

## 原発性アルドステロン症

国際医療福祉大学臨床検査医学教授

下澤 達雄

(聞き手 池脇克則)

---

原発性アルドステロン症で血圧コントロール不良の場合の降圧治療について  
ご教示ください。

<東京都勤務医>

---

**池脇** 原発性アルドステロン症で片側性の腺腫の場合には、外科的治療が推奨されるのですか。

**下澤** そうですね。外科的治療が第一選択になるので、患者さんを説得していただくのがよいと思います。

**池脇** もし、この腺腫で手術を提案された本人が嫌がって、内服治療をしているのであれば、まずは改めて手術をお勧めするのがよいのでしょうか。

**下澤** はい。それがよいのではないかと思います。

**池脇** 手術をした上で原発性アルドステロン症の内服治療をするのですね。そもそも、治療抵抗性の高血圧の中に原発性アルドステロン症が多いというわけですから、基本的には、原発性アルドステロン症の降圧はなかなか難しいという理解でよいですか。

**下澤** そのとおりです。抗アルドステロン薬を適切に使わないと血圧が下がりませんので、レニン・アンジオテンシン系抑制薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬で治療していると、アルドステロンの抑制が少し弱いです。ですから、どうしても血圧のコントロールが悪く、3剤使っても、治療目標に達しない患者さんの中には相当数の原発性アルドステロン症の方がいるだろうということです。

**池脇** 腺腫による原発性アルドステロン症といわゆる過形成では高血圧の程度も含めて差があるのでしょうか。

**下澤** ご存じのように過形成は両側の副腎からアルドステロンが過剰に分泌される状態で、腺腫は片側です。血圧値から差がつくということではないです。日本人には過形成が比較的多い

表 MR拮抗薬一覧（下澤先生提供）

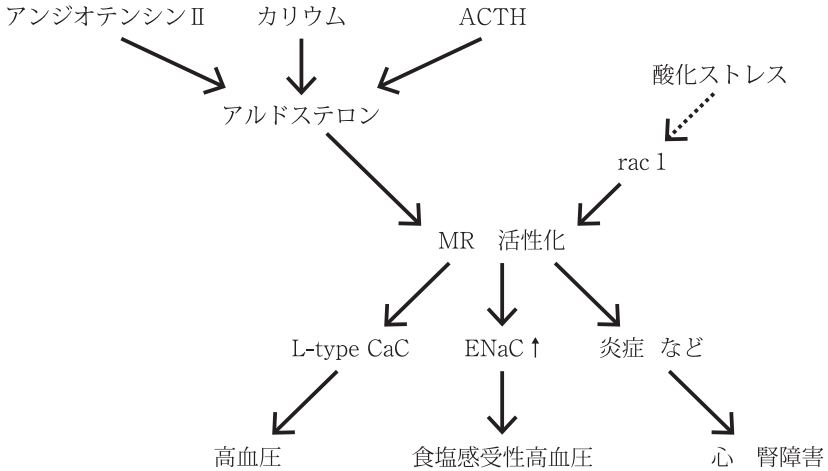
	スピロラクトン	エプレレノン	エサキセレノン	フィネレノン
構造 ステロイド骨格	あり	あり	なし	なし
適応	高血圧症、 うっ血性心不全、 浮腫 など	高血圧症、 慢性心不全 など	高血圧症 など	心不全、 慢性腎臓病、 糖尿病性腎症 など
半減期	14時間	4～6時間	18時間	2～3時間
ホルモン関連 副作用	女性化乳房、 月経不順など	非常に少ない	非常に少ない	非常に少ない
エビデンス	重症心不全	軽症～重症心不全 糖尿病を伴わない CKD	本態性高血圧 糖尿病を伴う 高血圧	糖尿病性腎症
禁忌		2期以上の 糖尿病性腎症	eGFR<30mL/ min/1.73m <sup>2</sup>	

（詳細は各社電子添文を参照のこと）

といわれています。過形成の場合は両側の副腎機能異常ですから外科的に副腎摘出ができず、食事療法、内服治療による内科的治療になりますが、継続して安定したコントロールをすることが困難なこともあります。おそらく質問の症例は過形成で内科的治療をしているのだけれど、うまくいかないということだと思います。コントロールが難しい理由の一つは、原発性アルドステロン症は見逃されている症例も多く、診断される時にはすでに高血圧を発症してから時間が経っており、臓器障害が出てしまっていることがあります。以前は原発性アルドステロン症は、予後はよい高血圧といわれていましたが、

決してそんなことはなくて、やはり血管障害が起きてきます。そのような例ではアルドステロンだけ抑えても、血圧のコントロールがつかない症例も多いです。ですから、我々は腺腫の患者さんでも、「手術すれば薬をやめられるよ」とは言えなくて、「薬を減らすことはできる、あるいは血圧のコントロールがしやすくなりますよ」という話をした上で手術をしています。一方、過形成の場合は多剤併用になります。かつ、抗アルドステロン薬も相当量、保険適用の上限ギリギリを超えるぐらい使用します。スピロラクトンでは、女性化乳房の問題が出てきますので、男性には使いづらかったのですが、今

図 アルドステロン—MRと高血圧



はその女性化乳房が少なくなった特異性の高いエプレレノンやエサキセロンが使われています。これらを最大用量使った上にさらにほかの降圧剤の追加が必要になってくる場合もあります。

**池脇** 原発性アルドステロン症の場合、内服治療の中心は、MR（ミネラルコルチコイド受容体）拮抗薬ですか。

**下澤** そうですね。MR拮抗薬が中心になります。

**池脇** スピロラクトンなど幾つかありますが、使い分けのようなものがあるのですか。

**下澤** やはりスピロラクトンはエビデンスがたくさんあります。心不全などでも、循環器の医師が使われますが、MRだけではなくて、ほかの受容

体に効いてしまうので、男性に使うと女性化乳房の問題が出てきます。女性でも、ちょっと乳房が張るとおっしゃる方もいるので、そこは気をつけていただきたいです。また力価が弱いことから、投与量が多くなります。100mg、200mg（承認外用量）と内服していただかなければならないです。これに対して後から出てきたエプレレノンは、かなり受容体に特異性が高く、50mgでも効きます。しかし、半減期が短いところがあり、原発性アルドステロン症の場合だと、ずっとアルドステロンが出ますから、2回に分けて服用いただくこともありますね。投与量を少し多めの100mgにすることもあります。エサキセロンというのは非ステロイ

ド性で、ステロイド骨格をもっていないことが特徴です。こちらは半減期が長いというのが一つの有用な点だと思います。ただ、まだ最近発売されたものなので、過形成に対する投与量が、最大用量の5 mgでいいのかわかりません。

**池脇** 原発性アルドステロン症の場合には、いずれの薬でも、ある程度の量は使わないと難しいのですね。

**下澤** そうです。通常用量では、多くの例でコントロールがつかえません。

**池脇** 非ステロイド型のMR拮抗薬が最近また一つ出たと聞きました。

**下澤** フィネレノンですね。これは糖尿病性腎症に適用が通った薬で、治験のデータをよく見てみると、若干、血圧が下がっているのですが、それほど降圧効果が強くないということで、高血圧症には適応が通っていません。なので、お使いいただくには、少し気をつけていただかなければいけません。

**池脇** 基本的な質問ですが、アルドステロンは遠位尿細管に効きますけれども、慢性炎症あるいは線維化を惹起するのは、MR受容体を介しているものであるため、こういった拮抗薬を使うことによって、そういったものも一応、打ち消すことができるという考えでよいですか。

**下澤** そうですね。それがまさに、エプレレノンとか、スピロラクトンの研究成果です。その結果、MR拮抗薬は心不全治療薬のFantastic Fourに

入りました。単に血圧を下げるだけではなくて、抗炎症作用や抗線維化作用が認められます。MRは、先生がおっしゃったように、もちろん遠位尿細管に多いですが、血管、心筋など体中、いろいろなところに分布しているため、そこに対して効くと、降圧を超えた作用があるといわれています。

**池脇** おそらく、質問の医師もそれを知ってMR拮抗薬を出しています。でも、なかなかだと。こういう場合は、どうしたらいいのでしょうか。

**下澤** 先ほども言いましたように、少し時間が経ってから、原発性アルドステロン症ということがわかった症例だと、やはり血管抵抗が高くなっている可能性があるため、カルシウム拮抗薬を併用したり、ナトリウム再吸収は遠位尿細管でも、サイアザイド感受性の部分もあるので、サイアザイド系利尿薬を加えていただく。あるいは、レニン・アンジオテンシン系抑制薬もよく投与します。アンジオテンシンⅡそのものがアルドステロン分泌刺激作用を有しますが、過形成の場合は、アンジオテンシンⅡの作用などは関係なく、自律的に分泌されるためレニン・アンジオテンシン系の抑制薬を追加してアルドステロンを抑制するよりは、カルシウム拮抗薬かサイアザイド系の利尿薬を併用していただくと、血圧が下がりやすいのではないかと思いますね。

**池脇** そこまでやっとうまくいくか

どうか、なかなか手強い高血圧ということなのですね。

**下澤** 本当にそうです。

**池脇** 最近、レニン、アルドステロンの測定系が変わったそうですね。

**下澤** はい。測定キットで、今までは放射性物質を使ったRIAという方法で測っていたのですが、その放射性物質の供給が止まってしまったのです。それで新しく、測定方法を考えなくてはいけないということで、発光法というRIAを使わずに測定ができる方法になりました。ですから、普通に検査室で測定でき、LC-MS質量分析と値が合うようになりました。従来、我々がやっていたアルドステロンの測定ですと、アルドステロン以外のものも測り込んでいたことがわかり、以前のカットオフ値は150pg/mLでしたが、現在は60pg/mLと約半分にながっています。現在、アルドステロン／レニン比のカットオフ値を設定するために臨床研究が進んでいます。

**池脇** 測定系は、発光法にほぼ移行しているのですか。

**下澤** 完全移行しています。

**池脇** 多少の移行期、混乱期があるにしても、より正確に測定できるという意味では、今後を考えると良くなったのですね。

**下澤** そうですね。良くなったのではないかと思います。

**池脇** ちなみに、特殊なケースで、

ますます薬の選択の幅が減りますが、妊娠している女性の原発性アルドステロン症はどうでしょうか。

**下澤** これは難しいですね。でも、妊娠中もカルシウム拮抗薬は使えるので、やはりカルシウム拮抗薬を併用しながらしっかりコントロールしていただくことが重要だと思います。もちろん、レニン・アンジオテンシン系抑制薬は、妊娠初期には、催奇形性の報告がありますから、レニン・アンジオテンシン系抑制薬との併用はお勧めできません。

**池脇** MR拮抗薬はどうですか。

**下澤** まだ、妊婦には安全性が完全には証明されておらず、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にお使いいただけます。

**池脇** 最後に、手強い原発性アルドステロン症もありますが、比較的、通常治療でコントロールされている場合、もしそれがカルシウム拮抗薬でコントロールがいいなら、それでいいのではないかとも思うのですが、やはりコントロールの良し悪しにかかわらず、MR拮抗薬を使うべきなのでしょう。

**下澤** 病態生理から考えると、アルドステロンには、炎症惹起や線維化などといった作用がありますから、そこはブロックしておいたほうがよいのではないかと思います。

**池脇** どうもありがとうございました。

## バセドウ病でのチアマゾールとレボチロキシン

虎の門病院内分泌代謝科部長

竹下 章

(聞き手 山内俊一)

バセドウ病の治療で抗甲状腺剤（チアマゾール）と甲状腺ホルモン製剤（レボチロキシン）の併用をされている患者さんがいます。どのような場合に適応があるのかご教示ください。

<兵庫県開業医>

**山内** 竹下先生、チアマゾールとレボチロキシンの併用療法はときどき見かけますが、そもそもこの適応はどういったところにあるのでしょうか。

**竹下** そうですね。チアマゾールを使う場合に、通常はいわゆる高用量から下げていく漸減法、英語ではTitration Methodと言いますが、その場合のことをまずお話したいと思います。

通常は標準的治療としてfree T<sub>4</sub>が5 (ng/dL) 以下の比較的軽症の場合は、チアマゾール 3錠15mgを1日1回投与して、またfree T<sub>4</sub>が5以上の甲状腺機能亢進が強い場合はチアマゾール15mgにヨウ化カリウム 1錠50mgを併用することが現在推奨されています。これはチアマゾールの副作用にはある程度、用量依存性があるため、30mgなど高用

量の使用を避けるためです。それで治療開始後のfree T<sub>4</sub>が正常化してきたら1錠5mgずつ減量し、最終的には5mg隔日などの維持量にまで減らして、そして1年ほど治療してTSH受容体抗体であるTRAbの陰性化と、甲状腺機能の正常化が続いていれば、治療を中止して経過観察を行うという流れが一般的です。

**山内** にもかかわらず、甲状腺ホルモン製剤と一緒に使うというケースには実際にどういったものがあるのでしょうか。

**竹下** まず併用療法のことですが、昔は30mgなど大量のチアマゾールを使って完全に甲状腺機能を抑えつつレボチロキシンを併用する、いわゆるBlock and Replace治療という治療法が行わ

れていました。ところが最近は下火になってきてあまり行われなくなり、既存の治療ではうまくいかない場合や不安定な場合に、レボチロキシンを併用するというやり方のほうが一般的になっています。

**山内** そうしますと始めはかなり大量に使うので、極端な言い方をするとちょっと怖いから、サポートするために、少し甲状腺ホルモンも使おうか、と発想して、そういうことを行っただと考えるとよいのですか。

**竹下** 最初にチアマゾールが販売されたのが、もう70年ぐらい前の話で、日本でも1950年代に販売になった古い薬ですが、Block and Replaceを用いた最初の報告は、1966年にイギリスから、そしてBlock and Replaceという言葉が用いられた最初の報告が1973年にオーストラリアから発表されています。日本からも1979年に当時筑波大学の教授だった尾形悦郎先生のグループが報告しています。当時は今と違ってTSHの高感度アッセイや、TSH受容体抗体の測定が行われていなかった頃なので、現在のように甲状腺機能とTRAbを測定しつつ、抗甲状腺剤の用量を微妙に調節するようなことはできない時代でした。そのためBlock and Replaceというのは、抗甲状腺薬の細かい用量調整や頻回の通院検査が不要の、便利な投与法として紹介されていました。

**山内** ということは、現在はいろいろ

ろなアッセイができるように、しかも迅速にできるようになってきて微調節もできるので、こういった併用療法は少し下火になったと考えてよいですね。

**竹下** はい。そのほか、TSHの高感度アッセイができるようになった、そしてTRAbも測定できるようになった1980年代に、チアマゾール治療を行うとTSH受容体抗体が次第に低下することから、チアマゾールは甲状腺ホルモンの合成を抑えるだけでなく、免疫抑制作用もあるのではないかと考えられるようになりました。そういう意味でも一時Block and Replace治療でバセドウ病のより高い寛解率が得られるのではという推測のもと、多くの臨床試験が行われましたが、メタアナリシスでは寛解率改善のエビデンスは得られず、むしろ無顆粒球症や肝障害などの副作用が増加することが判明したので、Block and Replace治療は標準治療として今は用いられていません。

**山内** そうしますと先生方は、このチアマゾールを使用する場合、だんだん甲状腺ホルモンが下がってきますが、そのときにTRAbの値というのも非常に参考にして見られているのですね。

**竹下** そうですね。やはりなかなかTRAbが下がってこない症例の方が甲状腺ホルモンの下がりが悪いので、それだけチアマゾールを減量しないで高用量で長く使うことが多いと思います。



**山内** そうすると、TRAbは予後を見る上でかなりいいマーカーになると考えてよいのですね。ホルモン値などが下がってきたときの微調整ですが、これはオーバーランしがちで、気がついたらけっこう下がりがすぎってしまったというケースがありますが、特にこのチアマゾールの10mgから5mgに移行するタイミングについては何か特別な方法はあるのでしょうか。

**竹下** そうですね。特に治療開始時というのは、その患者さんによって、なかなか下がりにくい人、すぐ下がる人など様々で一定に治療はできません。症例によってはチアマゾールを使って思いのほかそれがよく効いて、すぐに甲状腺機能低下症になってしまうことがあります。そこで慌てて休薬してしまうと、TSH受容体抗体は、まだ早期で、高いままなので、すぐにまた再燃してしまうのです。そこでチアマゾールを若干減量することもあります。レボチロキシンを、full doseではなくて例えば25 $\mu$ gや、50 $\mu$ gなど加えて極端な低下症を避け、それで安定させるような効果に使うと思います。

**山内** 以前、チアマゾールを10mgから5mgに落として、もうちょっと減らしたいというときは、なかなか難しかったのですが、最近は2.5mg錠も出てきたのですね。

**竹下** はい。数年前から2.5mg錠が出てきたので、例えば高齢者になると隔

日投与がなかなか難しいときもあることから5mgを隔日でなく2.5mgを連日、というやり方もあると思います。また10mgから5mgに減らすと再燃してしまう場合、10mgから7.5mgに減らすと良い場合がありますが、それはやはりケースバイケースなので、患者さんによると思います。

**山内** 眼球突出があるケースがありますね。こういった場合の使い方といえますか、甲状腺ホルモンのコントロールの仕方ですが、これには特別なものはありますか。

**竹下** バセドウ病の眼球突出症を合併している場合、特に活動性のバセドウ病眼症の場合は、急に甲状腺ホルモンが低下してTSHが上昇してしまうような際、バセドウ病眼症がさらに悪化してしまふことがあります。その場合は、それを避けるためにレボチロキシンを併用しておくことが有効な場合があります。

**山内** なるほど。あとチアマゾールのほかにPTU（プロピルチオウラシル）がありますが、このPTUに関して、最近では血管炎のようなものの報告もあるようです。これはいかがでしょうか。

**竹下** そうですね。特に高用量のPTUは、例えば3カ月以上長期にわたって高用量を使うとチアマゾールに比べてANCA関連血管炎の発症頻度が著しく高くなることが知られています。ですので、Block and Replaceとして、



例えばPTUを300mgとレボチロキシンを100 $\mu$ gのような併用療法を長期間行うのは、ANCA関連血管炎を引き起こす可能性、リスクが高まるので、避けたほうが良いと思います。幸いチアマゾールのほうには、そういったリスクは少ないので、併用療法が安心して行えるという側面があります。

**山内** 流れとして見ますと、現在ではPTUよりもチアマゾールを使ったほうが良いと考えてよいのでしょうか。

**竹下** そうですね。チアマゾールも顆粒球減少症も含めて無顆粒球症などの重篤な副作用がありますが、多くの場合は3カ月以上使用して問題なければ、かなり長期に使用してもほとんどの場合、重大な副作用がのちのち出てくることは非常に少ないので、長期の併用療法にも有効だと思います。

**山内** よく肝臓障害や、あるいは痒いなどといった訴えが出てきますが、これは長期的にはだんだん収まっていく、ないし対症療法でしのげばいいとお考えですか。

**竹下** もちろんできるだけ早くチア

マゾールを減量したほうがよいのですが、花粉症などに用いる抗ヒスタミン剤を使うことによって消えるような蕁麻疹であれば多くの場合、やり過ぎることが多いものの、凄いラッシュが出てくる場合はやめざるを得ないということです。

**山内** 肝臓障害の例では、一時的にややトランスアミナーゼが上がる場合、まだ様子を見ますか。

**竹下** そうですね。甲状腺機能亢進症では、治療前の初診時に軽度の肝機能異常、100以上になることは極めて少ないと思うのですが、AST、ALTの異常を呈していて、チアマゾール治療を開始するとやや高かった肝機能が改善することもあります。しかし、治療開始後に増加することもあるので、当初はだいたい2週間おきに、肝機能や白血球数のチェックをしますが、それでAST、ALTが100以内であれば、多くの場合、経過を見ていかまわらないと思います。

**山内** どうもありがとうございました。

## eGFR

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科准教授

西 裕 志

(聞き手 山内俊一)

---

人間ドックや検診で蛋白尿（－）、血圧正常な人でeGFRが60以下で要精査もしくは要観察で受診する人がいます。蛋白尿の有無、高血圧、糖尿病の有無以外に留意すること、食事療法や運動制限が必要であればご教示ください。

<兵庫県開業医>

---

**山内** 西先生、まず、本題に入る前にeGFRを少しおさらいしたいのですが、これが登場した背景を教えてください。

**西** eGFRはご存じのように推算糸球体濾過率というものです。広く使われている腎機能の指標というと、血清のクレアチニンの値だと思います。しかしながら、クレアチニンは体格による個人差がやや大きい、上限がなく障害の程度がわかりづらい、そして早期の腎臓の障害を見つけにくいという問題を抱えています。それに対して、eGFRは体表面積で補正できて、悪ければ悪いほどゼロに近づいていく非常にわかりやすい指標です。eGFRは腎臓の余力を示すパラメーターとして現在普及しています。

**山内** 当初、日本人は比較的50mL/分/1.73m<sup>2</sup>台が多い。日本人の正常値を少し引き下げてもいいのではないかとといった議論もあったようですが、このあたり最近はいかがでしょう。

**西** 今のところ、eGFRに基づく慢性腎臓病の定義を変えましょうという動きはなさそうです。eGFRが60以下、あるいは蛋白尿が見られるような状態が3カ月以上続くことが、慢性腎臓病の定義として確立しています。

**山内** 高齢者、あるいは筋肉量でも変わることは知られていますが、eGFRの計算式上は、これらは補正されていませんね。

**西** そうですね。eGFRの単位の最後に体表面積の1.73m<sup>2</sup>というのが付いていますので、もし、その患者さんの

身長や体重がわかれば、その場で体表面積を計算して、実際のGFRを補正して求めることも可能ですが、なかなか現場ですぐには難しいということがあります。なので、ここは先生方のお見立てで、患者さんの体格とその方のクレアチニン、あるいはeGFRから、GFRの真の値を類推していただければと思います。

**山内** 50~60あたりのグレーゾーンの取り扱いが難しいのですが、健診から非常にたくさんの方が来られるところでもあります。このあたりの精査で来られた時に再検査はやはり必要ですね。

**西** そうですね、クレアチニンやeGFRは非常に変動しやすいので、まず再検査をして、その日の腎臓の調子を先生方ご自身でつかんでいただければと思います。

**山内** そのあたりを丁寧に見たうえで、グレーゾーンの取り扱い方はどういったことが推奨されるのでしょうか。

**西** 私からは、本日4つのポイントを挙げたいと思います。年齢、eGFRの低下速度、病歴や既往歴、そして尿所見です。まず、年齢ですが、こちらは2018年改訂の「かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準」で明示されていますように、もし40歳未満の患者さんで、eGFRが60を下回っていれば、早めに専門医にご紹介ください。残りの人生の長さを考えても、

GFRの保持というのは非常に重要です。もう一つがeGFRの変化のスピードですね。その日のeGFRやクレアチンの数字に加えて、患者さんご自身がお持ちいただくような過去の人間ドックの数字などをもとに、1年当たりのeGFRの低下速度の見当がつかめます。日本人一般民では約1 mL/分/1.73m<sup>2</sup>、あるいはそれ以下のeGFRの低下速度といわれているので、それを上回る低下速度の場合は悪化のスピードが速いとは判断いただけます。

**山内** それは、1年間に1 mL/分/1.73m<sup>2</sup>ぐらい下がっているということですか。

**西** そうですね。国民健診データ等ではそのような値が出ています。

**山内** その方々は持病、特に高血圧、糖尿病がないのですか。

**西** はい。一般人ですので、大部分が健康な方です。

**山内** ただ高血圧はけっこう隠れているので、判断は難しいところですね。でも、そういったものを上回って悪化する時には、何か持病があると考えたほうが良いという感じですね。3番目はどういったものですか。

**西** その患者さんの病歴や経過は、ぜひ問診等でご確認いただきたいとします。過去に長期間NSAIDsやビタミンD、あるいは抗がん剤を一定期間使ったことがある、腎臓が悪いといわれたことがあるなどは、その後の腎臓

の悪化を示唆します。

**山内** 薬剤性の腎臓障害は、いったん治っても、まだぐずついで残っていると考えるとよいですか。

**西** 臨床でも研究でも注目されている話題です。造影剤や解熱鎮痛薬の場合には、腎機能が元に戻るということが比較的多いといわれています。しかしながら、一部の抗がん剤の場合は、腎障害が遷延します。また、薬剤性の腎障害が繰り返されているような例では、その後のeGFRの低下速度が大きいことが知られています。

**山内** そういった意味で、既往歴はやはり大事ということですね。4番目は何ですか。

**西** どうしても腎機能というと血清クレアチニンとかeGFRのことになってしまうのですが、尿所見の異常というのは、慢性腎臓病を定義づける、もう一つのたいへん重要な指標です。

**山内** 尿の所見となると蛋白尿と血尿ですね。この2つは、肉眼的なものは別にして、わずかなレベルですと取り扱いはどうしたらよいでしょうか。

**西** まず蛋白尿に関しては、試験紙法で、(1+)以上が続く場合、明らかな異常ですので、ぜひ、専門医にご紹介ください。一方、血尿に関しては、もし可能であれば、尿沈渣の検査を追加で出していただけますと、実際に赤血球尿があるのかどうかを確認できます。

**山内** 円柱とか、そういったものが出てくることがありますね。そういったことを念頭に置きながら、まずスクリーニングをやっていただいて、60、50と下がっていった、さらに45に至るまでの間ですね。このあたりは、非専門医が患者さんを預かるかたちになると思われれます。例えば健診で要精査といった場合には超音波検査はいかがでしょうか。

**西** 我々専門機関で腎機能が比較的保たれている患者さんにご紹介でお越しいただいた時も、まずやるのが超音波の検査です。腎臓の長径は10cm以上が正常サイズです。それをもし下回っている場合にはすでに萎縮が進んでいる可能性があります。形態学的に腎機能の予後が悪いことを示唆しているので、注意して観察をしていく必要があります。

**山内** これはeGFR低下と並行して起こるものなのでしょうか。

**西** そうですね、急激なeGFR変化でない限り、eGFRと腎臓サイズはおおよそ比例していく関係にあるかと思います。

**山内** あとは、超音波を行うと石が出てくる場合があります。イメージとして腎臓に石があると一時的に悪化する方がいるような気もしますが、これはいかがでしょうか。

**西** 腎臓の石といいますと、結石と石灰化の所見はしばしば指摘されるか

と思います。石灰化は加齢によって生じることが多いです。一方、結石が腎臓のごく一部にある限りは腎臓全体の機能を左右するものではないと思います。しかし、結石に伴う症状がある場合には、泌尿器科的な介入が必要です。

**山内** 最後にこの要観察時での食事、運動療法ですが、患者さんは毎度いわれて、もうあまりピンとこないとか、かえって聞かないというケースもあるようです。ポイントをもう少し絞ってということになりますと、やはり一番大事なことは減塩になりますか。

**西** そうですね。高血圧と腎臓は切っても切れない関係です。もし、塩分過多を疑われる場合には、6g/日以下の減塩食をぜひお勧めしたいと思います。

**山内** 塩分が多い食事というと汁物と考えてよいですね。

**西** はい、味噌汁やラーメンなどがすぐに思い浮かびます。

**山内** もう一つ、夏場には熱中症を中心にして脱水が出てくるかと思えます。やはり脱水は補正ないし、防止するべきものと考えてよいのでしょうか。

**西** はい。脱水は急性の腎前性の腎不全を起こします。水分摂取を促しながら運動やスポーツを行うというのが鉄則かなと思います。

**山内** 運動療法の時も水分摂取をこまめにやってほしいということですね。

**西** そうですね、患者さんにはそのようにお伝えください。

**山内** どうもありがとうございました。

## 赤血球増多

獨協医科大学埼玉医療センター糖尿病内分泌・血液内科教授

田村 秀人

(聞き手 山内俊一)

健診で指摘される赤血球増多の多くは肥満などの反応性によるものだと思いますが、一般内科で精査する際のチェック項目、血液内科に紹介する指標などについてご教示ください。

<東京都勤務医>

**山内** 田村先生、健診で指摘される赤血球増多についてです。赤血球の数とヘモグロビン、ヘマトクリットはだいたい並行して上がるものですが、先生はこの3つのどれに着目されていますか。

**田村** 基本的に今の診断基準はヘモグロビン値になっていますので、男性の場合は16.5g/dLを超えた時、女性の場合は16.0g/dLを超えた時が多血と考えられています(表)。そういう場合はその原因を突き止める必要があるかと思っています。ヘマトクリットだと、男性49%、女性48%を超えとなっています。

**山内** あまり赤血球数は見ないのですか。

**田村** そうですね。実際、私も赤血

球数はあまり見ていないです。

**山内** 先生はどのぐらいの値までみられたことがありますか。

**田村** ヘモグロビンが20g/dLを超えた患者さんをみたことがあります、本当に赤ら顔で、ぼーっとしていて、頭痛もあってという典型的な真性多血症の症状が出ていました。

**山内** おおむね、やはり17、18g/dLあたりでかなり重症とみてよいでしょうか。

**田村** 重症といえますか、ある程度症状が出てくると思います。

**山内** 病的カットオフの数値とそれを軽く超えたあたりがよく健診から上がってきますが、どういったものが多いでしょうか。

**田村** 数年前に真性多血症の診断基

表 真性多血症の診断基準 (WHO分類 改訂第4版に基づく)

大項目

1. 男性ではHb>16.5g/dLあるいはHt>49%、女性ではHb>16.0g/dLあるいはHt>48%、もしくは、赤血球量が平均正常予想値の25%を超える。
2. 骨髓生検にて、赤芽球系、顆粒球系および巨核球系細胞の増殖と、大小様々な成熟巨核球を伴う汎過形成(年齢に比して)を認める。
3. *JAK2V617F*変異、または*JAK2 exon12*変異が認められる。

小項目

1. 血清エリスロポエチンの低下。

大項目を3つすべて満たすか、大項目1および2と小項目を満たす。

注：大項目2の骨髓生検は、持続する赤血球増加(男性でHb>18.5g/dLあるいはHt>55.5%、女性でHb>16.5g/dLあるいはHt>49.5%)を認め、大項目3と小項目を満たす場合は、必須ではない。ただし、骨髓線維化の初期は、骨髓生検のみで検出可能で(約20%の症例で認められる)、線維化の所見により、二次性骨髓線維症へのより早期の進行を予想可能である。

(Swerdlow SH, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2017)

準がヘモグロビン値、男性は18.5から16.5g/dL(女性は16.5から16.0g/dL)まで引き下げられました。

**山内** ずいぶん下がりましたね。

**田村** そうですね。あまりヘモグロビン値が上がっていない症例でも多血症の場合があるので、引き下げられました。それで多くの方が健診などでひっかかるようになってしまったのですが、実際調べると、やはり相対的な赤血球増多、いわゆるストレス多血症みたいなものが多かったりします。

**山内** 有名なのは肥満やタバコですが、これらはいかがですか。

**田村** 肥満の方の赤血球増多の原因ですが、私が診た患者さんはSAS(睡眠時無呼吸症候群)でした。それでCPAPをつけていただいたら、ヘモグロビン値も良くなりました。そういう呼吸器疾患、心疾患、喫煙もそうですが、酸素を運ぶ力が低下して、エリスロポエチンの産生が高まり、それで二次性の多血症になるという症例も多々あります。

**山内** 肥満の方で、多血症が顕著の場合は、SASを疑うこともしたほうがいいですか。

**田村** まずは問診でチェックしてい



ただいたほうがいいと思います。

**山内** 実際に治るケースもあるのですね。

**田村** そうですね。CPAPで治ったケースがあります。

**山内** ストレスで、という話がありますが、メカニズムはわかっていますか。

**田村** ストレスによる多血症のメカニズムは多岐にわたると思います。でも、中年男性では、肥満、高血圧、脂質異常、高尿酸血症などを合併していることが多く、相対的な赤血球増多と考えられていますので、実際には、赤血球数自体は増加していません。ストレスによるメカニズムはよくわからない点が多いですが、ストレスによるノルアドレナリン過剰分泌による血管収縮が関与しているようです。

**山内** 例えば、痩せている方で喫煙歴もないケースでは、ストレスも少し疑ったほうがいいことになりますね。

**田村** そうですね。

**山内** 次のステップとして、精査になるかと思いますが、これはどこに着目するのでしょうか。

**田村** まずは白血球と血小板数を確認します。真性多血症は見逃してはいけない疾患の一つです。なぜなら、症状があると真性多血症は2年ぐらいで血栓症で亡くなることもあるからです。真性多血症の特徴として、3割ぐらいの方が白血球数も高値になったり、血

小板数も50%以上の方で増加しますので、そういった幾つも血球が増多している場合は、真性多血症を疑って、血液内科に紹介いただくといいと思います。あと、真性多血症の診断基準の一つとして、血清エリスロポエチン値の低下というのがあり、エリスロポエチンが低い場合はかなり疑われることになります。逆に、すごく高い場合は、二次性の多血症でエリスロポエチン産生腫瘍や腎がんや肝がんが起こることがあるので、チェックして紹介していただくのがよいかと思います。実際のところ、私は、何年も赤血球の多い人を診ていますが、エリスロポエチン産生腫瘍はまだ診たことはないです。

**山内** 腎臓がんはいかがでしょうか。

**田村** 腎臓がんもエリスロポエチン値が高くなる症例があり、手術すると良くなったという報告はありますが、非常にまれかと思います。

**山内** まれなものが混じっていて、しかも重篤なケースがあるということですね。

**田村** そうですね。なるべく重篤なケースを見逃さないように注意しています。あと血清鉄ですね。真性多血症の場合は血清鉄が低くなるので、判断材料の一つになると思います。

**山内** フェリチンとは、解離するものなのでしょうか。

**田村** フェリチンもやはり鉄欠乏みたいになります。鉄は赤血球の産生と

ともにどんどん消費されていきます。ただ、炎症が起こると血清フェリチン値はあまり下がらなくなります。

**山内** ちょっと矛盾したかたちになるので、気がつきやすいですね。真性多血症はなかなかの難病と考えてよいのですね。

**田村** 難病ですね。ただ、治療をきちんとすれば、10年ぐらいの生存が期待でき、さらに長期にコントロールできる症例もたくさんあります。基本は瀉血などで血球コントロールをして、アスピリンによる血栓予防をしてあげればうまくいく症例が多いです。

**山内** 遺伝的なマーカーなどで補助診断はできないのでしょうか。

**田村** 診断に有用な検査としてJAK2遺伝子検査があります。真性多血症の95%以上の患者さんで、JAK2の遺伝子変異があるので、採血をすれば、すぐ診断がつけられる可能性があります。ただし、真性多血症以外の骨髄増殖性腫瘍、すなわち本態性血小板血症や原発性骨髄線維症といった疾患も50%ぐらいにその遺伝子変異があるので、骨髄検査などで診断してから、治療していくことになります。

**山内** 骨髄を調べるのはなかなか難しいですが、JAK2遺伝子検査は大きな病院ならできますか。

**田村** そうですね。大きな病院だったら検査できると思います。採血で簡単に外注が可能です。診断基準にも入

っているので、活用するとよりアプローチしやすくなると思います。

**山内** あと、多血症でみられる脾腫も知られていますが、これはいかがでしょうか。

**田村** 真性多血症の7割ぐらいの方に脾腫があるので、真性多血症が疑われたら腹部エコーなどで検査していただいていいと思います。これだったらクリニックでもできると思います。

**山内** 真性多血症が治ると脾腫は改善するものなのでしょうか。

**田村** JAK2阻害薬で治療すると脾腫が小さくなります。例えば、脾臓が大きくなることによって、倦怠感がひどい、食欲が出ないなどと訴えることがあるのですが、JAK2阻害薬治療により、そういう症状も改善することをよく経験します。

**山内** 最後に、治療で先ほど少し出てきた、昔から知られている瀉血ですが、血を捨てなくてはならないということがあって、やってもいいのかなと思います。これはいかがなのでしょう。

**田村** 現在でも、真性多血症の場合は瀉血が基本になっています。輸血のような瀉血のパックに入れて、そのまま医療廃棄物として廃棄できるので、大丈夫だと思います。瀉血も定期的にやっています。一応ヘマトクリット値が45%未満となるのを目標にしていますが、そこまで週に1回、2週に1回

と、どんどん間隔を広げることができずし、鉄とかがなくなると、だんだん赤血球も増加できなくなるので、コントロールがより楽になります。

**山内** 1回何ccぐらいですか。

**田村** 400ccですね。

**山内** 採って、すぐに値が上がってくるという感じはありますか。

**田村** 初めのうちは、ちょっと上がる方がいます。やはり毎週瀉血となると、患者さんのなかには嫌がる方もいますので、そういう場合は、細胞減少療法を併用することもあります。基本的には、ハイリスクの患者さんに行います。65歳以上で血栓の既往があるような患者さんはハイリスクと考えられているので、そういう場合は瀉血とアスピリンに加えて、細胞減少療法、ヒドロキシウレアなどの投与を行います。現在はJAK2阻害薬で治療することも増えてきています。

**山内** そのあたりになると専門的な

感じになりますね。

**田村** そうですね。だんだん専門的になってきます。真性多血症の一部は骨髓線維症や白血病に移行するので、専門的な治療が必要になります。

**山内** 瀉血がらみですが、多血症の方の献血はダメなのでしょうか。

**田村** 献血は無理ですね。これは輸血には使用できません。できると、血のムダがなくなっていいのかもしれませんが、さすがにそれは禁止されています。

**山内** アスピリンを少し使うぐらいまでだったら、非専門医でもできるのでしょうか。

**田村** そうですね。瀉血とアスピリンが基本になっていますので、瀉血がいらなくなった状態だったら、アスピリンだけ、近くの医師に診てもらおうということも可能かと思います。

**山内** どうもありがとうございます。

## 再発性アフタ性口内炎

東京医科大学口腔外科学分野兼任講師

安田 卓史

(聞き手 池田志孝)

再発性アフタ性口内炎の原因、鑑別疾患、治療法についてご教示ください。

<滋賀県開業医>

**池田** 再発性アフタ性口内炎とはどのような疾患なのでしょう。

**安田** 再発性アフタ性口内炎の定義は、2～10mmの類円形で境界は明瞭で、周囲に紅暈という赤い縁取りがあることです。そして表面には白い偽膜、フィブリンの膜があり、接触痛がある。この接触痛の痛みはNRS（疼痛スケール）でいうと、私の経験ですと5未満のことが多くて、それほど強烈な痛みではないのですが、ずっと口の中にあるとちょっと痛いかなという感じですね。

**池田** ずっと何かあって痛みがあると、歯ブラシなどうまくできない感じがありますけれど、口腔内でもいろいろな菌がいますよね。そこに二次感染が生じて悪化したり、遷延化することになるのでしょうか。

**安田** はい、そのように考えていま

す。先生のおっしゃるとおり、カンジダ菌や口腔常在菌も、その潰瘍の表面に居座って二次的な微小感染、治癒の遷延を引き起こしているような病態があると考えています。

**池田** 原因はわかっているのでしょうか。

**安田** 原因は不明です。

**池田** 教科書などではストレスと書いてあったりしますが、実際にはストレスが関係するのでしょうか。

**安田** そこが臨床でのポイントだと、私も考えているのですが、原因は不明であれど、ストレスのような、複合的な修飾因子があります。私は歯科医師ですから、よく考えて診るのが患者さんの歯の配置ですね。それで、歯とその潰瘍（アフタ性口内炎）のある位置を考えてみると、噛みしめが原因ではないか、ほっぺたを吸引して歯に押し

付けているのではないか、あとはアフタがある場合には舌の異常習癖や、唇にアフタがある場合は唇を無意識に吸っている人、擦過している人というのが非常に多いように感じています。

**池田** では、八重歯の方では飛び出していたりするので、歯並びとか、あとよく唇を噛むとか、噛みしめるとか癖なのでしょうか。

**安田** そうですね。

**池田** 無認識にやっていることが、ある程度、アフタの再発を誘導しているのでしょうか。

**安田** はい。それは非常に強く考えられる因子だと思っています。

**池田** でも、本人はあまり意識されていないですね。

**安田** そうですね。本人は無意識にしています。コロナ禍の前までは患者さんがマスクをしていない状態でこういった話をしているので、口をずっと見ながらお話しして患者さんの喋り方、口の力の入り方、あとは知らないうちに、舌を押し出していた、下唇や上唇を噛んでいた、と病態を見抜くといえますか、推測することをよく行っていたのですが、コロナ禍ではなかなか難しいです。

**池田** マスクで隠れていますしね。鑑別疾患にはどのようなものがあるのでしょうか。

**安田** もちろん、癌などの悪性疾患ですね。それは最初に考えないといけ

なくて、まずよく触ってみて、先ほどの、類円形だったり、周囲に紅暈がある、表面に白い偽膜があるかないかというところで、最初のハードルといえますか、悪性腫瘍の鑑別をします。あとはもちろん細胞診もしますし、必要があれば生検もするのですが、それ以外の梅毒やHIVなどの性感染症、あとは口腔扁平苔癬などは、形態や見た目はびらん中心でちょっと違いますから、容易に鑑別がつくところです。天疱瘡などはニコルスキー現象のありなしで判断をしたり、同時に小さい口内炎が多数できて痛みが激し過ぎるものに関してはヘルペス性口内炎を疑ったり、電撃様の疼痛、「ピリピリする」といった症状を訴える方の場合には、片側の口蓋に多いのですが、帯状疱疹を疑ったり、あとはベーチェット病やクローン病など、消化器疾患を伴っている場合には疑ってかかります。

**池田** 多岐にわたりますし、どれも、何か繰り返して生じてしまいそうですね。

**安田** そうですね。

**池田** 再発性アフタ性口内炎といっても、危ない病気も考えておかなければいけないですね。

**安田** おっしゃるとおりだと思います。

**池田** 特に先生の所に来られる方はいろいろな治療をされたり、あるいは再発を繰り返していると思いますが、治療はどのように対処されるのでしょ

うか。

**安田** まずほどの教科書を見ても、アフタ性口内炎の治療法としてはステロイドの軟膏やステロイドの噴霧薬と書いてあるのですが、私としてはそこが落とし穴だと思っているところです。患者さんには口腔内、口腔清掃状態があまりよくない方がいらっしゃいます。そういった方の場合には先にステロイドをたくさん使うことによって、菌交代現象が起きてしまい、カンジダ菌が増えていたり、もちろん同時に常在菌も増えていたりすることから、治りづらくなっている患者さんが多くいます。そういった場合には、先に細菌検査をしつつ抗真菌薬などを使ったり、ペニシリン系の抗菌薬などを使ったりして、なんとなく露払いのような気持ちで考えているのですが、そういったところをケアしながら、ステロイドに移行することが多いです。

**池田** では、やはりステロイド軟膏よりは噴霧のほうなのでしょう。

**安田** そうですね。当院（東京医科大学）の口腔外科に来院される前に、開業医もしくはご自身の判断で、すでにステロイド軟膏を使っている方が多いので、私が使うのは必然的に噴霧薬が多いです。

**池田** 二次感染を制御して、それからステロイド噴霧なのですね。

**安田** はい。

**池田** やはり患者さんたちが先生の

ところに行かれるのは、再発するからだと思います。その原因として、ストレスなどがあるということですが、再発というのがどのくらいなのか、あるいはどうやって再発を防いでいくのでしょうか。

**安田** まず再発がどれぐらいの期間ごとに起こるのか、そのスパンとどれぐらい治らないのかはよく聞きます。それと生活習慣、ストレスのあるタイミングなどを聞くことによって、そのストレスによって引き起こされる口腔異常習癖を抑えるために、四逆散や抑肝散を使うことが多いのですが、そういった漢方薬で対処することもありますし、あと、私の臨床では胸やけなどの消化器症状がある場合には半夏瀉心湯を使ったりすることが多いです。

**池田** そういった漢方薬によって効果があるとすれば、再発のサイクルが延びるということですか。

**安田** そうですね、再発のサイクルが延びたり、あとは一個一個の治りが早かったりするので临床上は評価をしています。

**池田** 我々もアトピー性皮膚炎の痒みのある時や、帯状疱疹の後で少し痛みがある時など、要するにどちらかというと神経のほうに左右するような感じで抑肝散を使っていますが、先生が抑肝散を使われるのも、そういった方向性でしょうか。

**安田** はい。筋肉の異常興奮を抑え

て、筋肉の力の入りを抑えるような目的で使っています。

**池田** なるほど。

**安田** 筋の異常運動といますか、異常習癖の解除というか、そういった意味合いで抑肝散を使うことが多いですが、もちろん末梢神経と中枢神経の興奮を抑えるというデータもありますので、先生がおっしゃられた背景もかなりあると思います。

**池田** 同じところに再発するのですか。それとも場所が違ふところにできながら、再発するのでしょうか。

**安田** 患者さんによって、ここによくできるということはあります。ただ、そこをよく見てみると歯がよく当たる場所だったり、よく唇を噛みしめる場所だったり、上の歯と下の歯の少しスペースが空いている場所で無意識に唇を吸引していたり、無意識に舌を押し込んで話をしたり、ご飯を食べる癖があったりと、よくできる場所は、やはり人それぞれにあるように感じます。

**池田** その場所プラス、ほかにも繰り返しやすいという考え方ですか。

**安田** そうです。ちょっとでも当たりやすい場所に多発するような意味合いですね。代表的な場所とサブ的な場

所があるような感じで、そのサブ的な場所でも、なかなか治りが悪い場合、汚くなってしまっている場合には、治療が遷延して、そこがいつしかメインに置き換わり、そのメインが治りかけの時にまた別のところが出てくるようなイメージですね。後から後から再発が起こるので患者さんは本当につらいと思います。

**池田** 場合によっては、例えばその障害を起こしそうな歯と歯並びの矯正をしたりすることはあるのでしょうか。

**安田** そこをどこまで介入するかが難しいところなので、歯（並び）の形を変えるよりも、そこに押し込んでしまう舌の習癖や唇の習癖をまずは患者さんに理解していただいて、修正できるのであれば、そこで修正していただくのが、現実的ではないかと臨床では思っています。

**池田** どこまで介入するかという問題ですね。

**安田** 難しいですね。

**池田** 癖があるとうるさくと言っても、なかなか患者さんもやめられませんよね。

**安田** はい、そうですね。

**池田** ありがとうございます。



## 線維形成性線維芽細胞腫

九州労災病院骨軟部腫瘍外科部長

松延 知哉

(聞き手 池田志孝)

線維形成性線維芽細胞腫についてご教示ください。

<大阪府開業医>

**池田** ちょっと耳慣れない腫瘍なのですが、「線維形成性線維芽細胞腫」についての質問です。いつ頃からこういう概念が提唱されているのでしょうか。

**松延** これは1995年にMDアンダーソンのエバンス先生が7例をまとめて報告されたのが最初です。病理学的な特徴と臨床的な特徴から独立した疾患としてまとめて報告されています。

**池田** 腫瘍ですからいろいろなでき方があると思うのですが、どういう機序でできると考えられているのでしょうか。

**松延** 日光に当たるなど、特別なリスクファクターは、はっきりとはないので、病因としては染色体の2番と11番が転座をすることによって、ある遺伝子の発現が強調されて、それが関わっているのではないかといわれて

います。

**池田** なるほど。私は、皮膚科医ですが、持続性隆起性皮膚線維肉腫も転座で起こるのですが、やはり線維芽細胞系の腫瘍というのは、そういった転座で起こるのですね。

**松延** そうですね。軟部肉腫は比較的、遺伝子転座によって起きているとされているものが報告されています。

**池田** ちなみに、例えば切り取ったもので、その転座で発現される遺伝子を調べることはできるのでしょうか。

**松延** はい、可能です。遺伝子発現で強くなっているのがFOSL1という遺伝子で、その転座によって強発現されることが報告されているのですが、現在ではその特異的な抗体も発売されているので、免疫染色でその発現を確認することができます。

**池田** なるほど。やはり患者さんは

症状があるから来院されると思うのですが、実際に何か痛みなどはあるのでしょうか。

**松延** はい。教科書的にはAsymptomatic、無症状のマスだと書かれているのですが、我々のところに受診をされるのは腫瘍自体に気づき、コブがあるとさわって触れるものだったり、あるいは関節近傍にできた場合は、ちょっと引っかかったり、痛みが出て、なんらかの違和感なり、痛みなりを訴えて来られている方が圧倒的に多く、健康診断や人間ドックなどで見つかったという患者さんは少ないと思います。

**池田** やはり患者さんが気づかれて来ますね。

**松延** はい、そうです。

**池田** 線維芽細胞系の腫瘍ですから、診断のためにも、生検が必要ですが、腫瘍がけっこう大きくなったりしたときは、やはり切除してから診断するのでしょうか。それともほかになんらかのバイオプシーなどをするのでしょうか。

**松延** 比較的スローグロース、ゆっくり大きくなる軟部腫瘍で、急速に最近大きくなってきたということはまずありませんので、その診断のパターンとしては2つあります。4、5 cmぐらいで気づかれて来院された方は、ほかの腫瘍との鑑別のために基本的には針生検をすることが多いので、針生検をして病理組織診断をつけています。小

さくて、できた場所によってはたまたま気づかれて来る方もいるのですが、2 cmとか1 cmぐらいの小さい腫瘍の場合は、切除してみても切除生検で結果的に線維形成性線維芽細胞腫だったと診断されることもあります。

**池田** やはり、大きくなってくると、なかなか診断に苦慮されると思うのですが、画像診断はされるのでしょうか。

**松延** 基本的には、結果的に何らかのかたちで切除になっていることが多いのです。切除の前にはその広がり等々を確認するので、MRIを撮っていることが多いのですが、線維形成性線維芽細胞腫は、コラーゲンをたくさん含んだ病気なので、一般的にはあまり信号が高くないT2強調画像を行います。実際の臨床現場で使うことはあまりないのですが、造影MRIを行ったときは、腫瘍自体は中に血管がすごく少なく、染まることがほとんどありません。ただし、辺縁の被膜が血管に飛ぶとされているので、辺縁の造影rim enhancementが画像診断では特徴的になります。

**池田** なかなか一般の検診でMRIを撮ることはないと思いますが、ほかの病気を疑って例えばCTを撮るときは、どういう所見になるのでしょうか。

**松延** CTの場合は、発生部位として皮下脂肪の中にできていることが多いのですが、その中では特に均一なマスで石灰化があるなどの特徴的なもの

はCTではないと思います。

**池田** では、よくある表皮嚢腫ではCTだと区別がつかないのでしょうか。

**松延** そうですね。表皮嚢腫だと、基本的に線維形成性線維芽細胞腫自体は皮下脂肪の中にできていて、皮膚との間には脂肪が一層ありますので、皮膚との癒着はありません。そこら辺は多少区別ができるかと思いますが、特徴的なCT所見としてはないと思います。

**池田** では、表面で1カ所dimple用のものでつながっていますが、そういうのは一切ないのですね。

**松延** はい、ありません。

**池田** 単純に盛り上がっているということですね。

**松延** そうです。

**池田** 皮膚の下にできているものを触診するとやはり硬いのでしょうか。

**松延** はい、硬いですね。やはりコラーゲンが多いからだと思うのですが、脂肪腫よりは圧倒的に硬く感じます。

**池田** 可動性良好でコロコロ動くような、そんな感じなののでしょうか。

**松延** 下にできた場合は、境界が明瞭で少し硬くて、可動性は良好ですが、できた場所によって、例えば関節の近くだったりすると、動きが少し悪かったりした例もあります。

**池田** 何か癒着していると、悪性かと考えますよね。

**松延** そうですね。それでサイズが

4、5 cmあったら、やはり悪性腫瘍も鑑別に挙がるので、必ずその場合は生検をしています。

**池田** やはり気になるところは鑑別ですが、ほかにどのような疾患を考えなければいけないのでしょうか。

**松延** 比較的中年にできるので、様々な病気が鑑別には挙がりますが、臨床症状だけからいうと、すべての軟部腫瘍は鑑別に挙がると思います。病理学的にいうと、コラーゲンや線維芽細胞が豊富な病気が幾つか挙がってくると思います。

**池田** 持続性隆起性皮膚線維肉腫ですと、CD34などの特別な抗体で染めたりしているのですが、鑑別の場合は、そういったものを考えて特殊染色されるのでしょうか。

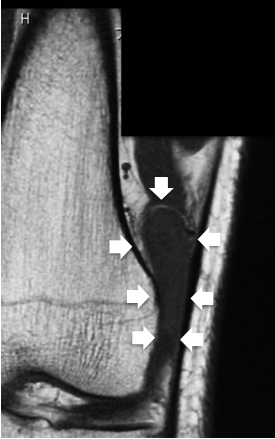
**松延** そうですね。病理医と話をすると鑑別が難しい場合もあるようで、我々の施設では感度も良いということで特異的な抗体を用いて、先ほどお話をしたFOSL1の免疫染色をしています。

**池田** これが陽性になれば、線維形成性線維芽細胞種でまず間違いないという診断でよいのでしょうか。

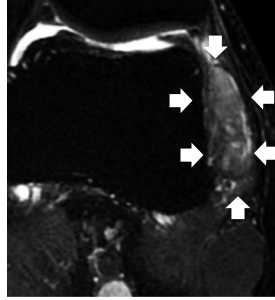
**松延** そうですね。当院の判断としてはそうなのですが、まれな腫瘍なので現時点で全国的にあまりそれを積極的にはやられていないと思いますし、WHOでもその診断基準は挙がっていないのです。補助診断にはなります



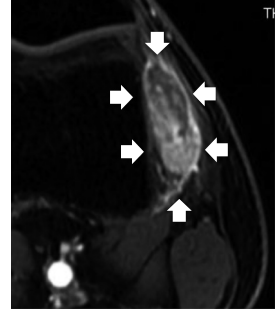
61歳男性 左大腿遠位部に発生した線維形成性線維芽細胞腫 最大径は7 cm



T1 強調画像



脂肪抑制画像



T1 強調 脂肪抑制画像

が、論文では感度・特異度ともにその FOSL1 の免疫染色はすごく重要で鑑別には有用だという報告が見受けられます。

**池田** では、逆にWHOの診断基準とはどのようなものなのでしょう。

**松延** WHOでは細胞が少なく、その膠原線維のバックグラウンドがすごく豊富で、その中に線維芽細胞が増殖しているということになっています。ただ病因として、なぜこれができるかというのは、先ほどの遺伝子の点ですとか、FOSL1 が関係しているのではないかということが記載されています。ただ診断基準としては、免疫染色が必須など、そのようにはまだ定められて

いないです。

**池田** なるほど。イメージとして硬いしこりがあって、それでその周りに造影をすると、血管が豊富に出て被膜に覆われているのでしょうか。

**松延** はい、そうですね。線維性の被膜に覆われています。

**池田** その周りに血管が豊富になっているということですか。

**松延** 被膜のアウトレイヤーに血管が豊富という記載があります。

**池田** インナーレイヤー、アウトレイヤーみたいなイメージですね。

**松延** そうですね。実際、臨床の現場では二層に分かれているという感じはしないのですが、被膜の外側に血管

が豊富だから、造影MRIを撮ったときに、rim enhancementという形で見ると記載されています。

**池田** 硬い血管にあまりとんでいない腫瘍ができると、大きくなってくると中はnecrosisになったりするのでしょうか。

**松延** これは、壊死はしていないですね。

**池田** 不思議ですね。

**松延** 当院で一番大きい腫瘍で7 cmという記録があります。際限なく大きくなっていくまで置いていないのか、ある程度で止まったのかわからないですが、肉腫のように10cm、15cmとなっ

ていくことは、おそらくないと思います。

**池田** 先生が経験された症例で7 cmが最大ということですね。

**松延** そうですね。

**池田** でも多くは先ほど先生がおっしゃっていた2 cmとかそのぐらいなので、ちょっと切り取って病理をよく見てというパターンですね。

**松延** はい、やはり教科書や報告では4 cm以下がほとんどとなっています。

**池田** やはりこういった軟部腫瘍もよくある皮膚腫瘍のうちの鑑別にたいへん重要だと思ってうかがっていました。ありがとうございました。

## 熱傷

東京医科大学八王子医療センター形成外科診療科長

片平 次郎

(聞き手 池田志孝)

---

内科に熱傷（ポットなど）で受診された場合の治療と、皮膚科／形成外科へ紹介するタイミングについてご教示ください。

<東京都勤務医>

---

**池田** 熱傷についての質問です。ポットの湯などで熱傷した際の初期治療はどのような治療がされるのでしょうか。

**片平** やはり冷却ですね。流水で20分くらい冷却しなさいといわれています。よく冷やせばいいということで、氷や保冷剤でしばらく圧迫される方がいますが、かえって低温での皮膚障害、阻血を起こすことがあるので、基本的には流水で数分から十数分冷却するのがいいと思います。あとは濡れたガーゼでおおって病院へというかたちですね。

**池田** なるほど。十分冷やすけれども、冷やし過ぎの問題もあるのですね。

**片平** そうですね。

**池田** それで、内科クリニックに行った場合、一般の医師が処方する薬は、

どのようなものが適切なのでしょう。

**片平** 基本的には皮膚を保護する薬で、痛みを取る作用もあるワセリン軟膏です。ワセリン基剤の軟膏には、ゲンタシンや抗生物質軟膏など多々ありますが、どういうものが混ざっていてもいいですが、基剤はワセリン軟膏が皮膚には一番優秀と思われれます。皮膚科医はご存じだと思いますが、クリーム基剤は皮膚の浸透性が高く、痛みを伴ったりよけいな化学作用が起きてしまったりすることがあるので、もし悩んだら、白色ワセリンで全然かまいません。

**池田** なるほど。保護効果が目的なので、少しベタベタしたようなものを塗るということですね。

**片平** そうですね。

**池田** それから、どれだけ熱が深部

に達したかで、レベルがあると思いますが、どのような重症度があるのでしょうか。

**片平** やけどはⅠ度、Ⅱ度、Ⅲ度の3つのカテゴリーに分けられます。Ⅰ度は、いわゆる日焼け、皮膚が赤くなったような状況。Ⅱ度は日焼けでも、水ぶくれができてのような状態。心配はないけれども、Ⅱ度は浅いⅡ度と深いⅡ度とに分けられて、深いⅡ度というのは、だいたい2週間ぐらい経っても治らないような水ぶくれを伴うような真皮に至るやけどです。Ⅲ度をイメージ的にいうと、豚の丸焼けという感じで、だいたいは炎によるやけどです。皮膚はパリパリになったようなやけどでかなり重症なので、小範囲といえども熱傷専門医のいる専門病院に紹介したほうがいいと思います。患者さんにはわかりやすいようにこんな感じで説明します。

**池田** なるほど、熱傷の初期ですと、なかなか重症度も判定できないと思います。Ⅲ度ではだいぶ深くまで熱が伝わってしまって、おそらく真皮も変性してしまっていると思うのですが、それが明らかになるにはどのくらいの日数がかかるのでしょうか。

**片平** Ⅲ度は、教科書的には羊皮紙様といって、白く変性していて、要するにバイタルサインがない、血流がない皮膚の状態が500円玉以上の範囲だとデブリードマンや皮膚移植が必要に

なるといいます。ですから、これは何度だろう、深いのではないだろうかという疑問を感じたら専門医に紹介する、でいいと思います。

**池田** 羊皮紙様とは無機質な感じなのでしょうか。

**片平** そういうことですね。

**池田** 血液がないということになると、赤みもあまりないということですね。

**片平** そうですね。受傷機転から炎が介在していたり、例えば熱源に接触して圧迫されていた場合はこれを疑ったほうがいいと思います。

**池田** その場合、問診も大切になるのですね。

**片平** はい。ただ1つ、気をつけないといけないのは化学熱傷です。化学熱傷の場合は酸やアルカリによるものですが進行性なのです。ですから、浅く小さめに見えても、どんどんⅢ度に移行することがあります。問診で化学薬品が介在している場合は、すぐにも熱傷専門医に紹介したほうがいいと思います。

**池田** 進行性というのは恐ろしいですね。

**片平** 見てもわからないですね。

**池田** では、表面にあまり変化がなくても、化学性のもので熱傷だった場合は、すぐに紹介するということですね。

**片平** はい。洗浄のレベルもかなり



高度に20分とはいわずに、数時間やったほうが良い場合もあります。

**池田** やはり、化学熱傷は特別なものということですね。専門医での治療というのは、先ほどの植皮も含めてどのようなことをされるのでしょうか。

**片平** 手術、植皮、デブリードマンも含めた外科的処置になれば、それは専門医の仕事ですが、結局は正確な深度判定とそれによる治療の振り分けです。治療も初期治療で軟膏治療でしたら、的確な軟膏の選択です。基本的にはワセリンですが、そこにステロイド軟膏を加えたり、例えば、最近の創傷被覆材を利用したり、そういう選択だと思います。あるいは感染しないような注意も必要です。それ以上になると手術、デブリードマン、植皮になります。

**池田** やはり一般の医師ですとちょっと難しいですね。

**片平** ハイドロコロイド製剤を含めた創傷被覆材の啓発は専門医の仕事ではあるかもしれないので、そんなことないですね。

**池田** 色素沈着はもとより、ケロイドの発生など熱傷後の変化が起こる可能性があります、それらはどのように防いでいくのでしょうか。

**片平** そうですね、保存治療を行った場合に、最終的に起こる、色素沈着、ケロイドに対する初期の対策になります。開業医の場合は、ワセリン軟膏を

主体とした保湿がメインになると思います。色素沈着だけならば保湿で回復する傾向がありますので、十分治っていく可能性があると思います。ただ、ケロイドになると治していくのはなかなか難しいので、この辺も含めて、その時点で専門医に紹介いただいてもいいです。

**池田** ケロイドというのは、どのようなになっていくのでしょうか。

**片平** 熱傷の瘢痕拘縮よりも酷いもので、受傷した部位よりも、増殖性に病態が広がっていくものをケロイドといいます。赤く盛り上がっていて、見た目によくない。痛みやかゆみを伴っていて、つらいですね。

**池田** 自覚症状もあるのですね。

**片平** そうですね。

**池田** 通常の瘢痕ですと、それほど盛り上がっていない平らな感じでしょうけれど、それが盛り上がるのですか。

**片平** 盛り上がっていきますね。言葉がケロイド、もともとは“蟹”というのです。そういうふうに広がっていくような感じで、それを抑えるために圧迫治療や局所にステロイドを投与したり、内服薬を投与したり、最終的にはかなり難しいですが、手術治療も考慮されます。

**池田** そうなると専門医に紹介するしかないですね。

**片平** そうですね。圧迫治療を含めた保存治療はもちろん開業医にもでき

ますが、一度、専門医に治療方針を決めていただいて、それで長く見ていただくのがいいと思います。

**池田** なるほど。一度は専門医に紹介して、ある程度、基本が決まったらまた逆紹介で受け入れていただいて、継続していくのがいいのですね。

**片平** そうですね。一番早いです。

**池田** ケロイドの治療は時間がかかるものの個々の症例で違うと思うのですが、やはり1、2年かかるのでしょうか。

**片平** 1、2年で、いわゆる平べったい瘢痕になれば、それはかなり良好

な状態だと思います。

**池田** 反応が早いほうということですね。

**片平** 早いほうですね、数年単位ですね。

**池田** だから、最初はたいしたことはないと思ってやけどが治ったとしても、色素沈着とか、あるいはケロイドを形成する可能性があるのですね。

**片平** それは、ありますね。

**池田** その辺も含めて、よくムンテラしておいたほうがいいということですね。ありがとうございました。

## AGA治療

東京医科大学皮膚科学分野主任教授

原田 和 俊

(聞き手 池田志孝)

---

AGA治療中（ミノキシジル・フィナステリドなど）の患者さんから併用禁忌薬を聞かれることがあります。禁忌と内科診療において注意すべき点をご教示ください。

<東京都勤務医>

---

**池田** AGA治療薬についての質問がきています。まず、このAGAというのは何なのでしょう。

**原田** AGAはAndrogenetic Alopecia、男性型脱毛というもので、男性ホルモンによって起こる薄毛です。

**池田** 若い人でもなりますが、中年になると、前頭部から脱毛層が広がって、頭頂部も丸く脱毛してくるものをAGAというのですか。

**原田** はい。そのとおりです。

**池田** 病気といえるのかどうか、なかなか難しいところですね。

**原田** はい。基本的には毛は加齢とともにだんだん薄くなってきますが、若年者は20代、早い方は10代から始まるといわれているので、心理的にも社会的にも本人はすごくダメージを受け

ます。若い方に起こった場合には病気と捉えていいのではないかと、皮膚科医は考えています。

**池田** いろいろな薬が出ていますが、AGAに対してエビデンスがある治療にはどのようなものがあるのでしょうか。

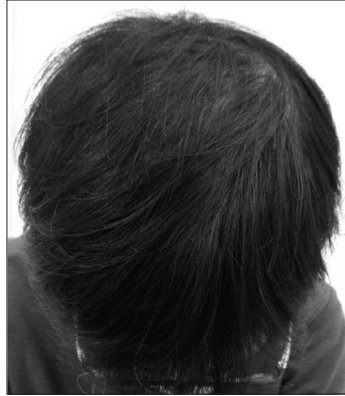
**原田** 内服薬と外用薬がありますが、内服はフィナステリド、デュタステリドがエビデンスがある治療薬として、臨床試験およびその後のリアルワールドの症例を集積した研究でも効果がはっきり認められています。それから外用薬はミノキシジルが含まれたものが最近いろいろ売られています。それ以外に、アデノシンという物質が含まれたものも比較的エビデンスがあるというデータがあり、この辺りがしっ

## 図 自験例

フィナステリド 投与前



投与24カ月後



かりした治療薬ではないかと思えます。

**池田** この辺が標準的な治療のようですが、フィナステリドとデュタステリドはどのように違うのでしょうか。

**原田** 我々は男性ホルモンをジヒドロテストステロン (DHT) という非常に強い男性ホルモンに変える酵素を持っていて、これらの薬剤はそれを止める、つまり男性ホルモンを強くするのを止めることで効果を発揮します。この酵素は幾つかのサブタイプに分かれていて2型を抑えるのがフィナステリド、1型と2型の両方を抑えるのがデュタステリドです。理論的にはデュタステリドのほうが男性ホルモンをDHTにするのを強く抑えるという理解でよいと思えます。

**池田** 基本的な質問ですが、男性型

脱毛症は男性ホルモンが強く影響していることが多いのですね。

**原田** はい。これはよく知られています。

**池田** 男性ホルモンの作用として2つ考えられるのですが、男性ホルモン自体の量的なものが多いのか、あるいはレセプターの反応性が良いのか。これはどちらが考えられているのでしょうか。

**原田** ホルモン量に関するデータはあまり出ていないと思いますが、受容体に関しては、男性ホルモンの遺伝子多型によってなりやすいというデータが出ているので、その辺は感受性のほうにあるのかもしれないですね。

**池田** では男性ホルモンの量が多いとか、少ないとか、そんなシンプルな

かたちではないのですか。

**原田** そのとおりで、ホルモンの量のみではないです。さらに男性ホルモンが、DHTという強いものに変換されて、それが毛乳頭細胞に働いて、いろいろ悪さをするとわれています。男性ホルモンだけというわけではなく、もう少し複雑な機序があると考えられています。

**池田** 一方、女性も休止期脱毛症あるいは女性の男性型脱毛症というのがあるとうかがいましたが、これはどのようなものでしょうか。

**原田** 女性の男性型脱毛症は、メカニズムがまだよくわかっていないのですが、一つは老化があると思います。臨床症状はお辞儀をしたときに前頭部の地肌が見えるという症状を呈するものです。男性は前のほうとてっぺんのヘアラインが薄くなっていくのですが、女性は前頭部が均一に薄くなっていくという違いがあります。さらに、ホルモンに関してもよくわかっていなくて、例えば卵巣の病気で男性ホルモンが多い方が、皆さんそうなるわけではありません。さらに、例えば閉経したら、皆さん少しずつは薄くなっていくと思うのですが、閉経前の方も薄くなったりとすることがあり、ホルモンとの関係は明確になっていません。

**池田** そういう考え方からすると、女性の男性型脱毛とされているものには、フィナステリドやデュタステリド

は投与できないのでしょうか。

**原田** はい。実際、臨床試験を行っていてうまくいかないこともありますし、メカニズムを考えても先生のおっしゃるとおり効果がないと考えています。

**池田** では女性の男性型脱毛症の方には、どのような治療がされるのでしょうか。

**原田** なかなか良い治療がないのが困ったところです。基本的にミノキシジルは、毛を太く伸ばす作用があるので、ガイドライン上だとミノキシジルの外用薬が最も良い治療ということになっています。それから、先ほど申し上げたアデノシンが入ったものも少し効果があるので、それもいいかと考えられます。

**池田** 一般の医師、あるいは一般の方だと、本当にこれがAGAなのかという疑問を持たれる方も多いと思いますが、AGAの鑑別診断としてはどのようなものが挙げられるのでしょうか。

**原田** 脱毛を起こす疾患がすべてとっていいと思うのですが、例えば一番多いのは円形脱毛症です。円形脱毛症は丸く毛が抜けるというのが典型的な症状ですが、いろいろバリエーションがあり、われわれ皮膚科医でもちょっと迷うような症例もあります。瘢痕性脱毛症という自己免疫によって毛穴がなくなってしまう脱毛症もあります。これも、AGA、そして女性型脱毛など

でも鑑別しなければいけないものがあります。それから最近ではコロナ感染後にごっそり抜けるという方がいらっしゃいます。休止期脱毛と我々は呼んでいるのですが、休止期脱毛とAGA、そして女性型脱毛は本当に見分けるのが難しいので、何よりも、脱毛をみたらAGAだとすぐに診断しないで、わからないと思ったら、すぐに皮膚科の専門医を受診していただくのがいいと思います。

**池田** 脱毛はそんなに単純ではないのですね。

**原田** はい。そうですね。

**池田** 質問に戻りますが、ミノキシジル、フィナステリド、それからデュタステリドも入ると思うのですが、内服等の禁忌はあるのでしょうか。

**原田** まずフィナステリドとデュタステリドに関しては、併用禁忌はありません。そして併用注意ですが、フィナステリドに関しましては併用注意ありません。一方、デュタステリドは、肝臓でCYP3A4という、いろいろな薬剤を分解する酵素によって分解されるので、それに影響を与えるものですね。例えば、HIVの薬で強くCYPを止めるものに関しては、少しデュタステリドの濃度が上がるので、注意が必要です。

**池田** 一方で、ミノキシジルの内服薬は、本当にエビデンスがあるのでしょうか。

**原田** こちらは今、欧米を中心に少

しずつエビデンスが蓄積されてきて、効果がありそうです。ただ、もともと血圧を強力に下げる薬、血管拡張が強い薬として開発されているので、内服にはかなりの注意が必要だと思います。特に勃起EDの治療薬や片頭痛の治療薬のように血圧に変動を与えるような薬、さらに降圧剤などを飲んでいる方は注意をしないと、思わぬトラブルが出るかもしれません。それから日本のガイドラインによりますと、まだ安全性が担保されていないので、これは推奨度D、つまり行ってはいけないという治療になっています。

**池田** なるほど。やはり気をつけないといけませんね。それともう一つは、特にフィナステリド等ですね。男性ホルモンを左右するものですが、PSA（前立腺特異抗原）に関してはどのように解釈をすればいいのでしょうか。

**原田** PSAはデュタステリドもフィナステリドも、値を半分にするといわれているので、検診でのPSA結果を先生方に持ってこられたときにこれらを飲んでいる方は、値を倍にするということです。2倍にして正常値よりも少なければ、大丈夫でしょうか。その辺を注意しておくことが大事だと思います。

**池田** では、検査を受けるときには、もうフィナステリドやデュタステリドを飲んでいることを泌尿器科医にお伝えしなければいけないということす

ね。

**原田** はい、そうですね。それをしっかり伝えておかないと、思わぬ見逃しが出てしまうと思います。

**池田** そしてやはり、もう一つ気になるところは、そういう男性ホルモンを抑えるような薬を飲んでいて妊娠希望の方には、どのようなアドバイスをされるのでしょうか。

**原田** 基本的にフィナステリドは精子の数などに関しては問題ないとなっているのですが、デュタステリドは精子の数が減少するといわれています。ですので、子供を希望する方に関しては、デュタステリドはやめたほうがいいかもしれません。今、不妊治療をされる方がけっこう多いと思うのですが、何か生殖にトラブルのある方はフィナステリドやデュタステリドを飲むと精子の数や運動性などが下がるというエビデンスがあるので、そのようなトラブルのある方は、両剤とも控えたほうがいいと考えています。

**池田** ホルモンの作用の薬の適応年齢は何歳からなのでしょう。

**原田** 臨床試験は20歳以上といわれているので、やはり本当に若くて気になる方も、20歳まで待たれるほうがいいのではないかと思います。

**池田** なるほど。では10代でAGA症状があるから早く早くと思われる方がいると思うのですが、そこは安全性を担保して、やはり20歳を過ぎてからということですね。

**原田** そうですね。外用薬に関しては問題ないと思いますので、まずは、ミノキシジルを含めた外用薬を塗っていただいて、20歳になったら内服薬を飲むようにするのがよいと思います。

**池田** エビデンスがあるのがアデノシンやミノキシジルということですが、ほかのものはエビデンスがないのでしょうか。

**原田** はっきりしたエビデンスがあるものはあまりありません。最近はLED（発光ダイオード）を使った治療がある程度エビデンスがあるといわれています。そのほかではPRPなどいろいろな治療はされているのですが、安全性および治療については、しっかりしたエビデンスがないのが現状だと考えています。

**池田** よくネットでいろいろな情報が出ていますがそういったものに惑わされないで、エビデンスのあるものを年齢に応じて使っていくということですね。ありがとうございました。



## 緑内障の早期発見

北里大学医学部眼科学主任教授

庄 司 信 行

(聞き手 山内俊一)

僻地医療の一般内科にて緑内障を早期発見する診療方法をご教示ください。

<鹿児島県勤務医>

**山内** 眼科の専門医がない地域を念頭に置いてということですが、一般内科で緑内障症状で緑内障を早期診断できるものなのでしょうか。

**庄司** 昔は眼圧が高いことが、緑内障の条件と考えられていて、眼圧が高いと眼痛や頭痛などの症状が出ていました。ところが2000年に多治見スタディという大きな疫学調査が行われた時に、日本人の70%が正常眼圧緑内障であることがわかりました。つまり眼圧が正常範囲内であると、目の痛みなどが起こらないので、視野の異常をいかに早く見つけるかが大切になります。

**山内** 自覚症状としては視野の異常ということですね。

**庄司** 緑内障では視野の狭窄といいますが、実際には最初から狭くなるわけではないのです (図1)。緑内障の場合はどちらかという、見えている

場所の中心に近いところ、特に鼻側が見づらいので、メガネの一部が曇っているようなイメージです。しかし、最初は見ようとする正面、いわゆる視力に影響する場所ではなく、少し端のほうに出てくるので、非常に見つかりにくいのです。

**山内** 症状に気づくのが遅くなるのですね。

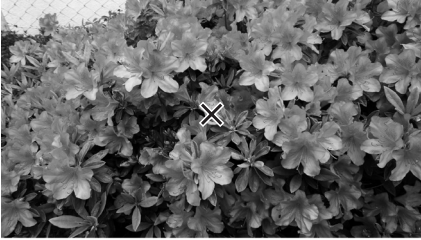
**庄司** しかも、症状が鼻側に出てくると、反対の目で補ってしまうので、両目で見ているとわからず、なかなかやっかいです。

**山内** 大きな病院の眼科は診断方法がOCT (光干渉断層計) に移行しているのでしょか。

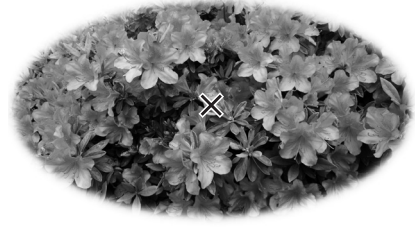
**庄司** そうですね。緑内障の診断基準としては、まず眼底で神経に異常があることです。視神経の線維が失われているとか、視神経乳頭の拡大がある

図1 視野障害のイメージ

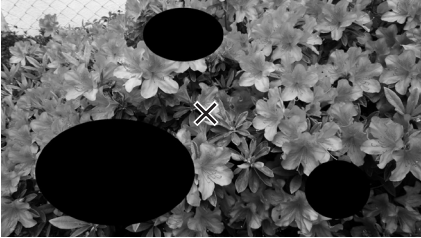
①正常な視野



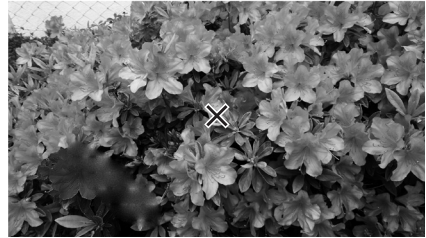
②視野狭窄



③暗点



④下鼻側の視野異常



説明) 左眼を塞いで右眼で×印を見たとき、緑内障で早期に視野狭窄(②)が生じることはほとんどない。また、③のように黒く抜けて見えることもない。④のように、左下(下鼻側)のようなぼやけた見え方から始まるため、気づかないことが多い。

場所に対応して視野の異常があることが、緑内障を診断する上で重要です。ですので、まずは眼底の検査を行います。その時に、OCTは非常に有用です。網膜の疾患などほかの疾患でも非常に有用であることがわかってきて、緑内障に限らず使われるようになったので、一般の開業医もけっこう導入されていると思います。眼底写真を撮るような感じで簡単に撮れますので、OCTを撮った上で、神経線維の厚みを調べて異常

値がある(薄くなっている)と緑内障だろうと考えています。

山内 ただ費用がかかるのでしょうか。

庄司 そうなのです。だいぶ落ち着きましたけれど、最初の頃は性能にはよるものの、2,000万円くらいする高価なものでした。

山内 例えば、簡便に眼底鏡を用いるというのはいかがですか。

庄司 もちろん基本は眼底と視神経

を診るために、倒像鏡や直像鏡といわれる、脳神経内科医が診る乳頭浮腫を見たり覗き込むようなタイプのもので診たりします。しかし実際には、教科書に載っている視神経乳頭の陥凹の拡大みたいな典型的な所見は最近少なくなってしまうと、私の印象としては、日本人は近視が多いので、近視の度が強くなると視神経乳頭の形が変わってくる人が多いようです。ですから一見して正常なのか異常なのか、ちょっと区別がつきにくいということで、眼底検査だけではなかなか難しく、結果的にOCTと組み合わせて判断しています。

**山内** 診断が難しくなると放置になりかねないので、少し何か早期発見のヒントになるようなものがあるとしたら、どういったものが挙げられますか。

**庄司** 昔は、テレビでノイズフィールド、いわゆる砂嵐みたいなものを見ることで、けっこう検出できました。ところが今はデジタル放送になっているので、全然ないのです。両目で見ていることで、やはり補い合ってしまうと気づきにくいので、片目ずつ隠して、なるべく均一な場所、例えば空や壁を見てもらいます。その中の一点を片目で見つめて、その周りがどんな状態かを見て、今度は反対の目を隠してみると、本来ならその時に対称になるのです。しかしそれで何かおかしいぞと、片方の目はわりとすんなり鼻側の下が

見えていたのに、反対側の目で見ると、鼻側の下がなんとなくくぼやけていたり、霞んでいたら視野の異常が起きている可能性があると考えてください。

**山内** 緑内障は失明の一番の原因にもなっていますが、これは閉塞隅角緑内障のみで起こると考えてよいのでしょうか。

**庄司** 閉塞隅角緑内障でも起こりますが、閉塞隅角緑内障は緑内障の0.6%ぐらいですから、そんなに高くはないですね。ほかに、例えば糖尿病から続発して起こる血管新生緑内障のタイプもかなり治療が難しいので、失明に至る可能性はあります。ただ、その失明の定義が社会的な失明ということになると、完全に光がわからない状態ではなくても、視機能の著しい喪失という考え方をするならば、やはり通常のタイプでも進行してしまうとそういう状態になりうると考えられます。

**山内** そうすると開放隅角緑内障でも起こるのですね。

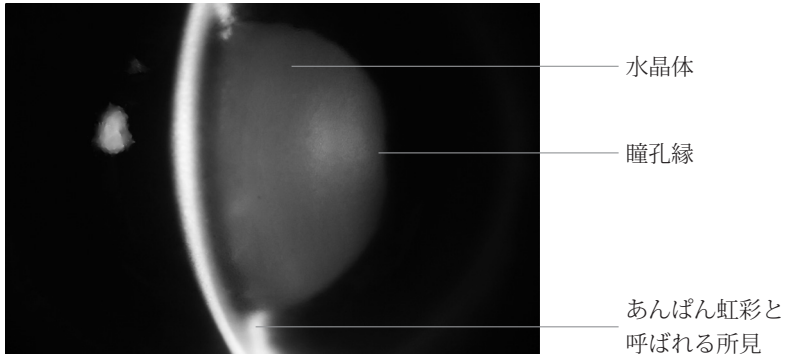
**庄司** 開放隅角緑内障でも起こりえます。特に高齢化が進んでいると、その途中で起こってしまう可能性はあります。

**山内** 閉塞隅角緑内障のほうが突然起こると考えてよいのですね。

**庄司** そうですね。閉塞隅角緑内障の場合は急激に起こります。

**山内** 開放隅角緑内障はゆっくりと起こってくることもあるのですね。

図2 瞳孔ブロック



説明) 瞳が大きく (散瞳)、光をあてても縮瞳しない。瞳孔縁が水晶体の表面に引っかかって房水の流れがせき止められて (=瞳孔ブロック) おり、眼圧が上昇して眼球は硬くなり、角膜も浮腫を起こしている。虹彩の裏に房水が貯留してしまうので、虹彩が全面に湾曲している (あんばん虹彩と呼ばれる所見)。

**庄司** その点、気づきにくいところ  
です。

**山内** 急性緑内障発作が起こりやす  
いような方に特徴はあるのでしょうか。

**庄司** 発作にはいろいろなタイプが  
ありますが、一番代表的なものはいわ  
ゆる散瞳という状態で、虹彩が広がり  
瞳が大きくなって、それから通常の状  
態に戻るときに起こります。例えば暗  
い部屋にいて、瞳が広がっていたのが  
明るい外に出たりして小さくなるとき  
に、前房が浅いと虹彩が水晶体に引っ  
かかってしまうことがあるのです。要  
するに前房が浅くて隅角が狭いと、水  
晶体と虹彩の接する面積が大きいので、  
引っかかってしまうイメージです。そ

うなると、水が虹彩の裏側にたまって、  
どんどん眼圧が上がってくる現象が起  
こり、それを瞳孔ブロックといいます  
(図2)。

**山内** そういったものがありますと、  
視力障害や痛みの原因にもなってくる  
とみてよいでしょうか。

**庄司** そうですね。急に眼圧が上が  
ると、まず目の痛みが出てきます。そ  
れから頭痛がひどくなります。さらに  
眼圧が上がると角膜がむくんでしま  
うので、すりガラスを通して見るよう  
なかたちにかすんできます。また、毛  
様充血といって普通の結膜炎のような  
全体的に赤いというよりも、特に黒目  
の脇が赤くなるような症状などが幾つ

出てきます。

**山内** 近視や遠視は発作には関係ないのでしょか。

**庄司** 目の構造として、近視の方は目の奥行き（眼軸）が長い分、隅角というところも広がってきます。一方、遠視の場合は目の眼軸が短いので、前房といわれている角膜と水晶体の距離がすごく短い浅前房という状態になっていることが多いです。そのため遠視の方が、非常に発作が起こりやすいと考えられます。

**山内** それは一つのポイントになりますね。

**庄司** そうですね。若い時は視力が良かったのに、という方がけっこう多いですね。

**山内** 話が変わりますが、緑内障は禁忌薬が非常に多いので、内科医などが困ることがあります。しかも、ベンゾジアゼピン系薬やニトログリセリン、あるいは抗ヒスタミン薬といった非常にポピュラーな薬も多いです。これに対してはどう考えたらよいでしょうか。

**庄司** 緑内障で使う時に注意する薬は、ステロイド系の薬と、散瞳をもたらす可能性がある薬と2つあります。散瞳をもたらす可能性があるものは、さっきお話しした遠視の方や、いわゆる隅角が狭い方は急激な眼圧上昇、つまり緑内障の発作を起こしてしまうことがあります。ステロイドに関しては、その感受性に個人差があって、これは

開放隅角緑内障でも起こりうるのです。ある程度の期間使ってから起こることが多いので、2週間ぐらいしたら眼圧が上がっていないかチェックをする必要があります。

**山内** ステロイドは、少し身構えて使う薬ですから、比較的そういった注意もできますが、抗ヒスタミン薬やベンゾジアゼピン系抗不安薬などを使われている方はとても多く、全員が眼科を受診するわけにはいかないような気がしますが、やはり危ないことは危ないと考えてよいのですか。

**庄司** そうですね。眼科にかかったことがある方でしたら、ある程度知識があると思いますが、ない方では、症状として、目の痛みとか、かすみとかいろいろ出てきますので、そういう症状が出たら眼科を受診しなさいとか、アドバイスをひとこと加えていただいたほうがよいですね。

**山内** 確認ですが、原則、これは閉塞隅角緑内障の急性緑内障発作が一番怖いと考えてよいですか。

**庄司** 捉え方によりますが、もちろんすぐ失明に至るという意味では、急性の発作は怖いですが、発見が早く、治療も早ければ、その後視機能に障害をもたらさずに治り、落ち着いてしまうことも多いです。ただ、何年もかけて進んでいく開放隅角緑内障の場合は、気づいたときには失明の一手前、二歩手前のことも多いので、そ

ういう意味では、それも怖いと思います。

**山内** それから、緑内障を治療し始めたら、先ほどの禁忌薬も使用は可能になると考えてよいのですか。

**庄司** 状況に応じて、どこまで治療しているかによりますが、ある程度治療していれば、眼科医からもこういう薬は気をつけてくださいとか、もしそういう薬を使っているのであれば、こういう治療をしたほうがいいですねと

いう情報があると思います。

**山内** 特に手術などが入った場合には、あまり心配しなくてもいいですか。

**庄司** 緑内障の手術後はそうですね。それと、メカニズム的に水晶体が残っていると、閉塞隅角緑内障の急性の発作が起こりやすいので、水晶体を取る、要するに白内障の手術が終わっている方は急性発作はまず起こらないと考えてよいと思います。

**山内** ありがとうございます。

## 横断的診療⑤

### 甲状腺疾患とプレ・ポスト・コンセプションケア

伊藤病院内科医長

吉原 愛

(聞き手 大西 真)

**大西** 吉原先生、「甲状腺疾患とプレ・ポスト・コンセプションケア」というテーマでお話をうかがいます。

プレ・コンセプションケアというのは、妊娠される前の状態ということですね。

**吉原** そうですね。

**大西** ポストは受胎といいますか、妊娠されたあとの状況という定義になりますか。

**吉原** はい。

**大西** 甲状腺疾患の場合は、亢進症と低下症がありますが、まずは亢進症のバセドウ病などの対応についてうかがいます。バセドウ病等の患者さんは妊娠される前からいろいろな注意が必要だと思いますが、そのあたりからお話しいただけますか。

**吉原** バセドウ病は自己免疫疾患で甲状腺を刺激する抗体の存在により、甲状腺ホルモンが過剰に分泌される病気で、妊娠可能年齢の女性に多いという特徴があります。妊娠を考える場合に一番大事なのは、甲状腺ホルモンが

正常な状態を維持しての妊娠が非常に望ましいということです。甲状腺ホルモンが高いことを知らず治療をせずに妊娠経過しますと、母体には心不全が、胎児にも影響が及んで、低出生体重になったり、早産になったりしますので、しっかり甲状腺ホルモンが正常になるまでコントロールしてから「妊娠をして大丈夫ですよ」とお話ししています。

**大西** バセドウ病にかかっているのに気づかない患者さん多いと思います。特に女性の場合、甲状腺ホルモンは事前にチェックしておいたほうがよいですかね。

**吉原** そうですね。近年ですと妊娠希望の女性に対して検診を行っている施設もあり、甲状腺機能も測定されることが多いようです。妊娠希望で検査したら甲状腺機能異常がわかりましたという受診される方もいました。

**大西** 甲状腺機能亢進症があってもきちんと治療されていれば安全な妊娠、出産ができると考えてよいでしょうか。

**吉原** 甲状腺ホルモンが正常という



のはたいへん大事です。バセドウ病患者さんの多くは内服治療をされており、抗甲状腺薬にはチアマゾールとプロピルチオウラシルという2種類の薬があります。チアマゾールの場合、妊娠初期に内服しているとわずかではありませんが赤ちゃんの形態異常に関連するという報告があることから、なるべく妊娠初期は避けるような工夫をするのと、そういったインフォメーションを患者さんと共有することが大事だと思っています。

**大西** 具体的には、何週から何週目ぐらいが気をつけなければいけない時期でしょうか。

**吉原** 2019年のバセドウ病治療ガイドラインでは妊娠4～9週6日まではチアマゾールを避けるのがよい、となっています。

**大西** その間は薬を変えて対応することになるのでしょうか。

**吉原** そうですね。伊藤病院ではチアマゾールを内服されている方には事前にヨウ素をお渡ししています。あるいは、プロピルチオウラシルを妊娠前から使いそちらでコントロールしておくとか、様々な方法があります。バセドウ病が非常に落ち着いている方は、休薬にトライすることもあります。

**大西** 途中で急に変わるとなると、気をつけなければいけないという気がするのですが、早めに対応するということですね。

**吉原** そうですね。そのようにしています。

**大西** 妊娠中は、甲状腺ホルモンの動態はかなり変化するのでしょうか。

**吉原** 妊娠中は胎児の発育、妊娠の維持のために甲状腺ホルモンの需要が増し、胎盤の絨毛性ゴナドトロピンの刺激で甲状腺ホルモンの分泌が亢進することが知られていまして、特に妊娠の初期は甲状腺ホルモンが高くなりやすいです。バセドウ病ではないこともあります。

**大西** 薬の調整が少し必要になる場合もあるのでしょうか。

**吉原** バセドウ病に妊娠性の甲状腺中毒症が合併する場合があります。その場合は時期的なものですので、薬は増やさないこともあります。

**大西** プレではなくて、ポストですね。妊娠して、その後出産して、その後は何か注意することはありますか。

**吉原** はい。妊娠中は免疫寛容により、バセドウ病も落ち着いて、薬を減量できることも多いです。その代わりに、産後に増悪したり、あるいはバセドウ病が悪くなっているわけではないのですが、無痛性甲状腺炎といった甲状腺濾胞の破壊によるホルモンが高くなる現象が起こります。バセドウ病に罹患している方は、産後にホルモンが大きく変化しないかを細かく見ていったほうがよいと思います。

**大西** 産婦人科医と甲状腺専門医の

密接な連携が必要ですね。

**吉原** そうですね。

**大西** 次に甲状腺機能低下症の場合の対応について教えていただけますか。

**吉原** 妊娠の初期には甲状腺ホルモンの需要が非常に増すこともあり、甲状腺機能低下症は、児に必要な甲状腺ホルモンが不十分となってしまうことから、なるべく避けたい事態です。なので、妊娠前に甲状腺機能低下症がわかっている場合には十分補充を行い、甲状腺刺激ホルモン（TSH）を目標に調整しておくことが大事です。妊娠中に初めて低下症がわかる方もまれにいらっしゃるのですが、そういう方も可及的速やかに補充します。

**大西** TSHに何か具体的な目安のようなものがあるのでしょうか。

**吉原** 正常の方においても、妊娠の初期は、甲状腺ホルモンが少し高くなるため、フィードバック機構でTSHはやや低くなる傾向があります。当院で作った基準範囲ですと、通常TSHの上限が $4.2\mu\text{IU/mL}$ のところは $2.56\mu\text{IU/mL}$ となっているので、そちらを目標にしています。

**大西** 妊娠中に時々薬の量を調整することもあるのでしょうか。

**吉原** そうですね。増える方もいらっやいます。

**大西** そういう場合、検査のタイミングは、どのようにされているのでしょうか。

**吉原** 甲状腺機能低下症の方の場合には、まずは妊娠がわかったら、なるべく早くに来院いただくようにお話しし、妊娠5週ぐらいを目標に受診していただいて、ホルモンを調節するようにしています。その後は、1カ月ごとがよいかと思います。

**大西** ポストではどういった状態に気をつければよいでしょうか。

**吉原** 妊娠中に補充量が増えた方については、出産後、妊娠前の量に戻して減量します。また、橋本病といった自己免疫性の甲状腺疾患が背景にある方は、産後に破壊性甲状腺炎である無痛性甲状腺炎が起りやすく、一時的にホルモンが高くなる方もいますし、逆に急に低くなって補充量が増える方もいます。産後はだいたい2～3カ月をめどに受診していただいて甲状腺ホルモンの補充量を調節しています。

**大西** 甲状腺機能亢進症の時に胎児への影響という話がありましたが、低下症のままの場合と亢進症が目立つ場合の胎児への影響というのは、何か差はあるのでしょうか。

**吉原** 甲状腺ホルモンが児の成長と精神や神経の発達に非常に大きな役割を果たしていることから、甲状腺機能低下症を是正しないでのいることが児への影響は大きいのではないかと思います。ただ、補充をすればそのリスクはかなり減らすことができるので、妊娠を希望の方では甲状腺機能低下症

がないかを、しっかりスクリーニングされるといいと思います。

**大西** 甲状腺機能低下症はなかなか見つけづらいこともありますね。やはり必ず事前にある程度のチェックをしておいたほうがいいのでしょうか。

**吉原** そう思います。

**大西** 甲状腺機能低下症の場合は、胎児の精神神経系に影響を及ぼす可能性があるのですか。

**吉原** 何も補充せずに甲状腺機能低下症のまま経過した方ではそういった報告がありました。

**大西** ありがとうございます。

## 横断的診療⑥ 摂食障害と内分泌機能異常

跡見学園女子大学心理学部臨床心理学科特任教授

鈴木 眞理

(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** 摂食障害と内分泌機能異常についていかがいます。まず、摂食障害とはどういうものなのでしょう。

**鈴木** 心理的な病気で食に異常をきたす心身症で、3つの病型があります。痩せてしまう神経性やせ症、これは神経性食欲不振症、食思不振症、神経やせ症、全部まとめて病名が統一されました。次にむちゃ食いをしますが、痩せたいので嘔吐したり、下剤を使ったりする神経性過食症で、正常体重です。もう一つは、むちゃ食いをしても、やせ願望がないので肥満になってしまう過食性障害です。

**齊藤** 痩せてしまうのは若い人でしょうか。

**鈴木** そうですね。思春期青年期の女性に多いのが神経性やせ症と神経性過食症です。過食性障害は男女の比率が半々で中年の方にも多いです。

**齊藤** この原因はどの程度わかっているのですか。

**鈴木** 複合要因といわれています。最近、神経性やせ症に関係のある8つ

の遺伝子が見つかりました。この遺伝子を持っている人は、神経性やせ症だけではなく、うつ病、アルコール症、不安障害、強迫性障害などになりやすいことがわかりました。次に生理的な素因ですが、機能性MRIで、不安や報酬に関係する脳局所の過敏性などの機能異常が明らかになっています。それから養育環境です。親が過干渉で子どもに失敗をさせないようにしていると、子どものストレス対処能力が向上しないので、受験や人間関係で初めて挫折感を体験して発症することも多いです。また、のんびりした地方よりも都会の忙しいストレスの多いところに患者さんは多いです。偏差値の高い学校の方に患者が多いことも報告されています。そして、やせを称賛する近年の文化要因も関係しています。

**齊藤** 脳の機能ということで、functional MRIなどでわかるのでしょうか。

**鈴木** 最近わかってきました。知見もどんどん得られています。

**齊藤** 最近増えているということ

すが、その基礎状態として、神経発達症が関係することもあるのでしょうか。

**鈴木** 摂食障害はストレス関連疾患ですから、発達症で生きづらい、ストレス対処がうまくいっていない時に摂食障害を二次的に発症することは最近増えています。また、摂食障害の方の自閉症傾向を調べると、AQ（自閉症スペクトラム指数）が高い方が多いことも報告されています。

**齊藤** 最近の患者さんはどのような状況なのでしょうか。

**鈴木** コロナ禍で自粛生活のストレスや「コロナ太り」や「低炭水化物ダイエット」といったネット情報に刺激されて、2020年は世界でも日本でも神経性やせ症が約2倍に増えました。また、低年齢化していて小学校高学年から中学生の患者さんが増えています。

**齊藤** それと関連する内分泌機能異常は、どういったことが起こるのでしょうか。

**鈴木** 最も多く見られるのは、神経性やせ症です。低栄養に関係する euthyroid sick syndrome といわれる甲状腺ホルモンが低下する病態ですが、甲状腺ホルモンの補充は不要です。また、エネルギーやタンパク質の摂取が少ないので、肝臓で作られるインスリン様成長因子-1が低下します。ネガティブフィードバックで成長ホルモンは高くなりますが、成長ホルモンレジスタンスという状態で、骨を伸ばしたり作

ったりする機能が低下します。その結果、身長が伸びなくなったり骨密度が低下したりします。それから視床下部性性腺機能低下症になり月経が止まり、男性ではインポテンツにもなります。女性ホルモンの低下は骨粗鬆症の促進因子ですね。

**齊藤** 甲状腺に関しては、これはTSHが増えていくこともあるのですか。

**鈴木** はい。教科書的には増えないと書いてありますが、 $15\mu\text{IU/mL}$ ぐらいまで上がることがあります。

**齊藤** ただ、サイロキシンの補充はしないのですね。

**鈴木** 摂取エネルギーが少ないので、体を省エネモードにするために甲状腺ホルモンを下げている防衛反応ですから、サイロキシンの補充はしてはいけません。

**齊藤** それからIGF-1については何かしますか。

**鈴木** IGF-1はエネルギーとタンパク質の摂取、つまり食事が増えると数日で変化します。有用な栄養マーカーとして使えます。

**齊藤** 栄養補給ということですね。

**鈴木** おっしゃるとおりです。

**齊藤** ホルモン補給はしないのですね。

**鈴木** はい、しません。

**齊藤** 骨密度が悪くなると、これに対して治療したくなりますが、これはどうしますか。

**鈴木** 成長期は身長のスパートやピークボーンマスの達成という課題があるので、成長や骨のために入院も含めて栄養療法を積極的に行うことになっています。18歳以降で骨密度が下がった場合、BMIが16未満の低体重のまま骨密度を正常まで回復できる薬物療法は、残念ながら確立されていません。例えば、女性ホルモンですが、結合型エストロゲン（プレマリン0.625mg/日）は標準体重の70%以下の体重の患者の骨密度の低下を阻止できますが、それ以上の体重では増加作用はありませんでした。17βエストラジオールのテープは思春期のピークボーンマスを健康女性と同程度に増やしたという報告はありますが、成人女性でのデータはありません。活性型ビタミンD<sub>3</sub>のエルデカルシトールは1年に5%ぐらい腰椎骨密度を上げますが、低体重のままでは正常範囲まで戻りません。ビタミンKは骨質には良いと思います。あと、ビスホスフォネートやデノスマブは骨質の劣化や顎骨壊死という副作用があり、胎児への影響が明らかでないので妊娠可能な年齢の場合は、今後のことを考えて控えるようにします。もし使うならば40歳以降いつでも使えるので、私は若い方には使わないでいます。米国のガイドラインでも、あらゆる努力をしても体重と月経の回復ができず、骨折歴がある症例にのみ薬物療法を行うことが記載されています。

**齊藤** 食べないということから、低血糖も起こるわけですが、これはどうするのでしょうか。

**鈴木** 低血糖性昏睡を起こすリスクがあるのは、標準体重の55%未満の方ですから、本当は入院がいいのですが、なかなか入院しない病気です。そこで、寝る前に自宅で、自己血糖測定器で測っていただいて70mg/dL以下に低下していたら補食をしてもらうなど注意をさせていただいています。

**齊藤** 吐くので電解質も変わりますか。

**鈴木** はい、嘔吐をしますと脱水になりレニン-アルドステロン系が亢進して尿からNaClと水を体に戻そうとします。その時に、嘔吐によってHイオンが不足しているので代替としてカリウムを捨ててしまい低カリウム血症が進みます。カリウム剤を飲ませる医師がとても多いのですが、最も良いのは水と食塩による脱水の改善です。ですから熱中症と同じ治療と言っています。

**齊藤** それから、食べないフェーズからたくさん食べるフェーズというのに移る。あるいは経管栄養で栄養が増えると大きな変化が起こるのですね。

**鈴木** そうですね。リフィーディング症候群はとても有名な合併症です。リンやビタミンB<sub>1</sub>や亜鉛の補充など注意が必要です。また、回復期にむちゃ食いの時期が自然にくることをご存じない医師がいらっしゃる、患者さん

をさらに不安にさせます。無人島で食物がない人が、数日後に助けられればむちゃ食いをします。これは生理的に起こるものです。困るのは回復期のむちゃ食いはうつがセットで来ることです。

**齊藤** そういったような内分泌異常が起こるわけですが、基本は、メンタルに対する治療ということになりますか。

**鈴木** そうですね。やせもむちゃ食いもストレス対処の一つです。回避というのですが、嫌なことがあって、お酒を飲んだり、タバコをたくさん吸うと一時的に解消されますね。ダイエットに集中していると嫌なことを忘れることができ、むちゃ食いはアルコールと同じで一時的に快感が得られます。ということは、ストレス対処が上手になるような心理的な支援が必要になります。

**齊藤** どういった心理療法をしますか。

**鈴木** 回復過程で教師やご家族など、周りの人がいろいろ教えてあげることによって良くなることもあります。3割ぐらいの方は、精神科や臨床心理士による心理療法を受けています。

**齊藤** 家族のサポートが重要になるのでしょうか。

**鈴木** はい、重要です。心配のあまり体重や食事に干渉してしまい、親子喧嘩になることが多く、ご家族の負担

も大きいです。ご家族のメンタル不調も報告されています。ですからご家族に、こういう理由でおかしな症状が出るとか、こういう場合はこういう対処をしましょうという対応を教える家族心理教育がとても重要です。これは欧米で行われている時間と費用がかかる家族療法と同等の価値があるといわれていて、家族教室や家族会で行われています。私も家族会を主宰していますが、集団心理教育プログラムで家族をエンパワーメントしています。

**齊藤** 自助グループもありますか。

**鈴木** 患者さんの自助グループもありますし、ご家族が自発的に運営されている団体もあります。

**齊藤** メンタル的なものについては薬による治療があるのでしょうか。

**鈴木** 摂食障害は二次的に抑うつや不安が起きますし、統合失調症、強迫性障害などの精神科合併症がある場合は向精神薬による治療を行います。

**齊藤** 先生の専門は内分泌ですが、相当幅広くメンタル的なところへの対処が必要になりますね。

**鈴木** はい。ですから、精神科医と一緒に診療したり臨床心理士や栄養士などパラメディカルの方たちとチームを組んだりして対処することが多いです。病院が違って協力し合っています。

**齊藤** 最後に予後はどうなりますか。

**鈴木** はい。体重・月経が戻るのは



早い方では2年ぐらいですが、ストレス対処が上手になるには、やはり5年ぐらいかかります。ですが、私どもの施設では80%の方が、10年後には治癒されています。

**齊藤** 5～10年ぐらいのスパンでやっていくのですね。

**鈴木** 気長にやっていくことになります。

**齊藤** そうするとトランジションとどうか移行期医療に入ることはありますか。

**鈴木** やはり入ります。

**齊藤** 治らない2割ぐらいの人は気

長に診ていくということでしょうか。

**鈴木** そうですね。2割の方はほかに精神科合併症をもっていたり、神経性過食症などに移行したりです。今、精神科領域ではリカバリーという概念があります。症状がまだ残っていても、本人が希望する質の生活が送れているのであれば、これはパーソナルリカバリーとみなすという概念です。症状はありながら、あるいは症状をコントロールしながら生活を楽しめるようにという支援をしています。

**齊藤** どうもありがとうございました。

## 横断的診療⑦ 女性アスリートの抱える問題と対策

東京大学医学部附属病院女性診療科・産科特任講師

能瀬 さやか

(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** 能瀬先生は、女性アスリートに着目して、診療あるいはいろいろな活動を行っています。どういった点が彼女たちの問題となっているのでしょうか。

**能瀬** 大きく分けると無月経の問題と、月経は規則的にきていても、例えば月経痛が辛いとか、月経前に主にホルモンの変動によって様々な体調の不良が出るような月経前症候群 (PMS) の問題などで相談に来る選手が多いです。無月経と月経随伴症状の問題との2つに分かれると思います。

**齊藤** 無月経は、長い目で見れば困るのですが、当座は都合がいいみたいな点もあるかと想像します。一方、月経痛の方は困りますね。この辺については、どのようなことをされるのですか。

**能瀬** トップ選手でも月経痛が辛くて、試合を棄権してしまうような方も中にはいます。月経痛が日常生活に支障を与えることを月経困難症と私たちは言っていますが、月経困難症が強くと

てコンディションに影響が出る選手に対しては、例えば低用量ピルやプロゲステン製剤といったホルモン製剤を使って治療することが多いです。

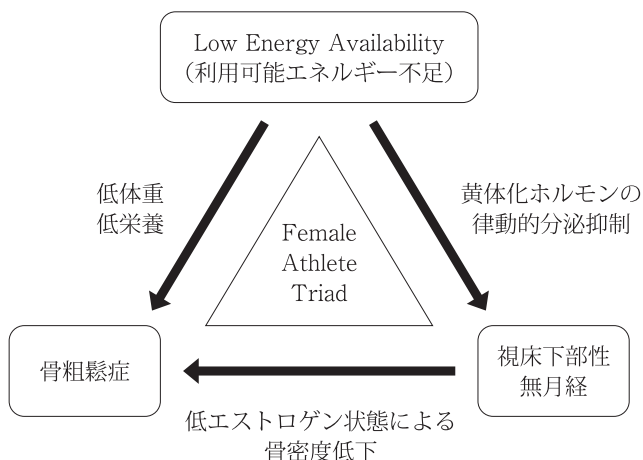
**齊藤** そういった治療でその症状を取っていくのでしょうか。

**能瀬** 症状を取るだけでなく、アスリートの場合は試合また合宿などに月経が重ならないように対策を取りたいという選手が多いので、治療しながらかつ試合に月経が当たらないようにコントロールする、月経周期を調節するという目的も兼ねて行っています。

**齊藤** NSAIDsはいかがですか。

**能瀬** そうですね。鎮痛剤を服用していても、なかなかコントロールができない方にはもちろんホルモン療法を勧めますし、アスリートに限ったことではありませんが、月経痛が強い方は、将来不妊症の原因となる子宮内膜症のリスクが高いといわれています。10代から月経困難症が強い方は、子宮内膜症がみられることも報告されているので、低用量ピルなどのホルモン療法は

図 女性アスリートの三主徴 (Female Athlete Triad : Triad)



Mallinson J *et al.*, Int J Womens Health, 2014, 6: 451-467.

月経痛を緩和するだけでなく、将来の子宮内膜症の病気のリスクを低下させるという目的もあります。鎮痛剤だけの対応ではなくて、将来の女性の健康ということも考えて、最近では10代から対策を取るような女性も多いですね。

**齊藤** なるほど。低用量ピルという一般のかかりつけ医はちょっと慣れないと思うのですが、まずは専門医に診ていただいて、そこから逆紹介という流れになりますか。

**能瀬** そうですね。禁忌事項や慎重投与を考慮する必要があるので、まずは産婦人科を受診して、可能であればきちんと超音波等で子宮卵巢のチェッ

クをしていただいた上で処方する。慣れてきたら、処方経験のある内科医と連携する産婦人科医もいるようです。ただ、そういったケースでも年1回は、産婦人科で一応検診も兼ねてチェックしていただいたほうがいいと思います。

**齊藤** それから過多月経の貧血に関してはどのような対策をしますか。

**能瀬** アスリートの場合、例えばメディカルチェックなどで貧血を指摘されて、年中鉄剤を飲んでいるような選手はけっこういますが、貧血の原因が経血の量が多い過多月経である場合には、鉄剤を服用しても一時的に貧血が改善するだけで、次の月経でまた貧血になってしまうのを繰り返すだけで、

根本的な治療にはなりません。ホルモン製剤を使って経血の量を少なく、または月経の回数を少なくしてあげることで、貧血を改善するという治療をしていきます。ですので、貧血がある場合には経血の量を確認する必要があります。なかなか他人との比較が難しいと思うのですが、例えば500円玉ぐらいのレバー状の塊が出ていないかなどを簡単に問診して、過多月経がありそうであれば、一度産婦人科の受診を勧めていただくのがいいと思います。

**齊藤** 注射の鉄製剤を使う医師もいるようですが、これは避けたほうがいいですね。

**能瀬** そうですね。重症貧血でなければ、アスリートでは原則内服での治療をお勧めします。

**齊藤** これは血管の外に漏れると色がとれないので困っている方がいると聞いており、注射製剤についてはとても慎重に使ったほうがいいのではないかと考えています。次に先ほどの無月経の問題になりますが、この機序はどうなりますか。

**能瀬** 無月経の原因も様々ありますが、アスリートに多い無月経の原因としては、運動量に対して食事が少ないことによって体が相対的にエネルギー不足になり、それによって視床下部からのホルモン分泌の低下が起り、視床下部性無月経になるといわれています。

**齊藤** エネルギーのバランスを取ることなのでしょうが、運動の種類によって対策は違ってきますか。

**能瀬** そうですね。無月経は新体操や体操、フィギュアスケートといったような審美系の競技や、陸上長距離といったような持久系の競技の選手が多いのですが、無月経になる機序、つまり、エネルギー不足になる機序は少し異なっています。審美系の競技の選手たちはどちらかというと食事の量が少ないことによってエネルギー不足になるケースが多いですし、陸上の長距離選手は食べてはいるのですが、エネルギー消費量が多くてエネルギー摂取量が追いついていないというケースが多いです。なかなかエネルギー消費量、摂取量を調査することは難しいですが、できれば運動量に対して食事が追いついているかを調査して、こういった選手たちは、明らかに糖質の摂取量が少ないことが明らかになっていますので、糖質を中心にエネルギー摂取量を増やすという指導を行っていきます。

**齊藤** 審美系競技の選手は、美的な問題ですから、その辺はなかなか嫌がる方が多いのではないですか。

**能瀬** そうですね。やはりエネルギー不足を改善する、つまり食事を少し増やすという指導をすると体重が増える、体脂肪率が増えると思って、なかなか治療に踏み込まないという選手も以前はけっこういました。最近はこの

ういう無月経の問題が、例えば疲労骨折などの障害のリスクを高めることがスポーツ界でも認識されていますので、抵抗を示す選手は少なくなってきたかと思えます。ただ、私たちの調査でもエネルギー不足を改善するイコール体脂肪率、体重が増えるということではない、というデータもきちんと示しながら、栄養士と一緒に何を摂取するかをきちんと考えて、指導しています。

**齊藤** 相対的なエネルギー不足でホルモン環境も変わって、無月経になるのですね。それから骨折問題。有名な選手が骨折して試合に出られないという話をときどき聞きますね。

**能瀬** 無月経になると、卵巣から分泌されるエストロゲンが低下します。エストロゲンの低下によって、若い選手でも骨量が減ってしまう。また、エネルギー不足になると低体重という問題があります。骨量が増加するには体重が重要な因子になるので、低体重や低エストロゲン状態によっては10～20代でも骨粗鬆症になる選手がいます。骨粗鬆症になると、疲労骨折のリスクが高まることが明らかになっていますので、エネルギー不足の改善は、そう

いった障害予防という点でも重要になってきます。

**齊藤** 骨となるとカルシウムについてはどうするのですか。

**能瀬** 実際にカルシウムが少ない選手はあまりいませんので、やはり低エストロゲン状態、低体重が大きく影響しているのかと思えます。

**齊藤** すると、やはり根本的にはエネルギーのバランスの適正化ということでしょうかね。

**能瀬** 私たちの調査では特に骨が作られる時期の10代で、長期間、無月経を経験している選手や低体重がある選手は、明らかに20歳以降で骨粗鬆症または低骨量と診断されるリスクが高いという結果が出ています。

**齊藤** これは、産婦人科系のみならず幅広く内科、小児科等の医師への意識改革が必要になるのでしょうかね。

**能瀬** やはり、私たち産婦人科医だけでは解決できない問題です。摂食障害の選手もとても多いですので、他科の医師、栄養士、心療内科、精神科の医師などいろいろな他職種と連携を取りながら診療できる体制づくりが今後も課題だと思っています。

**齊藤** ありがとうございました。

## 横断的診療⑧

### 免疫チェックポイント阻害薬と内分泌機能障害

名古屋大学糖尿病・内分泌内科講師

岩間 信太郎

(聞き手 槇田紀子)

**槇田** 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害についてです。

まず、がんの治療において免疫チェックポイント阻害薬は欠かせない薬剤になりましたが、内分泌障害とはいったいどのようなものがあるのでしょうか。

**岩間** 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害としては下垂体機能低下症、甲状腺機能異常症、それから原発性副腎皮質機能低下症、まれですが副甲状腺機能低下症、そして1型糖尿病、この5つがよく知られています。

**槇田** 実際、どういった機序でそういった内分泌の副作用が生じると考えられているのでしょうか。

**岩間** 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫を活性化して腫瘍に対して効果を発揮する薬ですので、その作用から想定される機序としては、自己免疫によって内分泌器官が障害されて機能異常が発症するのではないかと考えられています。

**槇田** 岩間先生が仕事をされている

名古屋大学では世界に先駆けて臨床研究をされていますが、それについて少し教えてください。

**岩間** 私たちは、もともと自己免疫が関与する内分泌疾患、特に下垂体機能低下症に興味を持って研究をしていましたので、この薬剤によって起こる自己免疫疾患に類似した内分泌障害を研究しようと思いました。そして正確な臨床像を把握するためには多くの患者さんをフォローするのが重要だと考えて、2015年11月から名古屋大学病院で免疫チェックポイント阻害薬を使用するすべての患者さんについて投与前および投与後に定期的にホルモンを採血し、また検体を保存するという研究を行っています。

**槇田** 今、どのくらいの数の患者さんをフォローされているのでしょうか。

**岩間** これまで8年近く、研究を続けていまして、1,100例ほどフォローしております。

**槇田** 凄いですね。まず下垂体機能低下症が、どのくらいの頻度で起こっ

てくるのかと、その特徴について教えてくださいいただけますか。

**岩間** 下垂体機能低下症の頻度は、治験のデータでは、抗CTLA-4抗体という薬剤で約10%、そして抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体で1%未満と報告されていました。一方、私たちの前向き研究では、抗CTLA-4抗体で24%、抗PD-1抗体で6%と過去の報告よりはるかに高い発症率であることがわかりました。この臨床像としましては、下垂体からは様々なホルモンが分泌されますが、この免疫チェックポイント阻害薬による機能異常では、下垂体前葉ホルモン、中でも副腎皮質刺激ホルモンACTHが障害されるという特徴があります。

**槇田** では、下垂体機能低下症は、何をきっかけに疑って、どのようにして診断したらいいのでしょうか。

**岩間** 下垂体機能低下症が生じると、患者さんには特に下垂体前葉ホルモンであるACTH、副腎皮質刺激ホルモンの分泌低下が生じるので、これまでになかったような強い倦怠感や、易疲労感、食欲不振などの非特異的な症状が生じます。したがって、これまでと違った強い倦怠感等の症状が出た際には主治医に相談するように、患者さんにはあらかじめ説明しておく必要があると思います。

**槇田** 何か検査所見で特徴はありますか。

**岩間** 一般検査所見では、ACTH分泌低下症による低ナトリウム血症、それから好酸球の増加が認められることがあります。

**槇田** そういった副腎不全を診断した後にはどのように治療すればよいのでしょうか。

**岩間** 内分泌機能異常症の治療の基本としては、障害が認められたホルモンに対する補充療法になります。そのため、下垂体機能低下症でACTH分泌低下症が認められた場合には、ヒドロコルチゾンを投与することになります。

**槇田** なるほど。一方で、甲状腺機能障害について少し教えていただけますか。

**岩間** 甲状腺機能障害も非常に頻度の高い内分泌有害事象として知られています。甲状腺ホルモンの異常が認められるパターンには2つあり、一過性に甲状腺ホルモンが上昇する場合と、甲状腺ホルモンが下がる機能低下症が認められる場合があります。

**槇田** その機能低下症とホルモンが高くなる病気というのは、ずっと低いまま、あるいは高いままなのでしょうか。

**岩間** 甲状腺ホルモンが上昇する状態を甲状腺中毒症と呼びますが、免疫チェックポイント阻害薬で起こる甲状腺ホルモンが上昇した状態、中毒症は一過性であり、その後ホルモンが正常化する方と低下に移行する方がいて、



ほとんどの症例は機能低下に移行することがわかっています。

**榎田** どのくらいの頻度で起こるのでしょうか。

**岩間** 発生する頻度は、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体で頻度が高く、私たちの研究では投与した患者さんの約10%で発症しています。

**榎田** 経過的に機能低下になった場合の治療というのは、どのようなものなのでしょうか。

**岩間** これも内分泌障害の基本として同じで甲状腺ホルモンが下がった場合には、甲状腺ホルモン製剤であるレボチロキシンを投与します。

**榎田** そのほかにも1型糖尿病なども起こしますが、私たち内分泌内科医ができること、やるべきことについて教えてください。

**岩間** やはり実際に患者さんを診ているのががん治療医ですので、そういった医師との良好なコミュニケーションを構築しておくことだと思います。がん治療の医師が疑ったときに、コンサルトをいつでも受けられるような体制を作っておくことが重要だと思います。また発症した患者さんの治療を適切に継続していくことは、特に内分泌医の役割として重要だと思います。

**榎田** 例えば重症の副腎不全、副腎クリーゼを起こす方もいると思うのですが、そういった患者さんというのは、これだけ強い副作用が起これば、治療

としては中断せざるをえないのでしょうか。

**岩間** 免疫チェックポイント阻害薬で重篤な副作用が起こった場合、その再投与ができない有害事象もありますが、内分泌障害は適切なホルモン補充療法を行って状態が安定していれば、また再開しても大きな問題は起きないといわれています。

**榎田** むしろ大きな副作用を起こしてしまったほうが患者さんには薬がよく効くようなことも聞いたことがあるのですが、いかがですか。

**岩間** 様々な報告でそのようなことが示されていて、私たちのコホートでも下垂体の副作用が起こった方では肺がん、メラノーマともに生命予後が良いというデータがありますし、甲状腺の副作用では肺がんで生命予後が良いことがわかりました。適切なホルモン補充が継続して長期になると見込まれますので、内分泌医の役割は大きいと思います。

**榎田** むしろそういった副作用を起こされた方にこそ治療を続けていだけるように内分泌内科医が励ましていくことが重要ですね。

**岩間** はい、そう思います。

**榎田** 実際に主治医として、免疫チェックポイント阻害薬を使っている医師が、こういった内分泌障害を発見するためにできること、あるいはやるべきことについて先生のお考えを聞かせ

てください。

**岩間** 主治医が一番に抗腫瘍効果を期待して投与するわけですが、やはりこの特徴的な有害事象が起こること、内分泌にかかわらず全身の有害事象があるので、事前によく把握しておくことが重要です。また、非特異的な症状が多いので、患者さんにあらかじめこういう症状が出たら病院に相談してくださいと説明していくことも重要だと思います。

**槇田** 内分泌内科医がいれば相談できると思うのですが、実際内分泌内科の専門医がない施設も多くあると思います。そういった場合、どのように対応したらよいのでしょうか。

**岩間** なかなか難しいケースも想定されますが、甲状腺機能低下症が起こった場合には、診療ガイドラインもありますので、それに従って甲状腺のホルモン補充療法を開始していただくのがよいと思います。また、下垂体機能低下症が起こった際には、先ほどお伝えしましたように、ACTH分泌低下症が必発ですので、速やかにホルモン補充療法を開始しなければ患者さんが重

篤な副腎クリーゼを発症する可能性もあります。そのため、下垂体機能低下症を疑った場合には、速やかに生理的補充量のヒドロコルチゾンを診断的治療として投与し、その後で内分泌医のいる時にコンサルトする、あるいは他院へ紹介するなどして速やかに対処することが重要ではないかと思います。

**槇田** 副腎不全の治療に慣れていない医師に対して私たちができることは何かあるのでしょうか。

**岩間** 生理的補充量のヒドロコルチゾンを投与し、その後でコンサルトした結果、仮に下垂体機能低下症の診断が違った場合でも、投与量が生理量で一時的であれば大きな問題にはならないということは伝えておくことができると思います。

**槇田** 内分泌内科医がいれば普段から良好なコミュニケーションが大事で、いない場合の医師は、そういった情報を知識としてきちんと持っていていただくことが重要なですね。

**岩間** はい、そのように思います。

**槇田** どうもありがとうございました。