

第165回山口県医師会生涯研修セミナー

と き 令和4年11月20日(日) 10:00～15:00

ところ 山口県医師会6階 会議室

特別講演1

「“胸部外科治療の進歩”

—治療内容の変遷と山口県内の手術症例数の推移—

[印象記：理事 白澤 文吾]

心臓血管外科分野

山口大学大学院医学系研究科

器官病態外科学(第一外科)教授 濱野 公一

1. 山口県の心臓大血管手術数の推移について

山口県心疾患対策協議会や山口県循環器談話会で報告される「山口県心臓大血管手術症例数報告」に基づいて説明され、山口県内の手術総数は、年間700例超で推移していることが報告された。また、大学病院の手術成績は、虚血心、弁膜症、胸部大血管の全てにおいて良好な成績であることが報告された。



2. 山口県の手術成績の妥当性について

手術死亡率は全国平均に比して良好で、特に虚血心や胸部大血管で良好であることが報告された。また、山口県内の手術総数は、人口比で比較するとほぼ全国平均と同一である。

3. 山口県の手術内容の変遷について

25年前に比して、山口県内の手術内訳は、弁膜症や胸部大血管の手術数が著明に増加しており、その一方で虚血心が半減、先天性が激減していることが示された。

4. 山口県の疾患別治療の現況について

・先天性

出生数の減少(山口県では毎年8,000人程度)

などにより先天性に関わる医療スタッフが減少し、県内から先天性を手術する施設が消失した。国内においても先天性の手術施設の集約が行われつつある。

・弁膜症

高齢化に伴い症例数が増加し、カテーテル大動脈弁置換術(TAVI)の登場で高齢者大動脈弁狭窄症に対する手術も増加している。小切開の低侵襲手術も大動脈弁や僧帽弁の手術に応用され、MitraClipも登場した。しかし、これらの高度医療には高額な医療費が必要である。

・虚血心

PCI(カテーテル・インターベンション)の進歩により冠動脈バイパス手術(CABG)数は減少した。糖尿病合併例など重症虚血心がCABGへ回ってきている。心拍動下バイパス手術は、全バイパス手術の約50%と全国平均と同率である。

・胸部大血管

CTなどの画像診断の進歩により、急性大動脈解離を含め、疾患数が増加し、手術症例数の増加に繋がっている。ステントグラフトの登場や進歩も症例数の増加に寄与している。

手術成績の向上が著しい領域である。

・重症心不全

人工心臓に対するDT(destination therapy; 永久使用)が保険適応になった。簡易型人工補助装置としてインペラ(カテーテル型補助循環装置)が使用できるようになった。

5. まとめ

- ・県内の心臓血管外科手術症例数は、人口比で見ると妥当な数であり、手術成績は良好である。
- ・手術内訳としては、虚血心が減少し、弁膜症、胸部大血管が増加している。
- ・新しい Device が登場し、新たな治療法が施行されている。

呼吸器外科分野

山口大学医学部附属病院手術部・

第一外科（呼吸器外科）講師 田中 俊樹

1. 呼吸器外科領域における治療トピックス

胸腔鏡（多孔式・単孔式）手術やロボット手術などの低侵襲手術の発展について概説され、積極的縮小手術についても言及された。また ADAURA 試験や IMpower010 試験などの術後補助化学療法の進歩についても解説された。



2. 国内の呼吸器外科手術件数の推移

年間8万件超の手術が行われており、半数は原発性肺癌である。それ以外に、縦隔腫瘍や気胸が続いている。原発性肺癌手術の約75%は胸腔鏡が用いられており、術後30日以内の死亡率は約0.3%である。

3. 山口県内の呼吸器外科手術件数の推移

山口県呼吸器外科研究会が毎年開催され、本年度で31回を数える。この研究会は県内で呼吸器外科手術を施行しているほとんどの施設が参加している。また、山口県内の呼吸器外科手術症例の集積については県内主要10施設が参加している。2014年からデータの集積を開始し、集積項目は日本胸部外科学会学術調査項目に準じている。

年間約1,200件の手術が行われており、半数は原発性肺癌であり、縦隔腫瘍が増加傾向にある。原発性肺癌手術の約90%は胸腔鏡が用いられている。

4. まとめ

- ・呼吸器外科領域の手術件数は、全国、山口県ともに増加している。
- ・今後は積極的縮小手術、低侵襲手術の増加が予想される。
- ・局所進行肺癌に対する外科的切除は、術後補助化学療法の進歩により治療成績の向上が見込まれる。
- ・山口県内の呼吸器外科手術では、特に肺癌と縦隔腫瘍が増加傾向にある。
- ・全国と比較して山口県では胸腔鏡下手術の割合が高く、低侵襲手術が広く普及している。
- ・今後もより安全で質の高い医療が継続して提供できるように、山口県内の呼吸器外科手術症例の集積を通じて施設間での情報共有を行っていききたい。

特別講演2

「子宮頸がん予防 2022」

横浜市立大学医学部産婦人科学教室教授 宮城悦子

[印象記：徳山 沼 文隆]



宮城先生は日本産科婦人科学会で「検診とがん予防」の特任理事としてご活躍ですが、「子宮頸がんが亡くなる女性を一人でもなくそう」と特に子宮頸がん予防に中心となって活躍しておられる

先生です。9価のHPVワクチンが令和5年から定期接種化されることが決定したベストのタイミングで来ていただくことができました。

[講演要旨]

性的な接触が始まると男女を問わず約8割程度は一過性のHPV感染を起こす。ただ、感染といってもほとんどの人はHPVウイルスがそこにいるというレベルで、いずれ検査をしてもわからない程度にまでウイルスは排出されてしまうが、10%程度の人が一生涯持続陽性となる。この10%のハイリスク患者を見つける検査がHPV検査である。

検診はこのHPV持続感染によって上皮内に形態学的異常がでてくるところを検出するためである。そして発症までの期間は個人差があって、数年から数十年に亘り、短期では結果がみえにくい。また、浸潤癌に至るのは発がん性HPV持続感染になった人の1%未満である。女性だけが stigma のように思われてきた経緯があるが、男性も無縁ではなく男女ともにパートナーの多い人は疫学的にもハイリスクとなる。男性はそのことを理解すべきだ。

また、前がん病変や初期がんでは子宮頸部を摘出する円錐切除で対応できるからいいではないかという人達がいるが、円錐切除後の妊娠では流産などの周産期異常が多くなる。また、月経痛や不正出血など多くのトラブルがおこり、女性のQOLを低下させるので、できるだけ避けたい手術である。

1. 子宮頸がん予防～世界の状況～**～本気で征圧するには検診とHPVワクチン接種の両立が不可欠～**

WHOは全世界から子宮頸がんを排除(elimination)することを宣言している(Eliminationの基準は子宮頸がんの罹患率が4/100,000人より少なくなることで、日本は現在10/100,000以上)。SDGs2030(Sustainable Development Goals 2030)では子宮頸がんの死亡率を2030年までに30%減らすことを目標にしており、そのためには①90%の少女が15歳までに既定のHPVワクチンを受けること、②70%の女性が35歳と45歳の時に確実性の高い子宮頸がん検診を受けること、③子宮頸部病変を指摘された女性の90%が治療とケアを受けることが必要と考えている。この②での子宮頸がん検診というのは、安価で感度の

良いHPV一括検査のことであり、細胞診ではない(開発途上国ではスクリーナーも医師も不十分で細胞診ができる体制が整備されていない)。ところで、90%の少女にHPVワクチンを接種することが実際可能なのか?世界をみるとルワンダ、ブータンなどの低所得国でも国の指導者がHPVワクチンの必要性を認識しているところでは高い接種率となっている。要は国の意思の問題である。

HPV9価ワクチン接種率が80%を超え、生涯2回の効果的ながん検診がされれば、「子宮頸がんは今世紀中に排除可能」とも推計されている。このような大事なことを日本のマスコミは取り上げない。情けないのは、日本の20～69歳の子宮頸がん検診受診率は42.1%と低くOECDの中でもビリから5番目程度である。特に一番受けて欲しい20歳代の女性の受診率は約20%と著しく低い。従来の子宮頸がん検診はガラス板に検体を直接塗抹してパパニコロウ染色を行って形態学的に正常か異常かを診断してきた。現在は液状検体を使って汚い背景を消して異常な細胞を診断しやすくする方法と13-14種類のハイリスクHPVのどれか一つでも陽性であればプラスと出る検査が主流となってきている。これら細胞診とHPV検査を併用すると中等度異形成以上の病変の発見精度が上がり、見逃しが少なくなる。しかし、多くの一過性感染の女性(特に20代)では陽性となってしまいうため、30歳以上がよい適応とされている。細胞診が陰性でHPVが陽性の場合、10年経過するとその2割程度が高度異形成に進展し、その人たちは40歳、50歳になってもHPVは検出される。一方細胞診とHPV検査どちらも陰性であれば10年後に異形成に進展する確率は極めて低い。このようにHPV検査は将来の頸がんのリスク判定につながる。

このハイリスクHPVの中でも、2価、4価ワクチンの標的であるHPV16/18型はその他のハイリスクHPVと比べて早期に高度の前がん病変に進展する。その理由はこの16/18型が持っているE6、E7蛋白ががん抑制遺伝子のP53やRbを阻害するからである。事実20代、30代の進行子宮頸がんのほとんどがこのHPV16/18型陽性である。HPVワクチン接種が普及すればこの16/18

型ウイルスを排除することができ、その結果、異形成への進展を阻止できる。

海外の例をあげる。オーストラリアでは2006年から4価(6/11/16/18)HPVワクチン接種プログラムの実施を決定し、12～13歳女子への定期接種を開始(世界初)。2012年からは男性にも同様に定期接種開始。2018年からは12～13歳の男女ともに9価HPVワクチン定期接種を開始した。その結果、HPV6/11/16/18型相対粗感染率も相対調整感染率もワクチン接種プログラム前を1とすると0.2まで激減した。3回ワクチン接種では0.1まで激減し、特筆すべきは非ワクチン接種者も0.65まで有意に低下してきた。さらにワクチン接種世代のみで高度異形成患者が減少した。そして2017年ですでに男女ともに80%のHPVワクチン接種率を達成している。

このような高接種率になったのでオーストラリアでは子宮頸がん検診を下記のように変更している。①HPVテストによる1st screeningを行い、細胞診はHPV陽性者に実施、②間隔は2年から5年へ、③開始年齢は18歳から25歳へ、④最終年齢は69歳から70～74歳へ、⑤自己採取のHPV検査のオプションも提供(どうしても検診を受診しない人達用)。こうしてオーストラリアでは子宮頸がん罹患が2020年以降早期に希少がんの数と同じレベルになり、その後排除に向かうと予測されている。

ところで、子宮頸がんワクチンは異形成への進展は抑えても浸潤癌の発生を抑えることができるのか、ということが議論されていたが、最近スウェーデンから17歳前にHPV4価ワクチンを接種した場合、浸潤性子宮頸がんリスクが88%低下したという驚嘆すべき報告がなされた(Lei J, et al. N Engl J Med. 2020)。同様な報告はイングランド、デンマークからもなされ、20歳以下での接種が子宮頸がん予防に有効なのは明らかとされた。HPV4価ワクチンの標的は6/11/16/18型でHPV9価ワクチンはさらに31/33/45/52/58型が上乘せされる。9価ワクチンでは子宮頸がん以外のHPV関連疾患(米国では中咽頭がんが子宮頸がんより多い)も劇的に減少させるので今や世界の潮流となっている。残念なことに日本ではこの

ような情報も国民へしっかりと伝わっていない。

2. 子宮頸がん予防～日本の状況～

日本では子宮頸がん罹患数が年々増加しており、年間にCIN3(上皮内癌・高度異形成)が3万5千人、浸潤癌が1万1千人程度報告されている。重大なのは50歳未満での死亡例が卵巣がんや子宮体がんよりも多いということである。幼い子を残し、年老いた両親に看取られるという悲惨な現実がある。

ワクチンの接種内容に関しても、本邦ではHPV2価、4価ワクチンの接種回数は3回となっているが、多くの国ではすでに2回接種となっている(開発途上国では1回でも抗体ができるので可となっている)。進んでいる米国ではすでに9価ワクチンを男女で2回定期接種としている。

このようにHPVワクチン接種において日本は世界から取り残されている。一体どうしてこうなったのか、今までの国内の動きをみってみる。本邦では2010年11月から国と地方自治体による公費助成が開始された。2013年4月に定期接種化されたが、その前後からメディアにより、全身の痛みや歩行障害などの副反応を訴える映像が執拗に繰り返し報道され、また被害者の会が設立され、同年6月には厚労省が積極的接種勧奨の中止を自治体に要請せざるを得なくなった。

実はこのような症状は厚労省の副反応検討部会で十分に審議され、同年12月には広汎な疼痛又は運動障害をきたした症例の機序として心身の反応(機能性身体症状)との見解が示されており、今日も見解に変更はない。一連の日本の動きをみて一旦HPVワクチン接種を保留した諸外国でも検証が行われたが、HPVワクチン特有のものではないとして再開されたにもかかわらず、日本ではnegative campaignが続き積極的接種勧奨の中止は撤廃されなかった。

このような状況に危機感を抱いた日本医師会・日本医学会は「子宮頸がんワクチンについて考える」シンポジウムなどを開催し、2015年8月には「HPVワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き」を発刊するなどHPVワクチン積極的接種勧奨再開に向けて巻き返しを図ってきた。厚

労省も定期接種、任意接種にかかわらずこのような症状が出た患者さんの医療費支給などの救済拡大の方針をとってきた。2015年9月に副反応の追跡調査結果が公表され、接種された約338万人のうち副反応の疑い報告があったのは2,584人(全体の0.08%)、症状が軽快していない人は186人(全接種者の0.005%)であった。ただ、今日に至るまで新型コロナワクチンのように因果関係がはっきりした死亡例はない。残念なことに2016年7月に被害者の会が集団訴訟を起こし、まだ続いている状況である。

その後、副作用に関する大規模な全国疫学調査がなされ、HPVワクチン接種後に起こるとされる「多様な症状」は「HPVワクチン接種歴あり」と「HPVワクチン接種歴なし」両群に存在することが判明し、HPVワクチン接種後に起こる特異的な症状ではないことが報告された(祖父江班結果)。

名古屋市の河村市長も約3万人を対象に調査を行い、報道されているワクチン接種後のさまざまな症状と、HPVワクチン接種との明らかな関連性は認められなかったと報告している。

WHOはこのような接種前後に起こる過換気症候群、血管迷走神経反射(浮動性めまいや失神)や脱力、麻痺、不規則な歩行等はワクチン以外の針を刺すだけでも起こるためImmunization Stress-Related Response (ISRR: 接種ストレス関連反応)という概念を提唱した。ISSRはどのようなワクチンでも起こりうるもので、ISRRを防ぐためには、打つときに緊張や不安をとってやることや可能なら顔見知りのかかりつけ医で接種を受けたりすること、また接種後痛みや変な症状が出た時には素早く対応することが重要だとした(図1)。

最近になってからのHPVワクチンの動きを示す(図2)。2019年12月に「HPVワクチンは定期接種となっているのに積極的接種勧奨が差し控えられているのはおかしいのではないか」という国会での質問を受けて、当時の安倍首相が「『勧奨』の具体的な方法は市町村長に一定の裁量

があるが、予防接種法の趣旨を踏まえて勧奨を実施する必要がある」と答弁。その後2020年7月に9価HPVワクチンが任意接種として薬事承認され、10月には厚生労働省健康局長より都道府県知事あてに「HPV感染症に係る定期接種の対象患者への周知」をするように通知がなされた。12月には4価HPVワクチンの男子への任意接種が適応となり、2021年2月に9価HPVワクチンが発売となった。そして11月には熱心な国会議員の努力もありHPVワクチン接種勧奨の差し控えの中止が自治体に通知され、12月には接種の機会を逃した25歳まで(H9年度~H17年度生まれの9学年)の女性への無料キャッチアップに関する通知もなされた。

最近、日本でもHPVワクチン接種の有効性に関する報告がなされている。HPVワクチン接種世代(1994~1996年度生まれ)では子宮頸部前がん病変が激減していることが明らかになり(Yagi A, et al. Vaccine 2019)、またHPVワクチン接種によるHPV16/18型の長期の感染予防効果も証明され

Immunization Stress-Related Response (ISRR)
接種ストレス関連反応という概念の提唱(WHO) Gold et al
<https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-151594-8>

接種前・接種時・接種直後
急性ストレス反応: ソワソワ感、不安感、呼吸困難感・過換気、心拍数増加
血管迷走神経反射—浮動性めまい~失神

接種後
解離性神経症状的反応
(DNSR: Dissociative neurological symptom reactions, including non-epileptic seizures)
脱力、麻痺、異常な動き、四肢の不自然な姿勢、不規則な歩行、言語障害
明らかな神経学的根拠のない非てんかん発作を含む

- Biopsychosocial framework: 生物学的・心理学的・社会的に多面的なとらえ方をすることで接種に関連した多様な反応を理解
- ワクチン接種前後に生ずる不安・恐れ、それをきっかけに生ずる一連の痛みや恐怖症、身体変化などで、周辺や社会的環境の影響を受けやすい。
- ISRRを防ぐためには、接種者による丁寧な説明、丁寧な接種、信頼構築が必要

具体策: コミュニケーションで緊張や恐怖を軽減・接種行為そのものの痛みの軽減、ISRRリスクファクターを特定(接種環境と手順、接種医や保護者の態度などから)

図1

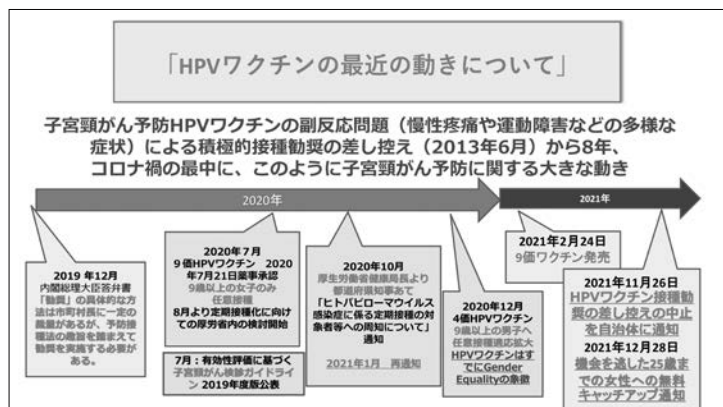


図2

ている (Sekine M, et al. Vaccine 2020)。

副作用に関して、厚労省はHPVワクチンや新型コロナワクチンなどのワクチン接種後に遷延する症状に対する診療体制を確保し、HPVワクチン接種にかかる診療・相談体制の強化を図った (図3)。そして令和4年10月に開催された厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会で、9価HPVワクチンを予防接種法の対象として追加することは技術的観点からは問題なしとされ、令和5年4月に女子のみへの定期接種の方向となった。

3. 日本のこれからを考える

世界が目指す子宮頸がん予防に日本が追いつくためには、国全体の強い意思がまず必要である。そしてその第1歩は教育である。がん教育推進のための教材に今までは性交渉のことや子宮頸がんワクチンの記載がなかったが、文科省は2021年3月に改訂を行い、性交渉等には触れずに「ウイルスの感染が原因となるがんには、ワクチンの接種により、予防することができるものもある」と記載し、初めてHPVワクチンを取り上げた。大きな1歩ではある。今後HPVワクチン接種率をあげるために、あの手この手を使っていく必要がある。

本邦の検診の現状を示す (図4)。検診については細胞診単独法、HPV検査単独法、細胞診・HPV検査併用法があるが、子宮頸がん検診におけるHPV検査導入方法について2022年度よりワーキンググループで検討中である (図5)。3回のワーキングのコンセンサスをスライド (図6) に示すが、エビデンス・科学技術の進歩を見据えて、早急な日本の実情にあった実施可能な検診のアルゴリズム作成がのぞまれる。

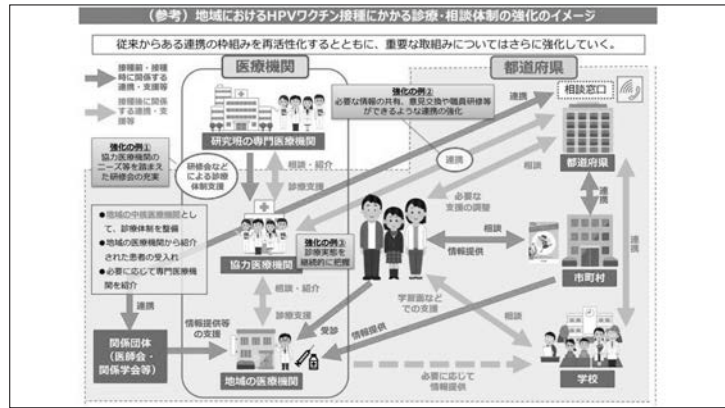


図3

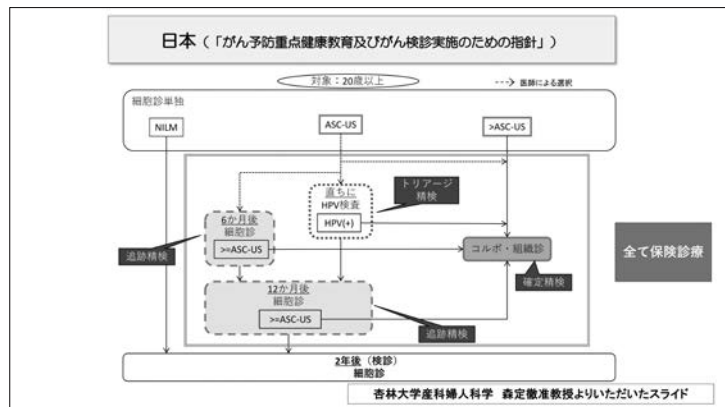


図4

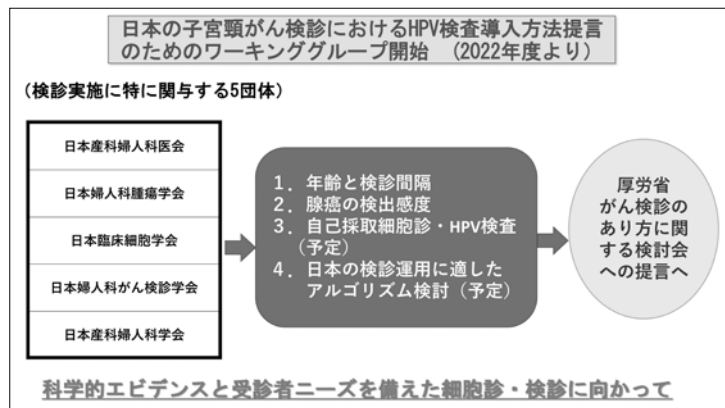


図5

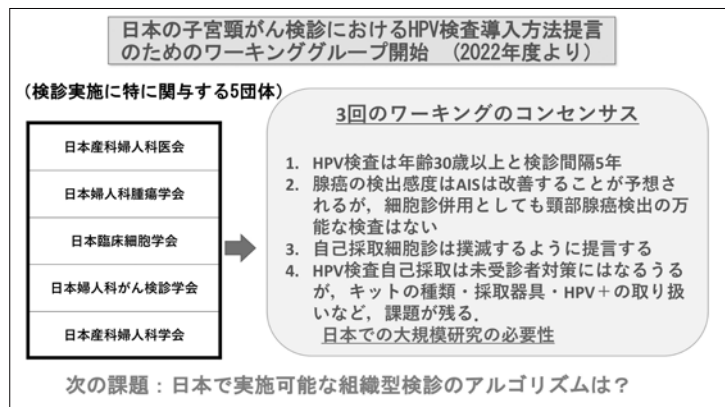


図6

特別講演3

「加齢男性性腺機能低下症（LOH 症候群）」

山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授 白石晃司

〔印象記：防府川井 禎久〕



Late-onset hypogonadism（加齢性腺機能低下症候群（以下、「LOH 症候群」）をとりまく環境

LOH 症候群は、メンズヘルスともいわれるが、近年国家的に注目されている。その理由として、中高年男性ははたつと生きられることはもとよりであるが、少子高齢化社会とコロナ禍の影響が大きい。少子高齢化社会では、中高年男性は労働力として重要である。統計によると、労働力率（労働人口/15歳以上の労働人口）は、2020年時点で58%であり、今後減少し続け、2040年には53%になると予想されている（図1）。つまり、47%が労働に従事できていない計算になる。中高年男性が働くための健康寿命を支える土台として男性ホルモン（＝テストステロン）があり、労働人口を増やすためにもテストステロンが重要であるため、国家的にも重要視されているのである。こういった背景から2006年に札幌医科大学の熊本悦明教授がメンズヘルス医学会を立ち上げ、診療ガイドラインが作成された。このたび、2022年に日本内分泌学会、日本メンズヘルス医学会、日本泌尿器科学会よりLOH 症候群診療ガイドラインが改訂された。

えているのがテストステロンであり、報酬を求めてリスクをとる行動はテストステロンと相関すると報告され、

- ・意欲、チャレンジ精神
- ・利他の判断・社会貢献
- ・公平、公正を求める気持ち

はテストステロン濃度に左右されている。

LOH 症候群の病態

テストステロンの分泌には、胎児期（外性器の成長を促す）、新生児期（脳の性分化に関わる）、そして10歳以降の第二次性徴の3つの山がある。

脳視床下部からGnRHが分泌され、脳下垂体前葉からLHが分泌、精巣のLeidig細胞に作用し、テストステロンが分泌される。精巣機能低下の原因としては、特発性が大部分である。

テストステロンが低下すると、患者さんからの訴えとしては、精神症状として、健康感の減少、不安、イライラ、不眠、集中力の低下、記憶力の低下、性欲の減少、うつ症状がある。身体症状としては、筋力の低下、筋肉痛、疲労感、ほてり、

テストステロンとは

テストステロンは、性分化、男性化、性功能及び精子形成以外にも、

- ・冒険のホルモン：狩猟、旅、新しいことへのチャレンジ
- ・社会性のホルモン：仲間、家族、他人との関わり、縄張り
- ・競争のホルモン：ゲーム（麻雀、囲碁、将棋など）、スポーツ、仕事、達成感、順位

の作用がある。活力、モチベーションを支

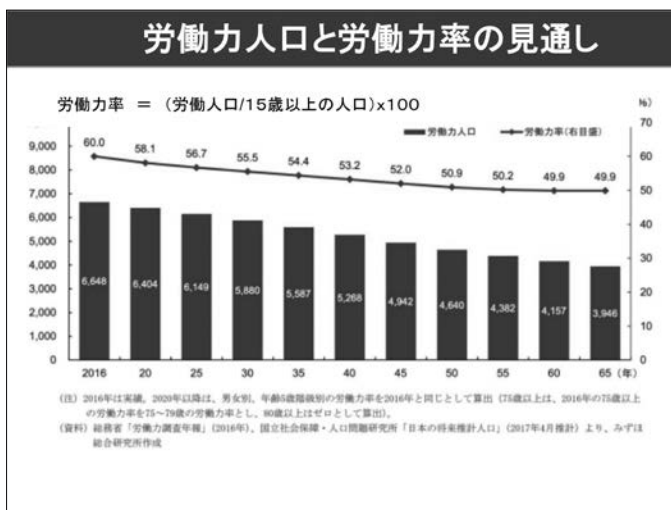


図1

発汗、頭痛、めまい、耳鳴り、性機能の低下、朝立ちの消失、頻尿などがある。

勃起不全など性機能障害は、初期には現れず、テストステロン濃度がかなり低下したのちに起こることが多い。

また、中高年男性のテストステロンが減少すると、

- ・うつ病
- ・性機能低下
- ・認知機能低下
- ・骨粗鬆症
- ・サルコペニア
- ・心血管疾患
- ・内臓脂肪の増加
- ・インスリン抵抗性の悪化
- ・HDLの低下、コレステロール値とLDLの上昇

を生じる。健康診断での各検査項目の異常値は、低テストステロンをベースに関連している可能性がある。肥満、高血圧、高血糖、脂質代謝異常の数とテストステロン値は逆相関すると報告されている（図2）。

欧米では、テストステロン値が低いと死亡率が高いと報告されているが、日本人では心血管系疾患自体が少ないのではっきりしない。

脂肪が多いとGnRHが低下しテストステロンが低下する（図3）。テストステロンが低いとメタボリックシンドロームを引き起こすという悪循環となる。この負のスパイラルを解消するには、運動が良いとされ、運動すると筋肉内のテストステロンが上がり、筋肉内のアンドロゲン受容体も増える。テストステロンの観点からも運動が重要である。コロナ禍では運動量が低下するためLOH症候群が増加している（図4）。

下部尿路症状（頻尿、排尿困難、尿意切迫感など）もテストステロンと強く関連している。膀胱前立腺平滑筋の線維化、過緊張により膀胱コンプライアンスが悪くなるため頻尿を引き起こすと言われている。

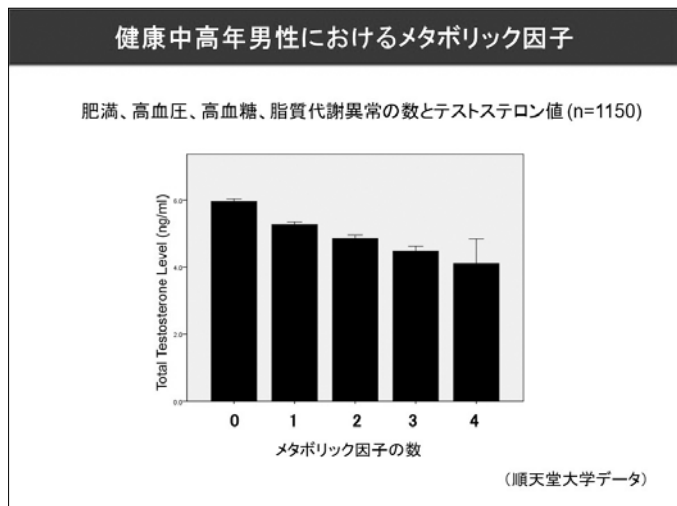


図2

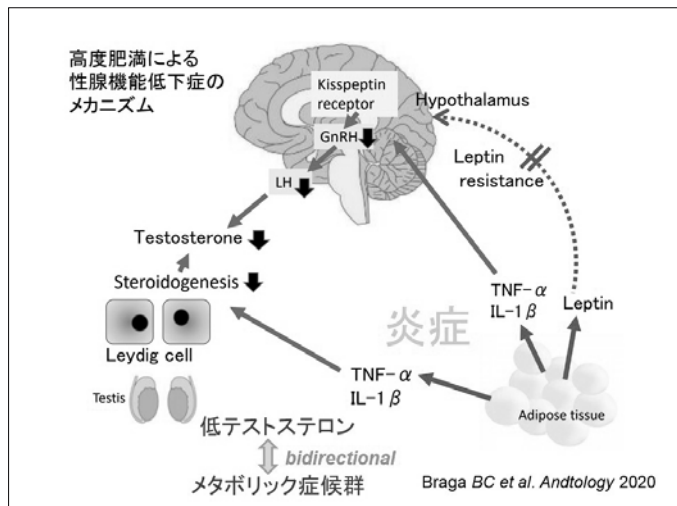


図3

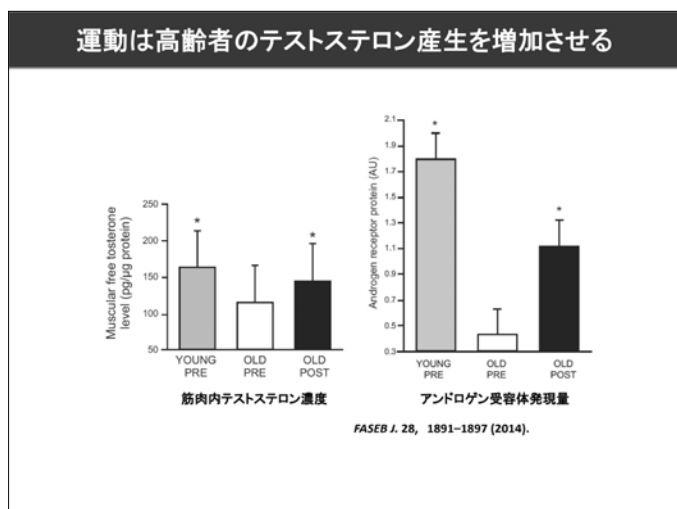


図4

LOH 症候群の診断について

血清総テストステロン値の測定、Male Symptom Score (AMSスコア) により診断する (図5)。

テストステロンには2種類あり、総テストステロンとフリーテストステロンがある。2004年の全国調査では、フリーテストステロンの方が加齢性変化を反映しているとされ、2007年のガイドラインではフリーテストステロン値が診断基準となっていたが、2022年の今回のガイドラインからは診断基準が総テストステロン値に変更になった。諸外国は総テストステロン値が基準であること、フリーテストステロンは1~2%しか存在せず日内変動が大きいことがその主な理由である。

総テストステロンが250ng/dl以下が診断基準である。日内変動があり、午後に低下するため、午前中に測定することが重要である。総テストステロンが250ng/dl以上であっても、症状が強い場合は、フリーテストステロンの測定を考慮する。フリーテストステロンが7.5pg/ml以下であれば治療を考慮する。異常がなくても症状が強い場合は、複数回測定することが望ましい (図6)。

AMSスコアでは、17~26点：なし。27~36点：軽度。37点~49点：中等度。50点以上：高度男性更年期障害の可能性と評価する。

参考として、テストステロン値が高いと薬指が示指より長くなるとされる。実際に企業のトップは薬指が長いことが多い。骨格は胎児期のテストステロンに依存するので議論の余地があるところであるが、テストステロン値を簡便に予想できる可能性がある。

LOH 症候群の治療について

国内で行えるのは、エンアルモンデポー250mgを3~4週間に1回筋注である。

女性においては、経口薬、貼付剤、軟膏が使用できるが、男性は国内では保険適応はエンアルモンデポーのみである。海外では、陰嚢に塗布するゲル剤や6か月製剤の徐放

剤もある。

その他、クエン酸クロミフェン (クロミッド®) (内服)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) (自己皮下注)、アロマターゼ阻害剤 (内服) の治療があるが、いずれも臨床研究の段階である。サプリメントや漢方薬は、有効性を示すデータは少ない。

テストステロン補充による治療効果は高く、患者さんは元気になって、非常に喜ばれることが多い。テストステロン補充により、インスリン抵抗性、HbA1cの改善が期待できる。下部尿路症状も改善が期待できる。

有害事象は

- ・多血症
- ・心血管疾患

Ageing Male Symptom Score (AMSスコア)

症状	程度				
	なし	軽い	中等度	強い	非常に強い
1 精神的に疲気が覚めにくい 【疲労感、元気が回復しない】					
2 睡眠中の覚醒の頻度 【悪夢、頻回、半覚の頻度、夜中の覚醒】					
3 ひどい疲労 【起床後午前中まで出る、疲労や倦怠は回復せず】					
4 運動の頻度 【運動が嫌い、くつろぎが嫌い、運動が早く終わる、気分が悪い、痛、腰痛、肩が痛い】					
5 よく眠くなる、しばしば目を覚ます					
6 性欲が低下する 【性交が望まぬ、機嫌よく交際を促す、不機嫌になる】					
7 情緒が不安定になった 【怒りやす、精神的に落ち込み、じっとしていられない】					
8 不安感、心配になる					
9 からだの骨や関節の痛み 【夜間の痛みがひどく、活動の減少、歩行困難に悩む、気分が悪い、痛みがひどい、気分が落ち込む】					
10 能力の低下					
11 集中力の低下 【集中力がなくなり、覚えが悪い、気が散る、記憶力低下、忘れやすくなる】					
12 行動の遅さ 【行動が遅くなる、気が散る】					
13 力が落ちた、力が入らない					
14 ひげの伸びが遅くなった					
15 性的能力の低下					
16 射精回数 (晩年) の減少					
17 性力の低下 【性交が楽しくない、性交の頻度が少ない】					

病気の程度：17~26点：なし、27~28点：軽度、37~49点：中等度、50点以上：高度
Heinemann LA, et al. Aging Male 2: 205-214, 1999

図5



図6

- ・睡眠時無呼吸症候群
- ・脂性肌
- ・にきび
- ・乳房痛
- ・肝障害
- ・造精機能障害

有害事象で、頻度が高く注意すべきは多血症、血栓傾向である。定期的なモニタリングや水分摂取指導が必要である。ざ瘡は頻度的に多い。欧米では心血管系疾患が増えたが、ゲル剤の過使用によりテストステロン値が上昇しすぎた可能性がある。

治療前に血清 PSA 値の測定が推奨され、PSA < 2ng/ml を治療開始の基準とする。

テストステロン補充療法により、患者さんは元気になり、「なんで早く治療してくれなかったのですか」「人生バラ色になりました」「経験したことがないくらい元気です」と喜ばれ、労働人口の増加が期待ができる。LOH 症候群はメタボリックシンドロームとの深く関連しているため、内科の先生方も LOH 症候群の治療にトライされても良い。最近、日本メンズヘルス医学会からテストステロン治療認定医が公表されているので参考にされたい。基本的に泌尿器科であれば治療可能であるので、ぜひ相談していただきたい。

特別講演 4

「SLE の診断と治療一難治症例も含めて」

聖路加国際病院リウマチ膠原病センター長 岡田 正人

[印象記：宇部市 福田 信二]



SLE の患者さんには、高血圧と一緒に、慢性疾患で治りはしないが、薬を飲んでいれば普通の生活ができると、話します。

SLE の病態は、免疫異常で、自己抗原が抗原なので大量の抗原が存在し、抗 DNA 抗体が作っている免疫複合体も大量にある。正常な免疫複合体の網内系の処理では追いつかないので、いろいろな臓器に沈着して補体を活性化して炎症を起こし、臓器障害を起こす。補体が活性化されると好中球を集め、活性酸素を出して炎症が起こる。抗体は B 細胞が作るが、B 細胞が抗 DNA 抗体を作る plasmablast cell だと寿命は 3 日しかないので、治療で低下する。抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体は plasma cell で作られるので治療しても下らない。

診断については 2019 年のものがあり、点数化されている。これは分類基準であって診断基準ではない。抗核抗体陽性は学生でも 10%程度いる

が、特異抗体と呼ばれる、抗 DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗リン脂質抗体、抗 SS-A 抗体を測ると、1 個も出ない人はほとんどいない。感染性心内膜炎、結核、パルボウイルスなど免疫を強く刺激するものだと、一時的に自己抗体が出るので鑑別が必要。補体の活性化を見るのに日本では C3 と C4 を計るが、炎症があると産生量が増えるので、低くない SLE の人もいる。ヨーロッパ、アメリカでは C4d が測れるので産生量と関係なく補体がどれくらい活性化されたか計れる。日本では産生量と使った量の総和で血液中を測っていることになる。

41 歳の女性で、熱・咳がでて、排便・排尿ができない、リンパ節が腫れていたため膠原病科に送られて SLE と診断された。DNA 抗体も陽性で、MRI をとると脊髄の灰白質が白く、神経麻痺が起こった。SLE の緊急症例として、すぐにステロイドを始めて、感染症を否定してからパルスをし

た。そのあとエンドキサンを使って、脊髄内の病変も消えて今は膀胱直腸障害が治って普通に生活できるようになった。SLEの1~2%で脊髄炎に罹患する。SLEの脊髄炎は灰白質脊髄炎と白質脊髄炎があり、白質脊髄炎は視神経性脊髄炎に関連する。灰白質脊髄炎は発熱、嘔気・嘔吐が先行し、脊髄液は髄膜炎に類似し（白血球数、好中球、蛋白が高い）、MRIでは髄膜腫脹（91.7%）+Ga造影効果が低い（25%）。3椎体以上の縦断性病変は91.7%。今回は麻痺が起こってからだが、数日以内にパルスしてエンドキサンをしたから全部治った。

SLEの治療薬にdisease modification（疾患修飾性）という概念が出てきた。疾患の活動性が高ければそれを減らし、かつ再発を減らす、ステロイドのような薬自体でSLEの患者のアウトカムを悪くすることを減らす、圧迫骨折のような副作用の中で一生戻らない事象を減らす、この三つがあるものを疾患修飾性薬と呼ぶ。ステロイドに依存しない治療薬である。

SLEの新しい薬としてtype1インターフェロンに対するサフネローが去年の12月にでて、難治性の皮膚症状によく効く。抗原提示のところを抑えて抗原提示できなくするプラケニルが2015年、カルシニューリンインヒビターであるプログラフが12、13年前から、セルセプトが2015年から使える。ブレディニンはセルセプトと同じ作用機序で、少し弱い、その分安全性が高くて、15年ほど前から使える。ベリムマブは2017年に保険が通った。ステロイド、エンドキサン、イムランという免疫抑制薬のように全部一度に抑える薬ではなくて、一個、一個抑える薬ができたのでこれをうまく組み合わせることによって、治療が安全にできるようになってきた。プラケニルはヒドロクロキシンという抗マラリア薬で、副作用と効果のバランスがよく、できるだけ全例に使う。副作用で問題になるのが網膜症。クロロキシンに親水性の側鎖を付けたのでBRBを通らないので網膜症をおこしにくい、特に4mg/kgでは10年ぐらい大丈夫。しかし、今は検査がSD-OCTで行うので、早期のものが見つかるようになった。しかし、軽いときには元に戻るし、日本では年に一回

検査をするようになってきている。この薬は腫瘍も減らし、感染症も10分の1になる。

SLEの治療の目標が昔は命を助けるや、腎不全にならないだったが、今は良くして当たり前で、普通に受験して、普通に就職して、普通に結婚して、普通に出産して、普通に海外旅行に行って、できるだけ外来で、できるだけ入院させない。昔は20%入院していたが、今は1%である。落ち着いている人は外来に3か月に1回、ステロイドは最大5mg。投与を始めて、4、5か月で5mgまで減らす。妊娠に関しては、今までは妊娠するとSLEが悪くなるといわれていたが、正しいデータがとられていなかったことと、早産が多かったことによる。今では早産はあまり問題にならず、昨年発表した40例では、4例は問題があったが、SLEそのものによるものは1例もなかった。

SLEで、抗DNA抗体が出ている例はベリムマブ、抗DNA抗体が出ない人はサフネローがいい。抗DNA抗体が出ない人はtype1IFNが高い。type1IFNはいろいろあるが、 α は免疫細胞が出している。IFNはウイルスの増殖を抑えるサイトカインで、核を持っているすべての細胞がtype1IFNを出す。ウイルス感染したときに普通の細胞が出しているのはIFN β 。IFN α はあくまで免疫系がそこにやってきて作用する。サフネローはtype1INFのレセプターに対する抗体なので α も β も ω も κ も全部抑える。サフネローは効果だけでなく、ステロイドが減らせ、治療アウトカムがよくなる。高額であるが、普通の生活ができ、働くことができることを考えれば、cost effectiveである。入院期間に関しては2012年にはSLEの初発時に2~3週間入院が多かった。3週間の入院が2割、2週間の入院が6割だったが、今は平均1週間。これだと社会生活に影響が少ない。ステロイドを含んでいる例は3割。ステロイドを中止すると体調がよくなる。副腎は体調が悪いとき、ストレスがあるときにはステロイドを20mg使っている。普通の日には5mg使っている。外からステロイドを入れると自分で作れる量が減るので常に倦怠感があったり、ストレスに弱かったりする。中止して半年ぐらいすると自分の副腎でまた20mgを作れるようになるので、と

でも体調がよくなる。顔も元に戻るので喜ばれる。悪化しても、ステロイドを再開しなくても、ベリムマブを足したり、プラケニルの量を戻したりすることで対処できる。不可逆的なSLEの障害も8割はステロイドによるもので、2割は腎不全やSLE自体によるものである。8割は白内障、緑内障、圧迫骨折、大腿骨頭壊死などのステロイドの副作用である。ステロイドを減らすこと自体がアウトカムを良くする。ステロイドは即効性があり、効果も高く、いまだにとっても大事な薬である。しかし、あくまでも先発であって、ステロイドを減らすためにリリーフとして、ほかの薬を早め早め

に使っていく。その薬がステロイドを減らしたときに効いてくるように始めから治療を計画する。これが疾患修飾性のある薬ということで、今はsocial remissionが大事で、患者さんが就労、就学、妊娠など、普通のことができるように、SLEになる前に思い描いていた人生が送れるようにすることがSLEの治療目標である。

いつもながら示唆に富む、切れ味さわやかな講演であった。

閑話求題

ツレが整いだしまして。
萩市 相良 健

ツレがサウナーになりました。友人に洗脳されたらしく、最近では防水対応のスマートウォッチまで購入して、せっせと通っています。サウナ→水風呂→休憩のサイクルを繰り返すことで得られる陶酔感を「整う」と表現するらしいですが、私はあの暑さは我慢できず、サウナで整うことはできません。ツレが整いだすのを見て、私も何か整いたい！と思っていたら意外にたくさんしていました。

た。コロナ禍で自粛が始まってからYouTubeでASMRというジャンルにはまり、特に「ボキボキ整体」の動画を見るのが楽しみになりました。第5波が落ち着いた束の間、博多の有名店でボキボキ整体を受けた時の感動は忘れられません（首をひねられるときが少し心配でしたが）。右肩が落ち姿勢が崩れていたのが、施術後は身体がまっすぐになり、整う喜びを実感しました。他にも庭掃除やDIY系の動画にもはまり、ブロワ&集塵機、草刈り機や高圧洗浄機を次々に購入し、積もっていた落ち葉や茂っていた雑草を処理したり、ウッドデッキを磨いたりして、綺麗になった庭を見て悦に入っていたのを思い出しました。これも「整う」ですね。私にはサウナがなくても大丈夫そうです。

山口銀行はスマホ1つで

いつでも、どこでも、カンタンに

口座開設も

残高照会も

お振込も

お店に行かなくても大丈夫。便利に使えるアプリです。

この世界で、この場で、このじぶん。

YMfg

山口銀行

お問合せはヘルプデスクへ

0120-307-969 ■受付時間(平日・土日祝) 7:00~23:00

