

【巻頭言】

『内科学 — 最近の進歩』

— 編集にあたって —

編集委員長 小 牧 齋

いよいよ時代は20世紀最後の年、西暦2000年となりました。最近の医療界を取巻く環境をみますと、介護保険の導入、医療保険制度改革、薬価制度改革など大きな変革期を迎えております。政治と絡んだ事柄には日頃関心が遠のきがちであります但し、そうも言うておられません。時代は確実に変化しており“時移り事去る”の感がひとしおいたします。

医療を担う側の姿勢について考えてみますと、学問的なこととは別にいくつかの社会的難問が生じてきております。すなわち医師と患者のより良い関係構築のための手段としてインフォームド・コンセントの導入、患者自身のライフスタイルに応じた治療の選択、あるいはターミナル・ケアやホスピスに対する理解と実践、更には医療情報の開示など、それぞれの問題に積極的に取り組んでいく必要があります。これらには、医療の主役が医療を行なう側から受ける側へ変わってきているという時代背景があるものと考えられます。それゆえ医療人としては、高度な医療技術を持ちながら、人間的には幅広い教養、豊かな感性、深い洞察力と倫理観などを持ち合わせることに真に求められております。医療に携わる一人としてプロフェッショナリズムを再認識し、意識改革をしていかなければならないと痛感しております。

さて、医学という学問も他の学問同様日進月歩の分野であります。私たち第一線で働く開業医にとっても、日々の診療の中に常に最新の医療情報を取り入れながら診療していく責任があるように思います。最近の医学会誌、医療情報誌などを読んでおりますと、アポトーシス、フリーラジカル、カテーテルアブレーション、インターベンション、リモデリング、ヒトゲノムなど新しい医学用語が目にとまります。ちょっと余所見していると新しい概念や医学用語などがわからなくなります。来たるべく21世紀は、臓器移植医療、遺伝子診断及び治療の時代と言われております。倫理上さまざまな問題がありますが、私たち第一線の臨床医も無関心でいるわけにはいきません。幼い項目にしました「よく学び、よく遊べ」の精神を忘れずに、最新の医学に遅れをとらないようにと願う次第です。

以上のことをふまえ、この20世紀最後の年を節目に我が宮崎県内科医会誌としまして、内科学における最近の進歩について振り返ってみようという企画をたててみました。すなわち『内科学—最近の進歩』というタイトルのもと、専門領域ごとに第一線でご活躍の先生方に総括していただくことといたしました。各領域における疾患概念、診断技術、治療法など随分変わってきております。どのような点がどんなふうに変ったのか、具体的にまとめていただきました。これによって最近の医療の動向や通念を理解し、日常の診療の一助としてご活用いただければと思いました。

最後になりましたが、この特集にご賛同いただき、また貴重なお時間をさいて執筆していただきました諸先生方には心より感謝申し上げます。そして、編集委員の先生方の多大なご協力のもと本特集が成就いたしましたことに安堵している次第です。この企画が会員の先生方のお役に少しでも立てることを願いますとともに、本特集に対するご意見を忌憚なくお聞かせいただければ幸いに存じます。



特 集

内科学 — 最近の進歩

高 血 圧

富田医院 富田 雄二

高血圧治療におけるこの10年間の進歩を一言で表すと、「血圧を下げる治療から、患者の生活の質を上げる治療へと変わった」という事であろう。この間に行われた多くの大規模介入試験を代表とする臨床データの集積により、どのような患者に、どのような治療を行い、どのように血圧をコントロールすれば心血管合併症のリスクを下げて患者の生活を守ることができるのかという知見が示された。もちろん、多くの点で各々の臨床試験の結果は必ずしも一致しておらず、今後も同様の研究が進められ、新しい知見により判断の基準は変更されていくであろう。しかし、我々は今、経験的に血圧を下げて自己満足するのではなく、「証拠に基づく治療」を行う立場にある。

1. 高血圧治療のガイドライン

表1は、WHO / ISH (国際高血圧学会) の提唱した第4次改訂ガイドライン(1999年2月)である。これまでの知見の集大成として策定されたものである。正常血圧は、130mmHg未満かつ85mmHg未満とされ、その下に至適血圧が示されているように、降圧目標はより低く設定され、従来よりもさらに積極的に降圧治療を行うことの重要性を訴えている(表2)。また高血圧領域は3つの grade に分類され、それぞれのリスクの大きさと、治療による効果も予測されている(表3,4)

2. 降圧薬

すでに、10年前には現在我々が使用している薬剤、つまり利尿薬、β遮断薬、α遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬がほぼ出揃っていた

表1 高血圧基準

分 類		収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
至	適	<120	<80
正	常	<130	<85
正 常 高 値		130~139	85~89
高 血 圧	グレード1 (mild)	140~159	90~99
	サブグループ (境界域)	140~149	90~94
	グレード2 (moderate)	160~179	100~109
	グレード3 (severe)	≥180	≥110
	収縮期高血圧	≥140	<90
	サブグループ (境界域)	140~149	<90

収縮期と拡張期血圧が異なる分類に属する場合は、高位の分類を適応する

が、1998年にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が加わった。また、それぞれの種類の薬剤において、剤型や分子構造の工夫によって血行動態が改善され、より長時間作用型（1日1回服用）のものへと移行してきている。1995年にCa拮抗薬の使用により投薬量に依存して虚血性心疾患事故を増加させるデータが出さ

表2 降圧目標

若年者 中年者 糖尿病患者	130/85mmHg 未満
高齢者	少なくとも 140/90mmHg 未満

表3 高血圧のレベルと危険度

血圧以外の危険因子と既往歴	高血圧レベル		
	グレード1	グレード2	グレード3
I. 危険因子なし	LOW RISK	MED RISK	HIGH RISK
II 1-2個の危険因子あり	MED RISK	MED RISK	V HIGH RISK
III. 3個以上の危険因子, 標的臓器障害又は糖尿病あり	HIGH RISK	HIGH RISK	V HIGH RISK
IV. 心血管疾患又は腎障害あり	V HIGH RISK	V HIGH RISK	V HIGH RISK

リスクの大きさは、10年間に脳血管障害、心筋梗塞を発症する危険率で分類
 LOW RISK: <15%, MED RISK: 15~20%,
 HIGH RISK: 20~30%, V HIGH RISK: >30%

表4 治療効果

	治療効果 発症予防数/1000Patient year	
	降圧レベル	
	10/5mmHg	20/10mmHg
LOW RISK	<5	<9
MED RISK	5~7	8~11
HIGH RISK	7~10	11~17
V HIGH RISK	>10	>17

れた。ニフェジピンのような短時間作用型のCa拮抗薬は急峻な降圧をきたし、冠血流の低下と反射性の交感神経亢進をもたらすため、冠動脈疾患を有する患者への使用には注意が必要である。一方で、最近主流の長時間作用型Ca拮抗薬では、心血管系疾患予後に関しても好ましい成績をあげている。ACE阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬には、心臓や腎の保護作用が示唆されている。

治療開始の第一選択薬に関しては、これらによる合併症のリスク軽減効果が証明されて

おり、かつ安価な利尿薬とβ遮断薬が推薦されていたが、現在は上記の6種類すべての薬剤を第一選択薬としてとらえ、患者の病態に

よって使い分けていくという考え方である。日本では皆保険制度が整備されていることもあり、電解質や脂質系に悪影響のある利尿薬やβ遮断薬はむしろ避けられる傾向にあるが、それぞれの薬剤の特徴を利用し、少量併用によって副作用を減らしつつ血圧のコントロールを計ることが推奨されている。各種薬剤の適応や禁忌を表5に示した。

3. 臨床試験

日本における脳卒中の発症率は、人口千人あたり男性25.6人、女性16.4人で、心筋梗塞は人口千人あたり男性3.9人、女性2.9人である(NIPPON DATA 研究1993年)。血圧が高

値であるほど脳心血管事故が増加する事実はすでに確立している。降圧治療の効果は、過去の研究のメタアナリシス(主に利尿薬とβ遮断薬を使用)によれば、拡張期血圧を5～6 mmHg 降圧することにより、脳卒中中の発症を42%減少させることが示されている。一方で、降圧治療による虚血性心疾患の発症リスク減少は脳卒中ほど明らかでない。幸い上記のように我が国における心筋梗塞発症率は欧米に比し低い、米国在住の日本人の調査から、人種よりも環境の影響が大きいことが示されており、今後は冠動脈疾患合併症の増加が予想される。現在行われているCa拮抗薬や

表5 各薬剤の適応, 禁忌

薬 剤	積極的適応	適 応 可	絶 対 禁 忌	避けた方が良い
利 尿 薬	心不全 高齢者 収縮期高血圧	糖尿病	痛 風	高脂血症 性的に活動的な 男性
β 遮 断 薬	狭心症 心筋梗塞後 頻脈性不整脈	心不全 妊婦 糖尿病	喘息や閉塞性の 呼吸器疾患 Ⅱ,Ⅲ度の房室ブ ロック	高脂血症 運動選手 末梢血管障害
ACE 阻 害 薬	心不全 左室機能障害 心筋梗塞後 糖尿病性腎症		妊 婦 高 K 血症	両側性腎動脈狭 窄
Ca 拮 抗 薬	狭心症 高齢者 収縮期高血圧	末梢血管障害	Ⅱ,Ⅲ度の房室ブ ロック (注)	うっ血性心不全 (注)
α 遮 断 薬	前立腺肥大	耐糖能異常 高脂血症		起立性低血圧
アンジオテンシンⅡ 受容体拮抗薬	ACE阻害薬にて 咳のある場合	心不全	妊 婦 両側腎動脈狭窄 高 K 血症	

注: verapamil, diltiazem のみ

ACE阻害薬を用いた臨床試験の蓄積によって、冠動脈事故の予防効果が示されるかどうか今後の成績が待たれるところである。

収縮期高血圧の危険性と降圧治療によるリスクの軽減は、老年者収縮期高血圧者を対象とした SHEP 研究 (1991年) により示された。この研究によれば、治療群において脳血管障害は33%、冠動脈疾患は27%、心不全は55%と有意に減少している。

老年者高血圧に対する降圧治療の効果を表6に示した。これらを含めた主な老年者高血圧に対する各種介入試験のメタアナリシスによれば、脳卒中死亡は36%、冠動脈疾患による死亡は25%と有意に減少している。ただし、老年者においては緩徐な降圧を心がけなければならない。

1987年に過剰な降圧により心筋梗塞の発症が増加する、いわゆるJカーブ仮説が発表され、

表6 老年者高血圧に対する主な介入試験

研究名 発表年	SHEP 1991年	EIWPHE 1985年	STOP 1991年	MRCII 1992年	STONE 1996年
対象年齢 (才)	≥ 60	≥ 60	70 ~ 84	65 ~ 74	60 ~ 79
血圧基準 収縮期 拡張期	160 ~ 219 < 90	160 ~ 239 < 90 ~ 110	180 ~ 230 < ≥ 90or 105 ~ 120	160 ~ 209 < 115	≥ 160 or ≥ 96
降圧薬	利尿薬 β遮断薬	利尿薬 メチルドパ	β遮断薬 利尿薬 メチルドパ	β遮断薬 利尿薬	ニフェジピン徐放薬
治療後血圧					
治療群	144 / 68	150 / 85	167 / 87	152 / 77	147 / 85
対照群	155 / 71	171 / 95	186 / 96	166 / 83	157 / 91
治療効果 (相対危険率)					
脳血管障害	0.67*	0.64	0.53*	0.75*	0.43*
冠動脈疾患	0.73*	0.80	0.87*	0.81*	心不全
心不全	0.45*	0.78	0.49*		0.32
全心血管疾患	0.68*	0.71*	0.60*	0.83*	0.40*
		80才まで治療効果あり	84才まで治療効果あり		

* : 有意差あり

降圧治療の概念に大きな衝撃を与えた。このJカーブの有無を検証するためにCa拮抗薬を用いたHOT研究が行われた。1998年の結果発表では、降圧値が低いほど心筋梗塞発症率は低く、特に糖尿病合併例では、拡張期血圧 ≤ 90 mmHg群に比し、 ≤ 80 mmHg群で主要心血管事故のリスクは51%低下した。この所見は、冒頭の高血圧ガイドラインで積極的な降圧治療を勧める根拠となっている。

我が国では、降圧薬としてCa拮抗薬の使用が圧倒的に多い。このCa拮抗薬の有用性を検討する大規模試験が多数進行中である。すでに、STONE (1996年)、SYST - EUR (1998年)、SYST - CHINA (1998年)、HOT (1998年)により、長時間作用型Ca拮抗薬の有用性が示されつつある。

降圧剤同士を比較した介入試験も計画されており、1998年にABCD、FACET研究で、糖尿病合併の高血圧患者において、ACE阻害薬がCa拮抗薬に勝るという報告が出されている。さらに、CAPPP (1999年)により、ACE阻害薬が従来の利尿薬や β 遮断薬と同様な評価を与えられることが示されSTOP Hypertension -2 (1999年)においても、高齢者の降圧治療でACE阻害薬とCa拮抗薬が、利尿薬や β 遮断薬と同程度に心血管事故の発症やこれによる死亡を予防することが報告された。今

後とも発表される各種試験の結果により、更に降圧薬選択の際の知見が増えることと思われる。

4. 成 因

本態性高血圧は、交感神経系や体液性因子、腎の電解質ハンドリングなどの遺伝的素因に、生活環境因子が加わって発症すると考えられ、その成因に関しては、現時点でも多因子による複合の結果と説明されている。その中で、1993年宮崎医科大学第一内科で発見されたアドレノメデュリンは新たな降圧因子として世界の注目を浴び、現在までに多くの研究成果が得られた。また、インシュリン抵抗性が、高血圧、肥満、高中性脂肪血症、耐糖能異常の合併を一元的に説明し、治療においてその是正の重要性が指摘されているが、高血圧の成因の多くを説明するものではない。

5. ま と め

各種の臨床試験は統計的に治療の方向性を示してくれた。我々はそれに基づいて治療を進めていくが、第一線での高血圧治療で重要なことは、目の前のひとりの患者の生命と生活の質を守ることであろう。この10年間に蓄積された降圧治療のデータと、各種降圧薬の性質を十分に考慮しながら、一人ひとりの患者に合った降圧治療を進めていくのが、2000年の高血圧治療である。

特 集

内科学 — 最近の進歩

高 脂 血 症

長嶺内科クリニック 長 嶺 元 久

高脂血症の分野においても進歩はめざましいものがある。日常診療に関連深いものに限って述べることにする。以下、検査、診断、治療の順に記す。

1. 検査の進歩

動脈硬化と最も関連深い脂質は、LDL コレステロールであり、以前は Friedewald の式 (LDL コレステロール = 総コレステロール - HDL コレステロール - 中性脂肪 / 5) からこれを求めていたが、最近では LDL コレステロールを直接測定することが可能となった。ただし、従来から利用されてきた

Friedewald の式による算出も直接測定法による値と高い相関があり、実際に使用することは問題ないとされている。

2. 診断の進歩

1) 日本動脈硬化学会による高脂血症診療ガイドラインの設定

本邦では従来、1987年度日本動脈硬化学会コンセンサカンファレンスで呈示された、血清総コレステロール値220mg/dl、トリグリセライド値150mg/dl、HDL - コレステロール値40mg/dl が高脂血症の治療開始基準として利用されてきた。しかしこの基準

値には十分な科学的根拠や議論が付されていない難点があり1997年、日本動脈硬化学会により、高脂血症診療ガイドラインが発表された(表1、表2)。

これは、以下のような特徴を有している。まず日本人の血清総コレステロール濃度と虚血性心疾患の発症、死亡の危険度との関係を本邦のデータをメタアナリシスした結果としてJカーブを描くことができ(図1)しかもそのカーブが米国の Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT)のカーブと一致した。今回の基準値はこのJカーブに基いて設定され、evidence - based medicine の形をと

表1 高脂血症診断基準値

冠動脈疾患の予防、治療の観点からみた日本人のコレステロール値適正域および高コレステロール血症診断基準値

	総コレステロール (mg/dl)	LDL - コレステロール (mg/dl)
適正域	200未満	120未満
境界域	200-219	120-139
高コレステロール血症	220以上	140以上
高トリグリセライドの診断基準値		
	トリグリセライド (mg/dl)	
高トリグリセライド血症	150以上	
低HDL - コレステロール血症診断基準値		
	HDL - コレステロール (mg/dl)	
低HDL - 血症	40未満	

表2 冠動脈疾患の予防、治療の観点からみた日本人の高コレステロール血症患者の管理基準

カテゴリー	生活指導, 食事療法 適用基準 ^(注1)	薬物療法適用基準 ^(注2)	治療目標値
A 冠動脈疾患 ¹⁾ 他の危険因子 ²⁾	(-) LDC-C140mg/dl以上 (TC220mg/dl以上)	LDC-C160mg/dl以上 (TC240mg/dl以上)	LDC-C140mg/dl未満 (TC220mg/dl未満)
A 冠動脈疾患 他の危険因子 ^(注3) (+)	(-) LDC-C120mg/dl以上 (TC200mg/dl以上)	LDC-C140mg/dl以上 (TC220mg/dl以上)	LDC-C120mg/dl未満 (TC200mg/dl未満)
A 冠動脈疾患	(+) LDC-C100mg/dl以上 (TC180mg/dl以上)	LDC-C120mg/dl以上 (TC200mg/dl以上)	LDC-C100mg/dl未満 (TC180mg/dl未満)

1) 冠動脈疾患

①心筋梗塞, ②狭心症, ③無症候性心筋虚血(虚血性心電図異常など), ④冠動脈造影で有意狭窄を認めるもの

2) 高コレステロール血症以外の主要な動脈硬化危険因子

- ①加齢(男性:45歳以上, 女性:閉経後) ②冠動脈疾患の家族歴
③喫煙習慣 ④高血圧(140and/or90mmHg以上) ⑤肥満(BMI26.4以上)
⑥耐糖能異常(日本糖尿病学会基準, 境界型, 糖尿病型) ⑦高トリグリセライド血症
⑧低HDL-コレステロール血症

注1:生活指導, 食事療法はA, B, C, すべてのカテゴリーにおいて治療の基本をなすものである。とくにAでは, 少なくとも数カ月間は, 生活指導, 食事療法で経過を観察すべきである。Bでは他の危険因子の管理強化でAに改善される例があることに留意する。

注2:薬物療法の適用に関しては, 個々の患者の背景, 病態(家族性高コレステロール血症, III型高脂血症, 家族性複合型高脂血症も含めて)ならびに習慣癖を考慮して慎重に判断する必要がある。

注3:末梢動脈硬化性疾患, 症状を有する頸動脈疾患や脳梗塞など, 冠動脈疾患以外の動脈硬化性疾患を有するものは, 冠動脈疾患発症の危険性が高い群として他の危険因子がなくともカテゴリーBに含めて治療する。

りえた。

次に高脂血症の基準値は、「診断基準値」

「治療適用基準値」「治療目標値」と3種の基準値を設けている。従来は「診断基準値」すなわち「治療適用値」とみなされて仕方のない基準の設定であったが, このガイドラインでは診断と治療の基準値が分けられているのが特色の一つである。「診断基準値」も一つの基準で即断するのではなく, たとえば総コレステロールについては, 「高コレステロール血症」の領域に加えて, 「境界域」「適正域」という3区分が設けられている。

とくに境界域の設定は, 生活習慣の是正や食事・運動療法を強力に実施して適正域へ持ちこむことを意識した設定である。また高脂血症と診断された症例について, 治療を開始するに際して, 冠動脈疾患, 他の危険因子の有無を見極め, 評価した上でどの種類の治療法で始めるべきかが示されている。

さらに血清脂質の指標として, 総コレステロールよりもLDL-コレステロールを重視していこうという態度であり, 基準値として, LDL-コレステロールの値も併記し

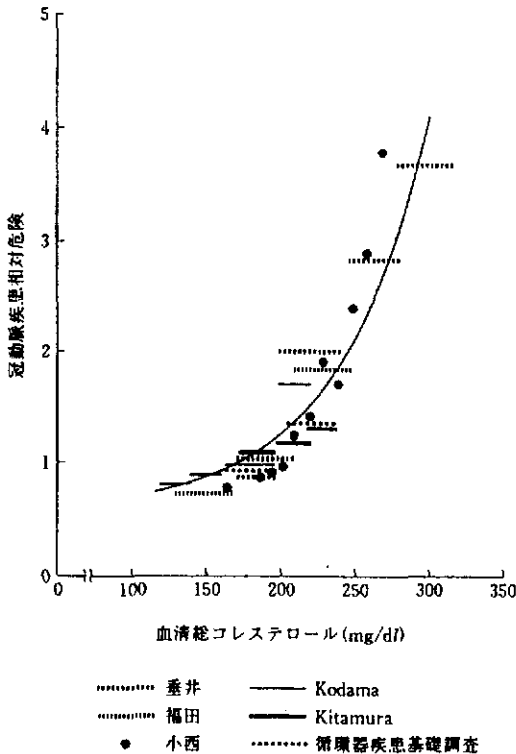


図1 日本人における血清総コレステロールと冠動脈疾患相対危険との関連

ている。なお高トリグリセライド血症は動脈硬化性疾患との因果関係が今一つ明確でないため、また低HDL-コレステロール血症は大規模臨床試験による動脈硬化予防の証明がされていないため、それぞれの診断基準値のみが設定され、診療の対象としては、危険因子として扱われることになった。

3. 治療の進歩

1) 薬剤

① スタチン系薬剤の登場

薬剤として特筆すべきは、スタチン系薬剤(HMG-CoA還元酵素阻害剤)の登場である。本邦ではスタチン系薬剤として、

1989年にプラバスタチン(メバロチン)、ついで1991年にシンバスタチン(リポバス)が発売された。1999年にはフルバスタチン(ローコール)、セリバスタチン(バイコール、セルタ)が加わった。スタチン系薬剤は、HMG-CoA還元酵素を競合的に阻害することにより肝コレステロール合成を抑制することにより肝コレステロール合成を抑制することにより肝コレステロール貯蔵量が減り、肝細胞表面のLDLレセプター数が増加し、LDLの取り込みを増加させ、血中LDLが減少する。これらは確実に血中コレステロールやLDLコレステロールを低下させ、さらに大規模臨床試験で心血管疾患の発症率や死亡率を低下させることが明らかになってきた。従来の薬剤(クロフィブラート、コレステラミン、ジェムフィブラート)による大規模臨床試験では、コレステロールを低下させることにより、心血管疾患の発症を減らすことはできたが、総死亡率を減らすことはできなかった。また治療群で有意ではないが、癌、事故、自殺による死亡が多く、コレステロール低下との関連が問題となった。それに対してスタチン系薬剤による一次予防試験として、West of Scotland Coronary Prevention Study (WOS)、二次予防試験として Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)、The Cholesterol and Recurrent Events (CARE)などが報告された。WOSでは、心筋梗塞の既往のない中等度の高コレステロール血症(総コレステロール 272 ± 23 mg/dl)男性患者(45~64歳、6595例)にプラバスタチン40mg/日を投与し、平均4.9年追跡した。その結果、プラバスタチン投与により、総コレステロールが20%、LDLコレス

テロールが26%低下し、冠動脈イベント(非致死性心筋梗塞または冠動脈疾患死)はプラセボ群で248例、プラバスタチン群で174例と冠動脈リスクが31%低下し、また総死亡も24%減少した。癌、事故、自殺など心血管疾患以外の原因による死亡には差がみられなかった。4 Sでは、狭心症あるいは心筋梗塞の既往を持つ35~70歳の男女4444名を対象にシンバスタチン20~40mg/日またはプラセボを投与し、5.4年観察した。その結果、シンバスタチン群では総コレステロールが25%、LDLコレステロールが35%低下し、非致死性心筋梗塞が37%、冠動脈疾患死が42%、総死亡率が30%減少した。心血管疾患以外の死亡に差はなかった。以上のようにスタチン系薬剤は確実にコレステロール、LDLコレステロールを低下させることにより、心血管疾患の発症を抑制し、総死亡率も低下させることが明らかになった。また、この効果はいずれも治療開始の1年過ぎという早期に得られており、この機序として、プラークの安定化、内皮細胞機能の改善、平滑筋細胞の増殖抑制、血小板血栓の抑制などが考えられている。また後述するように冠動脈硬化の退縮も示されている。

②陰イオン交換樹脂系薬剤

陰イオン交換樹脂系薬剤はコレステロール低下作用が比較的大きいこと、作用機序が明確であること、重篤な副作用がないことなど多くのすぐれた面を持っているが、従来は、コレステラミン(クエストラン)のみであり、服用しにくいという難点があった。この難点を改善した製剤として、コレステミド(コレバイン)が1999年に発売さ

れ、コンプライアンスの改善が期待されている。

③フィブラート系薬剤

フィブラート系薬剤として、従来からクロフィブラート(アモトリール、コレナール)、クリノフィブラート(リボクリン)、シンフィブラート(コレソルビン)が用いられ、最近ベザフィブラート(ベザトールSR、ベザリップ、1995年)およびフェノフィブラート(リバンチル、1999年)が加わった。近年、フィブラート系薬剤の作用機序として、核内受容体である peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α を活性化することが明らかになり、注目されている。

④プロブコール

プロブコール(ロレルコ、シンレスター)は1984年から使用され、総コレステロール、LDLコレステロール低下作用、HDLコレステロール低下作用と共に強力な抗酸化作用、抗動脈硬化作用を有するユニークな薬剤である。また家族性高コレステロール血症の黄色腫を退縮させる作用も有している。ただし、大規模臨床試験での心血管疾患の抑制効果や冠動脈硬化の退縮効果がまだ明らかにされておらず、この面での検討が期待されている。

⑤EPA製剤

EPA製剤であるイコサペント酸エチル(エパデル)は、1990年から閉塞性動脈硬化症の治療に用いられていたが、1994年からは高脂血症に対しても適応が拡大され、使用されている。

2) LDLアフェレーシスによる治療

LDLアフェレーシスは体外循環により、

表 3 動脈硬化退縮試験の成績のまとめ (文献5より)

Study	観察期間(年)	年齢 (平均年齢)	治療法	患者数(人)	脂質低下率(% (LDL - c))	冠動脈造影所見						
						MLDの変化(mm)		%DSの変化(%)		進展率(%)	退縮率(%)	
						治療群	コントロール群	治療群	コントロール群			
生活習慣 LIT	1	35~75	運動, 食事	94	-37							
Heidelberg	1	35~68	運動, 食事	113	-8							
STARS	3		食事	60	-16	0.03	-0.23	-1.1	5.8	31(38)	15(4)	
薬剤(スタチン系)												
MARS	2.2	37~67(57)	ロバスタチン	270	-38	-0.03	-0.06	1.6	2.2	29(41)	23(12)	
MAAS	4	30~67(55)	シンバスタチン	381	-31	-0.04	-0.13	1	3.6	21(29)	17(11)	
CCAIT	2	27~70(53)	ロバスタチン	331	-29	-0.05	-0.09	1.6	2.9	33(50)	10(7)	
PLAC-I	3	57	プラバスタチン	408	-28	-0.09	-0.45	2.1	3.4	26(38)	22(22)	
REGRESS	2	<70, (56)	プラバスタチン	885	-29	-0.03	-0.09			56(69)	16(7)	
LCAS	2.5	35~75	フルバスタチン	319	-23	-0.03	-0.09	0.5	2.5	29(36)	14(8)	
薬剤(非スタチン系)												
PQRST	3	<71, (55)	プロブコール	274	-12	¶ -0.06	0.1					
BECAIT	5	<45, (42)	ベザフィブラート	92	§ -31	-0.06	-0.17		5.8	74(85)	21(13)	
STARS	3		コレステラミン	60	-34	0.12	-0.23	-1.9		4(38)	21(4)	
薬剤 (コンピネーション) FATS	2.5	<62	レジン, ニコチン 酸 レジン, ロバスタ チン	100	-32			-1.1	2	21(46)	32(11)	
HARP	2.5	30~75, (58)	レジン, ニコチン 酸 レジン, ロバスタ チン	98	-46			-0.3	2	25(46)	39(11)	
LCAS	2.5	30~75, (58)	コレステラミン	79	-41	-0.14	-0.15	2.1	2.4	23(28)	13(13)	
LDL-apheresis LAARS	2	30~67	フルバスタチン, コレステラミン	106	-28	-0.04	-0.12	1	3.6	29(51)	16(11)	
FHRS	2	20~64	LDL - apheresis, シンバスタチン	42	-63	-0.01	0.01	0.6	0.7			
	2	20~64	LDL - apheresis, シンバスタチン	39	-66	-0.01	-0.05	-2.5	-2.3	10(21)	25(21)	

¶ : femoral artery § triglyCende, MLD: minimal lumen diameter, %DS: (mean) %diameter stenosis, | : プラバスタチン, ニコチン酸, コレステラミン, ガムファイブロジル

LDL コレステロールを選択的に吸着除去する方法で、難治性高脂血症に対して行われる。実際には LDL 受容体が完全欠損しているホモの家族性高コレステロール血症が絶対的適応となり、ヘテロの家族性高コレステロール血症で冠疾患を有し、薬物治療によっても総コレステロールが250mg/dl以下に維持できない例も適応とされている。この治療法の効果については、薬物療法と LDL アフェレーシスの併用により、薬物療法単独に比し、冠動脈イベントを抑制できるとされ、また冠動脈病変の退縮も報告されている。

3) 治療に伴う冠動脈病変の退縮

高コレステロール(LDL コレステロール)血症の改善に伴い、冠動脈病変が退縮するかの検討が定量的冠動脈造影により進められた。その結果、表3のように冠動脈硬化の進展抑制あるいは退縮が認められた。

4. おわりに

高脂血症—この10年の進歩、とくに高脂血症診療ガイドライン、スタチン系を中心とする薬剤、LDL アフェレーシスについて記した。なお、現在本邦でもスタチン系薬剤などの大規模臨床試験が進められており、その成果に基づいた診療指針作りが期待されている。

(参考文献)

- 1) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会：高脂血症診療ガイドライン1，動脈硬化 25, 1 - 34, 1997.
- 2) 寺本民生：高脂血症診療ガイドラインの特徴とその臨床的意義，日本臨床 57, 2651 - 2656, 1999.
- 3) 佐々木淳：長期介入試験—その成果と臨床への応用—一次予防試験，Medical Practice 16, 443 - 445, 1999.
- 4) 梶波康二，馬淵宏：長期介入試験—その成果と臨床への応用—二次予防試験，Medical Practice 16, 447 - 450, 1999.
- 5) 大橋聡，代田浩之：長期介入試験—その成果と臨床への応用—動脈硬化退縮試験，Medical Practice 16, 451 - 455, 1999.
- 6) 中村正，石川勝憲：特殊療法，LDL アフェレーシス—適応症とその実際—日本臨床 57, 2854 - 2861, 1999.



特 集

内科学 — 最近の進歩

心 臓 病

宮崎循環器病院 竹 永 誠

はじめに

循環器領域ではこの10年の間に疾患・病態の概念、新たな疾患の提唱、検査法の開発、治療法の変化など、多くの進歩があった。とりわけ大規模研究の結果を基にした治療の見直しが行われた。本稿では、大規模研究の結果を含めた循環器内科領域の動きについて、臨床に直結する主要な点を挙げてみた。

疾患概念の変化・新しい疾患の提唱

- 1) 急性冠症候群：冠動脈内エコー・内視鏡検査所見と冠動脈造影・臨床経過の検討から、血管壁内の粥腫が疾患の予後に影響することがわかり、粥腫の破綻に伴う狭窄の急速な進行や閉塞が発生することが明らかとなった。このため、冠動脈の粥腫破綻に引き続く血栓および冠攣縮により起こる疾患で急激に病態が進行する疾患群として、不安定狭心症、急性心筋梗塞、および心臓虚血性突然死を含む病態を急性冠症候群(acute coronary syndrome) と総称する。
- 2) 拡張機能障害による心不全：従来は心不全の主因は左室収縮機能不全と考えられていたが、最近、左室収縮機能は保たれている場合でも拡張機能の障害が原因で肺うっ血すなわち心不全をきたすことが明らかとなった。日常臨床の場でしばしば遭遇する左室拡張障害をきたす病態には、高血圧性心疾患、虚血性心疾患、肥大型心筋症、大動脈弁狭窄症、心アミロイドーシス、収縮

性心膜炎、心膜液貯留などがある。この拡張機能障害性心不全には収縮機能不全を伴っていないかぎり強心薬は効果なく、病態に応じて ACE 阻害薬、 β 遮断薬、Ca 拮抗薬、硝酸薬などが使用されるが、現時点で有効な治療法は確立していない。

- 3) Brugada 症候群：Brugada 症候群¹⁾は明らかな器質的心疾患の存在なしに心電図上、右脚ブロック、V1~3の ST 上昇を特徴とし心室細動・突然死を来す症候群である。働き盛りの青~中年男性に多く、心室細動発作は夜間睡眠中や食後などの安静時に多い。現在までに心電図学的特徴のみを有する症例での心事故の報告はなく、現状では心電図学的特徴は心事故発症の必要条件と思われるが、明らかな関連性を示すには至っていない。しかし、従来、良性疾患とされてきた器質的心疾患のない右脚ブロック例のなかに Brugada 症候群が含まれている可能性があり、とくに失神を有する患者に右脚ブロック心電図を認めた場合は鑑別疾患として注意すべきである。

虚血性心疾患 (IHD) に対する治療法

- 1) 薬物療法に関して (表 1-1, 1-2)
IHD の治療目的は狭心症発作の抑制と心筋梗塞への進展の抑制にあり、心筋梗塞合併例では心機能の保護・改善、再梗塞予防、死亡の抑制にある。狭心症治療薬の中で最も頻用される硝酸薬は、狭心症発作の抑制

表1-1 狭心症，無症候性心筋虚血，冠動脈硬化例に対する大規模研究の結果

	狭心症発作の抑制	急性心筋梗塞の抑制	心事故の抑制	死亡の抑制	冠動脈硬化の進行抑制	血管内皮機能の改善
硝酸薬	あり					
Ca拮抗薬	あり	なし		なし		
β遮断薬	あり		あり			
ACE阻害薬						あり
抗血小板薬	あり	あり	あり	あり		
抗凝固薬		あり	あり	あり		
高脂血症治療薬		あり	あり	あり	あり	

表1-2 急性心筋梗塞，陳旧性心筋梗塞，心機能低下，心不全に対する大規模研究の結果

	梗塞後狭心症の抑制	再梗塞の抑制	心不全悪化の抑制	心機能の改善	不整脈死の抑制	心事故の抑制	全死亡・心血管系死亡の抑制
硝酸薬							なし
Ca拮抗薬	あり	不確定	なし				なし
β遮断薬	あり	あり	あり	あり		あり	あり
ACE阻害薬	あり	あり	あり	あり			あり
抗血小板薬		あり					あり
抗凝固薬		あり					あり
アミオダロン					あり		
高脂血症治療薬		あり				あり	あり

効果はあるが，長期予後の改善に関して研究した大規模試験はない。Ca拮抗薬は冠攣縮性狭心症には第一選択薬であり，労作性狭心症に対しても狭心発作の抑制に有効である。しかし，大規模研究では心筋梗塞への進展や心不全悪化・死亡に対する抑制効果は確認できず，短時間作用型のジヒドロピリジン系薬はむしろ予後を悪化させた。β遮断薬は大規模研究によって狭心症発作の抑制や心事故・再梗塞・心不全悪化・死亡の抑制に効果があり，長期予後を改善させることが明らかとなった。アスピリンや

ワーファリンによる抗血小板・抗凝固療法は心筋梗塞発症の抑制や，再梗塞心事故・死亡の抑制に効果があることが確認された。ACE阻害薬は，心筋梗塞合併例で心機能低下を認める例の予後改善に効果がある。高脂血症のコントロールの重要性が明らかとなり，高脂血症治療薬は冠動脈疾患に対して一次および二次予防に効果がある。

以上の結果を踏まえて1999年の米国心臓協会 (AHA) /米国心臓病学会 (ACC) からの慢性安定狭心症に対するガイドライン²⁾では，冠スパスムによる要素が推定され

る場合はCa拮抗薬を第一選択とするが、労作性・増悪型ではβ遮断薬を第一選択薬として挙げている。大規模研究の結果を基に考えると、最近のIHDに対する治療で推奨されている点は、①冠攣縮性狭心症や気管支喘息、閉塞性動脈硬化症などの禁忌疾患がない場合、従来考えられていた以上に積極的にβ遮断薬の使用を試みるべきである、②心筋梗塞の合併など心機能低下をきたしている場合、禁忌疾患を有していない限りできるだけβ遮断薬またはACE阻害薬のいずれかか両者を用いて治療する、③出血性疾患や薬物アレルギーなどの禁忌がない場合は全症例に抗血小板薬（アスピリンとして最低75～825mg/日）あるいは抗凝固薬を使用すべきであること、などである。

2) 冠動脈インターベンション療法に関して

経皮経管冠動脈形成術（PTCA）療法は臨床導入以来約20年が経過し、確立された治療法となった。心機能の良好な2～3枝病変や灌流域の広い血管の1～2枝病変、薬物治療抵抗性の症例には適応となる²⁾。しかし、PTCAが不適な病変も多く、また急性閉塞や遠隔期の30～40%に発生する再狭窄といった問題点がある。これらの問題を改善する手段として冠動脈内ステント、アテレクトミーなどの治療法が開発され臨床使用されている。

3) 心筋梗塞急性期の治療

急性心筋梗塞に対する薬物療法の面では、発症早期からの抗血小板薬、β遮断薬、ACE阻害薬の投与開始がその後の予後を改善することが明らかとなった。1999年の急性心筋梗塞治療の改定指針（ACC/AHA報告）³⁾では、抗血小板薬アスピリン160～825mg

（アレルギーを有する場合はジピリダモールやチクロピジン）を第一病日より開始すること、β遮断薬とACE害薬に関してはうっ血性心不全や各薬剤の禁忌を有しない限り心筋梗塞早期から開始すること、が推奨されている。

また、可及的早期に冠動脈血流を再開させる目的で、血栓溶解療法やインターベンション療法が施行されている。血栓溶解療法は標準的内科療法に比して、発症早期～短期の死亡率を減少させることが明らかとなり、発症後12時間以内で75歳以下の症例には推奨される。本邦では、ウロキナーゼ（UK）、proUK、組織プラスミノゲン・アクチペーターが使用可能であるが、再灌流性不整脈の問題があり、急変に対処可能な医療機関での使用が望まれる。可能な施設では急性期PTCA療法も発症12時間以内の症例に推奨され、特に血栓溶解療法の禁忌や同療法で再開通が不十分な症例には重要な治療法である。最近では、急性期の治療に冠ステントも用いられている。

慢性心不全の治療（表2）

従来から用いられているジギタリスは、心房細動例に限らず正常洞調律の軽～中等度慢性心不全例に対する効果が証明された。ACE阻害薬は、軽症患者での進行の抑制、中～重症心不全患者での死亡率の低下が証明された。効果発現は数週間～数ヶ月と比較的緩徐で、血圧低下や腎機能に対する注意が必要である。投与用量の調節は重要で、低用量（エナラプリルでは1.25～2.5mg/日、カプトプリルでは12.5～2.5mg/日）から開始し、血圧と尿量を観察しながら徐々に増量・調節すべきである。β遮断薬は当初は拡張型心筋症に対して用い

表2 慢性心不全に対する大規模研究の結果

	心機能の改善	心不全の抑制	入院の抑制	心事故の抑制	突然死の抑制	心不全死の抑制	総死亡の抑制
ジギタリス	あり	あり	あり			あり	なし
スピロノラクトン		あり	あり		あり	あり	あり
硝酸薬+ヒドラルジ	あり						あり
Ca拮抗薬				あり*			あり*
β 遮断薬	あり		あり	あり	あり	あり	あり
ACE阻害薬	あり	あり	あり		あり	あり	あり
アミオダロン	あり				あり	あり	

*：原疾患が非虚血性のものに対して

られたが、その後、拡張型心筋症のみならず IHD による心不全においても予後の改善をもたらすことが明らかとなった。投与に際しては心不全の増悪を来す場合があり、特に重症心機能障害例では入院管理下での導入開始が必要である。メトプロロール、ビソプロロール、カルベジロールが大規模研究で検討されており、これらを1/4錠量から開始し、同量/1~2週のペースで漸増する方法が一般的である。血管拡張、抗虚血効果などを期待して Ca拮抗薬も使用されるが、長期予後改善効果は認められていない。現時点ではアムロジピンが対象心不全例全体・虚血性心不全には効果がないが拡張型心筋症例に対して死亡率の減少が報告されているのみである。最近高血圧に対して臨床使用が可能となったアンジオテンシンⅡ (AⅡ) 受容体拮抗薬は、心不全の治療薬として ACE 阻害薬に匹敵、あるいは上回る効果が期待された。しかし、本年の AHA 総会での発表では ACE 阻害薬を上回る結果は出ず、AⅡ受容体拮抗薬と ACE 阻害薬の併用療法など、今後の検討が待たれる。その他、Ⅲ群抗不整脈薬アミオダロンの心不全例での突

然死・心不全進行による死亡の抑制効果が確認されている。特に投薬前の心拍数が高い患者に有効性が期待されるが、肺・甲状腺に重篤な副作用を有するため、使用施設としての登録が必要である。また、PDE 阻害薬、Ca²⁺感受性増強薬や心房利尿ペプチドなどの新しい作用機序の強心薬や利尿薬が臨床使用可能になった。これらの薬物は急性心不全の治療には効果が期待できるが、慢性心不全例の長期予後の改善に関しては否定的な報告が多い。従って、これらの薬剤は、前述の β 遮断薬や ACE 阻害薬の導入が困難であった例に対して、再度の導入を試みる際の補助薬として用いることが試みられている。

心不全治療に関するガイドライン (ACC/AHA)⁴⁾を基に最近の結果も含めて、慢性心不全の治療は、1) すべての心不全症例には禁忌がない限り ACE 阻害薬を用いる、2) 症状を有する収縮機能不全には ACE 阻害薬と利尿薬の併用が有効、3) 長期予後の改善には ACE 阻害薬と β 遮断薬が期待できる、4) ジギタリスも心不全の抑制には効果ある、5) Ca拮抗薬は心不全治療薬としての (長期予後に関

する) 意義は確認されていない, とまとめられる。

不整脈に対するアブレーション治療

1989年のCASTスタディ(心筋梗塞に伴う不整脈に対する抗不整脈薬の研究)の発表以後, 頻脈性不整脈に対する薬物療法が大きく見直されてきた。その流れの中で, WPW症候群, 発作性上室性頻拍, 心室頻拍, 心房粗動などに対してカテーテルアブレーション(カテーテル心筋焼灼術)治療⁵⁾が発達してきた。カテーテル電極を通して高周波通電(電気メスの凝固モードと同じ)を行い心臓興奮刺激の異常な回路を焼灼することにより前述の頻脈性不整脈を治療する方法であり, 一部の不整脈は根治が可能となった。現在カテーテルアブレーション法の適応となる不整脈は表3に示すものであり, 特に薬物抵抗性の場合には試みる意義のある治療である。

表3 カテーテル・アブレーションの適応

WPW症候群および不顕性WPW症候群

- ①心房細動に伴う心室細動発生例
- ②心房細動時のΔ波を伴うQRS波形の最短R-R間隔が200msec以下
- ③電気生理学的検査で副伝導路の順行伝導の不応期が250msec以下
- ④抗不整脈薬に難治性の回帰性頻拍
- ⑤長期間の抗不整脈薬の服薬を望まない例
- ⑥根治を望む例

房室結節性リエントリー(通常最もよく遭遇する上室性頻拍症)

心房粗動

通常型(鋸歯状波の波形がⅡ,Ⅲ,aVf誘導で緩徐な下降と急峻な立ち上がりを繰り返す場合)

心室頻拍

以下のVTで抗不整脈薬に難治性か, 有効抗不整脈薬の服薬ができないか望ましくない例

- ①単形性の持続性VT発作
- ②発作を繰り返したり失神や心不全などの症状をきたす非持続性VT
- ③①または②で抗不整脈薬に難治性か, 有効抗不整脈薬の服用ができないか望ましくない例

閉塞性肥大型心筋症(HOCM)に対するペースメーカー療法

異常な心筋肥大に伴う左室拡張障害を基本病態とする肥大型心筋症(HCM)のうち, 心室内圧較差を有するタイプをHOCMと呼び, HCMの中でも予後不良である。薬物療法としてはβ遮断薬・Ca拮抗薬が中心となるが, 薬物抵抗性の場合, 従来の外科的な心筋切開切除術以外に, 僧房弁置換術や内科領域で可能な心房心室同期(DDD)型ペースメーカーによる治療が有効であることが明らかとなった。

僧帽弁狭窄症に対する経皮経静脈的僧帽弁交連裂開術(PTMC)

1984年に初めて僧帽弁狭窄症に対するPTMC療法が紹介されて以降, 本療法が普及してきた⁶⁾。90%の症例で僧帽弁口面積1.5cm²以上が得られ, 重症合併症発生は0.1~0.8%である。カテーテルインターベンションに含まれ

る治療法であり、開心術に比べて患者に対する侵襲が軽いため、僧帽弁の変化が高度でなく、合併する僧帽弁閉鎖不全が軽度な場合には開心術に踏み切る前に試みる価値のある治療法である。

検査法の進歩

- 1) 心筋シンチグラフィー：心筋の状態を画像的に表現するシンチ法は、²⁰¹Tl, ^{99m}Tc 製剤, MIBI, BMIPP 製剤などの使用核種の開発と負荷や解析法の開発により、心筋虚血や心筋細胞の viability の評価、心臓内交感神経活動や心筋の脂肪酸代謝の評価など様々な角度からの心筋の評価が可能となってきた。
- 2) 経食道心臓エコー法：心臓の背側に接して走行する食道に探触子を挿入して行う経食道心臓エコー法は、心臓～食道間に超音波の通過を障害するものが殆ど存在しないため、心全体にわたって良好な画像が得られる。とくに、左心房内血栓、心臓腫瘍、弁膜症、人工弁機能不全、胸部大動脈解離や冠動脈近位部の狭窄などの診断や評価に有用である。

あとがき

20世紀最後の10年間には、ここに述べた項目以外にも基礎から臨床まで様々な進歩があった。次の10年はおそらく、分子生物レベルでの進歩が臨床の場にさらに生かされるものと予想される。

〈参考文献〉

- 1) 新 博次：特発性心室細動と Brugada 症候群, 不整脈14 ; 98 : 368-378
- 2) The American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines : ACC / AHA / ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina : Executive summary and recommendations. 1999 ; 99 : 2829-2848
- 3) The American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines : 1999 Update : ACC / AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction : Executive summary and recommendations. Circulation 1999 ; 100 : 1016-1030
- 4) The American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines : Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Circulation 1995 ; 92 : 2764-2784
- 5) 相澤義房：カテーテル治療、頻拍症（杉本恒明監修）初版、西村書店、新潟、1996 ; pp 507-514
- 6) Jung B, Cormier B, Ducimetiere P, et al. : Immediate results of percutaneous mitral commissurotomy. A predictive model on a series of 1514 patients. Circulation 1996 ; 94 : 2124-2130

特 集

内科学 — 最近の進歩

呼 吸 器

小室医院 小室 康 男

はじめに

画像診断においてはCTscanの進歩が著しい。びまん性肺疾患の肺内分布を同定する事ができるようになり、病理組織と対比する事が可能になった。また胸部単純写真ではとらえることができないほど小さな肺野型肺癌の発見もできるようになり、肺がん検診への利用もいわれている。気管支鏡を用いたレーザー照射や、内視鏡的切除や胸腔鏡を利用した診断および肺切除もできるようになり患者のQOLを考えた治療法の選択ができるようになってきた。近年増加している気管支喘息は、病態ごとに治療方針がきめられ今後の治療効果が期待される。他方では一時減少してきたといわれていた、肺結核が増加傾向を示している。この稿では呼吸器疾患の診断の進歩、及び治療について述べて見たい。

I CTによる診断

1 びまん性肺疾患の診断

びまん性肺疾患における高分解能CT(high resolution CT) HRCTの有用性は多くが報告されている⁽¹⁾。従来のCTと比較するとHRCTの特徴は肺の二次小葉構造の認識が可能で、同内の病変の分布を同定し、鑑別診断に役立てることができることにある⁽²⁾。既存肺構造と病変との関連⁽³⁾は、①小葉中心性、②汎小葉性、③気管支肺動脈周囲性、④気管支動脈周囲及び小葉辺縁性、⑤非小葉性に分類されている。①小葉中心性：病変

は二次小葉中心部の気管支肺動脈束の末梢に局在し、CT上結節や嚢胞として認められる。小葉辺縁構造(肺動脈、小葉間隔壁、胸膜、肺門部の気管支血管の外縁)から、3ミリほどはなれて存在する。代表的疾患；びまん性汎細気管支炎、過敏性肺臓炎、細菌性肺炎、結核の初期、珪肺、好酸球性肉芽腫②汎小葉性：病変は二次小葉全体に広がる。隣接する小葉との境界が明瞭に区別される。陰影は均一なconsolidationとなりair-bronchogramを伴うことが多い。代表的な疾患、肺炎、肺結核③、肺胞蛋白症、好酸球性肺炎、間質性肺炎④気管支肺動脈周囲性：気管支壁の肥厚や気管支肺動脈束の腫大を認める疾患。慢性気管支炎、気管支拡張症などがある。④気管支肺動脈周囲および小葉辺縁性：気管支肺動脈周囲の間質、二次小葉の隔壁両者に病変が存在する。リンパ行性に進行する疾患。代表的疾患；サルコイドーシス、癌性リンパ管症、悪性リンパ腫、珪肺、⑤非小葉性：小葉構造とは無関係に小粒状陰影を多発性に見る。血行性に播種される疾患。代表的疾患；粟粒性結核、癌の血行性転移。びまん性肺疾患にHRCTが応用されて10年以上経過しているが、今後技術の進歩に伴いさらに解像力が改善されれば、さらに新しい知見提示されるであろう。しかし一方ではびまん性肺疾患の鑑別診断において、従来のCTと比較

してHRCTが優れているということはいえないとし、びまん性肺疾患に対して無制限にHRCTを行うことは患者の被曝量や費用の問題もあり推奨できないという意見¹³⁾もある。適応には十分な検討が必要である。

2 肺癌の診断

i 肺門部肺癌：区域支までの太い気管支に発生した肺門部肺癌の診断は病変の主部が気管支鏡の可視範囲にあるため、気管支鏡検査が主体であるが、スライス幅が2-3mmの薄層スライスCT画像の応用も行われるようになってきた¹⁴⁾。通常のCT画像と比較して、気管支壁外の病変の抽出には有効であり、切除病理像と一致した所見の抽出が可能である。手術術式の決定に寄与できる可能性がいわれている。

ii 肺末梢部肺癌：東京予防医学協会では1993年より一次検診にヘリカルCTを導入している。導入前に比例して、1期症例が有意に多く、腫瘤径は有意に小さかったとしている。従来では抽出できない20mm以下の小型病変の辺縁の性状、や胸膜の関係や肺血管との関係を明瞭に把握でき個々の所見の解析により質的診断の向上が期待できる¹⁵⁾。

II 気管支鏡：気管支鏡検査は大変つらい検査のひとつであると思われる。しかし筆者は何回か覚醒下で気管支鏡、及び胃内視鏡の被検者になってみたが、さほどつら

いとは思えなかった。胃内視鏡と比較しても苦痛の差はなかったと記憶している。最近では気管支鏡検査を手軽に行うために、内視鏡検査時の苦痛の除去法について研究がなされている。表1に本邦で一般的に行われている気管支鏡検査時の投薬をまとめた。患者の苦痛を軽減するための工夫がなされている。

III 胸腔鏡1診断：歴史は古くかつては検査や処置に臨床応用されていた。従来の胸腔鏡は視野が狭く画像が不良であり、採取される検体が極少量のため診断的有用性は低かった。近年腹腔鏡下手術の普及とともに、内視鏡下手術のカメラシステムが開発されると、これを用いて胸腔鏡下に肺生検が行われるようになってきた。全身麻酔下に胸腔ドレナージを施行する程度の侵襲でありながら確実に検体組織が採取できる点有力な検査法である。適応疾患として、①びまん性肺疾患の生検②末梢型肺腫瘍の生検、摘出③胸膜腫瘍④胸水⑤縦隔リンパ節などがある。

2 治療①難治性気胸¹⁶⁾：肺機能の低下した症例や高齢者例に筆者が1987年に初めて侵襲の少ない気管支鏡下気管支充填術を発表して以来、充填術の報告が多く見られている。いずれも良好な結果を報告している。一方では繰り返し発症する例や手術適応例に

表1 本邦で行われている気管支鏡検査前投薬

分泌抑制剤	鎮静剤 1	鎮静剤 2	麻薬系 沈痛剤	拮抗剤
硫酸アトロピン 0.5mg im	アタラックス 25mg, im, iv	ジアゼパン 5-10mg iv	塩酸ペチジン 25-50mg iv	ナロキソン 0.5mg iv

施設により、2種類の鎮静剤を使用したり、鎮静剤を組み合わせたりしている。筆者は硫酸アトロピン0.5mg、塩酸ペチジン25mg、終了後にナロキソンを使用

表2 The "State of the Art" of treatment for small cell lung cancer

	LD 症例	ED 症例
奏 効 率 (%)	80	75
完全寛解率 (%)	50	25
M S T (月)	14	7
2 年 生 存 率	20	0

は胸腔鏡下に手術が行われている。胸腔鏡下手術の再発例は10%とやや高い⁷⁾。②肺気腫：本来は内科的疾患であったが、1991年若林が胸腔鏡下に嚢胞性肺気腫の治療結果を報告して以来、いろいろな報告がみられている。その他症例を選択すれば、肺癌、転移性肺癌、縦隔腫瘍、胸膜腫瘍、食道切除術も可能になっている。

IV 肺癌1小細胞癌：肺癌の20%を占めている、中心は化学療法である、現在では cyclophosphamide, adriamycin, vincristine の併用または cisplatin, etoposide の併用療法が標準化学療法とされている。1981年に世界肺癌会議で多剤併用化学療法の標準的治療成績の目標が設定された^{8), 9)}表2。

これより成績の劣る治療は不適切な治療とされているが、現在でもこれより治療成績の向上は見られてない。

2 非小細胞癌：進行癌に対する治療は現在では治療効果の評価は腫瘍縮小効果や延命効果のみならず QOL を視野に入れた総合的な評価が必要とされている^{10), 11)}。進行肺癌の放射線化学療法併用例で生存期間の延長が認められているものの化学療法については決定打といわれるものは未だみられてない。

V 気管支喘息

気管支喘息の従来の定義¹²⁾は刺激に対して気管、気管支の反応性が高まり、気道系に

広範な狭窄が存在する疾患で、その狭窄が自然にまたは治療により可逆的に改善されるものとされていた。その後少しずつ改正、追加され現在では気管支喘息は気道の慢性炎症であり、その結果として、気道過敏性の亢進、気道の可逆的狭窄などの病態が生じるとされるようになってきた¹³⁾。

- 1 気管支喘息の診断定義は確立されているものの、はっきりとした診断基準は未だ確立されていない。
- 2 治療：発作の強度、重症度により治療方針が変わってくる。現在概念の変遷に応じて、気管支喘息の治療方針も気管支拡張薬中心から抗炎症薬中心へと変わってきた。1993年に発表された本邦の成人気管支喘息治療ガイドライン¹⁴⁾においても早期からステロイドを使用するという方向性が示されている表3^{15), 16)}。吸入薬は正しい吸入法を指導しなければならない。外来で医師自ら指導するのは限度がある。当院では3年前から看護婦に1カ月に一回の割合で十分時間をかけて患者に正しい吸入療法を指導させている。この方法は正しい吸入法や病気に対する理解度が高まり非常に有効である。β₂刺激剤は即時型喘息反応を抑えて気管支拡張をもたらすものの炎症を抑えることはできないとされている。β₂刺激吸入薬のみの濫用は喘息死につながる危険性が報告され

表4 喘息の長期管理における重症度対応段階的薬物療法

症状の程度	ステップ1 軽症間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
症状の特徴	<ul style="list-style-type: none"> ■喘鳴、咳嗽*、呼吸困難週に1~2回まで ■症状は間欠的で短い ■夜間症状は月に1~2回以内 	<ul style="list-style-type: none"> ■週2回以上の発作 ■日常生活や睡眠が妨げられることがある。月に2回以上 ■夜間発作が月に2回以上 	<ul style="list-style-type: none"> ■慢性的に症状がある ■吸入β₂刺激薬頓用がほとんど毎日必要 ■日常生活や睡眠が妨げられる、週に1回以上 ■夜間発作が週1回以上 	<ul style="list-style-type: none"> ■(治療下でも)しばしば増悪する ■症状が持続 ■日常生活に制限 ■しばしば夜間発作(■経口ステロイド薬連用)
PEF, FEV _{1.0}	<ul style="list-style-type: none"> ■自己最良値/予測値の80%< ■変動は20%> 	<ul style="list-style-type: none"> ■自己最良値/予測値の70~80% ■変動は20~30% 	<ul style="list-style-type: none"> ■自己最良値/予測値の60~70% ■変動は30%< 	<ul style="list-style-type: none"> ■自己最良値/予測値の60%> ■変動は30%<
治療	<ul style="list-style-type: none"> ●吸入/経口β₂刺激薬、テオフィリン薬頓用 ●吸入β₂刺激薬またはDSCG吸入:運動前、アレルギー曝露前に頓用 (抗アレルギー薬) ・メディエーター遊離抑制薬/ヒスタミンH₁-拮抗薬/Th2阻害薬考慮 ・ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA₂阻害・拮抗薬考慮 ・BDP200μg/日考慮 	<ul style="list-style-type: none"> ●吸入ステロイド薬:(低用量)BDP200~400μg/日連用 ●徐放性テオフィリン薬連用 (抗アレルギー薬) ●メディエーター遊離抑制薬/ヒスタミンH₁-拮抗薬/Th2阻害薬連用 ●ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA₂阻害・拮抗薬連用 ●吸入/経口β₂刺激薬連用 	<ul style="list-style-type: none"> ●吸入ステロイド薬:(中用量)BDP400~800(1,200まで考慮)μg/日# ●徐放性テオフィリン薬連用 ●吸入/経口β₂刺激薬連用 (抗アレルギー薬) ・メディエーター遊離抑制薬/ヒスタミンH₁-拮抗薬/Th2阻害薬考慮 ●ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA₂阻害・拮抗薬連用 ・吸入抗コリン薬併用考慮 	<ul style="list-style-type: none"> ●吸入ステロイド薬:(高用量)BDP800~1,200(1,600まで考慮)μg/日# ●経口ステロイド薬:短期・中~大量投与,維持量はなるべく少量とし,隔日または1日1回 ●徐放性テオフィリン薬連用 ●吸入/経口β₂刺激薬連用 (抗アレルギー薬) ・ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA₂阻害・拮抗薬連用考慮
		<ul style="list-style-type: none"> ●吸入β₂刺激薬追加頓用(1日3~4回まで)頃 	<ul style="list-style-type: none"> ●吸入β₂刺激薬追加頓用(1日3~4回まで) 	<ul style="list-style-type: none"> 吸入β₂刺激薬追加頓用(1日3~4回まで)

#:吸入ステロイド使用時には原則としてスパーサーを使用する。

■:いずれか1つが認められればそのステップとする。重複して認められる時はより重症のステップとする。

これらの症状,呼吸機能検査は各ステップでの概要を示したもので,変動し,また,各ステップ間のオーバーラップがあり得る。

*:喘鳴,咳のみの場合は週3回まででも軽症間欠型とする。

ステップアップ:現行の治療でコントロールできないときは次のステップに進む(PEF60%>では口徑ステロイド薬の中・大量短期間投与後に行う)。

ステップダウン:治療の目標が達成されたら,少なくとも3カ月以上の安定を確認してから治療内容を減らしてもよい,以後もコントロール維持に必要な治療は続ける。

(「喘息予防・管理ガイドライン1998」より引用)

ているので注意が必要である。以上最新の国際的治療ガイドラインについて述べたが、はたして真に有効がどうかは今後の検証に待たねばならない。つまり社会的経済的に有効な治療となり得るのか、喘息の長期予後に及ぼす影響など、将来的に検証されねばならない問題を抱えながら、新しい知見を取り入れながら治療法が改訂されていくものとする。

VI 慢性閉塞性肺疾患, COPD (喘息をのぞく) 1995年 ATS (American Thoracic So-

ciety)¹⁰⁾により公式見解が発表された。それを要約すると。COPD とは、①慢性気管支炎と肺気腫による気流障害に特徴づけられる病態で、その閉塞性障害は一般的に進行性で、気道反応性の亢進や気流障害の可逆性を認めることがある。②気流障害が完全に可逆性を示す気管支喘息はのぞく。③気流障害が完全に回復しない気管支喘息で慢性気管支炎様症状、肺気腫症の所見を認めるものとある。治療のガイドラインを表4に示す^{16), 17)}。気管支拡張療法による予後の改

表 4 COPD 症例での step-by-step の気管支拡張療法^{16), 17)}

-
- Step 1 . 軽症で症状が時々出現
- ・ β_2 刺激薬 MDI : 1 ~ 2 吸入を 2 ~ 6 時間毎に必要な応じて。1 日 8 ~ 12 吸入を越えない。
- Step 2 . 軽症から中等症で症状が持続
- ・ 抗コリン薬 MDI : 2 ~ 6 吸入を 6 ~ 8 時間毎に (これ以上使用しない)。
 - ・ β_2 刺激薬 MDI の併用 : 1 ~ 4 吸入を症状の軽減目的に必要な応じて 1 日 4 回程度、あるいは定時に吸入。
- Step 3 . Step 2 の効果が不十分、あるいは軽 ~ 中等度の症状の増悪
- ・ 徐放性のテオフィリン製剤の追加 : 200 ~ 400mg を 1 日 2 回、400 ~ 800mg を就寝前(夜間の気道攣縮への対策)
 - 以下の薬剤の投与あるいは併用を考慮
 - ・ 徐放性のアルブテロール : 4 ~ 8 mg を 1 日 2 回、あるいは夜間のみ。
 - ・ 去痰剤
- Step 4 . 症状のコントロールが不十分な場合
- ・ 経口ステロイド (プレドニゾン) : 1 日 40mg までを 10 ~ 14 日間。
 - 症状が改善すれば減量か、隔日投与に (たとえば 1 日 7.5mg)
 - 改善がなければ、中止 (漸減の必要なし)
 - ステロイドが有用であれば、MDI の使用の可能性を考慮 (特に気道反応性の亢進を認める症例)
- Step 5 . 重症の増悪の場合
- ・ β_2 刺激薬の増量 : スペーサーを用いた MDI で 6 ~ 8 吸入を 30 分から 2 時間毎。あるいはネブライザーを用いて同じ間隔で。エピネフリン或いはテルブタリンの皮下注 (0.1 ~ 0.5 ml)。
 - ・ 抗コリン薬の増量 (β_2 と併用、単独でもよい) : スペーサーを用いた MDI で 6 ~ 8 吸入 3 ~ 4 時間毎。ネブライザーを用いて 0.5mg を 4 ~ 8 時間毎。
 - ・ テオフィリンの併用 : 経静脈投与で血中濃度が 10 ~ 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ になるように。
 - ・ メチルプレドニゾンの併用 : 50 ~ 100mg の静注、以後 6 ~ 8 時間毎に。できるだけ早く減量。
 - ・ 必要があれば、抗生剤の併用。
 - ・ 喀痰が粘稠であれば、去痰剤。
-

善については β_2 刺激剤の定時及び頓用の吸入が肺機能の悪化を遅らせることを示唆する報告もあるが一定した見解はない。COPDにおける治療は病態が複合していることもあって、一律に明確な適応を示すのが困難である。現時点では症例ごとに気流障害の原因を分析し、適切な薬剤を使用するのが最良である。

Ⅶ 肺結核

結核患者は毎年4万人発生しており、うち約15000人は喀痰塗末陽性で感染源となる危険性が高い患者である。1970年後半から減少傾向が鈍り、1997年38年ぶりに新登録患者が前年より増加した。日常の診療の中でもそれほどまれではない疾患である。呼吸器外来を訪れる初診患者の中には1カ月以上も気管支炎、風邪として治療されていた症例を見ることも珍しくない。いわゆるdoctor's delayである。咳が2週間以上続く場合は胸部X線撮影を行うべきである。RFP、INHにEBあるいはSMを加えた3剤併用が従来の治療であったが1995年日本結核病学会¹⁴⁾は、pyrazinamideを加えた4剤併用を標準的治療法として提唱した。従来の治療より菌陰性が早く、耐性菌の出現率が低下し治療期間の短縮が見られたとしている。

おわりに

CTの導入により診断力の著しい進歩が見られている。また治療に関しては従来は医師の経験と勘で行っていた部分があったため治療効果にばらつきがあった。いま各疾患の治療指針が提示されたことにより、今後の治療効果の向上に期待したい。

〈文献〉

- 1 西村浩一, ほか. 末梢病変のHRCTと伸展固定肺標本との比較. 臨放1991; 36: 1417-31.
- 2 片桐史郎, ほか. CT像による肺結核症の画像診断. 臨放1989; 34: 76-71.
- 3 永友章, ほか. びまん性肺疾患における高分解能CT. 日胸1994; 53: 12.
- 4 山田耕三, ほか. 薄層スライスCT画像の診断への応用. 日本胸部臨床1994; 53: 1.
- 5 山田耕三, ほか. 薄層スライスのCTを用いた肺野小型病変の辺縁の性状所見の再検討. 肺癌1993; 33: 847.
- 6 小室康男, ほか. 難治性気胸に対する気管支充填術. 気管支学1987; 8: 701.
- 7 大森一光, ほか. 自然気胸の最近の治療法. 日胸1995; 54: 111.
- 8 国頭英夫. 小細胞肺癌における化学療法の進歩. 日胸1999; 58: 239.
- 9 Aisner J, et al: Role of chemotherapy in small cell lung cancer: A consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer Workshop. Cancer Treat Rep 1983; 67: 37.
- 10 小倉剛. 化学療法による副作用に対する治療の現状と今後の課題. 日胸1997; 56: 359.
- 11 森生博史, ほか. 非小細胞肺癌化学療法の今日と明日. 日胸1999; 58: 225.
- 12 Chronic Bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory disease. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 762.
- 13 瀧島任監修, 井上洋西翻訳, 喘息の診断と管理のための国際委員会報告
National Heart Lung and Blood Institute, National Institute of Health, USA. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH, USA, ライフサイエンス出版, 東京, 1992
- 14 牧野荘平監修. 第5回日本アレルギー学会春季臨床大会特別シンポジウム, アレルギー疾患治療ガイドライン, ライフサイエンス, メディカ, 東京, 1993.
- 15 宮本昭正, ほか. 気管支喘息重症度判定基準再検討委員会報告. アレルギー1994
- 16 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: s 77.
- 16 石原照夫. 気管支拡張療法の意義. 日胸1995; 56: 877.
- 17 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会. COPD 診断と治療のためのガイドライン. メジカルレビュー, 東京
- 18 日本結核病学会治療委員会: 肺結核初回標準治療法に関する見解. 結核1995; 70: 705.

特 集

内科学 — 最近の進歩

消 化 管

かんべ胃腸科・内科 神 戸 光

序 文

日常の医療活動を担う我々第一線の内科医において消化器病学の足跡をふりかえるに際し、改めて臨床医学の日進月歩の現状を認識せざるを得ない。最近、消化管の疾病にかかわる臨床的病態生理の研究面では大きな進歩が認められた。今日、臨床医学の進歩は診療にますますフィードバックされている。

以上の実情を認識しては本稿ではつぎのような事項に触れさせていただいた。

1：病態生理の進歩

(*Helicobacter pylori* と消化管関連疾患)

2：治療の進歩

(消化性潰瘍の治療と内視鏡下治療の進歩)

3：本邦においても注目されるようになった疾患の概念

4：常に消化器関連学会の主題として取りあげられている疾患の概念

1：病態生理の進歩

Helicobacter pylori と消化管関連疾患

1983年に Warren Marshall⁽¹⁾が *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の胃への感染を提示して以来、その研究は急速に展開してきた。今日、我々臨床医の間にも *H. pylori* とその関連疾患に対する認識が高まっている。同菌が萎縮性胃炎や消化性潰瘍、胃癌など多彩な病態に関連することが示唆されているが、その病態解明にあたっては多くの研究課題が残されている。

● *H. pylori* 感染と胃粘膜傷害機序

(1) 感染の成立

本菌の感染は社会経済状態と密接な関係を有しており、発展途上国では高率である。伝搬経路は水系感染を主体とした経口感染が考えられている。

H. pylori はらせん状のグラム陰性桿菌であり、べん毛を用いた運動性により粘液の中を胃粘膜上皮に達し、特異的に接着する。同菌の有するウレアーゼによって胃内の尿素を分解してアンモニアを発生させ pH 6～8 のバリアーをつくり、胃内の過酷な環境にも適応し生息することが可能となる。

(2) 組織傷害性因子と活性酸素

H. pylori の接着後、様々な傷害機序により胃炎が形成される。組織傷害性因子である *H. pylori* 産生サイトキシンなどの直接的傷害機序もあるが、感染宿主との相互作用に基づく好中球などの炎症細胞の胃粘膜固有組織への浸潤は *H. pylori* 感染胃粘膜の組織学的特徴である。活性化された好中球は活性酸素を生成する。活性酸素は塩素イオンと反応し次亜塩素酸 (HOCl) を生じる。この (HOCl) が、*H. pylori* ウレアーゼにより尿素から生じるアンモニアと結合しモノクロラミン (NH_2Cl) となり細胞傷害を引き起こす。

(3) 粘液層の破綻による傷害

H. pylori のもつムチナーゼなどの酵素が粘液糖蛋白の分解を促進し、バリアーとしての

粘液層を破壊し、水素イオンの逆拡散を容易にし、粘膜傷害をおこす。粘液産生と密接に関連しているプロスタグランジン合成は *H. pylori* 感染胃粘膜において低下傾向にあるとの報告がある⁽²⁾。この様な機序で生じたいわゆる“慢性活動性胃炎”は長期的には壁細胞数の低下や萎縮性胃炎につながっていくことが分っている⁽³⁾。萎縮性変化は加齢現象によるものではなく *H. pylori* の持続感染による結果であることが、明らかにされている⁽⁴⁾。那須、藤岡らの *H. pylori* 感染ニホンザルにおいて証明されている⁽⁵⁾。

胃粘膜傷害の機序は多岐にわたっている。いずれの傷害機序が dominant であるかは明らかでなく、各傷害機序は複雑に交錯していると考え。

● *H. pylori* 感染と十二指腸潰瘍

十二指腸潰瘍の発生や再発を *H. pylori* 感染と関連させて説明する2つの説がある。胃内環境の変化が原因であるとする Levi⁽⁶⁾らの報告である。*H. pylori* が胃前庭部に感染すると前庭部胃炎によりD細胞を傷害しソマトスタチンの産生を低下させる。ソマトスタチンはガストリン産生細胞(G細胞)からのガストリン分泌に対して抑制的に作用する。従って、ソマトスタチン産生低下はガストリンを介した酸分泌を亢進させ、それが潰瘍発症の原因となる(Gastrin link theory)。

十二指腸粘膜局所における異常が原因であるとする Goodwin⁽⁷⁾の説を示す。十二指腸球部粘膜における胃上皮化生が十二指腸潰瘍と関係することを強調している。胃上皮化生は十二指腸へ流入する過剰な酸に対する適応反応として、後天的に生じたものと考えられている。一方で胃上皮化生は、通常、十二指腸

粘膜では生育できない *H. pylori* の定着を許す結果となる。その結果酸に対する粘膜防御機構を破綻させて、びらんや潰瘍を形成させる。胃上皮化生に関連して Hogan⁽⁸⁾らの重炭酸分泌傷害説が知られている。胃酸から十二指腸粘膜を保護するための十二指腸重炭酸分泌の傷害は胃上皮化生の *H. pylori* 感染に起因しているものと考えられている。

● *H. pylori* と胃潰瘍

既述したように *H. pylori* 感染は胃粘膜傷害を引き起こす。Dixon⁽⁹⁾は *H. pylori* に起因する胃炎は攻撃因子の影響を受け易くその結果、胃潰瘍が生じると述べている。一方で *H. pylori* の存在は潰瘍辺縁のみならず粘膜に広く分布している。胃潰瘍の好発部位は胃角から体部にかけて小彎および前後壁側と限られていることより、*H. pylori* 感染は胃潰瘍発症の重要な因子ではあるが、消化生潰瘍の成因を *H. pylori* だけで一元的に説明することは不可能と考える。胃潰瘍の成因は既によく知られている攻撃・防御の両因子に影響を及ぼす *H. pylori* を含めたいくつかの機能異常を有する heterogenous な疾患群と考えられる。

● *H. pylori* 感染と胃癌, 胃 MALT リンパ腫

■ *H. pylori* 感染と胃癌について

H. pylori 感染と胃悪性疾患との関連についても随分研究が進んできた。1994年 WHO / IARC (International Agency for Research on Cancer) は「*H. pylori* は definite carcinogen である。」と結論した⁽¹⁰⁾。この根拠は疫学的研究の成果に基づいている。基礎・臨床研究においても図1のごとく胃癌(分化型)の発生過程における *H. pylori* の関与が考えられている。*H. pylori* が病因であると立証された胃炎の最終像が一般に胃前癌状態と考えら

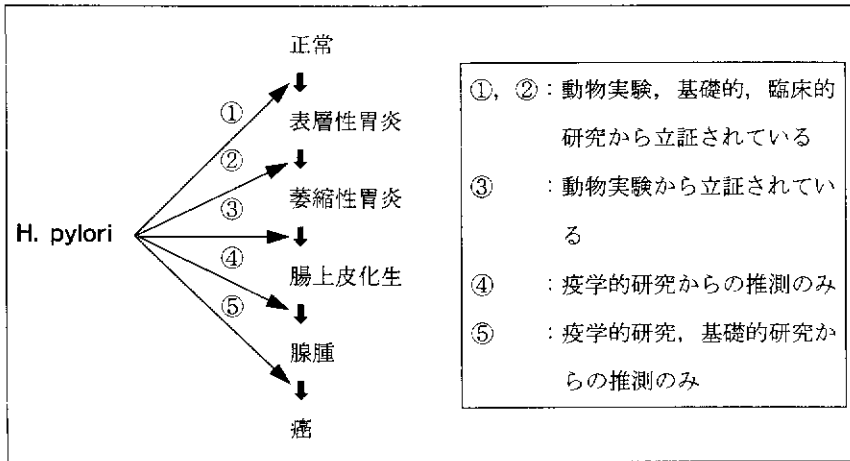


図1 胃癌（分化型）の発生過程における H. pylori の関与

れている萎縮胃炎，腸上皮化生性胃炎であることから，胃癌の分化型腺癌を中心に研究が進んでいる¹⁰⁾。

■ H. pylori 感染と胃 MALT リンパ腫について

MALT リンパ腫 (Mucosa associated lymphoid tissue) とは節外性の低悪性度リンパ腫のことで，臨床的には反応性リンパ細胞増生 (reactive lymphoid hyperplasia; RLH) と診断されていた症例のかなりの部分が MALT リンパ腫と診断されるようになった。1983年，Isaacson¹¹⁾らは消化管，肺，唾液腺，甲状腺などに臓器組織に共通して発生する MALT 由来のリンパ腫の概念を提唱した。胃においてもほとんどの胃悪性リンパ腫が MALT から発生するとし，そしてこの MALT を後天的に形成する刺激は H. pylori 感染であること，MALT から低悪性度 MALT リンパ腫が発生し，その後高悪性度のリンパ腫に進行するのであると主張した。

● H. pylori 株菌の多様性

本菌の感染によって引き起こされる疾患は多様である。保菌者における消化性潰瘍の発

症率（生涯を通じて15%～20%）には大きな開きがある。消化性潰瘍や胃癌，胃 MALT リンパ腫などの疾患多様性は，感染した H. pylori の株菌による毒性の差異に基づくものか，あるいは感染を受ける宿主側の応答の違いや遺伝的要因によるもの，感染年齢による病態の差異など，解決しなければならない多くの問題点を残している¹²⁾。

2: 治療の進歩

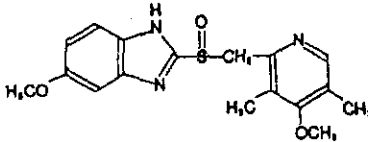
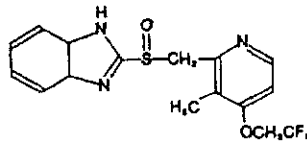
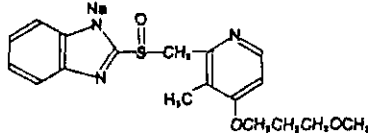
● 消化性潰瘍の治療法をめぐる最近の進歩

特に胃酸分泌抑制の視点からプロトンポンプ阻害薬 (PPI) について。

消化性潰瘍は内科外来においてしばしば遭遇する消化管疾患である。

周知のとおり1982年以降消化性潰瘍の治療はヒスタミン受容体に作用するヒスタミン受容体拮抗薬 (H₂RA) を中心に展開し消化性潰瘍の多くは内科的に外来でコントロールが可能となった。しかし，1991年に登場したプロトンポンプ阻害薬 (PPI) はヒスタミン，ガストリン，アセチルコリンなどのあらゆる刺激に対して胃酸分泌の抑制作用を有しており，その優れた酸分泌抑制の作用と，効果より潰

表1. プロトンポンプ阻害薬一覧

一般名	商品名	化学構造式	剤型・容量	用法・用量
オメプラゾール	オメプラール オメプラゾン		錠：20mg	1日1回 20mg
ランソプラゾール	タケプロン		カプセル： 15, 30mg	1日1回 30mg
ラベプラゾール	パリエット		錠：10, 20mg	1日1回 10mg (病状により1日 1回20mg可)

瘍の治癒成績の飛躍的向上を得ている。現在本邦では3製剤4商品のPPIが市販されている(表1)。

欧米では第一選択薬として使われているPPIの酸分泌抑制剤を本邦ではどのように臨床の場で活かしていけばよいのか、またH₂RA抵抗性潰瘍に対してPPIの使用により80%以上を治癒させることができるが治癒に導けないPPI抵抗性潰瘍がある。この原因として防御因子の低下やH. pyloriの関与が考えられ未解決の問題も残されている。

H₂RAとPPIによる消化性潰瘍に対する本邦の治癒率を述べる。従来、十二指腸潰瘍に対するH₂RAの治癒率は、おおよそ3週で40%、6週で80%とされている。PPIの治癒率はおおよそ6週で95%といわれる。胃潰瘍に対するH₂RAの治癒率は4週で40%、8週で80%といわれているがPPIではおおよそ4週で60%、8週で90%である¹⁴⁾。H₂RAとPPIとの胃酸分泌抑制動態における臨床薬理学的特徴はH₂RAは主として夜間分泌を抑制し、日中の食

事を中心とした酸分泌を十分に抑制することができない。一方のPPIは昼夜を問わずほぼ24時間にわたって酸分泌を抑制できる^(5,10)。

■初期治療におけるPPIの選択について

PPIを初期治療として支持する主な理由として①胃潰瘍と十二指腸潰瘍のいずれにおいても、H₂RAと比較して有意に治癒率が高く、より早期に潰瘍を治癒させ白色瘢痕(完治)の移行率が明らかに高いこと、②H₂RA抵抗性潰瘍と判明してからPPIに変更するよりは、最初からPPIを投与した方が医療経済的にも優れているとした試算がある。さらに③一日一回投与でコンプライアンスが高いことなどがあげられる。基本的には消化性潰瘍治療の条件は、酸分泌をどれだけ抑制できるかにある。すなわちpH₃ holding timeをいかに長くできるかが鍵である(図2)¹⁰⁾。そうした視点から考えると、第1選択薬はH₂RAではなくPPIが選択される。

H₂RAとPPIの使い分けは、酸分泌能からして高酸例が多い十二指腸潰瘍と、前庭部・

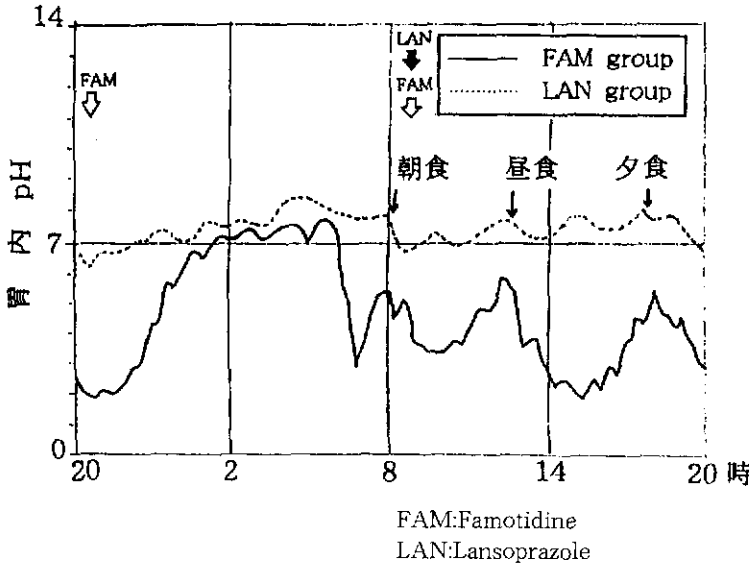


図2 経時的胃内 pH の推移

Sakaguchi M, et al. :

Suppressive Action of Lansoprazole on Gastric Acidity and Its Clinical Effect in Patients with Gastric Ulcers: Comparison with Famotidine.

J Clin Gastroenterol 20 (suppl.2) :S27 - S31,1995. より引用

胃角部潰瘍ではPPIを積極的に選択し、一方高齢者にみられる高位潰瘍では低酸例が多いことよりH₂RAを初期治療に選択される傾向にある。また安全性がPPIに比較してほぼ確立されていること、健康保険上、投薬期間の制限がないことがH₂RAを使用する理由としてあげられる。なおH₂RAを用いた初期治療で、3カ月経過しても治癒しないH₂RA抵抗性潰瘍に対しては、積極的にPPIに切りかえるべきと考える。

■維持療法におけるH₂RAとPPIの使い方

H₂RAやPPIで治癒した消化性潰瘍は投薬を中止すると高い確率で再発する。従って、潰瘍再発予防のための維持療法が必要になる。本邦ではPPIによる維持療法が許可されていない現在ではH₂RAの標準投与量ないしは半量を投与しつつ経過を観察することになる。投与量に関しては高酸が予想される胃潰瘍や十二指腸潰瘍ではH₂RAの標準投与量も選択される。H₂RA抵抗性潰瘍ではH₂RAの標準投与量が好んで選択される。投与期間については結論は得られていない。一般的には白色瘢痕になるまで継続すべきとの意見が多い。図3に消化性潰瘍に対する初期治療と維持療法について薬物療法の目安を示した。

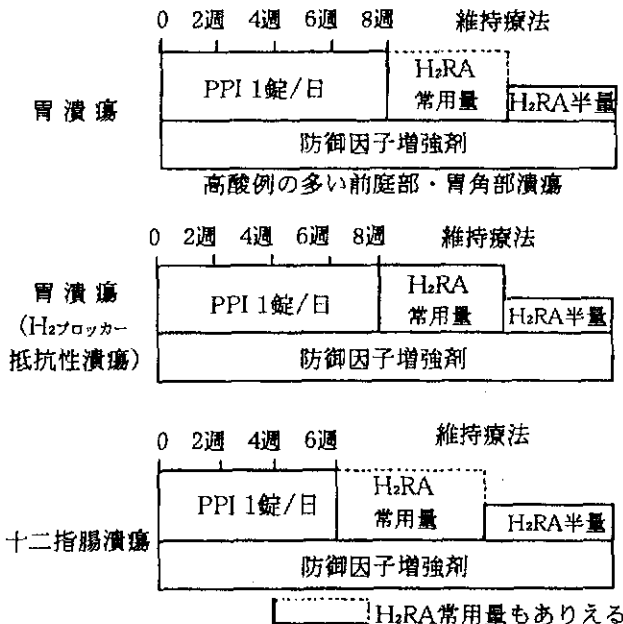


図3 消化性潰瘍薬物療法の目安

欧米では ECL (enterochromaffin-like cell) 細胞過形成など懸念された安全性についても問題がみられていないことより既に PPI を用いた維持療法として weekend 治療, 隔日投与, 半量投与などが試みられ, その効果も実証されている¹⁰⁾。

● Helicobacter pylori 除菌療法について

1994年アメリカの National Institutes of Health (NIH) は除菌に関するガイドラインを公表した。初発・再発を問わず H. pylori 陽性の消化性潰瘍症例には酸分泌抑制抑制剤に加えて抗菌薬を使って除菌すべきであると結論づけた。欧米では除菌対象疾患についてのガイドラインが作成されており, 消化性潰瘍を中心として除菌治療が支持されている。ただ, 各国の疾患頻度の違いや医療状況が異なることもあり, 必ずしも一致した見解には至っていない。本邦では, 日本消化器病学会 H. pylori 治験検討委員会が論文として H. pylori 治験ガイドラインを報告している¹¹⁾。

■ H. pylori 治験ガイドラインの要旨を表 2 に示した。

本ガイドラインは臨床治験のために作成されたものである。今後, 胃・十二指腸潰瘍を対象とした H. pylori 除菌治療が健康保険診療

下で可能となりそうな情勢なので, 臨床現場での実際に即したガイドラインが保険認可までに報告される予定である。

■ 除菌率について

現在, PPI にクラリスロマイシン (CAM) とアモキシシリン (AMOX) を併用する新 3 剤併用療法が, first-line therapy の候補としてあげられ, 高い除菌率が得られている。各薬剤の用量, 投与期間, 除菌率を表 3¹⁰⁾ に示した。除菌が不成功に終わった場合にはメトロニダゾール (MTZ) を含む PPI-based triple therapy が考えられる。副作用の出現にも注意を払う必要がある。現在までの報告では, 下痢, 軟便, 味覚異常および黒色舌などが多い。稀に重篤な出血性腸炎がある。

■ H. pylori 除菌後の問題点について

胃粘膜の炎症の消退には除菌後少なくとも 6~12カ月を要し, 固有胃腺の萎縮が改善するか否かは今後の検討が必要である。

注目すべきは多くの除菌不成功例において治療後に薬剤耐性 H. pylori が出現することである。安易な除菌治療を控え, 除菌失敗例の再治療に際しては薬剤感受性検査の結果を考慮して抗菌薬を選択することが必要である。

除菌後に新たに生じた上部消化管病変

表 2. Helicobacter pylori 治験ガイドラインの要旨

- I. 除菌の利点と問題点：利点は消化性潰瘍の再発抑制効果, そして低悪性度胃 MALT リンパ腫の改善, かつそれらの医療経済効果である。問題点は薬剤耐性の獲得, および除菌後に新たに生じる疾患があり得ることである。
- II. 除菌治験の適応疾患：除菌治験を速やかに行うべき疾患は, 現在のところ, 胃・十二指腸潰瘍と低悪性度胃 MALT リンパ腫である。
- III. 除菌薬：酸分泌抑制薬 (PPI) + 抗菌薬 2 剤の 3 剤併用療法を first-line therapy とする。
- IV. 存在診断と除菌判定：存在診断は培養, 鏡検, ウレアーゼ試験にて行う。除菌判定は, 培養と鏡検に加えて¹³C 尿素呼気試験を必須とする。除菌判定の時期は, 治療終了後 6~8 週とする。

表3. 本邦における OPZ・CAM・AMOX の除菌率

発表者	用量 (mg/日)			期間 (週)	症例数	除菌率	副作用 頻度
	OPZ	CAM	AMOX				
清田 Miwa	40	800	2000	2	105	88	32%
	20	400	1500	2	105	89	
	40	400	1500	2	48	98	
	20	600	2000	2	46	87	
	20	400	1500	1	47	87	
水野	40	800	2000	1	66	85	
	40	800	2000	2	62	90	
河合	20	600	1500	1	121	79	
	40	600	1500	1	109	86	
佐藤	20	400	1000	1	38	84	

OPZ, オメプラゾール; CAM, クラリスロマイシン; AMOX, アモキシシリン。

短期的には、除菌治療直後に一過性に胃または十二指腸粘膜にビランが起り、長期的には逆流性食道炎の発生頻度が増加する可能性が示唆されている。これらの要因として、除菌後の酸分泌能の回復が関係していることは想像に難くない。

●内視鏡による治療

■安全かつ確実な内視鏡検査について

消化器疾患の日常診療で、内視鏡検査は必要不可欠なものになっている。しかし患者側からすると、まだ苦しい検査のひとつである。また医師側からすると苦痛とか咽頭反射が強い患者の検査では内視鏡検査に集中できず病変を見落とす危険性がある。

内視鏡検査や治療など、必要があれば何度でも快適な状態で内視鏡検査を受けられる Conscious sedation (意識下鎮静静法; CS) の必要性を感じる。CS とは呼名に応答する意識レベルで、医師と患者の間で communication を保てることのできる鎮静状態である。CS は近年増加している時間を要する特殊検査や治療には必要不可欠なものとする¹⁹⁾。

CS の使用薬剤は一般的にはベンゾジアゼピン系鎮静剤(セルシン)、フルニトラゼパム(サイレース)、塩酸ペチジン(オピスタン)などが使用されている。検査に際しては呼吸循環器系のモニターを設置し偶発症が発症しても処置できる医薬品の準備と蘇生術を習得しておくことは当然である。

■食道・胃・大腸癌の内視鏡的粘膜切除術

(endoscopic mucosal resection; EMR)

早期癌の多くはリンパ節などへの転移を伴わないことが明らかにされてきた。このような転移がないと推定される早期癌に対しては病変に対する局所療法で根治をきたすことが明らかにされ外科手術が不要になってきた。quality of life に対する意識向上や、内視鏡診断能、とくに超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography; EUS) による癌深達度能の向上に伴い、侵襲の少ない内視鏡的治療の重要性は増している。

早期癌の内視鏡治療においては適応となる病変をいかに発見するかが一番大きな要因といえる。微小癌(3 mm 以下)あるいは小さ

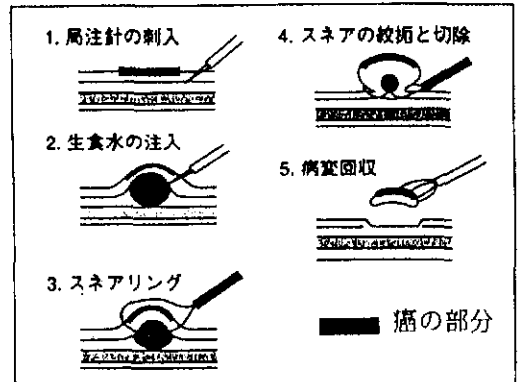
な癌(2 cm 以下)といった早期癌は、より高分解性能を有する電子内視鏡あるいは色素内視鏡の導入により確実に診断できるようになった。

EMR とは隆起がなく、そのままではスネアがかからない表面型腫瘍などに対する内視鏡的切除術である。病変の基部の粘膜下層(Sm)内に生理食塩水を注入し、人工的に病変を膨隆させ、正常粘膜を一部含む粘膜を切除する方法である(図4)。適応病変は(a)平坦、陥凹性病変の表面型腫瘍、(b)無茎性あるいは亜有茎性病変、(c)結節集簇様病変などである。根治性を目指した絶対適応条件として、癌の深達度は粘膜内癌(m癌)で、分化度は高分化癌で潰瘍形成、脈管浸潤のない場合に限られる。リンパ節転移がなく、癌の深達度が粘膜下層(Sm)の微小浸潤に留まる場合、相対的適応としてEMRが行なわれる。EMRにおける適応とは施行前における一応の目安であって、実際にはEMR施行後に(結果的に)切除材料の組織学的検査によって確認される。局所治療で根治が得られなかった場合には躊躇することなく外科的追加切除が行なわれる。現在全国的に広く行なわれているEMRに対し根治性の可否に対するガイドラインが必要な時期に来ていることには異論がない。

■消化管出血の治療

消化管内視鏡の治療は、消化管出血の治療にも大きな変化をもたらした。しかし、大量出血の危険性など問題点も残されており、緊急な検査・診断・適切な処置が要求される病態であることには変わりはない。

上部消化管出血は全消化管出血の70~80%を占める。中等症以上の症例においては、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃粘膜病変(AGML)



■ 粘膜内癌、粘膜下層微小浸潤癌

図4 粘膜切除術の手法

からの出血が70%以上を占めている。重症例のみを見ると、圧倒的に胃潰瘍、胃・食道静脈瘤からのものが多い。

上部消化管出血の背景因子として近年はNSAIDsと抗凝固薬を内服している患者さんが目につく。

内視鏡的止血法には薬剤局注法：高張Na-エピネフリン局注法、機械的把持法：クリップ法、組織凝固法：主にヒーター・プローブ法、高周波凝固焼灼止血法がある。出血に対しては、止血機序の異なる止血法を組み合わせることで止血効果が上がる。

■食道静脈瘤硬化療法：(endoscopic injection sclerotherapy;EIS)

食道静脈瘤急性出血の診断は緊急内視鏡検査により行なえる。診断と同時に内視鏡による治療が可能である。最近10年間のEISの長足の進歩の中で止血率は90%をこえ再発の少ないEISは本邦では既に確立されている。

EISの種類

EISにはintravariceal injection法とparavariceal injection法がある。現在では両法の利点を生かして、まずintravariceal injec-

tion 法を行ない、つづいて paravariceal injection 法を施行し下部食道に繊維化を発足させて再発を防止する方法が用いられている。最近では内視鏡的静脈瘤結紮療法 (endoscopic variceal ligation;EVL) が急速な普及をみせている。

食道胃静脈瘤出血の予知と予防

現在は電子内視鏡の出現、硬化療法の普及および胃静脈瘤にも対応して改定された食道胃静脈瘤内視鏡所見記載基準 (1991年) が診

断に用いられている (表4)。これは静脈瘤出血の予知および出血所見を重視した分類であり、出血の潜在的リスクを表現する分類法として受け入れられている。本邦では内視鏡所見記載基準に基づき予防的治療の適応がほぼ統一されている。すなわち F₂, F₃, RC sign 陽性を示すものである。出血するまで待つて治療すると死亡率は明らかに高く、静脈瘤出血予知所見と本邦の硬化療法手技を十分に習熟すれば積極的に施行してよいレベルにある。

表4. 日本門脈圧亢進研究会：食道胃静脈瘤内視鏡所見記載基準 (1991年)

判 定 因 子	記 号	細 分
1. 占拠部位： (Location)	L	Ls : 上部食道まで認める静脈瘤 Lm : 中部食道に及ぶ静脈瘤 Li : 下部食道に限局した静脈瘤 Lg : 胃静脈瘤, Lg-c と Lg-f に細分する Lg-c : 噴門輪に近接する静脈瘤 Lg-f : 噴門輪より離れて孤在する静脈瘤
2. 形態： (Form)	F	F ₀ : 静脈瘤として認められないもの F ₁ : 直線的な細い静脈瘤 F ₂ : 連珠状の中等度の静脈瘤 F ₃ : 結節状態あるいは腫瘍状の太い静脈瘤
3. 基本色調： (Color)	C	Cw : 白色静脈瘤 Cb : 青色静脈瘤 付記事項：血栓化静脈瘤は Cb-Th, Cw-Th と付記する
4. 発赤所見： (Red Color sign)	RC	RC : 発赤所見とは、ミミズ腫れ様所見 (red wale marking; RWM) cherry-red spot 様所見 (cherry-red spot : SRS), 血マメ様所見 (Hematocystic spot; HCS) の3つを指す。 F ₀ でも RC sign があれば記載する RC(-) : 発赤所見をまったく認めない RC(+) : 限局性に少数認める RC(+) : (+) と (≡) の間 RC(≡) : 全周性に多数認める 付記事項 Telangiectasia (TE) があれば付記する
5. 出血所見 (Bleeding sign)		出血中の所見：噴出性出血 (spurting bleeding) にじみ出る出血 (oozing bleeding) 止血後の所見：赤色栓 (red plug) 白色栓 (white plug)
6. 粘膜所見 (Mucosal findings)	E UI S	E : びらん (erosion : E) UI : 潰瘍 (ulcer : UI) S : 瘢痕 (scar : S) の3つに分類し, (+) (-) で表現する

3：本邦においても注目され話題になっている疾患の概念について。

●胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease;GERD) は胃食道逆流 (gastroesophageal reflux ; GER)

による様々な症状，疾患を含む病態の総称であり，逆流性食道炎はその代表的な疾患である。わが国において，逆流性食道炎はこれまで，上部消化管疾患のなかでマイナーな地位に甘んじていたが，21世紀に入ると胃・十二指腸疾患と並んで重要な地位を占める可能性が高くなっている。逆流性食道炎が注目されることになる要因としてはPPIを中心とした薬物による治療法がある程度確立し，外科治療も含めた治療法の確立が疾患への関心を高めている。さらにH. pylori菌の発見であろう。H. pylori菌の持続感染により萎縮性胃炎を生じさせることが判明してきた。本菌の感染者では萎縮性胃炎による胃酸分泌が減退し，逆流性食道炎になりにくい状況が作られていた可能性がある。しかしわが国の若年者ではH. pylori菌の感染率が欧米並みに低頻度であるため高齢になっても酸分泌能が維持され，逆流性食道炎が発生しやすくなる可能性が指摘されている。また今後保険適応の予定であるH. pyloriの除菌が本邦の逆流性食道炎をどの程度増加させるのか，未知の問題が残されている。

逆流性食道炎の治療においては，消化性潰瘍を治療するより更に強力にpH > 4が不可欠であるとされ²⁾，PPIの選択が適切と考える。

1998年，日本人のGERDに関する診断，病態，治療のガイドラインが策定されている³⁾。

●機能性胃腸症(non-ulcer dyspepsia;NUD) について

NUDとは臨床症状に重点をおいた概念で，上腹部症状（胸やけ，食欲不振，悪心，腹部膨満感，上腹部痛など）を訴えるにもかかわらず上部消化管に器質的病変がない症例に用いられる症候群としての診断名である。現在のところこの病名での保険請求は不可能である。

NUDは1988年の米国消化器学会で初めてその概念が報告されている²⁾。

NUDの病態には多くのものが関与している。現在までに有力視されているものに消化管運動異常と内臓知覚異常がある。

NUDは胃食道逆流型(reflux-like)，運動不全型(Dysmotility-like)，潰瘍症状型(ulcer-like)，非特異型(non-specific)に分類される。最近では胃食道逆流型はGERDに入れるという考え方である。運動不全型はNUDの代表格に相当するもので症例も多く比較的若い世代(30~40歳代)で女性に多い事が特徴である。胃排出能の遅延を中心とする消化管運動異常が特徴的な病態である。

NUDの治療

基質的疾患が存在しないのであるから，患者にそのことを十分に説明することが第一である。ストレス，食生活などの日常生活の注意に加え薬物療法を要す。類型別に薬物療法も異なってくるが，消化管運動機能改善剤(prokinetics)が中心的に用いられ，加えて胃酸分泌抑制薬や向精神薬などが用いられている。

慢性胃炎とNUDとの関係

NUDの組織学的所見は特異的なものではないにせよ，組織学的胃炎を伴うことが多い。両者は重複する病態と考える。そこでNUD病

態の一部は H. pylori 感染より説明できる可能性がある。しかし NUD と H. pylori の関係については、本邦、海外いずれも否定的でいまだ結論は出ていない。

4：常に消化器関連学会で主題として取りあげられている疾患の概念について。

●炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD) の概念について触れておきたい。

最近では、IBD の主題として取りあげられない消化器関連学会はない。そういった意味では、IBD の治療に携わったことのない消化器病医は皆無と考える。

IBD という言葉は原因の明らかな腸感染症と、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis; UC) やクローン病 (Crohn's disease; CD) など原因不明の腸疾患と一線を画するために用いられている。IBD は厚生省特定疾患調査研究事業の対象疾患となっているが、登録患者数は UC で5万人、CD も1万4千人を越えようとしている。これらの疾患の原因が未だ不明であり、その発症を予防する手段のない現在、IBD の診療には形態学的診断は必須で、それを早期診断、早期治療に導き患者の予後を良好にしたい。

■ UC の概念

原因は不明で大腸とくに直腸の粘膜と粘膜下層にびまん性に炎症細胞浸潤がみられる特発性、非特異性の炎症性疾患である。病変は直腸に始まり、びまん性かつ連続性に深部大腸に拡がりときには全大腸に及ぶ。発症年齢は30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。臨床像は頻回の粘血下痢、腹痛などを主症状とし、再燃、寛解を繰り返し長期にわたり推移する²⁾。

診断の基本は、若年者に慢性に持続・反復する粘血便の主訴から本性を疑うことから始まる。まず放射線照射歴、抗生剤服用歴、海外渡航歴などを聴取するとともに、細菌学的検査を行って感染性腸炎を除外しなければならない。初期の内視鏡像は一般の急性腸炎の像と全く同じく浮腫、発赤、易出血性、びらんである。急性腸炎との鑑別には経過観察が非常に重要である。

検査の適応と時期

本症は直腸病変が必発であること、炎症粘膜を直接観察できることより、大腸内視鏡検査が治療方法の選択とその効果の判定に有用と考える。本症が疑われる際には、速やかに内視鏡検査を行なうべきである。

■ CD の概念

本疾患は原因不明で主として若い成人にみられ、浮腫、線維(筋)症や潰瘍を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり、消化管のどの部分にも起こりうる。消化管以外(とくに皮膚)にも転移性病変がおこることがある。原著では回腸末端をおかす(回腸末端炎)と記載されたが、その後口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位におこることがわかった³⁾。

臨床像は病変の部位や範囲による。発熱、栄養障害、貧血、関節炎、虹彩炎、肝障害などの全身性の合併症がおこりうる。

外来患者の中から CD 患者を拾い上げるコツで最も重要な診断のポイントは、臨床症状を有した患者を診察する場合に CD を思い浮かべるかどうかである。発症年齢は10才代後半から20才代で全体の85%を占め若年者に多い。

頻度の高い臨床症状は下痢、軟便、発熱、体重減少、肛門病変である。特に若年者で、

不明熱がある場合には腹部症状が軽微でも積極的に本疾患を考慮すべきである。

CDの腸病変の特徴は小腸や大腸、またはその両者にみられる非連続性の縦走潰瘍、腸管の狭小化、狭窄である。

IBDの治療に関して

IBDの薬物治療に関しては、5-aminosalicylic acid (5-ASA)、ステロイド剤が治療の根幹を成している。

UCに対する新しい治療の開発は、ステロイド治療抵抗例の克服を目標に行なわれてきた。ステロイド離脱困難例では免疫抑制剤のazathioprine (Imuran) を投与する。また、methotrexateの投与も報告されている。最近、膠原病などで行なわれてきた、体外循環を用いた白血球除去療法もUCの治療に応用され、高い有効性が報告されている。

CDにおける治療は、症例の quality of life; (QOL) の向上を主眼におき、栄養療法・薬物療法を組み合わせた治療指針が寛解導入・寛解維持療法として示されている。

CDは小腸を中心に口腔から肛門までの全消化管を侵しうる疾患であり、外科的治療は高率に再発・再燃を来すため、成分栄養療法 (elemental diet; ED)、中心静脈栄養 (total parenteral nutrition; TPN) の有用性は広く認められている。

IBDは治療が難渋する場合が多く、治療マニュアルに準じた治療のみでは無力のこともあり、最新情報に基づく治療と経験が必要となる。患者側では病気治療に対する半ば諦めの気持ちが支配するようになり病気に対し打ち勝とうとする努力を無意識に放棄するような事もあり、かかる症例では患者と医師の辛抱強いより良い人間関係作りが重要である。

〈参考文献〉

- (1) Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomachs of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* i:1311, 1984.
- (2) 荒川哲男, 他: 老年消化器病 2: 49-52, 1989.
- (3) Kuipers EJ, et al: Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 345:1525-1528, 1995.
- (4) Kawaguchi H, et al: *Helicobacter pylori* Infection is the Major Risk Factor for Atrophic Gastritis. *Am J Gastroenterol* 91:959-962, 1996.
- (5) Nasu M, Fujioka T: *Helicobacter pylori*-infected Japanese monkeys. *J Infect Chemother* 1: 90-97, 1995.
- (6) Levi SF, et al: *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers: the gastrin link. *Lancet* i:1167-1168, 1989.
- (7) Goodwin CS: Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the 'leaking roof' concept. *Lancet* ii:1457-1469, 1988.
- (8) Hogan D, et al: Duodenal bicarbonate secretion: eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and function in humans. *Gastroenterology* 110:705-716, 1996.
- (9) Dixon MF, et al: *Helicobacter pylori* and peptic ulceration histological aspects. *J. Gastroenterol. Hepatol* 6: 125-130, 1991.
- (10) 斉藤大三: *Helicobacter pylori* と胃癌. 消化器病セミナー 57: 133-145, 1994.
- (11) Correa P, et al: Gastric precancerous process in a high risk population. *Cancer Res* 50:4731-4736, 1990.
- (12) Isaacson PG, and Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer* 52:1410-1416, 1983.
- (13) 杉山敏郎, 浅香正博: *H. pylori* の病原性と宿主反応. 消化器科 25: 343, 1997.
- (14) 三好秋馬, 他: Omeprazole の胃潰瘍に対する臨床的有用性の検討. 薬理と治療 16: 543-561, 1988.

- (15) 矢花 剛,他:プロトンポンプ阻害薬とH₂ブロッカーの使い方. 日内会誌 84 : 905-910, 1995.
- (16) Sakaguchi M, et al:Suppressive Action of Lansoprazole on Gastric Acidity and Its Clinical Effect in Patients with Gastric Ulcers:Comparison with Famotidine. J Clin Gastroenterol 20 (suppl,2) : S27-S31, 1995.
- (17) 矢花 剛, 落合 亨:潰瘍の再発予防とPPIによる維持療法—とくに weekend therapy に関して. 医学のあゆみ 159 : 787,1991.
- (18) 日本消化器病学会 Helicopacter pylori 治験検討委員会: Helicopacter pylori 治験ガイドライン. 日消誌 96 : 199-207,1999.

- (19) 大政 良二:安全確実な内視鏡検査のために. Endoscopy Forum 4 : 6, 1999.
- (20) Sekiguchi T, Nishioka T, Matsuzaki T, et al. Comparative efficacy of acid reflux inhibition by drug therapy in reflux esophagitis. Gastroenterol Jpn 26:137-144,1991.
- (21) 本郷道夫: GERD ガイドライン. Therapeutic Research 20 : 1659-1668,1999.
- (22) Colin-Jones DG, Bloom, Bordemar G et al: Management of dyspepsia: Report of a working party. Lancet i :576-579,1988.
- (23) 樋渡信夫:診断基準と診断のすすめ方 潰瘍性大腸炎, 胃と腸 32 : 271-278,1997.
- (24) 八尾恒良:診断基準と診断のすすめ方 Crohn病, 胃と腸 32 : 317-326,1997.

狭心症治療剤 薬価基準収載
指定医薬品・要指示医薬品

シグマート錠 2.5mg・5mg

— 一般名：ニコランジル

■シグマート錠の特徴

- ①各種病型の狭心症に有効性を示します。
- ②冠血管を拡張し、冠血流量を増加させます。
- ③血圧をやや下降させ、前負荷の上昇を抑制します。
- ④運動耐容時間を延長します。
- ⑤副作用の発現は4.61% (681/14,323例)であり、主なものは頭痛でした。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
クエン酸シルテナフィルを投与中の患者
(「3.相互作用」の項参照)

●効能・効果

狭心症

●用法・用量

ニコランジルとして、通常、成人1日量15mgを3回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

●使用上の注意

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 (1)重篤な肝障害のある患者【本剤投与中に肝機能検査値異常があらわれることがある。】
 (2)緑内障の患者【眼圧を上昇させるおそれがある。】
 (3)高齢者【「5.高齢者への投与」の項参照。】

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与開始時には、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤と同様に血管拡張作用による拍動性の頭痛を起すことがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2)海外において重篤な口内潰瘍が報告されていること、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3)本剤とクエン酸シルテナフィルとの併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前にクエン酸シルテナフィルを服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてクエン酸シルテナフィルを服用しないよう十分注意すること。

3. 相互作用

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クエン酸シルテナフィル (バイアグラ)	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、クエン酸シルテナフィルはcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。



均整のとれた生命は美しい。
SIGMART Tablets

4. 副作用

総症例数14,323例中、661例(4.61%)317件に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛55件(3.80%)、嘔気・嘔吐63件(0.44%)、めまい21件(0.15%)、ほてり20件(0.14%)、倦怠(感)17件(0.12%)であった。(再審査終了時)
以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	6.1~3%未満	0.1%未満
循環器	動悸、顔面紅潮		全身倦怠感、気分不良、胸痛、下肢のむくみ、のぼせ感等
精神神経系	頭痛*		耳鳴、不眠、眠気、舌のしびれ、肩こり等
過敏症		発疹等	
消化器	口内炎**3	悪心、嘔吐、食欲不振	下痢、便秘、胃もたれ、胃部不快感、胃痛、腹痛、腹部膨満感、口内炎、口渇等
肝臓			ビリルビンの上昇、GOTの上昇、GPTの上昇、ALTの上昇等
血液	血小板減少**3		
その他			頭痛痛、視視

本剤の副作用があらわれた場合には投与を中止すること。

*1:「2.重要な基本的注意」の項参照 *2:「5.高齢者への投与」の項参照 *3:頻度不明

**1:「2.重要な基本的注意」の項参照

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下し、副作用が発現しやすいことが推定されるので、本剤投与の際には少量から投与するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦中の投与に関する安全性は確立されていないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

7. 小児への投与

小児に対する安全性は確立されていない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦横炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

※取扱以上の注意等は製品添付文書をご覧ください。



中外製薬

【資料請求先】
〒104-8301 東京都中央区京橋2-1-9

特 集

内科学 — 最近の進歩

肝・胆・膵

しげひらクリニック 重平正文

【はじめに】

肝胆膵疾患はこの10年間で学問的にも臨床的にも飛躍的に進歩した。肝疾患ではC型肝炎ウイルス (HCV) の研究により、非A非B型肝炎および肝細胞癌の大部分がHCVに起因することが判明し、HCV対策により多くの肝疾患の予防が可能となり、将来的には肝細胞癌を含めた肝疾患撲滅の可能性が示された。

胆膵領域では画像診断、特に内視鏡を用いた診断や治療の進歩が著しい。胆石症の手術は開腹することなく、内視鏡下に行われるようになり、膵疾患では磁気共鳴画像 (MRI) による膵胆管造影 (MRCP) やX線CTなどの非侵襲的検査により診断が容易となった。このたび、肝胆膵領域の過去10年間の進歩について疾患概念、診断技術、治療法などの変遷について検討した。

【肝疾患】

肝臓病学はChooら¹⁾のHCVの発見により1990年代に飛躍的な発展を遂げた。わが国に約200万人のHCVキャリアが存在することや非A非B型肝炎と肝細胞癌の原因がHCVであることが示された。そしてHCV検査により、HCVの感染経路が究明され、最近では新たな感染者は稀となった。しかしHCV持続感染者のウイルス除去に関してはインターフェロン治療にて30%程度しか成功しておらず、現在もHCV持続感染者の中から年間約3万人に新たな肝癌が発生しているなど多くの課題

も残されている。

急性肝炎：急性肝炎は散発性急性肝炎と輸血後急性肝炎に分けられるが、いずれもその発生頻度は減少傾向にある。最近の散発性急性肝炎の発生頻度は国立病院急性肝炎共同研究班の調査成績²⁾によるとA型肝炎 (50.8%)、B型肝炎 (18.7%) 非ABC型肝炎 (21.4%) C型肝炎 (9.1%) となっており。現在までに明らかになった肝炎ウイルスの特徴を表1にまとめてみた。A型肝炎は主に生カキの摂取によるため、冬から春に多発していた。しかし、最近では魚介類の輸入に基ずく感染が増加しており季節性が薄れつつある。またA型肝炎ウイルス (HAV) に対する抗体を持たない人口の増加による大流行の可能性や、高齢化による重症化などいくつかの問題点が生じてきている。診断はIgM-HAV抗体やPCR法による血清HAV-RNA測定により早期に可能である。予防は1996年からHAワクチンが実用化され、確実な効果を挙げている。B型肝炎ウイルス (HBV) の感染経路は母児間感染と経皮感染であるが母児間感染はHBs抗体含有ヒト免疫グロブリンや遺伝子組み換え型HBワクチンの投与にて激減し、現在では年間約300人前後とも推定されている。経皮感染の感染ルートは以前は輸血など医療行為が主であったが、現在は性行為によるものがほとんどである。成人でHBVに

表1 各種肝炎ウイルスの特徴

	A型肝炎	B型肝炎	C型肝炎	D型肝炎	E型肝炎	G型肝炎	?
起因ウイルス	HAV	IIBV	HCV	HDV	HEV	GBV-C/HGV	TTV
発見年度	1973	1964	1989	1977	1983	1995	1997
大きさ	28nm	42nm	50~60nm	36nm	34nm		
核酸の種類	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
感染経路	経口(便)	経皮(血液) 母児感染	経皮(血液) 母児感染	経皮(血液) 母児感染	経口(便)	経皮(血液)	経皮(血液)
潜伏期(日)	20~45	30~180	15~150	30~180	15~60	?	?
高危険群	侵淫地域旅行者 若年層	薬物中毒患者 医療従事者 同性愛者	1992年以前の輸血 薬物中毒患者 医療従事者	IIBVキャリア	侵淫地域旅行者	輸血 薬物中毒患者 医療従事者	輸血
流行発生	あり	なし	なし	なし	あり		
慢性化	0%	成人1%以下 乳幼児90%	50~70%	+++	0%	?	?
急性化	0.1%	1~2%	0.1%以下	2~20%	2~5%		
キャリア率	0%	1.20%	1%	まれ	妊婦は20%	1%	10%?
予防	ヒト免疫グロブリン HAVワクチン	HBs抗体含有ヒト 免疫グロブリン HBVワクチン	なし	HBVワクチン	なし		

感染すると肝炎は一過性で経過とともに鎮静化し、HBs抗体が陽性化し治癒すると考えられてきた。しかし、最近になりHBs抗原陰性でHBs抗体陽性者の肝を移植肝として用いると移植後に移植肝に肝炎が発症した衝撃的な事実が報告された。今後の研究によってはB型急性肝炎の治療の概念やHBs抗体陽性者の取り扱いなど大きく変化する可能性が指摘されたのである。

C型肝炎に関してはHCV遺伝子が1989年に発見され¹⁾、感染源のHCV抗体検査が可能となり、HCVの感染経路の遮断にはほぼ成功した。その結果、1990から1995年の5年間のC型肝炎は急性肝炎の9.1%と減少し、最近さらに激減し、新たな感染者は稀となった。

HCV感染の特徴は約半数は不顕性感染であること、一般に症状は軽いが、激症肝炎も稀であるが存在することや輸血後肝炎の70%、散発性肝炎の55%は慢性化する事実が判明した。C型急性肝炎の診断はHCV抗体、HCV-RNAにより下される。HCV抗体の陽性率は急性期では50%以下であり、発症後3ヵ月目には90%となり、肝炎の患者で初診時HCV抗体が陰性の場合には3ヵ月後に再度HCV抗体を測定し、その陽性化を確認して診断する。初診時、HCV抗体が陽性であればHCVキャリア発症との鑑別のため3ヵ月後にHCV抗体を測定し、抗体価の上昇を確認して診断する。刺針事故などの病歴がある場合は初診時HCV抗体が陰性であり、HCV-RNAが陽性であれば急性肝炎と診断する。C型急性肝炎の治療はインターフェロンが有効である。急性肝炎の約90%の症例でウイルス駆除が可能であり、

慢性肝炎への移行が示唆される場合には積極的にインターフェロン療法を行うべきであろう。しかし、C型急性肝炎に対するインターフェロン療法が一般の患者では保険診療の適応でないため6ヶ月経過した時点で慢性肝炎として治療を行っているのが現状である。発症予防は未だにワクチンはなく、刺針事故など感染の機会を減らす努力が大切である。

E型肝炎は日本での流行はないが、輸入肝炎として流行地からの帰国者が発病する症例が散見されるので、今後は急性肝炎の原因の一つに挙げられよう。

非ABCDE肝炎は散発性肝炎の20%、輸血後肝炎の1~2%、激症肝炎の30%、慢性肝炎の5%の頻度で発生している。臨床症状や肝機能検査値などはA型肝炎やB型肝炎に比し軽く、16.2%の遷延および慢性化例があることが報告された。非A-E肝炎ウイルスとして1995年にGBV-C/G型肝炎ウイルス(HGV)が、さらに1997年に非A-G輸血後肝炎患者からTTウイルスが分離されたが現在では肝炎の病原体としての意義は低いと考えられている。

慢性肝炎：慢性肝炎の新しい診断基準が新犬山分類(1996年)³⁾として発表された。

臨床的には6ヶ月以上の肝機能検査値の異常とウイルス感染が持続している病態と定義され、活動性、非活動性分類に代えて、活動性(activity; A)のgradingとして崩りとり壊死、小葉内の細胞浸潤、肝細胞の変性ならびに壊死の程度を4段階に、線維化(fibrosis; F)のstagingとして門脈域より線維化が進展し、小葉が改築され肝硬変へ進展する経過を5段階に区分して表記し

た。慢性肝炎の病因は20%がHBV, 70%がHCVである。残りの10%の原因としてはGBV-C/G型肝炎ウイルスやTTウイルスも指摘されたが否定的な意見が多く、依然として不明である。

B型慢性肝炎は幼小児期にB型肝炎ウイルスに感染し、キャリア化して発症する。通常小児期はHBe抗原陽性かつ野生株HBV-DNA陽性であるが肝機能障害がなく経過する。20歳前後になると細胞性免疫が亢進し、肝炎が発症する。多くの場合一過性の増悪をきたし、HBe抗体陽性かつ変異株HBV-DNA陽性となり、肝炎は鎮静化し、再び無症候性キャリアとなる。しかしHBe抗原が持続陽性の人やHBe抗体が陽性になってもB型肝炎ウイルスの増殖が持続する人(HBe抗体陽性慢性肝炎)は肝硬変へと進展する。B型慢性肝炎の治療はインターフェロンが唯一の抗ウイルス療法であったが治療成績が満足できるものではなく、最近では積極的には行われていない。免疫賦活作用を利用した副腎皮質ホルモン離脱療法やプロパゲルマニウム療法があるがこれらの治療法は人為的に肝炎を誘発するため、肝炎が重症化する危険性がある。最近ではヌクレオシド誘導体の抗ウイルス剤ラミブジンが注目されている。肝細胞内にてB型肝炎ウイルスの逆転写酵素を阻害し、ウイルスDNAの複製を阻止する。この薬剤は肝不全状態でも副作用が少なく、慢性肝炎の急性増悪時の治療薬としても期待されている。

C型慢性肝炎は急性肝炎が慢性化したものである。わが国の慢性肝疾患中最も多く、150万人の患者が存在する。患者の平均年齢

は48.4歳である。自然治癒はなく慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌へと進展する。肝癌の発生率は慢性肝炎から年率2から3%, 肝硬変から年率6から8%である。

C型慢性肝炎の治療方針の決定にはまずHCV RNA量とHCVセロタイプを測定する。表2に示すようにHCVウイルス量が少なく(プローブ法で1.0Meg/ml以下, アンプリコア法で100Kコピー/ml以下, コア蛋白定量で40pg/ml以下)遺伝子型が1b以外(セロタイプ2群)のC型慢性肝炎患者にはインターフェロン療法が有効であり、インターフェロン療法を薦める。インターフェロン療法は1992年から保険適応となり現在までに約30万人以上がこの治療を受け、その30~40%はウイルス駆除に成功し慢性肝炎が治癒している。さらにインターフェロン療法は発癌抑制効果があるといわれており、適応があれば積極的に薦めることが重要である。インターフェロン療法の無効例や適応でない症例の治療にはグリチルリチン製剤(SNMC)、ウルソ酸および小柴胡湯が現在も使用されている。

肝硬変: 本邦の肝硬変の成因はウイルス性のものが大部分でアルコール性は少ない。ウイルス性もC型が70%以上と大部分を占め、B型は次第に減少し、既に約20%以下となっている。平均生存期間も長くなり15年以上と推定されている。死因についても肝癌合併死が51%, 肝不全死が29%, 消化管出血5%, 他病死15%と癌死が増加している。

その説明としては肝不全や食道静脈瘤の治療の進歩が挙げられている。食道静脈瘤に関しては1991年内視鏡記載基準⁴⁾が提示され、占拠部位、形態、基本色調、発赤所

表2 C型肝炎ウイルス関連検査の意義

HCV RNA の測定法

ウイルス量の定量法	HCV コア蛋白定量	HCV RNA 定量 分岐 DNA プローブ法	アンプリコア法	HCV RNA 定性 アンプリコア法
検出感度 (RTRCR) インターフェロエロンの適応 保険点数	10 ⁴ コピー/ml 40pg/ml以下 210点	10 ⁵ コピー/ml 1.0Meq/ml以下 750点	10 ³ コピー/ml 100K コピー/ml以下 750点	10 ² コピー/ml 600点

注：HCV RNA 定性法がウイルス検出感度が最も高い。IICV 抗体が陽性で HCV RNA 定性で陰性の場合

C型肝炎感染の既往（ウイルスが存在しない）か非常に低濃度のウイルスが存在することを意味する。

HCV RNA 定量法の感度はアンプリコア法、HCV コア蛋白定量、分岐 DNA プローブ法の順に高い。

HCV コア蛋白定量は安価で、短時間で、多くの検体が処理できる。

HCV 遺伝子型分類

グループ (セロタイプ)	Simmonds タイプ	岡本 タイプ	頻度 %
小原 1群	1 a	I	0.5
1群	1 b	II	69
2群	2 a	III	20
2群	2 b	IV	10
	3 a	V	0

注：HCV は塩基配列から 11 の遺伝子型にわけられるが、上記5種類の遺伝子型が分離株の約90%を占める。最近 NS4 領域に対する特異抗体を用いた方法により、遺伝子型を2つの群に分けており、これはセロタイプとも呼ばれている。

見に加えて出血所見と粘膜所見が追加された。治療は内視鏡的硬化療法に替わって内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL) が主流となった。EVLは輪ゴムを用いて食道静脈瘤を結紮して、静脈瘤を壊死・脱落させるものである。単独治療では再発が多いが、副作用が少なく安全である。胃静脈瘤に対しては最近はバルーン下逆行性経静脈的塞栓術 (B-RTO) が行われている。B-RTOは大腿静脈から左腎静脈を経て胃腎シャントにバルーンを挿入し、膨らませ血流を遮断する。硬化剤を注入し逆行性に胃静脈瘤を塞栓する方法である。安全かつ効果が確実な方法である。従来経頸静脈的肝静脈-門脈シャント (TIPS) は脳症の発症やシャントの閉塞などの問題点に加えて、有効性にも問題があり現在では行われなくなっている。

肝細胞癌：わが国の肝疾患による死亡者数は年間約4万人を越え、そのうち肝癌によるものは国民衛生の動向 (1999年版)⁵⁾によると年間で約3万人を越えている。肝癌の95%はC型肝炎ウイルスおよびB型肝炎ウイルスの持続陽性者に発生しており、肝疾患による死亡を減少させるためには肝炎ウイルスの感染予防と持続感染者のウイルス除去が必須であった。感染予防に関してはほぼ成功したが、肝炎ウイルスの持続感染者のウイルス除去については有効な治療法がなく、その中から年間約3万人に新たに肝癌が発生している。さらに今後10年間は肝癌は増加すると予測されており、定期的に肝癌のスクリーニングを行い、早期に発見することが重要である。HCV抗体陽性で血小板が14万以下の群を定期的に観察してゆくと約90%の癌が発見できるともいわれてお

り、患者の困り込みが肝癌の早期発見には最も重要である。実際には前述のHCV抗体陽性で血小板が14万以下の群では3ヶ月毎の定期的な腹部超音波検査が必要である。さらに定期的なCT検査も早期発見や質的診断のためには必要である。ヘリカルCTでは造影剤の血行動態から質的診断も可能となっている。最終診断は超音波誘導下に細径針 (22G) による吸引組織診によつて行われている。肝癌の治療としては様々な治療法が行われている⁶⁾。肝切除術は最も成績がよい治療法であるが、5年間で約80%の残肝再発が起こるのが問題である。経皮的エタノール注入療法は3cm以下で3個以内の肝癌の第一選択の治療法である。肝動脈塞栓術 (TAE) より有効であり、肝切除術と同等の生存率が得られている。肝動脈塞栓術は根治性がないため、経皮的エタノール注入療法との併用や腫瘍を含む肝区域の完全壊死をめざした区域TAEが行われている。その他にも様々な治療法があるが、要は個々の症例を細かく分析し、いかに綿密な治療を行うかで予後が決まると思われるので、肝細胞癌患者の肝障害の程度や腫瘍の状態に応じて各治療法を組み合わせる継続的な治療を行うとが必要である。

自己免疫性肝疾患：自己免疫性肝炎は発症様式の多様性から早期診断は必ずしも容易ではない。早期に適切な治療が施されないと、急性肝不全にて死亡するか急速に肝硬変へと進展する。しかし早期に診断し、治療を開始すれば10年生存率85%とその予後は良好な疾患である。中年以降の女性で、肝炎ウイルスマーカー陰性の慢性肝炎、肝硬変をみた場合は自己免疫性肝炎を疑って検査

をすべきである。自己免疫性肝炎の診断には1996年に厚生省“難治性肝炎”調査研究班により定められた自己免疫性肝炎の診断指針⁷⁾が使用されている。血中自己抗体が陽性であり、血清γグロブリン値またはIgG値の上昇(2 g/dl以上)や持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ値の異常を認め、肝炎ウイルスマーカー陰性により自己免疫性肝炎を疑い、組織学的検査を行い診断する。治療は充分量のコルチコステロイド(30mg/日以上)の投与が必要である。GOT, GPT, 血清γグロブリン値の改善を指標に減量し、維持量を定める。維持療法に移行しても肝組織の活動性が消失するには2年以上の継続投与が必要である。さらに治療中止後の再燃が高率に起こるため、重篤な合併症を見ない限り投与を継続すべきである。

原発性胆汁性肝硬変の診断はGOTやGPTの異常に比較して胆道系の酵素が著しく高値を示す慢性肝炎患を見た場合に本疾患を疑う事から始まる。つぎに抗ミトコンドリア抗体を測定する。特に抗ミトコンドリア抗体のサブタイプのM2抗体(抗PDH抗体)は特異性が高く、診断がより正確になった。現在、有効な治療はウルソデオキシコール酸と肝移植療法である。総ビリルビンが8.0以上の症例では肝移植の適応である。欧米諸国での肝移植の5年生存率は約70%である。

激症肝炎：激症肝炎の患者数は1990年代に入ってから毎年1000人前後とほぼ一定している。成因は急性型ではA型とB型が約60%、亜急性型では非A非B型が60%を占め、全体ではB型が40%を占めている。生存率は

急性型44%、亜急性12%、と依然として予後不良な疾患である⁸⁾。治療としては一旦肝炎が激症化した場合は肝移植以外に有効な方法がないため、昏睡発現前から激症化を予知し、集中治療を行い、激症化を回避する事が大切である。本症に対して外国では脳死肝移植が積極的に行われており、1年生存率は63%である。わが国では生体肝移植がおこなわれているが症例が少なく評価されるまでに至っていない。

【膵疾患】

膵疾患は1990年代に入り、画像診断の分野にて飛躍的な進歩を遂げた。最近ではX線CTやMRCPなどの非侵襲的検査、さらに経口膵管鏡、膵管内超音波など新しい検査法が開発され診断、治療に威力を発揮している。

急性膵炎：急性膵炎は活性化された膵酵素による自己消化が本態とされ、急性腹症の代表的な疾患である。1990年、急性膵炎の重症度判定基準⁹⁾が改訂され広く使用されている。重症度判定には造影CTが有用である。単純CTでは膵壊死の診断は困難であるが、造影剤投与により壊死部は造影効果がない低吸収域として描出され、膵周囲の炎症も診断が可能である。急性膵炎は良性疾患であるが、重症化した急性膵炎の死亡率は約30%と高いので初期診療における重症化の判定が重要である。

慢性膵炎：慢性膵炎の概念および分類は時代により大きく変化しているが、最近では日本膵臓学会が1995年に提唱した臨床診断基準¹⁰⁾が使用されている。まず急性膵炎と慢性膵炎の概念規定を行い、次に慢性膵炎の診断基準を示した。まず臨床症状や臨床徴

候があることが原則とされた。期間をおいた複数回の検査所見により診断すること、慢性閉塞性膵炎と膵管狭細型慢性膵炎は特殊な慢性膵炎として取り扱うこととなった。特に膵管狭細型慢性膵炎は膵のびまん性腫大とびまん性膵管狭細像を示し、自己抗体が陽性でステロイドが有効であるなど自己免疫が関与する膵炎として注目されている。

膵癌：わが国の膵癌死亡数は1995年度で約16000人であり、さらに増加の傾向にある。膵癌の治療成績は診断法の進歩や拡大手術の普及あるいは集学的治療の導入にも関わらず膵癌切除例の5年生存率は19%に過ぎない理由として検診での発見例が極端に少なく、約80%が何らかの症状を訴えてから診断され、進行例が多いことが挙げられる。最近、膵癌においてK-ras 癌遺伝子の点突然変異が高率に認められる」とが証明され、膵液中の癌遺伝子の点突然変異の有無で膵癌の早期診断が試みられている。

〈参考文献〉

- 1) Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244: 359 - 362, 1989.
- 2) 矢野右人：急性肝炎の疫学的変遷—散発性急性肝炎—。肝胆膵 39: 173 - 178, 1999.
- 3) 市田文弘, 辻孝雄, 小俣政男, ほか：慢性肝炎の新しい肝組織診断基準。第18回犬山シンポジウム記録刊行会編, 中外医学社, 183: 1 1996.
- 4) 日本門脈圧亢進症研究会：食道胃静脈瘤内視鏡記載規準。肝胆膵 33: 277 - 281, 1992.
- 5) 国民衛生の動向・厚生指標(臨時増刊) 46: 433, 1999
- 6) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第13報—。肝胆膵 40, 288 - 300, 1999.

【胆疾患】

胆石症：わが国の胆石保有者は1993年には1000万人を越えたとされている。胆嚢結石の無症状胆石の有症状化率は10年で20%、年率2%と推定されている¹⁾。無症状例は原則的に経過観察とし、胆嚢癌の合併が疑わしい場合や癌の発生が危惧される陶器様胆嚢および有症状例は手術の適応である。手術は原則的には腹腔鏡的胆嚢摘出術である。胆石症の治療法としての腹腔鏡的胆嚢摘出術は1989年初めて論文で紹介された後、1993年4月には保険適応となった。その後急速に普及し、現在は胆石症の標準術式となっている。さらに内視鏡的胆道ドレナージの発達は総胆管結石や悪性疾患による胆管閉塞に対して内視鏡的乳頭切開術をすることなく体外衝撃波結石破碎療法や胆道内ろう術などの治療を可能とした。

胆嚢癌・胆道癌：1997年度の報告では切除例の5年生存率は胆嚢癌は約42%、肝門部胆管癌は27%と予後は依然として著しく悪い。

- 7) 厚生省難治性の肝疾患調査研究班 班長小俣政男, 自己免疫性肝疾患分科会会長 戸田剛大郎 自己免疫性肝炎診断指針 1996. 肝胆膵 37: 46 - 48, 1996.
- 8) 森満ほか：難治性の肝疾患の全国疫学調査成績。厚生省特定疾患に関する疫学研究班班長大野良之, 平成8年度研究業績集, 23 - 27, 1997.
- 9) 齊藤洋一編：日本における重症急性膵炎の診断と治療の手びき, 国際医書出版, 11 - 26, 1991.
- 10) 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会：慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会, 1995) 膵臓 10: xxii - xxvi, 1996
- 11) 杉浦信之, 阿部朝美, 税所宏光ほか：胆嚢胆石の自然経過 肝胆膵 38: 175 - 181, 1999

特 集

内科学 — 最近の進歩

内 分 泌

古賀総合病院 日 高 博 之

内分泌領域の近年の進歩について、日常の診療上、よく遭遇する内分泌疾患を中心に概説する。

日常の診療においてなじみ深い内分泌疾患としては甲状腺疾患がある。健診時に甲状腺腫を指摘され来院することも多い。

現病歴、身体所見より甲状腺の主病変が機能異常か、形態異常かを推定する。あわせて甲状腺腫がびまん性か結節性かを鑑別する。びまん性甲状腺腫ではバセドウ病や慢性甲状腺炎などの自己免疫性甲状腺疾患、結節性甲状腺腫では甲状腺癌の鑑別が重要である。

甲状腺機能検査として甲状腺刺激ホルモン (TSH)、甲状腺ホルモン (freeT₃, freeT₄) がある。TSHの高感度アッセイが一般化した結果、正常範囲内の変動(0.27-4.20 μ U/ml, 当院検査部の正常値)をも測定できるようになった。TSHは甲状腺機能を鋭敏に反映する。甲状腺機能亢進症におけるTSHは0.1 μ U/ml未満に抑制され、原発性甲状腺機能低下症においてはTSHは高値を示す。さらに潜在的甲状腺機能亢進症(TSHのみ抑制あるいは低値で甲状腺ホルモンは正常)や潜在的甲状腺機能低下症(TSHのみ高値で甲状腺ホルモンは正常)の診断も可能になり、抗甲状腺剤や甲状腺ホルモン補充量のきめ細やかな調整が可能となった。

甲状腺自己免疫検査として抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(TPO-Ab)および抗サイログ

ロブリン抗体(Tg-Ab)を測定できるようになった。従来、受身凝集法として行われてきたマイクロゾームテスト(MCHA)およびサイロイドテスト(TGHA)の抗原である甲状腺ペルオキシダーゼおよびサイログロブリンに対する自己抗体をより特異的かつ高感度に検出でき、バセドウ病や慢性甲状腺炎のスクリーニングがより容易になった。近年、慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN) α 治療後の甲状腺機能異常が注目されてきた。IFN α 投与前にTPO-AbやTg-Abをチェックすることにより、IFN α 投与後、慎重に甲状腺機能の経過を追うべき症例のスクリーニングが可能となった¹⁾。

バセドウ病ではTSH受容体抗体(TRAb)が陽性になる。TRAbの免疫活性を示すTSH結合阻害免疫グロブリン(TBII)、生物活性を示す甲状腺刺激抗体(TSAb)の測定はバセドウ病の診断および治療効果の判定上、極めて有用である。また、アイソトープ検査を実施できない妊娠中のバセドウ病の診断も容易になった。

画像診断上は超音波カラードプラ法による血流の評価によりバセドウ病と破壊性甲状腺炎の鑑別が可能となった²⁾。

自己免疫性甲状腺疾患の治療においては残念ながらあまり大きな進歩はみられていない。バセドウ病症例に対し経皮的エタノール注入療法(PEIT)を施行した報告³⁾はあるが、現

時点では保険適応はない。また、ときに抗甲状腺剤による重篤な無顆粒球症が散見され、治療に難渋することが多い。新たな抗甲状腺剤の開発および自己免疫性甲状腺疾患の原因療法の確立などは今後の課題と言えよう。

一方、結節性甲状腺腫の診断体系はほぼ確立された感がある。特に超音波検査 (US) および穿刺吸引細胞診 (ABC) の普及が大きく寄与した。結節性甲状腺腫を触知した場合、USにて存在・質的診断を行い、ついで超音波ガイド下甲状腺穿刺吸引細胞診 (US-ABC) を行うことにより、ほとんどの甲状腺癌の診断は外来診療にて可能となった。さらに、US-ABCにより得られた細胞集塊を利用した甲状腺癌の遺伝子診断も試みられるようになった⁴⁾。

結節性甲状腺腫の診断上の問題点としては甲状腺濾胞腫瘍の診断および甲状腺微小結節の取り扱いが挙げられよう。甲状腺濾胞腫瘍の診断は細胞診では限界があり、USなどの画像検査、術中・病理所見を含めた総合的な判断が必要とされる。また、US-ABCが普及し甲状腺微小癌の診断が可能となったが、一方で甲状腺微小結節の取り扱いをどうするかという新たな問題が惹起された。径10mm未満の甲状腺結節は精査の対象としないとする報告⁵⁾もあり、今後の検討課題と言えよう。

なお近年の遺伝子診断の進歩は、甲状腺髄様癌の診療に画期的な進歩をもたらした。甲状腺髄様癌には遺伝型と散発型があり、前者は多発性内分泌腺腫症 (MEN) IIa型の部分症として発症するものと家族性甲状腺髄様癌 (FMTC) がある。近年、MEN IIa型およびFMTCの病因としてRET原癌遺伝子の点突然変異が同定された^{6), 7)}。MEN IIa型および

FMTCが疑われる発端者および家系において同遺伝子異常を検索することにより、同症の診断および保因者のスクリーニングが可能となった。宮崎県においても特異なRET原癌遺伝子異常を有するMEN IIa型の4家系例が報告された⁸⁾。一方で保因者に対していつ甲状腺全摘術を施行するかという新たな問題が生じた。これまで本邦においてはカルシトニン分泌刺激試験の陽性化後、甲状腺全摘術を行うことが一般的とされてきた⁹⁾。しかし、リンパ節転移があるとリンパ節郭清が必要となり手術の合併症が増加するため、より早期に手術を行うべきとの報告^{10), 11)}もある。最近、欧米では可能であれば出生時にRET原癌遺伝子検査を行い、リンパ節転移が起こらない5歳までに甲状腺全摘術を行うのが主流になりつつある¹²⁾。

結節性甲状腺腫の治療上の進歩としては内視鏡視下手術¹³⁾やPEITの導入が挙げられよう。最近、当院外科においても良性的結節性甲状腺腫をおもな適応として内視鏡下手術が導入された。従来の開窓法に比べ美容上の利点から適応症例は今後増加するものと思われる。一方、穿刺排液後も再発を繰り返す良性の甲状腺嚢胞性疾患などに対するPEITの有効性が報告されている¹⁴⁾。また、非根治甲状腺癌に対する集学的治療のひとつとしてPEITが施行されることもある¹⁵⁾。甲状腺疾患に対するPEITは、今のところ保険適応としては認められていないが、近い将来、承認されることを期待したい。

次に甲状腺疾患以外の内分泌疾患における近年の進歩を述べる。特に画像診断の進歩が内分泌疾患の診療に大きな変化をもたらした。

下垂体疾患の診療においてはMRI (磁気共

鳴画像)はもはや不可欠の画像検査となった。間脳・下垂体腫瘍の存在・局在診断は勿論のこと、中枢性尿崩症が疑われる症例において下垂体後葉の高信号を評価することにより抗利尿ホルモン (AVP, ADH) 分泌に関する機能診断も可能になった。また、従来、特発性とされてきた下垂体性成長ホルモン分泌不全性低身長症の原因のひとつとして下垂体茎断裂症候群が存在することや、下垂体の特異的な自己免疫疾患であるリンパ球性下垂体炎などの疾患概念の確立にMRIは大きく寄与した。また、血管内カテーテル技術の進歩により、下垂体静脈洞や海綿静脈洞血の選択的なサンプリングが可能になった¹⁶⁾。採取した血液中のACTHなどを測定し、末梢血との濃度勾配の有無および中枢における左右差を比較検討することにより、それぞれ、Cushing病と異所性ACTH症候群の鑑別およびACTH産生下垂体腺腫の局在に関する情報を、術前により正確に得られるようになった。ホルモン産生下垂体腺腫の治療においては、経蝶形骨洞手術 (TSS) による下垂体腫瘍摘出術やガンマナイフ治療に加え、過剰産生されるホルモンに応じた薬物治療 (プロラクチンに対するブロモクリプチン、成長ホルモンに対するオクトレオチド、ブロモクリプチンなど) がより重要な役割を果たすようになった。

副甲状腺疾患の診断においてはシンチグラフィの進歩が寄与した。原発性副甲状腺機能亢進症の局在診断においてタリウム (Tl) - テクネシウム (Tc) サブトラクションシンチグラフィに加え、最近では^{99m}Tc-methoxy isobutylisonitrile (MIBI) シンチグラフィが効果をあげている。特に2腺腺腫や異所性副甲状腺腫においてはUSより診断能は高い¹²⁾と

される。現在、後者は保険適応外であるが、その有用性から近い将来、保険適応になるものと期待される。原発性副甲状腺機能亢進症の治療としては甲状腺疾患と同様、内視鏡下手術やPEITが導入された。

副腎疾患においては胸・腹部の画像診断の進歩に伴い、偶発的に発見される副腎偶発腫 (インシデンタローマ) に遭遇する機会が多くなった。一般に副腎偶発腫の手術適応として自律性のホルモン産生を認める機能性副腎腫、あるいは副腎腫瘍の大きさが5 cmを超える場合とされている。内分泌学的に非機能的な副腎偶発腫が機能性副腎腫に変わっていく可能性が高いものとして腫瘍の大きさが3 cm以上のもの、副腎シンチグラフィにて集積を示すもの、および内分泌学的に尿中・血中コルチゾールの高値例やCRH負荷試験におけるACTHの無反応例などが報告されている¹⁷⁾。最近、明らかなCushing徴候を認めないpre-clinical Cushing症候群が注目されるようになった¹⁸⁾。一方、副腎癌ではCT上、腫瘍径が平均7.5cmと明らかに大きく、内部は不均一で周縁部は不整なことが多い¹⁷⁾。副腎腫瘍の治療においては腹腔鏡下副腎摘出術が導入された。当院泌尿器科においても実施され、症例が蓄積されつつある。

膵のインスリノーマの局在診断は困難なことが多いが、最近の血管カテーテル技術の進歩により選択的動脈内カルシウム負荷試験が可能になり、インスリノーマの局在診断に寄与しつつある。最近、MEN 1型(下垂体腫瘍、副甲状腺腫瘍、膵ランゲルハンス島腫瘍および腸管内分泌腫瘍)の原因遺伝子MEN 1が同定された¹⁹⁾。他の癌抑制遺伝子同様、遺伝子機能を失う変異が腫瘍発生の原因となる。

変異は遺伝子全体にわたっており、変異の hot spot は明らかではない²⁰⁾。また、遺伝子型と表現型の相関は今のところ明らかではない²⁰⁾。同遺伝子変異の解析により、MEN 1型の保因者診断が行われつつあるが、MEN 1型では発症前診断に基づく予防的治療が現時点ではないという点で、その臨床応用については今後、慎重に議論されるべきであろう¹²⁾。

最後に、肥満症の概念および治療を大きく変えうる最近の知見についてふれておきたい。最近の分子生物学的手法により、脂肪細胞はエネルギーの貯蔵庫のみならず、種々の生理活性物質を分泌する内分泌器官であることが明らかになった。1994年に発見されたレプチン²¹⁾は、脂肪細胞で産生されるホルモンで、視床下部に作用し食欲を抑制することが知られている。近年、レプチン遺伝子の突然変異による先天性レプチン欠損症の9歳女児例が

報告された^{22), 23)}。同症例は過食傾向を示し、9歳で94.4kgの高度肥満を認めた。同症例に遺伝子組み替え型レプチンを皮下投与したところ、食欲は抑制され、体脂肪の著明な減少による体重減少を認めた。すなわちレプチンというホルモン補充療法により改善する肥満症も存在することが明らかになった。もっとも、臨床において大多数をしめる後天的な肥満症における血中レプチン濃度は上昇しており、「レプチン抵抗性」の状態を示すことが知られている。このレプチン抵抗性の機序あるいはインスリンなど他のホルモンとの相互作用については現在も精力的に研究されている。今後の肥満症の臨床においては、脂肪細胞から分泌されるレプチンをはじめとした生理活性物質は重要な役割を担うものと期待される。

〈文献〉

- 1) 岡村 建ら. インターフェロン α 治療と甲状腺機能異常, 日本内科学会雑誌86: 1175-9, 1997.
- 2) 川内章裕ら. 甲状腺疾患の画像診断. 別冊・医学のあゆみ. 内分泌・代謝疾患. 163-5, 1997.
- 3) 清水伸一ら. PEITの適応と手技: パセドウ病. 甲状腺エタノール注入療法1: 11-22, 1997.
- 4) 高野 徹. 甲状腺癌特異的遺伝子のSS-DD法による迅速スクリーニング. ワークショップ1. 甲状腺疾患の診断・治療と遺伝子技術の進歩より. 日本内分泌学会雑誌72: 735, 1996.
- 5) 武部晃司ら. 甲状腺癌検診の実際とその問題点. 外科58: 651-4, 1996.
- 6) Donis-Keller, H., et al. Mutations in the RET proto-oncogene associated with MEN 2A and FMTC. Human Mol Genetics 2:851-6, 1993.
- 7) Mulligan, L. M., et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature 363:7-11, 1993.
- 8) 日高博之ら. 特異なRET原癌遺伝子異常を有するMEN type IIaの4家系例. ホルモンと臨床. '98夏季増刊号. 177-82, 1998.
- 9) 高井新一郎. 多発性内分泌腫瘍症(MEN)の外科治療. 外科診療38: 637-42, 1996.
- 10) Iler, M. A., et al. Multiple endocrine neoplasia type 2A: a 25-year review. J Pediatr Surg 34:92-6, 1999.
- 11) Lallier, M., et al. Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome. J Pediatr Surg 33:846-8, 1998.
- 12) 高見 博. 内分泌外科. 最新医学54: 2528-34, 1999.
- 13) Yeung, G. H. Endoscopic surgery of the neck: a new frontier. Surg Laparosc Endosc 8:227-32, 1998.

- 14) 貴田岡正史. PEIT の適応と手技：結節性甲状腺腫. 甲状腺エタノール注入療法 1：23-9, 1997.
- 15) 渡辺 紳ら. 非根治甲状腺癌に対する集学的治療法. 外科58:695-700, 1996.
- 16) 寺本 明. 選択的海綿静脈洞サンプリング. 別冊・医学のあゆみ. 内分泌代謝疾患 - state of arts:154-6, 1997.
- 17) 鈴木洋通. 副腎偶発腫. ホルモンと臨床47:1061-7, 1999.
- 18) 奈須下 亮. Preclinical Cushing 症候群. ホルモンと臨床47:1051-60, 1999.
- 19) Cnandrasekharappa, S. C., et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. Science 276:404-7, 1997.
- 20) 塚田俊彦ら. 多内分泌腺腫瘍症 I 型. ホルモンと臨床47:1069-77, 1999.
- 21) Zhang, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature372:425-32, 1994.
- 22) Montague, C. T. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 387:903-8, 1997.
- 23) Farooqi, I. S. et al. Effect of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med 341:879-84, 1999.

Pletaal tablets

◇効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等は、製品添付文書をご参照ください。

指定医薬品 抗血小板剤

プレタール®錠50

(シロスタゾール錠)

薬価基準収載

指定医薬品 抗血小板剤

プレタール®錠100

(シロスタゾール錠)

薬価基準収載



製造発売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先
大塚製薬株式会社 学術部
〒101-8535 東京都千代田区神田司町2-2
大塚製薬 神田第2ビル

(’99.10作成)

特 集

内科学 — 最近の進歩

代謝・糖尿病

市民の森病院 中津留 邦展

はじめに

我が国の糖尿病患者は増加の一途をたどっており、平成9年秋に行われた厚生省の調査では糖尿病人口は690万人、その予備軍の人口は680万人、計1370万人の糖代謝異常者がいることが明らかになった¹⁾。また、糖尿病人口が増えれば、糖尿病性合併症が増えることは当然予測できる。糖尿病性網膜症は途中失明の原因疾患の第一位に数えられて久しいし、慢性腎不全による人口透析の新規導入患者の原因疾患でも平成10年には糖尿病性腎症が35.7% (10,729人)で第一位となっている²⁾。さらに、最近の大規模臨床試験の結果などから心血管

イベントのリスクファクターとしての糖尿病の重要性も認識されてきている。

本稿では、最近の10年間ににおける糖尿病の臨床に関する進歩のうち、昨年改定された糖尿病の分類と診断基準、糖尿病の治療を中心に述べたいと思う。

糖尿病の分類と診断基準

日本糖尿病学会の糖尿病診断基準検討委員会は昨年、17年ぶりに糖尿病の分類と診断基準について新しい報告を発表した³⁾。新しい分類では成因分類とインスリン作用不足の程度に基づく病態(病期)分類とを併記することとなった(表1, 図1)。成因分類ではインス

表1 糖尿病と、それに関連する耐糖能低下*の成因分類

-
- I. 1型(β細胞の破壊、通常は絶対的インスリン欠乏に至る)
 - A. 自己免疫性
 - B. 特発性
 - II. 2型(インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体で、それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある)
 - III. その他の特定の機序、疾患によるもの
 - A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
 - (1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
 - (2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
 - B. 他の疾患、条件に伴うもの
 - (1) 膵外分泌疾患
 - (2) 内分泌疾患
 - (3) 肝疾患
 - (4) 薬剤や化学物質によるもの
 - (5) 感染症
 - (6) 免疫機序によるまれな病態
 - (7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
 - IV. 妊娠糖尿病
-

*一部には、糖尿病特有の合併症を来すかどうかを確認されていないものも含まれる。
文献³⁾より引用。

図1 糖尿病における成因（発症機序）と病態（病期）の概念

病態 (病期) 成因 (機序)	正常血糖		高血糖		
	正常領域	境界領域	糖尿病領域		
			インスリン非依存状態		インスリン依存状態
			インスリン 不 要	高血糖は正 に 必要	生存に必要
1 型					
2 型					
その他特定の型					
妊娠糖尿病					

右向き矢印は糖代謝異常の悪化（糖尿病の発症を含む）をあらわす。矢印の線のうち、**——**の部分、「糖尿病」と呼ぶ状態を示す。左向き矢印は糖代謝異常の改善を示す。矢印の線のうち、破線部分は頻度の少ない事象を示す。例えば2型糖尿病でも、感染時にケトアシドーシスに至り、救命のために一時的に治療を必要とする場合もある。また、糖尿病がいったん発病した場合は、糖代謝が改善しても糖尿病とみなして取り扱うという観点から、左向き矢印は黒く塗りつぶした線であらわした。その場合、糖代謝が完全に正常化するに至ることは多くないので、破線であらわした。

糖尿病領域のうち、インスリン非依存状態は従来のNIDDM、インスリン依存状態は従来のIDDMに相当する。

文献²⁾より引用。

インスリン依存型糖尿病 (IDDM)、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) というインスリン作用不足の程度を示す病態あるいは糖尿病の病期を表す用語は用いないこととし、1型、2型という言葉を用いることとなった。1型とは膵β細胞が破壊されて、β細胞数が減少するためにインスリン不足が起こるもので、その多くでは最終的にインスリンが絶対的に欠乏する状態（これまでのIDDM）に至る糖尿病である。2型とは糖尿病の大多数を占め、以前NIDDMと呼ばれた糖尿病の大部分がこれ

に属し、インスリン分泌低下、あるいはインスリン感受性の低下（インスリン抵抗性）に相対的インスリン分泌低下が種々の程度に加わって発症する糖尿病である。その他、特定の機序、疾患によるもの（これには、遺伝子異常が同定された糖尿病と他の疾患や条件に伴うものが含まれる）と妊娠糖尿病に分類された。1型、2型、その他特定の型、妊娠糖尿病のいずれのタイプの糖尿病でも正常血糖の時期からインスリンを必要とする時期まであらゆる病期を有するため、今回図1に示す

ように成因分類に加え、病態分類を併記することで、患者の状態をよりよく記述できるようになった。

糖尿病の臨床診断手順は表2のごとく改訂され、75g 糖負荷試験 (OGTT) の判定基準も表3のように改訂された。臨床診断手順では、HbA_{1c} が初めて診断の検査項目に加えられた。今回設定した HbA_{1c} 値は、細小血管症のリスクが明らかに増加するのは HbA_{1c} \geq 6.5% 程度からという外国の横断調査のデータや、治療中の糖尿病患者を追跡した日本の研究(いわゆる Kumamoto study)で HbA_{1c} 6.5% 未満では糖尿病特有の合併症がほとんど出現しないという成績を参考にしているが、糖尿病型における HbA_{1c} の分布の幅は広いので HbA

1c が 6.5% 未満であっても糖尿病を除外することはできない。ちなみに、60歳以下の検診のデータでは、空腹時血糖値 126mg/dL, 75g 糖負荷後 2 時間血糖値 200mg/dL に相当相当する HbA_{1c} は平均値として 6.1% であり、HbA_{1c} は OGTT などの血糖値と併せて測定する必要がある。

OGTT では糖尿病型の基準値のうち空腹時血糖値が 126mg/dL に引下げられ、正常型の基準値は 1 時間値が判定基準からはずされ、2 時間値が 140mg/dL と引き上げられた。そのため、正常型の基準が甘くなったが、報告書のなかでは、たとえ正常型であっても 1 時間値が 180mg/dL を越えるものは糖尿病に進展する比率が高いので境界型に準じた経過観察が望

表2 糖尿病の診断手順

臨床診断：

1. 空腹時血糖値 \geq 126mg/dL, 75g OGTT 2 時間値 \geq 200mg/dL, 随時血糖値 \geq 200mg/dL, のいずれか (静脈血糖値) が、別の日に行った検査で 2 回以上確認できれば糖尿病と診断してよい*。これらの基準値を超えても、1 回の検査だけの場合には糖尿病型と呼ぶ。
2. 糖尿病型を示し、かつ次のいずれかの条件がみたされた場合は、1 回だけの検査でも糖尿病と診断できる。
 - ① 糖尿病の典型的症状 (口渇, 多飲, 多尿, 体重減少) の存在
 - ② HbA_{1c} \geq 6.5%**
 - ③ 確実な糖尿病網膜症の存在
3. 過去において上記の 1. ないし 2. がみたされたことがあり、それが病歴などで確認できれば、糖尿病と診断できる。
4. 以上の条件によって、糖尿病の判定が困難な場合には、患者を追跡し、時期をおいて再検査する。
5. 糖尿病の診断に当たっては、糖尿病の有無のみならず、分類 (成因, 代謝異常の程度), 合併症などについても把握するように努める。

疫学調査：糖尿病の頻度推定を目的とする場合は、1 回の検査だけによる「糖尿病型」の判定を「糖尿病」と読み替えてもよい。なるべく 75g OGTT 2 時間値 \geq 200mg/dL の基準を用いる。

検診：糖尿病を見逃さないことが重要である。スクリーニングには血糖値の指標のみならず、家族歴、肥満などの臨床情報も参考にする。

* ストレスのない状態での高血糖の確認が必要である。1 回目と 2 回目の検査法は同じである必要はない。1 回目の判定が随時血糖値 \geq 200mg/dL で行われた場合は、2 回目は他の方法によることが望ましい。1 回目の検査で空腹血糖値が 126 - 139mg/dL の場合には、2 回目には OGTT を行うことを推奨する。

** 日本糖尿病学会グリコヘモグロビン標準化委員会の標準検体で補正した値

表3 空腹時血糖値および75g糖負荷試験(OGTT)2時間値の判定基準
(静脈血漿値, mg/dℓ, カッコ内は mmol / ℓ)

	正常域	糖尿病域
空腹時値	<110 (6.1)	≥126 (7.0)
75g OGTT 2時間値	<140 (7.8)	≥200 (11.1)
75g OGTT の判定	両者をみたまのものを正常型とする。	いずれかをみたまのものを糖尿病型とする。
	正常型にも糖尿病型にも属さないものを境界型とする。	

随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dℓ}$ ($\geq 11.1\text{mmol}/\ell$)の場合も糖尿病型とみなす。

正常型であっても、1時間値が 180mg/dℓ ($10.0\text{mmol}/\ell$)以上の場合は、 180mg/dℓ 未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険が高いため、境界型に準じた取り扱い(経過観察など)が必要である。

ましいと述べられている。境界型については、この領域のものは糖尿病特有の合併症をきたすことはほとんどないが、正常型に比べて、糖尿病の発症や動脈硬化のリスクが高く、とくに、血糖値の上昇に比してインスリン値の早期の上昇が低い(グルコース負荷後30分間の $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BG}$ ($\mu\text{U}/\text{ml}/\text{mg}/\text{dℓ}$)が0.4以下)ものは糖尿病へと進展するリスクが高いと述べられており、糖尿病の発症予防の観点からも境界型であっても注意深い経過観察を必要とする。さらに、血糖値による糖尿病の判定に際しては、日本人では糖負荷後2時間値の上昇が空腹時血糖値の上昇よりも先行するものが多く、軽い糖代謝異常を積極的にとらえるには、空腹時血糖値の測定だけでは不十分で、OGTTの施行が重要である。

糖尿病の治療

糖尿病の治療については、糖尿病性合併症の予防のため、血糖コントロールを正常のレベルに出来るだけ改善させるといった基本的

な方針には変化はない。しかし、先に述べたように2型糖尿病でもインスリン分泌不全が強いタイプ、インスリン抵抗性が強いタイプなど患者によって異なり、選択される治療法も異なるべきである。また、今回新たに加えられた糖尿病の病期分類に表されているように、糖尿病はいろいろな病期も呈する。従って、食事、運動療法に加え、薬物療法を併用し血糖コントロールを行う場合、これらのことを考え、薬物を選択する必要がある。さらに多くの疫学研究から、重要な心血管イベントのリスクファクターとしても糖尿病が認識され始め、また約10年前より、インスリン抵抗性が耐糖能異常ばかりではなく、高血圧、高脂血症にも関係し、冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化の発症に関与しているとする考え方(インスリン抵抗性症候群)も提唱されている。糖尿病の治療に際しては、血糖コントロールばかりではなく動脈硬化予防についても、また、高血圧、高脂血症を伴う場合はこれらの疾患のコントロールにも配慮するこ

とも重要になってきた。以下、食事、運動、薬物療法について、最近の話題も含め、10年間の進歩について述べる。

1) **食事療法**：日本人の食事については、平均総摂取カロリーはこの50年間に大きな変化はないが、摂取する三大栄養素のエネルギー比率に大きな変化を認めている⁴⁾。50年前は、糖質の割合が80%以上、脂質の割合は10%以下であったのが、除々に糖質の割合は減少し、脂質の割合が増加し、平成2年、ちょうど10年前には、脂質の割合が25%を超え、糖質の割合が60%を下回るようになり、その傾向は近年さらに強くなっている。これも日本人の糖尿病の増加の一因と考えられており、糖尿病発症の予防の観点からも憂慮すべき事態と考えられる。最近の研究でも、高脂肪食がインスリン抵抗性を引き起こすことが明らかとなり⁵⁾、高遊離脂肪酸血症が、細胞内の脂肪酸酸化を亢進させ、グルコース酸化やグリコーゲン合成を抑制し、糖代謝を悪化させることも報告されている⁶⁾。さらに遊離脂肪酸の過剰供給はインスリン抵抗性のみならず、膵β細胞のグルコースに対する反応性を失わせる可能性もあることから“lipotoxicity”という概念が提唱されている⁷⁾。したがって、これからの食事療法は顕性の糖尿病ばかりではなく、糖尿病の発症予防のため、境界型耐糖能異常や糖尿病の家族歴を持つ正常型の人々に対しても積極的に指導する必要があると考えられる。

臨床における食事療法の基本的な方針は、昭和40年に日本糖尿病学会から「糖尿病治療のための食品交換表」の初版が発行されてから現在まで何ら変わらないが、平成5年に食品交換表の全般的な改訂が行われた⁸⁾。この改

訂では図、表を多用し、記載されている食品も患者が量を把握しやすくするため、ポピュラーな素材は目盛り付きの写真で載せており、糖尿病患者にわかりやすく、親しみやすいものになっている。しかし、患者がこれを読むだけでは食品交換表の正しい使用が困難で、医師、栄養士その他の医療スタッフの指導のもとに使用してもらう必要があるが、糖尿病を専門としない医療スタッフにとっても食事指導は容易でないため、医療スタッフ向けに、平成10年糖尿病学会から「糖尿病食事療法指導のてびき」が発行され⁹⁾、糖尿病の食事指導を行いやすくできるようになった。

2) **運動療法**：運動がインスリン感受性を改善させ、2型糖尿病の発症予防や2型糖尿病患者の血糖コントロールに有用であることや運動により血圧や血清脂質も改善されることは既に知られている。また、運動が心血管障害のリスクを減らす効果を有することも多くの研究から認められているが、運動と虚血性脳血管障害との関係や生命予後に関する疫学的研究成績も1990年代になってからいくつか発表され、いずれの成績でも、脳血管障害の予防や生命予後にもよい効果をもたらすことが明らかとなった¹⁰⁾。したがって、日本人の糖尿病の大半を占める2型糖尿病の発症予防や治療のため、運動療法を積極的に行うことは有用であるが、1型糖尿病の治療への有用性は未だ確立されておらず、また糖尿病のタイプがいずれでも、血糖コントロールが著しく不良の患者や糖尿病合併症を有する患者の場合は、積極的な運動がかえって血糖コントロールや合併症の悪化の原因となることもあり、それらの場合の患者への運動指導は慎重に行う必要がある。

運動療法の指導に際しては、最近優れたガイドラインが出された。1995年米国糖尿病学会発行の「糖尿病の運動療法ガイドライン」がそれであるが、このガイドラインでは運動生理学や内分泌学の基本から、合併症を有する場合や特別な配慮が必要な患者の運動療法、糖尿病とスポーツまで幅広く述べられている¹¹⁾。1997年には日本語翻訳も発行されているので参考にされてはいかがだろうか。

3) 薬物療法: 1型糖尿病ではインスリン分泌が枯渇しているため、高血糖を是正し、ケトシスを防止し、生命を維持するためにインスリン注射が不可欠であることは周知の事実であるが、インスリンの注射法について、近年頻回注射療法と自己血糖測定の活用によって厳格な血糖コントロールを目指す強化インスリン療法が1型糖尿病の合併症の発症と進展を抑制することがDCCT(Diabetes Control and Complications Trial)により証明された¹²⁾。ただ、1型糖尿病でも病期分類で示されたように、必ずしもインスリン注射が必要でない時期(いわゆる NIDDM)が存在する。すなわち1型糖尿病に特徴的な抗GAD抗体などの自己抗体が陽性のNIDDMの場合であるが、このような場合で当面経口血糖降下剤が有効であっても、早期から少量でもインスリン注射に切り替えることにより膵β細胞の機能低下を予防しようという報告が近年なされた¹³⁾。やせ型で、内因性インスリン分泌能が低下している(血中インスリンや血中、尿中C-ペプチドの測定により判断する)が、インスリンを使用していない患者では抗GAD抗体を測定し、陽性の場合には血糖コントロールが不良であれば直ちにインスリン治療に変更し、コントロールが良好であってもインス

リン治療を念頭におきながら経過観察を行うべきと考えられる。

2型糖尿病では、食事療法と運動療法が基本であり、両者を適切に行っても良好な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法(経口糖尿病薬やインスリン)が併用される。経口糖尿病薬については、10年前はもっぱらSU剤が使用され、その他少数の患者にビグアナイド剤が使用されているのみであった。しかし、この10年間にα-グルコシダーゼ阻害剤(1993年)、インスリン抵抗性改善剤(1997年)、速効・短時間作用型インスリン分泌促進剤(1999年)と相次いで作用の異なる新しい経口糖尿病薬が臨床の場に登場し、ビグアナイド剤も1990年代半ばに米国で行われた食事療法でコントロールが不十分な肥満2型糖尿病を対象にした臨床試験¹⁴⁾で、メトホルミン投与群で空腹時血糖、HbA1cともに有意低下を認めたことにより再評価されており、患者の状態に応じた薬物を幅広く選択できるようになった。

2型糖尿病の病態の特徴は先に述べたようにインスリン分泌不全とインスリン抵抗性であるが、それらが個々の糖尿病の発症に関与する程度はまちまちである。また、2型糖尿病の発症過程は緩やかであるが、早期は空腹時血糖値の上昇はみられず、食後高血糖を呈する。食後高血糖は糖尿病症のかなり以前から認められることも報告されている¹⁵⁾。これは健常者と異なり、2型糖尿病患者では食後の血糖値の上昇にもかかわらずインスリンの追加分泌の速やかな充進がみられないためである。

食後高血糖が持続すると糖を組織内に取り込もうと膵β細胞はインスリンをさかんに分泌するが、こうした状態が持続しているうち

に膵β細胞が疲弊しインスリン分泌は低下するようになってくる。また、食後高血糖はインスリン抵抗性も亢進させる。その結果、血糖コントロールはますます不安定になり、やがて空腹時高血糖までみられるようになる。

さらに食後高血糖の持続は糖尿病合併症の進展を促すだけでなく、一時的にみられる高インスリン血症を介して高血圧、高脂血症、さらには動脈硬化も促進させる。したがって、糖尿病の早期から食後高血糖を改善させることが糖尿病の進展予防や動脈硬化予防のため重要となる。

この食後高血糖に対する薬物療法では食事の糖質の吸収を遅らせることで食後の高血糖を抑制するα-グルコシターゼ阻害薬が第一選択薬と考えられる。α-グルコシターゼ阻害剤にはアカルボース（商品名はグルコバイ）とボグリボース（商品名はベイスン）の2種類がある。また、昨年8月に発売された、新しいタイプの経口血糖降下剤である速効・短時間作用型インスリン分泌刺激剤（一般名はナテグリニド、商品名はファスティックとスターシス）は膵β細胞に直接作用し、インスリン分泌を刺激する薬物であるが、SU剤に比べて吸収が速やかで、作用時間もきわめて短時間であるため、食後の高血糖を効率的に抑制し、空腹時の血糖にはそれほど影響を及ぼさない特徴がある。この薬物も糖尿病早期の食後高血糖に対するよい適応の薬と考えられる。ただし、従来のSU剤と比較し、血糖低下作用はマイルドであるので、SU剤を使用しても血糖コントロールが困難な患者には用いにくいと考えられる。

2型糖尿病の発症や悪化には肥満、過食、運動不足、ストレスなどの環境因子の影響も

大きい。これらはいずれもインスリン抵抗性を増大させるものである。したがって、肥満2型糖尿病などインスリン抵抗性が考えられる患者には食事、運動療法を励行させ、体重を減少させることが第一であるが、実際には肥満が是正されず、コントロールが不十分な例が少なくない。このような患者には食事指導を継続しつつ薬物療法を開始することがある。

肥満2型糖尿病やインスリン抵抗性が考えられる症例に対しては、インスリン抵抗性改善剤やビッグアナイド剤がよい適応である。ただし、日常診療でインスリン抵抗性を判定することはなかなか難しい問題である。中性脂肪値が高い、脂肪肝を合併している、内臓型の肥満があるなどを総合的にチェックし、かつ、空腹時のインスリン値（IRI）が10~15μU/ml以上あればインスリン抵抗性があると考えられる。ただし、空腹時のインスリン値は糖尿病の進展とともにインスリン分泌不全が生じてくると、インスリン抵抗性の有無を反映しなくなるので注意を要する。

インスリン抵抗性改善剤は、1997年にトログリタゾン（商品名はノスカール）が本邦で初めて発売され、次いで昨年12月にピオグリタゾン（商品名はアクトス）が発売されたが、トログリタゾンが広く用いられるようになった過程で死亡例を含む重篤な肝障害の副作用が報告されており（ピオグリタゾンは発売されて間もないため、重篤な肝障害の報告はないが、類薬であり同様に注意する必要がある）、それらの使用にあたっては、肝機能障害を有する患者には禁忌となり、投与する場合も月1回の肝機能検査は必須である。ビッグアナイド剤については、先に述べた米国の成績の他、

1998年に発表された UKPDS (UK prospective Study) でもメトホルミンが糖尿病関連のイベントや死亡などのリスクを減少させることが明らかとなり¹⁶⁾、肥満2型糖尿病の第一選択薬になると推奨されているが、これらの欧米の研究における投与量は日本で認可されている量の2~3倍であり、日本人の2型糖尿病に日本での用量で有効であるかは、今後の検討課題であるが、膵β細胞を介さず血糖値を下げる働きがあることは昔から知られており、うまく使用すれば有効な薬剤と考えられる。本邦ではビグアナイド剤は比較的作用の弱いブホルミン(商品名はジベトスBとジベトンS)とさらに弱いメトホルミン(商品名はメルビンとグリコラン)の2種類が市販されている。ビグアナイド剤の使用にあたっては、血糖降下作用はSU剤と比較し弱いため、軽症の肥満2型糖尿病が対象となると考えられる。また、この薬剤は食欲低下もきたすので、肥満2型糖尿病患者のなかでとりわけ食欲旺盛な場合の第一選択薬とも言える。ただし、昔から知られている副作用に乳酸アシドーシスがあり、ケトーシス易発生性の糖尿病や肝障害、重篤な感染症、一般状態不良などを認める場合は禁忌となる。

さらに今春、従来のSU剤と異なり、インスリン分泌促進作用はマイルドであるが末梢組織のインスリン感受性を改善することで血糖値を下げる働きのあるSU剤(一般名はグリメピリド、商品名はアマリール)が発売される予定であり、この薬剤もインスリン抵抗性を有する糖尿病には有効と考えられる。

インスリン分泌不全が目立つ2型糖尿病に

は従来から汎用されているSU剤が有効である。しかし、SU剤の問題点として食後高血糖をコントロールしにくいこと、空腹時の血糖値を下げすぎること、体重増加を来しやすいことがあるが、経口糖尿病薬のなかでは最も強力な血糖降下作用を有しているため、今後も2型糖尿病の経口薬の中心的位置を占めると思われる。

経口糖尿病薬を使用してもコントロールが不十分な2型糖尿病においては、高血糖がインスリン抵抗性を増し、インスリン分泌能を低下させる(glucose toxicity)ため、一時的にせよ積極的にインスリン治療に切り替えるべきと考えられる。

おわりに

糖尿病の臨床における最近の10年間の進歩のうち、今回新たに改訂された糖尿病の分類・診断と糖尿病の治療を中心に述べた。ところで、最近、WHO/ISHと日本動脈硬化学会より糖尿病を合併した高血圧や高コレステロール血症のガイドラインがそれぞれ発表された^{17,18)}。それらの基準では他のリスクを伴わない高血圧や高コレステロール血症の場合と比較し、血圧やコレステロール値をより低くするように勧められ、かなり低い数値が目標値として設定されている。これからの糖尿病の治療に際しては、糖尿病性合併症の予防ばかりではなく、動脈硬化の予防、ひいては糖尿病患者のQOL維持のため、血圧や脂質などにも注意を向け、それらの厳格なコントロールもはかる必要があると考えられる。

〈参考文献〉

- 1) 厚生省保健医療局生活習慣病対策室：糖尿病実態調査の概要，平成10年度
- 2) 久代昌彦ほか：糖尿病腎症の病期と治療の実際，*Medical Practice*17(1)：69-74，2000
- 3) 葛谷健ほか：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告，*糖尿病*42：385-404，1999
- 4) 厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室(監)：平成10年版—国民栄養の現状，第一出版，1998
- 5) 中井継彦：脂質代謝異常とインスリン抵抗性，*内科*78(4)：689-694，1996
- 6) Laville, M. et al：Respective role of plasma nonesterified fatty acid oxidation and total lipid-induced insulin resistance. *Metabolism* 44：639-644，1995
- 7) Unger, R. H. et al：Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-independent NIDDM：Genetic and clinical implications. *Diabetes*44：863-870，1995
- 8) 糖尿病食事療法のための食品交換表，第5版，日本糖尿病学会編，文光堂，1993
- 9) 糖尿病食事療法指導のてびき，日本糖尿病学会編，文光堂，1998
- 10) 阿部隆三：運動療法に関する最近の知見，*医学のあゆみ*188：485-488，1999
- 11) The American Diabetes Association：The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise，1995
- 12) The Diabetes Control Complications Trial Research Group：The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*329：977-986，1993
- 13) Kobayashi, T. et al：Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive β -cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes*45：622-626，1996
- 14) DeFronzo, R. A. et al：Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med*333：541-549，1995
- 15) 伊藤千賀子：NIDDMの予知，*Diabetes Frontier*5：481-486，1994
- 16) UK Prospective Diabetes Study Group：Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). *Lancet*352：854-865，1998
- 17) Guideline Subcommittee：1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for management of hypertension. *J Hypertens*17：151-184，1999
- 18) 高脂血症診療ガイドライン検討委員会：高脂血症診療ガイドライン，*動脈硬化*，25：1-34，1997



特 集

内科学 — 最近の進歩

免 疫 学

平和台病院 中 村 周 治

はじめに：Immunity (免疫) を辞書で引くと「(課税, 負債, 義務などの) 免除」となっている。参考書によれば, 免疫学 (Immunology) は Immunis という本来刑罰や重い税金から免れる意味の言葉に由来しているという。天然痘やペスト, あるいは「はしか」などの伝染病に一度かかって回復すると二度と同じ病気にならないという「二度なし現象」は昔から知られていた。中性ヨーロッパでペストが猛威を振るった時, ペストから生還した者が優先的に看護にあたったという。このように, 感染症をはじめ, 一般的に人体に有害な物質や現象から免れることが免疫と考えられてきた。その後最近まで, 免疫は体内に進入あるいは存在する異物, つまり自己と非自己を認識識別して処理するための機構と考えられるようになった。現在「免疫学」は今までの免疫だけでなく生物の内分泌・生理学的機構まで関与する壮大なネットワークであることが明らかになってきた。今回は, 黎明期の免疫学の足跡を駆け足でたどってみることにした。少々の独断と偏見をお許し頂きたい。

免疫学の夜明け：16世紀頃の中国では天然痘の予防に天然痘の痂皮を吸収する習慣があったという。成功はしても危険なものであった。アメリカインディアンは, ivy と呼ばれる植物による接触性皮膚炎を, ivy の葉を食することで予防したという。今でいう経口寛容 (oral tolerance) である。1798年, イギリス人医師 Ed-

ward Jenner は牛痘を人為的に接種 (種痘) してヒト天然痘を予防することに成功した。加熱により細菌が死滅することを示したフランスの Louis Pasteur は, 1880年に弱毒病原体の接触が, 強毒菌に対する免疫防御を引き起こすことを示した。

免疫学の夜明けから血清学へ：1890年に, 北里柴三郎と Behring は, 破傷風から回復した動物の血清をマウスに注射したあと, このマウスに破傷風菌を注射しても発病しないことを示した。この現象は試験管内でも血清反応として捉えられた。つまり, 免疫状態の動物の血清中には毒素を中和する抗毒素が存在することが明らかとなり, 血清療法の基礎が確立されたと言えよう。

血清学から抗体 (液性免疫), 細胞 (細胞性免疫) へ：1985年に Bordet は, 細胞融解に抗体以外の物質が必要なことを示し補体 (complement) と命名した。1902年, Rich と Portier は, 毒素を注射した犬にもう一度同じ毒素を注射するとショック死することを見出し, アナフィラキシーと命名した。免疫反応が生体に有害な反応でもあることを初めて示したものと言えよう。1903年に Arthus は, ウサギの皮下に異種血清を反復投与すると局所性のアナフィラキシー様反応を観察した (アルサス反応)。Von Pirquet と Schick が, 血清病において発熱と皮膚, 関節, 血管, 腎臓病変が異種蛋白に対する免疫反応によって引き起

こされることを示したのもこの頃である。Von Pirquet がこれらの現象をアレルギーと命名したのは1906年のことである。このような経過からであろうか、現代世間一般には同じ免疫反応でも、生体に有利な反応を免疫と呼び、有害な反応をアレルギーと呼んでいるようである。個体に異物（異種抗原）が進入あるいは出現した場合、2種類の免疫反応が起こる。体液性免疫と細胞性免疫である。体液性免疫では、抗体が産生放出され、細菌毒素を結合中和する。細胞性免疫では、抗体とは無関係にリンパ球を主体とする免疫反応である。最初に細胞性免疫を観察したのは Jenner であろうといわれる。1891年 Koch は、モルモットの皮下に結核生菌を接種することにより初回接種時と再接種時とでは著しくことなる反応が出現する Koch 現象を観察した。Jenner の実験とともに、今でいう遅延型過敏反応(Delayed Type Hypersensitivity:DTH)の発見である。1967年には石坂夫妻によって IgE 抗体が発見された。現在ではアレルギー反応を I, II, III, IV型に分類している。実際の臨床現場ではアレルギーはこれらの混合型であるのが圧倒的である。

1942年、K. Lemperer は抗原病の概念を提唱した。その後、抗核抗体や抗原抗体複合体が発見された。1959年、Witebsky は実験的自己免疫病の作成に成功した。続いて提唱された Burnet のクローン説は誰もが知るところである。その後この分野では膨大な種類の自己抗体やレセプター抗体の発見が今も続いている。1960年代になると、遅延型過敏反応を引き起こす物質であるリンフォカイン（後にサイトカインと呼ばれる）が活性化されたリンパ球から放出されることがわかり、その後数多くの

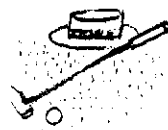
サイトカインの発見が続いている。極めて微量で生理活性を示すサイトカインについての研究は、ハイブリドーマ作成技術や遺伝子工学の進歩によって急速な進歩を遂げるようになった。サイトカインは免疫応答や炎症反応の範囲を越えて、内分泌系、造血系、神経系、身体の生理機能までもを統御する生理活性物質であることがはっきりしてきた。

もうひとつ、免疫学の進歩をみる時に、主要組織適合複合体(MHC: Major Histocompatibility Complex)について述べねばならないだろう。腫瘍や皮膚などの同種移植片を拒絶する最も強力なマウス移植抗原である H-2 (histocompatibility-2) は、1973年 Gorer によってマウスの赤血球の血液型としてはじめて報告された後、Snell らによってこれが H-2 として報告され、これは主要組織適合複合体 (Major Histocompatibility Complex) と名付けられた。この頃に作成出現した多くの遺伝的に均一な近交系マウスはその後の移植免疫学、遺伝免疫学、T細胞の機能の研究の発展に大きく寄与したことは周知のことである。1972年、Benacerraf と McDevitt らによって、種々の抗原に対する免疫応答を支配する遺伝子が MHC の近傍に位置することが明らかにされ、免疫応答遺伝子 (immune response gene: ir-gene) と名付けられた。このように、移植免疫学は H-2系の研究によって飛躍的な発展を遂げたが、ヒトの MHC の1つである HLA (Human Leukocyte Antigen: ヒト白血球抗原) 系の研究は多くの場合、マウスにおける H-2系をモデルとしてすすめられてきた。他方、1954年 Dausset は頻回輸血を受けた患者の血清中に白血球凝集抗体の存在することを明らかにした。1958年、Dausset は同じく反

復輸血を受けた患者の血清中に“iso-leuco-anticorps”として白血球抗原に対する抗体が存在することを明らかにし、この抗体が時にみられる輸血時のショックの原因であろうと述べている。この iso-leuco-anticorps は現在の HLA 抗体に相当するものであり、Dausset はその論文の中で、この抗体は単に反復輸血の副作用に関連するだけでなく、将来骨髄移植にさいして重要な意味を持つであろうと指摘している。同じ年に、Payne, von Rood らは、Dausset とは全く独立に、妊婦血清中に同様の抗体が存在することを報告し、これを契機として妊婦血清を用いる HLA タイピングの方法が確立され、HLA 系に関する研究は飛躍的に進歩した。1964年 Lilly は近交系マウスにおいて、Gross ウイルスによる白血病の発生率はそのマウスの持つ H-2抗原構成の差異によって著しく異なることを発見した。この報告によって、ヒトにおける疾病と HLA 系との関連の可能性は多くの研究者達の興味を集めるようになった。とくに、1967年 Amiel が Hodgikin 氏病と HLA の1つである 4Cとの

関係を報告するにおよんで、ヒトの MHC の1つである HLA と疾病との関係についての研究は大きく進歩した。HLA は疾病感受性遺伝子や疾病抑制遺伝子のマーカーとして知られるようになり、診断に寄与するようになった。現在 HLA は臨床現場で、疾患の診断や臓器移植時の組織適合試験の1つとして応用されている。

「自己と非自己の認識」は現在でも免疫学における永遠のテーマのように思われる。1980年頃までに、主にリンパ球 T・B細胞が class I, II 抗原を頼りに自己・非自己を認識していることが明らかにされた。その後、トランスジェニックマウス、ノックアウトマウスや、モノクローナル抗体の作成が容易になったことから、免疫応答に関する研究は急速な進歩を遂げている。その後の進歩をたどるとき、T細胞を中心にしてその種類と機能の多様性および産生されるサイトカインとそのネットワークについて述べねばならない。後に項目を分けてまた報告することとしたい。



特 集

内科学 — 最近の進歩

血 液 病

古賀総合病院 松 岡 均

血液細胞は生体内で浮遊細胞として存在するため、採取・単離が他の臓器より容易です。この為、血液学は細胞レベルでの研究が他の臓器のそれに比べて先行しています。これは臨床においても基礎研究の応用が早期に実施されていることに反映され、表面抗原による細胞起源の診断に始まり、遺伝子診断や骨髄移植が実施されています。骨髄移植も造血幹細胞供給源が骨髄のみではなく末梢血や臍帯血（胎盤血）に移行し造血幹細胞移植と呼称が変わっています。最近起こった東海村の被爆事故後の骨髄再構築のための移植が一例は末梢血幹細胞を、もう一例は臍帯血由来の血液幹細胞を用いたことはマスコミでも報道されましたのでご記憶に新しいところです。

10年間の変化を表1、2に平成元年と平成11年の日本臨床血液学会講演演題一覧という形で表してみました。それぞれ教育講演が6、9、シンポジウム4、6、ワークショップ6、4、と演題数が増えています。扱う疾患は同じですので、専門学会の内容が細分化されてきたことが伺えます。平成元年の会長講演は放射線被爆事故についてのもので1958年以来世界で起こった被爆事故例に対する骨髄移植19例について言及したものでした。国内の事故を予想されていたのでしょうか。我が国もこのような報告を自国の事としてとらえなければならぬ時代になってきました。

教育講演と特別講演で10年の間において血

友病について新しい治療について述べられています。治療法は第Ⅶ因子の補充療法で変わりはありませんが、前者ではHIVの問題が世界中を騒がせていた時期でもあり、ウイルス不活化について多くの時間が割かれ、リコンビナント製剤について臨床試験の進行の報告がされていました。一方、後者ではリコンビナント製剤がすでに第Ⅶ因子製剤のシェアの50%を越えたことが報告され、今後、メーカー側と医療側が連携して未解決の問題点を解決していく必要性を述べています。医療を取りまく事情の変化だと思います。将来の治療法として遺伝子治療計画が進行していることも報告されました。

日常臨床では貧血疾患が最もよく診られる疾患であることはご存じの通りです。臓器としての血液の特徴の一つは再生臓器であることです。常に新しい細胞が生産され、体重60kgの成人で毎日では150億個の赤血球が末梢血中に供給されています。ですから健康を損なうことなく自分の臓器の一部を他人にあげる（献血）も可能なわけです。そこで臓器を作るのに必要な材料が足りなくなると起こる病気が多くなります。最も頻度が高いのは鉄欠乏性貧血です。健康者の1日の鉄の吸収量は約1mgですが、血液1mlには約0.5mgの鉄が含まれていますので少量の出血でも容易に鉄欠乏状態に陥ります。鉄代謝について新しい知見が得られていますが、治療に関して

表1 第31回臨床血液学会(1989)

会長講演	放射線被爆事故と骨髄移植
特別講演1	Polar / Apolar Chemical Inducers of Differentiation of Transformed Cells: Molecular Studies to Strategies to Improve Therapy of Cancers
特別講演2	Comparative Trials of Chemotherapy and Allogenic Bone Marrow Transplantation in Acute Nonlymphocytic Leukemia
教育講演	リンパ球腫瘍化の分子生物学 エリスロポイエチンの臨床応用 臨床試験のデザインとデータ解析法 DNA トポイソメラーゼと抗ガン剤 ATLの予防対策 血友病治療最近の話題
シンポジウム	日本におけるリンパ系腫瘍の特性 骨髄移植: その新しい展開 フローサイトリーの血液疾患への応用 抗凝固療法—最近の進歩
ワークショップ	赤血球膜異常による溶血性貧血 MDS 化学療法著効例 抗白血病剤の作用機作: 最近の知見 凝固線溶の分子マーカーとその臨床応用 輸血後のGVHD 慢性白血病の治療

表2 第41回臨床血液学会(1999)

会長講演	Lymphoma associated Hemophagocytic Syndrome
招聘講演	Unrelated placental blood in marrow transplantation
特別講演	血友病の新しい治療戦略
特別講演	NK細胞腫瘍
教育講演	造血発生と血管新生の分子基盤 急性骨髄性白血病の化学療法と予後因子 抗リン脂質抗体関連血栓症 白血病の分化誘導療法の新しい展開 幹細胞の分子細胞遺伝学 発生工学的手法を用いた造血研究 転写因子と白血病 悪性リンパ腫治療の現在の到達点と今後の課題 自己免疫性溶血性貧血の自己抗原
シンポジウム	血小板減少症の病態と治療 赤血球造血の基礎と臨床 再生不良性貧血と不応性貧血のはざま 多発性骨髄腫における病態治療研究の新しい展開 慢性骨髄性白血病—分子理論からみた治療戦略— 造血細胞移植の治療関連合併症とその対策
ワークショップ	難治性急性骨髄性白血病の治療 血液疾患における感染症 本態性血小板血症の治療指針悪性リンパ腫の分子病理

は特に新しい変化は見られず、経口鉄剤投与が基本です。鉄剤の副作用で経口投与できない場合でも静注は鉄過剰とならないよう十分な注意が必要です。鉄の総投与量は「投与量＝(15－患者 Hb 値) × 体重 (kg) × 3」を目安にしてフェリチンでフォローするのがよいでしょう。鉄の吸収は胃酸の影響を受けるのですが、胃酸の影響を受けないクエン酸第一鉄ナトリウムも市販されています（フェロミア、アイロミア、フェロフィール等）。胃潰瘍などでH₂ブロッカーやPPIを等の制酸剤を投与している患者さんには考慮すべきでしょう。

厚生省の難病に指定されている再生不良性貧血の治療法の第一選択は骨髄移植ですが骨髄移植のできない患者にはウマ抗ヒトT細胞血清とシクロスポリンによる免疫抑制療法が行われ、良い結果がでるようになってきました。一方、治療法が確立していない不応性貧血には骨髄異型性症候群（MDS）があります。この疾患は1982年に提言された比較的新しい疾患概念で1992年の厚生省研究班の調査では10万人当たり2.7人と報告されました。高齢者に多い疾患であるため、いわゆる老人性貧血として経過観察されている場合もあり、実際にはもっと多いと思われます。慢性の正球性貧血、汎血球減少や好中球の相対的な減少が見られる白血球減少時には専門医に相談されることをお勧めします。軽症であったり、進行が遅い場合にはMDS細胞の分化誘導作用があるとされるビタミンD₃投与程度で経過観察することになります。

診断面では、形態学が中心であることに変わりはありませんが、分子生物学の進歩により臨床医学の場にも遺伝子の知識が必要になっていることはSRL等の検査案内にもガン遺伝

子の項目が掲載されていることからもお気づきだと思います。一例を挙げますと慢性骨髄性白血病は1845年にVirchowによって記載された白血病の概念の端緒となった疾患ですが、9番染色体と22番染色体の相互転座であるフィラデルフィア染色体の存在がこの白血病診断の決め手になっていました。各々の染色体上のbcrとablという別々に存在する2つの遺伝子が融合する事が白血病化に関与する事が証明され、bcr / abl融合遺伝子を証明するFISHと呼ばれる検査法が保険適応になっています。また、この融合遺伝子を標的にした治療戦略も開発されているようです。

新しい治療薬としては造血性サイトカインが10年間で臨床の場に定着しました。腎性貧血に対するエリスロポイチン製剤、抗腫瘍剤による好中球減少に対する顆粒球コロニー刺激因子製剤およびマクロファージ刺激因子製剤が現在我々が臨床で使える薬剤となっています。白血球減少時の有効な支持療法として癌化学療法施行後の感染症の危険が少なくなり、外来での化学療法も容易になっています。血小板増殖因子のトロンボポイエチンの臨床応用も待たれるところです。白血病の治療薬では急性前骨髄性白血病に対するビタミンAの誘導体であるAll trans retinoic acid (ATRA, ベサノイド) が挙げられます。この物質は白血病細胞を正常細胞に分化誘導することが特徴です。癌細胞を正常細胞に分化誘導することは癌治療の夢の一つでしたが、急性前骨髄性白血病に対するATRA治療で現実のものとなりました。急性前骨髄性白血病は高率にDICを合併し、早期死亡が多かったのですが、ATRAの出現で寛解導入率が90%近い成績になりました。慢性骨髄性白血病に対するインターフェ

ロン療法も骨髄移植以外では期待できなかった遺伝子異常の消失効果が少ない割合ですが報告されています。

西南日本に多い成人T細胞白血病はHTLV-1感染者のみに発症する疾患です。感染経路は母乳を介した母子感染、夫婦間そして輸血が重要なものとされています。輸血からのHTLV-1感染は日赤の努力でほぼゼロになったと考えても良いかと思えます（輸血用血液製剤のウイルス検査は1986年からHIVとHTLV-1, 1989年からHBc抗体, HCV抗体が実施されている）。既にご存じの事と思いますが赤十字血液センターが献血者のうち希望者には抗HTLV-1抗体の有無について結果の連絡を開始しています。10年前の学会でHTLV-1母子感染の予防として人工栄養を推進することが提案され、母乳からの感染予防対策も実施され感染は1/100程度に低下した

と伝えられています。疫学者の計算では21世紀の中頃までにはATLはなくなるということです。

臨床の場では一足飛びの進歩を得るのは難しいことですが、細胞起源の同定による診断技術の向上やリコンビナント製剤、造血性サイトカイン、癌の分化誘導療法など治療面でも進歩がみられました。今後、リコンビナント製剤の種類は増え、サイトカインも他の臓器の疾患にも範囲が拡大することが予想されます。骨髄移植は免疫療法としての発展がありそうですし、遺伝子治療も治療法の一つとして選択される事になると思われます。未だ我々の知らない方法論が確立されていく事も期待されます。以上、最近10年間の血液臨床について総ては網羅出来ませんでしたが、その中の幾つかについて紹介いたしました。



特 集

内科学 — 最近の進歩

神 経 疾 患

山村内科 山村善教

はじめに

かつて神経内科で診療する疾患は「わかりにくい」、「治癒しにくい」、「治療法のない」疾患が多く、医師としては非常に理解し難く、面白みに乏しく、出来れば関わりたくない、患者にとってはその診断をつけられたくない疾患ばかりであった。しかしながら、最近10年間の神経内科関連の学会においては次々に新しい知見が発表されており、2000年から50年と経過しない間にさらに目覚しく研究は進み、場合によっては他臓器の疾患の治療法、もしくは予防法より一步も二歩も先に確定されているのではと予想される。

本稿では神経内科領域における最近10年間の診断法、治療法の新しい知見について概略を示したい。

I. 診断法の進歩

まず、磁気共鳴断層撮影像 (MRI) と MRA (angiography) の普及を始めとする各種画像診断法 (脳血流の超音波計測, helical CT 像, SPECT, PET 測定等) があり、遺伝子診断、免疫学的診断、電気生理学的診断などにおいてもそれぞれ成果が得られ、診療へ応用されつつある。

1. MRI・MRA

MRI については従来の X 線 CT に比し、直径 2～3 mm の微細な病変を種々の撮像法、gadolinium 造影を行うことにより描出可能で

非侵襲的に診断が可能となった。殊に脊髄における多発性硬化症のプラークの確認、脊髄動静脈奇形の描出、脊髄空洞症の空洞の確認、腫瘍、椎間板等による脊髄の圧迫の状態などが容易に描出できるようになり、診断に非常に有益な情報が得られるようになった。また、MRA とは、MR により血管を描出する撮影法であり脳動脈瘤の検出に有用であり脳ドックでは必ず行われる。但し、脳ドックの運用については種々の議論もある。

2. helical CT

従来の X 線 CT の性能を向上させた第 3～4 世代の CT で、より高速なスキャンが可能で、三次元画像が得られ他の臓器でも多用されるようになってきているが、やはり、脳動脈瘤の検出などに有用である。従来の X 線 CT の価値としては脳血管障害において出血か梗塞かの鑑別が MRI に比しより簡便に、短時間に可能な点にあると思われる。

3. 脳血流測定**i. 超音波**

定量的血流量測定装置 (QFM-2000XA, 日本光電製) では、血流量の絶対値計測が可能であり頸動脈血流量計測が行われ、頸・脳動脈系の、狭窄病変の診断のみならず、薬物やリハビリテーションによる脳循環改善や、術前、術後の評価に利用されている。また、経頭蓋超音波ドプラー法 (TCD: Transcranial Doppler), 経頭蓋実時間カラードプラー断層

法 (TC - CFI : Transcranial Colour flow imaging) などにて脳血流速度測定, 動静脈奇形, 脳動脈瘤, 脳腫瘍の診断に利用されている。また, TC - CFI の最大の欠点は描出率であり, 高齢者では血流シグナル検出不可能例が増加してくるが近年ドプラー信号強度を表示するパワードプラー法の開発により検出率が改善されてきている。さらに装置の感度を補なう為に超音波造影剤の開発が進んでいる。

ii. 放射性トレーサー

最近では SPECT (single photon emission computed tomography) が比較的簡便に行なえる為, 治療計画, 治療効果判定, 経過観察に利用されている。トレーサーは, ^{133}Xe ガス, $^{123}\text{I} - \text{IMP}$, $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{HMPAO}$, $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{ECD}$ の4種類があるが (表1), 一長一短があり, 施設により, 目的により選択している。二酸化炭素負荷, acetazolamide 負荷など行なって循環予備能の評価を行なう。PET (positron emission tomography) は, SPECT に比較し感度, 分解能, 定量性ともに優れているが装置が高価であり, 宮崎県では検査は不可能である。

MRI, CT を利用した脳血流測定等も研究されつつあり, 今後さらに精度の高い, 臨床に有用なデータが得られるようになると期待される。

4. 遺伝子診断

1991年に球脊髄性筋萎縮症と脆弱X症候群, 1992年に筋緊張性ジストロフィー症, 1993年にはハンチントン舞踏病, 脊髄小脳変性症1型の原因遺伝子が同定された。その後も次々に表2に示すような疾患において原因遺伝子が同定されている。これらはいずれも, 通常でも存在する3塩基配列の異常伸長であることが判明し, Triplet Repeat 病と呼称されるようになった。しかも, これらの疾患の特徴として世代を経るに従い発症年齢が早くなり症状の増悪化が見られる表現促進現象 (anticipation) は Triplet repeat が不安定であり, 世代を経るに従い repeat 数が増大することによることも判明してきた。また, MRI による画像解析により, Machado - Joseph 病, 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症では小脳, 脳幹の萎縮の程度は CAG リピートの大きさが大きいほど, 高齢になるほど強くなることも指摘

表1 脳血流 SPECT トレーサーの特徴

	^{133}Xe	$^{123}\text{I} - \text{IMF}$	$^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{HMPAO}$	$^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{ECD}$
空間分解能	低	中	高	高
撮影時間	短	長	中	中
負荷所要時間	3~5分	10~20分	1~2分	1~2分
定量性	高	中	やや低	やや低
直線性	高	高	低	低
定量法	^{133}Xe クリアランス法	持続動脈採血法 ARG 法 FU 法	Patlak plot 法	Patlak plot 法

表2 3塩基反復配列の増大による疾患(トリプレットリピート病)

	遺伝子	遺伝子座位	遺伝形式*	重症型を伝える親	リピートの位置	リピート数		コードする蛋白
						健康人	患者	
脆弱X症候群	FRAXA	Xq27.3	XR	親	5'-UTR**	6-52	230-1000	FMRP(RNA結合蛋白)
脆弱XE症候群	FRAXE	Xq28	XR	?	5'-UTR**	7-35	230-750	FMR2タンパク(核タンパク)
筋強直性ジストロフィー	DMPK	19q13.3	AD	母親	3'-UTR**	5-37	50-1000	myotonic kinaSe
球脊髄性筋萎縮症	AR	Xq11-12	XR	父親?	翻訳領域	12-34	40-62	アンドロゲン受容体
ハンチントン病	IT15	4p16.3	AD	父親	翻訳領域	11-36	42-100	ポリグルタミンを含む蛋白(huntingtin)生理機能不明
脊髄小脳変性症1型(SCA1)	SCA1	6p22-23	AD	父親	翻訳領域	19-36	43-81	ポリグルタミンを含む蛋白(ataxin 1)生理機能不明
脊髄小脳変性症2型(SCA2)	SCA2	12q24.1	AD	父親	翻訳領域	15-24	35-59	ポリグルタミンを含む蛋白(ataxin 2)生理機能不明
Machado - Joseph 病	MJD1	14q32.1	AD	父親	翻訳領域	14-37	67-84	ポリグルタミンを含む蛋白生理機能不明
齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(CTG-B37)	DRPLA	120p13.31	AD	父親	翻訳領域	8-35	49-79	ポリグルタミンを含む蛋白生理機能不明
脊髄小脳変性症6型(SCA6)	SCA6	19 p 13.1 - 13.2	AD	-?	翻訳領域	5-20	21-25	1a 電位依存性カルシウムチャネル(CACNL1A4)
Friedreich 失調症	X25	9q13	AR	母親	イントロン	7-22	200-900	frataxin, 生理機能不明

*XR: 伴性劣性, AD: 常染色体性優性, AR: 常染色体性劣性, **UTR: 非翻訳領域

ハンチントン病, 球脊髄性筋萎縮症,
Machado-Joseph 病, 脊髄小脳変性症1型(SCA1),
SCA2, SCA6, SCA7, 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症

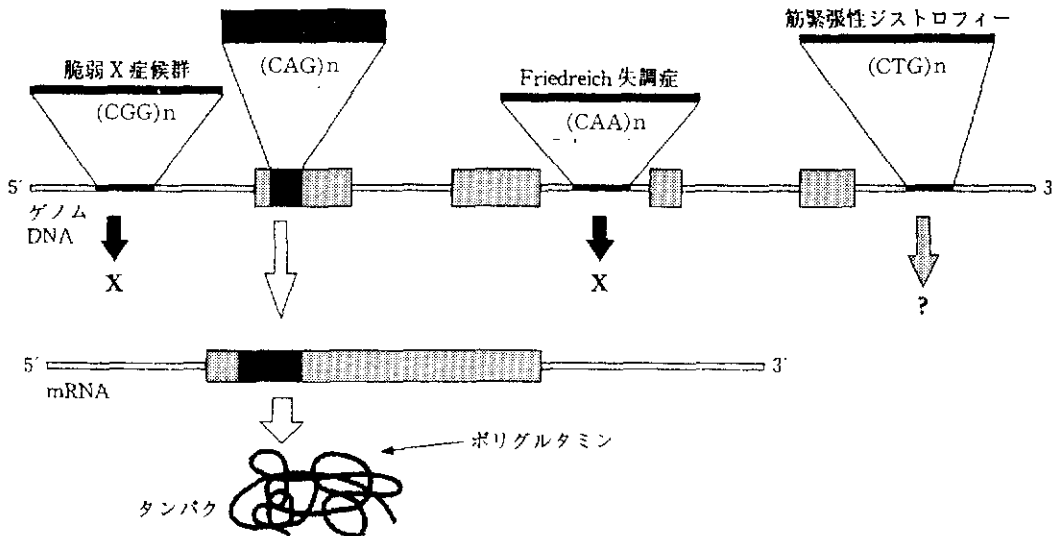


図1 現在までに明らかにされているトリプレットリピート病

表3 遺伝子診断法の選択

1. DNA 診断の特徴

- a. mRNA やタンパク質が発現していない組織でも診断が可能
(リンパ球からDNA抽出可能なので, 侵襲的検査が不要)
- b. 家族の診断(調査)も容易にできる
- c. イントロンやプロモーター領域の変異も検索が可能
- d. 疾患遺伝子がクローニングされていなくとも診断が可能
(連鎖解析, サザンプロット)
- e. 古い検体でも診断が可能(ホルマリン標本, 臍帯など)
- f. 出生前・着床前診断が可能

2. mRNA 診断の特徴

- a. mRNA はゲノムDNAにくらべてサイズが小さいので検索しやすい
- b. mRNA のコピー数はゲノム(1コピー)より多いので検索しやすい
- c. 発現していない組織では診断ができない
- d. イントロンやプロモーター領域の変異も検索ができない
- e. 古い(保存状態の悪い)検体では(mRNAは不安定なので)診断ができない

されている。図1に現在までに明らかにされている Triplet Repeat 病の原因 Triplet の内容と存在部位を模式的に示す。なお, 疾患により異なるが, おおよそ35~40repeat 以上伸長すると発症することが多いと言われている。

これらの遺伝性神経変性疾患の他にも筋疾患や遺伝性ニューロパチーなどでも次々に遺

伝子異常が明らかにされてきており, 従来, 症候論的になされてきた神経筋疾患の診断プロセスは大きく変わってきている。遺伝子診断法の選択は表3に示すようにゲノムDNA診断と mRNA 診断とがありそれぞれ一長一短ある。遺伝子診断の手順は図2に示す。また, 遺伝子診断はまだ完璧なものではなく表4に

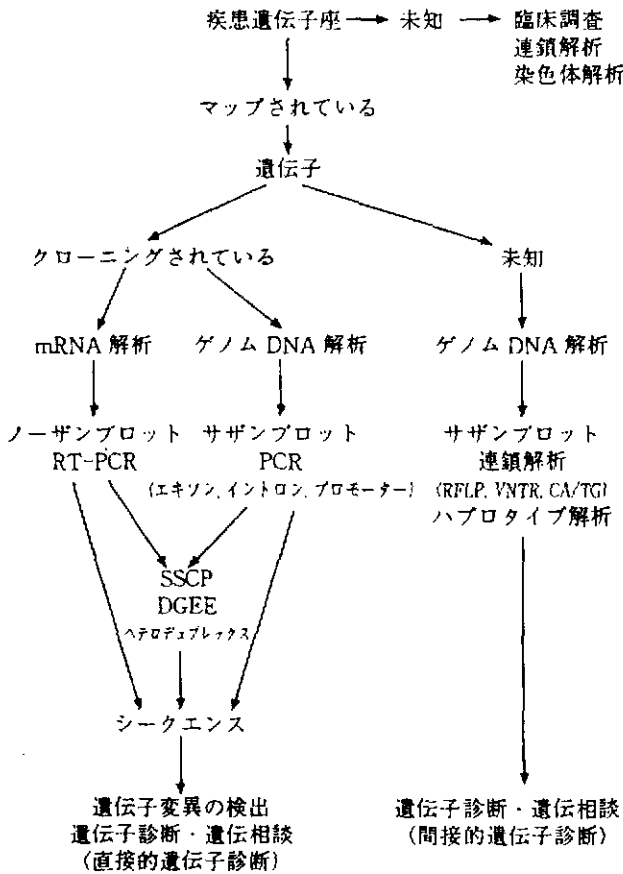


図2 遺伝子解析と遺伝子診断の手順

表4 遺伝子診断の誤りの原因

1. 検体の取り違えや汚染, 保存状態等
2. 検査技術の未熟さ等による失敗
 - a. DNA 精製技術 (機械的損傷, 精製不良)
 - b. 制限酵素の不適性使用 (不完全消化, 非特異的消化)
 - c. プローブの不適性使用
 - d. PCR 技術, SSC 技術等
 - e. シークエンス技術と評価の誤り
3. 正常対照が不備で DNA 多型を変異と誤認
4. 親子鑑別の未施行 (突然変異の場合)
5. 臨床診断の誤り (連鎖解析の結果に影響)
6. 遺伝子の全領域が検索されていない場合

示すような種々の原因により誤診を導くものであり, 親子鑑別はもちろんのこと, ハプロタイプ解析には家族全員の協力が必要であり, 出来る限り多くの肉親, 親族の DNA が得られることが望ましい。また, 遺伝子診断に伴う種々な問題点があることも忘れてはならない (表5)。遺伝相談を担当する診療科の整備, 遺伝カウンセラー制度の確立, 医学部における臨床遺伝学教室の設置などが早急に望まれる。

5. 免疫学的診断

何らかの感染と免疫異常との関連は神経疾患において遺伝子診断学と並んで活発に研究されている領域である。HTLV-1 関連ミエロパチー (HAM) は疾患概念として確立し, 発症機序について免疫学的側面の研究が精力的になされ, 治療法についても模索されている。吉良らはアトピー性皮膚炎患者に共通して四肢のジンジン感を主徴とする頸髄炎の発生を認めアトピー性脊髄炎という新しい疾患概念を提唱している。この疾患では高 IgE 血症, ダニ抗原特異的 IgE の陽性率が高い, かつ IFN γ / IL-4 が有意に低い (ヘルパー T 細胞が IL-4 を産生する) Th 2 型の疾患という。これに対しアジア人種に多い視神経脊髄型の多発性硬化症や HAM では血清全 IgE 値, アレルゲン特異的 IgE 陽性率は低く, IFN γ / IL-4 は有意に高い Th 1 優位という。

表5 発症前・出生前遺伝子診断の問題点

1. 十分な説明とそれに対する同意（インフォームドコンセント）が得られているか？
2. 治療法が無い場合に、診断しても患者のメリットとなるのか？
3. 遺伝相談とアフターケアの体勢が整っているか？
4. 家族内差別を受けないか？
5. 保険加入や就職の際に不利益を受けないか？
6. 遺伝子診断検査施設の信頼度はどうか？
 - a. DNA多型を識別できるか？
 - b. 疑陽性・疑陰性を識別できるか？
 （絨毛採取による遺伝子診断などは、妊娠9週より早期診断を可能にしたが、脱落膜など母体由来の組織の混入を完全には除去できない）
 - c. 遺伝子変異をシステマティックにスクリーニングできるか？
 - d. プライバシーは守られているか？
7. 着床前診断（体外受精卵の初期胚での診断）のコンセンサスは得られているか？

また、免疫の関与する疾患としてもギラン・バレー症候群は有名であるが最近では *Campylobacter jejuni* の先行感染との関連が一部の例に証明され、抗 GM 1 抗体の存在が運動神経の機能の障害に関与することが考えられている。ウイルス感染の証明には PCR 法、ELISA 法などが開発され、より迅速な診断が可能となり診断、治療に寄与している。

6. 電気生理学的診断法

間接的に病態を明らかにする手法であり、最近では脳活動に伴って発生する微弱な磁場を計測する方法（脳磁場計測）が臨床応用されつつある。また、磁気刺激法による誘発電位測定が臨床応用が試みられている。

II. 治療法の進歩

治療法についてもパーキンソン病、免疫の関連する疾患、脳血管障害、ジストニー、アルツハイマー病などに種々の手段が加わってきている。

1. パーキンソン病

図3に示すようにパーキンソン病治療薬の作用部位が考えられ、相次いで新薬が発売されてきている。基本的には当初行なわれた L-DOPA 大量療法は副作用などに反省され、いずれの薬剤も低容量から開始し、緩徐に増量を試み、それなりの改善が見られた時点で維持量とし、経過により薬剤の変更もしくは併用を行なうことがポイントである。薬物療法でのコントロールが困難な例には外科的治療を検討することになる。

2. 免疫関連疾患

多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、Lewis-Sumner 症候群（多巣性運動ニューロパチー）、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy）、重症筋無力症などにおいては血漿交換療法が著効を示すことがあるとされ、また、ステロイドホルモンのパルス療法が効果を期待される。昨年は lewis-Sumner 症候群と CIDP に大量ガンマグロブリン療法の適応が認められた。また HAM にはインターフェロンの投与が認められる予定である。

3. 脳血管障害

図4に日本医科大学の診断、治療体系を示す。SPECT 検査が可能な施設でのモデルである。rt-PA (recombinant tissue Plasminogen Activator) は、有効性は証明され欧米では使用されているが、特許の関係でわが国では認可されていない。アルガトロバンは選択的抗トロンビン薬であり発症48時間以内のアテローム血栓性梗塞に適応がある。な

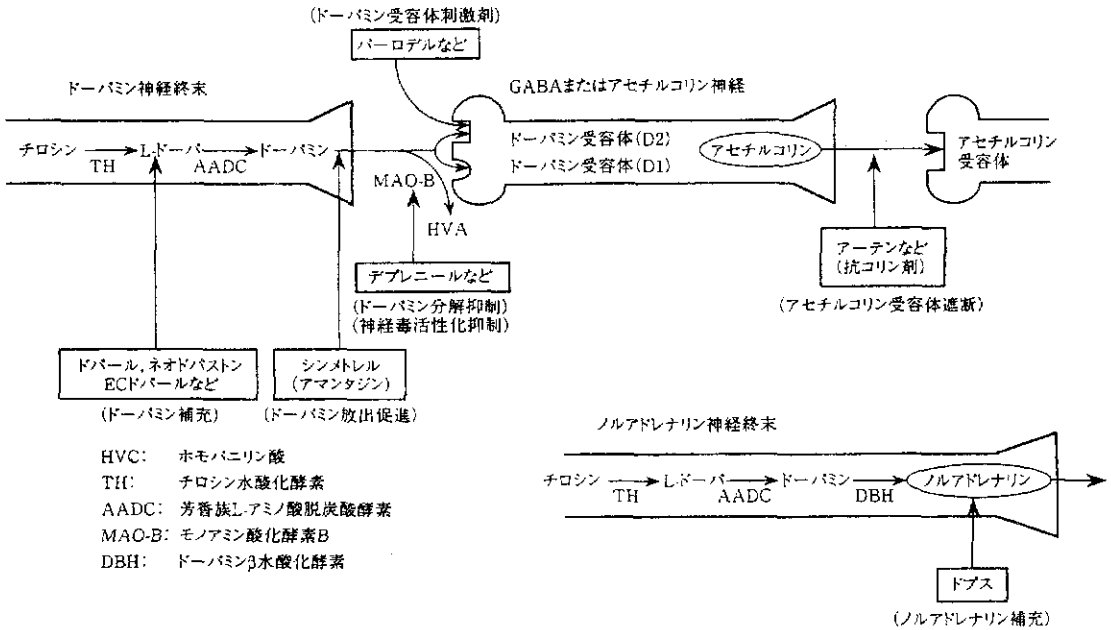
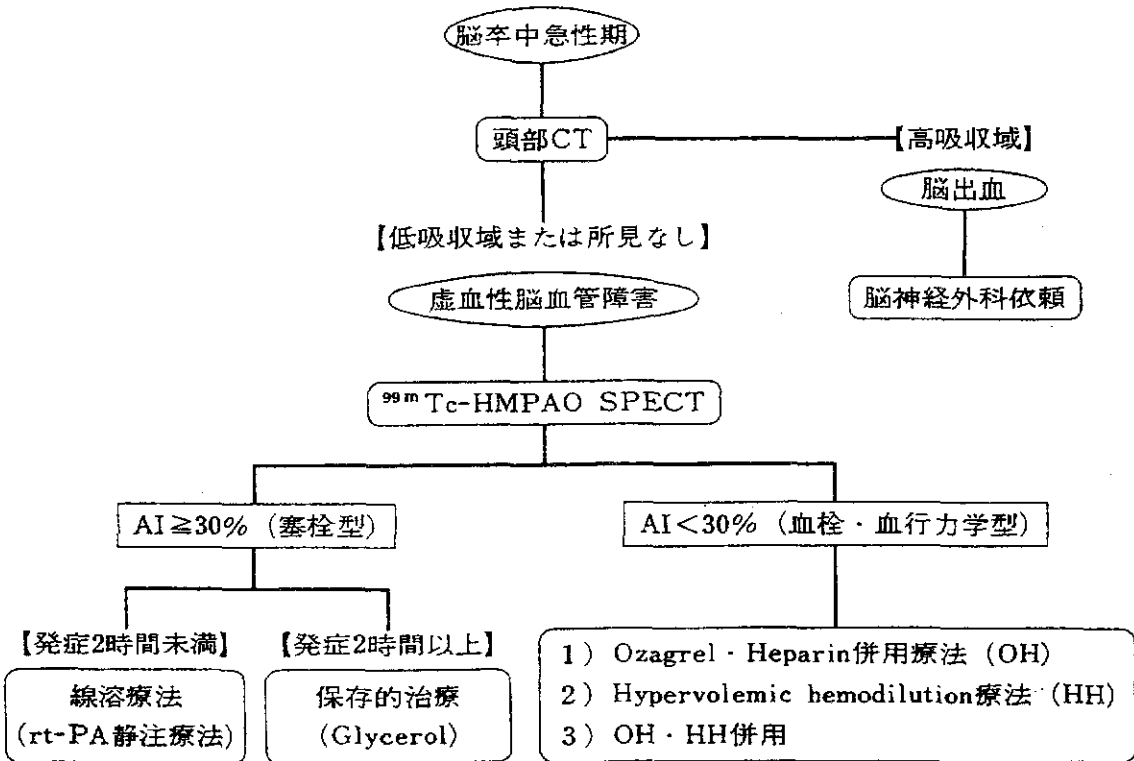


図3 主なパーキンソン病治療薬の作用部位 (仮説)



AI (asymmetric index) : 虚血中心部の健常側に対する血流現象の程度

図4 脳卒中急性期の診断・治療体系

お、脳動脈瘤については血管内外科的治療が行なわれるようになった。

4. ジストニー

表6に示す疾患群がボツリヌス毒素を精製し治療用に利用されるようになった。効果は平均3～4ヵ月持続するという。毒素の神経終末への作用は永久的だが、近傍のRanvier絞輪・終末軸索または神経終板の軸索分枝からの sprouting により麻痺が回復するという。大量の毒素の反復使用により抗毒素抗体を生じ無効となることがあり、この場合は抗原性の異なる他の型の毒素(F型など)を用いると効果が期待できるという。眼瞼けいれんや片側顔面けいれんで

はA型ボツリヌス毒素は9割以上の患者に改善が見られるという。但し、保険適応の疾患は眼瞼けいれんのみである。なお、キシロカインとアルコールの局注(MAD療法)もボツリヌス毒素と同様な効果が斜頸や書痙で見られるという。

5. アルツハイマー病

昨年、塩酸ドネペジルが保険適応となった。軽症から中等症の症例には有効という。

6. 片頭痛

昨年、カルシウム拮抗薬の塩酸ロメリジンが発作の予防薬として保険適応となった。頻回の頭痛発作に悩む症例に効果があるという。

おわりに

神経内科領域の診断法は、20年前のCTの出現から革命的に進歩してきており、10年前からは遺伝子診断、免疫学的診断の飛躍的進歩をみている。また、治療法も格段の向上を

表6 ボツリヌス治療の疾患

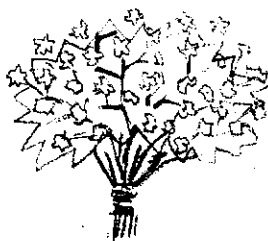
ジストニー
局所性 (focal) ジストニー
眼瞼痙攣
口・下顎ジストニー (oromandibular dystonia)
書痙, その他の職業性痙攣 (occupational cramp)
痙性斜頸
痙性発声障害 (spasmodic dysphonia)
歯ぎしり, jaw closing spasm
その他
分節性 (segmental) ジストニー
Meige 症候群
全身性 (generalized) ジストニー
脳性麻痺など
多巣性 (multifocal) ジストニー
片側性ジストニー (hemidystonia)
facial synkinesis (Bell 麻痺後)
局所性ミオキミー
斜視 (ジストニー, 外傷性など)
痙縮
detrusor - sphincter dyssynergia
その他 (筋収縮性頭痛, 振戦, 美容目的など)

見ており、“治る神経内科疾患”の増加が評価されていると考える。しかしながら筋萎縮性側索硬化症やクロイツフェルト・ヤコブ病(プリオン病)を始めとするまだ治療法のない疾患も多いことも事実である。今後、遺伝子治療(医師のモラルが特に要求されるであろう)の進歩などにより必ずや治療法の光明が見えてくるものと信じている。神経内科医は不幸にも公害病としての水俣病や砒素中毒や薬害によるSMON病,クロマイ中毒,HIV脳症(AIDS)の診療に望むと望まざるとに拘わらず携わってきている。また、この数年の内に、他に治療法がないこともあり大量に処方されてきた脳循環代謝改善剤が次々に姿を消していったことは日本の医薬行政の問題点を浮き彫りにしていると考えている。早急に適応承認が望まれる治療薬や適応の拡大が望まれるボツリヌス療法などは行政に期待せざるを得ないのが現状である。種々の矛盾をはらみつ

つ新たなミレニアムを迎えた日本の医療の今後に期待しつつ稿を終える。

〈参考文献〉

1. 端 和夫：脳ドックの現状 神経内科47：549,1997
2. 山口研一郎：脳ドックは安全か—予防的手術の現状。小学館，東京，1999
3. 和田高士：脳血流—超音波計測。総合臨床46：45,1997
4. 奥 直彦，松本昌泰，堀 正二：脳血流測定—超音波，MR1，RI—。総合臨床47：268,1998
5. 辻 省次：Triplet Repeat 病の臨床的特徴と分子病態解析，並びに診断法の進歩。日本臨床57：778,1999
6. 荒畑喜一：筋疾患の遺伝子解析と遺伝子診断—現況と課題—。日本臨床55：3091,1997
7. 吉良潤一：DPBI0501関連視神経脊髄炎とアトピー性脊髄炎：新しい疾患概念の提唱。臨床神経39：19,1999
8. 久野貞子：パーキンソン病の診断と治療。臨床神経39：105,1999
9. 梶 龍児：Lewis-Sumner 症候群の診断と治療。臨床神経39：107,1999
10. 久堀 保：CIDP の免疫グロブリン療法。神経内科50：255,1999
11. 嚇 彰郎，上田雅之：脳卒中急性期。総合臨床46：85,1997
12. 福内靖男：脳血管障害急性期の病態と治療—最近の進歩—。臨床神経38：1001,1998
13. 山口武典：脳梗塞の治療の現況と展望—急性期を中心に—。日本内科学会雑誌88：1852,1999
14. 木村 淳：治る神経内科—機能的臨床神経学の展望—。臨床神経38：969,1998



特 集

内科学 — 最近の進歩

感 染 症

医療法人社団誠友会 南部病院 荒木 康彦

この分野では毎年のように新しい問題が出現し、人類と感染性微生物との関係は複雑化の一途を辿っている。ここでは主だった感染症の幾つかをとりあげ現状を考えてみたい。

1. 結核

かつて我が国の死亡原因のトップを占め、国民病と言われた結核は、生活水準の向上と医学の進歩により年々発生数の減少をみていたが、平成9年、発生数が前年を43年ぶりに上回った。増加数は240名余りであったが、これをうけ平成11年7月、厚生大臣より結核非常事態宣言が出されたことは記憶に新しい。しかし、同年10月に発表された平成10年の新登録患者数は、平成9年よりさらに1300名も増加し、総計4万4000人を越えて、平成6年の水準まで逆戻りしている。(結核研究所 <http://www.jata.or.jp/>)

ただし平成8年まで減少傾向が続いていたとはいえ、減少速度は鈍っていた。年率11%で一直線に減少していたのは昭和55年までで、それ以後減少率は3%に減速した。そして平成6年より殆ど停滞の時期を経て、平成9年から増加に転じたのであり、けして突然に増えたのではない。また、発生率が最低だった平成8年でも、先進国の水準からは程遠かった。人口10万人あたりの罹患率では、欧州諸国が10前後、米国や北欧は一桁であるのに対し、我が国はその3倍以上の34程度であるこ

とを思えば、現行の結核対策は不十分だったと看做さざるを得ない。

最近の傾向として、菌塗沫陽性者が増加しており、これに伴う寄宿舎や老人ホーム等での集団感染が指摘されている。発端者のガフキー号数と有症状月数の積が10を超える場合、集団感染率は高くなるとされるので、当然のことながら早期診断が重要である。しかしながら結核を疑わず漫然と投薬を続けた結果、診断まで数か月を要する症例が少なくないと言われる。咳が二週間以上続く場合、胸部レントゲンや喀痰検査の積極的な実施が望まれる。症例によっては気管支鏡検査も必要である。

かつて1970年代の米国で、今の我が国のような結核の増加がみられた。検診と治療に力を入れた結果、現在は元の水準に復したが、監視検温ならぬ監視服薬まで実施するほどの徹底した対策が行われた。これに要した費用はニューヨーク州だけで数十万ドルにのぼったという。

2. インフルエンザ

平成11年の1月から3月にかけて国内で千人以上がインフルエンザで亡くなった。新種の感染症ではないが、我々のごく身近にある重要な感染症である。全国で百万人以上が感染する大流行は最近では平成元年と7年に起きた。ただし大流行のはざまでも、30~70万人

の発生があるため、毎年注意が必要である。

インフルエンザウイルスはA, B, Cの三種に分類されるが、大流行を起こすのはA型だけである。A型はさらにウイルス粒子表面のヘモアグルチニン(H)とノイラミニダーゼ(N)の抗原性の差により細分類する。ヒトに感染し流行するのはH1N1, H2N2, H3N2の三つである。ここ3年の流行は主としてA香港型(H3N2)による。しかし好発年齢、症状の強弱、合併症の様式は毎年同じではない。このウイルスはマイナーな変異を起こし易いとされるので、その影響かもしれないが、病態が変化する機序は未だ明確にされていない。なお、平成11年11月22日現在、今年の6月以降のH3N2の検出状況は、8月に福島県で1例、10月に愛知県で2例、11月に大阪府と愛知県で1例ずつの合計5例である。最新のインフルエンザウイルス検出状況や患者発生状況は感染症情報センターのホームページで閲覧できる。(感染症情報センター <http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>)

他の感染症と同様、予防が最も重要であることは言うまでもない。うがい、手洗い、マスクの着用、雑踏を避けるなど一般的な回避手段の励行の他、疫学的に有効性が証明された予防手段としてワクチンが推奨される。ウイルス型が異なれば全く効果は期待できないし、型が合ったとしても100%感染阻止できるわけでもない。しかし感染率や重症化率の低下は期待できる。WHOは高齢者、幼小児、妊産婦、基礎疾患を有する者など、所謂 High Risk Group に対し、積極的なワクチン接種を勧告している。

1980年代の前半まで、我が国では二千万人以上がワクチン摂取を受けており、それに見

合う生産能力を有していた。しかし義務接種から勧奨接種に変更されたことなどから、接種者は数十万人まで激減し、それに合わせ生産体制も縮小を余儀無くされた。インフルエンザワクチンの接種数は、欧米では年々増加の一途をたどっており、高齢者の接種率は米国で55%、フランスでは70%にも達している。先進国の中で、時代に逆行し接種率が減少したのは我が国だけである。

(<http://www.ijnet.or.jp/SYPIS/vac01.gif>)

その後ワクチンの効果が見直され、需要が増加したことをうけ、平成11年～12年の冬用には国の指示で前年の三倍量が生産された。とはいえ総計で350万本にすぎず、仮に高齢者と小児に限ったとしても、絶対的に数が足りない。実際、全国各地でワクチン不足を訴える声があがっている。しかし、現行のワクチン生産は無菌条件で得られた受精鶏卵を用い、一本のワクチンにおよそ一個の鶏卵を必要とするため生産量には限度がある。

遺伝子組み替えインフルエンザワクチンは、平成10年香港で発生したトリ型インフルエンザ(H5N1)のヒトへの感染を契機に研究が進行中で、米国では動物実験の段階に達している。また本邦でも同様の基礎実験の成功が報じられており、臨床応用が期待される。また米国では鼻腔に投与するスプレー式ワクチンの開発が進んでいる。実用化されれば注射の必要がなくなり、ワクチン投与がより容易となるであろう。なお、現行では2～4週間隔で2回の接種が推奨されているが、欧米のように1回でよいとする意見もあり、今後の検討が待たれる。

平成10年よりアマンタジンの適応症にA型

インフルエンザが追加された。ウイルス粒子の標的細胞への取込み過程に作用するとされる。発症後48時間以内に投与を開始することが必要で、症状軽減に効果がある。ワクチンが入手できない場合や、ワクチン接種が禁忌の場合、流行期に限り予防的投与も認められる。この場合、精神・神経系・自律神経系、消化器系等の副作用に留意する必要がある。またA型のみならずB型にも効果があるノイラミナーゼ阻害剤ザナミビルも早ければ平成11年中に承認される見通しという。

3. 腸管出血性大腸菌

平成8年7月、大阪府堺市で腸管出血性大腸菌 O157による集団感染が発生し注目を集めた。感染源は小学校給食と思われ、患者数は八千人とも一万以上とも言われる。このうち3名は溶血性尿毒症症候群 (HUS) を合併し亡くなった。規模としては史上最大の集団食中毒事件であった。

大腸菌O157による集団食中毒の報告は1982年の米国が最初である。同一メーカーのハンバーガーが感染源であった。その後、カナダや欧州諸国からも多数の報告がある。我が国では1990年に発生した埼玉県の幼稚園の井戸水汚染による例が初めてであり、319人が感染し2人の死者がでた。厚生省は平成9年以降、腸管出血性大腸菌感染症の調査を続けているが、平成9年と10年は全国で1500名前後の患者が夏場を中心に発生している。宮崎県においても平成11年1月から11月までに75名のO157感染者が報告されている。つまり衛生環境が改善した現代社会においてもなお、食中毒の脅威は少しも減っていない。

腸管出血と HUS は、この菌が産生するペロ

毒素による。ペロ毒素産生大腸菌には O157の他、O26, O111など数十種類がある。健常成人の場合軽度の下痢で済むことが多いが、水様下痢と腹痛に続き新鮮血を頻回に排出する出血性腸炎に移行することがある。HUS は発症一週頃から患者の1割ほどに起きる。血尿、蛋白尿、尿量減少、血小板減少、溶血性貧血、意識障害などの症状を呈し、HUS の3%は死に至る。発熱、腹痛、出血、白血球増加など初期症状が強いほど予後の悪いことが知られている。

この菌はウシ、ヒツジなどの大腸内に生息しており、腸内容物で汚染された肉や野菜を経口摂取することにより感染する。また患者が発生すれば排泄物からも感染が広がる。診断には便培養の他、便から直接 O157抗原やペロ毒素抗原を検出する、あるいは血清学的に O157菌体のリポポリサッカライドに対する IgM 抗体を検出する方法も開発されている。

4. HIV

これまでの所我が国では、性行為感染症としてのエイズの爆発的な増加は見られていない。しかしながら、2~3か月毎に出されるエイズ動向委員会の結果報告によれば、確実に増加を続けている。

この稿を書いている現在、最新の資料は平成11年9月28日発表のものだが、6月から8月までの3か月間に報告されたエイズ患者は49名、HIV感染者は86名であった。1か月当たり平均45名の患者・感染者が報告されている。(厚生省 <http://www.mhw.go.jp/>)

この平成11年6月~8月の報告を少し詳しくみると、感染理由のうち最多を占めるのは異性間の性的接触で、患者と感染者を合わせ

た135名中、61名がこれに該当した。日本人男性のみの患者と感染者を合わせた年齢階層別分布では、20代15名、30代30名、40代30名、50歳以上22名であり、中高年層に多い傾向があった。また国内で感染した患者・感染者84名のうち、72名が日本人男性であった。つまりこの夏報告された日本人のHIV感染は、中高年男性の国内での女性との性的接触によるものが主流であった。また女性の患者・感染者は男性ほど多くはないものの、10代、20代の若年層に増加が目立つ。そして今年上半期に報告された患者・感染者数は過去最高を記録した。一時に比べマスコミの扱いは小さくなったが、実際には最悪の記録を更新し続けている。

献血者のHIV抗体陽性率が年々上昇している事実も見逃せない。献血血液のHIV抗体検査は12年前の昭和62年から始まった。献血10万件あたりの陽性率は平成元年まで0.1代であった。それが平成2年と3年は0.3代、平成4年と5年は0.4代と少しずつ増加し、平成6年に0.5を越え、平成7年より0.7、平成9年以降0.9を突破した。10万人あたり約1名にすぎないが、昭和63年と比べれば8倍に増加していることは間違いない。

県内では血液製剤以外の感染者が、まだ殆ど報告されていない。しかし、これらの状況から考えると、いつなるとき我々の外来に、瘦せてリンパ節が腫れ、口の中はカンジダだらけの重症肺炎が来院しても不思議はない。あるいは無症状の感染者を既に診察しているかもしれない。的確に対処できるよう常に心構えが必要と思われる。

5. 最後に

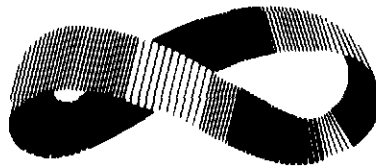
この頃では最近話題になった感染症のうち4疾患をとりあげ現状を述べた。いずれも深刻な問題をかかえており、今後全国規模のより積極的な対策が望まれる。またここに取り上げた他にも新興・再興感染症は数多く存在する。振り返ると我々人類が地球上から駆逐に成功した感染症は痘瘡以外に特記できるものがない。これからも病原微生物は新種の出現、あるいは耐性の獲得により、これまでと同等かそれ以上に猛威を奮う可能性がある。また航空交通の発達による大量輸送の時代をむかえ、遠い外国の感染症が短時日のうちに飛来する危険性が高まっている。我々と感染症との戦いはまだ当分終わりそうにない。

平成11年4月1日より「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」所謂感染症新法が施行され、法定伝染病などの述語は既に過去のものとなった。過去の法律では発生後の集団防疫措置に力点がおかれていたが、新法では個々人の段階で、普段から感染症の発生と拡大を予防することにより、社会全体の感染症予防を行うことを目的としている。伝染病予防法は法定伝染病11疾患、指定伝染病3疾患を対象としていたのに対し、新法のカバーする範囲はまだ国内で発生のないものを含む72疾患まで拡大された。事前対応型行政機構の構築や感染者の人権へ配慮した規定なども盛り込まれ、時代の要請に合わせた改正ではあるが、その一方、最近の感染症に対し過去の法令では最早対処しきれなくなった現状を反映したものとも言える。我々と感染症との関係は、過去のどの時代より厳しいものとなっている。

「感染症は人類の生命を奪う最も大きい原因で、少なくとも年間1700万人が感染症で死亡している。感染症のほとんどは予防が可能であるが、一方において感染症との戦いは世界的には危機的な状態にある。もはや世界のどの国も感染症に対し安全とはいえない。多くの新しい感染症が、しかもなかには不治の感染症が世界中にひろがりつつある。」—世界保健機関, 1996。

〈文献〉

- 1) 日本医師会感染症危機管理対策室, 厚生省保健医療局結核感染症課監修: 日本医師会雑誌臨時増刊, 感染症の診断・治療ガイドライン, 日本医師会, 東京, 1999.
- 2) 社団法人日本内科学会: 感染症'99「感染症新法」下における感染症への対応, 日本内科学会雑誌88: 2101-2226, 1999.
- 3) 社団法人日本内科学会: 感染症'98, 日本内科学会雑誌87: 2175-2299, 1998.
- 4) 堀江正知 他: 成人における不活化インフルエンザワクチン1回接種法の有効性について, 感染症学雑誌72, 482-486, 1998.



抗生物質製剤

指定医薬品 要指示医薬品

ミノマイシン®

カプセル 50 mg・100 mg 錠 50 mg・100 mg 顆粒

MINOMYCIN®

日抗基 塩酸ミノサイクリン カプセル・錠・顆粒 薬価基準収載

※効能・効果、用法・用量、使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造 日本ワイスレダリー株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目10番3号

(資料請求先・学術部)

販売 武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1998.12

特 集

内科学 — 最近の進歩

腎 臓 病 学

宮崎医科大学第一内科* 山本内科クリニック**

久永 修一*, 山本 良高**

はじめに

医学における1990年代の特徴として、分子生物学の進歩と大規模臨床研究を基礎とした Evidence Based Medicine (EBM) の発展があげられる。腎臓病学においてもこれまで明らかにされていなかった各種トランスポーターの発見や遺伝子異常が多数報告され、またいくつもの臨床試験が行われ、治療方針の決定に反映されるようになってきた。その詳細は専門書を参考にしていただくとして、今回腎臓病学の10年間の進歩を振り返るにあたって主に内科臨床に関係する事象に絞らせていただいた。

1. 糸球体疾患

糸球体疾患について多くの報告が認められるが、わが国の糸球体疾患の約半数を占めると考えられる IgA 腎症に対して、1995年厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班と腎臓学会の合同委員会によって IgA 腎症診療指針¹⁾がまとめられた。IgA 腎症の予後については、1980年代の初めには予後良好な疾患であると教科書的にも記されていたが、20年の観察で約4割の症例が末期腎不全に陥ることが報告²⁾されており、その原因や治療法について今後の検討が望まれている。IgA 腎症の約半数では上気道炎症状の2、3日後に肉眼的血尿をきたすことが知られており、成因の一つとして hemophilus parainfluenzae の外膜構成

分の関与が報告³⁾された。また、治療としては、吉川ら⁴⁾の小児 IgA 腎症に対するカクテル療法 (prednisolone, azathioprine, heparin - warfarin および dipyridamole) や fish oil を使用した多施設大規模研究の結果⁵⁾が最近報告されており、IgA 腎症の EBM として治療に役立てられるものと考えられる。

急速進行性腎炎症候群(半月体形成性腎炎)をきたす疾患は以前より抗糸球体基底膜抗体による群、免疫複合体沈着の認められる群、免疫複合体沈着の認められない群の3群に分類されていたが、抗好中球細胞質抗体(ANCA)が後者に関与することが発見され、1989年に始めて ANCA 関連腎炎として紹介された⁶⁾。現在では、P (MPO) - ANCA および C (PR3) - ANCA が日常臨床でも測定できるようになり、診断が困難であった数多くの血管炎症候群や ANCA 関連腎炎の早期診断、治療が可能となり予後の改善が期待されている。

ネフローゼ症候群(NS)の治療として、副腎皮質ホルモンは現在でも第一選択薬であるが、副作用のため使用困難な症例や難治例(ステロイド抵抗性)に対しては、治療法の選択に難渋する場合が経験される。しかし1990年代に入り、腎移植の免疫抑制剤として使用されていた ciclosporin が頻回再発の微小変化型 NS や難治性の巣状糸球体硬化症 (FGS) にも有効であることが報告⁷⁾された。NS の治療薬

の一つとして ciclosporin が使用可能となったことは、選択肢の幅が広がり腎臓内科医としては大きな福音であった。しかしながら、ciclosporin 腎症と言われる腎障害や同薬剤中止後の再発が新たな問題⁸⁾となってきている。また新たな治療方法の一つとして、家族性高コレステロール血症に対して使用されてきた LDL 吸着療法がステロイド抵抗性の FGS に有効とされ、多くの症例報告がなされてきている⁹⁾。機序については、まだ明らかでなく、脂質除去による薬剤感受性の改善などが言われているが、今後の発展を見守りたい。

その他の糸球体疾患として、スーパー抗原関連腎炎¹⁰⁾と HCV 関連腎症¹¹⁾が日本から報告され、それぞれメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) 感染と C 型肝炎ウイルス感染により発症する腎症であり、腎炎の発症機序を考える上で大変興味深い。また、わが国から報告された新しい糸球体疾患として lipoprotein glomerulopathy¹²⁾があるが、アポ E 遺伝子異常に基づくりが蛋白代謝異常であることが判明した¹³⁾。

2. 遺伝性腎疾患

遺伝性腎疾患の代表として常染色体優性遺伝性多発性嚢胞腎 (ADPKD) があるが、PKD 1¹⁴⁾と PKD 2¹⁵⁾の二つの責任遺伝子が同定された。第三の遺伝子異常も想定されているが、まだ同定されるに至っていない。PKD1, 2の遺伝子によりそれぞれ polycystin 1 および 2 の蛋白が生成されるが、その機能や嚢胞形成のメカニズムについては、いまだ明かにされていない。

遺伝性腎疾患のもう一つの代表として Alport 症候群があげられる。多くは伴性劣性遺伝で、神経性難聴と進行性の腎機能障害をきたす疾

患であるが、1990年に初めて IV 型コラーゲン遺伝子異常¹⁶⁾が明らかにされ、その後多数の遺伝子変異が報告されている。また最近では、腎生検、皮膚生検組織の抗 $\alpha 5$ (IV) 鎖抗体を用いた免疫組織学的検索により伴性劣性遺伝型 Alport 症候群の診断が可能となって来ている。

先天的に低 K 血症を来す疾患として Bartter 症候群、Gitelman 症候群が知られているが、これらの遺伝子異常も確認され、前者がヘンレ上行脚の Na-K-2Cl 共輸送体 (NKCC2)¹⁷⁾ や K あるいは Cl チャンネル (ROMK, CLCNKB) の異常であり、後者が遠位尿細管のサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体 (TSC) の異常¹⁸⁾であることが判明した。同じ低 K 血症をきたす Bartter 症候群と Gitelman 症候群の鑑別が尿中の Ca 排泄や血中 Mg によりなされるが NKCC2 が furosemide の作用部位であり、TSC が thiazide の作用部位であることを考えると大変わかりやすい。

その他 Ca-sensing receptor の発見¹⁹⁾や 1 α 水酸化酵素遺伝子が確認²⁰⁾され、今後腎臓病学への応用が期待される。

3. 慢性腎不全

1990年代に入り、腎機能障害進行の要因として蛋白尿と血圧が大きくクローズアップされた。まず最初に糖尿病性腎症に対する ACE 阻害薬の有効性が報告²¹⁾され、その後 AIPRI²²⁾などの大規模研究がなされ、糖尿病性腎症以外の疾患でも ACE 阻害薬の有効性が確認された。さらに MDRD²³⁾の結果より、蛋白尿が多い (1 g/日以上) 症例では血圧をより厳しくコントロールすることが腎予後に良好であることが確認され、高血圧のガイドラインである JNCVI²⁴⁾や1999WHO-ISH ガイドライン

²⁵⁾でも腎疾患を合併している高血圧患者では血圧を130/85mmHg(またはより低く125/75mmHg)にコントロールする必要があると提言している。慢性腎不全における蛋白制限食については異論も多いが、1997年日本腎臓学会よりは腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン²⁶⁾が出され、十分なカロリーが摂取される条件下で0.6~0.7g/kg/日の低蛋白食を勧めている。

4. 透析療法と腎移植

この10年で透析患者数は約2倍以上に増加(88,534人→185,322人)し、導入患者の高齢化(53.9歳→62.7歳)と糖尿病性腎症を原疾患とした透析患者の増加が特徴的である。1998年度末の日本透析医学会の集計で初めて糖尿病性腎症が透析導入患者の原疾患の第1位となった(糖尿病性腎症35.7%vs慢性糸球体腎炎35.0%)²⁷⁾。今後も増加が予想されることから、糖尿病性腎症の進行をいかに押さえるかが今後の課題とされる所以である。

透析導入については、血清クレアチニン値8mg/dl未満であっても尿毒症状が出現する症例(高齢者、低栄養者など)もあり、1993年に慢性透析導入の新基準案が作成された²⁸⁾。また、透析患者へのこの10年間で一番大きな出来事はエリスロポエチンの使用が可能となったことであろう。1990年に遺伝子組換えヒトエリスロポエチンが保険適応となり、これまで輸血を必要とした症例が輸血を要しなくなり、さらにQOLの面でもかなりの効果がみられている²⁹⁾。その後、保存期腎不全患者に対してまで適応が拡大され、透析導入を遅らせる効果があることも報告³⁰⁾されている。

長期透析患者の増加によりこれまでみられなかった合併症が出現するようになってきたが、透析アミロイドーシスもその一つである。 $\beta 2$ -microglobulinの蓄積でおこることは知られていたが、さらにAGE(advanced glycation endproduct)の関与³¹⁾が明らかになり、さらに透析患者の酸化ストレス³²⁾が問題となってきた。治療として、透析膜の進歩や血液濾過透析(on-line)などのモードの変更、さらに $\beta 2$ -microglobulinの吸着療法を行うまでになったが、まだ解決されるに至っていない。

透析療法のもう一つの柱としてのCAPD療法は、デバイスの進歩により在宅治療として発展することが期待された。しかし、長期症例において腹膜機能低下や硬化性皮嚢性腹膜炎などの合併症³³⁾が問題となり、10年前と比較しても3,192人が8,808人と、その普及が低迷しているのが現状である。

腎移植に関しては、これまで生体腎あるいは死体腎移植が行われてきたが、1997年臓器移植法が成立し、1999年脳死腎移植が行われた。日本臓器移植ネットワークも整備されてきており、今後の移植医療の普及が期待される。

以上、早足でここ10年の腎臓病学の進歩について記載したが、やや偏りがあつたり、多少省略した項目が存在する点についてはお許しいただきたい。参考文献も主なものだけを記させていただいた。

謝 辞

宮崎医科大学第一内科教授江藤胤尚先生の御高関に深謝致します。

〈参考文献〉

1. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班・日本腎臓学会合同委員会：IgA腎症診療指針，1995
2. Koyama A et al: Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 29:526,1997
3. Suzuki S et al: Role of IgA, IgG, and IgM antibodies against Haemophilus parainfluenzae antigens in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 46:287,1996
4. Yoshikawa N et al: A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol* 10:101,1999
5. Donadio JV Jr et al: The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol* 10:1772,1999
6. Jennette JC et al: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 135:921,1989
7. Ponticelli C et al: A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43:1377,1993
8. Niaudet P et al: Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 15:1049,1994
9. Muso E et al: Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 9:257,1994
10. Koyama A et al: Glomerulonephritis associated with MRSA infection: a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 47:207,1995
11. Johnson RJ, Yamabe H et al: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 328:465,1993
12. Saito T et al: Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. *Am J Kidney Dis* 13:148,1989
13. Oikawa S et al: Apolipoprotein E Sendai (arginine145 → proline) : a new variant associated with lipoprotein glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 8:820,1997
14. The International Polycystic Kidney Disease Consortium: Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 81:289,1995
15. Mochizuki T et al: PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 272:1339,1996
16. Barker DF et al: Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science* 248:1224,1990
17. Simon DB et al: Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 13:183,1996
18. Simon DB et al: Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 12:24,1996
19. Brown EM et al: Cloning and characterization of extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366:575,1993
20. Takeyama K et al: 25-hydroxyvitamin D3 α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 277:1827,1997
21. Lewis EJ et al: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456,1993
22. Maschio G et al: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334:939,1996
23. Klahr S et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330:877,1994
24. The sixth report of the joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 157:2413,1997
25. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 17:151,1999
26. 日本腎臓学会：腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン。日腎誌 39 : 1,1997
27. わが国の慢性透析療法の現況，1998年12月31日現在。日本透析医学会 1999
28. 川口良人，他：透析導入のガイドラインの策定と追跡調査に関する研究。平成4年度厚生科学研究：腎不全医療研究事業報告書，p156,1993
29. Xia H et al: Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10:1309,1999
30. Albertazzi A et al: Efficacy and tolerability of recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients: results of a multicenter study. *Int J Artif Organs* 21:12,1998
31. Miyata T et al: β 2-microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 92:1243,1993
32. Miyata T et al: Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 51:1170,1997
33. Nomoto Y et al: Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: A report of the Japanese sclerosing encapsulating peritonitis study group. *Am J Kidney Dis* 28:420,1999

【会 員 発 表】

流行性感冒にて緊急入院した症例の検討

— 宮崎市郡医師会病院例 —

大西医院, 1) 宮崎市郡医師会病院, 2) 済生会日向病院

大西 雄二, 柴田 剛徳¹⁾, 床島 眞紀¹⁾椎屋 智美²⁾

はじめに

冬季にはインフルエンザを中心とした流行性感冒が規模の大小を問わず通年的に流行している。流行性感冒は通常は対症療法や安静によって1週間以内で軽快するが、なかには合併症をおこし入院治療を必要とする例がある。1999年冬の臨床的にインフルエンザと考えられる流行性感冒について、流行の最盛期と考えられる同年1月に宮崎市郡医師会病院に感冒罹患を契機に入院した患者について検討した。

症 例

症例：21例が該当すると考えられた。性別は男性15例、平均年齢66.8歳、女性6例平均年齢71.2歳であった。

症状：全例に感冒に伴う発熱、食欲不振、関節痛、倦怠感等を主とする全身症状がみられた。

基礎疾患：基礎疾患を有す例が15例、うちわけは気管支喘息3例、肺気腫2例、糖尿病1例、気管支喘息・狭心症1例、肺癌1例、肝硬変1例、寝たきり1例、心不全・心筋梗塞1例、心不全1例、高血圧1例、基礎疾患なしが6例あった。

検査成績及び合併症：白血球増多を認めた例

が11例、CRP陽性例が20例。肺炎を併発した例が17例であった。低酸素血症が9例あった。

治療：全例に補液のほか抗生物質投与18例、うち気管支喘息例にネオフィリン投与1例、血小板低下例にフサン投与1例、心不全例にカテコールアミン投与1例、補液のみが2例、呼吸不全をきたし挿管し人工呼吸管理となった例が2例あった。

転帰：軽快例が20例あった。死亡例が1例あり、寝たきりの89歳の高齢者で、肺炎によるものであった。

1症例の検討：重篤例を1例提示する。

1人暮らしの78歳の女性が、1月11日頃より咳嗽が出現し13日より活動性が低下した。食摂取が困難となり救急車にて急病センターに搬送された。

入院時検査成績を示す(表1)。白血球増多、CRP増多、肝機能異常及び高CPK血症を認めた。左下肺野に浸潤影を認め肺炎の併発がみられた。PIPC投与にて、3病日に解熱したが、血小板数が減少し抗生物質を変更した。以後白血球数は正常となり、血小板数も回復し、CPK値は入院第4日より低下し臨床症状及びその他の検査成績も改善した。経過を示す(図1)。

表1. 検査成績

血液学		血液生化学	
WBC	11,600/mm ³	T. Bil	0.7mg/dℓ
RBC	455x10 ⁴ /mm ³	GOT	242U/L
Hg	13.4g/dℓ	GPT	71U/L
Ht	39.1%	LDH	845U/L
PLT	22x10 ⁴ /mm ³	BUN	16.3mg/dℓ
		Creat.	0.8mg/dℓ
		T. P.	7.9g/dℓ
血清学		Na	
CRP	11.1mg/dℓ	K	3.2mEq/dℓ
HBs 抗原	(-)	Cl	99mEq/dℓ
HCV 抗体	(-)	Amylase	51S-U
		CPK	6,111U/L
凝固系			
PT	70.7%		
APTT	35.0sec		

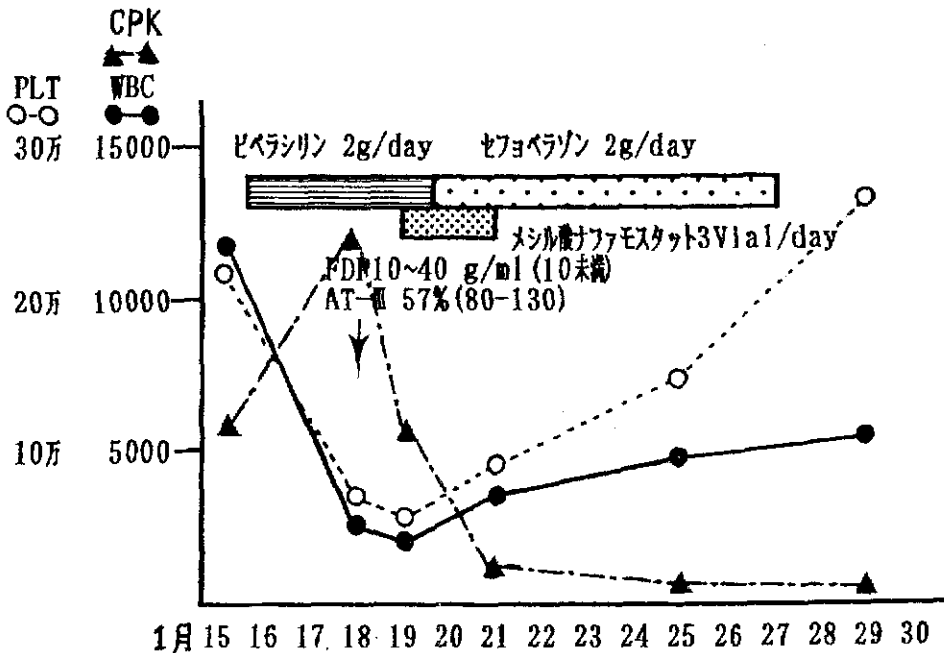


図1 臨床経過

考察

1999年度のインフルエンザを中心とした流行性感冒は1月下旬にそのピークを迎え、2月にはいりやや下降したが、同中旬から再び増加し3月初旬に再びピークがあった。最初

の流行がA香港型ウイルスで、2度目のピークはB型ウイルスであったとされている。またアマンタジンがA型インフルエンザに適用が認可され、手軽な検査キットも販売された等にみられる新たなトピックスがあった。さ

らに他県の精神病院や老人病院の集団感染例や死亡例の報道も目立った。そのほか搬送患者の急増などの社会問題も賑わした。

人口動態資料によると1月～3月のインフルエンザ関連の死亡者数は1,287人で70歳以上の高齢者が8割を占めた。実際にはインフルエンザが引き金になった肺炎や心不全による死亡は遙かに多いと推察される。

本県の報道においては私のみる限り1月13日の郷土紙の紙面が最初ではなかったかと思う。

1999年度の最盛期と思われる1月にインフルエンザと考えられる流行性感冒に罹患し、宮崎市郡医師会病院に緊急入院した例の臨床像を検討した。診断は血清学的検査によるものではなく臨床症状によるものである。

入院治療を必要としたのは高齢者や基礎疾患を有す例に多かった。

既往歴は呼吸器・循環器の慢性疾患、代謝性疾患（糖尿病など）のみを記載したが、既往歴を有す例が多かった。

治療は補液及び抗菌剤投与を必要とする例が殆どであったが補液のみで軽快をみた例もあった。

合併症例では肺炎さらに低酸素血症をきたし酸素投与を必要とする例が多く、なかには呼吸管理を必要とする例があった。

高齢者の増加と加齢に伴う疾患の増悪のため高齢になる程死亡率が高くなる。殆どは2次感染の細菌性肺炎が原因で、高齢者の場合約25%が肺炎になるといわれ、肺炎による死亡率の95%は65歳以上の高齢者とされる¹⁾。

転帰では寝たきりの高齢者が1例肺炎によって死亡した。高齢者にとって生命の最期の火を消すという認識が必要であろう。

肺炎がなくても高率にADLに影響を与え寝たきりとなる例がある。これらがインフルエンザ流行時にみられる超過死亡の原因のひとつと考えられる。そのため肺炎の合併の有無にかかわらず早期から抗菌剤の投与が必要と言われる。さらに低酸素血症を示す例が多く酸素投与を必要とし挿管し呼吸管理が必要となる例もみられた。

1例高熱と脱水に起因すると考えられる筋系の酵素が異常高値をとり、薬剤のためか血小板数減少をきたした特異な経過をとった例を提示した。さらに翌2月の入院例においては心筋障害をきたし、A型インフルエンザ抗体の上昇を認めインフルエンザ心筋炎と診断された数例を経験している。

インフルエンザワクチンについては、ワクチンの接種率が平成になって急速に低下しており、生産能力も低下しているといわれる。

インフルエンザワクチンの高齢者に対する効果は大規模接種で有効性の証明が報告されている²⁾。ただし今年は最近の啓蒙のためかワクチン接種希望者が増え不足をきたしたとの報道も見られた。

インフルエンザに関しては単なる感冒という捉え方ではなく、今後はワクチン接種による予防、診断キットを用いた迅速、的確な診断、アマンタジンの効果的な使用及び早期の抗菌剤の投与を含む治療と合併症の注意深い観察が必要である。

〈文献〉

- 1) インフルエンザ治療の実際 一高齢者一
 柏木征三郎 MEDICAL DIGEST48: 10~12
 1999.
- 2) Nikkei Medical 今冬のインフルエンザ診療
 11月号 P72~82.



上海 都城市 折津 達



蘇州運河 都城市 折津 達