

# 第154回 山口県医師会生涯研修セミナー

## 令和元年度第3回日本医師会生涯教育講座

とき 令和元年11月17日（日）10：00～15：00

ところ 山口県医師会6階大会議室

### 特別講演1

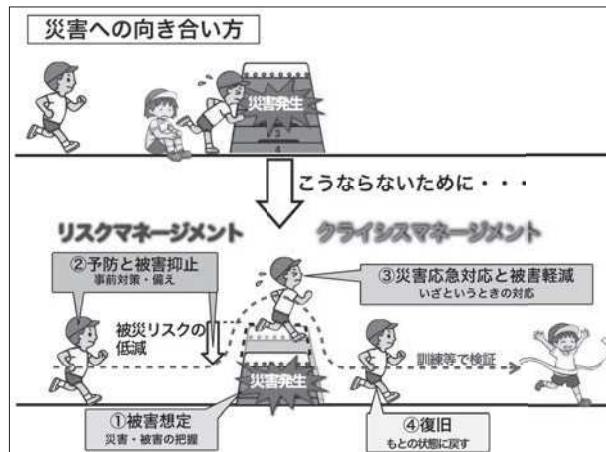
#### 「山口県の災害リスクとその備えについて」

山口大学大学院創成科学研究科准教授 瀧本浩一

〔印象記：理事 山下哲男〕

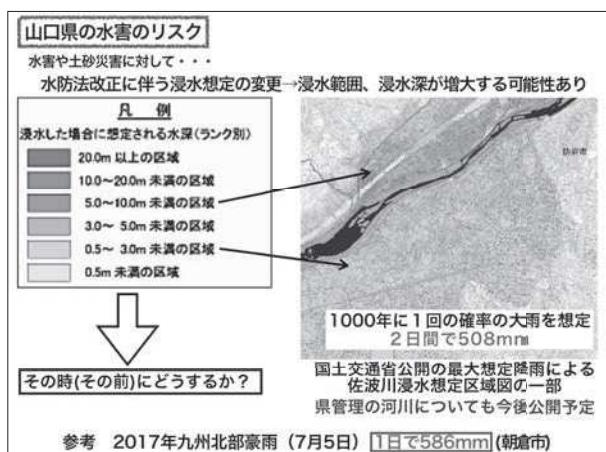


災害への向き合い方について、運動会の障害物競走を例に分かりやすくお話し下さいました。災害というものは、競走中に突然、跳び箱が地中から出てくるようなもので、想定していなければぶつかって怪我をするというものである（図1）。跳び箱は必ず出てくる。①出てくる跳び箱の高さをまず想定しておくこと（被害想定：災害・被害の程度の把握）。②被災の低減のために事前対策・備えをして予防と被害抑止を行うリスクマネジメント。③災害が発生してしまえば、いざという時の対応を決めておき、災害応急対応と被害の軽減に努める。いざという時の対応はあらかじめ訓練等で検証しておく。④その後、元の状態に戻す復旧を行う。



地球温暖化とも相俟って、近年、水害・土砂災害が多発・頻発している。土砂災害による死者数が増加傾向にある。山口県においても水害のリスクは高くなっている。水防法改正が行われて、1000年に1回の確率の大雨（2日間で508mm）を想定した浸水想定区域図が公表された（図2）。（詳しくは <https://www.pref.yamaguchi.lg.jp/cms/a18600/hazard/index.html> を参考にしてください。）

想定外の災害と報道されることが多いが、そのようなことはない。「家庭に配付されたハザードマップを皆さんのが見ることもなく、ゴミ箱に捨てているからだ」と言われた。講演後に確かめてみると、自分の実家も以前のマップでは被災時、水



深20cmであったが、最新版では1.8mに上がっていた。

地震について、平成に発生した全国の地震地図を見ると、平成13年の芸予地震、平成17年の福岡県西方沖地震が距離的に近いところであり、山口県での記載はない。山口県は地震が起こらない県と思っているかもしれないが、実際には小さな地震が数多く発生しているという。

山口県、広島県西部は活断層が密集しており、菊川断層帯、小郡断層、岩国断層等により地震が発生すれば、マグニチュード7を超える内陸直下型地震が起こる可能性は十分にあるとのことであった(図3)。下関では小倉東断層にも注意が必要である。

近い将来、必ず発生する南海トラフ巨大地震に対する備えも必要である。柳井市、岩国市、宇部市、周南市、防府市、下関市で津波による浸水範囲と浸水深の想定が出ている(図4)。これらの想定に対する対応が必要である。

災害の発生から、超急性期(～72時間)、急性期(～7日)、亜急性期(～1か月)に分けて、医療機関では可能な限り、復旧を早期に行い、業務の縮小や廃業に至らない備えが大切である(図5)。

ハザードマップを見て想定し、予防・被害抑止のための具体的な対策や備えをしておくことが必要である。まずは、自助で自分自身と家族の安全確保、次いで共助で職場の安全確保と協力した対応、最後に傷病者の対応となる。

直下型地震では最初の一撃で生死が決まる。窒息・圧死、外傷性ショックで死亡する(図6)。

家具類の転倒防止、ガラス類の飛散防止等の対策が必要である。検査機器やコンピューターの機器の落下、コピー機の暴走防止が必要であり、それぞれ固定して転落転倒移動防止を図っておく。断水、ガス供給停止、停電に対する備えも必要である。非常電源装置を設置して、メンテナンスをしておくこと。



図4

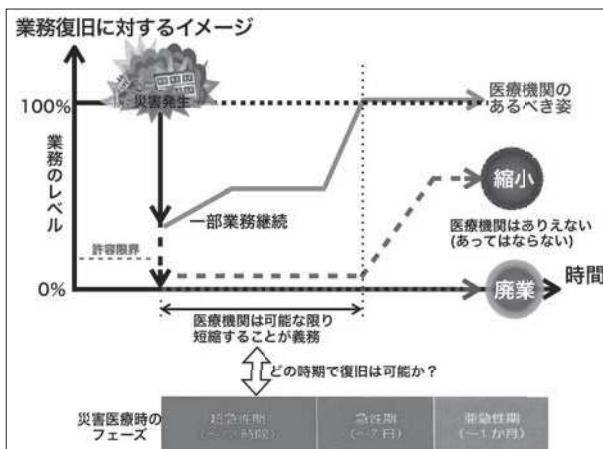


図5



図3

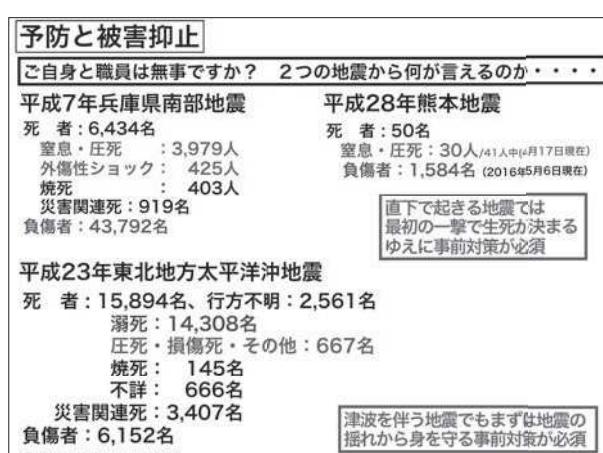


図6

浸水被害では検査機器の作動停止、書類の破損などにより業務が停止する。防水板や土囊、簡易なシート型防水板や水を含むと膨れる吸水型土囊等の用意も役立つ。

応急対応時の考え方として災害管理 CSCA を考える。

C : Command and Control <指揮命令と（横の連携）統制>指示は誰が？連携は？それらの手順は？

S : Safety <安全確保> 3S : Self : 自分自身の安全確保、Scene : 現場の安全確保、Survivor : 生存者の安全確保

C : Communication <情報伝達・共有>

A : Assessment <状況判断・評価>

被災後の医療スタッフが受けるダメージに対してもケアとマネジメントが必要である。ダメージには肉体的受傷や精神的ショック、余震の繰り返しによる心身ストレス、被災者に対する介護職としてのプレッシャーによるストレス、生活破壊による将来への不安、仕事と家庭の両立不安等がある。



図7

最後に、災害予防の心得は中国史書の『春秋』から「居安思危（思即有備、有備無患）」、災害対応の心得としては中国の『礼記』より「慎始敬終」が大切であると締めくくられた（図7）。

大きな声で聴衆に語り掛け、納得させる素晴らしいご講演をいただきました。

## 特別講演 2

### 「高齢者終末期医療の現状と課題

#### —わが国と諸外国との比較—

江別すずらん病院認知症疾患医療センター長

宮本 礼子

北海道中央労災病院顧問・名誉院長

宮本 顯二



[印象記：柳井 弘本光幸]

#### 1. 日本の高齢者終末期医療の現状

##### 「死ぬ時ぐらい好きにさせてよ」

(2016年1月5日 全国紙の意見広告)

高齢者は老いてくると食べられなくなるのは自然である。しかし、それを受け入れられない医療者と家族がいる。終末期であっても無理に食べ物を口に入れられ、誤嚥性肺炎の原因となる。食べ

られなくなると、点滴・経管栄養などが行われる。

その結果、いわゆる老人病院は、人工栄養で何年も生かされ、何もわからない寝たきりの高齢者で占められている。痰の吸引は苦しく、人工栄養の管を間違って抜かないように抑制される。本人の望みで延命されているとは言い難い。

### 希望しない延命が行われている理由

- ① 延命至上主義。どんな姿であっても生きているだけでいいという家族、1分1秒でも長く生かすことが使命と考える医療従事者、そのように教える医学教育。
- ② 本人の意思が不明なこと。家族で「死」について話そうとしても、縁起でもないと真面目に取り合ってもらえない。
- ③ 本人よりも家族・医師の意向が尊重され、リビング・ウィルがあっても無視されることがある。
- ④ 法的責任追及のおそれ。延命しないことで医師が訴えられる可能性がある。
- ⑤ 社会制度の問題。急性期病院では長期入院は診療報酬が減るため、胃瘻造設・早期転院させようとする。慢性期療養病棟では栄養、持続点滴、人工呼吸器装着で診療報酬が高くなる場合あり。家族も年金を得ようとして延命を希望することあり。
- ⑥ 終末期医療の難しさ。回復するかどうかは治療してみないとわからない時がある。

### 延命しない自然な看取り

例：84歳の認知症患者。家族は胃瘻造設し延命を希望するも、造設直前に「歳だから、もうそんなことはしたくないです」とはっきり本人より意思表示あり。家族は患者の希望を尊重、経管栄養や点滴なしで7か月間、1/3量の食事のみ。肺炎起こさず。亡くなる9日前から数口しか食べなくなり、5日前から意識消失、眠るように亡くなった。

欧米豪や日本で自然な看取りをしている施設では、「どの人も穏やかに死を迎えていた」とのこと。人間は枯れるように死んで行けば、楽に死ぬことができる。50～60年前に日本で普通に行われ、忘れ去られていたことが、今は世界の常識になっている。

### 2. 自然死が当たり前の欧米事情

スウェーデン：高齢者介護施設では1980年代まで、高齢者が食べなくなると点滴や経管栄養をしていた。現在は行わず、食べるだけ、飲めるだけ。亡くなる数日前まで話すことができて、穏やかに

最期を迎える。

オーストラリア：1990年代までは高齢者介護施設に胃瘻の患者多数。今はいない。政府は2006年に「高齢者介護施設における緩和医療ガイドライン」を発表。感染症に対する抗菌薬の静脈投与は推奨しない。解熱剤投与・短期間の抗菌薬の経口投与が症状緩和のために有効。無理に食事をさせてはいけない。緩和医療の専門家は経管栄養や点滴は有害と考える。最も大切なことは入所者の満足感であり、点滴ではない。

オーストリア、オランダ：同様

アメリカ：ある施設では、方針で食事介助が禁止。入居者の手にスプーンをもたせることはできても、口に食べ物を入れることはできない（自力で食べられなくなったら終わりという考え方が理由のひとつ）。

Advance Care Planning (ACP) を行う努力。本人の意思を終末期医療に生かす。

(1) 各州にあるアドバンス・ディレクティブ（事前指示書）：法的効力あり。オレゴン州のものは、①医療代理人の任命、②経管栄養、生命維持治療に関する医療の指示で構成。

(2) FIVE WISHES（5つの願い）：40州で法制化。英語の苦手な低所得の人のために終末期医療の啓発。FIVE WISHESというリビング・ウィルについて教え、1ドルで販売。買った人はその場で以下の5つの項目について要望を記入。

- ①私が意思決定をできなくなったときに、私に代わって意思決定をして欲しい人は…です。
- ②私が受けたい、あるいは受けたくない医療行為は…です。
- ③私が心地よく過ごせるようにするためにしてほしいことは…です。
- ④私が人々に求める介護やケアは…です。
- ⑤私が愛する人々に知ってもらいたいことは…です。

(3) POLST (Physician Orders for Life-Sustaining Treatment、生命維持治療のための医師指示書)：オレゴン健康科学大学病院で1991年に開発。ほとんどの州で使われ、法的効力あり。終末が予想される時期に作成。医師と患者（患者に判断能力がない場合は医師と代理人）が決定。普段

から家の中の目立つところに貼っておき、主治医のカルテにも保管。

- ①心肺停止時に蘇生術を行うか
  - ②脈拍か呼吸、あるいはその両方がある場合は次のどれを選ぶか
    - 1) 緩和中心の治療、2) 限られた範囲の治療、
    - 3) 最大限の治療
  - ③抗生素を使用するか
  - ④人工的水分栄養補給（経管栄養や点滴）を行うか
- 上記（1）事前指示書、（2）FIVE WISHES 及び（3）POLST は相補関係にあり、（1）（2）のいずれかと（3）を持つことが勧められている。

日本では終末期の高齢者であっても、脱水や低栄養が悪いと考えられがちだが、枯れるように死んでいけば穏やかに死ぬことができる。脱水により嘔吐、痰、むくみが減り、呼吸も楽になる。脱水や飢餓になるとエンドルフィンやケトン体が増加し、苦しさを感じにくくなる。終末期に点滴などを行うと、この恩恵が受けられない。

欧米で終末期に点滴などが行われない理由は、①本人の意思尊重、②倫理（延命は人の尊厳を損なう）、③医療費増大の抑制である。

### 3. 日本の課題

平成30年3月、「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」が名

称変更・改訂され、Advance Care Planning (ACP) の概念が盛り込まれた（平成30年11月、愛称「人生会議」公表）。しかし欧米と違い、一目瞭然な事前指示書の作成が勧められていない。他の施設に救急搬送された場合は、ACPの結果が尊重されない危険性あり。厚生労働省の提示する話し合い内容に DNAR についての項目はあるが、経管栄養や中心静脈栄養についての項目はない。

日本の内科学の教科書で終末期医療に関する記述があるものは、演者が調べた範囲では5冊中1冊で、3ページのみ。QOL重視の終末期医療を日本の医学教育に導入することが求められる。

### まとめ

我が国の高齢者終末期医療には、

- 1) 尊厳：人として死ぬ
- 2) 緩和：穏やかに最期を迎える
- 3) 倫理：自分が望まないことは相手に行わない
- 4) 本人の意思の尊重：死の迎え方は自分で決める
- 5) 医療財政：医療費増大を防ぐ

の視点が必要。

ある患者さんが自分の娘に言った次の言葉は、医療者にも向けられていると思う。

「延命はしないでちょうどいい。もし迷ったら、“あなたがしてほしくないことは私にもしないで”」。

### 特別講演 3

## 「万病のもと、慢性炎症とは？」

大阪大学免疫学フロンティア研究センター招へい教授・名誉教授 宮坂昌之

[印象記：岩国市 小林元壯]



宮坂昌之 先生は、昭和48年に京都大学を卒業されて以降、生涯を通して免疫学の研究に邁進され、平成6年からは主として大阪大学で研究・

教育に携わってこられた。この間、国内、国外の免疫学研究機関と緊密に連携され、また戦略的創造研究推進事業CREST「慢性炎症」研究総括と

しての職責を果たされた我が国の免疫学の碩学である。今回の講演でも、内外の免疫学に関する多くの知見を統括されていることが十分に反映されていて、テーマは慢性炎症であるが、内容は免疫学全般を網羅するものであった。

炎症：inflammationとは従来、有害な刺激（病原体、傷ついた細胞、刺激物質など）に対する生体の防御反応と理解され、白血球が防御細胞として重要な役割を果たすとされていた。紀元前すでにケルズスは、急性炎症の四兆候として、発赤 rubor、発熱 calor、腫脹 tumor、疼痛 dolor を挙げている。通常は数日間に収まるのが、急性炎症の特徴である。機械に例えると、アクセルが働いた後はブレーキが働いて炎症が収まるイメージである。一方、炎症の中には数日で収まらないものがあり、これが慢性炎症ということになる。慢性炎症では、アクセルが働いた後、アクセルが働き続けるか、ブレーキの利きが悪いか、ブレーキが利かない状態と理解される。宮坂先生の講演では、炎症の機構の理解として、アクセルとブレーキのバランスが強調され、講演の基調となっている。慢性炎症は必ずしも急性炎症の四兆候は表れず、知らないうちに密に進行するのである。最近では、慢性炎症は隠れて悪いことをするサイレントキラーと認識されている。

慢性炎症は万病のもととされ、慢性炎症がもたらす疾患としては、悪性腫瘍では肺がん、大腸がん、胃がん、膵がん、白血病があり、循環器系疾患では動脈硬化、血栓、塞栓、心不全であり、代謝系疾患では肥満、糖尿病、肝硬変などであり、神経系疾患ではアルツハイマー型認知症、多発性硬化症、うつ病などであり、消化器疾患では潰瘍性大腸炎、クローン病、免疫系疾患ではアトピー性皮膚炎、喘息、リウマチなどが挙げられる。これらの類縁疾患も合わせると、実に多くの疾患が慢性炎症をベースにしていることになる。

前述したように炎症反応にはアクセルとブレーキがあり、アクセルは炎症性サイトカインであり、ブレーキは抑制性（非炎症性）サイトカインである。炎症性サイトカインにはいくつもあるが、有名なサイトカインとしては、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、I型インターフェロンなどである。これらは正常

時にはほとんど作られておらず、異物の侵入があると、周りの細胞に警報を発する。ところが、炎症性サイトカインが作られすぎると白血球が活性化されすぎて他の組織に悪影響を及ぼすことになる。抑制性サイトカインは本来、炎症の後期に作られ、創傷治癒に役立つとされる。有名なサイトカインとしては、IL-10、TGF- $\beta$ がある。身体を守る免疫系の中には全体を調節するアクセルとブレーキがあり、生体の反応にはアクセルとブレーキのバランスが重要である。免疫細胞表面にもアクセル分子とブレーキ分子があることが分かっている。ちなみに、がんの一部には、ブレーキ分子を悪用して免疫の力を抑えているものがあり、そのブレーキ分子の働きを止めればがん細胞を殺すことができるとした研究が、ノーベル賞を受賞された本庶佑先生の仕事である。

からだを守る仕組みについて、かつては病原体を感じて戦うのは白血球のみであるとされてきたが、実は体内的すべての細胞が異物センサーを持ち病原体に立ち向かう。また、炎症を起こすのは主に病原体を含む外因性の異物であるとされてきたが、現在では内因性の異物も炎症を起こしうると認識されている。異物センサーは非自己成分だけでなく、一部の自己由来成分も危険シグナルとして認識されるということである。この認識のパターンには大きく2種類があり、病原体成分に特有に存在する分子パターンPAMP（pathogen-associated molecular pattern）と、もう一つは細胞が壊れた時に放出される分子パターンのDAMP（damage-associated molecular pattern）である。これらのPAMP、DAMPが細胞内に入ると、炎症性サイトカインであるIL-1、IL-18はインフラマソームにより活性化され、様々な炎症性疾患を引き起こす。典型的な病態は関節リウマチに見られるドミノ倒し機構（exacerbation loop）であり、炎症の遷延化がもたらされることとなる。これらの現象の詳細については、宮坂先生が書かれた講談社ブルーバックス『免疫と「病」の科学 万病のもと「慢性炎症」とは何か』に書かれているので是非ともお読みいただきたい。

宮坂先生は戦略的創造研究推進事業：CREST

「慢性炎症」の研究総括を担当されたが、そのCREST研究に基づく慢性炎症の定義として、「病態」は必ずしも発赤、発熱、腫脹、疼痛のような所見は見られないが、炎症状態を示す組織所見、生化学的所見などが消退せずに長期持続するとし、「機構」の1として、炎症誘導刺激が持続的に存在し、内因性（遺伝的原因、高脂血症、高血圧、肥満などを含む）要因、外因性（感染物質、花粉、大気汚染物質などを含む）要因があるとしている。また、「機構」の2として炎症制御機構の破綻が存在し、炎症を増幅するドミノ倒し的機構が作動し、炎症を抑制するホメオスタシス維持機構の不全状態があり、遺伝的な異常生体応答性機序が存在するとしている。

では、慢性炎症を予防するにはどうするかであるが、予防のための5つの健康習慣を挙げている。  
①食生活を見直す、②適正体重を維持する、③身体を動かす、④節酒する、⑤禁煙する、である。定期的な有酸素運動は慢性予防に最適とされる。

やせすぎも太りすぎもよくない。さらに、宮坂先生は巷にあふれる健康食品については、健康食品のデータがいい加減であること、日本の健康食品制度の問題点として、官民の癒着体制、健康食品の製造基準が甘すぎること、広告に対する規制が甘すぎることなどを指摘された。その上で、貝原益軒の『養生訓』を引用され、健康づくりの基本として、①規則正しい生活リズム、②バランスのとれた腹八分目の食事、③適度な運動、④心穏やかな生き方、を挙げられた。

繰り返すが、宮坂先生の講演の内容をさらに詳細に知るために、講談社ブルーバックス『免疫と「病」の科学 万病のもと「慢性炎症」とは何か』をお読みいただきたい。著者は宮坂昌之、定岡恵となっているが、定岡恵さんは宮坂先生の娘さんである。

#### 特別講演 4

### 「新たな概念による膠原病診療

—全身性エリテマトーデス、全身性強皮症の克服に向けた試み—

日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野

教授 桑名正隆

〔印象記：宇部市 福田信二〕



膠原病の診療を「不可逆的臓器ダメージを蓄積させない」というキーワードで解説していただいた。膠原病は病理組織学的な膠原纖維の変性、リウマチ症状、自己免疫という3つの要素を併せ持った疾患群としてまとめられている。膠原病に分類される疾患で最も多いのが関節リウマチ(RA)で70万～100万人、全身性エリテマトーデス(SLE)、全身性強皮症(SSc)は数万人、血管炎症候群は数千人。女性に圧倒的に多いのが特徴。難病法のもとでの指定難病が333疾患あり、

この中にRA以外の膠原病が取り込まれている。RAが含まれない理由は稀少な疾患（患者数が人口の0.1%に達しない）の基準を満たさないためで、基本的には難病である。一般的な膠原病のイメージとしては治療法がない、慢性で治らない等が挙げられる。現在、このような疾患の自然経過に介入して、長期的な機能障害や生命予後の改善を目指すことを疾患修飾療法といい、これが膠原病においても望まれる。一方、症状は良くしても、最終的な機能障害や生命予後の改善が得られ

ないものを対症療法という。できるだけ早期の段階で介入して、ダメージの蓄積を防ぐことがキーポイントであり、この概念で成功した疾患が RA である。RA は早期診断、早期治療介入、治療目標を明確に設定し、速やかに治療調整をし、さらに予後予測によって治療の個別化、分子標的治療の導入、薬剤安全性のマネジメントの決定や合併症の管理ができた。膠原病の患者の予後は非常に良くなっているが、死亡例もある。死因の半分は感染症、悪性腫瘍、心血管イベント等の合併症である。RA の生命予後をみると 15 年生存率は 95% を超えており、健康集団と差がない。しかし、生命予後は良くなっていても機能予後、QOL や ADL は未だに十分満足できるものではない。一方、皮膚筋炎 (DM) や SSc、血管炎症候群は未だに 10 ~ 15 年間に 2 ~ 3 割が亡くなる生命予後不良の疾患群である。これらの疾患群では、まず生命予後を良くすることが課題である。RA の治療の進歩については、特に早期診断、早期治療介入によりアウトカムが良好になり、治療反応性が高い。また、安全性が高まり、再燃が少なく、治癒できる症例が出てきた。さらに “早期” とは 6 か月、3 か月もしくは発症前と、どんどん前倒しになってきている。RA の自然歴は、早期として治療するよりも 10 年以上前から始まっている。リウマトイド因子あるいは ACPA (抗 CCP 抗体) が発症よりも 10 年くらい前から陽性になる。その背景にあるのは遺伝素因が 3 割、環境要因が 7 割といわれる。環境要因の中には慢性炎症の原因となるようなもの、喫煙、歯周病等、様々なものが同定されている。自己抗体が産生され、5 年、10 年と経過を経る中で分類不能型関節炎という状態が数年続き、結果として RA になる。2 つ目は治療目標で、毎回の診察時に関節の腫れや圧痛、CRP や赤沈、患者自身の VAS スケールという全般評価、医師の全般評価で DAS、SDAI、CDAI を出し、寛解基準を満たしていなかったら治療強化をしていく。このような治療コンセプトに加えて分子標的薬が導入された。関節滑膜の炎症では TNF  $\alpha$ 、IL-6 が中心的な役割を果たしている。その上流にはリンパ球やマクロファージが存在する。これらの治療標的にに対する分子標的薬、

TNF  $\alpha$  阻害薬やトシリズマブ、IL-6 受容体抗体、IL-6 阻害薬は極めて劇的な効果を発揮した。これらの炎症性サイトカインのシグナルを阻害する JAK 阻害薬も治療選択に加わり、炎症、慢性炎症を遮断するという治療が可能となった。同時に分子標的薬は想定外の副作用が起こる可能性がある。これらの薬剤について日本リウマチ学会、製薬会社及び厚生労働省で全例市販後調査を行っており、これはリアルワールドでの使用症例全例の安全性評価を収集する。得られた情報は速やかに現場にフィードバックされる。最も懸念されるのが感染症である。RA の薬物使用で起こってくる感染症のほとんどは体内にすでに定着している病原微生物の再活性化である。結核、B 型肝炎、帯状疱疹、肺炎では気道病変を合併している気道に定着している細菌の増殖がある。そのため、投与前に病原微生物がいるかどうかスクリーニングをし、潜在性結核、B 型肝炎の既感染であれば、それらに対する予防投与をする。そして投与を始めたら適切なモニタリングをする。 $\beta$ -D グルカン、あるいは HBVDNA が上昇してたら、再活性化して発症する前に治療を始める。これによって安全な治療ができるようになった。また、分子標的薬の早期使用により、ステロイドの導入を回避することが可能になった。さらにステロイドを使っている症例では減量・中止ができる症例も出てきた。

SLE が他の膠原病と決定的に違う点は、発症年齢が 20 代～40 代の女性に多く、50 歳以上で発症するのは全体の 5% 未満であるため、アウトカムを考える際に 30 年、40 年後を想定して治療しなくてはならない点である。特に重要な点は、ステロイドをはじめとした薬剤の副作用をいかに減らすかである。かつて SLE は 5 年生存率が 50% であったが、現在は 10 年生存率が 95% である。ステロイドは SLE の生命予後を劇的に改善した特効薬である。当時の死因でみると、1970 年代は SLE で亡くなる方が多かった。そのためステロイドを大量に使ったところ、今度は感染症で亡くなる患者さんが圧倒的に増えた。そこでステロイドを減らしたり、免疫抑制薬を併用したりすることで、感染症は少し減ったが、今

度はステロイドの慢性の副作用である心血管イベントが増えてきた。このように死因が様変わりしている。われわれがやってきたことは、いかにステロイドを使わないでこの病気を抑えていくかということである。また、SLE治療は疾患活動性をコントロールするだけではなく、合併症と薬剤毒性を最小限にすることを並列の目標としており、結果的に生命予後だけではなくてQOLも維持する。そのための方法としては、ダメージを防ぐということが期待されている。SLEの患者さんの経時的な不可逆性臓器ダメージをみると、発症して最初の一年は疾患関連で起こってくるダメージが多いが、それ以降はほとんどがステロイド関連である。最初だけでなく、ダメージはどんどん増えていく。臓器別に分けてみると、筋骨格系等ほとんど全てがステロイドの副作用となっている。1日6mgのプレドニゾロンを使ったとしても、ダメージ蓄積リスクは約2倍増えるといわれている。少量のステロイドでも継続していくと、どんどんダメージを作り出していくことになる。SLEの活動性を抑えることと、ステロイドを減らすこととの相反する2つのゴールを達成するようにしなければならない。最初にメチルプレドニゾロンのパルスを併用したり、抗マラリア薬や免疫抑制薬を併用したりして、3か月目には10mgまで減らすのが標準である。そこに貢献したのは抗マラリア薬（プラケニル：ヒドロキシクロロキン）である。もう一つの免疫抑制薬は、従来の抗がん剤から転用された薬剤に加えて免疫抑制効果がT細胞、B細胞をターゲットとして開発された薬剤など選択肢が広がってきた。これらの免疫抑制薬をステロイドに併用することでアウトカムをよくするというエビデンスは1980年代にアメリカで報告された。当時はステロイド単剤ではループス腎炎の約半分が腎不全になっていたが、免疫抑制薬を併用すると10%くらいにまで減った。このときに使われたのがシクロホスファミドを間欠的に導入するというNIHプロトコールである。エンドキサンを使うことによって腎不全にならない患者を圧倒的に増やすことができた。一方で、この薬剤は非常に毒性の強い薬剤で、骨髄抑制だけでなく、不可逆性臓器ダメージとしての生殖機能

障害であったり、発がんという、極めて重篤な副作用があるので、この効果を維持しつつ安全性を高めるために低容量でのプロトコールが提案されたり、MMF（セルセプト）という別の薬剤を選択したり、さらにそこにタクロリムスを併用するというマルチターゲット薬剤等の変遷を経て、腎不全になる患者さんは現在極めて少なくなった。おそらく、まともに専門医の治療を受けて、腎不全になる症例はまずない。かつ、寛解達成率も高くなり、CKDとしての慢性腎障害も起こらない症例の割合も増えている。その一方、ステロイドの使用量も減っている。これがここ20年間の進歩である。ただ、ステロイドを減らすことや、抗マラリア薬及び免疫抑制薬の導入だけではまだ満足できる経過ではない。そこで、SLEの分子標的薬の開発が今なされており、その中でもB細胞をターゲットとしたベリムマブ（ベンリスタ）という薬剤、それから1型インターフェロン受容体に対する抗体（アフルマブ）が出てきている。

標準治療：ステロイド+免疫抑制薬としてのセルセプト+抗マラリア薬の組み合わせで、ステロイドは最初にどんなに重症としても25～20mgとして2週間ごとに5mgずつ減らして3か月後には2.5mgにまで減らしてみる強制的な減量プロトコールをした上で試験薬とプラセボの比較をしてアウトカムを比較することが標準的な治験のプロトコールになっている。さらにSLEの臨床的寛解の定義がなかなか難しかったが、オーストラリアのグループからLLDA（Lupus Low Disease Activity State）が提案されている。

強皮症は膠原病の中で唯一ステロイドが効かない。慢性炎症から線維化の経路が非常に活性化しており、皮膚、肺、心臓、腎臓で線維化が機能障害を起こす。血管内膜を中心とした線維化が狭窄を起こし、指先の潰瘍、腎クリーゼを引き起こす。間質性肺疾患、肺動脈性肺高血圧症、腸管の線維化による偽性イレウス等も引き起こす。同じ強皮症でも障害臓器分布が異なると重症度が異なる。アウトカムを評価するために、スキンスコアが使われる。慢性炎症から線維化に移行する状況を活動性として捉えようというコンセプトが定着してきた。間質性肺疾患がある場合には肺活量が

低下するが、これを3～6か月間の変化によって活動性ととらえていこうというコンセプトが国際的に認知されるようになった。血管内皮の線維化が先行し、修復機転が十分に起こらないために血管の外に好中球やリンパ球などの炎症細胞や間葉系細胞が流出することで血管の外側で慢性炎症が起こることが発端である。線維化シグナルTGF  $\beta$ 等の活性化を介してコラーゲンの過剰産生から構造改変を起こす。慢性炎症の中にリンパ球が多く混ざっているので、免疫抑制薬で一定の効果が得られることが分かっている。メトレキサート、シクロホスファミド、MMFを用いて皮膚硬化や肺活量の低下をある程度阻止することができる。分子標的に対する治療介入の一つはトリズマブ IL-6受容体抗体である。特に慢性炎症、線維化のカスケードにおいてIL-6が重要となる。

この薬は皮膚硬化の改善効果がある程度示されており、間質性肺疾患における努力性肺活量の低下を阻止する。また、特発性肺線維症で使用されているオフェブ、ニンテダニブという薬剤は、線維化に関わる3つの受容体のシグナルに関わるチロシンキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害薬で、SScに関連した間質性肺炎を持つ症例で努力肺活量の低下を抑制することが分かった。

膠原病診療は専門医でしか最新の治療は実践できなくなってきた。早期診断のため専門医に早く患者さんを紹介し、寛解になって薬剤の減量や中止ができた症例は再度かかりつけ医に戻り、それを維持するという構図の診療連携になる。

## 「若き日（青春時代）の思い出」原稿募集

「若き日（青春時代）の思い出」をご紹介いただける投稿を募集いたします。

### 投稿規程

字数：1,500字程度

- 1) タイトルをお付けください。
- 2) 他誌に未発表のものに限ります。
- 3) 同一会員の掲載は、原則、年3回以内とさせていただきます。
- 4) 編集方針によって誤字、脱字の訂正や句読点の挿入等を行う場合があります。また、送り仮名、数字等に手を加えさせていただくことがありますので、ある意図をもって書かれている場合は、その旨を添え書きください。
- 5) ペンネームでの投稿は不可とさせていただきます。
- 6) 送付方法は電子メール又はCD-R、USBメモリ等による郵送（プリントアウトした原稿も添えてください）をお願いします。
- 7) 原稿の採用につきましては、提出された月の翌月に開催する広報委員会で検討させていただきますが、内容によっては、掲載できない場合があります。

### 【原稿提出先】

山口県医師会事務局総務課内 会報編集係

〒753-0814 山口市吉敷下東3-1-1 山口県総合保健会館5階

TEL: 083-922-2510 FAX: 083-922-2527

E-mail kaihou@yamaguchi.med.or.jp