

血液透析患者の不定愁訴に対する万田酵素の 基礎的ならびに臨床的研究

松山西病院

多嘉良 稔*

山口労災病院 泌尿器科

越戸 克和**

愛媛大学医学部 生化学第二教室

(主任：奥田拓道教授)

荻野 浩伸 関谷 敬三 片山 容子

村上 恵子 松浦 幸永 奥田 拓道

はじめに

近年、透析療法のめざましい技術的進歩と透析適応の拡大によりわが国の透析患者は著しく増加し、1987年12月末日で8万人を突破した¹⁾。その中には社会復帰例や長期生存例も多数あり、慢性腎不全患者にとって透析療法が福音となっていることは論を俟たない。

一方、単に延命を計るよりむしろ quality of life (QOL) が問われる段階にきているとの指摘がある²⁾。血液透析により腎不全症状は改善されるが、血液透析を受けた翌日も不定愁訴が残り³⁾、日常の活動にも制約を余儀なくされる症例を日常よく経験し、その治療に難渋している。

われわれは、この不定愁訴の治療を種々試みて来たが、今回、健康補助食品である万田酵素

*院長, **部長

に注目し、その基礎的ならびに臨床的研究を行ったので報告する。

実験材料

万田酵素は万田株式会社より提供を受けた。万田酵素は広島県因島市にある万田発酵株式会社が独自の醸造技術を駆使して、20数年にわたり研究開発した健康補助食品である。

その原材料は野生果実(アケビ、山ブドウ等12種以上)、果物(パイン、リンゴなど11種以上)、海藻や穀類(玄米や麦等13種以上)等50数種類を低温(-2℃)と常温による培養と発酵を繰り返し、3年3カ月間にわたり熟成させてできた野生果実熟成食品であり、防腐剤は使用してない。なお、甘味料としては白砂糖が一般的であるが、万田酵素は黒砂糖を使用している。

万田酵素の特色はその内容成分にある。ほとんどの必須アミノ酸、電解質や微量元素が豊富

表1 万田酵素の内容分析

1) ミネラル群

ガリウム	4,370
カルシウム	1,190
リン	655
ナトリウム	612
マグネシウム	16
鉄	49.5
アルミニウム	16
マンガン	5.27
亜鉛	5
銅	2.77
クロム	2.15
リチウム	0.82
ニッケル	0.8
バナジウム	0.47
コバルト	0.15
ヒ素	} 検出限界以下
鉛	
水銀	

単位: $\mu\text{g/g}$
(日本予防医学システム分析)

2) アミノ酸組成

アスパラギン酸	410 (193)
グルタミン酸	300 (88)
ロイシン	120 (83)
アラニン	100 (35)
バリン	100 (65)
プロリン	95 (47)
セリン	72 (66)
リジン	71 (73)
イソロイシン	70 (54)
アルギニン	64 (56)
グリシン	64 (36)
チロシン	63 (48)
スレオニン	60 (48)
ヒスチジン	58 (28)
フェニールアラニン	58 (28)
メチオニン	31 (24)

単位: mg (100g中の値)
(): 生ローヤルゼリーの数値
((財)日本食品分析センター分析)

に含まれている (表1)。

実験方法

1. 基礎的研究

1) 急性毒性に関する研究

Wistar系雄性ラット(5.5週齢, 実験開始時の体重: 119~132g)を1群7匹使用した。このラットを室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ でプラスチックゲージに3~4匹ずつ同居させて飼育し, 固型飼料(オリエンタル酵母社)と水道水を自由摂取させた。万田酵素の蒸留水懸濁液(1g/ml)を投与前14時間絶食させた後, 0, 10, 20g/kg B.W.の3群に分けて投与した。投与後7日間にわたって動物の生死, 体重測定および一般症状の観察をした。一般症状の観察項目は中枢神経, 自律神経, 消化器系, 意識, 気分, 運動性, 運動障害性であり, 投与後2, 4, 6, 8, 12, 24時間目および2, 3, 4, 5, 6, 7日目に観察した。生存例については投与7日目に血液を採取し, 血漿中のGOT, GPT活性をTransaminase C (3806)

II-Test (和光純薬工業社)で測定するとともに, 剖検し, それぞれの胸腹部主要臓器の異常の有無を肉眼的に観察した。

2) 脂肪細胞の調整

Wistar系雄性ラット(150~180g)を使用し, このラットから副睪丸脂肪組織を取り出し, Rodbellの方法⁴⁾に準じて脂肪細胞を得た。すなわち, 脂肪組織4gを小切片にし, Hanks' buffer 10ml (アルブミン0.4g, コラゲナーゼ10mg, グルコース5mgを含む/pH7.4)に入れ, 37°C , 50分間 incubationし, 300回転で30秒間遠心した。この脂肪細胞層を取り, Hanks' buffer (pH7.4) 10mlに入れ, 300回転で30秒間遠心した。この操作を2回繰り返して脂肪細胞を洗った。

3) 脂肪細胞におけるadrenalineによる脂肪分解の測定

コラゲナーゼ処理して得た脂肪細胞をHanks' buffer (pH7.4)に懸濁し, その懸濁液0.25ml (脂肪細胞100mg相当), adrenaline溶液0.1ml (0.5 μg もしくは0.4 μg のadrenalineを含む),

表2 患者一覧表

症例No.	氏名	年齢(歳)	性別	原疾患	透析歴(カ月)	万田酵素の臨床効果
1	T. K.	34	男	慢性腎炎	9	有効例
2	Y. K.	38	男	慢性腎炎	1	
3	S. M.	38	女	慢性腎炎	36	
4	S. K.	49	女	慢性腎炎	13	
5	K. M.	64	男	慢性腎炎	30	
6	K. H.	56	男	糖尿病性腎症	13	
7	T. T.	59	男	糖尿病性腎症	8	
8	I. S.	75	男	慢性腎炎	19	
9	O. S.	57	男	慢性腎炎	24	
10	U. H.	33	男	慢性腎炎	55	
11	I. M.	61	男	慢性腎炎	18	
12	M. K.	39	女	慢性腎炎	37	
13	O. S.	30	女	慢性腎炎	25	変化なく中止した例
14	T. H.	38	女	慢性腎炎	61	
15	I. K.	47	女	慢性腎炎	46	
16	O. H.	30	男	慢性腎炎	48	
17	O. M.	58	男	慢性腎炎	49	
18	T. H.	63	男	慢性腎炎	46	
19	M. H.	70	男	慢性腎炎	14	
20	I. N.	53	女	S L E	44	
21	T. H.	54	男	嚢胞腎	40	臭いのため中止
22	W. A.	35	女	慢性腎炎	16	
23	S. K.	38	女	慢性腎炎	128	
24	T. K.	54	女	慢性腎炎	44	
25	F. K.	80	男	慢性腎炎	7	嘔気, 胃が悪い 中止
26	H. M.	63	女	慢性腎炎	103	下痢著明 中止
27	F. K.	49	女	慢性腎炎	12	便秘著明 中止
28	S. I.	61	男	慢性腎炎	22	下痢著明 中止
29	K. Y.	54	男	慢性腎炎	19	便秘著明 中止

試験液 0.1ml および 5% アルブミン溶液 0.5ml (Hanks' buffer に溶解し, pH 7.4 に調整) を共栓試験管に入れ, 最終容量 1.0ml とし, 37°C, 2時間 incubation し, Dole の方法⁵⁾ に従って遊離する脂肪酸量を測定した。

4) 脂肪細胞におけるグルコースからの脂肪合成作用

コラゲナーゼ処理して得た脂肪細胞を Hanks' buffer (pH 7.4) に懸濁し, その懸濁液 0.25ml (脂肪細胞 100mg 相当) を, 5% アルブミン溶液 0.5ml (Hanks' buffer に溶解し, pH 7.4 に調整, 2mM グルコース含有) に加え, 37°C, 30

分間 pre-incubation し, [U-¹⁴C]-グルコース溶液 0.05ml (0.5 μCi), および試験液 0.1ml を共栓試験管に入れ, 最終容量 1.0ml とし, 37°C, 30分間 incubation し, Dole の抽出液 5ml, ヘプタン 3ml および水 2ml を加え, 10分間強く振とうした。そのヘプタン層 3ml を分取し, アルカリ性エタノール溶液 3ml を加え, 5分間振とうした。さらにヘプタン層 1ml を分取し, ACS-II 10ml を加え, 放射活性を測定した。

5) モルモット血管の noradrenatine による収縮作用の測定

モルモットの下行大動脈を摘出し, Tyrode 液

表3 臨床症状観察項目および評価方法

A 全般症状	4：非常に具合が悪い 3：かなり悪い状態 2：少し具合が悪い 1：かなり具合がよい 0：全く具合がよく健康である	H 肩こり	4：肩、首筋がひどくこり、嘔気目眩がし体を動かせない 3：肩、首筋のこりはマッサージでよくなる 2：こりが気になるが物事に熱中すると忘れる 1：こりがあるがさほどでもない 0：こりが全くない
B 疲労感	4：強く寝たっきりで何もできない 3：強く身のまわりしかできない 2：透折のある日は翌朝まできつい 1：透折日だけきつい 0：きついことはない	I 筋肉関節のこり	4：筋肉や関節がこわばり体を動かせない 3：こわばりはあるが無理すれば仕事は可能 2：こわばりはあるが物事に熱中すると忘れる 1：軽いこわばりがあるが、ほっておくと自然になる 0：こわばりはない
C 食欲	4：何も食べたくない 3：食べたいがいざとなると食べられない 2：好きなものを少量食べている 1：与えられたものを1/2食べている 0：おいしく皆食べている	J 頭痛頭重	4：頭が割れるように痛く鎮痛剤を服用している 3：1日中頭痛がし、身のまわりしかできない 2：1日中軽い頭痛頭重があり仕事の能率があがらない 1：1日中軽いのがあがるが仕事は普通にやれる 0：全くない
D 不眠	4：眠れないので睡眠薬をのんでいる 3：ねつきが悪く寝ても浅く目がさめやすい 2：昼はウトウト居眠りするが夜は十分眠れない 1：ねつきはよいが小さな物音でさめる 0：快くねている	K 胃痛	4：いつも胃が重苦しく痛みがあり胃薬をのんでいる 3：胃が重く痛みを感じるが静かにがまんしている 2：時に痛むが仕事に熱中すると忘れる 1：時に痛むがほっておいて自然によくなる 0：全くない
E 便秘	4：便秘がちで下剤や洗腸の助けをかりている 3：下剤や洗腸を用いてないが便秘がち 2：排便時間が長い 1：排便は1回/日規則正しくある 0：時に軽便で2回/日以上排便のときがある	L 腹部膨満感	4：腹がはって息ができないほど 3：腹がはってゲップが出る 2：ガスが腹に充満しグルグル音がして重苦しい 1：腹ははっていないがガスがよく出る 0：全くない
F 心性亢進	4：体をちょっと動かしても心臓がドキドキしてねたきり 3：眠っている時にドキドキして目がさめる 2：軽い仕事でドキドキする 1：散歩や仕事中にドキドキする 0：激しい運動後にドキドキするが止めると自然によくなる	M 性生活	4：不良 3：やや不良 2：普通 1：やや良好 0：良好
G 息ぎれ	4：体をちょっと動かしてもいきぎれする 3：眠っている時息がつまって目覚めることがある 2：軽い仕事で息切れする 1：散歩や普段の仕事で息切れする 0：激しい運動で起こるがやめると自然によくなる	N 発汗	4：暑い時でも出ない（運動しても） 3：暑い時運動すると体の一部に出る 2：暑い時体を動かすと少し出る 1：暑い時体を動かすと出る 0：普通
O かゆみ	4：高度のかゆみ（いてもたってもおられない痒み、搔いてもおさまらず、ますます痒くなり、仕事も手につかない） 3：中等度のかゆみ（かなり痒く人前でも搔く、痒みのためイライラし、たえず搔いている） 2：軽度のかゆみ（時に手がゆき、軽く搔く程度で一応おさまり、あまり気にならない） 1：軽微のかゆみ（時にムズムズするが特に搔かなくても我慢ができる） 0：なし（ほとんどあるいは全く痒みを感じない）		

中で結合組織などをできるだけ取り除き、その血管をらせん状に切り開き、適当な長さにし、血管標本とした。その血管の両端をセルフインではさみ、一方は空気導入管と兼用して作られている固定棒に結び付け、もう一方はヘーベルに付けて Magnus 装置に固定した。血管の自動運動が安定したのち測定を行った。

2. 臨床的研究

1) 対象および投与方法

1989年1月から1989年2月末日にかけて、松山西病院において血液透析療法を施行した慢性腎不全患者を対象とした。その内訳は男17例、女12例、年齢は30から80歳 (51±13.7歳)、透析歴は1から128カ月 (34±28カ月)であった。慢性腎不全の原疾患は、慢性腎炎25例、糖尿病性腎症2例、嚢胞腎1例、およびSLE1例であった(表2)。これらの患者に1日3回、食後1回につき2.5~3g (1日量8g)内服させた。

2) 臨床症状観察項目および評価方法

臨床症状観察項目およびその評価は表3に示すごとくに行った。評価は自己申告を原則としたが、正確さをきするためとプラセボ効果を極力避ける目的で看護婦に協力を仰いだ。

臨床検査は、一般血液検査と血液生化学検査を行った。

3) 投与中止例とその判定

いったん内服してから、患者の申し出で中止したものを中止例とし、除外することなく無効例と判定した。

4) 効果判定

効果は、臨床観察項目の5段階評価から、次のごとく判定した。

- 著効: 4→0, 4→1, 3→0
- 有効: 4→2, 3→1, 2→0, 1→0
- やや有効: 4→3, 3→2, 2→1
- 無効: 4→4, 3→3, 2→2, 1→1
- 悪化: 3→4, 2→3, 4, 1→2, 3, 4

実験結果

1. 基礎的研究

万田酵素を臨床応用する前提として、まず、

表4 雄ラットの急性毒性

投与量 (g/kg B. W.)	使用数 (匹)	死亡数 (匹)
20	7	0
10	7	0
0	7	0

表5 雄ラットの体重測定結果

投与量	0日(g)	3日(g)	7日(g)
20 g/kg B.W.	131	155	187
	125	152	185
	125	151	200
	125	162	186
	120	152	184
	122	151	185
	122	152	182
M±S. E.	124 ± 1.3	154 ± 1.5	187 ± 2.3
10 g/kg B.W.	126	151	190
	123	145	197
	128	161	183
	119	154	181
	124	161	177
	127	155	190
	122	148	188
M±S. E.	124 ± 1.2	153 ± 2.3	187 ± 2.5
0 g/kg B.W.	132	164	185
	126	154	185
	123	154	196
	120	154	189
	122	154	196
	125	156	190
	123	158	187
M±S. E.	124 ± 1.5	156 ± 1.4	190 ± 1.8

毒性について実験を行った。表4に示すように万田酵素を20g/kg B. W. 投与しても死亡例は認められず全例生存した。雄ラットの経口投与量としては本容量以上の投与は物理的に不可能であり、LD₅₀値は20g/kg B. W. 以上と考えられる。表5に示すように、10および20g/kg B. W. 投与群のいずれも対照群(0g/kg B. W. 投与群)に比較して同様な発育を示し、投与による体重への影響は認められなかった。また、

表 6 - 1 一般症状観察結果——雄ラット, 20g/kg B. W. 投与群——

観 察 項 目		時 間						日					
		2	4	6	8	12	24	2	3	4	5	6	7
中枢神経系	驚き反応	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	挙尾反応	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	ふるえ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	瘻れん	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
自律神経系	瞳孔径 (縮小, 散大)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	流涙	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	立毛	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	皮膚色	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
消化器系	下痢	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	便の色 (出血)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	硬さ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
意 識	鎮静	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	睡眠	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	群居行動欠如	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
気 分	身づくろい	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	攻撃性 (いらだち)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
運 動 性	自発運動	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	触反応	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
運動障害性	よろめき歩行	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	運動失調	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

表 6 - 2 一般症状観察結果——雄ラット, 10g/kg B. W. 投与群——

観 察 項 目		時 間						日					
		2	4	6	8	12	24	2	3	4	5	6	7
中枢神経系	驚き反応	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	挙尾反応	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	ふるえ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	瘻れん	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
自律神経系	瞳孔径 (縮小, 散大)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	流涙	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	立毛	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	皮膚色	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
消化器系	下痢	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	便の色 (出血)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	硬さ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
意 識	鎮静	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	睡眠	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	群居行動欠如	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
気 分	身づくろい	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	攻撃性 (いらだち)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
運 動 性	自発運動	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	触反応	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
運動障害性	よろめき歩行	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	運動失調	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

表 6-3 一般症状観察結果—雄ラット, 0g/kg B.W. 投与群—

観 察 項 目		時 間						日						
		2	4	6	8	12	24	2	3	4	5	6	7	
中枢神経系	驚き反応	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	挙尾反応	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	ふるえ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	痺れん	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
自律神経系	瞳孔径 (縮小, 散大)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	流涙	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	立毛	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	皮膚色	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
消化器系	下痢	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	便の色 (出血)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	硬さ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
意 識	鎮静	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	睡眠	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	群居行動欠如	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
気 分	身づくろい	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	攻撃性 (いらだち)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
運 動 性	自発運動	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	触反応	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
運動障害性	よるめき歩行	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	運動失調	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

表 6-1~6-3に示すように一般症状の観察項目に異常は認められず、表 7 に示すように GOT 活性, GPT 活性ともに肝機能障害を示す成績も認められなかった。さらに、剖検所見においても肉眼的な異常は認められなかった。

図 1 に示すように、万田酵素は 2 mg/ml, 1 mg/ml, 0.5 mg/ml の濃度で共に adrenaline による脂肪分解促進作用を阻害している。

一方、図 2 に示すように [U-¹⁴C]-グルコースからの脂肪合成については、万田酵素の影響は認められない。Adrenaline による脂肪分解作用は阻害し、脂肪合成作用に対してはほとんど影響を及ぼさないという点で、万田酵素の中には選択的調整剤が含まれていると考えられる。

また、図 3 に示すように血管収縮作用も万田酵素で抑制することが明らかにされた。これは、血管収縮に伴う偏頭痛、肩こり、冷え症、心不全等に万田酵素が有効であることをより直接的に証明したのと考えられる。

2. 臨床的研究

1) 2 か月間万田酵素を服用したのは 12 例で、内服中止が 17 例であった。12 例は内服により調子がよいということであった。内服中止の内訳は、服用しても変化がないため 8 例、臭いのため 4 例、副作用のため 5 例であった。

2) 12 例について、臨床症状の項目別に検討すると全身症状、疲労感、肩こり、筋肉や関節のこわばり、頭重感および腹部膨満感等が有意に改善された (図 4)。

3) 総点数で改善度を算出すると、著効 6.8%, 有効 15.0%, やや有効 31.0%, 計 52.8% に有効であった (図 5)。

4) 服用前後を総点数で評価すると 17.2 から 8.2 へと有意に改善された (図 6)。

5) 一般血液検査および血液生化学検査
服用前後での検査値には有意差は認められなかった (表 8)。

6) 副作用

すべて消化器症状であった。すなわち、胃痛 1 例、激しい下痢 2 例、便秘 2 例であったが、

表7 雄ラットの血中トランスアミナーゼ活性

投与量	GOT活性 (Karmen 単位)	GPT活性 (Karmen 単位)
20 g/kg B.W.	44.6	15.0
	41.3	13.4
	42.8	12.9
	36.1	12.8
	50.9	17.4
	46.4	18.5
	39.2	16.8
M±S.E.	43.0 ± 1.84	15.3 ± 0.88
10 g/kg B.W.	47.0	15.1
	37.0	15.0
	39.2	14.5
	50.9	15.8
	42.8	15.7
	47.0	14.6
	49.7	15.1
M±S.E.	44.8 ± 1.99	15.1 ± 0.19
0 g/kg B.W.	44.9	16.2
	45.2	17.4
	48.5	14.7
	40.7	11.8
	38.3	13.2
	45.2	16.1
	44.3	13.0
M±S.E.	43.9 ± 1.27	14.6 ± 0.77

これらは服用中止で軽快した。

考 察

まず、万田酵素を20g/kg B.W. 経口投与しても何ら毒性は認められないことが明らかとなった。これは体重50kgの人に万田酵素1kgを1度に投与しても何ら毒性がないことを意味している。

次に万田酵素の中に adrenalineによる脂肪分解作用を阻害し、noradrenaline による血管収縮を抑制すると共に、脂肪合成作用は阻害しないという選択的調整剤が存在することが明らかとなった。それでは、万田酵素に含まれる選択的調整剤がどのような仕組みで不定愁訴を改善するのか考えてみよう。

頭痛を引き起こさせる頭皮、肩こりがみられる肩、冷え症が起こる臀部はいずれも血液が通にくい場所である。ストレスがかかり図7に

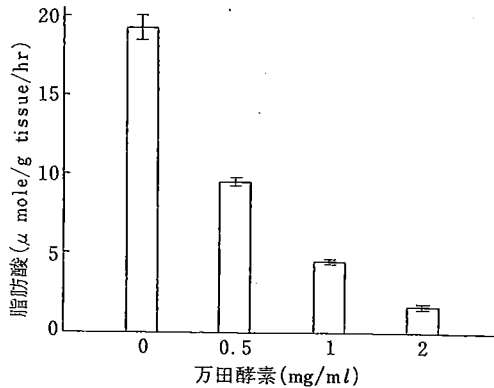


図1 ラット脂肪細胞における adrenalineの脂肪分解促進作用に対する万田酵素の作用

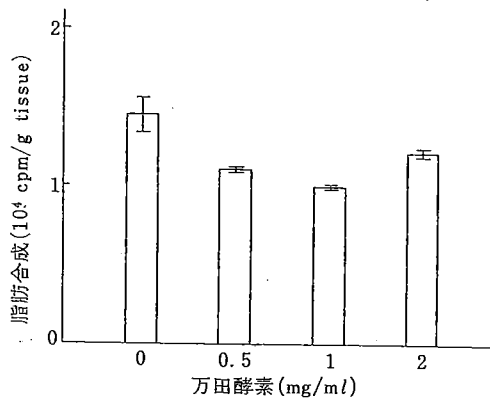


図2 ラット脂肪細胞における放射性グルコースからの脂肪合成に対する万田酵素の作用

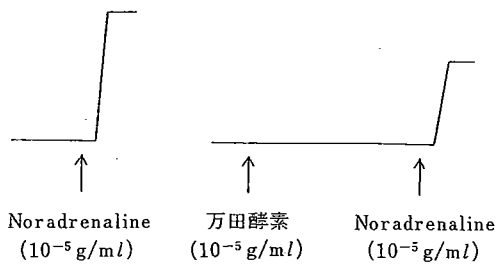


図3 Noradrenalineの血管収縮作用に対する万田酵素の影響

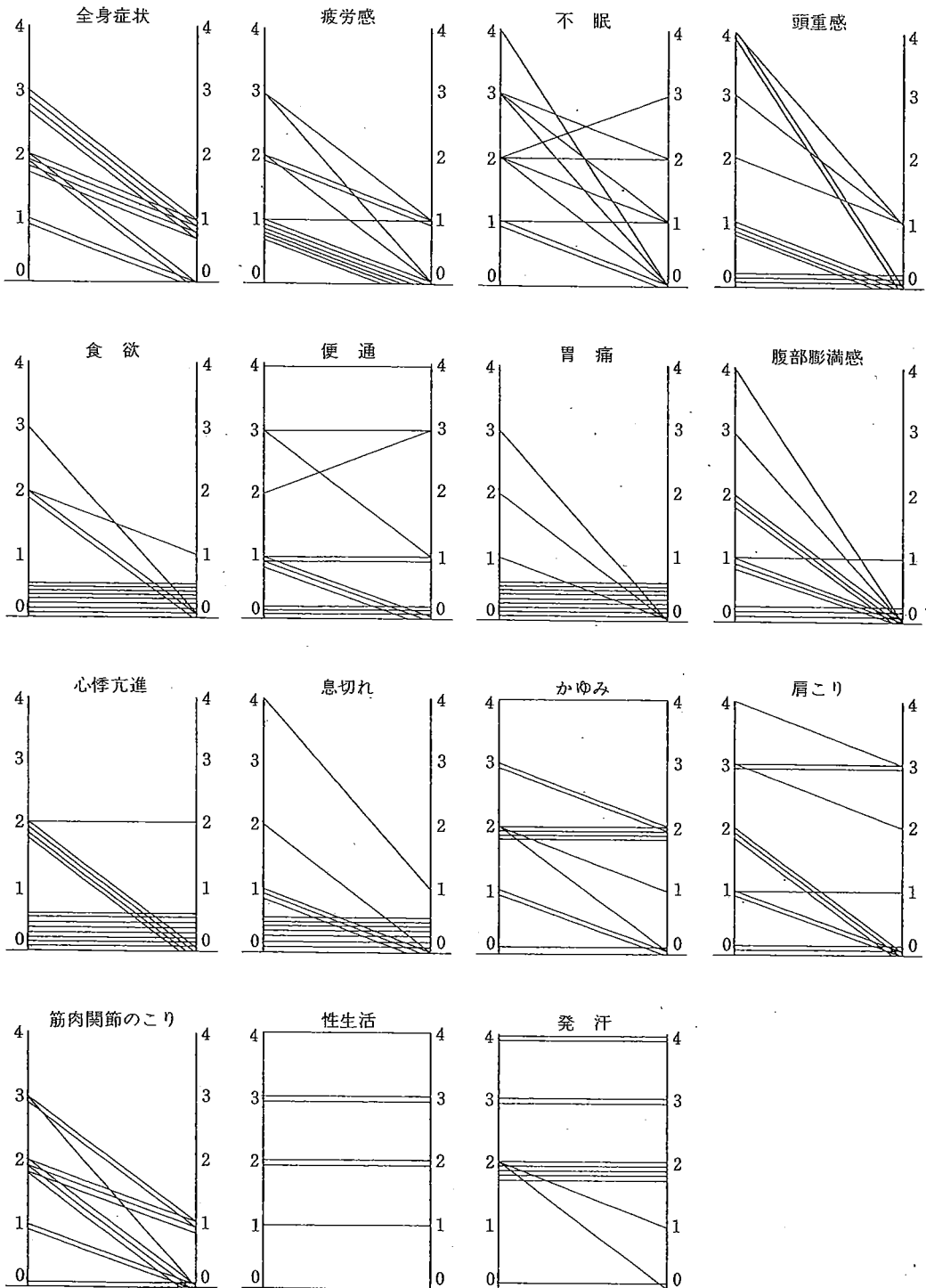


図4 臨床症状に対する効果

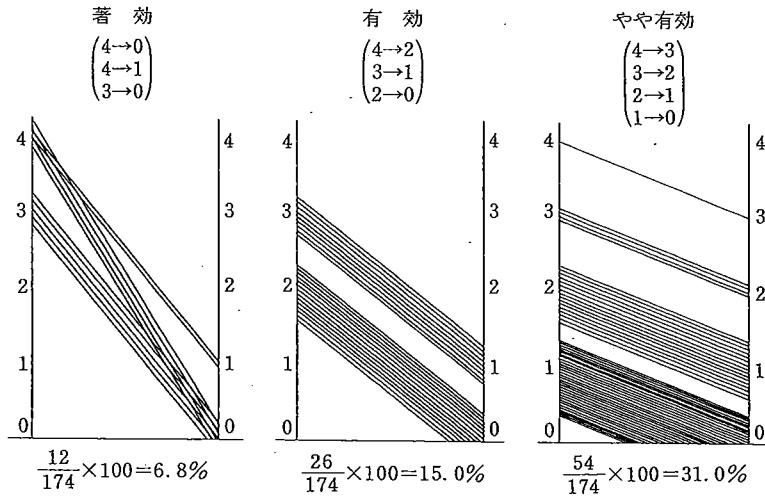


図5 総点数よりみた改善度

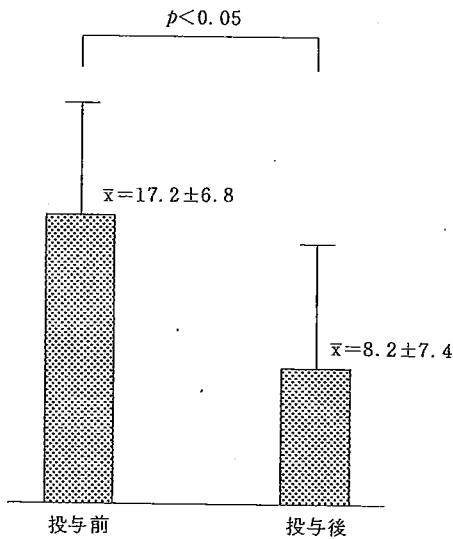


図6 総点数よりみた評価

表8 万田酵素投与後の検査値

	投与前 (M ± S. D.)		投与後 (M ± S. D.)	
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	251.8 ± 55.9		249.6 ± 53.9	
WBC (/mm ³)	6,525.0 ± 1,572.0		6,442.0 ± 1,442.0	
Hb (g/dl)	7.9 ± 1.3		8.0 ± 1.2	
Ht (%)	26.0 ± 4.3		25.8 ± 4.3	
BUN (mg/dl)	79.5 ± 20.8		73.6 ± 14.3	
Cr (mg/dl)	11.0 ± 2.5		10.8 ± 1.9	
GOT (K)	15.8 ± 8.3		15.8 ± 9.3	
GPT (K)	14.4 ± 11.9		15.2 ± 9.5	
LDH (IU)	110.4 ± 24.2		106.3 ± 20.5	
TP (g/dl)	7.0 ± 0.4		7.0 ± 0.5	
Alb (g/dl)	4.2 ± 0.4		4.1 ± 0.4	
TC (mg/dl)	174.7 ± 39.1		171.3 ± 32.0	
TG (mg/dl)	211.5 ± 152.5		228.4 ± 138.0	
HDL (mg/dl)	38.2 ± 12.2		33.3 ± 12.2	
Na (mEq/l)	137.8 ± 4.7		136.9 ± 4.5	
K (mEq/l)	5.0 ± 0.5		5.2 ± 1.0	
Cl (mEq/l)	105.0 ± 11.8		101.5 ± 5.8	
Ca (mEq/l)	4.1 ± 0.9		4.0 ± 0.8	
P (mg/dl)	5.3 ± 1.7		5.4 ± 1.0	

見られるように交感神経の末端から noradrenaline の分泌が高まって来ると、このホルモンによって細動脈は収縮し、血液が通いにくくなる。このような血液が通いにくい状態が頭皮、肩、臀部で起こると、もともと血液が通いにくい場所がさらに血液が通いにくい状態になり、頭痛、肩こり、冷え症が引き起こされることになる。万田酵素に含まれる選択的調整剤は、こ

の noradrenaline の作用を抑制し、細動脈が収縮するのを防ぐのであろう。したがって、ストレスがかかっても血管の異常な収縮は起こらないことになり、不定愁訴が改善されるというわけである。ところで、血管の流域にある細胞は、血液から血糖を取り入れて、それをエネルギー源としている。せっきく血管が拡張し、血糖の供給が高まっても血糖が細胞の中に取り込まれ代謝される過程が万田酵素によって抑制されたのでは、細胞の代謝活性は促進されない。幸いなことに、万田酵素に含まれる選択的調整剤は noradrenaline のみを抑制し血糖の代謝を阻害しない。したがって、血管拡張によって供給の高まった血糖はスムーズに細胞の中に取り込まれ、細胞が生き生きしてくることになる。Noradrenaline を抑制し、血糖の代謝を阻害しないという選択性が不定愁訴改善のポイントになるのであろう。

一方、このような基礎的研究を踏まえて臨床的研究を行ったところ、血液透析患者29例中12例、41.3%に有効であった。このうち17例は途中で服用を中止したことを考慮に入れると高い数値といえよう。以下、2カ月間服用した12例について検討を加える。

不定愁訴の項目のうち、特に全身症状や疲労感の有効率が100%、約92%と高率であった。これは、万田酵素により、新陳代謝の促進、細胞の活性化が行われた結果であろうと考えられる。

運動器官障害症状である肩こり、筋肉・関節のこり、精神神経症状である不眠、頭重感に対する有効率も高い。これは、万田酵素に含まれる選択的調整剤が noradrenaline の作用を抑制し、細動脈の収縮を抑制するため、血液がスムーズに流れ、ストレスによって収縮した結果起こる不定愁訴が改善されたと解釈できる。

循環器系の症状である心悸亢進の5例中4例、息切れの5例中4例にやや有効であった。これも noradrenaline の血管収縮作用が万田酵素により抑制されたものと考えられる。

消化器系では、食欲低下の4例、胃痛の3例

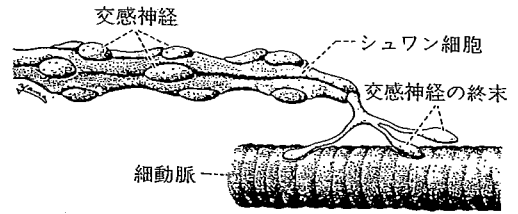


図7 交感神経と細動脈

とも全例軽快したが、便秘に対しては、軽快したり、悪化したりで一定ではなかった。

また、腹部膨満感に対しては、約67%とよく効いた。これは、腸内細菌への万田酵素の作用により食物の腐敗、異常発酵等を抑制した結果腸内ガスの発生がなくなり腹部膨満感も軽快したものと推察される。

われわれは、万田酵素をインポテンツ患者に投与し、20例中11例55%に性交可能や勃起状態の改善をみた⁶⁾。血液透析患者も混合型インポテンツを呈するといわれ⁷⁾、今回も投与したが少数例のため検討ができなかった。また、透析患者の約70%に併発するかゆみ、発汗異常に関しても同様であった。

さて、副作用が5例にみられたが、すべて消化器症状であった。生きた酵素なので、患者により腸内細菌叢への作用の程度に差が出るのかもしれないが、万田酵素の投与量を検討する必要がある。中止例のうち、8例が変化がないためとしているが、8例とも元気で社会復帰しているので特に症状もないというのが理由のようである。臭いのため、内服中止したのが4例あった。個人の嗜好にもよるが、病的状態なので特に異常に感じている可能性も否定できない。

万田酵素投与後の検査データには異常がみられなかった。

以上のことから、種々の不定愁訴のある症例には万田酵素は有効であり、QOLの向上に大いに期待がもたれる。

ま と め

1) 万田酵素を雄ラットに20g/kg B. W. 経

口投与しても何ら毒性は認められなかった。

2) 万田酵素はラット脂肪細胞の adrenaline による脂肪分解促進を抑制し、かつそれは濃度依存性を示した。脂肪細胞のグルコース合成に対しては抑制作用はみられなかった。

3) 万田酵素は、モルモット血管の noradrenaline による収縮を抑制した。

4) 万田酵素は血液透析患者の不定愁訴に対し有意に有効であった。

5) 副作用としては下痢、便秘等の消化器症状がみられたが服用中止で軽快した。

6) 血液生化学検査では異常値は認められなかった。

摺込に当り万田酵素を提供して下さった万田株式会社に深謝致します。また、松山西病院看護部小椋弘子主任の御協力に対し謝意を表します。

文 献

- 1) 小高通夫：透析会誌, 22, 221 ~ 304, 1988
- 2) 飯田宣志ほか：臨床透析, 4, 1383 ~ 1387, 1988
- 3) 春木繁一：臨床透析, 4, 1339 ~ 1346, 1988
- 4) Rodbell, M.: J. Biol. Chem., 239, 375, 1964
- 5) Dole, V. P.: J. Clin. Invest., 35, 150 ~ 154, 1956
- 6) 越戸克和ほか：インポテンス患者に対する万田酵素の使用経験, 第21回インポテンス研究会(大阪, 1989)
- 7) 今川章夫ほか：臨泌, 39, 789 ~ 791, 1985

*

*

*