

平成23年度

日本内科学会生涯教育講演会

Aセッション (消化器, 神経, 内分泌・代謝, アレルギー・膠原病, 内科一般)

講演要旨

会長 山形大学 加藤 丈夫

平成23年度第2回

開催日：平成23年9月11日（日曜）

会場：山形テルサ

社団法人日本内科学会

生涯教育委員会

平成23年度日本内科学会生涯教育講演会Aセッション（第2回）

（消化器，神経，内分泌・代謝，アレルギー・膠原病，内科一般）

会長 山形大学 加藤 丈夫

開催日と開催場所：第2回：平成23年9月11日（日曜）山形市・山形テルサ

開会の挨拶 [9時25分] 会長 加藤 丈夫

[9時30分～10時30分]

- | | | |
|-------------------------------|--------|-------|
| 1. NSAID起因性消化管傷害の現状と対策 | 日本医科大学 | 坂本 長逸 |
| 2. 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の病態と治療 | 山形大学 | 河田 純男 |

休憩 [15分間]

[10時45分～11時45分]

- | | | |
|-----------------------|----------|-------|
| 3. 小脳失調症の病態と治療—最近の進歩— | 東京医科歯科大学 | 水澤 英洋 |
| 4. 頸椎症の臨床 | 北海道大学 | 佐々木秀直 |

昼食休憩 [60分間]

[12時45分～13時45分]

- | | | |
|--------------|------|-------|
| 5. 糖尿病診療の新展開 | 秋田大学 | 山田祐一郎 |
| 6. 内分泌性高血圧 | 東北大学 | 伊藤 貞嘉 |

休憩 [15分間]

[14時～15時30分]

- | | | |
|---------------------------------|--------|-------|
| 7. 気管支喘息治療最近の話題—抗IgE抗体治療を中心として— | 昭和大学 | 足立 満 |
| 8. 関節リウマチのプラクティス～診断と治療の最新情報～ | 産業医科大学 | 田中 良哉 |
| 9. 認知症の理解と対応 | 岐阜大学 | 犬塚 貴 |

閉会の挨拶 会長 加藤 丈夫

終了 15時35分

1. NSAID起因性消化管傷害の現状と対策

日本医科大学内科学 坂本 長逸

非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAID) 服用に伴う上部消化管傷害については服用者の消化性潰瘍発症頻度や個々のNSAIDの上部消化管出血リスクが既にほとんど明らかにされている。NSAID標的酵素シクロオキシゲナーゼ (COX) に2種類のアイソザイムが同定され、米国ではCOX-2のみを抑制し、消化管傷害作用が少ない選択的COX-2阻害薬が1990年代後半に登場する。本邦でも1991年に日本リウマチ財団によって3カ月以上NSAIDを服用している1,008例の関節リウマチ (RA) 患者の上部消化管内視鏡検査が行われ、胃潰瘍が15.5%、何らかの病変を有する患者が62.2%と報告された。私たちが2009年に報告した日本医科大学RA患者の3カ月間NSAID服用に伴う消化性潰瘍発症率は21.9%であり、20年前のリウマチ財団の調査結果と大きな差はなかった。本邦で初めてと言える上部消化管出血リスクに関する一般住民ベースの症例対照研究においてもNSAID服用者の出血リスクは非服用者に比べ6.1倍、アスピリン服用者のそれは5.5倍であり、欧米で報告されているリスクとほぼ同じであった。この様にNSAID起因性上部消化管傷害の現状はそれが問題視された1980年代、本邦の1990年代とほとんど変わっていないと言える。

NSAID起因性胃粘膜傷害発症機序も詳細に解明されている。様々な組織に恒常的に発現しているCOX-1は胃粘膜粘液重炭酸関門の形成に重要で、当初NSAIDが胃粘膜COX-1も抑制するため胃潰瘍が発症すると考えられたが、今ではNSAIDがCOX-1、COX-2をともに抑制するため粘膜傷害が発症すると考えられている。

これまで数多くの予防に関する無作為比較試験が行われており、NSAID起因性上部消化管傷害予防策は確立していると言える。消化性潰瘍の発症予防にはできるだけ安全なNSAIDを用いるこ

とが提案されている。高齢者、潰瘍既往歴、複数のNSAID服用者、ステロイドや抗血小板薬の併用がリスク要因と考えられており、これらリスクのある患者に対してはプロスタグランジン剤であるミソプロストール (PG)、もしくはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) が勧められる。潰瘍既往歴がある場合、本邦でもPPIの併用投与が予防策として昨年来保険診療で認可された。日本消化器病学会ガイドラインでは、本邦でも認可されている選択的COX-2阻害薬セレコキシブがNSAID潰瘍予防に有効であると推奨しており、最も再発リスクが高い出血潰瘍既往歴がある患者ではセレコキシブに加えてPPIの併用が勧められる。

NSAID消化管傷害は今では上部消化管にとどまらないことが明らかにされている。1980年代からNSAID下部消化管傷害に関する症例報告が多数あり、NSAIDによる小腸傷害についても小腸粘膜透過性亢進に続くタンパク漏出や貧血の出現が知られていた。しかし、2005年以降カプセル内視鏡検査が可能となり、今ではNSAID服用者の50~60%に何らかの小腸粘膜傷害が出現し、健常成人に対する私たちの検討では2週間のNSAID服用により15%に小腸潰瘍が発症する。無作為比較試験ではNSAID小腸粘膜傷害に対してPPI併用には傷害予防効果はなく、セレコキシブは通常のNSAIDより小腸粘膜傷害が少ない。私たちの検討ではPG併用はNSAID小腸粘膜傷害を有効に予防するが、症例数が少なくさらに検討が必要である。カプセル内視鏡による検討以外に、今日では上部消化管出血と下部消化管出血を合わせて検討するアウトカム試験が行われており、非選択的NSAIDにPPIを併用するよりもセレコキシブ服用群で全消化管出血頻度がすくなく報告されている。

2. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の病態と治療

山形大学消化器内科 河田 純男

1. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の診断基準

肝細胞に中性脂肪が沈着して肝障害をきたす疾患は脂肪性肝疾患 (fatty liver disease, NAFLD) と総称される。脂肪滴を伴う肝細胞が30%以上認められる症例は画像診断でも脂肪沈着が強く疑われ、一般にいわゆる脂肪肝と呼ばれている。

脂肪性肝疾患は飲酒、肥満、糖尿病、薬物などにより発症する。近年、肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病など非アルコール性の脂肪性肝疾患が増加しており、明らかな飲酒歴がない症例において、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) と呼ばれている。

NAFLDは組織学的には肝細胞の脂肪沈着のみを認める単純性脂肪肝 (simple steatosis, simple fatty liver) と脂肪沈着に壊死・炎症や線維化を伴う脂肪性肝炎 (steatohepatitis) に分けられている。したがって、飲酒歴がないあるいは飲酒量がエタノール換算で1日20g以下であり、かつ自己免疫性肝疾患およびウイルス肝炎が除外できる症例で、脂肪性肝炎を伴う場合、非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) と診断する。一般にNASHはNAFLDの重症型と捉えられているが、NASHの確定診断には肝生検による組織診断が必要とされている。なお、NASHの一部は肝硬変さらに肝細胞癌に進展する。

2. NAFLDの病態

1) 肥満とNAFLD

NAFLDにおける脂肪蓄積の程度は内臓脂肪量と正に関連することが知られている。腹部超音波検査で肝における脂肪蓄積の程度を3段階にわけ、肝の脂肪蓄積と内臓脂肪面積との関連を検討した報告では、脂肪蓄積が軽度例で内臓脂肪面積は $92.0 \pm 30.9 \text{ cm}^2$ 、中等度では 122.1 ± 32.6 、高度では 161.0 ± 48.4 と有意の正相関を示した ($P < 0.01$)。

また、BMIが25未満の症例に限って検討しても、同様に肝の脂肪蓄積と内臓脂肪面積は正相関を示す ($P < 0.01$)。したがって、NAFLDにおける肝脂肪浸潤はBMIにかかわらず内臓脂肪蓄積と関連している。

2) 内臓脂肪蓄積とNAFLD

内臓脂肪蓄積により門脈血を介した遊離脂肪酸 (FFA) の肝への流入が起こり、その結果、肝細胞での中性脂肪の合成が促進され、中性脂肪の蓄積、すなわち脂肪肝が発症する。一方、アポ蛋白B (アポB) と脂質を結合させるミクロソーム中性脂肪転送蛋白 (MTP) 活性が亢進し、VLDLによる血中への中性脂肪の汲み出しが亢進している。これによりメタボリックシンドロームにおける高中性脂肪血症の機序の一部を説明できる。

3) アディポサイトカインとNAFLD

アディポネクチンは脂肪組織特異的に分泌されるホルモンであり、内臓脂肪が蓄積すると逆説的に血中濃度が減少することが知られている。NAFLDにおいてアディポネクチン値は肝組織の脂肪量とインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRと逆相関し、内臓脂肪蓄積によるアディポネクチン減少がNAFLDにおける脂肪蓄積とインスリン抵抗性に関連していることが示唆されている。

3. NAFLDの治療

BMIが25を超えているNAFLDでは食事療法および運動療法を行う。5%程度の体重減少はインスリン抵抗性を改善し、10%程度の体重減少は組織学的改善にもつながる。

大多数のNASH患者は体重の減少ができないか、できても維持できないのが実情である。その結果、薬物療法が必要とされるが、現在のところ、NASH治療に推奨できる薬物療法は確立されていない。

インスリン抵抗性はNAFLD/NASH発症に大

きくかかっていると考えられているので、インスリン抵抗性改善薬の投与はその選択肢の一つである。現在までインスリン抵抗性改善薬としてNASHに有効性が報告されているのはチアゾリジン誘導体とビグアナイド系血糖降下薬であるメトホルミンである。

NASHの薬物療法としてはインスリン抵抗性改

善薬が有望視されているが、必ずしも必要十分な効果を有するかについては明らかにはなっていない。生化学的な改善（ALT値およびAST値の低下）は共通して認められるが、組織学的な改善については報告により異なっている。治療のエンドポイントの設定および副作用の問題を含めて、今後の大規模な臨床試験が待たれる。

メモランダム

3. 小脳失調症の病態と治療—最近の進歩—

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 水澤 英洋

小脳失調症とは、小脳あるいは小脳との連絡経路が障害されることにより生じる、歩行時のフラツキ、四肢の協調運動障害、失調性構音障害、眼振などの運動失調症候あるいはそれらを呈する疾患を意味する。小脳失調症が生じる機序の一つは、小脳の推尺性運動制御機構の障害により目標にスムーズに到達できずに逸れてしまうことがあげられる。原因疾患としては、腫瘍（小脳脳幹腫瘍、リンパ腫、原発性、転移性）、血管障害（小脳脳幹梗塞、小脳脳幹出血、血管奇形）、感染、脱髄（多発性硬化症、急性播種性脳脊髄炎）、傍腫瘍症候群（傍腫瘍性小脳変性症、傍腫瘍性脳幹変性症）、それら以外の自己免疫性炎症（小脳炎、脳幹脳炎、膠原病）、非特異的炎症（Behcet病、サルコイドーシス）、外傷、奇形（Chiari奇形）、内科的疾患（甲状腺機能低下症）など多くのカテゴリーが上げられ、それらが否定されたとき変性すなわち脊髄小脳変性症が残る。

脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration : SCD）は、様々な神経変性疾患の中でも、小脳、脳幹、脊髄が主に変性を来す疾患である。遺伝性のものが30~40%、孤発性のものが60~70%で、前者のほとんどは常染色体優性であり、劣性のものは非常に希である。例えば、欧米で最も頻度の高い劣性遺伝性のFriedreich失調症は日本には存在せず、人種差が大きいことがわかる。優性遺伝性病型、劣性遺伝性病型共に約30種以上の疾患が知られているが、本邦では脊髄小脳失調症3型（spinocerebellar ataxia type 3 : SCA3）[Machado-Joseph病（MJD）]、SCA6、SCA31、歯状核赤核ルイ体萎縮症（dentate-rubral and pallido-Luisian atrophy : DRPLA）の4疾患で大部分を占める。孤発性のものの大部分は多系統萎

縮症（multiple system atrophy : MSA）であり、残りが皮質性小脳萎縮症（cerebellar cortical atrophy : CCA）である。

小脳失調症の患者を診たときには、これらの多くの疾患を鑑別することになるが、各々の原因疾患の治療が可能であるSCD以外のものと、現在のところは根本治療が不可能なSCDとの区別が重要である。前者は、例えば感染症なら、発熱、上気道感染症候、急性発症、それらを示唆する血液・髄液所見など、各々のカテゴリーの特徴が参考になる。一方、SCDは多くは成人期~初老期に何時とはなしに発症し、緩徐進行性の経過をとる。家族歴があればもちろん遺伝性が強く疑われ、個々の病型の特徴的神経症候と併せ遺伝子診断も重要である。ほとんどのSCDは、尿・血液・髄液などの一般検査では異常なく、脳MRIにて小脳や脳幹の萎縮がみられる。とくにMSAでは、橋の十字サイン、中小脳脚サインなど特有の所見があり積極的な診断が可能である。

治療については、原因疾患が明らかなものはその治療を行う。ただ、傍腫瘍性小脳変性症では、根本原因の腫瘍、例えば肺小細胞癌の治療と共に、発症機序である自己免疫に対する治療も考慮する必要がある。SCDの治療は、失調に対してはプロチレリンの注射、タルチレリンの経口薬による対症療法が主体であるが、パーキンソニズム、自律神経障害など他の神経症候に対する対症療法、さらにはリハビリテーションや生活指導を組み合わせることでADLやQOLの向上をうることはかなり可能である。近年、遺伝性SCDでは発症機序の研究が進み、それらに基づいた治療研究がなされるようになってきており、近い将来、根本治療が可能となることが期待される。

4. 頸椎症の臨床

北海道大学神経内科 佐々木秀直

はじめに

頸椎症は加齢に伴って生じる椎間板と椎体の退行性変化により、脊髓や神経根が圧迫される状態であり、変形性脊椎症とも称される。脊柱管狭窄を伴いやすいので、根障害に加えて脊髓の圧迫を伴っていることも稀でない。さらに、変形性腰椎症を伴っていることもある。頸椎症は成年以降に頻度の高い運動器疾患の中では、代表的なものの一つである。基本症状は頸髄神経根と脊髓の障害である。本公演では、頸椎症の症状、診察、検査、鑑別診断の要点について解説する。

経過

症状の進行は緩慢であり、変動するが、年余を経て症状は固定し進行することがある。転倒などを契機にして、症状が急に悪化することがある。頸椎症は、めまい感、手のしびれ、あるいは脱力などを訴えて初診する。

症状

頸椎症に多い症候は肩から手にかけてのしびれや脱力で始まることが多い。上肢の筋萎縮、脱力、感覚鈍麻もしくは異常知覚などをみる。脊髓の圧迫による症状として、下肢の脱力、突っ張り、下肢末梢より上向性に拡大する感覚鈍麻、排尿困難などである。

診察

目的は、障害の分布と性状を把握して頸髄の責任病変を推定することである。頸椎症においては、病変の高位診断として、障害レベルを示す根・髄節徴候、脊髓圧迫を示す長経路徴候に注目して診察する。

神経根の障害：上肢に限局した帯状の感覚鈍麻もしくは過敏領域、限局した筋萎縮、頸の運動により誘発される電撃痛などである。髄節で見ると、肩周辺の感覚と筋支配はC5、手の固有筋と上肢尺側はTh1支配である。二頭筋、三頭筋、腕頭骨筋の腱反射と筋力は根や髄節の障害分部の判

定に重要である。さらに、第5頸椎（C5）より高位の障害では上肢に根障害を伴わないことに注意を要する。

脊髓の障害：下肢腱反射の亢進とバビンスキー反射、下肢の深部覚障害、感覚障害の体幹レベルなどである。いずれも、痙縮と共に脊髓障害を示唆することから重要である。頸髄病変が片側の場合、反射の亢進・バビンスキー反射・触覚の障害は病変と同側に、対側は温痛覚の障害をきたす。この場合、症候が下肢から上向性に拡大する経過をとること、上肢に根障害を示唆する徴候がある可能性を理解していることが重要である。

検査

画像検査と電気生理学的検査が有用であり、その要点をまとめた。

画像検査：椎間板の突出、骨棘、靭帯の肥厚などによる神経根や脊髓の圧迫、髄内の二次的変化などが評価にはMRIが優れている。骨病変の評価には頸椎の単純X線写真、X線CTを用いることもある。

神経生理学的検査：針筋電図（EMG）、末梢神経伝導速度検査（NCV）がある。EMGは髄節や根の障害に伴って生じる神経原性萎縮の評価に役立つので、障害の分布を推定するのに有用である。NCVは電導ブロックの検出により、類縁疾患との鑑別に重要である。すなわち、頸椎症における前根の障害においてはF波の誘発率は低下する。一方、絞扼性ニューロパチーでは、肘部管、手根管、ギヨン管などで電導ブロックを検出することが鑑別診断の手掛かりとなる。

鑑別診断

脊椎と脊髓の疾患としては頭蓋脊椎移行部の奇形、脊髓空洞症、脊髓腫瘍、頸椎椎間板ヘルニア、後縦靭帯骨化症（OPLL）、黄色靭帯骨化症（OYL）、脊髓サルコイドーシス、脱髄疾患、亜急性脊髓連合変性症などがある。腕神経叢、有痛性筋萎縮症、

絞扼性ニューロパチーなどの末梢神経疾患，さらには筋萎縮性側索硬化症などの変性疾患が挙げられる。

治 療

軽症の場合は頸椎カラーの装着，ビタミン剤内

服など保存的に療法する。疼痛が強く，脊髄圧迫症状のある場合は，整形外科や脳外科で椎弓切除や前方固定などの外科治療が行われる。

メモランダム

5. 糖尿病診療の新展開

秋田大学大学院医学系研究科内分泌・代謝・老年内科学 山田祐一郎

1. 糖尿病診療の目標

糖尿病診療の目的は、糖尿病患者が糖尿病でない方と同様のQOLを持ち寿命を全うすることである。そのために、網膜症、腎症、心筋梗塞などの合併症の発症・進展を阻止することが必要であるが、血糖降下を中心とした診療（anti-hyperglycemia）だけでは達成できないことがわかってきた。血糖コントロール、体重コントロール、膵β細胞保護、臓器保護を目指した総合的な糖尿病診療（anti-diabetes）が求められている。

2. 血糖コントロール

血糖値は、健常人では一日にわたって100mg/dL前後に維持されており、食後の上昇も軽微である。このような血糖値の恒常性は、血糖上昇を抑制する機構と高血糖を降下する機構によって維持されている。

血糖上昇を抑制するためには、まずは生体内にグルコースが急速に流入させないことである。次に、どのくらいグルコースが流入するかを予想してインスリン分泌を調節することである。後者には消化管因子であるインクレチンが関与している。食事量に応じてインクレチンの分泌が増加し、インスリン分泌の増幅経路を調節されることで食後の血糖上昇が抑制される。

一旦血糖が上昇すると、これを降下するために、血糖値に応じてインスリン分泌の惹起経路を刺激することで膵β細胞のインスリンが分泌される。分泌されたインスリンは肝臓・骨格筋などに作用し、血糖値が低下する。

糖尿病患者では、このような血糖コントロール機構が破綻している。その結果、平均血糖が反映されるHbA1c値が高いだけでなく、食前・食後の血糖値の変動も大きくなっている。したがって、血糖値の平均だけでなく、血糖変動も抑制するよう、病態に応じた治療の選択が必要となる。

3. 病態に応じた治療薬の選択

グルコースを急速に流入させないためには、食事療法として、単純糖質を控えゆっくり食べることである。さらに、薬物療法としてはαグルコシダーゼ阻害薬があり、二糖類から単糖類への分解を抑制することで食後の血糖上昇を抑制する。

食事量に応じたインスリン分泌調節に関して、どのような食物あるいは栄養素がインクレチン分泌に影響しているかは未だ十分にはわかっていない。薬物療法としてはインクレチン作用を活性化させるDPP-IV阻害薬やGLP-1受容体作動薬がある。食事量に応じて食前に投与するインスリン量を調節するのもこれに当てはまる。

血糖値に応じたインスリン分泌に関しては、SU薬やグリニド薬がある。これらはグルコースによるインスリン分泌促進機構である惹起経路を活性化することができる。血糖値に応じて投与するインスリン量を調節するのもこれに当てはまる。

インスリン作用を改善する方法の一つが運動療法である。薬物療法としてはBG薬やチアゾリジン薬を用いて血糖コントロールを改善させることができる。

症例によっては一つの病態に限定されないのでも、複数の薬剤を組み合わせることも必要となる。

4. 血糖コントロールに加えて

糖尿病は進行性の疾患群であり、血糖コントロールも徐々に困難になることが多い。この要因としては、機能的な膵β細胞数が減少することでインスリン分泌障害が、あるいは体重が増加することでインスリン抵抗性が増悪することが考えられる。したがって、血糖コントロールの観点からは、体重をコントロールし、膵β細胞を保護する治療法の選択が求められる。

また、糖尿病合併症の発症や進展を阻止する観点からは、体重をコントロールすることに加えて、臓器保護・血管保護の治療法が求められる。臓器

保護・血管保護には、血圧や脂質のコントロールも必要であり、また、腎機能などで臓器保護を定期的

的にチェックすることも必要である。

メモランダム

6. 内分泌性高血圧

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野 伊藤 貞嘉

はじめに

内分泌性高血圧の主なものとしては原発性アルドステロン症、褐色細胞腫、クッシング症候群(病)が上げられる。これらの疾患は、高血圧のほかに内分泌異常のための特徴的な症状、身体所見や検査所見を呈するとされている。しかしながら、典型的な所見を示さず、本態性高血圧と一見鑑別が困難な症例も少なくない。内分泌性高血圧の診療には一般医家(内分泌が専門でない医師)の貢献が最も重要である。

原発性アルドステロン症

アルドステロンの過剰分泌による、低レニン性高血圧であり、その頻度は全高血圧患者の5%とも言われている。低カリウム血症は約半数で見られない。スクリーニングには血漿アルドステロン濃度(PAC)と血症レニン活性(PRA)の比が有用で、PAC (pg/ml)/PRA (ng/dl)が200以上なら本症を疑う。確定診断には副腎静脈サンプリングが必要で、片側からの異常分泌が証明された場合は、原則として腹腔鏡下による副腎摘出術を行う。摘出術により血圧は改善するが、罹病歴が長い場合や腎機能が低下している場合は血圧の正常化率は低くなる。

左右差が明らかでない場合などでは薬物療法を行う。アルドステロン拮抗薬、Ca拮抗薬が有効である。最近開発されたアルドステロンブロッカーのエプレレノン[®]はミネラルコルチコイド受容体に対する親和性が高く、女性化乳房や月経異常などの副作用が少ない。

褐色細胞腫

カテコールアミンの過剰産生腫瘍によるもので、極めて危険である。副腎外病変、家族性、悪性、両側性がそれぞれ約10%を占める。動悸、頭痛などの典型的な症状のみならず、嘔気や眩暈、狭心症様の症状が主症状となることがある。種々の刺激でクリーゼが誘発される。持続性高血圧ま

たは発作性高血圧を呈するものが多いが、正常血圧の者もある。体液量は減少しており、起立性低血圧が見られる。2010年に厚生労働省の研究班により褐色細胞腫診療指針が策定された。

血中、尿中カテコールアミンと代謝産物である尿中総メタネフリン分画の測定が診断に有用である。画像診断にはCT、MRI、MIBGシンチグラフィなどを用いる。

治療は腫瘍の摘出術であるが、術後の循環不全を予防するために、術前に十分な薬物療法を行い、体液量を回復しておく必要がある。α遮断剤を少量から漸増し、β遮断剤、Ca拮抗薬などを適宜使用する。β遮断剤を最初に投与するのは危険であり、α遮断薬投与後に併用する。褐色細胞腫のクリーゼでは重症の高血圧、心室性不整脈や心不全を呈し、致死率が高い。α遮断薬、β遮断薬、Ca拮抗薬の静脈内投与により血圧と脈拍の管理をする。静脈投与可能なα遮断薬のフェントラミンはα₂受容体もブロックするので、カテコールアミンの血中濃度が上昇して、時間の経過とともに効果が減弱するので、できるだけ早期にα₁受容体を選択的な薬剤に(経口投与薬のみ)変更する。

クッシング症候群(病)・

サブクリニカルクッシング症候群(病)

クッシング症候群は副腎皮質束状層からのコルチゾールの過剰分泌により、満月様顔貌、中心性肥満、水牛様脂肪沈着、皮膚線条、皮膚のひ薄化および皮下溢血、近位筋萎縮と筋力低下などの身体所見を呈する。また、月経異常、高血圧、耐糖能異常、骨粗鬆症、抑うつなどが見られる。20から40歳代に多く、男女比は1:3~4で女性に多い。

下垂体微小腺腫からのACTHの過剰産生によるもの(クッシング病)、副腎腫瘍や過形成によるもの、異所性ACTH産生腫瘍によるものなどがある。治療はいずれも外科的腫瘍摘出術が第一選択である。手術までの期間または手術不可能な症例

においては薬物療法を行う。

メモランダム

7. 気管支喘息治療最近の話題—抗IgE抗体治療を中心として—

昭和大学内科学講座呼吸器・アレルギー内科部門 足立 満

近年喘息治療は種々の疾患の中で最も治療が成功している疾患と言って良い状況にある。最近の厚生労働省のデータでも悪性腫瘍や肺炎、COPDなどが右肩上がりにその死亡数を増やしている中で、気管支喘息の死亡者数は15年前の1/3以下になろうとしている。ガイドラインの普及即ち吸入ステロイド（ICS）使用の必要性が第一線の医療のかかなりの部分にまで浸透し、喘息死の減少やER受診、入院数の減少など喘息患者のQOLの向上は著しい。しかし、その様な中でICSを主体とした治療に十分反応しない患者群が5～10%程度いることも事実である。これらの重症患者のうち通年性抗原陽性のアトピー型喘息には抗IgE抗体治療が6～7割の患者に有効である。

オマリズマブは、ヒト化抗IgEモノクローナル抗体であり、IgEとオマリズマブが結合する事でIgEと高親和性IgE受容体との結合を阻害し、結果的に組織マスト細胞および循環血中好塩基球上の高親和性IgE受容体発現も低下させる。喀痰および気道組織中好酸球、Th2サイトカイン陽性細胞の減少、血中IL-5/IL-13濃度低下などの抗炎症作用が報告されている。

通年性吸入抗原（ダニ、動物、真菌など）に感作されている重症アトピー型喘息患者が適応となる。血中遊離IgE濃度を10 IU/mL以下に抑制できるように、投与量・投与頻度を患者体重と血中IgE濃度に応じて投与量換算表に基づき設定する。血清IgE値が30 IU/mLから700 IU/mLが適応範囲である。高用量吸入ステロイド薬に併用薬を用いてもコントロール不十分な患者において、増悪予防、症状スコア軽減、QOL改善効果があり、内服ステロイド薬の減少が可能となる。1秒量や

PEF値も軽度改善する。

吸入ステロイド薬と長時間作用性 β_2 刺激薬を併用してもコントロールが不十分な患者において内服ステロイド以外追加投与の有効性が確認されている唯一の薬剤であり、通年性吸入抗原に感作された最重症持続型に対する治療ステップ4の治療薬として使用を考慮すべきである。オマリズマブは約60%～70%の患者に奏効するとされており、投与開始16週間後に発作頻度、QOL、呼吸機能などから治療効果を総合的に判断して継続投与の可否を決定する。最近の救急外来の既往、高用量吸入ステロイド薬の使用、低呼吸機能（1秒量が予測値の65%未満）などの条件を満たした重症患者で有効率が高く、高齢者喘息患者においてもその有効性が確認されている。投与中止により血中遊離IgE値は再増加し、それに伴って有効例では臨床効果も徐々に減弱・消失する。長期投与後に離脱可能かどうかは不明である。

主な副作用は注射局所の疼痛、腫脹である。重篤な副作用として海外では0.1～0.2%の患者にアナフィラキシー様反応が報告されているが本邦ではほとんど報告はない。海外の副作用報告でも投与2時間以内に出現することが多い（約70%）とされるが、24時間を超える遷延性の反応が認められることがあるとの報告もある。初回投与時にも複数回投与後にも症状が出現し得る。その他全身性ステロイド薬の減量に伴うChurg-Strauss症候群の顕性化に注意する必要がある。催奇形性は報告されていないが胎盤通過性が確認されていて、妊婦への投与についてはさけるべきであろう。

以上、オマリズマブを中心とした喘息治療について概説し当教室の成績も加えて報告したい。

8. 関節リウマチのプラクティス～診断と治療の最新情報～

産業医科大学第1内科学講座 田中 良哉

1. はじめに

関節リウマチ (RA) は関節滑膜炎を主座とし、多臓器障害を併発する自己免疫疾患である。30～50歳代の女性に好発し、約70万人の患者数を数える。関節破壊は発症早期から進行し、不可逆的な機能障害を生ずるために、早期からの適正な治療が必要である。治療は、免疫異常の是正による疾患制御を目的とした抗リウマチ薬であるメトトレキサート (MTX) を標準的治療薬として行う。しかし、MTXでは疾患活動性や関節破壊の制御が不十分であり、TNFなどを標的とした生物学的製剤が導入された。その結果、治療目標が臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解へと進化した。

2. 関節リウマチの新分類基準

治療の進歩は、診断基準の改訂に及んだ。米国と欧州のリウマチ学会は、2010年RA新分類基準を公表した。本基準は遷延化し、関節破壊に至る関節炎を分類するという基本的概念に基づく。1つ以上の関節炎を認める症例に対して、関節障害、血清学的検査、罹病期間、急性期反応の4項目を点数化して分類し、医師が総合的にRAと診断する。診断すれば関節が破壊される前にMTXで治療介入するという診療の入口が示された。ただ、関節炎をきたす多くの疾患を鑑別できる専門性が要求される。

3. 関節リウマチの寛解基準

欧州リウマチ学会では、リウマチ診療の標準化を目的として、エビデンスとコンセンサスに基づく目標達成のための10の治療指針 (treat to target) を提言した。第1番では、RA治療の目標はまず臨床的寛解を達成することであるとされた。さらに、米国と欧州のリウマチ学会は、関節破壊や機能障害が生じないことを前提とした寛解基準としてBoolean寛解、客観的総合指標であるSDAI寛解、CDAI寛解を設定した。こうして、RAの分類基準 (入口)、寛解基準 (目標)、目標達成の

ための道程が明確になった。

4. RA治療の基本薬

MTXは標準的な抗リウマチ薬であり、早期診断とMTXによる早期治療介入が治療の基本である。本邦では2011年から16 mgまでの増量が可能となった。MTXは治療効果が他の抗リウマチ薬よりも高く、葉酸の補給により濃度依存性の副作用を予防でき、副作用が出ていても活性型葉酸により制御可能であり、認容性が最も高い標準的抗リウマチ薬として高く評価される。他の抗リウマチ薬はMTXが禁忌や副作用のため使用できない際に考慮する。なお、抗炎症薬とステロイド薬は、対症療法 (補助療法) に過ぎず、副作用を最小限にする必要がある。ステロイド薬は使用を控えるべきである。

5. 生物学的製剤による新しい治療戦略

RAの治療は、診断されたらMTXで治療開始し、適宜増量しても3カ月以内に寛解に導入できなければ、早期からの生物学的製剤による強化療法の介入が推奨される。本邦では、TNFを標的としたインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、IL-6受容体抗体トシリズマブ、CTLA4-Ig融合蛋白アバタセプトが使用できる。例えば、TNF阻害薬とMTXの併用は、関節破壊の進行を完全に制御し、10年以上に亘って身体機能を維持することを可能にした。

6. 今後の展開

RAに対する適正な治療は、長期に亘って身体機能を維持し、心・脳血管障害を抑制し、他の内科疾患と同様に治療のエンドポイントを生命予後に置くことを可能にした。現在、より高い寛解導入率を得るためにも、免疫担当細胞を標的とした生物学的製剤、シグナル分子を標的とした低分子化合物の開発が期待されている。歴史的には十分な治療法がなく、関節手術のみが有効な時代もあったが、RAは内科医が診断、薬剤治療すべき

内科的疾患であることを再認識する必要がある。
一方、斯様な治療革命は多様な免疫難病にも臨床

応用され、治療のブレイクスルーを引き起こす勢
いである。

メモランダム

9. 認知症への理解と対応

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 犬塚 貴

はじめに

認知症は脳の神経細胞死によって、一旦正常に発達した認知機能(記憶, 見当識, 判断力, 計算, 言語, 道具の使用, 段取りをつけた行動)が障害され, 社会生活に継続的に支障をきたす病的状態である。本邦の認知症は200万人を超え, 軽度認知障害を加えると約10%の成人が認知機能にハンディをもって生活している。医療だけではなく, 生活を支える家族や福祉のあり方, 町づくりなど社会的な問題になっている。医師として認知症を診るポイントを知ると同時に, 家族の認知症の理解と患者への対応を指導することが重要である。

診断上のポイント

1. 認知症という状態かどうかの判定: 医療面接で, もの忘れ, 貴重品や薬の管理, 身の回りの整理整頓, TPOに応じた身繕い, 家事, ニュースや趣味への関心, 冠婚葬祭やご近所への適切な対応, 退職後の経時的陳述などを本人と家族に尋ねる。改訂長谷川式簡易知能評価スケールなどは経過をみる上でも便利である。

2. 認知症と紛らわしい病態, 生理的老化, 意識障害, うつ, 失語, 精神疾患等を除外する。

3. 認知症の原因疾患の診断: 本邦での主な原因疾患の特徴

(1) アルツハイマー型認知症 (AD): 最多の認知症。初老期以降に発症し緩徐進行性(数年~10年)。初発は学習・記憶障害が多く, 運動機能は末期まで保たれる。

(2) 血管性認知症: 脳血管障害が原因で生じる認知症の総称。手足の麻痺, 構音・嚥下障害, 情動失禁などが生じる。

(3) レビー小体型認知症 (DLB): ありありとした幻視, 変動する認知機能, パーキンソン症状, 起立性低血圧などが特徴的。抗精神病薬に感受性が高い。脳血流シンチ (SPECT), MIBG心筋シンチが有用である。

(4) 前頭側頭型認知症: 自分勝手な性格変化, 脱抑制行動を示す病型, 言語機能障害型, 運動ニューロン病に伴う病型がある。比較的早期に社会生活が困難になりやすい。

(5) 「Treatable dementia」: 現時点でも比較的軽症であれば治療効果が高いものがある。脳感染症, 内分泌・代謝疾患, 膠原病, 慢性の肝・腎不全, 脳腫瘍, 慢性硬膜下血腫, 正常圧水頭症などがある。

以上の鑑別のため, 一般身体的所見, 麻痺やパーキンソン症候の有無の確認, 血液検査, 脳の形態や血流・機能を反映する脳画像 (CT/MRI, SPECT, PET) の評価などを行う。

治療

- 1) まずTreatable dementiaを治療する。
- 2) ADでは進行抑制薬 (ドネペジル, ガランタミン, リバスタチミン, メマンチンなど) を投与する。消化器症状や徐脈, 興奮などの副作用に注意する。症状の改善効果は限定的である。
- 3) BPSD (Behavioral and psychological symptoms of dementia) は徘徊や妄想, 興奮, うつ, 不潔行為などのことで「周辺症状」とも呼ばれる。原因となる身体的な不具合を患者が適切に表現できず難渋することが多い。薬物による副作用も多い。非定型向精神薬を少量から用いることが有用であるが, 転倒の原因にもなるので注意が必要である。抗うつ薬, 睡眠薬も用いられる。
- 4) 患者が日常生活で混乱しないような対応を家人に指導する。
- 5) 介護保険の利用など家族の負担を軽減する。

認知症の人の心をおもいはかる

ADの記憶障害の特徴は逆行性であり, 近時の記憶は前後関係が混乱している。昔の歌謡曲や唱歌などは歌えることが多い。旅先で目覚めた時,

旅行に来たことを思い出せないと、パニックに陥る。入院も同様である。新しいこと、新しい環境に慣れることも困難で、家電製品が簡単操作になっても操作が覚えられない。「さっき言ったでしょ」と非難されても理解できないが、非難感情は伝わりやすく、落ち込んだり攻撃的になったりする。すなわち「ボケても心は生きている」状態にあると言える。

家族に対して

患者の心を理解してもらおうと同時に介護保険の利用、地域包括支援センター、成年後見制度（財産の管理）、地域福祉権利擁護事業などについて必要に応じて状況提供をはかり、福祉との連携をすすめる。家族の極度の疲労と虐待を防止することが重要である。

メモランダム