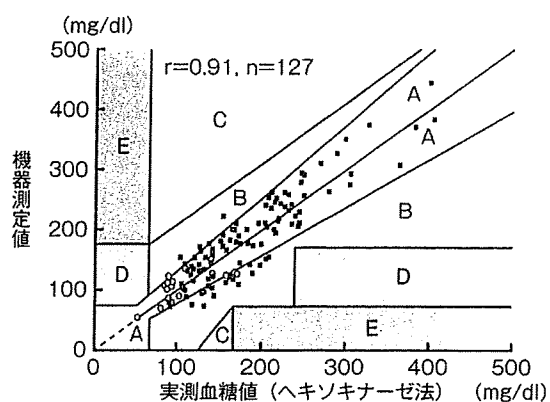


図Ⅷ-8-7 透過近赤外光からの測定



図Ⅷ-8-8 指尖の熱産生、血流量、ヘモグロビンなどの計測から推定する方法

⑧ 測定器の問題点と課題

低侵襲および非侵襲の測定法や機器が種々開発・研究されている。低侵襲の測定機器では基本的には皮膚からの浸出液や歯肉間液、涙などを試料としているが、その濃度が血漿中の1/50～1/100と低いことや、試料中のブドウ糖と血糖との時間差があること、試料採取の手技的誤差など課題も多い。非侵襲性の測定法では主にブドウ糖の持つ1600nm付近の吸収を赤外や近赤外を用いて計測する。その計測方法と

しては、真皮での散乱光計測、光干渉断層計の応用、耳朶の透過光、そしてブドウ糖の代謝に関与する指尖の熱産生、血流量、ヘモグロビンなどの計測から推定する方法などが報告されている。低侵襲および非侵襲のいずれの方法も試料によっては血糖値の推定値と測定値に倍程度の差異が認められ、すべての被検者で良好な相関性が得られていない。

④ 将来の展望

現時点で実用に供することが可能な測定法や機器は存在しない。また、いずれの製品も市販化前の研究段階で足踏みをしている。現在、応用している原理では正確な非観血血糖測定器の開発には限界があると考えられるが、将来新しい技術的なブレイクスルーにより画期的な測定器が開発される可能性も否定できない。これらの機器が開発されたなら、糖尿病患者や医師にとって福音になることは間違いない。しかし、一方ですでに開発されている機器について地道に改良を重ね、正確度を向上させる努力も必要であろう。

(大澤 進)

文献

- 1) 野田光彦：非侵襲的血糖測定の現状と将来展望. 医学, 76: 903-908, 2006.
- 2) Larin KV, Eledrisi MS, Motamedi M, et al: Noninvasive blood glucose monitoring with optical coherence tomography. Diabetes Care, 25: 2263-2267, 2002.
- 3) Kinnunen M, Myllylä R, Jokela T, et al: In vitro studies toward noninvasive glucose monitoring with optical coherence tomography. Applied Optics, 45: 2251-2260, 2006.
- 4) Maruo K, Tsurugi M, Tamura M, et al: In Vivo Noninvasive Measurement of Blood Glucose by Near-Infrared Diffuse-Reflectance Spectroscopy. Applied Optics, 57: 1236-1244, 2003.
- 5) Cho OK, Kim YO, Mitsumaki H, et al: Noninvasive Measurement of Glucose by Metabolic Heat Conformation Method. Clin Chem, 50: 1894-1898, 2001.

7.9 人工膵島

Key Point

糖尿病患者の慢性血管合併症の発症・進展を予防するには、生涯にわたって血糖値を厳格にコントロールする必要がある。そのため、以前よりインスリンを必要十分に補充することを容易とするような人工膵島が開発されてきた。現在は、血糖に応じたインスリン量を自動的に注入する機能はないが、インスリンを持続的に皮下注入できるポータブル型・体内埋め込み型のポンプが使用されている。血糖を連続測定し、それに応じたインスリン量を決定・自動注入する装置としては、現在、大型のベッドサイド用の機器は存在するが、ポータブル型・体内埋め込み型は研究・治験段階である。一方、移植膵島やヒト遺伝子組換え動物の膵島・ヒト膵β細胞株を免疫隔離用半透膜で包んだバイオ人工膵島も研究されており、1日も早い実用化が望まれる。

はじめに

糖尿病患者の慢性血管合併症の発症・進展を予防するためには、生涯にわたって血糖値を厳格にコントロールする必要がある。これはインスリン分泌能が枯渇した1型糖尿病や膵全摘後

の患者においては、必ずしも容易でない。そこで、自動的に血糖を測定してそれに応じたインスリンを自動的に体内に注入する機械の開発が続けられてきた。

① 人工膵島とは (図Ⅶ-9-1)

膵島にはα細胞、β細胞、δ細胞、PP細胞と4つの内分泌細胞が存在し、それぞれからグルカゴン・インスリン・ソマトスタチン・膵ポリペプチドを分泌している。本来、人工膵島にはこれらすべてのホルモンを必要に応じて随時分泌する機能が必要である。しかし、人工機器で完全にこの機能を達成するのは現在の技術でも困難なため、遺伝子組換え動物の膵島などを用いる方法が試みられている。完全人工(以下

機械型人工膵島と呼ぶ)としては、インスリン供給のみを目的とした各種の人工膵島作製が行われている。インスリン注入の制御方法には以下のものがある。

(1) オープンループ方式

血糖値や過去の注入量を参考にして、医師がインスリン投与量を調整・指示するもので、リア

リアルタイムでの血糖コントロールは不可能である。

(2) クローズドループ方式

連続的に測定した血糖値に基づき、アルゴリズム^{注)}に従って投与インスリン量を連続的に変化させるもので、健常人と同様の血糖コントロールが可能である。

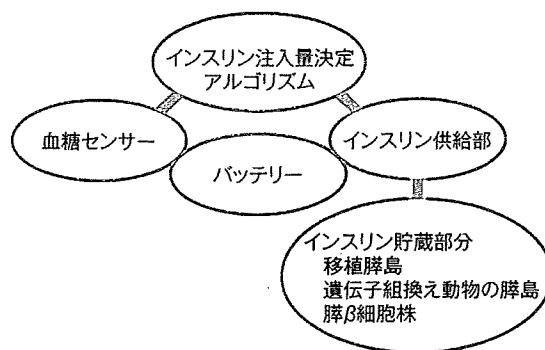


図9-1 人工膵島のシステム

2 人工膵島の種類

(1) 機械型人工膵島

1. インスリン持続皮下注入用ポンプ

現行のインスリン持続皮下注入 (continuous subcutaneous insulin infusion; CSII) 用ポンプはあらかじめ機械に入力された基礎インスリン注入量を投与し、食事に応じて手動で操作して追加注入を行うものであり (オープンループ方式)、保険適応となっている。血糖測定機能およびインスリン量自動決定機能はない。皮下留置針は通常3日に1度交換する必要がある。インスリン基礎分泌量の細かい調節 (あかつき現象に対応して朝にかけて増量するなど) はあらかじめプログラムできるようになっている。現在 Medtronic 社から MiniMed Paradigm 712 Insulin Pump などが販売されている。

2. 植え込み型インスリン注入ポンプ

欧米では1980年ごろから小型のオープンループ方式インスリンポンプの体内埋め込みが行われていた。プログラムが可能なタイプなども開発されてきたが、注入カテーテルのつまりなどによる摘出例が多く、普及するには至っていない。

3. 血糖測定機能つき人工膵島

クローズドループ方式ベッドサイド型人工膵島としては、日機装株式会社の STG-22 が使用されている。20Gの静脈留置チューブを通して1時間に約2mlの連続採血でグルコースオキシダーゼ固定化膜/過酸化水素電極によって血中グルコース濃度を連続的に測定し、内蔵コンピューターにより決定されたインスリン量を注入する。血管内に血糖測定用およびインスリ

注) アルゴリズム

生体内の様々な条件により血糖は刻々と変化しており、常に血糖を正常に保つためには注入インスリンの量をリアルタイムで変化させなければならない。そのために過去のある時点から現在までに投与されたインスリンの量と、それによって現在までに血糖がどのように変化したかを解析して、将来のある時点までに血糖をある値に持つていくために必要なインスリンを決定する過程を連続して繰り返すことになる。ある時点に測定した血糖値に応じたインスリン量を決定する「スライディングスケール法」とは異なり、現在の血糖を決定している過去に投与したインスリン (責任インスリン) の適切な量をその結果である現在の血糖から判断し変更していく方法を、インスリン療法においてはアルゴリズム法と呼ぶ。

ン注入用の留置チューブを置く必要があり、同部の感染や静脈炎発症の可能性から長期間の適応には問題がある。しかし、短期間の使用、たとえば手術中や糖尿病昏睡初期治療時の血糖管理、あるいは血糖コントロールが不安定な患者に対する投与量および投与時間の決定には有用である。また、インスリン抵抗性評価検査法である高インスリン正常血糖クランプ（グルコースクランプ）法を行う場合に使用する。

4. ポータブル人工膵島・体内埋込み型人工膵島

ベッドサイド型人工膵島を小型化して携帯可能にしたものがポータブル人工膵島である。皮下に挿入した測定器（センサー）で血糖を連続測定し、必要なインスリンを内蔵コンピュータにより決定し、体内に注入する。センサーは耳あるいは歯に装着するタイプも作製されている。わが国では熊本大学が携帯可能な人工膵島を試作している。これらの機能を有したまま体内埋込み型まで小型化するには

- 1) インスリンポンプの小型化とそれに伴う信頼性・安全性・耐久性の確保
- 2) 経皮的に充電できる電池の改良
- 3) インスリンのよりよい注入経路（静脈・腹腔・門脈）の決定
- 4) インスリン注入量決定のためのアルゴリズムの改良
- 5) インスリンと組織液とから生じる凝集塊

● おわりに

頻回の血糖自己測定やインスリン注入の煩わしさを伴わず健常人と同じ血糖が維持できれば、糖尿病患者の生活の質の向上や慢性合併症

による注入ルート閉塞に対する対策などの課題がある。

(2) バイオ人工膵島

膵島移植が2004年からわが国でも行われるようになり、長期にわたって血糖安定化やインスリン減量・中止が期待できる段階に入った。しかし、複数回移植や追加移植に伴う膵島のドナー不足や、生涯にわたって服用しなければならない免疫抑制薬による副作用が課題となっている。その2つの課題を解決しうる有望な方法としてバイオ人工膵島が注目されている。

バイオ人工膵島とは移植する膵島をレシピエント免疫から隔離するように半透膜で包んだものである。移植膵島をヒトから採取するのではなく、たとえば異種動物の膵島やヒト膵β細胞株を用いればクローズドループ方式埋込み型人工膵島と同じと考えることができる。ヒトから樹立した胚性幹細胞（ES細胞）や組織（体性）幹細胞さらには人工多能性幹細胞（iPS細胞）から分化させたり、膵腺房細胞を再分化させたりして作製した膵島（β細胞）を用いることができるようになれば、ドナー不足という問題も解決されることになろう。基礎分泌インスリンは機械で投与し、食事に応じた追加分泌をバイオ人工膵島が司るというタイプの開発も現在行われている。

の発症進展阻止にきわめて有用である。センサー技術・マイクロマシンなどのテクノロジーを利用して、1日も早い実用化が望まれる。

（小林邦久）

Case Report I

<別刷>

ミオパシーを合併する全身性中性
脂肪蓄積症 (neutral lipid storage
disease with myopathy : NLSDM) の1例

小林 邦久

井口登與志

前田 泰孝

中島 直樹

高柳 涼一

ミオパシーを合併する全身性中性脂肪蓄積症(neutral lipid storage disease with myopathy:NLSDM)の1例

小林 邦久^{*1)}, 井口登與志^{*1,2)}, 前田 泰孝^{*1)}, 中島 直樹^{*3)}, 高柳 涼一^{*1)}

全身性中性脂肪蓄積症は全身組織・細胞にトリグリセリドが蓄積し、肝腫大・心筋症・ミオパシーをきたす極めてまれな遺伝性疾患である。最近、魚鱗癬を合併しない全身性中性脂肪蓄積症において、新規リパーゼであるAdipose triglyceride lipase(ATGL)が原因遺伝子であることが報告された。われわれは当科で経過観察されていた全身性中性脂肪蓄積症の症例において、新たなATGL遺伝子異常を見だし、細胞生物学的解析

を行ったので報告する。症例の末梢血白血球にてJordans' anomalyを認め、培養線維芽細胞にても細胞質に脂肪滴を認めた。症例のATGL遺伝子においては4塩基欠損がありフレームシフトによる早期停止コードン出現がみられた。遺伝子導入実験により症例のATGLはC端側の疎水性領域が欠損することにより、脂肪滴への分布が障害されていることが示唆された。

Kunihisa KOBAYASHI, Toyoshi INOBUCHI, Yasutaka MAEDA, Naoki NAKASHIMA, Ryoichi TAKAYANAGI: A case report of neutral lipid storage disease with myopathy. Diabetes Journal, 37: 52~56, 2009

はじめに

全身性中性脂肪蓄積症(neutral lipid storage disease: NLSD)は全身組織・細胞にトリグリセリドが蓄積し、肝腫大・心筋症などをきたす極めてまれな遺伝性疾患である。魚鱗癬を伴う病型と魚鱗癬を伴わずミオパシーを中心とする病型とが知られており、前者(NLSD with ichthyosis: NLSDI)はLefèvreら¹⁾によってCGI-58の変異がその原因であることが報告されていた。最近、ミオパシーを合併する全身性中性脂肪蓄積症(NLSD with myopathy: NLSDM)において新規リパーゼであるadipose triglyceride lipase(ATGL)の変異が報告された。われわれは当科で経過観察されていたNLSDMの症例において、新たなATGL遺伝子異常を見だし、細胞生物学的解析を行ったので報告する。なお、本研究は、当科外来のNLSDM患者のインフォームド・コンセントおよび九州大学大学院医学研究院ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審

査専門委員会の認可を受けて行った。

I. 症例

症 例: 64歳 女性。

主 訴: 労作時呼吸困難・血糖コントロールの悪化。

家族歴: 両親はいとこ婚。兄はNLSD・糖尿病あり、心不全で頻回入院し、不整脈により59歳で死亡。他の同胞3人に糖尿病。

生活歴: 喫煙; 20本/日×34年 飲酒; 日本酒1~2合/日×44年。

既往歴: 17歳 虫垂炎, 26歳 肝機能障害, 46歳 子宮筋腫, 59歳 胆石症。

現病歴: 幼少時より原因不明の難聴を指摘されていた。36歳時より肝機能異常、筋力低下および全身倦怠感を自覚していたが、放置していた。42歳時、兄がNLSDの診断を受けた際、同時に検査を受け、LDH・CKの高値および末梢血白血球に空

*1)九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 ●〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1, *2)九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点, *3)九州大学病院医療情報部

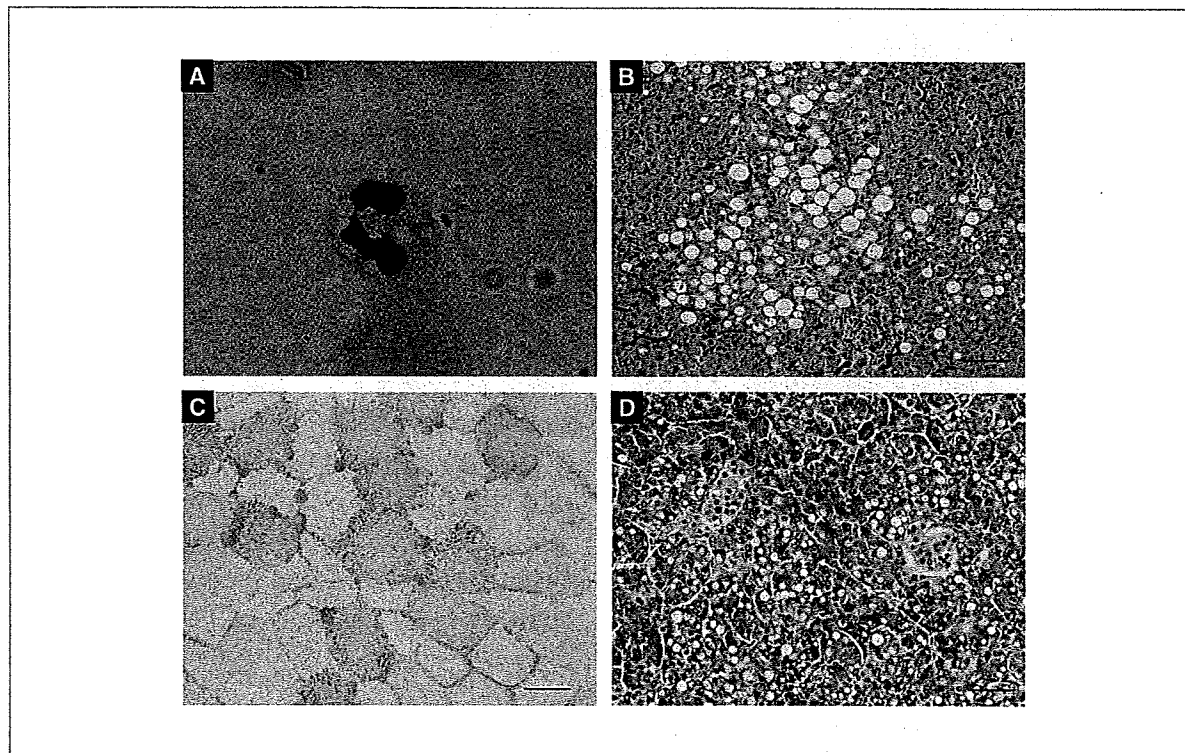


図1 症例の各種組織像

(A)末梢血白血球 HE染色, (B)肝臓〔兄〕 HE染色 bar 100 μ m,
(C)骨格筋〔兄〕 Sudan染色 bar 50 μ m (D)膵臓〔兄〕 HE染色 bar 50 μ m

胞を認めたため、同疾患と診断された。その後、次第に筋力低下が進行し、57歳時には空腹時血糖高値も指摘された。20m歩行で息切れが起きようになり、心不全の悪化および血糖コントロールの悪化も出現してきたため、平成19年5月精査加療目的にて当科入院となった。

入院時現症：身長153cm，体重40kg (BMI 17.1kg/m²)，脈拍48bpm，血圧103/56mmHg

【頭部】眼瞼結膜：貧血なし，眼球結膜：黄疸なし。

【頸部】甲状腺腫なし，リンパ節腫脹なし。

【胸部】呼吸音：整，ラ音なし。

心音：I→II→III(一)IV(一)，収縮期雑音あり。

【腹部】平坦：軟，圧痛なし，腸音異常なし，肝を2横指触知。

【四肢】浮腫なし，魚鱗癬なし。

【神経学的所見】深部腱反射低下および下肢の筋力低下あり。

入院時検査成績：検尿・検便に異常を認めな

かった。末梢血スミアにて白血球に空胞(Jordans' anomaly：図1A)を認めた。血液生化学所見(表1)にてAST 90 U/l，ALT 64 U/l， γ -GTP 313 U/lと肝酵素の上昇が認められ，また，CK 248 U/l，myoglobin 170ng/ml，aldolase 20.2 IU/l/37°Cと筋原性酵素の上昇がみられた。BNP 1,201.3pg/mlと著明に上昇していた。PFD試験は軽度低下を認めた。また甲状腺機能の低下を認め，アディポカインのレプチン・アディポネクチンはどちらも低値であった。画像検査においては慢性膵炎および脂肪肝を示唆する所見が得られた。糖尿病関連検査(表2)においてグルカゴン負荷における Δ CPRは経年的に低下しており，インスリン分泌能が低下しつつあることが示唆された。グルコースクランプ法においてインスリン抵抗性は正常範囲内であった。

病理所見：本症例の生検標本および心不全・不整脈により死亡した同疾患を持つ兄の剖検標本の肝臓(図1B)，筋(図1C)，膵腺房細胞(図1D)，甲状腺(提示せず)，心刺激伝導系(提示せず)におい

表1 入院時検査成績

【検尿】	MCV	102.0fl	カリウム	4.5 mmol/l	
比重	1.020	MCH	33.0pg	クロール	102 mmol/l
pH	6.5	Plt	10万/ μ l	CK	248 U/l
蛋白	(-)	【血液生化学】		myoglobin	170ng/ml
糖	(-)	総蛋白	6.5g/dl	aldolase	20.2 IU/l/37°C
Bil	(-)	アルブミン	2.9g/dl	CRP	0.33mg/dl
Ung	(-)	尿素窒素	14mg/dl	BNP	1,201.3pg/ml
OB	(-)	クレアチニン	0.32mg/dl	HbA _{1c}	6.7%
ketone	(-)	尿酸	4.5mg/dl	PFD test	69.2%
【検便】	カルシウム	8.8mg/dl	【内分泌学的検査】		
OB	(-)	無機リン	3.5mg/dl	コルチゾール	10.3mg/dl
【検血】	総ビリルビン	1.0mg/dl	ACTH	27.7pg/ml	
WBC	4,160/ μ l	AST	90 U/l	TSH	8.50 μ IU/ml
	Jordans' anomalyあり	ALT	64 U/l	FT4	1.05ng/dl
Neut	50.7	ALP	289 U/l	【アディポカイン】	
Lym	42.1	γ -GTP	313 U/l	レプチン	1.9ng/ml(2.5-4.2)
Mo	4.3	LDH(L)	350 U/l	高分子アディポネクチン	0.7mg/ml(2.9-13.9)
Eo	2.2	総コレステロール	140mg/dl	【その他】	
Ba	0.7	中性脂肪	128mg/dl	腹部エコー	軽度脂肪肝
RBC	400万/ μ l	HDLコレステロール	21mg/dl	腹部CT	脾尾部の萎縮あり
Hb	13.2g/dl	LDLコレステロール	93mg/dl		
Ht	40.8%	ナトリウム	140mmol/l		

表2 糖尿病関連検査

【糖尿病合併症】				
神経障害あり				
(深部腱反射低下～消失, 下肢振動覚低下)				
網膜症なし				
腎症なし				
【グルカゴン負荷試験】				
	1997	2001	2002	2007
Δ CPR	4.7	3.4	2.9	2.1
【高インスリン正常血糖クランプ (インスリン注入率 1.25mU/kg/min)】				
グルコース注入率 5mg/kg/min				
(正常 4.83 \pm 1.70 mg/kg/min)				

グルカゴン負荷試験はグルカゴン1mgを1分かけて静注し、6分後・10分後に採血した。血中CPRを測定し、6分値および10分値のより高値のものから前値を引いたものを Δ CPRとした。グルコースクランプは日機装株式会社製のSTG22を用いて行った。

て脂肪滴の沈着があり、一部に細胞の変性・脱落および線維化が認められた。

ATGL遺伝子解析・遺伝子導入実験：本症例の培養線維芽細胞の細胞質には脂肪滴を認め、オレイン酸添加により増加した。症例の末梢白血球からATGL cDNAを作成・単離し、塩基配列決定を行ったところ799～802番目の部位の4塩基が欠損しておりフレームシフトによる早期停止コドン出現が

みられた。それにより症例のATGLはリパーゼ活性を持つpatatin様領域は保たれているが、C端側の疎水性領域が欠損していた(図2)。正常および症例のATGL cDNAをGFP融合発現ベクターに組み込んで症例細胞に遺伝子導入を行って、細胞内局在について検討した。正常ATGL遺伝子導入により脂肪滴はほぼ消失し、残存脂肪滴の周囲にATGLは分布していた。一方、症例のATGL蛋白は主として核に、一部は細胞質に均一に分布し、脂肪滴は対照群と同程度に残存していた(図3)。

II. 考察

NLSDは、ほぼ全身臓器にトリグリセリドが沈着し、肝腫大・高CPK血症・高LDH血症がみられる極めてまれな遺伝性疾患である。NLSDIは、Chanarin-Dorfman syndrome^{2,3)}として知られており、2001年にLefèvreら⁴⁾によってCGI-58の変異がその原因であることが報告された。その後、CGI-58は脂肪滴関連蛋白であるperilipin Aとともに脂肪滴に結合することが明らかになり⁴⁾、またその存在によりATGLの活性を上昇させることが示された⁵⁾。ATGL⁶⁾はdesnutrin⁷⁾やcalcium-independent phospholipase A₂⁸⁾としても知られるトリグリセリドリパーゼであり、そのノック

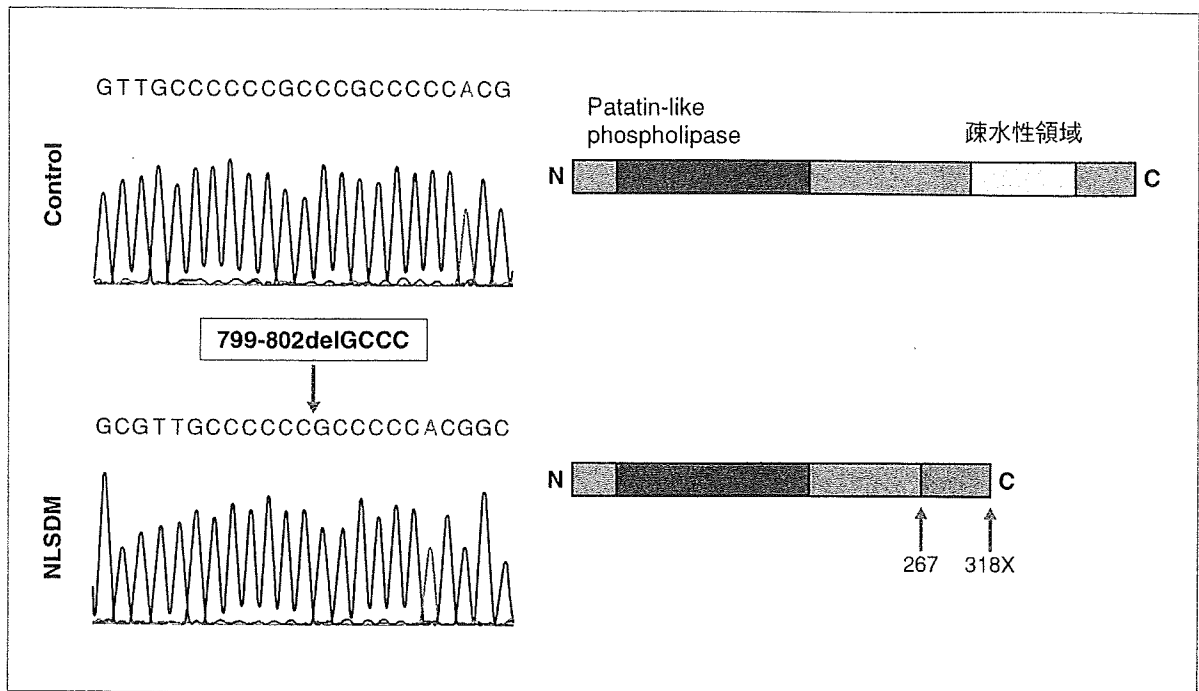


図2 健常者およびNLSDM症例におけるATGL cDNA配列と予想される蛋白構造
 健常者のATGL蛋白においてはN端側にリパーゼ活性を有するpatatin-like phospholipase領域(赤色)とC端側に疎水性領域(黄色)とが存在する。一方、本症例のATGL遺伝子においては、799～802番目のGCCCGが欠損によるフレームシフトが生じ、その結果として267～318番目アミノ酸がノンセンス配列(オレンジ色)となり疎水性領域が欠損していた。

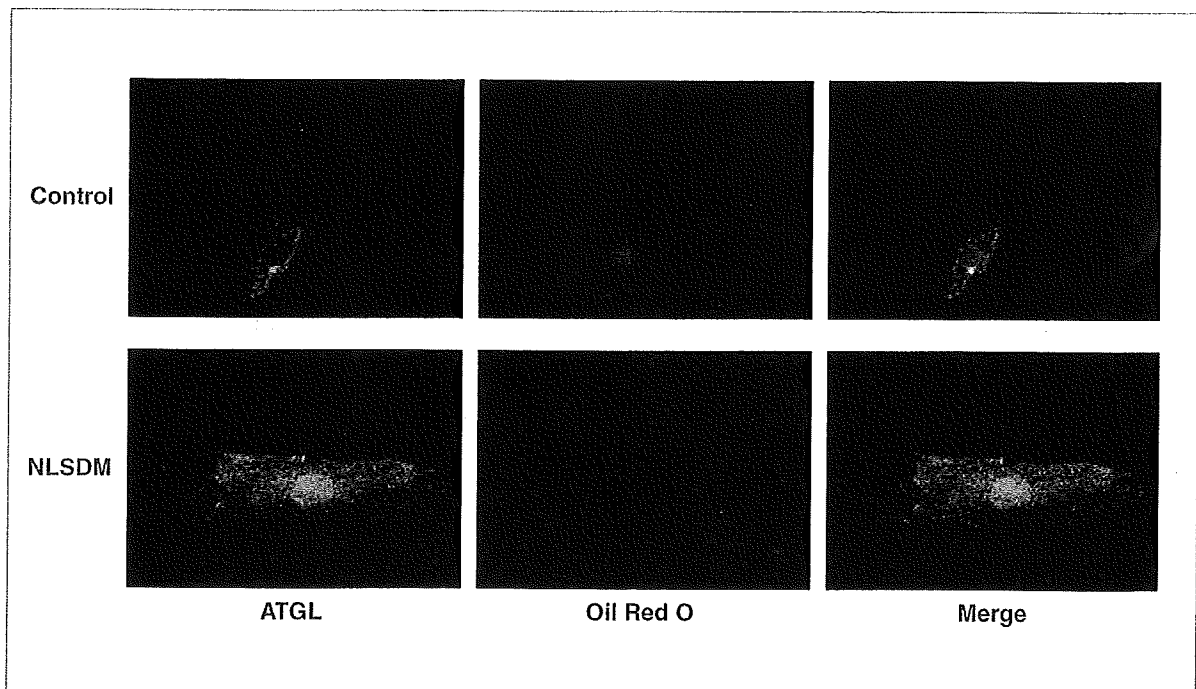


図3 健常者およびNLSDM症例のATGLの細胞内分布
 各ATGLをGFP融合発現ベクターに組み込み症例線維芽細胞に導入した。Oil Red Oにて染色した後、共焦点レーザー顕微鏡にて撮像した。

アウトマウスはNLSDMに類似したフェノタイプを示した⁹⁾ことから、ATGLもまた、NLSDMの候補遺伝子である可能性が示唆されていた。2007年にFischerら¹⁰⁾が、次いで2008年にわれわれ¹¹⁾も魚鱗癬がなくミオパシーを伴ったNLSDMでATGLの変異を報告した。われわれの症例のATGLはN端側のリパーゼ活性領域は保たれていたが、C端側にある疎水性領域が欠損しており、これによって脂肪滴への分布が障害されていることが考えられた。しかしながら、フレームシフトにより生じたノンセンス配列が脂肪滴への分布を障害している可能性も考えられたため、C端側を種々の程度に欠損させた変異体を用いて検討したところ、疎水性領域のみが欠損した変異体において、リパーゼ活性は示すものの、脂肪滴への分布が障害されていることが明らかになった¹¹⁾。また一方で、変異ATGLはそのほとんどが、核に局在していることが示されており、フレームシフトによって生じたノンセンス配列に核移行シグナルが存在する可能性も考えられたため現在、変異導入法により確認中である。

NLSDMにおいては、全身の細胞に脂肪滴の沈着がみられ、変性・脱落も認められる。本症例および同種で進行性に低下を認める心機能・下肢筋力・甲状腺機能・インスリン分泌能なども、細胞障害・脱落による臓器機能低下が1つの原因であることが予想される。本症例においては糖尿病を認め、肥満を伴わない一方で、脂肪肝・「脂肪筋」がみられる。またアディポネクチン・レプチンは低値であったが、グルコースクランプ法によって評価したインスリン抵抗性は正常範囲であった。一方、グルカゴン負荷における Δ CPRによれば、インスリン分泌能は経年的に低下していた。この理由としては、病理所見で示されている脂肪滴沈着による膵腺房細胞障害から慢性膵炎が引き起こされている可能性を考えている。しかしながら、興味深いことに、ATGLノックアウトマウスにおいては耐糖能・インスリン感受性がむしろ亢進していることが示されており、細胞内における脂肪酸供給低下が糖利用の亢進をもたらした可能性が指摘されている⁹⁾が、詳細な検討の報告はまだなく、われわれも症例の細胞における糖代謝・脂質代謝の評価を行っている。

おわりに

当科における外来経過観察中のNLSDMにおいて新たなATGL遺伝子異常を同定した。変異ATGLにおける疎水性領域の欠損により、脂肪滴への分布が障害され、脂肪滴蓄積が引き起こされるものと考えられた。NLSDMにおけるインスリン抵抗性についてはさらに検討が必要と思われた。

〔文献〕

- 1) Lefevre C, Jobard F, Caux F, et al : Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome. *Am J Hum Genet*, 69 : 1002-1012, 2001
- 2) Dorfman ML, Hershko C, Eisenberg S, et al : Ichthyosiform dermatosis with systemic lipidosis. *Arch Dermatol*, 110 : 261-266, 1974
- 3) Chanarin I, Patel A, Slavin G, et al : Neutral-lipid storage disease : a new disorder of lipid metabolism. *Br Med J*, 1 : 553-555, 1975
- 4) Yamaguchi T, Omatsu N, Matsushita S, et al : CGI-58 interacts with perilipin and is localized to lipid droplets. Possible involvement of CGI-58 mislocalization in Chanarin-Dorfman syndrome. *J Biol Chem*, 279 : 30490-30497, 2004
- 5) Lass A, Zimmermann R, Haemmerle G, et al : Adipose triglyceride lipase-mediated lipolysis of cellular fat stores is activated by CGI-58 and defective in Chanarin-Dorfman syndrome. *Cell Metab*, 3 : 309-319, 2006
- 6) Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, et al : Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science*, 306 : 1383-1386, 2004
- 7) Villena JA, Roy S, Sarkadi-Nagy E, et al : Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids : ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem*, 279 : 47066-47075, 2004
- 8) Jenkins CM, Mancuso DJ, Yan W, et al : Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol transacylase activities. *J Biol Chem*, 279 : 48968-48975, 2004
- 9) Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al : Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science*, 312 : 734-737, 2006
- 10) Fischer J, Lefevre C, Morava E, et al : The gene encoding adipose triglyceride lipase (PNPLA2) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy. *Nat Genet*, 39 : 28-30, 2007
- 11) Kobayashi K, Inoguchi T, Maeda Y, et al : The lack of the C-terminal domain of adipose triglyceride lipase causes neutral lipid storage disease through impaired interactions with lipid droplets. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 : 2877-2884, 2008

各診療科で遭遇する胃食道逆流症/ GERD 診療のポイント

出席者	佐賀大学医学部光学医療診療部 診療教授	岩切龍一
	九州大学健康科学センター准教授	丸山徹
	九州大学医学部第三内科助教	小林邦久
	福岡大学医学部耳鼻咽喉科助教	山野貴史
司会	佐賀大学医学部内科学教授	藤本一真

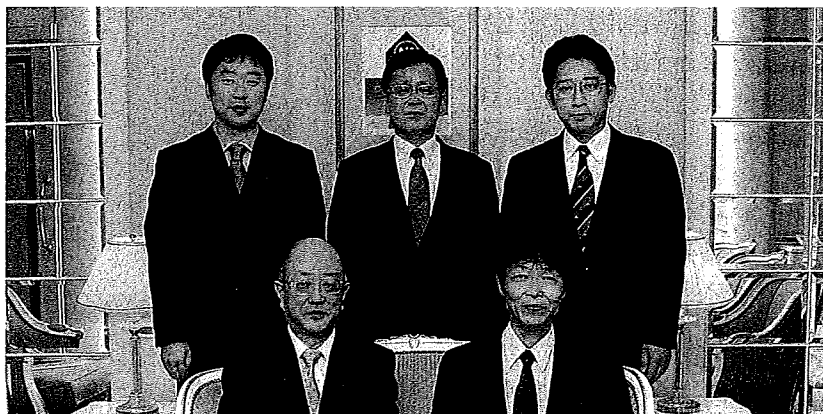
月刊 臨牀と研究 別冊

平成 21 年 4 月 発行

第 86 卷 第 4 号

(平成20年12月25日, 於 ホテル日航福岡 敬称略)

座談会



山野先生 岩切先生 小林先生
藤本先生 丸山先生

出席者

- | | | | |
|-------|------------------------|-------|----------------|
| 岩切 龍一 | 佐賀大学医学部光学医療診療部
診療教授 | 山野 貴史 | 福岡大学医学部耳鼻咽喉科助教 |
| 丸山 徹 | 九州大学健康科学センター准教授 | 司 会 | |
| 小林 邦久 | 九州大学医学部第三内科助教 | 藤本 一真 | 佐賀大学医学部内科学教授 |

各診療科で遭遇する胃食道逆流症/ GERD 診療のポイント

内 容

- 各診療科で遭遇する GERD
- 酸関連疾患と併用薬との関連について
- F スケール問診票の有用性
- GERD の薬物療法
- GERD の生活指導について
- GERD の今後について

胃食道逆流症/GERD (Gastro-Esophageal Reflux Disease 以下 GERD) は食生活の欧米化等に伴い, 患者様数が増加しているにも関わらず, 一般の方にはあまり知られておらず, 別の病気や, 軽い病気と捉えている方々が多いことが推測されます。

GERD は酸分泌抑制剤などの治療で軽快する疾患でありながら, 十分な治療を受けることなく, 自覚症状に苦しんでいる患者さんもおられます。そこで今回, 消化器非専門医への GERD 啓発・問診・診断・治療を紹介していただき, 多くの患者さんの QOL 改善に貢献することを目的として座談会を企画いたしました。

各診療科で遭遇する GERD

藤本 まずは胃食道逆流症/

GERD (Gastro-Esophageal Reflux Disease 以下 GERD) と各科の関係を, 皆様方がどう考えていらっしゃるか, 順番にコメントをお願いします。

小林 糖尿病の患者さんは非常に増えていますが, この方々は GERD のハイリスク群だろうと考えて, 外来の患者さんでアンケートなどをとっております。

佐賀大学医学部光学医療診療部
診療教授
岩切龍一先生



理由としては、九州の各大学
にお願いしてつくっている、
4,000人ほどの患者さんのコ
ホートで見ると、BMIが平均
25で、やはり肥満の人が多
い。それと、糖尿病の自律神
経障害や胃麻痺などが、GERD
と関係している可能性がある
のではないかと考えております。

藤本 BMI 25以上で、合併症
のある糖尿病患者さんにGERD
の可能性が高くなるというこ
とですか。

小林 そのように考えます。
実際に、BMI 25以上と未満に
分け、Fスケールなどを見ると
GERDの頻度が違ってきます
(図1)。

藤本 なぜ25なのでしょうね。
欧米では35とか、45とか、と
つもなく肥った人がいらっし
やいます。

小林 日本人はそこまで肥れ
ないようです。25になると、
いわゆる肥満関連疾患が標準体
重の2倍に増えるので、日本
では25としております。

藤本 その中にGERDが増
えてくるということですね。

小林 そう思います。

藤本 耳鼻科領域ではいかが
ですか。

山野 実際に「のどに何かあ
る」と言われる患者さんが非
常に多く、その中には本当に喉頭

痛とか下咽頭癌の方もいらっ
しゃいます。しかし現実には、
そういう訴えのある方のほとん
どが、所見がない、いわゆる咽
喉頭異常感症です。そういう患
者さんは何もないとして、今ま
では帰していましたが、実際
にはGERDの症状があることが
ありますので、現在はFスケ
ールをとっています。のどに所
見があまりなくても、パリエッ
トのような薬を使うことで、症
状が改善する患者さんがいらっ
しゃいます。

藤本 どれくらいですか。

山野 プラセボ効果なども含
まれているかもしれませんが、
1~2割だと思います。のど
の違和感はなかなか消えませ
んので、それで何割かの人が
消えるというのは、非常にあ
りがたいことだと思ってお
ります。

藤本 それは耳鼻科の所見で、
咽喉頭異常感症を見分けるこ
とは難しいということですか？

山野 そうなんです。食道入
口部が赤いような方もいらっ
しゃいますが、そうじゃない方
もいらっしゃいます。したが
って、実際に薬を出してみない
とわかりません。

藤本 循環器領域ではいかが
ですか？

丸山 循環器領域では胸痛を
訴える患者さんが多いわけ

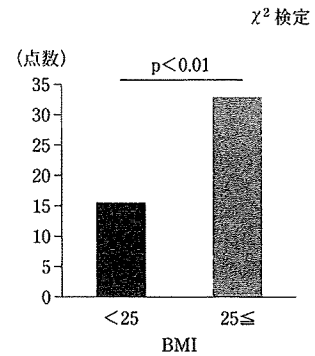


図1 BMIとFスケールの関係

すが、欧米の報告では、胸痛で
見えた患者さんのおよそ1~3
割は非心臓性胸痛(non cardiac
chest pain: NCCP)で、しかも
そのNCCPの3~6割はGERD
であろうと言われています。し
かし、我が国では、きちんと
した報告があまりありません。
そのあたりは今後きっちりと調
査していかないといけないと思
っております。GERDと狭心症は
非常に紛らわしいですね。

藤本 そういうときには心臓
疾患だと思っても、とりあえず
プロトンポンプ阻害剤(以下
PPI)を使ってみる。そのよう
な先生もいらっしゃいますね。

丸山 経験的にPPIテスト
を会得されている先生は本当に
素晴らしいと思います。高いコ
ストの心臓カテーテル検査に行
く前に、そういう工夫があれば、
おそらく、診断はかなりうまく
いくのではないかと考えていま
す。

藤本 逆に、胸が痛いと言
う患者さんで心電図に異常がな
くても、Ca拮抗薬とか、硝酸薬
を使われているケースもあると
思うのですが。

丸山 通常の心電図以外に、
運動負荷心電図とか24時間連続
モニタリング等で見ますが、狭
心症の発作はなかなかつかまり

九州大学健康科学センター准教授
丸山 徹先生



にくいですね。狭心症の症状は、教科書的には、胸がグーッと締めつけられるような痛み、あるいは胸全体に広がる圧迫感、鈍痛などが挙げられていますが、診ていて必ずしもきちんとはいえないケースもあり、非常に紛らわしいと思います。

また、GERDと狭心症は解剖学的に見ても非常に密接に関係しています。食道と心臓は隣り合わせで、心臓の中でも特に左心房は食道と接しているため、左心房の電気現象を知るのに、カプセル型の電極を飲んでいただいで食道誘導をするぐらいです。心房細動という不整脈では左心房の役割が重要で、心房細動を炎症という観点からとらえ直そうという考え方が出てきています。GERDの炎症が左心房に波及したかどうかわかりませんが、左心房由来の心房細動をGERDに合併する症例を、私どもは数例経験しています。さらにGERDと発作性の心房細動を合併した例で、PPIで炎症がある程度改善すると、心房細動の発作が無くなった症例があります。

藤本 岩切先生、消化器側の立場からはいかがですか。何でもかんでもGERDで片づけられるものでしょうか。

岩切 難しいですね。私たち

もいつも診ていますが、まず、内視鏡所見と症状が、かならずしも一致しない。内視鏡所見でかなりひどい人でも症状が全く出ない人もいますし、逆に、内視鏡所見があまりなくても症状を訴える人がいるのが現状です。私たちは内視鏡所見でGradeCとかDとされている、ただれの激しい人は治療対象としますが、ただれがあまりはっきりしなくて症状がない人を治療対象にするのか、それとも、所見がないのに症状が非常に激しい人を治療対象にするのか、迷うところがあります。消化器領域でよく言われますが、日本の患者さんはこの辺の症状の訴え方が、人によって違って、胸やけと言っても、何を胸やけと言っているのかよくわからないところがあります。したがって、これはGERDではないかと、医者の方が感づくことが大切だと思います。

藤本 岩切先生、喘息との合併はどうなんですか。最近、GERDとの関連が、よく言われていますけど。

岩切 欧米のデータでも、成人発症喘息の20~30%がかかわっているということです。現実問題として、大人になって乾性の咳嗽が続く人などにPPIをやってみると、よくなる人が

確かにいらっしゃるということからそれは間違いないと思います。どのくらいいるかという正確な統計は出していませんが、多いのでは50%ほどあるという欧米の論文もあります。

藤本 喘息の治療は今、基本的にはステロイドの吸入ですね。PPIで、その量が減るということはあるですか。

岩切 確実にあると思います。

小林 喘息の増悪因子のような感じでとらえている……お互いに悪循環ですね。

岩切 悪循環です。要するに胃液の逆流による神経系の刺激による咳嗽。それと、微量の誤嚥をすることで慢性の炎症が起こることによる咳嗽。その咳嗽が喘息様の咳とほとんど同じであるということです。大人になって咳き込むようになって、喘息の薬を飲んでいただけ全然だめで、PPIで治ったという人もいます。

胸痛も、心カテまで受けても何もなくてPPIで治った。と言う方がいるんですよ。まずはトライする気持ちが、医者の方からすると大事ではないかと思えます。

酸関連疾患と併用薬との関連について

丸山 私どもは心・血管作働薬との関連を見ています。Ca拮抗薬は以前から指摘があったように、下部食道括約部を弛緩させて、噴門弛緩という機序で、GERDを増悪させる可能性があるようです。それ以外にも、硝酸剤を狭心症の患者さんに使いますが、あれもGERDにはあまりよろしくないようです。血管拡張作用の強い薬剤は、概して

Fスケール問診票

GERD (Frequency Scale) (of the Symptoms of GERD) 記入日: 平成 年 月 日

※あなたは以下にあげる症状がありますか？
 ありましたら、その程度を記入欄の数字(スケール)に○を付けて
 答え下さい。

質問	記入欄				
	ない	まれに	時々	しばしば	いつも
1 胸やけがしますか？	0	1	2	3	4
2 おなかのはることがありますか？	0	1	2	3	4
3 食事をした後に胃が重苦しい(もたれる)ことがありますか？	0	1	2	3	4
4 思わず手のひらで胸をこすってしまうことがありますか？	0	1	2	3	4
5 食べたあと気持ちが悪くなることがありますか？	0	1	2	3	4
6 食後に胸やけがおこりますか？	0	1	2	3	4
7 喉(のど)の違和感(ヒリヒリなど)がありますか？	0	1	2	3	4
8 食事の途中で満腹になってしまいますか？	0	1	2	3	4
9 ものを飲み込むと、つかえることがありますか？	0	1	2	3	4
10 苦い水(胃酸)が上がってくることがありますか？	0	1	2	3	4
11 ゲップがよくでますか？	0	1	2	3	4
12 前かがみをする時胸やけがしますか？	0	1	2	3	4

その他、何か気になる症状があればご遠慮なくご記入ください。

合計点数 + + + =

M. Kusano et al.: J Gastroenterol., 39, 888 (2004)

逆流漏関連症状 = 点

運動不全(もたれ)症状 = 点

©Ehri Co., Ltd., 2002

図 2 Fスケール問診票

GERDにはよろしくないという印象を持っております。

藤本 Ca拮抗薬は、どれもGERDの増悪因子ですか。

丸山 最近頻用されているのは、第3世代のlong actingのもので、昔は特に、腸管平滑筋の弛緩による便秘に注意していました。今はむしろ、GERDの方が多い印象です。投与前に、いかにGERDをきっちり鑑別していくか、あるいはPPIをあらかじめ併用しておくとかの工夫が必要だと思っています。

藤本 小林先生もCa拮抗薬を使われますか。

小林 ものすごく多くの患者さんに使っています。やはり、糖尿病の患者さんの心血管疾患は、そうでない人に比べて2倍から4倍多いので、危険因子の管理の面から使用頻度が非常に高いです。

藤本 アスピリン製剤もよく

使われるでしょう。

小林 糖尿病の場合、非常に小さいラクナ梗塞が目立つ方がいますので、アスピリン製剤などの抗血小板薬もよく使います。

藤本 アスピリン製剤服用者に、GERDがある方も多いですね。

岩切 GERDとの関係は、まだ詳細に検討したことはありませんが、少なくとも、潰瘍との関連はもう明らかですね。

藤本 GERDの治療や予防にはPPI投与で大丈夫ですか。

岩切 アスピリンとNSAIDは同じような障害がありますので、PPIがプロテクティブに働くというのは、どこのスタディでも明らかになっています。

藤本 何となくNSAIDでは消化管粘膜障害が多いけど、アスピリンは大丈夫というイメージがないですか。

岩切 皆さん、そう思ってい

るかもしれませんが、アスピリンは低濃度でも最終的には非可逆性にCOX1が阻害されます。うちのデータでは、出血性潰瘍の患者さんの半分はアスピリン内服の患者さんです。NSAIDが半分、残りはアスピリンです。**藤本** 丸山先生もお使いですね。

丸山 当然使っています。動脈硬化症一般で広く使われているのではないのでしょうか。ラクナ梗塞の患者さんも含めて。やはり、COX1を阻害するアスピリンが、最も胃粘膜障害を引き起こすのではないかという印象を持っています。

藤本 アスピリンだけではなくて、その他の抗血小板薬も併用されているのでは。

丸山 さまざまな抗血小板剤を使っているわけですが、それらを併用することで胃粘膜病変のリス

最終診断	症例数	Fスケール陽性
• LPRD	11(25.6%)	10(90.9%)
• LPRD 疑い	4(9.3%)	2(50.0%)
• 咽喉頭異常感症	10(23.2%)	2(20.0%)
• 慢性咽喉頭炎	6(13.9%)	3(50.0%)
• 慢性扁桃炎・舌根扁桃肥大	3(7.0%)	1(33.3%)
• 口腔内乾燥症	2(4.6%)	1(50.0%)
• 慢性副鼻腔炎	2(4.6%)	1(50.0%)
• 喉頭腫瘍	2(4.6%)	1(50.0%)
• 舌根部血管腫	1(3.2%)	0
• 悪性リンパ腫の疑い	1(3.2%)	0
• 声帯ポリープ	1(3.2%)	0
計	43例	

図 3 耳鼻科領域の最終診断とFスケールの一緻率

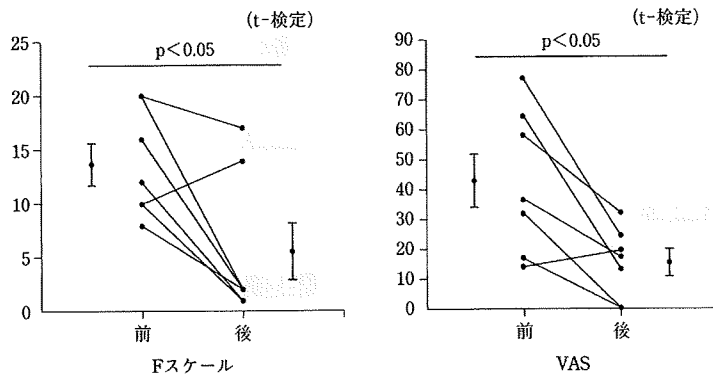


図 4 PPI 治療前後のFスケールとVAS

クがより高まると感じております。

小林 糖尿病の患者さんは治療の進歩とともに、長生きの方が多くなり、結果として合併症が増えてきます。心臓、脳、足の血管障害の改善目的に、Ca拮抗薬や抗血小板薬などを投与します。もともと起こりやすい状況にある糖尿病の患者さんに、さらに薬剤による増悪因子が加わってくると、PPIの投与を常に考えると、内視鏡検査を実施するとか、そういうことも必要だと思えます。

藤本 実際にどうされていますか。

小林 症状をちょっとでも訴える方にはFスケールをしていただいて、陽性だったら必ずカメラを奨めています。

Fスケール問診票の有用性

藤本 内視鏡所見の重症度とGERD症状の重症度はあまり相関しないという点、糖尿病ではいかがですか。

小林 200人の糖尿病患者さ

んで調べると、16%がFスケール陽性でした。そのうちカメラを実施した8例では、全例にGERD所見がありました。先ほどの話とは逆になりますが、糖尿病の患者さんは、感覚障害で自覚症状が出にくいという可能性があるかもしれませんが、私の場合は、Fスケールと内視鏡所見が一致した例が多かったです。

藤本 Fスケールは、群馬大学の草野先生達によりつくられた問診表です(図2)。GERDの方は症状をいろんな言葉で表現されますが、このFスケールはGERDでよく聞かれる50の表現の内、最も感度の高かった12の質問を選び作成されております。日本人の胸やけ症状を分かりやすく表現し、症状を顕在化できるいいスケールだとも思います。

耳鼻科でも使われることがありますか。

山野 はい。福岡大学耳鼻科では、咽喉頭異常感症の患者さんにはほとんど使っています。

岩切先生が内視鏡所見と自覚症状は違うとおっしゃいましたが、内視鏡でGERDの診断をするのは、軽症の場合、難しいのでしょうか。

岩切 昔はGERD自体があまり注目されていなかったから、私たちが食道接合部をあまりよく見てなかったこともあります。しかし最近、そういう目で見ると、何らかの変化がある人は確かに多いです。だからといって、全員に症状があるわけではなく、変化が少ないにもかかわらず、胸やけの症状が激しい人もたくさんいます。ただれがないものをGradeMとするのは、日本だけで使われています。その目で

九州大学医学部第三内科助教
小林邦久先生



見ると、全く所見がない人はかえって珍しいぐらいです。

山野 Fスケールは、うちの耳鼻科関連病院でも使っていますが、ある関連病院では、大学に比べて、内視鏡で陽性率が高い。だから、診る人によって違うのではないかと思います、お訊きしたのです。

岩切 内視鏡を真剣に見ると、結構陽性なんです。いわゆるGradeMと言われている、接合部が白濁しているものは、かなりの割合でいますね。

藤本 多くの場合、癌を見つけにいつているので、そうでない所見は見えていても、書かないことが多いということかもしれませんね。

山野 確かにそういうことはあるかもしれませんね。

藤本 Fスケールの話に戻りますが、循環器でも使われることがありますか。

丸山 はい。私どもも使っております。外来で待ち時間を利用して簡単にできるというメリットがありますから、100例を超す循環器疾患の患者さんに使っています。

藤本 Fスケールを治療効果を見るのにも使われていますか。

山野 使っています。確実に診断がついたものにはいいですね(図3)。

丸山 心房細動とメタボリックシンドロームにも使っています。

小林 これはお訊きたいのですが、自覚症状をFスケールでとると、もう一つVAS(Visual Analogue Scale)でとってみましたが、同じようにPPI投与で下がったのです(図4)。あのVASというのは、そういう形で使っていったほうがいいものなのでしょうか。

藤本 VASは「痛み」など数値化が難しいものを評価する方法として使用されているものですから、そういう形で使ってもいいのではないかと思います。Fスケールにしてもそうですが、0点、1点、2点、3点、4点と書いているものも、患者さんはVASの感覚でつけているんじゃないかと思います。どうですかね。

岩切 そうですね。症状を数値化することは大変難しいと思います。症状が一番激しい時と楽な時の感覚で、「このあたり」と患者さんが判断されると思います。

藤本 もう一つ、QUESTという問診表がありますが、これは診断に使えても治療にはうまく使えません。Fスケールは簡単に、外来で待っている間にしてもらえるとという点でも楽です

ね。

岩切 要するにPPIテストみたいな形で投与する症例も多いですから、これで改善する症例は明らかにGERDだということになりますね。

藤本 Fスケールでよくなっている人はGERDである。PPIテストの裏返しというか、証明になるということですね。

Fスケールは、100例か200例ほど集めると、ちょっとした臨床研究をしたような気になるのです。それが私たちの気持ちをすごく揺さぶります。そういうちょっとしたことができるということも、いいと私は思っています。

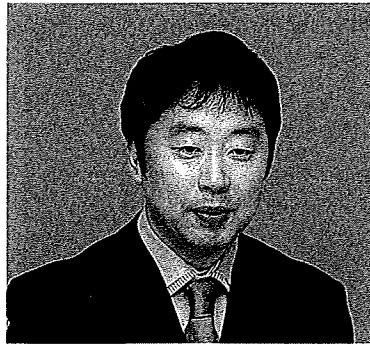
GERDの薬物療法

藤本 GERDには治療方法はいろいろあると思うんですが、先生方は診断がつくと、PPIをお使いになることが多いですか。

山野 耳鼻科ではPPIをファースト・チョイスで使います。耳鼻科に咽喉頭異常感症があって来られる方には、PPIを2週間出します。

一方で、症状がなくなると来なくなる方が割と多いです。GERDは経過を非常に追にくい疾患ではありますが、他の科の先生方はいかがですか。

岩切 重症例の方はちゃんと来院されます。そういう方には定期的にPPIを処方しています。よくなる方は、よくなったら来なくなりますので、また悪くなって来院されたときに治療してあげます。最近ではBarrett癌などが言われ、将来的にはわかりませんが、現状では基本的に、QOLを改善するという方針でいいと思っています。



福岡大学医学部耳鼻咽喉科助教
山野貴史先生

藤本 パリエットなどのPPIはGERDの患者さんが魔法の薬と言います。飲むと症状がポツと消えてよくなる。しばらくすると、また悪くなって来院され「あの薬ください」と言います。

山野 PPIを飲んだら、大体の方はよくなります。中には、喉頭の肉芽などをつくる人がいらっしゃるようですが、そういう方にはクラリスロマイシンなどを併用することで、肉芽がなくなった症例もあります。

藤本 ほとんどのケースがPPIで症状が改善すると思うのですが、無効例についてはいかがですか。

小林 GERDの診断がついた方で、その後PPIで困ったという経験は幸いありません。

丸山 PPIは切れ味鋭く効いている印象です。しかし、狭心症とGERDを一緒に持っている方もなかにはいらっしゃるかもしれません。そういう方は症状が完全には消失しないということも当然あるかと思えます。

藤本 そういうときでも、Ca拮抗薬とPPI両方使いますか。

丸山 使わざるを得ないですね。硝酸剤、Ca拮抗薬を併用下にPPIを必ず投与します。狭心症と関連するところで、最近よく言われているメタボリッ

ク・シンドロームも腹部肥満から腹圧が上昇したり、胃酸過多をきたす食事内容、遅い夕食後にすぐ眠るライフスタイルなどから酸逆流が多いような印象を持っております。こちらは現在Fスケールで検討中です。

藤本 岩切先生、PPI無効例のご経験はありますか。

岩切 多くはないですが、難治例の方も少数いらっしゃいます。非常にひどい人ですが、PPIを朝夕2回、さらに就寝前にH₂ブロッカーを投与しています。しかし、それはごく一部です。

藤本 1日2回投与した方がいいですか。

岩切 PPIを1錠に減らしただけで爛れがひどくなります。胸やけの訴えはあまりないのですが、のどのヒリヒリ感が激しくて、難渋している患者さんです。

藤本 効きにくい人というのは何か特徴がありますか。

岩切 そんなに症例を持っていませんが、私の持っている難治性の症例は、ほとんどが高齢の女性です。おそらく、そういう人は結合組織の異常があるのではないかと個人的には思っています。例えば下肢の静脈瘤ができやすいとか。一般のGERDだけでは説明できないようなも

のがある分、難治性になっているのではないかという気がします。

今までいろいろな領域で言われているように、GERDはいろんな症状が出てきますが、それが本当にGERD由来のものなのか、それとも、ほかのものなのかということは一般の臨床医も診断に苦しむことがあります。とりあえずやってみるという姿勢でいいと思います。2週間パリエットを投与して見て、2週間目にFスケールで診て、改善していたら、胸痛にしたって、咳発作にしたって、これは明らかにGERDから来ています。PPIテストは日本の保険診療にはなじまないのですが、現実の医療には非常にいい選択だと私は思います。もしそれで違っていたら、もっと詳しい他の領域の検査に進んでいけばいいわけですから。

藤本 PPIテストでパリエットを使う場合、2週間でいいのですか。

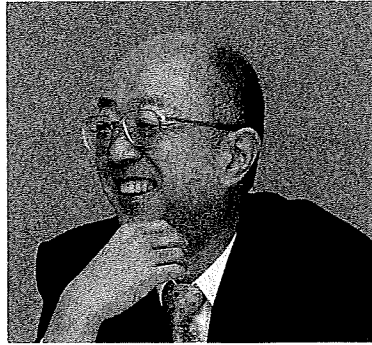
岩切 2週間で大体効果が出てくると思います。もちろん、1ヵ月、2ヵ月の場合もありますが、効く患者さんは大体2週間で改善が見られます。

GERDの生活指導について

藤本 PPIで酸逆流症状が改善されると、調子が良くなり食べるようになって、また肥ってしまうという悪循環がありますね。生活指導、食事指導はされていますか。

小林 糖尿病の食事指導に加えてGERDで注意するようなことは、一応お話ししております。

丸山 私は、産業保健もさせ



佐賀大学医学部内科学教授
藤本一真先生

ていただいています。特定保健指導を継続的にやっていき、ライフスタイルが変わった例については、訴えも少し減ってくるように思います。動機づけが大事だと思います。

藤本 岩切先生は、GERDの生活指導をどうされていますか。

岩切 うちの科のポリシーは、まず患者さんのQOLを改善するというので、症状を取ってあげるのが第一なんです。胸やけがある人にはまずそれを取ってあげて、その中で患者さんが、どういう生活パターンにしたら症状がよくなるかということ自分で感じて、少しでも改善するよう指導しています。私自身も体重が70kgになると、明らかなGERD症状が出ます。68kgだと出ないのです。この2kgというのはすごく大きく、70kgのときのGERD症状は結構辛く、そのときはPPIを飲んだりしています。そういうことを患

者さん自身がわかって、自分でコントロールすることが大事だと思います。糖尿病患者さんのBMIでも、25から24、23に落とすだけで、GERDがよくなるし、いろんなことがよくなります。そういうことをこちらが言うとともに、患者さん自身にも肌で感じてもらい、そして医療がそれをアシストするという形をとっています。QOLを改善してあげて、長年のライフスタイルの改善の手助けをしてあげることが大事だと思います。

GERDの今後について

藤本 幸い、GERDはPPIさえ使ってしまえば皆さん大体治るとおっしゃっていただいて、苦勞することはほとんどないのが現状ですので、今のところはいいんですが、将来、手術をしなければいけないとか、内視鏡治療をしなければいけない人が

出てくるかもしれません。岩切先生、どうですか。

岩切 それはあると思います。その欧米では、1970年代までは日本と同じように、食道癌は扁平上皮癌が主流でしたが、今は食道下部の腺癌が主流になっています。日本でも、Barrett癌というのは私たちは昔は診たことはありませんでしたが、最近、数は少ないものの確実に診るようになりました。今後どうなっていくかわかりません。そういう面からも、ただQOLの改善だけでいいのか。将来的に日本でもそういう癌が増えていくのか。特に糖尿病の患者さんでBMIが高い人ではなく、痩せていて、おそらく胃麻痺で排泄能が落ちているような人で、時々すごい狭窄を来している人を診るようになっていきますので、将来的には単に薬剤だけで済まないようなケースも増えていく可能性はあると思います。

藤本 かつてはピロリ菌全盛で、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の時代でしたが、今はGERDの時代になってきました。特に今回来ていただいた糖尿病、循環器、耳鼻科の領域の患者さんが増えてきています。本日は、各診療科で潜在するGERDについて、わかりやすくご紹介いただきありがとうございました。

available at www.sciencedirect.comwww.elsevier.com/locate/brainres
**BRAIN
RESEARCH**
Research Report

A neuronal VLDLR variant lacking the third complement-type repeat exhibits high capacity binding of apoE containing lipoproteins

Keiko Sakai^a, Oliver Tiesel^b, M. Cecilia Ljungberg^c, Merry Sullivan^b, Hye-Jeong Lee^{b,1}, Tomoya Terashima^a, Rongying Li^d, Kunihisa Kobayashi^b, Hui-Chen Lu^c, Lawrence Chan^{b,d}, Kazuhiro Oka^{a,b,d,*}

^aDepartment of Neurology, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA

^bMolecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA

^cPediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA

^dMedicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA

ARTICLE INFO
Article history:

Accepted 12 April 2009

Available online 22 April 2009

Keywords:

Very-low-density-lipoprotein receptor
Alternative splicing
Variant
ApoE

ABSTRACT

Very-low-density lipoprotein receptor (VLDLR) is a multi ligand apolipoprotein E (apoE) receptor and is involved in brain development through Reelin signaling. Different forms of VLDLR can be generated by alternative splicing. VLDLR-I contains all exons. VLDLR-II lacks an O-linked sugar domain encoded by exon 16, while VLDLR-III lacks the third complement-type repeat in the ligand binding domain encoded by exon 4. We quantitatively compared lipoprotein binding to human VLDLR variants and analyzed their mRNA expression in both human cerebellum and mouse brain. VLDLR-III exhibited the highest capacity in binding to apoE enriched β -VLDL in vitro and was more effective in removing apoE containing lipoproteins from the circulation than other variants in vivo. In human cerebellum, the major species was VLDLR-II, while the second most abundant species was a newly identified VLDLR-IV which lacks both exon 4 and 16. VLDLR-I was present at low levels. In adult mice, exon 4 skipping varied between 30 and 47% in different brain regions, while exon 16 skipping ranged by 51–76%. Significantly higher levels of VLDLR proteins were found in mouse cerebellum and cerebral cortex than other regions. The deletions of exon 4 and exon 16 frequently occurred in primary neurons, indicating that newly identified variant VLDLR-IV is abundant in neurons. In contrast, VLDLR mRNA lacking exon 4 was not detectable in primary astrocytes. Such cell type-specific splicing patterns were found in both mouse cerebellum and cerebral cortex. These results suggest that a VLDLR variant lacking the third complement-type repeat is generated by neuron-specific alternative splicing. Such differential splicing may result in different lipid uptake in neurons and astrocytes.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author. Department of Molecular and Cellular Biology, BCM130 Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, Houston, TX 77030, USA. Fax: +1 713 798 8764.

E-mail address: kazuhiro@bcm.edu (K. Oka).

Abbreviations: Ad, adenoviral vector; apoE, apolipoprotein E; ApoER2, apoE receptor 2; LRP, LDL receptor-related protein; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; RAP, receptor-associated protein; RPA, RNase protection assay; uPA, urokinase-type plasminogen activator; VLDLR, very-low-density-lipoprotein receptor

¹ Current address: Department of Pharmacology, Dong-A University College of Medicine, Busan 602-714, South Korea.

0006-8993/\$ – see front matter © 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.brainres.2009.04.030