

論文審査結果の要旨

本研究では、これまで基礎研究を重ねてきた骨組織の再生誘導 (tissue engineering) とその臨床応用について検討した。実験1では、ウシ橈骨より採取した骨膜を、生分解性ポリマーに付加して複合化し、複合体をヌードマウス皮下に移植した。その結果、ヌードマウス皮下に移植した複合体から、正常ウシ橈骨とほぼ同等の力学特性を有する新生骨組織を再生誘導することに成功した。次に実験2では、本法を臨床応用する立場から、イヌ眼窩床骨折モデルを作成し、骨膜・ポリマー複合体を眼窩骨欠損部へ移植した。その結果、新生骨が再生誘導された。

本方法の利点として、(1) ドナーの犠牲が最小限であること、(2) 使用するポリマーPoly(L-lactide-ε-caprolacton) 50:50 共重合体ポリマーが生分解性であるため異物反応が極めて低く、かつ局所に残存しないこと、(3) 新生骨による眼窩壁の再現形状が優れていること、などが挙げられる。さらに、(4) 自家骨膜・ポリマー複合体のみで再建が可能のため、従来のTissue engineeringにおいて必要であった細胞培養液に関する諸問題 (仔牛胎児血清、FBS など) を考慮する必要がなく、患者に対する感染症の影響が極めて少ない安全な手技と思われる。また、(5) 細胞培養の時間を考慮する必要がないため、待機手術ではない外傷例に対しても容易に適応が可能である点も実際の治療現場では重要な要素である。

本臨床研究は、従来の手技では解決し得なかった骨移植の問題点を改善しうる画期的方法であり、この革新的技術を開発した点で学位論文に値する。

氏名	伊藤裕進
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第926号
学位授与の日付	平成19年3月22日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	低用量メトホルミンによる血糖コントロール改善効果に関する検討
論文審査委員 (主査)	教授 池上博司
(副主査)	教授 金政健
(副主査)	教授 川田暁

論文内容の要旨

【目的】

近年、欧米においては2型糖尿病治療におけるメトホルミンの高い有用性、安全性が再評価され糖尿病治療薬として繁用されている。しかし、欧米における常用量 2000 mg に比し、1日最大投与量が 750 mg と低用量に制限されている日本人に欧米のデータを直接適用することはできず、わが国独自のデータが求められてきた。そこで本研究では、低用量ビッグuanイド薬の有効性と安全性を明らかにするため、同一施設における多数例を対象とした詳細な検討を行った。

【方法】

2000年から2006年に、近畿大学医学部附属病院内分泌・代謝・糖尿病内科を外来受診した糖尿病患者 4029名中、メトホルミンを新規処方された患者 1508名の診療録をスクリーニングし、解析に必要な臨床データが得られた 1132名を安全性評価対象症例、568例を有効性解析対象症例とした。投与開始後一年間の血糖コントロール及び各種臨床指標の経時変化をベースラインの臨床データとの関連で比較解析した。安全性については、投与開始後の有害事象の発現状況、乳酸値の変化について解析した。

【結果】

メトホルミン単独投与群では、HbA_{1c} が 750mg 群で約 0.9%、500mg 群で約 0.7%有意に低下し、コントロールの改善効果が認められ、その効果は一年にわたり維持された。肥満の有無、年齢、性別によって有効性に差を認めず、SU薬併用群、インスリン併用群においても、単独投与群と同程度のコントロールの改善効果を認めた。副作用では消化器症状が最も多かったが、いずれも軽微であった。また、乳酸値の上昇を 12.8% の症例に認めたがいずれも軽微にとどまり、乳酸アシドーシスの発症は認めなかった。

【考察】

本研究により、欧米に比し低用量のわが国においても、メトホルミンが明らかに血糖コントロール改善効果を示すことを明らかにした。有効性に関して用量依存性を示唆する結果が得られたことから、今後さらに増量効果の有効性と安全性の検討が必要と考える。メトホルミンは作用機序より肥満、インスリン抵抗性の強い症例で有効性が高いことが期待されるが、肥満やインスリン抵抗性の程度にかかわらず、血糖コントロール改善効果を示すことが今回の解析により明らかとなった。今回の対象症例中の約 3割が高齢者であったが、有効性、安全性いずれの面においても青壮年者との間に有意差を認めなかったことから、腎機能・肝機能等に異常を認めない高齢者においては、青壮年者と同様に有用な薬剤と考えられた。

【結論】

欧米に比し低用量であるわが国のメトホルミン使用量であっても、血糖コントロールの明らかな改善が得られること、この効果は年齢、性別、肥満の有無を問わず認められること、他の糖尿病治療薬においても有効であることを同一施設における多数例の検討で明らかにした。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 18 年 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 31 卷 第 4 号
	公 表 内 容	平成 18 年 月 日 発行予定
	全 文	

論文内容の要旨

【目的】

近年、欧米においては2型糖尿病治療におけるメトホルミンの高い有用性、安全性が再評価され糖尿病治療薬として繁用されている。しかし、欧米における常用量 2000 mg に比し、1日最大投与量が 750 mg と低用量に制限されている日本人に欧米のデータを直接適用することはできず、わが国独自のデータが求められてきた。そこで本研究では、低用量ビグアナイド薬の有効性と安全性を明らかにするため、同一施設における多数例を対象とした詳細な検討を行った。

【方法】

2000年から2006年に、近畿大学医学部附属病院内分泌・代謝・糖尿病内科を外来受診した糖尿病患者 4029名中、メトホルミンを新規処方された患者 1508名の診療録をスクリーニングし、解析に必要な臨床データが得られた 1132名を安全性評価対象症例、568例を有効性解析対象症例とした。投与開始後一年間の血糖コントロール及び各種臨床指標の経時的変化をベースラインの臨床データとの関連で比較解析した。安全性については、投与開始後の有害事象の発現状況、乳酸値の変化について解析した。

【結果】

メトホルミン単独投与群では、HbA_{1c}が750mg群で約0.9%、500mg群で約0.7%有意に低下し、コントロールの改善効果が認められ、その効果は一年にわたり維持された。肥満の有無、年齢、性別によって有効性に差を認めず、SU薬併用群、インスリン併用群においても、単独投与群と同程度のコントロールの改善効果を認めた。副作用では消化器症状が最も多かったが、いずれも軽微であった。また、乳酸値の上昇を12.8%の症例に認めたがいずれも軽微にとどまり、乳酸アシドーシスの発症は認めなかった。

【考察】

本研究により、欧米に比し低用量のわが国においても、メトホルミンが明らかに血糖コントロール改善効果を示すことを明らかにした。有効性に関して用量依存性を示唆する結果が得られたことから、今後さらに増量効果の有効性と安全性の検討が必要と考える。メトホルミンは作用機序より肥満、インスリン抵抗性の強い症例で有効性が高いことが期待されるが、肥満やインスリン抵抗性の程度にかかわらず、血糖コントロール改善効果を示すことが今回の解析により明らかとなった。今回の対象症例中の約3割が高齢者であったが、有効性、安全性いずれの面においても青壮年者との間に有意差を認めなかったことから、腎機能・肝機能等に異常を認めない高齢者においては、青壮年者と同様に有用な薬剤と考えられた。

【結論】

欧米に比し低用量であるわが国のメトホルミン使用量であっても、血糖コントロールの明らかな改善が得られること、この効果は年齢、性別、肥満の有無を問わず認められること、他の糖尿病治療薬においても有効であることを同一施設における多数例の検討で明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究は、わが国におけるエビデンスの乏しいピグアナイド薬、メトホルミンの有効性、安全性を同一施設における多数例の検討で明らかにしたものである。本研究により、欧米に比し低用量のわが国においても、明らかに血糖コントロール改善効果を示し、その効果は用量依存性であり、単独群、併用群との間で有意差を認めず、性別、年齢の影響を認めないことが明らかにされた。また、作用機序より肥満、インスリン抵抗性の強い症例で有効性が高いことが期待されるが、肥満やインスリン抵抗性の程度にかかわらず、血糖コントロール改善効果を示すことが明らかとなった。以上より、本論文は、同一施設で多数例を対象とした詳細な解析でメトホルミンの有効性、安全性に関する明確なエビデンスを示したものである。

審査委員は論文内容の審査ならびに公聴会（平成 19 年 2 月 8 日）での審査を行った結果、本論文を博士（医学）学位論文に値するものと認めた。

氏 名	市川 勉
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医第 927 号
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Endoscopic Ultrasonography with Three Miniature Probes of Different Frequency is an Accurate Diagnostic Tool for Endoscopic Submucosal Dissection. (Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) 術前診断における複数周波数細径超音波内視鏡の有用性)
論文審査委員（主査）	教授 工藤 正俊
	（副主査） 教授 伊藤 浩行
	（副主査） 教授 塩崎 均