# 無症候性甲状腺腫大

杏林大学病理学教授／那須医科学研究所
**菅　間　　博**
（聞き手　山内俊一）

**健診で甲状腺腫大がある場合、経過観察となっていることが多くあります。有症状以外に要精査となる基準がありましたらご教示ください。**

＜東京都勤務医＞

**山内**　無症状の甲状腺腫大が健診の触診などでわかった場合、次にどうすべきかということかと思います。次のステップは超音波でその腫大を確認して実際に大きくなっているかどうか。あるいは、びまん性なのか、局所性なのかを見ることになりますか。

**菅間**　そのとおりだと思います。甲状腺腫大といっても体型によってなかなか判断が難しいところがあります。先生がおっしゃるように、エコーできちんとびまん性、両側性なのか、あるいは局所性、腫瘤形成性なのかをきちんと確認することが大事だと思います。

**山内**　この場合、橋本病、あるいはバセドウ病といったはっきりした病気がある場合は除外するとし、甲状腺腫大があるだけという場合ですが、これは昔からsimple goiter、単純性の甲状腺腫という感じでいわれてきたものですね。この概念に関してはいかがでしょうか。

**菅間**　単純性甲状腺腫、simple goiterというのは使われてはいましたが、逆に難しくて、実際は非腫瘍性の反応性の甲状腺腫大、病理学的にはびまん性の過形成という概念です。甲状腺腫大、甲状腺腫をgoiter、strumaと呼び、この病態の多くは部分的に結節あるいは腫瘤を伴うような腺腫様甲状腺腫が、日本では大部分だと思います。

**山内**　腺腫様甲状腺腫といいますと、ごつごつとたくさんの結節があるイメージですが、結節が小さいものもあるのですね。

**菅間**　そのとおりです。顕微鏡で見て初めてわかるような小さな結節もありますし、肉眼で見て明らかに、さわ

らなくても結節だとわかるような大きな結節まであると思います。

**山内**　腺腫様甲状腺腫はエコーで非常によく見られるようになりましたが、これは実際に良性と考えてまず間違いないのでしょうか。

**菅間**　一見、腺腫様甲状腺腫であっても、実際は腫瘍のこともあります。腫瘍の中には良性から悪性までありますす。その鑑別がなかなか難しい症例もあり、単純に腺腫様甲状腺腫イコール良性として無罪放免するのではなくて、きちんとエコー、その他で調べた後、腫瘍が疑われるものに関しては経過観察、注意が必要だろうと思います。

**山内**　腺腫様甲状腺腫ではたくさん結節がありますが、その中の一部からがんが出てくることはありますか。

**菅間**　確率的にはそんなに高くはありません。しかし、腺腫様甲状腺腫を背景として起こってくる腫瘍として、濾胞腺腫や濾胞がんが起こってくることが実際にはあり、また頻度が高い乳頭がんが隠れていて見つかる場合もあります。

**山内**　ということで、がんをどう見いだすか、といったことになってくるかと思われます。局所的に結節が見つかった場合、小さいものから大きいものまであると思いますが、単発型も含めて、サイズからいうとどのあたりから、がんの可能性も含めて精査が必要となるのでしょうか。

**菅間**　一般的には目に見えない顕微鏡レベルの小さなものからがんはがんです。甲状腺のがんはほかの臓器のがんのように悪性度が高いわけではなく、予後が極めて良好なものがほとんどです。具体的にはきちんと適切な治療がなされれば、甲状腺がんの20年生存率は95％近くあるといわれています。通常では大きさは１㎝ぐらいまで経過観察をすることになっています。実際、日本の内分泌外科学会発行のガイドラインによると、甲状腺のがんの大部分は予後良好なので、１㎝を超えたら精査が必要ですが、１㎝以下のものに関しては注意して経過観察にとどめるということになっています。

**山内**　精査する場合、次のステップはやはり細胞診なのでしょうか。

**菅間**　エコーの進歩により、甲状腺の場合にはエコー下で確実に病変に針を刺すことが可能なので、穿針吸引の細胞診というステップになると思います。

**山内**　このあたりで出てくるがんとしてどういったものが挙げられますか。

**菅間**　甲状腺腫瘍には悪性と良性があります。悪性のがんの中では95％ぐらいが乳頭がんで、５％ぐらいが濾胞がんです。

**山内**　圧倒的に多いのは良性と考えてよいのですね。

**菅間**　腫瘍の７～８割方は良性の腺腫様甲状腺腫の結節と濾胞腺腫です。

**山内**　残りのがんの２～３割に関しても予後良好のがんが多いというお話ですね。

**菅間**　そのとおりです。残りのがんの95％は20年生存率の予後も良好です。

**山内**　ただ、教科書的には非常に怖いがんもあると書かれています。残りの５％、残りの１％といったところに非常に怖いがんが隠れている可能性はいかがでしょうか。

**菅間**　本当に怖いがんというのは甲状腺の未分化がんです。それは今の５％のさらに１/10ぐらいの頻度ですが、多くの未分化がんは急速に拡大して症状を現しますので、経過観察の中で見逃されるということはないと思います。

**山内**　むしろ本当にすぐに大きくなって、すぐに症状も出てくると考えてよいのですね。

**菅間**　そのとおりです。

**山内**　ではとりあえず、１㎝になるまではエコーで経過観察でいいということでしょうか。

**菅間**　そのとおりです。エコーで何もせずに、細胞診も何もせずに、経過観察でオーケーになっていると思います。

**山内**　エコー実施の間隔としては半年から１年でいいですか。

**菅間**　それは医師にもよるかと思いますが、場合によっては１年という単位でみられる医師もいるかもしれません。腫瘍増殖がゆっくりなので、そんなにあわてる必要はないということです。

**山内**　一方で、１㎝になると一度は専門医のところで細胞診をやったほうがいいということですね。

**菅間**　そうですね。細胞診をやれば、６～７割ぐらいは良性・悪性の最終的な確定診断がつくと思います。

**山内**　サイズの話とは別に、内部が充実性か非充実性か、これは大きいのでしょうか。

**菅間**　充実性のほうが腫瘍であることが多いです。一番最初の触診で硬いことが重要なのです。頻度が高い乳頭がんは線維化が起きて、硬くなる場合が多いと思います。

**山内**　濾胞タイプに関しては良性のことが多いと考えてよいのですか。

**菅間**　濾胞型の腫瘍は濾胞腺腫と濾胞がんがあり、大部分は濾胞腺腫です。これも乳頭がんと同様に予後は良好ですが、実際は乳頭がんと違って細胞診で鑑別がつかないことが多いです。

**山内**　そうしますと、穿刺をしてもがんかどうかわからないことがあるのですね。

**菅間**　そうですね。その場合には経過観察になるかと思います。

**山内**　さて、がんとわかった場合、ないし可能性が高い場合ですが、次のステップで予防的に切除するということはあるのでしょうか。

**菅間**　予防的と言いますか、甲状腺

は左葉、右葉があるので、日本では片葉の切除のかたちでその病変を取るということが行われています。

**山内**　どういったタイミングで切除になるのでしょうか。

**菅間**　急ぐ必要はありませんが、手術の予定、患者さんの都合も合わせて手術することになると思います。

**山内**　例えばサイズがどのぐらいになったら、病理、細胞診でこういった所見があったら手術をするとか、そういったところはまだはっきりしていないのでしょうか。

**菅間**　現状では細胞診だけだとなかなか難しく、一部のものはわかりますが、それ以上のところを調べるのには遺伝子レベルで検査することが必要になってきています。現状、アメリカでは遺伝子検査が可能になっていますが、まだ日本ではできません。

**山内**　もう少ししたらそういった時代になるかもしれないと考えてよいのでしょうか。

**菅間**　５年ぐらいすればそういう時代になるだろうと思います。

**山内**　ありがとうございました。

# B型肝炎ウイルスの再活性化

東京都立駒込病院肝臓内科部長
**木　村　公　則**
（聞き手　山内俊一）

**B型肝炎ウイルスの再活性化についてご教示ください。**

**B型肝炎既往感染でエンテカビルを中止したところ、HBV-DNAを認めたため再投与し、現在は未検出になった方が紹介されてきました。自己免疫性肝炎がありプレドニゾロン５㎎を服用していますが、継続服用の場合、エンテカビルは中止可能でしょうか。また、プレドニゾロンを中止しても、HBV-DNAが検出されない場合、どのくらいの期間でエンテカビルを中止できるのでしょうか。**

＜和歌山県開業医＞

**山内**　B型肝炎ウイルスの再活性化についてご教示くださいということです。

まずB型肝炎ですが、C型肝炎に比べてかなり治療法が複雑な印象があるので、解説をお願いします。そもそも現時点でB型肝炎ウイルス駆除は困難と考えてよいのですね。そうなりますと、治療目標はどうなるでしょうか。

**木村**　先生がおっしゃったように、B型肝炎というのは非常に複雑で、病態がいろいろあります。まず一番問題になるのはB型肝炎による慢性肝炎といいまして、AST、ALTが高くて、HBV-DNAが高値な患者さん、具体的には3.3logIU/mL以上の方々に関しては、エンテカビル、あるいはテノホビルアラフェナミドといった抗ウイルス治療薬を投与して、肝機能、AST、ALTを下げ、HBV-DNAを検出以下にすることが目標になります。また、慢性肝炎より進んだ肝硬変の患者さんに関しては、ウイルス量にかかわらず、こういった抗ウイルス治療薬を投与することがガイドラインで推奨されています。

**山内**　肝硬変以降になるとかなり特殊なものも増えてくると思いますので、慢性肝炎レベルでのお話をうかがいますが、これはウイルス駆除が困難ということで、目標としては活動性を非活

動性にすると考えてよいでしょうか。

**木村**　おっしゃるとおりです。実際、ALTを正常化することが非常に重要になると思います。

**山内**　非活動性にすることによって、肝硬変、肝臓がんが将来惹起される率が減るというエビデンスはあるのでしょうか。

**木村**　これは多数の報告がありまして、ALTというよりは、実はHBV-DNA量を下げると肝硬変や肝臓がんの発症が抑制されるというエビデンスがあります。

**山内**　実際に活動性、非活動性を見分けるのはトランスアミナーゼよりもウイルス量と考えてもよいのでしょうか。

**木村**　ここは２つ一緒に見るべきで、ウイルス量が多くても肝機能、ALTがマイルドな方もいますので、通常、私たちは２つ見ています。

**山内**　質問に戻りますが、この症例はどういったニュアンスと考えたらよいでしょうか。

**木村**　今回の質問は非常に重要な示唆に富む症例です。いわゆるB型肝炎既往感染とは、具体的にウイルスマーカーでHBs抗体が陽性、あるいはHBc抗体陽性の患者さんをHBVの既往感染と定義しています。そして、この方々はだいたい昔、ワクチンあるいは輸血を行っています。このように自分の力で治してしまう方々を既往感染というのですが、ある統計によりますと日本では1,000万人以上といわれていますので、我々の診療で非常に遭遇する機会が多いのです。

ここで問題になっているのは、こういった既往感染例、現在B型肝炎ではない方が免疫抑制剤であるステロイド、あるいは抗がん剤を投与するとB型肝炎ウイルスが血中に出てくる、いわゆる再活性化することです。患者さんもB型肝炎になっていることを知りませんので、あれよあれよという間に肝機能障害が起きて、劇症肝炎といった症状をきたすこともあります。我々は肝機能障害があった場合、必ずB型肝炎のチェックを行い、抗がん剤、免疫抑制剤を投与する前にはHBVのチェックをすることをお勧めしています。

**山内**　医療関係者などはかなり身近な問題になるのですね。

**木村**　おっしゃるとおりです。

**山内**　質問のケースはステロイドということですが、これはどうしたらいいのでしょうか。

**木村**　今回はステロイドを使う目的が自己免疫性肝炎ですが、ご承知のように、自己免疫性肝炎は基本的にステロイドをオフしますと肝炎の増悪を起こしますので、切れません。ですから、ステロイドの投与期間中はエンテカビルの中止は可能かという質問がありましたら、基本的には中止は難しいという回答になります。しかし、一方で

HBVウイルス量の検出はせず、陰性をずっと維持している場合は、エンテカビルの投与を隔日、あるいは週３回に減量することは十分可能だと考えます。

**山内**　減量は可能ということですが、原則的にはこれは長期投与と考えてよいのですね。

**木村**　はい。

**山内**　もう一つは、今度はステロイドを中止したということです。中止して、ウイルス、HBV-DNAが検出されないというケースですが、これはいかがでしょうか。

**木村**　今回の自己免疫性肝炎ではステロイドをオフにすることは非現実的な話ですが、ほかの疾患でステロイドをオフにできた場合、その場合はステロイドを中止して、少なくとも12カ月はエンテカビルなどの抗ウイルス治療薬を使っていただきます。そして、12カ月の段階でHBV-DNAが陰性の場合は薬をオフにすることが可能です。

もう一つお話しさせていただきたいのは、リツキシマブという悪性リンパ腫でよく使われる薬があるのですが、これは再活性化を起こす薬として非常に有名で、リツキシマブの場合は１年半経過観察すべきと推奨されています。

**山内**　この質問のケース以外のとき、例えばキャリアーの方に対する対応も少し教えていただけますか。

**木村**　HBVキャリアーというのは、AST、ALTといった肝機能は全く正常にもかかわらず、ウイルス量（HBV-DNA）が非常に高い方をいいますが、現状では免疫抑制剤あるいは抗がん剤を投与する場合、キャリアーの患者さんだとわかったらエンテカビルあるいはテノホビルアラフェナミドといった薬を予防的に投与することが推奨されています。ですから、ここは肝臓専門医にコンサルトになりますが、B型肝炎の患者さんに対して治療するときには注意が必要です。

**山内**　先ほどからエンテカビルが話の中心に出てきているようですが、これは現時点で第一選択薬と考えてよいですね。

**木村**　エンテカビルあるいはテノホビルアラフェナミドが第一選択薬です。エンテカビルは後発品がありますので、より安価で投与しやすく、患者さんの負担も少ないので、主流になっています。ただし、腎機能障害がある方には投与方法、投与間隔を延ばしたりする注意が必要ですので、そこは気にとめていただきたいと思います。

**山内**　お話によりますと、状況によってこういった治療の選択がなされるわけで、必ずしもウイルス量が多い少ないとか年齢とか、そのほか生検の情報はあまり大きな参考にはならないのでしょうか。

**木村**　今までお話しさせていただいたように、B型肝炎のキャリアーの場合、あるいは非感染、いわゆる既往感

染例とちょっと異なりますが、いわゆるHBs抗原陽性といいまして、B型肝炎の方は明らかに抗がん剤、免疫抑制剤を投与する場合には、薬の治療を開始する必要があります。一方で、今回の質問にありました既往感染の場合は、予防的にエンテカビル等を投与することはありません。

**山内**　最後に少しお聞きしたいのですが、B型肝炎は対応が非常に難しいので、ついつい専門医にお任せということが多いのですが、一方でこういった患者さんは、最近NAFLD、NASHといったほかの病気を合併することも多いかと思います。やはりこういった疾患の合併は予防すべきところはありますか。

**木村**　今先生がおっしゃったNASH、NAFLDはコロナの影響もあって、確かに非常に増えています。もちろん糖尿病を合併している例も多くて、いわゆるNASH、肝機能障害とB型肝炎が併存すると、やはり増悪しやすいですので注意が必要です。

**山内**　こういった場合の患者さんの指導で特に大事なポイントはどういったものでしょうか。

**木村**　NASH、NAFLDは現状、いわゆる糖尿病があれば糖尿病の薬、高脂血症であれば高脂血症の薬を投与する。肝機能障害には減量しかありません。ですから、食事と運動がまず大原則です。

**山内**　食事というところで、お酒も出てきますが、これはいかがでしょう。

**木村**　アルコールと肝機能障害というのはよく知られていると思いますが、B型肝炎の患者さんにお酒をプラスしますと、発がん率が確かに上がります。ですから、B型肝炎の患者さんに対してはお酒は節酒といいますか、週２回程度の休肝日等は設けていただいたほうがいいかと思います。

**山内**　休肝日が一つのポイントだということですね。ありがとうございました。

# 分子標的薬の副作用マネジメント

国立がん研究センター東病院先端医療科長
**土　井　俊　彦**
（聞き手　池田志斈）

**悪性腫瘍に対して用いられる分子標的薬の副作用マネジメントを考えるうえで、投与量を調節すべきなのか、投与スケジュールを調節すべきなのか迷うことがあります。**
**各薬剤、各副作用に対する考え方をご教示ください。**

＜東京都勤務医＞

**池田**　悪性腫瘍に対して用いられる分子標的薬の副作用マネジメントを考えるという質問がきていますが、分子標的薬だけでなく、いわゆる抗がん剤全体についてうかがいたいと思います。まず細胞を殺すような抗がん剤の副作用と、それが出たときにどういう対処をしていくのかについて教えていただけますか。

**土井**　いわゆる昔の抗がん剤、殺細胞性の抗がん剤は、細胞の増殖や分裂が活発な細胞に非常によく作用することが知られています。それゆえ、正常な細胞でも、細胞分裂が盛んなところに障害が出てきてしまうのです。皆さんご存じのように、口の中などは数時間で細胞が変わっていますし、毛髪や血液も活発に再生を繰り返していますので、消化管に副作用が出てくれば吐き気や嘔吐、骨髄の抑制があれば、例えば血液検査で白血球が減ったりということが出てきます。あとは髪の毛が抜けたり、口内炎、下痢、便秘、肝機能障害などが出てくることがあります。

曝露量という血液の中に存在する抗がん剤の濃度で、効く時期と症状が出現する時期をある程度予測しやすいので例えば２～３週間後に副作用が出てくるなら、その時期には活動量を減らしたり、やわらかいものを食べて口の中を傷つけることを避けながら治療を続けたり、耐えられない毒性や危ない毒性が出てきたときには休むなど、減量するのを医師と相談しながら進める

ことが大事な薬だと思います。

**池田**　そういう意味では、体重別、あるいは投与スケジュールをあけるといったことになるのでしょうか。

**土井**　あき過ぎると問題になってくると思います。例えば体重で補正したり、高齢な方の場合には少し用量を下げたりするのは、いわゆる昔の医師のさじかげんといいますが、添付書に書かれているものとは若干変えながらやる場合もあると思います。

**池田**　トータルの効果が得られるドーズまでは何とか持っていきたいということでしょうか。

**土井**　副作用が出る投与量と有効性が出る投与量というのが非常に近い部分がありますので、この部分を注意しながら、非常に少ない用量を投与することで、効かないのに投与し続けるというようなことは避けるべき薬だと考えます。

**池田**　次に最近幾つか出ている分子標的薬について教えていただけますか。

**土井**　皆さんご存じのように、分子標的治療薬はどちらかというとピンポイント攻撃とかミサイル攻撃に近いものですが、薬の標的がピンポイントで決まっていますので、その標的はがん細胞だけではなく、正常な細胞にも存在する場合があります。標的が決まっているので、薬の種類によって特徴的な副作用が出てくるというのもよくわかっていることです。例えば発熱や高血圧、時には皮疹など皮膚の障害や重篤な肺炎が起こるような状態になってきます。これは患者さん個人の感受性の差によって起こる場合もありますし、原因がわかっていない場合もありますので、出現時期がわかっているような毒性と、予測しえない毒性があることを知っておく必要性があると考えます。

**池田**　この際も用量を調節したり、投与スケジュールを変えることで対処していくのでしょうか。

**土井**　用量を減量するというのは多くの場合、手順書で決まっていて、副作用が強ければ減量したり休薬したりすることは大事ですが、量が下がってしまうと効かない場合があります。ですから、例えば皮疹が出てくるのであれば、予防的に前もってステロイド薬や、かゆみが出ている場合には抗ヒスタミン剤を投与しながら、また高血圧の患者さんに出てくるような状態では、高血圧の薬をのみながらでも分子標的治療薬を続ける場合はあると思います。

**池田**　オフターゲットの臓器の症状をコントロールできれば分子標的治療薬は継続できるという意味なのでしょうか。

**土井**　そうですね。よくあるのは、分子標的治療薬の場合、濃度を下げてしまうと変異が遺伝子的に起こってしまったり、がん細胞が逃げるための形を変えたり、分子の構造を変えたりして、効かなくなる場合があるのです。

いわゆるエスケープ、逃避といったことが起こらないようにするためにも、ある程度の濃度の用量を投与すべきだと思います。

**池田**　オフターゲットの臓器の症状がコントロールできれば、可能な限り続けるということですね。

**土井**　そうですね。それは大事だと思います。休んだり投与したりするのは少し避けたほうがいいタイプの薬が多いです。

**池田**　私は皮膚科医なので、手足の炎症などを診るのですが、何とか強力なステロイド外用でコントロールできている症例が多いと思いますので、そういう方は継続する必要があるということですね。

**土井**　そうですね。しかも、私たち腫瘍内科医も最近になってこういったトレーニングを受けていますが、抗がん剤を投与する多くの医師も、皮膚科や循環器科の専門知識というのは持っていないことも若干ありますので、こういった治療は専門医と連携を取りながら行うべきと考えます。

**池田**　ありがとうございます。次に、最近話題になっています免疫チェックポイント阻害薬は副作用が出た場合、どのように使われるのでしょうか。

**土井**　皆さんご存じのように、免疫はもともと人間が持っている防御機構ですが、その防御機構を過剰に働かせる、ブレーキを取ってしまって働かせることになるため、いわゆる免疫が過剰に反応してしまうような状況を引き起こすことがあり、自己免疫疾患のような副作用が出る場合があります。例えば、皮膚の重篤な障害や、特殊な肺炎、それから内分泌といわれている甲状腺や副腎の機能不全、時には重篤な糖尿病等も起こす場合があります。

問題なのは、いつ免疫が活性化するのかがなかなかわかりにくい状態で、予測できないことです。投与から非常に早い時期の場合もありますし、薬が効いて非常に調子が良くなったときもありますし、場合によっては薬をやめてしばらくしてから出る場合もあります。これは比較的トレーニングというか、もしよくわからない症状になった場合には免疫の治療をたくさんやっているような施設の専門医に、相談するのが大事だと思います。

**池田**　効果が出ていればなるべく続けたいということなのですね。

**土井**　そうですね。ただ、副作用が出ている患者さんは有効な症例の場合が多いので、患者さんがやめたくないというのがあります。しかし、例えば特殊な肺炎が起こった場合には、絶対にやめないといけない毒性なのですが、例えば肝臓の毒性や皮膚の毒性などの場合には、もし十分なコントロールができてその症状が緩和された場合には、もう１回慎重に投与してみることもあります。このあたりは専門医が患者さ

んの状態や有効性の度合いを見て再チャレンジを考えないといけないと思います。

**池田**　肺の炎症だけは別もので、これは致死的になるのでしょうか。

**土井**　肺の炎症は、昨今有名なコロナと同じで、ひどい肺炎の後は線維化が起こって、呼吸の機能が落ちてしまいます。ですから、２回目をやっても同じように副作用が出てくる場合があります。ただ、ちょっと難しいのは、１回目に副作用が起こったからと減量して投与したら、また起こるか起こらないかは予測がつかないのです。ですから、もしこういったことに長けた医師の場合には、ほかに使える薬があれば切り替えていただいて、もしどうしてもほかに薬がないという場合には、患者さんの状態や、前に投与していたときの有効性を鑑みて、十分に患者さんとご相談したうえで治療計画を立てて、再投与するかどうかを検討する場合もあります。基本的には投与しないのが原則だと思います。

**池田**　最後に、妊娠可能な年代の女性あるいは男性の抗がん剤治療ですが、最近何か新しいことが行われているのでしょうか。

**土井**　昔は抗がん剤の治療をする場合には、お子さんをもうけることは諦めてくださいというような話で進めてきましたが、最近は結婚される年齢が少し高くなってきて、発がんしてしまったけれども、お子さんをもうけたいという患者さんもいらっしゃるのです。そういうときには、抗がん剤治療をする前に医師に子どもをもうけたいということを言っていただければ、病院によってはレディースセンターや妊孕性外来というものがあるので、そこで精子や卵子を凍結したりという手法を用いてお子さんをもうけることができる可能性もありますので、前もって相談することが大事かと思います。

**池田**　抗がん剤を始める前に、精子また卵子を保存しておいて、それから治療を受けて、治療がうまくいった後で、体外受精で子どもをもうける。

**土井**　そうですね。そういったかたちでお子さんをもうけて、育てている患者さんもいらっしゃいます。

**池田**　それは素晴らしいですね。昔はがんになったら人生の終わりみたいなことになっていましたね。

**土井**　治療の幅や、がんと共存する世界というのが少し見えてきているかもしれませんね。

**池田**　ありがとうございました。

# ワクチン接種後の愁訴

太融寺町谷口医院院長
**谷　口　　恭**
（聞き手　池田志斈）

**新型コロナウイルスワクチンの接種後に倦怠感、頭痛などの愁訴が続くものの、血液検査等は異常がなく、対処に困る場合があります。経過をみるうえでの注意点などをご教示ください。**

＜兵庫県開業医＞

**池田**　新型コロナウイルスワクチンを接種後にいろいろなことを訴えてくる方がいて、検査をしても異常がないので困っているということです。先生はこういう関連についていろいろ執筆もされていますが、こういった患者さんには基本的にどのように相対していくのでしょうか。

**谷口**　まず初診時に基本的なポイントとして、患者さんの言っていることを否定しないということです。いわゆるナラティブベースドメディシン（Narrative based medicine）という言葉がありますが、そのナラティブを理解するのが重要です。さんざんドクターショッピングを繰り返している患者さんが多いですし、こちらの考えを最初に言ってしまったりすると、その時点で信頼関係は築けません。時間はかかりますが、必ず相手の立場になって、患者さんのナラティブを理解するのが非常に重要だと思っています。

私自身は総合診療科医という立場で、今も総合診療部の医局に所属していますが、昔から総合診療の現場ではこういった不定愁訴のような方が多いです。ですから、コロナが始まる前からこういった患者さんにはけっこう慣れていて、必ずナラティブを大切にしています。ただ、時間がかかるので、そのあたりが難しいところですが、基本的には相手のことを否定しないのが重要になります。

**池田**　傾聴が大切だということですが、先生が書かれたワクチン後遺症では、どのようなものに分類されるので

しょうか。

**谷口**　私自身は便宜上５つに分類しています。患者さんに説明するときも、この分類の話をすることがあります。１つめを私は短期軽症型と呼んでいますが、これはコロナワクチンであればほとんど誰でも起こりうる副作用です。ちなみに、ワクチンは副反応という言い方をすることが多いと思うのですが、今回は副作用で通したいと思います。例えば、発熱、倦怠感、痛み、リンパ節の腫れなどはほとんどの人が感じますが、１週間寝たきりになったとしても、完全に回復すればこのタイプに含まれるため、あまり問題になりません。

２つめは短期重症型で、これは入院が必要になったり、死亡するケースもあります。最近はサイトカインストームが証明されたり、ドイツではスパイク蛋白が見つかって亡くなるというような症例報告もあったと思いますが、とにかく重症化して死に至ることもあるものを短期重症型と呼んでいます。

３つめは中期型と呼んでいて、１週間以上たっても何らかの症状が持続し、数カ月間続きます。６カ月ぐらいを一つのめどと考えています。

４つめが長期型で、ここまで来る人はそう多いわけではなく、本当にワクチンの後遺症かどうか怪しいケースもあるのですが、患者さんの訴えとしては、半年以上続いている倦怠感、抑うつ感、体重減少、記憶障害など、まさに慢性疲労症候群（ME/CFS）とほとんど同じ、見分けがつかないものです。少し話が脱線しますが、いわゆるコロナ後遺症もだいたい半年を超えるとME/CFSと同じような症状になることがあります。コンセンサスがそろそろ出てきたかと思うのですが、実はワクチンに関しても接種後半年以上、同じような症状が続いているケースがあります。

分類の５つめは、私は持病再発型と呼んでいるのですが、一番多いのはヘルペスです。口唇ヘルペスや性器ヘルペスが、今まで落ち着いていたのに、ワクチンを打ってから再発の頻度が増えたりします。あと帯状疱疹がワクチンを打った側、だいたい左に打たれますから、左の頸部や顔面に帯状疱疹を発症する人がかなり多いです。また、ずっと安定していたのに、片頭痛の発作を繰り返すようになったり、落ち着いていたじんましんが高頻度で再発するようになった、というケースもあり、それを持病再発型と呼んでいます。

**池田**　これは期間も症状も多岐にわたるということですが、どうやって治療するのでしょうか。対症療法なのでしょうか。

**谷口**　治療法に関しては、これをやれば確実に治るというのはありません。もう一つの特徴として、ワクチン後の後遺症で来られる患者さんというのはいろいろなところに行っています。あ

まり前医の悪口は言いたくはないのですが、高額なビタミン剤を勧められたり買わされたり、１回数千円の点滴を打つために毎日来るようにいわれたのに効果が出ていない。そういった患者さんが非常に多いです。決定的な特効薬があるわけではないけれども、ある症状に対して対症療法をしていきましょうという話をします。

それと長い間症状がある人に重要なのは、ワクチンの副作用であるアナフィラキシーや心筋炎を忘れないことです。ワクチンを打った日から１週間ぐらいはそういったことも考えていくべきだと思っています。

それから、不定愁訴全般に言えることとして、患者さんはしんどい、何もやる気が起こらないということをよく言うのですが、基本的には規則正しい生活をしましょう。しんどいからといって、昼夜逆転するようなことにはならないようにという説明をします。

ここは意見が分かれるのですが、私自身は散歩や軽度の運動を勧めるようにします。最近よくPEM（post-exertional malaise）といって、慢性疲労症候群で運動をすると、激しい運動後倦怠感に襲われるので運動をしてはいけないということがなぜか注目されて指摘されます。これは本当に慢性疲労症候群の診断がついたときなので、ワクチンを打った後、２週間ぐらいたつけれども何となく体がだるいという人に運動を禁止する必要は全くないので、まず軽い散歩などから始めて、徐々に負荷を上げていきましょうというと、それだけで治っていく人が多いです。「治っていく人が多いですよ」という話をして、積極的にやってもらうようにしています。

あとは薬です。昔から不定愁訴でよく使う薬に漢方薬がありますが、漢方薬を処方したり、精神症状が強いときは時にはSSRIを処方してみたり、スルピリドを使ったりすることもあります。慢性の疼痛を訴える人にはプレガバリンを使うこともあります。ただ、これを使えば決定的に良くなるといった薬はありません。

それから、難治性になってきた場合、まだ半年はたっていないけれども、倦怠感や抑うつ感がかなり強いケースは、慢性疲労症候群になっていく可能性もあるかもしれないという話をします。このときに初めて先ほど申し上げました運動後倦怠感、post-exertional malaiseの説明をします。そうなると、少し動いただけでかなりの倦怠感が３日間取れないなどといった状態が起こりうることを説明します。ただし、その場合も昼夜逆転しない、規則正しい生活をするようには説明しています。

私のところはクリニックですから、患者さんが「先生一人で大丈夫なの？」というようなことを口にする人はいませんが、私自身も一人で診るよりもほ

かの医師にも診てほしいということがあります。私は大阪市立大学（現：大阪公立大学）の総合診療部に所属しているので、そのときはそちらを受診してもらうこともあります。大学と私とでともに診るというわけです。

**池田**　医療サイドから見ますと、本当に病気なのかという疑問がずっとあるのですが、それについて先生の見解はいかがでしょうか。

**谷口**　これは難しいのです。疾病利得という言葉がありますが、ワクチンのせいで仕事に行けないとか、ワクチンのせいで学校に行けないというのはなかなかわからないことがあります。「本当は最初から学校に行きたくなかったんじゃないの」という患者さんも実際いますので、そういう患者さんは接するのが難しいですね。ただ、重要なのは、仮にそうであったとしても、苦しんでいるのは間違いありません。実際、学校や職場でうまくいかず、家にこもっているのが続けば、倦怠感、抑うつ感は本当に出てきます。ワクチンが原因かどうかは別にして、話を聞いて、患者さんが困っていることに関して、そこは共感して、ともにどうしていけばいいかを考えていくという姿勢に立つことが重要かと思っています。

**池田**　先生もおっしゃっているとおり、そこでワクチンが原因かどうかというのは言ってもしょうがないのですね。

**谷口**　そうなのです。

**池田**　結局は、患者さんが困っている今の状態を何とかしてあげなければいけないということですね。

**谷口**　そうですね。ただ、非常に難しいのです。その患者さんにあまり共感しすぎると、キャラクターによっては依存され過ぎたり、パーソナリティ障害のある人だと本当にたいへんなことになります。患者さんとの個々の距離の取り方というのはなかなか難しいと思います。

**池田**　ワクチン後遺症を訴える患者さんに特徴みたいなものはありますか。

**谷口**　いろいろな人がいますが、おしなべて言うと、もともと不定愁訴が多いだろうなという患者さんが多いですね。当院をかかりつけにしている人でも、もともと不定愁訴が多かったり、あるいは精神症状を訴えたりする人がワクチンの後遺症を訴えるというケースは非常に多いです。初診の方が来られたときも、よく問診してみると、精神科通院歴があったり、会社を精神的な問題で長期間休職していたりといったエピソードがある人が多いという特徴はあります。

少し話題がワクチンから離れるかもしれませんが、最近、抑うつ感は炎症から来ているのではないかという話を聞く機会が増えてきています。それを初めて聞いたときに、本当にそんなことがあるのかなと思ったのですが、ワ

クチンで何らかのサイトカインが分泌されたり、ワクチンではなくて、コロナ感染症の後遺症でも、このサイトカインが原因の全身の炎症が脳にも及んで、抑うつ感や記憶障害が出たりしているのではないかと私自身は考えるようになっています。ワクチンも何らかのサイトカインの分泌が起こって全身の影響につながって、いろいろな症状が出ているのではないかと考えています。

**池田**　サイトカインストームで発熱したりすることもありますが、その一部の症状として神経細胞にも影響が及ぶのではないかということですね。

**谷口**　そうですね。

**池田**　本当に多種多様な背景の方がワクチンを打って、そして先生方のところに訪れる。非常に複雑なものを診ておられて、なにしろナラティブに理解するという本当に根気のいる仕事だと思います。

**谷口**　ですから、ワクチン後遺症を誰が診るのだというときに、やはり総合診療科医というのが一番適しているかなと個人的には思っています。

**池田**　どうもありがとうございました。

# 認知症サポート医の役割と活動

東京都健康長寿医療センター 認知症支援推進センター長
**井　藤　佳　恵**
（聞き手　池田志斈）

**認知症サポート医の役割や活動内容についてご教示ください。**
＜滋賀県開業医＞

**池田**　認知症サポート医という制度はいつ頃から、どのような目的のために行われているのでしょうか。

**井藤**　認知症サポート医の養成というのは2005年に始まった事業です。養成が始まった背景としては、認知症のある方が今後ますます増えていき、かかりつけ医が認知症の患者さんに対応することが地域では求められていきます。一方で、これまで認知症医療は一般的にどちらかといえば医師から敬遠されてきた領域でした。なので、まずはかかりつけ医の認知症対応力を向上させることが課題になりました。そこで、かかりつけ医の認知症対応力向上を目的とした講習を行うというのが、認知症サポート医の位置づけでした。2005年にこの養成研修が始まり、2022年末の時点で認知症サポート医養成研修の受講者が１万2,000人を超えました。国の目標は2025年までに１万6,000人の認知症サポート医を養成するということなので、現在までのところ、認知症サポート医の養成は順調に進捗しているところです。

**池田**　認知症サポート医はどのように指定されるのでしょうか。

**井藤**　認知症サポート医になるためには、例えば学会の専門医が必要ということはないのです。認知症サポート医養成研修事業の実施主体は都道府県と指定都市です。都道府県と指定都市が、国立長寿医療研究センターに研修を委託しています。なので、これを受講する方たちは、都道府県・指定都市の長が、都道府県・指定都市の医師会と相談し、認知症サポート医の役割を適切に担ってくれるだろうという医師に、国立長寿医療研究センターが行っている研修を推薦します。

**池田**　その研修はどのくらいの期間必要なのでしょうか。

**井藤**　もともとは２泊３日の会場型研修でしたが、コロナ禍になってから、eラーニングとオンラインでのグループワークになっています。

**池田**　逆に受けやすくなったということですね。

**井藤**　そのように思います。

**池田**　受講して、修了証をもらって、認知症サポート医になりますが、実際、かかりつけ医と認知症サポート医はどのようにつながっていくのでしょうか。

**井藤**　例えば東京都は認知症サポート医の名簿をホームページで公表しています。そのような自治体がほかにもあると思います。それから、多くの市区町村で役所の高齢担当課や地域包括支援センターが認知症サポート医の名簿を持っていて、自分たちも活用するし、窓口に相談にみえた方に近くの認知症サポート医を紹介することもできます。もちろんかかりつけ医から患者様のご住所に近い認知症サポート医のご紹介を望まれれば、そのように案内されていると思います。

**池田**　かかりつけ医が相談されるということですが、実際に認知症サポート医の活動内容はどのようなものなのでしょうか。

**井藤**　先ほどお話ししましたように、もともとはかかりつけ医の認知症対応力向上を目的とした講習を企画・運営していくのが認知症サポート医の役割でした。なので、認知症サポート医の養成が始まった翌年の2006年からかかりつけ医認知症対応力向上研修が始まりました。この講師をしているのは今でも認知症サポート医という自治体が多くあります。

かかりつけ医は認知症医療にどのような役割を求められているのかというと、一つは日常の医学的管理です。もう一つが認知症を早期に発見して早期に対応していくこと、それから本人や家族を支援すること、そして地域の中の多職種連携です。これに対して認知症サポート医は、かかりつけ医をサポートして、診療のアドバイスを行うことが期待されています。

**池田**　かかりつけ医はそういう経験があまりないと思うのです。そういう意味では、ハードルを下げておいて、気楽に認知症サポート医とコミュニケーションを取らなければいけないと思いますが、実際にそういう感じになっているのでしょうか。

**井藤**　医師会に入っている診療所の医師が多いと思いますが、同じ医師会の中の認知症サポート医と連絡を取りやすいとか、あるいはかかりつけ医認知症対応力向上研修の講師だった認知症サポート医と面識があるということがあります。病診連携といわれていますが、例えば大学病院と診療所の医師が、親しい場合ももちろんありますが、

多くは顔の見えない関係です。認知症サポート医制度はもう少し地域性があるので、お互いを知っている医師がもう少し気軽に相談できればというような構想があるのだと思います。

**池田**　ずっと診ている患者さんが認知症になってきているのではないかと思ったとき、認知症サポート医にちょっと診てもらえないかなという相談もできるのでしょうか。

**井藤**　はい。実際されているようなので、できると思います。

**池田**　認知症サポート医もご自身の診療を持っていらして、認知症サポート医としてかかりつけ医のサポートもするのはたいへんな仕事だと思いますが、ちょっと失礼な話ですけれども、報酬はどうなっているのでしょうか。

**井藤**　一つは認知症サポート指導料というものがあります。これは認知症サポート医がかかりつけ医に対して指導や助言を行うことに対する評価で、2018年に創設されました。もう一つは認知症初期集中支援推進事業という都道府県の事業があり、こちらは制度の中に位置づけられています。制度の中に位置づけられて十分に診療報酬がついているかというと、おそらくそこはまだまだ今後の課題です。どちらかというと地域のリーダーになってくださって、その地域の認知症支援体制を一緒に作っていこう、それを引っ張っていこうという心意気で引き受けてくださっているというのが、身近な認知症サポート医を見ていて感じることです。

**池田**　地域医療に貢献する、その心でやられているのですね。

**井藤**　そうですね。認知症サポート医の大きな役割として、かかりつけ医のサポートもそうなのですが、地域のリーダーになるということがあります。地域のリーダーになって、認知症の医療、介護に関わる専門職の支援をしたり、住民に対する普及・啓発活動をしたり、あるいは地域包括支援センターなどを中心にした多職種の地域連携を推進していく役割が期待され、ご活躍中です。

**池田**　一方、コロナ禍ではいろいろな活動が制約されていると思いますが、その中の問題点と、それを克服するべく認知症サポート医はどのような活動をされているのでしょうか。

**井藤**　認知症サポート医が地域づくりに関わっていくにあたり、例えば認知症カフェに関わることが期待されているのですが、ご存じのとおり、たくさんの認知症カフェがコロナ禍で休止と再開を繰り返しています。会場型の研修、あるいは市民向けの講演もとてもやりにくくなっているので、その点では少し活動がしにくくなっているかもしれないと思います。あとは、地域ケア会議など、専門職が集まるケースカンファレンスや勉強会も開催しにくくなっています。ですが、コロナ禍に

なって３年経過して、皆さんがオンラインで参加できるようになってきています。いつまでも休会というわけにもいきませんので、新しい方法でどのようにやっていくのかということが考えられ、始まっていると思います。

**池田**　先日も車いすに乗った高齢女性を港から海に落としたという悲惨な報道がありましたが、このコロナ禍で患者さんとその家族が孤立していることが危惧されます。その辺は認知症サポート医はどのように対応されているのでしょうか。

**井藤**　診療所にいらっしゃらなくなってしまって、社会的に孤立しているのではないかと危惧される方がいるのではないかと思うのですが、例えば認知症初期集中支援推進事業の対象になれば、チームで訪問して、どのような解決策があるのか、多職種チームで探っていくことになります。

**池田**　コロナ禍におけるチーム医療のリーダーは本当に難しい局面にあるかと思いますが、ぜひ地域のために頑張っていただければと思います。ありがとうございました。

# 歯ぎしり

昭和大学歯学部長
**馬　場　一　美**
（聞き手　池田志斈）

**睡眠中の歯ぎしりの治療についてご教示ください。**

＜千葉県開業医＞

**池田**　歯ぎしりの質問なのですが、これは病名なのでしょうか。

**馬場**　歯ぎしりというのは歯科領域では、保険に適用されている病名で、歯ぎしりという病名で診断名がついています。ただ、これは保険用語に近いもので、一般的に皆さん理解しやすいので使われているのだと思いますが、学術的に言いますとラテン語で噛み締めるという意味のブラキシに語源があるブラキシズムというのが正式な病名です。大きく分けますと学術的には睡眠中の歯ぎしりを睡眠時ブラキシズム、起きているときも同じようなことがあるものを覚醒時ブラキシズムと定義します。おそらく質問された方の歯ぎしりというのは、一般的に睡眠中に起こるものですので、睡眠時ブラキシズムだと推察しています。

**池田**　横文字になっているということは、日本語で適当な言葉がなかなか見つからないのだと思います。イメージとしては、本来の機能ではない運動をしているということでしょうか。

**馬場**　まさしくそのとおりで、口腔の機能といいますと会話や咀嚼などですが、咀嚼できないと動物はほぼ死んでしまいます。栄養を摂る、呼吸、嚥下といった合目的な機能運動ではないものを我々は非機能的な運動といっています。実際には、もしかしたら目的があるかもしれませんが、私たちが理解しているところですと、ぱっと見て何のためにやっているかわからない、あるいは生理的な役割を担っていないように見える非機能的な運動の一つです。

**池田**　この原因はわかっているのでしょうか。

**馬場**　一つのファクターで説明する

病気であれば、非常にわかりやすいのですが、一般的には、多因性の疾患というカテゴリーに入ります。リスクファクターというか、原因因子としては、主に睡眠を妨げるようなものが挙げられます。例えばコーヒーやアルコールと嗜好品です。アルコールは入眠が早くなりますが、睡眠のクオリティが悪くなります。あと、ストレスなどが全般的に睡眠時ブラキシズム、いわゆる歯ぎしりの因子だと考えられています。

**池田**　遺伝的背景はわかっているのでしょうか。

**馬場**　後天的なものがほとんどですが、遺伝的な背景もあります。私どもの研究室で歯ぎしりに関連するSNPという1,000塩基対に1対ぐらいある、人の個性を規定するような遺伝子の変異で睡眠時ブラキシズム患者に特異な遺伝子多型というのが発見されています。そういった遺伝的なバックグラウンドがあって歯ぎしりをされる方というのは少なからずいると思います。

**池田**　治療となると、単純に先ほどの引き金になるような因子を除去することから行うのでしょうか。

**馬場**　はい。そのとおりで、まず最初に睡眠のクオリティを上げます。基本的に歯ぎしりは睡眠中の睡眠が浅くなる時に起こり、睡眠中にはマイクロアローザルやアローザル、部分的な覚醒といって、完全に起きなくても睡眠のレベルが浅くなります。そのときに交感神経系の活動が亢進されるのですが、睡眠中は副交感神経優位で心拍もゆっくりになっていますが、簡単な言い方をすると心拍が急に速くなったり、中枢神経系の活動が活発になったり、一時的にそういった睡眠が浅くなる現象が1時間に数回起こります。睡眠時ブラキシズム、歯ぎしりは、80％以上がそういったイベントの後に起こります。つまり歯ぎしりは、睡眠が浅くなる現象に伴われます。したがって、先ほど申し上げた睡眠を浅くするようなリスクファクターを取ることが、まずファーストラインです。繰り返しになりますが、多因性で一つの因子で説明できないものですから、個々の患者さんにとって何が本当のリスクファクターなのかというのは、同定することが難しい状態です。ですから、全般的に患者さんからお話を伺って、睡眠を浅くするような行為、つまり睡眠前に交感神経系を活発化させるような、例えばスマホを見るとか、先ほど申し上げた寝酒やコーヒーを飲むというようなことはやめて、できるだけ睡眠前の交感神経系の活動を活発化させないように、良い睡眠ができるような指導を行います。これらはもし有効でなくても健康のためには良いので、まずは行います。その後に、歯科的な保険収載をされている診療としてマウスピースを用いた治療を行います。私たちはスプリントやアプライアンスと言っていま

すが、プラスチックのマウスピースのような形のものを口に入れて寝ていただく。これを入れると90％ぐらいの方で歯ぎしりの頻度が半分以下に抑制されます。短期的には非常に睡眠時ブラキシズムの抑制効果があるし、治療器具として優れているのですが、残念ながら、継続して使用すると１カ月ぐらいでその効果が減弱してしまいます。

**池田**　元の回数に戻るということでしょうか。

**馬場**　残念ながらほぼ戻ります。マウスピースはプラスチックでできていて、歯よりも軟らかいので、長期間使用していますとマウスピースがどんどん削れてしまったり、穴が開いたり壊れたりします。ただ、それはそれでいいのです。というのは、歯ぎしりによって生じる為害作用のうちで大きなものは、歯が削れてしまうことです。エナメル質というのは、体の中の組織で一番硬いのですが、上顎の歯と下顎の歯が噛み合ってエナメル質同士でこすり合ってしまうと、どんどん減っていきます。若い方だとまだいいのですが、それが60歳、70歳になってくると、必然的に歯の長さが短くなってきてしまいます。下手すると神経まで削れてしまう人もいます。それともっと重篤なのは、歯が折れてしまうことです。歯ぎしりの力で歯が折れることはまれではないです。特に高齢の方は若い頃の歯とは違い、だんだん歯がもろくなっていきますので、歯根という歯の根っこの部分が折れると、現状では抜歯以外に治療方法がありません。要するに歯ぎしりが原因で歯を失うという可能性もあるのです。一般の方はご存じないと思いますが、歯科医師でしたらだいたいその辺の認識があると思います。そういった長期的に生じる為害作用をマウスピースを口の中に入れることによって予防できます。例えば、エナメル質同士が接触して削られている状態に対して、例えば片方の上顎に、マウスピースを入れておけば下顎の歯とマウスピースが接触するので、歯が削れないでマウスピースのほうが削れてくれるのです。先ほど言った歯がどんどん削れることはなくなりますし、マウスピースが削れても直せばいいですし、大きな力から歯を守れるので折れることも防ぐことができます。このようなことがマウスピースには期待されます。

**池田**　私はマウスピースを上下ともに入れるものだと思っていました。片方だけでいいのですか。

**馬場**　そうです。片方だけです。睡眠時無呼吸症候群のときに使うマウスピースは上下に入れますが、歯ぎしりのときには片方だけです。

**池田**　不快感はないのでしょうか。

**馬場**　これは人によりますが、特に歯ぎしりが重度な方は、少々不快感があっても、マウスピースを１回使い始めるとつけていないと歯が折れるとか、

歯がどんどん減ってしまうような感覚があって、むしろ少々違和感があっても、マウスピースなしのほうが不安だという方が多いですね。

**池田**　患者さんはそういった自覚的なことも感じられているのですね。

**馬場**　そうですね。やはり重度な人は、朝起きたときに顎が疲れています。顎の筋肉も疲れているし、あるいは歯が押し付けられたような気がするとかいろいろと症状があります。

**池田**　高齢になってマウスピースを使い始めるよりも、やはり若い頃から使ったほうがいいということですね。

**馬場**　そうですが、そのへんはかなり難しくて、例えば20歳ぐらいの方がマウスピースをするというのはなかなかコンプライアンスが得られないと思います。やはり、若い方は為害作用を実感していないので、使用するのが面倒ですよね。だんだん歳を取ってきて、リタイアするぐらいの歳になってくると、顎や歯が力に対して弱くなっているので、そういった起床時の症状も強調されてくるような印象があります。

**池田**　ある程度、リタイアの年齢まで引きずってくるということですかね。

**馬場**　そうですね。実際、私も歯ぎしりをしますが、やはりマウスピースをつけ始めたのが、50歳の後半ですね。患者さんにはマウスピースするようにと言っていますが、ちょっとそろそろ歯の症状が自分にとってきついかなという実感があり、使い始めたというところです。

**池田**　そういう意味でも、患者さんの自覚症状を含めた同意ですね。やる気がないと、なかなかマウスピースの治療法も継続できないですね。

**馬場**　そうですね。なかなか難しいと思います。

**池田**　一度始めてしまえば、やはり歯の摩耗と歯が折れるのは防げるのでしょうか。

**馬場**　ゼロではないですが、もちろんそれは防げます。一番患者さんが実感されるのは、マウスピースがどんどん減っていくのを見ると、これはやってよかったなと思われることが多いみたいです。多くの場合、患者さんご自身が理解されているよりは、実際の歯ぎしりのレベルが高いことが多いです。多くの患者さんが「私は歯ぎしりなんてしていません」とおっしゃるのですが、私たちが臨床的に診断してみて、歯がものすごく変な所で削れていたり、歯が何回も折れたりする方は、だいたい歯ぎしりをしています。そういう方がマウスピースをして、それがどんどん削れていく様子を観察されると、やはり歯ぎしりをしていたんだと思われることは、非常によくあることですね。

**池田**　どうもありがとうございました。

# 前立腺がんとPSA検査

聖マリアンナ医科大学腎泌尿器外科教授
**中　澤　龍　斗**
（聞き手　山内俊一）

**1．前立腺がんについて**
**前立腺がんは進行がゆっくりしているといわれますが、骨転移が初発症状のこともあるようです。それは発生したがんの悪性度の違いによるものでしょうか。**
**2．PSA検査について**
**60代でPSAが１程度で６～12カ月後に変化がない場合、以後のチェックはどのようにしたらよいでしょうか。PSA上昇のない前立腺がんはあるのでしょうか。**

＜千葉県開業医＞

**山内**　中澤先生、前立腺がんというと、比較的予後が良いがんだという印象を持っていますが、実際、10年生存率などで裏付けられているのでしょうか。

**中澤**　前立腺がんは非常にゆっくり進行するがんで、生命予後はほかのがん種に比べて非常に長いと思います。10年生存率で語られることが多いですが、ちゃんと治療がなされていれば骨転移を有していても比較的予後が良いというのはあると思います。

ただ、骨転移があるのとないのとで非常に生命予後に関わってくるので、ほうっておけるわけではないと思います。

**山内**　質問のように骨転移が初発症状で発見されるケースというのは私も時々見るのですが、こういったケースは悪性度に関連するのでしょうか。

**中澤**　実際に骨転移をきたす前立腺がんは非常に悪性度が強いものがあります。診断するときに前立腺の組織を取るのですが、その組織診断の中でグリソンスコアという５段階評価の点数づけを行います。特に３点未満の前立

腺がんは悪性度が弱く、進行は非常にゆっくりですが４～５点以上になりますと、骨転移を発症してくるような前立腺がんになってくると思います。

**山内**　このスコアはどのように算出するのでしょうか。

**中澤**　グリソンスコアは非常に専門的な内容になりますが、前立腺のがんの組織を顕微鏡で実際に病理医が観察し、５パターンの悪性度分類をします。これはシェーマといって、こういう病理組織だったら１点にしましょう、２点にしましょうと決まっています。前立腺がんの中には悪性度がまばらに存在する、いろいろなパターンのものが存在しますので、それを病理医が診断していくかたちになっています。

**山内**　まばらにというのは、一つのがんの中にまばらに存在するということでしょうか。

**中澤**　そうですね。グリソンスコアが３点のものもあれば、５点のものもあったりして、これが非常に前立腺がんの予後の経過をわかりづらくさせているといわれています。

**山内**　まばらに混じっているとすると、たまたま取った生検の部位でも多少違ってくることはありうるのでしょうか。

**中澤**　ありえます。なので、生検は非常に大事で、特にがんが画像として認められるところをきちんと取るのが非常に大事で、私たちは日常診療でそれを心がけています。

**山内**　スコアが高いものはやはり骨転移が多くなる。ただし、骨転移したがんの中でも比較的予後が良いものもあるということでしょうか。

**中澤**　そうですね。例えば骨転移の数やほかの臓器への転移などによって予後が分かれてきます。あとは、先ほどお話ししたグリソンスコアが、例えば４点のものが少ない場合は、転移を起こしていても予後は比較的長い、もしくは薬物治療がよく奏効するといった方が多いです。

**山内**　さて、次の質問です。これはおなじみのPSA検査についてですが、60代でPSAが１程度で６～12カ月後に変化がない場合、以後のチェックはどうしたらよいでしょうか。PSA上昇のない前立腺がんはあるのでしょうかということです。PSA検査は我々のイメージの中でも腫瘍マーカーの中では最も信頼度が高いマーカーの一つですが、実際、これは感度、特異度の面で非常にいいという裏付けは出ているのでしょうか。

**中澤**　感度、特異度ということですと、非常に感度は良いです。ほとんどがんの方の見逃しはないというのが感度になるかと思いますが、ただ、特異度に関しては、若干PSAが上がったからといって、すべての方が前立腺がんかというと、そうでもないのです。例えば、慢性の前立腺炎や、あとは機械

的な刺激、自転車に乗ったりしてサドルが当たるようなものですと、PSAが二次的に上昇してしまうことがあり、経過を見ていると下がる方もいます。

**山内**　経過を見ることでいいのか、すぐに専門医に紹介すべきかといったあたりが非専門医の考えるところですね。まずこの質問のPSA １程度ですと、がんの可能性は低いと考えていいでしょうか。

**中澤**　いただいている内容から拝見しますと、60代でPSA １でしたら、がんの確率はかなり低いと考えてよくて、また１年後に健康診断、もしくは人間ドック等で測ればいいと思います。ただ、年齢は非常に大事で、PSAの基準値は４未満を正常値としていますが、これは70歳以上の方の基準値になっています。例えば、50〜60代前半の方に関しては、PSAは３点で専門的に区切ることがあります。

**山内**　３ぐらいですか。

**中澤**　はい。若い方でPSAが４に満たないからといって、ゆっくり見ているのはあまりよくないかもしれません。年齢も一つ参考になさったらいかがかと思います。

**山内**　どのあたりで専門医に紹介するかは年齢も考慮しながら、一応３〜４と考えていいでしょうか。

**中澤**　通常、PSAを測っていらっしゃる方は50〜60代、もしくは80代の方が中心かと思います。全年齢を考慮すると、４でよいとガイドライン上ではいわれているので、４を超えた段階で専門の施設、泌尿器科等に紹介されたらいかがかと思います。

**山内**　実際に健診等の結果を見ていますと、毎年４ぐらいの値で、あまり増減がないようなケースもあるようです。こういった方に関してはどう扱っていけばいいでしょうか。

**中澤**　まれにですが、PSAは毎年あまり動かなくても、実際は画像に写るようながんを持っている方もいます。実際に私たちもそういう方を紹介いただいてみますが、そういう方は形上、画像で出てきてしまうがんに関しては非常に寿命に関係があるといわれているので、１〜２年見て変わらなくても、１回専門の施設でみていただいたほうがいいかと思います。

**山内**　もう一つの質問で、PSAが上昇しない前立腺がんはあるのでしょうか。これはいかがでしょうか。

**中澤**　非常にまれですがあります。先ほど言ったグリソンスコアで分類ができないような特殊ながんの方がいまして、神経原性腫瘍という専門用語になりますが、通常の前立腺がんと全く違う組織像の方がいます。そういう方はPSAが上がりません。こういう方は残念ながら転移をきたして見つかるケースも多いのですが、泌尿器科医は直腸診などで発見することも多いので、マーカーで引っかからない方をどうし

ていくのかは泌尿器科としても課題ではあります。

**山内**　ただし、頻度としては非常にまれなのですね。

**中澤**　非常にまれです。

**山内**　このPSAは現在、健診にも随分使われているマーカーで、かなり有用性が高い印象があります。一般の内科などの外来で、ほかの疾患で定期通院されている方に対して、ルーチン測定してもいいかなと思いますが、保険上の問題等もありますし、over diagnosisになってしまうといった意見も含めて、いかがでしょうか。

**中澤**　数回取ることで保険の問題等もあるかもしれませんが、得られる情報もあります。定期的に見ていきますと、PSAが経時的に上昇してくる方は非常に前立腺がんのリスクが高いといわれていますので、そういう方を発見したら紹介いただく。ただ、保険上で認められる内容で行い、無理なさらずに泌尿器科等に紹介していただければ、それでもいいと思います。

**山内**　もしPSAが高い場合、先ほど少しお話がありました画像診断を１回入れるというのも一つの手と考えてよいのですか。

**中澤**　非常にいいと思います。特に前立腺に関しては、MRIの検査が非常に有用で、画像上認められる前立腺がんはMRIでほぼ診断可能です。

**山内**　直腸診と比べてどうですか。

**中澤**　直腸診よりも非常に感度、特異度ともに優秀で、さらに被曝もしない検査なので、患者さんにとっては非常にいい検査かと思います。

**山内**　ありがとうございました。

# 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿

日本大学医学部泌尿器科准教授
**吉　澤　　剛**
（聞き手　池脇克則）

**前立腺肥大症に伴う夜間頻尿に対して$\alpha_1$遮断薬に追加する頻尿・過活動膀胱治療薬として抗コリン薬と$\beta_3$作動薬の使い分けについてご教示ください。**

＜大阪府開業医＞

**池脇**　今回の質問に答えていただくにあたって、まずは前立腺肥大症に関して基本的なところから解説していただきたいと思います。

**吉澤**　膀胱出口部閉塞をきたす前立腺肥大症が様々な下部尿路症状を生じる機序として、蓄尿と排尿のサイクルごとに膀胱の伸展・虚血・再灌流が繰り返され、徐々に上皮・神経・平滑筋に様々な変化がもたらされます。特に膀胱血流障害は酸化ストレスを引き起こし、ラジカルが上皮・神経・平滑筋の障害をもたらすとされています。よって、前立腺肥大症に伴う下部尿路症状としては、蓄尿症状、排尿症状、排尿後症状など、様々な症状が認められます。

**池脇**　もともとクルミぐらいの大きさの前立腺が何倍かになるのは病気といっていいのか、あるいは加齢現象なのか。年齢とともにだいたい皆さん前立腺が大きくなると考えてよいのでしょうか。

**吉澤**　おっしゃるとおり、50歳ぐらいから前立腺肥大症が始まるとされています。なので、個人差もありますが加齢とともに前立腺の体積は、増加していくと考えてよいと思います。

**池脇**　症状として出るようでしたら、それは前立腺肥大症という理解でいいとして、先生が今言われた症状の中で、夜間頻尿あるいは昼夜を問わず頻尿が起こるものなのか。いかがでしょうか。

**吉澤**　前立腺肥大症の患者さんに生じる夜間頻尿というのは、下部尿路症状の中でも最も困る症状の一つです。そして、夜間頻尿には、前立腺肥大症に合併した過活動膀胱に伴う夜間頻尿、

あとは夜間に作られる尿量が多い、要するに夜間多尿に伴った夜間頻尿があります。

**池脇** 最後におっしゃった夜間の尿量が多くなるというのは、例えば寝る前に水を飲むとか、そういうことが影響しているのか、もしくは違う機序でなのでしょうか。

**吉澤** 就寝前の飲水はやはり夜間多尿の原因となりますが、メタボリック症候群や腎機能障害、心不全などがあると夜間多尿に伴った夜間頻尿を呈する方が多いといわれています。

**池脇** 前立腺肥大症というよりも、浮腫の方が就寝するとどうしても足と心臓と腎臓が同じレベルになって、夜中に尿がたくさん出るようなことも、今先生がおっしゃった夜間多尿の原因の一つということですね。

**吉澤** そうですね。

**池脇** そのあたりで、今回の質問に出てくる過活動膀胱も関わってくるのですね。前立腺肥大と過活動膀胱というのは極めて密接というか、合併しやすいと考えていいのでしょうか。

**吉澤** 先生がおっしゃるとおり、前立腺肥大症患者における過活動膀胱の有病率は約56％と報告されています。

**池脇** 半分の方は両方持っていると考えられるのですね。

**吉澤** はい。

**池脇** ちょっと戻りますが、夜間頻尿に定義はあるのでしょうか。

**吉澤** 夜間頻尿とは、夜間排尿のために１回以上起きなければならないという愁訴です。実臨床では夜間２回以上トイレに起きなければならない場合を治療の対象としていることが多いです。

**池脇** 回数が増えれば増えるほど患者さんは十分に寝られないのですね。

**吉澤** そうですね。睡眠障害の原因となり、QOLの低下につながります。

**池脇** 前立腺肥大というと、質問のところにある$\alpha_1$遮断薬がメインの治療だと思いますが、それによって合併している過活動膀胱の症状も改善されることがあるのでしょうか。

**吉澤** 前立腺肥大症の患者さんに対する第一選択薬としては、$\alpha_1$遮断薬やPDE-５阻害薬が使われますが、まずは$\alpha_1$遮断薬を単独で使用して、12週間、約３カ月使用しても患者さんが満足される改善が認められない場合、さらなる過活動膀胱治療薬を併用するかどうかを検討します。

**池脇** $\alpha_1$遮断薬で様子を見て、なかなか改善しないというときに、次は過活動膀胱の治療という流れは理解したのですが、最初に先生がおっしゃった$\alpha_1$遮断薬以外にも、ホスホジエステラーゼ阻害薬や抗男性ホルモンの治療薬で、さらに前立腺肥大症に対する治療を強化し、その後に症状が残るようだったら過活動膀胱の治療へという考え方はどうなのでしょうか。

**吉澤**　おっしゃるとおり、$\alpha_1$遮断薬を先行投与して、過活動膀胱症状が残存する場合に対して抗コリン薬や$\beta_3$作動薬の追加投与を行うことが望ましいとされています。

**池脇**　質問の前立腺肥大症に伴う過活動膀胱の治療薬としての抗コリン薬、$\beta_3$作動薬をどのように使い分けるのか。極めて臨床実地の質問ですが、専門医はどのようにされているのでしょうか。

**吉澤**　抗コリン薬に比べて$\beta_3$作動薬は新しい薬剤です。$\beta_3$作動薬は、$\beta_3$アドレナリン受容体を選択的に刺激することにより膀胱平滑筋を弛緩させ、膀胱の蓄尿機能を高めて過活動膀胱の諸症状を改善します。そして、$\beta_3$作動薬の特徴には、症状の改善効果に加えて、抗コリン薬とは異なり、ムスカリン受容体の遮断作用に起因する副作用、特に口内乾燥や便秘などがほとんど認められない点があります。

**池脇**　確かに抗コリン薬というと、口が渇いたり、便秘だったり、患者さんによってはそれで使えないということも時々ありますが、$\beta_3$作動薬は基本的にそういった副作用をあまり心配しなくてもいい薬なのでしょうか。

**吉澤**　抗コリン薬で認められる副作用がみられない点と、抗コリン薬を使用すると、特に男性の場合は排尿困難や尿閉の原因にもなります。私の場合は$\alpha_1$遮断薬を12週間使用して、それでも改善しない夜間頻尿に対しては$\beta_3$作動薬の追加投与を考えます。

**池脇**　ちなみに、こういった抗コリン薬、$\beta_3$作動薬で尿意切迫感や頻尿という過活動膀胱の治療をしてもなかなか改善しないケースを特に専門医は経験されていると思いますが、そのときはどのように対処されるのですか。

**吉澤**　$\alpha_1$遮断薬を先行投与して、$\beta_3$作動薬や抗コリン薬を追加併用しても夜間頻尿が改善しない場合は、もしかすると過活動膀胱に伴った夜間頻尿以外に、夜間頻尿の原因として夜間多尿があるかもしれません。その場合は、もう一度排尿日誌を患者さんに２～３日間つけていただいて、夜間多尿を伴った夜間頻尿があるかどうか、もう一度確認します。

**池脇**　もう少し患者さんの背景をチェックして、どこか改善できるところがないかを確認するということですね。

**吉澤**　夜間頻尿の原因はどうしても多岐にわたりますので、いろいろな原因を考えなくてはいけないと思っています。

**池脇**　そういったことで、生活の質から考えて患者さんは夜間頻尿に一番お困りですから、少しでも改善することを心がけるのでしょうか。

**吉澤**　そうです。

**池脇**　どうもありがとうございました。

# 小児の仮性クループ

東京女子医科大学附属足立医療センター新生児科教授
**長谷川　久　弥**
（聞き手　山内俊一）

**小児の仮性クループについて発作時の吸入は有用でしょうか。反復して発作を起こす児の発作予防と対策をご教示ください。**

＜埼玉県開業医＞

**山内**　仮性クループでは非常に独特な音、よくイヌの鳴き声といわれますが、どのような音なのでしょうか。

**長谷川**　患者さんの承諾を得た実際の症状の音を流しますのでお聞きください。

**山内**　なかなか独特な、一度聞いたら忘れられないような音ですね。声帯の周辺がやられているのですね。

**長谷川**　はい。

**山内**　仮性クループと名がついていますが、真性というのはどういったものなのでしょうか。

**長谷川**　もともとクループという病気はジフテリアによって起こるものがほとんどだったのです。ジフテリアによるものをクループといっていたのですが、４種混合などいろいろなかたちで予防接種が進み、ジフテリアはほとんど国内で発生しなくなりました。ジフテリアで起こっていたクループと同じような症状が出る別な疾患群があるということで、仮性クループという名前になりました。

**山内**　仮性というのはジフテリアもどきといったニュアンスなのですね。

**長谷川**　そのとおりです。

**山内**　原因としてはどういったものが考えられているのでしょうか。

**長谷川**　もともと仮性クループやクループ症候群とは、同じような症状を呈するもの、急性の声門下喉頭炎で起こる、先ほど流したような犬吠様咳嗽と、それに続く「ヒュウッ」という吸気性喘鳴の繰り返しを突然起こしてくるようなたぐいのもので、一番多いのはウイルスによるものです。その中でも一番多いのはパラインフルエンザウ

イルス、続いてRSウイルス、インフルエンザウイルス等です。それ以外にも様々な原因があり、例えば喉頭異物やアレルギーで起こる場合、もともとの構造的な異常があるために同じような症状を呈する場合もあります。

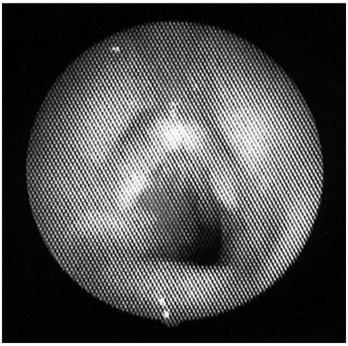
**山内**　ありふれたウイルスでもかかるということで、軽症も含めると比較的ありふれた病態と考えてよいでしょうか。

**長谷川**　はい。軽いものも含めますと、好発年齢は６カ月～６歳ぐらいまでとされていますが、小学校に上がるまでに15％ぐらいのお子さんが経験するのではないかといわれています。

**山内**　乳児、幼児に特有の症状のようで、大人はあまりないようですが、何か理由があるのでしょうか。

**長谷川**　声門下腔の構造の問題がありまして、大人の場合は衣紋掛け、ハンガーのように声門下が横に広がってから気管につながっていますが、小さなお子さんの場合は衣紋掛けの部分がなくて、鉛筆の先のようにとがった状態で気管につながる場合が多く、ちょっとした炎症でも簡単に声門下腔が狭くなってしまうという構造的な問題があります。もう一つは、小さなお子さんは、先ほどお話ししたようなパラインフルエンザウイルスなどいろいろなものに対する免疫をまだ獲得していませんので、順番にかかる間にそういう症状を呈しやすくなるという違いがあります。

**図　声門下血管腫**



**山内**　基本的には気道が細い、狭いことからくる現象なのですね。

**長谷川**　はい、そのとおりです。

**山内**　いかにも重症化しそうな怖さがありますが、重症化リスクについて教えていただけますか。

**長谷川**　これは治療にも関係してくるのですが、一般的なウイルスによるクループの場合は、通常0.2～0.3ccに生理食塩水を１cc足したアドレナリンを吸入していただくと、10～15分ぐらいですっきりしてくる場合が多いのですが、例えば喉頭異物のような、何かが引っかかって急に起こったり、声門下血管腫のような構造的な問題がある場合は、吸入の効果がない、もしくは極めて低くなるので、いたずらに反復して吸入だけを繰り返していると重篤な事態を招きかねないことになります。

**山内**　当然、呼吸困難がくると気管

挿管にもなるのですね。

**長谷川**　そのとおりです。特に小さなお子さんの場合は構造的に非常に狭いですし、苦しいために本人がより頑張って息をしようとして泣いたりしますと、よけいに狭くなるので、場合によっては、ハイフローネーザルカニュラやNPPVの併用、どうしようもないと緊急で挿管が必要になります。

**山内**　呼吸困難がくるあたり、仮性クループと紛らわしい病気、誤嚥みたいなものも含めてこういったものが幾つかあると考えてよいでしょうか。

**長谷川**　はい。薬剤が効きにくいとか、何かおかしい。症状も犬吠様咳嗽と吸気性喘鳴の繰り返しではなく、例えば喉頭異物のような場合は、声がかれてしまう、出にくくなる嗄声という症状が主体で、犬吠様咳嗽にはなりにくいのです。ただ、急に起こるものなので、クループとして第一対応される場合が多いのですが、症状や薬剤に対する反応などをよく見てみると、ちょっと違うなという点に気づく場合が多いかと思います。

**山内**　ほかにも大きな病気が隠れていることがあるのですね。

**長谷川**　実際には先ほどの声門下血管腫や、ワクチンが普及してからあまり見なくなったのですが、急性の喉頭蓋炎といって、インフルエンザ菌b型で起こる喉頭蓋がお団子のように腫れ上がって、緊急で気道を確保しないと窒息を起こすような疾患があります。この場合も比較的軽い吸気性喘鳴から始まるので、似ていますが、薬剤の吸入がほとんど効かないとか、経過がどんどん悪くなるのが違うという点で鑑別がつくので、ある程度おかしいと思ったら、きちんと呼吸管理、気道確保ができる施設に早めに紹介するのが一つの方法かと思います。

**山内**　お話を伺いますと、仮性クループという病態もあるのだと思いますが、クループというのは先ほどの音を指しているようなものですから、病態からいくと、クループ症候群とでも言ったほうがいいような気がしますけれども、いかがですか。

**長谷川**　おっしゃるとおりで、実際に最近はウイルス性とかいろいろ含めて、クループ症候群という言い方をしている場合もよくあります。

**山内**　では、全般的なものも加味しながら、治療のお話をうかがいますが、一般的に最初はアドレナリンと考えてよいでしょうか。

**長谷川**　そのとおりです。先ほどのお話のように、0.2～0.3ccのアドレナリンに１cc程度の生理食塩水を混ぜたものを吸入していただくのですが、ウイルス性のクループの場合でしたら、10～15分ぐらいで症状の軽減が見られるので、効いているのが実感できると思います。ただ、吸入の場合はちょっと問題がありまして、持続効果が短く

て、早いと30分、１時間ぐらいからまた症状が悪くなり出し、２時間たつと効果が切れてしまいます。その間により長期的に期待できるような治療を加えていく必要が出てきます。

**山内**　次のステップではどういった治療になるのでしょうか。

**長谷川**　次のステップとしては、デキサメタゾンというステロイドの内服を吸入と並行して行います。アドレナリンの吸入がある程度効いたという状況が得られた場合には、早い時期にデキサメタゾンの内服をしていただきます。具体的には体重１㎏当たり0.15㎎、10㎏のお子さんでしたら1.5㎎ぐらいを１回内服していただくと効くのですが、効果が出るまでに６時間ぐらいかかるので、それまでの間をどうやってつなぐかです。アドレナリンの吸入は先ほどお話ししたように長くても２時間で切れてしまいますので、その吸入を繰り返しながら、呼吸状態がより悪いようであれば、ハイフローネーザルカニュラやNPPVなどで呼吸の応援をしながら、何とか６時間、ステロイドが効いてくれるまでの時間稼ぎをすることになります。

**山内**　この救急医療の状況が外れるのには相当時間がかかるのでしょうか。

**長谷川**　基本的にはもともとウイルスの感染に伴って、炎症の部位が声門下の喉頭に起こったときに症状が起こりますので、薬剤の内服と吸入とを併用していけば、翌日にはほぼ軽快している場合がほとんどです。

**山内**　最後に反復して発作を起こす子どもの原因、対策についてはいかがでしょうか。

**長谷川**　いわゆる単純なウイルスによる仮性クループでしたら、今お話ししたようにアドレナリンの吸入やステロイドの内服で時間を稼げば、翌日には良くなりますが、風邪を引くたびに同じようにクループを繰り返し、吸入やステロイドを使っても、ちょっと良くなるけれども、完全にはすっきりしないという場合には、ほかの構造的な異常が隠れていることがあります。

一番よく目にするのが声門下の血管腫です。声門下の血管腫は生まれたときよりも、その後成長してきて、１歳ぐらいを過ぎてくると逆にまた小さくなってくれるのですが、怖いのは例えば生後６カ月で初発でクループになり、７カ月、８カ月にもなった場合、まだ声門下血管腫に気がついていないと、声門下血管腫そのもので窒息とか呼吸困難をきたす場合があります。早めに見つけて、喉頭ファイバー、内視鏡検査、造影のCTで声門下の血管腫が判明すると、プロプラノロールのシロップ剤の内服で血管腫を小さくして、風邪を引いてもクループ様症状が出ないような対策を取ることが可能です。

**山内**　どうもありがとうございました。

# 持続性知覚性姿勢誘発めまい

東海大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科准教授
**五　島　史　行**
（聞き手　山内俊一）

**持続性知覚性姿勢誘発めまい（PPPD）についてご教示ください。**
＜埼玉県勤務医・滋賀県開業医＞

**山内**　持続性知覚性姿勢誘発めまい、これは英語の頭文字を取ってPPPDと、お話の中では略称で出てくることがあるかと思います。まずこの疾患は最近注目されている疾患概念のようですが、いかがでしょうか。

**五島**　これは比較的新しい疾患概念で、４～５年前に国際平衡学会でもあるバラニー学会から診断基準（**表・文献１**）が発表されて、広く知られるようになったものです。

**山内**　いわゆるめまいを少し細分化して分類していくという、そういった過程にあると考えてよいのでしょうか。

**五島**　そうですね。この病態自体は古くからあるもので、従来、めまい症といわれていたかなり多くの患者さんが含まれるものだと思いますが、そのめまい症の中にPPPDといわれる人たちがいることがわかってきました。

**山内**　普通、めまいといいますと、メニエール病のようなものは別にして、慢性のものはなかなか扱うのが難しかったですね。そういった辺りで少し新しい疾患概念が出てきたことで、医療的にもいろいろと役立っているのでしょうか。

**五島**　そうですね。メニエール病や良性発作性頭位めまい症など、有名なめまい疾患がありますが、それらは発作的に起きる回転性のめまいが特徴で、その発作が起きていないときは、ほとんどめまい症状がありません。しかし、PPPDは浮動性のめまいを特徴としていて、しかもほぼ一日中、ほぼ毎日、３カ月以上にわたって浮動性のめまいがあるということで、日常生活に影響がすごく大きいものです。

**山内**　PPPDは浮遊感ということでいいのでしょうか。フワッフワッとし

**表　持続性知覚性姿勢誘発めまいの診断基準**

A～Eの５つの基準すべてを満たすことが必要である。

A．浮遊感、不安定感、非回転性めまいのうち１つ以上が、３カ月以上にわたってほどんど毎日存在する。
　1．症状は長い時間（時間単位）持続するが、症状の強さに増悪・軽減がみられることがある。
　2．症状は一日中持続的に存在するとは限らない。

B．持続性の症状を引き起こす特異的な誘因はないが、以下の３つの因子で増悪する。
　1．立位姿勢
　2．特定の方向や頭位に限らない、能動的あるいは受動的な動き
　3．動いているもの、あるいは複雑な視覚パターンを見たとき

C．この疾患はめまい、浮遊感、不安定感、あるいは急性・発作性・慢性の前庭疾患、ほかの神経学的または内科的疾患、心理的ストレスによる平衡障害が先行して発症する。
　1．急性または発作性の病態が先行する場合は、その先行病態が消失するにつれて、症状は基準Aのパターンに定着する。しかし、症状は、初めは間欠的に生じ、持続性の経過へと固定していくことがある。
　2．慢性の病態が先行する場合は、症状は緩徐に進行し、悪化することがある。

D．症状は、顕著な苦痛あるいは機能障害を引き起こしている。

E．症状は、ほかの疾患や障害ではうまく説明できない。

（文献１より引用）

た感じで、回転性のめまいではない。これがかなり長く続くということですね。頻度としてはどの程度でしょうか。

**五島**　いわゆるめまい症の中の４割ぐらいで、かなり多いと思います（**文献２**）。

**山内**　良性発作性頭位めまい症との違いをもう少しお話しいただきましょう。まず、われわれはよく良性発作性頭位めまい症のほうでは耳石と関連づけているような印象がありますが、それでいいのでしょうか。

**五島**　そうですね。良性発作性頭位めまい症は三半規管の中に浮遊耳石といわれる耳石がフワフワ浮遊して、特定の頭位で短時間の回転性のめまいが誘発されます。特定の頭位というのは、寝たり起きたり、あるいは寝返りで起きる２つのタイプがありますが、患者さんはその頭位を取らなければめまいは起きません。耳石が動いたときだけめまいが起きます。

一方、PPPDは頭位にかかわらず、特徴的なものは立っているときに知覚刺激、目の前を動くものを見たり、エレベーターに乗ったり、歩いたりしているときにフワフワフワフワするめまいがずっと続いていることでめまいを避けることができない。ほとんど一日中、症状が出ています。

**山内**　めまいは、このように分類され、相互に合併することはないと考えてよいのでしょうか。

**五島**　いいえ、それがこの疾患概念のすごく新しいところで、良性発作性頭位めまい症、あるいはメニエール病といったような病気がいったん診断されますと、多くの場合、この患者さんはメニエール病、この患者さんは良性発作性頭位めまい症として、ずっと見られていくのです。

しかし、そのメニエール病あるいは良性発作性頭位めまい症の病気の途中でPPPDが起きることがあります。PPPDが単独で起きる場合もありますが、多くの場合はメニエール病にPPPDを併発したり、あるいは良性発作性頭位めまい症にPPPDを合併したりするので、治りにくいめまいを診たときには、このPPPDが合併していないかどうかを常に注意して診ていかなければならないのです。

**山内**　これは両方あるいは極端な場合は３つが合併することもありうることを、臨床医の方に注意を促していると考えてよいのですね。

**五島**　そうですね。私自身もメニエール病の患者さんが違うめまいを訴えても、昔はそれをメニエール病の発作として扱っていましたが、メニエール病に良性発作性頭位めまい症を合併して、また良性発作性頭位めまい症が治りにくいためにPPPDも合併するということで、時期によって訴えるめまいが様々です。メニエール病であれば、回転性のめまい発作が10分以上続いて、何もしていなくても何もできない。良性発作性頭位めまい症の場合は、寝たり起きたりするとクルクル回る。PPPDになると歩いているときにめまいがするので、外出ができないような症状になっていくのです。

**山内**　もう１回まとめますと、こちらのPPPDは名前からしても、持続性ということでずっと一日中フラフラした感じ。一方の良性発作性頭位めまい症は発作性ですので、いきなり出てくるのですね。ただし、発作性といってもめまいが起きたら、その後は少し症状は長引くのですね。

**五島**　良性発作性頭位めまい症の場合は寝たり起きたり、寝返りをしたときに15〜30秒、あるいは長くて１分ぐらいめまいが起きますが、日常、歩いているときには症状が出ませんから、ほとんど日常生活には支障がありません。

**山内**　なるほど。発作は一過性とい

ってもいいような短さですか。

**五島**　そうですね。一過性です。

**山内**　もう一つは姿勢誘発という言葉が付いていますので、姿勢で誘発されるとのことですが、もう一度まとめますと、良性発作性頭位めまい症は、急に起き上がったり、寝たりすると誘発されることから、夜間に多いと考えてよいのですね。

**五島**　そうですね。多くの患者さんが夜、寝ようとしたときにめまいが起きたり、あるいは寝て枕に頭をつけて寝返りをしたときに起きる。あるいは朝、パッと起きたらグルグル回ってしまったとか、朝、寝返りをしたらめまいが起きたという、主に就寝時に起きることがほとんどです。

**山内**　一方でPPPDはどちらかというと、日中に動いている時に症状が出るのですね。

**五島**　PPPDのP（姿勢）はpositional（頭位）ではなくpostural（姿勢）ということになっていますが、臥位とか寝ているときには起きなくて、立っているときに起きるのが特徴です。

**山内**　日中に起きるのが一つの特徴と考えてもいいのですね。

**五島**　はい。良性発作性頭位めまい症の場合、日中、立っているとき、歩いているときには症状がほとんど起きませんから、買い物に行ったり、家事をしたりは、ほぼ正常にできます。しかし、PPPDの場合は日中に起きるがためにほぼ一日中ですから、怖くて買い物に行けなくなってしまうとか、社会生活に障害がかなり大きいのが特徴です。

**山内**　姿勢というところですが、例えば急に振り向いたときなど、そういった行為、行動に伴うと考えてよいのでしょうか。

**五島**　振り向くことでも誘発されます。特徴として能動的、受動的な頭の動き、つまり振り向いても起きますし、エスカレーターのように周りの景色が流れるような受動運動となる車の窓から外を見る、電車の窓から外を見る、そういうビジュアルの刺激でも起きます。

**山内**　外界が動いて見えることでも、めまいが来てしまうのですか。

**五島**　そうですね。

**山内**　なかなか厄介ですね。診断ですが、これは画像や特別な検査といったものはないのでしょうか。

**五島**　はい。この病気の難しいところは、何か検査をしてこの所見があればPPPDだと診断をするのではなく、あくまでも丁寧に問診をして、診断基準に該当すること。つまり３カ月以上、ほぼ毎日の浮動感があり、立っている姿勢や視覚刺激で誘発されることを聞いてしか診断ができないのが特徴です。

**山内**　眼振はいかがですか。

**五島**　PPPD自体では眼振は出ませんが、先行する病気として良性発作性

頭位めまい症やメニエール病のような病気を合併している場合には、もともとあるめまい疾患による眼振が出ている。これは出ていても構いません。ただし、PPPDだけでは眼振は出ませんので、所見が何もないめまいで、長く訴えが続く患者さんを診たときには、PPPDを疑って問診をすることが必要になります。

**山内**　最後に治療ですが、これはいかがでしょうか。

**五島**　やはり、治療がこの病気のポイントで、この病気の診断基準ができたことの意味としては、きちんと治療をすることでかなりの患者さんが改善することにあります。

治療としては三本柱があり、リハビリテーションと抗うつ薬、それから認知行動療法があります。

**山内**　まず、リハビリですが、どういったものでしょうか。

**五島**　一般的な前庭リハビリテーションといわれるものを行いますが、良性発作性頭位めまい症の場合には寝たり起きたりで誘発されますから、寝たり起きたり、あるいは寝返りをするような体操をします。しかし、PPPDの場合は寝たり起きたりで誘発されることは少なく、立位の姿勢で誘発されますから、立った姿勢で首を振ったり、目を動かしたり、簡単に言えば、患者さんがめまいを感じる動作を反復させ、慣れを生じさせることで、めまいに治療的効果を期待するものです。

**山内**　抗うつ薬などは有効なのでしょうか。

**五島**　この病気の非常に不思議なところは、SSRIという抗うつ薬の効果があることです。もともと抗うつ薬はうつ病の患者さんに使われる薬ですが、一部の患者さんはうつ病のような気分の落ち込みの代わりにめまいのような身体症状を呈している。昔で言う仮面うつ病、身体化したうつ病のようなものが、一部PPPDに含まれているのではないかと考えられています。

**山内**　認知行動療法はかなり専門的な治療法になりますか。

**五島**　はい。これは一般の耳鼻科ではかなり難しく、行っている施設は全国でも限られますが、大学等で認定心理士、臨床心理士と協働して行う、あるいは精神科とコラボして行うようなかたちで、医師がしっかりとした枠組みでやっているケースがほとんどです。

**山内**　予防的といっても難しいのですが、こういっためまいは初期診療、初期治療が非常に大事と考えていいのでしょうね。

**五島**　はい。PPPDにならないように最初のめまいをきちんと治すことが大事で、最初のめまい、何らかのめまいが誘引となることが多いですが、それをしっかり治療しないと慢性化してこの病気になってしまうことがわかっています。何とか最初のめまいを適切

に診断、治療することがPPPDの予防という意味でも大事だと思います。

**山内**　ありがとうございました。

**文献**


1．堀井新：めまい疾患の診断基準　日本めまい平衡医学会の新診断基準とBarany Societyの新診断基準Barany Societyによる心因性めまいの新分類と持続性知覚性姿勢誘発めまい（PPPD）の診断基準。Equilibrium Research 76：316-322、2017

2．五島史行：持続性知覚性姿勢誘発めまい（persistent postural perceptual dizziness；PPPD)。日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報　124：1467-1471、2021

# 副甲状腺・骨代謝①
# 無症候性原発性副甲状腺機能亢進症

藤田医科大学内分泌外科教授
**日　比　八　束**
（聞き手　槇田紀子）

**槇田**　日比先生、原発性副甲状腺機能亢進症の症状はどんなものがあるのでしょうか。

**日比**　副甲状腺から過剰な副甲状腺ホルモン（PTH）が分泌されることによって高カルシウム血症をきたします。高カルシウム血症による症状としては、腎機能低下、心電図異常、心臓血管壁への石灰化、また神経・精神症状としては易疲労感、不眠、情緒不安定などを起こすこともあります。また、筋力低下、関節痛、皮膚瘙痒感なども出ることがあります。さらには消化性潰瘍や急性膵炎を発症することもあります。

それ以外に、PTHのターゲットは骨ですので、骨に対して破骨細胞性の骨吸収を促進します。原発性副甲状腺機能亢進症では骨代謝回転が異常に亢進される結果、皮質骨優位の骨密度低下をもたらしますし、海綿骨でも微細構造の劣化につながるので、続発性の骨粗鬆症を引き起こし、骨折リスクを上昇させてしまいます。また、高カルシウム血症がある場合は、尿中のカルシウム排泄量も増加しますので、その結果尿路結石ができて、その結石発作で非常につらい思いをされる方もいらっしゃいます。

**槇田**　この病気はどういった患者さんに多いのですか。

**日比**　閉経後の女性に多いといわれています。

**槇田**　この病気になる原因は知られているのでしょうか。

**日比**　原発性ですので、副甲状腺の細胞外にカルシウムやリン代謝異常が先行して、それでPTHが過剰分泌されるからではなくて、自律的に副甲状腺の細胞が増加し腫瘍化することによってPTHが過剰分泌されることが原因です。

**槇田**　腫瘍というと、がんが心配ですが、どうですか。

**日比**　厳密な病理学的な鑑別は少々難しいです。原則的には病理形態的に腺腫、過形成、がんに分類されるのですが、実際に顕微鏡でのぞいてみても鑑別がしっかりつくものではありませ

**表　無症候性原発性副甲状腺機能亢進症に対する手術適応**

| | 検査方法 | 手術適応 |
|---|---|---|
| 高Ca血症 | （補正）血清Ca値 | 基準範囲上限より＞1.0mg/dL |
| 骨 | DXAによるBMD | T-score＜－2.5<br>腰椎、大腿骨全体、大腿骨頸部、橈骨遠位1/3 |
| | X-ray、CT、MRI、VFA* | 椎体骨折 |
| 腎 | 24時間蓄尿 | CCr＜60mL/min<br>尿Ca＞250mg/日（女性）、＞300mg（男性） |
| | X-ray、US、CT | 腎結石、腎石灰化 |
| 年齢 | | ＜50歳 |

＊VFA（vertebral fracture assessment）椎体骨折検出のための脊椎DXA画像解析。
潜在性の椎体骨折の同定に有用。

Bilezikian JP, et al. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. J Bone Miner Res. 2022. 37より引用

ん。だいたいの頻度は、腺腫が約90％、過形成が約10％、がんがわずかな部分で数％といわれています。ただ実際のところ、そういった病理組織学的な分類というよりは、腺腫というのは１腺腫大、過形成というのは全腺腫大というように、近似的に考え臨床的な対応をされていると思います。もちろん、がんは周囲に浸潤していたり、あるいは遠隔転移があれば診断がなされます。

**槙田**　全腺というと、何か背景に遺伝学的な異常があったりするのですか。

**日比**　原発性でありながら全腺腫大する、あるいはそのポテンシャルがあるということは、その多くは遺伝学的な異常が背景にあると考えられます。最も有名なものは、皆さんご存じの多発性内分泌腫瘍症Ⅰ型という遺伝疾患です。この疾患における原発性副甲状腺機能亢進症の浸透率は90％以上あるので、この遺伝疾患をお持ちの方は生涯のうちに発症する率がかなり高いと思います。また、次に有名なのが多発性内分泌腫瘍症ⅡA型です。これは浸透率が15％ぐらいです。

あと遺伝疾患として、ごくまれです

が、副甲状腺機能亢進症・顎腫瘍症というのがあります。これはHRPT２という遺伝子の異常で起こってくるのですが、名前のとおり、原発性副甲状腺機能亢進症以外に顎腫瘍が発生します。この疾患では、15％ぐらいのケースで副甲状腺がんが発生するので、その点は気をつけなければいけないと考えています。

**槙田**　この原発性副甲状腺機能亢進症の診断は何が一番の決め手でしょうか。

**日比**　採血でカルシウムが高い、そしてPTHが高いというところから診断が始まってくると思います。だいたいそれでいいかと思いますが、ただ、鑑別しなくてはいけないのは家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症（FHH）という遺伝疾患です。これはカルシウムセンシングレセプターの遺伝子異常で発生するのですが、この疾患に対しては通常の原発性副甲状腺機能亢進症とは違い、手術の対象とはならないので、そこをしっかり見極める必要があります。それにあたっては、FECaを測って、１％を超えていれば原発性副甲状腺機能亢進症、そうでなければFHHを考えるといった流れになってくると思います。

**槙田**　腫瘍を見つけるには、どんな画像診断が一番適切なのでしょうか。

**日比**　副甲状腺は基本的に４つありますが、そのうちどれが責任病変かを術前に知っておくことは、外科医にとって非常に大切なことですので、術前の局在診断をしっかりつけておく必要があると思います。現在、局在診断のゴールデンスタンダードは頸部の超音波検査と99mTc-MIBIシンチグラムの２つです。

**槙田**　そうすると、ターゲットが決まって、局在もわかれば、基本的に治療は手術ということになりますか。

**日比**　基本的にそのように診断されれば腫大した副甲状腺を摘出することになります。ただ、先ほどお話ししたような多発性内分泌腫瘍症Ⅰ型では、副甲状腺が４つあれば４つとも全部摘出して、一部別の場所に自家移植をするか、あるいは亜全摘といって、3.5腺ぐらいを取って、残りの半腺ぐらいでPTHの分泌を維持するといったような手術が行われています。

**槙田**　実際に１腺だけの腫大であれば、そこの場所だけポッと取ればいいのですか。

**日比**　現在では画像診断、超音波検査などは特に精度が高いですし、MIBIの検出率、正診率も80％ぐらいありますので、この両者の画像診断が一致した場所を示していれば、その１腺を取ってくるという手術になります。ただ、これらの検査というのは偽陽性も偽陰性も当然あるので、実際には別の場所にあったり、１腺腫大と判断されても多腺腫大の症例もあります。そういっ

たケースでの責任病変を取り残さないように、現在では術中にPTHを測定して、摘出前と摘出後を比較し、有意に下がっていれば、それ以上、腫大している副甲状腺はないという判断で手術を終える方法が多くの施設でされています。

**槙田**　実際、手術で治癒する患者さんはどのくらいいるのでしょうか。

**日比**　局在診断で単腺腫大と判断されたケースでは、それを摘出すれば治ることがほとんどなのですが、通常どおり甲状腺の背側あるいはその付近にない方もいらっしゃって、それが画像診断で引っかかっていない場合で、縦隔のほう、特に後縦隔のほうなどにあるような方は、どうしても頸部検索のみでは見つかりません。そのため責任病変が残ってしまったり、あるいは過剰腺といって、５腺目がある方がだいたい15％ぐらいいますので、４腺取って、これでよしとしても、腫大した１腺がどこかに残っていると過形成の症例ではやはり治らないということがあると思います。副甲状腺のそういった解剖学的な問題、つまり異所性腺や過剰腺の存在によって手術による治癒率は100％ではなく、97％ぐらいといわれています。

**槙田**　本当は手術で取るのが治癒の一番の方法だと思いますが、患者さんによっては首を傷つけたくないとか、また手術ができない方もいると思います。そういった場合のいい治療というのは何かあるのでしょうか。

**日比**　どうしても手術治療に持ち込めない患者さんにおいては、今現在、Ca受容体作動薬のエボカルセト、シナカルセトがあります。PTHを正常範囲に持っていくことがなかなか難しいケースもありますが、血中カルシウムの低下作用にはかなり期待できますので、そういった方々にはそのような薬を使ったり、あるいは骨病変がある方には骨修飾薬を使って骨の病変の進行を防ぐといったことができるかと思います。

**槙田**　最近、原発性副甲状腺機能亢進症の中でも患者さんが自覚症状のない無症候性が増えています。いったいその何が問題なのでしょうか。

**日比**　明らかに脆弱性骨折があるとか尿路結石発作があるのであれば、手術をするということは十分コンセンサスが得られている考え方でいいと思います。一方、無症候性原発性副甲状腺機能亢進症といってもいろいろなケースがあると思うのですが、そういった中でどういった患者さんを手術適応とするか、あるいは経過観察にするか、その選別が非常に難しいと思います。

**槙田**　その選別をする何かよいガイドラインのようなものはあるのでしょうか。

**日比**　これはかねてから問題となっているので、古くは1990年にNIHから無症候性原発性副甲状腺機能亢進症の

ガイドラインが出ています。その中で、どういった基準があれば手術をするかという基準が設けられています。最近、４回目の改訂がありました。その中では、例えばカルシウムが正常値上限よりも１㎎/dLを超えている、DXA骨密度検査でT値が−2.5未満である、eGFRが60mL/min未満、あるいは年齢が50歳未満、これらに当てはまる方々は手術の対象になるということが記載されています。

**槇田**　クライテリアに当てはまらない方は経過観察になると思うのですが、その場合のポイントは何かあるのでしょうか。

**日比**　なかにはそのまま経過観察をしていくと、こういった原発性副甲状腺機能亢進症が進行して、手術適応となる方もいらっしゃると思いますので、年１回のカルシウム値測定採血、あるいはeGFRないしクレアチニンクリアランスの評価、画像診断による尿路結石のチェック、また骨に関しては骨密度検査を１～２年ごとにやっていただくといいかと思います。

**槇田**　最後に、現在、わが国初の原発性副甲状腺機能亢進症のガイドラインの策定が、日比先生を委員長として進んでいるとお聞きしました。これについてぜひお話をお願いします。

**日比**　今、日本内分泌外科学会では、これまで日本独自の副甲状腺機能亢進症のガイドラインがなかったことから、今現在、ガイドラインを作成しています。内分泌外科医の間でも、経験や知識によって治療方針が異なってきたり、あるいは内分泌内科医と内分泌外科医の間でも話の齟齬があったり、あるいはそういう専門医ではない方が例えば原発性副甲状腺機能亢進症を疑う患者さんを見つけたとき、その患者さんに今後どのような検査・治療が進んでいくのかを説明するのはなかなか難しいと思います。そういった問題を解決するために、ぜひこのガイドラインを何とか完成させて皆様にお届けしたいと思っています。

**槇田**　楽しみに待っています。ありがとうございました。

# 副甲状腺・骨代謝②
# 原発性骨粗鬆症に対する治療戦略

虎の門病院副院長
竹　内　靖　博
（聞き手　齊藤郁夫）

**齊藤**　骨粗鬆症というと、やはり骨折との関係でしょうか。

**竹内**　高齢者の骨折をいかに予防するか、あるいは減らすかということが骨粗鬆症の最も重要な治療目的になります。

**齊藤**　骨粗鬆症を見つける戦略はどうなりますか。

**竹内**　現在は非常に長寿社会になっていますので、骨がその方の寿命までもたなくなっていることを十分に考えておく必要があります。そのため50歳以上で骨密度が低いことや骨折をしたことで骨粗鬆症と診断します。骨粗鬆症の診断に重要な骨密度は、身長と同じように生まれつきの素質、体質、あるいは遺伝的な素因でかなり決まっています。また、それ以外の部分の大半は、成長過程で決まってきます。

**齊藤**　日本での骨粗鬆症は疫学的にはどうなっていますか。

**竹内**　およそ1,300万人が骨粗鬆症と診断されるだろうといわれています。

**齊藤**　かなりの数ですね。骨折の予防は、寝たきりを防ぐことにつながるのですね。

**竹内**　そうですね。健康寿命の延伸というのが骨折を減らすことの大きな意義だと思います。

**齊藤**　心臓・脳関係に加えて、骨も非常に重要だということですね。

**竹内**　そうですね。もう一つ重要な点は、最近使われている骨粗鬆症治療薬は正しく使うと骨折を最大50％くらいは減らせるだろうといわれていますので、十分に費用対効果が期待できますし、治療により患者さんのQOLやADLを上げていくことができるだろうと考えられています。

**齊藤**　治療はどういった戦略でいくのでしょうか。

**竹内**　骨粗鬆症の病態というのは、特に原発性でいいますと、年を取ることによって誰でも起こってくる、閉経、すなわち卵巣機能の不全でエストロゲンが失われることや、年を取ることによって腸管からカルシウム吸収する効率が低下することが主体となります。

これらは不可逆的なものであり、いったん骨粗鬆症と診断されたら、その治療、特に薬物治療は長期に及ぶことを理解しておくことが大切です。

**齊藤**　ずっと治療するということになりますか。

**竹内**　そうですね。しかしながら、ご存じのように、ビスホスホネートでは顎骨壊死や非定型骨折のリスクがありますし、幾つかの薬剤、テリパラチドやロモソズマブでは使用期間に制限がありますので、そういったことを考慮しながら適切な薬剤に切り替えつつ、あるいは休薬を挟みつつ、長く続けていただくということが大切になります。

**齊藤**　漫然といくのではなくて、そういったスイッチがしばしば入ってくるということですね。

今は多くの薬がありますけれども、どういったエビデンスがあるのでしょうか。

**竹内**　先ほど申し上げました原発性骨粗鬆症の病態からいいますと、エストロゲンの欠乏による骨吸収亢進という状態に対しては、骨吸収抑制薬であるビスホスホネートや抗RANKL抗体のデノスマブが選択されます。また、加齢に伴う、あるいは現在は非常に頻度の高いビタミンDの欠乏による腸管からのカルシウム吸収不全に対しては活性型ビタミンD薬が広く使われます。

そういった病態に対する手当てだけでは済まない、もうすでに何カ所も骨折されていたり、著明に骨密度が低いような方の場合には、骨を作る作用がある骨アナボリック薬といわれる副甲状腺ホルモンのフラグメントであるテリパラチドや、抗スクレロスチン抗体のロモソズマブが使われます。

**齊藤**　それぞれの薬で骨折予防効果のエビデンスが出ているのですね。

**竹内**　21世紀になってから承認されている骨粗鬆症治療薬は、すべて椎体の圧迫骨折を減らすという効果が実証されています。さらには、非椎体骨折や、一番重要な大腿骨近位部骨折についても、幾つかの薬剤では骨折抑制効果が実証されています。とりわけ、大腿骨近位部骨折の抑制効果は、ビスホスホネートではアレンドロン酸、リセドロン酸、あるいはゾレドロン酸で確認されています。また、抗RANKL抗体のデノスマブ、そして最近使われるようになってきた骨アナボリック薬のロモソズマブ、これらのもので大腿骨近位部骨折の抑制効果があるとされています。

**齊藤**　骨折の危険の高い人には新しい薬を使うことになりますか。

**竹内**　どういった方が骨折のリスクが高いとするのか、なかなか判断が難しいところですが、例えばある薬剤の添付文書には、骨密度がTスコアで−3.3未満ですとか、椎体骨折を２個以上持っている方は非常に骨折リスクが高いと判断されると記載されています。そ

ういった患者さんにはロモソズマブやテリパラチドといった骨アナボリックな作用のある薬剤が選択できます。

**齊藤**　そういった薬は、使用期間が限られているのですね。

**竹内**　テリパラチドは２年間、ロモソズマブは１年間に限定されているので、それらを使ったうえで、その後、骨粗鬆症の本来の病態に見合った骨吸収抑制薬にスイッチしていくことが重要だといわれています。

**齊藤**　逐次治療になるのですか。

**竹内**　そうですね。残念ながら、降圧薬やコレステロールの薬のように、よい薬一つを長く続けるのはなかなか難しい領域なので、幾つかの薬剤に慣れていただいて、ご自分の経験を重ねて、適切に使えるようになっていただけるとよいと思います。

**齊藤**　例えば注射薬は、便利さや副作用を判断しながら処方していきますか。

**竹内**　注射薬の中で骨吸収抑制薬のデノスマブに関しては、短期間では目立った副作用の経験はありません。長期になると、ビスホスホネートと同じように、幾らか顎骨壊死や非定型骨折のリスクがあることに配慮が必要です。あと、デノスマブの場合は休薬してしまうと骨吸収のリバウンドという現象が起こりますので、止め方が難しいというのがあります。一方でテリパラチドは、消化器症状や、ふらつきなど、短期で見られる有害事象もありますので、それらの点に注意していただきたいと思います。

**齊藤**　テリパラチドには、いろいろな製剤があるのですね。

**竹内**　現在は、毎日の自己注射、週２回の自己注射、週１回の医療機関での注射があります。こちらは患者さんの受け入れがよいもの、あるいは医療機関へのアクセスのよしあしなどで選んでいただければよいと思います。

**齊藤**　様々な薬があって、費用との関わりがありますね。

**竹内**　日本ではなかなか費用対効果の分析というのが難しいとされていて、多くのデータがあるわけではありませんが、一つの試算として、例えば日本で骨粗鬆症のスクリーニング検査を50％増やしたとしたら、2020～2040年の20年間で約4,600億円の医療費が削減できるのではないかというデータがあります。また、骨粗鬆症は診断されても治療されている方の割合が低いのですが、治療率を現在よりも50％高めると、先ほどのような試算で20年間で約6,400億円の医療費が減るというデータがありますので、やはり積極的な診断と治療というのが重要だと思います。

**齊藤**　現況、日本での治療率はどれぐらいですか。

**竹内**　およそ15～20％といわれています。諸外国もそれほど高いわけではないですが、EUではおよそ30％とい

われているので、少なくともそれには追いつく必要があるのではないかと考えています。

**齊藤**　費用対効果もよいという欧米のデータもたくさんありますし、日本での試算もあるので、治療率が上がるとよいですね。

**竹内**　高齢者のコモンディジーズとして、高血圧症や脂質異常症と同じように考えていただければよいのではないかと考えています。

**齊藤**　ありがとうございました。

日常臨床にひそむ内分泌疾患と最近の話題（Ⅵ）

# 副甲状腺・骨代謝③
# 若年女性に多いビタミンD欠乏

帝京大学ちば総合医療センター病院長
**井　上　大　輔**
（聞き手　大西　真）

**大西**　井上先生、若い女性に多いビタミンD不足というテーマですが、ビタミンDの役割について少し教えていただけますか。

**井上**　ビタミンDの体の中での一番大事な働きは、カルシウムとリンというミネラルの腸からの吸収を助けるということです。これがあることによってカルシウムとリンが十分体に入って、骨の石灰化を助けるという働きがあります。

**大西**　骨を強くするのですね。

**井上**　はい。

**大西**　ビタミンDは、食物から摂取したり、あるいは紫外線によって生成されたりすると思いますが、そのあたりを教えていただけますか。

**井上**　ビタミンDは、ビタミンと名がついていますが、実は日光のエネルギーによって自分の皮膚で合成することができます。そういう意味では厳密にはビタミンではないのですが、だいたい２～３割を食べ物から、残りの７～８割を日光を使って自分で合成しています。ビタミンDが体で作られて、もしくは外から入ってくると、それが肝臓や腎臓で代謝されて、活性化という過程を経て作用します。

**大西**　特にビタミンDが多い食品というのは知られているのでしょうか。

**井上**　一般的によくいわれるのは魚とキノコです。魚の中ではサケが有名ですが、サケも養殖物より日光をよく浴びた天然物のほうがいいという話もあります。あとはサンマやマグロやシラス干しなどにも含まれています。キノコは一番有名なのがシイタケですが、キクラゲなどにも多く含まれています。

**大西**　そのほか乳製品とか卵なども多いのでしょうか。

**井上**　そうですね。一般的に乳製品や卵にも入っていますが、乳製品はどちらかというとビタミンDというよりは、ビタミンDと一緒に骨に作用するカルシウムを含んでいるので、そういう意味で大事になります。

**大西**　若い女性の方にビタミンD不足が多いという話ですが、ビタミンD

はどのように測定しているのか、検査について教えていただけますか。

**井上**　ビタミンDの代謝というのは、具体的にいうと、肝臓で25水酸化ビタミンDというものに変わって、最後に腎臓で1,25水酸化ビタミンDになります。これが活性型ビタミンDとして働きます。そのように変化するのですが、血中に主に存在する代謝物は25水酸化ビタミンDとなります。我々は25Dと呼んでいますが、この25Dの血中濃度が今、臨床の現場で測ることができて、これによってビタミンDの充足状態を知ることができます。

**大西**　その場合、ビタミンDの欠乏を判断する基準値はあるのでしょうか。

**井上**　現在の臨床で用いられている基準では、単位をng/mLで表しますが、30以上が充足、20～30が不足、20未満が欠乏と決められています。実際には欠乏症といって欠乏の症状が現れるのはもう少し低い、例えば10とか、そういう数字になります。日本人全体でも半分ぐらいが20未満の欠乏になってしまうので、ちょっと気をつける必要があります。

**大西**　臨床の実際では測らないことも多いかと思いますが、先生はどういった場合に測りますか。

**井上**　ビタミンDはカルシウム代謝以外にもいろいろなことを体でしています。免疫作用や、感染を防いだり、血管の代謝、メタボリックシンドロームなどいろいろ大事なことに関わっているのですが、一番大切なのは骨の代謝に関わることです。ですから、骨粗鬆症の治療をされるような方はほぼ全例測ったほうが良いと思いますし、骨粗鬆症の治療をする人はビタミンDが足りるように、ビタミンDをサプリで飲んだり、治療薬にビタミンDを併用しながら治療をするのが原則となっています。

**大西**　若い女性の方にビタミンD不足が多いことに何か原因は想定されているのでしょうか。

**井上**　若い女性に多い原因は大きく２つあって、１つはダイエットの問題です。魚離れもありますし、体重を減らすための無理なダイエットが良くないということがあると思います。もう１つは日光に当たらない、あるいは日光に当たる場合でも、いわゆるSPF値が高い化粧品や日焼け止めクリームなど、紫外線を遮断するものを使用することによってビタミンDの合成が減ってくるといったことがあるかと思います。

**大西**　日本ではかなりそういった若い女性が多いと考えてよいでしょうか。

**井上**　先ほどの基準でいうと、25Dが30未満の人たちが、不足、欠乏に当たるのですが、男性では70～80％、女性では80％以上で、20歳前後の女性でも80％以上、場合によっては90％ぐらいが不足、欠乏の域にあるのではない

かという統計があります。

**大西**　女性の骨の事情というのはまたいろいろあるかと思いますが、骨密度は18～20歳あたりがピークなのでしょうか。

**井上**　もうちょっと遅いですね。30歳ぐらいでだいたいピークになって、50歳ぐらいまでは一定で、その後減ってくるというパターンです。

**大西**　ピークの前にかなり極端なダイエットなどがあると、かなりあとで影響が出ると考えてよいですか。

**井上**　まず、やせ過ぎは骨の健康に悪影響を及ぼします。そしてビタミンDが本当に全くなくなってしまうと、石灰化が起きなくなってしまうので、いわゆるくる病、骨軟化症になります。そこまでいかなくても、骨の発育には十分なビタミンDが必要となりますので、いわゆるpeak bone mass、最大骨量を獲得するためにはビタミンDは重要な一要素になるかと思います。

**大西**　紫外線に関しては、害になる場合もあるかと思いますが、何か適切な紫外線のガイドラインのようなものはあるのでしょうか。

**井上**　適切なガイドラインはないと思いますが、日本は比較的日照時間が維持されている季節が長いですし、日光のエネルギーも強いので、日光に当たるといっても、例えば上腕だけを露出するぐらいの格好で、１日10～15分浴びれば、それだけで有意にビタミンDは合成されて濃度も上がります。ですから、ちょっと外出して散歩したり、運動したりするという習慣があればかなり良いと思います。

**大西**　夏場と冬場で違うと思いますが、冬の場合はもう少し浴びたほうが良いのでしょうか。

**井上**　夏と冬で測定するとかなり違いますが、夏に上がって冬に下がるということが実際にどれだけ骨の健康に影響するかというのは実はよくわかっていません。ただ、若い女性では、日光に当たっている時間というのも調べるのは難しいのですが、１日に歩く歩数が多い人ほどビタミンDが高いということになっていますので、結局活動性とかなり比例してくるのではないでしょうか。また、よく動くということ自体も骨の健康に大事なのだと思います。

**大西**　女性の場合は妊娠中には少しレベルが下がったりするのでしょうか。

**井上**　妊娠中には、妊娠骨粗鬆症といって、妊娠中あるいは出産後の授乳期に骨が折れたりする方がいて、そういう方にはビタミンDを摂ってもらったりするのですが、妊娠中にビタミンDをたくさん摂ったほうがいいかどうかというのは今のところ国際的なコンセンサスがなくて、あったほうが良いとはいわれていますけれども、サプリを飲んでくださいと推奨する根拠は今のところはないのです。

**大西**　先ほどお話に出ました骨軟化症について少し教えていただけますか。

**井上**　これはちょっとわかりにくいのですが、骨粗鬆症というのは骨が減ってしまう。骨というのはコラーゲンを中心にした線維性蛋白があって、そこにカルシウムとリンから成るハイドロキシアパタイトという結晶がくっついてくるのです。それが石灰化なのですが、骨軟化症というのは、線維性の蛋白質はあって、骨の基礎となるところはできているのだけれども、そこに石灰化が起きてこないというものです。どちらも骨のカルシウムが減ってしまうので、骨密度検査でも、ふにゃふにゃな骨なのか、弱い骨なのか、見た目だけでは区別がつかないのです。

**大西**　様々な病気にもビタミンD不足は少し関連しているといわれているのか教えていただけますか。

**井上**　ビタミンD欠乏と関連するものとして肝臓の疾患、肝硬変や、PBCがよく知られています。あと、我々も研究していますが、COPDという肺の疾患ではなぜかビタミンD欠乏が非常に多く、予後にも関わることが知られています。また、糖尿病の中でも蛋白尿を伴うような糖尿病だと、ビタミンDが腎臓からロスしてしまうので、多いことがわかっています。逆にビタミンD欠乏が感染症や悪性腫瘍の発症に関係しているという話もあります。

**大西**　流行しているコロナは病状に少し影響するのでしょうか。

**井上**　コロナに関してはいろいろな研究がなされていて、ビタミンD欠乏の人のほうが入院期間が長い、予後が悪いなどというデータもあるのですが、まだ確実というレベルまでの報告はありません。

**大西**　どうもありがとうございました。