEq/L上昇することもまれではありません。ですから、この薬は入院した状態で使わないといけないのですが、入院下でこの薬を使ったときには、血清ナトリウム濃度をしっかりモニターする。そして、血清ナトリウム濃度が上昇してしまったら、例えば5%のブドウ糖の補液を開始する、あるいは患者さんに飲水を促して、血清ナトリウム濃度の急激な上昇を防ぐことが必要になってきます。

槇田 どうもありがとうございます。

下垂体⑥

成人期における成長ホルモン分泌不全症と治療

国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター臨床研究部長

吉田 守美子

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 成人の成長ホルモン分泌不全についてうかがいます。

まず原因疾患は、どのようなものが多いのでしょうか。

吉田 まず小児におきましては特発性が多いのですが、成長ホルモン分泌不全性低身長症、そこから成人になっても成長ホルモンの分泌不全症が持続している方がいます。それとはまた別に、成人になってから成長ホルモン分泌不全症を発症される方もいます。その場合は間脳下垂体疾患、特に下垂体腫瘍が一番多いといわれていますが、特発性や、放射線治療で下垂体に放射線を当てた場合、外傷、シーハン症候群、そういったものも成人の成長ホルモン分泌不全症の原因として知られています。

齊藤 最初に小児からお話をうかがいますと、小児で成長ホルモンが足りないための低身長症の場合には、注射をしていくのですね。

吉田 はい。

齊藤 そういった子どもたちが大人

になっていくにあたり、背を伸ばす注射をあるところまでやって、その後はどうなりますか。

吉田 小児では、背を伸ばすのが一番大きな目的で成長ホルモンの製剤が使われると思うのですが、実は小児期だけではなくて、大人になっても成長ホルモンは非常に重要で、脂質や糖、蛋白質、そういった体の代謝の調整をする重要な役割があることを知っておいていただきたいと思います。

齊藤 背があるところまで伸びて、当初の目的は達成されたけれども、そこで終わらないで、その後を考えるとということでしょうか、その場合にどういった対応をするのでしょうか。

吉田 まず小児期の低身長症で成長ホルモンを使われていた方は、成人期に移行しようかというときにだいたい1カ月かそれ以上ぐらい、少し薬を休んでいただいて、もう一度分泌刺激試験を行います。そこで重症の成人の成長ホルモン分泌不全症という診断がされたら、そこからまた成長ホルモンの

補充再開を検討するという流れになります。

齊藤 どういった刺激試験をするのですか。

吉田 成人では主にGHRP2刺激試験というのが用いられますし、あとはインスリン低血糖試験（ITT）というものもよく行われます。一番簡便で外来でも実施可能なのがGHRP2刺激試験で副作用も少なく、1時間ぐらいで終わる検査です。

齊藤 その間に15分ぐらいごとに成長ホルモンを測って、その値で重症かどうかを確定するのですか。

吉田 はい。この病気は難病に指定されているので、その基準に沿って重症の成長ホルモン分泌不全症かどうかを診断しています。

齊藤 もう1グループとして下垂体の病気がありました。この場合は成長ホルモン低下に加えて、ほかのホルモンはどうなっていくのでしょうか。

吉田 成人期における間脳下垂体の疾患で成長ホルモンが低下する場合は、単独というよりも、ほかの複数の下垂体ホルモンの低下と同時に起こってくるのがほとんどです。例えば、ACTHやTSHといったホルモンの不足症を合併していることが多いので、まずはそちらの下垂体機能低下症から診断することが多いです。

齊藤 副腎不全、あるいは甲状腺機能低下症などが目につくのですが、

そういったホルモン補充に加えて成長ホルモンの補充を行っていくということですか。

吉田 そうですね。そこを見逃さないように十分検査をして、患者さんにも説明して、できたら成長ホルモンの補充を検討していくという流れは非常に重要です。しかしながら、診断がついていても、成長ホルモンの補充というのは病院で打つ注射ではなくて、ほぼ毎日の自己注射なのです。今まではそれがホルモンが低下していても補充が行えない大きなハードルになっていました。

齊藤 毎日自己注射で、お子さんの場合には家族がやって、それで背が伸びると、きっと目に見えていいことがあるのですが、大人の場合にはなかなかその辺が実感できないので、毎日の自己注射は困るということが多かったのでしょうか。

吉田 成長ホルモンの分泌が低下するとどういった症状が起こるかといいますと、疲れやすい、やる気が出ない、見た目に関しては内臓脂肪が増えていて筋肉量とか骨量が減る。そうした体組成の異常が起こってくるのです。しかし、そういうものは漠然とした症状で、成長ホルモン分泌不全症に特徴的、特異的ではないため、患者さんにも必要性をなかなか感じられず、二の足を踏むケースが多くあります。しかし、実際にホルモンを補充してみるとその

効果を実感されて、ホルモンを投与してよかったと感じる方が多いようです。

齊藤 一般的に注射製剤には抵抗感がある方が多いですね。

吉田 非常にそれが多くありました。

齊藤 注射製剤に関しても進歩があるのでしょうか。

吉田 2021年末に長時間作用型の成長ホルモンの製剤が新しく出まして、週1回の自己注射でよくなったのです。これをきっかけに、今まで毎日の自己注射はとても無理だったけれども、週1回であればできるかも、ということでは開始される方もいましたし、連日はたいへんだったので、週1回になって本当にうれしいといって喜ばれている患者さんもたくさんいます。

齊藤 非常にメリットがあるということですが、あくまでも成人では重症に限るのですか。

吉田 はい。さらにこの注射は値段が高いので、難病の指定を取らないとなかなか医療費の負担が高いのです。重症の成人の成長ホルモン分泌不全症に対して、難病の対象となっています。

齊藤 成長ホルモン補充で、禁忌あるいは副作用はいかがでしょうか。

吉田 まず成長ホルモンの製剤は、投与の最初の頃に浮腫や関節痛、頭痛といった症状が見られやすいといわれています。しかしこれは少量から始めることで軽減できますし、感じないという患者さんもたくさんいます。禁忌

に関しては、悪性腫瘍のある患者さん、妊婦も禁忌です。

齊藤 糖尿病に関して話題になっているようですね。

吉田 以前は成長ホルモン製剤の禁忌として糖尿病の方というのがありました。それに関しては、糖尿病があっても成長ホルモン製剤は安全に使えると海外のガイドラインにあったので、日本でも禁忌を外してほしいという動きがあり、今年初めから成長ホルモン製剤の糖尿病の禁忌が外れています。

齊藤 糖尿病のある人は別の手段で糖尿病をコントロールしながらということですか。

吉田 成長ホルモンは抗インスリン作用があるので、糖尿病が悪化する可能性は十分ありますが、きちんと糖尿病の治療をしながらであれば成長ホルモンの補充も十分に可能であることから禁忌が外れたと聞いています。

齊藤 この治療をされる方は自己注射を週1回行うことで体の状況を保っていくのですが、治療の期間、治療の目安はどうなりますか。

吉田 まず注射を始めるときは少しの量から開始し、症状あるいはIGF-I（ソマトメジンC）の値を見ながら量を調節していくのですが、患者さんのQOLの変化を一番最初に私たちは実感しますし、患者さんも喜ばれるところです。それがだんだん改善していったら、内臓脂肪、脂肪肝のぐあい、筋肉

量、骨量などを見ながら治療していくのですが、当然補充をやめると、またそれが元に戻ってしまいます。ですので、成長ホルモンが下垂体の病気などで足りない方は、生涯にわたって何ら

かの成長ホルモンの補充をずっと続けていくことが現時点の治療方針になります。

齊藤 どうもありがとうございます。