

群馬県内科医会だより

No. 22 平成19年2月23日

目次

第7回群馬血管医学研究会	・・・	1
第13回群馬県糖尿病代謝セミナー	・・・	3
第1回群馬腎臓リウマチセミナー	・・・	4
日本医学界の抗議	・・・	6
最近の叙勲	・・・	7

第7回群馬血管医学研究会

－群馬県内科医会病診連携セミナー－

日時 平成19年3月9日(金)午後6時50分

場所 マーキュリーホテル新館2階「鶴の間」

一般講演

動脈石灰化形成過程における単球/マクロファージの役割の解明 - 特に
Notch シグナルを介した石灰化促進機序について -
群馬大学大学院医学系研究科 臓器病態内科学 清水岳久先生

教育講演

末梢閉塞性動脈疾患(PAD)に対するインターベンション - 効用とピット
ホール -
北関東循環器病院 内科部長 熊倉久夫先生

特別講演

メタボリックシンドロームとその合併症における包括的治療戦略 - メタ
ボリックドミノからのアプローチ -
慶應義塾大学医学部 腎臓・内分泌・代謝内科 教授 伊藤裕先生

清水岳久先生の一般演題について倉林教授から次のようなご紹介がありました。

動脈石灰化形成過程における単球・マクロファージの役割の解明

～ 特にNotchシグナルを介した石灰化促進機序について～

糖尿病、腎不全患者、高齢者の日常診療において、血管の石灰化はよくみられます。また、血管石灰化は冠動脈インターベンション時に血管の解離や穿孔、破裂などの重篤な合併症の危険度を増大させます。従来、石灰化病変はプラークが安定化し急性冠症候群をおこしにくいと考えられてきましたが、血栓吸引組織の病理所見から点状の石灰化をもつ病変は高率に破裂をおこし、culprit(責任病変)になりやすいことが示されています。したがって、血管石灰化の分子機構を明らかにすることは臨床上、非常に重要です。R. Virchow(1863)やL. BuergherとA. Oppenhei

mer (1908)らは、血管石灰化の組織病理所見を観察し、骨類似組織の存在を記載していましたが、その分子メカニズムの解析が行われはじめたのは1990年代からです。しかし、いまだ、血管石灰化のメカニズムについて多くのことが不明です。

私たちはヒト動脈硬化病変の免疫組織染色にて、石灰化病変に、骨芽細胞に特異的な遺伝子Cbfa1, Msx2が発現していることから、血管石灰化の分子機構として、血管平滑筋細胞が骨芽細胞へ分化することが重要であるとの仮説を立て、研究をすすめてきました。第7回「群馬血管医学研究会」では大学院2年生の清水岳久君がこの2年間に行ってきた研究の成果を報告します。清水君の研究は、病理標本の観察からin vitroの詳細な分子メカニズムに至るまでを統合する幅広い研究で、石灰化機構についてこれまでにない新しいコンセプトを提案するものです。清水君の研究が明らかにした点は、(1)骨芽細胞分化誘導因子BMP2とNotchシグナルとの協調作用によって血管平滑筋細胞で骨分化のマスター遺伝子の発現が誘導されること、(2)血管平滑筋細胞とマクロファージの両者が石灰化に重要であること、(3)マクロファージに「ある刺激」を与えることによってBMP2とNotchシグナルの活性化が引き起こされること などです。こうした研究結果は、特に、糖尿病性血管障害とくに粥状硬化巣に認められる内膜石灰化のメカニズムを説明するものと考えています。(倉林正彦)

末梢閉塞性動脈疾患(PAD)に対するインターベンション

-効用とピットフォール-

【背景・目的】近年、循環器内科でもPADに対するインターベンションを施行する施設が増加している。当院における各種治療の遠隔期開存率や合併症の成績から、その効用とピットフォールにつき検討した。

【方法】対象は70%以上の狭窄病変を認めたPAD 患者452例534病変である。治療法別ではステント(S群)206病変、PTA (P群)328病変、部位別では腸骨動脈343病変、大腿動脈191病変である。血管造影にて遠隔期のステントの状態を観察し、開存率はKaplan-Meier法およびCoxの比例ハザード法にて検討した。

【成績】S群とP群間に年齢、術前狭窄率、病変長に差を認めなかった。腸骨動脈では、S群の開存率は1年95%、3年91%、5年86と、P群の1年85%、3年72、5年60に対し有意に良好であった。S群に対しP群は1.8倍($p < 0.05$)再狭窄を起こしやすかった。大腿動脈の遠隔成績は治療法間に差は無く5年開存率は何れも約50%と不良だった。ステントの種類別では、大腿動脈に対するニチノール製ステント留置は従来ステントに比較して開存率が高い傾向にあった。全症例では、腸骨動脈に対して大腿動脈の再狭窄ハザード比は1.8倍高く、末梢run offの状態、病変長、術前および残存狭窄率において有意な再狭窄の差を認めた。S群では種々の遠隔期合併症を認めた。内訳はステント離断、ステント内の新生内膜解離、ステントのrecoil等であった。

【結論】PADに対するステント治療は腸骨動脈病変には有効な治療法であるが、大腿動脈では遠隔期にも種々の問題があり、さらに治療法の改善が必要である。

(熊倉久夫)

《编者注》1, 特別講演の伊藤裕教授は平成18年4月猿田教授の後任として京都大学から着任されました。京都大学時代にメタボリックドミノを提案されたことをご存じの方が多いと思います。危険因子をたくさん持つと脳卒中、冠疾患等が発症しやすいことを改めて勉強するよい機会だと思う。2, 熊倉先生に頂いた講演抄録に見るように、日常診療で下肢の閉塞性動脈疾患を診る機会が多くなっています、非観血的方法の適応、どのくらいの成績があがっているのか、興味のあるところです。

第13回群馬県糖尿病代謝セミナー

平成19年1月18日(木) マーキュリーホテルで開催された。特別講演「糖尿病治療薬の使い分けについて」演者は香川大学医学部石田俊彦先生

糖尿病とは、沈黙の病気、検査の病気、自己管理の病気、血管病、血栓病、国民病、万病のもと、合併症の宝庫。

生活習慣病川柳考 - 豊食が飽食を経て崩食へ。

今糖尿病予備軍が一番怖い - 糖尿病になれば、少しは気にかける、糖尿病予備軍と言われれば安心する?、糖尿病予備軍 = かくれ肥満 = 貫禄がある、しかし、予備軍に心血管障害が多い。

一日歩行距離と累積死亡率は比例する、歩行距離が少ないほど死亡率が高い。

寝過ぎ、寝不足は糖尿病のもと。

2型糖尿病は、食後高血糖、空腹時高血糖による糖毒性がインスリン分泌不全(HOMA-)、インスリン抵抗性(HOMA-R)を助長する。

糖尿病治療薬を選ぶにあたって、早朝空腹時血糖値と早朝空腹時血中インスリンを測定し図を参考にして決める《後掲》

糖尿病の治療にあたって、血糖値だけを是正することは危険で糖尿病を発症した背景(生活習慣、家族歴、既往歴)などを解析して危険因子をリストアップする、次に一番先に是正しなければならない因子を決定し、適切な対応をする。

アクトスは心血管イベントの発症抑制作用が認められ、またインスリン治療導入を53%減少させる。

$HOMA-R = (FBG \times IRI) / 405$ 健常者 0.5~1.5

$HOMA- = IRI \times 360 / FBG - 63\%$ 健常者 40~80%

FBG: 早朝血糖値 mg/dl

IRI: 早朝血中インスリン $\mu u/ml$

HOMA 値は血糖値が200以上、インスリン値が極端に低下してい

るときはあくまで参考値。

原著では HOMA-R が 2 以上で抵抗性が認められる。

HOMA- は 100% とされているが、日本人では確定していない。
肝腎障害ではあてにならない。

《编者注》石田教授の講演は冒頭に「医学は不確実性の科学であり確立のアートである」というオスラー卿の言葉をあげて、医の心についての説明で始まった。医師、糖尿病指導師、栄養士等 100 名以上が参加し盛況だった。糖尿病患者さんに、平素どのようにかかわっていくか、平易な言葉でご講演いただいた。また、先生の「HOMA 指数からみた経口血糖降下剤の使い方」は実地診療に大変役立つものであった。

第 1 回群馬腎臓リウマチセミナー

平成 18 年 11 月 9 日、マーキュリーホテルで、第 1 回の群馬腎臓リウマチセミナーが開かれました。本会は腎臓リウマチ内科領域に関して、群馬県内科医会の先生方と野島教授率いる群馬大学腎臓リウマチ内科（旧第三内科）の医師との知識の交流をはかる場となることを目的として、設立されたものです。今回は、群馬大学リウマチ内科講師の廣村桂樹先生に症例をあげて「薬剤性高カルシウム血症」について講演していただき、引き続き特別講演として帝京大学医学部附属病院内科教授の内田俊也先生をお招きして、「水電解質異常の新しい考え方」についてご講演していただきました。内田先生は水電解質に関するエキスパートとしてご活躍されている先生であります。昭和天皇のご闘病の際の輸液管理をされた、「輸液の魔術師」としても著明な先生でいらっしゃいます。各講演内容を要約致しました。

講演一 「薬剤性高カルシウム血症について」

群大医学部腎臓リウマチ内科講師 廣村桂樹先生

日々の診療の中で、ナトリウムやカリウムに比べ、カルシウムを測定されること少ないかと思えます。しかし骨粗鬆症の治療などで、活性型ビタミン D 製剤を利用することが多くなってきており、時々、医原性の高カルシウム血症の患者を見かけることがあります。高度な高カルシウム血症は腎不全を起こし、腎不全で紹介された患者さんの原因が、実は高カルシウム血症であったということが希ながらあります。今回そうした 4 症例を呈示させていただき、高カルシウム血症と腎不全についてのお話しをさせていただきます。いずれの症例も腎機能悪化（血清クレアチニン 2.1~4.8 mg/dl）があり、検査したところ血清カルシウムが高値（11.2~15.1 mg/dl）でした。原因検索のため使用薬剤を調べると、活性型ビタミン D 製剤内服（1~3 μg/日）あるいは活性型ビタミン D 外用剤の投与を受けていました。ビタミン D 製剤の中止により、血清カルシウム濃度の低下とともに腎機能の改善を得ております。

もともと腎臓とカルシウム代謝は深く関連しています。食事から吸収されたカルシ

ウムは、腎臓により尿から排泄されることで平衡状態が保たれています。また腎臓はビタミン D を水酸化することで活性型とします。この活性型ビタミン D は腸管に働き、カルシウムの吸収を増加させます。一方、腎不全になるとビタミン D の活性化がされず、腸管からの吸収が低下し、低カルシウム血症になります。しかし腎障害があっても、外部から活性型ビタミン D 製剤が過剰に投与されると、むしろ腎臓から尿への排泄障害があることにより、高カルシウム血症を来しやすくなります。高カルシウム血症になると、糸球体より濾過された原尿中のカルシウム濃度が上昇し、これにより尿細管障害が生じ、腎機能の低下が起こります。また高カルシウム血症は高利尿ホルモン (ADH) の作用不全も生じさせ、尿細管の水分再吸収が抑制され多尿となり、脱水状態になります。脱水、腎障害が高度になると、カルシウムの尿からの排泄量がさらに減少し、高カルシウム血症が増悪するという、悪循環を形成することになります。さらに高度になると、意識障害、脱水、急性腎不全という高カルシウム血症性クリーゼを来すことにもなります。日常の診療で、骨粗鬆症の治療や予防で、活性型ビタミン D 製剤とカルシウム製剤を投与する機会が多いかとおもいます。高齢者や腎機能障害者に、ビタミン D 製剤を使用される際は、少量より慎重にご投与いただき、時々血中カルシウム濃度や血清クレアチニン値のチェックをおこなっていただければと思います。

特別講演 「水電解質異常の新しい考え方」

帝京大学医学部 内田俊也教授

内田教授は臨床的に非常に重要であります。なかなか専門家以外からは敬遠されがちな水電解質異常について、どのように考えたとわかりやすいのかというお話しをいただきました。

水電解質代謝の恒常性維持は、生体の内部環境維持の中でも特に重要な位置を占めています。そして、その調整の主座は腎臓にあります。水電解質の異常を感知するセンサーは腎臓以外にも存在し、メディエーターもホルモンや神経であったりしますが、直接調節を行う臓器は腎臓です。生体において腎臓は水電解質の出口となっており、その排泄を調節することにより、体内のバランスを保っているのです。例えると、水道の蛇口を開け閉めして量を調節しているのが腎臓であり、入り口である飲食が大きく変化しても対応出来るのは、腎臓の調整できる能力が大きいためです。腎不全になると、特にリンやカリウムの排泄能力が減少するため、これらの血中濃度が上昇することになります。

電解質について考えるときに大切なことは、経口摂取して腸管から吸収される電解質の量（点滴施行時は輸液から入りますが）と、尿に排泄される電解質の量は、基本的には同じであるということです。もちろん、嘔吐や下痢、発汗などから体外に排泄されますが、多くの場合は大部分が腎臓をとおして尿中に排泄されています。実際の食事で腸管より吸収される電解質を計算するのは難しいのですが、尿中の電解質については、蓄尿中の濃度を計算することで容易に知ることができます。よっ

て、電解質の異常を見た場合は、まず尿中の電解質をチェックすることが大切となります。例えば低カリウム血症がある場合に、尿からのカリウム排泄が多い時には、腎臓からの不適切な排泄が原因となりますし、一方、尿からのカリウム排泄が少ない場合には、カリウムの摂取が少ないことが原因と判断できます。

この排泄の程度をみる指標として、排泄率を求めることが大切です。排泄率(FE)は、 $FE(\%)=(Ua \times V) \div (Pa \times GFR)$ で計算されます。ここでUaは物質aの尿中濃度、Vは尿量、Paは物質aの血中濃度、GFRは糸球体濾過値です。糸球体濾過値をクレアチニンクリアランスで計算することで、 $FE(\%)=(Ua \times Pcr) \div (Pa \times Ucr)$ という式となります。Pcrは血中クレアチニン濃度、Ucrは尿中クレアチニン濃度です。排泄率を簡単に言うと、糸球体で濾過された量に対して、どのくらいの割合が最終的に尿中に排泄されているかということになります。健常状態での排泄率は、ナトリウムで2%、カリウムで10~20%、カルシウムで2~4%、リンで10~20%となります。例えばナトリウムの排泄率(EF)が1%であるということは、糸球体から原尿中に濾過されたナトリウムのうち、99%は細尿管で再吸収されて血中に戻り、残りの1%しか尿として体外に排泄されないということを意味します。排泄率を求めるには、血液と尿での物質aとクレアチニンをそれぞれ測定して上記の式に代入すれば良いわけですので、日常診療でも比較的簡単に計算することが出来ます。

以上、電解質異常に遭遇した場合は、1)直ちに随時尿と血中の電解質とクレアチニン濃度を測定する、2)排泄率を計算して、腎性が腎外性による異常かを鑑別する。3)推測した病態が存在するか検討し、原因に即して電解質異常の改善を目指すというステップで、対応していただければと思います。

以上、紙面の都合上、講演内容の一部について書かせていただきました。この群馬腎リウマチセミナーは、年一回程度の開催を今後も予定しております。次回もたくさんの方のご参加をいただけますよう、よろしくお願い申し上げます。

(記載 群馬大学医学部附属病院 腎臓リウマチ内科 講師 廣村桂樹)

《编者注》1,群馬県内科医会から野島教授にお願いし始めたセミナー、廣村先生の講演からは、骨粗鬆症の治療薬活性型ビタミンD製剤について、あまり無雑作に使ってはいけないよ、という警笛を感じた。2,内田先生の講演は第1回にふさわしい素晴らしい講演だった。簡単に脱水などと云ってはいけないとつくづく思った。このセミナーでしか聞くことの出来ない内容のものであった。第2回目以降が楽しみだ。3,このセミナーの記録をまとめて頂いた廣村先生、吉松幹事に感謝申し上げます。

日本医学会の抗議(鳥取県内科医会だよりNo.186)

福島県で起きた産科医逮捕事件に関し、日本医学会の高久会長は、日本医師会定例記者会見で抗議声明を発表した。

福島県立大野病院の産婦人科医師が、業務上過失致死罪と医師法 21

条違反に問われ、近く裁判が始まる。このことを受け日本周産期・新生児医学会等 5 学会から抗議声明を出すよう要望を受けた。これを日本医学会評議員会に諮り、抗議声明を出すことにした。

地方や僻地では、産科等は一人の医師が 365 日 24 時間体制の過酷な労働条件で産科医療等を支えている。極めて信望の厚かったこの医師が、不可抗力的事故で業務上過失致死として逮捕されたことは誠に遺憾で、萎縮診療を促進させ、医学と医療の発展を阻害する。

医師法 21 条の異常死の定義も定まっていない中で、この条項を根拠に逮捕するのは、その妥当性に問題があると言わざるを得ない。

日本医事新報、4312 (2006.12.16) -

最近の叙勲 (鳥取県内科医会だより No. 185)

勲「何」等の序列等に批判が起こり、平成 15 年叙勲制度が改められ、上下が分かり難くなったが、順位は厳然としてある。その視点で解説してみる。

大勲位菊花章頸飾・大勲位菊花大綬章：皇族の方々と外国元首が対象。

旭日章：大綬章、重授章、小授章、双授章、単授章の順で、対象は非公務員が主らしい。

瑞宝章：旭日章と同じく、大・重・中・小・双・単の順で、対象は公務員が主らしい。

宝冠章：大綬章、牡丹章、白蝶章、藤花章、杏花章、波光章があり、対象は女性。

《編者注》じゃ、旭日と瑞宝はどちらが上か、日本医事新報 (4307号、2006.11.11) に載った医療関係者の「秋の叙勲者」から引用してみる。

瑞宝大綬章：旧帝大又は民間総合大学の学長

瑞宝重授章：上記以外の大学の学長

瑞宝中授章：メインは名誉教授と大病院の院長

旭日小授章：殆どが都道府県医師会長

瑞宝小授章：中病院長がメイン

旭日双光章：地区医師会長等はここ

瑞宝双光章：学校医がここ

《編者注》圧倒的に元国立、公的医療関係者が多い。医療職女性の宝冠章は載っていない。肩書きから見る限り「官尊民卑」と「男尊女卑」は“貫かれて”いる。

(I.Nagashima)

HOMA指数からみた経口血糖降下剤の使い分け(2006版)

