

日本の保健機能食品を使用した新たな献立の開発と 利用対象者への調査結果の評価

服部 知美

大学院 医療科学研究科 医療科学専攻

(指導教員：長村 洋一 客員教授)

はじめに

保健機能食品制度は2001年スタートしたが、日本のこの制度が国外のいわゆる健康食品の制度と大きく異なっているのは、錠剤カプセルだけでなく、加工食品と生鮮食品のような一般食品形態まで対象となっていることである。このことは、保健機能食品制度が食品成分を医薬品のように摂取するのではなく、食生活の改善の手段として用いることを目的とした制度として創られたためである。実際に保健機能食品は全ての商品に「食生活は、主食、主菜、副菜を基本に、食事のバランスを」との表示が義務付けられている。そこで私は、実際に販売されている保健機能食品の実態を調査し、生活習慣病などの悩みを持つ人への食生活改善指導に向けて、栄養バランスのとれた「保健機能のあるバランス食」の献立を開発し、保健機能食品の正しい利用と食生活改善の重要性を発信してその反応を調査し、管理栄養士の新しい栄養指導方法の提案をすることとした。

目的

一般食品形態が存在する保健機能食品を食生活改善のために使用した「保健機能のあるバランス食」の開発を行い、それを食生活改善指導の媒体として用いた場合の有用性の評価を行うこと。

方法

保健機能食品の基本調査：はじめに保健機能食品の基本調査を消費者庁および公益財団法人日本健康・栄養食品協会のウェブサイトデータを基に実施した。栄養機能食品はインターネットや国立農業食品研究機構のホームページで公開されているデータに基づき調査をした。

「保健機能のあるバランス食」開発：主に血圧、血糖、血中脂質、骨の健康改善をはじめとした科学的根拠に基づく機能性が期待できる栄養バランスが整った1食献立を中心に実施した。1食の栄養価等は、栄養改善学会等が中心となって行う「健康な食事・食環境」推進事業の一環である「健康な食事・食環境」認証制度において用いられる、健康に資する要素を含む栄養バランスのとれた食事の通称「スマートミール」の基準に準拠した。

開発献立を盛り込んだ講演会参加者の意識変化に関する調査：開発した献立を通じて保健機能食品の正しい利用と食生活の重要性を講演会にて発信した。参加者は34～87歳の男女であった。講演会後に、講演会前後の意識変化について参加者の反応を調査した。

結果

保健機能食品の基本調査：特定保健用食品はここ10年間1,000件前後で大きな変化がない一方で2015年にスタートした機能性表示食品は2022年3月1日時点で5,355件の届出があった。その内訳は、錠剤カプセル型

が2,824件、一般食品形態の加工食品が2,389件、生鮮食品が142件であり、献立の食材として使用可能な一般食品形態（生鮮食品含む）が半数近く占めることが明らかになった。

「保健機能のあるバランス食」開発：一般食品形態の保健機能食品を使用して、日常生活に活用できるように分量と作り方を示しながら期待できる保健機能や対象者を明記した「保健機能のあるバランス食」を中心に101献立を開発して、学会発表や地域の講演会活動等において発信した。主な開発献立数は、血圧に関する献立が11、血糖に関する献立が6、中性脂肪に関する献立が17、骨に関する献立が16であった。

開発献立を盛り込んだ講演会参加者の意識変化に関する調査：講演会参加者の「講演前に比べて自分は病気の重症化を防ぐことができると思った」等の健康行動への遂行可能感に関する意識変化の質問には、90%以上が意識の程度はあるものできると思ったと回答した(n=87)。

考 察

日本の保健機能食品の特徴である一般食品形態の市場が予想以上に充実し増加の一途をたどっているので「保健機能のあるバランス食」を日常的に利用する環境が整いつつあると言える。

本研究で献立の栄養価基準とした「スマートミール」の考え方の基になった厚生労働省の「生活習慣病予防その他の健康増進を目的として提供する食事の目安」には、「健康寿命の延伸のためには、特定の食品や特定の栄養素の摂取ではなく、栄養バランスのとれた「食事」を繰り返し食べることで、健康な食生活の定着を図ることが重要です。」を根拠とし、継続した食生活を必須の条件としている。Kurotaniら、Obaらは、食事バランスガイドに沿った食生活者は、特に心血管、脳血管疾患などの血管疾患の死亡リスクが低いと報告している。また、一回の食事における食品成分の効果が医薬品よりはるかに低い保健機能食品レベルの影響であってもそれが半年間継続くと糖尿病患者のHbA1c値の大きな差になったとImai

らが報告している例もある。このようなことから、一食の保健機能効果は弱くても、保健機能食品を使用したバランス食を継続摂取できる状態、すなわち献立にバラエティーを富ませ、絶えず食べたいと思う献立を継続的に提示することにより、健康上特定の悩みを持つ者にとってより良い身体的効果が期待できる。こうした食事を積極的に摂取する意識を引き起こすかどうかは、保健機能食品の利用に関する講演前後の意識変化の結果から、食生活改善の一助として「保健機能のあるバランス食」等を体調管理に利用すれば、自己効力感を向上させえる心理的效果が得られる可能性も示された。

保健機能食品制度が、食生活の改善手段として用いることを目的とした制度にもかかわらず、いまだにその対象者に向けた食生活に密着した具体的な指導方法は見当たらない。一方、管理栄養士は栄養指導において、対象者の自己効力感を高め行動変容へと導く画期的な指導方法を求めている。そのような中、本研究で開発した献立の継続摂取と正しい保健機能食品の利用方法の指導は、特定の保健機能とともに健全な食生活定着の効果を期待できるので、新たな栄養指導および保健指導の方法論として提案したい。

結 論

国民の健全な食生活の手段として用いることができるように、分量と作り方を示しながら期待できる保健機能や対象者を明記した「保健機能のあるバランス食」は、日常の食事として様々に展開することができるので、継続した摂取が可能であり、体の特定の悩みを持つ者にとってより良い身体的効果が期待できる。また健康への期待を芽生させて自己効力感を向上させる可能性も示唆された。こうした献立の有用性をさらに立証すれば、管理栄養士の栄養指導における新しい方法論が確立できる。

Tomomi Hattori, Yoichi Nagamura. Development of new menus using foods with health claims in Japan, and evaluation of survey results for users. *Int J Anal Bio-Sci.* 2022; 10: 49-59.

維持透析患者における歩行分類と身体機能の特徴

伊藤 卓也

大学院 医療科学研究科 医療科学専攻

(指導教員：畠中 泰彦 教授)

はじめに

透析患者における歩行は、死亡率、入院、および機能的状態の変化と関連する重要な指標となる。しかし透析患者の歩行は、歩行速度のみがパフォーマンス指標として分析されており、運動学や運動力学的な分析は報告されておらず、歩行動作介入戦略も明確となっていない。

目的

本研究では、歩行の運動学・運動力学データに基づいて、患者のサブグループを特定し、透析患者の歩行特性を明らかにすることで、歩行の自立度低下、ADL 低下、転倒の予防につながる介入方法を検討することを目的とする。

方法

対象は1年以上外来透析を実施し、60歳以上で自立歩行が可能な23名（男性16名、女性7名、平均年齢 71.5 ± 6.8 歳）とした。透析群の評価項目は基本情報、身体機能、加齢変化、透析関連合併症、歩行解析とした。身体機能は、下肢筋力（股関節屈曲、股関節伸展、膝関節伸展、足関節底屈）、日本整形外科学会関節機能評価（以下、JOA-score）を評価した。加齢変化は、サルコペニアに関するアジアのワーキンググループの診断基準（以下、AWGS2019）、フレイルに関する改訂日本版CHS基準（以下、J-CHS）を評価した。透析関連合併症は、チャールソン併存疾患指数（以下、CCI）、透

析アミロイドーシス臨床重症度（以下、A-stage index）を評価した。歩行解析は、床反力計1台を設置した4mの歩行路の周囲にデジタル4Kカメラ8台を設置し、前後左右斜め方向から歩行動作を撮影した。サンプリング周波数は60Hz、歩行速度は各被検者の通常歩行速度とした。撮影した映像を三次元動作解析システムに取り込み、三次元空間座標を算出した。三次元空間座標と床反力計から得られたデータを変換し、1歩行周期中の股関節、膝関節、足関節の関節角度および関節モーメントをそれぞれ算出した。

統計解析は、歩行中の関節角度、関節モーメント、歩行時間因子を用いて、階層的クラスター分析（ユークリッド平方距離、ward法）を実施し、最適なクラスター数は、gap値を用いて決定した。gap値が大きくなるクラスター数を最適値として採用した。分類されたクラスターの歩行特性、身体機能や運動機能の特徴を比較した。

結果

関節角度、関節モーメント、歩行時間因子を用いたクラスター分析により、2つのクラスターに分類された。クラスター1は12名（男性9名、女性3名）、平均年齢 70.1 ± 6.2 歳、透析期間 20.8 ± 14.0 年、クラスター2は11名（男性7名、女性4名）、平均年齢 73.1 ± 7.4 歳、透析期間 12.3 ± 8.6 年であった。

クラスター間の1歩行周期中の関節角度の比較は、股関節の初期接地と遊脚終期の屈曲角度、立脚終期伸展角度、膝関節の初期接地、荷重応答期、立脚後期、遊

脚初期, 遊脚終期の屈曲角度, 初期接地, 荷重応答期, 立脚後期の内反角度, 足関節の荷重応答期の底屈角度に有意差が認められた。クラスター間の1歩行周期中の関節モーメントの比較は, 膝関節の初期接地と立脚終期の屈曲モーメント, 膝関節の荷重応答期と前遊脚期の伸展モーメント, 足関節の荷重応答期の背屈モーメントに有意差が認められた。歩行速度はクラスター1が有意に遅く, 歩行率はクラスター1が有意に少なかった。身体機能は, クラスター1の足関節底屈筋力が有意に低かった。JOA-scoreは, 股関節, 膝関節, 足部のすべてにおいて, クラスター1が有意に低かった。また膝関節 JOA-scoreでは, 疼痛・階段昇降能力, 屈曲角度および強直・高度拘縮の細項目でクラスター1は有意に低かった。透析関連合併症は, A-stage indexにおいて, クラスター1が有意に高い傾向が見られた。

考 察

クラスター2は, 透析歴が短かったが, 身体機能の低下は少なかった。歩行は, 立脚相において, ヒラメ筋の伸張性低下により足関節背屈が円滑に行えず, 膝関節伸展筋力の低下も影響し, 下腿が後方へ誘導され, 膝関節屈曲モーメントが発生し, 膝関節が過伸展方向に外力が働いている特徴が見られた。このため膝関節後方の軟部組織が伸張や, 圧迫による阻血が継続され, 膝関節後面の痛みや炎症につながる事が考えられた。

クラスター1は, 透析期間が長い, 透析アミロイドーシス重症度が高い, 膝関節痛, 足関節底屈筋力低下, 下

肢関節機能低下の特徴を認めた。歩行は全体的に膝関節, 足関節, 体幹が屈曲位であり, 歩行率, 歩行速度が低下していた。特に立脚相にかけて, 過剰な膝関節屈曲が認められたが, 膝関節内反角度は小さく, lateral thrustも認められず, 膝関節後面の痛みに対する逃避性歩行として, 立脚相の過剰な膝関節の屈曲が出現していたと考えられた。また立脚相での膝関節伸展が少ないことに加え, 爪先離地で足関節底屈モーメントが小さいため, 十分に蹴り出せず, 歩行率, 歩行速度が低下していた。

透析導入期より, 立脚相での膝関節過伸展方向への外力発生を防止し, 膝関節後面の痛みの発生を予防するために, 足関節背屈の柔軟性, 足関節底屈筋力, 大腿四頭筋筋力を維持し, 立脚相での足関節ロッカー, 膝関節コントロールの維持を図ることが重要となる。また透析の経過に合わせ, 膝関節後面に発生する痛みの軽減, 膝関節可動域や足関節底屈筋力の維持, 改善に積極的に取り組み, 膝関節後面へのメカニカルストレスを軽減する歩行様式を獲得することで, 立脚相での歩行安定性や推進力が維持され, 歩行率, 歩行速度の維持, 転倒予防や ADL 維持につながる事が考えられた。

Ito T, Hatanaka Y. Gait Classification and Physical Function Characteristics in Maintenance Hemodialysis Patients. *International Journal of Human Movement and Sports Sciences*. 2022; 10(3): 550-560. DOI: 10.13189/saj.2022.100323

立脚期における足関節・足部の運動制限の違いが 歩行の側方安定性に及ぼす影響

FAN WEN

大学院 医療科学研究科 医療科学専攻

(指導教員：畠中 泰彦 教授)

目的

本研究では、足関節・足部の運動制限が歩行の側方安定性に及ぼす影響を安定性余裕 (MoS), および関連する運動学的パラメータを通して明らかにすることを目的とした。

方法

健常成人 30 名に一定の速度で歩行させた。被験者には、軟底靴 (S), 足関節底背屈のみ制限されない短下肢装具 (A), 足関節底背屈が制限されず、内外転が調節可能な短下肢装具 (OU/OR) を装着し、異なる程度の制限された可動性を実現させた。さらに、時間距離因子、側方 MoS, 足圧中心、脛骨に対する前足部・後足部の角度、および各因子の相関係数を解析した。さらに、回帰分析も行った。

結果

右踵接地時、A 群は S 群および OU 群に比べ、側方 MoS が有意に低下していた。また、前足部内転 ($0.2 < r < 0.4$) と足底屈 ($0.2 < r < 0.4$)、後足部内転 ($0.2 < r < 0.6$) と外転 ($0.2 < r < 0.4$) は、側方 MoS に負の相関がみられた。回帰分析の結果、A 群では前足部の背屈と回外が主な独立変数であった。右踵離地時、OU 群と OR 群は A 群と S 群に比べ、側方 MoS は低値を示した。前足部内転 ($0.2 < r < 0.4$) と背屈 ($0.4 < r < 0.6$) は後足部背屈 ($0.2 < r < 0.4$)

と同様に側方安定性と関連していた。回帰分析では、前足部外転と足底屈が、OU 群と OR 群の主な独立変数であった。

考察

足関節の可動性が制限された結果、歩行率は減少し、歩幅は増大した。側方安定性の差は右踵接地、右踵離地において見られた。また、A 群の足圧中心の位置は、右踵接地時、他の 2 群より外側、左踵接地、右爪先離地時、より内側であった。初期接地時、主に側方安定性の低下と関連する足関節の制限は、前足背屈と回内であった。立脚終期、主に側方安定性の低下と関連する足関節の運動制限は、前足部の外転と足関節底屈であった。

右踵接地、右踵離地における側方 MoS に対する関節可動域のステップワイズ多重回帰分析により、関連性のある歩行安定性を見出す手がかりを得ることができた。右踵接地では、前足部回外、背屈が側方 MoS に正の影響を与え、後足部内旋、背屈は負の影響を与えた。一方、右踵離地では、前足部内転と背屈は側方 MoS に負の影響を与えた。

前足部のコントロールが不自由な患者には、前足部の内転、外転、底屈に対応した運動を推奨するか、前足部を十分に支持できる装具を使用して前足部の剛性を向上させる必要がある。すなわち、立脚終期、および対側踵接地前に、患側の前足部を完全に内旋・外がえしさせることができると、中足指節関節および内側縦足弓の安

定性が向上し、踵離地時の関節モーメントを補助することができる。その結果、遊脚肢を振り出すことができ、十分な支持が得られると同時に、身体重心の速度をより制御することができる。これにより、歩行の側方安定性を向上させることができる。

側方安定性は前後方向の安定性よりも能動的な調節が可能であり、足部の前額面上の制御が側方安定性に敏感に影響するため、側方安定性制御は、突然の側方動揺への対処と、それによる転倒の防止に大きな意義があると考えられる。

本研究の結果から、適切な足底剛性と装具装着者に適した足部内転外転角度を組み合わせることで、装具装着

者の側方歩行安定性がより向上する可能性が示唆された。

結 論

本研究では、歩行により、初期接地時の前足部背屈と回外が側方歩行安定性の差に関連する要因であることを検証できた。一方、立脚終期における前足部の外転と底屈は、歩行の側方安定性に大きく影響する要因であった。

FAN W, YASUHIKO H. Effect of Different Ankle-Foot Immobility on Lateral Gait Stability in the Stance Phase. *Applied Bionics and Biomechanics*. 2022 Aug; p.e7135040.

急性肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症患者における 右心不全の関連因子の検討

小林 悟士

大学院 医療科学研究科 医療科学専攻

(指導教員：岡田 幸法 客員教授)

はじめに

急性の肺血栓塞栓症（以下 PE）は静脈内で形成された血栓が遊離し、急激に肺動脈を閉塞することにより生じる疾患である。重症の PE は、右心不全を生じてショックに陥る可能性がある。PE の塞栓子の 9 割以上は、下肢の深部静脈血栓症（以下 DVT）であると報告されている。PE の塞栓子は通常血栓の中枢側への進展過程において、血栓の先進部が遊離されて生じる。塞栓子化後の下肢残存血栓の最も中枢側の静脈部位を中枢端という。PE は発症時期により発症 2 週間以内であれば急性、発症 2 週間以降から 6ヶ月以内であれば亜急性、発症 6ヶ月以降であれば慢性に分類される。急性 PE の診断と治療に際して、ガイドラインに記載されている重症度分類（血行動態所見と心エコーの右心負荷の存在）が使用されている。この重症度分類では 4 段階（non massive, submassive, massive, cardiac arrest）で評価をする。submassive 以上では右心負荷の存在が診断項目に含まれる。血行動態所見は PE の早期死亡の因子である。また、右心負荷の有無により予後や再発率は異なる。先行研究において、重症または死亡に至る急性 PE 患者と下肢の残存血栓部位を調査した報告はいくつか存在する。しかしながら、これらの報告では下大静脈や一部の深部静脈が調査部位に含まれていない。また、統計解析を用いた報告ではないため、急性 PE の右心不全に関連する因子や下肢の残存血栓部位との関係は明らかではない。

目的

本研究の目的は、急性 PE および DVT 患者における右心不全に関連する因子、特に下肢の残存血栓部位を調査することである。

方法

本検討は単一施設における後方視的、症例対照研究である。2006 年 3 月から 2016 年 5 月の間において埼玉県立循環器・呼吸器病センターにて、急性 PE および DVT と診断された 165 症例（330 肢）を検討対象とした。これらの症例では多検出器型 CT（以下 MDCT）を用いた造影 CT、下肢静脈エコー、および心エコー検査が、ほぼ同時期（平均検査日差 1.3 日）に施行されていた。右心不全の存在は、三尖弁収縮期圧較差 40mmHg 以上で右室肥大所見を認める症例とした。右心不全の有無と年齢、性別（男か女）、肺血栓の分布（片肺か両肺）、ひらめ静脈の血栓中枢端（有無）、深部静脈血栓の分布（片足か両足）、下大静脈または総腸骨静脈の DVT の中枢端（有無）、悪性腫瘍（有無）の関連について検討を行った。統計分析はロジステックモデルを使用し、単変量解析および強制投入による多変量解析を行った。p<0.05 の場合統計学的有意差ありとした。統計ソフトは EZR を使用した。

結果

165 症例が選択された。男性 77 症例（154 肢）、女性

88 症例 (176 肢) であった。平均年齢は 65.1 ± 13.7 歳であった。右心不全は 53 症例 (32.1%) で存在し、112 症例 (67.9%) で存在しなかった。症状から DVT が疑われた場合には、造影 CT より下肢静脈エコーが先行して施行され DVT を認めた。この検査の順序は 165 症例のうち、74 症例 (44.8%) であった。【単変量解析の結果】右心不全のオッズ比 (OR) が低かったのは、下大静脈または総腸骨静脈の DVT の中枢端 (OR=0.06; 95% 信頼区間 [CI] 0.01-0.44; $p=0.005$)、および悪性腫瘍であった (OR=0.25; 95% CI 0.07-0.86; $p=0.028$)。一方、オッズ比が有意に高かったのは、女性 (OR=2.75; 95% CI 1.32-5.94; $p=0.004$)、両側の下肢静脈血栓 (OR=2.31; 95% CI 1.17-4.53; $p=0.015$)、およびひらめ静脈の DVT の中枢端 (OR=3.09; 95% CI 1.42-6.71; $p=0.005$) であった。【強制投入による多変量解析の結果】右心不全のオッズ比が低かったのは、下大静脈または総腸骨静脈の DVT の中枢端であった (OR=0.07; 95% CI 0.01-0.62; $p=0.017$)。一方、オッズ比が有意に高かったのは、女性 (OR=2.51; 95% CI 1.05-6.01; $p=0.039$)、および両側の下肢静脈血栓であった (OR=3.89; 95% CI 1.60-9.48; $p=0.003$)。右心不全を伴わない因子は下大静脈または総腸骨静脈の DVT の中枢端であったため、これらの症例の血栓存在部位を検討した。下大静脈中枢端 12 症例のうち、10 例 (83.3%) が下大静脈からひらめ静脈まで連続的に血栓を認めた。下大静脈から腓骨静脈まで血栓が存在した症例を含めると 12 例 (100.0%) であった。他方、総腸骨静脈中枢端 16 症例のうち 10 例 (62.5%) が総腸骨静脈からひらめ静脈まで連続的に血栓を認めた。

考 察

本研究では以下の 2 点が示された。第一に、右心不全を伴わない因子は、下大静脈または総腸骨静脈の DVT の中枢端であった。第二に、右心不全を伴った因子は、女性の性別と両側の下肢静脈血栓であった。

我々は右心不全を伴わない因子は、下大静脈または総腸骨静脈の DVT の中枢端であることを見出したため、これらの症例の血栓存在部位を調査した。下大静脈中枢端 12 症例のうち、下大静脈からひらめ静脈までは 10 例

(83.3%)、下大静脈から腓骨静脈までは 12 例 (100.0%) に連続的に血栓を認めた。下大静脈自体には総腸骨静脈のような腸骨圧迫症候群が関与する起点は存在しないため、12 症例ともひらめ静脈から血栓が発生し中枢側に進展して下大静脈に至った可能性が考えられる。他方、総腸骨静脈中枢端 16 症例のうち、10 例 (62.5%) が総腸骨静脈からひらめ静脈まで連続的に血栓を認めた。10 症例ともひらめ静脈から血栓が発生し中枢側に進展して総腸骨静脈に至った、または、総腸骨静脈から発生し末梢側に進展した可能性が考えられる。下大静脈または総腸骨静脈の中枢端の症例は、血栓の進展中に血栓が遊離されるが僅かなため、右心不全を伴わない PE になるものと推察される。血栓が静脈壁に固定されていない場合、これらの血栓は体位変換 (血流の変化) により遊離される場合がある。しかし、急性期血栓は数日で静脈壁に炎症性変化により固定されるため、この期間を過ぎると遊離される可能性は低くなることが報告されている。また、ひらめ静脈から膝窩静脈への進展に比べて、ひらめ静脈から総腸骨静脈以上の中枢側まで血栓が進展するには時間を要すると考えられる。したがって、右心不全を伴わない因子は下大静脈または総腸骨静脈の DVT の中枢端であったという結果は、血栓が静脈壁に固定されているため右心不全を生じるような遊離血栓が発生しにくくなることを間接的に反映している可能性がある。すなわち中枢端が下大静脈または総腸骨静脈まで到達すること自体が直接的に重症化の危険性を下げるとは言い切れないものの、血栓の遊離しやすさを間接的に反映する指標として用いることは可能であると考えられる。

一方、右心不全を伴った危険な因子は、両側の DVT であった。DVT が片側のみでなく両側の下肢に存在する場合、血栓の体積と血栓が占める下肢の領域が増加する。両側の下肢から塞栓化された場合には、肺動脈の塞栓領域も増加し右心不全を発生する可能性が高くなるためと考えることができる。また、この結果から造影 CT より先に下肢静脈エコーを施行し、血栓を認めた場合の対応を提言することができる。DVT が存在した場合に必ず PE を合併するとは限らない。また、本検討では PE と DVT を合併した場合のみ検討しており、DVT が先に発見され

た場合の PE 合併率は検討していない。しかし、DVT は PE の原因因子である。従って両側 DVT が先に指摘され、他の臨床的指標などにより PE が疑われる場合には造影 CT や心エコーを施行する前に重症例を想定してあらかじめ対応を準備するなどの治療戦略に結び付くと考えられる。同様に造影 CT や心エコーを施行できないクリニックにおいても両側 DVT を認め、臨床的に PE が疑われる場合には専門病院に直ちに紹介すべきかの判断基準となる場合がある。

結 語

右心不全を伴わない有意な因子は、下大静脈または総腸骨静脈の DVT の中枢端であった。一方、右心不全を伴った有意な危険因子は、女性の性別と両側の下肢静脈血栓であることが示された。

Kobayashi S, Muto M, Yabe H, Imao M, Okada Y. A retrospective observational study investigating the factors associated with right heart failure in patients with primary acute pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Gen Fam Med.* 2020 Mar 4; 21(3): 63-70.

スロットスキャンデジタルラジオグラフィーを用いた 低線量全脊椎撮影（ファントムスタディ）

市川 重司

大学院 医療科学研究科 医療科学専攻

（指導教員：武藤 裕衣 教授）

はじめに

全脊椎撮影は全年齢域で実施され、撮影領域に含まれる乳腺、脊髄、生殖腺などは放射線感受性が高いとされている。繰返しの撮影や他のモダリティによる撮影など総合的な線量は放射線障害のリスク増大の可能性があり、可能な限りの線量低減は必須と考える。装置に関しては、多くのシステムが現存する中、X線透視撮影装置に搭載されているスロットスキャンデジタルラジオグラフィ（SSDR）は散乱線除去用グリッドの脱着、ビームハードニングフィルタ（BHフィルタ）の可変機能を装備しており、低線量撮影の可能性を有する。

目的

スロットスキャンデジタルラジオグラフィーによって全脊椎撮影を行う際の医療被ばくを低減させるためのパラメータについて検討する。特に、グリッド脱着およびBHフィルタを装着した際に管電圧および管電流を変化させて、低線量撮影を実現するためのパラメータを検討した。

方法

散乱線除去用グリッドを脱着し、およびBHフィルタ（0.0, 0.1, 0.2, 0.3mm）を挿入した状態で、管電圧（80, 90, 100, 110, 120kV）と撮影時間を調整して、同一画像となる20種類のパラメータを基本資料として作成する（管電流は400mA一定）。方法1として、設定したパラ

メータでアクリルファントム（20cm厚、線量計、X線チャートを配置）のスロットスキャン撮影および表面線量測定を行う。得られた画像より、表面線量、コントラストノイズ比より性能指数を求める。性能指数よりフィルタごとに求めた最も高い値を、管電圧を変化させた際の低線量なパラメータ（4種類）とする。方法2は方法1で得られたパラメータの管電流を400, 320, 250, 125mAと低減させて、全身ファントム（全脊椎）によるスロットスキャン撮影および表面線量測定を行う。得られた画像より、フィルタごとに視覚評価（連続確信度法、VAS（Visual Analog Scale））を行い、診断画像を担保し、かつ低線量となるパラメータを求める。解析はEasy E（EZR, ver1.55）を用いた多変量解析（ノンパラメトリック、3群比較、クラスカル・ワリス検定）および多重比較（ステイール・ドレワス法）を実施した。視覚評価は事前に研究目的を理解した医師5名にて実施した。

結果

方法1の結果として、表面線量およびコントラストノイズ比は、ともにBHフィルタが厚くなるに従い低下し、管電圧が高くなるほど低下した。性能指数は全てのフィルタで山なりのピークを持ったカーブとなった。このピークとなったパラメータは、BHフィルタ0.0mm厚で90kV, 400mA, 2.8ms。0.1mm厚で100kV, 400mA, 2.0ms。0.2mm厚で100kV, 400mA, 2.8ms。0.3mm厚で110kV, 400mA, 2.2msであった。方法2の結果より、フィルタが0mm厚

の時、管電流の変化に対して、画像に有意な差は見られなかった ($p=0.05503$)。一方、BH フィルタが 0.1, 0.2, および 0.3mm の場合、管電流 125mA と 250mA で有意差を認められた ($p<0.05$)。以上よりフィルタごとの最小の表面線量となったパラメータは、BH フィルタ 0.0mm 厚で 90kV, 125mA, 2.8ms, 表面線量 $59.44\mu\text{Gy}$, 0.1mm 厚で 100kV, 250mA, 2.0ms, 表面線量 $57.39\mu\text{Gy}$, 0.2mm 厚で 100kV, 250mA, 2.8ms, 表面線量 $46.89\mu\text{Gy}$, 0.3mm 厚で 110kV, 250mA, 2.2ms, 表面線量 $39.48\mu\text{Gy}$ となった。

考 察

方法 1 で求めた表面線量、コントラストノイズ比の結果は BH フィルタの低エネルギー成分の吸収による影響と管電圧変化によるエネルギーの変化と考える。性能指数はコントラストノイズ比の 2 乗を表面線量で除したもので、高い値ほど画質と線量を維持した至適なパラメータで、今回、高電圧領域で良い値が得られたことで低線量での結果が得られたと考える。要因のひとつに、スロットスキャン技術は撮影時に 4cm 幅のスリットによる X 線ビームで撮影するために散乱線の影響が少なく、高電圧領域でもコントラストを維持した画像が取得できる特徴が影響していると考えられる。方法 2 は管電流を低減させ、視覚評価により、診断画像を担保した最小線量となるパラメータを求めた。管電流を低下させると、表面線量は一定の割合で低下した。これは放射線量が管電流に比例するためと考える。またフィルタ 0.0mm 厚では、管電流を変化させても有意差は認めなかった。理由として、フィルタにより低エネルギー成分の低減がなく、画像の低下を来す放射線量ではなかったと考える。一方、0.1, 0.2 および 0.3mm 厚では管電流 250mA と 125mA で有意差を認められた。これは BH フィルタの低エネルギー成分の吸収があ

るため、管電流を下げることで、一定の管電流以下では、画像を構成する放射線量が不足したためと考える。実際の画像でも、全脊椎の厚みのある領域で評価が低下した傾向にあった。そのような中、最小線量となったパラメータは、BH フィルタ 0.3mm 厚、管電圧 110kV, 管電流 250mA, 撮影時間 2.2ms の時で表面線量 $39.48\mu\text{Gy}$ であった。これは装置に従来設定してあるパラメータ（グリッド装着, BH フィルタ未装着）の線量の約 79% 減となった。

今回、グリッドを脱着することで、散乱線が増加すると懸念されたが、BH フィルタを用いることで低エネルギー成分が除去され相殺されたと考える。また高電圧に対するコントラスト低下は、スリットによる撮影のため散乱線の影響が低く、コントラスト低下への影響も少ないと考える。線量を低減させる方法は決まった手法はなく、各装置の特徴や各ツールを使用しているのが現状である。

今回、スロットスキャン技術の特徴を利用し、管電圧および管電流を変化させた低線量撮影の方法は一定の結果と考える。

結 論

スロットスキャンデジタルラジオグラフィーにて全脊椎撮影を行う場合、グリッドを脱着し、BH フィルタを用いることで低線量撮影が可能となる。特に、BH フィルタ 0.3mm 厚を用いることで、最大 79% の線量低減が可能であった。

Ichikawa S, Sato Y, Sakekawa K, Nonaka T, Imao M, Muto H. Low-dose whole-spine imaging using slot-scan digital radiography: a phantom study. *BMC Medical Imaging*. 2023 Jan 31; 23(17):1-8.

Intra-individual Comparison of Liver Stiffness Measurements by Magnetic Resonance Elastography and Two-dimensional Shear-wave Elastography in 888 Patients

市川 秀男

大学院 医療科学研究科 医療科学専攻

(指導教員：中舎 幸司 准教授)

はじめに

近年、肝線維症の診断および病期分類のために、磁気共鳴エラストグラフィ (MRE) や超音波による二次元エラストグラフィ (2D-SWE) など、定量的エラストグラフィが開発されている。多くの研究によると、肝硬度 (LS) は MRE の方が 2D-SWE より正確と報告されているが、同一患者に対する 2 つのアプローチを直接比較した研究はない。

目的

本研究では、再現性に影響を与える要因に着目し大規模な患者サンプルにおける MRE と 2D-SWE を用いた LS 測定の同一患者内比較を行うことを目的とした。

方法

本研究は、後ろ向きで大垣市民病院の臨床研究審査委員会の承認 (No 20200423-5, 2020 年 4 月 24 日) を得て、ヘルシンキ宣言を遵守して実施した。2015 年 4 月から 2020 年 12 月の間に MRE と 2D-SWE の両検査を行った連続した 2,710 例の慢性肝疾患患者のうち、1,236 例が 3 カ月以内で MRE と 2D-SWE をいずれかの順序で行っていた。その後、MRE または 2D-SWE 検査の前に HCC に対する治療を行った (n=283), 肝転移の有無 (n=20), 大量の腹水 (n=18), 重度の黄疸 (n=10) が除外され、最終的に 905 例 (女性 453 例, 男性 452 例,

年齢中央値 67 歳) が対象であった。

[使用装置]

MRI 装置: Discovery 750 (GE Healthcare), 超音波装置: LOGIQ S8, E9, E10 (GE Healthcare)

[検査方法]

MRE 検査は適正な息止め撮像で 15 秒間収集した。測定部位は原則右葉で有効 4 スライス、肝硬度測定の ROI は可能な限り大きい Free Hand ROI で肝辺縁近傍を避けた。2D-SWE 検査は呼吸を止め、肋間アーチで右肝前区の肝硬度測定を肝表面より 1~2cm 深部に有効視野箱を配置し、その内部 ROI を設定して 5 回測定した。

[統計解析]

MRE で求めた肝硬度 (以下, LSMRE) と 2D-SWE で求めた肝硬度 (以下, LSSWE) の各ペアを比較し, Bland-Altman 法で解析した。比較を開始する前に, 正規確率プロットを用いて, LSMRE および LSSWE の値が正規分布であることを確認し, 正規分布でない場合は, 対数変換により正規分布に変換した。その後, 単純線形回帰式 [修正 $\log(2D-SWE) = 0.4176 + 0.8193 \times \log(MRE)$] を用いて $\log(MRE)$ を修正 $\log(2D-SWE)$ と同じ尺度に変換し, 修正 $\log(LSSWE)$ と $\log(LSSWE)$ として比較した。両者の一致度は, バイアスと精度を判定することで評価した。バイアスは, LSMRE と LSSWE の平均差として算出した。精度 (P) は, 各測定法が各々反復測定間の差の 2 つの標準偏差 (SD) に対応すると定義し, パーセントで示した。なお, n は反復された測定の数で, \bar{x} は測

定値の平均値である。

$$P = \frac{2 \times \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}{\bar{x}} \times 100$$

2D-SWE および MRE の精度が決定された後、期待される一致の限界 (LoA) を計算し、期待 LoA を求めた。

$$\text{Expected LoA} = \sqrt{P_{\text{SWE}}^2 + P_{\text{MRE}}^2}$$

2D-SWE と MRE の一致度分析は、線形回帰分析と Bland-Altman 分析を用い、差分の割合 (% difference) は以下のように定義した。

$$\% \text{ difference} = \frac{LS_{\text{SWE}} - LS_{\text{MRE}}}{(LS_{\text{SWE}} + LS_{\text{MRE}})/2} \times 100$$

2D-SWE および MRE を比較するためのパーセントエラー (PE) は、反復測定の精度の計算と同様に計算し、PE の式を以下に示す。なお、n は患者数、 \bar{x} と \bar{y} は測定法 x と y で得られた平均値である。

$$PE = \frac{2 \times SD(x_n - y_n)}{(\bar{x} + \bar{y})/2} \times 100$$

最後に Critchley ら¹⁾ が提案した基準に従って、期待される LoA と %difference または PE を比較した。さらに、クラス内相関係数 (ICC) を算出し、ICC を解釈するためのカットオフ値は、< 0 = 悪い, 0-0.20 = わずか, 0.21-0.40 = 普通, 0.41-0.60 = 中等度, 0.61-0.80 = かなり, 0.81-1.00 = ほぼ完璧に分類し、統計的有意性は $p < 0.05$ とした。

結 果

1) MRE の技術的成功率は 98.9% (895/905 例) であった。MRE の技術的失敗の理由は、信頼度マップで 95% 以上の信頼度を持つピクセル値がなかった (n=4)、息止めが不十分であった (n=3)、軽度から中等度の腹水があった (n=3) などであった。2D-SWE の技術的成功率は 99.3% (898/905 例) であった。LSSWE の測定値は、IQR と中央値の比が 30% 以上であったため、7

例の患者で信頼性が低いと判断された。MRE と 2D-SWE の両方が技術的に成功した 888 例を分析した。

- 2) 修正 log LSSWE と log LSSWE の Bland-Altman プロットでは、バイアス、一致上限、一致下限、それぞれ 0.0002 (95% 信頼区間 (CI) -0.0057~0.0061), 0.1747 (95%CI 0.1646 ~ 0.1847), -0.1743 (95%CI -0.1843 ~ -0.1642) であった。また、修正 log LSSWE と log LSSWE を %difference でみると、平均値、ULoA, LLoA は、それぞれ -0.5944%, 19.8950%, -21.0838% であった。
- 3) 計算した PE は 21.9647% であり、Expected LoA は 17.1178% (95% CI 16.6353-17.6002) であった。また、%difference および PE は、Expected LoA よりも大きかった。しかし、888 人中 789 人 (88.9%) の患者は、%difference と PE が 17.1178% 以内であった。
- 4) 修正 log LSSWE と log LSSWE の ICC は 0.8231 で、ほぼ完全に一致していた ($p < 0.0001$)。
- 5) Critchley ら¹⁾ が提示した 20% という客観的な基準を 17.1178% に置き換えたところ、実際には 888 例中 789 例 (88.9%) の %difference が 17.1178% 以内であり、客観的基準 3 を満たしていた。

考 察

本研究では、Bland-Altman 分析により LSMRE と LSSWE が良好な一致を示すことが明らかとなり、級内相関係数 (ICC) は、ほぼ完全な一致を示した ($r = 0.8231$)。Bland-Altman 法では、数値そのものが一致しているかどうかではなく、実際の LSSWE と LSMRE の数値の順序や相対的な間隔を評価しているため、2つの方法を比較する Bland-Altman プロットは一致度を評価するのに非常に有用である。解析にあたって、LOGIQ 超音波診断装置で得られた LSSWE の平均値は LSMRE の平均値よりも 2.197 (± 0.479) 倍 高値であったため、この知見に基づき単純な線形回帰を用いて 2つの測定値を同じ尺度に変換して解析した。その結果、一致の評価は Critchley ら¹⁾ が提示した 20% という客観的基準を 17.1178% に置き換えたところ、基準 1 と 2 は満たされないが、基準 3 (測定値の 75% 以上が平均値から 20% 未満であること) が満たされ、2D-SWE と MRE の値の良好な互換性が

Bland-Altman 解析により示された。以上より、MRE に比べて手軽に行える 2D-SWE は肝線維化の画像評価法として有用と考えられた。

結 論

LSSWE と LSMRE は、臨床的に許容される範囲内で良好な一致を示すことが Bland-Altman 解析により示された。

引用文献

- 1) Critchley LA, Critchley JA. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput.* 1999 Feb; 15(2):85-91.

Ichikawa H, Yasuda E, Kumada T, Takeshima K, Ogawa S, Tsunekawa A, Goto T, Nakaya K, Akita T, Tanaka J. Intra-individual comparison of liver stiffness measurements by magnetic resonance elastography and two-dimensional shear-wave elastography in 888 patients. *Ultrasonography.* 2023 Jan;42(1):65-77. doi:10.14366/usg.22052. Epub 2022 Jun 21.

認知機能への高血糖の影響に関する研究

佐藤 雅也

大学院 薬学研究科 医療薬学専攻

(指導教員：三輪 高市 教授)

序 論

「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」によると、2012年時点での認知症高齢者数は約462万人で、2020年には、認知症高齢者数は約600万人まで増加している。2025年には65歳以上の5人に1人、約700万人が認知症を患っていると予測されており、認知症患者の数は今後さらなる増加が見込まれている。近年、血糖コントロール不良に伴う認知機能低下、また糖尿病（Diabetes Mellitus：以下、DM）がアルツハイマー型認知症（Alzheimer's Disease：以下、AD）を始めとした認知症の危険因子であることが指摘されている。65歳以上を対象とした久山町研究では、糖尿病患者は非糖尿病患者に比べて海馬容積が有意に小さいとの報告があり、DMと認知症との関係に関する様々な研究が行われている。また、高血糖及びDMによる認知症発症には終末糖化産物（Advanced Glycation End Products：以下、AGEs）の関与が報告されている。しかし、DMによる認知症発症のメカニズムの詳細は不明である。

当研究室では、DMによる認知症発症のメカニズムの解明を目指して研究を行ってきた。本研究では、高血糖が認知機能及び海馬に与える影響について検証するため、患者を対象とした高血糖と認知機能の関係に関する臨床調査研究、動物モデルを用いた高血糖による認知機能及び脳組織への影響について臨床研究と基礎研究の両面から研究を行った。

第1章 高血糖と認知機能の関係に関する調査

第1章では、精神科領域の患者を対象に高血糖による認知機能への影響について調査を行った。65歳以上の患者401名（男性：188名、女性：213名）を電子カルテにより、後方視的調査を行い、解析対象者125名（男性：61名、女性：64名）とした。このうち、AD患者（39名）に対して、非DM群とDM群のHbA1c値と長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）による認知機能評価を行った。その結果、非DM群と比較してDM群でHbA1c値が有意に高く、HDS-Rの平均スコアの有意な低下がみられ、高血糖による認知機能低下が考えられた。またHDS-Rの9項目のうち、海馬の機能を評価している「3つの単語の遅延再生」で非DM群と比較してDM群で低下傾向がみられ、高血糖による海馬へ影響も示唆された。このことから、高血糖が海馬を萎縮させ、認知機能低下を引き起こしている可能性が示唆された。

第2章 糖負荷によるマウスの認知機能への影響

第1章から得られた「高血糖による認知機能低下」についての考察を検証するため、マウスを用いた糖負荷試験による認知機能と脳組織（海馬）への影響について検証を行った。試験動物はddY系雄性マウス3週齢を用いた。Control群と糖負荷群に分けて飼育を行い、糖負荷にはMaltodextrin溶液濃度を10%、20%、30%と設定し、90日間の糖負荷を行った。90日間の糖負荷で体重と血糖値は、経日的に上昇し、20%糖負荷群において、

Control 群と比較して有意な上昇が認められた。自発運動、ローターロッド試験及び八方迷路試験の3つの行動薬理試験は、体重及び血糖値で最も影響が大きかった20%糖負荷群に絞り、更なる調査を行った。その結果、自発運動はControl 群と20%糖負荷群で活動量に差はみられず、ローターロッド試験及び八方迷路試験ではControl 群と比較して20%糖負荷群で認知機能における運動機能障害及び、記憶障害が確認された。また、海馬についてもCA1, CA2, CA3と歯状回の各領域でControl 群と比較し、20%糖負荷で有意な縮小がみられた。海馬の萎縮と行動薬理試験における認知機能低下の併行性がみられたことから、高血糖により海馬の萎縮が起こり、認知機能低下を引き起こしている可能性が示唆された。この結果は、第1章で得られた考察を支持する。

第3章 海馬の萎縮とAGEsの関係

第2章までの結果においても「高血糖が海馬の萎縮を起こし認知機能低下を引き起こしている」可能性が示唆された。第3章では、先行研究を基にした高血糖モデルマウスの作成と、高血糖による認知機能と海馬への影響について検討を行った。動物モデルはC57BL/6J(7週齢)マウスを用いて試験を実施した。糖負荷群には、ニコチンアミド(Nicotinamide: 以下, NA), ストレプトゾトシン(Streptozotocin: 以下, STZ)を事前に腹腔内投与した。その後、Control 群とSTZ 群(Maltodextrin 溶液: 1%, 5%, 20%)に分けて、4ヶ月間飼育を行った。体重はControl 群と1%糖負荷群で差はなく、血糖値は1%糖負荷群でControl 群と比較し、有意な上昇がみられた。行動薬理試験は血糖値の有意な上昇が確認された1%糖負荷群に絞り行った。自発運動量では、Control 群と1%糖負荷群で活動量に差はみられなかった。ローターロッド試験および八方迷路試験ではControl 群と比較して1%糖負荷群で認知機能における運動機能障害及び、記憶障害が確認された。海馬は各領域(CA1, CA2, CA3, 歯状回)で、Control 群に比べて1%糖負荷群で有意な縮小がみられ、また脳内にAGEsも確認された。このことから、高血糖により海馬の萎縮が起こり、認知機能低下を引き起こしている可能性が示唆された。また、脳内

にAGEsの形成が確認されたことから、海馬の萎縮とAGEsは関連がある可能性が示唆された。この結果から、第3章で作成したモデルマウスは高血糖モデルマウスとして評価可能であり、第1章から第2章までの「高血糖が認知機能低下を引き起こしている」可能性を支持するものである。

結 論

本研究を通じて、高血糖が海馬の萎縮を引き起こし、認知機能低下を引き起こしていること、また海馬の萎縮とAGEsの形成と蓄積は関連がある可能性が示唆された。この高血糖が持続することで、ADなどの認知症へ発展していく可能性が考えられる。そのため、DMの前段階である高血糖が認知機能低下を引き起こすことは、DMによる認知症発症のメカニズムの解明に繋がると考えられる。今回の結果を踏まえ、研究を継続することでDMによる認知症発症のメカニズムの解明の一助としていきたい。

引用文献

- 1) 内閣府：高齢社会白書 平成29年度版, 2017, pp19-21, 日経印刷, 東京
- 2) Cheng G, Huang G, Deng H, Wang H: Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment; A meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*, 42 (5): 484-491 (2012).
- 3) Launer LJ, et al: Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomized open-label substudy. *Lancet Neurol* 10: 969-977, 2011
- 4) Ohara T, et al: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hiyama study *Neurology*, 77: 1126-1134, 2011
- 5) Yamagishi S, Fukami K, Matsui T: Crosstalk between advanced glycation end products (AGEs) -receptor RAGE axis and dipeptidyl peptidase-4-incretin system in diabetic vascular complications. *Cardiovasc Diabetol* 14: 2, 2015.

6) Shimizu R, Sakazaki F, Okuno T, et al. Difference in glucose intolerance between C57BL/6J and ICR strain mice with streptozotocin/nicotinamide-induced diabetes. *Biomed Res* 2012; 33: 63-66.

公示の方法・時期

1. Cognitive function investigation in patients with Alzheimer's disease with diabetes in a psychiatric hospital

Masaya Sato^{1,3}, Tomohito Wada¹, Susumu Ban³, Kouhei Fujita², Takaichi Miwa³

1) Department of Pharmacy, Hinaga General Center for Mental Care, Yokkaichi, Japan

2) Department of Psychiatry, Hinaga General Center for Mental Care, Yokkaichi, Japan

3) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Suzuka University of Medical Science, Suzuka, Japan

The Japanese Society of Psychiatric Pharmacy, Vol.6 No.1, 52-59, 2022.9

2. Effects of loading glucose on cognitive function in mice

Masaya Sato^{1,2}, Tomohito Wada¹, Ayako Furukawa², Yoshiki Koriyama², Takaichi Miwa³

1) Department of Pharmacy, Hinaga General Center for Mental Care, Yokkaichi, Japan

2) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Suzuka University of Medical Science, Suzuka, Japan

The Japanese Society of Psychiatric Pharmacy, Vol.6 No.2, 87-95, 2023.3

3. Effects of glucose loading on cognitive function in streptozotocin-induced hyperglycemic mouse models

Masaya Sato^{1,2}, Ning Ma³, Takaichi Miwa¹

1) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Suzuka University of Medical Science

2) Department of Pharmacy, Hinaga General Center for Mental Care

3) Division of Health Science, Graduate School of Health Science, Suzuka University of Medical Science

The Japanese Society of Psychiatric Pharmacy, Vol.6 No.2, 96-106, 2023.3

糖尿病モデルマウスにおける保湿能とダパグリフロジンによる 皮膚障害発現に関する研究

堀川 恒樹

大学院 薬学研究科 医療薬学専攻

(指導教員：大井 一弥 教授)

論文の要旨

当該研究室では、これまで小腸炎、大腸炎、関節炎など炎症性疾患による乾燥皮膚発現機構の解明を、モデルマウスを用いて行ってきた¹⁾³⁾。現在、糖尿病における乾燥皮膚の研究は、高血糖による脱水や汗腺の低下によるものが多く、皮膚バリア機能を維持するために必要なコラーゲンや天然保湿因子のような、生化学的因子への影響についてはほとんど検討されていないことから、本研究では乾燥皮膚を発現するコラーゲンとヒアルロン酸への誘導機構の解明を目的とした。皮膚は、人体最大の臓器であり、外界からの温度や湿度、異物などの侵入を防ぎながら経表皮水分喪失量 (TEWL) や角層水分量を調節することで生体の恒常性を維持する役割を担っている。皮膚は表皮、真皮、皮下組織から構成されている。表皮では、最外層の角層が角化細胞のターンオーバーによって皮膚バリア機能を維持している。何かの要因でこの皮膚バリア機能が低下すると乾燥皮膚の発現を招くことになる。本研究では、慢性炎症の一つである糖尿病における乾燥皮膚発現機構について、1型糖尿病と2型糖尿病 (非肥満型と肥満型) のモデルマウスで検討を行った。次に、2014年に薬価収載された新規糖尿病治療薬のナトリウム-グルコース共輸送体 (SGLT)-2 阻害剤のダパグリフロジンは、発売後服用した患者から皮膚障害の発現が報告されたことから、日本糖尿病学会が「SGLT-2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」を示し重篤な場

合には、投与を中止する旨が記載された。このダパグリフロジンを2型糖尿病モデルマウスに投与することで乾燥皮膚発現機構の解明を行った。

第1章：1型糖尿病および2型糖尿病モデルマウス における乾燥皮膚発現機序の違いについて

本章では、1型糖尿病、2型糖尿病 (非肥満型と肥満型) マウスにおいて乾燥皮膚を導くコラーゲンとヒアルロン酸に関わる変動因子について検討した。

ストレプトゾトシン (STZ) 投与の雄性マウス (C57BL/6N) の10週齢を1型糖尿病 (STZマウス)、2日齢 (超若年) を非肥満型2型糖尿病 (N-STZマウス) とした。そして雄性マウス (KK-Ay/TaJcl 14週齢) を肥満型2型糖尿病 (KK-Ay/TaJclマウス) として使用した。まず TEWL と角層水分量を測定すると、TEWL は STZ マウスが有意に高く、角層水分量はすべての糖尿病モデルマウスで対照群より有意に減少していた。終末糖化産物 (AGEs) はすべての糖尿病モデルマウスにて増加し、特に STZ マウスでは 2.8 倍の増加が見られた。総コラーゲン量は、対照群に比べすべての糖尿病モデルマウスで減少し、特に2型糖尿病マウス群 (N-STZ, KK-Ay/TaJcl) においては大幅な減少が観察された。IV 型コラーゲンの発現量は STZ マウスにおいて大きく減少し、2型糖尿病モデルマウス群では変化は見られなかった。乾燥皮膚は、すべての糖尿病モデルマウスで観察された。しかし両者の乾燥皮膚の発現機序は異なっていた。1型糖尿病モデ

ルマウスでは、AGEsの蓄積とともに高血糖が持続し⁴⁾、受容体であるAGEs (RAGE)を発現させることでマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)-9が増加し、基底膜のIV型コラーゲンを分解することでTEWLが上昇し、乾燥皮膚が誘発されたと考えられる⁵⁾⁻⁷⁾。非肥満型2型糖尿病 (N-STZマウス)ではMMP-9の増加や、IV型コラーゲンの分解は観察されなかったが、炎症性サイトカインのTNF α 、IL-6が増加してヒアルロン酸の減少が見られた。2型糖尿病肥満モデルマウスでは、腫瘍崩壊因子 (TNF)- α が肥満の脂肪組織から豊富に放出され⁸⁾、炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL)-6がマスト細胞を活性化してヒスタミンを放出させ、ヒアルロニダーゼの活性が促進された⁹⁾⁻¹²⁾。これによりヒアルロン酸が分解され、保湿力の低下によって乾燥皮膚へ導かれた。

第2章：KK-Ay/TaJclマウスにおけるダパグリフロジン投与で発現する乾燥皮膚について

本章では、KK-Ay/TaJclマウス (2型糖尿病マウス)にSGLT-2阻害薬を (1mg/kg/日) 4週間毎日経口投与した。本研究は、10週齢の雄性SPF C57BL/6N、およびKK-Ay/TaJclのマウス (CLEA Japan Inc., Tokyo, Japan)を使用した。まずTEWLは、すべてのマウスで有意差は見られなかったが、角層水分量は、対照群に比べて2型糖尿病マウスで減少し、さらにダパグリフロジン投与にて減少した。I型コラーゲンの発現量は、2型糖尿病モデルマウスで減少したが、ダパグリフロジン投与で増加が見られた。これは抑制性サイトカインIL-10の上昇と炎症性サイトカインIL-1の減少からMMP-1が減少したために、I型コラーゲンが増加となった^{13),14)}。糖尿病マウスにダパグリフロジンを投与すると、炎症性サイトカインの (TNF)- α には大きな変化は見られないが、IL-6が増加したことから、ヒアルロニダーゼが増加し^{15),16)}、さらにトランスフォーミング増殖因子 (TGF)- β の減少よりヒアルロン酸合成酵素 (HAS)2が減少したことから、ヒアルロン酸が減少して乾燥皮膚へと導いた。したがってダパグリフロジン投与においてはコラーゲンよりもヒアルロン酸の減少が乾燥皮膚をもたらしていることが確認された。

結 論

当該研究室での先行研究において腸炎などの炎症性疾患によって皮膚障害を誘発することを明らかにしており、本研究では慢性炎症性疾患の一つである糖尿病による皮膚生理機能に及ぼす特性について検討した。結果、皮膚障害を引き起こす乾燥皮膚発現には、各サイトカインとこれらを放出するマスト細胞が、保湿因子であるコラーゲン、ヒアルロン酸の変動に大きく関与し、さらに糖尿病のタイプ (1型と2型)と非肥満型、肥満型で乾燥皮膚の発現機構が異なることが確認できた。高血糖によるAGEsの増加が、一つの要因になっていることから血糖コントロールも重要となる。ダパグリフロジン投与時はヒアルロン酸の減少が乾燥皮膚の大きな要因であることが示唆された。

引用文献

- 1) Skin disruption is associated with indomethacin-induced small intestinal injury in mice. Satoshi Yokoyama, Kazuya Ooi, et al. *Exp Dermatol*, 23(9), 659-663, 2014.
- 2) Impairment of skin barrier function via cholinergic signal transduction in a DSS-induced colitis mouse model. Satoshi Yokoyama, Keiichi Hiramoto, Mayu Koyama, Kazuya Ooi, *Exp Dermatol*, 24(10), 779-784, 2015.
- 3) Deterioration of dry skin in arthritis model mice via stress-induced changes in immune cells in the thymus and spleen. Kenji Goto, Keiichi Hiramoto, Ion Takada, Kazuya Ooi. *Journal of Biosciences and Medicines*, 08(01), 23-37, 2020.
- 4) Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des*, 11(18), 2279-2299, 2005.
- 5) Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T. Receptor for advanced glycation end products (RAGE): a novel therapeutic target for diabetic vascular complication.

- Curr Pharm Des*, v14(5), 487-495, 2008.
- 6) Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold For the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res*, 93(12),1159–1169, 2003.
 - 7) Wilhelm SM, Collier IE, Marmer BL, Eisen AZ, Grant GA, Goldberg GI. SV40-transformed human lung fibroblasts secrete a 91kDa type IV collagenase which is identical to that secreted by normal human macrophages. *J Biol Chem*, 264(29), 17213-17221,1989.
 - 8) Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, 121(6), 2111-2117,2011.
 - 9) Nagarkar DR, Poposki JA, Comeau MR, Biyasheva A, Avila PC, et al. Airway epithelial cells activate TH2 cytokine production in mast cells through IL-1 and thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*, 130(1), 225-232, 2013.
 - 10) Nakae S, Morita H, Ohno T, Arae K, Matsumoto K, Saito H. Role of interleukin-33 in innate-type immune cells in allergy. *Allergol Int*, 62(1),13-20, 2013.
 - 11) Okayama Y. The roles of mast cells in human skin allergic diseases. *Jpn J Vet Dermatol*, 21(3),137-141, 2015.
 - 12) Sawabe Y, Nakagomi K, Iwagami S, Suzuki S, Nakazaki H. Inhibitory effects of pectin substances on activated hyaluronidase and histamine release from mast cells. *Biochim Biophys Acta*, 1137(3), 274-278, 1992.
 - 13) Nagano T, Nakamura M, Nishida T. Differential regulation of col-lagen degradation by rabbit keratocytes and polymorphonuclear leukocytes. *Curr. Eye Res*, 24, 240-243, 2002.
 - 14) Lotz M, Guerne PA. Interleukin-6 induces of the synthesis of tis-sue inhibitor of metalloproteinase-1/ erythroid potentiating activity (TIMP-1/EPA). *J. Biol. Chem*, 266, 2017-2020, 1991.
 - 15) Pereira PAT, Bitencourt CS, Reis MB, Frantz FG, Sorgi CA, Souza COS, Silva CL, Gardinassi LG, Faccioli LH. Immunomodulatory activity of hyaluronidases associated with metabolic adaptations during acute inflammation. *Inflamm. Res*, 69, 105-113, 2020.
 - 16) Wang Z, Guo C, Xu Y, Liu G, Lu C, Liu Y. Two novel functions of hyaluronidase from streptococcus agalactiae are enhanced intracel-lular survival and inhibition of proinflammatory cytokine expres-sion. *Infect. Immun*, 82, 2615-2625, 2014.

公示の方法・時期

Skin Dryness Induced in the KK-Ay/TaJcl Type 2 Diabetes Mouse Model Deteriorates Following Dapagliflozin Administration

Biol Pharm Bull Vol.45 No.7, 934-939 (2022)

Doi; 10.1248/bpb.b22-00241

Differences in the mechanism of type 1 and type 2 diabetes-induced skin dryness by using model mice

International Journal of Medical Sciences Vol.18 No.2, 474-481 (2021)

Doi; 10.7150/ijms.50764