

CODEN : SKIZAB
ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

第75巻 第1,2号 (平成31年4月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA
Vol. 75, No. 1,2 (April 25, 2019)

特集：健康長寿を目指して



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

四国医学雑誌

編集委員長： 大 森 哲 郎

編集委員：	有澤 孝吉	宇都宮 正登
	勢井 宏義	阪上 浩
	友竹 正人	橋本 一郎
	森 俊明	

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

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

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

特 集 健康長寿を目指して

【巻頭言】

安 倍 正 博 (徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野)
竹 谷 豊 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)

高齢化社会を迎える日本では、認知症、骨関節疾患や新血管障害など老化関連病態のために日常生活に支援や介護が必要となる高齢者が増えています。老化関連病態の多くは老化に伴う臓器機能の低下に加え、生活習慣が大きく関わっています。また、高齢化とともにがんの罹患率も増加しており、その中でも特に肺がんの増加が注目されています。「健康寿命」とは、健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間を言いますが、単に長生きをするだけでなく、いかに「健康寿命」を伸ばすかが高齢化社会を迎える日本の重要な課題となっています。そこで第258回徳島医学会学術集会では、担当教室の臨床食管理学分野と血液・内分泌代謝内科学分野とで企画し、「健康長寿を目指して」というテーマで公開シンポジウムを開催させて頂きました。

開催当日の本シンポジウムの開始前には、待合場所に設置していた椅子が足りなくなるほど多くの市民の方が会場にお集まりになられました。市民の皆様の健康長寿への关心が高いのだなと実感いたしました。シンポジウムでは健康長寿を実現するためにはどうしたらいいかを、5名の講師の先生にそれぞれの専門分野からご講演を頂きました。まず、大阪樟蔭女子大学 津川尚子先生に、「骨粗鬆症予防とビタミンD」というタイトルでご講演を頂きました。ビタミンDの代謝、骨代謝の仕組みにおけるビタミンDの役割という基礎的な内容から、ビタミンDは現在の日本人の過半数に不足している栄養素であること、閉経後の骨粗鬆症やそれに伴う骨折を予防するためには若いころからの「骨作り」が重要であること、そしてビタミンDを充足するための食事や日光浴などの生活スタイルの工夫についてご教示頂きました。筋肉量と筋力の低下した状態である「サルコペニア」は要介護状態となる主な要因ですが、無重力での筋萎縮のご研究をされている徳島大学生体栄養学分野 内田貴之先生からは「宇宙栄養学から健康長寿へ」というタイトルで、これまでに生体栄養学分野で解明された筋萎縮の発生機序の研究成果を社会に生かすという夢のあるご講演を頂きました。力学的負荷がかからなくなる寝たきり状態や無重力状態などでは、ユビキチンリガーゼCbl-bにより筋蛋白の分解が亢進することや筋での細胞内酸化ストレスの上昇によりミトコンドリアでエネルギー代謝異常が起こるという機序を見出し、Cbl-bの働

きや酸化ストレスの誘導を阻害することが治療的に有用であることを示されました。また、徳島大学発の筋萎縮の予防、治療のための機能性食材開発の展望を紹介されました。

引き続き臨床の立場から3名の先生にご講演を頂きました。まず、運動器の障害のために移動機能が低下した状態であるロコモティブシンドロームに関し、徳島大学病院リハビリテーション部 加藤真介先生から、「ロコモは寝たきりへの第一歩」というタイトルでご講演を頂きました。ロコモティブシンドロームの評価法、日頃から自宅でできる運動（ロコトレ）や栄養摂取によるロコモティブシンドロームの予防や、転倒対策についてわかりやすく説明して頂きました。次いで、徳島大学病院神経内科 和泉唯信先生からは「脳卒中、認知症にならないために」というテーマで、脳卒中、認知症の原因となる生活習慣病や基礎疾患の管理が脳卒中、認知症の発症予防に重要であること、またこれらの疾患の初期症状や進行期の症状を理解し、患者家族だけでなく社会全体で患者さんを受け入れる取り組みを進めることの必要性を話されました。徳島県は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）による死亡率が全国で最も高い県の一つです。そこで最後に、がんの死因として頻度が増加している肺がんのお話と合わせて、徳島大学呼吸器・膠原病内科学分野 後東久嗣先生に「COPD・肺がんにならないために」というテーマでご講演を頂きました。COPD患者のほとんどが医療機関にかかっていない実態や肺がんの治療法の進歩を説明され、これらの疾患の予防のための禁煙の重要性とともに、COPDや肺がんを正しく知り早期に医療機関を受診し、治療に繋げるための徳島県での取り組みについて紹介して頂きました。

いずれのご講演も参加者自身の健康管理や健康長寿の実現に役立つメッセージ性のある充実した内容でした。本シンポジウムが、健康寿命を伸ばし、高齢者が元気に社会活動に参画できる明るい長寿社会の実現への一助になれば幸いです。最後になりましたが、第258回徳島医学会学術集会および公開シンポジウムの開催において、多大なご協力とご支援を賜りました徳島県医師会、学会事務局ならびに担当教室の方々、そして貴重なご講演を賜りました演者の先生方に心よりお礼を申し上げます。

特集 健康長寿を目指して

・骨粗鬆症予防とビタミンD
—第258回徳島医学会学術集会市民公開シンポジウムより—
津川尚子 … 3

・宇宙医学から健康長寿へ
—第258回徳島医学会学術集会公開シンポジウム—
内田貴之 … 11

・脳卒中、認知症にならないために
和泉唯信、山本伸昭 … 17

・COPD・肺がんにならないために
後東久嗣他 … 23

特 集：健康長寿を目指して

骨粗鬆症予防とビタミンD

—第258回徳島医学会学術集会市民公開シンポジウムより—

津 川 尚 子

大阪樟蔭女子大学健康栄養学部健康栄養学科

(平成31年3月11日受付) (平成31年3月14日受理)

はじめに

ビタミンD(VD)は、カルシウムおよび骨代謝調節に必須のビタミンであり、食事摂取あるいは皮膚の日光曝露から供給される。血中に移行したVDは、肝臓で25-hydroxyvitamin D(25OHD)に、腎臓で活性型である1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD(1,25(OH)₂D)に代謝され、核内のVD受容体(VDR)との結合を介して能動的小腸Ca吸収や骨代謝調節などの重要な生理作用を発揮する。25OHDの血中半減期は約3週間と長く、皮膚および食事から供給されるVD量を最もよく反映する栄養指標として重要である(図1)。VDが欠乏するとくる病や骨軟化症など顕著な骨病変を伴う「VD欠乏症」として現れるが、VDの不足状態(軽度のVD欠乏)で

は血中Ca濃度に影響することなく副甲状腺ホルモン(PTH)の上昇が惹起され、潜在的に骨形成に対して骨吸収が優位な状況に陥る。VDの栄養不足・欠乏は骨粗鬆症の重要なリスク因子であり、本稿ではVD栄養と高齢者の骨との関連、骨粗鬆症予防におけるVDの必要量ならびにVD栄養の改善方法について併せて概説する。

1. ビタミンD栄養と骨粗鬆症・骨折予防

VDの主な作用は小腸の能動的カルシウム輸送、腎臓でのカルシウム再吸収であることから、欠乏すると体内でのカルシウム利用能が低下し、小児ではくる病、成人では骨軟化症の発症リスクが高まる。一方、成人、特に高齢者においてはVD欠乏とは言えないまでもVD不足

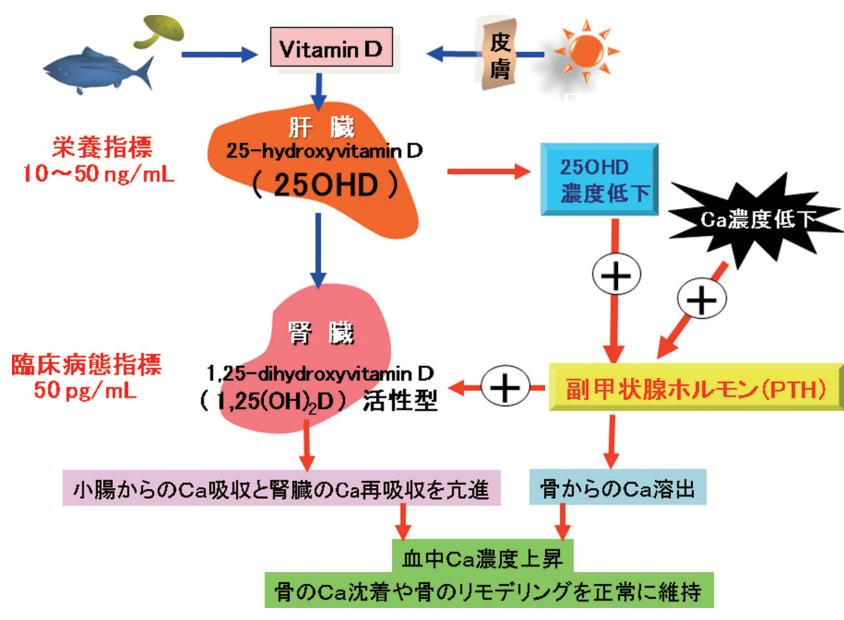


図1 ビタミンDの代謝と作用

状態が長期間続くと、骨粗鬆症性骨折のリスクが高まる。

高齢者の血中25OHD濃度変化と骨密度・骨折に関しては数多く研究されている。日本人を対象とした研究では、Yokogoshi研究において頸部骨密度と血清25OHD濃度が正相関し、20 ng/mL未満群は28 ng/mL以上群に比べて骨粗鬆症域になる対象が多くなると報告されている¹⁾。一方、骨折との関係については、長野の閉経後女性における平均追跡期間7.2年間のコホート研究において血清25OHD濃度の25 ng/mL以上群に対する25 ng/mL未満群の長管骨骨折に対する相対危険度が2.20(95%信頼区間: 1.37–3.53)となり、骨粗鬆症性骨折リスクを増加させることが示された²⁾。また、Muramatsu研究では、773名の地域在住高齢女性の6年間の追跡調査において、血清25OHD濃度の第4四分位群($\geq 28.4 \text{ ng/mL}$)に対して、第1四分位群($< 19.1 \text{ ng/mL}$)の四肢および椎体骨折のハザード比(HR)は2.82(95%信頼区間: 1.09–7.34)であったことが報告されている³⁾。一方、JPOSコホート研究では、5年の観察期間において血清25OHD濃度が20 ng/mL以上群に対する20 ng/mL未満群のHRは臨床骨折(HR 1.72)、非椎体骨折(HR 2.45)、脆弱性骨折(HR 2.00)と有意に増大し、15年の観察期間でも非椎体骨折のHRが1.42となることが示された⁴⁾。さらに、血清25OHD濃度が30 ng/mL以上群と10 ng/mL未満群の5年間の比較では、臨床骨折のHRが4.93、非椎体骨折のHRが6.55となり、血清25OHD濃度が骨折リスク予知因子になることが強く示唆されている。思春期男女においても25OHD濃度が20 ng/mL以上群の踵骨骨量は20 ng/mL未満群より有意に高く、さらに推奨量以上のCa摂取量を摂取しているか否かで女子の踵骨骨量は大きく影響されることから、VD栄養の適正な維持はどのライフステージにおいても重要であることがわかる⁵⁾。

介入試験については、Bischoff-Ferrariら^{6,7)}によるメタ解析で、10 µg/日(単位: ビタミンD 1 µg=40 IU)のVD補給では骨折に対する効果は認められず、1日当たり17.5 µgあるいは20 µgのVD補給で大腿骨近位部骨折および非椎体骨骨折のリスクが低減することが示されている(図2)。また、血中25OHD濃度が24.4 ng/mL以上になると12 ng/mL未満に比べて大腿骨近位部骨折と非椎体骨骨折リスクがそれぞれ37%, 31%低下し、17.2–24 ng/mLでも非椎体骨骨折リスクは約20%低下する。これらの介入試験では500–1,200 mg/日のCaも同時に摂取され、Cochrane libraryのメタ解析でもVD単独では

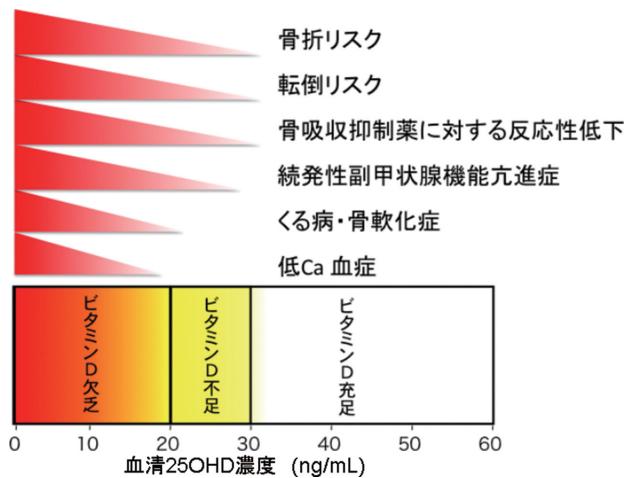


図2 血清25OHD濃度とビタミンD充足度および骨・ミネラル関連事象の関係(概念図)

**Okazaki R et al., J Bone Miner Metab, 2017; 35(1):1-5.

骨折予防効果が期待できないと報告されている⁸⁾ことから、骨折予防にはVD補給に加えて十分なCa摂取が必要であることがわかる。VD栄養とCa摂取量との相互効果については、血中25OHD濃度20 ng/mL未満のVD不足女性でCa摂取不足による骨密度低下が惹起されやすいことが示されている⁹⁾。VD栄養と骨密度については、米国のNational Health and Nutrition Examination Survey IIIにおいて大腿骨近位部の骨密度を上昇させるためには32 ng/mL以上の25OHDが必要との報告もある¹⁰⁾。

2. ビタミンD栄養の判定

これらの研究結果を背景に、厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班、日本骨代謝学会、日本内分泌学会による「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」では、血清25OHD濃度が30 ng/mL以上を「VD充足状態」、比較的軽症のVD非充足状態(20 ng/mL以上, 30 ng/mL未満)を「VD不足」、重症のVD非充足状態(20 ng/mL未満)を「VD欠乏」とする判定基準が提案された¹¹⁾。図1にその概念を示す。ただし、この指針で提案されている基準は「判定基準」であり「診断基準」ではなく、療介入の必要性などを含めた診療指針の作成は今後の課題とされている。

血清25OHD濃度測定については、初めに「リエゾン25水酸化ビタミンD トータル」が新項目として、次いで「ルミパルス 25-OH ビタミンD」が新方法として適用承認された(保険点数400点)。保険収載の25OHD濃度

の適用対象はビタミンD欠乏性くる病・骨軟化症である。一方、平成30年9月には「エクルーシス試薬 ビタミンD トータル」が改良項目として保険収載された（保険点数117点）。主な使用目的は、「代謝性骨疾患におけるビタミンD欠乏症の診断の補助、及びビタミンD不足状態の判定の補助」で、留意事項として、「1. 原発性骨粗鬆症の患者に対して、ECLIA法により測定した場合にのみ算定できる。」「2. 骨粗鬆症の薬剤治療方針の選択時に1回に限り算定できる。」「3. 本検査を行う場合には、関連学会が定める実施指針を遵守すること。」が付与され、推定適用患者数は約16万人/年と見積もられている。

3. 日本人のビタミンD栄養の現状

一般的に男性に比べて女性の血中25OHD濃度は低く、若年成人で低い傾向にある。前述の判定基準に基づいて日本人のVD栄養状態を評価すると、若年女性では64%がVD欠乏(<20 ng/mL)、99.3%がVD不足状態にある¹²⁾。成長段階の思春期でもVD欠乏は男子で30.1%，女子で47.1%，D不足は男子で79.9%，女子で89.8%みられ、特に女子では中学1年生から高校3年生までにVD栄養状態は顕著に低下している⁵⁾。骨粗鬆症患者や日照の曝露機会が非常に乏しい施設入所高齢者ではさらにVD欠乏頻度が高く、ほとんどが20 ng/mL未満の状態にある¹³⁾。また、妊婦では血中25OHD濃度が平均10 ng/

mLでかつ季節間差がなくなり、夏季でも最高濃度が27.2 ng/mLであることが報告されている¹⁴⁾。1980年当時の日本人の平均血中25OHD濃度は冬で約15 ng/mL、夏で30 ng/mLを超えていた¹⁵⁾が、近年の食生活や日光曝露の減少がVD栄養低下に影響している可能性が示唆される。

4. 食事摂取基準と血中25-hydroxyvitamin D濃度の適正維持のための摂取量

血中25OHD濃度を充足状態(30 ng/mL以上)に維持することが望ましいが、前述のように現在30 ng/mLを超える日本人はわずかであり、まずは20 ng/mL以上を目標に栄養改善する努力が必要である。日本人の食事摂取基準2015年版では、食事と皮膚産生の両面からVDが供給されることを前提に、目安量(AI)を「成人：5.5 μg/日」と策定した(2020年版では8.5 μg/日に改訂される見込み)(図3)。しかし、日本人の平均VD摂取量は6-8 μg/日程度であるにもかかわらずVD欠乏頻度は高く、現在の日本人にとって5.5 μg/日の摂取量では足りないことが示唆される。20代若年女性の調査では、血中25OHD濃度を20 ng/mL以上に維持するために少なくとも11.6 μg/日以上のVD摂取が必要であることが報告されている¹²⁾他、VD欠乏者に10 μg/日のVDを3ヵ月間補充すると大部分が20 ng/mL以上に改善される¹⁶⁾こと、VD欠乏の高齢者に20 μg/日を4週間補充すると93%が

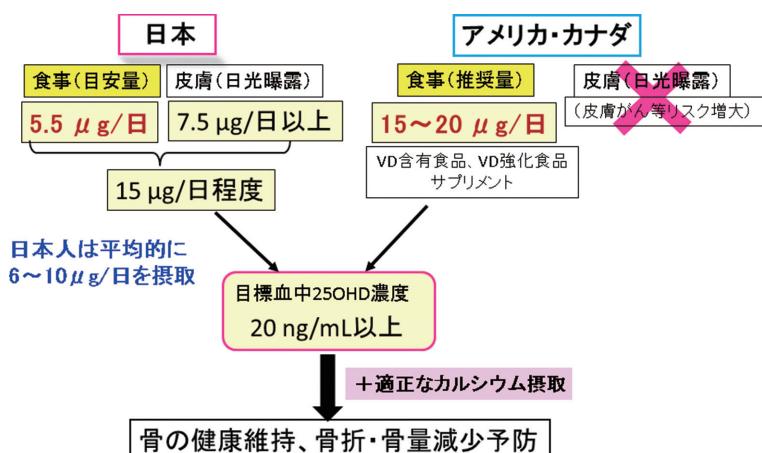


図3 ビタミンDの食事摂取基準（成人）における日本とアメリカ・カナダの策定方法と基準の相違
日本人の食事摂取基準2015年版および米国・カナダ食事摂取基準2011より作成

20 ng/mL 以上に改善された¹⁷⁾ことも報告されている。

アメリカ・カナダの他、諸外国の摂取基準は日光紫外線による皮膚でのVD産生を考慮せずに基準が策定されているため、成人の推奨量(RDA)あるいは目安量(AI)は10-20 µg/日に設定されている¹⁸⁾。日本でも日光曝露が少ない生活が多くなり、食事摂取基準の目安量5.5 µg/日よりも10-20 µg/日の摂取を心掛けたほうが良いだろう。骨粗鬆症患者に対しては骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2015年版)において、「骨粗鬆症治療時に10-20 µg/日の摂取」が推奨されている¹⁹⁾。

5. ビタミンDの補給効果

VDは骨粗鬆症の予防・治療において広く推奨されるものの、メタ解析による骨密度や骨折に対するVD単独での補給効果は明確に実証できていないのが現状である²⁰⁻²³⁾。そこで、Macdonaldらは骨密度に対するVD補給効果と補給開始前のベースライン25OHD濃度の関連を検討した²⁴⁾。10 µg(400 IU)/日あるいは25 µg(1000 IU)/日のビタミンD₃を1年間以上補給した60~70歳の女性の椎体骨・大腿骨近位部の骨密度を評価したところ、全体解析では25 µg/日補給群でのみ大腿骨近位部の骨密

度低下抑制がみられた。しかし、対象者をベースラインの血清25OHD濃度の12 ng/mLで分割すると、12 ng/mL以下群では10 µg/日、25 µg/日のいずれにおいても椎体骨密度低下抑制がみられ、大腿骨近位部に対しても25 µg/日で補給効果が得られた。一方、血清25OHDのベースライン濃度が12 ng/mLを超える群ではVD₃の補給効果はみられなかった。当然のことではあるが、VDは栄養素であるゆえに欠乏・不足者への補給効果はより明確に現れ、25 µg/日のVD補給が椎体骨・大腿骨近位部骨密度いずれに対しても効果的であることが示された結果である。ちなみに、この対象者に特別なカルシウム補給はされていなかったが、背景データから十分量(約1300 mg/日)のカルシウム摂取があることが確認できる。

6. ビタミンD栄養改善(食品)

VDの栄養改善には、日光浴による皮膚での産生量を増加させるか、経口的な補給が必要になる。食事によるVD栄養改善で最も役立つのは魚肉および魚類肝臓に含まれるVD₃である。図4に示した食品100 gあたりのVD含量(文部科学省、食品成分データベース <https://fooddb.mext.go.jp/>)から、魚介類では、あんこう肝、

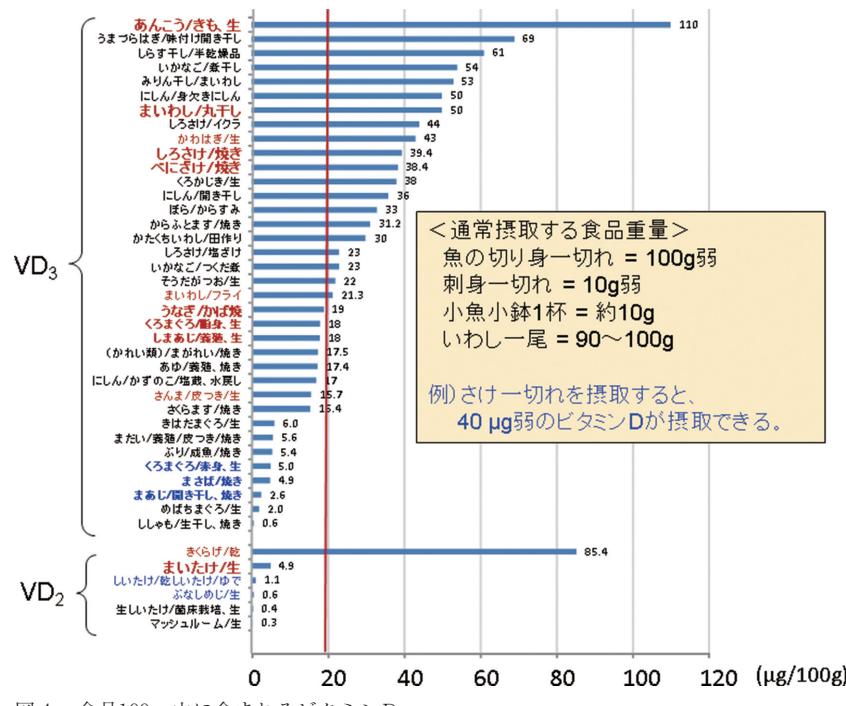


図4 食品100 g中に含まれるビタミンD
文部科学省：日本食品標準成分表2015年版(七訂)を参考に作成

いわし、さけ、にしん、まぐろ（脂身）、かわはぎ、さんまなどに多く含まれるが、たい、ぶり、まぐろ（赤身）、さば、ししゃもなどは前述の種類に比べると含量が低いことがわかる。一方、きのこ類では天日干しされた乾燥きくらげにVD₂が多く含まれる。次いで、まいたけ、しいたけ、しめじといった日常よく摂取するきのこ類にもVD₂が含まれる。実際に摂取する食品重量を考慮すると補給量としては少ないが改善の一助になる。魚の切り身一切れが100g程度であるので、さけ一切れ摂取により40μg弱のVDが摂取できる。2~3日に一度これらの食品を摂取すれば、1日15~20μgのVDが摂取できる。食品の種類によっては塩蔵品もあるので塩分摂取にも考慮する必要がある。食品としてはVD添加の強化食品を利用することもVD栄養改善手段の一つであろう。

また、市販のサプリメントによるVD補給も選択肢の一つであるが、カルシウム配合品も多いので骨粗鬆症治療薬との併用時には配慮が必要である。日本人の食事摂取基準2015年版におけるVDの耐容上限量は、成人で100μg/日、乳児で25μg/日である。現在、国内で市販されている錠剤・軟カプセル型のサプリメントは1錠中にVD₃を5~25μg含むものがほとんどであり、これらを利用することに全く問題はない。しかし、今日では1錠中に125μg(5000IU)ものVD₃を含有する海外サプリメントもインターネット通販で容易に入手できる。125μg/錠のサプリメントをみると、用法は「2日に1粒」とされるものもあれば「1日1粒」もある。「2日に1粒」の場合、1日あたりの摂取量は62.5μg/日となり耐容上限量は超えないが、「1日1粒」の場合には耐容上限量は超えてしまう。耐容上限量を超える量の補給がより強いペネフィット（有用性）を生み出す証拠はなく、VD過剰症回避のために耐容上限量を超える利用は避け

るべきである。VDは脂溶性物質であるため、高Ca血症のような過剰症が一旦起こると服用を中止してもすぐには改善されないため十分な情報提供が必要である。また、サプリメントは「医薬品」ではなく「食品」に分類されるため、医薬品に課せられるような厳しい含量試験を含む品質保証がない。品質保証についてはメーカーに任されているため、これらがしっかり行われている製品を利用することが望まれるだろう。

7. ビタミンD栄養改善（日光浴）

日光曝露によって皮膚でVDを10μg産生させるためには表1に示す時間が必要と算定され²⁵⁾、国立環境研究所HPでも公表されている。日本の3地点で最も紫外線量が多い7月と最も少ない12月で計算されているが、時間帯によって必要時間は随分異なる。最も効果的な時間帯は正午で、正午前後なら「顔と両手甲（水平の状態で日光に当てた場合）」に夏は5~8分である。一方、冬は那覇で14分、つくばで41分、札幌で139分とかなりの差が生じる。冬の札幌では正午前後でも約2時間も必要となり、それ以外の時間帯ではVD産生は全く期待できない。また、これらはあくまで日なたで日焼け止め化粧品などを使用しない条件での推定時間であり、例えば、SPF(Sun protection factor)20の化粧品やUVカット剤を使用すると必要時間は20倍長くなるだろう。VD産生のための日光浴の推奨時間は、一般的には夏で30分（日陰）、冬で1時間程度である。

8. ビタミンDの栄養セルフケア

VDの栄養状態は血中25OHD濃度で判定されること

表1 10μgのビタミンD₃を生成するのに必要な日光曝露時間

	7月			12月		
	9時	12時	15時	9時	12時	15時
札幌	14分	8分	24分	(904分)	139分	(4985分)
つくば	11分	6分	18分	(193分)	41分	(493分)
那覇	16分	5分	10分	42分	14分	31分

UVカット不使用時の顔と手の甲（水平）に日光曝露した際の計算値

表中の（ ）の数値は、長すぎて現実的ではない計算値

国立環境研究所HP：<http://www.nies.go.jp/whatsnew/2014/20141127/20141127.html>より引用

からVD栄養状態を知るにはこれを測定する必要がある。しかし、血中25OHD濃度測定は医療施設において保険適用条件に合う場合のみ行われ、日常的に自分でVD栄養状態を把握することは困難である。VD欠乏者は日本でも約半数かそれ以上の割合で存在するにもかかわらず、自分でそれに気付ける機会はない。VD栄養のセルフケアは超高齢社会を迎えたわが国において重要と考えられるが、この気付きが無いために改善も進みにくい。この問題を解決するために、棟原らはVD栄養状態の簡易評価票VDDQ-Jを開発した(表2)²⁶⁾。このようなツールを用いて個々の「気づき」を促し、VD栄養セルフケア

が広がることが望まれる。

おわりに

VD栄養において日光照射と食品摂取はいずれの寄与が高いのかという疑問がよく投げかけられるが、集団を対象とした解析では明らかに季節変動がみられることから大まかな評価として80%は日光からで残りの20%は食べ物からとされている²⁷⁾。しかし、近年の日常生活の多様性から季節変動をほとんど示さない者もあり、両者の寄与率には大きな個人差がある。VD栄養改善の方法には幾つか選択肢があり、個人の生活スタイルや身体状況に合わせた方法で改善に取り組み、骨粗鬆症の発症リスクを低減させることが重要であろう。

表2 ビタミンD栄養簡易評価票(VDDQ-Jスコア)

<項目>	スコア
年齢	
1. 50歳以上	0
2. 40歳以上50歳未満	0
3. 40歳未満	5
性別	
1. 男性	0
2. 女性	8
季節	
1. 春(4月~6月)	4
2. 夏(7月~9月)	0
3. 秋(10月~12月)	4
4. 冬(1月~3月)	7
運動(スポーツ)の頻度	
1. 全くしない	7
2. 月1~2回	5
3. 週1回	0
4. 週2回以上	0
日焼けの有無と日焼け止め使用	
1. 「日焼け有り」かつ「日焼け止め使用無し」	0
2. 「日焼け有り」かつ「日焼け止め使用有り」	2
3. 「日焼け無し」かつ「日焼け止め使用無し」	2
4. 「日焼け無し」かつ「日焼け止め使用無し」	9
この3ヵ月間の軽装での日光曝露	
1. いつも(毎日)	0
2. たいてい(5, 6日/週)	0
3. ときどき(3, 4日/週)	0
4. まれに(1, 2日/週)	6
5. 全くない(1日未満/週)	9
ビタミンDを豊富に含む魚の摂取(サケ, イワシ, サンマなど)	
1. 週に2回以上	0
2. 週に2回未満	9
合計点	点

合計点31点以上でビタミンD欠乏(25OHD:<20 ng/mL)の可能性が高い

文献26より引用、一部改変

文 献

- Nakamura, K., Tsugawa, N., Saito, T., Ishikawa, M., et al.: Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. Bone, 42: 271-7, 2008
- Tanaka, S., Kuroda, T., Yamazaki, Y., Shiraki, Y., et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women. J. Bone Miner. Metab., 32: 514-23, 2014
- Nakamura, K., Saito, T., Oyama, M., Oshiki, R., et al.: Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study. Osteoporos Int., 22: 97-103, 2011
- Tamaki, J., Iki, M., Sato, Y., Kajita, E., et al.: JPOS Study Group. Total 25-hydroxyvitamin D levels predict fracture risk: results from the 15-year follow-up of the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Osteoporos Int., 28: 1903-13, 2017
- Tsugawa, N., Uenishi, K., Ishida, H., Ozaki, R., et al.: Association between vitamin D status and serum parathyroid hormone concentration and calcaneal stiffness in Japanese adolescents: sex differences in susceptibility to vitamin D deficiency. J. Bone Miner. Metab., 34: 464-74, 2016

- 6) Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Wong, J. B., Stuck, A. E., *et al.*: Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency : a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch. Intern. Med., **169** : 551-61, 2009
- 7) Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Orav, E. J., Lips, P., *et al.*: A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N. Engl. J. Med., **367** : 40-9, 2012
- 8) Avenell, A., Gillespie, W. J., Gillespie, L. D., O'Connell, D. : Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 2. Art. No. : CD000227. DOI : 10.1002/14651858.CD000227.pub3, 2009
- 9) Bischoff-Ferrari, H. A., Kiel, D. P., Dawson-Hughes, B., Orav, J. E., *et al.* : Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. J. Bone Miner. Res., **24** : 935-42, 2009
- 10) Bischoff-Ferrari, H. A., Dietrich, T., Orav, E. J., Dawson-Hughes, B. : Positive association between 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density : a population-based study of younger and older adults. Am. J. Med., **116** : 634-39, 2004
- 11) Okazaki, R., Ozono, K., Fukumoto, S., Inoue, D., *et al.* : Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan : proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. J. Bone Miner. Metab., **35** : 1-5, 2017
- 12) Ohta, H., Kuroda, T., Tsugawa, N., Onoe, Y., *et al.* : Optimal vitamin D intake for preventing serum 25-hydroxyvitamin D insufficiency in young Japanese women. J. Bone Miner. Metab., **36** : 620-25, 2018
- 13) Kuwabara, A., Tsugawa, N., Tanaka, K., Fujii, M., *et al.* : Improvement of vitamin D status in Japanese institutionalized elderly by supplementation with 800 IU of vitamin D₃. J. Nutr. Sci. Vitaminol., **55** : 453-8, 2009
- 14) Shiraishi, M., Haruna, M., Matsuzaki, M., Murayama, R. : Demographic and lifestyle factors associated with vitamin status in pregnant Japanese women. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo), **60** : 420-28, 2014
- 15) Kobayashi, T., Okano, T., Shida, S., Okada, K., *et al.* : Variation of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ levels in human plasma obtained from 758 Japanese healthy subjects. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo), **29** : 271-81, 1983
- 16) Matsumoto, T., Miki, T., Hagino, H., Sugimoto, T., *et al.* : A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J. Clin. Endocrinol. Metab., **90** : 5031-6, 2005
- 17) Okazaki, R., Sugimoto, T., Kaji, H., Fujii, Y., *et al.* : Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D₃ load in Japanese subjects. J. Bone Miner. Metab., **29** : 103-10, 2011
- 18) Pilz, S., Zittermann, A., Trummer, C., Theiler-Schwetz, V., *et al.* : Vitamin D testing and treatment : a narrative review of current evidence. Endocr. Connect., **8** : R27-R43, 2019
- 19) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（2015年版）, 骨粗鬆症学会 http://www.josteо.com/ja/guideline/doc/15_1.pdf
- 20) Reid, I. R., Bolland, M. J., Grey, A. : Effects of vitamin D supplements on bone mineral density : a systematic review and meta-analysis. Lancet, **383** : 146-55, 2014
- 21) Avenell, A., Mak, J.C., O'Connell, D. : Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. Cochrane Database Syst. Rev., **14** : CD000227, 2014
- 22) Bolland, M. J., Grey, A., Gamble, G. D., Reid, I. R. : The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes-authors' reply. Lancet Diabetes Endocrinol., **2** : 364-65, 2014
- 23) Abrahamsen, B., Masud, T., Avenell, A., Anderson, F., *et al.* : Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. B. M. J., **340** : b5463, 2010
- 24) Macdonald, H. M., Reid, I. R., Gamble, G. D., Fraser, W. D., *et al.* : 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density

- Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J. Bone Miner. Res.*, 33 : 1464-9, 2018
- 25) 宮内正厚, 中島英彰, 平井千津子: ビタミンD生成に必要な日光照射に伴う皮膚への有害性に関する推定評価. *ビタミン*, 88 : 349-57, 2014
- 26) Kuwabara, A., Tsugawa, N., Mizuno, K., Ogasawara, H., et al.: A simple questionnaire for the prediction of vitamin D deficiency in Japanese adults (Vitamin D Deficiency questionnaire for Japanese : VDDQ-J). *J. Bone Miner. Metab.*, 2019 [Epub ahead of print]
- 27) Holick, M. F., The vitamin D deficiency pandemic : Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 18 : 153-65, 2017

Osteoporosis and Vitamin D

Naoko Tsugawa

Laboratory of Public Health, Department of Health and Nutrition, Faculty of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University, Osaka, Japan

SUMMARY

Vitamin D plays a critical role in calcium and bone metabolism. Vitamin D is supplied from intake of vitamin D rich food and sunlight exposure in skin, and subsequently metabolized to 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in liver and to 1,25-dihydroxyvitamin D, active vitamin D, in kidney. Serum 25OHD concentration is most useful marker for estimating nutritional status of vitamin D. Although 25OHD is not active form, many epidemiological studies have clearly shown that low 25-hydroxyvitamin D (25OHD) concentrations are associated with low bone mineral density and incidence of fracture. Recently, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society have proposed the guidelines for assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency using serum 25OHD concentration in Japan as follows. (1) Serum 25OHD concentration equal to or above 30 ng/ml is considered to be vitamin D sufficient. (2) Serum 25OHD concentration less than 30 ng/ml but not less than 20 ng/ml is considered to be vitamin D insufficient. (3) Serum 25OHD concentration less than 20 ng/ml is considered to be vitamin D deficient. According to this criteria, many recent studies have reported that more than 50% of Japanese people are in vitamin D deficiency defined by lower than 20 ng/mL. Declines of fish intake and sunlight exposure in recent Japanese life style would be risk factors of vitamin D deficiency. However, most people unaware their own vitamin D status. Regarding requirement of vitamin D for prevention of osteoporosis or to ensure a sufficient vitamin D status, the recommendations are not fully consistent but at least 10-20 µg (400-800 IU) of vitamin D per day can be recommended in the general. To prevent osteoporosis, nutritional self-care in vitamin D should be strongly recommended by taking vitamin D rich foods or by effective sunlight exposure.

Key words : vitamin D, osteoporosis, 25-hydroxyvitamin D, vitamin D deficiency, vitamin D intake

特 集：健康長寿を目指して

宇宙医学から健康長寿へ —第258回徳島医学会学術集会公開シンポジウム—

内 田 貴 之

徳島大学大学院医歯薬学研究部・生体栄養学分野

(平成31年3月14日受付) (平成31年3月15日受理)

はじめに

加齢や消耗性疾患によって引き起こされる筋萎縮は、高齢化社会の進展に伴いますます大きな問題となってきた。しかし現在のところ、筋萎縮に対する効果的な治療法は、リハビリテーション以外に無いのが実情である。われわれの研究室では、筋萎縮に対して有効な治療法を開発するため、特に筋萎縮の発生メカニズム解明の観点からアプローチを行ってきた。そこで、われわれは筋細胞による重力の感知機構を明らかにするため、複数回の宇宙実験、模擬微小重力モデルを用いた検討を行った。その結果、宇宙空間および微小重力環境下で培養した筋細胞ではいずれも酸化ストレスの増大、細胞内エネルギー代謝の変化が見られた。微小重力環境下で培養した筋細胞ではさらに、ミトコンドリアの断片化の亢進と、筋構成タンパク質量の低下が見られた。これらの結果は、無重力ストレスによって誘導された酸化ストレスが、ミトコンドリアの動態変化を通じて、細胞のエネルギー代謝と筋タンパク質量を制御している可能性を示唆する。

1. IGF-1シグナルと Cbl-b

通常、筋肉は機械的負荷がかかる状態において絶えず合成と分解を繰り返し、そのバランスが保たれることで一定の筋肉量が維持されている。一方で、寝たきりなどの機械的負荷が減少する unloading 環境においては、筋タンパク質の合成が抑制されると同時に、筋タンパク質の分解が亢進し、筋萎縮が進展する。そして、これら筋タンパク質の合成と分解調節に特に重要な役割を果たしているのが insulin-like growth factor-1 (IGF-1) シグナルである（図1）^{1,2)}。これまでの研究でわれわれは、機械的負荷の減少する unloading 環境において、ユビキ

チンリガーゼ Casitas B-lineage lymphoma-b (Cbl-b)によって筋量維持のために重要な IGF-1シグナルが阻害されることで、筋タンパク質の分解亢進が誘導されることを明らかにしてきた³⁾。筋肉においてユビキチンリガーゼ Cbl-b は、IGF-1の細胞内シグナル分子である insurin receptor substrate-1 (IRS-1) を基質としている。IGF-

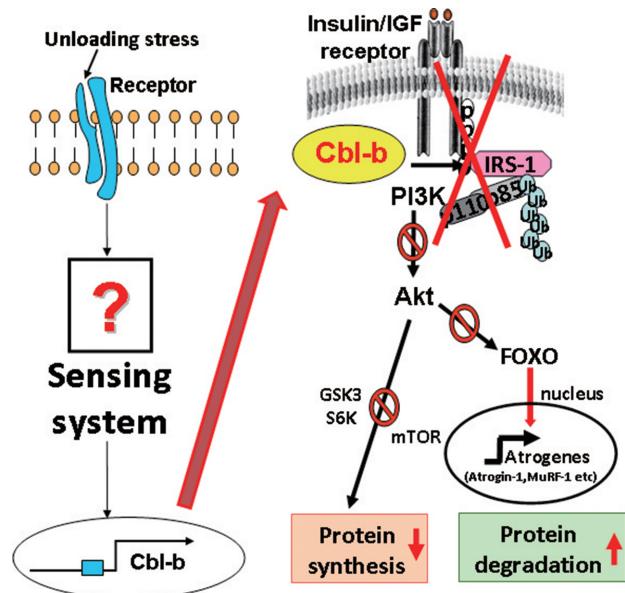


図1. IGF-1シグナルとタンパク質の合成・分解のバランス
IGF-1が細胞膜の受容体に結合すると、IRS-1、PI3K、Akt の順にリン酸化が起こる。Akt の活性化は、S6K や GSK などの経路を介したタンパク質の合成に関わる。Akt はさらに、筋萎縮関連遺伝子である FOXO をリン酸化することで、その核内移行を妨げる。一方で、微小重力環境などでは Cbl-b の発現が上昇し IRS-1をユビキチン化・分解に導くことで IGF-1シグナルを阻害する。その結果、リン酸化されずに核内移行が可能となった FOXO により Atrogin-1や MuRF-1などの筋萎縮関連遺伝子が転写され、タンパク質の分解が亢進し、筋萎縮が起こる。

1シグナルの阻害は、FOXOを介したmuscle atrophy F-box protein (MAFbx)/atrogin-1などの筋萎縮関連遺伝子の転写を引き起こし、筋タンパク質の分解が亢進して筋萎縮が発生する⁴⁾。実際、Cbl-bノックアウトマウスは、unloadingによる筋量の減少に対して抵抗性を示す。一方でCbl-bのノックアウトは、unloadingによる筋繊維タイプの変化には影響を与えるなかった³⁾。さらに、このCbl-bの働きを阻害するペプチドであるCbl-b inhibitor (Cblin)を投与することで、動物レベルではunloadingによる筋萎縮を阻害し、細胞レベルでは筋管径の減少や筋萎縮関連遺伝子の発現上昇を抑制することが示された。これらの結果からわれわれは、Cbl-bの発現調節機構を解明することで、筋萎縮をさらに効率的に抑制できるのではないかと考えた。

2. 酸化ストレスによるCbl-bの発現調節機構

微小重力環境におけるCbl-bの発現調節機構を解明するためにわれわれはまず、宇宙実験「Myolab」を実施した。Myolab宇宙実験では、L6筋管細胞を宇宙空間に打ち上げ、軌道上で10日間培養したのちに固定し、メタ

ボローム解析を行い代謝産物の網羅的変化を確認した(図2A)。その結果、酸化ストレスの指標である酸化型グルタチオン(GSH)と還元型グルタチオン(GSSG)の比率に変化が見られ、微小重力環境での酸化ストレス(Reactive oxygen species; ROS)の蓄積が示唆された(図2B)。同様の結果は、地上での模擬微小重力モデルである3D-Clinorotationに供したL6筋管細胞でも見られ、無重力ストレスが細胞内に酸化ストレスを蓄積させることができた(図2C)。これらの結果は、16日間の宇宙フライトを行ったラットの腓腹筋では酸化ストレス応答性の遺伝子発現が上昇していたという、われわれの先行研究と合致する^{5,6)}。

続いてわれわれは、このような酸化ストレスとCbl-b発現の関連性を検討した。Cbl-b遺伝子の上流領域をルシフェラーゼアッセイにより解析したところ、Cbl-bの上流-60bpから-111bpの間に酸化ストレス応答領域が存在することが確認できた(図3A)。さらに、この上流領域の配列を用いたゲルシフトアッセイと、複数の転写調節因子の抗体を用いたスーパーシフトアッセイにより、酸化ストレス応答性のCbl-bの発現調節を行っているのはEarly growth response-1, 2(Egr-1, 2)である

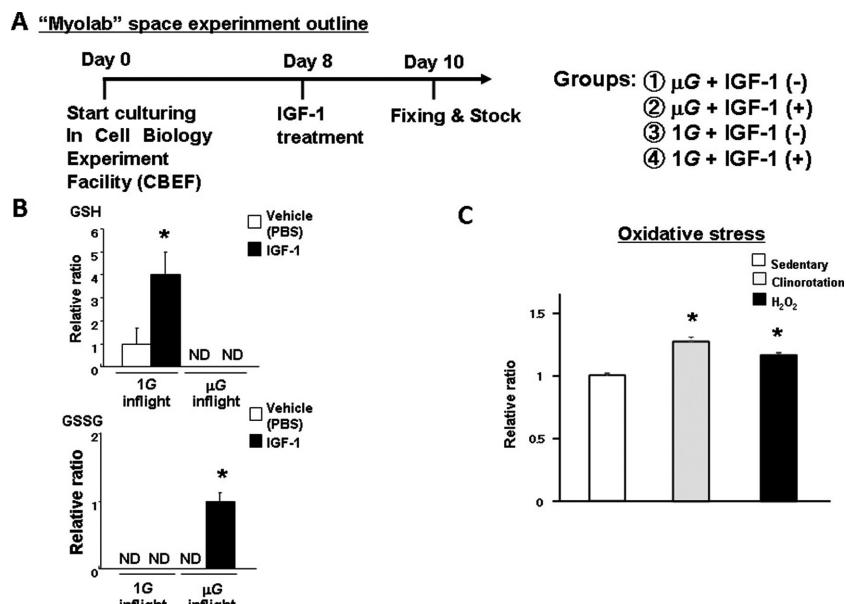


図2 A. 宇宙実験のアウトライン

図2 B. 宇宙空間で培養したL6細胞のメタボローム解析の結果

ここでは還元型グルタチオン(GSH)と酸化型グルタチオン(GSSG)の結果のみ示している。* $p < 0.05$, vs 1G inflight with PBS

図2 C. 3D-Clinorotationに供したL6細胞の細胞内酸化ストレスの計測結果

* $p < 0.05$, vs sedentary

ことが明らかになった(図3B)。実際に、Egrタンパク質およびmRNAの発現レベルは3D-Clinorotationによって上昇することが確認できた(図4A)。実際、3D-Clinorotation誘導性のCbl-bの増大は、Egr-1およびEgr-2のノックダウンによって抑制できることが明らかになった(図4B)。また、このような3D-Clinorotation誘導性のEgr発現の上昇は、ERKのリン酸化阻害剤の添加によって抑制できた(図4C)ことから、微小重力環境におけるCbl-bの発現は、ROS-ERK-Egr経路によって制御されていることが示された。

3. 微小重力環境とミトコンドリア

前述した宇宙空間で16日間飼育したラットの腓腹筋では、酸化ストレス応答性の遺伝子発現のほかに、ミトコンドリアの関連遺伝子にも変化が見られていた。ミトコンドリアは、その内膜に存在する呼吸鎖複合体タンパク質でATPを産生する際に、同時に酸化ストレスも産生しているため、細胞内の主要な酸化ストレス源としての側面も持ち合わせている。そこでわれわれは、微小重力環境における酸化ストレスの蓄積にはミトコンドリアが関与しているのではないかと考えた。

ミトコンドリアは、細胞内環境に応じて常に分裂と融合を繰り返す、動的な細胞小器官である⁷⁾。高脂質食負荷などのストレス環境下では、多くの場合ミトコンドリアは分裂が亢進して、短くなったミトコンドリアが多数となる。このミトコンドリアの分裂を制御するのは、種を超えて保存されたGTPase群の1種、dynamin-related protein 1(Drp1)である^{8,9)}。Drp1は通常細胞質に局在しているが、リン酸化を受けて活性化するとミトコンドリア外膜の切断点に多数移行して、ミトコンドリアの分断を行う。

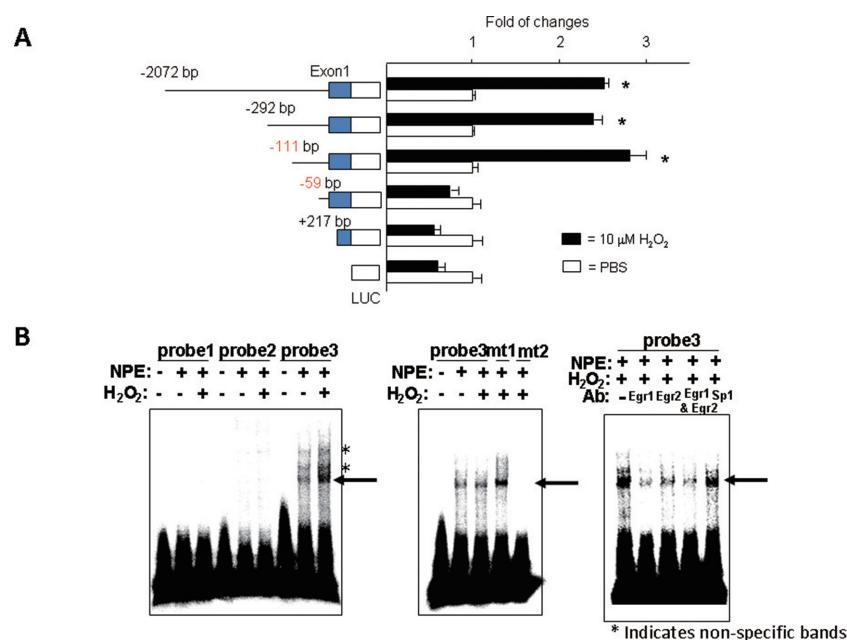


図3 A. Cbl-b 上流領域のルシフェラーゼアッセイ
Cbl-b の上流領域を、図に示すような配列に分け、ルシフェラーゼを結合させた。それぞれの配列を強発現させた COS7細胞に10μM の H₂O₂または PBS を加えた際の結果を示している。* p < 0.05, vs PBS

図3 B. Cbl-b 酸化ストレス応答領域の配列を用いたゲルシフトアッセイ
3A で酸化ストレスに応答が見られた-110 bp から-60 bp を三つの probe に分け、ゲルシフトアッセイを行った。
中でも、probe3において H₂O₂に曝露した核抽出蛋白質(NPE)と強く結合がみられ(左)、変異型 probe3である mt2ではこのゲルシフトが見られなかった(中央)。
さらに、配列から結合が予測された転写調節因子の抗体のうち、Egr1およびEgr2の抗体を加えた群で、スーパーシフトが観察された(右)。

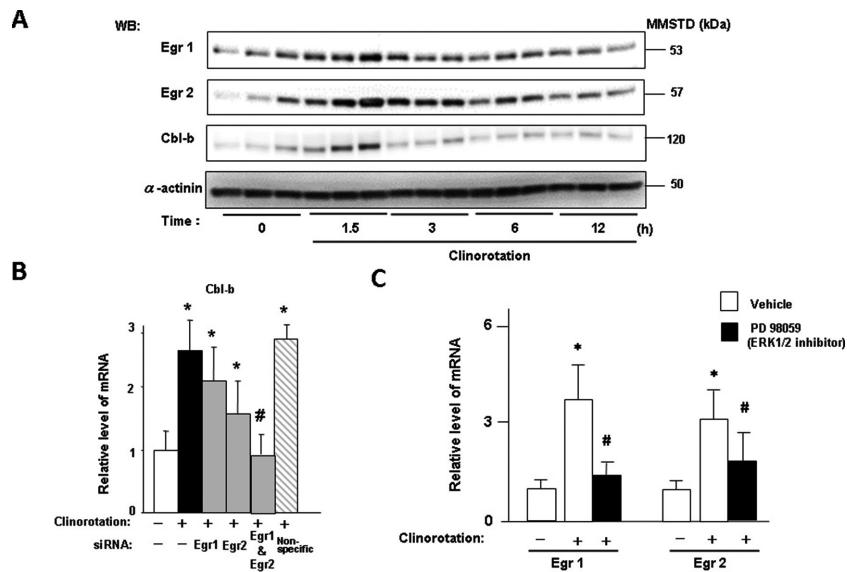


図 4 A. 3D-Clinorotaiton に供した L6細胞を用いたウエスタンプロット

図 4 B. Egr-1, Egr-2をノックダウンしたL6細胞での3D-Clinorotation 誘導性 Cbl-b の mRNA

 $p < 0.05$, vs non-clinorotation, # $p < 0.05$, vs non-specific

図 4 C. PBS (Vehicle) または ERK のリン酸化阻害剤 (PD98059) で処理した L6細胞における3D-Clinorotation 誘導性の Egr-1, Egr-2の mRNA

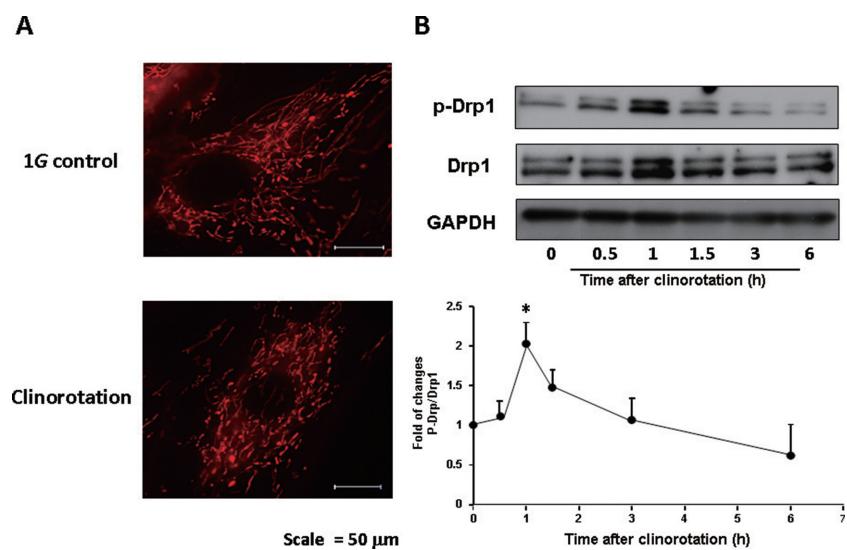
 $*$ $p < 0.05$, vs non-clinorotation, # $p < 0.05$, vs Vehicle

図 5 A. 3D-Clinorotation によるミトコンドリア形態の変化

ミトコンドリア標的配列を有したDsRed2を導入したL6細胞を用いて3D-Clinorotation を1.5時間行った際のミトコンドリア形態を蛍光顕微鏡で観察した。

図 5 B. 3D-Clinorotation によるリン酸化 Drp1の変化

所定の時間3D-Clinorotationを行ったL6細胞を用いて、リン酸化 Drp1および Drp1をウエスタンプロットにより確認した(上段)。

図は、Image Jソフトウェアを用いて数値化した値をグラフ化したもの(下段)。

 $*$ $p < 0.05$, vs non-clinorotation

実際に、ミトコンドリアを蛍光標識したL6細胞に3D-Clinorotationを行ったところ、対照群と比較して分裂の亢進したミトコンドリアが多く見られた（図5A）。また、ミトコンドリア分裂の指標となるDrp1のリン酸化を確認したところ、3D-Clinorotationによってリン酸化の亢進が確認でき（図5B）、無重力ストレスがミトコンドリアの形態変化を誘導していることが明らかになった。われわれはさらに“Cell mechanosensing” 宇宙実験において、実際の宇宙空間でもこのようなミトコンドリア分裂の亢進が観察されることを確認している（データは示さず）。

4. おわりに

本研究では、宇宙空間で培養した筋細胞を用いた解析によって、微小重力環境における筋萎縮の進展で重要な役割を果たす、ユビキチンリガーゼCbl-bの発現調節機構が明らかになった¹⁰⁾。微小重力環境下では細胞内に酸化ストレスが蓄積し、その酸化ストレスがERKのリン酸化、Egrの発現を介してCbl-bの増大を引き起こす。このCbl-bを介した筋萎縮は、阻害ペプチドCblinや、Cblinにミリストイル基を付加して細胞内取り込み量を増大させたC14-Cblinの投与によって抑制することができた¹¹⁾。また、Cblin配列をイネに組み込んで作製したCblin米で筋萎縮抑制効果が確認できた（データは示さず）ことから、宇宙実験で得られた知見を地上で応用する研究も着実に進展してきている。さらにわれわれは、新たな筋萎縮抑制効果を持つ食品成分を探索するため、さらなる宇宙実験を計画している。これらの研究成果が、宇宙飛行士や寝たきり患者の筋萎縮の予防・治療に貢献できることを期待している。

文 献

- 1) Musarò, A., McCullagh, K., Paul, A., Houghton, L., et al.: Dobrowolny G Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet.*, 27 : 195-200, 2001
- 2) Schiaffino, S., Mammucari, C.: Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway : insights from genetic models. *Skeletal muscle*, 1 : 4, 2011
- 3) Nakao, R., Hirasaka, K., Goto, J., Ishidoh, K., et al.: Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for insulin-like growth factor 1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol Cell Biol*, 29 : 4798-4811, 2009
- 4) Stitt, T. N., Drujan, D., Clarke, B. A., Panaro, F., et al.: The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell*, 14 : 395-403, 2004
- 5) Ikemoto, M., Nikawa, T., Takeda, S., Watanabe, C., et al.: Space shuttle flight (STS-90) enhances degradation of rat myosin heavy chain in association with activation of ubiquitin-proteasome pathway. *FASEB J*, 15 : 1279-1281, 2001
- 6) Nikawa, T., Ishidoh, K., Hirasaka, K., Ishihara, I., et al.: Skeletal muscle gene expression in space-flown rats. *FASEB J*, 18 : 522-524, 2004
- 7) Okamoto, K., Shaw, J. M.: Mitochondrial morphology and dynamics in yeast and multicellular eukaryotes. *Annu Rev Genet*, 39 : 503-536, 2005
- 8) Romanello, V., Guadagnin, E., Gomes, L., Roder, I., et al.: Mitochondrial fission and remodelling contributes to muscle atrophy. *EMBO J*, 29 : 1774-1785, 2011
- 9) Praefcke, G. J., McMahon, H. T.: The dynamin superfamily : universal membrane tubulation and fission molecules? *Nat Rev Mol Cell Biol*, 5 : 133-147, 2004
- 10) Uchida, T., Sakashita, Y., Kitahata, K., Yamashita, Y., et al.: Reactive oxygen species upregulate expression of muscle atrophy-associated ubiquitin ligase Cbl-b in rat L6 skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 314 : C721-C731, 2018
- 11) Ochi, A., Abe, T., Nakao, R., Yamamoto, Y. et al.: N-myristoylated ubiquitin ligase Cbl-b inhibitor prevents on glucocorticoid-induced atrophy in mouse skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys*, 570 : 23-31, 2015

The mechanism of skeletal muscle atrophy : finding from space experiment

Takayuki Uchida

Department of Nutritional Physiology, Institute of Medical Nutrition, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Skeletal muscle atrophy is a response to decreased physical signals (unloading), such as under microgravity, bed rest and neural inactivation, and is characterized by muscle volume loss and muscle fiber-type switching.

We previously demonstrated that elevated ubiquitin ligase casitas B-lineage lymphoma-b (Cbl-b) resulted in the loss of muscle volume. Here, we showed that the ROS-mediated signal transduction caused by microgravity or its simulation contributes to Cbl-b expression.

In L6 myotubes, the assessment of redox status revealed that oxidized glutathione was increased under microgravity conditions, and simulated microgravity caused a burst of ROS, implicating ROS as a critical upstream mediator linking to downstream atrophic signaling. ROS generation activated the ERK 1/2 early-growth response protein (Egr)1/2-Cbl-b signaling pathway.

Our results suggest that under microgravity conditions, elevated ROS may be a crucial mechanotransducer in skeletal muscle cells, regulating muscle mass through Cbl-b expression activated by the ERK-Egr signaling pathway.

Key words : Unloading stress, Muscle atrophy, Mitochondria, Reactive oxygen species

特 集：健康長寿を目指して

脳卒中、認知症にならないために

和 泉 唯 信, 山 本 伸 昭

徳島大学病院神経内科

(平成31年3月28日受付) (平成31年4月9日受理)

超高齢社会を迎えるに長生きすることが重要な課題になっている。脳卒中と認知症は身体障害や認知機能低下を生じ介護を要することが多いため、その治療と予防が重要である。

新規の脳卒中患者は現在も増加している。急性期脳梗塞に対する治療では血管内治療が著しく進歩し機能予後の改善に寄与している。一次予防としては高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動などを管理することが中心になる。

認知症患者は著しく増加している。認知症の原因としてはアルツハイマー型認知症、血管性認知症の順に多い。血管性認知症は脳血管障害を背景に生じる。そのため高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動などを管理することがその予防に重要である。アルツハイマー型認知症の原因は確定していない。最近の研究によりアルツハイマー型認知症の発症に高血圧、糖尿病、脂質異常症が関与している可能性が示唆されている。アルツハイマー型認知症の予防に高血圧、糖尿病、脂質異常症を管理することが有用である可能性がある。

超高齢社会になり健康寿命の延伸が重要な課題になっている。介護保険における要介護認定者の原因として脳血管疾患（脳卒中など）と認知症が多くを占める。すなわち、脳卒中、認知症を予防することが要介護者にならずにすみ、健康寿命を延伸できる可能性がある。

脳 卒 中

脳卒中の現状

脳卒中は脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作に分類される。その中で多いのは脳梗塞と脳出血である。日本人の死因としては、悪性新生物、心疾患に次いで第3位を占める¹⁾。死亡にいたることが少なくなる

い脳出血の頻度は以前より減少している。加えて脳卒中全般の治療法も進歩しているから死因としては順位を下げているが、患者数は増加している²⁾。また、介護保険において重症度の高い要介護4、5の原因疾患としては脳血管疾患（脳卒中など）が最多である³⁾。

脳卒中の症状

脳卒中の症状としては、小さい血管が障害された時には片麻痺、感覚障害、構音障害などを生じ、大きな血管が障害された時には意識障害、失語、共同偏視、同名半盲、半側空間無視などを生じる。くも膜下出血ではこれまで経験したことのないような強い頭痛が特徴である。

脳卒中の治療

急性期脳梗塞治療の進歩が著しい。2005年に血栓溶解療法として遺伝子組み換え組織プラスミノーゲンアクチベーター（t-PA）が認可された。当初は発症後3時間以内の患者が対象であったが、現在は4.5時間以内に拡大している。t-PA 静注療法は有効ではあるが、時間的制約がある。また、太い血管の梗塞では再開通しづらい傾向がある⁴⁾。そのため2010年から血栓回収療法が始まりデバイスの進歩により急速にその治療効果を拡大させている。1例を提示する。

症例1：70歳代、女性。主訴：言葉を発さない、右片麻痺。現病歴：6時に家人が転倒する音を聞き、駆けつけると、言葉が出ず、右上下肢の麻痺を認めたため、当院を救急受診した。t-PA 可能な時間で来院したが、PT-INR 2.4で t-PA は投与できないため血管内治療を施行した。術前の NIHSS 25。発症後1.5時間で当院に到着し2時間で治療方針を決定している（図1）。頭部 MRI 拡散強調

画像では左被殻と左深部白質に高信号を認め、MRAでは左中大脳動脈が描出されない（図2）。脳血管撮影では左中大脳動脈近位部で閉塞しており、同部位に吸引型血栓回収機器（Penumbra system®, Alameda, CA, USA）を誘導して、吸引しながらカテーテルを抜去することで血栓を回収できた（図3）。退院時のNIHSSは3でmRSは0と著明な改善を示した。

NTT（Number Need to Treat）とはエンドポイントに到達する患者を1人減らすために、何人の患者の治療を必要とするかを表したものである。例えば、アスピリンの心筋梗塞予防効果のNTTは約40とされるが、血管内治療の障害減少効果のNTTは2.6である⁵⁾。

脳卒中・循環器病対策基本法

2018年12月10日に脳卒中・循環器病対策基本法が成立了。脳卒中や心臓病などの循環器疾患の予防を推進し病気になる人を減らし、健康寿命の延伸や医療・介護費用の負担軽減を目的とする。脳梗塞、脳出血の多くは生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂質異常症など）を背景に

して発症することが多い。また脳梗塞の中でも脳塞栓症は、加齢とともに増加する心房細動を背景に発症する場合が多い。脳卒中の急性期治療は確かに急速な進歩を遂げているが、脳卒中患者は増え続けているのが現状である。今後は生活習慣病や心房細動への介入をより積極的に行い脳卒中の一次予防を充実させる必要がある。

認知症

認知症の現状

超高齢社会になり認知症患者は益々増加している⁶⁾。認知症の原因となる疾患は100以上あり多岐にわたるが、頻度には偏りがありアルツハイマー型認知症が過半数を占め血管性認知症、レビー小体型認知症がそれに次ぐ（図4）。上記の3疾患に加えて前頭側頭型認知症を加えて4大認知症疾患という。

若年性認知症

若年性認知症とは65歳未満で発症する認知症のことをさすが、それ自体は疾患名ではない。若年性認知症は労

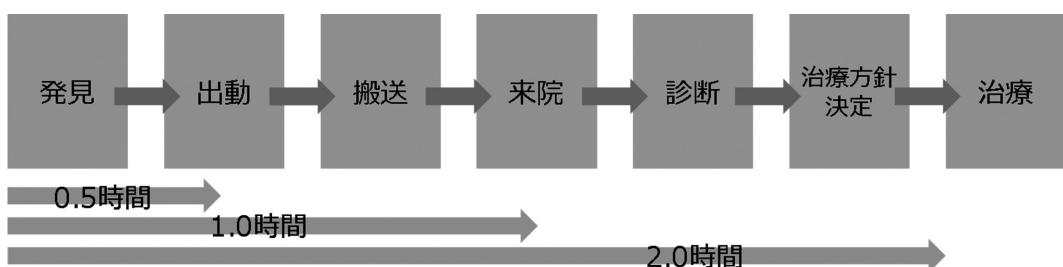


図1：症例1の発症から治療までの流れ
発症後1.5時間で当院に到着し2時間で治療方針を決定した。

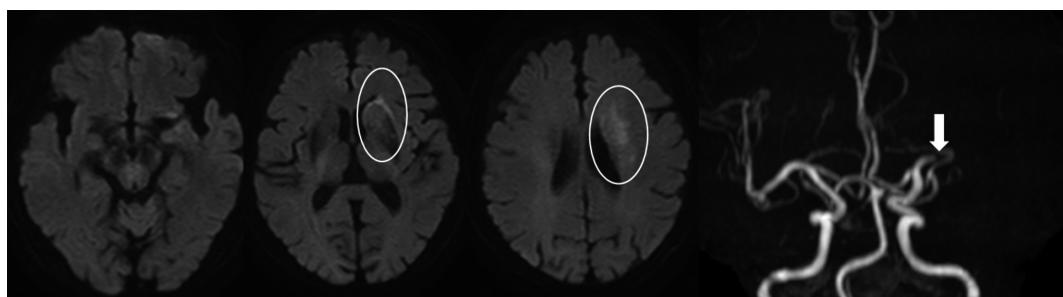


図2：症例1の頭部MRI/MRA
頭部MRI拡散強調画像では左被殻と左深部白質に高信号を認め（○部分）、MRAでは左中大脳動脈が描出されていない（矢印）。

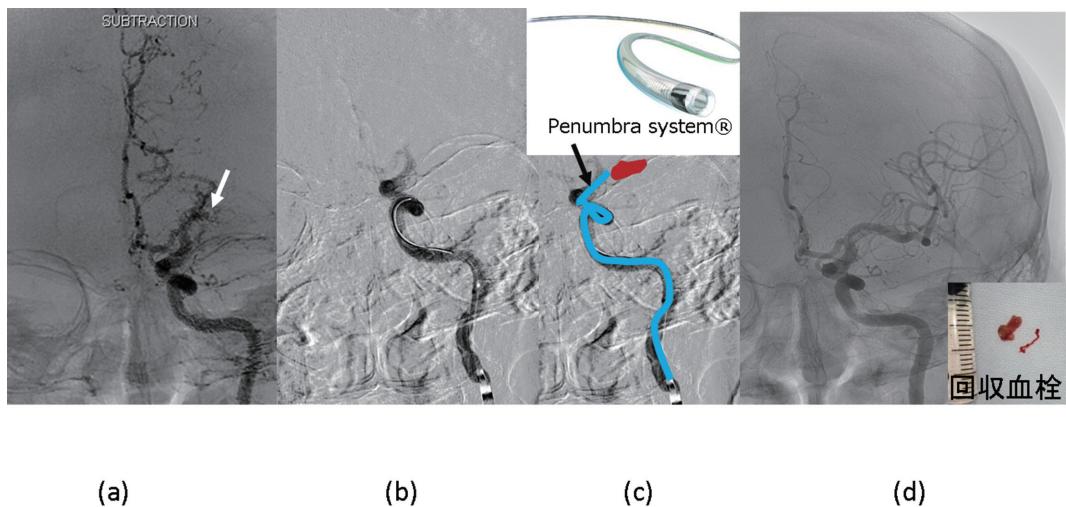


図3：血管内治療前後の脳血管撮影

脳血管撮影では左中大脳動脈近位部で閉塞しており(a, 白矢印), 同部位に吸引型血栓回収機器(Penumbra system[®])を誘導して(黒矢印), 吸引しながらカテーテルを抜去することで血栓(赤部分)を回収できた(b, c)。術後の脳血管撮影では左中大脳動脈が再開通している(d)。dの右下に回収血栓を示す。

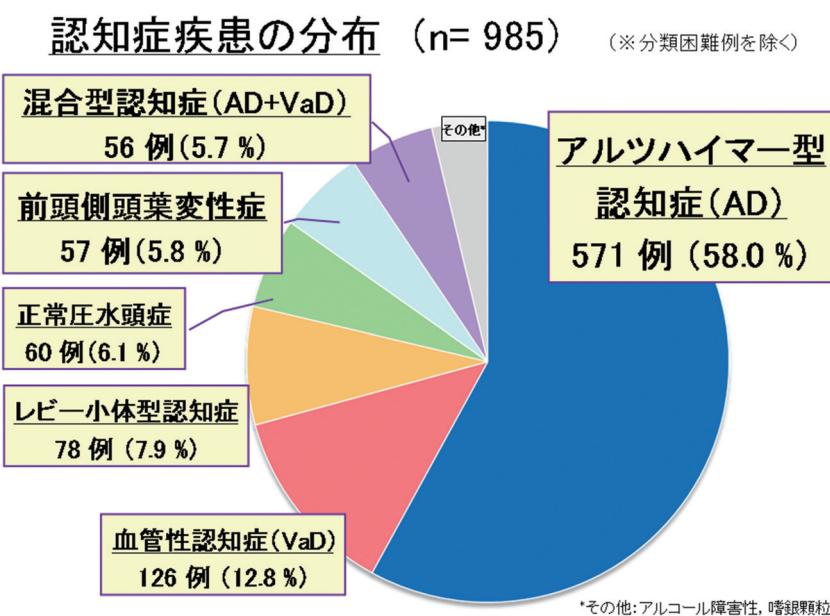


図4：認知症の原因別頻度

三次神経内科クリニック花の里(広島県三次市)で診断した認知症患者985名の内訳。アルツハイマー型認知症が過半数を占め、血管性認知症、レビー小体型認知症がそれに次ぐ。

働可能な年齢で発症し、身体能力が維持できていることが多い。そのため家計に大きく影響するし、認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) として暴力行為が生じた場合にも

影響が大きい。若年性認知症の原因としては、血管性認知症が最も多く、アルツハイマー型認知症がそれに次ぐとされる^{7,8)}。

血管性認知症

血管性認知症は脳血管障害（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血など）に続発する認知症の総称であり、その病態や臨床症状は非常に多岐にわたる。診断のポイントは認知症があること、脳血管障害があること、脳血管障害と認知症発症に因果関係があることであるが、その因果関係を確認するのが困難な例も少なからず存在する。脳血管障害のうち脳梗塞と脳出血は上述したように生活習慣病と心房細動を基礎に生じることが多くその一次予防が可能である。そのため脳梗塞や脳出血を起こさせないことで血管性認知症を部分的には予防することができる。

アルツハイマー型認知症

認知症疾患で最も患者数が多いものである。症例を1例提示する。

症例2：70歳代、男性。5年前から同じことを何度も言うことに家族が気付いた。今言ったことや行動を忘れることが徐々に進行していった。2年前までは自分でしていた確定申告もできなくなった。最近は、廃車にしたことと忘れて何度も駐車場に見に行き、車が盗まれたといって交番に訴えることもある。

アルツハイマー型認知症はこのように物忘れで始まることが多くそれが徐々に進行する。そして日常生活が自立できなくなり、物盗られ妄想などの精神症状が加わってくる、という経過をたどることが多い。アルツハイマー型認知症は脳神経、運動系、感覚系、小脳系、自律神経といった神経所見に異常を認めない。歩行も原則正常である。道に迷いかなり遠方まで行ってしまうことがあるが、運動機能や歩行が保たれているから可能ともいえる。ただし、アルツハイマー型認知症は高齢者に多い病気であるから脳血管障害、頸椎症・腰椎症、膝関節症を合併していることも少なくなく、それによる歩行障害をともなっていることが多い。

アルツハイマー型認知症は脳にアミロイド β やリン酸化タウが蓄積し神経細胞が脱落する疾患である。表1に示すようないくつかの危険因子が提唱されているが^⑨、そのうち最大の危険因子は加齢である。これらは残念ながら予防につながるようなものがほとんどない。すなわち、アルツハイマー型認知症は血管性認知症と異なり確

表1 アルツハイマー型認知症発症の危険因子（文献7を改変）

- ・加齢
- ・認知症の家族歴
- ・頭部外傷の既往
- ・甲状腺機能低下症の既往
- ・うつ病の既往
- ・女性であること
- ・低い教育歴
- ・抗炎症薬の非服用
- ・アポリポ蛋白E遺伝子の多型ε4

実に予防することは困難である。それでも、赤ワインや地中海食、運動は発症を遅らせる効果があるとされる¹⁰⁻¹²⁾。

また、認知症と高血圧、脂質異常症、糖尿病といった生活習慣病の関連は多くの研究が発表されている¹³⁾。近年では特にアルツハイマー型認知症と糖尿病、糖代謝との関連が重要視されるようになってきた¹⁴⁾。そのため生活習慣病への対応は、血管性認知症の予防になるばかりでなく、アルツハイマー型認知症の予防にもつながる可能性がでてきた。

認知症患者への対応

認知症患者が増加し続けている現状では、その予防が大いに期待されているし、病型によっては予防が可能なものがある。ただし最も患者数の多いアルツハイマー型認知症ではその予防がまだ確立されていない。そのため発症している患者への対応を向上させることも重要である。対応はもちろん各患者によって異なるが、患者一人一人ができる、したくなることに注目しそれを何らかの形で実行してもらうこと、また何より私たち医療従事者が患者にとって安心できる人であることが大切である。

文 献

- 1) 厚生労働省・人口動態調査 平成29年（2017）人口動態統計（確定数）の概況 https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/dl/10_h6.pdf
- 2) 高野大樹、長田乾：脳卒中急性期死亡例の解析、脳卒中データバンク2015（小林祥泰 編），中山書店、東京、2015, pp. 36-37
- 3) 厚生労働省・国民生活基礎調査の概況 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa>

16/dl/05.pdf

- 4) Hirano, T., Sasaki, M., Mori, E., Minematsu, K., et al.: Japan Alteplase Clinical Trial II Group. Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients : exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke.*, 41 : 2828-2833, 2010
- 5) Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W., et al.: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke : a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.*, 387 : 1723-1731, 2016
- 6) Ikejima, C., Yasuno, F., Mizukami, K., Sasaki, M., et al.: Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan : a population-based study. *Stroke.*, 40 : 2709-2714, 2009
- 7) Dodge, H. H., Buracchio, T. J., Fisher, G. G., Kiyohara, Y., et al.: Trends in the prevalence of dementia in Japan. *Int J Alzheimers Dis.*, 2012 : 956354, 2012
- 8) Ikejima, C., Ikeda, M., Hashimoto, M., Ogawa, Y., et al.: Multicenter population-based study on the prevalence of early onset dementia in Japan : vascular dementia as its prominent cause. *Psychiatry Clin Neurosci.*, 68 : 216-224, 2014
- 9) 武田雅俊, 田中稔久 : アルツハイマー型痴呆. 老年精神医学講座 ; 各論 (日本老年精神医学会 編), 1 版, ワールドプランニング, 東京, 2004, pp.1-20
- 10) Nooyens, A. C., Bueno-de-Mesquita, H. B., van Gelder, B. M., van Boxtel, M. P., et al.: Consumption of alcoholic beverages and cognitive decline at middle age : the Doetinchem Cohort Study. *Br J Nutr.*, 111 : 715-723, 2014
- 11) Lauretti, E., Iuliano, L., Praticò, D.: Extra-virgin olive oil ameliorates cognition and neuropathology of the 3xTg mice : role of autophagy. *Ann Clin Transl Neurol.*, 4 : 564-574, 2017
- 12) Morgan, G. S., Gallacher, J., Bayer, A., Fish, M., et al.: Physical activity in middle-age and dementia in later life : findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis.*, 31 : 569-580, 2012
- 13) 羽生春夫 : 認知症と生活習慣病. *日老医誌*, 50 : 727-737, 2013
- 14) Ohara, T., Doi, Y., Ninomiya, T., Hirakawa, Y., et al.: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community : the Hisayama study. *Neurology*, 77 : 1126-1134, 2011

For the prevention of stroke and dementia

Yuishin Izumi, and Nobuaki Yamamoto

Department of Neurology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

It became an important issue how we can live long in good health. Because stroke and dementia bring physical disability and cognitive functional decline and often need care, the treatment and prevention of those diseases are important.

The number of stroke patients is increasing, but treatments for acute stroke has remarkably progressed, especially those by the endovascular therapy. Managing hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and atrial fibrillation is key of the prevention.

Because dementia patients are increasing remarkably, the countermeasures become the important problem of the country. Of the causes of dementia, Alzheimer disease is the most frequent followed by vascular dementia. Vascular dementia occurs due to cerebrovascular diseases. Therefore, it is important to manage hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and atrial fibrillation for preventing vascular dementia. The etiology of Alzheimer disease is still unknown. A recent study suggests the possibility that hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia are involved in an etiology of Alzheimer disease. It may be effective for the prevention of Alzheimer disease to manage hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia.

Key words : stroke, endovascular therapy, dementia, diabetes mellitus, prevention

特 集：健康長寿を目指して

COPD・肺がんにならないために

後 東 久 嗣¹⁾, 吾 妻 雅 彦^{1,2)}, 中瀬 勝 則³⁾, 豊 崎 纏³⁾, 宇都宮 正 登³⁾,
西 岡 安 彦¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野

²⁾同 医療教育学分野

³⁾徳島市医師会

(平成31年3月18日受付) (平成31年3月20日受理)

はじめに

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 慢性閉塞性肺疾患) は、世界における主要な死因として増加傾向にある重大な疾病である。タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することなどにより生ずる肺疾患であり、気流閉塞を呈することにより慢性的に進行する労作時呼吸困難や湿性咳嗽などの症状を示す。現代の日本は高齢化が進んでおり、COPD の患者数が増加するとともに治療・管理に関わる医療費の増大が懸念されているなか、COPD に対する認知度が極めて低いことが指摘されている。これを受け、2013年より発足された「第2次健康日本21」では、がん、糖尿病、循環器疾患に加え、重点疾患として COPD が追加された。COPD は、肺のみならず栄養障害、骨格筋機能障害、骨粗鬆症、心血管疾患、糖尿病、抑うつなどさまざまな疾患と関連することが示されており、今日では COPD は全身的、包括的な予防・管理が必要な疾患として捉えられている。一方、肺がんもタバコ煙と最も関連が深い悪性腫瘍であり、日本における臓器別がん死亡の1位を占める。日本の肺がん死亡者数は年間7万人を超えており、2~4位の大腸がん、胃がん、肝臓がんが4万人台であることを考慮すると、現時点で最も重点的な対策が必要ながんと捉えられる。COPD患者の6~18%に肺がんを合併し、COPDの死因の5~38%が肺がんとされている^{1,2)}ため、両疾患は共通のリスクファクターである喫煙を介して密接に

関わり、同時に対策が必要な疾患と言える。このことから、COPD・肺がんの予防策としてはまずは一次予防としての禁煙が掲げられ、次に二次予防としての検診が重要となる。本稿では COPD・肺がんの現状と禁煙の重要性を述べるとともに、現在徳島市医師会を中心に取り組んでいる徳島市 COPD 啓発推進事業について言及する。

COPD の現状

COPD の有病率や死亡率は世界的に高いレベルにあり、今後も人口の高齢化や高喫煙歴のために世界の患者数が増加すると予想されている。World Health Organization (WHO) の調査³⁾では、COPD は2000年に死因の第4位に位置付けられているが、2016年には第3位となっている。一方日本における動向としては、厚生労働省の患者調査⁴⁾によれば、2000年以降、COPD 患者数は20万人前後となっており、2014年には26万人であった。男女比は2014年には男性が女性の2.3倍となっているが、女性患者数がほぼ横ばいであるのに対して、男性患者数は増加傾向を示している。男女ともに、COPD 患者に占める65歳以上あるいは75歳以上の高齢者の割合が高く、2011年以降高齢患者数の増加が目立つ。日本人の死因としての COPD をみた場合、ここ数年、年間16,000人前後の死亡者数が記録されているが、2017年では初めて18,000人を超えた(図1)^{5,6)}。この増加の原因は現時点では不明だが、全体のなかでの順位では、COPD は2010年に

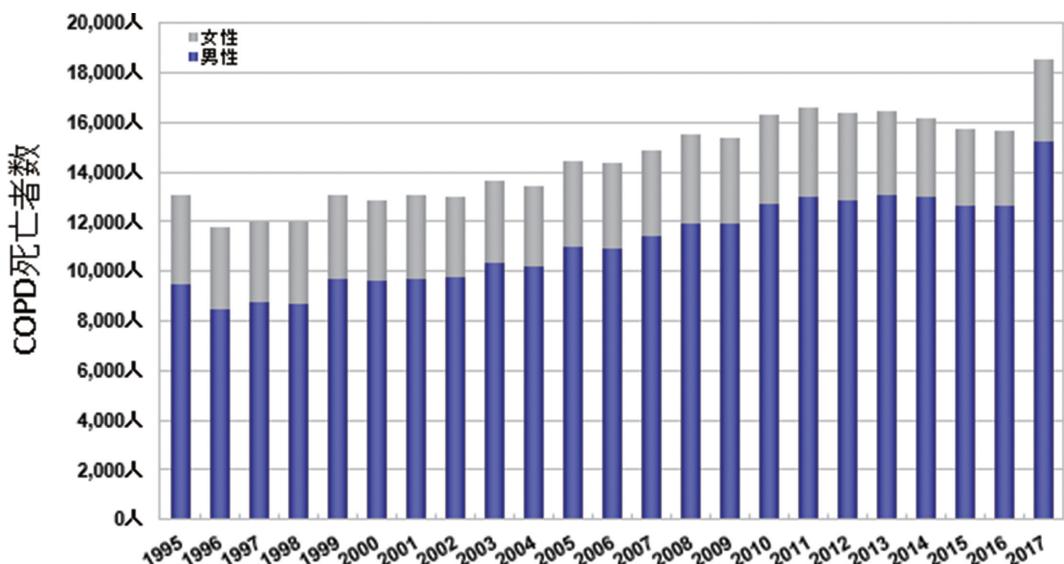


図1 日本における COPD 死亡者数（1995年～2017年）（出典：参考文献5, 6）

死因の第9位に位置されて以降、徐々に順位を下げており、これまで増加傾向にあったCOPDによる死亡数が頭打ちになってきていることが予想されている⁶⁾。

ただし、厚生労働省による医療諸統計は、人口の動態や患者の傷病状況などの実態を明らかにし医療行政の基礎資料を得ることを目的として実施されているもので、医師の診断した傷病名に基づいて行われる調査であることを認識しておく必要がある⁷⁾。厚生労働省の調査から推計される日本人のCOPD有病率は0.2~0.4%となる一方、無作為に抽出された一般住民調査による大規模なCOPD疫学調査であるNICE studyの結果では、スパイロメトリーで40歳以上の10.9%に気流閉塞が認められた⁸⁾。喘息による気流閉塞の影響を除いた場合でも日本人のCOPD有病率は8.6%と推測され、世界の国々と同程度の高い有病率であることが明らかにされた（図2）。さらに本研究で気流閉塞が認められた被験者のなかで、すでにCOPDと診断されていたのは9.4%にすぎず、多くのCOPD患者が見過ごされている現状が浮き彫りになっている。医師の診断に基づいた患者調査を大幅に上回るNICE studyの結果は、未診断のCOPD患者が多く潜在していることを意味し、医療従事者および一般社会へのCOPD啓蒙活動や検診の普及が望まれている。

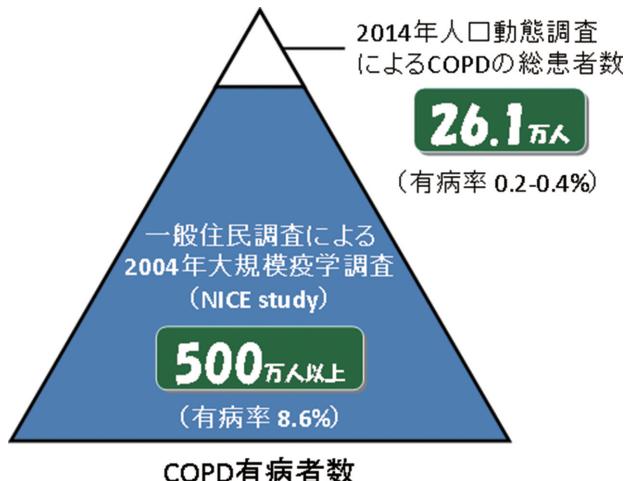


図2 厚生労働省による人口動態調査およびNICE studyによるCOPD有病者数調査結果（参考文献4, 8に基づいて作図）

肺がんの現状

肺もしくは気管支上皮より発生する悪性腫瘍である肺がんは、多くの先進諸国でがん死亡の1位となっており、最も予後不良な悪性腫瘍の1つとして対策が望まれている疾患である。厚生労働省の人口動態調査によると、2014年の日本における肺がんによる年間死者数は73,396人（男性：52,505人、女性：20,891人）であった（表1）⁶⁾。原因の1つである喫煙を反映し、男性の死亡数が増加傾

表1 日本における年間がん死亡者数TOP6（2014年）

(単位：人)

順位	計	368,103
1	肺	73,396
	男性：52,505	
	女性：20,891	
2	大腸（+直腸）	48,485
3	胃	47,903
4	肝臓（+胆嚢）	47,660
5	膵臓	31,716
6	乳腺	13,323

出典：厚生労働省、人口動態調査

向であることが問題視されている。因みに、徳島県阿南市の本原稿執筆時の総人口が72,450人であるため、日本の年間肺がん死亡者数は阿南市の総人口を上回ることになる。肺がんが予後不良である原因としては、①進行が急速であること、②悪性度が高く高転移性であること、よって③半数以上が手術不能の進行期で発見されること⁹⁾、にもかかわらず④化学療法や放射線治療などの手術以外の治療法に対する反応が不良であること、などが挙げられるが、肺がんの分類、診断や治療の詳細については他稿に譲る。

肺がんの最も重要なリスクとして、喫煙が挙げられることは認知されている。喫煙者が肺がんになるリスクは男性で4.4倍、女性で2.8倍と高いことが報告されている¹⁰⁾。また、喫煙開始年齢が若いほど喫煙量が多いほど肺がんリスクは高くなり、COPDの存在も肺がん発症のリスクとなる^{11,12)}。喫煙者は慢性的な咳嗽、喀痰などの症状を有することが多いが、症状により発見された肺がんは、検診発見の肺がんと比較すると進行肺がんの可能性が高く、予後が悪いと報告されている¹³⁾。さらに、受動喫煙の曝露を受けたものはそうでないものに比べて肺がんリスクは約1.3倍に増加する¹¹⁾。

禁煙の重要性

COPDおよび肺がんの最大のリスクファクターは喫煙であり、禁煙することで多くのCOPD、肺がん発症を予防することができる。喫煙者が禁煙すると、喫煙を

継続した場合に比較して肺がんリスクが低下し、禁煙年齢が低いほどその効果が大きい。また、COPD患者における禁煙は一秒量の経年低下を抑制し、増悪を減少させ死亡率を減少させる^{14,15)}。重症のCOPDでも禁煙による予後改善が期待できるため、すべてのCOPD患者で禁煙が奨められるべきである。

喫煙習慣は単なる嗜好ではなく、ニコチンに対する依存症であるため、その治療とは依存症治療であるとの理解のもと、禁煙治療として薬理学的アプローチによる薬物療法と、行動科学的アプローチによる行動療法が組み合わせて行われる（集中的禁煙治療）¹⁶⁾。薬物治療としては、バレンクリンやニコチン代替療法（ニコチンパッチ、ニコチンガム）が使用でき、禁煙率を高めるのに常に有効である⁷⁾。また、さまざまな分野、職種による多方面治療が有効であることが明らかにされており、臨床医は患者に喫煙が及ぼす健康へのリスク、禁煙の利点を伝えて薬物療法を行い、医療従事者は心理社会的または行動療法を担当する方法が有効とされている。カウンセリングや行動療法は特に有効であり、医療機関における支援だけでなく、家庭や職場などにおける他者からの支援が禁煙率を高めることが明らかにされている。図3に行動療法の例を示す。

生活パターンを変える

洗顔、歯磨き、朝食などの朝の行動の順番を変える
いつもと違う場所で昼食をとる
過労を避ける
タバコを持つ手で電話の受話器を持つ

環境を変える

タバコを吸わない人の横に座る
禁煙していることを周囲に宣言する
灰皿を捨てる

喫煙のかわりになる行動をする

深呼吸する
吸いたい衝動が収まるまで数を数える
シャワーを浴びる
ガムをかむ
プラモデルなどの細かい作業をする

図3 禁煙治療としての行動療法の例（参考文献16より引用改編）

COPD 認知度アンケート調査と COPD 啓発推進事業 —徳島市医師会の取り組み—

徳島県においては、全国平均と比較して COPD の死亡率が継続的に高く、平成22年、25年、26年、27年と全国ワースト1位を記録している（図4）。特に県西部の山間部と県南部での男性の標準化死亡比は全国平均の2倍に達する地域もある。平成19年度の国民健康基礎調査では、本県の喫煙率は全国順位で男性19位、女性31位と決して高いわけではない。しかし、男性の肥満率が全国5位であることや¹⁷⁾、糖尿病死亡率も1993年から現在まではほぼ連続して全国1位であることなど、代謝性疾患のコントロール状況の悪化が全身性疾患ともいえる COPD の予後の悪化に密接に関連している可能性はある。

徳島市医師会では、このような地域の現状を踏まえた上で、まずは「COPD の認知度の向上」「COPD 啓発推進事業による早期発見・早期治療」「予防のための禁煙推進」の3点を、COPD の検診事業化を実現させるため目標として掲げ、平成25年度の重点項目に COPD 対策を策定し、同年5月より、新たに COPD 対策・禁煙推進委員会（委員長：中瀬 勝則）を立ち上げた¹⁸⁾。まず、一般市民への COPD 認知度アンケート調査は、年齢、

性別に偏りがないように配慮し、各医療機関に最低10名程度のアンケートを依頼し、また、徳島市保健センターでの各事業参加者（集団がん検診受診者、乳児健診の保護者、体操教室や健康教室の参加者）や、保健福祉部の一般職員を対象に実施した。平成25年7月に第1回目を実施して以降、約3000名を対象に年1回の調査を継続している。結果、平成25年の時点での認知度は33.4%（どんな病気かよく知っている10.4%、名前は聞いたことがある23.0%）と、まだまだ低い状態であった。一方、平成29年の調査では、認知度は48.2%（どんな病気かよく知っている19.0%、名前は聞いたことがある29.2%）と増加傾向が認められ、徐々にではあるが徳島市でのCOPDに対する啓蒙活動が浸透している結果と考えられた。尚、COPD 認知度把握調査は2009年より GOLD 日本委員会が毎年実施しているインターネットによる調査のみであり、現時点では地方都市における一般住民に対する COPD 認知度の調査は、本調査が初めてのものであると推測される。

COPD 啓発推進事業は、「早期発見の手順の確立」だけではなく、「COPD」という学術的に確立された疾患の概念を正しく普及啓発し、認知度を向上させる上で極めて有用である。一次検査の問診票としては、従来、プ

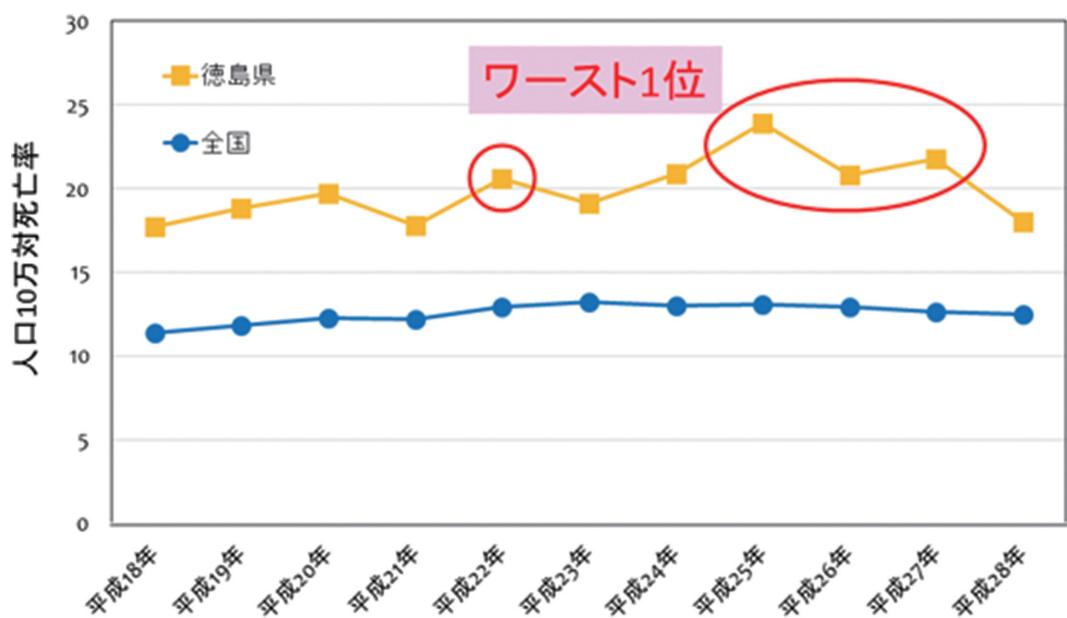


図4 全国および徳島県における COPD 粗死亡率の年次推移（出典：参考文献6）

ライマリ・ケア医向けの喘息、COPD、アレルギー性鼻炎の診断・管理ガイドラインとしてIPAG(International Primary Care Airways Group)問診票を用いてスクリーニングし、対象患者にスパイロメトリーを実施し、COPDと診断することが推奨されているが、8項目の質問の中にbody mass index (BMI)を計算するなど煩雑な項目も含まれ、地域のかかりつけ医や保健師の活用の場への普及困難が懸念される。そこで、簡単な5項目を用いたランダム集団サンプルにおける新しい「COPD集団スクリーニング質問票 (COPD-PS™)」(図5)を活用し、COPDの疑いのある潜在的な患者の積極的な早期診断を目指している。

具体的な検査フローとしては、まず従来の集団肺がん検診事業の専任スタッフと連動した形で、肺がん検診受診者の待ち時間を利用して上記COPD-PS™をさらに簡略化した問診票を記載して頂く。簡略化した問診票は、①60歳以上、②喫煙歴あり、③慢性の咳、痰、体動時の

息切れのいずれかの症状がある、の3項目となっており、これらすべてを満たすものをCOPDの可能性が高いものとして選別し、「COPD検査受診券」を交付する。対象者は同時に配布されるリストを参考に、登録一次医療機関を受診する。一次医療機関でCOPD集団スクリーニング質問票 (COPD-PS™)とスパイロメトリーによる気流閉塞の評価を行い、「気管支拡張薬を吸入後に判定した1秒率が70%未満」であるものが「要精密」となる。要精密者に対しては、保険診療として精密検査実施医療機関（呼吸器専門医）にて、呼吸機能検査、胸部X-p、CT検査等を実施し確定診断を行った後、その結果をかかりつけ医に報告するとともに、その上で要医療者に対しては、約3ヵ月間のCOPDの標準的定期治療の治療薬の初期設定を行い、かかりつけ医に逆紹介するシステムとなっている。これまでに毎年6000人以上の肺がん検診受診者に対し問診を行い、300名前後にCOPD検査受診券を交付している。最終的に毎年5名前後がCOPD

COPD集団スクリーニング質問票 (COPD-PS™)					
この質問票は、ご自身、ご自身の呼吸、またご自身ができることについてお伺いするものです。 記入にあたり、以下の質問に対し、ご自身に最もあてはまる回答のボックス (□) に☑をつけてください。					
1. 過去4週間に、どのくらい頻繁に息切れを感じましたか？					
まったく 感じなかった	数回感じた	ときどき感じた	ほとんど いつも感じた	ずっと感じた	
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	
2. 咳をしたとき、粘液や痰などが出たことが、これまでにありますか？					
一度もない	たまに風邪や 肺の感染症に かかったときだけ	1か月のうち、 数日	1週間のうち、 ほとんど毎日	毎日	
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	
3. 過去12か月のご自身に最もあてはまる回答を選んでください。					
呼吸に問題があるため、以前に比べて活動しなくなった。					
まったく そう思わない	そう思わない	何ともいえない	そう思う	とてもそう思う	
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	
4. これまでの人生で、たばこを少なくとも100本は吸いましたか？					
いいえ	はい	わからない			
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0			
5. 年齢はいくつですか？					
35～49歳	50～59歳	60～69歳	70歳以上		
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2		

図5 COPD集団スクリーニング質問票 (COPD-PS™) (参考文献5より引用改編)

と診断され、治療・管理に結びついている。問題点としては、300名前後の COPD 検査受診券交付者のうち、20 名程度しか一次検査を受診していないことが挙げられる。今後、徳島における各かかりつけ医やマスメディア、インターネット等を介したさらなる COPD 啓蒙活動の活性化が望まれる。

おわりに

わが国では、政府がタバコ販売を独占・推奨していた時代があり、民営化後も日本たばこ産業と政界の結びつきが強いことや、「たばこ産業と国民経済の健全な発展」を目的としたたばこ事業法があることから、国全体に包括的な禁煙対策が進みにくい現状があるため、世界レベルでは禁煙後進国である。COPD・肺がんにならないために、今後、各学会や医師会を中心とした禁煙に関する啓蒙活動や検診事業の重要性はさらに高まると考えられる。

文 献

- 1) Chatila, W. M., Thomashow, B. M., Minai, O. A., Criner, G. J., et al.: Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the American Thoracic Society., 5(4) : 549-55, 2008
- 2) Sin, D. D., Anthonisen, N. R., Soriano, J. B., Agusti, A. G.: Mortality in COPD : Role of comorbidities. European Respiratory Journal, 28(6) : 1245-57, 2006
- 3) World Health Organization. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- 4) 厚生労働省, 患者調査. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html>
- 5) 一般社団法人 GOLD 日本委員会 COPD 情報サイト. <http://www.gold-jac.jp>
- 6) 厚生労働省, 人口動態調査. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>
- 7) COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン2018（日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第5版作成委員会 編), 第5版, メディカルレビュー社, 東京, 2018
- 8) Fukuchi, Y., Nishimura, M., Ichinose, M., Adachi, M., et al.: COPD in Japan : the Nippon COPD Epidemiology study. Respirology., 9(4) : 458-465, 2004
- 9) 全国がんセンター協議会, 全がん協生存率調査. <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/index.html>
- 10) Wakai, K., Inoue, M., Mizoue, T., Tanaka K., et al.: Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan.: Tobacco smoking and lung cancer risk : an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. Japanese Journal of Clinical Oncology., 36(5) : 309-324, 2006
- 11) EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2016年度版. (日本肺癌学会 編), 金原出版, 東京, 2016, pp. 7-12
- 12) Wang, H., Yang, L., Zou, L., Huang, D., et al.: Association between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer : a case-control study in Southern Chinese and a meta-analysis. PLoS One., 7(9) : e46144, 2012
- 13) Sobue, T., Suzuki, T., Matsuda, M., Kuroishi, T., et al.: Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. Comparison between screen-detected and symptom-detected cases. The Japanese Lung Cancer Screening Research Group. Cancer., 69 (3) : 685-692, 1992
- 14) Anthonisen, N. R., Connell, J. E., Kiley, J. P., Altose, M. D., et al.: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. The Journal of the American Medical Association., 272 (19) : 1497-1505, 1994
- 15) Anthonisen, N. R., Skeans, M. A., Wise, R. A., Manfreda, J., et al.: The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality : a randomized clinical trial. Annals of Internal Medicine., 142(4) : 233-239, 2005

- 16) 禁煙ガイドライン（ダイジェスト版）（2010年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS_2010murohara.d.pdf mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiou_chousa.html
- 17) 厚生労働省, 国民健康・栄養調査. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku/seisaku-000010005.html>
- 18) 中瀬勝則, 鶴尾美穂, 島田久夫, 木下成三 他:徳島市医師会のCOPD対策. 四国医誌, 69: 233-242, 2013

Prevention of COPD and lung cancer

Hisatsugu Goto¹⁾, Masahiko Azuma^{1,2)}, Katsunori Nakase³⁾, Matome Toyosaki³⁾, Masato Utsunomiya³⁾, and Yasuhiko Nishioka¹⁾

¹⁾*Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Medical Education, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

³⁾*Tokushima City Medical Association, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a long-standing, crippling disease characterized by the accelerated decline of lung function, commonly brought by aging and long-time inhalation of toxic chemicals such as tobacco smoking. Consequently, most COPD patients suffer from chronic cough, sputum and dyspnea on exertion. Moreover, in addition to the decline of lung function due to the destruction of the alveolar structure, COPD is closely related to other diseases such as osteoporosis, cardiovascular diseases, diabetes, muscle dysfunction, and lung cancer. Therefore, COPD is currently recognized as a systemic disease that the comprehensive management and care are necessary. Although COPD represents an increasing burden throughout the world and is one of the major causes of death world-wide, the issue has been arisen that the recognition of COPD in the general society is still low, especially in Japan. On the other hand, lung cancer is a life-threatening disease with the leading cause of malignancy-related death world-wide, the etiology of which is also closely related to tobacco smoking. Because the pathogenesis and the mortality of COPD and lung cancer are closely related each other, the action to prevent these diseases could be made simultaneously, primarily by the smoking cessation and the detection survey. In this article, we describe the present situation of COPD and lung cancer, the importance of smoking cessation, and the effort of Tokushima City Medical Association to manage COPD in Tokushima.

Key words : COPD, lung cancer, smoking cessation, detection survey

総 説 (教授就任記念講演)

臨床医の内分泌代謝疾患研究：骨カルシウム代謝異常症を中心に

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

(平成31年3月18日受付) (平成31年3月19日受理)

はじめに

日本の医療は世界に類をみない早さで進行する高齢化社会により、急速に様変わりしつつある。特に、加齢に伴い有病率が増加する生活習慣病や筋骨格系疾患に対するマネジメントの重要性が増している現況がある。私は臨床医として糖尿病や骨粗鬆症、サルコペニアなど、高齢者のQOLおよび生命予後の悪化に関与する疾患の治療に当たるとともに、これらの疾患を克服に寄与できると考えられる基礎および臨床研究を行ってきた。本総説では、私がこれまでに行ってきました研究の概要と現在の最新知見との関連を含め概説する。

1. ビタミンDの筋肉作用

ビタミンDは、ビタミンD受容体(VDR)と結合して種々の遺伝子発現変化(genomic action)を介してその作用を発揮するとともに、遺伝子発現変化を伴わずに細胞内のセカンドメッセンジャーの活性化などを介した反応(non-genomic action)も存在することが報告されている。骨格筋細胞にはVDRが発現しており、骨格筋もビタミンDの標的臓器であると考えられている^{1,2)}。われわれは、VDRノックアウトマウス骨格筋を解析し、Myf5, myogenin, E2Aといった幼弱な分化段階において発現する骨格筋分化制御遺伝子の発現亢進を伴う筋発育異常を示すことを明らかにした²⁾。われわれのこの論文発表の後に、活性型ビタミンDが筋芽細胞の増殖や分化を調節することを示すデータが数多く報告された。たとえば、活性型ビタミンDはc-Srcの活性化、MAPKファミリーに属するERK1/2の活性化を介し、c-mycやc-fosの発現上昇をきたすこと¹⁾、VRRを介したp38MAPKおよ

びその下流のAktのリン酸化³⁾および骨格筋量を負に制御するmyostatinの発現を抑制する⁴⁾ことなどが示されている。われわれの検討結果を含めてこれまでの知見を総合すると、活性型ビタミンDはgenomicおよびnon-genomic双方の作用を介して骨格筋の分化、増殖、発育を正に制御する作用を有すると考えられる。

一方ヒトにおいても、ビタミンDは骨格筋量や骨格筋機能との関連を示す検討結果が報告されている。65歳以上の高齢者では1年間で30%、80歳以上では40-50%に転倒がみられ、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。60歳以上を対象とした転倒防止効果のメタ解析⁵⁾では、ビタミンD投与は転倒の危険性を22%減少させている。また、ビタミンD充足の指標である血清25(OH)D濃度の低下は骨格筋量や身体能力および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⁶⁾。さらにビタミンD非充足では速筋であるtype II線維の萎縮が認められ、ビタミンD補充により同線維の数とサイズが上昇することが示されている。実際、ビタミンDは骨密度改善量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、このような骨格筋作用を介した転倒防止効果が骨折防止につながる可能性があると考えられる。

わが国では高齢化社会が進行し、骨格筋量が減少するサルコペニアが国民健康上の問題となりつつある。また、わが国における検討では、勤労世代においても9割程度とかなりの高頻度のビタミンD欠乏症/不足症が存在することも示されている⁷⁾。今後はビタミンD充足の改善による介入で加齢によるサルコペニアが防げるか、サルコペニアの改善に伴う骨折リスクの減少はあるのかと言ったデータの蓄積にも期待したい。

2. ヒト CaSR 活性型変異導入マウス（ADH1モデルマウス）の解析

カルシウム感知受容体（CaSR）は、1993年にBrownら⁸⁾によりウシ副甲状腺からクローニングされた。CaSRはG蛋白共役型の受容体であり、細胞外カルシウム濃度を感じて副甲状腺からのPTH分泌調節および腎尿細管からのCa再吸収を介した細胞外Ca濃度の維持に中心的な役割を果たしていることが知られている。常染色体優性低Ca血症（ADH）1型はCaSRの活性型変異により発症し、PTH分泌低下を伴う低Ca血症をきたす⁹⁾。本症においては、活性型ビタミンD製剤を投与した場合、尿中Ca排泄増加に起因する尿路結石形成が問題となる。CalcilyticsはCaSRの阻害薬であり、尿中Ca排泄促進作用があるビタミンD投与と比較するとADH1の病態をよりよく改善できると考えられる。実際、30以上のCaSR活性型変異に対するcalcilyticsの有効性がin vitroの系で示されている¹⁰⁻¹²⁾。われわれは、ヒトCaSR活性型変異、C129S、A843EをマウスCaSRのATG下流に導入した遺伝子改変マウスを作成した。このマウスはPTH分泌低下を伴う低Ca血症、高P血症、高Ca尿症、腎石灰化などいずれもADH1型の表現型を再現できていた¹³⁾。Calcilyticsの一つであるJTT-305/MK-

5442は、同マウスにおいて用量依存的なPTH分泌促進作用を示すとともに、これらのADH1の表現型をすべて改善した。Hannanら¹⁴⁾もADH1モデルマウスにcalcilyticsであるNPS2143を投与してADH1の表現型が改善したことを報告している。これらの、in vivo, in vitroの結果より、calcilyticsはADH1型の特効薬たり得る可能性がある。実際、calcilyticsNPSP795(SB-423562)はADH1型への臨床応用について検討中とのことである。

さらにわれわれは、A843Eマウスがインスリン分泌低下を伴う血糖上昇をきたすこと、この血糖上昇はJTT-305/MK-5442投与により改善することを示している¹⁵⁾。また、同マウスでは低骨代謝回転に伴う微少損傷が皮質骨に蓄積しており、この結果骨強度パラメーターが低下していること、JTT-305/MK-5442およびPTHの投与により骨代謝回転を改善させると微小損傷の減少とともに骨強度の低下が回復することも報告している¹⁶⁾。ヒトにおいても副甲状腺機能低下症は低骨代謝回転であり、骨密度がむしろ増加しているにもかかわらず脆弱性骨折が多いという報告もあり、われわれが報告したADH1モデルマウスに関する骨強度データはこの臨床データの裏付けとなると考えている。

図1にADH1モデルマウスの表現型を示した。CaSRは骨、腎、膵に所見がみられ、生体の恒常性維持に重要

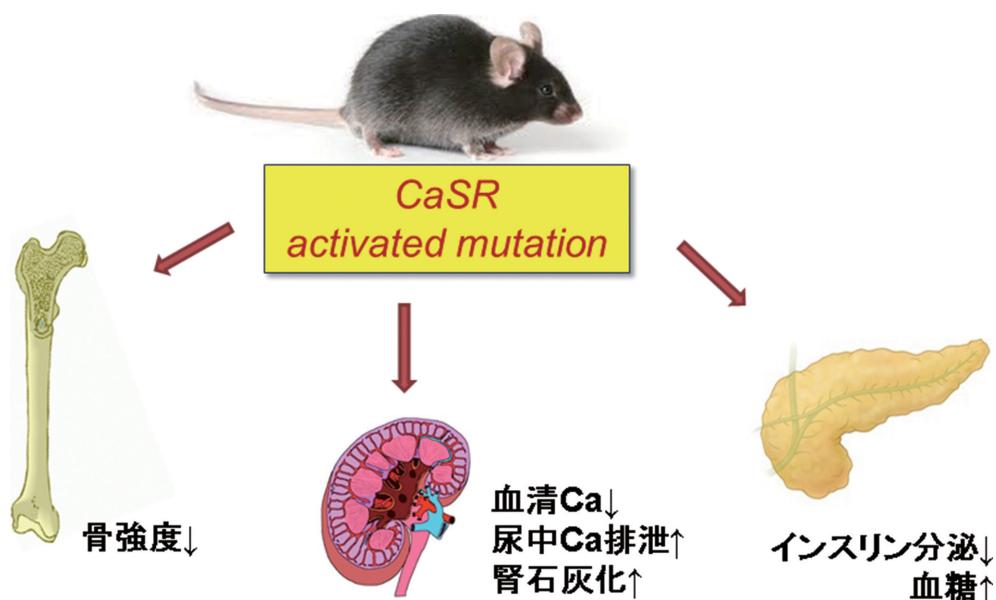


図1 ADH1モデルマウスの表現型

ADH1モデルマウスでは低骨代謝回転を伴う骨強度低下、血清Ca濃度の上昇および尿中Ca排泄増加を伴う腎石灰化、インスリン分泌低下を伴う血糖上昇が認められる。

な役割を果たしていることが示された。さらに Preliminary な結果ではあるが野生型マウスに calcilytic を投与したところ血糖の低下が認められている。この結果から、CaSR は糖尿病の治療ターゲットたり得る可能性もあるのではないかと期待している。

3. Interleukin-11による幹細胞分化調節

われわれは力学的負荷や PTH により骨芽細胞系細胞での発現が強力に促進される一方、加齢やグルココルチコイドにより発現が著明に抑制される因子として interleukin (IL)-11を見いだした(図2)。力学的負荷や PTH は PKCδ を介して BMP シグナルの下流因子の Smad1 をリン酸化することや BMP2 は骨芽細胞に対して IL-11 発現促進作用を有すること¹⁷⁾などをおもに *in vitro* の系で報告してきた。一方、IL-11 の過剰発現により骨形成が促進されること¹⁸⁾も示されている。われわれはさらに IL-11 ノックアウトマウスを作製し、解析をおこなっている。本マウスにおいては骨芽細胞マーカーの低下を伴う荷重骨骨量の低下と脂肪組織の増加、荷重免荷から再荷重負荷に転じた際のスクレロスチンおよび DKK1, 2 の高発現

を伴う骨密度改善抑制などの所見がみられており、これまでの *in vitro* 結果をサポートする所見が得られていると考えている。さらに、同マウスでは脂肪組織での PPARγ, TNFα, MCP1 の発現増加を伴う内臓脂肪組織の増加がみられること、これに伴い血糖の上昇や脂質異常症など、メタボリック症候群様の表現型を示すことを明らかにした¹⁸⁾。これまでの検討結果を総合すると、IL-11 は骨粗鬆症およびメタボリック症候群両方の治療ターゲットたり得る可能性があると考えている。

4. FGF23 関連低リン血症性疾患

2000年に常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症 (autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: ADHR) の原因因子として FGF23 が同定され、ほぼ同時に腫瘍性骨軟化症 (tumor-induced osteomalacia: TIO) の惹起因子であることが明らかにされた。その後の FGF23 産生組織の検討や FGF23 異常症により惹起される疾患の同定により、FGF23 は骨で产生され、リンやビタミン D 代謝を調節するホルモンであることが示された。FGF23 過剰に起因する病態では、いずれも腎

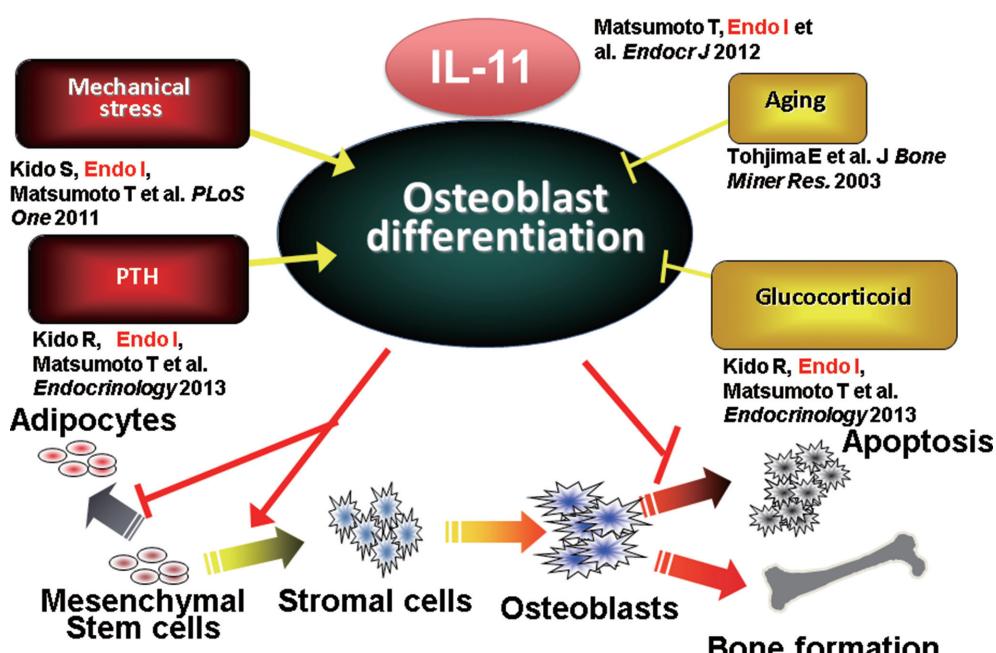


図2 IL-11による幹細胞分化の調節

骨芽細胞と脂肪細胞はともに間葉系幹細胞を起源とし、その分化過程は種々の転写因子により厳密に制御されている。力学的負荷応答や PTH に反応する AP1 依存的な IL-11 の発現が骨芽細胞分化を促進し、骨芽細胞のアポトーシスを抑制するとともに脂肪細胞分化を抑制する。一方、グルココルチコイドや加齢はこの系の抑制を介して骨芽細胞分化を抑制する。

近位尿細管リン再吸収の低下を伴う低リン血症と、低リン血症には不相応な低-正1,25水酸化ビタミンD血症を特徴としている。しかしながら、これらの疾患の発症頻度は決して高くないため、FGF23過剰に基づくリン代謝異常症の位置づけは必ずしも明確ではなかった。そこで、その病態把握を目的として厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する調査研究班において低リン血症性くる病・骨軟化症について、2006年に全国アンケート調査が行われた。TIO 32例、X染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症（X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia: XLH）28例、ビタミンD欠乏症やFanconi症候群を含むその他の原因による低リン血症17例の患者データを集積し、検討した。図3にはTIO、XLHのリン関連パラメーターを対象全体、未治療群、活性型ビタミンD製剤やリン製剤などによる治療群に分けて示している。TIOでは著明なTmP/GFRの低下（ $1.24 + -0.08 \text{ mg/dl}$ ）を伴う低リン血症（ $1.67 + -0.08 \text{ mg/dl}$ ）、正常下限の血清1,25水酸化ビタミンD濃度（ $21.0 + -3.3 \text{ pg/ml}$ ）、著明な血清FGF23濃度高値（ $1149.1 + -541.3 \text{ pg/ml}$ ）を認め、これらは治療の有無で有意な差を認めなかつた。XLHでもTIOよりは程度は軽いものの、同様にTmP/GFRの低下（ $2.14 + -0.17 \text{ mg/dl}$ ）を伴う低リン血症（ $2.36 + -0.10 \text{ mg/dl}$ ）と血中FGF23の上昇（ $155.4 + -30.9 \text{ pg/ml}$ ）を伴う疾患であることが示された。ま

た、興味深いことに、活性型ビタミンDやリン製剤による治療群では、未治療群と比してTmP/GFRが有意に低く（ $1.84 + -0.13 \text{ mg/dl}$ vs $2.56 + -0.34 \text{ mg/dl}$ ）、血中FGF23濃度が有意に高い（ $208.7 + -46.4 \text{ pg/ml}$ vs $84.5 + -27.4 \text{ pg/ml}$ ）という結果が得られた。つぎに、TIO、XLH、その他の原因による低リン血症疾患における血清リン値とFGF23濃度をプロットしたところ、TIOおよびXLHでは、治療の有無にかかわらず、低リン血症を有し、かつFGF23血中濃度が 30 pg/ml 以上であった（図4）。一方、その他の原因による低リン血症では、血中FGF23濃度が 30 pg/ml 以下であり、大部分の症例で測定感度以下を示した。したがって、低リン血症の存在下では、活性型ビタミンDやリン製剤による治療の有無にかかわらず、血中FGF23濃度 30 pg/ml をカットオフ値としてFGF23過剰が原因であるTIOおよびXLHとFGF23過剰に起因しないビタミンD欠乏やFanconi症候群などによる低リン血症性疾患を鑑別できることが明らかとなった¹⁹⁾。さらに、同ホルモン班では、2010年に特定疾患疫学に関する研究班との共同研究でFGF23関連低リン血症性疾患の全国疫学調査をおこなった。一次調査では、2895施設の内科（内分泌代謝内科）、整形外科、小児科（抽出率 20.5%）を対象に2005年から2009年の5年間の患者調査を実施した。その結果、2895施設中1149施設より回答があり（回答率39.7%）、患者有り

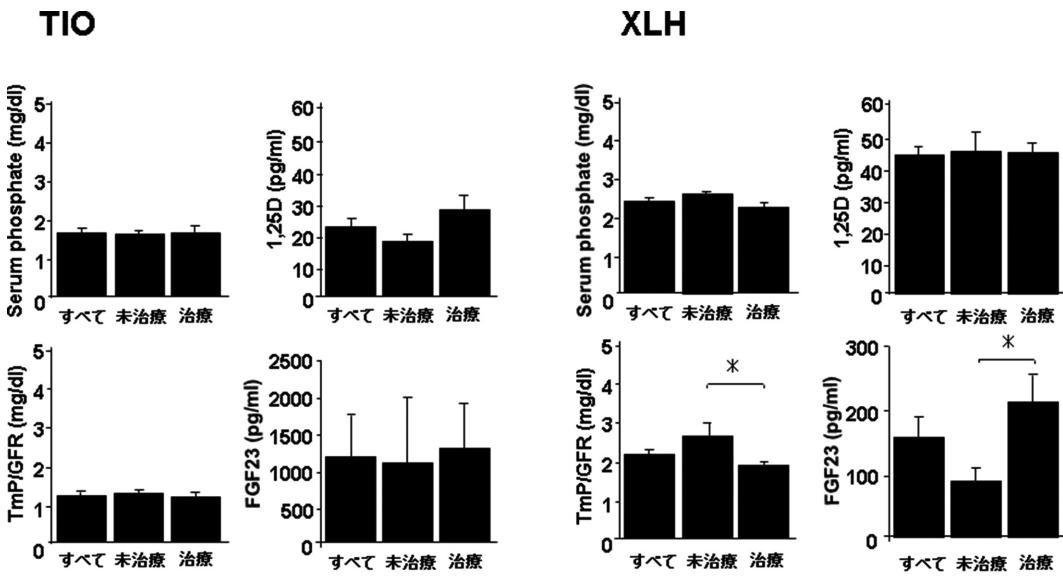


図3 TIOおよびXLHにおけるリン関連パラメーター 文献19を改変
活性型ビタミンDやリン製剤の治療の有無にかかわらずTmP/GFRの低下を伴う低リン血症と血中FGF23濃度の上昇がみられた。

の施設は95、患者数は331例/5年間であった。これより、本症の年間発症例数は、男性55例(95% CI 30-81)、女性62例(95% CI 40-84)、合計117例(95% CI 75-160)と算出された²⁰⁾。なお、この結果より算出したXLHの推定発症率は1/20,000となり、これは北米における発症率²¹⁾とほぼ同等であった。さらに、一次調査で症例有りと回答いただいた施設には、遺伝子検索の有無やTIO

であれば外科的治療の有無、治療内容や治療前後のリン関連パラメーターを記載するアンケートを送付し、二次調査とした。その結果、表1に示すとく本邦でも多彩な原因によるFGF23関連低リン血症性疾患が存在することが明らかとなった。TIOでは35例が責任腫瘍の摘出による診断確定がなされていた。遺伝性低リン血症性くる病では36例のXLH、3例のARHR1、そしてARHR2およ

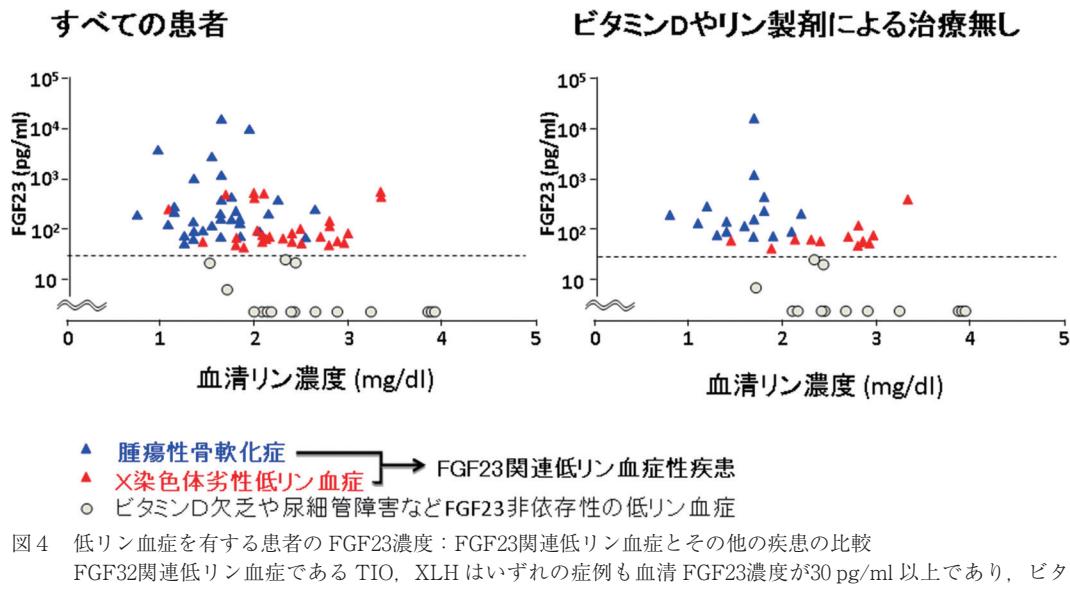


図4 低リン血症を有する患者のFGF23濃度：FGF23関連低リン血症とその他の疾患の比較
FGF23関連低リン血症であるTIO、XLHはいずれの症例も血清FGF23濃度が30 pg/ml以上であり、ビタミンD欠乏症や尿細管障害などでは血清FGF23濃度は30 pg/ml未満であった。

表1 FGF23関連低リン血症性疾患全国二次調査における患者数と発症年齢

疾患	症例数	発症年齢	
FGF23関連低リン血症性疾患における血清 FGF23濃度カットオフ値(30pg/ml) 妥当性確認			
腫瘍性骨軟化症	男性 19 女性 16 合計 35	27-64 16-79 16-79	病理診断確定 35
遺伝性低リン血症くる病 XLH, ARHR, ADHR	男性 15 女性 26 合計 41	0-7 0-7 0-7	遺伝子診断確定 15
含糖酸化Fe製剤による低リン血症	男性 3 女性 3 合計 6	59-87 43-54 43-87	中止後リン上昇確認 6
その他	男性 0 女性 3 合計 3	1-83 1-83	診断確定 3
		85	59

びADHRが1例ずつ含まれ、その診断年齢はいずれも7歳以下であった。なお遺伝性低リン血症くる病では、遺伝子診断まで施行できていた症例はこれらのうち15例にとどまった。線状皮脂腺母斑症候群を含むその他の疾患は3例の報告があった。

TIOでは責任腫瘍の発見が難しく、全摘が困難であれば病態の完全回復は難しい²⁰⁾。また遺伝性低リン血症くる病においては、現状の治療であるビタミンDやリン製剤の投与ではやはり病態の完全回復は困難であることが多い。現在(2019年3月)、XLHに対する抗FGF23抗体の臨床試験が進行しており²¹⁾、その結果が期待される。

おわりに

私がこれまでに行ってきました基礎および臨床研究、とくに骨カルシウム代謝疾患関連のものを概説した。引き続き内分泌代謝内科医としての視点から、患者さんのメリットになる研究を行っていきたいと考えています。ご指導ご鞭撻のほどよろしくお願ひいたします。

文 献

- 1) Grgis, C. M., Clifton-Bligh, R. J., Hamrick, M. W., Holick, M. F., et al.: The roles of vitamin D in skeletal muscle : form, function, and metabolism. *Endocr Rev.*, **34** (1) : 33-83, 2013
- 2) Endo, I., Inoue, D., Mitsui, T., Umaki, Y., et al.: Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology*, **144**(12) : 5138-44, 2003
- 3) Buitrago, C., Pardo, V. G., Boland, R.: Role of VDR in 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **136** : 125-30, 2013
- 4) Garcia, L. A., King, K. K., Ferrini, M. G., Norris, K. C., et al.: 1, 25(OH)2vitamin D3 stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology*, **152**(8) : 2976-86, 2011
- 5) Bischoff-Ferrari, H. A., Dawson-Hughes, B., Willett, W. C., Staehelin, H. B., et al.: Effect of Vitamin D on falls : a meta-analysis. *JAMA*, **291**(16) : 1999-2006, 2004
- 6) Scott, D., Ebeling, P. R., Sanders, K. M., Aiken, D., et al.: Vitamin d and physical activity status : associations with five-year changes in body composition and muscle function in community-dwelling older adults. *J Clin Endocrinol Metab*, **100**(2) : 670-8, 2015
- 7) Akter, S., Eguchi, M., Kurotani, K., Kochi, T., et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome in a Japanese working population : The Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*, **36** : 26-32, 2017
- 8) Brown, E., Gamba, G., Riccardi, D., Lombardi, M., et al.: Cloning and characterization of an extracellular Ca2+-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*, **366** : 575-80, 1993
- 9) Roszko, K. L., Bi, R. D., Mannstadt, M.: Autosomal Dominant Hypocalcemia (Hypoparathyroidism) Types 1 and 2. *Front Physiol*, **7** : 458, 2016
- 10) Letz, S., Rus, R., Haag, C., Dörr, H. G., et al.: Novel activating mutations of the calcium-sensing receptor : the calcilytic NPS-2143 mitigates excessive signal transduction of mutant receptors. *J Clin Endocrinol Metab*, **95**(10) : E229-33, 2010
- 11) Leach, K., Wen, A., Cook, A. E., Sexton, P. M., et al.: Impact of clinically relevant mutations on the pharmacoregulation and signaling bias of the calcium-sensing receptor by positive and negative allosteric modulators. *Endocrinology*, **154**(3) : 1105-16, 2013
- 12) Nakamura, A., Hotsubo, T., Kobayashi, K., Mochizuki, H., et al.: Loss-of-function and gain-of-function mutations of calcium-sensing receptor : functional analysis and the effect of allosteric modulators NPS R-568 and NPS 2143. *J Clin Endocrinol Metab*, **98**(10) : E1692-701, 2013
- 13) Dong, B., Endo, I., Ohnishi, Y., Kondo, T., et al.: Calcilytic Ameliorates Abnormalities of Mutant Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Knock-In Mice Mimicking Autosomal Dominant Hypocalcemia (ADH). *J Bone Miner Res.*, **30**(11) : 1980-93, 2015
- 14) Smith, K. A., Ayon, R. J., Tang, H., Makino, A., et al.: Calcium-Sensing Receptor Regulates Cytosolic [Ca2+] and Plays a Major Role in the Development of

- Pulmonary Hypertension. *Front Physiol.*, 7 : 517, 2016
- 15) Kurahashi, K., Endo, I., Namakura, M., Ohnishi, Y., *et al.* : ASBMR 2016 Annual meeting Abstract
- 16) Dong, B., Endo, I., Ohnishi, Y., Ooguro, Y., *et al.* : Persistent activation of calcium-sensing receptor suppresses bone turnover, increases microcracks and decreases bone strength. *JBMR Plus* in press, 2019
- 17) Kido, S., Kuriwaka-Kido, R., Umino-Miyatani, Y., Endo, I., *et al.* : Mechanical stress activates Smad pathway through PKC δ to enhance interleukin-11 gene transcription in osteoblasts. *PLoS One.*, 5(9). pii : e13090, 2010
- 18) Takeuchi, Y., Watanabe, S., Ishii, G., Takada, S., *et al.* : Interleukin-11 as a stimulatory factor for bone formation prevents bone loss with advancing age in mice. *J Biol Chem.*, 277 (50) : 49011-8, 2002
- 19) Endo, I., Fukumoto, S., Ozono, K., Namba, N., *et al.* : Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients : proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone.*, 42 (6) : 1235-9, 2008
- 20) Endo, I., Fukumoto, S., Ozono, K., Namba, N., *et al.* : Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan : prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.*, 62 (9) : 811-6, 2015
- 21) Carpenter, T. O. : New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am.*, 44 : 443-466, 1997

*Basic and clinical research for Endocrine and Metabolic disorders by a clinician**Itsuro Endo**Department of Chronomedicine, Tokushima University Graduate School of Medical Sciences, Tokushima, Japan**Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan***SUMMARY**

In our country, the management of lifestyle-related diseases and musculoskeletal disorders is becoming more important with the rapidly advancing aging society. I have conducted both basic and clinical research that could contribute to the amelioration of these diseases from the point of view of a clinician. Specifically, I have identified that skeletal muscle differentiation and developmental abnormalities in vitamin D receptor knockout mice, activated calcium-sensing receptor knock-in mice showed various metabolic abnormalities, regulation of stem cell differentiation by IL-11 and so on. We also conducted nationwide survey of fibroblast growth factor 23-related hypophosphatemic diseases to clarify the prevalence and the clinical presentations of the disorders. In this review, I show an overview of my research works, also including the relation to the latest findings.

Key words : Vitamin D, CaSR, Interleukin-11, FGF23

総 説 (教授就任記念講演)

徳島大学脳神経外科の新展開

高木 康志

徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経外科学

(平成31年3月6日受付) (平成31年3月14日受理)

はじめに

大学における脳神経外科学において臨床、研究、教育の三つがバランス良く発展していくことが重要である。それぞれにおける、われわれの今までの取り組みの中から、臨床面では脳動静脈奇形に対する安全で確実な直達手術を可能とする術中画像支援、マルチモーダル治療の有用性について紹介する。更には研究におけるわれわれの取り組みも紹介する。

1. 脳動静脈奇形手術における術中画像支援

大学病院における臨床は地域医療の最後の砦となっている。したがって高難度病変を安全に合併症なく行うことが重要である。われわれは先端テクノロジーを積極的に導入し外科手術を行ってきた。この中で脳動静脈奇形に対する安全で確実な直達手術を可能とする術中画像支援とマルチモーダル外科治療を紹介する。

脳動静脈奇形は脳の中に毛細血管を欠く動脈と静脈のつながりが血管の塊（ナイダス）が発生する出血性疾患

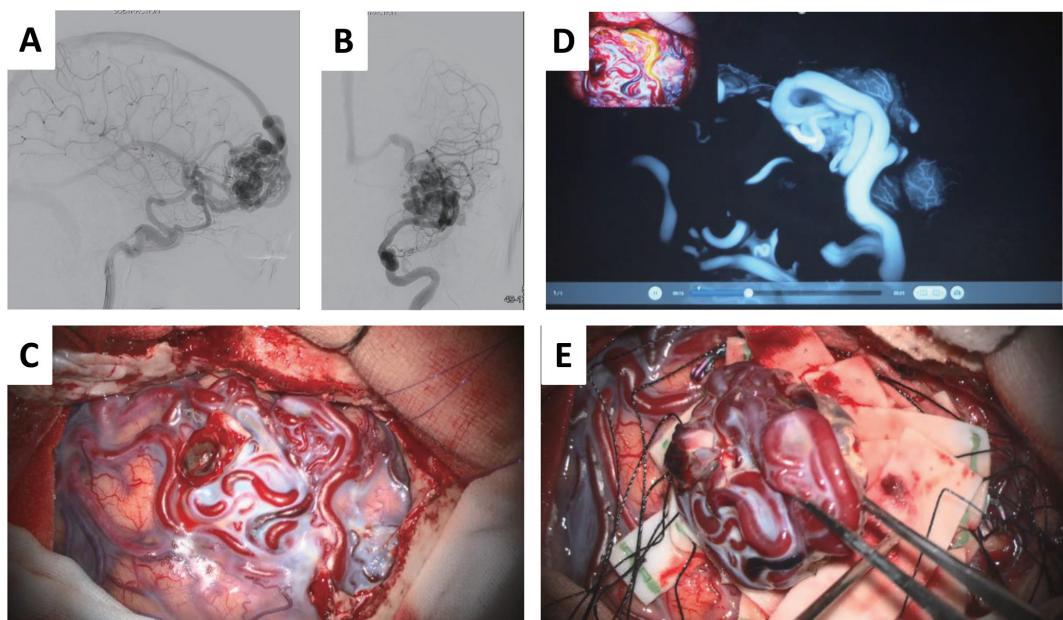


Figure 1. 脳動静脈奇形

- A. 内頸動脈撮影 側面像
- B. 正面像 前頭葉に脳動静脈奇形を認める 手術所見
- C. 脳表に脳動静脈奇形を認める
- D. インドシアニングリーン血管撮影 ナイダスの血流を確認している
- E. 脳動静脈奇形の摘出

である。Dandy ら¹⁾はこの病変を arteriovenous aneurysm と呼んでいたが、外科的摘出術の morbidity が高いことで知られていた。この疾患に対する手術コンセプトは「非常に易出血性の血管病変を神経細胞が減少し变成した脳実質部位を利用し正常血管構造より分離・摘出する」ということである。脳動静脈奇形の摘出は以下の手順で行われる、1. ナイダスの確認、2. くも膜の剥離、3. フィーダーとドレーナーの確認、4. フィーダークリッピング、5. ナイダス血流の確認、6. 軟膜下剥離、7. ナイダス剥離、8. ドレーナー凝固切断、そして9. ナイダス摘出である²⁻⁴⁾。この中でナイダス血流の確認が重要である (Figure 1)。ナイダス血流がそれまでの処置で十分に減少していないと出血合併症のリスクが増大する。そこでわれわれは術中にインドシアニングリーン蛍光血管撮影を行い、ナイダスの血流を確認しながらナイダスの摘出を行う方法を開発、報告した⁵⁾。インドシアニングリーン蛍光血管撮影は2003年に Raabe らが最初に報告した方法である⁶⁾。われわれは2007年より、当テクニックを京都大学大学院医学研究科 医の倫理委員会承認の「ICG を使用した顕微鏡下術中血管観察」として導入し、その有用性を検証してきた。2007年には小児脳動静脈奇形に対する有用性⁷⁾、2010年には脳動静脈奇形全般に対する有用性について報告した⁵⁾。この手術は、京都大学においてはハイブリッド手術室で脳血管撮影を同時にいながら行ってきたが、徳島大学病院においてもハイブリッド手術室で行われている。また、手術における3Dシミュレーションの有用性についても報告してきた。AMIRA software を用いて MRI、脳血管撮影、CTなどの画像を合成し、術中の所見を術前に作り上げることができる。シミュレーションにより脳表から確認できないフィーダーの位置やナイダスの広がりが確認でき安全な手術が可能となる (Figure 2)。また、MRI tractography の画像を fusion することにより、皮質脊髄路などの術中に傷つけてはいけない部位も術前に確認でき、術後合併症の予防にも有効である^{2,3)} (Figure 3)。

2. 高難度病変に対する multi-modality の役割

脳神経外科の分野において、直達手術のみならず、血管内治療や神経内視鏡の分野の発展もめざましい。最近われわれは、いくつかのモダリティーを組み合わせて高難度病変に取り組んできた。例えば直達手術と神経内視鏡の組み合わせでは、頭蓋底腫瘍に対する完全同時顕微

鏡・経鼻内視鏡手術が挙げられる。この手術ではお互いの blind となる部位を直視下に観察するために手術の安全性が向上する上に、通常は同時にできない操作を同時にを行うために手術時間も短縮できる (Figure 4)。三つのモダリティーの組み合わせ、すなわち直達手術、血管内治療と神経内視鏡手術の組み合わせでは頭蓋底髄膜腫の症例が挙げられる。直達手術に移る前にアプローチ

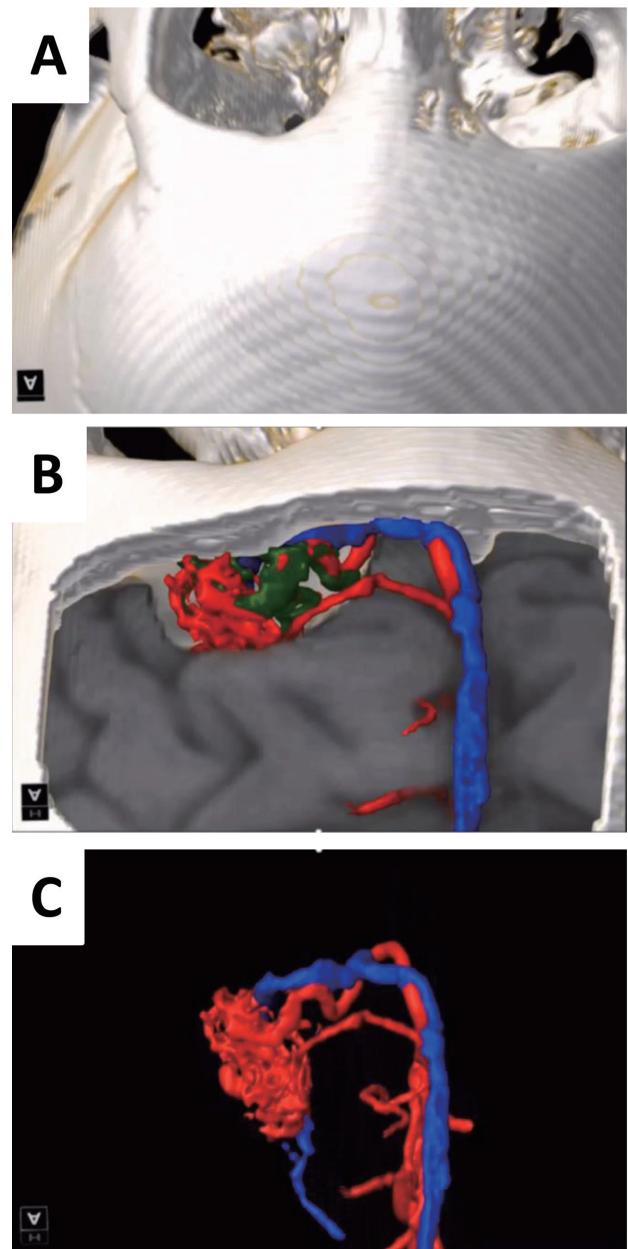


Figure 2. AMIRAによる3Dシミュレーション
A. 頭蓋骨画像
B. 開頭後シミュレーション画像
C. 頭蓋骨と脳を除いたシミュレーション画像

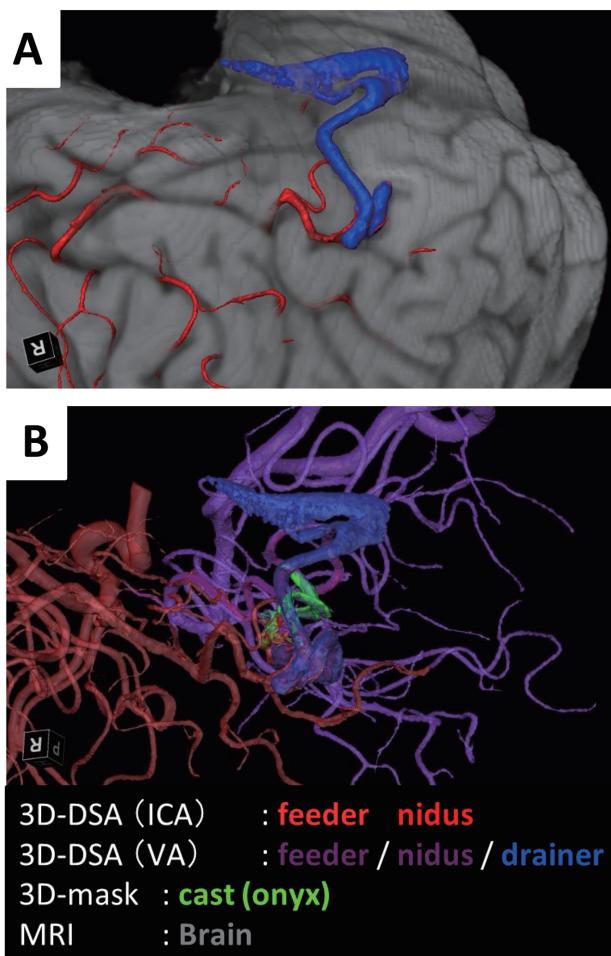


Figure 3. AMIRA による3D シミュレーション
 A. 脳を含んだ側面像 動脈（赤）静脈（青）のシャントを認める
 B. 脳を除いた側面像

側と反対方向から腫瘍を栄養する栄養血管を塞栓した。その後直達手術でアプローチ側の栄養血管を直接凝固し、ほぼ出血することなく全摘出できた。また、顕微鏡では直視できない脳幹前面は神経内視鏡で残存腫瘍が存在しないことを確認した (Figure 5)。このようにマルチモダル治療は、高難度病変に対し有効であるが、うまく機能するためには各モダリティの役割分担や弱点の把握が重要である。

3. 損傷脳の再生をめざした研究

私たちはこれまでに細胞内抗酸化物質である Thioredoxin が虚血性脳損傷に防護的に働くことを示した^{8,9}。その後、脳虚血後の海馬歯状回における神経新生が成長

因子欠損や細胞周期制御物質欠損で制御されることを示した¹⁰⁻¹²。その後、靈長類胚性幹細胞由来ドーパミン産生神経細胞をカニクイサルパーキンソン病モデルに移植し、行動改善を得た¹³。また、臨床研究としてはロボットを使った新規機能再生医療のエビデンス作りを行っている。ロボットとしては CYBERDYNE 社のロボットスーツ HAL (Hybrid Assistive Limb) を用いている¹⁴。MRI や SPECT の神経放射線学的検査や神経心理学的検査を用いて有効性の科学的検証を行っている。また、臨床的有効性の前向き検証として両脚型 HAL は発症 3 ヶ月以内の歩行能力の改善を先進医療で急性期の単関節 HAL の上肢リハビリテーションの有効性を AMED の枠組みで検証する予定である。このように新規機能再生医療の開発を目指す研究を行っていきたい。

4. Clinic to bench 研究について

脳神経外科において、外科摘出標本を用いた研究 (Clinic to bench) も重要である。この標本を用いた研究は外科医ならではの研究と言える。標本としては脳動静脈奇形、もやもや病、脳動脈瘤、内頸動脈狭窄のサンプルが挙げられる (Figure 6)。徳島大学脳神経外科では今までに脳動脈瘤研究において数々の日本脳神経外科学会奨励賞などの受賞歴がある。中四国における脳神経外科疾患の研究拠点として発展させていきたい。

5. 私が目指す脳神経外科教室

チームにおいては個とチームのバランスが重要であると考えている。チームが力を發揮するためには個がチームの意味や方向性を認識していることが重要であると考えている。また個人に活力がないとチーム力は発展できない。そのためには個人が楽しんで仕事ができるチーム作りが必要である。このようにチーム全体で活力のあるチーム作りを行い、徳島から日本全国、世界へ向けた情報発信を行っていきたいと考えている。

文 献

- 1) Dandy, W. E.: Arteriovenous aneurysm of the brain. Arch Surg., 17(2) : 190-243, 1928
- 2) 高木康志, 手術のコツとピットフォール 一流術者のココが知りたい 脳動静脈奇形に対する直達手術

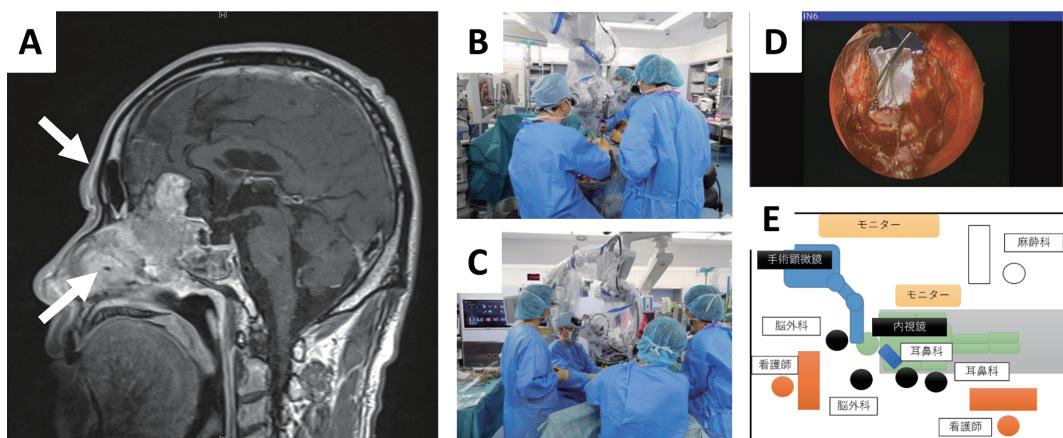


Figure 4. 顕微鏡、神経内視鏡同時手術
A. 頭部MRI T1強調画像 側面像 頭蓋底神経芽細胞腫を認める 矢印：顕微鏡と内視鏡の侵入経路
B. 顕微鏡術者と助手
C. 内視鏡術者と助手
D. 内視鏡画像。顕微鏡下の操作が見える
E. 術者と助手と機器の配置

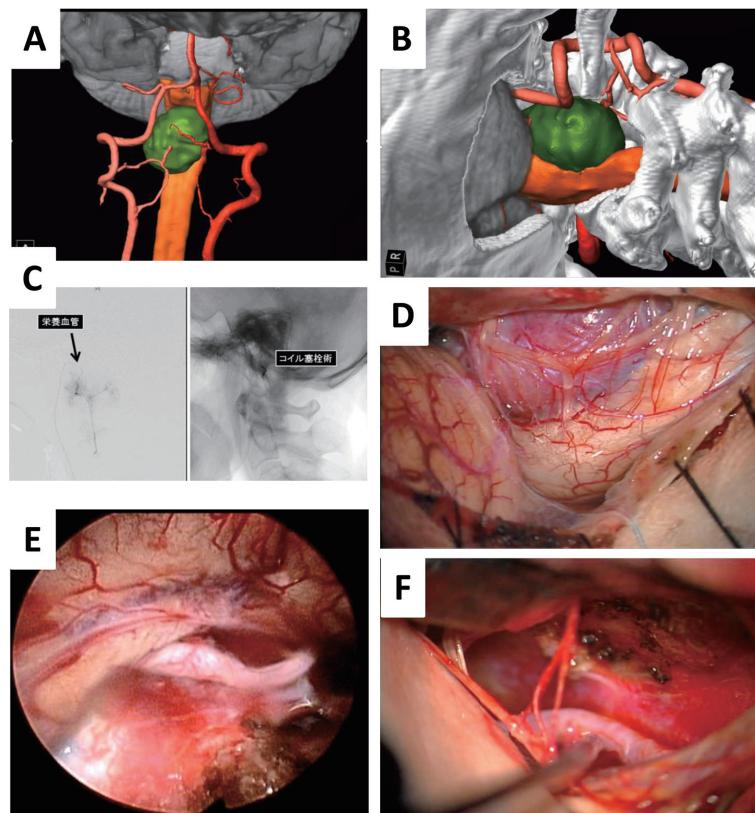


Figure 5. AMIRAによる3D シミュレーション
A. 両側椎骨動脈（赤、ピンク）から腫瘍（緑）に栄養血管を認める
B. 開頭範囲と腫瘍
C. 栄養血管塞栓術
D. 手術所見 肿瘍とその表面に脳神経を認める
E. 神経内視鏡所見 脳幹前面と残存腫瘍の確認
F. 顕微鏡所見 肿瘍は全摘されている

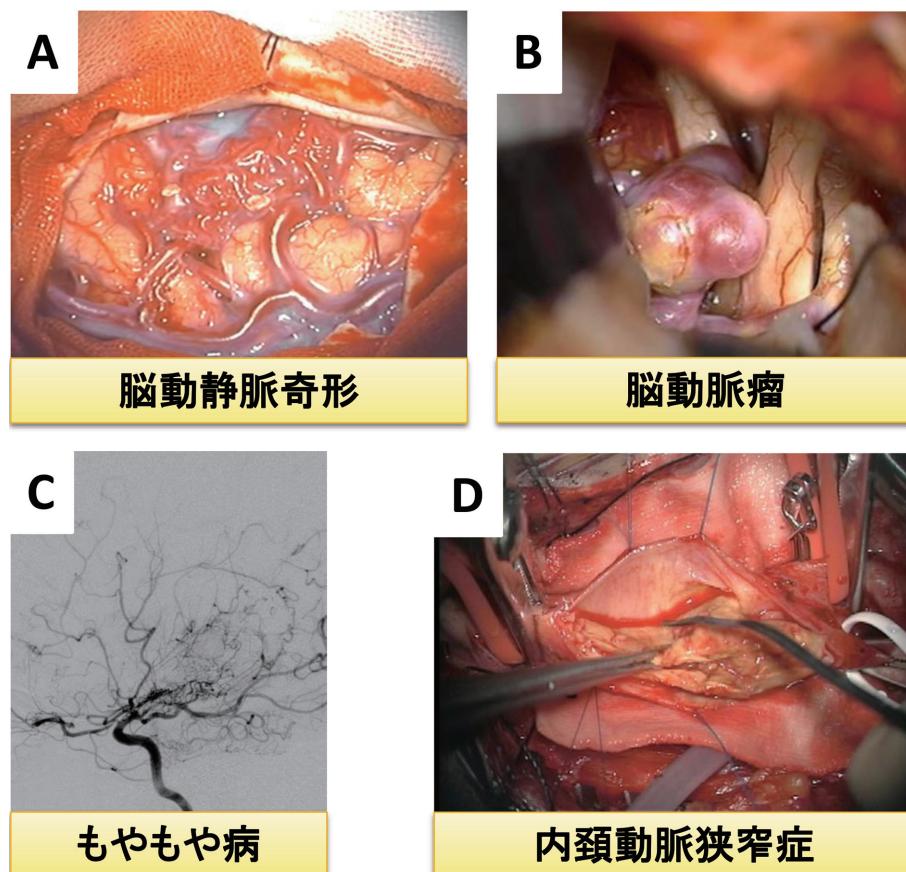


Figure 6. サンプル研究に用いる標本

- A. 脳動静脈奇形
- B. 脳動脈瘤
- C. もやもや病
- D. 内頸動脈狭窄症

(解説). 脳神経外科速報 (0917-1495) 28巻4号
Page352-358 (2018. 04)

- 3) 高木康志, 【出血性脳血管障害】AVMに対する治療選択と外科治療の実際（解説/特集）. 脳神経外科ジャーナル (0917-950X) 26巻2号 Page117-124 (2017. 02)
- 4) 高木康志, 橋本信夫, 解剖を中心とした脳神経手術手技 脳動静脈奇形手術の基本手技（解説）. Neurological Surgery (0301-2603) 34巻12号 Page1207-1214 (2006. 12)
- 5) Takagi, Y., Sawamura, K., Hashimoto, N., Miyamoto, S.: Evaluation of serial intraoperative surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in patients with cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2012 Mar ;70 (1 Suppl Operative) : 34-42 ; discussion 42-3.

- 6) Raabe, A., Beck, J., Gerlach, R., Zimmermann, M., et al.: Near-infrared indocyanine green video angiography : a new method for intraoperative assessment of vascular flow. Neurosurgery. 2003 Jan ;52(1) : 132-9 ; discussion 139.
- 7) Takagi, Y., Kikuta, K., Nozaki, K., Sawamura, K., et al.: Detection of a residual nidus by surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in a child with a cerebral arteriovenous malformation. J Neurosurg. 2007 Nov ; 107 (5 Suppl) : 416-8.
- 8) Takagi, Y., Tokime, T., Nozaki, K., Gon, Y., et al.: Redox control of neuronal damage during brain

- ischemia after middle cerebral artery occlusion in the rat: immunohistochemical and hybridization studies of thioredoxin. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998 Feb; 18(2) : 206-14.
- 9) Takagi, Y., Mitsui, A., Nishiyama, A., Nozaki, K., et al.: Overexpression of thioredoxin in transgenic mice attenuates focal ischemic brain damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Mar 30; 96(7) : 4131-6.
 - 10) Yoshimura, S., Takagi, Y., Harada, J., Teramoto, T., et al.: FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 May 8; 98(10) : 5874-9.
 - 11) Qiu, J., Takagi, Y., Harada, J., Topalkara, K., et al.: p27Kip1 constrains proliferation of neural progenitor cells in adult brain under homeostatic and ischemic conditions. *Stem Cells.* 2009 Apr; 27(4) : 920-7.
 - 12) Qiu, J., Takagi, Y., Harada, J., Rodrigues, N., et al.: Regenerative response in ischemic brain restricted by p21cip1/waf1. *J Exp Med.* 2004 Apr 5; 199(7) : 937-45.
 - 13) Takagi, Y., Takahashi, J., Saiki, H., Morizane, A., et al.: Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest.* 2005 Jan; 115(1) : 102-9.
 - 14) Chihara, H., Takagi, Y., Nishino, K., Yoshida, K., et al.: Factors Predicting the Effects of Hybrid Assistive Limb Robot Suit during the Acute Phase of Central Nervous System Injury. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016; 56(1) : 33-7.

New approach of Department of Neurosurgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

Yasushi Takagi

Department of Neurosurgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

Well-balanced development of clinical medicine, research and education is important in Neurosurgical department of University. In this article, we introduce the importance of intraoperative neuroradiological assessment in safe and secure surgical treatment of brain arteriovenous malformations. In addition, we show the usefulness of multimodal treatment against skull base tumors. And research projects of our department are shown.

Key words : intraoperative neuroradiological assessment, arteriovenous malformations, multimodal treatment, skull base tumors, regenerative medicine

総 説（教授就任記念講演）

これからの医療における医療情報学の役割

廣瀬 隼

徳島大学大学院医歯薬学研究部医療情報学分野

(平成31年3月8日受付) (平成31年3月19日受理)

医療情報は患者と医療者間の基礎となる情報であり、診療、遠隔医療、地域連携、保健福祉、臨床研究、教育研修、病院経営など広範囲で活用される。一昔前は紙をベースに医療情報が管理運用されていたが、情報通信技術 (Information Communication Technology : ICT) の進歩に伴い、医療情報は電子化され、コンピュータシステムにより適切に保存・管理されるようになった。その結果、大量の情報を時間的かつ空間的シームレスに取り扱うことができるようになり、利便性が向上する一方で、管理や安全性においては極めて慎重に対応しなければならなくなっている。特に医療情報には多くの要配慮個人情報が含まれることから、情報の適切な保存・管理には安全な医療情報システムを構築し確実に管理運用することが重要である。

医療情報の管理規則について歴史を振り返ると、1999年に診療録等の電子保存及び保存場所に関する要件等が明確化され、電子保存の3原則（真正性、見読性、保存性）を確保できる場合、診療録等の電子媒体による保存が認められた。その後2005年にe-文書法が施行され、医療界だけでなく他の業界でも共通して電子保存ができるようになり、原則として法令等で作成又は保存が義務付けられている書面は電子的に取り扱うことが可能となった。これに合わせて、2002年に厚生労働省から通知された診療録等の外部保存に関するガイドラインを見直し、2005年に医療情報システムの安全管理に関するガイドラインが作成された。2017年には最新版である第5版が発表され、医療機関等を対象とするサイバー攻撃の多様化・巧妙化、地域医療連携や医療介護連携等の推進、IoT等の新技术やサービス等の普及への対応が改訂された。また、2005年に施行された個人情報の保護に関する法律（個人情報保護法）は、個人情報の明確化、小規模事業者の対象外、罰則などの問題を解決し、社会環境の変化

に対応するため、2015年に改正され、2017年に全面施行された。医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第5版では、改正個人情報保護法や「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドンス」等への対応も改訂されている。医療情報を取り扱う際には、上記の規則やガイドラインを踏まえておくことが最低限必要であり、情報モラルやリテラシーが重要とされる。

電子カルテの導入は毎年増加しており、全国400床以上の病院における病院情報システムの導入率は2015年に70%を超え、ますますその普及が進んでおり、すでにシステム更新が行われている施設も少なくない¹⁾。電子カルテのメリットとして、情報アクセス・伝達の迅速化、情報の連携・共有化、検索機能、データ集計の容易さ、データ保存の空間縮小、および長期間の保存などが挙げられる。一方で、操作場所の限定、視認性、文字・絵の混在する情報の記録、障害・故障・停電時の対応、セキュリティリスク、導入・運用・管理の高コストなどがデメリットとなる。他にも、カルテの目的外閲覧、認証システムの高度化、オンライン診療など課題もあり、それに対する取り組みが運用を含めて進められている。

医療情報部門のもう一つの実務として、ICTを活用した地域医療連携ネットワークシステムの構築・運用・管理があげられる。特に近年は全国的に医療連携が盛んになり、連携システムに関する業務の重要性が高くなっている。2017年には全国で270もの地域医療連携ネットワークが立ち上げられており²⁾、全県単位の連携ネットワークシステムは26県に及ぶ。徳島県では、2017年度に総務省のクラウド型EHR高度化事業が開始され、2019年1月に実臨床のデータによるシステム稼働が開始された。本システムの特徴は、従来の各医療圏ネットワークにおける情報をクラウドで連結し、国際標準のPIX/PDQ

で患者IDを相互参照して名寄せすることにより、県内の医療・介護施設間で診療情報を双方に共有することである。前勤務地であった熊本県でも、くまもとメディカルネットワークという地域医療連携が2014年度より行われている。こちらは県内全ての医療機関、調剤薬局および介護施設において、患者の診療情報を国際標準のHL7形式で標準化し、SS-MIX2標準化ストレージとして県医師会のセンターサーバで管理することにより情報を共有する仕様になっている。

医療情報の利活用は、実際の診療に活用する一次利用と、医学研究、医学教育、病院経営管理、社会的な健康・安全・危機管理、医療政策の立案・検証などの二次利用に分類される。従来エビデンスレベルのより高い臨床研究が重んじられていたが、実臨床を必ずしも反映していないことが明らかになり、いわゆるReal World Data(RWD)の利活用が近年注目されており、Society 5.0など国策としての取り組みも進められている。診療において発生するRWDは電子カルテシステムや地域医療連携システムを介してデータベースに連携したデータウェアハウス(DWH)に蓄積される。収集されたRWDから必要なデータが抽出され解析されるが、その際に医療情報の標準化、収集法、クレンジング、分析など、多くの課題が残されている。それらを解決し、医学研究や教育、病院経営管理、医療安全あるいは危機管理などに必要な情報と戦略的な企画立案を提供し、医学と医療の発展に応用する役割を医療情報学部門が担っている。

昨今のICTの進歩により、Internet of Things(IoT)を活用したデータ収集、Business Intelligence(BI)ツールを活用したデータの抽出、加工・分析、人工知能(artificial intelligence:AI)を活用した解析や予測が期待されている。AIによる解析方法には、機械学習と深層学習などがあり、前者は与えられた情報を元に学習し、自律的に法則やルールを見つけ出す手法やプログラムである。さらに一歩進んだ技術が深層学習であり、ニューラルネットと呼ばれる、主に生物の神経系の挙動を模して学習できるようにデザインされたもので、より難しい認識や認知、判別機能をマシンに持たせることができる。他業界でのAIの進歩は目覚ましいが、医療界においてもその応用が盛んになってきており、医療情報の解析や予測により新たなデータ活用環境を構築し、医療の発展に寄与することが期待されている。

一方、医療情報システムの操作環境においては、入力作業の負担や作成書類の増加などから、医療従事者の業

務は決して軽減されたとはいえない。また、患者からみると医師はPCばかり見ていると不満も多く、カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)の調査では、電子カルテ使用頻度の高い施設では半数以上の患者で満足を得られていない³⁾。そのような診療現場では、AIの活用により、医療者と患者をともに認識し、診療記録の自動文書化や患者とのコミュニケーション対応を実現できるような診療支援デバイスの開発が望まれる。さらに、医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律(次世代医療基盤法)が2018年に施行されたことにより、RWDを匿名化しヘルスケア分野のビッグデータとして活用することが加速化される。するとAIを活用し、診断予測や検査・治療選択などの診療支援システム開発、新たな知見による疾病予防の実現、学生教育における推奨症例の提示、記載内容のチェック、レポート作成支援ツールなどの開発にも期待が寄せられる。特に、画像の解析と診断支援に関しては、AMEDによるICT関連事業として、医学放射線学会、消化器内視鏡学会、病理学会、眼科学会、超音波医学会、皮膚科学会の6医学会が、それぞれ画像データを収集し、国立情報学研究所と共同してAI解析による画像診断支援ツールの開発が進められている。画像診断において病巣を特定するためには、臓器自体を短時間で正確に抽出する必要があり、当分野ではgraphics processing unit(GPU)を活用した改良型radial basis function(RBF)ネットワークによる肺や肝の臓器領域の高速抽出を報告している⁴⁾。

医療情報システムは1970年代の医事会計システムから始まり、オーダリングシステム、電子カルテシステム、地域医療連携システムと発展してきたが、今後さらに健康や福祉の情報を含めたヘルスケアシステムへ成長していくことが予想される。医療情報において、データを一元化・共有化・標準化して情報の質が向上するようになって間もなく30年になり、医療自体も質の向上と効率性を実現できるようになった。2020年には5Gの導入により通信速度が現在の約100倍となり、インターネット環境の劇的な変化が見込まれている。AIやIoTを活用した医療ビッグデータの解析による診療や意思決定の支援が実現でき、また患者自身も情報を保持する時代はすぐそこまで来ており、医療は間もなく新時代を迎えるとしている。

文 献

- 1) 一般社団法人保健医療福祉情報システム工業会調査委員会：医療情報システム（オーダエントリ・電子カルテシステム）導入調査. 2017 [https://www.jahis.jp/action/id=57?contents_type=23 (cited 2018-Mar-31)]
- 2) 渡部愛：ICTを利用した全国地域医療連携の概況(2016年度版). 日医総研 日医総研ワーキングページ, 386 : 2017
- 3) Ratanawongsa, N., Barton, J. L., Lyles, C. R., Wu, M., *et al.* : Association between Clinician Computer Use and Communication with Patients in Safety-Net Clinics. *JAMA Intern Med*, 176 : 125-128, 2016
- 4) Konishi, T., Kondo, T., Moriguchi, H., Tagi, M., *et al.* : Accelerated Organ Region Segmentation by the Revised Radial Basis Function Network Using a Graphics Processing Unit. *J Med Invest*, 66(1, 2) : 86-92, 2019

Role of medical informatics in future medical care

Jun Hirose

Department of Medical Informatics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Medical information has been digitally formatted and it has been properly stored and managed by a computer system with the progress of information communication technology (ICT). Hospital information systems and regional medical liaison systems can be cited as the main components of the system, and the clinical task of the medical informatics department is the construction, management and operation of these systems. Recently, medical real world data (RWD) accumulated in these systems is focused not only as a primary use but also as a secondary use of medical information. However, there are many problems such as standardization, collection, cleaning, and analysis of medical information. Internet of things (IoT) and artificial intelligence (AI) are applied to the collection and analysis of RWD, and help to resolve the above problems. Using these new technologies expected further progress in the future, medical care is about to reach a new era.

Key words : medical informatics, real world data, medical care

原 著

がんの地域連携～かかりつけ医との役割分担に関するアンケート調査

鳥羽博明^{1,2,3)}, 滝沢宏光^{1,2,3)}, 吉田卓弘²⁾, 森本雅美²⁾,
青山万理子²⁾, 西口京子³⁾, 宮越智寿³⁾, 武知浩和²⁾, 丹黒 章²⁾

¹⁾徳島大学病院呼吸器外科

²⁾同 食道・乳腺・甲状腺外科

³⁾がん診療連携センターがん診療連携・相談部門

(平成31年1月17日受付) (平成31年2月8日受理)

がん医療における地域連携の必要性が唱えられて久しく、拠点病院・かかりつけ医ともその重要性は共有している。今回、役割分担をより明確にし、一歩踏み込んだ連携関係を構築するために大規模アンケート調査を実施したのでその結果を報告する。食道がん・肺がん・乳がん・甲状腺がんの4がん種について、患者受け入れの可否、診療内容がどこまで可能かを問う内容とした。550施設中289施設(53%)がアンケートに回答した。各がん種とも5割程度の施設が可能と答え、日常診療範囲内の内容に関してはかなりの部分で役割分担が可能であった。ややハードルのある乳がんの薬物治療や支持療法に関しては、連携パスで定型化することで可能かもしれない。今回のアンケート結果は今後のより良い地域連携体制構築のための基盤となると思われた。

はじめに

2007年に第1期がん対策推進基本計画（以下計画）が策定されて以来¹⁾、がん医療における地域連携の必要性が唱えられて久しい。すでに10年以上経過し、2018年には第3期計画が策定された²⁾。そこでもやはり地域連携はまだまだ不十分であり、「より早期からの連携構築」を取り組むべき施策として挙げている。適切な役割分担をし、切れ目のないがん医療を地域全体として提供する必要性については拠点病院の医師、かかりつけ医ともに認識を共有しているものの、各論になると難しいことも現実的にある。当院は県がん拠点病院として5大がんを中心とした地域連携クリティカルパス（以下連携パス）を整備し地域連携を推し進めてきた³⁾（図1）。連携パスは

ツールとして一定の役割を果たしてきたと思われる。一方で、現状の連携体制での役割分担が患者にとってより満足度の高いものになっていない場合も時として見受けられた。そこで今回、役割分担をより明確にし、一歩踏み込んだ連携関係を構築するために県医師会のご協力をいただき、大規模アンケート調査を実施した。

対象と方法

2013年～2017年の過去5年間に当院に患者を紹介いただいた病院・診療所計550施設を対象とした。その際、専門単科でがんを扱うことがまれな施設は対象外とした。

肺がん・乳がん・食道がん・甲状腺がんの4がん種を対象としてアンケートを作成した（図2）。具体的には、4つのがん患者の受け入れの可否、加えて処方・注射・血液検査・画像検査などの診療内容がどこまで可能かを問う内容とし、県医師会の承認を得たうえで対象施設に送付し、ご回答いただいた。

結果

アンケート回答率は、289/550施設(53%)であった。図3に回答を得られた289施設のうち、病床数別の連携可能と回答した割合を示す。無床診療所の先生方で連携可能とお答えいただいたのは55%（95/174施設）であった一方、有床診療所65%（34/52施設）、病院81%（51/63施設）で、病床数が増えるに従い連携可能という答えが多かった。表1に4がん種それぞれの受け入れ可能施設を示す。肺がんで最も多く55%，食道がんで最も低く

肺がん術後連携パス(医療者用)						
連携医: 病院担当医:	患者様の病状	受診日	2週間後	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
			/	/	/	/
手術日: 術式: 組織型・病期: 腫瘍マーカー: 補助療法: 喫煙指數:		達成目標	術後障害を乗り越えられる。 気胸・無気肺・胸水増加などの合併症がない。			
		検査	□胸部X-p	□胸部X-p	□胸部X-p	□胸部X-p
		腫瘍マーカー	□3-6ヶ月毎	□1年毎		
		補助療法	□	/ / ~		
6ヵ月後		9ヵ月後	1年後	1年3ヵ月後	1年6ヵ月後	1年9ヵ月後
受診日	/	/	/	/	/	/
達成目標	安定した生活状況。 再発がない。					
検査	□胸腹部CT □呼吸機能 (□喀痰細胞診)	□胸部X-p	□PET/CT or 胸腹部CT □脳MRI (□喀痰細胞診)	□胸部X-p	□胸腹部CT (□喀痰細胞診)	□胸部X-p □PET/CT or 胸腹部CT □脳MRI (□喀痰細胞診)
腫瘍マーカー						
補助療法				~	□	/ /
2年6ヵ月後		2年9ヶ月	3年後	3年6ヵ月後	4年後	4年6ヵ月後
受診日	/	/	/	/	/	/
達成目標	安定した生活状況。 再発がない。					
検査	□胸腹部CT	□胸部X-p	□PET/CT or 胸腹部CT □脳MRI (□喀痰細胞診)	□胸部X-p	□PET/CT or 胸腹部CT □脳MRI (□喀痰細胞診)	□胸部X-p □PET/CT or 胸腹部CT □脳MRI (□喀痰細胞診)
腫瘍マーカー						

図1：肺がん術後連携パス

当院からのがん患者の受入状況について ○×で回答願います			
肺がん	乳がん	食道がん	甲状腺がん

下記に可能であれば○をつけて下さい

処方		血液検査	
UFT	あり() なし()	腫瘍マーカー	あり() なし()
TS-1	あり() なし()	甲状腺ホルモン (TSH・FT3・FT4)	あり() なし()
カベシタビン	あり() なし()	画像検査など	
ホルモン剤(ノルバデックス・アリミデックス・フェマーラ)	あり() なし()	胸部レントゲン	あり() なし()
チラーディン S	あり() なし()	エコー	あり() なし()
麻薬	あり() なし()	CT(単純)	あり() なし()
注射		CT(造影)	あり() なし()
LH-RH アゴニスト (ゾラデックス・リューブリン)	あり() なし()	MRI	あり() なし()
骨病変治療薬 (ランマーク・ゾメタ)	あり() なし()	胃カメラ	あり() なし()
抗 HER2 抗体 (ハーセブチン)	あり() なし()	骨密度	あり() なし()
G-CSF 製剤 (グラン・ノイトロジン・ジーラスター)	あり() なし()		

図2：アンケート内容の詳細

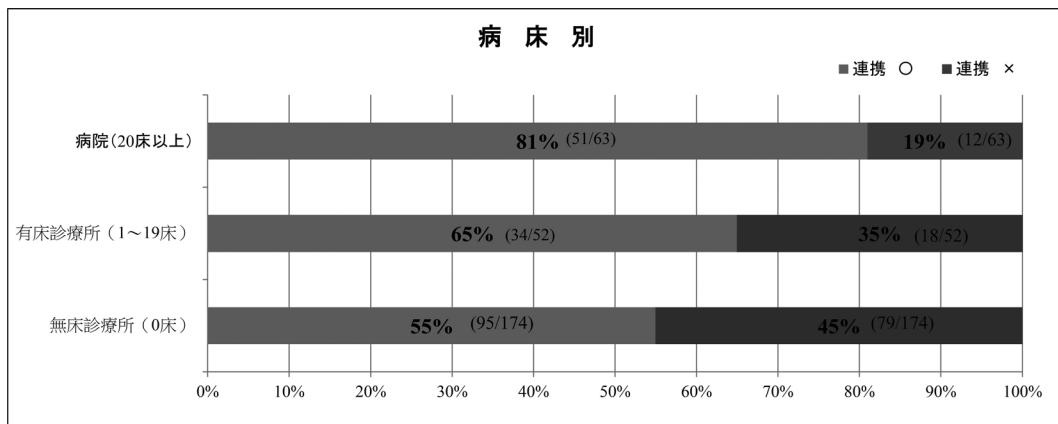


図3：がんの連携可否（病床別）

表1：連携可能施設数（がん種別）

がん	可能施設数
食道がん	43% (124/289)
肺がん	55% (157/289)
乳がん	47% (134/289)
甲状腺がん	49% (140/289)

43%で、やや差はあるものの概ね5割の施設で連携可能とのご回答をいただいた。さらに、連携可能とご回答いただいた施設において、施行可能な診療内容の割合を示す(図4)。全体として見たとき、7割程度の施設が可能とお答えいただいたところでは、チラーデンS®処方、甲状腺ホルモン・腫瘍マーカー測定、エコー・胸部写真であり、一般診療の範疇の内容であった。麻薬・ホルモン剤・TS-1®・UFT®処方については4割台の施設が可能とお答えいただいた。内服薬によるがん治療に関してはやや受け入れやすいと感じておられることが推察される一方、G-CSF 製剤などの注射薬による治療は3割を切っており、一定のハードルがあると思われた。画像検査に関しては、骨密度や胃カメラが4割をこえる施設で、CT・MRIは3割以下ということで、保有設備の状況によると考えられる。次いで、図5に4つのがん種において、拠点病院の医師側としてかかりつけ医に分担していただけるとありがたいと感じる診療内容とその割合を示す。特に甲状腺がんでは、挙げた項目はほぼ9割以上可能との回答が得られた。一方、乳がんの薬物治療にはややハードルがあるという結果であった。また、個別にみると、食道がん・肺がん・乳がんを扱えるとお答えいただいた場合には麻薬・TS-1®・UFT®の処方などはかな

りの施設で可能とお答えいただいている、全体のデータ(図4a)とは若干の乖離があった。

考 察

今回、県医師会の協力を得て大規模なアンケート調査を実施し、拠点病院の医師が思っている以上に踏み込んだ役割分担が可能であることを認識することができた。

がんの地域連携のツールとして、これまで国は10年以上も前から連携パスを用いることを勧めてきた¹⁾。しかしながら、2012年の第2期計画のなかで、国は「十分に機能しておらず、地域連携の促進につながっていない」と指摘している⁴⁾。その要因として、藤らは、①患者・家族への情報発信の不足、②かかりつけ医への情報発信の不足、③拠点病院内の運用体制の不備を挙げている⁵⁾。これはまさにがんの地域連携体制を構築するうえにおいて、全体として言える問題点であり、県がん拠点病院である当院としても真摯に向き合わないといけない大きな課題であった。

今回のアンケートにおいて、289施設という多くの施設の先生方から回答をいただき、その約半数でがん患者の受け入れが可能とお答えいただいた。これは拠点病院の医師・かかりつけ医ともにより踏み込んだ地域連携の必要性・重要性を認識し、推し進めるべきとの雰囲気が醸成してきた結果と思われる。実際に各論になったとき、拠点病院の医師・かかりつけ医の緊密な情報共有が特に重要であり、双方がそれを十分に心掛け、役割分担を明確化することで、より満足度の高い医療を患者に提供できると考えている。今回のアンケート結果はその基盤と

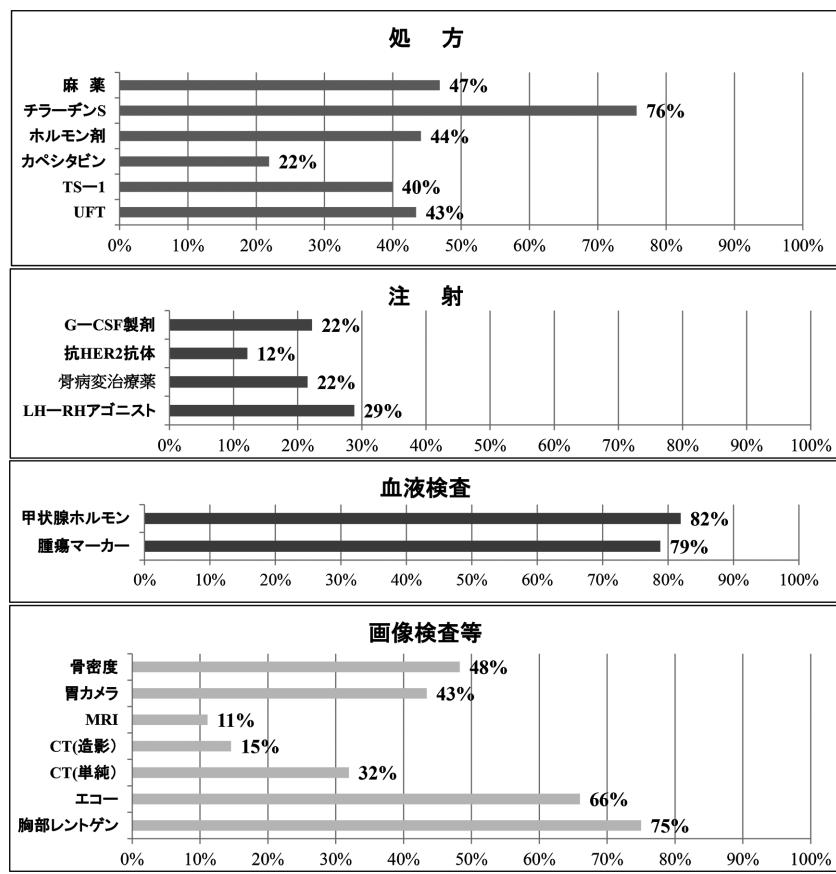


図4：役割分担可能な診療内容の割合（処方・注射・血液検査・画像検査等）

なる有用な情報をもたらしてくれたと思われた。

一方で、ハードルの高い乳がんの薬物治療やG-CSF製剤の投与に関しては、やや専門性の問われる部分でもあるが、比較的多くのご施設で可能とお答えいただき、今まで以上に連携をとりながら役割分担することができる可能性を感じた。実際G-CSF製剤の投与に関しても、63施設が投与可能とお答えいただいた。これは想像以上に多い結果であり、連携パス作成による定型化で患者・かかりつけ医にも分かりやすく、利便性の高い医療を患者に提供できる可能性を感じた。四国がんセンターでは、すでに取り組んでおり、参考にしてぜひ進めていきたいと考えている。

今回、アンケートの結果をうけて、当院がん診療連携センターではホームページ上に連携マップを作り、医療者だけでなく、患者・家族への情報発信も開始した。「徳島大学病院→がん診療連携センター→徳島大学病院がん連携病院検索（www.tokudai-ganrenkei.jp/）」にアクセスすることにより閲覧可能である。ぜひ一見していただ

きたい。4がん種について自宅から最も近い連携医を患者自ら探すことなども可能となっている。

結論

拠点病院とかかりつけ医がより踏み込んだ役割分担をし、緊密に連携していくことが、患者にとってより良い医療を提供できると考える。今回のアンケート結果は今後より良い地域連携体制構築のための基盤になると思われた。

謝辞

今回のアンケート調査に際しまして、ご尽力くださいました徳島県医師会会长齋藤義郎先生、副会長木下成三先生、またご協力いただきました先生方に厚く感謝申し上げます。

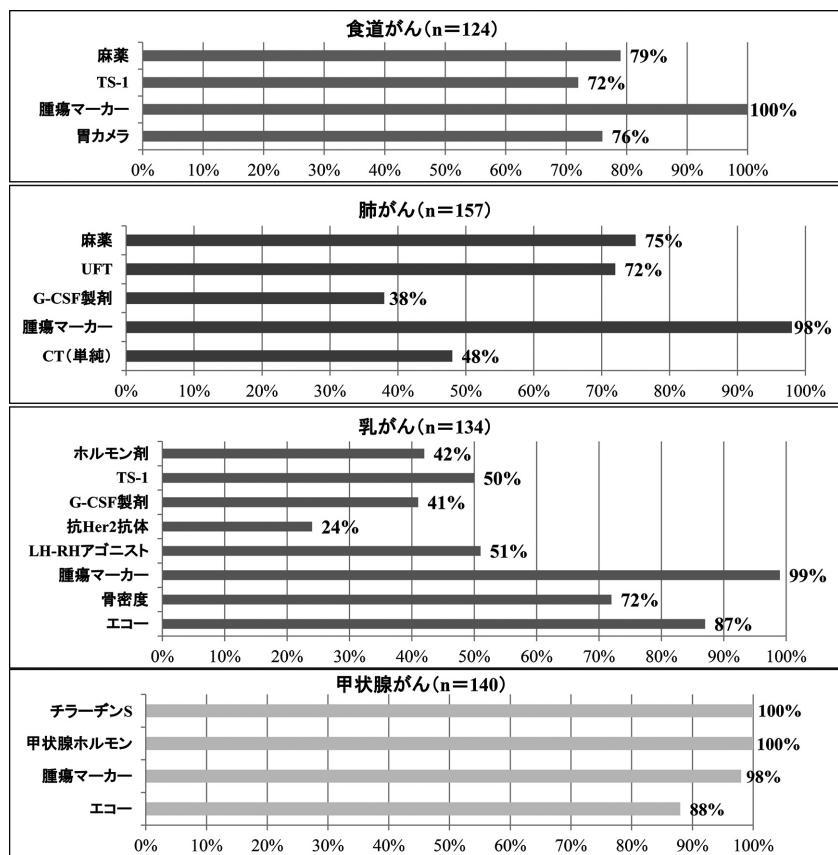


図5：拠点病院の医師がかかりつけ医に分担してもらいたい診療内容とその割合（がん種別）

利益相反

本論文について申告する利益相反はない。

文 献

- 1) 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/>) : がん対策推進基本計画（第1期）
- 2) 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/>) : がん対策

推進基本計画（第3期）

- 3) 鳥羽博明, 近藤和也, 中川靖士, 滝沢宏光 他: 肺がん術後地域連携クリニカルパスの現状. 四国医学雑誌, 64(5-6) : 188-194, 2008
- 4) 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/>) : がん対策推進基本計画（第2期）
- 5) 藤也寸志, 谷水正人: がんの地域連携クリティカルパスの現状と課題. 医療, 68(9) : 452-456, 2014

Regional cooperation for cancer patients : A questionnaire clarifying the roles of community doctor

Hiroaki Toba^{1,2,3)}, Hiromitsu Takizawa^{1,2,3)}, Takahiro Yoshida²⁾, Masami Morimoto²⁾, Mariko Aoyama²⁾, Kyoko Nishiguchi³⁾, Chizu Miyakoshi³⁾, Hirokazu Takechi²⁾, and Akira Tangoku²⁾

¹⁾Department of General Thoracic Surgery, Tokushima, Japan

²⁾Department of Esophagus, Breast and Thyroid Surgery, Tokushima, Japan

³⁾Cancer Management Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

It was suggested long ago that regional cooperation is necessary for cancer patients. Both doctors in base hospitals and community doctors understand the importance of such cooperation. Here we report the results of our widely distributed questionnaire designed to clarify the division of physicians' roles and to strengthen the relationships between base hospital and community doctors. The questionnaire asks whether community doctors can accept cancer patients and what types of medical treatment the doctors can provide for patients with esophageal cancer, lung cancer, breast cancer, and thyroid cancer. The doctors in 289 of 550 (53%) facilities completed and returned the questionnaire. About half of the community doctors responded that they can accept patients with any of the four cancers and can provide most types of the necessary medical examinations and treatments in their daily practices. Most of the community doctors indicated that they could not provide some anti-cancer drugs and supportive drug therapies for breast cancer patients. The development and implementation of a clinical pathway system could enable the participation of more community doctors and base hospital doctors. Although our findings are preliminary, they will contribute to a foundation for building better regional corporative relationships with community doctors who treat cancer patients.

Key words : A widely distributed questionnaire, Regional corporation, Cancer patient, Community Doctor

原 著 (第39回徳島医学会賞受賞論文)

BMP4 regulates both podocyte injury and mesangial expansion in the diabetic nephropathy

藤田 結衣¹⁾, 富永辰也²⁾, 寒川裕未²⁾, 長井幸二郎¹⁾, 安部秀斎¹⁾,
土井俊夫³⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部腎臓内科学

²⁾同 医用検査学系生態機能解析学

³⁾徳島大学名誉教授

(平成31年3月6日受付) (平成31年3月12日受理)

われわれは、糖尿病性腎症の主たる病変であるメサンギウム基質増生がBMP4/Smad1シグナルにより惹起されること、また、ポドサイトではBMP4/p38/Caspase3シグナルによりアポトーシスが起こり、糸球体硬化症を誘導することを明らかにしている。そこで、BMP4強制発現系マウスとBMP4発現抑制系マウスを用いて、メサンギウム基質増生を過ヨウ素酸メセナミン銀染色にて評価し、ポドサイト障害判定にWT1とNephrinの免疫組織化学染色を行った後、画像解析により数値化し、その関連性を統計学的に解析した。WT1陽性細胞数の減少、およびNephrin発現領域の減少と共に、メサンギウム基質増生が進展していることを明らかにした。加えて、培養メサンギウム細胞を用いてBMP4/p38/Caspase3経路の解析を行った。BMP4刺激によりp38, Smad1, Caspase3の活性がみられたが、p38抑制剤によるCaspase3活性の抑制はみられなかった。BMP4が誘導する糸球体障害は、ポドサイトとメサンギウム細胞間のクロストークシステムにより進展していることが示唆された。

末期腎不全による透析患者数は世界的に増加の一途をたどり、透析予備群といわれる慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease, CKD）の最大の原疾患は、糖尿病性腎症（Diabetic Nephropathy, DN）である。DNは、微量アルブミン尿だけでは腎障害を正確に把握することができないため¹⁾、DNの早期診断や早期治療に結びつく腎疾患進展機序の解明は重要な課題である。

糸球体は毛細血管内皮細胞、メサンギウム細胞、糸球

体基底膜、ポドサイト、ボウマン嚢上皮細胞により構成され、特に毛細血管内皮細胞、ポドサイトと糸球体基底膜の三層から成る糸球体係蹄壁が、血漿中からタンパクを漏出させないようバリア機能を果たしている²⁻⁴⁾。糸球体濾過を行うために、糸球体の内部、特に糸球体基底膜とポドサイトには高い圧力がかかっている。メサンギウム細胞およびメサンギウム細胞が産生するメサンギウム基質は、血圧による外向きの膨張に抗って糸球体の複雑な形態を維持する役割を持つ。ポドサイトは足突起を噛み合せながら糸球体表面を覆っている糸球体濾過機能を維持する上で重要な役割を果たす終末分化細胞であり、尿中へのタンパク質漏出を防ぐ最終的な障壁となるフットプロセスを形成している。ポドサイトのスリット膜を構成するNephrinは網目構造を成すことからサイズバリア機能として働き⁵⁾、ポドサイトの表面に存在するpodocalyxinはチャージバリア機能として働く⁶⁾。

DNを含むさまざまな腎障害は、メサンギウム細胞、ポドサイトおよび毛細血管内皮細胞といった糸球体構成細胞全ての機能的および構造的变化に起因する⁷⁻⁹⁾。フットプロセスの機能不全およびポドサイト喪失の結果、糸球体基底膜が露出し、糸球体構造の恒常性を保つことができず、糸球体硬化症が誘発されると考えられている¹⁰⁻¹²⁾。

BMP4 (Bone Morphogenetic Protein4) は腎発生の際に尿管芽の伸長と分岐に作用している。また、腎臓を含むさまざまな臓器発達にとって重要な幹細胞分化を誘導する分子である¹³⁻¹⁵⁾。われわれは、糖尿病性腎症の病理的所見であるメサンギウム基質増生の主たる構成成分

であるIV型コラーゲンの発現増加を Smad1が直接制御し、そのシグナルの上流分子である BMP4が Smad1を強力に活性化することを明らかにしている^{16,17)}。また、糸球体に BMP4を強制発現させたマウスは、非糖尿病状態においても糖尿病性腎症に類似するメサンギウム基質増生を引き起す。ポドサイト特異的に BMP4を強制発現させたマウスにおいても、非糖尿病条件下でメサンギウム基質増生、間質の線維化を発症する。その過程で活性化するシグナル経路の1つが、p38/Caspase3のアポトーシス誘導経路である。一方、*Bmp4* heterozygous knockout マウスは、Streptozotocin (STZ) による糖尿病誘発条件下でポドサイト数を維持し、メサンギウム基質増生を抑制する。また、ポドサイト特異的*Bmp4* knockoutマウスも同様に、STZ誘導糖尿病条件下でポドサイトの形態を一部維持しており、メサンギウム基質増生を緩和する¹⁸⁾。このことから、ポドサイトにおける BMP4の発現は、メサンギウム基質増生とポドサイト障害の両方に大きく関与していると考えられた。

近年の研究では、糸球体構成細胞の細胞間相互作用と疾患形成機序の解明に焦点が当てられており¹⁹⁾、糸球体メサンギウム基質増生とポドサイト障害の進展状態について、BMP4遺伝子変異マウスを用いて病理学的に解析し、それらの関連性を統計学的に分析した。

方 法

1. 実験動物

それぞれのマウスの作製方法および飼育方法は、これまでの報告に従い実施した¹⁸⁾。各マウスは Streptozotocin (STZ) により糖尿病を誘発させた。使用した3種類のマウスは、1) 野生型マウス (C57BL/6J), 2) *Bmp4* heterozygous knockout マウス (*Bmp4* +/−), 3) conditional *Bmp4* knockout マウス (*Bmp4*^{loxP}) と *Podocin Cre* (*Pod-Cre*) マウスを交配させ、ポドサイト特異的に *Bmp4*を knockoutさせたマウス (*Bmp4*^{loxP} x *Pod-Cre*) である。さらに、非糖尿病条件下において使用した2種類のマウスは、4) タモキシフェン誘導により BMP4発現時期を選択的に調節できるconditional *Bmp4* knockinマウス (*Bmp4* tgm +), 5) CAG-CAT-*Bmp4* transgenicマウス (CAG-*Bmp4*) と *Podocin Cre* マウスを交配させ、ポドサイト特異的に BMP4を発現するマウス (CAG-*Bmp4* x *Pod-Cre*) である。

2. 組織解析および統計分析

組織学的解析は、メサンギウム基質増生を過ヨウ素酸メセナミン銀 (PAM) 染色にて行った。ポドサイト足突起の形態については Nephrin 発現を、ポドサイト細胞数については WT1発現を、それぞれ免疫組織化学染色にて行った。

画像解析は、Image Jを用いて糸球体内に占めるPAM染色陽性エリアをメサンギウム基質領域として評価した。WT1は単位糸球体面積あたりの陽性細胞数をカウントした。Nephrin は糸球体内的陽性領域の割合を Image J にて計測した。マウス 1頭あたり30個の糸球体を計測し、その平均値を算出した。メサンギウム基質領域とWT1陽性細胞数およびNephrin 発現領域の相関関係について、各々の散布図から相関係数 (*r* 値) を算出した。以上の統計処理を、Prism7を用いて行い、危険率 (*p* 値) 5 %未満を持って統計学的に有意と判定した。

3. 培養実験

さらに、培養マウスマサンギウム細胞を用いて、BMP4/p38/Caspase3シグナルを Western Blotting により解析した。培養細胞はこれまでの報告に従い、正常4週齢マウス (ICR ; CD-1) から単離、同定したものを使用し、培養方法も同様に行なった¹⁷⁾。BMP4刺激を行い、同時に Dorsomorphin (Smad1抑制分子) と SB203580, SB242235, SB202190 (p38抑制分子) を添加、24時間後に蛋白抽出を行い、Bicinchoninate (BCA) 法により蛋白濃度を測定した。Western Blottingにて使用した抗体は、pp38 (CST), pSmad1/5/9(CST), Cleaved caspase3(CST), α-Tubulin (SIGMA) である。

結 果

1. BMP4発現抑制系マウスの解析

1-1. *Bmp4* heterozygous knockout マウスにおけるメサンギウム基質増生とポドサイト障害の関連性

BMP4発現が低下している *Bmp4* heterozygous knockout マウス (*Bmp4* +/−) を用いて、STZにより糖尿病を誘発させた。このマウスは同誘導を行った野生型マウスよりもメサンギウム基質増生の抑制や WT1陽性細胞数に反映されるポドサイト数減少の抑制、Nephrin 発現領域に反映されるフットプロセスの破綻が抑制され、尿中アルブミンの排出も改善される¹⁸⁾。メサンギウム領域分画と WT1陽性細胞数の相関を検証したところ (n=32),

$r=-0.722, p<0.01$ と強い負の相関があった。またメサンギウム領域分画とNephrin陽性領域の相関においても、 $r=-0.834, p<0.01$ と有意に負の相関性を示した(図1)。

1-2. ポドサイト特異的 *Bmp4* knockout マウスにおけるメサンギウム基質増生とポドサイト障害の関連性

次に、ポドサイト特異的に *Bmp4* を knockout させたマウス (*Bmp4*^{loxP} x *Pod-Cre*) を STZにより糖尿病を誘発させ、ポドサイト特異的に BMP4の分泌レベルが低下した状態での腎障害を解析した。コントロールである Cre 非誘導の *Bmp4*^{loxP} マウスと比較し、*Bmp4*^{loxP} x *Pod-Cre*はメサンギウム基質増生が抑制され、WT1陽性

細胞数の減少およびNephrin陽性領域の減少を抑制した¹⁸⁾。メサンギウム領域分画とWT1陽性細胞数の相関を検証したところ (n=24), $r=-0.855, p<0.01$ と強い負の相関があった。またメサンギウム領域分画とNephrin陽性領域の相関においても、 $r=-0.904, p<0.01$ と有意に負の相関性を示した(図2)。

2. BMP4過剰発現系マウスの解析

2-1. タモキシフェン誘導 *Bmp4* knockin マウスにおけるメサンギウム基質増生とポドサイト脱落の関連性

この系統マウスはいずれも非糖尿病である。出生後タモキシフェン誘導により糸球体内に BMP4を過剰発現させた conditional *Bmp4* knockin マウス (*Bmp4* tg m +)

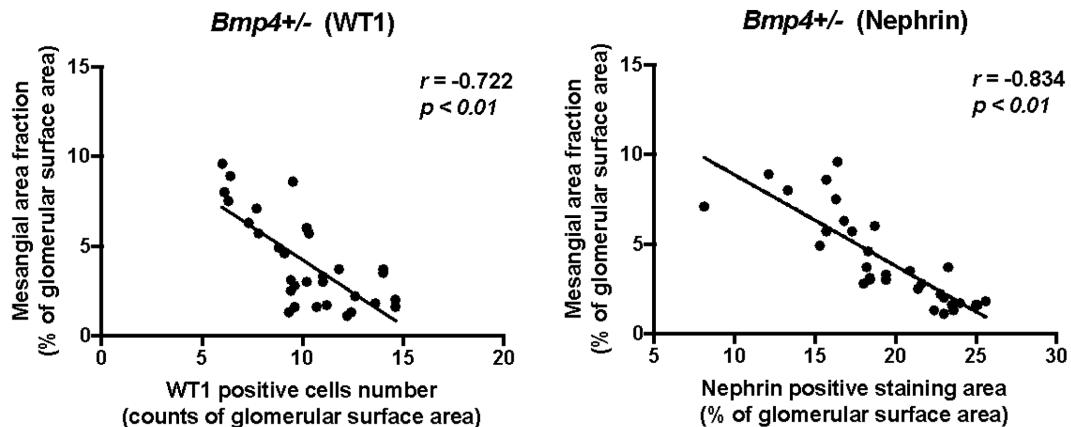


図1) *Bmp4* heterozygous knockout マウスにおけるメサンギウム基質増生とポドサイト障害の関連性 (n=32)
メサンギウム領域分画と WT1陽性細胞数は、 $r=-0.722, p<0.01$ と負の相関があった。またメサンギウム領域分画と Nephrin陽性領域において、 $r=-0.834, p<0.01$ と有意に負の相関性を示した。

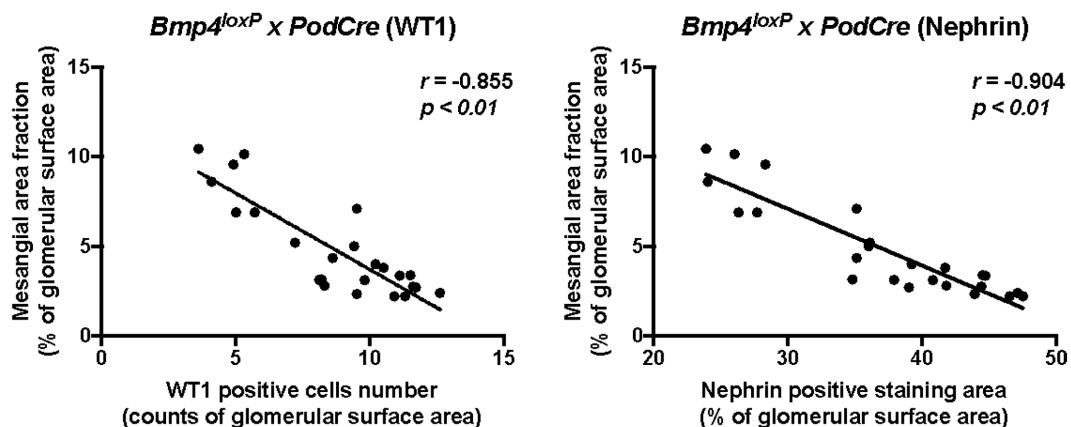


図2) ポドサイト特異的 *Bmp4* knockout マウスにおけるメサンギウム基質増生とポドサイト障害の関連性(n=24)
メサンギウム領域分画と WT1陽性細胞数は、 $r=-0.855, p<0.01$ と負の相関があった。メサンギウム領域分画と Nephrin陽性領域において、 $r=-0.904, p<0.01$ と有意に負の相関性を示した。

は、非誘導マウスと比較して、メサンギウム基質拡大、ならびにWT1陽性細胞数およびNephrin陽性領域の有意な減少を示した¹⁸⁾。メサンギウム領域分画とWT1陽性細胞数の相関を検証したところ ($n=13$), $r=-0.803$, $p < 0.01$ と強い負の相関があった(図3)。

2-2. ポドサイト特異的 *Bmp4* knockin マウスにおけるメサンギウム基質増生とポドサイト障害の関連性

ポドサイト特異的に BMP4を発現するマウス (*CAG-Bmp4 x Pod-Cre*) においても同様に、非糖尿病状態で、

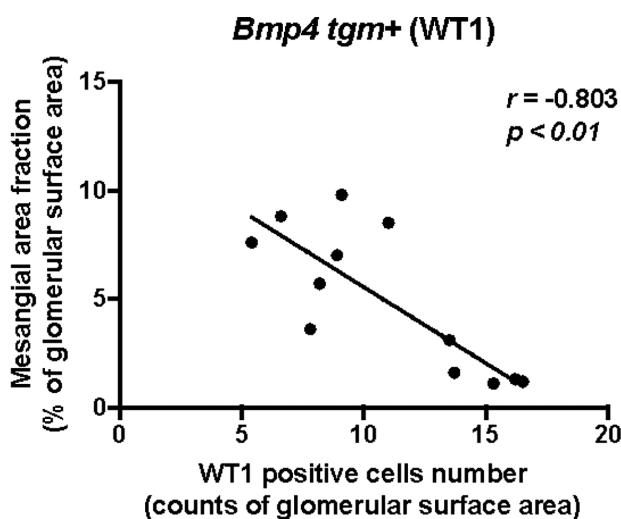


図3) タモキシフェン誘導 *Bmp4* knockin マウスにおけるメサンギウム基質増生とポドサイト脱落の関連性 ($n=13$)
メサンギウム領域分画とWT1陽性細胞数は, $r=-0.803$, $p < 0.01$ と強い負の相関を示した。

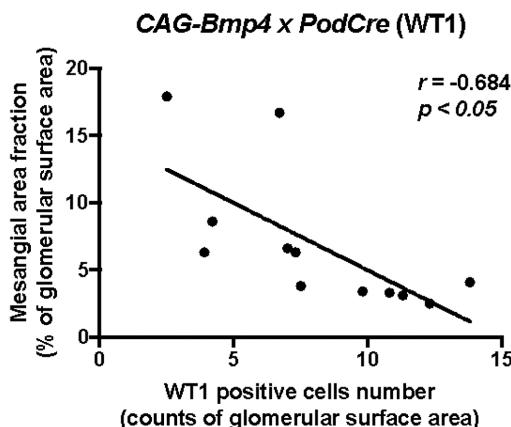


図4) ポドサイト特異的 *Bmp4* knockin マウスにおけるメサンギウム基質増生とポドサイト障害の関連性 ($n=12$)
メサンギウム領域分画とWT1陽性細胞数の相関は, $r=-0.684$, $p < 0.01$ と負の相関があった。またメサンギウム領域分画とNephrin陽性領域の相関において, $r=-0.752$, $p < 0.01$ と有意に負の相関性を示した。

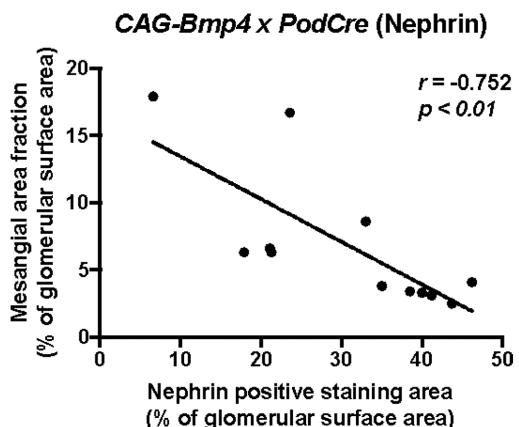
コントロールマウスである *CAG-CAT-Bmp4* transgenic マウスと比較して、週齢の経過とともに、メサンギウム基質増生、WT1陽性細胞数およびNephrin領域の減少を示した¹⁸⁾。メサンギウム領域分画とWT1陽性細胞数の相関を検証したところ ($n=12$), $r=-0.684$, $p < 0.01$ と負の相関があった。またメサンギウム領域分画とNephrin陽性領域の相関においても, $r=-0.752$, $p < 0.01$ と有意に負の相関性を示した(図4)。

3. メサンギウム細胞におけるアポトーシス経路

培養マウスマサンギウム細胞を用いてアポトーシスシグナルに関する BMP4/p38経路について解析を行った。メサンギウム細胞において、BMP4刺激は p38およびSmad1のリン酸化を誘導し、Cleaved caspase3を増加させた。BMP4刺激下で添加した Dorsomorphin は Smad1の活性化を抑制し、Cleaved caspase3を減少させた。SB 242235 および SB202190 添加により p38のリン酸化抑制、SB203580, SB242235, SB202190 添加により Smad1のリン酸化抑制がみられたが、SB203580, SB242235, SB202190 添加により Caspase3の活性は抑制されなかった。(図5)。

考 察

ポドサイト障害は、糸球体濾過機構の破綻を招き、糸球体障害の重大な病因となる。しかし、複数の要因によりポドサイト障害が引き起こされるため、詳細な分子メカニズムおよび細胞間クロストークを解明することが課題である。



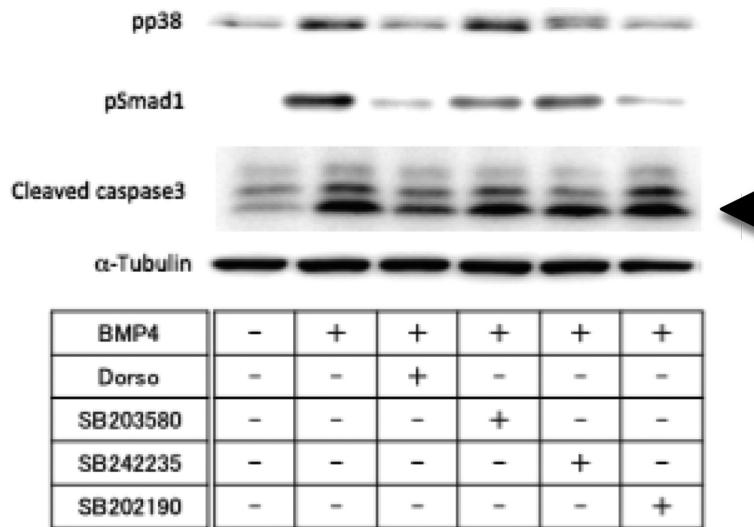


図5) メサンギウム細胞における BMP4/p38シグナルと抑制機構
培養マウスマサンギウム細胞に BMP4刺激後24時間後に蛋白抽出を実施した。Dorsomorphin (Dors) および、 SB203580, SB242235, SB202190の添加は BMP4と同時に行った。BMP4刺激により、 Smad1, p38のリン酸化、 Caspase3の活性化がみられた。Dorsomorphinにより、 Smad1, p38のリン酸化抑制がみられたが、 SB203580, SB242235, SB202190添加により Caspase3の活性は抑制されなかった。

題である。糸球体障害は、腎臓の複雑な構造から毛細血管内皮細胞、メサンギウム細胞、およびポドサイト細胞の全ての細胞が関わる。ネフローゼ症候群モデルであるNEP25マウスを用いた報告では、ポドサイト特異的な障害によりネフローゼを惹起させると、ポドサイト障害を認める糸球体で血栓形成および内皮細胞障害が起こる^{20,21)}。また、PAN腎症ラットにおいてポドサイト障害と血栓形成の関連が報告されており^{21,22)}、血管内皮細胞とポドサイトは何らかの相互作用があると考えられている。糖尿病性腎症の病理学的所見は、糸球体のびまん性病変としてメサンギウム基質増生と糸球体毛細血管壁の肥厚（糸球体基底膜の肥厚）である。その本態は、メサンギウム領域における細胞外基質タンパクの過剰沈着であり、その大部分はIV型コラーゲンの発現増加である¹⁶⁾。腎生検にてメサンギウム基質増生が認められた病態は、それ以前の糖尿病初期段階で、すでにポドサイト障害は起こっていると考えられている。ポドサイト障害と糸球体硬化症の関連は、ポドサイト障害を本態とし、糸球体硬化へと至る巣状文節性糸球体硬化症（Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS）の詳細な研究により以下のように考えられている。ポドサイト障害初期には、スリット膜の分子構造、足突起の細胞骨格変化が起きることで、

足突起は癒合、消失し、特徴的な噛み合わせ構造を失う。さらに進行すると、ポドサイトのアポトーシスにより糸球体基底膜から脱落する。この結果、糸球体基底膜が露出し、糸球体硬化病変が形成されると考えられている^{11,12,21)}。メサンギウム細胞が糸球体構造維持の役割を持つことからも、糸球体障害におけるメサンギウム細胞とポドサイトの相互連携があることは明らかであるが、その詳細なメカニズムは不明である。BMP4発現は主に、メサンギウム細胞で観察されるが、一部ポドサイトでも観察された¹⁸⁾。培養ポドサイト細胞において、BMP4刺激によりリン酸化p38が誘導され、それに伴いNephrinの発現は減少する。Nephrinの発現低下は、ポドサイト足突起の結合破綻を意味し、タンパク尿の漏出を招く。また、p38の下流に位置するとされるアポトーシス誘導因子 Caspase3の活性化も BMP4により惹起されることがわかっている。このアポトーシス誘導シグナルは、p38阻害剤であるSB242235, SB202190により阻害される¹⁸⁾。以上のことから、糖尿病では、このBMP4/p38シグナルによりフットプロセス崩壊およびポドサイト脱落が誘導され、糸球体構造の恒常性破綻をきたすと考えられる。さらに、培養メサンギウム細胞では、BMP4刺激によりp38およびSmad1, Caspase3の活性化はみられたが、3

種類の p38阻害剤では Caspase3の活性化は抑制されなかった。メサンギウム細胞においては、糖尿病状態で発現増加した BMP4が Smad1を活性化させ細胞外基質タンパクの産生を促し、糸球体の結節性病変を形成すると考えられる。

BMP4は細胞外分泌タンパクであり、パラクラインにさまざまな細胞に作用しうると考えられる。糖尿病では糸球体内に増加した BMP4の発現量は、メサンギウム基質拡大と正の相関を示すことが分かっている¹⁷⁾。従って、メサンギウム細胞とポドサイトの両細胞の BMP4シグナル伝達は、糖尿病性腎症におけるポドサイト障害、メサンギウム基質増生の中心的役割を持つと考えられる。今回の研究により、BMP4発現抑制系マウスおよび BMP4過剰発現系マウスの両方で、メサンギウム基質増生とポドサイト脱落およびフットプロセス崩壊との関連性が立証された。さまざまな報告で言わわれているように、糸球体硬化症の発症を止めるにはポドサイトの機能を保ち、細胞脱落を抑える必要がある。これらの知見は、BMP4シグナルを抑制することは糖尿病性腎症治療の標的になりうることを示唆している。

文 献

- 1) Doi, T., Moriya, T., Fujita, Y., Tominaga, T., et al.: Urinary IgG4 and Smad1 Are Specific Biomarkers for Renal Structural and Functional Changes in Early Stages of Diabetic Nephropathy. *Diabetes.*, 67(5) : 986-993, 2018
- 2) Pavenstädt, H., Kriz, W., Kretzler, M.: Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev.*, 83(1) : 253-307, 2003
- 3) Kanwar, Y. S., Liu, Z. Z., Kashihara, N., Wallner, E. I.: Current status of the structural and functional basis of glomerular filtration and proteinuria. *Semin Nephrol.*, 11(4) : 390-413, 1991
- 4) Kanwar, Y. S., Farquhar, M. G.: Presence of heparan sulfate in the glomerular basement membrane. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 76(3) : 1303-1307, 1979
- 5) Kestilä, M., Lenkkeri, U., Männikkö, M., Tryggvason, K., et al.: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell.*, 1(4) : 575-582, 1998
- 6) Takeda, T.: Podocyte cytoskeleton is connected to the integral membrane protein podocalyxin through Na⁺/H⁺-exchanger regulatory factor 2 and ezrin. *Clin Exp Nephrol.*, 7(4) : 260-269, 2003
- 7) Kriz, W., Shirato, I., Nagata, M., Lemley, K. V., et al.: The podocyte's response to stress:the enigma of foot process effacement. *Am J Physiol Renal Physiol.*, 304(4) : F333-347, 2013
- 8) Nagata, M., Kriz, W.: Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. II. Mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis. *Kidney Int.*, 42(1) : 148-160, 1992
- 9) Kanwar, Y. S., Wada, J., Sun, L., Danesh, F. R., et al.: Diabetic nephropathy : mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med (Maywood)*, 233(1) : 4-11, 2008
- 10) Mundel, P., Shankland, S. J.: Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol.*, 13(12) : 3005-3015, 2002
- 11) Asanuma, K., Yanagida-Asanuma, E., Takagi, M., Tomino, Y., et al.: The role of podocytes in proteinuria. *Nephrology (Carlton)*, 12(Suppl 3): S15-20, 2007
- 12) Kriz, W., Gretz, N., Lemley, K. V.: Progression of glomerular diseases : is the podocyte the culprit? *Kidney Int.*, 54(3) : 687-97, 1998
- 13) Faure, S., de Santa, Barbara, P., Roberts, D. J., Whitman, M.: Endogenous patterns of BMP signaling during early chick development. *Dev Biol.*, 244(1) : 44-65, 2002
- 14) Winnier, G., Blessing, M., Labosky, P. A., Hogan, B. L.: Bone morphogenetic protein-4 is required for mesoderm formation and patterning in the mouse. *Genes Dev.*, 9(17) : 2105-2116, 1995
- 15) Michos, O., Goncalves, A., Lopez-Rios, J., Zeller, R., et al.: Reduction of BMP4 activity by gremlin 1 enables ureteric bud outgrowth and GDNF/WNT11 feedback signalling during kidney branching morphogenesis. *Development.*, 134(13) : 2397-2405, 2007
- 16) Abe, H., Matsubara, T., Iehara, N., Doi, T., et al.: Type IV collagen is transcriptionally regulated by Smad1 under advanced glycation end product (AGE) stimulation. *J Bio Chem.*, 279(14) : 14201-6, 2004
- 17) Tominaga, T., Abe, H., Ueda, O., Doi, T., et al.:

- Activation of bone morphogenetic protein 4 signaling leads to glomerulosclerosis that mimics diabetic nephropathy. *J Bio Chem.*, 286(22) : 20109-20116, 2011
- 18) Fujita, Y., Tominaga, T., Abe, H., Doi, T., *et al.* : An adjustment in BMP4 function represents a treatment for diabetic nephropathy and podocyte injury. *Sci Rep.*, 8(1) : 13011, 2018
- 19) Siddiqi, F. S., Advani, A. : Endothelial-podocyte crosstalk: the missing link between endothelial dysfunction and albuminuria in diabetes. *Diabetes*, 62 (11) : 3647-55, 2013
- 20) Matsusaka, T., Xin, J., Niwa, S., Ichikawa, I., *et al.* : Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse via control of onset and severity of podocyte-specific injury. *J Am Soc Nephrol.*, 16(4) : 1013-1023, 2005
- 21) 内藤正吉, 青山東五, 川島永子, 竹内康雄 他: ポドサイト障害とネフローゼ症候群 北里医学, 46 : 1-12, 2016
- 22) Peti-Peterdi, J., Sipos, A. : A high-powered view of the filtration barrier. *J Am Soc Nephrol.*, 21(11) : 1835-41, 2010

BMP4 regulates both podocyte injury and mesangial expansion in the diabetic nephropathy

Yui Fujita¹⁾, Tatsuya Tominaga²⁾, Yumi Kangawa²⁾, Kojiro Nagai¹⁾, Hideharu Abe¹⁾, and Toshio Doi³⁾

¹⁾Department of Nephrology, Graduate School of Medical Science, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

²⁾Department of Chronomedicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Department of Nephrology, Tokushima University, Professor Emeritus, Tokushima, Japan

SUMMARY

Podocyte injury and loss have been indicated as constituting the crucial pathogenesis of glomerular injury; however, it remains necessary to elucidate the detailed molecular mechanisms and cell-to-cell response because multiple factors may cause podocyte injury. In the glomerulus, three kinds of cells (endothelial, mesangial, and parietal epithelial) react to podocyte injury. Endothelial and mesangial cells are connected with podocyte cells across the glomerular basement membrane. However, the detailed mechanisms regarding the interaction of the mesangium and podocyte injury are unclear.

Diabetic nephropathy is characterized by mesangial matrix expansion caused by an excessive deposition of extracellular matrix proteins in the mesangial area, which can be observed through the increased expression of type IV collagen. We have shown that bone morphogenetic protein 4 (BMP4) signaling leads to the glomerular changes characteristic of this disorder. To analyze the effect of BMP4 was investigated *in vitro* and *in vivo* using streptozotocin (STZ)-induced and Bmp4 heterozygous knockout ($Bmp4^{+/-}$) diabetic mice or podocyte-specific Bmp4 knockout mice, and Bmp4-induced or podocyte-specific transgenic mice. BMP4 positive area and mesangial area fraction showed positively correlation. Furthermore, mesangial area fraction was significantly and negatively correlated with, WT1-positive cell number, and nephrin-positive area.

We also demonstrated that the induction of podocyte apoptosis by BMP4 may be mediated by p38 activation and that of caspase 3 through cleavage. In mesangial cells, BMP4 stimulation also induced phosphorylation of p38 and Smad1 and increased cleaved caspase 3, with similar significant inhibition of Smad1 activation and decreased cleaved caspase 3 mediated by dorsomorphin.

These data suggest that the BMP4 signaling pathway plays important roles for the development of both podocyte injury and mesangial expansion in diabetic nephropathy.

Key words : BMP4, diabetic nephropathy, podocyte, apoptosis, mesangial expansion

原 著 (第21回若手奨励賞受賞論文)

Small for gestational age 児の成長および神経学的発達の予後

竹 内 竣 亮^{1,2)}, 須 賀 健 一²⁾, 庄 野 実 希²⁾, 中 川 竜 二²⁾, 香 美 祥 二²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学病院小児科

(平成31年3月8日受付) (平成31年4月16日受理)

Small for gestational age (SGA) 児は低身長や発達障害、精神発達遅滞のリスクが高いとされている。本検討は徳島大学病院 NICU・GCU を退院した SGA 児の長期追跡を行うことで予後の検討を行うことを目的とした。2012年から2014年の3年間で NICU・GCU を退院した児は540例であり SGA 児は106例（19.6%）であった。106例のうち染色体異常、先天奇形症候群などを除き、長期追跡可能であった SGA 児75例に対し検討を行った。3歳時に身長が-2.5SD 以下であり、SGA 性低身長として GH 治療を行った SGA 児は4例（5%）であった。4例ともに GH 治療により身長および体重の SD スコアの改善が得られていた。発達障害3例（4%）、精神発達遅滞5例（6%）であった。当院 NICU・GCU を退院した SGA 児の予後の概要が明らかとなった。今後症例数の蓄積とさらに長期の予後の調査が必要と考えられた。

Small for gestational age (SGA) 児は出生身長および体重が在胎週数相当の10パーセンタイル未満と定義されている。SGA 児は SGA 性低身長、注意欠陥多動性障害 (Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder : ADHD)、自閉症スペクトラム (Autism Spectrum Disorder : ASD)などの発達障害や精神発達遅滞 (Mental Retardation : MR) のリスクが高いとされている¹⁾。SGA 児は成人期に糖尿病やメタボリック症候群のリスクも高いとされており、将来の健康や特定の病気へのかかりやすさは、胎児期や生後早期の環境の影響を強く受けた結果であるとする Developmental Origins of Health and Disease のひとつと考へられている^{2,3)}。自施設では SGA 児は原則として NICU・GCU に入院して輸液管理を行い、低血糖を予防している。さらに severe SGA 児や preterm

SGA 児に対しては積極的にアミノ酸補充など中心静脈栄養による栄養管理も行っている。しかしこれまで自施設における NICU・GCU を退院した SGA 児の予後についての調査は行われておらず、今回小児科学会から提唱された新しい在胎期間に対する標準体格基準⁴⁾に基づく SGA 児の予後調査を行った。

対象および方法

2012年1月1日～2014年12月31日までの3年間に徳島大学病院 NICU・GCU を退院した SGA 児を対象とし、後方視的に診療録を元に検討を行った。退院時に両親からフォローアップの必要性について説明を行い口頭による同意を得た。対象のうち染色体異常・先天奇形症候群、神経筋疾患、死亡例、転居等により長期追跡が中断された症例は除外した。長期追跡が可能であった SGA 児75例に対し、2018年11月時点で SGA 性低身長のため成長ホルモン (Growth Hormone : GH) 治療を行っているもの、ADHD、ASD、MR の有無について検討を行った。SGA 性低身長は出生時の体重および身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満で、かつ出生の体重または身長のどちらかが在胎週数相当の-2SD 未満であり、暦年齢2歳までに-2SD 以上に catch-up しなかったものと定義し、SGA 性低身長のうち暦年齢が3歳以上、成長率 SD スコアが OSD 未満、身長 SD スコアが -2.5SD 未満であり保護者の同意が得られたものに GH 治療を開始した。群間比較には解析ソフト Prism7を使用し、Mann-Whitney 検定を行い P<0.05 を有意とみなした。

結 果

2012年1月1日から2014年12月31日までの3年間に徳島大学病院 NICU・GCU を退院した児は540例であり、SGA 児は106例（19.6%）であった。染色体異常・先天奇形症候群21例、神経筋疾患1例、死亡例3例、中断例6例を除外し、長期追跡可能であったSGA 児は75例であった（図1）。

このうち満期産児は43例（57%）で、早産例32例のうち5例は32週未満であった。平均在胎週数は36.3週で、平均出生体重は1823g（平均SDスコア -2.2）、平均出生身長41.8cm（平均SDスコア -2.3）、平均出生頭囲30.0cm（平均SDスコア -1.2）であった。平均観察期間は64ヶ月（47～81ヶ月）であり、この間にGH治療を必要とした症例が4例（5%）、ADHD・ASD例は3例（4%）、MR例は5例（6%）であった（表1）。

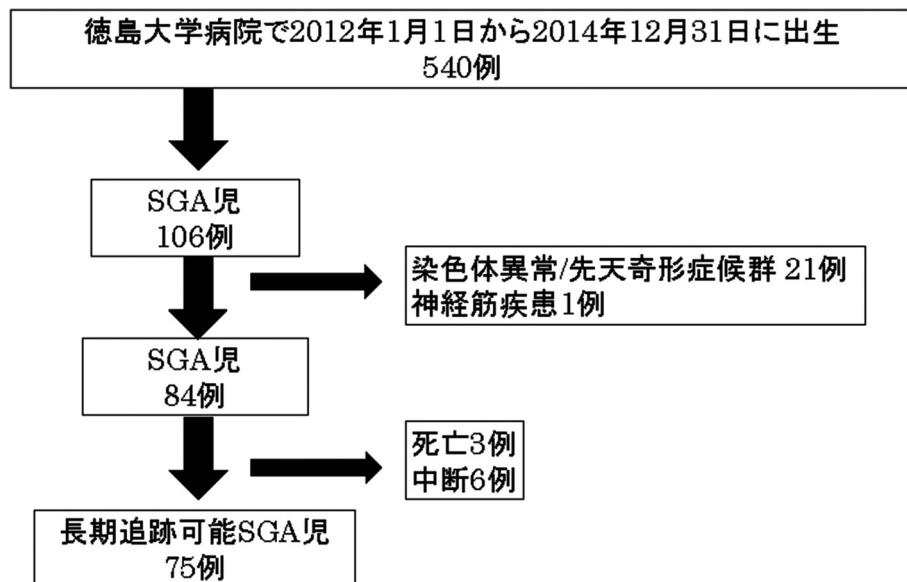


図1：徳島大学病院で2012年から2014年に出生したSGA児

表1：SGA症例の内訳

性別	男児：34例（46%） 女児：41例（54%）
在胎週数	32週未満：5例 32週以上37週未満：27例 37週以上42週未満：43例
平均±SD	
在胎週数（週）	36.3±3.0（25～40）
出生体重（g）	1823±475（572～2650）
SDスコア	-2.18±0.63（-4.2～-1.2）
出生身長（cm）	41.8±4.02（28.5～47）
SDスコア	-2.26±0.77（-4.4～-1.2）
出生頭囲（cm）	30.0±2.44（21～34.5）
SDスコア	-1.24±0.92（-3.9～1.1）
予後	
GH治療例	4例（5%）
発達障害例	3例（4%）
MR例	5例（6%）

GH 治療を行った 4 例の周産期情報、中心静脈栄養の期間、Full feeding（母乳：100ml/kg/day）に達した日齢、GH 治療開始年齢と身長 SD について表 2 にまとめた。4 例中 2 例が早産で、症例 4 を除けば重度の Fetal growth restriction であり、症例 4 に関しても身長は -2.6 SD であった。全例に中心静脈栄養が併用されていた。GH 治療を必要とした SGA 性低身長の 4 例と GH 治療を必要としなかった SGA 児 71 例とを比較して、在胎週数、出生児の体重 SD スコア、身長 SD スコア、頭囲 SD スコアの検討を行ったが有意差は見られなかった（表 3）。GH 治療を行った SGA 性低身長 4 例の GH 治療前後の身長 SD スコア、体重 SD スコアの推移を検討したこと、全ての症例で GH 治療開始後に SD スコアの改善を認めた（図 2 A, 2 B）。

考 察

当院 NICU・GCU に入院した SGA 児の割合は約 20%

と多かった。これは当院の周産母子センターが徳島県の周産期医療の中核を担っており、高齢や妊娠高血圧症候群などの子宮内発育不全のリスクが高いハイリスク妊婦が多いいためであると考えられた。SGA 児は生後 1 年以内にキャッチアップすることが多く、最終的に SGA 児の 90% が -2.0 OSD 以上にキャッチアップするとされている。過去の報告では GH 治療を必要とする SGA 児は 2~7 % とばらつきがあるが、今回の検討では 5 % であった^{5,6)}。SGA 性低身長は多くが成人期も低身長となることが知られており、成人の低身長の約 20% を占めると言われている⁷⁾。効果的に治療を行うためには早期の GH 治療開始が重要であると考えられている。当院では出生した SGA 児は新生児フォローアップ外来で継続して観察を行い、GH 治療開始条件を満たす SGA 性低身長症児は小児内分泌専門医と協力し、速やかに治療が開始している。今回の検討においても SGA 性低身長症児 4 例中 3 例は 3 歳から開始、1 例は 3 歳時点では SGA 性低身長の基準を満たさなかったが基準を満たした 4 歳

表 2 : GH 治療症例の詳細

	症例 1 M	症例 2 F	症例 3 M	症例 4 F
性別				
Apgar score	3/9	8/9	8/9	8/10
在胎週数	32w4d	37w3d	38w6d	31w5d
分娩様式	C/S	C/S	C/S	C/S
出生体重 (g)	1066	1230	1946	1070
SD スコア	-2.5	-3.7	-2.6	-1.8
出生身長 (cm)	36	39	43	34
SD スコア	-2.4	-4.1	-2.9	-2.6
胎児診断	FGR	FGR	FGR	FGR
中心静脈栄養 (TPN) の期間	14 日間	19 日間	8 日間	25 日間
Full feeding	生後 12 日	生後 11 日	生後 7 日	生後 14 日
GH 治療開始	3 歳 0 ヶ月	3 歳 0 ヶ月	3 歳 1 ヶ月	4 歳 2 ヶ月
治療開始時の身長 SD スコア	-2.7	-2.7	-2.6	-2.9

FGR : fetal growth restriction

C/S : cesarean section

Full feeding : 母乳で WQ100ml/kg/day となった時期

表 3 : GH 治療あり群と GH 治療なし群の出生時の体格の比較

	GH 治療なし群 (N=71)	GH 治療群 (N=4)	P 値
在胎週数	36.3 (25~41)	34.5 (31~38)	0.29
体重 SD	-2.1 (-4.2~-1.2)	-2.6 (-3.7~-1.8)	0.13
身長 SD	-2.0 (-4.4~-1.2)	-2.7 (-4.1~-2.4)	0.07
頭囲 SD	-1.3 (-3.9~1.1)	-1.2 (-1.7~-0.7)	0.90

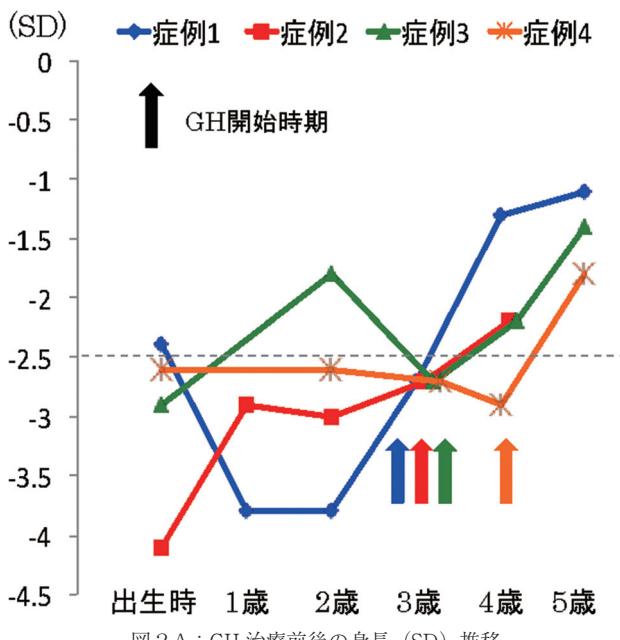


図 2 A : GH 治療前後の身長 (SD) 推移

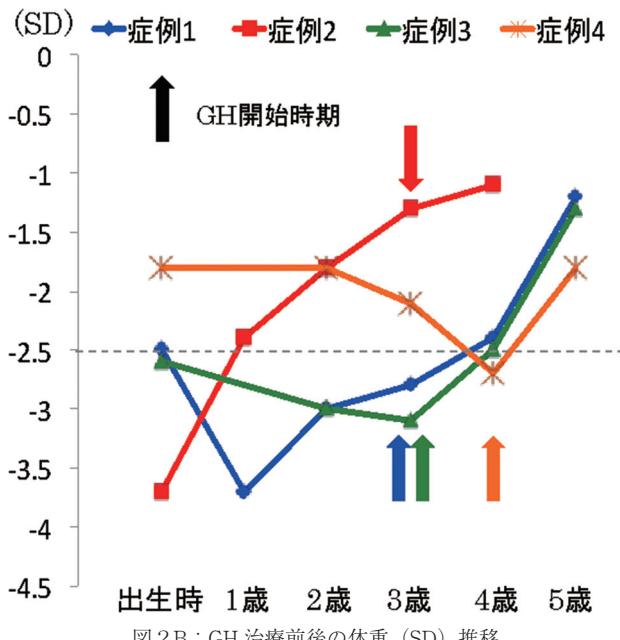


図 2 B : GH 治療前後の体重 (SD) 推移

から治療を開始できていた。4例ともに開始後より速やかに身長、体重の改善を認めたことから今後の身長予後の改善につながると考えられた。

また、SGA児はADHD、ASDなどの発達障害やMRのリスクが高いとされている。一般集団におけるMRの頻度は1%とされている⁸⁾が、当院で出生・退院した

SGA児は6%であり一般集団と比較すると高頻度であった。一般の5歳時の発達障害の頻度は5%とされており⁹⁾当院で出生したSGA児は同程度であった。当院小児科外来でのSGA児のフォローアップ率は比較的高く、発達障害例やMR例に対する早期療育開始や児の特性についての家族への説明などによって児のQOLや予後の改善につながっていると考える。しかし本研究のStudy limitationとして、MR、発達障害児は新生児専門医師のスクリーニング後に小児神経専門医に紹介して診断されたものであるが、現時点では低年齢のために未診断となっている症例が存在する可能性は否定できない。また1-2歳までに身長のキャッチアップが見られたものは、出生時のSDスコアに応じてフォロー終了になっているものもあり、その中に発達障害児が存在する可能性も否定はできない。前向きコホートでの検討が必要と考えられる。当院NICUではSGA児に対して、新生児期早期に母乳栄養に加えて中心静脈栄養を併用することによって短期間での体重増加に効果が見られているが、GH治療や発達障害、MRなどの頻度を下げることに寄与しているかどうかについては今回の検討では明らかにならなかった。周産期管理へのフィードバックを行えるように、さらに症例数を増やし、長期間のフォローアップ研究を行う必要がある。

結語

今回の検討で当院フォローアップ外来でのSGA児の予後の概要が明らかとなった。今後さらに症例数を増やし、長期の予後を検討する必要がある。

文献

- O'Keeffe, M. J., O'Callaghan, M., Williams, G. M., Najman, J. M., et al.: Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics*, 112(2) : 301-7, 2003
- Jaquet, D., Deghmoun, S., Chevenne, D., Collin, D., et al.: Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia*, 48(5) : 849-55, 2005
- Murtaugh, M. A., Jacobs, DR. Jr., Moran, A., Steinberger, J., et al.: Relation of birth weight to

- fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care.*, 26(1) : 187-92, 2003
- 4) 板橋家頭夫, 藤村正哲, 楠田聰, 田村正徳 他:新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について. *日本小児科学会雑誌*, 114(8) : 1271-1293
- 5) 加賀元宗, 工藤多佳子, 渡邊浩司:当院で出生したSGA 児の身長予後に關する検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 53(4) : 1060-1066, 2017
- 6) Itabashi, K., Mishina, J., Tada, H., Sakurai, M., *et al.* : Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age ; comparison to full-term small for gestational age infants.
- 7) 田中敏章, 横谷進, 西美和, 長谷川行洋 他:SGA 性低身長における GH 治療ガイドライン. *日本小児科学会雑誌*, 111(4) : 641-646, 2007
- 8) Katusic, S. K., Colligan, R. C., Beard, C. M., O'Fallon, W. M., *et al.* : Mental retardation in a birth cohort, 1976-1980, Rochester, Minnesota. *Am J Ment Retard.*, 100 : 335-344, 1996
- 9) Barbaresi, W. J., Katusic, S. K., Colligan, R. C., Pankratz, V. S., *et al.* : How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 156 : 217-224, 2002

Prognosis of growth and neurological development in small for gestational age infants

Shunsuke Takeuchi^{1,2)}, Kenichi Suga²⁾, Miki Shono²⁾, Ryuji Nakagawa²⁾, and Shoji Kagami²⁾

¹⁾*The post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

【Background】 Small for gestational age (SGA) infants have multiple risk factors for short stature, developmental disorders, and metabolic diseases in adulthood. Our institute which plays central roles in perinatal medicine in Tokushima prefecture has many high risk pregnant women, therefore a relatively large number of SGA infants admitted to neonatal intensive care unit (NICU) and growth care unit (GCU).

【Objective】 To elucidate the prognosis such as short stature, neurodevelopmental disorder and mental retardation of SGA infants discharged from NICU and GCU in our hospital.

【Method】 SGA patients discharged from NICU and GCU in our hospital between 2012 and 2014 were enrolled in this study. Clinical data were collected from medical charts.

【Results】 There were 106 SGA infants (19.5%) discharged from NICU/GCU for 3 years. We excluded patients with congenital malformation syndrome, chromosomal abnormality, neuromuscular disorder, death and lost of follow-up, and finally 75 SGA infants were enrolled. Four SGA infants (5%) required growth hormone (GH) treatment for short stature and all of them were promoted growth significantly. Three SGA infants (4%) showed attention deficit hyperactivity disorder and/or autism spectrum disorder, and 5 SGA infants (6%) presented with mental retardation.

【Conclusion】 This study revealed the prognosis of SGA infants discharged from NICU and GCU in our hospital. Further large cohort with long-term observation is required.

Key words : small for gestational age, low stature, growth hormone, developmental disorder, mental retardation

症例報告(第21回若手奨励賞受賞論文)

症状発現から診断までに半年を要したACTH単独欠損症の一例

松田 宙也¹⁾, 倉橋 清衛²⁾, 遠藤 ふうり²⁾, 桧田 志保²⁾, 三井 由加里²⁾,
吉田 守美子²⁾, 明比 祐子²⁾, 遠藤 逸朗²⁾, 福本 誠二²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学病院内分泌・代謝内科

(平成31年4月16日受付) (平成31年5月8日受理)

症例は53歳男性。食欲低下や恶心、上肢の関節痛などを自覚して総合病院救急外来などを受診したが、消化管精査などで異常を認めず、低Na血症の補正のみで経過観察されていた。上記症状の発現より6ヵ月で体重が10kg減少し、全身倦怠感も増悪したため、当院総合診療部を紹介受診した。その際にACTH、cortisolの著明な低下が認められ、内分泌代謝内科に紹介を受けた。患者の訴える症状はいずれも副腎不全症状に合致し、グルココルチコイド補充によりすべての症状の速やかな消失と検査値の改善を認めた。視床下部ホルモンおよびインスリン負荷試験の結果よりACTH単独欠損症に伴う副腎不全と診断した。副腎不全は非特異的な症状で発症することが多く、しばしば診断に時間を要する。しかしながら、感染などを契機に副腎不全からクリーゼに移行した場合は非常に致命率が高いため、本症の診断確定後は直ちに適切な治療を開始する必要がある。また、慢性期の本症患者がよりよい生命予後を達成するためには、患者および患者の家族に対する教育により、副腎クリーゼを予防することが重要である。

はじめに

副腎不全は感染などのストレスを機に急激に症状の増悪がみられ、ときに致命的となることがあるため、早期

かつ正確な診断が求められる。しかしながら、その病初期の症候は、消化器症状や関節痛、全身倦怠感など、非特異的であることが多く、しばしば診断までに時間をする。今回、症状発現から診断までに半年を要したACTH単独欠損症・副腎不全の一例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：53歳、男性。主訴：食欲不振、恶心、体重減少。現病歴：X年4月から明らかな誘因なく食欲が低下していく、恶心と上肢の関節痛を自覚するようになった。X年6月に医療機関を受診した際、血压測定時に収縮期血压が測れなくなり、直後に数秒間意識消失したため総合病院に緊急搬送された。搬送先での血液検査では血清Na 126mEq/Lと低Na血症を認めたが心電図、胸部X線、心臓エコー検査で異常を認めなかつたため輸液による电解質補正を受けたのち帰宅した。その後も食欲不振が続き、全身倦怠感も伴うようになった。X年8月に近医を再度受診した際にHb 12.4mg/dLと軽度の貧血が認められたが、上部消化管内視鏡、便潜血反応および腹部エコー検査において異常は指摘されなかった。さらに、体重が半年の経過で63kgから53kgまで減少し、原因精査のためX年10月に当院総合診療部を紹介受診した。

その際にACTH 2.1pg/mL、コルチゾール 0.3μg/dLと低値で ACTH 産生低下による副腎不全が疑われ当科に紹介された。

来院時身体所見：意識：清明、身長：170cm、体重：53.6kg、BMI：18.5kg/m²、体温：36.8°C、血圧：94/67mmHg、脈拍：103/min、SpO₂：98%（室内気）、頭部：眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、咽頭粘膜発赤なし、頸部：血管雜音なし、リンパ節腫脹なし、甲状腺腫大なし、呼吸音：正常肺胞音、心音：S1→、S2→、S3(-)、S4(-)、心雜音なし、腹部：平坦・軟、圧痛なし、肝脾触知しない、上肢：皮膚硬化なし、左手第4指PIP関節に圧痛あり、関節腫脹なし、下肢：浮腫なし

来院時検査（表1）では、好酸球の增多と軽度の正球性貧血を認めた。総蛋白とアルブミンが低下しており、低栄養が示唆された。血清Na濃度は軽度低下していた。ACTH および血清コルチゾールの基礎値は低値で、ACTH 依存的に產生される副腎アンドロゲンの一種で

ある DHEA-S も基準値下限であった。入院後に行った視床下部ホルモン四者負荷試験（表2）では、ACTH およびコルチゾールは基礎値低値でCRHに無反応であった。ACTH を除く下垂体前葉ホルモンは基礎値正常で負荷後の反応も良好であった。インスリン低血糖試験（表3）では有効な低血糖刺激が得られたが、ACTH およびコルチゾールの分泌はみられなかった。これらの負荷試験結果より、ACTH 単独欠損症と診断した。頭部MRIでは下垂体は萎縮し、Gd造影において造影不良域や下垂体炎を疑わせる所見は認めなかった（図1 A-D）。抗下垂体抗体は陰性であった。

内分泌・代謝内科受診時に血圧低下を含む副腎不全症状が認められたため、同日よりヒドロコルチゾン15mg/day 内服を開始した。内服開始後、速やかにすべての症状が改善し、5日後には食欲が以前の状態にまで回復した。治療開始から約2週間後の再診時には血圧123/81mmHg、血清Na 145mEq/Lと正常化がみられた。ヒド

表1. 入院時検査所見

血算	生化学					
WBC	6500 /μL	AST	64 U/L	Na	136 mEq/L	
Neutro	38.4 %	ALT	41 U/L	K	3.8 mEq/L	
Lympho	44.0 %	LDH	259 U/L	Cl	101 mEq/L	
Mono	5.3 %	T-Bil	0.5 mg/dL	Fe	64 μg/dL	
Eosino	8.6 % (559 /μL)	ALP	168 U/L	UIBC	123 μg/dL	
Baso	1.2 %	g-GT	16 U/L	ferritin	167 ng/mL	
RBC	409 × 10 ⁶ /μL	Amy	79 U/L	内分泌		
Hb	12.5 g/dL	CK	600 U/L	FT4	0.95 ng/dL	
MCV	93.8 fL	TP	5.8 g/dL	FT3	5.3 pg/dL	
MCHC	32.6 g/dL	Alb	3.8 g/dL	TSH	0.75 μU/mL	
Plt	26.4 × 10 ³ /μL	BUN	9 mg/dL	ACTH	2.1 pg/mL	
		Cr	0.63 mg/dL	コルチゾール	0.3 μg/dL	
				DHEA-S	47 μg/dL	

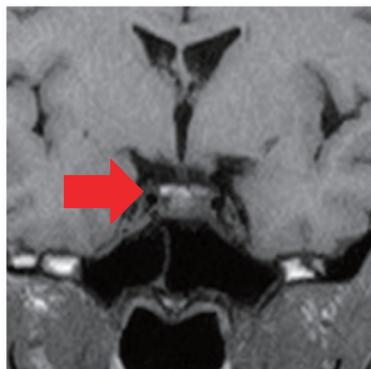
表2. 視床下部ホルモン四者負荷試験

	0(min)	30	60	90	120	基礎値	反応
GH(ng/mL)	0.58	5.62	5.42	4.41	3.10	正常	正常
PRL(ng/mL)	9.2	48.1	29.4	18.7	13.5	正常	正常
TSH(μU/mL)	3.38	17.89	12.53	9.52	7.31	正常	正常
LH(mIU/mL)	4.8	34.4	35.6	30.2	25.5	正常	正常
FSH(mIU/mL)	5.5	10.1	11.8	11.6	11.4	正常	正常
ACTH(pg/mL)	<2.0	<2.0	2.2	<2.0	<2.0	低値	無反応
コルチゾール(μg/dL)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	低値	無反応

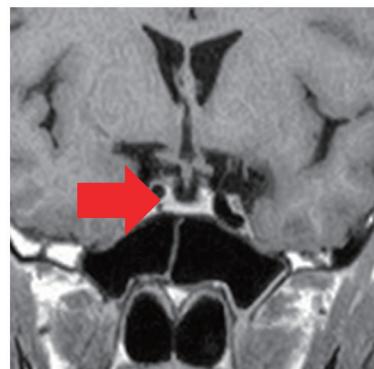
表3. インスリン低血糖試験

	0(min)	30	60	90	基礎値	反応
血糖(mg/dL)	80	39	75	76	正常	有効刺激
GH(ng/mL)	<0.10	1.44	15.72	9.99	正常	正常
ACTH(pg/mL)	2.2	<2.0	<2.0	<2.0	低値	無反応
コルチゾール(μg/dL)	0.2	0.2	0.2	0.2	低値	無反応

A. T1 強調画像・単純撮影、冠状断



B. T1 強調画像・ガドリニウム造影、冠状断



C. T1 強調画像・単純撮影、矢状断



D. T1 強調画像・ガドリニウム造影、矢状断

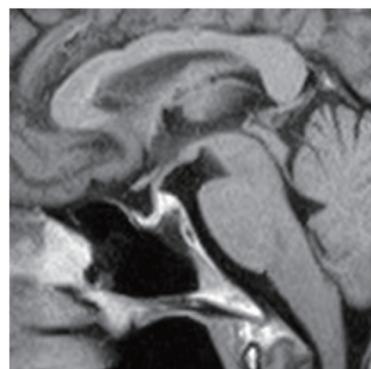


図1. 下垂体MRI

下垂体茎の偏倚やトルコ鞍近傍に占拠性病変はなく、下垂体の萎縮が認められた(A, B)。下垂体後葉の高信号は保たれていた(C, D)。

ロコルチゾン開始後も尿量増加はなく、仮面尿崩症は明らかではなかった。

考 察

下垂体前葉ホルモンのうちACTHにのみ分泌障害を認めるものをACTH単独欠損症と呼ぶ。成人発症の場

合は男性に多く、平均発症年齢は50歳代である。病因は不明であるが、甲状腺機能低下症などの自己免疫疾患を合併する場合がある¹⁾。ACTH単独欠損症の臨床症状はコルチゾール欠乏にともなう副腎不全症状が主体である(表4)。

原発性および続発性副腎不全とともに副腎不全症状の発症から半年以内に診断がついた患者は50%未満であり、

68%の患者が初診時に正しく診断されていなかったとの報告があり、診断にはしばしば時間を要する²⁾。本症例では食欲低下、恶心、体重減少、関節痛あるいは低血圧といった症候と、軽度の貧血、好酸球增多、血清Na低値といった検査所見が認められた。これらの症候・所見が副腎不全に合致すること、前医で循環器系や消化器系のスクリーニングをすでに受けており、それらの異常は否定的であったことから内分泌系の異常を疑い診断に至った。

副腎不全は感染などのストレスを機に急激に増悪し、副腎クリーゼに至ると時に致死的となる。臨床的に副腎クリーゼを疑った場合は、血清ACTHおよびコルチゾールの検査を提出したうえで、検査結果を待たずとも躊躇せずグルココルチコイドの投与を開始する必要がある。グルココルチコイド投与にて劇的な症状の改善がみられれば、副腎不全が基礎にあったと判断できる根拠になり得る。表5に副腎クリーゼ発症時の代表的な治療例を示す³⁾。

また、ステロイドホルモン補充療法を行っている既知の副腎不全症患者であっても44%が副腎クリーゼを経験し、その頻度は6.3件/人・年との報告がある⁴⁾。わが国

で行われた疫学調査では、副腎クリーゼの誘発要因は感染症が63%，手術が6%，外傷6%と報告されている⁵⁾。副腎クリーゼの予防のため、インフルエンザなどの感染症に罹患した状態（いわゆるシックデイ）では普段服用している量の2～3倍のグルココルチコイドを補充する必要がある。生涯にわたってステロイドホルモン補充療法が必要となった副腎不全症患者では、副腎クリーゼを予防し安全に生活するために患者教育が極めて重要である。

結 語

副腎不全の症状は非特異的であり、しばしば診断確定までに時間要する。上記の副腎不全症候・検査所見を複数認めた場合は副腎不全を鑑別にあげ、精査を行うとともに速やかにグルココルチコイド補充療法を開始すべきである。

文 献

1) Charmandari, E., Nicolaides, N. C., Chrousos, G. P.:

表4. 副腎不全の主症候・主検査所見

症候		検査所見
全身倦怠感	低血圧	貧血
易疲労性、無気力、脱力感	脱水	好酸球增多
食欲不振、体重減少	めまい	リンパ球增多
消化器症状 (恶心・嘔吐、下痢、腹痛)	発熱	低血糖
筋肉痛・関節痛	色素沈着*	高K血症*
ショック	塩分摂取の欲求*	高Ca血症*
原発性副腎不全の場合のみ		血清クレアチニン上昇
		TSH上昇*
		低Na血症

表5. 副腎クリーゼ発症時の治療法

- 心機能監視下に1000ml/時の速度で生理食塩水を点滴静注
- ヒドロコルチゾン(HC)100mg静注後、5%ブドウ糖液中に100-200mgのHC混注した溶液を24時間で点滴静注（あるいは25-50mgのHCを6時間毎に静注）

生理食塩水の投与量については、年齢や病態を考慮して判断（文献3から引用改変）

- Adrenal insufficiency. Lancet., 383 : 2152-67, 2014
- 2) Bleicken, B., Hahner, S., Ventz, M., Quinckler, M.: Delayed Diagnosis of Adrenal Insufficiency is Common: A Cross-Sectional Study in 216 Patients. Am J Med Sci., 339 : 525-31, 2010
- 3) Jung, C., Inder, W. J.: Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. Med J Aust., 188 : 409-413, 2008
- 4) Hahner, S., Loeffler, M., Bleicken, B., Drechsler, C., et al.: Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the new need for new prevention strategies. Eur J Endocrinol., 162 : 597-602, 2010
- 5) 柳瀬敏彦, 藤枝憲二, 梶野浩樹, 棚橋祐典 他: アジソン病, 副腎性サブクリニカルクッシング症候群の全国における実態調査. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 平成22年度研究報告書, 2011, pp. 139-146

A case of isolated ACTH deficiency that required 6 months for the diagnosis from onset

Hiroya Matsuda¹⁾, Kiyoe Kurahashi²⁾, Furi Endo²⁾, Shihō Masuda²⁾, Yukari Mitsui²⁾, Sumiko Yoshida²⁾, Yuko Akehi²⁾, Itsuro Endo²⁾, and Seiji Fukumoto²⁾

¹⁾The Medical Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 53-year-old man noticed anorexia, nausea, and arthralgia of the upper limbs in April, 201X. Since these symptoms persisted, he visited general hospital and clinic and was examined for blood chemistry, ECG, echocardiography and so on. However, he did not get a definitive diagnosis and was followed up with drip infusion of saline. The symptoms did not subside and fatigue and syncope with hypotension developed. Furthermore, he also suffered weight loss of 10 kg in few months and was referred to our hospital for more detailed examinations in October, 201X. Upon the initial examination, all his symptoms matched those of adrenal insufficiency and notable decreases of both plasma ACTH and serum cortisol level were observed. Prompt glucocorticoid supplementation improved his symptoms and the abnormal laboratory data immediately. He was diagnosed adrenal insufficiency due to isolated ACTH deficiency from the results of CRH loading test and insulin tolerance test.

Since most of the symptoms and laboratory findings are non-specific, diagnosis of adrenal insufficiency is often delayed. However, adrenal insufficiency could worsen when the patient is under stress (e.g. infection) and often be life-threatening. Glucocorticoid replacement therapy should be initiated as soon as the diagnosis is confirmed. Furthermore, educating patients and his families plays a very important role in the management of chronic adrenal insufficiency, in particular to the prevention of adrenal crisis.

Key words : isolated ACTH deficiency, adrenal insufficiency, anorexia, nausea, arthralgia

学会記事

第42回徳島医学会賞及び第21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になりました。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42回徳島医学会賞および第21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259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：曾我部正弘
出　身　大　学：高知大学医学部医学
科（徳島大学大学院
医学研究科博士課程
修了）
所　　属：徳島大学大学院医歯
薬学研究部地域総合
医療学・消化器内科

研究内容：医工・病学・多職種連携による胸腹水濾過濃縮専用装置の研究開発

受賞にあたり：

この度は第42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・選考していただいた諸先生方、並びに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。

腹水濾過濃縮再静注法（CART）は、癌や肝硬変などによって生じた難治性胸腹水を、穿刺排液後に2つのフィルターを使って濾過濃縮し、点滴する治療法です。最近では症状の緩和や栄養状態の維持のみならず、化学療法との併用などによる予後の改善や採取細胞の癌ワク

チンへの応用なども報告され、癌治療を支える治療法として注目されるようになってきました。しかし、従来のCART用装置は高価で大型な多目的装置であるのに加え、操作が煩雑であるため臨床工学技士などの専門医療スタッフが少ない医療機関ではCARTの施行が難しい状況でした。また、わが国の医療分野における成長戦略の一つに医療機器開発の推進が掲げられていますが、成功事例が少ないので現状です。そこでわれわれは、医工連携事業化推進事業（H25～27年度、経済産業省/AMED）ならびに中堅・中小企業への橋渡し研究開発促進事業（H27～28年度、NEDO）の採択を受け、徳島大学と医療機器分野新規参入のものづくり中小企業との連携によって、安全・簡単・確実に濾過濃縮を行うことのできるCART専用装置を開発しました。5年間という短期間でクラスⅢの医療機器を開発し承認を取得することができましたので、この開発におけるプロジェクトマネジメント上の5つのポイントについて説明させていただきます。

1つめはプロジェクトを円滑に進める基礎となるコンソーシアムの構築です。製造販売会社を含む企業、医療機関、大学からなる多職種の連携なしには医療機器開発をすすめることはできません。われわれは、関係者が一つの部屋で研究開発を行う集中研方式を導入することで、情報・感覚の共有と相互理解が容易になりました。2つめは伴走コンサルの活用です。医療機器開発には、医療分野新規参入企業、大学、医療機関の関係者が苦手とする、薬事・知財・事業化などへの対応が求められます。われわれは、第三者機関の有識者による継続的な伴走コンサルの指導により、迅速にプロジェクトを進めることができました。3つめはデザイン思考の導入です。デザイン思考とは課題を見つけ出し、試行錯誤しながら、設計者もユーザーも一体になって、作りながら考え、考えながら作るという主観的・感性的思考のことです。われわれはデザイン思考を導入することによって、ラピッドプロトタイピングによるイメージの可視化と共有ができるようになりました。また、マルチリングポンプ方式という新しい発想がうまれ、装置の小型化・軽量化ならびに高機能の自動処理化に繋げることができました。4つめは人間工学の導入です。試作段階においてさまざまな職種の人々に装置や回路を使用してもらい直観的な感想および操作の映像に基づく人間工学的観点からの評価により、装置や回路の最適化に繋げることができました。5つめは評価系の構築です。アフェレーシス装置の評価には水

や牛血漿などが使用されてきましたが、装置の機能や安定性をさまざまな条件で評価するために、他に代わる評価系の構築が必要でした。そこでわれわれは、CARTによる除去物質の大きさと回路内圧の観点から数種類の模擬腹水を作成し、これらの模擬腹水を使い分けることで、回路設計やさまざまな目詰まりフィルターに対応した洗浄機能の検証が可能となり、得られた結果を製品に反映させることができました。

このようなプロジェクトマネジメントによる研究開発を経て、2018年3月に安全・簡単・確実に濾過濃縮することができるCART専用装置（M-CART）の製造販売承認を受けることができ、12月より臨床使用が可能となりました。

最後になりましたが、岡久稔也教授、高山哲治教授ならびに教室員、関係者の方々に、この場を借りて深く御礼申し上げます。

(医師会関係者)



氏　　名：鶴尾美穂
出身大学：徳島大学医学部医学
科
所　　属：徳島市医師会

研究内容：糖尿病患者の在宅ケア向上をめざした徳島市糖尿病サポーター（TCDS）育成の試み

受賞にあたり：

この度は第42回徳島医学会賞に選考いただきまして、誠にありがとうございます。選考してくださいました先生方、並びに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。

徳島県は糖尿病死亡率ワースト1から脱却するために徳島県や医師会等が協力して糖尿病対策に取り組んでおります。年齢調整糖尿病死亡率は平成7年には男女ともにワースト1でしたが、平成27年には男性16位、女性12位と改善しましたが、粗死亡率は平成29年度、再びワースト1となりました。徳島県の糖尿病死者の74%が75歳以上で95歳以上が9人であり、糖尿病患者の高齢化と人口減少が徳島県糖尿病粗死亡率の上昇に関与していると推測され、高齢者糖尿病患者への対策は非常に重要と考えられました。今後更に進行する超高齢化社会に対して地域医療構想や地域包括ケアシステムが構築され、多

数の高齢者糖尿病患者が在宅療養に移行すると考えられるため、高齢者糖尿病患者に対してチーム医療だけでなくチーム介護も必要となります。そこで、徳島市医師会では糖尿病患者の在宅ケアの質の確保のため、介護職に対して糖尿病教育と療養指導を指導し人材育成を行ったために徳島市糖尿病サポーター（TCDS：Tokushima City Certified Diabetes Supporter）養成事業を開始しました。

TCDSは徳島市医師会が母体となり、社会福祉士、介護福祉士、介護支援専門員、介護士、精神保健福祉士、歯科衛生士、栄養士、臨床心理士、自治体職員、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士などに対して、2日間にわたり高齢者糖尿病の病態や合併症、食事療法、薬物療法、低血糖や高血糖時の対応等について講義を行い、実習やグループワークを行いました。終了後のアンケートでは、糖尿病に関する基礎知識や多職種連携の場として有効、非常に有効という意見が多数で、理解度も良好でした。

本研究により、徳島市糖尿病サポーター（TCDS）の育成は、介護スタッフのサポート能力を向上させ、高齢者糖尿病患者の在宅ケアの質の向上に貢献できる可能性が示唆されました。

最後になりましたが、本研究を進めるにあたり、ご指導とご協力を賜りました徳島市医師会の先生方と徳島市保健センターの皆様、徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センターの松久宗英先生、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の栗飯原賢一先生、糖尿病対策センターの安藝菜奈子先生、徳島県栄養士会の高橋保子先生、徳島市民病院の井野口卓先生、徳島県立中央病院の白神敦久先生に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

若手奨励賞



氏　名：竹内竣亮
生年月日：平成3年9月20日
出身大学：徳島大学医学部医学
科
所　属：徳島大学病院卒後臨
床研修センター

研究内容：Small for gestational age児の成長および
神経学的発達の予後

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第21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。選考して下さいました先生方、並びに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。

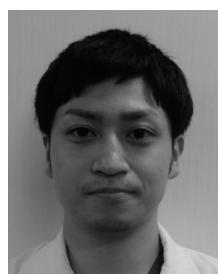
SGA児は低身長や発達障害、精神発達遅滞のリスクが高いとされ、近年では成人期に糖尿病やメタボリック症候群のリスクも高いと考えられています。また、SGA性低身長は成人期の低身長の原因の20%を占めるとされ、SGA児のフォローを行うことは重要であると考えられ、当院でも慎重なフォローアップが行われています。しかし、現在まで当院におけるNICU・GCUを退院したSGA児の予後の調査は行われていなかったため診療録を元に後方視的に本研究を行いました。

当院では新生児フォローアップ外来でSGA児を継続して観察を行っており、SGA性低身長の患児に対してGH治療を速やかに開始できており、早期介入による治療効果を確認することができました。また、発達障害や精神発達遅滞に対しても早期療育を行えるようにしています。SGA児に対する継続的なフォローアップが早期介入を可能にし、予後の改善に役立っていると考えられました。

NICUではSGA児に対し、中心静脈栄養を早期に併用することで短期間での体重増加に効果が見られていましたが、本検討ではNICUでの栄養管理が低身長や発達障害、精神発達遅滞などに効果が明らかにできませんでした。

今後は症例数を増やし長期の検討を行うことで、SGA児の予後の改善や新生児期の栄養管理の向上につなげていきたいと思います。

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いり、ご指導を賜りました徳島大学小児科の香美祥二教授、須賀健一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：志村拓哉
生年月日：平成3年12月25日
出身大学：近畿大学医学部医学
科
所　属：徳島大学病院卒後臨
床研修センター

研究内容：骨髄増殖性疾患に続発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症の1例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第21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。選考して下さいました先生方、並びに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。

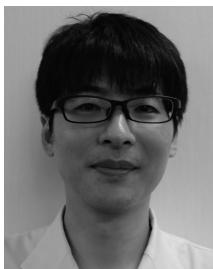
慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension) は、器質化血栓が肺動脈を慢性的に閉塞することで肺血管抵抗および肺動脈圧の上昇をきたすまれな疾患です。一方、原発性骨髄線維症は、骨髄増殖性疾患の一つであり、骨髄の線維化や髄外造血を特徴とする疾患です。骨髄増殖性疾患の13-43%に肺高血圧を合併すると報告されています。

本症例は、労作時息切れを自覚し前医を受診、肺動脈塞栓症および深部静脈血栓症を認めたため抗凝固療法を開始されました。その際に血小板の異常増加を指摘され、精査の結果、原発性骨髄線維症 (JAK2変異+) と診断されました。しかし、低リスク群のためステロイド内服で経過観察となっていました。しかし、半年以上経過するも症状が持続していたため、当院当科を紹介受診されました。経胸壁心エコー図検査で三尖弁逆流圧較差52mmHgと肺高血圧を疑う所見があり、胸部造影CT検査では両側肺動脈に血栓と思われる造影欠損を認めました。肺換気血流シンチグラムでは、換気シンチグラムでは欠損を認めませんでしたが、血流シンチグラムでは、広範な楔形集積欠損を認め、換気血流ミスマッチ陽性でした。以上より、原発性骨髄線維症に続発した CTEPH の診断に至りました。

CTEPHの発生には、血液粘稠度の増加、血流障害、血小板機能異常、血小板相互作用が関与していると言われています。本症例では、血液中の涙滴赤血球、橢円赤血球などの赤血球異常による血流障害、血小板活性上昇による易血栓性、JAK2遺伝子の変異による血小板凝集能の活性化などにより血栓形成が促進されたと考えます。また血栓による肺血管床の減少だけでなく、血小板由來の平滑筋増殖因子の増加や血管内皮増殖因子の増加によ

り肺血管の平滑筋増殖や内皮増殖による肺血管リモデリングが起こり、肺高血圧の発生に関与したのではないかと考えます。今回は骨髄増殖性疾患に続発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症の1例を経験させていただきました。さまざまな疾患や機序が相俟って症状が生じており、その原因を考えることが病態の理解に繋がると改めて実感しました。

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い、ご指導を賜りました徳島大学病院循環器内科の佐田政隆先生、西條良仁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いました先生方に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。



氏　　名：松田宙也
生年月日：昭和60年10月13日
出身大学：徳島大学医学部医学
科
所　　属：徳島大学病院卒後臨
床研修センター

研究内容：症状発現から診断までに半年を要した
ACTH単独欠損症の一例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第21回若手奨励賞に選考いただきまこと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、ならびにご関係者の皆様に深くお礼申し上げます。

副腎不全の症候、検査所見の多くは非特異的です。発症から6ヶ月以内に診断を得られた副腎不全患者は50%未満で、68%の患者は初診時に誤診されていたとの報告がある通り、その診断にはしばしば時間を要します。本症例では食欲低下、恶心、関節痛、倦怠感、体重減少といった自覚症状と低Na血症、貧血といった検査所見を認めていたものの、その非特異的症状・所見ゆえに診断に至らず、発症から6ヶ月後に当院総合診療部へ紹介されました。当時私は総合診療部で研修中であったためこの方の初診を担当させていただき、症状が副腎不全と合致すること、そして何よりも前医の先生方がすでに消化器系や循環器系の精査を行ってくださっており、それらに明らかな異常を認めなかったことから副腎不全を疑え、診断へ繋ぐことができました。内分泌・代謝内科に紹介後も先生方のご厚意で検査に参加させていただき、初診から診断まで経験することができました。入院時にはす

で副腎皮質ホルモン補充療法が開始されていたため、御本人と再開した際には症状が劇的に改善しており、その治療効果に大きな驚きと喜びを覚えました。

最後になりましたが、このような貴重な経験および発表の機会を与えてください、お忙しい中ご指導を賜りました徳島大学病院倉橋清衛先生をはじめとする内分泌・代謝内科の先生方、および総合診療部の先生方に深く感謝申し上げます。

学会記事

第258回徳島医学会学術集会（平成30年度冬期）
平成31年2月3日（日）：於 大塚講堂

教授就任記念講演1

臨床医の内分泌代謝疾患研究：骨カルシウム代謝異常症を中心

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）

私は臨床医としての視点から、疾患治療に活かすことのできる臨床研究および臨床に直結する基礎研究を展開する方向性をめざして、研究に取り組んできました。FGF23過剰状態では FGF23関連低リン血症性疾患を発症するが、厚生労働省ホルモン受容機構異常症調査研究班において全国調査を行い、同疾患における FGF23血中濃度カットオフの策定および同低リン血症性疾患の疫学や治療の実態を明らかにした。さらに同調査研究班の成果として、日本人におけるビタミンD充足閾値の策定を行った。これらの検討結果を発表した論文は被引用回数も多く、わが国における新規臨床データを提供した意義は大きいと考えている。またI型コラーゲンのMMP依存的代謝産物であるcarboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) が全身の動脈硬化や冠動脈不安定ブラークのマーカーとして有用であるという結果も報告した。一方、基礎研究では、ヒトビタミンD依存症2型のモデルマウスであるビタミンD受容体ノックアウトマウスにおける骨格筋分化異常、ヒト常染色体優性低リン血症モデルマウスに対するカルシウム感知受容体阻害薬の有効性の検討といった疾患モデルマウスを用いた検討成績を示してきた。さらに、interleukin-11 (IL-11) は力学的負荷やPTHの下流に位置する骨形成促進因子であること、逆に加齢やグルココルチコイド投与ではIL-11発現の低下を伴う骨芽細胞分化抑制がみられることを明らかにしてきた。IL-11ノックアウトマウスでは、骨量減少のみならず皮下および内臓脂肪の増加とともにメタボリック症候群の表現型を示すことも明らかにしている。これらの検討結果からは、IL-11は骨粗鬆症およびメタボリック症候群両方の治療ターゲットとなり得る可

能性があると考えている。このような研究をさらに発展させ、母校である徳島大学にすこしでも貢献できれば幸甚です。

教授就任記念講演2

徳島大学脳神経外科の新展開

高木 康志（徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経外科学）

大学医学部の使命として、臨床・研究・教育の三つの要素をバランス良く発展させることが重要である。臨床においては、われわれはこれまで、大学病院における高難度手術を安全に行うために、新しいテクノロジーの導入を行ってきた。そのうちの一つは、術中の血流評価による安全な手術への試みである。出血合併症が危惧される脳動静脈奇形についての試みを紹介する。当疾患については最近、未出血脳動静脈奇形に対する大規模研究のデータが発表され、保存的加療の治療成績が外科的治療群の成績を上回り、より安全な外科的治療が望まれている。この病変に対し、新しい技術の使用により、出血の少ない手術が可能となっている。また、術前シミュレーション画像の使用により、病変の血管構築を詳細に術前に確認できるようになっている。さらに、さまざまなモダリティーの使用により、リスクの少ない手術を試みている。直達手術と血管内治療を同時に進行することが可能となるハイブリッド手術室の利用は、術後出血のリスクを減らし、直達手術と神経内視鏡手術を同時に頭蓋底病変に用いることで、手術の安全性を高めるとともに、手術時間の短縮も可能となっている。研究においては、脳梗塞からの回復をめざした神経再生の研究を行ってきた。最近は、ロボットを使ったリハビリテーションの導入を図り、脳卒中後の機能回復に務めている。また、手術摘出標本を用いた研究も積極的に行っている。教育においては、大動物や人工血管を用いたハンズオンセミナーを積極的に活用してきた。徳島大学においてもクリニカルアナトミーラボの使用や生物資源産業学部との協力にて、実際の手術に準じたトレーニングが可能で、これから積極的に活用したいと考えている。これらの臨床・研究・教育の三つの要素を、バランス良く発展させることで、これから脳神経外科教室を発展させていきたい。

教授就任記念講演3

これからの医療における医療情報学の役割

廣瀬 隼（徳島大学大学院医歯薬学研究部医療情報学分野）

情報通信技術（Information Communication Technology : ICT）の進歩に伴い、医療情報は電子化され、コンピュータシステムにより適切に保存・管理されるようになった。システムの主要構成要素として、病院情報システムと地域医療連携システムが挙げられるが、これらを構築・管理・運用することが医療情報学部門の臨床業務である。特に近年は全国的に医療連携が盛んになり、地域医療連携システムに関する業務の重要性が高くなっている。徳島県でも、昨年度から総務省のクラウド型EHR高度化事業を受け、従来の各医療圏ネットワーク情報をクラウドで連結し、患者IDを相互参照して県全域の医療・介護施設において、医療情報を双方向で共有するシステムを構築し、2018年11月に運用が開始されている。

実臨床で扱われる医療情報の一時利用に対して、医療情報システムに蓄積された情報、いわゆるリアルワールドデータ（Real World Data : RWD）の利活用（医療情報の二次利用）は国策としても注目されている。しかしながらRWDを扱う上で医療情報の標準化、収集法、クレンジング、分析など、多くの課題が残されている。それらを解決し、医学研究や教育、病院経営管理、医療安全あるいは危機管理などに必要な情報と戦略的な企画立案を提供し、医学と医療の発展に応用する役割も医療情報学部門が担っている。

医療情報システムには新たな技術が次々に応用されており、今後もますます進歩を続けていくことが予想される。Internet of Things（IoT）を活用して、医療情報だけでなく健康情報も同時に効率よく収集することになり、健康・医療・介護情報を集約したヘルスケアシステムが開発される。そして蓄積されたRWDは匿名化され、ヘルスケア分野のビッグデータとして、人工知能を活用した分析により、診療記録の自動文書化、患者とのコミュニケーション対応、診断予測、検査や治療の選択などの診療支援システムの開発につながることが期待される。さらに、新たな知見による疾病予防も実現性が高く、医療は間もなく新時代を迎えようとしている。

公開シンポジウム

健康長寿を目指して

座長 竹谷 豊（徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野）
安倍 正博（徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野）

1. 骨粗鬆症予防とビタミンD

津川 尚子（大阪樟蔭女子大学 教授）

ビタミンは、どれ一つ欠けても生命を維持することができないと重要な栄養素です。13種類のビタミンのうち、水に溶けやすいビタミン（水溶性ビタミン）が9種類、脂に溶けやすいビタミン（脂溶性ビタミン）が4種類あります。ビタミンD（VD）は骨を作るために必要な脂溶性ビタミンで、成長期から高齢期、そして妊娠期の母親・胎児においても重要なビタミンです。VDには正常な骨を作るという役割だけではなく、転倒予防や脂質代謝調節など新しい作用があることも明らかになってきています。

骨粗鬆症は、骨形成に対して骨吸収（骨が溶かし出される）が優位になることで骨密度が低下して骨が折れやすくなる疾患です。加齢や女性の閉経は骨粗鬆症の主な原因になりますが、栄養や生活習慣の影響も大きく、VD栄養の低下もその一つです。骨折はQOL（生活の質）・ADL（日常生活動作）を下げるだけでなく、寿命短縮につながる重要なリスクです。多くの研究から、日本人・欧米人ともに高齢者の「VD欠乏」は骨密度低下と骨折発生に関連することがわかっています。VDの栄養状態は血中25-ヒドロキシビタミンD（25-D）濃度で判断され、30ng/mL以上は「充足」、20~<30ng/mLは「不足」、20ng/mL未満は「欠乏」と判定されます。10ng/mL未満になると重度のVD欠乏になる危険性が高まります。日本人の約半数~8割は25-D濃度20ng/mL未満のVD欠乏の範囲に入ることがわかつてきました。一方、骨粗鬆症予防には、成長期から若年期にできるだけ高い骨密度を獲得することが重要です。思春期の学生の骨量を調べると、25-D濃度20ng/mL未満の学生は20ng/mL以上に比べて骨量が明らかに低く、さらにCa摂取量が低いとさらに骨量は低くなることがわかりました。これらの結果は、高齢期だけでなく、成長期の骨の健康にお

いてもVD栄養が重要であることを示しています。

VDは食事から摂取されるだけでなく、皮膚に日光が照射されることによっても産生されます。VDの栄養状態を適正に維持するには、血中25-D濃度を少なくとも20ng/mL以上、できれば30ng/mL以上に維持することが必要です。そのためには、1日あたり10~20μgのVDを摂取し、適度な日光浴をする必要があります。VDはサケやイワシなどに多く含まれているので、これらの食材から積極的な摂取を心がけること、日光浴ができる方は顔や手に夏は木陰で30分、冬は1時間程度の日光を浴びることが勧められます。

現在、私たちは日常的に日光に当たらない生活スタイル、あるいは積極的に日光を避ける行動をとることが多く、意識してVD栄養改善に取り組んでいくことが大切です。

2. 宇宙栄養学から健康長寿へ

内田 貴之（徳島大学大学院医歯薬学研究部生体栄養学分野 助教）

加齢や消耗性疾患によって引き起こされる筋萎縮は、高齢化社会の進展に伴いますます大きな問題となってきた。しかし現在のところ、筋萎縮に対する効果的な治療法は、リハビリテーション以外に無いのが実情である。そこでわれわれの研究室では、筋萎縮に対して有効な治療法を開発するため、特に筋萎縮の発生メカニズム解明の観点からアプローチを行ってきた。

通常、筋肉は機械的負荷がかかる状態において絶えず合成と分解を繰り返し、そのバランスが保たれることで一定の筋肉量が維持されている。一方で、寝たきりなどの機械的負荷が減少する unloading 環境においては、筋タンパク質の合成が抑制されると同時に、筋タンパク質の分解が亢進し、筋萎縮が進展する。そして、これら筋タンパク質の合成と分解調節に特に重要な役割を果たしているのが insulin-like growth factor-1 (IGF-1) シグナルである。これまでの研究でわれわれは、機械的負荷の減少する unloading 環境において、ユビキチンリガーゼ Casitas B-lineage lymphoma-b (Cbl-b) によって筋量維持のために重要な IGF-1シグナルが阻害されることで、筋タンパク質の分解亢進が誘導されることを明らかにしてきた。実際、Cbl-b ノックアウトマウスは、unloading による筋量の減少に対して抵抗性を示す。一方で Cbl-b

のノックアウトは、unloading による筋纖維タイプの変化には影響を与えなかった。さらに、この Cbl-b の働きを阻害するペプチドである Cbl-b inhibitor (Cblin) を投与することで、動物レベルでは unloading による筋萎縮を阻害し、細胞レベルでは筋管径の減少や筋萎縮関連遺伝子の発現上昇を抑制することが示された。

また、われわれは Cbl-b の発現誘導メカニズム（すなわち、細胞による重力の感知機構とも言える）を明らかにするため、JAXA（宇宙航空研究開発機構）と共同で Myolab, Cell mechanosensing など数多くの宇宙実験や、地上の模擬微小重力培養装置である 3D-Clinorotation を用いた検討を行った。その結果、宇宙空間で培養した細胞では、細胞中の酸化ストレス蓄積量とエネルギー代謝に関連したミトコンドリアに局在するタンパク質の発現に変化が見られた。そこで、3D-Clinorotation を用いた地上試験ではミトコンドリア動態に注目してさらに検討を進めた。すると、3D-Clinorotation によって宇宙サンプルと同様に細胞内の酸化ストレスの上昇が見られること、この上昇した酸化ストレスによってミトコンドリア内のエネルギー産生に重要な酵素の機能が低下すること、ミトコンドリアの形態に異常が引き起こされていることが明らかとなった。さらに、われわれは先述の Cell mechanosensing において、世界で初めて、実際の宇宙空間でミトコンドリアの形態観察を行い、実際の無重力環境でミトコンドリア形態の異常がみられることを明らかにした。

以上のように、本講演では、宇宙実験を通して得られた unloading 環境による筋萎縮の分子メカニズムの知見と、それらを活かした筋萎縮に対する栄養学的アプローチについて示したい。

3. ロコモは寝たきりへの第一歩

加藤 真介（徳島大学病院リハビリテーション部 教授）

骨・筋肉・関節・せぼねと、それを動かす神経をあわせて「運動器」と呼びます。運動器は全身の健康のためには、とても大事な臓器です。車に例えると、運転手（脳）がどこかに行こうとして、ガソリン（胃腸）と空気（肺）を使ってエンジン（心臓）を動かしても、車体やタイヤ（運動器）がなくては車は走らず、目的地には着けません。

高齢になり運動器の健康が損なわれて介護が必要となった状態を、ロコモティブシンドローム（ロコモ）といいます。ロコモになると動きにくいだけではなく、心臓、肺や胃腸にも悪影響をおよぼし、全身の健康状態がさらに悪くなります。

運動器の健康は、普段からしっかりと食べて、適度な運動を続けていれば保つことができます。骨の健康の維持のためには、カルシウムやビタミンDなどの栄養摂取も大切ですが、陽の光を浴びて適度な重力がかかる散歩などの運動を毎日することが大切です。関節の軟骨やせばねの軟骨（椎間板）は、いったん傷んでしまうとサプリなどを飲んでも治りませんが、普段から姿勢に注意を払い、支える筋肉を維持することで悪化を遅くすることができます。これらのもとになる筋肉の維持には、少し抵抗を加えた運動と、その前後の十分なたんぱく質の摂取が重要です。とはいえ、時計の針を戻すことはできませんから、さまざまな運動器の問題のため手術が必要になることがあります。いまでは整形外科の手術が発達していますから、関節やせばねの機能がひどく損なわっても、手術でかなり取り戻すことができます。普段から運動器の健康に気をつけて、からだ全体が元気であれば、いまでは90歳であってもほとんどの整形外科の手術を受けることができます。

このように、ロコモは万病のもとですが、日頃から少しづつ気をつけているだけでロコモは予防でき、運動器、ひいてはからだ全体の健康は保てます。

4. 脳卒中、認知症にならないために

和泉 唯信（徳島大学病院神経内科 特任講師）

健康長寿を達成していただくためには、是非とも脳卒中、認知症を予防したいものです。というのも、介護保険において「要介護者」となられる方の割合は、脳卒中後遺症（麻痺、失語症など）、認知症の人がとても多いのです。ではどのように予防すればよいのでしょうか。

脳卒中の原因としては、脳梗塞と脳出血が大多数を占めます。かつては脳出血が多かったのですが、最近では脳梗塞が増えています。残念ながらその発症総数は減少していません。原因としては、何より生活習慣病として知られている高血圧、糖尿病、脂質異常症（高コレステロール血症）が挙げられます。また年齢とともに増加する、不整脈の心房細動も脳梗塞の原因として重要です。

これらの生活習慣病や心房細動は自覚症状に乏しいため、脳卒中を発症して初めて罹患していたことがわかることもあります。まず生活習慣病や心房細動の治療に取り組むことが脳卒中を起こさせないために何より大事なことです。

認知症は本当に数多くの原因疾患があります。その中で患者数が多いのがアルツハイマー病、血管性認知症です。特にアルツハイマー病は、患者数全体の過半数を占めると言われています。これらの予防ですが、まず血管性認知症は脳卒中の後遺症として生じるものでありますから、前述の生活習慣病や心房細動を治療することが、確実な予防になります。一方、圧倒的に患者数の多いアルツハイマー病は、その原因が完全には解明されていません。以前から運動や食事習慣が予防になるとと言われていましたが、最近になって生活習慣病、特に糖尿病がその発症に関与していることが俄然注目されるようになりました。生活習慣病を治療することは血管性認知症のみならず、アルツハイマー病の予防になると認識されつつあります。

脳卒中、認知症を既に発症されている場合でも、予防の取り組みは脳卒中の再発や認知症の進行抑制につながる考えられます。また発症してからの治療、リハビリテーションもどんどん進歩していますので積極的に取り組んでいただき状態の改善、維持に努めていただきますようお願いいたします。

5. COPD・肺がんにならないために

後東 久嗣（徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野 准教授）

「咳や痰がずっと続いている」「特にハードな運動もしていないのに、息が苦しくなる」最近こんな症状はありませんか？あるいは身近にそういう方はいませんか？しかし、病気とは考えず「きっと年のせいだろう」と思い込み、不自由を感じながら日常生活を制限していませんか？日常生活の質を低下させる咳、痰、息切れなどが慢性化しているときは、COPD（Chronic Obstructive Pulmonary Disease；慢性閉塞性肺疾患）が隠れているかもしれません。COPDは、たばこの煙などの有害物質が原因で肺が炎症を起こし、肺の中の空気の流れが次第に悪くなる病気です。その結果、咳や痰が増え、酸素不足を起こして息切れを生じます。しかも進行性の疾患です

ので、気がついたときには常に酸素吸入が必要になっている可能性もあります。これまでの調査から、日本における COPD の推定患者数は530万人（有病率 8.6%）と言われていますが、このうち実際に治療されている方は 5 %に満たず、ほとんどの方がCOPDであることすら自覚していないのが現状です。また、COPD は喫煙とともに生活習慣病であるとともに、心臓疾患、骨粗鬆症、糖尿病、がん、うつ病など全身にさまざまな病気を引き起こす全身性疾患ですので、まずは COPD という病気を知っていただきたいです。

一方、肺がんも喫煙との関わりあいが深い病気です。「2人に1人はがんになる」と言われている現代の日本で、臓器別がん死亡の第1位が肺がんです。非常に予後が悪い病気ですが、COPD を合併した肺がん患者さんはそうでない患者さんと比較して死亡率が7倍になるとも言われており、これら2つの疾患は同時に対策が必要な疾患と言えます。COPD も肺がんとともに喫煙が深く関わる疾患ですので、その予防は禁煙が大切です。本シンポジウムでは、COPD の紹介、COPD・肺がんにならないための予防をはじめ、徳島市医師会を中心とした徳島での COPD に対する取り組みや病気の管理および治療方法まで言及したいと思います。

ポスターセッション

1. 凍結療法装置導入と腎細胞癌に対する初期治療経験 岩本 誠司、原田 雅史（徳島大学病院放射線診断科）

凍結療法は非血管系IVRに属する最新の低侵襲治療である。経皮的に1.5mm 径の針を画像誘導下で穿刺し、腫瘍に命中させる。凍結用高圧アルゴンガスを用いて針の先端部をマイナス40℃以下の超低温にすることにより、腫瘍細胞を凍結して破壊する。手技中にCTで凍結できている範囲を確認できることや治療中の疼痛が少ないことが長所である。

当院では2016年に凍結療法装置導入が決定し、同年末より配管工事等の稼働に向けた準備が開始された。2017年には計3回の院内説明会開催や、既に導入済み施設への見学を実施した。2018年3月に徳島県初、四国では2施設目として第1例目の治療を施行した。

2018年10月末の時点で、腎細胞癌の3症例に対し凍結療法を施行している。何れも重篤な合併症なく治療は終

了し、フォローアップ期間は短いものの、1回の治療のみで明らかな腫瘍残存／再発は認めていない。

現時点での凍結療法の保険適応となっているのは小径腎悪性腫瘍のみであるが、日本IVR学会より凍結療法適応拡大の要望書が厚生労働省に提出され、『医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会』で承認されている。将来的には肺癌、乳癌、肝癌等にも適応拡大が期待されている。

2. 2018年の災害対策をふりかえって

本田 壮一、小原 聰彦、鈴記 好博（美波町国民健康保険美波病院内科）

橋本 崇代（同 外科）

鈴記 好博、谷 憲治（徳島大学大学院総合診療医学分野）

谷 憲治（徳島大学病院総合診療部）

【目的】 太平洋に面する美波町は、南海トラフ地震による津波が約100年毎に襲来している。当院が高台移転し3年になる。幸いにも津波は発生していないが、国内では他の災害が頻発している。2018年の取り組みを示す。

【方法】 災害訓練や、西日本豪雨（2018年7月）、連続した台風（同年8月）、北海道胆振東部地震（同年9月）での活動や支援をふりかえる。**【結果】** ①西日本豪雨の洪水被害を受けた岡山県へ鈴記医師や当院看護師4名が災害支援に向かった。②8月4日（土）、縮小された広域災害訓練に参加した。県外のDMAT2名の指導を受ける機会となった。③台風20号（8月23日、木）・21号（9月4日、火）が徳島県南部に連続上陸した。21号で大規模な停電があり、自家発電が作動した。午後の外来を休診としたが、エアコンが停止し入院患者の熱中症が危惧された。④9月6日（木）、北海道中部で地震があり、大規模な土砂崩れが発生した。16日より1週間、鈴記医師が真町に支援に向かった。

【考察】 津波災害の発生を危惧していたが、連続する大雨・台風・土砂崩れによる被害に驚いている。災害時の支援に備えているが、支援に向かうことになった。少人数の病院で留守番の確保が困難である（ほとんど本田がカバーした）。しかし、被災地支援を経験した看護師はたくましくなっており、訓練とともに支援を続けたい。**【結論】** 災害間期にも、災害対策が必要である。

3. 糖尿病患者の在宅ケア向上をめざした徳島市糖尿病
サポーター（TCDS）育成の試み

鶴尾 美穂、住友 正治、大島 康志、小松まち子、
坂東 智子、原田 和代、若槻 真吾、桜井 えつ、
豊崎 纏、宇都宮正登（徳島市医師会）
鈴木 麗子、松久 宗英（徳島大学先端酵素学研究所
糖尿病臨床・研究開発センター）
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）
安藝菜奈子（糖尿病対策センター）
栗飯原賢一、安藝菜奈子（徳島大学大学院医歯薬学研
究部血液・内分泌代謝内科学分野）
高橋 保子（徳島県栄養士会）
丸岡 重代（徳島市保健センター）
井野口 卓（徳島市民病院）
白神 敦久（徳島県立中央病院）

【背景】徳島県は再び糖尿病死亡率ワースト1となり、糖尿病死者の74%が75歳以上で、高齢者糖尿病対策が急務である。超高齢化社会への対策として、地域医療構想や地域包括ケアシステムなどの高齢者を支える在宅医療と介護の包括的体制が整備されつつある。**【目的】**高齢者糖尿病患者の在宅ケアの質の確保のために介護スタッフへの教育および人材育成を行う。**【方法】**徳島県糖尿病療養指導士、糖尿病学会専門医、徳島県糖尿病認定医が、徳島市在住の介護スタッフや医療スタッフを対象に正しい糖尿病教育と療養指導を行った。講義に加えて、血糖自己測定やインスリン自己注射の実習、症例について多職種でグループワークを行い、研修受講者を徳島市糖尿病サポーター（TCDS）として認定した。**【結果】**67名が参加し、受講動機は自分のレベルアップ、糖尿病に興味がある、上司の勧めの順であった。糖尿病市民公開講座において、TCDS、徳島市医師会、徳島県糖尿病療養指導士（LCDE）、徳島市保健センターが劇団をつくり、糖尿病患者の在宅ケアについて市民がわかりやすい糖尿病劇場を行った。**【考察】**介護スタッフは高齢者糖尿病患者の高血糖、低血糖対策に困っており、実習やグループワークなどの研修は参加者の満足度が高く効果が期待できた。多職種が連携することによって医療と介護が連携しながら徳島県の糖尿病療養指導に取り組んで行きたい。

4. 悪性黒色腫患者においてニボルマブによる免疫関連
有害事象の発現は治療効果を予測するバイオマー
カーである：多施設共同後ろ向き研究による検討

岡田 直人、座間味義人、合田 光寛、石澤 啓介
(徳島大学病院薬剤部)
河添 仁、飛鷹 範明、田中 亮裕（愛媛大学医学
部附属病院薬剤部）
松立 吉弘、久保 宜明（徳島大学大学院医歯薬学研
究部皮膚科学分野）
武智 研志、中馬 真幸、石澤 啓介（徳島大学病院
臨床治験管理センター）
宇都宮 亮、佐山 浩二（愛媛大学大学院医学系研究
科皮膚科学分野）
座間味義人（徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理
学分野）

【目的】ニボルマブは宿主免疫能の活性化により抗腫瘍効果を示す。しかしながら、その抗腫瘍効果は個人差が大きく、抗腫瘍効果を予測するバイオマーカーの探索が喫緊の課題である。ニボルマブによる宿主免疫能の活性化は免疫関連有害事象（irAE）を引き起こすが、これまでirAEの発現と治療効果との関連については殆ど解析されていない。本研究では、悪性黒色腫患者を対象に、ニボルマブによるirAEの発現と治療効果との関連を解析した。

【方法】徳島大学病院及び愛媛大学医学部付属病院において、2015年1月から2016年12月までにニボルマブを継続投与した悪性黒色腫患者15名を対象とした。対象患者をirAE発現群、及び非発現群に分け、両群間の背景及び治療効果を比較した。治療効果は病勢コントロール率で評価し、RECIST ver1.1によるSD以上の治療効果判定率を解析した。

【結果】ニボルマブ投与によるirAEを発現した患者は8名であり、irAEの内訳として皮疹6例、内分泌異常4例、下痢2例、肝障害1例であった。IrAE発現群では非発現群と比較して病勢コントロール率が有意に高く、全生存期間が有意に延長した（ $p<0.05$ ）。またirAE発現群はirAE非発現群と比較して治療4コース目の末梢血リンパ球数が有意に高値であった（ $p<0.05$ ）。

【結論】本解析により、悪性黒色腫患者において、irAEの発現は良好な治療効果と関連することが示された。またirAEの発現予測バイオマーカーとして末梢血リンパ球数が有用である可能性が示唆された。

5. レッドコード（免荷牽引装置）を用いた外来リハビリテーション

河野 光宏, 浅井詠梨香, 三宅裕加里, 菅田 未佳,
乾 康子, 菅田 誠士（こうの INR クリニック）
森本 築, 石川 誠（医療法人輝生会初台リハビリテーション病院）

【はじめに】 レッドコードはノルウェーで開発された比較的新しい機器で、天井から吊るした赤いロープredcordを使用し、四肢や体幹色々な部分を牽引することにより筋緊張を緩めることができ、自重が軽くなったように感じ、痛みを伴わないストレッチや筋力アップが可能である。機能向上や柔軟性向上、筋力向上が期待できる。よって脳疾患や神経筋疾患、骨折等の整形外科のROM訓練・歩行訓練など、今までに無いさまざまな面での治療に用いられ怪我や転倒防止にも繋がっている。また手足や体幹を牽引し重力フリーにすることで理学療法士(PT)や作業療法士(OT)たちの「第3の手」として利用でき、従来のように患者の手足を担いで可動域訓練をする労力も大幅に軽減される。

【使用症例】 2018年10月～11月の外来患者に使用した。内訳は変形性頸椎症または肩関節周囲炎が最も多い、次いで変形性膝関節症、脳梗塞、脳出血等であった。患者の使用後の印象は、「関節可動域が拡大した。」「筋緊張が緩和され楽になった。」「疼痛やしづれが軽減された。」という好印象が多く一方で、「その日はよかったが翌日あちこち筋肉痛があった。」と否定的意見も少数みられた。

【まとめ】 県内の外来リハビリテーションでは新しい手法である。施術療法士の研修コースも徐々に各地で開催されており、今後はさまざまな対象疾患に対して可動域改善や疼痛緩和だけでなくADLや歩行の改善等他の機器に劣らない効果が期待できる手法と考える。

6. 照射洗浄血小板LR「日赤」の使用経験

小田 直輝, 李 悅子, 瀧本 朋美, 佃 恵里加,
三木 浩和, 安倍 正博（徳島大学病院輸血・細胞治療部）
岡村 和美, 渡辺 浩良（同 小児科）
岡本 恵暢, 大浦 雅博, 曾我部公子, 宇高 憲吾,
原田 武志, 中村 信元, 藤井 志朗, 賀川久美子,
安倍 正博（同 血液内科）

【背景】 照射洗浄血小板LR「日赤」（以下WPC）は、血漿成分による副作用防止目的で2016年9月より供給が開始された。

【対象・目的】 2018年2月までに当院でWPC輸血を行った2例のべ63回を対象とし、WPCの有効性・安全性と問題点の検討を行った。

【症例1】 3歳男児。顔面横紋筋肉腫。AB型RhD陽性、照射濃厚血小板LR「日赤」（以下PC）輸血12回中2回に予防投薬を行うも全身紅斑・膨疹などの副作用を認め、WPC適応となった。WPC輸血は7回で、全てで副作用を認めず、血小板上昇値は29,000～92,000/ μ Lと輸血効果を認めた。

【症例2】 50歳代女性。急性骨髓性白血病。B型RhD陽性。PC輸血22回中7回に予防投薬を行うも膨疹・搔痒感等の副作用を認め、うち4回が輸血中止となり、WPC適応となった。WPC輸血は56回で、全てで副作用を認めず、補正血小板増加数は評価可能な5回のうち4回で有効であった。WPC入手不可で実施したPC輸血13回中2回に膨疹・発赤などの副作用を認め、うち1回が輸血中止となった。

【結語・考察】 WPC輸血63回は全てで副作用を認めず、有効性も高かった。WPCは月～金曜日に製造され有効期限が48時間であるため、月曜日の供給が困難であった。頻回の副作用を認め、継続輸血が必要な患者には供給不可日を避けたWPCのオーダーを考慮する必要がある。

7. 当院におけるICT・ASTの活動報告

藤本 陸史, 梅井 康宏, 阿部日登美, 猪内 秀和,
前 京子, 元木 由美（博愛記念病院）

【背景】

AMR対策アクションプランでは抗菌薬使用削減、適正使用、耐性菌の減少が掲げられた。平成30年度の診療報酬改定で抗菌薬適正使用支援加算が新設されたが、当院では以前からICTと兼任して抗菌薬適正使用支援チーム(AST)の活動を行っている。

【方法】

平成28年4月～平成30年9月を対象期間とし、広域抗菌薬使用患者などを対象としたASTラウンドを週1回行い、特定抗菌薬申請許可書の書式変更による抗菌薬使用状況や血液培養2セット提出率、TDM実施率のプロセ

ス指標、耐性菌サーベイランスや抗菌薬感受性率、死亡退院率のアウトカム指標を評価する。

【結果】

MRSA、ESBL 產生菌の新規検出率は0.33→0.23、0.72→0.31へ減少した。血液培養2セット提出率はほぼ100%、TDM 実施率は90%以上であった。AUD ではABPC/SBT、PIPC は増加傾向、MEPM、LVFX は低下し、VCM 使用は極少量であった。死亡退院率に変化はなかった。

【考察】

AST ラウンド、特定抗菌薬申請許可書の変更により ICD からのフィードバックが行われ Definitive therapy へ誘導できた。耐性菌サーベイランスでは MRSA や ESBL 產生菌の検出数は多いものの新規検出率は低下しており、感染対策は良好であると考えられる。広域抗菌薬の使用は抑えられているが死亡退院率に変化がないため適正使用であったと考えられる。

8. 褥瘡ケアにおける看護師特定行為修了者の成果

北島美和子（博愛記念病院）

伊井 節子（老人保健施設平成アメニティ）

【目的】

病院併設の老人保健施設の重症化が進んでおり、褥瘡の発生や悪化する恐れがあると考えられた。そこで、看護師特定行為研修（以下特定行為）を修了した看護師が褥瘡ケアに関わることによって、褥瘡の発生や治癒について変化があるか検討した。

【方法】

特定行為を修了した看護師が関わる前と後の褥瘡新規発生率、治癒率を比較する。期間は2016年10月～2018年9月とする。特定行為を修了した看護師が褥瘡のある入所者の褥瘡観察、処置（デブリートメント、陰圧閉鎖療法を含む）を行う。勤務日以外は施設の担当看護師が処置（洗浄、軟膏など）を行う。

【結果】

褥瘡新規発生率は特定行為を修了した看護師が関わる前は2.85%、関わった後は0.19%であった。褥瘡治癒率は

特定行為を修了した看護師が関わる前は31.63%、関わった後は32.40%であった。

【考察】

褥瘡新規発生率が低くなり、特定行為修了看護師が関わることで、効果はあったと考えられる。特定行為修了看護師が褥瘡観察や処置を行うことにより、褥瘡に対しての職員の意識が高まり、褥瘡のない入所者への体交、体圧分散などにも注意するようになったと考えられる。一方、治癒率はあまり変化がなかった。これは褥瘡の持ち込みの入所者もあり、また、状態悪化により、治癒まで至らず入院となったことも治癒率の上昇の妨げになったと考えられる。

9. 医工・病学・多職種連携による胸腹水濾過濃縮専用装置の研究開発

曾我部正弘、岡久 稔也（徳島大学大学院医歯薬学研究部地域総合医療学）

下畑 隆明、上番増 喬、馬渡 一諭、高橋 章
(同 医歯薬学研究部予防環境栄養学)

榎本 崇宏、芥川 正武、木内 陽介（同 社会産業理工学部電気電子システム）

楊河 宏章（徳島大学病院臨床試験管理センター）

小松 崇俊、大西 芳明（同 診療支援部臨床工学技術部門）

福原 正史、山田 美香（公立学校共済組合四国中央病院透析センター）

田代 善彦、松山 和男、石川 正志（同 外科）

井形 直樹（徳島大学医学部 Student Lab）

西岡 潤司（徳島大学大学院医科学教育部医科学専攻）

平田 光里、田中 宏典、田中久美子、田中 貴大、
友成 哲、谷口 達哉、高山 哲治（同 医歯薬学研究部消化器内科学）

腹水濾過濃縮再静注法（CART）は、癌や肝硬変によって生じた難治性胸腹水を排液後に濾過濃縮して点滴する治療法である。症状緩和や栄養状態の維持のみならず、腹腔内化学療法との併用による予後の改善や採取細胞の癌ワクチンへの応用も報告され、これからの癌治療を支える治療法として注目されている。しかし、従来の CART 用装置は高価な多目的装置で操作が煩雑であり、

中小規模病院では CART の施行は困難であった。そこでわれわれは、医療機器分野新規参入の中小企業との連携によって医工・病学・多職種連携のコンソーシアムを構築し、医工連携事業化推進事業（H25～27年度、経済産業省／AMED）の採択を受け、簡単に使用できる胸腹水濾過濃縮専用装置（T-CART）を開発した。さらに、マルチリング型の新しいローラーポンプを考案して装置を改良し、H30年3月に小型低価格モデル（M-CART）の承認を取得した（中堅・中小企業への橋渡し研究開発促進事業、H27～28年度、NEDO）。本装置は、2018年4月に日本アフェレシス学会が策定したCARTの安全基準を満たし、CART 施行経験の少ない医療スタッフでも安全で確実な濾過濃縮処理を可能とする。さらに、濾過器の自動洗浄機能も選択可能であり、2016年に行った全国調査から推測される今後の処理量の増加にも対応可能である。徳島大学構内の集中研方式の研究開発室、伴走コンサルによる継続的指導、イノベーション対話ツールによるデザイン思考の導入などによって、短期間でクラスⅢの医療機器の研究開発に成功した。

10. マウス肺線維症モデルにおける新規 multi-tyrosine kinase inhibitor TAS-115の抗線維化効果の検討
小山 壱也、内藤 伸仁、香川 耕造、近藤 真代、西村 春佳、佐藤 正大、河野 弘、豊田 優子、吾妻 雅彦、後東 久嗣、西岡 安彦（徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野）
吾妻 雅彦（同 医療教育学分野）

【目的】特発性肺線維症（IPF）に対する抗線維化薬としてPDGFR/FGFR/VEGFR 阻害薬のnintedanibの有効性が広く認識されている。その作用の内、PDGFR 阻害が抗線維化作用の多くを担っていると考えられている。一方で肺のM-CSF-CCL2軸も線維化に関わっており治療標的の一つとされている。われわれは、新規 multi-tyrosine kinase inhibitorとしてPDGFR および M-CSF 受容体 c-FMS 阻害効果を有する TAS-115の肺線維化抑制効果について検討した。**【方法】**ヒト肺線維芽細胞株MRC5およびマウス骨髄由来マクロファージ（BMDM）を用いて TAS-115の PDGFR および c-FMS 阻害効果を検討し、マウスのブレオマイシン（BLM）気管内投与モデルでの線維化抑制効果を検討した。**【結果】**TAS-115は nintedanib よりも低濃度で、PDGF による MRC5の

遊走／増殖阻害効果を示し、また M-CSF 刺激下での BMDM の c-FMS リン酸化抑制及び CCL-2 產生抑制を認め M-CSF-CCL2軸の阻害効果を認めた。マウス BLM モデルでは TAS-115により nintedanib と同等の肺の線維化スコア改善、hydroxyproline 増加抑制を認めた。

【結論】TAS-115は肺線維症に対する抗線維化効果を有し IPF の新たな治療薬となる可能性がある。

11. iPS/ES 細胞を用いない、糸球体スフェロイド作成
越智ありさ、安部 秀斎（徳島大学大学院医歯薬学研究部腎臓内科学分野）
櫻井 明子（同 微生物・遺伝子解析学分野）

現在、日本における腎臓病患者数は1330万人であり、それに伴い、慢性維持透析患者数も増加しており、腎疾患に対する、腎機能低下を抑止する画期的な治療法の確立が求められている。しかしながら、その治療標的となる糸球体をはじめとするネフロン構造は多種の細胞からなり、それらの単一細胞を用いた *in vitro* の実験では、三次元の腎組織で起こる反応を正確に反映していない。また、腎障害モデルマウスを用いた評価では、ヒト腎疾患との相違点が多く、創薬につながらない。われわれはこの問題を解決するため、ヒト胚腎臓細胞を用いた糸球体スフェロイドの樹立に成功した。このスフェロイドは、ヒト胎児由来腎臓細胞を含む3種類のヒト細胞の self-assembly により構成され、サイトカイン等の添加を必要とせず播種後24時間で球体構造を形成し、その状態を5日間保持した。このスフェロイドにおいて、進行性腎障害のカギとなる細胞であるポドサイト特異的な遺伝子発現が self-assembly の過程で誘導された。さらに、このスフェロイドに難治性腎障害患者の血清を添加すると、その構造が崩壊することを確認した。したがって、この糸球体スフェロイドは、単一細胞よりも生体腎組織に近い形質を有し、iPS/ES細胞からの複雑な誘導過程を必要としないため、スフェロイド形成の再現性は極めて高く、腎障害モデルを作成することにより、さまざまな腎疾患に対する創薬のスクリーニングに役立つと考えられる。

12. SNPrs1697421の食後血清リン濃度上昇と ALP 遺伝子発現への影響
新居 紗知、勝本 美咲、檜崎 遥子、世古 千裕、

山崎 通世, 奥村 仙示, 武田 英二, 竹谷 豊
(徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)
山本 浩範 (仁愛大学人間生活学部健康栄養学科)

【目的】 血清リン濃度は食事からの摂取量のほか、遺伝要因によっても影響される。近年、白人を対象に行われたゲノムワイド関連解析により空腹時血清リン濃度と関連する7つの塩基多型 (SNP) が同定された。そこで本研究では、これらの7つのSNPと食後血清リンおよび組織非特異的アルカリホスファターゼ (*TNAP*) 遺伝子発現への影響について検討した。

【方法】 健常な日本人99名（男性50名、女性49名）を対象に、リン1,200mg及びリン400mgの食事を摂取させ、食前及び食後2時間までの血清リンを経時に測定しSNPとの関連性を調べた。SNP近傍に位置する *TNAP* 遺伝子のプロモーター活性への影響については、ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いた。

【結果】 SNP rs1697421のGのアレルをもたないAA型の群は、Gのアレルを持つ群 (GG・GA型) と比較し有意に食後血清リンが高値であった。また、ルシフェラーゼレポーターアッセイでは、*TNAP* 遺伝子のプロモーター活性がAA型において有意に低下した。

【結論】 本研究より、SNP rs1697421は食後血清リンに関連する遺伝因子であること、さらには *TNAP* 遺伝子の発現を調節していることが明らかとなった。

13. ストレプトゾシン誘発糖尿病モデルラットの筋萎縮に与える自発運動の意義

松本 裕華, 堤 理恵, 竹治 香菜, 有賀 奈帆,
黒田 雅士, 升本早枝子, 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)
山崎 幸 (川崎医療福祉大学医療技術学部臨床栄養学科)
阪上 浩 (徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター)

【背景】 1型糖尿病発症による筋萎縮のメカニズムや予防法は明らかでない。そこで、ストレプトゾシン誘発糖尿病モデルラットを用いて、骨格筋に及ぼす影響及びそれに対する自発運動の効果を検討した。

【方法】 Wistar ラット及び高自発運動モデル (SPORTS) ラットを安静群と運動群 (回転かごによる自発運動) に分けた。6週齢時にストレプトゾシンを投与し、7週齢

時に血糖値、体重及び各種臓器・組織重量、筋萎縮関連遺伝子の発現量の測定をした。糖尿病発症を血糖値300 mg/dl以上とし、Wistar ラット安静・糖尿病発症群に対してはインスリンまたはSGLT阻害薬投与も行った。

【結果】 糖尿病発症により白筋量が減少し、筋萎縮関連遺伝子の増加が示された。この筋萎縮は血糖値の改善が不十分であってもインスリン投与により減少の抑制を示した。SPORTS ラットにおいては糖尿病発症時にも高い自発運動量を示したが、白筋の減少抑制は認められなかった。

【考察】 自発運動はストレプトゾシン誘発糖尿病において白筋の減少に対して運動単独では効果がないと考えられる。

14. 慢性腎臓病における脂肪酸代謝異常が及ぼす筋萎縮への影響

新井田裕樹, 増田 真志, 吉澤 和香, 足立雄一郎,
大西 康太, 奥村 仙示, 竹谷 豊 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)
内田 貴之, 二川 健 (同 生体栄養学分野)

【目的】 慢性腎臓病 (CKD) 患者の生命予後に影響を与える筋萎縮は、代謝障害などにより引き起こされる。CKDにおける脂肪酸不飽和化酵素であるSCDの活性低下は、脂肪酸代謝障害による腎障害や血管石灰化を誘発する。また、SCDの活性低下はオートファジー障害を介して細胞毒性を引き起こす。そこで本研究では、骨格筋における脂肪酸代謝障害が及ぼす筋萎縮への影響を検討した。

【方法・結果】 Wistar ラットにアデニン食 (0.3%) を与え、CKD モデルラットを作製した。Normal 群と比較して CKD 群の腓腹筋重量は有意に減少し、腓腹筋における筋線維の萎縮がみられた。さらに、CKD 群の腓腹筋では SCD mRNA 発現量の低下および不飽和脂肪酸／飽和脂肪酸比が低下し、一方小胞体ストレス応答 (UPR)、筋特異的ユビキチンプロテアソーム関連遺伝子の mRNA 発現量が増加した。マウス筋管細胞への SCD 活性阻害剤の投与は、UPR 関連遺伝子の mRNA 発現量の増加および筋タンパク質発現量が減少し、これらはオレイン酸添加により改善した。また、同細胞への SCD 活性阻害剤の投与によりオートファジー関連因子 LC3B の減少および p62 の増加が確認され、オートファジー障害がみら

れた。

【結論】CKD の骨格筋における SCD の活性低下は、オートファジー障害を介して筋萎縮を誘導する可能性が示唆された。

15. 妊娠期の食餌性リン負荷が仔の将来におけるリン代謝調節系に及ぼす影響

岸本 麻希, 福田 詩織, 林 真由, 増田 真志,
竹谷 豊 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理分野)

【目的】食事からのリン摂取量増加は、血中リン濃度の上昇とともに線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) の分泌を引き起こす。FGF23や血中リン濃度の高値は、心血管疾患の発症や死亡率リスクを高めることが知られている。しかしながら、妊娠期におけるリン摂取量増加が仔の発育やリン代謝調節系に及ぼす影響は不明である。

【方法】8週齢雌性C57BL/6Jマウスを雄と同居させることで妊娠させた後、リン含量0.8%のコントロールリン (CP) 食または1.5%の高リン (HP) 食を出産するまで与えた。出産後は両群にCP食を与え、仔は10週齢時点で解剖し、リン代謝調節系への影響を検討した。

【結果】生後のエネルギー、リン、カルシウムなどの栄養摂取量に差は無かったにも関わらず、解剖時 HP群において体重の有意な減少や尿中リン排泄量の有意な減少が確認された。FGF23の共役受容体である腎α-klothoのmRNA発現では差は認めなかったが、骨におけるFGF23分泌抑制因子であるPHEXのmRNA発現の有意な減少が確認された。

【結論】本研究により、妊娠期の母親に対する食餌性リン負荷は、仔の将来においてリン代謝調節異常を引き起こすことが示された。高リン食は、特に骨においてリン代謝調節系の遺伝子に対してエピジェネティクス制御を引き起こすことが示唆された。

16. 母親の腸内細菌叢が子の腸内細菌叢と食物アレルギー発症に与える影響

相澤 心太 (徳島大学院栄養生命科学教育部予防環境栄養学分野)
上番増 喬, 下畑 隆明, 馬渡 一諭, 高橋 章
(同 医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

【背景・目的】

妊娠期の母親の栄養状態を含む環境要因は出生後の子の健康に影響を及ぼす。環境要因として栄養状態やストレス、薬物等が挙げられているのに加えて腸内細菌叢が注目されている。乳児期の腸内細菌の多様性の欠落はアレルギー発症リスクと関連する。そこで本試験では妊娠期の母親の抗菌薬暴露による腸内細菌叢の変化が子の腸内細菌叢と食物アレルギー発症に与える影響について明らかにすることを目的とした。

【方法】

SPF飼育下のC57BL/6Jマウスをコントロール群と抗菌薬群に分けた。抗菌薬群にはアンピシリン、ネオマイシン、メトロニダゾール（各5mg/ml）とバンコマイシン（2.5mg/ml）の混合液を一日あたり100μl、2週間投与した。投与後1日あけてBALB/cマウスと交配を行った。母親と仔の糞便や膣の細胞を採取し変性剤濃度勾配ゲル電気泳動法 (DGGE法) により菌叢解析を行った。また仔は、OVA-CFA投与による食物アレルギー感受性試験を行う予定である。

【結果・考察】

母マウス、仔マウスにおける試験中の体重変化、摂食量、飲水量に有意差は見られなかった。産仔数や出生児体重にも有意差は見られなかったが、仔の性別においてコントロール群で雄が、抗菌薬群で雌が多かった。抗菌薬投与から出産までの母マウスの腸内細菌において、抗菌薬による多様性の崩壊が見られ、出産に向け回復し、出産一日前で再び多様性が減少する傾向が見られた。現在は仔の細菌叢とアレルギー感受性の解析中である。

17. 透析患者における味覚障害と味覚受容体T1R3遺伝子の発現の関連

別府 香名, 堤 理恵, 阪上 浩 (徳島大学大学院代謝栄養学分野)
森 博康, 松久 宗英 (徳島大学病院糖尿病臨床・研究開発センター)
平野 春美, 土田 健司 (川島透析クリニック)
武田 憲昭 (徳島大学病院頭頸部外科・耳鼻咽喉科)

【目的】透析患者では味覚障害が高頻度に認められるが、われわれは血清亜鉛値では評価できないことを報告してきた。本研究では舌の味覚受容体T1R3遺伝子の発現量により味覚障害を評価できるか検討した。

【方法】川島透析クリニックに通院中の透析患者210名を対象とした。対照群として、一般健常人10名、徳島大学病院に通院中の糖尿病患者34名の協力を得た。味覚閾値はVASで評価した。味覚受容体遺伝子は舌の葉状乳頭を擦過し、RNAを抽出、cDNAに変換後リアルタイムPCRにて定量した。食物摂取頻度調査(FFQ)により栄養素摂取量を算出し、血清レプチニン濃度はELISA法により測定した。

【結果】味覚障害を自覚している患者の割合は21.4%であった。糖尿病性腎症を原疾患とする患者では味覚障害を認める患者においてT1R3の発現量が有意に増加した($p < 0.01$)。T1R3の過剰発現症例を検討したところ、多数の患者でBMIが $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上を示した。食事調査による過食との関連は認められなかつたが、血清レプチニン濃度の増加に伴いT1R3の発現量が増加する傾向にあつた。糖尿病患者ではT1R3の過剰発現は認められなかつた。

【結論】糖尿病性腎症を原疾患とする患者では味覚受容体T1R3遺伝子は過剰発現を示したが、糖尿病患者では過剰発現は認められなかつた。透析治療に生じる味覚障害とT1R3遺伝子の発現変動の関連性が示唆された。

18. 胸水穿刺で再膨張性肺水腫を来たした高悪性度漿液性卵巣癌によるpseudo-Meigs症候群の1例

前田 崇彰(徳島県立中央病院医学教育センター)
宮谷 友香、三谷 龍史、前川 正彦(同 産婦人科)
今倉 健、阿部あかね、手塚 敏史、稻山 真美、
葉久 貴司(同 呼吸器内科)

【緒言】pseudo-Meigs症候群は、充実性卵巣腫瘍(線維腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫など)以外の卵巣腫瘍で、腹・胸水を伴い、腫瘍摘出により胸・腹水が消失し再貯留しない病態と定義されているが、原発性卵巣癌に起因するpseudo-Meigs症候群の報告は非常に少ない。今回、高悪性度漿液性卵巣癌によるpseudo-Meigs症候群の症例を経験したので報告する。

【症例】44歳、G2P1。X年8月より下腹部膨満感が出現し近医受診。USGにて両側付属器腫瘍および腹水貯留が疑われ加療目的で当科紹介。腹水細胞診クラスII。造影MRI、造影CT検査で左卵巣癌、右卵巣転移疑い、癌性腹膜炎疑い、右胸水の診断であった。CA125 1419.3 U/ml。術前検査でSpO2 94%，%VC 51.5%であったた

め右胸水穿刺施行(クラスII)、1650ml排液したところSpO2が低下、再膨張性肺水腫を疑い入院管理。肺炎合併も疑われたためNPPV(5日間)、抗菌薬およびステロイド投与(5日間)施行。症状は改善し入院19日目に子宫全摘出術、ダグラス窩腹膜切除、両側付属器切除、骨盤リンパ節郭清、大網切除、播種病巣切除施行。術後酸素療法を要したが、漸減可能であった。8日目に右胸水穿刺施行(クラスIII)、11日目に退院。病理診断は高悪性度漿液性卵巣癌IIIb期、腹水細胞診クラスIIIであった。術後18日目の胸部Xpで右胸水は消失。現在、dose-dense TC療法(パクリタキセル・カルボプラチニ)を施行している。

【考察】原発性卵巣癌で胸水貯留を認めた場合にはIVA期を疑うが、pseudo-Meigs症候群の可能性も念頭にいれる必要がある。

19. 骨髄増殖性疾患に続発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症の一例

志村 拓哉(徳島大学病院卒後臨床研修センター)
西條 良仁、楠瀬 賢也、Robert Zheng、藤本 裕太、
原田 貴文、松本 和久、上野 理絵、川端 豊、
山田 なお、伊藤 浩敬、轟 貴史、伊勢 孝之、
飛梅 威、山口 浩司、八木 秀介、添木 武、
若槻 哲三、佐田 政隆(同 循環器内科)
山田 博胤(徳島大学大学院医歯薬学研究部地域循環器内科学分野)

【症例】60歳代女性 **【既往歴】**高血圧、骨髄線維症 **【現病歴】**200X年3月に呼吸困難感を自覚し前医を受診。造影CT検査で肺動脈および下肢静脈内の造影欠損像を認め、肺動脈塞栓症および深部静脈欠損症の診断で抗凝固療法を開始した。症状が遷延するため同年10月に精査加療目的に当院紹介となった。心エコー図検査で、右室の圧排、三尖弁通過血流速度:3.7m/sと加速を認め肺高血圧の存在が示唆され、肺換気血流シンチでは両側肺野の血流分布欠損があり肺換気血流ミスマッチを認めた。心臓カテーテル検査では、平均肺動脈圧37mmHg(肺血管抵抗7.0WU)と高値であり、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の診断に至った。**【考察】**遷延する呼吸困難の鑑別に肺動脈性高血圧症やCTEPHを挙げることは重要である。近年、骨髄増殖性疾患には肺高血圧症が合併し、その予後に関連する可能性が示唆されている。

今回われわれは、骨髄増殖性疾患の症例に CTEPH を合併した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

20. 早期に診断し得た心臓原発悪性腫瘍の一例

中村 昌史（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
 中村 昌史, 川端 豊, 伊勢 孝之, 藤本 裕太,
 原田 貴文, 松本 和久, 西條 良仁, 上野 理絵,
 山田 なお, 伊藤 浩敬, 轟 貴史, 楠瀬 賢也,
 飛梅 威, 山口 浩司, 福田 大受, 八木 秀介,
 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆
 （同 循環器内科）

【背景】原発性心臓腫瘍は極めて少なく、剖検例の0.0001-0.03%に認められる。25%が悪性で、悪性の中では肉腫が最も多く、その中で血管肉腫が30-40%を占める。

【症例】35歳、男性。X年4月から下腿浮腫、体重増加、労作時息切れ、心窓部痛が出現し前医を受診した。血液検査での肝胆道系酵素の上昇および心エコー図検査で心囊液貯留を認めたことから右心不全による体液貯留・うつ血肝と考えられた。また、造影CT検査で右房後壁に不整型の腫瘍を認めたため精査加療目的でX年5月に当科を紹介受診した。経食道心エコー図検査で右房自由壁から心房中隔にかけて表面不整な低輝度腫瘍を認め、一部は上大静脈内に伸展していた。PET/CT検査では心臓に限局する集積を認めた。確定診断のために経食道心エコーガイド下に経皮的腫瘍生検を施行したところ、病理検査で類円形・紡錘形の核を有する腫瘍細胞の増殖、Ki-67陽性、CD31陽性を認め、右心房原発血管肉腫と診断した。その後、X年6月に腫瘍摘出術を施行された。術後は化学療法を継続している。

【考察】心臓原発悪性腫瘍の無治療での平均生存期間は 3.8 ± 2.5 ヶ月とされており、早期に診断し、外科的切除、化学療法、放射線療法等の複合的治療を開始することが最も重要である。今回われわれはまれな心臓原発悪性腫瘍を早期に診断し、発症2ヶ月で治療開始できた症例を経験したため、文献的考察を踏まえて報告する。

21. オシメルチニブでStageIV肺腺癌の完全奏功を得るも、急性心筋梗塞、感染性心内膜炎で死に至った1剖検例

石谷 麻衣（徳島県立中央病院医学教育センター）
 阿部あかね, 吉田 圭祐, 今倉 健, 手塚 敏史,
 稲山 真美, 葉久 貴司（同 呼吸器内科）
 工藤 英治（同 病理診断科）

【症例】80歳女性。20XX-10年に肺腺癌 StageIVと診断され、EGFR 遺伝子（L858R）変異陽性であり、ゲフエチニブで腫瘍は縮小していた。しかし CEA 上昇傾向と縦隔リンパ節腫大を認め再生検の結果、T790M 変異が確認され20XX-2年よりオシメルチニブを導入し、その後抗腫瘍用効果は継続して得られていた。20XX 年に呼吸困難と頻脈でER を受診した。下腿浮腫、両側胸水貯留、BNP 高値、左室壁運動低下を指摘され、心不全の診断で入院し hANP、利尿剤等による加療を開始した。十分な利尿効果得られず、呼吸不全は増悪し、入院8日目に突然除脈を呈し心停止に至った。病理解剖の結果、肺癌原発巣は瘢痕化しており明らかな腫瘍の残存は認めず、リンパ節やその他臓器への転移も認めなかった。冠動脈は3枝ともに有意狭窄を認め、左室後壁から中隔にかけて貫壁性梗塞を認めた。また心筋内に細菌塊を含む微小膿瘍が多発しており、細菌性心内膜炎と考えられた。直接死因は急性心筋梗塞と診断された。**【考察】**EGFR 遺伝子変異のある肺癌は、分子標的薬による治療で長期予後が期待される。近年、先行する分子標的薬に耐性が獲得されても、オシメルチニブにより完全奏功が得られた症例も報告されている。今回われわれは、剖検により完全奏功が確認されたが、急性心筋梗塞、感染性心内膜炎の存在が明らかとなり直接死因と診断された症例を経験したので報告する。

22. ATRA 療法後に亜ヒ酸分化誘導療法不応の外耳道腫瘍で再発した急性前骨髓球性白血病の1例

浅井 孝仁（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
 三木 浩和（同 輸血・細胞治療部）
 岡本 恵暢, 曾我部公子, 大浦 雅博, 宇高 憲吾,
 原田 武志, 藤井 志朗, 中村 信元, 賀川久美子,
 安倍 正博（同 血液内科）
 近藤 英司, 阿部 晃治, 武田 憲昭（同 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

上原 久典 (同 病理部)

【症例】48歳、男性【主訴】左耳閉感【現病歴】X年10月に口腔内出血、皮下出血を認め、WBC 6,200/ μL （前骨髓球83%）、HGB 9.7g/dL、PLT $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、骨髓液PML/RAR α キメラ遺伝子の検出などから急性前骨髓球性白血病（APL）と診断した。全トランス型レチノイン酸（ATRA）による分化誘導療法を含む寛解導入療法にて分子寛解となり ATRA 維持療法を2年間行った。X+3年に左耳閉感が出現。【経過】側頭骨 CT で左外耳道～鼓膜に径1cm 大の腫瘍を認め、生検では中型の異型細胞が増加し、MPO 強陽性、ASD 陽性であった。骨髓液PML/RAR α 370copy/ μgRNA と増加しており、APL の分子再発かつ髓外再発と診断した。亜ヒ酸で再分化誘導療法を試みたが外耳道腫瘍に対する効果は乏しく、多剤併用化学療法（IDA + Ara-C など）にて外耳道腫瘍は縮小し、骨髓液 PML/RAR α も陰性化した。【考察・結語】ATRA や亜ヒ酸による分化誘導療法は APL の治療成績を大きく向上させたが、髓外病変には治療効果が限定的と思われた。ATRA 療法にて分子寛解に到達しても長期的に髓外再発する APL の報告は散見され、分化誘導療法に伴う腫瘍細胞の接着亢進による腫瘍形成誘導の可能性や髓外病変の分化誘導療法抵抗性に関し今後さらなる検討が必要である。

23. 抗PD-1抗体投与後に1型糖尿病を発症した1例

宮高 紘輔 (JA 徳島厚生連吉野川医療センター)
遠藤ふうり、三井由加里、舛田 志保、倉橋 清衛、吉田守美子、黒田 曜生、明比 祐子、遠藤 逸朗、栗飯原賢一、船木 真理、福本 誠二、松久 宗英
(徳島大学病院内分泌・代謝内科)
軒原 浩、西岡 安彦 (同 呼吸器・膠原病内科)
安倍 正博 (徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学)

【症例】66歳、女性。肺腺癌に対しペムブロリズマブを開始した。同時に2型糖尿病を認め、シタグリップチンでHbA1c7.2%→6%前半まで改善した。6コース時に甲状腺機能低下が出現しレボチロキシン補充を開始した。7コース後より食欲が増進し隨時血糖が305mg/dlに上昇、8コース後から口渴、多飲、多尿、体重減少が出現し、10日後には倦怠感が増強し受診した。隨時血糖値

481mg/dl、HbA1c10.0%、尿ケトン体3+、pH7.155、HCO₃4.6mmol/l、AG30.4の代謝性アシドーシスを認め、糖尿病ケトアシドーシスと診断し緊急入院した。血中Cペプチド0.62ng/ml、尿中Cペプチド4.3 $\mu\text{g}/\text{day}$ とインスリン分泌は乏しく、膵島関連自己抗体はインスリン自己抗体陽性で、膵に形態異常を認めなかった。経過よりペムブロリズマブによる1型糖尿病と考え、インスリン導入しペムブロリズマブは再開可能であった。【考察】免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病は、頻度が1%未満とまれであるが、急激に発症しケトアシドーシスに陥る症例が多く、早期に診断し治療を開始する必要がある。本症例はこれまでの報告と比し、発症が比較的緩徐であると考えられ、ペムブロリズマブの病態的意義を知るうえで貴重な症例と考えられた。発症時期は多様で、予測因子やリスク因子は未解明のため、1型糖尿病の発症を常に念頭におき対応することが重要である。

24. ランタン沈着症をきたした長期透析患者の一例

角陸 文哉 (徳島県立中央病院医学教育センター)
辻 友里、井坂 円香、横山 恵子、大塚加奈子、森 敏子、高橋 幸志、鈴木 康博、中本 次郎、柴田 啓志、青木 秀俊 (同 消化器内科)
米田亜希子、工藤 英治 (同 病理診断科)

【症例】60代男性【既往歴】高血圧・2型糖尿病・慢性腎不全（血液透析）直腸癌術後【現病歴】20XX年直腸癌術後経過観察の内視鏡検査目的に紹介された。【経過】上部消化管内視鏡検査にて胃前庭部に白色扁平隆起と胃体部前後壁に白色びまん性顆粒状粘膜を認めた。また十二指腸球部および下降脚部にも同様の白色顆粒状粘膜が認められた。同部位のNBI拡大観察では微細な顆粒状沈着物が確認された。下部消化管内視鏡検査では特異的な所見は認めなかった。病理組織所見では粘膜固有層に微細顆粒状の好酸性物質の沈着と好酸性物質を貪食した組織球の集簇を認めた。腹部単純CTでは胃壁に高吸収域などは指摘されなかった。内服薬に炭酸ランタン水和物があることより胃十二指腸ランタン沈着症と診断した。【考察】近年、炭酸ランタン長期内服患者において消化管粘膜へのランタン沈着が報告されており、その内視鏡的所見は特徴的で若干の文献的考察を加えて報告する。

25. Small for gestational age 児の成長および神経学的発達の予後

竹内 竣亮（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
竹内 竣亮, 須賀 健一, 庄野 実希, 中川 竜二,
香美 祥二（同 小児科）

【背景】Small for gestational age（以下 SGA）児は SGA 性低身長, 注意欠陥多動性障害 ADHD, 自閉症スペクトラム ASD などの発達障害や, 精神発達遅滞 (MR) のリスクが高いとされている。また近年 Developmental Origins of Health and Disease として成人期に糖尿病やメタボリック症候群のリスクも高いとされている。当科の新生児フォローアップ外来での SGA 児についての予後の検討はこれまでなされていない。

【目的】当院 NICU・GCU を退院した SGA 児の予後を明らかにする。

【方法】2012～2014年に当院 NICU・GCU を退院した SGA 児を対象とした。死亡例, 染色体異常・先天奇形症候群, 神経筋疾患, 転居等によりフォローが中断されたものは除外した。予後は2018年11月時点で SGA 性低身長のため成長ホルモン GH 治療を行っているもの, 発達障害 (ADHD, ASD), MR 例を検討した。フォロー終了しているものは正常とみなした。

【結果】全入院数540例のうち104例 (19.3%) が SGA であった。死亡10例, 染色体異常／先天奇形症候群8例, 神経筋疾患1例, 中断5例を除き, 80例について検討した。在胎週数 36.4 ± 0.33 週 (27-40週), 出生体重 $1840g \pm 52.9g$ (572-2598g), 女児58%。予後は GH 治療4例 (5%), 発達障害3例 (3.8%), MR 5例 (6.3%) であった。

【考察】一般集団における GH 治療の頻度は0.2%, MR の頻度は1%とされており, SGA 児は高頻度であった。5歳時のスクリーニング検査で発達障害の頻度は8%とされており SGA 児は高くはなかった。

【結語】当院のフォローアップ外来での SGA 児の予後が明らかとなった。今後さらに長期の予後, 新生児期の栄養面の影響などについても検討を行う予定である。

26. エミシズマブが長期有効性を示したインヒビター保有血友病 A の一例

森川 史野（徳島県立中央病院医学教育センター）
八木ひかる, 関本 悅子, 柴田 泰伸, 重清 俊雄,
尾崎 修治（同 血液内科）

【緒言】第VIII因子欠乏症である血友病 A は第VIII因子製剤の補充療法が不可欠であるが, インヒビターを保有した場合は治療に難渋してきた歴史がある。エミシズマブ (Emi) は第IXa／第X因子を認識するヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり, 第VIII因子の機能を代替し, その下流の血液凝固反応を促進させる薬剤である。われわれは Emi 投与中止後も効果が持続した一例を経験した。

【症例】42歳, 男性。小児期に血友病 A と診断され第VIII因子の補充療法を受けていたが, インヒビター産生のため無効となり, 関節内出血による肘・膝関節症をきたしていた。当院に転院後, 20XX年 Y 月より Emi 3 mg/kg を計 4 回, 1.5 mg/kg を計 7 回皮下注した。投与前は APTT 125.3 秒, 第VIII因子活性 < 1 %, 第VIII因子インヒビター 2.0 BU であったが, 投与開始直後より APTT 25.9 秒と改善し, 第VIII因子活性 350%, 第VIII因子インヒビターは測定不能となった。出血傾向や関節痛も著明に改善したが頭重感が出現したため治療を中断したが, 出血傾向の改善や APTT の短縮は続いている。

【考察】従来, インヒビター保有例の治療には難渋していたが, Emi の導入によりこのような症例の治療が可能となった。Emi は毎週投与が推奨されているが, 作用時間は比較的長いと考えられ, 最適な用法用量の検討が必要である。

27. 冠動脈ステント留置後の慢性期におけるステント内再狭窄の予測因子についての検討

富山 翔悟（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, 川田 篤志,
山本 浩史, 藤永 裕之（同 循環器内科）

【背景と目的】

冠動脈ステント留置術後のステント内再狭窄は, 現在においても, 狹心症再燃や急性冠症候群につながることもある大きな課題である。ステント内再狭窄と患者の背景因子について関連性を検討した。

【対象と方法】

2017年4月から2018年6月にかけて、ステント留置9ヵ月後のチェック造影では再狭窄はなかった患者で、労作時胸痛などの主訴で慢性期に冠動脈造影検査をおこなった58例について、造影検査でステント内に75%以上の狭窄を認め、ステント内再狭窄と診断された18例と、そうではなかった40例の2群にわけて、性別、年齢、喫煙歴、内服薬、既往歴やステント留置からの期間などについて検討した。

【結果】

ステント長 ($P=0.005$)、喫煙歴 ($p=0.036$)、HDLコレステロールの変化率 ($p=0.037$) と BMI の変化率 ($P=0.091$) に相関関係がみられた。糖尿病、脂質異常症、ステント留置からの期間やステント径には相関はみられなかった。多変量ロジスティック解析の結果、ステント長、BMI変化率、喫煙歴、糖尿病既往およびHDLコレステロール変化率の中ではステント長 ($p=0.016$) が独立したステント内再狭窄の危険因子だった。

【結論】

ステント長は薬剤溶出性ステントの時代においても、慢性期のステント内再狭窄の独立した危険因子だった。

28. 症状発現から診断までに半年を要した ACTH 単独欠損症の一例

松田 宙也（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

倉橋 清衛、遠藤ふうり、榎田 志保、三井由加里、吉田守美子、明比 祐子、遠藤 逸朗、福本 誠二
(同 内分泌・代謝内科)

【症例】 53歳男性。**【病歴と経過】** X年4月頃から誘因なく食欲が低下した。近医の検査で Na134mEq/L, Hb 12.4g/dL と軽度の低Na血症と貧血が認められたが、上部消化管内視鏡と便潜血反応に異常はなく、胸部X線、心電図、心臓・腹部超音波検査でも異常はなかった。その後も食欲不振が続き全身倦怠感を伴うようになり、体重が半年で63Kgから53Kgまで減少した。精査のため紹介された当院総合診療部で行った検査で ACTH 2.1 pg/mL、コルチゾール $0.3\mu\text{g}/\text{dL}$ と低値で ACTH 分泌低下症が疑われ、X年10月に当科外来に紹介された。下垂体MRIでEmpty sellaを認め、CRH負荷試験およびインスリン低血糖試験で ACTH およびコルチゾールが無反応であった。他の下垂体前葉ホルモンの分泌予備能に異常はなかった。以上から ACTH 単独欠損症による副腎不全と診断し、ヒドロコルチゾン 15mg/日の内服によるステロイドホルモン補充療法を開始したところ、数日で食欲が回復し全身倦怠感も消失した。**【考察】** 副腎不全症状の多くは非特異的で、しばしば診断までに長期間を要する。食欲低下、全身倦怠感、体重減少、低Na血症および貧血は副腎不全で認められる頻度が高く、これらが複数認められた場合は副腎不全を鑑別に挙げ精査すべきと考えられた。

表紙写真コラム

【写真の説明】

LapMentor IIはバーチャルシミュレータと呼ばれる腹腔鏡下手術シミュレータで、SAGES（米国内視鏡外科学会）のFLS（Fundamental laparoscopic Skills）をVR（Virtual Reality）化したモジュールの他に、ビーズ移動などの基本タスク、結紮縫合モジュール、手術モジュールが豊富なのが特徴である。手術モジュールには腹腔鏡下胆囊摘出術、腹壁瘢痕ヘルニア修復術、肥満手術（胃バイパス術）、S状結腸切除術（リンパ節郭清を伴う）、左腎・経腹膜アプローチによる腎摘出術（泌尿器科）と卵巣摘出術、卵管切開術及び、子宮外妊娠手術（婦人科）があり、模擬術者経験を通じて学生の局所解剖や手術術式理解から、若手外科医の手術直前の術式のknack and pitfallの確認まで、さまざまな目的に応じた研修が可能である。

LapMentor IIは2012年に本学に導入され、2015年に導入されたLapMentor Expressとともに、現在、クリニカル・スキルスラボ3に常設されており、消化器・移植外科のクリニカル・クラークシップ学生全員が実習として、研修医はアドバンスな手術シミュレーションとして腹腔鏡下模擬胆囊摘出術を体験する他に、指導教員は手技の教授方法のトレーニングの手段として活用している。

学生にとって、外科手術は事前に知っておくべき情報量が非常に多い手技の割に、事前学習としては教科書による学修が一般的である。最近では手術ビデオが豊富にあるが、実際の手術映像を教材としており、遠近感が乏しいため、腹腔鏡で見える局所解剖などの理解には十分といえない。これらの予習で現在のクリニカル・クラークシップの手術実習に参加することは、十分に手術が理解できるとはいがたい。LapMentorはCGを駆使した3D画像に加えて、鉗子で臓器を触る「触覚」も付いており、危険な鉗子操作によって出血画像が出ることで実際に手術を行っているリアリティが体験できる。本実習では術者体験を通じて局所解剖をはじめ、安全な鉗子やエネルギーデバイスの操作における意味付けなどの解説を加えることで、より、理解度の深いアドバンスな実習を行っており、理想的な手術実習に近づくことが可能である。

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》

- 著者多数
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

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。

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 consigned 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75巻 第1，2号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成31年4月20日 印刷

平成31年4月25日 発行

発行者：赤池雅史

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：グランド印刷株式会社

Vol. 75, No. 1, 2

Contents

Special Issue : To enjoy a long healthy life

M. Abe and Y. Taketani : Preface to the Special Issue	1
N. Tsugawa : Osteoporosis and Vitamin D	3
T. Uchida : The mechanism of skeletal muscle atrophy : finding from space experiment	11
Y. Izumi, and N. Yamamoto : For the prevention of stroke and dementia	17
H. Goto, et al. : Prevention of COPD and lung cancer	23

Reviews :

I . Endo : Basic and clinical research for Endocrine and Metabolic disorders by a clinician	31
Y. Takagi : New approach of Department of Neurosurgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University	39
J . Hirose : Role of medical informatics in future medical care	45

Originals :

H. Toba, et al. : Regional cooperation for cancer patients : A questionnaire clarifying the roles of community doctor	49
Y. Fujita, et al. : BMP4 regulates both podocyte injury and mesangial expansion in the diabetic nephropathy	55
S. Takeuchi, et al. : Prognosis of growth and neurological development in small for gestational age infants	63

Case report :

H. Matsuda, et al. : A case of isolated ACTH deficiency that required 6 months for the diagnosis from onset	69
--	----

75卷1, 2号

目 次

特 集：健康長寿を目指して

卷頭言	安 倍 正 博	1
	竹 谷 豊	
骨粗鬆症予防とビタミンD		
—第258回徳島医学会学術集会市民公開シンポジウムより—	津 川 尚 子	3
宇宙医学から健康長寿へ		
—第258回徳島医学会学術集会公開シンポジウム—	内 田 貴 之	11
脳卒中、認知症にならないために	山 本 伸 昭	17
COPD・肺がんにならないために	後 東 久 嗣 他	23

総 説：教授就任記念講演

臨床医の内分泌代謝疾患研究：骨カルシウム代謝異常症を中心に	遠 藤 逸 朗	31
—		
徳島大学脳神経外科の新展開	高 木 康 志	39
これから医療における医療情報学の役割	廣 瀬 隼	45

原 著：

がんの地域連携～かかりつけ医との役割分担に関する		
アンケート調査	鳥 羽 博 明 他	49

原 著：第39回徳島医学会賞受賞論文

BMP4 regulates both podocyte injury and mesangial expansion in the diabetic nephropathy	藤 田 結 衣 他	55
--	-----------	----

原 著：第21回若手奨励賞受賞論文

Small for gestational age 児の成長および神経学的発達の予後	竹 内 端 亮 他	63
--	-----------	----

症例報告：第21回若手奨励賞受賞論文

症状発現から診断までに半年を要したACTH単独欠損症の一例	松 田 宙 也 他	69
-------------------------------	-----------	----

学会記事：

第42回徳島医学会賞受賞者紹介	曾我部 正 弘	75
	鶴 尾 美 穂	
第21回若手奨励賞受賞者紹介	竹 内 端 亮	
	志 村 拓哉	
	松 田 宙 也	77
第258回徳島医学会学術集会（平成30年度冬期）		79

投稿規定