

大阪医科大学
第 93 回 医 学 会 総 会
平成 29 年 春 季 学 術 講 演 会

プログラム 講演内容抄録

日 時 平成 29 年 6 月 14 日 (水)
< 16 : 00 ~ 18 : 10 >
場 所 大阪医科大学 臨床第一講堂

—— 当 番 ——

法 医 学 教 室
衛生学・公衆衛生学 I・II 教室

大阪医科大学医学会

高槻市大学町 2 番 7 号・大阪医科大学 (株)大阪医大サービス内
電 話 0 7 2 (6 8 4) 6 4 5 6 番

プログラム

1. 開 会 の 辞
1. 会 長 挨 拶
1. 「研究奨励賞受賞者」表彰式
1. 特 別 講 演
1. 医 学 会 総 会

特 別 講 演

髄鞘の再生を目指す基礎研修 〈16:20～17:00〉

大阪医科大学医学部解剖学教室

教授 近 藤 洋 一

超高齢社会における循環器医療 〈17:00～17:40〉

大阪医科大学医学部内科学Ⅲ教室

専門教授 星 賀 正 明

髄鞘の再生を目指す基礎研究

大阪医科大学医学部解剖学教室

教授 近 藤 洋 一

髄鞘は脂質に富んだ細胞膜が神経軸索のまわりを幾重にも包む構造であり、軸索の保護や跳躍伝導に重要な役割を果たしている。中枢神経系ではオリゴデンドロサイト、末梢神経系ではシュワン細胞が髄鞘を形成する。この髄鞘が種々の原因により破壊される、または生まれつき形成されない疾患が存在するが、その多くには治療法がない。本講演では白質ジストロフィーのひとつであるクラッペ病の治療法開発を目指した研究を紹介する。

クラッペ病はライソソーム酵素の一つであるガラクトセレブロシダーゼの遺伝子変異による酵素活性低下を原因とする常染色体劣性遺伝の脱髄疾患である。髄鞘の構成要素であるガラクトセレブロシドをリソソーム内で代謝できなくなって脱髄を生じる。その多くは新生児型で、生後2ヶ月頃異常に気づかれ、急速に進行する全身性の脱髄のため神経症状が増悪して2歳頃までに死亡することが多い。対症療法が行われるのみであるが、発症前であれば骨髄移植または臍帯血移植が有効である。しかし移植が可能な場合でも数年の余命の延長しか期待できず、新規治療法の開発が望まれている。

骨髄移植がクラッペ病のような中枢神経系の脱髄に効果があるのは意外なことである。骨髄移植後、なんらかの機序によりガラクトセレブロシダーゼが患者のオリゴデンドロサイトに与えられるのであろうと考えられた。この仮説を証明するために、クラッペ病の動物モデルである twitcher マウスから採取したグリア前駆細胞を培養して、髄鞘を持たないミュータントマウス (shiverer マウス) の脳と脊髄に移植し、酵素欠損グリア前駆細胞が酵素異常のない環境下でオリゴデンドロサイトに分化して髄鞘を形成・維持できるかどうかを検討した。twitcher マウスは脱髄のため50日以上生きられないことから、多くの酵素欠損オリゴデンドロサイトは50日以内に死んでいると考えられるが、移植された shiverer マウスの脳や脊髄中では4ヶ月間にわたって安定した髄鞘を維持していた。twitcher マウス由来のオリゴデンドロサイト内には細胞外からガラクトセレブロシダーゼが移行していることがわかった。したがってクラッペ病の骨髄移植・臍帯血移植においてもドナー由来の細胞がオリゴデンドロサイトに細胞外から酵素を提供していると考えられる。実際、骨髄移植後には無数のドナー由来マクロファージが中枢神経系内に移行することから、ガラクトセレブロシダーゼのソースはマクロファージであると考えられる。

次に骨髄移植のクラッペ病への効果が永続的ではないことを動物モデルに再現するため、twitcher マウスに骨髄移植を行った。神経症状が観察されてから骨髄移植を行ったのでは、発症前に骨髄移植を行った場合に比べて有意に寿命が短く、クラッペ病における骨髄移植の状況をよく再現していた。この生命予後の差の原因はまだ明らかになっていないが、いずれにしても骨髄移植後の中枢神経系では神経細胞死が顕著にみられていることから、クラッペ病においては脱髄疾患とみなすだけでなく、神経細胞の保護を考える必要がありそうである。

クラッペ病に特徴的な病理所見の一つは脱髄部位に著明に集積する球形のマクロファージである。しかしこのマクロファージの病態への関与は明らかではない。そこで私は twitcher マウスとマクロファージを欠損するマウスを交配することで、マクロファージの集積がみられない脱髄巣をつくって、マクロファージの存在意義を調べた。予想に反してマクロファージ欠損 twitcher マウスでは対照 twitcher マウスよりも脱髄所見が増悪しており、寿命は有意に短かった。変性した髄鞘の数はマクロファージの有無によって差がなかったことから、マクロファージの欠損は脱髄を促進するというよりは、再髄鞘化を妨げていると考えられた。事実、再髄鞘化に必要なグリア前駆細胞の数はマクロファージ欠損 twitcher マウスで有意に減少していた。単にマクロファージまたは炎症を抑制することは脱髄病変にとって有益ではない。マクロファージのフェノタイプを組織破壊型ではなく再生促進型へと誘導すれば効果的である可能性が示唆された。

クラッペ病のような希少な難病である白質ジストロフィーは50種以上存在し、それぞれが希少疾患であり難病である。その発症機序すら不明なものも少なくない。今後、こうした難病にスポットが当たり研究が加速することを望みたい。

超高齢社会における循環器医療

大阪医科大学医学部内科学Ⅲ教室

専門教授 星 賀 正 明

1. はじめに

私が医師になった1985年当時、わが国の高齢化率（65歳以上の人口に対する割合）は、10%であった。その後、急激に高齢化は進み、全世界で最速に高齢化率25%を超え、超高齢社会を迎えている。高齢化が急激に進むと、循環器領域の疾患構造が大きく変化する。30年前、心筋梗塞を代表とする冠動脈疾患が最大の焦点であった。当時、心筋梗塞発症のメカニズムは現在と全く異なる説が唱えられていた。以降、発症機序の解明が進み、カテーテル治療やリスク管理の進歩と共に、循環器医療は大きく発展してきた。結果、急性心筋梗塞の死亡数は半減したとされる。

2. 急増する大動脈弁狭窄症

高齢化と共にその頻度が増えたのが大動脈弁狭窄症である。心臓弁膜症の1つである大動脈弁狭窄症は、以前はリウマチ熱による合併症として知られていたが、現在では全く原因が異なる。血管の動脈硬化に類似した病変が、心臓と大動脈の境目にあるこの大動脈弁に生じる。長期間の無症状の時期を経て、高齢期に有症状となった本症の予後は不良で、弁置換術が必要となる。薬剤による動脈硬化性疾患の進展抑制が示され、大動脈弁狭窄症においても進行の遅延や抑制が可能かもしれない。薬剤介入や低侵襲弁置換術など、本症に対する治療について述べる。

3. 心不全パンデミック時代の高齢心不全

あらゆる心疾患の終末像が慢性心不全である。心不全罹患患者は、本邦で推定100万人とされ、現代は心不全パンデミックの時代と呼ばれている。疫学研究では、50代における慢性心不全発症頻度は1%に対し、80歳以上になると10%とされ、超高齢社会における循環器医療のフォーカスは、慢性心不全である。高齢心不全には、次のような特徴がある。1) 収縮能が保たれた拡張不全と呼ばれる心不全が多い。2) 根治が望めない進行性かつ致死性の悪性疾患である。3) 大半に心疾患以外の併存症を有する。

慢性心不全では、再入院を繰り返し、次第に活動度が低下し、やがて死に至る。当院のレジストリー研究でも2割が1年以内に再入院する。併存症としては、腎障害、閉塞性肺障害（COPD）、貧血、筋萎縮、栄養障害、認知症、せん妄、抑うつなどの頻度が高く、いずれも高齢化で増加し、生活の質を著しく損なう。検査および治療においても様々な制約を考慮する必要がある。従来の慢性心不全治療の目標は、生命予後の改善で

あり、比較的若い世代の収縮障害の心不全に対しては、有効な治療法が確立している。しかし、高齢心不全では全く異なる。拡張障害の心不全に有効であるというエビデンスを示す治療法はない。当面の目標は、再入院の回避と入院時の活動度低下の予防である。高齢心不全では、入院による安静臥床そのものが、筋力低下を来し、ADL を著しく低下させる。低栄養と嚥下障害が悪循環を招く。そこで、入院当初から、多職種が関与した包括的心臓リハビリテーションと退院支援に向けた取り組みが重要となる。入院回避を実現するためには、在宅でのケアが重要で、かかりつけ医、在宅医療、介護サービスなど地域包括ケアとの連携が不可欠である。さらに、末期心不全における緩和医療のニーズは増すと予想される。「がん」よりも、予後の予測が困難であることから、本人・家族を含めて終末期における意思確認（リビングウィル）を比較的早期から行うこと（アドバンスケアプランニング）が推奨されるようになってきている。当院における取り組みを紹介する。

4. 高齢心不全に対する新しい診断機器の開発

高齢心不全は、症状が明確でないことが多く、早期診断が困難である。特に、高齢者に多い拡張不全の診断には苦慮するが、これは従来からの心臓のアウトプットに主眼を置いた評価法の限界と考えられる。一方、心臓へのインプットとして、静脈-右心系があり、特に頸静脈は右心を観察するウインドウである。しかしながら、頸静脈波形の観察は、視診といういわば名人芸であり、可視化しにくいなどの欠点があり、臨床に活かすことができなかった。最近、われわれは関西大学との医工連携プロジェクトとして、マイクロ波レーダーを用いた機器の開発に取り組んでいる。この方法では、非接触の状態で頸静脈波形の観察・記録が可能であり、右室の拡張障害を知ることができる。高齢心不全の診療に有用性が高い。また、今後さかんになるであろう ICT（Information and Communication Technology）を用いた遠隔診療にこの機器が応用可能ではないか、と考えている。

5. まとめ

超高齢社会における循環器医療は、慢性心不全のケアが中心である。多職種による多角的な評価とチーム医療が不可欠であり、基幹病院と地域の診療体制の連携が重要な鍵になる。本講演では、本院の現状をお伝えし、めざすべき方向性についてご意見をいただければ、と願っている。