

## 発作性心房細動

東京慈恵会医科大学循環器内科教授

山根 禎一

(聞き手 池脇克則)

---

数年前に発作性心房細動があり、その後、全く心房細動を認めない患者に対して抗凝固薬を投与する必要性と注意すべき点についてご教示ください。

<京都府開業医>

---

**池脇** 山根先生には心房細動のトピックのときにはたびたび来ていただいております。ちなみに山根先生は、2000年ぐらいにアブレーションの発祥のフランスのボルドーに留学して、向こうのアブレーションを習得されて帰国されました。まだ日本でアブレーションが普及していなかった時期から始めて、関東の主要なアブレーションの拠点の一つを東京慈恵会医科大学でお作りになりました。本来でしたらアブレーションについて教えていただきたいところなのですが、今回は抗凝固薬についてよろしくお願いします。

**山根** この質問はなかなか難しく、一言でお答えできる感じではありません。例えば、この患者さんに症状があるのかどうなのか。その後、全く心房細動を認めないとありますが、それが

どのレベルの話なのか、本当に出ているのか、出ているけれど無症状でわからないのか、そしてこの患者さんが30歳なのか80歳なのか、そういうことでも大きく話が変わってきくと思います。多面的に考える必要があって難しいのですが、ポイントが3つありますので、それに沿ってお答えさせていただきますと思います。

まず、一般的に心房細動の初回発作を起こした方がその後、どうなっていくのかというのは、ある程度わかっています。半分ぐらいの方は、その後何度も心房細動を起こし、まさに心房細動患者さんという感じになっていく。でも、残りの半分ぐらいの方は1回だけでその後は出ないといわれています。ですから、この患者さんの場合も数年前に1回起こして、その後、出ていな

いとすると、もしかするとそのままもう二度と出ないのかもしれませんが、ただ、やはりこれは未来の話ですから、そんなことはわからないのです。でもその患者さんはもしかしたらもう二度と心房細動が出ないという可能性があることは、頭に置いておいたほうがいいですよ。必要のない抗凝固薬を一生続けるかもしれないことも、医師として考えておかないといけないわけです。難しくなってきましたよね。

**池脇** 今、先生が言われたのは、心房細動の初回発作があった後、何度も続く方が半分、残りの半分には出ない方もいらっしゃるということです。私の印象ですが、心房細動というのは加齢現象で、ある時期に発作性を起こすとだんだんその頻度が高くなって、慢性の持続性の心房細動になっていく。でもこれはどちらかというと高齢者のパターンで、初回発作後は全然起こらないというのは、どちらかというと若い方のパターンなのでしょうか。

**山根** 確かに先生のおっしゃるとおりです。心房細動は、一般的には加齢が原因だといわれていて、そういう方は何度も起こして、心房細動としての治療が必要になってくる方です。一方で比較的若い方には、例えばお酒をたくさん飲んだときやすぐくストレスがかかったときなど、たまたま1回だけ起こったという感じの方もいるのです。ですから、心房細動の方というのは、

そういういろいろな方が混ざっているのです。その中で、初回発作の後も心房細動が起こる方と、たまたま1回だけで後は起こらない方もいることは知っておいたほうがいいと思います。質問の患者さんがどちらなのかは全くわからないのですが。

**池脇** 1つ目のポイントはわかりました。次は何でしょうか。

**山根** 次のポイントは心房細動の症状というのは、本当に一人ひとり違うということです。激烈な症状の方から、全く何も感じない方まで、本当にいろいろです。症状の強い人だと、辛くて我慢できずに夜中に救急車で駆けつけてくるような方がいる一方で、全然症状を感じない方も中にはいらっしゃる。そういう個人差があるうえに、あるときは感じて、あるときは感じないという方もいらっしゃいます。お伝えしたいのは、症状の有無と心房細動出現の有無は必ずしも一致しないということです。この質問の中の、その後全く心房細動を認めないというのが、本当に認めない可能性もありますし、本人は二度と出ていないと言っているけれども、実はちょこちょこ出ている可能性もあるということです。そこはよく知っておいていただいたほうがいいと思います。

**池脇** 確かに先生はいろいろなタイプをご覧になっているので、心房細動が起こっていても全く症状がないとい

う人も多く、起こっていないということ  
を断定し、確信を持つのがなかなか  
難しいということですね。

**山根** 難しいです。調べる手立ても  
難しく、外来にいらっしゃったとき  
の心電図や24時間の心電図検査で異常  
がなければ問題ないと従来はされてい  
たかもしれません。近年は、いろい  
ろなIT機器の進歩に伴って、自分で心電  
図を取れる時代になってきています。  
携帯型心電計といわれるもので、時計  
型のものや胸に当てるタイプのものな  
ど、いろいろなもので自分で心電図が  
取れます。そういうものを駆使すると  
心房細動が出ているのか出ていないの  
かをかなり正確に判定できるようにな  
ってきていますので、すごく役に立つ  
と思います。

**池脇** 最後のポイントはなんでしょ  
うか。

**山根** 心房細動が出ても、脳梗塞に  
なりやすい方となりにくい方がいらっ  
しゃいます。これは、一般的にCHADS<sub>2</sub>  
スコアといわれるもので点数化されて  
おり、心機能の低下、高血圧、それか  
ら75歳以上、糖尿病、そして過去の脳  
卒中の既往、このような因子で加点し、  
スコアが2点以上の場合には脳梗塞リス  
クが高いので抗凝固治療が必須とされ  
ています。たとえ心房細動が次に起こ  
ったとしても、脳梗塞を生じるリスク  
がほとんどゼロに近い方もいらっしゃ  
れば、次に起こしたらかなりの頻度で

脳梗塞を起こしてしまう方と、両方い  
ますので、これは一緒にはできないで  
すよね。質問の患者さんが、例えば30  
歳で、高血圧や糖尿病などのリスクが  
ない方であれば、抗凝固薬を継続しな  
くてもいいと思います。一方で、80歳  
で高血圧や糖尿病があったりすれば、  
それだけでもCHADS<sub>2</sub>の点数としては  
3点以上になってくるのです。そうい  
う方の場合は、数年前に発作性心房細  
動があり、次はいつ出るかわからなく  
て、もしかしたら今現在もちょこちょ  
こ出ているかもしれない、というので  
あれば、抗凝固薬は基本的には投与継  
続するというスタンスでいったほうが  
安全なのかもしれません。このように、  
一人ひとりの患者さんの状況に合わせ  
て、新しい診断機器、携帯型心電計な  
ども活用して患者さんの状況を把握し、  
抗凝固治療を行うかどうかを判断して  
いただければいいと思います。

**池脇** 確かに患者さんからまだ薬は  
必要なのですかと相談されると、やめ  
られるのならやめたいという気持ちに  
主治医もなりますが、やはり心房細動  
の脳梗塞は後遺症の残るような大きな  
タイプが多いので、その点、やはり先  
生方は慎重になっているのですね。

**山根** 本当にそうだと思います。心  
房細動が出てないからいいと思われて  
いて、そして脳梗塞を起こして運び込  
まれたあとで、やはり心房細動が出て  
いたというようなケースは本当に少な

くありませんので、リスクを考えて対処したほうがいいだろうと思います。

**池脇** 最後に、私から質問ですが、私が最近診ている70代女性の患者さんで1年弱ぐらい前に脳出血を起こしたあと、心房細動があることがわかりました。その方に抗凝固薬を出すべきかどうか。出血を起こしたところが脳となると悩むところなのですが、どうでしょうか。

**山根** それは難しいですね。非常にまれな症例だと思いますが、まずは抗凝固薬と関係なしに何かしら脳梗塞を起こしやすい因子を持っているかどうかです。例えば、脳外科的な血管の問題や特殊なものを持っていらっしゃる可能性をまずは除外することが必要だろうと思います。ただ、その方は、今後心房細動がまた出て、そして今度は

脳梗塞を起こすリスクも当然あります。今、脳梗塞のリスク、そして脳出血のリスクの両者がある程度埋めるものとして、左心耳閉鎖術という方法があります。内科的脳梗塞の要因となる左心耳に蓋をするという手技がかなり一般的になっています。この手技は、抗凝固薬が飲みにくい方、また抗凝固薬が禁忌の方、そういった方に施術することによって血栓を予防し、抗凝固薬を飲まなくても済むという手技です。さらにはどこかのタイミングで心房細動自体をカテーテルアブレーションで根治させる、そのような治療を併用して考えていくといいかと思います。でも、なかなか難しいですね。

**池脇** 先生のような専門医でもやはり難しいと判断される症例だとわかりました。ありがとうございました。

## BNPとANP

慶應義塾大学循環器内科専任講師

香坂 俊

(聞き手 池脇克則)

心疾患の病態確認にBNPが汎用される一方、ANPの測定は保険診療でなかなか認められない状況にあります。BNPは心不全の悪化に応じて高値を示しますが、心房心筋症ではANPは病状の悪化にてむしろ低下するといわれています。なぜこのような違いがみられるのか、心不全によって健常な心筋細胞が減少している心筋がBNPを産生できるのか、心筋以外でBNPが産生されているのかを教示ください。

<鹿児島県開業医>

**池脇** BNP、ANPの心不全での変化、そして「心筋以外で作られるのでしょうか」という質問をいただきました。ANP、BNP、その後にCNPという3つのナトリウム利尿ペプチドファミリーがありますが、いずれも日本で発見されたペプチドなのでしょうか。

**香坂** はい。ANP、BNP、CNPそれぞれABCの順番で発見されまして、最初に顕微鏡によってANPが組織学的に心房の細胞の顆粒の中にあることが発見されましたが、この発見は実は日本ではなく欧米で見つかったものです。ただ、その機能解析を積極的に進めたのが日本のグループだったので、非常

に日本で有名になったホルモンです。一方、BNPは日本で発見されて、その役割や機能解析も日本を中心に行われました。

**池脇** 後から解説していただくことになると思いますが、それを発見しただけではなくて心不全の診断あるいは心不全の治療に実際に広く使われているという意味では、本当にトランスレーショナル・リサーチの成功例と言ってもいいのではないのでしょうか。

**香坂** そうですね。おっしゃる通りかと思います。特にANPに関しては、当初これは何だろうと、いろいろ精査されたのですが、心不全で急に上がる

ということがわかり、そのノックアウトマウスなどを作成すると非常に血圧が上がったり、心臓血管にとって良くない影響が出ました。これは体にとって血圧あるいはホメオスタシスにとって必須のものであり、それを応用して薬にできないかというところで、日本で注射用カルペリチドと呼ばれる薬が作られました。ただ、ANPは2分とか5分とか恐ろしく半減期が短いのです。ところがBNPは10分とか15分ぐらい血中に存在できるので、より安定した製剤として使えるのではないかと、こちらは欧米で一時期、急性心不全の治療に使われていました。

**池脇** 確認ですが、ANPはatrial、心房の利尿ペプチド、そしてBNPは、当初、brainの利尿ペプチドとされていたものを、今ではANPはAタイプ、BNPはBタイプと呼んでいるのでしょうか。

**香坂** そこはどうなのでしょう。成書を見ますと、やはりAはatrial、Bはbrainと書かれています。実際にいわゆる生化学の分野で測定の精度が進みますとBNPはbrainではなくて、ventricle(心室)から出ているものがほとんどでした。また、ANPは組織的に顆粒として心筋組織の中に見ることができるものなのですが、BNPは見ることができないものだったのです。つまり、BNPは直接DNAからtranscriptionされて、その場でできているものなので、そこがわかるまで、ventricleの中にあると

ということがなかなかわからなかったのですが、今では両方とも心筋のストレッチに対して代償的に短時間作用型で出されるホルモンであることがわかっています。最後のCNPは骨からも骨髄からもほかの臓器からも出ることがわかっています。作用に関しては同等なのですが、ANP、BNPとの使い分けは必要なのか、そのあたりはまだわかっていないことが多く、今後の課題だと思います。

**池脇** わかりました。多くの医師が心不全でBNP、あるいはNT-proBNPをよく測定していて汎用されています。でもANPはなかなか保険診療ができない、逆に言うと、少々料金を払うと測定できないこともないのだろうと思うのですが、これは今、どうなっているのでしょうか。

**香坂** そうですね。ANPの測定系もBNPの測定系も存在するのですが、市販で広くアッセイが使用されているのはBNPのほうだと思います。おそらく両方とも同じぐらいの精度を持っているという感触はあるのですが、BNPのほうが2002年ぐらいにアメリカでBNP studyという研究が行われまして、かなり高い精度で心臓による呼吸苦と心臓でない呼吸苦、つまり心不全なのか肺の病気なのかをけっこうきれいに分けられるというエビデンスがThe New England Journal of Medicineに出ました。それをきっかけにしてBNPの製品

化が一気に加速して進んだというところがあります。

**池脇** 確かに、心不全が疑われる患者さんが来た時にその人を聴診するなり胸のレントゲンを撮るなり、心電図を取るなどの検査をする中で、BNPを測って高ければ心不全だという診断にだいたい近づけるという意味では、臨床的にこのBNPは本当に有益な検査ということなのです。

**香坂** はい、自分がちょうど初期研修医の頃だったのですが、日本にはANPもBNPもありました。ただ、BNP studyが出てからはカラーがBNPにガラッと変わりましたので、やはり世界的にはエビデンスがあるかないかを非常に重視される傾向にあると思います。

**池脇** 質問で、「心不全ではBNPが上がりますが、心不全で健全な心筋細胞が減っているにもかかわらず、心筋はそんなにBNPを産生できるのですか」とあります。これは基本、BNPを産生しているのです。

**香坂** そうですね。先ほど申し上げました通り、ANPは心筋細胞の中に顆粒として貯蔵されているので、ある程度心筋の数に比例して、増えたり減ったりしますし、心房なのでそんなにたくさん心筋がありません。ただ、BNPは心筋の心室のほうの細胞で、顆粒として貯蔵されているわけではなくて、DNAから直接読み取られて、作成される蛋白であることがわかっています。

極端な話、少ししか心筋がなかったとしても、そこのDNAのtranscriptionが進めば、どんどん産生されることがわかっています。

**池脇** BNPに関して最後に「BNPは心筋以外で産生されているのでしょうか」というのもあるのですが、これはどうでしょうか。ほぼ心筋なのでしょうか。

**香坂** ほぼ心筋ですが、実はCNPというのもありまして、CNPは骨髄とか骨とかそういったところからも出てきている。BNPは頭から脳の中にもあるということはわかっているので、少しずつほかの臓器にもあるのだらうといわれていますが、ほとんど心筋だろーうというところで間違いないです。

**池脇** いろいろな病態で上がったり下がったりする、それを規定しているのはたぶん、心筋でよいということですね。

**香坂** すごく不思議なホルモンで、血管などにあってもおかしくないと思っていたのですが、血管は血管で別のNOやサイクリックGMPなどが制御しているので、心臓の制御はANP、BNP、natriuretic peptide系が担っていると思います。

**池脇** 先ほど来、ANPは心筋細胞で顆粒として蓄えられて放出するので、上がったり下がったりする、というお話をいただきました。「心不全においてANPは低下するのですか」という質



問ですが、一般的にはBNPと同じように心不全で上がると考えてよいですか。

**香坂** はい、そういう挙動を示すことは知られています。私もANPを使っていた経験は研修医の時代だけで、それほどあるわけではないです。ただ、そうした時期でも非常に鋭敏に心不全の程度を表してくれたと思います。ごくまれに、例えば心房がすべて繊維化してしまっているような病態だと、もしかしたらANPが上がらないという事例もあるかもしれないし、BNPに関してもそういった例外事項がありますので、決して感度特異度100%というわけではありません。例えば極度の肥満の方では上がらない、なぜか低いままというところが心不全になっても低いままとか、そういうことは、非常に気をつけなければなりません。

**池脇** 心不全の診断ということに関して、ANPとBNPを比べると、圧倒的にBNPのほうがエビデンスがあるとのことですが、ANPに関しては外因性の遺伝子組み換えのANP（注射用カルペリチド）が心不全で汎用されているとのことで、そういう意味では治療の面でANPの貢献はすごいですね。

**香坂** そうですね。ANPに関しては、日本が中心に臨床試験を組んできました。

た。その中で周術期に使うと成績がいい、腎臓の保護効果がある、急性心不全に対しても小規模から中規模の試験で非常に症状を改善するなど、目覚ましい効果がみられたことから使われていました。しかし、やはり実はアメリカのほうでBNPがcontroversialな内容に終わったのです。BNPは当初ANPと同じく短期的にすごくいい薬なのではないかと言われていたのですが、その後、すべての臨床研究を合わせてメタ解析を行うと30日予後がいま一つはっきりしない。そしてついに、NIH（アメリカ国立衛生研究所）という厚生労働省みたいなところが賛同して、6,000~7,000人ぐらいの大規模な検査を行ったところ、ニュートラルな結果が出たことから、治療としてのBNPは海外では若干下火になりました。BNPは、普通の利尿薬で効果がない時や、普通の利尿薬で何かもの足りない時、secondaryという位置づけで今使われていると思います。日本はどちらかというと注射用カルペリチドに対する病態生理学的な扱いが洗練されている印象が現場であるのか、アメリカよりはけっこう使われている印象ですね。

**池脇** どうもありがとうございます。



## 抗MDA5抗体陽性例の鑑別

東海大学医学部内科学系リウマチ内科学 教授

佐藤 慎二

(聞き手 山内俊一)

---

抗MDA5抗体陽性例の鑑別診断について、抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎以外の疾患の臨床的な特徴をご教示ください。

<東京都開業医>

---

**山内** 佐藤先生、まず抗MDA5抗体が、まだ聞きなじみのないところもあるので、少し説明いただきたいのですが、基本的には皮膚筋炎の抗体と考えてよいでしょうか。

**佐藤** はい。この抗体は当初は皮膚筋炎の患者さんの中で、特に筋症状に乏しい皮膚症状のみの、いわゆる無筋症性皮膚筋炎と呼ばれるサブタイプで、そのような患者さんの血清中に見出された抗体でした。その後、症例の集積が続いて、いわゆる古典的な皮膚筋炎、つまり筋症状と皮膚症状が両方出ているような皮膚筋炎にも陽性になることがわかりました。ただ、非常に興味深いことに、この抗体は皮膚筋炎以外の患者さん、あるいは健康な人では、ほとんど見出されていないことが一つの特徴です。ですから、この抗体が陽性

であるということは、皮膚筋炎のサブタイプである無筋症性皮膚筋炎を含めた皮膚筋炎であることがかなり疑わしくなります。

**山内** そのあたりに関して特異性が非常に高いと考えてよいのですね。

**佐藤** そうなります。

**山内** 従来の抗Jo-1抗体との使い分けはいかがですか。

**佐藤** 抗Jo-1抗体は、いわゆる抗ARS抗体という抗体の一つになるのですが、この抗Jo-1抗体ももともとは皮膚筋炎・多発性筋炎に見出された抗体としてその診断などに使われていました。近年この抗ARS抗体、抗Jo-1抗体に関しては筋炎だけではなくて、間質性肺疾患のみの患者さんにも見出されることが明らかになっています。この抗ARS抗体と抗MDA5抗体、どち

らも筋炎で見出されるもので、抗ARS抗体は皮膚筋炎だけではなく、いわゆる多発性筋炎でも見出されていますが、抗MDA5抗体は皮膚筋炎に特異的とされています。さらに、両抗体とも間質性肺疾患を併発している患者さんに多く見出されるということが一つの特徴で、特に抗MDA5抗体の方は急速に進行して治療抵抗性予後不良の間質性肺疾患を持つ患者さんに多く見出されるのが明らかになっています。

**山内** 無筋症性皮膚筋炎はサブタイプということですが、私も前からこの皮膚筋炎の皮膚と筋肉は基本的にはかなり違う組織だと思い、このどちらもがやられる、あるいは片方だけがやられることで少し不思議な感じがしていました。このあたり、抗体を含めて何か関連は見出されているのでしょうか。

**佐藤** 先生のおっしゃる通り、この皮膚筋炎・多発性筋炎は、筋肉あるいは皮膚に障害が出てきます。間質性肺疾患や関節炎という症状も出てきますが、どうしてこの皮膚あるいは筋だけが障害されるのかは、まだ解明まで至っていません。また、非常に興味深いことに、皮膚筋炎・多発性筋炎は、腎障害がほとんどないといわれています。この疾患に基づく腎障害は認めず、その理由もまだわかっていないというところですよ。

**山内** 関節に関してはリウマチと似ているのか、違うのか、いかがでしょう

うか。

**佐藤** 関節リウマチと同様に、手指の関節を含めた多くの関節が障害され、多関節痛、多関節炎をきたすことが多いとされているので、臨床的に区別をつけるのは難しいと思います。ただし、関節リウマチの関節炎は骨あるいは軟骨の破壊を伴うのが特徴ですが、この抗MDA5抗体陽性の皮膚筋炎の関節症状はそのような骨破壊を伴わない関節の炎症であるとされています。

**山内** 無筋症性皮膚筋炎という用語ですが、筋肉は障害されていないけれど、筋炎という言葉がついてしまう、このあたりは当面用語を拝借していると考えてよいですね。

**佐藤** そうですね。

**山内** 抗MDA5抗体は無筋症性皮膚筋炎を含めた皮膚筋炎に非常に特異的な抗体であるということで、逆にそれ以外の疾患との鑑別はあまり考えなくていいのですよ。

**佐藤** そうですね。

**山内** 次に、皮膚筋炎に関して少しお話をうかがいます。皮膚筋炎は教科書的には膠原病の代表的な疾患の一つなのに、そのわりには日常診療であまり見かけないような気がするのですが、何か見落としがあると考えてよいのでしょうか。

**佐藤** それは大事なポイントだと思います。実際の臨床では皮膚筋炎といっても、先ほどお話にあったように筋

症状のない患者さんもいますし、肺がきれいな患者さんもいますし、すべての方が筋肉、肺あるいは皮膚の症状をきたすわけではありませんので、一つの症状がすごく目立ってほかの症状が目立たないような場合は見逃されてしまうことが多いかもしれません。例えば、皮膚症状がそんなに目立たないような場合で筋症状もない、ただ空咳があって苦しいというような患者さんは、おそらく呼吸器内科医、開業医に咳が出るというような話をされてレントゲンを撮ることになっていくと思います。そのときに筋症状や皮膚症状が目立たなかったりすると、それらの症状が見落とされてしまうことがあって、そういう点でやはり実臨床の中ではすり抜けてしまうような症例があってもおかしくないと感じています。

**山内** ヘリオトロープのような症状が出ると、さすがになんだらうという話になるかもしれませんが、関節のところだけが赤くなるのも独特の症状ですね。こういったものがあればわかりやすいのですが、当然ちょっと紛らわしい、軽い症状のものもあると考えてよいのですね。

**佐藤** そうですね。なかなか私どもも診断に迷う患者さんがけっこういらっしゃるので、開業医の診察力を持ってしても、なかなか診断が難しい患者さんがいらっしゃるかと思います。

**山内** 間質性肺炎に高率に合併する

ようですので、タバコなどはっきりとした要因がないケースで間質性肺炎がある患者さんに、こういった抗体をスクリーニング的に測ることに關してはいかがでしょうか。

**佐藤** とてもよい考えだと思います。というのは、若い方など明らかな原因がなくて間質性肺疾患を併発している場合、膠原病の可能性ありますから、やはり間質性肺疾患があった場合に皮膚は大丈夫か、筋肉痛はないか、階段を上るときに辛くないか、そういうことを聞いていただき、それで、例えば最近、階段を上るのが辛い、みたいなお話があったときは、ともに保険収載されていますので、抗ARS抗体あるいは抗MDA5抗体を測定していただくと、それが診断に結びつく可能性があると思います。

**山内** 症状でリウマチ様のものがあるということでしたら、この疾患でのリウマチ関連抗体の出現率はいかがでしょうか。

**佐藤** やはり膠原病ですので、いろいろなリウマチ関連の抗体を併存することがあって、中には関節症状が主症状で当初は関節リウマチと診断されてしまうような患者さんもいます。関節リウマチを積極的に疑ったときは関節リウマチ関連の抗体も測って見たほうがよいと思います。

**山内** 抗核抗体はいかがでしょうか。

**佐藤** 抗核抗体に關しては、抗ARS

抗体も抗MDA5抗体もその対応抗原が細胞質に局在しています。そのため、この抗体陽性の患者さんが抗核抗体陽性になるとは限りませんので、抗核抗体を測っていただいて陰性であっても、症状があったときはぜひ抗MDA5抗体と抗ARS抗体あるいは筋炎に関連する抗体を測っていただくのがよいと思います。

**山内** 最後に予後と治療ですが、これは難病なのですね。

**佐藤** はい。特に抗MDA5抗体陽性の間質性肺疾患は、非常に予後不良といわれていまして、早期診断、早期から強力な治療を行うことが重要とい

われています。そういう面で今苦労しているのですが、これまで多くの研究がなされて、その臨床研究からは、早期からステロイドパルス療法を含む大量ステロイドに免疫抑制剤2剤（シクロホスファミドとカルシニューリン阻害薬）を併用するのが有効であると考えられています。ただし、それでもなかなか救命できないような患者さんがいて、そういう方にはほかの免疫抑制剤やJAK阻害薬あるいは血漿交換療法あるいはリツキシマブなど、そういう治療は保険適用外ですが試されています。

**山内** ありがとうございます。

# Long COVID

国立国際医療研究センター病院  
国際感染症センター国際感染症対策室医長

森岡 慎一郎  
(聞き手 池田志孝)

---

COVID-19感染後の後遺症に対して役立つ薬剤についてご教示ください。

<新潟県開業医>

---

**池田** この収録は2022年12月27日に行っています。COVID-19感染後の後遺症、いわゆるLong COVIDのお話ですね。最近オミクロン株に変わったとか、あるいはワクチン5回目が終わったとか、再感染、あるいは再々感染の方がけっこういたり、2020年ぐらいとは、COVID-19の様相がだいぶ変わっていますが、その中でLong COVIDは何か変化があるのでしょうか。

**森岡** 新型コロナウイルス感染症の急性期の病像は、だいぶ変わってきましたが、Long COVIDに関しても、その頻度や症状の種類が変化してきたように思います。具体的にはデルタ株までと比べて、オミクロン株では少し頻度が減るようで、欧米の研究では半分程度まで減るといわれています。症状の種類に関しても、味覚、嗅覚障害等が少ないということがわかってきてい

ます。ただ感染した患者さんの数が非常に多いですから、社会的な問題になることは間違いないと思います。

**池田** どのような症状を呈する方が多いのでしょうか。

**森岡** 倦怠感や息切れ、咳嗽、脱毛は、相変わらず第5波でデルタ株までと同じように報告されています。一番多い症状が倦怠感で最近の大きなstudyでは58%と、6割程度の方に認められています。

**池田** やはり女性が多いのでしょうか。

**森岡** そのあたりもデータがだいぶ出てきていまして、男性よりも女性の方がLong COVIDが多いことがわかってきました。

**池田** もう3年ぐらいコロナ禍が続いていますが、Long COVIDがどうして生じるのかはわかっているのでしょ



うか。

**森岡** 原因や病態に関してはまだ明確になっていません。米国では何千億、ヨーロッパに関しては何百億というお金がLong COVIDの臨床研究費に充てられていますが、いまだにその原因、病態がわからず、そのために創薬もできていない。世界からの焦りというものを日々感じているところです。

**池田** 倦怠感などの症状は、多角的に定量的な評価をすることは難しいですよ。その辺が臨床研究や疫学研究の限界になっているのでしょうか。

**森岡** おっしゃるとおりだと思います。主観的な症状でその方に症状が本当にあるのか、どうしても周りから見えてわからないですよ。周囲の認知が進まず気持ちの問題じゃないかと言われてしまうのも、そういうところにあると思います。臨床研究が進まないのも、やはり症状の定量化ができないところから来ている部分も大きいように思います。現在はそこをなんとか定量化する手段・手法として、症状によってこのスケールを使いましょうという世界標準的なものが決まった段階で、2022年10月にLancet誌に載りました。

**池田** 現時点では世界中でその評価尺度を使って、まずは定量化しているということなのでしょうか。

**森岡** そうですね。例えば倦怠感であれば、ファティーグスケーリングスコア (FSS) を使いましょう、という

リストができたところです。

**池田** Long COVIDの患者さんにも、それを診療されている医師にもいいことですね。

**森岡** そうですね。少し時間はかかるかもしれませんが、患者さんの症状が良くなったか悪くなったかの変化をみていく意味でも、臨床現場においても使える評価項目だと思いました。

**池田** 患者さんもそのスケールを使って、自分がこういう状態にあるという確認ができるのですね。

**森岡** おっしゃるとおりです。

**池田** ご本人もそうですが、その周りの方々も含めそういうことが世界的に認知されて、我々も気をつけないといけないという、社会的な見方の変化にもつながる可能性がありますね。

**森岡** おっしゃるとおりだと思います。あとは血液のマーカーなど客観的なマーカーとの相関に関して臨床研究が進んでいるところだと思います。

**池田** そういった定量的なスコアリングと血液等の数字となって表れるものの整合性といいますか、相関を見ていくのですね。

**森岡** そうですね。

**池田** そういったものが出来上がると、例えばこの症状にはこういう検査値が伴っていて、ある薬を投与して検査値の変化と症状の変化が一致するかどうかとか、そういうことですね。

**森岡** はい。



**池田** これから、それぞれの症状に対して有効になるような薬が出てくる可能性がありますね。

**森岡** そうですね。そこは期待を持ちたいと思います。

**池田** その前に今苦しんでいる患者さんの治療ですが、質問にありますようにそういった症状に対して役に立つ薬はありますか。

**森岡** 今は現場の医師が手探りで診療にあたっているところだと思います。具体的には厚生労働省から出た手引きを用いて診療にあたることが多いと思いますが、この症状に対してはこの薬を使うといいなどということは記載されていませんので、まだ手探りといったところです。漢方はその病態のメカニズムや、原因がわからなくても、その症状に対してアプローチしますので、比較的用いられている薬だと思いますが、エビデンスはなかなか出てきていないのが現実です。唯一、数カ月前にRCTで有効性が認められたのが、Hyperbaric therapy（高圧酸素療法）をすると神経認知症状が良くなるというものですが、これは専門機関でしかできない治療法ですから、一般的には難しいかと思います。あと明るいニュースとしましては、ニルマトレルビル／リトナビルですね。これを急性期に使用することで、後遺症を予防できるのではないかという論文が今、ピアレビューに回っているところで、世界的

にかなり注目されています。ニルマトレルビル／リトナビルを使うと、後々後遺症が出にくくなるのではないかという結論が出ていますから、それが本当であれば明るいニュースではないかと個人的には思っています。

**池田** ニルマトレルビル／リトナビルは、高齢者あるいは基礎疾患を持っている方に投与されているということですが、もしそれが証明されれば若い方、特に若い女性に投与してLong COVIDになるのを防ぐ、そういうイメージでしょうか。

**森岡** そうですね。その観察研究で本当に良い結果が出たのであれば、先生がおっしゃるように、次は後遺症の予防に使用目的が移っていく可能性があると思います。

**池田** 再感染、再々感染の人たちのLong COVIDというのは、どうなのでしょう。

**森岡** すでに免疫がついていますから、そんなに後遺症も出ないのではないかという話も耳にします。ただ、最近出た大きな観察研究の結果ですとCOVID-19に罹患していない人と比較をすると、1回罹患した人よりも2回罹患した人、2回よりも3回以上罹患した人のほうが、コロナ後遺症のリスクが高まるということがわかってきました。ですので、やはり感染しないに越したことはないのはLong COVIDの観点から見てもいえそうです。

**池田** その観点から見ますと1回感染した人でも、やはりワクチンを打ったほうが良いという考えですね。

**森岡** おっしゃるとおりだと思います。やはり変異株の問題もあるでしょうし、Long COVIDという観点からしても、ワクチンは有効である程度わかっていますから、ワクチンを打って備えたほうが良いように思います。

**池田** 先ほどのお話でニルマトレルビル／リトナビルがLong COVIDの予防につながるということになれば、1回もかかっていない人が感染したときに使うのは難しいと思いますが、1回感染して、Long COVIDになって、その人が再感染したときは、ニルマトレルビル／リトナビルを使うほうがLong COVIDの症状や期間を減らせる可能性はあるのでしょうか。

**森岡** その可能性はあるのではないかと思います。ただ、今後の検証は必要になってくると思います。

**池田** 今のニルマトレルビル／リトナビルの使い方はすごく制限されているので、若い方に1回目の感染でニルマトレルビル／リトナビルを使うのは難しくても2回目だったらいいかという考え方もありますが、いかがでしょうか。そして、Long COVIDになった

場合、どのくらい経てば元どおりになるとか、そういうデータは出ているのでしょうか。

**森岡** 長期的なフォローデータは、まだしっかり出ていないところだと思います。ただ、徐々に明らかになってきていると思いますから、そのような知見を今後、集積していくことが必要かと思っています。あと、もうすぐ、我々の研究で、2年経ったらどうかというデータが出ます。2年ぐらい経っても約4人に1人に何らかの症状が残ってしまっているというものです。初期のダイヤモンド・プリンセス号、武漢から帰って来られた方々がどうかという、ワクチンも治療法もないときのデータなので、少し過剰評価しているところはあるかもしれませんが、データの解釈に気をつけて慎重に評価をしていただければと思います。

**池田** わかりました。

現時点での朗報としては漢方も少し効くし、倦怠感のような症状の尺度のスケールができたということ、そしてこれによって臨床研究も進んでいくのではないかという希望があるということとでよいでしょうか。

**森岡** はい。

**池田** どうもありがとうございます。

## ハチのアナフィラキシー

獨協医科大学埼玉医療センター呼吸器・アレルギー内科准教授

平田 博 国

(聞き手 池田志孝)

---

ハチ毒によるアナフィラキシーについてご教示ください。

〈奈良県開業医〉

ズズメバチ、アシナガバチの抗体価が高値の場合、どのように解釈すればよいか、アナフィラキシー対策も含めてご教示ください。

〈新潟県開業医〉

---

**池田** ハチ毒によるアナフィラキシーについての質問です。まずはアナフィラキシーを起こすハチには特定の種類があるのでしょうか。おそらく季節、場所、職業等でだいぶ規定されると思うのですが、いかがでしょうか。

**平田** 日本で我々の命を脅かすハチというのは、ズズメバチとアシナガバチとミツバチの3種類が存在します。ズズメバチとアシナガバチは職業に関連することが多く、特に林野事業、電気工事業や建設業といった職種の方に多く認められます。季節として、ハチの繁殖期にあたる夏から秋に刺されることが多いです。一方、ミツバチでは養蜂家やイチゴ農家に多く見られます。

イチゴの受粉にミツバチを使うので、ハウス内で刺されることが多いです。イチゴ農家では栽培またはイチゴの収穫時期の冬から春にかけて多く見られます。

**池田** アナフィラキシーショックは必ず起こるわけではないですが、どのくらいの割合で、それから刺されて何分ぐらいで起こるものなのでしょうか。

**平田** ミツバチに1回刺されるとだいたい17%の人が感作され、2回目で31%になるという報告があります。また、感作された人が次に刺された場合に、20%弱の確率で全身症状が出るといわれます。特に刺されてから1、2年以内に再び刺されると危険性が高く、

さらに一度全身症状が出た人が次に刺されると、40～70%の確率で再度全身症状が出現することが報告されています。

**池田** アナフィラキシーだと15分くらいのうちに発症すると思うのですが、アドレナリンを打つタイミングはIgEが陽性の人、あるいはそういったエピソードがある方は迷わず打つということなのでしょうか。

**平田** そうですね。ハチに刺されてからアナフィラキシーが起こるまでの時間というのは、早い人は5分くらいで、ほとんどの人が30分以内に全身症状が出現します。このため、とにかく刺されて何らかの全身症状、手が震えたり、冷や汗が出たり、ちょっとおかしいなど自分で思ったらすぐに打つべきだと考えています。

**池田** でも、一人で作業していると、気づいたときにはもう遅いということもありますよね。そういう意味では、例えば林業や養蜂業は複数の方で作業するということになるのでしょうか。

**平田** できれば周りに誰かがいる状況で一緒に仕事をされるほうがいいと思います。一人で刺されてそのまま意識がなくなってしまうと、命に関わることもありますから、必ずほかの人と一緒に作業場に行かれるのがよいかと思います。

**池田** やはり気になるところは、IgEが本当に陽性かどうかですが、初回で

刺された方がIgEを調べるタイミングというのは、いつ頃でしょうか。

**平田** 1回目に刺されたら、感作されているかどうか確認するために特異的IgE抗体を測定するのがよいと考えます。だいたい刺されてから1カ月くらい後に測定することをおすすめします。ハチに刺されてから特異的IgE抗体が産生、検出されるまでにおよそ数週間かかるからです。

**池田** 先ほどのお話で1回刺されると17%、2回目で31%ということですので、1回刺されて大丈夫だったからといって2回目刺されたときも検査しないのは、やはりよくないことなのですね。

**平田** そうですね。全身症状が出たことのある人は、単純にアドレナリン自己注射薬を携帯する必要があると思います。しかし、1回目に刺された人が自分は感作されているか、いないか、わからない状態で次に刺された場合に、もし感作されていれば、全身症状が出る可能性があるのです。むしろハチに刺されて全身症状が出ない人に対しては、特異的IgE抗体を測定して、感作の有無を確認したほうがいいと思います。

**池田** 検査をして、特異的IgE抗体が上がっていないことを確認している場合、次に刺されてもアナフィラキシーは起こらないと説明してよいのでしょうか。

**平田** 特異的IgE抗体は刺された直

後はハチ毒とその特異的IgE抗体が抗原抗体反応を起こしてしまって、一過性に抗体が消失して採血しても抗体が検出されないことがあります。また、特異的IgE抗体陽性者がアナフィラキシーショックを起こしてから5～10年経つと、抗体価も徐々に減少して、場合によっては、検出感度以下になってしまうこともあるので、問診が非常に重要であると考えます。

**池田** 林業、養蜂業の方は、定期的にIgE抗体を調べる必要があるのでしょうか。

**平田** 特に刺される危険性の高い人は定期的に特異的IgE抗体を測定されたほうがいいと思います。例えば、健康診断で採血するときにIgE抗体も測定することが、個人的にはいいかと思っています。

**池田** では定期的に年1回くらいはやっておいたほうがいいたろうという感じですね。アドレナリン自己注射薬を持っている場合は1度刺された人が2度目に刺されたときに使用するかどうかはIgEの検査によって、その使用の可否を決めるということでしょうか。

**平田** はい。もしIgE抗体が陽性で、例えば職業に関連してハチに刺されるような環境で作業する人は、アドレナリン自己注射薬を持参し、ハチに刺されたときに何らかの症状が出たらすぐ打つ対応を指導することが重要である

と考えます。

**池田** アナフィラキシーが出ていないのにアドレナリン自己注射薬を打って大丈夫なのでしょうか。

**平田** アナフィラキシーが出現した場合、急激に意識がなくなることがあるので、とにかく早く打つことが重要です。アドレナリン自己注射薬による重篤な副作用の報告はないため、アナフィラキシーの症状が見られたらただちにアドレナリン自己注射薬を使う必要があります。

**池田** アドレナリン自己注射薬は医師の処方がありますが、アドレナリン自己注射薬の有効期限はどのくらいなのでしょうか。

**平田** およそ1年くらいだと思います。

**池田** では、1年ごとに新しく処方してもらおうというパターンを繰り返せばいいのですね。

**平田** そうですね。もし使用したらすぐに病院で再処方してもらうべきでしょうし、使用しなくても1年くらいで使用期限が切れてしまうので、事前に予約していただけたら、すぐに処方できると思います。

**池田** 刺されたけど、幸いアナフィラキシーショックを起こさなかった場合は、局所の処置を行うということですが、どのような処置をすればよいでしょうか。

**平田** 全身症状が出なくても、刺さ

れば当然局所の腫れや疼痛などが数日残ってしまうと思います。局所症状を少し軽減する意味ではステロイドの外用薬などを使用することもいいかと思えます。

**池田** 一般の皮膚炎の治療になるのですね。

**平田** そうですね。

**池田** 職業も絡むので感作された方はやはり心配だと思います。その場合、いわゆる脱感作療法などはあるのでしょうか。

**平田** 残念ながら脱感作、いわゆるアレルギー免疫療法は日本ではまだ保険適用となっていないために、一般の医療機関では受けることができません。

**池田** 自費ではできるのでしょうか。

**平田** 私の所属していた施設では自費で、以前行っていました。抗原の入手経路として、主にアメリカやヨーロッパからハチ毒抽出エキスを輸入して治療を行っていました。その抗原の輸入先の一つであるヨーロッパのハチ毒エキスの販売が中止になってしまったため、現在アメリカの会社で賄うこととなりました。このため、世界各国がアメリカからの輸入に集中し、日本では現在輸入することができなくなっています。

**池田** 残念ですね。以前やられていたアレルギー免疫療法というのは、どういったスケジュールでやられていたのでしょうか。

**平田** 我々は1980年代後半からハチ毒抽出エキスをを用いたアレルギー免疫療法を行ってきました。いわゆる急速アレルギー免疫療法という方法で、通常10日前後の入院のうえ、行いました。皮内テストの閾値を基に極めて低濃度に希釈したエキスをを用いてアレルギー免疫療法を開発し、最終的には維持量であるハチ2匹分の毒を注射し、10日前後で退院となります。維持量に到達した後はだいたい4~6週間くらいの間隔で、外来でその維持量を継続的に注射していきます。

**池田** 10日間の入院で、入院してすぐに薄いものを打って、だんだん毎日濃度を上げながら打っていくということですね。

**平田** そうですね。1日4回くらい皮下注射していき、最終的にはハチ毒2匹分の量を注射して退院するというようなスケジュールです。

**池田** すごいですね。1日4回くらいを毎日ですか。途中で反応がすぐ出てきて、中止になるという場合もあるのでしょうか。

**平田** もちろん、アナフィラキシーが出現する方もいらっしゃいます。スズメバチとアシナガバチ毒に関しては、数%程度の副反応が出現しますが、ミツバチ毒では2、3割程度見られます。幸いショックまでいった方はいませんが、全身に蕁麻疹が出現した方がいらっしゃいました。このような方にはハ

チ毒エキスを1/10に減量して、抗ヒスタミン薬を1時間くらい前に内服していただき、最終的には維持量に到達できました。

**池田** 維持量に到達すると、検査でハチに対するIgE抗体は消失するのでしょうか。

**平田** むしろ、免疫療法のブースター効果で、施行後数カ月間は特異的IgE抗体値は増加します。

**池田** なるほど。抗体価は高くなるけれども、ハチ毒2匹分を打っても、

免疫寛容が起こるという考えでしょうか。

**平田** そうですね。免疫療法の機序というのは、はっきりわかっていません。アナフィラキシーの原因は特異的IgE抗体の存在が重要ですが、免疫療法によりハチ毒特異的IgG4抗体の増加が確認されています。IgEに対する遮断抗体として考えられており、奏効機序に関与している可能性が考えられています。

**池田** ありがとうございます。



## アルコール性末梢神経障害

日本大学内科学系総合診療学分野教授

鈴木 裕

(聞き手 池脇克則)

アルコール性末梢神経障害による痺れを疑った場合、血中ビタミンB<sub>1</sub>値が正常でもアルコール性末梢神経障害を疑ったほうがよいのでしょうか。ご教示ください。

<東京都勤務医>

**池脇** アルコール性末梢神経障害による痺れについての質問です。かれこれ3年近く、外出しての宴会はほぼない状態が続く一方で、テレワークの人数が増え自宅での一人飲み、家族飲みなど最終的に我々の飲酒量がコロナ禍でどういう影響を受けたのだろうかと思っています。もちろんあまりきちんとしたデータはないと思いますが、今のアルコール性末梢神経障害について脳神経内科の立場から、患者さんの数も含めてどのような印象をお持ちですか。

**鈴木** 先生のおっしゃるとおり、家飲みなども増えて、運動もちょっと控えているということで、飲酒量が増えている方はやはり多くなっているという印象を受けます。正確なデータはありませんが、それに伴ってアルコール

による末梢神経障害の患者さんも増えている印象は少し受けます。

**池脇** この質問をした医師はアルコール性末梢神経障害の痺れを疑っています。脳神経内科医にとっては末梢性の痺れのときにアルコールは必ず疑われると思いますが、非専門医が痺れでアルコール性末梢神経障害を疑うとなると、その疑いの根拠としてどういった情報を捉えるのでしょうか。

**鈴木** まずその前に、皆さんご存じと思いますがアルコールについて簡単に説明させていただきます。アルコールというのは適正な飲酒量だと、疲労を和らげたり、多幸感が得られたり、快適な睡眠が得られたり、良いことばかりです。百薬の長ともいいますし、人間関係を円滑にして、職場での仕事

もしやすくなるのですが、過度に長期間飲んでいると、いろいろな臓器障害が出てきます。特に肝臓と脳の障害です。脳に関しては神経系ですが、中枢神経障害と末梢神経障害があり(表1)、アルコールをたくさん飲んでいると最初に今回のテーマである末梢性の神経障害が生じてきます。アルコール性の末梢神経障害には幾つかパターンがあり、専門的になりますが、正中神経だけが障害される単神経障害、正中性神経と尺骨神経など複数の神経が同時に障害される多発単神経障害、そしてこれからお話しします多発ニューロパチーというものがあります。多発ニューロパチーがアルコール性の末梢神経障害の中では最も多く、手袋靴下型の知覚障害が生じます。具体的には手と足の先が感覚鈍麻になり、ピリピリしたりヒリヒリするという異常知覚が出てきて、さらに進んでくると痛みという症状が出てきます。多発ニューロパチーの原因はたくさんあるのですが、頻度が高いのは、アルコール、糖尿病、あるいは薬剤(ある種の抗がん剤)の副作用によるものです。それからまれな病気ですがギラン・バレー症候群などで生じることもあります。遺伝性の神経疾患やクロー・深瀬症候群、尿毒症などでも生じます。ただ、原因として頻度が高いのは先ほど言いましたアルコール、糖尿病、薬剤の副作用なので、患者さんの病歴をよく聴取し

表1 主なアルコール性神経障害

- 
- I アルコール性中枢神経障害
    - 1. Wernicke-Korsakoff症候群
    - 2. ペラグラ脳症
    - 3. 橋中心髄鞘崩壊症
    - 4. Marchiafava-Bignami病
    - 5. アルコール性小脳変性症
    - 6. アルコール性大脳萎縮症(アルコール性認知症)
  - II アルコール性末梢神経障害
    - 1. アルコール性多発ニューロパチー  
症状: 手袋靴下型の知覚障害
    - 2. アルコール性単神経障害
    - 3. アルコール性多発単神経障害
- 

て、多発性ニューロパチーを呈する遺伝性の神経疾患を除外し、生活歴をよく聞き、この人はアルコールをたくさん飲んでい、糖尿病もあまりない、ほかに薬剤も服用していないということで手袋靴下型の知覚障害を呈した場合には、アルコール性の多発ニューロパチーを疑っていくのが手順です。

**池脇** 何も難しい痺れの所見をとるわけではなくて、その分布が手袋靴下型かどうかをまずはチェックし、そういったものであれば、一応アルコール性についてチェックしましょう、ということですね。多分、質問の医師はそのチェックをされて、どうもアルコール性末梢神経障害かな、ということですよ。よほどの大酒飲みだと何年何十年

先に、そういったものがあるという気がしているのですが、患者さんは多いのでしょうか。

**鈴木** 少し古い統計ですが、日本人は成人男性の80%、成人女性の60%が多かれ少なかれ飲酒しています。その中で毎日飲酒する方は男性が36%、女性が7.5%です。アルコール学会で一日60g以上、日本酒換算で3合、ビール中瓶換算で3~4本、ワインで4~5杯飲む方が多量飲酒者という定義があり、それを10年以上続けると慢性多量飲酒者といいます。多量飲酒を5年ぐらい続けると、アルコール性の多発ニューロパチーが生じてくるといわれています。

**池脇** やはり大量に飲酒される方がそれなりの数はいるのですね。アルコール性末梢神経障害というのは、目の前の患者さんにいるかと思っていただろうがいいですね。

**鈴木** そうですね。多量飲酒者に該当する日本人は、男性で12%、女性は3%、全国で約860~900万人いるといわれています。そのうちの半数ぐらいは多発性ニューロパチーを発症しています。下肢あるいは四肢の異常知覚を自覚している人もいますし、検査で異常が見つかり、本人が知らないうちに多発性ニューロパチーが生じていた、という方も含めると多量飲酒者の半数近くになり、けっこういらっしやると思います。

**池脇** アルコール性末梢神経障害というのは、案外多いですね。

質問に戻りますが、アルコール性末梢神経障害を疑ってビタミンB<sub>1</sub>を測っている、とはどういうことですか。

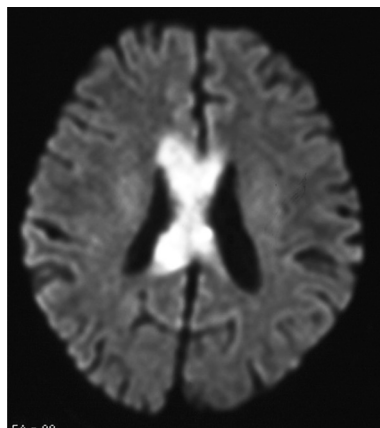
**鈴木** アルコール性多発ニューロパチーを発症している人や、発症してなくてもアルコールをたくさん飲む人はビタミンB<sub>1</sub>が低下していることが多いのは確かです。アルコール性多発ニューロパチーはビタミンB<sub>1</sub>の低下を伴うこともあるのですが、ビタミンB<sub>1</sub>の低下がなくても、アルコール性多発ニューロパチーと診断することができます。アルコールをたくさん飲んでいる方がビタミンB<sub>1</sub>が低下するのはビタミンB<sub>1</sub>の食事での摂取不足とか、慢性下痢で吸収障害がある、アルコールを飲むことによって代謝が亢進されてビタミンB<sub>1</sub>の消費量が上がることが原因として考えられます。しかしながらアルコール性多発ニューロパチーは必ずしもビタミンB<sub>1</sub>が低下してなくても診断することはできます。今までアルコール性多発ニューロパチーの場合には、ビタミンB<sub>1</sub>が低下する人もいましたので、アルコール性多発ニューロパチー=ビタミンB<sub>1</sub>欠乏性のニューロパチー(いわゆるチアミン欠乏性ニューロパチー)と思われていました。これは、dry beriberiつまり乾性の脚気と同じ病気ではないかと思われていたのですが、現在ではアルコール性多発ニュー

ロパチーとチアミン欠乏性ニューロパチーは違うものであることがわかっています。有名な論文がありまして、アルコール性多発ニューロパチーでビタミンB<sub>1</sub>欠乏を伴わないものと伴うもの、チアミン欠乏性ニューロパチー、この3者を比較したところ、臨床症状も病理学的所見も少し異なってくるが示されています。ですからアルコール性多発ニューロパチーの場合、診断基準に明確なものはないのですが、ビタミンB<sub>1</sub>の低下は必須条件ではありません。ビタミンB<sub>1</sub>が正常であってもアルコール性多発ニューロパチーを疑い、診断することもできます。

**池脇** 一般の医師がそこまでやって、専門医に紹介をすることになります。具体的にはどういう検査をして確定するのでしょうか。

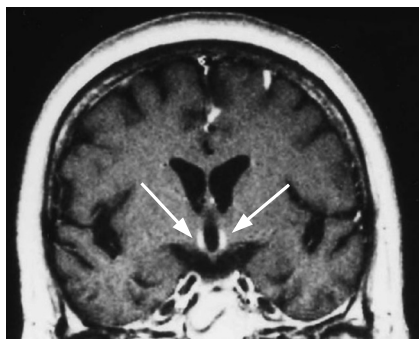
**鈴木** 生活歴をよく聴取し、飲酒歴がたくさんあるかどうか、本当に手袋靴下型の神経障害が生じているかどうか、あと下肢の腱反射が低下しているときも疑います。検査では末梢神経伝導速度が一番いい検査だといわれています。末梢神経伝導速度検査には運動神経と感覚神経の検査があるのですが、まず感覚神経が障害されてきます。神経細胞体から出ている軸索というのが障害されると末梢神経伝導速度が低下してきます。そこまで確認すれば、ほぼアルコール性多発ニューロパチーと診断することができると思います。

図1 頭部MRI拡散強調画像水平断



Marchiafava-Bignami病  
脳梁に脱髄を生じている（白い部分）

図2 頭部CT冠状断



Wernicke脳症  
中脳水道周囲に高吸収域（→）

**池脇** ビタミンB<sub>1</sub>が低下していれば補充も必要ですが、やっぱり一番避けて通れないのは断酒ですね。

**鈴木** はい。断酒ですね。

**池脇** 説明は先生方がおやりになるのでしょうか。あるいは精神科の医師なののでしょうか。

**鈴木** アルコール性多発ニューロパチーぐらいの段階ですと脳神経内科医が説明することが多いと思います。以下のように説明すると断酒ないしは節酒に納得していただけることがあります。アルコール性多発ニューロパチー（末梢神経障害）はお酒を飲むと一時的に症状が良くなることがあります。したがってどんどんお酒を飲んでしまっている方が多いのが実情です。どんどんお酒を飲むと末梢神経障害だけではなく、中枢性の神経障害も生じてきます。ですから、この段階（アルコール性多発ニューロパチー）で断酒、節酒をするといいと思います。お酒を少し控えましょう、あと栄養のバランスが取れた食事をよく摂りましょうということです。それがまず大事です。

**池脇** 中枢性の神経障害までいってしまうと本当に断酒の専門医が入らないといけませんが、末梢性のアルコール性神経障害であれば、まだ本人

を説得すれば非専門医でも何とかなるということですね。

**鈴木** そうです。症状がなくても末梢神経伝導速度で、あなたは異常値を示しているから、もうお酒をやめたほうがいいですよ、というのも多少効果がありますし、実をいいますと、その段階で中枢のほうにも少し影響が出ている場合も少なくありません。脳血流SPECTなどを取りますと、もうその段階で辺縁系や前頭葉、脳血流が低下してきている場合があります。お酒をこのままのペースで飲み続けていくとさらに症状が進行してアルコール性の認知症や小脳変性症、下手するともっと怖いMarchiafava-Bignami病（**図1**）やWernicke脳症（**図2**）になる可能性もあります、というのと、とても説得性があります。

**池脇** そうですね。そこを通り過ぎて、中枢性神経障害で深刻な状態にならないためにもこの末梢神経障害の段階で見つけてあげるのが大切だとわかりました。ありがとうございました。

## REM睡眠障害

獨協医科大学副学長

平 田 幸 一

(聞き手 山内俊一)

---

70代男性。10年来睡眠時間は良好のようですが、夢ばかり見て熟睡感がないと訴えています。いわゆるREM睡眠障害と思われるのですが、生活指導や薬物治療で夢を見ないようにする方法があればご教示ください。

<福岡県開業医>

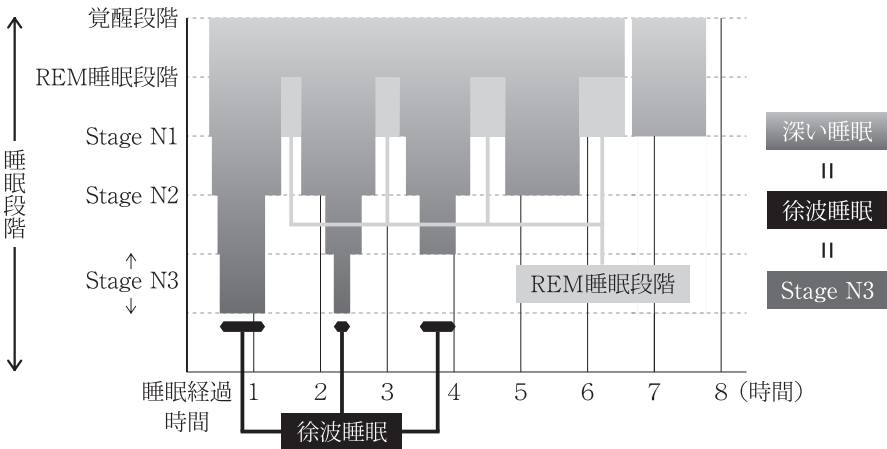
---

**山内** 夢ばかり見て、熟睡感がない、いかにもありそうですが、質問の中にレム睡眠障害という言葉が出てきます。レム睡眠と夢が絡むのは有名ですが、こういった夢ばかり見ているというのは、レム睡眠障害という言葉でよいのでしょうか。

**平田** はい。実はレム睡眠行動障害というのが医学用語なのです。普通、健常人ではレム睡眠の時は体に力が入らなくなる、車のクラッチが切れるような形で夢で起きていることが行動化できない状況になるのです。具体的にお話ししますと、例えば相手に襲われるような悪夢を見た時に自分を防御するために体がそれを避けたり、相手を殴ったりすることは、実際、健常なレム睡眠では起きないのですが、クラッ

チが切れなくなって実際の行動になってしまう、夢の行動化が起きるものをレム睡眠行動障害、いわゆるRBDといいます。これは、どういう疾患で起きるかということ、アルツハイマーの対極をなす $\alpha$ -シヌクレインがたまっていく認知症であるレビー小体型認知症の前駆症状、あるいは初期の症状の経過で生じると考えられています。さらに、その類縁疾患と考えられているパーキンソン病で認知症をきたすparkinsonism-dementia complexといわれるもので起きてくるのがレム睡眠行動障害です。また、このレム睡眠行動障害は $\alpha$ -シヌクレインの蓄積で生じるパーキンソン病の前駆症状として非常に有名です。レム睡眠障害というものは医学用語としてはありません。

図 正常者の睡眠構造



**山内** わかりました。質問の方は、レム睡眠がうまくいっていないのではないかという主旨だと思いますので、夢について質問させていただきます。夢がレム睡眠と絡むということですが、夢が多いということは、病的と考えてよいのでしょうか。また、その境目といったものはあるのでしょうか。

**平田** だいたい夢を見ている時の80%がレム睡眠になっていることがいろいろな検証で明らかになっています。若い時は徐波睡眠というレム睡眠に対して、ノンレム睡眠といわれる非常に脳波が遅くなるデルタ波が多い睡眠が、顕著に認められます。レム睡眠のほうは明け方になるにつれて多くなるのですが、特にお年を召されてくると健康者でもノンレム睡眠が減ってきます。

レム睡眠も減りますが、レム睡眠のほう強調されてくるのです。質問に睡眠時間は良好と書かれてありますが、その中でもやはりレム睡眠が強調されてきます。それで、夢ばかり見ていると全く眠った気がしないという患者さんがよく外来に来られるのは事実です。

**山内** そのところも病的かどうかははっきりした境目をつけるのは難しいのでしょうか。

**平田** 先にお話した、レム睡眠行動障害、要するに夢の行動化が起きる場合は病的、それが全く起きない場合は病的ではないという判断基準でもよいかと思います。

**山内** なるほど。一般的になぜか年を取ってくると悪い夢ばかり見るようですが、この背景、理由といったもの



はあるのでしょうか。

**平田** はい。病態生理学的には、恐怖感など悪い感情を醸し出す脳の部分を辺縁系といいます。その辺縁系の活動が年配になると相対的に活発になります。それを踏まえて悪夢ということなのですが、よく患者さんの話をお聞きすると、やはり若いときの夢は楽しいものが多かったのが、お年を召されてくると、出てくる人はほとんど亡くなってしまった人で、夢の内容が非常に暗い、悪夢に近いということをよくお話されます。それは先ほどお話しした病態生理学的な背景もありますが、ご自分の周りの方がかなり亡くなっていたり、病気になられているという今の環境が背景にあって、それが夢として現れてくるので、悪い悪夢につながるのではないかと常日頃考えています。

**山内** 年を取ってくると悪い記憶がだんだんたまってくるというのはあると思いますし、またそれが強調されてくると考えてよいですね。

**平田** はい。ご指摘のとおりだと思います。

**山内** さて、治療となるとまずは生活指導からなののでしょうか。

**平田** はい。これはより良い睡眠をとるために一般の非薬物治療でいろいろ書かれているとおりで。生活習慣を規則正しいものにする。その中でも、とにかく朝の光を浴びる。夜の光は避

ける。そして昼間運動をする。例えば一日8,000歩は歩く、というようなことが非常に重要になってくると思います。

**山内** 運動量を増やした場合、ノンレム睡眠が多くなるとか、長くなるということはあるのでしょうか。

**平田** 個人によって違うと思いますが、やはり昼間の運動量が増すということは、昼間の交感神経活動を高め、夜間の副交感神経活動を高めます。そうしますと、やはりより良い睡眠、ノンレム睡眠が増えて、脳と体が両方休まり悪夢を見づらくなるのではないかと考えています。

**山内** 運動で疲れると、ノンレム睡眠が深くなるのに引きずられてレム睡眠が相対的に弱くなるといった現象はあるのでしょうか。

**平田** ご指摘のとおりですね。人間は赤ちゃんの時は多相性睡眠といって、寝たり起きたりを繰り返しています。そして、小学校に行く頃から壮年にかけて、非常に深い睡眠を7時間ぐらい取る単相性睡眠になり、また年齢がいくとうつらうつらするような多相性睡眠になるということで、睡眠のフラグメンテーション、いわゆる分断化が起きます。すると最後の部分のレム睡眠をやたら多く感じるようなことが起きます。ですから、逆にそれを減らすために、昼間の運動は有効ではないかと思っています。

**山内** 薬物治療にも絡みますが、ス

トレスを減らしたらいいのではないかと  
ということで、ストレス低減も兼ねた  
薬物治療といったものは実際に行われ  
るものなのでしょうか。

**平田** はい。薬物といっても、実際  
に処方される薬物ではなく、コーヒー  
のたぐい、カフェインですね、それか  
らアルコール、これらはやはり、ある  
程度節制していただく必要があると思  
います。寝る前の2時間以内のカフェ  
イン摂取というのは、睡眠の質を落と  
します。また、アルコールの中等度以  
上の摂取というのは、先ほど話した睡  
眠の分断化を進めます。だから寝つき  
がよくなるような感じがしますが、フ  
ラグメント（分断化）を起こして、や  
はり悪夢を見やすくなると考えられま  
す。また、薬物に関しては不眠とうつ  
というのは共存症です。うつのために

SSRIやベンゾジアゼピン系の薬剤を使  
うのですが、それを使う場合、例えば  
依存などのようなものでは、やはり睡  
眠の質が落ちると思います。

**山内** 実際に先生方が使う薬剤とし  
てはどういったものがあるのか簡単  
にご紹介願えますか。

**平田** はい。悪夢を見るというこ  
とは必ずしも疾病と関連しないので、そ  
の治療はできませんが、レム睡眠を少  
なくする薬として、長時間作用型のベ  
ンゾジアゼピン系であるクロナゼパム、  
あるいは三環系抗うつ薬のトリプタノ  
ールがレム睡眠を減らすことは知られ  
ています。ただ、その基礎疾患がない  
のに使うことは許されないと考えてい  
ます。

**山内** どうもありがとうございました。

## 高齢男性の尿失禁

杏林大学泌尿器科教授

福原 浩

(聞き手 池脇克則)

---

70～80代の男性の尿失禁が多いようです。失禁の原因、治療についてご教示ください。女性向けの骨盤底筋訓練などで改善する可能性はあるのでしょうか。

<福岡県開業医>

---

**池脇** 質問の冒頭に70～80代高齢男性に尿失禁が多い印象があるとのことですが、高齢者の尿失禁は、女性で30%、男性で15%ということで、むしろ女性の方に多いという理解でよいでしょうか。

**福原** 池脇先生のおっしゃるとおり、女性の方が多いです。ただ、男性は尿失禁がないと思われていたのですが、調べると意外といるのが現状です。ただ、パーセンテージは先生がおっしゃったように女性の方が圧倒的に多いです。

**池脇** 医師が加齢で失禁することもあると思っているのか、あるいは、失禁をしている高齢の方が歳だからしょうがない、失禁があるからといって主治医に相談するのも恥ずかしいし、それだけのために泌尿器科を受診するの

もどうかと、なかなか医療機関に足が向かないのも事実なのでしょう。

**福原** そうですね。正直な話、加齢と病気を分けるのは、ちょっと難しく、薬があれば病気として認識し、なければ歳のせいです、と言って帰ってもらうのは日常の外来ではよくあるパターンです。以前からある病気でも薬がない場合は、歳のせいです、治療法はないです、とお話しているのが現状です。

**池脇** 尿失禁も程度があると思いますが、やはりある一定以上ですと日常生活に支障をきたすことになりかねませんね。

**福原** そうですね。やはり尿漏れで困っていて、それが自分の尊厳というものに関わってきて悩んでいる方もいらっしゃると思います。

**池脇** まず、失禁の種類から教えてください。

**福原** 一番大きなものは、過活動膀胱という病気によるものです。これは年齢によって、膀胱の神経が損傷されてきて、自由に膀胱が伸び縮みできなくなってくる。症状症候群とって「トイレまで間に合わない」という尿意切迫感自体が病気の定義になっています。もう一つは腹圧性尿失禁といってお腹に力を加えることによって耐えられずに漏れてしまうものです。男性は前立腺がありますが、女性は前立腺がなく、尿道括約筋と呼ばれているもののしか尿失禁を止める手立てがないため、女性に多いという現状です。ただ、男性の場合も前立腺がんで前立腺を取ってしまった場合は、腹圧性尿失禁が起こりやすくなります。

**池脇** ほかにはどうでしょうか。

**福原** 最近は前立腺肥大症のいい薬が出てきたので、そんなに数はいないのですが、前立腺肥大症で溢流性尿失禁といって尿がパンパンに膀胱にたまって、少しずつちよろちよろ漏れてきてしまうような方が実際にいらっしゃいます。あとは尿漏れとは少し違うのですが、排尿後滴下とって排尿が終わった後にポタポタと垂れてしまうような感じで尿が漏れるかたちもあります。これはいわゆる尿失禁とは違うのですが、やっぱり尿がポタポタと漏れてしまって困っている方がいらっしゃ

います。

**池脇** 直接的な膀胱の障害ではないけれども、例えば認知症がある方で、なかなかトイレまでたどり着けずに漏らしてしまうという失禁もあるんですね。

**福原** おっしゃるとおりです。特に尿意切迫感で早くトイレまで行けない場合は、その間に漏れてしまうことはよくあります。

**池脇** 尿失禁を大きく分けると、蓄尿の障害と、尿を排泄する障害のどちらか、あるいは両方が重なって起こるという理解でよいでしょうか。

**福原** そうですね。重なって起こる、まさにおっしゃるとおりです。ただ多いのは、過活動膀胱によるものと、あとは腹圧性尿失禁と呼ばれているものだと思います。

**池脇** 腹圧性尿失禁は女性に多いとおっしゃっていましたが、過活動膀胱による切迫性尿失禁というのは性差があるのでしょうか。

**福原** 過活動膀胱の切迫性尿失禁は、基本的に性差はないとされています。

**池脇** 尿失禁に種類があって、当然その対処も種類ごとに合わせるのだと思いますが、質問に骨盤底筋訓練というのが出てきました。これは基本的に女性向けのもので、行動療法といわれているようですが、効果や種類はどのようなのでしょうか。

**福原** 質問された方は、実臨床で困

っていて、いろいろな本を読まれて質問されてきた方だと思います。と言いますのは、男性の尿失禁の行動療法がどうなのか、実はガイドラインなどでも、ちょっと奥歯にものが挟まったようなことが書かれていて、クリアカットになっていないのが現状です。過活動膀胱のガイドラインには行動療法がまず推奨されています。ただ、実はその元になっている論文をみると全部女性のデータなのです。ですから、学会やガイドラインではこういう行動療法を推奨していますが、実臨床では、泌尿器科の医師はあまりお勧めしていないのが現状なので、こういった質問が挙がってくるのだと思います。

**池脇** これは考え方ですが、骨盤底筋を訓練するということは、尿を排泄したくない時に筋肉が少し不全で出てしまうのをいわゆる筋肉を鍛えることによって、そこで止めるというイメージでしょうか。

**福原** おっしゃるとおりです。

**池脇** そうなると、確かに女性でそういうものが必要な方は多いような気がします。

**福原** そうですね。女性ではよく効く方がいらっしゃいます。男性でも効く方はいらっしゃいますが、ただ泌尿器科の医師、あるいは $\alpha_1$ ブロッカーなどを出されている一般の開業医で一番困るのは、尿が逆に出なくなることです。頻尿や尿失禁で患者さんが来られ

て、行動療法をしたり、薬を出したりして突然尿が出なくなったと、ちょっと不満をもらす患者さんをたぶん何回か経験しているので、ちょっと勤めづらくなっているのが現状です。

**池脇** 例えば、担当医がこの人に骨盤底筋訓練が合っているのではないかと思ったときに、そのパンフレットを見せて、指示するようなレベルなのか、あるいはきちんと訓練された方が実地でやり方を教えるようなものなのか、具体的にはどのようにして進められるのでしょうか。

**福原** パンフレットを渡して看護師が説明している施設が多いと思います。

**池脇** では比較的取り組みやすいのですね。

**福原** はい。

**池脇** その効果というのも、担当した看護師が評価していくという流れですか。

**福原** はい。特に女性で良くなる方ももちろんたくさんいらっしゃいます。

**池脇** 薬でしたら副作用を念頭に置いて使わないといけません。行動療法は基本的には効果があるかないかで、副作用というのはそんなに気にしなくていいようなものですか。

**福原** そうですね。副作用は少ないと思います。

**池脇** 骨盤底筋の訓練、リハビリというのは基本的には女性が対象のことが多くて、腹圧性と切迫性の尿失禁に

もいいのですね。

**福原** 腹圧性と切迫性が混じっていることが多いので、基本的には腹圧性のほうがよく効きますが、尿失禁の方全般に効く印象があります。

**池脇** そういった行動療法で、その方に合っているものを試してもまだ、というときに薬物を使うのでしょうか。

**福原** はい。

**池脇** 薬物はどうやって使い分けているのでしょうか。

**福原**  $\beta_3$ 刺激薬と抗コリン薬がありますが、抗コリン薬は喉が渇いたりする副作用がありますので、そういったことが嫌な方は $\beta_3$ 刺激薬を出したりしています。どちらが効くかは患者さんによって違うので、出して効かなければ薬を変えたり増量したり、投与前に

明確に分けてはいないです。

**池脇** 抗コリン薬というのは、よりたくさん尿が膀胱にたまるようにする薬ですよ。

**福原** そうですね。

**池脇** 治療を始めて、一定の期間で効果があるかどうかを判定されるのですね。

**福原** はい。

**池脇** 最後に確認ですが、高齢者の場合、例えば利尿薬を飲んでいる方など、いろいろな薬や、アルコールや糖尿病があるかどうかなどの背景もやはり重要ですか。

**福原** そうですね。ガイドラインでは問診が一番重要となっています。

**池脇** どうもありがとうございました。

## 乳幼児の咳嗽

獨協医科大学小児科教授

吉原 重美

(聞き手 池脇克則)

---

アトピー素因を有すると思われる乳幼児の喘息発作とはいえないような夜間や朝方の慢性の咳に対してモンテルカストが有効な場合があります。

この点を検討した文献と使用方法についてのご経験があればご教示ください。

<埼玉県開業医>

---

**池脇** 質問自体は非常にフォーカスを絞ったものですが、2020年の小児の咳嗽診療ガイドラインの策定に関わった吉原先生には、今回は小児の咳嗽の一般的なことも含めて話をさせていただきたいと思います。いわゆる咳嗽というと、急性、遷延、慢性などといいますが、この定義はどうなっているのでしょうか。

**吉原** まず急性咳嗽は、3週間以内の咳のことをいいます。遷延性咳嗽が3～8週まで、8週を超えて咳が長引く場合を慢性咳嗽と定義しています。

**池脇** 少なくとも慢性に関しては成人の定義と同じですね。

**吉原** はい。成人の咳嗽・喀痰の診療ガイドラインと一致させました。

**池脇** 小児科の呼吸器系の訴えとし

て、咳は特に多い訴えだと思いますがどうでしょうか。

**吉原** 一般診療では呼吸器感染症が原因となる急性咳嗽が8～9割だと思います。急性鼻咽頭炎、普通感冒、気管支炎、肺炎などが多いです。年齢によって、乳児では急性細気管支炎、幼児期になるとクループ、学童になるとマイコプラズマ肺炎が急性咳嗽として増加してきます。

**池脇** 小児といっても、乳幼児、学童で原因になる疾患が違うのですね。

**吉原** はい。年齢により気道感染を起こす原因の頻度に差異があります。

**池脇** 今回の質問は急性というよりもむしろ慢性ですが、遷延性、慢性もやはり年齢によって原因は違ってくるのでしょうか。



**吉原** 新生児期では気道の先天奇形や、哺乳時と関連する胃食道逆流症および鼻咽頭逆流症、あるいは低出生体重児に合併する生後1カ月まで酸素の必要な呼吸障害である慢性肺疾患なども原因になります。幼児期になると気管支喘息や副鼻腔炎、慢性鼻・副鼻腔炎、後鼻漏症候群、アレルギー性鼻炎などが咳嗽の原因になります。学童ですと、心因性咳嗽が増えてきます。また、長引く咳嗽の原因は、感染症によるものが減ってきます。

**池脇** そのあたり、たしか成人もそうですね。長引けば長引くほど感染症以外の原因があるのは、小さな子どもさんでも同じだということですね。

**吉原** はい、そう思います。

**池脇** 大人ではあまりないようなものの、例えばピーナツの誤嚥による咳嗽や、どのくらいの頻度かわかりませんが、保護者の喫煙による受動喫煙、そういったものも鑑別のときにチェックされるのでしょうか。

**吉原** そうです。ピーナツの場合には急性の咳嗽の場合もありますし、問診で異物が疑われないと、肺炎の治療終了後に退院します。その後、2週間以内に同部位の肺炎を繰り返し再入院になることもあり、2回目の入院時に、再度しっかり問診を取り直しますと、実は祖母がピーナツをあげていたことが判明することがあります。このように、早期に気道異物の診断がつけられ

ない場合は、急性咳嗽のみならず、咳が持続して慢性咳嗽となることもあります。また、受動喫煙は気道炎症の増強や気道過敏性の亢進を認め、特に喘息の発症や急性増悪に関与します。

**池脇** 小児科医には多分常識なのでしょうが、何でも口にする小さい子たちはそうかもしれませんね。

**吉原** ご指摘のとおりです。近年、小児呼吸器学会からの一般市民への啓発を目的として、2歳以下の乳幼児にピーナツの摂取をさせないようにと、商品の袋に注意書きが記載されるようになりました。

**池脇** ピーナツ関係の会社は困るかもしれませんが、子どものことを考えると大事ですね。

**吉原** そう思います。

**池脇** 今回は乳幼児についての質問で、小児の中でも比較的若い、乳幼児で長引く咳嗽はどのようにして対処されているのでしょうか。

**吉原** 乳幼児は採血と胸部画像以外、検査ができません。学童にならないと呼吸機能検査や呼気一酸化窒素(FeNO)は検査できないので、手がかりとなる所見が非常に重要になります。例をあげると、鼻すすり、鼻づまり、くしゃみのアレルギーの3症状がそろっているような場合にはアレルギー性鼻炎を疑います。反復性の呼気性喘鳴、アトピー素因、呼吸困難などがあれば喘息を疑います。先ほどもありましたが、

呼吸器感染後に継続した咳が出現する場合は、感染後咳嗽を疑います。それ以外でも、膿性鼻汁や後鼻漏があると鼻・副鼻腔炎を疑います。そういった手がかりとなる所見を参考に診断できる特異的咳嗽であれば治療薬の選択が可能です。ただ長引く咳で、そういった手がかりとなるような所見もないような場合には診断的治療をせざるをえません。例えば、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬を使用して効果があれば、アレルギー性鼻炎ではないかとか、抗菌薬で効果があれば感染が原因である咳嗽であるとか、ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果があれば喘息であるとか、しっかりと診断と治療をすることが重要です。また、暫定診断がつかない場合にはフォローアップをして、診断の再考をしていきます。咳がひどいため複数の薬を併用したくなるのですが、できるだけ疾患を一つに絞って治療することが原則です。また、咳の改善にはVASスコアを用いて、客観的に評価をすることも大切です。

**池脇** 吉原先生が診断的治療とおっしゃっていたので、私もガイドラインを見ましたら、いろいろなフローチャートで、あるところからは診断的治療になっていました。それだけ、診断をきちんと行ってからある特定のものを治療するのはなかなか難しいのですね。

**吉原** そう思います。特に乳幼児は検査が採血や胸部単純X線画像のよう

に限られてしまいます。詳細な問診をしても、手がかりとなる所見を見つることができず、診断が困難な場合も少なくありません。

**池脇** 今の先生のご説明を聞いてちょっと思ったのは、特異的な咳嗽と非特異的な咳嗽があって、特異的なもの場合には少し診断のほうに近づける。そこに例えば、成人なら湿性咳嗽か乾性咳嗽か、質問にある、1日のどのタイミングで咳が多いのかなど、こういうものは情報として重要なのでしょうか。

**吉原** ご指摘の点はたいへん重要と思います。湿性咳嗽は肺炎などを疑いますし、乾性咳嗽では喘息を疑います。さらに夜中から朝方にかけての咳嗽だと喘息やその急性増悪を疑います。また、突然でる咳だとピーナツなどの気道異物を考えます。咳嗽の日内変動は非常に重要な診断の手がかりになります。学童期・思春期になりますが、睡眠中に消失する奇異な咳は、容易に心因性咳嗽と診断できます。

**池脇** 「どうですか」と聞いて、答えてくれないぐらい幼い子どもさんの場合はなかなか難しいと思いますが、先生方が治療するとき気をつけていること、あるいはピットフォールは何かあるのでしょうか。

**吉原** 先ほども話題に出ましたが、ピーナツの気道異物の場合は問診によりピーナツを摂取している状況を聞き

出せれば、診断に結び付き適切な治療ができるわけです。誤診しないためにも1回目の問診で着実にしっかりとピーナツを摂取していた事実を上手に聞き出すことが大切です。これにより、ピットフォールに陥らないと考えます。

それ以外にも、喘息と診断して治療していた乳児がいました。1歳未満でも気道の吸引痰検査から、好酸球性炎症があり喘息の診断で間違いないのですが、咳の改善が乏しいため、胃食道逆流症の検査をしたところ、それを合併していた症例がありました。喘息より胃食道逆流症が疑われる年齢ですが、2つの疾患が合併していることも常に念頭に置いて鑑別診断をすることも重要です。

以前に、小児科・内科医と耳鼻咽喉科医に咳と喘鳴がなかなか改善しないのは喘息なのか、鼻・副鼻腔炎なのかのアンケート調査を実施したことがあります。小児科・内科は喘息という診断をつける医師が多く、一方、耳鼻咽喉科は鼻・副鼻腔炎と診断する医師が多く回答されていました。すなわち、喘息と鼻・副鼻腔炎の鑑別が難しいことを物語っております。ピットフォールに陥らないために他科との診療連携も重要と考えます。

**池脇** 最後に、ロイコトリエン受容体拮抗薬のモンテルカストが慢性の咳嗽に効果があるのでしょうかという質問ですが、どうでしょうか。

**吉原** これは小児の咳嗽診療ガイドライン2020にも、小児の長引く咳嗽にロイコトリエン受容体拮抗薬を推奨するかというクリニカルクエスチョンに対する回答があります。今回の質問はアトピー素因を有するお子さんで喘息の急性増悪ではないけれども夜間や朝方の慢性の咳があるということです。おそらく喘息の軽微な症状と考えられます。

そのため、モンテルカストが有効だと思います。もし使用しない場合には、ウイルス感染や受動喫煙などの誘発因子により、喘息の急性増悪、発作が出現する可能性があると考えます。ただし、単なるウイルス感染による感冒・上気道炎の咳をモンテルカストで治療している場合が少なからずありますので、オーバートリートメントにならないように注意が必要です。

**池脇** やはりアトピーあるいはアレルギーを背景にした咳にはこういったロイコトリエン受容体拮抗薬は一応効果があるという理解でいいですね。

**吉原** はい、そう思います。追加ですが、小児RSウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン2021の中のクリニカルクエスチョンにRSウイルス感染後の反復性喘鳴にロイコトリエン受容体拮抗薬は有効かという項目があります。回答ですが、ロイコトリエン受容体拮抗薬の定期内服は反復性喘鳴の頻度を減らす可能性があり、RSウイルス感染

後の治療として提案されるとあります。先ほどのアトピー素因と喘息の関連ばかりではなく、RSウイルス気道感染の細気管支炎により気道上皮傷害が起きた場合、2型自然リンパ球 (ILC 2) を介する2型炎症が惹起される非IgE依存性の気管支喘息にもロイコトリエン受容体拮抗薬は効果的です。

**池脇** そのあたりの効果があるという文献に関しては以下、参照いただければと思います。どうもありがとうございました。

#### 参考文献

- 1) 吉原重美ほか（監修）：小児の咳嗽診療ガイドライン2020、日本小児呼吸器学会作成、診断と治療社、東京、2020。
- 2) 吉原重美ほか（監修）：小児RSウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン2021、日本小児呼吸器学会／日本新生児成育学会作成、協和企画、東京、2021。
- 3) 吉原重美（編集）：小児気管支喘息診療マニュアル、中外医学社、東京、2022。

## 副咽頭間隙腫瘍

国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター長

三浦弘規

(聞き手 山内俊一)

副咽頭間隙腫瘍についてご教示ください。

57歳女性。高血圧にて通院中、左耳鳴のため近医耳科受診。基幹病院紹介、MRIで上記疾患と診断され手術に至りました。

<大阪府開業医>

**山内** 三浦先生、まずこの副咽頭間隙という、少し耳慣れない言葉ですが、どのあたりのことを指しているのでしょうか。

**三浦** 上方は脳の下の方、頭蓋底骨、後方が頸椎、外側は下顎骨という骨に囲まれた領域です。頭蓋底から顎下腺のあたりまでの上下の間に挟まれた、内側翼突筋のような咬合に関わる筋肉の間を埋めるような脂肪組織がメインになっています。

**山内** 比較的狭い領域にぎっしりといろいろなものが詰まっている。その間隙、そういった印象なののでしょうか。

**三浦** そうです。

**山内** そのあたりに筋肉がたくさんあって、さらに脂肪がそこを埋めているというところで、それ以外にも非常

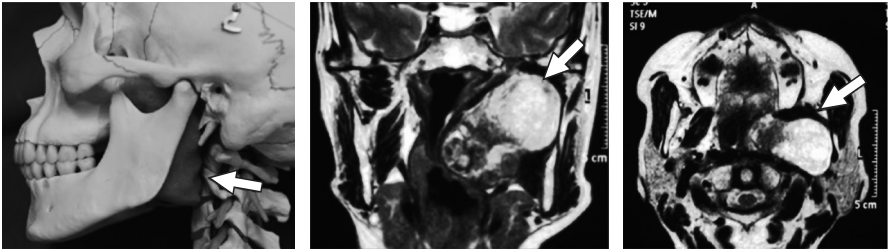
に重要な血管や神経もたくさん走っている場所と考えてよいでしょうか。

**三浦** まさにその通りです。頭蓋底ですので、様々な嚙下に関わる神経、迷走神経、舌下神経などが走行していますし、脳を栄養する大事な頸動脈、頸静脈が走行しています。このような解剖学的特徴がいろいろと後遺症や治療にあたっての障害になることがあります。

**山内** 次に腫瘍の話になります。いろいろな臓器がたくさん隣接していますが、腫瘍の発生母体としてはどこが考えられているのでしょうか。

**三浦** およそ50%が唾液腺、唾液を作る腺からの腫瘍、3～4割ぐらいが神経由来の腫瘍、1割ぐらいが自律神経由来の血流が豊富な腫瘍といわれて

図



います。

**山内** なかなか多様ですね。この腫瘍ですが、初発症状はいかがでしょうか。

**三浦** 大抵4割ぐらいの人が首の腫れ、あるいは口の中の腫れで気づかれます。神経の障害、あるいは痛みというのは1～2割ぐらいの方のみで意外と少なく、腫れで気づかれることが多いです。またクリニックなどで頭痛、あるいは副鼻腔炎などの検査のCT、MRIで偶発的に見つかる症例が最近は増えています。

**山内** 初発症状としては、意外に症状がないということも多いですね。

**三浦** そうですね。3割ぐらいの方は無症状です。

**山内** 悪性と良性はあるのでしょうか。

**三浦** 今ですと15%ぐらい、がんが占めるといわれています。

**山内** がんですと、周辺の臓器、血管、神経がさらに巻き込まれて多様な

症状が出るということになるのでしょうか。

**三浦** 当病院のデータでは、やはり悪性の方が症状は出やすいのですが、それが決め手になるほどの有意な差はないです。良性でもけっこう症状が出ます。ただ開口障害、口が開けづらいというのは悪性に特徴的な症状のような気がします。

**山内** 本当に狭いところですから、神経や血管が巻き込まれて、そういった症状が出そうですが、そうでもないのは神経や血管が巻き込まれにくいということでしょうか。

**三浦** 軟らかい脂肪、筋肉が充満していますので、その中で大きくなっても逃げ場があるからかもしれません。実際、7cmぐらいまでは、自覚症状の有無と大きさの間に相関性は認めません。7cmを超えると初めて、いろいろな自覚症状を訴える場合が増えるようです。

**山内** かなり大きくなるまでは、症

状が出てこないのですね。

**三浦** はい。出てこない場合が多いです。

**山内** 一方で、最近は画像で偶発的に見つけられることが増えてきたのですね。

**三浦** はい、そうですね。

**山内** 最近、確かに頭部のCT、MRIといったものがよく撮られるようになってきていますから、撮ったら「えっ」という感じになるのでしょうか。

**三浦** そうですね。一般のクリニックにも、最近はもうCT、MRIなどの画像診断が広まっていますので、そこで見つかって驚かれて紹介される場合が多いです。

**山内** 圧迫症状、特に頭痛が多いのですか。

**三浦** 意外と少ないですね。頭痛が契機で画像を撮って見つかることで、腫瘍が頭痛の原因ということは少ないように思います。

**山内** そうですね。なかなか一風変わった腫瘍ですが、なにか誘引や、年齢別、性別に分類をした場合、特徴的なものはありますか。

**三浦** 腫瘍自体の由来が多岐にわたるので、この間隙領域だからというような特徴はあまりないように思います。男性女性もほぼ半々です。

**山内** 頸部周辺の腫瘍といいますと、最近は飲めない人がアルコールをたくさん飲んだ場合、出てきやすい説があ

りますが、この腫瘍に関してはいかがでしょうか。

**三浦** この腫瘍は咽頭とはちょっと離れています。むしろ唾液腺に由来する腫瘍が約半分を占めるので、腺がんとしての特徴は傾向としてあるかもしれません。アルコール、たばこに関しては、あまりはっきりとした因果関係はないような気がします。

**山内** この領域ですが、ほかからの転移といったものもあるのでしょうか。

**三浦** リンパ腫や肉腫もあります。咽頭後リンパ節というリンパ節がある場所ですので、例えば胃がんなど、ほかのところのがんが転移をするような場合が、多くはないですがやはり見受けられます。

**山内** さて、治療になりますか、やはり手術で取ってしまう、ということでしょうか。

**三浦** 20年、30年前ぐらいまでは、症状の有無にかかわらず取るのが一般的でしたが、最近の10年ぐらいは経過を見ましよう、そして大きくなるようだったら、あるいは症状が何か出るようだったら手術を検討ましようという考えに変わりつつあるように思います。

**山内** 原則的には良性腫瘍ということを確認してからですね。

**三浦** そうです。良性腫瘍を確認してからになります。

**山内** 良性かがんか画像診断でかな



り正確に当てることができるようになってきているのですか。

**三浦** およそ9割以上の確率で、MRIで診断がつくと思います。

**山内** それはかなり高い確率ですね。

**三浦** そうですね。

**山内** 良性だと手術が待機的というのは、やはり手術しにくい、あるいは、したくないというのもあるのでしょうか。

**三浦** 手術をすることによって、神経脱落症状、例えば嚥下できなくなるとか、声がかすれるとか、一過性の顔面神経の麻痺などの後遺症、合併症を起こすリスクを考えると現在無症状の患者さんに手術を奨めていいものかということになると思います。

**山内** がんに関しては手術せざるをえないですね。

**三浦** そうですね、ただ根治性をもって取り切ることが難しい場所ですので、生検にとどめて病理学的に悪性を確認し、その後は放射線あるいは粒子線、あるいは抗がん剤という選択肢をもっていく場合も多いと思います。

**山内** がんの場合、手術はしたいけれども、やはり手術するには場所的に非常に狭いといった制約が大きいのでしょうか。

**三浦** 場所的にも狭いですし、犠牲になる臓器が多いです。あと非常に

血のしやすいところ、静脈層がある場所ですので、なかなか取り切るのが難しい、アプローチも難しいところになります。手術のみで完結するという場合は、低悪性あるいはサイズが小さいといった限定されたものになるかなと思います。

**山内** 周りも骨に囲まれた領域と考えてよいのでしょうか。

**三浦** そうですね。

**山内** だから、術野を広げるのも難しいと考えてよいですか。

**三浦** そうです。ですから、昔でしたら一時離断といって、下顎を割って広げて手術をすることが多かったですが、下口唇に傷がついたり、噛み合わせがずれたりという後遺症を伴いますので、現在ではなかなかそこまでして取るのはいかがでしょうかというところだと思います。

**山内** 小さい穴からほじり出すような感じの手術と考えてよいのでしょうか。

**三浦** 良性の場合はそうですね。本当に指で根気よく1～2時間かけて、くりぬいて抜き取るような感じ、あるいはツツペルという小さな綿球の付いたものでほじり出すような、そういった手術になることが多いです。

**山内** どうもありがとうございました。

## 性腺 日常臨床に潜むターナー症候群と クラインフェルター症候群

慶應義塾大学病院副病院長

長谷川 奉 延

(聞き手 槇田紀子)

**槇田** ターナー症候群とクラインフェルター症候群についていかがいます。

まず、ターナー症候群とはあまり聞き慣れない病気ですが、どういう病気なのでしょう。

**長谷川** ターナー症候群について簡単に説明するのは若干難しいかもしれませんが、染色体という言葉は医療に関係する方は皆さんご存じだと思いますが、染色体は大多数の男性、女性ともに1つの細胞当たり46個、46本の染色体を持っています。46本のうち44本が数字のついた染色体で、2本がXまたはY。大多数の女性は46本でXが2本、大多数の男性は46本でXが1本とYが1本ということになります。

ターナー症候群は女性の方ですが、染色体の本数が45本でX染色体が1本少ないとご理解いただくとよいと思います。もちろん例外はありますが、例外については今日は省略いたします。

**槇田** 実際どのくらいの頻度でターナー症候群の方がいらっしゃるのでしょうか。

**長谷川** 過去に特にヨーロッパで生まれた赤ちゃんの染色体を全員調べるという今となっては倫理的にできないスタディがありました。それによると生まれてきた女の子のうち、約2,000人に1人ぐらいいることがわかっています。

**槇田** 約2,000人に1人という頻度なのですが、2,000回の受精で1回ぐらいX染色体が落ちることが起きるのでしょうか。

**長谷川** それは非常に大事なお質問です。実はターナー症候群は、流産した胎児の染色体を調べるという過去の研究から、受精した時点でターナー症候群だった、45Xだったという赤ちゃんのうち90~99%は流産していて、生まれてくるターナー症候群の赤ちゃんは、ターナー症候群の全体の中では1%だといわれています。妊娠した時点でのターナー症候群として数えると、2,000人に1人よりもはるかに多い方がターナー症候群ということになります。

**槇田** 99%が流産ということ、単純に

計算すると、20回の妊娠に1人とする  
と、本当に奇跡的な出生だと考えてよ  
いでしょうか。

**長谷川** 先生がおっしゃるとおりで、  
ターナー症候群は受精した時点ではむ  
しろコモンディジーズと言ってもいい  
ぐらいですが、その中から生まれてく  
る方は1%なので、生まれてきたター  
ナー症候群の赤ちゃんは非常に生命力  
にあふれた、まさに生まれるべくして  
生まれてきた、そういう女の子だと言  
ってもよいと思います。

**槇田** 一方で男性ではクラインフェ  
ルター症候群という病気がありますが、  
これはどういった疾患でしょうか。

**長谷川** クラインフェルター症候群  
は男性で染色体の数は47本で、X染色  
体が2本、Y染色体が1本の計47本、  
これがクラインフェルター症候群の男  
性ということになります。

**槇田** クラインフェルター症候群の  
患者さんというのはどのくらいの頻度  
でいらっしゃるのでしょうか。

**長谷川** クラインフェルター症候群  
も先ほどのような過去のスタディから、  
生まれてきた男の子のおよそ660人に  
1人と推測されています。

**槇田** ものすごい頻度ですね。

**長谷川** おそらくフロントラインで  
医療に携わっている医師の感覚から言  
うと、660人の男性に接するという医  
療関係者はものすごくたくさんいらっ  
しゃると思うのですが、その中にクラ

インフェルター症候群の方がいるとい  
う認識はあまりないのではないかと推  
測しています。実際にクラインフェル  
ター症候群の方は非常に元気で、生活  
の質も非常に高く、医療機関にすら行  
っていないという方が多いといわれて  
います。ヨーロッパのデータですが、  
成人で病院に行っている方を中心とし  
て有病率を計算すると約2,500人に1人  
という数字があるので、実際には全ク  
ラインフェルター症候群のうち診断さ  
れて病院に通っている方はおよそ1/4  
ぐらいという計算になると思います。

**槇田** 日常臨床ではターナー症候群  
やクラインフェルター症候群はどのよ  
うな症状なり所見で疑ったらいいいの  
でしょうか。

**長谷川** まずターナー症候群の臨床  
的な最大の特徴は99%以上が小児期に  
低身長を呈するということです。した  
がって、現在は小児期の低身長から疑  
われ診断されることが圧倒的に多いで  
す。一部のターナー症候群の方は生ま  
れてきたときに身体診察をすると、翼  
状頸とって首の周りがだぶついたり、  
手背や足背がむくんでいたりしま  
す。手背や足背の浮腫等の特徴的な  
臨床所見から診断に至ることもあります。

**槇田** 私は小児を診ていないとい  
うのもありますが、私の経験ですと、原  
発性無月経の女性で身長が少し低めか  
なということから診断することもあり

ます。でも現在はほとんど小児期で診断されるのですね。

**長谷川** はい。ただ、榎田先生がおっしゃるとおりで、小児期に仮に低身長で受診されていない場合には、その次の診断の契機の2番目に多いのは思春期以降の無月経になると思います。

**榎田** 一方、クラインフェルター症候群はどうでしょうか。

**長谷川** 先ほどの繰り返しになりますが、多くのクラインフェルター症候群の方は生活の質が決して侵されていないので、病院にすら行っていない。逆に言いますと、病院に行ってもクラインフェルター症候群と診断されるきっかけのほとんどは、いわゆる男性不妊で、病院で調べてみたら無精子症だった。それがきっかけになる方が圧倒的に多いと思われます。

**榎田** そういった所見で疑って、最終的な確定診断というのは通常どのようにするのでしょうか。

**長谷川** ターナー症候群とクラインフェルター症候群、両方とも同じで、臨床的に疑った場合には採血して染色体検査、G-Bandingという方法で検査センターに血液を提出すれば、2～3週間で確定診断ができます。

**榎田** 実際そのような診断がついたとしても奇跡的な出生と考えたらいいのかもしれませんが、ターナー症候群の女の子やクラインフェルター症候群の男の子に対してどのような治療、サ

ポートができるのでしょうか。

**長谷川** それは最も大事な点だと思います。ターナー症候群についてはいろいろな治療がかなり確立してきていると思っています。大きく分けると3つ、ターナー症候群の治療でぜひ理解いただきたいと思っています。

1つ目は小児期の低身長に対する治療です。ターナー症候群の低身長に対しては保険診療で成長ホルモン治療を使うことができ、すでに有効性、安全性もエビデンスレベルの高いデータがあります。無治療のターナー症候群の日本人の平均の大人の身長はおよそ141cmですが、現在は成長ホルモンによって148cmぐらいになるといわれています。ただ、これは現在すでに大人になっている方は148cmということです。成長ホルモンをターナー症候群の方に使うときには治療開始時期が早ければ早いほど治療効果が大きいことがわかっています。現在、ターナー症候群の診断がどんどん早くなっていますので、早くに診断されて、早くに治療が導入されれば、最終的にはもっと成人期の身長を高くできると考えています。何年かたつと148cmという数字は変わってくるかと思っています。

ターナー症候群の2つ目の治療は思春期の治療です。ターナー症候群の2つ目の特徴は原発性性腺機能低下症、もう少し平たく言うと、卵巣で女性ホルモンを作る力および排卵する力が弱

いということになります。したがって、思春期にいわゆる二次性徴が発現しない、もしくは発現しても不十分です。大規模な全国的な研究によると、ターナー症候群で自然に初潮が来る方はだいたい20%です。しかし、初潮が来た方もほぼ例外なく極めて早い時期に、下手をすると10歳代に閉経します。したがって、思春期から成人期のHRT (Hormone replacement therapy) は必須です。

3つ目の治療は、成人期になられたターナー症候群の方は、ターナー症候群でない女性に比べて様々な合併症の頻度が高いということが知られていますので、その早期発見と治療です。内分泌学的な合併症で大事なものは甲状腺機能低下症と糖尿病の2つです。もちろん、それ以外にも高血圧、肥満、あるいは後天性の大動脈拡張、骨粗鬆症、その他もろもろの合併症が多いことがわかっていますので、定期的な経過観察をして、なるべく早くに見つけて早急に治療する。この3つが大事な治療だと思っています。

**植田** 一方でクラインフェルター症候群の患者さんは、先生がさっきおっしゃったように、あまり患者さんとしては自覚がない、病院にもいられないということでしたが、不妊症についてはどのような治療があるのでしょうか。

**長谷川** クラインフェルター症候群の無精子症に関しては、現在、治療することが可能になってきました。私が医師になった頃の教科書にはクラインフェルター症候群は絶対不妊であると書かれていましたが、現在は治療によってクラインフェルター症候群のうち少なくとも50%ぐらいの方は精子を取ることができています。

実際の方法はmicro-TESE、micro-dissection、testicular sperm extraction、顕微鏡を使って精巣内から直接精子を取ってくるという手術です。クラインフェルター症候群の無精子症の方は射精した精液の中には精子は全くありません。しかし、およそ50%の方は精巣の中の細精管と呼ばれる管の中には精子がいます。したがって、細精管を直視下で顕微鏡で見て、管の中から精子を採取するという手術です。理論上は1匹でも精子が取れば、その後、顕微授精によってパートナーの妊娠・出産が可能になりますので、現在はクラインフェルター症候群の方で挙児を希望される方にはmicro-TESEという方法で精子を採取することが行われています。

**植田** こういった患者さんは小児のときから診断されて、生涯フォローする必要がある疾患だと改めて感じました。ありがとうございました。

## 隠れた内分泌疾患① 電解質異常に隠れた内分泌疾患

帝京大学内科 (内分泌代謝・糖尿病) 教授

石川 敏夫

(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** 電解質異常と内分泌疾患についてうかがいます。これは非常に幅広いのですが、数が多いのはナトリウム関係ですか。

**石川** 低ナトリウム血症は病棟でも外来でもよく遭遇すると思います。

**齊藤** どのような疾患が多いですか。

**石川** 皆さん、低ナトリウム血症というところSIADHの診断に飛びついてしまうかもしれませんが、実際にはほかの低ナトリウム血症の原因、例えば脱水や副腎不全や甲状腺機能低下などを除外した末にSIADHといえそうだというのが見えてきます。その際に、副腎不全を見逃すととても怖いです。

**齊藤** 副腎不全の診断法はどうなりますか。

**石川** 厳密には、ACTH負荷試験などが必要かもしれませんが、ACTHとコルチゾールをペアで測るとか、あるいはそこまでする余裕がなければ、低ナトリウム血症だとわかって、血清が余っていたら、その余っている保存血清からコルチゾールを測定するだけで

も、かなり見当がつきます。

**齊藤** ACTHは特殊な採血になりますか。

**石川** これは血漿で測定するので、採血してすぐに遠心して凍結しないと壊れてしまいます。

**齊藤** 保存血清があればコルチゾールを測ることで診断に迫るということですね。

**石川** そうです。

**齊藤** 副腎機能不全になる原因は何かありますか。

**石川** もちろん古典的にはアジソン病などですが、最近現場で増えているのは、一つは経口であれ、全身的な塗布であれ、副腎皮質ステロイドを長期にわたって使われていた人が内因性の副腎皮質ホルモンを分泌するACTH・コルチゾール系が抑制されてしまっていて、結局その系が萎縮してしまい、外から投与されたステロイドを外されたときに起こるステロイド離脱症候群です。もう一つは、最近悪性腫瘍の治療で使われる免疫チェックポイント阻

害薬、特にPD-1、PDL-1の阻害薬がなぜかACTH単独欠損症を起こすというのがわりと広く認知されてきています。もちろん下垂体全体に炎症を起こすとか、副腎皮質に直接炎症を起こすパターンもありますが、ACTH単独欠損症が免疫チェックポイント阻害薬で起こることがあります。

**齊藤** ステロイド離脱症候群が起こりうるのは、例えば喘息や膠原病などの治療中ということになりますか。

**石川** はい。

**齊藤** それから皮膚科で多いですね。

**石川** 皮膚科で塗られるステロイドや、呼吸器内科で処方される吸入ステロイドなど、非経口ステロイド剤であっても、量が多く長期に投与されると全身に入り込んで内因性の副腎皮質ホルモンの分泌を抑え込んでしまうことがあります。

**齊藤** 免疫チェックポイント阻害薬は今、かなり幅広く使われるようになってきているのですね。

**石川** はい。ただ、それに伴って腫瘍内科でもこの薬による副腎不全については最近よくわかっている方も多いので、低ナトリウム血症を見たときにコルチゾールやACTHを測っていることもあります。

**齊藤** 腫瘍内科の医師もこの辺の内分泌的なところをあらかじめ押さえて経過観察していくことが本当は期待されるのですね。

**石川** そうですね。実際、そうされている方がけっこうおられると思います。

**齊藤** 次にナトリウムが高い場合はどうでしょう。

**石川** ナトリウムが高いというと、国家試験とかで思い浮かべるのは尿崩症や原発性アルドステロン症かもしれませんが、実はこれらを持っているだけでは露骨な高ナトリウム血症にはあまりならないのです。なぜかという、ナトリウムが上がってしまって浸透圧がある程度上がると、人間は口渴を感じて水を飲んで血清ナトリウムは薄まってしまうからです。原発性アルドステロン症や尿崩症があると、確かにナトリウムは高めにはなるかもしれないけれども、水をきちんと飲んでいるかぎり露骨な高ナトリウム血症にはなりません。そうになってしまうのは水が飲めなくなってしまうときです。これは基に原発性アルドステロン症や尿崩症がなくても、意識がない、水道まで行く元気がない、そういう方で起こります。

**齊藤** 高ナトリウム血症は、一種の糖尿病状態でも起こりますか。

**石川** 高浸透圧性の糖尿病の昏睡ですね。あれも高ナトリウム血症になり、もちろん糖尿病に基づく場合にはインスリンの作用不足もあるのですが、やはり基本に脱水があります。

**齊藤** それから、カリウムはどうで



しょうか。まず低カリウム血症ですか。

**石川** 低カリウム血症という、これも国家試験的には原発性アルドステロン症を連想されるかもしれませんが。ただ、最近是一般の医師も原発性アルドステロン症は必ずしも低カリウム血症を伴うとは限らないとわかってきています。原発性アルドステロン症を疑ったらレニン・アルドステロンを測ることが周知されてきています。

**齊藤** 高カリウム血症はどうでしょう。

**石川** もちろんいろいろ原因はありますが、我々が見逃してはいけないのは医原性の高カリウム血症です。最近、心不全や高血圧の治療で、ACE阻害薬、ARB、アルドステロン拮抗薬といったレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系のブロッカーが汎用されていますが、患者さんの腎機能が少し悪いのにカリウムを測定していないと、気がついたときにけっこうな高カリウム血症になっていて焦ることがあります。

**齊藤** 心不全の患者さんが増えていて、そういった薬を使うことがガイドラインでも勧められていますから、セットで使いますね。そこに高齢あるいはCKDが加わっていると、高カリウム血症になりがちですね。

**石川** そうですね。

**齊藤** 今度は高カルシウム血症はどうでしょうか。

**石川** まずカルシウムは測定すると

きに必ずアルブミンと一緒に測定していただきたいです。アルブミン補正して高カルシウム血症が判明したら、原発性副甲状腺機能亢進症と、がんに伴う高カルシウム血症が真っ先に頭に浮かぶことになります。

**齊藤** PTHの測定になりますか。

**石川** はい。原発性副甲状腺機能亢進症の場合には、高カルシウム血症があつてPTHが高い、あるいは本来だったら抑制されていなければいけないのに、適切に抑制されていないという所見が重要ですが、内分泌内科医はそれに加えて尿中のカルシウム排泄量を見るために、スポット尿でもよいので、クレアチニンとカルシウムを必ず調べます。もしも低カルシウム尿症があることが明らかになると、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症と違って、原発性副甲状腺機能亢進症とは違って手術の対象などにならないような体質があることになります。もしもそれを原発性副甲状腺機能亢進症と間違えてしまうと後々面倒なことになりうるので、必ず低カルシウム尿症がないというのを一緒に見ます。

**齊藤** 尿中のカルシウム／クレアチニン比をしっかりと見ていくということですね。

**石川** そうですね。

**齊藤** 薬剤性のものもありますか。

**石川** 薬剤性というよりは問題になるのが活性型ビタミンD製剤の副作用

用です。長いことカルシウムを測定されていなくて、気がついたらこの薬のために高カルシウム血症になってしまっていたという、医原性のものはいまだにあります。

**齊藤** 骨粗鬆症の患者さんの数も増えていますから、幅広くこういう薬が使われているということですね。

**石川** そうですね。もちろん注意して測ってくださる方もおられますが、時々、整形外科医などであまりカルシウムの血中濃度に関心を持ってなくて、何かの拍子に内科で測ったときに著明な高カルシウム血症が判明し、原因を調べると活性型ビタミンD製剤だとわかることがあります。

**齊藤** 低カルシウム血症はどうでしょうか。

**石川** 多いのは腎不全などに伴うものです。でも、これもアルブミン補正して、正常か否かを、まず調べていただきたいです。

**齊藤** 最後にマグネシウムはどうでしょうか。

**石川** マグネシウムは上がるほうに關してけっこう問題になると思います。下がるほうはもちろん利尿薬などが原因となります。上がるほうは、先ほど申し上げたレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系をブロックする薬も原因になりますが、もっと困ることがあります。やはりこれも医原性なのですが、酸化マグネシウムを便秘に対して投与されているときに、腎機能が少し悪かったりすると血中にたまってしまいます。これはマグネシウムを測定しないとわからないので、気がついたときに重度の高マグネシウム血症になっていて焦ることがあります。

**齊藤** そういう場合にはマグネシウムを時々測るということでしょうか。

**石川** そうですね。測ったほうがいいですね。

**齊藤** ありがとうございます。

## 隠れた内分泌疾患② 高血圧に隠れた内分泌疾患

大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座教授

柴田 洋 孝

(聞き手 大西 真)

**大西** 高血圧に隠れた内分泌疾患として、どんなものがありますか。

**柴田** 高血圧に隠れた二次性の高血圧という点では、アルドステロンに関わる原発性アルドステロン症（以下、PA）、呼吸器疾患ともいえる睡眠時無呼吸症候群、コルチゾールが自律的に分泌されるクッシング、あるいはサブクリニカルクッシング症候群、それからカテコールアミンなどが過剰に分泌される褐色細胞腫、これらの疾患が代表的なものかと思います。

**大西** PAについて詳しくうかがいたいのですが、高血圧全体のどれくらいの割合を占めるのでしょうか。

**柴田** PAは一般の内科の外来ですと、おそらく高血圧患者全体の3～5%ぐらいかと思います。専門外来ではおそらく10～15%と少し多くなってくると思います。

**大西** この病気を見つけるのはなかなかたいへんかと思いますが、どのようにされていますか。

**柴田** おっしゃるとおりで、身体所

見ではまず見つけれないと思います。ですので、できるだけ午前中のレニン・アルドステロンの2項目の血液検査を積極的に行うと、通常の本態性高血圧と思われるような方の中からでも比較的多く見つかってきます。

**大西** 高血圧の方は一度は測定しておいたほうがいいのでしょうか。

**柴田** そうですね。多くの場合、降圧薬を内服されていると思いますので、薬剤の影響で検査をスキップされる場合が多いかもしれませんが、薬剤を内服されていても、PAの患者さんではスクリーニング検査で見つかりますので、一度も測ったことがない方はぜひ測っていただきたいと思います。

**大西** 副腎の腺腫や過形成が知られていますが、そのあたりについて教えていただけますか。

**柴田** PAにはサブタイプが2つあります。1つは一般に片側性が多いとされているアルドステロン産生腺腫、小さな腺腫ですね。腫瘍の大きさが5mm以下の場合には小さいので、CTに写

らないこともあります。もう1つは両側の副腎からアルドステロンが多く分泌される両側性の副腎過形成、特発性アルドステロン症ともいわれているタイプで、こちらのサブタイプが最近多く見つかってきていると思います。

**大西** カリウムが低いと疑えといわれるのですが、正常な場合も多いのでしょうか。

**柴田** おっしゃるとおりです。先に申し上げた腺腫は高血圧も一般的に重症で、ほとんどの症例で低カリウム血症を認めます。一方、両側性のアルドステロン症は臨床的な表現型は非常に軽症で、カリウムもほとんどの方が正常のためレニン・アルドステロンを測らなければ本態性高血圧とみなしてしまうような臨床の病態だと思います。

**大西** 次に、PAの患者さんは心血管疾患が多いのでしょうか。

**柴田** 二次性の高血圧という点でも代表的ですが、臨床的に見つける意義としては、同じように血圧を下げて、アルドステロンが高いことで、脳卒中をはじめとして、心房細動、心肥大などの心血管合併症が非常に多いということが、日本人でもちょうど4年前に多施設研究で示されました。やはり一度検査して見つける意義は非常に大きいと思います。

**大西** 副腎のアルドステロン産生腺腫は片側性が多いのですね。その場合は手術すれば良くなるのでしょうか。

**柴田** 片側性の場合には正しい診断をして手術に持ち込めると、通常、術後はアルドステロンは正常になります。また、高血圧の治癒や改善する人も含めると、おそらく8～9割になります。しかし、降圧薬を完全に中止できる例は片側性の方の1/3ぐらいで、それまでの罹病期間が長かったり、すでに動脈硬化の合併症が起きている方はなかなか高血圧の治癒までは望めないですが、薬を1～2剤ぐらい減らすことができるので、手術できるメリットはかなり大きいと思います。

**大西** 両側の副腎過形成の場合は生涯薬物療法が必要なのでしょうか。

**柴田** 両側性の場合には手術の対象になりませんので、両側性の方や手術を希望されない方は、皆さん薬物治療になります。その場合は、対症療法として、ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬をファーストチョイスで投与する薬物治療になると思います。

**大西** MR拮抗薬について教えてくださいいただけますか。

**柴田** もともとスピロラクトン、エプレレノンといったステロイド構造を持ったMR拮抗薬が中心でした。近年、エサキセレノンや、最近ではフィネレノンというステロイド構造を持たない非ステロイド型といわれているMR拮抗薬が上市されて、日本では現在、4種類のMR拮抗薬が使えます。これはおのおの添付文書の禁忌の情報の違

いに基づいて使い分けていきます。

**大西** その使い分けが難しい場合は専門医に紹介したほうがよいですか。

**柴田** スピロノラクトンは50~60年の歴史がありますし、心不全に関してはかなりエビデンスがあります。一方でMR以外の受容体にも結合してしまうために、女性化乳房や月経異常などの内分泌的な副作用があります。それらの副作用が出なければ、薬価も安いですが、用量を増やすとどうしても内分泌副作用が出てきます。その点では非ステロイド構造を持つ、最近出てきたエサキセレン、フィネレノンの2剤はだいぶ改良されています。薬価はその分、少し高くなっていると思いますが、一生涯使っていただくことを考えると、持続可能な治療という点では最近の2剤は使いやすいと思います。

**大西** それは素晴らしいですね。

**柴田** ただし、フィネレノンは臨床試験では設定された用量では血圧があまり下がらず、収縮期血圧が2~3 mmHgぐらいの降圧作用でした。そのため、保険適用に高血圧症は含まれず、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病となっています。したがって、PAの治療薬として使いたい場合は、糖尿病があったり、少し腎臓が悪くなっている場合は使えると思うのですが、まだそういう合併がない場合は、エサキセレン、あるいはスピロノラクトン、フィ

ネレノン、この3つの薬剤から選択します。

**大西** 睡眠時無呼吸症候群との関連では、血圧が高い場合が多いですか。

**柴田** 二次性の高血圧の中では頻度としてはおそらく睡眠時無呼吸が一番多いのではないかとというレポートが最近増えています。この疾患自体は昔から認識されていますが、先ほど申し上げたPAの方との合併が多いというのが最近の話題になっています。理由はわかっていませんが、肥満体型の方に睡眠時無呼吸が多くて、PAも少し肥満傾向の方に最近多く見つかっています。おそらく睡眠時無呼吸症候群の方の中にPAの方がたくさん見つかるのではないかと考えられています。全く違う疾患ですが、2つの疾患を重複して持つ患者さんも多く見つかっています。

**大西** 驚きました。気をつけないといけないですね。

**柴田** そういう点からも、レニン・アルドステロンと睡眠時無呼吸のスクリーニングを高血圧の方は一度は考えていただくべきだと思います。

**大西** 次に、クッシング、サブクリニカルクッシング、褐色細胞腫、パラングリオーマ、この辺に関してお話しただけですか。

**柴田** クッシング、あるいはサブクリニカルクッシング症候群や褐色細胞腫の2つの疾患は、発見の契機として、

人間ドックなどで行う画像検査により見つかる場合が一般的に多いと思います。副腎腫瘍の鑑別診断を調べる中でアルドステロン症と、コルチゾールやカテコールアミンなどの検査をして診断される場合が多いです。副腎で偶然見つかる副腎偶発腫瘍という言葉がよくいわれますが、日本の統計でも、世界の統計でも、原疾患の内訳を見ると一番多いのはクッシング、サブクリニカルクッシング症候群で2番目に多いのが褐色細胞腫といわれています。ですので、症状があって見つかる場合もありますが、無症状で副腎に偶然腫瘍があって鑑別診断している中で見つかる疾患としては、クッシング、サブクリニカルクッシング症候群、あるいは褐色細胞腫、パラガングリオーマの2疾患の頻度が高いです。

**大西** CTの画像診断で特徴的な点がありますか。

**柴田** どちらもおそらくエコーよりCTで見つかる場合が多いと思うのですが、CTの所見はこの2疾患は非常に対照的で、クッシングやサブクリニカルクッシング症候群は副腎皮質由来の腫瘍のためにCT値が低く、肝臓とか脾臓より非常に低吸収像として写ります。一方、褐色細胞腫は非常に脂肪が少ない腫瘍で、あまり黒く写ることはなくて、画像ではしばしば中に液体がたまった嚢胞の所見があったり、石

灰化を認める場合が多いです。ただ、非常に早期に見つかった場合はあまりそういう画像の特徴がなくて、どちらかともなかなか見分けがつきにくい場合があるので、やはり副腎や後腹膜に腫瘍を見つけた場合、特に血圧が高かった場合などは、ぜひこの2疾患を念頭に置いて鑑別診断をする。専門医に紹介されてから調べる場合が多いかとは思いますが、念頭に置くべき頻度の高い疾患の2つだと思います。

**大西** 腎血管性高血圧やメタボリックシンドロームに関係した高血圧に関して教えていただけますか。

**柴田** メタボリック症候群は、内臓脂肪の過剰を基盤として高血圧、脂質異常、肥満の軽度の異常の集積した病態です。その観点では、冒頭に申し上げたPAもそうですし、睡眠時無呼吸症候群も合併するかもしれません。それからクッシング、特にサブクリニカルクッシング症候群というのは分泌されるコルチゾールの絶対量は正常範囲で、コルチゾールが夜間も高値を示すのが異常なので、そういう意味ではメタボという表現型で見つかる例もあるかと思います。健康診断で初めて血圧が高いといわれたり、メタボという指摘があったときは、生活習慣の是正も重要ですが、原因を一度探ってみることが大切だと思います。

**大西** ありがとうございます。