

Pharma Medica

August
2017
Vol. 35
No. 8

8

特集

高齢者の肺炎 — 社会・医療問題の克服を目指して

■ 特集

特集にあたって: 高齢者肺炎の社会・医療問題の克服を目指して
迎 寛

- わが国における高齢者肺炎の位置づけ:
肺炎ガイドライン改訂をふまえて
- 高齢者肺炎の治療の実際: 治療のゴールをどこに置くか
- 誤嚥性肺炎が患者の予後に及ぼす影響
- 誤嚥性肺炎の病態と評価方法:
「嚥下機能障害をきたしやすい病態(誤嚥リスク因子)」を含めて
- 誤嚥性肺炎における細菌叢と口腔ケア
- 誤嚥性肺炎に対する薬物および
非薬物治療(リハビリテーション)による予防
- 高齢者肺炎予防におけるワクチン接種の重要性
- 高齢者肺炎における地域包括ケアシステム
- 超高齢社会におけるフレイルと呼吸器疾患

■ 連載

- 一目でわかるクリニカルレシビ
高齢者の肺炎
- 肺がん専門医インタビュー(4)
肺がん治療における外科医・内科医の繋がりと
EGFR遺伝子変異陽性(uncommon mutation)に対する治療戦略

■ 座談会

- 冠動脈疾患における脂質治療のEBMと
日本人ACS治療の現状について振り返る

CONTENTS

Pharma Medica

August 2017 Vol.35 No.8

8



特集

高齢者の肺炎： 社会・医療問題の 克服を目指して

- 7 特集にあたって：
高齢者肺炎の社会・医療問題の克服を目指して 迎 寛
- 9 わが国における高齢者肺炎の位置づけ：
肺炎ガイドライン改訂をふまえて 今村 圭文
- 13 高齢者肺炎の治療の実際：治療のゴールをどこに置くか
石田 直
- 17 誤嚥性肺炎が患者の予後に及ぼす影響 小宮 幸作ほか
- 21 誤嚥性肺炎の病態と評価方法：
「嚥下機能障害をきたしやすい病態
(誤嚥リスク因子)」を含めて 赤田憲太郎ほか
- 27 誤嚥性肺炎における細菌叢と口腔ケア 菊谷 武
- 33 誤嚥性肺炎に対する薬物および
非薬物治療(リハビリテーション)による予防 寺本 信嗣
- 37 高齢者肺炎予防におけるワクチン接種の重要性
森本浩之輔
- 41 高齢者肺炎における地域包括ケアシステム 蝶名林直彦ほか
- 47 超高齢社会におけるフレイルと呼吸器疾患 葛谷 雅文

すべての女性がより良い「ウェルエイジング」を重ねていくために

WOMEN'S HEALTH FOR WELL-AGING

ウェルエイジング
のための

編集 太田博明
OHTA Hiroaki

国際医療福祉大学 臨床医学研究センター教授
山王メディカルセンター・女性医療センター長

OVERVIEW 今なぜ女性のウェルエイジングが
必要なのか

第I章 女性医療・医学とは

第II章 女性の加齢とライフステージ

第III章 更年期以降発症しやすい3大疾患

第IV章 相互に関連する3大疾患

第V章 ウェルエイジングのための女性医療・医学

女性医療

B5判変型/並製/280ページ
定価 3,500円(税別)
ISBN 978-4-7792-0785-3

メディカルレビュー社
http://www.m-review.co.jp

〒113-0034 東京都文京区湯島 3-19-11 湯島ファーストビル
TEL 03-3835-3049 FAX 03-3835-3075

〒541-0046 大阪市中央区平野町 3-2-8 淀屋橋Mビル
TEL 06-6223-1469 FAX 06-6223-1245

連載

- 66 一目でわかるクリニカルレシピ
高齢者の肺炎
小橋 吉博(監修)ほか
- 85 肺がん専門医インタビュー(4)
肺がん治療における外科医・内科医の繋がり
EGFR遺伝子変異陽性(uncommon mutation)に対する
治療戦略
岡野 哲也

座談会

- 75 冠動脈疾患における脂質治療のEBMと
日本人ACS治療の現状について振り返る
木村 剛, 田邊 健吾, 中尾 浩一, 阿古 潤哉

その他

- 51 带状疱疹の診療と予防の新たな潮流
渡辺 大輔
- 56 造血器悪性腫瘍化学療法UP-TO-DATE
稲垣 淳ほか
- 71 第91回 日本感染症学会総会・学術講演会/
第65回 日本化学療法学会学術講演会 合同学会
ランチョンセミナー9 ウイルス感染防御と乳酸菌
堤 裕幸, 金山 雅也, 山本 典生
- 92 酸化ストレス関連疾患と電子水適応の可能性
小沼 政弘ほか

- 100 文学にみる病いと老い(100) 長井 苑子, 泉 孝英
- 107 医学会案内
- 114 投稿規定
- 116 次号予告

————— 編集顧問 —————

高久 史磨
【公益社団法人地域医療振興協会 会長
自治医科大学 名誉学長】

尾前 照雄
【国立循環器病研究センター
名誉総長】

————— 編集アドバイザー —————


松澤 佑次
【一般財団法人住友病院 院長】

幕内 雅敏
【東京大学 名誉教授
日本赤十字社医療センター 名誉院長
医療法人社団 大坪会 東和病院 院長】

北村 聖
【国際医療福祉大学医学部
医学部長・教授】

本誌の内容を無断で複写・複製・転載すると、
著作権・出版権の侵害となることがあります
のでご注意ください。

©メディカルレビュー社



Comedicalのための
論文の書き方の
基礎知識

編集 日本病態栄養学会
編集主幹 武田 英二 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
臨床栄養学分野 教授
編集委員 田中 清 京都女子大学家政学部食物栄養学科 教授
(五十音順) 中屋 豊 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
代謝栄養学分野 教授
渡辺 明治 川崎医療福祉大学医療技術学部
臨床栄養学科 教授

B5判/並製/160ページ/
定価 本体2,800円(税別)
ISBN 978-4-7792-0406-7

Comedicalのための
**論文の書き方の
基礎知識**

～栄養士、管理栄養士、看護師、大学院生向け～
**初めて論文を書く方へ、論文のエキスパートが
教える執筆のコツ! 採択への鍵!**

第1章 論文を書く前に
第2章 原著論文の書き方

第3章 症例報告のすすめ
第4章 論文執筆の実践例

1. 研究デザインと統計手法
2. 論文の書き方

メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル TEL: 03-3835-3049 FAX: 03-3835-3075
〒541-0046 大阪市中央区平野町3-2-8 淀屋橋Mビル TEL: 06-6223-1469 FAX: 06-6223-1245

酸化ストレス関連疾患と電子水適応の可能性

トリエスガイド株式会社 小沼 政弘
株式会社クリスタル研究所 若槻 貞次郎
医療法人財団恵仁会病院 藤木 龍輔

はじめに

筆者は2008年の総説¹⁾においてメタボリックシンドローム関連疾患と生活習慣病の根底にある「酸化ストレス」の寄与について考察したが、あれから9年経過した今、医療費抑制策との関連でその重要性は増していると考えられる。2015年度の国家予算96兆円のうち国民医療費として41兆円を支出しているが、その3分の1以上がメタボリックシンドローム関連疾患であり、上流の内臓脂肪蓄積防止策としての食生活の改善、運動療法の習慣化、特定健康診査(メタボ検診)の受診などがまだ課題として残り、現在は地方行政単位での取り組みも始まっている。しかしながらそのスピードは遅く、医薬品治療に入る前の「予備軍」段階への適切なアプローチが求められている。そこで、「酸化ストレス」対策の一手法として「電子が豊富な水」により酸化ストレスが軽減可能か考察した。

1 特定健康診査の実際

特定健康診査の2014年度の対象者数は5,384万7,427人で、そのうち受診したのは2,616万3,456人(48.6%)、特定保健指導の対象者数は440万3,850人で、対象者割合は16.8%、うち終了者数は78万3,118人で、終了率は17.8%となっている。

特定健康診査の受診率は、2008年度(38.9%)に比べ、2014年度(48.6%)は9.7ポイント伸びた。一方で、特定保健指導対象者は、2008年度(19.9%)に比べ、2014年度(16.8%)は3.1ポイント下がっている。受診率が50%を切り、そのなかでの特定保健指導終了率が20%を切っているのが日本の実情である(図1)²⁾。したがって最終的なゴールである特定保健指導に至る割合は10%以下であり、今後の対策が急がれる。

2 メタボリックシンドロームと酸化ストレス

虎の門病院健康管理センターで行われた1985年～2005年のデータ(図2)³⁾では、体重とBMIの増加に比例して空腹時血糖、血清尿酸値、尿pHが相関して動いていることがうかがえた³⁾。ここでの尿酸値増加と尿pHの酸性化傾向は体内での「酸化ストレス」増加という一面を表現していると思われる。したがってメタボリックシンドロームとは、実は「酸化ストレス疾患」の別の表現ともいえる。

3 「酸化ストレス」と因果関係が深い各種疾患について

酸化ストレスとは、生体内で活性酸素種(reactive oxygen species; ROS)による酸化作用と還元作用のバランスが崩れ酸化作用が優位となった状態をいうが、

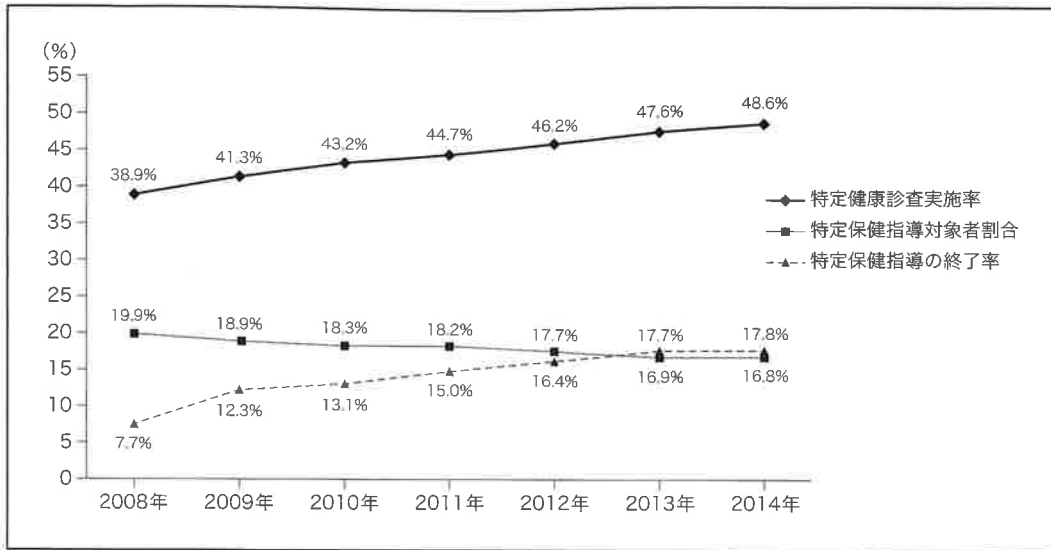


図1 特定健診・特定保健指導の実施状況²⁾

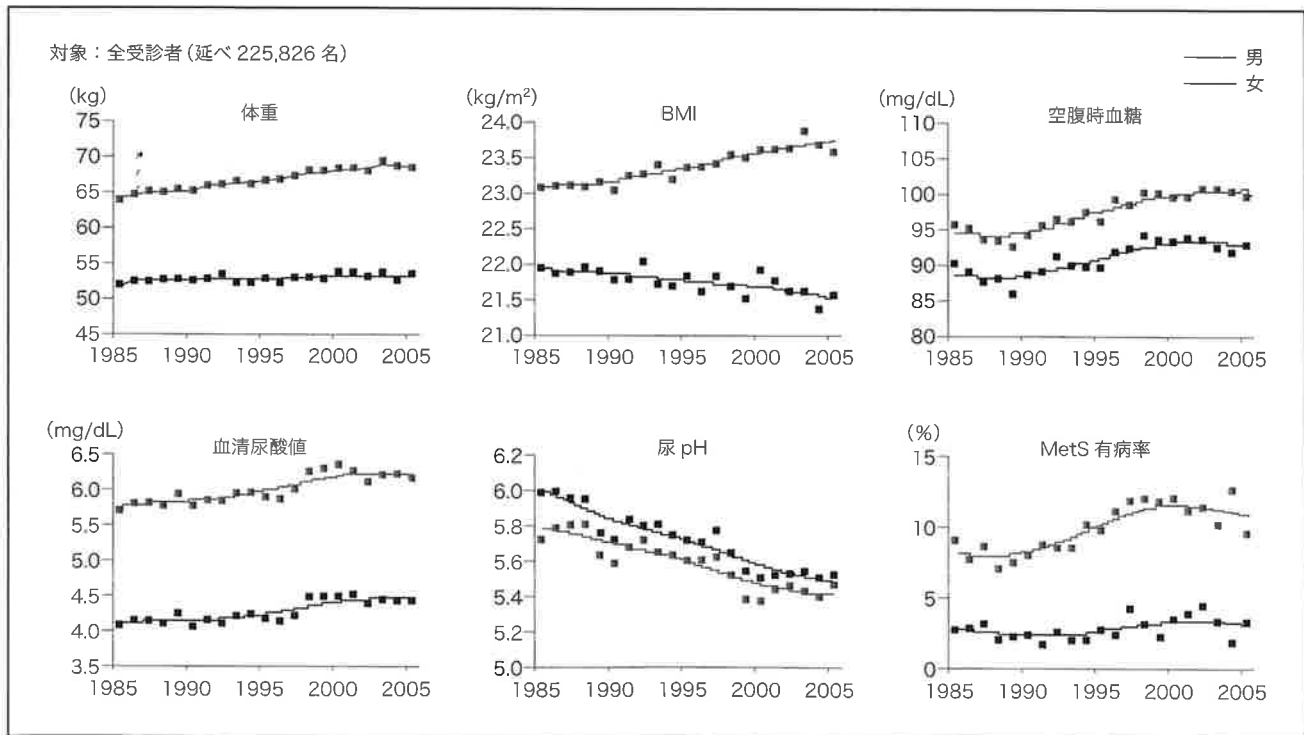


図2 BMI、空腹時血糖、血清尿酸、尿 pH、メタボリックシンドローム (MetS) 有病率の推移³⁾

ROS には酸素ラジカル(O_2^{\cdot})や過酸化水素(H_2O_2)、ヒドロキシラジカル($\cdot OH$)などがあり、それらは NADPH オキシダーゼやキサンチンオキシダーゼ、ミトコンドリア呼吸鎖酵素によって産生される。生体には抗酸化物質や抗酸化酵素による ROS 除去機構が存在し、酸化作用を抑制しているが、ROS の過剰な産生や抗酸化シ

ステムの障害によって産生と除去のバランスが崩れることで、酸化ストレスが生じる。酸化ストレスはさまざまな疾患の発症や進展に関与することが報告されており、糖尿病、慢性腎臓病(chronic kidney disease ; CKD)、動脈硬化、非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis ; NASH)などに関して多く

の報告がある。2型糖尿病の特徴は、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性であるが、インスリン分泌不全には酸化ストレスが大きくかかわっていると考えられる。インスリン分泌をもたらす膵臓のランゲルハンス島β細胞には、ROS消去系の代表であるスーパーオキシドジムスターゼ(SOD)の発現量が少なく、酸化ストレスに対する抵抗性が弱いと考えられる。β細胞の酸化ストレスが亢進しインスリン抵抗性が高まることで高血糖状態が継続し、さらには血管内皮細胞のミトコンドリアからのスーパーオキシド産生亢進や血管細胞のNADPHオキシダーゼの活性化によるスーパーオキシド産生の増加が起これ、合併症の発症・進展につながると考えられる。

肌への影響に関しては最近「肌サビ」という表現も使われだしたが、これも活性酸素により酸化した肌細胞が、栄養分の取り入れや老廃物の排出機能低下、メラニンの過剰生成や肌にはりをつくるコラーゲンの生成不良、肌のターンオーバーの乱れなどを起こすことをいう⁴⁾。

さらに最近ではアルツハイマー病との関連も指摘されており、アルツハイマー病の早期段階より糖代謝やエネルギー代謝関連酵素の酸化が亢進していることが明らかになってきた⁵⁾。

また「疲労」の原因として、活性酸素が神経細胞などを酸化させるとそれによって疲労因子FF[ファティーグ・ファクター(fatigue factor)]という蛋白質が増加し、疲労感として自覚されるという新しい研究も注目されている⁶⁾。

図3⁷⁾は代表的な酸化ストレス関連疾患の一覧であり、多岐にわたって人体に影響を及ぼしていることがわかるが、これ以外の疾患も多数存在する⁷⁾。

4 解決策としての「酸化ストレス」軽減策

酸化ストレス疾患は図3⁷⁾にもあるように、糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎障害、メタボリックシンドローム、慢性腎疾患、虚血性心疾患、心筋梗塞、

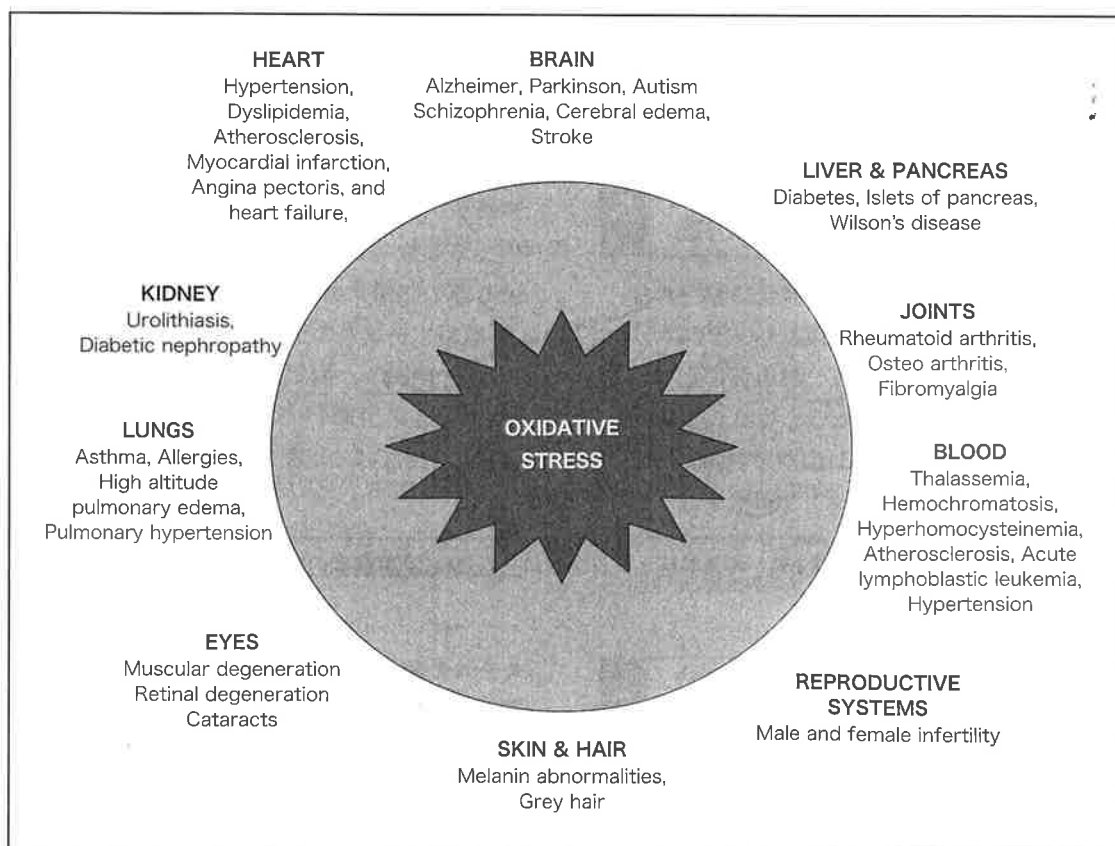


図3 酸化ストレスと関連する各種疾患⁷⁾

脳卒中、末梢アテローム性動脈硬化症、脳血管アテローム性動脈硬化症、左室肥大、うっ血性心不全、動脈高血圧、肝線維症、パーキンソン病、アルツハイマー型認知症、肺高血圧症、勃起不全、肺気腫、喘息、アレルギー症、骨粗鬆症、骨関節炎、胃潰瘍、敗血症性ショック、肺線維症、癌、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、強皮症、病原性血管新生、移植片拒絶反応、慢性疼痛、知覚過敏症および白内障など多岐にわたっているが、根本的な解決方法としては、奪われた電子を外から与えることである。一例をあげればアロプリノール(キサンチンオキシダーゼ阻害薬)は尿酸降下薬として広く臨床で使われているが、アロプリノールがオキシプリノールへと変換する過程で強力な「酸化ストレス抑制能」を発揮しており、実際の臨床でもいくつかの応用例も報告されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。しかしながらアロプリノールは医薬品であり、現在急務である「未病段階」への対策としては使えない現実がある。そこで目を付けたのが「電子水」である。この原理については古く水道管などに磁気をかけると錆や水垢が防止されるという研究は旧ソビエト連邦などで行われていたが、1977年にロシアのヴェ・イ・クラッセンによって「水の磁気処理」が発行され、多くの学者が追研究を行っていったとされるが、その後の成果は当初の予想を上回る結果には至っていない。

5 新たな「電子水装置」について

このたび、株式会社クリスタル研究所の「電子水装置」を知るきっかけがあり、前記の「磁気処理器もしくは活水器」との違いは、①磁石間の距離を平均30mmから

4mmと7分の1にしたことで「ファラデーの法則」により、距離の2乗に反比例して電子の発生量が増えた。②一般的な活水器の磁石が4組であるのに対し、12組の組み合わせで構成した。すなわち3倍の電子が発生する。この①×②の相乗効果(結果として150倍の電子量産生)により今まではみられなかった「酸化ストレス抑制能」が発揮できるという仕組みである(図4)(特許第5939215号)。

6 臨床結果

新型電子水装置に関してその科学的な仮説を確信し、その証明をするために以下の検証を行い、興味深い結果を得たので紹介する。

活性酸素、フリーラジカルからもたらされる酸化ストレスと老化、疾病との関係が明らかになり、これに関与しない病態は存在しないとまでいわれており、酸化ストレス度の軽減は、予防医学はもちろん疾病治療の観点からも重要であると考えられる。生体細胞の恒常性維持は細胞内外のpHを中性に保ち浸透圧を適正に維持し、イオンバランスを正常に保ち細胞における電気的中性を維持することで成り立っている。これらを乱す最も大きな原因が酸化ストレスである。この観点から、株式会社クリスタル研究所の新型電子水装置から生成された水を使用して、酸化ストレスが過大となっている病態一進行痛患者、糖尿病患者に対してそれを軽減できるかを検証してみた。酸化ストレス、抗酸化度検査はフリーラジカル分析装置FRAS4(Wismer CO. LTD., Tokyo Japan)を用いて測定した。

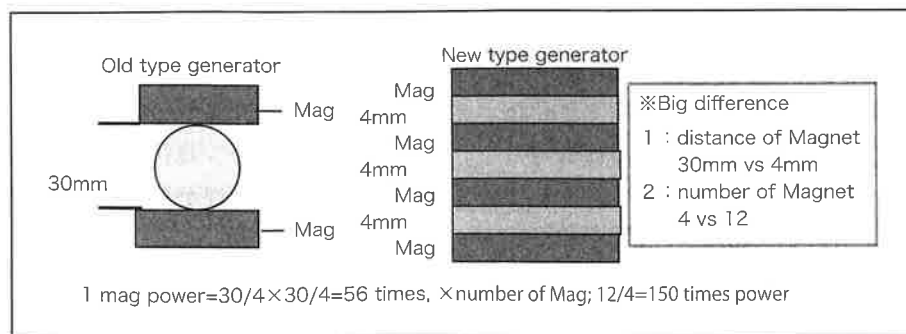


図4 磁気処理水と電子水の装置比較

対象

個人情報利用に関する同意書において十分な理解のうえ、本人の自由意思による文書で同意が取得できた担癌患者8名および2型糖尿病患者2名の計10人、健常者2名(男性1名、女性1名)を対象として施行した(表)。

方法

血清中の酸化ストレス、抗酸化検査はフリーラジカル分析装置FRAS4(Wismar CO. LTD.)を用いて測定した。

酸化能は、d-ROMs(R)法(diacron-Reactive Oxygen Metabolites)にしたがい、脂質過酸化ラジカルのヒドロペルオキシドラジカル(ROO \cdot)、アルコキシラジカル(R \cdot)を基質とし、Fenton反応あるいはHaber-Weiss反応で捉え、CARR単位(ダイナミックレンジ:200~300単位)とした。

抗酸化能は、BAP(B)法(biological oxidant potential)にしたがい、アスコルビン酸を中心とした生体還元物質の総量をFeCl₃に作用させ、チオシアン酸塩・色素結合法を指示反応としてその還元総量を求めた。還元されたFeイオン量を μ mol(基準値:2,201 μ mol/L以上)とした。

電子水の飲用期間は3週間で、食後、食間と眠前で1日6回および被験者の可能時間帯とし、飲水量は750~1,000mLとし、BAPとd-ROMs検査は全例午後4時30分に施行した。なお酸化ストレス度は、特別に変化をもたらす誘因がない限り日内変動は少ないといわれている。

結果

図5、図6に示すように、新型電子水装置から生成された電子水は生体内の抗酸化物質に電子を供給することで、FRAS4フリーラジカル分析装置による酸化ストレス度検査においてd-ROMs値を低減し(図5)、血漿抗酸化力の指標であるBAP値を有意に向上させた(図6)。また、合わせて癌、糖尿病における血管内の高酸化ストレスに伴う血管壁と血球の摩擦状態をイオンバランスの改善から低減し、電気的中性化をもたらした酸化ストレスを軽減させたと考えられる。

表 対象者一覧

1.	58歳	男性	術後再発スキルス胃癌ステージIV
2.	81歳	女性	切除不能胃癌ステージIV
3.	78歳	女性	切除不能胃癌ステージIV
4.	77歳	女性	切除不能膵臓癌ステージIV
5.	68歳	女性	切除不能膵臓癌ステージIV
6.	76歳	女性	切除不能膵臓癌ステージIV
7.	72歳	女性	再発乳癌ステージIII
8.	79歳	男性	術後再発肝臓癌ステージIV
9.	62歳	男性	2型糖尿病(HbA1c:8.7)
10.	80歳	女性	2型糖尿病(HbA1c:11.7)
*	1. 健常者:	男性	64歳
*	2. 健常者:	女性	58歳

健常者は、生活習慣病の既往歴のない者を選んだ。

7 考察

糖尿病に関しては、最近、東北大学大学院医化学分野の山本雅之氏らの研究グループが、筑波大学とのマウスを用いた共同研究で、脳の酸化ストレスが増えると糖尿病や肥満の発症につながる機序を解明したと発表した¹¹⁾。全身の代謝調節の司令塔として働く脳視床下部領域で酸化ストレスが増加すると神経細胞が減少し、インスリンやレプチンといったホルモンの作用が减弱することで糖尿病や肥満を引き起こす可能性があるということが判明した。糖尿病では酸化ストレスが亢進することが知られているが、特に代謝調節に重要な役割を果たす脳視床下部領域における酸化ストレスの亢進がどういった意味をもつのかは、研究手法の限界もあり十分な知見が得られていなかった。前記の研究では視床下部領域と膵臓ランゲルハンス島でTrsp遺伝子発現を低下させたマウスは肥満と糖尿病を発症していることがわかった。また、酸化ストレスが増加したマウスの脳では視床下部領域での神経細胞死が促され、代謝調節に重要な役割を果たす神経細胞が減少した結果、インスリン抵抗性と肥満抑制ホルモンであるレプチンへの抵抗性が生じていた。前記の研究で「酸化ストレス」を軽減することが糖尿病予防の重要な戦略と位置付けられ今後の開発方向が注目されてきた。したがって今回証明した「電子水」での酸化ストレス抑制効果は糖尿病予防・治療の選択肢となり得ると考える。

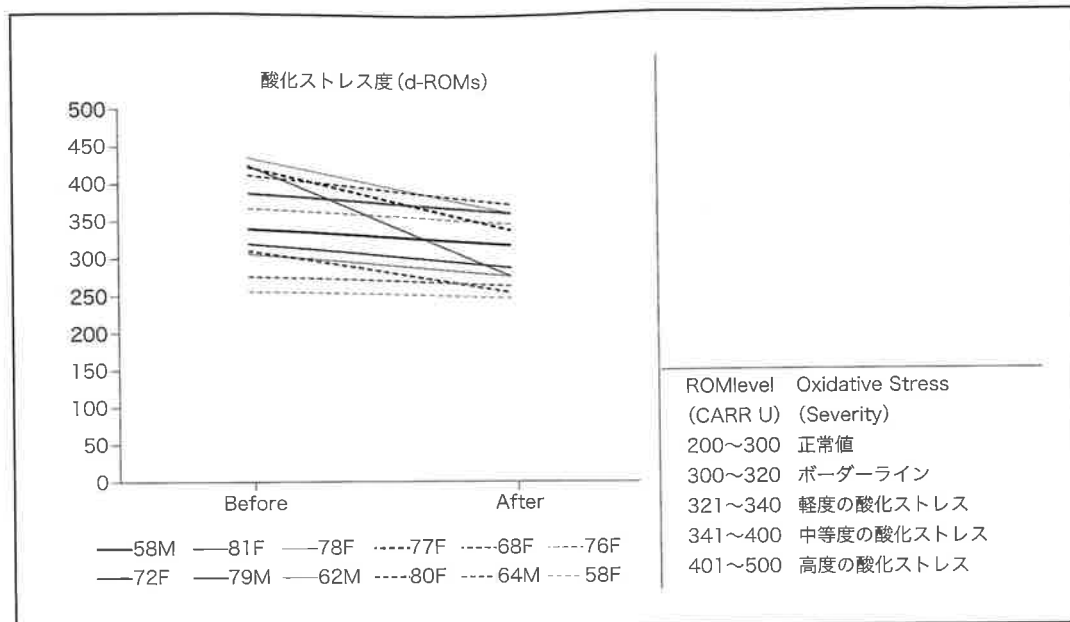


図5 酸化ストレス度推移

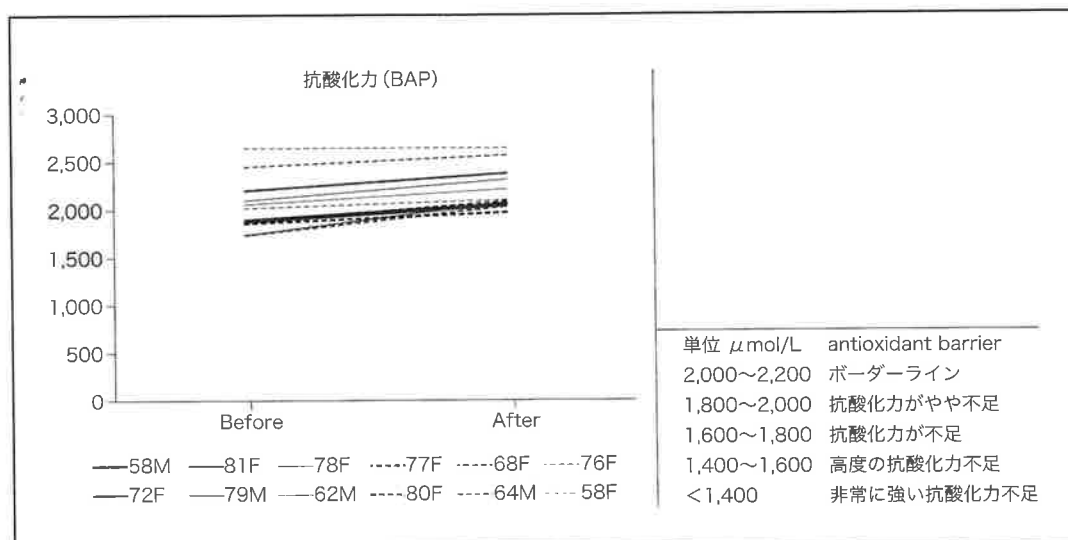


図6 抗酸化力推移

なぜならば今回のデータが示した「酸化ストレス軽減」は膵臓β細胞の機能回復の可能性を示唆し、インスリン分泌能の回復を想定できるからである。またインスリン受容体にインスリンが結合すると、通常はインスリン受容体基質(insulin receptor substrate ; IRS)にあるチロシンというアミノ酸のリン酸化(P-Yyr)が起こるが、「酸化ストレス状態下」ではIRSのチロシンではなく、セリンというアミノ酸がリン酸化を受けてブドウ糖は代謝されず、ストレス応答経路によって細

胞の増殖やアポトーシスが起き、結果としてインスリンの糖代謝が障害され、インスリン抵抗性を引き起こすと同時に、動脈硬化や癌などさまざまな老化関連疾患の原因になる。

また癌についていえば、慢性の炎症状態が発癌のリスクを高めることはよく知られている。炎症の場では好中球やマクロファージなどの細胞が活性化されて活性酸素や一酸化窒素の産生量が増加し、これらのフリーラジカルはDNAの変異や細胞増殖を引き起こして癌

の進展を促進する。慢性の炎症があると癌が起りやすくなり、また発生した癌の進展を促進するが、その理由は、炎症があるとその部分では活性酸素が多く発生してDNA変異を起こす機会が増えることと、もう1つは、炎症によって細胞が死ぬためそれを補うために細胞増殖が起こるからである。細胞の増殖を促進する要因は発癌のプロモーターになる。

癌細胞はそのエネルギー産生を嫌気性解糖に依存しているため、正常細胞の何十倍も多くグルコース(ブドウ糖)を取り込む必要がある。また、癌細胞内では嫌気性解糖によって大量の乳酸が産生され周囲の組織を酸化する。酸化された組織では血管が収縮し低酸素エリアが形成され、虚血・再灌流を繰り返すことで活性酸素が過剰発生し癌が進行していくサイクルができあがる。癌細胞におけるミトコンドリアの機能抑制は不可逆的なものではなく、機能を可逆的に正常に戻すことができるという研究結果が報告されている。そして、癌細胞におけるミトコンドリア内での酸化的リン酸化を活性化し、すなわち外部より電子を付加することで、ミトコンドリア内で発生する活性酸素やチトクロームCなどのアポトーシス誘導物質の働きが正常化していく。それが癌細胞のアポトーシス(細胞死)を起りやすくするので、癌の微小環境を改善し注目されている癌免疫療法をはじめとする癌治療法にも貢献すると考えられる。

以上よりこの電子水は、酸化ストレスを起源とする多くの生活習慣病の予防および病態の改善に有用と考えられる。

文献

- 1) 鈴木 巖, 山内崇之, 小沼政弘. 尿酸合成阻害薬の新たな展開—キサンチン酸化還元酵素阻害薬アロプリノールの新標的をめざして—. PROGRESS IN MEDICINE. 2008; 28: 1757-63.
- 2) 第22回保険者による健診・保健指導等に関する検討会資料. 厚生労働省; 2016.
- 3) 辻 裕之, 宮川めぐみ, 有元佐多雄, 他. 21年間の人間ドックデータからみる血清尿酸値および尿pHとメタボリックシンドローム関連諸因子との関係. 人間ドック. 2007; 22: 383-8.
- 4) 宮地良樹. 酸化ストレスと皮膚疾患—皮膚も錆びる. 別冊 医学のあゆみ 酸化ストレス Ver. 2. 東京: 医歯薬出版; 2006. p.330-3.
- 5) 園田紀之, 井口登典志. 糖尿病による認知症発症のメカニズムと病態 2) 酸化ストレスと認知症. PROGRESS IN MEDICINE. 2015; 35: 1413-6.
- 6) 梶本修身. すべての疲労は脳が原因. 東京: 集英社; 2016.
- 7) Rahman T, Hosen I, Islam M.M.T, et al. Oxidative stress and human health. Adv Biosci Biotechnol. 2012; 3(7A): 997-1019.
- 8) Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, et al. Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients: the Gonryo study. Clin Exp Nephrol. 2013; 17: 549-53.
- 9) Haglund S, Vikingsson S, Almer S, et al. Combination treatment with 6-mercaptopurine and allopurinol in HepG2 and HEK293 cells—Effects on gene expression levels and thiopurine metabolism. PLoS One. 2017; 12: e0173825.
- 10) Huang Y, Zhang C, Xu Z, et al. Clinical study on efficacy of allopurinol in patients with acute coronary syndrome and its functional mechanism. Hellenic J Cardiol. 2017. pii: S1109-9666(16)30319-0.
- 11) Yagishita Y, Uruno A, Fukutomi T, et al. Nrf2 Improves Leptin and Insulin Resistance Provoked by Hypothalamic Oxidative Stress. Cell Rep. 2017; 18: 2030-44.