

IV. 研究成果の刊行物・別冊

抗加齢医療とは

△ 於・内科懇話会▽

東京慈恵会医科大学DDS研究所

所長 水^{みず}

島^{しま}

裕^{ゆたか}

【はじめに】

近年とみに注目を集めている抗加齢医療とは、高齢者が心身ともに元気で若者と同じように働き、生活を楽しめるようにする医療である。そのためには成年期より、老化という観点から何が個々の人の弱点になっているかを検査し、それに対応するという、半分は予防的医療である。生活習慣の改善、必要なサプリメントの摂取、ストレスへの対処などがそれに当たる。一方、特に高齢者でホルモンや免疫が一定以上低下している場合の補充・強化療法、あるいは他の強力な療法を行うなどのきわめて積極的な一面を持つ療法でもある。少子高齢化が進む日本では特に重要な医療となる。

抗加齢医療とは

人間は年齢とともに心身ともに老いて、病気がちになったり、活動が低下してくる。これを食い止

めるのが抗加齢医療、また、それを研究するのが抗加齢医学ということになります。心身両方がありますが、差し当たりは体の抗加齢のほうが重要であろう。この

◆キーワード

抗加齢医療
HRT
ストレス
サプリメント
酸化ストレス
免疫強化療法

ような学問は、もちろん完全には確立していませんが、将来きわめて重要な医療になると考えています。

この抗加齢医療の周りにはいろいろ同じような医療、例えば生活習慣病の予防、老年病医療、再生医療というものがあり、いずれもある意味ではかなり似ているのです。どこが違うかといいますと、図1にある通りですが、抗加齢医療というのは、青年期よりどんどん進んでいく物理的な加齢はよいとしても、肉体的な老化(加齢)を抑えていこうというので、非常に予防的な一面が強い。

そのほかにもう一つ、あとで話しますが、免疫とかホルモンが低下している時は、むしろこれを積極的に補うという、積極的な治療、この両面を持っているのが特徴です。

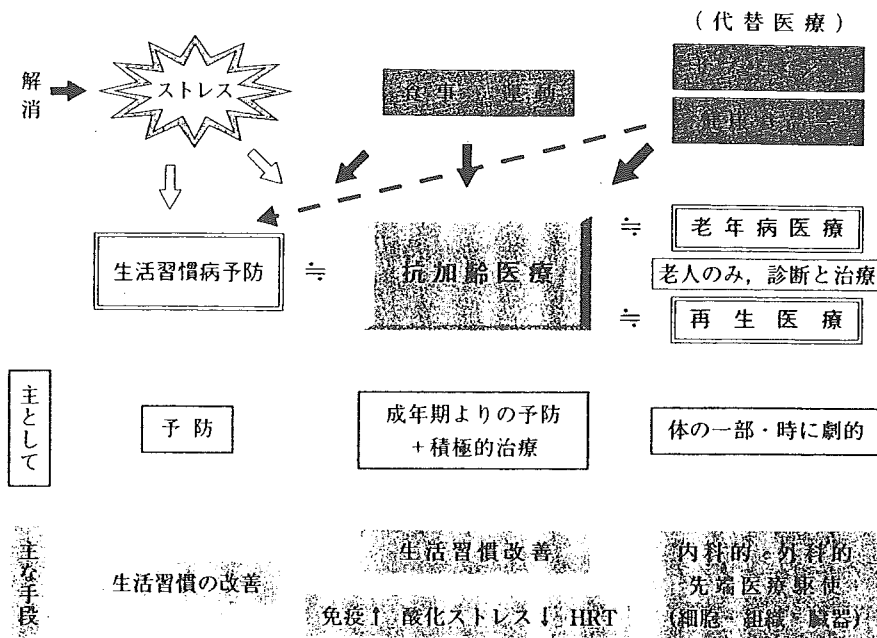
私がなぜ抗加齢医療に興味を持ったかと申しますと、一つは、私は国会議員をしていましたので、国の政策上とても必要なことではないかと。そして、ご出席の先生方もそうだと思いますが、個人的に必要だということでした。三番目には、協力してやってくれないかと依頼されたことと同時に、先ほどご紹介にもありましたように、私はいろいろ治療学の研究をやっていたもので、それが非常にこれに合う。以上の四点です。

国の政策と合致する

いまの日本の問題点というのは、出産率の低下と高齢者人口の増加、そして医療費が上がっているところと合致します。

先進国で一般的にその傾向が強いのですが、日本、アメリカ、フランス、イギリスという代表的な

図1 抗加齢医療とは



ところで比べてみて、aging population が急激に伸びているのはご存知のように日本です。少子高齢化対策あるいは抗加齢医療がきわめて大切なのは日本といえると思

います。それから、医療費は欧米に比べて決して多くはないのですが、それでもやはり年々上がってきてしまします。ところがそのうちの高

齢者にかかる医療費がその伸びと大体同じですので、ここを減らすことが重要になってきます。これから先、私の体験も含めて重要な抗加齢医療についてお話させていただきます。

第一の柱「抗加齢療法・HRT」

まずホルモンですが、hormone replacement therapy (HRT) というのはやはり劇的によい場合があります。抗加齢療法の対象となる主要なもの、中枢神経系ですと成長ホルモン (GH)、メラトニン、副腎です。dehydroepiandrosterone (DHEA)、性腺のほうですとテストステロンとエストロゲン、こういうのはいずれも年を取ると減って、それを補うと非常によい場合があります。

テストステロンからいきますと、特に結合していないフリーのテストステロンが加齢とともに低下すると、うつ状態になって筋肉が弱くなり、冠動脈疾患なども出てくるのではないかと話があります。逆にこれを補充して具合

が悪いのは、前立腺癌がもしかしたら発生したり、増悪するのではないかと。ですから PSA (Prostatic specific antigen) テストが必須ということになります。

フリーテストステロンは年代とともに大体どの人もずっと下がってきます。私がなぜこのようなのを測定したかという、四、五年くらい前から何となく心臓のあたりが調子が悪いとか、立っているのがつらいとか、いろいろなことがあって、もしかしたら減っているのではないかと思つたのです。ちょうどその頃抗加齢医療が流行ってきましたので、測ってみたら本当に減っている、そして HRT をやったら上がったのです。

具体的に、私の例では、二年半くらい前に最初に測定してみました。フリーだけをみていただいてもよいのですが、測定した時は正常範囲からかなり低かった。注射とか、アメリカから塗り薬を取り寄せて塗ってみましたら、トータルもフリーも正常範囲に入りました。測る時によって、例えば注射したすぐあとに測ると多くなりす

ぎていることもあるのですが、いずれにしろ正常範囲に入る。

心配したHSAも、時々高くなるのですが、ずっとみてみると、結局は高くならず、前立腺癌も心配ないということです。

それで先ほどいいました症状もとてもよくなったのですが、一番驚いたのはゴルフで飛ぶようになったことです。細い体にしてはまあまあ飛んだり、スコアもまあまあなのなのですが、それでもだんだん年を取ってきましたら、ドライバーが二〇〇ヤードも飛ばなくなってきたしまいました。それでHSAをやりましたら、この頃は二一〇くらい飛びます。七一歳ですが、HSAのおかげでいまままで一番飛ぶということ、やはりこれは悪くいえばドーピング、悪くいわなくてもドーピングなのですけれども(笑)。それでも素人が健康のためにやっているの、問題ないと思います。

これだけ飛べば、楽しければ、前立腺癌になって一年くらい早死にしてもよいかとも思います。が、癌にも一向にならず、大丈夫

そうです。少なくとも私の場合はテストステロンは九〇%はよいと思いますが、日本にはデポの注射があるだけで優れた製剤がありません。よいものを用いて有用性、副作用を、それから適応について、長期臨床試験を国あるいは学会でやらなくてはいけないということです。

すべてのHSAについていえるのですが、これからはオーグメイトで、その人をよくみて必要とす例にやる。生理的に、なかなかこれが難しいのですが、きょうはエストロゲンについては触れませんが、やはりエストロゲンについては時々おかしなものが出るのは、オーダーメイドではないからだと思います。

またホルモンバランスを乱さない、有害物質を作らない。例えばテストステロンは毛囊とか皮膚でジヒドロテストステロンにすぐに変わってしまう。こちらのほうが前立腺癌を悪化させたり、脱毛するのですから、ここに行かなくするような酵素阻害薬と一緒に投与するとか、いろいろな工夫が必要

になります。あまりそういうことを気にしなくてもよい成績が出る例がけっこうあることは、熊本悦明先生たちのデータをみてもわかります。

第二の柱「免疫強化」

大きな柱がホルモンと免疫と酸化と考えられますが、次は免疫の話をしていきます。

免疫も加齢とともに低下して、それによってご存知のように悪性腫瘍になったり、ウイルス性を中心として感染症が発症しやすくなるのです。これからどういうものを見ていくかもきちんと決めなくてはいけないのですが、さしあたりNK(natural killer)細胞活性は測れますし、最も重要なものの一つだと思います。

結核菌体成分とかゲルマニウム、アガリスクを含めた真菌多糖体由来のものでこの免疫能が上がるとは確かです。

聖マリアンナ医大時代にやった成績ですが、年を取りやすいマウスのPFC(Plaque forming cell)、免疫能を調べていきますと、年と

ともにきれいに減っていきます。その時に当時流行ったゲルマニウムを使ってみましたら、やはり上がりました。高い時は少し下がるということ、免疫調節的な感じがあるわけです。これは人間でもおおむね同じです。

そこで、私も四、五年前まで始終風邪を引いて困ったことがあったのと、もう一つ、私の家系はあんな程度長生きなのですが、死ぬ人は皆癌で死ぬので、もしかしたらβ細胞活性も悪いのではないかと思います。そこで一昨年の夏頃に調べたところ、やはり低かったのです。再度測っても低かったということ、一・三―一・六βグルカン、黒酵母の培養エキスから採ったグルカン(かなり精度がよいのですが)を飲みましたらグッと上がってきて、少し上がりすぎくらいですが、ずっと高い値を示しています。

ですからこれを飲みまして、これも九〇%以上の確率で間違いなくβグルカンによってβ細胞が上がった。そして不思議なくらいびたりと風邪を引かなくなった。

そういう方もほかにもいらつしやるので、これに関して、これは全部の免疫強化物質についてやるわけにはいかないのが、代表的なものを選んで学会、国としてやる。アメリカのNIHがこういうものにお金を出してとてもよく調べている割には、日本はだめだと私も始終いつているのですが、そういうことをきちんと言う。それで加齢によって低下した免疫能を取り返せるか否か臨床薬理的に調べられると思います。

癌はなかなか難しいのですが、風邪とかインフルエンザはかかりにくくなったかどうかデータが出せると思いますので、この辺はきちんとデータを出す必要は日本としてあるだろうということです。

第三の柱「抗酸化ストレス」

三番目の柱の抗酸化ですが、いままでは皆、落第点だったのですけれども、私自身の生活習慣を申し上げますと、緑黄色野菜を割合多く摂っています。さらにビタミンEとかAなどのサプリメントを

時々摂っています。タバコは吸わず、ゴルフ、テニスをする時は日焼け止めを塗っています。これできっと大丈夫ではないかと思つて日本加齢制御研究会で酸化損傷マーカー、要するにどの程度酸化されているかというのと、もう一つはそれをDetectする能力がどのくらいあるかの両方を調べてみました。

酸化のマーカーとしてよく知られているのは8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)で、データをとりますとなかなかきれいに出来ます。

そうしますと、この酸化ストレス、それから予防能が、初めて私のデータが及第点、優等生のところに出て、酸化に関してはいままでの生活習慣を続けていけばよいということとです。けれども、やはりこれについてもどの評価がよいか、おおよそのガイドラインを作ることが今後の日本にとって必要であると思います。

生活習慣病の予防

まとめとしまして、抗加齢医療

というものを一度おさらいしてみます。一生懸命EMMなどをやっても、生活習慣病で早死にしてしまったら仕方がないわけですから、生活習慣病を中心とするドックで診察をする。その時に抗加齢のいろいろなものも一緒に測定する。この結果によって生活習慣、肥満とかストレスの予防とかも含んで改善すること、サプリメントの推奨が無難なところと、必要の場合には降圧薬、高脂血症薬などを用います。

私はテストステロンのTestosteroneを行つたせい、低かつた血圧が少し高くなつて、一四〇mmHgくらいになりました。ちょうど司会の猿田先生とお会したのでお聞きしたら、やはりそれは降圧薬を飲んだほうがよいと。実はアンジオテンシンII受容体拮抗薬が非常によいということは知っていました、そんなによいとは思わなくて、飲んでみたら副作用もまったくなく、ほんの微量（最初は四mgだったのが二mg）でも十分コントロールされています、昔の降圧薬に比べたら本当に

よいのが出てきたということを実感したので。

高脂血症薬もそうです。それからやはりPsychologicalなもの、精神的サポートが非常に大切でしょう。

このような一般的なことをやつたあとに酸化ストレス、酸化能、それから免疫能、ホルモン値、あるいは有害金属というものをドックで測定して、その結果によって生活習慣の指導、酸化のサプリメント、免疫のサプリメント、あるいは免疫強化食品、EMMを行います。

キレーションは確立したわけではありませんが、少なくとも有害金属が高ければ行ったほうがよいというところとです。キレーションで動脈硬化がよくなるというデータもあるのですが、実証されていません。

● ストレスの問題

やはりストレスというのが非常にagingも進めますし、生活習慣病も悪くしますし、一番ひどいのは癌だと思いますが、悪性腫瘍に大変関係があるので、ストレスを

どうしても避けなくてははいけないのです。

ストレスはひと口にいうと精神的なもの、肉体的なものというようになり、精神的なものの方が重要ですが、精神的なものの方が重要な感じがします。聖マリアーナ医大にいた頃、近くの高校のスポーツ部の先生に頼んで70mを駆けさせていただきました。トライアスロンみたいなことをしたのです。そして、DNA細胞活性を測った見事に下がるのです。

もう一つは、精神的ストレスで見事に下がる。ですから強いストレスを受けた方、例えば外国で拉致されて、せつかく帰ってきて、も皆が忘れた頃に癌になって死んでしまったりする。ストレスというのは加齢、悪性腫瘍に影響するということはいま申し上げたようなことです。もちろん酸化ストレスの場合はアドレナリンが出て動脈硬化になるとかあるわけです。

先ほどいきましたように、走らせてみたらDNA細胞活性がきれいに下がってきます。ですから短距離の運動選手で頑張っている人で癌になっている人がけっこういる

という話ですが、本当かどうかはわかりません。

学生たちにとって卒業試験、期末試験というのは非常にストレスを感じるものです。私は、赴任当初に聖マリアーナ医大の学生についてちょうどよいと思って、試験の時と試験後にDNA細胞活性を調べてみました。試験中には皆下がっています。中には平気な人もいますが大体下がっています。そして試験が終わって二、三週間してのんびりした時には、皆きれい

に上がっているのです。でも中には二人ばかり、その時にもっと落ち込んでいる人がいる。聞いてみたらこの人は落第したという話で、試験よりもっとそのあとのほうがショックだった。のんびりしていた人が一番ショックを受けている。

関連分野

次に抗加齢の関連分野、先ほども申しましたように生活習慣病とか老年医学というのは当然ありますが、私に興味を持っている領域は先端科学に関係するものです。

一つが再生医療で、これは体のどこか一部が飛びぬけて加齢してしまった場合、悪くなった場合も含めて、そういう時は体全体ではなくて、その場所を再生する。

次がいま日本政府が大きな予算を出しているヒトゲノム関連の、これも抗加齢医療をやった時のどういうものを選択するかというのがSNP (single nucleotide polymorphism) などでわかるかもしれない。加齢遺伝子というものは、あるいは抗加齢遺伝子というものも出てくると思います。

次にDDS (drug delivery system) ナノテクノロジーが抗加齢医療の進歩につながると思っています。

二、三興味あるものを申し上げますと、これは京大眼科でやっていただいたデータですが、ほとんどヒトのDNA細胞と同じ能力があるサルやDNA細胞をいろいろな仕掛けをして培養していきますと、教科書でみるような典型的な網膜色素上皮ができてくるわけです。例えば加齢黄斑変性症などは網膜色素上皮に穴が開いて、そこを

詰めないで治らないのですから、そのヒト、あるいは免疫学的に同じヒトのDNA細胞からこういうものはすぐにできますので、これを移植すればよいということで、とても考えられなかったようなことが可能になってきています。

東大教養学部の浅島誠先生は試験管、コップの中に幹細胞を入れて、それに塩、コシヨウとかいろいろなるものを振りかけているうちにカエルの目ができてしまうという。組織像をみますと、本物と似ているということです。

でも、これはみえなくては仕方がないということで、私も一緒にいた時にやっていたので、若いカエルの目をつくりぬいて、コップの中で作った目を入れて光を当ててみたら、電氣的刺激DNAが出たということで、少しは光をみていることがわかりました。

DDSの応用

このように抗加齢を取り巻く学問があるのですが、私どもが専門にしているDDSとかナノテク

表1 21世紀型医療の特徴

<ul style="list-style-type: none"> ○ 抗加齢医療・生活習慣病予防(若さを保つ健康寿命の延長) <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">少子高齢化・医療費の増加抑制</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ QOL改善医療 心(精神)のケア・美容医療・性生活 ○ オーダーメイドかつEBMの医療 必要な検査・ゲノム(SNP)情報 ○ 利便性の高い医療 診断技術の進歩・DDSの活用 ○ 画期的新薬・再生医療 ゲノム創薬・分子標的治療
--

ロジも、抗加齢に利用できるということをお話ししたいと思いません。

抗加齢と再生医療、DDS、ナノテクノロジーの一つの接点として、われわれはレチノイドを研究しています。これはレチノイン酸とかレチノール、いわゆるビタミンAですが、これが皮膚の再生に非常に役に立つのです。ところがこのレチノイン酸というのは非常に刺激があるので、安定性が悪いので使いにくい。化学構造の性質でミセルになるのです。negative chargeが外に出てミセルになるので、そこにカルシウムをくっつ

けて、そのあとに炭酸をくっつけて、これは聖マリアナ医大の共同研究者が考えてやったことですが、炭酸カルシウムの硬いシエルみたいなものでレチノイン酸を包むのです。そうすると非常に安定し、しかも刺激性がなくなるということです。

GHも加齢とともに低下して、筋肉が衰えたりいろいろするので、このGHも抗加齢療法の花形の一つで、アメリカや韓国では盛んに行っています。

年を取ってきますと、GHのメッセンジャーであるIGF-1が着実に落ちてきます。ですから年を取ってからのGHがあればIGF-1が上がって、先ほどの身体にとつていろいろよい影響が出てきます。私の場合も少なくともIGF-1はよく上がったのです。ところがいまは一回一万円くらいかかるのです。毎日注射しないではいけないとい

うことで、それほど効かないので私はやめてしまったのですが、優れた製剤ができればやってみようというので、自分たちで作っているわけです。

どういうものかといいますと、多孔性のハイドロキシアパタイトで、これはクロマトグラフィーに使っているようなものですが、よくものを吸着するので、ここにGHを吸着させます。そして注射しますと、非常に徐放があります。外国で売り出したものに比べてもよい成績なので、これも役に立つのではないかと思っています。

適切な運動がよいことはご存知の通りです。

それから普通のビタミン、ミネラルのほかに、カロチノイド、ポリフェノール、DHA、EPA、コエンザイムQ10、βグルカンがあります。この辺はどうも一〇〇％のエビデンスというわけにはいかないかもしれませんが、まずまずある程度は摂ったほうがよいということだと思えます。

次に、いわゆる積極的な医療となりますと、先ほどのGHや免疫強化ですが、その際には十分にリスク、ベネフィットを考えてやっていたらいいと思います。

抗加齢療法のみとめ

取ってからのGHがあればIGF-1が上がって、先ほどの身体にとつていろいろよい影響が出てきます。私の場合も少なくともIGF-1はよく上がったのです。ところがいまは一回一万円くらいかかるのです。毎日注射しないではいけないとい

加齢により酸化される細胞がもろくなりやすい。つまり体がさびついてきてしまう。免疫能も落ちてくるのですが、人によって違うので、それをチェックして治療を行うというのが抗加齢療法の一つです。

しかしいまのところ確立したものととしては、バランスの取れた適量の食事、不足があればサプリメント、それからストレスを避ける、

適度な運動がよいことはご存知の通りです。

それから普通のビタミン、ミネラルのほかに、カロチノイド、ポリフェノール、DHA、EPA、コエンザイムQ10、βグルカンがあります。この辺はどうも一〇〇％のエビデンスというわけにはいかないかもしれませんが、まずまずある程度は摂ったほうがよいということだと思えます。

次に、いわゆる積極的な医療となりますと、先ほどのGHや免疫強化ですが、その際には十分にリスク、ベネフィットを考えてやっていたらいいと思います。

二一世紀型の医療

二一世紀型の医療の特徴を表1にまとめました。生活習慣病の予防、あるいは抗加齢療法ということで、若さを保つ、健康寿命の延長。年を取ってもいつまでも心も体も若々しく、若者と同じように働き、よく楽しめる人生を送る。それが少子高齢化・医療費の抑制につながる。

それから病気を治す、痛みをと

るとか、死なないうようにするとうものだけが医療ではなくて、QOLを改善する意味で、先ほどのように美容医療、あるいは性生活をちゃんとできるようにする、精神的なケア、このようなQOLを非常に大切にするのが二一世紀型医療といえます。

もう一つが、オーダーメイドで、かつEBMの医療ということ、そういう時はS2P情報が非常に役に立つようになるでしょう。

また診断においても、治療においても、利便性の高い医療です。そのような点ではDDSも非常に役に立つものです。

最後が一番先にくるべきなのではないですが、ヒトゲノムプロジェクトからの画期的な新薬、あるいは再生医療が進むということです。

先ほど猿田先生から趣味のことをご紹介していただかなかったのですが、私は趣味はたくさんありまして、そのうちの二つが作曲で、いままで七〇曲くらい作ってCDも五枚出しているのです。

そういう音楽もストレス予防、あるいは抗加齢につながるという

ことです。私は夜はいつもちよつとブランドーを飲みながら自分の曲を聴いて、それから寝ています。そういうものが少し抗加齢にも役に立っているかなということ、最後に自慢話も申し上げて終わりにしたいと思います。ご清聴、ありがとうございます。

交 見

猿田(享男・司念) 水島先生、ありがとうございます。先生は日本の抗加齢医学会の理事長をやっておられますが、その面から先生が素晴らしいのは、常に自分で体験しながら、いろいろな薬を開発しているということ。きょうもいろいろな形で薬が出てきました。幅広い範囲ですが、ご質問をいただければと思います。

では皮切りに私から。まず、最初にテストステロンのお話が出ましたが、男性の更年期が問題になっていますね。男性ホルモンの補充は必要なのでしょうか。その際テストステロンの副作用が心配であり、先生のお話のように、確かにPSAがかなり上がってくることもある。小さいものが大きくなったり、いろいろな形があると思うのですが、もう一つ

問題になるのは造血系への影響で、ヘモグロビン値が上がったり、赤血球が増える。それは大丈夫だったのでしょうか。

水島 私自身は、けっこう鎮痛剤とか睡眠薬を飲んでいるのです。そのせいか、少し貧血気味なのです。それがちょうど戻った(笑)。

猿田 先生がいまお飲みになっている降圧薬のアンジオテンシンII受容体拮抗薬なのですが、あれは抗酸化作用が非常に強いです。特にアンジオテンシンは酸化を増強させるもので、それを抑えるという意味でも少量を使って非常に効果的であるということ。ですから先生の場合がよかつたのは、その辺があるかもしれないというように思いました(笑)。

藤井(潤) 抗加齢という言葉について伺いたいと思います。こういう名前がつくと加齢がいかにも悪いことのように思えるのですが、加齢というのは生まれた時から死ぬまでの一つのプロセスですね。病的な現象ではありませんね。抗糖とか抗アレルギーという用語と同列には使えないように思いますか……。

水島 加齢と老化というのは別なこと、加齢というのは単純に年を積み重ねて上がっていくと。ですから時々私というのは、神様は人間の生殖能力がなくなったら大体死ぬよ

うに造っていて、免疫も、ホルモンも下げるということで、むしろそれに逆らって長生きするのはけしからんというご意見でしたら、それは仕方がないのですけれども。

それから、将来的にはそういう学問も必要かもしれないませんが、いまの寿命を延ばすということは一切考えていません。寿命の範囲の中で健康であると。ですから、例えば厚生労働省でもそれは賛成するのですが、PPK(ピンピンコロリ)と抗加齢療法が同じだと思っただいてよいのではないかと思います。

前田(貞亮) 私自身も抗加齢に非常に興味がありまして、ぜひ先生のお話を伺おうと思っただけです。

先ほどご自身でテストをされたテストステロンで、血清鉄は増えますか。血清のフェリチンは増減しますか。

水島 赤血球は増えました。ヘモグロビンも増えました。

前田 ヘモグロビン合成で、有効に使われれば鉄が減ると思うのです。そこも先生が先ほどいわれたことに関連して、私は人工腎臓は老化防止になる、というのも老化物質も除去されるからだという考えなので

すが。それからいま猿田先生がおっしゃったアンジオテンシン。これは東大の石坂信和君がやった実験で、アン

ジオテンシンをEprosomすると、尿管にクロト遺伝子が減ってしまふ。その上心臓とか尿管に鉄が溜まるのです。それは老化であつて、アンジオテンシンの一つの面だろうと思ひます。

腎性貧血の患者はエリスロポエチンを使ひますと、鉄が造血のためにどんどん使われてしまふのです。ですから人工腎臓の患者さんで、鉄を補充せずエリスロポエチンだけをやると鉄不足になる。特に女の人に多い。女の人でエリスロポエチンが効く人は鉄がどんどん足りなくなる。

昔、透析療法を始めた頃は、大体、女の方というのは戸籍年齢よりも二〇歳くらい老けていたんです。それが最近では若返つてしまふのです。そういう人が全部ではありませんが、時々いるのです。ですから、やはり鉄が一つの邪魔物であるのだからと。

水島 酸化もしますしね。

前田 酸化ストレスで。ですから余分な鉄を減らすことも若返りかと。もう一つは、先生はいろいろな補充療法をなさつたのですが、例えばフィブリノーゲンみたいなものや、そのほか、老化に伴つて発現してきた物質を除くという方法は抗加齢になりませんか。

水島 もちろんなりますね。キレーションはそのうちの一つだと思ひます。動脈硬化では重金属などが沈

着しています。カルシウムも異所的に沈着するとよくないのです。ですから、そういうのはキレーションをやると取れて、それはあとで補充しなくてもよいというのです。その辺もぜひ、カルシウムに詳しい方がやつてくださればよいと思ひます。私はさしあたり前立腺癌にならなくて、ゴルフをやつて満足しています(笑)。

前田 先生は抗加齢ではなくて、華麗な人生を送つていらつしやるのですよ(笑)。

それと、社会的に抗加齢といひますか、いまの少子化を止める方法といひるのは何かお考えですか。実は、三〇〜四〇年前に日本産科婦人科学会が「子どもが足りなくなる」といつた時に、マスコミは「産婦人科のお医者さんが儲からなくなるから」といつた発言をしていふのです。そうではなくて、産婦人科の先生が心配したのはそのことなのです。それがいま現実に見られているのです。先生は政策的に何かありませんか。

水島 一つは、やはり年寄りが若い人と同じようにできれば……。ご質問は、本当に子どもを産むためのものとして……。

やはり日本では、女性の地位を上げようといふいろいろなことをしましても、一般社会とか家庭での男性の認識不足から、女性は忙しくなるばかりでだめなのです。ですからやはり根本的なところから、男性教育からやらなければいけない。といつても、私もあまりいろいろなことをやりたくないのですが、その辺からやつていかなるときと無理ではないかと。女性が進出すると、どうしても子どもは少なくなるのです。

それからもう一つは、やはり不妊の人が多くなつていて、その中にクラミアの卵管炎がある。そういうところももう少し教育といひか、いろいろな対策が必要で、国会でも私の娘などその辺を一生懸命やつてい

ます。

前田 どうもありがとうございます。

齊藤(寿一) 生活習慣病対策で、食事療法とか運動せよといひのを強く迫ると、人によつてはそれをストレスと感じてしまふ。つまり食べることでストレスを解消している人が少なくなるのです。先生のデータをみますと、ストレスといひのは細胞を減らしたりしてよくないといひことで、そこで患者さんの指導の上でも意外と矛盾といひか、ひと悶着があるような気がする時があるのです。何かそのことについて。

水島 先生が自分でお答えをおつしやつているようなもので(笑)。やはり皆全部リスク・ベネフィットみたいなものですから、その人、その

人にとつて本当にタバコ一服ですごくストレスが解消する人で、たくさん吸わなければそこまで止める必要もないといひ気もします。食事もたくさん食べている人のほうが長生きの人がいるなんていひこともあります。その辺は私が特にいひこともないと思ひます。

ただ、やはりストレスはとても悪いのです。医学界でも非常に長生きしている人はストレスを感じないですよ。特にしゃべつていひる人は……(笑)。

宇宙飛行士なんかストレスを感じる人はだめで、細かいところは気がつかなくてはいけなけれども、図太くないとなれなれです。

真島(三郎) 非常に素人的な質問なのですが、先ほど免疫力の低下のお話があつたと思うのですが、一方では年を取つていくと、いろいろなアレルギー性の疾患とかがありますが、アレルギー性の反応も下がつてくるのだからといひことですね。

どなたか偉い先生が昔、風邪を引くといひのもアレルギーが関係してると。年を取つてきたら風邪を引かなくなつたといひようなことをおつしやつていたのです。最近風邪を引いたから若返つたとか何と何といひのですね(笑)。

水島 おつしやるように、少なくとも実験レベルではウイルス疾患で



演者の水島氏

いろいろな反応が起きるのは、ウイルスが原因ではなくて、アレルギーによって起こるものがあり、おっしゃっている一部分は合っています。しかしあまり細かく考えないで、年を取ってくると全体的には免疫能が落ちて具合が悪い。

真島 広範で難しい問題なので、先生にすべてをお答え願おうということではないのですが、こういう観点もあろうかということですか。

水島 確かにそう簡単なものではなくて複雑な問題です。

酒井(紀) いつもおもしろいお話ありがとうございます。

先生が抗加齢医療の中で触れられなかった、脳の活動の問題ですが、脳の加齢というか、痴呆が増えたりいろいろするでしょう。それに対して抗加齢医療というのはどのような対応をしていくのですか。

水島 そのうち薬とかいろいろな

ものが出てくるのでしようが、大体脳細胞が増えなくて、一日に四万個くらいでしたか、落ちてくるというのです。しかしそうではなくて、海馬の辺りは再生医療の進歩のおかげで stem cell とか新しい細胞が染められる。そうすると、すごく脳に刺激を与えて新しいことをやると脳細胞が新生することがわかってきたので、従来からの学問、学説は変えなくてははいけない。

脳に一番よいのは精神的なストレスではなくて stimulation です。ですからやはり年を取ってもいつも新しいことを始める。インプットだけではだめで、必ずアウトプットするようなことをすると脳の刺激になります。そうすると老化も抑えられます。新生もするというように考えて間違いないのではないかと思えます。

猿田 水島先生は将棋が七段です。ですからそのくらい頭を使われるとよいということですね(笑)。

酒井 頭を使わなければだめだということですね。

水島 そうなのです。ただ、あまり使いすぎてもストレスになってしまいます(笑)。

前田 感染症について質問ですが、例えば、文献を調べたのですがどうしてもないのです。肝臓の専門家が一言だけ話したことがあって、聖マ

リアンナ医大の飯野四郎先生に聞いてもわからなかったのですが。

肝炎の人がインフルエンザに罹るとの CO₂ CP₂ が下がる。それはたぶん肝機能が少しくなるようにみえるのはインターフェロンが出るからだという説なのですが、先ほど感染で免疫力を抑制すると。普通のインフルエンザワクチンでも抗体が上がらない。私もそうだったのですが、実際インフルエンザに罹って、テストで A 型が出た。そうしたら A 型だけ六四〇倍から一二八〇倍に増えたのです。そしてかなり長く続きます。

先ほど結核菌そのほかで免疫力を高めようと。昔、コンムニンという薬がありましたね。あれが治療に使われたというのは、たぶん感染症に對しての免疫力を高めて回復を図ろうとしたと思います。そういう方法が確かにあるのですが、どの程度の力をつけられるか。感染症の型によって、免疫力が一時下がってもその後増加する場合とそうでない場合もあると思います。例えば普通のインフルエンザワクチンをいくらやっても抗体が上がらない。しかし本物に罹ると上がる。その中間くらいが比較的または一番安全圏なのか。そういうテストの方法というのはラットその他何かであるのでしょうか。

水島 大体おっしゃっていることは合っていると思います。やはり人工的に何かしようと思っても、自然の力にはなかなかかなわない。それからインフルエンザは型がたくさんあるからなかなか合ったりしませんし、風邪と間違えて効かないといっている人もいるくらいです。

おっしゃるように、自然に罹った時の抵抗力が強すぎるということはないわけで、自然のものは毒性があるのがいけないのですから、自然を学びながらそういうワクチンとかをやっていくべきではないかと思えます。

前田 効かないワクチンをずっとやっているために、かえって免疫力がつきにくくなるという、逆の作用みたいなものはあるのでしょうか。

水島 個々の抗原に関してはそういうことはないと思います。インフルエンザはある種の抗原だけをやっていますから、それによって免疫が狂ってしまうということはないと思います。

普通、免疫が狂っているものの代表が自己免疫疾患です。免疫強化療法をやっているという病気にどうかという議論はありうると思います。

長瀧(重信) 老年医学と抗加齢医学と、どこが一番違うと考えたらよろしいですか。

水島 われわれは抗加齢の旗を持

っているほうですから、老年医学と
いうのは年を取ってからなる病気に
か扱わない。ところがこの頃は老年
病教室が加齢医学教室にだんだんな
ってきたのです。

大内(耐義) 黙ってしようと思っ
ていたのですが、長瀧先生のご指名
がありましたので一言申し上げませ
(笑)。

老年医学というのは、老人だけを
診るというコンセプトでは間違っ
ているというから、不十分ですね。
老人になってから発症する疾患とか
いろいろな病態を若いうちから抑え
ようというのが一番大切なことだ
と思うのです。われわれは大学院で
「加齢医学講座」と名乗っています
が、抗加齢というのは老年医学の中
の一つの分野だと私は思っています。

水島 おっしゃる通りと思います
が、ほぼ健康人も含め加齢(老人)に
逆らうということが、抗加齢医学で
はないでしょうか。

大内 老年医学という、人はなぜ
老いて、病気になるって、どのように
克服すればよいのか、健康寿命をど
のように延ばしていったらよいのか
ということを研究する学問分野の中
で、それを達成する具体的な方法を
開発するというように、一つの非常
に特化された領域が抗加齢医療とい
うように私は理解しています。

猿田 ありがとうございます。
内藤先生どうぞ。

内藤(周幸) 最近、いわゆる成人
病はどちらかというと、その人の胎
児の時の栄養状態に関係あるという
考え方が随分盛んになってきている
と思うのですが。胎児の時の栄養、
すなわち母親の栄養が非常に重要
で、その時に栄養が悪いと大きくな
ってから成人病になりやすいとい
うような成人病胎児期発症説が有力に
なっていると思うのですが、その辺
のところはどうでしょうか。

水島 また誰か専門家がいるとい
けないから、答えるのはやめたほう
がよいのですが(笑)、やはり遺伝と
胎児の時のファクターと、皆関係す
ると思いますが、いまおっしゃって
いることは私自身はそれほど大き
くないかとも思っています。

ただ、先ほどの音楽ではないです
が、目がみえなくても胎児は音が聞
こえるのです。ですから生まれる頃
になってからよい音楽を聴かせ
ると、よい影響があると。胎児の心電
図を撮っていても脈拍数が少なく
なっていくので胎教ということも
それが非常に大切だということは私
も賛成です。やはり生活習慣病は生
活習慣が一番重要なのではないでし
ょうか。そうではないと名前を変え
なくてはいいのですから。

内藤 そうだと思いますが、例え

ば肥満は、双子の研究からむしろ遺
伝要因のほうがより大きく影響する
という成績が出されています。

水島 要するに、生まれるまでの
影響が非常に大きいというのもち
ろん確かですね。先生なんていく
ら食べても太らないですね。胎児の
時にお母さんが食べなかったとか(笑)。
内藤 母が食べたから(笑)。遺伝
子が発現する仕組みが変化するら
しいですね。

水島 そういうことはありますね。
そこまでいってくださると、いかに
も本当みたいな感じがします。

内藤 第二次大戦末期でひどい飢
餓に苦しめられ、カロリー摂取量が
非常に減少したオランダの母親から
生まれた子どもについての研究で明
らかにされてきました。

水島 これは糖尿病の専門家もい
ますので、あまりうかつなことはい
えないのですけれども(笑)、フラン
スみたいな昔からおいしいものをた
くさん食べている人は、いくら食べ
ても案外糖尿病にならないが、ず
っと貧しくて急に豊かになると、お
そらく糖尿病になるのではないかと
思っています。それがいまの先生の
説と少し合うのではないですか。

猿田 内分泌面から教えていた
きたいのですが、の江がいまの抗加
齢に非常に効果的なのですが、一
方では成長のために子どもさんに使

ていますね。その投与量という
効果のギャップはどうですか。

水島 それがとても違うのです。
子どもには大量、大人には、例えば
抗加齢に使うのは〇・三なのです。

猿田 いま社会的にいわれていま
すのは、大切なの江はやはり子ども
の成長に使うべきではないかとい
うことですが。

水島 でも子どもに使う量に比
してほんのちよつとの量です。

猿田 そこを先生のお話のように
ナノテクノロジーを使って、ほん
の微量で効果を出せるといいですね。
そのような方向へ行けば、社会的
には問題にならないということ
でしょうか。

水島 いくら高くても、ただとい
うか作ろうと思えば無限に作れる
のですし。いまのことで一つお答
えしておきますと、インターフェ
ロンにしても何にしても、注射
で血中濃度が著しく上がっても、
その部分は通常はほとんど何の役
にも立っていない。下を這っている
時間が長ければよい、こういう
ナノテクノロジーとかそういう
もので血中濃度が下をずっと
這わすようにしておくとよい
のです。そうすると無駄も
ないし、副作用もないし。

猿田 ありがとうございます。
ほかにありませんか。

詫摩(武英) 私は透析患者を診

いるのですが、いま透析に入る患者さんの平均年齢が六二、三歳でしたか、かなり延びています。よく調べてみますと、六五、六歳を過ぎてからゆつくりと軟着陸で透析に導入される患者と、五〇歳そこそこで平均年齢よりかなり若いところで導入される患者とがいます。その一番の決め手になるのは家族歴です。平凡な一夫一婦の家庭の人ではかなり高齢になって導入される。これは何でしょうか。テストステロンの濃度差でかくも違うのでしょうか。

水島 要するに生活習慣が乱れてストレスがかかるというのは……。大体ある程度年を取ってから奥さんに死なれると、ちよつと前の統計ですと、男性は二年しか生きない。女性には旦那が死ねば悠々と何年でも生きています(笑)。

石本(二見男) 先生は先ほど、お年寄りの免疫を元に戻すというか、維持するのにβグルカンがよいとおっしゃいました。市販されているのですか。

といいますのは、今年はいんフルエンザが流行りました。ワクチン接種をしていてもいんフルエンザになる方がけっこういらっしゃいました。先ほどのお話からしますと、多少免疫能を向上させておけば、いんフルエンザは防げるのではないかと。いんフルエンザは治まっても老人性

肺炎で具合が悪くなる方がわりと多くいらっしゃる。それが防げるとすれば大変ありがたい話だと思つたのです。

水島 国や学会の責任で重要なことだと思つたし、私もβグルカンを飲みだしてからいんフルエンザの予防注射はしない。

石本 私はやっていたやつたものから、これは人事ではないと。それからもう一つ、話は違つたのですが、先ほど田の細胞の話を作つて移植ができれば一番よいのですが、結局は同種移植にしかならない。自分のものではないから拒絶反応が残る。

水島 E₁が合えば大丈夫ですけれども。

石本 韓国ではヒトの田の細胞株が確立しましたね。日本では許可になりません。

水島 日本も世界的には頑張つていけるほうで、クロインのヒトのもの作らないという中で研究はしていこうということですから、田の細胞にしてもクロインにしても研究はやっていこうという立場です。

前田 田の細胞が増えて、再生のところで血管の若返りがありましたね。田の細胞で全体の血管がバランスよく増えてくるかどうか。例えば内皮細胞だけが特に増えていくと、

また血管腫ができてしまうのではないかと気がするのですが、それは同じような割合で増えればよいのでしょうか。

水島 というか、人間の体というのは割とうまくできていて、例えばG-CSF(Granulocyte-colony stimulating factor)なんかをやっても、心臓が悪いと心臓のところの筋肉が増えていくというのは、一つはそこに集まるからなのです。目の再生で非常に驚いたのは、何でも無い目にするのとくつつかないのです。だけれどちよつと傷ついたり、悪いところには田の細胞がくつついてそこで再生するのです。ですから、われわれのリポ(プロスタグランジンE₁のDDS製剤)療法もそうなのですが、大体悪いところに行くというのが当たる時があります。

前田 エリスロポエチンを注射した患者で血中に田の細胞が出て……。あれはもつと新しいエリスロポエチンの製剤ですか。それで田の細胞が血液の中に出ていくという報告もありますので、やはり何かそういう点で先生がおっしゃったことは非常に希望が持てるのですよね。

水島 医学全体として非常に希望は持てる。ですからぜひ皆さまももう少し頑張つて続けていただいで、若返りの、どこか一部だけだったら再生というのできるようになって

ほしいなど。
猿田 どうでしょうか。ほかに、せつかくの機会ですから。

関(清) 大変primitiveな質問で恐縮なのですが、毎日、新聞をみますと、八〇歳以上の人は、夏でも冬でも肺炎で死ぬ人が多いのです。それは免疫が足りないのではないかと思つました。私は、一四年くらい前にマーゲンの全摘を受けたのです。いろいろな検査を行うと、「ただけが正常の半分くらいなのです。それを増やす何かよい方法はありませんか。老人としては普通なのですが、正常人の半分くらいで、ほかは全然異常はないのです。

水島 先生くらいのお年でIgMが少しくらい下がっているのはどうしてことはないです(笑)。また年を取ると肺炎とかになつてしまうのは、もちろん免疫が下がっているのもありますけれども、やはり分泌機能とかいろいろな機能が落ちていまして、それから、そういうものもあるのです。あまり一つだけの理由ということではないですね。

猿田 そろそろ時間ですのでこれで終わりたいと思います。
水島 先生の経験をふんだんに教えていただいで楽しい講演でした。ありがとうございました。また先生方、たくさんのご質問ありがとうございました。

はじめに

—アンチエイジングとその周辺領域

Introduction—Anti-aging and related field



水島 裕

Yutaka MIZUSHIMA

東京慈恵会医科大学 DDS 研究所

■加齢・老化

人間の一生は、医学的にいえば生、成長、病氣、老化、死ということになる。前二者は一口にいって好ましいことであるが、後三者はできるだけ避けたいというのが人間の願望であり、また医学の目的でもある。病気のうち老化と関係のないものも多いが、加齢、すなわち老化はかならず何らかの病と関係するといつてよい。加齢と老化はほぼ同義語のようであるが、基本的には異なる。加齢とは物理的に歳を重ねることであり、人によっても異なるが、抗加齢医療を行うことによって物理的に歳をとつても心身は若い、つまりあまり老化しないということが望め、これがアンチエイジング(抗加齢)であり、今後の日本の医療できわめて重要なこととなろう。老化のうちとくに身体の老化が重要であり、これが心の老化にもつながる。逆に心の老化が身体の老化を促進することも事実である。

加齢・老化によって、筋肉量が減り体脂肪が増える、骨密度が減り骨が脆くなる、主要臓器もその重量が減り同時に機能も落ちてくる。主要臓器のうちでは心臓と脳が生命維持、活動維持でもっとも大切なので、その重量減少が一番軽度である。さらに検査医学的に調べると、約半分程度ホルモンが加齢とともに減少し、これによって種々の障害が起こる。また、免疫能も加齢とともに落ち、悪性腫瘍の発生、感染症に対する抵抗が弱くなり死に至ることもしばしばである。最近、とくに重要視されているのが酸化ストレスであり、老人では当然のこと、20~30代から主として活性酸素による酸化ストレスのため体は酸化される。わかりやすくいうと錆びついてしまい、動脈硬化など種々の病変を起こし、これも老化、病、死へ結びつく。このように老化現象がしだいに明らかになるにつけ、それをすこしでも遅らす、とどめる、または回復する医学が最近生まれてきた。それが抗加齢医学である。

■抗加齢医学・医療とは

上述したように、人間は年齢とともに心身ともに老い、病気がちになったり活動が低下したりする。抗加齢医療(アンチエイジング)とはその言葉どおり、加齢(老化)をすこしでも食い止めまたは取り戻す医療である。抗加齢医学とは、これらを学問的に研究する医学といえよう。

図1に示したように、抗加齢医療とオーバーラップしているもの、あるいは近いものとして生活習慣病の予防、老年病医療、再生医療などがある。それらは図1に示したような

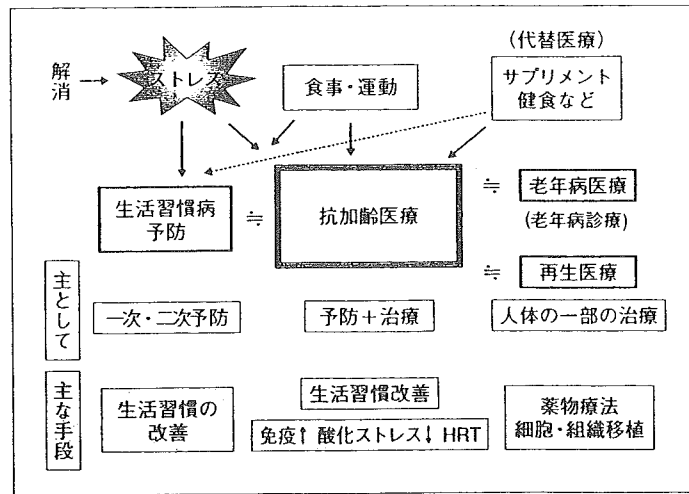


図 1 抗加齢医療と周辺領域

関係にあり、それぞれ異なるものである。ひと口にいつて抗加齢医療は青年期より加齢が進むのをくい止めることを目的とし、一般的には予防医学的要素が強い。しかし、その一方では免疫・ホルモンなどが加齢によって低下した場合、とくに著しく低下した場合は、それを補う、あるいは抗酸化のためのサプリメントを十分に摂るなど、積極的な側面ももつ。食事・運動を中心とした生活習慣の改善、心のケアなどの予防医療的部分と補充療法などの積極的医療により抗加齢医療は相当の力を発揮するものである。

加齢により変化が起こる代表的なものをあげると、①ホルモンの分泌は半分くらいに減少し、②酸化される組織が多くなる、わかりやすくいうと体は錆びつき、③免疫能も落ちる。しかし、人によってそれらの進行は違うので、抗加齢医療ではこれらを正確にチェックし、どの状態にはどの医療がよいかという事実(evidence)を明確にし、それを行う。

具体的な抗加齢医療を述べると、厚労省も同意見であろうが、まずほぼ確立したものをを行うことが第一である。バランスのとれた適量の食事、不足があればサプリメントを用いるのが、すくなくとも抗酸化と免疫にはよい影響があろう。適度の運動をする、ストレスを避ける、精神的な豊かさを保つ、たばこを止める、大酒を止める、などがほぼ確立した抗加齢療法である。もちろん多くの事項は生活習慣病の予防・治療と一致する。これらのことは口で言うのは簡単であるが、なかなか実行することは難しい。

つぎにやや積極的な医療ということになるが、加齢と関係のある項目を専門医のところでもチェックしてもらい、加齢に関して自分の弱点を知り、それを積極的に補うことである。リスク・ベネフィットの観点から十分には確立したわけではないが、ホルモン補充療法(hormone replacement therapy: HRT)がその代表であり、適切な例に発癌などのリスクを十分調べながら行えば著しく効果のある人がいることは確かである。HRTを行うときは専門医にぜひ相談してもらいたい。

■周辺領域と抗加齢医療

図1に示したように、周辺領域としては生活習慣病予防・治療、老年病医療、再生医療がある。生活習慣病の一次予防、二次予防は抗加齢医療でもその根幹をなすものであり、生活習慣病予防を行わなければ他の抗加齢医療を行う価値もないほどである。老年病医療は従来は老年期にみられる疾患の診断・治療であったが、最近はこの疾患に若年期の

生活習慣やその他の因子がどのように関係するかも研究し、広く老年病対策を研究面、診療面で行っている。一部の大学では老年病医学・医療ではなく、加齢医学・医療としている。しかし、抗加齢医療とおそらくもっとも異なるところは、抗加齢医療においてはなんにも疾病ばかりを対象にするわけではなく、はっきりとした疾病と関係ない加齢に伴う老化にも対応する、つまり健康人にも必要な医療ということになる。

人体の一部のみに老化が進む、あるいは機能不全が起こることがある。この場合、もっとも適しているのが再生医療である。そして、その効果が劇的でありうる点が特徴である。それゆえ再生医療も抗加齢医療の一部と考えられるが、加齢によらない組織・臓器の障害にももちろん再生医療は役立つ。

以上のように、周辺疾患とかなりオーバーラップしているとはいえ、抗加齢医療は独立した医療・学問と考えることができる。

■国の政策と抗加齢医療

抗加齢医療がとくに日本で注目された背景には著しい高齢化があげられる。現在、日本が直面している大きな問題は、少子高齢化社会による労働力の不足、年金負担の増加、医療費、とくに高齢者の医療費の増加、その結果としての健康保険組合の経営難、寝たきり老人の増加などがあげられる。これらに対し政府は種々の対策をとっているが、われわれの考えている抗加齢医療が理想的に行われれば、これらの問題の多くはさしあたりほぼ解決するといつてよい。国家戦略として抗加齢医療を十分取り入れることは急務であり、著者らも努力をしていきたいと考える。また、著者自身も研究を行っているが、新しい優れた抗加齢治療薬、または技術を日本で開発し、世界に発信することも重要な国家戦略となる。

抗加齢医療を推進するために重要なことは、国の協力も得て加齢と抗加齢に関する正確なデータを集め、現段階での抗加齢医療についての正確な情報を発信することである。現在一般社会で宣伝されている抗加齢医療には他の医療以上に非科学的なものがないわけでもないの、事実に基づいた医療(EBM)を確立することが必要である。また、明らかに効果はあっても、副作用や身体のバランスを崩さないかなど、長い目でみた有用性のはっきりしていないものがある。ホルモン補充療法(HRT)がその代表であろう。これらについてEBMの確立は正確な臨床試験によらなければならない。

■おわりに

以上、総論としてアンチエイジング(抗加齢、抗加齢医療)とその周辺領域について述べた。加齢と老化の関係、抗加齢医学・医療のまとめ、周辺領域との違い、そして現在の国の政策にきわめてマッチしていることを述べた。各論で述べられる研究・学会活動、あるいはアンチエイジング医療の実際、皮膚と眼のアンチエイジング・再生医療、エイジングメイルの問題点などをぜひ参考にされ、抗加齢医療の重要性を認識されることを願うとともに、今後日本で抗加齢医学・医療が発展することを望んでいる。

文献

- 1) 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会(編)：アンチエイジングの基礎と臨床。メジカルビュー社、2004。

炎症性・免疫疾患に対するステロイド療法のコツ

水島 裕 (東京慈恵会医科大学 DDS 研究所)

ステロイドはコツがある薬剤として広く使われている

炎症性・免疫疾患に対するステロイド療法、特に内服療法と関節注射療法に関しては、最近それほどの進歩はない。その理由は新しいステロイドの開発が行き詰まっていること、他の療法の進歩が著しいことである。しかし、現在でもステロイドは炎症性・免疫疾患に最も効果があり、また“使い方”が重要、つまりコツがある薬剤として、最も広く使われている薬の一つである。

以上の理由もあり、筆者が以前から記述している『今日の治療薬』(南江堂)や『リウマチ治療のこつ』(南江堂)の記述などを多少変更し、以下述べていきたい。

ステロイド療法についてのアドバイス

①にステロイド療法についてのアドバイスを示した。

①ステロイド療法についてのアドバイス

1. ステロイド初期投与量は、炎症性疾患では通常プレドニン®で10~30mg/日、免疫疾患では90~160mg (両者の中間あり)
2. 初期量は多めに、症状をみて減量する
3. ステロイドの自覚症状の改善(しばしば劇的)は半日~2日以内でみられる
4. 狭心症見や一部の症状の改善は2~4週間かかることもあり
5. 短期使用できる場合は多量投与しても可
6. 慢性で重要臓器に原病の病変のない場合は少なめに投与
7. 減量は必ず適切な症状や検査値などの指標を参考にしながら
8. わずかの症状悪化で再増量しない。しかし増量するとまは多めに
9. プレドニン®の効果が悪く、リンデロン®などへの変更で有効を示すこともあり
10. 副作用を減らすため、または離脱のためには、プレドニン®の投与間隔を延長する
11. やや軽んじられている重要な副作用、骨粗鬆症、血管障害(動脈硬化)

なお、表は商品名で示してある。プレドニン®の薬品名はプレドニゾン、リンデロン®のそれはベタメタゾンである。また、プレドニン®5mg(1錠)と、リンデロン®、デカドロン®0.5mg(1錠)とは等力価ではなく、通常われわれは6倍程度、つまりプレドニン®2錠でリンデロン®3錠またはややそれ以上を等力価としている。

②ステロイド療法内服の注意

1. 1日の連用量は2錠を超えないようにする
2. 維持量は1錠以下ができれば好ましい
3. 症状を完全に抑えるほど十分使ってはならない
4. 1日1回投与のときは痛みが強い時刻の4~5時間前に投与する
5. 必ず他の療法を併用し、常に減量の可能性を吟味する
6. 減量は少量ずつ、かつゆっくり行う
7. 完全離脱時は、投与間隔をあげる(隔日投与など)をまず
8. ステロイド使用中は、症状が治まっても過度の関節運動は避ける
9. ステロイドによる重篤な免疫系の症状が起されている場合がある
10. ステロイド使用中の事故、急性合併症、手術の際にはステロイドを、定期的に急に増量する
11. 種々の副作用に対処する
12. 患者にステロイド療法の特徴をよく教える

RAのステロイド内服療法

現在でもある調査によるとステロイド内服が最も多く使用されているのは関節リウマチ(RA)である。それゆえ、RAを念頭におきそれと類似の免疫がかった炎症性疾患、気管支喘息や花粉症などのアレルギー性疾患の一部、また一部の特発性血小板減少性紫斑病(ITP)などにも通用する。ステロイド療法内服の注意、いわばそのコツを②に示した。しかし、RAであっても初期投与量はやや多めにし、症状をかなり抑えてから②に示した基準に沿って使用するのがよい場合が多い。

関節内ステロイド注入療法

現在でもRAおよび変形関節症(OA)などに関して、関節内ステロイド注入療法が多用されている。そのま

③関節内ステロイド注入療法のみとめ

①	全身的作用が別 副作用の少ない
②	①の関節に炎症がある場合 ①を投与し、②の関節に炎症がない場合は ①を投与しない ③関節に炎症がある場合、②の関節に炎症がある場合 ④炎症の関節に炎症がある場合、②の関節に炎症がある場合 ⑤炎症の関節に炎症がある場合、②の関節に炎症がある場合 ⑥炎症の関節に炎症がある場合、②の関節に炎症がある場合
③	①関節に炎症がある場合、②の関節に炎症がある場合 ④炎症の関節に炎症がある場合、②の関節に炎症がある場合 ⑤炎症の関節に炎症がある場合、②の関節に炎症がある場合 ⑥炎症の関節に炎症がある場合、②の関節に炎症がある場合
④	①炎症を目的に投与するのみならず、基礎療法、他の手術療法を併用し、関節内注入の補助手段とする ②症状のコントロールが目的で、自覚の運動も行う ③自覚の運動が進行しないか、又悪化せず時々確がある

めを③に示した。③はRAを念頭におき書いたものであるが、OAについても参考になるとと思われる。

ステロイド吸入剤・軟膏・クリーム

ステロイド吸入剤は現在気管支喘息の第一選択薬の一

つであり、ステロイド軟膏・クリームは皮膚疾患に多用されている。それぞれ使い方のコツがあるが、他の執筆者が書かれているので、ここでは省略する。

DDS研究のあゆみとわが国の貢献

Progress of DDS study and contribution of Japan

東京慈恵会医科大学 DDS研究所

水島 裕, 檜垣 恵

YUTAKA MIZUSHIMA, MEGUMI HIGAKI

The Jikei University School of Medicine

はじめに

まずはじめに医薬品と治療技術の開発の歴史を紐解いてみよう。

薬として人類が薬草などを用いたのは紀元前からで、中国やギリシャなどにその歴史が残っている。しかし、実際われわれが現在用いているような医薬品が使い出されたのは比較的最近で1800年以後である。最初は天然物起源のものであり、それから医薬品を抽出、単離している。その例がモルヒネ、カフェイン、キニジンなどである。次にそれらを母体として化学合成が行われた。アスピリンなどがよい例である。

1900年代となると医学も進歩し、偶然の発見も含め、サルファ剤、サルバルサン、ホルモン剤などが使用され出した。1942年のインスリンの発見が極めて重要であった。次にバイオ技術を利用した抗生物質などが1940年代から開発され出し、1948年のステロイドの使用などで治療薬は著しく進歩した。1960年代になると病因論からカルシウム拮抗剤、 β 遮断薬、 H_2 拮抗剤などが生まれ、さらにDDSの概念の提唱、バイオ医薬品などが開発され出し、遺伝子治療、再生医療などと現在につながっているわけである。つまりDDSは種々の薬が生まれた後、考え出されたのである。

1. DDS研究の大きな流れ

DDS研究の大きな流れを表1に示した。

DDSは少し優れた臨床家、薬学者なら誰でも気がつき、また考えることである。すでに1世紀前、すなわち1900年頃にエールリッヒもこのようなことを考え、magic bulletと表現したのは有名である。その後、いくつかの研究が行われたが、実学としてのDDSが発展したのは1960年以後であり、1968年にDDS製剤を開発するAlza社が設立され、1970年代からは実際のDDS製剤

表1 DDS研究の大きな流れ

～DDSは少し優れた臨床家・薬学者なら誰でも考えること～

・1900年頃	エールリッヒのmagic bullet
・1968年	Alza社の設立
・1972年	リポソームのDDSの応用
・1973年	(1978年法人化)CRSの設立
・1974年	Ocusert(ピロカルピン)実用化
・1982年	アフタッチの実用化(日本)
・1985年	日本DDS学会の設立

が実用化され、患者に使われるようになった。

現在も広く研究されているリポソームは1960年代に初めて作製されたものであるが、DDSへの応用は1972年グレゴリアデスらによってである。その翌年の1973年、国際DDS学会にあたるCRSがアメリカで設立され、1978年に法人化され、学問として次第に発展してきた。そして表4にも個々の薬剤は記してあるが、1974年ピロカルピンの眼科用製剤であるオキュサートが実用化し、日本では永井教授らのアフタッチが1982年に実用化された。そのころにはいくつかのDDSの研究が日本で始まっていたことから、1985年に日本DDS学会が設立された。

2. わが国のDDS研究開発の主なあゆみ

1985年に発足した日本DDS学会のあゆみが日本のDDS研究のあゆみをよく物語っているのをそれを表2に示そう。そして日本を含め、これまで実用化されたDDS製剤を表4に示したので参考にされたい。

1985年発足した日本DDS学会設立の趣旨は、同学会誌8巻に記載されている¹⁾。1986年には日本DDS学会誌が発刊され、多くの研究が学会発表とともに学会誌にも報告されるようになった。本学会は1987年までは研究会スタイルとして行ってきたが、同年会則を制定し、完全に学会へと移行し、本格的な医学系・薬学系の学会とし

表2 日本DDS学会の主なあゆみ

1985年	発足 設立の趣旨—DDS, 8:77-82, 1993
1986年	日本DDS学会誌(DDS)発刊
1987年	研究会 → 学会へ 会則
1993年	第1回日米DDSシンポジウム 会頭:水島 裕, 事務局長:橋田 充
1996年	第23回国際コントロールドリリース(CRS)学会 会長:永井恒司, 事務局長:橋田 充
1997年	JCRが日本DDS学会のofficial journalとなる
2000年	「DDS製剤審査のガイドライン案」DDS, 15:6, 2000
2001年	日本DDS学会永井賞 第1回受賞
2005年	創立20周年記念大会・出版

て認められるようになった。そして国際学会も表2に示してある通り、2回わが国で行われた。次に画期的なことが、インパクトファクターの高いJCR(Journal of Controlled Release)が日本DDS学会のオフィシャルジャーナルとなり、日本の研究が国際誌に発表しやすくなり、日本のDDS研究の評価が次第に高まってきた。一方、行政面ではDDS製剤の審査が立ち遅れていたため、2000年、DDS審査のガイドラインの案を学会から当時の厚生省に提出し、現在の厚生労働省もそれを参考にして審査しているという。もっとプッシュする必要がある。ガイドライン案も学会誌に記載されている²⁾。2001年に永井賞の受賞が始まり、そして本年の創立20周年の記念大会および記念出版と続いたわけである。

日本のDDS研究でおそらく特徴的なことは、他の国に比べ臨床家の発想により進んだものが多いことであろう。それゆえ日本DDS学会には臨床家が多く参加し発表も、他の国の学会から特徴あるものとして評価されている。もう一つの特徴はおそらく他の一部の先進国も同じであろうが、国からのサポートが多いことである。1995年に科学技術基本法が制定され、生命科学の研究に大きな予算がつくようになった。第二期目、すなわち2000年から5年間の科学技術計画ではナノテクノロジーと材料が日本の科学研究の4本柱の1つに選定され、ナノテクノロジーを駆使するDDSの研究に予算が多くつき、科研費の研究項目としてもDDSがあげられることになった。DDS学会に属する研究者が国の助成により研究しやすくなっ

表3 DDS研究開発における日本の主な貢献

1. 数多くのDDS製剤の実用化
アフタッチから
2. まったく新しい技術や論理からの実用化
 - a. ターゲット性リポナノスフェア—
Lipo-PGE1 (1988)
 - b. 超徐放PLGA-LHRH類縁製剤(米、仏と競争)
リュープリン (1992)
 - c. EPA効果から抗癌剤の開発
スマンクス (1993)
3. 臨床家も多数いる日本DDS学会の国内・国際活動

たことも日本のDDS研究の推進の一因と思われる。

3. DDS研究開発における日本の貢献

表3に日本の主な貢献をあげた。まず第一は数多くのDDS製剤が日本で実用化されたことである。表4に詳しく書いてあるが、アフタッチを皮切りに数多くのDDS製剤が日本で開発されている。

筆者らに情報が入る範囲でまとめているので日本にやや甘いかも知れないが、表4はなるべく有意義なもので、しかも国際的に使用されているもの、また使用されるものを入れたつもりであり、表4の中に*印で示した日本で開発されたDDS製剤が多く含まれるのが理解されよう³⁾。

第二はまったく新しい技術や理論から実用化されたものが日本にあることである。実用化された年代順に述べると、筆者らの開発したりポPGE1がその1つである⁴⁾。アイデアは当時研究されていたリポソームから得られたものであるが、実用化は世界的にみてもリポソーム製剤よりも早く、それだけDDS製剤として有利な点が多かったものと考えられる。前田教授らの研究による悪性腫瘍部位でのEPR効果は有名であるが、これと同様の効果で炎症部位、動脈硬化部位、血管の新生部位では図1に

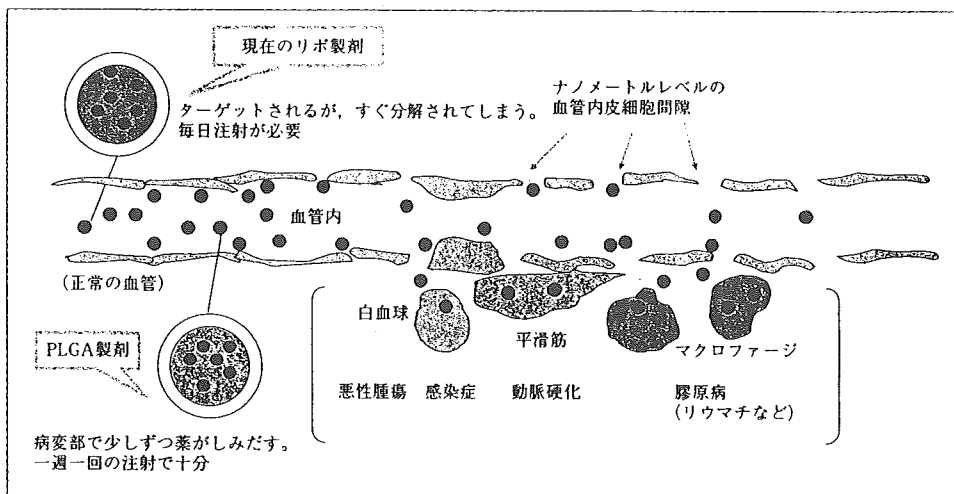


図1 リポ製剤の病変部への集積 (EPR効果とほぼ同じ)

表4 主なDDS製剤の開発年表

年	システム	主薬	商品名	主な適応症
1974	眼内放出制御	ピロカルピン	Ocusert(米)	緑内障
1976	子宮内放出制御	プロゲステロン	Progestasert(米)	避妊
1981	プロドラッグ	アシクロビル	ゾピラックス(英・米)	ヘルペスウイルス感染
1981	経皮吸収(制御放出)	スコボラミン	Transderm-Scop(米)	乗り物酔い
*1982	口腔粘膜付着(制御放出)	トリアムシノロンアセトニド	アフタッチ(日)	口内炎
1983	経口浸透圧ポンプ	インドメタシン	Oros(米)	抗炎症
1984	経皮吸収(制御放出)	ニトログリセリン	Transderm-Nitro(米)	狭心症
*1984	経皮吸収(制御放出)	硝酸イソソルビド	フランドルテープ(日)	狭心症
*1986	鼻腔粘膜付着(制御放出)	プロピオン酸ベクロメタゾン	リノコート(日)	アレルギー性鼻炎
1986	注射用マイクロカプセル(制御放出)	LH-RH類縁体	Decapeptyl(仏)	前立腺癌
*1989→92	〃	〃	リュープリン(欧→米→日)	前立腺癌, 子宮内膜症
*1988	静脈注射用 リポドマイクロカプセル(ターゲティング)	デキサメサゾンバルミテート	リメタゾン(日)	関節リウマチ
*1988	静脈注射用 リポドマイクロカプセル(ターゲティング)	PGE1	リプル, バルクス(日)	慢性動脈閉塞症
1989	注射用リポソーム(ターゲティング)	アムホテリシンB	AmBisome(欧・米)	真菌症
1990	PEG化蛋白(制御放出)	アデノシンデアミネース	Adagen(米)	重症複合免疫不全症
1990	経皮吸収(制御放出)	ニコチン	ニコチネルTTS(スイス)	禁煙補助薬
1990(日本2002)	経皮吸収(3日徐放)	フェンタニル	デュロテップパッチ(米)	鎮痛剤
*1993	高分子化蛋白(ターゲティング)	ネオカルチノスタチン	スマンクス(日)	肝臓癌(動注)
1995	注射用PEG化リポソーム(血中滞留型)	アドリアマイシン	Doxil(欧・米)	HIV患者のカポジ肉腫
1995	注射用リポソーム(ターゲティング)	ダウノルビシン	DaunoXome(欧・米)	HIV患者のカポジ肉腫
1996	注射用脂質コンプレックス(ターゲティング)	アムホテリシンB	Abelcet(欧・米)	真菌症
1996	注射用リポソーム(ターゲティング)	アムホテリシンB	Amphocil/Amphotec(欧・米)	真菌症
*2000	口腔内崩壊錠	ファモチジン	ガスター-D(日)	胃・十二指腸潰瘍
2002(日本2003)	皮下1週間持続	PEG化IFN α -2a	ベガシス	C型肝炎
2004(日本2004)	皮下1週間持続	PEG化IFN α -2b	ベグイントロン	C型肝炎

*日本で開発されたもの

示したごとくLipo-PGE1と同じ粒径の200nm程度の粒子が集まる。これが、リポPGE1のターゲットのメカニズムと考えている。もちろんEPR効果の研究から抗がん剤スマンクスが開発されたことは諸外国でもよく知られている⁵⁾。

次に、DDS製剤も含め医薬品全体の中で、諸外国が最も恩恵を感じている日本の医薬品が現在のところ多分リュープリンであろう⁶⁾。米仏と同時開発のようだが、PLGAを用いた超徐放型製剤の作製が日本の大きな国際貢献となっている。

さらに、臨床家も多数いる日本DDS学会の国内的、および国際的活動も日本の貢献といえるであろう。

図1はリポ製剤の血管病変部位や炎症部位への集積の

モデル図であるが、現在のリポ製剤は大豆油でできているので、ターゲットはされるが、すぐ分解されてしまい、患者は毎日の注射が必要である。そこで私どもは現在、大豆油の代わりに、PLGAあるいはPLAを用いたナノ粒子製剤を作製している。動物実験の結果ではターゲット効果はリポ製剤と同様であり、しかも病変部ではほぼ2週間にわたり封入された薬が徐放されることが認められた。しかしいまだ肝臓への集積が多く、本粒子をステルス化することにより初めて実用化されると考えている。

4. これまで実用化された主なDDS製剤

これまで日本および諸外国で実用化された主なDDS