ワーファリン用量とPT-INR値の変動

東京慈恵会医科大学循環器内科准教授
川　井　　真
（聞き手　池脇克則）

ワーファリンを血栓症の予防に処方する場合、PT-INRを指標にしてワーファリンの用量調整をしますが、納豆、青汁、クロレラなど禁忌食品はいっさい食べず、今までと同様の食品を摂取しており、併用薬（他院を含めて）もなく、全く変更していないのに、PT-INRが大きく変動する症例（例えば前月が2.1だったのが今月は3.6など）があります。この場合、PT-INRが変動する要因は何が考えられるのでしょうか。

＜新潟県開業医＞

池脇　ワーファリンの質問をいただきました。今や、DOACの時代になって、ひところほどワーファリンは使われなくなってはいますが、腎障害などでDOACが使えずワーファリンを使わないといけない方もやはりいます。改めてワーファリンについて、どこに効いているのか、またどう管理していくかということをまず最初にうかがった後、今回の質問に移りたいと思います。基本的なところからまず教えてください。

川井　ワーファリンの歴史は非常に古くて、日本ですと、私が医師になった30年以上前にもうすでに存在していた薬で、おそらく50年ぐらい前から使われていると思います。抗凝固薬としていろいろな病態が対象になりますが、循環器領域では心房細動において血栓をつくらないよう、脳梗塞、脳の血栓塞栓症を抑えるために使います。ワーファリンはビタミンKに類似の形をしており、ビタミンK依存性の凝固因子である２番、７番、９番、10番がビタミンKで活性化する仕組みに拮抗して抗凝固作用を示します。

池脇　ワーファリンは凝固因子の幾つかのところに効くということですが、実際にこれはどのようにして使っていったらいいのですか。

川井　もし抗凝固薬を行わなければいけないという病態になると、一昔前はローディングといって、初めに多めのワーファリンをのんでいただいて、その後、それこそ今回話題のPT-INRを見ながらメンテナンスの量を変更していくことを行っていました。最近の実臨床ではある程度当たりをつけて、例えば実際の用量でいうと、２㎎あるいは３㎎といった１日量を内服して、１～２週間以内ぐらいまでにPT-INRを測定して、どこのレンジにおさまっているか再検査を行い、ワーファリンの用量を増やすのか、減らすのかを決めています。

池脇　PT、後半のINRはどういう意味なのでしょうか。

川井　PT、プロトロンビン時間自体は測定する施設によって変動するので、それを標準化するために、International normalized ratioとして、標準化させるための補正をしています。このため、基本的にはPT-INRはどこの検査機関で測っても標準化された値で比較することが可能になっています。

池脇　ちなみに、ワーファリンは小腸で吸収されますね。

川井　そうですね。胃および小腸からほぼ完全に吸収されるといわれています。

池脇　血中では、ほかの薬もそうですが、アルブミンにくっついているのですね。

川井　そうです。蛋白質としてほとんどがアルブミンに結合します。

池脇　ワーファリンの効果が変動するというのは、最終的にはそのあたりの濃度が変動することによって、それが効き具合、すなわちPT-INRに影響してくるのですね。

川井　はい。

池脇　目指すPT-INRというのは、私の理解では欧米は2.0～3.0ぐらい、日本はちょっと低めの1.6～2.6と聞いていますが。

川井　最近は年齢によって目標値を分けるということが一般的かと思います。70歳未満の方は、今おっしゃったように、PT-INRで2.0～3.0の間に納める。逆にご高齢の70歳以上の方の場合には1.6～2.6の間に、少し低めの設定で維持することが推奨されています。

池脇　心房細動の方も高齢化していますので、そういう方の場合には、従来よりもちょっと低めのところにということですね。

川井　PT-INRが1.6以上であれば、血栓症はかなり予防できるというデータもありますので、せめて1.6は超すようにということを日常では努めています。

池脇　質問の医師がお困りなのは、拮抗するビタミンKを取らないようにきちんと指導しています。また、相互作用という意味で併用薬もないので、同じぐらいのPT-INRを予想している

にもかかわらず、2.1だったり、3.6だったり、大きく変動する。これはどうしてなのでしょうかということで、確かに私もそんな患者さんがいた記憶があるのです。どう考えたらいいのでしょう。

川井　原則的にはワーファリンの代謝というものはかなり個人個人で遺伝子的に異なるというのがまず大前提にあります。加えて、その方の生活のスタイル、あるいはその日のコンディションによっても、ワーファリンの吸収から代謝、さらには効果発現が変動する可能性があります。外来診察では断片的にその瞬間しか見ていませんので、実は長期にPT-INRの変動を見るとかなりばらついているというデータがあります。それはワーファリン治療におけるPT-INRの治療域内時間割合というものですが、低い方ですと４割ぐらいしか適切なレンジの治療領域の中におさまっていないというデータもあるぐらいなのです。

池脇　逆に同じぐらいのPT-INRを予想することのほうが生理的なものではなくて、今の2.1と3.6ぐらい変動するかは別にしても、日常生活、食事など、いろいろな状況で変動することを前提に考えたほうがいいということですね。

川井　それが原則だと思います。

池脇　高齢化していると言いましたが、若い方でワーファリンを使われる方もいる。そういう意味では、若い方と高齢者とで背景は違いますか。

川井　薬に対しての代謝能力が、どうしても高齢の方の場合では低下していることや、そもそもワーファリンの肝臓内の代謝酵素、CYP2C9ですか、そういったものの作用も個人間でだいぶばらつきがあるでしょう。また、生活スタイル自体が若い方と高齢の方は異なりますので、いろいろ日々の生活の中で変動の激しい若い方の場合には、知らず知らずのうちに食生活がいろいろな状況で変動して、PT-INRが変わってしまう場合もあるかと思います。

池脇　高齢者は、小腸での吸収の状況、あるいは血中のアルブミン濃度、このあたりが直接ワーファリンの血中濃度に影響しますよね。

川井　アルブミンに関してもかなり影響すると思います。そもそもビタミンK自体の吸収から始まり、ワーファリン自体の吸収、そしてそれが吸収された後にどれぐらいの濃度で血中に存在しているか。これはアルブミンの濃度にもよります。このために、関連しうるすべての物質の吸収状態が統轄されて、最終的にPT-INRの値が決まるという状況ですので、食事でビタミンKを含んだものを取っていなくても、例えば腸管内の状態の変化で吸収の状態が変わったりすれば、当然ワーファリンの効きぐあいは大きく変動する可能性があることになります。

池脇　質問の患者さんが心不全があるかどうかわかりませんが、当然心不全による腸管浮腫では吸収が落ちますし、そういったことも関係してくるのですね。

川井　肝臓のうっ血なども非常に肝機能に影響を及ぼすので、それも強く代謝系に影響を及ぼすと思います。また、海外旅行は気をつけないといけない因子だと思います。海外に行かれると食生活が極端に変わることが多いので、実はその間のPT-INRは高いにしろ低いにしろ、変動していると考えざるを得ないと思っています。

池脇　ワーファリンは、もちろん今はやりのDOACに比べてメリットもありますが、変動は覚悟しなければいけない。でも、覚悟するにしても、ここまで変動するとなると、なかなか管理することが難しい、DOACのほうがいいということもいえますか。

川井　腎臓の機能に注意しなければいけませんが、DOACはやはりそういう意味で一定用量の薬をのめば、確実な効果があることがわかっていますので、価値が高いと思います。ただし、薬価だけは少々高くなりますので、そこは少し問題かと考えています。

池脇　最後に、ワーファリン内服中は納豆、青汁、クロレラなどは質問に書いてありますが、一般的な野菜にも注意を払ったほうがいいのでしょうか。食生活の指導で何かプラスアルファはありますか。

川井　基本的に、極端に緑黄色野菜を取られたり、あと海藻類も意外とビタミンK含有量が多いですので、そういったものの摂取量は若干注意したほうがいいかもしれません。

池脇　高齢者の場合はあまり食を細くしてしまうと問題ですから、若い方が中心なのかもしれませんね。

川井　そのとおりです。

池脇　ありがとうございました。

健診でのST-T波の異常

東邦大学循環器内科教授
池　田　隆　徳
（聞き手　池脇克則）

健診の心電図において「平低T波、要精査」のコメントを時々見かけますが、プライマリ医としてどの程度まで精査を進めればよいでしょうか。

＜新潟県開業医＞

池脇　健診の心電図で、平低のT波、要精査とあります。平低Tに限らず、いわゆるST-Tの心電図異常はよく引っかかると思うのですが、そもそもどうしてあのような変化が出てくるのでしょうか。

池田　実は心電図でいろいろな異常所見がある中で、ST-Tの変化は非常に多い所見の一つです。ただ、こう言ったらおかしいですが、ピンからキリまであり、いろいろなメカニズムで生じることが知られています。例えば、STが上昇する病気としてよく皆さんが知っているのは虚血性の心疾患、特に急性心筋梗塞や急性心膜炎、最近はBrugada症候群などもあります。逆にSTが低下する、これで有名なのが狭心症です。一方で、T波も高くなったり、低くなったりします。高くなるので有名なのは高カリウム血症、これはまたもう一つ特異なパターンですが、急性心筋梗塞の超急性期とか。逆に低くなったり、陰転化してくるのは、心筋症の中でも肥大型心筋症や左室肥大。実はいろいろな状況が考えられるのがST-T変化ということになります。

池脇　心臓の虚血から、高血圧の心肥大、電解質異常、それこそいろいろなものがありますね。

池田　ただ、考えるうえで重要なのが、まず患者さん自身に症状があるかどうか。例えば、先ほど言った虚血性心疾患は胸痛などの症状がありますし、心膜炎もそうですし、心筋症に至っては何かしらの息切れ等もあります。ですから、今回の質問が健診でたまたま見つかったケースであれば、おそらく患者さんは無症候ということになりま

す。そうした場合に何を考えるかというと、比率的に一番多いのは高血圧による左室肥大の初期です。高血圧が進んで明らかな左室肥大になると、よく言うのはストレインパターンのST低下。これはSTが下がると同時に、T波も陰転化してくるのですが、実はT波の平低化が最初の軽度のときに現れます。

あとは、患者さんに症状がなくても、無症候性の心筋虚血、こういった言葉があって、例えばmicrovessel、微小血管、これが細くなってくると、心機能は変わらない、あるいは症状はない。しかし実は微小レベルで起きている。こういうことも考えられます。

池脇　微小レベルの症状は出てこないのですね。

池田　例えば、左冠動脈あるいは右冠動脈、主だった画像で見えるところの狭窄等は症状が出るのですが、それでは見えないような微小レベルといわれている、いわゆる枝みたいな感じですか、そういうところはほとんど症状が出ないということになります。

池脇　今回の質問に平低T波、要精査とあります。精査せざるを得ない。具体的には、これはプライマリ医と専門医でやることは違ってくると思いますが、どういう流れなのでしょうか。

池田　症状がある人は先ほど言ったように専門医にすぐ紹介、でいいのですが、症状がない人はある程度プライマリ医がどういう病気かを選別することが必要になります。まず何をすべきかというと、心電図をとった場合、普通、心電図というのは10秒程度で終わります。これを１分ぐらい長くとるとか、あるいはきょうはこの心電図だったけれども、日にちを変えてまたとるなどして、T波の形を比べてみるのです。実は比べてみることによって、幾つかの病気がわかります。

例えば、心電図がT波のところでしょっちゅう変動してくる。こうなると、先ほど言った無症候性の心筋虚血、あるいは電解質、特にカリウム、このカリウムが慢性的に軽度に低い人はけっこうT波が動きます。ひどくなるとQTが延長して、T波が陰転化になるのですが、中途半端ぐらいなところはそれがちょうど平低化して変動しますから、カリウム値を調べてもらう。

あと、実は心膜液、心臓の周りには20～30cc、多くて50ccぐらいの心膜液が生理的にあるのですが、これが何らかの原因で増えてくるとT波が変動したりします。これに至っては、残念ながら心エコーをするしかないです。

池脇　今おっしゃったT波の変動があるかどうか。何回も来てとることが難しい場合にはちょっと長めにとって、変動するかどうかをみる。変動するようであれば、カリウムの異常、あるいはmicrovesselの異常、なかなかmicrovesselの異常を評価するのは難しいか

もしれませんが、採血はやっておいたほうがいいですね。

池田　まずは採血でしっかり調べる。先ほど言ったように、心膜液がある程度たまった人というのは、血液検査の中でBNP値が、正常から少し上がっていることがあったりしますから、それを取ってもいい。まずは血液。そして少し長めに心電図をとってみる。

ただ、見て変動も何もない。いつも同じ形でT波が少し低い。こうなると何を考えるかというと、私の経験で一番多いのは高血圧の初期、あるいは左室肥大の初期といってもいいと思うのですが、その場合はT波が減る、低くなって平低化するぐらいで、そういう状況です。あとは、まれですが、肥大型心筋症。これは遺伝からくる病気ですが、肥大型心筋症は中年以降に発生することが多い。比較的若年者の初期のときはまずこういったことから始まるともいわれています。

池脇　心臓超音波とはなかなかプライマリ医のレベルでは難しいので、お願いすることになると思います。健診ですから、一緒に血圧も測っているわけで、血圧がやや高めで平低のT波となると、一つ考えることは血圧による変化ですね。

池田　プライマリ医は血圧は非常に得意としていると思いますので。ただ、血圧も、よく言われるのは白衣高血圧症と昔呼ばれて、病院に来ているときは高いけれども、家では低い。実は逆のパターンがあるのです。病院に来るときは低いけれども、自宅や夜間は高いということもある。もし患者さんが自宅で家庭血圧計を持っているときは１日に３回ぐらい血圧計をつけてもらって、そういう可能性も調べてみてもいいのではないかと思っています。

池脇　T波に関しては、あまりないと思うのですが、T波が高くなる場合、何を考えるのでしょうか。

池田　低くなるのは先ほど言いましたが、上がる場合で有名なのは高カリウム血症。これも腎不全のときにカリウムがどんどん上がってきます。それも比較的早期のときは上がります。ただ、高カリウム血症に慣れてしまうと、あまり上がらなくなってしまうのです。ですので、腎不全の初期でカリウム値がどんどん上がってくるときは、これも電解質になります。

池脇　これも腎機能と電解質ですので、採血である程度わかるのですね。

池田　そうですね。採血で出てきます。

池脇　最後にお聞きしたいのは、STが下がる、あるいは上がる。先ほど先生が解説してくださいましたが、症状はない、STがちょっと変化している、この場合はどうお考えでしょう。

池田　まずSTが上がるのは、近年有名になったのがBrugada症候群です。Brugada症候群は、Ｖ１、Ｖ２誘導でST

が上がるのですが、STの上がり方の形が重要で、よくいわれるのはCoved型といって、上に凸になって、陰性Tを引く。上に凸だけが違うのです。これを見ていただく。これは無症候で多くなりますのでＶ１、Ｖ２に着目していただく。

あとはSTが低下するパターンです。これは症状があれば狭心症でよいのですが、一部無症候性の心筋虚血がある。もう一つが高血圧症です。高血圧症もT波の平低化から今度はSTが徐々に下がって、かつT波が右の下のほうに引っ張られる。これはストレインパターンというのですが、こういった変化が徐々に出てきますので、そういったことにも注目していただくといいと思っています。

池脇　STが下がる場合には確かに虚血も否定はできないし、高血圧もですね。そうなると、心臓の超音波、場合によっては負荷心電図でしょうか。

池田　そういうこともちょっと、専門病院に送るときは必要になります。最後に忘れてはならないのが薬です。薬の作用で来ることがあります。ジギタリス、昔有名でしたね。

池脇　よく使いましたね。

池田　実はジギタリスだけではなくて、循環器薬、特に抗不整脈薬とか、循環作用の強い薬でST-T、T波を含めて変動することがありますので、自身の出している薬を見て、そういった変化が来ていないか。ひどくなるとQT延長とか、薬の作用で来ているかもしれないことも、忘れないでほしいと思っています。

池脇　健診の心電図で心電図異常があって、必ずしも心臓の病気があるのではないのでしょうが、やはり検査をしておいたほうがいいということですね。

池田　患者さんがのまれている薬の状況などをチェックしてみるのも重要だと思います。

池脇　ありがとうございました。

高度肥満の治療

東邦大学医療センター佐倉病院糖尿病・内分泌・代謝センター准教授
齋　木　厚　人
（聞き手　山内俊一）

高度肥満に対する国内外の最近の治療についてご教示ください。
＜兵庫県開業医＞

山内　齋木先生の施設は積極的に肥満治療に取り組まれているということで、非常に注目されていますが、まずこういう高度肥満の方に対してはオーソドックスに一応食事療法を行いますが、実際に行っていて、高度肥満者で食事療法で奏効するというのはなかなか難しいと感じます。まず、先生のところで行われている食事療法、特にフォーミュラー食ですね、これらを中心に少しお聞かせ願いたいのですが。

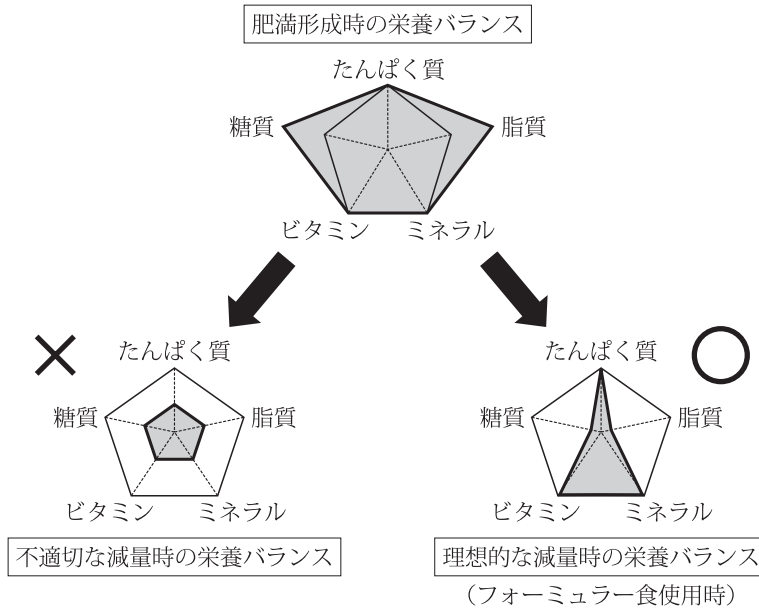
齋木　BMI 35以上を高度肥満と定義して、そこに肥満に関連する健康障害が加わると高度肥満症になります。日本肥満学会では高度肥満症の減量目標を５～10％とし、それに対して食事・運動療法、加えて行動療法でまずは目標を目指していきます。

その中で食事療法は、体脂肪だけが減って、筋肉がしっかり維持ができるような減量を目指すことになります。栄養素としては、低エネルギー、高蛋白食になるのですが（**図１**）、なかなか通常の食事で実現することは難しいです。フォーミュラー食は１食当たりだいたい170kcalで、蛋白質は20g入っていて、これを３食すべて置き換えると、１カ月で10kgぐらい減らすことができます。それに伴う健康障害の改善も著しいのですが、精神的にも水分管理的にも難しいため入院で行うことが推奨されていて、外来では１日１回の置き換えが広く行われています。気軽にできるわりには効果があり、体重減少や糖尿病改善効果、内臓脂肪減少効果のエビデンスが認められています（**図２**）。

山内　具体的には糖質制限の軽いものとみてよいのですか。

齋木　糖質制限もいろいろな意見があるのですが、極端な糖質制限をする

図１　減量治療時の適切な栄養バランス



と、ケトーシスや、骨格筋の減少などの問題が生じます。40～50％の糖質比率だと、安全かつ糖尿病などの改善効果もあると考えています。フォーミュラー食の１食置き換えをやった方の栄養調査をしてみると、結果的にちょうど糖質が45％ぐらいになるのです。ですから、気軽にできる糖質制限食という意味では便利で効果のあるものだと考えています。

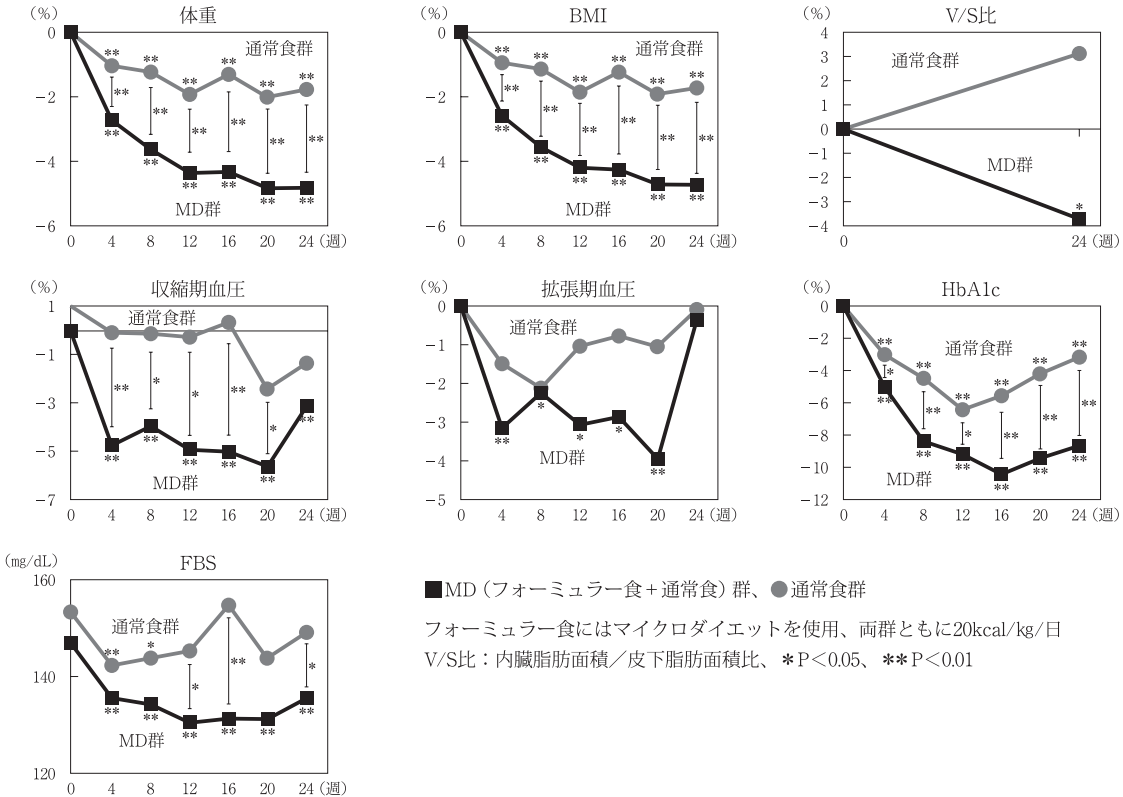
山内　まず入り口のところで、これが成功できれば、比較的その後もいい感じでいくのでしょうね。

齋木　当院では高度肥満の初診の平均体重は120kgぐらいですが、彼らがフォーミュラー食１食を置き換えると、１～２年でだいたい10～12kg、つまり10％ぐらいの体重が減少します。ただ、実際は糖尿病などの健康障害がすべてよくなるかというと、そこまでではないところが内科的治療の限界だと考えています（**図３**）。

山内　ちなみに、総カロリーはどのぐらいになっているのですか。

齋木　総カロリーは、高度肥満の方は平均で3,500kcalぐらい食べているのですが、フォーミュラー食１食置き換え法では、フォーミュラー食が170kcal、

図２　フォーミュラー食が肥満２型糖尿病の体脂肪、糖脂質代謝に及ぼす影響



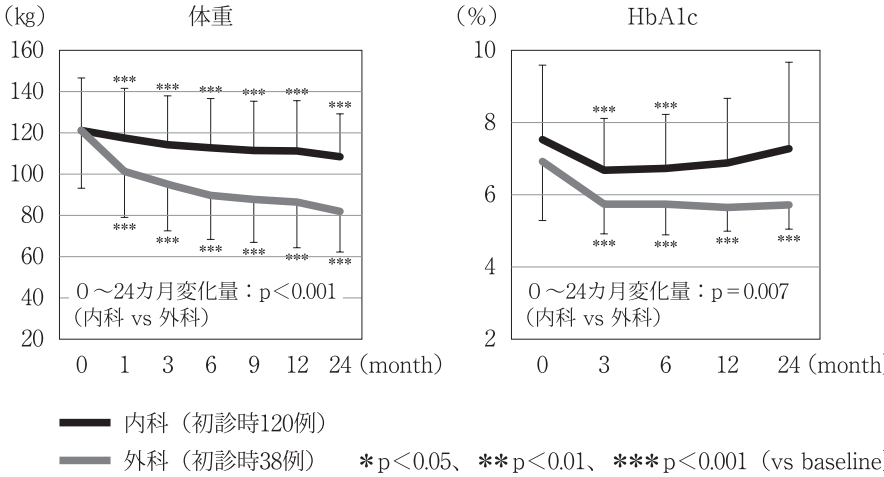
■MD（フォーミュラー食＋通常食）群、●通常食群

フォーミュラー食にはマイクロダイエットを使用、両群ともに20kcal/kg/日

V/S比：内臓脂肪面積／皮下脂肪面積比、＊P＜0.05、＊＊P＜0.01

Shirai K, Saiki A, et al. Obes Res Clin Pract. 2013 Jan-Feb；7（1）：e43～54

図３　内科治療および外科治療が体重と糖尿病コントロールに及ぼす影響



（東邦大学佐倉病院における調査）

通常食の２食が400kcalずつが基本で970kcalになりますが、現実的には患者さんの忍容性を見ながら通常食のところが600kcalや800kcalになることが多々あるので、柔軟に対応していくことだと思います。

山内　アバウトなかたちですと、2,000kcal前後といったあたりですか。

齋木　それよりは少なくしたいなと。実際、患者さんができることでないと続きませんので。

山内　3,500kcalを2,000kcalにしたら、理論上はやせてもよさそうですが、そうでもないのでしょうか。

齋木　例えば３カ月など短期で見ると下がる傾向はあるのですが、それより長くなってくると、一般的な内科治療だとどうしてもリバウンド傾向があって、それはおそらく食事の内容が元に戻ってきていることが一番の問題と思われます。

山内　ベースにはメンタル的なものが大きいでしょうね。

齋木　そうですね。当院では高度肥満の方、特に手術をされる方では、必ず精神科の先生に診ていただくのですが、調査しますと、半分ぐらいの方が何らかの精神科疾患を持たれていて、特にうつ病が一番多く、また発達障害、摂食障害なども多い。世界的に見ても、30～50％ぐらいの方がなんらかのメンタルの疾患を有していて、それが食行

動のコントロールを妨げていると考えられます。

山内　ただ、私の経験からいっても、抗うつ薬的なものの治療効果はあまりないみたいですね。

齋木　非常に難しいのですが、うつがあるから肥満が悪くなってもいますが、肥満があるからうつが悪くなるというところもあります。抗うつ剤を投与して肥満が単純によくなるかというと、そう簡単なものではないです。抗うつ剤で治療に前向きに取り組めるようになる方もいますし、逆に手術をして体重が劇的に減ったときに、うつがよくなることも多いです。長期的にはいろいろ意見があるのですが、１～２年という期間ではよくなる方のほうが多いということがいわれていますから、メンタルと肥満というのは双方向のものだと思っています。

山内　薬剤ですが、今の日本で使える薬剤は非常に限られているのですが、やはりマジンドールでしょうか。

齋木　正式な抗肥満薬というのはマジンドールのみです。ただ、これは30年前に出た薬で、本当はアメリカなどで使われているいろいろな薬を日本でも使いたいと思っています。マジンドールも難治性の高度肥満の方には有用なことも多い一方、日本では使い方が限られ、処方箋を２週間までしか切れず、また３カ月までしか使えないことになっています。

ただ、例えば患者さんが食事療法を頑張ろうとされるときに、空腹感が辛いので、一時的にマジンドールを使って空腹感を抑えるという、あくまで補助的に使うのであれば非常に有用です。よくいわれる依存性はほとんど無視していいと思いますし、副作用といっても、ちょっと口が渇く程度で、基本的には安全に使えますので、もっと使われていいかと考えています。

山内　コツとしては、きちんとした食事療法とペアでやるということですね。

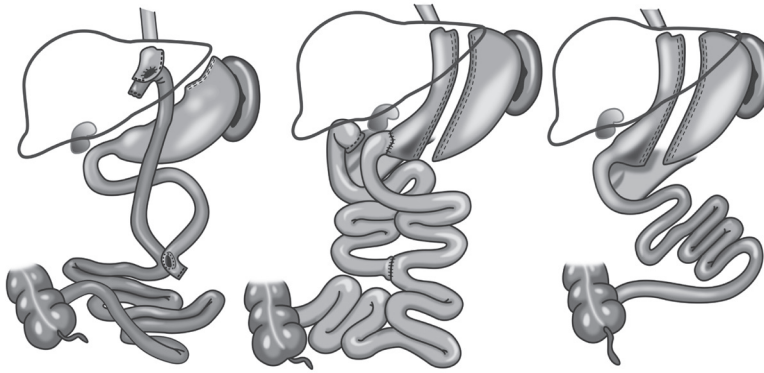
齋木　そうです。加えて、体重をしっかり記録することも大切です。毎日の自分の体重をきちんとわかっている方であれば、すごく効果があると思います。単に医師がこの薬を出しただけでは、ほとんど体重が減らないということもデータとして出ています。

山内　糖尿病薬のGLP-１アナログ製剤に関してはいかがでしょう。

齋木　非常に有用だと思います。ただ、日本ではGLP-１アナログの用量が海外に比べて少なく設定されているので、糖尿病治療薬としては有用であっても、体重減少効果としては不十分な印象です。最近ではリラグルチドが0.9mgから1.8mgへの増量が承認されたところだと思いますので、抗肥満薬というくくりではないのですが、期待をしています。

山内　SGLT-２阻害薬、これも体重

図４　わが国で施行されている肥満外科治療の主な術式



胃バイパス術　　スリーブバイパス術　　スリーブ状胃切除術

減少はあるのですが、基本は糖尿病がないと使えない。あと、これは脱水や筋肉の喪失も念頭に置きながら使わなければならない。そういったあたりで少し縛りがあるかと思います。結局最後は手術なのでしょうね。

齋木　そうですね。

山内　これもまた日本では、アメリカに比べると、限られた手術しか認められていないようですが、いかがでしょう。

齋木　今、世界ではアメリカを中心に60万～70万件の肥満外科治療が行われ、上部消化管の手術が最も行われているのですが、日本では2018年で600件ちょっとです。これでもけっこう増えてきたのですが、アジアでも断トツで少ない数です。そこには国民性とか、あとは我々内科医側の理解ですとか、外科治療ができる施設が足りないとか、いろいろな要因があると思うのですが、手術件数はまだまだ少ないです。

山内　今後、これもさらに発展することが期待されている、そういう段階とみてよいのでしょうね。

齋木　そうですね。ただ、効果はかなりいろいろなものが出ています。例えば日本で今、保険治療が認められているスリーブ状胃切除術であれば、だいたい30％体重が減って、糖尿病が60～70％の方で寛解、つまりインスリンを打っている方がインスリンもいらなくなるような状態に至ります。

特に最近は、2018年先進医療として認められた、スリーブバイパスという手術であれば、糖尿病の寛解率も80～90％ぐらいになるので、こういったものが保険治療になってくると救われる

患者さんが多くなってくると思います（**図4**）。

山内　ぜひ期待して見守っていきたいと思います。ありがとうございました。

自己免疫性溶血性貧血

自治医科大学地域医療学センター教授
亀　崎　豊　実
（聞き手　池田志斈）

自己免疫性溶血性貧血（AIHA）についてご教示ください。

骨髄赤芽球造血能の指標として、末梢血中の網赤血球の増減が挙げられています。AIHAでは赤血球膜表面抗原に対して自己抗体が産生され、血管内溶血や脾マクロファージの破壊貪食を受け、溶血性貧血が生じます。一般にAIHAでは、骨髄赤芽球造血の亢進を反映して網赤血球は増加しますが、網赤血球が自己抗体による破壊により減少しない理由（あるいは成熟赤血球と比べて破壊の程度が少ない理由）をご教示ください。

＜兵庫県勤務医＞

池田　自己免疫性溶血性貧血（AIHA）とはちょっと聞き慣れない病名ですが、どのような病気なのでしょうか。

亀崎　赤血球に対して自己抗体、IgGやIgMの自己抗体が結合して、結合赤血球が脾臓や肝臓のマクロファージに食べられたり、補体を活性化して赤血球が壊れてしまうことで貧血になっていく、後天性の溶血性貧血といわれるものです。

池田　イメージは何らかの自己抗体ができて、赤血球の表面の抗原に反応するのですね。

亀崎　そうです。

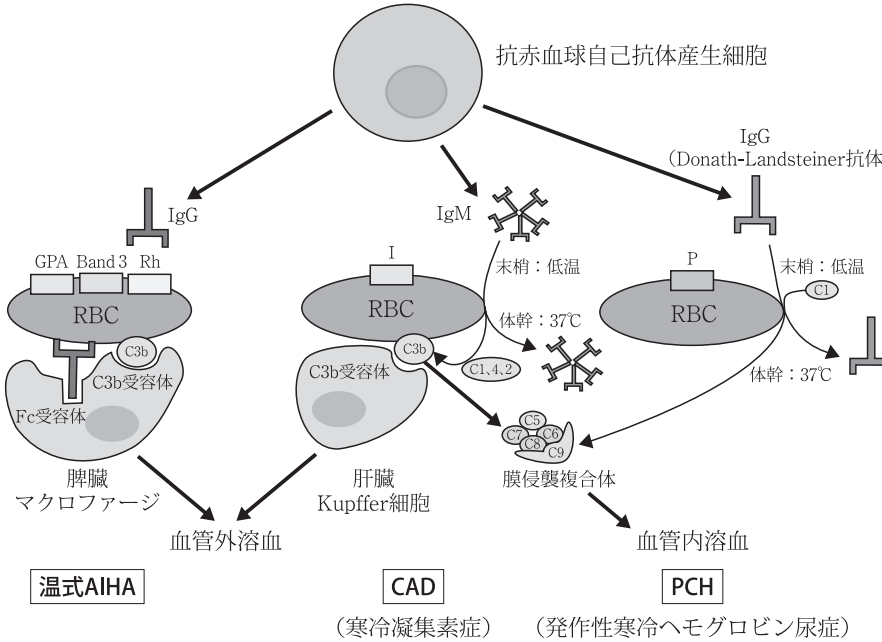
池田　これは指定難病にもなっているのですが、どのような患者さんで、何人ぐらいいらっしゃるのでしょうか。

亀崎　温式、冷式と大きく分けられ、ほとんどが体温37度で赤血球に反応するIgG抗体ができる温式です。冷式は寒冷凝集素症と発作性寒冷ヘモグロビン尿症の２つがあります。そのうち温式がほとんど９割を占めています。

池田　大多数は温式なのですね。

亀崎　大多数は温式でIgG抗体が赤血球に結合するものです。20年前の疫学調査では、溶血性貧血が二千数百人、そのうちの半数がAIHAということで、

図



千数百人のAIHA患者さんが国内で病院にかかっているということです。

池田　千数百人とは少ないですね。

亀崎　少ないです。

池田　場合によっては見逃されているという症例はあるのでしょうか。

亀崎　一過性の溶血ですと貧血にもなり、黄疸にもなります。赤血球が壊れると、GOT、LDHも上昇しますので、一過性の肝疾患と間違えられたりすることもあるかと思います。ただ、多くの症例は慢性的に溶血症状なり貧血なりが持続しますので、一過性でなければ、ほとんどの方はどこかで医師の目に触れて診断されていくのではないかと思います。

池田　繰り返す９割は温式ということで、あとの寒冷凝集素症や発作性寒冷ヘモグロビン尿症はどのような症状なのでしょうか。

亀崎　寒冷凝集素症は１割程度ですが、寒冷に暴露すると指先とか鼻先とか耳とか、外に面しているところで血液の温度が下がり、赤血球にIgM抗体が結合します。寒冷凝集素のIgM抗体が赤血球に結合して、赤血球を凝集し

て血管に詰まってしまったりしますが、また体の奥に戻ると、血液が37度に温められて、結合していたIgMは離れる。しかし、補体をそのときに活性化して、赤血球に補体の成分が結合し、それを認識して肝臓でマクロファージにより貪食されます。さらに補体が活性化されると、赤血球が壊されて、血管内溶血となりヘモグロビンが血中に放出されて、ヘモグロビン尿になったり、おなかが痛くなるなどの全身症状が起きます。

池田　溶血の最初の引き金は末梢なのだけれども、体内に戻ってきて、それで溶血が進むのですね。なかなか難しいですね。診断はどうなるのでしょうか。それと、これは小児においてですが、発作性寒冷ヘモグロビン症とはどういう症状なのでしょうか。

亀崎　発作性寒冷ヘモグロビン症は、先ほどの寒冷凝集素症と同様に、体の表面で血液が低温になることによって、IgG型の自己抗体が、赤血球上に非常にたくさん存在している糖脂質のP型血液型物質に低温下で結合して、補体が活性化されます。体の中央に戻ったときに、先ほどの寒冷凝集素症よりもさらに補体が活性化され、より多くの赤血球が壊れてしまうことで、血管内溶血となり、特徴的なヘモグロビン尿症状となります。

池田　ヘモグロビン尿というのが診断の一つのポイントですね。

亀崎　寒冷に伴うヘモグロビン尿が特徴的になります。

池田　なかなか難しいですね。網赤血球に問題は生じないのでしょうか。

亀崎　基本的には赤血球も網赤血球も等しく自己抗体が反応すると考えられるのですが、温式の自己抗体は主に３つの自己抗原に結合します。一番多い７割程度はRh血液型といって、Rhプラスとかマイナスという Rh蛋白に結合します。Rh蛋白は網赤血球には正常の成熟した赤血球の６割程度の量が発現しているので、抗原の密度としては網赤血球のほうが攻撃を若干受けづらいといえるかもしれません。

池田　例えば、ほかの分子に対する自己抗体がある場合は網赤血球も減少したりするのでしょうか。

亀崎　おっしゃるとおり、グライコフォリンAという抗原もまれにあるのですが、前赤芽球、赤血球のもとのもとになるようなところから発現しています。それに対する自己抗体がある場合は網赤血球自体が減ってしまって、網赤血球減少症プラス自己免疫性溶血性貧血となり、壊されるし、増えないということで、かなり重篤なAIHAになってしまいます。

池田　それは怖いですね。そういったサブクラスがあることも考えながら見ていかないといけないのですね。

亀崎　診断基準に網赤血球の増加があるのですが、AIHAの初期や、自己

抗原によっては増えない場合もありますので、そこを見落とさないようにしないといけないと思います。

池田　次に診断ですが、先ほどLDH上昇とかビリルビンとかハプトグロビンを調べていくということですが、確定的な診断はどのようにされるのでしょうか。

亀崎　確定診断は、今おっしゃったような貧血、黄疸という臨床症状に加えて、LDH、GOTの上昇や間接ビリルビンの上昇、遊離ヘモグロビンをトラップするハプトグロビンの低下、そういうものがそろったところで溶血性貧血があると診断されます。さらに免疫性なのかどうかを、赤血球上にIgG自己抗体が結合しているか、自己抗体により活性化された補体の成分が結合しているかを検出するクームス試験が陽性になることで、ほぼAIHAと診断されます。

池田　クームス試験でだいたい確定に至るのですね。

亀崎　はい。

池田　次に治療と予後になるのですが、治療はどのようにされるのでしょうか。

亀崎　治療は、９割方を占める温式のAIHAはステロイドに非常に反応性がよくて、１kg当たり１mg程度のステロイドを１カ月程度投与すると、ほとんどの方が反応していきます。その後徐々に減らしていくところで、再燃したり、減らした後に再発する方が３割から半数程度ありますので、ステロイドの副作用とうまく付き合えればかなり予後はよいのですが、ステロイドの副作用が重症化するなど、死因の多くはステロイドの副作用です。

池田　確かに１mg/kg/dayというのはかなりの量ですよね。減らしていって半分、0.5mg/kg/dayになったとき再発する。そのときはどのような追加の治療をされるのでしょうか。

亀崎　減らしていく途中に再燃した場合は、もう一度ある程度ステロイドを増やして、さらにゆっくり減らしていくとか、それでも減らせないとか再燃する場合は、赤血球を壊す場である脾臓を摘出する脾摘とか、細胞傷害性の免疫抑制剤を使用するような対処が多く取られています。

池田　難病情報センターのHPを拝見すると、リンパ増殖性疾患に伴う場合があると書いてあるのですが多いのでしょうか。

亀崎　温式AIHAの半数程度は特発性で、基礎疾患のない病態ですが、残りの半数はリンパ増殖性疾患、白血病であったり、リンパ腫であったり、その他感染に伴うものもあります。感染に伴うものは一過性におさまってしまう場合もありますが、白血病、リンパ腫に伴う場合は、そちらの病気をコントロールしないと、予後はそちらの基礎疾患がどうなるか、どのように治療

できていくかにかかっていくことになります。

池田　半数ぐらいの症例はどちらかというと悪性新生物に伴う自己免疫現象という考えもあるのでしょうか。

亀崎　半数はちょっと多いかもしれないですが、経過を見ているとリンパ腫が出てきたり、膠原病、自己免疫性疾患のSLEがある程度の比率で診断されていくことも知られています。診断時にはわからなくてもあとで出てくることもあります。

池田　そういう意味で、単純にAIHAだと思わないで、広く患者さんの全身状態を見ながら治療していくということですね。

亀崎　まずは診断したときに、特発性なのか、本当に基礎疾患がないのかどうか。また、特発性といっていても、経過を追っているうちに、基礎疾患と思われるような病気が出てくることもあり、そういう場合は難治性であったりすることもあり、基礎疾患の治療が必要になってくる場合もあります。

池田　どうもありがとうございました。

睡眠制御機構

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構機構長
柳　沢　正　史
（聞き手　池脇克則）

睡眠制御機構についてご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池脇　睡眠あるいは睡眠・覚醒制御機構といってもいいのかもしれませんが、この研究に関しては、先生が世界をリードしています。

ちょっと横道にそれるかもしれませんが、先生は、最初から睡眠の研究ではなくて、循環器系のエンドセリンから入られたのですね。どうしてそこから睡眠に移られたのですか。

柳沢　私はアメリカに1991年に移ったのですが、その時点ではエンドセリンという循環器系の因子をずっと研究していました。それと並行して、1996年ぐらいだったでしょうか、ゲノムプロジェクトのおかげで、いわゆるオーファン（孤児）受容体という、要するに相手のわかっていない受容体分子の遺伝子がたくさん見つかってきたのです。鍵穴分子ですが、対応する鍵がわからない。その鍵にあたる分子を見つけようという、純粋に生化学的なプロジェクトから入って、あるオーファン受容体のリガンドを見つけたところ、それがオレキシンと呼ばれる神経ペプチドだったのです。睡眠を狙ったわけではありませんでした。

そういう生化学的なアプローチで入ったので、最初、機能は全くわからなかったのです。脳にあるものだということはわかったのですが、脳の中で何をやっているのか全くわからなかった。いろいろやっている中で、オレキシンをつくれないマウス、いわゆるノックアウトマウスですね、それを作製して、夜間、暗い中での行動をつぶさに見ていたところ、マウスは夜行性ですので、夜は非常にアクティブに活動しているのですが、突然倒れて止まってしまって、時には横倒しに倒れて動かなくなって、１分ぐらいするとまた突然戻る。

そういう現象が発見されました。「これはなんだ」ということになって、いろいろ調べていくと、いわゆるナルコレプシーですね。ヒトにナルコレプシーという睡眠障害がありますが、それとそっくりの病態だったことが結果的に判明したのです。

それから数年以内に、これはほかの臨床系の研究者の仕事ですが、ヒトのナルコレプシーはいわゆる狭義の遺伝病ではなくて、何らかの原因でオレキシン産生神経細胞が脱落してしまうことによるオレキシン欠乏が原因であるという知見が得られました。逆にいうと、オレキシンがないと正しく覚醒が維持できないということがわかってきたのです。私もそのことが非常に興味深く、詳しく学んでみたところ、睡眠というのは基礎科学の観点からはその時点でほとんど何もわかっていない分野だということがわかりました。そこで私も自分の分野を睡眠にどんどん振っていったのです。

池脇　は虫類レベルに睡眠はあるのかと思ったのですが、ほぼすべての生物にあるということですね。

柳沢　今、私どもの領域のコンセンサスとしては、一応中枢神経系、脳を持っている動物はすべて眠るということになっています。最近ではクラゲも眠るという論文が出まして、クラゲは厳密には脳らしきものは持っていないのですが、けっこう複雑な神経節があります。そういうある程度複雑な神経系を持っていると、なぜか眠らなければならないのです。

池脇　そういう意味では、すべての生物に睡眠が保持されているというのは、これは何らかの意義があるはずだけれども、それさえもまだはっきりわかっていないのですね。

柳沢　そのとおりで、なぜ我々ヒトを含むすべての動物が眠らなければいけないか。実は明快な答えがまだ得られていないのです。例えば、睡眠というのは脳の休息期間とよくものの本にありますが、あれはかなり真実から遠くて、ご存じのように、睡眠中に脳波を取っても、大脳皮質の神経細胞はそれなりに活動を続けているのです。脳というのは基本的に24時間活動している臓器であって、ただ、その活動のモードが睡眠と覚醒とではだいぶ違う。睡眠は、コンピューターにたとえていうと、スイッチが切れているわけではなくて、スイッチを入れたままで、オフライン、つまり外界から一時的に切り離された状態で、何かメンテナンス作業を行っているようなイメージです。

池脇　眠っているとはいっても、いつ何が襲ってくるかもわからないので、すっかり休んでしまうと対応できない。ある程度の活動性を保ちながら寝ている。

柳沢　眠っている間も十分に強い外界刺激が来れば途端に起きますので、

そういう意味でも外界の情報は常に、意識はないけれども、感知はしているのです。

池脇　質問の睡眠制御機構すべてをお聞きすることは不可能ですが、とても興味があるのは、覚醒している状態から眠るという間の、眠くなって寝ていく。これはどういうプロセスなのでしょうか。

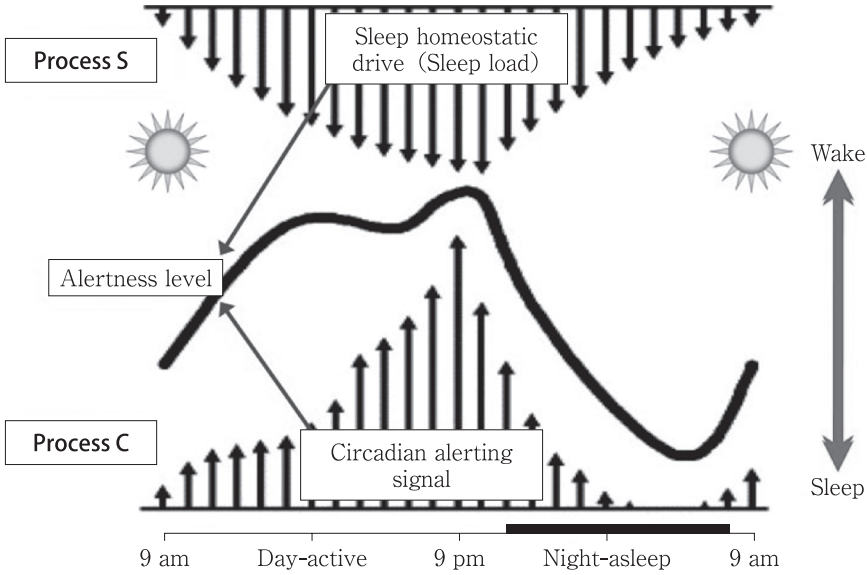
柳沢　睡眠・覚醒の制御といったときに、２つの世界があるのです。１つは、今おっしゃった睡眠と覚醒の切り替えです。実は、いわゆる睡眠ポリグラフを見ながらヒトの被験者に眠ってもらうと、覚醒から睡眠へは１～２秒でぱっと切り替わるのです。もちろん、その間に自覚的にはだんだん眠くなるとか、どこかで意識が薄れていくというプロセスがあるのですが、脳波レベルで見るかぎり、この切り替えというのはけっこう早く、ぱっぱっと切り替わるのです。起きるときも同じです。

そういう１秒ぐらいのオーダーで起こる睡眠・覚醒のスイッチと、それからそのスイッチがどうやって駆動されているか、というのは別の問題で、スイッチを駆動しているのはいわゆる眠気ということになります。もうちょっと専門用語でいうと睡眠圧とか睡眠要求とか、そういう言い方をしますが、この眠気は数時間とか、けっこう長いオーダーで変わっていくのです。教科書レベルで昔からいわれているのは、ツープロセスセオリーというのですが、いわゆる恒常性制御といって、起きているとだんだん眠気が蓄積していって、眠るとそれが解消される。そういう単純なフィードバックが一つ（**図**）。

もしこれだけだとすると、朝起きたときが、今まで眠っていたので、一番眠くなくて、昼間、夕方、夜になるにつれ眠気が増していくはずですが、実際そうはならないですね。それはどうしてかというと、もう一つ体内時計による眠気の制御というのがあって、これはさっきの恒常性制御とほぼ逆の方向に働くのです。ですから、体内時計からいうと、若い人だと夜の10時とか11時とか、そのぐらいが一番眠くないのです。それが外界の時計とずれてしまうのが時差ボケです。

なので、臨床的にも例えば不眠を訴える高齢者の方で、「全然寝つけないのです」というのでよく話を聞いてみると、ものすごく早い時間に床について眠ろうとしている。しかし、ツープロセスセオリーから考えれば、例えば８時や９時に寝ようとしてもなかなか眠れないのは当然のことなのです。そういう２つのプロセス、恒常性制御と体内時計に加えて、外界の要因、何かびっくりしたりとか、非常に興奮する出来事、非常事態に陥るとか、そういうことが起きると、いわゆる眠気が吹っ飛ぶという状態になりますが、それも重要な眠気の制御機構です。

図



© 2005. Adapted with permission from Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practices of Sleep Medicine. Philadelphia, PA : WB Saunders ; 2005.

今の睡眠研究における問題は、そういう眠気の変化というものと、今言ったスイッチ、最終的に睡眠・覚醒を切り替える脳の働き、これが結びついていないのです。スイッチそのものの神経回路は今すごく詳細に解明されつつあって、我々の発見したオレキシンも、その中の一つのコンポーネントです。睡眠・覚醒のスイッチのコンポーネントで、オレキシンがなくなってしまうと覚醒が正しく維持できない。スイッチがすごく不安定になってしまうという状態になります。オレキシンはスイッチを覚醒方向に傾けますので、オレキシンの働きを少し弱めてあげればよく眠れるようになると開発されたのが、一般名でスボレキサントというオレキシン受容体拮抗薬です。

池脇　時々不眠の質問をいただいて、日本はベンゾジアゼピン、あるいは非ベンゾに依存しているという意味では特殊な国です。その中でこの新しい薬について、どういう特徴があるのでしょうか。

柳沢　いわゆるベンゾ系、非ベンゾ系と分けていますが、実は両方とも

GABA-A受容体の作動薬で、作用機序としては全く一緒なのです。どちらも脳全体に遍在する主要な抑制性の神経伝達物質であるGABAの働きを強めます。ご存じのように、GABA-Aの作動薬は麻酔薬にもなりうるわけで、極端な言い方をすると、麻酔の延長線上のような、脳の働きを強制的に抑えてしまうことで眠りを誘うのです。オレキシンの拮抗薬はそれとは全く作用機序が違っています。先ほど言ったように、オレキシンは内因性の覚醒物質ですので、その働きを抑えることによって、より自然な眠気をもたらすということです。

池脇　ベンゾ系・非ベンゾ系は睡眠のアクセルを踏むのに対して、オレキシン受容体拮抗薬のほうは覚醒をブレーキする。相対的に睡眠のほうに傾く。

柳沢　いってみれば、強制的にブレーキを踏んで眠らせるのと、エンジンブレーキのような、アクセルを離すことによって眠るというイメージです。

池脇　同じ睡眠の薬でも何か違う印象ですね。

柳沢　今のところ、発売されてもう３年か４年たちますが、ほとんどベンゾ系・非ベンゾ系睡眠薬で問題となっているような反跳不眠とか、依存に至るような傾向がない。現場では切ろうと思えば切れる薬ということになっているようです。

池脇　どうもありがとうございました。

更年期障害

北里大学北里研究所病院婦人科副部長
石　谷　　健
（聞き手　山内俊一）

更年期障害におけるメカニズムと治療法について最近の知見をご教示ください。

＜東京都勤務医＞

山内　更年期障害は非常によく使われる言葉ですが、そもそもこれは医学用語なのでしょうか。それとも俗称なのでしょうか。

石谷　一応医学用語になっていると思います。保険病名上は更年期症候群ということになっていると思います。

山内　医学用語となりますと、診断基準というのがあるべきでしょうが、いかがでしょうか。

石谷　明確な判断基準は今、学会でも定められておりません。昔からいわれていますが、いろいろ多彩な症状を呈する症候群だと考えています。

山内　更年期の定義はどうなのでしょうか。

石谷　更年期というのは閉経前後５年ということになっていますが、まず閉経というのは、最後の月経から１年以上、生理が来ないことをいいます。１年以上たたないとわからないので、現実的にはなかなかすぐには判断がつかないところがあると思います。

山内　そうすると、このあたりの年齢に差しかかった女性がいろいろ言っても、更年期かどうか自体がまだはっきりしないケースもあるのですね。

石谷　そういうことになると思います。

山内　いつも感じることは非常に多彩な症状ですね。こんなに多くの症状が一つのホルモンの欠落だけで本当に出てくるのかというところがまずあるのですが、そのあたり少しうかがえますか。

石谷　まずエストロゲン、いわゆる女性ホルモンは、グルココルチコイド、いわゆるステロイドホルモンと同じよ

うな骨格をしていると思います。そういうものは全身に受容体があるので、いろいろなところに作用すると考えられます。

山内　確かにステロイド骨格を持っているホルモンは多いですから、それを考えますといろいろな交叉反応が起きて、多彩な症状が出ると考えてもいいのですね。

石谷　そのとおりだと思いますし、実際、更年期の時期というのは、いわゆる空の巣症候群みたいな社会・心理学的な影響や、気候とか、温度にも影響されます。人種差もありますので、多彩な症状を呈すると考えられます。

山内　代表的な症状として出てくるものというと、のぼせとかほてり感の訴えが多いのですが、このあたりが主な症状なのでしょうか。

石谷　そうですね。まず、のぼせ、ほてり、発汗というのは卵巣欠落症状といいまして、エストロゲン、卵巣が減ったときにHRT、ホルモン補充療法をするとてきめんによくなる症状と考えられています。

山内　逆に、治療的な診断から裏付けられるものと考えてよいのですね。

石谷　そういうことになると思います。

山内　のぼせ、ほてり、発汗ということでメカニズムはわかっているのでしょうか。

石谷　なかなか難しいところですが、まず歴史的なことからいえば、1990年ごろにエストロゲンレセプター、いわゆる受容体がクローニングされて、ノックアウトマウスがつくられ始めました。そのときには、いわゆる骨代謝とか生殖機能の知見が集まりましたが、なかなか更年期症状のメカニズムまで到達することはなかったと思います。でも、21世紀になり、神経ペプチド、特にダイノルフィン、ニューロキニン、そしてキスペプチンという視床下部に局在する神経ペプチドがだいぶ注目されてきました。

山内　視床下部にあるホルモンが、更年期に女性ホルモンが低下することに何らかのかたちで反応して、そちらが増えたり減ったりというかたちをとるのでしょうか。

石谷　そういうことです。まず、事の発端はおそらく加齢による卵巣機能の低下なのですが、それによってエストロゲンが減ると、特に神経ペプチドの中でもおそらくニューロキニンの受容体のシグナル経路が活性化されるといわれています。実際、ニューロキニンの受容体の阻害剤を使うと、有意差を持って更年期症状が抑えられることが2018年の「ランセット」誌でも掲載されています。

山内　のぼせとかほてり、発汗、いかにも血管が開いたという感じの症状ですが、こういったものを女性ホルモン単独で説明可能なのかというところ

もあるわけです。別のホルモンを介してということになると、かなり実際にありそうな話になってきていますね。

石谷　いろいろありますが、実際、末端の末梢神経、毛細血管は、いわゆる血管拡張物質や自律神経によって血流が増えて皮膚温度が高くなることが、更年期、のぼせ、ほてり、発汗の実態だと考えています。

山内　そこにおそらく非常に複雑なネットワークがあるのが次第にわかりつつあるのですね。

石谷　徐々にわかってきつつある状況だと考えています。

山内　それ以外にも本当に多彩な症状が出てきますが、よくあるのが肩凝りやめまいです。こういったものに関してはいかがでしょう。

石谷　いわゆる更年期症状の中でも不定愁訴と呼ばれるカテゴリーに入ると思いますが、特に肩凝りは人種差において日本人に特徴的だといわれています。また、のぼせ、ほてり、発汗よりはホルモン補充療法が効きにくいといわれています。

山内　複数のいろいろな原因も絡みがちなところではありますし、年齢的な問題もありますから、すぐに更年期障害と決めつけないで、ほかの因子もしっかり除外しないとだめだということですね。

石谷　原則は除外診断になると思います。やはり器質的疾患の除外が大切になると思います。

山内　女性ホルモンがだんだん減ってくる。ただ、女性の場合、加齢に伴って本当に女性ホルモンが限りなくゼロ近くまで減ってきますね。こういった方々ではあまり更年期症状が出ていないような気もするのですが、いかがでしょう。

石谷　おっしゃるとおりで、閉経の時期の急減するときが一番症状が出やすいといわれています。それでも７割ぐらいの方といわれており、残りの３割の方はほとんど症状が出ていません。また、７割の方も２年以内ぐらいに、８割の方は無治療でも、症状が軽快するといわれています。

山内　自然に治ってくる。

石谷　そういうことですね。五十肩みたいな感じで自然軽快する方もけっこういらっしゃいます。

山内　慣れてくるというよりは、むしろ自然に消えていく、そんな印象をお持ちですか。

石谷　そのような方もけっこういらっしゃると思いますので、いわゆるサプリメントとか食品程度で様子を見られる方もけっこう多いと思います。

山内　診断基準がなかなかないということですが、閉経などになってきますから、これは女性ホルモン、エストロゲン、あるいはその上位のFSHですか、このあたりはサロゲートマーカーとして用いられることはあるのでしょ

うか。

石谷　実際、卵巣機能が低下していることに関して言いますと、FSHはサロゲートマーカーとしては有用と考えます。

山内　具体的にはどのあたりが目安なのですか。

石谷　30mIU/mL程度以上が閉経状態と考えていいと思います。

山内　そのあたり、かなり厳格なものなのでしょうか。

石谷　そのようなホルモンは律動的に出るので、必ずしも１回の測定で診断できるものではないかと思います。

山内　何回か測定しながらということになるのでしょうね。

石谷　そういうことになると思います。

山内　そういったホルモンの値と症状の程度、重症度との相関はいかがでしょうか。

石谷　ほとんどの方はエストロゲンが測定感度以下になってしまいます。軽症の方も重症の方もあまり差が出ないと思われますので、重症度とホルモンの低下が比例するとはちょっと言えないと思います。ただ、外科的に例えば卵巣を取るとか、放射線をかけるとか、急激にホルモンが低下した方は、ホットフラッシュなどの症状が出やすいとはいわれています。

山内　そちらでも経験的には実証されているということですね。

石谷　はい。

山内　最後に治療ですが、女性ホルモンの補充療法でよいのでしょうか。

石谷　メインは女性ホルモンの補充療法になります。特に卵巣欠落症状、のぼせ、ほてり、発汗に関しては一番効果が高いと考えられます。

山内　いつまでやるのかが疑問なのですが。

石谷　実際、女性医学学会の指針では、現時点では特に大きなトラブルがないかぎり、症状が続くかぎり年齢制限はないとされています。ただ、長期間使用することによって、血栓症のリスクや脳卒中、乳がんの発症リスクが、微々たるものですが、わずかずつ上がってきますので、きちんとした管理のうえでの長期使用が望まれると思います。

山内　先ほどのお話ですと、年齢が上がっていくと自然に治っていくところもあるので、そのあたりのソフトランディングも必要な技術ですね。

石谷　多くの方は数年以内に軽快しますので、その間を適切な対症療法によってしのいでいただくのがいいと思います。

山内　経験的には非常に優れた治療法と考えてよいのでしょうか。

石谷　昔からある確立された安全な治療法と考えています。

山内　どうもありがとうございました。

百日咳

順天堂大学浦安病院小児科教授
大日方　　薫
（聞き手　山内俊一）

百日咳の診断法についてご教示ください。
症状が改善されると来院されないことが多いので、シングル血清にて以前に予防接種を受けているケースの診断について教えてください。また、予防接種による影響は、何年くらいあると考えたらよいでしょうか。

＜東京都勤務医＞

山内　百日咳といいますと、この名前のとおり、激しい咳というイメージがありますが、これは正しいのでしょうか。

大日方　はい。特に夜間の連続性の咳、また咳き込み後に吐いたり、そういう激しい咳と、息を吸い込むような笛声、大人ですと息が詰まるような感じ、１歳未満児だと、チアノーゼが出たり、無呼吸になるという、かなり激しい咳が連続して起こります。以前の診断基準ですと、２週間以上続くという条件があったのですが、2017年の基準ではそれが１歳未満の場合は咳の長さを問わない。それから、大人を含めて１歳以上の場合は１週間以上、百日咳の特徴的な咳があれば百日咳の臨床診断でいいということになっています。

山内　我々は成人しか知らないのですが、大人だと咳が軽いものがあるようなことを書いているものもあり、なかなか治らない風邪と考えてよいのでしょうね。

大日方　やはり持続すると思いますし、夜間の咳が特徴だと思います。マイコプラズマ感染症とは咳の激しさがかなり違うと、患者さん本人もおっしゃることが多いです。

山内　あまり経験したことがない咳だという感じですね。

大日方　そうです。

山内　届け出制になったという話もあるようですが。

大日方　2018年１月１日から第５類

表　百日咳診断基準（2017）

（A）１歳未満
臨床診断例：咳があり（期間は限定なし）、かつ以下の特徴的な咳、あるいは症状を１つ以上呈した症例 ・吸気性笛声 ・発作性の連続性の咳嗽 ・咳嗽後の嘔吐 ・無呼吸発作（チアノーゼの有無は問わない） 確定例： ・臨床診断例の定義を満たし、かつ検査診断陽性 ・臨床診断例の定義を満たし、かつ検査確定例と接触があった例
（B）１歳以上の患者（成人を含む）
臨床診断例：１週間以上の咳を有し、かつ以下の特徴的な咳、あるいは症状を１つ以上呈した症例 ・吸気性笛声 ・発作性の連続性の咳嗽 ・咳嗽後の嘔吐 ・息詰まり感、呼吸困難 確定例： ・臨床診断例の定義を満たし、かつ検査診断陽性 ・臨床診断例の定義を満たし、かつ検査確定例と接触があった例
（C）検査での確定：
・咳発症後からの期間を問わず、百日咳菌の分離あるいはPCR法またはLAMP法において陽性 ・血清診断：百日咳菌-IgM/IgA抗体およびPT-IgG抗体価

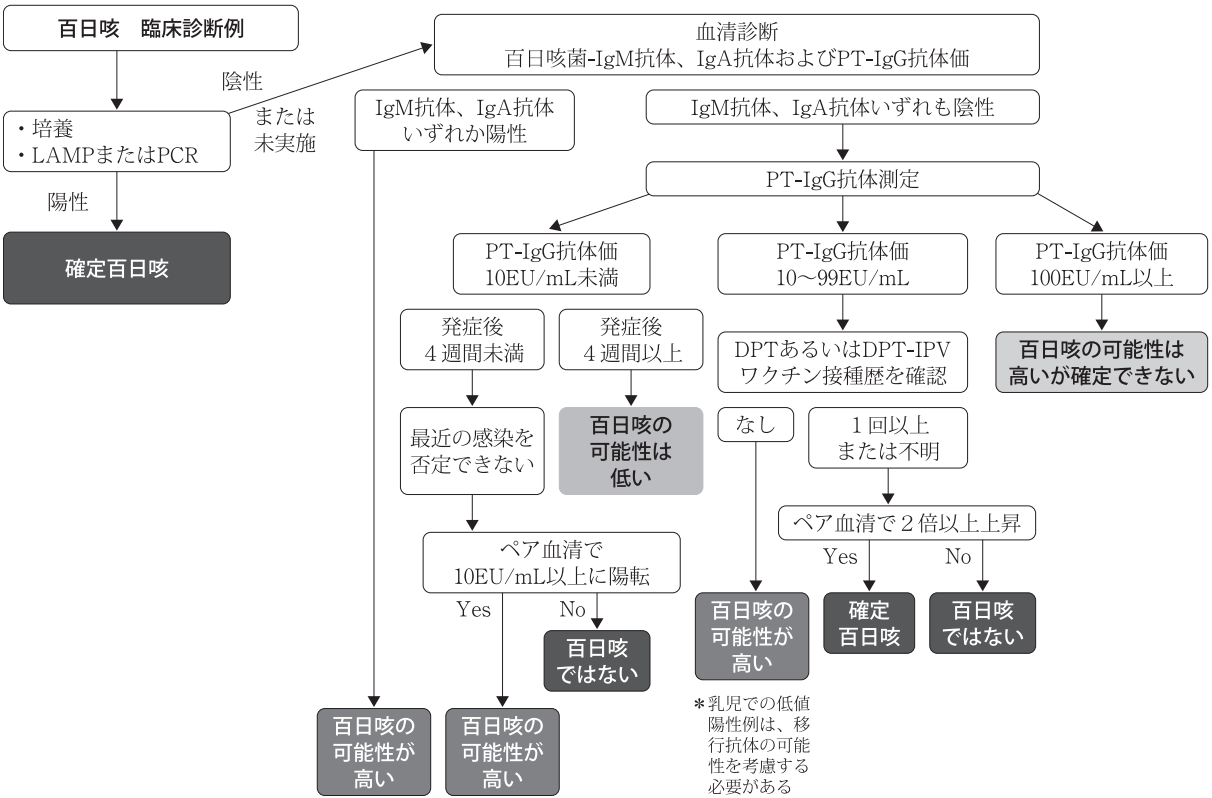
日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会編：
小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017。協和企画；238、2016

の感染症の中で、全数把握対象となりました。ですから、１週間以内に届け出るということが義務化されました。2018年１年間でだいたい１万例以上の届け出がすでにありました。

山内　けっこうなものですね。ただ、大人だと、見逃している可能性も若干あるかなという気もするのですが。ここで診断に早速入っていきます。特に成人ですと顕著なのですが、再来しないことが多いと思われます。この医師はシングル血清でということですが、スポットといいますか、１回で診断しようとした場合、どういった方法があるかということですが。

大日方　百日咳の咳が出始めてから

図　百日咳臨床診断例の検査での確定フローチャート



日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会編：小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017。協和企画；239、2016より改変

２週間以降だと血清診断が可能となります。それ以前だと、培養検査や遺伝子検査が診断のツールになるのですが、２週間以降であれば、従来からある抗PT抗体という抗体、それから最近出た抗体で、百日咳菌のIgM抗体、IgA抗体、いずれも保険収載されています。その３種類の検査を今、現場で使うことができます。

IgM抗体は咳が出始めてから15日後に、IgA抗体は21日後にピークになるといわれています。抗PT抗体はIgGなのでもう少し遅れて上昇しますが、気をつけなければいけない点が幾つかあります。IgM抗体、IgA抗体は保険収載されて、実際測れるようになって１年ちょっとなのですが、IgMに関しては健常な子どもであっても抗体保有率が比較的多いという報告もあります。

山内　けっこう多いのでしょうか。

大日方　特に若年層で多いとされていて、30％近い陽性率があったという報告もあります。あと、IgA抗体に関しても、中高年で陽性率が高いという報告もあります。

山内　保険の話になりますが、IgAとIgMは、同時測定可能なのでしょうか。

大日方　同時測定だと、どちらかが削除されるので、小児に限っていうと、IgA抗体は陽性になりにくいということもあり、IgM抗体を測ることが、単一ではおすすめです。また、これから日本人のデータが蓄積されると思いますので、カットオフ値が変わる可能性があります。

山内　測定方法、ないし測定法の解釈の仕方で３割近い陽性率が出てきてしまうと考えてよいのでしょうか。

大日方　その可能性もあります。それとあと、４種混合ワクチン接種の後、だいたい５歳あたりで抗体が下がってきますので、そこから感染して、いわゆる不顕性の感染をつかまえている可能性もあります。

山内　予防接種は５年ぐらいしかもたないものですか。

大日方　そうです。

山内　随分短いのですね。

大日方　はい。ですから、今外国では追加の予防接種、ワクチンも行われていますし、日本でも検討されています。

山内　そうすると、成人はほとんど抗体を持っていないとみてよいのですね。

大日方　成人はそういう感受性がある方が多いです。

山内　そうしますと、予防接種を受けて５年未満の方もいらっしゃると思うのですが、こういった方での診断への影響はどうなのでしょう。

大日方　抗PT抗体を診断に使う場合は影響があります。

山内　IgGですね。

大日方　そうです。抗PT抗体を診

断に使った場合は、予防接種を行っているか、行っていないかで影響を受けるので、10以下であれば抗体がないということです。10〜99の間がシングルでは診断ができないことになっていて、ペア血清で２倍以上という基準があります。ただ、100以上の場合は急性の百日咳の可能性が高いという基準があります。

山内　そうすると、２段構え、３段構えで診断する。特に小児科ではそういうかたちになっているのでしょうか。

大日方　一番はっきりするのは菌の培養で検出することと、LAMP法で陽性になれば抗体の血清診断をする必要はないので、その時点で治療ができますし、家族内での調査もできます。咳が出始めて１カ月未満でしたら遺伝子検査をするのが一番早いと思いますし、確実だと思います。

山内　とにかく早い段階ですと、それが一番信頼性も高いのですね。

大日方　はい。血清診断はどの感染症も限界がありますし、それだけで診断するのは問題点があるので、やはり組み合わせる方法と、できるだけ菌そのものを検出することが望まれます。

山内　少し話に出ました培養法というのは、今でも行われるのでしょうか。

大日方　今でも行います。特に乳児の場合は菌量が多く、比較的陽性になりやすいのです。従来から行われているボルデ・ジャング培地ですね、そういった培地を使って培養します。ただ、感度は乳児患者でも６割と低いのですが、菌株の検査、それから薬剤感受性がわかる、こういうメリットがあるので、重症例や入院症例に関しては培養検査はされるべきだと思います。

山内　いずれにしても、検査をしっかりしていないと、１人の方がたいへんな感染源になることがありうる病気ですね。

大日方　そうです。

山内　どうもありがとうございました。

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抗加齢医学の最新情報

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学教授
堀　江　重　郎
（聞き手　中村治雄）

中村　先生に企画いただきました「泌尿器領域の抗加齢医学の最前線」というシリーズ、抗加齢、antiagingといいますか、たいへん魅力的なテーマですが、現在、どういったところまで、加齢、老化の原因が絞られてきているのでしょうか。

堀江　抗加齢医学のこれまでの簡単な歴史ですが、我々、日本抗加齢医学会が2001年にでき、ことしで第19回ですので、だいたい20年ぐらいの歴史です。

antiagingといいますと、例えば顔の加齢に伴う変化を少しやわらげるとか、見た目や表面的なものをお考えになる先生もいらっしゃると思うのですが、antiagingの最初の大きなうねりは、動物の寿命を長くすることができたということです。それまでは線虫という動物からネズミなどの哺乳動物まで、それぞれ固有の寿命があると考えられていたのですが、例えば線虫であればインスリンのシグナルを抑える、あるいはネズミであれば食べるえさの量を減らすと、実はかなり長生きする。線虫であれば倍ぐらい長生きする。ネズミであっても、３割、４割は長生きすることがわかってきました。不老不死というのは、古来より人間の究極の欲望のようなものですが、サイエンティフィックな部分で、抗加齢が現実的な医学あるいはサイエンスとして出てきたということがあります。

もちろん、医学の場合、疾病を対象にする疾病学、診断して治療することとは別に、健康医学、健康学があります。ですので、いかに健康長寿を保っていくかというところで抗加齢医学が今度は少し役に立てるのではないかということです。

中村　病気にかからないようにということでしょうか。

堀江　そうですね。病気にかからない、あるいは長寿であり、なおかつ健康寿命も長くなってほしい。これは基本的には病気の予防にもつながってきています。

中村　実際に老化現象は何が原因で

起こるのでしょうか。

堀江　なかなか難しいのですが、細胞の中での老化というのはだいぶわかってきました。要は細胞が分裂をしないで、そのままの状態でいるのが老化した細胞という定義です。有名なヘイフリックの細胞分裂の研究というのがあって、線維芽細胞を培養すると、15〜16回の分裂でそのままぴたっと張りついて分裂しない。何が起こっているのだろうと研究してみると、おもしろいことに、老化した細胞にはがん遺伝子への変化がみられており、がんと老化細胞というのは鏡の表・裏みたいになっていることがわかってきています。

煎じ詰めますと、これは遺伝子の変異です。遺伝子の損傷が修復されずに蓄積される。もう一つは修飾、エピジェノミクスといいますが、染色体にメチル化だとかアセチル化とか、よけいなものがくっついてくることが、いわゆる老化の原因ということがわかってきています。

中村　内科の領域で一時、酸化といいますか、酸化物がたまるといいますか、その辺が問題ではないかといわれていたときがあったかと思うのですが。

堀江　まさに、おっしゃるとおりです。血管の内皮細胞が酸化する、あるいは脂質の酸化などありますが、酸化することが一番遺伝子にとって脅威、遺伝子が劣化する大きな問題は酸化ストレス（oxidative stress）です。これはミトコンドリアでエネルギーを産生するのと同時に起きてくるという酸化のメカニズムがわかってきまして、老化とはなんぞやということがわかってきています。

中村　それには前もって対応しないといけないかと思うのですが、老化を起こしてからでも、ある程度役に立つのですか。

堀江　究極の解決法はiPS細胞です。これは分化した、あるいは逆の言い方をすると、加齢した細胞をもう一回戻してしまう、リセットするということです。最近非常におもしろい研究がありまして、高齢のネズミと若いネズミの血管をつないでしまうのです。シンバイオーシス（共生）といいます。高齢ネズミは例えば脳神経の変性、筋肉の低下、あるいはにおいを感じる力が弱ってくるのですが、これが全部回復する。個体レベルでもそういうリセットが可能だということになってきています。

ただ、もちろん例えば酸化ストレスの影響も、これは最初から抑えていたほうが、たまったものを減らすよりははるかにいいわけです。例えば糖化現象がありますが、糖化して変性したものを元に戻すのはなかなか難しいといわれています。

中村　糖化をしない。

堀江　糖化をしない、そういうことを知っているということですね。

中村　先生のご専門の領域で、どういったことが加齢現象の中のトピックスにありますか。

堀江　泌尿器であれば、排尿障害や前立腺がん、あるいは慢性腎臓病、あと男性不妊症といったいろいろな問題が加齢に伴って出てきます。比較的最初に加齢の影響が出てくるのは生殖器、精巣あるいは精子ですね。従来考えられているよりも、だいたい30代ぐらいからいわゆる加齢の影響が出てくる。

それから、高齢者の方が増えてきていますから、排尿も大きな問題です。もう一つは性ホルモンです。性ホルモンはほかのホルモンと違い、ゼロになっても生命維持には問題ないのですが、加齢にかなり影響してくる。これは医学的な面と、もう一つは社会的な面です。我々ヒトは、実験動物と違って、ただ個体として、社会の中で生活して、インタラクションしている。それもいかに、社会的な健康とはどういったことかに関して性ホルモンは非常に重要になってきています。

中村　そうしますと、それらをできるだけ早くから調節し、酸化しないような対応を取っていくのが基本でしょうか。

堀江　例えばそういうことの中で栄養は一つの大きい分野です。今どうしてもコマーシャリズムといいますか、テレビでヨーグルトの宣伝があればヨーグルトがいい、サプリメントの宣伝があればサプリメントがいいだろうという考えもあるのですが、もう少し系統立てて、現在のいろいろなエビデンスを踏まえたうえで考えていくということが大切です。また例えば野菜一つ取っても、30年前の野菜と今の野菜で全く栄養の内容が違います。おいしくはなっていますが。実はそういう栄養学を我々医師はあまりしっかり勉強してこなかったのですが、抗加齢医学の中で、栄養や運動学、この辺が非常に大きな話題になっています。

中村　個々のテーマについてはまた他の先生方にお話をいただくのですが、少なくとも今の段階で成功しているものはありますか。

堀江　もちろんこれは医学的な面で生殖機能が低下しているのを高めていく、排尿機能の症状を緩和するだけではなく、もう一回臓器機能を高めていく、そういうことが可能になっています。ただ、それがまだ難しいものとしては例えば腎臓があります。慢性腎臓病がありますが、いったん腎機能が低下したものを回復させることは難しい。しかし、今それが酸化ストレスを抑えると腎臓の機能が元に戻るかもしれないという医薬品の治験も始まっているということで、このシリーズではおもしろい内容がでてくるのではないかなと期待しています。

中村　そうしますと、それぞれのテーマに関して栄養面の注意、それから

運動、ある程度、薬もあるかもしれない。

堀江　薬の中でも、最初の薬の作用、適応を離れて、こういう機能もあった、drug repositionに近いですが、そういうこともどんどん見つかってきている。例えば、男性機能勃起補助薬が実は血管機能に非常にいいということがわかってきているとか、そういった最新の内容もお話をいただけるのではないかと期待しています。

中村　場合によると効能・効果以外の話も出てくるかもしれない。

堀江　そんなこともあるのではないかと期待しています。

中村　たいへん魅力的なテーマで、楽しみにしています。ありがとうございました

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。

泌尿器領域の抗加齢医学の最前線（Ⅰ）

遺伝子とアンチエイジング

名古屋市立大学大学院医学研究科臨床薬剤学教授・薬剤部長
木　村　和　哲
（聞き手　大西　真）

大西　木村先生、遺伝子とアンチエイジングという今回のテーマですが、男性性機能障害ということで、臨床上も大きな問題になっていると思います。そのあたりの基礎的な研究の背景のようなものを少し教えていただけたらと思います。

まず最初に、いわゆるEDは全身のいろいろな血管病変の窓口といいますか、そのようにとらえてよいのでしょうか。

木村　はい。陰茎に血流を送っているのが１㎜とか２㎜ぐらいの非常に細い動脈です。アテローム性の病変が起こると、最初に症状として出てくるのが勃起障害（ED）ではないかといわれています。EDは生活習慣病などいろいろなファクターで起こるといわれていますが、当然、血管病変も最初に出てきて、内皮機能が低下することによって、男性の機能不全が起こります。心臓の血管の病変であったり、あるいは網膜であったり、全身の血管の病変があると、ひょっとするとEDが先に起こっていたかもしれません。ですから、それを見つけたら生活習慣をもう一回考え直す、食事や運動も含めたケアを始めることが大事と思っています。

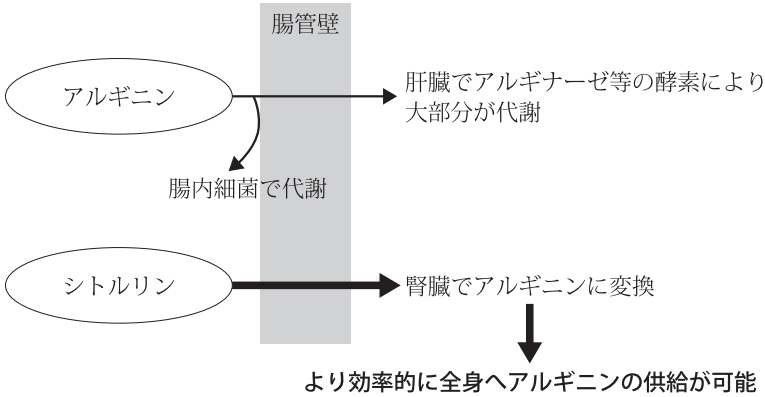
大西　糖尿病の方とか、臨床上よく問題にされたと思うのですが、かなり密接な関連があるのでしょうか。

木村　糖尿病性のEDが全体の半分以上を占めていますので、血糖値のコントロール、あるいは食事、運動をきちんと保つことが大事だと考えています。自分自身が基礎的なラボで研究を続けていますので、動物にそういう病態モデルをつくってやると、やはり同じように最初に症状として出るのがEDです。

大西　男性ホルモンとしてはテストステロンが有名ですが、それが下がってきていろいろなことが起きるのですね。

木村　そのファクターとしては、加齢とともに当然男性ホルモンは低下していくのですが、男性ホルモンはいろいろなところに作用しています。一つ

図1　シトルリンとアルギニンの代謝



Morris SM Jr. et al, J Nutr. 2004
Schwedhelm E et al. Br J Clin Pharmacol. 2008
Cormio L. et al, Urology. 2011

は海綿体平滑筋という、それが拡張することで血流を呼ぶトリガーになるのですが、拡張するためには筋肉が軟らかくなければだめです。その軟らかさに関して男性ホルモンが大きく関与しており、男性ホルモンが低下すると平滑筋内の膠原線維の量が増え、陰茎が硬くなって血液が入りにくくなります。陰茎平滑筋の弛緩作用はNO（一酸化窒素）がつかさどっていて、そのNOの反応性とテストステロンに密接な関連性があり、テストステロンが落ちるとNOの産生が落ちて、かつ平滑筋の拡張性が悪くなります。硬くなって拡張しないということは、何か性的な刺激が来たときにうまく血液が呼び込めない。血管がしっかりしていても、男性ホルモンがだんだんと低下すると、そういう現象が起こるといわれています。

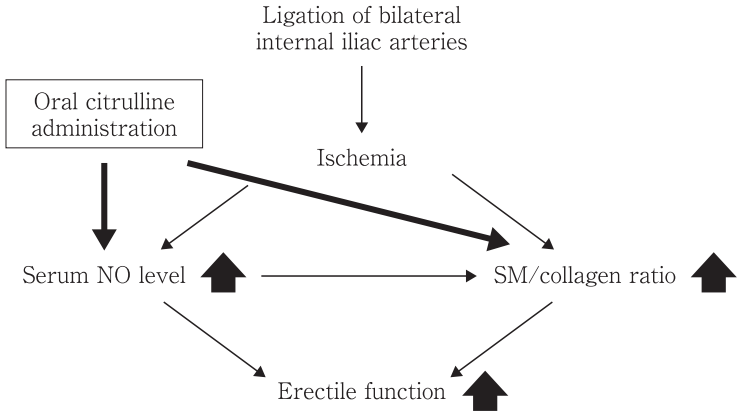
大西　それで結果的にEDになってしまうのですね。

木村　諸説あるのですが、様々な原因がテストステロンとすごく密接にかかわっているといわれています。

大西　シトルリンがいろいろな刺激に影響すると聞いているのですが、そのあたりを教えていただけますか。

木村　食事の成分で性機能を温存することができます。最近よく赤ワインに入っているレスベラトロールやカニの甲羅の成分など、いろいろ言われているのですが、我々はスイカとかウリに入っている、アミノ酸の一種のシト

図２　動脈性EDモデルに対するシトルリン効果



Oral citrulline administration might be effective for acute arteriogenic ED.

ルリンに着目しました。これがNOの原料になります。そのNOが海綿体の平滑筋を弛緩させ、アルギニンからシトルリンになってNOが産生されるのです。しかし、アルギニンを入れてもあまり反応しない方がいます。アルギニンは消化管で吸収されにくいもので、代わりにシトルリンを入れてみたら、アルギニンの量が体内で増えて、NOの産生が増えます。シルデナフィルに代表されるPDE-５阻害薬の反応性が悪い人が何割かいます。服用した全員が効くわけではありません。なんで効かないのかというと、それは元の原料が、入ってくるNOの量が低下していて、いくらサイクリックGMPの分解を抑えても十分弛緩反応が起こらない。だから、原料をタンクにいっぱい入れてあげるということで、シトルリンで動物実験をやったところ、けっこういい結果が出ました。

大西　シトルリンが多い食物などが推奨されるということでしょうか。

木村　といっても、スイカとかウリを毎日ずっと食べるのもけっこう厳しいものがあります。サプリメントであったり、その辺を補うと、原料不足という原因は解消されるのではないかと思います。

大西　シトルリンの入ったサプリメントもけっこう使われているのですね。

木村　はい。いっぱい食物に入っているのですが、少し多めに取るほうがベターかなと私どもは考えています。

大西　ストレスがいろいろ影響するといわれているのですが、そのあたりのメカニズムはわかっているのでしょうか。

木村　ストレスが実際にどのように性機能に影響を及ぼすかというのは、頭の中ではだいたい想像はつくのですが、性機能どころではないという非常事態が起こっているのです。ではどこに作用しているのだろうと我々はすごく興味を持ちました。ラットの実験ですが、ストレスフルにしてラットを飼って、そのラットを実際調べてみると、まず最初にローカイネースという平滑筋の筋肉の収縮成分がアクチベートしていて、アドレナリンかとも思ったのですが、ローカイネースの酵素もけっこう関与していて、筋肉が硬くなってしまっている。それと別個に線維性の成分、先ほどの生活習慣病とよく似た話なのですが、海綿体が硬くなって膠原線維が増えてくる。それと、ストレスによってテストステロンも落ちてくる。その３つがストレスによってそういう環境がつくられ、それでストレス性のEDとなる。

ではストレスを解放したらどうだろうかというと、最近出たデータですが、ある程度時間を保つと戻るのですが、そのストレスの期間が長いと戻ってはこない。実際に我々に置き換えると、少しはリフレッシュして解放してあげることが、男性の性機能にも大事ということが、最近のデータで出ています。

大西　ストレス社会で、日本では患者さんは多いのでしょうか。

木村　こう言ったらなんですが、なかなか性機能を前面に出してみていただける医師はそんなに多くありません。実際に治療を受けるときに、泌尿器科以外では、その後の性機能障害ということに対して、なかなか理解ができていないのが現状です。やはり、人生をエンジョイするには、性機能を温存しておくことも非常に大事です。

大西　ありがとうございました。

泌尿器領域の抗加齢医学の最前線（Ⅰ）

テストステロンとアンチエイジング

誠和会牟田病院病院長
柳　瀬　敏　彦
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　テストステロンとアンチエイジングについてうかがいます。内分泌外来をやっていて、中高年男性では、どういった患者さんが多いのでしょうか。

柳瀬　私自身はホルモンを専門にしています。本当にホルモンが低くて病気として紹介いただく方、それから最近、男性更年期や、LOH症候群という言葉もけっこう広まっていますので、自分はLOH症候群ではないかと自ら来られる方が比較的多くいます。

齊藤　LOH症候群は話題ですが、これはlate onset hypogonadismでしょうか。日本語ではどうなりますか。

柳瀬　加齢性性腺機能低下症という言葉になりますが、生理現象なのか、病気なのかがいつも問題になる名前です。

齊藤　症状が合致するので紹介されてくるのですね。

柳瀬　そうですね。

齊藤　これは何かスコアとか問診票があるのでしょうか。

柳瀬　AMSといって、国際的に使用されている17項目の問診票があり、そのトータルスコアで50点以上あれば重症であるとか、そういう判定基準があります。ただ、私は以前、健診対象者でスコアを評価したことがあるのですが、37点以上の中等症状のスコアの方でも、自分ではそう思っていない方が、けっこうな数でいます。ですので、この問診票で評価をするとある程度のスコアは出てしまいます。

齊藤　インターナショナルなものなのですね。

柳瀬　そうですね。最も幅広く使われているものではないかと思います。

齊藤　スコアが高い方は機能低下の疑いがあるということで検査に進むのでしょうか。

柳瀬　症状からまず入って、本当にテストステロンが低いかどうかを検査しています。総テストステロンもしくは遊離テストステロン、どちらかを測っていきますが、現在、「診断のための手引き」というのが出ています。そ

れはどちらかというと遊離テストステロンで測って判定するようになっているので、おそらく外来では遊離テストステロンが測られていることが多いかと思います。

齊藤　これは保険診療で測ることができるのですね。

柳瀬　はい。ただ、厳密なことをいえば、性腺機能低下症疑いということで測定できる項目になります。

齊藤　基準値より下回っていると、疑いが強まるということでしょうか。

柳瀬　病的な意味での疑いも含めて、その可能性があるということになります。ただ、これはわりあい全世界的にいわれていることですが、LOH症候群のための問診票のスコアが高い方が必ずしもテストステロンの値が低いわけではないということがあります。問診票はスクリーニングにはなりますが、いわゆるこの病態を見つけ出すための特異性にはやや乏しいことがわかっています。

齊藤　AMSスコアは17項目ですか、これはかなり幅広く聞いているということで、うつも入ってくるのでしょうか。

柳瀬　入ってきます。心理的な要因、身体的要因、性機能、この３つの項目に大きく分けられて、私たち自身の経験の範囲のデータですが、いわゆるテストステロンの低い方は性機能との関連性が強いように思います。

齊藤　そこには合致するということですね。

柳瀬　はい。

齊藤　ただ、そのスコアが高いと、広い意味で体の具合がよくないということでは、検査データと合致するところがあるのでしょうか。

柳瀬　今のLOHの概念と必ずしも一致しているかどうかわかりませんが、私たちが検討した範囲では、炎症マーカーとかインスリン抵抗性の指標と総AMSスコアにわりあい相関性があります。どちらかというと不定愁訴の多い方は何らかの、いわゆるlow gradeのinflammation、低強度の何か炎症をお持ちで、そのために愁訴が増えてスコアが高くなる可能性を考えています。

齊藤　ということは、炎症あるいは酸化ストレスがエイジングのプロセスにかかわるということなのでしょうか。

柳瀬　そのように考えています。今のところ、こういう問診票をどのようにとらえるかというのは、まだこれからの問題ではないかと思っています。

齊藤　テストステロン自体にはさらに幅広い効果、作用があるのですね。

柳瀬　そうですね。私は内科ですので、テストステロンの生理作用にわりあい興味を持って研究を続けてきました。皆さんよくご存じのように、テストステロンは筋肉を増やします。一方で脂肪を燃やします。ですから、ある意味では筋肉を増やして、脂肪を燃や

しますので、アンチメタボとしての効果があります。内因性のテストステロンが下がってくると、当然男性はメタボチックになってくるわけですから、そのことからも裏付けられると思います。

一方で、テストステロンには骨の密度を増やす骨の増強作用があります。これはテストステロンそのものの作用もいわれていますが、テストステロンが女性ホルモンに体内で変わるため、女性ホルモンを介した作用もあることがわかっています。そのほか、先ほど申しました性機能、リビドー、性欲も含めた作用、それからこれはなかなか臨床的な意味でとらえるのは難しいのですが、認知機能や精神活動にも関係している。それから、睡眠の質にも関係している。もちろん、皮膚の状態とか体毛にも関係しているのではないか。そういうこと全般を通じてテストステロンの低下によって様々な生化学的あるいは臨床的症候を呈するものを、今のところ、late onset hypogonadismと定義づけているといえます。

齊藤　テストステロンは非常に重要ということですが、内因性のテストステロンを増やす方法はあるのでしょうか。

柳瀬　注射という手段がLOH症候群の方に用いられる場合がありますが、そこまで希望されないとか、あるいはそこまでの治療適応がないという方ですと、日常生活が重要になります。ストレスによりテストステロンは低下しますので、ストレスのない生活を送るというのはたいへん難しいですが、ストレスをできるだけ生まないような生活、あるいはうまく対処する生活が大事になります。

それから、適度なレベルの運動がテストステロンを上げることがわかっています。あまり極度にやると、かえってテストステロンを下げることもわかっています。それから、ED治療薬の中にはテストステロンを上げるものがあることもわかっています。

それから、食事の関係でいうと、以前から強壮的な食べ物として知られているニンニクやニラ、ネギなど、ああいうものに実はテストステロンを上げる作用があることも少しずつわかってきています。

ですから、当たり前のことになりますが、規則正しい生活、睡眠を十分に取る、適度に運動をする、食材も少し考えて取ることで、自分の中のテストステロンを上げることは可能かと思います。

齊藤　運動の種類には何かありますか。

柳瀬　基本的には皆さんができる範囲の運動でよいと思います。有酸素運動、筋肉運動ですね。たいへん興味深いことに、テストステロンは筋肉の中で合成されるという研究結果もありま

す。ですから、筋肉増強作用はもちろん、血液を介したテストステロン上昇もあると思いますが、筋肉の中でつくられているテストステロンの上昇が関係している可能性もあります。

齊藤　食事の中の成分で何かよいものがあるということはわかっているのでしょうか。

柳瀬　これは栄養科学をよく研究なさっている先生方の説ですが、こういう強壮的な食品、例えばニンニクの中のアリシンやアミノ酸の中でもSH基がくっついたアミノ酸が、テストステロンを上げる作用があるという研究発表をなさっている方もいます。

齊藤　サプリで取ることも可能なのでしょうか。

柳瀬　私自身、それに特化したサプリというのはよく知りませんが、ありうる話だと思います。

齊藤　そういったことに加えて、テストステロンの注射も行う。

柳瀬　そうですね。漢方薬とか注射剤とかED治療薬とか、そういうものを総合的に組み合わせて、何とかその状況を脱していただくことが大事になるかと思います。

齊藤　ありがとうございました。

泌尿器領域の抗加齢医学の最前線（Ⅰ）

ホルモン年齢の評価

順天堂大学浦安病院泌尿器科教授
辻　村　　晃
（聞き手　大西　真）

大西　辻村先生、泌尿器領域の抗加齢医学というテーマでホルモンの話をうかがいたいと思います。

まず、男性ホルモンと一口に言われていますが、簡単に解説していただけますか。

辻村　男性ホルモンは基本的にコレステロールから生合成されるとはよく知られたことですが、大きく分けて、副腎がつくっているものと精巣がつくっているものの２つに分かれます。パーセンテージからいいますと、圧倒的に精巣がつくっているほうが多くて、95％は精巣がつくっています。

大西　加齢に伴っていわゆる男性更年期の場合に、脳からの刺激のホルモンが低下しているのか、あるいは睾丸そのものの機能が落ちているのか、いろいろな考え方があると思うのですが、今の研究ではどのようになっているのでしょうか。

辻村　両方の説があるのですが、一般的には中枢性、ゴナドトロピンが中枢から出なくなって精巣の発育が落ちてくる。そのために男性ホルモン、テストステロンが減ってしまうという考え方のほうが一般的になっています。ヨーロッパのデータで、あるいは我々も調べていますが、日本人のデータでも、比率を取ってみると、中枢性の方のほうが圧倒的に多いことが知られています。

大西　睾丸そのものの機能も落ちてはくるのですね。

辻村　もちろんホルモンに対する活性も落ちますし、精巣の中のホルモンを分泌する細胞、ライディッヒ細胞の数も質も落ちるといわれています。

大西　脳からの性腺刺激ホルモン放出ホルモンは、男性の場合、何歳ぐらいから少しずつ低下していくものなのでしょうか。

辻村　我々の診療のレベルでは40歳を超えたときから更年期という症状が起こりうるといわれています。ただ、実際には20歳を超えたあたりから徐々に落ちてくるのだろうと思います。

大西　早く落ちてくる人もいるかと

思うのですが、影響する要因は何かわかっているのでしょうか。

辻村　どうでしょう。年齢が一番大きなファクターといわれていますが、あとはストレスでしょうか。いっとき強いストレスがかかると、それだけで分泌が落ちてしまって、男性ホルモンはそのまま減ってしまうといわれています。

大西　その結果として、EDみたいな症状が出るのですね。男性更年期の症状というのは何かほかにもあるのでしょうか。

辻村　男性更年期の症状はたくさんあるのですが、大きく分けて３つです。１つは精神的に落ち込んでしまう、いわゆるうつ、パニック、不安などです。もう一つは、肉体的に疲れ切ってしまう。あるいは、自身で感じることはありませんが、骨密度が低下するとか、内臓脂肪が増える、そういった体の変化です。

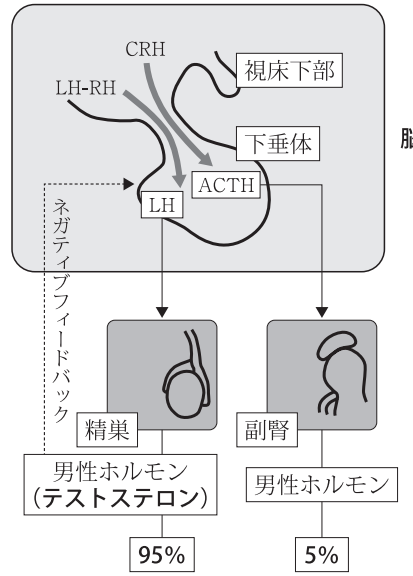
大西　そういうものに気をつけなければいけないのですね。

辻村　あとは男性機能そのものが低下することがあります。

大西　テストステロンにはいろいろな種類があると聞いているのですが、そのあたりを教えていただけますか。

辻村　テストステロンといいますと、一般的にはトータルテストステロン、つまり総テストステロンですね、この全体量が一つの目安になるのですが、

図１　男性ホルモン（アンドロゲン）



実はほとんどが蛋白質に結合しています。蛋白質も実はアルブミンという蛋白質と、性ホルモン結合グロブリン、SHBGといいますが、この２種類の蛋白質に結合しています。蛋白質に結合していない部分は遊離（フリー）テストステロンと呼ばれますが、それがだいたい全体の２％ぐらいといわれています。

実際働いている、作用している部分はこの２％のフリーテストステロンといわれていますが、アルブミンと結合しているテストステロンというのは、その結合力が非常に弱いので、すぐに乖離してしまって、活性を持っている

フリーテストステロンにかわるといわれています。なので、重要なのはもちろんフリーテストステロンなのですが、それに加えて、アルブミンに結合しているテストステロンも重要といわれています。

大西　例えば、アルブミンが下がってくる病態などもあると思うのですが、そういうものと関連してくるのですか。

辻村　関連します。アルブミンの量とか、あるいはSHBGの量等も関係します。

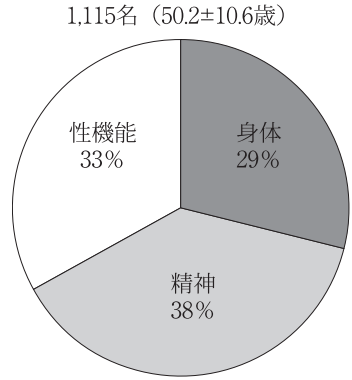
大西　フリーテストステロンがけっこう重要というお話ですが、そのあたりを教えていただけますか。

辻村　実は年齢とともに男性ホルモン、テストステロンは減ってくるといわれているのですが、日本人のデータを調べてみると、年齢とともに総テストステロンはあまり変化しなかったのです。実際に変化していたのはフリーテストステロンでしたので、その症状が強く出ている方の目安として用いるのはフリーテストステロンのほうが適しているだろうと、一般の臨床ではそちらを重要視しているのが現状です。

大西　臨床の現場でフリーテストステロンを測ることが重要になってくるのですね。そのあたり、何か問題点はありますか。

辻村　これがなかなか複雑です。日本ではフリーテストステロンはanalog ligand RIA法という測定法で測定するのが一般的なのです。ただし、この測定法で得られたフリーテストステロンは、テストステロンの中の２％ぐらいしか網羅できないのです。実際に日本で測っているフリーテストステロンは全体量の0.1％か0.2％ぐらいしか反映していないといわれています。なので、絶対値としてはあまり信頼がおけないといわれています。けれども、ほかの測定法が日本では普及していませんし、さらにRIA法もこの数年の間にいろいろ測定会社や測定キットなどが変更になり、基準値がだいぶぶれたのです。そのあたりでなかなか問題点もたくさん含んでいる項目になります。

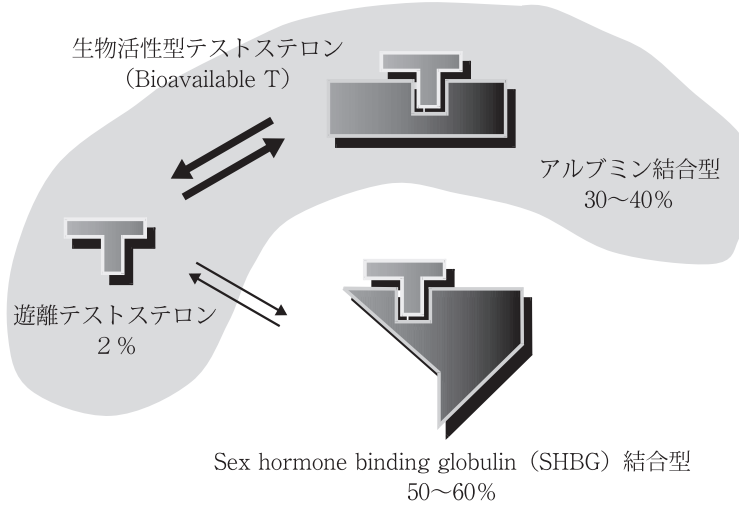
図２　LOHを主訴で受診した患者の主訴



大西　フリーテストステロンが下がってくると、血管の年齢などにも変化が出てくるのでしょうか。

辻村　これはたくさんの横断研究があり、特にヨーロッパ、アメリカから

図3　血中テストステロン



たくさん出ていました。アメリカでは総テストステロンがよく使われていましたが、それが低下すると、いわゆるメタボリック症候群になりやすいという説がありました。実際に我々も、日本人で1,000人以上の方を調べてみたのですが、様々な調整因子を入れて解析しても、やはりテストステロンが下がるとメタボリック症候群になるリスクがどんと上がってくるのです。それだけではなく、実際の血管の動脈硬化も、いろいろな測定法で評価しましたが、どれを使ってもテストステロンが低下してくると動脈硬化が増悪するというデータが出てきたので、血管年齢には直接的な影響があると思います。

大西　メタボといいますか、そういう病態が逆にテストステロンを下げるのかと思っていたのですが。

辻村　それもあると思います。

大西　それもあるのですか。

辻村　逆もあると思います。

大西　日本人の話をうかがったのですが、男性の更年期の病態は、欧米と日本と比較して、何か差はあるのでしょうか。

辻村　病態そのものはそれほど差はないのですが、問題は治療法かと思います。欧米は男性ホルモンの補充が非常に盛んで、町のドラッグストアに行けば普通にテストステロンのサプリメントが売っているぐらいのレベルですので、ちょっと受け取られ方が違うと思います。

大西　何らかの副作用みたいなもので、気をつけなければいけないことはありますか。

辻村　男性ホルモンをたくさん使うと、一つは我々泌尿器科医にとって前立腺の問題があります。例えば前立腺が大きくなるとか、前立腺のがんの発生率を上げるのではないかと、昔から懸念されています。実際のところはそれほどリスクが上がるというデータは出ていないのですが、やはり気にはなるところです。あとは、どうしても多血症になりやすくなります。それもちょっと注意が必要かと思います。

大西　日本の場合は、現場ではどのように治療がされているのでしょうか。

辻村　日本では実際には男性ホルモンの注射製剤です。というのは、内服薬にいいものがないのです。海外にはあるのですが、日本ではそれが導入されていません。日本で男性ホルモンの補充をすると、だいたい月に１回、重症の方では２～３週間に１度というぐらいの筋肉注射が一般的になります。

大西　注射の適応みたいなものは決められているのでしょうか。

辻村　フリーテストステロンの値で一応8.5pg/mLという目安を出しています。ただ、先ほどお話ししましたように、測定法がここのところ変わったりしましたので、そこも今から見直す必要があるという議論が起こっているところです。

大西　今後、日本では経口薬などの使用というか、導入される可能性はあるのでしょうか。

辻村　いろいろなメーカーが、クリーム、軟膏や内服薬も含めて幾つか話はあるようですが、まだ具体的には決まっていません。

大西　サプリメントなどはどうなのでしょうか。

辻村　サプリメントもいろいろなメーカーが出してはいますが、エビデンスレベルが、本当にどこまで男性ホルモンを上げるかはまだきちんと出ていないです。

大西　患者さんはだいぶ増えているのですか。

辻村　テレビ、ラジオでいろいろな情報が流れていますので、どんどん広まっているとは思います。

大西　どうもありがとうございました。