

富山医科薬科大学医学会誌

TOYAMA MEDICAL JOURNAL

第11巻 第1号

平成10年3月

—目 次—

セミナー

- マラリアと日本脳炎はなぜ減ったか？ —環境と媒介昆虫の変遷……………上村 清 1—7
一般社会におけるアスベスト—シス —日本病理剖検輯報からみた解析…村井 嘉寛 8—11
花粉症と情報システム —環境情報の予防医学的活用……………寺西 秀豊 12—15
炎症・生体防御反応介在因子, ケモカイン……………松島 綱治 16—20

最終講義

- アイソトープ「去々来々」……………本田 昂 21—24
前庭小脳と眼球運動……………川崎 匡 25—29
医学・医療の進化と21世紀の課題 —7,300日の所感と反省から……………辻 陽雄 30—35
女性としてのQOLを維持しうる婦人科治療を目指して……………泉 陸一 36—40

就任講演

- 顆粒球減少患者の感染症とその対策……………舟田 久 41—43
超音波の生体作用と治療応用の基礎的研究……………近藤 隆 44—49
食品成分による大腸癌発生予防と肝転移制御……………田澤 賢次 50—55
椎骨の形態について……………篠原 治道 56—60
内視鏡検査・内視鏡治療と看護……………田中三千雄 61—64

原 著

- 病室環境におけるディストレス度の測定尺度作成の開発…上野 栄一, 高間 静子 65—68

記 事

- シンポジウム「環境医学と疾病予防の進歩」, 第9回富山医薬大保健医療セミナー… 69
第47—50回富山医科薬科大学医学会学術集会…………… 70
第13回富山肝臓セミナー…………… 71—72
雑 報 学位授与 課程博士・論文博士(平成9年度)…………… 73—77
富山医科薬科大学医学会会則…………… 78
富山医科薬科大学医学会役員…………… 79
富山医科薬科大学医学会誌 (Toyama Medical Journal) 投稿規定 …… 80
編集後記…………… 82

シンポジウム「環境医学と疾病予防の進歩」

マラリアと日本脳炎はなぜ減ったか？ ～環境と媒介昆虫の変遷

上 村 清

富山医科薬科大学医学部医学科感染予防医学教室

はじめに

近年、エイズ、ライム病、クリプトスポリジウム症などの新興感染症とともに、一時忘れられていたマラリア、日本脳炎、デング熱などの再興感染症に関する報道が頻繁にみられるようになった。環境変化、地球温暖化、国際交流の活発化、薬剤耐性獲得などによって、社会的にも感染症は今後ますます大きくクローズアップされていくに違いない。そこで、かつて日本で流行し、多大の被害をもたらした感染症の内、マラリア、日本脳炎が近年なぜ減少したかを把握説明するとともに、現状を知ることによって、将来に向けて流行予測とその備えの必要について述べてみたい。

マラリアおよび日本脳炎は、戦後しばらくまでは日本で猛威をふるっていたが、農業形態の近代化が副次的に媒介蚊の激減を導き、それが主因となって流行低下をもたらしたものと考えられる。媒介蚊の発生動向や疾患流行の経緯は以下の通りである。

マラリア・日本脳炎の流行低下について

マラリアは特有の熱発作、貧血、脾腫を主徴とする原虫感染症である。現在、熱帯、亜熱帯地域に広く蔓延し、年間約3億人が感染、5歳以下の幼児100万人を含む150～300万人が死亡している¹⁾。我が国にも三日熱マラリアは古代から重要な疾患として土着していた。平安中期、光源氏が罹った「わらはやみ」は、源氏物語の記述から三日熱マラリアの再発とみられている。また、平家物語には、「おこり」に罹った平清盛の体を比叡山の霊水で冷やしたらたちまち熱湯になったと記されている。日本の中世は

現代よりも温暖で、湿原や草むらも多く存在し、媒介蚊も多発していたに違いない²⁾。衛生環境や栄養状態が悪く、発病しても治療はまじないに頼る程度であったので、マラリアは症状も激しく、死亡例も少なくなかった。近世になると、日本列島は古代よりも寒冷となり、マラリア原虫や媒介蚊の発育が抑制されたと思われる。衛生環境や栄養状態がやや向上し、漢方による治療もある程度効を奏して、死亡例は少なくなった。

明治になると、西洋医学の導入によって病名も「マラリア」となった。富国強兵を進める明治政府にとって、マラリアは良質の労働力、兵力を確保する上での障害といった観点から注目された。北海道の開拓警備に配属された屯田兵がマラリアで多数倒れたため、軍医学校教官の都築甚之助が現地に派遣され、媒介蚊による感染実験まで行っている³⁾。また、1895年、領有した台湾での反乱鎮圧のために5万の兵士が現地に送られたが、その半数がマラリアに罹患し、師団長の北白川宮をはじめ5000人が客死した。1900年代になるとキニーネによる徹底治療が行われるようになり、これによって例えば1903年には、マラリア患者は20万人あったにもかかわらず、死亡数は1134人とどまった。太平洋戦争時には、土着マラリアの患者数は全国で年間2万人前後で、富山、石川、福井県など北陸にも蔓延していた。しかし、戦後、患者は次第に減少し、この土着マラリアは彦根市の1959年の1例を最後に根絶された⁴⁾。その一方で、南方からの復員者584万人のうち100万人が外地でマラリアに罹患し、その半数がマラリア原虫を持ち帰ったと推測されている。1921年には届出患者数だけでも28210人あり、日本国内で二次感染した患者も13000人に達したが、その後この戦後マラリアの患者数も急速に減少していった⁵⁾。1965

年には全国で6人にまで減少し、我が国ではもはやマラリアは過去の病気、熱帯の病気として捉えられるまでになった。しかし、最近になって年間120人前後の輸入マラリア患者の発生がみられるようになり、死亡例も出ている。

マラリアは治療薬があるのに対して、日本脳炎は治療薬が未だなく、不顕性感染が大半ではあるが、ひとたび発症すると高熱、髄膜刺激症状などを呈す、平均致死率35%のウイルス感染症である。東南アジア、インド亜大陸に広く存在し、比較的古くから我が国にも存在していたようで、江戸時代にもヒトと馬が晩夏に熱性疾患で多数死亡したという文献などが残されている。しかし、日本脳炎とみられる文献が散見されるのは明治以降になってからで、1873年京摂地方で流行した「項髄炎」、1903年8月東京吉原で流行した「吉原かぜ」や、1912年岡山で流行した「仮性脳脊髄炎」はみな今日の日本脳炎と思われ、1924年夏、香川、富山などで6000人以上の患者を出して大流行したのを契機に研究が進むことになった⁶⁾。以来数次の大流行があり、1967年までは年間1000人以上の患者発生が報告され、韓国、台湾とともに激しい流行地とされていた。1968年以降は年々患者数が減少し、一時は一桁台にまでなった。ところが、この頃を機にそれまで大きな流行の見られなかった中国、ベトナム、タイ、インド、ネパール、スリランカなどで、年間総数1万人を超える大流行を起こすようになってきている⁷⁾。それから10年を経た1978年には日本でも再び75人、その後も年間20~60人の患者発生をみており、1997年には富山でも真性患者が出た。

稲作形態の近代化が蚊数に及ぼした役割

マラリアや日本脳炎の変遷は、媒介蚊の動向に顕著に関係する。そこで媒介蚊の増減の原因を正しく把握する必要がある。日本における土着マラリアの主要媒介蚊はシナハマダラカ *Anopheles sinensis*、日本脳炎主要媒介蚊はコガタイエカ *Culex tritaeniorhynchus* である。両種共に、水田、湿地を好適発生源とする⁸⁾。産卵されてから、卵が幼虫、蛹を経て成虫になるまでの約10日間は十分な停滞水が必要である。しかし、かつて至る所に半恒久的に停滞水のあった湿地は、近年の土地開発によってどんどん

失われ、自然水域からの両種の発生は押さえられるようになった。また、1960年代までは開田が積極的に進められる一方であった水田が、1970年代になると宅地化や減反政策によって、畑地化や人為壊廃が進み、水田面積が減少していった。さらに、多くの水田は、ほ場整備事業によって湿田から乾田へと変えられていった。これらにより、蚊の発生は激減した。その状況は次の通りである。

図1のごとく、1950年頃までの水田は、区画が小さく、田植から水稻の分けつまでは一様に水を深溜めするのが通例で、これによって、山田信一郎が1916年7月10日富山県滑川採集日記に「室内にコガタイエカ、シナハマダラカ頗る多し」と書き残しているように、全国有数の稲作地帯である富山県では両種がかなり多発していたことが伺い知れる⁹⁾。

日本の伝統的な稲作は、田植えから稲刈りまで長期間水が貯えられ、温度調節、肥料養分の供給、雑草や病害虫の成育阻止などに役立っていた。ところが近年、いたずらに水を湛えるのは稲に悪影響をもたらすことが明らかになり、増収のためにも、農機具使用のためにも、水を浅溜めにし、水田を大区画に統合して灌漑するほ場整備事業が促進されていっ

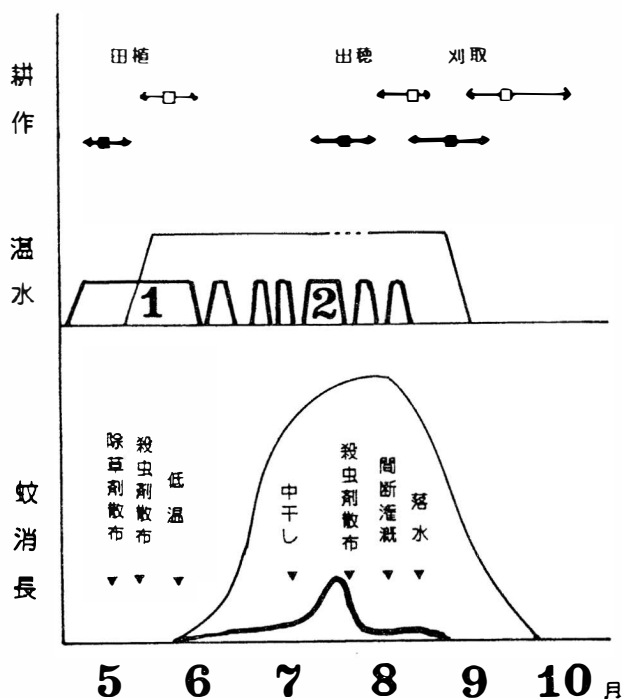


図1 富山県における稲作形態と媒介蚊季節消長の推移（1950年を上細線、1975年を下太線で示す）

た。これによって、中干し、間断灌漑、掛け流しといったできるだけ停滞水をなくす水管理が丁寧に行われるようになった。こうした中、蚊は発生、生育共に押さえられ、ことに蚊の発生や病原体の繁殖にもっとも好適条件となる夏の高温期は、水田が酸素不足となり、稲の根腐れが起りやすいことから、その防止のために、掛け流しや間断灌漑が熱心に行われ、媒介蚊や疾病の発生ピークが抑制されていった¹⁰⁾。また、農道整備で畦道が減少し、除草剤散布や草刈りによって、媒介蚊の休息場所となる雑草の繁茂も少なくなった。これらによって、幼虫の流失されやすい、茂みを成虫の行動場所とするマラリア媒介のシナハマダラカは、とくに打撃を受けることになった¹¹⁾。

このように、湛水期が最小限に押さえられるようになった稲作ではあるが、しかし田植後と出穂期の2回は、稲にとって10日間以上の湛水が不可欠で、これが蚊生育のチャンスとなる。ところが、近年、稲増収のため台風期前に刈り取りを終えられる早期栽培が奨励されるようになった。麦の裏作減少や、保護苗代の普及、品種改良された早生種の出現普及がこれを可能にしたが、これによって田植えが5月の低温期に早められ、蚊の発生を大幅に抑制することが出来るようになった。苗につくニカメイチュウ駆除のための殺虫剤散布や雑草防止のための除草剤散布がこの時期の蚊幼虫を撲滅させるのにも役立っている。蚊の発生をシーズン始めに押さえる効果は大きい。また、出穂前の2回目の湛水期は高温で、蚊は発生のピークを迎えるばかりか、マラリア原虫や日本脳炎ウイルスによって有毒化していく時期にもあたる。その8月上旬にウンカ、ヨコバイ駆除のために行われる農薬散布、とくに1959年から1994年にかけて富山県などの水田に行われた空中散布は、蚊の一斉駆除、ひいては疾病の流行低下に大いに貢献することになった。この後、積極的な掛け流しや間断灌漑がたびたびなされるため、両種の蚊はもはや大発生のチャンスを見ぬまま、8月下旬の落水期を迎え、蚊幼虫は発生も生存も不可能となる。9月上旬には早くも稲が刈り取られて、蚊成虫の休息場所も失ってしまう。

水田の水管理と早期栽培、それに合わせた農薬散布のタイミングが、こうして副次的に媒介蚊数を著しく低下させ、それがマラリアや日本脳炎の流行低

下へと効果的に繋がっていったものと思われる¹²⁾。

有畜農家の消失が蚊の病原体伝播阻止に果たした役割

媒介蚊の数が減少していったことと同時に、蚊による病原体の伝播が阻止されていったこともまた、マラリア、日本脳炎の減少に直接結びついた。それは家畜飼育状況の変遷によってもたらされた。

蚊は吸血によって繁殖すると共に、再吸血によって病原体を伝播する。シナハマダラカ、コガタイエカは共に、吸血源として牛、馬、豚などの大動物を好むが、マラリアの感染はヒトからヒトに限られるため、シナハマダラカにとって、牛馬は自身の繁殖のための吸血源としてのみ存在が大きい¹³⁾。しかし、日本脳炎は、ヒトのほか、馬、豚、牛、山羊などの家畜にも感染するため、これらの動物はコガタイエカの繁殖のための吸血源となるばかりか、その体内で日脳ウイルスを増殖させる働きをもする。この増幅動物として、肥育豚が日本脳炎流行にはとくに重大な役割を果たす。豚はふつう食用として生後6～8ヶ月目には屠殺されるため、毎年夏には抗体を持たない未感染豚が多く存在し、これが有毒蚊に刺されて、豚自身発病はしないがウイルス血症となる。これが増幅動物となり、刺した大量の蚊を有毒化させ、ヒトにも感染を拡げ、流行をもたらす。

戦後しばらくまでは農家の大半が有畜農家であった。農家それぞれの家の中に牛馬を飼養し、耕作などに用いていたため、媒介蚊は開放的な人家内に容易に侵入し、ヒトを吸血する機会が多くあった。ところが、1960年代の高度経済成長は労働力を農家にまで求め、専業農家を激減させた。富山県でも1950年に40383戸あった専業農家が、1975年2057戸にまで減少し、労働時間も稲作10アール当たり1950年には210時間だったのが、1975年には76時間になっている¹⁴⁾。それに伴い、農業の機械化、省力化が急速に進行していった。機械化によって農村部から役畜が消失し、馬は1900年157万頭、1950年107万頭飼養されていたのが、1975年には4万頭にすぎなくなった。牛は、1900年129万頭、1950年245万頭、1975年には364万頭に、また豚は28万頭、60万頭から768万頭にと大きく増加はしているが、これらは畜産企業として食肉、搾乳用に大型産地で多頭飼育化される

ようになっていった¹⁵⁾。人里離れた畜産団地では衛生管理もよく、蚊の吸血行動が阻まれるうえ、産卵のため水田に飛来するのも容易ではなくなった。さらに、人家も畜舎も、開放的なものから、密閉構造の防虫網戸を完備したものへと改築され、蚊の建物への侵入脱出を困難にした。蚊の活動の盛んな夏期に、クーラー、扇風機、殺虫剤、蚊取線香や捕虫機などの普及で、蚊の吸血阻止、駆除が一層進み、蚊数の減少と共にウイルス伝播がさらに押さえられたといえる¹²⁾。

最近の動向と将来への備え

上述したごとく、我が国では土着マラリアは次第に消えていった。特效薬キニーネによるマラリア患者の徹底治療が可能となったことが幸いしているが、主因は媒介蚊そのものの減少にあると思われる。シナハマダラカは表1に示すごとく、1985、1996年にやや回復したものの、最近はほとんど捕集できぬほどにまで減少している。では、これで国内のマラリア流行の心配はなくなったといえるであろうか。

近年、多剤耐性の熱帯熱マラリアがアフリカ、アジア、南米などに蔓延している¹⁾。人口増加によって森林の水田開発が進展、媒介蚊も殺虫剤抵抗性を発達させ、地球温暖化などの環境変化によって、世界各地で流行動向が悪化している。これを受けて海外旅行者がマラリアを宿して帰国することになり、国内でも近年は毎年120人前後の輸入マラリア患者が発生している。時に熱帯熱マラリアによる死亡例がみられ、二次感染死亡例も出ている¹⁶⁾。1994年4月ミャンマーで感染して5月に富山で発病した26歳の青年のように、多剤耐性熱帯熱マラリアで入退院を繰り返したあげく、一生マラリア原虫とつき合うことになるのではないかと懸念される例もある¹⁷⁾。また、水田を発生源とするシナハマダラカ以上にマラリア伝播能が高いとされているコガタハマダラカ *An. minimus*が沖縄八重山諸島の小川の淀みに、オオツルハマダラカ *An. lesteri*が沖縄から北海道にかけての海岸近くの水溜に、オオモリハマダラカ *An. omorii*が本州の京都鞍馬山から青森八甲田山にかけての林内樹洞に発生している¹⁸⁾。外国にも水田以外の水域に発生するマラリア媒介蚊が多数知られているが、それらが持ち込まれて繁殖

する危険性もないわけではない。実際、各地国際空港にはマラリアなどの媒介蚊が生きたまま多数侵入してきている¹⁹⁾。かつての日本のような大流行はもはや起こらずとも、このようにマラリア原虫や媒介蚊は絶えず持ち込まれ、二次感染の危険にもさらされている。臨床例の少なくなったマラリア患者の早期診断と適格な治療という医療現場での努力と共に、媒介蚊のたゆまぬ監視態勢の強化が併せて必要となる。

一方、日本人が豚肉を好んで食するようになった明治後期から増加しはじめた日本脳炎は、1950年には届出患者が過去最高の5196人にも達した。養豚が盛んになったことと相関して日本脳炎もまた激増したわけであるが、日本でのかつてのこの現象が1967年来の東南アジアでも遅れて起こっている。人口増による食糧増産に向けて森林が積極的に水田開発さ

表1 シナハマダラカとコガタイエカの年間捕集総数の年次変動

(富山県婦負郡婦中町上友坂定点豚舎、野沢式ライトトラップ1台終夜連日捕集)

年次	シナハマダラカ	コガタイエカ
1978	9020	117136
1979	1391	36013
1980	828	90915
1981	238	287070
1982	168	875056
1983	212	635685
1984	410	155045
1985	1972	734917
1986	207	291283
1987	77	542011
1988	180	310757
1989	91	219783
1990	8	320814
1991	39	43838
1992	5	94746
1993	0	27846
1994	0	175005
1995	0	106633
1996	91	226939
1997	0	193283

れ、養豚もまた盛んになり、媒介蚊の多発が日本脳炎の激増を招いているのであろう²⁰⁾。ところが、日本では同じ時期、1968年から逆に流行が低下している。これが、日脳ワクチンの改良や小児への接種普及、気候変化などによるのではなく、農業形態の近代化に伴う媒介蚊の減少が主因との見解は前述の通りである²¹⁾。

この点で、同じ稲作国、また養豚が盛んな国でありながら、近代化の進んだ日本では日本脳炎の流行が抑制され、今後は偶発的な患者発生にとどまらばと予測されていた。ところが、1978年には75人の患者を出すことになり、その後も年間20～60人の患者が発生しているのである。マラリアが媒介蚊シナハマダラカの激滅によってほぼ抑制されているのに対して、同じ水田から発生するコガタイエカが時を同じくして、逆に増加しはじめ、1982、85年には日本脳炎流行時に匹敵するほどにまで蚊数が急増した²²⁾。

そこで、この原因を究明すべく、1981、82両年夏本学に隣接した婦中町友坂の水田202枚を対象に、水管理の状況と蚊幼虫生息調査を行った。6～8月は蚊の発生成育がもっとも盛んな時期であるが、近年は入落水のサイクル、農薬散布が効をなして蚊数が抑制されてきていた。ところが、調査時は農薬空中散布後にもかかわらず、水田にこの蚊の幼虫、蛹のみが多数生存していることが確認された。殺虫剤に抵抗性をつけているのではないかと疑い、幼虫の殺虫剤感受性試験を行ってみたところ、案の定、実に過去の数千、数万倍もの強度で殺虫剤抵抗性を発達させていた²³⁾。これでは、農薬散布は天敵や競争相手だけを撲滅し、かえって蚊の繁殖を有利にしてしまう。また、水管理を手抜きする水田が実際には何か所もあって、それらの水田ではコガタイエカの発生が顕著であった。これらによって、豚では日本脳炎がリバイバルとなり、血中HI抗体保有率も上昇して、親豚には流産防止のためのワクチン接種をするほどにまでなった²⁴⁾。

日本脳炎には未だに有効な治療薬がない。従って、予防対策がきわめて重視されるが、人為環境との関係、副次的な効果でかろうじて保たれている蚊発生抑制のバランスは、ささいな変化、また、サイクルの一角が崩れることで、いつでもまた壊される危険性がある。今後共、水田の水管理の徹底、感受性殺

虫剤や有効な防除法の開発、養豚団地からの蚊の分散阻止などの努力を重ねると共に、媒介蚊発生状況を絶えず把握監視していく態勢が求められる。

また、流行地の東南アジアなどでは、自然条件、生活習慣、経済力の違いからも、日本と同様の稲作形態の近代化、水管理、機械化などをただちに適応させることは難しい。これらの国々での媒介蚊の撲滅、マラリアや日本脳炎など疾病の根本的な制圧は世界的な課題である。しかし、人口増、地球温暖化、殺虫剤抵抗性の獲得などによってむしろ状況悪化が懸念される。当分は流行こそすれ、制圧は困難であろうし、国際化によって地球規模での伝播が早まった分だけ、その監視を怠ることは出来ない。我が国での患者発生と流行の可能性もたえず覚悟しておかねばならない。媒介蚊の発生動向、日脳HI抗体の動向、患者発生の状況監視と対処の態勢を強化すると共に、日本脳炎ワクチン接種なども軽んじないことである。大流行から遠ざかり、病気そのものに出会ったことのない若い医師が増え、臨床現場での診断、発見、対処の遅れが懸念されるが、医師への啓蒙も大切なことである。

まとめ

日本における近年のマラリアおよび日本脳炎の流行低下は媒介蚊の減少が主因で、農業形態の近代化が副次的にもたらした結果であるとの見解について述べた。すなわち、乾田化、水管理技術と早期栽培、農薬散布の普及で、水田を媒介蚊の発生源として不適にしたことと共に、農家からの役畜消失、人里離れた多頭飼育の畜産団地の出現、密閉構造の人家や畜舎の普及が蚊の吸血行動を阻止し、媒介蚊の繁殖、病原体の伝播を困難にしたことが、マラリア、日本脳炎の減少をもたらすことになった。

しかし、人口増、食糧増産、森林伐採、水田開発、養豚振興の続いている東南アジア地域での、マラリア、日本脳炎の蔓延に対しては、日本での状況がただちに適応されることは難しく、流行は当分続くものと思われる。加えて、地球温暖化などの環境変化、異常気象、災害、また殺虫剤抵抗性の獲得、そして、現状では予測のつかないことが今後も起こってくるであろう。日本において現在は保たれている媒介蚊抑制のバランスの一角が崩れる危険性、東南アジア

地域での状況悪化に伴う危険性が共にある。媒介蚊と病原体の動向監視、患者発生の適格な把握と対処は必至で、我が国では当面、流行国からの流入監視を怠らないことである。併せて臨床現場への啓蒙、さらなる防除、治療法の開発などが強く求められる。

文 献

- 1) WHO : International Travel and Health. 98pp. WHO., Geneva, 1994.
- 2) 百原新 : 縄文海進～急激な温暖化と海水準変化 温暖化に追われる生き物たち～生物多様性からの視点 (堂本暁子, 岩槻邦男編) : 125-133. 築地書館, 東京, 1997.
- 3) 都築甚之助 : 北海道に於ける麻刺里亜研究の成績. 細菌学雑誌 (71) : 717 - 724, 1901.
- 4) 森下薫 : マラリア原虫の生物学及び疫学に関する研究. 日本における寄生虫学の研究 3 : 45-111. 目黒寄生虫館, 東京, 1963.
- 5) 上村清 : 日本におけるマラリアの流行低下について. Lupe (25) : 21-28, 1988.
- 6) 大谷明 : 日本脳炎 アジアの疾病 (佐々学編) : 170-181. 新宿書房, 東京, 1978.
- 7) 五十嵐章 : 日本脳炎 臨床と研究 72 : 580-585, 1995.
- 8) 上村清 : 日本における衛生上重要な蚊の分布と生態. 衛生動物 19 : 15-34, 1968.
- 9) 山田信一郎 : 流行性脳炎の病原に関する研究～岡山県下の吸血性双翅類の衛生昆虫の研究. 特に流行性脳炎の伝搬者として蚊を選びたる理由に就て. 医事公論 (1122) : 5-7, 1934.
- 10) 上村清, 香取幸治 : 富山県におけるコガタアカイエカの消長と農薬空中散布の影響および日本脳炎流行との関連. 衛生動物 20 : 87-94, 1969.
- 11) 上村清, 渡辺護 : 富山県のある水田内における蚊幼虫分布様相の一検討. 衛生動物 33 : 51-54, 1982.
- 12) 上村清, 渡辺護 : 日本脳炎の激減を導いた農業の近代化について. 防虫科学 38 : 245-253, 1973.
- 13) 上村清, 渡辺護 : 一農村地域における蚊類の発生状況と成虫捕集調査との関連について. 富農医学会誌 7 : 56-61, 1976,.
- 14) 北陸農政局富山統計情報事務所 : 水稲作の累年統計書～富山の稲作～ : 1-177. 富山農林統計協会, 富山, 1996.
- 15) 農林水産省統計情報部 : ポケット農林水産統計 昭和56年版 : 1-405. 農林統計協会, 東京, 1981
- 16) 天野博之, 山本利雄, 左野明ほか : 国内二次感染と思われる脳性熱帯熱マラリアの一剖検例. 日熱医学会誌 4 : 195-205, 1976.
- 17) 狩野繁之, 泉三郎, 上村清ほか : 多剤耐性熱帯熱マラリア一症例～in vitro薬剤感受性試験によるその評価. Clinical Parasit. 6 : 44-46, 1995.
- 18) 上村清 : 日本産蚊科各種の解説 蚊の科学 (佐々学, 栗原毅, 上村清著) : 150-288. 北隆館, 東京, 1976.
- 19) Ogata K., Tanaka I., Ito Y. and Morii S. : Survey of the medically important insects carried by the international aircrafts to Tokyo Intererational Airport. Jpn. J. Sanit. Zool. 25 : 177-184, 1974.
- 20) 茂木幹義 : 水田開発と衛生動物～インドネシアでの調査～. 熱帯 30 : 174-186, 1997.
- 21) 上村清, 松田宗之 : 日本脳炎患者の減少に関する考察～農業形態の近代化がもたらした役割～. 富農医学会誌 3 : 66-86, 1972.
- 22) 渡辺護, 荒川良, 上村清 : 富山県におけるコガタアカイエカ捕集数の年変動と殺虫剤抵抗性との関係. 衛生動物 41 : 51-58, 1990.
- 23) 上村清, 丸山由紀子 : 数種殺虫剤に対するコガタイエカ幼虫の感受性について. 衛生動物 34 : 33-37, 1983.
- 24) 渡辺護, 長谷川澄代, 上村清ほか : 日本脳炎流行予測調査. 富山県衛研年報 (18) : 97-110, 1995.

Summary

The decrease of incidence of malaria and Japanese encephalitis in recent years is mainly due to the decrease of the vector mosquitoes (*Anopheles sinensis* and *Culex tritaeniorhynchus*), which is a secondary result of modernization of the agricultural style. This modernization that may be seen in ricefields with red-

マラリアと日本脳炎はなぜ減ったか？

uced amount of water, the technology in controlling the water intermittent management, the development of rice varieties for a short period of cultivation, and spray of insecticides transformed the ricefields to be inadequate for mosquitoes breeding places. Moreover, teams of animals disappeared from the farms, large scale pigsty has been constructed far from human habitation, and the modern constructions prevent the entrance of insects in the house and pigsty impeding the mosquito feeding. These factors led to the drastic reduction of vector mosquitoes with consequent decrease in incidence of malaria and Japanese encephalitis.

Nowadays in Southeast Asia there is a program for development of ricefields and pig breeding with the purpose of increasing food production. This has caused a spread of malaria and Japanese encephalitis in that area that are also being imported to Japan. The global warming, the changes in environment and insecticide resistance by the mosquitoes increase the risk of epidemic at any time. Therefore the development of additional methods for vector control and the strength attitude of alert are needed.

シンポジウム「環境医学と疾病予防の進歩」

一般社会におけるアスベストオーシス

—日本病理剖検輯報からみた解析—

村 井 嘉 寛

富山医科薬科大学医学部医学科第一病理学教室

はじめに

石綿は天然に産する繊維性けい酸塩鉱物で、酸やアルカリに強く、耐火性や電気の絶縁性に優れているため3000種類以上の製品に使用されてきた¹⁾。わが国は石綿をほとんど輸入に頼っているため、輸入量がほぼ使用量と考えられるが、第二次世界大戦後に急激な伸びを示し、数年前までの最近25年間は20～35万トンの輸入量で、石綿の大量消費国である²⁾。

石綿による健康障害は、今世紀の初頭から文献的に明らかにされ、石綿肺・中皮腫・肺癌・胸膜肥厚斑などが石綿関連疾患として知られるところとなった³⁾。最近では、石綿加工業者の職場環境中の石綿繊維濃度の規制がなされ、高度石綿肺症例が少なくなってきたが、軽度石綿肺症例を含めた症例数全体が減少しているかどうかは明らかではない。石綿肺は他の石綿関連疾患と同様長い潜伏期間を持つため、わが国で石綿が大量に使用されてからの期間を考えると症例数が増加している可能性が考えられる。

また、石綿肺に高い頻度で肺癌や中皮腫などの悪性腫瘍が合併することが知られているが、それ以外の悪性腫瘍の合併の実態についてはあまり知られていない。そこで今回、日本病理剖検輯報（1958～1994年）に掲載された石綿肺症例の検索結果から、わが国の石綿関連疾患の実情を石綿肺を中心に述べることにする。

日本病理剖検輯報

日本病理学会では1958年から毎年日本病理剖検輯報を発行し、わが国で行われた病理解剖例の概要を

まとめている。この輯報には、患者の年齢・性・臨床診断・居住地・職業・病理診断（主病変と副病変5個以内）が記載されている。悪性腫瘍は主病変として記載することになっている。また、巻末には疾患別の症例数などの統計資料が掲載されている。

石綿肺の病理診断

わが国の石綿肺の診断は、ほとんどの症例で1. 石綿を扱った職業歴があること、2. 石綿小体が組織切片中に比較的容易に認められること、3. びまん性の肺線維症があることの3つの条件でなされている。ちなみに、石綿の職業歴があいまいな場合には、小体の芯をなす繊維の同定を行う必要があるが、石綿以外で類似の小体を形成して肺に線維化をおこす物質は今のところ広く分布しておらず、その頻度は低いと考えられる。しかし、びまん性の肺線維症で診断することが多いため、軽度の線維化を伴った石綿肺症例が見逃されている可能性は否定できない。

石綿肺の頻度

石綿肺の頻度などの結果をある程度比較できる症例数にするために、37年間で3期間（1958～79、1980～89、1990～1994）に分けて比較した。日本病理剖検輯報で石綿肺と診断されているのは292症例で、男性269例、女性23例であった（表1）。石綿肺の頻度は3期間でそれぞれ0.013%（56/440334）、0.033%（129/390124）、0.063%（107/169345）と増加傾向があった。最近5年間では、10000例に対して6～7例の石綿肺症例の解剖があるということになる。

石綿肺症例の期間別、男女別の平均年齢と標準偏

差を表2に示した。男女合計の平均年齢は、3期間でそれぞれ57.5, 63.3, 65.9歳と高齢化していた。

石綿肺症例数を居住地域別に示したのが表3で、日本を6つの地域に分けて比較した。人口との関係もあるが、関東と関西地方に多く、特に大阪府、奈良県に多くみられた。その他の地域では、造船所のある横須賀市、呉市などの瀬戸内海沿岸地域、長崎市からも多く認められた。期間別にみると、1958～79年では関西地方が64.3%を占めていたが、年々全国的な広がりを示してきている。

石綿肺症例の職業を3つの職種に分類して表4に示した。職種1. 石綿を含む製品を作る石綿加工業者、職種2. 石綿を含む製品を使用して仕事をする者、職種3. 石綿との関係を明らかにできなかった者。職種3には職業の記載のなかった36例が含まれている。3期間で職種3の頻度が大きく変わらないのに対して職種1の頻度が減少して職種2が増加する傾向にあった。職種2の76例に含まれる職業では造船関係が最も多く26例、以下建築関係16例、鉄工所10例、石綿吹き付け6例、電気工4例、配管工4例、溶接工4例、国鉄3例、空調工3例であった。

石綿肺症例の職種を地域別に表5に示した。石綿製品を作る加工業は関西地方が多く、その他の地域では職種2の占める割合が高い傾向にあった。

以上、石綿肺患者の頻度が増加していて、しかも、石綿製品を使って仕事をするものの割合が増えていること、および、石綿加工業の多い関西地方に

表1 石綿肺の頻度

期 間	石綿肺症例数			全症例数	頻 度 (%)
	男	女	計		
1958-79年	47	9	56	440334	0.013
1980-89年	119	10	129	390124	0.033
1990-94年	103	4	107	169345	0.063
計	269	23	292	999803	0.029

* $\chi^2 = 109.957$ 、 $p < 0.0001$

表2 石綿肺症例の平均年齢と標準偏差

期 間	男 性	女 性	計
	平均±SD (人数)	平均±SD (人数)	平均±SD (人数)
1958-79年	57.4±9.3 (47)	58.1±14.6 (9)	57.5±10.2 (56)
1980-89年	63.3±10.8 (119)	62.4±11.7 (10)	63.3±10.8 (129)
1990-94年	65.9±10.1 (101)	67.3±9.0 (4)	65.9±10.0 (106)
計	63.2±10.7 (268)	61.6±12.5 (23)	63.1±10.8 (291)

Student's t test: * p<0.001, ** p<0.0001, *** p=0.0564

集中していた石綿肺患者が、石綿製品を使って仕事をする人達にも増加してきたことで、全国的な広がりを示し始めていること、が明らかになった。特に造船の盛んな都市で患者の発生が認められる一方、石綿吹き付けや溶接工、空調工などの建築関係の労働者にも石綿肺の症例が多く認められるようになった。また、蒸気機関車に石綿が使用されていた関係から、鉄道労働者にも発生しており、石綿肺の症例が石綿加工業者だけの疾患ではなくなってきているという結果であった。

石綿加工業者の職場環境中の石綿濃度が低くなってきているにもかかわらず、石綿肺症例の頻度が増加していたこと、患者が高齢化していること、石綿を含んだ材料を使って仕事をしている者に増加傾向があることをみると、1日の曝露濃度は低くなったものの、曝露が蓄積されて長い潜伏期間の後に肺の線維化が生じてきたと考えられる。剖検輯報では線維化の程度の記載のないものがほとんどであるが、軽度の線維化を伴った症例が増加しているものと思われる。

悪性腫瘍の合併頻度

石綿肺症例の悪性腫瘍の合併頻度を表6に示した。

表3 石綿肺の地域別症例数

期 間	1958-79年 症例数 (%)	1980-89年 症例数 (%)	1990-94年 症例数 (%)	計 症例数 (%)
北海道・東北	2 (3.6)	1 (0.8)	4 (3.7)	7 (2.4)
関 東	12 (21.4)	43 (33.3)	37 (34.6)	92 (31.5)
中 部	2 (3.6)	16 (12.4)	13 (12.1)	31 (10.6)
関 西	36 (64.3)	53 (41.1)	24 (22.4)	113 (38.7)
中国・四国	3 (5.4)	6 (4.7)	11 (10.3)	20 (6.8)
九 州	1 (1.8)	10 (7.8)	18 (16.7)	29 (9.9)
計	56 (100)	129 (100)	107 (100)	292 (100)

表4 石綿肺の職業別症例数

職 種	1958-79年 症例数 (%)	1980-89年 症例数 (%)	1990-94年 症例数 (%)	計 症例数 (%)
1	30 (53.6)	52 (40.3)	31 (29.0)	113 (38.7)
2	4 (7.1)	35 (27.1)	37 (34.6)	76 (26.0)
3	22 (39.3)	42 (32.6)	39 (36.4)	103 (35.3)
計	56 (100)	129 (100)	107 (100)	292 (100)

職種1. 石綿を含む製品を作る者

職種2. 石綿を含む製品を使用して仕事をする者

職種3. 石綿との関係を明らかにできなかった者(記載なし36例を含む)

表5 石綿肺の地域別症例数(職種)

職 種	職種1	職種2	職種3	計
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	
北海道・東北	3 (2.7)	2 (2.6)	2 (1.9)	7 (2.4)
関東	27 (23.9)	34 (44.7)	31 (30.1)	92 (31.5)
中部	7 (6.2)	7 (9.2)	17 (16.5)	31 (10.6)
関西	66 (58.4)	14 (18.4)	33 (32.3)	113 (38.7)
中国・四国	5 (4.4)	9 (11.8)	6 (5.8)	20 (6.8)
九州	5 (4.4)	10 (13.2)	14 (13.6)	29 (9.9)
計	113 (100)	76 (100)	103 (100)	292 (100)

職種の種類は表4参照

表6 石綿肺症例の悪性腫瘍の合併頻度

期 同	1958-79年	1980-89年	1990-94年	計
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	
合併なし	35 (62.5)	58 (45.0)	42 (39.3)	135 (46.2)
合併あり	21 (37.5)	71 (55.0)	65 (60.7)	157 (53.8)
計	56 (100)	129 (100)	107 (100)	292 (100)
肺 癌	15 (26.8)	39 (30.2)	32 (29.9)	86 (29.5)
悪性中皮腫	5 (8.9)	18 (14.0)	21 (19.6)	44 (15.1)
胃 癌	1 (1.8)	6 (4.7)	7 (6.5)	14 (4.8)
肝 癌		6 (4.7)	1 (0.9)	7 (2.4)
喉 頭 癌	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	3 (1.0)
前立腺癌		2 (1.6)	1 (0.9)	3 (1.0)
膀 癌		1 (0.8)	2 (1.9)	3 (1.0)
直腸癌		2 (1.6)		2 (0.7)
悪性リンパ腫			2 (1.9)	2 (0.7)
食道癌		1 (1.1)		1 (0.3)
子宮癌		1 (1.1)		1 (0.3)
その他		1 (1.1)	1 (0.9)	2 (0.7)

悪性腫瘍の合併ありの症例の頻度は、53.8% (157/292) で、3 期間ではそれぞれ、37.5% (21/56)、55.0% (71/129)、60.7% (65/107) と増加傾向にあった。重複癌についてはそれぞれを症例数として計数してあるが、合併頻度の高いものから肺癌、悪性中皮腫、胃癌、肝癌、喉頭癌、前立腺癌、膀癌、直腸癌、悪性リンパ腫の順であった。なお、前立腺癌は微小癌がそのほとんどであった。

石綿肺に合併した悪性腫瘍の頻度と石綿肺を伴わない悪性腫瘍の頻度を比較し統計学的な有意差検定を行ったところ、表7に示した肺癌、悪性中皮腫、喉頭癌にのみ有意差がみられた。

石綿関連腫瘍として中皮腫が特に注目されているが、石綿肺に合併する悪性腫瘍の中で肺癌の合併が最も多かった。肺ではたばこなど発癌作用を持つ物質が多く、石綿曝露と生じた肺癌との因果関係を特定することが困難なため、石綿曝露との因果関係が比較的是っきりしている中皮腫より注目されていないが、その数は多く、今後も両者の関係を明らかに

表7 肺癌・悪性中皮腫・喉頭癌の頻度

	石綿肺		計
	陽性	陰性	
肺 癌			
陽性	86 (29.5) [*]	84872 (8.5)	84958
陰性	206 (70.5)	914639 (91.5)	914845
計	292 (100%)	999511 (100%)	999803
悪性中皮腫			
陽性	44 (15.1) ^{**}	1928 (0.2)	1972
陰性	248 (84.9)	997583 (99.8)	997831
計	292 (100%)	999511 (100%)	999803
喉 頭 癌			
陽性	3 (1.0) ^{***}	3054 (0.3)	3057
陰性	289 (99.0)	996457 (99.7)	996746
計	292 (100%)	999511 (100%)	999803

* $\chi^2=188.2$ $p<0.0001$ 、** $\chi^2=3002.6$ $p<0.0001$
*** $\chi^2=4.99$ $p<0.05$

していくことが重要と思われる。

悪性腫瘍の合併頻度に増加傾向がみられたが、その中でも特に悪性中皮腫の増加が著しかった。悪性中皮腫症例は石綿肺を伴わない症例が多く、石綿肺を発生させるような曝露量からみると、比較的低濃度の曝露量でも発生するといえる。そのことから、軽度の線維化を伴う石綿肺症例が増えたために悪性中皮腫の合併が増加してきたものと思われる。

これまで、肺癌や悪性中皮腫が石綿関連の悪性腫瘍として認識されているが、その他の悪性腫瘍についてはあまりコンセンサスが得られていない。喉頭癌も議論の対象とされる悪性腫瘍であるが、今回の成績は石綿との関係を支持する結果であった。発生頻度が低い悪性腫瘍であるため、動物実験で証明することなども困難であり、その因果関係を結論するのは容易ではないが、今後も検討すべき腫瘍と思われる。

おわりに

悪性腫瘍の合併が増えていることが特徴としてあげられたが、曝露が蓄積されて長い潜伏期間の後に悪性腫瘍を合併してきていると理解できる。わが国の石綿繊維の使用量は戦後増加したままほぼ横這い状態で、ここ数年来ようやく20万トンを超えるようになってきており、線維形成性、発癌性が比較的弱いとされるクリソタイルに輸入が限られるようになったのは昨年からである。したがって、今後ますます石綿に関連した悪性腫瘍の発生が多くなることが憂

慮される。しかも、以前に比べて石綿曝露濃度が低濃度化してきているため、石綿肺を伴わない石綿に関連して生じた悪性腫瘍が問題となり、その数の増加も憂慮される。そうになると、石綿は広く利用されているためその実態を把握することが現在よりも困難となってこよう。

文 献

- 1) 横山邦彦, 森永謙二, 瀬良好澄: 石綿曝露による健康障害. 呼吸 7: 986-999, 1988.
- 2) Nukushina, J., and Nakachi, S.: Japanese citizens' efforts to do away with asbestos and to prevent earthquake victims' exposure to asbestos. In Sourcebook on Asbestos Diseases: Medical, Technical, Legal, and Regulatory Aspects by Peters and Peters (Eds.), 217-250, Michie, Charlottesville, 1995.
- 3) Craighead, J. E., and Mossman, B. T.: The pathogenesis of asbestos-associated diseases. N Engl J Med 306: 1446-1455, 1982.

シンポジウム「環境医学と疾病予防の進歩」

花粉症と情報システム —環境情報の予防医学的活用—

寺西秀豊

富山医科薬科大学医学部医学科公衆衛生学教室

はじめに

スギ花粉症は現在国民の1割以上の人々にとって春先の不快な健康問題となっている^{1) 2)}。スギ花粉症は鼻症状、眼症状を中心とするI型アレルギー反応であるが、その本態はスギ花粉暴露により人体にIgE抗体が産生され、再度花粉アレルギーと遭遇すると、アナフィラキシー反応を惹起するものである。予防医学の観点から見ると、花粉という環境アレルギー暴露が重要な役割を果たしているわけで、発症原因は把握しやすい疾患と言える。しかしながら、どのように花粉アレルギー暴露を軽減し花粉症予防に結びつけるかについて十分解明されてはいない。スギ花粉飛散の植物生理学的解明や環境諸科学の進歩にともない、花粉情報のシステム化と、その予防医学的活用など新しい試みがなされつつある³⁾が一方で、様々な問題点も指摘されている⁴⁾。ここではスギ花粉症予防のために全国各地で実施されつつある花粉情報システムについてかいつまんで紹介しながら、その予防対策上の課題について検討する。また、そうした予防対策を考える上で大切になる花粉情報あるいは環境情報をどのように予防医学的に活用していくべきかについても考察したい。

空中花粉飛散量の推移とスギ林

富山市における1983年から1997年の空中スギ花粉飛散数の年次推移を示したものが図1である。スギ花粉飛散は年次変動が大きいこと、また年々全体としては増加傾向を示しているという特徴がある。スギ林は日本国内の人工林の45% (450万ha) を占めているが、戦後拡大造林されたものがほとんどで、

現在樹齢40～50年に達し、花粉生産量を増加させているわけである⁵⁾。少なくとも今後数十年は、スギ林の樹齢の増加にともない花粉生産量が増加し、その結果花粉飛散量も増加することが予測されている。そのため花粉飛散量の増大に対して、どのように対策をとるのか、厳しく問われている。

スギ花粉飛散量を根本的に減少させるためには、スギ人工林を適切に管理し、伐採・更新をしていくことが林業の立場からは重要であるが、国産木材価格の低迷など社会経済的理由によって、そのことが困難になっている。そこで、スギ人工林の一部をスギ以外の樹木におき替えたり、花粉生産量の少ないスギ品種に取り替える試みがなされている。我々は、1992年に花粉の全く飛散しない雄性不稔のスギの存在することを発見⁶⁾した。長期的には花粉飛散の無いスギ林形成を可能にするものとして現在全国的に注目⁷⁾されているが、スギ造林には数十年以上の期間と多くの費用がかかるため、木材としての特

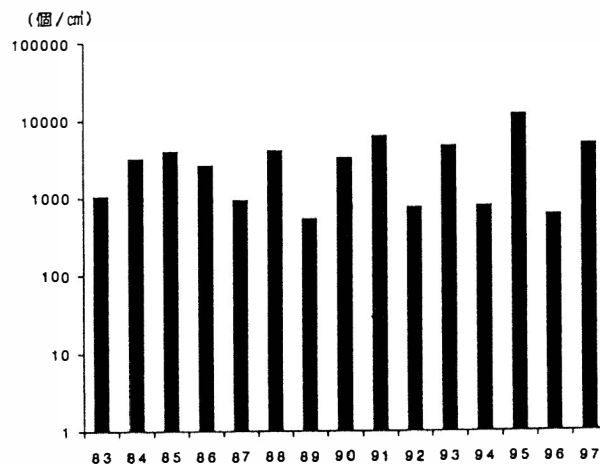


図1 富山医科薬科大学におけるスギ空中花粉数の年次推移 (1983年～1997年)

性が問題になる。そうした観点から当核品種の育種品種改良と造林可能性等について、現在検討が行われている。

花粉情報システムの構築と予防医学的活用

スギ花粉症予防を目的として、全国各地で空中花粉測定とその情報化が実施されている。地域的な花粉情報システムと言うべきものが全国に多数設立⁸⁾¹³⁾されてきている。我々が1992年に実施した調査¹⁴⁾によると、少なくとも全国30カ所に何らかの花粉情報システムが存在していた(表1)。しかし、その花粉情報システムの情報提供先や情報管理責任の所在は特定されておらず、その地域により、行政、大学、病院、気象協会などに分かれて運営されている実態が示された。

富山県においては、1989年の花粉症研究会発足以来、会員を対象として何らかの花粉情報提供が行われてきたが、情報を一般住民や患者に公開するには至っていなかった。1994年には、富山県医師会の協力を得て、医師会会報にスギ花粉飛散情報を掲載し、花粉症研究会会員以外の専門医師等にも医家向け情報として花粉情報が提供されるようになった。1996年より、富山県の予算的裏付けが得られ、富山県医師会花粉症対策委員会の責任で、患者と一般住民も対象に含めた花粉情報システムを構築することとなった。情報の内容は、①スギ花粉飛散状況とその予測②患者の発症状況と保健医療情報③一般住民等にもわかりやすい花粉症の知識および予防対策、の三つの領域よりなっている¹⁵⁾。現在、情報の媒体は医

師会報など専門家を対象としたもの以外に新聞、ラジオ、テレビ、インターネットなども活用されている。一般住民にもわかりやすい情報の提供をめざしており、自治体も連携、援助しているという特徴がある。そのため、総合的花粉症対策のひとつのモデルとして全国的にも注目されている¹⁶⁾。

花粉飛散様式の解明と予測理論の進歩

スギ林より発生するスギ花粉飛散量は、年次変化する季節変化など不規則な変動(fluctuation)を示す。そのため、花粉飛散数を科学的に正確に予測することは、スギ花粉症患者の予防や治療対策を考える上で重要な情報となる。従来より、スギ花粉総飛散数は、前年7月の平均気温と正の相関を示し、前年7月、8月の全天日射量の合計と高い相関があることが知られている³⁾。しかし、それだけでは十分正確な予測値は得られない。現在確立しつつある富山県の情報システムでは、林業研究者等に積極的に参加してもらいスギ林における雄花着花状況を指標化した新たな計算式より花粉飛散量を予測する¹⁷⁾などの工夫がなされ、その正確さは全国的に注目されるに至っている¹⁸⁾。また、花粉症の発症日を予測することは、花粉症の予防と早期治療に欠かせないが、空中花粉飛散開始日の予測にスギの植物生理学的研究をふまえた休眠打破論¹⁹⁾を用いた方法により、実験的に花粉飛散開始を高い精度で正確に予測することに成功している。

表1 全国の30施設の花粉情報システムの実態

施設	回答数(重複あり) (30施設中の割合:%)						
	行政	医師会	気象協会	保健所	大学・病院	個人開業医	その他
責任者	9 (30.0)	3 (10.0)	10 (33.3)	0 (0.0)	10 (33.3)	1 (3.3)	5 (16.7)
測定の場所	6 (20.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	8 (26.7)	27 (90.0)	10 (33.3)	3 (10.0)
情報の提供先	5 (16.7)	4 (13.3)	14 (46.7)	4 (13.3)	14 (46.7)	11 (36.7)	15 (50.0)
集計する機関	8 (26.7)	1 (3.3)	8 (26.7)	0 (0.0)	11 (36.7)	1 (3.3)	3 (10.0)

環境情報の予防医学的活用

実際に、花粉症患者の発症を予防しようとする、その患者の遺伝子を含む個人差の問題や、大気汚染ストレス、栄養因子など複合的な要因が重要な問題になる場合も多い。そうした場合、花粉情報だけでは不十分であることは明かである。しかし、花粉情報システムを更に一步総合的な環境情報システムへと発展させていくことが出来るならば、予防医学の、より豊かな現実的発展の可能性が開かれている。現在でも、大気中の温度変化、大気汚染物質の挙動、スギ林等の拡大などにかかわる、環境諸科学の予測技術は高度に発達してきている。そうした環境予測を含む環境情報の活用が、花粉症以外にも気管支喘息など、アレルギー疾患の予防医学に貢献する可能性はおおいにあるわけである。

逆に、予防医学の方の知見や、環境リスク・ファクターに関する情報等を環境諸科学の方にフィード・バックしていけるならば、環境科学の活性化にも通じる可能性がある。すなわち、スギ花粉飛散に関する我々の実験がスギ不稔個体の発見につながり、その結果、林業や環境諸科学に興味深い研究材料を提供したように、予防医学的な実験や知見が、環境科学の進歩を促進する可能性があるわけである(図2)。

従来より、病気の発症に関連した環境要因については主に疫学的立場より、リスク・ファクターとして把握され、発病の相対危険等が計算されているわけである。しかし、そうしたリスク・ファクターが環境中でどのような挙動をとっているのか、不明なことが多い。今後、予防医学研究の進歩にともない、

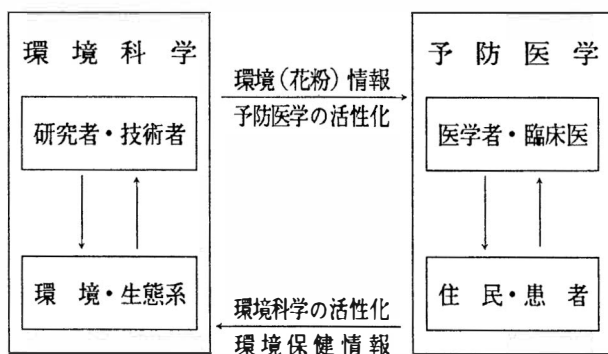


図2 環境科学と予防医学の相互作用

疾病に関連したリスク・ファクターが個人レベルあるいは分子レベルで、益々解明されていくであろうと予想される。そうした場合、発見されたリスク・ファクターの環境中での挙動の解明、また人間がそれを変化させたり、取り除いたりできるかどうかということが予防医学的に決定的に重要になってくると思われる。そうなると、環境中リスク・ファクターに関する環境諸科学の進歩を促進し、どれだけ環境科学の成果と環境情報システムを活用できる状況下にあるかが、疾病予防にとっても死活問題となる可能性がある。

現在、確立しつつある花粉情報システムが、そうした将来の環境情報システムの土台となり、自然と人間の共存の道標となることを期待したい。

文 献

- 1) 信太隆夫：スギ花粉症発見から現在まで。アレルギーの領域 4：7～15, 1997.
- 2) Ishizaka T., Koizumi K., Ikemori R., et al.: Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. Ann Allergy 58: 265-270 1987.
- 3) 山本昌彦, 佐橋紀男：花粉症こうして治すこうして防ぐ, 講談社, 東京. 150～162, 1997.
- 4) 森 繁人, 他：平成7年度のスギ花粉症予想とその問題点, 花粉症研究会会報 7：18-25, 1996.
- 5) 平 英彰：林業の立場からみたスギ花粉症をとりまく問題点, 花粉症研究会会報 1：5～11, 1990.
- 6) 平英彰, 寺西秀豊, 劔田幸子：スギの雄性不稔個体について, 日本林学会誌 75：377～379, 1992.
- 7) 渡辺光太郎：花粉症対策スギについて, 日本花粉学会誌 43：62, 1997.
- 8) 竹中 洋ほか：京都府における花粉情報について—花粉情報センターのあらまし—, 耳鼻臨床補 76：1～5, 1995.
- 9) 東京都衛生局, 花粉症対策に係る基礎的研究総合解析報告書, 昭和63年度.
- 10) 佐橋紀男：スギ雄花序の成長経過と総飛散数と

寺 西 秀 豊

- の相関（予報）. 日本花粉学会誌 **35**: 53~56, 1989.
- 11) 岸川礼子, 長野準, 勝田満江ほか: 福岡市におけるスギ・ヒノキ科花粉飛散の年次変動と気象条件. アレルギー **37**: 355~363, 1988.
- 12) 高橋裕一, 青木四郎次, 東海林喜助ほか: 山形市におけるスギ花粉飛散予報の試み. 山形県衛生研究所報 **21**: 17~24, 1988.
- 13) 佐竹充章, 柴原義博, 石垣元章ほか: 仙台地方におけるスギ花粉予報の実施状況. 日本耳鼻咽喉科学会報 **93**: 171~176, 1990.
- 14) 寺西秀豊ほか: 全国の空中花粉と花粉情報システムについてのアンケート調査(1992). 花粉症研究会会報 **4**: 31~35, 1993.
- 15) 寺西秀豊ほか: 富山県におけるスギ花粉症情報システムと予防対策. 北陸公衛誌 **24**: 1~5, 1997.
- 16) 信太隆夫: 花粉症と最近の厚生行政. アレルギーの臨床 **17**: 16~18, 1997.
- 17) 平 英彰, 他: 平均気温, 全天日射量及び着花指数を用いたスギ空中花粉総飛散数の予測方法に関する比較検討—富山県における事例—. アレルギー **46**: 489~495, 1997.
- 18) 小笠原寛ほか: 休眠打破日からのスギの開花日予測. 日本花粉学会誌 **43**: 37~40, 1997.
- 19) 平 英彰, 寺西秀豊, 劔田幸子: スギの花粉飛散開始日の予測について. アレルギー **41**: 86~92, 1992.

シンポジウム「環境医学と疾病予防の進歩」

炎症・生体防御反応介在因子，ケモカイン

松島 綱治

東京大学医学部大学院医学系研究科衛生学教室

ケモカイン(chemokine, chemotactic cytokine)の省略・造語)は私たちの体の中で産生される白血球遊走・活性化作用を有する塩基性の、ヘパリン結合性活性蛋白質の総称である。現在まで30余のケモカインが同定されている。多くのケモカインは70個前後のアミノ酸から構成され、一次構造上保存され

たところに4つのシステインがある。最初の二つのシステインが一個のアミノ酸で隔てられているか(CXC)，隣り合っているか(CC)，例外的に一個のみであったり(C)，三個のアミノ酸で隔てられていたりする(CX₃C)かによって現在4つのサブファミリーに分けられている(図1)。

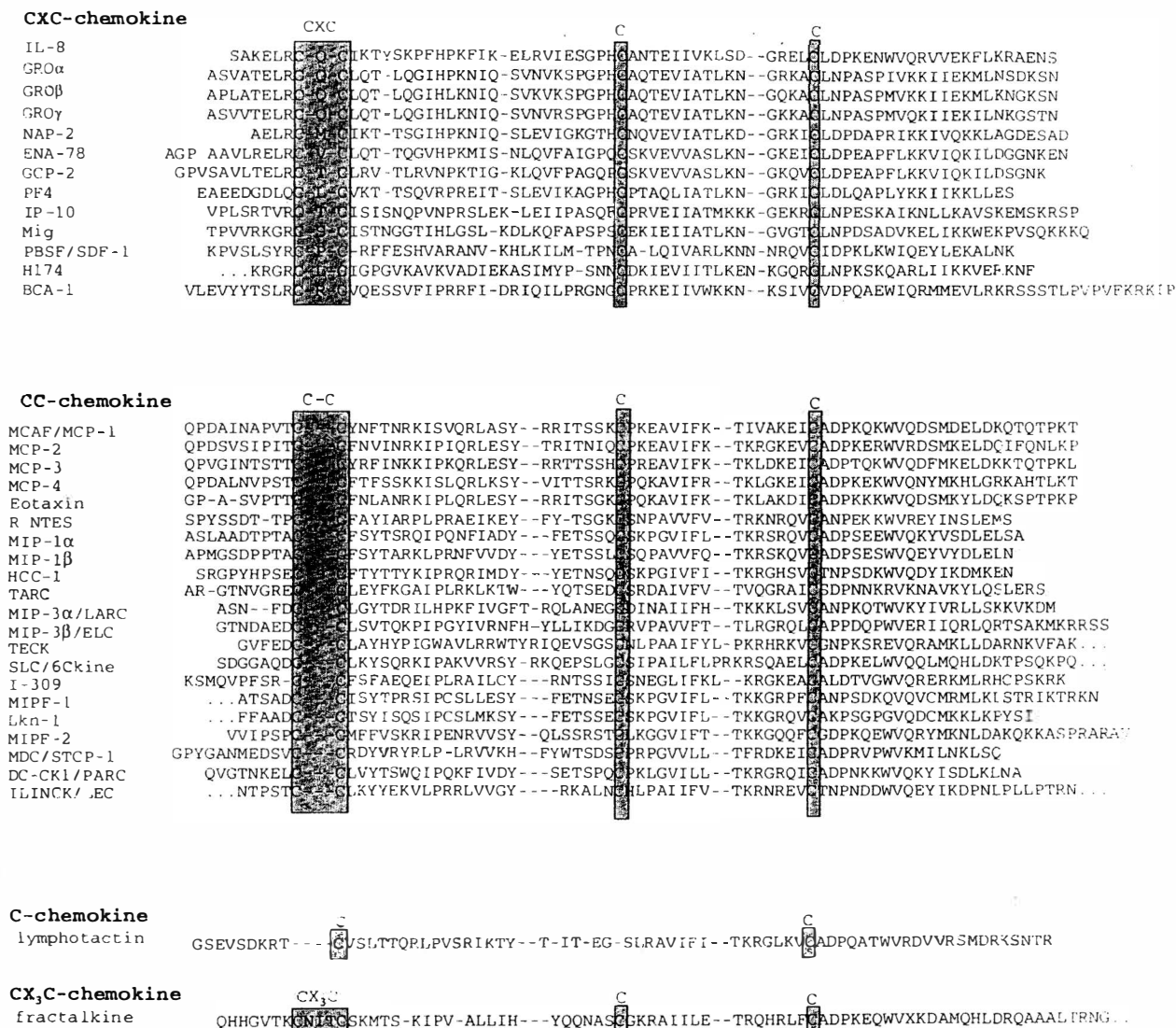


図1 ケモカインファミリー

ケモカイン研究は、1987年米国国立癌研究所において、吉村と私の共同研究によりヒト末梢血単球が産生する主な好中球遊走性サイトカイン (monocyte-derived neutrophil chemotactic factor, MDNCF), インターロイキン8 (IL8) が精製・遺伝子クローニングされたことにより幕が開けたと言っても過言ではない^{1) 2)}。生体への微生物の感染, 環境汚染物質への曝露, 外科的損傷, 異常な代謝物の蓄積, 虚血後再灌流, 自己免疫反応, アレルギー反応, 悪性腫瘍など様々な内外からのストレス侵襲により, 炎症反応が惹起される (図2)。その時, 局所臓器への特異的白血球の浸潤が起こり, 白血球浸潤なくして炎症反応が成立しないことは細胞接着因子に関する仕事を通して既に確立していた。しかし, 何故炎症反応時に特異的白血球が局所臓器に浸潤するかその機構については全く不明であった。私達は, in vitroにおいてIL8は様々な細胞をIL1, TNFで刺激することにより産生されることを明らかにし, 直接好中球遊走活性を有さないIL1, TNFが何故生体内で好中球浸潤を誘導するかを説明した²⁾。引き続き, 1989年には様々な細胞が産生する主な単球走

化性・活性化サイトカイン, MCAF/MCP-1を私と吉村は独立に, 且つ同時に精製・遺伝子クローニングした^{3) 4)}。IL8, MCAF/MCP-1の発見によりケモカインが炎症反応時の特異的白血球浸潤決定因子であることが期待された一方, in vitroでの白血球遊走活性の生物学的意義に関しては多くの免疫学者は懐疑的であった。そこで私たちは様々な炎症疾患モデルでIL8ならびにMCAF/MCP-1が炎症反応に伴う白血球浸潤に本質的に関わることを中和抗体を用いて実証した。IL8については, IL8が齧歯類には存在しないこともあってウサギを用いて実験を行った。LPS誘導性皮膚炎⁵⁾, LPS/IL1誘導性関節炎⁶⁾, 血清複合体による急性腎炎⁷⁾, 肺虚血後再灌流傷害⁸⁾, 敗血症に伴う急性肺傷害⁹⁾, 脳梗塞モデル¹⁰⁾においてIL8が急性炎症時の好中球浸潤・活性化を本質的に制御することが明らかになった。MCAF/MCP-1に関しては, ラットに於ける馬杉腎炎型慢性腎炎に伴う単球浸潤, 腎機能不全出現に中心的に関わることを明らかにした¹¹⁾。最近では, 植物アルカロイド, モノクタリンによる肺動脈高血圧症による右室肥大が抗MCAF抗体で

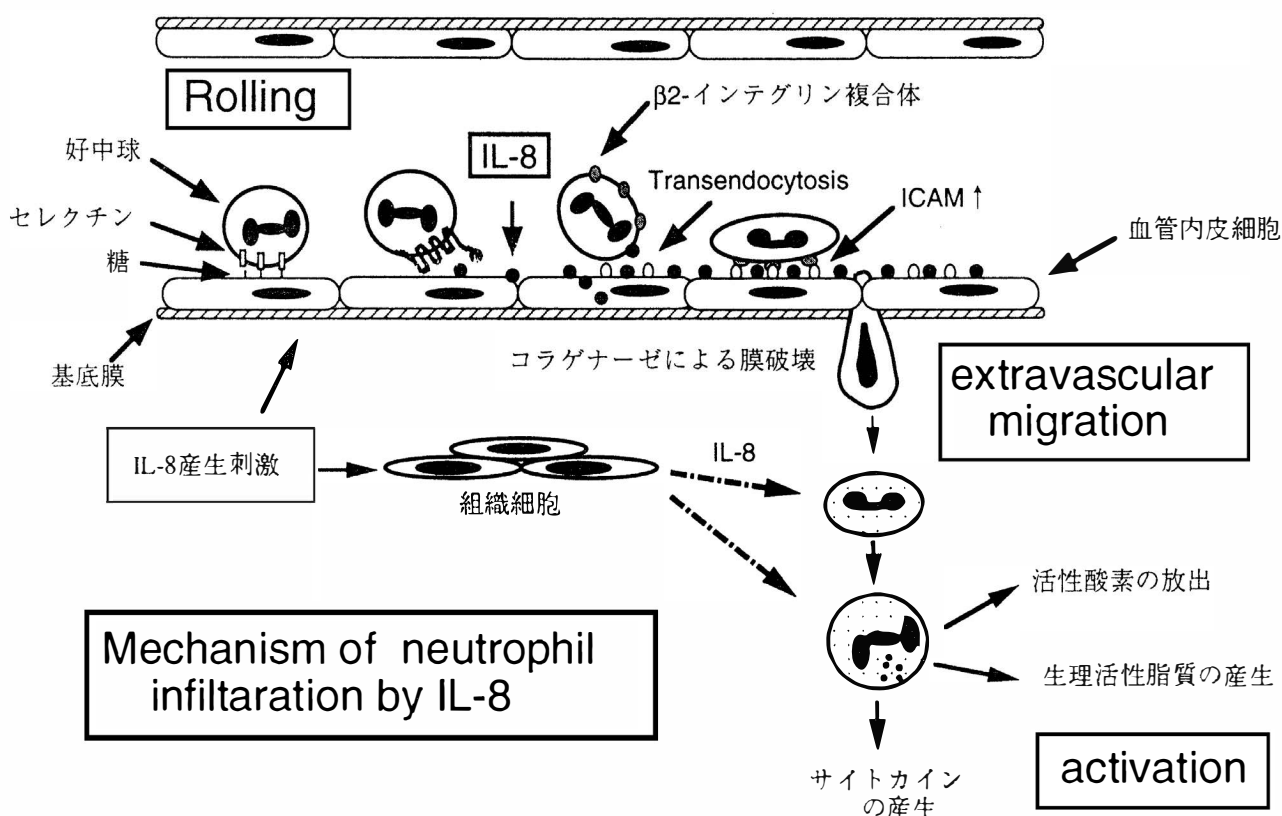


図2 炎症反応に伴う白血球組織浸潤機構

ブロックできることを明らかにした¹²⁾。これらの一連の実験はLTB4, PAF, C5aなどの古典的白血球走化性因子を含めて初めて内因性白血球走化性因子が炎症反応に関与することを証明するとともに、炎症局所への特異的白血球の浸潤機序を初めて明らかにした。

最近他のグループにより、IL8受容体ホモログ、MCAF/MCP-1 遺伝子欠損マウスが作製されIL8, MCP-1などのケモカインが白血球浸潤に必須であることが確認される一方、lipooxygenase, PAF受容体, C5a受容体遺伝子などの欠損マウスで多くの炎症・免疫反応に伴う白血球浸潤が通常と変わらなく起こることが観察されている。アルサス反応にも補体が全く関与しないというのは、今までの免疫学の常識から言って大変な驚きである。現在までIL8, MCAF/MCP-1 遺伝子の発現制御機序が詳細に検索され、NFkB, NF-1L6, AP-1等の転写因子が発現調節に主役をなしていることが判明している¹³⁾。また、各種のヒト炎症・免疫疾患時にケモカインの産生が測定されており、IL8, MCAF/MCP-1を代表としたケモカインが新たな抗炎症・免疫抑制剤開発のための大変ホットな標的分子となっている。

1991年米国のW.E. Holmesら, P.M. MurphyらによるヒトIL8受容体遺伝子(CXCR1, CXCR2)の遺伝子クローニングによりケモカイン受容体は他の白血球遊走因子受容体と同様に7回細胞膜を貫通するIAP感受性G-蛋白会合性の受容体であることが判明した^{14) 15)}。昨年来の、塩野義製薬の今井・義江, 米国DNAXのT. Schallらによる新規のケモカイン・ケモカイン受容体のクローニングにより現在までに14のケモカイン受容体が同定されている(CXCR1-5, CCR1-8, CX3CR)。それぞれのケモカインの白血球遊走特異性が各白血球表面上のケモカイン受容体発現レベルで決定されていることがかなり明確になってきた(表1)。好中球遊走にはCXCR1, 2, 単球・マクロファージ遊走にはCCR1, 2, 好酸球遊走にはCCR3, Tリンパ球遊走に関してはnaive/memory, CD4/CD8, Th1/Th2サブセット特異的にCXCR3, CXCR4, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5が発現しているらしい。ケモカインを分子標的にした全く新しい免疫制御薬が開発されるのも夢ではなくなっ

てきている。私たちはとりわけCCR4-TARC/MDCにfocusし、Th2優位疾患に於けるケモカインの役割を実証したいと考えている。さらに、リンパ球のホーミングにもCCR6, 7, CXCR5などが関与することが示唆されている。また、抗原提示のprofessionalである樹状突起細胞, DCの産生するケモカイン, DCに対するケモカインの同定が精力的に行われている。

最近のケモカイン研究の新しい展開として、ケモカインが単に炎症・免疫反応を制御するのみならず、生理的炎症とも言える生理周期発情後期にMIPII(マウスの機能的IL8ホモログ)が特異的に発現し子宮への好中球浸潤を制御したり、出産時の頸管熟成に関与することが判明している。一方、IL8を頸管熟成促進剤として応用する試みもなされている。さらに、造血幹細胞の増殖、骨髄から末梢血への動員にも関与することが示唆されている。また、大阪府母子センターの長澤らによりPBSF/SDF-1がB細胞の成熟、骨髄でのmyeloid cellの増殖ならびに心室中隔発生に関与することがマウス遺伝子targetingにより明らかにされている¹⁶⁾。また、PBSFの受容体, CXCR4が血管に発現していることが最近報告され、PBSF-CXCR4が血管形成に関わる可能性が出てきた。さらに、最もこの分野を賑わせている話題としては米国NIHのE.A. Bergerらの発表を発端としてケモカイン受容体が、AIDSの原因ウイルスHIVの第二の感染抗原(coreceptor)であり¹⁷⁾、且つHIVのT, M-tropismがHIVのケモカイン受容体結合特異性により決定されていることが判明したことである(図3)。しかも、M-tropic HIVの感染coreceptor, CCR5の遺伝子変異集団

表1 標的細胞特異的ケモカインとそれらの受容体

好中球	CXCR1	CXCR2
単球/マクロファージ	CCR1	CCR2
好酸球	CCR3	
造血幹細胞	CXCR4	
Tリンパ球	CXCR3 (memory T)	CCR4 Th2 (memory) (CCR3)
	CXCR4 (naive)	CCR5 Th1 (memory)
Bリンパ球	CXCR5/BLR-1 (mature B)	

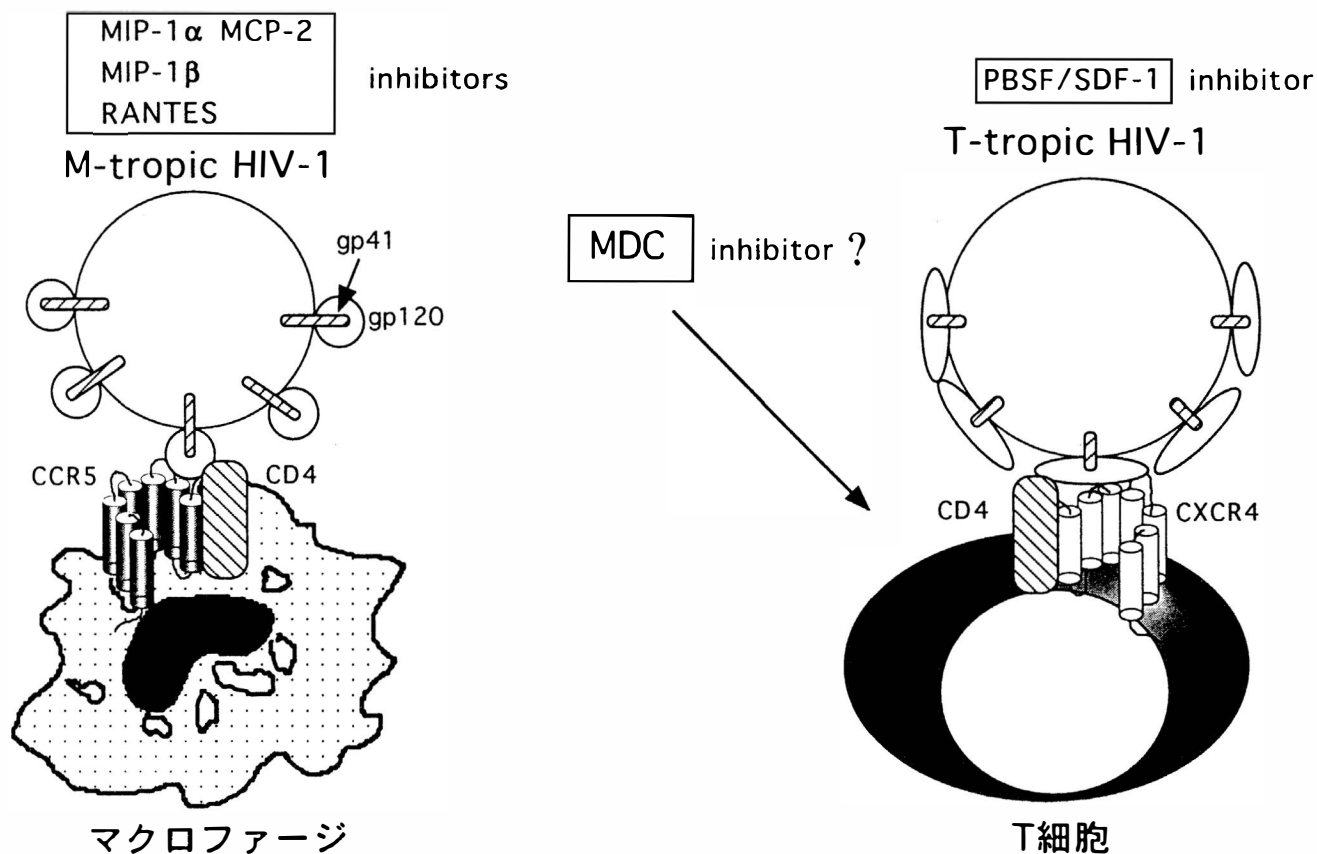


図3 HIV-coreceptorとしてのケモカイン受容体

(白人の1%に32bpの完全欠損がある)においてはHIV感染のhigh risk群に関わらず、ほとんどHIV感染が起こらず、健全な生活を送っていることが解り世界に大きな衝撃とケモカイン受容体を分子標的としたAIDS治療のための薬剤開発への新たな期待をもたらした¹⁸⁾。

このように、炎症介在因子、白血球走化性因子としてのケモカインの発見、研究から現在は免疫システムの構築、造血反応、体発生、reproductionそして微生物感染など広範な医科学領域においてケモカインは大変ホットな分子となっている。

参考文献

1) Yoshimura T., et al.: Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **84**: 9233, 1987.

2) Matsushima K., et al.: Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J. Exp. Med.*, **167**: 1883, 1988.

3) Furutani Y., et al.: Cloning and sequencing of the cDNA for human monocyte chemotactic and activating factor (MCAF). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **159**: 249, 1989.

4) Yoshimura T., et al.: Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Full-length cDNA cloning, expression in mitogen-stimulated blood mononuclear leukocytes, and sequence, similarity to mouse competence gene JE. *FEBS Lett.* **244**: 487, 1989.

5) Harada A., et al.: Expression of recomb-

- inant rabbit IL-8 in Escherichia coil and establishment of the essential involvement of IL-8 in recruiting neutrophils into lipopolysaccharide-induced inflammatory site of rabbit skin. *Int. Immunol.* **5**: 681, 1993.
- 6) Akahoshi T., et al. : Essential involvement of interleukin-8 in neutrophil recruitment in rabbits with acute experimental arthritis induced by lipopolysaccharide and interleukin-1. *Lymphokine Cytokine Res.* **13**: 113. 1994.
- 7) Wade T., et al. : Prevention of proteinuria by the administration of antiinterleukin 8 antibody in experimental acute immune complex-induced glomerulonephritis., *J. Exp. Med.* **180**(3) : 1135, 1994.
- 8) Sekido N., et al. : Prevention of lung reperfusion injury in rabbits by a monoclonal antibody against interleukin-8. *Nature* **365** : 654-657, 1993.
- 9) Yokoi K., et al. : Prevention of endotoxemia-induced acute respiratory distress syndrome-like lung injury in rabbits by a monoclonal antibody to IL-8. *Lab. Invest.* **76**: 375, 1997.
- 10) Matsumoto T., et al. : Prevention of cerebral edema and infarct in cerebral reperfusion injury by an antibody to interleukin-8. *Lab. Invest.* **77**: 119, 1997.
- 11) Wada T., et al. : Intervention of crescentic glomerulonephritis by antibodies to monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1) . *FA SEB J.* **10**: 1418, 1996.
- 12) Kimura H., et al. : Attenuation of monocrotaline-induced pulmonary hypertension by antibodies to a monocyte chemotactic and activating factor, MCAF/MCP-1 . *Lab. Invest.* (in press) .
- 13) Okamoto S., et al. : The interleukin-8 AP-1 and kappa B-like sites are genetic end targets of FK506-sensitive pathway accompanied by calcium mobilization. *J. Biol. Chem.* **269**: 8582, 1994.
- 14) Holmes W.E., et al. : Structure and functional expression of a human interleukin-8 receptor. *Science* **253**: 1278, 1991.
- 15) Murphy P.M. & Tiffany, F.L. : Cloning of complementary DNA encoding a functional human interleukin-8 receptor. *Science* **253**: 1280, 1991.
- 16) Nagasawa T., et al. : Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. *Nature* **382**: 635, 1996.
- 17) Feng Y., et al. : HIV-1 entry cofactor : functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, Gprotein-coupled receptor. *Science*, **272**: 872, 1996.
- 18) Samson M., et al. : Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* **382**: 772, 1996.

最終講義

アイソトープ「去々来々」

本 田 昂

富山医科薬科大学医学部医学科放射線基礎医学教室

プロローグ

霊峰立山山麓の神通河畔に生まれ育った私は、恵まれた自然環境の中で昆虫を採取したり蛙と戯れたりするなど、長閑かな田園で少年期を過ごした。特に今にして思えば、蛙の卵を観察していたことなどが後年大学で発生生理学に興味を抱く縁となったことかと述懐するものである。

中学2年(1945年)の8月6日広島にそして3日後の9日には長崎に原子爆弾が投下され、前代未聞の大悲劇を見聞き放射能の脅威に大きな関心をもつに至った。更に同月15日には敗戦という終焉を味わい、決して破れることのないと信じていた私共に大きなショックを与えた。それ故に米国への関心は一層深くなったのである。そしてこれらの経験はやはり後年米国留学への一つの契機になったのも事実である。終戦後富山市にも米国駐留軍が来富、たまたま片言の英語が少々通じたのが嬉しかったのか、米国留学の夢はその頃から益々ふくらんできたと言えよう。

放射能の研究回顧に入る前に、私共の身のまわりに一番多く存在している水と空気を放射能と比較して考えて見たい。放射能は、水や空気と違って人間の五感に感知できないために、その存在がわかったのは写真乾板が発明された19世紀後半である。即ち、蛍光の出るウラン化合物について実験していたベクレルが放射能を発見したことに始まる。しかし放射能は太古の昔からあり、星の中の核反応により原子核が合成され(プラズマ状態)、原子核のまわりに電子がまわりついて原子ができ、さらに分子が生まれ生物が出現したことになる。従って放射能が一番古くから存在し、水などはずっと後でギリシャ時代、空気などは250年前にわかったと云われている。

即ち、認識した順番は、水、空気、放射能の順番でも存在した順番はその逆で、放射能、空気、水の順となる。従って、放射能の発見からまだ100年余りしか経っていないので、研究する分野は大きく残っているものと考えられる。

研究回顧

1) 私が最初に放射性同位元素(以下RIもしくはアイソトープとよぶ)に接したのは今から45年前の1953年で ^{32}P によるモリアオガエルのオルガナイザーの実験に始まる。次いで ^{131}I 、 ^{45}Ca 、 ^{51}Cr と云ったアイソトープによるラット・パラビオーゼにおけるRIの体内移行や追跡子(トレーサー)実験である。つぎは1954年3月1日の所謂第五福竜丸事件で、原爆の降下物の生体への影響を家兎とマウスを用いて検索し報告した。その後、国立金沢病院に地方の癌センターが設置され、アイソトープ室が開設、当時取り扱ったRIは ^{226}Ra 、 ^{131}I 、 ^{32}P が主なものである。

1961年に念願かなって原子力留学生として渡米、米国はテネシー州オークリッジ核研究所(ORINS)に留学した。もともと原子力研究のメッカでニューヨークのブルックヘブン、シカゴのアルゴン、バークレイのドナーそれにニューメキシコのロスアラモスに並ぶ最先端のアイソトープ研究所である。そこで最初はRIのトレーニング・コースを受け、次いでRIの体内分布検索用のSmall Animal Scannerの試作に参加しその性能を発表、更に各種RIの体内動態を研究した。帰国後金沢へ、そして再び米国はフィラデルフィアのハーネマン大学に今度はスタッフとして赴任し、1976年富山医薬大に着任今日に至っている。この間、放射線生物学、放射線基礎医学の教育と放射性医薬品、特

に悪性腫瘍へのRI集積とその機序に関する研究、放射線管理に従事した。今ここに顧みて多少の研究業績のうち主なもの二、三を紹介したい。

- 2) Studies on the Intralymphatic Localization of Radioactive Materials (1967年, 学位論文)
放射活性物質をリンパ管に注入しリンパ節に選択的に摂取させる要因を、希土類元素, 医療用コロイド, RI微小粒子, キレート剤等を用いて検索した (Fig. 1)。

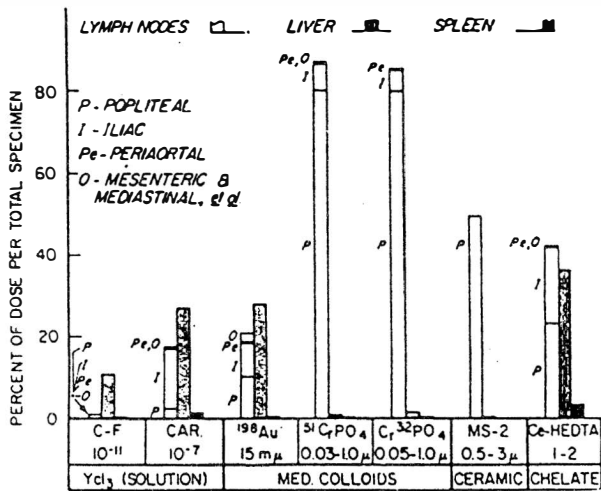


Fig. 1 Intralymphatic localizations in dogs (three day)

- 3) Instant Labeling of Macro-and Microaggregated Albumin with ^{99m}Tc (J. Nuc. Med., 1970年)

$^{99m}\text{TcO}_4$ を還元しこれに熱変性を起こしたヒト血清アルブミンを標識し、放射性医薬品として、大凝集アルブミン或いは微小凝集アルブミンを短時間に調整できるようキット化に成功した。

- 4) Limulus Endotoxin Detection (Appl. Radiol. /Nucl. Med., 1975年)

^{99m}Tc 等の短半減期核種を用いる放射性医薬品の品質管理として重要なエンドトキシン試験法の開発を行った。これはグラム陰性菌のエンドトキシンが、カプトガニの血球成分と特異なゲル化反応を起こす原理に基づいた方法である。自家製の ^{99m}Tc 標識化合物のいくつかについて本法の有効性を評価した。

- 5) Radiopharmaceuticals for Pancreatic Tumors (Rad. Isotope Forschung, 1976年)

膵癌の診断及び治療を目的として、膵腫瘍に集積するRI標識化合物を検索し、その機序を解明するため1975年から1990年にかけて精力的に取り組んだ。即ち、ハムスターの膵臓のそれぞれβ-cell (endocrine), acina, duct cell (exocrine) よりなる腫瘍モデルに対し、種々のRI標識化合物の体内動態を研究した。 ^{75}Se -selenomethionine, ^{67}Ga にはじまり、 ^{99m}Tc -1-Aminocyclopentane carboxylic acid, ^{99m}Tc -1-Thioglucose, ^{35}S -5-Thio-D-glucose等について一連の研究を展開した。

- 6) Distribution of ^{111}In and ^{125}I Labeled Monoclonal Antibody 17-1A in Mice Bearing Xenografts of Human Pancreatic Carcinoma HuP-T 4 (Cancer, 1994年) 放射性核種標識モノクローナル抗体17-1Aの生体内動態をヒト膵臓癌HuP-T 4 担癌ヌードマウスについて検討、腫瘍への集積性が示され放射免疫学的画像診断或いは治療への応用の可能性が示唆された。これに関連しさらに ^{186}Re 標識モノクローナル抗体の研究が進展し放射免疫治療法において望ましい腫瘍集積を期待するものである (Fig. 2, 3)。

- 7) Inhibitory Effect of Lentinan Entrapped in Liposomes on Hepatic or Pulmonary Metastasis in Rats-Enhancement of NK Cell Activity (J. Exp. Clin. Cancer Res., 1992年)

DDSのキャリアーとしてリポソームを用い、BRM(レンチナン)包埋リポソームを作製し実験腫瘍に対する有効性を検討した。

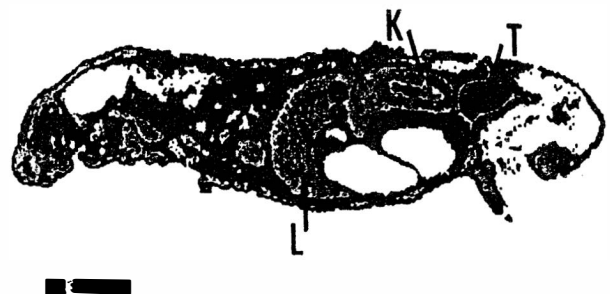


Fig. 2 Radioluminography at 72 hours after intravenous administration of ^{111}In -cDTPA-MoAb 17-1A to HuP-T4 bearing BALB/c mouse. T: tumor; L: liver; K: kidney.

以上、主な研究の概要について説明した。

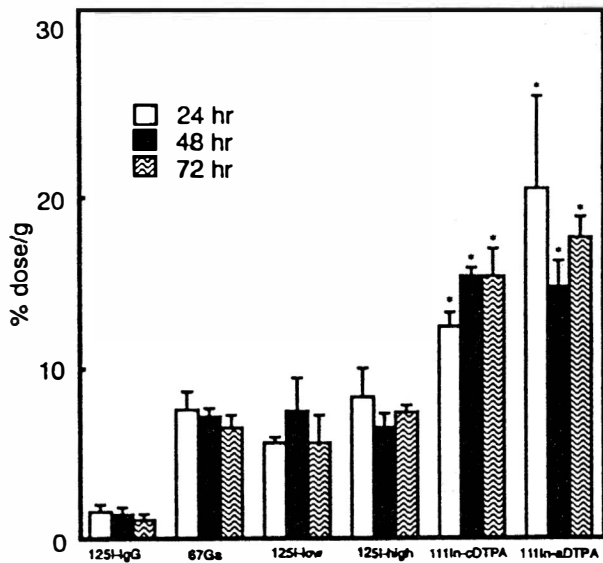


Fig. 3 Comparison of tumor uptake for each labeled MoAb 17-1A and ^{67}Ga citrate in HuP-T4 bearing mice at 24, 48, and 72 hours after injection. Each block represents the mean of three animals with standard deviation bars. * $P < 0.05$ compared with tumor uptake in ^{67}Ga , ^{125}I -low and ^{125}I -high groups. ^{125}I -low: ^{125}I -MoAb 17-1A-low dose; ^{125}I -high: ^{125}I -MoAb 17-1A-high dose; ^{111}In -cDTPA: ^{111}In -cDTPA-MoAb 17-1A; ^{111}In -aDTPA: ^{111}In -aDTPA-MoAb 17-1A.

おわりに

私達は、レントゲンには親しみさえ感ずるのに、放射能といえば恐怖を感じる。原爆や原発の犠牲など余りにも悪いイメージが先行するからであろう。レントゲン線も、放射能をもつアイソトープ（放射性同位元素）から出る α 、 β 、 γ 線も同じ仲間であって放射線とよばれる。これらは混同され易いが、アイソトープを電灯にたとえれば、放射線は光線に相当し、放射能は電灯がもっている光線を出す能力あるいは性質にたとえることができる。放射線の物理化学、生物学的作用に基づいて、今日、医学上の診断や治療をはじめ、理学、工学、農学、薬学などの多くの領域で有効に利用されつつある。一方予期せぬ事故、取扱上の不注意からその危険性もまた念頭

におかねばならない。即ち放射線は「両刃の剣」といわれ、その利用に伴う大きな便宜の一方では、潜在する危険に対して十分な防護の配慮が必要とされる。

数々のメリットのうち、アイソトープによる生命現象の解明に関する研究にはめざましいものがある。例えば、PET（ポジトロン・エミッション・トモグラフィ）といって、ポジトロン（陽電子）を出すアイソトープ化合物を体内に取り込ませ、ある場所に到達するとポジトロンが放出される。その結果飛び出した γ 線を検出し、その濃度に対応する断層画像をコンピューターを用いてX線CTのように作成しようとする装置が考案されている。グルコースを投与し、PETによりそれがどの部分で、どの位の速度で取り込まれるかを調べて、これらの情報をもとに、どのように脳細胞が働いているかがわかる。このような生化学的診断法が今後益々重要となり、血管性痴呆とアルツハイマーのそれとの区別もつくことになろう。アイソトープを投与し、癌病巣等に集めて治療したり、癌の病巣に外からより強い放射線をあてて治療する放射線治療法も極めて重要なメリットといえよう。

しかし乍ら、放射線のデメリットとして人体への影響も知っておかねばならない。放射線被曝線量と影響の現れ方には、一つには遺伝的影響および身体的影響（白血病その他の癌）のように、被曝線量が大きくなるにつれて影響の発生確率が単調に大きくなり、しきい値がないと考えられる確率的影響があり、現れる影響の程度（重症度）は被曝線量には関係しないとされる。もう一つは皮膚の紅斑、脱毛、白血球減少、白内障などのように、しきい値がありこれらを超える放射線を受けた場合の影響で、線量が大きくなるにつれて程度が重くなり発生確率も大きくなる。前者に対してこれを確定的影響という。

私たちは、自然放射線により年間凡そ1ミリシーベルト、そのほか人によっては医療上1から数ミリシーベルト受けている。放射線防護に関する厳しい諸規定により安全が確保されている現状である。

私はこの40年間、アイソトープを中心に医学と生物学の境界領域（interdisciplinary）の教育並びに研究に従事することができ大変有意義であったと思っている。いわば大網化を先取りしていたとも云えよう。この間私を支え協力を惜しまなかった放射性同

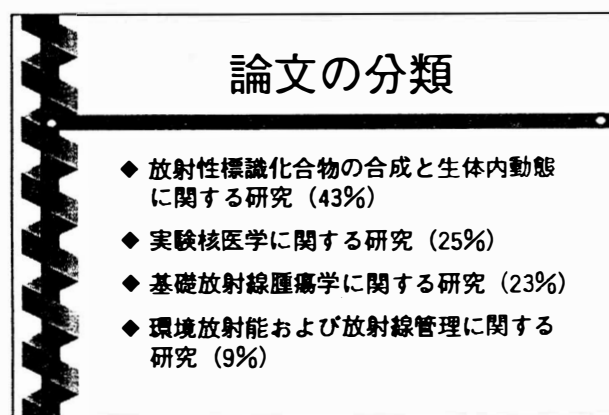
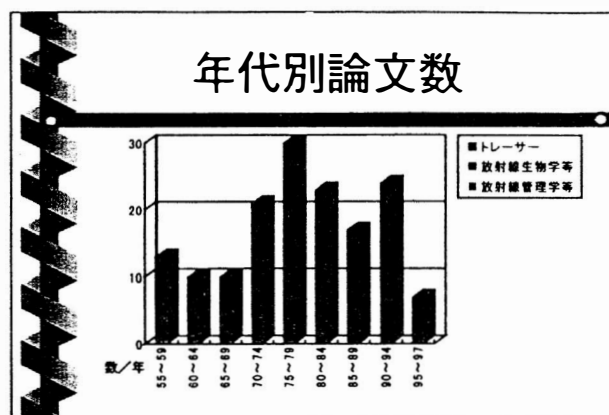
位元素実験施設の職員の方々をはじめ、関係各講座の各位に深甚なる謝意を表すものである。

そして日本においても特に米国においても研究費の取得に苦勞し、おかげで研究が遂行できたことを心より感謝するものである。研究に停年はなく可能な限りささやかにともこの道一筋歩みたいものである。おわりに、放射性同位元素実験施設並びに私が最後の4年余り勤めさせて戴いた放射線基礎医学教室に対し、皆様の変わらぬ暖かいご支援を賜りますよう心より願って止まないものである。何れも創設に言い知れぬ苦勞をしたからである。

サンテグジュペリの「人間は旧友を新しくつくることはできない。共通の多くの思い出、いっしょに生き抜いた多くの困難な時間、多くの仲たがいや和解や感動、これらの宝物に勝るものは何もない」という言葉を皆様に贈ります。

皆様色々ありがとうございました。

参 考 資 料



最終講義

前庭小脳と眼球運動

川崎 匡

富山医科薬科大学医学部医学科第一生理学教室

はじめに

1970年代、視覚系と前庭系の干渉による眼球運動に前庭小脳の一つである小脳片葉が関与している可能性が示唆され、眼球運動と小脳の関連について多くの研究が成された¹⁾。臨床的にも、小脳障害患者の眼球運動、特に視覚誘起性眼球運動障害について多くの報告があり、水銀中毒患者においては患者認定の他覚的所見の一つとして用いられた。本学が開学した1970年代後半には、眼球運動に関する機構仮説も提唱された²⁾。開講以来のわれわれの教室において得られた研究結果に基づいて前庭小脳の機能と眼球運動の関係について述べる。

前庭小脳

前庭小脳は古小脳とも呼ばれ、片葉・小節葉および小舌葉からなり、発生学的に小脳の中で最も古い。前庭神経の投射を受け、末梢前庭器と関係が深いところから前庭小脳と呼ばれている。次に古い旧小脳と呼ばれる虫部は脊髄と関係が深く、そして新小脳と呼ばれる半球部は大脳皮質の発達とともに発達を遂げ、大脳皮質と関係が深く、ヒトで最も発達している。最近では、われわれの研究も含めて虫部垂の腹側葉は機能解剖学的に前庭小脳に含まれると考えられている³⁾。

小脳の機能解剖学的特徴

小脳の特徴の第1は細胞構築学的に一様であること、第2に、皮質への入力には両側脳幹にある多数の神経核を起始核とする苔状繊維と反対側下オリーブ核を起始核とする登上線維の2種類があり、皮質

からの出力はPurkinje細胞の軸索1種類である。そして、第3の特徴は、小脳皮質は小葉の長軸に直交する細長い多くのゾーン形成があることである。各ゾーンにあるPurkinje細胞は小脳核および前庭核の異なった部位に投射する。その一方で、下オリーブ核の異なった部位からそれぞれ投射を受ける。このような解剖学的構造の機能について「機能単位」説(1979年, Oscarsson)がある⁴⁾。四肢筋からの感覚情報は脊髄の5つの神経経路を介して小脳前葉に至り、小脳皮質のいくつかの縦に細長いゾーンに終ること、そして、これらのゾーンにあるPurkinje細胞は、小脳核や前庭神経核に神経線維を送っている。すなわち、四肢筋～下オリーブ核～小脳皮質ゾーン～延髄～四肢筋という一連の入出力系を想定し、特定の筋からの情報は特定の筋の活動を制御するという考えであり、小脳皮質ゾーンが運動調節機構の基本単位であるという考え方が機能単位説である。

機能単位とゾーン構造

四肢には多数の筋があり、その運動は複雑である。そこで、われわれの研究室では、比較的単純である眼球運動(眼球運動に関わる外眼筋は6コ)を実験モデルに採用した。まず、horseradish peroxidase(HRP)を用いた組織化学的方法により、ネコ小脳片葉の特定の部位にあるPurkinje細胞は特定の前庭核亜核に投射することを見いだし、Purkinje細胞の投射部位の違いに基づく小脳片葉の3つのゾーンを明かにした。すなわち、吻側ゾーンは前庭核上核へ、中間ゾーンは前庭核内側核へ、尾側ゾーンは前庭核グループY核へそれぞれ投射する。小脳片葉の3つのゾーンには個別の下オリーブ核亜核からの投射があることも見いだした。一方、小脳片葉の3つのゾーンを個別に電気刺激すると水平性あるいは

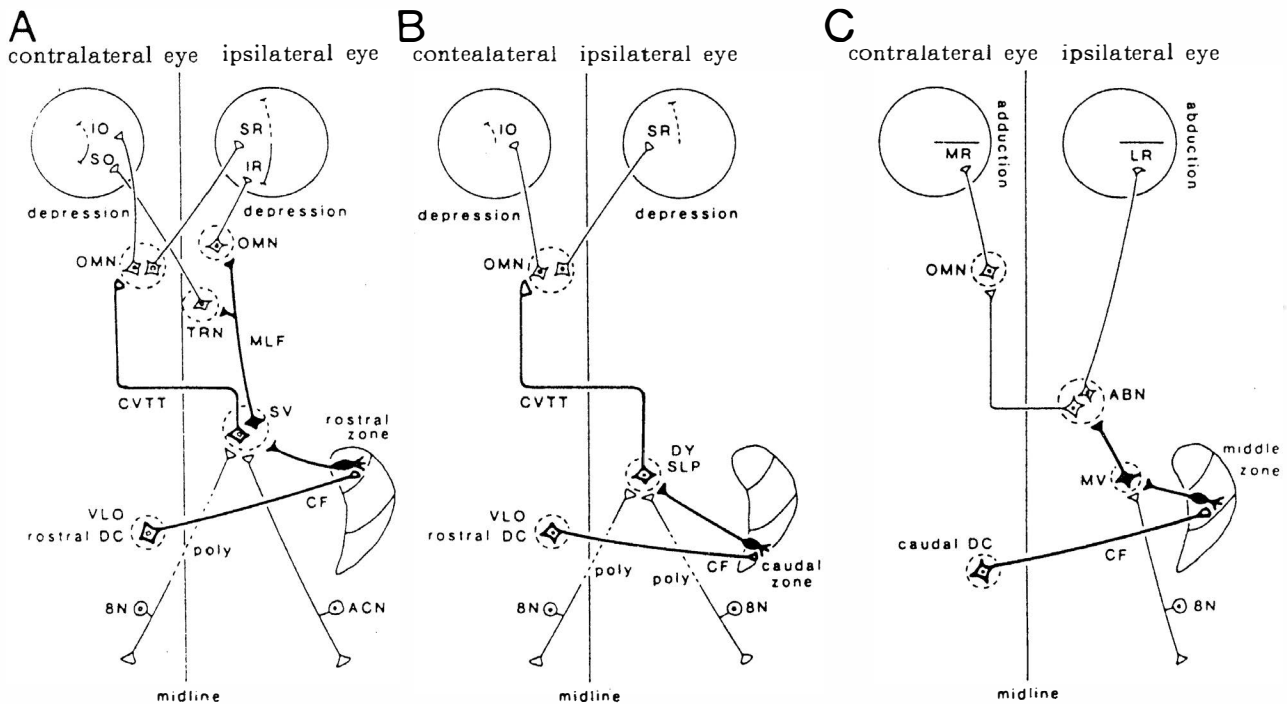


図1 ネコ小脳片葉 (A: rostral zone; 吻側ゾーン, B: caudal zone; 尾側ゾーン, C: middle zone; 中間ゾーン) より外眼筋までの神経回路と, 各ゾーンにあるPurkinje細胞の活動増加により期待される外眼筋の緊張変化と眼球運動。黒は抑制性神経を表す。円内の図は外眼筋の主作用を示すHeringdiagramである。実線は筋緊張増加, 点線は減少を示す。

8: 第8脳神経, ABN: 外転神経核, ACN: 前半規管神経, CF: 登上繊維, CVTT: crossing ventral tegmental tract, DC: 下オリーブ核 dorsal cap, DY: 前庭神経核グループY核背側部, IR: 下直筋, IO: 下斜筋, MLF: 内側縦束, MR: 内直筋, MV: 内側前庭神経核, OMN: 動眼神経核, SLP: 外側小脳核外側垂核小細胞部, SO: 上斜筋, SR: 上直筋, SV: 上前庭神経核, TRN: 滑車神経核, VLO: 下オリーブ核ventrolateral outgrowth

垂直性眼球運動の生ずることを観察した^{2, 4)}。次いで, 小脳片葉の3つのゾーン~前庭神経核群~6外眼筋に至る神経経路の詳細を電気生理学的方法によって明かにした。これらの結果をまとめると図1の様になる。さらに, 小脳片葉の各ゾーンを個別に微小電流刺激することにより, Heringのダイヤグラムによる6外眼筋の動き(図3Aを参照)に一致した眼球運動が引き起こされることを観察した⁴⁾。これらの事実は小脳片葉から外眼筋運動核までの神経路には4系統2種類の系があることを示し, これら4系統の内, 1系統は水平性眼球運動, そして, 他の3系統は垂直性眼球運動の調節に関与することを示唆する。各ゾーンの電気刺激はPurkinje細胞の活動性の増加と等価であるから, これら片葉の3つのゾーンへの水平あるいは, 垂直方向の視覚入力ゾーン特異性を持つことを明らかにすれば, Oscarssonの提唱した機能単位説の証明になる。

zone activity theory

視覚誘起性で緩徐な眼球運動に滑動性追跡眼球運動と視運動性眼振がある。前者は移動する指標を追跡することによって生じ, 後者は外界の視野全体像の移動により生ずる「網膜上の像のずれ」情報によって引き起こされる。この「網膜上のずれ」情報は小脳片葉へも入力されることは報告されていた。しかし, この情報を伝える小脳片葉への入力系のうち, 苔状線維の投射分布は一様であり, 小脳片葉皮質内でゾーンを形成しないが, 登上線維投射は片葉皮質内でゾーンを形成する^{2, 4)}。このことと前項に述べた事実から, 登上線維投射の小脳片葉各ゾーンへの投射により, 「ずれ」情報の方向を選別し, 的確な出力を形成している可能性が考えられる。例えば, 指標の水平性移動により水平性滑動性眼球運動が生

じているとき、外直筋および内直筋の活動は変化し
なければならないが、他の外眼筋の活動は変化して
は滑らかな水平性の眼球運動は生じない。すなわち、
登上繊維経由入力により特定のゾーンにあるPurkinje
細胞への苔状繊維入力の活動性あるいは感受性を調
節し、特定の方向の眼球運動を制御する必要がある。
これがわれわれの提唱した「zone activity theory」である（図2）。また、3つの各小帯域の
投射の標的はそれぞれ水平および垂直半規管から外
眼筋への中継核であることから、両側の各ゾーンの
活動性の組み合わせによって、あらゆる平面におけ
る眼球運動の調節が可能である。図3に一側あるい
わ両側片葉ゾーンの活動性変化の組み合わせにより
期待される眼球運動を示した。水平性の眼球運動に

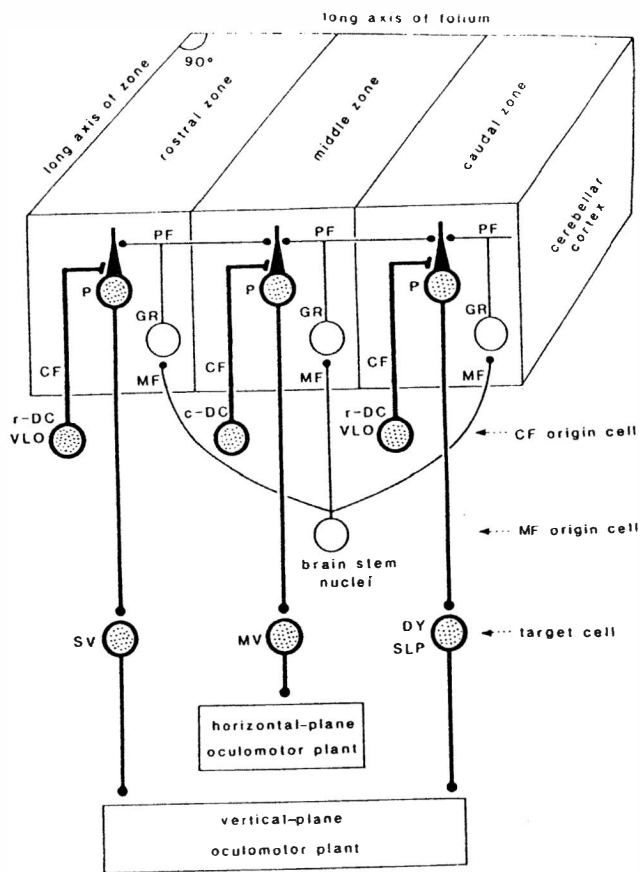


図2 Zone activity theory を示す小脳片葉入出力神経回路。入力系はゾーン特異性神経回路（点のついた円と太い線：登上線維系）とゾーン非特異性神経回路（白丸と細い線：苔状線維系）の2種類から成り、出力系は各ゾーンにあるPurkinje細胞の軸策がそれぞれ異なった標的核に投射し、各外眼筋を支配する。GR:顆粒細胞, MF:苔状線維, P:Purkinje細胞, PF:平衡線維, 他の略語は図1と同じ。

関しては、図1Cに示した神経回路に基づいて、一
側の片葉の中間ゾーン活動が高まると、中継核ニュー
ロンの脱抑制によって、同側の外転筋と反対側の内
転筋の活動は拮抗筋より高まり、同側に向く水平性
眼球運動が起こると考えられる（図3F）。一側の
中間ゾーン活動が高まり反対側の活動が下がった場
合も同様のことが期待される（図3G）。垂直性眼
球運動に関しては、図1Aに示した神経回路に基づ
いて、一側の片葉の吻側ゾーン活動が高まると、中
継核ニューロンの脱抑制と抑制によって、同側の下
直筋および反対側上斜筋の活動は拮抗筋より高まり、
回旋成分をもった下向きで同側がやや大きい眼球運
動が起こると考えられる（図3B）。両側の吻側ゾ
ーンの活動が高まると下向き眼球運動が起き（図3C）、
また、一側の吻側ゾーン活動が高まり反対側の活動

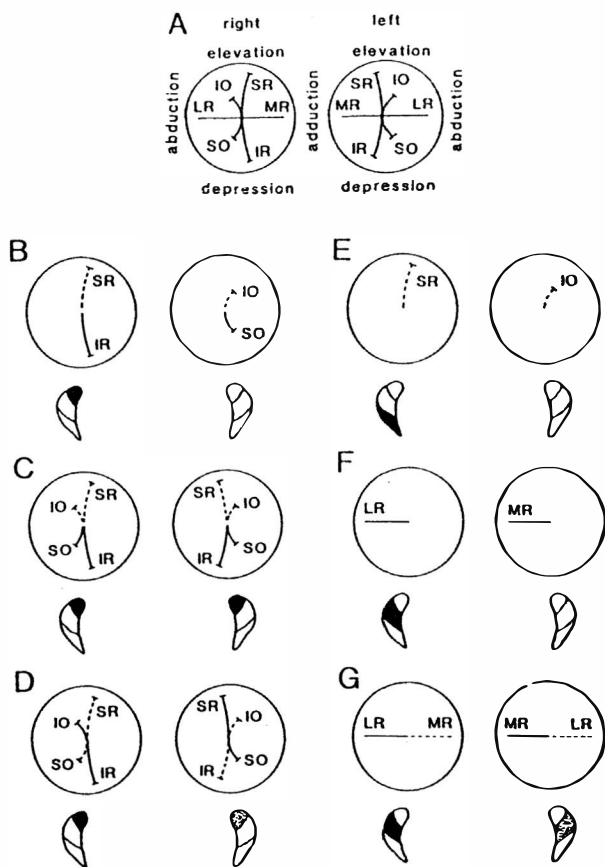


図3 A:各外眼筋の作用を示すHeringのdiagram。B-G: 両側片葉の各ゾーン活動の組み合わせにより期待される外眼筋の緊張変化と眼球運動。円内の実線は外眼筋の緊張増加、点線は減少を示す。各円の下は片葉の模式図。黒領域はゾーンの活動増加、点領域は減少を示す。略語は図1と同じ。

が下がった場合、回旋性眼球運動が生じると考えられる(図3D)。尾側ゾーンについても同様に図1Bと図3Eから、回旋成分をもった下向きで同側がやや大きい眼球運動が起こると考えられる。このように両側片葉の各小帯域の活動性の組み合わせにより、あらゆる平面での眼球運動を制御する可能性が考えられる(plane specific control theory)⁴⁾。

最近、われわれは、小脳片葉の3つのゾーンにあるPurkinje細胞はそれぞれ垂直あるいは水平方向の視覚入力、すなわち特定の方向の指標の動きのみに感受性を示すことを報告した⁵⁾。この事実は「zone activity theory」を支持するとともに、これまでの結果と総合して小脳皮質ゾーンの機能単位説を証明したことになる。さらに、ネコ用3次元回転刺激装置・視運動刺激装置により、覚醒ネコに眼球運動を起させたごく最近の研究で、小脳片葉のプルキンエ細胞の発火活動は明所頭部回転によって引き起こされる眼球運動と頭部・視覚同相回転または頭部・視覚逆相回転によって引き起こされる眼球運動との速度差に比例することが見いだされている(佐藤悠:私信)。「網膜上の像のずれ」情報により「ずれ方向」に合致した眼球運動を引き起こすために、特定のゾーンに存在するPurkinje細胞への苔状繊維入力が登上繊維入力によって変調を受け、その結果としてのPurkinje細胞の活動として出力され眼球運動を制御する。しかも、それぞれのゾーンは半規管入力の外眼筋への中継神経核を標的としている。したがって、半規管の作る面と一致する眼球運動を制御することになる。このことは、小脳の機能単位としてのゾーン活動は骨格筋の制御においても適用されうることである。すなわち、関節の特定の可動面における関節運動に関与する筋を小脳の特定の微小ゾーンが制御するという普遍的な小脳機能を表しているといえる。

他の前庭小脳

小脳小節と脳幹の神経連絡についての詳細はHRP法を用いたわれわれのいくつかの報告により明かにされており、登上繊維/Purkinje細胞帯状構造の存在が認められている^{4, 5, 6)}。小脳小節および虫部垂の破壊は視運動性後眼振および前庭性後眼振の時定数を延長することが知られている。ウサギの小節

では、水平性頭部回転あるいは垂直性頭部に反応するPurkinje細胞 および視覚入力に反応するPurkinje細胞はそれぞれにゾーンを形成していることが判っている⁸⁾。しかし、小節および腹側虫部垂の眼球運動制御および姿勢制御に関する機構についての解明には至っていない。ネコの小節Purkinje細胞の反応性に関しては現在のところまったく報告がない。

おわりに

片葉において眼球運動制御に関する苔状繊維系と登上繊維系の機能についての一つの解答がえられた。また、感覚情報の運動指令への変換機構について古くから興味をもてられており、小脳において変換が行われているという説もある。以上述べた片葉の眼球運動調節機構はその説を支持するものと考えられる。一方、小脳虫部垂および小節については、ネコ用3次元回転刺激装置・視運動刺激装置の開発に伴い眼球運動および姿勢制御機構の解明に飛躍的発展が期待できる。

前庭小脳に分類されてはいないが、片葉に近接する傍片葉は何をしているのか?確かにHRPが傍片葉に注入されると橋核に多数の発色細胞が認められる。この事実は傍片葉は橋核から強い投射を受けていることを示唆する。ネコの傍片葉の機能の詳細はわかっていない。これらのことは興味のあるところであり将来明らかにされるべき問題である。

文 献

- 1) 川崎 匡: 小脳片葉と視運動性眼振—緩徐相速度との関係—, *Equilibrium Res.* **42**: 79-85, 1983.
- 2) 川崎 匡: 小脳の生理—片葉を中心として—, めまい—臨床の基本—(鈴木淳一, 時田 喬編): 295-311, 現代医療社, 東京, 1983.
- 3) Akaogi K., Sato Y., Ikarasi K. and Kawasaki T.: Mossy fiber projections to the nodulus in the cat. An experimental study comparing the nodulus, the uvula and the flocculus. *Brain Res.* **638**: 12-20, 1994.
- 4) Sato Y. and Kawasaki T.: Identification

- of the Purkinje cell/climbing fiber zone and its target neurons responsible for eyemovement control by the cerebellar flocculus. *Brain Res. Rev.* **16** : 39-64, 1992.
- 5) Fushiki H., Sato Y., Miura A. and Kawasaki T.: Climbing fiber responses of Purkinje cells to retinal image movement in cat cerebellar flocculus. *J. Neurophysiol.* **71** : 1336-1350, 1995.
- 6) Kannda K., Sato Y., Ikarasi K. and Kawasaki T.: Zonal organization of climbing fiber projections to the uvula in the cat. *J. Comp. Neurol.* **279** : 138-148, 1989.
- 7) Shojaku H., Sato Y., Ikarasi K. and Kawasaki T.: Topographical distribution of Purkinje cells in the uvula and the nodulus projecting to the vestibular nuclei in cats. *Brain Res.* **416** : 100-112, 1987.
- 8) Akaogi K., Sato Y., Ikarasi K. and Kawasaki T.: Zonal organization of climbing fiber projections to the nodulus in the cat. *Brain Res.* **638** : 1-11, 1994.
- 9) Fushiki H. and Barmack N.: Topography and reciprocal activity of cerebellar Purkinje cells in the uvula-nodulus modulated by vestibular stimulation. *J. Neurophysiol.* **78** : 3083-3094, 1997.

最終講義

医学・医療の進化と21世紀の課題

—7,300日の所感と反省から—

辻 陽 雄

富山医科薬科大学医学部医学科整形外科学教室

整形外科領域のなかで私は脊椎・脊髄外科を研究主題とし、その中でも人類共通の苦痛とされる痛みとくに腰痛の問題を取り上げてきた。それは結局、人生と苦痛という課題が医療の一つの出発点でもあり、本学着任当初から医学医療としての整形外科は人間らしい活動を支援する外科と認識し、「より健康で、より快適に、より活発に、より生産的に生きる」ことに目標があると信じていたからである。そうは言っても、私達の医学や医療は一人ひとりの苦痛や不自由の原因を求め、それを取り除くよう科学的で理論的により良い治療法を開発し実行していくという西洋医学の潮流の中に居る以上、それに必要な基礎研究、臨床研究は強力に進めねばならないし、そのように努力してきたつもりである。いずれにせよ私は、教室員と共になしてきた確信ある成果については、臨床の実践と教育のために広く還元する義務もあると考えてきた。少なくとも私が主題とした腰痛外科では数種のモノグラフを著したが、幸い腰椎外科手術書は米国および独乙国からの要請により国際出版として世界にも少しは資することもできたとも考えている。しかし、この20年間の整形外科からみた医学・医療に対する私の反省はつきない。そのひとつとして、形なき医学すなわち医学・医療の原論的考察を色濃くした教育が不可欠であるという想いが年毎に強まってきたのである。この間の私自身の反省をもとに、来る21世紀に向けての医学教育などについて所感の一端を述べることにする。

西洋医学の進化と課題

古代エジプトにみるいわゆる原始医学は宗教的魔術的医学であり、それは超自然的存在者としての神の力であり、信の世界であった(図1)。医術はま

さに悪霊追放の呪術であった。しかしこの悪霊説は現代においても世界の所々に実在し、日本においても然りである。紀元前460年ごろヒポクラテスは、それまでの悪霊説を否定し、病気は自然の法則に従って生じる自然現象であり、それ故に科学的に考究されるべきものであること、そして医療は常に道德倫理の上に行われねばならないことを説いたわけである。つまり医学・医療は自然学physikと倫理規範ethosに則るのを基本としたのである。この思想は実は現代医学に再び強いインパクトを与えていることは言うまでもない。やがてヒポクラテス医学を基調としたギリシャ医学の時代を経てローマ時代に入ると、医学は自然科学的に体を物質の集合体として捉え、病気はアトムの配列と運動により決定されるという物質主義に変わる一方、病気の治癒は自然の力によってなされ、そこには体全体の調和が重要であると考えられるようになった。それはガレノス(130-201)の血液を中心とするより科学的な液体病理学に代表される全身の物質的な調和の治療医学である。15世紀に入ると、ダヴィンチ(1452-1519)による人体解剖とその記載、ベルザリウス(1400-1500)による人体病理解剖を契機に人体を一つの物質的機能的生命体として人体の構造と機能との関係が理解されるなどして、人体機械論が主流をなしてゆく。その主役となったのはハーヴェイ(1578-1657)である。そのころデカルト(1596-1650)の物質とところとを分離する思想が現れ、本格的な唯物論的医学へと向かうこととなり、現代医科学の根本思想の端が完成したわけである。今日の医学の基礎は固体病理学すなわち細胞病理学を生んだウイルヒョウ(1821-1902)に依るところは大きい。この病理観は本格的な生命研究の幕を明けたものであるが、局所にのみ研究の眼を向ける傾向をもたらしただけでも否定でき

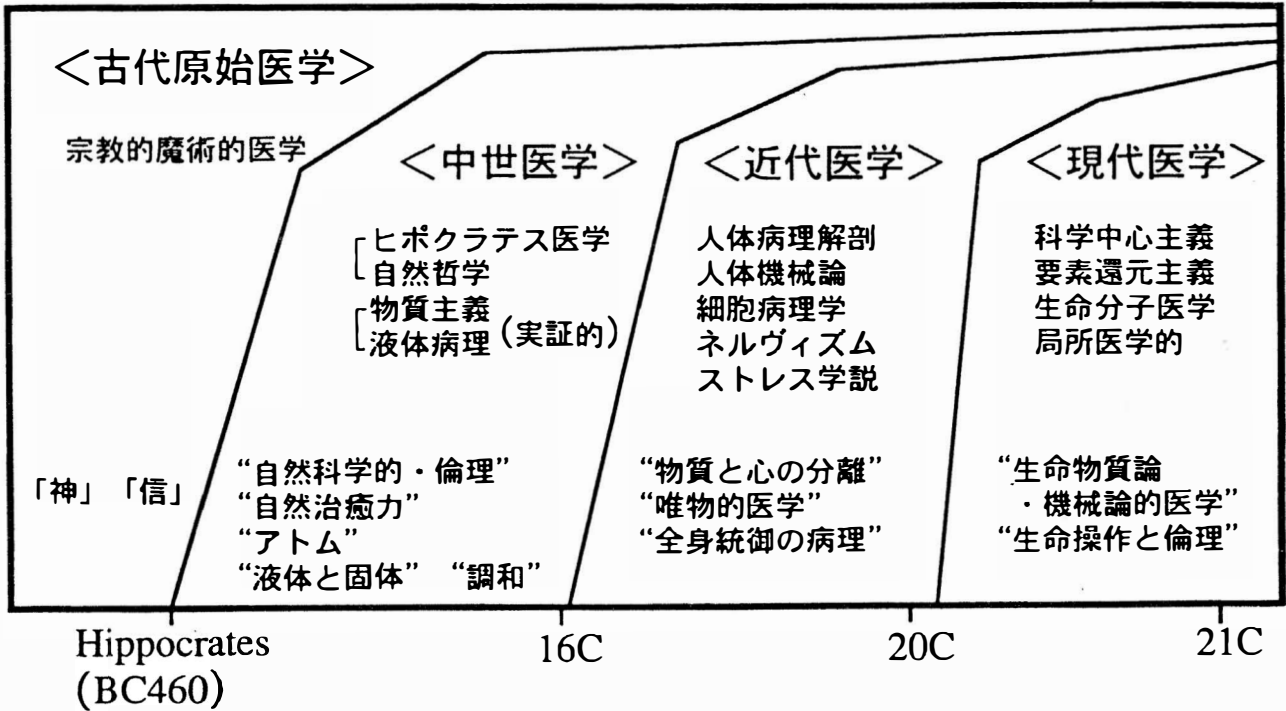


図1 西洋医学の進化

ない。一方、セリエ (1907-1982) によるストレス学説、パプロフ (1849-1936) らによる精身体病理論は生体全体の統御機構の存在をはじめて明らかにしたもので画期的と言える。

現代医学はこういった歴史変遷のうえに20世紀の主として後半には、めざましい進化発展を遂げるのであるが、いまや細胞病理から分子病理、ゲノム操作医学へと向かうなど、より微視的となり、生命および生物体自体も自由に作り変えることができる恐るべき時を迎えようとしている。現代医学はこのようにして、科学中心主義、数値主義的であり、多くの発見や研究知見からする相応の予防法や治療手段を求めようとする要素還元主義を貫いて医療は進歩したわけである。しかし、現代医学・医療の姿を全体としてみると、言うまでもなく全人医療という認識が薄らいだ20世紀であったのではないかと反省させられる。私達はいつの間にか科学には無限の力があり、すべてを解きあかすことができるとの信念はよいとしても、それは一種の誤認とも言えるときが来るであろう。また、全人とは人格個性をもつ患者中心に向けた医療パラダイムの拡大を意味しているから、問われている医療福祉の進歩は単なる科学のみではもたらすことができない世界でもあるであ

ろう。

現代医学医療の反省

何事もそうであるが、反省なきところに進歩はないと私は考えている。反省は理性的に自己の内に向けた批判であり、一言で言えば哲学である。現代医療は医学と経験の上に進歩することは間違いないが、ここ四半世紀の医療技術の進歩の様相は、免疫学や分子生物学をはじめとする医科学のほかに理工学や化学、材料工学技術など関連領域の力に依るところが大きい。そしてこの医療技術の進歩は必然的に複雑化、高度化、多様化を生じるから、進歩の陰には質的にも量的にもリスクが増大することは避けられない。医師にとっては、そのリスクを克服する注意と努力が要求されるが、少なくとも診断の機械化、デジタル化、画像化そしてコンピュータ化は本来医師に必要な人間的感性と思考・洞察力を劣化させる可能性を秘めていることは否定できない。私はこの20年間の教職にあって、こういった傾向も感じられない訳ではなく、そうならないように全力を投じてきたつもりでもある。

今日の医療は年々細かく専門分化しているが、そ

れ自体にも反省すべき点があろう。いずれの診療領域においても、医療は本来的に個性を持った病者に対して行われる社会相当性をもつ積極的危険行為であるといつてよい。病気を物質的に定量的に分析して実相を明らかにするというのは科学者として当然であり必要であるが、医療の対象が病気のみでなく病者にあることからすると、少子、多老、多病、多死の時代とされる21世紀の医学・医療の教育は病者がからだところの統合的な存在で、高次の意識体であることを強く認識して、全体論的医学の思想に基盤をおいた教育と実践がこれからは不可欠ではないかと考えられる。つまりこれからの医学は従来の分科的専門的医科学のみでなく全体論的医科学 holistic medical scienceへ、そして医療は全体医学 holistic medicineの実践の学へとパラダイムを拡げる必要がある。このパラダイムの拡大は東西両医学をあわせもつわが富山医科薬科大学においてこそ可能ではないかと思われる。

東西医学の真の融合とは

本学創設の理念には東西医学の融合がうたわれている。何をもって真の融合といえるのか、少しく考えてみたい。本学には西洋医学と和漢医学の両施設がある。近代西洋医学はわずかに300年の歴史であつて、その特徴を私なりに標語にまとめると、病気中心主義、科学中心主義、つまり物質的、分析的定量的、局所医学的、微視的であり、かつ功利主義、数値主義的といえる。この医学における科学がもつ世界観には心身統合体としての病者というひとの存在を得てして見失いかねない欠点をはらむといえる。一方、漢方医学の歴史は2000年、それはむしろ全身的、総合的、巨視的かつ陰陽虚実代表される個性と体表所見を重視する医術という異なる世界観をもつ。残念なことに現在においてもこの種の伝統医学は経験主義的で、科学的実証性に乏しいのであるが、この東の医療思想は西の医学を学んでいるものにとっては注目しなければならないものの見方であると思われる。いま本学において行われている方剤の有効成分の検索と薬効解析などを通じての効率的治療薬の開発研究は必要不可欠であるが、研究自体は科学に立脚したものであるから、医療の包括という理想からいえばこれのみでは東西医学の真の融合とは言

えないと私は考えている。先に述べた医療の目標はいかなる種類の医療思想においても同一である筈であるから、両者の世界観を医療実践の場でどれだけ近づけ、接点を求めさらに部分的に共有させようかが問題であると思われる。病者は病気をもつひと、こころと体の全体統合的存在ということ意識しつつ接触し、治療とケアを行うような自覚と教育は不可能でない筈である。それができてはじめて、否、それを目指す努力をしてはじめて真の融合に近づいて行くといえるのではないかと思う。

Holism (全体論) は、21世紀の医学教育の中核的概念であらねばならないと私は考える。現代の医療にholismを欠いているというのではない。例えば一つの器官や臓器単位でも、それを構成している諸々の組織や細胞、生理活性物質などが協調的に相互に作用することによって、臓器の統一的な機能が維持されている(現代医学研究の常識的な事実である)との見方はそれである。いまここで求めようとする全体論は人間として、病者としてのひとが臓器相互の作用を超えて、心身統合的存在として病人が在るという、人間の本質に迫った全体論への展開なのである。終局的には、環境、こころ、精神の座とからだの関係、人間として生きる身体全体統御についての科学を押し進めることが21世紀の私達に課せられた最後の課題ではないだろうか(図2)。このことはまさに東西両医学の理念の併合を意味するものであり、そのためには今から、科学では解決できない形而上医学 metaphysical medicine が医学教育に加味されねばならぬと思われるのである。先に述べた20世紀当初におけるネルヴィズム(精神身体病理論)を築いたパプロフと共に大きな貢献をなしたブイコフは「医者は病人の助言者となるかわりに、病気の誘発さえ行っている」と述べている。今日、医療の上で不可欠の十分な説明と納得という行為の中で、医師の不用意な表現や病状説明が、えてして患者のこころをゆさぶり、不安や抑うつをかき立てるといふ事例は、現在もなお、むしろめずらしくない。それは医師が病者の存在を忘れていた証拠でもあり、一つの罪悪といわれても致し方ないであろう。誠に心すべきことであることを、あえて申したい。

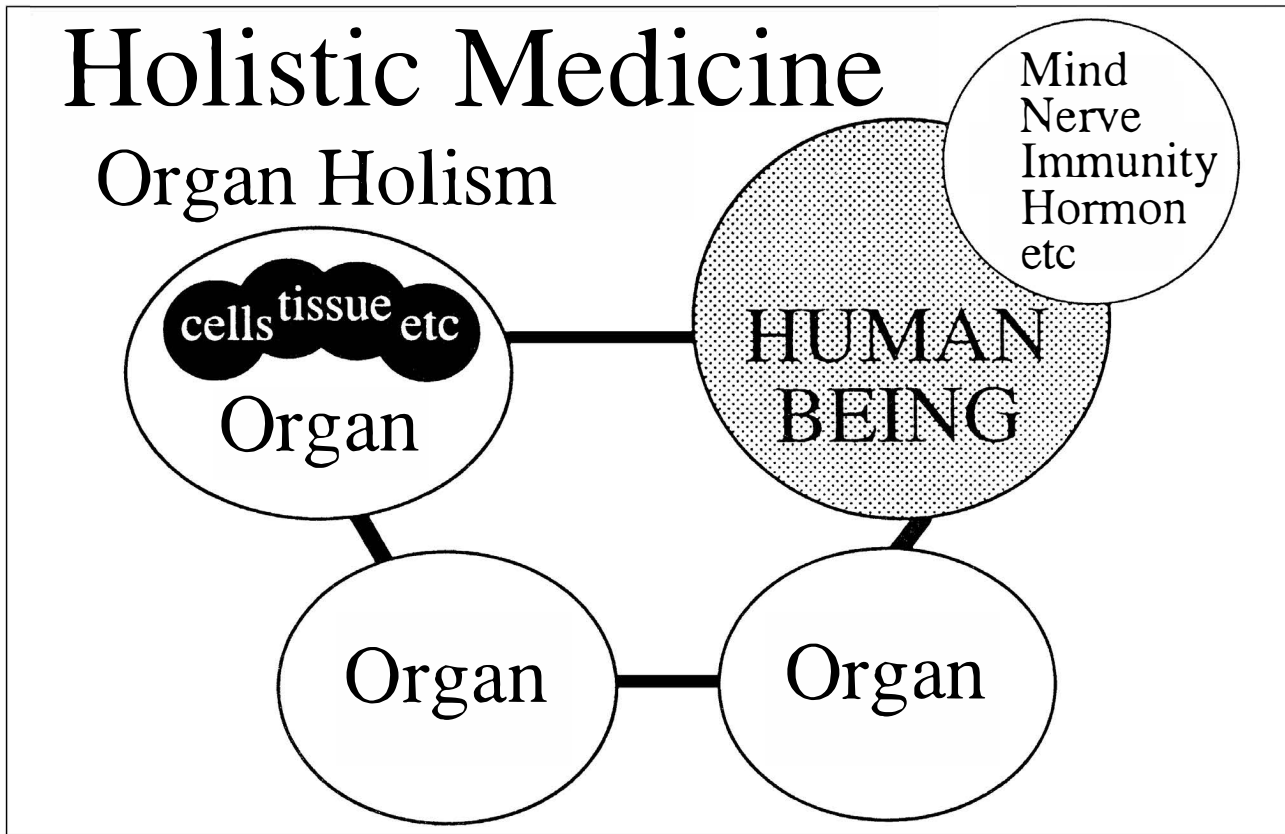


図2 Holistic medicine

整形外科（学）の反省と課題

近代整形外科は1741年に、パリ医科大学の学長であったニコラス・アンドレによって著されたL'Orthopedie（小児矯正学）に始まる。その内容はヒポクラテス医学の思想を基盤とし、身体調和からするケアの技術書と言える。すなわち、小児の自ら持っている成長力、生命力、自然回復力と自然環境との相互作用という視点でケアの方法論を論じている機能形態一体論の展開である。それ以来、整形外科は外科的手法を取り入れつつ進化し、今や肢体活動の外科学として分科独立したが、ここ約30年間には工学技術、材料工学、生体力学研究などの支援をうけて、眼を見張るような機能再建ができるようになった。そしてさらに骨をはじめとする多くの結合織の細胞生物学的、免疫学、生理化学的研究などから新たな治療法が開発されようとしている。こういった治療技術の進歩の中で著しいのは人工関節置

換をはじめとする生体内埋没器材の開発と外科技術の進歩であり、患者の福音は極めて大きい。あたかもその潮流はまさに人体機械論の最たるものといえるのではないかと私は感じる。かくして現代整形外科の特徴は、身体的、局所的、物質的、機能的、功利的かつ肢体のパーツ化に向かっている部分が多いといえよう。このような傾向は主に欧米の発想に由るところが大きい。いずれにせよ生体という自然の中へ生命力を持たない無機質（器材）の移入すなわち自然の中の不自然の存在ということは、長期的に見るとあたかも他者の臓器を移植するに類する医学的、倫理的問題を残していると言えよう。ともあれ生体は自然の摂理に則って維持され、病気の治療もまた同じであるという見方は古来正しいのではないかと考えられる。大阪大学で、国立大学初の医学概論を開設した故澤瀉久敬教授は、その講義において「生命を無視した医学は世に害毒を流す一つの罪悪である」とまで言い切ったことは将来に亘って常にかみしめるべきことと考えられる。

臨床教育と医学生によせて

21世紀の医療は従来にも増して、対象の主体である病める個の尊重を基本とした全体医療 holistic medicine に向かわねばならないであろう。それには医療は医術という医学の技術を駆使して病気を解決する技術のほかに、人とひととの接触対応の技術である仁術とが調和しなければならないことは言をまたない。医療にはヒポクラテスの誓いにもあるように常に倫理基盤が必要であり、それについて考える余力を学生に与えつつ専門の医学を勉強させることが極めて大切ではないかと考えられ、微力ながら私なりに医学・医療の概論の冊子をつくって配布するなどして説いてきたつもりである。

大学の教員とくに臨床医学の教員に対する評価が、業績中心主義となっていることも上記と密接な関係があり、問題はなしとはしない。それはとかく専門的な原著論文に重点がおかれ、症例研究が軽視される傾向が一般的にみられるのは誠に残念で危険でもある。医療実践が単純にゆかないのは、仮に病名は同じでも、一人ひとり異なる個性をもったひとであり、病態も苦しみ方も個々に微妙に異なるからである。21世紀の医療はむしろ病気とともに病者を対象とすべきであるから、一例一例についての全体的で深い考察と反省の積み重ねこそ、真に理想的な良い医師に、より良い臨床指導医に成長する最重要なことであるほか、医療の質の向上にとって不可欠の要件ではないかと思っている。この一例ごとの反省は緩急自在の至適な臨床対応を可能にする筈である。

予てから私は、医師には知識、理性、および経験のほかに、祈りという「信」の世界も大切であると思ってきた。知識はsophia（知）であり、それを愛することが philosophy である。理性ratio には比較の「比」という意味と「言葉」という重大な意味があり、かみしめる必要がある。そして、祈りの根底はmetaphisik（超自然学、形而上学）にある。一つひとつの医術の動作も臨床研究も、知識と理性に根ざした論理の展開の上に感性をもった経験における反省の篩いを通して行われるのを理想とする一方、医療の結果には確実な予測ができにくい複雑性があることから、とくに決定的な手術などにおいては、祈りの世界が大切になると思われる。

私達の知識には感性的な知識と理性的な知識の二種があるといわれる。前者は動物的知識とも言えようが、医師となる学生には重要なことである。儒学の拠り所となった四書の一つに「大学」という書がある。そこには、「心ここに在らざれば、見れどもみえず、聴けども聞えず、喰えどもその味を知らず」とある。本当にものの本質を見てそれを知るには、心を集中しなければならない。凡人としての人間の感性はそのように努力して研かれてゆくことを示唆している。またゲーテ（1749-1832）の詩につきのような一節もある。ものを見るという不断の行いにおいても、ものの本当の姿、本質を知るのは容易ならざることであり、感性を研ぎ澄ますべきことを暗示している。曰く、

Was ist das Schwerste von allem?
Was dir dar Leichteste düket:
Mit den Augen zu sehen,
Was vor den Augen dir liegt.

入試で感性豊かな人を求める理由もそこにあり、常日頃の教養と自己内省、そして他者との接触によって培われるものと言えよう。これに反し理性的知識は人間のみに与えられた英知であって、それは学問、勉強によって蓄積される。こうして考えてみると大学は教えられるところと言うよりは、自ら学び問うところであることを学生は強く認識してもらいたいと考える。

多言を漏したが、7,300日（20年）の私の本学教員としての要求に真摯に取り組んでくれた医学部学生諸君に敬意を表し、そしてあらゆる面で多大の御支援を下された教職員各位に心から感謝する次第である。

学生参考書

- 1) 川喜田愛郎：近代医学の史的基盤（上、下）岩波書店、東京 1977.
- 2) 澤瀉久敬：医学概論 誠信書房 東京 1986.
- 3) 五木寛之：こころ・と・からだ 集英社、東京 1996.
- 4) 辻 陽雄：医と看護の根元を考える 教育改善学内出版 1997.
- 5) 辻 陽雄：医学・医療概論の葉 教育改善学内出版 1998.

辻 陽 雄

6) 辻 陽雄：整形外科フィロソフィー 臨床整形
外科32巻 3-12号連載，医学書院 1998.

7) 柳田国男：20世紀は人間を幸福にしたか 講談
社，東京 1998.

最終講義

女性としてのQOLを維持しうる婦人科治療を目指して

泉 陸 一

富山医科薬科大学医学部医学科産科婦人科学教室

婦人科治療，なかでも婦人科悪性腫瘍にたいしては，対象となる臓器が生命の維持に係わりが少ないこともあって，従来は病巣除去の完全性が追求され，浸潤癌にたいしてはたとえ病巣が小さくても，広範な手術術式が行われてきました。このため，若年者では“結婚のできない体”，“子供のもてない体”となり，中高年者でも“女性喪失”者として，精神的・身体的に大きなハンディを背負わせる結果になっています。

本日はこの婦人科治療とQOLについて性器の温存という課題にしぼって，私がこれまで取り組んできましたことを，妊娠機能，性機能，日常生活機能に分けてお話ししたいと思います。

妊娠機能

1. 卵巣の温存について

妊孕能の保持にはいうまでもなく卵巣と子宮が不可欠であります。卵巣腫瘍は婦人科受診の機会が少ない若年者にも頻発した無症状であるために，発見時すでに巨大になっており悪性腫瘍に限らず良性腫瘍であっても卵巣摘出が行われることが少なくないのが現状です。

1) 若年女性のための腹部健診

そこで上記のような事態を予防しようと着任以来若年者における卵巣腫瘍早期発見を目的に，“若年女性のための腹部健診”を施行してきました。具体的には，県下の短大2校の協力のもと，春の定期健康診断の折りに女子学生（19，20才）に対し経腹壁超音波診断法を用いて行いました。下腹部の腹壁のみの露出で行えますし，検査所要時間は被検者一人当たり1分以内，医師3名で300名を約2時間で終了できます。なお，2年間の在学中1回のみ検査

としました。その結果，1982～97年の16年間延べ10,625名中48名（0.45%）に卵巣腫瘍（1名の境界悪性腫瘍，5名の卵巣上体嚢胞を含む）を発見し早期に治療することができました。今後，このような健診を普及させ，学校保健法で定められた必須検査項目の中にこれが入り入れられるよう期待しています。

2) 若年者の巨大卵巣腫瘍（良性）での卵巣温存手術

このような症例の手術に遭遇しうる外科医のみならず，婦人科医にあっても，巨大であるからとの理由で安易に摘出されてしまうことが少なくないように思います。ここにそのような対応は誤りであり，腫瘍のみの摘出（核出術）を行うべきであることを示す貴重な症例を呈示しておきます。

〔症例〕 24才，未婚，9才時に卵巣嚢腫のため右卵巣はすでに摘出（外科医）されている。今回（1996年10月）2カ月前より腹部膨満感，頻尿あり，剣状突起に達する巨大な腹部腫瘍（腹囲85cm），右水腎症を併発（写真1，2）。これに対して開腹して腫瘍のみを慎重に摘出し，健常卵巣組織はできるだけ温存しました。術後経過をみると11日目には卵巣は径9×4cmに，4カ月後にはほぼ正常大に退縮した（写真3）。術後1カ月後に自然に排卵性月経



写真1

→
写真
2

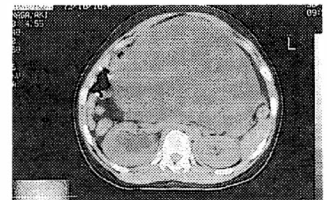


写真3



をみ、以後現在まで形態は超音波検査では全く正常であり、月経周期は順調、基礎体温は2相性で、機能的にも完全に温存されたことが確認されました。

3) 若年者の悪性卵巣腫瘍

卵巣腫瘍についての正確な疫学的データを得るため、1982年、県下の全婦人科診療施設が参加する卵巣腫瘍登録に着手しました。以後、登録率は100%を維持しており、症例の病理診断は標本を収集して、婦人科病理診断に通曉した専門医が参加する公開検討会を毎年開催して決定しています。1982年から96年までの15年間の全卵巣腫瘍4,140例の集計成績の一部を示します。表1は組織分類別の例数一覧です。富山県での若年者(ここでは24才以下)の悪性腫瘍の年間発生数を集計成績から推定すると、境界悪性を含め年間約4例の発生と考えられます。(表2)。ではどのような腫瘍がこの年齢層にみられるのか、そしてその腫瘍性格からみてどのように対処すべきかをみますと、表3に示すように、この年齢では悪性杯細胞腫瘍が64%と過半数をしめ、中高年齢層では大部分を占める上皮性癌は32%に過ぎずしかもそ

のすべてが粘液性腺癌であり、中高年齢層で圧倒的に多い漿液性腺癌は1例もみられてません。この成績と私の東大病院での成績とから、詳細な説明は省略しますが、次のような指針が引き出されることになります。

- (1) 悪性杯細胞腫瘍にきわめて有効な化学療法が開発されている今日にあつては、進行症例であっても、悪性卵巣腫瘍にたいする標準手術術式とされている両側卵巣・子宮全摘出術を適用すべきでなく、一側の卵巣摘出にとどめ卵巣と子宮を温存し、術後化学療法を十分に行うこと。
- (2) 若年者の上皮性腺癌は、ほとんど片側性、すなわち臨床進行期I aの粘液性腺癌であり、患側の卵巣摘出で完全治癒が期待されます。したがって、この場合も標準術式を行わず、妊孕能温存手術を行うこと。
- (3) 若年者では、初回手術は病理診断確認のためと考えること。
- (4) 万一、術後化学療法が著効を呈さなかった場合には、その段階で初めていわゆる卵巣がん標準手術術式を追加すること。

表1 富山県卵巣腫瘍登録集計成績(原発性卵巣腫瘍:1982~96年, 4,140例)

	良性	例数	境界悪性	例数	悪性	例数
表層 上皮	漿液性嚢胞腺腫	976	漿液性嚢胞腺腫	20	漿液性嚢胞腺癌	184
	粘液性嚢胞腺腫	733	粘液性嚢胞腺腫	65	粘液性嚢胞腺癌	77
	その他	92	その他	4	類内膜癌	54
性索 間質	莢膜細胞腫	51	顆粒膜細胞腫	36	繊維肉腫	2
	繊維腫	100	セルトリ間質腫瘍	2	その他	1
	その他	4	その他	0		
胚	皮様嚢胞腫	1,543	未熟奇形種	9	未熟奇形種(GIII)	3
	その他	16	その他	0	未分化胚細胞腫	13
					卵黄嚢腫瘍および 混合型腫瘍	11
他	筋腫など	11	性腺芽腫など	0	悪性転化	14
					その他	0
					肉腫など	1
計		3,526		136		478

表2 富山県での若年卵巣腫瘍の発生数
(24歳以下, 富山県卵巣腫瘍登録による)

	1982~96	年間(推定)
良性腫瘍	1,500	100
境界悪性腫瘍	18	2
悪性腫瘍	22	2

表3 若年者の悪性卵巣腫瘍
(富山県卵巣腫瘍登録, 1982~96)

	0~19歳	20~24歳	計
漿液性腺癌	0	0	0
粘液性腺癌	2	5	7
悪性胚細胞腫瘍	5	9	14
その他	1	0	1
計	8	14	22

2. 子宮の温存について

1) 子宮頸癌

今日では子宮がん検診の普及により頸癌では、上皮内癌やI a期癌といった初期の段階で発見される症例が多くなっており、将来拳児希望のある患者には、最近では上皮内癌のみでなくI a期癌にたいしてもこれまでのような子宮全摘出術は行わず、病巣のみの切除にとどめる子宮温存術式が試行的に行われるようになってきています。一方、最近の若年者での性行動の活発化にともない、頸癌患者の若年化が顕著で、しかも中高年者を対象とした子宮がん検診から取り残されていることもあって、若年者の進行頸癌が増加しているように感じています。このような症例にたいして、まず化学療法を行い、その反応によっては広汎性子宮全摘出術は行わず、病巣切除と骨盤リンパ節郭清からなる子宮温存術式が適用できるのではないかと考え、現在、症例の集積と長期予後の追跡を行っているところです。最近の一症例をここに呈示します。

〔症例〕 20才, 未婚。3カ月前からの性交時出血が次第に増量したため受診。頸部は写真4のごとく径2.5cmの外頸部型のI b期扁平上皮癌。患者には、この場合の通常の治療法は広汎性子宮摘出術であることを説明したうえで動注化学療法による子宮温存の可能性と危険性を十分に説明したところ、子宮を温存する治療法を受けたいとの申し出がありました。そこで、まず動注化学療法を行い、その後に効果判定のため子宮頸部円錐切除を行い、その組織学所見によって子宮を温存しうるか否か検討し、可能と判定されれば骨盤リンパ節郭清術を追加することとしました。Peplomycin, VCR, MMC, CDDPの4剤からなるレジメンで4回の動注化学療法(3回は内腸骨動脈から、1回は腹部大動脈から注入)を行いました。その結果、頸部病巣は肉眼(写真5)、

コルポスコープ、MRIのうえで完全に消失しました。そこで、子宮温存は可能と判断し予定どおり骨盤リンパ節郭清術を追加しました。1年後の現在嚴重に経過を観察中です。長期予後を見なければ本症例での最終評価は下せませんが、このような進行頸癌にたいする集学的温存治療方式は、適応基準のさらなる検討により、今後に大きな期待がもたれます。

2) 子宮体癌

体癌は従来、閉経後女性の疾患とされてきましたが、女性のライフスタイルの変化にともない30才前後の比較的若年の女性にも体癌あるいはその前駆病変が稀でなくみられるようになってきました。子宮摘出以外に治療法がなかった本症にたいして現在は、正確な病理組織学的診断がなされたことを前提条件として、MPA(酢酸メドロキシプロゲステロン)を用いた黄体ホルモン療法が行われて、子宮の温存に成功する症例が集積されつつあります。本教室でもすでにこのような治療法によってその後、妊娠しえた2症例を経験しています。



写真4

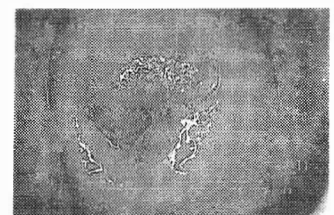


写真5

性 機 能

1. 外陰の温存について

外陰癌患者にたいしては、現在、全外陰切除術により救命をはかっていますが、手術による外陰の欠損と、外陰部の高度の変形は事実上、患者夫婦に性交を不可能にする結果になっています(写真6)。そこで教室では、これまで報告のない、“外陰癌にたいする術前化学療法による縮小手術”を現在、試行しています。その中の1症例を紹介します。

[症例]64才。主訴：外陰部腫瘍。

左側陰唇部に径3.5cmの腫瘍が発生し、腔壁にも進展したⅢ期外陰癌(扁平上皮癌)(写真7)。まず動注化学療法を2コース(Peplomycin, MMC, CDDP)投与したところ外陰部腫瘍は肉眼的に消失ついで同じレジメンで全身化学療法を2コース施行。臨床的著効が存在した部位の病理標本では1切片のみに微小な腫瘍細胞群の残存がみられましたが、腫瘍は完全に除去しえたと判断し、追加手術は行わず外陰を温存しました(写真8)。2年経過した現在再発なくしかも性交機能も十分に保存されています。

2. 頸癌, 体癌にたいする術後骨盤腔照射の弊害について

術後照射により多くの厄介な後障害が発生しますが、なかでも性交障害は患者のQOLを著しく低下させる要因になっています。この解決には、適応症例の再検討も必要ですが早急に術後補助化学療法への代替についての検討が必須であります。

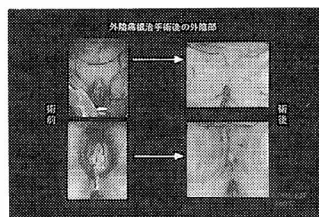


写真6



写真8

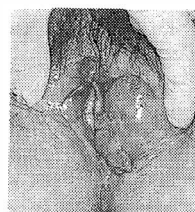


写真7

日常生活機能

表4に三つの項目をとりあげましたが紙面の関係上、説明は省略します。

臓器温存のための化学療法の問題点

上述したことから明らかなように、悪性腫瘍患者での臓器温存には、絨毛癌で成功したように、高度に有効な化学療法の存在が必須です。しかし、残念ながら、絨毛癌の化学療法と異なり他の婦人科癌では現在、化学療法の奏効度は高くありません。したがって大量、長期あるいは動注といった強力な投与法が用いられることとなります。そのため、いくつかの解決すべき重要な問題点も生じてきます(表5)。

表4 日常生活

I. 広汎性子宮全摘による障害	
尿失禁, 尿閉, 便秘	骨盤内自律神経の温存法の追求 術前化学療法による縮小手術の 試み 1) 抗癌剤感受性の予知 2) 化学療法に伴う障害への 対策
II. 抗癌剤による末梢神経障害	
手足のしびれ, 歩行障害	振動感覚計による振動覚閾値測定
III. 術後骨盤腔照射による外陰部腫張, 下肢浮腫	

表5 臓器温存のための化学療法の問題点

1. 卵巣毒性
2. 抗癌剤感受性の早期判定
3. 臓器壊死(動注法)
 - 1) 外陰, 殿部潰瘍
 - 2) 膀胱壊死
 - 3) 子宮旁組織の壊死
 - 4) 血管壊死
 - 5) 腸管壊死
4. 入院の長期化
5. 末梢神経障害
6. 長期予後

1) 卵巣毒性

抗癌剤投与後の健常残存卵胞数をできうる限り多く保ち、しかも抗腫瘍効果の高い投与レジメンの探求についての研究がこれまではほとんどありません。そこで、この課題について教室の脇君が取り組んできました（脇 博樹他、悪性細胞腫瘍に用いられる抗癌剤の卵巣毒性に関する研究。日本産科婦人科学会誌，49：327～333，1997）。

2) 抗癌剤感受性症例の早期鑑別

先行して投与された化学療法が果たして温存治療を可能にするほど有効か否かできるだけ早く判定することが必要になります。無効なまま数カ月も化学療法を続けてしまって、なすべき根治手術の遅滞を招いてはいけません。頸癌，体癌，外陰癌はいずれも解剖学的に連続生検が可能であります。そこで教室の伏木君は腫瘍細胞におけるPCNA，Ki67をマーカーとした早期感受性判定法を考案しました。現在その判定結果を温存治療適応基準の重要項目として用いています（伏木 弘他，子宮頸癌に対する動注抗癌化学療法早期判定法について。日本癌治療学会誌，29：1659～1667，1995）。

3) 動注法にみられる臓器壊死

内腸骨動脈の各分枝は分岐変異が多いこと、抗癌剤の正常組織にたいする障害性には個人差が大きいことなどのため、表に挙げたような副障害が発生し

てそれ以後の治療に支障をもたらすことがあります。今後、放射線科医との協力のもとその解決により一層努めねばならないと考えております。

4) 末梢神経障害

CDDPやVCRを含むレジメンでは、手足の“しびれ”などの知覚障害，歩行障害などの運動障害が生じて、患者のQOLを永く低下させることになる危険性をもっています。伏木君は早くからこの問題に取り組んでおり、薬剤の組み合わせ，投与量と，障害の頻度，程度，回復状況について検討し，その予防に必要な資料を集めています。（伏木 弘他，シスプラチンによる末梢神経障害について，日本癌治療学会誌，29：703～711，1994）。

おわりに

わたしが産婦人科医としてのほどもきを受けましたのは、故小林 隆東大名誉教授であります。先生は頸癌手術（広汎性子宮全摘出術）をうけた患者さんが手術後永く膀胱・直腸機能障害に苦しむのを救うため、世界にさきがけて骨盤内自律神経温存法を考案され（1961），その必要性を説いてこられた方です。その他の産婦人科治療についても、いまでいう患者のQOLについて教室員をきびしく指導されました。最終講義にこのようなテーマを取り上げることができ大変に幸せに感じております。

就任講演

顆粒球減少患者の感染症とその対策

舟 田 久

富山医科薬科大学医学部医学科感染予防医学教室

はじめに

顆粒球は感染防御の一端を担うので、この減少は感染助長に作用する。顆粒球減少は急性白血病や再生不良性貧血といった難治性血液疾患の病態であるだけでなく、癌化学療法や骨髄移植などの骨髄抑制を伴う治療にほぼ必発する。こうした治療は顆粒球減少に加えて皮膚粘膜バリアの破綻をもたらすので、易感染性が一層助長され、敗血症の頻度が高い。ここでは、顆粒球減少患者にとりわけ高頻度にみられる緑膿菌敗血症について、その現状と対策を述べる。

基礎疾患別にみた敗血症の頻度

血液内科で1972年から1986年までの15年間に経験した敗血症（総入院患者数1901名、総入院回数2388回、敗血症患者数211名、敗血症回数293回）の合併頻度は急性白血病で最も高く、入院1000回あたり478回であった。これは第2位を占めた悪性リンパ腫での頻度（208回）の2倍強であった。他方、こうした難治性血液疾患を除く一般内科疾患での頻度は入院1000回あたり11回であった。つまり、急性白血病では、一般内科疾患と比較して、敗血症の合併頻度が約45倍も高かった。

急性白血病に合併した敗血症の原因菌

第二・第三代セフェムとウレイドペニシリンが使用され始めた1982年を境に、前後の各10年間の比較で好気性グラム陰性桿菌が全体の81%（敗血症90回、106株中86株）から50%（敗血症196回、230株中114株）に減少し、顆粒球コロニー刺激因子（G-

CSF）の予防投与とカルバペネムの使用が増えた最近の3年間（1992年～1994年）は36%（敗血症43回、45株中16株）まで減少した。従来、3大原因菌の一角を占めた大腸菌とクレブシエラの頻度はそれぞれ1/3と1/4に減少した。しかし、緑膿菌は各時期の原因菌の首位ないし第2位を占め、その頻度（13%～17%）にはほとんど変化がなかった。一方、好気性グラム陽性球菌は過去20年間に9%（10株）から35%（80株）へ、さらに最近3年間は49%（22株）と上昇した。表皮ブドウ球菌と腸球菌は、それぞれ中心静脈カテーテルとセフェムの汎用と関連して著しい増加をみた。同様に、黄色ブドウ球菌も多少の増加を示したが、その主体はメチシリン感性株であった。

緑膿菌敗血症の現況と対策

1) 基礎疾患

1991年までの過去20年間に、血液疾患患者84名に87回の緑膿菌敗血症が合併した。基礎疾患は造血器腫瘍にはほぼ限られ、症例の2/3が急性白血病であった。症例の80%は $100/\mu$ 1以下の高度の顆粒球減少を背景に発症した。

2) 原発巣

緑膿菌敗血症の75%は消化管と呼吸器を侵入門戸として発症した。菌性感染症、肛門直腸感染症と肺炎が3大原発巣であった。

3) 監視培養

症例の78%（68例）では、血液分離菌と同一の緑膿菌が敗血症の発症時、あるいは発症に先駆けて咽頭や便の監視培養から見出された。一方、入院時の監視培養では、7例（8%）に緑膿菌が検出されて

ただけであった。監視培養で緑膿菌が出現すると（入院時からの持続ないし入院後の獲得），発熱時に血液から分離される可能性がどの菌よりも高かった。

4) 血液分離緑膿菌の血清群別

緑膿菌分離株（88株）は9つの血清群に分布したが，血清群A, B, E, Gの4つだけで全体の75%を占めた。5年毎の4期に分けて分離株の血清群を調べると，優勢な血清群は第一期の血清群Iから，血清群に特徴のない第二期を経て，第三期に血清群EとBが顕著となり，第四期には血清群GとAへ推移した。こうした成績は先の監視培養の成績と併せ，交差感染を示唆したが，各時期の血清群が広範な分布を示したことから，内因性感染の存在も無視しえなかった。

5) “breakthrough” bacteremia

緑膿菌敗血症の90%は抗菌薬投与中に発症したが，抗緑膿菌活性の強いペニシリン（最大常用量の少なくとも2倍）とアミノ配糖体（少なくとも最大常用量）を十分量で併用した適正と考えられる治療にもかかわらず両者に感性の菌による敗血症が10例にみられた。これらは抗菌薬治療の限界を超えて発症した敗血症（“breakthrough” bacteremia, 前線突破型敗血症）の症例といえる。

6) 予後

症例の予後は，発症後の生存期間から1週間以内の早期死亡例（47回，54%）と1週間以上の生存例（40回，46%）の2群に明確に分けることができる。死亡例の多くが発症後3日以内の死亡であることから，敗血症性ショック対策の重要性が示唆された。

7) 抗菌薬治療の成績

単菌性敗血症66例について，その治療成績を検討すると，1週生存率は53%であった。しかし，原因菌に有効と判定された2～3薬が併用された場合，つまりβラクタム薬（ピペラシリン，セフトジジム，イミペネムなど）の1～2薬とアミノ配糖体薬（ゲンタマイシン，アミカシンなど）の併用の場合，1週生存が75%（36例中27例）にみられ，そうでない場合（有効な1薬のみ）の27%（30例中8例）と比

べて有意に高い成績であった。また，2薬併用の70%よりも3薬併用が82%と多少優れた治療成績を示した。それで，2薬をそれぞれの最大許容量で併用したにもかかわらず“breakthrough” bacteremiaを呈する症例には3薬併用も止むをえないかもしれない。

なお，有効薬の投与がなかったにもかかわらず，3例で1週生存がみられたが，ともに発症時の顆粒球数が $100/\mu\text{l}$ 以上で，このうちの1例では発症後に顆粒球数の増加もみられた。

8) G-C S F 併用の治療効果

G-C S Fには，骨髓機能の回復を促進し，顆粒球減少期間を短縮する効果が知られている。それで，G-C S Fの併用効果が期待される。しかし，3年間に経験した24例の緑膿菌敗血症の治療成績をみると，G-C S F投与による1週生存の改善はなく（生存群13例中9例；死亡群11例中5例， $0.4 < p < 0.5$ ），敗血症性ショック（生存群13例中0例；死亡群11例中9例， $p < 0.001$ ）と適正抗菌薬治療（発症後36時間以内の有効薬による併用治療の開始：生存群13例中12例；死亡群11例中3例， $p < 0.01$ ）が予後を左右した要因であった。ショックは適正治療によって減少したが（ショック群9例中1例；非ショック群15例中14例， $p < 0.001$ ），G-C S F投与による減少はなかった（ショック群9例中4例；非ショック群15例中10例， $0.4 < p < 0.5$ ）。こうしたG-C S F治療成績は，敗血症症例の多くが寛解導入療法の終了直後の骨髓無形成期に発症したことから，G-C S Fによる顆粒球数の迅速な回復を期待できなかったことによると考えられた。

このように，顆粒球減少患者の緑膿菌敗血症では，監視培養を参考にした経験的抗菌薬治療の早期開始がショックを予防し，ひいては予後の改善をもたらすことになるといえる。

9) 感染予防対策

(1) 病室内の保菌者分布からみた予防策

緑膿菌の血液分離株の血清群の推移が病棟内交差感染を示唆したことから，病棟の医師や看護婦の協力をえて，不意打ち的に手指培養を施行したが（20名に3回実施），緑膿菌を含むグラム陰性桿菌の検出はなかった。それで，各6床病室のベッ

ド配置からみた緑膿菌保菌者の分布状況を80日間にわたって調査した(40床病棟)。その結果、同一血清群の緑膿菌が、向かい合うベッドよりも隣合うベッドの患者で保菌されている傾向にあった(隣合うベッド間での同一血清群の保菌: 5組, 向かい合うベッド間での同一血清群の保菌: 1組)。

6床病室(625cm×610cm)のベッド間隔を調べてみると、隣合うベッド間距離は30cmと75cmであった。一方、向かい合うベッド間距離は2mであった。このことは、患者間の菌伝播の防止に必要な技術的隔離のためにベッド間距離を少なくとも2mに保つ必要があることを意味する。まん中のベッド(ベッド幅1m)を除くと、隣合うベッド間距離は205cmとなるので、感染予防からは従来の6床病室は4床病室に変更すべきことになる。

(2) 病棟内の菌分布からみた予防策

血液分離株に優勢な血清群をみたことは汚染源の存在を示唆する。緑膿菌はヒトの常在菌というよりも湿潤な環境の菌であり、抗菌薬投与を契機に菌叢内に獲得される。調査の結果、病棟洗面所の流しの排水口とシャワーヘッドから血液分離株と同じ血清群に属する緑膿菌を多数分離した。最近、手洗いはねかしやエアゾルを介した菌獲得の経路の重要性が明らかにされた。それで、エアゾルとはねかしの発生の防止にそれぞれ排水管の太い管への交換と流し台の手前高位の傾斜に改造しただけでなく、sink trapの溜り水での菌増殖を防止するために流し台の上流側から夜間も水道水を緩徐に流し続けることにした。また、乾燥によるグラム陰性桿菌の減菌効果を期待して、2個

のシャワーヘッドを2週間毎に交換した。その後1年間にわたる追跡調査で流しの排水口の培養から緑膿菌はほとんど検出されず、シャワーヘッドからは、持続的とはいえ、数集落だけの分離になった。これとともに、洗面所由来の緑膿菌による敗血症はみられなくなった。

おわりに

難治性血液疾患、特に急性白血病の患者を中心に、顆粒球減少例の緑膿菌感染症の現状と対策について述べた。現在、顆粒球減少例の感染予防は、対費用効果から抗菌薬の予防投与が主流となっている。しかし、その予防効果は耐性菌の選択によりいつまでも持続するとは限らない。顆粒球減少患者の感染予防は顆粒球減少の軽減と短縮、究極的には基礎疾患の寛解である。現在、G-CSFが主役を演じているが、今後は効果の増強を期待して他のサイトカインとの併用も検討する必要がある。癌化学療法後の造血幹細胞移植や造血幹細胞への薬物耐性遺伝子の挿入も試みる価値がある。また、持続的顆粒球減少患者の重症感染症の治療には、G-CSF投与したドナーからの顆粒球輸血の試みも考慮する必要がある。他方、早期診断と治療が現在も感染症対策の基本である。この意味で、監視培養を参考にした分子生物学的技術による迅速診断法の開発も急がねばならない。

なお、講演では、深在性真菌症、骨髄移植のための無菌室治療にも言及したが、本稿では割愛した。

就任講演

超音波の生体作用と治療応用の基礎的研究

近 藤 隆

富山医科薬科大学医学部放射線基礎医学教室

はじめに

超音波は人の耳には聴こえない高い周波数の音波で、放射線と同様に医学診断上不可欠の技術となっている。また、実験室においては洗浄装置や細胞破壊装置等として広く用いられている。最近、超音波工学の進歩により、治療応用の研究が進み、がん温熱療法、結石破壊、ドラッグデリバリーシステムへの応用等多岐にわたって利用されようとしている。超音波の作用機構に関する研究では、超音波によるフリーラジカル生成は微小空間の高温高压による極限環境化学反応によることが明らかにされてきた。本稿では最初に超音波による生体作用、特にフリーラジカル生成とその影響について述べ、次に治療応用に関する実験例について概説する。

超音波の生体作用機序

超音波の生体作用には熱作用と非熱作用があり、後者はキャビテーション作用と非キャビテーション作用に分類される (Table 1 参照)。

Table 1 Biophysical modes of ultrasound

Thermal effects
Non-thermal effects
Non-inertial cavitation
Inertial cavitation
Free radicals
Shock waves
Non-thermal and non-cavitation effects

熱作用は組織中に伝播する超音波振動による組織分子の変位に依存する。熱は組織中の超音波吸収の結果として産生される。熱作用は治療応用の重要因子であるとともに、診断用超音波の安全性に関する重要な因子でもある。

液体中を超音波が伝播すると、疎密波のため液体中に過圧部と負圧部が生じ、ある強度 (しきい値) 以上では負圧により液体が引き裂かれ空洞が生じる。この現象はキャビテーション (空洞現象) と呼ばれる。これらの空洞が核となり、微小気泡が発生し、圧力振幅に対応した断熱膨張と圧縮を繰り返す (安定型キャビテーション, Non-inertial cavitation)。さらに超音波の強さが増すと、この気泡は圧縮時につぶれ崩壊する (崩壊型キャビテーション, Inertial cavitation)。この時、液体分子は極めて大きな加速度で衝突するために、局所的に数千度の高温と数百気圧の高圧が衝撃的に発生する。このため、気泡中で水蒸気となった水分子は熱分解され、 $\cdot\text{OH}$ および $\cdot\text{H}$ が生じる。

最近の研究により、超音波によるフリーラジカル生成領域には三つあると考えられている。最近の反応を起こす領域は気泡中心部の気相で、最も温度が高く、水分子を含め揮発性の溶質分子は熱分解される。次は気泡の気相と周囲液相の間の境界領域で、非揮発性溶質分子は主にここに集積して熱分解される。最後は周囲の液相で放射線化学と類似した反応を示す^{1, 2)}。

非熱的非キャビテーション作用は Radiation pressure, Radiation force, Radiation torque および Acoustic streaming による。これによる生物学的効果は超音波強度に依存し、作用発現に関する超音波強度のしきい値はないと考えられている。

超音波による活性酸素生成

超音波によるフリーラジカル生成において、その生物学影響を考えると活性酸素種の・OH, H₂O₂ およびO₂^{·-}が重要である。短寿命フリーラジカルを比較的安定なラジカル種に変えてESR（電子スピン共鳴装置）で観測するESR-スピン捕捉法を用いて超音波による水の分解で生成する活性酸素種を検討した。スピン捕捉剤としてDMPO（5, 5-Dimethyl-1-pyrroline-N-oxide）を用いて超音波照射中の希ガスの種類を変えて調べたところDMPO-OH生成量は希ガスの熱伝導度に逆比例した³⁾。報告されている希ガスのキャビテーション気泡崩壊時の最終温度の計算値を当てはめてみると水の超音波分解による・OH生成量はキャビテーション気泡崩壊時の最終温度に依存することが判明した²⁾。生成した・OHは再結合し、長寿命の過酸化水素となる。

超音波によるシトクロムC還元のスーパージンターゼ（SOD）による阻害実験より酸素存在時のO₂^{·-}の生成は知られているが、無酸素時のO₂^{·-}の生成を認めた例はなかった。著者らは高濃度のDMPOを用い、酸素存在時の超音波照射でO₂^{·-}との反応付加体であるDMPO-OOHの生成を認めることができたが、無酸素溶液ではこの生成は認められなかった。ところが同様の条件でシトクロムCの還元程度は照射時間に依存して増加し、SODの添加により抑制された。SODによる阻害効果は溶存気体の種類により異なり、キャビテーション気泡の最終崩壊温度の高い順と一致した。ギ酸ナトリウムの存在下では、シトクロムC還元型の生成は増加した。これらの結果は超音波によるキャビテーション気泡の崩壊時の温度がより高温となる場合に酸素が存在しなくても、・OH+・OH→O+H₂Oの高温化学反応による酸素が生じ、・Hとの反応でHO₂・（O₂^{·-}の酸化型）が生成するものと考えられる⁴⁾。ユビキノンのユビキノール生成を指標にした実験結果は上記仮定を支持した⁵⁾。最近の研究では、窒素を含めば、・NOも生成することが判明した⁶⁾。これら活性酸素種は“癌の音響化学療法”⁷⁻⁹⁾における活性化機構に関与していることが示唆されており、今後の機構解明が期待されている（超音波による活性酸素生成反応をTable 2 に示し

た）。

Table 2 Formation of oxygen radicals by ultrasound

$\text{H}_2\text{O} \rightarrow \cdot\text{OH} + \cdot\text{H}$ $\cdot\text{OH} + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ $\cdot\text{OH} + \cdot\text{OH} \rightarrow \cdot\text{O} + \text{H}_2\text{O}$ $\cdot\text{O} + \cdot\text{O} \rightarrow \text{O}_2$ $\cdot\text{H} + \text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2\cdot \longleftrightarrow \text{H}^+ + \text{O}_2^{\cdot-}$ $2 \text{HO}_2\cdot \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ $\cdot\text{O} + \text{N}_2 \rightarrow \cdot\text{NO} + \cdot\text{N}$
--

DNAに生じるフリーラジカル

イオン化放射線のDNA損傷は生成する活性酸素に由来する。超音波により生成する代表的活性酸素である・OHがDNA成分である塩基、ヌクレオシド、およびヌクレオチドと反応し、いかなるラジカル種が生成するか、また超音波に特異的なラジカルが生じるか否かを検討した。ピリミジン塩基の水溶液を超音波照射すると、放射線照射時にも認められる5, 6二重結合部位に・OHが付加したと思われるラジカル中間体（例えば5-y1ラジカル）が認められた¹⁰⁾。ヌクレオシドを用いても同様の結果を得た。溶質の濃度をあげるためヌクレオチドであるTMP（チミジン-5'-リン酸）水溶液を超音波照射すると、濃度が低い時には・OHの付加やH原子引抜きによるTMP塩基部の5-y1ラジカルやメチレンラジカルが認められたが濃度が高くなると通常の・OHとの反応では認められないメチルラジカルの生成が認められた¹¹⁾。これは溶質の直接熱分解によるもので、キャビテーション気泡周囲に高い濃度で集積するすべての有機分子に当てはまる^{12, 13)}。

DNA溶液に超音波照射した時、DNAの低分子化（主にDNAの二本鎖切断による）が認められるが、これは主にキャビテーションにともなう機械的作用（せん断力）によることが知られている¹⁴⁾。超音波による・OHがDNAの低分子化にどのように寄与するか、超音波誘発DNAの一本鎖切断と二本鎖切

断に対するフリーラジカルスクベンジャーの効果について調べた。その結果、DNAの二本鎖切断の収率は変らなかったが、DNAの一本鎖切断の収率は減少した。これにより、超音波強度が崩壊型キャピテーションの発生するしきい値を越え、照射時間が相対的に長い場合には・OHによる一本鎖切断も生成することが示された¹⁵⁾。

超音波誘発細胞内DNA鎖切断についてもフリーラジカル生成との関連より一連の研究がされ¹⁶⁻¹⁸⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた実験では・OHが再結合して長寿命となった過酸化水素は比較的安定で超音波誘発DNA一本鎖切断の原因となることが報告された¹⁷⁾。DNA鎖切断が超音波照射後生細胞あるいは死細胞に生じたものかの疑問があったが、最近のマイクロゲル電気泳動法による単一細胞のDNA鎖切断の検討では、生細胞にも生じるとする知見が得られている¹⁸⁾。著者らの検討では・OHが有意に生成する条件で細胞内DNA一本鎖切断は認められるものの、二本鎖切断は認められなかった¹⁹⁾。

超音波の生物効果は熱作用や機械的作用が主たる原因とされているが、超音波誘発フリーラジカルの細胞死への寄与も無視できない。培養細胞致死効果に対するシステアミンによる防護効果の実験よりフリーラジカルの細胞死への寄与を調べたところ、照射後生き残った細胞に対して増殖能を20%上げた²⁰⁾。システアミンによる防護効果の報告はあるが、その程度は実験条件によって大きく異なり数%から数十%にまでおよぶ。キャピテーションは粘度の高い細胞内よりも細胞外液に発生しやすいが、仮に細胞外液にフリーラジカルが生成したとしてもその寿命(・OHで約 8.7×10^{-9} 秒)から計算された拡散距離(約9.3nm)では細胞核近傍へは到達し得ない。細胞内まで取り込まれるシステアミンによる防護効果が実際のところ何によるのか、同一の音響条件での比較、他のフリーラジカルスクベンジャーの効果を含め再検討を要する問題である。診断用パルス波および連続波超音波の生体作用をTable 3にまとめた。

超音波温熱治療効果のin vitroにおける検討

癌温熱療法(ハイパーサーミア)は癌組織が熱に

Table 3 Biological effects of ultrasound

	Pulse waves*		Continuous waves	
	in vitro	in vivo	in vitro	in vivo
Cavitation	+	***	+	+
Free radicals	+	?	+	?
Intracellular DNA damages	+	?	+	?
Growth suppression/ Cellular damages	+	?	+	+
Sister chromatid exchange	****	?	+	?
Mutation	?	?	+	?
Transformation	?	?	-	?

- + , Positive
- , Negative
- ?, No report
- * Pulse waves with power level for diagnostic use.
- ** Positive results have been reported in papers dealing with rodent lung hemorrhage as an indicator of cavitation in vivo.
- *** Most of recent reports have shown negative results.

弱いことを利用した治療法で、超音波を用いた深部加温装置が開発されている。超音波の非熱作用がハイパーサーミアによる細胞死を増強するか否かin vitroにおいて検討した。キャピテーション発生が溶存気体の種類に影響されることを利用し制御を試みた。亜酸化窒素は溶解度が高く γ 値(定圧比熱と定容比熱の比)の低い三原子ガスでキャピテーション気泡温度を下げ、フリーラジカル生成を抑制する^{20, 21)}。また、高い周波数では超音波誘発細胞死も抑制するため、温度制御条件下では超音波の非熱的非キャピテーション作用を選択的に作用させることができる。ハイパーサーミア処理と超音波照射(単独では致死効果を示さない)を併用すると非致死的超音波が温熱による細胞致死効果を増強することが判明した²²⁾。この結果は超音波加温装置によるハイパーサーミア治療では超音波の非熱作用による治療効果の増強が期待できることを示唆している。一方、同様の条件で放射線や薬剤との併用効果を検討したところ、膜の流動性を上げるリドカイン作用

下では、細胞致死効果の増強を認めたが、X線照射による致死効果に対してはなんら修飾作用を示さなかった²³⁾。細胞膜に作用する超音波増感剤の探索が期待される。

超音波を用いた薬物経皮吸収促進効果の検討

薬物の経皮吸収を超音波を利用して制御しようとする試みがされている^{24, 25)}。著者らは超音波加温テストシステムが体表面の冷却のため恒温水循環装置による冷却水を流せる構造を有することを利用し、雄Wistarラット皮膚におけるノルアドレナリン(NA)およびヒスタミン経皮的吸収に対する超音波の非熱的作用による薬物増強効果について検討した。ビーム実効長を短縮するため周波数(3 MHz以上)、組織損傷を防ぐため強度(0.75W/cm²以下)を使用し、照射部位の温度上昇を抑制した条件でラットを麻酔下、薬剤をゲル状にして腹部に塗布した後超音波照射を行った。薬物による生理学的変化の指標として、血圧、心拍数、血流量等を測定したところ、超音波併用照射NA群では、非照射NA群に比較して血圧、心拍数の最大増加率が有意に高くなった。ヒスタミンについても検討したところ、超音波併用照射群で負の最大増加率が高い傾向を示した。超音波加温テストシステムは深部加温に加えて、超音波の非熱的作用を利用することにより薬物の経皮的吸収の促進に有用と思われる²⁶⁾。

ま と め

診断技術として発達してきた超音波科学であるが、超音波造影剤の開発にともないさらに広く発展する可能性が示されている。治療応用もキャビテーション制御技術を組み込んだアコースティックナイフとして前立腺肥大治療^{27, 28)}への応用やマイクロバブル製剤と組み合わせた遺伝子治療²⁹⁾や血栓溶解治療³⁰⁾への応用が始まっており、今後さらに安全且つ効率的な先端的治療法の開発と発展が期待される(応用例をTable 4にまとめた)。

Table 4 Biomedical application of ultrasound

Diagnosis in many fields

Therapy

Lithotripsy

Hyperthermia for cancer therapy

Nebulization

Surgical aspiraton

Decalcification

Physiotherapy

Gene therapy with microbubbles

Tissue ablation by high intensity focused ultrasound ("Acoustic knife")

Enhancement of transdermal drug delivery

Thrombolysis

Activation of drugs ("Sonodynamic therapy")

Laboratory use

Cell disruption

Liposome preparation

Emulsification

Cleaning

Sonoporation

Manupuration of cells

文 献

- 1) Suslick K. S.: Sonochemistry. Science 247: 1439-1445, 1990.
- 2) Riesz P. and Kondo T.: Free radical formation induced by ultrasound and its biological implications. Free Radical Biol. Med. 13: 247-270, 1992.
- 3) Kondo T., Gamson J., Mitchell J. B. et al.: Free radical formation and cell lysis induced by ultrasound in the presence of different rare gases. Int. J. Radiat. Biol. 54: 955-962, 1988.
- 4) Kondo T., Misik V. and Riesz P.: Sonochemistry of cytochrome c. Evidence for superoxide formation by ultrasound in argon-saturated aqueous solution. Ultrasonics Sonochem. 3: S193-S199, 1996.
- 5) Kondo T. and Riesz P.: Sonolysis of ubiq-

- uinone in aqueous solutions. An EPR spin trapping study. *Int. J. Radiat. Biol.* 69 : 113-121, 1996.
- 6) Misik V. and Riesz P.: Nitric oxide formation by ultrasound in aqueous solutions. *J. Phys. Chem.* 100 : 17986-17994, 1996.
- 7) Umemura S., Yumita N., Nishigaki R. et al.: Mechanism of cell damage by ultrasound in combination with hematoporphyrin. *Jpn. J. Cancer Res.* 81 : 962-966, 1990.
- 8) Umemura S., Kawabata K., Sasaki K. et al.: Recent advances in sonodynamic approach to cancer therapy. *Ultrasonics Sonochem.* 3 : S187-S191, 1996.
- 9) Tachibana K, Uchida T, Hisanao S. et al.: Elimination adult T-cell leukemia cells with ultrasound. *Lancet* 349 : 325, 1997.
- 10) Kondo T., Krishna C. M. and Riesz P.: Sonolysis, radiolysis, and hydrogen peroxide photolysis of pyrimidine derivatives in aqueous solutions : A spin-trapping study. *Radiat. Res.* 116 : 56-73, 1988.
- 11) Kondo T., Krishna C. M. and Riesz P. : Pyrolysis radicals formed by ultrasound in aqueous solutions of nucleotides : A spin trapping study. *Int. J. Radiat. Biol.* 57 : 23-33, 1990.
- 12) Kondo T., Krishna C. M. and Riesz P. : Sonolysis of concentrated aqueous solutions of nonvolatile solutes: spin-trapping evidence for free radicals formed by pyrolysis. *Radiat. Res.* 118 : 211-229, 1989.
- 13) Kondo T., Krischenbaum L. J., Kim H. et al.: Sonolysis of dimethyl sulfoxide-water mixtures: A spin-trapping study. *J. Phys. Chem.* 97 : 522-527, 1993.
- 14) Elsner H. I. and Linblad E. B.: Ultrasonic degradation of DNA. *DNA* 8 : 697-701, 1989.
- 15) Kondo T., Arai S., Kuwabara M. et al.: Damage in DNA irradiated with 1.2 MHz ultrasound and its effect on template activity of DNA for RNA synthesis. *Radiat. Res.* 104 : 284-292, 1985.
- 16) Miller D. L., Thomas R. M. and Frazier M. E.: Single strand breaks in CHO cell DNA induced by ultrasonic cavitation *in vitro*. *Ultrasound Med. Biol.* 17 : 401-406, 1991.
- 17) Miller D. L., Thomas R. M. and Frazier M. E.: Ultrasonic cavitation indirectly induces single strand breaks in DNA of viable cells *in vitro* by the action of residual hydrogen peroxide. *Ultrasound Med. Biol.* 17 : 729-735, 1991.
- 18) Miller D. L., Thomas R. M. and Frazier M. E.: Comet assay reveals DNA breaks induced by ultrasonic cavitation *in vitro*. *Ultrasound Med. Biol.* 21 : 841-848, 1995.
- 19) Kondo T., Kodaira T. and Kano E.: Free radical formation induced by ultrasound and its effects on strand breaks in DNA of cultured FM3A cells. *Free Radical Res. Commun.* 19 : S193-S200, 1993.
- 20) Kondo T. and Kano E.: Effects of free radicals induced by ultrasonic cavitation on cell killing. *Int. J. Radiat. Biol.* 54 : 475-486, 1988.
- 21) Kondo T., Fukushima Y., Kon H. et al.: Effect of shear stress and free radicals induced by ultrasound on erythrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 269 : 381-389, 1989.
- 22) Kondo T. and Kano E.: Enhancement of hyperthermic cell killing by non-thermal effect of ultrasound. *Int. J. Radiat. Biol.* 51 : 157-166, 1987.
- 23) Kondo T. and Kano E.: Absence of synergistic enhancement of non-thermal effects of ultrasound on cell killing induced by ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 52 : 627-633, 1987.
- 24) Levy D., Kost J., Meshulam Y. et al.: Effect of ultrasound on transdermal drug delivery to rats and guinea pigs. *J. Clin. Invest.* 83 : 2074-2078, 1989.
- 25) Mitragotri S., Blankschtein D. and Langer R.: Ultrasound-mediated transdermal pro-

- tein delivery. *Science* 269 : 850-853, 1995.
- 26) Koike M., Ikeda K., Abe Y. et al.: Studies on ultrasonically enhances transdermal drug absorption. In: *Hyperthermic Oncology in Japan '96* (Sugimachi K. ed.) : 148-149, Fukuoka Printing, Fukuoka, 1996.
- 27) Bihrlé R., Foster R. S., Sanghvi N. T. et al.: High intensity focused ultrasound for the treatment of benign prostatic hyperplasia : Early united states clinical experience. *J. Urol.* 151 : 1271-1275, 1994.
- 28) Madersbacher S., Kartzik C., Susani M. et al.: Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound. *J. Urol.* 152 : 1956-1961, 1994.
- 29) Porter T. R., Iverson P. L., Li S. et al.: Interaction of diagnostic ultrasound with synthetic oligonucleotide-labeled perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin microbubbles. *J. Ultrasound Med.* 15 : 577-584, 1996.
- 30) Tachibana K. and Tachibana S.: Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. *Circulation* 92 : 1148-1150, 1995.

就任講演

食品成分による大腸癌発生予防と肝転移制御

田澤賢次

富山医科薬科大学医学部看護学科成人看護学教室

はじめに

年々減少する食物繊維摂取量が問題とされ、1950年の23g/日から1985年には16g/日と減少していることが、大腸癌を増加させ、さらには糖尿病、高脂血症や肥満などの病気が増加している一因とされている。

人間の腸管は草食動物と異なり食物繊維を消化する能力が退化しているために、野菜などの食物はよく噛むか、煮て食べることが前田らのSOD活性の検討からも推奨されている¹⁾。穀物には次代の生命が宿っており、土に種子を蒔くと日光と水などの自然の力により発芽し、緑の色を生じせしめる葉緑素を造り出す能力と、種子は長期にわたり自己を保存する必要性から抗酸化物質にも恵まれている。すなわち栄養と免疫の鍵を握るのは抗酸化的防御機構を強化する食品群と言うこともでき、癌のコントロールとも共通する。

一般的に消化と言えば、食べた食物が消化管の中でさまざまな栄養素に分解され、腸から吸収される働きであり、糖質はブドウ糖に、蛋白質はアミノ酸に、脂肪は脂肪酸とグリセリンにという具合に細分化される。この考え方は消化活動を物理化学的作用とみなしており、食物が細分化しながら生体にとって生きて物質へと質的に変化することは無視されている。この消化管内で繰り広げられているプロセスは単なる栄養素を補給するというメカニズムというよりは食物が人の血と肉になる生命進化のプロセスとみることできる。

今回は食物繊維の消化管内における各種作用とこの作用がどのように消化器癌発生と関連し、また消化管内の浄化作用に関わる乳酸産生菌を含めた食品成分が癌の肝転移を抑制するなどの成績について述

べてみたい。

消化と腐敗

“老化や万病の原因は、腸管内で発生する腐敗毒素による中毒”を唱えたのはメチニコフであるがこれは蛋白質をたくさん食べると、腸管内に腐敗菌が増加することを意味し、蛋白質の分解産物が腸管内に異常発生し、腐敗毒素たるアミン、硫化水素、フェノール、インドール、アンモニアが腸粘膜から門脈系を介して血中に吸収され肝臓でグルクロン酸や硫酸によって抱合解毒されるプロセスであるが、この時に、チトクロームp450が活性酸素を放出するために肝臓の免疫力も障害される。その結果、炎症、癌、慢性病、老化などの原因になる可能性がある。

人間の腸管内は、生まれ落ちた時は無菌だが、3-4日の後にはさまざまな腸内細菌が住み着き、その後の食事変化によって、細菌の構成が変化する。普通はビフィズス菌や乳酸菌が主たる菌種であるが肉食が増加してくるとウエルシュ菌など大腸菌が優勢になり、腸内の腐敗が促進する²⁾。われわれが食べた蛋白質は、腸内で各種アミノ酸に分解されて吸収されるが、吸収されずに残ったアミノ酸が嫌氣的に分解されるために悪臭のある分解産物となり、これらが門脈系を経て肝臓に運ばれる。肝臓は最大限の解毒能力を発揮し、きれいな血液を全身に送り出す作用も担う。癌原物質を始めとする解毒された物質は胆汁と共に十二指腸に排泄されるが、腸管内の腐敗がひどいと腐敗菌によるβ-グルクロニダーゼ (Glucuronidase) などの酵素が増加し、もとの毒素に還元されて再吸収される。つまり体外に排泄されるべき物質が腸-肝臓-腸という悪循環 (腸肝循環) となり、少量の癌原物質でも蓄積する結果となる。したがって腸内腐敗菌の浄化ができないと、肝臓は

常に最大限の解毒能力を発揮し、能力オーバの状態となることが考えられ、これが消化器癌発生の大きな原因であろう。免疫力と活性酸素との関連も興味深く、特に、SOD（活性酸素除去酵素）とのバランスのみだれによって、さまざまな病気が発症することが報告され、食事と深い関係にあることが判明している。

非吸収性の食品摂取の意義

非吸収性の食品の代表である食物繊維とは、“人の消化液では消化しにくい、人体にとって生理的に有用な難消化性物質”であるとされ、FAO、WHOでは“人体の消化管固有の酵素によって加水分解されない食用の動植物の構成成分”とされている。食物繊維の主なもの植物細胞壁の構造物質であるセルロース、ヘミセルロース、リグニン、果物や野菜に多いペクチン、海藻中のアルギン酸、コンニャクに含まれるグルコマンナンなどである。

食物繊維には、水溶性食物繊維と不溶性食物繊維があり、生体への作用が異なる。水溶性食物繊維では、胃内pHは変化しないが、不溶性では低下する。血清コレステロール低下作用や食後血糖値上昇抑制作用があるのは水溶性食物繊維であり、不溶性食物繊維では変化しない。逆に便の重量を増加させるのは不溶性食物繊維であることから、どちらかと言えば大腸癌の予防効果は不溶性食物繊維にあるとする。しかし、水溶性食物繊維であるアップルペクチンなどの大腸癌発生抑制効果³⁾からみて、まだはっきりした結論はだせない。

食物繊維は、消化酵素によってほとんど消化されないため、栄養的には役立たず、繊維の摂りすぎは消化器管に余分に負担をかけていると考えられていたが、食物繊維は咀嚼回数を増加させ、唾液の分泌を促し、パロチンの分泌も促すとされ、ことに唾液に含まれる酵素ペルオキシダーゼは活性酸素に対してスカベンジャーとして働く。また、ビフィズス菌増殖因子として働き、短鎖脂肪酸の生成が増加し、腸管内環境が弱酸性となり、腐敗菌の増殖を阻止する。このことは腸管内の浄化作用としてスカベンジャー効果を発揮し、間接的に腸管壁からのbacterial translocationを阻止し、門脈血のSOD活性を相対的に高めていると考えられる⁴⁾。

食物繊維摂取と癌

1971年のBurkitt⁵⁾の報告によると、繊維を多く摂っているアフリカの原住民には大腸癌、心臓病が少なく、低繊維食である欧米諸国では、これらの疾病が多いため、大腸癌発生要因の一つとして食物繊維の欠乏説を提唱した。食物繊維の摂取量の少ないスコットランドでは10万人当たり53人と大腸癌の死亡率が高く、食物繊維高摂取量のウガンダでは4人と少ない。日本でも、最近、大腸癌が増加しているのは食事習慣の欧米化により、穀物の精白度が高まり、動物性食品の増加、野菜類などの食物繊維摂取が減少したことによるといわれている。それは消化のよい食物成分は腸管内に滞留し、蛋白質などを腐敗するウエルシュ菌などが増加し、より多くの発癌物質を作るためと考えられている。

一方では、食物繊維は発癌物質や発癌を促す物質を吸着し、体外への排出を促し、便の嵩効果と相まって腸管壁の蠕動運動を刺激するために、排便までの通過時間の短縮にも与っている。すなわち、食物繊維が大腸癌発生と関連して重要なのは、ビフィズス菌などの腸内細菌叢が増加し腐敗菌が抑えられること、便の排泄を促進し、発癌物質や腸内細菌が生成する有害物質を薄めることである。

1) ペクチンによる発癌制御

Burkittが大腸癌発生要因の一つとして食物繊維の欠乏説を提唱して以来、食物繊維の大腸癌発生予防効果について数多くの研究が行われ、種類によって必ずしも一致していないのが現状である。ペクチン（水溶性食物繊維）に関してもその有効性には種々の報告があるがほとんどがシュトラス（柑橘類）ペクチン（CP）に関するものであり、アップルペクチン（AP）についての報告はない。CPとAPとの生理的活性の大きな特徴は腐敗菌、病原菌に対する静菌効果に差があり、APはCPに比較して優れた静菌作用を有している⁶⁾。

APとCPのアゾキシメタン（AOM）による大腸発癌に対する抑制効果の検討においては、Table 1のように腫瘍発生率は、10%含有AP群では70.0%（14/20）であり、20%含有AP群では45%（9/20）とより強く抑制され、Table 1のごとく20%含有CP

Table 1 Colon tumor incidence area occupied by tumor in rats fed diets containing pectin after induction of tumors by Azoxymethane

Diet (n)	Animals with colon tumor (%)	Number of tumors per rat (mean±SE)	Area occupied by tumor, per rat (mean±SE)
a. apple pectin (10% or 20%)			
Control (19)	19 (100)	3.2±0.6	79.7±39.5
10% AP (20)	14 (70) ^a	1.4±0.3 ^b	60.0±23.0
20% AP (20)	9 (45) ^d	0.9±0.3 ^c	10.5±2.2 ^a
b. 20% citrus pectin or 20% apple pectin			
Control (18)	18 (100)	2.4±0.2	52.2±17.8
20% CP (20)	14 (70) ^a	1.6±0.4 ^a	86.4±37.1
20% AP (14)	6 (43) ^d	0.6±0.2 ^d	30.7±9.0

AP: apple pectin, CP: citrus pectin.

^a: p<0.05, ^b: p<0.01, ^c: p<0.005, ^d: p<0.001 compared with control group.

群70.0% (14/20) との比較においても, 20%含有AP群は42.8% (6/14) と低発生率であった。一匹当たりの発生腫瘍個数においても, AP群では0.6±0.2, CP群は1.6±0.4とAP群において有意な減少であった (p<0.001)。糞便の酵素活性では, β-グルコシダーゼ (glucosidase) はAPとCP群ともに減少し, β-グルクロニダーゼはAOM投与期間中の低下を認めた (p<0.01)⁷⁾。また, 糞便中の短鎖脂肪酸ではAP群に酢酸量の増加を認め (p<0.05), 胆汁酸量ではAP群に総胆汁酸量の減少と一次胆汁酸量の有意の減少をみている (p<0.05)。

ペクチンの大腸癌発生抑制作用は, 腸内細菌叢の変動を介したβ-グルクロニダーゼ活性の初期の大幅な低下と総胆汁酸量の減少によることと, 以下に述べる消化管粘膜と門脈血のPGE₂の低下によると思われる。

2) 消化管粘膜と門脈血のPGE₂

PGE₂は直接または間接的に免疫抑制作用を有し, 腫瘍の増殖に必要なODCの活性化⁸⁾, 血管新生因子 (TAF) の活性化⁹⁾などを引き起こすことが知られている。

AP経口投与時の大腸粘膜のPGE₂含有量は, 遠位大腸粘膜において対照群の422.1±125.6ng/gに対して, AP群では166.6±25.8ng/gと有意に低下し (p<0.001) (Table 2), 10%と20%AP群間の門脈血中においても対照群の0.81±0.17ng/mlに対して, 10%AP群で0.54±0.13ng/ml, 20%AP群では0.30±0.08ng/ml (p<0.05) と低下していた (Table 2)¹⁰⁾。

Table 2 Prostaglandin E₂ levels in colonic mucosa and portal blood in rats fed diets containing pectin after induction of tumors by Azoxymethane

a. 20% citrus pectin or 20% apple pectin

Group (n)	PGE ₂ level (ng/g)	
	proximal colon (mean±SE)	distal colon (mean±SE)
Control (5)	397.6±62.3	422.1±125.6
20% CP (5)	379.4±77.4	324.9±33.7 ^a
20% AP (5)	274.3±80.6	166.6±25.8 ^a

b. Apple pectin (10% or 20%)

Group (n)	PGE ₂ level (ng/ml)
	portal blood (mean±SE)
Control (7)	0.81±0.17
10% AP (6)	0.54±0.13
20% AP (7)	0.30±0.08 ^b

Rats were killed at the 30th week.

PGE₂: prostaglandin E₂, CP: citrus pectin, AP: apple pectin.

^a: p<0.001, ^b: p<0.05 compared with control group.

大腸癌発生に内因性PGE₂がプロモーターとして作用するとされ, DMH誘発ラット大腸癌において大腸粘膜PGE₂が有意に高く, 癌の発生, 増殖に関与しているとの報告もある¹¹⁾。われわれの実験結果からみても, 腫瘍発生が多い遠位大腸粘膜において, 特にPGE₂含有量が低下していることは粘膜局所での免疫能低下をペクチンが抑制していることが推察され, 非吸収性食品であるアップルペクチンが腸管内においてハウスキーパ的作用を有することになる。

3) ペクチンによる肝転移抑制

アップルペクチンを経口投与すると, 大腸粘膜および門脈血中のPGE₂が基礎食投与ラットのそれと比較して有意に減少していることから, 門脈系を介するスキベンジャー効果が肝微小転移巣の抑制に関与するのではないかとの仮説から検討したところ Table 3の結果が得られた。基礎食に20%APを添加し, 1週間投与後, AH60Cを門脈内より移植するラット肝転移モデル¹²⁾における, 2週間後の肝転移の有無, 転移結節数をみた。転移形成率はAP

Table 3 Production of hepatic metastasis by 2×10^6 cells of intra-portal AH60C into rats fed 20% apple pectin

Basal diet	Hepatic metastasis	
	incidence	Av. no of tumor nodules/rat
Apple pectine (-)	14/15 (93.3%)	56.3 ± 12.5*
Apple pectine (+)	7/13 (53.9%) ^b	16.2 ± 5.4 ^c

* : mean ± SE
^b : Significantly different from apple pectine (-) (p < 0.05)
^c : Significantly different from apple pectine (-) (p < 0.01)

群53.9%と有意に抑制され、転移結節数でもAP群は平均16.2個と基礎食群の平均56.3個の約29%にとどまった。

この現象を説明するとすれば腸管内においてアップルペクチンがPGE₂産生を抑制し、スキャベンジャー的作用が腸管免疫を介して肝内免疫能賦活に関与したことになる。このように非吸収性食物繊維などの摂取が癌の転移予防に大切な役割を担っているとすれば、現在の術後の栄養管理によっては癌転移を増強している心配もある。癌の手術後の説明不可能な癌遺残の自然治癒にはこのようなメカニズムが関与している可能性もある。栄養とは吸収されるものだけをテーマとしてきた学問体系にも問題があるが食物繊維による肝転移の予防が可能であるとすれば、癌治療に食品の果たす役割の大きいことに目を覚ます必要がある。

乳酸菌と癌転移抑制

腸内細菌叢は宿主に様々な影響を与えているが、乳酸菌、ビフィズス菌などの乳酸産生菌は宿主に有益と考えられている。これらの乳酸産生菌の熱処理あるいは化学処理された細胞構成成分が抗腫瘍活性を有することが報告されている¹³⁾。乳酸桿菌*Lactobacillus casei* (*L. casei*)の加熱死菌体は生体内の種々の免疫反応を賦活化し、高い抗腫瘍効果や感染防御効果を示すと考えられている。

1) 乳酸菌摂取と肝転移抑制

上記に述べたようにアップルペクチンのスキャベンジャー作用が腸管免疫を介して肝内免疫能賦活に関与したとすれば、ハウスキーパ的作用を有する乳酸桿菌にも同様のメカニズムが考えられる。乳酸桿菌の経口投与によっても肝転移抑制効果が期待され

Table 4 Dose-response relationship of orally administered *Lactobacillus casei* (BLP) on experimental hepatic metastasis produced by AH60C

Group (n)	No. of metastatic nodules	No. of rats with metastasis
	mean ± SE (T/V, %)	(rate of inhibition, %)
Vehicle (13)	80.8 ± 23.1	11 (15.3)
BLP 50 mg/kg (9)	46.7 ± 22.5 (57.8)	5 (44.4)
100 mg/kg (10)	22.0 ± 27.3* (27.2)	4 (60.0**)
200 mg/kg (12)	50.8 ± 12.9 (62.9)	9 (25.0)

A suspension of AH60C cells (2.5×10^6 cells/rat) was inoculated via the portal vein through a 29-gauge needle in the hepatic metastasis model on day 0. The rats were then given BLP po every day from day 1, for 10 days. On day 11 the rats were killed, and the numbers of hepatic surface nodules determined.

* : p < 0.05 compared with the vehicle by Student's t-test.

** : p < 0.05 compared with the vehicle by the χ^2 test.

ると考え、次のような実験を試みた。

乳酸桿菌は*L. casei*菌体 2.7×10^{11} /gを含む乳酸桿菌菌末 (BLP : (株) ヤクルト本社より提供) をステンレス胃ソノデでラットに経口投与した。Table 4のごとくBLP100mg/kg投与群において40% (4/10)の肝転移抑制が認められ、転移結節数においても対照群の1/4にとどまった。またBLP100mg/kgの投与時期と期間を変えてみるとTable 5のように前投与群において最も転移個数が抑制され、対照群の平均242個に対して14個と大幅な減少をみた¹⁴⁾。

以上の実験結果はBLPの投与は肝転移抑制率にもまして、肝転移結節数において驚くほどの抑制効果を示したことは乳酸桿菌*L. casei*が腸管内に存在することが腐敗菌の環境を変え、腸管免疫賦活化に大きく関係することを示唆しており、腸管の炎症を抑制するスキャベンジャー的作用を有する多くの食品群にも門脈系を介する癌転移の予防効果が期待される。

2) 乳酸産生三種生菌と癌

生菌整腸剤ビオスリーを構成する菌種 *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* (*C. butyricum*), *Bacillus mesentericus*を用いた抗腫瘍活性の実験結果について述べてみる¹⁵⁾。これらの3菌種の生菌体 10^8 cells/rat, ホルマリン死菌体 10^8 cells/rat, 細胞壁分画100 μ g/rat (東亜薬品工業(株)より提供)を週2回、経口ソノデで15週間経口投与した。AOM誘発大腸腫瘍発生率と腹腔滲出細胞(PEC)のNK活性に及ぼす影響を検討した。動物はC3H/Heマウスとドンリュウラットを用いた。

腫瘍発生率は、生菌投与群56.5%, 死菌体投与群70%, 細胞壁投与群では80%であり、生菌投与群において有意な腫瘍発生抑制率が認められた (p < 0.01)

食品成分による大腸癌発生予防と肝転移制御

Table 5 Effect of oral administration of *Lactobacillus casei* (BLP) on experimental hepatic metastasis produced by AH60C

Group (n)	No. of metastatic nodules		No. of rats with metastasis		Liver weight (g)	Body weight (g)
	mean ± SD (T/V, %)		(rate of inhibition, %)		mean ± SD	
Vehicle (13)	242.2 ± 256.0		13 (0)		14.5 ± 1.6	272.8 ± 16.6
Pre (13)	14.2 ± 11.6** (5.9)		11 (15.4)		14.8 ± 1.4	259.6 ± 11.3*
Post (10)	41.5 ± 61.0* (17.1)		9 (10.0)		13.2 ± 1.9	261.6 ± 16.7
Consecutive (11)	17.0 ± 26.8** (7.0)		9 (18.2)		14.2 ± 1.7	262.2 ± 18.3

A suspension of AH60C cells (2.5×10^6 cells/rat) was inoculated via the portal vein through a 29 gauge needle in the hepatic metastasis model on day 0. The rats were given BLP (100 mg/kg per day) po at the times indicated. On day 11 the rats were killed and the numbers of hepatic surface nodules determined. The liver and body weights were also measured.

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ compared with the vehicle by Student's t-test.

Table 6 Effects of Bio-three on tumor induction in the colon of Donryu-rats by AOM

Group	Control	Bio-three (B-3)		
		living cell	killed cell	cell wall
Prevalency	45/50 90.0%	26/46 56.5% ²	14/20 70.0%	16/20 80.0%
Frequency ^a	2.60 ± 2.17 ¹	0.96 ± 1.09 ³	1.85 ± 1.87	1.50 ± 1.24 ⁴
Multiplicity ^b	2.89 ± 2.09	1.69 ± 0.93 ³	2.46 ± 1.69	1.88 ± 1.01
Tumor size (mm ²)	28.3 ± 36.5	24.0 ± 32.9	28.6 ± 29.54	16.4 ± 14.24

Donryu rats were injected 7.4 mg/kg of AOM subcutaneously for 11 weeks a weekly. Rats were given orally the three bacterial mixture for 15 weeks by two times a week from the start of AOM injection. Tumor outcome was assessed at necropsy 30 weeks after the first injection of Azoxymethane (AOM).

^a : Mean number of tumors per rat including all rats in each group.

^b : Mean number of tumors per rat excluding rats without a tumor.

¹ : Mean ± SD.

² : Significant difference from the control group by χ^2 test ; $p < 0.01$.

³ : Significant difference from the control group by Student's t-test ; $p < 0.01$.

⁴ : Significant difference from the control group by Student's t-test ; $p < 0.05$.

(Table 6)。

C3H/Heマウスに3種各々 10^8 cellsの死菌体合剤を腹腔内投与してPECのNK活性を測定した結果、腹腔内投与後3日目のNK活性はE:T比50:1で対照群の16.7%に対して64.7%と約4倍の活性を示した。

生菌整腸剤ビオスリーは3種生菌の独特の共生作用により腐敗菌、病原菌などの増殖を抑制し、ビフィズス菌の増殖を促進することにより腸内細菌叢を改善する作用があるとされている⁶⁾。対照群の腫瘍発生率90%に対して、生菌群は56.5%と腫瘍発生を抑制し、

平均腫瘍個数においても対照群の2.60個に対して0.96個と有意な減少を認めた($p < 0.01$)。また、腸内細菌叢の検査においても15週目よりEnterobacteraceaeとStreptococcusの増加が観察された。本実験で使用した3種生菌のうち、*C. butyricum*の産生する酪酸には腸管内のpH低下や2次胆汁酸の生成阻害作用が大腸癌予防効果と共に報告されている¹⁷⁾。

ビオスリーは3種生菌の共生作用により腐敗菌、病原菌などの増殖を抑制し、ビフィズス菌の増殖を促進し、腸内細菌叢を改善することにより大腸癌発生に対

して抑制したと考えられる。

おわりに

アップルペクチンは腸管内におけるanti-inflammatory食品としてスカベンジャー的作用を有し、門脈血を浄化する。ペクチンなどの食物繊維やそれを有効利用する*Lactobacillus*や、腸内細菌叢の改善作用のある3種生菌などは腸管内でスカベンジャーとして非常に重要な機能を担っていると思われる。

文 献

- 1) 前田 浩: 野菜抽出物および食用油の抗脂質ラジカル活性と抗DNA切断作用: がん予防と抗ラジカル活性. *Environ Mutagen Res* **18**: 53-61, 1996.
- 2) 光岡知足: 腸内フローラの生態と役割. (光岡知足編): 学会出版センター, 東京, 1990.
- 3) Tazawa K., Okami H., Yamashita I. et al.: Effect of apple pectin on Azoxymethane-induced colon carcinogenesis-fecal enzyme activities and prostaglandin E₂ level in colonic mucosa. *Recent Advantage in Management of Digestive Cancers* (Takahashi T. ed.): 471-473. Springer-Verlag, Tokyo, 1993.
- 4) Tazawa K., Okami H., Yamashita I. et al.: Role of inflammation on AOM-induced rat colon carcinoma; Effects of apple pectin on AOM-induced colon carcinoma in rats. Abstracts of the 16th International Symposium of the Sapporo Cancer Seminar: 64-65, 1996.
- 5) Burkitt, D.P.: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* **28**: 3-13, 1971.
- 6) Tazawa K.: Bacteriostatical properties of skin barriers. *Proceeding of the 7th Biennial Congress of the World Council of Enterostomal Therapists*: 37-41. Hollister, USA, 1988.
- 7) Okami H., Tazawa K., Yamashita I. et al.: Effects of Apple pectin on fecal bacterial enzymes in Azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* **86**: 523-529, 1995.
- 8) Narisawa T., Hosaka S., Niwa M.: Prostaglandin E₂ counteracts the inhibition by ornithine decarboxylase induction by deoxycholic acid. *Jpn J Cancer Res* **76**: 338-344, 1985.
- 9) Form D.M. Auerbach R.: PGE₂ and angiogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* **172**: 214-218, 1983.
- 10) 大上英夫 田澤賢次 岡本政広ほか: AOM誘発ラット大腸腫瘍に対するアップルペクチンの効果(第一報) - 大腸粘膜および門脈血中のPGE₂含有量の検討-. *消化器癌の発生と進展* **5**: 91-94, 1985.
- 11) 田中正人 中沢三郎 小池光正ほか: DMH誘発ラット大腸癌における内因性プロスタグランジンの検討. *日消誌* **82**: 592-598, 1985.
- 12) 永瀬敏明: 転移性肝癌の治療に関する実験的研究- 32P肝内照射法による転移予防に関する実験-. *大腸肛門誌* **39**: 149-161, 1986.
- 13) Morinaga S., Konishi N., Suzuki M.: Antitumor activity and its properties of *Eubacterium lentum*. *Jpn J Cancer Res* **79**: 117-124, 1988.
- 14) Tazawa K., Ohnishi Y., Okami H. et al.: Intestinal flora and cancer control-Inhibitory effect of oral administration of *Lactobacillus casei* in a model of hepatic metastasis of rat-. *Proceedings of the International Conference on food factors*. (Ohigashi H. ed.), 367-370. Springer-Verlag, Tokyo, 1997.
- 15) 山本克弥 田澤賢次 山下 巖ほか: 大腸腫瘍発生の予防的研究(1報) - Azoxymethane (AOM) 誘発大腸腫瘍に対する3種生菌生菌の効果-. *消化器癌の発生と進展* **1**: 249-252, 1989.
- 16) 吉岡 一, 田坂重元 西村雅子ほか: いわゆる乳酸生菌製剤の乳児糞便細菌叢に及ぼす影響について. *臨床小児医学* **14**: 281-283, 1967.
- 17) Cumming, H.: Dietary fiber, fermentation and large bowel cancer. *Cancer Surv* **6**: 601-621, 1987.

就任講演

椎骨の形態について

篠原治道

富山医科薬科大学医学部看護学科人間科学教室

はじめに

肉眼解剖学において、椎骨の形態は古典的発生学および比較解剖学に基づいて理解され、解釈されてきた。例えば、椎骨は前方構造としての椎体と後方構造としての椎弓に二分されるが、この区画は椎骨発生過程における化骨中心がこれら二部に大別できるからである。また、我々は時に頸肋や腰肋を見るが、これらは動物によっては恒常的に発生するので、ヒトに発生した場合は、いわゆる先祖返り atavism と考えるのが比較解剖学の立場である¹⁾。しかしながら近年の分子レベルでの学問的進歩は古典的発生学に新知見をつけ加えけるとともに、多くの点で訂正を迫っている。つまり、従来の肉眼解剖学の基盤が揺らいでおり、肉眼解剖学者はこれに対応する必要に迫られている。

椎骨の形態そのものについて言えば、Vesalius (1514-1564)が見た肉眼解剖学的事実と現在の我々の眼に見えるそれとは違いがない。しかし、物を見る視点が違えば、別な視点からは何らの価値も認めることのできなかつた形態が大きな価値を持つことがある。その意味で、マウスおよびヒトの椎骨の形態を古典的発生学や比較解剖学から離れた立場から、観察しはじめた。

マウス椎骨の形態

マウスの脊柱は7個の頸椎、13個の胸椎、6個の腰椎、4個の仙椎が癒合してできた1つの仙骨および31個の尾椎からなる。ヒトでは癒合傾向が著しい尾椎がマウスでは完全な独立骨となっている。脊柱側面観では頸-腰部および胸-腰部に curvatures があることはヒトと同じで、仙骨が直線のかつ平面

的である点はヒトと異なる。全椎骨を眺めると骨の構成部分(例えば椎体、横突起、棘突起など)が徐々に拡大したり(crescendo)、縮小したり(decrescendo)することがわかる。尾はその明白な例で、尾椎のあらゆる構成部分は尾根から尾尖まで単調なdecrescendoを示している。これらの構成部分は、大きさ、方向性、厚み、形状といった、さらなるいくつかの構成要素の集積によってできており、各々の構成要素自体がcrescendo、decrescendoあるいはplateauを示している。いわば、脊柱は数分節にまたがり単純なcrescendo/plateau/decrescendoを示す構成要素の集積によって形成されるのが基本である。Fig. 1は椎体の頭尾長計測値をグラフ表示している。第1頸椎(CV1)には椎体と呼ぶべき構成部分が存在しないので0にプロットしてある。CV2にはdens axisと呼ぶ特殊な構成部分があるので極度に大きな頭尾長を示す。CV3から第11胸椎(TV11)まではゆるやかな、以降、第1腰椎(LV1)までは急なcrescendoを示している。LV1から第4尾椎(CoV4)までは概ねplateauを示す。こうしてみると、前述の単純

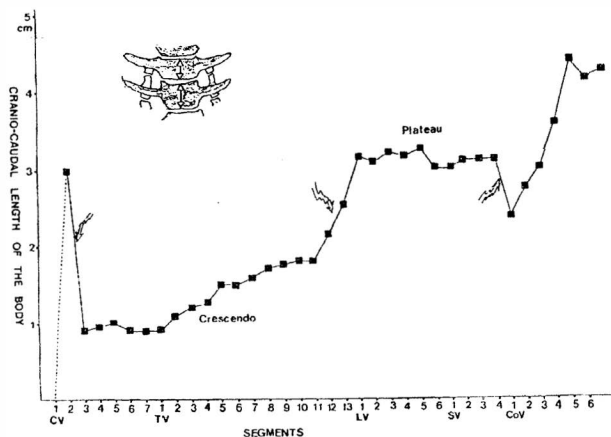


Fig. 1 Cranio-caudal length of the body

なcrescendo/plateau/decrecendo patternの他に、椎体には構成要素の明らかな変化をもたらす、いわば変曲点とでも呼ぶべき頭尾軸上の位置があることがわかる。椎体頭尾長の変曲点はCV 1-2-3, TV11-12, TV13-LV 1, CoV 4-5 等である。もう1つの例を椎骨棘突起にとる (Fig. 2)。棘突起頭側縁が椎体長軸に対してなす角度を計測した。90度を境にしてこれより小さな角度で棘突起は頭側へ向き、大きくなると棘突起は尾側へ向く。委細はともかく、90度で線引きする(破線)とTV10-11間に大きな変曲点のあることがわかる。然らば、椎骨構成要素の形態的推移は常にこのような明瞭な変曲点を有するのだろうか? CV領域では棘突起自体が短小なため棘突起前縁がなす角度を計測できない。TV領域に入って漸く棘突起の大きさが増し、TV2-7では計測可能となるとともに角度はcrescendoを示す。しかし、Fig. 2のopen squaresで示すように、この角度の立ち上がりは動物によりかなりのバラツキを示す。つまり、形態的推移の全体的方向性は一定しているが、個々の推移自体には画一性が乏しい。同じような推移の非画一性は、観察例数が少ないので断定はできないにしても、椎骨横突起が椎体に対してなす前頭面上あるいは水平面上の角度についても指摘することができる。

マウスの観察結果と考え方

Drosophilaに限らず、マウスにおいても体は頭尾軸に沿った分節配置を有し、各分節はgene hierarchy

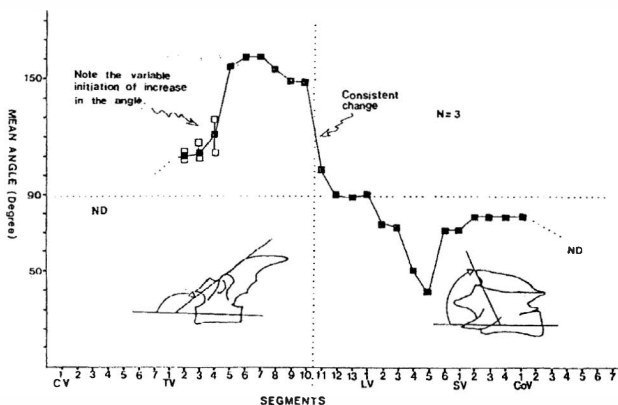


Fig. 2 Orientation of the spinous process

によってスキームされた結果として形成される。Grussら²⁾は椎骨の各分節がいくつかの異なるHox genesの組み合わせ(Hox code)によって特徴づけられると考えている。例えばHox1.1のgain-of-functionでは³⁾proatlasの出現やdens axisの消失がおり、いわゆるposterior transformationが生じる。これはHox1.1が関連したHox codeが変化するため、CV 1という分節の特徴が後方へ移動したと解される。Hox1.1がCV 1やCV 2の椎体形成に直接関与するわけでは勿論ないが、発生過程の特定時期におけるその発現異常が椎骨の特定の構成部分に、大きな影響を与えることは明かである。この種の実験結果から肉眼解剖学者が学びとるべきimplicationsは幾つもある。前に観察したように、正常マウスはatlasで椎体を欠如し、axisがdens axisという特殊な構造を持つ。古典的発生学ではatlasの椎体がdens axisへ取り込まれたと考えるが、この相互関係は遺伝子の面から支持されたことになる。一方、古典的発生学の主張とは相いれない面がある。例えば、椎骨を形づくる全ての構成部分が全ての椎骨に共通ではない可能性がある。各分節の特徴をスキームするHox codesの全てに共通のHox geneは知られていないからである。ところで、マウス椎骨構成部分の長さ、角度、形状などの要素が数分節(或いはそれ以上の分節)を一単位としてcrescendo/plateau/decrecendo patternを示すことは何を意味するのであろうか? Hox geneと実際の椎骨形成との間には、多数の遺伝子が介在することが知られている⁴⁾。我々が観察する形態はそれらの総和としての表現形態である。その総和的形態の各部分が一つの形態形成因子によってできると仮定し、その因子が頭尾軸に沿った数分節にまたがって単純に増減すると考えると都合がよい。

ヒト椎骨の観察

ヒトの脊柱は7個の頸椎、12個の胸椎、5個の腰椎、1個の仙骨からなる。個々の椎骨は幾つかの構成部分に分けることができ、その各々が長さ、角度、厚みなどの構成要素をもつ。これらの構成要素が基本的には数分節にまたがる単純なcrescendo/plateau/decrecendo patternを示すのはマウスと同様である。単純な変化に加え、その単純さを錯乱させる

変曲点をもつこともマウスと同様である。また、その変曲点には頭尾軸上の一定の部位に安定しているものと、個体により多少のバラツキを示すものがあることもマウスと同様である（実際にはヒトの方がバラツキを示す変曲点を多数持つように見える。それはヒトでは骨自体が大きいので構成要素の細かい点まで計測可能だからである）。ヒトの骨格観察には例数の限界が常にある。特に、バラツキをもつ変曲点の分布を検証するにたる例数を確保することは極めて困難である。しかし、椎骨関節突起の形状変化は少数例でも指摘しうる、バラツキをもつ変曲点の一つであり、これについて以下に述べる。

ヒト椎骨上関節突起の形状変化について

上関節突起の形状は下部胸椎から上部腰椎にかけて変化することが知られている。胸椎における上関節突起面は平坦で、後側・外側へ面する、いわゆる胸椎型を示す。一つの胸椎における左右の胸椎型関節面の方向性は二律背反性を持つので背腹方向への滑り以外の可動性に乏しい。腰椎におけるそれは凹形であり、内側面へ面する、いわゆる腰椎型を示す。一つの腰椎における左右の腰椎型関節面の方向性は水平面上の回転運動を許容するが背腹方向への可動性は殆どない。長らく、胸椎型から腰椎型への変化は第11胸椎から第12胸椎へかけての、2分節で起こる急速な変化であるとされてきた⁵⁾。しかし、32体の脊柱標本（金沢大学医学部蔵 田中重徳教授のご厚意による）観察結果は必ずしもこの定説を支持しない（Table 1 参照）⁶⁾。確かに21例、66%の脊柱では定説のように2分節で急速に変化するが、第11胸椎から第12胸椎へかけて起こる変化が3/1、第12胸椎から第1腰椎へかけて起こる変化が3/2を占める。残りの11例、34%の脊柱では3分節にまたがる緩徐な変化を示す。これらの例では胸椎型と腰椎型の間中間的な関節面が出現する。平坦面ではあるが、後外側へは面しないものや左右で著しい関節面の非対称のもの等が出現する。また、変化のレベルは第11胸椎から第1腰椎へまたがるものが7例、第12胸椎から第2腰椎へまたがるものが4例である。つまり、関節面の形状という構成要素の変曲点のバラツキは頭尾軸上の2から3分節にまたがり、左右が必ずしも同じ変曲点を持つわけではないことが明か

Table 1 Patterns of change from the thoracic to the lumbar type of articular surface. The asterisks indicate four patterns of the gradual change. The number within parentheses are percentages and those without are the numbers of cases. The abbreviations in the vertical column signify surface characteristics and orientations of the articular surface, i.e. flat (F), concave (C), dorsolaterally oriented (DL) and dorsomedially oriented (DM).

	Changes over 2 segments 21 (66)		Changes over 3 segments 11 (34)			
	14(44)	7(22)	4(13)	3(9)	3(9)	1(3)
T11						
F (100)	● ● ● ● ● ●					
C (0)						
DL (100)	● ● ● ● ● ●					
DM (0)						
T12						
F (73)	● ● ● ● ● ●					
C (27)	● ● ● ● ● ●					
DL (56)	● ● ● ● ● ●					
DM (44)	● ● ● ● ● ●					
L1						
F (8)	● ● ● ● ● ●					
C (92)	● ● ● ● ● ●					
DL (2)	● ● ● ● ● ●					
DM (98)	● ● ● ● ● ●					
L2						
F (0)	● ● ● ● ● ●					
C (100)	● ● ● ● ● ●					
DL (0)	● ● ● ● ● ●					
DM (100)	● ● ● ● ● ●					
Age range (y)	16-81	19-80	23-67	15-78	72,81	23
Males	9	4	2	1	1	1
Females	2	2	1	2	1	0
Number of un-documented cases	3	1	1	0	1	0

ある。さらに、これらの出現した変化から推定したさらに出現しうる変化はたくさんあることも明らかである。つまり、例数さえ増せばもっと様々なレベルの、多様な形状や、左右差が生じる可能性がある。

椎骨上関節面の形状変化は従来考えられているよりも多様性をもつことは解かったが、それが臨床的

意味を有する可能性はあるか？は気になる疑問である。椎骨関節突起の主な役割は2つある。1つは荷重負担であり、もう1つは運動域の規制である。通常姿勢における荷重負担は多く椎体-椎間板により、関節突起面の貢献は殆どない。しかし、体幹部伸展時などにおいては関節突起面にも荷重の分担が生じるとされる。関節突起面の荷重についてはこの条件を前提にして考慮する必要がある。それはともかく、ある胸椎レベルの上関節突起面はその上位椎骨の下関節突起面を腹側・内側から背側・外側へと支える。これに対し、ある腰椎レベルの上関節突起面はその上位椎骨の下関節突起面を外側から内側へと支えることになるが、この関節面が可動性を持つぶんだけ、支持機能が低下すると考えられる。その結果、胸椎型から腰椎型への移行分節では上位椎骨にかかる荷重と下位関節突起による支持の関係が他の分節とは異なると思われる (Fig. 3)。この移行が2分節でおこるか3分節にまたがって起こるかは、恐らく下位分節による支持機能の弱화가急に起こるか、緩やかに起こるかを示すであろう。Davis⁷⁾は急速な関節突起面の移行が腰部におけるlocking mechanismの主要な要素であると主張している。つまり、2分節移行の上部椎骨の可動性と下部椎骨の可動性とが共通しないので、この部で脊柱の可動性制限 lockingが生じるという。更に、関節突起面に荷重がかかるような状況でlockingが生じると、この部の損傷が起こりやすく、パラシュートの着地事故やある種の交通事故ではこの移行部椎骨に損傷が頻発することを指摘している。彼のlocking mechanismは2分節で急に生じるとの前提に立つが、それは2/3の例で成立する。しかし、残りの1/3ではもっと緩やかなlockingが成立しているので、2分節移行例とは異なった状況があると思われる。

始めに述べたように、現在、かつては肉眼解剖学の不動の基盤であると考えられていた発生学的事実や比較解剖学上の概念が分子レベルの知見にその座を譲りつつある。つまり、paradigm shiftが起こっている。それに伴い、肉眼解剖学における新たな視点が開け、これまでさして問題とはされなかったような事実が意味を持つ場合もでてくる。ノックアウトマウスならぬノックアウトヒューマンを使った分子レベルの知見を得ることが事実上不可能である以上、他の動物における実験的知見をヒトにextrapol-

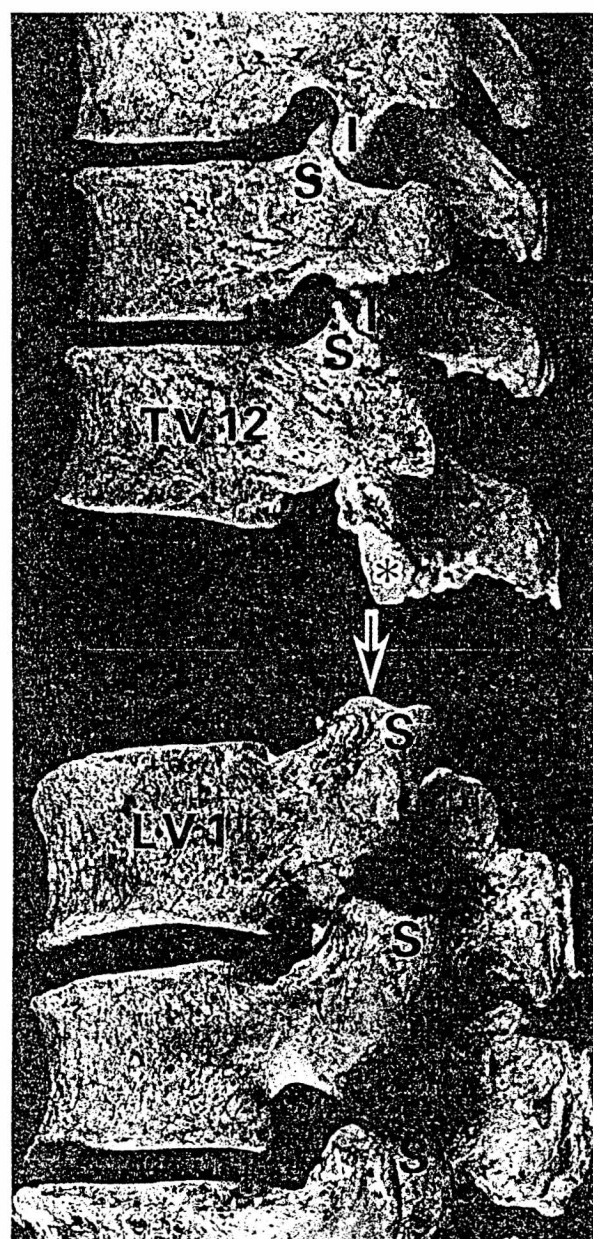


Fig. 3 The cover and covered relationship of the superior and inferior articular surfaces. Note that both the superior and inferior articular surfaces of the 12th thoracic vertebra are covered by the adjacent articular surfaces. The cover-covered sequences in both the thoracic and lumbar vertebrae are interrupted at this vertebra. The asterisk indicates the convex inferior articular surface that is to be covered by the superior articular surface of the next vertebra (arrow). S, superior articular process; I, inferior articular process.

ateする作業は肉眼解剖学者に課せられた重要な役割であると思われる。

文 献

- 1) Bateson W.: Materials for the study of variation. pp. 102-128, MacMillan, 1894.
- 2) Kessel M., Gruss P.: Homeotic transformations of murine vertebrae and concomitant alteration of Hox codes induced by retinoid acid. *Cell* **67**: 89-104, 1991.
- 3) Kessel M., Balling R., Gruss P.: Variations of cervical vertebrae afterexpression of a Hox-1.1 transgene in mice. *Cell* **61**: 301-308, 1990.
- 4) Erlebacher A., Filvaroff E. H., Gitelman S. E. et al.: Toward a molecular understanding of skeletal development. *Cell* **80**: 371-387, 1995.
- 5) Bannister L. H., Berry M. M., Collins P. et al.: Axial skeleton, In; Gray's Anatomy, 38th ed., pp. 265-271, Churchill Livingstone, 1995.
- 6) Shinohara H.: Changes in the surface of the superior articular joint from the lower thoracic to the upper lumbar vertebrae. *J. Anat.* **190**: 461-465, 1997.
- 7) Davis P. R.: The thoraco-lumbar mortice joint. *J. Anat.* **89**: 370-377, 1955.

就任講演

内視鏡検査・内視鏡治療と看護

田中 三千雄

富山医科薬科大学医学部看護学科成人看護学教室

はじめに

各種の消化器内視鏡検査・内視鏡治療は近年急速に進歩している¹⁾。特に消化器内視鏡治療の進歩には目を見張るものがあり、従来は手術場で治療されていた患者が、内視鏡診療部でどんどんと治療されるようになってきた。しかしそれに伴って、当然進歩しなければならない内視鏡検査・内視鏡治療における“看護”については全く体系化されておらず、旧態然たる看護に終始しているのが現状である。

今後取り組んでいかなければならない課題を中心に述べたい。

日本における看護婦と消化器内視鏡の関係

1980年に日本消化器内視鏡技師制度が発足した。毎年1回技師認定試験が行なわれ、これまでに6,146名の認定消化器内視鏡技師が誕生している(1997年5月現在)。その中に看護婦が3,500名いる。認定のための試験問題には、看護に関するものが多くを占めていることは言うまでもない。

また本制度を運営している日本消化器内視鏡学会の内視鏡技師会は、毎年全国的な研究会を2回開催するとともに地区毎にも研究会を2回開催し、内視鏡看護の在り方や内視鏡機材の取り扱いなどに関する発表・討議を行なってきた。

このように、我国においては看護婦と消化器内視鏡とは大変に密接な関係を持って、今日に至っている。

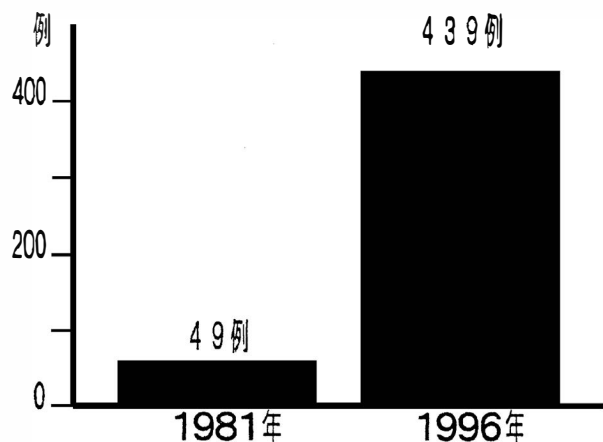
内視鏡治療症例の増加と偶発症

冒頭でも述べたように、各種の消化器内視鏡治療

(腫瘍切除、止血、静脈瘤硬化療法、乳頭切開、結石除去、ドレナージ、その他)が急速に進歩・普及してきた。それに伴って消化器内視鏡治療を受ける患者の数も、急速に増加している。これは日本のみならず、世界的な傾向である。図1は本学附属病院の光学医療診療部において、消化器内視鏡治療を施行した患者の数の推移をみたものであるが、1981年には49例にすぎなかったものが、15年後の1996年にはその10倍の439例に増加している。

医療における様々の診断法・治療には、医療事故がつきものである。内視鏡もその例外ではない。図2は内視鏡検査(単に診断を目的としたもの)における偶発症の発生頻度と、内視鏡治療におけるそれを比較したものである²⁾。後者における偶発症の発生頻度は、2倍を越えている。なお偶発症の種類としては、出血・穿孔・ショックが多い。

内視鏡検査・内視鏡治療の過程で患者の看護をおろそかにすると、このような偶発症の予知・対応に遅れをとることになる。



(富山医科薬科大学・光学医療診療部)

図1 内視鏡治療をした症例数の推移

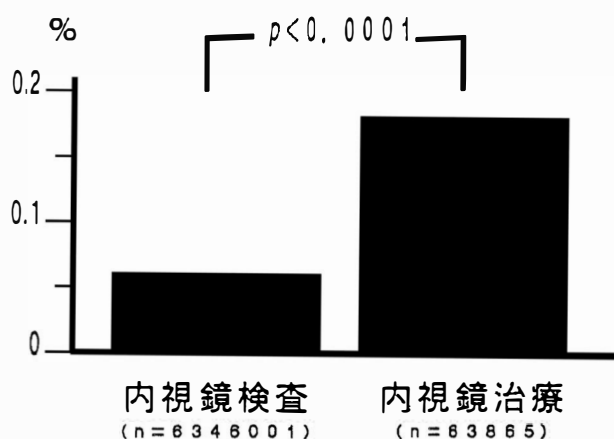


図2 上部消化管内視鏡における偶発症の発生頻度 (金子ら²¹⁾)

内視鏡看護が体系化されていないことの問題

内視鏡検査・内視鏡看護の基本は、まず内視鏡“前”・内視鏡“中”・内視鏡“後”における、患者の精神状態・身体所見・病変部位に関する情報を正確に把握することである。それに基づいて、看護計画がたてられなければならない。しかしながら、今日もなお内視鏡看護が体系化されていないので、把握すべき情報の具体的内容があいまいなうえ、把握した患者の情報を的確に意味づけて看護計画の中に有効に反映させることができない。

患者への psychiatric care の課題

内視鏡検査・内視鏡治療における患者へのpsychiatric careの研究は、皆無に等しい。本学附属病院の光学医療診療部における臨床成績 (図3, 図4)

をここに供覧するが、まだ本格的な研究成果を得るまでには至っていない。

図3は上部消化管内視鏡検査時の上腹部症状と精神的負荷の関係を、STAI心理テスト³⁾によって検討したものである。腹部症状が2つ以上ある患者は、腹部症状がない患者に比べて、状態不安 (一時的情動状態としての不安) と特性不安 (比較的安定したパーソナリティ特性としての不安) いずれのスコアも有意に高い。この成績は、消化器内視鏡検査前に腹部症状が多くある患者ほど内視鏡検査に対する精神的負荷が大きいので、特別のpsychiatric careが必要であることを強く示唆している。

図4は同様にして、過去に受けた上部消化管内視鏡検査の回数と最終の上部消化管内視鏡検査時の精神的負荷の関係を検討したものである。両者間には関連性が認められない。換言すれば、上部消化管内視鏡検査を頻回に受けている患者ではあっても、精神的負荷は同検査が初めての患者と変わらないことを物語っている成績である。

今後の研究課題としては、まず内視鏡検査、内視鏡治療における患者の精神的負荷の要因となるものを洗い出し、それぞれの要因の精神的負荷への関与の度合いを明らかにすることであろう。その結果を基にして、患者の精神的負荷を減らすような看護対策をたて、その対策を実行に移したうえで厳密に評価し、それをpsychiatric careの体系化に取り込んでいかなければならない。

なお精神的負荷の要因になり得るものとしては、以下のものが挙げられる。

- ①内視鏡検査、内視鏡治療に対する理解度
- ②患者の年齢、性、性格、インテリジェンス、社

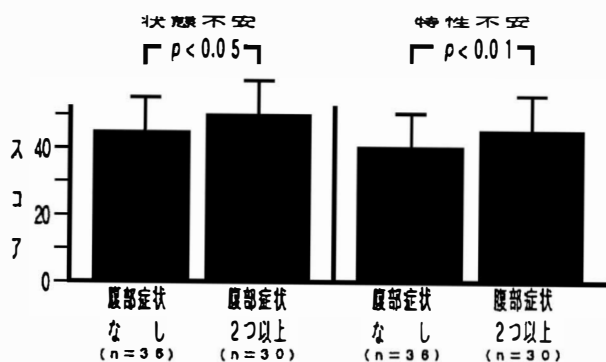


図3 上部消化管内視鏡検査時の上腹部症状と精神的負荷の関係 (心理テストによる)

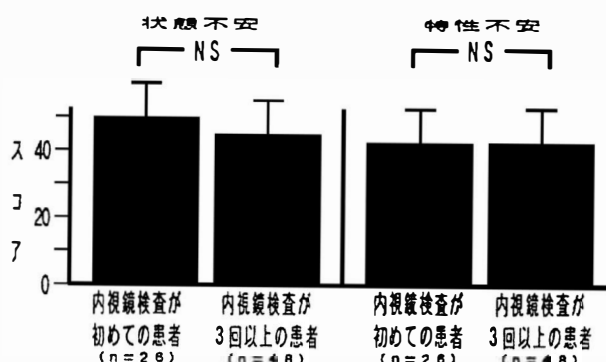


図4 過去に受けた上部消化管内視鏡検査の回数と精神的負荷の関係 (心理テストによる)

会的背景

- ③自覚症状の有無・種類・程度
- ④待ち時間, 検査・治療時間
- ⑤部屋の環境
- ⑥医療スタッフの態度
- ⑦鎮静薬使用の有無, 鎮静薬の種類・投与量
- ⑧医療費

患者へのphysical careの課題

消化器内視鏡検査それ自体によって, 患者のは精神的負荷ばかりでなく, 肉体的負荷も受ける。しかしながら, その詳細についてもこれまでに十分には検討されていない。1995年によく日本消化器内視鏡学会において「内視鏡実施時の循環動態研究会」が発足し, 内視鏡検査・内視鏡治療あるいはその際のsedation などのために使用される薬剤による呼吸・循環動態などの変動が分析され始めるようになった⁴⁾。

図5は上部消化管内視鏡検査による血圧上昇(50mmHg以上)の発生頻度を, 高齢者(75歳以上)群と非高齢者群の間で比較したものである⁴⁾。前者における発生頻度が有意に高い。この成績は, 上部消化管内視鏡検査の際には, 特に高齢者の血圧の変動に十分に気を配る必要があることを示している。

図6は上部消化管内視鏡検査時の血中酸素飽和度低下例(90%以下)の出現頻度を, 各種の鎮静薬別・多剤併用の有無別に比較検討したものである⁴⁾。鎮静薬の種類あるいは多剤併用の有無によって, 血中

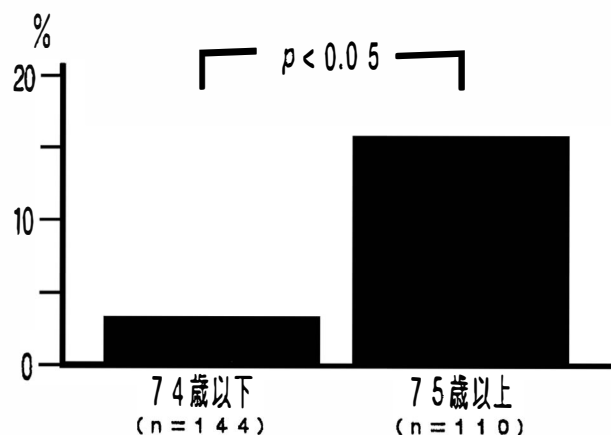


図5 上部消化管内視鏡検査時における血圧上昇例(50mmHg以上)の発生頻度(中澤ら⁴⁾)

酸素飽和度低下例の出現頻度はずいぶんと異なっている。この成績は, 上部消化管内視鏡検査の際の看護の重点の置きかたを, 患者に使用する鎮静薬の種類・数によって変える必要があることを強く示唆するものである。

内視鏡検査・内視鏡治療における, 患者へのphysical careの研究課題は, 以下のようにまとめることができる。

1. 呼吸・循環動態の把握

- ・内視鏡検査・内視鏡治療の種類別
- ・内視鏡検査・内視鏡治療の時間別
- ・内視鏡検査・内視鏡治療の際に使用した薬剤別
- ・施行医の内視鏡技術別

2. その他の把握

- ・内視鏡治療部位の形態と機能の推移
- ・自覚症状
- ・身体所見, バイタルサイン
- ・種々の臨床検査

おわりに

内視鏡検査・内視鏡治療における看護の問題点と, 看護体系の確立の必要性について述べた。盤石の看護体系が確立されれば, 今日の内視鏡検査・内視鏡治療における看護の不完全さが改めて浮き彫りにされ, ひいては内視鏡検査・内視鏡治療の診療体制そのものの変革も余儀なくされるであろう。このような努力の全てが, より快適で, より安全でそして

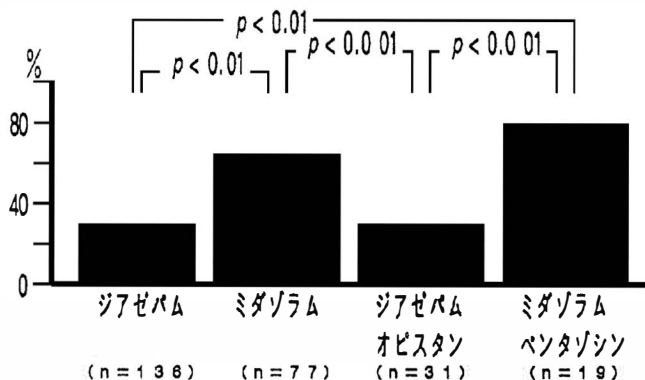


図6 使用鎮静薬別にみた, 上部消化管内視鏡検査時における血中酸素飽和低下例(90%以下)の出現頻度(中澤ら⁴⁾)

より高度の内視鏡検査・内視鏡治療に収斂されて、
一人一人の患者に還元されなければならない。

文 献

- 1) 田中三千雄：内視鏡の変遷. 消化器内視鏡 9 : 1447-1458, 1997
- 2) 金子栄蔵, 原田英雄, 春日井達造ほか：消化器内視鏡関連の偶発症に関する第2回全国調査報告. -1988年より1992年までの5年間-. Gastroenterol. Endosc. 37 : 642-652, 1995.
- 3) Spielberger C.D.: Conceptual and methodological issues in anxiety research. In: Anxiety: Current trend in theory and research (Spielberger C.D. ed), Vlo.2 : 481-493. Academic Press, New York, 1972.
- 4) 中澤三郎, 浅香正博, 小越和栄ほか：内視鏡実施時の循環動態研究委員会報告. Gastroenterol. Endosc. 39 : 1644-1649, 1997.

原 著

病室環境におけるディストレス度の測定尺度作成の開発

上野栄一, 高間静子

富山医科薬科大学医学部看護学科基礎看護学教室

The development of a scale measuring patients' distress in the ward environment

Eiichi UENO and Shizuko TAKAMA

Department of Fundamental Nursing, School of Nursing, Faculty of Medicine,
Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama 930-0194, Japan

Key words : distress, ward environment

要 旨

本研究では、病室環境におけるディストレス度の測定尺度の開発を試みた。患者のディストレス度を測定するための28項目は患者のディストレスに関する文献と調査より得られ、これらを用いて、富山県下の公立病院に入院する97人の内科系慢性疾患をもつ患者を調査した。28項目による因子分析の結果、物理的不快因子、危険・不安因子、人的不快因子の3つの因子が抽出された。この尺度の信頼性は、Cronbachの α 係数=0.862であることから明らかで、妥当性については、このディストレス度尺度の得点が不安度や快眠度の得点と相関のあることから証明された。

はじめに

患者は入院により、身体的、精神的、社会的に大きなダメージを受ける。また、患者にとって病室は、疾病治療などに対する不安に加え、入院前とは異なる生活環境下で制限される生活を強いられる空間となり、多くのストレスがかかっている。特にベッド周囲を中心とする病室環境は、入院患者の生活や心理状態に大きな影響を与えている。上野¹⁾は慢性疾患病棟において、80%以上の患者がうつ状態である

ことを報告している。特殊な生活を強いられる病院での生活に患者が適応できるよう援助するためには、病室という生活環境の患者への影響を明らかにすることが必要である。患者の心理状態を正しく評価してこそよいケアが可能である。Selye²⁾は、ディストレス(負のストレス)は、“eustress”と呼ばれる肯定的なストレスに反して否定的なものであり、エネルギーの貯えを枯渇させ、保持と防衛の面で身体的システムに負担をかけるとしている。

患者への看護を考える時、患者の心理状態を把握することは患者のQOLを向上させるためにも重要である。患者が病室環境においてどのような質とどの程度のディストレスを有しているのかを明らかにするためにはその測定尺度が必要である。本研究では病室環境におけるディストレスを測定する尺度の開発を試みた。

対象および方法

Selyeの定義²⁾に基づき、ディストレスを負のストレスとし、入院中の病室環境に対して、苦痛・不安・不眠・恐怖・不便・不快・苦悩・羞恥・屈辱・心配・悲嘆・負担・不適応等、苦悩となっているような事項とした。これらの事項に関係するディストレスの項目を先行文献¹⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾より収集した。

次に, 入院患者30人に病室での生活でディストレスとなっている事柄を記入してもらい, それらと先行文献より得たものを参考に質問紙の原案を作成した。この質問紙を使用して入院患者のディストレスを調査し, 回収された調査紙から得られたデータの因子分析を行い, 因子の抽出, 調査紙の信頼性の検討をした。

さらに, 妥当性の検討については, 不安度⁷⁾ や快眠度⁸⁾ との関係から検討した。不安や不眠は環境によって影響を受けるディストレスと考えられる。この意味から妥当性の検討は, 特性不安・状態不安や快眠度との相関で確認した。

この原案をもとに無作為抽出によって調査に同意が得られた富山県下の公立病院に入院する内科系患者100名に調査し, 有効回答の得られた97名を母集団とした。その内訳は40歳未満10名, 40~55歳は21名, 55~65歳は25名, 65歳以上は41名で, 男性48名, 女性49名であった。入院回数は1回目23名, 2回目32名, 3回以上42名であった。調査表は調査者が配布し, 留置法をとり, 1週間後に回収した。統計処理にはSPSS統計ソフトを用いた。

結 果

Table 1 には, 質問紙の原案および各質問項目の因子負荷量を示した。患者30人に病室での生活でディストレスとなっている事項を記入してもらい, 先行文献より得たディストレス項目を参考に, ディストレスの程度を4段階のリッカートタイプで評価できる28項目の質問紙の原案を作成した。

Fig. 1 には因子抽出のために用いたスクリープロット法を示した。因子分析(主因子法, バリマックス回転)の結果, 固有値1.0以上を考慮しスクリプト法により3つの因子を抽出した。

Table 1 Factor Loading of Items in a Scale Measuring Patients's Distress in the Ward Environment

N=97

Items	Factor 1	Factor 2	Factor 3
(1) Do you feel it unpleasant that room temperature is not moderate ?	<u>.819</u>	.098	.247
(2) Do you feel it unpleasant that bedroom's humidity is not moderate ?	<u>.887</u>	.082	.181
(3) Do you feel unpleasant by the stink at bedroom ?	<u>.498</u>	.294	.346
(4) Do you feel it that bedroom is dark and unpleasant ?	.455	.269	.070
(5) Do you feel that bedroom is dark and have a feeling of oppression when you shut the curtain ?	.474	.394	.133
(6) Do you feel it unpleasant that bedroom is dirty ?	<u>.612</u>	.474	-.027
(7) Do you feel that bedroom is narrow and small ?	<u>.409</u>	.357	.205
(8) Are you bothering to the sound of door's open and shut at bedroom ?	.396	.032	.388
(9) Are you bothering to the TV sound at bedroom ?	.373	.156	.454
(10) Do you feel pain to chat with your visitors at bedroom ?	-.024	.265	<u>.543</u>
(11) Do you feel pain to the no place to relax at bedroom ?	.382	.226	<u>.504</u>
(12) Do you feel uneasy on that there is a bedroom's key ?	.365	<u>.562</u>	-.016
(13) Do you feel uneasy about the administration of your valuables at bedroom ?	.245	.450	.117
(14) Is it inconvenient to put your baggage in the small receipt's place ?	.210	.462	.235
(15) Do you feel it pain to protect your privacy by only curtain ?	.203	.426	.285
(16) Do you worry about passer-by's moving and chatting at pathway to be seen your bedroom from pathway ?	.094	.030	.458
(17) Do you feel it dangerous to slip when you walk at pathway ?	.243	.381	-.010
(18) Are you anxious to walk at dark pathway at night ?	.179	<u>.595</u>	.093
(19) Do you mistake your bedroom to form a line at coming back from toilet ?	-.105	.262	.055
(20) Are you concerned about living bedroom which is used by anyone ?	.060	.491	.286
(21) Are you anxious to live in upstairs ?	.072	<u>.596</u>	.242
(22) Do you worry about roommates' chatting ?	.093	.161	<u>.739</u>
(23) Do you worry about roommates' behavior ?	.157	.076	<u>.654</u>
(24) Do you feel that yours behaviors are seen by anyone ?	.131	.453	<u>.508</u>
(25) Do you worried about nurses' foot's sound, chatting and mashines' sounds ?	.300	.239	.393
(26) Do you have a feeling of oppression for medical implements at bedroom ?	.322	<u>.513</u>	.150
(27) Do you feel it inconvenient to the structure of bedroom and hospital ?	.070	<u>.467</u>	.297
(28) Are you anxious for the emergency(fire and earthquake) ?	.168	<u>.546</u>	.071

— : underlines means over 0.5 in factor loading

Eigenvalue	8.41	1.85	1.58
Contribution Rate	29.0	6.4	5.4
Sum	29.0	35.4	40.8

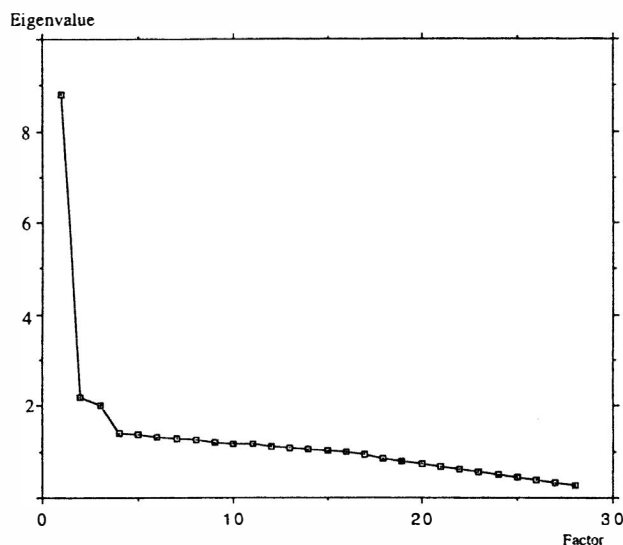


Fig. 1 Eigenvalue in Scree Plot's Method

Many plots shows scree after the fourth factor, so three factors were selected in the distress scale.

Table 2 Factor Loading in Three Factors

Factors	Items	Factor loading
Factor 1	Q1	0.819
	Q2	0.887
	Q6	0.612
Factor 2	Q12	0.562
	Q18	0.595
	Q21	0.596
	Q26	0.513
	Q28	0.546
Factor 3	Q10	0.543
	Q11	0.504
	Q22	0.739
	Q23	0.654
	Q24	0.508

Table 3 Coefficient's Matrix in Three Factors
N=97

	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Factor 1	-	-	-
Factor 2	0.501**	-	-
Factor 3	0.371**	0.428**	-

Correlation coefficient, ** p<0.01

Table 2 には抽出された3因子の質問項目別の因子負荷量を示した。因子負荷量0.5以上を項目の決定の基準にした。その結果、第1因子で3項目(1, 2, 7), 第2因子で5項目(12, 18, 21, 26, 28), 第3因子で5項目(10, 11, 22, 23, 24)の合計13項目を確認できた。累積寄与率は第1因子で29.0, 第2因子で35.4, 第3因子で40.8であった。

因子の命名は、第1因子を「物理的不快因子」、第2因子を「危険・不安因子」、第3因子を「人的不快因子」とした。

質問紙の信頼性の検討には、内部整合性の指標であるCronbachの α 係数を各因子別で算出した。第1因子で $\alpha = 0.837$, 第2因子で $\alpha = 0.727$, 第3因子で $\alpha = 0.701$ であり、全体でも0.862と高かった。

Table 3 には各因子間の相関を示した。第1因子と第2因子との間には $r = 0.501$ ($p < 0.01$), 第1因子と第3因子との間には $r = 0.371$ ($p < 0.01$), 第2因子

Table 4 Relationships between Patients's Distress and Their Anxiety, and Good Sleep

Factor	N=97		
	Trait-anxiety	State-anxiety	Good sleep
Factor 1	-0.239*	0.223*	0.378**
Factor 2	-0.082	0.090	0.295**
Factor 3	0.180	-0.058	0.238**
Total	-0.030	0.096	0.380**

Partial coefficient correlation, * p<0.05, ** p<0.01

と第3因子との間には $r = 0.428$ ($p < 0.01$)の相関を示し、因子間の相関マトリックスではどの因子間においても有意水準1%の正の相関を示した。

Table 4 には、病室環境における患者のディストレス測定尺度の妥当性をみるために、不安度や快眠度との相関を示した。その結果、本尺度のディストレスの物理的不安因子と関学版の特性不安・状態不安とは、それぞれ、 $r = -0.239, 0.223$ の負・正の相関がみられた。また、快眠度測定質問紙を使用して得られた得点との間でも $r = 0.380$ の有意な相関が得られた。

考 察

因子分析の結果、スクリープロット法により質問紙に適切な3つの因子(第1因子「物理的不快因子」、第2因子「危険・不安因子」、第3因子「人的不快因子」)を抽出することができた。これら3つの因子は、ディストレスの定義「エネルギーの貯えを枯渇させ、保持と防衛の面で身体的システムに負担をかけるもの」に合致し、病室環境におけるディストレス測定尺度の下位概念が3つで構成されることを意味する。つまり、病室環境におけるディストレスは、物理的な要因のみならず、対人的な要因や危険や不安となる要因もディストレスの構成要素となっていることがわかった。

ディストレス度測定尺度の信頼性を検討するために、内部整合性の指標であるCronbachの α 係数を各因子ごとに算出した結果をみると、物理的不快因子で0.837, 危険・不安因子で0.727, 人的不快因子0.701, 質問紙全体で0.862と高い値を示し、また、各因子間で有意水準1%の正の相関がみられた。

これらのことから, 本研究で作成した質問紙は, 内部整合性の高い測定用具であることが支持されたといえる。さらに, 不安や不眠等もディストレスの構成要素となっていることから, 不安度や快眠度とのあいだで有意な相関があったということは, 本尺度の構成概念妥当性が支持されたものと考ええる。

結 論

病室環境におけるディストレス度を測定するための質問紙を作成し, 97名の入院患者を調査し因子分析したところ, 3因子13項目が抽出された。また, この質問紙は高い信頼性, 妥当性が保持されている。

文 献

- 1) 上野栄一, 森本久美子, 島田葉子ほか: セミクリーナールーム入室患者と多床室入室患者のうつ状態とストレスとの関係. 臨床看護 22 : 1681-1688, 1996.
- 2) Selye H: Stress without distress, New York, Signet Books, 1975.
- 3) Claus KE, Bailey JT: Living with stress and promoting well-being, 1980; 伊藤幸子監訳: ナースとストレス: 15-16, 医学書院, 東京, 1985.
- 4) 服部朝子: 病室や病棟環境に対する患者の認知環境認知と精神状態および日常生活行動との関係. 看護研究 24 : 21-40, 1991.
- 5) 川口孝泰: 患者の病床環境の理解に向けて. Prozem Theoryの立場から. 看護研究 24 : 41-48, 1991.
- 6) 川口孝泰, 阪口禎男: 入院患者のストレス要因に関する検討. 看護研究 17 : 21-29, 1994.
- 7) 岸本陽一, 寺崎正治, 新浜邦夫: STAIの標準化(1)-信頼性の検討-. 日本心理学会第47回大会発表論集: 311, 1982.
- 8) 墨岡 孝: シフトワークによる睡眠リズム障害と疲労感. 月刊ナーシング 12 : 63-65, 1992.

Summary

The purpose of this study was to develop a scale of measuring patients' distress in the ward environment, and 28 items for measuring patients' distress was obtained from documents and investigation of patients' distress. These items were investigated for 97 patients with chronic diseases admitted to a public hospital in Toyama Prefecture. Three factors were drawn; physical unpleasant factor, dangerous - anxious factor, and personal unpleasant factor by factor loading of 28 items. Reliability of this scale confirmed that Cronbach's α coefficient was 0.862, and validity of this scale identified that the score of this distress scales was correlated with the scores of anxiety and the score of nice sleep.

Key words: distress, ward environment

シンポジウム

「環境医学と疾病予防の進歩」

日 時：平成9年12月1日（月）

午後3：30～6：00

場 所：医薬共通棟ゼミナール室（1）

司会 大角 誠治（富山医科薬科大学・第1内科学）

マラリアと日本脳炎はなぜ減ったか？

－環境と媒介昆虫の変遷－

上村 清（富山医科薬科大学・感染予防医学）

一般社会におけるアスベストーシス

－病理学からみた環境評価－

村井 嘉寛（富山医科薬科大学・第1病理学）

花粉症と情報システム

－環境情報の予防医学的活用－

寺西 秀豊（富山医科薬科大学・公衆衛生学）

新しい炎症・生体防御反応介在因子，ケモカイン

－感染予防のターゲットになるうるか？－

松島 綱治（東京大学医学部・衛生学）

第9回 富山医薬大国際保健医療セミナー

日 時：平成9年11月12日（水）

会 場：富山医科薬科大学 臨床第一講義室

プログラム

1. グアテマラにおける熱帯病研究医療協力について

日環衛センター 緒 方 一 喜

2. ソロモンにおけるマラリアへの国際協力について

自治医科大学・医動物 石 井 明

3. エキノコックス症と国際協力

北海道大学・獣医・寄生虫 神 谷 正 男

4. ブラジルにおけるJICA医療協力に参加して

富山医科薬科大学・第3内科 折 原 正 周

5. アフリカにおける住血吸虫症対策：文化人類学的研究の必要性

長崎大学・熱帯医研・寄生行動制御 青 木 克 己

6. 国際保健医療協力へ向かう道

元富山医薬大学長 佐 々 学

第47～50回富山医科薬科大学医学会学術集会

- 第47回 就任講演** 平成9年10月28日(水) 司会 医学部長 辻 陽 雄
食品成分による大腸癌発生予防と肝転移制御
臨床看護学(成人看護学)教授 田 澤 賢 治
椎骨の形態について
人間科学・基礎看護学(人間科学)教授 篠 原 治 道
子どもの権利と今
臨床看護学(小児看護学)教授 湯 川 倫 代
- 第48回 就任講演** 平成9年10月29日(木) 司会 医学部長 辻 陽 雄
顆粒球減少患者の感染とその対策
感染予防医学 教授 舟 田 久
超音波の生体作用と治療応用の基礎的研究
放射線基礎医学 教授 近 藤 隆
- 最終講義**
アイソトープ去々来々
放射線基礎医学 前教授 本 田 昂
- 第49回 就任講演** 平成9年11月21日(金) 司会 医学部長 辻 陽 雄
内視鏡治療と看護
臨床看護学(成人看護学)教授 田 中 三千雄
看護学の対象と研究方法論
人間科学・基礎看護学(基礎看護学)教授 高 間 静 子
疫学手法を用いた健康評価
地域・老人看護学 教授 成 瀬 優 知
- 第50回 最終講義** 平成10年2月27日(金) 司会 医学部長 小 野 武 年
女性としてのQOLを維持しうる婦人科治療を目指して
産婦人科学 教授 泉 陸 一
前庭小脳と眼球運動
生理学(第一)教授 川 崎 匡
医学・医療の進化と21世紀の課題
整形外科学 教授 辻 陽 雄

第13回 富山肝臓セミナー

日 時：平成9年10月17日(金) 18:30~21:00

場 所：富山第一ホテル3F 飛鳥の間

特別講演／「悪性胆道閉塞に対するステントの工夫」

関西医科大学 第三内科 久保田 佳 継

パネルディスカッション／「閉塞性黄疸に対する非観血的治療」

1. メタリックステントによる内瘻化

富山医科薬科大学 第三内科 岡 田 和 彦

当科では根治治療の適応とならない膵・肝道系の悪性腫瘍の症例に対してメタリックステントを用いた内瘻化を用い、高いQOLを保ったまま日常生活を送ることを目標に治療を行っている。

対象は64歳から89歳までの5症例で、臨床診断は肝管癌4例、膵癌1例である。いずれも重篤な合併症を持ち高齢のために根治的な治療法の適応がないと診断されており、十分なインフォームドコンセントに基づいて原発巣に対する治療は行わず、胆道ドレナージの処置を行った。通常の胆道ドレナージ処置により狭窄または閉塞病変の診断と減黄を行い、約1~2週間後に狭窄部を通してメタリックステントを留置して内瘻化した。

観察期間はステントによる内瘻化後2ヶ月から10ヶ月間である。2例は黄疸の発症をみることなく生存中(それぞれ10および5ヶ月間)であり、1例は合併症である喉頭癌のため7ヶ月後に死亡、1例は胆管癌の進行のため6ヶ月後に死亡、残りの1例は合併症である肺梗塞のため2ヶ月後に死亡した。死亡例については、病理解剖により留置したステントの開存が確認されている。肺塞栓を合併した例以外は、4~9ヶ月間の外来通院が可能であり、それぞれ発病前とほとんどかわらない日常生活を送ることが出来た。

2. 内視鏡的乳頭拡張術による総胆管結石の治療経験

市立砺波総合病院 内科 太 田 英 樹

総胆管結石に対して内視鏡的乳頭拡張術による治療を試みた。総胆管結石患者13例(男性8例、女性5例、年齢50~80歳)を対象に本法を施行した。そのうち胆嚢結石合併例は7例、胆嚢摘出後は1例であった。最大結石径5~20mm(平均12.9mm)、結石数1~7個(平均2.7個)であった。ERCPにひき続きガイドワイヤー下に拡張用バルーン(拡張径8mm)を挿入し、乳頭を拡張した。小結石はバスケット排石し、大結石は機械的碎石後、バスケットとバルーンで排石した。結石径が10mm以下の4症例は機械的碎石せずに排石された。一方、結石径が10mmを越える9症例は全例機械的碎石が必要で9例中7例で結石がすべて除去された。不成功の2例は総胆管に大結石の積み重なっていた症例を総胆管の屈曲したBillroth I法再建例でいずれもバスケット操作が困難な症例であった。合併症では軽度の膵炎と胆嚢炎が1例ずつみられたが保存的治療で軽快した。本法は安全で乳頭機能の温存も期待される有用な総胆管結石の治療法であるが、複数の大結石例では慎重な対応が必要であろう。

3. 閉塞性黄疸に対する内視鏡的胆道ドレナージ（当科における189例の検討）

富山県立中央病院 内科 里村吉威

1990年7月より1997年9月までの7年間に当科で経験した閉塞性黄疸の209例のうち内視鏡的胆道ドレナージを施行し得た189例について検討した。良性閉塞性黄疸は58例（総胆管結石54例，慢性膵炎2例，その他2例），悪性閉塞性黄疸は131例（膵癌48例，胆管癌46例，胆嚢癌12例，肝細胞癌6例，乳頭部癌5例，その他14例）であった。良性疾患ではいずれもENBDが施行されており，悪性疾患ではENBDが96例，ERBDが17例，EMSが18例施行された。今回，EMS施行例につきさらに検討を加えた。膵癌9例，胆管癌5例，胆嚢癌2例，肝細胞癌1例，肺癌膵転移1例（臨床病期Ⅲ1例，Ⅳ17例，平均年齢70.7歳）に対し，Srecker stent（6例），Wall stent（10例），およびDiamond stent（2例）を留置した。経過を追跡し得たStrecker stent留置4例とWall stent留置7例を比較すると前者（平均生存期間96.5日，減黄期間25.0日25.9%）に比べて後者（172.1日，123.6日71.3%）で良好な臨床経過が観察された。切除不能な悪性胆道閉塞に対するEMS，特にWall stentのようなself-expandable stentの留置は患者のQOLの向上に有用な方法であると期待される。

4. スtentによる閉塞性黄疸の治療

八尾総合病院 外科 高橋信樹

エキスパンダブルstentによる胆道狭窄の治療について検討を加えた。対象は過去3年間に経験した胆道狭窄非手術例13例であり，延べ21本のWall stentを留置した。原疾患は，膵・胆道系の癌7例，胃癌・結腸癌の再発3例，良性胆道狭窄3例であった。減黄効果から見た奏効率は85%であり，QOLから見た奏効率は92%と満足すべき結果を得た。stentの閉塞は5例に認められ，特に留置期間が100日以上 of 症例では63%にstentの閉塞が見られた。Wall stentはその減黄効果やQOLの面から見て極めて有用であるが，長期留置例の中には少なからず再閉塞が認められた。

5. 悪性胆道狭窄に対するWall stentの有用性

厚生連高岡病院 外科 平野 誠

悪性胆道狭窄に対するWall stentの有用性について検討した。症例は34～88歳で男12例，女9例の計21例である。疾患別には胆のう癌7例，胆管癌6例，膵癌3例，胃癌3例，その他大腸癌，乳癌肝転移のそれぞれ1例であった。stent留置部位はBm10例と最も多いが胆管空腸吻合部狭窄が3例あった。

その結果以下の結論を得た。

1. Wall stent留置法は，比較的簡便かつ安全な方法と考えられた。
2. 中部胆管狭窄には良い適応と思われた。
3. 減黄効果は良好で約60%の患者が退院可能となり，QOLが向上した。
4. 現在まで最長1年10ヶ月観察している症例があるが，長期的合併症は認めていない。

雑 報

学 位 授 与

平成9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193号	いし だ まさ ゆき 石 田 正 幸	ネコの水平・垂直性視運動性眼振と視運動性後眼振の解析	耳鼻咽喉科
医 甲 第194号	じょう ほう しゅう し 城 宝 秀 司	Time-varying spectral analysis of cardiovascular variability during balloon coronary occlusion in humans: a sympathoexcitatory response to myocardial ischemia (ヒトにおけるバルーンによる冠動脈閉塞中の心拍・左室圧変動の時間周波数解析：心筋虚血に対する交感神経の興奮反応)	第2内科
医 甲 第195号	ソン エー チイ 孫 月 吉	Expression of Fos protein in the limbic regions of the rat following haloperidol decanoate (デカン酸ハロペリドール投与によるラット辺縁系のFos蛋白の発現)	精神科
医 甲 第196号	たね べ きょう こ 種 部 恭 子	Effects of chronic stress on hypothalamic interleukin-1 β , interleukin-2, and luteinizing hormone-releasing hormone gene expression, and plasma luteinizing hormone concentration in ovariectomized rats (卵巣摘除ラット視床下部におけるインターロイキン-1 β , インターロイキン-2および黄体化ホルモン放出ホルモンの発現ならびに血漿黄体ホルモン濃度に対する慢性ストレスの影響)	第二生理
医 甲 第197号	ね づか たけし 根 塚 武	Inhibitory effect of anti-TNF- α mAb in engraftment of human RA synovium into SCID mouse model (ヒト慢性関節リウマチ滑膜SCIDマウス移植モデルを用いたTNF- α モノクロナール抗体の関節炎抑制効果)	整形外科
医 甲 第198号	まつむら のぶ ひさ 松 村 内 久	Spatial and task-dependent neuronal responses during real and virtual navigation paradigms in the monkey hippocampal formation (実空間および仮想空間移動課題におけるサル海馬体ニューロンの空間および課題依存性応答)	脳外科

医 甲 第199号	きた 北	けいいちろう 啓一朗	Growth inhibition of human pancreatic cancer cell lines by antisense oligonucleotides specific to mutated <i>K-ras</i> gene (<i>K-ras</i> 点突然変異に特異的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた膵癌の遺伝子治療に関する基礎的研究)	第3内科
医 甲 第200号	うえ 上	やね かつ し 山 克 史	左室腔減少手術の心機能改善に関する基礎的研究	第1外科
医 甲 第201号	おお 大	にし やす はる 西 康 晴	Oral administration of a kampo (Japanese herbal) medicine <i>Juzen-taiho-to</i> inhibits liver metastasis of Colon 26-L5 carcinoma cells (漢方方剤・十全大補湯はColon 26-L5 結腸癌細胞の肝臓転移を抑制する)	第2外科
医 甲 第202号	なが 長	た たく や 田 拓 哉	TCR-activated apoptosis in thymocytes (胸腺細胞のアポトーシスに関する研究)	第2外科
医 甲 第203号	いし 石	き まなぶ 木 学	Evidence for functional roles of Crk-II in insulin and epidermal growth factor signaling in rat-1 fibroblasts overexpressing insulin receptors (インスリン受容体を高発現したRat-1 線維芽細胞におけるインスリン及びEGFのシグナル伝達へのCrk-IIの関与)	第1内科
医 甲 第204号	うす 薄	い いざお 井 勲	Fatty acid induced insulin resistance in rat-1 fibroblasts overexpressing human insulin receptors: impaired insulin-stimulated mitogen-activated protein kinase activity (ヒトインスリン受容体を過剰発現するラット1線維芽細胞での遊離脂肪酸によるインスリン抵抗性: MAPキナーゼ活性化障害を伴う機序)	第1内科
医 甲 第205号	きた 北	がわ た ろう 川 太 郎	Chromatin structure and transcriptional regulation of human RAG-1 gene (ヒトRAG-1 遺伝子の染色体構造と転写制御の研究)	皮膚科
医 甲 第206号	さ 佐	とう ひと し 藤 仁 志	Immune response to varicella-zoster virus glycoproteins in guinea pigs infected with Oka varicella vaccine (水痘ワクチンによって誘導される水痘-帯状疱疹ウイルス糖タンパクに対する免疫応答)	ウイルス

医 甲 第207号	石 奕 普 シ イ フ	Cutaneous allergic vasculitis: Clinicopathologic characterization and identification of apoptosis (皮膚アレルギー性血管炎における臨床病理学的特徴およびアポトーシスの検討)	第 2 病 理
医 甲 第208号	手 丸 理 恵 て ま り え	High glucose enhances the gene expression of interleukin-8 in human endothelial cells, but not in smooth muscle cells: possible role of interleukin-8 in diabetic macroangiopathy (高濃度グルコースの培養血管内皮細胞におけるIL-8産生増強作用—糖尿病における動脈硬化症の進展機序としての意義—)	第 1 内 科
医 甲 第209号	藤 下 隆 ふじ した たかし	Coincidental alterations of $p16^{INK4A/CDKN2}$ and other genes in human lung cancer cell lines (肺癌細胞株での $p16^{INK4A/CDKN2}$ 遺伝子と他の遺伝子との重複異常についての検討)	第 1 内 科
医 甲 第210号	松 倉 知 晴 まつ くら とも ちはる	成長期日本人男女の前腕骨骨密度に関する研究	保 健 医 学

平成9年度医学博士(論文博士)

医 乙 第243号	松 原 勇 まつ ばら いさむ	Epidemiological studies on stroke patients by multi-information linkage (多源情報リンケージによる脳卒中患者に関する疫学的研究)	保 健 医 学
医 乙 第244号	大 森 友 明 おお もり とも あき	In vitro hypoxia of cortical and hippocampal CA1 neurons: glutamate, nitric oxide, and platelet activating factor participate in the mechanism of selective neural death in CA1 neurons (大脳皮質及び海馬CA1神経細胞への培養内低酸素負荷: CA1神経細胞におけるグルタミン酸、一酸化窒素、血小板活性化因子の選択的細胞死への関与)	脳神経外科
医 乙 第245号	山 崎 紀 美 やま さき き み	在宅療養を指向した救急体制ならびに介護サービスの効果的運用に関する研究	保 健 医 学
医 乙 第246号	菊 地 一 夫 きく ち かず お	瘀血病態と自律神経機能との関連性についての研究	和漢診療部

医 乙 第247号	あたら 新 敷 吉 成	A novel human tumor necrosis factor- α mutein, F4614, inhibits <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> growth of murine hepatoma MH134; implication for immunotherapy of human hepatocellular carcinoma (TNF α 誘導体 (F4614) によるマウス肝癌細胞MH134の増殖抑制: ヒト肝細胞癌の治療への可能性)	第 3 内 科
医 乙 第248号	しも 下 野 真由美	Alteration in QT-RR relation in diabetic patients with autonomic dysfunction (自律神経障害を有する糖尿病患者におけるQT-RR関係の変化)	第 2 内 科
医 乙 第249号	とよ 豊 田 雅 彦	Ultrastructural evidence for the participation of Langerhans cells in cutaneous photoaging processes: a quantitative comparative study (慢性皮膚日光障害 [photoaging] におけるランゲルハンス細胞の電顕的観察: 比較定量的検討)	皮 膚 科
医 乙 第250号	くすの 楠 瀬 睦 郎	Sequential changes and recoveries of the motor evoked potential in the experimental acute intracranial hypertension (実験的急性頭蓋内圧亢進における運動誘発電位の経時的変化と回復について)	脳神経外科
医 乙 第251号	さか 酒 井 正 利	妊婦における骨盤内静脈血流うっ滞の予防法に関する研究	産 婦 人 科
医 乙 第252号	か 加 藤 剛	Intracameral levels of intravenously injected fluorescein, cefmenoxime, and chloramphenicol in the prostaglandin E ₂ -administered eyes of albino rabbits (プロスタグランジンE ₂ 局所投与眼における全身投与薬物の眼内移行動態)	眼 科
医 乙 第253号	せき 関 矢 信 康	桂枝茯苓丸の抗動脈硬化作用に関する研究	和漢診療部
医 乙 第254号	たに 谷 川 聖 明	桂枝の内皮依存性血管弛緩作用	和漢診療部
医 乙 第255号	はせがわ 長谷川 徹	超音波骨量測定法による女性踵骨骨量動態に関する研究	産 婦 人 科

医 乙 第256号	木 村 仁 美 きむらひとみ	ヒト由来癌細胞株を用いた放射線感受性試験におけるmicronucleus assay の有用性	泌尿器科
医 乙 第257号	二 谷 武 ふたにたけし	Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flowcytometric analysis and its clinical application to carrier detection (X連鎖性無ガンマグロブリン血症単球におけるブルトン型チロシンキナーゼ不全状態のフローサイトメトリー法による検出とその保因者診断への臨床的応用)	小児科
医 乙 第258号	へび 蛇 澤 晶 へびさわあきら	腐生性肺アスペルギルス症の臨床病理学的検討	第一病理学
医 乙 第259号	李 芳 りほう	Cloning and characterization of the genomic region carrying the polymorphic site identified by H-protein cDNA and assigned to 1q23-25 (H-タンパクに関わる遺伝子多型領域のクローニングおよび構造解析と染色体座位の決定)	第一生化学
医 乙 第260号	李 瑞 錫 りずいしゃく	Light and electron microscopic study of cholinergic and noradrenergic elements in the basolateral nucleus of the rat amygdala: Evidence for interactions between the two systems (光学および電子顕微鏡によるラット扁桃体基底外側核における組織学的研究: コリンおよびノルアドレナリン作動性神経系の相互作用)	第二生理学
医 乙 第261号	大 崎 緑 男 おおさきろくお	The clinicopathological significance of determination of urinary leukotriene E ₄ and 11-dehydrothromboxane B ₂ in patients with bronchial asthma (気管支喘息患者における尿中leukotriene E ₄ および11-dehydrothromboxane B ₂ の臨床病理学的意義に関する研究)	第一内科
医 乙 第262号	野 上 予 人 の がみ かね ひと	Involvement of platelet-activating factor (PAF) in glutamate neurotoxicity in rat neuronal cultures (ラット培養神経細胞系でのグルタミン酸神経細胞毒性における血小板活性化因子の関与)	脳神経外科

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6条 本会に次の会員をおく。

- | | |
|----------|-----|
| 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、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 役員の任期は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. 役員の改選は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 本会会則の改変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 小野 武年 平成9. 12～
副会長 渡辺 明治 平成9. 12～

理事

庶務 渡辺 明治 平成9. 12～
会計 鏡森 定信 平成5. 4～
 寺西 秀信 平成5. 4～
集会 倉知 正佳 平成5. 4～
 布施 秀樹 平成5. 4～
編集 渡辺 明治 平成3. 12～
 加須屋 實 平成7. 12～
 小川 宏文 平成10. 4～
 倉知 正佳 平成9. 12～
 小泉 富美朗 平成7. 12～
 龍村 俊樹 平成10. 4～
 高田 正信 平成6. 4～
 高間 静子 平成7. 12～
 田澤 賢次 平成7. 12～
 村口 篤 平成7. 12～
 三崎 拓郎 平成9. 12～

監事

諸橋 正昭 平成9. 12～
遠藤 俊郎 平成5. 4～

評議員 (50音順)

伊藤 祐輔, 井上 博, 遠藤 俊郎
大谷 修, 落合 宏, 小野 武年
鏡森 定信, 加須屋 實, 神郡 博
北川 正信, 倉知 正佳, 小泉 富美朗
小林 正, 近藤 隆, 斎藤 滋
櫻川 信男, 篠原 治道, 白木 公康
瀬戸 光, 高間 静子, 高屋 憲一
滝澤 久夫, 武田 龍司, 田澤 賢次
田中三千雄, 寺澤 捷年, 西条 寿夫
早坂 征次, 林 隆一, 平賀 紘一
福田 正治, 布施 秀樹, 古田 勲
許 南浩, 三崎 拓郎, 宮脇 利男
村口 篤, 諸橋 正昭, 湯川 倫代
渡辺 明治, 渡辺 行雄

(平成10年6月末現在)

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) 要旨と長さ 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) 和文要旨と英文要旨 和文要旨は400字以内とする。英文要旨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尾は文中では小文字, 文頭でのみ大文字。学名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, μ m, nm, Å。[重さ] kg, g, mg, μ g。[面積] m^2 , mm^2 。[体積] m^3 , cm^3 , mm^3 。[容積] l, ml, μ l。[モル数・濃度等] mol, mmol, μ mol, nmol, pmol, M(mol/liter), Eq, N(normal), %, [時間] d(日), h(時), min(分), s(秒), ms, μ s。[濃度] °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), LD₅₀, ED₅₀(median doses)。[光学異性体] d-, l-, dll。[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……Sase¹⁾)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」(本文では 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: [1-¹⁴C]-酢酸・Na投与後の呼気¹⁴CO₂排出と¹⁴C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。原稿は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。
- 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, 本文総校和文題目, 和文著者名, 和文要旨, 表, 各枚数, 別刷希望数(50部単位, 朱書)と

編集部への希望事項は別紙に記入添付する。

- d) 英文要旨と和文要旨 英文要旨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。
- 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会編集理事と他の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など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

1996年2月9日改訂

編集後記

本会誌11巻1号をお届けします。本号には最終講義4編、就任講演5編、本学会学術集会セミナー4編、その他が掲載されております。最終講義をいただいた泉 陸一教授、川崎 匡教授、辻 陽雄教授の3先生は本年3月31日で定年退官されました。先生方には開学来、本会のために絶大なご尽力をいただき有難うございました。

本会誌は9巻から看護学科の投稿論文も加わり内容も充実しつつありますが、編集委員

会は増号に向けていっそう努力しますので会員各位のご投稿を鶴首してお待ちしております。また、すでに公表された複数の論文をまとめられて学位論文として発表される際には是非、本会誌にご投稿下さるようお願いいたします。最後に創刊号から編集委員としてご活躍された上村 清先生は委員を交替されました。長い間、大変ご苦勞様でした。

(小泉 富美朝)

編集委員

渡 辺 明 治 (委員長, 内科学)

小 川 宏 文 (生化学)

加須屋 實 (公衆衛生学)

倉 知 正 佳 (神経精神医学)

小 泉 富美朗 (病理学)

高 田 正 信 (内科学)

高 間 静 子 (基礎看護学)

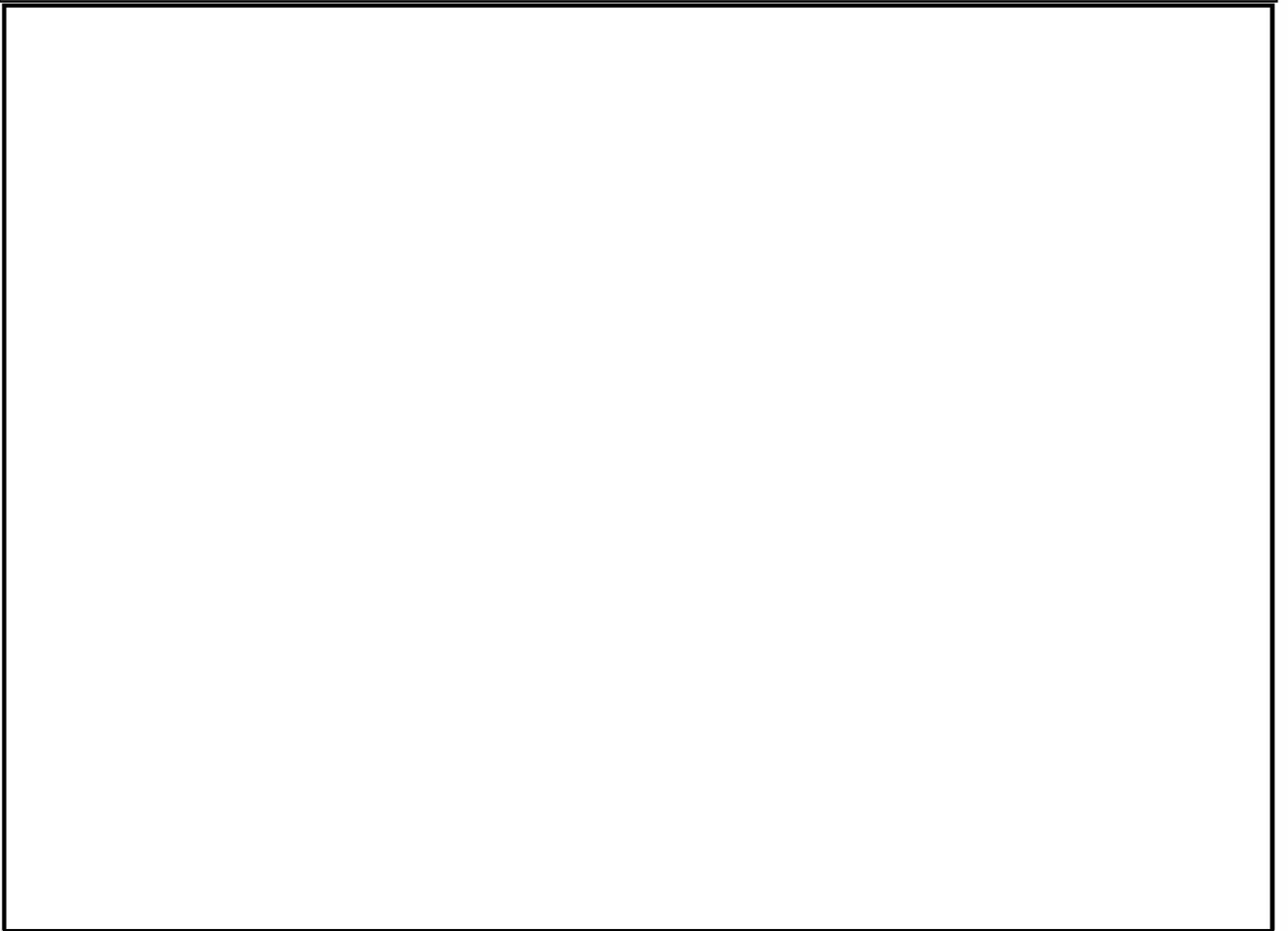
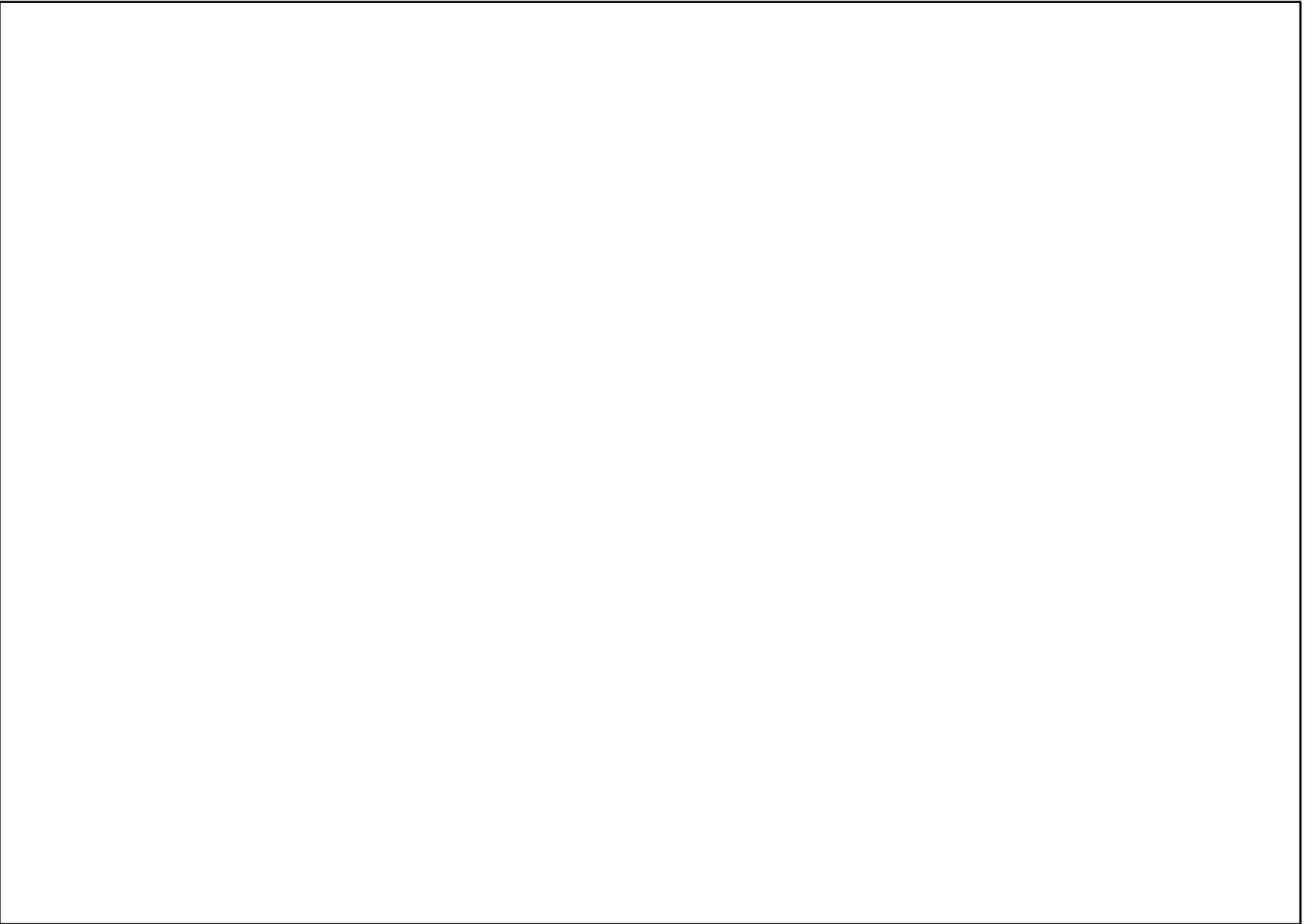
田 澤 賢 次 (成人看護学, 外科学)

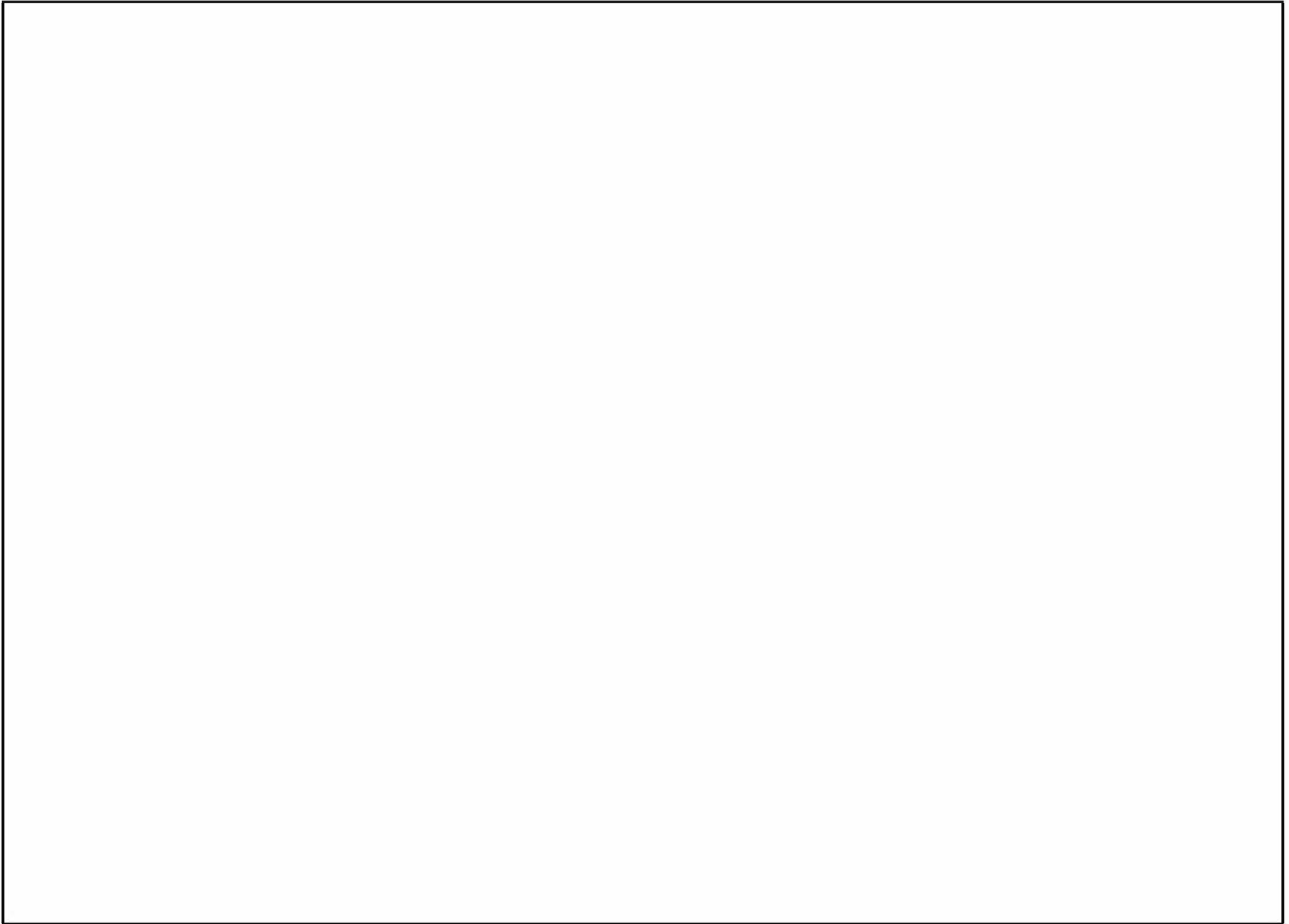
龍 村 俊 樹 (救急医学)

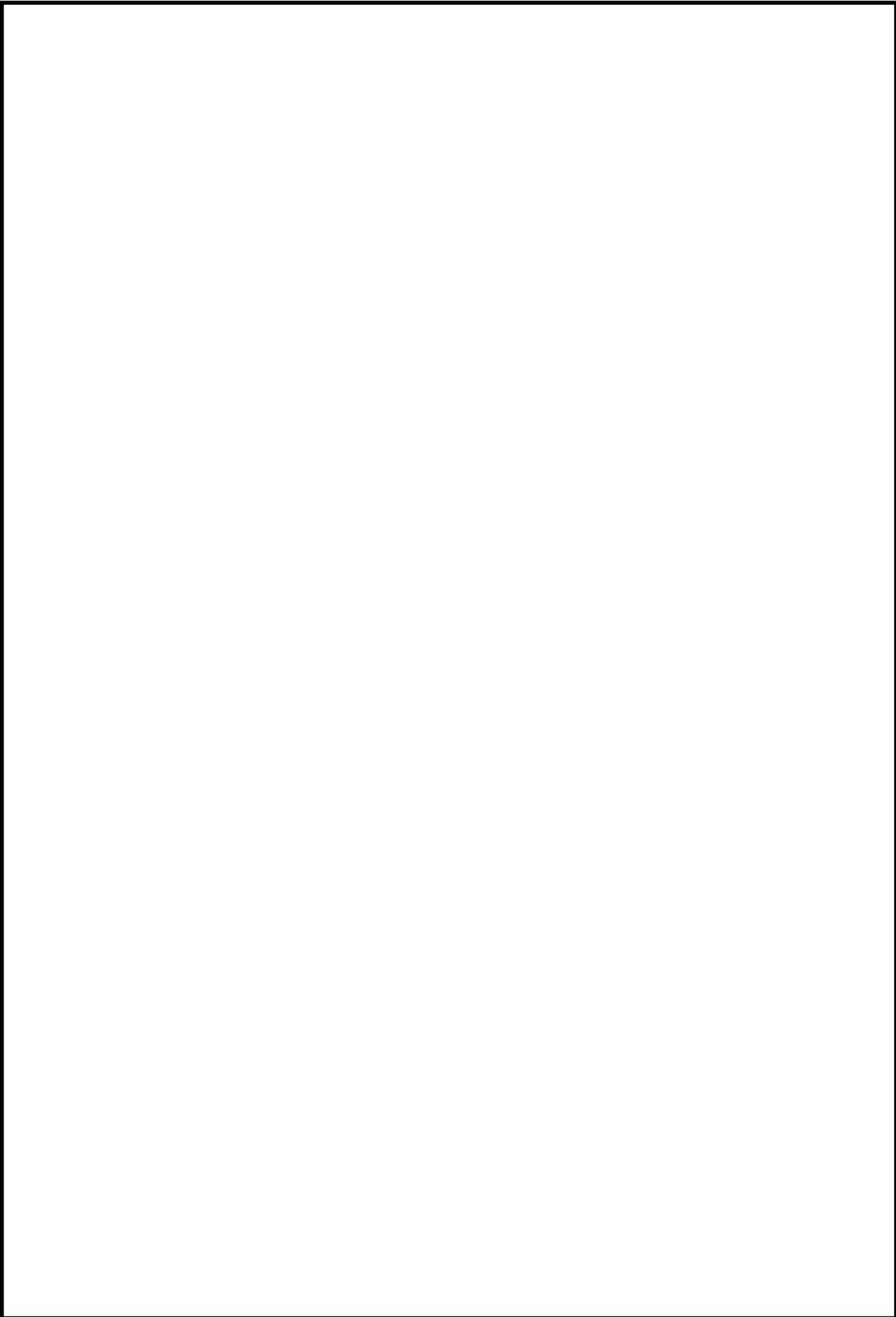
三 崎 拓 郎 (外科学)

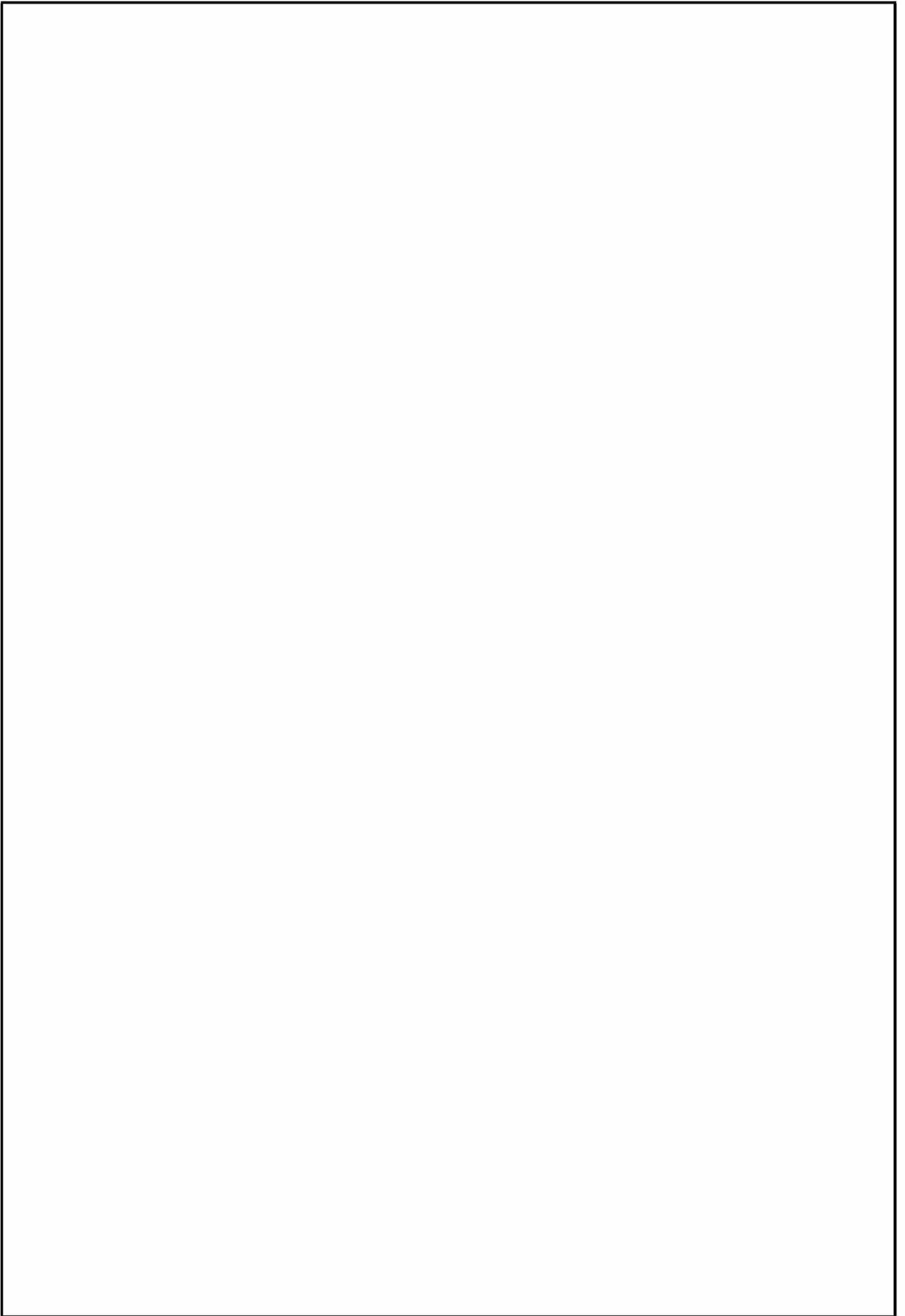
村 口 篤 (免疫学)

(アイウエオ順)









富山医科薬科大学医学会誌

第11巻 第1号

発行日 平成10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
〒930-0152

TEL (0764)34-2881(代)

印刷 あけぼの企画株式会社
富山市住吉町1丁目5-18
〒930-0144

TEL (0764)24-1755(代)

