

Research Mind

～臨床と研究の結びつき～



東邦大学医療センター佐倉病院 内科学講座

遠藤溪(平成10年北大卒)

番典子、齋木厚人、白井厚治、龍野一郎、鈴木康夫

2012年7月22日 第7回千葉県研修医交流会

学生時代



東邦大学医療センター佐倉病院



白井先生との出会い



内科の一医局員



臨床検査医学教授

Research Mindを持ちなさい

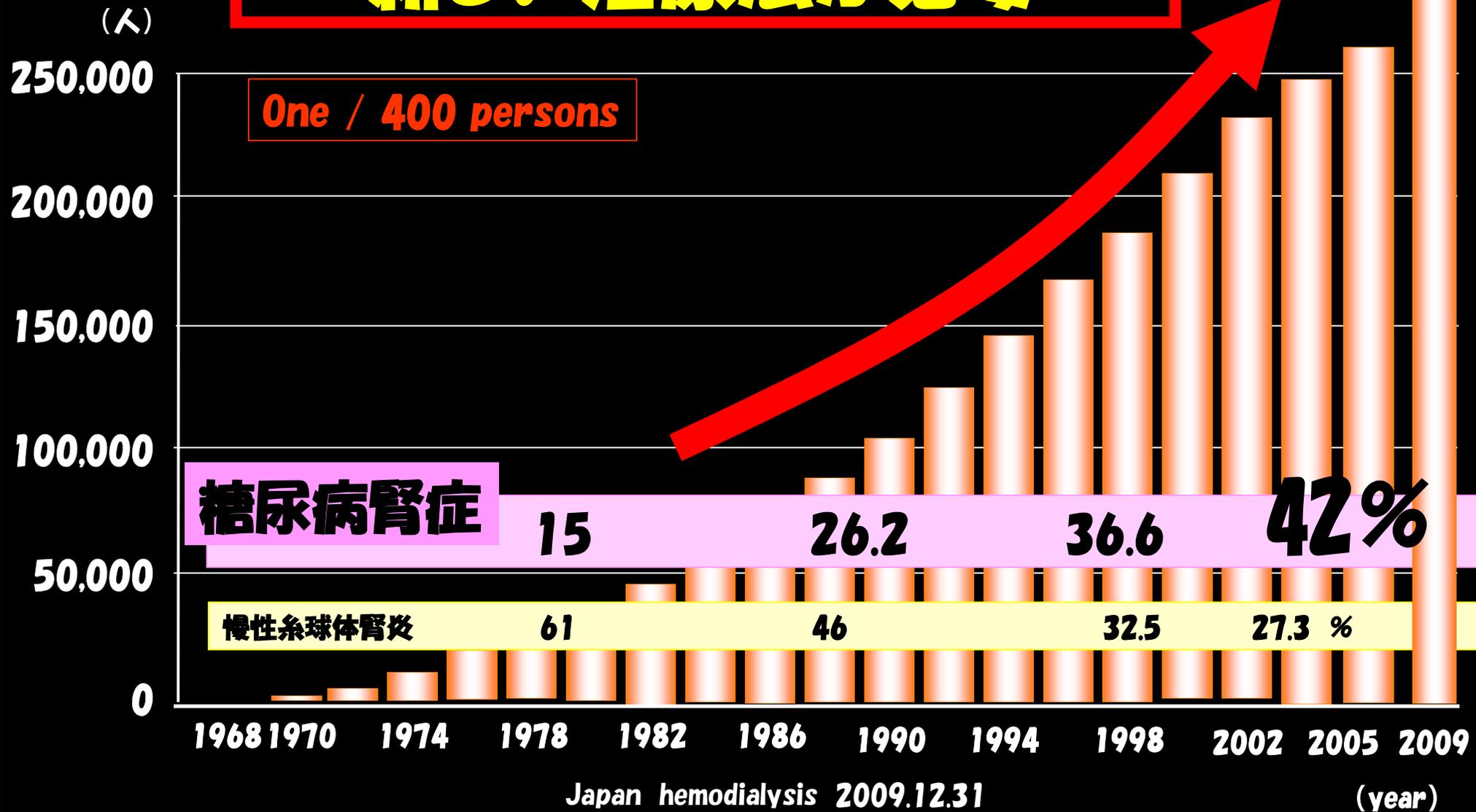
臨床も研究もやいなさい

分野に拘らずに何でも診なさい

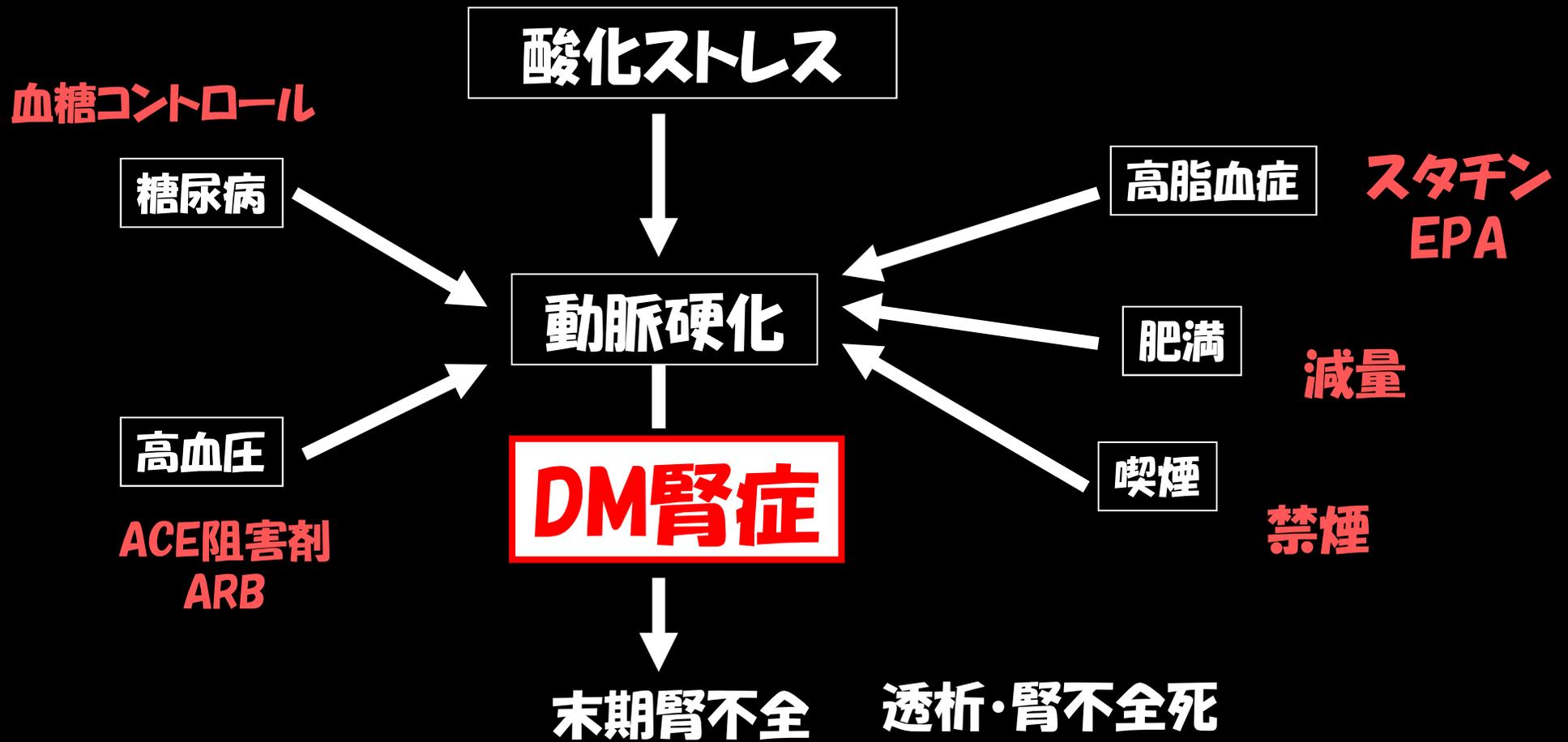


**現行治療でも十分では無い
新しい治療法が必要**

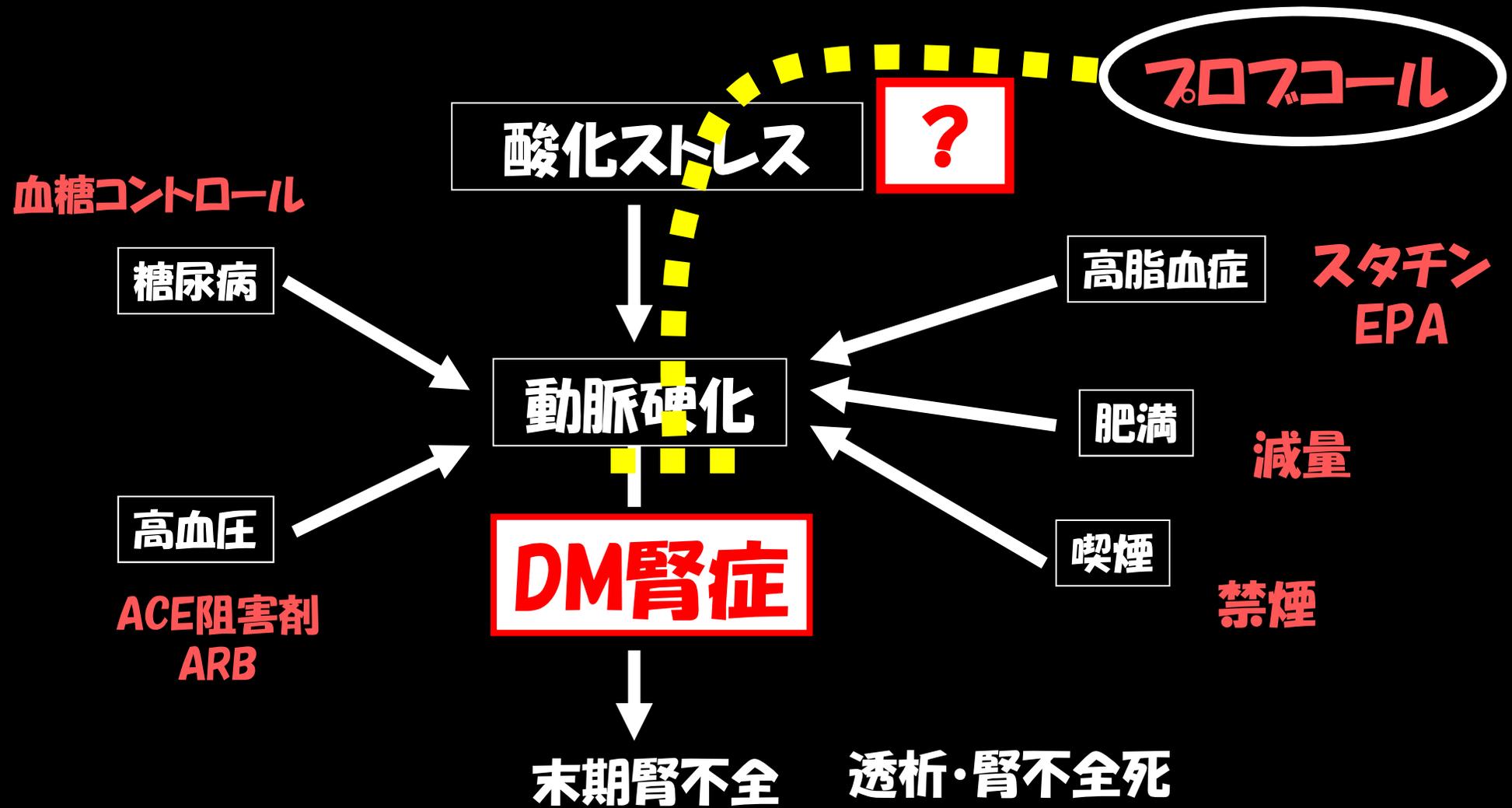
約29万人



糖尿病腎症

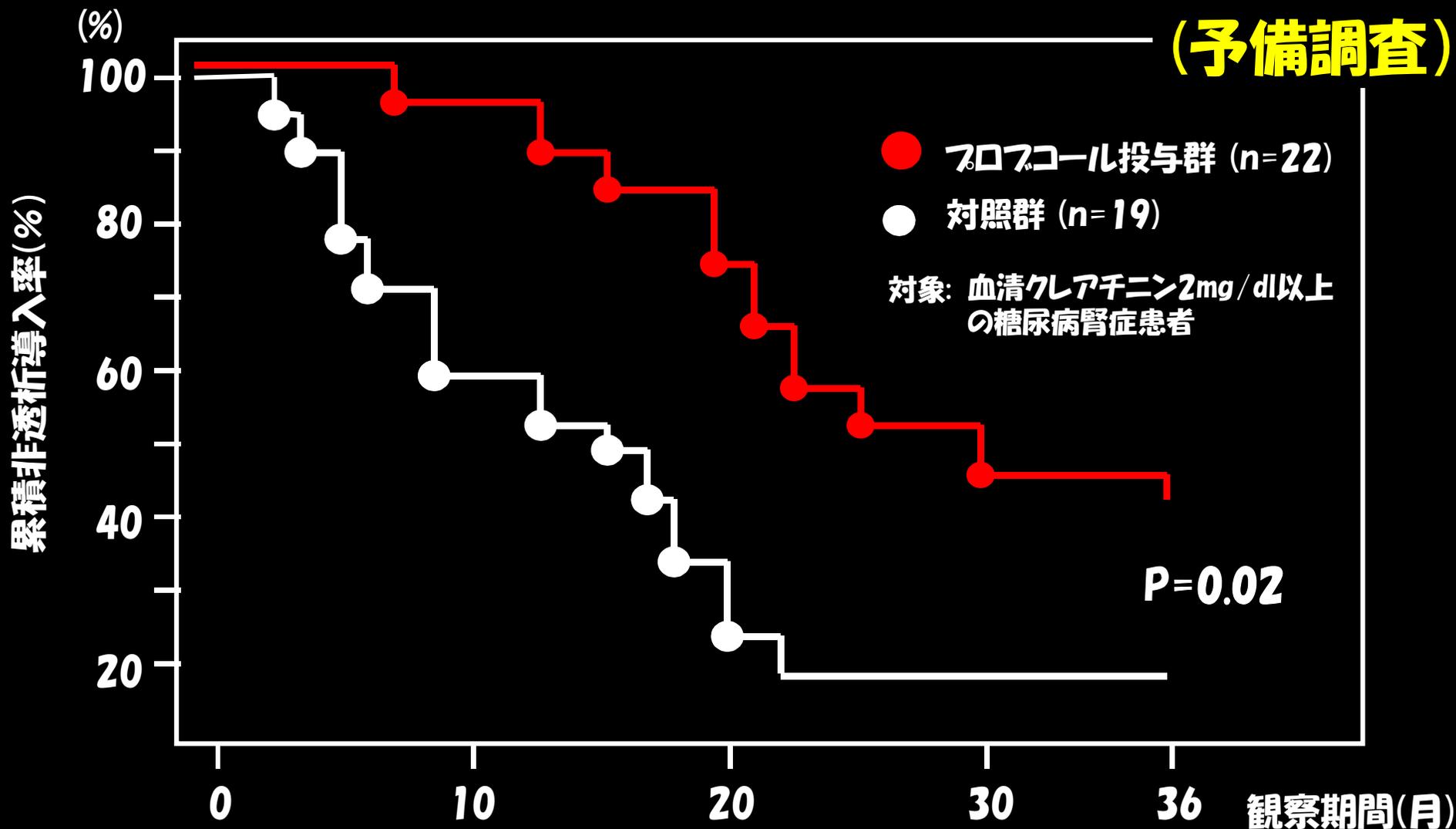


プロブコールが糖尿病腎症に効果？



Probucoollは透析導入を延長させる

(予備調査)



Endo K, Miyashita Y, et al: Diabetes Res Clin Pract. 2006 Feb;71(2):156-63.



Diabetes Research and Clinical Practice

Official Journal of the International Diabetes
Federation: Western Pacific Region



DTD 5

ARTICLE IN PRESS



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Diabetes Research and Clinical Practice xxx (2005) xxx–xxx

DIABETES RESEARCH
AND
CLINICAL PRACTICE

www.elsevier.com/locate/diabres

Probucol delays progression of diabetic nephropathy

Kei Endo^a, Yoh Miyashita^{a,*}, Hidehisa Sasaki^b, Masahiro Ohira^a,
Atsuhito Saiki^a, Nobukiyo Koide^a, Masaki Otsuka^a, Tomokazu Oyama^a,
Murano Takeyoshi^c, Yoshiaki Ito^a, Koji Shirai^d

^a *The Center of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Sakura Hospital, Toho University, Chiba, Japan*

^b *Pharmaceutical Department, Sakura Hospital, Toho University, Chiba, Japan*

^c *Department of Clinical Laboratory Medicine, Sakura Hospital, Toho University, Chiba, Japan*

^d *Department of Internal medicine, Sakura Hospital, Toho University, Chiba, Japan*

Received 7 February 2005; received in revised form 13 May 2005; accepted 26 May 2005

2006年世界売上高

スタチン系製剤 216億ドル

プロブコール 1000万ドル

プロブコールの有効性が
まだまだ知られていない！

Sakura study 試験デザイン

**本当に
抗酸化作用を持つフロブコールが
糖尿病腎症に有効か？**

**フロブコール群
(フロブコール 500mg/day)**

測定項目: HbA1c
Total Cholesterol (TC)
Triglyceride (TG)
HDL-C
LDL-C
Serum Creatinine (S-Cr)



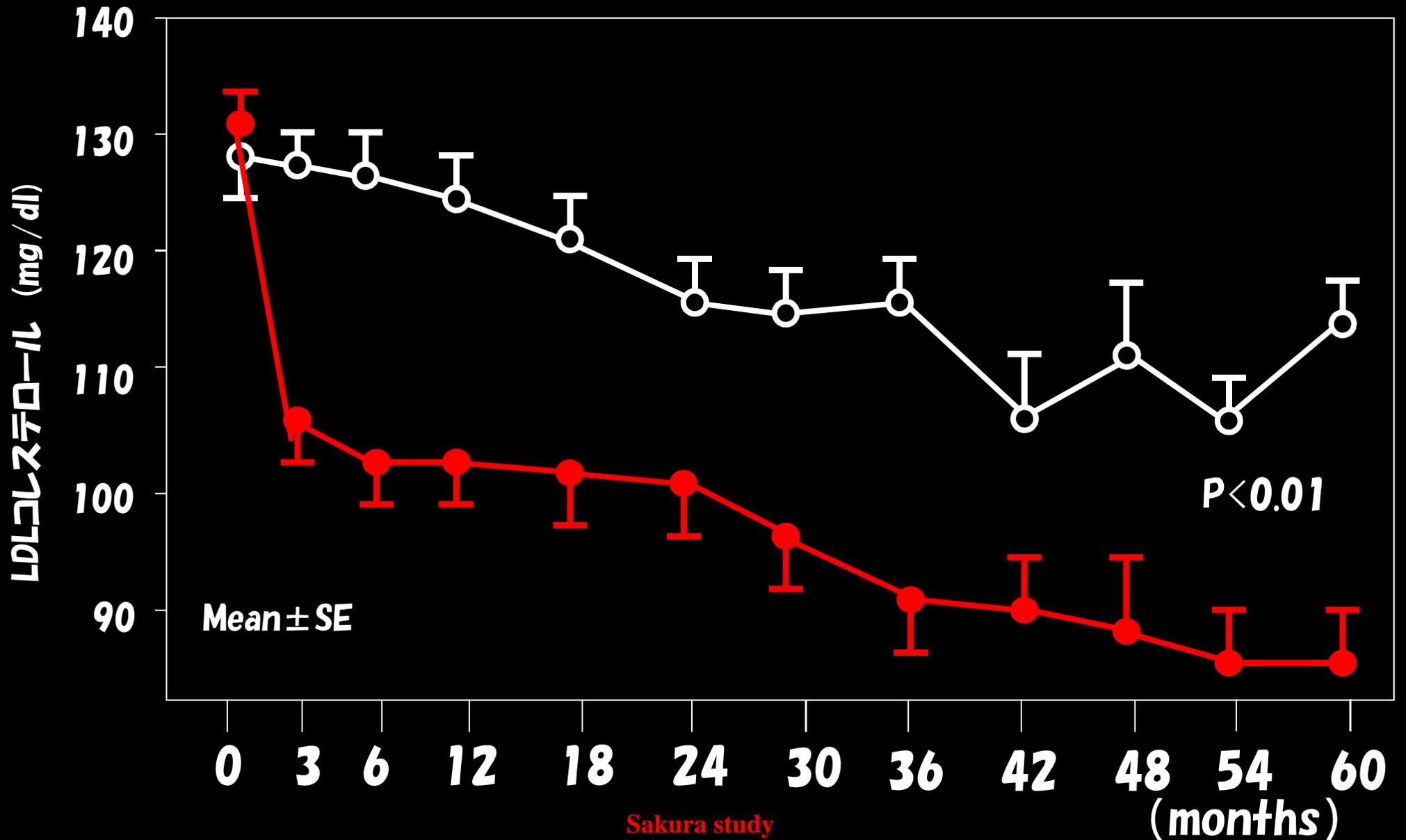
主要エンドポイント: 腎不全イベント: 維持透析導入、腎不全死

患者背景

	コントロール群	フロコール群	P value
n (female/male)	82 (17/65)	80 (13/67)	P=0.54
age (years)	62.4±11.9	61.0±10.7	P=0.45
BMI (kg/m²)	24.2±3.8	23.7±3.1	P=0.47
Systolic BP (mmHg)	142.7±21.9	140.2±16.7	P=0.40
Diastolic BP (mmHg)	77.4±14.7	78.8±11.5	P=0.60
HbA1c(%)	7.1±1.5	6.9±1.2	P=0.40
TC (mg/dl)	217.5±58.2	217.5±50.6	P=0.99
TG (mg/dl)	180.5±145.1	185.3±130.7	P=0.83
HDL (mg/dl)	46.1±15.1	46.9±14.8	P=0.70
LDL (mg/dl)	127.7±42.9	129.8±37.8	P=0.74
S-Cr (mg/dl)	1.73±0.63	1.61±0.67	P=0.24
BUN (mg/dl)	27.3±9.65	26.7±10.1	P=0.73
U-A/C (mg/g·Cr)	2446±2302	2911±2542	P=0.25
Hypertension	71 (86%)	71 (89%)	P=0.99

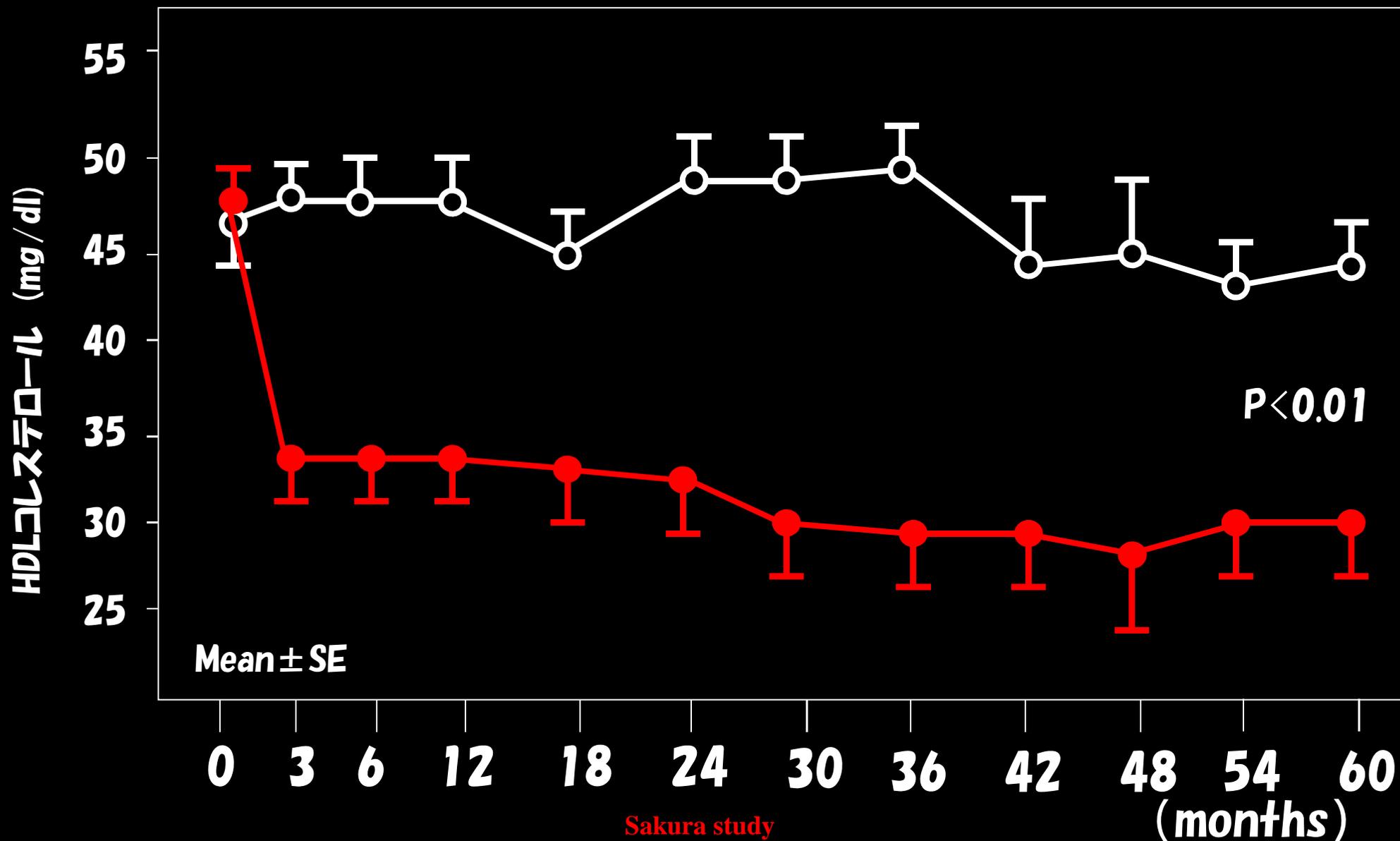
LDLコレステロール

- Probucol
- Control

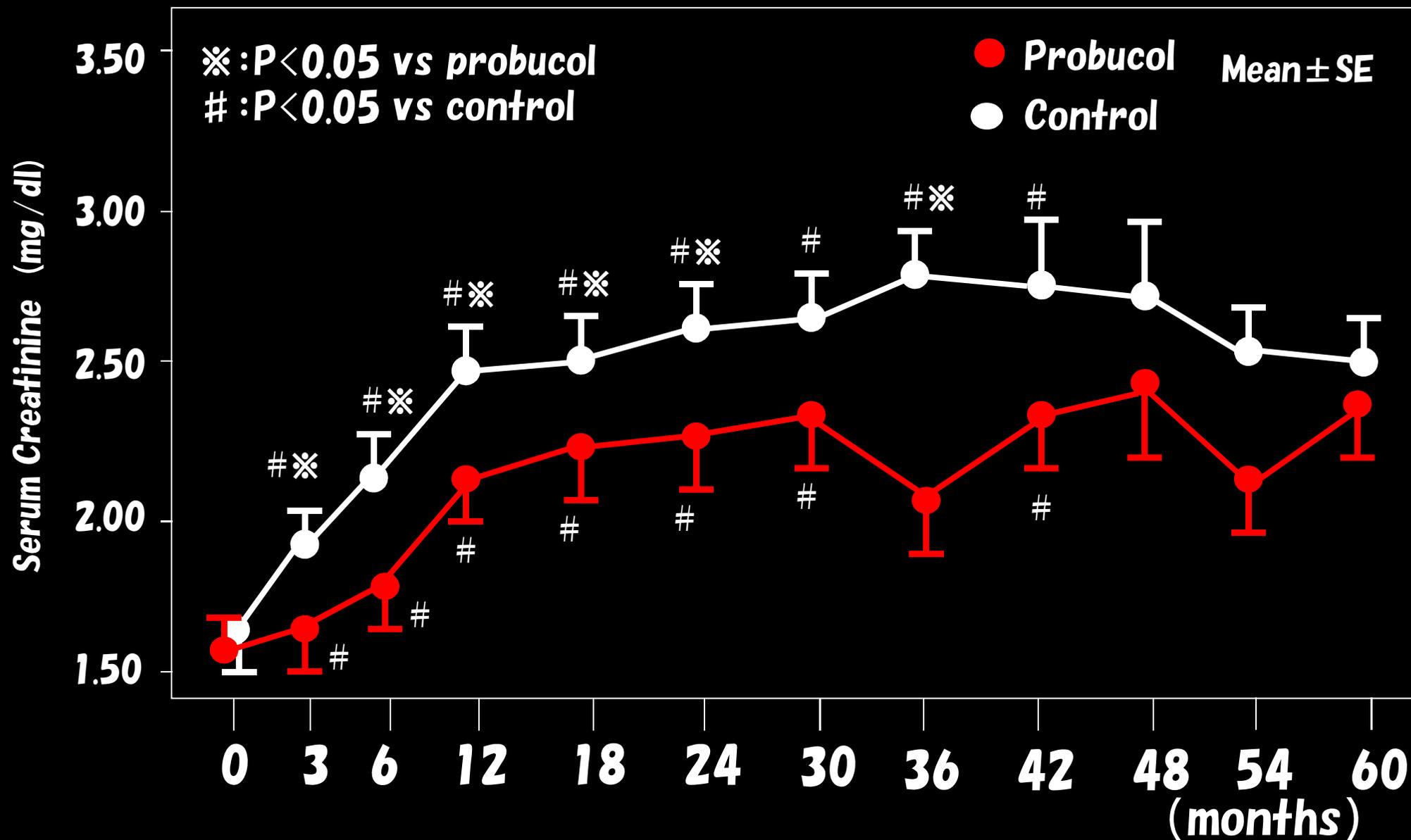


HDLコレステロール

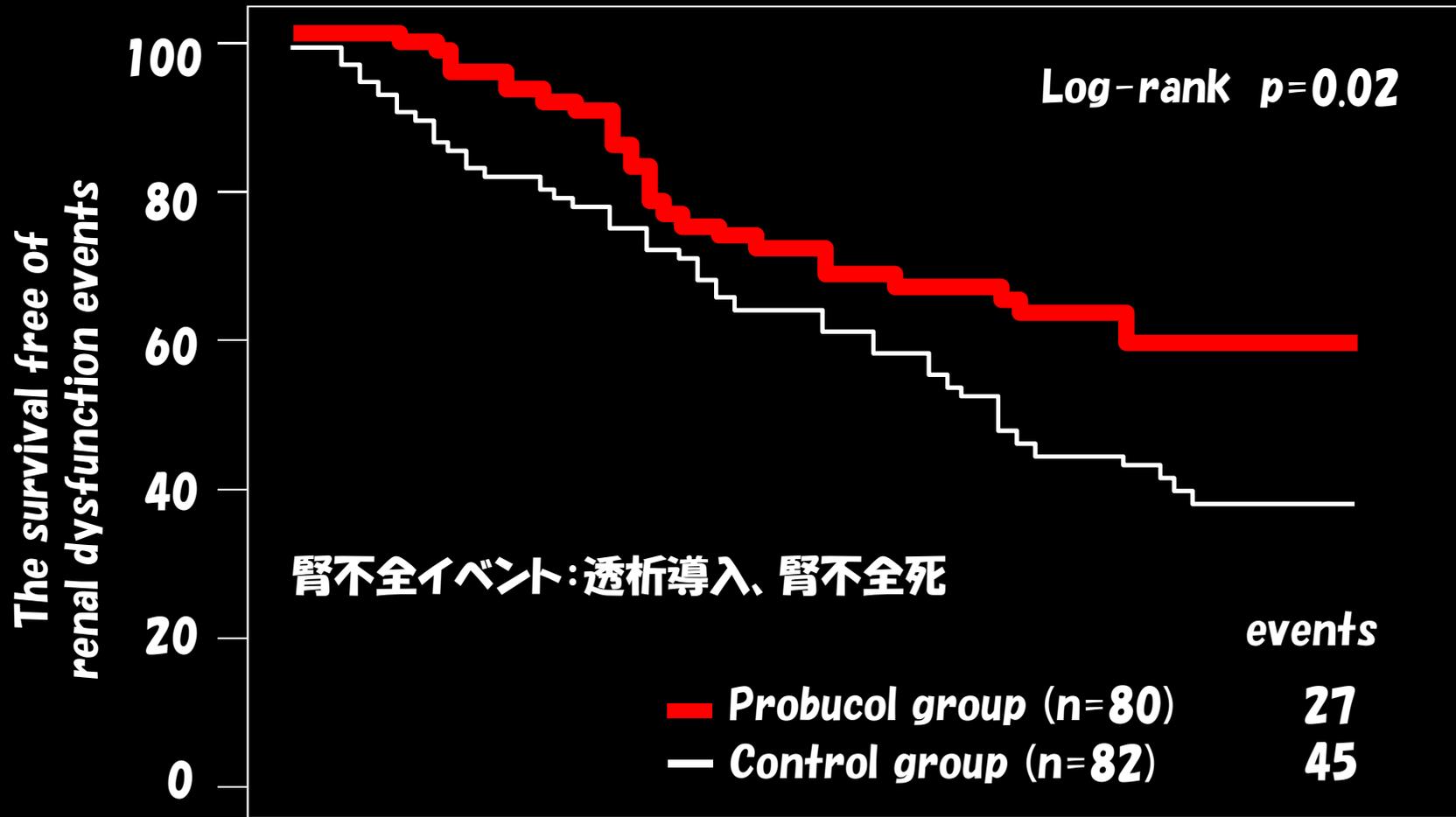
- Probuco
- Control



フロブコールは血清クレアチニンの上昇を抑える



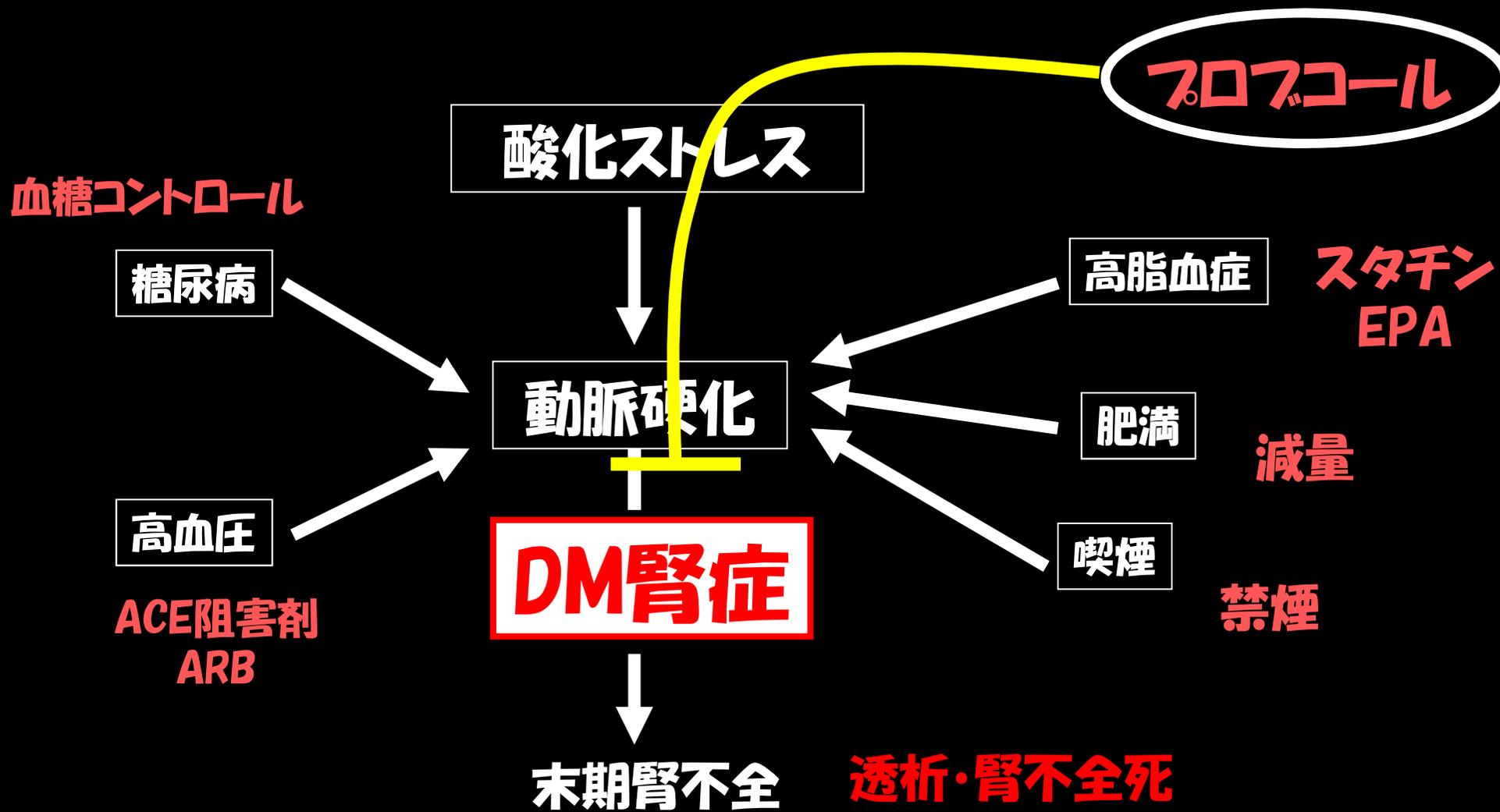
プロブコール投与は腎不全イベントを抑制する



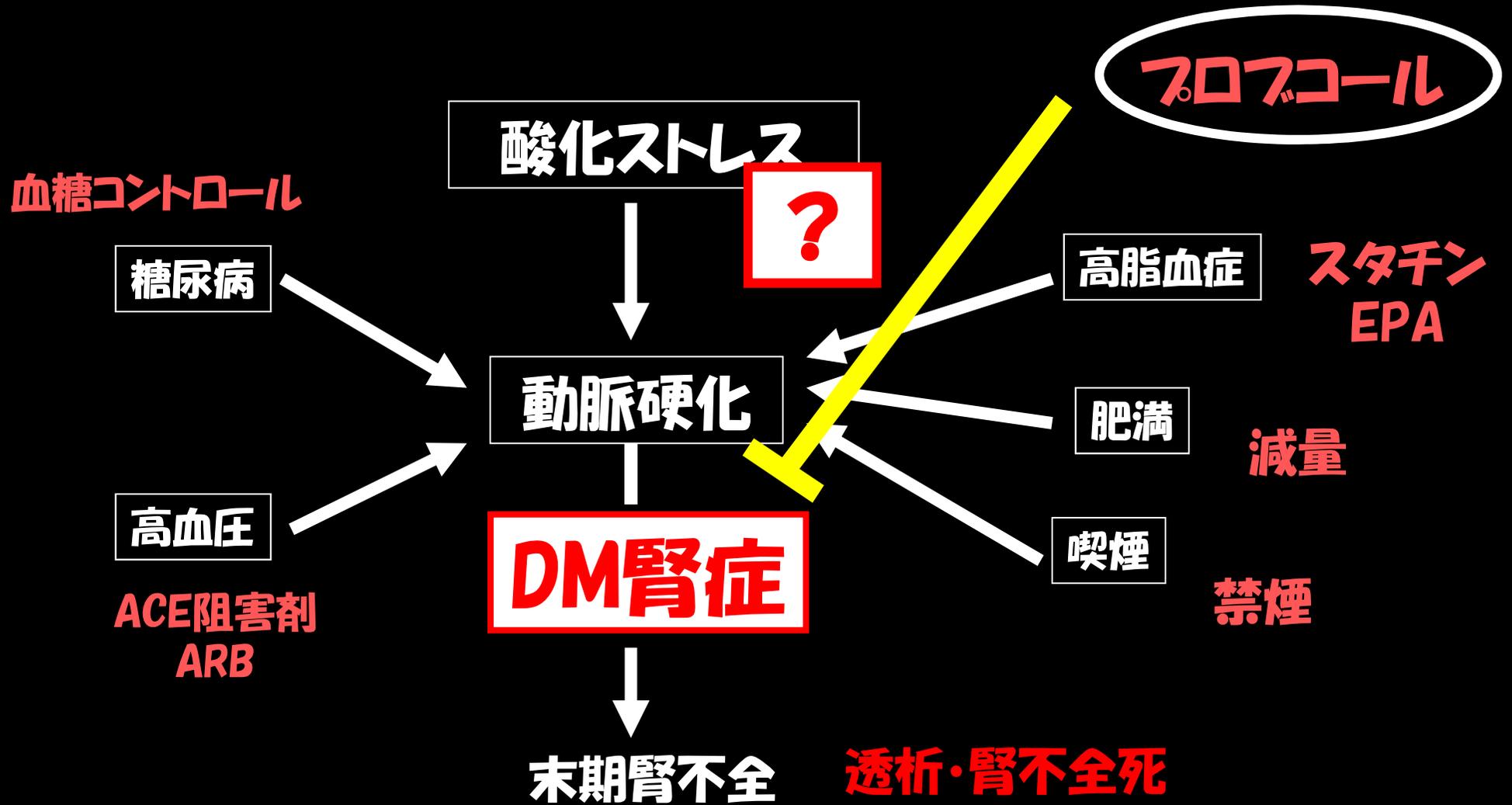
		0	12	24	36	48	60
No. at risk	Probucol	80	65	45	38	28	0
	Control	82	62	47	36	27	0

Observation (month)

プロブコールが糖尿病腎症に有効



なぜプロブコールが糖尿病腎症に有効か



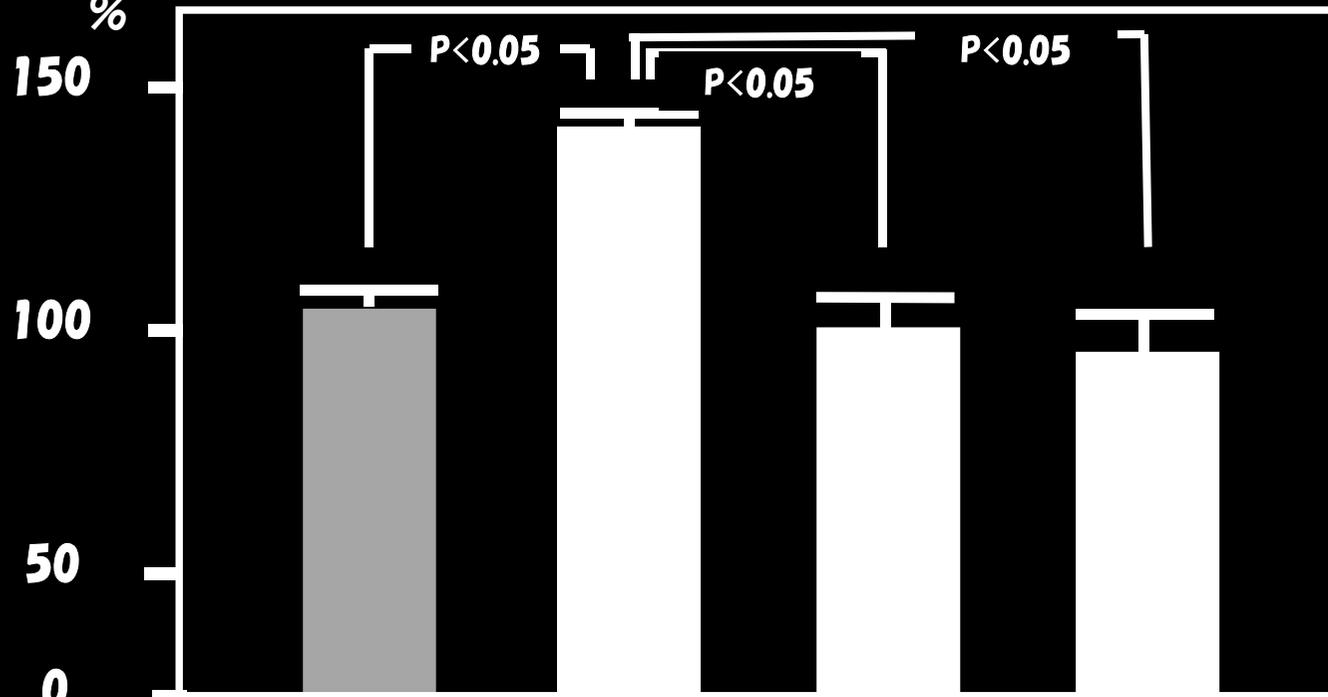
フロブコールは 高血糖で誘導される酸化を抑える

メサンギウム細胞

p47phox
actin
%



NADPH oxidase
(47phox protein / β actin)



グルコース
フロブコール

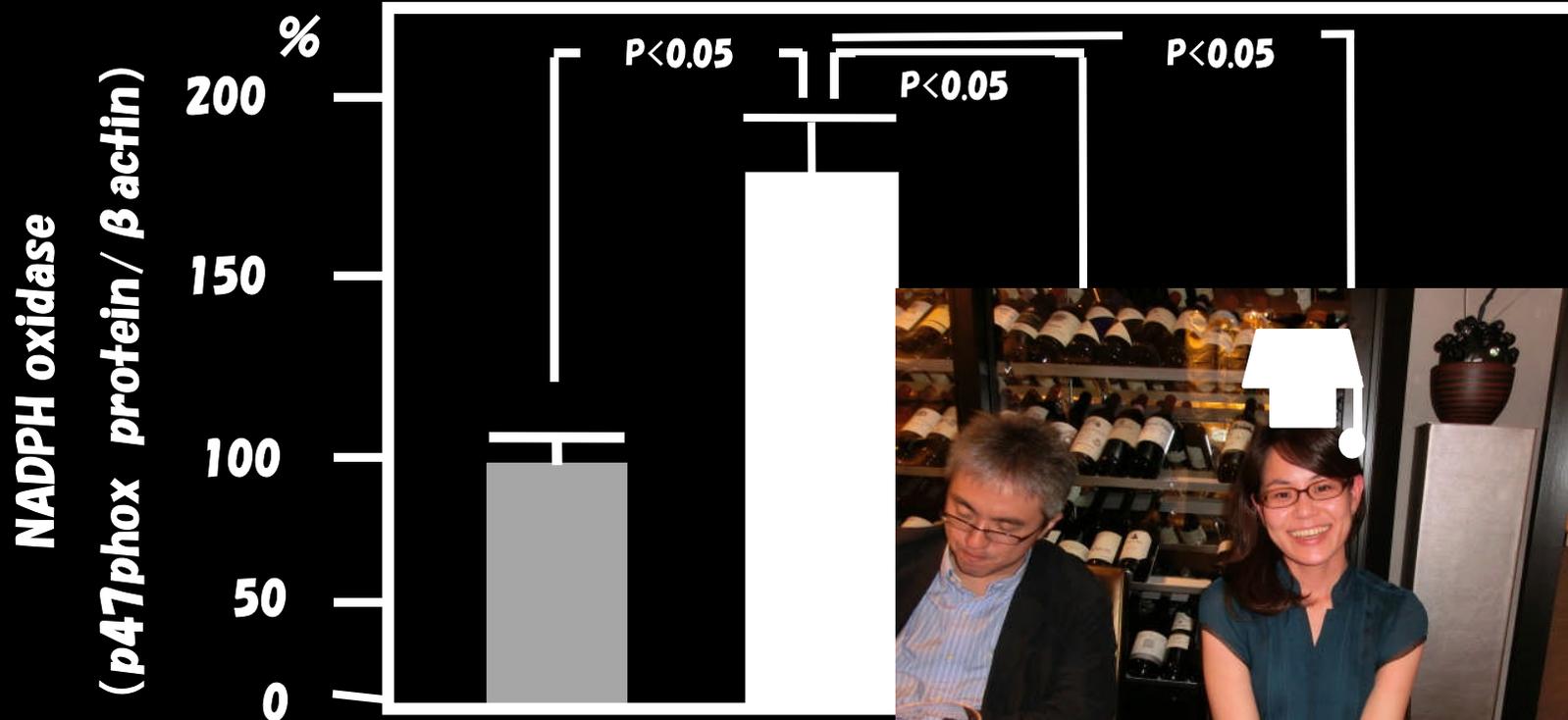
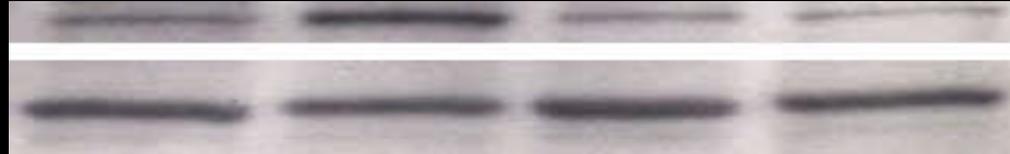
100 500 500 500 (mg/dl)
- - 1 10 (μ M)

プロブコールは酸化脂質で誘導される酸化を抑える

メサンギウム細胞

p47phox

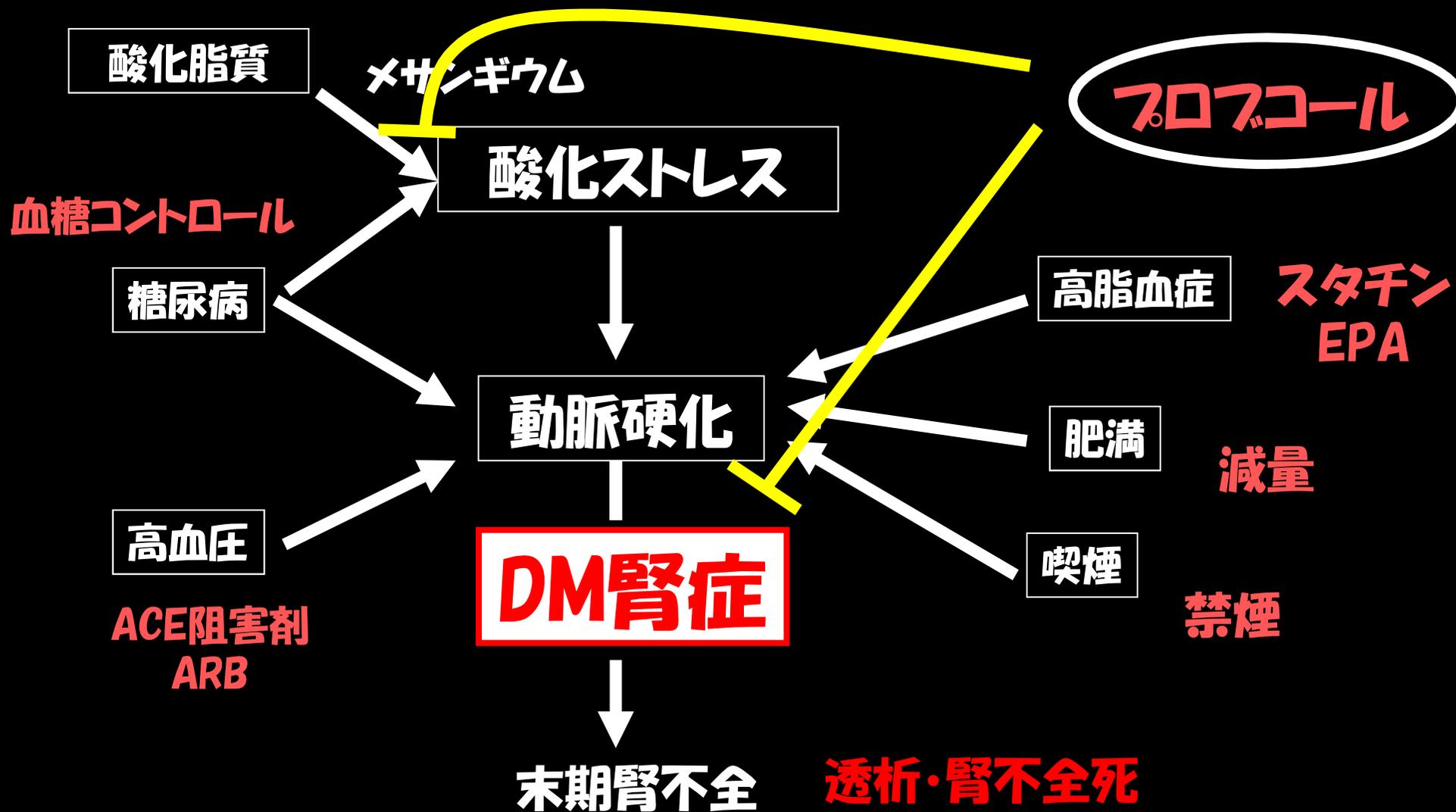
actin



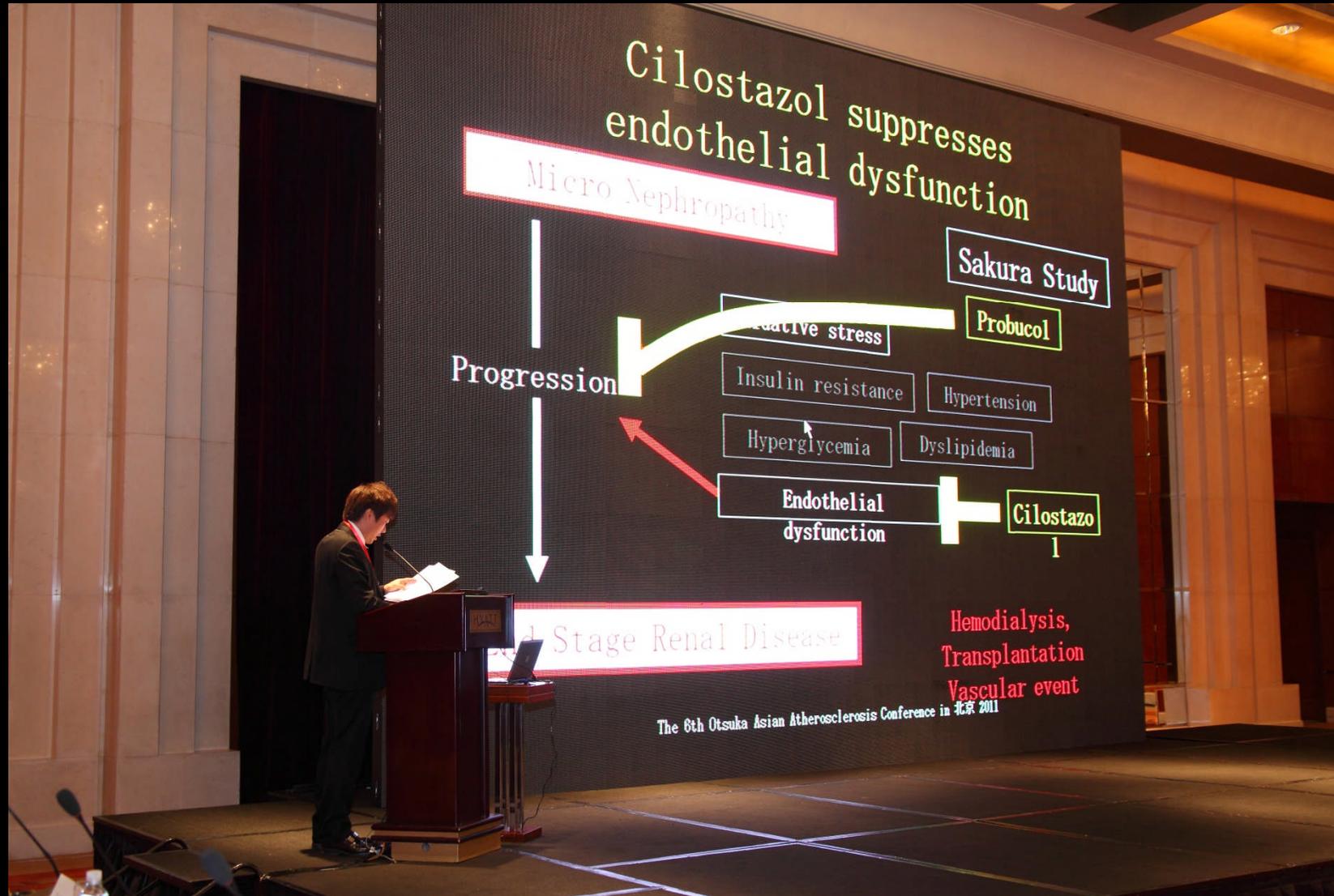
酸化コレステロール
プロブコール



プロブコールが糖尿病腎症に有効



Sakura study



Research Mindを持ちなさい

研究テーマ: リポ蛋白リパーゼ(LPL)

中性脂肪の分解酵素
(カイロミクロンやVLDLを分解)

LPL遺伝子異常

LPL活性

LPLの意義



高中性脂肪血症により膵炎を繰り返す症例

主訴：反復性膵炎

149cm, 29kg (59%)

13歳女性

総コレステロール 425 mg/dl

中性脂肪 2260

アポ蛋白 (mg/dl)

B 363

CII 13.2

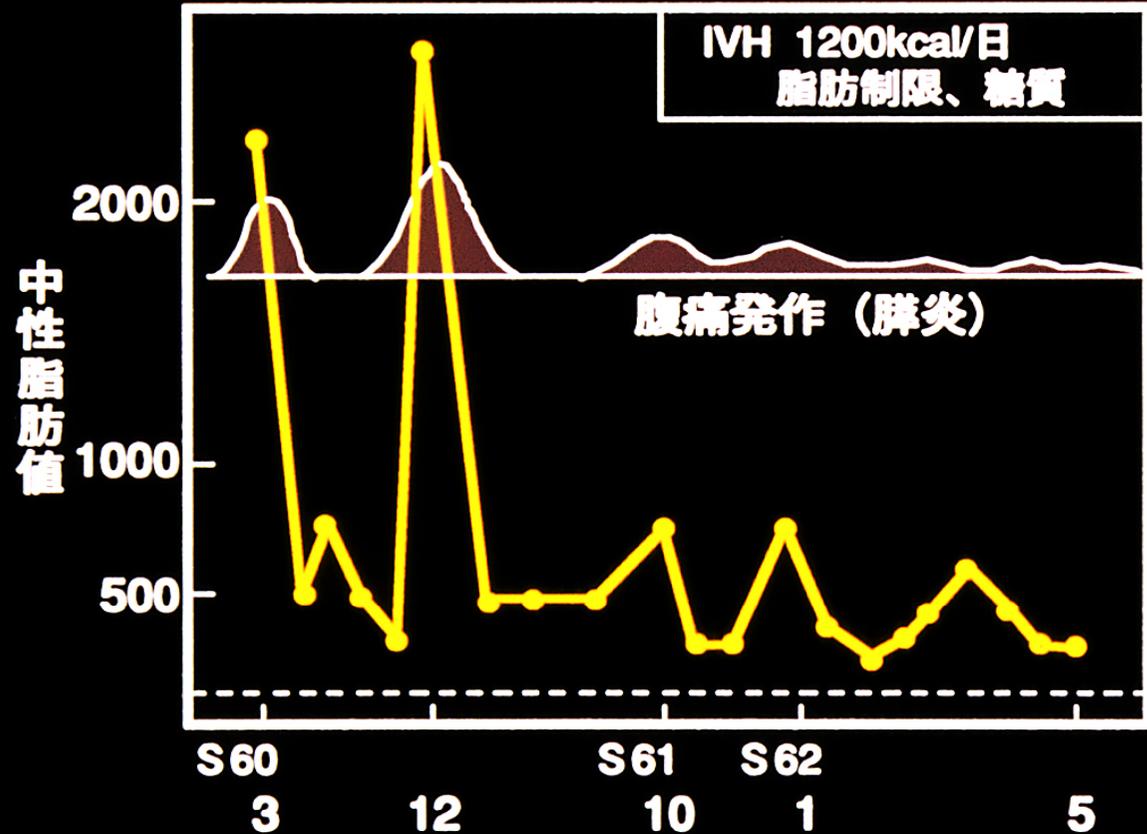
CIII 26.7

E 18.0

ヘパリン静注後のリパーゼ
(人工基質：TritonX-100-Triolein)

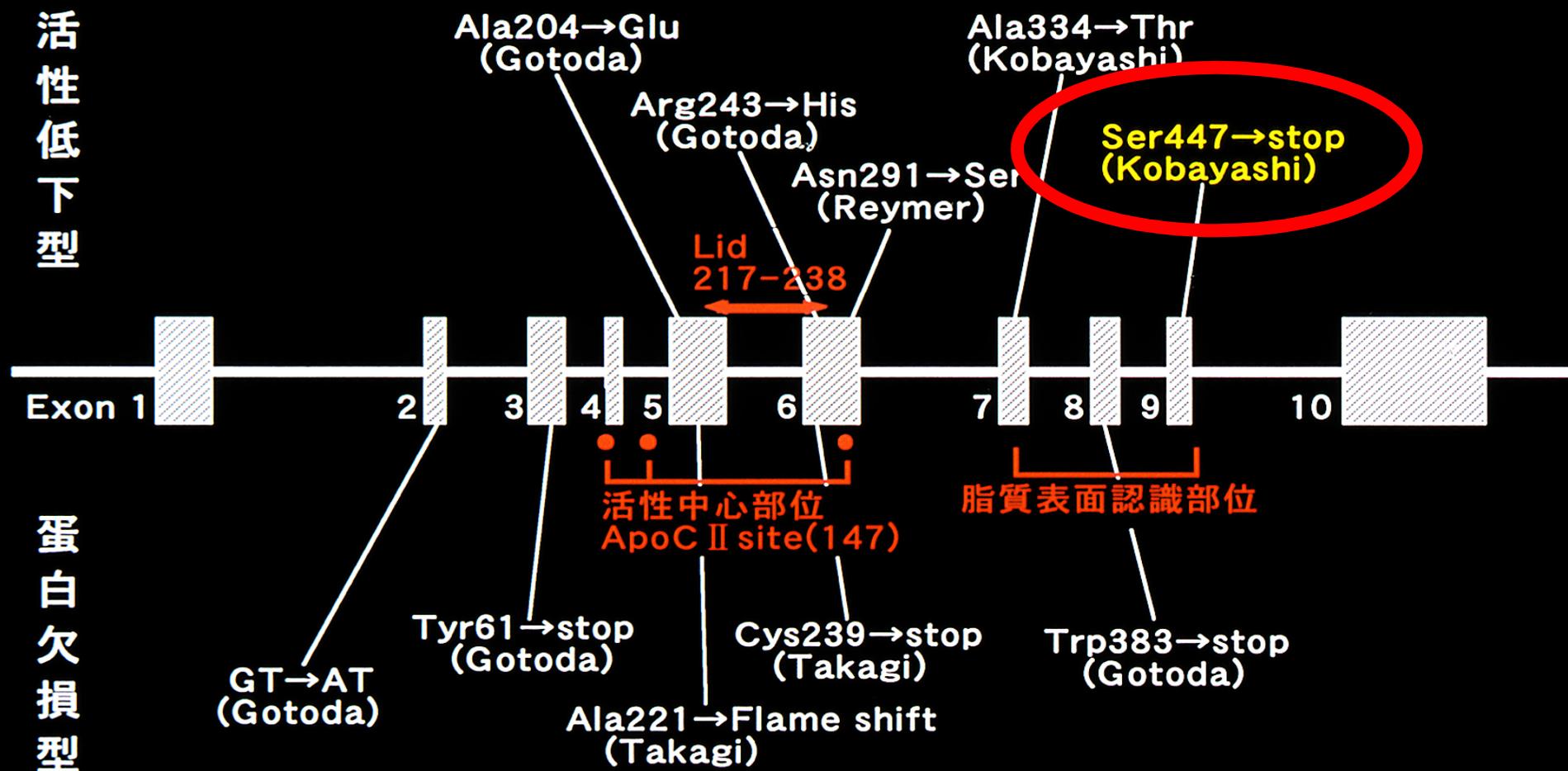
LpL 活性 検出不能
蛋白 142 ng/ml
(160-280)

肝性リパーゼ活性 5.11 U
(4-6)



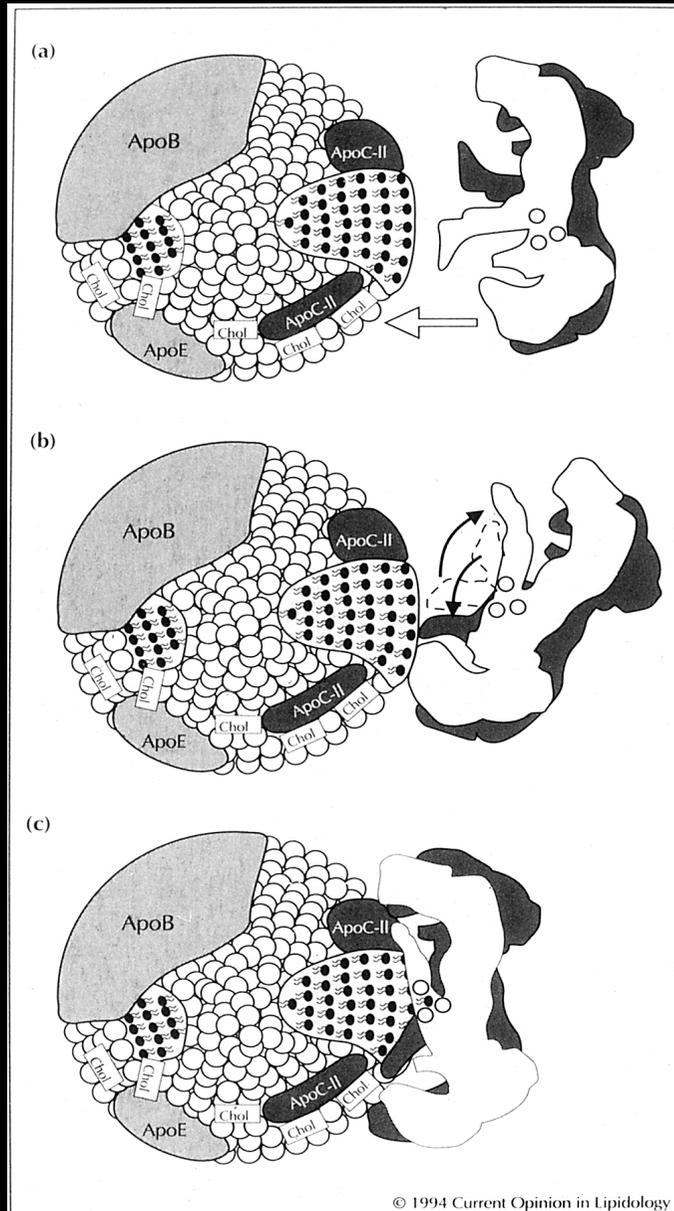


日本人にみられたLPL遺伝子異常



CM、VLDL

LPL

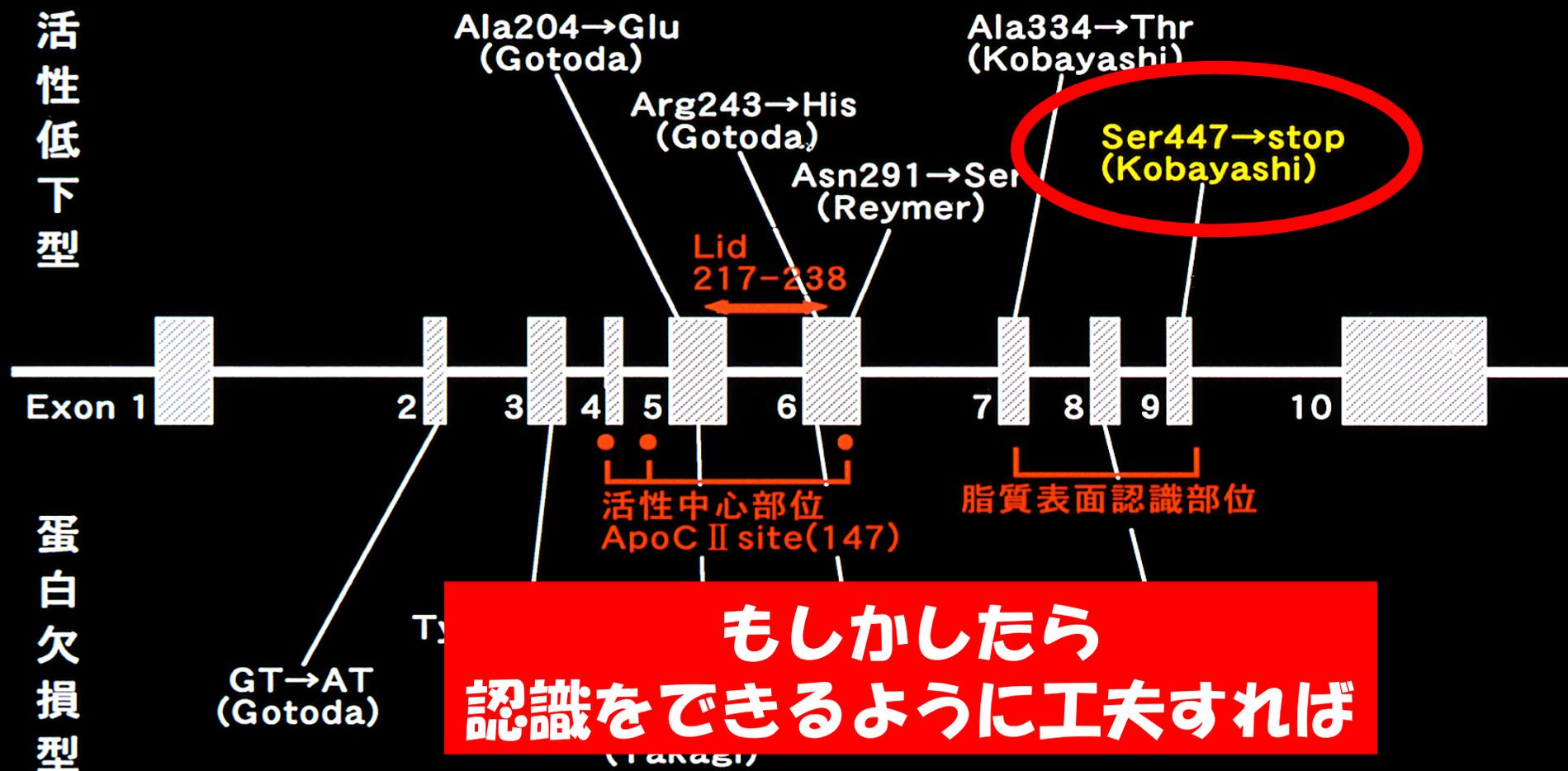


LPLがCM、VLDLを認識する

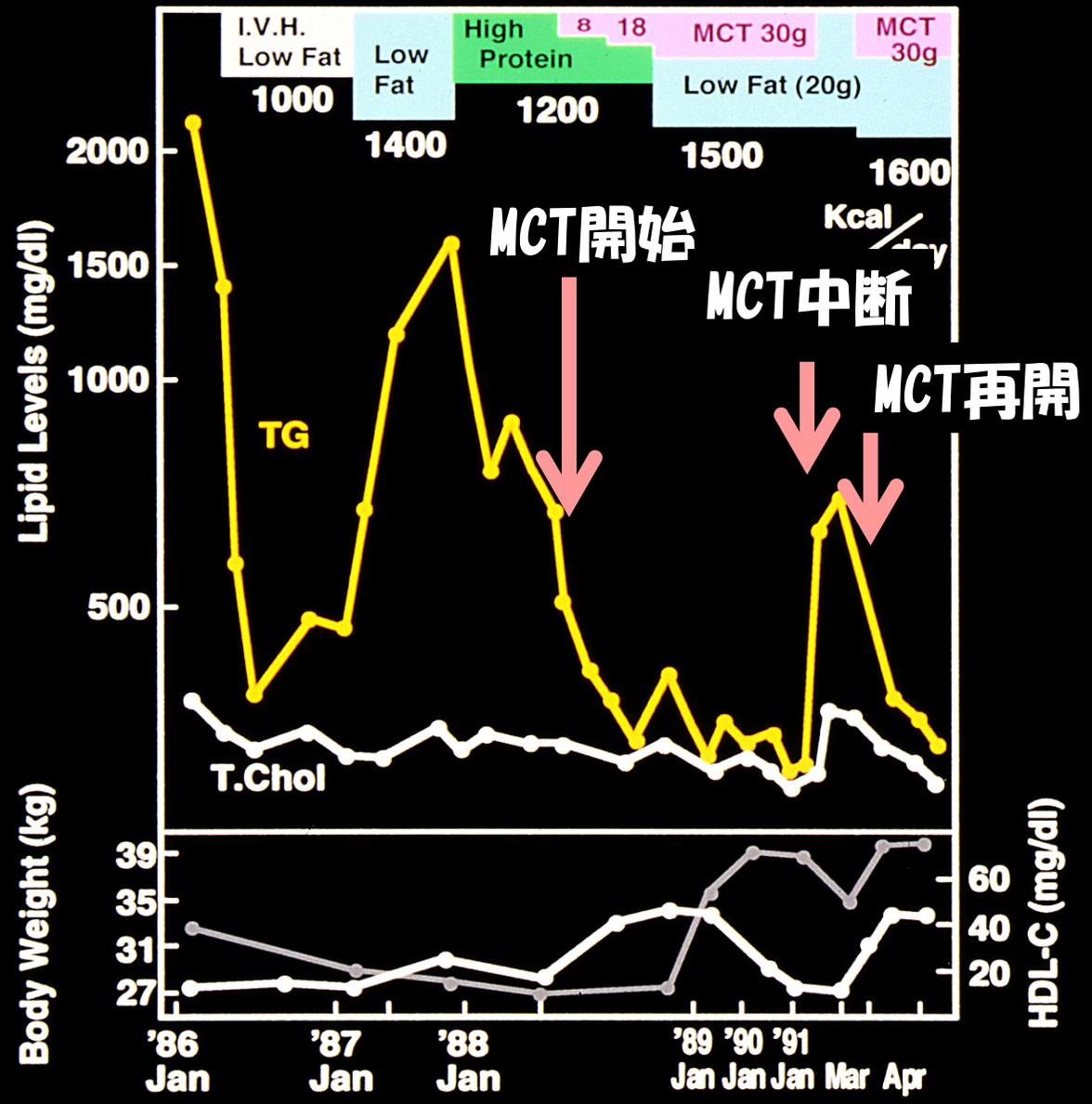
活性中心が開く

酵素反応が起こる
(TGを分解する)

日本人にみられたLPL遺伝子異常



中鎖中性脂肪 (MCT) でTGが改善



そのご

結婚し、子供も出産

また仕事は栄養士の道を選び、活躍されている

Research Mind

臨床も研究もやいなさい

分野に拘らずに何でも診なさい

患者さんにとってプラス

考える力

未解決の問題に挑む力



通常は…

大学病院では縦割りシステム

呼吸器

代謝

循環器

消化器

神経

総合内科

一般病院では横のつながりはあるが臨床中心

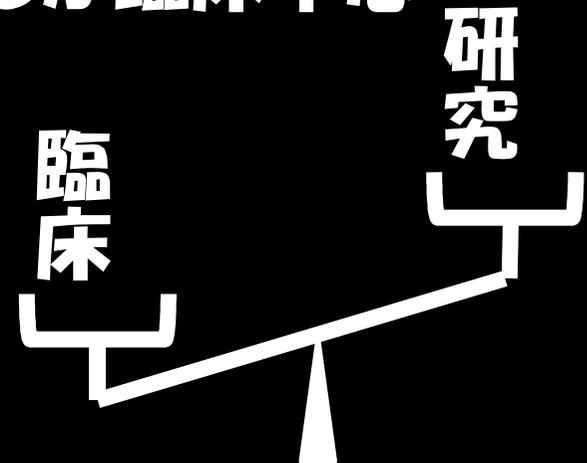
内科

外科

整形

臨床

研究



東邦佐倉システム

総合内科・救急

全員参加型

専門分野以外も幅広く
臨床も研究も

呼吸器

代謝

循環器

消化器

神経

~~総合内科~~



毎朝:救急カンファレンス
週1:全体症例検討
月1:全体研究カンファ

Research Mindを持ちなさい

医は
人生と幸せを与えるもの

