

令和 3 年 7 月 9 日

## 消化管に沈着した薬を元素分析法で正確に診断

### <研究成果のポイント>

- ナノスーツ・元素分析法を用いて高カリウム血症の治療薬である血清カリウム抑制剤の消化管沈着を簡便で正確に病理診断することができました。
- 今後、この方法を用いて、血清カリウム抑制剤類似のイオン交換樹脂製剤との鑑別診断に役立つことが期待されます。
- 医学部医学科の学生（4年生）が中心となり研究を行った成果です。

本研究成果は、国際学術誌「Diagnostics」に日本時間 6 月 30 日に公表されました。

### <概要>

浜松医科大学医学部（大石真子（医学部医学科 4 年生））、同ナノスーツ開発研究部（河崎秀陽部長、針山孝彦特命研究教授）らは、新たな手法で高カリウム血症の治療薬である血清カリウム抑制剤（陽イオン交換樹脂製剤）の消化管沈着症例を簡便かつ正確に診断できることを明らかにしました。

血清カリウム抑制剤は血液中のカリウムを減らす薬剤として腎不全患者に頻用されますが、まれに副作用として便秘、腸閉塞、大腸潰瘍、腸管穿孔が起きることが知られています。病理診断時における正確で早期の発見法の確立は、服薬中止を促すことにつながり、より重大な副作用を防ぐことができます。

大石真子は、基礎配属（学生を研究室に配属し研究に触れ親しむ期間）をきっかけに、その期間の後も研究を続け、世界ではじめて血清カリウム抑制剤沈着症をナノスーツ・元素分析法を利用して同定しました。この成果はスイス MDPI 社の国際学術誌「Diagnostics」オンライン版に、6 月 30 日に公表されました。

### <研究の背景>

急性・慢性腎不全患者は、腎臓の働きが悪くなるためカリウムを十分に排泄できなくなります。そのため高カリウム血症の治療薬として、血清カリウム抑制剤が頻用されています。この薬は腸管内で薬剤に含まれる陽イオンをカリウムイオンと交換しカリウムイオンを体の外へ排泄させて血液中のカリウム値を下げる作用があります。一方、副作用としてまれに便秘、腸閉塞、大腸潰瘍、腸管穿孔があり、便秘を起こしやすい患者、腸管狭窄のある患者、消化管潰瘍のある患者の服用患者は慎重投与の対象となっています。

症状の出た患者に消化管の内視鏡検査、生検診断を行い原因検索することがあります。従来の病理診断では光学顕微鏡を用いての薬の結晶の形態観察、ヘマトキシリン・エオジン染色や特殊染色とあわせた染色パターン、服薬履歴などの情報を総合的に判断し診断していました。従来法では正確な診断に至るまでに時間と手間がかかることや、類似薬剤との鑑別診断が難しいこともあります。

### <研究手法・成果>

**解析症例:** 病理診断で血清カリウム抑制剤沈着が疑われた患者 9 例から採取された消化管組織のホルマリン固定パラフィン薄切切片を用いました。

**光-電子相関顕微鏡法:** 光学顕微鏡検査で血清カリウム抑制剤結晶部位を確認します。その後スライドガラスからカバーガラスを除去後、ナノスーツ溶液を滴下し、光学顕微鏡で観察された同

部位を走査型電子顕微鏡(Scanning Electron Microscopy (SEM))で観察します(光-電子相関顕微鏡法)。SEM 観察後に、再びスライドガラスを保存することができるという浜松医科大学から世界に発信している新技術(ナノスーツ法)を本研究に適用しました。

**元素分析法:** 元素分析はエネルギー分散型 X 線分析(Energy dispersive X-ray Spectrometry(EDS))を装備した卓上 SEM(日立 Miniscope TM4000Plus)にて解析しました。

今回は、腸管への血清カリウム抑制剤沈着が疑われた組織切片を光-電子相関顕微鏡法と SEM-EDS を用いて元素分析しました。血清カリウム抑制剤の持っている硫黄元素を検出すること(参考図)により確定診断に至る方法を確立し、類似薬剤の鑑別にも役立つことがわかりました。

#### <今後の展開>

今後この方法を用いて、簡便で正確な血清カリウム抑制剤沈着や血清カリウム抑制剤類似のイオン交換樹脂製剤の鑑別診断に役立つことが期待されます。また他の重金属や薬剤の沈着症に対する病理診断法として応用できる可能性があり、病理診断法の新たな一手法として展開していく可能性があります。

#### <発表雑誌>

Diagnostics (DOI:[org/10.3390/diagnostics11071193](https://doi.org/10.3390/diagnostics11071193))

#### <論文タイトル>

Diagnosis of Ion-Exchange Resin Depositions in Paraffin Sections Using Corrective Light and Electron Microscopy-NanoSuit Method

#### <著者>

Mako Ooishi, Satoshi Yamada, Toshiya Itoh, Shiori Meguro, Haruna Yagi, Isao Kosugi, Toshihide Iwashita, Kazuya Shinmura, Kiyoshi Misawa, Takahiko Hariyama, Hideya Kawasaki

#### <研究グループ>

本研究は、浜松医科大学の光先端医学教育研究センターナノスーツ開発研究部/耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座/産科婦人科学講座/再生・感染病理学講座/腫瘍病理学講座との共同研究で行われたものです。医学部医学科の学生(4年生)が中心となり、研究を達成したことは特筆に値します。

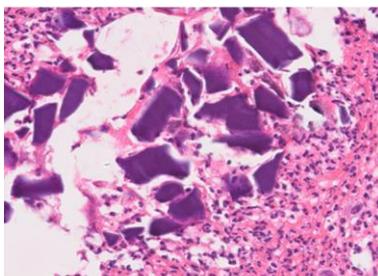
研究費は日本学術振興会からの競争的資金を使用し、まとめられた成果です。

#### <本件に関するお問い合わせ先>

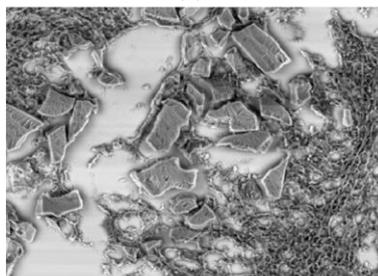
浜松医科大学 光先端医学教育研究センター  
ナノスーツ開発研究部 河崎秀陽  
TEL/FAX 053-435-2504  
Mail: gloria@hama-med.ac.jp

#### <参考図>

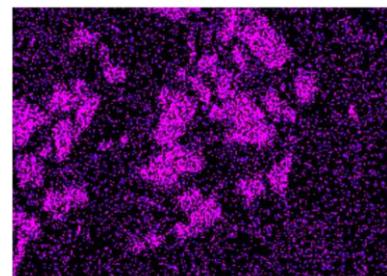
光学顕微鏡像



電子顕微鏡像



元素分析法像



紫色：硫黄元素