

第 144 回山口県医師会生涯研修セミナー

平成 29 年度第 1 回日本医師会生涯教育講座

と き 平成 29 年 5 月 14 日 (日) 10:00 ~ 15:00

ところ 山口県総合保健会館 2 階 第一研修室

特別講演 1

「糖尿病眼合併症とその治療」

山口大学大学院医学系研究科眼科学講座教授 木村和博

[印象記：理事 船津浩彦]



人は外界の情報の 80%以上を視覚に依存している。眼はカメラによくたとえられ、精密な構造をもつ全身を映す鏡ともいわれる。視力低下に至るさまざまな眼の症状が糖尿病と関連する。本日は、これらの中で比較的頻度の高い眼疾患を紹介する。

1. 糖尿病網膜症

糖尿病では、大血管障害と細小血管障害の大きく二つの血管障害による合併症が問題になる。2006 年度の厚生労働省調査結果によるわが国の中途失明の原因疾患は、第一位の緑内障に続いて、糖尿病網膜症、網膜色素変性症、加齢黄斑変性、高度近視といった眼底疾患が失明原因の上位である。現在でも糖尿病網膜症が本邦の中途失明の第二位に位置しており、依然として失明原因の大きな要因である。

糖尿病網膜症の診察は、外来にある細隙灯顕微鏡による眼底検査が中心であり、蛍光眼底血管造影や OCT (光干渉断層計) を用いて行う。これらの結果を組み合わせることで病態・病状を判断し、治療を行っていくことになる。最近では、蛍光眼底造影検査よりも OCT あるいは網膜血管を描出できる OCT angiography で診断・治療することも多くなっている。

糖尿病網膜症の病態は、慢性高血糖により局所炎症や代謝異常・血流異常が起こり、網膜血管周囲の周皮細胞や内皮細胞が喪失し、血管透過性亢進、さらに毛細血管閉塞を来し、虚血から新生血管を形成するという一連の流れの中で増悪していく。糖尿病網膜症の病期分類はいくつかの分類法が存在するが、今回は簡便な Davis 分類を提示する。病態に一致して、非糖尿病網膜症 (NDR、眼底は正常)、単純糖尿病網膜症 (SDR、血管の透過性亢進)、増殖前糖尿病網膜症 (PPDR、血管閉塞、無血管領域)、最終的に新生血管形成を伴う増殖糖尿病網膜症 (PDR) へと進行していく。

糖尿病網膜症の中には、黄斑部に浮腫を来し視機能低下を来す糖尿病黄斑浮腫 (DME) がある。これは、もちろん糖尿病網膜症の増悪に従って出現頻度が上昇するが、特徴的なのは軽度な SDR の時でも発症してくるという点である。糖尿病網膜症や DME も成因は、高血糖による網膜毛細血管壁の構造破壊であるが、現状ではこれを治療する方法はなく、すべて対症療法である。病態の平衡状態を作りだし、細胞や組織のアダプテーションにより軽快を期待することになる。

糖尿病網膜症の光凝固は無論であるが、PDR の段階で硝子体手術の適応をどうするかが一番重要であり、DME では現在いくつかのオプション

があり、これらを使って治療していくことになる。

網膜光凝固のメカニズムは正常網膜の間引きで、網膜全体の酸素需要を低下させ、これにより新生血管の発生を防止する。レーザーについても従来のアルゴンレーザーではレーザー後の瘢痕形成やレーザー強度から黄斑浮腫を来したりすることが度々問題になっていたが、レーザー技術が発展し、現在では閾値下マイクロパルスレーザーやパターンスキャンレーザーなどが開発され、より低侵襲でより高度な光凝固が可能となってきた。施術中の痛みもかなり改善されている。

しかしながら、PDR へと進行し、光凝固が困難な状況である硝子体出血または増殖組織形成が起こってくると、硝子体手術が必要となる。PDR への硝子体手術の適応は、遷延化硝子体出血、黄斑部に及ぶ牽引性網膜剥離、剥離の拡大を伴う裂孔併発型の牽引性網膜剥離、治療抵抗性、進行性の線維血管増殖膜である。手術中の出血や活動性を抑制するために、打てる範囲での光凝固は重要であり、増殖組織の活動性が強い場合は術前日に抗血管内皮細胞増殖因子薬（抗 VEGF 薬）を硝子体内に投与し、活動性の抑制を図る。硝子体手術は他の手術と同様に、小切開化・低侵襲へと進歩しており、山口大学では 25G・27G での硝子体手術を行っている。

糖尿病網膜症は定期的なフォローのもとで管理するが、手術となる場合も黄斑へのストレスが長期になると視機能回復が困難になる。硝子体手術も低侵襲で、安全に行えるため早めの手術が推奨される。

2. 糖尿病黄斑浮腫

糖尿病黄斑浮腫（DME）は、働き盛りの患者に多く認められる。DME の発現頻度は糖尿病網膜症の患者の約 1/5（22%）に発現しており、特に 50 歳以下の糖尿病患者で発現リスクがより高く、その割合は 50 歳を超える糖尿病患者の 8 倍以上である。したがって糖尿病黄斑浮腫における視力障害に対する治療は、非常に重要なものとなる。

DME は水分の供給過剰、排出の抑制、機械的な組織の牽引、慢性炎症によるものが複合的に

起こっている。もちろんこれらすべての解決は困難である。現状治療可能な標的メカニズムは、水分の過剰供給と炎症となる。これらに共通の責任因子でわかっているのは、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）といくつかの炎症性サイトカインである。そこで、病態の中で治療可能と思われる炎症、並びに血管透過性を標的とした治療が開発されてきた。

DME に対する治療は、汎網膜光凝固術（PRP）に始まり、硝子体手術、さらにステロイド剤が登場してきた。2010 年ごろまではレーザー治療がスタンダードであったが、その後、現在にいたるまで抗 VEGF 薬がいろいろな研究を経て、DME 治療のスタンダードとなってきた。いくつかの抗 VEGF 薬が大規模臨床試験で評価されており、その中にはベバシズマブ（アバスタチン[®]）・ラニズマブ（ルセンティス[®]）・アフリベルセプト（アイリーア[®]）がある。日本ではアフリベルセプト・ラニズマブが DME 治療薬として承認されている。これらの抗 VEGF 薬は有意に視力が改善する。但し、治療の有効性を維持するために定期的な硝子体内注射をする必要性があることもあり、必ずしもすべての患者に適合するわけではない。その上、硝子体内注射手技と関連する安全性の懸念も、眼内炎という稀なりリスクも含めて考慮しなければならない。効果や再投与の問題、施行後視力改善、医療費の問題等もある。

抗 VEGF 薬が無効の場合は、ステロイド薬の硝子体内注射（IVTA）への切り替え、適応があれば光凝固、あるいは設備が許せば硝子体手術を選択することになるのは必然である。原疾患の治療ではなく対象療法であり、これらの治療を組み合わせることで個別に治療していくしかない。

ここで、その他の治療法について簡単に紹介する。ステロイドは、作用機序が抗 VEGF 薬と多少異なるが、DME に対する治療薬として効果を発揮する。

抗 VEGF 薬は直接 VEGF をトラップするが、ステロイドは VEGF 分泌細胞に作用し、その発現を抑制する。このため作用の発現において、抗 VEGF 薬よりタイムラグがある。白内障や緑内障などの副作用の問題のために抗 VEGF 薬無効例

や硝子体術後の浮腫再発などの際に使用されることが多い。副作用の問題を除けば、IVTA は抗 VEGF 薬とそれほど遜色ない効果がある。IVTA でも効果は得られるが、何度も投与するケースがある。

抗 VEGF 薬と IVTA 併用は、抗 VEGF 薬単独に比べて有意な効果を得られないという報告がある。このため、抗 VEGF 薬と IVTA の関係はやはりお互いの無効例での切り替えということになる。

毛細血管瘤は、漏出の原因の一つであると言われている。光凝固の作用は、毛細血管瘤の直接凝固による閉塞とレーザーによる RPE 内の生化学的变化による。レーザー機器の発達でグリッド照射も行われるが、山口大学では浮腫に含まれる毛細血管瘤の凝固と無灌流領域への光凝固のみで DME の治療に当たっている。光凝固は活動性のある毛細血管瘤をつぶして、上手くいくケースや毛細血管瘤だけが原因でないケースもあり、その際は効果が限定的なこともある。毛細血管瘤へのレーザーは、効果があればよいという程度で施行している。

硝子体手術の治療効果は、硝子体による牽引除去・炎症性サイトカイン・血管透過性因子の除去・硝子体腔の酸素分圧上昇・網膜循環の正常化によるものである。他の治療法に比べて、硝子体手術はその効果が出るのに数か月程度の時間を要する。

DME の治療をまとめると、抗 VEGF 薬を中心に治療していくことがベターであるが、現状はどの症例にどの治療法が一番良いとかいうエビデンスはない。DME 治療は個別化治療だといわれているように、これらの治療を上手く組み合わせて、早期あるいは視力の良い時期から始めることが望ましい。

3. 糖尿病角膜症

糖尿病角膜症は、糖尿病に起因する種々の角膜障害の総称で点状表層角膜症・再発性角膜びらん・角膜内皮障害・遷延性角膜上皮欠損が代表的な疾患である。

上皮症に対しては、涙液補填薬・眼軟膏・治療

用コンタクト・血清点眼・フィブロネクチン点眼・PHSRNpeptide 点眼・SubstanceP+IGF-I 点眼などで、内皮症に対しては、ステロイド投与（点眼、結膜下注射）で治療する。

山口大学では、独自に細胞外基質のフィブロネクチンの細胞結合ドメインに存在する PHSRN というアミノ酸配列に着目し、この配列を含む peptide 点眼を作成し、その効果を検討した。うさぎ角膜上皮欠損モデルで PHSRNpeptide 点眼を行うと角膜の上皮欠損が速やかに治癒する。山口大学医学部の承認を得て、実際に術後角膜上皮障害が遷延化している患者で、この PHSRNpeptide を点眼したところ劇的に上皮欠損が縮小した。これらの結果から PHSRNpeptide 点眼は角膜上皮障害の治療薬となりうる可能性がある。

4. 新生血管緑内障

眼内虚血に起因して発症する難治性の緑内障である。虹彩や隅角に新生血管を生じ、房水の流れを阻害し結果的に眼圧上昇を来す。糖尿病による白内障手術は、眼内レンズを挿入することにより術後フィブリンが多量に析出し、良好な視力結果が得られなかった。しかしながら、超音波白内障手術装置や眼内レンズ素材の改良により、現在では術後炎症は通常の白内障術後と変わらず、良好な視力結果を得ることが可能となった。血管新生緑内障の治療は、網膜虚血の解消による前眼部新生血管の抑制と眼圧下降療法を同時に進めていく。問題点としては、汎網膜光凝固術による新生血管退縮は高眼圧下では即効性がないこと、前眼部・中間透光体の問題で汎網膜光凝固術は不十分になることがあること、活動性の高い新生血管が存在する場合の観血的治療は術後炎症により前眼部新生血管の増悪を来すおそれがあることが挙げられ、濾過手術などでは術後の出血や炎症により濾過胞の維持が困難となる症例が多いと言われている。

5. 糖尿病虹彩炎・眼球運動障害

糖尿病虹彩炎は、急性に発症する非肉芽腫性ぶどう膜炎である。糖尿病コントロール不良の若年者に多く、網膜症の程度とは必ずしも相関しない。

治療はステロイド点眼と瞳孔管理である。

眼球運動障害は、複視、眼瞼下垂で発症する。高齢の男性に多い。一側の単眼運動神経麻痺が大部分である。動眼神経麻痺、外転神経麻痺が多く、糖尿病の罹患期間、コントロール、網膜症の程度とは相関がない。エビデンスのある治療法はない。

6. 内科・眼科の連携について

DCCT の報告では、HbA1c 値が約 7.0% に維持されていない患者は網膜症などの糖尿病合併症の進行・発症率が上昇するとされている。

糖尿病網膜症を増悪させている患者は、糖尿病網膜症が悪化し、視力が落ちて眼科受診するか、たまたま眼科を受診し網膜症がかなり進行してい

るケースである。原因は、高血糖を指摘されながらの未受診、検診を受けていない、糖尿病発症に気づいていない、糖尿病治療の定期受診の治療中断、セルフケア不足で血糖コントロールが不良になることによる。

多くの糖尿病患者は、精神的・身体的な問題を抱えているが、眼科医は眼しか見ていない。根底にあるのは糖尿病であり、効率よく糖尿病患者の管理治療を行うには、チームでの定期的なモニタリングによる集約的な治療が必要である。連携を密にして糖尿病網膜症の予防発症そして重症化を抑制できるように眼科医として取り組んでいくことが大切である。

特別講演 2

「毛髪疾患の基礎研究と臨床」

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座教授 下村 裕

[印象記：宇部市 武藤正彦]



はじめに

下村 裕 先生は新潟県のお生まれで、平成 11 年 3 月に新潟大学を卒業後、直ちに同大学皮膚科医局に入局され、大学院を修了後、毛髪の勉強のために平成 18 年から 4 年間、米国コロンビア大学医学部皮膚科に留学され、精力的に研究を重ねられた。その研究成果は Nature 誌他に発表されている。帰国後、新潟大学で准教授を務められ、平成 29 年 1 月から現在の山口大学で皮膚科主任教授として活躍されている。現在 42 歳の若さであり、20 年以上の永きにわたって山口県の皮膚科医のトップとして指導にあられることになる。テニスと釣りが趣味であり、準硬式野球部の顧問にも就任され医学生とも楽しくやっていたと抱負を語られた。

以上の自己紹介の後に、本題の「毛髪の基礎と臨床」の話に話題が移っていった。

I. 毛の構造と特徴

毛の芯に相当する部分は 7 層の多層構造から成っており、毛包を包み込むために、表皮と結合組織で毛は保護されている。毛球部には毛細血管が隣接しており、毛母細胞への栄養供給が行われている。熱傷や外傷などでたとえ表皮が欠損しても、生きた毛包が残存していれば、そこから表皮が再生できることになる。日本人の頭髪の本数は 10 万本ほどであり、他方白人のそれは 15 万本と 1.5 倍ほど多いが、日本人の頭髪は白人の頭髪に比べて一本の毛が太くて硬いのが特徴である。毎日 70 ~ 80 本ほど抜けるのは生理的範囲とされている。

毛は成長期→退行期→休止期の毛周期を生まれてから死ぬまでクルクルと繰り返している。毛周期の視点からみると、頭髪の 90% は成長期にあり、1 日あたり 0.4 ~ 0.5mm 伸びるから、もし剪毛しなければ、源氏物語にでてくる女官の

ように、1m 以上にも伸びる。ハードケラチンから成る毛包の構造は立毛筋とユニットを形成しており、立毛筋が付着する毛隆起（バルジ）には毛包幹細胞が局在し毛球部への毛母細胞の供給源となっている。鳥肌は立毛筋の反射的収縮によるものである。

以上、毛の基本構造に関する話が続いて、疾患別の話へと展開していった。

Ⅱ. 円形脱毛症

日常診療でもしばしば診ることのある円形脱毛症（Alopecia areata）は幅広い年齢層に発症するが、発症頻度は 100 人に 1～2 人の罹患率という。臨床型としては、①孤立性脱毛巣のみの通常型、②頭髪のほとんどが脱落してしまう全頭脱毛症、③頭髪のみならず眉毛や腋毛まで脱落してしまう汎発性脱毛症、④小児に多く難治な蛇行状脱毛症の 4 型があげられる。発症後の経過をみると、進行期（3～6 か月間）の後に発毛期に入り一旦毛髪の再生が起これば自然治癒に向うタイプが大半であるが、それでも約 60% の人が脱毛症を再発してしまう。他方、進行期に続き症状が固定してしまい、なかなか発毛してこない難治なものもある。脱毛斑内には切断毛や感嘆符毛を認める。病変部の毛髪とその周辺の病理組織所見をみると、CD4 あるいは CD8 陽性の T 細胞や NK 細胞の浸潤があり、健常状態では HLA 抗原の発現が抑制されていて免疫寛容状態になっているはずのものが、脱毛症になると HLA 抗原の発現が観察されるようになり、故に免疫応答状態に突入してくる。円形脱毛症の患者群では、HLA クラス II 抗原である HLA-DQB1*03 との相関がみられることから、本症の発症には患者側の遺伝要因の関与が示唆されている。GWAS 解析の結果からも、リスクアレルをより多く持つ人ほど、難治性脱毛症に陥りやすいことが判っている。

また、精神的ストレスが本症の発症に関与する可能性も推測されているが、反対にストレスがあっても脱毛症にならない人も少なくなく、いくつかの遺伝要因の関与はあるものの、環境要因が発症に寄与している多因子疾患としての円形脱毛症は未だ謎の多い皮膚病であるとのコメントが付

された。

円形脱毛症の治療に関して、日本皮膚科学会が出している診療ガイドライン（日本皮膚科学会雑誌）を参照されつつ、現状ではステロイド剤の外用・内服薬法と局所免疫療法（自然界に存在しない物質である SADBE(Squaric acid dibutylester)による感作）が治療の中核をなしている。ステロイドパルス療法は病初期にはかなり有効であること、ステロイド内服も 15mg/ 日以下の投与量にすると再び毛髪が抜けてきてしまうこと、など自らの治療経験を紹介された。

円形脱毛症との鑑別診断について、①抜毛症（Trichotillomania）、② Celsus 禿瘡、③ SLE に伴う脱毛症、④脂腺母斑に伴う脱毛、⑤梅毒性脱毛があがった。①では感嘆符毛等の病毛を欠くこと、②では糸状菌検査が陽性となること、癬痕化に伴う医療訴訟に要注意、③ではヒドロキシクロロキンが最近保険適応になったこと、④では基底細胞癌の発生母地になるから注意が必要、⑤Ⅱ期梅毒でみられる症状であり、ペニシリン投与の時期を逸しないこと、を述べられた。

Ⅲ. 男性型脱毛症

日本人の青壮年期男性の約 30% が前頭部及び頭頂部を中心として脱毛（M 型脱毛など）を発症している。本症の病態としては、毛周期の短縮化（成長期は本来 5～6 年あるべきものが数か月に短縮）に伴う毛包のミニチュア化及び軟毛化がその本態である。男性ホルモンであるテストステロンが、5- α リダクターゼによりジヒドロテストステロンとなり、この活性型男性ホルモンが男性ホルモンに感受性を有する毛包において軟毛化を惹起する。

以上の病態から、本症の治療薬として、5- α リダクターゼⅡ型阻害薬であるフィナステリドの内服が推奨される。本剤を 5 年間投与することで 90% 以上の改善を得たとのことである。ただし、本剤の投与で PSA の値が半分ほどに低下するので検診時には注意を要する。その他、毛乳頭を賦活化するミノキシジル液の外用などが紹介された。その他に、5- α リダクターゼを欠く後頭部の毛髪を病変部である前頭部及び頭頂部に外科

的に移植することもあると付け加えられた。

IV. 遺伝性脱毛症

下村教授が最も得意とされる脱毛疾患の領域である。生まれつき毛髪が少ないとか毛髪が縮れているなど、生まれつきの毛髪疾患で、多発家系を利用した連鎖解析から、その原因についていくつかの原因遺伝子 (LPA6、Lipase H) を特定できたことを紹介された。単一遺伝子の変異に由来した遺伝性毛髪疾患の研究結果を逆に利用することにより、それらの遺伝子が正常な毛髪や皮膚の恒常性維持にどのような役割を担っているのかを理解することができ、そこから治療のための新薬の開発にもつなげることができるのだ、と強調され

た。

遺伝性皮膚疾患の診断と治療法開発の研究拠点として山口大学が国内外から評価してもらえるようにこれから頑張っていきたいとも述べられた。

下村教授は、「英文の症例報告は一晩で書けます」と話されるくらい英語が堪能な先生であり、国際的にもリーダーとして活躍が期待される若手の教授である。山口大学医学部皮膚科の教室員は現在 7 名と人材不足ではあるが、その現状を乗り越えられ夢のある教室を構築されることを、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」で一緒に仕事をしてきた者として願ってやまない。

特別講演 3

「消化管再生医療～これまでの成果と今後の展望～」

川崎医科大学消化器外科学教授 上野 富雄

[印象記：小野田 清水 良一]



【はじめに】

平成 29 年 5 月 14 日 (日) に山口県総合保健会館第一研修室において第 144 回山口県医師会生涯研修セミナーが開催され、特別講演 3 として、川崎医科大学消化器外科学教授の上野富雄 先生による「消化管再生医療～これまでの成果と今後の展望～」という演題でのご講演を拝聴する機会を得ました。上野先生は昭和 63 年に山口大学医学部を卒業され、山口大学第 2 外科 (現 消化器・腫瘍外科学講座) に入局されたのち、主に胆・膵領域で教室の発展に寄与され、平成 28 年に山口大学大学院消化器・腫瘍外科学講座の准教授に就かれたのち、同年 9 月から現職の川崎医科大学消化器外科主任教授に着任しておられます。

上野先生は山口大学消化器・腫瘍外科学講座にご在職中、天性の創造力を存分に発揮され、胆膵領域での外科吻合機器に関連した特許を沢山取得しておられます。卒後 14 年目の平成 14 年

から 2 年間は米国の Duke 大学外科に留学され、Pappas 教授との出会いがきっかけとなり、消化管再生医学が生涯の研究テーマとなりました。その後の教室における主要な研究分野の一つとして、消化管再生に関する数多くの業績が世界に向けて発信され続けています。

留学された平成 14 年当時、Duke 大学ではブタの小腸粘膜下層組織 (small intestinal submucosa : SIS) を加工した生体吸収性再生素材 (サージシス) が感染性の腹壁ヘルニアの治療目的で、日常の臨床に応用されていました。サージシスはヘルニア修復には不可欠の組織強度と共に生体吸収性の足場材料 (細胞外マトリックス) としての機能も兼ね備えており、とくに局所感染を伴うヘルニア修復時に威力を発揮する再生素材です。上野先生は Pappas 教授からサージシスの臨床応用の結果について論文にまとめることを依頼され、ご留学から半年後には早くも結果を出さ

れました。その過程で、消化管再生に SIS を応用するアイデアが浮かんだと語られました。

【ご講演の概要】

再生医療におけるキーワードは 3 つあり、①（幹）細胞、②足場、③増殖・成長因子の 3 要素がバランスよく機能することが不可欠とされます。サージシスは、ヒトの臨床に応用するにあたり、脱細胞化およびフリーズドライ化等の工程を経て SIS の抗原性を失活させ、シート状の製品に仕上げられていることで、足場機能を果たせる素材です。また、元来 SIS に含まれている bFGF、TGF- β 、VEGF などのヒトの組織中でも増殖・分化調節因子としての作用が期待できるブタ由来のサイトカインを失活させることなく、素材内に留めた生体吸収性の製品でもあることから、サージシスは再生医療に不可欠な前述の 3 要素の内、②と③の 2 つは既に兼ね備えた製品であるといえます。

仮に、消化吸収能および蠕動運動能を担う粘膜および平滑筋層が生体内の幹細胞から安全に分化誘導できることが証明できれば消化管再生医療の切り札としての道が開けると確信され、2 年間の留学を終えて帰学後、直ちに動物実験にとりかかられました。

最初に行った実験はラットの盲腸壁全層欠損モデルを用いた SIS（ご講演では帰学後の実験に使用する際にはサージシスを単に SIS と表現）の足場材料としての有効性を評価することからとりかかられました。実験ではラットの盲腸壁に径約 1cm の全層欠損を作成し、5-0 の非吸収系による連続縫合での SIS 縫着術が行われ、半年後の病理学的検証により、SIS で置換した部位に、平滑筋をはじめとする消化管の全層構造の再生が確認されました（実験 1）。このことにより、消化管を対象とした感染巣においても、SIS は足場材料としての応用が期待できることが証明されました。

次に、再生した平滑筋組織について、消化管としての運動機能が伴っているか否かを検証するために、ラットの胃壁に約 1cm 径の全層欠損を作成し、SIS を非吸収系で縫着する実験が実施されました。その結果、ラットは術後 6 か月後も全例生存し、切除標本を用いた薬物電気生理学的検

査および病理組織学的検査により、SIS で修復された胃壁組織には生理機能を伴った神経-平滑筋組織の再生が確認されました（実験 2）。

同様の実験系に無線式ストレインゲージフォーストランスデューサー法を用いた in vivo での運動能評価も追加実施され、食餌による生理的な刺激に対して再生胃壁が正常組織と同様の反応性を示すことも確認されました（実験 3）。しかし、平滑筋の再生筋量は十分とは言えず、再生医療に欠かせない 3 要素の一つである平滑筋への分化能を持った幹細胞の誘導不足をどう克服するかが課題として浮き彫りとなりました。

そこで、ノーベル賞で有名な下村 脩 教授がオワンクラゲの研究で発見された緑色蛍光タンパク質の GFP でラベルされたラットの骨髄間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell：MSC）の、組織再生に果たす役割が調べられました。実験では、SIS 上に GFP でラベルされた MSC を局在化させたのち、近交系ラットの胃壁全層欠損モデルに対して、MSC 併用の SIS 縫着術を実施することで、SIS 単独群との比較が行われました（実験 4）。結果は、MSC 併用群で、層構造を保った有意に厚い平滑筋細胞の増生を確認できました。GFP でラベルされた細胞分布を詳細に検討した結果、SIS による組織修復において、MSC が線維芽細胞様細胞に分化することで、間接的に平滑筋再生に寄与している可能性が示唆されました。再生した平滑筋細胞は粘膜細胞ともども移植された MSC 由来ではないことが判明したことで、結果としては、当初目指したレシピエント自身の幹細胞による消化管再生医療の将来に展望が開けた瞬間であったとのことです。

以上の結果を踏まえて、次に、大型の動物での実験にとりかかられました。最初にビーグル犬の胃壁に 4cm 径の全層欠損を作って、SIS によるパッチを行ったところ、術後 3 日目に縫合不全による腹膜炎で死亡し、ラットのときのように上手くいきませんでした（実験 5 プラン A：失敗）。そこで、胃を対象にした場合における SIS 縫着術の効果的な利用法が調べられました。具体的には、約 5cm 径の SIS を予め胃壁の漿膜側に縫着し、続いて内視鏡的粘膜下層切除術（ESD）を想定した侵襲を加える実験が組み立てられ、対側胃壁の切

開窓を利用して、経胃壁的に SIS 縫着部に一致する範囲の粘膜側から筋層までを全切除し、漿膜および漿膜下層は SIS 縫着範囲の中央部に当たる部位のみに 2cm 径の漿膜までの全層切除を追加する手術が行われました(実験 5 プラン B)。結果は、腹膜炎を起こすことなく 6 か月生存し、病理組織学的にも SIS は吸収消失し、正常構造と遜色のない粘膜と平滑筋層の再生が確認できました。

前述の結果を踏まえ、ヒトの胃壁に対する SIS の臨床応用としては、GIST に対する内科と外科の共同作業による胃部分切除術 (LECS) 後の修復・再生や一部筋層に及ぶ積極的な ESD を行うための腹腔鏡下での下準備などへの応用が期待されます。しかし、安全性を考慮すると臨床に応用するには今後さらなる検討が必要です。

上野先生が現在最も関心をもって取り組んでおられるのが、短腸症候群に対する新規の根治的な外科治療の開発です。短腸症候群とは小腸長が 80cm 以下になるような小腸大量切除を受け、小腸粘膜の吸収面積が減少し、小腸の機能不全を呈した患者で、中心静脈栄養による半永久的な人工栄養管理が必要になり、繰り返す敗血症や肝不全を発症し死に至る病態です。

既存の外科治療には小腸伸長術としての Bianchi 手術や類似の手術はありますが、いずれも小腸が拡張していないと適応にはならず、要は通過時間をやや長くするのみなので、粘膜面の吸収面積自体が増えるわけではないことから、満足のいく結果には繋がらないことが判明しています。なお、小腸移植術は成績が悪く、肝移植ほどのいい成績は望めません。

上野先生は、短腸症候群患者に対する独創的な治療法として、消化管再生医療と外科手術とを組み合わせた小腸再生伸長術を考案されました。まずビーグル犬を用いた予備実験で 6 か月の経過観察後の検証により、吸収面積を倍増させることが可能であることを確かめられました。その詳細は、小腸壁の半側をある長さわたって血管支配もろとも切除したあと、消化管の吸収面積が半分減った状態で残っている小腸の壁欠損部に、SIS によるパッチ法を応用することで消化管を再生し、吸収面積を元通りにするという術式です(実験 6)。その後、腸間膜内血管構築も含めて、

ヒトの小腸と解剖学的な特徴が酷似しているブタ(マイクロミニピッグ)を用いた実験で、機能的にも組織学的にもほぼ正常小腸と変わらない消化管再生(局所的に吸収面積を元の 2 倍にする実験)にも成功されました(実験 7)。

ご講演当日の最後に、マイクロミニピッグに対する前述の術式の詳細を記録したビデオを視聴することができ、感銘を受けました。要約すると、腸管壁の長軸方向に並走している辺縁の脈管(marginal vessel)から腸管の腸間膜附着部に向かって分枝する終末枝が、実際には動脈も静脈も各々 2 本ずつ存在するため、小腸の腸間膜を丁寧に左右に分けると、各々の腸間膜腹膜の剥離面には一対ずつの動静脈がきれいに分離されることが本術式の核心部分でした。これにより腸間膜面を通る面で血流を保ったまま小腸を長軸方向に二分割することが可能となります。適当な長さの分離腸管が作成できたら、口側の小腸の肛門側端と肛門側の小腸の口側端で、互いに異なる面の半周を切離・離断し、あとは口側小腸と肛門側小腸とに完全に分離された小腸を腸間膜ごと、活断層で地層がせん断されるときに要領で、終末の脈管の長さに規定された範囲内で長軸方向に互いにずらし、まず、血流のある腸管壁分離端同士を腸間膜附着側およびその対側で数針ずつ縫合します。その後、口側小腸と肛門側小腸の各々の半周欠損部を別個に SIS でパッチすると、小腸再生伸長術が完成するといった具合のビデオでした(3 枚一組の図を参照)。

本法を臨床応用することにより、短腸症候群患者に対する画期的かつ根本的な治療法として期待できるかもしれないとのコメントが述べられました。

短腸症候群患者に対する外科治療法 —小腸再生伸長術



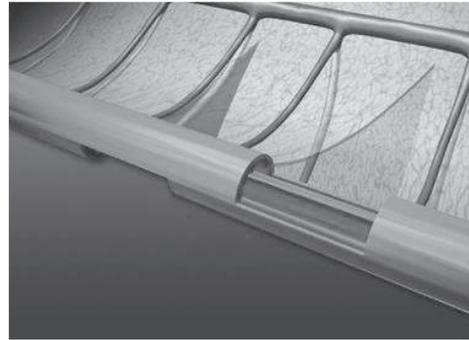
短腸症候群患者に対する独創的な治療法として、消化管再生医療と外科手術とを組み合わせる手術

た。さらに、将来の展望として、ある程度の長さを持った小腸は低侵襲下に容易に採取できることから、ヒトの小腸から SIS を作成し、親子間での同種移植ができれば理想的であるとも述べられました。最後に、ヒト SIS を詳細に解析することにより、ヒトに適した成長・増殖因子を保持した細胞外マトリックスとして、人工素材を開発することが夢であると述べられ、ご講演の結びの言葉とされました。

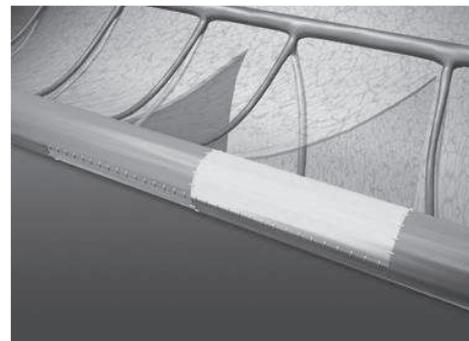
【筆者の感想】

当日のご講演は過去 15 年間に亘って、一件当たり半年単位という気の遠くなるような実験を 7 件以上も地道に積み重ねてこられたご自身の業績に基づいたものでした。自信と誇りに裏打ちされたご講演により、聴講された方々は皆、消化管再生医療の現状と展望について深く理解することができたものと確信しました。筆者個人としても近い将来、ヒトにおける短腸症候群に対する根治術が日本から世界に向けて発信される予感を感じさせられるご講演でありました。上野先生の今後益々のご活躍をお祈りしたいと思います。

小腸再生伸長術



小腸再生伸長術



特別講演 4

「糖尿病・肥満症における個別化・精確医療のアプローチ」

琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座

教授 益崎裕章

[印象記：宇部市 福田信二]



沖縄県では現在、内閣府が主導する国家プロジェクト国際医学研究拠点を作って、医療特区で日本のどこもやっていない治療、人工知能を使って新たな医療を生み出す取り組みが行われている。たとえば、患者一人一人の病態をよりきめ細やかにデジタル情報として追いかけて、Precision Medicine（精確な医療）と、Digital Health Care が二本柱となって日米協力の下に動いている。久米島は人口が 8,000 人で全島 Wi-Fi の環境にあり、妊娠すると、その子にすぐに ID がふられ、

一生涯を追尾している。この島は学童期から非常に肥満率が高く、成人島民の半分が 2 型糖尿病である。島民のデータをデジタルで追尾する。そこで得た、腸内フローラや、どのような生活をしている人が何年間くらいで糖尿病、肥満、心筋梗塞、認知症になるのかを追いかけている。精確医療、PMI（Precision Medicine Initiative）の大きなターゲットは糖尿病とがんである。がんでは、患者の遺伝子診断を行い、どの薬が一番効きやすいかを決めてから治療をスタートする。どの

薬が効くがんかという分け方に再編成される。糖尿病における Precision Medicine は big data を解析して、早い段階から糖尿病になりそうな人を見つけ、最大の効果と最小の副作用の医療を行う。75gOGTT でインスリンの変動には五つのパターンがある。①インスリンが 30 分でぱっと上がってぱっと下がる（健康な人）、②インスリンがいったん上がって下がってその後ちょっと微妙に上がる、③ピークが 60 分とずれて上がってきて下がる、④インスリンが上がり続ける、⑤インスリンが上がって下がって、最初のピークよりも高いところへもう一度上がる、二相性をとる。④は 10 年後に 2 人に 1 人糖尿病になっている。⑤でリスクが 12 倍、10 人中 4 人が糖尿病になる。③は 10 人中 2 人弱が糖尿病になる。糖尿病の死因は今まで血管合併症が多かったが、3 年前から死亡のトップはがんである。肥満症の死因は胆嚢系のがん、乳がん、子宮がんのリスクが上がっている。肥満や 2 型糖尿病に伴うがんの発症メカニズムは非常に多様で、組織特異的である。肝臓がんが起りやすい理由は脂肪肝、NASH disease。もう一つは門脈で肝臓に直結して消化管。腸内細菌の毒素 toxin あるいはアルコールのような物が高濃度で肝臓に降り注いでくる。膵臓がんは小胞体ストレスや、オートファジイ効果が落ちている。大腸がんはフローラのバランス、腸内細菌由来の毒素、炎症性サイトカインが関わっている。がんは正常な細胞に比べて、グルコースを非常に要求する。がん細胞はエネルギーの調節を解糖系にシフトしている。実際にはがんはワールブルク効果、解糖系に依存してグルコースを取り込もうという効果と、低酸素に順応して劣悪な環境でも生き残るすべを獲得したパスツール効果、この二つが高いほど悪性の細胞である。SGLT2 が人間の膵臓がん、前立腺がん、肝臓がんを高発現している。いろいろな手段を使って細胞にグルコースを取り込む窓口を作っていく、その一つが SGLT2 である。腫瘍の増殖率、壊死率をみると、抗がん剤に SGLT2 阻害薬を組み合わせると腫瘍増殖阻止効果が増強される。脂質代謝では、肺がんでは RAS が制御している下流の分子の一つで、ACSL3 : Acyl-CoA Synthetase Long Chain 3 という酵素を抑えるとがん細胞が自滅する。つまり、

がん細胞が生き延びるためのエネルギーを調達する経路をたたくとがんがエネルギー不足で死んでいく。このコンセプトに 3 年前から Metabolic Oncology 代謝治療学と名付けている。

人間でもねずみでも、ちょっとでも体重が増えると一気に運動する気がなくなるメカニズムがある。運動させたマウスとさせないマウスでは、運動させたマウスの方が食べる量が減る。その一つの理由は動物脂肪を食べると、食欲中枢にミクログリアが入り込んで、炎症・ダメージが起り、脳が自分の適正なカロリーを判断できなくなる。高脂肪食で食欲中枢が炎症細胞だらけになったマウスに運動をさせるときれいに脳がクリーンアップされる、食べ物が悪くてもしっかり運動習慣があると脳の炎症が結構とれる。運動をしない人が一番認知症になる。食べ物による脳内の炎症は、運動によって排除できる。functional MRI を使った研究で、メタボの人に好きそうなおちそうの写真を見せると mOFC とか Insula という食欲に関係する脳が敏感に反応する。おちそうの画を見せて脳が敏感に反応する人ほど運動していない。運動習慣のある人は、高カロリーの画を見せられても脳があまり反応しない。体重が増えると、マウスは急に動かなくなる。動物脂肪を与えて、小太りな段階からマウスは俄然運動量が落ちる。太りはじめたら運動しなくなるので、マウスは加速度的に太っていく。レプチン（肥満遺伝子）は脂肪細胞から出て脳に自分の栄養状態を伝達するホルモンで、栄養が足りている時には脳にもう食べるなという信号を送り、末梢の栄養状態が悪いと、レプチンが余り出ないので食欲をあげてくる。動物脂肪を与えるとマウスは太ってきて、レプチン濃度が上がるが、レプチンの受容体は体中に存在し、視床下部にも発現している。特に報酬系といわれるドーパミンが司る神経系に多く発現している。このため運動しなくなり太る。お腹が減りレプチンが下がると食物を探すために動く（fasting-induced food-directed behaviors）が、肥満者はその逆で動かない。Runner's high はレプチン濃度が下がることによって運動要求が高まり痩せていく。レプチンの中和抗体を生物学的製剤で作って、一瞬レプチンをゼロにして運動報酬をリセットする治療も考えられる。同じことが

Anorexia Nervosa（神経性食思不振症）で言える。神経性食思不振症は内分泌領域では最も重要な emergency 疾患であり、油断していたら突然死を起こす。栄養状態が極度に悪いのに動き回る。レプチン濃度が低くなって、脳内報酬、運動報酬がうんと上がっていて、アクティブになっている。

なお、患者が痩せにくい体質を決めている大切なファクターが腸内細菌である。成人の腹の中に 100 兆匹、2kg くらいの腸内細菌がいる。このパターンによってさまざまな病気が起こってくる。糖尿病、肥満の人は、便秘が多い。腸内細菌の少ない人は便秘になる。善玉の腸内細菌のえさとなる食事をしていないと減ってくる。ヒポクラテスは「すべての病気は腸からはじまる」と言っている。腸内細菌のバランスの崩れが糖尿病、肥満、喘息、がん、うつ等の精神疾患、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎の病態形成に深く関わっている。科学的な重みをつけたのは経消化管内視鏡的糞便移植療法の進歩である。数年前の NEJM に抗生剤を使いすぎて起こるクロストリジウム腸炎に、健康人の便を下部消化管内視鏡でいれてやると劇的によくなった。経過を追うと、肥満者の便を移植すると、もらった人が太ってくる。その人が持っている腸内細菌が個体を太らせる方向に向いている。動物脂肪由来の食事を与えると、マウスが太りやすいフローラになる。魚油由来や野菜由来の多価不飽和脂肪酸を与えると太りにくいフローラを形成する。人工甘味料を長期的に併用するとフローラが変わる。生活リズムが乱れると腸内細菌も乱れる。産道を通ってくる

きにお母さんのフローラを受け継ぐ。帝王切開児では経産分娩児と比べてアレルギー、自閉症、肥満の割合が高い。ファーミキューテス、バクテロイデテス、プロテバクテリア、アクリノバクテリアと 4 つのグループが全体の腸内細菌の 99% を占めている。肥満では悪玉ファーミキューテスが増え、痩せた人は善玉バクテロイデテスが多い。バクテロイデテスは発酵する菌で、特に短鎖脂肪酸、酢酸、酪酸、プロピオン酸を作って、健康に導いてくれ、いい菌が作ってくれる発酵代謝産物がいろいろな病気を防ぐ。アフリカの子もたちのフローラは善玉菌バクテロイデテス、イタリヤの都市部の子もたちは悪玉菌ファーミキューテスで悪玉菌である。フローラがおかしいと、消化管粘膜バリア障害、Leaky Gut をおこし、本来、便として捨てる余計な物がバックフローして血中に入ってきて、悪い事をする。これが原因と考えられる例として、ASD 自閉症スペクトラム障害がある。人間の ASD とそっくりな MIA というマウスは不安、同じことを繰り返す、情動行動をして、いつも下痢をしている。マウスに健康な人の便を移植すると、自閉症もなくなり、お腹もよくなり、健康なマウスになった。これまで心の病は脳の病気だと思われていたが、実は消化管が原因だった。今後、先生方の日常診療の中でも、腸内フローラ診断が非常に近い将来、ごく当たり前に行われるようになり、その結果を基にさまざまな診療が行われていくという時代がやってくる。

多くの先生方にご加入頂いております！

お申し込みは
随時
受付中です

医師賠償責任保険

所得補償保険

団体長期障害所得補償保険

傷害保険

詳しい内容は、下記お問合せ先にご照会ください

取扱代理店 山福株式会社
TEL 083-922-2551
引受保険会社 損害保険ジャパン
日本興亜株式会社
山口支店法人支社
TEL 083-924-3005



損保ジャパン日本興亜