LDL-C直接法

順天堂大学臨床病態検査医学教授

三井田 孝

(聞き手 池脇克則)

メタボ健診で、LDL-C直接法が採用され汎用されていますが、精度に問題はないのでしょうか。現状はいかがですか。また、TCが測れなくなったために、non-HDL-Cが測定できません。どのように測定項目を組み合わせたらいいでしょうか。

<埼玉県開業医>

池脇 脂質関係の質問をいただきました。確かにメタボ健診ではLDLコレステロール(LDL-C)、そして中性脂肪(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、その3項目を測るということで、脂質の測り方が変わってきたのは事実です。LDL-Cの直接法は、最初のころはあまり精度がよくないと聞いていましたが、今どのような状況なのでしょうか。

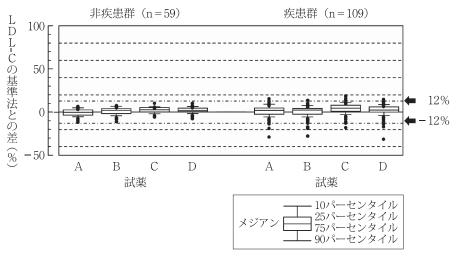
三井田 LDL-Cの直接法は、2010年にアメリカのグループが不正確であるという報告をして、その前後から日本でも問題になりました。動脈硬化学会が中心となり試薬の検討を行い、その当時販売されていた、12社の試薬中の不正確な試薬が明らかになりました。

その後、性能の悪い試薬は販売を中止したり、改良したり、ほかの性能の良い試薬を導入したりという対応がなされました。その結果、現在では正確性がきちんと確認された4つの試薬かその導入品だけが販売されている状況になりました。日本では、LDL-Cは直接法できちんと測れているといえます(図)。

池脇 今はどこのLDL-C直接法もまずまず精度的には問題なしということですね。ただ、たぶん沈殿法の方法論的な限界だろうと思いますが、TGが高い人の場合はちょっとずれますか。

三井田 ガイドラインにも書いてあるのですが、TGが1,000mg/dLぐらいまでは検体をきちんと集めて正確性を

図 日本で市販されているLDL-C直接法試薬と基準法との差



(Miida T, et al. J Atheroscler Thromb 2017; 24:583-99より改変して引用)

検討できました。比較の対照になっている基準法(BQ法)では、超遠心法と沈澱法を組み合わせ、化学的にコレステロールを測ります。1,000mg/dL以上の高TG血症になると、BQ法自体の正確性も怪しくなることもあって、TG1,000mg/dLまでの範囲で直接法を使うことをすすめています。また、LDL-Cが20mg/dL未満になるような場合はかなり特殊な疾患の患者さんで、正常のLDLと組成がだいぶ違います。異常な組成のLDLはうまく測れないので、LDL-Cで20mg/dL以上、TGだったら1,000mg/dL未満という条件で測ることをお願いしています。

池脇 一般的にはLDLがそこまで低

い人もそんなに多くないし、TGが1,000 mg/dL以上もそんなにはいないので、大概の患者さんは大丈夫といってよいですね。

三井田 そのほか注意すべき患者さんには、原発性胆汁性胆管炎で高コレステロール血症を合併している場合があります。そういうときにはきちんと測れないので、LDL-C直接法は使わないでいただきたいです。

それから、日本人で多い高HDL血症も注意が必要です。HDL-Cが100mg/dLぐらいまではそんなに問題はありませんが、120mg/dLとか、あるいは大量飲酒者やCETP欠損症ではHDL-Cが150mg/dLとか200mg/dLぐらいになります。

そのときは、HDLだけでなくLDLの 組成も変わってしまうので、LDL-Cは 正確に測れません。そういう著明な高 HDL血症の場合はほかの方法も同時に 使って評価することをお願いしていま す。

池脇 HDLのお話をされたので、ちょっと寄り道になるかもしれませんが、HDLもコレステロール直接法になっていますが、精度はどうなのでしょうか。

三井田 HDL-Cの直接法もきちんと 測れない試薬がありました。それについても同じような対応がなされ、今ではそういう試薬は日本ではなくなりました。アメリカや中国でも試薬の変更がされたと聞いています。

池脇 今回の質問の後半は、LDL-C の直接法を測って、あとおそらくHDL-Cの2つを測ると、昔ながらの総コレステロール(TC)を測れない状況になる。TCはアッセイとしては非常に正確なアッセイだと聞いていますが。

三井田 先ほど話題になった原発性 胆汁性胆管炎のような患者さんの場合 も、TCはきちんと信頼性のある値が 出ます。まずは1回はTCをチェック していただきたいです。

池脇 そうですね。コレステロール 2 項目の絞りでLDL-CとHDL-Cの直接法を測って、あとTGで脂質の評価をする方が増えてきた。この場合に最近注目されているnon-HDL、これはTCからHDL-Cを引いた値で、これが

評価できないことがどう影響するのかですが、先生はどう思われますか。

三井田 Non-HDL-Cの利点は、アポ蛋白B(アポB)と良い相関がある点です。アポBは肝臓から分泌されるリポ蛋白粒子1個につき1分子あるので、これらがどのぐらいの数あるかを非常によく反映します。TGが例えば150mg/dL以下では、アポBとnon-HDL-Cは非常によく相関します。TGが上がってくると、LDLがそんなに高くないのにアポBは高いという場合が出てきます。これはレムナントと呼ばれる動脈硬化惹起性のリポ蛋白が増えるためです。ですから、non-HDL-Cの重要性は、TGが高くなってきた症例で認められます。

池脇 逆の言い方をすると、患者さんのTGが正常であれば、non-HDL-Cのさらなる意義はそれほどは大きくない。

三井田 TGが150~200mg/dLぐらいまでだったらあまり問題ないかと思います。

池脇 TGとHDL-Cの2項目に加えてどの3項目を選ぶかに関しては、どちらもメリット、デメリットがありそうな気がするのです。あるいは常に同じ項目ではなくて、時々変えるのも一つの方法ですか。

三井田 そうですね。あともう1点、non-HDL-Cで気をつけないといけないのは、TGが例えば800mg/dLとか1,000

mg/dLとかになると、どんどん値が高くなってしまうことです。でも、この場合は肝臓から分泌されたリポ蛋白の数を反映するだけでなく、小腸から分泌されるリポ蛋白も反映してしまいます。TGが600mg/dL以下ぐらいの場合と、それ以上の場合とでは意義が変わってきますので、non-HDL-Cは、TGが600mg/dLぐらいを上限にして使っていくことが大事です。

池脇 私はTC、TG、HDL-Cを測って、フリードワルドでLDL-Cを計算するやり方を続けているのですが、それには空腹であることと、TGが400mg/dL未満という条件があります。逆にいうと、その条件に当てはまらないときにはTCの代わりにLDL-Cでもよいですか。

三井田 そうですね。

池脇 患者さんの脂質のプロファイルによって、測定する項目のパターンを一つ置いておいて、時々違うパターンで、違う角度で評価していく。

三井田 ぜひそうしていただきたいです。

池脇 これがいいという結論は出に

くいですね。

三井田 そうですね。LDL-C直接法は食事を取った後で測っても同じ値が出ます。そういう面では使いやすい。

池脇 脂質から離れると、アポ蛋白 や電気泳動などを測ると思うのですが、 脂質以外の項目で何かありますか。

三井田 胆汁うっ滞があるような患者さんの場合は、LDL-CとかHDL-Cの測定自体が不確かになるので、アポ蛋白を測るとよいと思います。胆汁うっ滞ではアポ蛋白Eがかなり鋭敏に上昇するので、そういうものを測っていただいたらいいと思います。

池脇 リポ蛋白の電気泳動も、2種類ありますが、脂質のプロファイルにプラスアルファの情報を与えてくれる可能性があるのですね。

三井田 レムナントが増えているかどうかを見るのには簡単にできていいと思います。

池脇 レムナントはLem-LCですが、 どこかで1回測って、より広い角度で 患者さんを評価するのも必要ですか。

三井田 そうですね。

池脇 ありがとうございました。

高齢者における生涯スポーツのメリットと問題点

(聞き手 池田志斈)

近年、高齢者のロコモティブシンドローム対策として、様々な運動が奨励され、時には講習会なども開催されているようです。このような生涯スポーツを考える上で、安全な競技としてゴルフがあると思います。ハンディキャップ制やギア機能の向上により、より楽しく、プレーができるのもゴルフの大きなメリットだと思います。高齢者におけるスポーツ、特にゴルフを行うことによるメリットや問題点などについてスポーツ医学の観点からご教示ください。

<宮城県開業医>

池田 島田先生、高齢者の運動、特にゴルフについて質問が来ています。 質問では、ハンディキャップ制やギアの向上によりゴルフが楽しくできることがメリットだと思うけれども、実際にゴルフを行うことによって全身機能に対するメリットはあるのだろうか、ということです。これについて何かエビデンスのようなものはありますか。

島田 ゴルフを含めたスポーツが人の健康に対して良好な影響を及ぼすという研究は多々ありますが、ゴルフそのものに対しての新しいエビデンスとして、高齢期の認知機能の改善に有効であるという研究を行ってきました。

池田 それはどのような研究なのでしょうか。

島田 ゴルフをまだやられたことがない未経験の高齢者の方、あるいは途中で中断して今やられていない方、100人を対象にランダム化比較試験で、半年の間、ゴルフをやっていただきました。介入群については週1回のゴルフトレーニングを行いました。その前後で認知機能検査の結果を比較したところ、ゴルフをやった群において記憶力の向上が認められたという結果が得られています。

池田 認知機能によかったということですが、具体的な年齢とか、今ラン

ダム化という言葉がありましたが、ど のように分けるのでしょうか。

島田 年齢は70代の方が中心でしたが、ある一定の集団とはいえ、いろいろな属性の方々がいらっしゃいます。比較対照群が介入群と比べて、それらの属性が変わらないようにするためランダムに、介入群なのか、あるいはコントロール群なのかを割り振ります。介入を行う群には介入を行い、コントロール群にはそれなりのことをやっていきます。

池田 具体的にコントロール群というのはどのようなことをするのでしょうか。

島田 倫理的に何もやらないのはなかなか難しい問題がありますので、直接ゴルフとは関係しないような一般的な健康講座を数回受けていただくかたちでとどめています。

池田 健康講座というのは具体的には、例えば日常生活や食べ物などで、認知機能がよくなるようなものなのでしょうか。

島田 例えば、口腔ケアの話題や、 あるいは全般的な介護予防のお話をさ せていただきました。

池田 介入群はこの座学はされない のですか。

島田 介入群はこれは行わずに、ゴルフのトレーニングをやっていただきます。

池田 ゴルフのトレーニング、特に

未経験者の方ですと、さわったことも ないですよね。これは具体的にはどの ようなプログラムになっているのでし ょうか。

島田 いきなりゴルフコースを回れるわけでは決してありません。最初の導入段階ではスナッグゴルフという、よくジュニアが最初に行うテニスボールのようなものを打つゴルフのセットで、まずはスイングに慣れていただくところから始めて、徐々に本当のクラブを持っていただいく。球を打てるようになったらラウンドを数ホール回っていただくというかたちの構成になっています。

池田 実際には、例えばプロのゴルファーなどが指導されるのですか。

島田 そうですね。我々はゴルフに関しては素人ですので、なかなか適切な指導ができません。指導については、女子プロゴルフ協会に今回協力をいただきました。レッスンプロの皆様にゴルフの指導をしていただくかたちになっています。ただ、エッセンスについて、例えば認知機能を高めるためにこういった学習が必要だとか、運動量の設定などは、我々と共同でつくっていきました。

池田 その点で留意されたことは何でしょうか。

島田 来たときにだけトレーニング をしたのでは、なかなか機能の向上が 難しいこともあります。普段、日常か

ら活性化をしていくことが大事ですので、一つは歩数計を持っていただいて、セルフモニタリングをして日常の活動を促す。あるいは、頭を使う活動として、例えばゴルフのルールを覚えていただくとか、フォームをきちんと覚えていただくとか、そういった記憶力を賦活するような活動も併せて行ってきました。

池田 うかがうと随分お金がかかり そうな感じなのですが、例えば今ゴルフ協会というお話が出ましたが、レッスンを受ける場所、それとラウンドしますよね。具体的にはどのような契約というか、システムのもとで成り立っているのでしょうか。

島田 今回のこの研究に関しては、 国立長寿医療研究センターと東京大学、 杏林大学が医学的な側面での支援をし てきました。ゴルフ側の側面としては、 ウィズエイジングゴルフ協議会という 協議会を立ち上げていただきました。 これは、プロゴルフ協会とか、関東ゴ ルフ連盟とか、いろいろなゴルフ団体 の連合体です。この両者が、医学的な 側面とゴルフ側の側面がタッグを組ん だからできたかたちになっています。

池田 基本的にここに参加された方は無料なのでしょうか。

島田 今回は研究事業ですので、自己負担はなしでやっています。

池田 調査をされた場所はどこなのでしょうか。

島田 今回は埼玉県日高市の日高カントリークラブです。

池田 名門ですね。

島田 ここの会長さんに非常にご理解をいただきまして、フィールド提供等々をしていただき、そこで行わせていただきました。

池田 対象の方はどのようにリクルートしたのでしょうか。

島田 対象者は、ゴルフをもうすでにやっている方であれば、どんどんやりたいということになるのですが、今回の趣旨としては、ゴルフをまだやっていない方がやり出したらどうなるのかを明らかにしたかったのです。ゴルフをやっていない人、あるいはやめてしまった人を集めるので、かなり難航しました。日高市を中心に、その周辺市にも協力を仰ぎ、広く対象者を募集した結果、100人の方に集まっていただきました。

池田 地域の方を中心にリクルート をお願いしての結果ですね。

島田 そういうことです。

池田 それも未経験者がほとんど。 先ほど認知機能の改善というお話があったのですが、改善の指標といいます か、どのような方法で評価されたので しょうか。

島田 これは妥当性が検証された指標でなくてはいけません。今回使った指標としては、我々のセンターが開発したNCGG-FATという検査バッテリー

がありまして、それを使っての結果です。

池田 けっこう複雑なものなのでしょうか。

島田 これはもともとはスクリーニング用に開発された検査でして、必ずしも専門家でなくても手順に沿ってやっていただければ誰でもできるような検査になっています。

池田 具体的な内容はどのようなものなのでしょうか。

島田 具体的な内容は、例えば記憶力ですと、10単語記憶のような単語記憶が含まれていたり、あるいはトレイルメイキングテストという数字を順々に追いかけていくような検査、これをできるだけ速くやったり、あるいは符号合わせのような、処理速度、頭の回転の速さを測ったりする検査で構成されています。

池田 患者さん自体は特に苦痛は感じないのですね。

島田 あまり長時間になると苦痛かもしれませんが、十分やっていただける内容だと思います。

池田 時間的には何分ぐらいで終わるのでしょうか。

島田 その検査は、最小で20分程度 で終わりますが、今回は研究事業とい うこともあったので、少しボリューム が多く、40~50分はかかったと思いま す。

池田 もう一回確認ですが、そのプ

ログラムを始めてから終わるまでの期間は、半年ぐらいですか。

島田 そうですね、半年です。

池田 始めと終わった時点と、2点で取るということですね。

島田 そうです。

池田 そして、有意差があったとの ことですね。もう一つ気になるのは、 質問にもあるのですが、継続するうえ で何か問題点はなかったかですが。

島田 ゴルフで無理をしてしまうと、腰を痛める、あるいは膝の痛みが強まるということもありますが、今回の対象者でいえば、そういった有害な事象は観察されていません。適正な負荷であったろうと思っています。

また、非常に今回驚いたのが、こういった健康増進のための取り組みは、ある一定程度の割合で脱落していくのですが、その脱落者が全くいないのです。それと、今回、研究事業終了後は自分たちで自主的に、ほとんどの方々にゴルフを続けていただいています。これはほかの健康増進事業と非常に異なっていて、ゴルフの大きな魅力だろうと考えています。

池田 未経験者の方たちがゴルフの 魅力に気づかれて、そして健康にもい いことが判断されたので自主的に続け ているのですね。

島田 そうですね。

池田 それは素晴らしいことですね。 そういうことも含めて、いい結果だっ たと思うのですが。

島田 それが一番大きな結果だと思います。

池田 今後ですが、この事業は継続するのでしょうか。あるいは、また違ったかたちで広げていくとか、そういうことは計画されているのでしょうか。

島田 現在ではウィズエイジングゴルフ協議会で今回のプログラムを均て

ん化するように、各ゴルフ場でできる ような体制を整えていただいています。 今後、社会実装を広げていきたいと思 っています。

池田 多くの方たちがゴルフを経験して、さらに健康増進に資していくということですね。

島田はい。

池田 ありがとうございました。

虫垂粘液のう胞腫

国立国際医療研究センター病院 大腸肛門外科診療科長

清 松 知 充

(聞き手 池田志斈)

虫垂粘液のう胞腫についてご教示ください。

- 1. 病因
- 2. 経過
- 3. 予後
- 4. CEAがしばしば高値となるが、悪性とは限らないといわれています。この場合のCEAの病理的意義はなんでしょうか。CEAが次第に上昇するときは、病態は進行していると考えてよいでしょうか。

<北海道開業医>

池田 清松先生、虫垂粘液のう胞腫 という病名、これは病態なのでしょう か、いったい何なのでしょうか。

清松 これは一般的に単一の疾患というわけではなく、病態の名前になります。ですので、何らかの原因で虫垂の中に粘液なり、水っぽいものが貯留して、虫垂が袋状に拡張した状態が起こったときに、虫垂粘液のう胞腫なり、虫垂粘液のう胞または虫垂粘液瘤など、病態なので様々な名前がありますが、そういった名前がついてくることになります。

池田 イメージは虫垂の中、出口と

いうのですか、狭くなっていて、そこ に粘液がたまって膨らむというイメー ジなのでしょうか。

清松 イメージ的には水風船のような状態で、虫垂、もとは水風船がつぶれたような状態になっているとして、その中に粘液や水がたまっていくと、入り口は狭いので、先端の中でどんどんたまって膨らんでいく感じになり、ちょうど水風船状に大きくなっていきます。

池田 原因は一つではないのですか。 清松 原因として一番多いのは虫垂、 もとは細い管で、5 mmぐらいの幅しか ない、長さが約6㎝の管腔臓器ですが、その中に良性または低悪性度の腫瘍ができる。虫垂の腫瘍は非常に粘液の産生が多い腫瘍ですので、粘液がどんどんたまっていって、粘液の粘稠度が非常に高いために、出口が狭いと出られなくて膨らんでいくという病態がだいたい6~7割です。

あと、特殊なものとしては虫垂の根っこの部分に良性のポリープができたり、そこにがんができて、虫垂の中の普通の粘液が行き来できなくなってたまってしまうという病態があります。 基本的に多いのは虫垂の粘液産生性の腫瘍ができて膨らんでいく病態になるかと思います。

池田 それは低悪性の腫瘍で、決して良性ではないのですね。

清松 良性ではないことが多いです。 浸潤性がある通常のがんとは違います が、一般的にいえば、大腸がんであれ ば粘膜内がんと同じようなタイプで、 粘膜の表面を這うように発育する、低 悪性の腫瘍ということになってきます。

池田 ということは、風船のように 大きくなるので、あまり自覚症状はな いのですね。

清松 破裂してしまって虫垂炎と区別がつかなくなるような病態を除いては、一般的には何も起こってなくて、膨らんでいるだけの病態ではほとんど無症状になるかと思います。

池田 ではどういったときに見つか

るのでしょうか。

清松 一般的には、以前は虫垂炎というかたちで、それが炎症を起こして破れる、または破れて炎症を起こす、どっちが先かはいろいろありますが、いずれかのかたちで虫垂炎様の病態を呈したときに、当然、虫垂内には細菌がいるので、それが腹腔内に漏れて腹膜炎状態を呈することで見つかることが多かったのです。

ただ、このところ日本人の多くの方々が健診等を受けるようになり、大腸の内視鏡および何らかのかたちでCTやエコーをやるようになってきました。たまたまCTで膨らんだ虫垂が見える、または大腸のカメラで虫垂の出口の部分に粘膜下腫瘤様の膨隆が見つかるといったかたちで、偶然見つかる方が増えてきています。

池田 例えば、CTで見た場合、何か特徴的な所見があるのでしょうか。

清松 非常に大きくなってくれば粘液のう胞腫で問題ありませんが、ある程度の大きさのときには鑑別としているいろ、炎症なのかどうか考えてしまうところです。特徴的な所見の一つとしては壁の石灰化があります。虫垂の壁の内部が石灰化を呈している場合には、ほぼこの病態と考えていただいてよいかと思います。

池田 健診だとかファイバーで見つ かったときは、CT、MRIがお勧めで すね。 清松 両方やる必要はないかもしれませんが、簡便なのでいけば、CTをまず一度撮っていただくのは非常にお勧めできるかと思います。

池田 それが見つかったということになりますと、経過観察でいいのでしょうか。それとも、手術をしなければいけないのでしょうか。先ほど低悪性腫瘍というお話がありましたし。

清松 これについては、手術を可及 的速やかに行っていただくことを極め て強くお勧めします。

池田 逆に、経過観察するとどうなるのでしょうか。

清松 これを経過観察された場合には非常に恐ろしい病態である破裂というものが起こることになります。原因としては、粘液がどんどん出続けてくるので、それが虫垂の出口から出られないと、どんどん膨らんでいって、それこそ水風船が破裂するように、バンと、弱い部分ではじけることになってきます。

虫垂は壁が弱いので、ある一定の部分で裂けるという事態が比較的頻繁に起こってきます。これが破裂して腫瘍細胞が腹腔内に広がってしまうと、腹膜偽粘液腫という、これも病態の名前ですが、低悪性度の腫瘍が腹腔内に播種として散らばった病態、非常に難治性の病態に移行してしまいます。したがって経過観察というのは基本お勧めできないということになります。

池田 もしこののう胞腫が破裂していなければ、普通の内視鏡手術で虫垂切除のようなかたちで行われるのでしょうか。

清松 基本的に非常に大きい場合や壁が薄そうに見える場合などは、術中に破裂するといくら洗っても、がん細胞が散ってしまうというリスクがありますので、開腹の手術を選択することがあります。比較的大きくなくて、壁の状態がよいだろうという判断になれば、腹腔鏡で行えることも多いかと思います。ただ、いずれにしても、破裂しないできれいに取り切ることが一番大事になると思います。

池田 何か怖いですね。破裂させないように、おとなしくということですね。質問で、CEAが云々という記載があるのですが、CEAは腫瘍の存在や大きさに関係するのでしょうか。

清松 CEAについては非常に不安定で、けっこう上がらないものも多くありますが、極めて高値になるものもあり、それが悪性の腫瘍を意味しているというわけではありません。低悪性度の腫瘍でも、腫瘍マーカーが非常に高値になることがありますので、腫瘍マーカーをもとに手術適応などを判断されるのは非常に危険なことだと思います。

池田 CEAは関係ないと思って見ておいたほうがいいということですね。

清松はい。

池田 元に戻りますが、虫垂炎と間違って、あるいは合併して手術したことも多いかと思うのですが、その際、病理をちゃんと見ておくことが大切なのですね。

清松 非常に大切だと思います。炎症を起こしているときに膿瘍をつくった虫垂炎と虫垂粘液のう胞腫について区別をすることは、現実問題、不可能ですので、誤診ということにはなりません。虫垂炎と思ってもきちんと術後の病理に出していただくことが肝要かと思います。その結果、粘液ができ経のを思います。その結果、粘液がで経過であれば、全然別個の病態になって経過であれば、全然別個の病態になってきますし、先ほど申し上げたような非常に難治性の疾患で特殊な治療が必要な病気になっていることが考えられますので、専門施設への紹介が必要になってくるかと思います。

池田 おそらく清松先生の病院が、対応できる数少ない施設の一つになるかと思うのですが、もし腹膜偽粘液腫という状態になった場合、現時点でどのようなことが治療として可能なのでしょうか。

清松 飛び散ってしまった低悪性度の腫瘍は、あらゆる腹膜についてしまうので、腹膜を全部剝ぐように切除する完全減量手術を行ったうえで、腹腔内の温熱療法に抗がん剤を加えた温熱化学療法を行うという、非常に侵襲の

高い手術ではありますが、これを行うのが欧米では標準治療となっています。けれども、日本では今までおなかの中の粘液を洗って姑息的な手術をして様子を見るといった方法だけが比較的多くの施設で行われてきた治療になっています。ですので、標準的な運営としての根治的な治療を行っている施設はわずか数施設で、東日本であれば我々の施設ぐらいしかないのが現状です。

池田 まず破裂させないということですね。それが第一。そして、もし少し散っていたというとき、先生のところに連絡するということになるのでしょうか。

清松 粘液のう胞の状態で取り切れ ている場合に、病理学的にも破裂がな ければ、まず再発はしないと一般的に いわれていますので、これは経過を見 ていただいてもよいかと思います。手 術中の所見等で粘液が外に漏れている 所見があったとか、CTで見て明らか に手術前から多く腹水が見られるとか、 そういう状態で手術されて、実際に手 術で粘液が見られた場合には、特殊な 病態である腹膜偽粘液腫が強く疑われ ますので、きれいに洗って虫垂を取っ た後でも構いませんので、すぐ紹介い ただいて、経過観察についてセカンド オピニオンとしてご相談いただくのが よいかと思います。

池田 ありがとうございました。

新型出生前診断

獨協医科大学埼玉医療センター産科婦人科講師

濱 田 佳 伸

(聞き手 池田志斈)

開業医にも新型出生前診断が認可され、施行可能な施設が拡大すると聞いています。その実際についてご教示ください。

<東京都勤務医>

池田 濱田先生、いわゆる新型出生 前診断について質問が来ているのです が、この正式な検査名は何というので しょうか。

濱田 新型出生前診断と申しますのは、正式には無侵襲的出生前遺伝学的検査、Non invasive prenatal genetic testing、NIPT、皆様にはNIPTという名称が広く通っています。

池田 イメージとしては、無侵襲的 ということですので、以前から行われ ている羊水穿刺のような侵襲的なもの ではないというイメージですね。

濱田 そうですね。あとでも述べますが、基本的には妊婦さんの血液で分析するということで、羊水検査に比べると侵襲度が低いといえます。

池田 いわゆる一般採血でできるということですね。

濱田 はい。

池田 どのような原理なのでしょうか。

濱田 DNAがありますが、DNAは 通常、細胞内の核に存在するわけです が、血漿中に存在するDNA、cell free (以下CF)、CF-DNAというものが存 在しています。妊娠中の母体血漿中の CF-DNAには10%ぐらい胎児由来の CF-DNAが含まれることがわかってき ています。

池田 どのように検査していくので しょうか。

濱田 CF-DNAは、アポトーシスした細胞から血液中に放出された短いDNA断片です。ちょっと原理的な話になるのですが、次世代シーケンサーによって一度に大量の短いDNA断片のシーケンスが可能になったこと、ヒ

トの全ゲノム解析が完了したことで、 DNA断片の存在した部位、すなわち 染色体の判定が可能となったのです。

母体血中のCF-DNAを網羅的にシーケンスすると、おのおのが何番染色体に由来するものか同定できます。各染色体のCF-DNAが全染色体のCF-DNAに占める比率は、正常では一定なのですが、胎児に染色体異常があると胎児由来のその部分のCF-DNA量が変化して比率が変化します。この変化をとらえれば胎児の染色体数の異常の有無を判定できるのではないか。これがNIPTの原理です。

具体的な例をいいますと、母体血漿中のCF-DNAのうち、胎児が21トリソミーの場合、21番染色体に由来するCF-DNAが約5%増加するといわれています。だいたい一般的には母体血中の21番染色体に由来するCF-DNAは1.5%といわれていて、胎児が21トリソミーの場合は1.6%に増加します。この変化を見て判定する。すなわち、21番染色体に由来していると思われるCF-DNAが増えているというところで調べていきます。

池田 トータルするとわずかな変化 なのですね。

濱田 はい。それで調べて、あとは 統計的に判定していきます。

池田 例えば、妊婦さんがNIPTを 受けようと考えた際、どのような施設 に行ったらいいのか、何かわかる方法 があるのでしょうか。

濱田 現時点でNIPTは臨床研究というかたちで、日本医学会の認定を受け登録された施設で行うという体制になっています。基本的にはNIPTコンソーシアムというホームページにアクセスしていただければ実施施設のリストがご覧になれます。

池田 そのコンソーシアムに入るためには何か条件とかあるのでしょうか。

濱田 先ほど申しましたように、日本医学会の認定を受け登録された施設で行っているので、この登録を受けるのに条件があります。これは2013年の日本産科婦人科学会の母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針ですが、検査を受ける妊婦さんに適切な情報を提供して、十分な説明を行った上で、受療者がその診療行為を受けるか否かを決定することが原則です。母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査もこの原則にのっとって行われるべき診療行為であるということになります。

それで、遺伝カウンセリングを必要とする妊婦さんに対して、臨床遺伝学の知識を備えた専門医が遺伝カウンセリングを適切に行う態勢が整うまでは、このNIPTを広く一般産婦人科臨床に導入すべきではない。遺伝カウンセリングを適切に行う態勢が整ったとしても、本検査を行う対象は客観的な理由を有する妊婦さんに限るべきであると

示されています。対象者は胎児超音波 検査で胎児が染色体数的異常を有する 可能性が示唆されたもの。要するに、 数的異常というのは21トリソミーや18 トリソミー、13トリソミーですね。あ とは、母体血清マーカー検査でそのよ うな異常を有する可能性が示唆された もの。染色体のそういった数的異常を 有する胎児を妊娠した既往のあるもの、 高齢妊娠のもの、両親のいずれかが均 衡型ロバートソン転座を有していて、 胎児が13トリソミー、または21トリソ ミーとなる可能性が示唆されるもの。 今はこういう対象で限定されているの です。

そして、このNIPTを行う施設が備えるべき要件としては、産婦人科専門医、小児科専門医がともに常時勤務していること、医師以外の認定遺伝カウンセラー、または遺伝看護専門職が在籍していることが望ましい。そして、この産婦人科医師、小児科医師は各科の専門医であるとともに、どちらか一方は日本人類遺伝学会の臨床遺伝専門医の資格を有することを要することがまずいわれています。

そしてさらに、遺伝カウンセリング 態勢がしっかりしていること。検査施 行後の妊娠検査の観察を自施設におい て続けることが可能であること。そし て、NIPT後の絨毛検査や羊水検査な どの侵襲を伴う胎児染色体検査を妊婦 さんの意向に応じて適切に施行するこ とが可能であること。そして、侵襲を伴う染色体検査を受けた後も、その後の判断に対して適切なカウンセリングを継続できる。出生後の医療やケアを実施できる。これらが条件としていわれています。

池田 それで安全性だとか倫理的な ものを担保しているのですね。

濱田 そうです。

池田 もう一つ気になるところは、 NIPTをやって陽性になったとすると、 ある週数までには必ず羊水穿刺等を行 うことになるのでしょうか。

濱田 現時点では臨床研究ですし、陽性的中率という話になってくると、年齢によっても差があります。陽性的中率は、40歳の妊娠10週のときの21トリソミーの陽性的中率が95.2%、18トリソミーが66%、13トリソミーが20.3%です。NIPTは非確定的検査ですので、陽性であったからといって、必ず陽性というわけではありません。今の日本では必ず羊水検査を行って、その診断を確定させることが必要です。

羊水検査は、実際に羊水の中に浮かんでいる胎児の染色体を直接確認しますので、21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーに関しては、ほぼ100%の確定的な結果が出ます。ですから、NIPTで陽性と出た場合は羊水検査で確定することが必要なのです。ただし、羊水検査はいろいろな施設からの報告があるのですが、やはり直接子宮に針

を刺す侵襲を伴う検査です。1/300ぐらいの確率で事故、流産、合併症などが起こるといわれています。もっとも、それが羊水検査そのものに由来するのか、もともとそういうことが起こる時期が一致していたかははっきりしません。

池田 その辺はよく患者さんに説明して、選択していただくということですね。

濱田 はい。あともう一つ、陰性的中率ですが、陰性的中率は例えば先ほどの40歳・10週のところですが、21トリソミーは陰性的中率、99.98%、18トリソミーは99.99%、13トリソミーも陰性的中率は99.98%になっています。

池田 例えば今ネットなどで見ても、 どうもコンソーシアムに入っていない ような組織でNIPTを受けられるよう なところもあるのです。今後はこのよ うな施設がもしあるということになる と、逆にNIPTを一般に広げていくの かという話になるかと思うのですが、 どのような状態なのでしょうか。

濱田 実は2019年3月に日本産科婦人科学会から指針(案)が新たに出ていまして、これをホームページにアップし、各会員から意見を募り、今検討しているところだと聞いているので、確定された内容ではないことをご了承いただきたいのですが、実は2013年(平成25年)4月、NIPTが初めて行われた当時は、全国で施設の数は15だった

のです。2017年(平成29年)度末は全国で92に増加し、この4年間で全国で5万2,490人の妊婦さんがNIPTを目的とした遺伝カウンセリングを受け、そのうち4万8,643人がNIPTを受けるに至っているという状況になっています。

しかしながら、2016年(平成28年) 度後半から、この認定を受けていない 施設におけるNIPTの実施が、先ほど 先生もおっしゃられたように、明らか になってきているのです。先ほどいい ましたように、認定される施設に条件 がありますので、できる施設が増えた とはいえ、やはり地域的な局在がある のです。実際、受けたい、説明を聞き たい、でもその地区の近くにはないの でその検査が受けられない、話を聞く のもちょっと難しいというのは、検討 すべき問題ではないかということにな ってきました。もう一つはNIPTを行 った妊婦さんたちをフォローしていく のはやはり産婦人科医ですので、その かかわれる施設の範囲を広げようとい う案が出ているのです。

具体的には、基幹施設と連携施設と いう2つの言葉がこの指針には出てきています。基幹施設というのは、先ほど申しました現在登録が認可される施設とほぼ同じ条件です。そして連携施設の内容なのですが、産婦人科専門医が常時勤務していることを要する。そして、小児科医師とは常時連携しており、必要に応じて小児科医師と面接す ることが可能であるということ。その 施設の産婦人科医師、産婦人科専門医 は臨床遺伝専門医であることが原則で はあるけれども、臨床遺伝専門医でな かったとしても、臨床遺伝に関する研 修を修了している先生がいれば連携施 設として認めようではないかというこ とになってきたのです。ただ、現時点 でどういうところが載ってくるかはま だ決まってはいないです。

池田 今後の動向を見守っていく必要がありますね。

濱田 おっしゃるとおりです。

池田 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(Ⅲ)

勃起のアンチエイジング

川崎医科大学泌尿器科教授 **永 井 敦** (聞き手 大西 真)

大西 永井先生、「勃起のアンチエイジング」というタイトルそのものについて教えていただけますか。

永井 たいへんおもしろいタイトルだと思うのですが、男性は勃起機能を保つことができれば健康で長生きできるという考え方です。すなわち、アンチエイジングにつながるのです。いい勃起をずっと保つことができれば、男性のアンチエイジングにつながる、こういったことを私はかねてから主張しています。この「勃起のアンチエイジング」というタイトルには、この観点に加えて、さらに勃起機能を衰えさせないためにはどうすればよいのかという意味も含まれていると思います。

大西 男性の健康のバロメーターということでしょうか。

永井 そうですね。

大西 それでは、EDについて少し 詳しくお話しいただけますか。

永井 EDという言葉は十分市民権 を得ていると思います。患者さんも外 来に来られて「先生、EDなんです」 といわれるぐらいになりました。ED とは、erectile dysfunctionの略称です。 勃起障害、あるいは勃起不全と訳しま す。

大西 EDについてはいろいろなリスクファクターが知られていると思いますが、そのあたりを教えていただけますか。

永井 2018年に「ED診療ガイドライン」第3版が出まして、その危険因子として12項目が挙げられています。1つ目に加齢があります。それから糖尿病、肥満と運動不足、心血管疾患および高血圧、喫煙、テストステロンの低下、慢性腎臓病と下部尿路症状、神経疾患、外傷および手術、心理的および精神疾患的要素、薬剤、そして睡眠時無呼吸症候群が挙げられています(表)。

大西 特に生活習慣が深く関係しているのですね。

永井 そうですね。これらの危険因子を見ていただければわかりますが、けっこう寿命を縮める要因が含まれて

表 EDのリスクファクター

	EDのリスクファクター	主な病態/要因
1.	加齢	神経障害、血管障害、テストステロン低下 陰茎海綿体内皮細胞障害、陰茎海綿体障害
2.	糖尿病	自律神経障害、血管内皮機能障害、動脈硬化
3.	肥満と運動不足	テストステロン低下、動脈硬化
4.	心血管疾患および高血圧	血管内皮機能障害、動脈硬化
5.	喫煙	陰茎海綿体動脈の閉塞、血管内皮機能障害 交感神経刺激
6.	テストステロン低下	性腺機能低下、血管内皮機能障害
7.	慢性腎臓病と下部尿路症状	血管障害、神経障害、ホルモン異常、貧血 交感神経過活動、骨盤内動脈虚血、NOS/NOの低下
8.	神経疾患	中枢・末梢神経障害
9.	外傷および手術	脊髄損傷、骨盤外傷、会陰部外傷 前立腺全摘除術、膀胱全摘除術、直腸癌手術など による神経障害
10.	心理的および精神疾患的要素	うつ症状、心因外傷後ストレス障害
11.	薬剤	降圧剤、抗うつ薬、非ステロイド性抗炎症薬 抗男性ホルモン薬など
12.	睡眠時無呼吸症候群	夜間酸素飽和度低下による陰茎海綿体障害

いることがわかります。

大西 そうしますと、そういったリスクファクターを避ける、排除することが男性の長生きにつながると考えてよいでしょうか。

永井 そのとおりです。ED患者さんに対して生活習慣の指導にも我々は積極的に関与する必要があると考えています。

大西 EDと心血管系の疾患が関係があるとうかがっているのですが、そのあたりのデータといいますか、状況

はどうなのでしょうか。

永井 陰茎海綿体というのはいわば 血管の塊です。勃起には血管系が正常 であることが必要なのです。これは実 は陰茎や骨盤の血管系だけの話ではな くて、全身の血管系が元気でなければ いい勃起は起きないことになります。 つまり、EDと心血管系疾患というの は非常に密接な関係があります。

大西 糖尿病の患者さんはいかがですか。

永井 糖尿病を扱っている先生方は

多いと思いますので、ぜひ知っておいてほしいことがあります。糖尿病を扱う先生はなかなかEDのことを患者さんに聞けない先生もいらっしゃるので、ここは非常におもしろいデータをお聞きいただきたいと思います。基本的にEDは合併症のない糖尿病患者さんの無痛性心筋梗塞の予知マーカーだと、ガイドラインに書かれているのです。わかりやすく言いますと、糖尿病患者さんがEDになったら、その数年後に心筋梗塞になりますと言っていいくらいのエビデンスが出ています。

大西 血管系疾患のいろいろな発生率と、いわゆる性交の頻度が関係あるという研究もあるようなのですが、そのあたりを教えていただけますか。

永井 これはたいへんユニークな信頼性のおけるデータなのですが、アメリカの循環器専門の医師が発表した有名な論文です。性交の頻度が低いほど心血管系疾患、つまり心筋梗塞、脳卒中で死亡するリスクが上昇するという報告です。具体的には、週に2回以上、性交を行うグループで心筋梗塞、脳卒中の発生が少なかったというコホートデータです。

大西 逆に頻度が多くなるとどのような利点があるのでしょうか。

永井 性交頻度が多く保たれている ということは、つまり勃起と射精が維持できている、つまり健康的であると いうことです。血管系が非常に元気で あると。そういうわけで、心血管系疾 患の発生頻度を低下させることになる ので、性交頻度が高いほどアンチエイ ジングにつながると考えられています。

大西 そういう研究データも出ているのですね。週2回以上がよいということですね。

永井 そうです。

大西 そういったことがきちんと保 たれていると長生きにもつながると考 えてよいのですね。

永井 わかりやすく言えば、週2回 以上、性的な刺激を受けて、よい勃起 を起こして射精につなげていくことで す。パートナーのいらっしゃらない方 もいますが、マスターベーションでも 十分だと思います。積極的にそういう 刺激を求めてほしいと思います。

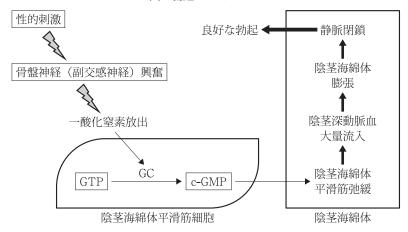
大西 逆に、そういったことのしすぎが何か悪い点はないのでしょうか。

永井 よく質問されます。ただ、射精のしすぎは体に悪いというエビデンスは全くありません。むしろ我々の領域、前立腺ですが、その健康によいというデータが出ています。

大西 私は中学生のころ、保健の先生の講演会があって、蛋白が失われるからだめなのだといわれたことをいまだに覚えているのですが、そういうことはないのでしょうか。

永井 その昔、貝原益軒先生が「接して漏らさず」と言っていますが、そうではなくて、「接して漏らそう」が

図 勃起のメカニズム



正解だという時代になってきました。

大西 そういったことと例えば前立 腺がんの発症は何か関係はあるのでし ょうか。

永井 これも非常に重要なデータが出ています。アメリカのハーバード大学の前向き研究ですが、非常におもしろいデータです。月に21回以上射精するグループはそれ未満のグループに比べて明らかに前立腺がんの発生率が低いというデータが出ました。要するに、頻回に射精をする、精液を放出するほうが前立腺液の滞留を防いで前立腺によい影響を与えるといわれています。

大西 そうしますと、EDになって しまった方にはどのように対処してい ったらよいのでしょうか。

永井 まずEDの積極的な治療が必要になってくると思います。我々、こ

の領域でもよく言っているのですが、 がんと同じように早期発見、早期治療 が必要だと言っています。

大西 具体的にはいろいろな薬物療法が今出てきていると思いますが、そのあたりを教えていただけますでしょうか。

永井 第一選択薬はPDE 5 阻害薬です。Phosphodiesterase type 5 阻害薬のことですが、日本ではシルデナフィルクエン酸塩、それから、バルデナフィル塩酸塩、そしてタダラフィル、この3種類が使用可能です。

大西 勃起には一酸化窒素などもその働きに影響があるのでしょうか。

永井 血管系の拡張に非常に重要な 役割を果たしているのが一酸化窒素で す。一酸化窒素が放出されますと、サ イクリックGMPが増えてきます。こ れには非常に重要な役割があって、陰茎海綿体平滑筋がサイクリックGMPによって弛緩していくのです。そうすると、動脈血流がすごくよくなって勃起が起きるのです。つまり、良い勃起には一酸化窒素とサイクリックGMPが必要です(図)。ところが、このサイクリックGMPというのはPDE5という酵素によって容易に分解されます。そうなると、勃起が消退してしまいます。

大西 PDE 5 阻害薬というのはいろいろな働きがあることが最近わかってきているのでしょうか。

永井 シルデナフィルクエン酸塩が発売になった当時の1998年には、単にPDE5を阻害するだけといわれていたのですが、その後の多くの研究でいろいろなことがわかってきました。1つは心血管系臓器に対する効果です。心臓の冠動脈血流改善効果、あるいは全身的にも心血管系疾患に対して有効だという報告が多数出ています。

大西 先生の研究室で様々な研究が されていると思いますが、例えば前立 腺肥大症の患者さんにもいろいろ研究 を行っているとうかがっています。そ のあたりを少し紹介していただけます か。

永井 タダラフィル 5 mg、これが前立腺肥大症の適用を取りました。もと

もとED治療で承認されたタダラフィル10mgと同じものですから、血管系にいいのではないかと研究を行った結果、連日投与で、投与12週で動脈硬化の改善効果が証明されました。もう一つ驚いたのが、血管内皮機能の評価として反応性充血指数を測定したのですが、投与4週で有意な改善がありました。つまり、血管が若返ったということになるのです。

大西 そうしますと、PDE 5 阻害薬を中年以降の男性の方に投与すると、かなりいい影響が出ると考えてよいのでしょうか。

永井 そのとおりです。まさに、性生活を含めて生活の質の改善が期待できます。全身的な血管系の若返りも図れますので、まさにアンチエイジング効果が期待できると考えています。

大西 最後にテストステロンの影響 に関して一言お話しいただけますか。

永井 テストステロンは非常に重要で、テストステロンが低いとEDが惹起されます。50歳を過ぎた方で元気がなくなってきたような場合には、診療所あるいはクリニック、病院でテストステロンの測定をしていただいて、もし低い場合には、補充療法も非常に有用な手段となってきます。

大西 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(Ⅲ)

泌尿器領域のサプリメント

かげやま医院(旧しお医院)院長

影山慎二

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 泌尿器領域のサプリメントに ついてうかがいます。いろいろなレベ ルのエビデンスがあるということです か。

影山 具体的な研究かどうかが第一だと思います。そのうえで、ヒトで試されているかどうか。しかも、それがきちんとした論文になっているか。学会報告だけではダメだということ。それがしっかりした雑誌に載っているかがまた一つのハードルになってきて、本当は無作為の割り付けのプラセボスタディとか、そういったものをやっているかを、サプリメントを勧めるうえでは見ておかないといけないというのが最近の風潮になっていると思います。

齊藤 いろいろな宣伝がありますが、 いろいろなレベルのものがあるという ことですか。

影山 そうですね。新聞やテレビ、何かの雑誌に載ったといっても、その雑誌がどのような雑誌かもわからない。けっこう多いケースが有名な雑誌に載ったといっても、動物レベルの報告だ

ったりすると、ヒトに使っているわけ ではないので、ちょっと考えたほうが いいかなというのはけっこうあると思 います(**図1**)。

齊藤 患者さんはこういうものを見て自分ですでに買ってのんでいる方などもいるのですか。

影山 けっこう多いと思います。10年ほど前ですが、うちの医院で行った調査で、泌尿器科に通院している患者さんの、6割近くの患者さんが何らかのかたちでサプリメントを摂ったことがある、あるいは併用しているというデータがあります(図2)。

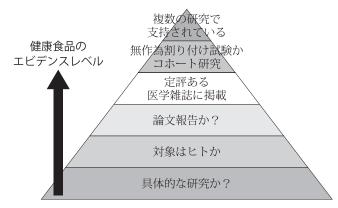
齊藤 そうしますと、かなり使われていて、それに対して医学的あるいは科学的にどのように説明して指導するかが非常に重要になってくるのですね。

影山 そのとおりだと思います。

齊藤 そういった中で先生は大学と 幾つか共同研究されているのですか。

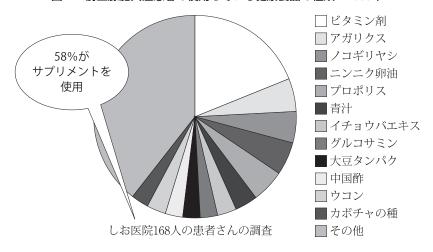
影山 今、仕事をしているところは 静岡市です。静岡市には静岡県立大学 があり、薬学部の先生でこういったこ

図1 健康食品のエビデンスレベル



坪野吉孝「食べ物とがん予防」(文春新書) から引用

図2 前立腺肥大症患者の使用している健康食品の種類 2006年



とに非常に興味がある山田静雄先生 (現 薬食研究推進センター長)から、 実際にそういったものを使っている人 が本当に効くのかどうかを調べたほう

がいいのではという話を依頼されます。 薬学部にそういった会社から詳しく調 べてほしいというのを私たちが実際に 患者さんに使用させていただいて、そ の効果を科学的に証明する。論文化もしていただける取り組みに協力しています。テレビの宣伝などに、元気のいいおじさんが出てきて、にこにこしながら「これはいいよ」というのとは、ひと味違った報告ができていると思います。

齊藤 まず、ノコギリヤシはどうい うものなのでしょうか。

影山 ノコギリヤシというのはかなり前から使われているもので、日本では保険薬にはなっていませんが、イタリアとかドイツでは実際に医師が処方する保険薬の一種として使われています。 α ブロッカーが出る前、前立腺肥大症に対する薬としてはエビプロスタットという薬が広く使われていましたが、そういった薬と同様の作用があるのかといわれていました。薬理学的に調べるといろいろな作用があって、どうもかし違う働きをするだろうことがわかっています。

齊藤 具体的にどういう作用機序かもわかってきているのでしょうか。

影山 これも動物実験でやっていて、ヒトで細かい解析はできないのですが、アンドロゲン受容体の結合を阻害する (図3)。今ある 5α -リダクターゼインヒビターみたいな効果だとか、抗コリン作用も少しあるのではないかということもわかってきています。

齊藤 そのうえで、実際に前立腺肥

大症の患者さんにのんでいただいたの ですね。

影山 そうですね。

齊藤 どういう結果になったのでしょうか。

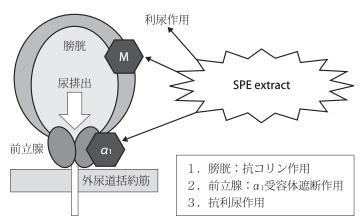
影山 症状スコアとか、おしっこの 勢いに関しては、もちろんαブロッカーほど効果は強くありませんが、αブロッカーを使っている人に使って、残尿は少し減るという結果が出ました(図4)。夜、トイレに全く起きないという新聞広告はちょっと過剰かもしれませんが、残尿が減ることから、すっきり、というのが我々の結論です。

齊藤 それから、ボタンボウフウは どういうものなのでしょうか。

影山 ボタンボウフウは奄美大島や沖縄あたりに自生しているセリ科の多年草です。おひたしなどにして現地の人は食べているようです。別名を長命草といって、もともと動脈硬化などに効果があるといわれていました。使用している人に聞くと、頻尿や尿失禁に対する効果もあるようだということが見いだされて、静岡県立大学で実験をしたところ、過活動膀胱に効果があるのではないかというデータが出ました。そこで軽症の患者さんたちに使っていただくことにしました。

齊藤 具体的には、これを女性患者 さんがのんだ。そして過活動膀胱の症 状としてはどういった点が一番顕著に

図3 ノコギリヤシ抽出エキスの下部尿路への作用



M: muscarinic cholinoceptor

 α_1 : α_1 -adrenoceptor

改善したのでしょうか。

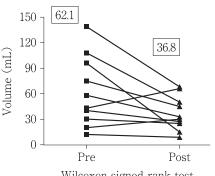
影山 過活動膀胱は尿意切迫感といって、おしっこを急に我慢できなくなる。そういう辛い症状が改善することが薬効の一番のポイントなのですが、そのポイントの症状スコアであるOABスコアが有意に改善しました(図5)。過活動膀胱の治療の一つの選択肢にはなることがわかりました。

齊藤 それから、クロレラも研究されたのですね。

影山 クロレラは戦後、一番古くからある健康食品の一つだと思います。いろいろ栄養素を補充する意味合いが多かったのですが、最近では免疫に対して賦活作用があるとか、抗炎症作用があることが認められてきています。効果のあった人たちの体験記を詳しく

図4 ノコギリヤシ使用患者さんの 残尿量の変化

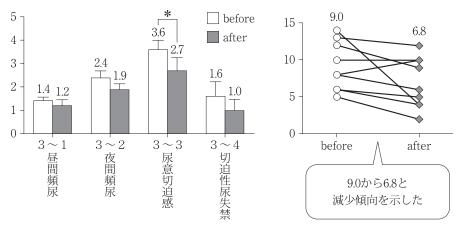
Residual urine volume



Wilcoxon signed rank test (p=0.0488)

読むと、繰り返し感染を起こすような、 泌尿器科でいうと膀胱炎をすぐ繰り返 して何度も何度も来る人に効果がある

図5 ボタンボウフウを使用した患者さんのOABSSの変化(1~3)(合計点)



mean \pm S.E. (n=10) *P<0.05 (vs before) Paired t-test

のか、ということに着眼しました。

齊藤 膀胱炎を繰り返す患者さんに これをのんでもらったのでしょうか。

影山 3カ月間のんでいただいたところ、だいたい膀胱炎を起こす回数が、1年に換算すると7回ぐらい膀胱炎を起こしていた方が0.5回ですから、1年に1回も起こらない計算になります(図6)。

ですから、けっこう効果がありますし、一番いいのは抗生物質を使っている日が3カ月あたりで、のむ前は平均して12日間ぐらいあったのが、3日間に減っているということです。これは患者さんの薬をのむ負担も減りますし、金銭的な負担も減った分がだいたいクロレラの値段と一緒だと思います。それに加えて通院する負担や、「また行

かなきゃいけないか」「治ったのかど うか」などの心配を減らす効果は十分 あるかと思います。

齊藤 AMR対策としても抗菌薬を使わなくて済むのですから重要ですね。

影山 そういう点もあるかもしれません。耐性菌をつくりにくいことも利点ですね。

齊藤 それから、そばの芽でしょうか、これはどういうものでしょう。

影山 そばはいろいろアレルギーがあるのですが、そばが発芽したばかり、いわゆるカイワレダイコンみたいな状態のものを発酵させると、アレルギーがなくなり、アレルギーを抑えるのに非常にいいことがわかりました。花粉症などでけっこう使われていたものですが、これが泌尿器科でなかなか治り

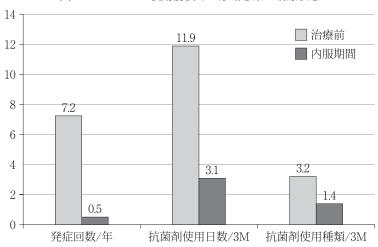


図6 クロレラの使用前後での尿路感染の治療状態

にくい、特効薬のない間質性膀胱炎の 患者さんに使ってみたら効果がある。 実際にそういう体験談がたくさん出て いたので、なぜ効くのかも含めて動物 実験でデータが出てきたので、ヒトに 使ったという状況があります(図7)。

齊藤 今お話しいただいたものは一様に効果が見られていますが、先生が客観的にご覧になって、問題点もなくはないのですね。

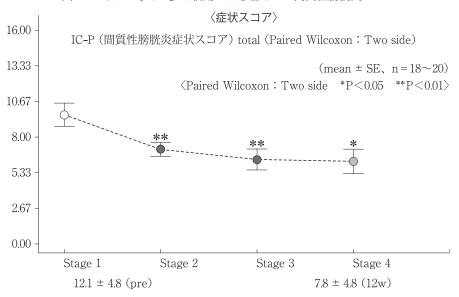
影山 サプリメントというのは病気になる前の未病あるいは境界領域の患者さんが対象ですから、実際に病気で来ている人に効果があるからといって、未病の人にそれだけの差が出るのかどうか。そういった患者さんというか、未病の人のスクリーニングが非常にうまくいかないことがあります。もちろ

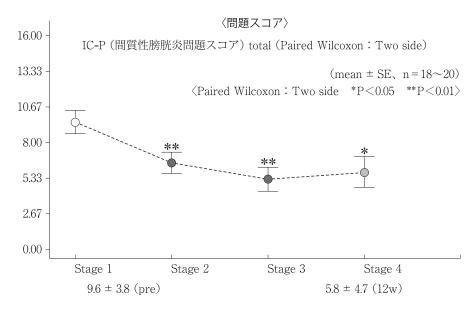
ん、プラセボを使っていない試験のデータですから、断定的なことは言えません。

齊藤 先生のクリニックでは、こういったものがどうかと患者さんから質問があった場合に、お答えするのでしょうか。

影山 そうですね。とても話が長くなってしまいますから、こうしたデータもあるのですよと、データをもとにして簡単な冊子をつくっておくと、患者さんの理解も深まります。またサプリメントを選択するときに少し知識レベルが上がって、にせ物というか、本当に効果のないものをつかまなくなるというヘルス・リテラシーが上がる効果もあると思って積極的に取り組んでいます。

図7 「そばの芽ぐみ」を使用した患者さんの間質性膀胱炎スコア





齊藤 最終的にはインフォームドチ 思います。 ョイスということですね。

影山 はい。あくまでも選択するの 説明ができるのですね。 は、医師が勧めたからではなくて、患 者さんが選んだというのが正しいと思 います。医師は否定するばかりでなく、 アドバイスすべき時代になっているとた。

齊藤 しかし、エビデンスとしては

影山 はい。そうすることが今後の 助けになっているかと思います。

齊藤 どうもありがとうございまし

泌尿器領域の抗加齢医学の最前線(Ⅲ)

漢方による泌尿器のアンチエイジング

国立病院機構神戸医療センター泌尿器科部長

大岡均至 (聞き手 大西真)

大西 大岡先生、漢方による泌尿器 のアンチエイジングというテーマでお 話をうかがいたいと思います。

まず、漢方の基本理念、幾つかの概 念について教えていただけますか。

大岡 私自身、西洋医学から漢方に入ったのですが、漢方には独特の考え方があります。気血水、五臓、陰陽、虚実、寒熱、表裏、六病位、この概念、特に寒熱と気血水、この2つの概念は理解のうえで基本になります。

大西 少し細かく教えていただけますか。

大岡 和漢の場合には身体の恒常性というのはこの気血水という3要素によって維持されている、と考えられています。気というのは、気力とか気合とか私たちは言いますが、生命活動のエネルギー、根源的なエネルギー。血水は生命の物質的な側面です。気は目に見えないものなのですが、血水は見えるものです。血は気の働きを担って生体を循環する赤色の液体、血液と考えてもらってもいいです。水の場合は

生体を滋潤する、潤すということで無色の液体、これはリンパ液や尿、胸水など、いろいろなものがあります。この3つの組み合わせの多い少ないのバランスで、体の一番いい状態と、そうではない、つまり未病という概念がありますが、偏りが生じている病態の診察をすることで私たちは診断する。これが和漢診療の基本です。

気血水による代表的な病態があります。気に関しては気虚、気うつ、これは滞る。気逆、気がちょっと上がってくるという意味です。血に関しては血虚、血が足りない状態であったり、あるいは瘀血といって、循環障害のことをいいます。あるいは、水滞とか水毒といって、水がちょっと多すぎたり、循環障害とか、偏在しているとか、そういう病態です。気虚、気うつ、気逆、血虚、瘀血、水滞(水毒)、この6つが基本的な病態として私たちが診断の際にとらえる所見です。

先ほどちょっと申し上げました表裏 も大切なのですが、漢方の初心者は寒

表1 気虚スコア (寺澤捷年『症例から学ぶ和漢診療学 (第3版)』より引用)

気虚スコア										
症候	配点	得点	点	症候	配点	得	得点			
身体がだるい	10	()	眼光・音声に力がない	6	()			
気力がない	10	()	舌が淡白紅・腫大	8	()			
疲れやすい	10	()	脈が弱い	8	()			
日中の眠気	6	()	腹力が軟弱	8	()			
食欲不振	4	()	内臓のアトニー症状1)	10	()			
風邪をひきやすい	8	()	小腹不仁2)	6	()			
物事に驚きやすい	4	()	下痢傾向	4	()			

判定基準

気虚スコア(総計)

総計30点以上を気虚とする。いずれも顕著に認められるものに

該当するスコアを全点与え、程度の軽いものには各々の1/2を与える。

注1) 内臓のアトニー症状とは胃下垂、腎下垂、子宮脱、脱肛などをいう。

注2) 小腹不仁とは臍下部の腹壁トーヌスの低下である。

表2 気うつスコア (寺澤捷年『症例から学ぶ和漢診療学 (第3版)』より引用)

気うつスコア											
症候	配点	得点	症候	配点	得点						
抑うつ傾向1)	18	()	時間により症状が動く2)	8	()						
頭重・頭冒感	8	()	朝起きにくく調子がでない	8	()						
喉のつかえ感	12	()	排ガスが多い	6	()						
胸のつまった感じ	8	()	噯気 (げっぷ)	4	()						
季肋部のつかえ感	8	()	残尿感	4	()						
腹部膨満感	8	()	腹部の鼓音	8	()						

判定基準

気うつスコア (総計)

いずれも顕著に認められるものに当該スコアを与え、

程度の軽いものには各々の1/2を与える。総計30点以上を気うつとする。

- 注1) 抑うつ傾向とは抑うつ気分、物事に興味がわかない、食欲がない、 食物が砂をかむようでおいしくないなどの諸症状からその程度を判定する。
- 注2)「時間により症状が動く」とは主訴となる症状が変動すること。

熱が一番わかりやすいと思います。ど こかが痛いとか調子が悪いという方が いて、温めることで調子がよくなる人

は冷えの方なのです。どこかを打ちま したとか、けがをしましたというと熱 を持っていますから、温めるとだめで

表3 気逆スコア (寺澤捷年『症例から学ぶ和漢診療学 (第3版)』より引用)

気逆スコア										
症候	配点	配点 得点		症候	配点	得	点			
冷えのぼせ ¹⁾	14	()	物事に驚きやすい	6	()			
動悸発作	8	()	焦燥感に襲われる	8	()			
発作性の頭痛	8	()	顔面紅潮	10	()			
嘔吐(悪心は少ない)	8	()	臍上悸 ²⁾	14	()			
怒責を伴う咳嗽	10	()	下肢・四肢の冷え	4	()			
腹痛発作	6	()	手掌足蹠の発汗	4	()			

判定基準

気逆スコア (総計)

いずれも顕著に認められるものに当該スコアを与え、

程度の軽いものには各々の1/2を与える。総計30点以上を気逆とする。

- 注1) 冷えのぼせとは上半身に熱感があり、同時に下肢の冷感を覚えるもの。 暖房のきいた室内に入ると誘発されるものがあり、これも14点を与えてよい。
- 注2) 臍上悸とは正中部の腹壁に軽く手掌を当てた際に触知する腹部大動脈の拍動をいう。

表4 血虚スコア (寺澤捷年『症例から学ぶ和漢診療学 (第3版)』より引用)

血虚スコア										
症候	配点 得点		点	症候	配点	得	点			
集中力低下	6	()	顔色不良	10	()			
不眠、睡眠障害	6	()	頭髪が抜けやすい1)	8	()			
眼精疲労	12	()	皮膚の乾燥と荒れ、赤ぎれ	14	()			
めまい感	8	()	爪の異常2)	8	()			
こむらがえり	10	()	知覚障害3)	6	()			
過少月経・月経不順	6	()	腹直筋攣急	6	()			

判定基準

血虚スコア(総計)

いずれも顕著に認められるものに当該スコアを与え、

程度の軽いものには各々の1/2を与える。総計30点以上を血虚とする。

- 注1)頭部にフケが多いのも同等とする。
- 注2) 爪がもろい、爪がひび割れる、爪床部の皮膚が荒れてササクレるなどの症状。
- 注3) ピリピリ、ズーズーなどのしびれ感、ひと皮かぶった感じ、知覚低下など。

す。これはクールダウンする。こうい う方は熱証です。寒証、熱証といいま すが、このあたりと、虚証・実証、こ

れは体力や気力が足りない場合を虚証、 気血は満ちているのですが、外邪、ウ イルスや細菌などが入って暴れている

表5 瘀血スコア (寺澤捷年『症例から学ぶ和漢診療学 (第3版)』より引用)

瘀血スコア											
症候	配点		得点		 症候	配	配点		占		
	男	女	1寸/六		/上 大	男	女	14	得点		
眼輪部の色素沈着	10	10	()	臍傍圧痛抵抗 左	5	5	()		
顔面の色素沈着	2	2	()	臍傍圧痛抵抗 右	10	10	()		
皮膚の甲錯1)	2	5	()	臍傍圧痛抵抗 正中	5	5	()		
口唇の暗赤化	2	2	()	回盲部圧痛・抵抗	5	2	()		
歯肉の暗赤化	10	5	()	S状部圧痛・抵抗	5	5	()		
舌の暗赤紫化	10	10	()	季肋部圧痛・抵抗	5	5	()		
細絡2)	5	5	()							
皮下溢血	2	10	()	痔疾	10	5	()		
手掌紅斑	2	5	()	月経障害		10	()		

判定基準

瘀血スコア (総計)

20点以下 非瘀血状態、21点以上 瘀血状況、40点以上 重症の瘀血状態。スコアはいずれも明らかに認められるものに当該スコアを与え、軽度なものには各々の1/2を与える。

- 注1)皮膚の荒れ、ザラツキ、ひび割れ。
- 注2) 毛細血管の拡張、くも状血管腫など。

表6 水毒スコア (寺澤捷年『症例から学ぶ和漢診療学 (第3版)』より引用)

水毒スコア										
症候	配点	得点	症候	配点	得点					
身体の重い感じ	3	()	悪心・嘔吐	3	()				
拍動性の頭痛	4	()	グル音の亢進	3	()				
頭重感	3	()	朝のこわばり	7	()				
車酔いしやすい	5	()	浮腫傾向	15	()				
めまい・めまい感	5	()	胸水・心のう水・腹水	15	()				
立ちくらみ	5	()	臍上悸1)	5	()				
水様の鼻汁	3	()	水瀉性下痢	5	()				
唾液分泌過多	3	()	尿量減少	7	()				
泡沫状の喀痰	4	()	多尿	5	()				

判定基準

水毒スコア(総計)

総計13点以上を水毒とする。

注1) 臍上悸とは臍部を軽按して触知する腹部大動脈の拍動亢進。

状態の方は実証という言い方をすることもあります。そのあたりが基本的な考え方になると思います。

大西 幾つかの概念の中でも特に重要ということですね。それぞれのバランスを見ている感じですか。

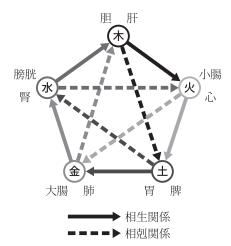
大岡 そうですね。

大西 それでは、具体的に泌尿器科疾患で代表的な疾患について、漢方治療の現状についてうかがいたいと思います。まず、前立腺肥大の方は非常に多いかと思うのですが、漢方的なアプローチはどのようにされているのでしょうか。

大岡 先生が話されましたように、前立腺肥大症、Benign prostatic hyperplasiaということで、BPHと略しますが、これは良性の疾患です。前立腺が過形成で、大きくなることで機械的に尿道が少し狭くなってしまう。下部尿路閉塞を通常は、機能的なものも実はあるのですが、ちょっと難しいので、機械的に尿道が圧迫されるということで、50歳以降の方はかなりの方が発症します。手術はここでは置いておきますが、薬物療法を行う場合、第1選択薬は西洋の薬です。

先生もご存じのように、α1ブロッカーは泌尿器科的な薬です。あるいは最近出てきたPDE-5阻害薬、これはタダラフィルといいますが、いわゆるED治療薬の量が少ないものです。5mgという量で、肥大症に適応を持って

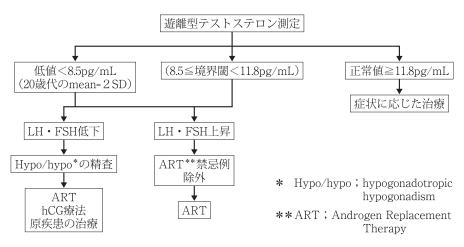
図1 五行説による相生相剋



いますので、全くEDとは違う範疇になり、保険診療となるのです。あとは前立腺自身を小さくすることができるという 5 α 還元酵素阻害剤があります。これはちょっと切れ味が悪いので、6 カ月から 1 年ぐらい使って、ということです。

そこら辺が主役の薬ではありますが、 漢方はちょっと脇役になります。ガイドラインによりますと、補腎薬、腎虚 という腎臓の働き、腎臓というのは、 私たちの理解するkidneyという腎では なく、水分代謝、成長、生殖に関連す ると考えます。それが虚している。つ まり老化全般のことと考えて、例えば 排尿では頻尿になったり、性欲が落ち たり、集中力が落ちたり、視力が落ち る、耳が聞こえにくい、夜中におしっ

図2 LOH症候群の診療のアルゴリズム



(日本泌尿器科学会・日本Men's Health医学会「LOH症候群診療の手引き」 2007より改変引用)

こに起きる、皮膚や目が乾燥する、顔がほてるとか、そういう所見を認める 病態を腎虚といいます。

これは加齢に伴うもの、ある意味、肥大症も加齢による疾患であり、補腎という治療をするわけですが、その場合は3種類の方剤、六味丸・八味地黄丸・牛車腎気丸、この3つが基本になります。細かい使い分けがありますが、漢方のエビデンスが多いのは牛車腎気丸という方剤です。八味丸に牛膝と車前子というものが加わったものなのですが、これは腎臓のエネルギーを高めて、循環をよくするという概念でお考えいただければと思います。

大西 最近、高齢の方で性腺機能の

低下症が相当増えてきているということをうかがったのですが、このあたりに関しては漢方はどのようにアプローチされるのでしょうか。

大岡 私たちは男性更年期といいます。英語ではLate-onset hypogonadism (LOH) といいますが。けっこういらっしゃいます。せちがらい世の中で、ストレスでも男性ホルモンは下がることもわかっていますので、日本でも600万人ぐらいの患者さんがいるといわれています。男性ホルモンが筋肉の収縮や骨格筋の筋力とか骨とか、さまざまなところ、もちろんリビドー、性欲に関してもそうですが、それが下がっているという状態です。症状としては性

機能障害、抑うつ、睡眠障害あるいは 筋力低下、メタボ関係の内臓脂肪の増加、皮膚あるいは骨がもろくなるなど ということが多いです。

テストステロンの中でも、遊離テス トステロンを測ることになっています が、これが基準値よりかなり低い方の 場合は原則的には男性ホルモン補充療 法になります。境界域ぐらいの方は、 判断が難しいところですが、LOHの方 というのはテストステロンが正常値で も症状が出る方がおられます。低下の 程度と症状が一致しないことが特徴で す。これが悩ましいところで、先ほど 申し上げた心因的なもの、うつ的なも のとか、そういう側面があるので、男 性ホルモンは正常値でも、元気がない とか、力が入らない、やる気がないと か、眠れないという方がいます。そう いう方の場合は漢方の良い適応になり ます。

よく私たちが使うのは、西洋医学的 なエビデンスとしては一酸化窒素、NO の産生を亢進させる、あるいは炎症性 サイトカインの抑制をするような補中 益気湯というものがあります。あるい は男性更年期ですから、女性と共通点 がありますが、イライラする方に関し ては柴胡剤、柴胡加竜骨牡蠣湯という 漢方を用います。テストステロン値が 正常な方の場合には、ホルモンを補充 する必要は原則ないはずですので、い わゆる認知行動療法などの精神科的な アプローチに加えて、生活指導や、先 ほど述べました漢方を投与します。漢 方の薬理作用には、一酸化窒素の維持 や、サイトカインを抑えるとか、そう いう西洋医学的な領域からの研究成果 も報告されています。

大西 科学的な根拠もあるということですね。どうもありがとうございました。