

動脈硬化の予防と治療

－凍結ミミズ乾燥粉末の臨床－

大阪大学医学部付属病院 狭間研至

動脈硬化症が循環器疾患の原因

私の父が10年ほど前に糖尿病になり、「誰でもなる病気だから仕方ない」と言っていました。しかし、糖尿病・高血圧、高脂血症といった生活習慣病は、喫煙・加齢・ストレスの多い生活、西洋化した食生活などが重なることで、「メタボリックシンドローム」になるという概念が出てきました。この生活習慣病は、予備群の患者も含めると、糖尿病で2210万人、高血圧で3000万人、高脂血症で2200万人と言われております。

私が大学生の研修のときに、「糖尿病になると何が困るんや？」と聞かれたことがあります。その時、口渴、多飲、多尿というのを思い出し「口が渇くのが困ります」と言って笑われましたが、脳、首、心臓、足の血管に慢性疾患として症状が出る「動脈硬化症」が問題となります。

動脈硬化のメカニズムは、動脈の三層構造の内皮細胞の下にコレステロールが蓄積されてアテロームとなり、内腔が狭くなっていきます。血液の通りが悪化し、その先に終末動脈を持つ臓器はそこに血栓が詰まり、先々の組織が虚血の状態に陥り細胞が壊死する、というのが基本的病理です。そして、動脈硬化の分子生物学的メカニズムは、LDLが酸化LDLになり、マクロファージに取り込まれ泡沫細胞になり、泡沫細胞が蓄積することでアテロームを形成するというもので、この20年来の研究成果です。

日本人の死因第2位、第3位の心疾患、脳血管疾患はこの動脈硬化症を経て生じており、動脈硬化の予防が効果的です。また昨今の知見では、体脂肪が多いと悪性疾患の併発が多くなるというメタボリックカンサーという概念が出てきており、NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)なども課題となってきました。

地龍と凍結ミミズ乾燥末の違い

メタボリックシンドロームに対する治療法は、漢方薬、西洋薬としてガイドラインが確立しています。東洋医学では、「瘀血/おけつ」という概念があります。

東洋医学の世界では、血管内のヘドロのことを瘀血と言い、ヘドロを取り去る働きをもつ生薬を駆瘀血薬と言います。昔からミミズと言えは「地龍」が有名です。地龍は、ミミズの皮の部分を剥いて使っているもので、鎮痛、解熱のために使います。私も数年前に糖尿病内科の先生と共同で、西洋薬が効かない糖尿病性の抹消神経障害の患者さんに地龍を使っていたところ、21例中12例ほどで末梢神経の痺れの状態が改善したという事例があります。

地龍が持つ解熱鎮痛作用の薬理成分は、「ルンブロフェブリン」といい、地龍の皮に存在する蛋白質の一種で、チロシン誘導体として働きます。西洋薬の解熱鎮痛薬で問題になる胃の粘膜の障害作用を持たずに解熱作用を発揮するため、非常によく用いられます。一方でミミズには、解熱作用とは別に、溶血作用と蛋白分解作用があることが知られています。ミミズ体腔に存在する蛋白質の中の「フェチディン」と「ライセニン」という成分が溶血作用を発揮します。そして、蛋白分解作用を持つのが「ルンブロキナーゼ」です。1920年代にミミズの腸管内に蛋白分解作用のある酵素があることがわかっており、30年ほど前に蛋白質の一種でt-PAの誘導体として働くことが確認され、血栓溶解成分が体腔の蛋白質として存在することが着目されました。このように、地龍はミミズの皮の成分なのに対し、蛋白分解作用を持つ「ルンブロキナーゼ」を含む凍結ミミズ乾燥末は体腔内の成分という点で、明確な違いがあります。

↓漢方で使用される地龍



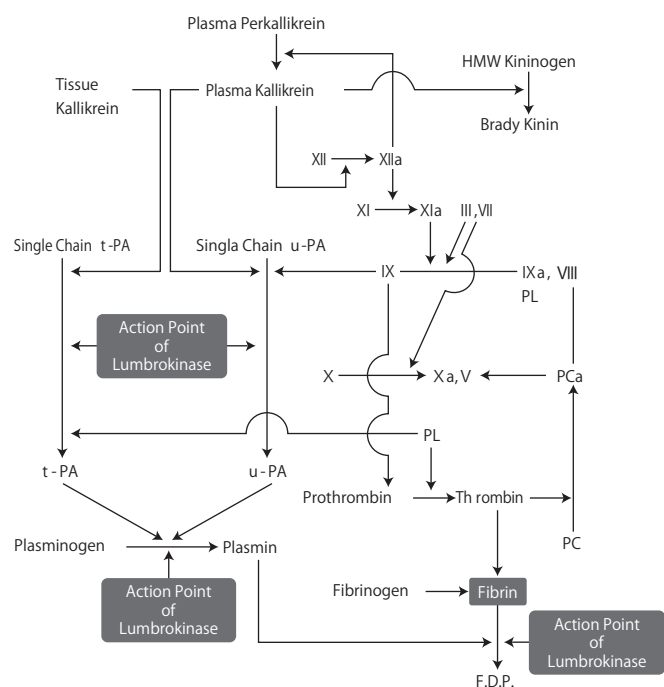
↓サプリメントで使用されるミミズ



凍結ミミズ乾燥末の作用機序と開発

1976年、当時の宮崎医大（現宮崎大学）第二生理学の研究グループと奈良県のワキ製薬の共同研究が端緒とされています。動物性の成分なので、抽出方法など基礎的な研究を随分とされたそうです。蛋白分解作用については、フィブリンプレートの上に、ミミズの体腔の成分を置いたところ、フィブリンが溶ける部分ができることで、フィブリンという蛋白質を溶かす成分が体腔にあることがわかりました。血栓の溶解作用のin-vivoでの検証として、ビーグル犬の下肢伏在静脈にミミズの上清液を投与すると、血流が再開したという結果が出ています。

ルンブロキナーゼの作用機序についてですが、血液凝固系のカスケードの中で、3つのポイントで作用することがわかっています。（下記図参照）



①t-PA及びu-PAの活性により、②プラスミノーゲンをプラスミンにします。それによって、③フィブリンがFDPへと転換されます。このように、作用機序が明確に研究されてきています。

このミミズ体腔に存在する「ルンブロキナーゼ」を純粋に抽出すると、医薬品指定（動植物1A）となっているため健康食品としては使えません。よって、現在臨床の現場で使われている凍結ミミズ乾燥末は酵素を精製抽出せずに、酵素を含んだ内臓の特定部位を乾燥・粉末化し、製造され商品化されています。この、粗酵

素状態で失活しない内臓の特定部位だけを取り出す粉末加工法を用いています。

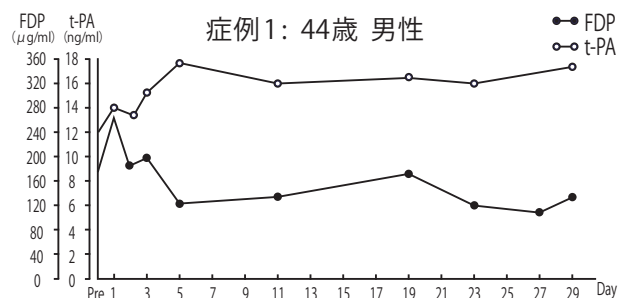
一般的に、ミミズは冬眠をしますが、年間を通して安定供給できなければ、素材としては問題です。そこで、異種交配により「ルンブルクスルベルス」という冬眠をしないオリジナル種が開発されました。安全性についても、重要な技術開発がありました。一般的に、ミミズは生物濃縮により重金属やヒ素を体内に蓄積する問題があります。そこで、これを除去して無害化する技術が開発されています。

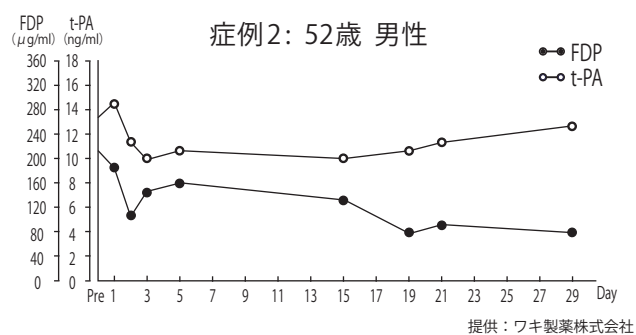
一方で、第三者の評価として、マウス・ラットの14日間実施の安全試験において、LD50の測定値が5000mg/kgという大きな値を記録し、安全性が2008年に評価・報告されています。

この商品を製造しているワキ製薬株式会社は、医薬品発祥の地と言われる奈良県で創業130年を超える会社です。原料は宮崎県で育てられた冬眠しないミミズを使っています。医薬品GMPと同様に、健康食品GMPというのがあるのですが、凍結ミミズ乾燥末は医薬品GMP認定工場で生産されています。実際、患者さんに提供するときに、作用機序などの理論は理解できても、不安があったら使ってもらえないかと思いますが、凍結ミミズ乾燥末は製造面での安全性も基準を超えていると考えられ、重要な点だと思います。

頸動脈エコーに関する臨床実績

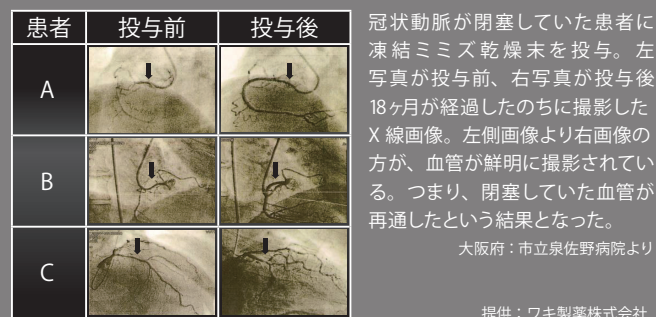
ヒトに対する試験がいくつかありますので、数例をご紹介します。まず蛋白分解作用についてですが、一例目の、44歳男性では、FDPは一旦上昇した後に低下しています。t-PAの活性は高値を推移するという結果です。二例目は52歳男性です。FDPは全体的には下がっています。フィブリン分解産物は減少傾向にあり、t-PAの活性は一度上がってその後横ばいを続けていました。本来であれば、統計処理をするところですが、症例がそこまでないという状況です。





次に、冠動脈造影の結果です。投与後18 ヶ月で経過を観察し、血流の改善が見られています。もちろん、一般的な治療もされており、様々な要素が含まれているのですが、実際に服用された方の経緯としてはお示しできます。（下記図参照）

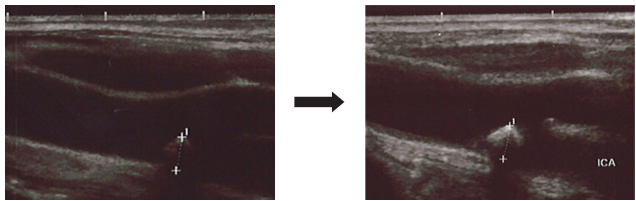
※ 投与前後の冠動脈閉塞患者の X 線画像解析



最後に、愛知県にある広瀬クリニックの広瀬医師による臨床データを紹介致します。広瀬医師は、動脈硬化がある患者さんの頸動脈を頸動脈エコーで検査して、凍結ミミズ乾燥末の評価をしています。一例目は68歳女性で、投与前後6 ヶ月で見えています。プラークスコアが3.7mmから3.2mmに、中等度から軽等度動脈硬化に改善しています。（下記図参照）

● 頸動脈エコーによる診断例（68歳 女性）

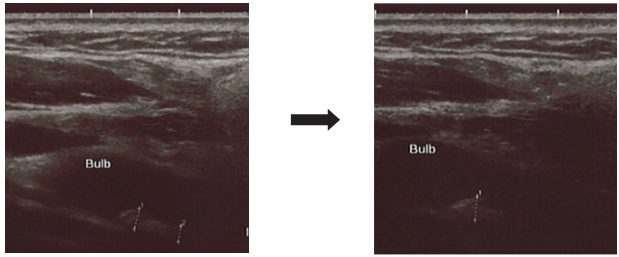
撮影日	
2008. 4. 25	2008. 10. 11
プラークスコア	
1.1+3.7+1.7 = 6.5 中等度動脈硬化	3.2+1.3 = 4.5 軽等度動脈硬化
総頸動脈最高流速	
右：61.88 cm/ 秒 左：63.11 cm/ 秒	右：71.78 cm/ 秒 左：80.44 cm/ 秒
R-S ₂	R-S ₂
3.7 mm	3.2 mm



二例目の71歳男性も、プラークスコアが2.6mmから2.4mmに、中等度から軽等度動脈硬化に改善しているのがわかります。（下記図参照）

● 頸動脈エコーによる診断例（71歳 男性）

撮影日	
2008. 5. 9	2008. 10. 11
プラークスコア	
1.1+1.6+2.6 = 5.3 中等度動脈硬化	1.1+2.4 = 3.5 軽等度動脈硬化
総頸動脈最高流速	
右：68.07 cm/ 秒 左：59.45 cm/ 秒	右：72.29 cm/ 秒 左：67.94 cm/ 秒
L-S ₂	L-S ₁
2.6 mm	2.4 mm



直接的に「血栓の溶解」＝「プラークの溶解」ではないのですが、私見として、ルンプロキナーゼという単一の素材ではなくて、粗抽出のためにプラークの減少につながっているのではないかと考えています。

医療現場での凍結ミミズ乾燥粉末の使用法

私は広瀬医師に、どんな患者さんに凍結ミミズ乾燥末を使っているか訊ねました。広瀬医師のクリニックでは患者さんの初診時に保険診療以外の治療も受けたいかを聞き、保険診療以外も試してみたいという患者さんに対して凍結ミミズ乾燥末などの情報提供しているそうです。例えば、抗凝固療法を行っている方も血栓溶解はできていないので併用したほうがよいということを説明しているそうです。40～50代のプラークは非常によく取れる印象ですが70～80代の患者さんのプラークは、器質化して取れにくいのですが、患者さんは継続したいと言う方が多く理由を聞くと、頑固な頭痛がとれたり高血圧が改善しているそうです。

以上より、広瀬医師をはじめ、多くの先生が実際の治療現場で、補完医療としてQOL向上目的で凍結ミミズ乾燥末を使っています。凍結ミミズ乾燥末は、安全性、有効性エビデンス、臨床実績、そして価格としても日々利用できる費用対効果が見込めることから、無限の可能性を持つ魅力的な商品だと考えます。