

心室瘤

東京女子医科大学予防医学科・循環器内科教授

村崎 かがり

(聞き手 池脇克則)

心筋梗塞後の心室瘤の血栓に対するDOACの効果についてご教示ください。

〈群馬県開業医〉

池脇 心筋梗塞後の心室瘤の血栓をどう治療したらいいかという質問をいただきました。専門医の立場から教えてください。

村崎 はい。国内のガイドラインは日本循環器学会から出ています。私も作成に関与したのですが、なにぶんDOACのなかった時代の2009年度版と古いものです。そこでは心筋梗塞の既往で左室瘤があって血栓がある場合には、ワルファリンによる抗凝固療法をクラスIで推奨すると書かれています。ですので、今のところ基本薬としては、まずはワルファリンを考えていただく、ただ、その後、市場を席卷しているDOACをどのように使っていくのかという疑問をお持ちになったのではないかと思います。

池脇 細かい質問になりますが、一般的に血栓があると、最初はヘパリン

で治療して、その後ワルファリンなのか、最初からワルファリンなのか、これはどちらなのでしょう。

村崎 心筋梗塞の急性期から入院されている方に関しては、急性期に当然のようにヘパリンを使っていますし、ワルファリンはすぐには効くことはないで、そのままワルファリンをかぶせていくやり方になると思います。しかし、いったん退院した患者さんで、ある程度心筋梗塞ができてしまった後にエコーで見つかったような場合には、例えば外来で短期間でなんとかコントロールをつけてワルファリンを導入するようになると思います。

池脇 基本的には心筋梗塞の後の心室瘤というのは、発症してから短い期間にできることが多いと聞きましたので、通常ヘパリンをやっている状況で見つかるという意味では、そこでワル

ファリンを加えるということによいですね。

村崎 はい。

池脇 今はDOACが使われている状況になっていますが、この左室瘤の血栓に対してのワルファリンとDOACの比較試験のようなものは、幾つか発表されているのでしょうか。

村崎 それほど多くの数が発表されているわけではないですし、caseとかcase seriesとかは多少はあるのですが、一番大きいものでは2020年にJAMA Cardiologyに出ているものがあります。500人ぐらいの患者さんを前向きにワルファリンとDOACとに振り付けてみるという研究が行われました。イベントを血栓塞栓症でみているのですが、ワルファリンが圧倒的に効果があって、DOACは少し不十分かなというような結果でした。今のところ、ワルファリンは間違いなく効くということが言えるけれども、DOACに関してはなんともまだわかっていませんし、左室内の血栓単独ではDOACは適用がありません。それをやるのでしたら、やはり臨床試験という形を組んでエビデンスを示す必要があるため、良い悪いの判断は難しいと思います。

池脇 確かに左室内の血栓に対してDOACを使うことは保険適用外ですが、海外を含めた臨床試験でだいたい同程度の効果があるようでしたら、それをもう一度検証して、将来的に保険適用

で使うという道もあるようには思いません。先生が紹介されたJAMA Cardiologyで、ワルファリンのほうが効果が認められたとなると、将来的に使えるような状況になるかどうか、やや厳しそうなのですが、どうなのでしょう。

村崎 そうですね。もちろんエビデンスとしても不十分ですので、前向きのランダム化試験で立証された後、保険適用になるということだと思いますが、現時点では良いも悪いもなかなか言いにくいということかと思えます。

池脇 同じ心臓の中の心房細動の左房の血栓に関しては、いろいろな臨床試験でDOACの有効性、安全性が証明されて汎用化されている一方で、同じ心臓でも心室瘤の場合は、少なくとも今のところデータを見るとワルファリンのほうが良いようですが、これはその状況とその薬の作用に何か理由があるのでしょうか。

村崎 非弁膜症性心房細動 (NVAF) の血栓塞栓症予防に対してDOAC適用があるのですが、NVAFの左房内で血栓ができるメカニズムは、主として血流のうっ滞に加え、CHADS₂やCHA₂DS₂-VAScで示されている易血栓性の全身的なリスクがあり、いわゆる血栓が作られやすい状況がもともとある方にも、左房内で血流がうっ滞するとできるかと思えます。その左房の中側では直接傷害を受けている部分ではないのですが、心筋梗塞後の左室の心腔内では、

心筋は壊死しており傷害を受けている部位です。特に心内膜面は一番虚血に弱いところですから、そこにはネクローシスが起こっています。生体内で壊死が起こった細胞は、その細胞の表面の変化により血栓形成性が非常に高まることが知られていますので、その部分にはっきりとトロンプインの産生、亢進が起こります。ですので、血栓ができるメカニズムがNVAFと心筋梗塞後の心室内とは異なると思っています。

池脇 血栓ができる局所の状況が実は同じ心臓でも違うという点と、ワルファリンとDOACの作用するポイントの狭さというか広さが関係しているのでしょうか。

村崎 それもあると思います。そのほかにDOACの開発の歴史で明らかになったことですが、もともとワルファリンで治療をしていた時には、NVAFの血栓症予防には、24時間切れ目のない抗凝固効果が必要なのではないかと考えられていました。抗血小板薬にしる、抗凝固薬にしる、古いものはみな24時間効いているものばかりですので、all day longでしっかり効いていないとダメだと思っていたものが、DOACのように半減期が比較的短くて、もしかしたら次に飲む直前には効果が切れているかもしれないという、そういう血中濃度に依存した効果を示す薬でも予防できるというのは非常に驚きでした。

心房細動とか、今適応の通っているDVT（深部静脈血栓症）や、肺血栓塞栓症に関しても同じようにワルファリンが先行して効果があることがわかっているものではありませんが、試していくことによって、半減期があって、途中で効果が弱くなってしまうものでも効くものと効かないものを今見分けています。そういう歴史の中に、例えば人工弁に対するトライアルも行われたけれども、人工弁はやはりall day longでしっかり抗凝固していないと難しかったということで、今のところ禁忌になっています。DOACに関しては、これからわかっていくところがたくさんあるのかなと思っています。

池脇 今後ワルファリンとDOACの先行研究のような、やはりワルファリンでなくてはダメだという可能性は十分ありそうですね。

村崎 そうですね。

池脇 質問に直接的ではないのですが、例えば心筋梗塞で心室瘤ができたけれども今のところ血栓はない、でもおそらく血栓のリスクは高いし、それが頭に飛んでしまうとたいへんことになるといった場合、先行して抗凝固薬の使用となるのでしょうか。

村崎 目で見えるサイズの血栓は必ず目で捉えられるかということ、その精度にはいろいろ疑問がありますし、エコーなら必ず見えるのかと言われると、見えにくい方もおられるかと思います。

なので、血栓がある、ないは、ないを証明するほうが難しいので科学的ではないかもしれませんが、ここはおそらくできているだろうと考えると、心筋梗塞の比較的急性期に大きい血栓症が起こることは非常にmiserableなことが起こってしまいますので、踏み込んで使っていかなざるをえないかと思っています。ただ、例えば男性やlow-EFなど、ある意味わかりやすい指標がないわけではありません。

池脇 ずっと血栓のリスクが高いというよりも、おそらく発症して数カ月、せいぜい半年ぐらいの間は、一応予防的な抗凝固薬を使うという考え方でよいでしょうか。

村崎 もし血栓があるのではないかと強く疑われる場合は、そうなると思

います。一応、ESCやACC/AHAガイドライン2013では急性心筋梗塞後のLV thrombusがある患者さんに対しては、少なくとも3~6カ月、もし出血のリスクが低ければ、無制限のビタミンK、anticoagulantの投与となっています。thrombusがあるか、ないかを見分けるのは難しいですが、抗トロンビン治療は心筋梗塞の二次予防にも非常に効果があるので出血リスクさえ低ければ使っていくのは悪くないのかもしれませんが。

池脇 質問に対しては、今までのデータではワルファリン以上の効果は期待できない。そして何より、今のところ保険適用外だということはきちんと覚えておく必要があるように思いました。ありがとうございました。

微小血管狭心症

国際医療福祉大学副大学院長

下川 宏明

(聞き手 池田志孝)

微小血管狭心症の診断、治療、予後についてご教示ください。

<広島県開業医>

池田 下川先生は微小血管狭心症の世界をリードしている研究者でいらっしゃると思います。その概念はいつ頃から出てきたものなのでしょうか。

下川 1970年代、80年代からですね、いわゆるSyndrome X、あるいはCardiac Syndrome Xと呼ばれていた病態が、実は冠微小血管の異常で生じているということがわかってきて、名前がmicrovascular angina（微小血管狭心症）と呼ばれるようになった経緯があります。

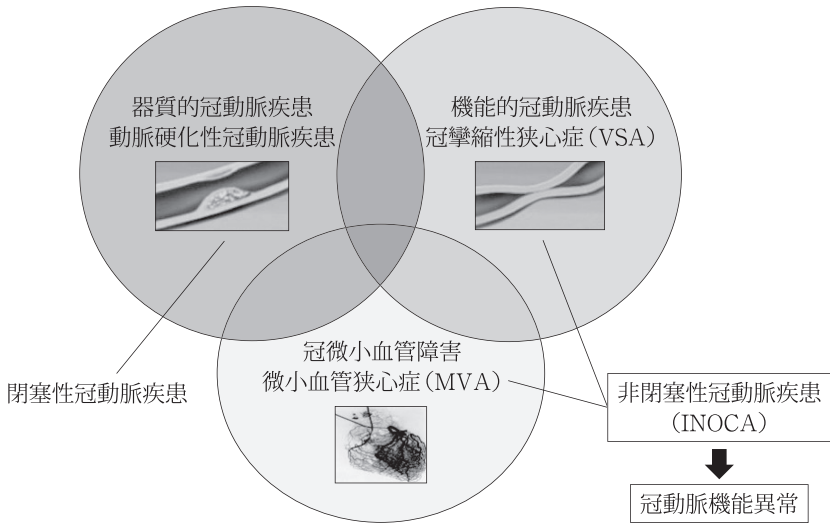
池田 以前は何かわからなかった状態のものが、だんだんわかってきたのですね。慢性冠症候群といいますと、太い動脈で閉塞性のものがいわれていますが、微小血管の障害も含めて今ほどのように分類されているのでしょうか。

下川 慢性冠症候群（chronic coro-

nary syndrome、CCS）は3つの機序で起こると考えられています。1つ目が太い冠動脈の狭窄、閉塞、2つ目が太い冠動脈の攣縮、スパズムです。3つ目が今回のテーマの冠微小循環障害です（図1）。

最近、この冠微小循環障害が非常に注目されてきているのには3つ理由があり、一つは2018年に報告され、イギリスで行われたORBITA研究です。これは左冠動脈前下行枝の狭窄をステントで治すという研究ですが、この研究でプラセボ群との間で運動時間の改善などに差が出なかったというのがあります。もう一つ、これが大きいのですが、ISCHEMIA試験といって2020年にNew England Journal of Medicine (NEJM) に報告されたもので、中等度から高度の冠動脈疾患を持っている方5,000人が世界で登録されて、半分に

図1 慢性冠症候群 (CCS) における心筋虚血の機序



(下川宏明 日本内科学会雑誌 108 : 1883-1889、2019)

ステントや冠動脈バイパス手術、残り半分は薬物による内科治療のみで5年間経過を追ったところ、両群の予後に差がなかったという衝撃的な結果が出ました。3番目が2021年に出た私どものCOVADIS研究です。COVADISとは、冠動脈の機能異常に興味がある世界の研究者が2012年に10名集まって始めた研究で、この結果を2021年に発表しました。従来、良性と思われていた微小血管狭心症の患者さんですが、きちんとした定義の患者さん686名をエントリーすると実は年率7.7%の心血管事故が起こっていたということがわか

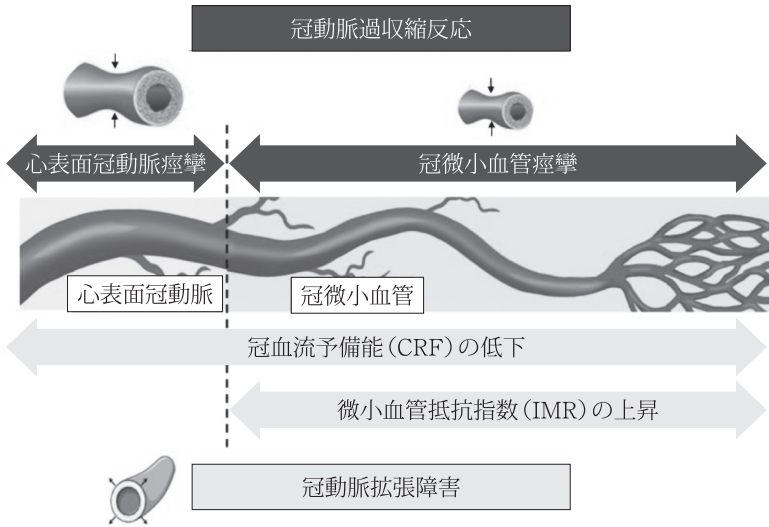
り、これが先ほどのISCHEMIA試験とほぼ同等のイベント発生率ということで非常に大きく注目されました。この3つが主な理由になります。

池田 なるほど。では、従来の概念ですと大きな血管に障害がない場合は、様子を見ましようかというぐらいだったのですね。

下川 それが冠動脈造影で正常に見える患者さんが決して良性ではないことがわかってきたのです。

デンマークのデータですが、今や胸痛を訴えて狭心症と診断される方の中で、冠動脈造影で有意な冠狭窄がない

図2 冠微小血管障害の主な病態



(Shimokawa H. *Coronary Vasomotion Abnormalities*. Springer, 2021)

女性の場合は約7割に、男性の場合も約4割がこの冠動脈の狭窄閉塞がないというタイプの狭心症、いわゆる非閉塞性冠動脈疾患が増えてきていることがわかってきています。

池田 例えば造影でも、あまり細かい血管は見えないと思うのですが、閉塞がない場合、どうしてその狭心症症状が出るのでしょうか。

下川 今、先生がおっしゃった冠動脈造影というのは、どんなに精度の良い冠動脈造影の器械でも、だいたい100ミクロン、0.1mmぐらいまでしか見えないです。実際には、それ以下の細

動脈が、冠動脈の循環を規定しているという、非常に重要な事実があります。ここに異常が起きますと、心筋虚血が起きて、患者さんは痛みを感じるのです。その起り方には、冠動脈が、拡張が十分できないという拡張不全のタイプと、それから冠動脈の収縮が亢進しているという収縮能亢進の2つがありますが、同じ患者さんでこの両方の異常を持っている方もいて、そのへんが最近の診断技術で非常に細かいところまでわかるようになってきました(図2)。

池田 いわゆる血管の反応性の異常

というのが根本にあるということなのですね。

下川 はい。

池田 そういったことも含めて、この診断がかなり難しいのではないかと思います。実際にはどのように診断されるのでしょうか。

下川 診断はもちろん病歴が大事になりまして、次に冠動脈造影をします。冠動脈造影でほぼ正常なnormal coronaryの患者さんがこの痛みや胸痛を訴えている場合、さらに診断を進めていくのですが、私どもCOVADISという研究グループが国際的なcriteriaを提唱して、これが今、広く用いられるようになってきているのですが、大きく4つが重要になります。1つが狭心症を示唆するような症状です。明らかに心電図変化などで虚血性の変化があるというのが2番目、3番目が冠動脈造影をして有意な冠動脈の狭窄閉塞がない場合。4番目が、冠動脈の機能異常検査というのをを行うのですが、1つはcoronary flow reserve (CFR)という、冠動脈の拡張能が低下している場合、それから2番目が微小冠動脈の攣縮が起こる場合、それから3番目がIMR (index of microcirculatory resistance) といひまして、冠動脈の血管抵抗が上がっている場合。4番目がTIMI flowといって、冠動脈造影したときの造影剤の流れが遅い場合、この4つの条件のうちどれかがあれば微小

血管狭心症という診断ができるとなっています(表)。

池田 難しい検査のように感じるのですが、具体的には、冠動脈造影のカテーテルを使って検査していくのでしょうか。

下川 心臓カテーテル検査の際に冠動脈造影のカテーテルだけではなく、さらに冠動脈の中に細い圧・温度センサー付きのガイドワイヤを入れて、今お話ししたようなことが非常に詳細にわかる時代になってきています。昨年からは日本冠微小循環障害研究会(J-CMD)というのを立ち上げて活動していて(図3)、そのホームページで紹介していますが、全国で現在73施設でこの検査ができるようになってきています。

池田 心配な患者さんがいらっしゃる医師がホームページを見て紹介状を書くということなのですか。

下川 その病院で紹介していただければ検査ができます。

池田 疑いとしては、COVADISの国際診断基準ですね。そのうち3つですか。4番目の冠微小血管機能障害の証明は先生方のところでやっていただけるのですね。

下川 そうですね。その73施設からも、どんどん増えていますので、そのうち100を超えて200になるでしょう。

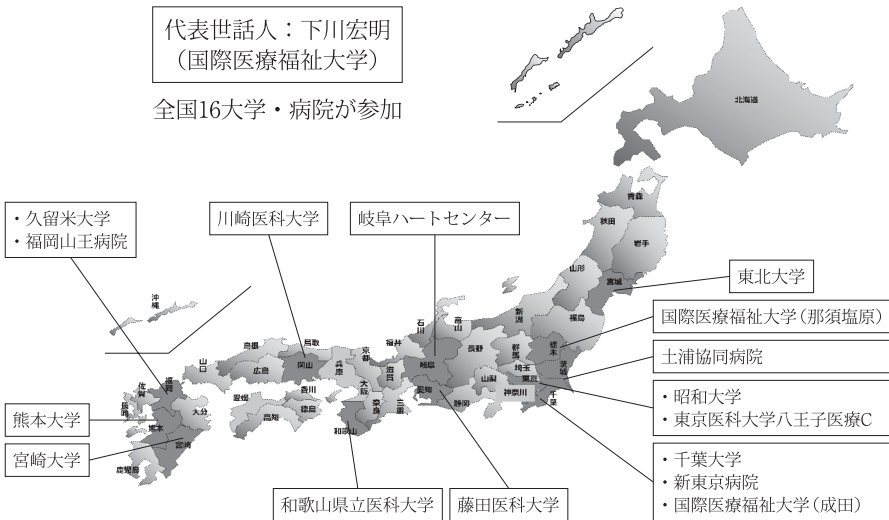
池田 それは本当に頼もしい。いわゆる検査を受けられる方などが地方で

表 微小血管狭心症の国際診断基準 (COVADIS)

1. 心筋虚血による症状を有する
 - a. 労作性かつ／もしくは安静時胸痛
 - b. その他の症状 (息切れなど)
 2. 閉塞性冠動脈疾患のないこと (50%狭窄以下もしくはFFR 0.8以上)
 - a. 冠動脈CTで確認
 - b. 侵襲的冠動脈造影
 3. 心筋虚血の証明
 - a. 胸痛発作時の虚血性心電図変化
 - b. 心筋血流の異常および壁運動異常を伴う負荷による胸部症状
もしくは虚血性心電図変化の誘発
4. 冠微小血管機能障害の証明
 - a. CFRの低下
 - b. 冠微小血管攣縮 (アセチルコリン負荷で誘発)
 - c. IMRの異常
 - d. Slow flow現象 (TIMI frame count > 25など)

(Ong P, Shimokawa H, et al. *Int J Cardiol*, 250: 16-20, 2018.)

図3 日本冠微小循環障害研究会 (J-CMD) (日本心臓財団後援)



も増えてきますよね。

下川 そうですね。まずは正しい診断をつけるのが、非常に重要な第一歩になります。長年診断がつかずに苦しんでおられる患者さんを、私もたくさん診てきましたが、診断がついたというだけで、自分の病気は本当の狭心症だったということまで涙を流して喜ばれたということも、たくさん経験しています。

池田 ずいぶん長いこと悩まれていたのが、少し安心できるということなんだと思います。やはり気になるのは治療になるのですが、どういったステップで治療されていくのでしょうか。

下川 これは問診が非常に重要になりまして、安静時に胸痛発作が起こる方と、それから運動時に胸痛発作が起こる方と、両方の時に胸痛発作が起こる方とで分けて考える必要があります。安静時に胸痛発作が起こる場合は、冠微小血管の収縮が亢進していることが強く疑われますので、検査をした後でそれを確認し、カルシウム拮抗薬が第一選択薬になってきます。これに対して運動時にしか起こらない方の場合は、細い冠動脈が心筋の酸素需要を満たすほどは十分拡張できていないことを指しますので、この場合には心筋の酸素消費量を落とすということからβブロッカーをカルシウム拮抗薬と同時に投

与することになります。これで様子をみますと、半数以上の方が症状が良くなってこられます。しかし、まだ十分ではないという場合は、まず炎症を取るようなスタチン、そしてACE阻害薬ですね。ACE阻害薬が比較的この病態には有効です。あるいはβブロッカーでは足りない場合には、heart rateを落とすようなイバブラジンなどを段階的に臨床の経過をみながら追加していくことになります。

池田 患者さんの日常生活で何か注意点はありますか。

下川 はい。最も強調したいのが禁煙です。タバコは冠微小循環にも非常に悪い影響があり、太い冠動脈のスパズムにも悪さをしているのですが、細い冠動脈にも非常に悪さをしているというデータがあるので、タバコを吸っている方はやめていただくことが非常に大事になってきます。あとは一般的ですが、心身のストレスもかなり冠微小循環には影響しますので、そういったものも気をつけていただければと思います。

池田 きちんと診断をつけていただければストレスは減るでしょうし、禁煙のきっかけにもなるかと思います。

下川 おっしゃるとおりですね。

池田 どうもありがとうございました。

ポルフィリン症

島根県済生会江津総合病院名誉院長／芝浦スリーワンクリニック

堀江 裕

(聞き手 池脇克則)

ポルフィリン症についてご教示ください。

1. 一般開業医が疑うべきポルフィリン症患者像について
2. ポルフィリン症を疑ったときの必要検査
3. 専門医に紹介するタイミング

<東京都勤務医・島根県勤務医>

池脇 ほとんどの先生方はポルフィリン症を診た経験はないのではないかと思います。今回はご専門の堀江先生に来ていただきましたのでポルフィリン症を疑うときについてお話しいただき、一人でも多くのポルフィリン症を診断・治療へと結び付けたいと思っていますので、よろしくをお願いします。

幾つか具体的な質問をいただいておりますが、まずはポルフィリン症に関して基本的なところから教えてください。

堀江 ポルフィリン症というのは、胃や肝臓、あるいは消化器の病気ということとは離れまして、非常に多くの臓器にまたがる遺伝性の代謝疾患であることが特徴です。ヘモグロビン、チトクロム、カタラーゼ、ミオグロビン

など人間のからだには呼吸酵素がいろいろあるのですが、8つある代謝酵素に対応して病気が存在するということが基本です(表1)。ポルフィリン症は肝性のポルフィリン症と骨髄性のポルフィリン症に大きく分かれていますが、この2つのポルフィリン症は非常に病像が異なっていて、なかなか理解しにくい病気だと思います。肝性のポルフィリン症というのは腹痛、背中の痛みや便秘など消化器症状が主に起こってきて、痛みを繰り返して救急病院受診を繰り返しますが、これはお腹の病気じゃないなどと言われて、精神科に行ってみたり、婦人科に行ってみたりと診断が難しいのです。もう一つは、骨髄性のポルフィリン症という日光過

表1 ポルフィリン-ヘムの生合成系

酵素(略語)	中間体	ポルフィリン症(略称)
ALA合成酵素(ALAS)	グリシン+サクシニエル-CoA ↓ δ-アミノレブリン酸(ALA)	X染色体プロトポルフィリン症(X-EPP)
ALA脱水酵素(ALAD)	↓ ポルホピリノーゲン(PBG)	ALA脱水酵素欠損性ポルフィリン症(ADP)
ヒドロキシメチルピラン合成酵素(HMBS)	↓ [ヒドロキシメチルピラン]	急性間欠性ポルフィリン症(AIP)
ウロポルフィリノーゲンⅢ合成酵素(UROS)	↓ ウロポルフィリノーゲンⅢ	先天性ポルフィリン症(CEP) ※
ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素(UROD)	↓ ウロポルフィリノーゲンⅢ	肝骨髄ポルフィリン症(HEP) ※ 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)
コプロポルフィリノーゲン酸化酵素(CPO)	↓ コプロポルフィリノーゲンⅢ	遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)
プロトポルフィリノーゲン酸化酵素(PPO)	↓ プロトポルフィリノーゲンⅨ	異型ポルフィリン症(VP)
フェロケラターゼ(FeC)	+Fe ↓ プロトポルフィリンⅨ(PP) ヘム	骨髄性プロトポルフィリン症(EPP) ※

※幼小児期発症ポルフィリン症

堀江裕、近藤雅雄「骨髄性プロトポルフィリン症」
『別冊新領域別症候群シリーズNo.21血液症候群(第2版)』日本臨牀社、2013年

敏症があって、海水浴も山にも行けない、そういう患者さんが小学生、中学生頃から出てきます。日光過敏症が酷くなりますと肝機能異常をきたし肝臓にポルフィリン症が溜まり、急性の肝臓病を起こして亡くなるということがあります。この2つが非常に理解を妨げていて、なかなかとっつきにくい疾患ではないかと思えます。

池脇 確かに腹痛といったら非常に一般的な訴えですし、日光過敏症も比較的よくみられて、非特異的な症状からポルフィリン症に持っていくというのは難しそうな気がします。

堀江 そうですね。

池脇 肝性と骨髄性のほかにも急性と皮膚型という分け方があるのですか(表2)。

堀江 はい。さっき話したのは、大きく臓器的には肝臓と骨髄だということ、もう一つは、肝性ポルフィリン症でも異型ポルフィリン症や遺伝性コプロポルフィリン症など日光過敏症と一緒に伴っている病気もあるので、それは大きく肝性ポルフィリン症に入ります。それから今、日本で一番多い骨髄性のプロトポルフィリン症と、全く急性症状がなくて遺伝性がない晩発性皮膚ポルフィリン症、中年の男性に起こってくるアルコールやC型肝炎が合併するような病気もあるので、そういう分類の仕方が理解をしやすいように思います。

池脇 晩発性皮膚ポルフィリン症は、遺伝性がないとのことですが、私がみた範囲では、ポルフィリン症というのは、常染色体優性だったり、劣性だったり基本的には遺伝性疾患で誰か一人見つけると、それがきっかけで家系内で見つかる、診断に関しては優位な点もあります。そうではないのもあるのです。遺伝だけではなくてプラスアルファで発症するかどうかという要因もあるのでしょうか。

堀江 そうですね。ですが、単発のポルフィリン症というのもありますし、特に骨髄性の場合、まだ診断の範疇がはっきりしない骨髄性プロトポルフィリン症というのが外来では多く、日本では7～8割は骨髄性プロトポルフィリン症です。それから晩発性皮膚

表2 ポルフィリン症の臨床分類

-
- A. 神経性ポルフィリン症例
 - 1. ADP欠損ポルフィリン症
 - 2. 急性間欠性ポルフィリン症
 - B. 神経皮膚ポルフィリン症
 - 1. 異型ポルフィリン症
 - 2. 遺伝性コプロポルフィリン症
 - C. 皮膚型ポルフィリン症
 - 1. 晩発性皮膚ポルフィリン症
 - 2. 先天性ポルフィリン症
 - 3. 骨髄性プロトポルフィリン症
 - 4. 肝骨髄ポルフィリン症
 - 5. X染色体関連プロトポルフィリン症
-

堀江裕、近藤雅雄

「骨髄性プロトポルフィリン症」
『別冊新領域別症候群シリーズNo.21血液症候群（第2版）』日本臨牀社、2013年

（表2）ポルフィリン症は7～8割がC型肝炎を合併していますが、ご存じのようにC型肝炎はいい治療法ができたので最近では減少し、外来で診ることは少ないですね。ですから、そういう病気の変遷というのがありますね。

池脇 質問に行く前に、確認ですが、ポルフィリン症には9種類あるといっても、全部頭に入れるのはたいへんだと思います。骨髄性プロトポルフィリン症と、急性の間欠性ポルフィリン症がいわゆる代表的なポルフィリン症なのです。

堀江 はい、それが代表です。

池脇 ポルフィリン症の頻度はどのくらいなのでしょう。

堀江 私は肝臓学会にこの演題を出したことがあります、日本ではキャリアも含めると骨髄性と肝性ポルフィリン症を合わせておよそ数千人であると考えています。10万人にだいたい1家系から数家系といわれますが、日本でだいたい数千人から1万人前後だと思います。ただ、症状を発症しない無症候性は、まだ隠れていると思います。私は東京の芝浦スリーワンクリニックで毎月1回（第4金曜日）外来診察していますが、どんどん来られますね。

池脇 いわゆる難病指定されている方の数字に比べると、今先生がおっしゃった数千人というのは圧倒的に多いですね。ですから、隠れている診断されていないポルフィリン症がけっこう多いということなのですね。一般の医師がポルフィリン症を疑うべき、自覚症状、他覚症状にはどのようなものがあるのでしょうか。

堀江 救急外来などで何回も繰り返す腹痛、特に若年の20～30代の女性で、これは病的興奮じゃないか、精神科の病気じゃないかと疑うような痛みの方が繰り返して受診されます。家族歴が非常に大事で、よく聞いてみると「私のお母さんも」とかいわれます。それから急性の肝性ポルフィリン症というのは、女性ホルモンと非常に関係するといわれていて、50歳を過ぎるとほと

んど症状がなくなってしまいます。ですから、母親や祖母が若いときに同じような症状を持っていれば、ポルフィリン症を疑うことになります。50代を過ぎて生理が終わってからはほとんど症状から消えてしまうという、そういう病気ですね。

池脇 腹痛をきっかけにした疑いのほかに、もう一つの日光過敏症はどのように疑うのですか。

堀江 日光過敏症の場合は、小学生ぐらいから発症します。日光過敏症は、正常値が非常に幅広くて、普通の正常値はだいたい100以下ぐらいですが、200とか300、あるいは3,000とか4,000、5,000など、初めて疑った初診時でも、そのぐらい幅が広いのです。ですから日光過敏症で海や山に行くときや学校の体育についていけない、そういう患者さんは、ポルフィリン症を疑って検査することが大事だと思います。

池脇 そうすると腹痛にしても日光過敏症にしても比較的若く、最初にみるのは小児科医が多いですね。

堀江 そうですね。

診断について一つ大事なことは、肝性ポルフィリン症は、尿検査で、だいたい診断がつきます。骨髄性のプロトポルフィリン症の場合は尿に溶けず、便か赤血球でしか測れませんので、肝性と骨髄性では測定する対象が違います。肝性ポルフィリン症は尿を、骨髄性プロトポルフィリン症は赤血球を測

ると十分です。それがダブっている症例はほとんどありませんので、そのように分けて診断をすれば非常に簡単だと思います。

池脇 2番目の質問にも関連して具体的には赤血球と尿に蓄積しているポルフィリンは、いろいろな種類があって、それを測定するということですね。

堀江 はい。非常に残念なことに、コマーシャル・ベースでは、ポルフィリン症の尿や便や赤血球を測定する機関がどんどんなくなっています。なぜかという、そういう患者さんの頻度が少ないものですから採算がとれないということで、どんどん打ち切られています。実際コロナ禍で、ポルフィリンノーゲンやデルタアミノレブリン酸という一番大事な部分の測定が検査会社では測定不可能であるという時代になっています。非常に憂う事態で、ポルフィリン症を疑って検査に出す人がいないと、だんだん淘汰されて検査ができなくなります。実際に便ではなかなか測りにくいという時代です。

池脇 検査しないことには、なかなか確定までいかないですよ。

堀江 今は尿を検査室に持っていくので医師が見る機会がないのです。私は研修医のときに畜尿してある黒褐色の尿を見てポルフィリン症を疑って、第一例を見つけたのですが、今は畜尿もほとんど看護師さんなどで検査をまとめていて、医師がそれを疑う機会が

失われています。検査は非常に進歩しましたが、そういう抜け穴といえますか、隘路があると思います。

池脇 尿に関して具体的な質問なのですが、これは肉眼で色調がおかしいとわかるのか、あるいは紫外線のランプを当てることによってわかるのか、どちらなのでしょう。

堀江 先天性のポルフィリン症という尿がたくさん出るのは紫外線やLEDランプですぐわかりますが、普通は肝臓のビリルビン尿と似たような濃い尿ですから有機溶媒で抽出して紫外線を当てないとわかりません。ですから、このポルフィリン症の尿は前駆体のポルフィリンノーゲンやデルタアミノレブリン酸を置いておくと酸化されてポルフィリン体になり色が出てきます。尿を採って1～2時間くらい冷蔵庫に置いておくと色が濃くなっていくという特徴があります。ですから出たばかりの尿は無色透明の尿が出ることもあるので、畜尿をして置いておいた尿を見るとというのが大事です。

池脇 最後にちょっとこれはおかしいなと思って、でもご自身で診断は難しく、堀江先生のような専門医に紹介をする場合、東京の芝浦スリーワンクリニックと島根県済生会江津総合病院にいらっしゃるので、東京、島根はカバーできるのですが、全国はどうやってカバーするのでしょうか。

堀江 済生会病院は、全国に病院が

あり、東京、大阪、広島、新潟など全国の何カ所かで数年間研究費をもらって、平成25年頃からポルフィリン症を診られる医師の育成を図ってきました。それともう一つは、患者さんのポルフィリン症「友の会」というのがあり、それを調べていただくと、皮膚も肝臓も診ていただける医師のリストアップがあるので、友の会というのを活用していただくと診断が早くつくのではないかと思っています。

池脇 潜在しているポルフィリン症の患者さんが一人でも多く診断されるといいですね。

堀江 そうですね。今日のお話が少しでもお役に立つと思います。

池脇 ありがとうございました。

文献

堀江裕、近藤雅雄：日本臨床：ポルフィリン代謝異常・骨髄性ポルフィリン症：461-465：2015（3）

慢性咳嗽の鑑別診断の進め方

東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科教授

松瀬 厚人

(聞き手 池脇克則)

慢性咳嗽と咳喘息の鑑別方法と治療についてご教示ください。

<滋賀県開業医>

池脇 慢性咳嗽と咳喘息の鑑別の方法・治療についての質問ですが、咳喘息は慢性咳嗽の中の一つなので、基本的には慢性咳嗽の鑑別の進め方、そしてそれぞれの治療ということでお話いただきます。まず、慢性咳嗽の定義というのはあるのでしょうか。

松瀬 咳嗽を診るときに、一番大事な命に関わるような大きなものがないかを確認するためにレントゲンを撮ったり聴診をしたりします。そこで簡単に原因がわかるものは、広義の慢性咳嗽としてそれほど難しくないのですが、難しいのは簡単な普通の検査では原因がわからない狭義の慢性咳嗽というものがあります。それを咳嗽の持続期間で分けて、3週間を急性、3～8週間を遷延性、8週間以上を慢性と分類し、それぞれの代表的な疾患を考えて鑑別をしていくという流れになり

ます。

池脇 咳嗽が持続すればするほど、当初は感染がメインだったものが、感染以外のものが増えてくる。中でも質問にある咳喘息は、慢性の咳嗽の中で一番多いと聞きましたが、そうなのですか。

松瀬 そうですね。成人の狭義の簡単に検査しただけではわからない慢性咳嗽の中で、一番頻度が高いのは咳喘息と世界中でいわれています。

池脇 そういう意味では、レントゲン検査をしてもこれといった異常がないけれども長く続いているという時には、やはりこの咳喘息を常に念頭に置いておかないといけないのですね。慢性咳嗽の定義は8週間以上とのことですが、どのような疾患がそこにあるのでしょうか。

松瀬 最も頻度が高い慢性咳嗽は、

今お話しした、咳喘息といわれています。なかなか定義や調査する地域などいろいろな問題があって難しいのですが、一般的にわが国では咳喘息、アトピー咳嗽、胃食道逆流症が多いといわれています。

池脇 まず咳喘息ですが、喘息の前段階のような理解でよいのでしょうか。

松瀬 これも難しいのですが、喘息の咳というのは一筋縄ではいかないと考えられています。一つは先生がおっしゃったように、まだ炎症の軽い、喘息のなり始めのようなものも、おそらく咳喘息に入ってくるだろうと思われています。それ以外にゼーゼーいわないぐらいのちょっとした収縮ですごく咳が出やすくなる咳喘息というのがありと思われています。最近話題になっているのは、いわゆる喘息のような炎症や収縮がなくてもそもそも咳の出やすいタイプがあって、ここが非常に難治性とされています。このように咳喘息と一言で言ってもいろいろな咳の出方があるので、鑑別もなかなか難しいですね。

池脇 でも喘息ではないので、いわゆるゼーゼー、ヒューヒュー呼吸困難という状況ではないですね。

松瀬 そうですね。

池脇 咳がメインなのですか。

松瀬 はい、咳が非常に強いです。

池脇 この咳はあまり痰の絡まないような咳なのですね。

松瀬 中には絡む方もいますが、いわゆる空咳が圧倒的に多いのが特徴です。

池脇 咳の場合は、問診の話になるかもしれませんが、一日のうちの時間帯、症状が出やすいきっかけなどに特徴があるのでしょうか。

松瀬 いわゆる喘息と基本的には同じで、日中よりは夜間、夜間の中でも深夜から明け方にかけて出やすい、あるいは喘息の発作を起こすような冷たい空気やタバコの強い匂いなどが引き金になって咳が出やすいといわれています。

池脇 イメージとしては、すごく刺激に過敏になっていったん始まるとそれが悪循環で咳が続くという、そういう印象を受けました。

松瀬 やはり喘息ですので、非常に過敏な状態があるのは間違いないですね。

池脇 アトピー咳嗽はある意味、咳喘息と似たような咳のイメージを持っているのですが、どうでしょうか。

松瀬 アトピー咳嗽は、喘息とは違って、例えば過敏性の試験をしても、全然過敏ではないし、収縮を解除するような気管支拡張薬を使っても咳は和らがない、いわゆる抗ヒスタミン薬で止まる咳嗽といわれています。

池脇 治療については、効く薬が少し違うということですが、アトピー咳嗽もどちらかというと呼吸困難、ゼー

ぜーはしないけれども、空咳があり、それが起こりやすい時間帯は咳喘息と似ている感じがしますが、どうでしょうか。

松瀬 そうですね。一見症状だけでは、鑑別するのは難しいと思います。

池脇 そうすると慢性咳嗽の方が咳喘息かアトピー咳嗽か、と来ることはあるのですよね。先生方は専門的な検査等で鑑別できるかもしれませんが、そういうものがないような状況では、アトピー咳嗽と咳喘息、どのように鑑別していくのでしょうか。

松瀬 やはり頻度の高いものを想定した検査に基づかない、いわゆる治療的診断、診断的治療ですね。例えば気管支拡張薬というのは全く咳止めではないのですが、咳喘息の平滑筋の収縮による咳に効く。気管支拡張薬が効けば咳喘息ですし、効かなかったらアトピー咳嗽という診断的治療を行います。これは非常に咳で困っている人に対して試しにやってみて、また来てくださいというのはなかなか難しいので、現実的には今だと吸入のステロイドと気管支拡張薬の合剤で喘息の治療をすることが多いわけですが、それに対する治療の反応性をみるのが一番現実的かなと思います。

池脇 確かに患者さんにこっちが効いたら咳喘息、効かなかったらアトピー咳嗽、というのも、ちょっと申し訳ないですね。

松瀬 そうですね。

池脇 ただ、吸入ステロイドが入ってしまうと、一応両方ともに効くのですよね。

松瀬 はい。ですから、吸入ステロイドを入れて止まったところで、漫然と続けるのではなく、例えば少し減量したりして、ぶり返した時に気管支拡張薬を使ってくださいという感じで処方すると、気管支拡張薬に対する反応性も見られるし、治療もできるのでいいかと思います。

池脇 吸入ステロイドを入れるところでちょっと引かなかったのは、咳喘息は3割ぐらいが喘息に移行するけれども、アトピー咳嗽は、そういう移行性がないので、比較的短期間でもないのですが、治療は終結できます。その予後というのでしょうか。そこの違いをどういうふうに反映するのかと思ったのですが、最初は吸入ステロイドを入れておいて、その後そういうことで鑑別するということですね。

松瀬 やはりどこかで気管支拡張薬に対する反応性を見ていただくのが必要かと思います。

池脇 慢性咳嗽の原因として胃食道逆流症も多いとのことですが、これは何かしら患者さんの自覚・他覚症状で、鑑別できるのでしょうか。

松瀬 いわゆる肥満体形で典型的な胸焼け症状があるようなものは、食後の胸焼けとともに咳が出るから簡単な

のですが、実は日本人はあまりそれほど強いのがなくて、食後というよりも長く会話をした時に、しかも日中横隔膜が動いて少し逆流が起きて咳が出やすくなる、咳喘息にも非常に合併しやすいといわれています。咳喘息で治療したのに、例えば昼間の会話中の咳が残る、なんていう時には、合併があるかもしれないと考えて胃食道逆流症の治療をするという場合もあります。そういう時には、例えばPPIなどを使って治療することになりますね。

池脇 実は今回の質問は、慢性咳嗽の前に難治性と付いていました。慢性だから難治性なのではないかと思ったのですが、難治性の慢性咳嗽という言葉があるのでしょうか。

松瀬 そうですね。まだまだ一般的ではないのかもしれませんが、全く原因がわからない原因不明の慢性咳嗽と、ある程度原因がわかる、例えば咳喘息による慢性咳嗽とわかっているけど咳喘息の治療を思いっきりやっても治らない難治性の慢性咳嗽というのがあって、そういう言い方をすることもあります。

池脇 疾患の多少のスペクトラムがあって、その中には、効くはずの薬がなかなか効かない、そういう患者さんもいらっしゃるという理解ですか。

松瀬 先ほどお話ししたように複数の原因があったり、そもそも咳喘息にも軽症と重症がありますので、重症に

なってくると普通の治療ではなかなかうまくいかないこともあります。最初にお話ししたように咳喘息の咳にもいろいろなタイプがあるので、普通の喘息の治療だけでは止まらない咳が咳喘息である場合もあるのですね。

池脇 非専門医が難治性の患者さんを治療することはないと思いますが、専門医に來られる方に対しての治療というのはあるのでしょうか。

松瀬 今までは対症的に中枢性の鎮咳薬といわれる、例えば麻薬性のコデインぐらいしかなかったのですが、実は昨年初めて気道の上皮の間にある咳の受容体に作用するATP受容体拮抗薬というのが出てきました。治験レベルでは10年以上咳の続く人に、プラセボに対し有意に咳嗽を改善できたというデータが出ていますので、難しい難治性の咳には非常にいい情報の一つかと思えます。ただ副作用があって、咳の受容体は、味覚と同じような感覚なので味の異常がどうしても出てしまいます。そういうのが出ると続けにくいことはあるのですが、今まで咳止めでこれぞというものがなかったの、たいへん期待されている薬になります。

池脇 そうですか。新しい情報も含めて慢性咳嗽の臨床実地に即した情報提供をいただきました。ありがとうございました。

異状死の扱い

仁邦法律事務所弁護士

桑原博道

(聞き手 池田志孝)

外因による障害の続発症あるいは後遺障害による死亡は、病死ではなく異状死に該当するというガイドラインの文言があります。

90代後半の施設入居者で経口摂取が進まなくなった場合、そのまま看取りという方針だった方が施設内で転落して恥骨坐骨骨折を生じました。ギャッジアップ不能で衰弱進行し死亡した場合の検案書は、直接死因が恥骨坐骨骨折、要因は転落でよいのでしょうか。その際、転落が周囲による故意の事故ではないと思われても、昨今の施設職員による入居者虐待等の報道もあるために、事故以後の経過に異常がないとしても警察による検視は必須なのでしょうか。

<山口県勤務医>

池田 桑原先生、異状死について質問です。質問によると、外因による障害の続発性あるいは後遺障害による死亡は病死ではなく異状死、異常な状態の死に該当するという文言がガイドラインにあるそうです。これですと、例えば老人が転倒して、その後亡くなったらすべてが異状死になってしまいますが、厚生労働省のものも含めて異状死というのはどういう状態を表すものなのでしょうか。

桑原 こちらのガイドラインというのは、日本法医学会がかつて出してい

たガイドラインで、コンセンサスがあるかというところでもないのです。厚生労働省がどう考えているかということが大事だと思うのですが、厚生労働省の通知では、まず死体の外表面に異常があるかどうか、それから外表面に異常がなくても死体が発見されるに至った経緯（いきさつ）や発見場所や状況などを総合的に判断して異常かどうか考えましょう、ということになっています。

池田 つまり、ガイドラインは日本法医学会が作ったものと、厚生労働省

の通達と2つあるということなのですね。

桑原 そうですね。ただし、時期的には厚生労働省のものは2019年に、日本法医学会のものは1994年に出ているので、やはりここは厚生労働省のほう为主な見解と考えてよいかと思います。

池田 ずいぶん時間的にギャップがあるのですね。では、やはり法律家も厚生労働省の通知をもとに判断されているのですね。

桑原 そうですね、我々医療弁護士はそのようにしていると思います。

池田 異状死かどうかは経緯も含めて総合的に判断するということですが、誰が判断するのでしょうか。

桑原 これは医師が判断します。

池田 では今回の質問では、この施設に所属する医師が判断するということですね。

桑原 そうですね。

池田 質問の後半部分にもありますが、その場合、入居者虐待の報道もあるので、事故以後の経過に異常がないとしても、警察による検証が必要なののでしょうか。言い方が悪いですが高齢者ですから転倒をきっかけに亡くなってしまう可能性は他の年代に比べて高いと思いますが、すべてについて所属医師は、虐待等を調べなければならぬのでしょうか。

桑原 先ほどの厚生労働省の通知からすると、そうではないと思います。

先ほど申し上げましたとおり経緯というものも考慮の要素になりますので、経緯から異常と言えるかどうか、例えば、もともとこの患者さんが転落してしまうもおかしくないような状況だった、ということなら実際に転落したとしても異常にはならないと思います。一方で、まさかこの人が転落するなんておかしいよね、ということになると、もしかしたら虐待ということもあるかもしれないので、その可能性が少しでもあるのであれば届け出をしよう、という話になると思います。

池田 経緯が大切なのです。では医師がこれは異状死かなと判断した場合はどこに届けるのでしょうか。

桑原 所轄の警察署です。

池田 警察に届けるのです。そして、警察と主治医が話をすると思うのですが、なぜこれを異状死と判断したのかなどを聞かれるのでしょうか。

桑原 一般的な運用としては、なぜ届け出たのかまでは聞かれていないと思います。届け出がなされたという結論、それ自体をもって警察署はさて次はどうしようかということを考えるのではないかと思います。

池田 なるほど。その医師の判断の責任が問われすぎると、今度は逆に届け出をしなくなるようなことを危惧されますね。

桑原 そうですね。異状死として届け出るかどうかは、死体を検案して外

表に異常がある、あるいは何らかの異常があると判断してから24時間以内に決めなければいけませんので、24時間以内の判断というものについてあまり責任を問われては、たまらないと思います。

池田 24時間以内に、早く決めないといけないということで、かなりプレッシャーになってしまうと思うのですが、届け出をすると今度は検死が行われるということですが、この検死というのは誰が行うのでしょうか。

桑原 検死は警察署で対応することになります。

池田 では医師は、報告したらそれで終わりになるのでしょうか。

桑原 はい、そうですね。

池田 解剖、あるいは最近はAutopsy imaging、Aiというのが行われていますが、このどちらかをやる、やらないという判断はどなたがするのでしょうか。

桑原 検死の結果として、そこまでやろうという警察署の判断になれば、司法解剖も行われます。ただ、それは異状死という届け出があった場合になってきますので、その届け出は必要ないと医師が判断した場合に、だけれども何もしないというもおかしいだろう、やはり調べてみよう、ご家族の了解を得て病理解剖をすることもあると思います。ご家族の了解も得られないけれども異状死として届け出るのも

おかしい、そういった場合に先生がおっしゃったようなAiをして画像判断をすることもあるかと思います。

池田 では、どちらかというAiをやるのは医療側になるのでしょうか。

桑原 そうですね。医療側で自主的にやることになります。

池田 では、患者家族がやってくれというような話を最近よくテレビ等で見ますが、逆なののでしょうか。

桑原 そうですね。患者家族が希望するのは、例えば病理解剖はいいけれども、ほかの医療機関でやってほしいとか、そういうことを言うてくることは時にありますが、Aiについては患者家族もまだご存じないので、どちらかという病理解剖の了解が得られないときなどに、医療機関のほうで行っていくことになるかと思います。

池田 では医療機関が行うAiというのは、ある意味自主防衛的な感じもあるのでしょうか。

桑原 自主防衛の要素もあると思います。もちろん純粋に死因がわからないので調べたい、ということもあるかと思いますが。

池田 異状死として届け出があって検死をすることになって、家族が解剖に関して同意しないという可能性もあるのでしょうか。

桑原 同意しない可能性もあることはありますが、家族が同意しないときできないものでもありません。なので、

ときどきあるトラブルとしては医師が異状死であると判断して警察に届け出をして、警察のほうで司法解剖をしました。それが家族としては望んでなかった場合はなぜ届け出たんだ、と医師が責められてしまうこともあります。

池田 家族が解剖してほしいと言っても、警察の権限で解剖することもあるのですか。

桑原 あります。

池田 不思議な感じがしますね。

桑原 この制度は、家族や病院のためというよりも死因をしっかりと決めるための制度になっています。異状死の場合は何かそこに犯罪があるかもしれないといったことで警察に届け出るといって制度になっているので、家族の意思と離れてこういうことになってしまいうこともあります。

池田 逆に言いますと、所属する施設での異状死の報告はなかなか医師にとっては勇気のいることですね。

桑原 勇気がいらいますね。そういった意味で家族から責められてしまうこともありえますから。

池田 検死の結果、解剖もして、それでこれはおかしいのではないかとということになると、今度は施設や家族などを調べていくのでしょうか。

桑原 そうですね。事情聴取はされると思います。

池田 実際にどのくらいの数が異状

死として報告されていて、解剖に至るものがどれくらいかというデータはあるのでしょうか。

桑原 実際のデータとなると、すぐ思い浮かびませんが、私の肌感覚としては医療事故調査制度ができてからは、こういった届け出がなされる例は減ってきているように感じます。

池田 減っているのですか。

桑原 はい。

池田 それはいわゆる異状死として扱うよりも、医療事故として扱うという方向にきているということなのでしょうか。

桑原 そうですね。もともと医師法21条というものが死因の究明のために何かをして再発防止策を練るための医療安全の制度としては機能していないという批判があって、その代替としてできたのが医療事故調査制度です。なので、もともとは異状死として届け出ていたものの一部分というのは、医療事故調査制度の対象としましょう、ということと異状死を対象にしないということも実務上はけっこうあるのかと思います。

池田 医療事故調査制度というのは、警察機関とは別に独立されているので、どちらかという異状死として届けると警察に関するものとして、医療事故調査制度に届けると厚生労働省に関するものという考えなのでしょうか。

桑原 そうですね。厚生労働省とい

いますか、医療安全調査機構の側になってくることになります。理論的には一つの亡くなった死体について両者が重複することはありますが、実務上の運用としてはそのようなかたちになっていると思います。

池田 医療事故調査制度が始まって、いろいろなものが異状死として見つかって、両方が広がっているのかなと思っていましたが、医療サイドとしては異状死として届けるよりも、医療事故の調査に回したほうが科学的ですし、何かあっても医療過誤や医療事故で済ませられるのでしょうか。警察まで行ってしまうと、刑事処分のようなことが出てくるので、そちらに届けるよりは、医療事故調査制度のほうが、言い方は悪いですけど安全のような感じがしますよね。

桑原 そうですね。異状死に当たらないものを無理やり届け出る必要はないと思います。先生がおっしゃったとおり、医療事故調査制度によって、将来の事故防止にもつながっていくというたいへん重要な社会的な意味もありますので、むりやり異状死だと届け出

ることはせずに、むしろ前向きに医療事故調査制度というものを利用していくということも重要ではないかなと思います。

池田 日本法医学会のガイドライン1994年版と厚生労働省からの通知でかなり時間差がありますね。その時系列的なことと社会の変化というものが、ガイドラインと少しずれているのでしょうか。

桑原 そうですね。やはり、今は昔と少し違って、厚生労働省の公的な考え方もあるので、以前よりは安心して医療ができる状況になっているかと思っています。

池田 高齢者で、経緯に特に問題がなければ、あまり異状死と考えないで、組織内の軋轢を生むようなこともあまりしなくていいということでしょうね。

桑原 そうですね。届け出というのは軋轢を生むことになりますので、そういった点からも無理やり該当させて異状死として警察に届け出る必要はないと思います。

池田 どうもありがとうございました。

メルケル細胞がん

国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科医長

並川 健二郎

(聞き手 池田志孝)

メルケル細胞がんに対する抗PD-L1抗体療法についてご教示ください。

〈東京都勤務医〉

池田 メルケル細胞がんは希少がん
で一般の医師にはなじみがないかと思
いますので、細かくうかがいたいと思
います。メルケル細胞というのはどこ
にあって何をしているのでしょうか。

並川 メルケル細胞は皮膚にありま
す。皮膚は上から表皮、真皮、皮下組
織と分かれていますが、表皮の95%ぐら
いが角化細胞、ケラチノサイトで構成さ
れていて、残りの5%が色素細胞、メ
ラノサイトとランゲルハンス細胞とメ
ルケル細胞で構成されています。それ
ぞれ色素産生や免疫、知覚に関与して
いて、メルケル細胞は表皮にまれに存
在している知覚に関連する細胞になり
ます。

池田 では、知覚に携わるものなの
ですね。

並川 そうですね。

池田 細胞の密度としては、そんな

にたくさんいないものですか。

並川 少ないと思います。

池田 知覚に関係しているというこ
となので、これは神経細胞みみたいな性
質もあるのでしょうか。

並川 おっしゃるとおりで基本的
には、がん細胞の中では神経内分泌腫瘍
に分類されるものになります。神経内
分泌腫瘍は内臓などによくできますが、
皮膚原発の神経内分泌腫瘍の一つにな
ると思います。

池田 非常に珍しいタイプですね。

並川 そうだと思います。

池田 メルケル細胞はたぶん全身の
表皮にあるのですけれども、日光露出
部に、がんとしてできやすいとうかが
ったのですがどうですか。

並川 おっしゃるとおりです。

池田 どうして日光露出部にできや
すいのでしょうか。

並川 メルケル細胞のできる原因として、2つ挙げられていて、古くからいわれているのが、紫外線だと思えます。もう一つはメルケル細胞ポリオーマウイルスというウイルスの関与が最近指摘されるようになったのですが、古典的にはやはり紫外線に誘発されて生じるということになるので、露光部に多くなるのかと思います。

池田 今おっしゃったポリオーマウイルスに感染することによってメルケル細胞ががん化するという考えなのでしょう。

並川 おそらくそうですね。ウイルス関連の発がんの一つだと思います。

池田 それはまた珍しいですね。希少がんとされていますが、どのくらいの症例があるか、疫学的なことはわかっているのでしょうか。

並川 国内のデータはまだはっきりしたものがないのですが、欧米で白人の方ではだいたい10万人当たり、最近で0.7ぐらいです。全国がん登録が始まって数年経ちますので、日本のデータはこれから出てくると思うのですが、おそらく欧米の1/10か1/20ぐらいでかなり少ないと思います。

池田 彼らはやはり、皮膚の色が白いので日本人はメラニンのプロテクションによってさらに減ってくるということですね。

並川 そうだと思います。

池田 では、例えば100万人に1人

ぐらいのレベルですね。

並川 そうですね。そのレベルだと思います。

池田 希少がんなので、スタンダードな治療というのはパブリッシュされていないかと思うのですが、メルケル細胞がんとわかった場合、通常どのような対処がされるのでしょうか。

並川 基本的に限局しているかどうかです。皮膚にまだ留まっているのであれば、やはり手術かと思えます。1、2cmマージンで手術を行います。顔にできやすいので、なかなか1cmマージンを取れないこともあるのですが、基本的には完全切除を目指すのが第一かと思えます。それプラス放射線感受性がよいということ、やはり再発も多いので手術後に放射線を当てるというのがありますし、リンパ節転移が比較的多い腫瘍の一つですので、センチネルリンパ節生検も行われるというのが初期治療かと思えます。

池田 転移があったり、あまりに大きくて切除が難しいような場合は化学療法を行うのでしょうか。

並川 はい、そうですね。化学療法につきましては、以前はなかなかこれという治療がなくて、小細胞肺がんに準じてカルボプラチン・エトポシドの化学療法が行われたのですが、反応はするものの効果の持続が難点でした。2017年以降はアベルマブという免疫チェックポイント阻害薬が承認されたの

で、そちらを使うのが今は標準になっています。

池田 免疫チェックポイント阻害薬は、開発のときにダブルブラインドはなかなか難しいと思うのですが、どのようにされたのでしょうか。

並川 これは、シングルアームです。アベルマブ単群の前向き臨床試験になります。基本的にはPhase IIになるのですが、希少がんでは対照群を置くのが難しいので、あまりしっかりしたものは出てはいないのです。過去に出ている治療の成績より明らかによいところを判断して、有効性が客観的に認められて承認されたという経緯があります。

池田 コントロール群としては、ヒストリカルレコードのようなものですね。

並川 おっしゃるとおりだと思います。

池田 アベルマブを使った群と、ヒストリカルレコードはどのような差があるのでしょうか。

並川 奏効割合でいうと、アベルマブだとだいたい3~6割は出ている。それがファーストラインなのか、それとも化学療法後なのかというところで違ってくるかと思います。

池田 なるほど。メラノーマでも免疫チェックポイント阻害薬を使いますが、なかなか3~6割の奏効率は得られないことが多いのですが、やはりメ

ルケル細胞がんのときには、このぐら
いまでくるのですね。

並川 そうだと思います。ヒストリカルデータがわからないのですが、以前化学療法をやっていた感覚からすると抗がん剤の場合はだいたい反応していったん縮むのですが、2、3週ぐらいですぐにガツと大きくなってきてしまいます。やはり基本的に1カ月以上は持続していないと奏効という判断になりませんので、どれくらい持続したかということまで含めて評価すると、やはりこのアベルマブのような治療成績は出ていないかと思います。

池田 なるほど。やはり一見縮小するように見えて、またすぐ再発するというパターンが常識だったのですね。それに比べてやはりアベルマブを使うと3~6割の方たちは良い状態が続くということですが、いったん効いたアベルマブが効かなくなるような症例というのはけっこうあるのでしょうか。

並川 あるにはあると思います。ただ、免疫チェックポイント阻害薬は効かないという判断が難しいというか、腫瘍が一部大きくなってきたりしてもその大きくなってきたところだけ、例えば放射線を入れて叩くとかしていると、意外と長続きできることが経験上あります。それは、狙ってやっているというより、アベルマブからスイッチする薬がないというのが現状で、そこでやむをえず悪くなったところだけ放

射線を入れたり、場合によっては手術したりしていると、意外ともう2年経ったというようなことがあります。

池田 では、旧来の考え方ではなくて、まずアベルマブをやっておいて、それで効けばいいし、効かなければ場所によっては切除したり、放射線治療を加えたりと、そういう新しいやり方ですね。

並川 はい。

池田 今まで抗がん剤を入れておいて、それでどうなるかだけをみていましたが少し違う考えですね。

並川 そうですね。おっしゃるとおりで抗がん剤が効かなくなって、その後同じ抗がん剤をやってもそこから効き出すことはなかなかなかったのですが、免疫チェックポイント阻害薬の場合は、意外とそうでもないというか、すごく小さくなるわけではないけれど、長く悪くならないような方も中にはいるので、それはそれでベネフィットだと思っています。

池田 いわゆる共存するようなかたちですね。それらを大きく踏まえて、なかなか予後について判定しづらいと思うのですが、先生の肌感覚ではどうでしょうか。この免疫チェックポイント阻害薬の効果というのは、どの程度なのでしょう。

並川 肌感覚では、やはり長期生存や、腫瘍が縮小したりといった恩恵がある方は確実に増えていると思います。この免疫チェックポイント阻害薬が出たときは、メルケル細胞がんの増殖のスピードは非常に速いので、ちょっと間に合わないというか、抗PD-L1抗体だけだと効果発現の実力を発揮する前に腫瘍が悪くなってしまわないかという危惧がありました。しかし、いざ使ってみると、効く方は思ったより速やかに効くということがあるので、ベネフィットとしてはかなりあるのではないかと思います。

池田 どうもありがとうございます。

口腔内粘膜疹の局所療法

東京歯科大学市川総合病院歯科・口腔外科教授

野村 武史

(聞き手 池田志孝)

アフタ性口内炎や手足口病の粘膜疹の局所療法についてご教示ください。

<埼玉県開業医>

池田 粘膜疹の局所療法についての質問の前に整理しておきたいことがあります。例えば口腔粘膜の治療でまずよく使われるのが含嗽薬ですね。いわゆるうがい薬が、市販薬も含めて何種類も出ています。これはどのように使い分けをされているのでしょうか。

野村 うがい薬に関しては、いろいろな薬品や製品が販売されていると思いますが、一般的に私たち歯科医師は大きく殺菌性のうがい薬と抗炎症作用のうがい薬に分けて考えています。例えば市販で売られているリステリンやモンダミン、あるいはポビドンヨードや塩化ベンザルコニウムといった一般的なうがい薬は、殺菌性と呼ばれているもので、いわゆるウイルスや細菌を殺菌する目的で使っているうがい薬です。もう一つがアズレンスルホン酸という抗炎症作用を期待して使われるう

がい薬です。

池田 逆にいうと、例えば口内炎のようなステロイドを使うようなものは、あまり殺菌する必要はないということなのでしょうか。

野村 そうですね。いわゆる口腔内に粘膜疹のような症状を起こしている場合は、急性症状のために、強い接触痛を伴うことが多いので殺菌性のうがい薬を使うとかえって刺激で痛みが出ます。やはりそのときは抗炎症作用を期待して、アズレンスルホン酸を処方されたほうが良いと思います。

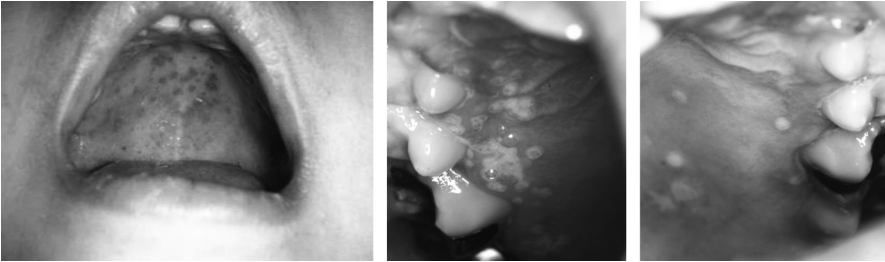
池田 そういう意味では、慢性の粘膜疾患でもアズレン系を使用することがあるのですね。

野村 はい。

池田 もう一つ、口内炎で使用する軟膏がありますね。

野村 はい。

図 手足口病の口腔内症状



池田 ザラザラしたり、ベタベタしたり、サラッとしていたり、いろいろなものがありますが、どういう使い分けをするのでしょうか。

野村 そうですね。いわゆるアフタ性口内炎に使われる軟膏は幾つか販売されており、トリアムシノロンとデキサメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾンがありますが、一般的にはトリアムシノロンを使うことが多いと思います。これは、軟膏や貼付薬、最近では付着フィルム型のものがあって、いわゆる患者さんがザラザラしてちょっと使いづらいとおっしゃっているのはトリアムシノロン軟膏のことだと思います。ただ、それ以外の軟膏も多く販売されていますので、患者さんの使用感によって使い分けるのがよいと考えています。

池田 私もトリアムシノロンを処方したとき、患者さんが「なんかざらついて気持ち悪いんだよね」とおっしゃっていたので、じゃあほかに変えまし

ようかと言ったのですが、ザラザラすることによってどういう効果があるのでしょうか。

野村 トリアムシノロンの軟膏は、局所の停滞性を良くするために工夫されていて、なるべく停滞性を良くするためにあのような使用感になっています。口腔内はとにかく唾液で湿潤されているので、よく唾液を乾かしてから局所に塗布するのですが、患者さんによっては、使用感が良くないとおっしゃる方がいるのは事実です。

池田 なるほど。では、そこに留まるようにするために、患者さんはそう感じているわけですね。場合によっては、それでもそこに留まって効いてくれそうだからちょっと頑張るといいう話になるのですね。それから、口腔内に貼り付けるタイプがありますね。

野村 トリアムシノロンの外用薬があり、それもよく使われます。

池田 あれもタブレット錠で厚みがありますよね。

表 粘膜炎発症時の含嗽剤

製剤名	使用方法
アズレン酸スルホン酸ナトリウム	アズレンスルホン酸ナトリウムとして、1回4～6mgを約100mLの水または微温湯に溶解し、1日数回含嗽（増減）
局所麻酔薬入り含嗽剤 Zungen Wasser	調剤例 アズレンスルホン酸ナトリウム：20mg グリセリン：60mL リドカイン：3mL+精製水total 500mLに調整 1回50mL含嗽する

野村 そうですね。それも剥がれやすいとか、違和感があるとかおっしゃる患者さんもいますので、人によって使い分けるのが現状かと思います。

池田 患者さんによっては、これは飲み込んで大丈夫なのかとか、いろいろなことをおっしゃるのですが、基本的には、自然に溶けている以外に誤って飲んででも特に問題はないということでしょうか。

野村 基本的には心配ないかと思えます。

池田 フィルムタイプもあるのですか。

野村 これは最近よく薬局などで、口内炎の製品として販売されているようで、薄いフィルム型で使用感を良くしているのではと思います。

池田 イメージとしてはフィルムの台紙を取って、ペタッと貼るような感じでしょうか。

野村 そうですね。薄いセロハンの

ようなイメージかと思います。

池田 それはあとで溶けるのでしょうか。

野村 はい、そのとおりです。

池田 しばらく張り付いていると自然に溶けてなくなっていくのですか。

野村 そうですね。

池田 ところで、最近口の中に塗ると表面がコートされる保護材のようなものがあると聞いていますがいかがですか。

野村 最近歯科の領域ではよく使われるものなのですが、抗がん剤を服用している患者さんに起こる粘膜炎に対して創傷被覆材と呼ばれているものがあります。口腔粘膜の傷の上に塗りますと唾液と反応してコーティングされて固まるのです。潰瘍面がコーティングされるので刺激による痛みが軽減し、抗がん剤による粘膜炎に対して保険適用になっています。また、現在口の中に起こる様々な傷に対して表面をコー

ティングする、いわゆる液体包帯と呼ばれるものが開発されています。今後はそのような薬理作用をもたない保護材も治療の選択肢に入るのではないかと思います。

池田 やはり潰瘍面が露出していると、いろいろな原因で刺激を受けて痛みが出ますよね。そこにそれを塗ると唾液と一緒に固まるのですね。

野村 そうです。

池田 それは、何日かすると剥がれてくるのでしょうか。

野村 これは自然に水で溶けてしまいます。数時間ずっと粘膜の上にコーティングされた状態なので、傷が治るまで使用を続けます。適応としては、矯正歯科でよく使うワイヤーやブラケットで生じる傷や、褥瘡と言いまして、入れ歯の傷などに対して一時的に痛みを取る目的で商品開発されています。

池田 そういった異物と擦れて粘膜に障害が起こった時に使うわけですね。

野村 はい。

池田 コーティングしておいて、その間に粘膜障害を起こす原因を治療していくのですか。

野村 そうです。口腔用の液体包帯は、新しい治療の選択肢になると思います。原因のわからない様々な口内炎に対しても使えると思います。

池田 なるほど。では逆に言うと、原因を問わず使えるのですね。

野村 はい、そうです。

池田 質問の内容に戻りますが、アフタ性口内炎、手足口病の粘膜疹の局所療法についてですが、この2つは全く原因が違いますよね。

野村 そうですね。

池田 まず、アフタ性口内炎というのは、どのように診断されるのでしょうか。

野村 アフタ性口内炎は完全に臨床診断になりますので、視診が重要になります。アフタの定義は、類円形の浅い潰瘍であるということ。それから表面が白い偽膜で覆われていて周囲が発赤している。これを紅暈と呼びますが、これらの所見を総合してアフタと呼んでいます。原因は様々で、外傷や心理的なストレス、栄養不足、あるいはビタミン不足などによるといわれています。アフタと診断しますと、先ほど話にありましたようにステロイドの外用薬が治療の基本になります。

池田 一方、手足口病のようなウイルス性疾患の治療はいかがでしょうか。

野村 アフタ性口内炎が口腔内で一番頻度が高いのですが、子どもに多い手足口病のような水疱性疾患が口の中にできて破れたときはアフタとの鑑別が難しいです。ご承知のように、手足口病はコクサッキーウイルスが原因で、これに対する抗ウイルス薬はないので、基本的に口腔に対しては対症療法になると思います。その時にアフタ性口内炎と間違えてステロイド外用薬を塗布

するとかえって症状が悪化するので、手足口病に対する口腔の粘膜疹に対しては、違う治療戦略が必要になるかと思えます。

池田 たぶんお子さんの口の中でアфтаがたくさんできるとまず痛がりませよね。

野村 そうですね。

池田 痛くて食べられないということもありますが、どのように対処されるのでしょうか。

野村 基本的には手足口病は、5歳以下の小児に発症するといわれ、季節性がある、だいたい5～6月ぐらいに多いといわれています。そのあたりの情報と手足と口腔に症状が出れば、診断は容易かと思えます。ただ、今おっしゃいましたように接触痛が強いと食事が取れず脱水にもなりますので、痛みを取ることが治療の主眼になると思えます。

池田 何か特殊なレジュメがあるのでしょうか。

野村 そうですね。なかなか難しいのですが、まずは消炎鎮痛薬を処方す

ることになると思えます。また、痛みが強い時には、表面麻酔薬、例えばリドカインゼリーやペースト状のリドカインを局所に塗布して一時的に痛みを取るという治療法が考えられます。また、先ほどの消炎効果のあるアズレンにリドカインを混ぜて精製水で希釈する表面麻酔入りのうがい薬を調合して、食事前にうがいしてもらうのも有効だと思います。我々はこれをツンゲンワッサーと呼んでいます。

池田 一定期間痛みを取って食事ができるようにするわけですね。

野村 手足口病などのウイルス性口内炎は、だいたい1週間ぐらいで治癒するといわれているので、その間の痛みを取って栄養をしっかりとっていただくことが大切かと思えます。

池田 1週間経って病勢が落ち着くまでが肝心ということですね。

野村 はい。そのとおりです。あと、最初にお話しした口腔用の液体包帯が今後使えるのではと期待しています。

池田 どうもありがとうございました。

乳児の鷺口瘡

帝京大学名誉教授
渡辺 晋一
(聞き手 池田志孝)

乳児の鷺口瘡の治療についてご教示ください。

<埼玉県開業医>

池田 渡辺先生、鷺口瘡とはいまだに使われている病名なのでしょうか。

渡辺 鷺口瘡というのはかなり古い病名で、カンジダという真菌が見つかる前につけられた口腔内の病変です。今はカンジダが同定できるようになったので、鷺口瘡という病名はほとんど使用されることはなくなりましたが、カンジダ症の概念が確立される前は、鷺口瘡という病名が使用されていました。したがって、今は鷺口瘡という病名は、口腔内カンジダ症とほぼ同意語として扱って問題はありません。

池田 では口の中のカンジダ症ということですね。

渡辺 昔の人がいった鷺口瘡はどのようなものかわかりませんが、記載からは、白苔や白苔などが見られることから口腔内のカンジダ症に相当するのではないかと思います。

池田 どのような症状なのでしょうか。

渡辺 普通の口腔内カンジダ症と同じで、白苔や白苔を剥がすとびらんなどが見られます。カンジダは、常在菌で普通の人でもあります。胎内の赤ちゃんにはカンジダはないと思われませんが、オギャーと生まれると同時に、授乳などを通じて大腸菌やカンジダが定着するようになり、やがて口腔内にもカンジダが検出されるようになります。特に赤ちゃんだと細胞性免疫が低下していますので、カンジダによる粘膜の病変が出てくるようになってもおかしくありません。だから鷺口瘡の病変は口腔内のカンジダ症と同じで、白苔などが口、粘膜、舌の一部あるいは広範囲に出てきます。しかしその程度は個人差があり、あまり症状が目立たない人もいます。その後、細胞性免疫が発

達してくると、ほとんどの赤ちゃんには口腔内カンジダ症が見られなくなります。多くの鵞口瘡では、自覚症状はなく、痛がることも少ないのですが、親が気にして、あるいはきれいにしようと思い、口腔内にある白苔などの附着物を無理やり取ると、びらんになったり、皮膚や粘膜に傷をつけると出血したりします。場合によっては赤ちゃんが痛がったりすることもあります。通常5、6歳ぐらいになれば鵞口瘡が生じることも少なくなるとは思います。症状がひどい場合は、治療が必要です。

治療はカンジダですから抗カンジダ薬が治療の選択肢になります。抗カンジダ薬には経口剤と外用剤がありますが、経口剤は副作用もあることから外用剤が第一選択となります。外用剤としてはミコナゾールゲルなどがあり、口腔内カンジダ症に保険適用になっています。これ以外にはアムホテリシンBシロップを口腔内に行き渡らせるようにつけてもいいです。ミコナゾールゲルやアムホテリシンBシロップは経口投与しても、消化管からほとんど吸収されないの、副作用の心配をする必要はありません。そのため内臓の真菌症治療に使用する場合はアムホテリシンBを点滴で投与しなければなりません。口腔内カンジダ症に対しては、口腔内にまんべんなく行き渡らせるようにつけるだけで良くなります。成人だったらアムホテリシンBシロップの

うがいをすればいいのですが、赤ちゃんの場合はうがいが難しいので、ミコナゾールゲルやアムホテリシンBシロップを口の中にまんべんなく塗って、そのままにしてもよいですが、これらの抗真菌薬は消化管から吸収されないの、飲み込んでも大丈夫です。

池田 それならば安心ですね。先ほどおっしゃっていましたが、5、6歳ぐらいになると自然に出なくなるのですか。

渡辺 自然に出なくなります。

池田 それは細胞性免疫が整ってきているということですか。

渡辺 細胞性免疫が発達してくるので、口腔内カンジダ症などの症状が出なくなるのではないかと思います。

池田 自然免疫、それから後天性免疫が鍛えられたということですね。でも中には治らない方がいらっしゃると思うのですが、これはどういう状態なのでしょうか。

渡辺 だいたいは治るのですが、今は親御さんが見た目を気にして、口腔内に白苔などがちょっと出てくると、治療を求めて受診するのではないかと思います。ただ一部、非常にまれな症例として、慢性皮膚粘膜カンジダ症というのがあります。私が東京大学時代からずっと真菌外来をやっていて、経験したのは5、6例ぐらいしかいませんので、めったにあるものではありません。慢性皮膚粘膜カンジダ症の責任

遺伝子として、IL17F、IL17RA、STAT1、ACT1が同定されていますが、いずれもTh17細胞の機能に関連する分子です。もともと慢性皮膚粘膜カンジダ症は乳児期に発症することが多いのですが、成人が発症することもあります。

最初の症状は口腔内のカンジダ症が多いです。さらに手指の爪が肥厚、混濁して、爪白癬のような症状になることが多いです。ただし爪白癬と異なり、足の爪がやられることはあまりありません。

その他に皮膚のほうにはカンジダ肉芽種とも呼ばれる角化病変ができることもあります。皮膚のカンジダ症はカンジダ性間擦疹のように、皮膚が赤くなり、びらんが見られたり、辺縁に鱗屑が付くことが多いのですが、カンジダ性肉芽種は体幹の一部に島嶼状に角化病変が出てきます。そのため、魚鱗癬のような角化異常症と間違われることもあります。しかし角化異常症だと、口腔内カンジダ症は通常みられません。そのため口腔内に鷺口瘡があって、爪の肥厚、混濁のような爪病変があったら、慢性皮膚粘膜カンジダ症と考えたほうがいいですね。

鷺口瘡に対しての治療は、ミコナゾールゲルやアムホテリシンBシロップでいいのですが、爪カンジダ症やカンジダ肉芽腫に対し他は抗カンジダ薬の飲み薬を飲まないといくならず、それでも年齢とともに大人になるにし

たがって爪病変や皮膚症状が良くなる人が多いです。中学、高校生ぐらいになると皮膚症状が良くなる人が多いです。ただし口の病変、鷺口瘡はミコナゾールゲルを使えばもちろん良くなるのですが、再発を繰り返しますので、長期に外用を続けなければならないことが多いです。

慢性皮膚粘膜カンジダ症の経口薬には、イトラコナゾールやフルコナゾールがあり、内服により軽快しますが、内服を中止すると皮膚病変が再発することがあります。ただし皮膚病変は夏季に再発しやすいですが、年齢とともに徐々に再発しなくなることが多いです。

池田 長期にわたるといことで、副作用などが心配ですね。

渡辺 ずっと服用する必要があるのですが、副作用もあり、なかなか治療するのは難しいですが、症状はかなり改善します。また良くなったらやめて、また出てきたらやるという感じであれば、だんだん症状も軽くなるはずですよ。だいたい年齢とともに皮膚のほうは良くなるし、口腔内のカンジダ症も症状は軽くなると言われています。

池田 口腔内カンジダ症が大人に起こった場合、どういった背景を疑われるのでしょうか。

渡辺 大人に口腔内カンジダ症が起こる場合は、糖尿病があるなど何らかの細胞性免疫不全がある人が多いです。

健康な人はまず鷺口瘡にならないのですが、糖尿病やステロイドを内服しているなど、何らかの基礎疾患がある人が多いです。もしそういう基礎疾患がなかったら慢性皮膚粘膜カンジダ症を考えるべきです。慢性皮膚粘膜カンジダ症は子どもに多いのですが、大人になってできる慢性皮膚粘膜カンジダ症もあります。

現在、慢性皮膚粘膜症は5つの病型に分類されていますが、その一つは胸腺腫を伴う慢性皮膚粘膜カンジダ症で、赤ちゃんのときは胸腺腫がないのに大人になって胸腺腫が出て、経過をみてみたら、口腔内カンジダ症が生じたり、爪のカンジダ症があると慢性皮膚粘膜カンジダ症の一つの病型ということになります。あとは、糖尿病や細胞性免疫不全をきたす合併症がある場合は鷺口瘡が生じることがあります。皮膚科では天疱瘡などの自己免疫疾患で、ステロイドを長期に内服している人はたくさんいますが、全員が口腔内カンジダ症になるわけではありません。乳幼児では口腔内カンジダ症を発症する人は存在しますが、成人で口腔内カンジダ症を発症することはまれです。大人になって口腔内カンジダ症になった人の場合は、何らかの細胞性免疫不全をきたす疾患があるかを一応疑ったほうがいいかもしれません。調べても異常がない人もいますが、そのへんは調べ方の問題で、詳しい検査をすれば何ら

かの異常が見つかるかもしれません。

もともと慢性皮膚粘膜カンジダ症は基本的に命に関わらない疾患ですが、そういう患者の検査を行っていたら遺伝子異常などが見つかって、それで、慢性皮膚粘膜カンジダ症という診断がついて、さらに細かい分類もされるようになったのです。

池田 ということは、内臓カンジダ症というのは全く違う条件で起こるのですか。

渡辺 カンジダ症というのは、実は内臓カンジダ症と粘膜のカンジダ症とあと皮膚のカンジダ症で発症要因が違うのです。内臓カンジダ症は好中球減少症、つまり抗がん剤などの投与で好中球が減ってくると、消化管に常在しているカンジダが消化管から血中に入って、目とか種々の臓器に行くと、内臓カンジダ症が生じると考えられています。つまり、内臓のカンジダ症はだいたい好中球の減少症によって起こります。でも、最近は好中球が減少した場合は、顆粒球コロニー刺激因子などが治療に使われるので、なかなか好中球減少症にはならず、以前より内臓カンジダ症は減っています。

一方、粘膜のカンジダ症というのは、細胞性免疫不全の人に見られます。例えば細胞性免疫が低下するエイズ患者では粘膜のカンジダ症が多く見つかります。具体的には口腔内や食道のカンジダ症です。エイズ患者では内臓カン

ジダ症はまれなため、大人で口腔内カンジダ症とか食道カンジダ症がある場合は、まずエイズを疑うべきです。

皮膚に適当な温度と湿度があると、そこでカンジダが増えるので、皮膚のカンジダ症はだいたい皮膚と皮膚が擦れ合う間擦部位に生じます。そのため健康に日常生活を送れている人にはまず皮膚カンジダ症は生じなくて、入院患者で寝たきりとか、あるいはお年寄り、ずっとおむつをしている人などに見られます。大人ではおむつをしている人は少ないので、皮膚カンジダ症になることはまずないのですが、大人でも入院患者ではおむつをすることもあるので、皮膚カンジダ症は見られます。ただし、おむつを頻回に変えている場合は、皮膚カンジダ症は少ないです。つまり皮膚が乾燥している場合は、皮膚カンジダ症は生じません。したがって病院でおむつ交換を頻回に行っていない場合は、皮膚カンジダ症が発症します。そのため、病院に通院できる外来患者では皮膚カンジダ症は少なく、

皮膚カンジダ症のほとんどは、入院しておむつをしている患者です。

池田 おむつ代が高いとって、なかなか替えてもらえないところもあるとうかがいました。

渡辺 おむつ代がもったいないとか、おむつをきちんと替えていないなど、看護の問題が大きいと思います。また、同時におむつを頻回に替えていないと、糞便などによるおむつかぶれも多くなります。おむつかぶれなのか、カンジダ症なのか、鑑別は難しいかもしれませんが、皮膚カンジダ症は、抗真菌薬の外用で簡単に良くなりますので、おむつかぶれのほうが頻度は高いようです。皮膚科の外来では、皮膚のカンジダ症は非常に少ないと思います。

池田 確かに最近少ないですね。

渡辺 そうです。だから入院患者の場合は、皮膚カンジダ症が多いので、皮膚カンジダ症を念頭に置いて、きちんと直接鏡検をして、診断を確かめるように医局員に注意喚起しています。

池田 ありがとうございます。

非単一症候性夜尿症

順天堂大学医学部附属浦安病院小児科先任准教授

西崎直人

(聞き手 山内俊一)

一次性多尿型の10歳男児。夜間多尿は250mLを超えることもある。飲水量が少なく排尿回数は1日3回以下で起床時の排尿がなく、昼間のLUTSにあてはまり、非単一症候性と考えます。このような排尿回数が少ない場合の治療についてご教示ください。

<大分県開業医>

山内 西崎先生、夜尿症はありふれた病気ですが、治療必要性の大前提としてはどういったものが考えられますか。

西崎 おっしゃるとおり夜尿症は比較的頻度の高い疾患で、何か体に症状をきたすことは非常にまれである一方で、夜尿症で悩んでいると本人の心の問題、特に自尊心が低下してしまったり、同居者のQOLが下がってしまうという報告もあります。ですので、家族や患者さんが悩んでいる場合には、積極的な診療の提供を行うのが基本的な姿勢になると思います。

山内 夜尿症の定義はあるのでしょうか。

西崎 国際的な定義も日本のガイド

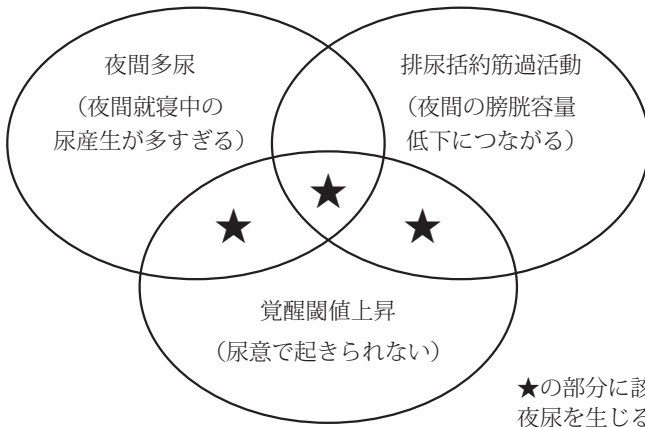
ラインにある定義も同じですが、基本的には5歳を過ぎても就寝中に無意識に尿が漏れる状態が月に1回以上の頻度で3カ月以上続いているものになります。

山内 けっこう数は多いのですか。

西崎 正確な有病率は出ていないのですが、日本の5～15歳の小児人口のうち、推定で約80万人ほどが夜尿で悩んでいるとされており、これは小児人口の約6.4%を占めるという試算があります。

山内 親御さんにとってはどこまでが病気かどうか非常に難しく、悩ましいところで、子どもの精神的な発達にもからむと思いますのでなかなか大きな問題ですね。

図 夜尿症の病態



★の部分に該当する児が夜尿を生じる

西崎 そうですね。

山内 夜尿症の病態に移らせていただきます。まず、病態(図)とそれに基づく分類はいかがでしょうか。

西崎 はい。夜尿症を起こす病態は、大きく分けて3つになります。1つは、寝ている間の尿が多い状態である夜間多尿。そして夜間寝ている時に膀胱に尿がうまく溜められない膀胱容量の低下。そしてなによりも子どもに特徴的なのは尿意を生じても起きられない、いわゆる覚醒閾値が上昇してしまって尿意があってもトイレに行くという行動になかなか移せないことが問題になります。

山内 分類(表)はどうなりますか。

西崎 分類は2つあります。まず1つは多くの疾患がそうであるように、

表 夜尿症の分類

発現パターンからの分類	定義
一次性夜尿症	(生まれてからずっと)夜尿が持続
二次性夜尿症	(6カ月以上なかった)夜尿が再発
下部尿路症状の有無による分類	定義
単一症候性夜尿症	夜尿のみ
非単一症候性夜尿症	夜尿以外に下部尿路症状(LUTS)も伴う

生まれてからずっと、夜尿が続いている一次性とと呼ばれるものと、あとは少なくとも6カ月以上夜尿がなかった状

態から改めて夜尿が再発したという二次性、という分け方があります。そして、今回の質問にあるような下部尿路症状（lower urinary tract symptoms：LUTS）を伴う夜尿症か、本当に夜だけお漏らしをする夜尿症の2つに分類します。簡単に言いますと単一症候性といわれるものは夜間のお漏らしのみ、非単一症候性は昼間のお漏らしと夜間のお漏らしというのが代表的な症状になります。

山内 そうしますと単一というのは夜だけという意味に近いのですね。

西崎 そうですね。

山内 そうするとわかりやすいですね。今回は質問に沿って非単一症候性を主に取り上げてまいります。このあたりの治療手順について、もう少し詳しく解説をお願いします。

西崎 日本夜尿症学会、今は日本夜尿症・尿失禁学会という団体の診療ガイドラインが2021年に改訂されました。こちらに従いますと、夜のみのお漏らしのパターンと、あとは昼の症状を伴うお漏らしのパターンの2パターンによって治療手順が大きく分かります。特に昼間の症状の有無に注目して、まず昼間の症状があるお子さんの場合は、夜尿症の治療の前に昼間の症状の改善を優先する流れになっています。

山内 この昼間の症状には例えば尿失禁なども入るのですね。

西崎 そうですね。昼間のLUTSの

代表的なものは、主に昼間のお漏らし、つまり昼間尿失禁と呼ばれるものになります。その他に今回の質問にあるような尿回数の著しい低下や回数が多すぎる場合、その他、痛みを伴う排尿や腹圧をかけなければ出ないようなおしっこ。こういったものも日中に見られるようであれば、昼間のLUTSに分類されます。

山内 何らかのトラブルがあればこちらに入るということですか。

西崎 そのとおりです。

山内 診療の次の進め方、治療についていかがいます。

西崎 昼間のLUTSと夜尿の両方を認めるお子さんの場合は、まず昼間の症状の改善を目指すのですが、注意すべき点は、便秘があるかどうかの確認と、きちんとしたタイミングできちんとした排尿をしているかどうかという観察をすることです。LUTSに対して、場合によっては抗コリン薬を使う場合もありますが、この場合は抗コリン薬には小児用量の設定がなく、保険適用上は過活動膀胱となるなど、少し注意すべき点もあります。

山内 まず、昼間から改善していくということですね。

西崎 はい。子どもたちの排尿蓄尿のシステムの確立は、昼間の尿禁制が達成されてから夜間の尿禁制が達成されるという生理的な成長の流れがありますので、昼間の症状の改善を先に目

指すのが生理的だと考えられています。

山内 昼間の症状があまりないようなケースでしたら、夜間の症状の治療からでよいですね。

西崎 そうですね。昼間の症状が完全に改善しなくても少しでも改善傾向があれば、夜間のほうの治療に移っていくのが一般的と考えています。

山内 質問では一次性多尿型の10歳男児ということです。先生はこれをどのように捉えられますか。

西崎 まず一次性ということで、先ほどの分類で言いますと、生まれてからずっと夜尿があるということで、裏を返すと二次性ではないといえると思います。ですので、いわゆるよくある夜尿症のお子さんかと思えます。

山内 一次性多尿型、10歳男児、云々となっていますが、このあたり先生はどのように把握されますか。

西崎 多尿型というのは、10歳のお子さんであれば、夜間の尿量が250mL以上あるというような場合、検査をしますと、尿が薄い場合が多く、低比重尿や低浸透圧尿を認めていることが多いのではないかと考えます。

山内 次に排尿回数が1日3回以下とあります。これはやはり少ないでしょうね。

西崎 はい。ガイドラインの定義に当てはめても排尿回数が3回以下、もしくは8回以上というのは、排尿回数の異常と捉えていいと思います。今回

のお子さんに関しましては3回以下ということであれば、過少排尿回数というように考えます。

山内 尿意があるかないかということも大事でしょうね。

西崎 はい。先生のおっしゃるとおりで、お子さんが尿意を全く感じていないのか、尿意があっても他のことに夢中になっていてトイレに行くのを遠ざけているのか、そういったところで少し鑑別する疾患が変わってきます。

山内 その後に、起床時の排尿がないという記載もありますが、これはいかがですか。

西崎 起床直前にお漏らしをしまっているお子さんであれば、朝一番のおしっこがなかなか出なかったり、量が少ないのは臨床的にはよくあることだと思いますので、起床直前にお漏らしをしているのであれば、こういったことがあっても不思議ではないです。

山内 この質問のケースの症状等をご覧になりまして、さらにもう少し情報が欲しいとなるとどういったことでしょうか。

西崎 夜尿症の初期診療で基本的な情報として必ず確認することは、1週間当たり、ないしは1カ月あたりの夜尿の回数になると思います。あとは昼間の尿の回数に関して触れられていますが、実際、昼間にお漏らしがあるかどうかといった情報は少し押さえておきたいと思います。

山内 これは質問の中にありますがLUTSに当てはまると考えてよいのですね。

西崎 はい、そのとおりです。

山内 この場合、診断の進め方として、検査としてはどういったものが挙げられるのでしょうか。

西崎 今回の症例のように、10歳の男の子という比較的高年齢のお子さんの昼間のお漏らしや昼間の症状と夜尿症がある場合は、一度は泌尿器科的な疾患のスクリーニングをする必要があると思います。具体的には腎尿路系の超音波検査をするのが必要になってくると思います。

山内 その後、治療のアウトラインとしてはどういったものでしょう。

西崎 まず、生活の見直しを行うことが多いと思います。基本的には昼間の症状があるお子さんには、昼間きちんと飲水をとって、トイレに行くという生活のパターンを教えることが必要です。加えて、夜間のお漏らしで困っている場合は、寝る直前、特に夕飯直後ぐらいから寝るまでは少し飲水を控えることも夜尿回数を減らすには効果的だと言われていますので、そういった生活の見直しをしていただきます。

山内 難治性の場合では何を考えたらいいのですか。

西崎 非単一症候性夜尿症、すなわ

ち昼間のお漏らしがあったり、昼間のLUTSがあり、かつ夜尿症もなかなか良くならないという高年齢のお子さんに関しては、やはり尿意への感覚が鈍い場合や、好きなことに夢中になるとトイレに行くことを後回しにしてしまうというような、ちょっと変わった性質を持っている方が混ざってきますので、発達障害、最近は神経発達症と呼んでいますが、こういった発達面のアプローチを考えるタイミングかと思います。

山内 最後に簡単に治療法を具体的ににお示しいただけますか。

西崎 昼間尿失禁に関しては、先ほどの生活指導、便秘の治療、それから抗コリン薬の選択があります。一方、夜尿に関してはエビデンスレベルの高いデスマプレシン口腔内崩壊錠を用いるか、アラーム療法を導入することが、ガイドラインでは示されています。

山内 抗コリン薬はいかがでしょうか。

西崎 抗コリン薬は非単一症候性の一部の患者さんには非常に効果的なのですが、抗コリン作用による便秘の増悪や残尿のあるお子さんに関しては、尿路感染症等のリスクを伴うので、比較的慎重に投与したほうがいいと思います。

山内 どうもありがとうございました。

隠れた内分泌疾患③ 糖尿病に隠れた内分泌疾患

大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学教授

下村 伊一郎

(聞き手 槇田紀子)

槇田 糖尿病に隠れた内分泌疾患についてです。

まず、糖尿病と内分泌疾患、なぜこの2つが関連するのでしょうか。

下村 これは本来違う病気のようなのですが、実は合併していることがとても多く、その合併の背景に何があるかを知るのは臨床的に大事な場合が多くあります。糖尿病は血糖値が高い状態ですが、その状態を是正する、つまり血糖値を低下させるホルモンは、体の中ではほぼインスリン一つです。このインスリンが効きにくくなる、あるいは出なくなる、この2つの理由によって血糖値が上がり、糖尿病になっていきます。

この効きにくくなる、あるいは出なくなる状態が幾つかの内分泌疾患で引き起こされることによって糖尿病が合併しやすくなります。ですから、糖尿病というのはとてもよくある病気ですが、それが食べ過ぎ、ないしは両親、親戚に糖尿病の方がおられてなった糖尿病ではなく、背景に内分泌疾患があ

ることによって糖尿病が起こってきている場合があるので、それを絶対見逃してはいけません。

槇田 では具体的にインスリンを効きにくくするホルモンにはどのようなホルモンがあって、そのホルモンが高くなる病気をどうやって見つけ出したらいいのでしょうか。

下村 それはとても大事で、見逃されていることが多いのです。インスリンを効きにくくするホルモンは医学的にインスリンカウンターホルモンと言われて、カウンターというのは対抗馬のことです。インスリンの対抗馬のホルモンには大きく分けて3つあります。1つは副腎皮質から出るコルチゾール、2つ目は下垂体の前葉から出る成長ホルモンのGH、3つ目は甲状腺から出る甲状腺ホルモンです。

まず副腎皮質から出るコルチゾールが上がってしまう内分泌疾患について説明しますと、一般的にクッシング症候群と呼ばれる病気で、副腎の皮質から出るコルチゾールが上がり過ぎるも

のです。それは1つには副腎の皮質に腫瘍性の病変ができて、そこからどんどんコルチゾールを作り過ぎてしまうという場合。2つ目は副腎皮質のコルチゾールは下垂体前葉から出てくるACTHというホルモンによって正に制御されていて、その下垂体に腫瘍性の病変ができACTHを作り過ぎてしまい、その結果として副腎からどんどんコルチゾールが出すぎてしまう場合です。3つ目は、これはまれですが、下垂体とも副腎とも全然関係のない場所にできた、多くは悪性腫瘍性の病変から、本来下垂体から作られるACTHというホルモンがたくさん作られて、それによって副腎からどんどんコルチゾールが作られる場合です。この3つのパターンでコルチゾールの過剰症が体の中で起こってきます。

コルチゾールはインスリン作用を抑えるので、糖尿病を引き起こしたり、それだけではなくて血圧を上げたり、コレステロールを上げたりし、さらにはおなかが出っ張ってくる内臓脂肪型肥満や、さらには骨粗鬆症も引き起こすという特徴があります。内臓脂肪がたまって、糖尿病になって、血圧が上がって、コレステロールが上がると、本当にメタボリックシンドロームのような感じなので、見逃されていることが多いのですが、実はどこかにはっきりとした原因があります。これらのことが全部さみだれ式に起こってくるた

め、早く見つけられたらこういうことがほとんど起こらなくて済むし、見つからなかったら、そのままメタボリックシンドロームがどんどん重なって起こってくる。そして、たくさん薬をのんだり、骨粗鬆症で骨折が起こったり、いろいろな糖代謝、脂質代謝、血圧の高値によって脳梗塞や心筋梗塞が起こり、見つからなかったらたいへんな病気になるのです。ですから、これは臨床の現場ではたいへん重要な疾患になります。

槇田 そうすると、拾い上げるコツは、メタボっぽい患者さんで、でもそんなに生活習慣は悪いわけではないところに注目、ということですね。

下村 おっしゃるとおりです。メタボっぽい、急におなかがちよっと出っ張ってきた、急に血圧やコレステロールが上がってきた、ないしは糖尿病になってきた。要は、急に何かが起こってきたことを見つけるのがコツです。あとは家族がそんな病気になっておらず、自分もそんなに食べ過ぎや、メタボになるような食事・生活習慣ではないにもかかわらず、今言ったようなことが起こってきたときは極めて要注意、ないしはこの疾患の可能性が高くなります。

槇田 成長ホルモンというのはどのようなときに上がるのでしょうか。

下村 これも本来は子どもが成長するときでどんどん背が、骨が伸びてい

くのに大事なホルモンなのですが、大人でもある一定の量出ているというのが大事です。本来下垂体の前葉から出るので、そこに腫瘍性の病変ができて成長ホルモンが出すぎてしまうと、大人ではいわゆる骨端線が閉じているので身長は伸びないのですが、体の端々の骨がごつごつ隆々としてきます。具体的には、手の先や足の先、顎とか額などがどんどん出っ張ってきて、ごつごつした感じになってくる先端巨大症という病気になります。このホルモンもインスリン作用を抑える作用、インスリンを効きにくくする作用があるので糖尿病が合併しやすいということ、さらにはこのホルモンが上がると大腸がんになったり、睡眠時無呼吸症候群あるいは心不全などを引き起こすことも多いので、この疾患も見逃さないことが大事です。

ただ、体の端々が大きくなっていくというのは、毎日鏡を見ていても日々の変化には自分ではなかなか気づけないのです。自分で気づく場合では、足のサイズが大きくなって靴が入らなくなるというのはよくあります。あとは、久しぶりに会った親戚や友人に「何かちょっと顔つき変わったよ」とか「ごつごつした感じになったよ」などと言われて初めて気づかれる場合も多く、そういうことがヒントになります。

榎田 甲状腺ホルモンはいかがでしょう。

下村 甲状腺ホルモンが出すぎる病気、世の中でバセドウ病といわれる病気ですが、このホルモンもインスリン作用を抑えるので、これが高くなりすぎたときは糖尿病になりやすくなります。その他、このホルモンは脈を速くするので、頻脈やドキドキと動悸がしたり、汗をたくさんかかせて発汗過多や急に体重を減少させたり、あるいは精神不安定・イライラさせたりするのも特徴です。急にイライラしたり、ドキドキしたり、汗をかくようになったり、体重が減ってきたりするとき、加えて糖尿病が起ってくるのは、この病気の可能性が高くなってきます。

榎田 甲状腺ホルモンはコレステロールを下げる作用があるので、外来で急にコレステロールの値が良くなってしまうことも経験します。

下村 確かに「なんでこの人、急にコレステロールが下がったんだろう」というときに、調べてみると甲状腺ホルモンが高くなっているという場合がありますね。

榎田 一方でインスリンがうまく出なくなるような内分泌疾患にはどのような疾患があるのでしょうか。

下村 アドレナリンやノルアドレナリンという緊張したときや非常事態時に上がって、血圧や脈拍を上げて危機に対応するホルモンが、腫瘍性の病変から過剰に作られたときに、たいへんなことが起こります。その代表が褐色

細胞腫という副腎の髄質の細胞が腫瘍性に増殖した有名な病気で、アドレナリン、ノルアドレナリンが上がり過ぎるので、急に血圧が上がったり、高い血圧が持続したり、頭が痛くなったり、脈がどんどん速くなって頻脈が続いたりを繰り返す病気です。ただ、これも自覚症状に乏しいこともあるので、こういう症状があると知っておくことが大事になります。このアドレナリンやノルアドレナリンも、先ほどの3つのホルモンと同じように、インスリン作用を妨げる作用があるのに加えて、インスリン分泌そのものを低下させる作用もあるので、この2つの面から糖尿病になりやすい状態になります。

槇田 そのほかに糖尿病を起こす内分泌疾患はありますか。

下村 とてもよくある高血圧の原因で、研究データによると、高血圧患者さんの10%ぐらいに当てはまるかもしれないといわれている、原発性アルドステロン症という、血圧を上げるアルドステロンというホルモンを作る細胞が腫瘍性に増殖して高血圧になる病気があります。このアルドステロンは、その作用の中にカリウムを下げるというものもあって、低カリウム血症によってインスリン分泌が下がって糖尿病が合併してしまう場合もあります。この病気もけっこう見逃されていること

が多く、血圧が上がってきて、糖尿病の気も出てきたというときは要注意かもしれません。

槇田 いよいよその病気を疑って診断された場合に、治療としては腫瘍を取るのがメインになりますか。

下村 そうですね。様々な方法で、こういう病気があることは血液検査などでわかってくるし、あるということがわかってきたら、腫瘍が本当に予想した場所にあるのかどうかを画像検査等で確認する。腫瘍があることに加えて、その腫瘍から本当にそういうホルモンがたくさん出ているかどうかもある。いろいろ調べる方法があって、確定診断がついたら、その腫瘍をしっかりと取ってしまうのが確実な方法になります。ただ、その腫瘍が大きすぎる場合や、いろいろな事情で手術にならない場合、ホルモンの作用を抑制したり、そういうホルモンが出にくくなったりする薬剤を使う場合もあります。ただ、基本的には先生がおっしゃられたように、作り過ぎている場所を同定して、腫瘍であればそれを取ってしまうのが治療の基本になります。

槇田 患者さんをしっかりと診断して、治療して完治させるのが一番ですね。

下村 そうですね。

槇田 どうもありがとうございました。

隠れた内分泌疾患④ 骨粗鬆症に隠れた内分泌疾患

藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学教授

鈴木 敦 詞

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 骨粗鬆症に隠れた内分泌疾患についてうかがいます。まず骨粗鬆症ですが、どういうものでしょうか。

鈴木 骨もほかの身体の臓器と同じように作って壊してという、いわゆる新陳代謝で作り替えを行っています。この作り替えのバランスが年齢とともに悪くなってきて、だんだん骨が減ってきてしまう。そしてそれが直接骨折につながる状態を骨粗鬆症と呼んでいます。そのために骨粗鬆症は年齢が高くなればなるほど、一般的には発症率が高くなる、あとは性ホルモン、特に女性ホルモンの影響を強く受けるので、閉経後の女性に多いという特徴があります。

齊藤 一般の骨粗鬆症の患者さんの中に、内分泌疾患が隠れているということでしょうか。

鈴木 はい。原発性と続発性の区別は時々難しいことがあります。特に栄養状態や、身体の動きが悪いといった状態については両者の線引きが難しい。ただし明らかに若いのに骨折がやたら

多い方、あるいは一般的には骨折は少ない男性なのに比較的若年で骨折するような方、こういった方の中に内分泌疾患が隠れている場合が多くあります。

齊藤 まずはカルシウムと関係するとなると副甲状腺でしょうか。

鈴木 はい。副甲状腺機能亢進症につきましては、副甲状腺ホルモンが直接骨からカルシウムを削りだしているため、それによって骨折の確率が非常に高くなることがわかっています。また、頻度的にも意外と副甲状腺機能亢進症は多いこともわかっていますので、この場合は、骨折が原因となって見つかる場合もあります。

齊藤 副甲状腺機能亢進症の診断の進め方はどうなりますか。

鈴木 一般的にはカルシウム値が高いことによって骨折前に見つかる場合も多いことが知られています。カルシウムが高く、リンが下がってくる、ここから副甲状腺ホルモンを測るケースが多いと思います。

齊藤 そして診断に至った場合、ま

ずは現病の治療になりますか。

鈴木 特に副甲状腺の場合には、腺腫を摘除すれば、それによって病気が治ることが多いので手術が第一選択となります。ただし、化学型と呼ばれるあまり症状がはっきりしない状態で見つかったときには、腫瘍そのものが小さいために局在診断が難しい場合があります。このようなときには、副甲状腺ホルモンを抑えるようなカルシウムメテックスや、あるいは骨を折れにくくするためのビスホスホネートといった骨粗鬆症の治療薬を使いながら局在診断を続ける場合もあります。

齊藤 骨粗鬆症、骨折を見つける努力をするということですね。

鈴木 はい。あと副甲状腺機能亢進症の特徴として、尿中のカルシウムが多くなるので、繰り返す尿路結石も見つかる一つのきっかけとなります。

齊藤 次は、ステロイドホルモン関係になりますか。

鈴木 はい。糖質ステロイドは骨の代謝に対して悪影響が非常に強いために内因性に上がってくるクッシング症候群、あるいは外因性にステロイド経口薬を長期に使われる方では、非常に骨折のリスクが高いことが知られています。

齊藤 クッシング症候群は副腎由来と下垂体由来の鑑別診断をして、治療でしょうか。

鈴木 はい。クッシング症候群の場合

は、特に副腎性のものが非常に骨折リスクが高くなります。下垂体性のほうが小さいものが多いので、なかなか診断が難しい場合もありますが、骨折を繰り返すようなクッシング症候群の場合には、一般的に局在診断が行いやすいものが多いように思います。ですから、腺腫を取りに行くのが第一選択になります。

齊藤 骨粗鬆症が起こってしまった場合、こちらの対処はどうしますか。

鈴木 ステロイドに対してはビスホスホネート薬が非常に有効であることがわかっています。そのために第一選択は経口のビスホスホネート薬を使用することになりますが、これが使用できないような場合には、抗RANKL抗体と呼ばれる破骨細胞の誘導因子の中和抗体、あるいはテリパラチドと呼ばれる骨形成促進薬が使われる場合があります。

齊藤 ステロイドをかなり長期に多めの量を使う患者さんもいますね。これに関してどうでしょうか。

鈴木 これにつきましては、経口薬で3カ月以上連続してステロイドを使う場合、骨に対する悪影響が臨床的なリスクとなってきます。その方の年齢、骨密度、ステロイドの量等を鑑みて、リスクが高ければ早めに骨粗鬆症の治療を併用することになります。

齊藤 膠原病、腎疾患、それから皮膚科でもそういうことがあるようです

ね。

鈴木 はい。たくさんの方の経口ステロイドを連続して使わざるをえない患者さんがいらっしゃると思いますので、そういう方について、最近では皮膚科医も比較的早めに骨粗鬆症の治療をしてくださることが増えてきています。

齊藤 ビスホスホネート薬は、どのくらいの期間飲むことになるのでしょうか。

鈴木 基本的には経口ステロイドが一定量以上続く場合、併用していくのが大前提になっています。ビスホスホネート薬は、原発性の場合には、投与開始後8～10年間ぐらいで一度治療の見直しをするのが原則になっていますが、ステロイドを使っている方の場合には、どれぐらいの期間使うのがいいのかについての意見はまだ固まっていません。

齊藤 それから、甲状腺機能亢進症もカルシウム代謝と関係するのでしょうか。

鈴木 はい、おっしゃるとおりです。甲状腺機能亢進症の場合、ちょっと難しいのは、甲状腺ホルモンが骨を削りだしていくフェーズと治療により骨代謝全体を活性化していくフェーズとが比較的区別しにくいという問題があります。ただ、バセドウ病を起こした、特に女性の場合は、バセドウ病の既往歴だけでも閉経後の骨粗鬆症のリスクが上がるという報告もあります。それ

ぐらい骨の代謝に対して強い影響を与えていることは事実です。ですので、バセドウ病が閉経後の女性に起きた場合には、直接的に骨折のリスクが上がっていきますので、治療を併用しなければならぬ場合もあります。

齊藤 バセドウ病の治療と並行して、ビスホスホネート薬なのでしょう。

鈴木 一般的にはビスホスホネート薬が一番エビデンスが多いと思います。ただバセドウ病を治療した後に通常アルカリホスファターゼが上がってくるフェーズが治療開始後3カ月後から半年後ぐらいの間にあります。この時には、言ってみれば骨の作り直しをしているようなフェーズといわれていますので、この期間には、できればあまり骨の代謝を抑えるような薬を直接使いたくはないという意見もあります。よほど、もともと骨密度が低い、あるいは治療が一段落して半年、1年経ってアルカリホスファターゼも下がってきた、でも、やはり骨量が低いという方に対して、それからどう上げようかというような判断をする場合もあります。

齊藤 性腺も関係するのでしょうか。

鈴木 はい。冒頭で閉経によって女性ホルモンが減ることが非常に骨にとって悪影響があるということは申し上げました。これはある意味、自然現象ですので、続発性の中には入れていません。しかし、最近特に抗がん剤として男性女性ともに性腺抑制療法が用

いられることがあります。このような時には非常に骨代謝が悪くなるので、骨折リスクが高くなってきます。

齊藤 具体的には、例えば男性でいうと前立腺がんや女性の乳がんになりますか。

鈴木 はい。アロマターゼ阻害薬にしても、LH-RHアナログにしても、強力に性腺を抑制するので、それによって骨代謝が悪化します。

齊藤 そうすると、骨粗鬆症リスクがあがるということで、これも場合によっては、ビスホスホネート薬の使用が必要になるのでしょうか。

鈴木 はい。こちらにつきましても、やはり骨が一定以上減っていかないようにビスホスホネート薬、あるいは抗RANKL抗体のような骨吸収抑制薬が使われる場合が多いかと思えます。

齊藤 そういった疾患が出てきましたが、実は生活習慣病にもあるということですよ。

鈴木 はい。糖尿病あるいは慢性腎臓病といった非常に多い病気で、骨折リスクを上げる場合があるといわれています。慢性腎臓病の場合には直接ビタミンD代謝、カルシウム代謝が悪くなるので、それによって骨が弱りやすくなるという一面があります。糖尿病の場合には酸化ストレス、糖化ストレスといった一般的な糖尿病の合併症を推し進めるような身体に対するストレ

スが、骨折のリスクをあげるということも知られています。

齊藤 患者さんの数は非常に多いですから、その中に骨粗鬆症が隠れているということですね。

鈴木 先ほど申し上げたような内分泌疾患の場合には、その病気があることで、直接骨折リスクが上がるので、続発性といっていますが、生活習慣病の場合にはどちらかという環境を悪くすることで、おおよそ3割以上、骨折のリスクが上がるために、関連骨折リスクという言い方をしています。ですから合併症としては捉えていないのが現状だと思います。

齊藤 そういった患者さんでも、骨粗鬆症のことを念頭に置いてみていくということでしょうか。

鈴木 よく、「では具体的にどうしましょう」という相談を受けるのですが、私が臨床的に行っているのは、糖尿病の患者さんで、ある程度合併症がある、あるいは腎臓の機能が落ちていく方については、通常の骨粗鬆症よりも5歳早く診断しましょう。そして、骨密度に関しても5%ぐらい厳しくみたらどうでしょう、というお話をしています。

齊藤 そういうことを考えながら治療していくということですね。

鈴木 はい。

齊藤 ありがとうございます。

隠れた内分泌疾患⑤ 不妊症に隠れた内分泌疾患

東京大学産婦人科准教授

原 田 美由紀

(聞き手 大西 真)

大西 不妊症に隠れた内分泌疾患というテーマで、お話をうかがいます。

不妊症の方は、多いような印象を持っていますが、現状はどのような感じでしょうか。

原田 妊娠を望む女性の年齢が高くなっていることもあり、5人に1人とか、6人に1人という割合で不妊症の方がいるといわれています。

大西 原因はいろいろあると思いますが、主なものはどういったものですか。

原田 不妊の因子としては、女性側の排卵の因子、あとは卵管の因子、子宮の経管の因子。あとは男性側の因子もかなり大きなウエートを占めています。ただ、なかなかその範疇に入っていない、原因不明不妊というものもあり、加齢、女性の年齢が上がることは、そこに入ってくるのではないかと考えられています。

大西 今回のテーマである内分泌系と不妊症の関わりはどのようになっているのでしょうか。

原田 疾患としては幾つか挙げられますが、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) というものが排卵障害の原因としては一番多いといわれています。

大西 不妊症の方が来た場合に検査をするかと思いますが、内分泌系の検査はどのように進めていますか。

原田 まず、卵巣は下垂体、視床下部からレギュレーションを受けますが、月経期の脳下垂体のホルモンの検査、FSH、LH、プロラクチンなどを測っていきます。

あと、今度は排卵をした後の黄体期、高温期に当たる妊娠を維持するホルモンであるエストラジオールやプロゲステロンを測ります。先ほど申し上げたPCOSの場合は、ベースに耐糖能異常が隠れている方がけっこういることが知られています。これは一定のガイドラインがあるわけではないですが、私は空腹時血糖やインスリンを測り、HOMA-IRを出してみることもしています。

あと、今は潜在性甲状腺機能低下症の割合が不妊・不育の方に多いと話題

になっているので、スクリーニングとしてTSHとFT₄などを測っています。

大西 主な内分泌異常の疾患との関係について教えていただきたいのですが、甲状腺機能の異常と不妊症との関係、低下と亢進の場合について教えていただけますか。

原田 亢進も低下も、妊娠成立に関して不利に当たるのはもちろんなので、基本的にはそういうものがベースにある方はきちんと治してから不妊治療をしています。不妊治療中もそうですし、妊娠をしてから、児のほうの甲状腺機能もありますので、そこをきちんと治療してから不妊治療に入ります。

あと、症状が出ていなくても、先ほど申し上げた潜在性甲状腺機能低下症という状況もありますので、TSHが2.5ないしは3を超えている方の場合には、それを是正しながら、不妊治療を進めていくかたちにしています。

大西 TSHが10を超えると治療をしようかと思います。潜在性の場合にはなかなか治療をしません、積極的にやったほうがいいのでしょうか。

原田 不妊症の方の場合には、そのようにしています。あとは不妊症のスクリーニングの一環で行われる子宮卵管造影があります。

ヨード製剤を使うので、潜在性甲状腺機能低下症をあまり認識しないまま使うと、増悪することもあるので、早い段階で診て是正をしています。

大西 バセドウ病などがある場合の対応はどのようにされていますか。

原田 基本的には、甲状腺内科医とよく連携を取りながら、バセドウ病のコントロールをよくした状況で、いま妊娠をしても大丈夫という許可をいただき、不妊治療を進めるかたちにしています。

大西 次に高プロラクチン血症について教えていただけますか。

原田 こちらも乳汁分泌までであるような方は普通はいらっしゃらないので、検査してみると引っかかる方がいるのが実際かと思います。プロラクチンが高い場合は、卵巣ステロイドとの関連でいくと、黄体機能不全と関連するといわれています。高温期が短くなって妊娠を維持するホルモンがうまく出ない状況になるので、そちらは併せて是正をすることになります。あとはプロラクチンが50を超えてくるようなものであれば、もちろん頭部のMRIを撮ることもします。

大西 プロラクチノーマということですか。

原田 そうですね。そういうものがないかをルールアウトする必要があると思います。

大西 ときどき薬剤性もありますね。そのあたりを教えてください。

原田 うつ病の薬とか精神疾患の薬を飲んでいる方で不妊治療中の方もいらっしゃるの、その薬をやめられる

かどうかはなかなか難しいところもあります。原疾患の医師とよく相談をしながらになると思います。

大西 胃薬などのよく使われる薬でも、ときどき起きるような気がします。どのように気をつけたらよいですか。

原田 プロラクチンが高いだけというのは決定的な不妊症の原因にはならないので、例えば先ほどの黄体機能不全などでも、黄体ホルモンを補うなどの対処はできます。その薬自体が妊娠成立のために禁忌でなければ、ある程度、横に置いておきながら進めることが可能かと思います。

大西 以前はポピュラーな胃薬でも、乳汁分泌が起きるのを経験したことがあります。気をつけたほうが良いということですね。

それでは、次にPCOSですが、これはどういった疾患でしょうか。

原田 こちらは基本的に排卵障害が表に出てきます。特に日本の場合だと、排卵障害で婦人科に来て診察をされることが多いですが、実際はインスリン抵抗性と、あとは（少なくとも）卵巢局所の高アンドロゲン状態の相互作用により起きる疾患とされています。ですから、生殖系の疾患として捉えるよりは、生殖と代謝疾患、両方の異常をきたす疾患と捉えるべきものだと考えています。

日本の診断基準では、ホルモン検査と月経不順と、あとは超音波で見て、

卵巢に嚢胞状の形態の卵胞がたくさん見えている、この3点で診断します。

大西 大きさや個数に何か基準はありますか。

原田 何個というのものもありますが、実際は超音波のヘルツによっても違うので、そこはたぶんあいまいに診断されていることも多いと思います。あとは先ほど申し上げたFSH、LHでLHが高値になっている、ないしは血中の男性ホルモンが高値で診断されている疾患です。

大西 この疾患はメタボリックシンドロームと関係あるのですか。

原田 かなり関係が強いといわれています。まだなかなか認識は広がってはいませんが、肥満とは独立した因子として耐糖能異常のリスクを上げることが知られてきています。

ですから、PCOSの患者さんだと、例えば排卵誘発薬を使い、うまく排卵をして、妊娠をしてよかったね、さようならではなく、その後、妊娠中も妊娠糖尿病のリスクも高いといわれています。妊娠糖尿病にならないか、出産後に生涯のメタボリックシンドロームのリスクもあることを認識しながら、フォローをしていくことが必要だろうと思います。

大西 メタボリックシンドロームの人はけっこう多いですが、そういう方の中に、そういう疾患が含まれているということですね。

原田 一定数いるかと思います。

大西 どういうことに気がつけたらいいですか。

原田 特に若い方はメタボリックシンドロームを主訴に内科に行くことは少ないかもしれませんが、そういう方の月経の状況などもお聞きいただき、例えば月経異常があるという場合には、いま育児希望があってもなくても、婦人科にお声がけいただくといいかと思えます。

大西 代表的な3つの疾患をうかがったのですが、それ以外に何か気をつけるようなことはありますか。

原田 内分泌疾患で、主だったものをほとんど挙げてしまったので、まれなものを除けばほとんどないかと思えます。

大西 先ほどお話が出ました潜在性甲状腺機能低下症は積極的に介入することで、出産後、どれぐらい診ていらっしゃるのでしょうか。

原田 正直なところ、出産後にきちんとフォローしていく体制は、日本では婦人科のかかりつけ医制度がなかなか広がっていないこともあり、今後の課題かと思えます。

大西 そのあたりのコントロールが妊娠後の予後にも関わってくるのです

ね。

原田 ですから、内科医とよく連携をしながら診ていくことが必要だと思います。

大西 いま不妊症の治療は相当多いと思いますが、そのあたりの現状はどんな感じですか。一部、保険適用にもなりましたが、なかなかうまくいかないケースもけっこう多いと聞いています。

原田 今のサイエンスの状況だと、女性の年齢による、加齢による卵巣機能が落ちてくるところを埋め合わせするものがまだないので、ライフプランニングなどをできるだけ早く立てて介入していただく。1歳でも2歳でも早いと、体外受精の成績も全く違い、特に38歳を超えてくると急に成績も落ちてくるので、早めに治療に入ることがいいかと思えます。

大西 43歳前後ぐらいに壁があるという話を聞きますがどうですか。

原田 今回、保険適用が拡大したといっても、43歳以上の方には保険が利かないことになっています。これまでの成績を踏まえたものにもなっているので、ぜひとも早めの介入をというところかと思えます。

大西 ありがとうございます。