

## 糖尿病・代謝・ 内分泌内科

教授：宇都宮 典	糖尿病学，血管生物学，腎臓病学，栄養学
教授：佐々木 敬	糖尿病学，分子遺伝学
教授：東條 克能	内分泌学，心血管内分泌学，神経内分泌学
教授：横田 邦信	循環器病学，糖尿病学
准教授：森 豊	糖尿病学
准教授：横田 太持	糖尿病学
准教授：西村 理明	糖尿病学，臨床疫学
講師：加藤 秀一	糖尿病学
講師：藤本 啓	糖尿病学，分子遺伝学
講師：坂本 昌也	内分泌学，糖尿病学，心血管内分泌学
講師：川浪 大治	糖尿病学，血管生物学

### 教育・研究概要

#### I. 疫学とEBMに関する研究

臨床研究は持続血糖モニターを用いた1型糖尿病並びに2型糖尿病における血糖変動の研究，低血糖や合併症に関連する因子の研究，薬効の評価に関する研究，を行っている。疫学的研究は，1型糖尿病の生命予後・合併症に関する追跡調査，小児科・内科の連携の研究ならびに，新潟県津南町における小児約300名を対象とする肥満とインスリン抵抗性・インスリン分泌不全に関する地域調査，約1,000名を対象とした生活習慣病と関連遺伝子に関する地域研究を継続している。

#### II. 糖尿病の膵島医学ならびに分子医学研究

傍膵島細胞 Peri-Islet Schwann (PIS) 細胞による膵島細胞の保護作用と酸化ストレス等による傷害機序からの保護と再生における働きについて明らかにした。PIS細胞が神経堤由来であることをマウス発生工学的手法により突き止めた。さらに，PIS細胞が発生の過程で $\alpha$ 細胞と直接コンタクトとし膵島の形成に関与する可能性が高いことを報告した。

原因不明の低血糖の遺伝子診断に関する研究を開始した。低血糖の原因としては，血糖降下薬の過量投与，血糖値を上昇させるグルカゴン，アドレナリン，コルチゾールや成長ホルモンの低下やインスリン産生腫瘍（インスリノーマ）などが多く報告されている。一方，頻度は比較的低いが，糖新生系酵素の質的または機能的な異常による低血糖も報告され

ている。糖新生系酵素の遺伝子異常による低血糖の臨床像を明らかにし，糖新生系酵素の遺伝子異常による低血糖の予防や新たな治療法の開発を目的とする。さらに，資料提供者の家族を早期に診断することで，適切な低血糖の診断と治療が可能になるものと予想される。

#### III. 糖尿病の食事療法に関する研究

血糖コントロールと同時に，進行する血管合併症の抑止が食事内容に求められる。臨床栄養学的研究として，糖尿病の食事療法，特に腎症に対する低蛋白食の臨床的有用性の検討を中心課題としている。低蛋白食の臨床的有用性，蛋白摂取量の評価法につき，教室独自の研究を確立している。

#### IV. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病合併症の進展制御を司る因子の探索とその機能解析を進めている。我々は，低分子G蛋白RhoとそのエフェクターであるRho-kinase (ROCK)の活性化が糖尿病合併症の発症機転に重要な意義をもつことを報告してきたが，今年度は，ROCKによる糖尿病腎症の進展制御機構に重点をおいて研究を進めた。2型糖尿病モデルであるdb/dbマウスでは尿中アルブミン排泄量が亢進し，糸球体硬化が進行する。我々はこの機序としてROCKの活性化が関与していることを明らかにした。さらに，糖尿病腎症では腎組織の低酸素環境が存在するが，低酸素応答に中心的役割を果たす転写因子HIF-1 $\alpha$ をROCKが制御し，糸球体硬化の病態形成に重要な役割を担っていることを見出した。また，ROCKが血管内皮細胞における小胞体ストレスを制御し，動脈硬化形成を促進することを見出した。また，ROCK阻害剤を糖尿ラットに投与すると糖尿病神経障害の発症・進展を抑制することを明らかにした。

#### V. 内分泌学に関する研究

1. ヒト下垂体腺腫はその分化の違いによりGH-PRL-TSH, ACTH, FSH/LHの3系統に分類される。この3系統とstem cellとの関連をstem cell markerを用いて免疫組織学的に検討した。

2. ACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成(AIMAH)組織を用いたcDNAマクロアレイならびにreal time RT-PCR法を用いた検討で胎生期蛋白であるmidkineが特異的に高発現していることより，ヒト副腎腫瘍細胞株(H295R)を用いコルチゾール産生能におよぼす影響を検討した。

3. アラキドン酸カスケードの一つである 12-lipoxygenase (12-LO) のノックアウトマウスで糖尿病の発症を抑えたとの報告がなされているがその詳細は不明である。今回、糖尿病性心筋症モデルを用い、糖尿病性心筋症における 12-LO の役割を検討した。

4. 原発性アルドステロン症患者における T 型チャネルブロッカー及び N 型チャネルブロッカーの抗アルドステロン作用についての検討を行った。

5. 高血圧合併 2 型糖尿病患者における 24 時間連続血糖測定と連続血圧モニターを行いその関連性を検討した。

## 【点検・評価】

### 1. 疫学と EBM に関する研究

持続血糖モニターを用いた、インスリンならびに、DPP-4 阻害薬を含む各種経口血糖降下薬の薬効をクロスオーバー研究にて比較した研究の成果を欧文誌に報告した。

### 2. 糖尿病の再生医学ならびに分子医学

膝再生医学的研究の成果は、慈恵医大誌に報告した。また、糖新生系酵素の一つである、FBP1 の変異を有する家系を発見した。今後は、FBP1 の質的および機能的解析を分子遺伝学的方法で行う予定である。また、アジア地区の国際糖尿病学会で結果を報告する予定である。

### 3. 糖尿病の食事療法に関する研究

今年度も引き続き高一価不飽和脂肪食（地中海型食事）の有用性を経腸流動食を用いて検討した。高一価不飽和脂肪流動食は高血糖流動食と比較して 2 型糖尿病患者での摂食後の高血糖を抑え、血糖の日内変動を安定化させることを持続血糖測定装置を用いて明らかにした。更に、高糖質流動食の糖質を低 Glycemic Index のものに調整しても同様の結果であることを米国糖尿病学会に発表した。

### 4. 糖尿病性血管障害に関する研究

ROCK による糖尿病腎症に関する研究、小胞体ストレスに関する研究および神経障害に関する研究は英文誌に報告を行うとともに、日本糖尿病学会、日本糖尿病合併症学会、アメリカ糖尿病学会で発表した。

### 5. 内分泌学に関する研究

1) Stem cell marker の陽性率は各種ホルモン産生性下垂体腺腫間でばらつきが認められたが、nestin は ACTH 産生細胞と ACTH 産生腺腫に特異的に認められ、その他の stem cell marker も ACTH 産生腺腫で高頻度に認められたことより

ACTH 産生細胞の一部が stem cell としての性質を保持している可能性が示唆された。

2) midokine 単独下ではコルチゾール産生の増加は認められなかったが、AVP 同時添加ではコルチゾール産生の有意な増加を認めた。

3) ストレプトゾトシン誘発性糖尿病性心筋症ラットを作成した。本ラットでは野生型に比較し、心臓超音波検査における心機能の低下ならびに組織学的に心筋の繊維化およびアポトーシス細胞の増加を認めた。また心臓より抽出した RNA を野生型と比較した結果、本ラットでは 12-LO およびその産生物である 12-HETE の発現が亢進していた。In vitro で高血糖状態下での心筋細胞では 12-HETE の産生が認められ、さらに 12-HETE の心筋細胞への添加はアポトーシス細胞の増加を誘発した。またその産生に TNF $\alpha$  や酸化ストレスが関与していることが解った。以上の結果より 12-HETE は糖尿病性心筋症発症・進展における増悪因子の一つである可能性が示唆された。

4) 原発性アルドステロン症患者において、T 型及び N 型チャネルブロッカーは抗アルドステロン効果があることが解った。

5) 2 型糖尿病合併高血圧患者の 24 時間血糖変動と血圧変動に正の相関が認められ、動脈硬化の進展にかかわることが解った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Morimoto A, Ohtsu T, Hoshino H, Tajima N, Kokaze A. High-molecular-weight adiponectin and anthropometric variables among elementary schoolchildren: a population-based cross-sectional study in Japan. BMC Pediatr 2012; 12: 139.
- 2) Ochiai H, Shirasawa T, Shimada N, Ohtsu T, Nishimura R, Morimoto A, Hoshino H, Tajima N, Kokaze Sleep duration and overweight among elementary schoolchildren: a population-based study in Japan. Acta Med Okayama 2012; 66(2): 93-9.
- 3) Shirasawa T, Ochiai H, Nishimura R, Morimoto A, Shimada N, Ohtsu T, Hoshino H, Tajima N, Kokaze A. Secular trends in blood pressure among Japanese schoolchildren: a population-based annual survey from 1994 to 2010. J Epidemiol 2012; 22(5): 448-53.
- 4) Ochiai H, Shirasawa T, Ohtsu T, Nishimura R, Morimoto A, Obuchi R, Hoshino H, Tajima N, Kokaze A. Number of siblings, birth order, and childhood over-

- weight : a population-based cross-sectional study in Japan. BMC Public Health 2012 ; 12 : 766.
- 5) Sakamoto M, Nishimura R, Irako T, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM) : crossover pilot study (J-VICTORIA study). Cardiovasc Diabetol 2012 ; 11 : 92.
- 6) Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Morimoto A, Shimada N, Ohtsu T, Hashimoto M, Hoshino H, Tajima N, Kokaze A. Eating behavior and childhood overweight among population-based elementary schoolchildren in Japan. Int J Environ Res Public Health 2012 ; 9(4) : 1398-410.
- 7) Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T, Iuchi H, Isaka T, Sakamoto N, Kayama Y, Tojo K, Yoshimura M, Utsunomiya K. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. Cardiovasc Diabetol 2012 ; 11 : 118.
- 8) 加藤秀一, 阪本要一, 宇都宮一典. オルメサルタンとアゼルニジピンの併用療法における降圧非依存性尿中アルブミン減少とその予測・背景因子 (CHUO-Study). Ther Res 2012 ; 33(5) : 711-20.
- 9) Tsujino D, Nishimura R, Morimoto A, Tajima N, Utsunomiya K. A crossover comparison of glycemic variations in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin glargine versus insulin detemir twice daily using continuous glucose monitoring (CGM) : J COLLECTION (Jikei COmparison of Lantus and LEvemir with Cgm for Thinking Insulin OptimizationN). Diabetes Technol Ther 2012 ; 14(7) : 596-601.
- 10) Haldar SM, Jeyaraj D, Anand P, Zhu H, Lu Y, Prosdocimo DA, Eapen B, Kawanami D, Okutsu M, Brotto L, Fujioka H, Kerner J, Rosca MG, McGuinness OP, Snow RJ, Russell AP, Gerber AN, Bai X, Yan Z, Nosek TM, Brotto M, Hoppel CL, Jain MK. Kruppel-like factor 15 regulates skeletal muscle lipid flux and exercise adaptation. Proc Natl Acad Sci U S A 2012 ; 109(17) : 6739-44.
- 11) Mori Y, Ohta T, Shiozaki M, Yokoyama J, Utsunomiya K. The effect of a low-carbohydrate/high-monounsaturated fatty acid liquid diet and an isoleucine-containing liquid diet on 24-h glycemic variability in diabetes patients on tube feeding : a comparison by continuous glucose monitoring. Diabetes Technol Ther 2012 ; 14(7) : 619-23.
- 12) Mori Y, Taniguchi Y, Miyazaki S, Yokoyama J, Utsunomiya K. Effects of add-on treatment with sitagliptin

- on narrowing the range of glucose fluctuations in Japanese type 2 diabetes patients receiving insulin therapy. Diabetes Technol Ther 2013 ; 15(3) : 237-40.
- 13) 森 豊, 谷口由紀子, 宮崎 滋, 横山淳一, 宇都宮一典. 2型糖尿病患者の血糖日内変動, 食後のインスリン分泌に及ぼすミチグリニドとボグリボースの併用効果. Ther Res 2013 ; 34(2) : 219-26.

## II. 総 説

- 1) 河盛隆造 (順天堂大学), 一色高明<sup>1)</sup>, 宇都宮一典, 江藤一弘<sup>1)</sup> (1帝京大学), 坂田好美 (杏林大学), 福田恵一 (慶應義塾大学), 安武正弘 (日本医科大学). 脳・心血管イベントを抑制するための New Diabetes Strategy. Ther Res 2012 ; 33(4) : 457-61.
- 2) 宇都宮一典. 糖尿病合併症治療標的としての Rho キナーゼの意義. 糖尿合併 2012 ; 26(1) : 80-4.
- 3) 西村理明. CGM (continuous glucose monitoring) からみた DPP-4 阻害薬の可能性. 日臨 2012 ; 70(11) : 2023-9.
- 4) 西村理明. 【医薬品副作用学 (第2版) - 薬剤の安全使用アップデート -】 副作用各論 重大な副作用 代謝・内分泌 高血糖. 日臨 2012 ; 70(増刊6 医薬品副作用学) : 710-4.
- 5) 横田太持, 宇都宮一典. 【ブリットル糖尿病の病態と治療・管理のコツ- 進化する治療・広がる未来 -】 注意を要するインスリン依存状態の治療 インスリン依存状態腎機能低下者の血糖管理. プラクティス 2012 ; 別冊ブリットル糖尿病の病態と治療・管理のコツ : 108-14.
- 6) 坂本昌也. 【～血糖変動から考える糖尿病治療の新たなアプローチ～DPP-4 阻害薬のポジショニングを考える】 血糖変動と血圧変動 二つの指標のかかわりから生活習慣病治療へのアプローチを探る. Life Style Med 2013 ; 7(2) : 84-9.
- 7) 安藤精貴, 西村理明. Basic&Clinical Topics 【臨床 (1)】 2型糖尿病患者における real-time CGM の短期効果と長期効果. Diabetes Update 2012 ; 1(2) : 22-3.
- 8) 的場圭一郎, 宇都宮一典. 【心腎連関の病態と治療の進歩- 心臓と腎臓からみた循環器疾患】 糖尿病患者における心腎連関の治療. カレントセラピー 2012 ; 30(8) : 793-7.
- 9) 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病合併症の成因と薬物療法】 合併症の成因を標的とした薬物療法の開発 Rho キナーゼ阻害薬. 月刊糖尿病 2012 ; 4(8) : 109-17.
- 10) 森 豊. 【経口抗糖尿病治療薬】 食後血糖改善薬の特徴と使い方. 月刊糖尿病 2012 ; 4(5) : 58-67.

## Ⅲ. 学会発表

- 1) Kanazawa Y, Takahashi-Fujigasaki J, Takabayashi N, Ishibashi K, Ishizawa S, Matoba K, Kawanami D, Yokota T, Utsunomiya K. Suppression of Rho/Rho-kinase pathway in diabetic rats provides a therapeutic effect on diabetic neuropathy. 72nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, June.
- 2) Sasaki T, Seino Y, Samukawa Y, Sakai S, Watanabe T. Effects of gender and age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Luseogliflozin (TS-071), a selective SGLT2 inhibitor. 72nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, June.
- 3) Sakamoto M, Suzuki H, Kayama Y, Utsunomiya K. Arachidonic 12/15-lipoxygenase-induced inflammation promotes the development of diabetic cardiomyopathy. 72nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, June.
- 4) Kawanami D, Matoba K, Okada R, Tsukamoto M, Kinoshita J, Ito T, Yokota T, Kazunori Utsunomiya. Rho-kinase mediates ER stress-induced endothelial dysfunction. 72nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, June.
- 5) Mori Y, Ohta T, Yokoyama J, Utsunomiya K. Long-term effects of low-carbohydrate/high-fat liquid diets (LCHFD) on diurnal glucose variability and insulin dose in type 2 diabetic patients on tube feeding who require insulin therapy. 72nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, June.
- 6) Ando K, Nishimura R, Tsujino D, Seo C, Morimoto A, Sakamoto M, Utsunomiya K. Comparison of glycaemia variability in patients with type 2 diabetes given Mitiglinide or Sitagliptin, using continuous glucose monitoring: a pilot study. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Berlin, Oct.
- 7) Seo C, Sakamoto M, Nishimura R, Tsujino D, Andou K, Morimoto A, Utsunomiya K. Comparison of glycemic variability in patients with type 2 diabetes given sitagliptin or voglibose: a continuous glucose monitoring (CGM)-based pilot study. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Berlin, Oct.
- 8) Tsujino D, Nishimura R, Seo C, Andou K, Morimoto A, Utsunomiya K. Comparing the efficacy of biphasic insulin aspart-30 and insulin detemir given in the morning as an add-on to type 2 diabetic patients treated with OHA by using CGM. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Berlin, Oct.
- 9) Ando K, Nishimura R, Tsujino D, Seo C, Morimoto A, Sakamoto M, Utsunomiya K. Comparison of glycaemia variability in patients with type 2 diabetes given Mitiglinide or Sitagliptin, using continuous glucose monitoring: a pilot study. 9th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress and 4th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting. Kyoto, Nov.
- 10) Sasaki T, Seino Y, Samukawa Y, Sakai S, Watanabe T. Drug-drug interactions of Luseogliflozin (TS-071) with other oral hypoglycemic agents in healthy Japanese subjects. 9th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress and 4th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting. Kyoto, Nov.
- 11) Fujimoto K, Nakamura A, Mori Y, Sasaki T, Haruyama Y, Shimada K, Suzuki H, Okabe M, Yokoyama J, Utsunomiya K. Investigation of hypoglycemia, hormone response and mutation in a compound heterozygote for fructose-1,6-bisphatase. 9th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress and 4th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting. Kyoto, Nov.
- 12) Kawanami D, Matoba K, Okada R, Tsukamoto M, Kinoshita J, Ito T, Yokota T, Kazunori Utsunomiya. Rho-kinase is involved in diabetic nephropathy by modulating HIF-1 alpha-dependent signaling pathway. 9th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress and 4th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting. Kyoto, Nov.
- 13) Sano H, Nishimura R, Shida J, Kazamaki M, K Ando, Tsujino D, Taki K, Ishikawa S, Tajima N, Utsunomiya K. A regional study of the association between insulin secretory capacity and insulin resistance among elderly with HbA1c (JDS value) of 5.1-6.1%. 9th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress and 4th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting. Kyoto, Nov.
- 14) 西村理明. (From Debate to Consensus 1: CSII 導入フロンティア) 論点整理. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 55(Suppl.1): S-64]
- 15) 西村理明. (シンポジウム 13: 大規模試験からのメッセージ) JDCP. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 55(Suppl.1): S-38]



- 16) 坂本昌也, 西村理明, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮 一典. (口演: 薬物療法 (DPP-4 阻害薬 1)) CGM を用いた DPP-4 阻害薬ビルダグリブチンとシタグリブチン投与下血糖変動の比較 クロスオーバー試験による検討より. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月.
- 17) 川浪大治, 的場圭一郎, 横田太持, 宇都宮一典. (シンポジウム 7: 糖尿病腎症の成因 up date) Rho-kinase による HIF 1 $\alpha$  及び NF  $\kappa$ B 活性調節機構と糖尿病腎症への関与. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月.
- 18) 横田太持, 宇都宮一典. (口演: 低血糖 2) 日本における IAH (Impaired awareness of hypoglycemia) の調査と認知機能に関する研究. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月.
- 19) 佐野浩斎, 西村理明, 志田樹理, 風巻真理子, 安藤精貴, 辻野大助, 瀧謙太郎, 石川眞一郎, 田嶋尚子, 宇都宮一典. (口演: 高齢者糖尿病 2) HbA1c5.1-6.1% の高齢者におけるインスリン分泌能とインスリン抵抗性に関する地域調査-新潟県津南町研究. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月.
- 20) 森 豊. (ランチョンセミナー 9) 糖尿病治療は, 「平均」から「変動」の時代へ ナテグリニド~初期インスリン分泌の重要性と食後高血糖改善~. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月.

#### IV. 著 書

- 1) 西村理明. 新しい CGM 機器: 医療従事者のための iPro2 実践マニュアル. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2012.
- 2) 西村理明. 【レクチャー: 糖尿病診療と療養指導に必要な知識 2】5. CSII. 日本糖尿病学会編. 糖尿病の進歩: 第 46 集. 東京: 診断と治療社, 2012. p.41-6.
- 3) 辻野大助, 宇都宮一典. 治療 65. 生活習慣への介入により糖尿病の発症を予防できますか? エビデンスを教えてください. 小室一成 (大阪大学) 監修, 山岸昌一 (久留米大学) 編. 「糖尿病と血管合併症」に関する 100 の質問: 循環器医から寄せられる. 東京: メディカルレビュー社, 2012. p.146-7.
- 4) 的場圭一郎, 宇都宮一典. 5 章: 腎症の治療・管理・対策とそのエビデンス 脂質管理. 荒木栄一 (熊本大学) 編集主幹, 古家大祐 (金沢医科大学) 専門編集. ヴィジュアル糖尿病臨床のすべて: 糖尿病腎症のすべて. 東京: 中山書店, 2012. p.128-31.
- 5) 佐野浩斎, 森本 彩, 田嶋尚子. 2 章: 小児・思春期糖尿病の疫学 合併症の疫学 (網膜症・腎症/欧米との比較)-1 型. 荒木栄一 (熊本大学) 編集主幹, 池上博司 (近畿大学) 専門編集. ヴィジュアル糖尿病臨床のすべて: 小児・思春期糖尿病の対応マニュアル.

東京: 中山書店, 2012. p.20-31.

#### V. その他

- 1) 宇都宮一典. 心と体-診察室 糖尿病の教育入院. 日経ビジネス 2012: 5 月 7 日号: 66.
- 2) 西村理明. 血糖値の変動を測る. 朝日新聞 2012.3.20 (33 面).
- 3) Katoh S, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K. Cross sectional analysis of the Japanese diabetes risk score in 4017 Japanese people and its clinical interpretation. *Minerva Endocrinologica* 2012; 37(4): 6-7.
- 4) 辻野大助. 血糖変動を制御して HbA1c の質を高めることが重要. *Diabetes Strategy* 2012; 2(4): 189-90.
- 5) 小室一成 (大阪大学), 山岸昌一 (久留米大学), 森 豊. 座談会: 最新知見にみるミカルデイスの強力な降圧効果とインスリン抵抗性への影響. *日経メディカル* 2012: 6 月号: 89-92.