子として（4）胃粘膜組織内のヘキソサミン含有量の測定、（5）電解法法水分とクリラーンル法を用いた胃粘膜水流量の測定、（6）胃粘膜細胞内 ATP、ADP、AMP 検定のエネルギー変化（EC）の算出、（7）インク流入れた胃粘膜の微細血管構築像の観察、などを行った。対照ラットと比べて、DM ラットにおいて以下の成績が得られた。
(1) 胃返流開始後 3, 4, 5 時間後における胃液酸度、ペプシン活性の上昇。
(2) 絶食後の高ガストリニ血症の持続。
(3) 血中 PLAs の増加。
(4) 絶食後の胃体部における組織内ヘキソサミンの減少。
(5) 胃粘膜血流量の 6 時間後の一過性増加と 24 時間後の減少。
(6) 胃粘膜 EC の減少傾向。
(7) 胃粘膜微細血管構築像での true capillaries の伸長度の低下と血管密度の減少。

以上より、本論文は、ストレス下におかれた糖尿病ラットにみられる胃粘膜病変の発症について、多方面から詳細に検討を加え、図解因子および防御因子の不均衡が深く関与していることを明らかにし、病態生理学的に重要なお知見を加えたものである。

審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名（生年月日） 平野克明（昭和36年12月24日）
本 籍 神奈川県
学位の種類 博士（医学）
学位授与番号 乙第215号
学位授与の日 平成7年1月13日
学位授与の要件 学位規程第6条
学位論文項目 炎症性腸疾患の病態における TNFα の関与とプロテアーゼ・インヒビターの効果に関する研究
論文審査委員 教授 斎藤昌三 教授 赤川公彦 教授 中原一彦 教授 遠藤仁 教授 花岡健夫

主論文の要旨

炎症性腸疾患（IBD）は腸管粘膜を主たる炎症の場とする慢性難治性病態であり、狭義にはクローン病（CD）と潰瘍性大腸炎（UC）両疾患の総称として用いられてている。近年 IBD に対する新たな種の研究進歩により病態の形成と症状の増悪にサイトカインの一種である Tumor Necrosis Factor α（TNFα）の関与することが示唆されている。著者はこの TNFα 産生抑制作用が肺炎やDIC に臨床使用されているプロテアーゼ・インヒビターに存在することを見だし、IBD に応用すべく検討を行った。
（対象と方法） 平成元年 3 月より平成 5 年 3 月までに経験した IBD 83 患例（CD 42例、UC 41例）に対し検討を行った。in vitro の検討は IBD 患者血液より単核球株浮遊液を用いて試験発症後の培養浮遊液（medium）を作成した。この medium に刺激薬として Lipopoly-saccharide（LPS）を加え 4 時間培養後、産生された TNFα を ELISA 法にて測定し control とした。その後 medium に希釈調整を行った Prednisolone（PSL）、Salazosulfapyridine（SASP）、Ulinastatin（UST）、Gabexate mesilate（GM）、Camostat mesilate（CM）を添加し、同様に LPS にて刺激後、TNFα を測定した。in vivo の検討は IBD 患者に SASP 3 g/day の単独あるいは CM 600mg/day と併用経口投与を 3 カ月間連日行い、効果判定として IOIBD アセメントスコア、Truelove 重症度判定基準を用いて臨時に病態の評価を行った。
（結果） in vitro の検討において IBD 活動期 TNFα 値は健常人および IBD 寸解期症例と比較して有意に高値であり、各種薬物添加によりこの TNFα 産生抑制が確認された。中でも CM は TNFα 産生抑制力が最も高く、濃度依存的に作用した。in vivo の検討は SASP 単独投与群に比し CM 併用投与群に有意な病態の改善
認める。投与後の効率、有効例は CD 92.3%, UC 81.2%であった。
（結論）プロテアーゼ・インヒビターの一つ、CM に有意な TNFα 産生抑制効果の存在を確認した。臨床検討では CM 投与により CD、UC 両疾患において有意
な病態改善の改善が得られた。CM の IBD への応用
は病態改善によるステロイド剤減量の可能性も含め、き
わめて有効な手段であると考えられた。
（杏林医会誌 25：427-436, 1994）

論文審査結果の要旨

炎症性腸疾患の病態に tumor necrosis factor α (TNF
α) の関与が示唆されている。著者はクローゼ菌 (CD)
および潰瘍性大腸炎 (UC) 患者の単核球の TNFα 産生
能、および prednisolone (PSL), salazosulfapyridine
(SASP), 各種 プロテアーゼ・インヒビターの TNFα
の産生抑制作用を検討した。また camostat mesilate
(CM) の臨床における有用性を検討した。

ヘパリン加静脈血より単核球（単球が95%以上）を分
離し、刺激剤として lipopolysaccharide (LPS) を添加
後4時間培養し、TNFα を ELISA 法にて測定した。

単核球の TNFα 産生量 (pg/104 個単核球) は健康人
(9例) 307.8±107.2, CD (9例) の活動期 603.8±181.2,
同寛解期 177.6±71.4, UC (9例) の活動期 423.8±
121.2, 同寛解期 240.4±87.4 であり、活動期で有意に高
値であった。PSL 0.01mg/ml, SASP 0.2mg/ml およ
びプロテアーゼ・インヒビター ulinastatin (UST), 50
U/ml, gabexate mesilate (GM) 0.1mg/ml, camostat
mesilate (CM) 0.1mg/ml はすべて TNFα 産生を抑制
し、その抑制率は95%以上であった。

CM 撈加時の TNFα 産生量は、添加量 0, 0.05,
0.1, 0.2mg/ml でそれぞれ218.7±54.5, 179.8±54.6,
39.1±19.5, 0.0±5.0 であり、濃度依存的に抑制された。

CD 13例, UC 16例に SASP 3g/日を3月間投与後,
CM 600mg/日を3月間併用投与した。CD の IO-
IBD スコアは SASP 単独投与前 2.7±0.1, 後 2.8±0.8
で変化がなかったが、CM 併用 3月後には 0.9±0.9 に
有意に低下し、有効率は 92.3%であった。UC の True-
loveスコアも CM 併用後に有意に低下し、有効率 81.2
%であった。

本論文は CD および UC の活動期には単核球の TN-
αの産生能が亢進していること、プロテアーゼ・イン
ヒビターが TNFα 産生を抑制し、臨床的にも有効であ
るものを明らかにしたものであり、審査の結果学位論文
として価値あるものと認めた。

氏名（生年月日） 小谷 明 弘（昭和33年10月20日）
本籍 東京都
学位の種類 博士（医学）
学位授与番号 乙 第216号
学位授与の日 平成7年1月13日
学位授与の要件 学位規程第6条
学位論文項目 ラットの骨代謝に及ぼすフッ化ナトリウムの影響
論文審査委員 教授 松村健児 教授 遠藤 仁 教授 泰 茂哉 教授 島崎修次 教授 東原英二

主論文の要旨

フッ素が骨代謝に及ぼす影響には濃度が関係すると考
え、骨形成における至適濃度を検討する目的で動物実験
を行った。卵巣摘出により実験的骨粗鬆症ラットを作成
し、これを NaF 投与群と非投与群に大別し、NaF 投与
群は濃度 1 ppm, 5 ppm, 10ppm の 3 群に分けた。さら
にこの 4 群を飼育食により、高カルシウム食投与群、コ
ントロール食投与群に分けた。実験開始 9 週、15
週後にエーテル麻酔下に心臓採血を行い屠殺し、大腿骨,