

# 富山医科薬科大学医学会誌

TOYAMA MEDICAL JOURNAL

第7巻 第1号

平成6年3月

## — 目 次 —

### シンポジウム「本学における医学教育の改革」

司会のことば	小泉 富美朝	1
	倉知 正佳	
1. 序論：医学教育の改善について	片山 喬	2—4
2. チュートリアル・システム	高屋 憲一	5—7
3. 本学の医薬学概論	鏡森 定信	8—12
4. 本学の臨床実習	大角 誠治	13—17
5. 卒業生からみた臨床医学教育の評価と展望	高田 良久	18—24

### 特別講演

日本における医学教育改革の動向	尾島 昭次	25—28
-----------------	-------	-------

### 最終講義

胸部・心血管外科領域における教室の教育・研究

——自己評価・点検と反省——	山本 恵一	29—31
----------------	-------	-------

先天性夜盲症のERG

——小口病を中心として——	窪田 靖夫	32—33
---------------	-------	-------

### 就任講演

呼吸中枢神経回路におけるシナプス伝達の生理と薬理	武田 龍司	34—36
--------------------------	-------	-------

めまい・平衡障害に対する神経耳科学的アプローチ	渡辺 行雄	37—40
-------------------------	-------	-------

### 総 説

アメリカ合衆国における遺伝子治療の動向	古谷田 裕久	41—49
	平賀 紘一	

人工心臓を用いた補助循環の臨床応用

——心臓移植施設と当施設の現状——

……………湖東 慶樹, 阿部 吉伸, 村上 新, 三崎 拓郎, 渡辺 剛	50—53
--------------------------------------	-------

Loisance D. Y.

### 原 著

保存心移植の実験的研究

——Terminal crystalloid cardioplegia 法の

有効性に関する研究——

……………阿部 吉伸, 湖東 慶樹, Loisance D. Y.	54—61
-----------------------------------	-------

慢性関節リウマチの滑膜組織およびリウマトイド結節における

マクロファージ様細胞の免疫組織学的研究	霜田 ふゆみ	62—75
---------------------	--------	-------



## シンポジウム

# 本学における医学教育の改革

### 司会の言葉

小泉富美朝\*, 倉知正佳\*\*

富山医科薬科大学病理学第2教室\*, 精神神経医学教室\*\*

ご承知のように平成3年7月に大学設置基準が改正され、各大学が個性的な教育や研究が自由に展開できるような基準の大幅な大綱化が行われました。これに伴い、全国大学では、大学教育の点検、評価および教育カリキュラムの改革が進められ、その実践へ向けて努力しているのが現状であります。このような現状を踏まえて本学の医学教育検討委員会では、本学医学会の今年度のシンポジウムにおいて、「本学における医学教育の改革」というテーマを取り上げていただきました。

本シンポジウムでは、まず永年医学教育学会に携わっている片山喬教授には序論をお話いただき、次いでチュートリアル・システムについて本学医学

部のアンケート調査集計結果を中心に高屋憲一教授にお願いしました。また5年前からアーリーエクスポージャーとして1年生に体験学習を実施している鏡森定信教授に医薬学概論について、次いで大角誠治講師から5, 6年次生の臨床実習について、高田良久同窓会長から卒前・卒後の臨床教育と医学生の行動パターンについてそれぞれ20分ずつお話をお願いしました。

最後に永年日本の医学教育の改革に先駆的に携わってこられた順天堂大学客員教授の尾島昭次先生より、「日本における医学教育改革の動向」と題して特別講演を拝聴しました。

## 序論：医学教育の改善について

片 山 喬

富山医科薬科大学泌尿器科学教室

### はじめに

今回、本学医学部において「医学教育の改善」をテーマにしたワークショップが組まれたことは、日頃こうした問題に興味を寄せ、ささやかな試行を繰り返してきた私にとって大変嬉しく、この企画を立てられた方々にまずお礼を申し上げたい。またこの機会に序論を述べさせて頂くことは大変光栄に思っていたが、当日たまたま体調をくずし出席できなくなり要点のみをお読み頂くことになり、また論議にも加われず申し訳なく思っている。そこで講義の改善とクリニカルクラークシップについて日頃考えていることを記述して、参考に供したい。

### 講義の改善

まずあげたいのは、「教授錯覚」といわれる事実を教官がよく認識することである。これは教官が教えたことを学生がすべてよく理解し得たと思うことであり、事実私もテストを行ってみてこんなに学生は理解していなかったのかと感じさせられることが多い。つまり教官が一生懸命教えたから、学習者はその意図に沿ってすべて変化したと考えるのは誤りであり、学習者が「学び」そして「得た」ことが重要なのである。つまり Learner-centered Education でなければならないということである。

優れた学者のうんちくをかたむけた講義には誰もが感動するのではないか、これは必ずしも学習者中心ではないのではないかともいわれるが、このような講義の場合は学習者はそれを聴きに集まって来ており、学習者のニーズに答える講義が行われていることが多いので大きな感動を学習者に与えるとも考えられる。

教育のための計画、カリキュラムを作るにはまず教授目標を設定する必要がある。教授目標は一般目

標 (General instructual objective, GIO) と行動目標 (Specific behavioral objective, SBO) にわけられ、一般目標はより抽象的な達成目標であり、行動目標はより具体的な行動がその目標となる。この点詳しくは「医学教育マニュアル」を参考にされたい。私が嘗て医学教育ワークショップで教えられたことの中で、今でもカリキュラム立案の基本としているのは、こうした教育目標を立てること、つまり一定の教育コースが終わったあと、学生はこのようになってほしいという目標を定めることと、この目標が

- 1) 現実的 (Real) でなくてはならない。
- 2) 理解可能 (Understandable) でなくてはならない。
- 3) 測定可能 (Measurable) でなくてはならない。
- 4) 行動的 (Behavioral) でなくてはならない。
- 5) 達成可能 (Achievable) でなくてはならない。

ということである。理想的目標を掲げることはむしろ容易であるが、学習者が出来る範囲を考えて、一人残らず達成できるものを目標としてきた心算である。しかし、残念ながら目標を立てても私の考え方が誤っているのか、それとも学生に問題があるのか、多くの場合すべての学生が目標をクリアしていない現実は大変残念である。

また、Dr. ハーストの医学教育論の中の「講義を改善する原則」を表1に掲げるが、ここから多くの有益な示唆を得ることが出来る。この中にはすでに述べた事項も多いが、「スライドは極力切り詰めて使用すべきである」など、あまりにも多くの情報を学生に与えようとして日頃スライドに頼り過ぎている自身の講義を反省している。学習者側から見ればスライドの内容を咀嚼するどころか十分読むことも出来ないような講義には感銘を受ける筈がない。スライド映写で室内を暗くすれば眠気もよもよす。むしろ明るい室内で学習者と常に対面して示すこと

表1 講義を改善する原則  
(Dr. ハーストの医学教育論より)

まず第一は聴衆の背景、およびその興味の対象をすることである。

講師たるものは、自分の独自の情報を持っていない演題に関しての講義はすべきではない。

講師たるものは、講義の目標とする点を確定し、それをはっきりと述べる必要がある。しかもこのことは、緒言に引き続き、できる限り早い機会に行なうべきである。

講義の目標点を確定し、それを聴衆に告げた後、講師は講義の目的、およびその限界についてもう一度考える必要がある。

約45分間の講義では、要点は5つ程度にすべきである。

スライドは極力切り詰めて使用すべきである。

講師は講義している間に聴衆の反応の手ごたえの感触をつかまなければならない。

優秀な講師は、実際に結論を論ずる前に聴衆を講義の結論に導くことができるのである。

質疑応答の時間は大変貴重である。

が出来るオーバーヘッドプロジェクターをもっと活用するべきであると考え。また質疑応答の時間が大変貴重であるといわれているが、実際には学習者の間からなかなか質問がでてこないことが多いのも事実である。従ってよい教官は講義の中で、疑問点を浮き彫りにするように話し、また質問が気軽に行われるような雰囲気作りにもたけているものである。実際に講義を行っているものとして、この点何時も恥ずかしい思いをしている。

私なりの講義形式の工夫としては、各論においては泌尿器科の代表的疾患の患者カルテを小グループに与え、それをよく検討し、講義の時間に発表してもらうようにしている。つまり学習者による学習者に対する講義で、教官は明らかに誤っている点を指摘したり、アドバイザーとして必ず知っておくべきことを話すようにして、出来る限り学生間の討論にまかせている。学生はプリントを作成するが、それを作るためのグループとしての作業が学習効果をあげるものと考えている。すべての講義についてい

ることかもしれないが、この方法も学生の積極性に負うところが大きく、学生のモチベーションを引き出すことが極めて大切である。

ただ、何の工夫もなく講義を行うだけでは如何に優れた教官でも、また優れた内容でもそれに見合った学習効果をあげることは難しい。「医学教育技法マニュアル」の中で植村研一教授は記憶に残る教授方法のコツを述べられており、また私も同書の中で総合講義形式の利点と問題点について述べているので参考にして頂きたい。

### クリニカル・クラークシップについて

クリニカル・クラークシップとは bedside learning のやり方であって、「学生が受け持ち医とともに責任の一端を担いながら、医療チームの一員としての役割を果たす中で臨床実習を行う」ものとされている。医師法の改正により、医学生も簡単な医療行為には種々な条件の下で参加することが可能となっており、これまで単なる外来、病棟の見学に終ったり、担当医師の特別の配慮で医療行為にタッチさせてもらっていた臨床実習の幅と内容が充実される傾向にあることは大変喜ばしい。しかし教育スタッフの数と質、学生の積極性、患者の理解と同意など、実際の現場では多くの問題が山積みしている。

私の病棟での臨床実習は患者を受け持たせて、自ら患者さんから学ぶという学生の積極性に待つ方式をとっている。一見放任とも見られるが Patient-oriented であるべきであると考えている。臨床実習のまとめはブッチャースペーパーに書かせて発表させている。プリントにするという方法もあるが、現在の方がよりインパクトを与えるものと考えて続けている。

クリニカルクラークシップは医学、医療についての知識や技能のみならず、医師としての態度や習慣をも医療の現場から学びとるもので、本を読んでも体得することは出来ない。いろいろ問題はあろうが、卒前医学教育の中で学びとって行くべきものと考えられる。

む す び

## 序論：医学教育の改善について

講義方法の改善について述べると共に最近話題になっている bedside learning の 1 つのやり方である クリニカルクラークシップについて私の経験をふまえ簡単に述べた。他に試験や評価についても論ずべきであるが今回は省略した。

### 文 献

- 1) 日本医学教育学会教育開発委員会編：医学教育マニュアル 1. 医学教育の原理と進め方, 1978, 2. カリキュラムの作り方, 1979, 3. 教授—学習方法, 1982, 4. 評価と試験, 1982, 5. シュミレーションの応用, 1984. 篠原出版, 東京.
- 2) 日野原重明監訳：Dr. ハーストの医学教育論 The Bench and Me. 医学書院, 東京, 1993.
- 3) 日本医学教育学会教育技法委員会編：医学教育技法マニュアル, 篠原出版, 1993.
- 4) 植村研一：学部教育の改革, 泌尿器外科 6 : 593—597, 1993.
- 5) 三井利夫, 堀原一：クリニカル・クラークシップ. 泌尿器外科 6 : 601—604, 1993.

## 本学におけるチュートリアルシステムの実施状況

高 屋 憲 一

富山医科薬科大学解剖学第2教室

チュートリアルまたはチュートリアルシステムとは欧米ではいくつかの大学で従来から行われているもので、一人のチュータが数人の小グループ学生を対象として主に討論と個人的な指導により教育を行うシステムである。わが国では1990年より東京女子医大で医学教育に導入された。これは、カナダのマク・マスター大学で1969年の開校以来、またアメリカ合衆国の Harvard Medical School で1987年より導入された方法を参考にして、6年間の準備期間の後、医学教育改善のための「MDプログラム」の一部として始められたものである。東京女子医大ではこのシステムを行った最初の学年が今年4月から5年生となるはずである。筆者は1992年9月に東京女子医大で行われた第12回国内医科大学視察と討論の会に出席し情報を得た上で、本学にこのシステムを紹介し、本学医学部の各教室にアンケートを行って、表1の様な回答を得た。

東京女子医大で行われている1992年当時の計画をみると、その目的は医師競合時代を迎えて、単に与えられたことを受動的に吸収するだけでなく、積極的な思考力や態度を身につけた医師を養成する必要に迫られたものと考えられる。

東京女子医大のシステムの主な特徴として次の様な点が挙げられる。

- 1) 1学年から4学年まで、一般教育、基礎、臨床のすべての課題でチュートリアルシステムを行ない、5・6学年は病院実習を行う。
- 2) 普通の従来の教科とは別に、チュートリアル用の独自の自己開発カリキュラムを作成する。
- 3) 与えられる課題は一般教育、基礎、臨床の学科の一部である。
- 4) 週2回、午前と午後で、午前はチュータが配属され、指導と言うよりも批評や指示を与える。午後は自習の時間となる。
- 5) 16の部屋それぞれに、5～6人の学生と1人の

チュータを配属し、問題解決型の自己学習を行なわせる。

- 6) 部屋は小教室で、電子白板（書かれたものが消す前にプリントされるようになっている）、シャウカステン・ビデオカセット・スライドプロジェクター・参考書の入った書棚等が備えられている。
- 7) 1年間に200人という多数のチュータが必要である。原則として助教授、講師、助手が担当する。これらのシステムの紹介の後、本学の各講座にアンケートを行った結果は表1のごとくである。

表1 富山医科薬科大学医学部のチュートリアルシステムに対するアンケートの結果（平成5年5月27日）。個々の意見は○で示す。

- (1) 学生を小グループに分けて問題解決型自己学習をさせることについて。  
今度、導入の方向で検討すべきである。  
(約60%)  
○すでに実習等で実施している。  
○できる講座から実施していく。
- (2) カリキュラム改訂の今後の方向について。  
講義時間を減らして、自己学習の時間をとれるようにする。(約45%)  
○自己学習に限らず少人数教育を増やしたほうが良い。  
○基礎教育としては基本的には現行通りでよい。  
○臨床の教育に入る前に、このような思考のトレーニングを行えば良い。  
○講義時間を減らすのは無理である。
- (3) 学生による発表や討論がどの程度行われているか。  
臨床講義における発表。  
臨床実習における受持ち症例の発表。  
臨床実習におけるセミナーでの発表。  
解剖実習所見検討。  
生理学実習。

講義の時、学生に頻繁に質問して、回答させる。

実習レポート。

具体的な方法。

- 小グループで各テーマごとに実習結果についてOHPを使い、発表させる。
- 実習は全てチュータ方式で行っている。
- CPCで実施している。
- presentationは学生にさせるが、後のbackground等は教官が行う。
- 講義の一部でdecision practiceを試みたり、英語の文献を指名者に発表させる。

- (4) 今後の自己学習の導入について。  
5年次に試行してみる。(45%)  
○一般教育、基礎医学にも試みる。  
○各講座単位で担当科目について試行する。  
○学生を興味を持つテーマごとに各教室に配属し、その報告会を行う。
- (5) 指導教官の強化について。  
各講座・科目で対応する。(50%)
- (6) 問題解決型自己学習あるいは学生の学習意欲を高める方法についての意見。  
○患者の状態をビデオで見せて、考えさせ、討論する。  
○2学年上と同時に教育する。  
○チュートリアルを試行の計画段階から学生を参加させる。  
○暗記重視の育ち方をしている学生に自己学習の思考力を養うためには、1年生から導入することが大切。  
○知識伝授型の授業からロールプレイをとり入れた参加型授業の試みが必要。
- (7) 臨床実習の指導教官は。  
教授、助教授、講師、助手。
- (8) 臨床実習の日数。  
現行のままでよい。(57%)
- (9) 月曜日も臨床実習にあてる場合、臨床講義はある程度削減しても良い。
- (10) 臨床実習期間中の学生の発表・討論の機会を増やすことについて。  
現行でよい。(57%)  
今後増やす予定。(36%)

表1に示すように導入に向けて準備する必要があるとされており、さらにすでに個々の教室で試みがなされていることが明らかとなった。これらの意見を参考としていくつかの案を作成し、本学医学部5年生全体を対象にsmall group teachingとして、倉知教授が中心となって統合講義(平成5年9月24日

と10月18日)を行った。

テキスト: Principles of Neurology, R. D. Adams, McGraw-Hill, 1993 Part II CARDINAL MANIFESTATIONS OF NEUROLOGIC DISEASE Chapter 3-22 まで約350ページ

- 1) BSTの20組(1組4~5人)に分担して学習し、各グループの代表1名か、各メンバーが少しづつ分けて発表する。グループ毎に司会を1名たてる。
- 2) 要旨をB4 1枚以内にまとめて、発表前に各学生に配る(印刷は教室が行った)。
- 3) 発表時間は1グループ20分、討論5分、合計25分。
- 4) 発表にはプロジェクタースライドが使用できた(スライド作製は教室が行った)。  
これらの発表の後、アンケートを取ったところ、表2の結果が得られた。

表2 統合講義(平成5年9月24日と10月18日)についてのアンケートの結果(数字は意見を示した人数)。

- (1) テキスト(Principles of Neurology)について。  
適切(17) 普通(49) 不適切(10)
- (2) 「自己学習一発表」という方法について。  
有意義(33) 普通(46) 意義乏しい(4)
- (3) 発表時間について。  
適当(59) 短すぎる(17) 長すぎる(7)

また来年度のための案としては、表3の意見があった。

表3 次年度のための案についてのアンケートの結果(数字は意見を示した人数)。

- (1) テキストについて。  
これでよい(18) 少し易しいもの(10)
- (2) 方法について。  
これでよい(33) 好きな題を選択(1)
- (3) 時期と時間について  
前期に(18) BST開始前に(26)  
分けて(15)



- (4) その他。  
少し時間を長く、25分位(8)  
教官が補足(2)
- 

これまで経験や情報を得ることの出来た small group teaching は、東京女子医大(視察)と Harvard Medical School (ビデオ)では課題は一般教育、基礎、臨床を中心としており、筆者が参加することの出来た University of New York at Stony Brook では、1時間の講義の後、各10人のグループに分かれ、講義の内容について討論する。チュータは2名おり、1人は臨床の教官で1人は一般教育の教官であり、講義の内容は一般的な題でこのときは公衆衛生に関するものであった。

これらの経験を参考としていくつかの将来の計画の案を作成した。

#### 1) 医学英語(倉知教授)

平成5年度の統合講義の経験に基づき、5～6人のBSTのグループにテキストを神経学の診断学のより平易なものとして、英語で発表・討論をする。テキストの読み方、メモのとりかた、抄録の作り方、発表原稿の英語のチェック、発表の仕方等を指導する。英語の堪能な専門の教授の参加を願い、指導を受ける。できれば非常勤講師として英語の native speakers も参加して、英語の指導を依頼したい。学生はアンケートをとり、出席に代える。最後の回は関心を

もたれる教官による、授業の成果の判定を願い、この方法の継続を検討する参考とする。さらに臨床の実地の英語をシミュレーションにより修得する。

- 2) 医学概論と良く似た形式で、題はより教科の学習に近いものを選び、初めに1時間ほど講師に講義を願い、その後10人ずつの組に分かれ、その題について自由に討論する。チュータとして一般教育・基礎より1人と社会医学・臨床より1人の計2人が参加し、批評、助言を行う。

#### 3) 基礎配属

1年生から4年生の間に4～5人ずつの教室配属をする。少人数のその教科特有な内容の講義、研究への参加等を行う。一般教育や臨床の教室へも配属する。

- 4) 臨床講座での少人数の講義や症例検討、討論の機会を多くする。

- 5) 学習棟の建設。次のような設備を備えていることが望ましい。

- 個人用の学習机と書棚
- 数人の学生が討論できる部屋
- 顕微鏡や資料が容易に借り出せる。
- 時間外に使用可能(17:00～23:00まで)。
- 自由に使用可能な視聴覚機器。
- パーソナルコンピューター。

今後さらに検討して、実行可能なところから改善を進めていくことが望ましい。

# 本学の医薬学概論

鏡 森 定 信

富山医科薬科大学保健医学教室

## はじめに

医学部の新入生を対象に医学に関する入門的学科目 (Early exposure) として医学概論が多くの大学で開設されている。本学では医学と薬学の両学部を有するという特徴をふまえ、両学部の新入生に将来の医療人として学ぶ動機、ならびにその内容についての吟味をおこなわせる学科目として医薬学概論が開学以来継続されている。さまざまな試行を経ながらこの学科目に対する学生諸君の自主的な係わり方が取り入れられてきているが、今回は私が携わった年度以降の医学科における医薬学概論について述べたい。

## 医学科における医薬学概論 (昭和62年度—平成5年度)

昭和62年度に本学における医薬学概論は、過去の実績を考慮しつつ、いくつかの点で改正が試みられた。まず、医薬学概論の最初の3回は医・薬両学部学生が合同で学長・両副学長の講義を受け、その後は両学部別々に行われることとなった。ことあと医学科では医学概論として引き継がれ、その冒頭では、医学部入学の動機を話題として「医学をめざす者」を取りあげ、学生数人を選び本学志望にいたった経過などを発表し、それに対する意見交換がおこなわれるようになった。

引き続き生命の誕生からターミナルにいたる人生の各ステージにそって医学部教官による話題提供とそれに基づく講義が、各コーディネータが参加を要請した教官も加って行われている。参考までに平成5年度の医薬学概論の日程を表1に示した。毎年、生命の誕生のフィルム上映などから始まって、基礎医学、臨床医学そして社会医学における今日的话题がコーディネータのもとに複数の教官から提供され、

表1 平成5年度医薬学概論日程表

医薬合同 (大講義室: 10:50~12:30)	
第1回	4月20日(火) 山崎 学長
第2回	4月27日(火) 佐々木 副学長
第3回	5月11日(火) 中西 副学長
医学部単独 (202講義室: 10:50~12:30)	
第1回	5月18日(火) オリエンテーション 高久・倉知両教授
	医学を目指す者(I) 滝澤教授
第2回	5月25日(火) 医学を目指す者(II) 滝澤教授
第3回	6月1日(火) 生命の誕生…… (コーディネータ: 泉教授)
第4回	6月8日(火) 分子生物学の基礎医学への応用…… (コーディネータ: 村口教授) エイズ研究の最前線
第5回	6月15日(火) 画像診断の最先端…… (コーディネータ: 柿下教授)
第6回	6月22日(火) 高齢化社会の医学への期待…… (コーディネータ: 鏡森教授)
第7回	6月29日(火) Early exposure 実習
第8回	7月6日(火) 医療における看護の役割…… (コーディネータ: 滝澤教授)
第9回	7月13日(火) 医学教育とその課程…… (コーディネータ: 倉知教授) 本学卒業生参加
第10回	7月20日(火) [大講義室] 救急蘇生実習……伊藤教授 —体験実習 (夏休み)—
第11回	9月7日(火) 実習報告会
第12回	9月14日(火) 実習報告会

高齢期・終末期に関するもので終わっている。それ以前の5年間をふり返ると、基礎医学の話題としては、最新の医学—最近の脳研究の進歩—（昭和63年、コーディネータ 小野教授）、ミクロの医学（平成元年、コーディネータ 高屋教授）、医学における分子生物学（平成2年、コーディネータ 平賀教授）、微小循環—形態と機能—（平成3年、コーディネータ 大谷教授）、分子生物学の基礎医学への応用（平成4年、コーディネータ 白木教授）が取り上げられた。また、臨床医学からは第三の医学—リハビリテーションは何を目指すか—（昭和63年、コーディネータ 辻教授）、老化（平成元年、コーディネータ 矢野教授）、海外における日本人医師の活動（平成2年、コーディネータ 山本教授）、画像診断の最先端学（平成2年、コーディネータ 渡辺教授）、画像診断の最先端（平成4年、コーディネータ 柿下教授）の話題提供があった。社会医学および関連分野からの話題としては献体をめぐって（昭和63年、コーディネータ 松田教授）、死と献体と奉仕（平成元年、コーディネータ 滝澤教授）、医学と社会（平成2年、コーディネータ 鏡森教授）、医療のあゆみと医師（平成3年、コーディネータ 滝澤教授）、高齢化社会の医学への期待（平成3年および平成4年、コーディネータ 鏡森教授）、医療における看護の役割（平成4年、コーディネータ 諸橋教授）が取り上げられた。

なお、生命の誕生については岡田教授と泉教授に1年おきにコーディネータをお願いしてきている。また、これも毎年本学の卒業生に参加を求めて行ってきた医学教育とその過程については片山教授（昭和63年—平成3年）、倉知教授（平成4年）にコーディネータをお願いした。

この他にやや趣を異にするものとして救急蘇生法実習が伊藤教授によって行われている。後述するように、本医学科のこの学科目の特徴である夏休みに実施する介護体験実習においては、一般的な救急的対応が必要となる機会に遭遇するかも知れないとの考えからである。

### 夏期休暇中の介護体験実習

医学に対する入門コースであるこの概論において、

学生諸君が主体的にその意図するところに係わるような環境づくりとして、夏期休暇中の介護体験実習を設定した。いずれの教育にあってもその構成要素として知識、技能、態度の3つがあげられている。医学概論では学生と教官との討議を積極的に取り入れてきてはいるが、教室内では講義形式で実施されるので、どうしても知識偏重のきらいがある。そこで学生自らが参加し、社会との繁りのなかで将来の医師として求められている技能や態度についてもさらに学ぶ場として体験実習の導入をはかった。どのようなところで体験実習をお願いするかについては、病院という意見もあったが、当時、現在のような医学概論を強く指向されていた解剖学の故松田教授が遺伝相談を通じて、北陸3県の重症心身障害児(者)施設の方々と親交があったことからまずこれらの施設が候補にあがった。これに私共が保健・福祉行政を通じて係りのあった特別養護老人ホームを加えて体験実習の場とした。すなわち、病める人々への専門技術的な対応の以前に求められるものの教育ということで、「生」に対して学生自身とともに考えさせることをねらったからである。

これらの施設における体験として食事、入浴、オムツ交換の介助の3つを基本的なものとして、その他は各施設の実状に応じてお願いした。学生は原則として3泊4日で数人のグループで実習を行った。このような条件は学生同志のコミュニケーションによりさらに本学科目の教育効果のあがることをねらって決められた。なお、各施設では、医師、看護婦、寮母、社会福祉関係者のなかから実習担当者を決めて対応していただいた。表2に平成5年度の実験実習施設および実習期間などを示したが、昭和62年以降その内容はほぼ同じである。これらの体験実習を行い、さらに実習報告書を作成し、それを各施設にお返ししている。医学生としての問題提起を含んだ報告などもあり、各施設の担当者にとっても有意義なものとなっている。学生にとっては夏期休暇の一部を削っての、しかもかなり体力のいる実習でもあり、加えて重症心身障害児(者)、寝たきり・痴呆老人との出会いは心理的にもきつく、そういう意味ではheavyな実習となっている。そのあたりの事情を示すものとして表3に報告書の一文をあげた。本体験実習に対する意見などを学生や各施設の担当者に

## 本学の医薬学概論

調査してきているが、表4に示すように学生達はその内容を改善しつつ、これを継続することを支持している。このことは施設側においても同様であり、実習の場として新たに申し込みをいただく施設もできてきている。目下この体験実習のためのガイドラインのようなものの作成が求められている。

### ま と め

Early exposure ということで取り組まれた医薬

学概論のここ数年の経過をまとめた。地域社会では保健・医療・福祉の連携による包括的なサービスの提供が焦眉の急となっている。医師という専門職を育てる医学科にあっても分化と統合を織り込んだ教育に関して学生の主体的な係わりを求めつつさまざまな改革が進んでいる。Middle exposureそしてLate exposureなどの節目がきちんとその過程に組み込まれることにより、このEarly exposureもさらに意味のあるものになっていくものと確信している。

表2 平成5年度医薬学概論医学科体験実習施設一覧

施設名	住 所	期 間
国立療養所北潟病院	福井県坂井郡芦原町北潟238-1	7月26日(月)～7月29日(木)
国立療養所医王病院	金沢市岩出町二-73	8月24日(火)～8月27日(金)
国立療養所七尾病院	石川県七尾市松百町ハ部3-1	7月20日(火)～7月23日(金)
社会福祉法人めひの野園	富山市西金屋6682	7月20日(火)～7月24日(土) 8月3日(火)～8月7日(土)
社会福祉法人八尾園・野積園	(八)婦負郡八尾町福島前山10 (野)婦負郡八尾町上ヶ島313	7月20日(火)～7月23日(金)
医療法人社団映寿会病院	金沢市南新保町ル-53	8月9日(月)～8月12日(木)
社会福祉法人舟見寿楽園	下新川郡入善町舟見1664	7月27日(火)～7月30日(金)
社会福祉法人新川ヴィーラ	魚津市大光寺450	8月23日(月)～8月26日(木)
社会福祉法人敬寿苑	富山市今泉514	7月20日(火)～7月23日(金)
社会福祉法人エスポワールこすぎ	射水郡小杉町池多822	7月27日(火)～7月30日(金)
社会福祉法人射水万葉苑	新湊市朴木211-1	7月28日(水)～7月31日(土)
社会福祉法人鳳鳴苑	高岡市蔵野町3	8月25日(水)～8月28日(土)
社会福祉法人すわ苑	氷見市柳田字諏訪野3892-1	8月10日(火)～8月13日(金)
社会福祉法人雨晴苑	高岡市太田赤尾谷内58	7月20日(火)～7月23日(金)
社会福祉法人清楽園	小矢部市法楽寺1880-1	7月20日(火)～7月23日(金)
社会福祉法人福寿園	東砺波郡福野町松原678-1	7月20日(火)～7月23日(金)
医療法人富山城南病院	富山市太郎丸1152	7月20日(火)～7月24日(土)

表3 医学生の介護体験実習感想文

実習中私は幾度となく沈黙した。いや沈黙を強いられたといった方がいいのかもしれない。入浴の手伝いをしようと作業衣に着替えて中に入ると、M君が膝を立てたまま私に何かを伝えようと、体の奥から声をしぼり出すようにして言う。ここの「障害者」の人達もそうなのだけれども、彼らが何かを言おうとするとき大変なエネルギーを消耗しているように思われ、こちらはそれに圧倒されてしまう。私は彼が何を言おうとしているのか理解できず、聞き返す。すると彼は最初のときよりもすごいエネルギーを使って、また言葉を発する。こんなことを何度か繰り返しているうちに、私は彼の労力の大変さを考え、途方にくれ沈黙してしまう。こちらの困惑ぶりを察したのか、彼は膝で歩いていって作業用のサンダルを履きやすいようにそろえ、「エヘヘー」とにっこりする。

私達はよく「障害者」とか「健常者」と言う言葉を使う。けれどもこれらの言葉は流動的なものだと思う。

例えば私達が啞者の言葉を聴く耳を持っているとき、啞者は啞者ではなく、私達が彼らの言葉を聴く耳を持たない限りにおいて啞者なのだ。だから「障害者」の解放の問題は、何よりもまず「健常者」の障害者性からの解放の問題としてとらえる必要があるだろう。

「ここは本当に社会の縮図なんです」と私のいた病棟の婦長さんが言う。「障害者」達の家庭環境、ここの施設に入るまでに彼らがたどった軌跡、施設に預けてからの親達の彼らに対する微妙な心の変化などを伺って、私は言葉を失って沈黙してしまう。彼ら「障害者」達は、豊かさの中に浸りきっている私達に、私達の感性や理性の歪みや貧しさを映し出してくれる鏡なのだと思う。

これは私達を担当してくださったN先生から伺ったことだけれども、この施設に実習にくる学生が次のような質問をよくするという。

「ここにいる障害者達は現状とたいして変わらない生活を今後も続け、そしてここで死んでいく。しかも、そういう彼らの生活を維持していくのに相当の費用がかかっていると

いう。そんな彼らに医療を施すどんな意義があるのですか。」

このような質問に対して、私達は憲法の生存権規定など、近代的理性の観点からのいくつかの答を持っている。

けれどもそれらの答はいずれも、「障害者」が「障害者」として生き続ける積極的な意味を与えてはくれない。

「老いる」ことに対する意味づけの場合もそうだけれども、生産性と効率の原理（能力主義）に支配された近代的理性は、「活力」、「移動性」、「若々しさ」などにプラスの価値を付与し、「老いる」ことや「障害者である」ことに対しては、無能力者としてマイナスの価値付与をしてしまう。しかし「障害者」の解放の問題が、何よりもまず「健常者」の障害者性からの解放の問題であったように、「障害者」の意味づけの問題は、私達の生産性と効率の原理に呪縛された意味づけからの解放の問題なのだろう。「障害者」の人々は私達に、私達の感性や理性の、あるいは近代ヒューマンイズムの限界線の陰画像を提示してくれているのかもしれないのだ。

若葉病棟の廊下を歩いていると、時々指導員のK先生の陽気な歌声が聞こえてくる。最初のころは「重い現場」との落差を感じて戸惑いを覚えた。しかし、先生のあの陽気な歌は先生自身に対する励ましの歌だったのかもしれない。K先生に限らず、一般に先生方は明るかった。たびたび沈黙しなければならなかった私は、いったい自分はこの「重い現場」からどんな歌や明るさを紡いでいけるのだろうか、保母さんの、K先生の体に顔をうずめて私達との別れを悲しんでくれたO君の姿を後にして、ふとそんなことを考えた。

今回の私達の実習の目的の一つは、医療施設において、患者介護に実際に参加することを通して、将来の医師像を探ることにあった。

それについて今言えることは、患者さんたちとともに医療行為の持つ意味を探り合いながら、そこからエネルギーをもらい受けていけるような医師でありたい、ということである。

表4 介護体験実習に対する学生の意見  
(医学教育22巻1号, 1991より)

1. 後輩がこの体験実習を経験することにどの程度賛成ですか (%)

学 年	大賛成	賛 成	どちらでもない	反 対
1年; 95人 (100%)	6 2	3 4	4	1
2年; 88人 (100%)	4 4	4 6	8	2
3年; 88人 (100%)	4 1	4 9	7	3

2. この体験実習の改善点を思いつきますか (%)

学 年	は い	いいえ
1年; 91人 (100%)	4 8	5 2
2年; 84人 (100%)	3 9	6 1
3年; 81人 (100%)	3 2	6 8

注) 本調査は体験実習を経験した過去3か年の医学生に対して実施されたものである。なお, 1年生は実施直後, 2年および3年生はそれぞれの学年時に1年時の実習をふり返って回答してもらった。

## カリキュラム変更後の新しい内科診断学実習教育

大角 誠 治

富山医科薬科大学内科学第1教室

### はじめに

平成5年度よりカリキュラムが変更となり、医学部5年次学生の外来ポリクリ実習が中止となった。例年であれば4年次後期の1月には診断学実習が行われ、5年次4月から外来ポリクリが実施されていたのに対し、平成5年では夏休みあけの9月が診断学実習期間、10月よりBST開始に変更となったわけである。このようなカリキュラム変更にあたり、内科系3講座と和漢診療部が合意していたのは、①

5年次BST開始直前に診断学実習を行う、②小グループ診察実習の際、各教官の指導内容のガイドラインとして、かつ、学生の参考にも供するために実習マニュアルを作成する、ということであった。

この方針に基づき各科から推薦されたマニュアル作成委員の協力によって、ポケット版の内科診断学実習マニュアルが実習直前の8月末に完成した。

また診断学実習スケジュールについて、10月からのBST開始直前の2週間を設定し、内容が検討された(表1)。スケジュールの基本構成は臨床講義

表1 5年次内科系診断学実習予定表(平成5.9.28—10.8)

	28(火)	29(水)	30(水)	1(金)
13:10~14:20 (70分) 講義 臨講 I	身体所見のとり方(1) 診断学総論(小林教授)	身体所見のとり方(2) 呼吸器系の診察 (1内 水島)	身体所見のとり方(3) 心臓に関する診察 (2内 麻野井)	
14:30~16:40(130分) スモールグループ実習 外来診察室 担当スタッフ 内科各 6名 和漢 2名 計 20名	POS 解説(1内 高田良)	Small group 実習 POMR 記載の実際(1) 診察はしない。 研修医、もしくは指導教官が模擬患者となり、病歴聴取から problem list, initial plan 作成まで指導する。		Small group 実習 「全身をみる 胸部所見」
	5(火)	6(水)	7(木)	8(金)
10:10~14:20 (70分) 講義 臨講 I	身体所見のとり方(4) 腹部の診察(3内 樋口)	身体所見のとり方(5) 神経学的所見(2内 高嶋)	文献調査法(渡辺教授)	13:10~14:50 小児科講義 臨講 I 「小児の診察に際して」 (小西助教授)
14:30~16:40(130分) スモールグループ実習 外来診察室 担当スタッフ 内科各 6名 和漢 2名 計 20名	Small group 実習 「腹部所見」	Small group 実習 「神経学的所見」	Small group 実習 POMR 記載の実際(2) 適当な入院患者の協力を得て診察も行う。 病歴聴取 problem list, initial plan まで作成	15:00~16:40 皮膚科講義 臨講 I (関講師) 「皮膚症状をみたとき 考慮すべきこと」 スライドでみる皮膚症状 (特に内科系との関連において)

(月曜)のない火曜から金曜の午後の時間を使用し、午後の前半は診断学のアウトラインの講義と、後半は小グループに分かれての診察実習から成っている。このようにしてカリキュラム変更後最初の内科診断学実習が実施されたわけであるが、私はマニュアル編集、診断学実習スケジュール立案を担当した経緯より、これらのことがどのように教官、学生に評価されているのかを知る目的で、実習担当教官及び学生にアンケート調査を行った。その結果を報告する。

### 対象と方法

対象：内科診断学実習を担当した内科系3講座と和漢診療部教官41名、および5年次学生96名を対象とした。回答様式は選択式とコメント記述式の混合形式とし、有回答のみについて集計を行った。

アンケートの内容

- 内科診断学実習スケジュールに関して。
  - 実習期間の適切性。
  - 小グループでの学生同士の診察実習。
  - POS (Problem Oriented System) による臨床記録の作成。
  - role play (教官が患者) による病歴聴取、実際の患者に対する病歴聴取と診察実習。
- 内科診断学実習マニュアルについて。
  - 活用度。
  - 有用性

- 今後の改訂継続の可否について。
- その他。
    - 診断学教育ビデオの活用について。
    - 臨床実習開始時期に関する学生の意見。

### 結 果

内科系各科と学生へのアンケート依頼に対し回収できたのは教官31(76%)、学生56(58%)であった。

1. 診断学実習スケジュールに関して、2週間の実習期間は教官の57%が適当としているのに対し、学生の66%が短いとしている(表2)。診断学実習は学生にとってはいわば未知の分野、臨床に足を踏み入れる最初のステップであるのに対し、教官にとっては期間が長いと負担が大きい側面がある。しかし、教官でも33%が短いとしている点は注目に値する。

他方、外来ポリクリ中止になって今回が最初の診断学実習であるが、この実習に対する学生の評価を表3に示す。実習全体としては良(理解できた)とする学生が60%を占めたが、4人に1人(25%)は教官による指導の食い違いを指摘しており、学生に誤解されない指導が必要であろう。実習期間中、午後の後半は小グループに分かれての実習指導であったが、学生の評価は実習不十分、診察は不安とする者が59%を占め、これが、2週間の実習では短い(66%)という意見につながったのであろう。

次に POS による臨床記録 (POMR) の作成につ

表2 平成5年度内科診断学の期間(2週間)について

教 官	回答/総数(%)	学 生	回答/総数(%)
適 当	17/30(57)	適 当	12/56(21)
長 い	3/30(10)	可	6/56(11)
短 い	10/30(33)	短 い	37/56(66)
		その他	1/56(2)

表3 実習内容に関する学生の評価

実習カリキュラム全体 についての評価	回答/総数(%)	小グループ実習に 関する評価	回答/総数(%)
良(理解できた)	28/47(60)	実習ができ理解できた	22/56(39)
不可(理解できなかった)	7/47(15)	実習不十分、診察は不安	33/56(59)
教官によるくいちがい	12/47(25)	その他	1/56(2)



カリキュラム変更後の新しい内科診断学実習教育

いて(表4)であるが、まず教官が患者の役割を果たすrole playでの病歴聴取では、適切と答えた学生(65%)よりも29%までの学生が不可と答えていることに目を向けるべきであろう。また、実習の総まとめとして、第2週目に実際に患者さんの協力を得て病歴聴取、診察実習を行った(POMR記載の実際(2))が、教官が患者さんを紹介してくれなかったので実習が全く出来なかったという回答が6%含まれてい

たのは残念なことである。

2. 内科診断学実習マニュアルに関する結果(表5)。実習前にマニュアルの内容確認したのは97%と、教官の大多数、学生も教科書のみ(31%)、教科書・マニュアル共目を通したのは63%と、望ましい結果であった。実習現場でのマニュアルの使用、不使用は別として、教官・学生共9割以上がマニュアルに盛り込まれていた内容を教授した、あるいは指導されたと

表4 POSによる臨床記録の作成

1. role play (教官が患者)による病歴聴取

教官コメント	学生評価：回答/総数(%)	
・医学用語を含め診断学を学習した上でやらせるべきだ。	適切	31/48(65)
・以前のポリクリでの経験回数に比べるとすくなすぎる。	不可	14/48(29)
・模擬患者の実習そのものに困難を感じた。指針が欲しい。	その他	3/48(6)
・患者への面接技法の教育・トレーニングがないままに実習させるのは無理だ。		
・教官の間にもPOSへの理解に差がある		

2. 実際の患者に対する病歴聴取・診察実習

教官コメント	学生評価：回答/総数(%)	
・教科書からいきなり患者さんへはギャップが大きすぎる。	十分にできた	31/48(65)
・基本的に患者に接する実習回数が少ない。	不十分	14/48(29)
	全くできなかった	3/48(6)

表5 診断学実習マニュアルに関して

内容	教官	回答/総数(%)	学生	回答/総数(%)
実習前の内容確認	有	29/30(97)	教科書+マニュアル	32/51(63)
	無	1/30(3)	教科書のみ	16/51(31)
			マニュアルのみ	1/51(2)
マニュアルの活用について			実習時講義のみ	2/51(4)
	内容に沿って	10/30(33)	マニュアル使用	32/51(63)
	必要事項は教えた	19/30(64)	マニュアル不使用、内容あり	16/51(31)
	その他	1/30(3)	マニュアル不使用、内容不足	1/51(2)
有用性			その他	2/51(4)
	有用	25/29(86)	有用	46/51(90)
	可	3/29(10)	可	5/51(10)
		不必要	0(0)	
今後の改訂継続について	賛成	17/29(59)	賛成	37/56(66)
	条件つき賛成	9/29(31)	条件つき賛成	19/56(34)
	反対	3/29(10)	反対	0(0)

答えており、指導内容の統一という点では大変役立ったと考えられる。

また、マニュアルの有用性については教官、学生共9割前後が有用としている。今後の改訂継続について反対意見は学生になかったが、10%の教官が反対した。

3. 平成5年度の診断学実習が短期間で効率が上がるように、市販の診断学教育ビデオを購入し、学生、教官が利用できるように準備した。このビデオのうち、全巻(28%)、担当部分のみ(55%)見た教官が合わせて83%とよく活用されていた。他方、臨床実習開始時期に関する学生の意見としては、5年次4月から8月の臨床実習のない期間を短くし、早く臨床実習を開始してほしいという意見が63%を占めた。

## 考 察

カリキュラム変更後最初の実習となる平成5年度の内科学をどのような形で実施するか、内科系各教授、助教授によって実習の1年近く前に検討された。その合意点は、出来るだけ実習を効率よく実りのあるものとし短期間で済むようにする。理解しやすさと印象深い点で、視聴覚教材(ビデオ、録音テープ)を積極的に活用する。学生の勉強に便利のように、また教官の実習指導上のガイドラインとして、実習マニュアルを作成する。実習時期は診察実習を忘れないうちにBSTに移れるよう、BST開始直前に設定することであった。

2週間の実習(表1)に盛り込もうとしたことは①診断学総論、②POSに基づいたカルテ記載(POMR)の説明と実習、③診察法の習得(講義と小グループ実習)④内科関連として小児科と皮膚科への視点である。このうち、POMR記載の実際(1)はモデル的症例をもとに、研修医、もしくは教官が患者を演ずるrole playを行うこととした。これは全く臨床経験がなく、診察の仕方も知らない学生に患者を見せることは、人道的にも問題があるからである。このrole playに対する学生の評価は必ずしも悪くはなかった(表4-1)。しかしrole playそのものについて教官自身が不慣れな点もあり、アンケートに記載された教官のコメントのそれぞれが全て核心を突いた貴重な意見である。次年度に向けて検討と周到

な準備が必要と考えられる。

診察実習を一通り終わった時点で、患者さんの了解と協力を得てPOMR記載の実際(2)を行った。ここでは病歴聴取から診察まで実際に行ったが、role playを何回も経験した上で実際の患者さんに当たった方がより効率的であろう。

以上のことを盛り込もうとした2週間であるが、学生にとっては短く(66%)、教官も33%が短いと答えている。これはBST開始時点で、診断学における学生の到達点をどのレベルに設定するかによって評価は異なると考えられる。診断学実習が、33%の教官が短いと考えるようなタイトなスケジュールであることを理解して、BSTにおいても実習に継続した学生指導がなされるならば2週間でも十分であろう。しかし、BST開始時の学生の到達点を“一応の形ができている”レベルを要求するならば、2週間の実習期間は絶対的に短く、role playの積み重ねや以前の外来ポリクリ同様の患者診察の機会が十分に与えられなければならない。

また、診断学実習の時期は学生が早く開始することを希望(63%)している通り、5年次夏休みに病院研修に行く学生のいることも考慮し、少なくとも夏休み前に設定されることが望ましい。

内科学診断学実習マニュアルは、表6に示す内容で完成した。このマニュアルの第1回作成委員会は各科教授より推薦されたマニュアル作成委員によって平成5年3月30日に開かれたが、その際マニュアル

表6 内科学診断学実習マニュアル内容

- |     |  |  |
|-----|--|--|
| I   | 診療録記載法<br>POS活用の手引き  | (1内 高田 良久)   |
| II  | 1.全身状態の診察の進め方<br>2.胸部の診かた<br>3.循環器領域の診察<br>4.腹部の診察<br>5.神経系の診察 | (3内 村鳴 誠)<br>(1内 水島 豊)<br>(2内 麻野井英次)<br>(3内 樋口 清博)<br>(2内 高鳴修太郎) |
| III | 付録資料集<br>1.富山医科薬科大学附属病院検査基準値<br>2.基本医学用語<br>3.その他資料<br>漢方方剤の応用 | (1内 大角 誠治)<br><br><br><br>(和漢 嶋田 豊)                              |

## カリキュラム変更後の新しい内科診断学実習教育

作成に関して慎重な意見が出された。

しかし、今回のアンケート結果をみると、教官の97%が実習前に内容をマニュアルで確認しており、学生も教科書、マニュアル両方を勉強している人が63%でマニュアルしかみていない学生がわずか2%であった。このことは、マニュアルを作ることによって学生がマニュアルしか見ないような安直な勉強するのでは、という危惧が幸いにして当たらず、学生・教官ともマニュアルの性格を理解して利用していると考えられる。また、今後のマニュアル改訂、継続についても条件つきにせよ、教官で90%、学生は100%賛成と受け入れられた。マニュアル発刊後

内科以外の科からも購入希望があったり、平成6年1月英国医学協議会(GMC)視察団の来学の際にも評価されたとのことで、これは第1回の作成委員会より8月末のマニュアル完成まで多忙の中短時間の内に担当部分をまとめられた各先生の尽力が報いられたものと考えられ喜ばしい。

平成5年、内科系3講座と和漢診療部が集まり、カリキュラム変更に伴う内科診断学実習について検討され、いくつかの新しい試みがなされた。これらのことがそれぞれ評価され、改善され、今後実りある実習教育プログラムが出来ていくことを期待したい。

## 卒業生からみた臨床医学教育の評価と展望

高 田 良 久

富山医科薬科大学内科学第 1 教室

### はじめに

1991年 4 月に提出された第14期中央教育審議会の最終答申は、

「成績優秀で、頭は良いが、協調性に乏しく、自己主張はするものの、責任感や忍耐力に欠け、既成の観念で物事を処理して自ら現実にあつて解決を図ろうとしないタイプの青年が、いわゆる高学歴者の中に多くなった、という実感をわれわれは抱いている」<sup>1)</sup>

と述べている。これを裏付けるようなデータが、1987年富山医科薬科大学医学部卒業生を対象とした卒前教育に関するアンケート調査にもみられる。

「『試験に一回で合格するが、図書館を利用したり、医局に出入りしたりはあまりしない者』よりも、『試験はよく不合格となるが、図書館を利用したり、医局に出入りしたりはよくする者』の方が、卒前教育の講義、実習が現在の自分を築くのに影響した」<sup>2)</sup>

という結果がそれだ。「成績優秀」の根拠とされる試験の成績と、図書館の利用や医局の出入り状況からうかがえる自主性や問題解決志向は必ずしも一致しないことを示している。

医療の現場において必要な能力は患者の訴えを過不足なく聞き出し、的確に所見をとらえ、データを集めて病態を考え、診断、治療を行う理解力、観察力、思考力などの問題解決能力であり、試験の優秀な成績だけではないことはいままでもない。臨床医学教育がこうした能力の育成に相当であるかどうかの評価は、よき臨床医の育成を目的とする医学教育の模索には不可欠である。

今回われわれは医師として診療や研究に従事している立場から自らの受けた富山医科薬科大学医学部の卒前臨床医学教育及び卒後研修につき、現状の評価を行い、専攻科、進路志向、卒業年などの因子に

よって評価がどのように異なるかを比較検討し、今後の臨床医学教育を展望したので発表する。

### 富山医科薬科大学について

富山医科薬科大学は、富山県の要望と文部省の 1 県 1 医大政策によって昭和50年に開学し、昭和57年第 1 回医学部卒業生を送り出した、いわゆる新設医大のひとつである。カリキュラムは 6 年一貫方式をとる。開学当初は 1 年 3 学期制で各学年年度末に年度内不合格零単位の厳しきで進級判定を行ってきたが、留年者が多く、2 科目 4 単位まで仮進級を認めるなど緩和したがあまり変わらず、昭和58年 4 月から 2 学期制への変更、一般教養科目、外国語科目、保健体育科目、基礎教育科目の 2 年次までの修得、「フランス語」の開設をはじめとする選択の幅の拡大などの教育課程の変更が行われ現在に至っている<sup>3)</sup>。これにより、低学年での留年者はやや減少したが、4 年から 5 年、つまり、基礎医学から臨床医学への進級時に大量留年を生んだり、これに対し学生が試験に過敏な反応を示したり、留年した学生の勉強意欲が失われたり、といった問題がある。医学部には医学教育検討委員会が設置され、教育課程に対する検討が行われている。

### 方 法

今回の臨床医学教育に関するアンケート調査は、富山医科薬科大学(以下本学)卒業生1,100名及び本学教職員250名、計1,350名を対象に郵送法によって行った。質問は回答者の卒業年などに関する質問 6 問、学生時代の行動様式に関する質問 7 問、卒前臨床教育に関する質問 4 問、卒後研修に関する質問 4 問、生涯教育に関する質問 6 問、計 31 問で、回答は無記名とした。

結 果

者では、大学・研究室63%，専門・高度医療19%，地域医療14%であった。

回答数は、本学卒業者 222名，他学卒業者79名，計 301名で回答率は22%だった。卒業年次の分布を図1に示す。

1) 学生時代の行動パターン

学生時代の行動パターンでは、本学卒業生よりも他学卒業生の方が講義に出席し、講義に興味を

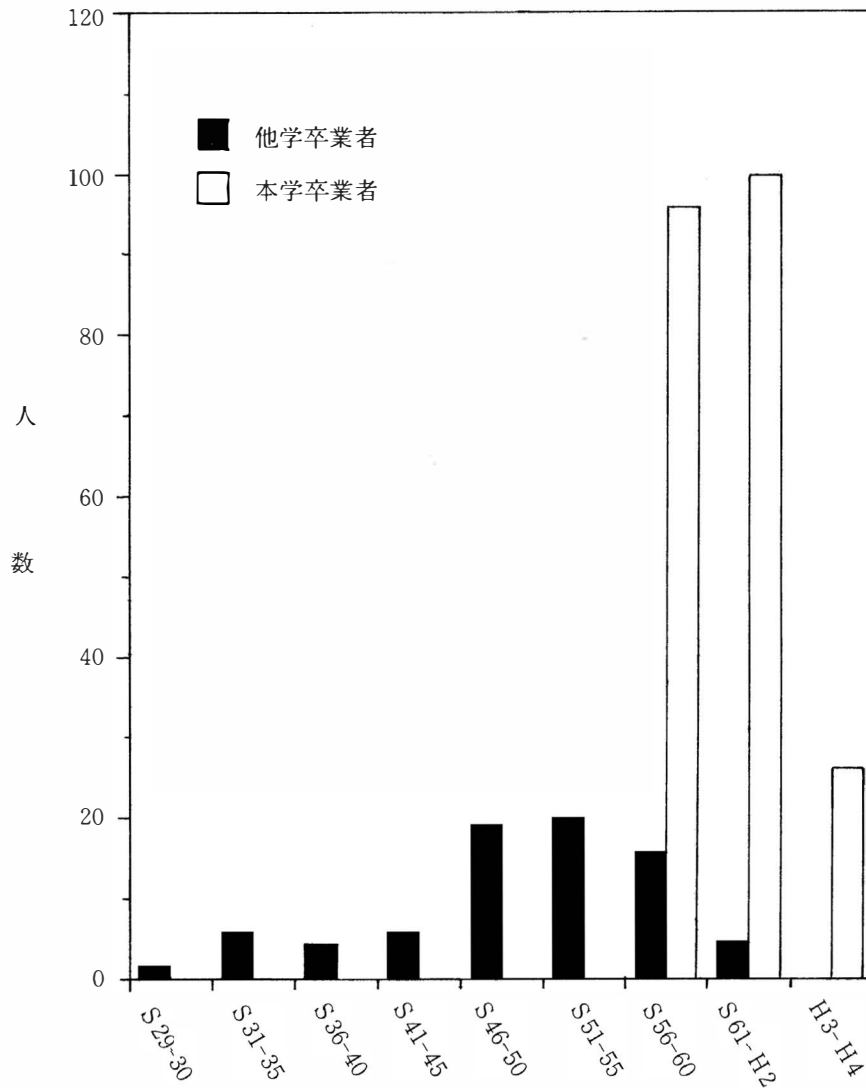


図1 回答者の卒業年次別分布

回答者の86%は関連病院派遣を含めいずれかの大学に所属しており、回答者の専攻は、内科87名27%、外科45名15%、内科・外科以外の臨床科 151名50%、基礎医学13名4%、保健行政・社会医学3名1%であった。

また、回答者の進路に対する志向は、本学卒業生では、地域医療51%、専門・高度医療28%、大学・研究室15%であるのに対し、教職員の多い他学卒業

持った者の割合が多かった(表1)。

2) 卒前臨床教育

基礎知識の修得、医師に必要な見方考え方の修得、医療技術の修得、以上3項目の卒前教育における重要性を5段階で評価し、さらに自らの受けた卒前教育、卒後研修が、それらの修得に十分役割を果たしたかどうかについて改めて5段階評価

卒業生からみた臨床医学教育の評価と展望

を求めた。

表2は、卒業校別に、それぞれの項目の重要度のうち、重要(評価4)、最重要(評価5)と答えた者の割合と、達成度のうち、十分果たした(評価5)、概ね果たした(評価4)、と答えた者の各卒業生全体に対する割合をまとめたものである(ただし「研修」は各項目の回答者全体に対する割合。表3-2, 4-2も同様)。

本学卒業生の卒前教育に対する評価が全般に低い。

また、「知識」と「見方・考え方」の達成度を比較すると、本学卒業生でも他学卒業生でも知識教育に対する評価より見方・考え方の教育に対する評価の方が低いことが目立つ。

次に、進路の志向によって教育に対する評価がどう違うかを調べた。本学卒業生の内、地域医療志向113名と大学・研究室志向34名を抽出し、それ

ぞれの講義の出席状況、講義の印象、実習の出席状況、実習の印象、表2でみた「基礎知識」、「見方・考え方」、「医療技術」の卒前教育、卒後研修

表1 講義・実習の出欠と印象(卒業校別)

		本学卒業生	他学卒業生
講義	出席 欠席	62% 38%	82% 19%
	興味を持った 退屈だった	31% 68%	51% 49%
実習	出席 欠席	96% 5%	95% 5%
	興味を持った 退屈だった	66% 34%	67% 32%

表2 卒前教育の評価(卒業校別)

	本学卒業生		他学卒業生			
	重要度4.5	達成度		重要度4.5	達成度	
		卒前	研修		卒前	研修
基礎知識	81%	55%	77%	92%	79%	88%
見方・考え方	74%	37%	71%	90%	56%	76%
医療技術	27%	9.5%	84%	44%	20%	91%

表3-1 講義・実習の出欠と印象(進路志向別)

		地域医療志向	大学・研究室志向
講義	出席 欠席	60% 40%	65% 35%
	興味を持った 退屈だった	28% 71%	32% 68%
実習	出席 欠席	96% 4%	94% 6%
	興味を持った 退屈だった	59% 40%	68% 32%

における重要度と達成度の評価を比較した(表3-1, 3-2)。

大学・研究室志向の方が地域医療志向者よりも基礎知識の修得に対する卒前教育の達成度を高く評価していること、一方、見方・考え方に対する卒後研修の達成度では地域医療志向の方が大学・研究室志向者よりも高く評価していることが目立つ。他の項目については両者に差はみられなかった。そこで次に、本学卒業生を卒業年次によってA群(昭和57年~61年)、B群(昭和62年~平成4年)の2群に分け、同様の比較を行った(表4-1, 4-2)。

講義・実習の出席状況や卒前教育における重要

表 3 - 2 卒前教育の評価（進路志向別）

	地 域 医 療 志 向		大 学 ・ 研 究 室 志 向			
	重要度 4 . 5	達成度		重要度 4 . 5	達成度	
		卒前	研修		卒前	研修
基礎知識	81%	52%	77%	82%	65%	73%
見方・考え方	73%	35%	74%	76%	38%	56%
医療技術	25%	8%	83%	32%	15%	76%

性的評価には差がないにも拘らず、A群に比し、B群の自らの受けた卒前教育に対する評価、とりわけ医師に必要な基礎知識の修得の達成度が低く評価された。講義の印象が「退屈であった」とする者の割合は大差ないにもかかわらず、B群で卒前教育の達成度の評価が低い点が注目される。

一方いずれの集計でも医療技術に対しては卒前教育における重要性、達成度とも評価は低く、卒後研修の果たした役割が高かった。

卒前教育に対し以上のような評価を下す回答者が今後の卒前教育に何を望むか（複数選択）をまとめたのが表 5 である。

本学卒業者、他学卒業者とも「実際の臨床場면을想定して診療を行い、患者の抱えている問題をどう解決していくかを体験する学習（ターミナル

表 4 - 1 講義・実習の出欠と印象(卒業年次別)

		A 昭和57年～ 61年	B 昭和62年～ 平成4年
講 義	出 席	65%	61%
	欠 席	36%	39%
義	興味を持った	33%	27%
	退屈だった	65%	71%
実 習	出 席	97%	94%
	欠 席	3%	6%
習	興味を持った	67%	64%
	退屈だった	33%	36%

表 4 - 2 卒前教育の評価（卒業年次別）

	A 昭和57年～61年		B 昭和62年～平成4年			
	重要度 4 . 5	達達成度		重要度 4 . 5	達成度	
		卒前	研修		卒前	研修
基礎知識	83%	63%	78%	79%	48%	76%
見方・考え方	59%	39%	71%	69%	30%	70%
医療技術	24%	13%	87%	29%	6%	80%

ケアの重要性を知る学習を含む)」といった practical な学習を望んでいた。

### 3) 卒後臨床教育（研修）

図 2 に示すように、内科専攻者では56%が「一般臨床に必要な医療知識や技術の修得」を、卒後研修の役割であると答えたのに対し、外科や、内科・外科以外の臨床科を専攻する者は「専攻科、

表5 望まれる教育法

	本学卒業生	他学卒業生
1. 問題解決型学習	59%	56%
2. 人間関係学習	47%	54%
3. Early Exposure	41%	52%
4. 処置技法学習	31%	19%
5. 研究参加学習	18%	15%

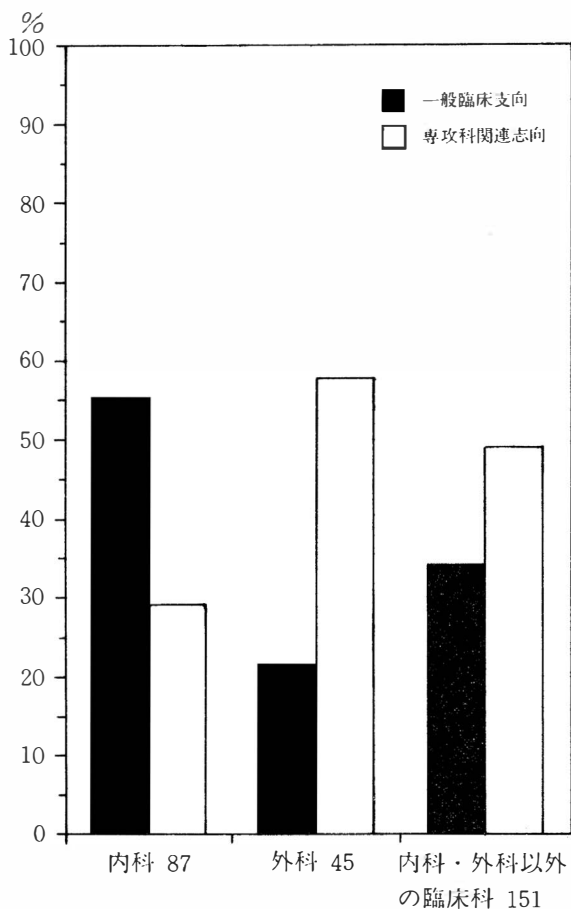


図2 卒後研修の役割

及びそれに関連を持つ領域を学ぶ場である」と答え、専攻科によって、卒後研修に期待する役割が違った。

また、医師としての活躍の場（進路志向）による集計をしたところ、地域医療での活躍を望む者は、大学や大病院での活躍を望む者に対し、「プライマリーケアコースの新設」をより多く望んで

いた。

#### 4) 生涯教育

生涯教育は、「ときどき受けたいと思う」者が44%で最も多く、「ただちに診療に応用できる新しい医学知識」や「病態をとらえ直す新しい知見や考え方」を学びたいと思い、教育の機会は1年に数回、1日から数日の日程で受けたいと思う者が最も多かった。また、生涯教育の機会を得るための条件としては、「忙しすぎない」とする者が69%で最も多かった。

### 考 察

卒業年次による卒前教育のとらえ方に興味ある違いが見られた。すなわち最近卒業した者の方が医師に必要な基礎知識の修得に卒前教育の果たした役割を低く評価する（表4-2）という特徴である。講義の印象を退屈とする者の割合はA群（昭和57年～61年卒業）、B群（昭和62年～平成4年卒業）でそれぞれ65%、71%と大差ないことから、両群間で卒前教育で得た知識と、医療現場で実際に用いられている知識の格差が大きいことが示唆される。多かれ少なかれそれは誰もが感じることであり、これを裏付けするように、生涯教育においてどんなことを学びたいかという問に対しては、最近卒業した者に「ただちに診療に応用できる医学知識」を学びたいと答えた者の割合が多かった（表6）。

興味深いのは、実際の臨床経験を積むことで、知識よりも考え方を学ぶことに関心に移る傾向があることだ（表6）。これは、医学を学ぶ、医療に従事するにあたって、知識は勿論だが、同時に病態をどうみるか、という見方、考え方、いいかえれば、観察力や発想力といった能力の重要性を認識するようになることを示唆する。

ところが、これまで行われてきた教育に対する評価は、表2に明らかなように、卒業大学に関係なく、「見方・考え方」の修得に対する卒前教育の達成度を「基礎知識」修得に対する卒前教育の達成度より低く評価していた。他学卒業生と本学卒業生の割合の違いは、卒業年次の違いによる情報量の違いと考えられる。つまり、かつては知識の修得を中心に教



表6 希望する再教育

	他 学 卒業生	本 学 卒 業 者	
		昭和57年～ 61年	昭和62年～ 平成4年
医学知識 を学びたい	37%	49%	60%
病態をと らえ直す 考え方を 学びたい	47%	50%	47%

育しても、ある程度の見方・考え方が修得されたが、情報量の増大にともない、従来の教育の方法や考え方ではそのいずれの修得も困難になったと考えることができる。

増え続ける知識をただ取り込むことだけを目的とした教育は破綻するというべきだろう。

望ましい教育については、進路の志向、卒業年次にかかわりなく、「実際の臨床場面を想定して診療を行い、患者の抱えている問題をどう解決していくかを体験する学習（ターミナルケアの重要性を知る学習を含む）」を選んだ者がもっとも多かった。この方法はいわば知識教育と考え方教育の統合された教育法といえる。現在の基礎医学、臨床医学と順を追って知識を積み上げる教育法に対し、より実際的であることはまちがいない。膨大な知識を網羅する教育は難しいとはいえ、それは知識が不要であることではない。考え方教育では、事例にそって具体的に観察力や思考力を訓練することで自ら考える習慣、知識を増やす習慣をつける動機付けがなされなければならない。教育プログラムや教育法の研究が望まれる。

試験の成績と進路志向にも興味深い関係がみられた。表7は「ほとんど1回の試験で合格した者」の割合の進路志向による違いである。本学教職員が多い他学卒業生にもっとも多く、本学卒業生の中でも、大学・研究室志向の者の方が地域医療志向の者より「ほとんど1回の試験で合格した者」の割合が多かった。さらに進路志向別に留年経験者と非留年者を

まとめたのが表8だが、「地域医療」と「大病院」を併せた臨床志向者が非留年者では77%であるのに対し、留年経験者では92%であり、留年経験者の方がより多く臨床志向であることがわかる。

表7 試験合格状況

	本 学 卒 業 者		他 学 卒業生
	地域医療 志向	大学・研究 室志向	
1回の試験 で合格した 者の割合	32%	44%	63%

表8 進路志向別留年経験者

	留年経験者 (23)	非留年者 (198)
地 域 医 療	57%	50%
大 病 院	35%	27%
大 学 ・ 研 究 室	9%	16%
医 療 行 政	0%	2%

先にも述べたように本学の留年は基礎医学から臨床医学へ上がるときに多い。基礎あつての臨床と考えればこの関門にも意義はあるが、Meaningful retention of both basic science and clinical information is unlikely, however, without significant attachment to patient-centered problem, achieved most effectively during clinical clerkships<sup>4)</sup> という考え方からすると、基礎と臨床の関係の見直しが見られる。留年者が減少するかも知れないし、また、今回のアンケートの生涯教育の項で寄せられた「解剖を勉強し直したい」との意見、言い替えば、基礎を勉強しているときにその重要性を実感しにくい現状の変革にもなると考えられる。

職業訓練を重視する余り、教育がパターン化してはならないが、といて余りにアカデミズムに傾くのも問題である。教育法や教育プログラムを考えると、表3-2にみられたように知識教育に対する

アフィニティーの高さとの相関も考えるべきである。例えば本学卒業生の進路では、地域医療志向が最も多く、その者は33%が卒後研修のコースとしてプライマリーケアコースの新設を望むのに対し、大学・研究室志向のものでは18%が望むに過ぎないといった違いが出現する。短絡を承知で言うと、医学教育、特に臨床医学教育を知識修得に高い親和性を持つ「大学・研究室志向の方々」だけに考えていただくと、どうしても高親和性の方にシフトするのではないか、との懸念が生ずる。

さらにどんな医師になるか、その活躍の場や専攻によって卒後臨床教育に求めるものが異なることも注目すべきである。図2にみたように、内科専攻者と、外科、あるいは整形外科や脳外科、皮膚科といった専門科専攻者では、卒後研修に求めるものが前者では科横断的なプライマリ・ケアの知識・技術であり、後者では専攻科に関する知識・技術であるという違いがあった。この場合、現行のように全ての医学生を6年間一律に教育し、そうした違いは卒後の研修で対応すれば良いのか、あるいは、卒後の研修が専攻によって異なるのだから、基盤の部分は卒前教育に組み込んで一律に行うべきか、また、共通の卒後研修を行うべきなのか議論が必要である。

一方地域医療の担い手のための臨床医学教育はすべからず practical study に委ねればよいかも論ずべきだ。日進月歩の医学・医療に従事する場合、単にプラクティカルなだけでなく、より原理的な観察法、発想法の基本を教育する機会は必要だと思う。

医学教育を考える第一歩は望ましい教育システムの大綱を考えることである。これは単に時間数の配分や講義か実習かといった問題ではなく、よりよい医療の担い手、その基礎となる研究・開発の担い手の育成を見据えたものでなければならない。共通の能力としての観察法や発想法の教育、さらに適性に応じて地域医療、専門医療、研究に有為な人材を育

成する教育コースが整備されるべきである。知識の切り売りの講義は不要かも知れないが、第一線で活躍している人の実感のこもった話は聞かなければならない。この場合、単に聴講するだけでなく、聞いて感じたり、考えたりしたことを発表する機会、例えばレポート作成やディスカッションを行う必要がある。研究の進展にともなって、知識の量は増大する一方だが、それを網羅的に提示する教育法は増大した知識を使える能力を育成する事にはならない点に留意すべきである。むしろ知識が必要であることを認識させ、自ら知識修得に励むよう動機付けることの方が今後の教育の目的となるべきだろう。このためには、問題を見出すような「体験の場の提供」やその体験から何を感じ、どうアプローチしてどんな結論を得たかをまとめ、発表する機会を作って学生を参加させて行くような教育法の模索が求められる。

本調査を一助にわが国の医学教育がよりよい方向に展開すれば幸いである。

本研究には医学教育振興財団の助成をいただいた。紙上を借りて御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 西尾幹二：中教審報告から大学改革へ、教育と自由、22—23、新潮、東京、1992。
- 2) 高田良久：卒業生からみた卒前教育の問題点と評価、学園だより(32)12—15、富山医科薬科大学、1988。
- 3) 学生生活と課外活動、開学十周年記念誌、151—152、富山医科薬科大学、1986。
- 4) Schatz I. J. : Changes in undergraduate medical education : Arch. Intern. Med. 153 : 1045—1052, 1993.

特別講演

日本における医学教育改革の動向

尾 島 昭 次

順天堂大学医学教育研究室, 岐阜医療技術短期大学病理学教室

日本の医学教育は衆知のように、戦前はドイツ、戦後は米国の影響を著しく受けてきた。しかしわが国の経済の目覚ましい発展に比べ、医学教育は未だ発展途上にあると見る人が少なくない。では医学教育はどう改革されつつあるのだろうか？ 医学教育カリキュラムの現状（全国医学部長病院長会議）並びに医学教育白書（日本医学教育学会・篠原出版）を主な資料として検討した最近10年間の変化（第2回国際医学教育会議基調講演，1992）を参考に述べ、最後に改革の方策に及ぶ。

I 教育環境の激変と教育体制の変革

医学は分子生物学から社会科学へとその裾野を広げ、医療には高度先端医療とプライマリ・ケアの両

極へのニーズが高まり、高齢化や倫理問題も大きい。それらの基盤である医学教育にも、18歳人口の激減と入学者選抜、卒前医行為の拡大、週休2日制、国試の科目名消滅や3月実施、卒後臨床研修制度の見直し等、種々の外圧が加わっている。

加えて大学設置基準の大綱化（1991.7）により、設置認可 chartering から適格判定 accreditation、ハードからソフトへ、そして各大学の自己点検・評価が高まりつつある。

教育体制では、教養部の改組（独立学部か学部分属か）と大学院重点化が、旧帝大から進行している。また横割り型が81年から91年にかけて27校から8校へと減じ、その19校は楔型に移行した。6年一貫型はその間 33と不変であったが、現時点では6年一貫が増増したと推測する。表1にその他の項目も含む

表1 大学設置基準の一部改正への対応状況アンケートまとめ（平成4年5月現在）  
（全国医学部長病院長会議調査結果を大学設置区分別に改めて集計）

設 項	問 目	(1) 医学部内での 対応組織			(2) 教育目標の 変更			(3) 一般教育体 制の変更			(4) 一般教育カ リキュラム の変更			(5) 専用教育カ リキュラム の変更			(15) 自己点検・ 自己評価の 体制と方法						
		大 学 設 置 区 分	大 学 数	委 員 会 等 中	こ れ 討 か す ら る	あ り	な し	未 定 ・ 検 討 中	あ り	な し	未 定 ・ 検 討 中	あ り	な し	未 定 ・ 検 討 中	あ り	な し	未 定 ・ 検 討 中	委 員 会 討 等 で 中	こ れ 討 か す ら る				
国 立	戦前	13	13		4	4	4	△ <sub>1</sub>	3	2	7	△ <sub>1</sub>	3		9	△ <sub>1</sub>	3		9	△ <sub>1</sub>	12	△ <sub>1</sub>	
	戦後	12	12		3	5	3	△ <sub>1</sub>	3	0	8	1	2		9	△ <sub>1</sub>	1		10	△ <sub>1</sub>	12		
	新	17	16	1	1	5	11		1	4	12		6	1	10		5	1	11		16	△ <sub>1</sub>	
公 立		8	8			5	3		1	2	5			2	6		2		6		4	4	
私 立	戦前	13	13		1	10	2		6	2	5		5	3	5		2	4	6	△ <sub>1</sub>	10	2	△ <sub>1</sub>
	新	16	15	1	1	14	1		2	7	7		2	3	11		1	4	11		15	1	

新：昭和45年以降の新設医大 △：記入なし（原資料は堀原一調査委員長の好意による。）

調査結果（ただし流動的）を示しておく。

## II 入学者選抜

共通1次試験以前の学力検査一本勝負が表2に示すように、医学教育学会の提言に呼応し、多元的方法により適性を評価する方向に大きくシフトした。逆に学力検査のみが、1978年に国立94.7%、公立62.5%であったのが、89年にはいずれも35.6%に減じた。私立は終始3.6%と極めて少なく、大学ごとの学力検査を廃止した国立医学部が4校に増した。入学者数は1981～4年の8340名をピークに、91年には7770と減に転じ、女子学生の割合は14.2%から24.8%と10年間に10%増加した。私費外国人特別枠入学者数は全80大学で、19から9に減少した。

## III 卒前医学教育カリキュラム

### A 慣例的視点からの量的変化（表3）

専門課程の総授業時間数平均は10年間に文部省の上限4800から下限の4200へと減じ、基礎・社会系の減の10数%に比し、臨床系の減の%はその約半分である。臨床実習の総時間数は11.6%増加したが、態度・技能の評価実施率が約80%に比し、実地試験やチェックリスト利用率約30%と両者の間に整合性

がなく、それらの方法や内容に問題がある。

### B 質的・教育科学的視点—新しい試み

量的変化だけでは学生の意欲を高め得ない。種々の動機づけや教育科学的工夫が試みられている。(1) 入学時オリエンテーション：全大学で実施。旧国立で平均1.2日、新私立で2.6日。新国立と私立で長い。(2) 早期臨床体験：私立72.4%、国立55.8%、公立50.0%、新設76.7%、旧設56.5%で、私立と新設で実施率がやや高い。(3) 基礎配属：研究への動機づけと問題解決力養成。1961年に神戸大が始めた配属型を計7大（国立5、公私立各1）で、76年に順天堂が始めたセミナー型が国立2、私立1で実施されており、さらに増えているであろう。(4) 問題基盤学習（problem based learning）：  
a. 剖検症例検討学習：筆者は1966年から、資料（臨床事項+剖検資料のすべて、ただし解釈・考察・病理診断は除く）に基づき、5名のグループが自主的に行う学習を、次のチュートリアル方式に先立ち講座レベルで実施した。学生の評価は極めて高く、自主学習・動機づけ効果が大きかった。臨床実習では教師にその気があれば、容易に取り入れられよう。  
b. チュートリアル方式：MacMasterやHarvardが原型で、東京女子医大が90年から女医大方式で全学的に学年進行で実施。5～7人で週2日、半日づ

表2 学力検査以外の選抜方法実施率の推移

選 抜 方 法	年度 設置区分	1978	1979	1985	1993	
					募集人員多期	募集人員少期
面 接	国 立(%)	1/38(2.6)	13/38(34.2)	19/42(45.2)	20/42(47.6)	27/36(75.0)
	公 立	3/8(37.5)	4/8(50.0)	3/8(37.5)	4/8(50.0)	2/2(100)
	私 立	26/28(92.9)	26/28(92.9)	27/29(93.1)	27/29(93.1)	
小論文 試 験	国 立	2/38(5.3)	15/38(39.5)	16/42(38.1)	12/42(28.6)	24/36(66.7)
	公 立	2/8(25.0)	5/8(62.5)	2/8(25.0)	2/8(25.0)	2/2(100)
	私 立	20/28(71.4)		28/29(96.6)	27/29(93.1)	
適 性 検 査	国 立	○	○	○	1/42(2.4)	1/36(2.7)
	公 立	○	○	○	○	
	私 立	3/28(10.7)		12/29(41.4)	11/29(37.9)	
推 薦 入 学	国 立	○	○	3/42(7.1)	20/42(46.6)	
	公 立	○	○	○	○	
	私 立	5/29(17.2)		17/29(58.6)	21/29(72.4)	

つチューターあり、なしで、課題の解決に向けてグループ・自主学習する。講義を併用している点に現実性があり、注目と期待を集めている。(5) 統合カリキュラム：完全統合型が筑波と佐賀，部分統合は北里や浜松等6大学に見られ，後者を検討中が少なくない。総合講義→部分統合を学内事情に応じてとり入れるのが現実的であろう。(6) 新しい科目：最近10年間に新設された科目名と大学数は分子生物学1→3，情報科学1→6，医学概論・医史学7→11，栄養学3→6，行動科学1→3，医の倫理0→2でプライマリ・ケアや医療経済学等は未だ見られなかった。新科目は大綱化に伴い急増するであろう。(7)

選択制：一般教育では多かったが，専門課程では6校のみであった。大綱化にも謳われており，検討中の大学が多い。(8) 単位制：医学教育に単位制は馴染まないと私立医大協会が見解を出すなど，他学部領域とはかなり実状が異なるが，その主旨に立って前向きに検討する必要があると考える。

### C カリキュラムの改善計画

(1) 改善の動機：医師国試への対応という大学が1983～88年間は3～6校であったのが，1991年には25大学と急増し，国試の卒前教育への影響が増大しつつある。(2) 改善の方向：a. 一般教育を減らし専門教育を増すという計画は，1989年以前の9～15

校から1991年には27校へと約倍増した。b. 専門における総授業時間数を短縮しようとする大学数は，1983年の12から漸増し91年には42となった。c. 増加計画は1983，85年の6，5から89年には0となった。

### D カリキュラム改善への学生の関与

関与する大学数は1981年の20，1991年の22と10年間ほとんど変わっていないのは問題である。

## IV 医師国家試験

ガイドラインから科目名が姿を消したことは，科目統合やプライマリ・ケア教育には良いが，国試の存在が臨床実習の前倒し(M6でない大学あり)，学習行動の変容，態度・技能教育の遅れなどに関連する点は今後の重要な検討課題の一つである。

## V 卒後臨床研修・認定医・専門医制度

研修率 85%，大学：研修指定病院=80：20，ストレート：ローテート80：20が現状で，それは基盤の弱いままで細専門化するので，プログラム認定や研修施設群構想が導入され，それに歯止めをかける努力が払われている。現在認定医・専門医制度が42

表3 卒前医学教育カリキュラム（慣例的視点）の量的変化

		1981年	1991年	
A. 総授業時間数		約 4770	約 4200 (ー約12%)	
B. 講義時間数 (B/A×100)		2685.4 (56.4%)	2119.4 (50.3%)	
教科系別授業時間の変動 (1981に比べた1991の減少率)		生理系-16.5 病理系-15.7 社会医学系-15.3 内科系 -8.5 外科系 -6.1 (新設>旧設)		
臨床	総時間数	10年間に11.6%増		
	1グループ学生数	4.5~6.5		
	1グループ教員数	3~6		
実習	学外施設の活用	10%増		
	評価	知識	86.1%	100%
		技能	73.4	95.0
		態度	79.7	98.8
		実地試験	38.8	43.8
チェックリスト利用		28.8	32.3	

あるが、学会間に認定方法に差があり、また早期に細専門化し医師としての基礎が弱い点は国際的にも弱点視されている。

## VI 国際化時代への対応

外国からの卒前教育への受け入れ総数は80年代に減少傾向を示したが、卒後に関しては暫定免許制度、東大大学院国際保健計画学や国立国際医療センターの開設により改善されている。

## VII 改革への方策

カリキュラム改編に関する要素として、(1) 教育環境（設置基準や国試の改定等）、(2) 研究データ

（教師個人、医学教育研究室、医学教育学会、医学教育振興財団等）、(3) 機関内の教育改革推進者、(4) 教師の教育に対する意識、(5) 管理者のリーダーシップの5つが考えられ、3～5を高めるために教師訓練ワークショップの必要性を指摘した。上述の改革が国公立大より私立大において、旧い大学よりも新しい大学において進んでいることと、教師の教育訓練ワークショップの実施が、私立大と新設大において高いことと符号していることが、それを裏づけていると言えよう。

日本における医学教育は変わりつつある。量的変化が先行し、質的变化は萌芽期で、今後の改革に期待したい。この機会を与えて下さった関係者に厚く御礼申し上げる。

## 最終講義

# 胸部・心血管外科領域における教室の教育・研究 ——自己評価・点検と反省——

山本 恵一

富山医科薬科大学外科学第1教室

### 1. 外科学講座(第1), 及び(第2)開設時の理念と経緯

本学創設以来18年余にわたる当教室の教育・研究の展開の跡を顧みて諸賢のご批判を乞うとともに、後継諸氏の考案の資としたい。

外科学教室の創設にあたっては、本学創設理念の柱のひとつである大講座制の長所の尊重育成を是とし、他学にまさる特色ある「外科学教室」の創造を目指した。以来外科学(第1)と(第2)との両講座は、お互いの教育、診療、研究領域、および関連研修病院での地域医療活動の独自性を尊重しながらも、隔壁をなくして協調発展の実をあげることに努めてきた。すなわち、私どもは初年度発令の故伊藤博助教授、次年度着任の藤巻雅夫教授、上山武史助教授らと熟議の上、研究室の設計配分、研究協力課より講座配置の事務官、技官にも両外科協調を具現した職能分掌をはかると同時に、配分床面積の均等供出によって、研究等遂行に必要な各実験室、病理組織室、電顕室、写真室、図書(事務室)等はすべて共用部分とし、互譲平等使用を守ってきた。これは狭隘な新設医校の研究棟面積を有効に利用するため無駄な重複を避け、将来の卒後教育に際しては、ひとりでも多くの医員・研修医・院生、およびスタッフを収容せねばならぬと考えたからである。

次に外科学両講座における教育・診療、および研究分野の分担に関しては、当講座は教授、および助教授の前任校での専攻実績等を徴していわゆる胸部外科領域(食道を除く)を担当することとし、とくに医学部での講義・実習カリキュラムの編成にあ

って外科学(第2)との領域別分掌を明確化した。

### 2. 国公立大学医学部(医科大学)における胸部外科学教育・研究担当講座の現況と当講座構成員

当講座内での胸部外科学教育(卒後研修を含む)、および研究を推進する上でのスタッフ構成にあたっては、全国の医校外科における胸部外科領域担当講座教員の現況、動向を参照した。すなわち、平成5年度における国公立大学50校での現況をみると、外科学(複数)講座に併設して「胸部外科学(もしくは循環器外科学等)」を有するものが13校ある。それらを除く(胸部外科学講座を設置していない)37校では、通常外科学2講座のうちのいずれか一方もしくは双方の講座に於いて、専任講師以上の役職者が胸部外科領域を担当していることになるわけである。その場合、心臓血管外科領域に関しては概ね全校においてそのような措置がおこなわれているが、しかし呼吸器外科領域に関してはそれら37校中の約半数(48.6%)において、いまなお専任講師以上の担当者を欠いている現況にある。言い換えると胸部外科領域における教育・研究の重点は、少なくとも諸大学の現況でみる限りでは、まず心血管(循環器)外科領域の整備に指向されていると見做してよいであろう。よって当講座の出発にあたっては、教授山本恵一(肺・縦隔外科学専攻)、助教授上山武史(心臓・大血管外科学、および末梢血管外科学専攻)のそれぞれの分担のうち、肺(癌)外科の分野について遺漏のない教育・診療、研究をすすめることは当然のことながら、まずは国内外の胸部外科学領域教育・研

究、診療の発展に即応できるよう、心臓血管外科学分野の優先整備充実にとくに力を注いできた経緯がある。以上のような当講座創設、および進展の経過を顧慮しつつ次の諸項目について敷衍する。

### 3. 胸部外科学領域への本学卒業生の進路状況

当該講座の教育・研究および診療実績を評価推知する尺度のひとつに、本学学生で当該講座の担当領域への進路を志す医師がどれくらい輩出されたかという点を見ることも参考となるであろう。勿論それには他大学出身者で当該講座への参入を志す者も加えられてよいと考えられる。その観点よりみると、当講座への参加者は創設以来62名を数えている。一方本学既卒者で他大学の胸部外科担当講座への進路が調査上明らかで、また現に関連学会での活動がみられる者は9名であった。これは本学の同期間における全卒業者数の7%弱にとどまる少数であり、国内外における本領域の診療対象患者数、また研究進展状況からみて聊か過少といわざるを得ないのである。外科手技および術後管理のハードワークを忌避して進路決定を行う医学生の増加が指摘されている現況にあるとはいえ、わたくしどもの平素努力の不足をあらためて反省すると同時に、将来へむけての改善を再認識した次第である。

### 4. 外科学講座（第1）における研究とその将来展望

#### (1) 心血管外科領域

本領域では、まず第一に担当スタッフらが前任校以来20年にわたって継続集成してきた不整脈の外科治療<sup>1, 2)</sup>に関する適応診断、および手技の開発があげられる。とくにそれに関して電算技術、レーザー、および冷凍外科技術の導入とともに、さらに quality of life を重視する立場からの血管内視鏡・胸腔鏡下に特殊カテーテルを用いる簡便法の開発も行ってきた(三崎拓郎, 渡邊 剛, 湖東慶樹ら)。次に近未来においてもわが国でも当然実施さるべき心移植術とその周辺技術を本学附属病院においても具備する目的のもとに、6年前よりアンリ・モンドル病院(パリ大学第12病院)、およびハノーバ大学との交流

を重ね、臨床研究と技術交換とを行ってきた(村上 新, 渡邊 剛, 湖東慶樹, 阿部吉伸, 宇崎泰弘)。一方心移植の代替技術のひとつとして有望視されている骨格筋の律動的収縮を駆動するペースメーカー開発チームと協同して、胸壁筋移植右室補助循環手技<sup>3)</sup>の臨床応用に早くより着手しており、この面においては国内外の最先端レベルを追究している(渡邊 剛, 三崎拓郎ら)。また心外科手術の最多数を占める現況にある冠血行再建手技の改良についても、胸壁、腹壁、および大網等の動脈技を利用する新手法<sup>4)</sup>を開発してその適応を拡大しつつある(渡邊 剛, 三崎拓郎ら)。

一方当地域にあって出生児数に応じた一定比率の先天性心疾患児への対策について、県下諸病院のNICU施設との連携のもとに、本学小児科市田落子講師の協力指導を得てそれら患児の外科治療に従事してきた。これらの実績症例数は国立医校中でもトップクラスを占め、同時に臨床研究<sup>5)</sup>もすすめている(村上 新, 深原一晃, 橋本勇一ら)。

さらにまた近年末梢血管外科の発展普及に関しても逸早くその趨勢に注目して地域医療への貢献につとめてきた。すなわち附属病院開設以来、上山武史前助教授、富川正樹講師らによって開拓をすすめ、また米国ロングアイランド血管外科センター、チャン教授らの支援も得て、諸他施設をはるかに凌駕する経験数と救肢成功率を重ねてきた<sup>6~8)</sup>。その間1989年度国際血管外科学会において入賞論文を発表する機会も得ている(富川正樹, 横川雅康, 上山武史, 鈴木 衛ら)。

#### (2) 腫瘍外科領域

腫瘍外科、とくに肺癌治療に関する基礎的、ならびに臨床研究は、肺癌の発生病理<sup>9, 10)</sup>(杉山茂樹, 汪 鷹揚, 山本恵一ら)、およびその手術法<sup>11)</sup>、併用化学療法(杉山茂樹, 小山信二, 龍村俊樹ら)<sup>13)</sup>についていくつかの新知見を得た。また肺癌の診断<sup>13)</sup>、乳癌の検診・診断<sup>13)</sup>、大腸癌の治療手技など(笠島学, 宮沢秀樹, 津田基晴, 山本恵一ら)についても当地域における臨床研究の一端を担ってきた。

そこで、これら腫瘍治療学の飛躍的開拓展開をはかる立場から、腫瘍の発生、すなわちその生物学的根源に迫る基礎的追究の手法を開発するため、メリ



ーランド大学バイオセンター（ドゥーベ教授）との協同研究にも5年来努力を傾けてきた。その結果、まず fibrocyte factor の遺伝子解析においてのその全構成因子の解明を世界にさきがけて達成することができた（小山信二）。

### おわりに

以上、わたくしどもの外科学講座（第一）の本学創設以来18年間の歩みを極く簡略に辿ってみた。それらはわが国、および世界の外科学界の眼からみれば、営みはまだ漸く緒についたばかりといわねばならないであろう。しかしわたくしどもがかつて外科学講座創設のはじめにあたって、そしていまなお外科学講座（第2）藤巻雅夫教授らとの盟約を尊重しつつ、本学のために最良と信じて歩んできた道は次第に確乎としたかたちをとりつつある。この道をさらに発展させ、国内外の外科学教育・研究の場における新機軸を完成されんことを後継諸氏に期待する次第である。

### 文 献

- 1) 三崎拓郎, 岩 喬: 不整脈外科, 新外科学大系 19C, 357—386, 中山書店, 東京, 1991.
- 2) Watanabe G., Mukai A., Misaki T. et al. : Thermally controlled laser irradiation of the myocardium with intraoperative ultrasound monitoring. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **13**: 653—662, 1990.
- 3) 渡邊 剛, 岩 喬, 三崎拓郎ほか: 骨格節ポンプによる右心バイパスの基礎的研究. *日外会誌* **90**: 1065—1701, 1989.
- 4) 渡邊 剛, 三崎拓郎, 湖東慶樹ほか: 下腹壁動脈, 胃大網動脈, 両側内胸動脈を用いた冠血行再建術の1治験例. *日胸外会誌* **41**: 2405—2408, 1993.
- 5) 橋本郁夫, 津幡眞一, 宮崎あゆみ, 市田路子, 岡田敏夫, 村上 新ほか: MRI, シネMRI による肺血流減少性疾患における肺動脈の形態機能評価—心エコー法との比較検討—. *日小循誌* **8**: 494—500, 1993.
- 6) Tomikawa M., Ueyama T. Nagai A. et al. : Total exclusion and anatomical reconstruction for the treatment of abdominal aortic aneurysms. *Modern Vascular Surgery Vol. III* : 215—229. PMA Pub. Corp. New York, 1989.
- 7) 横川雅康, 明元克司, 鈴木 衛ほか: 手術用顕微鏡を用いた遠位後脛骨動脈バイパス術. *日本心臓血管外科学会雑誌* **20**: 1370—1372, 1991.
- 8) 横川雅康, 高野 徹, 辻本 優ほか: 間歇性跛行に対する血行再建術の成績—関存率および予後の検討—. *脈管学* **33**: 279—282, 1993.
- 9) 杉山茂樹, 山本恵一, 龍村俊樹ほか: Butylated hydroxytolueneにより発生を促進されたN-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine 誘発マウス肺腺癌の超微形態学的検討. *J. Clin. Electron Microscopy* **19**: 91—107, 1986.
- 10) Wang Y., Sugiyama S., Kimoto F. et al. : Ultrastructural study on thymoma of ICR mice induced by N-nitroso-N-methylurea and butylated hydroxytoluene. *J. Clin. Electron Microscopy* **24**: 5—6, 1991.
- 11) 杉山茂樹, 山本恵一, 龍村俊樹: 軀幹筋力温存を目的とした muscle-sparing thoracotomy 法について. *肺癌手術手技* **5**: 59—69, 1992.
- 12) Miyazawa H., Arai T., Iio M. et al. : PET imaging of non-small-cell lung carcinoma with carbon-11-methionine ; Relationship between radioactivity uptake and flow-cytometric parameters *J. Nucl. Med.* **34** : 1886—1891, 1993.
- 13) 笠島 学, 山本恵一, 関川 博ほか: わが国の乳癌集団検診の現況(3)—各地域の検診方法の実状と問題点—. 一次検診において超音波検査を併施する乳癌集団検診（富山県方式）について. *日乳癌検診誌* **2** : 223—228, 1993.

## 先天夜盲症のERG, とくに小口病について

窪田靖夫

富山医科薬科大学眼科学教室

### はじめに

ERG (Electroretinogram, 網膜電図) は網膜に光刺激が加えられた時, 網膜から発生する微細な活動電流である。動物眼におけるその存在はすでに古くより知られていたが, ヒトの網膜電図が記録され, 臨床に応用される様になったのは1960年頃よりのことである。

ヒトの網膜電図の記録が困難であったのは, その活動電流が微細であることがその理由のひとつであった。ERGの構成要素は光刺激を受けたのち, まず見られる下向きの小波(a波)で300ないし500マイクロボルトであり, 次で上向きの波(b波)が現われるが400ないし700マイクロボルトの大きさである。上向きのb波に重なって律動様小波 (oscillatory

potentials) が4ないし5個認められる。a波, b波の頂点時は光刺激から約10ミリ秒, 40ミリ秒である (図1)。

したがって, ヒトERGを記録するには精度の高い増幅器と雑音を防ぐ工夫が必要であった。精度の高い増幅器はエレクトロニクスの進歩, 発達によって容易に得られる様になり, 雑音を防ぐためのシールドルーム, あるいはシールドシートも使用される。

次の問題は角膜電極であった。臨床的にERGを記録するためには閃電極を角膜上に置き, 不閃電極を前顔部に置く。前顔部の電極は脳波用の電極をそのまま電極糊を使って使用するが, 角膜上の電極は光刺激を通過させるために透明でなければならぬ。また微細な角膜表面を傷つけてはならない。たまたま, コンタクトレンズの普及, 発達とともにコンタクトレンズ型のERG電極が工夫され, ここに電極の問題も解決し, 今日の臨床ERGの普及に至ったものである。現在, ERGは日常の眼科診療において, 欠くことの出来ない検査法であるといっ

### 先天性夜盲症のERG

先天夜盲症は眼科領域において重要な疾患のひとつとなっている。治療法はなく, 光覚の異常(夜盲)という機能の異常は社会生活の上でも致命的な欠陥といえる。たとえばもっとも問題となるのは夜間における車輻の運転である。視力が比較的良好の場合, 視力を検査するのみの運転免許試験は合格し, 光覚の異常を自覚せず重大な交通事故の加害者となる例がある。また夜間の歩行中の障害物への衝突, 側溝への転落などの例を経験している。さらに重要なことは, 先天夜盲症に進行性夜盲症が含まれることである(表1)。先天性進行性夜盲症の場合, 将来視力が低下し, 視野狭窄を伴ない, 時に失明に至る例も

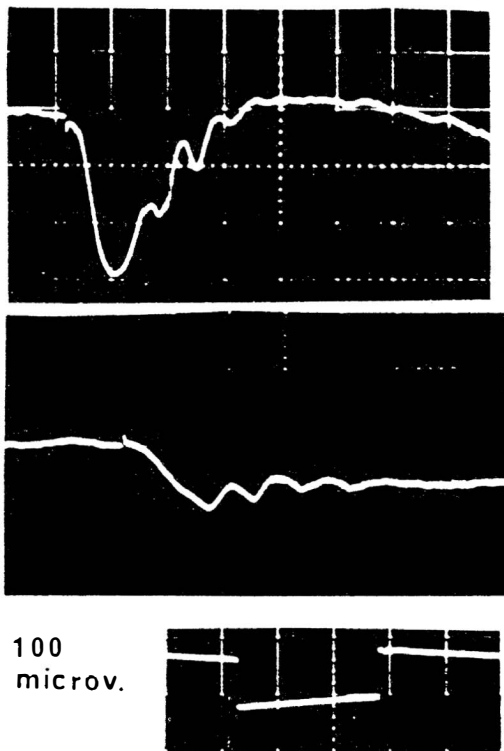


図1 上) 正常眼ERG  
下) 小口病のERG

表1 先天性夜盲症の分類

- 1 先天停止性夜盲症
  - 1) 狭義先天停止性夜盲症
  - 2) 小口病
  - 3) 先天夜盲性眼底白点症
- 2 先天性進行性夜盲症
  - 1) 網膜色素変性
  - 2) 白点状網膜炎

ある。先天夜盲症という診断、先天夜盲症のどの部類に属するものであるか。進行性か停止性（視力の低下は見られない）か、あるいは停止性の先天夜盲症のどれか、これらを決定するのはERGが唯一、最良の診断法であるといつて良い。

ヒト正常眼のERG記録に際し、光刺激を加えるまでの暗順応の時間が長くなるとERGのb波は徐々に増大する。すなわちERGのb波は杆体機能を表現するものであり、先天性夜盲症のERGの特徴はこのb波が欠除するかあるいは著しく減弱することを特徴としている。

#### 先天夜盲症の分類とそのERG

前述のごとく先天夜盲症は先天停止性夜盲症と先天進行性夜盲症に大別される。先天停止性夜盲症には、1) 狭義先天停止性夜盲症、2) 小口病、3) 先天夜盲性眼底白点症がある。いずれも先天的に光覚の異常を有するが、原則として視力、色覚の異常は認められず、視力の低下もない。このうち、狭義先天停止性夜盲症は多くは高度近視を合併するが、近視性の眼底変化を認めるのみで、特異な眼底所見は全くない。したがって検眼鏡所見のみでは診断は

困難で、診断を確定するには暗順応検査を行わなければならない。

ERG検査を行えば、各種の先天性夜盲症は次項に述べる小口病をはじめとして、おのおのの先天性夜盲症は特有のERG波形を有しており、ERG検査のみにて診断を確定することが出来る。ERG検査はまさに、先天性夜盲症の診断に欠くことの出来ない検査であるといえよう。

#### 小口病のERG

小口病は小口忠太（1875—1945）によって発見され、のちにその名を冠せられた特異な先天夜盲症である。はじめにこの疾患を報告した時、小口氏は「眼底周辺部は霜降り状を呈し」と報告したが、のちにその眼底の表現には「金箔様」「剥げかかりたる金屏風のごとし」などが見られる。さらに特記すべきことはのちに水尾源太郎（1876—1913）、中村文平（1886—1969）らにより発見されたいわゆる水尾・中村現象のみられることである。この特異な金箔様の眼底は約3時間の暗順応によって正常な眼底となるという奇妙な現象が認められる。

ERGはb波を欠き、減弱したa波と律動様小波のみが認められる（図1）。長時間の暗順応のちERG検査を行えば、最初の光刺激に対してのみ増大したb波を記録することが出来る。すなわち長時間の暗順応によって光覚は改善し、ERG b波の増大を認めるが、一瞬光に晒すのみで杆体機能は消失する。この奇妙な現象はいまだ解明されていないが、ERG検査の結果は、この奇妙な現象の解明に役立つと思われる。

## 就任講演

# 呼吸中枢神経回路におけるシナプス伝達の生理と薬理

武 田 龍 司

富山医科薬科大学薬理学教室

呼吸中枢は、生命維持に不可欠な神経機構であり、生体内外の環境変化に応じて換気運動を調節・制御するシステムの中心的な役割を担っている。この中枢神経機構は、①自動的に呼吸リズムを形成する機構、②呼吸筋を支配する運動神経を駆動する固有の活動パターンを形成して出力する機構、③末梢および中枢化学受容器からの入力を統御する機構、④大脳皮質から脊髄に至る様々な中枢機構からの下降性および上行性入出力を制御する機構、とくに循環その他の自律神経調節中枢と連関した呼吸調節機構など、多数のサブシステムから構成される多層的な複合中枢である。これらサブシステムは橋下部から延髄下端に亘って分布しており、とくに孤束核に近接した背側呼吸群 (DRG) と疑核近傍の腹側呼吸群 (VRG) の二つの部位に呼吸ニューロンが集合している。しかし、各サブシステムの機能的特性、サブシステム間のシグナル伝達様式およびその機能的優先順位等について未解決の課題が残されており、呼吸中枢回路網の全体像は未だ明らかではない。

呼吸中枢活動の1周期は、さらに3つの相、吸息相—呼息I相—呼息II相、に区分される。呼吸中枢を構成するニューロンには、呼吸周期に同期した周期的な活動が認められ、3つの相それぞれに対応した群発射活動を示す3種類のニューロン、すなわち inspiratory (I), post-inspiratory (PI) および late expiratory (E) ニューロン、に区別される。これらのニューロンには周期的にシナプス後電位が出現し、活動相(脱分極相)には EPSPs が、2つの非活動相(過分極相)には IPSPs が出現する。この講演では、これまでの研究経過の中から、①呼吸ニューロンにおけるシナプス伝達の薬理的性質を解析してその伝達物質を推定すること、さらに②シナプス後電位と共に周期的な膜電位変化の発現に関わるニューロ

ン固有の膜電位および時間依存性のイオンチャネルを解明すること、をめざした研究について述べたい。これは全て in vivo の研究であり、同心型多連電極法を応用した電気生理学的な方法を採用した。同心型多連電極法は、細胞内電位を記録しながらその細胞に近接した部位に、任意の組み合わせとタイミングで薬物を作用させることができるだけでなく、tetrodotoxin などシナプス伝達を効果的に遮断することのできる薬物を局所的に作用させることによって、シナプス前・後膜への薬理作用を区別して解析できる利点がある。

### 抑制性アミノ酸

全てのタイプの呼吸ニューロンに認められる非活動相過分極電位 (IPSPs) は、細胞内に  $\text{Cl}^-$  イオンを注入すると極性が逆転して脱分極電位に変化する。電気泳動的に適用した GABA および glycine は、全てのタイプの呼吸中枢ニューロンを一様に過分極させ、入力抵抗を低下させる。この過分極反応の逆転電位は周期的 IPSPs のそれと等しく (約  $-85\text{mV}$ )、かつ両者とも細胞内  $\text{Cl}^-$  注入後は同じ様に脱分極側にシフトする。Bicuculline は、外因性の GABA の作用に拮抗し、自発性 IPSPs を遮断し、入力抵抗を増加させる。一方、strychnine は外因性 glycine の作用に拮抗するが、自発性 IPSPs を遮断しない。GABA-A 受容体反応を選択的に増強させる benzodiazepines は、自発性 IPSPs を著しく増強する。これらの成績は、呼吸ニューロンにおける周期的 IPSPs は GABA-A 作動性であることを強く示唆する。さらに、GABA-B 受容体アゴニストの baclofen を局所適用すると、約半数の呼吸ニューロンは過分極反応を示すが、残りの半数は反応しない。

GABA-B 受容体アンタゴニストの phaclofen は baclofen の作用には拮抗するが、単独ではテストした全ての呼吸ニューロンにおいて膜電位変化を生じなかった。これらの結果から、呼吸中枢ニューロンにおける周期的 IPSPs は、各タイプのニューロンと相反性の活動位相を持った GABA 作動性の抑制性介在ニューロンより GABA-A 受容体を介して伝達されるものであり、これに GABA-B 受容体作動性機序は関与しないと考えられた。

### 興奮性アミノ酸

迷走神経入力を遮断した動物に、興奮性アミノ酸受容体サブタイプの一つ NMDA 受容体のアンタゴニスト (dizocilpine) を静脈内投与すると、吸息・呼息切り替え (inspiratory off-switch, IOS) が遅延して、吸息相が著明に延長した特異な持続性吸息 (apneusis) パターンに変化する。VRG 領域の I ニューロンにおいては、延長した周期的脱分極 (apneusis 相) の振幅が著しく減少し、入力抵抗は増加する。PI ニューロンにおいては、apneusis 相過分極電位 (IPSPs) が減少し、入力抵抗は著しく増加する。すなわち、NMDA 受容体アンタゴニストによる apneusis の発現は、I ニューロン群における disfacilitation と PI ニューロン群における disinhibition によるものであり、前者は同ニューロンに対する直接作用であり、後者は抑制性介在ニューロンに対する前シナプス性の作用による、と考えられる。

しかし、迷走神経あるいは上喉頭神経の電気刺激によって誘発される IOS およびこれに伴って誘発されるシナプス後電位は、dizocilpine の静脈内投与および局所適用のいずれによっても影響されない。このことから、自発性の IOS と末梢神経刺激によって誘発される IOS は、異なった経路を通じて惹起されるものと推測される。

電気泳動的に適用した NMDA アンタゴニストは、NMDA による脱分極反応には拮抗するが、周期的 EPSPs に対しては有意な作用を示さない。自発および誘発 EPSPs は、もう一つの興奮性アミノ酸受容体サブタイプの AMPA 受容体アンタゴニストによって抑制される。すなわち、呼吸中枢回路内にお

ける興奮性シナプス伝達には、NMDA と AMPA-受容体を介する 2 つの機序が関わっている。

### 呼吸中枢の化学的調節とコリン作動性伝達

末梢性化学受容器からの入力を遮断した動物に炭酸ガスを負荷すると、全てのタイプの呼吸ニューロンにおいて活動相脱分極電位および非活動相過分極電位の振幅が増加する。また、入力抵抗はいずれの相においても低下する。このような hypercapnic 刺激による呼吸ニューロンの膜電位および入力抵抗の変化は、局所に適用した tetrodotoxin によってシナプス伝達が遮断された後には見られなくなるので、興奮性および抑制性シナプス入力両方の増強による効果であることが分かる。VRG 領域の呼吸ニューロンの約半数において、電気泳動的に適用した atropine によって興奮性シナプス入力の増加のみが抑制された。

これらの成績は、中枢内の化学受容領野の興奮が呼吸中枢神経回路に伝達されて、全てのタイプの呼吸ニューロンを興奮させることを示している。回路内の抑制性介在ニューロンの興奮の結果、その投射を受けるニューロンでは周期的 IPSPs が増強する。また、atropine に関する成績は、中枢内化学受容領野から呼吸ニューロンへの興奮性シナプス伝達の一部に、M-cholinergic 受容体が関与している可能性を示している。

### 呼吸ニューロン膜電位変化の内因性機序

呼吸ニューロンの細胞内電位を記録しながら電気泳動的に tetrodotoxin を適用すると、そのニューロンへの興奮性および抑制性シナプス入力の大部分は遮断される。Tetrodotoxin によって遮断されない残存性脱分極電位 (とくに PI ニューロンの活動相) は、細胞内通電によって膜電位を変化させると、脱分極によって振幅が増加し過分極によって減少する。このような変化は、通常の EPSPs の変化とは逆であり、細胞外に  $\text{Cd}^{2+}$  を適用すると起こらないので、脱分極によって活性化される high-voltage-activated  $\text{Ca}^{2+}$ -current によるものであろうと考えられる。この脱分極性電流は、周期性 (periodic) および緊張性

(tonic) 興奮シナプス入力によって活性化されて呼吸ニューロンの活動相脱分極電位を形成し、さらにまた脱分極によって活性化される NMDA 受容体チャンネルを介する興奮性伝達を増幅する機能を担っている。

## ま と め

呼吸中枢ニューロンに発現する周期的な膜電位変動は、回路内で形成される周期的なシナプス入力に関与する興奮性および抑制性アミノ酸伝達に加えて、呼吸ニューロンに固有の内因性機序、すなわち非シナプス性の膜電位・時間依存性のイオンチャンネル、が相互に作用しあって形成される。これに、中枢あるいは末梢化学受容器などからの緊張性入力加わり、呼吸中枢回路全体の興奮水準を維持しているも

のと考えられる。

従来の研究成果は、主として呼吸ニューロンの放電パターン形成のメカニズムを明らかにしたにとどまり、IOS を含めて呼吸リズム形成機序そのものについては未解決の課題が多い。呼吸リズムの起源については、自律的に周期活動を生み出す能力のあるいわゆる自動性ニューロンによって呼吸リズムが形成されるとする pacemaker 仮説と、神経回路網全体の発振現象とする network 仮説、の二つによって説明されてきた。これらの仮説を検証するためには、様々なタイプの呼吸ニューロン間の興奮伝達様式を研究するだけでなく、個々のニューロンの興奮性を規定する内因性機序をさらに詳細に検討する必要がある。今後は、これらの課題を解明するために、*in vivo* のみならず *in vitro* の実験系も用いてさらに研究を進めたい。

## 就任講演

# めまい平衡障害に対する神経耳科学的アプローチ

渡辺 行雄

富山医科薬科大学耳鼻咽喉科学教室

### はじめに

めまい・平衡障害を主徴とする疾患（以下めまい疾患）の病巣部位は、内耳、聴神経、小脳、脳幹など広範囲にわたっている。これらを適切に診断、治療し、さらにその経過を観察するには、平衡機能を中心として、聴覚（必要によっては顔面神経領域）および関連する中枢神経系の機能を総合的に評価する神経耳科学的アプローチが必要になる。表1はめまい疾患に対する当科における検査法をまとめたもので、本稿ではとくに平衡機能検査と、めまい疾患の診療上必要な聴覚検査を中心に述べる。

### めまい疾患に対する平衡機能検査

#### 1. 平衡機能検査の目的

平衡機能検査の目的の第1は、平衡機能障害の存在及びその程度を客観的に評価することであり、これは病態の評価、症例の経過観察、治療効果判定などの諸点で診療上重要な問題である。その第2は平衡機能障害をきたす病巣部位を診断する点にある。とくに、めまいが内耳障害か、あるいは中枢性障害に起因して発生するかの情報は、その後の画像検査など精密検査の必要性、治療方針の決定に関連して重要である。

#### 2. 日常診療における平衡機能検査

表2は現在当科の一般臨床で行われている平衡機能検査項目を示したものである。項目中\*の付けられたものは、一連の検査として初回検査時ルーチンに施行されるものであり、これらがめまい診察上どのように評価されるかについて述べる。なお、紙面の関係でこれら検査法の実際および臨床的意義の詳細

を記載することができないので文献を参考にさせていただきたい。なお、当科では体平衡、眼球運動検査のコンピュータ分析をルーチン検査に導入し、最近では自発頭位眼振などの微細な眼振の分析にも利用できる段階に至っている。

#### 1) 体平衡検査

表1. めまい症例に対する神経耳科学的検査法

1. 耳鼻科的一般検査, 2. 神経学的検査, 3. 平衡機能検査, 4. 聴覚検査, 5. 画像診断: 聴器X線, CT, MRI, 6. 自律神経検査, 7. 全身の検索: 血圧, 血液検査 (一般検血, 脂質異常, Wa 反応), 尿検査

表2. 平衡機能検査

#### A. 体平衡検査

1. 簡易検査(医師の観察による評価): 起立姿勢保持能力の検査, 運動偏位および失調に関する検査\*
2. 精密検査(重心動揺計による評価): 重心動揺計を用いた起立検査\*
3. 負荷検査: 1) 電気性身体動揺検査, 2) 動的平衡機能維持検査

#### B. 眼運動検査

簡易検査: 肉眼観察, フレンツェル眼鏡による観察\*

精密検査: 眼振計(ENG), 各種の光学的方法による観察と記録

1. 自発・注視・頭位・頭位変換・その他の誘発眼振検査(自発性異常眼球運動検査)\*
2. 実験的眼振, 眼運動検査
  - 1) 迷路刺激検査: 温度眼振検査\*, 回転眼振検査\*
  - 2) 視刺激検査: 視運動眼振検査\*, 視標追跡格査\*, 衝動性眼運動検査
3. 負荷検査: フロセミドVOR検査

体平衡検査は起立姿勢維持能力、運動偏位を評価する検査であり、日常生活の障害を判定する際に有用である。また、重心動揺検査は起立中の身体動揺を定量的に評価でき、めまい治療の経過観察に適している。全体として平衡機能障害の客観的評価には重要であるが、失調など特異な所見を除いて病巣鑑別としての意義は少ない。

## 2) 自発、注視、頭位、頭位変換眼振、頸部刺激による誘発眼振検査

これらの眼振検査は身体に刺激を加えない状態、あるいは生理的に眼振が発現しない刺激を加えた状態で発現する。病的な眼振の存在をみるための検査法である。眼振の存在は眼球偏位を発生させる平衡障害の存在を意味し、眼振の発現頻度、眼振振幅・速度などの定量的評価は障害程度の客観的判定に利用できる重要な所見である。めまい症例では発作後時日を経過して受診する患者が少なくなく、自発・頭位眼振所見はこの様な症例で平衡障害が急性期状態にあるかどうかを検定する有用なパラメータである。

この項目で病巣診断的意義のある所見には、1) 注視眼振における注視方向性眼振、Bruns-Cushing眼振、rebound nystagmus、その他の特異な所見、2) 各刺激下における短期方向交代性眼振、3) 垂直性とともに下向性眼振、4) 眼振以外の異常眼球運動、などがあげられいずれも内耳障害では発現しない眼振所見である。

## 3) 実験的眼振検査—迷路刺激検査

実験的眼振検査は生理的に眼振が発現する刺激下での眼振反応を観察し、平衡機能異常の有無および病巣局在診断を行う検査法である。迷路刺激検査と視刺激検査に大別され、迷路刺激検査には温度眼振検査と回転眼振検査がある。

### a) 温度眼振検査 (カロリックテスト)

温度眼振検査は左右迷路 (外側半規管) を個別に刺激できる唯一の検査法であり、平衡機能検査上重要である。この検査は反応低下 (canal paresis: CP)、眼振反応優位性 (directional preponderance: DP) の2様の反応態度により評価される。とくに、CPは前庭障害の患側を決定する上で重要な所見である。

また、DPは末梢、中枢を含めた前庭系全体の不均衡を示す所見であるが、病巣局在診断的意義は少ない。

温度眼振は主として迷路障害を検出する検査法であるが、眼振反応中の開眼固視により発現する「固視による前庭性眼振の抑制」(visual (fixation) suppression) の検査により小脳虫部またはこれに関係した脳幹部障害の診断手段としても有用である。

もう一つの迷路刺激検査である回転検査には種々の手法があるが、最近では振子様回転による刺激速度と眼運動速度の比 (利得) をパラメータとする前庭動眼反射利得検査 (VOR) が主体となっている。本方法は、温度性 DP と同様に前庭系の不均衡を検出する点で有用であり、検査手技が簡易であることから症例の経過観察に適しているが、特別な所見を除いて病巣診断的意義は少ない。

### b) 視刺激検査

視刺激検査は滑動性眼運動、衝動性眼運動の機能を見るもので、とくに視運動性眼振はこれらの機能を総合的に評価することが可能である。これらの異常所見は神経学的諸検査で異常の発現しにくい脳幹、小脳の異常検出に有用である。

## 3. 特定の目的のために選択的に施行される平衡機能検査

### 1) 前庭障害における中枢性代償過程の観察

一側の前庭三半規管に高度障害が急性に発生すると激しいめまい発作と体平衡障害が発現するが、これらの症状は障害が不可逆的でも次第に軽減して行く。これは前庭障害後の中枢性代償過程といわれ、この観察には体平衡検査として重心動揺検査、動的平衡維持検査、眼運動検査としては前庭性の不均衡を検出する諸検査が有用である。このうち、動的平衡維持検査は視刺激、前庭、深部知覚の外乱を加えて姿勢維持機能を見るもので、日常生活状態に類似した体平衡機能を観察できる点で代償過程の判定および治療効果判定に有用である。

### 2) 後迷路性前庭障害の検出

前庭系の障害は詳細にみると内耳障害と、前庭神経またはより中枢の障害である後迷路性障害に分けられる。両者の鑑別には電気刺激検査が必要になるが、この検査は刺激部位に強い疼痛があるためルー



チン検査には不適であると考えられてきた。私達は副障害の少ない刺激法（電気性身体動揺検査）を開発してルーチン検査に導入しているが、これは前庭神経障害、聴神経腫瘍などの鑑別診断に有用な方法である。

### めまい診療に有用な聴覚検査法

ルーチン検査としての聴覚検査とその意義を表3に示した。蝸牛は前庭三半規管に直接連絡した器管であり、その異常をみることはめまい症例の診療上重要である。紙面の関係でこれらの詳細は省略し、実際の診療における臨床的意義について次項で述べることとする。

### 種々の病態に対する神経耳科学的アプローチ

#### 1. 内リンパ水腫の推定

めまい発作に蝸牛症状が随伴して反復・消長するメニエール病は内リンパ腔内圧の上昇による内リンパ水腫によると考えられている。内リンパ水腫を直接証明する方法は現在確立されていないが聴覚検査のグリセロールテスト、蝸電図、平衡機能検査のフロセミド負荷VOR検査によりその存在を推定できる。これら、3検査は単独では50~70%程度の検出率であるが、各々補完し合って総合的な検出率を向上させている。また、フロセミドVOR検査法は当科で開発された方法で、前庭系の内リンパ水腫推定という点で特異なものである。この病態の推定は、疾患の確定診断、病期判定、手術適応の決定などに重要な情報を提供する。

#### 2. 聴神経腫瘍の早期診断

近年、画像診断（MRI）の導入により内耳道内に限局した極めて小さい聴神経腫瘍（以下AT）の検出が可能となった。一方、従来から考えられていたATの特徴的症狀・所見を示さない症例が増加し、初期のATが多彩な臨床所見を呈することが明らかになったために、日常診療で多数みられる難聴、めまい症例に対しATを疑ってMRIの適応を決定するスクリーニング法が求められている。この目的のために聴覚検査ではABR、平衡機能検査では電気

性身体動揺反応検査が有用であり、いずれもAT症例において高い検出率が報告されている。なお、ABRでは高度難聴症例で無反応を示すために、異常所見がATに起因するか否か判断できない場合があり、このような症例では電気性身体動揺検査が後迷路性障害の検出に有用である。

#### 3. 中枢性平衡障害の検出

すでに各種の平衡機能、聴覚検査が小脳、脳幹を中心とした中枢性障害の検出に有用であることを述べてきた。一方、CT、MRIなどの画像診断の普及により種々の中枢障害の病態が簡易に診断されるようになってきている。しかし、めまい症例では機能検査上明らかに中枢障害所見を示す症例でも、必ずしも画像診断で異常所見のみられない症例も少なく、現時点において機能検査が中枢性平衡障害の検出のために重要な役割を果たしていることを示している。

表4は当科を受診した脊髄小脳変性症のうち、神経耳科学的に診断された症例を示したものである。比較的初期の症例で内科的に異常所見が明確でない場合にも、種々の異常所見が神経耳科学的に検出されており、さらに、これらの経過観察上も神経耳科学的アプローチが有用であった。

### ま と め

めまい・平衡障害に対する神経耳科学的アプローチの方法とその有用性について述べてきた。

表3. 聴 覚 検 査

- |   |
|---|
| 1. 標準純音聴力検査：聴力域値の測定、伝音・感音難聴の診断                              |
| 2. 各種の域値上検査：難聴の性質（内耳性難聴、後迷路性難聴）の診断                          |
| 3. 語音聴力（実用聴力の測定、難聴の部位診断）                                    |
| 4. 聴性誘発反応検査<br>蝸電図：内リンパ水腫の推定<br>聴性脳幹反応（ABR）：他覚的聴力検査：脳幹の機能検査 |
| 5. 音響性錠骨筋反射：顔面神経機能検査  |
| 6. 負荷検査（グリセロールテスト）：内リンパ水腫の推定                                |
| 7. 各種の幼児聴検  |

表4. 神経耳科学的に検出された脊髄小脳変性症

年・性	主 訴	神経耳科学的異常所見	備 考
48女	浮 動 感	FFS <sup>1)</sup> , OKN <sup>2)</sup>	近医異常なし
44女	浮 動 感	ABR <sup>3)</sup> , 注視眼振, ETT <sup>4)</sup> , OKN <sup>2)</sup>	内科異常なし
18男	浮 動 感	注視眼振, ETT <sup>4)</sup> , OKN <sup>2)</sup>	内科異常なし(神経症)

1) FFS: failure of fixation suppression (前庭性眼振固視抑制障害)  
 2) OKN: optokinetic nystagmus (視運動性眼振)  
 3) ABR: auditory brain stem response (聴性脳幹反応)  
 4) ETT: eye tracking test (視標追跡検査)

これらの方法は診断手段として有用なばかりではなく、治療法の選択、治療効果の判定などめまい診療における治療の強力なる支援手段である点を付記しておきたい。

文 献

- 1) 水越鉄理：めまい平衡障害の診断と治療。現代医療社、東京、1988。
- 2) 日本平衡神経科学会編：平衡機能検査の実際（第3版）。南山堂、東京、1992。
- 3) 渡辺行雄：ENG検査。八木聡明編，耳鼻咽喉科・頭頸部外科特集「耳鼻咽喉科の機能検査マニュアル」：pp112—122，医学書院，東京，1993。

## 総 説

# アメリカ合衆国における遺伝子治療の動向

古谷田裕久, 平賀 紘一  
富山医科薬科大学学生化学第1教室

### はじめに

約20年前にレトロウイルスの逆転写酵素が発見され、多くの制限酵素とともに研究用試薬としての使用が可能になると、mRNA, cDNA, 染色体DNAを対象とする研究技術は急速に向上した。その結果、5万から7万という膨大な数と推定されるヒトの遺伝子の中のかなりの数について、構造や発現機構の解析が驚くほどの速さで進み、並行して、種々の疾患の病因遺伝子の異常構造が明らかにされた。多くの細胞機能の調節因子の同定やその作用の機構解明も容易となり、個体や細胞レベルの現象を分子レベルで理解することが可能となった。

疾病そのもの、或いは物質代謝、腫瘍、ヒトの個体における免疫現象、及び、レトロウイルスの生活環などが分子レベルで理解されると、これらの科学的事実を基にした治療法の応用開発が当然模索される。その結果、機能欠損を持つ患者細胞へ適当な方法でヒトの正常遺伝子を導入し、この形質転換により疾病を治療するヒトの遺伝子治療が種々の疾患について研究され始めた。この概念は、1960年代後半から1970年代初頭には既に提唱されており<sup>1)</sup>、最近、特に現実的になったと考えられる。

ウイルスベクターを使った哺乳動物細胞への遺伝子導入は、基礎的研究においても重要な研究手段である。新しい研究法に習熟することも目的の一つとして、著者らは楓糖尿症を例として調べたところ、この疾患が幾つかの条件を整えれば遺伝子治療の対象となり得ることを実験系で明らかにできた<sup>2)</sup>。この過程で、遺伝子治療の先進国であるアメリカ合衆国での現状に接することができたので、その概要を紹介することが本学でのこの分野の研究の発展の一助となる事を期待し、小文を寄稿した。

### ヒトへの遺伝子導入までの過程

ヒトへの遺伝子導入を実施するまでに、アメリカ合衆国では概ね次の手順で計画の審査が行われる。各研究機関に設けられた委員会が計画の是非を判定する。更に、使用するベクターの安全性、遺伝子導入の必然性など計画全体の吟味が、NIHに設置されているThe Recombinant DNA Advisory Committee (RAC)とFood and Drug Administration (FDA)で、それぞれ別個に審査され承認される。ヒトへの遺伝子導入として最初にgene marker studyが1989年に承認された。これは、ネオマイシン耐性遺伝子を染色体に組み込み標識したtumor infiltrating lymphocytes (TIL)を悪性黒色腫患者に導入後、その腫瘍内分布や寿命を調べ、遺伝子導入TILによる腫瘍の免疫療法の可能性を探ることを目的としている<sup>1,3-5)</sup>。1993年9月迄に、AIDSに伴う腫瘍患者への同義の試行や急性白血病患者への標識自家骨髄細胞導入など23件のGene markingプロトコールがRACで承認されている<sup>6,7)</sup>。

1990年に、Blaeseらのグループにより、adenosine deaminase欠損による重症複合免疫機能不全患者に、このタンパクの正常遺伝子を導入する最初の遺伝子治療が行われた<sup>4,8)</sup>。この成功を機に、多くの遺伝性疾患、腫瘍に対する遺伝子治療の提案がなされ、遺伝子治療を目標とした研究も急速に進展しつつある。RACにより承認されている計画を表1に示した。ヒトの生殖細胞への遺伝子導入については基本的に禁じられている。

### ウイルスベクター

表1 ヒト遺伝子治療プロトコール  
(University Lecture Series at UT Southwestern Medical Center および文献57より)

主たる研究者	病 名	遺 伝 子 治 療 の 方 法
1. R. M. Blaese	重症複合免疫不全	アデノシンデアミナーゼ遺伝子導入自家リンパ球による遺伝子治療
2. S. A. Rosenberg	進行癌	腫瘍壊死因子導入腫瘍浸潤リンパ球による進行癌患者の遺伝子治療
3. S. A. Rosenberg	進行癌	腫瘍壊死因子導入自家癌細胞を使った癌患者の免疫療法
4. S. A. Rosenberg	進行癌	インターロイキン-2 遺伝子導入自家癌細胞による癌患者の免疫療法
5. J. M. Wilson	家族性高コレステロール血症	家族性高コレステロール血症の <i>ex vivo</i> 遺伝子療法
6. G. J. Nabel	悪性腫瘍	腫瘍への <i>in vivo</i> 遺伝子導入による癌免疫療法
7. S. M. Freeman	癌	癌細胞への Toxin 遺伝子の導入
8. M. K. Brenner	神経芽細胞腫	サイトカイン遺伝子修飾自家癌細胞による再発神経芽細胞腫の治療
9. E. Oldfield	脳腫瘍	チミジンキナーゼ遺伝子の腫瘍内導入と ganciclovir 静脈内投与による遺伝子治療
10. B. Gansbacher	悪性黒色腫	HLA-A2 の一致する同種 IL-2 分泌悪性黒色腫による免疫療法
11. J. A. Roth	非小細胞肺癌	非小細胞肺癌のオンコジーンと腫瘍抑制遺伝子発現の修飾
12. M. T. Lotze	癌	IL-4 遺伝子で修飾された抗腫瘍ワクチン
13. R. G. Crystal	嚢胞線維症	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene を持つアデノウイルスベクターによる遺伝子治療
14. J. M. Wilson	嚢胞線維症	E1 欠損アデノウイルスベクターによる遺伝子治療
15. K. W. Culver	脳腫瘍	単純ヘルペスチミジンキナーゼ遺伝子/ganciclovir システムの <i>in vivo</i> 腫瘍内導入による脳腫瘍治療
16. J. Simons	転移性腎細胞癌	GM-CSF を導入した非増殖腫瘍細胞の自家注入
17. R. W. Wilmott & J. Whitsett	嚢胞線維症	アデノウイルスベクターを使用した上気道細胞へのヒト CFTR cDNA の導入
18. R. C. Boucher & M. R. Knowles	嚢胞線維症	アデノウイルスベクターによる鼻腔への遺伝子治療
19. H. F. Seigler	播種性悪性黒色腫	腫瘍細胞へのインターフェロン導入による腫瘍免疫療法
20. A. B. Deisseroth	卵巣癌	化学療法耐性遺伝子のレトロウイルスによる正常骨髄細胞への導入
21. G. J. Nabel	癌	直接腫瘍内遺伝子導入による免疫療法
22. J. A. Barranger	Gaucher 病	<i>ex vivo</i> での CD34+ 細胞への遺伝子導入と自家骨髄移植
23. S. Karlsson & D. B. Kohn	Gaucher 病	骨髄幹細胞へのレトロウイルスによるヒト glucocerebrosidase 遺伝子の導入
24. J. E. Calpin & D. A. Casciato	HIV-1 の無症候患者	HIV-1 遺伝子をコードするマウスレトロウイルス
25. G. J. Nabel	AIDS	Rev (mutant) の大量発現によるウイルス産生の阻害
26. C. Raffel & K. Culver	再発性小児悪性星細胞腫	腫瘍細胞への単純ヘルペスチミジンキナーゼ遺伝子の <i>in vivo</i> での導入
27. C. Hesdorffer	進行癌	ヒト multiple-drug resistant (MDR) 遺伝子の導入
28. J. Ilan	ヒト脳腫瘍	insuline-like growth factor 1 の染色体外に存在するアンチセンス cDNA の発現
29. Cassileth & Podack	小細胞肺癌	腫瘍細胞において IL-2 を発現
30. J. O'Shaughnessy	化学療法後の乳癌	骨髄幹細胞への MDR 遺伝子のレトロウイルスによる導入
31. P. D. Greenberg	HIV 血清反応陽性者	CD8+ HIV-specific T cell への遺伝子導入
32. E. Oldfield	再発性小児脳腫瘍	腫瘍内へのチミジンキナーゼ遺伝子導入と ganciclovir の静脈内投与
33. T. D. Gupta	切除不可の悪性黒色腫	ヒト悪性黒色腫への IL-2 遺伝子導入による免疫療法
34. J. Economou	転移性悪性黒色腫	腫瘍への IL-2 遺伝子導入による免疫療法
35. F. Wong-Staal	HIV 感染	リボザイムによる HIV の療法

人工的に形質転換を起こすための細胞への遺伝子導入法には多くの方法が考案されている。しかし、原核細胞、真核細胞のいずれを例にしても、遺伝子の導入の効率だけを考えると、ウイルスゲノムを改変したベクターへ必要な cDNA を組み込み作製した変異ウイルスの感染による導入方法が最も優れている。ヒトの遺伝子治療には、レトロウイルスとアデノウイルスのゲノムを改造したベクターが既に用いられているので<sup>4,8,9)</sup>、それらの使用法について述べる。

### 1) レトロウイルスベクター

レトロウイルスベクターは、ヒトへの使用が最初に承認されたウイルスベクターである<sup>5)</sup>。レトロウイルスの生活環、遺伝子構造、産生するタンパク質について、1980年代初頭までにおおむね解明された。これらの研究成果を背景に、ベクター自身と、感染はするが宿主細胞内で自律増殖せず、外来遺伝子を含むベクター由来のゲノムを持つ replication-defective recombinant virus を産生するために必要なパッケージング細胞から成る遺伝子導入システムが早期に開発された<sup>5)</sup>。

使用可能なレトロウイルスベクターは、Moloney murine leukemia virus ゲノムを基本とする<sup>5)</sup>。まず、ウイルスゲノムからウイルス複製に必要なタンパクをコードする遺伝子領域 *gag*, *pol*, *env* を除き、ベクターとした<sup>10,11)</sup>。一方、これらのタンパクを発現する NIH 3T3 細胞由来のパッケージング細胞を外来遺伝子を欠失部位に組み込んだレトロウイルスベクターでトランスフォームすると、ベクターの転写物をゲノムとし、パッケージング細胞から供給されるウイルスタンパクを使い、感染はするが複製しないウイルス粒子 (Replication-defective virus) が作られる。このウイルスは分裂増殖する細胞に感染し、ウイルスベクターと共に宿主染色体へ組み込まれた外来遺伝子を持続的に発現する。しかし、自己複製は起きないので、感染細胞を導入した個体内でウイルスの再感染は理論的には起きない<sup>3)</sup>。

上記のレトロウイルスベクターの使用による副作用は観察されていない<sup>3)</sup>が、これは十分な追跡調査が可能に程に汎用されていないからかもしれない。事実、本ベクター・システムには2つの問題が潜在

する<sup>3,11)</sup>。第一に、レトロウイルスベクターの染色体組み込みに際し、腫瘍抑制遺伝子の破壊や、ベクターの LTR によるプロトオンコジーンの活性化による insertional mutagenesis で宿主細胞自身がトランスフォームされたり、第二に、パッケージング細胞が持つレトロウイルス関連遺伝子とベクター間での組み換えによる先祖返りで、自律増殖するヘルパーウイルスが産生される可能性を共に完全に否定できないことである。ヘルパーウイルスによりマウスばかりでなく霊長類である rhesus monkey にも T 細胞腫瘍が発生することが報告された<sup>12)</sup>。現在使用されている L-シリーズ・レトロウイルスベクター<sup>13)</sup>と PA317 パッケージング細胞<sup>14)</sup>の組み合わせではヘルパーウイルス産生には2回の組み換えが必要である<sup>9)</sup>。これは非常に稀なことではあるが、レトロウイルスベクターの使用に際してヘルパーウイルスの有無を確かめることは重要である。<sup>3)</sup>

レトロウイルスは分裂細胞に感染する<sup>3)</sup>ので、血液細胞、肝細胞をはじめ多種の細胞に遺伝子導入が可能である<sup>10)</sup>。しかし、レトロウイルスは、ヒト血液中補体成分により不活性化される<sup>15,16)</sup>ので、体細胞への遺伝子導入は、穿刺や外科手術で患者細胞を採取後培養し、感染による遺伝子導入を体外で行ってから感染細胞を再び患者体内へ戻すという *ex vivo* の方法が採られる。肝細胞への遺伝子導入は肝切除により採取した細胞に対し行われる事になるが、手術に伴う危険もあるので、これも場合によっては不利な一面である。患者組織への直接感染が可能なウイルスベクターの開発が望まれる。

### 2) アデノウイルスベクター

呼吸器感染症の原因となるヒトアデノウイルス (5型など) DNA を改変して作ったアデノウイルスベクター使い、嚢胞線維症患者上気道粘膜細胞への遺伝子導入は既に行われている。この系では、ウイルス増殖防止のため、ゲノムの E1a 領域全部と E1b 領域の一部がベクターから除かれており<sup>17,18)</sup>、この欠損 E1 領域へ治療に使われる遺伝子が相対的組み換えを利用して組み込まれる<sup>19)</sup>。上述したレトロウイルス系と同様、複製しないウイルス粒子を得るため、E1 領域にコードされるタンパクは human embryonic kidney cell line の 293 細胞<sup>20)</sup>をヘルパ

一細胞として供給される。アデノウイルスベクターを使えば、非分裂細胞への遺伝子導入も可能である。また、 $10^{11}$  plaque-forming unit/ml と高力価のウイルスが得られること<sup>3)</sup>、呼吸器細胞ばかりでなく種々の細胞に遺伝子導入可能であるなどの特徴を持つ<sup>19)</sup>。染色体へのベクター組み込みは起こらないため、安定した長期の遺伝子発現は望めない点がレトロウイルスベクターと異なる。一方、ベクター上のアデノウイルス遺伝子から産生されるタンパクは免疫応答を惹起し<sup>3)</sup>、アデノウイルス感染による遺伝子導入を繰り返せない場合もある。temperature sensitive E2 mutant により E2 遺伝子からのタンパク質の産生を抑制することで、長期に渡る遺伝子の発現を可能にするための改良も進められている (J. W. Wilson, UT Southwestern Medical Center Seminar)。

### 3) 他のウイルスベクター

他のウイルスベクターには、アデノ関連ウイルスベクター<sup>21)</sup> やヘルペスウイルスベクター<sup>22)</sup> がある。アデノ関連ウイルスは、染色体への遺伝子組み込みが起こるため<sup>23)</sup>、遺伝子の長期発現が期待されている。ヘルペスウイルスベクターは、脳細胞への遺伝子導入に適しているが、ヘルペス脳症など障害が起こる可能性を皆無にする必要がある。

### 物理的方法による遺伝子導入

物理的遺伝子導入法には、リン酸カルシウム-DNA 沈殿法<sup>24)</sup>、エレクトロポレーション<sup>24)</sup>、リポゾーム-DNA 法<sup>24, 25)</sup>、遺伝子銃<sup>26)</sup>、DNA 直接注入法<sup>27, 28)</sup> などがあるが、一般に、遺伝子の導入効率が低く、また、安定した長期発現が難しい<sup>1, 7, 29)</sup>。しかし、物理的遺伝子導入法には、ウイルス由来の DNA 配列を持たないからヘルパーウイルス産生の心配が無く、ウイルスベクターを使うときに起こる導入遺伝子の長さの制限も無いという利点がある。DNA と細胞膜との親和性や遺伝子導入効率を、cationic lipid を構成脂質として使って高めたりポゾーム<sup>30, 31, 32)</sup> や、DNA に asialoglycoprotein receptor のリガンドの asialoorosomuroid を poly-L-lysine を介して結合し、肝細胞へ特異的に遺伝子を導入する

方法<sup>33, 34)</sup> も考案されている。

### 外来遺伝子の発現調節因子

どのような遺伝子導入法を用いても、治療に使用する遺伝子と共にその遺伝子の転写を調節するためのプロモーター、エンハンサーが組み込まれる。多くの場合、SV40 early promotor, サイトメガロウイルス immediate-early gene promotor, レトロウイルス LTR などのウイルスのプロモーターが使用されるが、ヒトの体内といった *in vivo* の条件では dihydrofolate reductase gene promoter などの housekeeping gene promoter の方が遺伝子の長期発現に適しているとの報告もある<sup>35)</sup>。また、臓器特異的タンパクの遺伝子のプロモーター (肝臓のアルブミン遺伝子のプロモーターなど) を使えば、遺伝子の臓器特異的発現も可能となるので、遺伝子の安定な発現や発現させる組織を考慮したプロモーターの選択が必要である。

### 遺伝子治療の対象疾患

#### 1) 導入遺伝子がコードするタンパク質の直接作用が期待される疾患

アデノシンデアミナーゼ欠損<sup>7)</sup>、家族性高コレステロール血症<sup>36)</sup>、嚢胞線維症への遺伝子治療は既に行われ、また、表 1 に示した多くの疾患に対する遺伝子治療も既に RAC により承認されている。一方、培養細胞を使った *in vitro* の新規の実験段階にある研究や、既に行われた遺伝子治療の改良など、まだ承認されるに至っていない対象疾患を表 2 に示した。筆者らは、先天性有機酸代謝異常症の楓糖尿症 (maple syrup urine disease, MSUD) を例として、レトロウイルスベクターを使用した遺伝子治療の可能性について検討を行った<sup>2)</sup>。

楓糖尿症は、ペンシルバニア州に住み、同一宗派内の血族結婚により集団を維持している Mennonite<sup>37)</sup> では、176 件の出生に 1 件の頻度で発見され<sup>37)</sup>、ミトコンドリアに局在する分枝鎖ケト酸脱水素酵素の活性欠損により起こる<sup>38, 39)</sup>。本酵素は、E1 $\alpha$  および E1 $\beta$  の 2 種のサブユニットからなる脱炭酸酵素の E1、アシル基転移酵素の E2、ジヒドロリポアミド脱水

素酵素のE3の3つの触媒成分で構成される複合酵素系である<sup>38,39)</sup>。正常者リンパ芽球に本酵素活性が検出されるので、筆者らは、E1 $\alpha$ タンパクの異常による本疾患患者のリンパ球をEBウイルスで株化し、レトロウイルスベクターによる遺伝子導入の受容細胞とした。ほとんど検出できなかった患者リンパ芽球の酵素活性は、正常ヒトE1 $\alpha$ をコードするcDNAの導入により、正常リンパ芽球が示す酵素活性の84—120%の活性を示した。臨床応用のためには、最適な遺伝子導入臓器やプロモーターの選択、さらに、疾患モデル動物を使った遺伝子導入後の発現の安定性や副作用の*in vivo*での検討などが必要であるが、<sup>2)</sup>楓糖尿症の遺伝子治療の可能性が示された。

このように、単一遺伝子の異常が原因で既存の方法では十分な治療効果の得られない多くの遺伝性疾患は、正常遺伝子の導入により機能の正常化が期待できるため、対象となる疾患は今後更に増加すると

思われる。

2) 導入遺伝子がコードするタンパク質の間接作用が期待される疾患

他方、表1に示したように、癌やエイズなどの感染症も遺伝子治療の対象疾患として研究されている。癌の発症には癌抑制遺伝子、プロトオンコジーン、サイトカイン遺伝子など複数の遺伝子が関与するため、治療に利用される遺伝子も多様である。

Natural killer cellやT cytotoxic lymphocyteをIL-2と共にヒトや齧歯類個体へ戻すと、様々な癌の退縮を起こす<sup>40,41,42)</sup>。この性質は、癌の免疫療法へ応用されているが、IL-2全身投与による強い副作用が現れる<sup>40)</sup>。これを軽減するため、IL-2を癌組織で産生させ、癌局所の濃度を高める事を目的として遺伝子治療が考案された<sup>42-47)</sup>。IL-2, IL-4<sup>48)</sup>, IL-6<sup>49,50)</sup>, INF- $\gamma$ <sup>46)</sup>, Granulocyte-macrophage colo-

表2 遺伝子治療の対象として研究されている遺伝性疾患

疾 患 名	導 入 遺 伝 子
1. 免疫機能不全	アデノシンデアミナーゼ
2. 免疫機能不全	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ
3. Leukocyte adhesion deficiency	CD-18
4. 血友病A	VIII因子
5. 血友病B	IX因子
6. von Willebrand 病	von Willebrand 因子
7. 鎌状赤血球症	$\beta$ -グロビン
8. サラセミア	$\beta$ -グロビン
9. Lesh-Nyhan 症候群	ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ
10. ムコ多糖症	L-イズロニダーゼ
11. ムコ多糖症	$\beta$ -グルクロニダーゼ
12. Gaucher 病	グルコセラブロシダーゼ
13. Niemann-Pick 病	スフィンゴミエリナーゼ
14. フコシドーシス	$\alpha$ -フコシダーゼ
15. オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ欠損症	オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ
16. フェニルケトン尿症	フェニルアラニンヒドロキシラーゼ
17. シトルリン尿症	アルギノコハク酸シンテターゼ
18. 楓糖尿症	分枝鎖ケト酸脱水素酵素
19. メチルマロン酸血症	メチルマロニル CoA ムターゼ
20. $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症	$\alpha$ 1-アンチトリプシン
21. 嚢胞線維症	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
22. 家族性高コレステロール血症	低密度リポタンパク質(LDL)レセプター
23. 筋ジストロフィー	ジストロフィン
24. パーキンソン病	チロシンヒドロキシラーゼ

ny-stimulating factor (GM-CSF)<sup>51)</sup>, TNF<sup>52,53)</sup> などのサイトカイン遺伝子も同様の目的で利用される。これらの遺伝子は癌細胞や癌浸潤リンパ球へ導入され、癌細胞は紫外線照射により増殖しない細胞に変えられてから患者体内へ戻される。これにより、癌に対する免疫機構が賦活化され、癌細胞が排除されるという方法である。

抗腫瘍剤が表す副作用として造血機能の抑制があるが、血液幹細胞へ導入した Multi-drug resistance gene の産物タンパクにより、この副作用を防止し、多量の抗腫瘍薬の使用を可能にする試み<sup>54)</sup>や、細胞の癌化に働いていると想定される腫瘍遺伝子の antisense gene を腫瘍細胞に導入し、癌細胞の増殖を抑制する試みもある<sup>55)</sup>。グリオーマを持つラットの脳へ、ヘルペスシンプレックスウイルスのチミジinkinナーゼを発現するレトロウイルスを産生するパッケージング細胞を移植すると、産生されたレトロウイルスは分裂増殖しているグリオーマに優先的に感染する。この動物に投与された化学療法剤でグアノシンの類似物質である ganciclovir は、レトロウイルスが感染したグリオーマのチミジinkinナーゼでリン酸化され、核酸代謝を阻害し、グリオーマの増殖だけを抑止する方法<sup>56)</sup>も研究されている。

### 今後の動向

ヒト細胞への遺伝子導入を基本的手段とした種々の疾患の治療法について、概要の説明を試みた。最近、遺伝子治療に関する総説が出版されている。本稿では特に詳述しなかった gene marking protocol と gene therapy clinical protocol については、Morgan と Anderson の総説<sup>7)</sup>等を参照されたい。今後、遺伝子治療の研究分野では、(1)既存のベクターに挿入する遺伝子の変更による、遺伝子治療の多疾患への適用拡大、(2)患者への直接感染や、導入遺伝子の長期安定発現が可能なウイルスベクターの開発や改良、(3)癌やエイズの治療に使える遺伝子もしくは遺伝子と薬の組み合わせなどの応用的開発、が試みられると思われる。

学内においては、ウイルスベクターやヘルパー細胞の作製や、それを使った基礎研究が行える環境整備が必要である。そのために、遺伝子実験施設や、

研究計画の迅速な審査を行える学内審議機関を設置すべき時期になっている。また、遺伝子治療がエイズなど特殊な感染症や腫瘍に対しての有効な一般的治療手段になるのも、それほど時間はかからないと思える。そのための準備についても、特に臨床講座で、十分考慮されるべきであろう。

### 文 献

- 1) Friedmann T. : A brief history of gene therapy. *Nature Genet.* **2** : 93—98, 1992.
- 2) Koyata H., Cox R. P. and Chuang D. T. : Stable correction of maple syrup urine disease in cells from a Mennonite patient by retroviral-mediated gene transfer. *Biochem. J.* **295** : 635—639, 1993.
- 3) Miller A. D. : Human gene therapy comes of age. *Nature* **357** : 455—460, 1992.
- 4) Anderson W. F. : Human gene therapy. *Science* **256** : 808—813, 1992.
- 5) Tolstoshev P. : Gene therapy, concepts, current trials and future directions. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **32** : 573—596, 1993.
- 6) 石井弘之 : 米国における遺伝子治療の現状. *実験医学* **12** : 345—349, 1993.
- 7) Morgan R. A. and Anderson W. F. : Human gene therapy. *Annu. Rev. Biochem.* **62** : 191—217, 1993.
- 8) Blaese R. M. : Development of gene therapy for immunodeficiency : adenosine deaminase deficiency. *Pediat. Res.* **33** (Suppl) : S49—S55, 1993.
- 9) Zabner J., Couture L. A., Gregory R. J. et al. : Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the chloride transport defect in nasal epithelia of patients with cystic fibrosis. *Cell* **75** : 207—216, 1993.
- 10) Miller A. D. : Retroviral vectors. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **158** : 1—24, 1992.
- 11) Salmons B. and Günzburg W. H. : Targeting of retroviral vectors for gene therapy. *Hum. Gene Ther.* **4** : 129—141, 1993.



- 12) Donahue R. E., Kessler S. W., Bodine D. et al. : Helper virus induced T cell lymphoma in nonhuman primates after retroviral mediated gene transfer. *J. Exp. Med.* **176** : 1125—1135, 1992.
- 13) Miller A. D. and Rosman G. J. : Improved retroviral vectors for gene transfer and expression. *BioTechniques* **7** : 980—990, 1989.
- 14) Miller A. D. and Buttimore C. : Redesign of retrovirus packaging cell lines to avoid recombination leading to helper virus production. *Mol. Cell. Biol.* **6** : 2895—2902, 1986.
- 15) Welsh R. M. Jr., Cooper N. R., Jensen F. C. and Oldstone M. B. A. : Human serum lyses RNA tumor viruses. *Nature* **257** : 612—614, 1975.
- 16) Welsh R. M. Jr., Jensen F. C., Cooper N. R. : and Oldstone M. B. A. : Inactivation and lysis of oncornaviruses by human serum. *Virology* **74** : 432—440, 1976.
- 17) Berkner K. L. : Expression of heterologous sequences in adenoviral vectors. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **158** : 39—66, 1992.
- 18) Gluzman Y., Reichl H. and Solnick D. : Helper-free adenovirus type-5 vectors. In *Eukaryotic viral vectors* (Gluzman Y. ed.) : 187—192. Cold Spring Harbor Lab., Cold Spring Harbor N. Y., 1982.
- 19) Kozarsky K. F. and Wilson J. M. : Gene therapy : adenovirus vectors. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **3** : 499—503, 1993.
- 20) Graham F. L., Smiley J., Russell W. C. and Nairn R. : Characteristics of a human cell line transformed by DNA from human adenovirus type 5. *J. Gen. Virol.* **36** : 59—72, 1977.
- 21) Muzyczka N. : Use of adeno-associated virus as a general transduction vector for mammalian cells. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **158** : 97—129, 1992.
- 22) Geller A. I. : Herpesviruses : expression of genes in postmitotic brain cells. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **3** : 81—85, 1993.
- 23) Samulski R. J., Zhu X., Xiao X. et al. : Targeted integration of adeno-associated virus(AAV) into human chromosome 19. *EMBO J.* **10** : 3941—3950, 1991.
- 24) Keown W. A., Campbell C. R. and Kucherlapati R. S. : Methods for introducing DNA into mammalian cells. *Methods Enzymol.* **185** : 527—537, 1990.
- 25) Hug P. and Sleight R. G. : Liposomes for the transformation of eukaryotic cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1097** : 1—17, 1991.
- 26) Williams R. S., Johnston S. A., Riedy M. et al. : Introduction of foreign genes into tissues of living mice by DNA-coated microprojectiles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **88** : 2726—2730, 1991.
- 27) Wolff J. A., Malone R. W., Williams P., et al. : Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* **247** : 1465—1468, 1990.
- 28) Acsadi G., Dickson G., Love D. R. et al. : Human dystrophin expression in mdx mice after intramuscular injection of DNA constructs. *Nature* **352** : 815—818, 1991.
- 29) Mulligan R. C. : The basic science of gene therapy. *Science* **260** : 926—932, 1993.
- 30) Felgner P. L., Gadek T. R., Holm M. et al. : Lipofection : a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **84** : 7413—7417, 1987.
- 31) Brigham K. L., Meyrick B., Christman B. et al. : In vivo transfection of murine lungs with a functioning prokaryotic gene using a liposome vehicle. *Am. J. Med. Sci.* **298** : 278—281, 1989.
- 32) Zhu N., Liggitt D., Liu Y. and Debs R. : Systemic gene expression after intravenous DNA delivery into adult mice *Science* **261** : 209—211, 1993.
- 33) Wu G. Y. and Wu C. H. : Receptor-mediated gene delivery and expression in vivo. *J. Biol. Chem.* **263** : 14621—14624, 1988.

- 34) Wilson J. M., Grossman M., Wu C. H. et al. : Hepatocyte-directed gene transfer in vivo leads to transient improvement of hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor-deficient rabbits. *J. Biol. Chem.* **267** 963—967, 1992.
- 35) Scharfmann R., Axelrod J. H. and Verma I. M. : Long-term in vivo expression of retrovirus-mediated gene transfer in mouse fibroblast implants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **88** : 4626—4630, 1991.
- 36) Randall T. : First gene therapy for inherited hypercholesterolemia a partial success. *JAMA* **269** : 837—838, 1993.
- 37) Marshall L. and DiGeorge A. : Maple syrup urine disease in the old order Mennonites. *Am. J. Hum. Genet.* **33** (Suppl.) : 139A, 1981.
- 38) Pettit F. H., Yeaman S. J. and Reed L. J. : Purification and characterization of branched chain alpha-keto acid dehydrogenase complex of bovine kidney. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **75** : 4881—4885, 1978.
- 39) Heffelfinger S. C., Sewell E. T. and Danner D. J. : Identification of specific subunits of highly purified bovine liver branched-chain ketoacid dehydrogenase. *Biochemistry* **22** : 5519—5522, 1983.
- 40) Rosenberg S. A., Lotze M. T., Muul L. M. et al. : A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *New Engl. J. Med.* **316** 889—897, 1987.
- 41) Forni G., Fujiwara H., Martino F. et al. : Helper strategy in tumor immunology : expansion of helper lymphocytes and utilization of helper lymphokines for experimental and clinical immunotherapy. *Cancer Metastasis Rev.* **7** : 289—309, 1988.
- 42) Rosenberg S. A. : Immunotherapy and gene therapy of cancer. *Cancer Res.* **51** (Suppl.) : 5074s—5079s, 1991.
- 43) Fearon E. R., Pardoll D. M., Itaya T. et al. : Interleukin-2 production by tumor cells bypasses T helper function in the generation of an antitumor response. *Cell* **60** : 397—403, 1990.
- 44) Gansbacher B., Zier K., Daniels B. et al. : Interleukin 2 gene transfer into tumor cells abrogates tumorigenicity and induces protective immunity. *J. Exp. Med.* **172** : 1217—1224, 1990.
- 45) Foa R., Guarini A. and Gansbacher B. : IL2 treatment for cancer : from biology to gene therapy. *Br. J. Cancer* **66** : 992—998, 1992.
- 46) Gastl G., Finstad C. L., Guarini A. et al. : Retroviral vector-mediated lymphokine gene transfer into human renal cancer cells. *Cancer Res.* **52** : 6229—6236, 1992.
- 47) Russell S. J., Eccles S. A., Flemming C. L. et al. : Decreased tumorigenicity of a transplantable rat sarcoma following transfer and expression of an IL-2 cDNA. *Int. J. Cancer* **47** : 244—251, 1991.
- 48) Tepper R. I., Pattengale P. K. and Leder P. : Murine interleukin-4 displays potent anti-tumor activity in vivo. *Cell* **57** : 503—512, 1989.
- 49) Porgador A., Tzehoval E., Katz A. et al. : Interleukin 6 gene transfection into Lewis lung carcinoma tumor cells suppresses the malignant phenotype and confers immunotherapeutic competence against parental metastatic cells. *Cancer Res.* **52** : 3679—3686, 1992.
- 50) Mullen C. A., Coale M. M., Levy A. T. et al. : Fibrosarcoma cells transduced with the IL-6 gene exhibit reduced tumorigenicity, increased immunogenicity, and decreased metastatic potential. *Cancer Res.* **52** : 6020—6024, 1992.
- 51) Jaffee E. M., Dranoff G., Cohen L. K. et al. : High efficiency gene transfer into primary human tumor explants without cell selection.

- Cancer Res. **53** : 2221—2226, 1993.
- 52) Blankenstein T., Qin Z., Überla K. et al. : Tumor suppression after tumor cell-targeted tumor necrosis factor  $\alpha$  gene transfer. J. Exp. Med. **173** 1047—1052, 1991.
- 53) Asher A. L., Mule J. J., Kasid A. et al. : Murine tumor cells transduced with the gene for tumor necrosis factor- $\alpha$ . J. Immunol. **146** : 3227—3234, 1991.
- 54) Mickisch G. H., Aksentijevich I., Schoenlein P. V. et al. : Transplantation of bone marrow cells from transgenic mice expressing the human MDR1 gene results in long-term protection against the myelosuppressive effect of chemotherapy in mice. Blood **79** : 1087—1093, 1992.
- 55) Zhang Y., Mukhopadhyay T., Donehower L. A. et al. : Retroviral vector-mediated transduction of K-ras antisense RNA into human lung cancer cells inhibits expression of the malignant phenotype. Hum. Gene Ther. **4** : 451—460, 1993.
- 56) Culver K. W., Ram Z., Wallbridge S. et al. : In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumors. Science **256** : 1550—1552, 1992.
- 57) 大橋十也：骨髓幹細胞への遺伝子導入による遺伝病の遺伝子治療。実験医学 **12** : 333—339, 1993.

総 説

人工心臓を用いた補助循環の臨床応用  
——心移植施設と当施設の現状——

湖東慶樹\*, 阿部吉伸\*, 村上 新\*, 渡辺 剛\*, 三崎拓郎\*, Loisanse D. Y. \*\*  
富山医科薬科大学外科学第 1 教室\*, パリ第12大学附属研究所\*\*

Keiju KOTOH\*, Yoshinobu ABE\*, Arata MURAKAMI\*, Go WATANABE\*\*  
Takurou MISAKI\*, Daniel Y. Loisanse\*\*

First Department of Surgery\*, Toyama Medical and Pharmaceutical University,  
Toyama 930-01, Japan Centre de Recherches Chirurgicales\*\*, C. H. U. Henri  
Mondor, University Paris 12eme, Creteil, France

Key words: heart transplantation, mechanical circulatory support

要 旨

補助人工心臓を用いた bridge 心移植は欧米では広く臨床応用され、ほぼ満足できる結果がえられている。協同研究を行っているパリ大学では1979年より35症例に補助循環を行い、そのうち19例(54%)に心臓移植を施行し、救命している。本邦では心臓移植が施行されておらず当科では現在のところ補助人工心臓による bridge は施行していないが、1990年より遠心ポンプを用いた補助循環を行ってきている。本法はポンプの特性から短期使用としては有効であるが、長期使用時の安全性には難がある。従って心臓移植再開の後は、移植への bridge のために補助人工心臓による循環補助の導入を行い、長期循環補助の向上をはかる必要があると考えられた。

死亡する症例や、待機中に多臓器不全を併発して移植適応から脱落する症例も多く経験されている。移植待機患者の急性増悪による循環不全に対しては、人工心臓を用いて循環補助を行う方法が試みられている。1990年以降、抗血栓性に優れた各種人工心臓の開発に伴い、補助循環による bridge 心移植の成績は向上しつつある。我々の施設では心臓移植再開に備え、パリ第12大学付属 Henri Mondor 病院の協力を得て、人工心臓を用いた bridge 心移植の臨床応用を行っている。今回は Honri Mondor 病院での補助循環の成績と当科での臨床応用に対する現状を報告する。

はじめに

心臓移植は欧米では広く普及し、心筋症等に対する治療法として確立している。近年では移植症例増加によるドナー心の不足と移植待機時間の延長が問題となり、移植待機中に

Table 1 The cases of heart transplantation

Heart Transplantation	1979. 5. 18—1993. 9. 1
Number of patients	182
Number of transplantation	190
Degree of emergency	
At home	97 (51%)
Hospitalization	31 (16%)
ICU	43 (23%)
Mechanical support	19 (10%)

Table 2 The types of mechanical circulatory support

1976	Centrifugal pump
1987	Jarvik 7 (TAH) Symbion (Bi-VAD)
1989	Nippon Zeon (Bi-VAD)
1990	Baxter Novacor (LVAD)
1993	Wearable Baxter Novacor (LVAD)

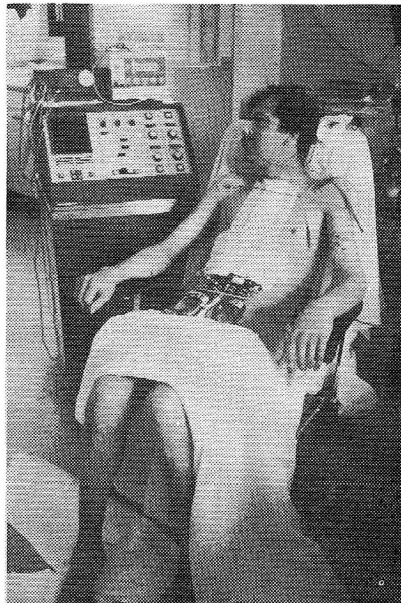


Fig.1 The case of Nippon Zeon Blood Pump. (Three days after implantation.)

### 人工心臓を用いた bridge 心移植の成績

パリ第12大学付属 Henri Mondor 病院では1979年5月から1993年9月までに 182例に心臓移植を行っている。これら症例のうち人工心臓を用いて循環補助を行い心臓移植への bridge とした症例は19例(10%)であった (Table 1)。一方、同時期に心原性ショックで循環補助を施行した症例は35例であった。

#### A) 適応

補助循環を施行する適応<sup>1)</sup>としては 1) 心原性ショック (Cardiac index が  $2L/min/m^2$  以下, mean aortic pressure が  $75mmHg$  以下, mean pulmonary capillary pressure が  $25mmHg$  以上), 2) 最大限のカテコールアミンの投与でも循環が維持できない状態, 3) 他のあらゆる内科的治療が無効な状

態, 4) 心臓移植に対する禁忌因子がない, などの項目をすべて満たした症例のみとしている。

#### B) 人工心臓の機種

これまでに補助循環に使用した人工心臓の種類は Table 2 に示した通りであるが, 現在では両心補助が必要な症例では NIPPON ZEON 社製補助人工心臓 (Nippon Zeon Co, Ltd. Tokyo, JAPAN) を使用し, 右心機能が比較的保たれている症例では, NOVACOR 補助心臓<sup>3)</sup> (Baxter Co, Ltd. Oakland, USA) を選択している。NIPPON ZEON 型ポンプは圧縮空気で駆動し, 人工心臓装着後はポンプが体外に置かれる。Fig. 1 はこの人工心臓の装着後3日目の写真である。この症例は術後第1病日に人工呼吸器から離脱し, 第3病日から座位可能となった。この症例は装着後32日目に心臓移植を行い退院した。NOVACOR 型ポンプは電気駆動式で, 人工心臓は左上腹部の皮下 (腹直筋と腹膜の間) に植え込まれ, 体の外にはケーブルが1本だけ置かれる。1993年からはショルダーバックサイズのバッテリーと駆動コンピューターが実用化され, 患者はこれらのボックスを持ち自由に行動することが可能となった。Fig. 2 は携帯型 NOVACOR を装着した症例の手術後40日目の写真である。この時点で  $100W$  の運動負荷が可能 (運動時: ポンプ流量  $7l/min$ , 自己心拍数  $160/$



Fig.2 The case of wearable Novacor ventricular assist system. (Exercise test at work rate of 100 watts.)

min, maximal peak  $VO_2$   $32mlO_2/min$ ) となっている。本例は59日目に心臓移植を行い退院した。

### C) 臨床成績

循環補助を行った35症例のうち4例(11%)で人工心臓からの離脱が可能であり、19例(54%)で心臓移植を施行した。補助循環中に死亡した症例は12例(35%)で、死因としては脳死2例、多臓器不全7例、腎不全2例、血栓症1例であった。心臓移植を施行した19症例中9例が1年以上の長期生存を得ている。

### 当科での補助循環の現状

当科では1990年より遠心ポンプを用いた経皮的心臓補助<sup>3)</sup>(Percutaneous Cardiopulmonary Support: PCPS)の臨床応用を行っている。本法は経皮的穿刺下に、大腿静脈から脱血し、遠心ポンプと人工肺を経て大腿動脈へ送血することにより循環を維持する方法(Fig. 3)である。この方法では最大約4L/minのポンプ流量が得られ、全身の循環維持を行うことができる。我々は本法を当初は開心術後の低心拍出症候群に対してのみ使用していたが、1992年以降開心術以外の心原性ショック症例に対しても適応とした。これまでにそのような心原性ショックに対してPCPSを施行した症例は4例あり、原因疾患は急性心筋梗塞1例、肺梗塞1例、不整脈1例、原因不明の心停止1例である。このうち急性心筋梗塞と不整脈の症例では内科病棟における原疾患に対する治療の補助手段として本法を行い、2例とも回復しPCPSからの離脱に成功している。



Fig. 3 The case of PCPS.

PCPSの最大の問題点としては人工肺や遠心ポンプを使用するため、血球成分の損傷破壊が激しいために長期間の使用が不可能である点である。また補助可能な期間内に心機能が回復しない場合はポンプ依存という状態に陥ってしまう危険性がある。しかし、原疾患が確診でき内科的治療や外科的処置をするまでの循環補助としての短期使用としては、諸他の方法にまさる極めて有効な方法と考えている。

### 考 案

心臓移植予定患者が待機中に急性増悪をきたし急性心不全に陥ることは稀なことではなく、そのような場合、なんらかの方法で循環を維持する必要がある。人工心臓による循環補助は当初完全置換型人工心臓の開発までの過渡的手段として検討されていたが、移植患者の心原性ショックの緊急救命的方法として臨床に試みられ<sup>4)</sup>、現在に至っている。

1980年代以後の人工心臓の性能は著しく向上し、それに伴い心臓移植における一時的な人工心臓の使用は、心移植のbridge使用として治療方法の一つとして確立しつつある。心移植時のbridge使用の成功率は30から60%と報告されており<sup>5, 6)</sup>、さらに移植後の生存率においては通常的心臓移植患者群と差がないとされている。また最近では我々がフランスで経験した様に、ポータブルタイプの駆動装置<sup>7)</sup>も開発されて、補助循環中の患者の生活の向上やリハビリテーションも可能となってきている。

本邦ではいまだ心臓移植は再開されていないものの、人工心臓のbridge使用は数例報告されており、うち1例が国外での心臓移植に成功している。これらの症例で使用された補助人工心臓は日本国内で開発されたポンプと駆動装置を使用しており、その安全性に関しては満足する結果<sup>8, 9)</sup>が報告されている。

本邦での心臓移植に関して、再開後は日本国内で数カ所の施設に限定して実施することが決まっている。そのため移植施設以外で移植予定患者の急性増悪と、それに伴う心原性ショックが発生した場合には、各施設で緊急に対応する必要性があり、人工心臓によるbridge使用の機会が移植施設以外でも増加するものと考えられる。

国内ではPCPSと補助人工心臓(現在日本ゼオン

社製と東洋紡社製の二種類の補助人工心臓が医療機器として認可を受けている)が補助循環として使用可能であるが, 心臓移植予定患者に対して使用する際は, 長期間の使用を想定せねばならず, 長時間使用時の安全性から考えると, 心移植時の bridge 使用には補助人工心臓の選択が有用と考えられる。

### ま と め

補助人工心臓を用いた bridge 心移植は欧米では広く臨床応用されほぼ満足できる結果をえており, 我々もパリ大学附属 Henri Mondor 病院において使用経験を重ねてきた。一方, 当科においては1990年より遠心ポンプによる PCPS を用いて補助循環を行い, 臨床効果を取めつつある。本法は短期使用としては有効であるが, 長期使用時の安全性には難があり, わが国において心臓移植が再開された暁には, 補助人工心臓を用いた循環補助の導入により, 長期循環補助技術の向上をはかる必要があると考えられた。

### 文 献

- 1) Loisançe D., Dubois Rande J. L., Deleuze P. H. et al. : Pharmacological bridge to cardiac transplantation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **3** : 196—202, 1989.
- 2) McCarthy P. M., Portner P. M., Tobler H. G. et al. : Clinical experience with the Novacor ventricular assist system. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **102** : 578—587, 1991.
- 3) Phillips S. J., Ballentine B., Slonine D. et al. : Percutaneous initiation of cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **36** : 223—225, 1983.
- 4) Cooley D. A., Liotta D., Hallman G. L. et al. : Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am. J. Cardiol.* **24** : 723—730, 1969.
- 5) Reedy J. E., Swartz M. T., Termuhlen D. F. et al. : Bridge to heart transplantation : Importance of patient selection. *J. Heart Transplant.* **9** : 473—481, 1990.
- 6) Oake T. E., Pae W. E., Miller C. A. et al. : Combined registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and total artificial heart in conjunction with heart transplantation. Fifth official report. *J. Heart Lung Transplant.* **10** : 621—625, 1991.
- 7) Loisançe D., Deleuze P. H., Mazzucotelli J. P. et al. : The first clinical implantation of the wearable Baxter Novacor ventricular assist system. *Ann. Thorac. Surg.* *in press.*
- 8) Shiono M., Hasegawa T., Shindo S. et al. : Clinical applications and problems of pneumatic pulsatile ventricular assist devices. In : *Heart Replacement* (Akutsu T. and Koyanagi H. eds.) : 207—211. Springer-Verlag, Tokyo, 1993.
- 9) Murakami T., Nakayama H., Ishino K. et al. : Cardiac functions in long-term survivors of mechanical circulatory support. In : *Heart Replacement* (Akutsu T. and Koyanagi H. eds.) : 229—235. Springer-Verlag, Tokyo, 1993.

原 著

保存心移植の実験的研究

—Terminal crystalloid cardioplegia 法の有効性に関する実験的検討—

阿部吉伸\*, 湖東慶樹\*, Loisanse D. Y.\*\*

富山医科薬科大学外科学第 1 教室\*, パリ第12大学附属研究所\*\*

Yoshinobu ABE\*, Keiju KOTOH\*, Daniel Y. Loisanse\*\*

First Department of Surgery\*, Toyama Medical and Pharmaceutical University,  
Toyama 930-01, Japan Centre de Recherches Chirurgicales\*\*, C. H. U. Henri  
Mondor, Universite Paris 12eme, Creteil, France

Key words: heart transplantation, crystalloid cardioplegic solution

要 旨

6 時間保存心臓に対する terminal crystalloid cardioplegia の再灌流時心筋障害防止効果について isolated rabbit heart model を用いて検討を行った。4℃の cold crystalloid cardioplegia を terminal cardioplegia として用いた群では、左室コンプライアンスや左室発生圧などに関して他群 (20℃の crystalloid cardioplegia 投与群および非投与群) に比べ有意差をもって良好な心機能を示した。さらに、EDP-LVSP 曲線では Frank-Starling 効果が保持されていた。

心臓移植手術時の再灌流直前に 4℃の crystalloid cardioplegia を投与する試みは、移植心機能保持の立場からみて幅広い臨床応用が期待される。

Summary

Calcium overload and oxygen derived free radicals play an important part in reperfusion injury. Initial reperfusion with warm hyperkalemic blood cardioplegia reduces reperfusion injury. We hypothesize that similar benefits

may be obtained of initial reperfusion with crystalloid cardioplegia with consequent improvement in recovery of myocardial function.

Fifteen rabbit hearts were removed and mounted as a Langendorff preparation. After six hours ischemia, they were divided into three groups and reperfused. Group a (n=5) were reperfused with physiological extracellular buffered salt solution. Group B (n=5) and Group C (n=5) were reperfused with cold (4℃) and warm (20℃) crystalloid hyperkalemic solution, respectively. Left ventricular systolic peak pressure (LVSP) and developed pressure (LVDP) in group B were significantly higher than in group A or C. Left ventricular compliance and the left ventricular end diastolic pressure (LVEDP)-Left ventricular balloon volume relationship in group B showed improved diastolic function. Left ventricular function curves in group B were maintained almost reaching pre-ischemic levels of Frank-Starling effect. Coronary flow in group B was significantly better than group A or C. These results are due to the high potassium concentration, high magnesium



concentration and low temperature of the initial reperfusion cardioplegic solution which reduced calcium overload during the initial stage of reperfusion. This may be a clinically useful technique.

はじめに

心臓移植においては、移植された心臓の機能保持と拒絶反応制御が予後に重大な影響を与える。急性期に問題となるのは移植心の機能であり、移植心保存中の虚血による心筋障害と血流再開時に生ずる再灌流障害が大きく影響する。心臓移植手術に先立って行われる心臓保存法としては、心筋保護液(initial cardioplegia 液)の注入とそれに続く低温単純浸漬の併用が、現時点における臨床的に確立された手法として欧米では広く用いられている。しかし、これによって保存可能な時間は4~6時間以内と制限があり<sup>1-3)</sup>、加えて最近では移植直後の心筋の再灌流障害が問題となっている。再灌流障害の対策に関しては、再灌流直前に terminal cardioplegia 液を投与する方法が試みられており、その有効性に関する報告も散見されるが、その際に使用する cardioplegia 液の最適な組成について結論は得られていない。terminal cardioplegia は血球成分の有無により大別されるが、臨床的には blood cardioplegia を再投与する terminal cardioplegia 法<sup>4-11)</sup>が試みられている。しかし、crystalloid cardioplegia の至適温度、至適カリウム濃度などについてはいまだ詳細な検討ははされていない。

今回、著者らは terminal cardioplegia として血液成分を含まない hyperkalemic crystalloid cardioplegia を用い、長時間保存後の心筋の再灌流障害防止効果に関する実験的検討を試みたので報告する。

対象および方法

対象：

実験は体重 3 ~ 4 kg のニュージーランド種白色家兎15羽を使用した。

方法：

1. Langendorff 灌流法

ペントバルビタールナトリウム (40mg/kg, 静脈内投与)にて麻酔し、気管切開の後、100%酸素下で人工呼吸を行った。1250単位のヘパリン投与後、胸骨正中切開下にすみやかに心臓を摘出し、冷却 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer 液(以下 KHB 液, 組成 glucose 11.1, NaCl 118.5, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25.0, CaCl<sub>2</sub> 2.5mmol/l に浸漬した。次いで大動脈内にカニューレを挿入し、Langendorff circuit (Fig.) に装着した。

動脈カニューレを上行大動脈に固定し、Langendorff 灌流を開始した。灌流回路は Fig. 1 に示したとおりであり、後負荷は 100cmH<sub>2</sub>O に設定した。灌流液は前述の KHB 液を 95%酸素及び 5%二酸化炭素の混合ガスで十分に酸素化し 37°C に保温維持した。また、後負荷チャンバーの直前に pore size 1.2µm のフィルターを挿入しこれを通過させた。

2. 循環動態の測定

30分間の Langendorff 灌流で心拍動が十分安定したのを確認した後、左房より左室内にラテックス製バルーン付きのカテーテルを挿入し、左室圧及びその dp/dt, 左室拡張末期圧 (LVEDP) を pressure transducer (Heulett-Packard 社製 Model 7758B) に接続し測定した。

心臓保存前値としての圧測定はまず LVEDP が

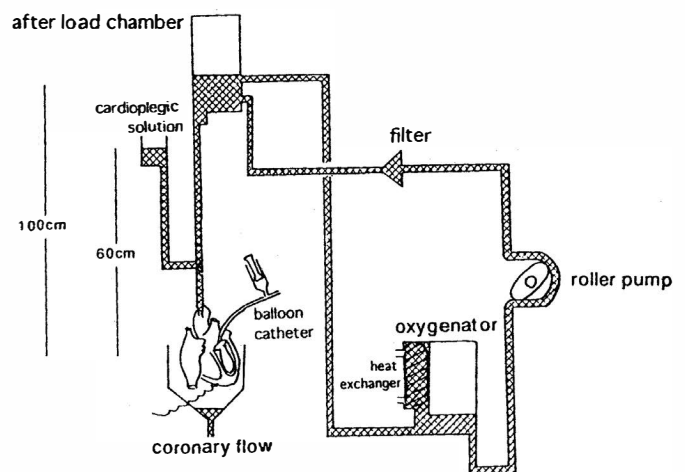


Fig.1 Langendorff circuit. Left ventricular function was measured with a latex intraventricular balloon introduced through the left atrium.

0mmHgとなるようにバルーン容量を決定し、左室コンプライアンスとした。次にバルーン容量を0mlから最終的に0.1mlになるまで0.1ml単位で容量を増加させ、左室圧、dp/dt、心拍数を計測した。左室ピーク圧よりLVEDPを減じた値を左室発生圧(left ventricular developed pressure; LVDP)とした。また、心臓から1分間に駆出される流量を冠流量とし経時的に20分後まで測定し、毎分の流量として記録した。

圧測定を終了した後、4℃のcrystalloid cardioplegic solution (以下CCP液、組成: Na<sup>+</sup> 147, K<sup>+</sup> 20, Ca<sup>2+</sup> 2, Mg<sup>2+</sup> 16, THAM 3.1, procain 1 mmol/l)を30ml, 60cmH<sub>2</sub>Oの注入圧で大動脈から投与して心停止させ、速やかに4℃の乳酸リンゲル液に浸漬したのち6時間保存した。

### 3. 再灌流方法

再灌流開始時のterminal cardioplegia投与方法により以下の3群に分けた。

A群: terminal cardioplegiaを投与しなかった群 (n=5)

B群: 4℃のCCP液を30ml再灌流直前に投与した群 (n=5)

C群: 20℃のCCP液を30ml再灌流直前に投与した群 (n=5)

6時間の心保存後、A群では直ちに、B、Cではそれぞれのterminal cardioplegiaを30ml, 60cmH<sub>2</sub>Oの注入圧にて大動脈から投与した後Langendorff灌流を開始し、30分経過した時点で心臓保存前と同様に循環動態測定を施行した。冠流量は再灌流後経時的に循環動態測定開始から20分後まで測定した。また、すべての測定が終了した後、心筋水分含量を測定した。心筋を採取後、直ちに秤量して湿重量を測定した後、心筋を乾燥機で乾燥させ、再び秤量して乾重量を測定した。心筋水分含量は次式より求めた。

心的に循環動態測定開始から20分後まで測定した。また、すべての測定が終了した後、心筋水分含量を測定した。心筋を採取後、直ちに秤量して湿重量を測定した後、心筋を乾燥機で乾燥させ、再び秤量して乾重量を測定した。心筋水分含量は次式より求めた。

$$\text{心筋水分含量(\%)} = (\text{湿重量} - \text{乾重量}) / \text{湿重量} \times 100$$

以上の結果はすべて平均値±標準偏差で記録し、各実験群間の有意差検定にはANOVA法を用いて統計解析を行い、p<0.05をもって有意差ありと判定した。本実験に際し、"Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (The National Institutes of Health Publication No. 85-23, Revised 1985)に準拠し動物を愛護的に取り扱った。

## 結 果

### 1. 心拍数

A, B, C群の心拍数はそれぞれ毎分176±12, 183±6, 181±9回と各群間に有意差を認めなかった。また、不整脈の発生も認められなかった。

### 2. 左室ピーク圧 (LVSP)

A, B, C群のピーク圧の結果はTable 1に示した通りであるが、各群間を比較したところB群が各バルーン容量においてA, C群と比較して有意(p値はTable 1に示した)に高値を示していた。

### 3. 左室発生圧 (LVDP)

A, B, C群のLVDPとバルーン容量との関係をTable 2に示す。B群がすべてのバルーン容量にお

Table 1 Left ventricular systolic peak pressure of each group

Balloon Volume	Group A	p value*	Group B	Group C	p value*
0.0	63.2±2.2	<0.001	78.8±2.2	67.8±2.2	<0.001
0.1	70.6±2.6	<0.001	88.0±3.2	75.4±3.9	<0.001
0.2	77.2±1.9	<0.001	93.2±3.3	84.4±5.0	0.001
0.3	87.6±2.6	<0.001	100.8±2.8	92.4±4.7	<0.001
0.4	92.8±1.8	<0.001	107.4±3.0	100.6±5.0	0.004
0.5	102.6±2.5	<0.001	114.2±1.3	110.0±4.1	0.03
0.6	107.8±5.5	<0.001	120.0±3.0	114.4±3.6	0.04

\*p value versus group B and group A, group B and group C.

(mmHg)

Table 2 Left ventricular developed pressure of each group

Balloon volume	Group A	p value*	Group B	Group C	p value*
0.0	60.0±2.5	<0.001	77.2±2.2	64.8±2.9	<0.001
0.1	66.4±2.0	<0.001	85.2±2.9	70.8±3.6	<0.001
0.2	70.8±2.2	<0.001	88.4±3.0	77.8±4.3	<0.001
0.3	76.8±2.2	<0.001	92.2±2.9	80.8±5.0	<0.001
0.4	77.8±2.2	<0.001	95.2±2.9	84.8±4.3	<0.001
0.5	79.8±2.9	<0.001	95.4±1.8	86.8±3.6	0.0002
0.6	79.8±2.9	<0.001	96.2±2.2	85.8±4.3	0.0001

\*p value versus group B and group A, group B and group C.

(mmHg)

Table 3 Left ventricular max. dp/dt of each group

Balloon Volume	Group A	Group B	Group C
0.0	723±78	873±53	721±75
0.1	816±88	882±45	820±83
0.2	906±95	925±75	886±74
0.3	962±85	1023±86	945±87
0.4	973±90	1052±90	962±75
0.5	956±102	1075±102	955±58
0.6	963±95	1065±54	932±102

(mmHg/sec)

Table 4 Coronary flow after store

	Before store	Group A	Group B	Group C
CFR10	79.3±1.9	61.2±6.2*	67.9±3.1	58.3±1.2*
CFR20	74.9±2.3	57.5±5.5*	63.0±3.2	57.8±1.3*

\*p &lt;0.01 versus before store

(ml/min)

いて高値を示しており、各群間の比較ではやはり B 群が他の 2 群に比べて有意に (p 値は表に示した) 高値を示していた。

#### 4. max dp/dt

等容収縮の指標として測定した max dp/dt の結果を Table 3 に示したが dp/dt に関しては各群間有意差は認められなかった。

#### 5. 左室コンプライアンス

LVEDP が 0 mmHg のバルーン容積より勘案した左室コンプライアンスは A, B, C 群でそれぞれ 0.41±0.04, 0.61±0.08, 0.49±0.06ml であり、B 群が A, C 群に較べてより有意に (p<0.05) 高値を示した。

また、心筋の拡張性を評価するため左室拡張終期

圧(EDP)-心室内バルーン容積(balloon volume)関係を Fig. 2 に示した。A, C 群ではバルーン容量の増加に伴い EDP は著しく上昇し左上方に偏位して

いたが, B 群では有意な偏位は認められず, 他の 2 群に比べて有意に ( $p < 0.05$ ) 低い値を示していた。  
6. 左心室機能曲線 (Fig. 3)

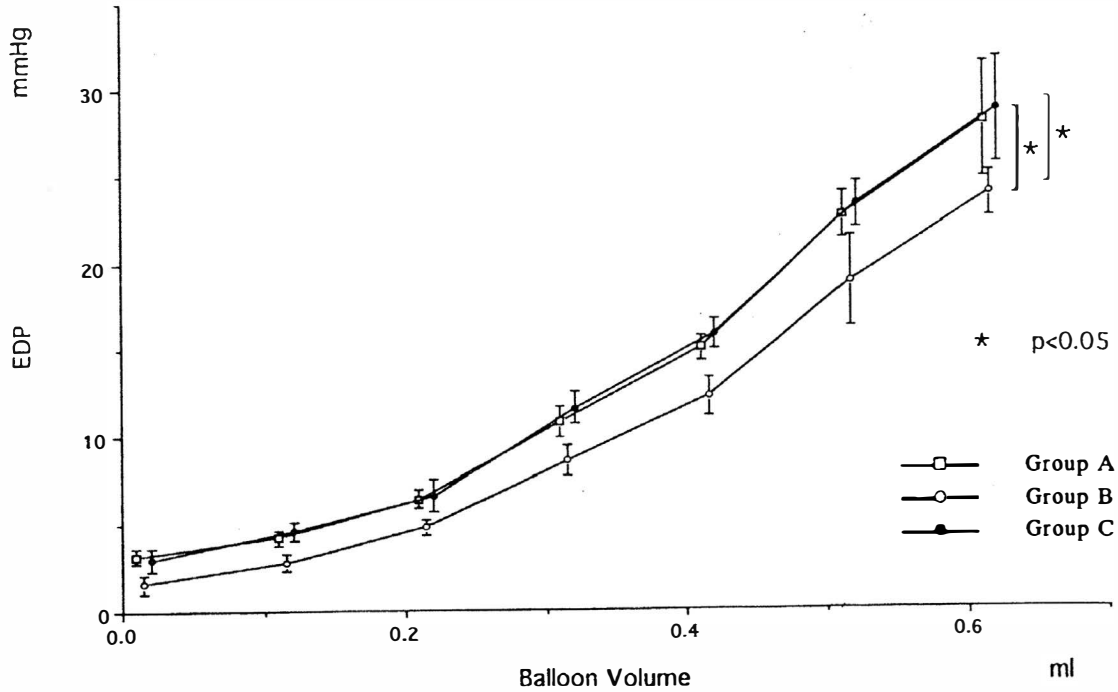


Fig. 2 Relationship between balloon volume and end-diastolic pressure

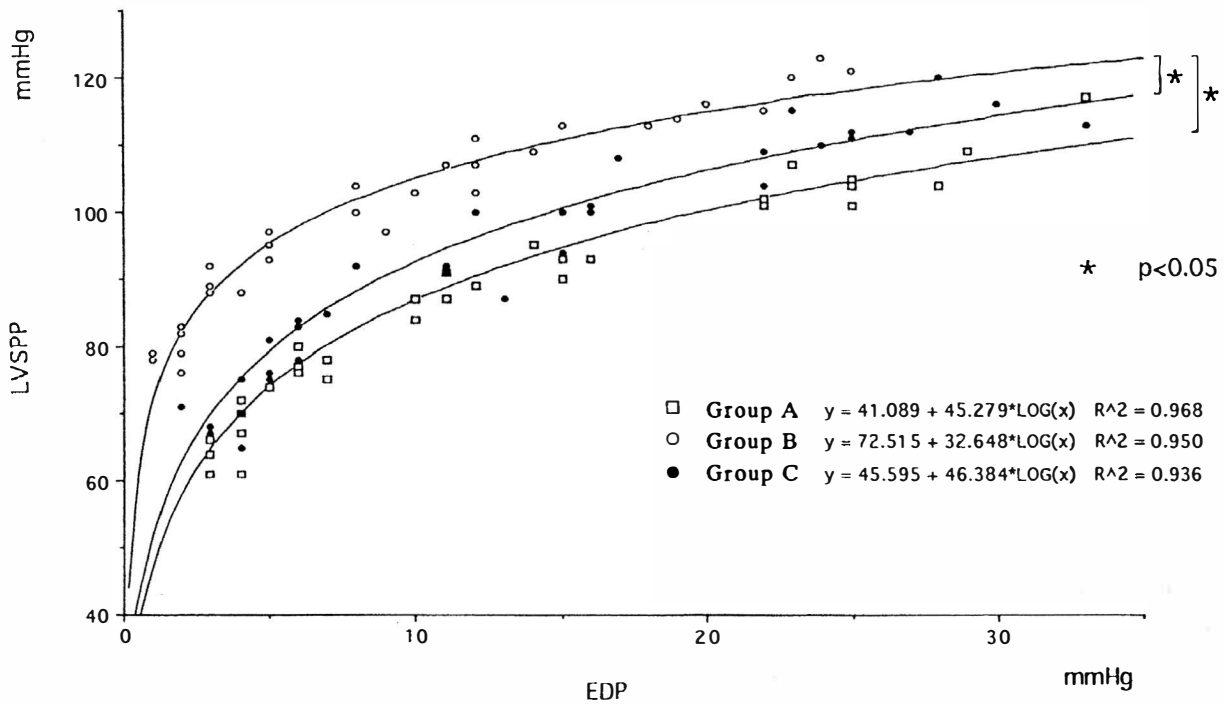


Fig. 3 Plot of left ventricular systolic peak pressure vs. left ventricular end-diastolic pressure.

左室容量負荷に対する Frank-Starling 効果を検討するため、個々の検体における各バルーン容量時の LVSP と EDP とをプロットし、best fit curve を求めて心機能曲線を作製した。B 群では Frank-Starling 効果が有意に良好に保たれていたが、A、C 群では心機能曲線が有意に左下方に偏位しており心機能が低下した状態を示唆していた。

#### 7. 冠流量 (Table 4)

心機能測定開始後10分後および20分後の冠流量をそれぞれ CRF10 及び CRF20 として表わした。A、C 群は心臓保存前値より有意に ( $p < 0.01$ ) 低下していたが、B 群においてのみ有意差を認めなかった。また、各群間での有意差は認められなかった。

#### 8. 心筋水分含量

心筋水分含量は A 群  $86.1 \pm 0.47\%$ 、B 群  $85.7 \pm 0.98\%$ 、C 群  $85.1 \pm 0.76\%$  であり、各群間での差は認められなかった。

### 考 察

心臓移植手術時の再灌流障害の対策に関しては、現在臨床的に再灌流直前に加温された blood cardioplegia 液を投与する方法が試みられており、その有効性に関する報告も散見されてはいるが<sup>4-11)</sup>、crystalloid cardioplegia 液の有効性やその最適な組成については結論は得られていない。そこで、initial cardioplegia として、ドナー心停止の際に臨床応用されている CCP 液を terminal cardioplegia として用いることを試み、terminal cardioplegia を用いない A 群との比較を行った。さらに灌流液の温度についても 4℃ (B 群) および 20℃ (C 群) の 2 種類について吟味し、それらの再灌流障害防止効果の検討を行った。

虚血再灌流後の心機能異常の特徴としては左室拡張末期圧の上昇、左室 dp/dt の低下、一回心拍出量の低下が挙げられる。また、左室コンプライアンスの低下や心筋浮腫、冠血流量の低下をきたすことも知られており、これらの状態を検討する指標として左室内バルーン法による左室コンプライアンス測定を行い、心筋浮腫の指標として心筋水分含量を測定した。

今回の各実験群間における差異については、B 群

と A 群との間では再灌流時の灌流液あるいは心筋保護液の K 濃度 (20 と 4.7mmol/l)、および Mg 濃度 (16 と 1.2mmol/l) が異なり、また、B 群 (4℃) と C 群 (20℃) との間では、電解質組成は同じであるが、CCP 液の温度が異なっている。虚血心における組織内 pH の低下と H<sup>+</sup> イオンの増加は心筋障害の原因となり、さらに低温下では心筋細胞内環境の恒常性を維持する細胞膜機能が低下するために、細胞内への Na の流入、細胞外への K の流出とそれによる心筋浮腫<sup>12-14)</sup>、及び Ca の細胞内流入による心筋障害をきたす<sup>15)</sup>。B、C 群で使用した高 K 濃度の terminal cardioplegia は再灌流直後に生ずる心筋興奮に伴って生ずるイオンチャンネルを介した Ca イオンの急速な細胞内流入や高濃度 K 液により生じた心筋細胞膜の脱分極によって各イオンの移動を妨げ、再灌流早期の Ca イオンの細胞内蓄積を抑制する作用<sup>12-15)</sup>があるため、再灌流障害が防止されるものと考えられた。また、terminal cardioplegia 中の高 Mg 濃度についても、Mg イオンが Ca イオンと同じイオンチャンネルを介して心筋細胞内外を移動し、競合することによって Ca イオンの細胞内流入を抑制すること<sup>15)</sup>が知られており、心機能保持に有効であったと考えられた。ただし、心筋水分含量からみた心筋浮腫の状態に各群間の差はなく今回の検討では明らかではなかった。また、B 群と C 群とにおける灌流液の温度の差異に関する点では、4℃ の CCP 液では 20℃ の CCP 液に比べて良好な結果が得られた Hearse らの報告<sup>14)</sup>では心筋細胞膜の Ca チャンネルの機能は温度に依存するとされ、Ca チャンネルは低温下では開放せず、細胞内への Ca イオンの流入は低温下では生じないと報告されている。一方、常温下では Ca チャンネルの開放によって細胞内への Ca イオン流入が可能となり、Ca イオンの細胞内貯留による心筋障害が惹起される。今回の B 群と C 群の心機能の差はこの Ca チャンネルの温度依存性に依るものと考えられた。また、開心術中での常温 CCP 液の使用による心筋障害の例<sup>16)</sup>も報告されている。

crystalloid cardioplegia の terminal cardioplegia としての有用性やその再灌流時心筋障害防止要因については、これまで詳細な検討がなかったが、今回の実験結果に鑑みると、とくに 4℃ の CCP 液

を terminal cardioplegia として用いた B 群において、すべてのバルーン容積における左室ピーク圧及び左室発生圧が他群と比較して有意に高値を示した。また EDP-LVSP 曲線による心機能比較では B 群において Frank-Starling 効果が有意に正常に近い状態で保たれていた。また、左室バルーン容量と EDP との関係からは 3 群間のなかでも有意に心筋壁の拡張性が保たれており、加えて左室コンプライアンスも有意差をもって高値を示した。以上より CCP 液を terminal cardioplegia として投与した群の移植心は他群に較べて有意に良好な心機能を維持し、6 時間の長時間虚血後も心筋の良好な拡張能を保持していたことが示された。これらより、crystalloid cardioplegia の terminal cardioplegia としての有用性が認識されるとともに、その保護効果の機序としては crystalloid cardioplegia 中の高 K 濃度による各種イオンの移動の防止効果、および高 Mg 濃度による Ca イオンとの拮抗に基づく細胞内 Ca 過負荷防止効果、さらに再灌流早期に低温を保つことによる Ca チャンネルの不活性化などが主要要因としてあげられると考えた。これらの知見は cold crystalloid cardioplegia の長時間保存心臓に対する再灌流障害防止効果の可能性を示し、かつ心臓移植時の terminal cardioplegia 法の新しい臨床応用に役立つものと思われる。

#### ま と め

1. 6 時間保存心臓に対する terminal crystalloid cardioplegia の再灌流時心筋障害防止効果について isolated rabbit heart model を用いて検討を行った。
2. 4℃ の cold crystalloid cardioplegia を terminal cardioplegia として用いた群では、左室ピーク圧、左室発生圧、左室コンプライアンスなどに関して他群に比べ有意差をもって良好な心機能の回復傾向を示した。さらに、左室バルーン容積-EDP 曲線では心筋の拡張性が良好に保たれており、EDP-LVSP 曲線では Frank-Starling 効果が保持されていた。
3. Terminal crystalloid cardioplegia における再灌流障害防止機序としては、高 K 濃度 (20mmol/l) による各種イオン移動防止効果、高 Mg 濃度 (16

mmol/l)、低温 (4℃) による Ca イオン拮抗作用を指摘することが出来ると考えられた。

4. 心臓移植手術時の再灌流直前に 4℃ の CCP 液を投与する試みは、移植心機能保持の立場からみて terminal cardioplegia 法への幅広い臨床応用が期待される。

#### 文 献

- 1) Molina J. E., Heil J., Dunning M. et al. : Factors determining survival of the donor organ in cardiac transplantation. *J. Cardiovasc. Surg.* **26** (Suppl.) : 76, 1985.
- 2) English T. A. H., Spratt T., Wallwork J. et al. : Selection and procurement of hearts for transplantation. *Br. Med. J.* **288** : 1889—1891, 1984.
- 3) Sweeney M. S., Lammermeier D. E., Frazier O. H. et al. : Extension of donor criteria in cardiac transplantation ; Surgical risk versus supply-side economics. *Ann. Thorac. Surg.* **50** : 7—11, 1990.
- 4) Lazar H. L., Buckberg G. D., Manganaro A. J. et al. : Reversal of ischemic damage with secondary blood cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **78** : 688—697, 1979.
- 5) Lazar H. L., Buckberg G. D., Manganaro A. J. et al. : Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with aminoacids during reperfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **80** : 350—359, 1980.
- 6) Teoh K. H., Christakis G. T., Weisel R. D. et al. : Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **91** : 888—895, 1986.
- 7) Kirklin J. K., Neves J., Naftel D. C. et al. : Controlled initial hyperkalemic reperfusion after cardiac transplantation : Coronary

- vascular resistance and blood flow. *Ann. Thorac. Surg.* **49** : 625—631, 1990.
- 8) Bottner R. K., Wallace R. B., Visner M. S. et al. : Reduction of myocardial infarction after emergency coronary artery bypass grafting for failed coronary angioplasty with use of a normothermic reperfusion cardioplegia protocol. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **101** : 1069—1075, 1991.
- 9) Julia P. L., Buckberg G. D., Acar C. et al. : Studies of controlled reperfusion after ischemia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **101** : 303—313, 1991.
- 10) Beyersdorff F., Sarai K., Maul F. D. et al. : Immediate functional benefits after controlled reperfusion during surgical revascularization for acute coronary occlusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **102** : 856—866, 1991.
- 11) Beyersdorff F., Kirsh M., Buckberg G. D. et al. : Warm glutamate/aspartate enriched blood cardioplegic solution for perioperative sudden death. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **104** : 1141—1147, 1992.
- 12) Steenbergen C., Perlman M. E., London R. E. et al. : Mechanism of preconditioning ionic alteration. *Circ. Res.* **72** : 112—125, 1993.
- 13) Abbott A., Hill R., Shears L. et al. : Effects of calcium chloride administration on the postischemic isolated rat heart. *Ann. Thorac. Surg.* **51** : 705—710, 1991.
- 14) Hearse D. J., Yamamoto F., Shattock M. J. et al. : Calcium antagonists and hypothermia. *Circulation* **70** : 154—164, 1984.
- 15) Tani M., Neely J. R. et al. : Role intracellular  $\text{Na}^+$  in  $\text{Ca}^{2+}$  overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. *Circ. Res.* **65** : 1045—1056, 1989.
- 16) Acar C. et al. : Studies of controlled reperfusion after ischemia : Detrimental effect of initial asanguineous cardioplegic washout after acute coronary occlusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **101** : 294—302, 1991.

# 慢性関節リウマチの滑膜組織およびリウマトイド結節 におけるマクロファージ様細胞の免疫組織学的研究

霜 田 ふゆみ

富山医科薬科大学和漢診療部

## Immunohistological study of macrophage-like cells in synovial tissue and rheumatoid nodules of rheumatoid arthritis

Fuyumi SHIMODA

Department of Japanese Oriental Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama 930-01, Japan

Key words : rheumatoid synovitis, rheumatoid nodules, multinucleated giant cell, MAC387, lysozyme

### はじめに

慢性関節リウマチ (Rheumatoid arthritis, 以下 RA) は、原因は不明であるが、一次的に慢性増殖性滑膜炎をきたし、パンヌスを形成し、進行性に全身の関節を破壊する自己免疫疾患と考えられている<sup>1)</sup>。

RA の慢性滑膜炎は病理組織学的に特異性に乏しいが<sup>2)</sup>、慢性滑膜炎の際には滑膜が絨毛状増殖を呈するのが特徴的で、組織学的には滑膜細胞の増殖と表層下組織における炎症性細胞浸潤および血管増生による肉芽増殖が種々の程度に認められる。また、しばしば多核巨細胞が出現し、明らかな異物型巨細胞が見られることもある。

一般に正常の滑膜は滑膜細胞とその下層の疎性結合組織から構成されており、滑膜細胞はマクロファージ (以下 M $\phi$ ) 様の形態を示す A 細胞と線維芽細胞様の形態を示す B 細胞からなっている<sup>3)</sup>。A 細胞の由来については、van Furth の提起した単核食細胞系 (mononuclear phagocyte system, 以下 MPS) の単球が M $\phi$  に分化・成熟する一連の細胞系の一員であるとする Edwards ら<sup>5, 6)</sup> の骨髓移植実験が注目している。さらに、慢性滑膜炎において滑膜細胞層やその下層に浸潤、増殖する M $\phi$  様細胞が

MPS 由来であるかについては多くの研究者<sup>7-13)</sup> が肯定的な考えを述べているが、その詳細については明確でない。

一般的に M $\phi$  には、血液単球が組織に浸潤した滲出 M $\phi$  (exudate macrophage) と、正常組織に常在する在住 M $\phi$  (resident macrophage) が知られている<sup>14)</sup>。この在住 M $\phi$  も MPS の一員で単球に由来する細胞が組織の環境に応じて分化・成熟して定着すると考えられているが、滲出 M $\phi$  と在住 M $\phi$  を HE 染色で判別することは不可能である<sup>15)</sup>。しかし、著者らは、抗 lysozyme 抗体 (以下 Lyz) と近年開発されたモノクローナル抗体である MAC387 (myeloid/histiocyte antigen)<sup>17)</sup> を用いた免疫組織化学染色により滲出 M $\phi$  と在住 M $\phi$  の判別が可能であると考えている。即ち、Lyz の lysozyme は良く知られている lysosome 酵素で、単球や M $\phi$  の細胞質に含まれ、Lyz は M $\phi$  の一般的なマーカーである<sup>18)</sup>。一方、MAC387 は L1 蛋白<sup>19)</sup> に対する抗体である。L1 蛋白は、分子量 36.5kDa で 2 本の重鎖と 1 本の軽鎖からなる単球・顆粒球の細胞質蛋白であり<sup>20)</sup>、MAC387 は単球・顆粒球のマーカーである。Fagerhol ら<sup>21, 22)</sup> は、酵素抗体法を用いた単独染色と蛍光抗体法を用いた二重染色で、Lyz 陽性細胞における L1 蛋白



の反応性を検討しており、L1 蛋白は通常は lysozyme とともに存在すること、Lyz 陽性細胞の内、顆粒球、単球と滲出 Mφ には存在するが、在住 Mφ には存在しないこと、Lyz 陰性細胞である樹状細胞やリンパ球には存在しないこと、類上皮細胞や多核巨細胞では L1 蛋白の存在状況は不規則であることを報告している。また、著者ら<sup>23,24)</sup> は細胞塗抹標本を用いて末梢血単核球と扁桃組織の単核球における MAC387 陽性細胞と Lyz 陽性細胞の出現比率を調べてみたが、末梢血単核球では MAC387 陽性細胞は約 16.7%、Lyz 陽性細胞は約 15.7% とほぼ同頻度であるのに対し、扁桃組織単核球の壁附着培養細胞では前者は約 6.4%、後者はその 3 倍の約 18.0% であった。更に扁桃組織のパラフィン切片標本に両抗体を用いた免疫二重染色を行ったところ<sup>25)</sup>、MAC387 陽性且つ Lyz 陽性の細胞が血管を含む濾胞間域および濾胞下域にのみ見られ、代表的在住 Mφ である濾胞胚中心内の tingible body macrophage は MAC387 陰性且つ Lyz 陽性であった。これらの所見から組織における MAC387 と Lyz の両者に陽性の細胞 (MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞) は単球・滲出 Mφ 様細胞とみなされ、MAC387 陰性で Lyz 陽性の細胞 (MAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞) は在住 Mφ 様細胞とみなすのが妥当と思われる。

本研究では、この 2 つの抗体を用いて RA および変形性関節症 (Osteo-arthritis, 以下 OA) の慢性滑膜炎と、RA に特徴的病変であるリウマトイド結節に免疫染色を行い、これらの病変に浸潤増殖する Mφ 様細胞がそれぞれの組織内で滲出 Mφ と在住 Mφ のいずれの性状を示し、どのような部位に存在

するかについて検討した。

## 材 料 と 方 法

### 1) 材 料

検索材料は、1987年改訂 ARA 診断基準<sup>26)</sup> を満たす RA10 例および OA12 例の慢性滑膜炎の生検組織、および別症例の RA11 例とリウマトイド結節の生検組織で、いずれも本学の病理学教室に収集されている検体である。

これらの生検標本のパラフィン包埋標本から 3 μm の連続切片を作製し、0.1%トリプシン処理を行った。

### 2) 染色方法

#### a) 単独染色の操作<sup>27)</sup>

各切片は、Vector Laboratories 製の Elite ABC キット (PK-6101, 6102) を用いて、作製した。使用した抗体は表 1 に示した。10%MAC387 および 1% Lyz を室温で 60 分間反応させたあと、過酸化水素加 3,3' diaminobenzidine 反応液 (以下 DAB 反応液) は 4 分間反応させ陽性細胞を茶褐色に発色させ、核染色後封入した。

尚、対照として正常マウス Ig-G<sub>1</sub> (Tago) および正常家兎血清 (DAKOPATT) を用いて同様の単独染色操作を行い、各切片には非特異的染色性が見られないことを確認した。<sup>25)</sup>

#### b) 二重染色の操作

##### 1. MAC387 による染色

各脱パラフィン切片 (単独染色切片に連続する切片) は、Vector Laboratories 製の ABC-AP キット

表 1 使 用 抗 体

Designation	Reactivity	Commercial supplier
Anti-human myeloid/histiocyte antigen (DAKO-MAC387)	neutrophils, monocytes, exudate macrophages, squamous epithelium	DAKOPATTS, Denmark
Anti-human lysozyme (Muraminase)	neutrophils, monocytes, exudate macrophages, resident macrophages	DAKOPATTS, Denmark

(AK-5002)を用いて、正常ウマ血清処理後10% MAC387を室温で60分間反応させた。次いでリン酸緩衝食塩水(phosphate buffered saline, 以下PBS)で洗浄後、二次抗体(抗マウスIgGビオチン化ウマIgG)を反応させた。PBSで洗浄後、調製したアビジン・ビオチン化アルカリフォスファターゼ複合体を30分間反応させた。PBSで洗浄後、レバミゾール0.1%を添加したpH8.2の0.1Mトリス-塩酸緩衝食塩水で洗浄し、ALKALINE PHOSPHATASE SUBSTRATE キット(SK-5300)(Vector Laboratories製)をトリス-塩酸緩衝食塩水で希釈して調製したアルカリフォスファターゼ基質溶液に反応させ、naphtol AS phosphatefast blue(BBN)により発色させ、MAC387陽性細胞を明るい青色に染色した。

## 2. Lyzによる染色

MAC387で染色した標本にVECTOR AVIDIN/BIOTIN BLOCKINGキット(SP-2001)を用いて、アビジン処理を行い、PBSで洗浄後、ビオチン処理を行った。次にPBSで洗浄後、Elite ABCキット(PK-6102)(Vector Laboratories製)を用いて、正常ヤギ血清処理ののち1%Lyzを室温で8時間反応させた。PBSで洗浄後、抗家兎IgG-ビオチン化ヤギIgGを反応させ、PBSで洗浄後、内因性ペルオキシダーゼの阻害を単独染色の場合と同様に行った。PBSで洗浄後、アビジン・ビオチン化ペルオキシダーゼ複合体を10分間反応させ、PBSで洗浄後、DAB反応液に4分間反応させ、Lyz陽性細胞を茶色に発色させた。核染色は行わず、水溶性封入剤(緩衝グリセリンゼリー)を用いて封入した。

尚、対照として正常マウスIg-G<sub>1</sub>(Tago)とLyzおよびMAC387と正常家兎血清(DAKOPATT)を用いて同様の二重染色操作を行い、各切片には非特異的染色性が見られないことを確認した。

## 3) 検索方法

### a) MAC387とLyzの単独染色

RA滑膜炎について:

本研究において、RAの生検滑膜組織は、組織学的に、滑膜表層部、滑膜表層下組織の小血管増生部、肉芽増生部およびリンパ球集簇浸潤部の4つの区域に分けて観察した。滑膜表層部は滑膜細胞層で、滑膜細胞の増殖程度から、1, 2層の非増殖部、3から6層の軽度から中等度増殖部および7層以上の高

度増殖部に分けた。さらに滑膜細胞が紡錘型となり柵状配列を示している部位は柵状配列部とした。また滑膜表層下組織では小血管の増生とその周囲組織を血管増生部とした。間葉系細胞や線維芽細胞の浸潤増殖を示す部位を肉芽増生部とし、100倍(対眼レンズ10倍, 対物レンズ10倍)で鏡検したときに視野全体に増殖病変を認める部分を高度増生部とし、視野の一部に増殖性病変を認める部分を軽度増生部とした。形質細胞やリンパ球が浸潤し、ときにリンパ濾胞の形成が認められる部位をリンパ球集簇浸潤部とした。

MAC387, Lyzの各単独染色について1辺の長さが5mmの正方形を切り抜いた厚紙を10倍対眼レンズに接着させて対物レンズ40倍で鏡検した。顆粒球, 血管内皮を除く単核性細胞を5mm正方形内で数視野数え、陰性(MAC387<sup>-</sup>, Lyz<sup>-</sup>), 弱陽性(MAC387<sup>+</sup>, Lyz<sup>+</sup>), 強陽性(MAC387<sup>++</sup>, Lyz<sup>++</sup>)細胞の百分率を算出した(図1, 2)。

リウマトイド結節:

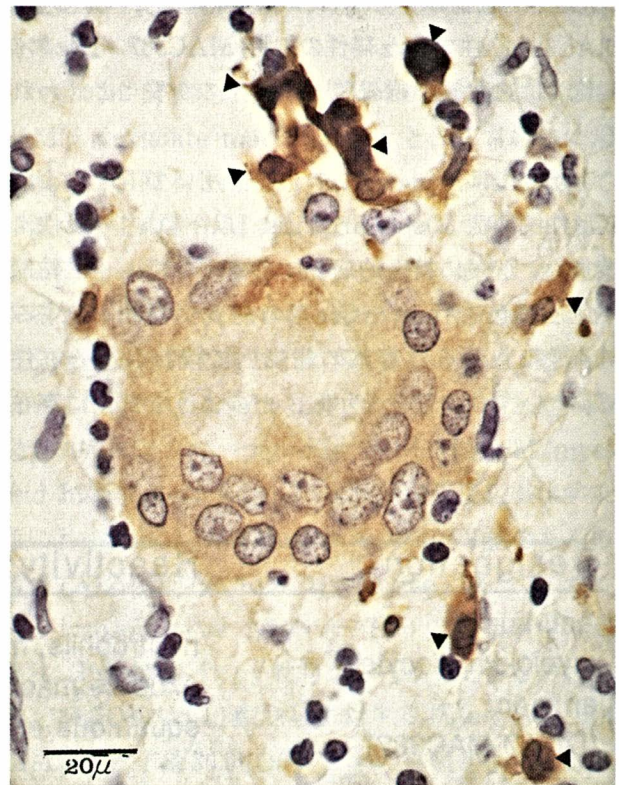


図1 RA滑膜のMAC387による単独染色。中央の多核巨細胞は弱陽性所見(MAC387<sup>+</sup>)を示している。強陽性所見(MAC387<sup>++</sup>)を示す単核性細胞も見られる(矢頭)。

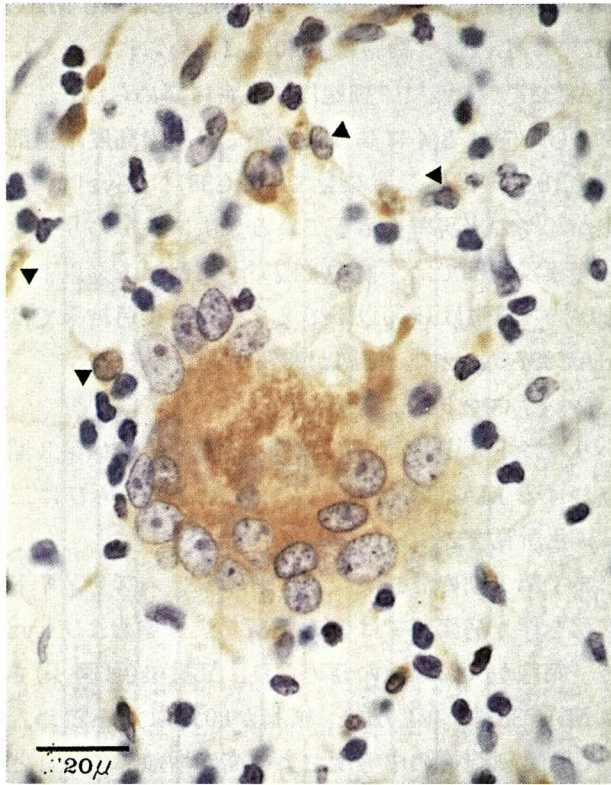


図2 RA滑膜の抗lysozyme抗体による単独染色。中央の多核巨細胞は強陽性所見(Lyz++)を示している。弱陽性所見(Lyz+)を示す単核性細胞も見られる(矢頭)。

リウマトイド結節の検索は、深瀬ら<sup>28)</sup>の分類に準拠した。即ち本結節を第1期(急性炎症期)、第2期(肉芽腫形成期)および第3期(瘢痕形成期)に分類した。今回の11例の内訳は、第1期は3例、第2期は4例、第3期は4例で各病期の病変部位における単核性細胞の百分率については、慢性滑膜炎と同様にして算出した。なお、第2期は肉芽腫中心部のフィブリノイド壊死を取り囲むように間葉系細胞が紡錘状を示す柵状配列層とその周辺列層とその周辺区域の小血管増生部に分けて検索した。

b) MAC387 と Lyz の二重染色

二重染色所見では、少なくともMAC387強陽性且つLyz陽性細胞(以下MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞)、MAC387弱陽性且つLyz陽性細胞(以下MAC387<sup>+</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞)、MAC387陰性且つLyz陽性細胞(以下MAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞)が識別できるので(図3)、これらについて単独染色標本と同様の方法で観察し、各陽性細胞の百分率を算出した。

c) 統計学的処理

a) およびb) で得られた数値は、t 検定を用いて検討した。

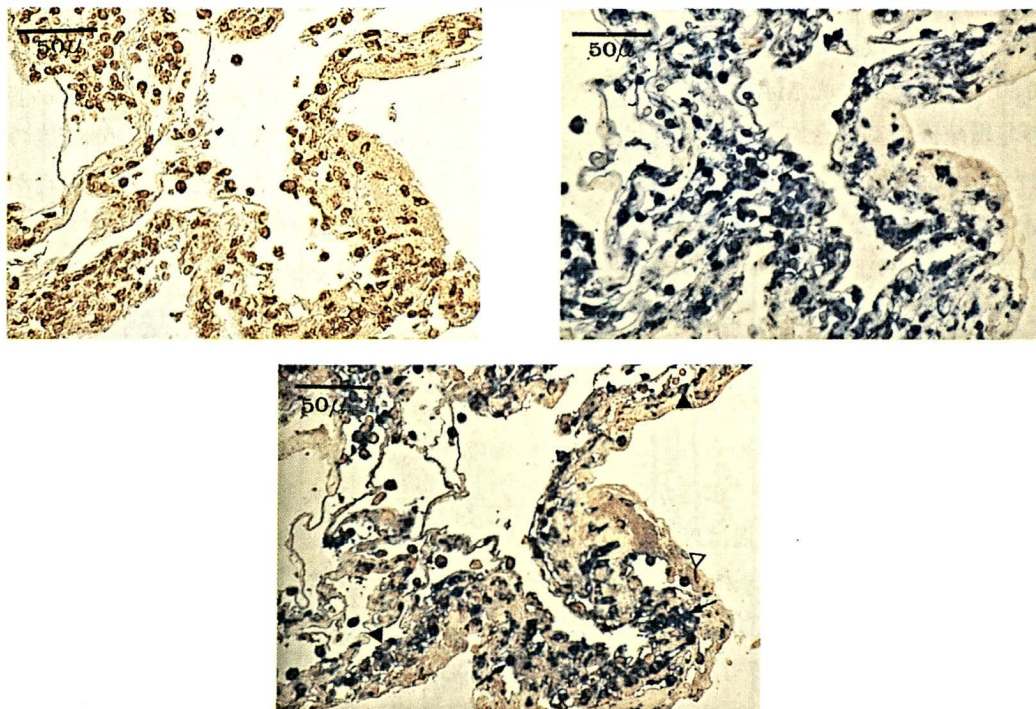


図3 RA滑膜のMAC387と抗lysozyme抗体による二重染色(上段)。MAC<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞(矢印)、MAC387<sup>+</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞(矢頭)MAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞(白矢頭)の陽性細胞が識別できる。対照として、下段にMAC387と正常家兎血清(左)および正常マウスIg-G<sub>1</sub>とlysozyme抗体(右)を用いて、同一標本から得られた切片に同様の二重染色操作を行った像を示す。

## 結 果

## 1) RA および OA 滑膜炎について

RA 滑膜炎および OA 滑膜炎における MAC387 と Lyz 単独ならびに二重染色陽性細胞の出現頻度を表 2, 表 3 および図 4 に示した。なお, OA 滑膜炎では柵状配列部とリンパ球集簇浸潤部に相当する所見を示す区域は認められなかった。滑膜細胞層についてみると, MAC387 単陽性 (MAC387<sup>++</sup>) 細胞は非増殖部の約 15% に比べて, 中等度増殖部では約 65% および高度増殖部では約 75% と有意に増加している ( $p < 0.005$ ,  $p \leq 0.0005$ )。OA 滑膜炎の非増殖部と高度増殖部の間でも同様である ( $p < 0.05$ )。一方, 単独 Lyz 陽性 (Lyz<sup>++</sup>) 細胞は, RA では非増殖部でも高度増殖部でも 70% 以上に出現し有意差はないが, OA では非増殖部では約 45% なのに対し, 中等度増殖部では約 80%, 高度増殖部では約 90% と有意に増加している ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.0005$ )。特に単独 Lyz<sup>++</sup> 細胞は, 非増殖部で RA は 60% を占めているのに OA では 20% 程度と少ない ( $p \leq 0.05$ )。

二重染色結果(図 5)では, MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞は RA では中等度および高度増殖部で 80% 以上の出現率を示し, OA では中等度増殖部で 50% 台, 高度増殖部で 80% 台である。また MAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞は RA の非増殖部で 70% 台を占めるのに対し, OA では 50% 台である。一方, RA の柵状配列部では, 単独の MAC387<sup>++</sup> 細胞および Lyz<sup>++</sup> 細胞は 10% 以下で, MAC387<sup>+</sup> 細胞および Lyz<sup>+</sup> 細胞が大半を占めている。この結果と二重染色結果(図 6)は同様で, MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞は 10% 以下である。

次に小血管増生部では, RA では単独の MAC387<sup>++</sup> 細胞と Lyz<sup>++</sup> 細胞は 40% 程度に認められ, 二重染色(図 7)では, MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞が 50% 台に認められ, MAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞は 20% 程度に認められる。一方, OA では単独の Lyz<sup>++</sup> 細胞が 70% 台に認められ, 二重染色では MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞が 40% 台に認められ, MAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞も 40% 台に認められる。

次に肉芽増生部では, RA では単独 MAC387<sup>++</sup> 細胞は, 軽度増生部および高度増生部で 40% 台を占め, Lyz<sup>++</sup> 細胞は軽度増生部で約 70%, 高度増生

部で 40% 台に認められる。二重染色結果でも MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞は約 60% に認められ, とくに MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞は 50% 台に認められる。一方, OA ではとくに高度増生部で RA の高度増生部のそれと同様に二重染色で MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞が 50% の出現率を示している。次に RA のリンパ球集簇浸潤部では, MAC387<sup>++</sup> 細胞は 1% 以下, Lyz<sup>++</sup> 細胞は 10% 以下であり, 二重染色結果では MAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞が 98% 程度である。

## 2) リウマトイド結節について

リウマトイド結節の第 1 期, 第 2 期および第 3 期における MAC387 および Lyz 単独染色ならびに二重染色所見を表 4 に示す。

まず第 1 期の急性炎症期におけるフィブリノイド壊死を伴う病変部では MAC387<sup>++</sup> 細胞および Lyz<sup>++</sup> 細胞が 60% 以上に認められ, 二重染色(図 8)では MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞が 80% 以上を占め, RA 滑膜細胞層の中等度および高度増殖部のそれと同様の傾向を示している。

次に第 2 期の肉芽腫形成期では, 柵状配列細胞層では, RA 滑膜細胞層の柵状配列部のそれと同様の出現率を示し, 単独の MAC387<sup>++</sup> 細胞および Lyz<sup>++</sup> 細胞は少なく 5% 台にとどまり, 二重染色(図 9)における MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞も 5% 以下で, 大部分が MAC387<sup>+</sup>/Lyz<sup>++</sup> と MAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞である。一方, 柵状配列細胞層周辺の小血管増生部では, MAC387<sup>++</sup> 細胞や Lyz<sup>++</sup> 細胞が 30% 台に認められ, 二重染色では MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞は 50% 台近くを占めており, この傾向は RA 滑膜炎に於ける小血管増生部のそれに類似している。

第 3 期の癒痕期では, 単独の MAC387<sup>++</sup> 細胞および Lyz<sup>++</sup> 細胞は 20% 以下の出現率であり, 二重染色の結果では, MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup> 細胞は 40% 台であるが, その大部分は血管壁に分布している。

## 3) 多核巨細胞について

RA および OA 滑膜炎では, 増殖する滑膜細胞層ならびに滑膜細胞下組織に種々の多核巨細胞が出現する。この多核巨細胞は関節の変性した軟骨や腐骨を貪食した異物型巨細胞と非異物型巨細胞が区別される<sup>29)</sup>。後者では 2, 3 核性のものから 7, 8 個の核を有するラングハンス型巨細胞も認められる。これらの多核巨細胞は単独 MAC387 染色で MAC387<sup>++</sup>

表2 RA 滑膜炎における各細胞の出現率

	MAC387単独染色*				Lyz単独染色*				二重染色**			
	MAC387-	MAC387+	MAC387++	Lyz-	Lyz+	Lyz++	MAC387-/Lyz++,+	MAC387+/Lyz++,+	MAC387+/Lyz++,+	MAC387+/Lyz++,+		
非増殖部	84.7±19.2	6.8±10.4	8.5±10.2	22.0±1.3	16.8±11.6	61.2±8.7	78.2±21.3	10.3±8.3	21.7±7.8	63.7±14.2		
中等度増殖部	34.6±18.8	23.8±7.9	41.6±12.5	26.1±21.6	23.8±7.6	50.1±15.7	14.6±20.8	36.1±19.1	43.7±24.5	5.4±3.2		
高度増殖部 (n=10)	26.7±20.4	32.5±9.4	40.3±11.1	24.2±13.2	49.2±15.1	26.6±8.5	6.7±11.4	23.9±7.2	50.9±35.6	56.0±25.9		
嚢状配列部	65.2±30.7	31.7±28.4	3.6±4.7	27.5±26.3	68.3±24.6	4.2±2.1	20.1±12.6	50.8±27.1	32.2±15.5	1.7±0.7		
小血管増生部 (n=10)	60.7±22.3	11.8±7.7	27.5±15.3	55.8±12.3	16.2±6.7	28.0±8.3	39.5±31.5	54.8±19.8	9.7±6.0	0		
程度	56.2±14.8	37.3±13.7	6.5±3.3	28.3±15.5	66.4±18.6	5.3±5.0	13.0±19.7	32.2±15.5	1.7±0.7	0		
高度 (n=10)	51.7±19.0	17.8±4.7	30.3±16.2	52.6±18.9	23.3±9.5	24.1±10.4	98.0±1.3	1.0±1.5	98.3±1.7	0		
リンパ球集塊浸潤部 (n=10)	99.7±0.5	0.3±0.5	0±0.5	98.0±1.3	1.0±1.3	1.0±1.5	98.3±1.7	1.7±0.7	98.3±1.7	0		

表左からMAC387単独染色標本における陰性 (MAC387-)・弱陽性 (MAC387+)・強陽性 (MAC387++) の各細胞の百分率、次に抗lysozyme 抗体単独染色標本における陰性 (Lyz-)・弱陽性 (Lyz+)・強陽性細胞 (Lyz++) の百分率を示した。表右にMAC387と抗lysozyme抗体の二重染色標本で観察判別しうる陽性細胞中のMAC387-/Lyz++,+・MAC387+/Lyz++,+・MAC387+/Lyz++,+の各陽性細胞の百分率を示した。(各数値は平均値±標準偏差で示してある。)

\*MAC387-,+,++細胞あるいはLyz-,+,++細胞の百分率を示す (MAC387-細胞あるいはLyz-細胞を含む)。

\*\*MAC387-/Lyz++,+, MAC387+/Lyz++,+, MAC387+/Lyz++,+細胞の百分率を示す (MAC387-/Lyz-細胞は含まない)。

表3 OA 滑膜炎における各細胞の出現率

	MAC387単独染色*				Lyz単独染色*				二重染色**			
	MAC387-	MAC387+	MAC387++	Lyz-	Lyz+	Lyz++	MAC387-/Lyz++,+	MAC387+/Lyz++,+	MAC387+/Lyz++,+	MAC387+/Lyz++,+		
非増殖部	80.0±10.8	10.2±13.4	9.8±6.2	53.9±12.3	25.3±9.9	21.3±15.2	57.1±15.3	22.7±12.4	20.2±2.9	29.1±5.7		
中等度増殖部 (n=12)	56.5±15.5	18.7±7.9	24.8±9.8	17.0±17.3	28.2±7.1	54.8±10.6	49.3±12.0	21.6±6.2	31.6±5.2	51.9±14.1		
高度増殖部	22.2±23.0	29.4±8.2	48.4±18.6	8.0±6.5	61.3±7.3	30.7±3.7	16.5±19.3	44.7±4.8	11.5±0.9	43.8±4.0		
小血管増生部 (n=12)	55.6±10.8	9.1±2.4	35.3±10.6	20.5±28.2	25.8±23.0	53.7±8.4	48.2±31.8	45.7±32.1	40.1±2.2	6.1±8.0		
程度	77.2±9.7	20.4±8.8	2.4±3.3	49.4±25.5	34.8±12.7	15.8±17.9	31.5±11.5	40.1±2.2	56.5±5.9	0		
高度 (n=12)	40.8±22.3	29.0±9.3	30.2±15.9	41.8±21.1	26.7±10.1	31.5±11.5	3.4±1.7	40.1±2.2	56.5±5.9	0		

表2と同様に単独染色標本における各細胞の百分率、二重染色標本における各陽性細胞の百分率を示した。(各数値は平均値±標準偏差で示してある。)

\*MAC387-,+,++細胞あるいはLyz-,+,++細胞の百分率を示す (MAC387-細胞あるいはLyz-細胞を含む)。

\*\*MAC387-/Lyz++,+, MAC387+/Lyz++,+, MAC387+/Lyz++,+細胞の百分率を示す (MAC387-/Lyz-細胞は含まない)。

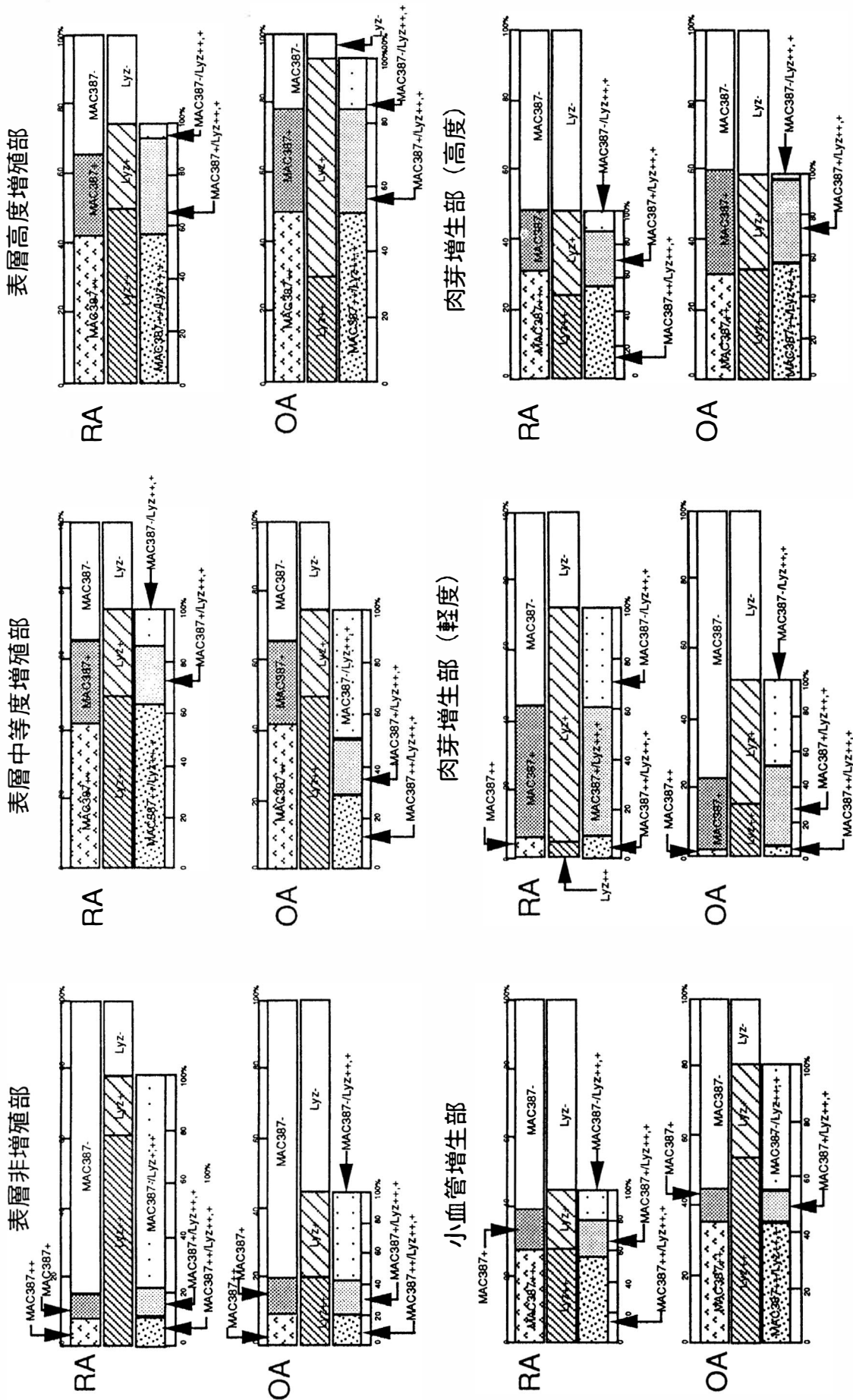


図4 各区域におけるRA滑膜炎とOA滑膜炎の比較。それぞれ対応する区域における各細胞の比率(平均値)を棒グラフに示した。各グラフの上段はMAC387単独染色,中段はLyz単独染色,下段は両者の二重染色の結果である。

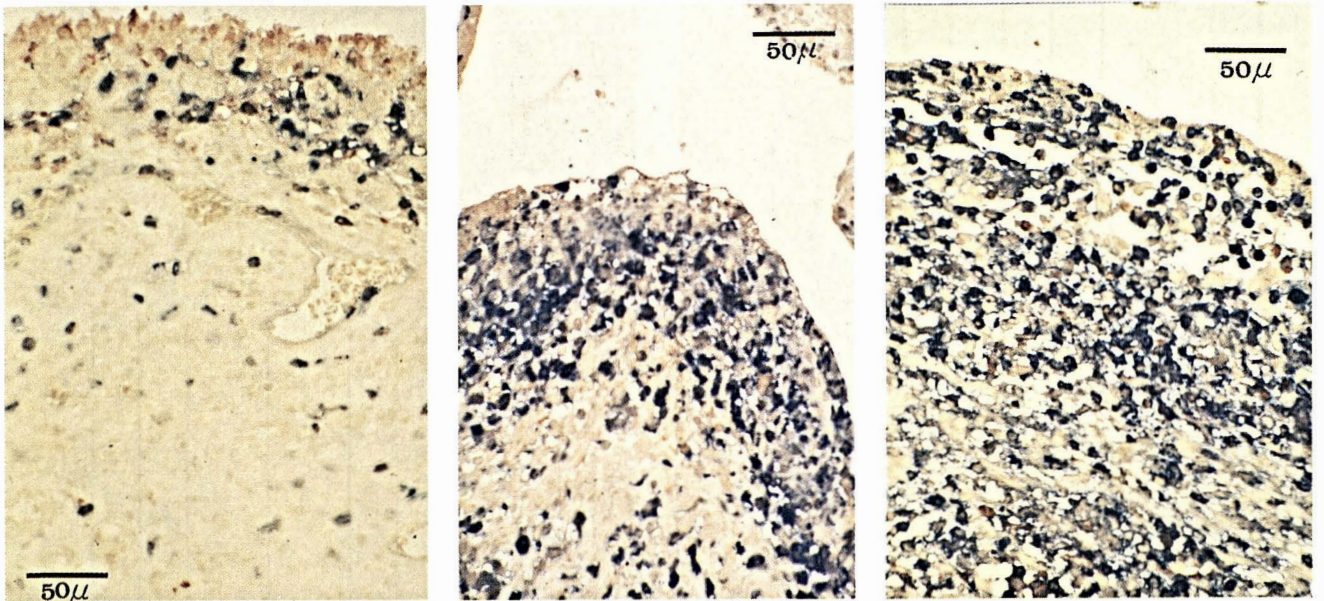


図5 RA滑膜のMAC387と抗lysozyme抗体による二重染色。滑膜細胞層の非増殖部(左)でMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞が多く見られる。中等度増殖部(中央)および高度増殖部(右)ではMAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞が多く見られる。

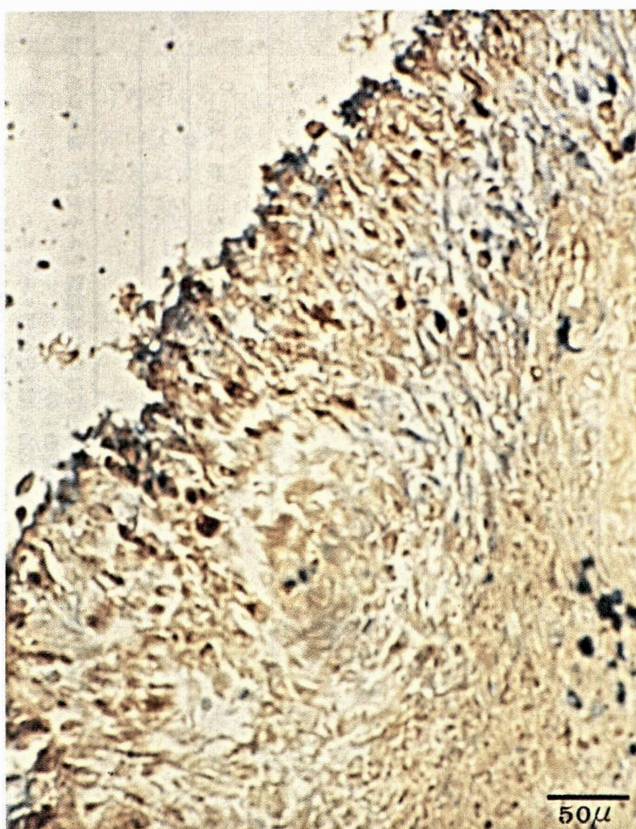


図6 RA滑膜のMAC387と抗lysozyme抗体による二重染色。柵状配列部の陽性細胞では、MAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞が最も多く、次にMAC387<sup>+</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞が多い。

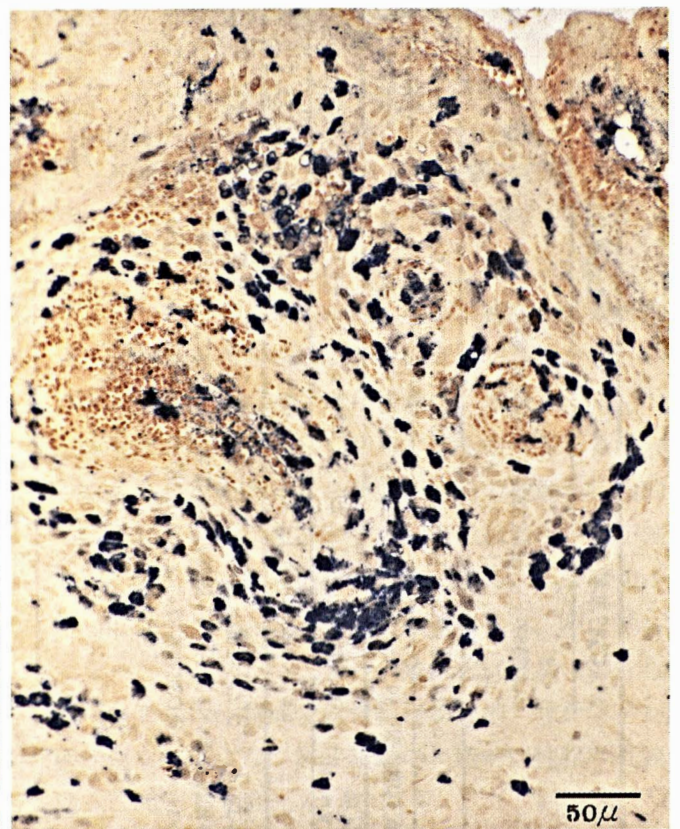


図7 RA滑膜のMAC387と抗lysozyme抗体による二重染色。小血管増殖部では血管周囲にMAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞が多く浸潤している。

表4 リウマトイド結節における各細胞の出現率

		Lyz単独染色*						二重染色**		
		MAC387単独染色*	MAC387+	MAC387++	Lyz-	Lyz+	Lyz++	MAC387-/Lyz++	MAC387+/Lyz++	MAC387++/Lyz++
第1期 (n=3)		34.3±10.5	19.5±3.8	46.2±10.5	24.0±12.8	48.9±8.7	27.1±5.1	14.3±11.8	29.7±4.5	53.3±9.7
第2期 (n=4)	槽状配列細胞層	59.3±27.5	35.7±26.0	5.0±2.5	32.2±24.0	62.6±22.8	5.2±1.7	40.3±25.7	52.7±24.3	3.9±23.8
	周辺区域 (小血管増生部)	59.0±28.0	12.7±7.7	28.3±20.3	41.1±26.5	20.7±9.5	38.2±20.0	30.4±21.3	21.6±9.2	48.0±28.2
第3期 (n=4)		81.4±8.6	4.1±2.4	14.5±6.4	82.8±13.6	13.2±9.6	17.8±3.2	40.0±8.8	13.2±10.6	46.8±8.5

各病期毎に表2・3と同様に単独染色標本の各細胞と二重染色標本の各陽性細胞の百分率を示した。(各数値は平均値±標準偏差で示してある。)

\*MAC387-,+,++細胞あるいはLyz-,+,++細胞の百分率を示す (MAC387-細胞あるいはLyz-細胞を含む)。

\*\*MAC387-/Lyz+,++, MAC387+/Lyz+,++, MAC387++/Lyz+,++細胞の百分率を示す (MAC387-/Lyz-細胞は含まない)。

表5 多核巨細胞の免疫反応性<sup>\*1</sup>

	個数	観察部位	MAC387単独染色			Lyz単独染色			
			MAC387-	MAC387+	MAC387++	Lyz-	Lyz+	Lyz++	
R A 滑膜炎	非異物型 <sup>**</sup>	32個	滑膜細胞層	0個	30個	2個	0個	2個	30個
	ラングハンス型 <sup>**</sup>	9	滑膜細胞層	6	3	0	0	4	5
	異物型	4	小血管増生部・ 軽度肉芽増生部	3	1	0	0	2	2
O A 滑膜炎	非異物型	12	滑膜細胞層	4	8	0	0	1	11
	ラングハンス型	4	滑膜細胞層	3	1	0	0	3	1
	異物型	44	小血管増生部・ 軽度肉芽増生部	38	6	0	12	28	4
リウマトイド結節	非異物型	2	ファイブリンノイド 壊死部(第1期)	0	1	1	0	1	1
	ラングハンス型	0	-	0	0	0	0	0	0
	異物型	0	-	0	0	0	0	0	0

<sup>\*1</sup>小型の多核巨細胞は二重染色では観察が困難であるため、単独染色の連続切片による観察結果を示した。

<sup>\*\*</sup>核数が2から5個の小型のもの。

<sup>\*\*\*</sup>7, 8個以上の核が典型的な馬蹄状配列を示すもの。



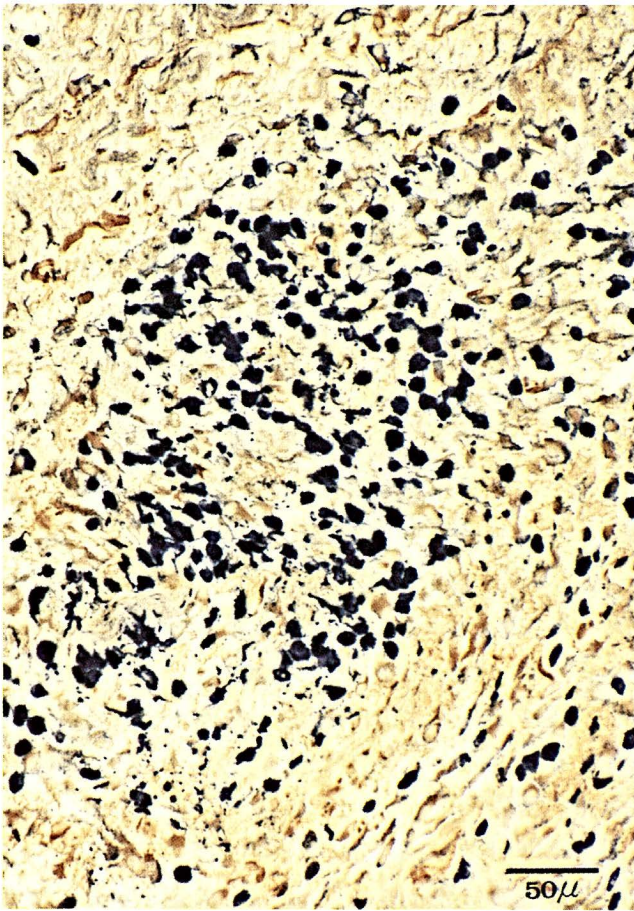


図8 リウマトイド結節のMAC387と抗 lysozyme 抗体による二重染色。第1期のフィブリノイド壊死部にはMAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>,+細胞が多く浸潤・集簇している。

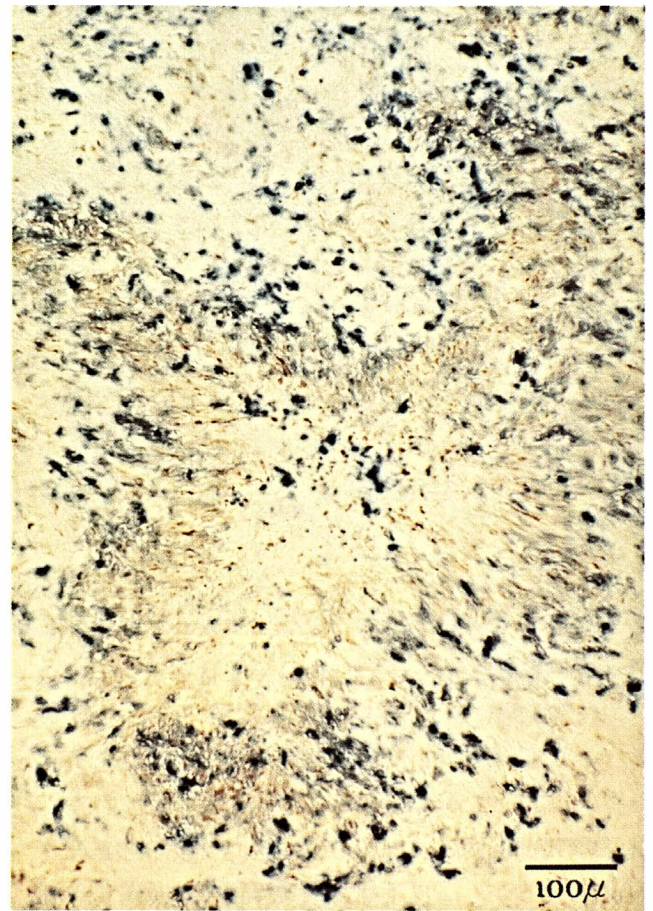


図9 リウマトイド結節のMAC387と抗 lysozyme 抗体による二重染色。第2期の肉芽腫に見られる柵状配列細胞層は大部分がMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>,+とMAC387<sup>+</sup>/Lyz<sup>++</sup>,+の細胞から成っている。

からMAC387<sup>-</sup>の細胞(図10)が認められ、Lyz染色ではLyz<sup>++</sup>からLyz<sup>-</sup>の細胞(図11)が認められる(表5)。二重染色では非異物型巨細胞ではMAC387<sup>+</sup>/Lyz<sup>++</sup>,+が主体であるが、ラングハンス型巨細胞にはMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>,+細胞が多く見られる。異物型巨細胞ではMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>,+細胞が多く見られる。また、リウマトイド結節では第1期にまれに非異物型の多核巨細胞が見られ、MAC387<sup>++</sup>,+/Lyz<sup>++</sup>,+細胞である。

### 考 察

RA滑膜炎は免疫複合体や種々のサイトカインによる組織障害や遅延型過敏症がその背景にあるとみなされ<sup>30)</sup>、複雑な機序に基づく滑膜細胞の増殖が主座であるが病理組織学的病期分類は未だなされてい

ない。RAの滑膜組織には、滑膜細胞層や滑膜表層下に増殖する肉芽組織にMφ様細胞が多く含まれることが知られている。肉芽組織は本来線維芽細胞が主体で容易に線維化して癒痕となる組織である<sup>31)</sup>。しかしRA滑膜炎ではこの肉芽組織の増生が特徴的で、毛細血管の増生を伴った間葉系細胞の増殖が強く見られる。Fassbender<sup>32)</sup>がmesenchymoid transformationと呼んだ、この増殖性病変は、パンヌスとなって骨・軟骨に侵襲し、癒痕化は容易に起こらない。これは、滑液や軟骨細胞からのプロテアーゼの作用などにより、肉芽組織の炎症が活性化され続けるためと考えられている<sup>31)</sup>。

一方、RAの主要な関節外病変であるリウマトイド結節は滑膜細胞と同様、主としてMφ様細胞と間葉系細胞ないし線維芽細胞から構成されており<sup>32)</sup>、フィブリノイド壊死部にはRA滑膜炎のフィブリノ

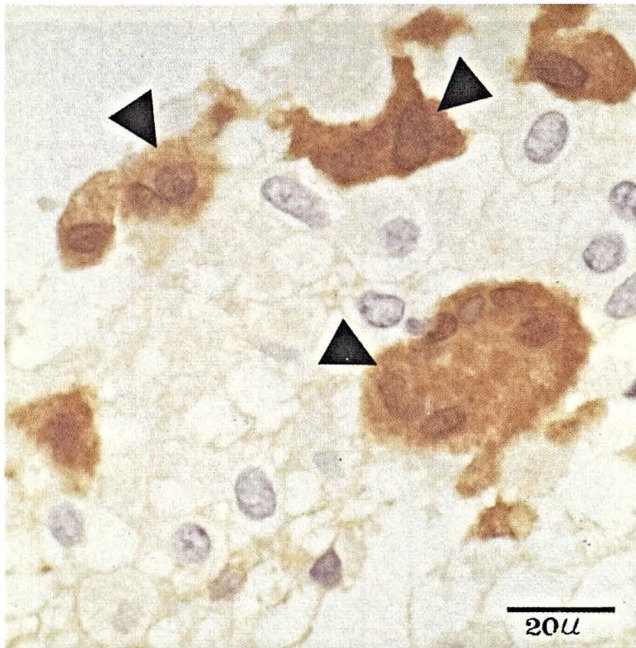


図10 RA滑膜のMAC387による単独染色。滑膜細胞層にMAC387<sup>+</sup>の非異物型多核巨細胞(矢頭)が見られる。

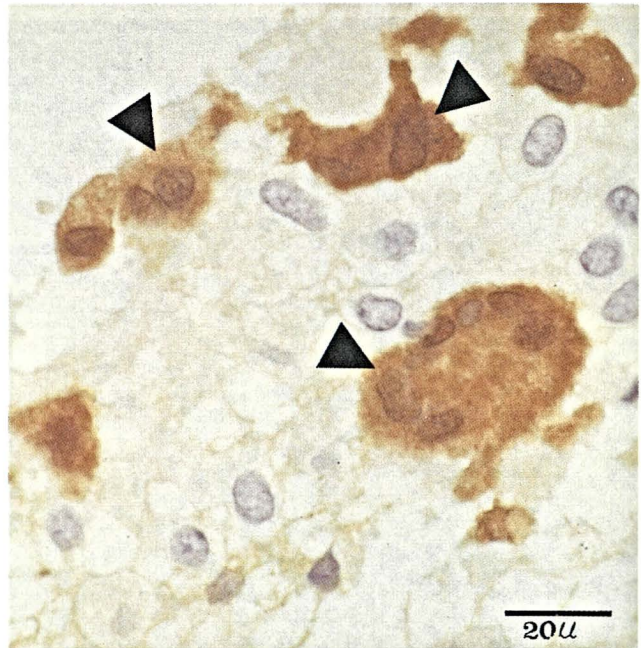


図11 RA滑膜の抗lysozyme抗体による単独染色。肉芽増生部にLyz<sup>++</sup>の異物型多核巨細胞(矢頭)が見られる。

イド壊死部と同様に補体や免疫グロブリンの沈着が認められるが<sup>28)</sup>、皮下組織内では滑液や軟骨由来のプロテアーゼの作用などは加わらない。これに対し、OA滑膜炎は、骨・軟骨の破壊性病変に付随して起こり、滑液や軟骨由来のプロテアーゼなどの作用が病変形成の中心的役割を果たしていると考えられる。

本研究では、MAC387とLyzの単独染色により、RA滑膜炎とOA滑膜炎およびリウマトイド結節の病変に伴うMAC387<sup>++</sup>細胞とLyz<sup>++</sup>細胞の頻度を検討し、さらに二重染色により単球・滲出Mφ様細胞と考えられるMAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞と在住Mφ様細胞と考えられるMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞の出現頻度を調べ、これらの病変におけるMφ様細胞の性状を検討した。その結果、RAおよびOA滑膜炎において両者の滑膜細胞層の中等度および高度増殖部では、単独MAC387<sup>++</sup>細胞および二重染色MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞の出現頻度は同様の傾向を認め、非増殖部に比べて著明に増加していた(表2, 3参照)。この傾向は滑膜細胞下組織における高度の肉芽増生部でも両者で同様であり、著明な活動性滑膜炎ではMAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞すなわち滲出Mφ様細胞の出現が主座を占めていることを示唆している。なお、MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞は

滲出Mφ様細胞のほかに好中球も同様な染色態度を示すが、本研究においてHE染色による検索結果では、これらの病変部位に浸潤している好中球の頻度は単核細胞の1割以下に過ぎない。なお、MAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞が小血管増生部で50%以上に認められることは、滲出Mφ様細胞は血管を介して組織へ浸潤することが示唆される。一方、単独Lyz<sup>++</sup>細胞はRAとOAでその出現頻度が異なり、とくに両者の非増殖部において単独Lyz<sup>++</sup>細胞の出現頻度に差が見られた。このことから、RAでは非増殖部においてOAに比べてMφ様細胞が増加していることが考えられる。さらに二重染色結果で、RAの非増殖部でMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞が70%台に認められたことは増加しているMφ様細胞の大部分は在住Mφ様細胞とみなされる。つまり、RA滑膜炎とOA滑膜炎においては滑膜細胞層における在住Mφ様細胞の頻度に差があることが想定される。

次にRA滑膜細胞層の柵状配列部とリウマトイド結節の柵状配列層における所見を比較してみると、単独MAC387<sup>++</sup>細胞とLyz<sup>++</sup>細胞は10%以下で、二重染色結果でも5%以下である。一方、二重染色によるMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞は滑膜細胞層では50%台、リウマトイド結節では40%台と増加している。

従来、この柵状配列部の構成細胞については一定した見解はなく、M $\phi$ 系細胞や間葉系細胞の関与が想定されている<sup>33, 34)</sup>。本研究では、滑膜細胞層の柵状配列部とリウマトイド結節の柵状配列層の構成細胞がほぼ共通な染色態度を示したことは、これらの構成細胞が柵状配列構造化を示す際に共通的分化過程を経る細胞系であることを想定させる。このような柵状配列を構成する細胞は、MAC387<sup>-</sup>、MAC387<sup>+</sup>およびLyz<sup>-</sup>、Lyz<sup>+</sup>の細胞が主でMAC387<sup>++</sup>やLyz<sup>++</sup>の細胞は少数であった。一般にMAC387の抗原であるL1蛋白は細菌感染症や潰瘍性大腸炎、悪性腫瘍などの症例において血中レベルで上昇することが知られており、白血球の活性化に伴って細胞外に放出されると考えられている<sup>36)</sup>。このことから激しい炎症巣では、MAC387<sup>++</sup>細胞はMAC387<sup>+</sup>細胞やMAC387<sup>-</sup>細胞へも変化しうることが考えられる。従って、炎症巣内ではMAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞からL1蛋白が放出されてMAC387<sup>+</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞およびMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞になっている可能性がある。つまり滲出M $\phi$ 様細胞が在住M $\phi$ 様細胞へ変容する可能性が考えられ、これはBarrattら<sup>7)</sup>の説を支持することになる。一方、在住M $\phi$ 様細胞が間葉系細胞または線維芽細胞から変化したと考える立場からみると、MAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>-</sup>細胞からMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞への変容も考えられなくはない。本研究ではMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>-</sup>細胞は二重染色では判定できず、単独染色においてLyz<sup>-</sup>細胞から想定するしかない。これに関して著者らはヒト線維芽細胞の免疫染色に用いられるDAKO-fibroblast (M877)モノクローナル抗体を用いてRAの生検滑膜の新鮮凍結標本で検索した結果、RA滑膜細胞で増殖している細胞の約30~40%程度にM877陽性細胞を認めている<sup>24)</sup>。このM877細胞がMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>-</sup>細胞に相当し、線維芽細胞系とみなされる。つまり、炎症巣では炎症性細胞による種々のサイトカインの放出で、間葉系細胞ないし線維芽細胞が活性化されて増殖しているものとも考えられる。しかしこの細胞からMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞すなわち在住M $\phi$ 様細胞への転化の可能性については更に詳細な研究が必要である。

最後に多核巨細胞についてであるが、RAおよびOA滑膜炎の滑膜細胞中に出現する非異物型巨細胞は2、3核性の小型のものはMAC387<sup>+</sup>、Lyz<sup>++</sup>

細胞が主体である。これらは滑膜A細胞が融合したと考えられているが<sup>36)</sup>、その免疫染色性からは滲出M $\phi$ 様細胞主体と考えられる。一方、やや大型で7、8個以上の核が馬蹄状配列を示すラングハンス型巨細胞にはMAC387<sup>-</sup>、Lyz<sup>++</sup>細胞が多い。さらに大型で十数個以上の核を有し、脂肪滴や組織片を貪食している異物型巨細胞も同様に、MAC387<sup>-</sup>、Lyz<sup>+</sup>細胞が多くLyz<sup>-</sup>細胞も見られる。これらの大型の巨細胞は、一見在住M $\phi$ 様細胞主体であるが、細胞融合や貪食に伴い、lysozymeやL1蛋白などのlysosome酵素様物質を放出したためにこのような免疫染色性を示すに至った可能性も考えられる。

## ま と め

RA (10例) およびOA (12例) 生検滑膜組織と生検リウマトイド結節(滑膜組織とは別のRA 10例)について、各病変部に浸潤増殖するM $\phi$ 様細胞について、と在住M $\phi$ の識別に有用と考えられるモノクローナル抗体MAC387とLyzを用い、単独ならび二重免疫染色を行い次の結果を得た。

1) RAおよびOA滑膜炎のいずれにおいても著明な増殖性病変部では、二重染色でMAC387<sup>++</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞が主座を占め、滲出M $\phi$ 様細胞が主体であることが示唆された。一方、RA滑膜炎の滑膜細胞層では非増殖部において、OAのそれよりも、MAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>細胞が高い頻度に認められ、滑膜細胞層の非増殖部では在住M $\phi$ 様細胞の出現頻度に差があることが想定された。

2) RA滑膜とリウマトイド結節の第2期に見られる柵状配列構造を示す紡錘形細胞は、MAC387<sup>+</sup>、Lyz<sup>+</sup>、MAC387<sup>-</sup>、Lyz<sup>-</sup>を示す細胞が主に見られる点が共通しており、両者の柵状配列化は共通的分化過程を経る可能性が示唆された。

3) RA滑膜炎の滑膜細胞層内やリウマトイド結節の第1期にみられる2、3核性の非異物型多核巨細胞はMAC387<sup>+</sup>/Lyz<sup>++</sup>すなわち滲出M $\phi$ 様の免疫染色性を示すものが多く、ラングハンス型多核巨細胞および異物型多核巨細胞にはMAC387<sup>-</sup>/Lyz<sup>++</sup>すなわち在住M $\phi$ 様の免疫染色性を示すものが多かった。

4) MAC387およびLyzを用いた単独および二重

染色は、RA 滑膜炎およびリウマトイド結節に浸潤・増殖する M $\phi$  様細胞の性状を検討する上で有用な染色法であると考えられた。

稿を終えるにあたって、本研究を直接ご指導いただいた小泉富美朝教授、ならびにご助言をいただいた寺澤捷年教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Anderson W. A. D. : Rheumatoid arthritis, Anderson's Pathology 9th. edition (Kissane, J. ed.) The C. V. Mosby Company. St. Louis : 2076—2086, 1990.
- 2) Fassbendr H. G. : The value of morphology in diagnosis : Rheumatoid arthritis. Pathology of Rheumatic Disease. Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg, New York : 190—191, 1975.
- 3) Fassbendr H. G. : Joints : Rheumatoid arthritis. Pathology of Rheumatic Disease. Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg, New York : 82—87, 1975.
- 4) Van Furth R., Cohn Z. A., Hirsch J. G. et al. : The mononuclear phagocyte system : a new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells. Bull WHO, **46** : 845—852, 1972.
- 5) Edwards J. C. W., Sedgwick A. D., and Willoughby D. A. : Membrane properties and esterase activity of synovial lining cells : further evidence for a mononuclear phagocyte subpopulation. Ann. Rheum. Dis., **41** : 282—286, 1982.
- 6) Edwards J. C. W. : The origin of type A synovial lining cells. Immunobiol. **161** : 227—231, 1982.
- 7) Barratt M. E. J., Fell H. B., Coombs R. R. A. et al. : The pig synovium II. Some properties of isolated intimal cells. J. Anat., **123** : 47—66, 1977.
- 8) Palmer D. G., Selvendran Y., Allen C. et al. : Features of synovial membrane identified with monoclonal antibodies. Clin. Exp. Immunol. **59** : 529—538, 1985.
- 9) Hogg N., Palmer D. G., Revell P. A. : Mononuclear phagocytes of normal and rheumatoid synovial membrane identified by monoclonal antibodies. Immunology. **56** : 673—681, 1985.
- 10) Athanasou N. A., Quinn J., Heryet A. et al. : The immunohistology of synovial lining cells in normal and inflamed synovium. J. Pathol. **155** : 133—142, 1988.
- 11) Athanasou N. A., Quinn J., Woods C. G., McGee J. O'. D. : Immunohistology of rheumatoid nodules and rheumatoid synovium. Ann. Rheum. Dis. **47** : 398—403, 1988.
- 12) Athanasou N. A., Quinn J. : Immunocytochemical analysis of human synovial lining cells : phenotypic reaction to other marrow derived cells. Ann. Rheum. Dis. **50** : 311—315, 1991.
- 13) Iguchi T., Kurosaka M., Ziff M. : Electron microscopic study of HLA-DR and monocytes/macrophage staining cells in the rheumatoid synovial membrane. Arthritis Rheum. **29** : 600—613, 1986.
- 14) Auger M. J. and Ross J. A. : The biology of the macrophage. The Macrophage. (Lewis C. E. and McGee J. O'. D.) Oxford University Press, Oxford : 3—74, 1991.
- 15) 横山武, 福西亮, 綿貫勤ほか : 炎症総論. 現代の病理学(改訂第2版)総論. 金原出版, 東京, 185—209, 1979.
- 16) Van Furth R., Diesselhoff-den Dulk M. M. C. and Mattie H. : Quantitative study on the production and kinetics of mononuclear phagocytes during an acute inflammatory reaction. J. Exp. Med. **138** : 1314—1331, 1973.
- 17) Brandtzaeg P., Jones B., Flavell D. J. : Mac-387 antibody and detection of formation resistant myelomonocytic L1 antigen. J. Clin.

- Pathol. **41** : 963—970, 1988.
- 18) Osserman E. F. : Lysozyme. *N. England J. Med.* **292** : 424—425, 1975.
- 19) Fagerhol M. K. Dale I. Andersson T. : Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *Scand. J. Haematol.* **24** : 393—398, 1980.
- 20) Dale I., Fagerhol M. K. and Naesgaard I. : Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leucocyte protein, the L1 antigen. *Eur. J. Biochem.* **134** : 1—6, 1983.
- 21) Dale I., Brandzaeg P. and Fagerhol M. K. : Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. *A. J. C.* **84** : 24—34, 1985.
- 22) Brandtzaeg P., Dale I. and Fragerhol M. K. : Distribution of a formalin resistant myelomonocytic antigen (L1) in human tissues. *A. J. C. P.* **87** : 681—699, 1987.
- 23) Kawaguchi M., Ishizawa S., Odake H et al. : Quantitive study on phagocytes of human tonsillar adherent cells by the flow cytometric and immunocytochemical methods. *Acta. Otolaryngol. (Stockh.)* **454** (Suppl.) : 108, 1988.
- 24) 小泉富美朝, 霜田ふゆみ : RA 滑膜炎におけるマクロファージ系細胞および多核巨細胞とその意義. *臨床免疫*, **25** : 362—369, 1993.
- 25) 霜田ふゆみ, 川口誠, 石沢伸, 小竹彌, 小泉富美朝 : 扁桃組織内の単核食細胞における MAC-387 陽性細胞の検討. *日本扁桃研究会誌* **29** : 66—69, 1990.
- 26) Arnet F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A. et al. : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **31** : 315—324, 1988.
- 27) Hsu S. M., Raine L. and Fanger H. : Use of avidin-biotin-peroxidase complex(ABC\*), in immunoperoxidase techniques. *J. Histochem. Cytochem.* **29** : 577—580, 1981.
- 28) Fukase M., Koizumi F. and Wakaki K. : Histopathological Analysis of sixteen subcutaneous Rheumatoid Nodules., *Acta. Pathol. Jpn.* **30** : 871—882, 1980.
- 29) Grimley P. M. and Sokoloff M. D. : Synovial giant cells in rheumatoid arthritis, *Rheumatoid Arthritis.* **49** : 931—954, 1966.
- 30) Zvaifler N. J. : Outview of etiology and pathogenesis, In : *Rheumatoid Arthritis* (Utsinger P. D., Zvaifler N. J. and Ehrlich G. E. eds.). J. B. Lippincott, Philadelphia : 151, 1985.
- 31) Shiozawa S. : The mechanism of cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **28** : 1193, 1985.
- 32) Fassbendr H. G. : Mesenchymoid transformation : Rheumatoid arthritis. *Pathology of Rheumatic Disease.* Springer-Verlag, Berlin : 96, 1975.
- 33) Robbins S. L. and Kumae V. : Rheumatoid subctaneous nodules. *Basic Pathology*, 4th ed. W. B. Saunders, Philadelphia : 160—161, 1987.
- 34) Harris E. D. : Rheumatoid arthritis the clinical spectrum. *Textbook of Rheumatology* (Kelley W. N., Hariis E. D. Jr., Ruddy S., Sledge C. B. eds.) W. B. Saunders Phiradelphia : 928—963, 1981.
- 35) Fagerhol M. K., Dale I. and Andersson T. : A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bull. Eur. Physiopath. resp.* **16** (Suppl.) : 273—281, 1980.
- 36) Bierther M. F. and Schluter G. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Entstehung von Riesenzellen aus Histiozyten bei villo-nodularer Synovitis. *Z. Rheumaforsch.* **32** : 272, 1973.

## 第37回～39回 富山医科薬科大学医学会学術集会(題名)

第37回 シンポジウム 平成5年12月4日(土) (第10回富山医科薬科大学医学会総会に併催)

本学における医学教育の改革

司会 第2病理 小 泉 富美朝  
精神神経科 倉 知 正 佳  
(医学教育検討委員会)

1. 序論：医学教育の改善について

泌尿器科 片 山 喬

2. チュートリアル・システム

第2解剖 高 屋 憲 一

3. 本学の医薬学概論

保健医学 鏡 森 定 信

4. 本学の臨床実習

第1内科 大 角 誠 治

5. 卒業生からみた臨床医学教育の評価と展望

第1内科 高 田 良 久

### 特別講演

「日本における医学教育改革の動向」

順天堂大客員教授 尾 島 昭 次

第38回 就任講演 平成6年1月17日(月)

呼吸中枢神経回路におけるシナプス伝達の生理と薬理

薬 理 学 教 授 武 田 龍 司  
司 会 医 学 部 長 高 久 晃

メまい・平衡障害に対する神経耳科学的アプローチ

耳 鼻 咽 喉 科 教 授 渡 辺 行 雄  
司 会 医 学 部 長 高 久 晃

第39回 最終講義 平成6年1月31日(月)

胸部・心血管外科学領域における教室の教育・研究

——自己評価・点検と反省——

第1外科 教授 山 本 恵 一  
司 会 医 学 部 長 高 久 晃

先天性夜盲症のERG ——小口病を中心として——

眼 科 教 授 窪 田 靖 夫  
司 会 医 学 部 長 高 久 晃

## 第 5 回 富山医科薬科大学国際保健医療セミナー

日時：1993年11月19日(金)

会場：富山医科薬科大学講義棟 大講義室

- |                             |                |         |
|-----------------------------|----------------|---------|
| 1. インドネシアにおける寄生虫病の現状        | 富山医薬大・寄生虫      | 上 村 清   |
| 2. アジアにおけるダニ媒介疾患について        | 福井医大・医動物       | 高 田 伸 弘 |
| 3. 中南米のリーシュマニア症とエクアドルでの研究協力 | 高知医大・寄生虫       | 橋 口 義 久 |
| 4. ソロモン諸島におけるマラリアの蔓延とその対策   | 国立予防衛生研究所・寄生動物 | 石 井 明   |
|                             | 富山医薬大・第1内科     | 加 藤 弘 巳 |
|                             |                | 水 島 豊   |
| 5. ブラジルにおける消化器病診断・研究への技術協力  | 富山医薬大・第3内科     | 斉 藤 清 二 |

## 第 6 回 電子顕微鏡懇話会

日時：平成 6 年 1 月 21 日(金)

会場：臨床第 1 講義室

### 特別講演

In situ hybridization について

金沢大・医・第1解剖学 教授 井 関 尚 一

---



---

 雑 報
 

---



---

## 学 位 授 与

## 平成5年度大学院医学研究科博士課程

学位記 番 号	氏 名	博 士 論 文 名	
医 甲 第119号	赤 荻 勝 一 (東京都)	Afferent projections from the brain stem to the nodulus in the cat cerebellum I. Zonal organization of climbing fiber projections to the nodulus in the cat II. Mossy fiber projections to the nodulus in the cat	耳 鼻 科
医 甲 第120号	猪 子 森 明 (愛知県)	A rapidly reproducible animal model of heart failure from compensatory hypertrophy to dilated failing of the left ventricle in Dahl salt sensitive rats	第二内科
医 甲 第121号	永 福 智 志 (石川県)	Neuronal activity in the primate hippocampal formation during a conditional association task based on subjects location	第二生理
医 甲 第122号	ケン モリス カドワキ (コロンビア)	Lymphocytes from collagen-induced arthritic mice are essential to transfer arthritis into severe combined immunodeficient mice	整形外科
医 甲 第123号	川 口 善 治 (富山県)	Back muscle injury after posterior lumbar spine surgery —Part 1. Histological and histochemical analyses in rats— —Part 2. Histological and histochemical analyses in human—	整形外科
医 甲 第124号	林 尖 周 (富山県)	Generators of somatosensory evoked potentials investigated by dipole tracing in the monkey	脳神経外科
医 甲 第125号	伏 木 宏 彰 (富山県)	Climbing fiber responses of Purkinje cells to retinal image movement in cat cerebellar flocculus	耳 鼻 科
医 甲 第126号	遊 道 和 雄 (富山県)	Effects of epidermal growth factor on invasiveness through the extracellular matrix in high- and low-metastatic clones of RCT sarcoma in vitro	整形外科



医 甲 第127号	宮 城 匡 子 (富 山 県)	Importance of total leg muscle mass for exercise intolerance in chronic heart failure	第二内科
医 甲 第128号	金 杰 (中 国)	Localization of antigenic determinants recognized by a monoclonal antibody in the rat epididymal spermatozoa, with particular reference to sperm maturation	泌尿器科
医 甲 第129号	日 置 将 (岐 阜 県)	肝障害の修復過程における塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の発現とその局在	第三内科
医 甲 第130号	阿 部 吉 伸 (富 山 県)	保存心移植の実験的研究 —Terminal crystalloid cardioplegia 法の有効性に関する実験的検討—	第一外科
医 甲 第131号	宇 於 崎 泰 弘 (富 山 県)	胸部下行大動脈遮断時の補助循環手技に関する実験的研究 —左室圧容積関係よりみた両心バイパス法と左心バイパス法との比較検討—	第一外科
医 甲 第132号	清 水 正 司 (富 山 県)	$^{201}\text{Tl}$ SPECT による放射線治療癌残存度の評価 —X 線CT との比較—	放射線科
医 甲 第133号	山 下 弘 子 (富 山 県)	A morphometric study of the ribs with loosers zone in Itai-itai disease	第一病理
医 甲 第134号	宮 本 直 樹 (富 山 県)	原発性肺腺癌の間質におけるコラーゲン増生機序に関する免疫組織化学的研究	第一外科
医 甲 第135号	山 岸 文 範 (長 野 県)	The analysis of chromosome abnormalities found in esophageal cancer and an isolation of chromosome 14 specific markers	第二外科
医 甲 第136号	柚 木 透 (富 山 県)	$\Delta^{12}$ -Prostaglandin $\text{J}_2$ , Recombinant Human TNF- $\alpha$ 投与時における抗腫瘍性相乗効果とLysosomal Enzyme の活性化に関する検討 —ヒト食道癌細胞株を用いて—	第二外科
医 甲 第137号	森 永 秀 夫 (石 川 県)	PSK, LEM の経口投与による肝転移抑制効果とその防御機構	第二外科
医 甲 第138号	佐 渡 忠 司 (富 山 県)	Establishment of facial-implant-system for the reconstruction of maxillofacial region	歯科口腔外科
医 甲 第139号	菓子井 達 彦 (富 山 県)	Alterations in K-ras and p53 genes of primary lung cancer in young adults : Comparison with senile patients	第一内科
医 甲 第140号	血 島 茂 (富 山 県)	Psychosocial work conditions before acute myocardial infarction in men	保健医学

医 甲 第141号	インサン ソシアワン トウンル (インドネシア)	Effect of macrophages on interleukin-2 (IL-2)-and IL-4 induced murine lymphokine-activated killer activity	第一内科
医 甲 第142号	まつ い しい こ 松 井 祥 子 (富 山 県)	Functional roles of terminal glycomoieties in varicella-zoster virus infection	第一内科
医 甲 第143号	アルウィ マビアセ ラロ (インドネシア)	Experimental study of pulmonary vasculitis induced by sensitization of <i>Ascaris suum</i> antigen in mice	第二病理

### 平成5年度医学博士(論文博士)

医 乙 第137号	おか た かず ひこ 岡 田 和 彦 (石 川 県)	Interleukin-6 functions as an autocrine growth factor in a cholangiocarcinoma cell line	第三内科
医 乙 第138号	くり した まさ のり 栗 本 昌 紀 (岐 阜 県)	Evidence for autocrine functions of PDGF, TGF- $\alpha$ , and TGF- $\beta$ in a human glioma cell line, TM-1	脳神経外科
医 乙 第139号	しば や のぶ こ 澁 谷 伸 子 (富 山 県)	Effects of bupivacaine on contraction and membrane potential in isolated canine papillary muscles	麻 酔 科
医 乙 第140号	ふし せしん ぞう 布 施 信 三 (群 馬 県)	生薬「柴胡」の抗炎症作用に関する研究	和漢診療部
医 乙 第141号	き た たい ひろ 木 田 泰 弘 (石 川 県)	Effects of systemic hypothermia and spinal cord cooling on conductive spinal evoked potentials	整形外科
医 乙 第142号	まつ だ りゅう いち 増 田 良 一 (兵 庫 県)	Neuronal responses in monkey basal forebrain subdivisions during visual discrimination tasks	脳神経外科
医 乙 第143号	ひら かつ ゆう じ 平 岡 勇 二 (富 山 県)	Role of oxygen derived free radicals in the pathogenesis of coxsackievirus B3 myocarditis in mice	第二内科
医 乙 第144号	いま むら ひろ あき 今 村 博 明 (東 京 都)	尿中レチノール結合蛋白排泄量による早期産児尿細管機能評価に関する研究	小 児 科
医 乙 第145号	たか た よし み 高 田 義 美 (富 山 県)	光親和標識および部位特異的変異導入によるグアニジノ酢酸メチルトランスフェラーゼのS-アデノシルメチオニン結合部位の解析	第二生化
医 乙 第146号	い とう せいの じろ 伊 東 宗 治 (愛 知 県)	内リンパ水腫推定法としてのフロセミドVOR検査の臨床的意義	耳 鼻 科
医 乙 第147号	き た たく あき 喜 多 敏 明 (富 山 県)	Place and contingency differential responses of monkey septal neurons during conditional place-object discrimination	和漢診療部

医 乙 第148号	藤 村 正 樹 (富 山 県)	Implication of human papillomavirus in postirradiation dysplasia	産科婦人科
医 乙 第149号	大 辻 常 男 (滋 賀 県)	An experimental model of symptomatic vasospasm induced by oxyhemoglobin in the rabbit	脳神経外科
医 乙 第150号	高 橋 宏 三 (富 山 県)	慢性関節リウマチモデルマウスの培養滑膜細胞増殖と川および辛夷を中心とした和漢薬成分の抑制効果	和漢診療部
医 乙 第151号	前 田 明 夫 (富 山 県)	Calcitonin receptors on neoplastic mononuclear cells cultured from a human giant cell tumor of the sacrum	整形外科
医 乙 第152号	米 澤 孝 信 (石 川 県)	Radiographic factors of subaxial lesions suggestive of lower cervical myelopathy in rheumatoid arthritis	整形外科
医 乙 第153号	鈴 木 衛 (富 山 県)	閉塞性動脈硬化症における下肢皮膚微小循環障害の研究	第一外科
医 乙 第154号	湊 治 志 (石 川 県)	胆汁体外誘導のビタミン B <sub>12</sub> 動態に及ぼす影響に関する研究	第一外科
医 乙 第155号	霜 田 ふゆみ (群 馬 県)	慢性関節リウマチの滑膜組織およびリウマトイド結節におけるマクロファージ様細胞の免疫組織学的研究	和漢診療部
医 乙 第156号	長 堀 毅 (富 山 県)	Ischemic brain damage induced by repeated brief occlusions of bilateral common carotid arteries in rats	脳神経外科
医 乙 第157号	増 田 明 (群 馬 県)	健常人におけるミダゾラムの呼吸抑制作用とフルマゼニルによる拮抗作用に関する研究	麻 酔 科
医 乙 第158号	竹 森 繁 (青 森 県)	Dextran magnetite (DM) 粒子を用いる intracellular hyperthermia (細胞内加温法) の研究	第二外科
医 乙 第159号	赤 井 卓 也 (兵 庫 県)	Antithrombin III modulates the effect of thrombin on the metabolism of glycosaminoglycans in cultured endothelial cells	脳神経外科
医 乙 第160号	本 郷 和 久 (富 山 県)	小児期てんかん患者における脳波の基礎波活動の年齢的变化に関する研究	小 児 科
医 乙 第161号	島 田 多佳志 (島 根 県)	改良型明暗箱を用いた抗不安薬のスクリーニング法に関する研究	和漢診療部
医 乙 第162号	新 井 英 樹 (長 野 県)	Continent stoma をめざした腸管平滑筋移植人工肛門造設術	第二外科
医 乙 第163号	新 保 雅 宏 (新 潟 県)	ヒト Pre-B リンパ腫細胞株 RC-K8 におけるサイクリック AMP による uPA mRNA レベルの変動及び uPA 産出抑制作用	第二外科

医 乙 第164号	高野徹 (富山県)	甲状腺乳頭癌の超微形態学的特徴と臨床像	第一外科
医 乙 第165号	川西孝和 (徳島県)	<sup>111</sup> In標識活性炭の関発とダブルトレーサー法による乳腺リンパ流の解析	第二外科
医 乙 第166号	堀亨 (大分県)	SART stress effects on lymphocytes in the thymus and spleen of normal, adrenalectomized, and sympathectomized mice	第一内科
医 乙 第167号	窪秀之 (富山県)	Effects of thiopental on contractile and electrophysiological properties of single canine left ventricular cells	手術部
医 乙 第168号	石黒真美 (富山県)	エンドトキシンによる実験的ぶどう膜炎に関する研究 —エンドトキシン誘発ぶどう膜炎の発症におけるメディエーターの関与について—	眼科

## 富山医科薬科大学医学会会則

- 第1条 本会を、富山医科薬科大学医学会という。
- 第2条 本会は、富山医科薬科大学における医学研究の振興に寄与することを目的とし、その使命達成に必要な事業を行う。
1. 学術集会の開催
  2. 学会誌の刊行
  3. その他本会の目的達成に必要な事業
- 第3条 本会は前条の趣旨に賛成するものをもって組織する。
- 第4条 本会は、北陸医学会の会員となるものとする。
- 第5条 本会の事務所を、富山医科薬科大学におく。
- 第6条 本会に次の役員をおく。
1. 会 長 1 名
  2. 副 会 長 2 名
  3. 理 事 若干名
  4. 監 事 若干名
  5. 評 議 員 若干名
- 会長は、会務を総理し、会議の議長となる。
- 副会長は、会長を補佐する。
- 理事は、庶務・会計・集会・編集の会務を分担する。
- 監事は、経理を監査する。
- 評議員は、会長の召集を受け、本会の重要事項を審議する。
- 第7条 役員任期は2年とし、再任を妨げない。
- 第8条 役員は、次の方法によって選出する。
1. 会長、副会長、理事及び監事は、評議員の中から互選する。
  2. 評議員は、会員中の教授ならびに教室員代表に委嘱する。
  3. 役員改選は3月に行うものとする。ただし、任期中に欠員を生じた場合は、この限りでない。
- 第9条 本会の事業年度は、年度制による。
- 第10条 本会の経費は、会員の会費、寄附金その他の収入をもってあてる。会費は1カ年3,000円とし、事業年度の当初に納入するものとする。
- 第11条 本会の事業内容ならびに会計については、毎年度の評議員会にこれを報告する。
- 第12条 本会会則の変更には評議員の審議を要し、出席者の過半数の賛成を必要とする。
- 第13条 本会則の実施に必要な細則は、別に定める。

### 付 則

この会則は、昭和54年4月1日より施行する。  
昭和63年12月3日一部改変。

## 富山医科薬科大学医学会役員

### 役員 (敬称略)

会長 高 久 晃 平成3. 11~

副会長 北 川 正 信 平成6. 4~

### 理事

庶務 北 川 正 信 平成6. 4~

会計 鏡 森 定 信 平成5. 4~

寺 西 秀 豊 平成5. 4~

集会 倉 知 正 佳 平成5. 4~

布施 秀 樹 平成5. 4~

編集 川 崎 匡 昭和54. 4~

渡 辺 明 治 平成3. 12~

上 村 清 昭和62. 3~

高 田 正 信 平成6. 4~

川真田 聖 一 平成6. 4~

### 監事

本 田 昂 昭和62. 4~

遠 藤 俊 郎 平成5. 4~

### 北陸医学会副会長

佐々木 博 昭和62. 8~

### 評議員 (50音順)

伊藤 祐輔, 泉 陸一, 井上 博,

大谷 修, 大星 光史, 岡田 敏夫,

小野 武年, 鏡森 定信, 加須屋 実,

柿下 正雄, 片山 喬, 上村 清,

神郡 博, 川崎 匡, 川真田聖一,

北川 正信, 窪田 靖夫, 倉知 正佳,

小泉富美朝, 小林 正, 櫻川 信男,

佐々木 博, 佐藤根敏彦, 白木 公康,

瀬戸 光, 高久 晃, 高田 正信,

高間 静子, 高屋 憲一, 瀧沢 久夫,

武田 龍司, 田澤 賢次, 龍村 俊樹,

辻 陽雄, 寺沢 捷年, 中西 穎央,

南部 徳盛, 羽田 陸朗, 平賀 紘一,

福田 正治, 藤岡 基二, 藤巻 雅夫,

古田 勲, 堀越 勇, 本田 昂,

村口 篤, 諸橋 正昭, 山本 恵一,

渡辺 明治, 渡辺 行雄

## 富山医科薬科大学医学会誌投稿規定

- 1 投稿資格 原則として富山医科薬科大学医学会会員に限る。
- 2 投稿の種類 総説, 原著, 症例報告, 短報, および当地方で開催され, 編集委員会が適当と認めた学会などの記録および抄録など, 原稿表紙に明記する。
- 3 執筆規定 以下の規定に従う。
  - A 和文論文
    - a) 原稿の形式 表紙, 和文要旨, 本文, 文献, 英文抄録, 表, 図の順とし, コピー2部とともに提出する。
    - b) 用紙と長さ 用紙はA4ワープロの原稿とする。ダブルスペースで1頁25行程度とし, 原則として図表5枚以内。
    - c) 表紙の記載順序 投稿の種類, 和文題名, 著者名, 所属名, 英文題名, ローマ字の著者名(例 Tadashi KAWASAKI), 英文所属名, Key words (英文, 5語以内), 20字以内のランニングタイトル, 本文総枚数, 表, 図の各枚数, 別刷希望数(50部単位, 朱書)とし, 編集部への希望事項は別紙に記入添付する。
    - d) 和文要旨と英文抄録 和文要旨は400字以内とする。英文抄録は英文校閲者による校閲を受け, 200語以内でダブルスペースでタイプする。
    - e) 本文の形式 原著の項目ははじめに, 材料および方法, 結果, 考察の順とするかこれに準じた形式がのぞましい。各項目の細分は次のようにする。I, II, …… , A, B, …… , 1, 2, …… , a, b, …… , (1), (2), …… , 図表の説明は原則として英文とする。謝辞またはこれに準じるものは本文末尾に記載する。
    - f) 書体と用語 現代かなづかいのひらがな, 当用漢字を用い, 十分に推敲した原稿とする。乱雑な原稿は受け付けない。句読点, 括弧は正確につけ1字分としてあける。本文中の英文単語は原則として語頭は文中では小文字, 文頭でのみ大文字。学名にはアンダーラインを付す。術語は日本医学会用語委員会制定の用語を用いる。
  - g) 度量衡の単位および略号 単位は国際単位(S.I.)を用い, ピリオドをつけない。次の例に準ずる。[長さ] m, cm, mm,  $\mu\text{m}$ , nm, Å。[重さ] kg, g, mg,  $\mu\text{g}$ 。[面積]  $\text{m}^2$ ,  $\text{cm}^2$ ,  $\text{mm}^2$ 。[体積]  $\text{m}^3$ ,  $\text{cm}^3$ ,  $\text{mm}^3$ 。[容積] l, ml,  $\mu\text{l}$ 。[モル数・濃度等] mol, mmol,  $\mu\text{mol}$ , nmol, pmol, M (mol/liter), Eq, N (normal), %。[時間] d (日), h (時), min (分), s (秒), ms,  $\mu\text{s}$ 。[温度] °C。[圧力] mmHg, mbar。[電気] V (volt), A (ampere), Hz (cycles/sec)。[放射線] Ci, cpm, r (röntgen), [その他] g (gravity), LD<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub> (median doses)。[光学異性体] d-, l-, dl。[投与方法] iv, ip, im, sc, po。[統計] SD, SEM。
  - h) 文献 引用順に本文中の引用箇所右肩に片括弧(例…… Sasa<sup>1)</sup>)で番号を付し, 次の例の記載法で末尾に番号順にまとめる。著者が5名以上の場合は最初の3名を記し, あとは「ほか」(英文では et al.)とする。とくに句読点に注意する。

和文原著文献

    - 1) 久世照五, 八木欲一郎, 伊藤祐輔ほか:  
[1-<sup>14</sup>C]-酢酸・Na 投与後の呼気 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 排出と <sup>14</sup>C 体内分布. 麻酔 34: 349—655, 1985.

和文単行本

    - 2) 田沢賢次: ストーマの合併症とその対策—皮膚傷害—. ストーマケア基礎と実際(ストーマリハビリテーション講習会実行委員会 編): 209—225. 金原出版, 東京, 1986.

英文原著文献

    - 3) Kamimura K., Takasu T. and Ahmed A.: A survey of mosquitoes in Karachi area, Pakistan. J. Pakistan Med. Ass.

36 : 181—188, 1986.

英文単行本

- 4) Nakata T. and Katayama T.: Changes in human adrenal catecholamines with age. In : Urology (Jardan A. ed.) : 404—406. International B'Urologie, Paris, 1986.

引用雑誌の略称は「日本自然科学雑誌総覧」および“INDEX MEDICUS”に準ずる。

- i) **表, 図** 大きさの限度は刷り上がり1頁以内におさまるものとし, 本文とは別にまとめ, Table 1か表1, Fig. 1か図1として, 本文中に挿入すべき場所を明記する。図は白紙または薄青色方眼紙に図中の文字を含み黒で原則としてそのまま凸版原図となるよう清書する。図表およびその説明は英文または和文に統一する。

## B 欧文論文

- a) **原稿の形式** 表紙, 英文抄録, 本文, 文献, 和文要旨, 表, 図の順とし, コピー2部とともに提出する。
- b) **用紙と長さ** A4版タイプ用紙にワープロで打つ。ダブルスペースで1頁25行程度とし, 原則として図表5枚以内。
- c) **表紙の記載順序** 欧文題名, 欧文著者名, 欧文所属名, Key words 5語(英文), 40字以内の欧文ランニングタイトル, 本文総枚数, 和文題目, 和文著者名, 和文要旨, 表, 図の各枚数, 別刷希望数(50部単位, 朱書)とし, 編集部への希望事項は別紙に記入添付する。
- d) **英文抄録と和文要旨** 英文抄録はダブルスペースでタイプし 200語以内。和訳原稿をつけ

る。和文要旨は 400字以内とする。

- e) **本文の形式** 度量衡の単位および略号, 図表は和文原稿 e) g) i) にそれぞれ準拠する。
- f) **文献** 和文原稿 h) の欧文原著文献と欧文単行本に準拠する。
- g) **費用** 英文校閲者の校閲を受けること。不完全なものは校閲料(添削料)を請求することがある。

- 4 **原稿の依頼, 採否, 掲載順序** 編集委員会が決定する。編集委員会は富山医科薬科大学医学部編集幹事と編集委員で構成する。論文は2名以上の編集委員または編集協力者により査読される。

掲載決定後, 最終原稿と, MS-DOS テキスト文, またはマッキントッシュを使って作成したフロッピディスクを提出すること。

- 5 **校正** 初校を著者の責任において行う。原則として原文の変更追加は認めない。
- 6 **掲載料, 別刷費用** 本文・図表を含め刷り上がり6頁までは1頁当たり 5,000円, 7頁以上10頁までは1頁につき 9,000円, 11頁を越えるものは実費を請求する。特別な費用を要す図表は実費を申し受ける。アート紙, カラー写真などの印刷で, とくに費用を要する印刷を希望する場合には著者が実費を負担する。別刷は50部まで無料, それ以上の別刷費用は送料を含め, 著者負担とする。

- 7 **原稿の送り先** 〒930-01 富山市杉谷2630

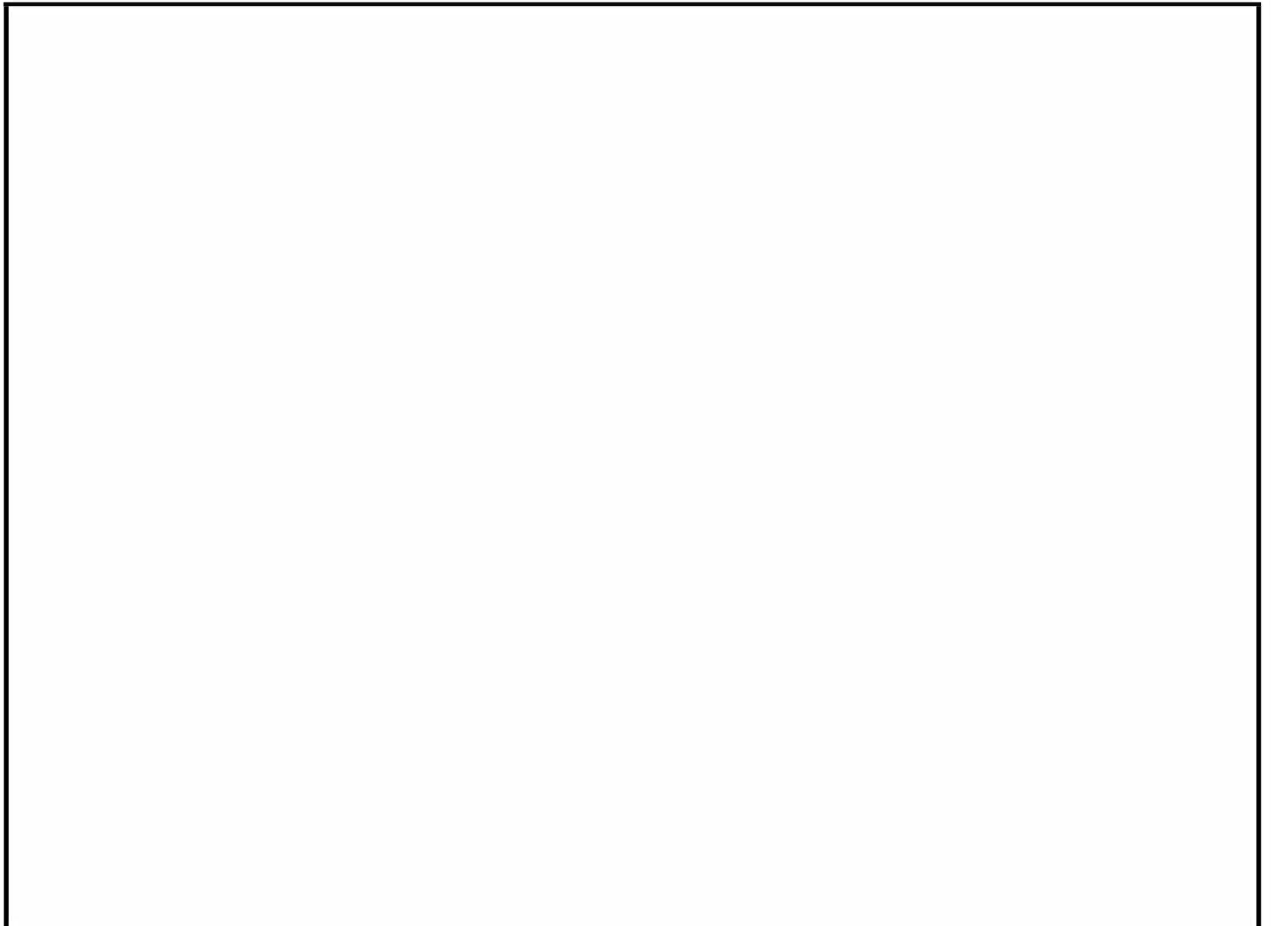
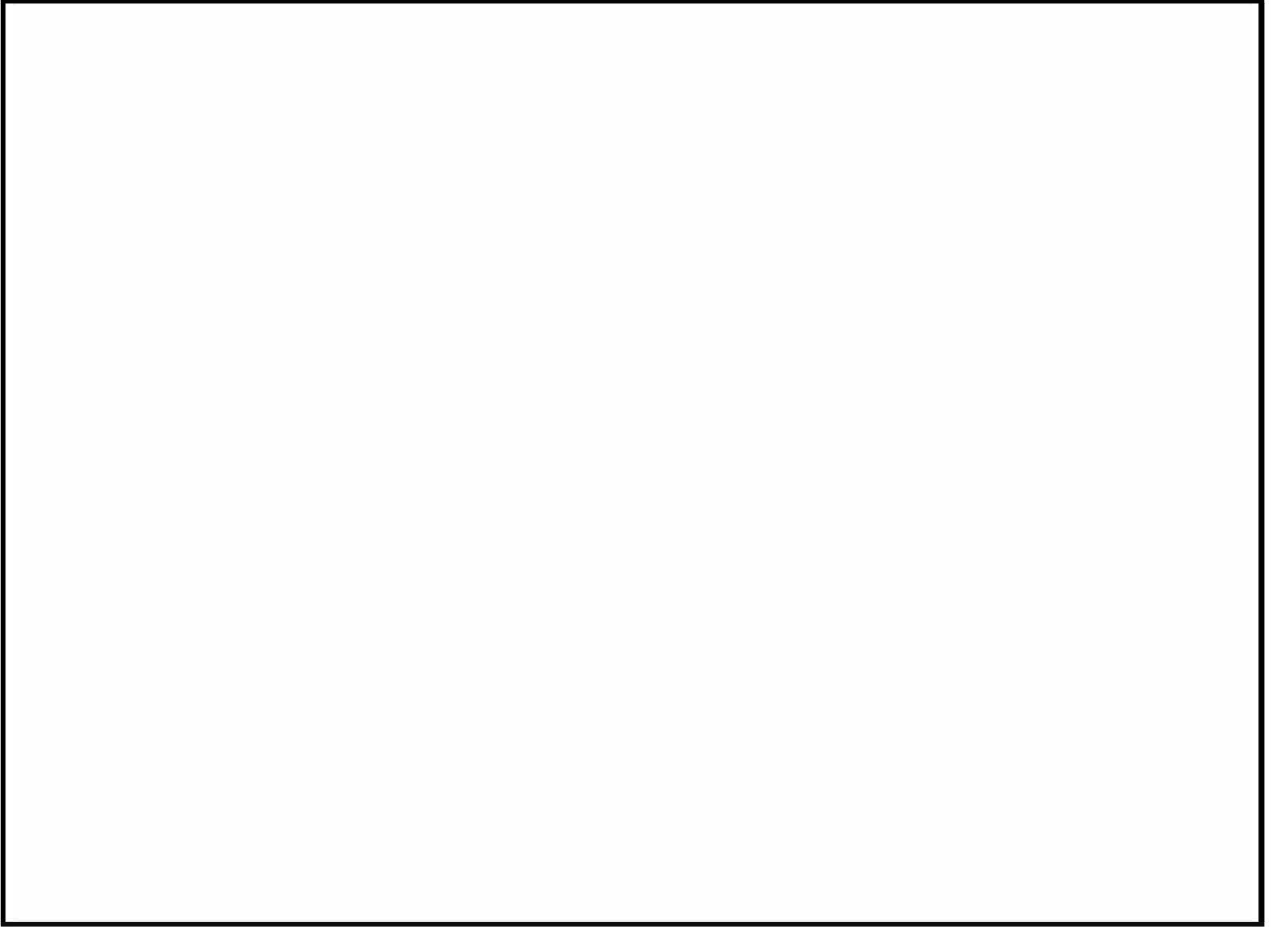
富山医科薬科大学附属図書館内

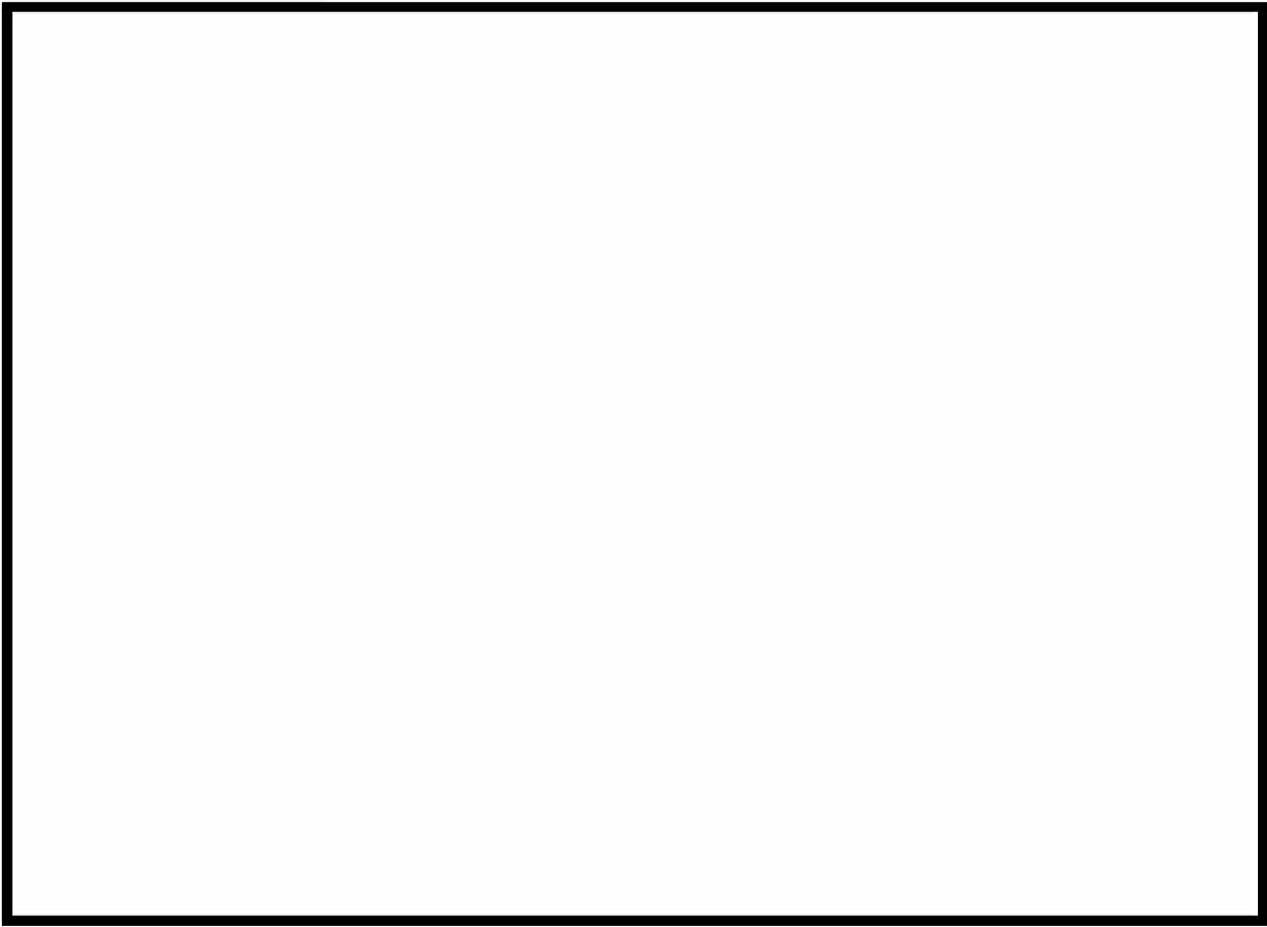
Toyama Medical Journal 編集委員会

1988年1月5日制定

1994年3月22日改訂







## 編集後記

21世紀を目前にして激動の世の中だが、本学においても世代交代が進み、教育体制などの見直しが行なわれている。今回のシンポジウムもその流れの中で持たれたのだが、あまりに能率を追いすぎると大学が医師育成専門学校化するのではないかと声もあり、良き改革がなされることが期待される。かくいう本誌の投稿規定も時代に合わせて見直そうということになり、編集委員会の訂正要請を受けての最終原稿をフロッピディスクに入稿して提出頂くことに改められた。枚数制限もなくなったので、会員各位の玉稿を多数投稿いただきたいと願ってる。

それにつけても、本誌のサーキュレーションを良くするのが第一義で、会員層を広げることが急務である。その意味でより多くの会員に読んでいただけるように、たとえば「富

山医学」と誌名を改めるのも一法ではなかろうか。世代交代が進む中、大学を去る会員の退会と新入会員の低迷が目立つが、年会費を取めて充分メリットのある内容にするため、編集委員会も努力いたしたく、ご意見、ご助力をお願いいたします。

外科学第1講座山本恵一教授と眼科学講座窪田靖夫教授には、開学来本会のためにご尽力いただき、有難うございました。本号には、両先生の最終講義と、めでたく昇任された薬理学講座武田龍司教授、耳鼻咽喉科学渡辺行雄教授の就任講演が掲載されています。また、原著2編のほか、総説2編を掲載出来たのは喜ばしいが、今後も会員各位の研究トピックなどの総説の投稿を歓迎いたします。

(上村 清)

### 編集委員

川崎 匡(委員長)

上村 清 渡辺 明治  
川真田 聖一 高田 正信

# 富山医科薬科大学医学会誌

第7巻 第1号

発行日 平成6年3月  
編集発行 富山医科薬科大学医学会  
富山市杉谷2630番地  
〒930-01  
TEL (0764)34-2281(代)

印刷 あけぼの企画株式会社  
富山市住吉町1丁目5-18  
〒930  
TEL (0764)24-1755(代)



## 記 事

第37—39回富山医科薬科大学医学会学術集会(題名).....	76
第5回富山医科薬科大学国際医療セミナー(題名).....	77
第6回電子顕微鏡懇話会(特別講演題名).....	77
雑 報 学位授与 課程博士・論文博士(平成5年度).....	78—82
富山医科薬科大学医学会会則.....	83
富山医科薬科大学医学会役員.....	84
富山医科薬科大学医学会誌(Toyama Medical Journal)投稿規定.....	85—86
編集後記.....	89