

# 第158回山口県医師会生涯研修セミナー 令和2年度第3回日本医師会生涯教育講座

とき 令和3年3月14日(日) 10:00～15:00

ところ ホテルニュータナカ

## 特別講演1

### 「COPDの病態と治療戦略」

久留米大学医学部内科学講座

呼吸器・神経・膠原病内科教授 川山 智隆

[印象記：岩国市 小林 元壯]



COPDは、「Chronic Obstructive Pulmonary Disease；慢性閉塞性肺疾患」の略である。この名称を使うようになって久しいが、実際の診療の際、患者にそのままCOPDでは理解してもらえず、「肺気腫」などと説明し、なかなかメタボリック症候群ほどには市民権を得ていない。

COPDガイドライン第5版では、COPDの定義を「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、呼吸機能検査で気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変がさまざまな割合で複合的に関与し起こる。臨床的には徐々に進行する労作時の呼吸困難や慢性の咳・痰を示すが、これらの症状に乏しいこともある」としている。このガイドライン第5版以前には、「肺の炎症」という疾患概念が強調され、喫煙がCOPDの最大原因であり、タバコ煙により惹起される炎症により末梢気道、肺泡レベルの破壊、構造変化が起こり、閉塞性換気障害が生じるとされていた。実は、このコンセプトでほとんどすべてに近いCOPDの病態は理解されて良いのだが、中には肺の発育障害からもCOPDは成立することから、今回のガイドラインでは「肺の炎症」の文言が明記されていない。ただ、実際の臨床現場では、COPDを「肺の炎症」と捉え、患者への説明をしている。

## 1. 基本的事項の確認

喘息とCOPDは慢性気道炎症を特徴とする呼吸器疾患のcommon diseaseである。喘息とCOPDの相違を端的に述べると、喘息ではダニ、ハウスダストなどの誘引物質を吸入するとマクロファージを介して、CD4リンパ球からアレルギー反応を起こし肥満細胞、好酸球が誘導され、発作性に気道閉塞となるが、多くは可逆的である。一方、COPDはタバコ煙がマクロファージを刺激し、CD8リンパ球を介して、プロテアーゼ酸化ストレスから線維芽細胞が誘導され、不可逆的な気道閉塞となり、これには好中球が関わっているとされている。ただし、両疾患ともに病態は多様性があることが認められており、両疾患が併存する病態もある。近年の研究では疾患のフェノタイプ、エンドタイプの解析が進められ、特に喘息では重症の症例に対する分子標的治療が開発され、すでに臨床の現場で使われている。

COPDの診断のゴールドスタンダードは、スパイロメトリ検査での1秒率である。スパイロメトリでは多くの指標があるが、この1秒率が最も肝心である。ただし、気管支拡張薬を使用した後、という補足がついているが、多くの臨床現場では気管支拡張薬は使わずに検査をしているのではなかろうか（印象記筆者の藪蛇かもしれない）。画像診断としては、胸部単純写真で横隔膜

の平坦化、滴状心、肋間の開大、明らかな透過性の亢進などがあれば診断できるが、単純写真には限界があり、肺野の微細な気腫性変化を把握するにはやはり胸部CTが有用である。いずれにしても、COPDの進行は緩徐であるが、気づかないうちに息を吸えるけど吐けない状態から徐々に換気不全に進行してしまうことになる。さらに進行して換気不全となれば、酸素濃度は比較的保たれていながら、二酸化炭素濃度が高くなり、場合によってはCO<sub>2</sub>ナルコーシスに陥ることも認識しておく必要がある。

## 2.COPDの合併症

COPDの患者には、鬱の傾向が目立つ。COPDの患者は引きこもりがちになるという表現もある。精神科への紹介も考えることが多いが、患者側には了解がもらえないことも多い。また、睡眠障害の頻度が高く、入眠剤の投与となるが、鬱傾向を考えると、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の投与は慎重であるべきであろう。鬱傾向については、COPDそのものの予後に関係し、予後不良要因とされている。

鬱傾向ばかりでなく、多くの全身疾患の合併があり、高血圧、骨粗鬆症、糖尿病、GERDなどにも注意を要す。もちろん、喫煙が関与することから肺がんには厳重な注意が要るが、他の悪性腫瘍の発症の可能性を考慮しておく必要がある。

## 3.COPD患者の呼吸困難感

COPDの進行に伴い、呼吸困難感を自覚するようになる。その呼吸困難感には、① Air hunger(空気飢餓感)があり、「どうも息を吸っている気がしない」という訴えも出てくる。② Effort breath(努力性呼吸)は呼吸補助筋疲労による胸鎖乳突筋肥厚が見られ、呼吸に要する仕事量(エネルギー消費)が過重となり痩せ細る。間質性肺炎を合併した場合には、呼吸困難感が増強する。③ Chest discomfort(胸部不快感)は右心負荷による心不全となる。次第に肺高血圧症となり、一気に重篤化する。COPDでの呼吸困難は中等症までは労作時呼吸困難で、安静時には意外と酸素濃度は保たれている。ただし、最重症になると起座呼吸とな

り、実に重篤な状態となり、不用意に酸素投与をするとCO<sub>2</sub>ナルコーシスの危険がある。COPD末期については、わが国では緩和ケア病棟入院の保険適応はないが、早急に改善を望むところである。

## 4.COPDの治療(管理)

以上の臨床像から推測できるが、COPDの管理目標は、現状の改善として①症状及びQOLの改善、②運動耐容能と身体活動性の向上及び維持であり、将来のリスクの低減として①増悪の予防、②全身合併症及び肺合併症の予防・診断・治療が大原則となる。至極当然という感じがあるが、実際のところ、これらを実行するには相応の努力を要す。

薬物療法であるが、中心は気管支拡張薬である。主として使用される気管支拡張薬の略号を示すと、LAMA:長時間作用性抗コリン薬、LABA:長時間作用性β2刺激薬、ICS:吸入ステロイド薬、SAMA:短時間作用性抗コリン薬、SABA:短時間作用性β2刺激薬である。COPDの労作時の息切れは、肺の過膨張と末梢気道の閉塞による気道抵抗の増加によるが、気管支拡張薬はこの両者を改善して症状を軽減させる。ごく軽度のCOPDでは症状の軽減を目的として、運動などの必要時にSABA(あるいはSAMA)を使用する。軽度以上のCOPDでは、症状の軽減に加え、QOL・運動耐容能の改善や身体活動性の向上・維持が重要な治療目標となるため、LAMA(あるいはLABA)の定期的な使用が推奨される。LAMA、LABAともに同程度の気管支拡張作用を有し、呼吸機能の改善とともに自覚症状、QOL、運動耐容能、身体活動性の改善効果を認めるが、増悪抑制効果の点から見ると、LABAに比べるとLAMAの増悪抑制効果が高いことが報告され、そのために従来はLAMAが第1選択薬として推奨されていた。

さらにLAMAとLABAの併用(LAMA/LABA配合薬)が、それぞれ単剤に比べてより強力な気管支拡張作用があり、閉塞性障害や運動耐容能の改善効果が大きいことが報告され、これらの配合薬はLAMA、LABA単剤からのステップアップ治療として位置づけられるようになった。

吸入ステロイド薬（ICS）は、従来、喘息の合併又は増悪を繰り返す患者に対する使用が推奨されていたが、近年、LAMA、LABA、ICSの3剤併用療法とLAMA、LABAの2剤併用療法を比較した大規模臨床試験が行われ、3剤併用療法は2剤併用療法よりも強い増悪抑制効果があることが示された。ただし、増悪抑制効果は慢性気管支炎型や末梢好酸球数の多い例で認められ、気腫型や好酸球の割合が低い例では増悪抑制効果に差はなかったとされている。日本人には気腫型が圧倒的に多いため、日本人に3剤併用療法に効果があるか懸念されていたが、3剤配合剤の使用経験からの感触は十分期待に沿うものであり、重症例では試みる価値は十分にあると考えられる。ICSを使用することで肺炎の発症が危惧されていたが、最近の報告ではICSを使用することでの影響

は認められていない。今回の川山教授の講演では述べられていなかったが、COPDの非薬物療法である呼吸リハビリテーション（教育・運動・栄養を含む）も極めて有効な手段であることを追記する。

#### 5.COPDを早期に発見し、早期に治療する意義

COPD患者を早期に発見し、早期に治療する意義について、川山教授はNNT（number needed to treat：ある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）を引き合いに出され、高血圧では55.6人、糖尿病では50.2人であるのに対して、COPDでは27.5人という数字を提示され、COPD患者に対する治療介入意義は十分にあることを示された。

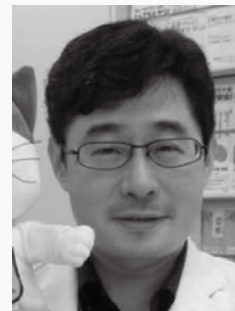
### 特別講演2

## 「現場実践に活かす『臨床倫理』の考え方 —倫理的推論（ethical reasoning）の スキルを中心に—

宮崎大学医学部社会医学講座

生命・医療倫理学分野教授 板井孝彦郎

[印象記：柳 井 宮地 隆史]



### はじめに

臨床を行う上では、常に「医の倫理」について考えていく必要がある。日本専門医機構の専門医共通講習の中でも、「感染対策」「医療安全」とともに「医療倫理」は必修となっている。本講演は専門医共通講習としてWeb講演をされた。講師の先生からはユーモアを交えながら非常に奥深い内容の講演をいただいたが、残念ながら終盤は時間の関係上駆け足の講演となった。配付いただいた資料を参考に本講演の印象記を記載する。日本臨床倫理学会（<http://square.umin.ac.jp/j-ethics/index.htm>）のホームページも参照いただきたい。

### 1.「生命・医療倫理」「臨床倫理」誕生までの歴史的背景

#### 1) 1970年代「生命倫理 bioethics」の誕生

「生命倫理」という言葉は生化学者ファン・レンセラー・ポッターが古代ギリシア語の「ビオス（bios 生命）」と習俗を意味する「エートス（ethos 倫理）」から「バイオエシックス」という造語を誕生させた。生命倫理の領域は幅広く、生態・環境倫理、医療倫理、臨床倫理等に分類される。医療倫理の4原則（自律尊重 autonomy、無危害 non-maleficence、善行・仁恵 beneficence、公正・正義 justice）は国際的にコンセンサスを得られているが、下記の通り臨床の現場で遭遇する倫理的ジレンマに原則を当てはめると、かえっ



て混乱することがある。

## 2) 1980年代「医療倫理 medical ethics」の混乱期

自律尊重を原則とする「自己決定権 (I.C.)」について、臨床の現場では「決められない」、「決めたくない」患者の存在や、患者が決定した「自己決定」の内容が医療の専門職としては受け入れがたい決定の場合(例えば、人工呼吸器の取り外し等)も少なくなく、倫理的ジレンマが出現し始めた。

## 3) 1990年代「臨床倫理 clinical ethics」の登場

抽象的な倫理原則や倫理学説を、上から現場に「当てはめる」(トップダウンアプローチ)のではなく、具体的な個々の臨床ケースにボトムアップでアプローチすることを試みる必要がある。臨床倫理のエンド・ポイントは、日常診療の現場で生じた倫理的問題を同定・分析し、具体的な解決策を提示することを通じて、医療の質を向上させることである。臨床倫理的な視点から対応することは病院機能評価でも求められており、医師及び看護師の国家試験問題として取り上げられている。

## 2.DNAR (Do Not Attempt Resuscitation) について

DNAR 指示のもとに基本を無視した安易な終末期医療が実践されている、あるいは救命の努力が放棄されているのではないかとの危惧があり、DNAR 指示のあり方についての勧告(『日本集中治療学会雑誌』2016年掲載)が出された。

1. DNAR 指示は心停止時のみに有効である。心肺蘇生不開始以外は、集中治療室入室を含めて通常の医療・看護については別に議論すべきである。
2. DNAR 指示と終末期医療は同義ではない。DNAR 指示に関わる合意形成と終末期医療実践の合意形成はそれぞれ個別に行うべきである。

DNR から DNAR へ言葉の変遷は、その意味が「蘇生の可能性が高い CPR (Cardio-Pulmonary Resuscitation) をするな」ではなく、「蘇生の可能性が極めて低い CPR を“あえて試みるな”」という正確な意味を伝えるために“attempt”が追加された。したがって、予期・予測していなかった心肺停止時に蘇生の可能性が高い(もしくは急性期で一刻一秒を争うような状況下で、蘇生の可能性が高いか低いか不明)である CPR は行うべきである。一方で、病態生理学的作用機序に鑑み

て、予期・予測していた心肺停止時に蘇生の可能性が極めて低い CPR は可能な限り、事前の患者本人、もしくは家族等の代理人との話し合いの上で医師が指示するものを「蘇生をしない指示」(DNAR order)と称し、前述の状態と誤解しないようにすべきである。

## 3.AD・ACP・ALP について

AD (アドバンス・ディレクティブ):「事前指示」と訳され、口頭で行われても良い。書面になったものを「事前指示書」と言い、さまざまな書式がありエンディング・ノートもその一つである。

ACP (アドバンス・ケア・プランニング):愛称を「人生会議」とされた(厚生労働省医政局地域医療計画課通知、平成30年12月5日)。将来の変化に備え、将来の医療及びケアについて、患者主体にその家族や近い人、医療・ケアチームが繰り返し話し合いを行い、患者の意思決定を支援するプロセスのこと。厚生労働省「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」(平成30年3月)では、話し合った内容を文書にまとめるにあたっては、医療・介護従事者からの押しつけにならないように配慮し、医療・ケアについての本人の意思が十分に示された上で、話し合われた内容を文書として残しておくことが大切と解説されている。ACPの目的は、患者の意思を尊重した医療及びケアを提供し、尊厳ある生き方を実現することである。患者の意思を確認できる時期から ACP を実践することにより、患者の意思が確認できなくなった時期にも、それまでの ACP をもとに患者の意思を推測することができる。

ALP (アドバンス・ライフ・プランニング):「事前の人生設計」という意味で、AD だけを切り離すのではなく、「あなたが、どこで、誰と、どのように生きるか」、すなわち「どのような暮らしをするか」を考え、支えていくかが重要である。

## 3. 医療専門職(医科学者)がよく犯す誤謬:「事実 (fact)」と「価値 (value)」の混同

例えば、「抗がん剤奏効率は10%以下である」という「事実」命題があり、ゆえに「施行すべきで

はない」という「価値」判断がある場合、単なる「感情」表現なのか、「直観」で判断したのか、何を根拠に、どのように「判断」したのかが問題となる。医療専門職は医学的に「無益」と考えるかもしれないが、患者や家族にとっては別の「価値」判断があり、「心理援助」型コミュニケーションが必要になる。前記のように、「事実」から「価値」を一定飛びに結論として導き出す誤謬推論は、「自然科学主義的誤謬」又は「医科学主義的誤謬」と考えられる。倫理的推論 ethical reasoning の論証構造として、倫理的判断の妥当性を再検討する必要があることに留意すべきである。

#### 4. その他

##### 1) 倫理的に考察した「善」の二重構造

一般に「善（善いこと）」には「善いことなのだから、すべからず皆さん、そうしましょう、そうすべきです」という「推奨性」が伴うとされ、「推奨的善 recommendable good ≡ 絶対善」と考えられる。一方で、本来は「善くないこと」なのだが、「絶対悪」とは言えず、一定の条件のもとに「善し」とする「許容的善 permissible good ≡ 相対善」がある。

##### 2) 「直感・直観」と「道徳的反省（反照）」

「こうである」という「道徳的信念≡直感的価値観」が他人の「直感的価値観」と合わず、「感情的反発」がある場合、議論にならない。お互いの「直感的価値観」を「道徳的反省（反照）」の対象として、無自覚であった自分の道徳的信念の基盤を「理論的」に考察することが重要であり、

この「作業」を行わないと「善意」が「独善」になる。「信念を持つ」と「意固地」になることは異なることであると認識しなければならない。

##### 3) 「同情 sympathy」と「共感 empathy」の違い

同情は「私なら」という視点であり、悪意は無くても「自己中心」になりやすい。一方、共感は「この患者は何を望んでいるのか」を常に意識しようとする視点であり、常に「患者中心」となる。

##### 4) 「倫理的である」ために必要な二つの要素

道徳性 morality と適法性 legality の両方が重要であるが、善意からはじまった使命感が独善であってはならないし、法（ルール）さえ守っておけば良いとの姿勢は「保身、思考停止、内面的主体性の欠如」につながる。

#### おわりに

本講演では、最後に「倫理的に考える」ために大切なこととして 1. 日常の臨床現場で起きている倫理的問題に気づくこと、2. 「感性（≡感情）」のレベルにあるものを、論理的に整理する力、すなわち「倫理的推論 ethical reasoning」へ高めていくことを挙げている。臨床医・メディカルスタッフは日々臨床現場で「悩む」ことが多い。板井教授は「倫理」を学ぶ目的は「悩まないようになるため」ではなく、「いかに悩むか」という方法論・スキルを身につけることであるとまとめられた。医療倫理については、すべての医師・医療スタッフが学ぶべきであると再認識した講演であった。

### 特別講演 3

## 「骨代謝学のホットトピック：

## 骨の病気に挑む」

山口大学大学院医学系研究科薬理学講座教授 **朝霧 成孝**

[印象記：理事 白澤 文吾]



朝霧先生は、慶應義塾大学をご卒業なさった後に、東京医科歯科大学や京都大学等を経られて、

2019年に山口大学に赴任された。

今回は、免疫学や薬理学と幅広く研究しておら

れる朝霧先生に「骨代謝学のホットトピック：骨の病気に挑む」と題して、骨概説、破骨細胞と骨粗鬆症、骨溶解プロテアーゼを標的とした新たな創薬についてご講演いただいたので、以下にその要旨を記します。

骨の多様性と進化の歴史について語られ、喉仏は第2脛椎であること、骸骨は神秘化されていること、さらに外骨格と内骨格について概説され、その中で、亀の甲羅の由来やキリンの首はなぜ長いのかについて分かりやすく話された。

骨粗鬆症について、骨密度測定装置の歴史や骨粗鬆症の診断、治療薬（ビスホスホネート製剤、抗RANKL抗体、PTH）の現状について話された。硬組織疾患は要介護原因の第1位（25%）であり、硬組織の機能維持・損傷後の修復促進の方策が必要と述べられた。また、ロコモティブシンドロームは和製英語であり、世界共通言語とはなっていない現状について述べられた。高齢者の似顔絵で耳と鼻が大きく、かつ、しわが描かれがちなのは、耳鼻の軟骨は歳をとっても成長を続けるが、顔の骨は萎縮するために耳鼻が相対的に大きく見えてしわができることとであった。骨の性質として年間10%程度の骨が代謝されており、顎骨等は3か月から10年でまったく新しい骨に置き換わっていると話された。

骨リモデリングは、破骨細胞による骨吸収と骨

芽細胞による骨形成によるメンテナンスが主体である。一例として、歯周病は歯の病気ではなく、歯周病菌が破骨細胞を活性化することで歯槽骨を破壊する顎骨のリモデリングの病気であり、逆に歯科矯正治療は骨リモデリングを応用した治療であると述べられた。

破骨細胞が欠損していたり活性が落ちたりすると骨量が過剰になる病態の一例として、大理石骨病について説明された。その中で、破骨細胞の正体は骨芽細胞と協調するマクロファージであり、RANKL系に絡む今後の破骨細胞研究の大展開について述べられた。

最後に、関節リウマチの残された課題について概説された。病態は滑膜先端の破骨細胞が原因であり、治療薬として多種多様な生物学的製剤があるが、ノンレスポンスもおり、その原因として炎症環境下で分化した破骨細胞が異なった作用をするためだろうと説明された。その為、治療薬として骨・関節破壊を防御するような選択肢を多く持つことが重要と述べられ、その中で自ら開発に関わった骨溶解酵素カテプシンK阻害剤（日経産業新聞技術トレンド調査2位）について、動物実験では上手くいき『Science』にも掲載されたが、ヒトでは腎不全の副作用が出るのが判り、開発がストップしたと述べられた。

#### 特別講演 4

### 「2型糖尿病の薬物療法 Up-date

### ～血糖コントロールの、その先へ～

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

分子内分泌代謝学分野教授 山田 哲也

[印象記：宇部市 福田 信二]



糖尿病薬物療法の留意点は、できるだけ良い血糖コントロール、重症低血糖を起こさないことに加えて体重を増やさないことである。最近では体重のコントロールも、薬物療法の守備範囲に入ってきている。研究がスタートできたのは脂肪細胞

から分泌されているレプチンの発見に遡る。レプチンは1994年、アメリカのフリードマンが発見した脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインで、体重の調節に重要な働きをしている。レプチンは、視床下部に至り摂食の抑制を起し、



交感神経の活性化を通じて褐色脂肪、エネルギーの消費を起す。過栄養になって体重が増えてくると脂肪細胞、脂肪組織が大きくなり、レプチンが増えて、摂食の抑制やエネルギーの消費が大きくなり、体重の増加を抑えるネガティブフィードバック機構を担っているが、過栄養になると炎症が起り、視床下部でレプチンが効かなくなる(レプチンの抵抗性)。摂食の抑制や消費が起らないため、肥満が悪循環サイクルを進めていく。摂取や消費のバランスを取り戻すのに腸管から分泌される GLP-1 が働く。GLP-1 は小腸の L 細胞から分泌されるインクレチンというホルモンで栄養素が小腸に入ると L 細胞から GLP-1 が分泌され、膵β細胞に作用してインスリン分泌を増強する。GLP-1 受容体の刺激は生理的な濃度ではインスリンの分泌を増強し、グルカゴン分泌を抑え血糖の改善に役立つ。生理学的濃度の上昇は DPP-4 阻害薬で達成することができる。一方、GLP-1 受容体作動薬は薬理的な GLP-1 の濃度を上昇させ、視床下部の食欲を抑えるニューロンを活性化して満腹感を誘発することで、食欲を抑制し、体重のコントロールがしやすくなるが、GLP-1 受容体作動薬を用いても体重は平均 1kg しか減少しない。しかし、肥満をとまなう糖尿病の患者に GLP-1 受容体作動薬を使いながら食事療法を行うと、減量によるダイエットの辛さを軽減できる症例がある。肥満になり、レプチンの抵抗性が強く血中のレプチン濃度が高くなる、これが高度肥満の状態である。入院して食事療法をすると、血中のレプチン濃度は一週間程度で低下する。視床下部のレプチン抵抗性の改善には時間がかかるため、レプチンの抵抗性はそのままレプチンの濃度が下がる。このようなときがリバウンドの危険期であり、GLP-1 受容体作動薬でうまく乗り越えることができれば効率的な減量につながる。

SGLT2 阻害薬については、尿中のグルコースの再吸収を担っているのが、尿細管近位にある SGLT2 である。SGLT2 を阻害することで尿糖が増える。常用量の SGLT2 阻害薬の作用でグルコースで約 80g、300kcal 後半程度エネルギーを失う。血糖も下がり、体重も下がるだろうと期待したが、実際は 2～3 kg 下がったところでプラトー

になる。これは、生理反応でエネルギーの摂取が増えるからである。高脂肪食を与えて、肥満にしたラットに SGLT2 阻害薬を投与すると、体重は少し減ってプラトーになるが、すごい勢いで過食をし始め、食事を制限すると体重は減る。ところが、肥満糖尿病の患者で食事制限や DPP-4 阻害剤、メトホルミン、GLP-1 受容体作動薬、SGLT2 阻害剤の使用によって、ある程度体重減少がプラトーになった患者を経験したことから、エネルギー消費が下方抑制されることが考えられた。エネルギーは基礎代謝に 60%、運動に 30%、体温の調節に 10% 使われる。体温を作ることに特化している褐色脂肪組織については、約 10 年前に FDG-PET/CT を用いて、成人においても褐色脂肪があることが報告された。褐色脂肪は、鎖骨の上や大きな大血管の周囲にあり、非常に代謝が活発で、ブドウ糖、デオキシグルコースの取り込みが強い。褐色脂肪が多いと、BMI や体脂肪が少なくなり、体重が少なくなる。組織を見ると、余剰のエネルギーをため込む白色脂肪組織と異なり、脂肪組織は小さな形をしている。褐色脂肪で熱を作ってエネルギーを消費する分子は UCP1 というタンパクであり、UCP1 を使って褐色脂肪は代謝的に熱を作ってエネルギーを消費する。脳からの交感神経のシグナルによって UCP1 が上昇する。今回、SGLT2 阻害薬を投与したときの褐色脂肪の働きを調べてみた。マウスに SGLT2 阻害薬を投与し、エネルギーバランスを大きくマイナスに傾けるとエネルギーの消費は下がっており、褐色脂肪で UCP1 は低下している。SGLT2 阻害薬を投与すると尿糖が出ていき、肝臓で貯めていたグリコーゲンを分解していく。投与して 6 時間でグリコーゲンの量は約半分に低下し、約 12 時間後にはエネルギー消費が褐色細胞で減少する。脳がこのエネルギーのマイナスを肝臓を通して察知し、交感神経の働きを落とす。肝臓から出ている迷走神経の求心路を切断して SGLT2 阻害薬を投与すると、褐色脂肪の UCP1 熱産生は低下する。交感神経の働きも、延髄の縫線核の働きも低下している。迷走神経を切断しておく、この変化は起らない。したがって、肝臓からの情報は神経を通じて脳に伝えられており、体重減少が進ん

できた際には、生理的代償機構により体重の下がり止まりが起こる。心不全にSGLT2阻害薬が良い効果を持っていることが知られてきている。さまざまな多面的な効果が認められているが、重要なのは血圧の減少である。SGLT2阻害薬によって、水分バランスがマイナスとなり起こる血圧の低下は心拍数の増加を来さず、むしろやや低下する。この原因として、SGLT2阻害薬により交感神経活性の低下が生じていると推測されている。交感神経の活性低下が褐色脂肪における熱産生の低下につながり、このようなレスポンスを引き起こすことを示している。この交感神経の活性の低下は、縫線核からスタートするということが重要で、縫線核からの交感神経は心拍数に影響を及ぼす。縫線核の神経の活性を低下させると、褐色脂肪の熱産生は下がり、同時に心拍数も下がってくる。名古屋大学生理学の中村先生方が脳内の神経伝達ネットワークを詳しく報告されており、エネルギーバランスをマイナスに傾けた際に縫線核の活性が落ちてくる。縫線核の神経活性が低下すると、褐色脂肪の熱産生は急速に低下し、同時に心拍数も低下する。縫線核の神経活性の低下を引き起こすような生理反応は体温と心拍数の低下を同時に引き起こす。

胆石については、肥満になると脂肪肝が形成され、脂肪肝になると胆石が増える。マウスにコレステロールと胆石の元になるコール酸を投与すると、脂肪肝、胆石ができてくる。脂肪肝になる肝細胞は低酸素にさらされている。脂肪肝になると肝臓の細胞が大きくなり、物理的に類洞が狭くなり、血流が減ることで低酸素に陥る。低酸素になったときに細胞が反応してくるHIF-1 $\alpha$  : Hypoxia Inducible Factor 1  $\alpha$  に注目した。HIF-1 $\alpha$  をノック

アウトしたマウスにコレステロール、コール酸を含んだ餌を与え、HIF-1 $\alpha$  を約1/3程度にノックアウトすると、胆石が全くできなかった。60%程度の胆石形成の著明な抑制がHIF-1 $\alpha$  を一つノックアウトしておくだけで起こってくる。脂肪肝になると血流が減少し、HIF-1 $\alpha$  が活性化してくる。HIF-1 $\alpha$  の活性化はアクアポリン8の減少につながり、肝細胞から分泌される胆汁の水が減って、濃い胆汁ができる。そして胆石が結石しやすくなる。ノックアウトすると薄い胆汁ができて胆石が抑制される。脂肪肝の患者さんの肝生検サンプルで胆石を持っている方と持っていない方とを比べると、胆石のある方はHIF-1 $\alpha$  の発現量が有意に高いので、人においても脂肪肝に伴って胆石ができてくる際に肝細胞のHIF-1 $\alpha$  に端を発する低酸素応答が非常に重要な働きをしていることが分かった。脂肪肝になると類洞が狭小化し、血流が減り、肝細胞に供給される酸素の量が減る。肝細胞に供給される水の量も減ってくるので、虚血になっているところに水の供給が減り、その状況下で胆汁に水をたくさん出せば肝細胞は細胞内脱水になる。そうならないように肝細胞は半ば利己的にHIF-1 $\alpha$  の活性化を通じて水の排出を抑え、その結果、皮肉にも胆石が起ってしまうと考えられる。全身性の低酸素でも肝臓のアクアポリンが減るとの報告があり、台湾でのコホート研究で全身性の閉塞性無呼吸のある方では胆石の形成率が高いとの報告があり、全身性の低酸素も胆石形成の一因となっている可能性がある。

山口大学、東北大学及び東京医科歯科大学と多くの先生方のご指導の下で成し得た研究を、今回は症例を交えて紹介していただきました。

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



損害保険ジャパン日本興亜