

# 富山医科薬科大学医学会誌

TOYAMA MEDICAL JOURNAL

第14巻 第1号

平成14年 8月

## — 目 次 —

### 最終講義

- 環境と人間 —パンドラの箱の行方— ……………加須屋 實 1-11  
富山県における寄生虫症……………上村 清 12-15

### 就任講演

- EB-virusと細胞周期制御蛋白……………高野 康雄 16-21  
微小循環に対する麻酔薬の作用……………山崎 光章 22-26  
ポストゲノム時代における新しい検査部・臨床検査医学への挑戦  
……………北島 勲 27-31

### 原 著

- 言語教示が血圧反応性および痛み認知に及ぼす影響  
……………長谷川嘉奈子, 福田 正治 32-44  
舌強直症の臨床的検討……………和田 重人, 河内 和美, 古田 勲 45-49  
看護学生の普遍的セルフケア実践度測定尺度の開発  
……………高間 静子, 荒木 節子, 林 稚佳子, 横田 恵子, 新谷 恵子 50-55  
外来患者の満足度測定尺度の開発  
……………横田 恵子, 林 稚佳子, 丸橋美友紀, 高間 静子 56-61  
報酬性のUSを用いた古典的条件づけの行動指標について  
……………田積 徹, 西条 寿夫, 岡市 広成 62-67

### 症例報告

- 広範囲胸部下行大動脈瘤にたいする血管内ステンドグラフト内挿術の1例  
……………湖東 慶樹, 山下 昭雄, 中島 邦喜, 三崎 拓郎  
阿部由美子, 川口 善治 68-73

### 記 事

- 第56-57回富山医科薬科大学医学会学術集会…………… 74  
第14回富山医科薬科大学国際保健医療セミナー…………… 75  
学位授与 課程博士・論文博士(平成12, 13年度)…………… 76-83  
富山医科薬科大学医学会会則…………… 84  
富山医科薬科大学医学会役員…………… 85  
富山医科薬科大学医学会誌(Toyama Medical Journal)投稿規程…………… 86-87  
編集後記…………… 88



## 最終講義

# 環境と人間 —パンドラの箱の行方—

加須屋 實

富山医科薬科大学公衆衛生学教室

### 1. プロローグ —戦争と環境破壊の歴史—

ギリシャ神話によると<sup>1)</sup>、人類の起源はプロメテウスによるとある。プロメテウスは大地の土から人間を作った。ところでエピメテウスという弟がいて、人間や動物に生存に必要な能力を与える役目をはたしていた。ところが予測能力のないエピメテウスは動物にすべてを与え尽くし、人間には何もなくなった。それをみたプロメテウスは、女神アテナの助けを借り太陽の二輪車の火を盗り、人間に持ち下った。火は、暖房はもとより武器や農具を生み出す技術の基礎となり、貨幣鑄造や商売、取引を展開せしめた。すなわち人類の歴史が展開をはじめたわけであるが、最初の黄金時代は無邪気と幸福の時代であった。人間に必要なものは自然が生み出し、造船のために木は切られることはなく、劔、槍、兜などはなかった。つづく銀の時代は、耕さなければ穀物は生じなくなった。さらに、銅・真鍮の時代は、強いものが勝ちの時代であった。鉄の時代は、樹木は切られ船になり、土地所有と分割が行われ、鉱脈から鉄と金が掘り出され、これらは武器となり戦争のもととなり、世界は殺戮の血でぬれた。神々は地上を見捨て、ゼウスは人間を滅ぼすことを決意する。火を使うと危険が天上にも及ぶことを恐れ、洪水によって人類は滅ぼされることになったが、パルナッソス山に生き残った一組の夫婦、デウカリオンとピュラによって人類は再出発することになる。

私の生まれた年は昭和11年であるが、これは2.26事件の年である。日支事変(1937年7月)を経て第二次世界大戦に突入(1939年9月)する直前であり、シンガポール陥落(1942年2月)の報に大人達が喜び合っているのを目撃したのは小学生の頃だった。間もなくグラマン戦闘機が私達の

住む小さな谷筋に沿って低く飛び、山の向こうで小学校が攻撃され女の先生が死亡、2番目の兄が行っていた遠くの町もしばしば空襲に会いまさかの時に自分を認識してもらえるようにと下着に名前を縫い込んだと聞いた。一番上の兄の友人が、学徒動員や特攻隊に行く前のお別れに訪ねてきた。すぐ上の兄は戦後の混乱の中、医療事故で死んだ。叔父が復員してきたが、捕ったシラミを薪ストーブの端に小さく積み上げながら、しかし戦争のことはほとんど話さなかった。やがて米軍の進駐とともにDDTがもたらされ、シラミ、ノミは急速に姿を消したが、蛍や小鮎も消滅した。その後、朝鮮戦争、ベトナム戦争、民族戦争、と戦争は絶えることなく、その間水俣病、イタイイタイ病、四日市ぜんそくと公害全盛の時代を迎えた。人類の歴史は、科学技術の発達を基礎に産業・生産力の飛躍的發展を遂げたのだが、同時に戦争と環境破壊の歴史でもあると言わざるを得ない。自分のできることは何かを考える中で、深刻な人体被害が発生してから毒性研究が始められる研究体質に疑問を持ち、環境汚染物質の毒性予測のための研究が必要であるという結論に至った。

### 2. 毒性予測

動物実験では金も時間もかかり観察も難しい。試験管内実験では個体レベルとの関連が分かりにくくなる。その間隙を埋める形で、毒性のスクリーニングとメカニズム解明とを兼ねた細胞・組織培養を用いた毒性研究が開発されてしかるべきではないか、と考えた。ニワトリ後根神経節やラット小脳の組織培養を用いて環境汚染物質の毒性研究を始めた。種々の水銀化合物毒性比較の研究を行い学位を得た後、いろいろな環境汚染物質の神経

毒性を検索した。それら環境汚染物質は銅, コバルト, カドミウムなどの金属の他, 塩化ビニルの可塑剤であるフタル酸エステルやPCB, tricresyl phosphate, 2,4-D, 2,4,5-T, hexachloropheneなどだった。また, 複合影響研究の一種とも言えるが, 水銀化合物の神経毒性に対するビタミンA, E, B<sub>12</sub>, セレニウム, ステロイドなどの影響を調べて, これらに毒性抑制作用のあることを明らかにした(表1, 図1)。水銀関係の研究は国際労働衛生会議(XVI International Congress on

Occupational Health, Sept. 1969, Tokyo)で発表した。当時, 培養系を用いた毒性研究は皆無といった状況だったので注目を浴びた。フタル酸エステルについては, 国際薬理学会議のシンポジウム・Toxicity and metabolism of plasticisers and plasticsに招待されたので(Sixth International Congress of Pharmacology, July 1975, Helsinki)特に記憶に残っている。また, フタル酸エステルについては, プラスチック業界から, まだ人体被害が出ていないのに毒性を云々するのは売名行為

表1 水銀化合物の培養神経組織に対する毒性の化学的修飾

Dorsal root ganglia (DRG) were prepared from chick embryos incubated for 9-10 days and cultured for 3 days in a medium containing appropriate amounts of mercury compounds and other chemicals. Cerebellum or cerebrum from newborn rats aged 7-11 days was sliced into 1 to 2 mm and incubated for 3 to 4 days in a medium containing mercury compounds and other chemicals.

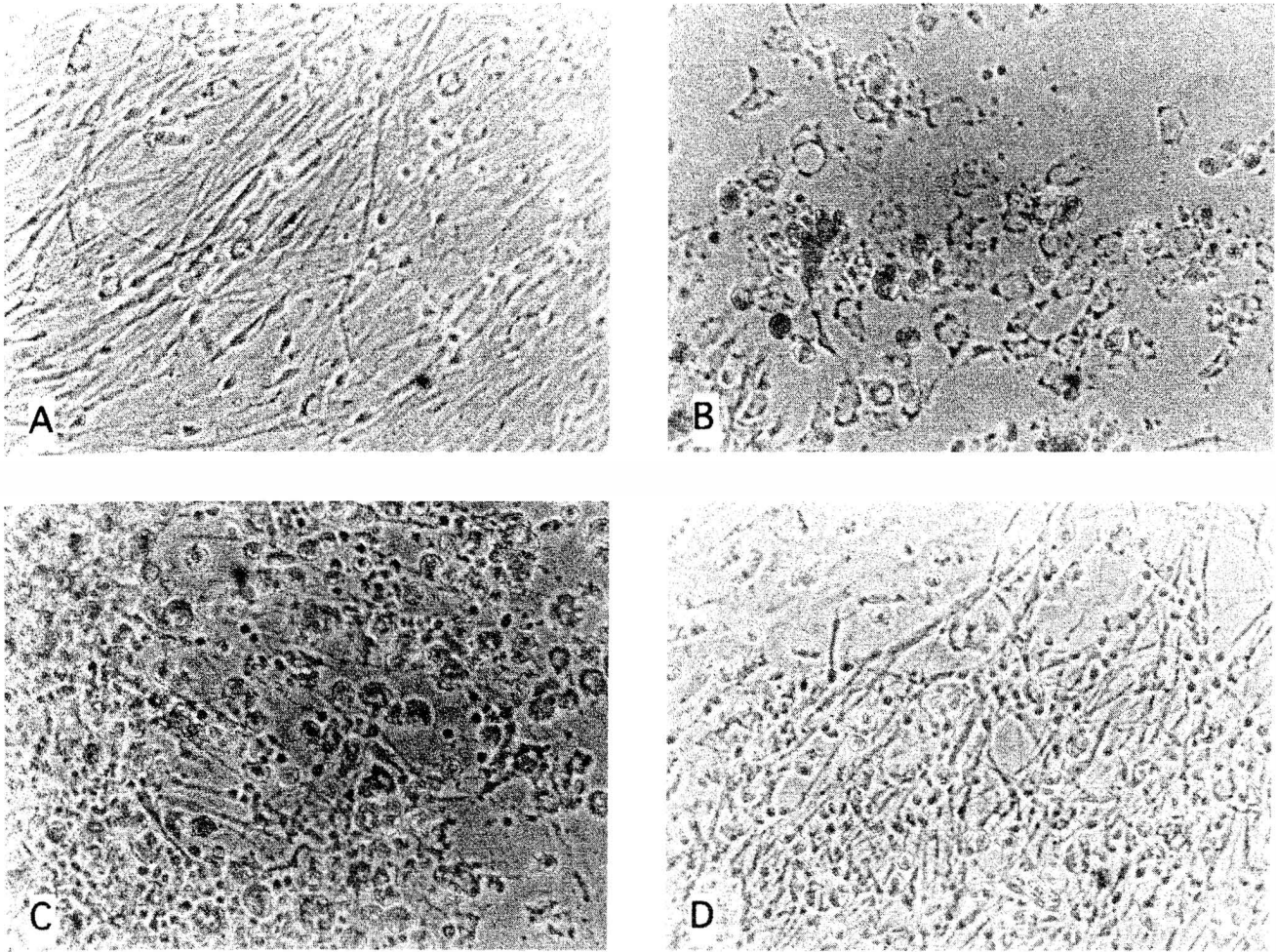
Mercury	Modifier	Tissue	Effect
EMC	phosphatidyl-L-serine	DRG	Inhibited*
EMC	sphingomyelin	DRG	Inhibited*
EMC	L-cysteine hydrochloride	DRG	Not inhibited*
EMC	cholesterol	DRG	Not inhibited*
EMC	DL-penicillamine	DRG	Not inhibited*
EMC	BAL	DRG	Not inhibited*
MMC	vitamin A	cerebellum	Inhibited*
MMC	vitamin A + E	cerebellum	Inhibited*
MC	vitamin B <sub>12</sub>	cerebellum	Inhibited*
MMC	vitamin B <sub>12</sub>	cerebellum	Inhibited*
MMC	vitamin E	cerebellum	Inhibited*
EMC	vitamin E	cerebellum	Inhibited*
MC	selenite	cerebrum	Both toxicities were decreased
MMC	selenite, selenate	cerebellum	Inhibited* at a low concentration of Se, Toxicity of Se was additive at a high concentration
MMC	selenite + vitamin E	cerebellum	Inhibiting* effect was additive
MMC	steroids	cerebellum	Inhibited*

MC: mercuric chloride.

MMC: methylmercuric chloride.

EMC: ethylmercuric chloride.

\*Inhibited the toxicity of mercury compound on nervous tissue in culture. The toxicity was evaluated observing the outgrowth of nerve fibers and/or fibroblasts. The Mann-Whitney U test was used to determine the significance of changes vs. control cultures.



Newborn rat cerebellum in tissue culture, 4 days in vitro. Phase contrast microscope,  $10\times 10$ .  
A: Control, B: MMC  $10^{-5}$ M, C: MMC  $10^{-5}$ M+vitamin E  $0.4\times 10^{-5}$ M, D: MMC  $10^{-5}$ M+vitamin E  $2.0\times 10^{-5}$ M.

図1 Methylmercuric chloride (MMC)の毒性に与えるDL- $\alpha$ -Tocopherol acetate (vitamin E)の影響

である、といった反論があり、本当の予防医学とは何かを考えさせられ「環境毒性学」<sup>2)</sup>を書く動機になったことから大きな意味を持っている。

### 3. 環境汚染病

公衆衛生学の理念はActing locally, thinking globallyである。特に環境医学を専門分野としていくことと、地域の多様なニーズに対応する必要に迫られたことから、少ないスタッフながら研究テーマは次のように多岐にわたった。

- (1)一般環境 ①環境汚染と健康・イタイイタイ病  
②環境アレルギー・花粉症  
③地球環境評価・年輪解析  
(2)職域環境 ④健康管理・メンタルヘルス

今回はこれらの中からイタイイタイ病研究について紹介するが、その内容は次のように多彩である。ここではイ病の歴史、イ病の自然史、これからの課題、などについて簡単に触れる。

#### (1)イタイイタイ病と汚染地域住民の健康影響

- ① イタイイタイ病患者に関する研究
- ・活性型ビタミンDによる治療研究。
  - ・過去の患者発生状況調査。
  - ・イ病患者の尿蛋白の分析。ビタミンD結合蛋白排泄の証明。
  - ・尿細管上皮に限局するトレハラーゼの排泄増加の証明。
  - ・エリスロポエチン産生低下の証明。

・イ病患者の自然史に関する資料の集積とその分析。

②汚染地域住民の健康調査・追跡調査

・摂取米・尿中カドミウムが高く、尿中 $\beta_2$ -microglobulinも増加。

・ $\beta_2$ -microglobulin以外の尿中蛋白を分析しつつ、スクリーニング法の確立。

・骨代謝異常（男女とも）の存在；骨萎縮度および骨量の減少、オステオカルシンの高値、血清リン低下。

・カドミウムと活性酸素産生との関連。

・追跡調査、10数年；尿細管機能異常も骨量の減少も不可逆性。

(2)カドミウム中毒の実験的研究

・運動負荷でカドミウムによる腎障害、骨影響の増強（ラット）。

・カドミウムによる血圧低下作用の証明(ウサギ)。

・カドミウムによるインターロイキン-8(IL-8)産生誘導の証明（白血球, in vitro）。すなわちカドミウムの炎症惹起作用の証明。

・カドミウムによるアポトーシスの誘導とその経路の解明（培養細胞）。

・カドミウムの組織染色。

1) イタイイタイ病（イ病）の歴史

イ病にかかわる経過を表2に示す。この年表から次の事柄が指摘される。

・鉱山活動の初期といえる明治時代から農業被害が発生し、生産の増大するにつれてその被害は拡大した。

・人体被害は多くの死亡者が発生するまでは認知されず、その時期は極めて遅かった。人体被害の規模も、戦争に伴う鉱山活動の拡大に伴い増大した。

・人体被害の認知とその補償と対策は、被害者自身の力によって進展した。

・公害被害者の認定には問題があり、公害健康被害補償不服審査会に対し不服審査請求が申し立てられた。

・カドミウム汚染とその健康影響の問題は過去の事柄ではない。最近も（新しい）イ病患者が認定されたし、米の安全基準値についての議論も進行中である。

表2 神岡鉱山とイタイイタイ病（イ病）の歴史

- 
- ・16世紀末：茂住銀山，和佐保銀山発見。採鉱開始。
  - ・明治19年：三井組，本格的経営開始。銀を主産物，鉛を副産物。
  - ・明治23年：銀鉱のばい焼で装入鉱の約10%がばいじんとして飛散。水田，飲料水，山林，桑畑の被害。高原川漁業被害。
  - ・明治38年：亜鉛鉱石採取開始，廃物カドミウム量激増。（戦前，戦中の乱掘で更に増大，昭和52年までの廃物カドミウム量の総計は3,000tを越えると推定される。）
  - ・明治44年：茂住上平精鉱場に浮遊選鉱場を増設。神通川流域水田の稲作被害始まる。イ病の発生。
  - ・大正3年：（第一次世界大戦）
  - ・大正5年：亜鉛ばい焼開始とともに煙害激化。
  - ・大正6年：富山県上新川郡下夕村住民，農作物，果樹，植林被害の損害賠償要求。
  - ・昭和6年：神通川流域の漁業，農作物の被害が広範囲に。鹿間谷に廃さい堆積場建設。
  - ・昭和7年：神通川鉱毒防止期成会結成。富山県，工場排水，河川水，底質，水田土壌の鉛，亜鉛の分析。
  - ・昭和10年：第一次増産計画950t/日。イ病はこの頃から昭和35年にかけて多発。
  - ・昭和11年：尾去沢鉱山堆積場決壊。
  - ・昭和12年：（日中戦争）栃洞選鉱場700t/日に拡張。
  - ・昭和13年：第二次増産計画1400t/日。鹿間堆積場大雨で決壊。
  - ・昭和14年：（第二次世界大戦）第三次増産計画2100t/日。
  - ・昭和15年：第四次増産計画2800t/日。
  - ・昭和16年：農業被害深刻，神通川流域で4000町歩に及ぶ。
  - ・昭和18年：神岡鉱山による神通川流域の鉱毒被害，農林省の調査で公害担当官であった小林純によって明らかに。
  - ・昭和19年：カドミウムの生産開始。
  - ・昭和20年：鹿間堆積場の決壊，40万 $m^3$ の鉱さい流出。
  - ・昭和21年3月：萩野昇医師が復員し診察開始。
  - ・昭和21年8月：金沢医科大学（現金沢大学医学部）精神医学教室，長沢太郎他5名，婦負郡宮村（現婦中町）の農

## 環境と人間 —パンドラの箱の行方—

業会の委嘱により44名の神経痛様疾患について調査、ロイマチス性疾患とした。

- ・昭和22年：萩野昇，金沢医科大学第一病理学教室宮田栄教授との共同研究。骨軟化症を疑いビタミンD大量療法開始。萩野病院内でネズミを飼育，患者の血液，糞尿の投与実験。
- ・昭和29年：和佐保堆積場完成。
- ・昭和30年：和佐保堆積場決壊，15万㎡の鉱さい流出。
- ・昭和30年4月：富山新聞にはじめてイ病の記事。一般の人がイ病の存在を知る。
- ・昭和30年5月：東大名誉教授細谷省吾と河野臨床医学研究所の河野稔との共同調査。細菌学者である細谷教授によりウイルス性疾患が否定され，栄養不足と過労による骨軟化症類似の疾患とされた。
- ・昭和30年9月—31年3月：富山県は患者発生地域の熊野地区200世帯での栄養調査を実施，栄養不足状態はみられずと結論。
- ・昭和30年10月：萩野昇，河野稔の連名で第17回日本臨床外科学会で発表。萩野医師はつづいて疫学調査に着手，患者発生地域を神通川流域と特定。
- ・昭和32年12月1日：萩野昇，第12回富山県医学会にてイ病の鉱毒説を発表。
- ・昭和34年：岡山大学農業生物研究所教授の小林純は神通川の水と患者の井戸水を分析しカドミウムを検出，カドミウムの鉱毒説となった。
- ・昭和35年7月：冷水害の調査に訪れた吉岡金市農学博士と萩野昇の共同調査により農業被害とイ病の発生地域とが一致することを再確認。小林純は35年以降，患者の臓器，稲，水田土壌，川魚の分析を重ね，高濃度のカドミウムを検出し，カドミウム原因説をさらに確かなものとした。
- ・昭和36年6月：小林の得た結果に基づいて，萩野と吉岡の連名で第34回日本整形外科学会でイ病の原因としてカドミウムが重要な役割を持つと発表。
- ・昭和36年12月15日：富山県地方特殊病対策委員会の設置。
- ・昭和37年10月より：富山県地方特殊病対策委員会は金沢大学医学部に委託してイ病の原因について疫学的調査・研究の開始。発生地区の婦中町熊野，富山市新保の30歳以上の女性862名について健康診断を実施，濃厚容疑者25名，容疑者59名，計84名の存在を確認。
- ・昭和38年：「文部省機関研究イ病研究班」が発足，同年発足した厚生省「厚生省医療研究イ病研究委員会」と富山県の「地方特殊病対策委員会」と合同研究。イ病の概念，診断基準，疫学的調査，集団検診の方法の確立を目的。36年調査の未受診者の検診をすると共に，36年調査時の84名の容疑者の精密検診を実施。
- ・昭和39—40年：合同委員会は，常願寺川流域，大沢野町などを対照地域として40歳以上の女性の検診，イ病発生地域の40歳以上の男子の検診，あらたな対照地区黒部川，庄川流域の男女について検診。38—40年，厚生省と文部省の委託研究委員会は，イ病の臨床，病理，発生原因についての基礎的研究。
- ・昭和41年2月：昭和40年度の厚生省公害調査研究費により日本公衆衛生協会公害防止対策委員会が発足。
- ・昭和42年1月：36年度から40年度にわたる3者合同の研究成果を「いわゆるイ病に関する調査研究報告」として同一の内容を，富山県と文部省ならびに厚生省と別々に発行。内容は①患者，容疑者は殆ど女性，60歳前後に多い，出産経験平均6回，大半農業，生活程度特に悪くない，②患者は疼痛，エックス線写真で骨の変化あり，ALP上昇，血清リン低下，尿糖，尿タンパクなどがある，③原因カドミウムの容疑濃厚だが他の要因も関係していると考えられる，など。
- ・昭和42年7—11月：富山県は婦中町，大沢野町，八尾町，富山市の患者発生地域とその周辺で，金沢大学医学部の協力の元に住民の健康診断を実施。
- ・昭和42年8月：（「公害対策基本法」制定）
- ・昭和42年12月：富山県，「イ病患者及び疑似患者等に関する特別措置要綱」作成。イ病認定審査協議会発足。
- ・昭和42年12月：第1回イ病認定審査協議会（高瀬武平会長）で454名について審査，患者73名，要観察者155名が認められる。
- ・昭和42年：厚生省公害調査研究委託費による日本公衆衛生協会イ病研究班が発足。
- ・昭和43年1月：富山県，イ病及び疑似患者等に関する特別措置要綱の実施。
- ・昭和43年3月：イ病患者9件9名，遺族5件19名，計14県28名による三井金属鉱業相手の感謝料請求の第1次訴訟，富山地裁へ（訴訟は7次にわたり，最終的には原告総数182件469名となった）。
- ・昭和43年3—6月：昭和42年度科学技術庁特別研究促進調整費をもって「神通川流域におけるカドミウムの挙動態様に関する特別研究」を，通商産業省と厚生省が地元地方公共団体の協力を得て実施。
- ・昭和43年3月27日：厚生省，「イ病の原因に関する研究」を発行。内容は水系の土壌，米などのカドミウムを分析，神通川水系の汚染の状況を明らかに。以後，厚生省の公害調査研究委託事業は公害医療研究補助金を日本公衆衛生協会に交付し医療研究を行う形になった。
- ・昭和43年5月：富山地裁第1次訴訟の公判，3年後結審。
- ・昭和43年5月8日：イ病に係わる厚生省見解発表，公害病と認定。この年の萩野の論文で，昭和21年3月より診察をはじめ，今日まで約260名の患者（男6名，女254名）を診察，うち128名が死亡した。そのほかイ病容疑者120名と報ずる。
- ・昭和44年1月：科学技術庁の報告書。神通川・高原川水系のカドミウムは，鉱業所施設の上流では検出されず，鉱山付近ではやや高く，下流の神通第一ダム下流では微量検出された。神岡鉱業所の和佐保たい積場排水と亜鉛電解工場排水などに異常とも見られる高いカドミウムが検出された。

## 加須屋 實

- 昭和44年5月30日：厚生省、「慢性Cd中毒ならびにイ病に関する医学研究会」を開催、次の4点について報告討議。①イ病に関連した住民の健康調査の経過、②慢性Cd中毒・イ病の発現機序、③慢性Cd中毒・イ病の鑑別診断、④総括討議。その後、この研究会は環境庁に移管。
- 昭和44年12月：公害に係わる健康被害の救済に関する特別措置法（救済法）に基づき、地域指定を受ける。なお、村田勇がビタミンD投与を問題としたため、この年要観察者の大部分が解除される。・昭和45年1月：第1回公害被害者認定審査会（石崎有信会長）で改めて申請に基づく審査が行われ、96名がイ病患者とされた。この年米のカドミウム許容基準1ppmとなる。
- 昭和45年2月：「公害に係わる健康被害の救済に関する特別措置法」施行、厚生省通達「認定に際しての医学検査の実施について」、昭和45年末の同法による患者認定124名、要観察判定192名。
- 昭和45年末：（臨時国会で公害対策基本法の一部改正）。
- 昭和46年3月：富山地裁第1次訴訟の結審、無過失賠償責任、原告勝訴。被告は即日名古屋高裁金沢支部に控訴。
- 昭和46年6月：富山地裁第1次訴訟の判決。
- 昭和46年7月1日：（環境庁発足）
- 昭和46年9月：名古屋高裁金沢支部で控訴審の第1回公判。
- 昭和47年：環境庁のカドミウム関係の公害調査研究委託事業は昭和47年度から一本化、環境生態、病態生理、早期診断、予後管理の4研究部会よりなる総合研究班として開始された。その後部会の構成はいくどか変更されたが、51年度より研究課題「イタイイタイ病に関する総合的研究」となり、「カドミウムの慢性影響に関する実験的研究班」、「腎尿細管機能異常に関する臨床医学的研究班」、「イタイイタイ病に関する研究班」、「イ病および慢性カドミウム中毒症の鑑別診断に関する研究」の4班で構成。54年度より「イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する総合的研究」。
- 昭和47年3月：富山県と三井金属鉱業株式会社と「環境保全等に関する基本協定」を締結。
- 昭和47年4月：名古屋高裁金沢支部で控訴審に対し結審、8月判決、富山地裁における第1審判決支持。イ病訴訟の原告、弁護団、支援団体と三井金属鉱業との間で誓約書、協定書を締結。
- 昭和47年6月：環境庁企画調整局公害保健課長通知、現行の認定4条件（及び要観察判定条件）を示す。
- 昭和47年8月9日：イ病訴訟控訴審全面勝利判決。
- 昭和47年8月10日：三井金属本社交渉で「イ病の賠償に関する誓約書」結ぶ。
- 昭和48年7月：患者側と三井金属株式会社、誓約書に基づく「医療補償協定」結ぶ。
- 昭和48年10月：公害健康被害補償法制定（昭和49年9月施行）、この年以降1ppm以上の産米地域での作付け停止。
- 昭和49年9月：救済法から引き継いで、補償法による地域指定。
- 昭和50年2月：文芸春秋2月号に「イ病は幻の公害病か」（児玉隆也）が掲載され、以後国会質問などでカドミウムとイ病との関係を否定する論調続く（s.50.2;小坂善太郎衆議院議員らの国会質問、s.51.4;自民党環境部会カドミウム説否定の報告、s.54.3;秦野章参議院議員厚生省見解見直し要求の質問）。患者認定ゼロが続く。
- 昭和52年7月：県認定審査会の会長、石崎有信教授から梶川欽一郎教授に交替。
- 昭和54年：環境庁、54～59年度にかけて、「富山県神通川流域の住民健康調査」を実施。
- 昭和54年：骨生検の取り組み始まる。
- 昭和54年12月：梶川会長不信任要求に対し、県は60歳定年制を理由に梶川会長、萩野昇医師を委員から外す。
- 昭和55年：県認定審査会長に渡辺正男教授就任。骨小委員会が設置され吉木法の病理診断基準の検討。
- 昭和57年：骨軟化症における類骨組織の染色法である吉木法を中心に病理学的基礎研究を行うため57年度から「骨軟化症研究会」が組織。実際の類骨縁よりいくぶん幅広く染まるが簡便で実用的な方法であり、従来の諸方法に匹敵すると認められた。
- 昭和58年：環境庁と渡辺会長、小委員会の判断基準を修正し、第2内規を取り決める。
- 昭和58年3月28日：県認定審査会、判断保留中の申請者20名につき、第2内規により患者認定9名、却下11名の審査。
- 昭和59年～：イ病の認定却下が続く。
- 昭和62年5月：7名の認定申請。
- 昭和62年12月：県、7名全員の却下。
- 昭和63年2月：却下処分に対する異議申し立て。
- 昭和63年4月：県、異議申し立てに対する棄却処分。
- 昭和63年5月：公害健康被害補償不服審査会に不服審査請求申し立て。
- 平成1年：環境庁、「骨軟化症の診断における病理組織学的検索の意義に関する研究班」が設置され平成4年12月に報告書。
- 平成1年4月～：不服審査会、6回にわたる公開口頭審理（富山）。
- 平成1年9月：イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する総合的研究班は、イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する総合的研究班総括報告〔中間取りまとめ報告〕を出して解散。
- 平成1年9月：環境庁は54～59年度にかけての「富山県神通川流域の住民健康調査」の報告を、先だって実施された石川県、長崎県、兵庫県など7県の成績とあわせて、「カドミウム環境汚染地域住民の保健対策確立



のための研究班」による前記「中間取りまとめ報告」と合わせて公表。

- 平成2年：「イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する総合的研究」再発足。
- 平成2年6月26日：萩野昇医師逝去。
- 平成2年10月27日：「イタイイタイ病と生きる—故萩野昇先生をしのんで—」発刊。
- 平成4年4月23日：不服審査請求結審。
- 平成4年10月30日：不服審査請求の裁決。4名について不認定処分の取り消し、3名について請求棄却の裁決。県は不認定処分の取り消しを受けた4名をイ病患者として認定。
- 平成4年：WHOよりカドミウムのクライテリア発表（Environmental Health Criteria 134 Cadmium, WHO, 1992）。
- 平成5年2月：棄却となった3名の不認定処分の取り消しを求める行政訴訟。
- 平成5年2月27日：認定審査会（渡辺会長欠席）、骨の病理組織検査結果なしで審査できると考えられた症例6名について審査、男性1名を除く5名をイ病患者として認定。
- 平成5年4月：環境庁保健業務課長通知で骨軟化症新診断基準。
- 平成5年5月19日：県認定審査委員全員辞職。
- 平成5年6月2日：行政訴訟の第1回口頭弁論（富山地裁）。
- 平成5年6月25日：新認定審査委員決定。
- 平成5年7月25日：第1回審査会。会長は石田礼二（富山市民病院院長）。過去の棄却処分者のうち病理所見のあるものについて見直しをすることになる。
- 平成5年9月2日：第2回審査会。過去に棄却された19名のうち5名について見直し審査を行い、新たに2名をイ病と認定。
- 平成5年11月14、15日：認定審査会。残された17名について見直し審査を行い、新たに11名をイ病と認定。結局見直し19名中13名（全員女性、全員死亡）が認定された。この中に行政訴訟中の2名が含まれていたが、この2名の行政訴訟は取り下げられた。これまでイ病認定患者178名、生存15名、要観察者330名、生存10名。
- 平成5年：研究班「イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する総合的研究」の改組。

（中略）

- 平成12年12月27日報道：富山県の魚津と朝日の18農家の米からカドミウム検出。0.4～1.0ppm。福岡・大牟田など5県7市町村からも基準値以上を検出。
- 平成13年4月：男女2人、不認定。
- 平成13年5月：婦中の85歳女性認定。
- 平成14年5月22日報道：厚生労働省は、コーデックス委員会（国連・FAO/WHOの下部機関）が米の基準を0.2ppmとする方向を受けて、カドミウムの安全基準1ppm未満（現在は1ppmを越える米は焼却、0.4～1ppmは工業用原料に）を強化する方針を固めた。

なお、富山医科薬科大学公衆衛生学教室の調査として、昭和元年からのイ病類似死亡者調査と、くる病発生との時間・地理疫学的比較検討を行った。少なくともイ病類似死亡者の発生は昭和元年まで辿ることができるし、イ病の原因を、富山県氷見地方で多発したくる病と関連づけようとする一部研究者の主張は、時間・地理疫学的にまったく根拠のないことが示された<sup>3)</sup>。

## 2) イ病の自然史<sup>4)</sup>と尿細管障害の不可逆性

体内に取り込まれたカドミウムは腎皮質に蓄積する。その濃度が200-300ppmを越えると明らかな尿細管障害・再吸収障害が発現する。低分子量タンパク、グルコース、アミノ酸、尿酸、重炭酸塩、リン酸、カルシウム、ナトリウム、カリウム、

クロールなどの再吸収機能が障害され、その結果低リン酸血症や近位尿管性アシドーシスなどがもたらされる。この状態をカドミウム腎症と名付けているが、すでにこの時期において血清アルカリフォスファターゼ活性やオステオカルシン濃度の上昇など骨代謝異常にかかわる所見があり骨量の低下も見られる。尿細管障害の程度が長年月をかけて進行するに伴い、やがて骨X線所見での骨改変層などが発現する。すなわち、骨軟化症の症状が顕在化する段階は、イタイイタイ病の自然史における最終段階であり重症型といえることができる。さらにこの時期を経て末期に至ると腎不全を呈し、高度な貧血、血清リンの上昇などが見られるようになる。これらをその他の知見も加味してまとめると表3のようになる。

表3 イタイイタイ病・慢性カドミウム中毒の自然史

- 
- I. イタイイタイ病・軽症：カドミウム腎症
- ・尿細管障害高度
  - ・骨量減少
  - ・生命予後短縮
- II. イタイイタイ病・中等度：典型期
- ・尿細管障害高度
  - ・骨改変層・骨折
  - ・貧血，低血圧
- III. イタイイタイ病・重症
- ・高度腎障害（糸球体機能低下）
  - ・骨改変層多発，骨折多発
  - ・高度貧血，低血圧
- 

当研究室では1982-83年に神通川流域11地区の米中カドミウム濃度，1985-86，1991年には血中のそれを測定し，今日まで異常に高いカドミウム曝露を受けていることを明らかにしてきた。また同時に尿細管障害などの動向について追跡調査を行ってきたが，上記のことがらはその成果の一部である。ここでは尿細管障害の可逆性について述べる。カドミウム腎症，さらには重症イタイイタイ病の予防対策の観点から重要だからである。

上記汚染11地区について，女性汚染地域住民193名と対照地域40名について，1983/84年の調査と11年後となる1994/95年の調査とを比較した<sup>5)</sup>。この間，自家米中カドミウムは，汚染土壌改良事業の完了している地区で有意に減少していた。ただ，尿中カドミウムは低下した地域でも対照地域のそれよりは高かった。尿細管障害はすべての地区で悪化し，初回時の尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリンの平均濃度は2.01(1983年)，1.09 mg/gCr(クレアチニン)(1984年)だったが，11年後では3.97(1994年)，3.72mg/gCr(1995年)と増加していた。尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリン10mg/gCr以上でかつ尿グルコース150mg/gCr以上を呈する高度尿細管障害例は，この11年間に新たに31名(21.8%)を数えた。カドミウム汚染地区の男性についても同様の調査が行われ，同様の結果を得ている<sup>6)</sup>。骨の変化については，汚染地域居住の女性54名について1985から1991年の6年間の変化を追

跡したが<sup>7)</sup>，尿細管障害が高度であるほど加齢による骨密度の低下が促進されることが示された。

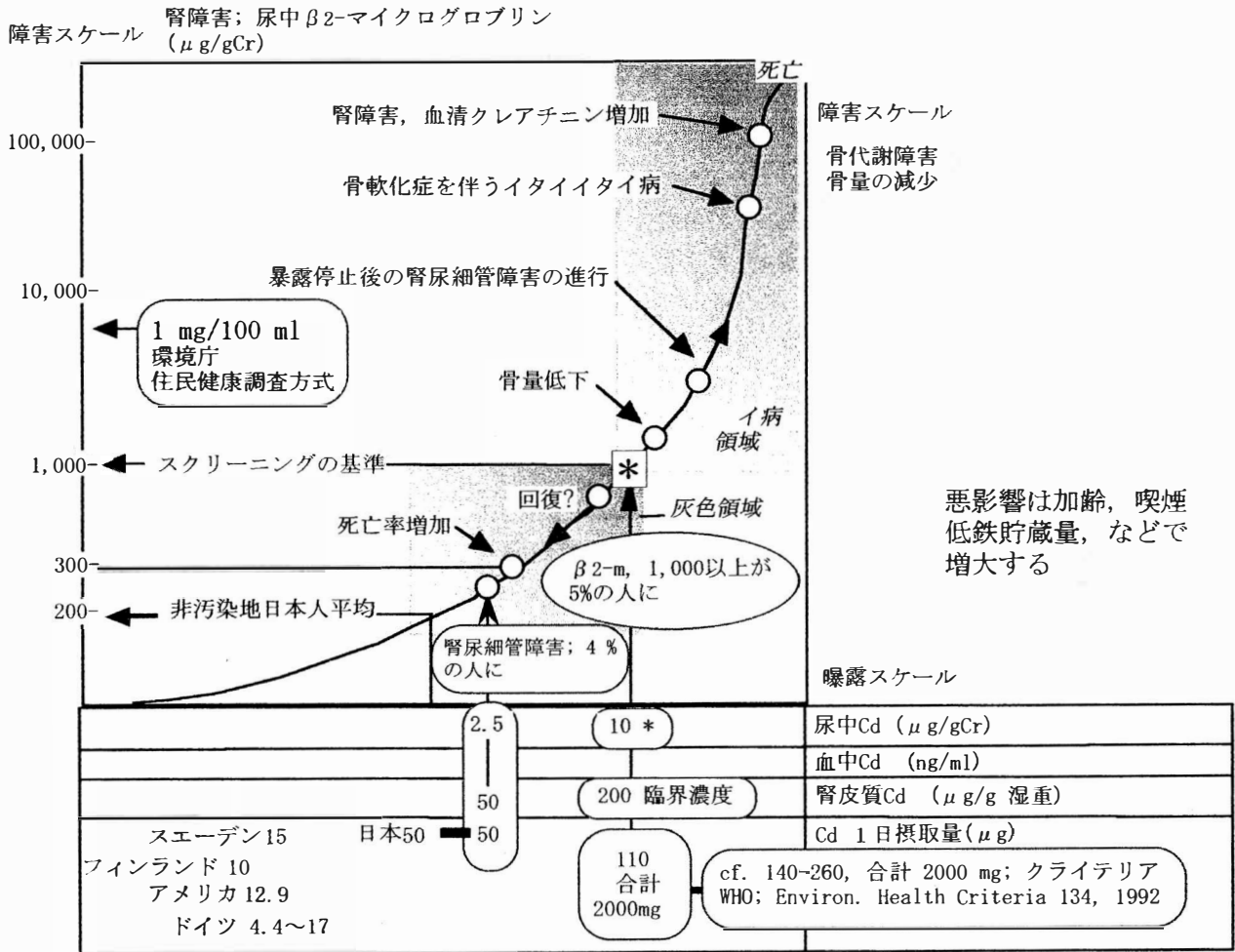
これらの事実から，尿細管障害の程度が，少なくとも尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリン1mg/gCr前後を越えると尿細管障害は回復しないし，さらに増悪するケースも少なくないと結論された。なお，長崎県対馬のカドミウム汚染地域住民についても同様の結果が報告されている。

### 3) イ病の自然史と認定問題

HM氏は神通川右岸のカドミウム汚染地域で1918年に生まれ，生涯をそこで過ごした女性である。20歳から約10年の間に5人の子供を産んだ。汚染された水田から収穫された米を食べ，神通川の水を直接飲食に使用していた。ときどき神通川の水がひどく汚染されてあゆが浮くことがあったが，それを集めて食べたこともある。51歳の頃に腰痛のため某病院で安静と鎮痛剤の処置を受けたが，54歳の時に尿タンパク，尿糖が発見され，さらに腰痛が激化し萩野病院を訪れた。57歳のとき右股関節痛が発生したが，59歳には両股関節痛となり歩行困難となり萩野病院に入院した。その時両座骨枝に骨改変層が発見されている。67歳の時左大腿骨に骨改変層が見いだされ，68歳(1986年)の時階段からすべってその骨改変層の場所において骨折し，キューンチャー髄内釘による治療を受けた。この頃，尿細管障害は高度となり，%TRPは34.2%を示した(1987.10.19)が，さらに腎機能も悪化し貧血が高度となりしばしば輸血を受けた。血清クレアチニンならびにBUNの上昇につれて血清リンが増加し，低リン血症状態から数値の上では正常範囲に入っている。71歳(1990年)，腎不全で死亡した。

この症例は，典型的なイ病の経過をたどった例である。しかし，県公害健康被害認定審査会でいくども不認定とされた。公害健康被害補償不服審査会に不服審査請求を申し立て，死後，1992年11月13日になって見直し審査が行われイ病と認定された。

X線写真上の骨軟化症の所見を認めず，かつイ病の自然史でいうと末期・極期における血清リンの「正常値」化を根拠に不認定とするようなこと



\*10 μg/日 (Buchet et al. 1990)

図2 イタイイタイ病・慢性カドミウム中毒の模式的量影響関係<sup>8)</sup>

があってはならないのだが、事例を検討すると他に不認定の理由を見いだすことができない。

4) これからの課題

カドミウム汚染は全国に散在しているが、イ病は富山県にのみ発生したことをもってイ病とカドミウム曝露との関連を否定する考え方があった。イ病という呼び方は、神通川流域の汚染地域が、昭和44年12月に公害に係わる健康被害の救済に関する特別措置法(救済法)に基づいて地域指定を受けたことによるもので、イ病が他の汚染地域で発生していないということではない。少なくとも日本では石川県で数名、兵庫県で5名、長崎県で9名のイ病と診断すべき人々が報告されている<sup>9)</sup>。

疾患名によって混乱が起こることは好ましくないが、イ病という病名はすでに世界的に通用しているので変更することはないと考えるが、少なくとも表3に示すようなイタイイタイ病=慢性カドミウム中毒であることと、その自然史の骨子を把握する必要がある。そのことによって中国をはじめとして明らかにされつつある世界のカドミウム汚染と人体影響の解明が促進されると考えるからである。

図2は、尿中β<sub>2</sub>-ミクログロブリンを指標とした尿細管障害と骨代謝障害を生体影響として、カドミウム曝露との関係を模式的に量影響曲線として示したものである。この図は次の課題を示している。

- ①トリプル・スタンダード：尿細管障害の指標は多種類あるが、図には尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリンを指標とした場合のスタンダード(cutoff point)が示されている。一般的にダブル・スタンダードは好ましくないが、カドミウム曝露については3つのそれがある。①イ病判定のための基準：環境庁住民健康調査方式による $1\text{mg}/100\text{ml}$ 、②尿細管障害判定のための基準：多くの疫学調査において用いられている $1,000\mu\text{g}/\text{gCr}$ 、そして③「正常範囲」を基礎とした基準：非汚染地域における尿細管機能を基礎にして、いわゆる正常値をどう考えるかということである。日本人の非汚染地域における平均値は $200\mu\text{g}/\text{gCr}$ 程度であり、 $300\mu\text{g}/\text{gCr}$ 以上の集団では死亡率が増加するという研究もあり、本来この付近の値をcutoff pointとすべきだと考える。将来、これらトリプル・スタンダードをどう一本化するかということが重要な課題として残っている。
- ②生体悪影響とは何か：トリプル・スタンダードと深い関連において、カドミウムの悪影響をどう考えるか、という問題が残っている。典型的イ病だけをカドミウムによる健康障害だとするのか、その前段階であるカドミウム腎症をカドミウムによるそれとして明確に位置付けるか、さらに「正常範囲」を越えて尿細管機能が低下することをもって悪影響とするか、という課題である。現在のところ、カドミウム腎症を含む軽度の障害は痛みなどの

自覚症状のないことをもって、健康障害とは認めない風潮があるようである。

- ③尿細管障害の可逆性：先に尿細管障害の程度が、少なくとも尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリン $1\text{mg}/\text{gCr}$ 前後を越えると尿細管障害は回復しないと述べたが、厳密にどのあたりなのかという課題が残っている。
- ④食品中のカドミウム基準：上記の事柄を考慮しつつカドミウムの摂取量のクライテリアを設定し、さらに米などの基準を再検討する作業が重要事項として残っている。

#### 4. エピローグー人類と地球の行方ー

ゼウスは天の火を盗んだプロメテウス兄弟を罰するために女を造って贈った。その名はパンドラという。プロメテウスはゼウスの贈り物には注意しろと忠告したが、エピメテウスはよろこんでパンドラを受け入れた。エピメテウスの家には箱(瓶)があり、開けることを禁じられていたが、好奇心に負けたパンドラはふたを取り、覗いた。あらゆる病気、嫉妬、怨恨、復讐などの禍が世界の隅々まで散り、人類を黄金の時代から鉄の時代をたどらせた。パンドラはあわててふたを閉じたが、あとに希望だけが残った。

プロメテウスは前もって考える人(プロ・前の、メテウス・考える)であり、エピメテウスは後で考える人(エピ・後の)であった。プロメテウスがコーカサスの山中で鎖につながれ、秃げ鷹に肝臓を喰われている間に、本能<欲望と好奇心>のおもむくままに生産的ではあるが破壊的でもある

表4 エピメテウスの科学・技術とプロメテウスの科学・技術との比較

	エピメテウス	プロメテウス=希望
対自然	征服	共生
対人間	競争・自己拡散	協力・自己確立
科学の目的	* 真理の探究 ・無条件の科学・技術の追求 ・結果の責任はとらない	* 自己拡大/人類の幸福 ・科学・技術のもたらす結果を考える ・結果の社会的責任を考える
医療学・医学		本来プロメテウスの科学であるべき 特に社会医学・公衆衛生学・環境医学

文 献

科学・技術・産業，すなわちエピメテウスの科学・技術が展開されてしまった。戦乱の世が続き，生産活動により生存基盤が破壊され続けている今日，プロメテウスの科学・技術が真に求められている。両者の相違をあえて整理するなら表4となる。

科学・技術者の社会的責任については，核兵器の開発と使用に関する科学者の責任について述べた「私たちがいまこの機会に発言しているのは・・・あれこれの国民や大陸や信条の一員としてではなく，その存続が疑問視されている人類，という種の一員としてである」という言葉を想起すべきだろう（「ラッセル・アインシュタイン宣言」（1955））。あたかも2002年2月27日，核の脅威による地球最後の日までの時間を示す「終末時計」の針が4年ぶりに2分進められ，終末を示す午前零時の7分前となった（北日本新聞2002.3.1）。2001年9月の米中核同時テロや，米国の弾道弾迎撃ミサイル(ABM)制限条約からの脱退表明などを理由としたものである。

競争は価値体系が互いに同一であるところから発生する。相手と自分とを同じ尺度の上で比較しつつ競争するのである。真の意味で自己を確立しておれば競争相手は自分自身であり，他者といちいち比較する必要もない。したがって無用な，時に殺し合いに至るような競争もあり得ないわけである。この点については，宮澤賢治の「業の花びら」の一部を紹介するとどめる。「ああたれか来てわたくしに言へ／『億の巨匠が並んでうまれ／しかも互いに相犯さない／明るい世界はかならず来る』と／……遠くでさぎがないてゐる／夜どほし赤い眼を燃やして／つめたい沼に立ち通すのか……」

結局，パンドラの箱に残された希望は医学をはじめとする諸科学に内在していると考ええる。しかしそれは，人類全体が共生・協力を軸とするパラダイムに回天することなしには，潜在化させられたり，歪められたりするだろうし，現実にもそのような道を辿ってきた。少なくとも自分自身については，ともすればエピメテウスの次元に転落しそうになるところを耐えて，プロメテウスであることを追求してきたつもりである。その私の努力はまだ続くのだが，学生諸君にも後を託したい。

- 1) ブルフィンチ,野上弥生子訳:ギリシャ・ローマ神話,岩波書店,1978改版.
- 2) 加須屋実:環境毒性学,上下巻,日刊工業新聞社,1977,1978.
- 3) 加須屋実:日本におけるカドミウム汚染と人体影響,カドミウム環境汚染の予防と対策における進歩と成果(イタイタイ病とカドミウム環境汚染対策に関する国際シンポジウム),栄光ラボラトリ pp. 14-20, 1999.
- 4) 青島恵子,加須屋実:イタイタイ病—環境中カドミウムの曝露による尿細管性骨軟化症の自然史—,治療,75,1031-1035,1993.
- 5) 樊健軍,青島恵子,加藤輝隆,寺西秀豊,加須屋実:富山県神通川流域カドミウム環境汚染地域住民の尿細管障害に関する追跡研究,第1報 土壤汚染改良事業開始後のカドミウム曝露の変化と尿細管障害の予後,日衛誌,53,545-557,1998.
- 6) Y Cai, K Aoshima, T Katoh, H Teranishi, M Kasuya: Renal tubular dysfunction in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Toyama, Japan—an eleven-year follow-up study, J. Epidemiol., 11, 180-189, 2001.
- 7) K Aoshima, J Fan, Y Kawanishi, T Katoh, H Teranishi, M Kasuya: Changes in bone density in women with cadmium-induced renal tubular dysfunction: a six-year follow-up study, Arch. Complex Environ. Studies, 9, 1-8, 1997.
- 8) 加須屋実:イタイタイ病を頂点とするカドミウムの人体影響に関する研究の将来展望,カドミウム環境汚染の予防と対策における進歩と成果(イタイタイ病とカドミウム環境汚染対策に関する国際シンポジウム),栄光ラボラトリ pp. 115-119, 1999.

## 最終講義

# 富山県における寄生虫症

上 村 清

富山医科薬科大学医学部感染予防医学教室

私は、主に衛生動物、とくに蚊と蚊の媒介する感染症に関する研究を続けてまいりましたが、最終講義には、この専門よりも、むしろ皆様への情報提供の機会として、本学で24年間に臨床対応してきた内からとくに印象深かった症例を中心に、富山の寄生虫事情についてお話させていただこうと思います。

### 1. 富山県における寄生虫症

富山県においては、明治27年（1894）、赤沼信古によって富山と滑川から肝吸虫症患者の2例が、また同年上原秀三によって福光からウエステルマン肺吸虫症患者1例が報告されており、これが寄生虫症としての最初の学術報告である<sup>1, 9)</sup>。共に当時としても珍しい寄生虫の症例報告であった。滑川の患者は売薬業であったため県外を旅行していたが、他の2人は生まれてこの方富山、福光から離れていないので、当時はこの富山にも肝吸虫や肺吸虫が存在していたものと思われる。その後、寄生虫症の報告はあまりなされていないが、1920年代の一般的な寄生虫の感染率は、回虫では、高岡80%、氷見92%、鉤虫では高岡31%、氷見11%、鞭虫では、高岡57%、氷見89%と、富山県民の大半は土壌伝播性のそれら寄生虫に感染して、健康を蝕まれていたことが伺える<sup>2, 8)</sup>。

戦後、全国的に集団検便、集団駆虫を柱とする寄生虫病予防対策が積極的になされ、化学肥料の普及で人糞を下肥として畑に撒くことがなくなり、上下水道が普及してとくに都市部では水洗便所になったこと、衛生教育が向上したことなどによって、土壌伝播性の寄生虫症が次第に減少し、1970年代になるとそれら寄生虫症の感染率は0.1%以

下にまで激減した。そうになると、一般住民ばかりか医師さえも寄生虫症を軽視することになり、寄生虫には無警戒の状態が続いている。しかし、日本から一步外に出れば、周りの国は日本の戦中戦後に匹敵するほど高度に蔓延している所も少なくない。いやむしろ、発展途上国の人口爆発によって、地球規模では寄生虫症患者は増加の一途である。感染者数は回虫症14億人、鉤虫症13億人、鞭虫症10億人、マラリア3～5億人と推定されており、これら寄生虫症による年間死亡者数は300万人を超える。国際化が進み、外国からの入国者が激増し、2000年には年間日本人1,782万人、外国人476万人ともはや2千万人を超え、富山にも外国人が普通に見られるようになってきている。しかも、近年の日本人旅行者の渡航先や来日外国人の半数以上が発展途上国で占めている。人々の大移動によって全世界の病気も持ち込まれる。また、輸送手段が発達して食品の流通が拡大し、生鮮食品も短時間に多量に途上国から運び込まれる時代となった。食品の半数以上を輸入品に頼り、生ものを好んで食べる日本人には寄生虫感染の機会が殊に多い。これら海外渡航者や輸入生鮮食品の増加に加え、ライフスタイルの変化とペットブーム、グルメ嗜好、ゲテモノ食、高齢化社会における免疫不全疾患の増加、同性愛者の増加などによって、輸入寄生虫症や日和見感染などの症例も増えている。また、有機農法が好まれ、無警戒に人糞までも肥料に用いられることがあり、回虫など従来の寄生虫もリバイバル傾向にある。古くから存在していた蟯虫、多包条虫も新しい課題となっている。

## 2. 回虫などのリバイバル

1990年、近年では珍しくなった回虫が相次いで当教室に持ち込まれ、口から吐き出しの4例、胆道迷入1例など回虫迷入が7例と続いた<sup>4)</sup>。その内、高岡市柴野在住の25歳女性は、体長5cmのまだ未熟の雌成虫を吐き出し、驚いて当院第2内科を受診。自宅は汲取便所で、寄生虫は大丈夫という安心感から下肥を畑に施肥しており、近所の農家でも同様に撒かれているとの現状に驚かされた。生産農家なので、出荷された生野菜に回虫卵が付着していれば町中の人にも感染を起こす。実際富山市在住のサラリーマンなどが感染を起こしている。駆虫してみると82匹もの濃厚感染をしていた砺波在住の老婦もあった。下水道が整備されている農村部は今なお全国、富山県共にまだ半数にも達していない。最近のこれらヒトの回虫症はブタ回虫に由来するのではないかと疑われてきているが、基礎配属の学生にPCR法で調べてもらった範囲ではヒトから得られた回虫はブタ回虫ではなく、ヒト回虫のリバイバルであった。

鉤虫は、佐藤淳夫が1950年代に富山で精力的な調査を行っているが、当時富山県下では40%の住民が鉤虫に感染しており、滑川では76%もの住民が感染していた<sup>7)</sup>。体長1cmの小さな線虫だが、小腸粘膜に噛みついて吸血するので、貧血を起こす。最近では、感染率が低下して学校検便も行われなくなっているが、人間ドックの大腸内視鏡検査で鉤虫などの成虫が発見され、摘出した虫体の同定を依頼される例が増えている。その1例だが、富山赤十字病院内科の内視鏡検査において、舟橋村在住の農業従事の79歳女性から、十二指腸下行部に7mmほどのズビニ鉤虫が発見され摘出された<sup>6)</sup>。また、入善の貧血患者の多い地区で、その原因が東洋毛様線虫の寄生によることがわかったが、ここでも無警戒に下肥が畑に撒かれていた<sup>5)</sup>。

蟯虫は夜間肛門から脱出して子宮にため込んだ虫卵を一気に産下するため、朝には幼虫が卵内に形成されて感染可能となり、家屋内での家族間、集団内の感染を起こす。家屋内感染のため、現在も日本における感染率は2%から10%近くあり、富山市の6保育園で通常は2回法で行なわれてい

る検査を6回法に増やし毎朝検査したところ、3%だと思われていた園児の感染率が10%にアップという結果を見た<sup>5)</sup>。

## 3. 魚から来る寄生虫症

私の在任24年間に検査依頼されたのは衛生動物を除いて250例だったが、虫だと疑って持ち込まれたものの、実際は虫ではないものが62例あった<sup>5)</sup>。全体で35種の寄生虫のうち、多かったのは海産魚から来るアニサキス79例、日本海裂頭条虫40例、回虫40例であった。富山県民は海産魚の刺身や寿司を好んで食べるからだと思われる。着任初期に多く持ち込まれたアニサキスは、臨床サイドでも対処出来るようになり、最近では同定依頼に至らずにすんでいるが、患者数は相変わらず多く出ていると思われる。

富山名産のホタルイカを生食して、旋尾線虫幼虫による皮膚爬行症やイレウスを起こす症例も出ている<sup>5)</sup>。県水産試験場との共同研究でホタルイカにおける寄生率を調べたところ、全体の3%前後であったが、一昼夜緩慢に冷凍すれば死滅するため、冷凍後に出荷するか内臓を除いて生食するよう指導してもらった結果、患者は少なくなったが、たまたま2001年は不漁であったため、冷凍せずに出荷する業者がいて、又も患者が増加した。

日本海裂頭条虫はかつては広節裂頭条虫と呼ばれていた。富山名産のます寿司からの感染もあるが、駅弁のます寿司はふつう冷凍融解を繰り返しているため、調べてみたが、サナダムシやアニサキスの幼虫は寄生はしていても完全に死んでおり、感染の危険性はなかった。しかし、手作りの生鮮ます寿司やマスの刺身を食べれば感染する可能性がある。ただ2001年秋、神通川産のサクラマス23頭を学生と共に調べた時には寄生例がなく、最近のマスにはサナダムシ幼虫寄生が少なくなっていることも考えられる。このような中、1996年、10歳の太閤山在住の小学生が、排便時ひも状虫体を排泄し、当院小児科を受診<sup>5)</sup>。プラジカンテルで駆虫して日本海裂頭条虫2虫体を排泄した。兄も虫卵プラスであったため、自宅で駆虫し、1虫体を排泄した。前年秋に食べていた庄川産サクラマ

スの刺身に由来するものと思われる。

2000年には、イワシの稚魚シラスを生で食べて大複殖門条虫というクジラの複殖門条虫に感染したり、海産魚からシャチの裂頭条虫に感染したという富山市在住の患者の例もあった<sup>3)</sup>。グルメ嗜好やゲテモノ食いで、このような患者も今後増えてくるであろう。

#### 4. 人畜共通寄生虫症

国外からの持ち込みだけでなく、県外での感染にも注意する必要がある。多包条虫は北海道のキツネやイヌに成虫が寄生しており、その虫卵を口にしたヒトは中間宿主として幼虫に寄生されるが、感染してから10年ほどもして繁殖胞が大きくなってから気付くことが多い。1995年、富山市在住の65歳男性が人間ドックで肝陰影を指摘され、当院第3内科に検査入院されたことがあった<sup>6)</sup>。肝エコーによる肝右葉の1cm大の陰影が細胞診によって本種の嚢胞であることが確認された。幼虫はすでに死滅し、抗体も陰性であったため、事なきをえたが、これは北海道からの移入例である。

川魚から感染する寄生虫では、腸管寄生をする横川吸虫が多いが、小型で寿命が3ヶ月と短いため、多数寄生でなければふつうは駆虫しなくてよい<sup>5)</sup>。しかし、胆管に寄生する肝吸虫は中型で寿命も長く、駆虫対象となる。1980年、秋田大学病院から当院第2外科に転院してきた51歳男性は、十二指腸液に本種の虫卵が多数見られ、駆虫剤スチブナルでは旨く駆虫できぬまま、胆管癌で死亡された<sup>6)</sup>。胆管内に虫体が多数見られ、胆管は著しく肥厚していた。

フィラリア症はかつては氷見も流行地だったが、厚生省のフィラリア症対策が積極的に行われた結果、1978年には日本では根絶され、その後は新しい感染はないとされていた。ところが、1982年、県外には出たことのない八尾在住の73歳男性が、当院泌尿器科で右睾丸の腫瘍を手術され、副睾丸に接した腫瘍リンパ管内にバンクロフト糸状虫の雌雄成虫が見出された<sup>10)</sup>。同地域には現在もバンクロフト糸状虫が残存している可能性がある。

一方、イヌ糸状虫は県下のイヌが高率で感染して

おり、媒介蚊であるアカイエカは犬猫よりもヒトを好んで吸血するため、ヒトにも感染させることになる。富山市呉羽在住の74歳女性が、子宮不正出血で、当院産婦人科において子宮の摘出手術を受け、子宮後壁の灰白色腫瘍に見出されたのはこのイヌ糸状虫の雄成虫であった<sup>6)</sup>。人間ドックで銭型陰影が見つかり、肺ガンの疑いで手術されたが、実はイヌ糸状虫であったというような症例も増えている<sup>10)</sup>。

#### 5. 輸入原虫症

年間世界で3～5億人が感染し、150万人以上の死亡者を出しているマラリアは、熱帯を中心に約100ヶ国で流行している。輸入マラリアとして日本にも多く持ち込まれるようになり、地方都市富山の当院でも当然受診患者を受け入れることとなる。熱帯熱マラリアなどは1日を争う命にかかわる病気であり、大学病院では殊に適格な診断治療が求められる。1994年、26歳のカメラマンが、ミャンマーのジャングルで取材後、富山市の親元に帰省し滞在中、悪寒、腰痛、発熱に襲われ、自らマラリアを疑って富山県立中央病院内科を受診され、当教室で末梢血に熱帯熱マラリア原虫を見出した<sup>6)</sup>。ハロファントリン、クロロキン、ファンシダール、メフロキンなど次々と試みたが、多剤に耐性の株で、原虫が潰滅せず、残存して再燃を繰り返した。結局、都立駒込病院感染症科に転院となったが、あちらでもかなり手こずられた症例である。

赤痢アメーバはかつては伝染病予防法で法定伝染病として指定されていたため、患者は隔離されたが、患者の粘血便に含まれる栄養型は、排便後時間が経つと自己融解して検出できなくなり、新鮮便を口にでもしない限り、通常は感染源とはならない。隔離の必要もなく、感染症新法では、届け出だけでよい4類感染症となった。栄養型は必ず新鮮な粘血便で検鏡することが大切である。偽足を出して運動しており、赤血球を食べている原虫を見つければ赤痢アメーバに間違いはない。上市在住の43歳男性が、少量の血液が混じた下痢が続く、左側腹痛発作があるということで、近医から富山県立中央病院に転院されたが、死亡後、大腸病理標本に本種の栄養型が多数見出されたとい



う例があった<sup>6)</sup>。患者に海外渡航歴がなかったため、本種栄養型をターゲットにした検査は一度も行われることがなかったが、検査していれば治療できたと思われる。嚢子は感染源として重要視されているが、野放し状態で、患者が増えてきている。しかし、検査がなかなか厄介で、嚢子保有者の内90%は実は病原性のない*Entamoeba dispar*という形態的には全く区別できない別種であることが最近明らかになり、PCRによる遺伝子診断で鑑別する必要がある。大都市ではホモ患者間での感染が目立っている。内視鏡医の子息が感染したという例もあるので、内視鏡検査での感染にも注意したい。

また、1992年、本学の22歳学生が、インド旅行中数回にわたり下痢、便秘、ときに嘔吐し、現地医師によってアメーバ赤痢と診断された。治療をうけて帰国後、症状は治まっていたが、富山市民病院隔離病棟に隔離された。検査してみると、赤痢アメーバは発見されず、クリプトスポリジウムのオーシストが多数見出された<sup>6)</sup>。赤痢アメーバにも感染していた可能性はあるが、クリプトスポリジウム症での下痢だったことも考えられる。それまで、富山県ではクリプトスポリジウム症の検査は全くされていなかった。感染症新法では、塩素消毒が無効であるこれらアメーバ赤痢、クリプトスポリジウム症、ランブル鞭毛虫症（ジアルジア症）と、マラリア、包虫症（エキノコックス症）が届出を要する寄生虫症となっている。

これら寄生虫症は、衛生状態の向上と共に現代では確かに症例は少なくなり、多発というような事態はなくなってしまった。しかし、個別で、又稀に見る疾患だからこそ、その診断には細心の注意と知識が要求される。県下で折々に見られる蟯虫、トキソプラズマ、腔トリコモナス、回虫、アニサキス、横川吸虫、日本海裂頭条虫、無鉤条虫などの寄生虫症は今も跡を絶たず、決して軽視できるものではない<sup>6)</sup>。加えて、マラリアをはじめ、アフリカ睡眠病、シャーガス病、リーシュマニア症などの輸入寄生虫症が今後ますます持ち込まれてくることとなる。それらを見たことがない医師、病院が増えては困るし、社会の責任を担うこともできない。国際医療協力においても、寄生虫対策

は重要不可欠な分野である。国際的に重要な寄生虫学は、学問的にも又、興味の尽きない研究分野である。寄生虫と宿主との特異的な相互関係は複雑巧妙で、それらの解明は21世紀における重要テーマであり、アレルギー疾患やガンといった現代病の克服にもつながると期待されている。これらの道を目指す若者、また国際医療協力に高い志を抱く医師が本学からもぜひ育てて欲しいものである。

## 文 献

- 1) 赤沼信古: 富山県に於ける肝臓「ヂストマ」虫病. 東京医誌 8: 259-272, 326-332, 1894.
- 2) 市岡正吉: クル病流行地方として新に認められたる富山県西砺波郡石堤村並隣接町村に於ける学童の腸内寄生虫卵検査成績. 病理学紀要 6: 701-746, 1930.
- 3) 上村清: ムシできぬムシ, 寄生虫学のすすめ, 204頁, 実業之富山社, 富山, 2002.
- 4) 上村清, 荒川良, Syafruddinほか: 富山で最近経験した回虫迷入症7例, 特に急性腹症およびイレウス患者からの内視鏡による摘出例. 寄生虫誌40: 363-367, 1991.
- 5) 上村清, 松瀬俱子, 荒川良: 富山県における人体寄生虫, とくに当教室寄生虫検査依頼の20年間の推移について. 富山医薬大医誌12: 41-47, 1999.
- 6) 上村清, 松瀬俱子, 荒川良: 富山県における人体寄生虫について. Clinical Parasitology 10:111-113, 1999.
- 7) 佐藤淳夫: 富山県に於ける鉤虫症の疫学的研究. 京府医大誌 62: 185-216, 1957.
- 8) 志津廉平: 富山県クル病の研究 第1編付録 北陸地方に於ける人体寄生虫の分布の状況に就いて(特にクル病発生蔓延地方の同状況に就いて). 病理学紀要 5:763-800, 1929.
- 9) 上原秀三: 富山県下に於ける肺ジストーマ病発見. 金沢医学会誌 6: 1-5, 1894.
- 10) Yoshimura, H., Akao, N. and Kamimura, K.: Case reports of infections with *Dirofilaria immitis* in lung and *Wuchereria bancrofti* in epididymis, diagnosed by cross section morphology of worms in pathological specimens. Jap. J. Parasit. 30: 381-386, 1981.

## 就任講演

# EB-virus と細胞周期制御蛋白

高野 康 雄

富山医科薬科大学医学部第1病理学講座

富山医科薬科大学医学部第1病理学講座教授にお招きいただきました高野康雄です。どうぞよろしくお願ひ致します。私は愛知県の豊橋市の出身で、大学と研修医・内科医時代は名古屋で過ごし、その後、内科医・病理医として長く東京近辺にいました。富山は人口が三十数万で街の真ん中を市電が通っており、街の雰囲気と富山の金沢に対する対抗心などを含めた人情は私の生まれ育った豊橋市とよく似た街です。豊橋は名古屋にいつも対抗心を持っているのですが。なにか故郷に帰ってきたような感じがします。さて、就任につままして若干のご挨拶とともに私が今まで行ってきた研究の一端をご紹介させていただきます。私は今まで人体病理医として悪性腫瘍の病理組織診断の研鑽に多くの時間を費やしてきましたが、研究は主に悪性腫瘍の成立と進展・予後因子について研究してきました。その中で、本日はEpstein-Barr virus (EBV)が発癌過程で果たす役割と細胞周期制御蛋白が悪性腫瘍の進展・予後に果たす役割についての研究についてお話しします。ここでのお話の前半はEBVを、後半では細胞周期制御蛋白についてお話しします。

EBVはBurkittリンパ腫培養株から単離されたvirusで、herpes virusに属しており、社会に蔓延しており、われわれ日本人の成人はほぼ100%がEBVに感染しています。EBVはCD21をレセプターにしており、口腔から感染するのですが、殆どが不顕性感染であり、一度感染すると終生免疫ができます。EBVは唾液腺の中と十萬個から百萬個に1個の割合のBリンパ球に潜伏感染しています。EBV感染症として有名なのは伝染性単核球症ですが、その他にEBVはBリンパ球を不死

化させる作用をもっています。EBVがBリンパ球を不死化させるためにはEBVが産生するonco-proteinが必要です。onco-proteinにはEBNA1・2・3A・3CとLMP1・2A・2Bの7種類があります。EBVが人に誘導する悪性腫瘍で有名なものにはまず、Birkittリンパ腫があります。Birkittリンパ腫ではEBNA1のみが発現しています（EBVの悪性腫瘍における潜伏感染のタイプとしてLat Iと表現します）。次には、鼻咽腔の扁平上皮癌とHodgikinリンパ腫です。それらは悪性腫瘍ではEBNA1とLMP1, 2A, 2Bが発現しています（Lat II）。その他にはAIDS患者や大量の免疫抑制剤を投与した患者のように免疫機能が極度に低下した場合に悪性リンパ腫が発症しますが、そのような悪性リンパ腫の場合にはすべてのEBV関連onco-proteinが発現します（Lat III）。人のEBV関連悪性腫瘍は以上に挙げた悪性腫瘍ですが、その他に胃癌でもEBVが関連しています。これはどう言うことかと言いますと、特殊な胃癌（リンパ球浸潤を伴う髄様癌）では90%以上の症例にEBVが発見されますが、通常の胃癌でも約7%の症例でEBVが発見されます。EBV陽性胃癌でEBVが胃癌発癌過程に何らかの役割を果たしているのではないかと考え、以下の実験を行いました。用いた胃癌症例は合計で513例です。そのなかで33例（6.4%）にEBVが発見されました（図1）。EBV陽性胃癌では、組織型との間に特異的な関係はなく、SM癌が有意差を持って多く、噴門部にやや多発する傾向があり、リンパ管・静脈侵襲とリンパ節転移との間には関係はありませんでした。EBVの癌原性とEBV陽性胃癌との関連について検討するために、EBV陽性胃癌33例の検体から

## EB-virus と細胞周期制御蛋白

**図1** Clinico-pathological details of the gastric carcinomas (*M* male, *F* female, *well diff.* well differentiated, *Mod. diff.* moderately differentiated, *Poorly diff.* poorly differentiated, *m.m.* limited to within the mucosa, *s.m.* invasion of the mucosal muscle but not the proper muscle, *m.p.* invasion of the proper muscle but no penetration, *s.s.* invasion through the proper muscle but not reaching the serosa, *s.* invasion of the serosa)

	Total gastric carcinomas (513 cases)	EBV(+) gastric carcinomas (33 cases, 6.4%)
Age	60.95	60.27
M:F	367:146	28:5
Histology		
Well diff.	132	5 (3.8%)
Mod. diff.	113	9 (8.0%)
Poorly. diff.	268	19 (7.1%)
Depth		
m.m.	129	5 (3.9%)
s.m.	111	13 (11.7%)
m.p.	49	2 (4.1%)
s.s., s.	224	13 (5.8%)
Location		
Cardia	66	7 (10.6%)
Body	254	17 (6.7%)
Antrum	193	9 (4.7%)
Vessel invasion		
(+)	207	15 (7.2%)
(-)	117	13 (11.1%)
Lymphatic invasion		
(+)	179	11 (6.1%)
(-)	145	17 (11.7%)

\*  $P=0.021$ ; \*\*  $P=0.033$

DNAを抽出し、EBVの型とBamH1F遺伝子多型とLMP1遺伝子の一部欠損について検討しました。その結果を図2に示します。type Aは欧米および日本で多く発見される型であり、末梢血のリンパ球に潜伏感染しているEBVは97%がtype Aです。type Bは低開発国に多い型であり、type Aは癌原性が高いといわれます。これらの症例ではtype Bは1例のみでありました。BamH1F遺伝子多型については、1例のみがf variantでこの症例はtype Bの症例と一致していました。この症例は特殊なのかもしれません。LMP1遺伝子の遺伝子欠損は2例の欠損のない症例を除いて殆どの症例で見られました。このLMP1遺伝子欠損は3'側の30bpsの部分欠損を検索して、この部分遺伝子欠損があるEBVは癌原性が強いといわれています。このように私の検索したEBV陽性胃癌の潜伏感染したEBVはほぼ均質なグループであると考えられました。これらのEBVを正常

**図2** Summarized details of EBV-positive gastric carcinomas (*Mod.* moderately, *Poor.* poorly, *Well* well differentiated, *LEGC* lympho-epithelioma-like gastric carcinoma)

Case no.	Histological type	Cancer depth	EBV type	BamH1F RFLP	LMP-1 gene deletion
1	Mod.	m.	A	wt	+
2	Poor.	s.	A	wt	+
3	Mod.	s.m.	A	wt	+
4	Poor.	s.	A	ND	ND
5	Mod.	s.	ND	ND	ND
6	Mod.	s.m.	A	wt	ND
7	Poor.	s.	A	wt	ND
8	Poor.	s.m.	A	ND	+
9	Poor.	s.m.	A	wt	+
10	LEGC	m.p.	A	ND	ND
11	Mod.	s.m.	A	wt	+
12	Poor.	s.	A	wt	ND
13	Well	m.	B	f variant	wt
14	Poor.	s.m.	A	wt	+
15	Poor.	s.	ND	ND	+
16	Mod.	m.p.	ND	ND	ND
17	Mod.	s.m.	A	wt	+
18	Mod.	m.	ND	wt	ND
19	Well	s.m.	A	wt	+
20	Well	s.m.	ND	wt	ND
21	Mod.	s.m.	A	wt	+
22	Poor.	s.	A	wt	+
23	Well	m.p.	ND	wt	ND
24	Poor.	s.	ND	wt	ND
25	LEGC	s.	A	ND	ND
26	Poor.	s.m.	ND	wt	ND
27	Mod.	s.m.	A	wt	+
28	Well	m.	ND	ND	ND
29	Poor.	s.	A	wt	wt
30	Mod.	m.	A	wt	+
31	Poor.	s.m.	ND	ND	ND
32	Poor.	s.	ND	wt	ND
33	Poor.	s.	ND	wt	ND

**図3** EBV genotype, BamH1F RFLP and LMP-1 gene deletion of lymphocytes in normal gastric mucosa, lymphoma cell lines of SCID (severe combined immunodeficiency) mice and non-Hodgkin lymphomas

	EBV type A/B	BamH1F RFLP f/F	LMP1 gene deletion (+)/(-)
Lymphocytes in normal gastric mucosa	15/1	0/16	14/1
Lymphomas of SCID mouse	6/0	0/6	6/0
Non-Hodgkin lymphomas	16/0	0/16	16/0

胃粘膜のリンパ球、EBV陽性SCIDマウスリンパ腫、EBV陽性non-Hodgkinリンパ腫のEBVと比較検討した結果が図3です。これに示しますように、胃癌で発見されたEBVはほぼ日本に蔓延しているEBVあるいは他の悪性腫瘍で発見されるEBVと同一であり、特に胃癌で発見されたEBVは癌原性が強いとは言えない結果でありました。このように胃癌ではEBVの発癌作用の解明には決

定的なものが発見できなかった結果だったので、次にはEBVが発癌過程に密接に関与したと思われるEBV陽性SCIDマウスリンパ腫継代株を用いて検討しました。SCIDマウスに悪性リンパ腫を植え付けていきますと、かなりの確率で継代株ができます。そのできた継代株のうち数%にもともと宿主のリンパ腫細胞にEBVがない悪性リンパ腫であってもEBV陽性リンパ腫株が出来ることがあります。先ほど述べましたように人のBリンパ球の十万個から百万個に1個の割合でEBV感染細胞がmemory cellのような格好で血液の中を循環しています。それで人の悪性リンパ腫をSCIDマウスに植え付けた時に偶然にまじり込んだEBV感染Bリンパ球がAIDS関連リンパ腫のようできるだろうと推測されます。そのEBV陽性のリンパ腫5例とSCIDマウスで継代培養されたBリンパ腫6例とを遺伝子学的に比較検討することによってEBVが発癌過程にどのように関連しているかということ細胞周期制御蛋白の視点から検討しました。これら5例のEBV陽性リンパ腫は先ほど述べましたonco-proteinがすべて発現しています。また免疫グロブリン遺伝子の再構成でリンパ腫細胞のモノクロナリティもあります。EBVのモノクロナリティについてもすべて検索してあり、全てのEBVがモノクロナールであります。EBV陽性リンパ腫とEBV陰性リンパ腫の細胞周期制御蛋白を免疫組織化学で検討した結果を図4に

示します。EBV陽性リンパ腫とEBV陰性リンパ腫ではcyclin D2とCDK4に関して顕著な差が見られます。EBV陽性リンパ腫ではcyclin D2はすべて核に陽性でありまして、EBV陰性リンパ腫では半数が全く存在しないか細胞質のみに存在することです。CDK4についてはEBV陽性がすべて核と細胞質に発現しており、EBV陰性リンパ腫では半数のみが核と細胞質に発現しています。cyclin D2とCDK4は両者が結合したときのみ細胞周期を増殖の方向に回転させます。即ち、細胞周期をG1期からS期へ移行させる作用があります。また、G1 cyclin (G1期に発現するcyclin: cyclin D1, 2, 3, E) はp21に直接に制御されています。p21はG1 cyclinとそれに対応するCDKおよびPCNAと結合し4量体を形成し、細胞回転がS期に入るのを抑制しています。p21が大量に発現していると細胞増殖を抑制しているということになります。図5がこの研究のすべてを物語ります。EBV陽性とEBV陰性のリンパ腫ではcyclin D1とcyclin Eではp21が全てと結合しており、細胞増殖を負の方向にコントロールしているのがよく分かります。cyclin D2はEBV陽性リンパ腫ではp21と結合しておらず、p21の抑制から外れた格好になっています。EBV陰性リンパ腫では約3分の1がp21のコントロールを受けています。従って、EBV陽性リンパ腫ではcyclin D2の経路によって細胞増殖が行われているということが分

図4 - POSITIVITY OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STAINING OF G1 CYCLINS IN EBV(+)(-) SCID MOUSE LYMPHOMAS

Case	EBV(+)					EBV(-)						
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	
CCND1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CCND2	N	N	N	N	N	-	-	-	C	C	C	C
CCNE	N	N	N	N	N	-	-	-	-	-	-	-
CDK2	-	NC	NC	NC	NC	C	C	C	C	C	C	C
CDK4	NC	NC	NC	NC	NC	-	NC	-	NC	NC	NC	-

-, Negative; EBV, Epstein-Barr virus; C, positive for cytoplasm; N, positive for nuclear; NC, positive for nuclear and cytoplasm; SCID, severe combined immune deficiency.

TABLE III - POSITIVITY OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STAINING OF G1 CYCLINS IN 13 HUMAN B CELL LYMPHOMAS

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
CCND1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CCND2	-	N	-	-	-	-	-	-	C	-	-	-	-
CCNE	N	-	C	C	C	-	C	C	-	-	-	N	N
CDK2	NC	N	NC	N	N	N	N	C	C	C	C	N	N
CDK4	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

-, Negative; C, positive for cytoplasm; N, positive for nuclear; NC, positive for nuclear and cytoplasm.

EB-virus と細胞周期制御蛋白

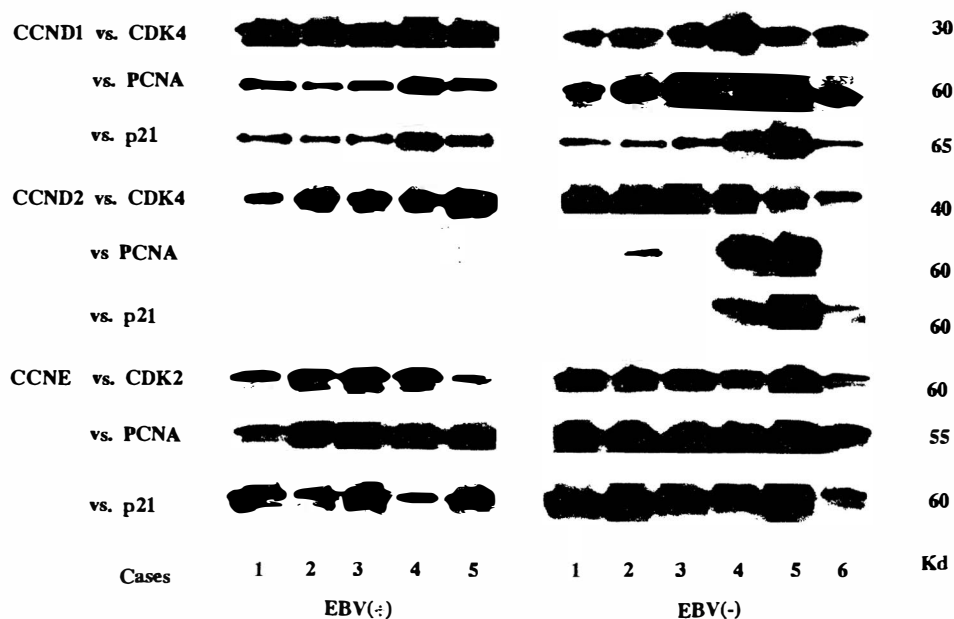


図5 - Immunoprecipitation of *CCND1/CCND2/CCNE* vs. *CDK2* or *CDK4/PCNA/p21* in Epstein-Barr virus (EBV)(+)(-) severe combined immune deficiency (SCID) mouse lymphoma lines. In EBV(+) SCID cases, clear bands are visible for *CCND2* vs. *CDK4*, but not for *CCND2* vs. *PCNA*, *p21*. On the other hand, bands can be seen for *CCND2/CCNE* vs. *CDK2* or *CDK4/PCNA/p21*. In EBV(-) SCID mouse lymphomas, clear bands are consistently present except for *CCND2* vs. *PCNA* (cases 1, 3, 6) and *CCND2* vs. *p21* (cases 1, 2, 3).

図6 Data for *CCND1*, *CCND2*, *CCNE*, *CDK2*, and *CDK4* Overexpression with Respect to Clinicopathological Findings

	CCND1(+)	CCND2(+)	CCNE(+)	CDK2(+)	CDK4(+)	Total
Cases	56	89	79	115	125	260
Sex (M/F)	42/14	64/25	54/25	79/36	82/43	167/93
Age	63.1	63.2 b	63.4 e	61.2	60.3	60.9
Histology						
Well	20	39	33	42	35	78
Mod.	7	20 c	15 f	22 h	18	42
Por.	29	30	31	51	72	140
Depth						
m.	13	12	13	28	18	50
s.m.	17	18	25 g	28	30	58
m.p.	4	15	13	13	13	32
s.	22	44	28	46	64	120
LN.						
(+)	17 a	46	34	52	63	119
(-)	38	42	44	60	60	137
V.						
(+)	20	46 d	26	40	58 i	98
(-)	36	43	53	75	67	162

M, male; F, female; Well, well-differentiated adenocarcinoma; Mod., moderately differentiated adenocarcinoma; Por., poorly differentiated adenocarcinoma; m., limited to the mucosa; s.m., invading within the submucosa; m.p., invading the proper muscle; s., invading beyond the proper muscle; LN.(+), lymph node metastasis present; LN(-), lymph node metastasis absent; V.(+), vessel invasion present; V(-), vessel invasion absent. a,  $P = 0.0009$ ; b,  $P = 0.0251$ ; c,  $P < 0.0001$ ; d,  $P = 0.0008$ ; e,  $P = 0.0296$ ; f,  $P = 0.0058$ ; g,  $P = 0.0256$ ; h,  $P = 0.0234$ ; i,  $P = 0.0053$ ; j,  $P = 0.0001$ ; k,  $P = 0.0014$ ; l,  $P = 0.0057$ .

かります。EBVはcyclin D2の活性と密接な係わり合いがあることが文献的にも発表されておりますので、EBVが関係することによってcyclin D2が細胞増殖を正の方向に誘導していると言うのが結論です。EBVと発癌の関係についてはもっと複雑な機構があることは明白であり、本日ここで言っていることはその中のほんの一部であることを申し添えます。

次に、260例の胃癌症例を用いてG1 cyclin発現

とp27発現が胃癌の進展・予後に与える影響について免疫組織学的・細胞生物学的に検討しました（今回の報告会では細胞生物学的データは省略します）。この研究の発想の背景は、G1 cyclin発現とp27発現とがいろいろな悪性腫瘍の進展・予後に関係している報告が多くあります。それで胃癌では本当にそうであろうかと調べてみたのです。もし、本当にそうであれば内視鏡生検をした時点でその患者さんの胃癌の進展の程度と予後がある

図7 Comparison of CCND2 (+) Cytoplasmic Staining and CCND2 (+) Nuclear Staining with Respect to Clinicopathological Data

	CCND2(+):Cyto.	CCND2(+):Nuc.
Cases	68	21
Sex	49/19	15/6
Age	62.6	65.3
Histology		
Well	25	14
Mod.	18 a	2 e
Por.	25	5
Depth		
m.	8	4
s.m.	8 b	10 f
m.p.	14	1
s.	38	6
L.N.		
(+)	43 c	3 g
(-)	24	18
V.		
(+)	42 d	4 h
(-)	26	17

Cyto., cytoplasmic staining; Nuc., nuclear staining. a,  $P = 0.0020$ ; b,  $P = 0.0026$ ; c,  $P = 0.0007$ ; d,  $P < 0.0001$ ; e,  $P = 0.0006$ ; f,  $P = 0.0274$ ; g,  $P = 0.0020$ ; h,  $P = 0.0659$ .

程度予測がつくことになります。但し、われわれは病理組織学的にその患者さんの胃癌の進展・予後についてある程度の予測はつきます。従って、胃癌の進展・予後を判断するのに強力な補助手段を捜そうと言うようなことでこの研究を始めました。図6はこの研究に用いた症例の臨床病理学的なデータとG1 cyclin・CDK発現との関係を示しものです。cyclin D1, 2はCDK4とcyclin EはCDK2と結合することにより細胞周期をG1期からS期へと回転させます。ここで注目して欲しいのはcyclin D2が陽性の89症例です。その内訳を図7に示します。89症例の内、68症例が細胞質に陽性であり、21症例が核に陽性でした。cyclin, CDKともに核内蛋白であり(合成されるのは細胞質ですが)、核内においてその作用が完遂されるのですが、cyclin D2はある特殊な条件下では細胞質

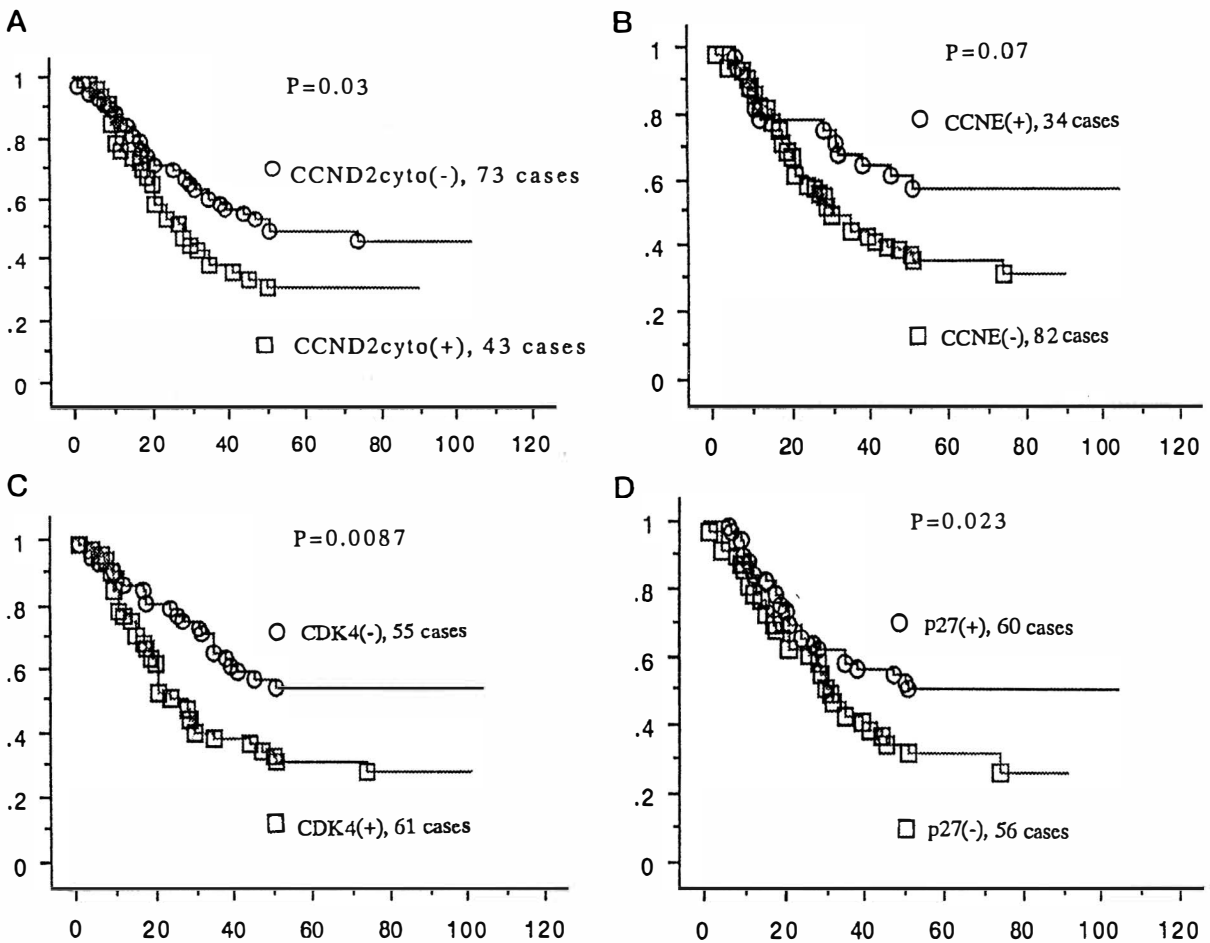


図8 A-D: Kaplan-Meier survival curves with comparisons of CCND2 (+) versus (-) (A); CCNE (+) versus (-) (B); CDK4 (+) versus (-) (C); p27 (+) versus (-) (D) in lymph node metastatic cases.

## EB-virus と細胞周期制御蛋白

図9 p27 Labeling Indices with Respect to Clinicopathological Data

	p27 labeling indices (mean ± SE)	P values
Histology		
Well	55.8 ± 2.9	<0.0001
Mod.	38.2 ± 3.8	
Por.	37.4 ± 2.1	
Depth		
m.	57 ± 3	<0.0001
s.m.	51.1 ± 3.4	
m.p.	33.8 ± 4.1	
s.	35.7 ± 2.4	
L.N.		
(+)	37.1 ± 2.4	0.0004
(-)	48.7 ± 2.2	
V.		
(+)	36.3 ± 2.5	0.0013
(-)	47.1 ± 2.1	

に局在することがあります。その特殊な条件下にある症例が68例あったこととなります。図8は進行胃癌に限ってcyclin D2細胞質発現, cyclin E発現, CDK4発現とp27発現と予後との関係をKaplan-Meier survival curveで検討したものです。cyclin D2では細胞質陽性群, cyclin Eでは陰性群, CDK4では陽性群, p27では陰性群が予後不良でした。これらは今までに報告された結果と若干異なります。cyclin D1, E発現は予後不良因子であるとの報告が多いのですが, cyclin D1発現(図8には載っていません)は予後とは関係なく, cyclin E発現は逆の結果でした。胃癌でのCDK4発現の報告は今までになく, cyclin D2細胞質発現については全悪性腫瘍で初めての報告です。今後, cyclin D2の細胞質内発現について更

図10 Results of Univariate Survival Analysis for CCND2, CCNE, CDK4, and p27

	Total	Invasive	Lymph node metastasis (+)
CCND2	0.003	0.0035	0.024
CCND2 (cyto.)	0.002	0.004	0.03
CCNE	0.016	0.03	0.07*
CDK4	0.01	0.05	0.0087
p27	0.0002	0.003	0.023

\*. not an independent prognostic factor. All remainders are independent prognostic factors proved by multivariate analysis.

に検討を進めていく予定です。p27はp21と同様に細胞増殖を抑制する蛋白です。p27は正常細胞にも高頻度に発現しており, 腫瘍細胞にも発現します。腫瘍細胞では一般的に低悪性度ほどp21発現が高く, 高度悪性度ほどp21発現は低いとされています。図9はp27の免疫組織学的標識率と胃癌症例の臨床病理学的データとを比較検討したものです。p27標識率が高いものほど, 1) 組織学的には高分化型であり, 2) 深達度は浅くなり, 3) リンパ節転移は少なくなり, 4) 静脈浸襲も少なくなっています。さて, これらの胃癌の進展・予後因子を単変量解析したものが図10です。これをもとに多変量解析をしますと, cyclin D2細胞質内発現とp27発現が独立した予後因子であることが判りました。今後はこれらの結果を臨床病理学的に活用し, 臨床科の諸先生方に役立つ病院病理部を作っていきたいと思っています。どうかこれからも宜しくお願い致します。

## 就任講演

# 微小循環に対する麻酔薬の作用

山崎光章

富山医科薬科大学麻酔科学教室

### I はじめに

麻酔薬は心臓に対して陰性変力作用を、血管平滑筋に対して拡張作用を生ずることが一般的に知られている。しかし個々の麻酔薬によってその作用が少しずつ異なり、他の薬剤との相互作用や患者の病態によっては手術中に大きな循環動態の変動を来すことがある。これまで麻酔薬の心・血管系に対する作用について多くの研究がなされてきたが、循環において重要な役割を担っている微小循環に対する作用機序については十分に研究されてこなかった。私はこれまで、微小血管系に対する麻酔薬の作用機序解明をひとつの研究テーマとして取り組んできた。本稿では、臨床の現場で生ずると考えられる麻酔薬による微小循環系に及ぼす変動に対して、これまでの研究成果をふまえてその関連性について紹介する。

### II 微小循環の重要性

我々麻酔科医は、手術中に患者の麻酔管理を行っている。これは単に麻酔薬を患者に投与しているだけではなく、患者の全身管理を行っていることに他ならない。循環管理は全身管理の大きな柱であるが、手術中の一般的な循環モニタリングとしては、動脈血圧、心拍数、心電図モニターなどが用いられているのみである。このなかでも動脈血圧は、最も簡便なモニタリングであり、以下の式で表される2つの因子によって規定される。

血圧(平均血圧) = 心拍出量 × 全末梢血管抵抗  
いわゆる細動脈(抵抗血管)は、血管の中でもっとも抵抗が高く、全末梢血管抵抗の主要な因子となる。また、全血液量の64%が静脈系に分布するが、その血液の大部分を含む細静脈(容量血管)は、心拍出量を規定する前負荷の決定因子となる。

さらにこれら微小循環系の細動脈・細静脈は、酸素、二酸化炭素、栄養、代謝物の運搬など生体の恒常性を維持するためにきわめて重要な役割を担っている。このように、臨床麻酔において動脈血圧を形成する微小循環系はきわめて重要と考えられるが、実際にはその計測の困難さからその循環動態の把握は不可能に近い。これら微小血管系に対する麻酔薬の作用についてもほとんど知られていない。

動脈・静脈微小血管内には血液が流れ、血管壁には常に一定の緊張が認められる。この緊張は主に、1) 自律神経支配によるもの、2) 血管平滑筋自体の性質によるもの、3) 血管内皮細胞から血管平滑筋の収縮・弛緩反応への関与するものにより規定される。これら3者の協調の下で、血管の緊張が保たれ、臓器への血流が調節されている。私は腸管膜動脈(抵抗)・静脈(容量)を用いて、各種麻酔薬が微小循環系の上記1)~3)の因子に対して、いかなる機序で血管平滑筋を弛緩させるのかを、血管平滑筋の膜電位および膜電流の変化を調べることによって検討してきた。

### III 血管平滑筋に対する麻酔薬の作用

これら電気生理学的研究の基本となる事項として、血管平滑筋の収縮および弛緩作用に対する膜電位・膜電流の働きを図1に示す。血管平滑筋の膜電位は、生理的な範囲(-30mV~-60mV)において、血管壁にかかる壁張力と比例関係にある<sup>1,2)</sup>。すなわち血管平滑筋膜電位が過分極すると弛緩、脱分極すると収縮をきたす。また膜電位はNernstの式より細胞膜内外のCa<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>およびNa<sup>+</sup>の濃度によって決定され、血管平滑筋においては特にCa<sup>2+</sup>およびK<sup>+</sup>チャンネルが大きな役割を



微小循環に対する麻酔薬の作用

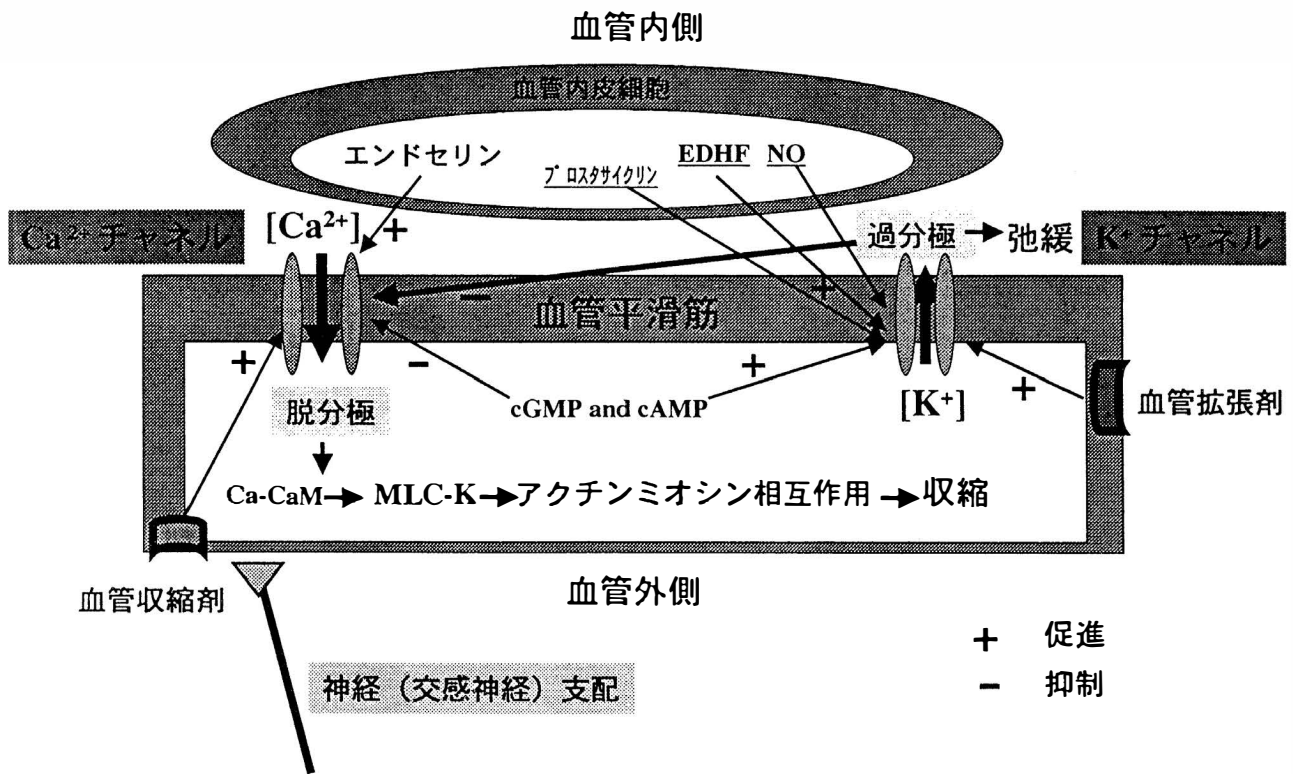


図1. 血管平滑筋の収縮・弛緩作用に対する膜電位・膜電流 (Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>チャンネル) の働き  
血管内皮細胞より, 内皮由来血管平滑筋収縮物質 (エンドセリン) および弛緩物質 (NO, プロスタサイクリン, EDHF) が放出される。これらの物質や各種薬剤 (麻酔薬を含む) などにより, 血管平滑筋細胞膜のCa<sup>2+</sup>チャンネルが活性化されると脱分極を来たし細胞が収縮, K<sup>+</sup>チャンネルが活性化されると過分極を来たし細胞が弛緩する。

担っている。

A) 膜電位に対する麻酔薬の作用

これまで生理的なin situの状態において, 麻酔薬の腸間膜動脈・静脈平滑筋細胞膜電位に対する作用について検討してきた。臨床麻酔で使用される代表的な3種類の吸入麻酔薬であるハロタン, イソフルラン, セボフルランおよび静脈麻酔薬であるプロポフォールは, 交感神経終末に対する作用および血管平滑筋に対する直接作用により, 抵抗および容量血管平滑筋の膜電位を過分極させる<sup>3)</sup>。吸入麻酔薬の過分極作用の強さは, 同一MAC (minimum alveolar concentration) で比較すると, ハロタン, セボフルラン, イソフルランの順である。一方静脈麻酔薬であるケタミンは抵抗血管において交感神経終末の刺激作用があり, 交感神経が遮断された状態では抵抗血管平滑筋を過分極させる<sup>4)</sup>。

血管平滑筋のK<sup>+</sup>チャンネルは主に, K<sub>Ca</sub> (calcium-activated), K<sub>ATP</sub> (ATP-sensitive), K<sub>IR</sub> (inward rectifier), K<sub>V</sub> (voltage-dependent) の4種類から構成され, これらチャンネルが活性化されると細胞は過分極する。ハロタン, イソフルラン, セボフルランおよびプロポフォールは, これらのうちK<sub>IR</sub>, K<sub>V</sub>には影響せず, K<sub>Ca</sub>, K<sub>ATP</sub>を活性化し, 過分極作用を示す<sup>5)</sup>。

B) 膜電流に対する麻酔薬の作用

パッチクランプ法の一種であるwhole cell voltage clamp法を用いて, 麻酔薬のL型Ca<sup>2+</sup>およびK<sup>+</sup>電流に対する作用について検討してきた。

血管平滑筋においては, 収縮・弛緩作用に関与するCa<sup>2+</sup>チャンネルはL型である。ハロタン, イソフルラン, セボフルラン, プロポフル, ケタミンなど代表的なすべての麻酔薬が濃度依存性に

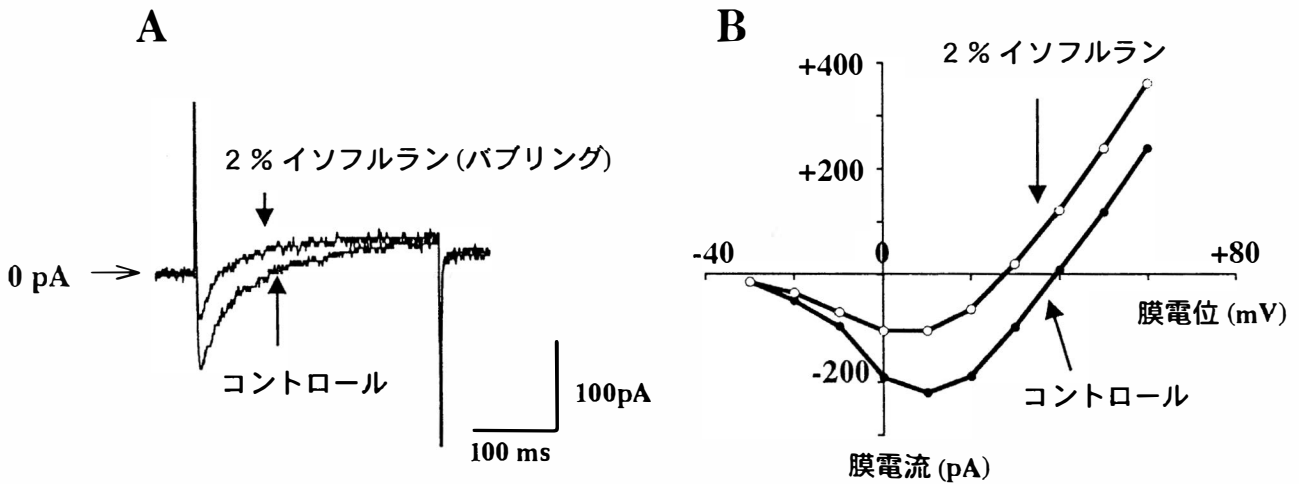


図2. 血管平滑筋L-型  $Ca^{2+}$  電流に対するイソフルランの作用

A: ラット腸管膜動脈平滑筋細胞で, whole cell voltage clamp法により計測された内向きに流れるL-型  $Ca^{2+}$ 電流を示す(保持電位 $-60mV$ から $0mV$ へ $200m$ 秒間のパルスを与えた)。2%イソフルランをバブリングした溶液を細胞に適用すると, L-型 $Ca^{2+}$ 電流抑制作用が認められた。

B: 同じ細胞で計測されたL-型  $Ca^{2+}$ 電流の膜電流-膜電圧 (I-V) 曲線を示す。2%イソフルランにより L-型 $Ca^{2+}$ 電流が抑制された。

L-型 $Ca^{2+}$ 電流を抑制し, 弛緩作用を示す(図2)<sup>6, 7)</sup>。

$K^+$ 電流(マクロ)に関しては, イソフルランは増強作用を有する。この作用には $K_{Ca}$ ,  $K_{ATP}$ 電流の活性化が関与しており, 膜電位による実験結果とも一致する。一方, ケタミンは $K_{Ca}$ 電流を抑制する<sup>8)</sup>。すなわち, 血管平滑筋の $K^+$ チャネルを介する作用として, 吸入麻酔薬(イソフルラン)は弛緩, ケタミンは抑制作用を示す。

#### IV 血管内皮細胞に対する麻酔薬の作用

Furchgottが1980年に血管内皮細胞由来のEDRF(endothelium-derived relaxing factor)発見以降, その本体で血管平滑筋の弛緩作用のあるNOの多岐にわたる役割が1990年代初めまでに明らかにされてきた<sup>9)</sup>。NO以外に, プロスタサイクリン<sup>10)</sup>, EDHF(endothelium hyperpolarizing factor)<sup>11)</sup>も血管平滑筋を弛緩させる。ただし, 抵抗血管(微小循環)においては, これらのうちEDHFによる内皮依存性血管拡張が主な弛緩機序である<sup>12)</sup>。ラット腸管膜動脈・静脈においてEDHFの過分極作用を検討してみたところ, 興味あるこ

とに動脈系の方が強く, この過分極作用に対してプロポフォルが抑制作用を有した。これはプロポフォルが, 血管平滑筋に対する直接作用においては弛緩, 逆に内皮由来のEDHFの作用においては弛緩抑制を示すことを意味している。

血管内皮細胞由来の血管平滑筋収縮因子としては, エンドセリン(ET)が有名である。培養細胞由来のエンドセリンに及ぼすケタミンの作用を検討したところ, その産生を抑制した<sup>13)</sup>。これよりケタミンによる内皮依存性の収縮抑制作用が示唆される。また産生抑制には, ケタミンがETの前駆物質であるprepro ET-1のm-RNAレベルを減少させる機序が関与している。

#### V 患者循環動態に対する麻酔薬の作用

以上の研究から麻酔薬には, 1) 血管平滑筋に対し, 直接的・間接的ではあるが相反する収縮・弛緩作用をあわせもつこと, 2) 血管平滑筋細胞膜上のチャネルレベルでそれぞれが特異的な作用をもつことが解明されてきた。臨床においてはこれら機序のうち, ある特定部分を麻酔薬に促進あるいは抑制する作用があれば, 微小循環の変化を

介して血圧変動を来す可能性が高い。

ジルチアゼム（カルシウム拮抗剤）とハロタンを用いた膜電流測定による研究では、吸入麻酔薬によるカルシウム拮抗剤の効果に対する相乗作用の可能性が示唆された<sup>6)</sup>。吸入麻酔薬とカルシウムチャンネルに作用する薬剤との併用では血圧の変化に注意する必要がある。

膜電位測定による交感神経終末に対する麻酔薬の研究では、ケタミンが抵抗血管においてのみ交感神経終末の刺激作用を有することが観察された。これより臨床において一般的に認められるケタミン投与による血圧上昇の機序が理解できる。さらに交感神経が遮断された状態では抵抗血管をより過分極させることより、ショック状態時にケタミン投与により生ずる血圧低下が血管に対する直接作用であることが裏付けられた。一方、吸入麻酔薬、プロポフォールは、交感神経終末に対して抑制作用を示す。

膜電位測定による高血圧・正常圧モデルを用いた研究では、吸入麻酔薬（イソフルラン）が両モデルに対して同様な血管平滑筋の収縮抑制作用を示すことが見いだされた<sup>14)</sup>。しかし高血圧モデルにおいては正常圧モデルより、吸入麻酔薬が交感神経支配による血管壁緊張を強く抑制する。吸入麻酔薬によって、交感神経が過緊張状態にある場合、特に高血圧患者において大きな循環動態の変動を生ずることが示唆される。

## VI まとめ

微小循環系の収縮・弛緩機能に対する麻酔薬の作用機序が動物実験ではあるが一部分明らかになってきた。今後はさらに自己調節能を持つおのおの重要臓器の微小循環系に及ぼす麻酔薬の作用を解明していくことで、周術期に問題となる各臓器の機能異常や不全を麻酔科医の立場から未然に防止することが可能となればと考えている。

## 参考文献

1. Nelson M.T., Patlak J.B., Worley J.F., et al.: Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol* **259**: C3-C18, 1990.
2. Stekiel W.J.: Electrophysiological mechanisms of force development by vascular smooth muscle membrane in hypertension. In: *Blood Vessel Changes in Hypertension: Structure and Function* (Lee R.M.K.W. ed.). 127-170. CRC Press, Inc., Boca Raton, 1989.
3. Yamazaki M., Stekiel T.A., Bosnjak Z.J., et al.: Effects of volatile anesthetics on *in situ* vascular muscle transmembrane potential in resistance and capacitance blood vessels. *Anesthesiology* **88**: 1085-1095, 1998.
4. 永川 保, 山崎光章, 畠山 登ほか: ケタミンによる *in situ* ラット腸間膜動・静脈平滑筋の膜電位の変化. *北陸麻酔学雑誌* **32**: 1-6, 1998.
5. Kokita N., Stekiel T.A., Yamazaki M., et al.: Potassium channel-mediated hyperpolarization of mesenteric vascular smooth muscle by isoflurane. *Anesthesiology* **90**: 779-788, 1999.
6. Yamazaki M., Kamitani K., Ito Y., et al.: Effects of halothane and diltiazem on L-type calcium currents in single smooth muscle cells from rabbit portal veins. *British J Anaesth* **73**: 209-213, 1994.
7. Yamazaki M., Ito Y., Kuze S., et al.: Effects of ketamine on voltage-dependent  $Ca^{2+}$  currents in single smooth muscle cells from rabbit portal vein. *Pharmacol* **45**: 162-169, 1992.
8. 山崎光章, 伊藤祐輔, 畠山 登ほか: ウサギ門脈平滑筋細胞の  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  チャンネルに及ぼすケタミンの影響. *麻酔* **42**: 840-847, 1993.
9. Palmer R.M., Ferrige A.G. and Moncada S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* **327**: 524-526, 1987.
10. Moncada S., Gryglewski R., Bunting S., et al.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet

- aggregation. *Nature* **263**: 663-665, 1976.
11. Edwards G., Dora K.A., Gardener M.J., et al.:  $K^+$  is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature* **396**: 269-272, 1998.
  12. Garland C.J., Plane F., Kemp B.K., et al.: Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. *Trends Pharmacol Sci* **16**: 23-30, 1995.
  13. Shakunaga K., Kojima S., Jomura K., et al.: Ketamine suppresses the production and release of endothelin 1 from cultured bovine endothelial cells. *Anesth Analg* **86**: 1098-1102, 1998.
  14. Stekiel T.A., Kokita N., Yamazaki M., et al.: Effect of isoflurane on *in situ* vascular smooth muscle transmembrane potential in spontaneous hypertension. *Anesthesiology* **91**: 207-14, 1999.

## 就任講演

# ポストゲノム時代における新しい検査部・臨床検査医学への挑戦

北 島 勲

富山医科薬科大学医学部臨床検査医学講座

### I. はじめに（自己紹介）

平成13年9月1日付けをもち、富山医科薬科大学医学部臨床検査医学講座ならびに附属病院検査部を担当させて頂くことになりました。はじめに自己紹介を兼ねて略歴を述べさせていただきます。高校野球で有名な高知県の土佐高校を卒業し（高校3年生のとき同級生の応援で甲子園に行きました）、昭和51年鹿児島大学医学部に入学、学生時代は卓球部と社会医学研究会という無医村とりわけ離島医療に興味をもちフィールドワーククラブ活動に生きがいを求めておりました。昭和57年前鹿児島大学学長井形昭弘先生に憧れて、鹿児島大学医学部第三内科に入局しました。神経内科を中心とした臨床研修を行いました。初めて受け持った患者さんが「家族性ビタミンD抵抗性クル病」でOPLLを母子とも合併するという非常にめずらしい症例でした。この患者さんから多くのことを学びました。以降、神経内科専攻し、内科認定医と神経科内科専門医取得後、平成元年、東京女子医科大学リウマチ痛風センターに助手として赴任しました。ここで成人T細胞白血病ウイルス（HTLV-I）感染による関節症発症機構の研究を行い、その研究の延長線として平成2年から5年まで米国スクリプス研究所にて、HTLV-Iによる発癌機構の研究を行いました。そして、私の学生時代からの恩師である丸山征郎先生が鹿児島大学医学部臨床検査医学講座教授に就任されたことを機会に、帰国し同講座にて臨床検査医学のスタートを切りました。平成5年8月より鹿児島大学臨床検査医学講座で研究を継続する一方、検査部において、血清生化学検査、細菌検査、生理検査等の検査法を技師さんから教えてもらいながら、各診療科に対する検査値のコンサルト業務や技師さんとの症

例検討会や勉強会組織、検査システム概算予算作成など、一から臨床検査医学の勉強を始めました。平成9年に臨床検査専門医を取得した時、「いままでの経験（基礎研究と臨床経験）を生かせる場所が臨床検査医学であり、これからの人生を臨床検査医学に貢献しよう。」と決心しました。

### II. これまでの研究についての概説

#### 1. 代謝性骨疾患、神経疾患を中心とした臨床研究

研修医時代に特発性若年性骨粗鬆症の本邦第1例目を報告し、東洋人でも本疾患が存在することを明らかにしました。また、大脳萎縮と骨嚢胞性変化を特徴とするmembranous lipodystrophy (Nasu-Hakola病)の2家系を見だし、この変性脂肪細胞膜様構造物にはMPAレクチン結合性糖鎖が増加することを明らかにして平成3年医学博士を取得しました。

#### 2. 関節・骨に対する基礎研究

##### (1) 成人T細胞白血病ウイルス（HTLV-I）による関節症発症分子機構の研究

南九州にはHTLV-I感染者が多数存在していますが、感染者には高率に慢性関節リウマチ様の感染者が多いことを報告しました(Lancet I:441-442,1989)。さらに、関節症を有する患者の関節滑膜組織中にはHTLV-Iが存在し、ウイルス発現が生じていることと報告しました(J.Clin.Invest 88:1315-1322,1991)。そこで、HTLV-Iが関節症発症に関連することを証明するため、HTLV-Iトランスジェニックマウスを作成しました。その結果、生後6か月頃より関節炎が発症し、人のリウマチ組織で見られる滑膜組織増殖による関節破壊(パンヌス)所見も確認しました(Science253:1026-1028,1991)。

(2) 慢性関節リウマチの関節破壊における骨芽細胞アポトーシスの研究

慢性関節リウマチの関節破壊機構として、破骨細胞活性化による骨吸収亢進機序が重要とされていましたが、関節組織をTunel法で検討すると、軟骨細胞と骨芽細胞がアポトーシスに陥っていることを見いだしました。また、罹患関節中で増加しているTNF- $\alpha$ がこのアポトーシス誘導に重要であることを明らかにしました(BONE 19:263-270,1996)。いま慢性関節リウマチの新しい治療法として抗TNF- $\alpha$ 抗体療法が有望視されています。また、骨芽細胞のアポトーシスはステロイド誘導性骨粗鬆症の原因として注目されています。

3. 転写因子NF- $\kappa$ B解析による疾患の分子病態解析

医学研究の潮流の1つに転写因子研究が挙げられます。米国留学時代に、ノーベル賞学者であるDavid Baltimoreが発見したNF- $\kappa$ Bが注目されていました。タイムリーなことに、HTLV-Iトランスジェニックマウスに発症に発症する線維腫瘍の増殖にこのNF- $\kappa$ Bが関与することを明らかにし、アンチセンス法を用いた癌の腫瘍遺伝子治療に成功しました (Science 258:1792-1795, 1992)。帰国後、NF- $\kappa$ B活性化解析法を用いて、トロンビン刺激によるNF- $\kappa$ B活性化シグナル伝達系解明(Ann.Rheum.Dis58:55-60,1999)やエンドトキシンショックに関わる細菌菌体成分リポポリサッカロイド(LPS)の受容体Toll like receptor2の発現調節にNF- $\kappa$ B活性化が関与していることを明らかにしました(Infect. Immun. 69:2788-2769,2001)。

4. 臨床検査医学における遺伝子診療研究

(1) 病院検査室の遺伝子診断法開発

病院検査部ではラジオアイソトープを使用しない検出法を用いることが重要です。そこで、多数検体を少量の血液から迅速に処理でき、発色基質を用いたELISA法を導入した非RI-PCR-SSCP法による遺伝子変異スクリーニング法を確立し、鹿児島大学病院検査室に遺伝子診断室を創設しました。本方法を用いて、MRSA菌株遺伝型別診断が容易になり、病院内感染ルートが迅速に判定できるようになりました (Infect Cont Hosp Ep.

19:107-109, 1997)。また、家族性高コレステロール血症のLDL受容体遺伝子検査、微量癌組織からの癌抑制遺伝子P53異常スクリーニング法を病院検査室で実施できるようになりました。

(2) 新しい診断マーカー開発

(A) 慢性関節リウマチの新規自己抗体の発見と臨床応用

関節破壊の強い慢性リウマチ患者血清には、骨芽細胞に対する自己抗体が存在することを発見しました。この反応抗原をクローニングしたところ、変性アルドラーゼであることがわかりました(Ann.Rheum.Dis 58:169-174,1999)。骨破壊進行期の慢性リウマチ患者血清中で高値を示すことより、今後、慢性関節リウマチの関節破壊診断マーカーとして臨床応用することを考えています。

(B) 血管新生の病態診断と血管内皮増殖因子(VEGF)

血管内皮増殖因子(VEGF)は最も強力な血管新生因子と言われていますが、同時に血管透過性亢進因子でもあり浮腫の病因ともなります。私たちは、血管新生と浮腫を特徴とする形質細胞腫、POEMS症候群がVEGF異常産生病であることを見だし、VEGF測定により本疾患の診断と病態把握ができることを明らかにしました(Lancet 347:702,1996)。また、川崎病の血管病変や若年生慢性関節リウマチの関節症状にVEGFが関与することなども明らかにしました。

Ⅲ. 現在進行中の研究プロジェクトについて

1. 宇宙科学：無重力で誘導されるタイプ1筋萎縮関連転写因子クローニング

私のライフワークである運動器の分子病態研究を進展させるため、アメリカ航空宇宙局(NASA)と連絡をとり、毛利宇宙飛行士の次のスペースシャトルに搭乗させた宇宙飛行ラットのサンプルを入手しました。その傍脊柱筋を検討した結果、無重力に14日間暴露されると抗重力筋にタイプ1筋萎縮が生じることを確認しました。この萎縮は寝たきりの患者さんに発症する萎縮と同様と考えられます。そこで、タイプ1筋萎縮に関連する遺伝子

を見つけだす計画をたてました。differential display法を用いて解析したところ、42個の遺伝子を明らかにしました。無重力下に暴露されると、生体がストレスに应答し、ヒートショックタンパク(HSP70)が増加し、筋肉内にミトコンドリア代謝が活発になることと、筋アルドラーゼ、筋アンキリン1等の筋由来タンパクが低下することが解明しました(FEBS Lett.477:135-140,2000)。とくに無重力でmyocyte enhancer binding factor (MEF) 2Cという筋肉特異的転写因子が減少していることに注目しています。MEF2Cは筋肉分化課程で筋管形成など筋成熟や心臓発生に重要な転写因子です。私たちはMEF2Cがタイプ1筋萎縮責任転写因子ではないかと考えており、現在、その発現系構築などを含めた遺伝子機能解析を進めています。また、いままでに報告のない未知の遺伝子も見つかっております。本マウスのサンプルは本講座に持ってきておりますので、誰かご興味をもたれた方がいらっしゃいましたら是非、共同研究をお願いいたします。

## 2. 核酸医薬品の創薬による遺伝子治療開発

私は先述しましたように、米国スクリプス研究所留学時代に、アンチセンス核酸を用いた遺伝子発現制御法を学びました。帰国後、成人T細胞白血病病因ウイルスHTLV-Iに対する遺伝子治療法開発に取り組み、HTLV-I tax/rex RNAを切断できるルボザイムの分子設計に成功し、感染細胞における効果を確認しました(J.Biol.Chem 272:27099-27106,1997)。また、肝臓癌における血管新生に癌細胞が恒常的に産生するインターロイキン8(IL-8)が関与していることを明らかにしました。IL-8プロモーター活性化解析を行うと、-147から-142bp領域に転写因子Ets familyの1つであるPEA-3が作用していることを見いだしました(BBRC279:166-171,2000)。現在、このPEA3を肝臓癌細胞核内で捕獲できる遺伝子医薬品”デコイ”を開発中です。本学部は全国で唯一の医学部・薬学部が一体となっている特徴があると理解しています。是非、本学の理念に則り創薬プロジェクトにも参加したいと考えております。

## IV. ポストゲノム時代に対応できる病院検査部構築構想

(1) Evidence-based Medicineの担い手としての検査部構築：病院検査部が臨床サイドから依頼のあった検査データを機械的に提供するだけの機能しかもたないのであれば、検査の自動化が進む中で、大学病院の検査部の存在意義は減少すると考えます。そこで、私は検査部が診療支援の一翼を担い、診療、診断、治療方針決定に関わる情報までをトータルに迅速かつ正確に提供できる付加価値の高い検査システムを構築する必要性を感じています。

(2) 診断・治療支援システム構築：以上の理念に基づいて検査部運営を行ってゆきたいと考えています。私自身、鹿児島大学検査部副部長として検査部の内部組織改革に取り組み、自動搬送システムに加え、検体測定検査、採血準備システムなど検査部分析機器群をコンピューターネットワークLANで結び、この検査情報システムを病院情報システムと直結する総合臨床検査システムの構築を行ってきました。このシステムで検査のオーダリングから検査結果報告までの迅速化と合理化を実現しました。さらに蓄積された検査情報はコンピューターにより処理、計算できるため、診断、診療ロジックも開発できる環境を整備しました。医薬大検査部においても、医療情報部がすすめている電子カルテ化と連動して、検査情報を迅速に診療に提供できる診断支援システムを構築してゆきたいと考えております。

(3) 医療経済改善の視点に立った検査部構築：平成12年から保険診療報の中に「検体検査管理加算」として、入院患者1人あたり1か月に220点が認められています。この加算のためには1) 専門検査医の存在、2) 緊急検査を含めた24時間検査体制の確立、3) 検査制度管理の充実、4) 検査適正利用のための委員会設置などの条件が課せられています。今後、検査部には従来以上に診療支援機能の充実と質の高いサービスを効率よく提供でき、かつ病院経営に反映できる検査部構築がますます求められていると考えます。そのためには、病院運営管理者としての検査部長の指導的役割が今まで以上に要求されていると肝に銘じているところ

であります。

### V. 最後に (将来展望)

臨床検査医学は「古来、「経験と勤」によって行われていた診断と治療を科学的、客観的に展開するための方法で、緒検査により生体情報を得、その活用により、診断と治療を支援するシステム」と定義できます。アメリカでは病理医をanatomical physician (AP)、臨床検査医をclinical physician (CP)として区別され、病院が大規模になればなるほど臓器別診療を横断的で結びつける診療各科の「扇の要」の役目をする重要な職種です。しかし、日本ではまだ、その存在価値の認識が低く、全国でも臨床検査専門医の認定を受けている方が500人少々しかいないのが現状です。

私の夢は、地域医療に根ざした臨床検査医学を構築することにあります。検査データの蓄積と解析を通じていかに地域医療に貢献できるか挑戦してみたいと考えています。そのため、私は富山医科大学に赴任したとき、4つの目標を立てま

した。すなわち、①病院検査部の運営に全力を注ぎ、検査を通して地域医療情報ウェブを構築する。②医学教育中核に検査部を据え、医学生教育のみならず地域の臨床検査技師研修の場となる付属病院検査部を構築する。③CPを多数育成する。④後世に残る検査法を創る。以上であります。(図1)に私が考えている病院検査と臨床検査医学講座の将来構想を掲げておきます。講座では新しい検査法の研究開発を中心にを行い、検査部では「独立行政法人化」移行後を睨んだ業務改革と高度先進医療に対応すべく「オープンラボラトリーシステム」の構想を持っています。この1年間で実行・具体化できたことは①患者サービス向上を目指した検査業務の充実：24時間検査体制の確立と特に輸血と感染症業務の24時間検査技師試行。②検査情報の学内外配信：ホームページを充実し、全国の検査技師や市民とメールで情報を交換する。(興味のある方は<http://www.toyama-mpu.ac.jp/hp/ella/index.htm>をご覧ください。)②技師教育の充実：毎週の英文論文抄読会、症例

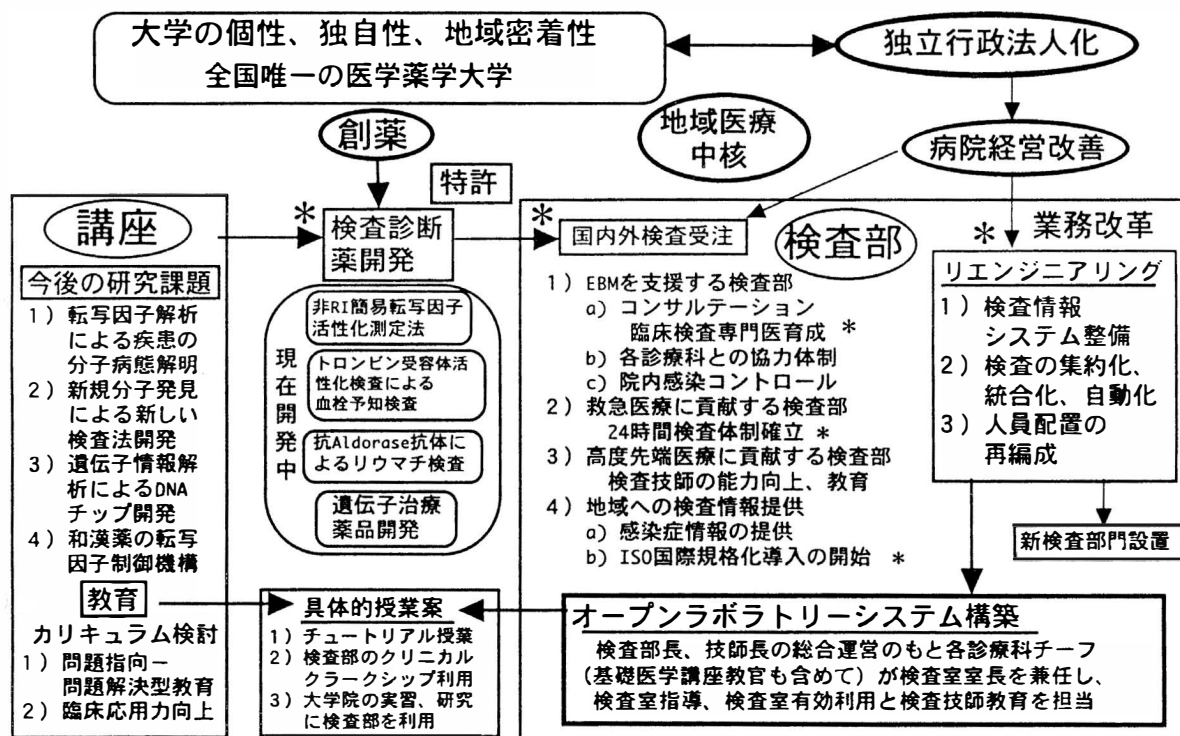


図1 ポストゲノム時代の富山医科薬科大学臨床検査医学講座・病院検査部の将来構想



検討会，研究課題検討会の実施。③医学教育への参加：少人数（2－3名）1週間単位で1年間休まず臨床検査基本手技修得実習（採血からサンプルリング・血清分離・生化学検査まで，末梢血，骨髓検査，グラム染色を中心とした細菌検査，血液型とクロスマッチ，心電図・エコー・脳波・呼吸機能など生理検査）の実施。④研究体制確立：講座の研究室を分子生物学ができるよう機器を整備し，この4月から大学院生2名〔平成14年度から待望の臨床検査医を目指す新入局員が2名（1名は鹿児島大学卒で鹿児島大学病院で研修中）入局

してくれました。〕がきてくれましたので，和漢薬研究所との共同研究で漢方薬の転写因子調節機構解析，整形外科との共同研究で軟骨再生医学，検査企業との共同研究で検査室でできる転写因子活性化測定法確立に対して研究を開始しました。

多くの方々のご援助を受けながら，大学独立法人化や大学統合化といった荒波を乗り切って，医薬大発展のため前進してゆきたいと考えております。今後ともご指導の程，何卒よろしくお願い申し上げます。

原 著

言語教示が血圧反応性および痛み認知に及ぼす影響

長谷川嘉奈子, 福田正治  
富山医科薬科大学行動科学

Effects on Blood Pressure Reactivity and Pain Cognition  
by Verbal Information

Kanako HASEGAWA, Masaji FUKUDA

Department of Behavioral Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University.

Key words: Verbal information,  
Pain cognition,  
Trait anxiety

要 旨

痛みや不安感は“痛くないですよ”という言語暗示により影響される。本研究は言語教示を条件刺激、電気刺激を無条件刺激とした恐怖条件づけ課題により連続血圧測定と主観的な痛み評価を行い、言語文脈情報が自律反応及び痛み認知に及ぼす影響について調べた。女子看護大学生を被験者とし、特性不安が高い群と低い群を用いた。条件刺激はその痛みの程度を形容しないもの、痛くない、及びとても痛い3種類の言語教示とした。その結果、条件刺激及び電気刺激に対する血圧上昇の変化は両群において言語教示の違いにより有意差がなく、電気刺激に対して特性不安の高い群は低い群に比べ有意に血圧上昇した。痛み評価は両群で“痛くない”と教示した場合に痛みを有意に低く評価したが、その値は高い群より低い群で有意に高かった。これらの結果は不安傾向と交感神経活動との関係を示唆し、言語文脈情報は血圧よりむしろ痛み評価の減少に有効であることが示唆された。

I. 緒 言

医療現場では疾患そのものに対してはもちろん、苦痛を伴う検査や高度な医療技術などに対しても、人々は相当の不安を感じているものと考えられる<sup>1)</sup>。不安状態において外部の刺激に敏感になることは経験的に認められているところであり、患者の不安感を除去したり緩和したりすることは看護者にとって最も重要な役割の一つであると考えられる<sup>2)</sup>。

痛みを伴う処置を行う際に、前もって何らかの情報を患者に与えることは痛み反応の緩和に有効であると報告されている<sup>3)</sup>。臨床場面では処置前のオリエンテーションの様なものや施術直前の声かけを行うことにより、実際に患者に情報を与え、看護者は自身の経験や考えなどによって場面に応じて工夫をしているのが現状である。

不安や恐怖などのように情動は、主観的に感情として体験される内的なもの(心理的体験)である情動体験と、客観的に捉えられる身体反応としての情動表出に分けられる<sup>4)</sup>。更に情動表出には、表出された行動としての情動行動とそれに伴う身体的変化や中枢神経系の活動変化である情動性自

律反応とがある。これまで情動性自律反応は心拍変動や皮膚電気反射の変化が情動変化を示す指標として研究されてきた<sup>6)</sup>。血圧変化は自律反応として重要な因子であり、ストレスと高血圧との相関<sup>6)</sup>が指摘されている。連続的な血圧は非侵襲的に簡便に測定することが難しく<sup>7)</sup>、情動評価との関連では報告が少ない。しかし最近、非観血的な連続測定法としてFinapresやトノメトリ法などが開発され、連続血圧が非侵襲的かつ簡便に測定できるようになった<sup>8)</sup>。一時的な情動状態としての不安と自律神経系の亢進との関係は知られているが、不安になりやすいという性格傾向としての不安が、声かけなどの言語教示により自律神経系に及ぼす影響については明らかになっていない。

Spielbergerは「不安の特性・状態モデル」により、不安を特性不安と状態不安の2種類に分けて考えた<sup>9)</sup>。状態不安 (state anxiety : A-State) は主観的に意識的に気づくことの出来る感覚として特徴づけられる。自律神経系の活性化に伴って起こる一時的な情動状態であり、自己報告式のスケールや自律神経系の生理指標 (心拍や血圧、皮膚電気反射など) に反映される。一方の特性不安 (trait anxiety : A-Trait) は人格特性で、比較的安定した不安傾向の個人差である。脅威的なストレス事態に直面するまでは潜在的であるという性質をもつ。この不安尺度により抽出された高特性不安群は自尊心に対する脅威を察知しやすく、それにともない状態不安や動因水準が高まる反応傾向があると言われている。暗示は自我に働きかけるため、不安を緩和する暗示効果は特性不安の程度により影響されると推察される。事前の言語文脈情報は不安を強く感じる人に対して暗示効果が高いと思われる。しかし、この効果を正確に評価することは難しく、また言語文脈情報が自律神経系に及ぼす影響については経験上するところであり、実験的研究は少ない。

したがって、刺激に対する言語文脈情報が自律神経系および認知系に及ぼす影響を調べるため、本研究ではSpielbergerの不安概念による特性不安の高い群と低い群に対し、3種類の言語教示を用いた恐怖条件づけ課題における血圧の連続測定と電気ショックへの痛み評価を行い不安特性が血

圧反応性に、および言語教示が血圧反応性、痛み評価に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

## II. 研究方法

1. 対象 看護系大学生207名を対象に平常授業後、集団法により日本版STAI<sup>10)</sup> (三京房) を実施した。そのうち特性不安の高得点者と低得点者をそれぞれ順に抽出し、実験の主旨を説明して文書により参加に同意の得られた健康な女子学生15名を実験の対象とした。被験者は高特性不安群 (以下H群) が7名 (18.9±0.6歳, mean±SE) , 低特性不安群 (以下L群) が8名 (20.4±0.6歳) であった。

### 2. 実験手順

1) 測定 被験者は一人で隔離された防音室の中に安静休息状態で椅子に腰掛けているように指示された。実験の各試行での連続血圧を測定するため、トノメトリ法により非観血的に測定できる装置 (JENTOW-7700, 日本コーリン) を左側手首関節橈骨動脈上に装着した。

血圧に対する末梢および中枢の交感神経の応答性を調べるため、2種類の自律神経機能検査を日本自律神経学会で定められた試験方法<sup>9)</sup> に従って行った。

①寒冷昇圧試験：氷水を入れた4℃の容器に一分間、右手を手首関節まで浸す。

②暗算負荷試験：1000から7を順に引く計算を一分の間に繰り返していく。

### 2) 実験課題

純音および言語教示を条件刺激 (conditioned stimulus : CS) とする恐怖条件づけ課題を行った。無条件刺激 (unconditioned stimulus : US) は100Hz, 200 μsecパルス巾の電気ショック (SEN-3301, 日本光電) を1秒間とし、刺激電極 (NM-410S, 日本光電) を通して右前腕部肘側に与えた。USに用いる刺激電流の大きさは、条件づけ課題を行う直前にWong-Baker Faces Pain Rating Scale<sup>11)</sup> により0～5の6段階で被験者自身に主観的な痛みの評価をしてもらい、痛みの程度が1に相当した電気ショック (electronic shock : E. Shock) をweak pain (Pw) , 5に相当したもの

をstrong pain (Ps) とし, 被験者毎に設定した。またUSはCS開始より10秒後に与えた。

①CSが純音の場合 [Tone+E.Shock] : 2種類の音 (2.9kHz) を用い, 弱い音をweak tone : Tw (57dB), 強い音をstrong tone : Ts (80dB) として弱い音と弱い痛み, 強い音と強い痛みをそれぞれ組み合わせた試行Tw+Pw, Ts+Psを各8回行った。

②CSが言語教示の場合 [Voice+E.Shock] : 痛みの程度についての情報を限定しないneutral voice (Vn) 「これから電気ショックがいきます」痛みの程度を弱く形容したweak voice (Vw) 「これから痛くない電気ショックがいきます」, 及び痛みの程度を強く形容したstrong voice (Vs) 「これからとても痛い電気ショックがいきます」の計3種類の言語教示 (80dB) を, 音声録音再生ボード (OMR-S72, マウピック) よりコンピュータ制御で呈示した。試行は3種類の言語教示にそれぞれPwとPsを組み合わせたVn+Pw, Vn+Ps, Vw+Pw, Vw+Ps, Vs+Pw, Vs+Psの6種類を各5回とする合計30回行った。試行順序は被験者に痛みの程度を予測されないよう, 乱数表を用いランダムとなるようにした。

### 3) データ記録

得られた血圧データは寒冷昇圧試験, 暗算負荷試験ともに, 負荷直前12秒間の平均を対照血圧値 (control) とし, 試験時間内における最大血圧を反応値 (peak) とした。恐怖条件づけ課題では純音および言語教示直前12秒間の平均値を対照血圧値とし, 純音および言語教示呈示から10秒間に最も増加した血圧を予告期, 電気ショック後12秒間での最大変化をショック期の反応値とした。全記録はレクチコーダ (RTA-1200, 日本光電) 及びデータレコーダ (RD135T, TEAC) に記録しoffline解析に共した。

電気ショックは前出のスケールに従い, 被験者自身の主観的な痛みの程度を1試行毎に評価してもらった。また実験終了後, 実験中に呈示した純音・言語教示および電気ショックに関するアンケートを自由回答法により自己記入 (複数回答可) してもらった。

### 3. 解析 予告期, ショック期における収縮期血

圧 (systolic blood pressure : SBP), 拡張期血圧 (diastolic blood pressure : DBP) の変化を, 各試行における対照値と反応値との差 (peak-control ;  $\Delta$ ) として1試行毎に算出し, CSとUSの組み合わせによる分類別に被験者個人毎の平均値を求めた。更にH群とL群のそれぞれにおいて各分類別での血圧の変化値 ( $\Delta$ SBP,  $\Delta$ DBP) の平均値を求めた。各種刺激呈示による変化値の平均値に対するH-L群間の統計学的有意差はt-test, H群・L群各々の群における言語教示の違いによる血圧の変化値の平均値に対する統計学的有意差はtwo-way ANOVAを用いて検定した。

また痛み評価のスコアは, 各被験者毎にCSとUSの組み合わせによる分類別に, 試行回数分の合計を得点とした (tone : 最低8, 最高40, voice : 最低5, 最高25)。痛み評価スコアの被験者毎の合計得点について, H-L群間ではMann-WhitneyのU検定を, H群およびL群それぞれの群における言語教示の違いによるスコアについてはKruskal WallisのH検定を行った。

## III. 研究結果

### 1. STAI

看護系大学生のうち, 女子学生全体では特性不安得点 (mean $\pm$ SD) は44.4 $\pm$ 9.9点であり, 従来の報告とはほぼ同様の結果となっていた (大学生の特性不安得点<sup>12)</sup> ; 48.3 $\pm$ 8.3点)。実験の対象として抽出した女性15名ではH群 (図1 網掛部) が65.6 $\pm$ 2.8点で全員が段階V, L群 (図1 斜線部) が28.4 $\pm$ 5.0点であった。段階Iは2名, 段階IIが4名, また段階IIとは1点差で段階IIIに入ったものが2名であった。

2. 被験者の対照血圧値 実験開始時の血圧値はH群 : 106.0 $\pm$ 3.8/54.3 $\pm$ 2.2 (SBP $\pm$ SE/DBP $\pm$ SE) mmHg, L群103.3 $\pm$ 3.4/52.8 $\pm$ 2.1mmHgであった。また自律神経機能検査および恐怖条件づけ課題における各試行前の対照血圧値はH群 : 106.5 $\pm$ 2.3/54.4 $\pm$ 1.3mmHg, L群105.2 $\pm$ 2.4/55.0 $\pm$ 1.9mmHgであり, とともにH群とL群の血圧値に統計学的有意差はなかった。(実験開始時 ; SBP : p=0.30, DBP : p=0.31, 試行前 ; SBP : p=0.35, DBP : p=0.41)。

言語教示が血圧反応性および痛み認知に及ぼす影響

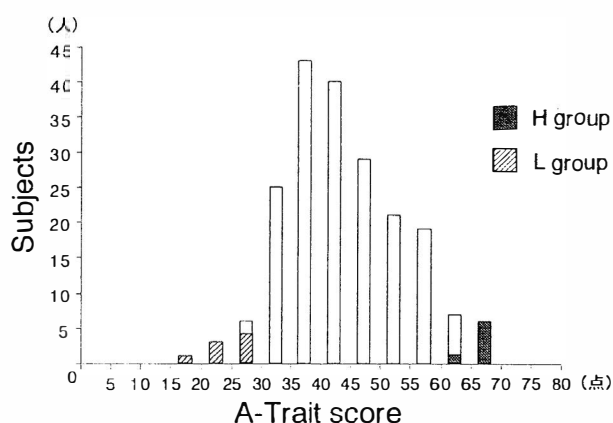


図1 女子学生全体の特性不安得点分布

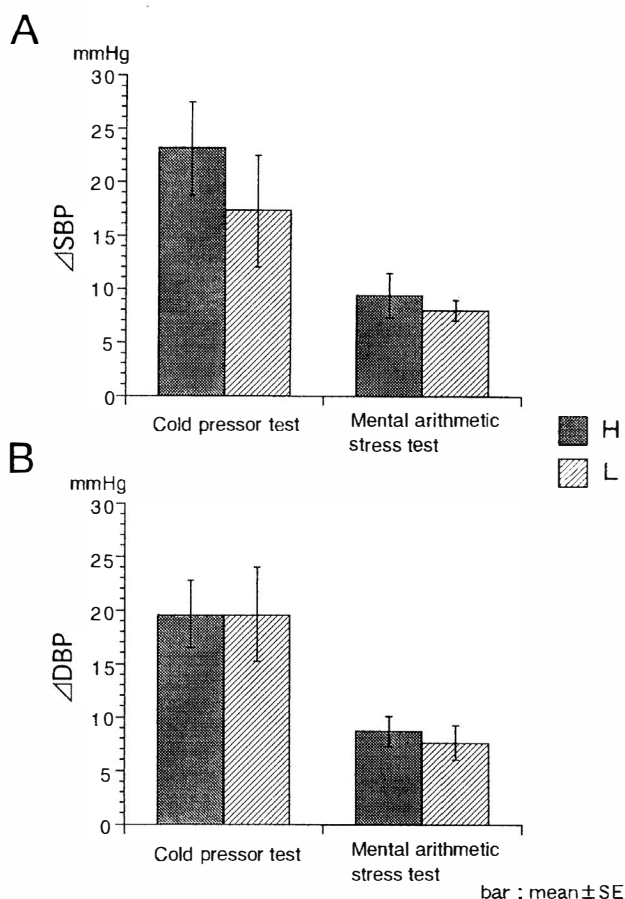


図2 自律神経機能検査(寒冷昇圧試験, 暗算負荷試験)による血圧変化

A: 寒冷昇圧試験, 暗算負荷試験における $\Delta$ SBP  
 B: 寒冷昇圧試験, 暗算負荷試験における $\Delta$ DBP  
 $\Delta$ SBP,  $\Delta$ DBPともにH-L群間で有意差なし

3. 自律神経機能検査 寒冷昇圧試験, 暗算負荷試験における血圧変化を図2に示す。

1) 寒冷昇圧試験 冷水負荷中の最大血圧値はcontrolから大きく上昇し, SBPはH群がL群より上昇度が大きい傾向が見られたが有意な差ではなかった( $p=0.19$ ) (図2A左側)。DBPでも両群の上昇度に差は見られなかった( $p=0.27$ ) (図2B左側)。

2) 暗算負荷試験 暗算負荷中のpeakはcontrolに比べ血圧上昇し, L群よりもH群で大きい傾向が見られたが有意な差ではなかった(SBP:  $p=0.50$ , DBP:  $p=0.31$ ) (図2A・B右側)。

4. 恐怖条件づけ課題

USとして用いた刺激電流の大きさは弱い痛み(Pw)ではH群:  $1.1 \pm 0.1$ mA, L群:  $1.0$ mAであり, 強い痛み(Ps)ではH群:  $5.4 \pm 0.6$ mA, L群:  $5.3 \pm 0.5$ mAであった。Pw, PsともにH-L群間に有意差はなかった(Pw:  $p=0.15$ , Ps:  $p=0.14$ )。

1) 血圧

①Tone+E.Shock 図3A・BにCSとして純音を用いた課題での血圧変化を示す。

予告期(左側)における $\Delta$ SBP(A)/ $\Delta$ DBP(B)はTw時のH群では $6.2 \pm 1.6/4.3 \pm 1.5$ mmHg, L群では $4.3 \pm 0.7/4.1 \pm 0.9$ mmHg, Ts時のH群では $6.6 \pm 1.7/5.4 \pm 1.3$ mmHg, L群では $4.9 \pm 1.2/3.4 \pm 0.7$ mmHgであった。

ショック期(右側)での $\Delta$ SBP(A)/ $\Delta$ DBP(B)はPw時のH群では $8.0 \pm 1.6/5.4 \pm 0.8$ , L群では $4.3 \pm 0.6/3.8 \pm 0.9$ mmHg, Ps時のH群では $11.3 \pm 2.0/8.9 \pm 0.8$ , L群では $5.3 \pm 1.0/3.7 \pm 1.1$ mmHgであった。

予告期とショック期の各々でH群の血圧上昇はL群より大きかったが, CSに用いたTw, Tsに対する血圧反応はH-L群間に有意な差は見られなかった。

②Voice+E.Shock 図4・5はCSが言語教示の場合での血圧変化を示している。

予告期(図4)における $\Delta$ SBP(A)/ $\Delta$ DBP(B)はVnの時のH群では $6.4 \pm 1.6/4.6 \pm 1.0$ mmHg, L群では $4.0 \pm 0.6/3.9 \pm 0.9$ mmHg, VwでのH群では $5.6 \pm 1.1/4.4 \pm 0.4$ mmHg, L群では $4.0 \pm 0.6/3.6 \pm 0.9$ mmHgであり, Vsの時にはH群で $6.2 \pm 1.7/$

CS (純音) による変化

US (電気ショック) による変化

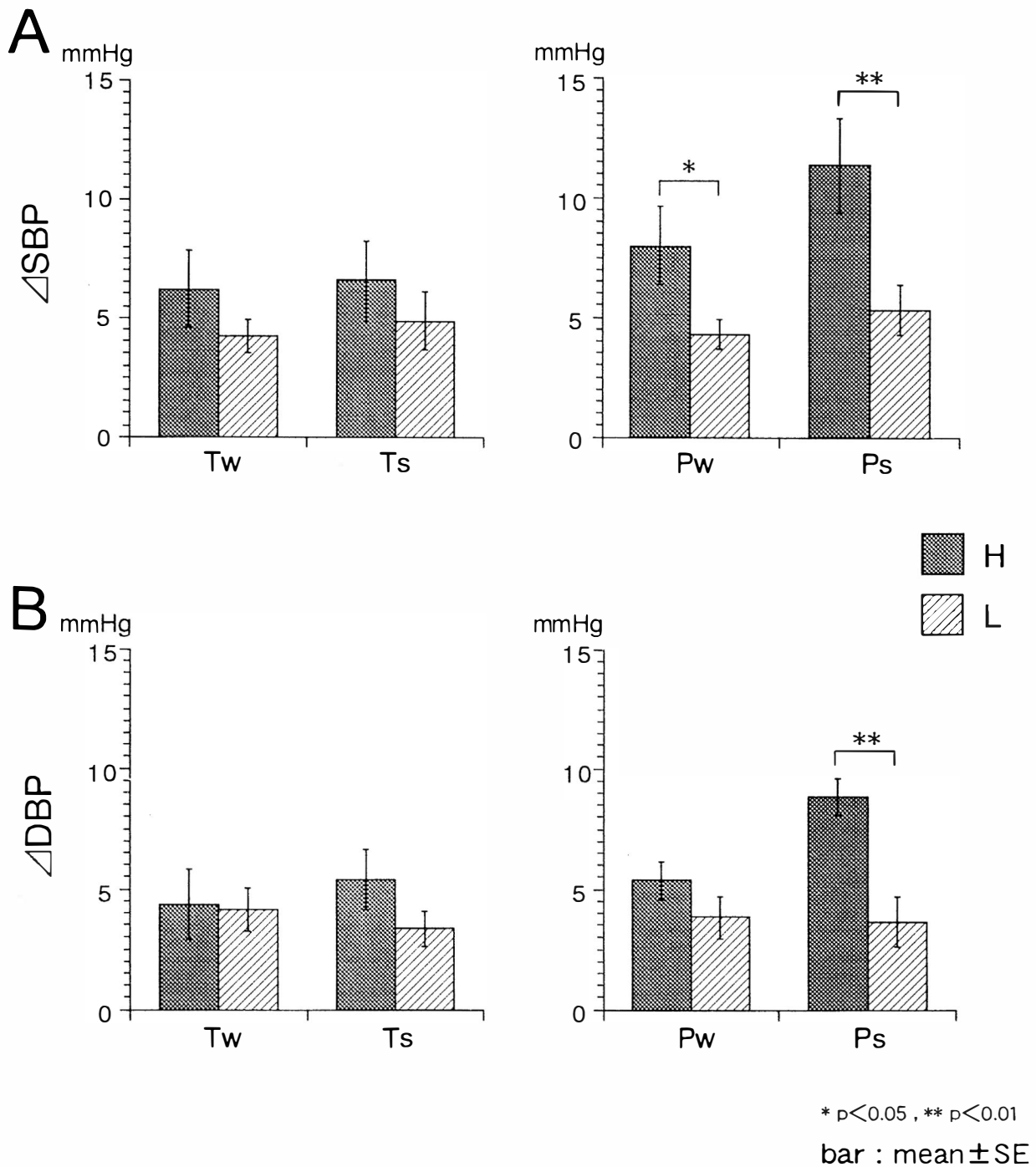


図3 Tone+E.Shockによる血圧変化

A : Tw(弱音), Ts(強音)における ΔSBP

B : Tw, Tsにおける ΔDBP

A : Pw(弱い痛み), Ps(強い痛み)

における ΔSBP

B : Pw, Psにおける ΔDBP

言語教示が血圧反応性および痛み認知に及ぼす影響

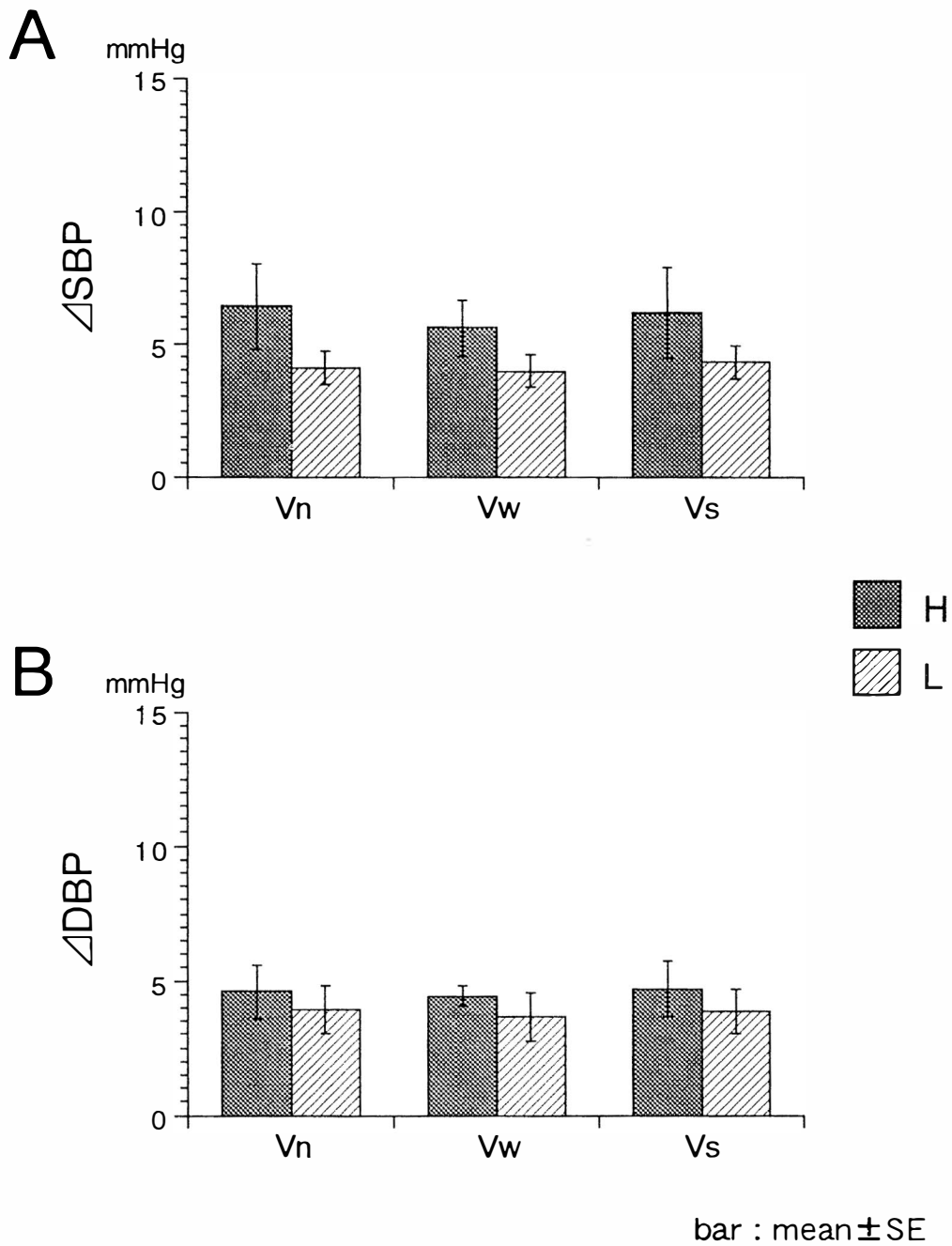


図4 Voice+E.ShockにおけるCS（言語教示）での血圧変化

A : Vn, Vw, Vsにおける  $\Delta$ SBP

B : Vn, Vw, Vsにおける  $\Delta$ DBP

Vn : 電気ショックがいきます

Vw : 痛くない電気ショックがいきます

Vs : とても痛い電気ショックがいきます

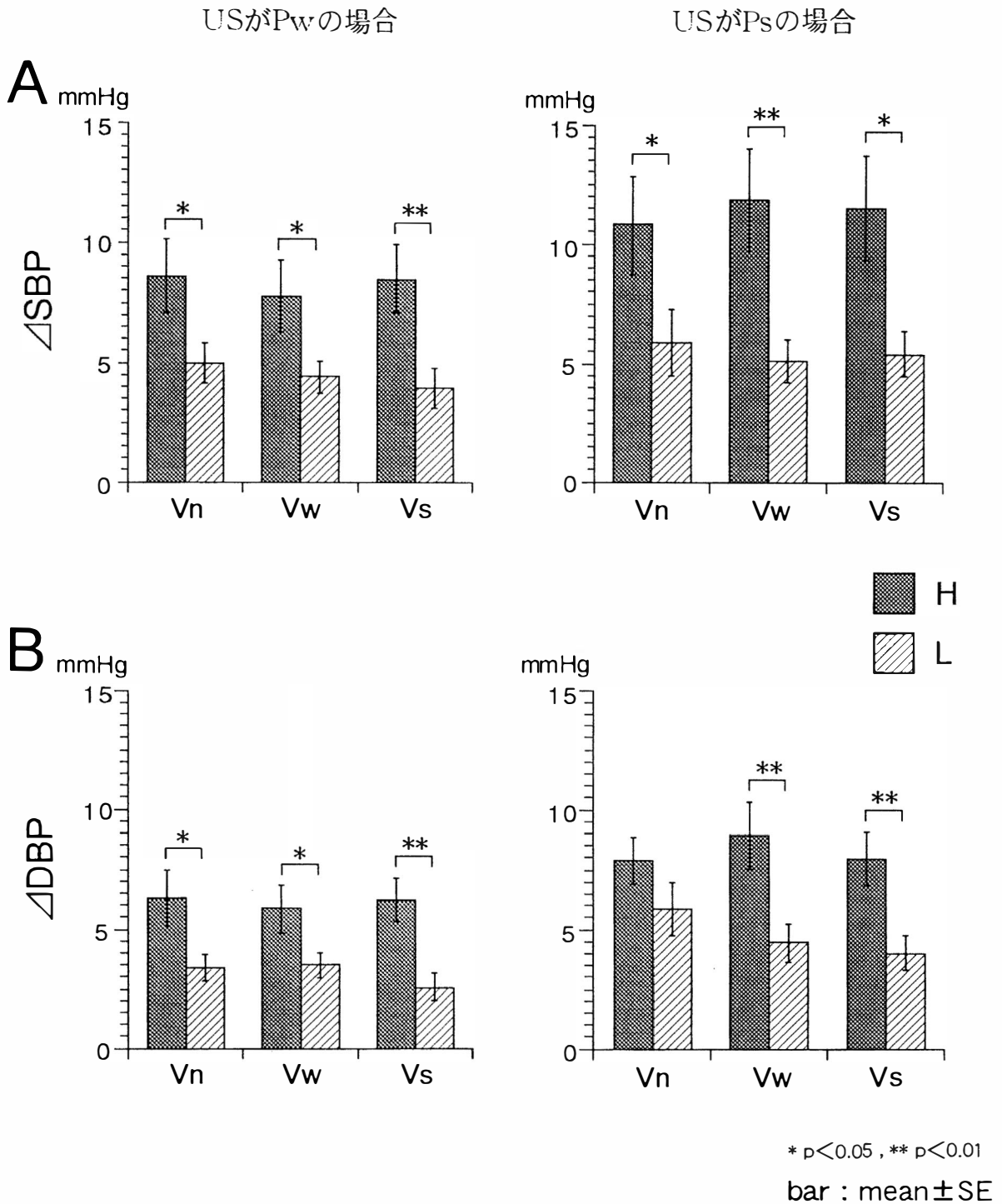


図5 Voice+E.ShockにおけるUS（電気ショック）での血圧変化

A : (右側) 弱い痛み, (左側) 強い痛みと組み合わせた場合の  $\Delta$ SBP  
 B : (右側) 弱い痛み, (左側) 強い痛みと組み合わせた場合の  $\Delta$ DBP



## 言語教示が血圧反応性および痛み認知に及ぼす影響

4.7±1.0mmHg, L群では4.3±0.6/3.9±0.8mmHgであった。

ショック期(図5)での $\Delta$ SBP(A)/ $\Delta$ DBP(B)はVn+Pwの組み合わせではH群で8.6±1.5/6.3±1.2mmHg, L群では5.0±0.8/3.4±0.6mmHg, Vw+Pwの組み合わせではH群で7.8±1.5/5.8±1.0mmHg, L群では4.4±0.7/3.5±0.5mmHg, Vs+Pwの組み合わせではH群で8.5±1.4/6.2±0.9mmHg, L群では3.9±0.8/2.6±0.6mmHgであった(USがPwの場合:左側)。Vn+Psの組み合わせではH群で10.8±2.1/7.9±1.0mmHg, L群では5.1±1.4/3.4±0.6mmHg, Vw+Psの組み合わせではH群で11.8±2.1/8.9±1.4mmHg, L群では5.1±0.9/4.5±0.8mmHg, Vs+Psの組み合わせではH群で11.5±2.2/7.9±1.1mmHg, L群では5.4±0.9/4.0±0.7mmHgであった(USがPsの場合:右側)。  
①の場合と同様にCS, USの各々に対してH群の血圧上昇はL群より大きかった。

CSとした言語教示がどの種類であってもL群に比べH群が、より血圧上昇する傾向を示したが、H-L群間に統計学的有意差は見られなかった(図4A・B)。(SBP; Vn: p=0.10, Vw: p=0.28, Vs: p=0.20, DBP; Vn: p=0.57, Vw: p=0.49, Vs: p=0.48)。また血圧上昇反応はH群, L群ともに言語教示の種類によっては影響されなかった(図4A・B)( $\Delta$ SBP/ $\Delta$ DBP; H群: F(2,6)=0.43, p=0.66/F(2,6)=0.06, p=0.94, L群: F(2,7)=0.44, p=0.65/F(2,7)=0.23, p=0.80)。

USは、Vnと組み合わせたPwでSBP, DBPの両方(図5A・B左側のVn), PsではSBPのみ(図5A・B右側のVn)H群とL群の上昇度に有意な差が見られた(Pw; SBP, DBP: p<0.05, Ps; SBP: p<0.05)。Vwとの組み合わせにおいてはPw, Psどちらの場合でもSBP, DBPともにH-L群間に有意差が見られた(図5A・BのVw)(Pw; SBP, DBP: p<0.05, Ps: SBP, DBP: p<0.01)。Vsとの組み合わせでもH群とL群の間にPw, Psともに上昇度に有意な差が見られた(図5A・BのVs)(Pw; SBP, DBP: p<0.01, Ps; SBP: p<0.05, DBP: p<0.01)。

2) 主観的な痛みの評価 被験者はCSとUSの組

み合わせに関らず、電気ショックに対する痛みの評価はH群に比べL群で大きな評価を行っていた。これらの結果を表1に示す。

①Tone+E. Shock(表1): Tw+Pw, Ts+PsともにH群に比べL群でPw, Psに対する痛みのスコアを大きく評価していた。しかし、どちらの場合も有意な差はみられなかった(Pw: p=0.23, Ps: p=0.07)。

②Voice+E. Shock(表1): Pwでは言語教示がどの種類であっても、H-L群間のスコアに有意な差はなく(Vn: p=0.40, Vw: p=0.54, Vs: p=0.34), H群, L群ともに言語教示の種類の違いによるスコアに有意な差はみられなかった(H群: p=0.72, L群: p=0.11)。Psではそれぞれの言語教示の種類でL群がH群に比べ電気ショックに対して有意に高いスコアであった(Vn: p<0.05, Vw: p<0.05, Vs: p<0.01)。またL群では、言語教示の種類がVwの場合に比べVsでスコアは有意に高かった(Vw-Vs: p<0.05)。

### 3) アンケート

実験終了後、実験に関する自己記入式アンケートに回答してもらった。信号音を聞いてどう感じたかという問いに対して、H群では「緊張する」、「痛みがいつ来るのかと構える」が多く、L群では「そろそろ痛みがくる」という回答が圧倒的に多かった。条件刺激とした言語教示の内容について聞いた「声の種類によって心構えが変わるか」との質問には、H群では「変わらない」がほとんどで、L群では「Vwで少し安心し、Vsで緊張した」という答えと「変わらない」がほぼ半数ずつであった。純音と人間の声とでの違いについてはH群, L群ともに「声の方が安心」や「変わりはない」といった回答が大半であった。

## IV. 考 察

### 1. 自律神経系に及ぼす特性不安レベルの影響

不安は自らに迫った危険に対する準備を喚起する防衛反応であると考えられている<sup>13)</sup>。本実験における恐怖条件づけ課題で呈示された純音および言語教示と電気ショックは、被験者にとって痛みそのものや、それを想起させるものといった脅

表1 恐怖条件づけ課題での電気ショックに対する主観的な痛みの評価

A: 評価したスコアの度数分布

B: スコアの合計得点の範囲

A USがPwの場合

Score	H		H			L		
	Tw	L	Vn	Vw	Vs	Vn	Vw	Vs
1	21	17	24	17	24	21	18	18
2	25	15	7	17	9	6	10	14
3	8	19	4	1	2	9	9	3
4	2	13	0	0	0	4	3	5
5	0	0	0	0	0	0	0	0

USがPsの場合

Score	H		H			L		
	Ts	L	Vn	Vw	Vs	Vn	Vw	Vs
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	1	0	0	0	0
3	6	1	1	5	2	0	1	0
4	30	9	17	15	20	1	4	0
5	20	54	17	14	13	39	35	40

A, Bともに tone+E.shockの場合: H群一計56回, L群一計64回

voice+E.shockの場合: H群一計35回, L群一計40回

B

pattern	合計Score	H	L
tone+E.s (Pw)	Tw+Pw	8~26	8~30
	Vn+Pw	5~14	5~18
voice+E.s (Pw)	Vw+Pw	5~11	5~17
	Vs+Pw	5~12	5~20

pattern	合計Score	H	L
tone+E.s (Ps)	Ts+Ps	27~40	33~40
	Vn+Ps	19~25	24~25
voice+E.s (Ps)	Vw+Ps	19~25	23~25
	Vs+Ps	18~25	25

H-L群間の検定: \* p<0.05, \*\*p<0.01

Vw-Vs 間の検定: ◦ p<0.05

威事態であり,十分に被験者の不安状態を引き起こすものと考えられる<sup>14)</sup>。実験結果は,特性不安得点の高い群が低い群に比べて純音,言語教示と電気ショックに対する血圧上昇反応が大きくなる傾向を示した。特性不安は,ある刺激を脅威として認知した状況に対し状態不安の強度を高める反応傾向であるため<sup>12)</sup>,恐怖条件づけ課題によって引き起こされる不安状態は,不安になりにくい性格傾向のL群よりも不安になりやすいH群において,より高まりやすいと考えられる。一過性に高められた状態不安は主観的で,意識的に認知できる不安だと言える。この不安が危機状況に対する闘争あるいは逃走のための準備を生体に喚起することで,交感神経系の亢進が起こり血圧は上昇する。よってH群ではL群よりも,脅威と感じた刺激に対して交感神経系の活動が亢進しやすく,血圧反応性が大きくなったと考えられる。自律神経系の機能検査である寒冷昇圧試験,暗算負荷試験において, H群とL群の間に統計学的有意差はどちらの検査でも見られなかったものの, H

群ではL群に比べ血圧反応の上昇度が大きい傾向を示しており,不安強度の高まりやすい性格傾向と対応して交感神経の活動性が亢進しているのではないかと考えられる。

2. 課題における血圧の反応

1) 予告期

純音,言語教示のどちらの試行においても予告期の血圧はH群の方がL群よりも上昇反応が大きい傾向が見られたが, H群とL群の間に有意な差は見られなかった。またCSが言語教示の場合には電気ショックの強度はランダムに組み合わせられているため,不安が引き起こされやすく緊張度も高くなるのではないかと考えられたが,血圧の反応傾向からは示されなかった。今回実験で用いた言語教示は実際に人間が発した声を用いていたが,機械的に録音・再生し,コンピュータ制御の下に与えられており,被験者の精神的緊張感を緩和させるには至らなかったと考えられる。純音と言語教示による違いについて感想をたずねたアンケート結果においては「声の方が安心した」という回

答が少なくなかったが、生理的指標に反映される程度の影響を与えるものではなかったと思われる。

## 2) ショック期

弱い痛みに対しTw呈示ではSBP、言語教示ではその種類に関らずSBP、DBPの両方でH群がL群に比べ有意に血圧上昇していた。強い痛みに対しては言語教示のVnと組み合わせた場合のDBP以外でH-L群間に有意な差が見られた。特にVwとの組み合わせでH群はL群より大きく血圧上昇していた。H群は、電気ショックやその痛みに対してL群よりも強く脅威だと感じているため交感神経がより亢進し、血圧反応性が大きくなったと考えられる。

## 3) 言語教示の違いによる影響

言語教示、電気ショックに対する血圧の反応傾向について、言語教示の種類別にH群とL群をそれぞれ見てみると、教示内容が違うことによる有意な差は見られなかった。StaubとKellett<sup>15)</sup>の実験結果から、被験者の嫌悪刺激への反応に対し言語的あるいは記述的コミュニケーションが影響を与える為には、被験者が予期したり、実際に経験する恐れや痛み、危険の程度などを最小限にするような情報を含むべきであると述べている。本実験では嫌悪刺激である電気ショックの大きさと言語教示で示される痛みの程度が一致していない場合もあり、被験者にとって電気ショック直前の言語教示は刺激による恐れや痛みの程度を必ずしも最小限にするための情報ではなかったことから、教示の種類が違うことによる反応は血圧の変化として現れなかったのではないかと考えられる。今回「電気ショック」という言葉に形容詞で意味付けした言語教示そのものに対する反応を調べるためには、教示内容と一致しない場合においても、その教示独自の反応が現れるのではないかと期待したため、各種の言語教示と刺激強度をランダムに組み合わせた実験を行った。しかし実験後の被験者自身が記入したアンケート結果によると、被験者が教示内容を疑ったり、教示を聞いても最初から信用しないように心がけたりしており、こちらの期待とは異なったものとなった。今後は、言語教示自体が与える効果について調べるための試行順序や組み合わせなどを更に検討していく必要

があると思われる。

## 3. 痛みの認知

電気刺激に対する痛みの評価では、全ての組み合わせにおいてH群よりもL群の方が痛みの程度を大きく評価しており、特に強い痛みに対しては有意な差が見られた。痛みは個人的な体験で主観によってのみ表現されるものであるため、心理的な要因が影響を与える<sup>16)</sup>。したがって不安が強いと痛みを強く感じるはずであり、不安になりやすいH群がL群よりも痛みの程度を大きく評価するのではないかと予想していたが、実際の結果は逆にL群が痛みの程度を大きく評価していた。不安になりやすい傾向のH群が条件づけ課題において十分に不安情動が高められていたことは血圧反応の上昇傾向から示されていると考えられるが、それ故に不安状態において、痛みを伴う電気ショックという嫌悪刺激を否認的に評価していたのではないかと考えられる。Lazarusら<sup>17)</sup>は否認や否認と同様のプロセスについて4つの可能性を示している。今回H群において痛みに対する否認プロセスがあったとすると、このうちの「関連する直接的活動が何もない場合には、機能を変えたり付加的害をもたらしたりすることなく、苦悩を軽減する可能性を含む」が当てはまるのではないかと考えられる。H群において高められた不安状態がL群よりも大きく、痛みを脅威と感じる程度も強いと考えられるため、L群よりも苦痛を軽減しようとする働きが強いのではないかと考えられる。L群では痛みを伴う電気ショックという脅威に対して、不安によって痛みの事実を否認や思い込みという対処を行わず、事態を客観的に捉えることが出来るのかもしれないと推察される。また言語教示の種類別での痛みの評価は、L群ではVsとの組み合わせに比べ、Vwの場合においてPsの痛みの程度を有意に弱く評価しており、実際には強い痛みを与える刺激であっても「痛くない」と教示されることにより痛みの程度を軽減する方向に認知を行っているのではないかと考えられる。一方H群では弱い痛みに対してVn、Vsに比べVwとの組み合わせにおいてPwの痛みの程度を比較的強く評価する傾向が見られた。このことはPwとの組み合わせであってもVnではただ電気ショックが与え

られることを知るだけであり、どちらの痛みが来るかはわからないこと、またVsでは「とても痛い」という教示で電気ショックに対して強い痛みとして身構えができていたため、予測していた痛みの程度と比較し痛くないと感じたのではないかと考えられる。このことは声の種類による心構えの変化について聞いたアンケートで、L群の解答のうち一番多かった「“痛くない”で少し安心し、“とても痛い”で緊張」という感想と一致したものであると思われる。H群においても同様の評価傾向が見られている。したがって自分が予測する強い刺激に対して程度を弱く教示されると実際よりも弱いと認知し、弱い刺激には逆に刺激の程度を強く教示されると、強い刺激を想像して身構えることで実際の刺激の程度よりも弱いと認知してしまうことが示唆される。

痛みについては、適切な助言や暗示は有効な心理学的アプローチであると言われている<sup>21)</sup>。広い意味での偽薬効果は有効とされており、実際の臨床場面においては患者の痛みに対して何らかの看護行為を行った場合、患者が看護行為をしてもらったと理解すれば薬によらずに痛みを軽減することがある。このことは痛みが心因性のものであるというより、むしろ暗示や助言が痛みの認知に貢献していることを示すと考えられている。またWolffとHorland<sup>18)</sup>は、痛みの耐性や閾値に対して情動は重要な要因であると言っている。特に激しい刺激に対して、情動状態は通常認知過程と感覚の識別を妨げ、暗示効果のある指示が痛みの緩和にかなり効果があると述べている。ここで暗示について、「ある考えを他人の脳に押しつける行為」という定義がある<sup>19)</sup>。暗示は単独では存在せず、それを受ける者の中で自己暗示に変わらなければその暗示は何の結果も生みださない。暗示をかけることはできても、その暗示が受け入れられたときに初めて暗示が効果を発揮するといえる。したがって先に述べたように、本実験では言語教示の内容と電気ショックの大きさは必ずしも一致せず、被験者にはどの組み合わせが試行されているかはわからないようになっていた為、「痛くない」や「とても痛い」といった言葉は信用されず暗示効果を持つものではなかったと考えられる。仮に、

被験者に電気ショックの強度について出来るだけ刺激直前に呈示される言語教示の内容を信じる様、事前に指示を加えていたとするならば主観的な痛みの評価、更には血圧変化は言語教示の種類により違いがみられたかもしれないという可能性が推察される。

#### 4. ヒトの言語と条件刺激

条件づけ課題においてCSとして用いた純音と言語教示で表現される情報の性質の相違についても、検討が必要であると思われる。言語が感覚についての情報を表わすとき単に名前や、コミュニケーション・ツールとして働くのではない<sup>20)</sup>。現在、ヒトの言語がもつ記号体系についての研究には大別して二つの異なったアプローチ<sup>21)</sup>があり、第一のアプローチは生成文法 (generative grammar) の研究である。そして第二のアプローチは言語によって表現される情報の性質を研究し、そこから言語の本質的性格に迫ろうとするものである。このアプローチは言語が表現する内容である情報の性質に着目するものであり、ヒトの言語情報の処理機構に深く依存していることが明らかである。言語反応はヒトにとって外界との相互関係を確立・遂行するためのもっとも完成された手段となるものであり、社会的相互作用の過程でできあがった、複雑に構成され行動に発達した条件結合系である<sup>22)</sup>。動物にとって音声反射は極めて無条件反射的なものではあるが、ヒトにとっての言語は音声反射から発達したものであるがその発達の過程において条件反射となった。故に条件づけ課題において、純音と言語教示は同じ役割を持つものではあるが、ヒトにおける言語は強化によりCSとなる純音とは違い、初めから条件刺激として機能しうるものであると言える。今回の実験のように、言語教示が被験者の信頼を欠く場合に言語は条件刺激としての役割を果たさなくなることが示唆される。この言語教示が被験者の信頼を欠いたという点については、実験で用いた言語教示が機械的に呈示されたものであるということと関係しているのではないかと考えられる。今回の呈示方法では、電気ショック直前の言語教示と電気ショックとの文脈が薄れていたと考える。毎回刺激が来る度ごとに、被験者と対面形式に刺激の

## 言語教示が血圧反応性および痛み認知に及ぼす影響

程度について言語教示を与えたならば、その教示内容と文脈が繋がりを、被験者は文脈情報としての言語教示に異なる血圧変化を示した可能性が考えられる<sup>23)</sup>。

臨床の看護場面においては、看護者は患者と対面し声かけや説明などを行う。その際、患者はその言葉を信頼し、受け入れた場合にそれらの効果が発揮されるものと推察される。刺激が強いと予想される処置や検査の際にはその程度を小さく教示することによって、患者も刺激に対してその程度を軽減する方向に認知を行うことが出来、安楽を得ることにつながるのではないかと考えられる。看護者の言葉が患者に信頼され、受け入れられるかどうかは看護者一人ひとりの資質と技量に関わる問題になると言える。従って、実際に患者への声かけや説明を行うときには、言動がマニュアル通りの機械的なものに決してならないように注意を払う必要があるということが実験結果から示されたと考える。

## V. 結 論

危機的状況では不安になりやすい性格傾向の人は血圧反応性が大きくなる傾向があり、不安強度の高まりやすさと交感神経の活動性との関係が示唆された。大変痛いと感じる刺激に対し「痛くない」と言語教示することによって脅威を減少する方向に認知的評価を行い、痛み認知を軽減する効果が明らかとなり、提供される言語文脈情報が個人の認知過程に影響を及ぼすことが示唆された。

## 謝 辞

本研究を行うにあたり日本版STAIに御回答いただいた対象者の皆様、更には実験に御協力をいただいた被験者の皆様に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 中村正夫, 山本光祥, 小澤ミヨ子監: 看護必携シリーズ第14巻 検査時の看護ケアに役立つフローチャート式, 学習研究社, Pp1-8, 1989.
- 2) 丸山咲野: 痛みの看護, 高倉公朋, 森 健次郎,

佐藤昭夫編, Pain—痛みの基礎と臨床, 朝倉書店, pp477-483, 1988.

- 3) 加藤基子: 感覚情報の伝達手段が痛み反応に及ぼす影響, 看護研究, 15 (4), 48-55, 1982.
- 4) 堀 哲郎: プレインサイエンス・シリーズ⑥ 脳と情動 感情のメカニズム, 共立出版, 1991.
- 5) 美和千尋, 佐藤美和子, 田村好弘他: 作業課題が血圧, 心拍数, 及び精神性発汗に与える影響, 作業療法, 18 (1), 32-37, 1999.
- 6) 菊池長徳: 高血圧とストレス, 臨床看護, 26 (2), 182-185, 2000.
- 7) 澤田幸展: 心理生理学的研究における非観血的連続血圧測定法—最近の動向と問題点, 心理学評論, 26 (2), 129-147, 1983.
- 8) 日本自律神経学会編: 自律神経機能検査第2版, 文光堂, 1995.
- 9) Spielberger, C. D.: Anxiety: State-Trait process, In Spielberger, C. D. (Ed.) Stress and Anxiety, New York: John Wiley & Sons, 1, pp.115-143, 1975.
- 10) 中里克治, 水口公信: 新しい不安尺度STAI日本版の作成, 心身医学, 22, 107-112, 1989.
- 11) 横田敏勝: 臨床医のための痛みのメカニズム (改訂第2版), 南光堂, Pp.129-130, 1992.
- 12) Spielberger, C. D. 原作, 水口公信, 下仲順子, 中里克治構成: 日本版STAI状態・特性不安検査 State - Trait Anxiety Inventory 使用手引, 三京房, 1991.
- 13) 大貫敬一, 佐々木正宏編著: 心の健康と適応—パーソナリティの心理—, 福村出版, p.16, 1992.
- 14) Carroll E. Izard: The Psychology of Emotions, 1991, 莊巖舜哉監訳 (比較発達研究会)
- 15) Ervin Staub and Deborah S. Kellett: Increasing pain tolerance by information about aversive stimuli, Journal of Abnormal and Social Psychology, 2 (2), 198-203, 1972.
- 16) 朝倉木綿子: 「痛み」における主観と客観の接点, 園田恭一, 川田智恵子, 吉田 亨編, 社会保健学Ⅱ健康教育・保健行動, 有信堂高文社, pp.161-172, 1993.
- 17) Richard S. Lazarus and Susan Folkman: Stress, Appraisal, and Coping, 1984,

本明 寛他, ストレスの心理学 [認知的評価と対処の研究], 実務教育出版, Pp.25-51, 1991.

- 18) B. Berthold Wolff and Allan A. Horland :  
Effect of suggestion upon experimental pain :  
A validation study, *Journal of Abnormal Psychology*, 72 (5) , 402- 407. 1967.
- 19) C. H. Brooks Emile Coue : Better and Better  
Every day, 1922, 河野 徹訳, 自己暗示, 法政大  
学出版局, 1966.
- 20) 鳥居修晃 : 現代基礎心理学 第3巻 知覚Ⅱ, 東  
京大学出版, 1982.
- 21) 浅野俊夫, 角山富雄, 神尾昭雄 : 言語, 小川 隆監,  
行動心理ハンドブック, 培風館, Pp.265-286, 1989.
- 22) А. Г. ИВАНОВ-СМОЛЕНСКИЙ :  
ОПЫТ ОБЪЕКТИВНОГО ИЗУЧЕ  
НИЯ, 1963, 岡田靖雄訳, 言語の生理学 一信号  
系学説の発展一, 世界書院, pp.31-54, 1980.
- 23) 橋田浩一, 大津由紀雄, 田窪行則他 : 岩波講座認知  
科学7 言語, 岩波書店, 1995.

### Abstract

It is well-known that pain sensation and anxiety are influenced by verbal information suggesting no-pain. This study investigates the effects of verbal contexts on continuous blood pressure and fear cognition in a fear conditioning task. The subjects were female university students in nursing course who were high and low trait anxiety ( A-Trait ) group in the STAI. The conditioned stimuli consisted of three kinds of verbal phrases : suggested pain, no pain and strong pain. The unconditioned stimulus was a weak electronic shock to the right arm. Verbal information did not affect elevation of the blood pressure in the conditioned and unconditioned stimuli. The blood pressure by the electronic shock in high A-Trait group increased significantly more than in low A-Trait group. The pain rating was significantly higher in low A-Trait group than in high A-Trait group. This suggests that the anxiety trait is related to autonomic function, and verbal information influence pain cognitive processes rather than blood pressure reactivity.

原 著

舌強直症の臨床的検討

—切除術の適正時期について—

和田重人, 河内和美, 古田 勲  
富山医科薬科大学医学部歯科口腔外科学講座

Clinicostatistical analysis on ankyloglossia  
—as for the appropriate time of surgical treatment—

Shigehito Wada, Kazumi Kawauchi, Isao Furuta

Department of Dentistry and Oral Surgery, Faculty of Medicine,  
Toyama Medical and Pharmaceutical University.

Key words : ankyloglossia, frenectomy, clinicostatistical analysis,  
Running title : Clinicostatistical analysis on ankyloglossia

和文要旨

はじめに

過去5年7ヶ月間に当科で診断された舌強直症25例について臨床統計的検討を行い、以下の結果を得た。

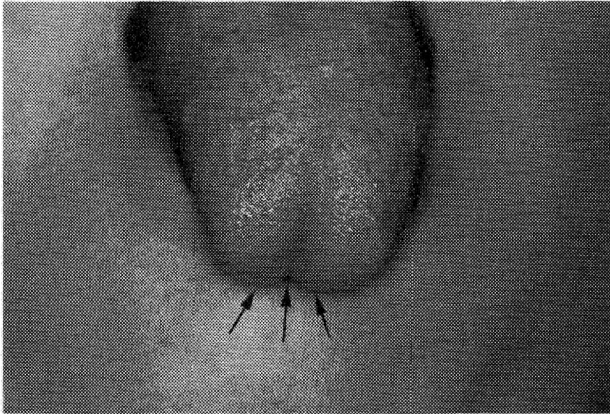
- 1) 男女比は1:1.1であり性差はみられなかった。初診時年齢は2歳10ヶ月から70歳に分布していた。
- 2) 自覚症状は、2例(8.0%)に認められるに過ぎなかった。厳密な診察の結果、口腔内の機能障害は15例(60.0%)に認められ、その内訳は構音障害が8例(32.0%)、咀嚼・嚥下障害が6例(24.0%)、歯冠離開が1例(4.0%)であった。
- 3) 初診時の年齢や手術前の障害の程度を考慮したうえ、舌小帯強直症の大部分(88.0%)に小帯切除術による外科的な治療が施されていた。また、3症例(12.0%)では外科的に治療はなされず、外来において慎重な経過観察が行われていた。

口腔における小帯は、舌、口唇および頬粘膜と歯肉・歯槽粘膜との移行部を縦走する結合組織のヒダと定義されている。これらの小帯は、発生部位により上唇小帯、下唇小帯、頬小帯、舌小帯に分類され、小帯の短小や肥大の程度により様々な障害が引き起こされる。中でも舌小帯異常の代表である舌強直症は障害を引き起こす頻度が高く、個々の症例における手術適応症や手術時期の選択は慎重に行う必要がある。今回われわれは、当科における舌強直症患者の実態を把握する目的で、臨床的検討を行ったのでその概要を報告する。

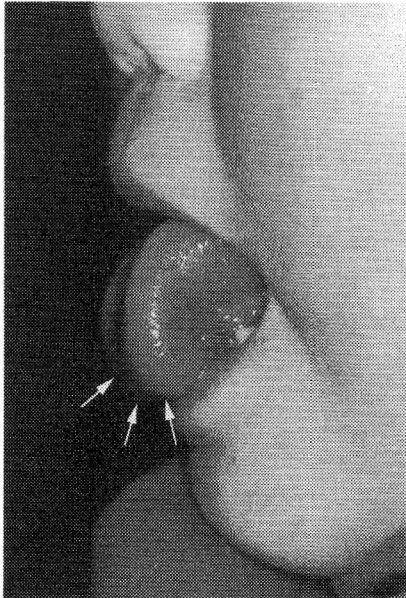
対象および方法 (写真1, 2)

対象は1995年1月から2000年7月までの5年7か月に当科で取り扱った舌強直症25例である。これらを性、初診時年齢、来院動機、疾患に起因する障害、処置内容について検索を行った。なお同期

写真1 舌強直症の典型例



a) 舌の挙上時：小帯(→)の緊張により舌の挙上範囲が制限されている。



b) 舌の前方突出時：舌尖は下方に引っ張られ、弓形を呈している(→)。本症例では著しい構音障害が認められた。

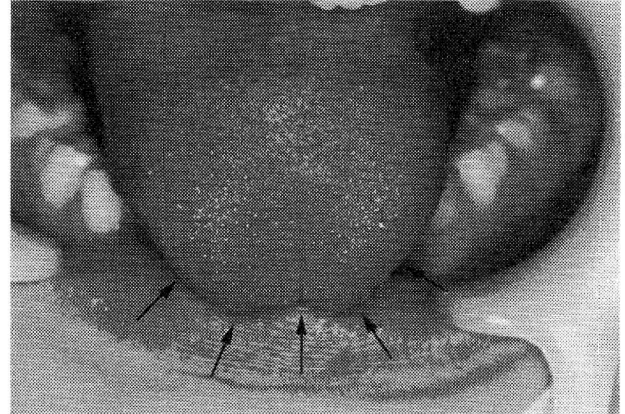
間に当科で取り扱った小帯異常患者は37例であり、その内訳は舌強直症25例(67.6%)、上唇小帯異常10例(27.0%)、頬小帯異常2例(5.4%)であった。

## 結 果

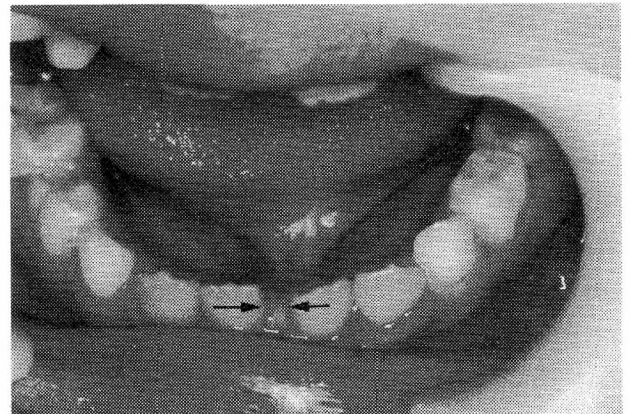
### 1) 性および年齢(表1)

症例全体の性別頻度は、男性12例、女性13例で男女比1:1.1であり性差は認められなかった。

写真2 歯冠離開を呈した症例



a) 舌の前方への突出が制限され、舌尖に逆ハート形のくびれが認められる(→)。



b) 下顎の正中部に小帯の緊張に起因した歯冠離開(→: 歯と歯の隙間)が認められる。

症例は若年層から高齢層にわたり広範囲に分布(最小年齢2歳10ヶ月, 最高年齢70歳,)していたが25例中21例(84.0%)が学童期までに当科を受診していた。

### 2) 来院動機(表2)

来院動機は、25例中23例(92.0%)が自覚症状を認めない症例であり、わずかに2例(8.0%)が自覚症状を認める症例であった。自覚症状を認めない症例の内訳は、歯科医院における指摘が19例(76.0%)、検診における指摘が3例(12.0%)、親が気付くが1例(4.0%)であった。また、自覚症状を認める症例の内訳は、嚥下障害と舌咬傷の各1例(4.0%)であった。



舌強直症の臨床的検討

表1 性および初診時年齢

	男	女	
0ヶ月以上～3歳未満 (乳児期)	1	0	1 (4.0%)
3歳以上～6歳未満 (幼児期)	1	1	2 (8.0%)
6歳以上～18歳未満 (学童期)	8	10	18 (72.0%)
18歳以上 (成年期)	2	2	4 (16.0%)
計	12	13	25 (100.0%)

表2 来院動機

自覚症状なし	23例 (92.0%)
歯科医院における指摘	19 (76.0%)
検診における指摘	3 (12.0%)
親が気付く	1 (4.0%)
自覚症状あり	2例 (8.0%)
嚥下障害	1 (4.0%)
舌咬傷	1 (4.0%)
計	25 (100.0%)

表3 疾患に起因する障害

構音障害	8例 (24.0%)
咀嚼・嚥下障害	6例 (24.0%)
歯間離開	1例 (4.0%)
障害なし	10例 (40.0%)
計	25例 (100.0%)

表4 処置内容

小帯伸展術	22例 (88.0%)
経過観察	2例 (8.0%)
なし (手術拒否)	1例 (4.0%)
計	25例 (100.0%)

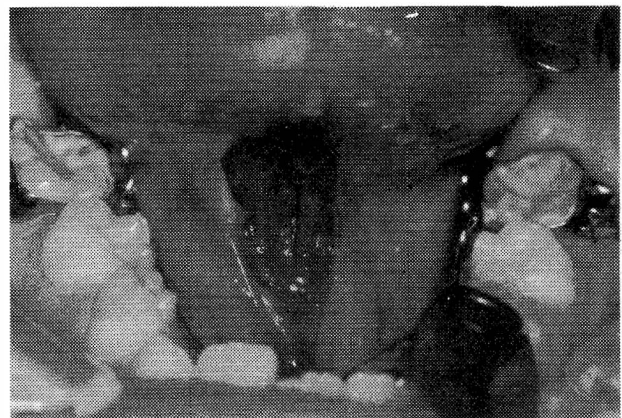
3) 疾患に起因する障害 (表3)

自覚症状の有無にかかわらず、舌強直に起因する障害 (二つ以上の障害を有する症例は、主たる障害とした) は25例中15例 (60.0%) に認められた。障害の内訳は、構音障害が8例 (32.0%) と最も多く認められ、次いで咀嚼・嚥下障害が6例 (24.0%)、歯冠離開が1例 (4.0%) に認められた。また舌強直は明らかに確認できるが、来院時

写真3 舌小帯伸展術



a) 術前所見: 舌尖は下顎の前歯を越えることができない。



b) 術中所見: 横切開法により小帯を切除・伸展した後、可動域を保ちながら術創を縫合する。



c) 術後所見: 舌の前方への突出制限が緩和され、可動域の著しい改善が認められる。

の時点では障害を伴っていないと診断された症例が10例 (40.0%) に認められた。

4) 処置内容 (写真3 および表4)

処置内容は年齢、機能障害の程度を考慮したう

え25例中22例(88.0%)に舌小帯伸展術を施行した。25例中2例(8.0%)は自覚症状が無く、機能障害も認めないあるいは軽度であることから経過観察を行った。25例中1例(4.0%)は手術の必要性を十分に説明したにもかかわらず、手術を拒否した症例であった。

## 考 察

舌強直症(ankyloglossia)は、舌癒着症、舌拘着症など様々な別名で呼ばれ、舌と口腔底の線維性癒着を主病態とする疾患である。また癒着の程度により完全舌癒着症と部分的舌癒着症に分類される。本疾患の成因はほとんどが先天性であり、胎生期の舌発生過程における舌原器(外側舌結節)の癒合部に生ずる初期の小帯と、舌本体の発達のアンバランスにより生ずるものと考えられている。まれに外傷やリガ・フェーデ病に継発する後天性の症例も認められるとされている<sup>1)</sup>。われわれの症例の中にも、後天性を疑う48歳の女性症例が1例認められ、その原因として口腔内に装着する不適合な義歯による褥瘡性潰瘍が考えられた。初診時年齢に関して、一般に舌強直症は嚥下・咀嚼障害、発音障害や歯科治療・検診により発見されるとされており、当科の症例においても25例中21例、84.0%が学童期までに当科を受診していた。しかし中には長期間放置されていた70歳男性症例も認められ、自覚症状に乏しい本疾患の特徴と考えられた。来院動機は一般に、母親が発音障害に気付くことは少なく、医師・歯科医師などにより指摘され来院することが多いとされている<sup>2)</sup>。当科の症例においてもわずかに1例(4.0%)が親が障害に気付いた症例であり、医師・歯科医師などによる指摘が22例(88.0%)と圧倒的に多く認められた。また自覚症状のあった症例は2例ときわめて少なく、いずれも青年期以降における嚥下障害と咀嚼障害の各1例であった。一般に舌強直症に起因する主たる障害は、舌運動量の制限による構音障害であり、特にサ行、タ行、ラ行などの子音が不明瞭となることが多いとされている<sup>2,3)</sup>。また他の障害として、嚥下(哺乳)・咀嚼障害が挙げられるが、これは代償性運動により障害が潜

在化し自覚症状が乏しくなることが指摘されている<sup>2)</sup>。また大橋ら<sup>4)</sup>は本疾患に伴う哺乳障害は一般に少なく、哺乳が下手で体重増加不良を伴う場合や、母親が本疾患に起因するうっ滞性乳腺炎に悩んでいる場合には手術を行うべきであると結論している。当科における疾患に起因する障害は、詳細なる診察の結果25例中15例(60.0%)に確認され、自覚症状の出現頻度と比べ高頻度に認められた。障害の内訳では構音障害や咀嚼・嚥下障害が大多数を占めている中で、下顎前歯部の歯冠離開という比較的稀と考えられる症例も1例認められた。

舌小帯の切除時期に関して、一般に乳児期の伸展術は小帯が短く癒着収縮を来し易いことから、より強い舌強直症を招く恐れがあり言語の獲得の観点からも予後が悪いとされている<sup>5)</sup>。また、通常乳児期における舌小帯は舌尖部に付着しており、成長に伴い舌小帯は退縮し、舌下面の方向に後退し目立たなくなるとされている<sup>3)</sup>。具体的な切除術の適正時期に関しては、患者が多く言葉を獲得する以前、すなわち1歳から2歳半ごろまでに行うほうが早く正しい発音が習得できる<sup>2)</sup>との意見や、哺乳・咀嚼障害の見られる場合は乳児期に、構音障害を改善する場合にはラ行の完成する6歳をひとつの目安<sup>1,4)</sup>とする意見など、様々な教科書的記述がなされている。さらに実際の臨床においては、患者の協力が得られない乳児期(3歳未満)に局所麻酔下で確実な舌小帯伸展術を行うことは困難である。また全身麻酔下の処置も適応となり得るが、障害の確定が困難な乳児期においては保護者にとって抵抗のある処置と考えられる。以上のことを踏まえると、著者らは少なくとも分別が付き協力の得られる4~5歳以降から就学前までが切除術の適正時期ではないかと考えている。しかし当科における症例ではほとんどの初診時年齢および処置年齢は6歳以上であり、理想とされる適正時期とは大きく懸け離れていた。これは自覚症状に乏しく障害があっても代償性運動により障害が潜在化し得る本疾患の特徴<sup>6)</sup>を反映しているものと推察された。また根本ら<sup>7)</sup>は、小帯強直症に伴う機能障害の認識度と自覚症状をアンケート調査から分析し、重症度に応じて手術の

## 舌強直症の臨床的検討

適応を検索する新しい試みを報告している。今後当科においても、個々の症例における舌の運動、構音、摂食の機能障害の程度を詳細に評価し、本疾患に対する手術適応やその適正時期の明確な基準を確立することが重要と思われた。

### 結 語

今回著者らは過去5年7カ月間に当科で取り扱った舌強直症患者について臨床的検討を行ない、切除術の適正時期を中心に考察を行なったのでその概要を報告した。

### 引用文献

- 1) 寶田 博：顎口腔の小外科。第1版，医歯薬出版，東京，1994，122-126頁。
- 2) 岡 伸光：舌小帯異常。内田安信監修；顎口腔外科診断治療体系。第1版，講談社，東京，1991，368-369頁。
- 3) 河村正昭：舌強直症。上野 正，伊藤秀夫監修；最新口腔外科学。第3版，医歯薬出版，東京，1986，730-731頁。
- 4) 大橋 忍，長島金二，土屋博之，他：舌小帯短縮症（短舌症）。小児外科 25：621-624 1993。
- 5) 山賀まり子，堀 亘孝，他：舌強直症例の言語治療へのアプローチ。小児歯誌 33：1088-1094 1995。
- 6) 丹生かず代，山下夕香里，和久本雅彦，他：舌小帯短縮症患者における構音動態の観察一下顎運動と舌運動の同期解析一。口科誌 49：130-143 2001。
- 7) 根本京子，山下夕香里，石野由美子，他：舌小帯短縮症患者における機能障害の認識度と自覚症状について一アンケート調査による検討一。口科誌 49：356-362 2000。

### Abstract

Twenty-five cases of ankyloglossia diagnosed in our clinic during the past 5 years and 7 months were clinicostatistically studied. Results obtained were as follows;

- 1) The ratio males to females was 1 : 1.1.  
The age at first visit ranged from 2 years and 10 months to 70 years.
- 2) Subjective symptoms were recognized in only two cases(8.0%). As a result of strict examination, oral functional disorders were confirmed in fifteen cases (60.0%), which were eight cases(32.0%) of speech disorders, six cases(24.0%) of swallowing and mastication, and one case(4.0%) of interdental separation.
- 3) In consideration of age at first visit and digree of preoperative disorder, most of ankyloglossia(88.0%) were surgically treated with frenectomy . But three cases(12.0%), which were not surgically treated, were carefully followed by occasional check-ups in the outpatient clinic.

## 原 著

# 看護学生の普遍的セルフケア実践度測定尺度の開発

## —尺度の信頼性・妥当性の検討—

高間静子<sup>1)</sup>, 荒木節子<sup>2)</sup>, 林稚佳子<sup>3)</sup>, 横田恵子<sup>1)</sup>, 新谷恵子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 富山医科薬科大学医学部看護学科

<sup>2)</sup> 愛知医科大学看護学部

<sup>3)</sup> 国立療養所富山病院附属看護学校

## The development of the scale to measure the universal self-care practice of the nursing student

### —The examination of the reliability-validity of the scale—

Shizuko TAKAMA<sup>1)</sup>, Setsuko ARAKI<sup>2)</sup>, Chikako HAYASHI<sup>3)</sup>,  
Keiko YOKODA<sup>1)</sup>, Keiko SHINTANI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Fundamental Nursing, School of Nursing, Faculty of Medicine,  
Toyama Medical and Pharmaceutical University

<sup>2)</sup> Department of Nursing, Aichi Medical University

<sup>3)</sup> National Toyama Hospital School of Nursing

Key words : Universal Self-Care, Nursing Student, Scale

### 要 旨

看護学生の普遍的セルフケアの実践度測定尺度を作成し、その信頼性・妥当性を検討した。対象は看護大学と看護専門学校で419名であった。因子分析の結果、看護学生の普遍的セルフケアの実践度測定尺度は4因子37項目からなり、信頼性・妥当性の高い尺度であることが確認できた。

### 序 論

セルフケアは健康維持、健康回復、疾病予防、疾病の悪化予防と障害防止のために個人が行なう活動であり<sup>1)</sup>、いずれの健康段階においてもより健康な生き方をする上で、個人に求められる権利と責任がある。健康を預かる医療従事者は自らの

健康管理に責任をもつ模範的实践者であらねばならない。医療従事者を志向する医学生・看護学生は就学期間を通じて、素人としての生活スタイルを脱却して、より健康な生き方を志向してのセルフケアの模範的实践者としての態度を身につける必要がある。オレムはセルフケア不足論の中で、人間のセルフケアには普遍的セルフケア、健康逸脱時のセルフケア、成長発達にともなうセルフケアがあると述べている<sup>2)</sup>。本研究では成長発達にともなうセルフケアは各発達段階（老年期、壮年期、成人初期、青年期）毎の発達上のセルフケアがあるが、発達にともなうセルフケアについては、セルフケア測定尺度を使用する段階で回答する場合に複雑をきたすために、また、健康者は健康逸脱をしていない（疾病に罹っていない）ために、これらのセルフケアについては除外し、普遍的セル

フケアの実践度を評価するための尺度の作成を行い、その信頼性・妥当性について検討した。

### 概念枠組み

セルフケアとはアメリカ文化においては、セルフ＝自立に価値がおかれ、ケア＝相互依存には二次的、補完的にとらえられている<sup>3)</sup>。宗像はセルフケアの概念について「人びとが自らの健康問題を自らの利用しうるケア資源（家族ケアや専門家ケアを含む）を活用して解決しようとする保健行動であり、その解決のためには自己イニシアチブ（自己判断や実行力）に依拠した行動をとるというものである<sup>4)</sup>」としている。オレムは普遍的セルフケアの達成のための8つの不可欠な活動を明らかにし、それらを普遍的セルフケア要件とし、人がセルフケアをするためにおこなわなければならない活動とした。それには①空気、②水、③食物等を十分に取り入れること、④排泄の過程と排泄物に関するケアを行うこと、⑤活動と休息のバランスを保つこと、⑥孤独と社会的交わりのバランスを保つこと、⑦生命や人間としての機能遂行、人間としての幸福に対する危険を防止すること、⑧人間の潜在能力やすでに知られている人間の限界、そして正常でありたいという願望（正常希求）と調和した、社会集団内での人間としての機能を増進させ、発達を促すこと等の活動であると述べている<sup>2)</sup>。これらのことから、本研究における普遍的セルフケアの概念は、「人間が自らの健康を自らの利用しうる資源を活用して空気・水・食物等を十分に取り入れ、排泄の過程と排泄物に関するケア、活動と休息のバランスの保持、孤独と社会的交わりのバランスの保持、生命や人間としての機能遂行、人間としての幸福に対する危険の防止、人間の潜在能力やすでに知られている人間の限界、そして正常でありたいという願望と調和した、社会集団内での人間としての機能を増進させ、発達を促す等について自己イニシアチブに依拠した行動をとることである」とした。

### 研究方法

#### 1. 尺度の質問項目原案の作成

看護学生の普遍的セルフケアの概念枠組みに沿って、普遍的セルフケアの構成要素の検討を行なった。構成要素はオレムのセルフケアの概念および先行文献等に依拠すると食生活調整、ストレス対処、対人関係調整、生活環境適応、生活リズム調整等であると推定した。これらの構成要素をセルフケアの因子と仮定し、構成要素に沿ったセルフケア行動を測定できると判断した質問項目原案を作成した。回答は①非常に当てはまる、②まあまあ当てはまる、③少し当てはまる、④全く当てはまらないの4段階のリッカートタイプとし、4点から1点を与え得点化した。

#### 2. 内容妥当性の検討

看護学生の普遍的セルフケアの概念枠組みに沿って、これらの質問項目から測定したいと考えた測定内容を正しく測定しているかを、研究者5名で質問項目の意味内容が重複していないか、測定したいと考えた内容についての項目が欠損していないか、表現の不明瞭さがないか等を検討し、訂正・項目追加・項目削除等を行なった。

#### 3. 表面妥当性の検討

被調査者は看護大学の2年生5名に、質問内容の不明瞭な項目、意味内容の重複している項目、回答困難な表現の項目等についてチェックしてもらい、それらの項目の修正を行なった。

#### 4. 調査対象

被調査者は調査の主旨が理解でき承諾のあった3年課程看護専門学校学生251名、国立大学医学部看護学科学生240名であった。

#### 5. 因子的妥当性の検討

看護学生のセルフケアの因子的妥当性（構成概念妥当性）は、主成分分析法でバリマックス直交回転を行い、概念枠組みに沿った因子構造として納得できるまでこの方法を繰り返した。

#### 6. 回答分布の偏りの確認

質問項目毎に回答分布の極端な偏りのある項目を排除する目的で、各項目の各選択肢の回答者数、無回答率を比較し、回答分布の検討を行なった。また、看護学生の普遍的セルフケアの得点の尖度

と歪度を算出し回答分布の正規性を確認した。

#### 7. 弁別的妥当性の検討

セルフケア項目の各項目の識別力を検討し、質問項目の中で排除すべき項目を確認する目的で上位一下位分析（GP分析）を行なった。

#### 8. 基準関連妥当性の検討

セルフケア測定尺度と理論的に関係があると予測される尺度との関連があるかを確認するために、予防的保健行動測定尺度<sup>5)</sup>で測定した得点との相関を、ピアソンの積率相関係数を求め確認した。

#### 9. 尺度の信頼性の確認

尺度の信頼性係数は、内的整合性をみるCronbachの $\alpha$ 係数を算出して確認した。

#### 10. 統計処理

データの解析には統計ソフトSPSSを使用した。

## 結 果

#### 1. 質問項目原案

質問項目は看護学生のセルフケアの概念枠組みに沿って131項目を作成した。その内訳は食生活調整関連35項目、ストレス対処関連18項目、対人関係調整関連25項目、生活環境適応関連29項目、生活リズム調整関連24項目であった。

#### 2. 内容妥当性

類似項目の統合により10項目が減り、「高電圧・電磁波の強い場所には近づかない」「安全な性行動に心がける」の2項目が追加され、合計123項目となった。

#### 3. 表面妥当性

看護大学生による質問項目のチェックの結果、質問の意味が類似しているもの1項目、回答困難なもの1項目を削除した。その結果、質問項目は121項目となった。なお、解釈困難な表現の文章の訂正箇所は適宜修正した。

#### 4. 調査対象

調査表の回収率は85%（419名）であった。その内訳は男性16名、女性403名、1年生123名、2年生116名、3年生116名、4年生64名であった。また、学歴の違い、健康状態の良否、入院を要する病歴の有無等については表1に示した。

表1 調査対象の属性

n=419

属 性	群	人数	(%)
性 別	男 性	16	(3.8)
	女 性	403	(96.2)
専門教育	看護専門学校	251	(59.9)
	看護大学	168	(40.1)
一般学歴	高 校	398	(95.0)
	専 門 学 校	3	(0.7)
	短 大	10	(2.4)
	大 学	8	(1.9)
学 年	1 年 生	123	(29.3)
	2 年 生	116	(27.7)
	3 年 生	116	(27.7)
	4 年 生	64	(15.3)
健康状態	良 好	402	(95.9)
	不 良	17	(4.1)
病 歴	有	80	(19.1)
	無	339	(80.9)

#### 5. 因子的妥当性

看護学生の普遍的セルフケア項目の121項目の回答結果をバリマックス直交回転で因子分析（主成分分析法）を行なった結果、4因子が確認できた（表2）。固有値1以上、因子負荷量0.4以上を項目決定の基準とした場合、最終的には第1因子14項目、第2因子9項目、第3因子7項目、第4因子7項目、合計4因子37項目の因子解を示した。尺度全体の累積寄与率は39.87%であった。

#### 6. 回答分布の偏り

看護学生のセルフケア実践度得点の分布は平均点は100.13、標準偏差は11.77であった。実践度の得点の正規性は尖度と歪度で確認した。尖度は分布の裾の重さを量る指標で、異常値が多いと尖度は大きくなる。一方、歪度はデータの歪みを測定する指標である。右に歪んでいれば正の値を取りやすくなる。尖度も歪度も絶対値が10を越えるとその分布の正規性が認められない。本尺度の尖度は0.407、歪度は-0.068であった。

看護学生の普遍的セルフケア実践度測定尺度の開発

表2 看護学生セルフケア実践度測定尺度のバリマックス回転の結果

項目	因子				
	1	2	3	4	
1 糖分は控えめにしている	0.703				
2 脂肪性食品は控えめにしている	0.660				
3 塩分は控えめにしている	0.644				
第4 栄養のバランスを考えて食事をする	0.638				
5 練り食品、加工食品は、添加物のない事を確認して利用する	0.621				
16 仕事量にあわせたカロリーをとっている	0.573				
7 食品を購入するとき食品成分表示を確かめる	0.564				
8 食物繊維を多くとる	0.545				
9 健康食品、自然食品を利用する	0.530				
10 食事の量はいつも腹8分目にしてている	0.515				
11 噛みごたえのある食品を食べる	0.508				
12 果物・野菜は毎日必ず食べている	0.499				
13 間食はしない	0.443				
14 食事は家庭で作ったものを食べている	0.418				
第2因子		0.712			
1 くじけそうになったら、人に愚痴を聞いてもらう		0.680			
2 悩みや悔しいことがあった時には、信頼できる人に聞いてもらっている		0.646			
3 体調が悪くなったら身近な人に相談する		0.588			
4 大切と判断した時には、自己の思い・考えを主張している		0.588			
5 くじけそうになったら、しばらく休んでまたやる		0.569			
6 気が合う友達と話す		0.547			
7 相手の感情を害さず、自分の考えはたいてい主張する		0.443			
8 身体に異常を感じたら注意する		0.426			
9 寒さや暑さに我慢をせずに対処する					
第3因子			0.772		
1 睡眠は、毎日だいたい十分にとっている			0.747		
2 夜業、あるいは何かをしている時、睡眠時間はとるようにしている			0.707		
3 就寝・覚醒時間は大体、毎日規則的である			0.598		
4 疲れたらいつもより早めに寝る			0.590		
5 昼間に眠いときには、少時間でも午睡をとるようにしている			0.560		
6 健康状況にあった仕事の量・内容を行うように調整している			0.532		
7 自分のペースで生活をしている					
第4因子				0.690	
1 相手にあわせて自分をコントロールしている				0.683	
2 相手により気分が不快になっても、できるだけ早く気持ちを調整している				0.681	
3 他人に対しむき出しの自己表現をせず、誰にでも好かれるように振舞っている				0.573	
4 腹を立てないように工夫をしている				0.553	
5 人は人、自分は自分ということで、あまり立腹しないようにしている				0.552	
6 他人の意見を聞き、同調するようにしている				0.473	
7 嫌がらせを受けても、ジョークで流せる					
固	有	4.757	3.656	3.527	2.811
寄	与	12.856	9.882	9.531	7.598
累	率	12.856	22.738	32.269	39.867
積	寄				
奇	与				
率	率				

第1因子：食行動調整因子、第2因子：ストレス対処因子、第3因子：習慣保持・生活リズム因子、第4因子：対人関係調整因子

7. 弁別的妥当性

因子分析後、抽出された各項目についてG P 分析を行なった。37項目のすべての項目において0.1%水準で有意差がみられ、識別力のある項目であることが確認でき、セルフケアの37項目のすべてをこの尺度の項目として採択した(表3)。

8. 信頼性係数

因子分析後の看護学生のセルフケア実践度測定尺度、及び下位尺度の信頼性係数(クロンバックの $\alpha$ 係数)は、尺度全体で0.854、下位尺度は0.724~0.843の範囲の値を示した(表4)。

9. 基準関連妥当性

本尺度と理論的に関連する予防的保健行動尺度で測定した得点と本尺度で測定した得点間の関連をピアソンの積率相関係数でみると、普遍的セルフケア尺度全体とは0.747、4つのすべての下位尺度とは0.1%水準で相関が認められた(表5)。

考 察

因子分析後の各因子を構成する各項目の回答分布の偏りをみるために算出された本尺度の尖度と歪度は、いずれも10以下でセルフケアスコアの正規性は検証された。

因子分析の結果、第1因子の項目内容は各食物摂取量の調整、食品の確認、食物の選択、仕事量とのバランス等、食行動調整関連の内容であることから、「食行動調整因子」と命名した。また、第2因子はストレスに対する対処行動関連の内容であったので、「ストレス対処因子」とし、第3因子は「睡眠を十分にとる」、「自分のペースで生活をする」、「健康状態に相応した仕事を行なう」等、習慣保持・生活リズムを調整する項目であったので、「習慣保持・生活リズム因子」とし、第4因子は対人関係の調整をする項目であったの

表3 看護学生セルフケア実践度測定尺度のGP分析

下位尺度	項目	「非常にあてはまる」の該当者数		比率の差の検定 t 値
		上位群 N=109 (平均得点)	下位群 N=101 (平均得点)	
食行動調整	1	17 (2.762)	1 (1.871)	8.589***
	2	23 (2.899)	0 (1.911)	10.213***
	3	25 (2.844)	2 (1.881)	8.855***
	4	33 (3.055)	0 (1.733)	12.634***
	5	15 (2.321)	0 (1.396)	9.230***
	6	13 (2.514)	0 (1.525)	9.967***
	7	31 (2.688)	0 (1.604)	8.755***
	8	42 (3.294)	2 (1.980)	13.412***
	9	16 (2.651)	0 (1.594)	10.481***
	10	13 (2.725)	0 (1.822)	9.802***
	11	28 (3.018)	1 (1.951)	11.111***
	12	55 (3.303)	11 (2.078)	9.120***
	13	9 (2.119)	5 (1.663)	3.836***
	14	46 (3.284)	10 (2.198)	9.120***
ストレス対処	1	70 (3.606)	33 (2.990)	5.946***
	2	69 (3.505)	35 (2.990)	4.443***
	3	51 (3.294)	15 (2.604)	6.027***
	4	45 (3.358)	21 (2.931)	4.766***
	5	64 (3.523)	13 (2.713)	8.551***
	6	84 (3.771)	50 (3.426)	4.582***
	7	25 (2.954)	7 (2.376)	5.591***
	8	55 (3.468)	15 (2.703)	7.796***
	9	56 (3.431)	16 (2.802)	6.481***
習慣・生活リズム	1	36 (3.037)	10 (2.149)	7.507***
	2	44 (3.275)	15 (2.515)	6.865***
	3	26 (2.927)	2 (1.951)	9.075***
	4	70 (3.569)	16 (2.485)	9.566***
	5	35 (3.083)	14 (2.337)	6.075***
	6	35 (3.128)	2 (2.000)	11.683***
	7	58 (3.495)	16 (2.574)	8.635***
対人関係調整	1	31 (3.184)	9 (2.822)	4.194***
	2	41 (3.303)	9 (2.762)	6.182***
	3	19 (2.945)	10 (2.634)	3.216***
	4	26 (3.055)	4 (2.228)	8.457***
	5	38 (3.138)	11 (2.574)	5.334***
	6	25 (3.119)	6 (2.782)	4.194***
	7	15 (2.706)	4 (2.287)	4.078***

t 検定 \*p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.001

表4 看護学生セルフケア尺度の信頼性係数

因子	信頼性係数
第1因子	0.843
第2因子	0.776
第3因子	0.801
第4因子	0.724
全体	0.854

クロンバックの信頼性係数 ( $\alpha$ )

表5 セルフケア得点と予防的保健行動との関係

因子	信頼性係数
第1因子	0.745***
第2因子	0.201***
第3因子	0.545***
第4因子	0.266***
全体	0.747***

\*\*\*p<0.001

ピアソンの積率相関係数

で、「対人関係調整因子」と命名した。これらの因子は糖尿病疾患患者の普遍的セルフケア因子とほぼ類似していた<sup>6)</sup>。しかし、看護学生の場合には「疾病予防因子」がみられなかった。これは普遍的セルフケアの因子構造はどのような健康背景の対象の場合でも、健康生活に必要な普遍的セルフケアの因子構造は大方は類似しており、わずかな違いはその対象集団がもつ特有な健康問題が微妙にセルフケアの因子構造に影響しているものと考えられる。GP分析では、因子を構成する37のすべての項目において0.1%水準の有意差が認められ、弁別的妥当性は検証され、本尺度の質問項目として採択できた。また、本尺度および下位尺度の信頼性係数  $\alpha$  が0.724から0.854の範囲にあったということは、信頼性が肯定できる尺度であることを示している。さらに尺度全体および下位尺度のセルフケア得点と予防的保健行動尺度で測定した得点間に0.1%水準の有意な相関がみられたということは、基準関連妥当性があることを示している。

今回開発した看護学生の普遍的セルフケア実践度測定尺度は、看護学生が将来医療人として、保健行動の積極的实践者として自己管理する上での、有用な測定用具として活用できるものと考えられる。

## 結 論

看護学生の普遍的セルフケアの実践度測定尺度は、4因子37項目で構成する信頼性と妥当性のある尺度であることが確認できた。また、本尺度は一般成人にも適用可能な尺度であるものと考えられる。

## 文 献

- 1) 数馬恵子, 雄西知恵美訳: オレムのセルフケアモデル. 6-12, 医学書院, 東京, 1995.
- 2) Stephen J. Cavanagh: "Orem's Model in Action" (Nursing Models in Action Series). Macmillan Publishers Ltd, 1991.
- 3) 木下康仁: セルフケアの概念をどうとらえるか (座談会). 看護研究 20(5): 2-3, 1987.
- 4) 宗像恒次: 保健行動学からみたセルフケア. 看護



## 看護学生の普遍的セルフケア実践度測定尺度の開発

- 研究20(5) : 20-29, 1987.
- 5) 宗像恒次 : 予防的保健行動の実行にかかわる要因「行動科学からみた健康と病気」. 150-152, メジカルフレンド社, 東京, 1993.
- 6) 高間静子, 横田恵子, 新谷恵子, 八塚美樹 : 糖尿病患者のセルフケア実践度測定尺度の作成. 富山医科薬科大学看護学会誌4(1) : 61-67, 2001.

### Summary

The purpose of this study was to develop a scale to measure Universal Self-Care for nursing students. The subjects were the 419 persons of nursing students of university and diploma

nursing school. The structure of the Universal selfcare of the nursing students were composed of 4 factors 37 items by the factor analysis.

Reliability coefficient  $\alpha$  of the selfcare scale showed 0.854, and the high reliability was shown. The significant correlation was able to confirm standard relation validity of the selfcare scale, when it was confirmed in the correlation coefficient of Pearson between score of the selfcare and score measured at the preventive health behavior scale. From the above fact, it was able to be confirmed that there were high reliability and validity on the selfcare scale.

Key words : Universal Self-Care, Nursing Student, Scale

原 著

外来患者の満足度測定尺度の開発

—尺度の信頼性・妥当性の検討—

横田恵子<sup>1)</sup>，林稚佳子<sup>2)</sup>，丸橋美友紀<sup>3)</sup>，高間静子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山医科薬科大学医学部看護学科

<sup>2)</sup>国立療養所富山病院附属看護学校

<sup>3)</sup>富山医科薬科大学大学院医学系研究科修士課程

The development of the scale to measure the outpatients' satisfaction  
—The examination of the reliability-validity of the scale—

Keiko YOKODA<sup>1)</sup>，Chikako HAYASHI<sup>2)</sup>  
Miyuki MARUHASHI<sup>3)</sup>，Shizuko TAKAMA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Fundamental Nursing, School of Nursing, Faculty of Medicine,  
Toyama Medical and Pharmaceutical University

<sup>2)</sup>National Toyama Hospital School of Nursing

<sup>3)</sup>Master Course of Nursing, Toyama Medical and Pharmaceutical University

Key words : outpatient, satisfaction, scale

要 旨

本研究では外来患者の満足度測定尺度を作成し、信頼性・妥当性について検討した。調査対象は国立大学病院の外来患者204名とした。先行文献から検討を加え、外来患者の満足度を測るための質問項目原案を作成した。これらの調査結果から構成概念妥当性（因子的妥当性）、弁別的妥当性の検討を行うと同時に信頼性を確認した。その結果、外来患者の満足度測定尺度の因子構造は「診療因子」「検査配慮因子」「受付配慮因子」「看護師態度因子」「処置時配慮因子」「病院環境便宜因子」「患者尊重因子」の7因子42項目で構成されていた。信頼性係数（クロンバックの $\alpha$ 係数）は、尺度全体および下位尺度ともに0.75以上を示した。これらのことから、この尺度は構成概念妥当性と信頼性のある尺度であることを確認した。

序 論

Donabedianは、「健康の向上とともに患者の満足度を達成することに究極な医療の質が存在する」<sup>1)</sup>と述べている。近年、病院サービスの質の評価として、患者のQOL、満足度等から判定しようとしている。日本医療機能評価機構<sup>2)</sup>は病院機能評価の中で「患者の満足度や要望・意見をきくための調査などが定期的に行われている」という項目を設けており、また、看護協会から出版されている病院看護機能評価マニュアル<sup>3)</sup>では、看護サービスの質に関する機能の事項の中に患者の満足度をみる項目を含めており、患者満足度は病院・看護等を評価する上での一側面として捉えている。「満足度調査結果によって患者のニーズが充足されているかどうかを確認でき、看護（医療）をすすめるための重要な資料となる」<sup>3)</sup>と述べられて

いることや「患者の満足度と個々の医療機能の評価法を確立すれば、直接観察が難しい臨床現場の『プロセス』を評価することが可能になる」<sup>4)</sup>とされていることから、患者の満足度を評価するための尺度が不可欠となってくる。しかし、日本における患者の満足度に関する研究では、独自で作成した調査用紙を用いて行っているものが多く、信頼性・妥当性の確認されている尺度を使って評価しているものは少ない。著者らは、入院患者の満足度測定尺度<sup>5)</sup>の開発を試みてきている。本研究では外来患者満足度測定尺度を作成し、信頼性・妥当性の検討を行った。

### 概念枠組み

満足は一般に特定の事象に対する欲求が満ち足りていることをさし、満足度は満ち足りている度合いをいう<sup>6)</sup>。外来患者の満足度を測定する尺度の中で信頼性・妥当性が確認されている研究として、長谷川ら<sup>7,8)</sup>は1992年に病院外来患者の受療満足度尺度を開発し「各職員の技術と態度」「治療支援環境の整備」「身体的・精神的効果」等の5因子を抽出している。さらに1993年に行った調査から「医師」「建物と事務」「看護師」「治療効果」「時間」の5つの要因を抽出している。また、信友<sup>9)</sup>の外来機能評価スケールでは、「建物の快適性」「医療の説明・医師の技能」「病院職員一般の対応」「看護師の対応」「事務の対応」「医師の受容的態度」「アクセス」等、9つの因子が抽出されている。今井ら<sup>10)</sup>の研究では外来患者の全般的満足度に及ぼす影響度の高いものとして環境と設備・医師・待ち時間・看護師・売店・レストランがあげられている。長谷川ら<sup>8)</sup>の研究で、外来患者の総合満足度への影響要因として「医師の技能と能力の高さ」「医師によって精神的苦痛が軽減」等があるとしており、医師が外来診療における患者の総合的満足度に大きな影響を与えていることを示唆している。今中ら<sup>11)</sup>の研究で医師に対する満足度のうち、「医師の専心と思いやり」は「医師の説明と技能」よりはるかに大きく影響すると報告している。看護においても、加納川<sup>11)</sup>は看護ケアに対する患者の満足度に影

響する因子の1つとして「患者との人間関係と看護師の人間性」を挙げている。そして、「外来看護においても、人間尊重の観点からの評価が不可欠であり、患者一人ひとりへの配慮が十分になされていたかなどの評価項目を作って、評価することが重要である」<sup>3)</sup>と述べられていることから、満足度をみる上で患者への配慮・尊重等の人間性は重要であると言える。さらに、「医療は傷病を診断・治療することが本来の機能であるにもかかわらず、事務上の対応や環境上の快適性といった診療そのもの以外のサービス業的な機能から受ける好感も、医療施設に対する総合的な評価においては無視できないと推定される」<sup>4)</sup>と述べられている。

以上の先行文献等の検討を行い、外来患者の満足度の概念枠組みは、医師・看護師及び受付事務員の態度・配慮、診療・検査・処置時の配慮、病院環境の便宜性、患者尊重に対する患者の満足度とした。

### 研究方法

#### 1. 尺度の質問紙原案の作成

外来患者の満足度の概念枠組みに沿って、満足度の下位概念の検討を行った。下位概念には先行文献等に依拠して、医師・看護師及び受付事務員の態度・配慮、検査・処置時の配慮・病院環境の便宜性・患者尊重等であると推定した。これらの推定した事柄についての満足度を測定できるような66項目の質問紙原案を作成した。回答の選択肢は①非常に満足、②やや満足、③満足でも不満でもない、④やや不満、⑤非常に不満の5段階のリッカートタイプとし、1点から5点を与え得点化した。

#### 2. 内容妥当性の検討

満足度の概念枠組みに沿って測定内容が測定したいと考えた対象を正しく測定しているかを、看護経験10年以上の看護師6名と研究者1名で検討した。質問項目の意味内容が重複していないか、測定したいと考えた内容の項目が欠損していないか、表現の不明瞭さがないか等の修正を行った。

### 3. 表面妥当性の検討

国立大学病院の40代の男性外来患者2名に、質問内容の不明瞭な項目、回答困難な表現の項目等についてチェックしてもらい、それらの項目の補正を行った。

### 4. 調査対象

被調査者は調査の主旨に理解でき、同意の得られた国立大学病院の外来患者229名とした。

### 5. 構成概念妥当性の検討

外来患者の満足度の因子的妥当性（構成概念妥当性）は、因子分析（主因子法、バリマックス回転）を行い、因子構造を確認した。

### 6. 回答分布の偏り

回答分布に極端な偏りのある項目を排除する目的で、外来患者満足度得点の尖度と歪度を確認した。

### 7. 弁別的妥当性の検討

満足度項目の各項目に識別力があるかをみるための弁別的妥当性の検討には、上位一下位分析（GP分析）を行って確認した。

### 8. 信頼性の確認

信頼性係数は、内部整合性をみるCronbachの $\alpha$ 係数を算出して確認した。

### 9. 統計処理

データの解析には統計ソフトSPSSを使用した。

### 10. 倫理的配慮

調査は無記名とし、個人のプライバシー保護を厳守する旨の文書を添付し、この調査の主旨に承諾できる方についてのみ留置法により調査票の回収を行った。

## 結 果

### 1. 尺度の質問紙原案の作成

外来患者の満足度測定尺度項目の原案は5段階で評定する66項目を作成した。その内容は、医師の診療・態度に関する項目、看護及び看護師の態度に関連する項目、診察時の配慮に関する項目、検査時の配慮に関する項目、処置時の配慮に関する項目、受付事務員の態度に関する項目、患者尊重に関する項目、病院環境に関する項目、交通の便に関する項目であった。

### 2. 内容的妥当性の検討

満足度の概念枠組みに沿って測定内容が測定したいと考えた対象を正しく測定しているか等、研究者らで検討した結果、5項目削除され、61項目となった。

### 3. 表面妥当性の検討

被調査者2名に回答困難な表現のある箇所等を指摘してもらった結果、1項目削除され、60項目に整理された。60項目の内訳は、医師の診療・態度に関する項目—15項目、看護及び看護師の態度に関する項目—6項目、診察環境に関する項目—6項目、検査時の配慮に関する項目—11項目、処置時の配慮に関する項目—5項目、受付事務員の態度に関する項目—5項目、患者尊重に関する項目—5項目、病院環境に関する項目—6項目、交通の便に関する項目—1項目であった。

### 4. 調査対象

調査対象の国立大学病院の外来患者229名のうち、有効回答数は204名（有効回答率89.1%）であった。その内訳は表1に示した。

表1 調査対象の属性

		n=204	
属 性	群	人 数	%
性 別	男 性	78	38.3
	女 性	128	62.7
年 齢	40歳以下	37	18.1
	41～60歳	66	32.4
	61～65歳	29	14.2
	66歳以上	72	35.3

### 5. 構成概念妥当性(因子的妥当性)の検討

外来患者満足度項目の60項目を因子分析し（主因子法、バリマックス回転）、固有値1以上、因子負荷量0.4以上を項目決定の基準とした結果、7つの因子が抽出された（表2）。第1因子9項目、第2因子7項目、第3因子5項目、第4因子6項目、第5因子5項目、第6因子5項目、第7因子5項目、合計7因子42項目の因子解を示した。各因子に対し「診療因子」「検査配慮因子」「受付配慮因子」「看護師態度因子」「処置時配慮因子」「病院環境便宜因子」「患者尊重因子」と命名した。尺度全体の累積寄与率は69.559%であった。

表2 外来患者の満足度測定尺度バリマックス回転の結果

項 目	因 子							
	1	2	3	4	5	6	7	
第1因子	1 医師による病気の説明の仕方	0.784						
	2 医師が行う診療内容	0.774						
	3 医師による診療方針の説明	0.770						
	4 医師の診断への満足度	0.752						
	5 診察時の医師の親切さ	0.733						
	6 医師の治療方法	0.707						
	7 医師による検査結果の説明	0.706						
	8 医師の診察時の言葉遣い	0.657						
	9 医師のプライバシー配慮	0.617						
第2因子	1 検査時の対応の仕方		0.752					
	2 検査技師の言葉遣い		0.749					
	3 医師の指示する検査項目		0.579					
	4 検査の待ち時間		0.549					
	5 羞恥心への配慮		0.518					
	6 検査時の親切さ		0.501					
	7 検査目的についての説明		0.490					
第3因子	1 受付事務員の親切さ			0.841				
	2 受付事務員の言葉遣い			0.824				
	3 受付事務員の対応の仕方			0.786				
	4 受付での説明の明確さ			0.680				
	5 受付事務員の案内の明確さ			0.562				
第4因子	1 診察時の看護師の親切さ				0.747			
	2 看護師の態度				0.711			
	3 看護師の言葉遣い				0.701			
	4 診察時の看護師の優しさ				0.626			
	5 看護師のプライバシー配慮				0.565			
	6 看護師の採血技術				0.463			
第5因子	1 処置・治療時の苦痛への配慮					0.707		
	2 処置・治療時の注意・配慮					0.686		
	3 処置に対する医師の説明					0.671		
	4 処置に対する看護師の説明					0.659		
	5 処置後の手当・注意の説明					0.649		
第6因子	1 病院内の明るさ						0.636	
	2 売店・食堂の便利さ						0.568	
	3 会計までの待ち時間						0.493	
	4 診察受付から会計までの手間						0.456	
	5 病院内の案内表示の明快さ						0.447	
第7因子	1 人権を侵害しない態度						0.599	
	2 患者の人格を損なわない態度						0.554	
	3 医師の患者への傾聴態度						0.528	
	4 患者の要望への医師受け入れ態度						0.491	
	5 看護師の患者への傾聴態度						0.439	
固有値		10.461	7.361	4.929	4.590	4.111	3.451	2.660
寄与率		19.373	13.631	9.128	8.499	7.612	6.390	4.926
累積寄与率		19.373	33.004	42.132	50.631	58.244	64.633	69.559

第1因子：診療因子，第2因子：検査配慮因子，第3因子：受付配慮因子，第4因子：看護師態度因子  
 第5因子：処置解き配慮因子，第6因子：病院環境便宜因子，第7因子：患者尊重因子

表3 外来患者満足度測定尺度のGP分析

下位尺度	項目	上位群の 平均得点 (N=51)	下位群の 平均得点 (N=51)	比率の 差の検定 t値	
診	1	2.961	1.294	10.717***	
	2	3.059	1.255	16.438***	
	3	3.137	1.373	12.071***	
	4	2.902	1.177	15.325***	
	5	2.647	1.059	14.812***	
	療	6	2.765	1.137	14.624***
		7	2.943	1.275	15.325***
		8	2.549	1.177	12.585***
		9	2.784	1.177	14.801***
検査配慮	1	3.000	1.412	15.003***	
	2	2.961	1.294	16.760***	
	3	3.098	1.407	16.832***	
	4	3.275	1.471	14.575***	
	5	3.137	1.588	11.342***	
	6	2.906	1.353	17.231***	
	7	3.177	1.451	14.544***	
受付配慮	1	2.922	1.333	13.506***	
	2	2.888	1.333	14.359***	
	3	2.941	1.471	10.617***	
	4	2.941	1.373	13.033***	
	5	2.794	1.504	9.964***	
看護師態度	1	2.747	1.275	13.948***	
	2	2.765	1.157	14.928***	
	3	2.804	1.098	17.896***	
	4	2.865	1.216	15.792***	
	5	3.000	1.294	14.696***	
	6	2.769	1.632	7.863***	
処置時配慮	1	3.039	1.540	11.507***	
	2	3.039	1.451	14.513***	
	3	3.039	1.412	14.742***	
	4	3.039	1.471	14.349***	
	5	3.078	1.471	13.546***	
病院環境便宜	1	2.824	1.412	10.930***	
	2	3.048	1.832	7.282***	
	3	3.078	1.695	8.666***	
	4	3.216	1.588	11.369***	
	5	2.947	1.588	9.493***	
患者尊重	1	3.059	1.294	17.453***	
	2	3.059	1.294	17.127***	
	3	3.000	1.157	17.170***	
	4	3.059	1.275	15.394***	
	5	2.922	1.258	16.154***	

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

表4 信頼性係数

因子	信頼性係数*
第1因子	0.814
第2因子	0.887
第3因子	0.751
第4因子	0.759
第5因子	0.817
第6因子	0.769
第7因子	0.868
全体	0.788

\*クロンバックの  
信頼性係数(α)

#### 6. 回答分布の偏り

外来患者の満足度得点の分布は、平均点92.18、標準偏差27.41であった。外来患者の満足度得点の正規性を検証するために、尖度と歪度を確認したところ、尖度は-.836であり、歪度は-.235であった。

#### 7. 項目分析

因子分析で抽出された各項目の弁別的妥当性をみるためにGP分析を行った結果、すべての項目において0.1%有意水準で有意差がみられ、識別力のあることが確認でき、42項目すべてがこの尺度の項目として採択できた(表3)。

#### 8. 尺度の信頼性

因子分析後の満足度尺度、および下位尺度の信頼性係数(クロンバックのα係数)は、尺度全体で0.788を示し、下位尺度は0.751~0.887の範囲を示した(表4)。

### 考 察

回答分布の偏り：尖度は分布の尖り具合を数値化したものであり、歪度は正規分布に比べてどれくらい歪曲しているかを数値化したものであり、どちらも絶対値が10を超える場合には分布の正規性は認められない。本研究ではどちらも絶対値が10以下を示していたことから、満足度得点の正規性が支持された。

妥当性の検討：因子分析の結果7因子が抽出され、これらは当初の概念枠組みで推定した因子構

## 外来患者の満足度測定尺度の開発

造を示していたことから、因子的妥当性（構成概念妥当性）が確認された。GP分析では、すべての項目に有意差がみられ排除すべき項目がなかったことから、弁別的妥当性が確認できた。

信頼性の検討：クロンバックの信頼性係数  $\alpha$  は全体および下位尺度共に0.75以上を示したことから、内的整合性のある信頼性が認められた尺度と考える。

これらのことから、本尺度は構成概念妥当性と信頼性のある測定用具であることが支持された。しかし、本研究では基準関連妥当性の確認をしていないため、今後検討し、更なる尺度の精選が必要である。

### 結 論

外来患者の満足度を測定するための質問紙を作成し、調査したところ204名の有効回答が得られた。因子分析の結果7因子42項目が抽出された。また、この尺度は構成概念妥当性と信頼性が確認できている。

### 謝 辞

本研究のために調査にご協力を承った患者様、調査にご協力・ご配慮承りました富山医科薬科大学附属病院看護師長吉田百合子氏に深謝致します。

### 文 献

- 1) Donabedian A : Evaluating the quality of medical care. Milbank Memorial Fund Quarterly 44 : 166-206, 1996.
- 2) 日本医療機能評価機構：病院機能評価事業一調査マニュアル, 1999.
- 3) 日本看護協会 編：新・病院看護機能評価マニュアル, 日本看護協会出版会, 1998.
- 4) 今中雄一, 荒記俊一, 村田勝敬, 信友浩一：医師および病院に対する外来患者の満足度と継続受診

意志におよぼす要因——総合病院における解析. 日本公衆衛生雑誌40 : 624-635, 1993.

- 5) 横田恵子, 落合清子, 八塚美樹ほか：入院患者の満足度測定尺度の作成の試み. 富山医科薬科大学看護学会誌4 (1) : 69-76, 2001.
- 6) Maslow A. H. : Toward a Psychology Being, D. Van Nostrand Co. Inc. USA, 1962. (上田吉一訳：完全なる人間. 誠信書房, 1987. )
- 7) 長谷川万希子 杉田聡：病院外来患者の受療満足度尺度の開発. 日本保健医療行動科学会年報7, 150-165 : 1992.
- 8) 長谷川万希子 杉田聡：患者満足度による医療の評価—大学病院外来における調査から—, 病院管理30(3) : 231-240, 1993.
- 9) 信友浩一：患者による外来医療の質と受療の満足度、継続意図との関係 二病院調査の解析. 国立医療・病院管理研究所紀要 : 79-89, 1992.
- 10) 今井壽正, 楊学坤, 小島茂ほか：大学病院の外来患者満足度調査——外来・入院患者の満足度にはばす要因の解析——. 病院管理37(3) : 241-252, 2000.
- 11) 加納川栄子：患者満足度指標が看護サービス向上に果たす役割. 医療CS 1 : 105-110, 1997.

### Summary

The purpose of this study was to develop a scale to measure outpatients' satisfaction. The subjects consisted of 204 outpatient. The structure of outpatients' satisfaction were composed of 7 factors 42 items by the factor analysis. Reliability coefficient  $\alpha$  of the satisfaction scale showed 0.788 . From the above fact, it was able to be confirmed that there were reliability and validity on the outpatients' satisfaction scale.

Key words : outpatient, satisfaction, scale

原 著

報酬性のUSを用いた  
古典的条件づけの行動指標について  
—オペラント学習の要素を排除した手続きの考案—

田積 徹<sup>1</sup>, 西条寿夫<sup>1</sup>, 岡市広成<sup>2</sup>

<sup>1)</sup> 富山医科薬科大学・医学部・生理学

<sup>2)</sup> 同志社大学・文学部・心理学

Behavioral index of appetitive classical conditioning  
—Design of a procedure not including element of operant learning—

Tooru TAZUMI<sup>1</sup>, Hisao NISHIJO<sup>1</sup>, Hiroshige OKAICHI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiology, Toyama Medical and Pharmaceutical University,  
Toyama 930-0194, Japan

<sup>2</sup> Department of Psychology, Doshisha University, Kyoto 602-8580, Japan

Key words : behavioral index, appetitive classical conditioning,  
CS-US association learning

Running Head : 報酬性のUSを用いた古典的条件づけの指標

要 旨

本研究は、刺激と刺激の連合学習の脳内メカニズムを解明するため、オペラント学習の要素を排除した報酬性の刺激を用いた古典的条件づけの手続きを考案することを目的とした。ラットの条件刺激 (CS) への接近反応 (立ち上がり反応) の生起を阻止する装置を用いて、CSと報酬性の無条件刺激 (US) を対呈示する条件づけを行なったラット (COND群) および同装置を用いたが対呈示しなかったラット (RAND群) を、自由に動くことができるテスト条件下でCSへの接近反応が生じるかどうかを検討した。その結果、COND群はCSに対する立ち上がり反応の回数が大きく増加したが、RAND群は増加しなかった。これらの結果から、COND群のCSへの接近反応

の増加は、オペラント学習や時間経過によるものではなく、CSとUSの対呈示によって増加したと考えられる。したがって、オペラント学習の要素を排除したCSへの接近反応が、報酬をUSとした古典的条件づけの指標になることが確かめられた。

Pavlov<sup>1)</sup>によって開発された古典的条件づけの手続きを用いて、CS-USの連合学習の脳内メカニズムを解明する研究が数多くなされてきた<sup>2) 3) 4) 5)</sup>。CS-USの連合学習の脳内メカニズムの解明にとって、報酬性のUSと嫌悪性のUSを用いた古典的条件づけに関与するメカニズムが同じであるかどうかを明らかにすることは興味深い問題の1つである。しかし、これら研究において、報酬性のUSは嫌悪性のUSに比べてあまり用いられていない。この理由として、CSと報酬性のUS



## 方 法

を対呈示する古典的条件づけの手続きを用いた場合、オペラント学習の要素が含まれているため、ある脳部位がどちらの学習に関係しているのかを分離できないからであると考えられる。本研究では、CS-USの連合学習の脳内メカニズムの解明に寄与するために、オペラント学習の要素を排除した報酬性のUSを用いた古典的条件づけの手続きを考案した。

古典的条件づけにおいて、被験体の嫌悪性USの受容過程にはグリッド床から呈示される電気ショックに対する無条件反応だけが含まれる。一方、報酬性のUSである餌や砂糖水の受容過程には、味やうま味などの刺激と摂食するための行動が含まれる<sup>6)</sup>。したがって、CSと報酬性のUSを対呈示する古典的条件づけの手続きには、刺激(CS)-反応(オペラント)-刺激(US)といった3項随伴性<sup>7)</sup>が含まれる。たとえば、Burns, Everitt, & Robbins<sup>8)</sup>は、ラットを被験体にして、CSに光、USに蔗糖液を用いて実験を行った。ラットは光が点灯している間(CS期)にパネルを押すと蔗糖液を得ることができるが、それ以外の期間にパネルを押すとCSの開始が遅れる条件を設定した。条件づけの指標はCS期とそれ以外の期間のパネル押しの比率を用いた。また、Gallagher, Graham, & Holland<sup>9)</sup>は、CS(光)とUS(ペレット)の対呈示中に、CSへの立ち上がり反応とCS期中のペレット呈示装置への接近反応を条件づけの指標に用いた。これらの研究において、条件づけの指標として用いられたCS期でのパネル押し行動やペレット呈示装置への接近反応は、オペラント反応である。また、CSが誘因価を獲得するため、CSに対する立ち上がり反応を条件づけの指標になりうるが、条件づけ中にも接近反応が生じており、オペラント学習の要素を含んでいる可能性がある。

そこで、本研究では、Gallagherらの実験条件下での、オペラント学習の要素を排除したCSへの接近反応が古典的条件づけの指標になりうるか検討した。ラットの身体運動を制限する装置を用いてCSとUSを対呈示する条件づけを行い、自由に動くことができる条件下で、CSへの接近反応が生じるかどうかを検討した。

## 被験体

実験経験のないWistar系albinoラットの雄16匹を使用した。各ラットは実験開始時には生後約58日齢であり、平均体重は248.5g ( $SD=9.1g$ )であった。実験期間中、各ラットを水と餌が自由に摂取できるケージに個別に入れ、12時間ごとの明暗サイクル(午前7時に点灯、午後7時に消灯)の飼育室(室温25°C)で飼育した。

## 装置および刺激

条件づけを行う装置(図1)は、上部(幅1.7cm)を除き外側に白い紙を巻いた透明アクリル製の円筒(直径6.5cm×長さ23cm)で、円筒の一方の先端にラットの尻尾がでるようにスリットを切ったスライド式の扉を取付け、ラットの入り口とした。もう一方の先端にはペレットディスペンサーと接続した餌皿を取付け、USとして用いる1粒45mgのチーズ味のペレット(BIO-SERV製)の呈示位置とした。餌皿を取付けた円筒の先端から5cm上に、CS呈示用の白熱灯(5W)を取付けた。この装置を使用することで、条件づけ中にCSへ接近するための立ち上がり反応の生起を阻害した。CSとUSの呈示の制御はSYSMAC C-40P(オムロン製)で行った。

条件づけの前後にCSへの接近や立ち上がり反



図1 条件づけ装置

応を測定するためにテスト箱を用いた。テスト箱は幅60cm×奥行き23cm×高さ23cmであり、長い方の側面が透明アクリル製で、短い方の側面がアルミ製であった。床には1.3cm間隔で直径4mmのステンレス製グリッドを設置した。片面が白く、もう片面が黒いアクリル製の仕切り板によって、テスト箱を中央で分け（片側は幅30cm×奥行き23cm×高さ23cm）、一方の部屋の側壁と天井を白いアクリル板で覆い（以下、白い部屋）、もう一方の部屋を黒いアクリル板で覆った（以下、黒い部屋）。仕切り板に、片面が白く、もう片面が黒いアクリル製のギロチンドア（10cm×10cm）を取付けた。各部屋の天井中央部に条件づけ装置に取付けたCSと同じ5Wの白熱灯を設置した。白熱灯は複数の穴のあいた透明プラスチックのカバー（直径4cm×高さ4cm）で覆い、白い部屋の白熱灯だけ点灯した。実験は、マスキングノイズ（ホワイトノイズ, 70dB）下で、暗闇の実験室で行った。

### 手続き

1日5分間のハンドリングを5日間行った。その後、ラットの体重が400gに達してから給餌制限を行い、85%まで体重が減少した時点で実験を開始した<sup>#1</sup>。実験は以下の4種類のセッションを1日1セッションで10日間連続で行った。実験中は85%の体重を維持した。

**馴致セッション（1日目～4日目）** 1日目は、馴れによりペレット（US）に対する摂食反応を生起させるために、ホームケージ内でペレットを与えた。シャーレにペレットを15g入れ、ホームケージに置いた。2日目と3日目は条件づけ装置において、ペレットに馴れさせた。あらかじめ餌皿にペレットを20粒貯めてから、ラットを条件づけ装置に入れ、CSは点灯せずに10分間放置した。4日目はテスト箱に馴れさせた。白い部屋のCSだけを点灯させてから、ラットをテスト箱の黒い

部屋に入れ、ギロチンドアを上げたままにし、5分間両方の部屋で自由に行動させた。

**ベースラインセッション（5日目）** 5日目はベースラインセッションで、条件づけ前のCSに対する接近反応をテスト箱において測定した。ギロチンドアを閉めた状態でラットを黒い部屋に入れ、5秒後にギロチンドアを開けた。そして、ギロチンドアを開けたまま5分間、白い部屋のCSに鼻をつけるために立ち上がった回数と、ラットが白い部屋に滞在した時間を測定した<sup>#2</sup>。

**訓練セッション（6日目～9日目）** ベースラインセッションにおいて、CSに対して立ち上がった回数でカウンターバランスをとり、ラットをCSとUSを対呈示する群8匹（以下、COND群）と対呈示しない群8匹（以下、RAND群）に配分した。COND群には、CS（持続時間10秒）点灯後3秒経過してから、USを1粒呈示する試行を1日40試行行った。試行間間隔は平均45秒（30秒～60秒）で行なった。RAND群では、COND群と同じ数のCSとUSを任意の時間間隔で呈示し、対呈示を行なわなかった。

**テストセッション（10日目）** 10日目はテストセッションで、条件づけ後のCSに対する接近反応をテスト箱において測定した。手続きはベースラインセッションと同じ方法を用いた。

### 結果

図2-Aにベースラインとテストセッションにおける各群のCSへの立ち上がり反応の平均回数を示した。COND群はベースラインセッションと比較して、テストセッションにおいて立ち上がり反応の回数が大きく増加した。一方、RAND群はそのような増加を示さなかった。CSへの立ち上がり反応の回数について、群（COND群とRAND群）を被験体間要因とし、セッション

<sup>#1</sup> ラットが条件づけ装置で方向転換を行うことができないようにするために、体重が400gに達してから給餌制限を行った。

<sup>#2</sup> ラットは通常黒い部屋に選好を示す。この性質を利用して、テストセッションにおける白い部屋のCSへの接近反応が、単なる探索反応の増加によるものではなく、誘因価を獲得したCSに対する接近反応であることを示すために、テスト箱に黒い部屋を設けた。

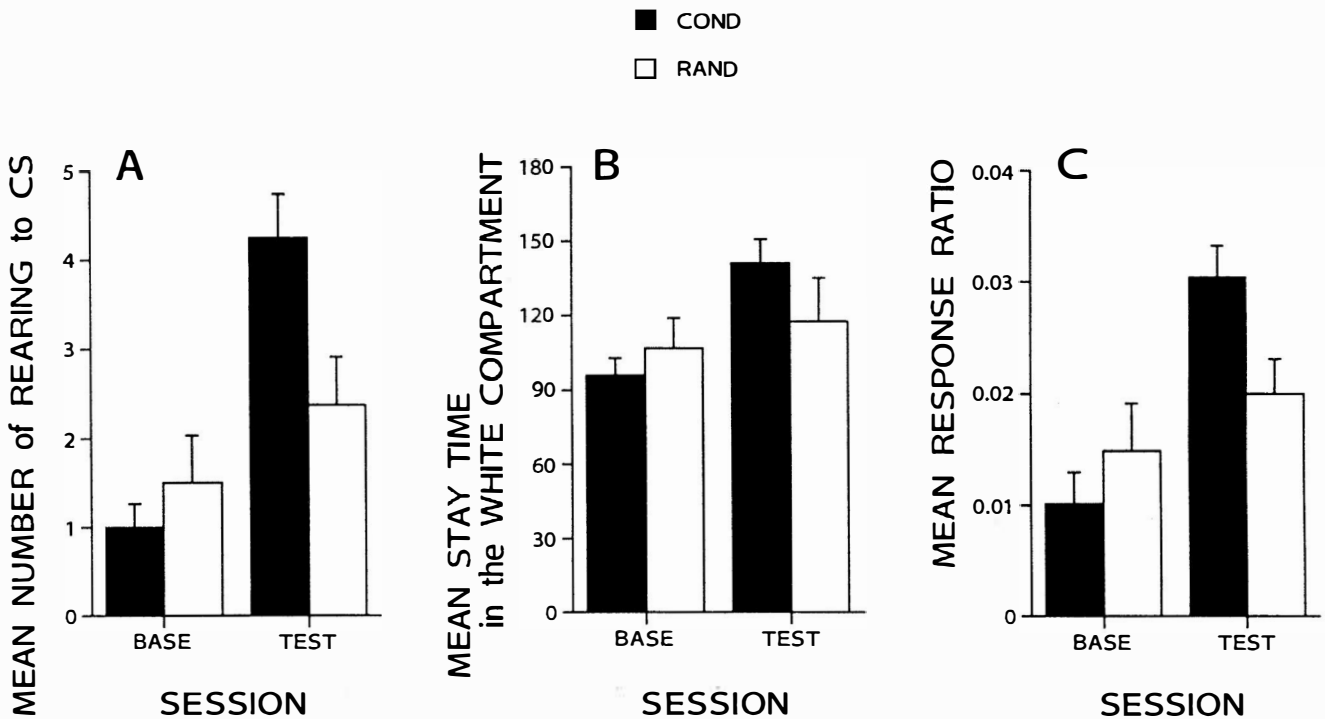


図2 ベースラインとテストセッションにおける各群の反応

A : CSへの立ち上がり反応の平均回数

B : 白い部屋での平均滞在時間

C : CSへの立ち上がり反応率の平均

(ベースラインとテスト)を被験体内要因とする2要因の分散分析を行った結果, 群の主効果のみ有意ではなかったが, セッションの主効果と群×セッションの交互作用が有意であった ( $F(1,14)=31.37, p<.05$ ;  $F(1,14)=10.40, p<.05$ )。下位検定の結果, テストセッションにおける群の単純主効果と, COND群におけるセッションの単純主効果が有意であった。

図2-Bにベースラインとテストセッションにおける各群の白い部屋での平均滞在時間を示した。COND群はベースラインセッションと比較して, テストセッションにおいて白い部屋での滞在時間が増加した。一方, RAND群はそのような増加を示さなかった。白い部屋での滞在時間について, 同様の分散分析を行った結果, セッションの主効果のみ有意であったが ( $F(1,14)=6.82, p<.05$ ), 群の主効果および群×セッションの交互作用は有意ではなかった。

テストセッションにおけるCSへの立ち上がり

反応の回数の増加は, 白い部屋での滞在時間の増加による影響であることを取り除くために, 滞在時間あたりのCSへの立ち上がりの反応率を算出した。図2-Cにベースラインとテストセッションにおける各群のCSへの立ち上がりの反応率の平均を示した。COND群はベースラインセッションと比較して, テストセッションにおいて立ち上がりの反応率が大きく増加した。一方, RAND群はそのような増加を示さなかった。CSへの立ち上がりの反応率について, 同様の分散分析を行った結果, 群の主効果のみ有意ではなかったが, セッションの主効果と群×セッションの交互作用が有意であった ( $F(1,14)=19.86, p<.05$ ;  $F(1,14)=7.04, p<.05$ )。下位検定の結果, COND群におけるセッションの単純主効果が有意であった。また, テストセッションにおける群の単純主効果に有意な傾向が認められた。

## 考 察

本実験の目的はオペラント学習の要素を排除したCSへの接近反応が古典的条件づけの指標になりうるかを確かめることである。

立ち上がることができない条件づけ装置でCSとUSを対呈示されたラット (COND群) は, 自由に動くことができるテスト条件下において, CSへの接近反応である立ち上がり反応が増加した。一方, 対呈示されたラットと同数のCSとUSを呈示したが, 対呈示されなかったラット (RAND群) では, そのような増加は認められなかった。これらの結果から, 対呈示されたラットのテスト条件下でのCSへの立ち上がり反応の増加は, オペラント学習や探索反応の増加, 時間経過によるものではなく, CSとUSの対呈示によって増加したと考えられる。したがって, オペラント学習の要素を排除したCSへの接近反応が, 報酬をUSとした古典的条件づけの指標になることが確かめられた。

自由に動くことができるテスト条件下において, 白い部屋に滞在する時間もCSとUSの対呈示によって増加し, この測度も古典的条件づけの指標と考えられるかもしれない。この予測と一致して, CSとUSを対呈示されたラットは, テスト条件下において白い部屋での滞在時間が増加した。一方, 対呈示されなかったラットはそのような増加を示さなかった。しかし, 条件づけにおいて, ラットは餌皿に対して前後の移動反応を行うことができるため, CS点灯後, USを食べるために餌皿に移動するという水平方向の運動が生じていた可能性がある。この水平方向の運動はオペラント反応であり, テスト条件下で白い部屋に入るという反応に影響を及ぼす可能性がある。したがって, 白い部屋での滞在時間の増加は古典的条件づけの指標としては妥当ではないと考えられる。

白い部屋での滞在時間について分散分析を行った結果, 群の主効果と群×セッションの交互作用は有意ではなかった。本実験から, 有意な効果が認められなかった原因はわからない。しかし, CSとUSを対呈示されたラットと対呈示されなかったラットにおいて, 白い部屋での滞在時間に違い

が認められなかったことから, テスト条件下における両ラットのCSへの立ち上がり反応の違いが, 白い部屋での滞在時間の違いによるものではないと考えられる。

また, 白い部屋での滞在時間について分散分析を行った結果, セッションの主効果は有意であった。この結果から, CSとUSを対呈示されたラットのテスト条件下におけるCSへの立ち上がり反応の増加が, 白い部屋での滞在時間の増加によるものかもしれない。しかし, 滞在時間あたりのCSへの立ち上がりの反応率を算出した結果(図2-C), CSとUSを対呈示されたラットはテスト条件下においてCSへの立ち上がりの反応率が大きく増加した。したがって, CSとUSを対呈示されたラットのテスト条件下におけるCSへの立ち上がり反応の増加が, 白い部屋での滞在時間の増加によるものではないと考えられる。

古典的条件づけにおいて, 報酬性のUSである餌や砂糖水の受容過程には, 味やうま味などの刺激と摂食するためのオペラント行動が含まれている<sup>9)</sup>。一方, 受容過程に行動が含まれない報酬性のUSとして, 中隔野や内側前脳束などの報酬系の脳部位への電気刺激(報酬系脳内刺激)がある<sup>10)</sup>。この報酬系脳内刺激をUSに用いて古典的条件づけを行い, CSへの接近反応を指標にすれば, オペラント学習の要素を排除した古典的条件づけの手続きとなるであろう。しかし, 報酬系脳内刺激は餌や水などの自然報酬と関連した脳内の報酬系だけを賦活するだけではなく, 動因系をも賦活すると考えられている<sup>11)</sup>。さらに神経生理学的研究において, 蔗糖液と対呈示された音と, 報酬系脳内刺激と対呈示された音に対するニューロンの応答パターンが異なることが報告されている<sup>12)</sup>。また, 自然界において, 報酬系と動因系が同時に賦活されることはないと推測される。したがって, 自然界で起こる現象に介在する脳内メカニズムの解明という観点からみると, 本研究で考案した自然報酬を用いた古典的条件づけの手続きによって, CS-USの連合学習の脳内メカニズムを検討する方法が妥当であると考えられる。

引用文献

- 1) Pavlov I P: Conditioned reflexes. Oxford University Press, Oxford, 1927.
- 2) Davis M: The role of the amygdala in conditioned and unconditioned fear and anxiety. In : The amygdala: Second edition a Functional analysis (Aggleton J P. ed.): 213-287. Oxford University Press, New York, 2000.
- 3) Everitt B J, Cardinal R N, Hall J et al: Differential involvement of amygdala sub-systems in appetitive conditioning and drug addiction. In: The amygdala: Second edition a Functional analysis (Aggleton J P. ed.): 353-390. Oxford University Press, New York, 2000.
- 4) Kapp B S, Silvestri A J, Guarraci F A: Vertebrate models of learning and memory. In: Neurobiology of learning and memory (Martinez J L, Kesner R P eds.): 289-332. Academic Press, San Diego, 1998.
- 5) LeDoux J: The amygdala and emotion: A view through fear. In: The amygdala: Second edition a Functional analysis (Aggleton J P. ed.): 289-310. Oxford University Press, New York, 2000.
- 6) Premack D: Toward empirical behavior laws: I. Positive reinforcement. Psychol. Rev.66: 219-233, 1959.
- 7) Skinner B F: Contingencies of reinforcement: A theoretical analysis. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1969.
- 8) Burns L H, Everitt B J, Robbins T W: Intra-amygdala infusion of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5 impairs acquisition but not performance of discriminated approach to an appetitive CS. Behav. Neural Biol. 61: 242-250, 1994.
- 9) Gallagher M, Graham P W, Holland P C: The amygdala central nucleus and appetitive Pavlovian conditioning: Lesions impair one class of conditioned behavior. J. Neurosci. 10: 1906-1911, 1990.
- 10) Olds J : Self-stimulation of the brain: Its use to study local effects of hunger, sex, and drugs. Science. 127: 315-324, 1958.
- 11) Deutsch J A, Howarth C I: Some tests of a theory of intracranial self-stimulation. Psychol. Rev.70: 444-460, 1963.
- 12) Nakamura H, Tanaka A, Nomoto Y, Ueno Y, Nakayama Y: Emotional and behavioral correlates of the anterior cingulate cortex during associative learning in rats. Neuroscience. 93:1271-87, 1999.

summary

The present study was designed to develop a procedure of appetitive classical conditioning which did not include elements of operant learning, to contribute to elucidation of the brain mechanism mediating associative learning between conditioned (CS) and unconditioned (US) stimuli. Using an apparatus which blocked approach behavior (rearing) toward a CS (5W light, 10 sec), rats received 40 pairings of CS and US (a cheese flavor pellet, 45 mg) on 4 successive days (COND group). Other rats received random presentation of same number of the CS and US (RAND group). On the following day, the CS was presented to both groups of the rats in a free moving situation to observe whether rats displayed rearing behavior toward the CS. The results indicated that the COND rats showed more rearing behavior toward the CS than the RAND rats. These results suggest that increase in rearing behavior toward the CS in a free moving situation in the COND rats was not due to operant learning or a laps of time but to the CS-US pairings. Thus, approach behaviors toward the CS, which were not elements of operant learning, serve as index of appetitive classical conditioning.

原 著

広範囲胸部下行大動脈瘤にたいする  
血管内ステントグラフト内挿術の1例

湖東慶樹, 山下昭雄, 中島邦喜, 三崎拓郎  
阿部由美子<sup>1)</sup>, 川口善治<sup>1)</sup>

富山医科薬科大学・第一外科・整形外科<sup>1)</sup>

A case of Stent graft repair for thoracic aortic aneurysm.

Keiju Kotoh, Akio Yamashita, Hidetosi Furuta, Kuniki Nakashima, Takuro Misaki,  
Yumiko Abe<sup>1)</sup>, Yoshiharu Kawaguchi<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Department of Surgery and Orthopedic Surgery,  
Toyama medical and Pharmaceutical University School of Medicine.  
Toyama, JAPAN

Key words : 1. ステントグラフト  
2. 下行大動脈瘤  
3. 脊髄誘発電位

Running Head : 下行大動脈瘤にたいするステントグラフト

和文要旨

重症冠状動脈三枝病変を伴った広範囲胸部下行大動脈瘤症例に対して経皮的ステントグラフト内挿術を施行した。本法は極めて低侵襲であり、外科的手術療法が不適と思われる合併症を伴った胸部大動脈瘤症例に対して有効であると考えられた。

英文要旨

We reported the repair of a descending thoracic aortic aneurysm with an endovascular stent-graft in a 72-year-old woman with severe coronary artery disease. The graft consisted of a self-expanding Z-stent covered by a woven Dacron graft. follow-up computed tomo-

graphic scan obtained 6 months after operation confirmed that no endoleakage from the endovascular stent-graft.

はじめに

胸部下行大動脈瘤はその発生部位によって外科的アプローチが異なるが、下行大動脈の広範囲にわたる動脈瘤の根治手術は大きな外科的侵襲を伴うことが多い。高齢者や呼吸不全、心腎機能障害など全身状態が悪く、外科的侵襲に耐えられないと考えられる症例に対して、近年カテーテルによる治療が試みられている。その早期成績<sup>1)</sup>は比較的良好ではあるが、いまだ保険診療としては認められてはいない。富山医科薬科大学第一外科では平成12年に富山医科薬科大学倫理委員会より胸部大動脈瘤に対する経皮的カテーテルによるステン

## 広範囲胸部下行大動脈瘤にたいする血管内ステントグラフト内挿術の1例

トグラフト内挿治療に関して承認を受けた。今回は倫理委員会の承認のもとに行われた、広範囲下行大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の1例を報告する。

### 症 例

症例は72歳女性で平成10年に当科において、腹部大動脈瘤に対し腹部大動脈人工血管置換術を受けている。その際、下行大動脈瘤を指摘されていたが瘤径が小さいため経過観察されていた。平成12年4月の胸部CT検査にて下行胸部大動脈瘤径が7 cm以上（図1）となったため再入院となった。

### 入院後経過

入院後精査にて下行大動脈瘤は左鎖骨下動脈分岐部の4 cm末梢側から腹腔動脈分岐部直上（図2）に及んでいた。また、心臓カテーテル検査では冠状動脈に三枝病変が認められた。冠状動脈三枝病変と全身状態を考慮し、通常の開胸手術は不可能と判断しステントグラフト内挿術の適応とした。

### 手術所見

手術前日に頸胸腰部硬膜外腔に脊髄誘発電位（ESCP）測定用の電極を挿入した。全身麻酔下に右大腿動脈を剥離した。また、右上腕動脈に5 Frシースを挿入した。右上腕動脈からガイドワイヤー（ガイディングワイヤー）を挿入し右大腿動脈まで誘導した。ステントグラフトはZ-stentをwoven Dacronグラフトで覆ったものを使用した。

ガイディングワイヤーをガイドとして第1のステントグラフトを左鎖骨下動脈分岐部直下の下行大動脈から末梢側へ内挿した。次いで、回収可能なステントグラフトを下行大動脈中部（第1ステントグラフト内）から腹腔動脈分岐部まで挿入した。回収ステントグラフト挿入後、脊髄虚血の有無を確認するため、ESCPを21分間観察した。21分間の観察でもESCPには全く変化を認めなかったため、同部位にステントグラフトを内挿しても脊髄虚血の危険は無いものと判断した。回収ステントグラフトを取り除き、第2のステントグラフトを腹腔動脈分岐部を末梢側として内挿した（図3）。術中の血管造影にてごく軽度のendoleakage

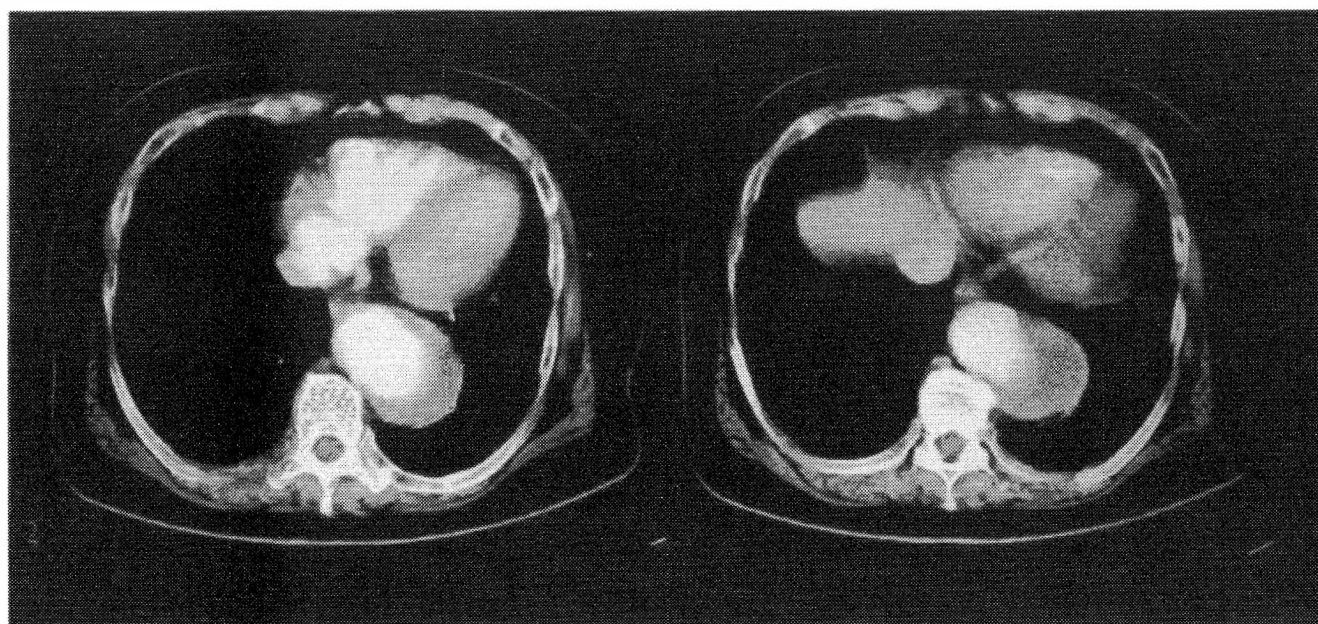


図1. 入院時胸部造影CT像  
径約7 cmの大動脈瘤を認める。

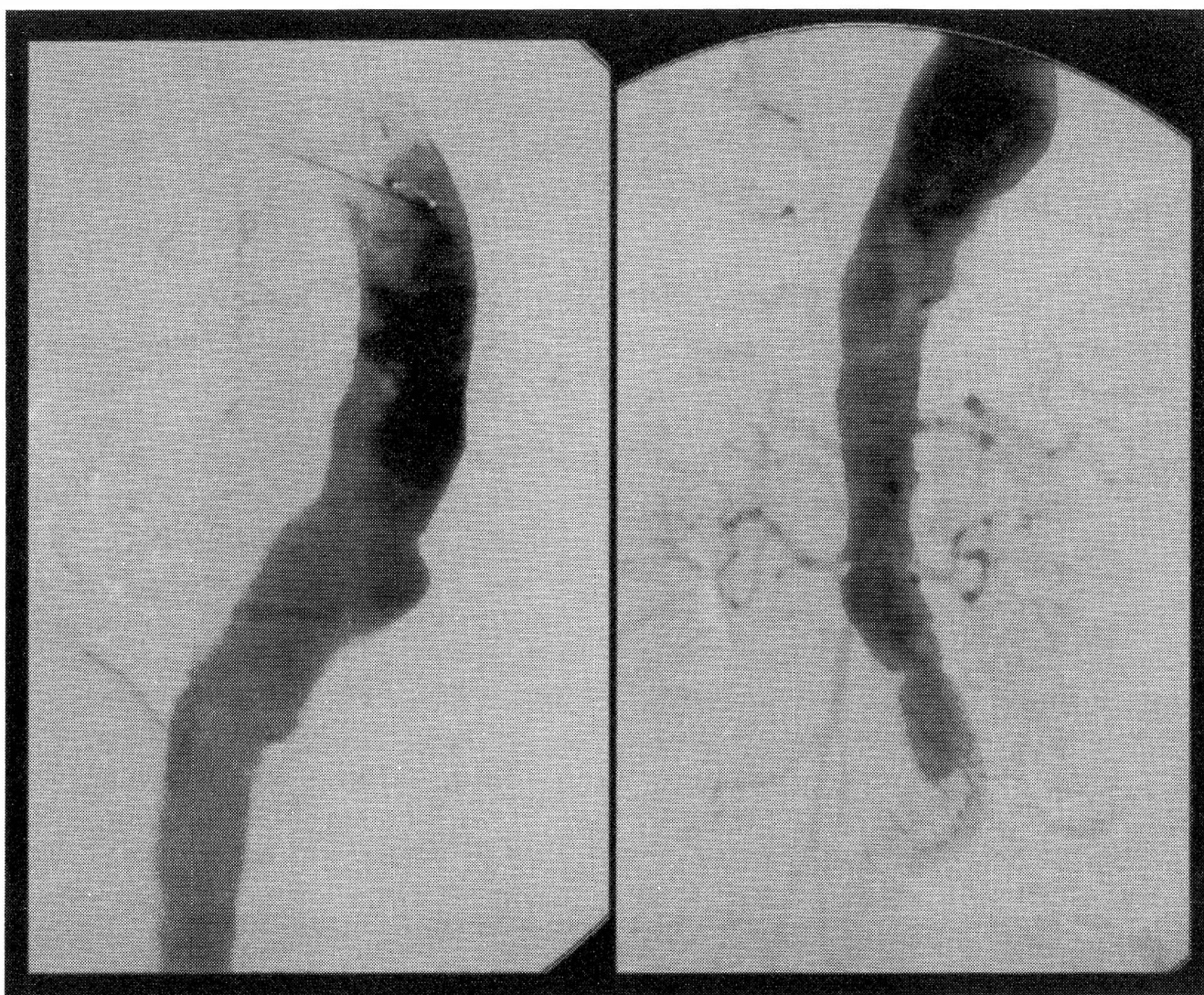


図2. 術前大動脈造影

下行大動脈中央部から腹腔動脈分岐部直上に及ぶ大動脈瘤を認める。

を認めた(図4)が, 慢性期に閉塞する程度であったため手術を終了した。

#### 術後経過

手術室にて抜管し, 第3病日より自立歩行可能であった。術後6ヶ月目の胸部CT検査では手術中に認められていたendoleakageは消失しており, 動脈瘤内は完全に血栓化されていた(図5)。

#### 考 案

大動脈瘤に対するステントグラフト治療は1991年にParodi<sup>2)</sup>らによって腹部大動脈瘤に対して臨床応用が報告された。1994年にはDake<sup>3)</sup>らにより胸部大動脈瘤への臨床応用が報告されている。本治療法の最大の特徴は手術手技の低侵襲性である。通常の胸部大動脈瘤手術は開胸操作と人工心肺の使用により大きな手術侵襲加わることとなる。そのため複数の合併症を有している症例や全身状態が悪化している症例では手術成績が不良となっている。一方, ステントグラフト内挿術では開胸



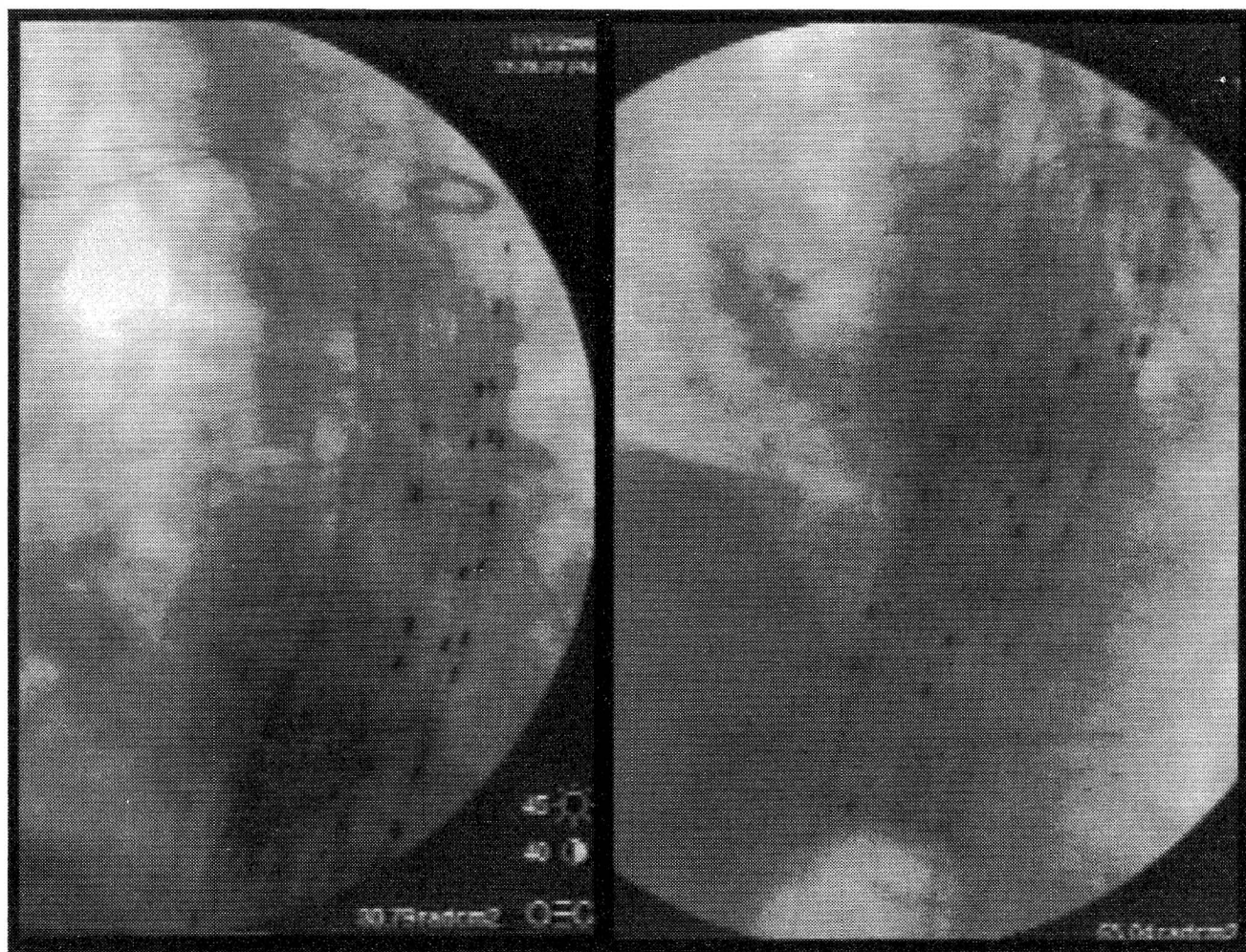


図3. 術中X線透視像

下行大動脈中樞側から腹腔動脈分岐部直上までの範囲にステントグラフトを固定する。  
Z-stentが透視下に確認される。

操作や人工心肺などは必要なく、手術創も小さいため、重症症例でも低侵襲で手術できる可能性がある。

一方、本法の問題点としてはステントグラフト内挿術は大動脈が蛇行、屈曲している症例や大きな分岐動脈が瘤から分岐しているような症例では技術的に困難な場合が多い。

また、本症例のように下行大動脈の広範囲に及ぶステントグラフト挿入においては、肋間動脈の血流が広範囲に途絶するため、対麻痺をきたす可能性がある。今回はIshimaru<sup>4)</sup>らによって開発された回収可能なステントグラフトを一度挿入し、脊髄虚血の有無を判断した後ステントグラフトを

挿入し良好な結果を得ることができた。

本法は臨床導入より日が浅いため遠隔成績に関してはいまだ明確な報告がなされていない。したがって、本例でも今後慎重な経過観察が必要と考えている。

### 結 語

重症冠状動脈三枝病変を伴った広範囲胸部下行大動脈瘤に対してステントグラフト内挿術を施行した。本法は極めて低侵襲であり、外科的手術療法が不適と思われる症例に対して有効であると考えられた。

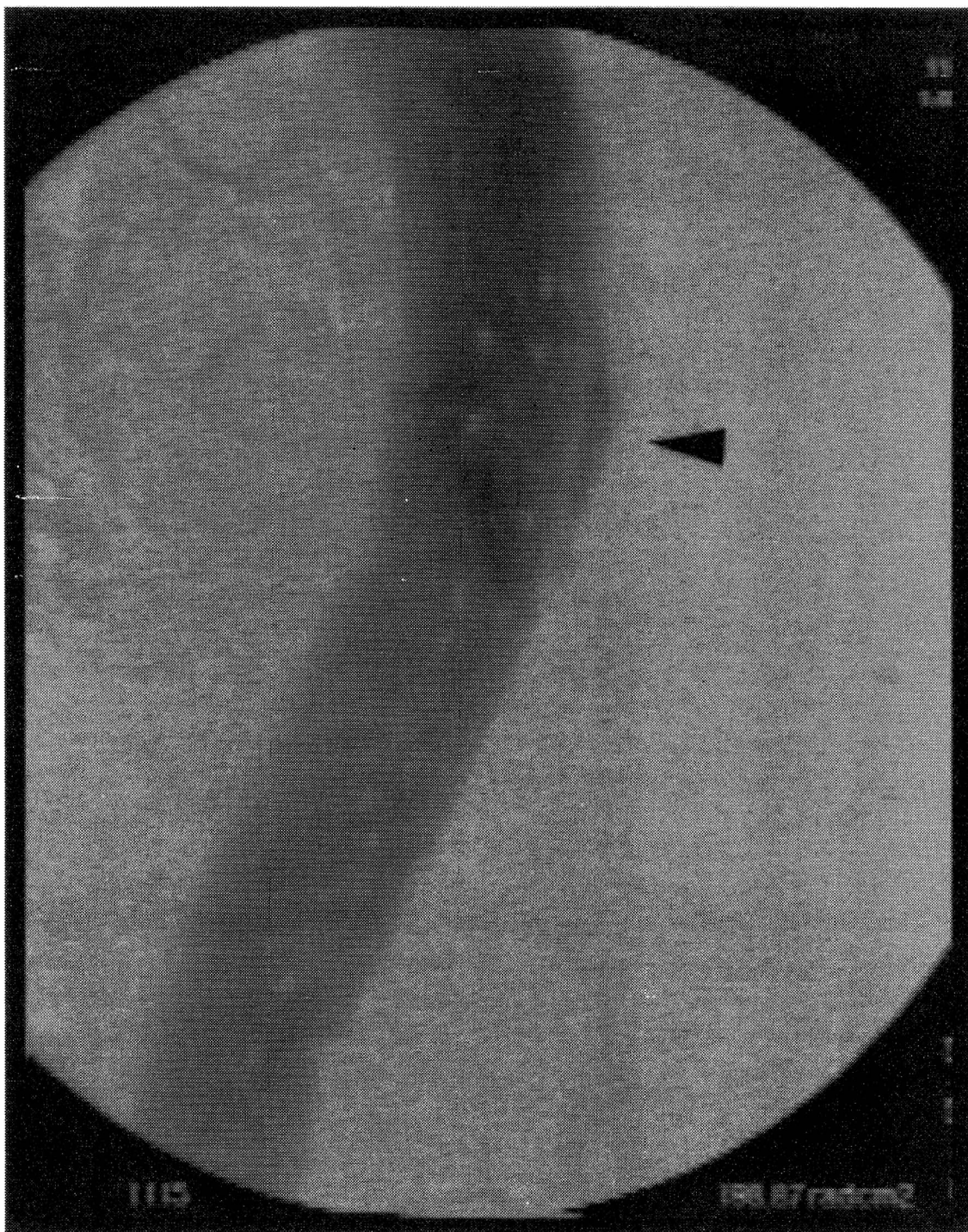


図4. 術中大動脈造影  
ごく軽度の造影剤に瘤内流入 (endoleakage: 矢印) を認める。

広範囲胸部下行大動脈瘤にたいする血管内ステントグラフト内挿術の1例

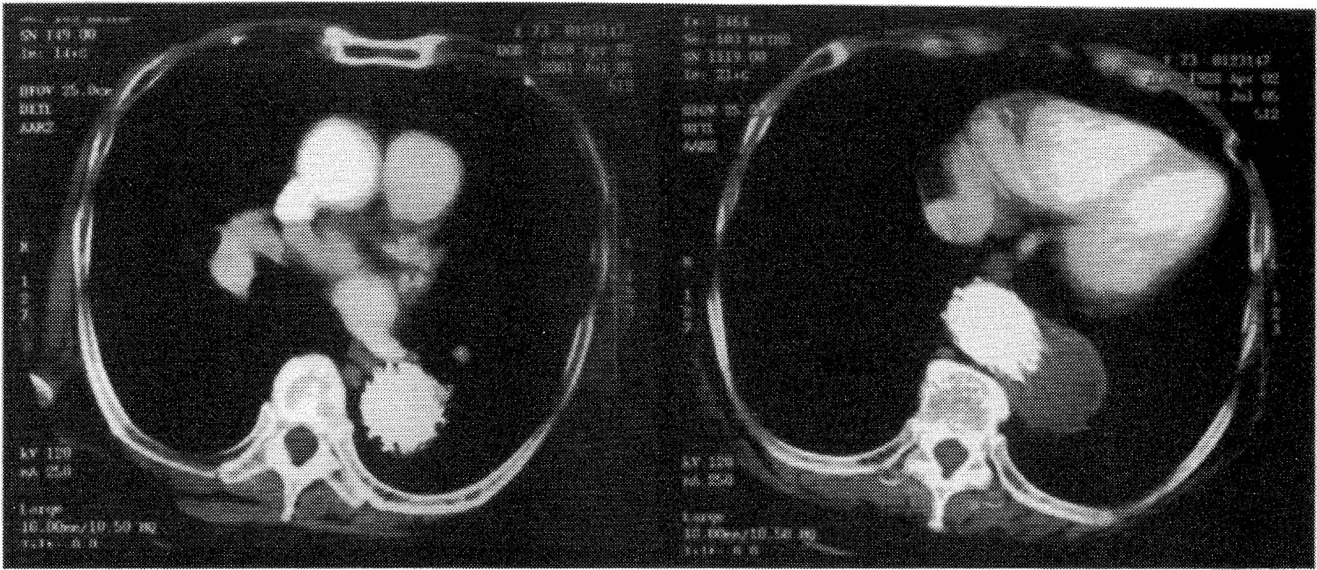


図5. 術後6ヶ月目の胸部造影CT像  
胸部大動脈瘤内には造影剤のendoleakageは全く認められない。

文 献

1. 川口聡, 石丸新, 島崎太郎ほか: 胸部大動脈瘤50例に対するステントグラフト内挿術の治療成績. 日胸外会誌46:971-975,1998
2. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD.:Trans-femoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. Ann Vasc Surg 5:491-499,1991
3. Dake MD, Miller DC, Semba CP,et al.: Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. N Engl J Med 331:1729-1734,1994.
4. Ishimaru S, Kawaguchi S, Koizumi N, et al.:Preliminary report on prediction of spinal cord ischemia in endovascular stent graft repair of thoracic aortic aneurysm by retrievable stent graft. J Thorac Cardiovasc Surg. 115:811-888,1998.

## 第56～57回富山医科薬科大学医学会学術集会

### 第56回 就任講演 平成12年10月6日(金) (臨床講義室 I)

34年ぶりの故郷で自己を振り返る —看護・管理・教育そして研究から—

母性看護学 教授 永山 くに子  
司会 医学部長 寺澤 捷年

微小循環に対する麻酔薬の作用

麻酔学 教授 山崎 光章  
司会 医学部長 寺澤 捷年

ポストシーケンス時代における臨床検査医学の展望

臨床検査医学 教授 北島 勲  
司会 医学部長 寺澤 捷年

### 第57回 最終講義 平成14年3月6日(水) (大講義室)

富山県における寄生虫症

感染予防医学 助教授 上村 清  
司会 医学部長 倉知 正佳

環境と人間 —パンドラの箱の行方—

公衆衛生学 教授 加須屋 實  
司会 医学部長 倉知 正佳

## 第14回富山医科薬科大学国際保健医療セミナー

日時：2001年12月14日(金) 午後1時20分－5時

会場：富山医科薬科大学附属病院臨床講義室1

1. パキスタンにおける疾病媒介蚊と国際協力

富山医薬大・感染予防医学助教授 上 村 清

2. ネパール, ケニアでの下痢症対策

長崎大・熱帯医学研究所病原体解析部門教授 神 原 廣 二

3. エチオピアにおける天然痘の撲滅作戦

愛知医大・寄生虫学教授 木 村 英 作

4. エクアドルにおける皮膚リーシュマニア症の特性

高知医大・寄生虫学教授 橋 口 義 久

5. ソロモン諸島におけるマラリア対策

自治医大・医動物学教授 石 井 明

---



---

## 学 位 授 与

---



---

## 平成12・13年度大学院医学研究科博士課程

学位記 第 号	氏 名	博 士 論 文 名	科 名
医 甲 第258号	趙 維 平 <small>ちよう せい へい</small>	Histochemistry and morphology of the multifidus muscle in lumbar disc herniation -Comparative study between diseased and normal sides	整形外科科学
医 甲 第259号	青 木 雅 人 <small>あお き まさと</small>	腫瘍血管新生および転移における血管内皮増殖因子の作用	整形外科科学
医 甲 第260号	中 川 圭 子 <small>なか がわ けい こ</small>	心房細動例の心原性塞栓症のリスク評価： 経食道心エコーと凝血学的分子マーカーによる検討	内 科 学 2
医 甲 第261号	長 澤 秀 彦 <small>なが さわ ひで ひこ</small>	Effects of a novel Ik, ACh blocker, NIP-142, on canine atrial fibrillation and flutter	内 科 学 2
医 甲 第262号	早 坂 依 里 子 <small>はや さか よりこ</small>	メタノールおよびその代謝産物による視神経乳頭病変	眼 科 学
医 甲 第263号	釣 田 美 奈 子 <small>つり た みなこ</small>	Alleviation of influenza infection by early augmentation of interleukin(IL)-12 level in the airway of mice administered orally with clarithromycin or intranasally with IL-12	耳鼻咽喉科学
医 甲 第264号	宮 園 卓 宜 <small>みや の たか よし</small>	Oxidative stress induces urokinase-type plasminogen activator in RC-K8 human malignant lymphoma cells and H69 human small cell lung carcinoma cells	内 科 学 3
医 甲 第265号	森岡シンチア洋子 <small>もりおか しんちあ ようこ</small>	Biological studies on homologously transplanted pancreatic cancer models in Syrian golden hamster	内 科 学 3
医 甲 第266号	石 崎 善 司 <small>いし さき ぜん じ</small>	カルボニン類似ドメインと膜貫通ドメインをもつ蛋白質 CalmncDNAの単離と解析	歯科口腔外科学
医 甲 第267号	澤 田 成 朗 <small>さわ た しげ あき</small>	Establishment of the model of intrahepatic metastasis by orthotopic implantation of a fragment of murine hepatocellular carcinoma and analysis of its related molecules	外 科 学 2

医 甲 第268号	はやし 林	しん いち 伸 一	Utility of a novel antibody Y-49 as a prognostic indicator for patients with non-Hodgkin's lymphoma	病理学 1
医 甲 第269号	ほう 何	り 利	A rapid and simple fixation-staining technique of fresh frozen cryostat sections for SIMS microscopy	解剖学 2
医 甲 第270号	よし の 吉 野	とも やす 友 康	胸腺細胞におけるアポトーシスの研究	外科学 2
医 甲 第271号	の 野	ばた ゆう こ 畑 裕 子	$\alpha$ -Tocopherol inhibits the interleukin-8 synthesis induced by thrombin and high glucose in endothelial cells	内科学 1
医 甲 第272号	HASANÜDDİN İŞHAK		Determination of genomic sequences of dengue-1 viruses and oral susceptibility of vectors mosquitoes, <i>Aedes albopictus</i> and <i>aedes aegypti</i>	感染予防医学
医 甲 第273号	うの 宇 野	たつ ひと 立 人	Phorbol 12-myristate 13-acetate-induced insulin resistance is mediated by a mammalian target of rapamycin pathway	内科学 1
医 甲 第274号	しろ 白	い よし かず 井 良 和	蚊の吸血誘引に関する総合的研究	感染予防医学
医 甲 第275号	たか 鷹	た み ちよ 田 美智代	Pravastatin suppresses the thrombin-induced interleukin-8 production in human aortic endothelial cells by inhibiting the p44/42 mitogen activated protein kinase	内科学 1
医 甲 第276号	たか 高	の おつ こ 野 敦 子	Growth hormone induces cellular insulin resistance by uncoupling PI 3-kinase and its downstream signals in 3T3-L1 adipocytes	内科学 1
医 甲 第277号	ちよう 張	みよう 森	Protective effect of taurine supplementation on changes of biochemical and physiological indices induced by mental and physical stress in humans	保健医学
医 甲 第278号	ふじ 藤	た ただし 田 聡	Hydrogen peroxide induces upregulation of Fas in human airway epithelial cells via the activation of PARP-p53 pathway	内科学 1

医 甲 第279号	和田 努 わだ つとむ	Overexpression of SH2-containing inositol phosphatase 2(SHIP2) results in negative regulation of insulin-induced metabolic actions in 3T3-L1 adipocytes via its5'-prophatase catalytic activity	内科学 1
医 甲 第280号	大森 義明 おおもり よしあき	Repeated antigen challenge modulate expression of follicular dendritic cell (FDC) related molecules in draining lymph node	病理学 2
医 甲 第281号	一木 克之 いちき かつゆき	Regulation of activator protein-1 activity in the mediastinal lymph node metastasis of lung cancer	外科学 1
医 甲 第282号	永井 正一 ながい しょういち	Aberrant nuclear factor-kB activity and its participation in growth of human malignant astrocytoma	脳神経外科学
医 甲 第283号	絹野 裕之 きぬの ひろゆき	Effects of uninephrectomy on renal structural properties in spontaneously hypertensive rats	内科学 2
医 甲 第284号	高川 順也 たかがわ じゅんや	Nocturnal oxyhemoglobin desaturation caused by sleep apnea is closely coupled with daytime sympathoexcitation in patients with stable heart failure	内科学 2
医 甲 第285号	高倉 大匡 たかくら ひろまさ	Differential activation in the medial temporal lobe during a sound-sequence discrimination task across age in human subjects	耳鼻咽喉科学
医 甲 第286号	高橋 努 たかはし つとむ	Lack of normal structural asymmetry of the anterior cingulate gyrus in female patients with schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study	精神神経医学
医 甲 第287号	B <sup>+</sup> U <sup>-</sup> D <sup>+</sup> U <sup>-</sup>	日本人網膜色素変性症患者のロドプシン遺伝子およびペリフェリン/RDS遺伝子の変異	眼科学
医 甲 第288号	篠崎 健太郎 しのざま けんたろう	Development of a rapid diagnostic method by a flow cytometric assay for detection of patients with X-linked lymphoproliferative disease	小児科学
医 甲 第289号	大澤 幸治 おおさわ こうじ	Enhanced invasiveness due to up-regulation of Rho/ROCK cascade in the liver metastasis of pancreatic cancer in Syrian golden hamster	内科学 3



医 甲 第290号	片岡健 かた おか けん	Identification and partial characterization of novel cancer-related genes based on placenta information and cancer cell lines with differential	生化学 2
医 甲 第291号	佐々木利佳 ささき り か 佳	Extracellular magnesium ion modifies the actions of volatile anesthetics in area CA1 of rat hippocampus in vitro	麻酔科学
医 甲 第292号	中田裕二 なか だ ゆう じ 二	Antisense oligonucleotides specific to mutated K-ras genes inhibit invasiveness of human pancreatic cancer cell lines	内科学 3
医 甲 第293号	長沼甲太郎 なが ぬま こうたろう	Effect of Helicobacter pylori infection on gastric mucosal phospholipids and hydrophobicity	内科学 3
医 甲 第294号	積本伸哉 まき もと しん 哉	Interaction of chronic use of non-steroidal antiinflammatory drugs and Helicobacter pylori infection on gastric mucosal phospholipid and Hydrophobicity	内科学 3
医 甲 第295号	村田浩之 むら た ひろ ゆき 之	Detection and analysis of intracellular cytokine in peripheral blood lymphocytes from patients with drug-induced liver injury	内科学 3
医 甲 第296号	吉田丈俊 よし だ たけ とし 俊	Functional analysis of RUNX2 mutations identified in japanese patients with cleidocranial dysplasia	小児科学
医 甲 第297号	河内芳正 か とう よし まさ 正	Evaluation of regional aortic distensibility using color kinesis	外科学 1
医 甲 第298号	荒屋潤 あら や じゅん	コバルトによる細胞障害の機序について	内科学 1
医 甲 第299号	ウエイ星皇 ウエイ シェン チェン	Analysis of the promoter and enhancer elements of murine recombination activation gene 2	免疫学
医 甲 第300号	河岸由紀男 かわ ぎし ゆきお 男	Promoter polymorphisms of metabolic enzymes in 5-lipoxygenase pathway in Japanese patients with aspirin-induced asthma	内科学 1
医 甲 第301号	川原順子 かわ はら じゅん こ 子	Mammalian target of rapamycin pathway regulates insulin resistance induced by chronic insulin exposure of 3T3-L1 adipocytes	内科学 1

医 甲 第302号	岸 田 み か まし だ	PGE1 inhibits the synthesis of PAI-1 induced by TNF- $\alpha$ in human mesangial cells mediated through the SAPK/JNK dependent pathway	内科学 1
医 甲 第303号	金 哲 雄 きん てつ お 雄	組換え活性化遺伝子 (RAG) -2プロモーターの制御機構	免疫学
医 甲 第304号	原 田 修 次 はら だ しゅう じ 次	Role of 15-lipoxygenase in rheumatoid synovial cells induced by interleukin-4	内科学 1
医 甲 第305号	堀 宏 之 ほり ひろ ゆき 之	Evidence for an involvement of SH2- containing Inositol phosphatase2 in the insulin resistance of diabetic db/db mice	内科学 1
医 甲 第306号	牧 野 輝 彦 まき の てる ひこ 彦	Identification and characterization of a novel profilaggrin-like protein, Hornerin, involved in differentiation of epidermal keratinocytes	皮膚科学
医 甲 第307号	羅 羽 ら う	Morphological analysis of skin in senescence-accelerated mouse P10	皮膚科学
医 甲 第308号	王 紅 兵 わん ほん びん 兵	A meteoro-chronological study on the occurrence of stroke based on 7-year community registration	保健医学

平成12・13年度医学博士 (論文博士)

医 乙 第291号	坂 東 みゆ紀 ばん どう き	ヒトにおける芍薬・甘草・芍薬甘草湯煎液経口投与時のペオニフロリン・ペオニメタボリン-I・グリチルレチン酸の薬物動態に関する研究	和漢診療学
医 乙 第292号	永 川 修 なが かわ おさむ 修	ヒト前立腺癌細胞株の基底膜浸潤への各種神経ペプチドの影響に関する研究	泌尿器科学
医 乙 第293号	藤 城 よし 幸 ふじ しろ よし ゆき 幸	A novel function of lactate dehydrogenase-A(LDHA) in thymocytes	泌尿器科学
医 乙 第294号	月 城 孝 志 つき しろ たか し 志	Effect of branched-chain amino acids on the composition and cytolytic activity of liver-associated lymphocytes in rats	内科学 3

医 乙 第295号	みなみ むら てつ し 南 村 哲 司	Tumor regression by inductive hyperthermia combined with hepatic embolization using dextran magnetite-incorporated microspheres in rats	外科学 2
医 乙 第296号	こ まえ のり ひさ 小 前 憲 久	小核形成機構に関する研究	生化学 1
医 乙 第297号	い がわ あき ひこ 井 川 晃 彦	Heterogeneous Cardiac Sympathetic Innervation in Heart Failure After Myocardial Infarction of Rats	内科学 2
医 乙 第298号	やま ぐち とし ゆき 山 口 敏 之	エラスターゼ誘発ラット腹部大動脈瘤モデルの改良並びに本実験系における大動脈瘤形成過程及び免疫抑制剤の及ぼす影響についての検討	外科学 1
医 乙 第299号	し みづ てつ ろう 清 水 哲 朗	Prediction of lymph node metastasis by intravenous digital subtraction angiography in breast cancer, its correlation with microvascular density	外科学 2
医 乙 第300号	おぎ いち つね あき 扇 一 恒 章	Tissue factor and cancer procoagulant expressed by glioma cells participate in their thrombin-mediated proliferation	脳神経外科学
医 乙 第301号	なが き やす のり 長 木 康 典	有色家兎の実験的前房内フレア値の上昇に及ぼす黄連解毒湯, 洗肝明目湯, 黄今, および黄今の主成分の影響	眼科学
医 乙 第302号	いけ だ なり こ 池 田 成 子	小切開白内障術後の視力, 前房内フレア値の上昇および眼合併症に及ぼす漢方薬の影響	眼科学
医 乙 第303号	の むら けい こ 野 村 恵 子	Defect of B-cell differentiation pathway in human X-linked agammaglobulinemia	小児科学
医 乙 第304号	と き よし のり 土 岐 善 紀	Mediastinal lymph node metastasis model by orthotopic intrapulmonary implantation of Lewis lung carcinoma cells in mice	外科学 1
医 乙 第305号	ひ の こう し 白 野 浩 司	Salivary excretion of N-nitrosodimethylamine in dogs	外科学 2
医 乙 第306号	しの かわ のり こ 篠 川 宣 子	Risk factor for cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study	内科学 2

医 乙 第307号	じゅうにちよう 十二町	あきら 明	A study of androgen receptor signaling in prostate carcinoma cells	泌尿器科学
医 乙 第308号	さつ さ かず ひこ 佐々和彦		Therapeutic effect of clarithromycin on a transplanted tumor in rats	和漢診療学
医 乙 第309号	おり はら ただ ひろ 折原正周		Effect of Helicobacter pylori eradication on gastric mucosal phospholipid content and its fatty acid composition	内科学 3
医 乙 第310号	つ だ ひろし 津田博		Role of Th2 and Tc2 cells in maintenance of human pregnancy	産科婦人科学
医 乙 第311号	はま みち ゆう じ 浜道裕二		Research for vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease	小児科学
医 乙 第312号	なか ざわ ふじお 中沢不二雄		慢性関節リウマチ薬物療法における滑膜と軟骨のアポトーシス誘導	整形外科科学
医 乙 第313号	ふじ なが ひろし 藤永洋		Analysis of autoantibodies to cell cycle-associated antigens in autoimmune diseases	和漢診療学
医 乙 第314号	やま ざき かず まろ 山崎一磨		Simultaneous induction of galectin-3 phosphorylated on tyrosine residue, p21 <sup>WAF1/Cip1/Sai</sup> and the proliferating cell nuclear antigen at a distinctive period of repair of hepatocytes injured by CCl4	外科学 2
医 乙 第315号	せき ね みち かず 関根道和		The impact of parental or lifestyle factors at age 3 on child obesity at age 9 in Japanese children: a 6-year longitudinal study	保健医学
医 乙 第316号	きた がわ きよ たか 北川清隆		プロスタグランジンE <sub>2</sub> 及びプロスタグランジンE <sub>2</sub> 受容体サブタイプ各アゴニストによる家兎の血液房水柵破綻とテトラメチルピラジンの抑制効果	眼科学
医 乙 第317号	なか だ やす し 中田恭史		Ameliorative effects of a cognitive enhancer, T-588, on place learning deficits induced by transient forebrain ischemia in rats	生理学 2
医 乙 第318号	さ とう あきら 佐藤啓		Glucosamine enhances platelet-derived growth factor-induced DNA synthesis via phosphatidylinositol 3-kinase pathway in rat aortic smooth muscle cells	内科学 1

医 乙 第319号	ほり 堀	えつ 悦	ろう 郎	Effects of a novel arginine-vasopressin derivative, NC-1900, on the spatial memory impairment of rats with transient forebrain ischemia	生理学 1	
医 乙 第320号	にし 西	むら 村	ふさ 房	え 枝	Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genotype and aging on the alcohol-induced physiological changes in japanese subjects	生理学 1
医 乙 第321号	うお 魚	なに 谷	ひで 英	ゆき 之	Induction of E-selectin after partial hepatectomy promotes metastases to liver in mice	外科学 2
医 乙 第322号	かみ 上	やま 山	ひろ 浩	なが 永	Effect of immunity on gene delivery into anterior horn motor neurons by live attenuated herpes simplex virus	脳神経外科学
医 乙 第323号	むら 村	いし 石	やす 康	ひろ 博	マウス腎細胞癌実験的肺転移モデルにおける転移抑制剤の効果に関する研究	泌尿器科学
医 乙 第324号	かさ 笠	はら 原	ゆう 裕	じ 司	自然発症高血圧ラットの血管作動性に及ぼす桂枝茯苓丸の効果に関する研究	和漢診療学
医 乙 第325号	にい 新	ざわ 澤	あつし 敦		生薬粉防己の慢性関節リウマチに対する有効性・免疫調節作用の検討	和漢診療学

## 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、会長の招集を受け、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、寄付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日より実施する。  
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

会長 倉知正佳 平成13年12月～  
 副会長 平賀紘一 平成14年6月～  
 木村友厚 平成14年6月～

### 理事

庶務 平賀紘一 平成14年6月～  
 会計 早坂征次 平成10年12月～  
 山崎光章 平成14年6月～  
 集会 平賀紘一 平成14年6月～  
 西条寿夫 平成14年6月～  
 編集 三崎拓郎 平成9年12月～  
 小林正 平成10年12月～  
 白木公康 平成10年12月～  
 小川宏文 平成10年12月～  
 井上博 平成11年12月～  
 筒口由美子 平成11年12月～  
 田中三千雄 平成11年12月～  
 広瀬幸美 平成11年12月～  
 木村友厚 平成13年4月～  
 落合宏 平成14年6月～  
 高野康雄 平成14年6月～  
 監事 諸橋正昭 平成9年12月～  
 塚田一博 平成10年12月～

### 評議員 (50音順)

井上博, 遠藤俊郎, 大谷修  
 落合宏, 小野武年, 鏡森定信  
 北島勲, 木村友厚, 倉知正佳  
 小林正, 近藤隆, 斎藤滋  
 笹原正清, 澤田愛子, 白木公康  
 瀬戸光, 高野康雄, 高屋憲一  
 滝澤久夫, 武田龍司, 田澤賢次  
 田中三千雄, 塚田一博, 筒口由美子  
 寺澤捷年, 永山くに子, 成瀬優知  
 西条寿夫, 早坂征次, 林隆一  
 平賀紘一, 広瀬幸美, 福田正治  
 布施秀樹, 舟田久, 古田勲  
 三崎拓郎, 宮脇利男, 村口篤  
 諸橋正昭, 山崎光章, 渡辺明治  
 渡辺行雄

(以上43名)

(敬称略)

(平成14年7月1日現在)

(敬称略)

(平成13年12月1日現在)

## 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,  $\mu$ m, nm, Å。[重さ] kg, g, mg,  $\mu$ g。[面積]  $m^2$ ,  $mm^2$ 。[体積]  $m^3$ ,  $cm^3$ ,  $mm^3$ 。[容積] l, ml,  $\mu$ l。[モル数・濃度等] mol, mmol,  $\mu$ mol, nmol, pmol, M(mol/liter), Eq, N(normal), %, [時間] d(日), h(時), min(分), s(秒), ms,  $\mu$ 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),  $L D_{50}$ ,  $ED_{50}$  (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……Sase<sup>1)</sup>)で番号を付し, 次の例の記載法で末尾に番号順にまとめる。著者が5名以上の場合は最初の3名を記し, あとは「ほか」(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-<sup>14</sup>C]-酢酸・Na投与後の呼吸<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>排出と<sup>14</sup>C体内分布. 麻酔 34: 349-655, 1985.

和文単行本

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

英文原著文献

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



36 : 181-188, 1986.

英文単行本

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

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

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

#### B 欧文論文

- a) 原稿の形式 表紙、英文抄録、本文、文献、和文要旨、表、図の順とし、コピー2部とともに提出する。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、本文総枚数、和文題目、和文著者名、和文要旨、表、図の各枚数、別刷希望数(50部単位、朱書)とし、

編集部への希望事項は別紙に記入添付する。

- d) 英文要旨と和文要旨 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 〒930-0194 富山市杉谷2630

富山医科薬科大学医学会

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

富山医科薬科大学医学会誌第14巻第1号をお届けします。本号には原著5編、症例報告1編、そして加須屋先生、上村先生の最終講義、高野先生、山崎先生、北島先生による就任講演原稿を入れさせて頂くことができました。いずれも御執筆下さった先生方の内容ある力作であり、読者の一人としても大いに刺激を受けました。御投稿、御執筆をいただきました先生方には心よりお礼を申し上げます。

すでにお気づきかも知れませんが、本誌は2000年に発刊された第13巻第1号以来であり、昨年度は原稿の集まり具合などから、休刊となっておりました。本誌は歴代の編集委員の方々の努力のもとで、その存在意義を模索しながら進

んできたように見えますが、何よりもその価値の大半はコンテンツによって決まります。原著、レビュー、その他の情報を含めて良いコンテンツがあり、その結果さらに良いコンテンツが集まる、という循環を形成してほしいものですが、そうっていないのが問題となるところです。何といたっても会員諸氏の本誌に対する積極的なcontributionが求められています。原著はもちろんのこと、さまざまな御寄稿を大いに歓迎致します。会員諸氏の先生方には、どうか他誌の依頼原稿は少しは休んで頂いて、本誌への御寄稿を是非ともお願いしたく思っております。

(木村友厚)

### 編集委員

木村友厚(委員長, 整形外科学)

三崎拓郎(第一外科学)  
白木公康(ウイルス学)  
筒口由美子(精神看護学)  
広瀬幸美(小児看護学)

小林正(第一内科学)  
井上博(第二内科学)  
田中三千雄(成人看護学)  
小川宏文(第二生化学)

富山医科薬科大学医学会誌

第14巻 第1号

発行日 平成 14 年 8 月

編集発行 富山医科薬科大学医学会  
富山市杉谷 2 6 3 0 番地  
〒930-0194  
TEL (076)434-2281(代)

印刷 あけほの企画株式会社  
富山市住吉町 1 丁目 5 -18  
〒930-0031  
TEL (076)424-1755(代)

