泌尿器領域の抗加齢医学の最前線（Ⅰ）

泌尿器領域における酸化ストレス

弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座教授
大　山　　力
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　泌尿器領域における酸化ストレスということで、まず酸化ストレスは、どういったところで発生するのでしょうか。

大山　酸化ストレスは、我々の体の中の至るところで出てきます。一番メインな産生場所としては糖代謝です。ATP、エネルギーを産生する糖代謝の電子伝達系のところでもうすでに酸化ストレスが発生してしまいます。NADPHのオキシデースが働きますと、H_2O_2ですとかOH^-、それからハイドロクロライドといった酸化ストレスを持つ物質が産生されてきます。

それから、我々泌尿器科領域で腎移植も行うわけですが、腎移植の際にも虚血・再灌流という現象を通して酸化ストレスが発生します。ドナーさんから腎臓を１ついただき、それをレシピエント、腎臓をもらう方に移植するのですが、ドナー腎の中の血液を洗い流した状態、これはすなわち虚血の状態です。それをレシピエントさんの血管と吻合して、血流を再開すると、一気に再灌流という現象が起きるので、確かにここから腎臓は働き出しますが、再灌流をした途端にこの腎臓は大きな酸化ストレスにさらされるため腎移植のほうからも酸化ストレスへの対応が必要になります。

齊藤　ほかにはどうでしょう。

大山　泌尿器科で扱う臓器の中で膀胱は非常に重要な臓器ですが、一般的には単におしっこをためる袋のようなものと認識されがちなのです。この膀胱は蓄尿と排尿というサイクルの中でダイナミックに動いています。蓄尿というのは、おしっこをためますので、例えば300cc、400cc、おしっこがたまると、膀胱の壁はどんどん引き伸ばされて伸展します。そうしますと、膀胱の壁の中の血管も引き伸ばされて細くなってしまうため、おしっこを止めている状態というのは虚血の状態になります。排尿すると、一気に膀胱の壁が元に戻り、それと同時に血管の内腔も広がります。これは再灌流とも理解できるので、膀胱という臓器は常に虚

血・再灌流を繰り返しているという認識が可能だと思います。

齊藤　虚血と再灌流が非常に重要なのですね。

大山　そうですね。

齊藤　さて、酸化ストレスの測定はどうやったらできるでしょう。

大山　まず酸化ストレスというものの定義なのですが、先ほど申し上げましたH_2O_2、ハイドロゲンパーオキサイドとか、ハイドロオキシラジカル、こういったものが我々の体の中の抗酸化力を上回った状態、常にこういうバランスのうえで成り立っています。酸化物質、ROS（Reactive Oxgen Species）といいますが、これが抗酸化力を上回った状態を酸化ストレスが生じた状態というのです。

それを何か定量できるパラメーターで測定することが必要なのですが、最近、デオキシグアノシンの酸化ストレスを定量化できる便利なキットが出てきました。8-OHdGといいます。このキットを使うと、血液、唾液、尿、そういった生体サンプルから酸化ストレスを定量できるというメリットがあります。

齊藤　実際にそれを使って、先生の領域の疾患では何か成績が出ていますか。

大山　まず膀胱の機能にかかわる病気として下部尿路疾患があります。前立腺肥大症とか、過活動膀胱という症状になるのですが、頻尿、排尿困難、尿失禁といったような症状が出ます。そういった患者さんたちの症状と比例するパラメーターが何かないかということで、動脈の石灰化、骨盤の腸骨動脈の石灰化と、そういう症状の関係性を見てみました。

齊藤　虚血を見てということですね。

大山　そうですね。慢性虚血が男性の排尿機能障害にどういう影響があるかというものを見た研究になります。

齊藤　まずはCTで見たのでしょうか。

大山　そうですね。入院された患者さんのCTをもとに、腸骨動脈の石灰化を指数として定量化したもので評価します。そうすると、おしっこの回数、排尿の回数と石灰化指数とは非常に良好に相関しますし、夜間排尿の回数とも相関します。それから過活動膀胱の症状とも相関します。多変量解析でいろいろな因子を検討してみると、特に石灰化指数と有意に相関する独立した因子として、夜間の排尿回数というものが出てきました。ですので、動脈硬化や石灰化といった骨盤内の慢性の虚血、血行障害、そういったものが頻尿系の症状の大きな原因になっていると推測されます。

齊藤　入院患者さんに加えて、先生は疫学も行われているのですね。

大山　私たちの病院は青森県弘前市にありますが、ちょうど隣に岩木町と

いう町があります。リンゴの産地で、人口が１万数千人、人口の出入りがあまり多くない地域で、コホート研究に非常に適した地域です。青森県全体の健康増進プロジェクトのモデル地域として十数年前から岩木町健康増進プロジェクトというものを実施してきました。実際に岩木町の方に排尿の困りごとのアンケート調査をしてみますと、尿が出にくいとか、時間がかかって困る、あるいは日中・夜間も頻尿で困るとか、あるいは実際におしっこが漏れて困っているという方が男女とも20％以上おり、かなりの頻度だということがわかりました。

齊藤　そういった人々でいろいろ調査をされたのですね。

大山　そうです。いったい、このような排尿の困りごとの原因、重要なリスク因子は何だろうと、いろいろな項目について検討してみました。特に酸化ストレスという観点からも学術的な興味がありましたので、先ほどの酸化ストレスマーカー、８-OHdGも測定してみました。対象は男性患者さんに絞ったため、多変量解析の結果なのですが、排尿症状、おしっこが出にくいとか、途中で尿勢が止まってしまうといった、おしっこの出にくさの症状と関係する因子として前立腺特異抗原（prostate specific antigen、PSA）ということで、前立腺から出る蛋白質が排尿困難症状のリスク因子として同定されました。

齊藤　これはがんのマーカーで有名なものですね。

大山　はい。ただ、がんでも上昇しますが、前立腺肥大症で大きくなりますと、それだけでも上昇するので、前立腺の体積を表していると理解できます。それから、おしっこをためることが困難だという頻尿系の蓄尿症状の因子としては、酸化ストレスマーカーの８-OHdGが独立した因子として同定されました。ということで、酸化ストレスというのは蓄尿症状、頻尿系の症状と非常に密接にリンクしていることがわかったのです。

齊藤　ほかにもありますか。

大山　男性の性機能障害（ED）です。これも中高年男性の困りごととして重要な疾患ですが、唾液の８-OHdGと性機能は非常に相関するというデータがすでに報告されています。こういったものを地域住民レベルで、健康な方にも果たして当てはまるかどうか、先ほどの岩木町の皆さんにアンケート調査と採血で検討を加えてみました。

そうしますと、EDは血管の病気といわれているので、動脈硬化、心筋梗塞の既往のある方、そういった血管の病気と理解されています。ということで、パラメーターとしてpulse wave velocity（PWV）というものを動脈硬化の指標として一つ取り上げてみました。そうすると、下部尿路症状と動脈

硬化とテストステロン、この３つの因子が男性の性機能障害の独立した有意義な因子として同定されました。

齊藤　何か介入されたのでしょうか。

大山　骨盤内の血流障害、慢性の虚血という現象が膀胱の機能障害と男性の性機能障害、２つの疾患の原因になっていることが示唆されたので、２つの病気を１つの薬剤、治療介入で解決する方法はないかといろいろ検索したのですが、そこにPDE-５阻害剤という薬が有効ではないかと思いました。この薬は、もともと性機能障害で適応が通っていましたが、数年前から前立腺肥大症、あるいは頻尿系の薬としても保険収載されていますので、これが骨盤の虚血の問題を一気に解決する有用な治療方法ではないかと現在考えているのです。

齊藤　動物実験ではその方向性が出ているのですね。

大山　そうですね。実際にPDE-５阻害剤で膀胱の血流が改善された。それから前立腺の血流も改善された。さらに、酸化ストレスも改善されたという報告がありますので、こういった薬の介入が有力な治療法になるかと現在考えています。

齊藤　どうもありがとうございました。