

表1 骨粗鬆症の診断基準(2000年度版)(文献⁴⁾より引用)

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折あり ^a		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 ^b	脊椎X線像での骨粗鬆化 ^c
正常	YAMの80%以上	なし
骨量減少	YAMの70%以上80%未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAMの70%未満	あり

YAM：若年成人平均値(20~44歳)

a: 脆弱性骨折：低骨量(骨密度がYAMの80%未満、あるいは脊椎X線像で骨粗鬆化がある場合)が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他。

b: 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でない判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨、踵骨の骨密度を用いる。

c: 脊椎X線像での骨粗鬆化の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。

脊椎X線像での骨粗鬆化	従来の骨萎縮度判定基準
なし	骨萎縮なし
疑いあり	骨萎縮度Ⅰ度
あり	骨萎縮度Ⅱ度以上

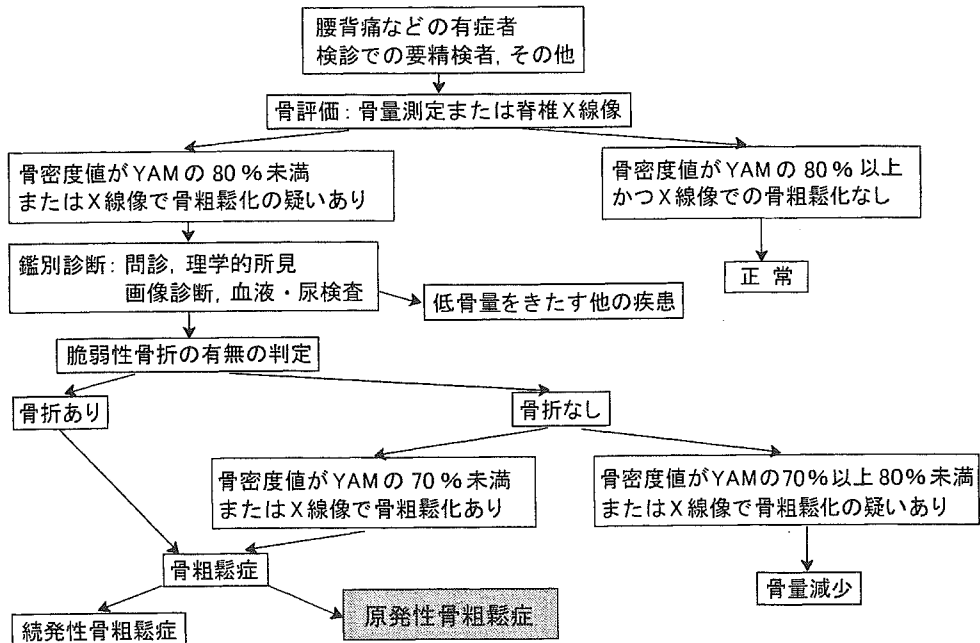


図2 原発性骨粗鬆症診断マニュアル(文献⁴⁾より引用)

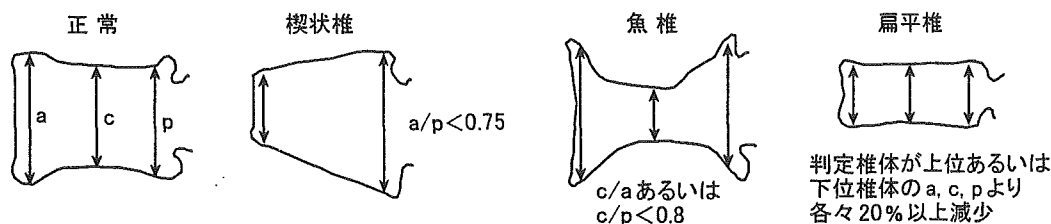


図3 椎体骨折の判定

を正常、70%以上80%未満を骨量減少、70%未満を骨粗鬆症と定義している。ただし、変形性脊椎症の合併などに起因する骨硬化が存在すると見かけ上、骨量が高値を示す場合がある。その場合はX線写真で評価を行うか、大腿骨頸部など他の部位で骨量を測定して診断する。

3. 骨代謝マーカー

骨量減少が明らかになった場合、骨代謝マーカーを測定して、骨代謝回転の状態を評価し、骨量が急速に減少する人の特定や、薬物治療の効果判定に用いる。骨代謝マーカーは、破骨細胞による骨吸収を評価する骨吸収マーカーと、骨芽細胞による骨形成を反映する骨形成マーカーに分類される。現在骨粗鬆症に対して保険適応になっているものは、骨吸収マーカーでは尿中あるいは血中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTx)、尿中I型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX)、尿中デオキシピリジノリンの3種類で、骨形成マーカーでは骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)がある。骨代謝マーカー高値は、高骨代謝回転による骨量減少と関連するが、異常高値を示す場合は転移性骨腫瘍などの可能性も疑う必要がある。

4. 鑑別診断

椎体のX線検査では、転移性骨腫瘍、多発性骨髄腫の鑑別をする必要がある。また、問診・診察や血液・尿生化学検査にて、基礎疾患の有無を検討し、続発性骨粗鬆症の鑑別診断を行う。通常、原発性骨粗鬆症では、Ca、Pは正常で、炎症所見も認めない。

IV. 骨粗鬆症の治療(骨折の予防)

骨粗鬆症と診断された患者に対しては、骨折予防のために積極的に薬物治療を行う。また骨量が減少している人の中でも、骨折するリスクが高いと予想される人に対しては早期治療を行う。近年の大規模臨床試験において、骨量増加および骨折抑制効果を認める第3世代のビスフォスフォネート製剤やSERM(selective estrogen receptor modulator)の使用が勧められる。また高齢者では、転倒防止対策も骨折予防の観点から重要である。

V. 変形性関節症

変形性関節症は、加齢に伴う関節軟骨の変性・摩耗とそれに伴う骨棘形成などの増殖性の骨変化を特徴とする疾患で、中高年、特に女性の膝関節に多く見られる。膝関節の疼痛や可動域制限を認め、歩行困難などによりQOLの低下を引き起こす。明らかな原因の有無で、一次性変形性関節症と二次性変形性関節症に分類されるが、加齢に伴い認められるものは、ほとんどが一次性である。関節に対する荷重が病変の進行に影響するため、骨粗鬆症とは異なり、肥満が発症の危険因子になる。膝関節以外では、手指の遠位指節関節に特徴的なHeberden結節がしばしば認められるが、膝以外の関節に発症する場合は遺伝的素因の関与が報告されている。

VI. 変形性関節症の診断

変形性関節症の診断は問診、理学所見、およ

表2 変形性膝関節症のX線進行度分類

Grade	骨棘または硬化像	関節裂隙狭小化
0	なし	なし
1	あり	なし
2	あり	あり(関節裂隙中央部で3mm以上6mm未満)
3	あり	あり(関節裂隙中央部で3mm未満)
4	あり	関節裂隙消失(骨破壊)
5	あり	骨陥凹, 破壊

び関節のX線写真によって行う。初期の症状は、座位から立ち上がって歩き始めるときに膝の痛み(膝内側が多い)で、歩き続けると痛みは軽快あるいは消失することが多い。進行すると次第に痛みは安静時にも持続するようになる。その他、関節の腫脹や屈曲・伸展の制限を認める⁵⁾。膝関節のX線検査では、骨棘形成、関節面の骨硬化、関節裂隙の狭小化などの変化を認める。X線所見による進行度分類によって grade 0~5 までに分けられる(表2)。最も重要なのはリウマチ(RA)との鑑別診断で、(1)血清学的検査、(2)RAでは初発関節は末梢の関節、膝関節から生じるものは稀、(3)X線像は骨萎縮の伴う関節破壊が中心、変形性膝関節症では骨硬化と骨棘形成が主体、などから判定する。治療は日常生活指導や疼痛に対する薬物療法が主体であるが、ヒアルロン酸ナトリウムの関節内注入療法や外科手術が行われる場合もある。

参考文献

1) 林 泰史. 骨粗鬆症の病態と症状, 骨粗鬆症—

治療へのアプローチ. 日本医学会雑誌 2000; 124(9): 13-6.

- 2) Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001; 286: 2815-22.
- 3) Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 241-9.
- 4) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝, 他. 日本骨代謝学会雑誌 2001; 18: 76-82.
- 5) 富士川恭輔. 変形性膝関節症. からだの科学 2004; 236: 92-7.

(河手久弥, 高柳涼一)

抗加齢療法とは

河手久弥, 高柳涼一 九州大学大学院医学研究院老年医学

■抗加齢療法とは

高齢化社会が進むなかで、どうすれば健康で充実した老後を送ることができるかということに、人々の関心が集まってきている。たとえ長生きしても、病がちであれば幸福感を得ることは困難であろう。老後も健康を保ち続けることは、個人のQuality of Life (QOL:生活の質)を向上させるだけでなく、膨大な医療費の抑制や社会全体の活性化という点で大きな意義がある。抗加齢療法は、加齢に伴って生じる疾病や障害を予防あるいは治療して、QOLを改善し、元気で活動的に暮らすことができる健康寿命を延ばすことを目標にしている。

健康寿命

抗加齢療法は、ホルモン補充療法を中心とした内科・産婦人科・泌尿器科から、局所の加齢変化の治療を行う眼科(白内障など)、皮膚科・形成外科(しわ、しみなど)、耳鼻科(難聴など)などを含む幅広い専門分野にまたがる医療である。しかし注意すべきことは、薬物療法や外科的治療だけでは加齢に伴う変化を抑えるには不十分で、食習慣、運動療法、睡眠、禁煙などの個人のライフスタイルの改善が基本になってくる¹⁾。

ホルモン補充療法

■老化のメカニズム

老化のメカニズムを解明するために、さまざまなモデル動物(線虫、ショウジョウバエ、マウスなど)が用いられているが、これまでの解析結果から、寿命を規定する遺伝子の多くは、種を超えて保存されていることが明らかになってきた。それらの遺伝子産物は、インスリン/インスリン様成長因子(IGF-I)シグナル伝達系、エネルギー代謝系、酸化ストレス抵抗性などに関与しており、これらは相互作用することが示唆されている²⁾。

また、加齢に伴ってさまざまなホルモンの血中濃度が低下していくことが知られている。女性では閉経後のエストロゲンの欠乏が更年期障害を引き起こすが、そのほかに成長ホルモン/IGF-I、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、メラトニン、テストステロンなども加齢に伴い血中濃度の低下を認め、さまざまな老化現象を促進するものと考えられている(図1)³⁾。これらのホルモンを補充することで、老化を防止し、病気の発症を抑えられるのではないかという考えに基づいて、高齢者に対するホルモン補充療法が行われている。

加齢に影響を与える環境因子としては、カロリー制限による寿命延長効果

カロリー制限

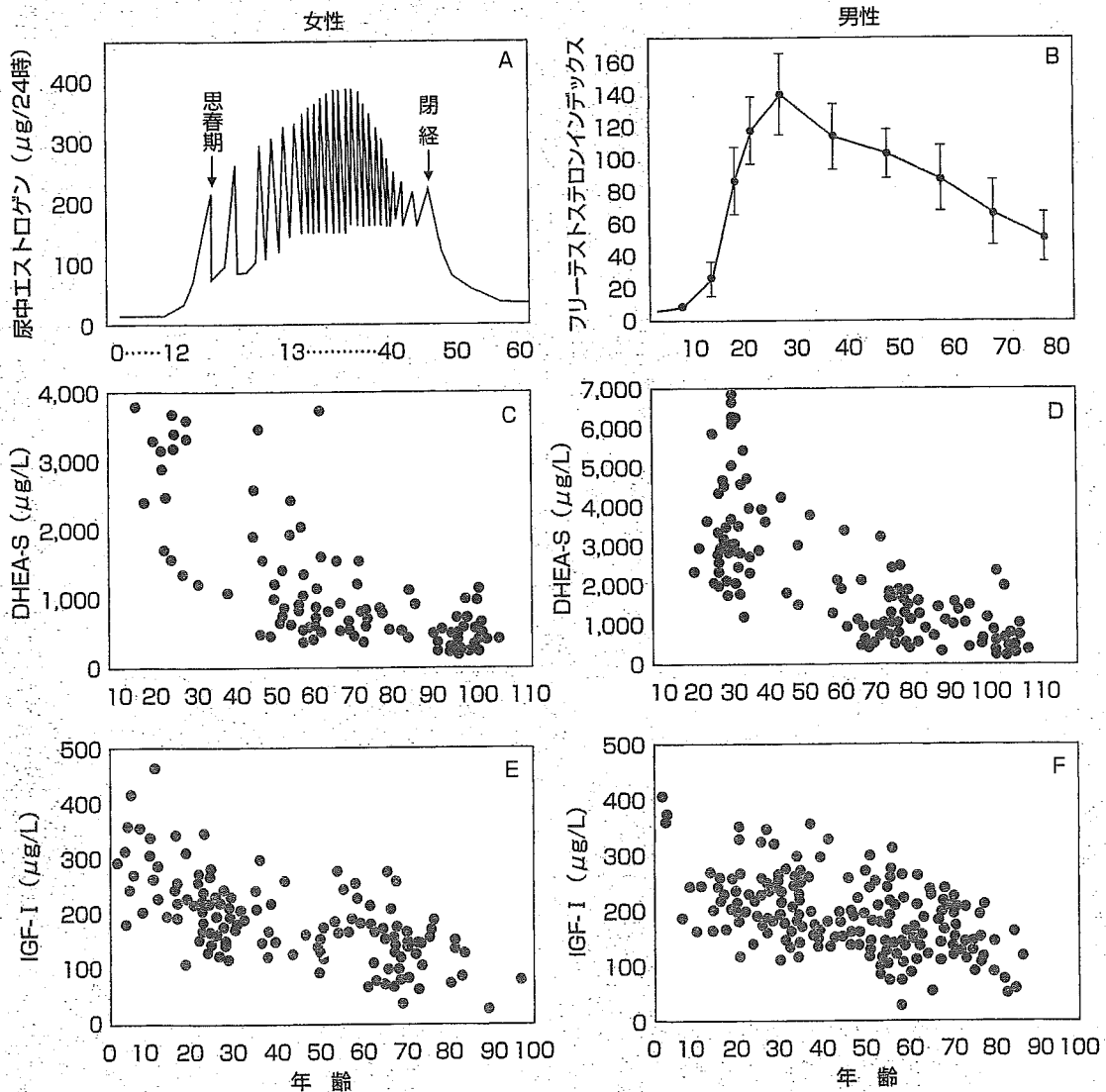
が、マウス・ラットだけでなく霊長類のアカゲザルでも示唆されており、ヒトにおいても長寿に繋がる可能性が高い。カロリー制限を行ったアカゲザルでは、体温の低下、血中インスリン濃度の減少、血中DHEA-Sulfate (DHEA-S) 濃度の増加を認めており、これらの現象と加齢変化がどのように関係するかが興味深い⁴⁾。

■加齢と生活習慣病

生活習慣病は、食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣がそ 生活習慣病

図1 加齢に伴うホルモン分泌量の減少

A, C, Eは健常女性, B, D, Fは健常男性のホルモン分泌量を測定したものである。Aは尿中に分泌されるエストロゲンを測定したもので、思春期以降、月経周期に伴う増減を繰り返した後に、閉経の際に急激に低下する。一方、テストステロンは30歳代をピークに漸減する (B)。DHEA-Sは男女とも20~30歳代をピークに加齢とともに直線的に低下する (C, D)。IGF-Iは成長ホルモンによって主に肝臓で合成が促進されるが、その血中濃度は生理的変動に左右されにくい。IGF-Iも加齢に伴い直線的に低下する (E, F)。



(文献3より引用改変)

の発症，進行に関与する疾患群で，加齢に伴いその発症率は増加する。日本人の主な死因である悪性腫瘍，心血管疾患，脳血管障害などがこれに含まれ，死因全体の約70%を占めている。急速な高齢化と生活習慣の欧米化に伴い，今後も患者数は増加するものと考えられる。先進諸国においては，医療費の大部分が生活習慣病の治療に用いられているため，医療費を削減する意味でも，生活習慣病の予防対策は今後必要不可欠である。

生活習慣病は，複数の遺伝的素因と環境要因が発症に密接に関わっていると考えられている。特にライフスタイルとの関連性が大きい，肥満，高血圧，高脂血症，糖尿病に関しては，薬物療法を開始する前に，根本的な生活習慣の見直しが求められる。具体的には，バランスのとれた食事を腹八分目まで摂る，定期的に運動をする，適度な睡眠，禁煙，過度の飲酒を避けることなどがあげられる。生活習慣病の予防は，健康寿命の延長に繋がる一番の近道であると考えられる。

■補完代替医療

補完代替医療は，現代西洋医学を補う医療の総称で，食事療法，運動療法，ビタミン・微量元素等のサプリメント，薬効食品・健康補助食品，精神心理療法などを含んでいる。アメリカでは脚光を浴びている分野であるが，わが国でも健康に対する興味を増大と高度情報化に伴い，代替療法を受ける人が増えてきている。

ただし，現在わが国では，補完代替医療を医療機関で受ける場合は少なく，個人の判断で行われているものがほとんどである。また，現在流通しているサプリメントのなかには，純度の低いものや安全性に問題のあるものも含まれており，また高価なものも多い。今後はこれら代替療法の抗加齢に対する有効性，安全性を科学的に検証して，系統的に行われる必要がある。抗加齢療法を行う側は，患者のニーズに対応するために，補完代替療法に関する知識を増やし，効果が期待されるものは積極的に取り入れていくことが望ましい⁹⁾。

■ホルモン補充療法 (HRT)

●エストロゲン

閉経によるエストロゲンの欠乏に起因する女性の更年期障害は，のぼせ，ほてり，発汗，冷え性などの血管運動神経症状に加えて，不安，睡眠障害，憂うつなどの精神症状を伴う場合が多い。このような症状に対して，エストロゲン，プロゲステロンを用いたホルモン補充療法は顕著な効果があり，欧米では女性のQOL向上を目的として積極的に行われてきた。また，閉経後のエストロゲン低下が，動脈硬化，高脂血症の原因となり，虚血性心疾患の発症率を上げるとの報告があり，心血管イベントの予防も兼ねて，HRTを受ける女性の数は増え続けていた。しかしながら，最近HRTの大規模臨床研究において，乳癌の発生率がHRT施行群において有意に高かったことが報告されて波紋が広がっている。その後の複数の大規模臨床試験においても，HRTは骨量増加，大腸癌の発生率の低下などの有益な効果を認めるが，その利点を上回るリスクとして，乳癌，脳卒中，静脈血栓症の発症率の有意な増加を認め

たために、一部の臨床研究は予定期間より早く中断された。またこれらのスタディでは、HRTが虚血性心疾患の予防に効果があるという結果は得られなかった⁶⁾。これらの大規模臨床試験で用いられた薬剤は、エストロゲン0.625mg+酢酸メドロキシプロゲステロン2.5mgの場合が多いが、最近ではエストロゲン単独でも、脳卒中の発症率が増加しているという報告がなされた。今後はHRTのリスク（危険）とベネフィット（利益）をよく考慮して、患者に対して十分な説明を行い、慎重に補充療法を行う必要がある。

○テストステロン

加齢に伴うテストステロンの漸減によって、50歳以上の男性では筋力低下、骨量減少、性欲減退、インポテンツ、記憶力低下、幸福感の低下などの多彩な症状を呈することから、最近ではPADAM (partial androgen deficiency in aging male) という概念が提唱され、男性更年期障害の意味で用いられている。

近年、男性高齢者に対するテストステロン補充療法は、欧米において急激な伸びをみせている。テストステロン投与は、筋力増強、骨量増加、性欲・性機能の改善に加えて、抑うつなどの精神症状にも有効とされている。テストステロン補充療法開始前には、血中のホルモン濃度を測定し、諸症状がテストステロンの作用の低下に起因するかどうかを確認する必要がある。また、アンドロゲン依存性増殖を示す前立腺癌の有無には特に注意を払うべきで、疑わしい症例に対しては投与を控えるべきである。その他、多血症、重症の心不全患者に対する投与も禁忌である。投与開始後も、前立腺癌の腫瘍マーカーであるPSAや血算（CBC）、肝機能、血清コレステロールの定期的測定を行い、副作用をフォローアップすることが必要である。

わが国では長時間作用型のテストピロンデポ（250mg/月）の2週間あるいは1か月に1回の筋肉注射が一般的であるが、欧米では経皮的投与（ゲル製剤、パッチ製剤）も広く用いられている⁷⁾。

健常高齢者に対するテストステロン補充による前立腺癌発症の危険性に関しては、まだ大規模な長期投与の臨床試験が行われていないので、今後のさらなる検討が必要である。

○DHEA（デヒドロエピアンドロステロン）

DHEAおよびその硫酸塩DHEA-Sは、副腎から分泌されるステロイドホルモンで副腎アンドロゲンとよばれるが、そのアンドロゲン活性はテストステロンの約5%しかない。DHEAの分泌は男女とも6～7歳ごろから増加しはじめ、20歳代をピークに加齢とともに直線的に低下する（図1C, D）。前述のとおり、カロリー制限による寿命が延長したアカゲザルにおいて、加齢に伴う血中のDHEA-Sの低下速度が緩徐になることが示された。また、米国ボルチモアの住民を対象とした縦断追跡調査では、血中DHEA高値、血中インスリン低値、低体温が長寿と相関することが示され、抗加齢ホルモンとして、ますます注目を集めている。またDHEAは動物実験において、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、抗骨粗鬆症作用、免疫賦活作用などを認め、ヒトにおいても生活習慣病を防止することが期待されている。

臨床試験のデータはまだ少ないが、50mg/日を6カ月から1年投与した場合にsense of well-being（幸福感）の改善、骨密度の増加、性的衝動の増大と発汗、皮膚の状態改善などが報告されている。

アメリカではDHEA製剤がサプリメントとして認可されており、日本でも個人輸入されている。しかしながら、なかには純度に問題のあるものもある。また臨床試験によるエビデンスも不十分であるため、今後の大規模な臨床試験によるDHEAの抗加齢効果の評価が待たれる⁹⁾。また、DHEAはホルモンであるため、服用開始時には、血中ホルモン濃度の測定および前立腺癌等の腫瘍の有無の検索が望まれる。

○GH（成長ホルモン）

GHも加齢とともに分泌低下を認めるホルモンである。成人のGH欠損症における種々の症状が、通常の老化と類似していることから、GHが抗加齢ホルモンではないかと考えられている。下垂体性小人症の治療にはGHの補充が行われて効果を上げてきたが、健常高齢者へのGH補充療法は1990年のRudmanらの報告で、12名のIGF-I低値を認める高齢者にGH（体重当たり0.03mg）を週3回6カ月間投与したところ、lean body mass（除脂肪体重）の増加、体脂肪の減少、骨密度の増加を認めた⁹⁾。しかしながら、その後の多数のGHの臨床試験において、体組成の変化は認めるものの、はっきりした機能改善を示す結果は得られていない。またGHの副作用として、浮腫、関節痛、耐糖能障害などに加えて、長期投与による悪性腫瘍の発生も懸念されている。GH補充療法は欧米を中心にかなり普及しているが、GHの抗加齢効果については、臨床的に明確な結論が出ているとはいえず、今後さらなる検討が必要である¹⁰⁾。

○ホルモン補充療法施行にあたっての注意点

GHやDHEAはホルモンであるにもかかわらず、アメリカではサプリメントとして供給されているため、個人輸入が可能である。したがって医療機関で検査を受けずに、服用を開始する場合も多いと考えられる。安易にホルモンやサプリメントに頼らずに、まずは食生活や運動習慣などのライフスタイルを改善することが最も重要である。

ホルモン療法の開始にあたっては、医療機関において詳細な内分泌学的検査、腫瘍や前立腺肥大などホルモン投与が不利益になる疾患の有無などを評価して、個人に合った抗加齢療法を指導・実践していく必要がある。以下にホルモン補充療法施行にあたっての主な注意点をあげる。

1. 投与前の十分な検査（特に血中ホルモン濃度）
2. 悪性腫瘍（乳癌、前立腺癌）等の事前評価
3. リスク/ベネフィットの評価
4. 患者に対する十分な説明（特にリスクに関して）
5. 投与後の定期的なフォローアップ
6. 大規模臨床試験の結果等に関する最新情報の収集

■骨粗鬆症の進展防止および骨折予防

骨量は加齢とともに減少するが、女性では閉経後のエストロゲン欠乏によ

る急激な骨量減少により骨粗鬆症を発症する。骨粗鬆症は、破骨細胞によって骨を削る「骨吸収」と骨芽細胞によって骨を作る「骨形成」のバランスが崩れて、骨量が減少し骨の微細構造が変化して骨折しやすくなる病態である。骨粗鬆症に伴う骨折は、日常生活動作（ADL）やQOLを著しく低下させる。特に大腿骨頸部骨折は寝たきりの原因になり、患者自身の生命予後だけでなく、社会経済的にも大きな問題になってきている。わが国で骨粗鬆症に罹患している人は約1200万人を越えるものと推定され、高齢化社会の進行とともに、今後ますます患者数が増えることが予想される。

近年、ビスホスホネート製剤や選択的エストロゲン受容体調節薬（selective estrogen receptor modulator；SERM）が強力に骨吸収を抑制して、骨塩量を増加させ、プラセボ群と比べて有意に骨折を予防することが大規模臨床試験で証明されており、骨量低下に伴う骨折を予防する薬剤として、近年使用量は急速に伸びている。

投与開始にあたっては、X線検査による胸腰椎の圧迫骨折の有無の判定、腰椎骨密度測定装置（DXA）を用いた骨塩量の測定、骨代謝マーカーの測定を行う。また、一部治療抵抗性の患者も存在するので、投与開始後3カ月での骨代謝マーカー測定し、6カ月および1年後に骨代謝マーカーと骨塩量測定を行い、治療効果を判定することが勧められている。

■今後の展望

抗加齢療法は、高齢化社会の進行とともにさらに注目を集める分野ではあるが、個々の治療法の評価に関しては、大規模な臨床試験を長期に渡って行う必要があるため、いまだその効果が確定していないものが多い。また現時点での個々の抗加齢療法の評価に関しては、欧米のデータに頼っているのが実情である。近年、わが国でも欧米のライフスタイルが定着してきているとはいえ、遺伝的背景や生活習慣は、日本と欧米諸国とでは依然として大きな隔りがある。今後はわが国独自の大規模臨床試験において、日本人に適した抗加齢療法を模索していく必要があると考えられる。

●文献

- 1) 米井嘉一：抗加齢療法とライフスタイル. 臨床と研究 80(10)：1790-1794, 2003.
- 2) 名倉 潤：老化遺伝子. 老年医学, 朝倉書店, 東京, 2003, p17-19.
- 3) Lamberts SWJ, et al：The endocrinology of aging. Science 278：419-424, 1997.
- 4) Roth GS, et al：Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. Science 297：811, 2002.
- 5) 鈴木信孝：補完代替医療とアンチエイジング医療. 医学のあゆみ 205(4)：242-246, 2003.
- 6) Rossouw JE, et al：Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288(3)：321-333, 2002.
- 7) Kim YC：Hormonal replacement therapy and aging: Asian practical recommendation on testosterone supplementation. Asian J Androl 5(4)：339-344, 2003.
- 8) 高柳涼一, ほか：DHEA補充療法とその効果. 治療学 37(10)：1081-1084, 2003.
- 9) Rudman D, et al：Effects of human growth hormone in men over 60 years old. N Engl J Med 323(1)：1-6, 1990.
- 10) Vance, ML：Can growth hormone prevent aging? N Engl J Med 348(9)：779-780, 2003.

疾患



全身倦怠感，しびれを主訴に 来院した38歳女性!?

問題編

症例と設問

症例：38歳，女性

主訴：全身倦怠感，両下肢脱力，四肢のしびれ

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：生来健康。1年前より全身倦怠感が出現。以後両下肢脱力，四肢のしびれを認めるようになり，徐々に増強したため近医受診。低カリウム血症（血清K 1.8mEq/L）を指摘され，低カリウム血症の精査目的にて当科外来紹介となった。利尿剤（フロセミド，サイアザイド系）や下剤の濫用はない。

初診時現症：身長144cm，体重36.5kg，意識清明，血圧106/55mmHg，脈拍68bpm，体温，両下肢に浮腫を認めない。その他異常所見なし。

尿所見：尿量1460ml（600-1600），比重1.011（1.012~1.025），蛋白（-），糖（-），ケトン（-），潜血（-），沈渣異常なし

<一般血液・血液生化学検査所見>

白血球4340/mm³（3500-9000）（分画異常なし），赤血球413万/mm³（385万~465万），Hb13.1g/dl（12.0~16.0），Ht36.2%（34.0~45.0），血小板27.7万/mm³（13.0万~35.0万），総蛋白6.8g/dl（6.7~8.3），Alb4.3g/dl（4.0~5.0），AST16IU/l（13~33），ALT10IU/l（6~30），BUN10mg/dl（8~22），Cr0.4mg/dl（0.4~0.7），Na138mEq/L（138-146），K1.9mEq/L（3.6~4.9），Cl92mEq/l（99~109），Ca9.1mg/dl（8.7~10.3），P3.1mg/dl（2.5~4.7），Mg1.5mg/dl（1.9~2.7），総コレステロール229mg/dl（128~220），中性脂肪123mg/dl（30~150），空腹時血糖82mg/dl（69~104），CRP0.0mg/dl（0.0~0.4）

[血液ガス] pH 7.50（7.35~7.45），P_{O2} 89.5mmHg（69.0~116.0），P_{CO2} 44.9mmHg（32.0~42.0），HCO₃⁻ 34.6nmol/l（20.0~24.0），BE 10.2nmol/l（-3.3~1.2）

[尿生化学] Na 168mEq/日（130~260），K 40mEq/日（25~100），Cl 177mEq/日（120-140），Ca 40mg/日（100~300），Mg 47mg/日（20-150），クレアチニンクリアランス139.0ml/min（82~155），プロスタグランジンE₂ 495ng/日（<700）

[内分泌学的検査] 血漿レニン活性（臥位）20ng/ml/hr（0.3~2.9）血漿アルドステロン濃度（臥位）190pg/ml（29.9~159），血中FT₃ 3.0pg/ml（2.1~4.3），血中FT₄ 1.1ng/dl（0.9~2.0），血中TSH 3.61mU/ml（0.2~4.7）

心電図：U波を認める

胸部レントゲン写真：異常なし

問題1 本症例に認められる比較的可能性の高い症状はどれか。

- 骨年齢の低下
- 羊水過多
- 熱性痙攣，テタニー
- 多飲，多尿，脱水
- 腎機能障害

問題2 本症例に最も近い病態をとる疾患はどれか。

- サイアザイド系利尿剤の濫用
- Gordon症候群
- 腎尿細管アシドーシス
- Liddle症候群

問題 3 本症例で機能低下型の異常を認める可能性の高い遺伝子はどれか。

- a. サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体 (TSC) 遺伝子
- b. ATP 感受性 K チャネル (ROMK) 遺伝子
- c. プメタニド感受性 Na-K-2Cl 共輸送体 (NKCC2) 遺伝子
- d. クロライドチャネル Kb (CLCNKB) 遺伝子
- e. 細胞外カルシウムセンシング受容体 (CaSR) 遺伝子

解 説 編

低カリウム性代謝性アルカローシスを示し、レニン-アンジオテンシン系の亢進により血中レニン、アルドステロンが高値を示すもの的高血圧を認めない疾患として、Bartter 症候群とその亜型である Gitelman 症候群がある。両症候群の原因は遠位尿細管での NaCl 吸収障害に起因するが、Bartter 症候群は、塩喪失の程度がひどく、羊水過多や成長障害を合併する重症例が多く、6 歳以下の幼児期・小児期に診断されることが多い。それに対して、Gitelman 症候群は、塩喪失の程度が比較的軽く、小児期から成人にかけて診断されることが多い。近年、Bartter 症候群、Gitelman 症候群において原因遺伝子の異常が報告され、その病態が明らかになってきている。

解 説

1. 疾患概念

1962 年 Bartter らは、低カリウム性代謝性アルカローシス、レニン-アンジオテンシン系の亢進を示すが、高血圧症と浮腫を認めない症例を検討した結果、Bartter 症候群という新しい疾患概念を提唱した¹⁾。その後 1966 年に Gitelman らは、Bartter 症候群と類似の疾患として、症状は軽症であるが低 Ca 尿症と、低 Mg 血症によるテタニーを特徴とする Gitelman 症候群という疾患概念を提唱した²⁾。

Bartter 症候群は孤発性もしくは劣性遺伝形式をとる。Bartter 症候群の病因の主座はヘンレの太い上行脚 (TAL) における NaCl 再吸収障害であり、ループ利尿薬を大量長期投与したときも同じ電解質異常を呈

する。病態の重症度や発症年齢により、antenatal type と classic type に分類される。近年、Bartter 症候群の原因遺伝子として、TAL の管腔側に発現しているプメタニド感受性 Na-K-Cl 共輸送体 (NKCC2) 遺伝子異常³⁾、この Na-K-Cl 共輸送体とカップリングしているカリウムチャンネル (ROMK) 遺伝子異常⁴⁾、TAL の血管側に発現しているクロライドチャンネル (ClC-Kb) 遺伝子異常⁵⁾ が報告されている (表 1)。

Gitelman 症候群も孤発性もしくは劣性遺伝形式をとる。Gitelman 症候群の病因の主座は遠位曲尿細管 (DCT) における NaCl 再吸収障害であり、サイアザイド利尿薬を投与したときと同じ電解質異常を呈する。近年、DCT 管腔側に発現しているサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体の遺伝子がクローニングされ、Gitelman 症候群の患者の解析の結果、Gitelman 症候群は、サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体 (TSC) 遺伝子異常であることが示された⁶⁾ (表 1)。

Bartter 症候群と Gitelman 症候群の病態の違いは、TAL と DCT における NaCl の再吸収の程度に起因している。NaCl の再吸収は TAL の方に多く、TAL の Na 再吸収は髄質高浸透圧の形成に必須であるが、DCT の Na 再吸収の関与の程度は少ない。このため、Gitelman 症候群においては、脱水、多飲、多尿の症状がないか、あっても軽微となる⁷⁾。遠位尿細管において、代償的に Na⁺ の再吸収とそれに伴い K⁺、H⁺ の排出が亢進することで、低カリウム性代謝性アルカローシスをきたすこととなる。Na 再吸収障害に伴う体液量の低下により、レニン-アンジオテンシン-アルドステロンの亢進を招く。また、低カリウム性代謝

表 1 Bartter 症候群, Gitelman 症候群の原因遺伝子

疾患	部位	異常蛋白	遺伝子	アミノ酸数	エクソン数
antenatal Bartter	TAL 管腔側	NKCC2	SLC12A1	1,099	26
	TAL 管腔側	ROMK	KCNJ1	372	5
古典型 Bartter	TAL 基底膜側	ClC-Kb	CLCNKB	687	19
Gitelman 症候群	DCT 管腔側	TSC	SLC12A3	1,021	26

II. 疾患編

性アルカローシスにより、プロスタグランジン—カリクレイン—キニン系の亢進を来す。レニン—アンジオテンシン—アルドステロンの亢進にもかかわらず、血圧の上昇を来さない原因として、アンジオテンシンII受容体のdown regulationと、プロスタグランジンの血圧上昇の抑制作用が関与している。

Bartter症候群では尿中Ca排泄の増加、Gitelman症候群では尿中Ca排泄の低下と低マグネシウム血症を特徴とする。尿中Ca値の相違は、各々フロセミド、サイアザイド投与時の変化と同じ現象である。

2. 病 因

1) Na再吸収障害の病態 (図1)

(1) antenatal Bartter

a) ブルタニド感受性Na-K-2Cl共輸送体 (NKCC2) NKCC2遺伝子 (SLC12A1) 異常により、TAL管腔でのNa⁺の再吸収が低下する。

b) カリウムチャンネル (ROMK) ROMK遺伝子 (KCNJ1) の異常によりROMKの機能障害がおこり、この状態でNKCC2が働くと管腔内のカリウムが消失し、2次的にNaClの再吸収が障害される。

(2) classic Bartter

クロライドチャンネル (ClC-Kb) ClC-Kb遺伝子 (CLCNKB) 異常により、Clの血管側での細胞外輸送がおこり、2次的にNaClの再吸収が障害される。KCl輸送体が補償することや、他のClチャンネルの存在の可能性も指摘されており、antenatal Bartterよりも症状が軽いことの理由と考えられている。

(3) Gitelman 症候群

サイアザイド感受性Na-Cl共輸送体 (TSC) DCTに

おいては、Na⁺-K⁺-ATPaseによる勾配により、TSCによりNa⁺再吸収を行うが、TSC遺伝子 (SLC12A3) 異常によりNa⁺の再吸収障害がおこる。

2) Na再吸収障害に伴う病態 (図2-a,b)

Bartter症候群では尿細管でのNaCl再吸収の異常により、不足したNa⁺を補うため代償的に遠位尿細管のNa⁺/K⁺、Na⁺/H⁺チャンネルによるNa⁺の再吸収が亢進し、K⁺、H⁺の排出が亢進するため、低カリウム血症性代謝性アルカローシスをおこす。低カリウム血症によりプロスタグランジンの産生が亢進し、その血管拡張作用にて、血圧の上昇を抑制する。また、尿細管でのNaCl再吸収の障害は、髄質高浸透圧の低下をもたらし、尿の濃縮障害を引きおこし、循環血漿量の低下により、レニン—アンジオテンシン—アルドステロン系の亢進を引き起こす。持続的なアンジオテンシンIIの亢進はアンジオテンシンII受容体のdown regulationを引き起こすことで、血圧の上昇を抑制する。また、血中アルドステロンの上昇は尿中へのK⁺の排泄をさらに促進することとなる。Gitelman症候群では尿細管でのNaCl再吸収障害のため、遠位尿細管のNa⁺/K⁺、Na⁺/H⁺チャンネルによるNa⁺の再吸収は亢進するが、髄質高浸透圧の低下はきたさないため、多飲・多尿をきたすことはない。

Bartter症候群では、TALにおけるNaの再吸収障害のため、TALにおいて管腔側と血管側の電位差が小さくなるため、CaとMgの再吸収が低下するため、尿中Ca排泄の増加とともに、低Mg血症をきたす。Gitelman症候群では、DCTにおいてNaの再吸収障害のため、管腔側の膜電位が過分極をおこし、これによってMgの尿への漏出が亢進して低Mg血症をきたす。

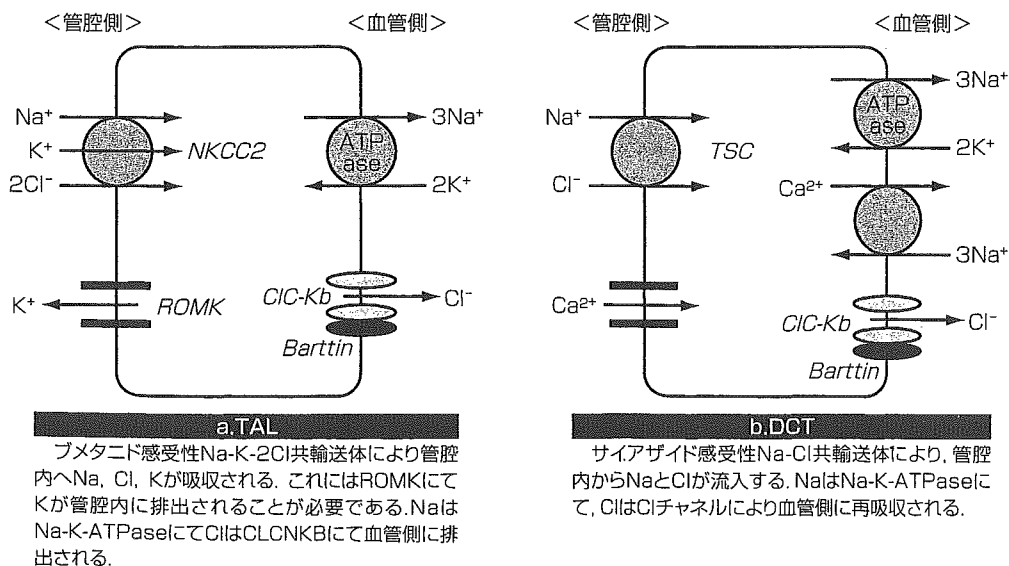


図1 TALとDCTにおける電解質輸送

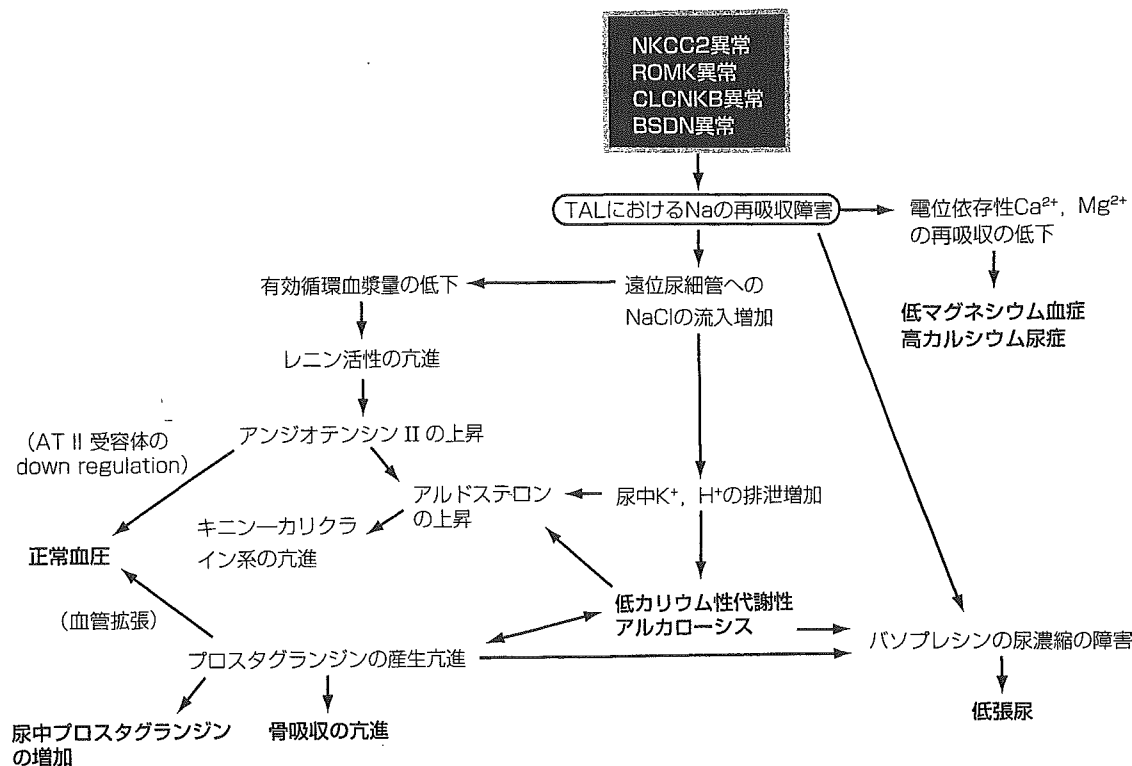


図 2 a Bartter 症候群の病態 (Guay-Woodford LM, 1998⁸⁾ より改変引用)

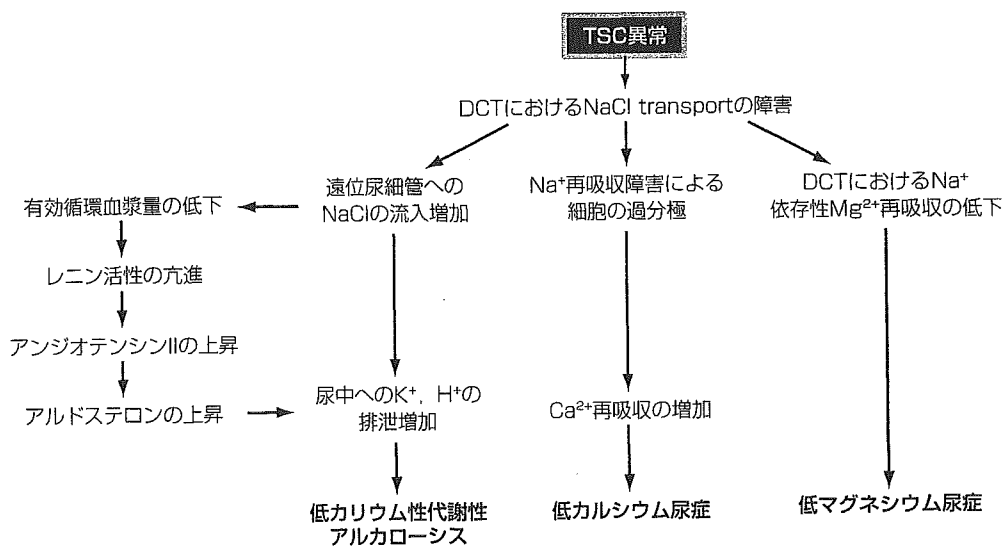


図 2 b Gitelman 症候群の病態 (Guay-Woodford LM, 1998⁸⁾ より改変引用)

す。また, Naの再吸収障害のため, 血管側の $3\text{Na} : 1\text{Ca}$ 交換体の働きが亢進してCaの再吸収が亢進して, 尿中Ca排泄が低下するとされている。

3. 症 候

Bartter 症候群と Gitelman 症候群の共通の症候として, 低カリウム血症, 代謝性アルカローシス, レニン-アンジオテンシン系の亢進, すなわち高レニン血症,

高アロステロン症を認めるにもかかわらず, 血圧は正常で浮腫を認めない。一般的な低カリウム血症の症候として, 口渇・多飲, 筋力低下やテタニー, 腱反射の亢進, 腸管運動の低下, 心電図異常 (T波の平低化, U波の出現, 不整脈)などを認める。Bartter 症候群の antenatal Bartter は重症型で, 出生児から新生児にかけて発症し, 羊水過多, 早産, 低出生児体重, 致死的な塩類喪失や, 高カルシウム血症, 腎のカルシウム

II. 疾患編

沈着，高度の腎障害を認めることが多い。それに対して，Bartter症候群のclassic Bartterは，幼児期から小児期に発症し，骨年齢の低下，低身長など成長障害を合併している頻度が高い。一般的に思春期も遅発するが，GHなどの内分泌機能には異常を認めない。高度な塩類喪失を認め，上記の低カリウム血症に伴う症候を認める。Gitelman症候群は，学童期から成人にかけて発症し，周産期異常や成長障害を認めない。塩類喪失の程度もBartter症候群と比較すると軽度で，低カリウム血症を認めるが，症状は軽く，治療に対する反応性も良好である。

4. 診断 (表2, 表3)

わが国のBartter症候群の診断基準としては，1977年に提案されたものがあるが(表2)，その後の原因遺伝子と病態生理の解明より，表2の基準をそのまま適用することができなくなった。表2に加えて表3の鑑別診断を加味することが必要である。

Bartter症候群，Gitelman症候群の診断のポイントとしては，1) 低カリウム血症，2) 代謝性アルカローシス，3) 高レニン・高アルドステロン血症，4) 正常ないし低血圧，5) 利尿薬，下剤の長期連用がない，である。表2にあるように傍糸球体細胞の過形成を認めるが，これは特徴的な所見ではなく，現在，診断目的のために腎生検を行うことはない。鑑別すべき疾患と

して，偽性(pseudo) Bartter症候群と腎尿細管性アシドーシスがある。偽性(pseudo) Bartter症候群は，慢性下痢・嘔吐，神経性食欲不振症，フロセミド系あるいはサイアザイド系の利尿剤や下剤の濫用などにより，Bartter症候群あるいはGitelman症候群類似の症候を示すことがあるため，偽性Bartter症候群といわれている。症状の重症度，発症年齢より主にGitelman症候群との鑑別になると思われるが，慢性下痢・嘔吐によるものは尿中Clが低下している。利尿剤や下剤の濫用の場合，問診を十分に行うことと，尿中の利尿剤を検出することが必要である。低カリウム性の尿細管アシドーシスは，アシドーシスをきたすことで容易に鑑別できる。

Bartter症候群とGitelman症候群の鑑別を表3に示す。Bartter症候群では尿中カルシウム排泄が増加ないし正常であるのに対し，Gitelman症候群は，尿中カルシウム排泄が低下しており，低マグネシウム血症を呈する。Bettinelliらは，Gitelman症候群において，Bartter症候群と鑑別する基準として，尿中Ca/Crモル比 <0.1 (尿中Ca $<0.035\text{g/gCr}$)，血清Mg $<1.56\text{mg/dl}$ ，FEMg $>4\%$ をあげている⁹⁾。ただし尿中Ca/Crモル比は，年齢によって正常値が異なり，乳幼児期は高くなるため注意を要する。

Bartter症候群とGitelman症候群は原因遺伝子遺伝子の異常が報告されている。異常を認める疾患原因遺伝子として，antenatal Bartterでは，TALの管腔側のブメタニド感受性Na-K-Cl共輸送体(NKCC2)遺伝子(SLC12A1)，カリウムチャンネル(ROMK)遺伝子(KCNJ1)，classic Bartter症候群では，TALの血管側に発現しているクロライドチャンネル(ClC-Kb)遺伝子(CLCNKB)と，Gitelman症候群では，DCTのサイアザイド感受性Na-Cl共輸送体(TSC)遺伝子(SLC12A3)が報告されている。臨床診断に加えて，遺伝子異常を診断できれば確定診断ができるが，蛋白の分子量も大きく，エクソン数も多く，実際に遺伝子の解析は容易ではない。また，エクソンに異常を認めない症例もあり，イントロンの異常や，他に原因となる遺伝子が存在する可能性もある。

表2 Bartter症候群の診断基準

1. 血漿レニン活性の増加
2. 血漿アルドステロン値の増加
3. 低カリウム血症
4. 代謝性アルカローシス
5. 正常ないし低血圧
6. アンジオテンシンIIIに対する昇圧反応の低下
7. 神経性食欲不振症、慢性の下痢・嘔吐や下剤、利尿薬の長期投与がない
8. 腎生検で傍糸球体細胞の過形成を証明することが望ましい(小児では不要)

(1977年度厚生省ホルモン受容体異常症調査研究班)

表3 Bartter症候群とGitelman症候群の鑑別

	Bartter症候群	Gitelman症候群
尿中Ca排泄	正常ないし増加	著明減少
低Mg血症	約40%	約100%
遠位尿細管Cl-再吸収*	高度低下	軽度～中等度低下
診断時年齢	6歳以下がほとんど	学童～成人
多飲，多尿，脱水	中等度～高度	無～軽度
成長障害	多い	無～少ない
羊水過多	44%	0%
低Na(Cl)血症	多い	少ない
熱性痙攣，テタニー	少ない	多い

* $\text{CH}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{O}+\text{Cl}$

5. 治療

Bartter症候群，Gitelman症候群とも，尿細管障害に対する直接的治療法はないので，尿細管障害による二次的病態に対して治療を行うことになる。特に，Bartter症候群の治療は，低カリウム血症の補正が中心となる。低カリウム血症の程度がひどい場合や経口摂取ができない場合以外は，経口投与を行う。補助的に，アルドステロン受容体拮抗作用を持つカリウム保

持性利尿薬のスピロラクトンを投与する。腎臓でのプラスタグランジン産生亢進が病態を悪化している可能性があり、非ステロイド性消炎剤が有効な症例もある。

Gitelman 症候群の治療は、塩類喪失の程度も軽く、カリウム製剤の経口投与、スピロラクトンの投与にて血清カリウムは比較的容易に改善できる。低マグネシウム血症に対して酸化マグネシウムを投与するが、マグネシウム塩は腸管からの吸収が悪く、下痢を引き起こすため、投薬が困難となることが多い。また、一般的に非ステロイド性消炎剤は無効である。

その他の疾患

Gordon 症候群は別名偽性低アルドステロン症 II 型 (PHAII) であり、常染色体優勢遺伝形式をとり、小児期から高血圧、高カリウム血症、高 Cl 性代謝性アシドーシスをきたす疾患である。高血圧はサイアザイド系利尿薬によく反応する。DST の細胞内のセリンスレオニンキナーゼの WNK1, WNK4 遺伝子の異常が原因である¹⁰⁾。

Liddle 症候群は、常染色体優勢遺伝形式をとり、高血圧、低カリウム血症および低レニン血症をきたし、原発性アルドステロン症に類似しているが、血中アルドステロンは低下している。DCT にあるアミロライド感受性上皮型 Na チャンネル (ENaC) の機能亢進により、Na の再吸収が増加することが原因である¹¹⁾。トリウムテレンやアミロライドなどの Na チャンネル阻害剤の投与にて改善する。

患者の生活指導

カリウム製剤は一般に多量となることが多いが、カリウム欠乏が進むと、全身の脱力発作、テタニーさらに不整脈が出ることもあるので、カリウム補正のため服薬が必要であることを理解させ、服薬コンプライアンスの維持に努める。

問題の解説および解答

問題 1

致死的な塩類喪失を認め、羊水過多、早産、低出生児体重などの周産期異常や、腎のカルシウム沈着、高度の腎障害を伴うのは、重症型の antenatal Bartter 症

候群で、新生児～乳児期に発症する。classic Bartter 症候群は、antenatal Bartter と比較すると症状は軽度で、学童期～思春期にかけて発症する。低身長や骨年齢の低下などの成長障害を認める。TAL 部での NaCl の再吸収の低下は髄質高浸透圧の低下を招き、尿濃縮能の低下により多飲・多尿を認める。Gitelman 症候群においては、髄質高浸透圧の低下は軽度であり、尿濃縮能の低下を伴うことはないので、多飲・多尿は認めない。Gitelman 症候群において、DCT で膜電位が過分極の状態にあり、これによって Mg が尿中への漏出が亢進したり、管腔側からの Mg の再吸収の低下などにより低 Mg 血症をきたし、痙攣、テタニーなどの症状をきたす。

問題 2

Bartter 症候群、Gitelman 症候群の病態の原因が解明化される以前より、Bartter 症候群はフロセミド系利尿薬を、Gitelman 症候群はサイアザイド系利尿薬を大量長期投与したときと同じ電解質異常を呈することが知られていた。のちに、Bartter 症候群は TAL、Gitelman 症候群は DCT における NaCl の再吸収障害であることが判明した。Gordon 症候群は別名偽性低アルドステロン症 II 型 (PHAII) であり、高血圧、高カリウム血症、代謝性アシドーシスをきたす疾患である。低カリウム性尿細管アシドーシスは、アシドーシスをきたすことで容易に鑑別できる。Liddle 症候群は、DCT にある ENaC の機能亢進により、Na の再吸収が増加している。

問題 3

それぞれ疾患原因遺伝子として、Gitelman 症候群-TSC 遺伝子異常、antenatal Bartter 症候群-NKCC2 遺伝子異常、ROMK 遺伝子異常、classic Bartter 症候群-CLCNKB 遺伝子異常、常染色体優性低カルシウム血症-CaSR 遺伝子である。Gitelman 症候群の家族内発症の患者で、遺伝子異常は同じでありながら、臨床症状が異なったり、臨床的には診断しえても遺伝子異常を認めない症例もあり、他の因子の関与やイントロンの異常、また別の原因遺伝子が存在する可能性もある。




解 答

問題1 : c

問題2 : a

問題3 : a


 レベルアップをめざす方へ

最近、Bartter 症候群の原因遺伝子として BSDN¹²⁾ と CaSR¹³⁾ が報告された。

BSDN は、クロライドチャンネルである CIC-Ka と CIC-Kb の b サブユニットである barttin をコードする遺伝子である。Barttin はヘンレの太い上行脚と細い脚と内耳の dark cells に存在する。BSDN 遺伝子の異常にて、antenatal Barter 症候群の病態を呈し、腎不全と感音声難聴を伴う。

細胞外カルシウムセンシング受容体 (CaSR) は、TAL の血管側に存在する。CaSR 異常は gain of function 変異であり、常染色体優性低カルシウム血症 (autosomal dominant hypocalcemia) に合併する。CaSR が活性化されることにより、NKCC2, ROMK, Na-K ATPase を阻害することで、TAL での NaCl の再吸収を阻害することとなる。

●文 献●

- 1) Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC : Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med.* 33:811-828(1962). *J Am Soc Nephrol.* 9 : 516-528, 1998
- 2) Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG : A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 79 : 221-35, 1966
- 3) Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP : Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet.* 13:183-188, 1996
- 4) Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad SA, Lifton RP : Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K+ channel, ROMK. *Nat Genet.* 14:152-156, 1996
- 5) Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, Schurman S, Nayir A, Bakkaloglu A, Rodriguez-Soriano J, Morales JM, Sanjad SA, Taylor CM, Pilz D, Brem A, Trachtman H, Griswold W, Richard GA, John E, Lifton RP : Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet.* 17:171-178, 1997
- 6) Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP : Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 12 : 24-30, 1996
- 7) 高柳涼一 : Bartter 症候群 今日の診断指針第 5 版 医学書院: 1117-1119, 2002
- 8) Guay-Woodford LM. : Bartter syndrome: unraveling the pathophysiologic enigma. *Am J Med.* 105:151-61, 1998
- 9) Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, Pavanello L, Gastaldi R, Isimbaldi C, Lama G, et al. : Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr.* 120:38-43, 1992
- 10) Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP : Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 293:1107-1112, 2001
- 11) Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, Gill JR Jr, Ulick S, Milora RV, Findling JW, et al. : Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 79:407-414, 1994
- 12) Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, Beekmann F, Fekete A, Omran H, Feldmann D, Milford DV, Jeck N, Konrad M, Landau D, Knoers NV, Antignac C, Sudbrak R, Kispert A, Hildebrandt F : Mutation of BSDN causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet.* 29:310-314, 2001
- 13) Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, Houillier P, Jeunemaitre X, Paillard M, Planelles G, Dechaux M, Miller RT, Antignac C : Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 13:2259-2266, 2002

[足立 雅広/高柳 涼一]

高ホモシステイン血症

林 純/前田尚康

Homocysteine and
Atherosclerosis

ホモシステイン(Hcy)はメチオニン代謝の過程で形成されるアミノ酸である。高Hcy血症は代謝酵素5-メチルテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子の変異や、葉酸・ビタミンB不足で惹起され、動脈硬化症の危険因子のひとつではないかと考えられている。

概 念

ホモシステイン(homocystein ; Hcy)は、必須アミノ酸のひとつ、メチオニン代謝の過程で形成されるアミノ酸である。先天異常による血中Hcy高値・Hcy尿症は、早期の動脈硬化、心筋梗塞、血栓症を引き起こす。近年、欧米で冠動脈疾患の新たな危険因子として、臨床的にも疫学的にも注目されている。

ホモシステインの代謝(図)

含硫アミノ酸Hcyは、摂取蛋白に含まれる必須アミノ酸であるメチオニンがメチル化されS-アデノシルメチオニンを経て産生される。Hcyの代謝は、①メチオニンへの再メチル化、または②シスタチオニンへのイオウ転移の2つの経路によりなされる。

1. 再メチル化経路：ビタミンB₁₂を補酵素としたメチオニン合成酵素による再メチル化、あるいはベタインを基質としたベタイン-Hcy-メチル基転移酵素による再メチル化のいずれかにより、Hcyはメチオニンに再メチル化される。前者においては、摂取葉酸由来の5-メチルテトラヒドロ葉酸がメチル基供与体として必須であり、その産生を担うのが5-メチルテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)である。

2. イオウ転移経路：Hcyのイオウ転移による代謝においては、ビタミンB₆を補酵素とするシスタチオニン合成酵素の働きによりシスタチオニンからシステインへと変換され、一部グルタチオンに代謝ののち、グルタチオン抱合を受け尿中に排泄、さらにイオウイオンやタウリンに分解され胆汁に排泄される¹⁾。

高ホモシステイン血症の発症機序

1. 遺伝的素因：イオウ転移経路のシスタチオニン合成酵素と再メチル化経路の重要な酵素MTHFRの異常が代表的なものとして知られている。これらの酵素の欠損がHcy尿症の原因となる。一般集団の動脈硬化危険因子である軽度高Hcy血症の原因のひとつがMTHFR遺伝子の多型性であり、代表的なものがC₆₇₇Tの点変異である。この点変異によりアラニンがバリンに変換することでMTHFRが熱に対し不安定となり、その作用が減弱する。MTHFRの点変異は心疾患を有する高Hcy血症の28%にみられ、冠動脈血管形成術後再狭窄の発症と関連し²⁾、MTHFRの熱不安定性と頸動脈硬化度が正相関を示すとの報告もある。

2. 生活・環境因子：Hcy代謝には葉酸・ビタミンB群が必須であることから、食事習慣や嗜好品により大きく影響される。

3. 二次性高Hcy血症：最も多いのは慢性腎不全で、そのほかに甲状腺機能低下症、薬剤としてはフェニトインやテオフィリンなどの葉酸-ビタミンB群の代謝に影響するもの、降圧利尿薬や脂質降下薬(フィブラート製剤)などの腎作用のあるもので上昇する。

用語解説——交絡因子

観察された疾患と因子の関連が、ほかの因子の影響であるかもしれない。このようなほかの因子を交絡因子と呼ぶ。

用語解説——古典的な動脈硬化危険因子

高脂血症、高血圧症、糖尿病、喫煙習慣など。

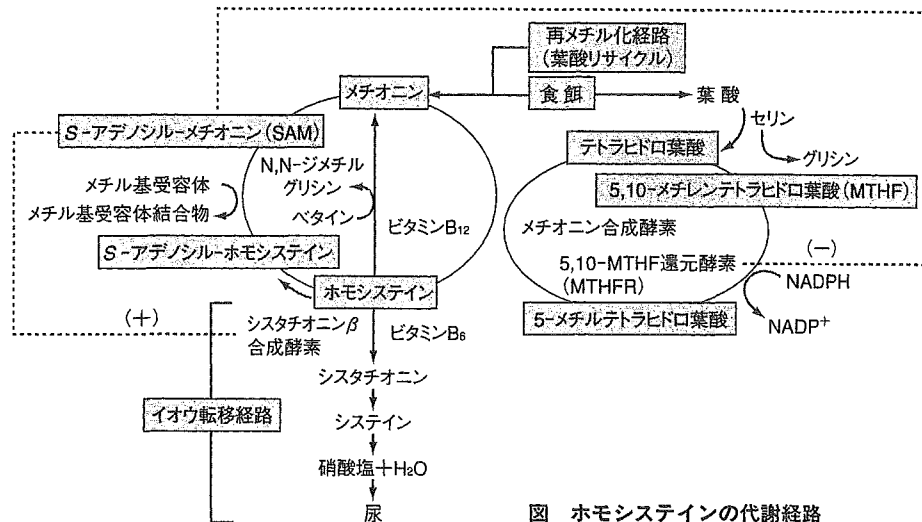


図 ホモシステインの代謝経路

動脈硬化の危険因子としてのホモシステイン

欧米の研究によると、 $5 \mu\text{mol/L}$ の血中濃度の上昇で、冠動脈疾患発症の危険率が男性で 1.6 倍、女性で 1.8 倍増加することが報告されている³⁾。Hcy は虚血性心臓病発症と死亡に強く関係することが認められている。空腹時 Hcy が $12 \mu\text{mol/L}$ 以上の場合、脳卒中や末梢動脈閉塞性疾患の相対危険度は 1.7 で、静脈血栓症では高齢者を除くと 4.4 と高値を示す⁴⁾。しかし、高 Hcy 血症は動脈硬化危険因子としてはいまだ完全には認知されていない。その理由として、血中の Hcy 値はすでに発症した心血管疾患患者では非常に高い傾向を示し、無症候性の頸動脈硬化症患者では正常であることが挙げられる⁵⁾。Hcy は動脈硬化の重症度を示す因子であると同時に、交絡因子として作用する可能性が考えられている。

酸化ストレスとしてのホモシステイン

酸化ストレスは、内皮障害、脂質過酸化、血管平滑筋増殖を通じて動脈硬化の発症と進展をもたらす。Hcy は血中において急速に自己酸化しホモシチン、混合ジスルフィド、Hcy チオラクトンに変化するが、この自己酸化の過程でいくつかの活性酸素種が生成され、そのうち過酸化水素が高 Hcy 血症による血管障害の原因と考えられている。加えて、Hcy チオラクトンは蛋白表面のリジン基に Hcy を供給することにより (Hcy 化)、蛋白の変性、多重合、凝集をもたらし、多くの酵素を不活性化する。

高ホモシステイン血症への対応と治療

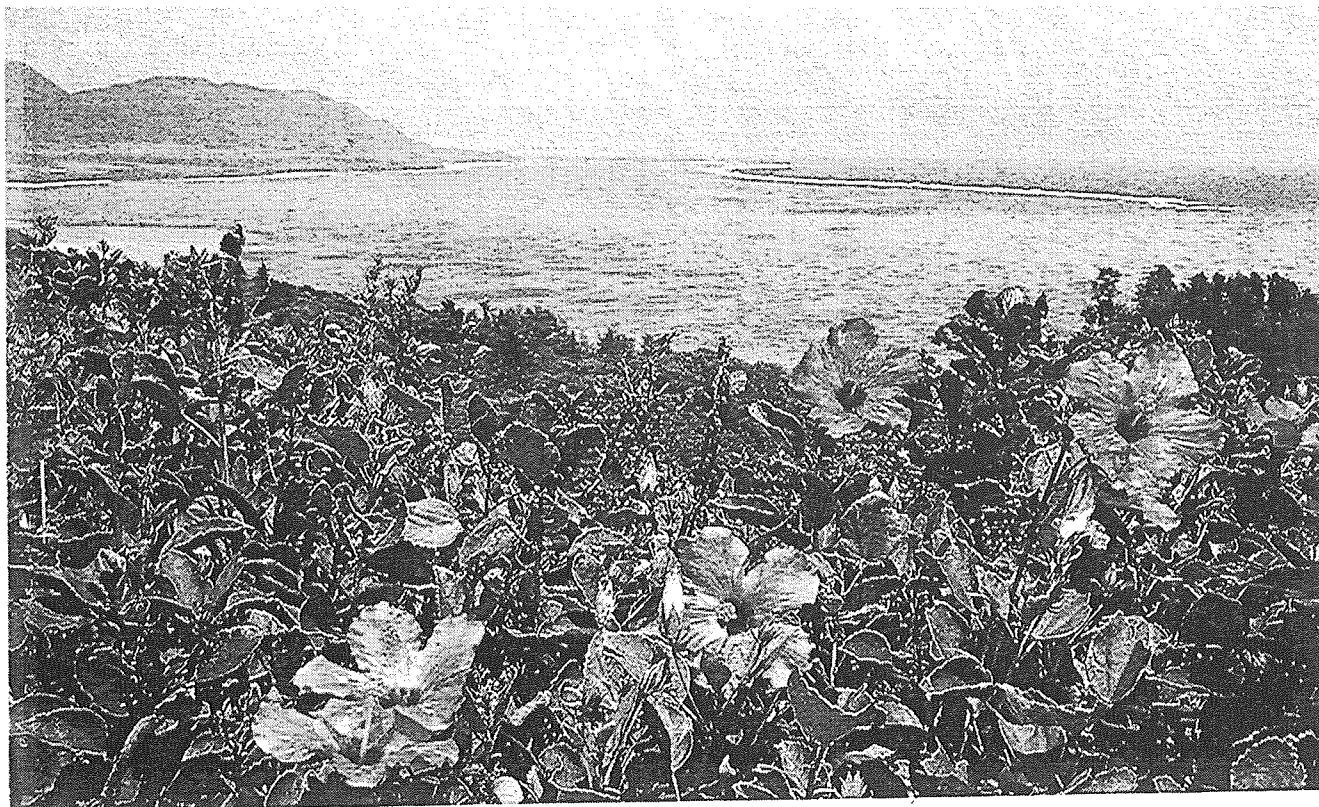
現時点では、①家族歴以外に古典的な動脈硬化危険因子が明らかでない例、②危険因子がコントロールされているが動脈硬化が進行する例、③慢性腎不全で原因不明の血栓症や肺梗塞などの症例に限定して血中の Hcy の測定を行うことが推奨されている。治療としては、シスチン添加低メチオニン食、葉酸やビタミン B 群 (とくに B_6 、 B_{12}) の投与が有用である。欧米では基礎食品に葉酸を添加することが行われつつある。

References

- 1) 松岡秀洋ほか：臨床高血圧 7 : 318-332, 2001
- 2) Kosokabe T et al : *Circulation* 103 : 2048-2054, 2001
- 3) Boushey CJ et al : *JAMA* 274 : 1049-1057, 1995
- 4) Hankey GJ et al : *Curr Opin Neurol* 14 : 95-102, 2001
- 5) 達川政文ほか：動脈硬化 29(suppl) : 293, 2001

関連事項

- 動脈硬化 ▶▶ 212 頁
- 心血管イベント ▶▶ 220 頁
- 脳血管障害 ▶▶ 234 頁



ぜひ知っておきたい
ウイルス肝炎から肝臓まで
viral hepatitis & liver cancer

九州大学大学院医学研究院感染環境医学 教授
九州大学病院総合診療部 部長

林 純

目次

❶	肝炎ウイルス感染から肝臓まで	1
❷	肝炎ウイルス・マーカーおよび 腫瘍マーカーとその意義	2
❸	肝臓患者の動向	3
❹	福岡県某地区におけるHBs抗原 およびHCV抗体陽性率	4
❺	B型肝炎ウイルスの遺伝子型	5
❻	B型慢性肝炎に対する治療	7
❼	C型肝炎ウイルスの遺伝子型	8
❽	HCV RNA陽性306例の10年間の 肝機能の推移パターン	9