

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

第74巻 第1,2号 (平成30年4月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 74, No. 1,2 (April 25, 2018)

特集：加齢で起こる病気の検査と治療薬



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

74巻1, 2号 目次

特集：加齢で起こる病気の検査と治療薬	
巻頭言	香川典子 石澤啓介 ... 1
血液検査値に影響を与える医薬品とその副作用	今西正樹 ... 3
びょうり（顕微鏡）検査と、がんのおくすり	山下理子 ... 7
糖尿病における微量栄養素「鉄」の役割	池田康将 ... 13
骨粗鬆症にならないために	遠藤逸朗 ... 21
総説：教授就任記念講演	
個別治療化のための分子病理診断の展望	上原久典 ... 29
生活習慣病患者における血管合併症予防を目指した基礎研究と臨床的実践	粟飯原賢一 ... 37
原著：第39回徳島医学会賞受賞論文	
当院における SGLT2阻害薬80症例での検討 —SGLT2阻害薬は最強の糖尿病性腎症治療薬である—	猪本享司 ... 47
症例報告：	
選択的肺葉ブロックを用いた肺切除の2例	河北直也他 ... 55
腹腔鏡診断が有用であった高齢者に発症した腸結石を伴う小腸憩室炎の1例	田上誉史他 ... 61
学会記事：	
第40回徳島医学会賞受賞者紹介	石澤有紀 ... 67
第19回若手奨励賞受賞者紹介	遠藤健次 ... 68
第19回若手奨励賞受賞者紹介	平岡淳一郎 ... 68
第19回若手奨励賞受賞者紹介	川田知代 ... 69
第256回徳島医学会学術集会（平成29年度冬期）	70
投稿規定	

Vol. 74, No. 1, 2

Contents

Special Issue : Diagnoses and therapeutic agents for age-related diseases

N. Kagawa and K. Ishizawa : Preface to the Special Issue	1
M. Imanishi : Medicinal drugs affecting on clinical laboratory blood test results and adverse effects of them	3
M. Yamashita : Pathological Examinations and Cancer Drugs	7
Y. Ikeda : The role of iron, a trace nutrient, on diabetes	13
I. Endo : Osteoporosis : from pathophysiology to therapeutic approach	21

Reviews :

H. Uehara : Molecular pathological diagnosis for personalized medicine	29
K. Aihara : Basic and Clinical Science, and Clinical Practice for Prevention of Lifestyle-related Diseases	37

Original :

T. Inomoto : A study on 80 patients with type2 diabetes who were administered SGLT2 inhibitor at our clinic. — SGLT2 inhibitor is the strongest drug for treating diabetic nephropathy — ...	47
---	----

Case reports :

N. Kawakita, et al. : Selective lobar blockade for lung resection : A report of two cases	55
Y. Tagami, et al. : A case of Jujunal diverticulitis with enterolith in elderly patient Which was successfully treated by laparoscopic assisted operation	61

特 集 加齢で起こる病気の検査と治療薬

【巻頭言】

香 川 典 子 (徳島大学大学院医歯薬学研究部病理解析学分野)

石 澤 啓 介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野)

近年、わが国は超長寿社会を迎えており、人生100年時代が到来しようとしている。多くの人にとって、健康で長生きしたいということは共通認識であると思われるが、加齢により徐々に進行する体の機能低下や疾患を避けることは困難である。そのような背景において、加齢に伴って増加する疾患の理解を深めることは健康寿命の延長に寄与できると考えられる。さらに、病気の早期発見・早期治療には、種々の検査や薬物療法が欠かせない。

薬物療法施行中は、腎機能や肝機能などについて各種検査値をモニターすることが重要であり、副作用マネジ

メントにも大変有効である。特にがん化学療法における副作用は、患者のQOL低下に著しく関与するため注意を要する。また、がんの診断には病理検査が必須であり、病理・検査部門が医療全体の質を確保する役割を担っている。本企画では、薬物療法における検査値の重要性と病理検査について紹介し、加齢に伴う代表的な病気としての糖尿病や骨粗鬆症についても概説する。

本特集が、これからの超長寿社会において不可避となる加齢で起こる病気の検査と治療薬について考える機会となることを期待する。

特集 加齢で起こる病気の検査と治療薬

- ・血液検査値に影響を与える医薬品とその副作用
今西正樹 … 3

- ・びょうり（顕微鏡）検査と、がんのおくすり
山下理子 … 7

- ・糖尿病における微量栄養素「鉄」の役割
池田康将 … 13

- ・骨粗鬆症にならないために
遠藤逸朗 … 21

特集：加齢で起こる病気の検査と治療薬**血液検査値に影響を与える医薬品とその副作用**

今 西 正 樹

徳島大学病院薬剤部

(平成30年3月16日受付) (平成30年3月28日受理)

はじめに

けがや病気で病院に入院したり外来を受診したりしなくても、定期健康診断などで血液検査を受ける機会は多い。血液検査の結果によって、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、肝炎、がん、慢性腎臓病など、生活習慣病やそれらの危険因子が自身に潜んでいるのか否かが明らかとなる場合がある。血液検査には、血液一般検査、生化学検査、凝固・線溶検査、免疫・血清学検査などが含まれるが、これらの検査値に対して病気や体調以外に現在服用している医薬品が影響を及ぼすことがある。医薬品の副作用には血液検査値に現れるものと現れないものとが存在するが、前者については検査値を把握しておくことによって副作用発症予防や対策をとることができ、安全に効率よく薬物療法を進められる場合がある。

近年、がん患者数は増加しており、がん薬物療法を受ける患者も多い。厚生労働省から発表される「平成28年(2016)人口動態統計(確定数)」によると、日本人の死亡原因の第1位は悪性新生物(がん)である。また国立がん研究センターによると、がん罹患数は男女とも1985年以降増加し続けている。抗悪性腫瘍薬によるがん薬物療法は、レジメン単位によって進められる。レジメンとは、投与する薬剤の種類や投与量、投与時間、投与方法、投与順、投与日などを時系列で示した処方計画書のことである¹⁾。時には2~3種類以上の抗悪性腫瘍薬を用いるレジメンによって治療が実施されることもある。抗悪性腫瘍薬には副作用が多数存在し、例えば、白血球減少により感染症になりやすくなり、赤血球減少により貧血が起り、血小板減少により易出血傾向となる。さらに、がん薬物療法のレジメンには抗悪性腫瘍薬だけではなく、制吐薬や抗アレルギー薬などの支持療法薬も含まれることがある。例えば、ステロイドは血糖上昇作用があり、糖尿病患者においてはステロイドの減量や、イ

ンスリンによる血糖管理が行われることがある。したがって、レジメンによるがん薬物療法中は血球数や血糖値をはじめとする検査値を把握しておくことで、副作用発症予防や対策をすることができ、安全に効率よく治療を進めることができる。

本稿の前半では、血液検査値に影響を及ぼす医薬品について紹介し、後半ではハイリスク薬に分類される抗悪性腫瘍薬による副作用、血液検査値変動を紹介し、副作用予防や対策について解説する。

血液検査値に影響を及ぼす医薬品

主な各血液検査項目について、検査値が示す意義や検査値に影響を及ぼす医薬品について概説する²⁾。

① 白血球(WBC)

白血球は体内に侵入した病原体や異物を除去する役割を有し、生体内の免疫反応を担っている。骨髄中の造血幹細胞が分化することによって白血球が形成され、好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球に分類される。この分化過程に障害が起こると白血球数が変動する。顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤は、骨髄系幹細胞から顆粒球・単球系前駆細胞への分化を促進させ白血球数を増加させる。抗悪性腫瘍薬は骨髄系、末梢系細胞への傷害を引き起こし、白血球数を減少させる。他にも、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗血小板薬、抗甲状腺薬、抗精神薬などは白血球数を低下させることがある。白血球数が低下すると感染症になりやすくなる。

② ヘモグロビン(HGB)

赤血球に含まれるヘモグロビンはヘムという色素とグロビンというタンパクで構成され、酸素を受け取り全身に運搬、放出する。ヘモグロビン値が低下した状態が貧

血である。鉄の欠乏やビタミンB₁₂の吸収量低下も赤血球産生低下を介して貧血を招くため、各薬剤によるこれらの補充は赤血球産生を回復させ貧血を改善させる。抗悪性腫瘍薬は赤芽球系前駆細胞に傷害を与えてヘモグロビン値を低下させる。ペニシリンやテトラサイクリンなどの抗菌薬、オメプラゾール、リファンピシン、メチルドパなどは溶血を引き起こすことでヘモグロビン値を低下させる。

③ 血小板 (PLT)

血小板は骨髄中に存在する巨核球の細胞質から産生され、トロンボポエチンによりその産生が促進される。血小板は一次止血の中心的役割を担っており、血小板の粘着・放出・凝集により止血が進む。血小板が減少すると出血傾向を示す。スルファメトキサゾールやペニシリンなどの抗菌薬は、薬剤依存性抗体を産生し血小板破壊を亢進させるため血小板減少を引き起こすことがある。インターフェロンやインフリキシマブは血小板産生を傷害し、血小板減少を引き起こす。

④ クレアチニン (CRE)

クレアチニンは、筋肉のエネルギー源のひとつであるクレアチンの代謝物である。クレアチニンは腎臓の糸球体で濾過され、尿細管ではほとんど再吸収されず尿中に排泄される。血清クレアチニン値は腎機能の指標として用いられ、高値を示す場合は腎機能が低下していることが考えられる。血清クレアチニン値が低値を示す場合は、筋肉に関わる異常が示唆される。クレアチニン産生量は筋肉量と比例するため、検査値を評価するにあたっては体格なども考慮に含める必要がある。血清クレアチニン値を上昇させる薬剤として、解熱鎮痛薬 (NSAIDs)、ACE 阻害剤、アミノグリコシド系やニューキノロン系などの抗菌薬、アムホテリシン B、ヨード造影剤、プラチナ系の抗悪性腫瘍薬などが知られる。特に、アミノグリコシド系やニューキノロン系などの抗菌薬、アムホテリシン B、ヨード造影剤、プラチナ系の抗悪性腫瘍薬は急性尿細管壊死を引き起こす可能性がある。

⑤ C 反応性タンパク (CRP)

C 反応性タンパクは、炎症時にマクロファージが産生するインターロイキン 6 などの炎症性サイトカインによって肝細胞で合成される急性期反応性タンパクである。免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬などで上昇する可能性がある。

⑥ トランスアミナーゼ (ALT, AST)

トランスアミナーゼ (ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) は、アミノ基を転移させて体内で必要なアミノ酸を生成する酵素である。肝細胞中に多く存在し、肝細胞傷害により血中へ逸脱すると酵素活性が上昇することから肝機能の指標として用いられる。ALT は主に肝臓に存在し、AST は肝臓だけでなく心筋や骨格筋、赤血球にも存在する。抗悪性腫瘍薬、バルプロ酸ナトリウムなどの抗てんかん薬は薬剤性肝障害を引き起こすことがあり、メトトレキサートは代謝物に肝毒性があることが知られている。

⑦ アルブミン

アルブミンは肝細胞内で合成され血中へと分泌されるが、栄養不足や肝臓における合成能低下などにより血中濃度が低下する。また、慢性腎炎などにより腎糸球体濾過能が低下し、タンパクが尿中へ漏れ出すと血中濃度は低下する。アルブミンは浸透圧の維持に寄与するため不足すると浮腫をきたす場合がある。

⑧ 総ビリルビン (T-BIL)

ビリルビンは、赤血球中のヘモグロビンに含まれるヘムが分解される際に生じる分解産物である。老化赤血球のヘモグロビンから間接ビリルビンが生じ、肝臓においてグルクロン酸抱合を受けると直接ビリルビンとなり胆汁中に排泄される。総ビリルビンは間接ビリルビンと直接ビリルビンの合計である。黄疸などの病態で上昇する。エストロゲン薬、リファンピシン、経口避妊薬などでビリルビン値が上昇する場合がある。

⑨ プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR)

プロトロンビン時間国際標準比は、プロトロンビンが血液凝固に至るまでの時間 (プロトロンビン時間) を国際標準比に換算したものである。値が高くなるほど血液が凝固しにくいことを意味する。ワルファリン服用患者の抗凝固能コントロールの指標に用いられる。抗菌薬は腸内細菌を死滅させビタミン K 産生を抑制させることで、血液凝固カスケードを抑制しプロトロンビン時間国際標準比を上昇させることがある。

⑩ カリウム (K)

カリウムは、血液の浸透圧や pH の恒常性を保つ役割

を担っている。また、細胞内外のカリウム濃度差により細胞膜電位が規定され、筋収縮や神経伝達に寄与している。β遮断薬、NSAIDs、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、ヘパリンなどはアルドステロン分泌を抑制することで高カリウム血症を引き起こし、カリウム保持性利尿薬であるスピロノラクトンも高カリウム血症を引き起こす。グリチルリチン製剤やループ利尿薬は低カリウム血症を引き起こす場合がある。

⑪ 血糖値、グリコヘモグロビン (HbA1c)

血糖値は食事などによって上昇し、その後膵臓からインスリンが分泌されることによって血中のグルコースが各臓器の細胞内に取り込まれ、血糖値が低下する。また、肝臓ではグルコースはグリコーゲンとして貯蔵される。絶食などで血糖値が低下した際には、膵臓からグルカゴンが分泌され、肝臓においてグリコーゲンが分解（糖新生）されて血中にグルコースが放出されることによって血糖値が上昇する。ステロイドは糖新生を促進させて血糖値を上昇させる作用がある。インターフェロン製剤、抗精神病薬、抗アンドロゲン薬、抗HIV薬などはインスリン抵抗性を亢進させ高血糖を発現させる。エベロリ

ムスやニロチニブなどの抗悪性腫瘍薬はインスリン分泌を低下させる作用がある。

抗悪性腫瘍薬による副作用、血液検査値変動および副作用対策

抗悪性腫瘍薬は多くの副作用を有するものが多い。口内炎、脱毛、下痢、食欲不振、嘔吐などのような自覚症状として現れる副作用もあれば、白血球減少、血小板減少などのように血液検査値変動として現れる副作用も存在する。また、副作用の出現時期にも違いがある。主な抗悪性腫瘍薬の種類と血液検査値に現れる副作用を表1に示す。多くの抗悪性腫瘍薬が、白血球減少、血小板減少、貧血の骨髄抑制の副作用を有している。白血球減少が出現すると感染症にかかるリスクが高まるために、手洗い・うがいの励行やマスク着用をするべきである。プラチナ系抗悪性腫瘍薬などの腎障害を有する薬剤の場合は、水分を多めに摂取するよう薬剤師は指導する。プラチナ系抗悪性腫瘍薬の場合、レジメンには1000 mL以上の輸液が含まれることが多く、また投与後には利尿薬が含まれる場合もある。体内に水分を多めに取り入れ尿と

表1. 主な抗悪性腫瘍薬の種類と血液検査値に現れる副作用

フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬 ピリミジン代謝拮抗薬 葉酸代謝拮抗薬 プリン代謝拮抗薬 アルキル化薬（テモゾロミド除く） トポイソメラーゼ阻害薬	白血球減少 貧血 肝障害 感染症 腎障害	WBC ↓ HGB ↓ AST, ALT ↑ T-BIL ↑ CRP ↑ CRE ↑
(分子標的薬) エベロリムス ボリノスタット	白血球減少 貧血 肝障害 感染症 腎障害 高血糖	WBC ↓ HGB ↓ AST, ALT ↑ T-BIL ↑ CRP ↑ CRE ↑ 血糖値, HbA1c ↑
(抗エストロゲン薬) タモキシフェン	白血球減少 貧血 血小板減少 肝障害	WBC ↓ HGB ↓ PLT ↓ AST, ALT ↑ T-BIL ↑
インターフェロン	白血球減少 貧血 肝障害 腎障害 高血糖 間質性肺炎	WBC ↓ HGB ↓ AST, ALT ↑ T-BIL ↑ CRE ↑ 血糖値, HbA1c ↑ KL-6 ↑

しての排泄を促進させることで、プラチナ系抗悪性腫瘍薬が腎臓内に貯留することを防ぐのである。間質性肺炎の副作用を有する薬剤の場合は、咳の出現など風邪に似た症状であっても出現した場合は医療者に連絡するよう薬剤師として指導する。

以上のように、抗悪性腫瘍薬の投与によって出現する副作用および血液検査値を把握しておくことで、副作用発症予防や対策をすることができ、安全に効率よく治療を進めることができる。

おわりに

血液検査値に影響を与える医薬品と医薬品の副作用について概説した。特に後半では、抗悪性腫瘍薬による副作用、血液検査値変動を紹介し、副作用予防や対策につ

いても解説した。医薬品によって出現する副作用には、自覚症状として現れる副作用と血液検査値変動として現れる副作用が存在するが、あらかじめそれらを把握しておくことで予防や対策をとることができる。病院薬剤師は抗悪性腫瘍薬をはじめとする薬物療法において、それらの情報提供や指導を患者に対して行い、安全で効率よく円滑に治療を進めることの一躍を担っている。

文 献

- 1) 遠藤一司, 加藤裕芳, 松井礼子 編集 がん化学療法レジメンハンドブック改訂第4版
- 2) 荒木博陽, 石澤啓介 編集 「あ, 検査値が変わった」そのとき, 薬のリスクは? 「調剤と情報 2017年6月臨時増刊号

Medicinal drugs affecting on clinical laboratory blood test results and adverse effects of them

Masaki Imanishi

Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

We often have a blood test in a hospital or a physical checkup. The results of blood test tell us that we potentially have the lifestyle-related diseases or the risk factors, such as diabetes mellitus, hyperlipidemia, hyperuricemia, hepatitis, cancer, and chronic kidney disease. However, not only those diseases but also the medicinal drugs administration affect on the results on the clinical laboratory blood test. In this review, we introduce several medicinal drugs affecting on clinical laboratory blood test results as their adverse effects. Recently, the number of patients with cancer is getting increase and the many patients receive the treatment with anticancer drugs. Anticancer drugs usually have many adverse effects. Some of them can be found by the results of blood test, and several adverse effects can appear as the subjective symptom. We also introduce the way to prevent or alleviate some of them. By understanding the adverse effects before the anticancer drug administration, we can prepare the alleviation of the adverse effects and anticancer therapy will go on smoothly.

Key words : clinical laboratory blood test, adverse effects of medicinal drugs, prevention from the adverse effects

特集：加齢で起こる病気の検査と治療薬**びょうり（顕微鏡）検査と、がんのおくすり**

山下 理子

徳島赤十字病院病理診断科

(平成30年3月7日受付) (平成30年4月9日受理)

はじめに

加齢で起こる病気の検査と治療薬について、「がん」について考えてみたい。現在、がんに関する情報は巷にあふれているが、大づかみに理解しにくくなったように感じられる。以前は、たんに「悪性のはれもの」という説明でよかったものが、腫瘍の生物学的なふるまい、遺伝子増幅や転座などが見出されたことで、分類が多くなり、同時に腫瘍名の統合や消滅も進み、さらに、分子標的薬を中心とした新しい薬剤の登場により、薬剤とそのターゲットによる新しい分類も登場したことなどが、理由としてあげられるだろう。

高度な医療は高額な費用が掛かることも多く、病院の支払窓口では、「診察だけしか受けていない日に、一万円以上の支払いが発生したが、どのような検査をしたのか」などといったような質問も聞かれている。

このような現状をふまえ、本稿では、普段、あまり目にする事のないであろう病理診断の過程を紹介し、高齢化がすすむ地方の病理検査室からみた、がん治療の展望について述べる。

■がんについて

がんは遺伝子の老化で起こると言われ、高齢化率とがん罹患率のカーブの形は、ほぼ同じである。また、徳島県の高齢化率は、2016年には31.8%と日本で5位であり、世界最高レベルである¹⁾。

がんは、全身あらゆる臓器にでき、がんの組織型や分化度に基づいた名前が沢山ある。これらの名前や疾患の定義は、通称 blue book とよばれる WHO Classification of Tumours シリーズの改定などとともに、絶えず変化している。

さらに、同一の組織型の中にも、増殖スピードが違うものが存在し、これらも組織型として表現され、治療や

臨床対応が異なることは注意に値する。これらは The good, the bad, the ugly と3つに分類されることもあり、上皮性の癌にも当てはめることができる(図1)²⁾。

がんは、命に係わる重大な病気であり、しばしば救急対応や濃厚な医療も必要となるが、介護を受ける理由としては全体の2.3%で(図2)³⁾、末期になるまで介護を受けることなく、自己決定しながら生きられる病気ともいえる。

高齢化がすすむ地域のがん診療の現場では、がんの多様性、有効な治療薬があること=Druggable であることなどを踏まえた説明と、患者さん自身のリビングウィルが大切となってくる。

■病理業務について

WHO blue bookの執筆者の多くが病理医であることから、病理医は「がん」を俯瞰しやすい。病院病理医は、「がん」という病名を決定しているが、病理医が行う仕事の大きな柱である組織診断の過程をご紹介します。

受付：手術室で切除された臓器や、内視鏡室で行われた生検材料などが、10%中性緩衝ホルマリンに入った状態で到着する。

切り出し(図3a)：腫瘍の最深部や腫瘍の広がり最もよくわかる部分を2×3cm程度に切り取り、ブロックに収め、金属の蓋をする。臓器の断面の写真の撮影も行う。

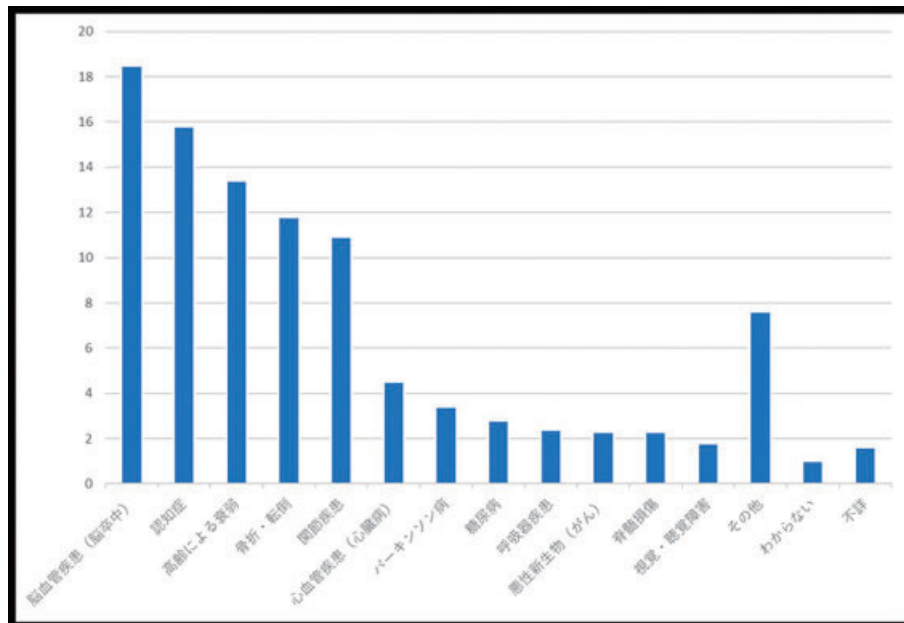
自動固定包埋装置：蓋をしたブロックは、数時間かけて、順次高濃度となるアルコールに置換され、最終的に親油性となり、パラフィンを浸透させる。

包埋：ブロックに収まっていた組織を、ブロックの背に甲羅のようにつけて固め、パラフィンブロックが完成する(図3b, c)。

薄切：完成したパラフィンブロックを4ミクロンの薄



(図1) 癌の増殖スピードの分類 (文献2より筆者作成)
非ホジキンリンパ腫という一つの悪性腫瘍の組織型の中に、進行の速さの違う亜型が存在し、治療方針や臨床対応が異なる。



(図2) 介護が必要になった原因の構成割合 (単位%, 文献3より筆者作成)
脳血管障害や認知症や高齢によるものが上位で、がんは脊椎損傷と同じく下位である。

さに削って、一枚一枚スライドガラスに乗せて、進展台の上で乾燥させる (図3 d)。

染色：乾燥したガラス標本を各種染色液に浸し、HE染色や、特殊染色を行う。

封入：染めあがった標本に、封入材をつけたカバーガラスをかける。

ラベリング：ラベルを貼付する。

診断：病理医のもとに標本が供され、病理診断では、

持続不可能な形態であることなどを重視してがんの診断を行う。

診断後のパラフィンブロックを用いれば、いつでも免疫染色やFISHやPCRなどを行うことができる。パラフィンブロックは全世界の病院に保管されていることから、がんの治療に関する検査のインフラとなっている(図4)。



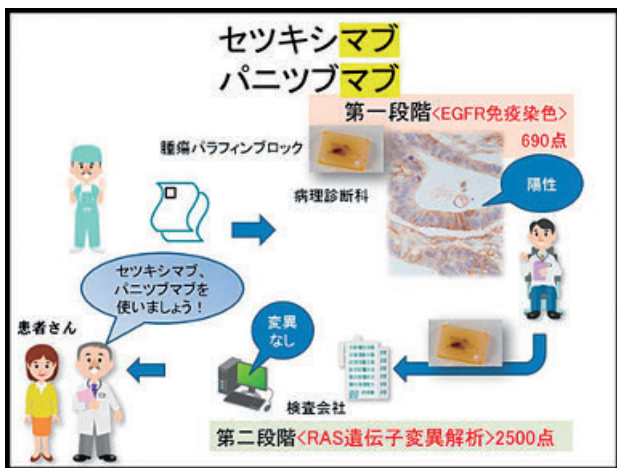
(図3) 病理標本作成の過程

- a. 切り出し。現在では、ホルマリン暴露を最小限とする切り出しシステムが、多くの病院に導入済みである。
- b. 包埋。組織をパラフィンを満たした金属の鋳型内に埋めている様子。
- c. 元々の組織を入れていたプラスチックのブロックを鋳型の上に乗せ、鋳型を外すと、パラフィンブロックができる。
- d. 薄切。パラフィンブロックを4ミクロンの薄さに削って、スライドガラスに乗せて乾燥させる。

因子レセプターであるEGFRを起点とする、EGFR-MAPK-RAS-RAFの経路は、がん増殖の王道であり、「ニブ」と名付けられる小分子薬は、内服でがん細胞に到達し、細胞内からこの経路をブロックする。一方、「マブ」と名付けられる抗体薬は点滴で処方され細胞外の受容体をブロックする(図5)⁴⁾。この際、抗体薬は細胞内には入れないため、細胞内の経路に変異が起こり、増殖の命令が出ている場合には、薬効が期待できない。したがって、大腸癌治療薬であるセツキシマブ・パニツブマブ等では、細胞表面に薬剤のターゲットとなる抗原が存在するかどうかを調べるための免疫染色に加え、RAS遺伝子など経路にある細胞内分子の遺伝子変異検査も行われる(図4)。2012年までの分子標的薬(図6)および、免疫チェックポイント薬を含む、2017年までの分子標的薬は極めて数が多いが、「ニブ」「マブ」「がん増殖の王道」「免疫チェックポイント薬」が関係するものはほぼ、パラフィンブロックを用いて何らかの検査が必要となる。

■病理・・・今でしょ！

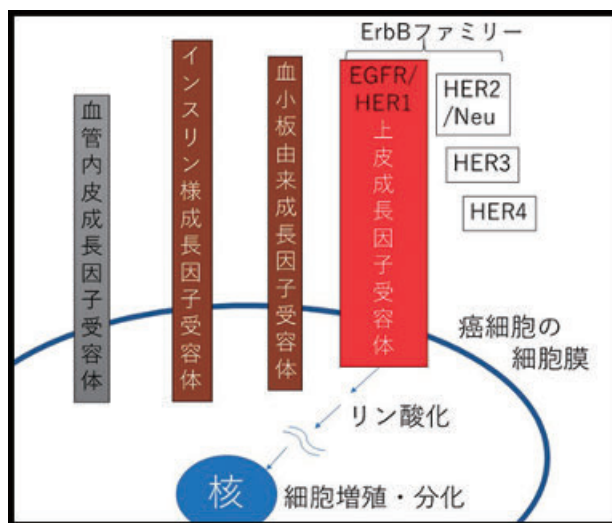
日々新しい情報があふれる現在の病院では、医学的、経済的、倫理的な妥当性について俯瞰し、患者さんに適切なアドバイスサービスができるスタッフが求められている。彼らが臨床医とともに自己決定の文化を地域で育てていくならば、現代は文字通りきわめて恵まれた時代



(図4) 大腸癌における分子標的薬適応を決める検査
抗体薬では、2段階の検査があることに注意。

■がん増殖の王道

がん細胞が増殖するまでには、がん細胞表面から核まで続く、リン酸化の道がある。これらのうち、上皮増殖



(図5) がん増殖の出発点は細胞膜 (図は筆者作成)
上皮成長因子受容体である広義のEGFRファミリーに、狭義のEGFR、HER2が含まれている。

大学放射線科 川中崇先生に，厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 黒田茂夫. なるほど知図帳日本2018 ニュースと合わせて読みたい日本地図 昭文社2017
- 2) Christopher D. M. Fletcher MD FRCPATH. Diagnostic histopathology of tumors, second edition, Churchill Livingstone, UK, 2000, pp1133.
- 3) 厚生労働省. 国民生活基礎調査の概況. 統計表 第14表. 2013
- 4) 福井朋也, 西尾和人: 分子標的の基礎. 病理と臨床, 24: 578-585, 2006
- 5) 日本医師会. 診療科別の最低必要な医師数（現状との比較）医師確保のための実態調査. 2008

Pathological Examinations and Cancer Drugs

Michiko Yamashita

Tokushima Red Cross Hospital, Division of Diagnostic Pathology, Tokushima, Japan

SUMMARY

The aging rate of the Tokushima prefecture is reaching globally top levels, while its cancer morbidity rate also rises. Malignant tumors can develop from almost any site in the body. Each tumor has unique, individual growth speeds. In pathological examination, a histological name is determined as detailedly as possible to clarify the growth pattern and the treatment strategy of the tumor. Malignant tumors can be lethal, but according to one study they hardly require prolonged nursing care.

Histological diagnosis requires the following procedures: tumor identification, surgical dissection, fixing, dehydration, paraffin embedding, thin sectioning, staining, sealing, labeling and microscopic observation. Formalin-fixed paraffin embedded blocks, which help in the indication of molecular targeted drugs are generated through these processes. Since many targeted therapies block the EGFR-RAS-MAPK pathway, it is potentially one of the main mechanisms of cancer growth.

Our most urgent needs include appropriate explanations about variety and “draggability” of the cancers and cultivating patients’ “will to live.” To maintain the dignity of cancer patients, we must assemble a fully developed cancer team that includes active pathologists in each local community.

Key words : cancer, pathology, formalin-fixed paraffin embedded block, FFPE, molecular targeted drugs

特集：加齢で起こる病気の検査と治療薬**糖尿病における微量栄養素「鉄」の役割**

池田 康 将

徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

(平成30年3月1日受付) (平成30年3月7日受理)

はじめに

糖尿病患者は全世界的に増加しており、わが国でもここ20年の間に患者数は急激に増加している。加えて、糖尿病が強く疑われる、もしくは糖尿病の可能性が否定できない糖尿病予備軍も増加しており、それらが加齢とともに増加することが明らかとなった¹⁾。高齢化社会が急速に進行していることも患者数増加の一因と考えられ、加齢性疾患の一種ともいえる。肥満、インスリン抵抗性、高血圧、高脂血症というメタボリック症候群も糖尿病のハイリスク群であるが、これらの患者も増加している。また糖尿病を有した患者においては心腎脳血管疾患²⁾、癌³⁾のリスクも上昇することから、糖尿病の予防と克服は喫緊の課題である。糖尿病増加の原因として一般的によく知られているものに、カロリー摂取過多、運動不足、不規則な生活習慣がある。実際、糖尿病治療は、まず栄養指導・食事療法から開始されることから分かるように、栄養・食事の重要性は言うまでもない。

食事からは生命活動に必要な栄養素を摂取している。栄養素には、三大栄養素であるタンパク質、炭水化物、脂質を含む多量栄養素と、ビタミン・ミネラル類を含む微量栄養素に大別される。更にミネラルは、多量ミネラル7種類（カルシウム、リン、カリウム、硫黄、塩素、ナトリウム、マグネシウム）と微量ミネラル9種類（鉄、亜鉛、銅、マンガン、クロム、ヨウ素、セレン、モリブデン、コバルト）に分類される。微量ミネラル群は、抗酸化作用、ヘモグロビンなどのタンパク質合成、各種酵素構造や活性の維持、エネルギー代謝などさまざまな生理機能に関与することで生体内恒常性維持に寄与している。また必須微量栄養素には金属元素が含まれており、その中で鉄は生体内において最も多く存在する金属元素である。糖尿病の食事療法ではカロリー制限の範囲内で三大栄養素ならびに必要な微量栄養素中心にバランス良

く摂取することが重要であるが、近年、微量栄養素が糖尿病の病態に関与している⁴⁾ことが明らかとなり、それらの重要性が改めて注目されるようになってきている。鉄も例外ではなく、糖尿病との関連性が報告されている。本稿では、必須微量栄養素である鉄と糖尿病の関連について解説する。

生体内における鉄の動態とその役割

ヒトの体内鉄含有量は約3~5gであり、男性に比べて女性の方が少ないという性差がある。これは女性では月経による出血のために鉄を喪失しているためであるが、閉経後にはこの男女差は消失する⁵⁾。生体内の鉄の分布について、65%は赤血球のヘモグロビン鉄として、10%は骨格筋のミオグロビンとして存在しており、残りは肝臓、脾臓、骨髄などで貯蔵鉄として存在する。

生体内鉄量は過剰かつ不足にならないように厳密に制御されている。食事から摂取された鉄は十二指腸より吸収される一方、汗、尿、糞便、消化管粘膜脱落などにより鉄は排泄されるが、その量は吸収・排泄ともに1mg/日とわずかである。このように生体には積極的に鉄を吸収・排泄する機構がないために鉄はほとんど再利用されている。主には網内系において、マクロファージに貪食された老廃赤血球のヘモグロビン鉄がヘムオキシゲナーゼ-1により分解され遊離した鉄はトランスフェリンと結合して運搬されることによって再利用される。生体内鉄貯蔵で最も重要な役割を果たしている臓器は肝臓である。肝細胞内において鉄は大部分がフェリチンに格納され貯蔵される。また、細胞質で合成されたフェリチンの一部は血清中に分泌されることから、臨床において血清フェリチン濃度は生体内貯蔵鉄量のマーカーとして用いられている⁶⁾。

鉄は、ヘモグロビン合成、ミトコンドリアでのエネル

ギー産生、細胞増殖やアポトーシスに関与しており、また全ての細胞において抗酸化作用などを活性化させるヘム鉄として利用されるために、鉄は生命機能維持に重要である。また、細胞外ではトランスフェリンなどに結合して、細胞内ではフェリチンに格納されて存在することは前述のとおりである。しかしこれらの鉄結合タンパクに格納されない鉄は、遊離鉄イオンとして存在し、フェントン反応 ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$) による活性酸素種の産生を触媒するために酸化ストレスによって細胞傷害性に作用する⁷⁾。遺伝的鉄蓄積疾患であるヘモクロマトーシスや過剰輸血による鉄過剰に伴う心臓、肝臓、膵臓などの臓器障害は、この酸化ストレスが原因である。一方で正常ヒト集団において、血清フェリチンと酸化ストレスのマーカー8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) が正相関する⁸⁾ことが明らかにされており、生体内鉄量が正常範囲内においても血清フェリチンは酸化ストレスを反映していると考えられる。

日本における年齢別鉄摂取量

厚生労働省の国民健康・栄養調査の鉄摂取量について、14歳までは実際の摂取量は、至適摂取量をほぼ満たしているものの、15-19歳では男女ともに至適摂取量を下回っている。特に女性の15-49歳においては月経のために実際の摂取量は不足していると考えられ、鉄欠乏に陥りやすい。しかし、50歳以降は男女ともに至適摂取量を上回っている(図1)。よって、閉経後女性ならびに高齢男性では、生体内鉄量は十分であるため鉄を積極的に摂取する必要はないと考えられるが、普段の食事に加

えて、鉄サプリメント、鉄含有機能性食品を摂取すると鉄摂取が過剰となり生体内鉄量が増加する結果、酸化ストレス増加を助長する可能性がある。

鉄と糖尿病の関連性

鉄と関連する疾患、特に鉄過剰については、ヘモクロマトーシスなど遺伝性鉄蓄積疾患や頻回な輸血に伴う二次性鉄過剰症がある。近年、これまで鉄蓄積と無関係と考えられていた肝疾患、神経変性疾患などにおいても、鉄が病態に関与していることが明らかにされ、その中の一つであるC型肝炎は肝臓に鉄が蓄積しており、瀉血療法による鉄除去が肝炎活動性抑制に効果的であるため、実臨床において治療応用されている。同様に、糖尿病においても鉄との関連が示唆されるようになっている。

正常集団と比較して2型糖尿病患者では血清フェリチン値で表される生体内鉄量が高値であること⁹⁾、赤身肉などヘム鉄を多く摂取するほど2型糖尿病の発症リスクが増加すること¹⁰⁾が報告されている。少数例での検討であるが、瀉血による生体内鉄量減少がインスリン感受性を改善させること¹¹⁾や、動物を用いた検討では、瀉血や鉄摂取制限によって酸化ストレスを抑制してインスリン分泌能維持によって耐糖能が改善することも明らかにされている¹²⁻¹⁴⁾。よって、糖尿病の病態においても、鉄が重要な役割を果たしており、生体内鉄量を減少させることで糖尿病を改善できる可能性を示唆している。そこで次項では、糖尿病と関連した疾患である、1) 肥満、2) 糖尿病性腎症、3) 骨格筋萎縮、各々における鉄の役割について、われわれが明らかにした知見を概説する。

男性				女性				
年齢	必要 摂取量	至適 摂取量	実際の 摂取量	年齢	必要 摂取量	至適 摂取量	月経時 の必要 摂取量	実際の 摂取量
1-6	4.0	5.0	4.4	1-6	4.0	4.5	—	4.1
7-14	16	6.3	6.9	7-14	7.0	5.5	—	6.3
15-19	8.0	9.5	8.9	15-19	5.5	10.0	14.0	7.9
20-29	6.0	7.0	7.6	20-29	5.0	7.0	10.5	6.6
30-49	6.5	7.5	7.5	30-49	5.5	6.5	10.5	6.6
50-69	6.0	7.5	8.6	50-69	5.5	6.5	10.5	7.8
70-	6.0	7.0	8.7	70-	5.0	6.0	—	7.9

図1. 日本人の男女別鉄摂取量 (平成28年国民健康・栄養調査より)

1) 鉄除去による抗肥満効果

伊藤が提唱したメタボリックドミノ¹⁵⁾において、内臓脂肪蓄積、いわゆる肥満はドミノの最初に位置しており、糖尿病を含めた各種疾患発症の原因となる。肥満における鉄に関して、腹部CTで計測された内臓脂肪蓄積量と血清フェリチン値が正相関する¹⁶⁾こと、高脂肪飼料による肥満マウスでは正常マウスと比較して白色脂肪組織の鉄濃度が高値である¹⁷⁾ことが報告されている。これらは生体内鉄量増加と肥満が関連することを示唆しており、鉄除去によって肥満を改善できる可能性が考えられる。われわれは、その仮説を検証するために、肥満糖尿病モデル KKAY^{Ta/Jcl} マウスに鉄キレート薬デフェロキサミン (Deferoxamine: DFO) を用いて検討した。

Vehicle 投与群と DFO 投与群の2群に分けて、8週齢より2週間 vehicle もしくは DFO の腹腔内投与を行った。DFO による鉄除去によって軽度のヘモグロビン値低下と体重減少の傾向を認め、血清フェリチン値、脂肪組織鉄量は DFO 群で有意に低下した。空腹時血糖値は2群間に差を認めなかったが、DFO 群でインスリン値は有意に低下しており、HOMA-IR (Homeostasis model assessment-Insulin Resistance) は低値を示した。腹腔内グルコース投与ならびにインスリン投与による耐糖能とインスリン感受性の評価では、DFO 群にて改善

が認められた。肥満について、脂肪組織重量ならびに脂肪組織径は DFO 群で有意に減少し、脂肪組織マクロファージ浸潤や TNF- α (Tumor necrosis factor-alpha) ならびに MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) 炎症性サイトカイン発現の増加 DFO 群で抑制された。尿中 8-OHdG 排泄量は DFO 投与にて低下し、同様に DHE (Dihydroethidium) 染色による評価においてスーパーオキシド産生も減少した (図2)。以上より、肥満・糖尿病モデルマウスにおいて DFO を用いた鉄除去により白色脂肪の組織重量低下と細胞径縮小が認められ、肥満の進展は抑制された。その機序として、鉄除去による酸化ストレス、マクロファージ浸潤、炎症性サイトカインの抑制によるものと考えられた。肥満において、酸化ストレスや炎症性サイトカインの増悪はマクロファージ浸潤を亢進させ、さらなる脂肪組織肥大・肥満といった悪循環を促進するが、鉄除去はそれを抑制できると考えられ、鉄制御が肥満・糖尿病の病態改善につながることを示唆された¹⁸⁾。

2) 糖尿病性腎症進展に対する鉄摂取制限の抑制効果

糖尿病は、脳梗塞、狭心症・心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症などの大血管障害と腎障害・網膜症・神経障害などの小血管障害を合併する。なかでも糖尿病性腎症は進行

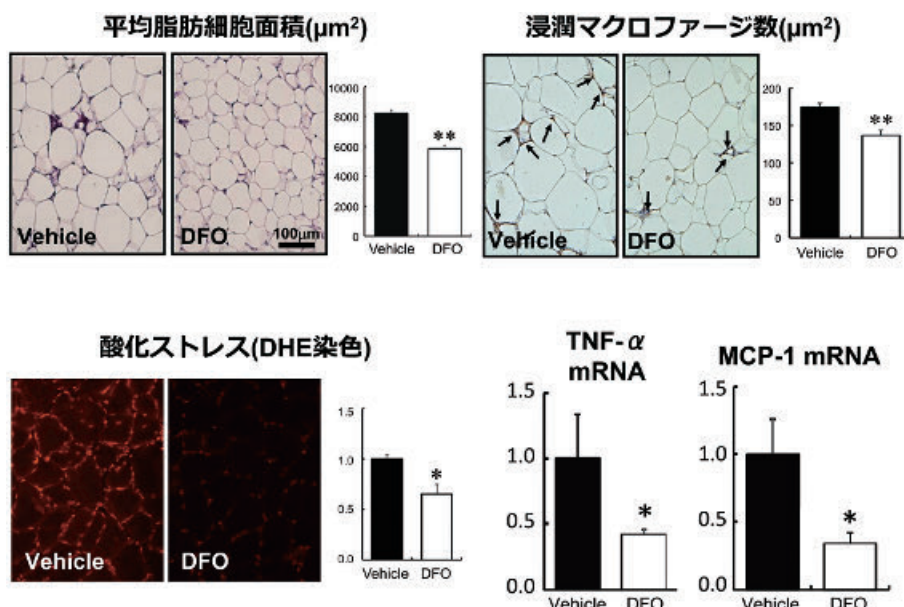


図2. 鉄除去薬デフェロキサミン(DFO)の肥満の抑制効果 (Tajima and Ikeda, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012から引用改変). 矢印: マクロファージ

すると末期腎不全に至り透析が必要となる。糖尿病患者の増加に伴って腎症の合併数も増加しており、1998年以降はわが国の透析導入原因疾患の第一位となっている¹⁹⁾。さらに近年、臓器連関の概念が確立され、腎機能悪化は脳心血管などの他臓器障害を合併する悪循環を形成して、予後を著しく悪化させることも明らかとなった。糖尿病性腎症の発症・進展にはさまざまな要因が複合的に関与すると推察されており、酸化ストレスもその一つである²⁰⁾。鉄はフェントン反応により酸化ストレス産生を触媒するために、鉄は酸化ストレスのソースとして糖尿病性腎症の病態にも関与している可能性があり、鉄摂取制限により酸化ストレスを減少して、糖尿病性腎症の進展を抑制できる可能性がある。そこで糖尿病性腎症に対する鉄摂取制限の効果について、糖尿病性腎症発症モデルとして2型肥満糖尿病モデル *db/db* マウスを、対照マウスとしてヘテロ *db/m* マウスを用いて検討した。普通飼料 (ND) と組成が同じであり鉄含有量のみが10分の1である低鉄飼料 (LID) を作成して用いた。*db/db* マウスを ND 群, LID 群に分けて、*db/m* マウスに ND を与えたものと比較した。*db/m* マウスと比べて *db/db* マウスは実験開始時において、既に尿中アルブミン排泄

量は増加しており、4週、8週間経過後にはさらなる排泄量の増加を認めた。*db/db* マウス LID 群ではアルブミン排泄量の増加は抑制された。*db/db* マウス ND 群では、糸球体肥大、メサンギウム領域増加、コラーゲンIVやフィブロネクチンなど細胞外基質増生がみられたが、これらは LID によって抑制された。また、*db/db* マウス ND 群の腎臓組織では DHE 染色によるスーパーオキシド産生は増加していたが、LID 群ではその増加は抑制された (図3)。以上から、鉄摂取制限は酸化ストレスを減少でき、糖尿病性腎症の進展抑制に効果的であることが示唆された²¹⁾。しかし、腎臓鉄含有量は *db/db* マウスと *db/m* マウスと差がみられなかった一方、尿中鉄排泄量は *db/db* マウスで増加を認めたことから、糖尿病性腎症における腎臓鉄ハンドリングを含めた鉄動態とその意義についてはさらなる検討が必要である。

3) 骨格筋量維持における鉄の役割

近年、加齢に伴う骨格筋量減少 (サルコペニア) がトピックとなっている。筋力低下は歩行・嚥下などの日常動作低下につながり生活の質の悪化に大きく関与する。そのために健康寿命を維持するためにも骨格筋量の維持

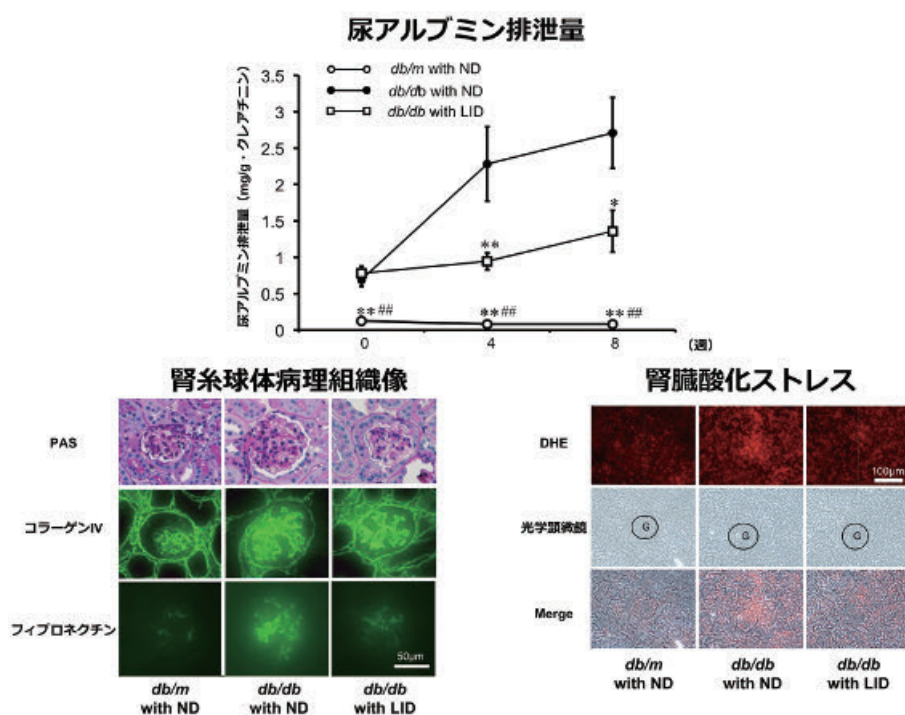


図3. 鉄摂取制限による糖尿病性腎症の抑制効果 (Ikeda and Enomoto, et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2013から引用改変). G: 糸球体

は重要な治療標的である。糖尿病患者においては、非糖尿病患者と比較してサルコペニア率が高いこと²²⁾、糖尿病性腎症患者でもサルコペニア合併率は高率であること²³⁾が報告された。一方、肥満に合併する骨格筋量減少（肥満サルコペニア）は、肥満のみ、サルコペニアのみ、それぞれ単独で有するよりもインスリン抵抗性が増悪すること²⁴⁾、加えて耐糖能異常、高血圧、高脂血症などメタボリック症候群の危険性が増加することが明らかにされた²⁵⁾。糖代謝に関わる臓器には骨格筋、肝臓、脂肪組織などがあり、このうち骨格筋が最も糖取込み量が多いが、糖尿病では骨格筋への糖取込みが減少する。そのため、骨格筋量の低下は糖代謝を悪化させることで糖尿病につながるといえる。よって、高齢者における糖尿病とその予備軍を含めた増加には骨格筋量減少も一部関与していると考えられる。

骨格筋と鉄の関係について、生体内鉄量と骨格筋量は負の相関を有していることが報告されている²⁶⁾。われわれも、2型糖尿病モデルマウス（*db/db* マウス）骨格筋鉄濃度が対照マウスと比較して増加していることを確認している（未発表データ）。このことから、骨格筋量維持において鉄の何らかの関与が示唆されるも、その役割は不明であった。骨格筋は高代謝臓器であり、かつ分

解と合成のバランスによって骨格筋量は維持されている。加齢や糖尿病におけるサルコペニアの機序において、骨格筋分解促進が関与するといわれていることから、われわれは鉄蓄積によって骨格筋分解が促進されている仮説をたてて、骨格筋萎縮における鉄の役割を検討した。

8週齢のC57BL/6Jマウスにデキストラン鉄を連日投与して鉄過剰状態にした場合では、腓腹筋、ヒラメ筋、前脛骨筋の重量が低下し、骨格筋線維断面積も低値であった。タンパク分解に関与するユビキチンリガーゼとその上流の制御経路であるAkt-FOXO (forkhead box, subgroup O)シグナルについて、鉄過剰マウスにおいてAktとFOXO3aのリン酸化は抑制され、atrogin-1, MuRF1といったユビキチンリガーゼE3遺伝子発現の増加を認めた。これは鉄がAkt-FOXO3a抑制を介してユビキチンリガーゼE3活性化によるタンパク分解促進に寄与することを示している²⁷⁾。鉄過剰マウスの骨格筋において酸化ストレス増加が認められたことから、抗酸化薬テンポールによって鉄による骨格筋萎縮が抑制できるかを検討した。テンポールにより鉄過剰による骨格筋量減少ならびにatrogin-1, MuRF1の遺伝子発現増加は抑制された（図4）。以上より、鉄蓄積は酸化ストレス-ユビキチンリガーゼ経路を介した骨格筋分解を促進することに

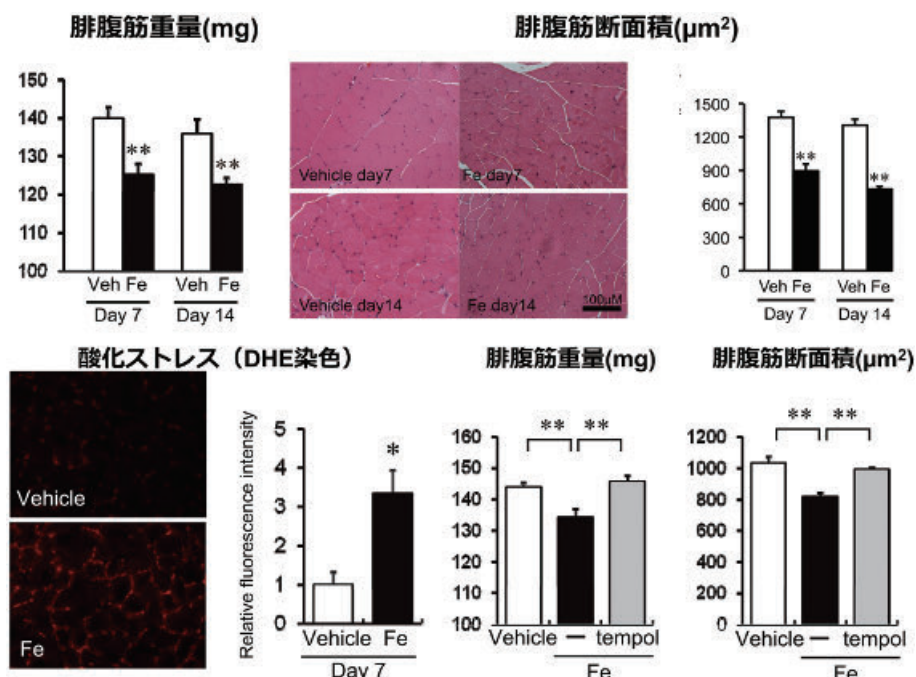


図4. 鉄による骨格筋萎縮と抗酸化薬による萎縮抑制効果 (Ikeda and Imao, et al. J Trace Elem Med Biol. 2016から引用改変)

よってサルコペニアを引き起こすと考えられ、糖尿病性サルコペニアの原因の一つに骨格筋への鉄蓄積の関与が示唆された。

おわりに

微量金属栄養素の鉄は、糖尿病やその合併症の病態に酸化ストレスを介して関与すると考えられる(図5)。通常、鉄に関連する疾患は鉄欠乏性貧血が多いことから「鉄欠乏」は注目されるものの、「鉄過剰」はあまり関心が持たれていない感がある。しかし、鉄はフェントン反応を触媒して酸化ストレスを産生することから鉄過剰についても留意する必要がある。実際に鉄除去や鉄摂取制限は生体内鉄量を減少させることで鉄由来の酸化ストレス抑制によって病態改善効果や糖尿病発症リスク低下が期待できるが、鉄欠乏性貧血を含めた副作用のため、鉄除去や鉄制限をどの程度行うかの問題があり、単純に治療へと適用するのは限界がある。糖尿病を含めた生活習慣病において、三大栄養素のみならず鉄を含めた微量栄養素の重要性について今後さらなる検討がすすみ役割が解明されることで、さらなる知見が集積され、新規の治療法への展開・応用につながることを期待される。

文 献

- 1) 平成28年「国民健康・栄養調査」. 厚生労働省.
- 2) Grundy, S.M., Benjamin, I.J., Burke, G.L., Chait, A., Eckel, R.H., Howard, B.V., Mitch, W., Smith, S.C., Jr., Sowers, J.R.: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 100: 1134-1146, 1999
- 3) Giovannucci, E., Harlan, D.M., Archer, M.C., Bergenstal, R.M., Gapstur, S.M., Habel, L.A., Pollak, M., Regensteiner, J.G., Yee, D.: Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33: 1674-1685, 2010
- 4) 池田康将, 土屋浩一郎, 玉置俊晃: 糖尿病と食事由来金属元素. *糖尿病*, 56: 919-921, 2013
- 5) Zacharski, L.R., Ornstein, D.L., Woloshin, S., Schwartz, L.M.: Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am. Heart J.*, 140: 98-104, 2000
- 6) Torti, F.M., Torti, S.V.: Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 99, : 3505-3516, 2002
- 7) Kakhlon, O., Cabantchik, Z.I.: The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes(1). *Free Radic. Biol. Med.*, 33:

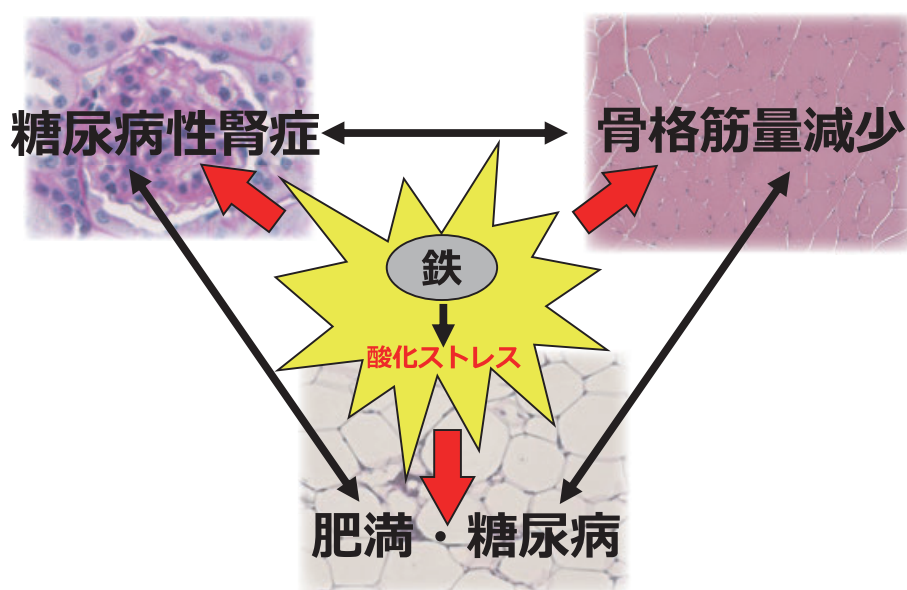


図5. 鉄による酸化ストレスが肥満・糖尿病, 糖尿病性腎症, 骨格筋量減少に関与する概念図

- 1037-1046, 2002
- 8) Nakano, M., Kawanishi, Y., Kamohara, S., Uchida, Y., Shiota, M., Inatomi, Y., Komori, T., Miyazawa, K., Gondo, K., Yamasawa, I.: Oxidative DNA damage (8-hydroxydeoxyguanosine) and body iron status: a study on 2507 healthy people. *Free Radic. Biol. Med.*, **35** : 826-832, 2003
 - 9) Ford, E.S., Cogswell, M.E. : Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes. Care*, **22** : 1978-1983, 1999
 - 10) Jiang, R., Ma, J., Ascherio, A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Hu, F.B. : Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men : a prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.*, **79** : 70-75, 2004
 - 11) Fernandez-Real, J.M., Lopez-Bermejo, A., Ricart, W. : Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin. Chem.*, **51** : 1201-1205, 2005
 - 12) Dongiovanni, P., Valenti, L., Ludovica Fracanzani, A., Gatti, S., Cairo, G., Fargion, S. : Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver. *Am. J. Pathol.*, **172** : 738-747, 2008
 - 13) Cooksey, R.C., Jones, D., Gabrielsen, S., Huang, J., Simcox, J.A., Luo, B., Soesanto, Y., Rienhoff, H., Abel, E.D., McClain, D.A. : Dietary iron restriction or iron chelation protects from diabetes and loss of beta-cell function in the obese (ob/ob lep^{-/-}) mouse. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **298** : E1236-1243, 2010
 - 14) Minamiyama, Y., Takemura, S., Kodai, S., Shinkawa, H., Tsukioka, T., Ichikawa, H., Naito, Y., Yoshikawa, T., Okada, S. : Iron restriction improves type 2 diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **298** : E1140-1149, 2010
 - 15) 伊藤裕 : Clinical Trend メタボリックドミノとは--生活習慣病の新しいとらえ方. *日本臨床*, **61** : 1837-1843, 2003
 - 16) Iwasaki, T., Nakajima, A., Yoneda, M., Yamada, Y., Mukasa, K., Fujita, K., Fujisawa, N., Wada, K., Terauchi, Y. : Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes. Care*, **28** : 2486-2491, 2005
 - 17) Orr, J.S., Kennedy, A., Anderson-Baucum, E.K., Webb, C.D., Fordahl, S.C., Erikson, K.M., Zhang, Y., Etzerodt, A., Moestrup, S.K., Hasty, A.H. : Obesity alters adipose tissue macrophage iron content and tissue iron distribution. *Diabetes*, **63** : 421-432, 2014
 - 18) Tajima, S., Ikeda, Y., Sawada, K., Yamano, N., Horinouchi, Y., Kihira, Y., Ishizawa, K., Izawa-Ishizawa, Y., Kawazoe, K., Tomita, S., Minakuchi, K., Tsuchiya, K., Tamaki, T. : Iron reduction by deferoxamine leads to amelioration of adiposity via the regulation of oxidative stress and inflammation in obese and type 2 diabetes KKAY mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **302** : E77-86, 2012
 - 19) わが国の慢性透析療法の現状. 一般社団法人 日本透析医学会 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>.
 - 20) Yiu, W.H., Wong, D.W., Wu, H.J., Li, R.X., Yam, I., Chan, L.Y., Leung, J.C., Lan, H.Y., Lai, K.N., Tang, S. C. : Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress. *Kidney Int.*, **89** : 386-398, 2016
 - 21) Ikeda, Y., Enomoto, H., Tajima, S., Izawa-Ishizawa, Y., Kihira, Y., Ishizawa, K., Tomita, S., Tsuchiya, K., Tamaki, T. : Dietary iron restriction inhibits progression of diabetic nephropathy in db/db mice. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **304** : F1028-1036, 2013
 - 22) Kim, T.N., Park, M.S., Yang, S.J., Yoo, H.J., Kang, H.J., Song, W., Seo, J.A., Kim, S.G., Kim, N.H., Baik, S.H., Choi, D.S., Choi, K.M. : Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes : the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes. Care*, **33** : 1497-1499, 2010
 - 23) Chung, H.S., Hwang, S.Y., Choi, J.H., Lee, H.J., Yoo, H. J., Seo, J.A., Kim, S.G., Kim, N.H., Choi, D.S., Baik, S.H., Choi, K.M. : Effects of Low Muscle Mass on Albuminuria and Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes : The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2017
 - 24) Srikanthan, P., Hevener, A.L., Karlamangla, A.S. : Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS One*, **5** : e10805, 2010

- 25) Lim, S., Kim, J.H., Yoon, J.W., Kang, S.M., Choi, S.H., Park, Y.J., Kim, K.W., Lim, J.Y., Park, K.S., Jang, H. C.: Sarcopenic obesity : prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care*, 33 : 1652-1654, 2010
- 26) Kim, T.H., Hwang, H.J., Kim, S.H. : Relationship between serum ferritin levels and sarcopenia in Korean females aged 60 years and older using the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV -2, 3), 2008-2009. *PLoS One* 9 : e90105, 2014
- 27) Ikeda, Y., Imao, M., Satoh, A., Watanabe, H., Hamano, H., Horinouchi, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Kihira, Y., Miyamoto, L., Ishizawa, K., Tsuchiya, K., Tamaki, T.: Iron-induced skeletal muscle atrophy involves an Akt-forkhead box O3-E3 ubiquitin ligase-dependent pathway. *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, 35 : 66-76, 2016

The role of iron, a trace nutrient, on diabetes

Yasumasa Ikeda

Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The nutrient balance is an important factor to keep healthy state in the body. In various nutrients, iron is a most abundant trace metal element. Iron-deficient anemia is often seen in the iron-related disorders, therefore, lots of functional food, drink, and nutritional supplement are widely provided and used to prevent iron deficiency. On the other hand, over iron intake induces excess iron status, causing increased oxidative stress production via catalyzing Fenton reaction. Recent evidences suggest that iron involves the pathological conditions of non-iron accumulating diseases, and the role of iron is noticed again.

Diabetes is associated with poor prognosis to develop a variety of complications such as cardiovascular disease and diabetic kidney disease (DKD) in addition to diabetic retinopathy and neuropathy. Moreover, patients with diabetes often present reduced skeletal muscle mass, and it causes more impaired insulin resistance by diminishing glucose uptake. Recent studies have shown that iron content is associated with diabetic and obese condition, and high iron intake increases diabetes risk. We have clarified the favorable effect of iron reduction on obesity and DKD through diminishing oxidative stress. In addition, excess iron caused skeletal muscle atrophy and it was ameliorated by an anti-oxidant drug.

Thus, iron plays an important role in diabetes and its complication through oxidative stress production. Further studies are clarifying an important role of trace nutrient including iron and so on, contributing to the development of new therapeutic strategy.

Key words : Iron, Diabetes, Oxidative stress

特集：加齢で起こる病気の検査と治療薬**骨粗鬆症にならないために**

遠藤 逸朗

徳島大学大学院医歯薬学研究部生体機能解析学分野

徳島大学病院内分泌代謝内科教授

(平成30年3月12日受付) (平成30年3月28日受理)

はじめに

骨には身体の支持, 内臓の保護, 生体機能に必須のミネラルであるカルシウム・リンの貯蔵, 造血などの機能があり, 生体の維持に重要な役割をはたしている。健康成人においては, 骨は常に古くもろい骨を溶かし(骨吸収), 新しい骨を作り修復する(骨形成)という骨再構築の平衡が保たれている。ところが加齢や閉経後女性においては骨吸収が骨形成を上回るアンカップリングの状態が引き起こされる。この状態が持続すると, 壊される骨量が新しく作られる骨量を上回るため骨量が減少する。これが原発性骨粗鬆症(閉経後骨粗鬆症)の病態である。わが国は先進国の中でも類をみない早さで高齢化が進行しており, 加齢にともない有病率が増加する骨粗鬆症および本症に合併する骨折の抑制は重要な課題である。本稿では, 骨粗鬆症の疫学, 診断, 治療について概説する。

骨粗鬆症の疫学

骨粗鬆症は閉経後女性に多い疾患であり, 男女ともに加齢にともないその有病率が増加する。とくに70歳以上の女性では約半数が骨粗鬆症に罹患していると考えられている。さらに, 最新の統計によると男女あわせた骨粗鬆症の推計患者数は約1300万人である。したがって実に日本人の10人に1人が骨粗鬆症に罹患している計算になる¹⁾。また骨粗鬆症に起因する骨折の中でも, とくにその後の死亡率の上昇や患者QOLの低下との関連が指摘されている大腿骨近位部骨折の発症率は, 1987年より2012年まで5年おきに行われたわが国での調査の結果, 増加しつづけていることが報告されている²⁾。なお, 欧米先進国では, 骨粗鬆症治療薬として確固たるエビデンスを有する第2世代以降のビスホスホネート製剤が発売され

た2000年以降, 大腿骨近位部骨折は減少に転じている³⁾。

脆弱性骨折と死亡率

骨粗鬆症による骨折とは, 骨量の減少や骨質の劣化により骨強度が低下し, わずかな外力で生じる骨折であり, 脆弱性骨折と表現される。脆弱性骨折は, 椎体, 大腿骨近位部, 橈骨遠位端, 上腕骨近位部などに生じやすい。これらの骨折の中でも, 椎体骨折および大腿骨筋部骨折は患者QOLのみならず生命予後も悪化させることが知られている。Cauleyら⁴⁾によると, アレンドロネートの大規模臨床試験に参加した55-81歳の6459例, 低骨密度女性(大腿骨頸部の骨密度 $0.68\text{g}/\text{cm}^2$ 以下)を平均3.8年間追跡して算出した相対死亡リスクは, 大腿骨近位部骨折で6.68(95%CI:3.08-14.52), 症状をとまなう臨床椎体骨折で8.64(95%CI:4.45-16.74)と上昇していた。Ensrundらも低骨密度で椎体変形のある高齢女性では, 年齢, 高血圧, 心疾患などで調整してもなお相対死亡リスクが1.49(95%CI:1.05-2.21)と有意に高いこと, さらに骨折椎体数の増加が相対死亡リスクの上昇に関連していることを示している⁵⁾。また, 腰背部痛などの症状をとまなうものは臨床骨折, 臨床症状の有無とは無関係にエックス線写真にて椎体の変形から判定される骨折は形態骨折と定義されているが, 臨床椎体骨折は全椎体骨折の1/3にすぎず⁶⁾, 自覚症状がないまま複数の椎体骨折が進行している可能性にも留意する必要がある。

骨粗鬆症の鑑別疾患

骨粗鬆症は低骨量をきたす代表的疾患であるが, 前述の原発性骨粗鬆症以外にも, 内分泌疾患, 栄養の異常, 不動, 薬剤, 不動によるものなど, 続発性の骨粗鬆症が

あり、これらを鑑別する必要がある(図1)。原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年改訂版)の冒頭にも“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の原因を認めないことを前提とし”との記載がある(表1)。続発性骨粗鬆症においては、原病の治療を優先する必要がある、また一般的な骨粗鬆症治療薬の効果が乏しい場合があることに留意する必要がある。とくに、副甲状腺機能亢進症や甲状腺機能亢進症、性腺機能低下症、ビタミンD欠乏症などは原病の改善により骨量も回復することが知られている。また、骨軟化症、悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫なども低骨量を示す疾患として鑑別が必要である。

骨粗鬆症の治療開始基準

図2に原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準を示す。大腿骨近位部または椎体に脆弱性骨折があった場合には、骨密度測定値で補正しても二次骨折のリスクが高いことが示されており¹⁾、これらの骨折を有する場合は骨密度の結果を問わず治療を行う必要がある。またこれら以外

の脆弱性骨折があった場合も骨密度が若年平均成人平均値(young adult mean:YAM)の80%未満であれば治療適応がある。脆弱性骨折がない場合は、骨密度がYAM70%以下あるいはT-scoreで-2.5以下である場合、骨密度がYAM70-80%の骨量減少状態でありかつFRAX(fracture risk assessment tool)の10年間の骨折確率が15%以上の場合、あるいは大腿骨近位部骨折の家族歴があった場合は治療開始が推奨される。ここで出てきたFRAXは骨密度あるいは危険因子によって個人の骨折絶対リスクを評価するツールであり、web上にupされている(図3)。FRAXに使用されている危険因子は、年齢、性、BMI、骨折歴、両親の大腿骨近位部骨折歴、喫煙、ステロイド治療の有無、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症の有無、大腿骨頸部骨密度(骨密度が測定できない場合はBMI)である。FRAXは、現時点では2型糖尿病の骨折リスクが過小評価されるなどの問題があるものの、簡便な方法で骨折高リスク者を判別できるツールといえる。

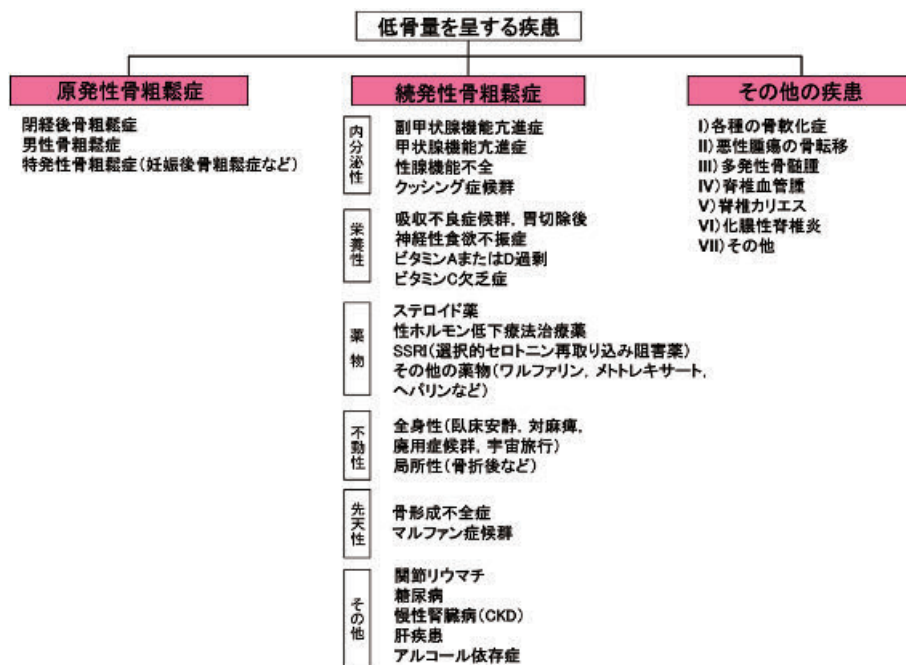


図1 低骨量をきたす疾患
 低骨量をきたす疾患には、原発性骨粗鬆症以外にも内分泌性、栄養性、薬物などによる続発性骨粗鬆症や骨軟化症や悪性腫瘍によるものなどを鑑別する必要がある。日本骨代謝学会雑誌18(3);78.2001より引用改変

表 1 原発性骨粗鬆症の診断基準

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^{注1)}
 - 1. 椎体^{注2)}または大腿骨近位部骨折あり
 - 2. その他の脆弱性骨折^{注3)}があり、骨密度^{注4)}がYAMの80%未満の場合
- II. 脆弱性骨折なし
 - 骨密度^{注4)}がYAMの70%又は-2.5SD以下の場合

YAM：若年成人平均値（腰椎では20～44歳，大腿骨近位部では20～29歳）

注1) 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折：軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。

注2) 形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意すると共に、鑑別診断の観点からも脊椎X線像を確認することが望ましい。

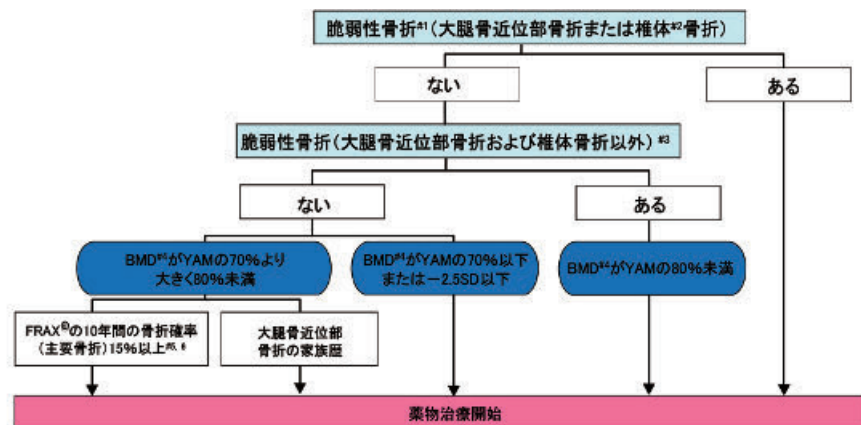
注3) その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨・骨盤（恥骨・坐骨・仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。

注4) 骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い値またはSD値を採用することとする。腰椎においては、L1～L4またはL2～L4を基準値とする。但し、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困難な場合には、大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には、頸部またはtotal hip (total proximal femur)を用いる。これらの測定が困難な場合は、橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は、%のみを使用する。

付記) 骨量減少（骨減少, low bone mass, osteopenia）：骨密度が-2.5SDより大きく-1.0SD未満の場合を骨量減少とする。

J Bone Miner Metab (2013) 31, (DOI 10.1007/s00774-013-0447-8), Osteoporos Jpn 21(1) : 9-21, 2013

文献1より



※1) 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。
 ※2) 形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意すると共に、鑑別診断の観点からも脊椎X線像を確認することが望ましい。
 ※3) その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤(恥骨、坐骨、仙骨を含む)、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。
 ※4) 骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い値またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする。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困難な場合には、大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部またはtotal hip (total proximal femur)を用いる。これらの測定が困難な場合は、橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみを使用する。
 ※5) 骨量減少で適用する。また、50歳代を中心とする群においては、より低いカットオフ値を用いた場合でも、現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの懸念も示らなければならない。
 ※6) この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため、FRAXの項目のうち椎間コルチコイド、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症においては適用されない。すなわち、これらの項目がすべて「なし」である前提に際して適用される。

図2 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準
文献1より

骨粗鬆症治療

骨粗鬆症治療の目的は骨粗鬆症による骨折を予防し、患者QOLの向上、維持を目指すことにある。骨粗鬆症治療薬は現在、多数上市されており、骨吸収抑制薬、骨

形成促進薬、活性型ビタミンD製剤などが使用可能となっている。これらの治療薬の作用機序に基づき、患者個々の病態に応じた薬剤の選択が可能となってきている。以下に代表的な薬剤の作用機序や臨床エビデンスを述べる。

国名: 日本 名前/ID: 危険因子に関して ⓘ

入力項目:

1. 年齢 (40 - 90歳) あるいは誕生日
 年齢: 75 年 誕生日: 年 月 日

2. 性別 男性 女性

3. 体重 (kg) 50

4. 身長 (cm) 155

5. 骨折歴 なし あり

6. 両親の大腿骨近位部骨折歴 なし あり

7. 現在の喫煙 なし あり

8. 糖質コルチコイド なし あり

9. 関節リウマチ なし あり

10. 続発性骨粗鬆症 なし あり

11. アルコール摂取 (1日3単位以上) なし あり

12. 大腿骨近位部BMD (g/cm²)
 DXAを調べなさい! []

[取り消し] [計算する]

BMI 20.8
 The ten year probability of fracture (%)

BMDなし	
Major osteoporotic	16
Hip fracture	6.2

図3 FRAX
<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=3> より

ビスホスホネート製剤は、破骨細胞のアポトーシスを介した骨吸収抑制機序により骨密度増加効果を発揮する。なかでも、アレンドロネートおよびリセドロネートは、最も高いエビデンスレベルに支えられたビスホスホネート製剤である。アレンドロネートは閉経後骨粗鬆症において、椎体骨折、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折、手関節部骨折の抑制効果が確認されている⁷⁾。また、10年間にわたるアレンドロネート継続投与においても、骨折抑制効果および骨密度増加効果が示されている⁸⁾。一方、リセドロネートの2.5-5 mg 連日投与は、椎体骨折、非椎体骨折、臨床骨折のリスク抑制効果が示されており⁹⁾、週1回製剤による骨密度上昇効果は連日製剤と同等であることが明らかとなっている¹⁰⁾。ミノドロン酸は、わが国で開発された現時点でもっとも強力な骨吸収抑制作用を有する薬剤であり、日本人における椎体骨折抑制効果が示されている¹¹⁾。また、ビスホスホネート製剤は、腰痛による臥床期間の短縮や疼痛関連のQOLを改善するとする報告もある¹²⁾。

デノスマブは破骨細胞形成に必須の因子であるRANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) のモノクローナル抗体であり、強力な破骨細胞形成抑制、機能抑制、生存抑制作用を有し、6ヵ月おき、すなわち年2回の皮下投与により骨折抑制効果を発揮する。またデノスマブは、投与経路が皮下注射と簡便であり、ビス

ホスホネートと異なり骨に沈着しないので、中止による破骨細胞機能の回復はビスホスホネートと比べて早いという特徴がある。さらに、デノスマブは免疫グロブリン製剤であるので腎障害例にも安全に投与できるという利点がある。デノスマブの骨折防止試験 (FEEDOM 試験) は、閉経後骨粗鬆症患者7808例を対象として行われた。この試験においては、デノスマブの3年間の投与で新規椎体骨折 (ハザード比 0.32, 95%CI 0.26-0.41)、新規大腿骨近位部骨折 (ハザード比 0.60, 95%CI 0.37-0.97)、新規非椎体骨折 (ハザード比 0.80, 95%CI 0.67-0.95) を何れも低下させ、忍容性も良好であった¹³⁾。本検討はさらに延長され、実薬群では合計10年間にわたるデノスマブ投与の有効性および安全性が示されている¹⁴⁾。

選択的エストロゲン受容体モデュレーター (selective estrogen receptor modulator: SERM) は、エストロゲン受容体に結合し組織特異的にエストロゲン作用或いは抗エストロゲン作用を發揮する。ラロキシフェンは骨粗鬆症治療薬として最初に登場したSERMであり、骨組織や血清脂質などに対してはエストロゲン様作用を、乳腺組織や子宮内膜などの古典的標的臓器に対しては抗エストロゲン作用を發揮することにより、副作用としての乳癌や子宮癌の発生なしに閉経後骨粗鬆症による骨折を防止する。SERMには骨質改善効果とともに、腰痛やその他のQOL指標を改善させるという報告がある¹⁵⁾。ラ

ロキシフェンは欧米の臨床試験において投与後7年間にわたり腰椎骨密度が上昇することが示されている¹⁶⁾。さらに、ラロキシフェンはエストロゲン受容体陽性浸潤性乳癌の発症を強力に防止することから、米国では乳癌の発症予防の適応も取得されている。さらにラロキシフェンに次ぐ新たなSERMとしてバゼドキシフェンが発売されている。これまでに、バゼドキシフェン20mg/dayあるいは40mg/dayの3年間の投与により椎体骨折をラロキシフェンと同程度抑制すること、試験後の解析により重症骨粗鬆症患者群ではバゼドキシフェン20mgが非椎体骨折を抑制すること、子宮内膜厚にはプラセボ群と有意差を認めないことなどが報告されている¹⁷⁾。

副甲状腺ホルモン製剤であるテリパラチドは、現在のところ骨形成促進作用を有する唯一の薬剤であり、骨密度低下の強い骨粗鬆症やすでに骨折を生じている重篤な骨粗鬆症に用いられる。テリパラチドは連日皮下注製剤と週1回皮下注製剤の2種類が発売されており、それぞれ24ヵ月および18ヵ月の投与期間制限がある。欧米における大規模臨床試験では、既存の椎体骨折を有する閉経後女性1637人においてテリパラチド20 μ gを平均19ヵ月連日投与した結果、骨密度では腰椎が9.7%、大腿骨頸部が2.8%増加し、新規椎体骨折発生頻度が65%減少、非椎体骨頻度も53%抑制されることが示された¹⁸⁾。さらに、この試験結果のサブ解析においては、テリパラチドの効果は年齢、投与前の骨密度、骨代謝回転の状態、骨折の既往にかかわらず認められた¹⁹⁾。テリパラチドによる骨折抑制効果は、ビスホスホネートやラロキシフェン等の骨吸収抑制薬の椎体骨折抑制効果が3-4年間の投与で50%程度であることを考えると、はるかに強力である。直接比較試験においても、アレンドロネート10mgを18ヵ月投与した群では腰椎骨密度が5.5%増加であったのに対し、テリパラチド20 μ g投与群では、10.3%とより強い増加効果を示した²⁰⁾。

ビタミンD製剤は、骨代謝調節薬としての位置づけがなされている。臨床試験成績のメタ解析によると、閉経後骨粗鬆症患者における天然型あるいは活性型ビタミンD投与は椎体骨折のリスクを有意に抑制し、非椎体骨折も抑制する傾向が示されている²¹⁾。さらに、別のメタ解析ではアルファカルシドールは有意な椎体骨折抑制効果を、アルファカルシドールとカルシトリオールとの統合解析では非椎体骨折を有意に抑制することも示されている²²⁾。一方、アレンドロネートと活性型ビタミンDの併用投与に関する検討では、アレンドロネートと天然型ビ

タミンD併用群に比して腰椎、大腿骨頸部いずれにおいても有意な骨密度増加効果が認められ、症例数が少なく有意ではないものの新規骨折発生率も1/5に減少していた²³⁾。わが国で開発されたエルデカルシトールはカルシトリオールの誘導体であり、より強い骨吸収抑制作用、椎体骨折抑制効果、前腕骨骨折抑制効果を示すことが明らかとなっている²⁴⁾。一方、高齢者の骨折の大部分は転倒に関連して起こることが知られているが、統合解析の結果から、天然型ビタミンD、活性型ビタミンDともに転倒抑制効果を有することが示されている²⁵⁾。また、65歳以上を対象とした検討によると血清25(OH)D濃度の低下は3年に及ぶ経過観察により身体能力・活動性の低下と有意な関連性を示すことが報告されている。さらに、高齢者に対するビタミンD投与は骨格筋力、特に速筋の機能を改善することも示されている。ビタミンDは骨密度改善度以上の骨折防止効果を示すことが以前から指摘されているが、この筋力の回復を含む転倒防止作用が骨折防止につながる可能性があるものと考えられる。

まとめ

高齢化社会が急速に進行するわが国では、骨粗鬆症の予防と治療、そして骨粗鬆症にともなう骨折抑制は重要な課題の一つである。現在はさまざまな治療オプションが有り、患者個々の病態に合わせて治療薬の選択が可能となっている。また、Wntシグナル促進を介して非常に強力な骨密度増加効果を発揮するロモソズマブ、テリパラチドを上回る骨折抑制効果を有するPTHrP誘導体、アバロパラチドなども上市予定、あるいは臨床開発が進行しており、今後の展開に期待したい。

文献

- 1) 骨粗鬆症予防と治療ガイドライン2015年版 骨粗鬆症予防と治療ガイドライン作製委員会
- 2) Orimo, H., Yaegashi, Y., Hosoi, T., *et al.*: Hip fracture incidence in Japan: Estimates of new patients in 2012 and 25-year trends. *Osteoporos Int.*, 27(5): 1777-84, 2016
- 3) Harvey, N., Dennison, E., Cooper, C.: Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6(2): 99-105, 2010
- 4) Cauley, J.A., Thompson, D.E., Ensrud, K.C., *et al.*:

- Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos. Int.*, 11(7) : 556-61, 2000
- 5) Ensrud, K.E., Thompson, D.E., Cauley, J.A., *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.*, 48(3) : 241-9, 2000
 - 6) Cummings, S.R., Black, D.M., Thompson, D.E. *et al.* : Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.*, 280(24) : 2077-82, 1998
 - 7) Eriksen, E.F., Díez-Pérez, A., Boonen, S. : Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone*, 58 : 126-35, 2014
 - 8) Bone, H.G., Hosking, D., Devogelaer, J., *et al.* : Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, 350(12) : 1189-99, 2004
 - 9) Boonen, S., Klemes, A.B., Zhou, X., *et al.* : Assessment of the relationship between age and the effect of risedronate treatment in women with postmenopausal osteoporosis: a pooled analysis of four studies. *B. J. Am. Geriatr. Soc.*, 58(4) : 658-63, 2010
 - 10) Kishimoto, H., Fukunaga, M., Kushida, K., *et al.* : Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen. *J. Bone Miner Metab.*, 24(5) : 405-13, 2006
 - 11) Matsumoto, T., Hagino, H., Shiraki, M., *et al.* : Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Osteoporos. Int.*, 20(8) : 1429-37, 2009
 - 12) Nevitt, M.C., Thompson, D.E., Black, D.M., *et al.* : Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arch. Intern. Med.*, 160(1) : 77-85, 2000
 - 13) Cummings, S.R., San Martin, J., McClung, M.R., *et al.* : Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 361(8) : 756-65, 2009
 - 14) Bone, H.G., Wagman, R.B., Brandi, M.L., *et al.* : 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 5(7) : 513-523, 2017
 - 15) Yoh, K., Hamaya, E., Urushihara, H., *et al.* : Quality of life in raloxifene-treated Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a prospective, post-marketing observational study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 28(11) : 1757-66, 2012
 - 16) Siris, E.S., Harris, S.T., Eastell, R., *et al.* : Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J. Bone Miner Res.*, 20(9) : 1514-24, 2005
 - 17) Mitchell, S.A., Paine, A., Moffatt, M., *et al.* : Comparison of Bazedoxifene/Conjugated Oestrogens Vs Current Therapies in the Treatment of Postmenopausal Symptoms: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health*, 18(7) : A733, 2015
 - 18) Neer, R.M., Arnaud, C.D., Zanchetta, J.R., *et al.* : Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 344(19) : 1434-41, 2001
 - 19) Marcus, R., Wang, O., Satterwhite J, *et al.* : The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Bone Miner Res.*, 18(1) : 18-23, 2003
 - 20) Wang, Y.K., Qin, S.Q., Ma, T., *et al.* : Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 96(21) : e6970, 2017
 - 21) Papadimitropoulos, E., Wells, G., Shea, B., *et al.* : Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postme-

- nopausal women. *Endocr. Rev.*, **23**(4) : 560-9, 2002
- 22) O'Donnell, S., Moher, D., Thomas, K., *et al.*: Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J. Bone Miner Metab.*, **26**(6) : 531-42, 2008
- 23) Ringe, J.D., Farahmand, P., Schacht, E., *et al.*: Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int.*, **27**(5) : 425-34, 2007
- 24) Matsumoto, T., Endo, I.: Eldecalcitol for the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)*, **48**(3) : 189-96, 2012
- 25) Bischoff-Ferrari, H.A., Dawson-Hughes, B., Willett, W.C., *et al.*: Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*, **291**(16) : 1999-2006, 2004

Osteoporosis : from pathophysiology to therapeutic approach

Itsuro Endo

Department of Chronomedicine, Tokushima University Graduate School of Medical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Osteoporosis is defined as a skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing to an increased risk of fracture. Men as well as women are affected by osteoporosis, a disease that can be prevented and treated. In Japan, around 13 million people already have osteoporosis or are high risk due to low bone mass. Hip and spine fractures are linked with increased mortality, and all fractures may lead to disability and reduced quality of life. Antiresorptive agents for osteoporosis are a cornerstone of therapy, and anabolic drugs have recently increased our options. Treatment of osteoporosis most commonly involves lifestyle changes and medications and aims to maximise bone density and reduce the risk of bone fracture.

Key words : osteoporosis, pathophysiology, bisphosphonate, active vitamin D

総説 (教授就任記念講演)

個別治療化のための分子病理診断の展望

上原久典

徳島大学病院病理部

(平成30年3月2日受付) (平成30年3月9日受理)

はじめに

近年、がんの増殖に関連した特定の遺伝子や蛋白質の働きを阻害する薬剤が開発されてきており、これらを用いた治療は分子標的治療と呼ばれている¹⁾。分子標的治療では、がん細胞が標的となる遺伝子や蛋白質をどの程度発現しているかが、適応の決定に重要な要因となるが、その評価は多くの場合病理組織検体を用いて行われている。例えば、乳癌の場合、HER2 (human epidermal growth factor receptor type 2) タンパクが癌細胞の増殖に関与していることが知られているが、HER2タンパクを標的とする薬剤を用いた治療を選択するためには、免疫組織染色法などにより乳癌細胞がHER2タンパクを一定のレベル以上に発現していることを確認する必要がある。肺癌の場合は、EGFR (epidermal growth factor) や ALK (anaplastic lymphoma kinase) を始めとする多くの治療標的分子が明らかにされ、それぞれを標的とする薬が開発されており、治療薬の選択のために乳癌と同様に病理検体が用いられている。現在、多くの悪性腫瘍に対して分子標的治療薬が次々と開発されており、治療薬選択のための分子病理診断のニーズは増え続けている。

われわれは診療面では上に述べたような分子標的治療のための病理診断に取り組んでいるが、研究面では癌細胞と正常細胞の相互作用という観点から前立腺癌や乳癌を中心に新たな治療標的となる分子の探索・解析を行っている。例えば前立腺癌と骨組織の相互作用を調べた研究では、動物モデルにおいては PDGF (platelet-derived growth factor) と PDGF-R (receptor) が、前立腺癌細胞と骨芽細胞の共培養モデルでは接着分子である N-cadherin や cadherin-11 が、癌の増殖や進展に重要な役割を果たしており、治療標的となる可能性があることを明らかにしてきた。

本稿では病理診断、研究の両面から個別治療化のための分子病理診断の展望について概説する。

分子病理診断の概要

病理診断とは、検査のために病変部から採取された組織片や細胞、および手術で摘出された臓器・組織について、ガラス標本を作製し、顕微鏡で観察して診断を行うことである。以前は病変部の肉眼所見と通常用いられる HE (hematoxylin & eosin) 染色、および PAS (periodic acid-Schiff) 染色など多くの特殊染色によって診断が行われてきた。これらは病理診断の基礎となるものであり、その重要性に変わりはないが、現在では、それに加えて病変部の細胞におけるさまざまな分子の発現、遺伝子変異、転座等の情報を加えた分子病理診断が求められるようになってきている。

分子病理診断の発達によって、以前は形態の違いによって行われていた腫瘍の分類が、次第に分子発現の違いによる腫瘍細胞の起源や予後の差を加味して行われる方向に変わってきている。例えば乳癌の診断では、通常形態分類に加えて、癌細胞における ER (estrogen receptor), PgR (progesterone receptor), HER2 の発現の有無などによる分子サブタイプが用いられるようになってきている²⁾。さらに、分子病理診断が求められる最も大きな理由として、分子標的治療の発達があげられる。分子標的治療を行う際には治療の効果や副作用を投薬前に予測するためにはがん細胞が標的となる遺伝子や蛋白質をどの程度発現しているかを検査する。こういった治療個別化のための検査はコンパニオン診断と呼ばれ、病理組織標本、特にホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いることが多い。

コンパニオン診断

コンパニオン診断を行う際によく用いられる手技として免疫組織化学法と *in situ* ハイブリダイゼーション法がある。免疫組織化学法は免疫染色とも呼ばれ、特定の分子に対する抗体を用いて組織内におけるその分子の発現を検出する。一次抗体を組織と反応させたのち、一次抗体に対するビオチン標識された二次抗体を反応させ、avidin-biotin complex や高分子ポリマーによって感度を上げ、DAB (3,3'-Diaminobenzidine) で褐色に発色させるという手順で行われることが多い³⁾。 *in situ* ハイブリダイゼーション法では、標識されたプローブが用いられ、組織内での DNA あるいは mRNA の発現を検出することができる。蛍光標識プローブを用いた FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法は、特定の遺伝子増幅や染色体転座の検索を行う際に用いられる⁴⁾。

表1にコンパニオン診断の対象となる主な腫瘍と分子を示しているが、新しい分子標的の発見とそれに対する薬の開発に伴って検査対象となる腫瘍、分子が今後も増えていくと考えられる。その場合、最も問題となるのが、検体の量の問題である。現時点でも検査対象となる分子が多い肺癌の場合の当院での一般的な検査の流れを図1に示す。HE染色標本で腺癌と診断できる場合はすぐに

ALKの免疫染色(図2)を行う。腺癌か扁平上皮癌かの鑑別が難しく、腺癌のマーカであるTTF-1と扁平上皮癌のマーカであるp40の免疫染色(図2)を行う必要がある場合も、当院では治療開始までの時間短縮と再度の薄切による検体のロスを減らすために同時にALKの染色を行っている。ALK陽性の場合には分子標的治療の適応となる。陰性の場合にはEGFRの遺伝子変異の検索を行い、変異がない場合はPD-L1の発現を免疫染色で調べ、陽性細胞が50%未満の場合は細胞障害性抗がん剤を用いる。

HER2発現の検査も当院の乳癌症例で行われている。ガイドラインではHER2の免疫染色での発現レベルをスコア0, 1+, 2+, 3+ (図3)の4つに分け、スコア0と1+を陰性、3+を陽性、2+を境界域としている。スコア2+の場合にはFISH法による検査を追加して判定する。陽性の場合には分子標的薬であるトラスツズマブの適応となる。

コンパニオン診断は今後も増加していくと考えられるが、ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた免疫染色を行っていく場合、いくつか問題点がある。検体量の問題はすでに述べたが、これについては複数の生検材料を1個ずつ別のブロックに包埋することである程度対応できると考えられる。段階的に検査を進めていくため、

表1 コンパニオン診断の対象となる主な腫瘍と分子

	検査対象	検査方法
肺癌	EGFR	PCR-Invader 等
	ALK	IHC, FISH
	PD-L1	IHC
	ROS1	RT-PCR
大腸癌	RAS	Direct sequence 等
	EGFR	IHC
乳癌	HER2	IHC, FISH
胃癌	HER2	IHC, FISH
頭頸部癌	PD-L1	IHC
悪性リンパ腫	CCR4	IHC
	CD20	IHC
	CD30	IHC
GIST	KIT	IHC
悪性黒色腫	BRAF	Rael-time PCR

EGFR, epidermal growth factor receptor ; ALK, anaplastic lymphoma kinase ; PD-L1, programmed death-ligand 1 ; ROS1, c-ros oncogene 1 ; HER2, human epidermal growth factor receptor type ; CCR4, C-C chemokine receptor type 4 ; PCR, polymerase chain reaction ; IHC, immunohistochemistry ; FISH, fluorescence *in situ* hybridization ; RT, reverse transcription

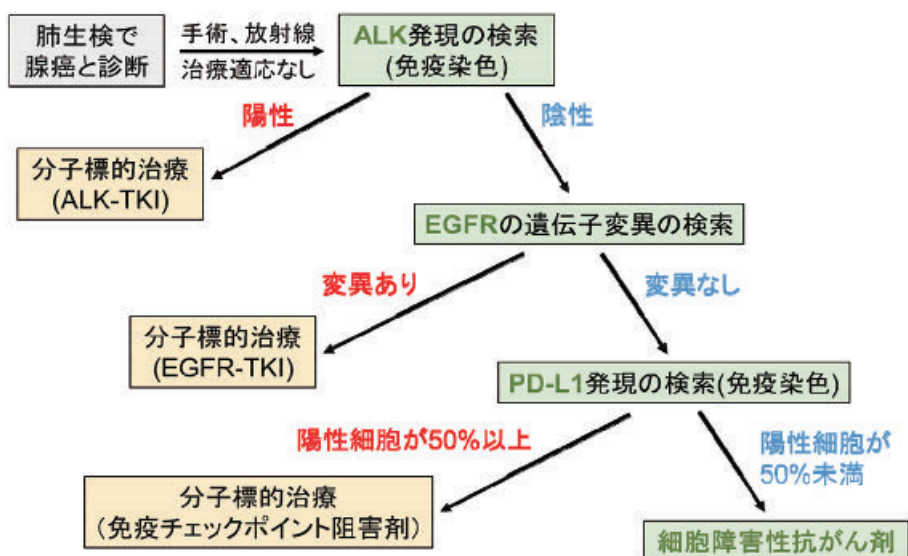


図1 当院における肺癌の分子標的治療適応の検査の流れ
EGFR, epidermal growth factor receptor; ALK, anaplastic lymphoma kinase; PD-L1, programmed death-ligand 1; TKI: tyrosine kinase inhibitor

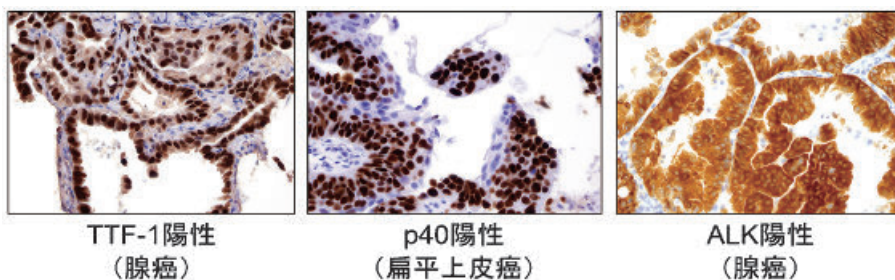


図2 非小細胞肺癌の免疫染色
非小細胞肺癌の診断において、腺癌と扁平上皮癌の鑑別が難しい場合、TTF-1 (thyroid transcription factor-1)を腺癌のマーカー、p40を扁平上皮癌のマーカーとして免疫染色を行う。その際に当院では、治療開始までの時間短縮と再度の薄切による検体のロスを減らすために同時に ALK の免疫染色も行っている。

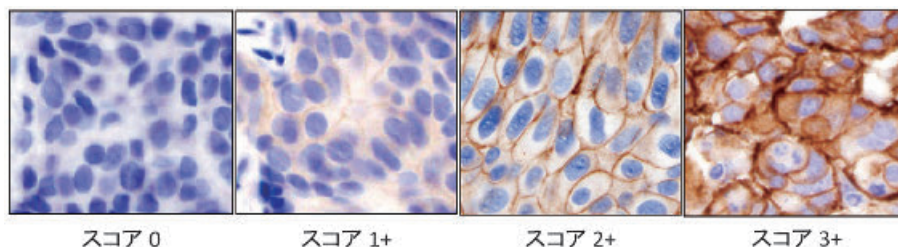


図3 免疫染色による乳癌のHER2発現の評価スコア

結果が出るのに時間がかかってしまうことも問題だが、診断を急ぐあまり病理部門に過剰な負担がかかってしまう可能性もあり、今後対策を考えていく必要がある。また、常に陽性コントロールを付けて免疫染色の質を安定させること、定期的な外部機関による評価、病理医間での評価基準の標準化も重要である。

新規治療標的分子の探索・解析

われわれは上に述べたような診療のための取り組みに加え、癌細胞と正常細胞の相互作用という観点から前立腺癌や乳癌を中心に新たな治療標的となる分子の探索、解析を行っている。がんが周囲組織に浸潤するその先進部では、がん細胞と正常細胞の間で、それぞれが分泌するさまざまな物質や細胞接着などによって相互作用が起き、特殊な微小環境が形成されている。この微小環境形成のメカニズムを明らかにし、その中で治療標的となるような分子を見出すことで、がんの浸潤、転移の制御に貢献できると考えている。以下に前立腺癌の骨進展、および周囲脂肪組織への浸潤の制御を目指してわれわれが行った研究をいくつか紹介する。

前立腺癌は、比較的早期から骨転移を示すことが知られている⁵⁾。われわれは前立腺癌の骨転移機構を明らかにするために動物モデルを用いて検討を行った⁶⁾。ヌードマウスの脛骨に骨転移巣から樹立されたヒト前立腺癌細胞(PC-3)を移植すると、5~8週間で骨破壊を伴って腫瘍が形成される(図4)。このモデルにおいてPDGF-Rのリン酸化阻害剤が腫瘍抑制に有効かどうかを調べるために、まず、それぞれPDGF, PDGF-R, リン酸化PDGF-Rに対する抗体を用いて免疫染色を行った。PDGF, PDGF-R, リン酸化PDGF-Rはいずれも骨近傍の腫瘍細胞にのみ発現していた。この結果から前立腺癌細胞と骨組織の間に何らかの相互作用が起きていることが示唆された。PDGF-Rのリン酸化が骨周囲の前立腺癌細胞にしか認められなかったため、それ以外の部分の腫瘍細胞に対して抗がん剤を併用するようにして実験をデザインした。PDGF-Rのリン酸化阻害剤としてイマチニブ⁷⁾、抗がん剤としてタキソールを用いた。前立腺癌細胞をマウスの脛骨に移植後5週間イマチニブとタキソールを投与すると、コントロール群では著しい骨破壊が認められたのに対し、治療群では優位に腫瘍形成頻度が低下し、骨破壊の程度も軽減された。また、PDGFは血管新生因子としても知られており⁸⁾、治療群では血管新生も抑制された。

これらの結果からPDGF-Rを介したシグナル伝達が前立腺癌細胞の骨での増殖や血管新生に重要であり、治療標的になる可能性が示された⁹⁻¹²⁾。

上に示した動物モデルで病変部において、骨破壊が起きている部分では破骨細胞が誘導されているが、まだ骨破壊が起きていない部分では骨表面は骨芽細胞で覆われており、前立腺癌細胞と接触しているように見える(図5)。そこで、前立腺癌細胞と骨芽細胞の接触がどのよ

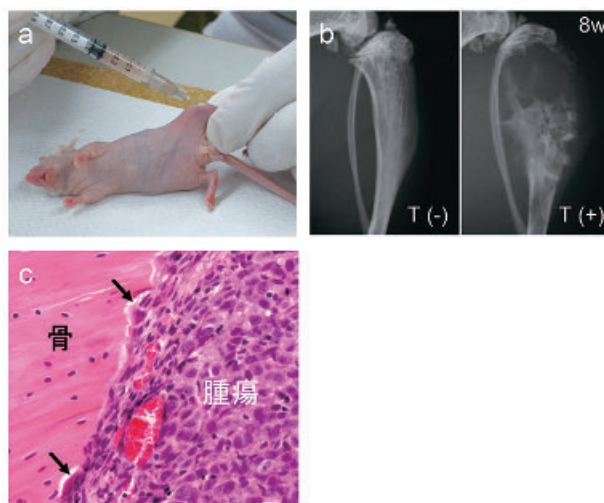


図4 前立腺癌の骨進展モデル
a) ヌードマウス脛骨へのヒト前立腺癌細胞(PC-3)の移植。
b) 前立腺癌細胞移植後8週間のX線写真。腫瘍が形成されているT(+)のマウスでは、著しい骨破壊が認められる。T(-)はコントロール。
c) 癌細胞が破骨細胞(矢印)を誘導しながら骨を破壊している。

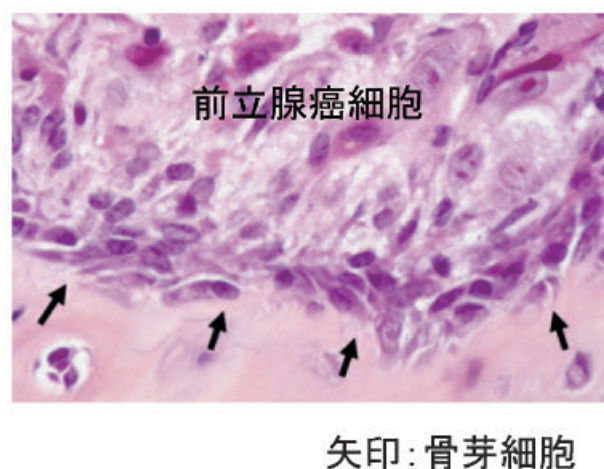


図5 前立腺癌細胞と骨芽細胞の接触

うな相互作用を起こすかを調べるために2種類の共培養モデルを構築した。1つは cell culture insert を用いた二層培養モデルで、上層にヒト骨芽細胞を、下層にヒト前立腺癌細胞を培養することにより、骨芽細胞と前立腺癌細胞の間には可溶性因子を介した相互作用が起こる。もう1つは骨芽細胞と前立腺癌細胞を混合して両者が接触した状態にする接触培養モデルである。このモデルでは可溶性因子と物理的接触による相互作用が起こる(図6)。この2つのモデルで培養した前立腺癌細胞の遺伝子発現を cDNA マイクロアレイで調べ、比較することにより、物理的接触に特異的な遺伝子発現の変化が検出できる。前立腺癌の骨進展モデルで用いた PC-3 細胞では、*IL1 β* (interleukin 1, beta), *COX2* (cyclooxygenase 2), *IL6* (interleukin 6), *C3* (complement component 3) の4つの遺伝子で物理的接触によって特異的に発現上昇が認められた。これらの遺伝子はいずれも破骨細胞誘導に関与していることが知られている¹³⁻¹⁶⁾。さらにこれらの遺伝子発現上昇は、骨転移との関連が示唆されている接着分子である N-cadherin や cadherin-11^{17,18)} の中和抗体で癌細胞をあらかじめ処理しておくことにより阻害された。これらの結果から溶骨性増殖を示すような前立腺癌細胞では、骨芽細胞との接触により破骨細胞形成が促進され、N-cadherin や cadherin-11 を介した細胞接着が治療標的になる可能性が示唆された¹⁹⁾。

前立腺は周囲を脂肪組織で囲まれており、前立腺癌が進行すると脂肪組織に浸潤する²⁰⁾。そこで、脂肪細胞と前立腺癌細胞の相互作用についても調べた。われわれは FABP4 (fatty acid binding protein 4) という分子に注目して検討を行った。FABP4は脂肪酸のキャリアタン

パクで、脂肪細胞から血中に放出され、アディポカインの一つと考えられている^{21,22)}。FABP4は、*in vitro* で前立腺癌細胞の浸潤を促進したが、FABP4と脂肪酸の結合を特異的に阻害する FABP4 inhibitor の添加によって浸潤が抑制された。さらに、FABP4 inhibitor の経口投与によってマウス皮下での前立腺癌細胞の増殖が抑制された。前立腺癌細胞は FABP4 とともに脂肪酸を取り込み、その脂肪酸を浸潤に利用している可能性が考えられ、FABP4 を介した前立腺癌細胞への脂肪酸供給の抑制が前立腺癌の進展の制御につながる可能性がある²³⁾。

われわれはその他にも乳癌、膀胱癌などで正常組織との相互作用に関する研究を進めている。さまざまなモデルを用いて治療標的の候補分子を見出し、その機能を解析し、最終的に診断・治療にフィードバックされるように研究を進展させていきたいと考えている。

おわりに

治療が画一的なものから個別化に向かう中で、病理診断も古典的な形態診断から、形態情報にさまざまな分子の発現、遺伝子変異、転座等の情報を加えた分子病理診断へと変化してきた。すでに大量のゲノム情報に基づいた診断・治療も始まりつつあり、今後、病理医の果たす役割はさらに大きくなると考えられる。

文 献

- 1) Baudino, T.A.: Targeted cancer therapy: The next generation of cancer treatment. *Curr. Drug Discov.*

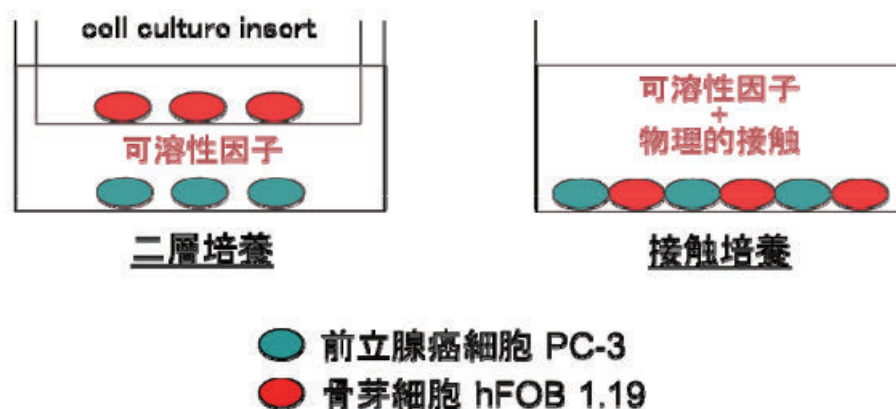


図6 前立腺癌細胞と骨芽細胞の共培養モデル

- Technol., 12 : 3-20, 2015
- 2) S rli , T., Perou, C.M., Tibshirani, R., Aas, T., *et al.* : Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 11 : 10869-10874, 2001
 - 3) True, L.D., Liu, A.Y. : A challenge for the diagnostic immunohistopathologist. Adding the CD phenotypes to our diagnostic toolbox. Am. J. Clin. Pathol., 120 : 13-15, 2003
 - 4) Hansel, D.E., Ashfaq, R., Rahman, A., Wanzer, D., *et al.* : A subset of pancreatic adenocarcinomas demonstrates coamplification of topoisomerase IIalpha and HER2/neu : use of immunolabeling and multicolor FISH for potential patient screening and treatment. Am. J. Clin. Pathol., 123 : 28-35, 2005
 - 5) Charhon, S.A., Chapuy, M.C., Delvin, E.E., Valentin-Opran, A., *et al.* : Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma special reference to osteomalacia. Cancer., 51 : 918-924, 1983
 - 6) Kim, S.J., Uehara, H., Karashima, T., Shepherd, D.L., *et al.* : Blockade of epidermal growth factor receptor signaling in tumor cells and tumor-associated endothelial cells for therapy of androgen-independent human prostate cancer growing in the bone of nude mice. Clin. Cancer Res., 9 : 1200-1210, 2003
 - 7) Grimminger, F., Schermuly, R.T., Ghofrani, H.A. : Targeting non-malignant disorders with tyrosine kinase inhibitors. Nat. Rev. Drug Discov., 9 : 956-970, 2010
 - 8) Uehara, H. : Angiogenesis of prostate cancer and antiangiogenic therapy. J. Med. Invest., 50 : 146-153, 2003
 - 9) Kim, S.J., Uehara, H., Karashima, T., Shepherd, D.L., *et al.* : Effects of blocking platelet-derived growth factor-receptor signaling in a mouse model of experimental prostate cancer bone metastases. J. Natl. Cancer Inst., 19 : 458-470, 2003
 - 10) Kim, S.J., Uehara, H., Yazici, S., Langley, R.R., *et al.* : Simultaneous blockade of platelet-derived growth factor-receptor and epidermal growth factor-receptor signaling and systemic administration of paclitaxel as therapy for human prostate cancer metastasis in bone of nude mice. Cancer Res., 64 : 4201-4208, 2004
 - 11) Kim, S.J., Uehara, H., Yazici, S., He, J., *et al.* : Modulation of bone microenvironment with zoledronate enhances the therapeutic effects of STI571 and paclitaxel against experimental bone metastasis of human prostate cancer. Cancer Res., 65 : 3707-3715, 2005
 - 12) Kim, S.J., Uehara, H., Yazici, S., Busby, J.E., *et al.* : Targeting platelet-derived growth factor receptor on endothelial cells of multidrug-resistant prostate cancer. J. Natl. Cancer Inst., 98 : 783-793, 2006
 - 13) Akatsu, T., Takahashi, N., Debari, K., Morita, I., *et al.* : Prostaglandins promote osteoclastlike cell formation by a mechanism involving cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate in mouse bone marrow cell cultures. J. Bone Miner. Res., 4 : 29-35, 1989
 - 14) Liu, X.H., Kirschenbaum, A., Yao, S., Levine, A.C. : Cross-talk between the interleukin-6 and prostaglandin E(2) signaling systems results in enhancement of osteoclastogenesis through effects on the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- B (RANK) ligand/RANK system. Endocrinology, 146 : 1991-1998, 2005
 - 15) Trebec-Reynolds, D.P., Voronov, I., Heersche, J.N., Manolson, M.F. : IL-1alpha and IL-1beta have different effects on formation and activity of large osteoclasts. J. Cell Biochem., 109 : 975-982, 2010
 - 16) Sato, T., Abe, E., Jin, C.H., Hong, M.H., *et al.* : The biological roles of the third component of complement in osteoclast formation. Endocrinology, 133 : 397-404, 1993
 - 17) Chu, K., Cheng, C.J., Ye, X., Lee, Y.C., *et al.* : Cadherin-11 promotes the metastasis of prostate cancer cells to bone. Mol. Cancer Res., 6 : 1259-1267, 2008
 - 18) Kii, I., Amizuka, N., Shimomura, J., Saga, Y., *et al.* : Cell-cell interaction mediated by cadherin-11 directly regulates the differentiation of mesenchymal cells into the cells of the osteo-lineage and the chondro-lineage. J. Bone Miner. Res., 19 : 1840-1849, 2004
 - 19) Shiirevnyamba, A., Takahashi, T., Shan, H., Ogawa, H., *et al.* : Enhancement of osteoclastogenic activity in osteolytic prostate cancer cells by physical contact with osteoblasts. Br. J. Cancer., 104 : 505-13, 2011
 - 20) Sung, M.T., Eble, J.N., Cheng, L. : Invasion of fat

justifies assignment of stage pT3a in prostatic adenocarcinoma. *Pathology*, **38** : 309-311, 2006

- 21) Hotamisligil, G.S., Johnson, R.S., Distel, R.J., Ellis, R., *et al.* : Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science*, **274** : 1377-1379, 1996
- 22) Boord, J.B., Fazio S, Linton, M.F. : Cytoplasmic fatty

acid-binding proteins : emerging roles in metabolism and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, **13** : 141-147, 2002

- 23) Uehara, H., Takahashi, T., Oha, M., Ogawa, H., *et al.* : Exogenous fatty acid binding protein 4 promotes human prostate cancer cell progression. *Int. J. Cancer*, **135** : 2558-68, 2014

Molecular pathological diagnosis for personalized medicine

Hisanori Uehara

Division of Pathology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

In recent years, classical morphology-based pathological diagnosis has moved into molecular diagnosis which is a mixture of morphology and informations such as specific protein expression, genetic mutation, and chromosomal translocation. The progress of molecular pathological diagnosis (MPD) is accompanied by the development of personalized medicine. For example, in molecular targeted therapy, a choice of drugs depends on whether the cancer cells express the targeted molecule or not. The examination of targeted molecules is mainly done by immunohistochemistry using pathological specimens. Therefore the demands of MPD will increase with the discovery of new targeted molecules and drugs. The first part of this review refers the practices and the challenges for the future about MPD.

In addition to daily practice on MPD in the hospital, we have advanced cancer research in the aspect of an interaction between cancer cells and normal cells to discover new molecular targets. In the latter half of this review, we introduce some of our study results such as the targeted molecules in the animal model of prostate cancer development to the bone and those in the co-culture models between prostate cancer cells and osteoblasts.

MPD is now moving to next stage, pathological diagnosis based on a great deal of genomic information. In association with it, the roles of pathologists must be of increasing significance.

Key words : molecular pathological diagnosis, molecularly targeted therapy, personalized medicine, immunohistochemistry

総説（教授就任記念講演）

生活習慣病患者における血管合併症予防を目指した基礎研究と臨床的実践

粟飯原 賢 一

徳島大学大学院医歯薬学研究部糖尿病・代謝疾患治療医学分野（寄附講座）

（平成30年3月15日受付）（平成30年3月19日受理）

はじめに

私は、平成3年に徳島大学医学部を卒業後、当時の旧第1内科に入局し、内科研修を開始した。翌年から関連病院での総合内科臨床研修を積んだ後に、東京大学分子細胞生物学研究所で遺伝子改変動物の作成と解析を通じた基礎研究の修練を行った。帰局後は診療科再編の流れの中で、内分泌・代謝内科学を専攻することとなり、診療と研究を続けてきたが、本稿では、私自身の研究の柱として取り組んできたヘパリン・コファクターIIに関する主な知見の紹介と、現在の所属である糖尿病・代謝疾患治療医学分野（寄附講座）での活動について述べたい。

1. 心血管・脂肪・腎の多臓器ネットワーク制御因子としてのヘパリンコファクターIIの意義

1-1. トロンビンとトロンビン受容体

トロンビンは、血液凝固カスケードの強力なイニシエーターとして作用するのみならず、トロンビン受容体を介して、血小板、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、単球-マクロファージ、線維芽細胞などのさまざまな細胞を活性化し、傷害血管での血栓形成、血管リモデリング促進や動脈硬化性病変の形成に、大きく寄与することが知られている。したがってトロンビン-トロンビン受容体系の制御は、心血管病の病態形成およびその予防において、非常に重要な標的となっている（図1）。

1-2. ヘパリンコファクターIIとは

ヘパリンコファクターII (Heparin Cofactor II : HC II) は分子量65.6kDの一本鎖糖タンパクであり、serine

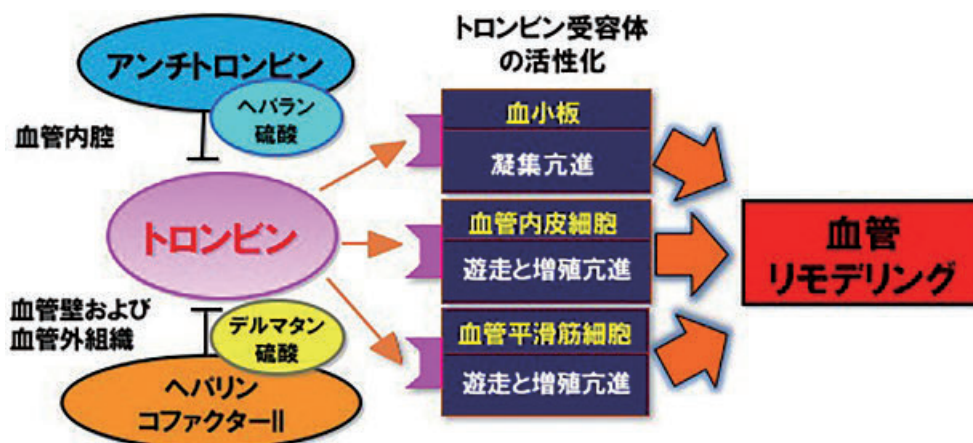


図1. トロンビン-トロンビン受容体系の制御システムと血管リモデリング

protease inhibitor (serpin) に分類される。HC II は肝臓で合成分泌され、流血中には $1\mu\text{M}$ の濃度で循環している¹⁾。HC II 同様 serpin であるアンチトロンビン (AT) は血管内の流血中において、トロンビンの他、IXa や Xa の活性を阻害するが、HC II は主に血管内皮下のいわゆる血管外組織において他の protease には作用せずに、トロンビンのみを特異的に阻害する^{2,3)}。HC II は血管平滑筋細胞や線維芽細胞にて産生・分泌されるデルマトン硫酸とトロンビンの三者で複合体を形成することで、トロンビン-トロンビン受容体経路の活性化を阻害する (図1)。トロンビンは、加齢や脂質・糖代謝異常、血圧異常などで傷害された血管内皮下の血管平滑筋細胞領域やマトリックスに容易に侵入するため、HC II はこの傷害血管壁におけるトロンビン作用を、効果的に阻害できる唯一の防御因子となる (図1)。

1-3. HC II 欠乏症例に見られた多彩な動脈硬化性病変

ヒトにおける完全な HC II 欠損症の報告例はこれまでにない。いわゆるヘテロ異常の HC II 欠乏症例は、静脈血栓症のリスクとなると報告されていたが^{4,5)}、われわれは HC II 欠乏症 (抗原44%, 活性41% : type 1 欠乏症) の66歳・女性例を経験した^{6,7)}。この女性患者は、冠動脈多枝病変、両側頸動脈狭窄症、右腎動脈狭窄症、腹部大動脈瘤と非常に多彩かつ進行性の動脈硬化症を呈していた^{6,7)}。このことから、われわれは高齢者における粥状動脈硬化症の進展過程に HC II が深く関与するという仮説を立てた。

1-4. 血漿 HC II 活性と臨床的動脈硬化症との関連

HC II が実際にヒトの動脈硬化症の進展に寄与するかどうかを明確にするために、われわれは冠動脈・頸動脈・末梢動脈硬化症に関わる3つの臨床研究を行った。

1-4-1. 冠動脈疾患と HC II

経皮的冠動脈形成術 (PCI) の対象となった患者166名を対象とし、治療前の血漿 HC II 活性を測定した。測定結果により、活性値の低いグループ (血漿 HC II 活性80%未満)、平均的な活性値のグループ (80%以上110%未満)、活性高値 (110%以上) の3グループに分類した。全例 PCI にて標的病変部の開大を得た後、6ヵ月にフォローアップの冠動脈造影検査を施行し、各グループにおける再狭窄率を検討した結果、有意に HC II 活性高値群

において PCI 後の再狭窄率が低かった (図2A)⁸⁾。多変量解析にて HC II の PCI 後再狭窄抑制効果の独立性を検証したところ、HC II は独立した唯一の PCI 後再狭窄防御因子であることが明らかとなった⁸⁾。

1-4-2. 頸動脈硬化症と HC II

次に心血管リスク因子を有する男女306名 (男性154名, 女性152名; 平均年齢68.9歳) の血漿 HC II 活性とエコー B モード法にて測定した最大頸動脈プラーク厚 (Max-IMT) との相関を検証した。その結果 HC II 活性と max-IMT の間には負の相関が見られ、血漿 HC II 活性が120%以上の患者では、狭窄病変を形成するような巨大なプラークは見られなかった (図2B)⁹⁾。HC II による頸動脈硬化症抑制効果の独立性有無の検証のために多変量解析を行った結果、HC II は独立した頸動脈硬化の抑制因子であり、その効果は確立された抗動脈硬化因子である HDL コレステロールよりも強力であった⁹⁾。

1-4-3. 末梢動脈閉塞性疾患と HC II

われわれは心血管リスク因子を有する高齢者494名の男女 (男性274名, 女性220名; 平均年齢67.0歳) の血漿 HC II 活性と ankle-brachial index (ABI) 測定を行い、ABIが0.9以上の正常群と0.9未満の末梢動脈閉塞性疾患 (PAD) 群における血漿 HC II 活性の違いについて検証した。その結果 PAD 群では非 PAD 群に比べ、有意に血漿 HC II 活性が低下していた ($87.5 \pm 19.7\%$ vs $94.6 \pm 17.8\%$)¹⁰⁾。また多変量解析の結果、HC II は独立した PAD 発症抑制因子であることが明らかになった (図2C)¹⁰⁾。

1-5. HC II 遺伝子改変マウスを用いた血管リモデリング解析

臨床研究の結果から HC II はヒトにおける抗動脈硬化因子であることが明らかとなったが、その分子機序については、不明な点が多い。そこで、われわれは gene targeting 法を用いて、HC II 欠損マウスの作成を行った。

1-5-1. HC II ホモ欠損マウスは胎生致死である

われわれは HC II ヘテロ変異マウスを交配させ、HC II ホモ欠損マウスの作成を試みたが、既報の結果¹¹⁾とは異なり胎生致死であった¹²⁾。Neomycin Cassette をプローブとしたサザンプロットや FISH 解析では targeting vector の異常組み替えはなく、HC II ゲノム周辺遺伝子の

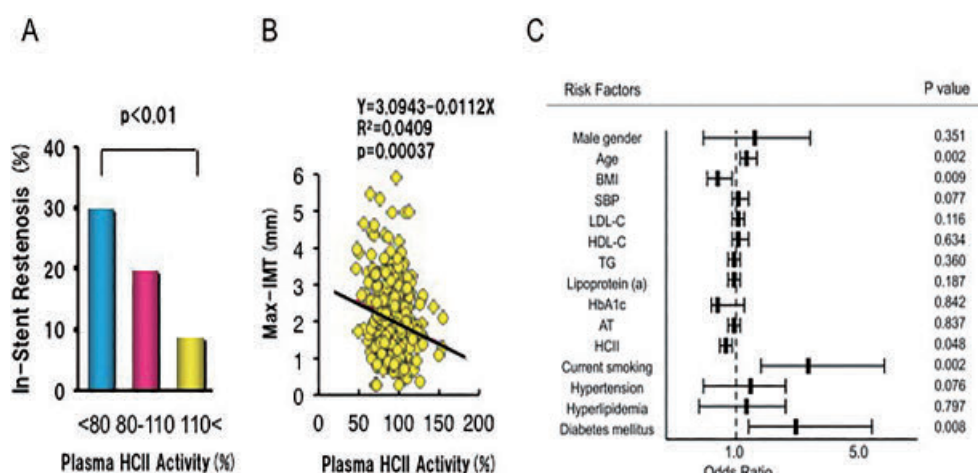


図2. 血漿 HCII 活性と臨床的動脈硬化症

- A. 冠動脈形成術後の冠動脈再狭窄率と血漿 HCII 活性の相関 (文献8より改変引用)
- B. 最大頸動脈プラーク厚 (Max-IMT) と血漿 HCII 活性の相関 (文献9より改変引用)
- C. 末梢動脈閉塞性疾患の発症に影響を与える因子のロジスティック解析 (文献10より引用)

RT-PCR による転写産物異常も認めなかったため、胎生致死は strain の違いに由来するものと推察した¹²⁾。

1-5-2. HCIIヘテロ変異マウスにおける血管リモデリング異常

16週齢の HCII 野生型マウスと HCIIヘテロ変異マウスを用いて大腿動脈のカフ傷害およびワイヤー傷害モデルを作成した。さらに ApoE 欠損マウスに HCII 野生型マウス、ヘテロ変異マウスを交配させ、25週齢の ApoE 単独欠損マウスおよび HCIIヘテロ+ApoE 欠損2重変異マウスにおける粥状硬化病変を評価した。その結果、HCIIヘテロマウスではカフ傷害およびワイヤー傷害の両者とも新生内膜肥厚が野生型マウスと比較して有意に増大していた (図3 A, B)。また HCIIマウスのカフ傷害部の組織でトロンビン受容体の発現や炎症性サイトカインおよびケモカイン、血管平滑筋形質転換促進因子の遺伝子発現が亢進していた。これらの HCIIヘテロ変異マウスにおける血管リモデリング異常は、ヒト精製 HCII 蛋白の補充で抑制された。また ApoE 単独欠損マウスと HCIIヘテロ変異+ApoE 遺伝子欠損の2重変異マウスの病理組織解析では、動脈粥状硬化巣の増大、脂質沈着領域増加、病巣における活性酸素の増加が2重変異マウスで見られた¹²⁾。以上のことから HCII の欠乏状態が、トロンビン受容体の活性化とそれに伴う血管リモデリング促進因子や活性酸素産生を誘導し、粥状動脈硬化

や血管傷害後の再狭窄に密接に関与することが明らかとなった。

1-5-3. HCIIヘテロ変異マウスにおける虚血後血管新生異常

われわれは、臨床的に血漿 HCII 活性が、末梢動脈閉塞性疾患の発症率に関与することを示したが、末梢動脈虚血病態における血管新生にも HCII が関与するという仮説を立て、野生型マウスおよび HCIIヘテロ変異マウスの後肢虚血モデルを作成し、術後の血管新生過程を評価した。その結果、野生型マウスと比較して、HCIIヘテロ変異マウスでは、虚血肢の血流回復が遅延し (図4 A)、虚血組織における VEGF 蛋白の発現や、eNOS のリン酸化が低下していた¹³⁾。このことから、HCII は、虚血病変における血管新生促進因子として重要な役割を果たすことが明らかになった。

1-6. HCII と心筋リモデリング

高血圧心において見られる心肥大や、左室の弛緩障害は、重症化すると心不全を呈することから、心筋リモデリングに関わる因子の探索とその作用分子機構の解明は、心不全の予防診療に寄与するものと思われる。心筋には、トロンビン受容体の発現が認められ、病的な心筋肥大にトロンビン受容体の活性化が関与していることが報告されている¹⁴⁾。したがって HCII が心筋においてトロンビン

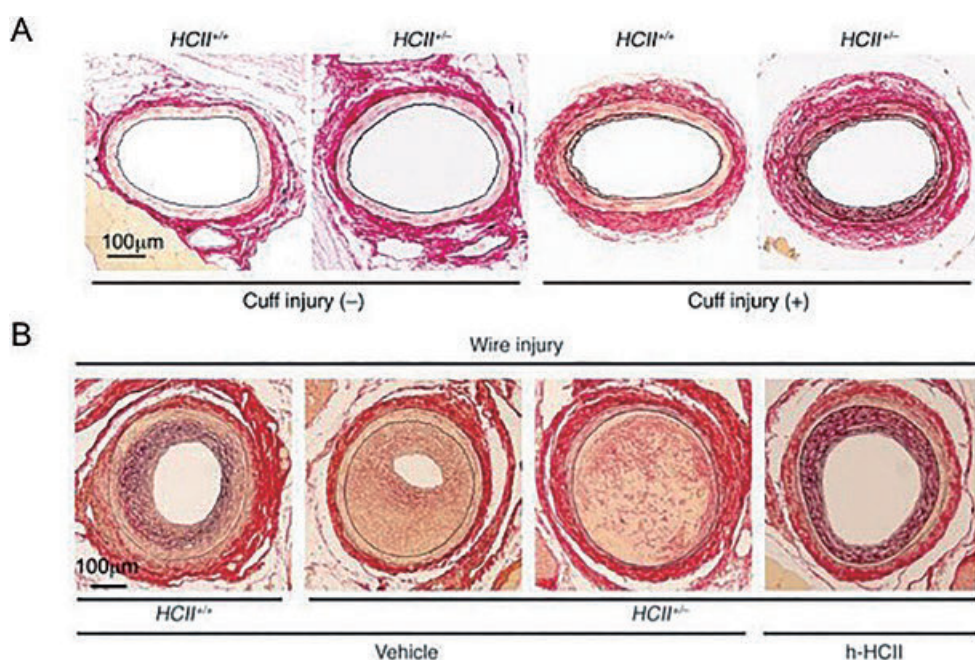


図3. HC IIヘテロ変異マウスで見られた血管リモデリング異常 (文献12より改変引用)
 A. マウス大腿動脈ビニルカフチューブ傷害モデル
 B. マウス大腿動脈ワイヤー傷害モデル

作用を阻害することで心筋リモデリングに抑制的に働く可能性がある。そこでわれわれは血漿 HC II 活性とし心エコー検査で得られた心筋形態指標および心機能指標について検証を行った。

1-6-1. 血漿 HC II 活性はヒト心房容積および左室弛緩障害に逆相関する

徳島大学病院にて、心エコー検査上、左室収縮能正常の成人患者304名(男性169名, 女性135名, 平均年齢65.4 ± 11.8歳)を対象に、一般臨床指標および血漿 HC II 活性を測定し、心エコー検査指標との相関に関して、統計学的に解析した。その結果、血漿 HC II 活性は、左房径・左房容積係数・左室相対壁厚および左室心筋コンプライアンス指標の E/e' といずれも有意な逆相関を示した¹⁵⁾。この結果は、HC II が、高血圧心に代表される左房および左室心筋の病的リモデリングを抑制することを示唆していた。

1-6-2. HC IIヘテロ変異マウスにおける心筋リモデリング異常

われわれはヒトで示唆された HC II の心筋リモデリン

グ抑制効果の分子機序解明のために、アンジオテンシン II 誘導高血圧心モデルを野生型マウスおよび HC IIヘテロ変異マウスにおいて作成した。心エコーでの所見は、ヒトでの結果を支持するように、HC IIヘテロ変異マウスの左房容積の増大と左室心筋の肥大および拡張能の低下が見られた。DHE 染色では、アンジオテンシン II の負荷が、野生型マウスに比較して、HC IIヘテロ変異マウス心筋において、活性酸素酸性的増強が見られ、心筋肥大や心筋間質の線維化の亢進が同時に観察された(図4B)¹⁶⁾。さらにわれわれは、野生型マウスに対して、ヒト HC II 蛋白の補充を行った場合、高血圧心の表現型が抑制されることを明らかにした(図4B)¹⁶⁾。

1-7. 糖代謝制御因子としての HC II

われわれは以前に、トロンビン作用の活性化は脂肪細胞や脂肪組織におけるインスリン抵抗性の増大に寄与することを報告した¹⁷⁾。そこで、内因性トロンビン阻害蛋白である HC II は、糖代謝にも影響を与えている可能性があると考え、ヒト血漿 HC II 活性と空腹時血糖、HbA1c、インスリン抵抗性指標の HOMA-R の相関について、解析したところ、いずれもが、負の相関関係にあった。

これらの相関は、その他の身体所見や代謝指標の交絡因子で調整した後も有意な相関を示しており、血漿 HCII 蛋白はヒトにおけるインスリン抵抗性抑制因子であることが示唆された¹⁸⁾。

次にその分子機序解明のために野生型マウスおよび HCII ヘテロ変異マウスに高脂肪食を与え、肥満・糖尿病状態のモデルを作成したところ、体重差はなかったが、野生型マウスに比して、HCII ヘテロ変異マウスは空腹時血糖およびインスリン値の上昇を示し、インスリン抵抗性が增大していた (図 5)¹⁸⁾。また脂肪細胞径が拡大

しており、脂肪組織でのマクロファージの浸潤が顕著で、炎症性のサイトカインである *Mcp1* や *Tnf* 遺伝子発現が亢進していた他、インスリンシグナル伝達に重要な kinase である AMPK α や Akt のリン酸化も抑制されていた¹⁸⁾。加えて、肝臓における糖新生促進遺伝子である *Pck1* や *G6pc* の発現亢進も見られ、HCII は、脂肪細胞におけるインスリン抵抗性と肝臓における糖新生を抑制することが示唆された¹⁸⁾。

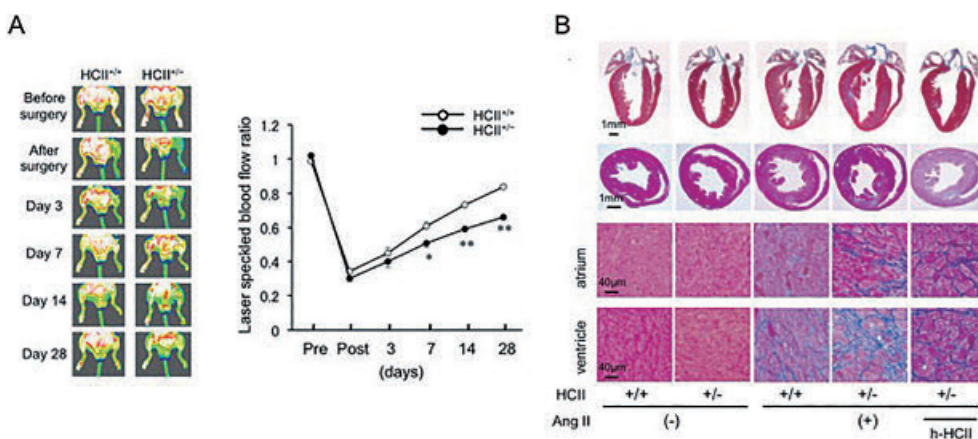


図 4. HCII ヘテロ変異マウスで見られた血管新生と心筋リモデリング異常
 A. マウス後肢虚血モデルにおける血流回復経過 (文献13より引用)
 B. アンジオテシン II 持続負荷モデルによる心筋肥大と心筋線維化 (文献16より引用)

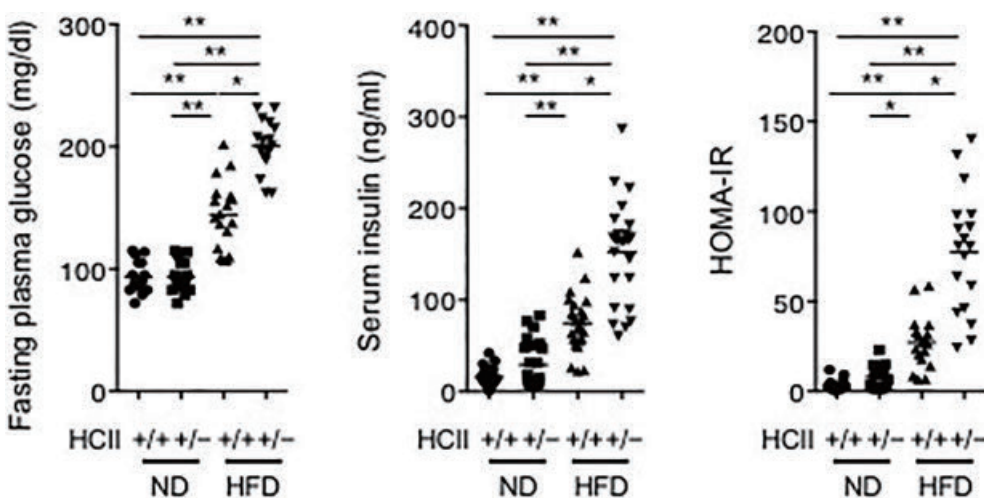


図 5. 空腹時の HCII ヘテロ変異マウスで見られた高血糖・高インスリン血症・インスリン抵抗性
 ND: normal diet
 HFD: high fat diet (文献18より引用)

1-8. 糖尿病性腎症の進展におけるHCⅡの意義

糖尿病性腎症による腎不全は、わが国における血液透析の原因疾患の第1位となっており、その重症化予防は重要な臨床課題である。そのためには、糖尿病性腎症の進展に関わる因子の同定およびそのバイオマーカーとしての臨床応用が望まれる。これまでの研究により、腎糸球体および尿管にはトロンビン受容体が広く存在することが知られており、またトロンビン受容体の活性化が糖尿病性腎症の進展に関与することも明らかになってきた。このことはHCⅡが、糖尿病性腎症の発症過程に影響を与えている可能性がある。われわれは現在HCⅡが、糖尿病性腎症の進展抑制因子であるか否かの検証を臨床研究およびHCⅡヘテロ変異マウスを用いた基礎研究を進めているところである。

2. 糖尿病・代謝疾患治療医学分野（寄附講座）における活動

2-1. 本寄附講座の概要

徳島大学大学院医歯薬学研究部 糖尿病・代謝疾患治

療医学分野（寄附講座）は、JA徳島厚生連阿南共栄病院とJA徳島厚生連阿南中央病院の2病院が統合され、JA徳島厚生連阿南医療センターに改組されることに鑑み、徳島大学と緊密に連携し、阿南地域医療の実践や研究活動を介した社会貢献、糖尿病・代謝疾患専門診療を担う人材育成および学生・研修医教育を行うことを目的として、2015年11月1日付けで創設された（図6）。構成員は、特任教授1名、特任准教授1名、特任助教1名、技術補佐員1名で活動中である。

2-2. 本講座の主要業務について

本講座の主要業務としては、以下の教育・研究・診療および社会貢献に分けられる。

2-2-1. 阿南地域における代謝糖尿病医学教育および人材育成

（卒前教育）

クリニカル・クラークシップにおける地域医療学実習として、徳島大学医学部学生を受け入れ、外来・病棟実習や、阿南共栄病院での選択実習における外来・病棟指

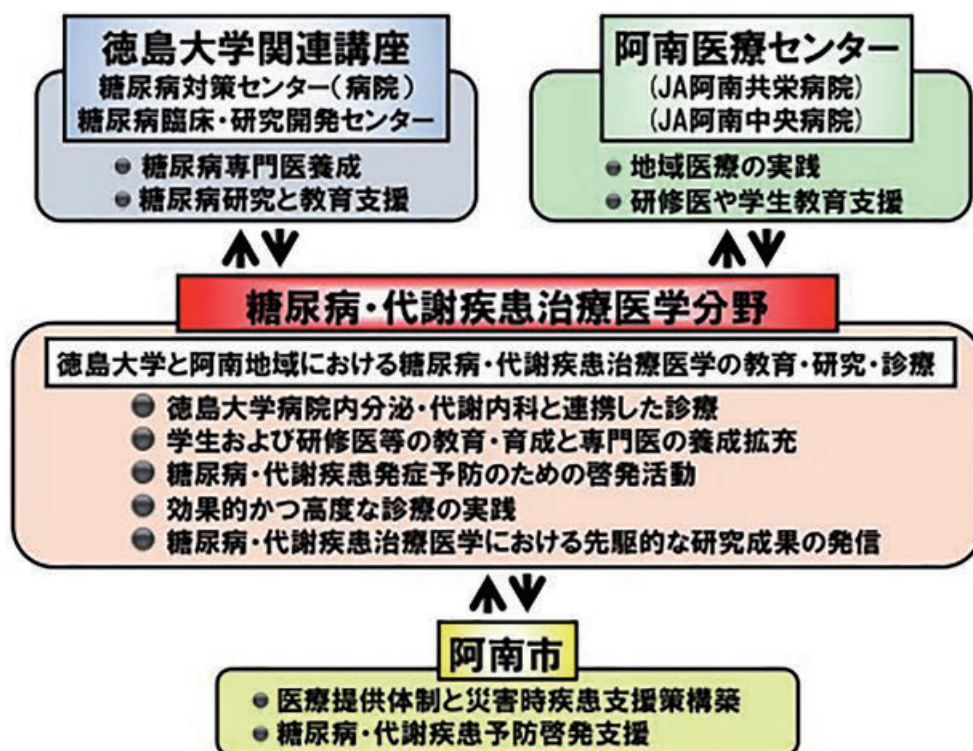


図6. 糖尿病・代謝疾患治療医学分野と関係機関の連携図

導の実施とサポートを行っている他、糖尿病・代謝疾患での基礎や臨床知識についてのレクチャーを行っている。

(卒後教育)

徳島大学病院卒後臨床研修センターおよび徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学教室と連携し、初期研修医の糖尿病・代謝疾患領域の教育や臨床指導(薬物療法指導や腹部エコー・甲状腺エコー・頸動脈エコー検査等の実技指導)を大学病院および阿南医療センターにおいて実施している。また新専門医制度にも対応できる指導医体制の構築と糖尿病専門医不足医療機関における教育指導体制の構築を行う。

2-2-2. 臨床データの収集・分析と治療方法の研究開発

(糖尿病・代謝疾患病態および血管合併症の発症機序解明)

遺伝子改変動物を用いて、代謝・循環改善薬の介入による代謝変化や動脈硬化症の予防効果の検証・病態解明を行う他、受診患者の臨床サンプルや臨床データを解析することで、効果的な治療法の開発を目指す。われわれは独自の視点で新たな病態の同定とバイオマーカーとして、可溶性インスリン受容体の意義について検討中である。また血漿HCII活性と糖尿病性腎症の連関に関する研究目的で臨床サンプルの収集と解析を進めている。

(生活習慣病患者における早期動脈硬化病変の検出と治療介入の効果検証)

生活習慣病患者の早期動脈硬化症の病態検出目的と心血管合併症発症や予後予測の強力なエビデンスを有する血管内皮機能検査(FMD)の積極的な導入を行い、FMDの正常化を目指した病態解析や治療法の開発を目指している。

2-2-3. 阿南中央病院および阿南共栄病院での診療

阿南共栄病院と阿南中央病院は、2019年に阿南中央病院の増改築が完了後に完全統合されて阿南医療センターとして診療を行うことになる(図7)。現在は2病院において、私を含めた3人のスタッフが分担して、糖尿病および内分泌代謝疾患の診療と検査に当たっている。これまでのところ、主として外来業務のみであるが、阿南医療センターに移転集約後は入院患者の診療にも従事する予定である。

糖尿病合併症予防対策としては、厚労省の重点施策である糖尿病性腎症の重症化予防対策にも阿南エリアの診療圏において、行政を含めた多職種連携を図りながら、その課題や実践に関する意見交換やミーティングも行っている(図8A)。



図7. 阿南医療センターの完成想像図

2-2-4. 阿南地域における災害発生時の糖尿病・代謝疾患患者への支援

南海トラフを震源とする地震の発生が予想される中で、糖尿病診療、特にインスリン治療を行っている患者に対するケアの準備対策を前もって行う必要がある。震災発生時は、阿南市医師会とも協力しながら、インスリン備蓄や、1型糖尿病患者数およびその所在の把握、被災時の高血圧症などの生活習慣病患者への治療継続の方策なども今後進めていく予定である（図8B）。

2-2-5. 社会貢献活動

糖尿病などの生活習慣病患者への市民公開講座開催（図8C）や、糖尿病患者会活動（ウォークラリー・患者会遠足（図8D）・調理実習指導）への参加・行事立案作業などに従事し、糖尿病などの疾患の病態やその治療に関する啓蒙活動の推進を行っている。

さいごに

徳島市およびその周辺エリア以外の阿南市を含めた県西部や県南部は、糖尿病・代謝疾患診療に従事する専門

医がほとんどいない状況であり、ここしばらくは、劇的に専門医が充足されることはないと予想される。したがって、われわれは限られた人員ではあるが、5年10年先を見据えた診療の継続性のために地道に後進の指導・人材育成を進め、地域住民に対する生活習慣病の1次予防対策に注力する必要がある。また効率的な診療のために、糖尿病および糖尿病性合併症の疾患バイオマーカーの探索とその臨床応用に今後も精力的に取り組んでいきたい。

文 献

- 1) Tollefsen, D.M., Pestka, C.A., Monafu, W.J.: Activation of heparin cofactor II by dermatan sulfate. *The J. Biol. chem.*, 258 : 6713-6, 1983
- 2) Parker, K.A., Tollefsen, D.M.: The protease specificity of heparin cofactor II. Inhibition of thrombin generated during coagulation. *J. Biol. Chem.*, 260 : 3501-5, 1985
- 3) Tollefsen, D.M.: Insight into the mechanism of action of heparin cofactor II. *Thromb. Haemost.*, 74 :



図8. 糖尿病・代謝疾患治療医学分野での活動例
 A. 糖尿病性腎症重症化予防のための多職種連携ミーティング
 B. 阿南エリアにおける災害医療講演会
 C. 市民公開講座
 D. 糖尿病患者会遠足

- 1209-14, 1995
- 4) Sie, P., Dupouy, D., Pichon, J., Boneu, B. : Constitutional heparin co-factor II deficiency associated with recurrent thrombosis. *Lancet*, 2 : 414-6, 1985
 - 5) Tran, T.H., Marbet, G.A., Duckert, F. : Association of hereditary heparin co-factor II deficiency with thrombosis. *Lancet*, 2 : 413-4, 1985
 - 6) Kanagawa, Y., Shigekiyo, T., Aihara, K., Akaike, M., Azuma, H., Matsumoto, T. : Molecular mechanism of type I congenital heparin cofactor (HC) II deficiency caused by a missense mutation at reactive P2 site : HC II Tokushima. *Thromb. Haemost.*, 85 : 101-7, 2001
 - 7) Aihara, K., Azuma, H., Akaike, M., Sata, M., Matsumoto, T. : Heparin cofactor II as a novel vascular protective factor against atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.*, 16 : 523-31, 2009
 - 8) Takamori, N., Azuma, H., Kato, M., Hashizume, S., Aihara, K., Akaike, M., Tamura, K., Matsumoto, T. : High plasma heparin cofactor II activity is associated with reduced incidence of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 109 : 481-6, 2004
 - 9) Aihara, K., Azuma, H., Takamori, N., Kanagawa, Y., Akaike, M., Fujimura, M., Yoshida, T., Hashizume, S., Kato, M., Yamaguchi, H., Kato, S., Ikeda, Y., Arase, T., Kondo, A., Matsumoto, T. : Heparin cofactor II is a novel protective factor against carotid atherosclerosis in elderly individuals. *Circulation*, 109 : 2761-5, 2004
 - 10) Aihara, K., Azuma, H., Akaike, M., Kurobe, H., Takamori, N., Ikeda, Y., Sumitomo, Y., Yoshida, S., Yagi, S., Iwase, T., Ishikawa, K., Sata, M., Kitagawa, T., Matsumoto, T. : Heparin cofactor II is an independent protective factor against peripheral arterial disease in elderly subjects with cardiovascular risk factors. *J. Atheroscler. Thromb.*, 16 : 127-34, 2009
 - 11) He, L., Vicente, C.P., Westrick, R.J., Eitzman, D.T., Tollefsen, D.M. : Heparin cofactor II inhibits arterial thrombosis after endothelial injury. *J. Clin. Invest.*, 109 : 213-9, 2002
 - 12) Aihara, K., Azuma, H., Akaike, M., Ikeda, Y., Sata, M., Takamori, N., Yagi, S., Iwase, T., Sumitomo, Y., Kawano, H., Yamada, T., Fukuda, T., Matsumoto, T., Sekine, K., Sato, T., Nakamichi, Y., Yamamoto, Y., Yoshimura, K., Watanabe, T., Nakamura, T., Oomizu, A., Tsukada, M., Hayashi, H., Sudo, T., Kato, S., Matsumoto, T. : Strain-dependent embryonic lethality and exaggerated vascular remodeling in heparin cofactor II-deficient mice. *J. Clin. Invest.*, 117 : 1514-26, 2007
 - 13) Ikeda, Y., Aihara, K., Yoshida, S., Iwase, T., Tajima, S., Izawa-Ishizawa, Y., Kihira, Y., Ishizawa, K., Tomita, S., Tsuchiya, K., Sata, M., Akaike, M., Kato, S., Matsumoto, T., Tamaki, T., Heparin cofactor II, a serine protease inhibitor, promotes angiogenesis via activation of the AMP-activated protein kinase-endothelial nitric-oxide synthase signaling pathway. *J. Biol. Chem.*, 287 : 34256-63, 2012
 - 14) Pawlinski, R., Tencati, M., Hampton, C.R., Shishido, T., Bullard, T.A., Casey, L.M., Andrade-Gordon, P., Kotzsch, M., Spring, D., Luther, T., Abe, J., Pohlman, T.H., Verrier, E.D., Blaxall, B.C., Mackman, N. : Protease-activated receptor-1 contributes to cardiac remodeling and hypertrophy. *Circulation*, 116 : 2298-306, 2007
 - 15) Ise, T., Aihara, K., Sumitomo-Ueda, Y., Yoshida, S., Ikeda, Y., Yagi, S., Iwase, T., Yamada, H., Akaike, M., Sata, M., Matsumoto, T. : Plasma heparin cofactor II activity is inversely associated with left atrial volume and diastolic dysfunction in humans with cardiovascular risk factors. *Hypertens Res.*, 34 : 225-31, 2011
 - 16) Sumitomo-Ueda, Y., Aihara, K., Ise, T., Yoshida, S., Ikeda, Y., Uemoto, R., Yagi, S., Iwase, T., Ishikawa, K., Hirata, Y., Akaike, M., Sata, M., Kato, S., Matsumoto, T. : Heparin cofactor II protects against angiotensin II-induced cardiac remodeling via attenuation of oxidative stress in mice. *Hypertension*, 56 : 430-6, 2010
 - 17) Mihara, M., Aihara, K., Ikeda, Y., Yoshida, S., Kinouchi, M., Kurahashi, K., Fujinaka, Y., Akaike, M., Matsumoto, T. : Inhibition of thrombin action ameliorates insulin resistance in type 2 diabetic db/db mice. *Endocrinology*, 151 : 513-9, 2010
 - 18) Kurahashi, K., Inoue, S., Yoshida, S., Ikeda, Y., Morimoto, K., Uemoto, R., Ishikawa, K., Kondo, T.,

Yuasa, T., Endo, I., Miyake, M., Oyadomari, S.,
Matsumoto, T., Abe, M., Sakaue, H., Aihara, K.: The
Role of Heparin Cofactor in the Regulation of

Insulin Sensitivity and Maintenance of Glucose
Homeostasis in Humans and Mice. *J. Atheroscler.
Thromb.*, 24 : 1215-1230, 2017

Basic and Clinical Science, and Clinical Practice for Prevention of Lifestyle-related Diseases

Ken-ichi Aihara

Department of Community Medicine for Diabetes and Metabolic Disorders, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Kuramoto-cho Tokushima, Japan

SUMMARY

Heparin cofactor II (HC II), a serine protease inhibitor inactivates thrombin action via formation of complex with dermatan sulfate. Since accelerated thrombin action via activation of its receptor contributes development of cardiovascular diseases and insulin resistance, we studied and demonstrated that low plasma HC II activities were associated with exaggerated atherosclerosis, cardiovascular remodeling and hyperglycemia with insulin resistance in both of humans and mice. These results suggested that plasma HC II activity might be a predictive biomarker and novel therapeutic target for the prevention and treatment of lifestyle-related diseases.

Although metabolic disorders including diabetes, hypertension, dyslipidemia are thought to be major clinical problems in the public health, number of this clinical field specialist is not enough to treat those patients in local areas of Tokushima prefecture. In 2015, the Department of Community Medicine and Metabolic Disorders was established to practice patients-based medicine, to advance the cultivation of clinical human resources, to educate medical students and to make social contribution in Anan area of Tokushima prefecture. We are going to promote clinical support linkage between Tokushima University Hospital and Anan Clinical Center.

Key words : thrombin, heparin cofactor II, cardiovascular remodeling, diabetes, community medicine

原 著 (第39回徳島医学会賞受賞論文)

当院における SGLT2阻害薬80症例での検討 —SGLT2阻害薬は最強の糖尿病性腎症治療薬である—

猪 本 享 司

医療法人いのもと眼科内科 内科

(平成29年10月11日受付) (平成30年1月30日受理)

SGLT2阻害薬が投与された2型糖尿病患者80症例を解析した。筋力低下、臆カンジダ症、尿ケトン体陽性などの副作用がみられたが、薬剤減量を必要とするような低血糖症例は1例もみられなかった。治療中断例は2症例と少なく、患者満足度が高い理由は、体重減少をきたしやすいためと思われた。肥満患者への使用により、体重やHbA1c値の低下がみられ、スルホニル尿素薬やインスリン製剤の減量が可能であった。収縮期血圧、拡張期血圧、体重、HbA1c値、尿酸値、GPT値は有意に低下した。既に報告したが、29例の糖尿病性腎症患者を対象とした解析により、半年後に約50%、1年後に約70%、1.5年後に約80%のアルブミン尿の低下が観察されており、これらの低下率はレニン・アンジオテンシン系阻害薬による低下率を遥かに凌ぐもので、SGLT2阻害薬は、最強の糖尿病性腎症治療薬であり、またeGFR値の低下は、糸球体輸入細動脈を収縮させて糸球体内圧を低下させ、糸球体過剰濾過を正常化させるためであろうと既報したが、今回の80症例全体で解析しても、投与期間中eGFR値の低下がみられ、eGFR値の低下は長期的には腎機能保持に働くものと思われた。

はじめに

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は腎臓の近位尿細管に発現しているSGLT2を選択的に阻害してグルコースの再吸収を抑制し、尿中にグルコースを排泄することで血糖を低下させる新しいタイプの血糖降下薬である¹⁾。グルコースと同時にナトリウムも排泄させるため、体重、血圧、尿酸値、肝機能検査値の改善、アルブミン尿の減少効果など多彩な臨床的効果が報告されている。すでに42カ国、590施設が参加して行われた

EMPA-REG OUTCOME試験において心血管イベントの発生抑制、サブ解析で心不全や腎障害の進展防止効果も報告され²⁻⁴⁾、糖尿病の合併症進展予防の観点から期待されている。しかし本邦では、SGLT2阻害薬の市販直後調査で、不適切な使用による重症低血糖や脱水などの有害事象や死亡例が報告されたこともあり、副作用の懸念が強く、処方数は伸び悩んでいる。

そこで本研究では、当院でSGLT2阻害薬が投与された2型糖尿病患者80症例を対象とし、副作用や有効性を検討した。

対象および方法

当院で2016年9月までにSGLT2阻害薬の投与が開始され、3ヵ月以上経過観察できた全ての2型糖尿病患者80症例を対象とし、副作用の有無や治療中断率などを調査した。また、投与後の収縮期血圧、拡張期血圧、体重、HbA1c、尿酸、eGFR、GPT値の各変化量の推移を検討し、投与開始時との間に統計学的な有意差があるかを、t検定を用いて検討した。統計学的有意水準は5%未満とした。表1に80症例の患者背景を示した。男性51例、女性29例で、年齢は 56.0 ± 12.5 歳(27~84歳)、体重は 82.8 ± 17.0 kg、収縮期血圧 132.1 ± 12.8 mmHg、拡張期血圧 75.9 ± 11.0 mmHg、HbA1c値は 7.46 ± 1.06 %、eGFR値は 85.8 ± 25.4 ml/min/1.73 m²であった。本邦で上市されている6種類のSGLT2阻害薬が全て常用量で投与され、現行の血糖降下薬への追加投与例が46例、変更例が22例、新規投与例が8例、その他4例(内服開始1ヵ月以内の転医、転居、1回の受診のみ、当院初診時既にSGLT2阻害薬を内服中が各々1名)であった。併用薬については、血糖降下薬ではDPP-4阻害薬が最も多

表1 SGLT2阻害薬の投与開始時の患者背景（全症例 n=80）

性別	男性51例/女性29例	併用薬	
年齢（歳）	56.0±12.5（27～84）	血糖降下薬	
体重（kg）	82.8±17.0	DPP-4阻害薬	61例（76%）
SBP（mmHg）	132.1±12.8	ビグアナイド薬	40例（50%）
DBP（mmHg）	75.9±11.0	α-グルコシダーゼ阻害薬	29例（36%）
HbA1c（%）	7.46±1.06	チアゾリジン薬	22例（28%）
S-Cre（mg/dL）	0.72±0.20	グリニド薬	13例（16%）
eGFR（mL/min/1.73m ² ）	85.8±25.4	SU薬	11例（14%）
		インスリン製剤	12例（15%）
		GLP-1受容体作動薬	1例（1%）
SGLT2阻害薬		平均薬剤数	2.4剤
ダバグリフロジン5mg	27例	降圧薬	
エンバグリフロジン10mg	22例	RAS阻害薬	47例（59%）
カナグリフロジン100mg	18例	カルシウム拮抗薬	35例（44%）
イプラグリフロジン50mg	7例	降圧利尿薬	9例（11%）
ルセオグリフロジン2.5mg	4例	β, αβ遮断薬	5例（6%）
トホグリフロジン20mg	2例		
追加例	46例	平均薬剤数	1.2剤
変更例	22例		
新規投与	8例		
その他	4例		

く、61例（76%）に投与されており、その他の血糖降下薬を含め、平均2.4剤投与されていた。また、降圧薬はレニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬が最も多く47例（59%）に投与され、その他の降圧薬を含め、平均1.2剤の降圧薬が投与されていた。

結 果

80症例のうち、副作用症例は、筋力低下例が1例、膣カンジダ症が1例、尿ケトン体陽性が2例、頻尿傾向や尿道の違和感、空腹感を訴える症例があったが、薬剤減量を必要とするような低血糖症例は認めなかった。治療中止例は糖尿病改善のため中止した症例が1例、前述の筋力低下を訴え中止した症例が1例、シックデイ（精神疾患のため摂食不能となり尿ケトン体が3+となった）のため中止した症例が1例で計3症例であった。治療中断例は、SGLT2阻害薬の投与開始後12週後と24週後に各1例ずつあり、治療中断率は80症例中2症例（2.5%）と少なく、SGLT2阻害薬は患者満足度の高い治療薬と思われた。以下に患者満足度が特に高かった2症例を提示する。

身長176 cm、体重89.5 kg、（BMI 28.8）の60歳男性症例の経過を図1に示す。痛風発作の治療のため、2014年7月初診。同年10月の健診で、空腹時血糖144 mg/dl、

HbA1c 7.4%で糖尿病と診断されたが、以前に他医で薬物治療時に体重が増加したため、治療を中断した既往歴があり、治療意欲が低かったが、SGLT2阻害薬による治療では体重が減少しやすいことを伝えると、治療に前向きになり、2014年11月からルセオグリフロジン2.5mg錠内服を開始。89.9 kgあった体重（HbA1cは7.4%）が治療開始52週後には78.7 kg（HbA1cは6.5%）に、64週後には72.8 kg（HbA1cは5.8%）と17 kgも体重が減少した。体重減少が著しいため食事調査をすると、極端な低糖質食であったため、ルセオグリフロジンの投与を中止した。中止から5ヵ月後には体重は76.8 kgと4 kg増加していたが、HbA1cは5.7%と増加していなかった。本症例は以前の薬物治療で体重増加をきたしたため、治療を拒否していたが、SGLT2阻害薬による治療で体重が減少し始めると嬉しくなり、食事療法や運動療法に積極的に取り組むようになり、最後には糖質制限食にしていた症例で、SGLT2阻害薬による治療が患者の行動変容につながった症例である。

身長157 cm、体重80.1 kg、（BMI 32.4）の59歳女性症例の経過を図2に示す。2011年10月に血糖コントロール不良で、増殖性網膜症があり、このままでは失明の恐れもあると他医院の眼科医に指摘されたため当院へ転送された症例である。当初インスリン治療を勧めたが、本人の承諾が得られず、図中に示す如く計5種類の内服薬投

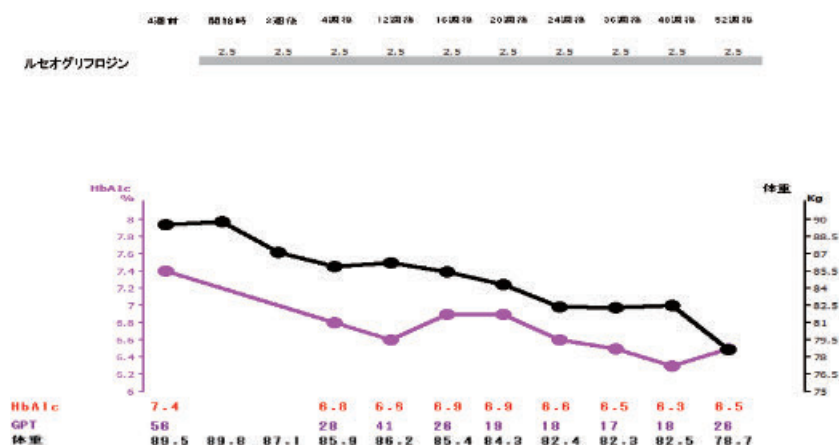


図1 SGLT2阻害薬により行動変容をもたらした症例

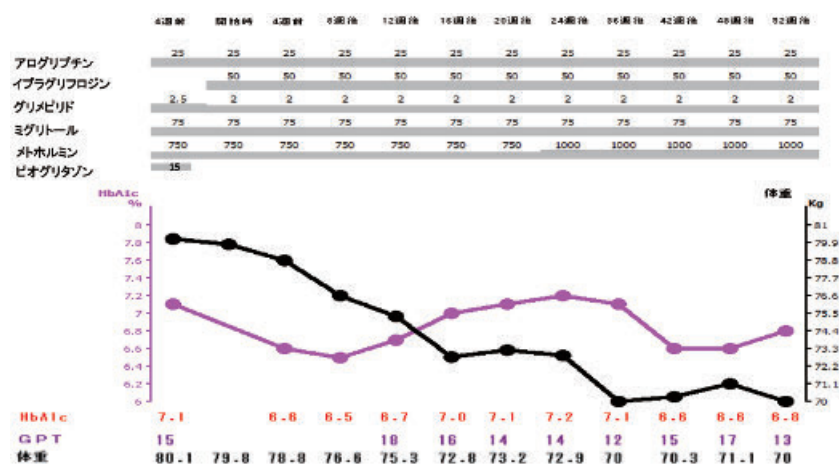


図2 体重が10kg低下し正座が可能となった日本舞踊の師範症例

与にてHbA1cは7.1%であったが、ピオグリタゾンの副作用で下肢の浮腫が著しく、利尿薬を併用していたが浮腫は続いていた。本症例にピオグリタゾン15mgと利尿薬を中止し、グリメピリドを0.5mg減量し、イブラグリフロジン50mgを投与したところ、52週後には体重が10kg低下し、下肢の浮腫も消失し、今までできなかった正座が可能となった。この間、HbA1c値はほとんど不変であったが、本症例は日本舞踊の師範をしており、正座ができるようになったことを大変喜ばれた。

次に、SGLT2阻害薬の併用によりスルホニル尿素(SU)薬の減量が可能となった症例(図3)とインスリン製剤の減量が可能となった症例(図4)を提示する。身長161cm、体重96.7kg、(BMI 37.3)の67歳女性症例の経過を図3に示す。グリメピリド2mg、ボグリボー

ス0.9mg、メトホルミン1500mgで治療中の高度肥満例である。体重減少を目的に、グリメピリドを1mgに減少し、エンパグリフロジン10mgを追加投与したところ、36週後には体重は3.9kg減少し、6.9%あったHbA1c値は6.2%まで低下した。既に報告したが、SGLT2阻害薬は強い腎保護効果が認められており⁵⁾、本症例も糖尿病性腎症を合併しており、エンパグリフロジンの投与開始前に尿中アルブミン/クレアチニン比(Urine Albumin-to-Creatinine Ratio:UACR)で131.4mg/gCrのアルブミン尿が検出されていたが、投与24週後には69.0mg/gCrとアルブミン尿が47%減少した。

身長162cm、体重67.1kg、(BMI 25.5)の63歳男性症例の経過を図4に示す。インスリン抵抗性が強い症例で、高血圧症、脂質異常症、虚血性心疾患を合併しており、

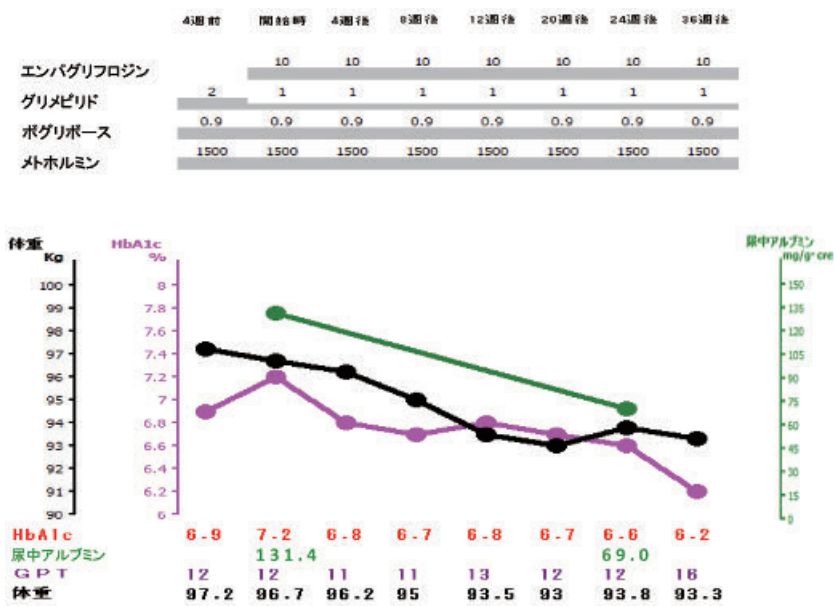


図3 SU剤の減量が可能となった症例

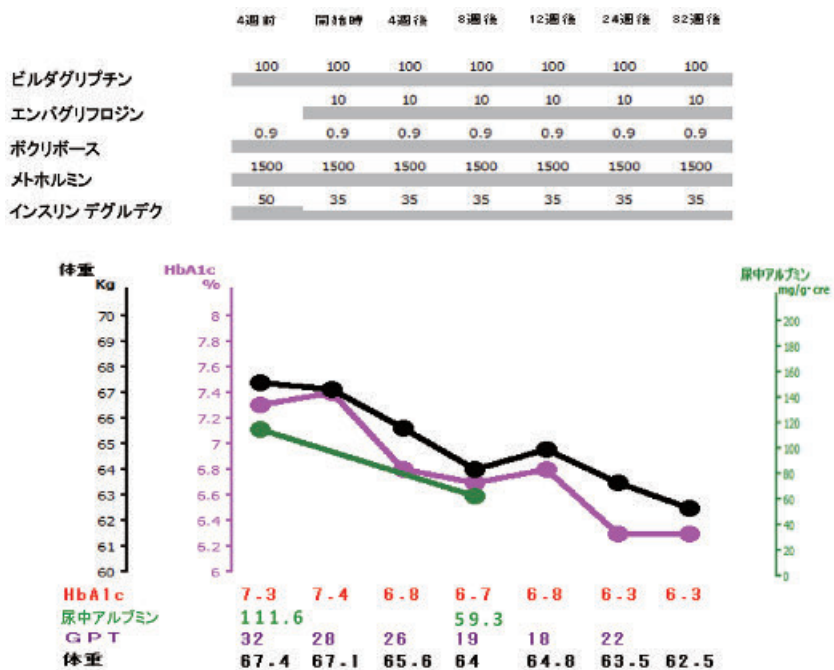


図4 インスリン製剤の減量が可能となった症例

ビルダグリプチン100mg, ボグリボース0.9mg, メトホルミン1500mgにインスリン デグルデクを50単位併用していたが, HbA1c値は7.3%とコントロール不良であった。インスリン デグルデクを35単位に減量しエンバグリフロジン10mgを併用したところ, 32週後にはHbA1c値は6.3%と改善し, 体重も4.9kg減少した。本

例も糖尿病性腎症を合併しており, エンバグリフロジン投与8週後にはアルブミン尿は111.6mg/gCrから59.3mg/gCrへと47%減少した。

図5に収縮期血圧, 拡張期血圧, 体重, HbA1c値の変化量の推移を, 図6に尿酸, eGFR, GPT値の変化量の推移を示す。52週間経過が追えた26~28症例のグルー

ブでの変化量の推移である。収縮期血圧は16週から24週の間で6.2 mmHg から8.5 mmHg の有意な低下が、拡張期血圧は16週後に5.1 mmHg、48週後には5.9 mmHg 有意な低下がみられた。体重の低下は20週後が最大で、5.2 kg 低下したものの有意ではなかったが、24週間経過が追えた62症例のグループでは16週後に6.1 kg 有意な低下がみられた（データ未掲載）。HbA1c 値は

48週後と52週後に有意な低下がみられ、最大0.45 %の低下がみられた。尿酸値は4, 12, 20, 36, 48週後に有意な低下がみられ、最大で0.84 mg/dl の低下がみられた。eGFR値は投与8週後に7.6 ml/min/1.73 m²低下し、20~36週後にほぼ投与前値になり、その後1.5~2.0ml/min/1.73 m²の低下であった。投与開始時にGPT 値が正常であった14症例では投与後 GPT 値の低下がみられなかつ

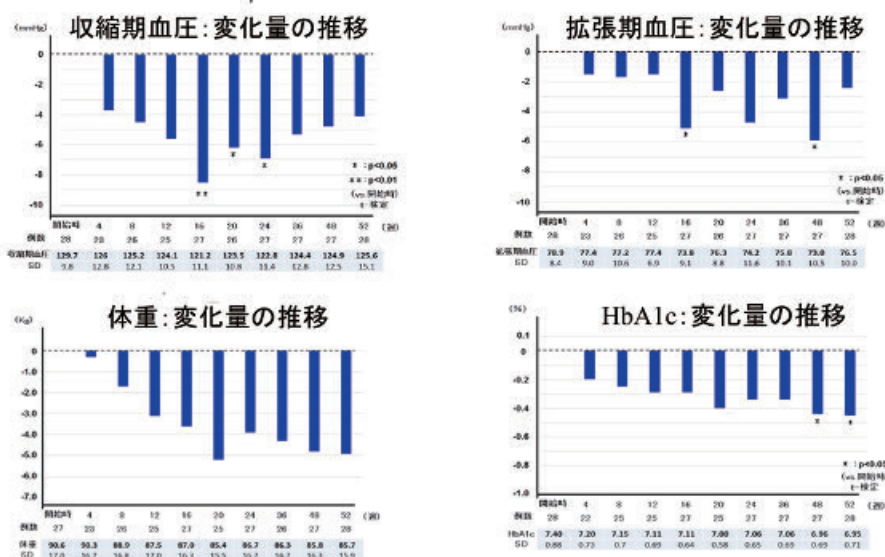


図5 収縮期血圧, 拡張期血圧, 体重, HbA1c 値の変化量の推移

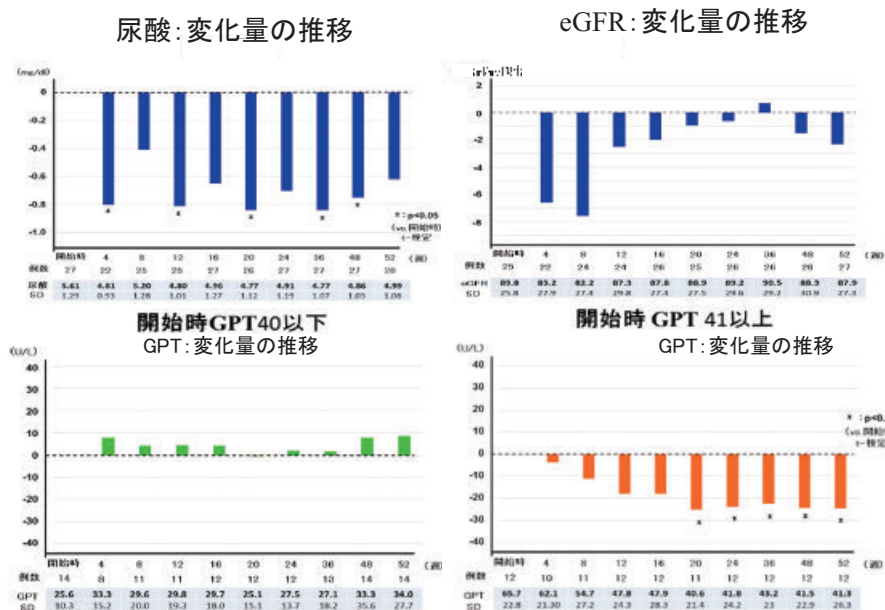


図6 尿酸, eGFR, GPT 値 (開始時 GPT が40以下, 41以上) の変化量の推移

たのに対し、GPT 値が41U/L 以上と異常高値であった12症例では、投与開始後GPT 値は減少し、20週後から52週後の間は、22.5 U/L から25.1 U/L 有意に低下し、正常値近くまで低下した。

考 察

当院でSGLT2阻害薬が投与された連続した80症例を対象とし、副作用の有無や治療中断率などを調査した。副作用は、筋力低下、臍カンジダ症、尿ケトン体陽性、頻尿傾向や尿道の違和感、空腹感等がみられたが、薬剤減量を必要とするような低血糖症例は認めず、副作用による治療中止例は、筋力低下を訴え中止した症例が1例、シックデイで尿ケトン体が3+となったため中止した症例が1例で計2症例のみであった。これらの副作用の多くはSGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会から出されているSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation⁶⁾に記載されており、このRecommendationに従い注意して使用することが必要と思われた。

治療中断率は80症例中2症例(2.5%)と少なく、SGLT2阻害薬は患者満足度の高い治療薬と思われ、特に満足度が高かった2症例を提示した。SGLT2阻害薬により行動変容をもたらした症例と体重が10kg 低下し正座が可能となった日本舞踊の師範例である。2症例共にHbA1c 値の改善ではなく、体重減少が患者の満足度につながったことは明らかである。糖尿病治療の基本は食事・運動療法であるが⁷⁾、血糖の改善や減量効果を長期的に維持するために不可欠なのが行動療法である^{8,9)}。SGLT2阻害薬は体重減少をきたしやすく、患者が治療効果を実感しやすいことが行動変容の確立に繋がり、満足度や治療のモチベーションの向上につながったものと考えられる。

肥満の2型糖尿病患者では、骨格筋のインスリン感受性の低下や、肝臓での糖新生の増加、脂肪細胞から分泌されるサイトカインの影響などにより高インスリン血症を引き起こし、それが脂肪の沈着を促進し、ますます肥満が助長されると考えられるため、高インスリン血症をきたすことなく、体重を増加させずに高血糖を改善する必要がある。SGLT2阻害薬による治療は、高インスリン血症をきたさないため、体重増加によりSU薬やインスリン製剤を増量できない、または減量したい症例に適しており、図3、図4に症例を示した。図3はエンパグリフロジンの併用により、グリメピリドを半減したにもかかわらず、体重やHbA1c 値の改善がみられており、

体重増加作用や膵β細胞に対する負荷というSU薬の欠点を補う治療薬であると考えられた。図4はエンパグリフロジンの併用により、インスリン デグルデクを30%減少したにもかかわらず、体重やHbA1c 値の改善がみられた症例である。インスリン製剤との併用は、体重増加の抑制には有用であるが、低血糖に万全の注意を払ってインスリンを予め相当量減量して行うべきであると勧告されている⁶⁾が、具体的な減量の目安を示すガイドラインはない。三好はインスリン製剤使用中にSGLT2阻害薬を追加投与し、6ヵ月以上の経過を追えた2型糖尿病患者16人について後ろ向き解析を行ったところ、平均インスリン総使用量で32.1%減量してSGLT2阻害薬を追加投与しており、6ヵ月後の時点では平均25%減量した状態であり、これにより、体重もHbA1c 値も有意に改善しており、低血糖は1例も認めなかったと報告している¹⁰⁾。本例でもインスリン デグルデクを30%減量可能であったが、今後インスリン製剤の具体的な減量の指標が示されることが期待される。図3や図4に示した症例はインスリン分泌能が十分ある症例であったが、一般的にSU薬やインスリン製剤を使用している患者は、インスリン分泌能が低下している症例が多く、インスリン不足や糖質摂取不足がケトosis発症の大きな要因となるため、SGLT2阻害薬を併用する場合は、インスリン分泌能の確認や、シックデイに対する十分な配慮が必要と思われた。

SGLT2阻害薬は、血糖降下作用や糖毒性の解除、インスリン感受性の改善¹¹⁾に加えて、体重、血圧、内臓脂肪や尿酸の減少など、心血管系リスク因子に対する好ましいプロファイルを有していることが報告されており^{12,13)}、本研究でもHbA1c 値、体重、収縮期血圧、拡張期血圧、尿酸値などの有意な減少が観察された。これらの多面的な作用により、EMPA-REG OUTCOME 試験において、心血管リスクの高い患者群でプラセボ群に比し、有意な心血管死および心不全の発生抑制が認められたものと考えられている^{2,3)}。

今回解析した80症例のうち、29症例で糖尿病性腎症の合併がみられたが、これらの症例に対するSGLT2阻害薬の腎保護効果に関しては既に以下のごとく報告した⁵⁾。現時点において、糖尿病性腎症に対して、腎臓関連のハードエンドポイント(血清クレアチニン倍化、末期腎不全進行、腎関連死)の発生抑制効果が報告され、その有効性が確立されているのは、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬

(ARB)などのRAS阻害薬のみであるが、わが国では糖尿病性腎症に対し、ACE阻害薬イミダプリル塩酸塩とARBロサルタンのみが保険適用されている。イミダプリル塩酸塩を、平均1.48年間投与されたJAPAN-IDDM研究ではUACRの減少率が41%であったと報告されている。また、ロサルタン錠によるRENAAL研究では平均3.4年間の観察でUACRが35%低下したと報告されている。一方われわれの検討では既報のごとく、SGLT2阻害薬の投与により、UACRで半年後に約50%、1年後に約70%、1.5年後に約80%のアルブミン尿の低下が観察され、これらの低下率は糖尿病性腎症に対する有効性が既に確立されているRAS阻害薬による低下率を遥かに凌ぐものであり、SGLT2阻害薬は、現時点で最強の糖尿病性腎症治療薬であると報告した。同時に、SGLT2阻害薬の投与により、eGFR値は低下するが、これは尿細管糸球体フィードバック機構を介した糸球体内圧の低下によるものであろうと報告した。今回の80症例全体で解析しても、eGFR値は投与8週後に7.6 ml/min/1.73 m²低下し、20~36週後にほぼ投与前値になり、その後1.5~2.0 ml/min/1.73 m²の低下であった。EMPA-REG OUTCOME試験の腎機能に関する解析⁴⁾で、エンパグリフロジン投与により、初期にeGFRの低下があるものの、その後はeGFRの低下が極めて緩徐であり、約1年後からプラセボ群とeGFRの変化曲線が交叉し、以後は高いeGFRを保っていることが報告されており、投与初期のeGFRの低下はアルブミン尿の減少をもたらす、長期的には腎機能保持に働くことが証明されている。

また、肝機能検査値に関しては、投与開始時にGPT値が正常であった症例では投与後GPT値の低下がみられなかったのに対し、GPT値が41U/L以上と高値であった症例では、投与開始後GPT値は減少し、20週後から52週後の間は、有意に低下し、正常値近くまで低下した。今回の研究では、肝生検組織診や画像診断は行っていないが、投与開始前にGPT値が高値であった症例の多くは、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease:NAFLD)であったものと思われる。NAFLDおよび非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis:NASH)は近年増加の一途をたどり、NASHは肝硬変、肝癌への進展リスクとなることから深刻な問題となっている。肝癌の背景肝疾患は、非ウイルス性(非B非C型:NBNC)の割合が増加しており、現在では25%ほどがNBNC肝癌であり、NBNC肝癌の多くはNASH由来の肝癌ではないかと推定されている。SGLT2阻害

薬によるNAFLDの改善は、ブドウ糖が尿から体外に排出されエネルギー源としての糖が減少傾向になり、血糖が低下して膵インスリン分泌が抑制されることで、肝内脂肪の利用を介したβ酸化亢進、肝糖新生増加、肝臓での脂肪合成抑制が起こり、脂肪肝が改善するものと考えられる^{14,15)}。NAFLDの改善が、NASHやNASH由来の肝癌への進展予防につながることを期待したい。

【COI】開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Bailey, C.J.: Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol. Sci.*, 32 : 63-71, 2011
- 2) Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., Fitchett, D., *et al.*: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 373 : 2117-28, 2015
- 3) Fitchett, D., Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., *et al.*: Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME[®] trial. *Eur. Heart J.*, 37 : 1526-34, 2016
- 4) Wanner, C., Inzucchi, S.E., Lachin, J.M., Fitchett, D., *et al.*: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 375 : 323-334, 2016
- 5) 猪本享司: SGLT2阻害薬による尿アルブミン減少率からみた腎保護効果. *Ther. Res.*, 38 : 883-890, 2017
- 6) www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf
- 7) 日本糖尿病学会編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013, 南江堂, 東京, 2013, pp. 21-30.
- 8) 熊野宏昭: 糖尿病と認知行動療法. *Diabetes Fronti*, 25 : 307-311, 2014
- 9) 石井均: 糖尿病医療学入門こころと行動のガイドブック. 医学書院, 東京, 2011, pp. 26-61
- 10) 三好秀明: SGLT2阻害薬投与の実際~インスリン製剤との併用療法について~. *新薬と臨床*, 64 : 1403-1408, 2015
- 11) Merovci, A., Solis-Herrera, C., Daniele, G., Eldor, R., *et al.*: Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production.

- J. Clin. Invest., 124 : 509-14, 2014
- 12) Lathief, S., Inzucchi, S.E.: Approach to diabetes management in patients with CVD. Trends Cardiovasc. Med., 26 : 165-79, 2016
- 13) Inzucchi, S.E., Zinman, B., Wanner, C., Ferrari, R., *et al.*: SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diab. Vasc. Dis. Res., 12 : 90-100, 2015
- 14) Ferrannini, E., Muscelli, E., Frascerra, S., Baldi, S., *et al.*: Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J. Clin. Invest., 124 : 499-508, 2014
- 15) Ferrannini, E., Baldi, S., Frascerra, S., Astiarraga, B., *et al.*: Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. Diabetes, 65 : 1190-5, 2016

A study on 80 patients with type 2 diabetes who were administered SGLT2 inhibitor at our clinic. –SGLT2 inhibitor is the strongest drug for treating diabetic nephropathy–

Takashi Inomoto

Inomoto Clinic Ophthalmology and Internal medicine, Internal medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

We analyzed 80 patients with type 2 diabetes who were administered SGLT2 inhibitor at our clinic. Side effects such as muscle weakness, vaginal candidiasis and urinary ketone-positive were observed, but there were no hypoglycemia cases that needed the drug reduction. There were only 2 cases of discontinuation of treatment and the reason for high patient satisfaction seemed to be due to weight loss being likely to occur. Combined use of SGLT2 inhibitor in obese patients being treated with SU drug and insulin preparation resulted in a decrease in body weight and HbA1c value and dose reduction of SU drug and insulin preparation were possible. After administration, body weight, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, HbA1c, uric acid and GPT levels decreased significantly. As I already reported, when SGLT2 inhibitor was administered to 29 patients with diabetic nephropathy, albuminuria decreased about 50% after 6 months, about 70% after 1 year and about 80% after 1.5 years and these reduction rates were much higher than those of RAS inhibitors which efficacy against diabetic nephropathy has already been established, and SGLT2 inhibitors have been reported to be the strongest drug for treating diabetic nephropathy and the decrease in eGFR value has been reported to be due to a decrease in glomerular internal pressure. Analysis in 80 cases of this time also showed a decrease in eGFR value during the administration period, and it seems that the reduction of eGFR value works to maintain the renal function in the long term.

Key words : SGLT2 inhibitor, diabetic nephropathy, albuminuria, patient satisfaction, hepatoprotective effect

症例報告

選択的肺葉ブロックを用いた肺切除の2例

河北直也¹⁾, 鳥羽博明¹⁾, 先山正二²⁾, 澤田徹¹⁾, 坪井光弘¹⁾,
吉田光輝¹⁾, 川上行奎¹⁾, 滝沢宏光¹⁾, 近藤和也³⁾, 丹黒章¹⁾

¹⁾徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科

²⁾国立病院機構高知病院呼吸器外科

³⁾徳島大学大学院臨床腫瘍医療学

(平成30年1月18日受付) (平成30年1月30日受理)

対側肺切除後や低肺機能患者において、分離肺換気困難な症例が存在する。選択的肺葉ブロックは片肺換気と比し、酸素化の改善が得られると同時に、部分的な虚脱により良好な術野を確保できる。今回2例に対して選択的ブロックによる肺切除を施行したので報告する。(症例1) 80歳, 女性。右多発肺癌にて上中葉切除を施行後。左上葉の7mmのすりガラス陰影に対して手術となった。麻酔管理は内径8mm挿管チューブで経口挿管後気管支鏡下に7Fr Arndtブロックで左上葉ブロックを行い左上葉部分切除を施行した。(症例2) 75歳, 男性。右肺結核のため右上葉切除後で右慢性膿胸併発していた。左舌区に22mmの結節を認め手術となった。麻酔管理は内径8.5mm挿管チューブで経口挿管後7Fr Arndtブロックを左舌区枝に留置して、左舌区ブロックを行った。手術は胸腔鏡補助下に舌区切除を施行した。2例とも術中の酸素化は保たれ、低酸素血症によるブロック解除は要しなかった。

はじめに

対側肺切除後や低肺機能患者において、分離肺換気困難な症例が存在する。

選択的肺葉ブロック(selective lobar blockade:SLB)は、術側の肺葉気管支を選択的にブロックし虚脱させることで、一側肺虚脱と比し、酸素化の改善が得られ、また部分的な虚脱により両側換気よりも良好な術野を確保できることが報告されている¹⁾。分離肺換気困難と考えられた肺癌患者2例に対し、Arndt[®] wire-guided bronchial

blocker (Cook Critical Care, Bloomington)を用いた選択的肺葉ブロックを施行したので報告する。

症例1

患者:80歳, 女性

主訴:なし

現病歴:1年前に右多発肺癌に対し、右上中葉切除施行された。その後の経過観察で、手術時より指摘されていた左上葉のすりガラス陰影が内部に充実部を伴ってきたため、手術予定となった。

既往歴:右多発肺腺癌 (pT1aN0M0 Stage I A)

検査所見

胸部X線(図1A):右上中葉切除後のため右胸腔の容積減少を認め、気管は左側に牽引されていた。腫瘤影は指摘できない。

胸部CT(図1B):左S1+2aに7mm大の部分充実性のすりガラス陰影を認めた。

呼吸機能検査:VC 1.84L, %VC 91.5%, FEV 1.0 1.33 L, FEV 1.0% 70.0%

方針:左上葉肺癌 cT1aN0M0 Stage I Aを疑い部分切除の方針とした。術中触知困難と思われる病変のため、術前にCTガイド下気管支鏡下コイルマーキング²⁾を施行した。肺切除後で低肺機能のため、分離肺換気困難が予測されたため、切除部のみを虚脱させる、左上葉ブロックの予定とした。

手術所見(図2):全身麻酔下にID 8mm挿管チューブで経口挿管後、7Fr Arndt[®] blockerで左上葉ブロック

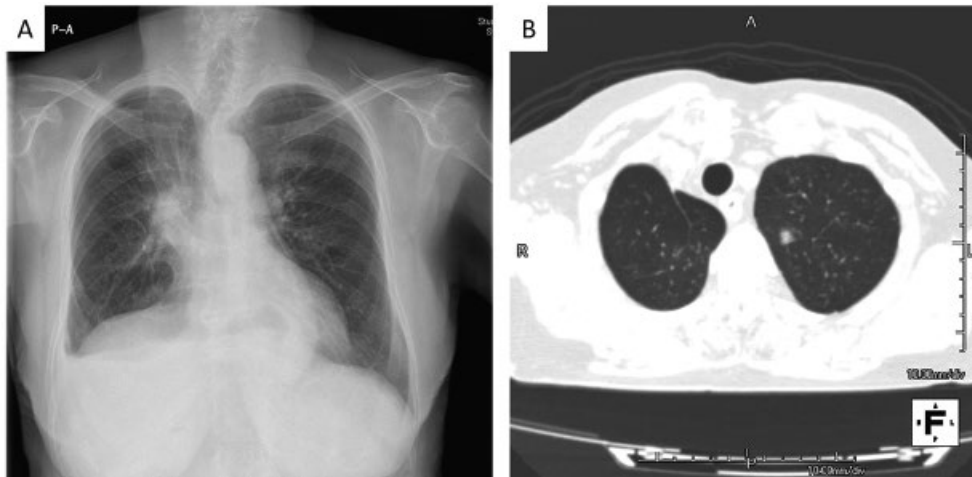


図1 A：胸部 X 線で右横隔膜挙上，右胸腔容量減少を認めた。気管の右側牽引を認めた。
B：胸部 CT で左上葉に 7 mm の部分充実性のすりガラス陰影を認めた。

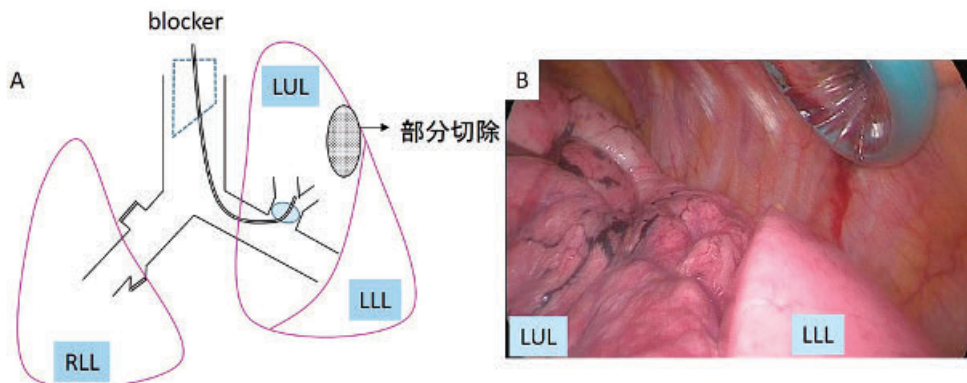


図2 症例1手術所見
A：手術シェーマ。左上葉ブロックにより左上葉部分切除を施行。
B：左上葉の虚脱は良好であった（RLL:right upper lobe, LUL:left upper lobe, LLL:left lower lobe）

を行い手術開始した。第8肋間中腋窩線上にカメラポートを挿入し，第4肋間前腋窩線上に3 cm，第6肋間肩甲骨後方に2 cmの切開をおいて完全胸腔鏡下に行った。上葉の虚脱も良好で，術中透視を併用してマーキングコイルを含めて部分切除した。手術時間は1時間17分，選択的ブロック時間は59分であった。術中FiO₂は75-95%で維持し，SpO₂は100%で保たれており，低酸素による両側換気の必要はなかった。

症例 2

患者：75歳，男性
主訴：なし

現病歴：半年前に胸部 CT で左 S5 に結節を指摘され，経過観察で増大を認めたため，肺癌疑いで手術予定となった。

既往歴：肺結核にて右上葉切除後，右慢性膿胸。右腎細胞癌で腎摘出（7年前）

検査所見

胸部 X 線（図 3 A）：右肺底部に円形の被包化胸水を認め，右肺は著明に圧排されていた。左下肺野には20mm 大の結節影を認めた。

胸部 CT（図 3 B, C）：左肺舌区に縦隔に接する22mm 大の結節影を認めた。右肺底部には石灰化皮膜を伴った被包化胸水を認め，右肺は圧排されていた。

呼吸機能検査：VC 2.21L，%VC 68.2%，FEV 1.0

1.22L, FEV1.0% 54.5%

換気血流シンチグラフィ：換気血流のミスマッチはないが、換気、血流ともに右：左=11：89と左肺にほぼ依存している状態であった。

方針：呼吸機能不良に加えて、手術側に換気、血流とも依存している状態であるため、分離肺換気は困難と予想

された。左肺の換気。血流の優位性が強いいため、左上葉ブロックでも低酸素となる可能性も考えられたため、舌区の選択的ブロックを予定した。

手術所見（図4）：全身麻酔下に I.D 8.5mm 挿管チューブで経口挿管後、7Fr Arndt® blocker で左舌区ブロックを行い手術開始した。第8肋間のカメラポートと、20cm

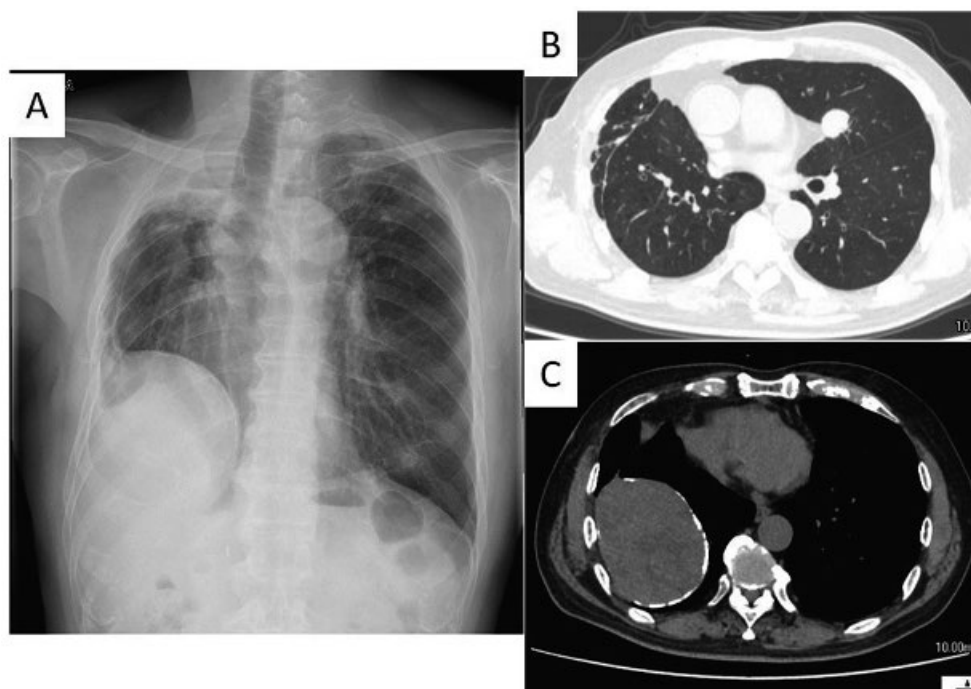


図3 A：胸部 X 線で右肺尖部には胸膜肥厚を認め、右肺底部には被包化胸水をもとめており、右の著明な容量低下を認めた。左下肺野に20mm 大の結節影を認めた。
B, C：胸部 CT で左舌区縦隔側に22mm の結節影を認めた。右肺底部には石灰化皮膜を伴う被包化胸水を認め、右肺は圧排されていた。

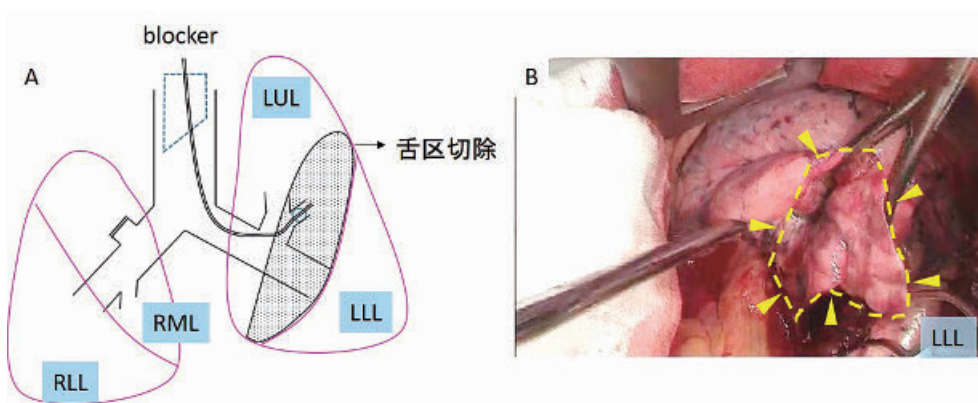


図4 症例2手術所見
A：手術シエマ。左舌区ブロックにより左舌区切除を施行。
B：左舌区は虚脱しており、肺門、葉間の視野は確保された。(黄色点線、矢頭 虚脱した舌区ライン) (RML : right middle lobe, RLL : right upper lobe, LUL : left upper lobe, LLL : left lower lobe)

の第4肋間開胸にて手術を行った。舌区の虚脱により葉間の視野は比較的確保されていた。腫瘍と心膜に癒着があったため合併切除し、葉間を形成した後、V4-5を切離。その後縦隔型のA4-5を切離した。上大区-舌区間の含気虚脱ラインはすでに形成されており区域間ラインを電気メスでマーキング後、舌区気管支のblockerを抜去し、舌区気管支を切離した。気管支切離後、区域間を切離し終了した。手術時間は4時間9分で、選択的ブロック時間は1時間49分であった。術中FiO₂は75-95%で維持し、SpO₂は97-100%で推移し、低酸素による両側換気の必要はなかった。

考 察

肺癌に対する外科的切除後の生存率は年次的に改善を認めており、長期生存患者は増加している³⁾。そのため、外科的切除後の異時性第二肺癌の発症も増加しており、現在10%程度に認めるとされる⁴⁾。第二癌に対しても切除例の予後は良好であることがメタアナリシスでも示されており、腫瘍学的な観点および、患者の状態から切除可能と判断されれば、外科的切除を考慮すべきである⁵⁾。その一方で、再肺切除に際しては残肺機能を加味した術式を考慮するのみならず、術中の麻酔方法を熟考する必要がある。

前回切除側の肺切除に関しては術中麻酔管理において問題は生じないが、対側肺切除後においては、術側の完全虚脱は、術中低酸素の誘因となるのみならず、対側肺への負担が大きくなることで、過膨張による圧損傷や急性肺傷害の誘因ともなりうる。SLBはそういった問題を避けるとともに、両側換気下よりも良好な術野の確保が可能となる^{1,6)}。

症例1においては、右上中葉切除後に対し、左上葉のSLBを用いることで、術中酸素化を十分確保した上、完全胸腔鏡下手術に十分な術野が確保できた。症例2においては右上葉切除後に加え、慢性膿胸による高度右肺換気障害を合併していたため、さらなる選択性が必要と判断して舌区ブロックを施行した。肺葉ブロックと比べると、術野は狭くなるものの、術中酸素化を確保した上で、切除に必要な葉間肺動脈の露出および、肺門の術野確保が可能であった。加えて、区域切除の際に必須となる区域間面同定が⁷⁾、選択的ブロックにより含気虚脱ラインとして手術の早期から確認可能であったというメリットもあった。しかしながら、blockerを用いた葉切

除・区域切除の際には、気管支切離に伴い迷入blockerの誤切断の報告もあるため⁸⁾、気管支切離前に確実にblockerを抜いておく配慮が必須である。

SLBに今回はArndt blockerを用いた。それ以外にもChonen blocker, Fuji Uniblocker, EZ blocker, Coopdech blockerが使用可能である。それぞれ誘導性や、バルーン形状、サイズバリエーションに特徴がある。選択的肺葉ブロックに対してこれらblockerの違いを比較した試験はないが、一側肺虚脱の分離換気にblockerを用いた検討では、Arndt blockerがChonen blockerおよびFuji Uniblockerよりも位置調整の頻度が高いと報告されている⁹⁾。しかしながら、Arndt blockerは先端に誘導用のループがついている点や、サイズが5Fr, 7Fr, 9Frとバリエーションがあることから、主気管支より末梢にバルーン留置を要する選択的肺葉ブロックには向いているのではないかと考えている。それぞれの用途に応じた使い分けが肝要と思われる。

選択される術式に関しては、術前低肺機能であることから、肺葉切除以下のできるだけ呼吸機能を担保した術式を選択する必要がある。しかしながら、1995年のLung cancer study groupの報告により、Stage I肺癌において、肺葉切除以下の縮小手術は肺葉切除と比べて局所再発率が3倍であったことから、現在に至るまで切除可能肺癌に対しては肺葉切除以上が標準術式とされている¹⁰⁾。一方で、すりガラス陰影を主体とする肺癌に対しては部分切除でも良好な成績が報告されており²⁾、症例1に関しては十分な術式であったと考えられる。一方、症例2に関しては、充実性腫瘍であり、肺葉切除が腫瘍学的には推奨される。しかし、残肺機能を考慮すれば、上葉切除は耐術不能であり、舌区切除を選択した。本邦ガイドラインにおいても「医学的な理由で手術できないI-II期非小細胞癌には、根治的放射線治療を行う」ことがグレードBで記載されているものの¹¹⁾、「手術できない」の定義がなされていないことや、根治的放射線治療と経過観察ないし、縮小手術の比較試験は存在せず、現時点では、個々の症例に応じた治療方針決定が必要と考えられる。

結 語

対側肺切除後、低肺機能患者に対して選択的ブロックを行い、肺切除を行った。選択的ブロックにより十分な酸素化と、視野確保に有用であった。

文 献

- 1) Campos, J.H. : Effects of oxygenation during selective lobar versus total lung collapse with or without continuous positive airway pressure. *Anesth. Analg.*, 85 : 583-586, 1997
- 2) Toba, H., Kondo, K., Miyoshi, T., Kajiura, K., *et al.* : Fluoroscopy-assisted thoracoscopic resection after computed tomography-guided bronchoscopic metallic coil marking for small peripheral pulmonary lesions. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 44 : e126-132, 2013
- 3) Sawabata, N., Miyaoka, E., Asamura, H., Nakanishi, Y., *et al.* : Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004 : demographic and prognosis changes over decade. *J. Thorac. Oncol.*, 6 : 1229-1235, 2011
- 4) Ha, D., Choi, H., Chevalier, C., Zell, K., *et al.* : Survival in patients with metachronous second primary lung cancer. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 12 : 79-84, 2015
- 5) Hamaji, M., Ali, S.O., Burt, B.M. : A meta-analysis of resected metachronous second non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 99 : 1470-1478, 2015
- 6) Campos, J.H. : Update on selective lobar blockade during pulmonary resections. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 22 : 18-22, 2009
- 7) Tsubota, N. : An improved method for distinguishing the intersegmental plane of the lung. *Surg. Today*, 30 : 963-964, 2000
- 8) 大澤久慶, 馬渡徹, 渡辺敦, 安倍十三夫 : 気管支ブロッカーに関連した肺葉切除術中の合併症. *日臨外会誌*, 65 : 1800-1803, 2004
- 9) Narayanaswamy, M., McRae, K., Slinger, P., Dugas, G., *et al.* : Choosing a lung isolation device for thoracic surgery : a randomized trial of three bronchial blockers versus double-lumen tubes. *Anesth. Analg.*, 108 : 1097-1101, 2009
- 10) Ginsberg, R.J., Rubinstein, L.V. : Randomized trial of lobectomy versus limited resection for t1 n0 non-small cell lung cancer. Lung cancer study group. *Ann. Thorac. Surg.*, 60 : 615-622, 1995
- 11) 日本肺癌学会 : EBM の手法による肺癌診療ガイドライン : 金原出版, 2016

Selective lobar blockade for lung resection : A report of two cases

Naoya Kawakita¹⁾, Hiroaki Toba¹⁾, Shoji Sakiyama²⁾, Toru Sawada¹⁾, Mitsuhiro Tsuboi¹⁾, Mitsuteru Yoshida¹⁾, Yukikiyo Kawakami¹⁾, Hiromitsu Takizawa¹⁾, Kazuya Kondo³⁾, and Akira Tangoku¹⁾

¹⁾*Department of Thoracic and Endocrine Surgery and Oncology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Thoracic Surgery, Kochi National Hospital, Kochi, Japan*

³⁾*Department of Oncological Medical Services, Graduate School of Biomedical Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

There are cases in which one-lung ventilation is difficult due to contralateral lung resection or low lung function. Selective lobar blockade can improve oxygenation compared with one-lung ventilation and secure a good operative field by inducing partial collapse. We report two cases of lung resection involving selective lobar blockade. (Case 1) An 80-year-old female had previously undergone right upper and middle lobectomy for multiple lung tumors. Surgery was scheduled to remove a 7-mm ground glass opacity from the upper left lobe. Oral intubation was performed (inner diameter of intubation tube : 8 mm). Next, the left upper lobe bronchus was blocked with a 7 Fr Arndt blocker under bronchoscopy, and partial resection of the left upper lobe was conducted.

(Case 2) A 75-year-old male had previously undergone right upper lobectomy for pulmonary tuberculosis and had developed right chronic empyema. Surgery was scheduled to remove a 22-mm nodule from the left lingular segment. Oral intubation was performed (inner diameter of intubation tube : 8.5 mm). Next, the left lingular bronchus was blocked with a 7 Fr Arndt blocker under bronchoscopy. Left lingular segmentectomy was carried out under thoracoscopic assistance. Intraoperative oxygenation was maintained in both cases, and the release of the block due to hypoxemia was not required in either case.

Key words : lung cancer, surgery, anesthesia, blocker

症例報告

腹腔鏡診断が有用であった高齢者に発症した腸結石を伴う小腸憩室炎の1例

田上 誉史, 正宗 克浩, 吉田 禎宏

JA 徳島厚生連阿南共栄病院外科

(平成30年1月22日受付) (平成30年2月8日受理)

症例は82歳, 男性。心窩部痛と下腹部の膨満を主訴に近医を受診した。翌日には嘔吐症状が出現し, イレウスの疑いで紹介となった。腹部CT検査では上部小腸に内部にlow densityな部分を含む類円形腫瘍を認め, 結石イレウスの術前診断で腹腔鏡下に手術を開始した。腹腔内を検索したところ, 上部空腸に多数の憩室を認めた。腫瘍を体外に受動し, 憩室炎による炎症性腫瘍の診断で空腸部分切除を行った。病理所見では, 高度の好中球浸潤を伴う空腸憩室炎で腸結石を伴っていた。空腸憩室炎はまれであり, 術前診断も困難な場合がある。病変の局在や多発病変の有無等の検索に腹腔鏡手術が有用であると考えられた。

はじめに

小腸憩室症はまれな疾患で, そのほとんどは無症状である¹⁾。臨床症状としては, 消化管出血²⁾あるいは腸閉塞, 憩室炎³⁾, 穿孔^{4,5)}で発見される⁶⁾。今回, 術前診断が困難であった高齢者の腸石を伴う空腸憩室炎を経験し, 病変の局在診断や多発憩室の有無等の診断について腹腔鏡診断が有用であった1例を経験したので, 文献的考察を含め報告する。

症例: 82歳, 男性。

主訴: 心窩部痛, 嘔吐。

既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 心窩部痛と下腹部の膨満を主訴に近医を受診し

た。腹部超音波検査で腫瘍性病変を認め(図1), 翌日には嘔吐等の症状が出現し, イレウスの疑いで紹介となった。

入院時現症: 身長163cm, 体重55kg, 意識清明, 体温37.2度, 心拍数97/min, 血圧142/54 mmHg。上腹部に圧痛を認めたが, 明らかな反跳痛や筋性防御は認めなかった。検査所見: WBC 11,800/ μ l, CRP 3.34 mg/dlで軽度の炎症所見を認めた。貧血なく, 肝機能および腎機能に異常を認めなかった。

腹部CT所見: 上部小腸に3cm大の内部がlow densityな部分を含む類円形の腫瘍を認めた(図2)。明らかな腹水やfree airを認めず, 胆石あるいは胃石による結石イ



図1 境界明瞭な類円形の腫瘍を認め, 内腔に acoustic shadow を伴う high density mass を認めた。

レウスの術前診断で手術の方針とした。

手術所見：全身麻酔下，右上腹部に約3 cmの小切開をおき腹腔鏡下单孔式手術を開始した。腹腔内を検索したところ，上部空腸に多数の憩室を認めた(図3)。胆嚢に炎症性変化なく，胆嚢十二指腸瘻は認めなかった。炎症性腫瘍を体外に受動し，憩室炎による腫瘍性病変の診断で空腸部分切除を行った(図4)。

切除標本の肉眼所見：腸間膜側に3 cm大の炎症性腫瘍

を認めた。剖面では憩室内腔に充満する状態で黄色の結石を認めた。明らかな穿孔・穿通は認めなかった(図5)。病理組織所見：憩室には固有筋層はなく，粘膜下層には繊維化および浮腫を認めた。一部に高度の好中球浸潤を認めた。以上より小腸憩室に発生した腸石を伴う仮性憩室炎と診断した(図6)。

術後経過：特記すべき合併症なく，術後9日目に軽快退院した。

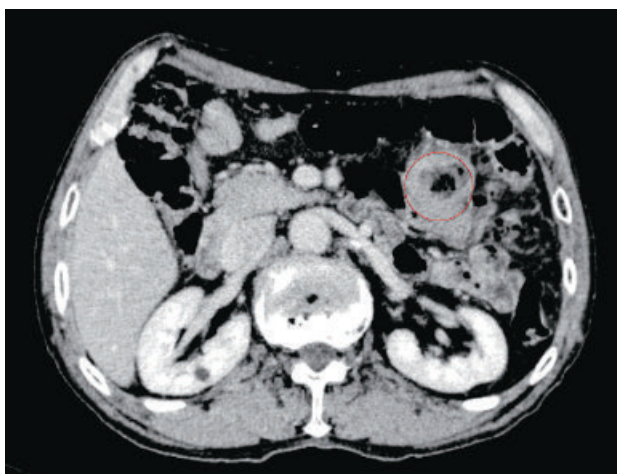


図2 空腸に3 cm大の内部low density areを含む層状の腫瘍を認めた。造影効果は認めなかった。



図4 腸間膜側に3 cm大の炎症を伴う腫瘍を認めた。

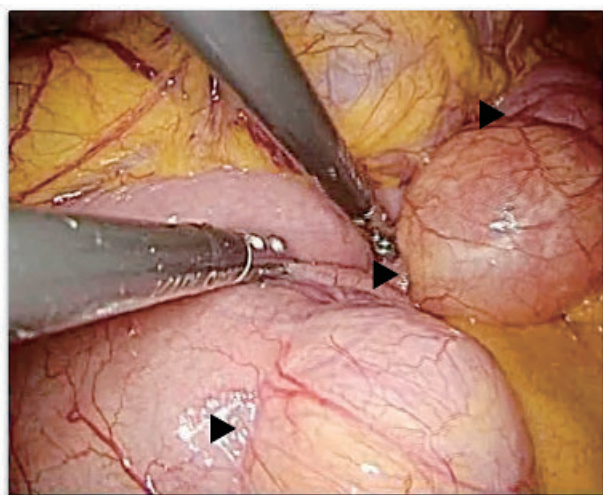


図3 上部空腸に多数の憩室(矢頭)を認めた。



図5 切除標本の剖面では，腫瘍内腔に黄色の結石が充満していた。

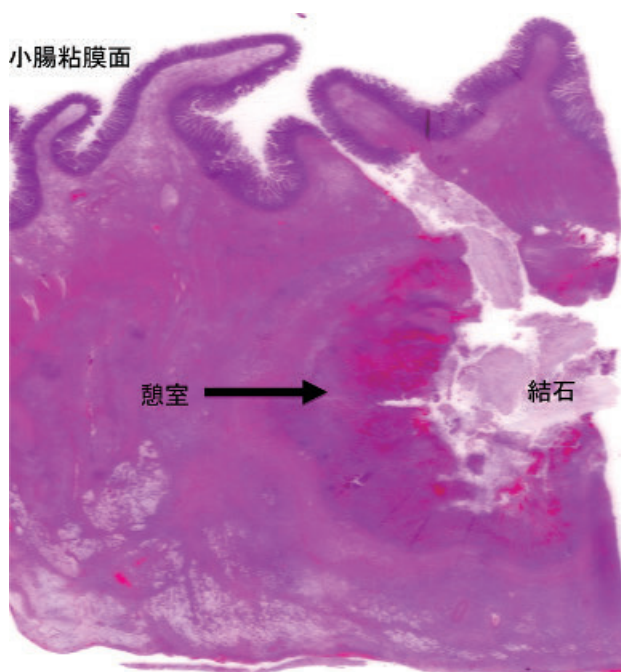


図6 憩室は固有筋層がない仮性憩室で、高度の好中球浸潤を伴っていた。

考 察

小腸憩室症はまれな疾患で、そのほとんどは無症状である¹⁾。まれに消化管出血²⁾あるいは腸閉塞、憩室炎³⁾、穿孔^{4,5)}で発見される⁶⁾。Meckel 憩室、十二指腸憩室を除けば、その頻度は小腸透視検査では、0.02%から0.42%程度で³⁾、剖検例では、0.06%から4.6%程度と報告されている^{3,7)}。Meckel 憩室以外の憩室は高齢者に多く、Treitz 靱帯より50cm までの近位空腸に好発する⁸⁾。また腸間膜付着側に発生し⁹⁾、多発性であることが多いとされている¹⁾。

診断は、比較的大きいものは上部消化管透視で術前診断が可能である¹⁰⁾。しかし上部小腸の憩室は2 cm 以下の小さいものが多く¹⁾、また本症例のように急性腹症で緊急手術が予想される場合に上部消化管透視検査は一般的ではない。また上部消化管透視検査で描出された小腸憩室28例のうち同時にCTで診断できたものは2例で

あったと報告されており、小腸憩室自体のCT診断能は高くない¹¹⁾。穿孔・穿通の場合は、腸閉塞や炎症による周囲の濃度上昇や小腸に隣接したガスを含む腫瘤像に周囲の憩室の存在が確認できれば、腸間膜膿瘍と被覆された小腸憩室穿孔を診断できるとの報告もあり¹²⁾、実際はこれら二次的所見から腹膜炎として治療され、診断に至るケースが多いとされている。本症例は、結果的に穿孔・穿通はなかった。消化管結石による通過障害の診断で手術を行い、術中に確認できた多数の小腸憩室は術前CT検査を retrospective にみても確認できなかった。CT検査の診断能が飛躍的に向上した今日でも、小腸憩室炎の術前診断には注意が必要と思われる。下部小腸憩室では、虫垂炎や大腸憩室炎の術前診断で治療が行われることが多く、正確に術前診断できたものは少ない¹³⁾。本症例は超音波検査で音響陰影を認め、CTと併せて結石の存在は術前診断可能であったが、憩室炎の診断には至らなかった。小腸憩室に結石が存在する病態を念頭にいれておけば術前診断が可能であったと思われる。

真性腸結石は、腸内容の停滞の伴う Meckel 憩室や十二指腸憩室内に発生しやすいとされている¹⁴⁻¹⁶⁾。本症例の小腸憩室は3 cm 程度の比較的大きいもので内腔に停滞がおり、真性結石が発生したと考えられる。腸石により機械的腸閉塞をきたした症例も散見されるが¹⁷⁻¹⁹⁾、本症例は憩室内に充満するように存在し、腸管内腔への突出も軽度であり、イレウスの原因としては、閉塞機転よりは局所の炎症による通過障害と考えられた。

本症例は、腹腔鏡補助下に手術を行った。バイタルサインが安定している急性腹症症例に対して腹腔鏡手術が選択される機会が増加している²⁰⁻²²⁾。原因不明の急性腹症に対して腹腔鏡手術の第一の利点は、診断における試験開腹術としての有用性である。本症例でも多数の憩室の存在を同定し、さらに腹水の有無などを確認できた点、また胆嚢十二指腸瘻が腹腔鏡所見からも除外できた点など腹腔鏡下手術は有用であったと考える。

おわりに

今回、腹腔鏡下に手術を行った腸石を伴った高齢者空腸憩室炎の1例を経験した。小腸憩室炎はまれな疾患であるが、本疾患が疑われ全身状態が安定している場合には、全身診断・治療をかねた腹腔鏡下手術が有用であると考えられた。また高齢者の小腸イレウスの原因として、まれではあるが小腸憩室炎を念頭におくことが必要であると考えられた。

文 献

- 1) Tsiotos, G.G., Farnell, M.B., Istrup, D.M.: Nonmeckelian jejunal or ileal diverticulitis: an analysis of 112 cases. *Surgery*, 116(4) : 726-31, 1994
- 2) Mendonca, H.L., Vieta, J.O., Ling, W.S.A.: Jejunal diverticulosis with massive hemorrhage. *Am. J. Gastroenterol.*, 70(6) : 657-9, 1978
- 3) Palder, S.B., Frey, G.B.: Jejunal diverticulosis. *Arch. Surg.*, 123(7) : 889-94, 1988
- 4) Herrington, J.L. Jr.: Perforation of acquired diverticula of the jejunum and ileum: analysis of reported cases. *Surgery*, 51 : 426-33, 1962
- 5) Liu, C.Y., Chang, W.H., Lin, S.C., *et al.*: Analysis of clinical manifestations of symptomatic acquired jejunoileal disease. *World J. Gastroenterol.*, 11(35) : 5557-60, 2005
- 6) Khatri, H.L., Dhall, J.D., Singh, S., Sekhon, G.S.: Jejunal diverticulosis. *Int. Surg.*, 63(2) : 116-117, 1978
- 7) Ross, G.B., Richards, W.O., Sharp, K.W., Bertram, P. D., *et al.*: Diverticular disease of the jejunum and its complications. *Am. Surg.*, 56(5) : 319-24, 1990
- 8) Altmeier, W.A., Bryant, L.R., Wulsin, J.H.: The surgical significance of jejunal diverticulosis. *Arch. Surg.*, 86 : 732-45, 1963
- 9) Baskin, R.H. Jr, Mayo, G.W.: Jejunal diverticulosis: a clinical study of 87 cases. *Surg. Clin. North Am.*, 32 : 1185-96, 1952
- 10) Case, J.T.: Diverticulum of the small bowel other than Meckel's diverticulum. *JAMA*, 75 : 1463-70, 1906
- 11) Fintelmann, F., Levine, M.S., Rubesin, S.E.: Jejunal diverticulosis: findings on CT in 28 patients. *AJR*, 190 : 1286-90, 2008
- 12) Greenstein, S., Jones, B., Fishman, E.K., Cameron, J. L., *et al.*: Small-bowel diverticulitis. CT finding. *AJR*, 147(2) : 271-74, 1996
- 13) Woods, K., Williams, E., Melvin, W., Sharp, K.: Acquired jejunoileal diverticulosis and its complications: A review of the literature. *Am. Surg.*, 74 : 849, 2008
- 14) Gurvits, G.E., Lan, G.: Enterolithiasis. *World J. Gastroenterol.*, 20 : 17819-17829, 2014
- 15) 中田浩二, 高橋恒夫, 永田徹: ムッケル憩室結石の1例. *日消病会誌*, 85 : 1731, 1988
- 16) 塚本忠司, 長谷川格, 太田泰淳, 半羽宏之 他: 憩室内血石による十二指腸傍乳頭憩室穿孔の1例. *日消誌*, 65(8) : 895-899, 1998
- 17) Lopez, P.V., Welch, J.P.: Enterolith intestinal obstruction owing to acquired and congenital diverticulosis. Report of two cases and review of the literature. *Dis. Colon. Rectum.*, 34(10) : 941-4, 1991
- 18) E fremidou, E.I., Liratzopoulos, N., Papageorgiou, M.S., Kouklakis, G., *et al.*: Enterolith Small-Bowel Obstruction Caused by Jejunal Diverticulosis: Report of a Case. *Surg. Today*, 36(11) : 1003-6, 2006
- 19) Buhussan Hayee, Hamed Noor Khan, Talib AI-Mishlab, John F Mcpartlin.: A case of enterolith small bowel obstruction and diverticulosis. *World J. Gastroenterology*, 9(4) : 883-884, 2003
- 20) 柴田智隆, 河野洋平, 平塚孝宏, 赤木智徳 他: 緊急手術としての低侵襲アプローチ —急性腹症への

pros&cons. 外科, 79(9) : 801-804, 2017

- 21) 東正樹, 中村利夫, 倉知清隆, 林忠毅 他 : 腹腔鏡にて診断した回腸憩室穿通による腸間膜膿瘍の1例. 日臨外会誌, 66(5) : 1199-1202, 2005

- 22) Ruh, J., PAUL, A., Dirsn, O., Kaun, M., *et al.* : Laparoscopic resection of perforated Meckel's diverticulum in a patient with clinical symptoms of acute appendicitis. Surg. Endosc., 16 : 1638-1639, 2002

*A case of Jejunal diverticulitis with enterolith in elderly patient
Which was successfully treated by laparoscopic assisted operation*

Yoshifumi Tagami, Katuhiro Masamune, and Sadahiro Yoshida

Department of Surgery, Anan Kyoei Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

An 82-year-old man visited his primary care doctor for epigastralgia and lower abdominal fullness. The next day, he was referred to our hospital on suspicion of ileus. Abdominal CT scan revealed dilated intestinal loops and a well-circumscribed mass lesion within the small bowel. We performed an emergency operation based on the diagnosis of secondary enterolith ileus. Laparoscopy demonstrated numerous large diverticula on the dilated jejunum. We removed the inflammatory intestinal mass from the abdominal cavity and partially resected the small intestine. Pathology indicated diverticulitis with enterolith. Jejunal diverticulitis is rare and difficult to diagnose preoperatively. The laparoscopic procedure was useful to detect the location of the inflammatory mass and multiple diverticula. Furthermore, laparoscopy is useful for checking the peritoneal cavity for irregular communication between the gallbladder and the gastrointestinal tract to exclude gallstone ileus in cases of enterolith causing bowel obstruction. Jejunal diverticular disease should be considered in the differential diagnosis of mechanical bowel obstruction, especially in the elderly population.

Key words : Jejunal diverticulitis, enterolith, laparoscopic surgery

学会記事

第40回徳島医学会賞及び第19回若手奨励賞受賞者紹介

徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期学術集会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなり、初期臨床研修医を対象とした若手奨励賞は第238回徳島医学会平成20年度冬期学術集会（平成20年2月15日、長井記念ホール）から設けられることとなりました。徳島医学会賞は原則として年2回（夏期及び冬期）の学術集会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各回ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られ、若手奨励賞は原則として応募演題の中から最も優れた研究に対して2名に贈られます。

第40回徳島医学会賞および第19回若手奨励賞は次に記す方々に決定いたしました。受賞者の方々には第257回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

徳島医学会賞 （大学関係者）



氏 名：石澤有紀
出身大学：徳島大学医学部医学科
所 属：徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学

研究内容：マウス大動脈瘤形成に対するケルセチンの効果

受賞にあたり：

この度は第40回徳島医学会賞に選考いただき、誠にありがとうございました。審査をしてくださった先生方、並びにご関係の皆様へ深く感謝申し上げます。

ケルセチンは玉ねぎの果皮や赤ワイン、果物等に豊富に含まれるフラボノイドの一種であり、日本人女性が食事から摂取するフラボノイドの中で最も摂取量が多いことが報告されています。これまでわれわれの研究室ではケルセチンやその生体内代謝産物の心腎血管疾患に対する保護効果について検討を重ねてきました。今回は大動

脈瘤または大動脈解離発症を予防し得るか否か、マウスモデルを用いて検討した結果を報告させていただきました。

大動脈瘤や解離のリスク因子として高血圧、加齢、遺伝性の結合織疾患、動脈硬化などが知られています。そこで、マウスにangiotensin II (Ang II) およびリジルオキシダーゼ（エラスチンの架橋を促進して弾性線維の形成に必要な酵素）の阻害剤であるBAPNを投与し、薬剤誘発性に高血圧、中膜の脆弱化を惹起することにより大動脈瘤・解離を高率に発症させるモデルを用いました。他の動脈瘤モデルに比べ、本モデルは遺伝子改変などを必要とせず実際のヒトにおける複合的な要因を比較的良好に模倣し得ると考えられるため、病態解明や薬効判定に汎用されています。

今回われわれの研究においてAng II+BAPN投与開始2週間前から連日ケルセチンを摂取させたマウスでは、ケルセチンを摂取していないマウスに比べ優位に大動脈イベント（胸部・腹部大動脈瘤、大動脈解離、破裂による死亡）の発症率が低下しました。その際、大動脈中膜における弾性線維の変性・断裂スコアが優位に改善しており、また結合組織を分解する酵素であるmatrix metalloproteinase-2/9の活性がケルセチン投与群で抑制していることが観察されました。炎症反応に対する影響を明らかにするため、マクロファージの浸潤、炎症細胞をリクルートする際に重要な役割を担っている接着分子であるVCAM-1の発現を検討しました。その結果、Ang II+BAPN投与による炎症反応がケルセチン投与によって有意に抑制されていることが明らかとなりました。培養血管内皮細胞を用いた検討では炎症性サイトカインであるTNF- α によるVCAM-1の発現を、ケルセチンの生体内代謝物であるQ3GAが抑制することを確認し、ケルセチンによる血管内皮細胞保護効果が、抗炎症作用に寄与している可能性が示されました。

本研究結果より、ケルセチンの投与が血管の中膜および内皮の両者に作用し、それぞれ中膜の脆弱化、炎症を抑制することによって大動脈瘤・解離の発症を予防し得る可能性が示唆されました。今後さらに詳細な抑制メカニズムを明らかにし、食生活による心腎血管疾患の予防、または薬物療法としての可能性を探索すべく検討を重ねていく所存です。

最後になりましたが、本研究を進めるにあたりご指導賜りました玉置俊晃教授はじめ徳島大学薬理学分野の先生方、また動物実験などに共に従事してくれた学生の皆

様、その他共同研究者の皆様に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

(医師会関係者)



氏 名：遠藤健次
 生年月日：昭和38年7月3日
 出身大学：徳島大学医学部医学
 科
 所 属：徳島県整形外科医会

研究内容：ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームの関連性の検討

受賞にあたり：

この度は歴史ある徳島医学会第40回徳島医学会賞に選考いただき、誠に有難うございます。選考していただいた先生方、並びに関係者各位に深く感謝申し上げます。

ロコモティブシンドロームは2007年に日本整形外科学会が提唱した概念であり、運動器の障害によって移動機能が低下した状態を指すもので、介護リスクの上昇につながります。従来の変形性関節症や骨粗鬆症といった単独疾患では無く、主に高齢者の身体パフォーマンス障害と言い換えられます。一方、メタボリックシンドロームは内臓肥満を原因の一つと考える高血圧症・糖尿病・高脂血症が該当します。ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームの関連性は高いことが容易に想像できますが、ロコモティブシンドロームの程度とメタボリックシンドロームの各疾患との関係性を統計的に解析した研究はあまりみられませんでした。

徳島県整形外科医会は“骨と関節の日”に一般市民を対象にした健康相談を行っており、その際のアンケートを利用する研究を立案しました。ロコモティブシンドロームを評価する方法には通常はロコモ25といった自記式質問票が用いられますが、25問の質問に対して5つの選択肢から1つを選ぶことになり、質問数が多いため高齢者をお願いするには少なからずストレスを感じるという欠点があります。一方、ロコチェックという7つの項目について有無を確認し1つ該当すればロコモティブシンドロームに相当するとする簡便なスクリーニングがあります。本研究ではこのロコチェックを0-7点のスコア化する方法を新たに考案し、ロコモティブシンドロームを評価することにしました(ロコチェックスコア、以下LCS)。メタボリックシンドロームについては高血

圧症・糖尿病・高脂血症の内服薬の有無の聴取を行い、age matchした内服薬の無いものをコントロール群にしました。その結果、高血圧症治療群のLCSは平均2.2(平均年齢74.4歳)、コントロール群平均1.05(平均年齢74.3歳)で有意差がありました($p=0.0032$, Mann Whitney U test)。糖尿病治療群のLCSは平均2.40(平均年齢72.8歳)、コントロール群平均0.98(平均年齢72.8歳)で有意差がありました($p=0.028$)。高脂血症治療群のLCSは平均1.64(平均年齢73.6歳)、コントロール群平均1.05(平均年齢73.7歳)でした($p=0.090$)。

今回の研究からロコモティブシンドロームの程度は高血圧症および糖尿病の有無との関連性が特に高いことが示されました。健康寿命を長くするためには高血圧症および糖尿病に代表されるメタボリックシンドロームの克服が重要ですが、LCSを用いてロコモティブシンドロームの評価を行うことが個人個人の健康状態の指標となることが示されました。加えて、平均ロコチェックスコアが高齢者を中心としたコミュニティ全体の健康状態を評価するツールになることを示しました。

最後になりましたが、今回の発表は徳島県臨床整形外科医会が中心となり毎年実施してきた“骨と関節の日”の健康相談が無ければかかないませんでした。同相談は平成8年10月より開始された歴史あるイベントです。現在深く関わられます齋藤義郎先生、田村阿津王先生、岡田祐司先生をはじめとする徳島県臨床整形外科医会の諸先生方、およびこれまでに関わられました徳島県整形外科医会の諸先生方のご尽力に心より御礼申し上げます。

若手奨励賞



氏 名：平岡淳一郎
 生年月日：平成3年6月6日
 出身大学：金沢医科大学医学部
 医学科
 所 属：徳島大学病院卒後臨床研修センター研修
 医

研究内容：ソラフェニブ投与中にケラトアカントーマを発症した進行肝細胞癌の1例

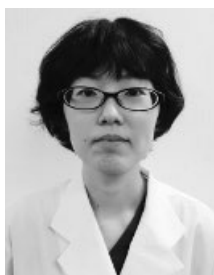
受賞にあたり：

この度は徳島医学会第19回若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考していただきました先生方、並びに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。ソラフェニブは進行肝細胞癌の標準治療として用いら

れている multi-kinase inhibitor で、腫瘍細胞の増殖に働く MAP kinase 経路を BRAF に作用し直接阻害する点に加え、血管新生に働く VEGFR, PDGFR などのチロシナーゼを阻害することにより抗腫瘍効果を発揮します。本剤の副作用として手足皮膚反応や発疹、脱毛、下痢、高血圧の頻度が多く報告されていますが、本邦における皮膚腫瘍の副作用報告はきわめて少ないのが現況です。今回、ソラフェニブ投与中に皮膚腫瘍であるケラトアkantoma を発症した進行肝細胞癌の症例を経験したため報告させていただきました。

ケラトアkantoma は主に顔面に発生し、噴火口型のドーム状結節を形成します。有棘細胞癌との鑑別が重要となるため、診断には病巣の全体構築の把握が必要で、可能であれば全摘（切除生検）を行うことが推奨されています。ソラフェニブによるケラトアkantoma の発生機序についての検討は過去の報告から、CRAF を介した MAPK 経路の活性化 (paradoxical activation) が関与するとされています。本邦での報告症例でも上口唇部や前腕など露光部に多いことが示されており、紫外線による刺激とソラフェニブの作用が複合的に作用し、ケラトアkantoma の発症に関与していることが分かりました。

最後になりましたが、このような貴重な発表の機会を与えてくださり、また非常にお忙しい中ご指導を賜りました徳島大学病院消化器内科の高山哲治先生、田中宏典先生をはじめとする医局員の先生方、徳島大学病院卒後臨床研修センターの西京子先生をはじめとする先生方にこの場をお借りして深く御礼申し上げます。



氏 名：川田知代
 生 年 月 日：平成 5 年 3 月 13 日
 出 身 大 学：徳島大学医学部医学科
 所 属：徳島県立中央病院医学教育センター、徳島大学病院卒後臨床研修センター

研 究 内 容：食道癌術後に気管・気管支内腔に多発性ポリープ状隆起病変を呈した小細胞癌の 1 例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第19回若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考していただきました先生方、ならびに関係者各位の皆様にご深く感謝申し上げます。

す。

本症例は、食道癌（扁平上皮癌）術後 6 ヶ月後の経過観察目的に撮影した CT で気管・気管支内に突出する結節陰影をみとめました。気管支鏡検査を施行すると、気管・気管支内腔に表面平滑で光沢のあるポリープ状隆起病変を多数認め、生検を行いました。食道癌術後再発は 1 年未満に生じることが多いこと、また転移臓器として肺、肝、骨の順に多いことなどから、当初は食道癌術後再発と考えられました。左主気管支が隆起性病変でほぼ閉塞していたため、放射線の緊急照射を開始し、また食道癌再発に対して CDDP/5FU による化学療法を併用しました。しかし生検検体の病理診断は小細胞癌という結果でした。この報告を受け、食道癌の化学療法を中止し、小細胞癌に対して化学療法を検討しましたが、汎血球減少や肺炎の合併等により、施行することができませんでした。左主気管支の隆起性病変は放射線治療後、著明に縮小しておりました。

気管支鏡検査において、中枢気道に病変がおよび、病変部を直接観察できる場合、その所見により良悪性の鑑別や組織型を推測します。小細胞癌の気管支鏡所見の典型例は気管支に沿って広がる浸潤型であり、ポリープ型はまれであるとされています。また、ポリープ型を呈する場合、部位は区域支または亜区域支、表面は分葉状であることが多く、表面平滑であることはさらにまれとされており、貴重な経験となりました。

また、本症例を通して、術後、新たに出現した病変に対しては、術後の再発と原発性腫瘍との鑑別を積極的に行う必要性を改めて認識させられました。今後、同様の症例を経験した際にはまず鑑別を行うこと、その上で診断がついた段階で早期に治療方針を検討することが重要であると考えます。

最後になりましたが、このような貴重な発表の機会を与えてくださり、ご指導を賜りました徳島県立中央病院呼吸器内科の葉久貴司先生、阿部あかね先生をはじめとする先生方、ならびに本症例に携わってくださった方々にこの場をお借りして深く御礼申し上げます。

学会記事

第256回徳島医学会学術集会（平成29年度冬期）

平成30年2月11日（日）：於 大塚講堂

教授就任記念講演 1

生活習慣病患者における

血管合併症予防を目指した基礎研究と臨床的実践

栗飯原賢一（徳島大学大学院医歯薬学研究部糖尿病・代謝疾患治療医学分野（寄附講座））

メタボリックシンドロームに代表される代謝異常の集積状態は、糖・脂質・血圧などのリスク因子が相互に影響を与えながら、生活習慣病患者の予後に大きな影響を与える。治療介入が十分でない場合、生活習慣病患者は、全身の血管合併症をかかえるようになり、最終的には不可逆的な心血管・腎イベントを発症する。したがって、これらの患者生命予後やQOLの維持のためには、血管合併症進展の予測因子の探索や、早期の血管合併症の発見と早期の治療介入が重要である。

私どもは、内因性のトロンビン阻害蛋白であるヘパリン・コファクターII（HCII）に着目し、基礎および臨床的なアプローチで、HCIIが冠動脈形成術後の再狭窄病変や粥状動脈硬化症の進展抑制、高血圧心における心筋リモデリング抑制、虚血組織の血管新生促進作用を有することを明らかにしてきた。さらにHCIIは、糖代謝の恒常性維持にも寄与し、生活習慣病患者における心血管・脂肪・肝の多臓器ネットワーク調節因子であることを見出し、その疾患バイオマーカーとしての可能性に注目している。

また日常診療において、血管内皮機能検査などの積極的な導入により、生活習慣病患者における早期動脈硬化性病変の発見や糖・脂質・血圧治療介入の効果判定を生化学データのみならず、血管機能の面で評価すること実践し、健康寿命延伸のための指針としている。

私の所属する寄附講座は、徳島大学病院での診療以外に、糖尿病を始めとする生活習慣病診療に関わる専門医が少ない阿南市での診療支援を進めており、地域住民の健康増進と心血管・腎イベント抑制達成のために、基礎

と臨床の双方向から効果的な治療介入方法の探索を進めて行きたいと考えている。

教授就任記念講演 2

個別化治療のための分子病理診断の展望

上原 久典（徳島大学病院病理部）

近年、がんの増殖に関連した特定の遺伝子や蛋白質の働きを阻害する薬剤が開発されてきており、これらを用いた治療は分子標的治療と呼ばれている。分子標的治療では、がん細胞が標的となる遺伝子や蛋白質をどの程度発現しているかによって適応が決定されるが、その評価は多くの場合病理組織検体を用いて行われている。例えば、HER2遺伝子は乳癌の増殖に関与していると考えられているが、HER2を標的とする薬剤を用いた治療を選択するためには、免疫組織染色法や蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法により乳癌細胞がHER2を一定のレベル以上に発現していることを病理で確認する必要がある。肺癌においては、EGFR、ALK、ROS-1遺伝子に対してそれぞれ分子標的薬が開発されており、治療薬の選択のためにはやはり病理検体が用いられている。このように病理部ではさまざまな悪性腫瘍の治療薬選択のための分子病理診断に取り組んでいる。

また、研究面では、これまでに癌細胞と正常細胞の相互作用という観点から前立腺癌や乳癌を中心に新たな治療標的となる分子の探索、解析を行ってきた。例えば前立腺癌は進行すると前立腺周囲の脂肪組織に浸潤するが、脂肪細胞から分泌される fatty acid binding protein 4（FABP4）が前立腺癌細胞に及ぼす作用を調べた結果、FABP4は脂肪酸と結合した状態で前立腺癌細胞に取り込まれ、前立腺癌細胞の浸潤を促進することが明らかになり、FABP4と脂肪酸の結合阻害が治療標的となる可能性が示された。

本講演では病理診断、研究の両面から個別治療化のための分子病理診断の展望について述べる。また、全般的な病理診断の質の向上や分子病理診断の評価基準の標準化のために現在構築を進めている、徳島県の主要病院間でのバーチャルスライドを用いたネットワークについても紹介する。

教授就任記念講演 3

Post Intensive Care Syndrome (PICS) の概念と対策：

睡眠障害と譫妄予防を中心に

大藤 純 (徳島大学病院 ER・災害医療診療部)

集中治療の進歩により、重症患者のICU生存退院は飛躍的に改善した。ただし、ICU退室後も認知機能障害や運動障害などの後遺症から生活の質 (quality of life: QOL) は大きく損なわれ、またその後遺症が発端となって状態が悪化し、再入院、死亡に至るケースも多く存在する。これまでは、患者が重症化した段階で後遺症はある程度残存するもの、日常生活動作 (activity of daily living: ADL) が低下するのは仕方がない、と考えられてきた。しかし、近年では、集中治療患者の環境因子や治療等への介入により、これらの後遺症を減らし、真の長期予後の改善に繋がる可能性が示唆されている。この様な背景から、2012年の米国集中治療学会において、Post Intensive Care Syndrome: PICS という概念が提唱された。

PICSとは、ICU在室中あるいは退室後に生じる運動機能障害、認知機能障害、精神障害であり、長期予後に影響を与える因子と定義される。また、PICSは、患者家族の精神的影響も含むものとして認識されている。PICSは基礎疾患に加えて、医療行為やICUの環境因子、心的ストレスなどが作用して発症すると考えられている。中でも睡眠障害や譫妄の発症は、PICSの発症因子として重要である。

睡眠障害は、ICU患者の50%以上、人工呼吸患者のほぼ100%で認められ、概日リズム障害、睡眠の分断や徐波睡眠、rapid-eye movement (REM) 睡眠の抑制などを特徴とする。一方、譫妄は、ICU患者の30%~80%で発症する。ICUでの譫妄の多くは、抑うつ状態に類似した低活動型譫妄であり、興奮や幻覚などを特徴とする活動型譫妄は比較的少ない。睡眠障害は、ICU譫妄や精神障害、ICU退室後の心的外傷後ストレス障害 (PTSD: post-traumatic stress disorder) の発症に関連すると考えられている。またICU譫妄の発症は、長期の認知機能障害、精神障害と関連し、死亡率は2~3倍にまで増加するとの報告もある。

ICU患者の睡眠障害や譫妄の原因として、基礎疾患に加えて、ICU環境因子 (騒音、照明、頻回の患者ケアや処置)、薬物使用 (特に鎮静・鎮痛薬)、人工呼吸、

等が考えられ、それらは同時に運動機能障害にも関連する。現時点における睡眠障害や譫妄予防策としては、昼夜のリズムを意識した患者管理、適切な鎮痛・鎮静薬の選択、不要な人工呼吸期間の短縮、早期リハビリテーションの実践、などがある。これらの実践には、多職種による医療チームで取り組む必要がある。

本講演では、PICSの予防策として、主にICU患者の睡眠障害と譫妄の病態およびその対策について述べるとともに、今後の集中治療領域で取り組むべき課題についても考察したい。

公開シンポジウム

加齢で起こる病気の検査と治療薬

座長 香川 典子 (徳島大学大学院医歯薬学研究所病理解析学分野)

石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究所臨床薬理学分野)

1. 検査値を変えるくすりに注意!

今西 正樹 (徳島大学病院薬剤部 助教)

定期健康診断などで血液検査をされる方が多いと思います。糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、肝炎、がん、慢性腎臓病など、生活習慣病やそれらの危険因子となるものが自身に潜んでいるのか血液検査の値が教えてくれることがあります。血液検査には、血液一般検査、生化学検査、凝固・線溶検査、免疫・血清学検査などがありますが、これらに含まれる検査値には病気や体調以外に現在使用しているくすりの影響が関係する場合があります。

私は普段消化器内科の病棟で、食道がん、胃がん、大腸がん、膵臓がんなどで抗がん剤の治療をしている患者さんに対して病棟薬剤業務を行っています。厚生労働省から発表される「平成28年(2016)人口動態統計(確定数)」によると、日本人の死亡原因の第1位は悪性新生物(がん)です。また国立がん研究センターによると、がん罹患数は男女とも1985年以降増加し続けているとのこと。抗がん剤によるがん治療の多くはレジメンと呼ばれる治療計画によってすすめられます。レジメンとは、投与する薬剤の種類や量、期間、手順などを時系列で示した計画書のことで、時には2~3種類以上の抗

がん剤を用いるレジメンによって治療が実施されることもあります。抗がん剤には副作用が多数存在し、白血球が減少すると感染症になりやすくなり、赤血球が減少すると貧血がおこりやすくなり、血小板が減少すると出血しやすくなります。さらに、がん治療レジメンには抗がん剤だけではなく、抗がん剤による吐き気やアレルギー反応の予防のためにステロイドが含まれることがよくあります。ステロイドは血糖値を上昇させることが知られており、糖尿病の患者さんではステロイドの減量や、インスリンによる血糖管理が行われることがあります。したがって、レジメンによるがん治療中は白血球などの血球数や血糖値などの検査値を把握しておくことで副作用発症予防や対策をすることができ、安全に効率よく治療を進めることができます。本発表では、消化器がんの抗がん剤治療に用いられる主なレジメン治療によって変動する検査値を紹介し、副作用予防・対策などについて解説します。

2. びょうり（顕微鏡）検査と、がんのおくすり

山下 理子（徳島赤十字病院病理診断科 副部長）

二人に一人ががんになる時代と言われます。がん患者さんが増えた現代は、つらい時代、困った時代のように言われます。実際はどうなのでしょう？

実は、「がん」という病名を正式に決定するのは、私たち病理医が顕微鏡で行う病理検査によるものです。びょうり検査は、患者さんのお体からとってきた細胞さいぼうやその集まりである組織そしきから顕微鏡の標本をつくり、よく観察して名前を決める作業です。時には、お亡くなりになった方の体を解剖し、見立てや治療が妥当であったかどうか、調べさせていただくこともあります。

これらの作業は、人体のほぼすべての部分、すべての病気にかかわるために難しく、習得も時間がかかりますが、医学全体の進歩を知ることができる喜びもあります。また、びょうり検査の結果は最終診断となるために、病理・検査部門は、医療全体の質を確保するという大切な役割も持っています。

さて、がんはどうして増加したのでしょうか？医療の発展により、新生児・乳幼児死亡や感染症などが減り、寿命が延びたこと。また診断技術の発達によりより多くの

病変が、比較的早期に見つかるようになったこと。さらに、がんのお薬の進歩も早く、効果の高いがんの薬が、年にいくつも認可され、がんを患いながら長く生活する方も増えました。つまりは人間の叡知によって、今現在、がんを罹っている方が増えているといえます。

日々新しい情報があふれる中、医学的な妥当性、経済的な妥当性、自己決定権について上手にアドバイスをしてくれる病院スタッフたちがいれば、現代はきわめて恵まれた時代といえるでしょう。今こそ、患者さんと二人三脚のチーム医療が必要とされています。びょうり検査の現場も、単にがんの名前をつける仕事から、がんの性質を調べ、どのようなお薬が使えるのかを提案する役割を担いつつあります。

このシンポジウムでは、肺がんや乳がんといった身近で頻度の高いがんを例に、びょうり検査とがんのおくすりの関係についてご紹介します。

3. 糖尿病における微量栄養素「鉄」の役割

池田 康将（徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野 准教授）

健康を維持するための要素のうち、栄養バランスが重要であることは周知の事実である。生体内にはさまざまな金属元素が存在しており、それらも必須微量栄養素として分類されている。中でも鉄は最も多く存在する必須微量金属元素である。生体内の鉄バランスは過不足のないように厳密に制御されているが、何らかの原因によってそのバランスが崩れた場合には疾患の原因になる。鉄によって引き起こされる疾患のうち、鉄欠乏性貧血に代表されるような鉄不足によって引き起こされる疾患が一般的によく知られている。特に閉経前女性には鉄欠乏性貧血が多くみられるが、事実、国民栄養調査の結果からも閉経前の女性では鉄摂取量が不十分であることが示されている。そのため鉄不足には注意が払われており、その予防のために鉄を豊富に含む食品（レバー、シジミなど）を多く摂取すること、また鉄サプリメントや鉄添加食品などが多く市販されていることから分かるように鉄摂取は推奨されることが多い。しかしながら必要量以上に鉄を摂取すると、過剰になった鉄はフェントン反応を触媒することで酸化ストレス産生の促進につながり有害

になることも知られている。このように生体において「鉄」は両刃の剣となる二面性を持っている。そのため鉄不足のみならず、鉄過剰によってもたらされる悪影響についても留意すべきところであるが、前述の通り鉄欠乏と比較すると鉄過剰については関心が少ない感がある。

鉄過剰症には、ヘモクロマトーシスなどの遺伝子疾患や過剰輸血による二次的なものだけでなく、近年は、ウイルス性肝炎やアルツハイマー病など、従来は鉄と無関係と考えられていた疾患において、鉄がそれらの病態と密接に関与していることが明らかにされており、疾患における鉄の役割が改めて注目されている。

糖尿病は、網膜症、神経症状だけでなく虚血性心疾患、動脈硬化性病変、慢性腎不全など糖尿病に合併するさまざまな疾患の危険因子であり、予後不良であることは周知の事実である。糖尿病やその原因となる肥満症においては、生体内の鉄量が増加していること、鉄摂取量や生体内鉄量が多いほど心血管病や糖尿病を発症する危険性が高くなるのが臨床的に報告されている。また肥満、糖尿病における鉄の恒常性の変化に伴う臓器への鉄蓄積の機序、ならびに鉄除去によって酸化ストレスの抑制を介した病態の改善効果などが基礎研究で示されており、糖尿病やその合併症と「鉄」の関連について新規の知見が明らかとなりつつある。本講演では糖尿病における鉄の役割とその重要性について、臨床データならびにわれわれの研究グループが明らかにした基礎的な知見を基に概説したいと思う。

4. 骨粗鬆症を防ぐために

遠藤 逸朗（徳島大学大学院医歯薬学研究部生体機能解析学分野 教授）

骨粗鬆症は、＜骨の強度が全身性に低下し、骨折しやすくなった病態＞と定義されています。骨粗鬆症は年々患者数が増加しており、すでにわが国では人口の10分の1にあたる約1300万人が骨粗鬆症に罹患していると推定されています。また、男女とも骨粗鬆症患者さんの数は加齢とともに増加し、70歳以上の女性の約50%、80歳以上の男性では約25%が骨粗鬆症であるといわれています。高齢者においては、椎体（背骨）や大腿骨近位部（太ももの付け根）に骨折が生じると生活の質（quality of life: QOL）が低下し、寝たきりなどで身体活動が低下するとさらに骨が脆くなるという悪循環がみられます。また、

椎体や大腿骨近位部に骨折を有する患者さんでは、これらのない人と比較して生命予後が悪化するということも知られています。さらに、進行した骨粗鬆症においては、治療介入による骨密度や骨強度の回復にはより長期間を要するとともに、骨折のリスクを低下させることも困難になります。したがって、骨粗鬆症においては、治療のみならず予防の重要性も指摘されています。本シンポジウムでは、骨粗鬆症の病態や病因について概説するとともに、検査方法、予防と治療についても解説します。高齢化社会が進行するわが国において、骨粗鬆症の予防および治療は、QOLの維持や健康寿命の延長といった観点から、今後さらに重要な地位を占めると考えます。

ポスターセッション

1. Tocilizumab が有効であった重症成人発症ステイル病の1例

内藤 伸仁, 森田 優, 大塚 憲司, 河野 弘,
豊田 優子, 岸 潤, 後東 久嗣, 西岡 安彦
（徳島大学病院呼吸器・膠原病内科）

【症例】72歳，女性

【臨床経過】X年7月初旬に38℃台の発熱と倦怠感があり徳島県立海部病院を受診し、血液検査で血小板減少、肝機能障害、CRPの上昇を指摘された。感染症として対症療法を受けたが症状は悪化した。フェリチンが13500ng/mLと高値であったことから成人ステイル病が疑われ、徳島赤十字病院でステロイドパルスやステロイド維持療法による治療が行われたが一時的な効果しか得られなかった。その後も間欠的な発熱は持続し、新たに皮疹や関節痛がみられるようになり、呼吸状態も悪化したためX年7月下旬に当科に転院となった。転院時、フェリチンは114800ng/mLと著明に高値で急性腎不全や血球貪食症候群、播種性血管内凝固症候群も併発していた。経過からステロイド単独ではコントロールが困難であると判断し、再度ステロイドパルスを行うとともに、IL-6も高値であったことから tocilizumab を投与したところ病状は改善した。フェリチンも655ng/mLまで低下し、以後は再燃なく、ステロイドの漸減が可能であった。

【考察】ステロイド抵抗性の成人発症ステイル病に対しては免疫抑制剤が使用されることが多いが、近年 tocilizumab をはじめとした生物学的製剤の有効性が報

告されている。本症例もステロイド抵抗性であったが、tocilizumab の併用により治療効果が得られた。

2. 関節リウマチ治療薬を対象とした有害事象自発報告

データベース FAERS を用いた感染症リスクの比較
福島 圭稜, 市川 和哉, 上野 崇宏, 稲垣 孝行,
宮川 泰宏, 千崎 康司, 山田 清文 (名古屋大学医学部附属病院薬剤部)

福島 圭稜, 藤野 裕道 (徳島大学大学院医歯薬学
研究部分子情報薬理学分野)

【目的】関節リウマチの生物学的製剤および分子標的薬は、薬剤の作用点で腫瘍壊死因子 α (TNF α) 阻害薬とそれ以外の薬剤に分類される。これらの薬剤を使用する上では、注意すべき重篤な有害事象として感染症が挙げられる。今回、各関節リウマチ治療薬の感染症リスクを比較するため、米国食品医薬品局が公開する FDA adverse event reporting system (FAERS) を用い、各薬剤における各種感染症の報告を調査した。

【方法】FAERS を用い、インフリキシマブ (INF), アダリムマブ (ADA), ゴリムマブ (GLM), エタネルセプト (ETN), セルトリズマブベゴル (CZP), トシリズマブ (TCZ), トファシチニブ (TOF), アバタセプト (ABA) の各感染症に対する reporting odds ratio (ROR) を算出した (調査期間: 2004年1月~2015年12月)。ROR は95%信頼区間の下限值が1を超えた際にシグナル有りとした。

【結果】真菌感染症および帯状疱疹ではすべての薬剤でシグナルが認められ、細菌性肺炎では ETN と TOF 以外の薬剤でシグナルが認められた。非結核性抗酸菌症 (NTM) では CZP 以外の4つの TNF α 阻害薬のみに、結核では5つの TNF α 阻害薬のみにシグナルが認められた。

【考察】すべての薬剤において何れかの感染症シグナルが認められ、易感染性が確認された。結核や NTM では殆どの TNF α 阻害薬でシグナルが認められたが、一方で非 TNF α 阻害剤である TCZ や TOF ではシグナルが認められなかった。これらの結果は、薬剤の種類によって注意すべき感染症が異なることを示唆している。

3. 亀井病院における TUL の治療成績の検討

榑 学, 中達 弘能, 濱尾 巧, 藤野 良三,
神山 有史 (亀井病院)

井崎 博文 (徳島県立中央病院泌尿器科)

武村 政彦 (武村クリニック)

【目的】当院で施行した上部尿路結石に対する TUL の治療成績について臨床的検討を行った。

【対象】2012年4月から2017年8月までに当院で上部尿路結石の治療を行った782件。

【結果】年齢16-91歳 (中央値62歳), 男性471件 (324例), 女性311件 (194例) であった。結石の位置 (多発例は治療対象となった最大径の結石の位置) は, R1: 13件, R2: 464件, R3: 56件, U1: 141件, U2: 35件, U3: 73件であった。珊瑚状結石が69件 (18例), 結石の長径は3-60mm (中央値11mm) であった。術式は r-TUL が71件, f-TUL が711件, 手術時間は5-165分 (中央値45分) であった。全例で碎石片の回収をできる限り行っており, stone free までの回数は1回が363例, 2回が107例, 3回が25例, 4回以上が23例, 平均1.47回であった。術後合併症は腎盂腎炎が20件, 敗血症が4件, 敗血症ショックが6件, 尿管損傷が2件であった。在院日数は3-58日 (中央値5日) であった。

【考察】上部尿路結石に対する TUL は珊瑚状結石や複数個の結石にも有効な治療法であるが, 敗血症のような重篤な合併症を引き起こす可能性があることを認識する必要があり, 術前に感染を認めた症例では複数回になってもできるだけ手術時間を短くするべきと考える。

4. 前立腺肥大症に対する光選択的前立腺レーザー蒸散術 (PVP)

中達 弘能, 榑 学, 濱尾 巧, 藤野 良三,
神山 有史 (亀井病院)

武村 政彦 (武村クリニック)

【目的】前立腺肥大症の手術は長年, 経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) が標準治療でしたが, 近年さまざまなレーザー治療が行われるようになってきた。

2014年7月に光選択的前立腺レーザー蒸散術 (PVP) を新規導入し, その治療成績を報告する。【方法】2014年7月~2017年10月までにPVP手術を行った106例のBPH患者を対象とし, 周術期データの検討と術前と術後1, 3, 6, 12ヵ月目の国際前立腺症状スコア (IPSS, QOLS), 最大尿流量率 (Qmax), 残尿量 (RU) にて治

療効果判定を行った。【結果】年齢71.0歳（57-90歳），前立腺重量40.8g（10.9-139.4g），手術時間67.0分（25-155分），照射時間42.5分（4-116分），照射量177437J（14539-400021J），カテーテル留置期間2日（1-19日），入院期間4日（2-80）：いずれも中央値（範囲）。各パラメータの変化は（術前平均→術後1→3→6→12ヵ月後平均）IPSS 19.7→9.0→7.9→7.2→8.1，QOL 5.1→2.7→2.3→2.4→2.7，Qmax 7.2→13.2→12.5→11.9→11.4ml/sec，RU 98→29.5→32.8→29.1→40.3mlであった。【結論】PVP手術は，従来のTUR-Pと同等の治療成績が得られ，合併症が少ない，患者にやさしい手術方法である。

5. 心室性期外収縮の経過観察中に診断された不整脈原性右室心筋症（ARVC）の1症例

吉川由佳里，多田 浩章，高松 典通（社会医療法人川島会川島病院検査室）

溝淵 卓士，橋本ひとみ，松村 亮典（同 放射線室）
岩瀬 俊，橋詰 俊二，高森 信行，木村 建彦，西内 健（同 循環器内科）

伊勢 孝之，佐田 政隆（徳島大学病院循環器内科）
水口 潤，川島 周（社会医療法人川島会川島病院腎臓科）

症例は50歳台，男性。父親が突然死の家族歴を有する。30歳台，健診で心室期外収縮を指摘され当院初診。心エコー，運動負荷心電図を行ったが異常は認めず。翌年，再度心室性期外収縮を再度指摘。心電図でV3，V4誘導に浅い陰性T波，心エコーで右室拡大，ホルター心電図で多形性心室性期外収縮および最大4連発の非持続性心室頻拍を認めた。以後，ホルター心電図を定期的に行い経過観察，自覚症状なく経過していた。20XX年（初診から20年後）当院再診。心電図ではV1～V4誘導に陰性T波，心エコーで右室拡大ならび局所壁運動異常を伴う右室収縮能低下を認めた。加えて心臓MRI検査を実施したところ右室拡大，高度壁運動低下，左室心尖部の局所壁運動低下，T1強調画像における心室内の脂肪浸潤およびガドリニウム遅延造影における心筋傷害所見を認めた。更に加算平均心電図陽性，心筋生検で心筋線維化と脂肪変性を認めARVCと診断，薬物治療を開始した。ARVCは右室の拡大と機能低下および心室性不整脈を特徴とする心筋症である。重症心室性不整脈や突

然死が主症状であるが，本例の様に無症候性で潜在性に心機能低下が進行する症例も存在する。心室性期外収縮，非持続性心室頻拍を指摘され前胸部誘導に陰性T波を認めた際は，本疾患の存在を念頭にいれ，心エコーならびに心臓MRIによる右心系の形態および機能評価を経年のに行う必要があると考えられた。

6. 術前の細胞診で悪性所見の判定がされず，最終病理所見で悪性と診断された症例の検討

小笠原 卓，山崎 眞一，山田 亮，住友 弘幸，美馬 惇，浅野間理仁，四方 祐子，荒川 悠佑，宇山 攻，黒田 武志，日野 直樹，三宅 秀則（徳島市民病院外科）

【はじめに】甲状腺腫瘍性病変の細胞診においては，術前に不適正あるいは適正であっても悪性の判断がなされない症例の中で，最終診断で悪性疾患と診断される症例が少なからず存在する。良性結節として経過をみていくとしても，診断の一助となる所見がないか検討した。

【対象・方法】対象は，2016年1月から2017年9月までに，術前に癌の診断の付いていない甲状腺腫瘍の手術症例64例とした。細胞診断は，基本的には当院の病理部で評価されているが，紹介医のもとで施行されている症例，以前より当科で経過観察されてきている症例については再検されず手術を施行している症例も含まれている。術前の細胞診診断は甲状腺癌取扱い規約に記載の判定区分に合わせて，不適正，良性または嚢胞液，意義不明または判定不能，濾胞性腫瘍の4区分とした。

【結果】最終病理診断で悪性所見と判断されたものは，濾胞性腫瘍：8/31(25.8%)，意義不明または判定不能：3/14(21.4%)であり，良性と判断されたものの中には最終診断が悪性所見のものは認められなかった。

【考察】今回の短期間での評価では，意義不明，濾胞性腫瘍の細胞診結果での悪性腫瘍の割合がやや高く示された。細胞診は手術加療に踏み切る一助となる検査ではあるが，悪性と判断されなくとも，常に一定数の悪性腫瘍を含むことを念頭に画像所見との整合性を考慮することが肝要と考えられた。

7. 徳島大学病院総合診療部の初診患者動向の分析

大倉 佳宏，谷 憲治（徳島大学病院総合診療部）

田畑 良, 河南 真吾, 鈴記 好博, 山口 治隆
(徳島大学医歯薬学研究部総合診療医学分野)

【背景】2017年6月より、徳島大学病院総合診療部が新設・診療を開始している。総合診療部では、年齢・性別や臓器、疾患の種類を限定せずに診療を行うことを方針として、大学病院内外からの紹介患者を受けて、幅広く外来診療を行っている。

【目的】徳島大学病院総合診療部の初診患者について、主訴、診断、他院・他科との連携の現状等についてまとめ、これらを分類・分析結果から、徳島大学病院総合診療部の診療内容を振り返り、どのような診療が求められているのか、また今後の課題について考察する。

【結果】2017年6月7日から10月31日現在、初診患者数は54件で、年齢は平均54歳(5ヵ月-85歳)であった。そのうち、他院からの紹介は23件(42.6%)、徳島大学病院の他診療科からの院内紹介は24件(44.4%)で、整形外科(10件)、脳神経外科(3件)からの紹介が多かった。また、紹介患者の初診時の主訴および診断名を、ICPC-2(プライマリケア国際分類第2版)を用いて分類したところ、主訴では最も多いものは手足のしびれ(N05/N04)、次いで倦怠感(A04)、検査異常精査(A91)、さらに筋骨格系の愁訴が多かった。

発表当日は、さらに2018年1月までの症例を集積して分析を行う予定である。文献的考察を加えながら、大学病院の総合診療部としてのあり方についても考察する。

8. ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームの関連性の検討

遠藤 健次, 齋藤 義郎, 田村阿津王, 三上 浩,
西良 浩一, 岡田 祐司, 吉田 成仁, 梅原 隆司,
橋 敬三, 岩瀬 六郎, 谷 義彦, 杉峯 雅彦,
中谷 哲也, 小松原慎司, 酒巻 忠範, 新野 浩史,
加藤 憲治, 斎藤慎一郎, 梶川 智正, 美馬 紀章,
小坂 浩史(徳島県整形外科医会)

<目的>アンケート方式を用い、ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームの関連性を研究することを目的とした。<対象と方法>徳島県臨床整形外科医会が中心となり、平成28年10月2日「運動器の10年・骨と関節の日」に健康相談を実施し、アンケートが得られた146名、女性125名、男性21名、46歳~96歳(平均年

齢72.5歳)を対象とした。ロコモティブシンドロームの指標としては、ロコチェック7項目の該当数を点数化しロコチェックスコア(0-7点)とした。メタボリックシンドロームの指標としては高血圧症・糖尿病・高脂血症のそれぞれについて内服薬の有無を聴取した。これらの内服薬が無い群をコントロール群として、高血圧症薬治療群・糖尿病薬治療群・高脂血症薬治療群のそれぞれでロコチェックスコア(以下LS)の比較検討をMann-Whitney U testで行った。<結果>高血圧症群(n=54)平均年齢74.4歳の平均LSは2.20、コントロール群(n=38)平均年齢74.3歳の平均LSは1.05、p=0.0032、糖尿病群(n=10)平均年齢72.8歳の平均LSは2.40、コントロール群(n=45)平均年齢72.8歳の平均LSは0.98、p=0.028、高脂血症治療群(n=28)平均年齢73.6歳の平均LS1.64、コントロール群(n=41)平均年齢73.7歳の平均LSは1.05、p=0.090であった。<考察>高血圧症薬治療群・糖尿病薬治療群・高脂血症薬治療群の内、特に高血圧症と糖尿病ではロコモティブシンドロームと関連性が高いことが示された。健康状態の一般的指標の一つとしてロコモティブシンドロームの有無と程度の把握が重要であることが示された。

9. 高齢者肺炎の治療と身体環境の改善について

坂上 祐樹, 石塚 智子, 安永 仁美, 大和 薫,
元木 由美, 武久 洋三(博愛記念病院)

【はじめに】

成人肺炎診療ガイドライン2017において、ターミナル状態の患者の肺炎に対しては抗菌薬の投与を控える選択肢が提示された。一方で当院では、これまでの治療実績から、高齢者の肺炎には、低栄養や脱水、貧血、高血糖、口腔衛生悪化などの身体環境の悪化が重なっていると考え、日頃から全身管理に努めている。そこで当院における肺炎の治療経過に関する調査について報告する。

【方法】

2016年4月から2017年3月に当院に入院していた患者のうち、画像診断で浸潤影かつ血液検査で炎症反応を認め、肺炎と診断されて抗菌薬投与を行った延べ203人について、肺炎発症後30日以内の転帰を「治癒」と「死亡」に分けて調査した。

また肺炎発症前・発症時・治癒時(死亡前)の3時点でBUN・ALB・GLU・Hbの全てを検査していた90人

について検査値の推移を調査した。

【結果】

203人のうち、肺炎が治癒した患者は185人（91%）、死亡した患者は18人（9%）であった。

検査値の推移を調査した90人のうち、治癒した患者は88人で各検査値の平均は発症後も悪化していなかったが、死亡した患者2人は発症前より明らかな異常値を示した。

【考察】

高齢者の肺炎に対しては、適切な身体環境を維持することで治療効果が高まることが示唆された。高齢者の肺炎に対する治療は、抗菌薬投与だけでなく、日頃の口腔ケアなどを含む身体環境の改善が必須と考えられる。

10. 多職種連携で、医師不足を打破したい

本田 壮一，小原 聡彦，鈴記 好博，竹田 勝則，
北市 雅代，梅本 良雄（美波町国民健康保険美波病院内科）

橋本 崇代（同 外科）

岡 博文，影治 照喜，高田信一郎（同 脳神経外科）

（同 整形外科）

鈴記 好博（徳島大学大学院医歯薬学研究部総合診療医学分野）

岡 博文（徳島大学病院地域脳神経外科）

影治 照喜（県立海部病院脳神経外科）

高田信一郎（独立行政法人国立病院機構徳島病院整形外科・リハビリテーション科）

【目的】地域医療での医師不足が指摘され、久しい。徳島県南部にある美波病院（一般病床50床）も例外でなく、常勤医師が3名で、非常勤医師7名（週3日から月1回午後）の応援診療を受けている。常勤医の増加は困難なため、多職種との良質な連携が必要とされている。院内・院外での活動を紹介し、その成果をまとめる。【方法】美波病院からみた、多職種連携を考える。【結果】＜院内＞看護師（31名）や、メディカルスタッフ（薬剤師、臨床検査技師、診療放射線技師、理学療法士・作業療法士、管理栄養士）、事務職員からなる。月1回の連絡会議の他、災害対策の委員会や演習、さらに美化作業を行い、チーム医療を心がけている。＜地域活動＞1）町内の保健師、美波保健所：特定健診、予防接種、感染症など。2）訪問看護ステーション、介護施設：在宅医

療や、施設へ紹介（在宅支援ハウスには訪問診療）。慢性疾患の増悪時には、入院加療。3）徳島連携医療うずの会：介護福祉士など多職種の集まりで、定期的に学習会を開催。4）調剤薬局：部分的に院外処方を開始。5）放射線科医・病理医：CT画像の読影や内視鏡の生検標本の病理診断を依頼。6）歯科医：入院患者の受診など、7）県・郡医師会：在宅医療、介護保険など。8）徳島大学まちづくりセンター・AMDA：地震・津波対策。【結論】院内の多職種との協働や、地域の各施設・団体との顔の見える連携が人出不足に有効である。

11. 当院における蜂刺傷症の検討

八木 秀介，西山 誠一，和田 敏裕，板垣 達三，
埴淵 昌毅，竹治 尚志（四国中央病院内科）

八木 秀介（徳島大学大学院医歯薬学研究部地域医療人材育成分野）

佐田 政隆（同 循環器内科学）

【背景】蜂刺傷は昆虫刺咬症のなかでは最も致死率が高く、アナフィラキシーショックや致死症例も毎年報告されていることから、蜂刺傷の診断・治療は重要である。しかし、蜂刺傷の現状に治療については、明らかではない。

【方法】蜂刺傷の現状の明らかにするために当院における蜂刺傷につき後ろ向きに検討した。2015年1月から2017年10月まで病名からカルテ抽出し解析を行った。

【結果】症例数は49名であり、平均年齢は53歳（6-78歳）で7-8月の受傷が多かった。蜂の種類はスズメバチが10例、アシナガバチが8例、ミツバチが3例でその他は不明であった。受傷部は、顔・手指などの暴露部が多かったが、スズメバチでは、胸背部など非暴露部にも受傷があった。受傷場所は自宅周辺の住宅地が多かった。全身症状は、スズメバチ、ミツバチによるアナフィラキシーショックがそれぞれ1例、蕁麻疹が4例であり、その他は局所症状のみであった。治療はステロイド軟膏塗布、抗アレルギー剤による治療が主体で治療されており、アドレナリンはアナフィラキシーショックの2例のみに使用された。いずれも経過良好で死亡例は認められなかった。

【結論】

蜂刺傷症は、予後良好であるが、アナフィラキシーショックにつながる可能性があるため、医療従事者は蜂刺傷症の

治療に精通しておく必要がある。

12. 当院におけるマムシ咬傷の検討

八木 秀介, 西山 誠一, 和田 敏裕, 板垣 達三,
埴淵 昌毅, 竹治 尚志 (四国中央病院内科)
八木 秀介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部地域医療
人材育成分野)
佐田 政隆 (同 循環器内科学)

【背景】 マムシ咬傷は全国的に散発し、致死率は0.8%以下であるが現在でも年間約10人の死亡例がある。しかし、マムシ咬傷の診断・治療については、受傷者の問診、理学所見から判断せざるを得ないことが多く、治療に関してもエビデンスが乏しく、経験による治療が行われているのが実情である。

【方法】 マムシ咬傷の現状の明らかにするために当院におけるマムシ咬傷につき後ろ向きに検討した。2006年7月から2015年9月まで病名からマムシ咬傷抽出し、受傷者による蛇体の確認、創部からマムシ咬傷を診断した。

【結果】 症例数は16名であり、平均年齢は55歳 (9-86歳) で7-8月に多かった。足趾、手指などの暴露部の受傷が多かった。受傷場所は自宅の庭が多く、特に山間部に接する住宅地での受傷が多かった。すべての症例において受傷当日に受診しており、抗マムシ血清投与6例、破傷風トキソイド投与6例、セファランチン投与1例であった。アナフィラキシーショック症例が1例のみ存在したが、経過良好で死亡例はいなかった。

【結論】

致死症例はなく、速やかな受診により予後良好であった。住宅地の拡大などにより、今後もマムシ咬傷の増加する可能性があり、暴露部の防護などが重要と考えられた。また診断・治療の遅れが、急性腎不全・DIC合併により、致命的になることがあるため、医療従事者はマムシ咬傷の診断・治療に精通しておく必要がある。

13. 末梢肺小型病変に対する CT 後のコインイメージを用いた気管支鏡下コイルマーキング

宇山 攻, 山田 亮, 住友 弘幸, 美馬 惇,
浅野間理仁, 四方 祐子, 荒川 悠祐, 小笠原 卓,
黒田 武志, 日野 直樹, 三宅 秀則 (徳島市民病院
外科)

CT 検診の普及により小型肺病変が検出される機会は増加している。それらはときには非常に深い位置に存在したり、混濁ガラス様病変を示し、触知不可能であることも多い。手術時に位置を同定し確実に切除するためにはこれらの病変に目印をつける必要がある。われわれはこれまでに透視下に二枚の硬貨を用いて気管支鏡下に金属コイルを留置するマーキング術を行ってきた。その信頼性、安全性を検討し報告する。

方法：20mm 以下の抹消小型肺病変が見つかった25人の患者 (26病変) に対し術前マーキングを行った。まず先に胸部 CT を撮影し病変の存在する CT スライス番号を確認したのち体幹の中央から腫瘍までの距離を X 軸方向、Y 軸方向ともに測定した。続いて CT スライス番号に一致する位置で、腫瘍の位置を示す硬貨を前述の測定距離に基づき患者の体表に貼付した。気管支鏡下に C アーム外科用透視装置を用いて2つの硬貨の重なる位置に金属コイルを留置した。留置後に再度胸部 CT を撮影し腫瘍と留置したコイルとの距離を測定した。

結果：病変の存在するすべての抹消気管支にコイルを留置することができた。マーキングに要した時間は平均約20分、腫瘍と留置したコイルとの距離は平均約14mm ほどであった。マーキングに伴う合併症は無く、手術時にも容易に位置を同定することができた。

結論：CT 後のコインイメージを用いた気管支鏡下コイルマーキング術は安全、簡便かつ確実な方法と思われた。

14. 肝細胞癌メチレーションアレイ解析による予後予測因子の解析

森根 裕二, 島田 光生, 居村 暁, 池本 哲也,
岩橋 衆一, 齊藤 裕 (徳島大学外科)

【はじめに】

肝細胞癌予後予測因子を網羅的 Methylation array 解析により同定する。

【方法】

肝細胞癌15切除例における癌部・非癌部を DNA methylation microarray (Infinium Human Methylation 450 BeadChip : 485,764 CpG sites) により、エピジェネティック遺伝子変異を解析した。また validation set として肝細胞癌治療切除58例について検討した。

【結果】

癌部 methylation status は、Global hypo-methylation

(3,108 CpG sites) とともに、31 CpG sites の hypermethylation (*T-BOX 15*, *GRHL 2*, *Gab 1* など) を同定した。特に *T-Box 15* は β 値が最も高く (β -value: 0.518765), validation set: 58例における癌部 *T-Box 15* 発現 (Hs00537087_ml, Applied Biosystems) も、非癌部と比較して有意に低下していた ($p < 0.0001$)。癌部 *T-Box 15* 発現と生存予後の ROC 曲線 (AUC: 0.727) から cut-off: 0.5 に設定 (Youden Index) し、高発現・低発現群で臨床病理学的因子を検討したところ、*T-Box 15* 低値群で DCP 値が有意に高い以外、肝炎ウイルス感染を含めた背景肝・腫瘍因子に差を認めなかった。さらに、*T-Box 15* 低値群は全生存・無再発予後独立規定因子として同定された。

【考察・結語】

T-Box 15 は 1 番染色体短腕13に位置し、発生に関与する遺伝子とされてきたが、最近では癌抑制遺伝子としての報告が散見される。今回の検討から肝細胞癌においても *T-Box 15* が肝細胞癌における癌抑制因子として機能している可能性がある。

15. *Campylobacter jejuni* 感染で誘導されるオートファジーは、宿主上皮細胞における菌の侵入および生存を促進する

福島 志帆, 下畑 隆明, 畑山 翔, 木戸 純子, 天宅 あや, 上番増 喬, 馬渡 一論, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

Campylobacter jejuni は、わが国で最も頻発する細菌性食中毒の原因菌であり、宿主細胞への侵入によって病原性を発揮すると考えられている。一方でこのような病原性細菌の細胞内への侵入に対して、宿主細胞にはさまざまな自然免疫機構が備わっている。オートファジーは宿主免疫機構のひとつとして知られる細胞内プロセスであり、宿主細胞に侵入した病原性細菌をオートファゴソームと呼ばれる小胞内に隔離し、リソソームとの融合を経て分解する細胞内クリアランス機構として働いている。本研究では、宿主細胞内への *C. jejuni* の感染過程生存に対して、オートファジーがどのように機能するのかを明らかにするために検討を行った。

検討の結果、*C. jejuni* 感染は培養細胞におけるオートファジーを誘導したが、蛍光免疫染色法による観察では、オートファジー関連タンパク質と *C. jejuni* の共局在は認

められず、本菌はオートファジーによる選択的分解の対象とならないことが示唆された。またオートファジー阻害剤である Bafilomycin-A1 および Chloroquine を用いた細胞内生菌数の評価では、オートファジー阻害時に本菌の細胞への侵入および細胞内生存が有意に低下することが明らかとなった。これらの結果は、本菌がオートファジーを宿主細胞への侵入及び生存に利用する可能性を示唆している。つまりオートファジーの制御が *C. jejuni* 感染の将来的な予防および治療に対する有効な手段となり得ると考えられる。

16. 大規模医療情報を活用した心肺停止患者に対するニコランジルの有効性に関する検討

新村 貴博, 座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野)

座間味義人, 今西 正樹, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)

石澤 有紀, 堀ノ内裕也, 池田 康将, 玉置 俊晃 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野)

武智 研志 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

福島 圭稜, 藤野 裕道 (徳島大学大学院医歯薬学研究部分子情報薬理学分野)

土屋浩一郎 (同 医薬品機能生化学分野)

【目的】わが国における心肺停止患者の生存率は10%前後であり、心肺停止患者の生命予後を改善する治療薬の開発が望まれている。狭心症治療薬のニコランジルは酸化ストレスによる神経細胞障害を抑制することが報告されているが、心肺停止患者の生命予後に与える影響は不明確である。本研究では既存承認薬を現在の適応症以外の治療薬として応用するドラッグリポジショニングに基づいて、狭心症治療薬であるニコランジルが心肺停止患者の生命予後に与える影響を検討した。

【方法】解析には日本医療データセンターが全国の医療施設から収集したレセプトデータに含まれる心肺停止症例2546例を用いた。心肺停止前1週間以内のニコランジルの投与有無に関して、傾向スコアを用いて患者背景・既往歴などの因子を両群間で調整後、生存退院に対する調整オッズ比を算出した。さらに、マウス海馬由来 HT22 神経細胞を用いて、低酸素条件下における神経保護作用を WST-8 assay にて評価した。

【結果・考察】傾向スコアを用いた IPTW 法により詳

細に解析したところ、ニコランジル投与群の生存退院に対する調整オッズ比は6.5 (95%CI: 1.15-36.78) となった。また、HT22神経細胞を用いた実験では、ニコランジルは、低酸素下における神経細胞死を有意に抑制した。

【結論】大規模医療情報および神経細胞を用いたドラッグリポジショニング研究によって、ニコランジルが心肺停止患者の生命予後を改善する可能性が示唆された。

17. てんかん誘発性精神症状の行動学的解析および治療薬の探索と作用機序の解明

武智 研志, 楊河 宏章 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

座間味義人, 今西 正樹, 石澤 啓介 (同 薬剤部)
座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野)

堀ノ内裕也, 石澤 有紀, 池田 康将, 玉置 俊晃 (同 薬理学分野)

【目的】てんかん患者において、けいれん発作のコントロール良好でも、約40%が、精神症状を併発することが報告されている。しかし、臨床において精神疾患に対するてんかんの影響を評価するのは困難であり、精神症状に対する有効な治療薬の選択は難しい。本研究では、てんかんモデルである pentylenetetrazol (PTZ) 誘発キンドリングマウスを行動薬理的に解析し、てんかん誘発情動様行動異常を評価した。さらに、認知機能に対して関与がある $\alpha 4\beta 2$ 受容体作用薬の影響を検討した。

【方法】PTZ をマウスに隔日投与し、キンドリングを形成し、形成完了後に各種行動薬理的試験を行った。免疫染色法を用いて、 $\alpha 4$ 受容体およびシナプス接着因子 neuroligin 3 の発現変化を検討した。

【結果】キンドリングは、自発行動量において対照群と比較して有意な差はなかったが、rota-rod test, elevated plus maze test および three chamber social test において、顕著な行動変化を示した。一方、 $\alpha 4\beta 2$ 受容体作用薬 ABT-418 は、情動様行動異常を抑制した。

【考察】キンドリングは、注意力および社会性行動の低下を示した。この行動変化に対し $\alpha 4$ 受容体とシナプス接着因子の変化が関係し、 $\alpha 4\beta 2$ 受容体作用薬が、てんかん患者の精神症状に対する新たな治療薬となる可能性が示唆された。

18. Febuxostat の尿酸合成抑制作用とは独立した血管線維化抑制機構の解明

今西 正樹, 近藤 正輝, 座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)

近藤 正輝, 田中 恭平, 生藤 来希, 村井 陽一, 座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学)

武智 研志 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

堀ノ内裕也, 石澤 有紀, 池田 康将, 玉置 俊晃 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学)

藤野 裕道 (同 分子情報薬理学)

土屋浩一郎 (同 医薬品機能生化学)

Xanthine oxidase (XO) 阻害剤である febuxostat (FEB) は臨床において頻用される高尿酸血症治療薬である。XO は尿酸と同時に過酸化水素を生成させるため酸化ストレスを亢進させるほか、NLRP3 を活性化させて炎症に寄与することが報告されている。本研究では、血管リモデリング形成に対する FEB の効果について明らかにするため、angiotensin II (Ang II) 誘発性血管リモデリングマウスモデルを用いて検討を行った。

マウスへの Ang II 慢性持続投与により大動脈血管中膜肥厚および血管線維化が惹起され、FEB 投与により血管線維化は抑制された。Ang II 投与によって血清中尿酸値は上昇しなかった。Ang II による血管へのマクロファージ浸潤は FEB により抑制される傾向が認められ、XO はマクロファージに高発現していた。大動脈において Ang II により TGF- $\beta 1$ mRNA 発現は上昇したが、FEB 投与によりその上昇は認められなくなった。RAW264.7 細胞において Ang II 刺激による XO 発現上昇は FEB 処置により抑制された。

FEB による血管線維化抑制作用は FEB の尿酸合成抑制作用とは独立しており、FEB 投与によるマクロファージ浸潤抑制やマクロファージ由来 XO 活性阻害がそのメカニズムの可能性として考えられる。

19. PTSD モデルラットにおける文脈的恐怖記憶の消去に対する治療薬の探索

高橋 志門, 座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)

高橋 志門, 座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野)

城ヶ瀧里奈, 高橋 徹多, 相良 英憲 (松山大学薬学部臨床情報解析学)

武智 研志 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

【目的】近年, Single prolonged stress (SPS) 負荷ラットの所見が, 心的外傷後ストレス障害 (以下 PTSD) の臨床所見と高い類似性が認められ, PTSD モデルとして提唱されている。そこで SPS 負荷を施した PTSD モデルラットを作製し, PTSD 治療に有効な既存薬の新たな薬効を探索した。

【方法】実験動物は, SD 系雄性ラットを使用し, PTSD モデルラットにおける記憶消去促進の薬効評価を実施した。1 日目に SPS 負荷を与え, 1 週間自由飼育した後, 恐怖条件付け文脈学習試験における記憶消去試行を 2 日間実施し, 薬物を記憶消去試行終了後に投与した。3 日目に恐怖条件付け文脈学習試験におけるすくみ行動時間を測定して, PRX, Risperidone (RIS), Valproate (VPA) の効果を評価した。

【結果・考察】SPS 負荷を与えた群は対照群に比べて有意なすくみ行動時間の増加, すなわち恐怖記憶消去の遅延が認められた。SPS 負荷における恐怖記憶消去の遅延に対して, PRX 10mg/kg, RIS 0.5mg/kg および VAP 100mg/kg を投与した結果, 有意なすくみ行動時間の減少が認められた。本研究により, PRX, RIS および VPA は恐怖記憶の消去に有効であることが示唆された。

20. 網膜コレシストキニン受容体の概日リズムへの関与
山川 裕介, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)
石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野)
島添 隆雄 (九州大学大学院薬学研究院臨床育薬学)

【目的】概日時計の光同調機能は, 外環境に合わせた生体機能の調節に対し重要な役割を担っている。われわれは, 神経伝達物質として働く cholecystokinin (CCK) の受容体の一つである CCK-1 受容体の欠損が光刺激への応答を減弱させることや光の受容器官である網膜のアマクリン細胞上に多く発現することを報告している。しかしながら, 網膜 CCK-1 受容体の時間生物学的な働きは明らかになっていない。本研究では, 野生型 (WT) および CCK-1 受容体欠損型 (KO) マウスを用いて, CCK-1 受容体が網膜の体内時計の調節に関与しているか検討を

行った。

【方法・結果】網膜 CCK-1 受容体の日内変動: WT マウスの網膜を 4 時間毎に摘出し, CCK-1 受容体 mRNA の発現量をリアルタイム RT-PCR を用いて測定したところ, 日内変動が見られ, 夜間において, CCK-1 受容体 mRNA の発現が高かった。

網膜時計遺伝子の日内変動: WT, KO マウスともに 4 時間毎に網膜を摘出し, 時計遺伝子 Per1, Per2 の mRNA の発現量をリアルタイム RT-PCR を用いて測定したところ, cosinor 法による統計学的検討において, WT マウスでは夜間をピークとする有意な日内変動が見られたのに対し, KO マウスでは日内変動は認められなかった。

【考察】網膜上の CCK-1 受容体の発現に日内変動が見られ, CCK-1 受容体を欠損させた場合の網膜時計遺伝子発現の日内変動に影響を示したことから, 網膜の時間生物学的な調整に CCK シグナルが関与している可能性が示された。

21. マウス大動脈瘤形成に対するケルセチンの効果

石澤 有紀, 岩田 悠佑, 堀ノ内裕也, 池田 康将, 玉置 俊晃 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野)

鍵本 優有, 座間味義人, 石澤 啓介 (同 臨床薬理学分野)

今西 正樹, 座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)

岩田 悠佑 (徳島大学医学部 Student Lab)

武智 研志 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

【目的】大動脈瘤は大動脈の一部の壁が, 全周性または局所性に拡大または突出した状態であり, 高血圧や中膜の脆弱化がその病態に重要な役割を果たしていると考えられている。一方, タマネギなどに含まれるフラボノイドの一種であるケルセチンは心血管疾患保護効果が期待されている。そこで, ケルセチンの大動脈瘤発症に対する効果について薬剤誘発性大動脈瘤モデルマウスを用いて検討した。【方法】C57/BL6J マウスに Angiotensin II および, リジルオキシダーゼ阻害薬である β -aminopropionitrile を浸透圧ポンプを用いて持続投与することにより大動脈瘤モデルを作製した。ケルセチンはポンプ埋め込み 2 週間前から試験終了まで連日経口投与した。死亡時あるいは試験終了時に大動脈を摘出し, 最大径が最

小径の1.5倍以上であるものを大動脈瘤とした。病理組織学的解析により弾性線維の断裂と解離発症の有無、マクロファージの浸潤を観察した。また大動脈組織を用い各種蛋白発現, mRNA 発現, matrix metalloproteinase (MMP) 活性等について評価した。【結果】ケルセチンはマウスにおいて瘤および解離発症率を抑制した。ケルセチン投与群のマウス大動脈では、大動脈瘤発症マウスで増加したマクロファージの浸潤, VCAM-1発現, MMP-2活性を有意に抑制することが明らかとなった。

【結論】ケルセチンは VCAM-1の発現を抑えることでマクロファージの浸潤を抑制し, MMP-2活性を低下させる。その結果弾性板や細胞外基質の分解が抑えられ, 大動脈瘤の形成を抑制する可能性が示唆された。

22. 放射線防護剤5-chloro-8-quinolinol による照射後の p53標的遺伝子発現変化の網羅的解析

氏田 将平 (徳島大学大学院保健科学教育部保健学専攻医用情報科学領域)

榎本 敦 (東京大学大学院医学系研究科放射線分子医学部門)

川手 耀介 (徳島大学医学部保健学科放射線技術科学専攻)

寺岡 達朗, 青木 伸 (東京理科大学薬学部生命創薬科学科)

森田 明典 (徳島大学大学院医歯薬学研究部医用理工学分野)

放射線治療では標的腫瘍周辺のリスク臓器の存在が処方線量を大きく制限することから、正常組織の耐容線量を高める放射線防護剤の開発が望まれている。われわれはこれまでに p53の DNA 結合ドメイン中の亜鉛 (II) イオン結合部位と錯体を形成すると考えられている二座配位性の8-キノリノール (8-HQ) 誘導体の活性評価を進めており、8-HQ 誘導体の5-クロロ-8-キノリノール (5CHQ) が p53依存的に顕著な放射線防護効果を発揮することを報告している。5CHQ は p53標的遺伝子のうち放射線細胞死抑制性の *CDKN1A* の発現を亢進させる一方、アポトーシス促進性の *BBC3* の発現を抑制する。本研究では、*CDKN1A* と *BBC3* 以外にも多数存在する p53標的遺伝子に対する5CHQの発現変動作用を検討することを目的とした。DNA マイクロアレイを用いて検討した結果、5CHQ が p53標的遺伝子のうち、*BAX*, *TP53*

INP1 などのアポトーシス促進性の遺伝子発現を抑制し、*BCL6*, *BIRC3* などのアポトーシス抑制性の遺伝子発現を亢進するという結果が得られた。これらの遺伝子発現の変化は、qPCR による p53標的遺伝子群の mRNA 絶対定量でも確認された。現在、5CHQ の放射線防護活性への関与が示唆されるアポトーシス抑制性遺伝子のクローニング、およびそれら遺伝子の過剰発現株の作製に取り組んでいるところである。

23. 大規模医療情報データベース解析と基礎研究の融合による新規腎保護薬の探索

堀ノ内裕也, 池田 康将, 石澤 有紀, 玉置 俊晃 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野)

福島 圭稜, 藤野 裕道 (同 分子情報薬理学分野)

濱野 裕章, 今西 正樹, 座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)

座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野)

土屋浩一郎 (同 医薬品機能生化学分野)

【目的】大規模医療情報データベース (DB) を用いたドラッグリポジショニングによる慢性腎臓病 (CKD) 治療候補薬の探索並びに動物実験による基礎的検証を行った。

【方法】大規模医療情報 DB である FAERS (有害事象自発報告 DB) を用いて、報告オッズ比によるシグナル検出を行い、既存医薬品と腎炎との関連性を解析した。腎炎報告割合の少ない既存医薬品を CKD 治療候補薬として、その腎保護効果を片側尿管結紮 (UUO) 誘導腎線維化モデルマウスで検証した。

【結果】FAERS 解析の結果、抗凝固薬 FXa 阻害剤に関連する有害事象報告において腎炎の報告割合が有意に少なかったことから、FXa 阻害剤の腎保護効果が示唆された。FXa は受容体 PARs を介して炎症を引き起こすため、マウス腎臓における FX, PARs の発現を確認したところ、sham 群と比較して UUO 群で有意に増加していた。FXa 阻害剤の腎保護効果を検討するために、UUO マウスに FXa 阻害剤を投与したところ、UUO 誘導腎線維化と細胞外マトリックスの発現増加を有意に抑制した。また、UUO 群におけるマクロファージ浸潤と炎症性サイトカインの発現増加を FXa 阻害剤投与は有意に抑制した。さらに、FXa 阻害剤投与は UUO 群で増

加した筋線維芽細胞のマーカー α -SMA の発現を有意に抑制した。

【結論】 FXa 阻害剤が抗炎症作用を介して新規腎保護薬になる可能性が示唆された。

24. 再灌流に成功した急性心筋梗塞患者において、来院時アルブミン低値は予後不良因子である

内藤 仁美 (徳島県立中央病院医学教育センター)
飯間 努, 藤澤 一俊, 岡田 歩, 寺田 菜穂,
川田 篤志, 山本 浩史, 藤永 裕之 (同 循環器内科)

【背景と目的】

低アルブミン血症は心筋梗塞、心不全患者において予後予測因子であると報告されている。再灌流成功後の心筋梗塞患者において来院時の血清アルブミン値の予後予測因子としての可能性を検討した。

【対象と方法】

PCI に成功した発症後24時間以内の AMI 患者連続339例において、来院時の血清アルブミン値が 4 mg/dl 未満 (138例)か否かで 2 群に分け、両群間の背景因子、院内死亡、peakCK、退院時 BNP および左室駆出率等を比較検討した。

【結果】

来院時血清アルブミン低値群 (41%) において背景因子では、高齢であり (73 ± 11 vs 63 ± 12 yrs, $p < 0.001$)、女性が多く (28 vs 14% , $p = 0.003$)、来院時 CRP 値が高く (≥ 0.5 mg/dl) (44 vs 16% , $p < 0.001$)、来院時 Killip 2以上が多く (52 vs 30% , $p < 0.001$)、BMI が低かった (23 ± 3 vs 25 ± 4 kg/m², $p < 0.001$)。また、退院時 BNP は高く (404 ± 414 vs 233 ± 452 pg/ml, $p = 0.003$)、院内死亡率も高かった (10.1 vs 2.5% , $p = 0.003$)。peak CK (2653 ± 2379 vs 2915 ± 2917 IU/L, $p = 0.385$) と、左室駆出率 (54.3 ± 17.2 vs $55.9 \pm 15.1\%$, $p = 0.745$) には有意差は認めなかった。

【結論】

来院時の低アルブミン血症は、急性心筋梗塞再灌流後の予後不良の予測因子である可能性が示唆された。

25. ロミプロスチムが奏効した難治性特発性血小板減少性紫斑病の一例

藤本 稜 (徳島県立中央病院医学教育センター)
宇高 憲吾, 関本 悦子, 柴田 泰伸, 重清 俊雄,
尾崎 修治 (同 血液内科)

症例は69歳、男性。20XX年10月末より軽度の鼻出血、皮下血腫を認め、11月1日に検診で血小板減少 ($0.7 \times 10^5 / \mu\text{L}$) を指摘され、当院に紹介された。骨髓検査で異形成は乏しく、巨核球の増加を認め特発性血小板減少性紫斑病と診断した。PSL 5 ml/kg で治療を開始したが効果に乏しく、mPSL ミニパルス療法を行ったが効果不十分であり、12月16日よりエルトロンボパグを追加したところ血小板増加を認めた。糖尿病の悪化、アスペルギルス感染を併発したため PSL を漸減したが血小板減少再燃あり、PSL 継続を要した。20XX+3年、PSL、エルトロンボパグ継続中であつたがコントロール不良となり摘脾を検討した。mPSL パルス療法、Dex パルス療法、IVIG で効果は見られず、エルトロンボパグからロミプロスチムに変更したところ血小板増加が得られたため9月12日に摘脾を施行した。以後もロミプロスチム 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ の継続で血小板3万~30万/ μL と変動は大きいものの重篤な出血は認めず、20XX+4年5月10日に左上葉肺癌に対して肺切除術も施行し得た。現在も外来でロミプロスチム投与を継続している。

種々の治療に抵抗性であり、エルトロンボパグで効果不十分な難治例に対してもロミプロスチムは有用であると考えられた。

26. The Trauma Chain of Survival in-hospital ~当院における胸腹部重症外傷への取り組み~

村木 翔 (徳島県立中央病院医学教育センター)
村木 翔, 藤木 和也, 川下陽一郎, 大村 健史,
藤本 啓介, 佐尾山祐生, 森 勇人, 松下 健太,
中尾 寿宏, 近清 素也, 井川 浩一, 広瀬 敏幸,
倉立 真志, 八木 淑之 (同 外科)

【はじめに】 胸腹部重症外傷では、病院前情報をもとに迅速な初期対応の準備、的確な救急初療や緊急手術・集学的治療など、院内における外傷救命の鎖 (The Trauma Chain of Survival in-hospital) の確立が重要である。当院では2012年10月のドクターヘリ導入を受け、①重症外

傷専門チームの設立, ②急速輸液・輸血の促進, ③緊急手術開始までの時間短縮に取り組んできた。その効果や今後の課題, 展望について検討する。

【対象・方法】2012年1月から2016年9月の期間に, 外科で入院管理を行った胸腹部外傷 209例を対象とし, Injury Severity Score (ISS) ≥ 15 の重症外傷 104例に関しては, 初期輸液・輸血量, 輸血準備までに要した時間, 緊急手術開始までの時間, 合併症, 予後など調査し, 対象期間の前期, 後期で2群に分け, それぞれの項目を比較検討した。

【結果】対象209例のISSは平均値 17.2 ± 0.8 , Probability survival (Ps)は平均値 0.85 ± 0.8 であった。ISS ≥ 15 の104例に関して, 後期群では, 前期群に比較して有意に初期輸液量が多く投与され ($P=0.001$), 輸血準備までの時間が短縮されていた ($P=0.029$) が, 手術開始までの時間には有意差は得られなかった。予後に関しては, 合併症の発生頻度, 生存率に有意差は得られなかったが, $P_s < 0.5$ の重症例に関しては, 後期群の生存率が高い傾向があった (入院30日目生存率25% vs 61%, $P=0.12$)。

【結語】胸腹部重症外傷の救命率を高めるため, 科や部門の垣根を越える院内外傷診療システムの構築, 向上を続けていく必要がある。

27. Calcified Amorphous Tumor に対し腫瘍摘出術を行った一例

清水 郁子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

清水 郁子, 瀬野 弘光, 山口 浩司, 楠瀬 賢也, 山田 博胤, 若槻 哲三, 添木 武, 佐田 政隆 (同 循環器内科)

岩瀬 俊 (川島病院循環器内科)

黒部 裕嗣, 北川 哲也 (徳島大学病院心臓血管外科)

【症例】60歳代, 男性。【経過】X-7年より慢性腎不全に対し血液透析中であった。X-1年の定期エコーでは異常は認めなかったが, X年9月に定期的な心機能評価目的で施行した心臓超音波検査で僧帽弁の後交連付近に直径約30mm大の高輝度の棒状構造物の付着が指摘された。構造物は可動性に富み, 収縮期に大動脈弁方向への移動を認めた。僧帽弁は動脈硬化性変化を呈し, color Doppler 上, 軽度の逆流がみられた。造影CT検査では

明らかな塞栓像はなく, 頭部MRI検査でも明らかな脳梗塞像は認められなかったが, 可動性に富む有茎性の腫瘍であり1年で急激に増大していることから塞栓症の高リスクと判断し, 外科的治療の方針とした。腫瘍の摘出術および僧帽弁形成術を施行した。病理検査の結果, フィブリン析出や線維化巣を背景に大小の石灰化した胞巣, 多核巨細胞の肉芽組織が認められ, CAT (calcified amorphous tumor) として矛盾はなかった。【結語】CATは心内腫瘍のうち変性した血性成分が慢性炎症性変化を背景として石灰化病変を伴っているものを指し, 発症および臨床経過に関する報告はまれである。高齢者や慢性腎不全による透析患者に比較的合併頻度が高いとされる。本症例は維持透析患者であり, 1年前の検査では認められなかったことから, 比較的短時間で発症したものと考えられた。CATの発症および臨床経過に関する報告は少なく, 文献的考察を加えて報告する。

28. 心不全改善にピモベンダンの多面的効果が寄与したと考えられた虚血性心筋症の一例

宮高 紘輔 (JA 徳島厚生連吉野川医療センター)

松本 和久, 小笠原 梢, 河野 和弘, 山本 隆, 角谷 昭佳 (同 循環器科)

症例は72歳の男性。冠動脈2枝梗塞 (前下行枝近位部, 右冠動脈近位部) による虚血性心筋症を背景に2006年から心不全増悪を繰り返すようになった。従来心不全加療に加えてトルバプタンやASVを導入したが201X年3月, 肺炎を契機に再度心不全増悪をきたしたため当院に入院となった。入院後フロセミド静注やトルバプタンを増量したが, 肺うっ血は残存し低心拍出症候群が顕性化したためピモベンダンを導入した。導入後, 左室収縮能の有意な改善は見られなかったにも関わらず低心拍出症状の改善と肺うっ血, 心胸郭比の改善が得られた。ピモベンダンの多面的効果が心不全改善に寄与したと考えられたため若干の文献的考察を加えて報告する。

29. ソラフェニブによる治療経過中にケラトアクトーマを発症した進行肝細胞癌の1例

平岡淳一郎 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

平岡淳一郎, 友成 哲, 田中 宏典, 宮本 佳彦, 田中 貴大, 谷口 達哉, 岡本 耕一, 宮本 弘志,

曾我部正弘, 高山 哲治 (同 消化器内科)
村尾 和俊 (同 皮膚科)
上原 久典 (同 病理部)

ソラフェニブは進行した肝細胞癌 (HCC) に対する標準治療の一つとして広く用いられている。欧米においては、ソラフェニブ投与症例の5~6%にケラトアカントーマ (KA) を発症することが報告されているが、本邦ではわずか6例の報告のみである。今回われわれは、ソラフェニブ投与中にKAを発症したHCCの1例を経験したので報告する。症例は50歳代男性。2005年頃よりC型肝硬変を指摘されていた。2007年1月にHCCと診断され、肝動脈塞栓術 (TAE) およびラジオ波焼灼療法 (RFA) を施行。その後、HCCが再発したためTAE+RFAを施行したが、2012年8月には肝内に多発性のHCCを認めた。以後3ヵ月毎にTAEを行うも、2014年2月に門脈浸潤 (Vp4) をきたしてTAE不応となったためソラフェニブを導入した。ソラフェニブ開始5ヵ月後に鼻背に大きさ数mmの淡紅色結節が出現し、以後2週間で急速に増大した。当院皮膚科にてKAが疑われ切除術を受けた。病理学的には、腫瘍中央部に著しい過角化を伴い、周囲には軽度の異型を伴う有棘細胞の乳頭状増殖を認め、KAと診断した。ソラフェニブによるKA発生機序の詳細は不明であるが、RAS変異を伴う皮膚細胞においてBRAF阻害剤の投与によりCRAFを介してMAPK経路が活性化される (Paradoxical activation) 機序が指摘されており、文献的考察を含めて報告する。

30. 遊離免疫グロブリン軽鎖の測定が診断と早期治療介入に有用であったALアミロイドーシスの1例

中野 睦基 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
中野 睦基, 大浦 雅博, 前田 悠作, 細井 美希,
原 倫世, 山上 紘規, 高橋真美子, 原田 武志,
藤井 志朗, 中村 信元, 賀川久美子, 安倍 正博
(同血液・内分泌代謝内科学)
三木 浩和 (同 輸血・細胞治療部)
川端 豊, 伊勢 孝之 (同 循環器内科)
上原 久典 (同 病理部)

【症例】50歳代, 女性【主訴】体重増加, 下腿浮腫【現病歴】X年12月に体重増加, 下腿浮腫が出現し近医受診。

UCGで左室肥大, IVS肥厚等を認め, 利尿剤で加療した。X+2年6月に悪心があり, 胃前庭部の生検でアミロイドの沈着が疑われ, 当科紹介入院。【経過】入院時, 動悸, 立ちくらみ, 便秘, 腹満があった。血圧99/59mmHg, EF52%, NT-pro BNP 2771 pg/ml, TnT 0.044 ng/ml, PIC 2.5µg/ml。心筋及び皮膚生検にてCongo red染色陽性で偏光を呈する無構造物の沈着を認めた。免疫電気泳動法, 固定法でM蛋白は陰性, 骨髄形質細胞は2.4%であった。遊離免疫グロブリン軽鎖 (FLC) はκ型13.6 mg/l, λ型114.0 mg/lと偏りを認め, ALアミロイドーシスと診断した。心不全は進行性であったが, 心不全治療と並行して, 患者に十分に説明しボルテゾミブ+デキササメサゾン (BD) 療法を開始した。BD療法開始直後心機能が悪化 (EF44%) しカテコラミンを要した。3コース終了時にはFLCが正常化し, 血液学的奏効を得た。立ちくらみは消失し心機能も緩徐に改善している。【考察】ALアミロイドーシスでは通常血清学的検査でM蛋白陰性のことがあるため, 検出感度が高いFLCを用い積極的に病型診断をすべきである。心不全症状を呈するALアミロイドーシスは急速に進行し治療が困難となるが, 本例はFLCの測定にて診断と早期の治療介入が可能であった。

31. 卵巣腫瘍を契機に診断し得た大腸癌の1例

圓藤 幸子 (JA徳島厚生連吉野川医療センター)
杉本 光司, 佐藤 宏彦, 豊田 剛, 鷹村 和人,
三浦 連人 (同 外科)

【背景】転移性卵巣腫瘍は本邦では全悪性卵巣腫瘍の10~15%であり, 胃癌原発によるものが最も多いが, 近年大腸癌原発も増加傾向である。転移性卵巣腫瘍は, 他臓器転移に比べて化学療法の奏効率が低く, 一般的には予後不良である。今回, われわれは卵巣腫瘍を契機に診断し得た大腸癌の1例を経験したので報告する。

【症例】60歳, 女性。下腹部膨満を主訴に当院消化器科を受診した。下腹部正中に20×20cm大の表面平滑, 弾性硬の腫瘍を触知した。血液生化学検査では腫瘍マーカーの著明な上昇を認めた。腹部造影CT検査では骨盤内に15×7cm大の多房性腫瘍, 腹膜播種結節, 腹水貯留, 下行結腸壁の肥厚を認めた。注腸造影検査ではS状結腸の壁外性圧排像と下行結腸に45mm長の全周性狭窄像を認めた。大腸内視鏡検査では下行結腸に2型腫瘍

を認め、生検の結果、腺癌と診断された。以上の所見より、術前診断は下行結腸癌、転移性卵巣癌疑いとした。術中迅速診断の結果、転移性卵巣癌と診断されたため、下行結腸・大網・腹膜播種結節・虫垂・両側付属器切除、単純子宮全摘術を施行した。最終病理組織診断は下行結腸癌、転移性卵巣癌、腹膜播種であった。術後経過は良好で第10病日に退院した。術後11ヵ月の現在、再発なく、化学療法を継続中である。

【結語】 1. 卵巣腫瘍を契機に診断し得た大腸癌の1例を報告した。2. 適切かつ積極的な手術・化学療法を行うことで予後の延長が期待できる。

32. 食道癌術後に気管・気管支内腔に多発性ポリープ状隆起病変を呈した小細胞癌の1例

川田 知代（徳島県立中央病院医学教育センター 徳島大学病院卒後臨床研修センター）

阿部あかね、手塚 敏史、稲山 真美、吉田 成二、葉久 貴司（同 呼吸器内科）

松本 大資、中川 靖士、広瀬 敏幸（同 呼吸器外科）

症例は60歳代女性、喫煙歴なし。20XX-10年に胃癌に対して胃切除術、20XX年1月に食道癌(T3N2M0 stage III)に対して食道全摘、有茎空腸再建術を施行。病理診断は高分化型扁平上皮癌であった。術後の経過観察目的に20XX年7月にCT撮影し、縦隔リンパ節腫大、気管・気管支内に突出する結節陰影、肺に多発小結節陰影、肝に多発結節陰影をみとめた。気管支鏡検査を施行し、気管・気管支内に表面平滑で光沢のあるポリープ状の隆起性病変を多数みとめた。左主気管支は10mm大のポリープ状病変でほぼ閉塞していた。直視下に生検施行し、小細胞癌と診断された。当初、食道癌の術後再発を考えて、左主気管支狭窄に対して放射線の緊急照射を開始し(24 Gy/8 fr)、CDDP/5FUによる化学療法を併用したが、上記病理結果の報告を受け中止した。小細胞癌に対しての化学療法を検討していたが発熱性好中球減少症や肺炎等の出現のため導入できなかった。放射線治療終了時のCTでは気管内の隆起性病変は著明に縮小していた。肺野病変は最大径4mmまでの多発小結節陰影であり原発としては左主気管支が考えられた。

食道癌術後に、気管・気管支内にポリープ状病変を呈する小細胞癌というまれな症例を経験した。術後に新たに

出現した病変に対しては、転移性腫瘍との鑑別を積極的にすすめるべきである。

33. 巨大副腎骨髓脂肪腫を合併した21-水酸化酵素欠損症の1例

志村 拓哉（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

志村 拓哉、山上 紘規、前田 悠作、細井 美希、原 倫世、山口 佑樹、梶田 志保、倉橋 清衛、吉田守美子、遠藤 逸朗、粟飯原賢一、黒田 暁生、明比 祐子、船木 真理、松久 宗英、福本 誠二（同 内分泌代謝内科学）

安倍 正博（徳島大学大学院医歯薬研究部血液・内分泌代謝内科学）

【症例】44歳、男性【病歴と経過】新生児期に21-水酸化酵素欠損症と診断され、グルココルチコイド補充療法が行われていたが、服薬アドヒアランスが不良であり、ACTHが基準値を超えることが多くみられた。急性膵炎および副腎クリーゼを発症し、緊急入院した際に撮影した造影CTで左副腎に辺縁が明瞭、7×4cm大で不均一な造影効果のある腫瘍が認められた。尿中メタネフリン濃度やMIBGシンチグラフィの所見から褐色細胞腫は否定的であった。MRIで左副腎腫瘍はT1、T2強調画像ともに高信号で内部に脂肪成分が認められたことから骨髓脂肪腫が疑われたが、腫瘍サイズが大きいことや内部信号が不均一であること、拡散強調画像で高信号かつADC mapで低信号であったことなどから副腎癌も鑑別にあがった。全身状態の改善後に腹腔鏡下左副腎腫瘍切除術を施行し、病理組織検査で脂肪細胞と造血細胞の混在が認められ、骨髓脂肪腫と診断した。【考察とまとめ】先天性副腎皮質過形成症における巨大副腎骨髓脂肪腫の合併例の多くはグルココルチコイド補充療法が行われていなかったか、長期間中断されていた症例であると報告されている。このような病態では、グルココルチコイド不足によるフィードバックからACTH過剰がもたらされ、かつ副腎アンドロゲンも過剰状態にあり、これらが副腎骨髓脂肪腫の発生・増大への関与している可能性が示唆されている。本症例においても、不十分なグルココルチコイド補充が巨大副腎骨髓脂肪腫の原因となった可能性がある。

34. バラムチア症の一剖検例

住田 智志（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

住田 智志，小林 智子，松本 穰，渡邊 俊介，
米田亜樹子，坂東 良美，上原 久典（同 病理部）

【症例】70代男性。X-1年6月より右上腕外側に紅斑，皮下腫瘍が出現，増大した。同年10月に皮膚科を受診し，皮膚生検ののち腫瘍全摘出術を行った。組織学的には肉芽腫性血管炎や類壊死性黄色肉芽腫が鑑別に挙げられた。X年1月に左側頭部，5月には右上腕部腫瘍摘出部皮下に硬結を認め，いずれも摘出された。X年6月より顔面しびれ感が出現し，MRIで両側大脳半球に多発性腫瘍を指摘され，検査目的に右側頭葉の病変が摘出された。画像・血液生化学所見も合わせ多発血管炎性肉芽腫症と診断され，X年7月中旬より免疫抑制療法が開始された

が，急速に脳浮腫が進行し，同年8月初旬に死亡した。死後剖検が施行された。

【組織所見】剖検時，脳は左側頭葉～前頭葉にかけ広汎な出血と壊死巣を認めた。各種染色で真菌，抗酸菌の存在は確認されず，抗バラムチア抗体で多数の卵円形胞体が染色された。Granulomatous amebic encephalitisの像と考えられ，播種性バラムチア感染症を診断された。診断後，手術材料の組織所見について再検討を行った。脳腫瘍摘出材料では，広汎な出血と凝固壊死に伴い，炎症細胞浸潤，多核巨細胞やマクロファージの集簇を認めた。一つの血管周囲には少数のバラムチアを認めた。皮膚でも抗バラムチア抗体陽性像を複数認めた。

【結語】剖検により診断に至ったバラムチアの一例を経験した。多核巨細胞を含む肉芽腫性病変においては，鑑別診断として原虫感染も考えておく必要がある。

四国医学雑誌投稿規定

(2018年3月改訂)

本誌では、医学研究および医療に従事する医師および研究者からの原稿を広く募集いたします。

但し、コメディカルの方は医師、もしくは教官の指導が必要です。

投稿論文は専門家が査読し、その論文の採否は査読者の意見を参考にして編集委員会が決定します。原稿の種類としては以下のものを受け付けています。

1. 原著，症例報告
2. 総説
3. 資料，その他

原稿の送付先

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
徳島大学医学部内
四国医学雑誌編集部
(電話) 088-633-7104 ; (FAX) 088-633-7115
e-mail : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説、資料、その他の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・調査・研究上の倫理的原則に則った発表でなければなりません。症例を提示する場合は個人が特定されないよう配慮してください。
- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってCDもしくはUSBメモリーのいずれか1つも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。またはプリンター印刷でもかまいません。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1-3) …]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
 2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al. : Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
- 著者多数

3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本 (一部) 4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法 (緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214
- 単行本 (一部) 5. Sadron, C.L.: Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In: The Nucleic Acids* (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol. 3, Academic Press, N.Y., 1990, pp. 1-37
- 訳文引用 6. Drinker, C.K., Yoffey, J.M.: *Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue*, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass, 1971; 西丸和義, 入沢宏 (訳): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京, 1982, pp. 190-209

掲 載 料

- ・ 1 ページ, 1,000円+税とします。
- ・ カラー印刷等, 特殊なものは, 実費が必要です。

著 作 権

- ・ 本誌掲載のすべての記事の著作権は「四国医学雑誌」に属します。

メディアでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1. Mac, Windows とも基本的には, MS ワードを使用してください。
 - ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

2) 保存形式について

1. ファイル名は, 入力する方の名前 (ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください) にして保存してください。
(例) 四国一郎 — 1
 名前 ファイル番号
2. 保存は Mac, Windows とも CD, もしくは USB メモリーにしてください。

3) 入力方法について

1. 文字は, 節や段落などの改行部分のみにリターンを使用し, その他は, 続けて入力するようにしてください。
2. 英語, 数字は半角で入力してください。
3. 日本文に英文が混ざる場合には, 半角分のスペースを開けないでください。
4. 表と図の説明は, ファイルの最後にまとめて入力してください。

4) 入力内容の出力について

1. 必ず, 完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして, 添付してください。
2. 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

四国医学雑誌

編集委員長： 大 森 哲 郎

編集委員： 有 澤 孝 吉
勢 井 宏 義
友 竹 正 人
森 俊 明

宇都宮 正 登
阪 上 浩
橋 本 一 郎

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Tetsuro Ohmori

Editors : Kokichi ARISAWA Masato UTSUNOMIYA
Hiroyoshi SEI Hiroshi SAKAUE
Masahito TOMOTAKE Ichiro HASHIMOTO
Toshiaki MORI

*Published by Tokushima Medical Association
in Faculty of Medicine Tokushima University,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan
Tel : 088-633-7104 Fax : 088-633-7115
e-mail : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp*

表紙写真：長井長義先生之像
昭和二十九年秋日 樽谷清太郎 謹作

複写される方へ

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 3F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。（TEL：088-633-7104）

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has assigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail: info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619

四国医学雑誌 第74巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成30年4月20日 印刷

平成30年4月25日 発行

発行者：丹黒章

編集責任者：大森哲郎

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部
代表者 大森哲郎

印刷所：教育出版センター