

平成 10 年度厚生科学研究費補助金

(長寿科学総合研究事業)

「高齢者の多臓器障害の評価と治療に関する研究」

研究報告書

主任研究者

国立療養所中部病院 第四内科医長

徳田 治彦

高齢者の多臓器障害の評価と治療に関する研究

主任研究者 徳田治彦 国立療養所中部病院 第四内科医長

研究要旨

高齢者の多臓器障害の観点から、臨床各科が問題となる中心的疾患についてその評価・治療法を検討した。寝たきり状態の基礎疾患の一つで多臓器障害の発端となる骨粗鬆症の発症機序については、骨代謝制御において中心的役割を果たしている骨芽細胞において、プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) およびエンドセリン-1(ET-1)がプロテインキナーゼ C(PKC)依存性に p42/p44 mitogen-activated protein kinase(MAPK)を活性化し、IL-6産生を促進することが示唆された。また、骨折発症の原因となる高齢女性の易転倒性には、重心制御及び大腿四頭筋制御の障害が関与することが示唆された。非侵襲的な心機能評価法として、ヒト心房利尿ペプチド(hANP)及び脳利尿ペプチド(BNP)が心収縮力の指標となり得ることが示唆された。遺伝子解析により老人施設内の MRSA は主に病院からの持ち込みであることが示唆された。高齢者の消化性潰瘍では、低ガストリン値を示すことから治療において胃酸分泌以外の要因を考慮する必要があるとされた。高齢者の嚥下障害においては、嚥下反射および食道括約筋緊張の低下が関与しており、体系的リハビリテーションが有効とされた。義歯用レジンに含まれる可能性の高い内分泌攪乱化学物質であるフタル酸エステルの急性毒性は否定されたが、加齢動物においてもエストロゲン受容体は存在し、その影響が否定できないと考えられた。以上の結果より高齢者の多臓器障害を防止するためには、臨床各科が高齢者における疾患特性を十分に理解し、評価・治療に当たっては全身状態への影響を最小限にとどめるべく努力することが重要であると考えられた。

分担研究者氏名・所属施設及び所属施設における職名

後藤純規 国立療養所中部病院循環器科医長  
矢守貞昭 国立療養所中部病院呼吸器科医長  
松浦俊博 国立療養所中部病院第一放射線科  
・消化器科医長  
安井章裕 国立療養所中部病院外科医長  
角 保徳 国立療養所中部病院歯科医師

A.研究目的

高齢者は同時に複数の臓器障害(多臓器障害)を惹起することが多く、その発症予防及び治療法の確立は本格的高齢化社会を迎えた我が国における急務と考えられる。本研究は、高齢者に頻度が高く、多臓器障害への進展を助長する危険の高い病態である骨粗鬆症、心機能障害、MRSA 感染症、消化性潰瘍、嚥下障害及び義歯長期使用について、これまで各科別に行われてきたこれらの発症機序及び評価・治療に関する検討を、多臓器障害の防止の観点からさらに進めることにより、その治療・予防法開発の一助とすることを目的とする。

B.方法

骨粗鬆症の発症機序及びその治療・予防法に関して、骨芽細胞培養系における骨吸収性サイトカインIL-6の産生機序を、p42/p44MAPK活性化及びPKC活性化との関連において解析した。また、65歳以上の女性において、体重移動時の動的重心動揺及び大腿四頭筋の反応時間を解析した(以上徳田)。心機能に関して、高齢心疾患患者における血中 hANP、BNP 測定及び B/M モード心臓超音波検査を施行し、非侵襲的な心機能評価法につき検討した(後藤)。MRSA 感染症の感染機序に関して、特別養護老人ホーム入所者及び中部病院入院患者より得られた MRSA につきゲノタイピングを行い、菌の識別を行った(矢守)。消化性潰瘍患者(高齢者・非高齢者)及び高齢対照者において血中消化管ホルモン値を測定し、高齢者消化性潰瘍の発症機序につき検討した(松浦)。嚥下障害治療に関して、過去に遡って咽頭食道透視像及び咽頭食道内圧測定を解析し、病因分析及び治療的介入状況を検討した(安井)。義歯長期使用の問題に関して、義歯床裏装用レジンに含まれる

内分泌攪乱化学物質であるフタル酸エステルの加齢動物における影響につき解析した(角)。

## C. 結果

### 1) 骨粗鬆症の治療、予防に関する研究

骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞において、MAPK キナーゼの阻害剤である PD98059 が  $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、ET-1、三量体型 GTP 結合蛋白質の活性化物質である NaF 及び PKC の活性化物質である TPA により惹起される p42/p44MAPK の活性化及び IL-6 産生を抑制すること、及び PKC の阻害剤であるカルフォスチン C が  $\text{PGF}_{2\alpha}$  及び ET-1 による p42/p44MAPK の活性化を抑制することが示された。これらの結果より  $\text{PGF}_{2\alpha}$  及び ET-1 は PKC 依存性に p42/p44MAPK を活性化し、IL-6 産生を促進することが明らかとなった。また、高齢女性の易転倒性には重心制御及び大腿四頭筋制御の障害が関与することが明らかとなった。

### 2) 高齢者における心機能評価に関する研究

高齢者心疾患患者において、血漿 hANP 及び BNP 濃度の間に正の相関があり、超音波検査より求められた左室駆出率はこれらの値と負の相関を示した。また、左室急速流入速度と左房収縮による流入速度の比と BNP 濃度は負の相関を示した。これらの結果より、血漿 hANP 及び BNP 濃度は心収縮力を反映することが明らかとなった。

### 3) 鼻腔、口腔由来の MRSA 施設内感染の遺伝子解析に関する研究

特別養護老人ホーム入所者より得られた MRSA のゲノタイピングにより、同一病棟に入院既往のある3例のゲノタイプ的一致及び同病棟内での同一ゲノタイプの存在が確認され、病院から施設への MRSA の持ち込みが明らかとなった。また、施設内で同一時期に検出された MRSA のゲノタイプはそれぞれ異なり、施設内での感染は否定的であった。

### 4) 高齢者消化性潰瘍の治療法に関する研究

血中ガストリン値は高齢消化性潰瘍患者においては正常範囲内にあった。血中ソマトスタチン値は高齢者において高値であった。血中ペプシノーゲン I は非高齢者において高値であった。これらの結果から、高齢者消化性潰瘍患者は胃粘膜の萎縮及び低酸傾向にあり、胃酸の寄与は少ないことが明らかとなった。

### 5) 高齢者嚥下障害の病態別フローチャート作成に関する研究

過去5年間の咽頭食道透視像解析及び咽頭食道内圧測定から、高齢者嚥下障害は喉頭下降障害、喉頭閉鎖障害、喉頭挙上障害、輪状咽頭筋弛緩不全及び混合型に分類され、治療的介入状況の検討から、60%の症例に生活指導を、10%に嚥

下リハビリテーションを施行し良好な結果を得たことが明らかとなった。外科的介入は2例のみであった。以上の結果より、高齢者の嚥下障害においては、嚥下反射および食道括約筋緊張の低下が関与しており、体系的リハビリテーションが有効とされた。

### 6) 高齢者における歯科的問題に関する研究

免疫学的手法により、若齢期から加齢期(720 日齢以降)までのマウスの子宮においてエストロゲン受容体の存在が確認された。レジン埋入後10週のマウスにおいて主要臓器の異常及び腫瘍性疾患の発生は認められなかった。以上から、歯科用材料の急性毒性は否定されたが、加齢動物においてもエストロゲン受容体は存在し、その影響が否定できないとされた。

## D. 考察

骨粗鬆症の発症機序に関する検討からは、骨芽細胞における骨吸収性サイトカイン IL-6 の産生に p42/p44MAPK の活性化が関与することが示唆されたが、この経路の病態生理的意義及びその制御機構をさらに解明することにより、有効な骨粗鬆症の予防・治療法の開発が可能になると考えられる。また、大腿四頭筋のトレーニングにより骨折の機会を減ずることが可能と考えられ、本質的な骨粗鬆症の予防・治療と同様、有用と思われる。高齢者の心機能評価においては、その侵襲を考慮する必要があるが、血中 hANP 及び BNP レベルが心機能、特に心収縮力の指標となることが示唆された。これらの測定は侵襲もほとんどなく、輸液の過剰等の不適切な治療的介入の防止に有用と考えられる。MRSA 感染症に関しては、施設内での伝搬は否定的で主に病院内で伝搬することが明らかとなり、施設間での人的移動の増加が見込まれる向後、改めて医療的環境への留意が必要と考えられる。消化性潰瘍は種々の病態に併発し、臨床経過に悪影響を及ぼす重要疾患であるが、その発症には高齢者では、胃酸の寄与は少ないことが明らかとなり、胃粘膜防御因子の低下や *Helicobacter pylori* 等への対策が必要と考えられる。嚥下障害については、透視像解析と内圧測定を組み合わせた病態把握により、適切な治療的介入が可能となり、栄養不良や誤嚥性肺炎等嚥下障害に起因する諸疾患の経過を悪化させる重要な病態の防止がはかれると考えられる。義歯の使用は高齢者にとって不可欠の歯科的介入であるが、急性毒性が否定されたものの義歯床裏装用レジンに内分泌攪乱物質が含まれる可能性があることは重要であり、義歯使用者のみならず世代間の影響を含め検討される必要があると考えられた。

## E. 結論

高齢者に頻度が高く、多臓器障害への進展を助長する危険の高い病態である骨粗鬆症、心機能障害、MRSA 感染症、消化性潰瘍、嚥下障害及び義歯長期使用について検討した結果、高齢者の多臓器障害の評価・治療に当たっては、臨床各科が高齢者における疾患特性を十分に理解し、全身状態への影響を最小限にとどめるべく努力することが重要であると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Matsuno M., Kozawa O., Suzuki A., Tokuda H., Kaida T., Matsuno H., Niwa M., Uematsu T. Involvement of protein kinase C activation in endothelin-1-induced secretion of interleukin-6 in osteoblast-like cells. *Cell. Signal.* 10:107-111, 1998
- 2) Tokuda H., Kozawa O., Harada A, Isobe K., Uematsu T. Triiodothyronine modulates interleukin-6 synthesis in osteoblasts: Inhibitions in protein kinase A and C pathways. *Endocrinology* 139:1300-1305, 1998
- 3) Kozawa O., Tokuda H., Kaida T., Matsuno H., Uematsu T. Effect of vitamin D<sub>3</sub> on interleukin-6 synthesis induced by prostaglandins in osteoblasts. *Prost. Leuko. Essent. Fatty Acids* 58:119-123, 1998
- 4) Tokuda H., Kozawa O., Harada A. Uematsu T. Tiludronate inhibits interleukin-6 synthesis in osteoblasts: Inhibition of phospholipase D activation in MC3T3-E1 cells. *J. Cell. Biochem.* 69:252-259, 1998
- 5) Kozawa O., Suzuki A., Tokuda H., Kaida T., Uematsu T. Interleukin-6 synthesis induced by prostaglandin E<sub>2</sub>: Cross-talk regulation by protein kinase C. *Bone* 22:355-360, 1998
- 6) Kozawa O., Tokuda H., Kaida T., Matsuno H., Uematsu T. Retinoic acid suppresses interleukin-6 synthesis induced by prostaglandins in osteoblasts. *Prost. Leuko. Essent. Fatty Acids* 58:215-219, 1998
- 7) Kozawa O., Tokuda H., Matsuno H., Uematsu T. Sphingosine modulates interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* 70:338-345, 1998
- 8) Tokuda H., Kozawa O., Harada A., Uematsu T. Extracellular sphingomyelinase induces interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* 72:262-268, 1999
- 9) Tokuda H., Kozawa O., Harada A., Uematsu T. p42/p44 Mitogen-activated protein kinase activation is involved in prostaglandin F<sub>2α</sub>-induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *Cell. Signal.* in press
- 10) Kawamura H., Ohtsuka T., Tokuda H., Matsuno H., Niwa M., Matsui N., Uematsu T., Kozawa O. Involvement of p42/p44 MAP kinase in endothelin-1-induced interleukin-6 synthesis in osteoblast-like cells. *Bone* in press
- 11) Shinoda J., Kozawa O., Tokuda H., Uematsu T. Effect of ceramide on interleukin-6 synthesis in osteoblast-like cells. *Cell. Signal.* in press
- 12) Kozawa O., Tokuda H., Matsuno H., Uematsu T. Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase in basic fibroblast growth factor-induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* in press
- 13) 小澤 修、徳田治彦 骨芽細胞におけるPKC. *生体の科学* 49:269-273, 1998
- 14) Iinuma Y., Ichiyama S., Yamori S. Oohama J., Takagi K., Hasagawa Y., Shimokata K., Nakashima N. Diagnostic value of the amplicor PCR assay for initial diagnosis and Assessment of treatment response for pulmonary tuberculosis. *Tubercul. Microbiol. Immunol.* 42:281-287, 1998
- 15) 松浦俊博、楠神和男 炎症性腸疾患と NO. *臨床科学* 12:1619-1625, 1998
- 16) Sumida K., Nimura Y., Yasui A., Miyachi M., Shibata Y., Kobayashi I. Influence of vagal pyloric branches on gastric acid secretion and gastrointestinal motility in patients following a pyloric preserving pancreaticoduodenectomy. *Hepato-Gastroenterol* in press
- 17) 安井章裕 食道狭窄に対するステント療法. *日本気管食道科学会会報* 24:106-112, 1999
- 18) Sumi Y., Mitsuda K., Ueda M. Conservation of severely traumatized

teeth using endodontic implants: A case report. J. Oral Maxillofac. Surg. 56:240-242, 1998

- 19) 角 保徳、西田 功、佐々木成高. 地域医療における病診連携に関する検討第一報 病診連携の現状分析と問題点. 日本有病者歯科医療学会誌 6:33-41, 1998

骨粗鬆症の治療、予防に関する研究

主任研究者 徳田治彦 国立療養所中部病院 第四内科医長

研究要旨

骨芽細胞におけるプロスタグランジン  $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$ )およびエンドセリン-1(ET-1)によるインターロイキン-6 産生促進作用の機序につき検討した。また、高齢女性における転倒要因の解析を行なった。その結果、骨芽細胞において PGF $_{2\alpha}$ およびET-1はプロテインキナーゼ C(PKC)依存性に p42/p44 mitogen-activated protein kinase(MAPK)を活性化し、IL-6 産生を促進することが強く示唆された。一方、高齢女性の易転倒性には重心制御及び大腿四頭筋制御の障害が関与することが示唆された。

A. 研究目的

高齢化社会を迎えた我が国において、寝たきり状態の主因の一つである骨粗鬆症は医学的・社会的に注目を集めている。その有効な治療、予防のためには骨代謝制御の機序を細胞レベルで明らかにすることが重要である。骨代謝は主に二種類の機能細胞、即ち骨形成を担当する骨芽細胞及び骨吸収を担当する破骨細胞により営まれているが、様々な骨吸収因子の受容体が骨芽細胞に見いだされたことより、骨芽細胞は骨吸収の制御においても重要な役割を果たしていると考えられている。IL-6 は種々の骨吸収因子により骨芽細胞より産生・分泌され、破骨細胞の形成促進および活性化を刺激し、骨吸収を促進することが知られており、骨芽細胞から破骨細胞にいたる骨吸収刺激のメディエーターと考えられている。既に私共は、PGF $_{2\alpha}$  及び ET-1 が骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞において三量体型 GTP 結合蛋白質に共役したホスホリパーゼによる細胞膜リン脂質の代謝回転を促進し、PKC 依存性に IL-6 産生を促進することを見出しているが、最近、本細胞において p42/p44MAPK が PKC 依存性に活性化されることが報告された。そこで、本研究では PGF $_{2\alpha}$  及び ET-1 による IL-6 産生における p42/p44MAPK の役割について検討した。また、骨折の原因となる易転倒性の検討のため、高齢女性における下肢運動能力の評価・解析を行なった。

B. 方法

新生仔マウス頭蓋冠より分離・株化された骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞(5 x 10<sup>4</sup> 個)を、10%ウシ胎仔血清(FCS)を含む $\alpha$ -MEM培地で培養し、5日後培地を 0.3%FCS を含む $\alpha$ -MEM とし、48

時間後実験に供した。細胞を刺激した後、培地中の IL-6 を enzyme immunoassay にて、細胞質画分中の p42/p44MAPK 活性を enzyme assay system にて測定した。下肢運動能力の評価は、65歳以上の女性において過去一年以内の有転倒既往者4例、有骨折既往者4例、対照5例について、体重移動時の動的重心動揺及び大腿四頭筋の反応時間を重心動揺計及び表面筋電図計にて測定した。

C. 結果

①PGF $_{2\alpha}$  (10 nM-10  $\mu$ M) 及び ET-1 (0.1 nM-0.1  $\mu$ M) はそれぞれ用量依存性に p42/p44MAPK の活性化を促進した。②MAPK kinase の阻害剤である PD98059 は PGF $_{2\alpha}$  及び ET-1 による p42/p44MAPK の活性化及び IL-6 産生を抑制した③PD98059 は PKC の活性化物質である TPA 或いは三量体型 GTP 結合蛋白質の活性化物質である NaF による p42/p44MAPK の活性化及び IL-6 産生を抑制した。④プロテインキナーゼ C(PKC)の阻害剤であるカルフォスチン C は、PGF $_{2\alpha}$  及び ET-1 による p42/p44MAPK の活性化を抑制した。⑤転倒及び骨折既往者では対照と比較し重心動揺の不規則性を示した。⑥骨折既往者では大腿四頭筋筋力の低下および反応時間の延長を認めた。

D. 考察

PD98059 が ET-1 及び PGF $_{2\alpha}$  による IL-6 産生を抑制したことから、これらによる IL-6 産生には p42/p44MAPK の活性化が関与することが示唆された。また、PD98059 が TPA 或いは NaF による p42/p44MAPK の活性化及び IL-6 産生を抑制したことから、PKC は p42/p44MAPK の活性

化を介して IL-6 産生を促進すると考えられた。さらに、カルフォスチン C が、PGF<sub>2α</sub> 及び ET-1 による p42/p44MAPK 活性化を抑制したことから ET-1 及び PGF<sub>2α</sub> による p42/p44MAPK の活性化は PKC に依存性であることが示唆された。私共は骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞において、骨粗鬆症の治療薬として使用されるビスフォスフォネートの一つであるチルドロネート、及び活性型ビタミン D が、PGF<sub>2α</sub> による IL-6 産生を抑制し、その作用点はそれぞれ三量体型 GTP 結合蛋白質とホスホリパーゼ D との間及び PKC の上流であることを明らかとしている。これらの結果より、骨芽細胞における p42/p44MAPK 活性化の意義およびその制御機構を解明することにより、より有効な骨粗鬆症治療法の開発が可能になると考えられた。また、高齢女性において、大腿四頭筋の有効なトレーニングが骨折原因となる転倒の予防に有用であると考えられた。

#### E. 結論

骨芽細胞において、PGF<sub>2α</sub> および ET-1 は PKC 依存性に p42/p44MAPK キナーゼを活性化し、IL-6 産生を促進することが強く示唆された。一方、高齢女性の易転倒性には重心制御及び大腿四頭筋制御の障害が関与することが示唆された。

研究協力者 長屋政博

国立療養所中部病院リハビリテーション科医長

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Matsuno M., Kozawa O., Suzuki A., Tokuda H., Kaida T., Matsuno H., Niwa M., Uematsu T. Involvement of protein kinase C activation in endothelin-1-induced secretion of interleukin-6 in osteoblast-like cells. *Cell. Signal.* 10:107-111, 1998
- 2) Tokuda H., Kozawa O., Harada A., Isobe K., Uematsu T. Triiodothyronine modulates interleukin-6 synthesis in osteoblasts: Inhibitions in protein kinase A and C pathways. *Endocrinology* 139:1300-1305, 1998
- 3) Kozawa O., Tokuda H., Kaida T., Matsuno H., Uematsu T. Effect of vitamin D<sub>3</sub> on interleukin-6 synthesis induced by prostaglandins in osteoblasts. *Prost. Leuko. Essent. Fatty Acids* 58:119-123, 1998
- 4) Tokuda H., Kozawa O., Harada A., Uematsu T. Tiludronate inhibits interleukin-6 synthesis in osteoblasts: Inhibition of phospholipase D activation in MC3T3-E1 cells. *J. Cell. Biochem.* 69:252-259, 1998
- 5) Kozawa O., Suzuki A., Tokuda H., Kaida T., Uematsu T. Interleukin-6 synthesis induced by prostaglandin E<sub>2</sub>: Cross-talk regulation by protein kinase C. *Bone* 22:355-360, 1998
- 6) Kozawa O., Tokuda H., Kaida T., Matsuno H., Uematsu T. Retinoic acid suppresses interleukin-6 synthesis induced by prostaglandins in osteoblasts. *Prost. Leuko. Essent. Fatty Acids* 58:215-219, 1998
- 7) Kozawa O., Tokuda H., Matsuno H., Uematsu T. Sphingosine modulates interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* 70:338-345, 1998
- 8) Tokuda H., Kozawa O., Harada A., Uematsu T. Extracellular sphingomyelinase induces interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* 72:262-268, 1999
- 9) Tokuda H., Kozawa O., Harada A., Uematsu T. p42/p44 Mitogen-activated protein kinase activation is involved in prostaglandin F<sub>2α</sub>-induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *Cell. Signal.* in press
- 10) Kawamura H., Ohtsuka T., Tokuda H., Matsuno H., Niwa M., Matsui N., Uematsu T., Kozawa O. Involvement of p42/p44 MAP kinase in endothelin-1-induced interleukin-6 synthesis in osteoblast-like cells. *Bone* in press
- 11) Shinoda J., Kozawa O., Tokuda H., Uematsu T. Effect of ceramide on interleukin-6 synthesis in osteoblast-like cells. *Cell. Signal.* in press
- 12) Kozawa O., Tokuda H., Matsuno H., Uematsu T. Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase in basic fibroblast growth factor-induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* in press
- 13) 小澤 修、徳田治彦 骨芽細胞における PKC. *生体の科学* 49:269-273, 1998

高齢者における心機能評価に関する研究

分担研究者 後藤純規 国立療養所中部病院循環器科医長

研究要旨

高齢者の心機能或いは、心予備能の非侵襲的な評価法を探るために、血漿ヒト心房利尿ペプチド hANP、血漿脳利尿ペプチド BNP の値と心臓超音波法による駆出率 EF、拡張期僧帽弁流入血流速度の比 E/A を調べた。hANP, BNP は EF と負の相関があり、E/A が低下するにつれ、BNP が高くなる傾向が認められた。

A. 研究目的

高齢者の QOL を向上させるために日常生活活動度を上げる努力がなされる。心予備能が低下している高齢者に、心不全に陥らないようにどの程度まで活動度を上げてよいかをやるためには、予め心機能或いは、心予備能を評価しておく必要がある。然るに高齢者では、運動器の障害などにより運動負荷試験の施行が困難である。そこで、心不全時や、心筋障害の際に、心房から分泌されるヒト心房利尿ペプチド hANP、心室から分泌される脳利尿ペプチド BNP の血漿中の値と心臓超音波法とを組み合わせて心機能を推定する非侵襲的な方法を検討する。

B. 研究方法

高齢の心疾患患者より採血し、hANP, BNP を測定した。また腎機能をみるために、血清クレアチニン値も測定した。採血した同じ日に B/M モード心臓超音波法を施行し、左室駆出率(EF)を、超音波ドプラー法にて僧帽弁口での左室急速流入速度と左房収縮による流入速度との比(E/A)をとった。EF を左室収縮能、E/A を左室拡張能の指標とした。

対象は、当院入院中の患者のうち、血清クレアチニン値が正常域にある患者 20 人(74.8±7.7 歳)を対象とした。心疾患の内訳は、虚血性心疾患 13 名(うち心筋梗塞症 8 名)、肥大型心筋症 1 名、拡張型心筋症 2 名、僧帽弁逆流 1 名、大動脈弁逆流 2 名、発作性上室性期外収縮 1 名、心房細動 2 名、洞不全症候群によるペースメーカー(DDI) 植え込み 1 名、肺性心 1 名である。

C. 研究結果

1) hANP と BNP との相関

血漿 hANP 濃度は、84.6±53.5pg/ml, BNP 濃度は、310.5±255.2pg/ml にあった。hANP と BNP との相関をみたところ、 $y = 4.22x - 47.04$  ( $r = 0.89, p < 0.01$ )とよい正の相関を示した。

2) EF と hANP, BNP

EF の値は、49.4±14.8%にあり、EF と hANP との間には、 $y = -2.26x + 204.54, r = -0.62$  と負の相関 ( $p < 0.01$ )があった。BNP との間には  $y = -9.03x + 815.03, r = -0.55$  と負の相関( $p < 0.05$ )があった。

3) E/A と hANP, BNP

E/A が算出できた 12 例での値は、 $0.74 \pm 0.16$  であった。hANP との間には相関はなかった( $r = -0.44$ )が、BNP との間には相関係数は  $-0.572$  であった。

D. 考察

心疾患を有する患者での hANP 濃度と BNP 濃度とは、正の相関があり、hANP に比べ、BNP はより高い価を示すということが判った。健常人の BNP 濃度は、hANP 濃度の約 6 分の 1 であると言われておりまた、心不全患者の NYHA 分類による重症度分類と対比した報告では、NYHA 分類 I 度では、hANP 濃度のほうが BNP 濃度より高いが II 度で、同等、III 度 IV 度では、BNP 濃度のほうが高くなるという (Mukoyama ら)。今回得られた結果でも hANP 濃度が高い例では必ず BNP 濃度はある比率で高くなっており、今までの報告と一致する。

hANP 濃度は EF と、BNP 濃度は EF 及び E/A と負の相関を示した。高齢者では、心機能の評価とともに心予備能の評価が重要である。心肺運動負荷試験にて、心係数 CI の仕事率に対する増加率 ( $\Delta CI / \Delta WR$ ) が心疾患患者の左室心拍出動態の指標、即ち運動耐容能の指標と考えられ、これが血漿 BNP 濃度と相関するという(大宮ら)ことから、BNP 濃度が心予備能の指標となり得る可能性があると考えられる。

E. 結論

高齢の心疾患患者 20 名について、血漿 hANP 濃度及び BNP 濃度を測定したところ、両者の間に正のよい相関が得られた。hANP 濃度、BNP 濃度は、左室駆出率 EF と負の相関を示し心収縮力の指標と考えられる。また、BNP 濃度は心拡張能の障害の指標にもなり得る可能性が考えられ、心予備能の評価法になり得ることが期待される。

研究協力者 山田 晶



厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

”鼻腔、口腔由来のMRSA施設内感染の遺伝子解析”に関する研究

分担研究者 矢守貞昭 国立療養所中部病院呼吸器科医長

研究要旨

老人施設内入所者の、咽頭、鼻腔に常在するMRSAを、パルスフィールド電気泳動法により遺伝子解析を施行し、施設内感染の状況を把握、検討した。ゲノタイピングにより、病院内でのMRSA感染例1例、および病院内での交差感染及び施設内への持ち込みと考えられた3例を証明した。老人施設内での、施設内感染は否定することができた。

A. 研究目的

老人施設内入所者の、咽頭、鼻腔に常在するMRSAを、パルスフィールド電気泳動法により遺伝子解析を行い、MRSA施設内感染の状況を把握、検討した。

B. 研究方法

特別養護老人ホーム入所者に常在病原菌を咽頭、鼻腔より培養検査を行い、得られたMRSA、同時期に中部病院で得られたMRSAにつきパルスフィールド電気泳動法（以下PFGE法）によるゲノタイピングを行ない、菌の識別を行った。

C. 研究結果

ほぼ同時期にMRSAが検出された事例で、3人より同一菌と考えられるゲノタイプを示した。これらの症例は同一時期に同一病棟に入院しており、更に退院後はこれらの菌は1月以内に消失していることを考えると病院内での交差感染及び施設内への持ち込みが強く疑われた。ある症例では、同時期に同病棟に入院していた別の患者より検出されたMRSAのなかにこれと全く同一パターンのものが得られ、この菌による病院内での感染が明らかになった。2度の全身状態の悪化に伴い、2回同一菌が検出された症例も明

らかになり、状態の悪化により潜在していたMRSAが顕在化したことも明白となった。施設内で同時期にMRSAの検出され、施設内感染が疑われた事例については、それぞれ特有のパターンを示しており、施設内感染は否定することができた。

D. 考察

入院によりMRSAのコロナイゼーションが促される理由として、抗生剤の使用、観血的医学的処置、環境の汚染が考えられる。そのような処置をほとんど行わない特別養護老人ホームではMRSAの拡散は起こりにくいものと推測された。

E. 結論

ゲノタイピングにより、病院内でのMRSA感染例1例、および病院内での交差感染及び施設内への持ち込みと考えられた3例を証明した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Inuma Y, Yamori S, et al. Diagnostic Value of the Amplicor PCR Assay for Initial Diagnosis and Assessment of Treatment Responce for Pulmonary Tuberculosis. Microbiol. Immunol., 42: 281-287, 1998

# 厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業） 分担研究報告書

## 高齢者消化性潰瘍の治療法に関する研究

分担研究者 松浦俊博 国立療養所中部病院 第一放射線科医長、消化器科医長

### 研究要旨

高齢者消化性潰瘍において、血中消化管ホルモン動態とその潰瘍形成に対する役割とその治療法について検討した。高齢者消化性潰瘍患者の血中においては、低ガストリン値傾向、高ソマトスタチン値を呈したことから、高齢者の潰瘍においては*Helicobacter pylori*などの消化管ホルモン、胃酸分泌機能以外の要因を念頭に置いて治療法を選択する必要があると考えられた。

### A.研究目的

消化管由来のペプチドホルモンは、胃酸などの消化液分泌、消化管運動、胆嚢収縮などを調節し、その産生異常は消化性潰瘍の形成に深く関与している。今回、高齢者消化性潰瘍において、血中消化管ホルモン動態とその潰瘍形成に対する役割とその治療法について検討した。

### B.研究方法

胃内視鏡検査にて診断が確定した消化性潰瘍患者のうち、65歳以上の24名(高齢者群)と65歳未満の15名(非高齢者群)および65歳以上の非消化性潰瘍(慢性胃炎)患者12名(対照群)を対象とし、その血中ガストリン、セクレチン、ソマトスタチン、ペプシノーゲンI、IIをRIA法にて測定した。

### C.研究結果

血中ガストリン値は、高齢者群のみ正常範囲内にあり、また、非高齢者群および対照群に比し血中ガストリン値は低い傾向にあったが統計的有意差は認めなかった。

一方、ソマトスタチン値は、全群正常範囲以上であり、高齢者群、対照群は非高齢者群に比し有意に( $p<0.05$ )高値を示した。

また、血中セクレチン値は、3群間に有意差はなかった。さらに、胃粘膜萎縮の指標となるペプシノーゲンでは、ペプシノーゲンIは、3群とも正常範囲内であった。しかし、非高齢者群は高齢者群、対照群に比し有意に( $p<0.05$ )高値を示し、高齢者における胃粘膜萎縮の進行が示唆された。一方、ペプシノーゲンIIもペプシノーゲンIと同様の傾向を認めたが有意差を認めなかった。しかし、ペプシノーゲンI/II比では、全群ほぼ正常範囲内であり、また、3群間に有意差を認めなかった。

### D.考案

ペプシノーゲン値において示されるように、高齢者においては胃粘膜の萎縮が進行しているため胃酸

の分泌能が低下しており、その結果、胃酸分泌刺激作用を有するガストリン値が上昇していることが示されてきた。しかし、本研究では、高齢者胃潰瘍患者においては、胃粘膜の萎縮にもかかわらず、低ガストリン値傾向を示し、さらにG細胞、壁細胞に直接作用し、ガストリン、胃酸分泌抑制作用を呈するソマトスタチン値も高いことを認めた。すなわち、高齢者の胃潰瘍患者は、同年代の非潰瘍者より低酸であることが考えられる。このため、高齢者の潰瘍形成においては、従来より重要視されてきた、攻撃因子としての胃酸の寄与は少なく、胃粘膜防御因子および*Helicobacter pylori*などの他の因子をより検討する必要があると考えられる。また、高齢者の胃潰瘍患者に対しては、胃酸分泌抑制剤のみならず、胃粘膜防御系薬剤を加えることがより有効な治療法であり、また、*Helicobacter pylori*の除菌療法も検討することが必要であると考えられる。

### E.結論

高齢者消化性潰瘍患者の血中において、低ガストリン値傾向、高ソマトスタチン値を呈したことから、高齢者の潰瘍においては、*Helicobacter pylori*などの消化管ホルモン、胃酸分泌機能以外の要因を念頭に置き治療する必要があると考えられた。

### F.研究発表

#### 1.論文発表

松浦俊博、楠神和男 炎症性腸疾患とNO.  
臨床科学12:1619-1625、1998

### G.知的所有権の取得状況

特になし

**研究要旨** 病因に応じた治療法のフローチャート作成の開発を目的として、X線ビデオ装置による咽頭食道透視像解析と、同時にコンピューター化した咽頭食道内圧測定装置によって、嚥下障害の病因を診断した結果、約60%の症例では、生活指導と食事内容の粘度を高める特別食で防止が可能であり、嚥下リハビリテーションは約10%に施行した。一方、手術療法は2例のみに適応となり、現在のところ当院では極めて少数であった。また、高齢患者と神経・筋疾患患者における輪状咽頭筋圧と弛緩反射を詳細に検討するための輪状咽頭筋ベクトルボリュームの測定の結果、高齢者では加齢による反射運動の低下と括約筋そのもののコンプライアンス低下が示唆された。一方、脊髄小脳変性症患者では高齢者と同様に上部食道括約筋のコンプライアンスが低下しているが、その嚥下障害の主因は咽頭への送り込みの遅延と嚥下反射の低下と思われた。

#### A. 研究目的

高齢化社会を迎えた今日、脳血管障害や神経・筋変性疾患による嚥下障害の患者は増加している。本研究計画は、嚥下障害の病因を診断すると同時に、その病態に応じた内科的治療法、嚥下訓練法、手術療法を施行するものであり、病因に応じた治療法のフローチャート作成の開発を目的とするものである。

#### B. 研究方法

1. X線ビデオ装置による咽頭食道透視像解析とコンピューター化した咽頭食道内圧測定装置により嚥下障害の病因の診断を行う。
2. 食事内容の粘度を高める特別食で防止を試みる。
3. 喉頭下降障害、喉頭閉鎖不全や混合型障害には嚥下リハビリテーションによる治療を試みる。
4. 喉頭挙上障害に喉頭挙上術、輪状咽頭筋切断術を施行する。
5. 重度の誤嚥に対して内視鏡下胃瘻を造設する。
6. 高齢患者と神経・筋疾患患者における輪状咽頭筋圧と弛緩反射を検討するため輪状咽頭筋ベクトルボリュームを測定した。輪状咽頭筋ベクトルボリュームは、内圧センサーを1cm/秒で引き抜き、輪状咽頭筋機能を体積により評価するものである。

#### C. 研究結果

過去5年間に施行した咽頭食道透視像解析は168例、咽頭食道内圧測定は52例であった。このうち「軽度の誤嚥に対して、食事内容の粘度を高める特別食で防止を試みた。」のは104例であり、「喉頭下降障害、喉頭閉鎖不全や混合型障害に嚥下リハビリテーションによる治療を試みた。」のは17例であった。一方、「喉頭挙上障害に喉頭挙上術、輪状咽頭筋弛緩不全に輪状咽頭筋切断術を施行した。」のは2例であり、1例は73歳、女性のパーキンソン病に対しての局所麻酔下の輪状咽頭筋切断術であり、もう1例は60歳、男性の脳幹梗塞に対して、喉頭挙上術と輪状咽頭筋切断術を施行した。また、内視鏡下胃瘻術は23例に施行した。

輪状咽頭筋ベクトルボリュームに関しては、静止時ベクトルボリュームは、若年者が $330 \pm 82$  cm<sup>3</sup>、高齢者が $238 \pm 46$  cm<sup>3</sup>、脊髄小脳変性患者が $182 \pm 44$  cm<sup>3</sup>であった。このベクトルボリュームは嚥下により変化し、嚥下時ベクトルボリュームは若年者が $158 \pm 20$  cm<sup>3</sup>、高齢者が $145 \pm 28$  cm<sup>3</sup>、脊髄小脳変性患者が $124 \pm 24$  cm<sup>3</sup>であった。

#### D. 考察

病因に応じた治療法のフローチャート作成の開発を目的として、嚥下障害の病因を診断した結果、約60%の症例では、生活指導と食事内容の粘度を高める特別食で防止が可能であり、嚥下リハビリテーションは約10%に施行した。一方、手術療法は2例のみに適応となり、現在のところ当院では極めて少数であった。今後の症例の積み重ねにより適応基準の明確化を検討するつもりである。

一方、輪状咽頭筋ベクトルボリュームに関しては、高齢者では上部食道括約筋（輪状咽頭筋）のコンプライアンスが低下していることを示し、加齢による反射運動の低下とともに括約筋そのものの緊張低下が示唆された。脊髄小脳変性症患者では静止時ベクトルボリュームが低く、これは嚥下により消失した。脊髄小脳変性症患者でも高齢者と同様に上部食道括約筋のコンプライアンスが低下しているが、その嚥下障害の主因は咽頭への送り込みの遅延と嚥下反射の低下が主因と思われた。

#### E. 結論

病因に応じた治療法のフローチャート作成の開発を目的として嚥下障害の病因を診断した結果、約60%の症例では、生活指導と食事内容の粘度を高める特別食で防止が可能であり、嚥下リハビリテーションは約10%に施行した。一方、手術療法は2例のみに適応となり、現在のところ当院では極めて少数であった。また、輪状咽頭筋ベクトルボリュームの測定の結果、高齢者では加齢による反射運動の低下と括約筋そのもののコンプライアンス低下が示唆された。一方、脊髄小脳変性症患者では高齢者と同様に上部食道括約筋のコンプライアンスが低下しているが、その嚥下障害の主因は咽頭への送り込みの遅延と嚥下反射の低下と思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sumida, K., Nimura, Y., Yasui, A., Miyachi, M., Shibata, Y., Kobayashi, I. Influence of vagal pyloric branches on gastric acid secretion and gastrointestinal motility in patients following a pyloric preserving pancreatoduodenectomy. Hepato-Gastroenterol, 1999 in press
- 2) 安井章裕「食道狭窄に対するステント療法」日本気管食道科学会会報 24: p106-112 1999

平成10年度厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

高齢者における歯科的問題に関する研究

分担研究者 角 保徳 国立療養所中部病院 歯科医師

研究要旨

内分泌かく乱化学物質と知られているフタル酸エステルおよびその類似物質は義歯床裏装用レジン等に含まれている可能性が高いにもかかわらず、長期生体内留置による生物学的作用はほとんど顧みられず、その作用を特定する試みは殆どなされていない。本研究では義歯裏装用レジン等の歯科材料の化学物質複合体としての内分泌かく乱化学物質作用を加齢動物を用いて評価検討し、同一個体での長期および世代間にもわたる歯科材料の安全性に検討を加えた。

A. 研究目的

人のQOLの維持・向上には、義歯を含む歯科治療は不可欠である。しかし、長期にわたって口腔内に留まる歯科材料の内分泌かく乱作用を含む生物学的作用はほとんど顧みられていない。一方、内分泌かく乱化学物質の1種として指摘されているフタル酸エステルは義歯床裏装用レジン等に含まれている可能性が高いにもかかわらず、長期生体内留置による内分泌かく乱作用は解明されていない。また、歯科用材料は化学物質複合体としての使用されており、その相加・相乗作用については全く言及されていない。本研究では歯科材料の化学物質複合体としての内分泌かく乱化学物質作用を加齢動物を用いて評価検討し、同一個体での長期および世代間にもわたる歯科材料の安全性に検討を加える。

B. 研究方法

1: 実験方法

- ①加齢動物（マウス）の各週令毎の子宮各部におけるエストロゲン受容体の存在の有無を免疫組織学的検索を行う。
- ②長期飼育実験群として近交系マウスC57BL/6の若齢個体の皮下にレジン100mgを埋入し、短期（10週）、中期（1年）、長期（2.5年）留置し以下の評価を行う。
- ③世代間評価実験群として近交系マウスC57BL/6の妊娠マウス雌（妊娠12日目）の皮下にレジン100mgを埋入し、出産させる。継代的な影響を長期観察するためにその子孫を5世代に渡り飼育し、各世代において生殖能の確認を行うと共に、以下の評価を行う。

2: 評価方法

- ①実験動物の性比、生殖器を臨床評価し、異常の有無を確認する。
- ②雌雄の生殖器を取り出し重量を測定/病理組織検索を行う。
- ③肝臓、副腎、腎臓等の主要臓器を摘出し重量測定および腫瘍系疾患の有無を確認する。
- ④生殖器中のエストロゲンレセプターの数

を検索する。

C. 研究結果

レジン投与実験に先立ち、加齢動物において、若齢期から加齢期（720日齢以降）まで免疫組織化学的手法によりエストロゲン受容体が存在することを確認した。また、長期飼育実験群のうち、10週群において、肝臓、副腎、腎臓などの主要臓器重量を測定した結果、明確な重量変化は認められず、腫瘍系の疾患の発生も確認されなかった。胎内においてレジンに暴露された個体同士を用い交配した世代間評価実験群は、第2世代を飼育中である。

D. 考察

国立療養所中部病院長寿医療研究センターでは、加齢動物育成施設を創設し、妊娠動物や加齢実験動物が継代的・連続的に供給できる体制が整い、歯科治療に用いる材料の内分泌かく乱作用に注目した長期試験および継代試験が可能となった。即ち、加齢動物育成施設で記録された個体の加齢変化と実験群との比較検討を行い、義歯裏装用レジン等の世代間および加齢変化に及ぼす修飾作用の捕捉と特定を試みる。今後、本研究では以下の点について解明したい。①加齢実験動物を用いて歯科材料の長期にもわたる内分泌かく乱作用を評価検討する。②妊娠動物を用いて、歯科材料の次世代への性比、生殖能力を含む内分泌かく乱作用を評価検討する。③妊娠動物を用いて、歯科材料の5世代にもわたる世代間の内分泌かく乱作用を評価検討する。④歯科材料の内分泌かく乱化学物質としての視点から安全性を確認し、使用方法に検討を加える。

E. 結論

加齢動物において若齢期から加齢期までエストロゲン受容体が存在することを確認され、内分泌かく乱化学物質が若齢者から高齢者にわたり影響を与えることが推定された。短期実験において歯科用材料の急性毒性は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Y. Sumi, K. Mitsudoh, M. Ueda. Conservation of severely traumatized teeth using endodontic implants: A case report. J. Oral Maxillofac. Surg. 56: 240-242, 1998
- 2) 角 保徳、西田 功、佐々木成高  
地域医療における病診連携に関する検討  
第1報 病診連携の現状分析と問題点  
日本有病者歯科医療学会誌 6:33-41, 1998