

## 平成 30 年度総合研究成果概要報告

研究期間：2018 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日

研究課題名：心疾患患者の GLP-1 に関する研究

病院・所属名：群馬県立心臓血管センター・循環器内科

主任研究者の職名・氏名：部長 村田 誠

1. 背景：糖尿病に罹患すると心不全発症率が高いことが知られている。糖尿病合併心不全の病態解明が望まれているが、全容解明には至っていない。我々は昨年、心拍出量増大効果と血糖上昇作用をもつグルカゴンが、心収縮能低下心不全症例にて分泌低下をきたしていることを、当研究費にて見出し、良好な結果を得ることができた（論文:Diabetes Research and clinical practice, 44(2018):260-269）。我々はその時に採取した検体を利用し、さらなる研究を計画した。Glucagon like peptide-1 (GLP-1) は、小腸から分泌し、膵臓に作用してインスリン分泌を促し、血糖低下させるホルモンであるが、GLP-1 受容体作動薬であるリラグリチドは、血糖値を低下させるだけでなく、心筋梗塞発症を低下させ、GLP-1 の心作用が注目されている。GLP-1 の膵臓外作用はまだ知られていない事が多くこれからの研究課題といえる。我々は心疾患患者の経口血糖負荷試験における体内 GLP-1 濃度の測定を計画した。

方法：2型糖尿病歴のない心不全患者（11名）と非心不全患者（19名）を対象とし、75g 経口血糖負荷試験を4時間行い、検査前、30分、60分、120分、180分、240分の GLP-1 濃度を測定する。
2. 結果：心不全患者と非心不全患者において、GLP-1 濃度の各値と、分泌時間の積分値（Area under the curve :AUC）に差は認められなかった。しかし腎機能（estimated glomerular filtration rate :eGFR）が低下するほど、AUC GLP-1 値は逆相関をきたした（ $R=-0.385, P=0.043$ ）。さらに eGFR にて3群間に分割した場合、HbA1c (Lowest eGFR group:  $42 \pm 4$  vs the other eGFR group:  $43 \pm 3$  mmol・min/L,  $P=0.43$ )、血糖負荷前の GLP-1 値 (Lowest eGFR group:  $1789.2 \pm 261.0$  vs the other eGFR group:  $1864.4 \pm 353.5$  mmol・min/L,  $P=0.57$ )、AUC 血糖値、AUC インスリン値、AUC glucagon 値に差は認めないものの、eGFR が低値の群 ( $38 \pm 10$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) はその他の群 ( $70 \pm 12$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) よりも有意に AUC GLP-1 値が高値であった (Lowest eGFR group:  $1773.0 [1000.5-2958.0]$  vs the other eGFR group:  $982.5 [825.8-1551.0]$  pmol・min/L,  $P < 0.05$ )。
3. 結論：心不全の有無において血糖負荷試験における GLP-1 の分泌量に差は認めなかった。しかし心不全と密接に関連している腎障害例では、血糖負荷前の GLP-1 やその他の耐糖能プロフィールに差がないものの、血糖負荷における GLP-1 分泌能が亢進していた。心腎連関に代表される、心疾患症例において腎障害は密接にかかわり、予後不良因子である。小腸から分泌される GLP-1 は、腎臓に作用し利尿作用を有し腎保護作用があることが指摘されている（renoprotection 効果）。心疾患の腎障害例において、GLP-1 はより分泌量が増し、腎臓の利尿効果を増大させるべく働いていることが示唆された。

## 平成 30 年度総合研究成果概要報告

研究期間：2018 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日

研究課題名：ダウン症候群と非ダウン症候群でみられる血液疾患の遺伝子異常と臨床像の解析

病院・所属名：群馬県立小児医療センター・血液腫瘍科

主任研究者の職名・氏名：医長・大和玄季

### 1. 背景

ダウン症候群 (DS) の新生児の約 10%は一過性骨髄異常増殖症(TAM)を発症し、その中の約 20%は急性巨核芽球性白血病 (AMKL) 症例に進展する。近年、TAM と DS-AMKL では *GATA1* 遺伝子の変異が報告され、さらに DS-AMKL では *RAS* 関連遺伝子、エピジェネティック関連遺伝子、コヒーシ関連遺伝子の変異が確認され、これらの変異が TAM を AMKL へ進展させると考えられている。一方で、非 DS-AMKL に関しては融合遺伝子が高頻度に同定されている。我々はこれまでに、非 DS-AMKL で認められる融合遺伝子が DS-AMKL では同定されないことを明らかにしてきた。さらに我々は非 DS-AMKL の検討で *GATA1* 変異を全体の 15%に同定した。今回我々はこれまでに近隣から集められた非 DS-AMKL を対象に網羅的遺伝子解析を行い、DS-AMKL 発症背景との比較検討を行った。

### 2. 方法

34 例の非 DS-AMKL の臨床検体を用いて、次世代シーケンサーによる遺伝子変異解析を行い、解析結果を臨床情報と照合し、分子生物学的異常の臨床的意義を検討した。34 例中 16 例が融合遺伝子 (*CBFA2T3-GLIS2* 11 例、*NUP98-KDM5A* 3 例、*OTT-MAL* 2 例) を持っており、残り 18 例のうち 13 例は複雑核型であった。解析対象遺伝子は *PTPN11*, *CBL*, *NRAS*, *KRAS*, *ASXL1*, *ASXL2*, *EZH2*, *BCOR*, *BCORL1*, *RAD21*, *SMC3*, *STAG2*, *FLT3-ITD*, *KIT*, *CEBPA*, *TP53*, *WT1*, *NPM1*, *CTCF* とした。

### 3. 結果

融合遺伝子を持つ 16 例のうち、変異が同定された症例は 3 例のみ (19%) であった (*FLT3-ITD* 2 例、*ASXL2* 1 例)。一方で融合遺伝子が同定されていない 18 例中 12 例 (67%) に 14 個の遺伝子変異が同定された (*FLT3-ITD* 1 例、*NRAS* 3 例、*KRAS* 1 例、*KIT* 3 例、*PTPN11* 1 例、*RAD21* 1 例、*CEBPA1* 例、*ASXL2* 1 例、*RAD21* 1 例、*NPM1* 1 例、*CTCF* 1 例)。興味深いことに融合遺伝子を持つ群はイベント発生率が 81% (13/16) と高かったことに対して、融合遺伝子を持たない群では 44% (8/18) と有意に低かった ( $p = 0.039$ )。

### 4. 結論

非 DS-AMKL 34 例のうち、融合遺伝子を持つ群では遺伝子変異の合併頻度が低く予後が不良であった。一方で融合遺伝子を持たない群では複雑核型の割合が多く、更に遺伝子変異の合併頻度が高かった。予後に関しても融合遺伝子を持つ群よりは良好であった。これらの結果は非ダウン症 AMKL の発症形式が融合遺伝子に寄与するものと、遺伝子変異に寄与する 2 群に分かれることを示唆している。更に複雑核型の中には +21 を含む染色体異常を示す症例もしばしば認められる。これまでに我々が同定した *GATA1* 遺伝子変異のうち、*GATA1s* 蛋白を発現する変異を持つ 2 例は、いずれも融合遺伝子を持たず、かつ +21 の染色体異常を持ち、無イベントであった。これらの症例は遺伝学的背景や良好な臨床経過から、DS-AMKL に近い病態である可能性が考えられた。

## 平成 30 年度総合研究成果概要報告

研究期間：2017年4月1日～2019年3月31日

研究課題名：患者と医療者の利便性向上を目的とした手術枠ネット予約システムの試験導入

病院・所属名：小児医療センター・外科

主任研究者の職名・氏名：部長・高澤 慎也

### 1. 背景

鼠径ヘルニア根治術などの小手術は、小児外科における予定手術枠の大部分を占めるものであるが、感冒症状などで延期せざるを得ない場合が一定数発生する。手術が延期となると、患者家族や医療者側は日程の再調整に手間を要し、病院経営面でも損失となる。そこで、インターネットを利用した予約システムを試験的に導入し、その効果を検討した。

### 2. 方法

予約システムは情報通信コンサルティング株式会社の「ドクターキューブ」を利用した。2017年9月より鼠径ヘルニア根治術などの待機的手術の予約管理にインターネットを利用した予約システム（以下、ネット予約）を導入した。ネット予約の効果を検証するために、アンケートによる①患者満足度調査と②職員満足度調査、および③手術待機期間の変化について調査検討した。

### 3. 結果

研究期間中にネット予約に登録した患児は合計で22名、そのうち手術を終えた患児が2018年12月の時点で12名であった。①アンケートが回収できた患者家族はネット予約をした患児が12名、従来方法で予約した患児が28名であった。予約方法に対する満足度は、従来方法群で $4.1 \pm 0.9$ 、ネット予約群で $4.8 \pm 0.4$ で、ネット予約群で統計学的に有意に高かった ( $p = 0.027$ )。②職員のアンケート調査では、外来看護師の仕事量が増加し、満足度が低くなった。③手術待機期間の変化についての調査では、対象となった41例のうち、ネット予約群が13例、通常予約群が28例であった。予定した手術が延期になった回数は、ネット予約群が平均 $1.6 \pm 2.0$ 回、通常予約群が $0.5 \pm 0.7$ 回で、ネット予約群が有意に多かった ( $P = 0.012$ )。初診から手術までの期間は、ネット予約群が中央値176日 (95%信頼区間: 54-NA)、通常予約群が75日 (61-106) で、ネット予約群が有意に長かった ( $P = 0.004$ )。

### 4. 結論

手術枠のネット予約システムは従来方法に比べて患者満足度が高い傾向にあり、時代のニーズにマッチした予約システムであると考えられた。しかし、職員の業務負担が増え、満足度が低下していることから、実際の導入にあたっては、業務内容の見直しが必要であると考えられた。また、延期を繰り返す場合は、手術待機時間が従来の予約方法より長くなる傾向があるので、早期手術が必要な疾患への適用は控えるべきであろう。以上の点を踏まえて、手術枠の予約システムに特化した、より使いやすい予約システムの開発が今後期待される。