

富山医科薬科大学医学会誌

TOYAMA MEDICAL JOURNAL

第2巻 第1号

平成元年3月

— 目 次 —

昭和63年度シンポジウム「富山医科薬科大学における臓器移植の現況と将来展望」

司会のことば	片山 喬, 飯田 博行	1
1. わが国における腎移植の動向	片山 喬	2—3
2. 腎移植の臨床成績と泌尿器科的合併症	古田 秀勝, 酒本 護, 片山 喬	4—6
3. 内科からみた腎移植	泉野 潔, 飯田 博行	7—10
4. 幼小児期の腎移植	樋口 晃, 岡田 敏夫	11—14
5. 腎移植における組織適合性の検討	西野 主真, 増山 淳子, 多葉田祥代, 井上 恭一, 藤巻 雅夫, 森田 猛, 川田やす子, 泉野 潔, 飯田 博行, 片山 喬	15—18
6. 腎移植に対する手術部の対応	佐藤根敏彦, 伊藤 祐輔	19—20
7. 腎移植患者のクリーンルーム入室に関する調査	村上 佳子	21—23
8. 富山医科薬科大学脳死判定規準案について	岡 伸夫, 高久 晃	24—27
9. ヨーロッパに於ける心臓移植の現況	村上 新	28—30

原 著

肝細胞癌および慢性肝疾患における癌遺伝子 <i>c-myc</i> , <i>c-Ki-ras</i> , <i>c-Ha-ras</i> の 脱メチル化に関する研究	愛場 信康, 南部 修二, 井上 恭一, 佐々木 博	31—42
--	----------------------------	-------

記 事

第20回～22回富山医科薬科大学医学会学術集会(記録)	43—45
第1回・2回富山医科薬科大学電子顕微鏡懇話会(題名)	46
第1回～8回富山医科薬科大学RI実験センター研究発表会(題名)	47—50
第1回～15回富山医科薬科大学血管懇話会(題名)	51—52
雑 報 学位授与 課程博士・論文博士(昭和60～63年度)	53—60
富山医科薬科大学医学会会則	61
富山医科薬科大学医学会役員	62
「Toyama Medical Journal」投稿規定	63—64
編集後記	

シンポジウム「富山医科薬科大学における 臓器移植の現況と将来展望」

司会のことば

片山 喬*, 飯田博行**

富山医科薬科大学泌尿器科学教室*, 内科学第2教室**

今回標題の医学会シンポジウムが開催されるにあたり、医学会集会幹事山本教授の御指名により、われわれが司会をつとめることになった。本シンポジウムは2部に分けられ、第1部は「富山医科薬科大学における腎移植」として昭和58年以来本学腎移植チームが行ってきた生体腎および死体腎移植にたずさわっている各部門の方々から、その成績、予後、問題点などをうかがい、今後の腎移植の発展に資することを目的とした。従って、泌尿器科、第2内科、小児科、手術部の医師サイドのみならず、輸血部・透析部・看護部からも御発表頂き、有意義な討論が出来たことを深く感謝している。また腎移植、とくに死体腎移植については腎提供者の確保という社会的な問題もあり、これは日本人の死生観という命題とも関連しているので、僧侶でもある篁俊男氏（篁整形外科病院長）にとくにお願いして臓器移植と宗教の死生観についてお話し頂き大きな感銘をうけた。

第2部の「富山医科薬科大学における臓器移植の将来を考える」では本学の脳死判定基準案について脳神経外科からの報告があり、さらに最近ヨーロッパから帰られた第1外科村上氏よりフランス等における心臓移植について経験されたところをお話し頂いた。現在では腎移植、角膜移植のみが行われている本学でも、脳死の問題が解決し、臓器提供者があらわれれば、心臓や肝臓などの移植に発展していくことが期待される。

本シンポジウムは多くの興味ある話題が提供され、3時間の予定が延長してしましたが決して長くは感じられず、討論時間をもっととりたい状態であった。臓器移植という現代医療の最先端領域についてこうしたシンポジウムが本学で持たれたことは大変喜ばしいが、更に移植に関する基礎研究が本学でもっと行われるようになること、および脳死の問題について国民的理解が得られ臓器提供者が多くなることを希望するものである。

わが国における腎移植の動向

片 山 喬

富山医科薬科大学泌尿器科学教室

シンポジウムをはじめるとにあたり第 1 部の前置きとしてわが国における腎移植の現況について簡単に述べてみたい。

1) 慢性腎不全患者に対する人工透析療法

慢性腎不全に対しては人工透析療法があり、1986 年末現在わが国で 73,537 人が透析療法を受けており、これは前年に比し、7,227 人の増加となっている¹⁾。その推移は図 1 に示すとおりで、今後更に増加することが予想される。実際、富山県内の透析患者は 1986 年末で 655 人となっているが、その後の増加により 1988 年末には約 800 人に達している。透析歴の長い患者も増加し、1986 年末現在 10 年以上 15 年未満透析

患者が 9,100 人、15 年以上 20 年未満が 632 人、20 年以上が 3 人であるという。

人工透析療法は慢性腎不全患者の生命を救う極めて優れた療法であり、さらに近年施設、機器、その他の医療環境が整備されるようになって安全に行われており、社会復帰し仕事をしながら夜間透析をうけるというケースが増えている。しかし、かつては考えられなかったような長期透析患者がみられるようになったことなどから、いくつかの問題点が明らかになってきたことも事実で、これを表 1 にまとめてみた。すなわち透析患者では、社会生活の質が種々の点で明らかに低下しているのがみられると共に、透析の長期化に伴う合併症の出現が大きな問題になっている。また人工透析にかかる費用の国家経済に及ぼす影響も決して無視出来ない²⁾。こうしたことから透析患者の中で腎移植を望む声が高まり、厚生省などの行政側からもその必要性が強調されるようになってきている。

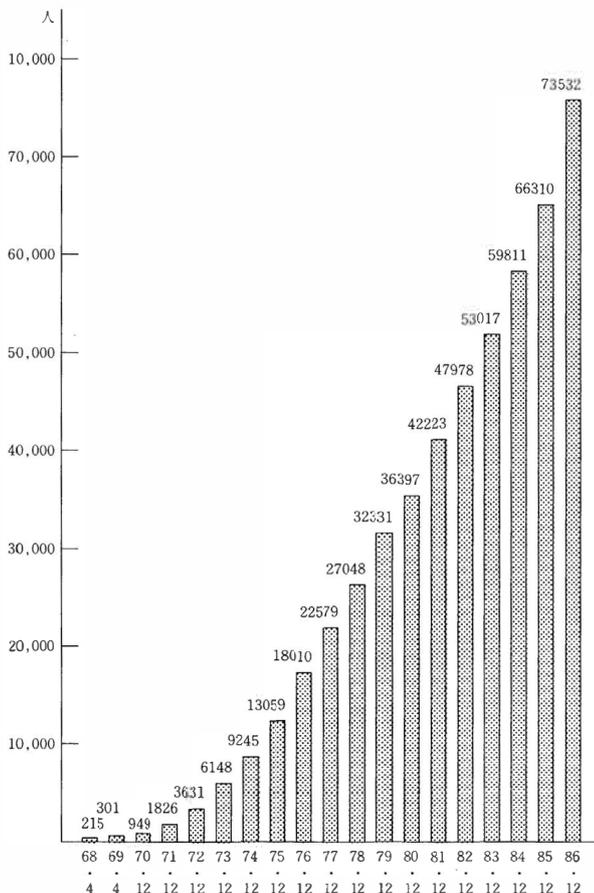


図 1 わが国の慢性透析患者数の推移

表 1 人工透析療法の問題点

- (1) 水分摂取、食事の制限
——自己管理の必要性
- (2) 一定時間器械にしばられる
- (3) 性生活などの質の低下
- (4) 長期透析合併症の発現
毛根管症候群
アルミニウム血症——透析脳症
悪性腫瘍の発生など
- (5) 国民医療経済への影響

2) 腎移植の現況

腎は 2 ヶあり、片側腎を剔出しても生命を維持出来ることから、健康な人の片側の腎を剔出し腎不全患者に移植する(生体腎移植)という考えが古くからあり、さらに死亡した人の正常な腎臓を移植(死体腎移植)出来ないかという問題が出てきた。このことから動物実験では、すでに今世紀初頭に腎移植

が行われている。

わが国では1964年に初めて生体腎移植が、1965年に死体腎移植が行われたが、長期生存例がみられるようになったのは1968年頃からである。その後年々移植例は増加の傾向を示し、1987年末には5,328例に達しているとは云え、近年死体腎提供者の伸びがとまり、年間移植数は頭打ちの状況にある(表2)³⁾。

腎移植をうけた患者の死亡原因の第1、第2は拒絶反応と感染による敗血症であり、近年における腎移植の成績の向上は、この両者に対する対策が出てきたためと考えられる。すなわち新しい免疫抑制剤として登場した ciclosporin は従来用いられてきた azathioprin や methylprednisolone と併用して用いられ効果をあげているし、提供者からの輸血(donor specific transfusion)や CD3 に対する抗体である OKT3 の導入も拒絶反応に有用と考えられている。また感染症の中でもとくに問題となる cytomegalovirus や *Pneumocystis carinii* に対する治療法が開発されたこと、他、症例数が増えて各施設で経験が積まれたことや周辺技術の進歩が寄与していることは云うまでもない。

富山医科薬科大学では附属病院開院直後より、第2内科、小児科、第1外科、泌尿器科の4科を中心に透析部、輸血部、看護部、手術部など関連諸部門

の協力を得て腎移植チームを作り、講演会、勉強会、移植を行っている他施設の見学などを行い準備をつづけ、1983年11月22日に第1例の生体腎移植を、1986年10月4日に第1例の死体腎移植を行い、この受腎者は共に現在まで腎生着、脱透析状態をつづけ社会復帰している。

3) 死体腎移植推進へ

腎移植医療には必ず donor(腎提供者)と recipient(受腎者)が存在することから、他の医療とは様相を異にしている。donor は生体腎移植では近親者に限られるが、実際に適当な人が居る場合は少なく、移植を希望する患者は死体腎提供を待たねばならない。現に富山県内でも多くの腎不全患者が受腎登録をして腎提供を待っているが、富山県ではまだ6名に死体腎移植が行われたのみで、富山県内の死体腎提供は3名にすぎない。

腎移植は現在では安全に行える医療行為であると云えるが、今後腎不全患者対策の一環として腎移植を進展させて行くには腎提供者の確保が第1である。近々富山県腎臓バンクが発足するのでPR活動などさらに活発な動きがあるものと期待している。

文 献

- 1) 小高通夫：わが国の透析療法の現況(1987)、透析会誌 21：1-39, 1988.
- 2) 田島 惇ほか：透析療法と腎移植—医療経済と患者の生活の質における比較—。泌尿紀要 33：1536-1541, 1987.
- 3) 日本移植学会：腎移植臨床登録集計報告(1987年)。移植 23：315-333, 1988.

表2 年次別・ドナーの種類別・腎移植回数

年(西暦)	死体	親	同胞	一卵性 双生児	実子	他 血縁者	非血縁	無記	計
1967年以前	11	24	13	0	1	1	33	0	83
1968	14	22	4	1	0	0	6	0	47
1969	6	9	2	0	0	0	3	0	20
1970	6	7	8	0	0	0	0	0	21
1971	4	22	13	2	0	0	1	0	42
1972	4	26	11	0	0	0	0	0	41
1973	4	64	16	0	1	0	1	0	86
1974	8	76	38	2	0	0	1	0	126
1975	4	95	33	0	2	1	0	0	135
1976	22	98	33	0	0	1	1	0	155
1977	27	131	37	0	0	0	2	0	197
1978	35	171	42	0	1	4	4	0	257
1979	51	130	44	1	0	0	1	0	227
1980	49	180	54	2	0	0	0	0	285
1981	119	183	55	0	1	0	3	0	361
1982	154	193	54	1	0	0	0	0	402
1983	190	261	63	1	3	3	5	1	527
1984	159	318	75	0	3	2	2	0	559
1985	143	325	71	1	5	5	3	1	554
1986	169	360	78	2	5	4	7	7	632
1987	118	340	80	2	4	7	9	12	572
計	1,297	3,035	824	15	26	28	82	21	5,328

日本移植学会

腎移植の臨床成績と泌尿器科的合併症

古田 秀勝, 酒本 護, 片山 喬

富山医科薬科大学泌尿器科学教室

はじめに

末期腎不全患者に対する治療法として血液透析のほかに、腎移植術が行われている。日本では、1987年末までに全移植数が5328回行われ、そのうち死体腎移植は1297回行われている¹⁾。しかしながら、これは米国やヨーロッパで1年間におこなわれる移植回数にも満たない。富山医科薬科大学では、1983年11月22日に第1例目の生体腎移植を施行して以来1988年10月30日までに14例の腎移植を行った。今回われわれは、これらの症例における術後の泌尿器科的合併症について検討したので報告する。

対 象

富山医科薬科大学で1983年11月22日以降より行われた生体腎移植9例、ならびに1986年10月1日以降に行った死体腎移植5例の計14例を対象とし性別、移植時年齢、移植後経過年月日、供腎者、血清Cr

値、検尿、透析の有無、泌尿器科的合併症の有無について検討した。

結 果

1988年10月までの腎移植症例を表1に示す。このうちLDは生体腎移植を、CDは死体腎移植をあらわす。性別は、男性9例、女性5例とやや男性が多かった。移植時年齢は、18歳から54歳で平均32.1歳であった。20代、30代がそれぞれ5例で受腎者の大半をしめていた。1983年11月以降より行われた生体腎移植9例は、移植後最長5年から最短8ヶ月まで、平均2年3ヶ月を経過している。死体腎移植5例は、1986年10月以降に行って以来移植後最長2年から最短1年2ヶ月で、平均1年8ヶ月経過している。これらの腎移植患者は生体腎移植、死体腎移植ともすべて第1回目の移植である。生体腎移植の供腎者は、父親あるいは母親からがほとんどであるが、生体腎移植の第6例目(LD6)は、娘から母親への提供で

表1 富山医科薬科大学における1988年10月までの腎移植症例

症例	分類	患者	性別	年齢 (移植時)	移植年月日	移植後経過 年月	供腎者	泌尿器科的 合併症の有無	検査データ				透析の有無
									('87年9月)		('88年10月)		
									血清Cr値	検尿	血清Cr値	検尿	
1	LD 1	Y.M.	男	27	1983/11/22	5年	父親	なし	1.7	異常なし	2.1	異常なし	(-)
2	LD 2	K.S.	男	27	1984/09/25	4年1ヶ月	母親	尿瘻 尿路感染症	2.7	異常なし	2.3	異常なし	(-)
3	LD 3	M.N.	男	23	1985/09/10	3年1ヶ月	母親	尿路結石	1.7	異常なし	1.9	蛋白(±)	(-)
4	LD 4	M.E.	男	37	1985/12/03	2年10ヶ月	父親	尿路結石	1.3	異常なし	1.5	異常なし	(-)
5	LD 5	T.A.	男	30	1986/05/13	2年5ヶ月	母親	尿路感染症	1.8	異常なし	1.8	異常なし	(-)
6	CD 1	K.S.	男	43	1986/10/01	2年	死体腎	尿瘻(膀胱皮膚瘻) 傍精索膿瘍 尿路感染症 (慢性前立腺炎)	1.5	尿培養(-) 白血球 (多数/HPF) 球 菌(+)	1.4	尿培養(-) 白血球 (多数/HPF)	(-)
7	LD 6	R.T.	女	54	1986/10/21	2年	娘	尿路感染症	0.6	異常なし	1.2	白血球多数/HPF	(-)
8	CD 2	T.M.	男	38	1986/10/28	2年	死体腎	尿路感染症	1.8	異常なし	1.3	異常なし	(-)
9	CD 3	N.S.	男	33	1987/01/12	1年6ヶ月 で透析再開	死体腎	なし	3.3	異常なし	('88年7月) 10.7	—	'88年7月より 透析再開
11	CD 4	M.M.	女	31	1987/02/24	1年8ヶ月	死体腎	なし	2.7	異常なし	2.7	RBC 2-3/HPF	(-)
12	CD 5	K.T.	男	41	1987/08/24	1年2ヶ月	死体腎	なし	3.3	異常なし	4.5	蛋白(+)	(-)
13	LD 8	M.K.	女	23	1987/09/08	1年1ヶ月	母親	なし	1.1	異常なし	1.1	異常なし	(-)
14	LD 9	H.O.	女	24	1988/02/16	8ヶ月	父親	なし	—	—	1.1	蛋白(±)	(-)
10	LD 7	K.K.	女	18	1987/02/10	1年7ヶ月 で死亡	母親	なし		'87年9月	'88年7月	'88年9月	'88年9月 死亡
									血清Cr値	0.6	1.0	8.2	
									検尿	異常なし	時々蛋白(+)	RBC 15-20/HPF	

あった。しかしながら、現在まで兄弟間の腎提供は1例もない。死体腎移植での組織適合性抗原(HLA)の適合性は、死体腎移植第1例から4例まではDR抗原はすべて一致していたが、第5例目(CD 5)はClass 1抗原で cross reation としての一致をみるだけでDR抗原は一致しておらず matching は悪かった。現在までの経過であるが、死体腎移植の第3例目(CD 3)は、慢性拒絶反応のため移植後1年6ヶ月目の1988年7月より人工透析を再開している。また、生体腎移植の第7例目の患者は経過良好であったが移植後1年7ヶ月目に急性拒絶反応を発症し、これを契機に1988年9月に死亡している。その他の症例は全例1988年11月現在人工透析を離脱している。これらの透析離脱している症例の1988年10月現在の検査値をみると、死体腎移植を行った症例の中でも、比較的 HLA の適合が悪かった死体腎移植第5例目(CD, 5)で血清 Cr 値が4.5と高くなって、蛋白尿も認めている。およそ1年前の1987年9月の血清 Cr 値と比べてみるとその変化が、他の症例より著しいことがわかる。そのほかの透析を離脱している症例では血清 Cr 値には大きな変化はみられない。尿所見では移植前から慢性前立腺炎があった死体腎移植第1例目(CD 1)では、移植後も慢性膀胱炎のため尿中白血球を多数認めている。生体腎移植第6例目(LD 6)の尿中白血球多数は今回一時的なものであり、急性膀胱炎であると考えられる。この2例は外来にて保存的治療で管理されている。一方、腎移植後の泌尿器科的合併症は、生体腎移植の第2例目(LD 2)で尿管膀胱新吻合部出血を認めさらにこれを契機としたと思われる下部尿管の尿瘻が1例あった。死体腎移植の第1例目(CD 1)で膀胱頂部からの尿瘻を認め、さらにこれが誘因となったと思われる傍精索膿瘍が1例あった。生体腎移植の3例目(LD 3)、4例目(LD 4)のそれぞれに尿管膀胱新吻合部の尿路結石が認められた(計2例)。尿路感染症を生体腎移植症例で3例、死体腎移植症例で2例の計5症例認めた。これをまとめると泌尿器科的尿路合併症は計7症例に認められたことになる(表2)。このうち生体腎移植第2例目(LD 2)は、尿管膀胱新吻合部出血と尿管膀胱新吻合部の尿瘻であった。下部尿管が、かなりの長さで壊死になっており再度、膀胱と移植尿管の新吻合術を行うことが困難であつ

表2 腎移植後尿路合併症

尿路合併症	例数(症例)		合計
	生体腎移植	死体腎移植	
尿瘻	1 (LD 2)	1 (CD 1)	2
尿路結石 (尿管膀胱新吻合部)	2 (LD 3) (LD 4)	0	2
尿管膀胱新吻合部出血	1 (LD 2)	0	1
傍精索膿瘍	0	1 (CD 1)	1
尿路感染症	3 (LD 2) (LD 5) (LD 6)	2 (CD 1) (CD 2)	5
合計	7 (5症例)	4 (2症例)	11 (7症例)

た。これらの治療として出血に対しては止血術を行ったが、移植した下部尿管の壊死部分が広範囲であり尿管下部を長く切除した。このため、受腎者の右側自己尿管に移植尿管を端端吻合するかたちの自己尿管移植尿管新吻合術を施行した。死体腎移植第1例目(CD 1)の尿瘻は、移植後約50日目に生じた膀胱皮膚瘻であった。膀胱鏡所見で尿管膀胱新吻合部は問題なく生着しており正常であった。これとは別に膀胱を縫合したと考えられる膀胱頂部に瘻孔を認めた。カテーテルを2週間留置し保存的に様子を見たところ、膀胱皮膚瘻は完治し尿漏は消失した。さらにこの患者は、微熱を伴って右鼠径部の圧痛と発赤を膀胱皮膚瘻発症後約14日目頃より認めた。臨床的に精索部の膿瘍を疑いこれに対しては、移植後67病日に傍精索膿瘍切除術を施行した。生体腎移植3例目(LD 3)、4例目(LD 4)では尿路結石を認めた。結石は2例とも尿管膀胱新吻合部にできたもので、同部の狭窄が原因であると思われた。これらに対しては経尿道的に内視鏡下で尿管切石術が施行され同時に、吻合部の狭窄部切開術も行った。結石成分は、LD 3ではタンパク、LD 4ではシュウ酸カルシウムであった。尿路感染症はすべて保存的に管理し得た。原因菌は、生体腎移植第5例目(LD 5)、6例目(LD 6)、死体腎移植の第6例目では大腸菌、生体腎移植第2例目(LD 2)では肺炎桿菌であった。腎移植を施行する前から慢性前立腺炎が基礎疾患としてあった死体腎移植第1例目(CD 1)は、前立腺分泌液の培養で、緑膿菌や *Klebsiella* 属が検出されていた。CD 1は、移植後尿流出を認めるようになってからは尿培養は陰性であるが尿中白血球が持続している。そのほかの残りの症例では、尿流出を認めてからは尿所見に異常はなくなり尿培養でもすべ

て陰性となっている。

考 察

腎移植術は、腎不全患者に対する治療法としてすでに確立されたものであり特に目新しいものではない。年間10,000人以上が血液透析に導入され、維持透析患者は年間 6,800人以上のペースで増え続けているといわれる²⁾。これらの患者の2割以上が腎移植を希望しているとの報告もある。週3回の維持透析を行うことは、精神的、肉体的に苦痛であるばかりでなく経済的にも問題があり、とくに20代、30代の壮年層ではその家族にも負担が強いられることもある。日本移植学会の報告でも受腎者は男性が70.5%であり、20代30代の男性だけで腎移植全体の51.9%を占めるとのことであるが¹⁾、これは以上のような事情が反映されているものと思われる。富山医科薬科大学で施行した腎移植14例でも、20代が5例、30代が5例と全体の7割を占めており男性に多いという同様な傾向を呈した。腎移植後の尿路合併症あるいは術後合併症については多くの施設から報告がなされている。有馬ら³⁾は1983年8月から1987年末まで30例の移植で、尿路感染症として前立腺炎を1例認めただけで術後合併症は認めず、再手術例は1例もなかったと報告している。阿曾ら⁴⁾は100回の腎移植で尿管膀胱吻合物の狭窄、閉塞を4例に認め、うち2例に再度、新吻合術を施行したと報告している。さらにこの100回行った移植で尿管結石は2例に認め、いずれも尿管膀胱新吻合部に発生し、結石分析では、リン酸アンモニウムマグネシウムと尿酸であったと報告している。これらの治療は、1例は観血的に、1例は内視鏡的に摘出できたとしている。高橋ら⁵⁾は、移植353例で尿瘻は1%以下の3例、高度の尿路感染症12例(3.4%)であったと報告している。津川ら⁶⁾も、105例の移植で5例(4.7%)に尿瘻をみたと報告している。これらの報告と、われわれの成績を比較すると、われわれが経験した尿瘻は2例(14%)、尿管結石は2例(14%)ある。母数が少ないために単純な比較はできないが、諸家に比べ本施設でやや発生頻度が高く、反省する必要がある。結石の発生はやはり尿管と膀胱を吻合した部分に多く、狭窄や使用した縫合糸を核として発生するようである。治療法についてはわれわれが行ったように、ま

ず、内視鏡的に摘出術をこころみて、これが不可能であれば、観血的に手術を行うのが一般的である。尿路感染症についても移植後免疫抑制剤を使用するが、サイクロスポリンの登場でステロイド等の量が減らせるため重症の感染症は減少しているとの報告がある⁴⁾。泌尿器科的尿路合併症は、かなり高頻度に認められたが、早期に対処すれば治癒可能であり、移植後は合併症の可能性を考慮し、経過を観察することが重要であると思われる。

結 語

1. 富山医科薬科大学で施行した生体腎移植9例、死体腎移植5例の経過ならびに泌尿器科的合併症について報告した。
2. 生体腎移植を施行したもののなかで、経過良好であったにもかかわらず、急性拒絶反応を契機として移植後1年7ヶ月後に死亡した症例が1例あった。また、死体腎移植を施行したもののなかで慢性拒絶反応のため移植後1年6ヶ月で人工透析を再開した症例が1例ある。しかしながら他の12例は良好な経過であり現在も透析を離脱している。
3. これまでの腎移植後の泌尿器科的合併症は、保存的に治療し得たものは膀胱頂部からの尿瘻(CD 1)と尿路感染症のみで、出血や尿管膀胱新吻合部からの尿瘻あるいは膿瘍に対しては観血的な治療を要した。移植後の尿路合併症は高頻度に認められたものの、外科的方法あるいは保存的治療で十分に対処できたものと考えられた。

文 献

- 1) 日本移植学会：腎移植臨床登録集計報告(1987年)。移植 23：315-333, 1988.
- 2) 小高通夫：わが国の透析療法の現況。透析会誌 20：11-46, 1987.
- 3) 有馬正明ほか：シクロスポリン使用死体腎移植の成績。日泌尿会誌 79：1187-1192, 1988.
- 4) 田島 惇ほか：腎移植自験例 100回(97症例)の臨床成績。日泌尿会誌 79：1488-1496, 1988.
- 5) 高橋公太ほか：腎移植 350例の経験。日泌尿会誌 77：1188-1199, 1986.
- 6) 津川龍三ほか：生体腎移植 105例の経験。日泌尿会誌 78：880-887, 1987.

内科からみた腎移植

泉野 潔, 飯田 博行
富山医科薬科大学内科学第2教室

はじめに

腎移植は、慢性腎不全の根治的な治療法として確立され、近年その成績が一段と向上している。当院では、泌尿器科、第1外科、小児科および第2内科からなる腎移植班が作られ、昭和58年11月、第1例目の腎移植に成功して以来、昭和63年12月まで、生体腎移植9例、死体腎移植5例の計14例の腎移植を施行してきた。当科では成人の12例（生体腎移植7例、死体腎移植5例）の術前、術後管理を担当してきた。この12例について腎移植成績、急性拒絶反応および内科的腎移植合併症について報告する。

対象症例と方法

1. 受腎者（レシピエント）

生体腎移植症例は男性4例、女性3例、年齢は24才から54才であった。腎不全の原疾患はIgA腎症1例、間質性腎炎1例、巣状糸球体硬化症1例、組織像不明の慢性腎炎4例であった。透析期間は4ヶ月から6年9ヶ月であった。

死体腎移植症例は男性4例、女性1例、年齢は31才から43才であった。腎不全の原疾患は慢性腎炎4例、妊娠中毒症1例、透析期間は3年4ヶ月から8年であった。

2. 腎提供者（ドナー）

生体腎移植のドナーは父親3例、母親3例、娘1例で年齢は34才から64才であった。

死体腎移植のドナーは全例男性で、年齢は18才から63才であった。死因は気管支喘息による呼吸不全、外傷による硬膜下血腫、拡張型心筋症による急性心不全、クモ膜下出血および橋出血であった。温阻血時間（腎摘出から灌流までの時間）は6分から37分、全阻血時間（腎摘出から血管吻合までの時間）は7時間18分から25時間28分であった。

3. 免疫抑制療法

拒絶反応に対する免疫抑制療法として、第1例目は副腎皮質ステロイド（ステロイド）とアザチオプリン（AZ）第2, 3, 4例目はステロイドとシクロスポリン（CyA）を用いた。第5例目よりステロイドおよびCyAの副作用軽減のため、ステロイド、CyAおよびAZ（またはミゾリピン）の3者併用とし、ステロイドおよびCyAの投与量を減量している。免疫抑制療法には、統一されたものはないが、最近この3者併用療法が多くの施設で行われている^{1), 2)}。

ステロイドはメチルプレドニソロンを用い、移植当日500mgを点滴静注し、以後漸減し、40mgに減量したところで経口投与に切替えている。AZは1mg/kgを投与し、白血球減少または肝障害などの副作用がみられた場合、ミゾリピンに変更している。CyAは生体腎移植の場合、移植3日前より10mg/kgを経口投与、術後はその $\frac{1}{3}$ 量を点滴静注し、以後再び経口で6~8mg/kgを投与し、血中濃度を術後2週間はトラフレベルで100~150ng/ml、それ以後は50~100ng/mlに保つようにしている。死体腎移植の場合は、移植日にCyA 2mg/kgを点滴静注し、経口投与となってから4mg/kgを投与し、トラフレベルを50~100ng/mlに保つようにしている。死体腎移植の場合は、術後の虚血性尿細管壊死は必発である。この場合CyAの腎毒性が増強するとされており³⁾、生体腎移植に比べCyAの投与量は少なくしている。CyAのbioavailabilityは患者間はもとより、同一患者においてさえ移植後の時期により非常にばらつきの大いことが広く認められている⁴⁾ので、血中濃度のモニターが重要である。

成 績

1. 移植成績（表1）

生体腎移植では移植後の観察期間は1年から5年3ヶ月であるが、死亡例はなく、全例生着し、透析から離脱している。最終観察時の血清クレアチニン

表1 腎移植成績

症 例	血清クレアチニン	蛋白尿	観 察 期 間
LD1	2.0mg/dl	(±)	5年3ヶ月
LD2	2.4mg/dl	(-)	4年5ヶ月
LD3	1.4mg/dl	(-)	3年2ヶ月
LD4	1.8mg/dl	(-)	2年9ヶ月
LD5	1.2mg/dl	(-)	2年4ヶ月
LD6	1.1mg/dl	(-)	1年5ヶ月
LD7	1.1mg/dl	(4+)	1年
CD1	1.4mg/dl	(-)	3年2ヶ月
CD2	1.3mg/dl	(-)	2年3ヶ月
CD3	1年6ヶ月後透析に再導入		
CD4	2.7mg/dl	(-)	2年
CD5	4.5mg/dl	(2+)	1年6ヶ月

LD: 生体腎移植例 CD: 死体腎移植例

は、1.1mg/dlから2.4mg/dlと腎機能は良好に保たれている。尿蛋白は生体腎移植症例(LD)1で(±)、LD7で(4+)である。LD7の腎不全の原疾患は、巣状糸球体硬化症であり、本症では移植腎に高率に再発することが報告されている⁵⁾。移植後36日目の腎生検で、巣状硬化病変は認めなかったが、電顕で足突起の広範な癒合がみられ、また移植直後より高度の蛋白尿を呈したことから、巣状糸球体硬化症の再発が強く疑われた。

死体腎移植では移植後の観察期間は1年6ヶ月から3年2ヶ月である。死亡例はないが死体腎移植症例(CD)3が移植1年6ヶ月後に透析に再導入されている。本例はCyAの吸収率が悪く、移植後の血中濃度が低値で、移植4日後に拒絶反応があった。移植47日後および9ヶ月後にも拒絶反応がみられた。47日目の腎生検では、間質の細胞浸潤のみであったが、9ヶ月後には、間質の細胞浸潤に加え、間質の高度の線維化もみられ、慢性拒絶反応の所見がみられた。本例の移植腎喪失の原因は慢性拒絶反応と考えられる。CD5の血清クレアチニンは4.5mg/dlと高値であるが、本例は腎摘出の際、灌流が十分に行えず、術後一部に腎梗塞をおこした例である。他の3例はほぼ良好な腎機能を保っている。

2. 急性拒絶反応

急性拒絶反応は生体腎移植6例、死体腎移植1例

に計14回みられた。発症時期では術後1週間以内に7回(50%)、1週間から1ヶ月以内に2回(14.3%)、1ヶ月以降5回(35.7%)であった。術後1週間の免疫抑制療法をもっと強化すべきと考える。

急性拒絶反応の所見では発熱92.8%、血清クレアチニンの上昇92.8%、尿中FDPの上昇88.8%と多いものであったが、移植腎の圧痛、腫張50%、尿量減少は44.4%と少なかった。CyAが導入されてから、従来の免疫抑制療法の時代にみられた発熱、移植腎の圧痛、急激な乏尿などの臨床症状に乏しい場合が多く²⁾、加えてCyAの腎毒性により血清クレアチニンの上昇する場合もあり、急性拒絶反応の診断は難しいものとなっている。したがって、腎生検を行ない組織学的に診断することが重要である。LD7では、巣状糸球体硬化症の再発を疑って腎生検を行ったところ、偶然拒絶反応が見つかった。

急性拒絶反応の治療にはステロイドのパルス療法を全例に、血漿交換を6例に、抗リンパ球グロブリンを4例に、局所の線照射を1例に施行し、全例で軽快している。急性拒絶反応の主要な発症機序に細胞性免疫および液性免疫が関与するとされている。ステロイド抵抗性の拒絶反応には、血漿交換療法が行われている。われわれもパルス療法で血清クレアチニンが下降しない場合、血漿交換療法を併用している。特に移植後2から6日以内におこる促進型拒絶反応には有効であった。

表2 腎移植合併症

1. 無腐性大腿骨頭壊死	2例
2. 感 染 症	6例
尿路感染症	4例
敗 血 症	2例
出血性膀胱炎	2例
副 睾 丸 炎	1例
肺炎(サイトメガロウイルス)	1例
単純ヘルペスロ疹炎	1例
3. 高 血 圧	6例
4. 白 内 障	2例
5. 肝 障 害	2例
6. 消化性潰瘍	1例

3. 合併症 (表2)

内科的な合併症として、感染症は腎移植後の生存率や生着率に重大な影響を及ぼす合併症である^{6),7)}。細菌性感染症には、敗血症2例、尿路感染症3例、副睾丸炎とその周囲膿瘍1例があった。ウイルス感染症には、サイトメガロウイルスによる肺炎1例、単純ヘルペスによる口内炎1例があった。CD1では、感染症の合併が多発した。本例では移植後下痢と便秘をくり返し、CyAのトラフレベルを一定に保持できず、血中濃度の上昇に一致して、感染症が合併した。CyAの導入によりウイルス感染症やカリニ肺炎の頻度が増加しており、CyAの血中濃度のモニターは腎毒性発現予防ばかりでなく、感染予防といった観点からも重要である。

移植後高血圧は6例にみられ、男性5例、女性1例であった。生体腎移植4例、死体腎移植2例であった。移植後の高血圧と原因としては慢性拒絶反応、移植腎動脈狭窄、ステロイド、CyAによることが報告されている^{8~10)}。われわれの例では、慢性拒絶反応によると思われる1例を除いて原因は特定できなかったが、少量のβ-ブロッカーを投与することでコントロール可能であった。

ステロイドの副作用と思われる無腐性大腿骨頭壊死は2例にみられた。これはLD1とLD3であり、ステロイドが比較的多く用いられた時に発生したものであった。CyAが導入され、ステロイドの投与量が減少してからは無腐性大腿骨頭壊死の発生はみえていない。

他の合併症としてはステロイドの副作用と思われる白内障2例、消化性潰瘍1例、AZの副作用と思われる肝障害2例があった。

ま と め

1. 生体腎移植では、7例中全例の移植腎は生着している。
2. 死体腎移植では、5例中4例の移植腎が生着しており、1例が移植後1年6ヶ月後に透析に再導入された。
3. 急性拒絶反応は、生体腎移植6例、死体腎移植1例に計14回みられ、発症時期では術後1週間以内50%、1週間から1ヶ月以内14.3%、1ヶ月以降35.7%であり、全例軽快した。

4. 合併症では感染症6例、高血圧症6例、無腐性大腿骨頭壊死2例、白内障2例、肝障害2例、消化性潰瘍1例があった。

おわりに

当科で管理した生体腎移植7例、死体腎移植5例の移植成績について報告した。移植後の観察期間はまだ短いものの、比較的良い成績をあげることができた。新しい免疫抑制剤も開発されていることから、腎移植成績は一段と向上するものと思われる。今後末期腎不全の根治的治療法である腎移植を更に普及させるよう努力しなければならないと思っている。

文 献

- 1) Slapak M, Geoghegan T, Digard N. et al. : The use of low dose cyclosporin in combination with azathioprine and steroids in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 1 : 1181-1184, 1985.
- 2) Jones R. M., Murine J. A., Allen R. D., et al. : Triple therapy in cadaver renal transplantation. *Br. J. Surg.* 75 : 4-8, 1983.
- 3) Canadian multicenter transplant study group : A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N. Eng. J. Med.* 309 : 809-815, 1983.
- 4) Cockburn I. : Cyclosporin A : A clinical evaluation of drug interaction. *Transplant. Proc.* 18 (Supple 5) : 50-55, 1986.
- 5) Jane E. S., Richard K., Silbley D. S. et al. : Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney Int.* 30 : S 44-50, 1986.
- 6) 日本移植学会 : 腎移植臨床登録集計報告 (1987年) 移植 23 : 315-333, 1988.
- 7) Spencer E. S., Fjeldborg O., Anderson H. K. : Cytomegalovirus infection and kidney graft survival. *Scand. J. Urol. Nephrol.* (Supple 4) : 128-131, 1981.
- 8) Bachy C., Alexandre G. P. J. de Strihou C. V. Y. : Hypertension after renal transplantation. *Br. Med. J.* 2 : 1287-1289, 1976.

- 9) Luke D. G. : Hypertension in renal transplant recipient. *Kidney Int.* 31 :1024-1037, 1987.
- 10) Patestine A. G., Nussenblatt R. B., Chan C. C. : Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am. J. Med.* 77 : 652-656, 1984.

幼小児期の腎移植

樋口 晃, 岡田 敏夫

富山医科薬科大学医学部小児科学教室

小児期末期腎不全の発生頻度並びに原因疾患

小児期の末期腎不全はまれであり, その発生頻度は 1 年間で全人口 100 万人に 1 ~ 2 人と報告されている。本邦では昭和 41 年最初に透析が導入されて以来, 18 歳以下での新規導入患者数は徐々に増加する傾向にあったが, 昭和 53 年の 104 人を最高に最近では年間 80 人前後で一定している¹⁾。そのうち 5 歳未満は約 15% を占める。

原発性腎疾患による末期腎不全の原因は表 1 のごとくである¹⁾。最近の小児期における透析導入患児は腎炎性疾患によるものは減少傾向にあり, 代わって, 先天性腎奇形, 遺伝性腎炎疾患によるものが増えてきている。これは急速に進行する腎炎や慢性腎炎に対する治療が効果をあげ, 慢性腎不全の発生前防に寄与していることと, 先天性腎疾患を有する低体重児・低年齢児に対する透析療法が積極的になされてきていることを意味する。つまり blood access の確保の困難であった体重 10kg 以下の乳幼児では短期的な延命効果にとどまっていた透析治療が, con-

tinuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) の導入により, 容易にかつ長期に透析管理が可能になったことによると思われる。5 歳未満では VUR を含む先天性尿路閉塞症, 腎形成不全, 嚢胞腎などの先天性腎疾患が慢性腎不全の三大要因である。

当科における末期腎不全並びに腎移植

小児期に末期腎不全に陥った患児の当科での経験は表 2 のごとくである。総数 13 例, 男女比は 4 対 9 で, 疾患別では先天性腎發育不全が 5 例, 腎炎性疾患が 7 例, 代謝性疾患が 1 例となっている。透析導入時期では, 1 歳未満のごく早期に腎不全に陥る例と, 12 歳から 14 歳前後, 学童期に腎不全となる二つの山がある。1 歳未満の症例は先天性腎異形成であり, ス剤抵抗性ネフローゼ症候群である巣状糸球体硬化症は発症から約 10 年の経過で腎不全となっている。

末期腎不全患児のうち腎移植が施行されたものは 6 例であるが, 当科での管理は症例 4, 11 の 2 例のみである。6 例すべて生体腎移植であり, またすべてが母親をドナーとしていた。移植時年齢は 2 歳 2 ヶ月から 22 歳で 1988 年 11 月現在での観察期間は 5 ヶ

表 1 透析導入患者の原疾患分類
(小児腎不全研究会 昭和 55 ~ 58 年より)

慢性糸球体腎炎	36.2%
ネフローゼ症候群	9.3%
急速進行性腎炎	4.4%
先天性腎奇形	12.0%
紫斑病性腎炎	5.0%
感染症	5.2%
家族性遺伝性腎炎	5.8%
家族性若年性ネフロン癆	
先天性尿管管転送異常	
急性糸球体腎炎	
ルーブル腎炎	0.6%
溶血性尿毒症症候群	1.7%
その他	2.3%
不明	9.9%
無記入	4.7%
	2.9%

表 2 透析導入並びに腎移植症例

症例/性	疾患名	発見年齢	透析導入時期	移植時年齢
1 FM/f*	腎異形成	7 日	5 ヶ月	2 歳 8 ヶ月
2 TH/m*	腎異形成	6 ヶ月	6 ヶ月	2 歳 2 ヶ月
3 KK/f	巣状糸球体硬化症	2 歳	1 4 歳	
4 KK/f*	腎低形成	2 歳	1 2 歳	1 8 歳
5 MK/f*	巣状糸球体硬化症	3 歳	1 3 歳	1 5 歳
6 FM/f	巣状糸球体硬化症	3 歳	1 4 歳	
7 SM/f	高尿酸血症	3 歳	1 3 歳	
8 HM/m	急速進行性腎炎	4 歳	4 歳	
9 HM/f	巣状糸球体硬化症	5 歳	1 6 歳	
10 DH/m*	腎低形成	7 歳	1 2 歳	1 4 歳
11 NM/m*	腎低形成	8 歳	1 5 歳	2 2 歳
12 KT/f	硬化性腎炎	9 歳	1 0 歳	
13 SK/f	慢性腎炎	1 4 歳	1 4 歳	

*腎移植

1988. 11 現在

月から5年(平均2年1ヵ月)で、生存5例、死亡1例、5例が生着している。当科での症例では免疫抑制剤はメチルプレドニン、シクロスポリン、イムランの三者による導入が行われている。死亡例は症例4で、移植1年7ヵ月後急性拒絶反応があり、治療中に播種性血管内凝固症候群により死亡した。

乳幼児期の腎不全並びに腎移植

乳児期から透析に導入され移植が施行された症例を当科では2例経験した。

症例1は生後1週間目に偶然の機会に腎機能障害を指摘され、5ヵ月の保存療法の後CAPDに導入された先天性腎異形成の症例である。2年2ヵ月の家庭でのCAPD療法中、1回の腹膜炎もなく1988年6月、2歳8ヵ月時に母親をドナーとして腎移植が施行された。この時の身長は81.5cm、体重11.5kgであった。

症例2は生後5ヵ月時に腎機能障害を指摘され、直ちに間欠的腹膜透析となった先天性腎異形成の症例で、頻回の腹膜炎のために腹膜透析の維持が困難となったため、血液透析に移行された。1年8ヵ月の透析期間を経て1983年11月、2才2ヵ月で母親をドナーとして移植が行われた。移植時の身長は79cm、体重9.4kgであった。移植後5年を経過し腎機能はよく保たれている。

A. 乳児期腎不全の管理上の問題点

正常では生後2年までが身体的な発育および脳の発達が最も著しく、従って乳幼児期に慢性腎不全に陥ると高率に成長障害や精神運動発達遅延をきたし、後の成長がたとえ正常になったとしてもこの時期の遅れを取り戻すことはできない。従っていかに成長・発達を促すかに乳幼児腎不全管理の目標があるが、成長障害に及ぼす因子は多岐にわたり、また不明の点が少ない。

1. 成長障害

身長発育を抑制する種々の要因の中で最も重要とされるのは摂取エネルギーの不足である。特に先天性腎疾患の場合には、身長発育のもっとも盛んな時期に影響を受けるためその障害も高度となる。しかもこの発育障害は血液透析によっては改善されない²⁾。従って比較的自由的な食事を与えることのできるCAPD療法に成長

の促進が期待される³⁾⁻⁵⁾。しかし末期腎不全の乳児は食欲不振が顕著でかつ頑固な嘔吐あるいは消化管の奇形を合併することが多いため、十分なカロリー、蛋白を確保するためにはいろいろ工夫がなされ、時には空腸瘻も造設される。症例1の場合には経鼻チューブを常設し、特殊ミルクと高カロリー栄養剤を併用するとともに、嘔吐を避けるために夜間睡眠時にも投与を行い⁶⁾、蛋白2g/kg、エネルギー100cal/kg以上の摂取が可能であった。その結果身長、体重においてcatch up growthを認めたが、まだ満足のいく成長とはいえない(図1)。

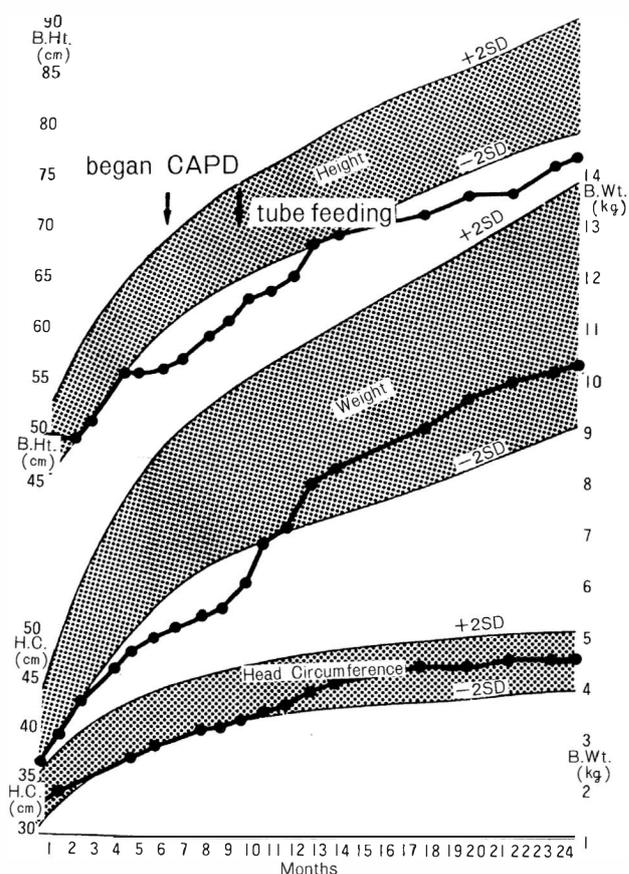


図1 身体発育曲線(症例1)

一方、腎性骨異栄養症(ROD)も成長抑制に大きく関わっており、特に先天性腎不全では、活性型Vit. D不足と尿細管性アシドーシスの合併のためにRODが早期に発現する⁷⁾。この予防治療には1.25(OH)₂D₃の投与がなされ効果を挙げている⁸⁾が、血清Caを指標としてその値を10mg/dl以上に保つ1.25(OH)₂D₃の

投与量の調節が難しく、きめ細かな配慮が必要である。またCAPD療法下でも全例に有効というわけではない⁹⁾。

腎移植によっても身体的発育の促進は免疫抑制剤の影響から期待されにくいだが、症例2では移植後5年経過時点では順調な発育を示している(図2)。

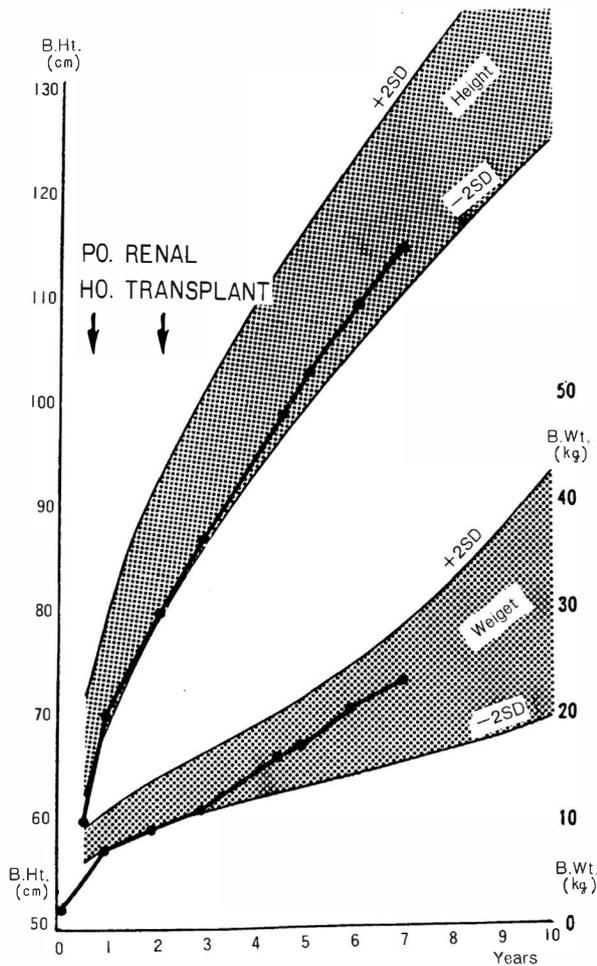


図2 身体発育曲線(症例2)

2. 中枢神経障害

1歳未満で腎不全が発症すると脳の発達途上期に影響を被ることから、発達遅延、小頭症、筋緊張低下、痙攣などの重症の神経学的異常が高率に発現する^{10), 11)}。症例1あるいは症例2でも発達の遅延、頭部CT上での脳萎縮、脳波異常を認め、血液透析やCAPDではこの神経学的異常を防ぐことは困難であると思われた。従って腎不全に伴う神経学的異常を回避するには重大な合併症の起こる前に腎移植を行うのが理

想的であり、最近では低年齢・低体重での移植の報告例^{12)~16)}が増えてきている。

症例1は移植後まだ日が経っていないが、3歳1ヵ月の現在、急激な語彙の増加と運動機能の発達認められ、また症例2においても移植によって生活規制が緩やかになると同時に社会生活をするようになって、知能的にも運動機能の点においても飛躍的に発達し現在普通の小学校に通っている。

B. 乳幼児期腎移植の問題点

Najarianらミネソタグループ¹⁷⁾は成人あるいは学童期の小児と遜色のない生着率とともに、正常の精神発達と運動発達の改善をもたらし、乳幼児期腎不全の治療に腎移植が最適であると報告している。しかし技術的あるいはドナーの面で乳幼児期の腎移植はまだまだ多くの問題を残している。

小児期、特に乳幼児期の死体腎の入手はきわめて困難であり、時に無脳児からの試みがなされているが、きわめて成績が悪く、また倫理的問題が残る。従って生体腎移植が殆どであるが、乳児の場合にはより小さな腎が求められることから母親がドナーとなることが圧倒的に多く、母親の精神的肉体的負担は極めて大きい。

先に述べてきたごとく乳幼児の場合には神経学的異常、成長・発育の遅延、骨代謝障害等を勘案して手術時期の決定がなされるべきであり、手術手技とその術後管理においても成人とは異なっている。また長期予後についてもまだデータの蓄積が十分ではない。まだまだ乳幼児期の移植の生着率は年長児に比べ悪く、免疫抑制剤の成長あるいは性腺に与える影響についての検討も加えて行かなければならない問題である。

結 語

体重10kg以下の乳児においても末期腎不全管理がCAPDによってより容易になり、かつ長期管理を可能にしたことから今後症例数が増えてくるものと予想される。このことは先天性腎疾患の子供にも腎移植の道が大きく開かれてきた感があるが、しかし低年齢児が身体的発育や知能、精神面の発達において正常児と同様に成長するか否かは今後の検討課題である。これらの子供達が quality of life を得るた

めには乳児期腎不全の病態解明とともに治療法の確立が望まれる。

文 献

- 1) 伊藤克己：本邦における透析患児の現況。小児腎不全研究会誌 5 : 212-217, 1985.
- 2) Scharer K. : Growth in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 13 (Suppl.): 68-71,
- 3) Stefanidis C. J., Hewitt I. K. and Balfe J. W. : Growth in children receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J. Pediatr.* 102 : 681-685, 1983.
- 4) Kohaut E. C. : Growth in children with continuous peritoneal dialysis. *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 4 : 93-98, 1983.
- 5) Waardy B. A., Stall C. and Paulsen J. : A unique approach to peritoneal dialysis in infants. *Am. J. Kid. Dis.* 7 : 235-240, 1986.
- 6) 樋口 晃, 馬瀬大助, 稲場 進ほか：強制栄養により良好な発育をみた乳児期腎不全のCAPD療法例。日児誌 92 : 1351-1355, 1988.
- 7) Chesney R. W., Hamstra A. J., Mazess R. B., et al. : Circulating vitamine D concentrations in childhood renal disease. *Kidney Int.* 21 : 65-69, 1982.
- 8) Chesney R. W., Moorthy A. V., Eisman J. A., et al. : Increased growth after long-term oral 1 α , 25-vitamine D₃ in childhood renal osteodystrophy. *N. Eng. J. Med.* 298 : 238-242, 1978.
- 9) Hewitt I. K., Stefanidis C., Reilly B. J., et al. : Renal osteodystrophy in children undergoing continuous peritoneal dialysis. *J. Pediatr.* 103 : 729-734, 1983.
- 10) Rotundo A., Nevins T. E., Lipton M., et al. : Progressive encephalopathy in children with chronic renal insufficiency in infancy. *Kidney Int.* 21 : 486-491, 1982.
- 11) McGraw M. E. and Haka-Ikse K. : Neurologic developmental sequelse of chronic renal failure in infancy. *J. Pediatr.* 106 : 579-583, 1985.
- 12) 長谷川 昭：2-3歳以下の慢性腎不全の腎移植術。小児科 25 : 1375-1380, 1984.
- 13) Rizzoni G., Malekazadeh M. H., Pennisi A. J., et al. : Renal transplantation in children less than 5 years of age. *Arch. Dis. Child.* 55 : 532-536, 1980.
- 14) Moel D. J. and Butt K. M. H. : Renal transplantation in children less than 2 years of age. *J. Pediatr.* 99 : 535-539, 1981.
- 15) Miller L. C., Bock G. H., Lum C. T., et al. : Transplantation of the adult kidney into the very small child : Long-term outcome. *J. Pediatr.* 100 : 675-680, 1982.
- 16) Trompeter R. S., Bewick M., Haycock G. B., et al. : Renal transplantation in very young children. *Lancet.* 1 (8321): 373-375, 1983.
- 17) So S. K. S., Chang B. S. P., Najarian J. S., et al. : Growth and development in infants after renal transplantation. *J. Pediatr.* 110 : 343-350, 1987.

腎移植における組織適合性の検討

西野主真*, 増山淳子*, 多葉田祥代*, 井上恭一*, 藤巻雅夫*
 森田 猛**, 川田やす子**, 泉野 潔**, 飯田博行**, 片山 喬**
 富山医科薬科大学附属病院輸血部*・透析部**

はじめに

1964年より Terasaki¹⁾が、主要組織適合抗原²⁾ (major histocompatibility complex : MHC) の適合度をドナーの選択に応用して以来、腎移植をはじめとする各種の臓器移植において HLA 検査は必須項目と考えられ、最近では移植臓器の生着と、HLA の関連性についてより詳細な検討がなされている。本学においても1986年より15例の腎移植が行われ、その一部の症例の HLA 検査に、著者らも携わって来た。今回は、本学で行われた腎移植症例のドナー及びレシピエントの HLA 抗原について検討し、HLA 抗原の適合性と移植腎の生着率との関連性を検討したので報告する。

対象および方法

対象は本学で腎移植を施行された12例（生体腎7例、死体腎5例）のドナー及びレシピエントで、HLA 抗原の検索は、Terasaki⁸⁾による microtoxicity test によって行った。

1. 末梢リンパ球の採取及び調整方法^{3), 4)}

末梢リンパ球の採取は30mlのヘパリン加末梢血より Ficoll-Conray 比重遠心法により行い、クラス I で 1 μ l 4,000個、クラス II では、1 μ l 10,000個のリンパ球となる様細胞調整した。

2. HLA タイピング

抗血清：表 1⁵⁾ に示すごとく A 座20種、B 座38種、C 座 8 種、DR 座12種の抗血清を用いた。

マイクロプレートの作成^{3), 6)}：上記の抗血清を60穴のテラサキトレーに各々 1 μ l ずつ分注して -80°C で冷凍保存した。

microtoxicity test：さきに調整したリンパ球浮遊液 1 μ l を各穴に分注し、クラス I は、室温で

30分間、クラス II は、37°C 60分間インキュベーションの後、ウサギ補体 5 μ l を加え、クラス I で60分、クラス II で120分室温で、反応させ、propidium-iodide (PI) 染色^{7), 8), 9)} を行い、蛍光量を Leitz MPV-MTI を用いて測定し最終判定とした。

3. 測定結果の判定³⁾

各穴全体を観察して、死細胞の割合を5段階に判定し、以下のごとくスコアづけを行った。

スコア 8：死細胞の割合 70~100%

スコア 6：死細胞の割合 40~ 70%

スコア 4：死細胞の割合 20~ 40%

スコア 2：死細胞の割合 10~ 20%

表 1 現在公認されている HLA 抗原

A	B	C	DR
A1	B5	B49(21)	Cw1 DR1
A2	B7	Bw50(21)	Cw2 DR2
A3	B8	B51(5)	Cw3 DR3
A9	B12	Bw52(5)	Cw4 DR4
A10	B13	Bw53	Cw5 DR5
A11	B14	Bw54(w22)	Cw6 DRw6
Aw19	B15	Bw55(w22)	Cw7 DR7
A23(9)	B16	Bw56(w22)	Cw8 DRw8
A24(9)	B17	Bw57(17)	DRw9
A25(10)	B18	Bw58(17)	DRw10
A26(10)	B21	Bw59	DRw11(5)
A28	Bw22	Bw60(40)	DRw12(5)
A29(w19)	B27	Bw61(40)	DRw13(w6)
A30(w19)	B35	Bw62(15)	DRw14(w6)
A31(w19)	B37	Bw63(15)	DRw52
A32(w19)	B38(16)	Bw64(14)	DRw53
Aw33(w19)	B39(16)	Bw65(14)	
Aw34(10)	B40	Bw67	
Aw36	Bw41	Bw70	
Aw43	Bw42	Bw71(w70)	
Aw66(10)	B44(12)	Bw72(w70)	
Aw68(28)	B45(12)	Bw73	
Aw69(28)	Bw46		
	Bw47	Bw4	
	Bw48	Bw6	

(注) ある抗原がいくつかの subtype に分かれた場合、その subtype の属する抗原特異性を () 内に示した。

スコアー1：死細胞の割合 0～10%

蛍光色素であるPIは、DNAの結合する性質を有し、死細胞膜の細胞膜を通過するが、生細胞膜は通過しないことを利用して、染色され死細胞はオレンジ色に染色され、尖光を放って観察される。

結 果

本学で行われた7例の生体腎移植成績と5例の死体腎移植成績と各症例のHLA抗原は表2に示すごとくである。○印は適合抗原、□印は交差反応性抗原¹⁰⁾である。生体腎移植は、全て親子間の移植であり、そのHLA抗原は、ハプロタイプの遺伝であるため半分は同一のHLA抗原を有する。死体腎移植においては、親子間の遺伝系でなく、各HLAの一致するものが選ばれている。死体腎例の症例3においては、1年6ヶ月後に、graft lossがあったが、

表2 生体腎および死体腎移植例におけるHLA抗原

Case No.		Class I			Class II		拒絶反応				
		A	B	C	DR	急性	慢性				
1	Donor	②	⑨	⑫	⑥①	5	6	2回	-		
	Recipient	②	⑨	⑫	⑥①						
2	Donor		⑫	⑬				3回	+		
	Recipient		⑫	⑬							
3	Donor	2	②④	④④	④⑥	⑧	⑬	-	-		
	Recipient	②④	31	④④	39	⑧	⑬				
4	Donor	⑨		⑤	12		2	2回	-		
	Recipient	⑨		15	⑤⑤	3	4				
5	Donor	②	②④	⑥①	59	1	⑨	4	⑬	1回	+
	Recipient	②	②④	⑥①	46		⑨	8	⑬		
6	Donor	24	②⑥	④	6	①	7	④		2回	-
	Recipient	②⑥	34	④④		①		④			
7	Donor	②⑥		⑥②		⑨		②		2回	-
	Recipient	②⑥		35	⑥②	⑧		②	8		

腎移植例のHLA（死体腎）

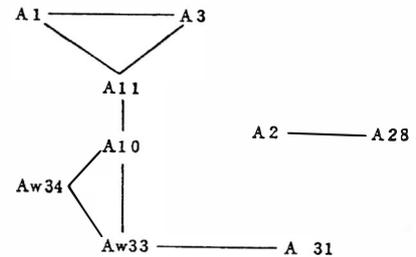
Case No.		Class I			Class II		拒絶反応				
		A	B	C	DR	急性	慢性				
1	Donor	⑪	③③	12	⑤④	①		④	6	-	-
	Recipient	⑪	③③	⑤④		①		④			
2	Donor	24	③③	④④				⑥		-	-
	Recipient	③③		④④				⑥			
3*	Donor	⑪	②④	54	67	1	7	②	④	2回	+
	Recipient	⑪	②④	52				②	④		
4	Donor	②⑥		④④	59	1		2	⑧	-	-
	Recipient	②⑥		④④	61	3		4	⑥		
5	Donor	⑪	33	④④				3		-	+
	Recipient	③	9	5	⑫			2			

*: 1年6ヶ月後 graft loss.

○：適合抗原 □：交差反応性抗原

本例では、B座に一致する抗原が見い出せなかった。また、図1¹⁰⁾は、A座及びB座の交差反応性抗原であるが、表2の□印で表した生体腎症例4のB座

Cross reaction with A antigens



Cross reaction with B antigens

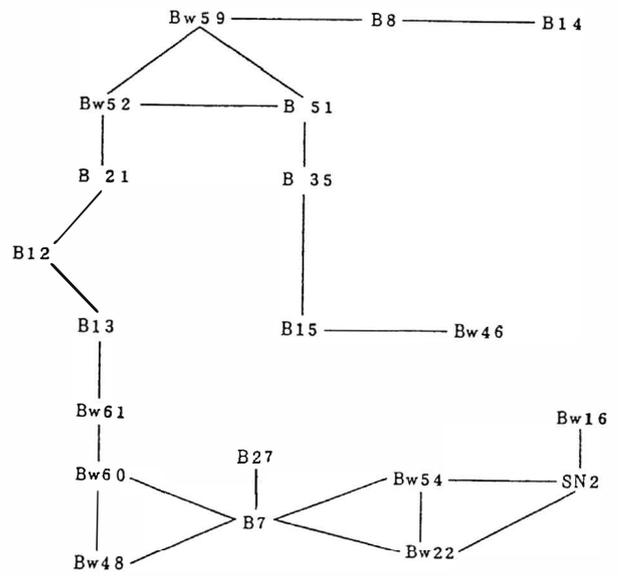


図1 A座およびB座の交差反応性抗原

(B5とB35)、症例6のB座(Bw4とB44)、死体腎の症例5のA座(A3とA11)は、同一抗原と認識される。これらの交差反応性抗原を含めた、抗原一致率をA、B、C、DR各座2個計8個の抗原について検討すると、死体腎移植例において抗原一致率がより高率であった。しかし、レシピエントのみの抗原検索については、ホモタイプ、ヘテロタイプの区別が困難であることもあり、かかる際には、両親及び同胞のHLA抗原検索が必要で、今回の生体腎症例、症例6及び症例7はこのような方法で抗原決定を行った。

考 察

HLA抗原は、第6染色体短腕部に存在するMHC領域によりコード化された遺伝子群の支配を受け存

在している。この領域は、ほとんどの真核細胞表面上に表現されている MHC クラス I 抗原, HLA-A, B, C を支配する領域と, B 細胞, マクロファージなどの限定された細胞にのみ表現される細胞特異的な MHC クラス II 抗原, HLA-DP, DQ, DR を支配する HLA-D 領域及び, 補体成分 C₂, C₄ のクラス III 抗原を支配する遺伝子領域から構成されている。

日本人における HLA 抗原系の遺伝子頻度¹¹⁾では, A 座では A2 が 23.2%, A11 が 9.6%, A24 が 36.5% で, これら三者により A 座全体の 69.3% を占めている。B 座においては, B35, B44, B51, Bw52, Bw54, Bw61, Bw62 の 7 抗原で全体の 65.1%, C 座では, Cw1, Cw3, Cw7 で全体の 51.5% を占めている。DR 座についても, DR2, DR4, DR8, DR9 の 4 抗原で全体の 70.8% を占めている。

図 2 は, HLA 抗原の遺伝形式のモデルであるが, HLA 抗原は, 減数分裂によって, 親から子供へ, 半数体を単位にハプロタイプで遺伝していく。図 2 に示す HLA 抗原モデルでは, 患者と同胞 1 が完全一致し, かかる組合せによる臓器移植の成功率が高いものと考えられる。しかし, 近年家族構成の核家族化により, 同胞の数は通常 2 人であり, 同胞間で HLA が, 一致することは少ない。本学においても,

同胞間の腎移植はなく, 全て親子間の移植であるため, ハプロタイプのみ合致した型の移植が行われた。死体腎移植では, HLA が完全に一致した適合移植が行われる可能性はあるが, 本学においては, かかる完全一致例はなく, 表 2 の死体腎移植例の中では, 症例 1 と症例 2 とが, 比較的高い一致率と考えられた。

HLA 抗原の A 座と B 座の適合性と生着率との関連について, 柏木ら^{12), 13)}は, 10 年後の生着率を見ると, ミスマッチ 0 以下では, 75% 以上の生着率であるのに対し, ミスマッチ 1 以上では, 50% 以下と低下する。完全不一致では, 1 年後での生着率は, 0% であると報告している。クラス II 抗原の DR についても同様で, ミスマッチ 0 では, 60% の生着率を示しているのに対して, ミスマッチ 1 以上では, 50% 以下であるとしている。今回本学の移植例の検討では, 拒絶反応において, 生体腎例と死体腎例に大きな差がみられた。すなわち生体腎例で 7 例中 6 例 (85.7%) が急性拒絶反応を示したのに対し, 死体腎例では, 5 例中 1 例 (20%) が拒絶反応を示したにすぎず, HLA の合致率と拒絶反応の発現頻度の間に相関があると考えられた。慢性拒絶反応については, 移植後の年数が短期間であるため, 急性と慢性の鑑別が困難で, 今後数年間の経過観察が必要と考えられる。

Terasaki らの死体腎移植の報告^{14) ~ 18)}によると, クラス I, クラス II とともに, ミスマッチ 0 が最良であるが, ミスマッチ腎移植における HLA の重要性の順位として, 第 1 に, HLA-DR 抗原, 第 2 に HLA-B 抗原の適合性が, 挙げられ, 20 年後の生着率について, ノンミスマッチの死体腎移植例が, 生体親子間の移植例より生着率は高いと述べている。今回の死体腎移植症例 3 においては, B 座に適合抗原が存在せず, 1 年 6 ヶ月後に graft loss となり, 腎移植における B 座の抗原一致の重要性が確認された。この他にも, ドナー及びレシピエント間のリンパ球混合培養あるいは, クロスマッチ, パネルセル細胞に対するスクリーニングテスト, ドナーに対するリンパ球交差試験等の, 種々の検査法を組み合わせ

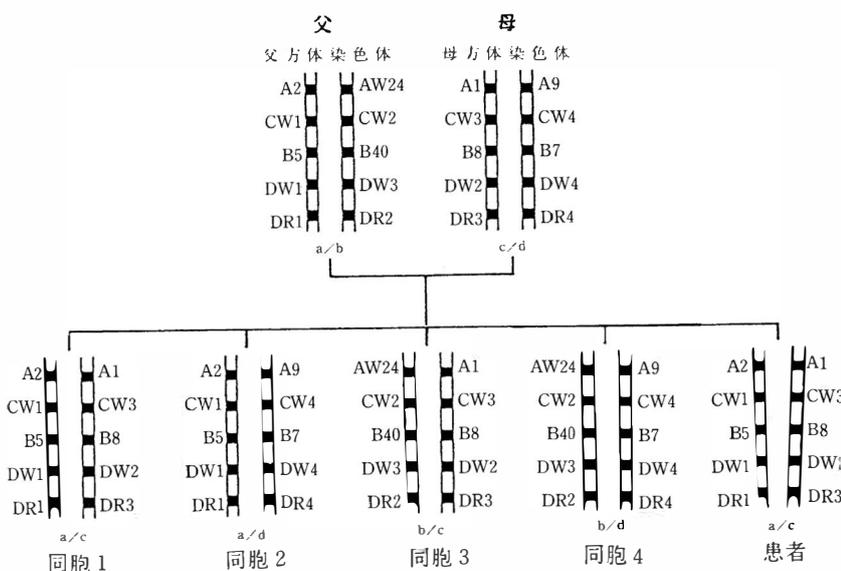


図 2 HLA 抗原半数体の遺伝様式 (5 人の同胞のある家族での理論的分配を示す)

た総合的な方法により、適合度の高いドナー、レシピエントの組合せを選択することが重要と考えられた。

結 論

本学における腎移植例を対象にドナー、レシピエントの HLA を検索し、生着率との関連性を検討し、以下の結果を得た。

1. 拒絶反応の回数は生体腎例で多く見られその原因として生体腎における HLA ミスマッチが考えられた。
2. graft loss となった死体腎移植症例では、B locus の不一致がみられ、腎移植における B locus の重要性が示唆された。

文 献

- 1) Terasaki P. I. and McClelland J. D. : Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* **204** : 998-1000, 1964.
- 2) 辻公美 : ヒト主要組織適合抗原系 human major histocompatibility complex. *最新医学* **177** : 1239, 1977.
- 3) ヘキスト診断薬講習会 : ヒト主要組織適合抗原検査法. ヘキストジャパン(株)編 : 36-51, 1980.
- 4) 関口進, 高田肇 : リンパ球機能検査法 7 HLA 抗原細胞免疫機能検査のすべて. *月刊 Medical Technology* **13** : 215-224, 1985.
- 5) 第9回日本 HLA ワークショップ共同報告書 : 1985.
- 6) 大森耕一郎, 柏原英彦 : HLA-A, B, C, DR タイピング. *臨床免疫* **14** : 112-118, 1982.
- 7) 小寺良尚 : 蛍光色素を用いたリンパ球幼若化反応ならびにリンパ球による標的細胞障害反応の迅速測定法. *移植* **21** : 54-59, 1986.
- 8) 福西孝信, 橋本光男 : HLA タイピングへの応用. *臨床免疫* **20** : 835-841, 1988.
- 9) 門脇修一郎, 狩野光子 : Propidide (PI) 蛍光測定によりリンパ球 mitogen 反応の assay. *臨床免疫* **30** : 854-860, 1988.
- 10) 佐治博夫 : 輸血と HLA. HLA ハンドブック(辻公美編) : 189-190, 1987.
- 11) 徳永勝士, 十字猛 : 日本人の HLA 分布. *日本臨床(春増刊)* **42** : 335-344, 1984.
- 12) 柏木 登 : 移植における HLA の役割. HLA ハンドブック(辻公美編) : 261-269, 1987.
- 13) 大谷文雄, 柏木登 : 臓器移植における HLA の意義. *実験医学* **4** : 415-422, 1986.
- 14) 高原史朗, 園田孝夫 : 腎移植 1 成人. HLA ハンドブック(辻公美編) : 287-298, 1987.
- 15) 長谷川昭 : 腎移植 2 小児腎移植における HLA-A, B, DR 適合性の効果. HLA ハンドブック(辻公美) : 299-310, 1987.
- 16) 第1回ベリタス HLA 講演会 : 1986.
- 17) 第2回ベリタス HLA 講演会 : 1988.
- 18) ベリタス社編 : ペリフリーズ社コンプリメントニュース **5(1)** : 11-15, 1985.

腎移植に対する手術部の対応

佐藤根敏彦, 伊藤 祐輔

富山医科薬科大学手術部

腎移植は、生体腎移植と死体腎移植が行われているが、両者への対応はいくつか大きな違いがあり、連絡体制を含めた手術部の対応についてまとめてみた。

1. 連絡体制の整備

生体腎移植の場合はあらかじめ手術予定日が決められ、検討会などで患者の情報が得られるので、スムーズな対応が可能である。しかし、ドナー、レシピエントの並行手術となるため、通常の手術スケジュールに組み込んで行う場合には、同じ手術日の他科の協力による手術数の調整が必要になる。現在は泌尿器科より関係の科に、手術予定表提出前に調整をお願いしていただいている。

死体腎移植の場合には、臨時手術となるためレシピエントの入院・検査、院外での腎摘出の場合は摘出腎の到着時刻などの関係を考慮しなければならず、手術室、器材の準備をすすめながら入室時刻を決定する。この間情報が混乱しないように連絡窓口を一本化することが必要であり、泌尿器科腎移植班連絡責任者があたる。連絡先として 1) 手術部受付あるいは当直看護婦 2) 麻酔科 (当直麻酔科医) 3) 看護部 4) 関係病棟 (W 7, E 3, E 5) 5) 関係科 (1 外, 2 内, 小児科他) 6) 検査部 7) 輸血部 8) 薬剤部 9) 事務 などがある。

2. 手術室の準備

生体腎移植は、ドナーはバイオクリーンルーム 1 番、レシピエントは 2 番を使用する。手術前日に消毒薬による床の清拭と噴霧、当日は患者入室 1 時間前にクリーンルーム空調 (水平層流クラス 100) の運転を開始する。

死体腎移植もバイオクリーンルーム使用を原則としているので、情報が入るとクリーンルームが使用できるように手術室の調整を行い、空調運転を開始

する。

死体腎の摘出も手術室を使用して行われるが、その手順には二通りある。1) 病室で心臓死確認後、直ちに手術室へ搬入し冷却ユーロコリンズ液で灌流しながら腎摘出する。2) 心臓死確認後、病棟で灌流処置を施したのちに手術室へ搬入し腎摘出する。前者は清潔操作がし易い反面、灌流開始までの時間が長くなる。後者は灌流開始までは素早く対応し易いが、清潔操作に配慮する必要がある。手術部としては後者の方が、十分時間的余裕をもって対応できるので好ましい。手術室はハッチウエイに近い 7 番, 8 番, あるいは 9 番に手術部入口側ドアを開けて搬入することも考えられる。いずれにせよ素早い対応が必要である。

3. 器材の準備

腎灌流セットはいつでも対応できるように有効期限を考慮しながら滅菌して保管してあり、その内容はダブルルーメンカテーテル、冷却したユーロコリンズ液、ハルトマン液、腎保管容器などとなっている。

ホルマリン消毒しておくものとしては、手術台 4 台 (ハッチウエイから前室までの搬送用 2 台, 手術用 2 台), 体位固定用金具, スリッパ, オートクレーブ滅菌しておくものは、手術器械のほかに手術用下着, 上着, 帽子, マスク, シーツ類などがある。

4. バイオクリーンルーム清潔度の保持

手術室内の清潔度を高めることにより、免疫抑制剤を使用する患者の感染のリスクを少なくすることが必要である。使用器材の滅菌消毒も重要であるが、スタッフからの発塵による汚染を防ぐことも一層重要である。そのためにはオートクレーブ滅菌した手術用下着および上着の着用、頭髪がはみ出ないように二重の帽子, マスクをする。特に術者が着用する

手術用ガウンや帽子、マスクはディスポーザブルの不織布（細菌のバリアーとしての効果や発塵が少ないなどで優れている）を使用している。

入室人数が多ければそれだけ汚染の可能性が高くなるので、テレビモニターの活用などによる入室者数の制限も考慮する。

5. 手術スタッフ

麻酔科医、看護婦、検査技師、血流測定などの機器操作にあたる技士、X線撮影も必要となることがあるのでその手配など、担当者への連絡も確実に行う。

6. 患者への対応

入室時には清潔な帽子・マスク・下着を着用してもらい、点滴・動脈圧測定などの留置針の挿入にはイソジン消毒などによる清潔操作を心掛け、麻酔回路・喉頭鏡・気管内チューブ・体温測定プローベなども滅菌したものをを用いるなどの注意を払う。

一方、患者の精神的ケアにも十分配慮しなければならない。特にドナーは健康体からの腎摘出となるわけで、安心して手術を受けられる雰囲気づくりに配慮する。

ま と め

ドナー、レシピエントの精神面に配慮しながら、清潔な環境づくりとその維持、素早く確実な対応を心掛けたい。

文 献

- 1) 坂平憲二，古橋正吉：手術室の清浄化，手術部医学マニュアル①（井口 潔，都築正和監修）分光堂：56-69，1987.
- 2) 高橋成輔：手術患者の臨床心理，オペナーシグ 2：5-10，1987.
- 3) 尾山力編著：手術直後の患者の処置—泌尿器科手術の術後管理—，克誠堂出版：244-249，1981.

腎移植患者のクリーンルーム入室に関する調査

村上佳子

富山医科薬科大学附属病院看護部

はじめに

現在、腎移植は腎不全の有効な治療法であり、移植者数も増加している。当院においても昭和58年11月に生体腎移植を開始して現在までに生体腎移植10例、死体腎移植5例を経験し、現在14名の移植腎は機能維持中で、1名が死亡されている。腎移植術後の看護ポイントは

1. 拒絶反応の早期発見
2. 免疫抑制剤大量投与に伴う副作用の早期発見
3. 自己管理への指導
4. 規制された環境や腎が生着するかどうかという不安をめぐる心理的安楽への援助

である。その中でも感染予防については、クリーンルームとする個室管理の必要性に賛否両論があり、実際に一般術後患者と同様に扱っている病院もあるが、当院では、腎移植患者の死亡原因の中でも、重症感染症が大きな位置を占めている点からクリーンルーム管理を行っている。その為、術前3日間と術後2～3週間程クリーンルームという特殊な環境下におかれるので、束縛感や孤独感等、様々な不満や不安を引き起こしやすくなっている。しかし、実際のところ、クリーンルーム入室中患者の内面的な問題には、どのような因子が含まれているのか不明な点も多く、患者の精神動揺や感情の推移を知ることにより、今後の看護ケアをどのように展開したらよいか再検討したいと考え、移植全例に面接とアンケート調査を実施したので、若干の考察を加え報告する。

対象および研究方法

- 1) 研究方法
アンケート方式
- 2) 研究期間
昭和62年9月～11月
- 3) 対象

昭和58年11月～62年9月までの腎移植患者13例

結 果

1. 手術前後の患者の感情推移について

図1に示す術前後における感情推移をみると、術前は不安や心配が23%、喜びが46%、術後は不安や心配が15%、喜びが54%を示し、術後はひとまず安心している様子がかがえる。術前は移植を受ける事が出来るという喜びや、透析生活からの離脱可

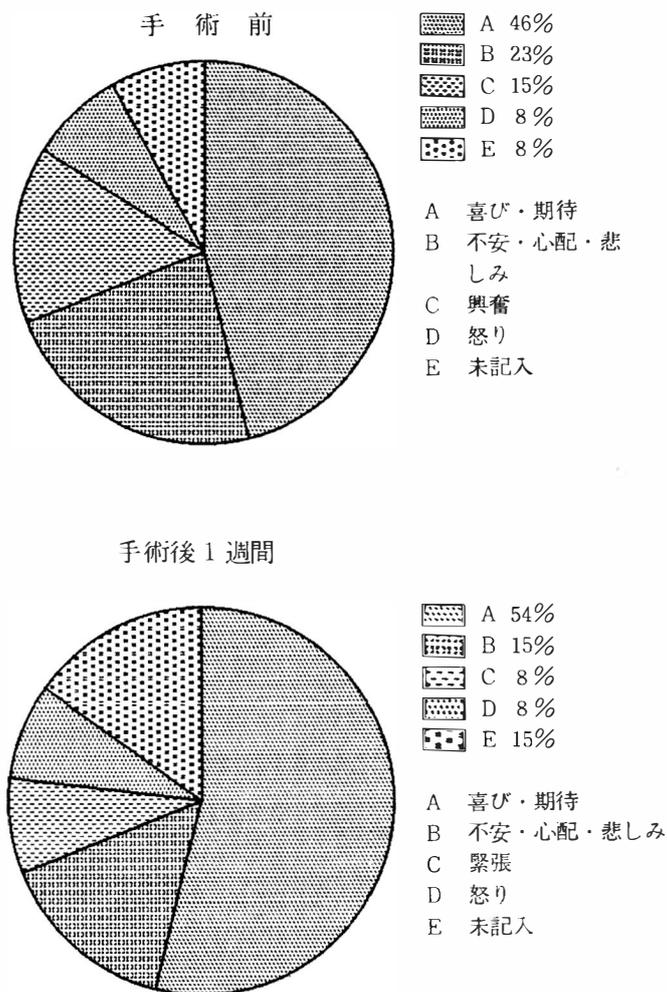


図1 手術前後の患者の感情推移

能への喜び、又、その反面、生体腎移植の場合においては、肉親の一人からかけがえない腎を提供してもらう為、成功への期待が大きければ大きい程手術に対する不安が強い等、様々な気持ちが混沌としている状況がわかる。

また、術後は病状が安定するにつれて「尿が出た」という喜びや、今後の生活への期待度がますます現実化する一方、「いつ合併症や拒絶反応が出現するのだろうか」「いつまで腎が生着しているのだろうか」と一喜一憂の思いが読みとれる。術後の感情推移の中で、予想したよりも喜びの感情が増加を示さなかったのは、これからの生活や予後への不安が強

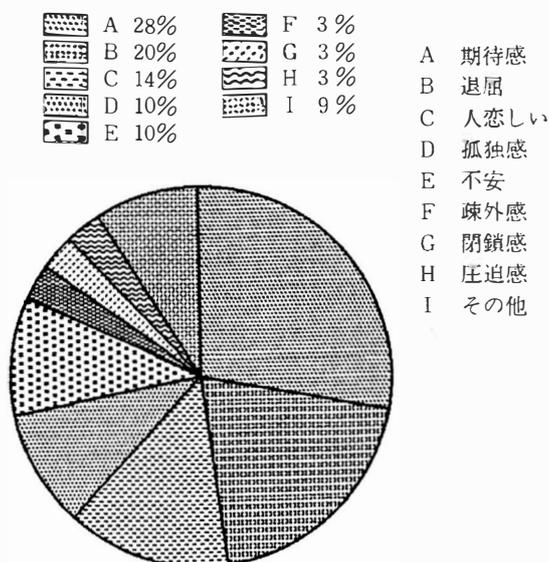


図2 クリーンルーム入室中における患者意識

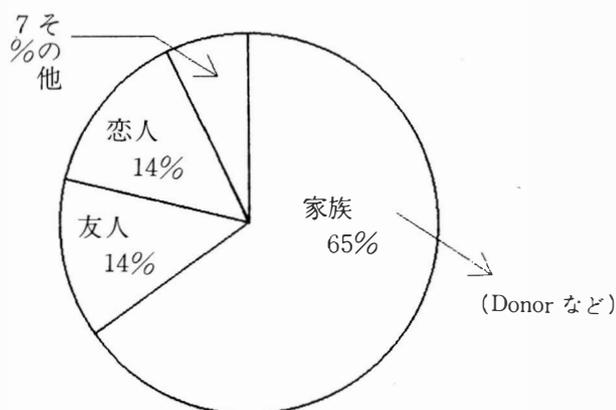


図3 面会についての患者意識 (700号入室中、誰に一番会いたかったか?)

いためとも考えられる。しかし、感情は、日々一刻変化するので、この調査方法ではこれ以上を追求するには、限界があると思われる。

2. 術後クリーンルーム入室中の生活環境について

クリーンルーム入室中に感じた思いとして、孤独感や人恋しさ、退屈感や疎外感、閉鎖感等と否定的感情が大半を占めていることがわかる(図2)。そして、生活環境の改善として、テレビや電話の設置利用、夜間照明の配慮、トイレの改善を望む声がきかれた。また、全員がプライバシーを保持できなかったと回答しており、規制された部屋で活動範囲も限られた生活が、否定的感情を増強させていると思われる。

3. 面会について

700号室入室中、誰に一番会いたかったかという間に、「一番会いたいのは家族である」と回答した人が65%で、励みになった、希望が持てた等、ガラス越しの面会で闘病意欲や心の安らぎを得ている(図3)。特に生体腎移植の場合には、肉親であるドナーの身体の回復を一番心配しており、ドナーの元気な顔を見て「ホットした」又、ドナーに「傷は痛いし、辛いがお互い頑張りよう、」「いつも看護婦さんから話を聞いているよ」等と激励され、うれしかったと話しており、自分のために手術を受けた肉親に対する感謝と愛情で精神慰安が得られるのだと思う。そして、今後も家族との接触を多くするために、できる限りの工夫や援助をして行かなければならないと考えている。

4. 食事について

移植後の食事欲求として、ラーメン、果物、漬物等が食べたいと望んでいる人が77%を占め、健康人と変らない食生活を強く望んでいる事がわかった。これは長年にわたる透析で強いられた食生活の為と思われる。

5. 医療者について

看護婦については、「術後24時間、看護婦がクリーンルーム内で共にいる事をどう思いますか」という質問には「とても良かった」と回答した人が71%

と多く、その理由には「心強く、安心できた」、「話相手がいる良かった」等があげられていた。このことは、術後の生活環境の中で看護婦の存在は、安心感を与えるための必要な人間として是認され、受け入れられていることがうかがえる。

また、医師については「体調に変化があった時、すぐかけつけてもらい、大変頼りがいがあった」、「顔を見るだけで安心できた」、「窓越しで手を振ってもらった時は、自分の存在が認められていると思え、とても嬉しかった」、「ここが辛い、痛いと言ったら、一緒に心配してほしい」、「おなかの大きいとか、太っているとか、気にしている事ばかりズケズケ言わないでほしい。同情してほしいくらいなのに……」等と、なにげない医師の言葉に、患者はこんなふう感じたと言っている。

そして、あらゆる患者は、たえず忙しい医師との交わりを求めており、十分に時間を持って、患者の話に耳を傾け、患者の持つ問題に関心を向けてほしい、患者の感情に目を向けてほしいと、強く望んでいる事がわかった。

考 察

当院における腎移植患者は、手術前後の一定期間において、手術に対する不安や喜びが表裏一体となっており、精神的に不安定となっている。そしてまた、療養生活に対する孤独感や閉鎖感を抱きつつ過していた事が理解でき、患者の精神的安定をはかる手段として、家族との面会は大変重要と思われる。そして、規制された環境の中で、できる限り快適に過ごせるよう、患者の性格や生活環境、過ごし方など

の情報を事前にとらえながら、個々に応じた働きかけをしたいと思う。現在、テレビ設置、排泄コーナー設置、スタンド照明等により、環境保全に努めている。今後は小児の腎移植を受け入れていくためにも、クリーンルーム内での直接面会について、前向きな姿勢で取り組んでいきたいと考えている。又、生体腎移植のドナーは、「移植提供後、自分の健康状態に不安を感じている」と答えており、レシピエントのみならず、ドナーへの精神的な配慮をふくめた看護をも行って行きたいと、思っている。

おわりに

症例数が少ないため、当院の実態報告にとどまり、数値的には評価しがたいが、腎移植患者は一般術後患者より、不安因子が複雑で、精神状態が不安定な傾向にある事を把握することができた。そして、患者と接する機会の最も多い看護婦として、この貴重な体験を今後のよりよい看護に役立て、又、腎移植チームの一員として、今後も努力していきたいと思っている。

文 献

- 1) 春木繁一：生体腎移植における患者と腎提供者の手術前不安について。横浜医学 35：331-346, 1984.
- 2) 春木繁一：生体腎移植と家族精神医学。臨床透視 2：107-113, 1986.
- 3) 志水 章：ICUにおける精神障害。臨床精神医学 3：492-498, 1984.

富山医科薬科大学脳死判定基準案について

岡 伸夫, 高久 晃

富山医科薬科大学脳神経外科学教室

はじめに

1985年12月に、厚生省が本邦では初めて公的機関としての脳死判定基準¹⁾を作成し、1988年1月には、日本医師会生命倫理懇談会が、脳死を個体死と認め、臓器移植を容認するという最終報告を公表し、またいくつかの大学でも脳死患者からの臓器摘出、移植の実施を学内倫理委員会に申請するといった動きがみられ、脳死や臓器移植の問題に世論の関心が高まってきている現今である。本学においては、1985年11月に、本学倫理委員会より富山医科薬科大学脳死判定基準案作成について諮問を受け、脳神経外科高久 晃教授を委員長とする、脳死判定基準検討専門委員会が発足し、具体的な活動が開始された(表1)。

富山医科薬科大学における脳死判定基準案の基本方針

数回にわたり委員会で検討を重ね、以下のごとく、脳死判定基準案の基本方針を定めた。

1. 本学基準案の骨子として厚生省基準を採用する。

表1 富山医科薬科大学脳死判定基準検討専門委員会の構成

富山医科薬科大学脳死判定基準検討専門委員会			
法医学	教授	滝沢久夫	
内科学	教授	篠山重威	
精神神経医学	助教授	中村一郎	
(S61.4.30まで)			
精神神経医学	教授	倉知正佳	
(S61.5.1から)			
脳神経外科学	教授	高久晃	
麻酔科学	教授	伊藤祐輔	
脳神経外科	講師	岡伸夫	

2. 本学基準案としては、厚生省基準に加え、更に次の2点を加える。

- (1) 聴覚脳幹誘発電位等の客観的データを積極的に取入れ、判定に際しての参考資料とする。
- (2) 脳死判定者の相談に応じる脳死判定相談医を設ける、といったものである。また、脳死判定基準案の中では述べられていないが、本案は、あくまでも臨床的に“脳死”を判定するための基準案であり、脳死判定後の扱いに関しては言及していない。つまり、脳死を個体死として認めてよいか否かという論議、あるいは脳死に関わる臓器移植の問題等は、倫理委員会を含めた別の場で検討されるものと考えている。

厚生省の脳死判定基準について

先にも述べたように、本学の基準案が、厚生省基準を骨子としていることから、この基準を紹介し、各項目につき個々に検討を加えたい。内容は、Iはじめに、II脳死の概念、III脳死判定基準の歴史的展望、IV脳死判定の基本、V脳死の判定方法、VI脳死判定基準、VII脳死判定の手順、VIIIおわりに、IX文献の9項より成っている。「脳死の概念」については、第IV項の「脳死判定の基本」の中で詳細に述べられているので、まず第III項の歴史的展望の中からポイントとなる2、3の報告を拾い出してみる。脳死の判定基準の最初のもは、1968年、Harvard大学の特別委員会が報告した「不可逆性昏睡の定義」と題する論文²⁾のようである。この中では“脳死”という用語は副題として用いられており、“脳が永久に機能を喪失した状態”の判定基準として、無反応、無呼吸、無反射、平坦脳波の4項目が挙げられている。この内容は特に優れたものとはいえないようであるが、この報告の前年に南アフリカのBarnardにより初めて心臓移植が行われ、本邦でも1968年8月に和田教授により心臓移植が行われたことより注目

されたものとなった。本邦での判定基準は、1974年に日本脳波学会の「脳死と脳波に関する委員会」が作成した「脳の急性一次性粗大病変における脳死の判定基準」³⁾が最初である。この基準は対象を脳の急性一次性粗大病変を有するものに限り、深昏睡、両側瞳孔散大、対光反射および角膜反射の消失、自発呼吸の停止、急激な血圧降下とそれに引きつづく低血圧、平坦脳波、これらの条件がそろい、6時間後も同様の所見が得られることを条件としている。今回、厚生省の基準案が作成されるまでは、この基準案が一般に脳死判定の目安とされていた。さて次に脳死の考え方であるが、厚生省の判定基準では、(1)全脳死をもって脳死とする。(2)ひとたび脳死に陥れば、いかに他臓器への保護手段をとろうとしても心停止に至り、決して回復することはない、の2点を基本的な考えとしている。全脳死とは、脳全体が不可逆的な状態になることを示す。脳死を議論する際には、一般的に、脳幹部とそれ以外の大脳半球を含めた部分に分けて考えられる。全脳とは当然その両者を合わせた部分を示し、脊髄は考慮されていない。全脳死と対比する用語に脳幹死がある。脳幹部には、下部脳幹網様体に呼吸、血圧の維持中枢が存在し、また上部脳幹網様体には、意識、覚醒の中枢が存在し、これが大脳全般に活動を投射することは周知の事実である。従って脳幹部の活動が停止すれば、昏睡と自発呼吸の停止はもちろんのこと、早晚、大脳機能も停止し、また血圧の下降や全身臓器への血流調節機能不全等のために心停止を来すことになる。このような観点から英国をはじめいくつかの国では“脳幹死”をもって脳死と認めており、またこの考えを支持する人々も少なくない。しかし実際問題として脳幹死においては、人間の精神の高次中枢が、たとえ意識がないとはいえ機能が残存している状態で、“既に脳が死んだ状態”として扱ってよいものか、未だ議論の多いところである。

脳死の対象症例は、(1)器質的脳障害により深昏睡および無呼吸を来している症例。(2)原疾患が確実に診断されており、それに対し現在行いうるすべての適切な治療手段をもってしても、回復の可能性が全くないと判断される症例、であり、除外されるものとして、(1)、6歳未満の小児、(2)、脳死と類似した状態、つまり急性薬物中毒、低体温、代謝・内分泌

障害が挙げられている。この対象例の中には、心停止や窒息による低酸素症等が含まれる二次性脳障害もくり込まれている。一次性脳障害に対する脳死判定は一般に確実かつ容易とされているが、二次性脳障害はその発生頻度も低く、検討も不十分なところがあり、また脳死に至る機序も一次性病変とは多少異なり、脳死の判定に際しては、より慎重であるべきであろう。また小児に関しては、6歳未満とされているが、年齢の区切りは一つの目安であり、学童期を含めた小児例に対しても、脳死判定は慎重であるべき事は論をまたない。脳死と類似した状態に対しても、該当科の主治医、あるいは神経学の専門家ばかりでなく、その道の専門家の意見、判断が必要になることも有り得ると思われる。本学の判定基準案では、脳死類似状態の判定を正確かつ円滑に行うことを目的として、脳死判定相談医を設けることを基本方針とした。

脳死の判定方法は、基本的な事項であるが本稿では紙面が限られているため割愛する。さて、実際の判定基準であるが、深昏睡、自発呼吸の消失、瞳孔固定、脳幹反射の消失、平坦脳波、時間的経過の6項目が挙げられている。深昏睡、自発呼吸の停止は異論をはさむ余地はない。瞳孔に関しては、瞳孔が固定し、その径が左右4mm以上とされている。この数値に関し、小さすぎるとの議論もあるが、研究班の700例近い脳死例の調査から、この数値が妥当であるとの結果が出たようである。脳幹反射の消失は、前回の判定基準が対光反射と角膜反射に限定されていたものが、7項目に増えたことで脳幹のより広範な部位での機能消失を確認できるという利点を持つようになったが、これでも果して脳幹機能全てを網羅したかとの議論がある。こうした疑問を解消する補助検査の一つとして、聴性脳幹反応は、脳幹部機能を縦にみることができ、簡便であり有用なものとして、本学基準案にも積極的に取り入れることを基本方針としたが、この検査とて延髄の機能は反映せず、現時点では臨床的には先に述べた7種の脳幹反応の消失でも十分と考えている。平坦脳波は、全脳死をもって脳死とした場合には不可欠の判定法である。時間経過に関しては、一次性脳障害の場合は6時間の経過で問題はないであろう。二次性脳障害および6歳以上の小児では、6時間以上の観察期間を

表2 脳死判定のためのプロトコール

脳死判定

患者名 _____ 年齢 _____ 性 _____

疾患名 _____ 合併症 _____

判定に影響する薬物：有 無
 (_____ 最終回投与量 : 日 時 分)
 (_____ 最終回投与量 : 日 時 分)

判定前の確認：低体温（体温： _____ °C，直腸温32°C以上であること，以下であれば加温して判定）
 急性薬物中毒（有 無），内分泌・代謝異常（有 無） 有のとき _____

検査日時

	月	日	時	月	日	時
1) 生命徴候						
体温			°C			°C
血压 昇圧薬 (_____)			mmHg			mmHg
心拍			/分			/分
2) 深昏睡						
III-3方式						
グラスゴー・コーマ・スケール						
自発運動			有 無			有 無
除脳硬直・除皮質硬直			有 無			有 無
けいれん			有 無			有 無
3) 瞳孔径			左 mm 右 mm			左 mm 右 mm
4) 脳幹反射						
対光反射			左 有無 右 有無			左 有無 右 有無
角膜反射			左 有無 右 有無			左 有無 右 有無
毛様脊髄反射			左 有無 右 有無			左 有無 右 有無
眼球頭反射			左 有無 右 有無			左 有無 右 有無
前庭反射			左 有無 右 有無			左 有無 右 有無
咽頭反射			有 無			有 無
咳反射 (バッキング)						
(吸引カテーテルを気管内に挿入する)			有 無			有 無
深部反射			有 無			有 無
有のとき						
皮膚表在反射			有 無			有 無
有のとき						
5) 平坦脳波						
(部分的に50μV/20mm)						
6) 自発呼吸消失						
<input type="checkbox"/> 100%酸素で10分間人工呼吸後，(PaCO ₂ を40mmHgにする) 10分間人工呼吸器をはずす (6ℓ/min. の酸素定常流)						
テストの初めと終わりの PaCO ₂ _____ → mmHg _____ → mmHg _____						
PaO ₂ _____ mmHg _____ → mmHg _____						
検査判定者			医師 A			医師 A
			医師 B			医師 C
月 日 時の状態が <input type="checkbox"/> 6時間 <input type="checkbox"/> 時間 以上持続したため， ここに患者 _____ を脳死と判定する。						
			昭和			年 月 日 時 分
医師 A			印			所属 _____
医師 C			印			所属 _____

(厚生省 脳死の判定指針および判定基準¹⁾より引用)

おくと厚生省の基準には述べられている。先にも述べたごとく、これらの対象例は脳死判定には慎重でなければならず、一次性脳障害とは別に時間経過を設けた意味は十分にあると考えるが、具体的な数値は示されていない。ちなみに1984年に発表された阪大の脳死判定基準⁴⁾では、二次性脳障害に限っては24時間後に再検するとした具体的な数値を呈示している。

さて実際の脳死判定の手順に関しては、まず確実な検査結果を記録することが述べられ、そのプロトコールが示されている(表2)。判定者は、十分な経験を持ち、移植とは無関係な医師が少なくとも2人以上で行うこととし、この判定基準の報告書の中で初めて“移植”の文字が用いられている。本学判定基準案では、判定者を基本的に3人以上とし、患者の受診科により、それぞれ判定者を定めるものとしている。また脳死判定相談医に関しては、現在関係各位と検討中である。

本学における脳死判定の追試

この厚生省脳死判定基準をもとに、本学において試みられた脳死判定は、一次性脳障害患者のみではあるが、全例で判定基準を満たす結果を得、蘇生例は皆無であった。

今後の課題と展望

先にも述べたごとく、厚生省の判定基準も、本学の判定基準案も、あくまで臨床的に“脳死”を判定するものとして作成されたものであるが、その背景には臓器移植の気運が、医療関係者の間にも、また世論からも盛り上がってきている事実があることは否めない。そのため今回の判定基準が、脳死を個体死と認めるところまで言及していないことへの不満や批判が存在することも事実である。しかし脳死を個体死として認めるか否かは、医学の立場だけで決定されるべきものではなく、哲学、宗教、倫理、法律といった場を含めての講論が必要であり、本邦ではこの問題に対し未だ議論が十分になされていない

ものと思われる。こうした議論の結果、世論から脳死が個体死として認められ、かつ臓器移植の必要性が広く理解されて初めて、脳死判定基準が臓器移植に適用されるものであろう。

脳死判定基準の面からみると、現在の判定基準は臨床的脳死の判定には十分信頼に足るものと思われるが、臓器移植のための判定基準となると、より厳格であった方が better であろう。具体的には、判定対象の中の二次性脳障害あるいは小児例などは今少し検討が必要と思われ、また判定に際しての諸検査、例えば脳循環測定や脳幹機能検査などが、より確実にまた一般的に行われるようになれば、その都度、積極的に判定基準に取り入れるべきものとする。

いずれにせよ、現状では未だ死の定義は曖昧であり、従って脳死を個体死とし、更には臓器移植へとすすむ過程には今少し時間が必要であろう。本学においても周囲の状況を適切に把握し、時勢に遅れない対応が必要と考える。

おわりに

本学の脳死判定基準案と、厚生省の脳死判定基準の骨格を紹介し、一部私見も加え検討した。

文 献

- 1) 竹内一夫, 武下 浩, 高倉公明 他: 脳死の判定指針および判定基準. 厚生科学研究費 特別研究事業 厚生省 脳死に関する研究班 昭和63年度研究報告書: 23頁, 1985.
- 2) Beecher H. K., Adams R. D., Barger A. C., et al.: A definition of irreversible coma. JAMA 205: 337-340, 1968.
- 3) 植木幸明: 脳の急性一次性粗大病変における「脳死」の判定基準. 日本医事新報(2636): 31-34, 1974.
- 4) 杉本 侃, 吉矢生人, 池田卓也 他: 大阪大学の脳死判定基準について. 外科治療 51: 639-643, 1984.

ヨーロッパに於ける心臓移植の現況

村 上 新

富山医科薬科大学外科学第 1 教室

はじめに

私は、1987年5月より1988年11月までの約1年半余り、パリ大学(Ⅷ)アンリー・モンドール病院に於て、心臓外科の臨床研修の機会を与えられ、その間に約45例の心臓移植症例を経験することが出来た。本稿は、この経験を通して、フランス及びヨーロッパに於ける心臓移植の現況を報告するとともに、近い将来、本邦に於いて臓器移植が再開されるに際しての問題点を考えてみたい。

心臓移植の現況

1988年3月迄に、the Registry of International Society for Heart Transplantation (ISHT)に登録された6500人の心臓移植患者の10年生存率は、72.6%と良好であり¹⁾、最近欧米単施設からの報告のなかには、5年生存率が90%を越えるものが散見され、1987年度のISHTのofficial reportは、“心臓移植は、もはや確立された治療手段である”と宣言している。

この良好な治療成績を支える要素は多岐にわたるが、免疫抑制剤 cyclosporine が1980年以降、心臓移植に応用されたことも一因であり、この年以降心臓移植件数は毎年増加し、1987年度には、北米から104施設1436件、その他の地域から79施設700件がISHTに登録されている¹⁾。

心臓移植の対象疾患の中では、心筋症、虚血性心疾患が多く、両者で全体の80%以上を占めている。recipientの選択は、Pennock, Shumwayらの基準、すなわち“現在の内科的・外科的治療によって治療できない重症の心疾患で、6ヶ月生存の可能性が10%以下の確率のもの”²⁾に基づいており、NYHAの心不全重症度分類ではⅣ度の者とされている。

ヨーロッパに於ける臓器移植の現況

臓器移植を運営・推進する目的で、ヨーロッパでは、国ごと或は地域ごとに移植組織機構が設けられており、フランスのFrance Transplant、イギリスのUK Transplant、西ドイツ、ベルギー、オランダ、ルクセンブルグが運営するEurotransplant等が活発な活動を展開している。その結果、ヨーロッパ各国に於ける心臓(心肺を含む)、肝臓、膵臓、腎臓を含めた臓器移植件数は、人口100万あたり35~40に達しており、ノルウェー、スイス等は、北米を上回っている。ちなみにこの値を本邦に当てはめた場合、年間4200~4800程度の総移植件数に相当する。

フランスに於ける臓器移植

フランスでは、1971年にFrance Transplantが組織され、現在パリ市内のサンルイ病院の一角に事務所を設け、general coordinatorを含む数名のスタッフが24時間体制で活動している。その主たる任務は、

- 1) 各施設より寄せられたrecipientの情報をもとに、bookingを進める。
 - 2) 発生したgraftを、組織適合性等をもとに分配する。
 - 3) 実際の移植手術の進行に際して、各surgical team(複数の場合が多い)とdonor側の施設との間で時間調整を行う。
 - 4) 移植手術成績の分析を行いofficial reportを発行する。
 - 5) 隣接する組織間での情報の交換を行う(国境付近でのdonorの発生に際しては、graftの越境が考慮される)(図1)。
- 等臓器移植を進める上で必要不可欠のものとなっている。

1987年度、France Transplantに登録された各臓器移植件数は、

- 1) 腎臓; 1640 (39 施設)

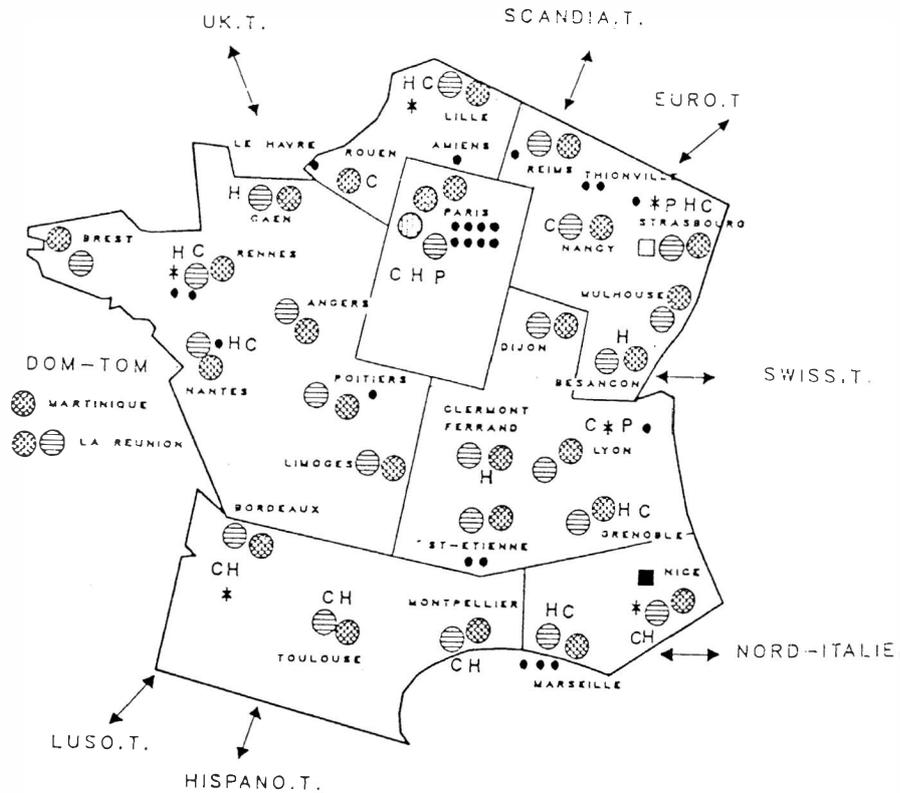


図1 France-Transplant と隣接する組織間との graft 交換 [France-Transplant(FT88) より引用]

- 2) 肝臓; 235 (21 施設)
 - 3) 心臓; 483 (25 施設)
- となっている。

1. 臓器移植の現場

アンリー・モンドール病院は、パリ市南東30kmに位置し、ベッド数1500床のパリ大学付属の公立病院である。心臓外科は、7名のスタッフおよび数名のインターンで運営されており、年間約1200の開心術が行われている。

臓器移植に関しては、1987年度では、心臓移植27件、腎臓移植61件が行われており、1988年度より、肝臓移植が行われる見通しである。

病院には、臓器移植の coordinator が居り、France Transplant と移植チームとの間を仲介する。また、院内に於ける donor の発生に際しては、France Transplant へ情報を提供し、臓器摘出チームの便宜をはかる。

1977年に Stanford group が遠隔地からの心臓調

達を導入して以来、donor pool は増加し、現在は各施設で約80%の donor を所謂 distant organ procurement によって調達している。この際臓器搬送は、各surgical center から50km程度までは救急車が、200km程度まではヘリコプターが用いられている。アンリー・モンドールの場合、これ以上の遠隔地からの臓器調達の場合には、パリ北部のブージュ空港から小型ジェット機をもちいる。

2. 臓器調達

臓器調達に際しては、各チームは必要な機材を持参する。心臓調達に関する機材としては、

- 1) 心停止液
 - 2) 停止液注入用の携帯用ローラーポンプ
 - 3) 臓器保存用アイスボックス
 - 4) 胸骨切断用ストライカー
- 等を持参することになる。

Heart-beating cadaver からの臓器調達は多くの場合複数のチームによる所謂 multiple organ harvest-

ing の場合が多く、手術場の混乱が予想される。各チームは、臓器特性の差異を良く理解し、時間的制約の中で手順良く作業を進める必要がある。

また、隣接臓器間の解剖学的位置関係が臓器摘出に際して重要となることがある。例えば肝臓移植に際しては、肝上部大静脈は重要な吻合部となるが、心臓移植にとっても一定の長さが欲しいところであり、このような場合各チームがお互いに相手の立場を良く理解していることが必要となる。

各チームは、臓器調達を進める間も、recipient の待つ各 surgical center と緊密な連絡を取り、graft ischemic time の節約に努める。特に心臓移植では、graft は移植後直ちに十分な機能を発揮する必要があり、ischemic time は3時間以内と最も短くなっており、臓器調達に際し、十分な心筋保護とともにこの点が十分に配慮されるべきである。

3. 心臓移植

移植チームは、摘出チームからの連絡をもとに recipient を体外循環にのせた後、graft が院内に入ると同時に心臓の摘出を始める。適切に調達された graft であれば、移植手術終了直後より十分な機能の発揮が期待できる。

4. 術後管理

移植患者は術後専用の ICU に収容される。術後管理は一般の心臓手術と大差は認めないが、少量の isoproterenol を用いることが多い。また、感染症と拒絶反応は重大な合併症であるため、この予防に最大の注意が払われている。

免疫抑制剤は、cyclosporine, azathioprin, steroid の三者併用療法を行うが、cyclosporine は whole blood level で 600-1000ng/ml を維持レベルとし、BUN, creatinin の変動に応じて増減させる。

拒絶反応の診断は心内膜下生検にて行われる。急性拒絶反応に対しては、steroid のパルス療法及び anti-thymocytoglobulin の投与を行うが、これまで

に1例が再移植を受けている。

臓器移植の問題点

1967年 Christian Barnard による初の心臓移植後約20年を経過した現在、心臓移植はその良好な治療成績と高い社会復帰率から、欧米では確立された治療手段として、一般に広く受け入れられており、更に臓器移植を前進させるための組織化がよく整っていると思われた。

一方本邦に於いては、1968年の和田移植の顛末の波紋は大きく、長い間脳死という言葉さえタブー視されてきた。しかしながら1980年代にはいりようやく臓器移植は現実味を帯びた視点から議論されるようになり、近い将来脳死問題を乗り越えて再開される機運が高まりつつある。その場合、臓器移植が国民に良く理解され、受け入れられるためには、解決されるべき多くの問題点が考えられる。もちろん十分な科学的根拠に基づいた脳死判定基準の制定もその一つであるが、移植を支える国家的規模の組織作りと、高い医療水準を有する限定された数の移植センターの設置とは、移植の治療成績の向上に不可欠な要素であり、ひいては臓器移植が医療行為として国民に信頼され、将来的に発展してゆくことにつながるものと思われる。

文 献

- 1) Fragomeni and Kaye : The registry of the international society for heart transplantation : Fifth official report-1988. J. Heart Transplant. **7** : 249, 1988.
- 2) Pennock J. L., et al. : Cardiac transplantation in perspective for future. JTCS. **83** : 168, 1982.

原 著

肝細胞癌および慢性肝疾患における癌遺伝子 *c-myc*, *c-Ki-ras*, *c-Ha-ras* の脱メチル化に関する研究

愛場 信康, 南部 修二, 井上 恭一, 佐々木 博
富山医科薬科大学内科学第3教室

Demethylation of the *c-myc*, *c-Ki-ras* and *c-Ha-ras* oncogenes in hepatocellular carcinoma and chronic liver disease

Nobuyasu AIBA, Shuji NAMBU, Kyoichi INOUE and Hiroshi SASAKI

Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama 930-01, Japan

Key words : oncogene, demethylation, hepatocellular carcinoma, chronic liver disease

要 旨

癌遺伝子の脱メチル化がヒト肝癌発生にどのように関与しているかを明らかにするため、本研究では、肝癌症例の肝癌組織と非癌部肝組織、肝癌を合併しない慢性肝疾患組織、コントロール肝組織を対象として、それらにおける三種の癌遺伝子 *c-myc*, *c-Ki-ras*, *c-Ha-ras* のメチル化状態を比較検討した。肝癌組織18例中13例(72.2%), 非癌部肝組織34例中29例(85.2%), 肝癌を合併しない慢性肝疾患組織34例中25例(73.5%)において *c-myc* 遺伝子の第2エクソンの CCGG 部位の完全脱メチル化を認めた。一方、コントロール肝組織31例中3例においてのみ同 CCGG 部位の完全脱メチル化を認め、残りの28例に部分的脱メチル化を認めた。完全脱メチル化を認めた患者3例は、0, 14, 23歳の若年者であり、一方部分的脱メチル化を認めた患者28例は25歳から83歳であり、これは肝癌患者および慢性肝疾患患者とほぼ同様の年齢分布であった。また完全脱メチル化を有する頻度は、肝硬変で肝癌を合併するか否かで明らかな差を認めず、慢性活動性肝炎でも同様であった。肝癌組織18例中7例(38.9%)に *c-myc* 遺伝子第3エクソンの脱メチル化が生じており、13例(72.2%)に *c-Ki-ras* 遺伝子の脱メチル化が生じており、非癌部肝組織、慢性肝疾患組織、コントロール肝組織においては脱メチル化が生じていなかった。肝癌組織13例(72.2%)において同じ症例の非癌部肝組織と比較して *c-Ha-ras* 遺伝子の脱メチル化が生じていた。また肝癌組織18例中16例(88.9%)において、三つのうちいずれかの癌遺伝子に脱メチル化が生じていた。

c-myc 遺伝子第2エクソンの CCGG 部位の脱メチル化は、持続する肝細胞壊死とそれに対する代償的な再生をきたす慢性肝疾患における病態と関連を有すると考えられる。そこに肝癌が発生する過程で *c-myc* 遺伝子の第3エクソンあるいは *c-Ki-ras*, *c-Ha-ras* 遺伝子の脱メチル化等が生じると考えられるが、これらの癌遺伝子の脱メチル化が肝癌発生の原因であるのか結果であるのかは、本研究では明らかにすることが出来なかった。

はじめに

脊椎動物の DNA はメチル化による修飾を受けている。この修飾は、DNA トランスメチラーゼによ

る酵素反応を介し、DNA 構成塩基の一つであるシトシンが、5-メチルシトシンに変化することにより起こるものである^{1, 2)}。ほ乳類の DNA においては、5-メチルシトシンのみが、メチル化の修飾を

受けた塩基であり, 5-メチルシトシンの90%以上はCG(シトシン・グアニン)の塩基配列に認められる。またCGの塩基配列部分の50~70%はメチル化しているとされ, このため特にCG配列のシトシンのメチル化の修飾が意義があるとされている。

DNAのメチル化の生物学的な意義としては, 遺伝子の転写の調節やクロマチン構造の変化などがあげられており, DNAのメチル化の程度の低下, すなわち脱メチル化により, 遺伝子の転写活性が高まることが示唆されている¹⁻³⁾。また近年, 種々の臓器の癌細胞や癌組織において, 特定の遺伝子の脱メチル化が認められることより, DNAの脱メチル化と発癌との関連性が示唆されるようになってきた^{2, 4)}。

一方, 発癌過程において細胞癌遺伝子の活性化が重要な役割を果たしているとされている⁵⁾。近年ヒト肝細胞癌(肝癌)組織においても, *lca*⁶⁾, *hst*⁷⁾, *N-ras*⁸⁾といったトランスフォーミング遺伝子が見出され, 加えて*c-myc*遺伝子⁸⁻¹¹⁾と*ras*遺伝子^{8, 10)}の発現の増加も報告されている。しかしながら, ヒト肝癌発生における癌遺伝子の役割については, まだ完全に明らかにされたわけではない。いくつかの遺伝子の活性化には, DNAのメチル化の程度の変化も関与しているとされ⁴⁾, 最近肝癌組織における上皮成長因子受容体遺伝子¹²⁾の脱メチル化が, 加えて*c-myc*遺伝子^{12), 13)}の脱メチル化が報告されている。

肝癌は慢性肝疾患とりわけ肝硬変にしばしば合併し, 肝硬変を肝癌の前癌病変とみなす考え方もある。肝硬変あるいは慢性肝炎である非癌部肝組織において, *c-myc*遺伝子の脱メチル化^{12), 13)}が報告されているが, 肝癌発生の高危険群としての, 肝癌を合併しない慢性肝疾患組織においてはメチル化状態が検討されていない。また, *c-myc*遺伝子によってコードされる蛋白質は核内に存在し, DNAの複製に関与するとされている¹⁴⁾。一方, *ras*遺伝子は, そのコードされる蛋白質が細胞膜の内側に存在し, 細胞の外から中への情報伝達に関与するとされており¹⁵⁾, これも肝癌発生に何らかの関与をしている可能性が考えられる。

そこで癌遺伝子の脱メチル化が肝癌発生にどのように関与しているかを明らかにする第一歩として, 本研究では, 肝癌症例の肝癌組織と非癌部肝組織, 肝癌を合併しない慢性肝疾患組織, コントロール肝

組織を対象として, それらにおける三種の癌遺伝子, *c-myc*, *c-Ki-ras*, *c-Ha-ras*のメチル化状態を比較検討した。

対 象

肝癌患者34症例, 肝癌を合併しない慢性肝疾患患者34症例および他疾患の患者31症例より, 針生検, 剖検あるいは外科手術により得られた肝組織を対象とした。肝癌患者18例については肝癌組織およびその近傍の非癌部肝組織の両方を検索し, 残りの16例については非癌部肝組織のみを検索した。各組織は, その一部を病理組織標本作製のために供し, 残りの組織はDNA抽出に用いるため, 液体窒素で急速凍結したのち, 使用時まで-80℃にて保存した。組織学的には, 非癌部肝組織は肝硬変26例, 慢性活動性肝炎8例であった。また肝癌を合併しない慢性肝疾患組織は, 肝硬変14例, 慢性活動性肝炎14例, 慢性非活動性肝炎6例であった。さらに他疾患の患者より得られた肝組織は軽微な変化を呈するにとどまり, コントロールとして使用した。

方 法

1) DNAの抽出

高分子DNAは, Shafritzらの方法¹⁶⁾により調製した。すなわち各組織を50mM Tris-HCl (pH7.5), 150mM NaCl, 2mM EDTA, 1.0% sodium dodecyl sulfate(SDS)内でホモジナイズした後, プロテイナーゼKを終濃度500 μ g/mlとなるように加え, 37℃, 4時間反応させた。ついで, フェノール抽出, エタノール沈殿を行った後, 得られた核酸を50mM Tris-HCl (pH7.5), 100mM NaCl, 2mM EDTAに溶解した。次に加熱処理をしたRNase Aを終濃度30 μ g/mlとなるように加え, 37℃, 2時間反応させてRNAを除いた。さらに, プロテイナーゼKを終濃度50 μ g/mlとなるように加え, RNase Aを不活化させた後, フェノール抽出, エタノール沈殿を行い, 適当量の10mM Tris-HCl (pH7.5), 1mM EDTAに溶解し, 使用時まで4℃で保存した。

2) 制限酵素処理, 電気泳動, Southern blotting

得られたDNAの約15 μ gを, まず制限酵素*Hpa*II(タカラ酒造)または*Msp*I(ニッポン・ジーン)で

処理した。処理は、各供給会社の指定条件下、20U/ μ g DNA の濃度で約16時間行った。制限酵素による消化が完全であるか否かは、制限酵素の量を10, 15, 20U/ μ g DNA の濃度で段階的に増量し、電気泳動のパターンに変化がないことにより確認した¹⁷⁾。さらに *c-myc* 遺伝子の第2, 第3エクソンのメチル化状態を検索するために、*Hpa* II または *Msp* I で処理した DNA を *Eco*R I (タカラ酒造) で処理した。反応は指定条件下に10U/ μ g DNA の濃度で行った。制限酵素により処理された DNA は、40mM Tris-acetate, 20mM sodium acetate, 2mM EDTA (pH 7.9) の緩衝液中において0.8%アガロースゲル電気泳動を行い、分子量の大きさにより DNA 断片を分離した。さらにアルカリ変性により DNA を一本鎖にしたのち中和し、Southern の方法¹⁸⁾によりニトロセルロース膜に転写したのち、それを真空下80°C で焼き付けを行うことによって DNA を固着させた。

3) 使用プローブ

本研究においては、4種類のプローブを使用した。すなわち *c-myc* 遺伝子のコーディング領域を含む第2, 第3エクソンを検索するため Ryc-7.4^{19,20)} (ヒト *c-myc* 遺伝子の cDNA の一部分のクローン, Dr. C. M. Croce より供与, Fig. 1) を、*c-myc* 遺伝子の2カ所の転写プロモーターが存在する第1エクソン周辺のメチル化状態を検索するため Probe-1²¹⁾ (ヒト *c-myc* 遺伝子の第1エクソンを含む *Pst* I - *Sac* I 断片, Oncor 社; Fig. 1) を、*c-Ki-ras* 遺伝子を検索するため pSW11-1²²⁾ (ヒト *c-Ki-ras* 遺伝子の cDNA クローン, Oncor 社; Fig. 4-b) を、*c-Ha-ras* 遺伝子を検索するため pT24-C3²³⁾ (ヒト *c-Ha-ras* 遺伝子のゲノム DNA クローン, Oncor 社; Fig. 5-b) を使

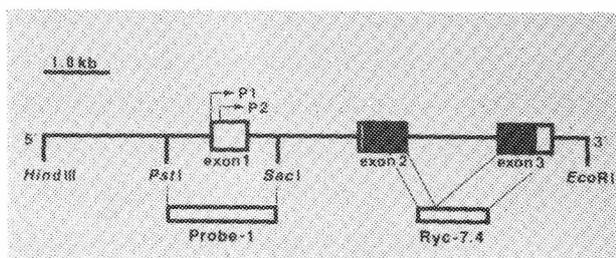


Fig. 1 Structural map of the human *c-myc* gene and two probes used in this study. The boxes represent exons, the black marks translational reading frames. P1 and P2 denote the two promoters of the *c-myc* gene.

用した。これらのプローブは、インサートの部分を切り出したのち、Feinberg らの方法^{24),25)}により (α -³²P)dCTP (Amersham) でラベルして使用した。

4) ハイブリダイゼーション

まず、DNA を固定したニトロセルロース膜を50%ホルムアミド, 4 \times SSC (1 \times SSC = 150mM NaCl, 15mM sodium citrate), 50mM HEPES-OH (pH7.0), 10 \times Denhardt solution, 25 μ g/ml yeast RNA, 25 μ g/ml 熱変性サケ精子 DNA を含む溶液中で42°C, 6時間プレハイブリダイゼーションを行ったのち、³²P でラベルしたプローブを加え、同一溶液中で42°C, 18~20時間ハイブリダイゼーションを行った。その後、室温にて2 \times SSC, 0.1% SDS 中で10分間2回洗浄し、さらに50°Cにて0.2 \times SSC, 0.1% SDS 中で20分間3回洗浄した。風乾したのち、-80°Cにて増感紙を用いてオートラジオグラフィを行った。

5) メチル化の状態の検出原理

本研究においては、制限酵素 *Hpa* II と *Msp* I の使用と Southern 法¹⁸⁾を組み合わせることによりメチル化の状態を検討した。その原理はつぎのとおりである。制限酵素 *Hpa* II と *Msp* I は、CG 配列を含む塩基配列 CCGG を認識し、切断するが、*Hpa* II は CCGG 配列の内側の C がメチル化されているとこの配列を切断できない²⁶⁾。したがって、もしある遺伝子内あるいはその近傍の CCGG の内側の C がメチル化されていれば *Hpa* II で処理した DNA のほうが *Msp* I で処理した DNA よりも大きな遺伝子 DNA 断片を生じることになる。このようにして、遺伝子のメチル化の状態は *Hpa* II または *Msp* I を用いて DNA を切断し Southern 法を行うことによって解析できる。

結 果

1) *c-myc* 遺伝子の第2, 第3エクソンの CCGG 部位のメチル化

肝癌組織, 非癌部肝組織, 慢性肝疾患組織, コントロール肝組織のいずれの DNA においても, *Msp* I + *Eco*R I で消化したとき, Southern 法による解析では約 2.2kb と 1.0kb のバンドが検出された (Fig. 2-a)。この2木のバンドは、おそらく、Fig. 2-b

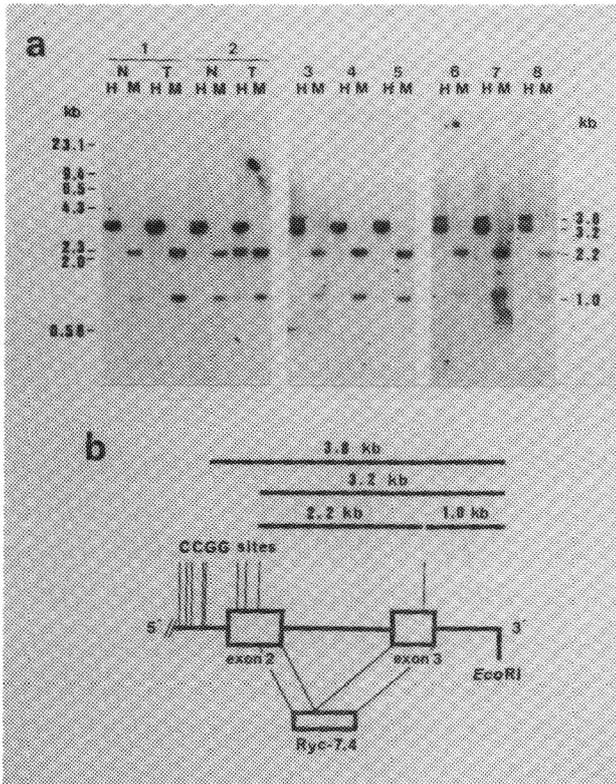


Fig.2 Methylation at the CCGG sites in the second and third exons of the *c-myc* gene in each liver tissue group.

a) Representative autoradiographs of Southern hybridization patterns of *Hpa* II + *Eco*R I-digested (H) and *Msp* I + *Eco*R I-digested (M) DNAs from the liver tissues are shown. Nos. 1 and 2 are HCC cases. N = non-tumor liver tissue. T = HCC tissue. Nos. 3, 4 and 5 are chronic liver disease without HCC. Nos. 6, 7 and 8 are control livers. b) Map of the region containing the second and third exons of the *c-myc* gene, showing the *Hpa* II-*Msp* I sites (CCGG) and *Ryc*-7.4 probe and indicating how the observed fragments can be generated.

に示した CCGG 部位^{27), 28)}と 3' 側の *Eco*R I 部位が切断されたために検出されたものと考えられた。一方, 同一の DNA を *Hpa* II + *Eco*R I で消化したとき, Southern 法による解析では 3.8kb, 3.2kb, 2.2kb, 1.0kb の 4 本のバンドの組み合わせからなるパターンでバンドが検出された (Fig. 2-a)。この 4 本のバンドはおそらく, 3' 側の *Eco*R I 部位と Fig. 2-b に示すような CCGG 部位が脱メチル化しているため *Hpa* II により切断され検出されたものと考えられた。しかしながら, Southern 法は DNA の大きさの違いがわずかな場合, 両者の区別は不能であるので, 第 2 エクソンの 3ヶ所の CCGG 部位と第 1 イントロンの 3' 側の CCGG 部位については

いずれの CCGG 部位が脱メチル化されているかは判定できなかった。

以上の結果より, 第 2, 第 3 エクソンの CCGG 部位はメチル化による修飾を受けていることが明らかとなった。また肝組織の *c-myc* 遺伝子は第 2, 第 3 エクソンの CCGG 部位のメチル化状態の異なる複数の subpopulation から構成されていることが示唆された。すなわち *Hpa* II + *Eco*R I の消化により, 3.8kb と 3.2kb の 2 本のバンドを示す肝組織は, 2 種類のメチル化状態の異なる細胞集団からなり, 組織レベルでは, 第 2 エクソンが部分的に脱メチル化し, 第 3 エクソンは脱メチル化していないとみなされる。3.2kb の 1 本のバンドを示す肝組織は, 1 種類のメチル化状態の細胞集団からなり, 組織レベルでは, 第 2 エクソンが完全に脱メチル化し, 第 3 エクソンは脱メチル化していないとみなされる。3.2kb, 2.2kb, 1.0kb の 3 本のバンドを示す肝組織は, 2 種類のメチル化状態の異なる細胞集団からなり, 組織レベルでは, 第 2 エクソンが完全に脱メチル化し, 第 3 エクソンは部分的に脱メチル化しているとみなされる。このようにして *c-myc* 遺伝子の第 2, 第 3 エクソンの CCGG 部位のメチル化の状態を検討した。

2) *c-myc* 遺伝子の第 2 エクソンの CCGG 部位のメチル化の程度の比較

肝癌組織 18 例中 13 例 (72.2%), 非癌部肝組織 34 例中 29 例 (85.2%), 肝癌を合併しない慢性肝疾患組織 34 例中 25 例 (73.5%) において第 2 エクソンの CCGG 部位の完全脱メチル化を認めた。さらに, 肝癌患者 18 例中 4 例において, 肝癌組織で第 2 エクソンの CCGG 部位の部分的脱メチル化を認め, 同一患者より得られた非癌部肝組織で完全脱メチル化を認めた。一方, コントロール肝組織 31 例中 3 例においてのみ, 同 CCGG 部位の完全脱メチル化を認め, 残りの 28 例に部分的脱メチル化を認めた。完全脱メチル化を認めた患者 3 例は若年者, すなわち 0, 14, 23 歳であった。部分的脱メチル化を認めた患者 28 例は 25 歳から 83 歳であり, これは, 肝癌患者 (39 歳から 86 歳) および慢性肝疾患患者 (34 歳から 80 歳) とほぼ同様の年齢分布であった。

さらに, 非癌部肝組織および慢性肝疾患組織を組

Table 1. Methylation State in the second Exon of the *c-myc* Gene

Group	Full demethylation (%)	Partial demethylation (%)
HCC tissue	13/18 (72.2)	5/18 (27.8)
Non-tumor tissue from HCC patient	29/34 (85.3)	5/34 (14.7)
Cirrhosis	22/26 (84.6)	4/26 (15.4)
CAH	7/8 (87.5)	1/8 (12.5)
Chronic liver disease without HCC	25/34 (73.5)	9/34 (26.5)
Cirrhosis	11/14 (78.6)	3/14 (21.4)
CAH	10/14 (71.4)	4/14 (28.6)
CIH	4/6 (66.7)	2/6 (33.3)
Control	3/31 (9.7)	28/31 (90.3)

HCC ; hepatocellular carcinoma
CAH ; chronic active hepatitis
CIH ; chronic inactive hepatitis

Table 2. Methylation State in the third Exon of the *c-myc* Gene

Group	No demethylation (%)	Partial demethylation (%)
HCC tissue	11/18 (61.1)	7/18 (38.9)
Non-tumor tissue from HCC patient	34/34(100.0)	0/34 (0.0)
Chronic liver disease without HCC	34/34(100.0)	0/34 (0.0)
Control	31/31(100.0)	0/31 (0.0)

HCC ; hepatocellular carcinoma

織型で分類し、第2エクソンのメチル化状態を検討した (Table 1)。それによると慢性非活動性肝炎および慢性活動性肝炎の多くの症例で第2エクソンの CCGG 部位の完全脱メチル化を認めた。また、完全脱メチル化を有する頻度は、肝硬変で肝癌を合併するか否かで明らかな差を認めず、慢性活動性肝炎についても同様であった。

3) *c-myc* 遺伝子の第3エクソンの CCGG 部位のメチル化の程度の比較

肝癌組織18例中7例 (38.9%) において 3.2kb, 2.2kb, 1.0kb の3本のバンドを認めた。非癌部肝組織、慢性肝疾患組織、コントロール肝組織のいずれの DNA においても、Southern 法による解析では 3.2kb の1本のバンドか、3.8kb と 3.2kb の2本のバンドを認めた。これらの結果より、非癌部肝

組織, 慢性肝疾患組織, コントロール肝組織では第3エクソンの CCGG 部位は脱メチル化しておらず, 肝癌組織の約40%において部分的に脱メチル化しているといえた (Table 2)。

4) *c-myc* 遺伝子の第1エクソン周辺の CCGG 部位のメチル化の程度の比較

肝癌組織, 非癌部肝組織, 慢性肝疾患組織, コントロール肝組織のいずれの DNA においても, *Msp* I で消化したとき, Southern 法による解析では約 0.6kb と 0.8kb のバンドが検出された (Fig. 3-a)。この2本のバンドは, おそらく, Fig. 3-b に示した CCGG^{28), 29)} が切断されたために検出されたものと

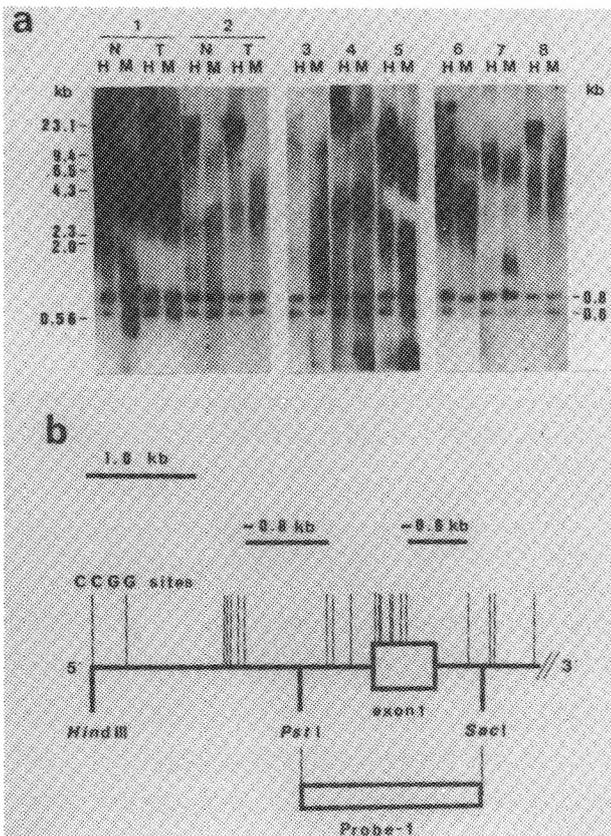


Fig. 3 Methylation at the CCGG sites in the area surrounding the first exon of the *c-myc* gene in each liver tissue group. a) Representative autoradiographs of Southern hybridization patterns of *Hpa* II-digested (H) and *Msp* I-digested (M) DNAs from the liver tissues are shown. Nos. 1 and 2 are HCC cases. N = non-tumor liver tissue. T = HCC tissue. Nos. 3, 4 and 5 are chronic liver disease without HCC. Nos. 6, 7 and 8 are control livers. b) Map of the area surrounding the first exon of the *c-myc* gene, showing the *Hpa* II-*Msp* I sites (CCGG) and Probe-1, and indicating how the observed fragments can be generated.

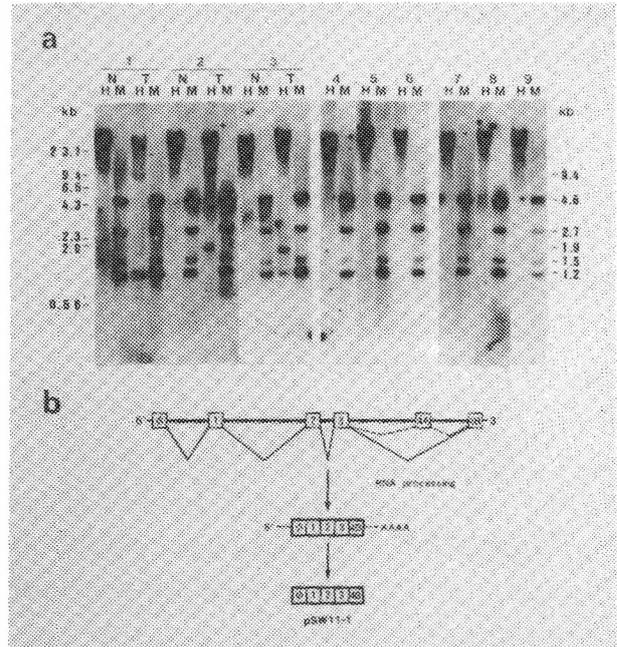


Fig. 4 Methylation at the CCGG sites of the *c-Ki-ras* gene in each liver tissue group.

a) Representative autoradiographs of Southern hybridization patterns of *Hpa* II-digested (H) and *Msp* I-digested (M) DNAs from the liver tissues are shown. Nos. 1, 2 and 3 are HCC cases. N = non-tumor liver tissue. T = HCC tissue. Nos. 4, 5 and 6 are chronic liver disease without HCC. Nos. 7, 8 and 9 are control livers. b) Map of the *c-Ki-ras* gene and human *c-Ki-ras* cDNA clone pSW11-1.

考えられた。また, 制限酵素地図よりこのほかにも分子量の小さなバンドが検出されるはずであるが, その大きさが非常に小さいためにハイブリッドの形成が悪く, Southern 法では検出できなかったものと考えられた。一方, 同一の DNA を *Hpa* II で消化したとき, Southern 法による解析では約 0.6kb と 0.8kb のバンドが検出された (Fig. 3-a)。

以上の結果より, いずれの肝組織においても第1エクソン周辺の CCGG 部位のうち少なくとも4ヶ所が脱メチル化しており, *c-myc* 遺伝子のメチル化の程度については, 肝癌組織, 非癌部肝組織, 慢性肝疾患組織, コントロール肝組織の間に顕著な相違はないと考えられた。しかし, いずれの CCGG 部位が脱メチル化しているかについては, この領域には多くの CCGG 部位が近接して存在しているため, Southern 法による解析はできなかった。

5) *c-Ki-ras* 遺伝子の CCGG 部位のメチル化の程度の比較

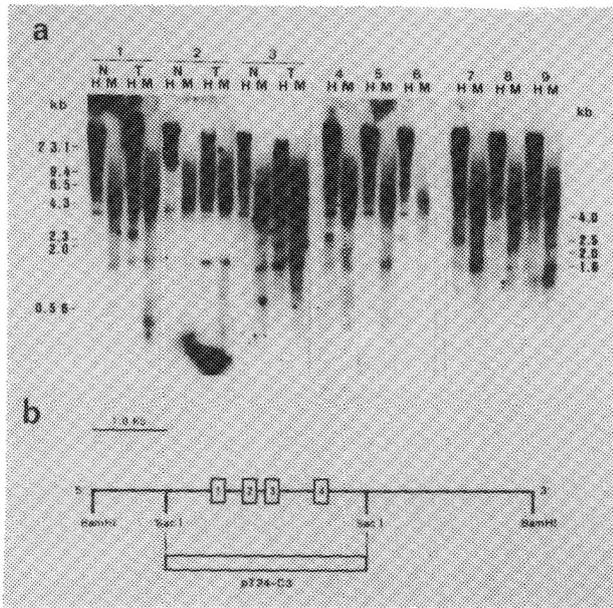


Fig.5 Methylation at the CCGG sites of the *c-Ha-ras* gene in each liver tissue group.

a) Representative autoradiographs of Southern hybridization patterns of *Hpa* II-digested (H) and *Msp* I-digested (M) DNAs from the liver tissues are shown. Nos. 1, 2 and 3 are HCC cases. N = non-tumor liver tissue. T = HCC tissue. Nos. 4, 5 and 6 are chronic liver disease without HCC. Nos. 7, 8 and 9 are control livers.

b) Map of the *c-Ha-ras* gene and human *c-Ha-ras* genomic clone pT24-C3.

肝癌組織, 非癌部肝組織, 慢性肝疾患組織, コントロール肝組織のいずれの DNA においても, *Msp* I で消化したとき, Southern 法による解析では約 4.6kb, 2.7kb, 1.5kb, 1.2kb の 4 本のバンドが検

出された。一方, 同一の DNA を *Hpa* II で消化したとき, Southern 法による解析では 24kb より大きなバンド, 9.4kb, 1.9kb, 1.2kb の 4 本のバンドの組み合わせからなるパターンでバンドが検出された (Fig. 4-a)。非癌部肝組織, 慢性肝疾患組織, コントロール肝組織のいずれの DNA においても, 24kb より大きなバンドのみが認められた。一方, 肝癌組織 18 例中 13 例 (72.2%) において 24kb より大きなバンドに加えて, 9.4kb, 1.9kb, 1.2kb の 3 種類のバンドのうち 1 本のみ, あるいは 2 本, あるいは 3 本というようにいくつかのバンドの組合せで認められた。残りの 5 例の肝癌組織については, 24kb より大きなバンドのみを認めた。9.4kb, 1.9kb, 1.2kb の 3 種類のバンドの組合せについては, とくに明らかな規則を認めなかった。これらの結果より, 非癌部肝組織, 慢性肝疾患組織, コントロール肝組織では *c-Ki-ras* 遺伝子の CCGG 部位は脱メチル化しておらず, 肝癌組織の約 70% においてある程度脱メチル化しているといえた。しかし, *c-Ki-ras* 遺伝子のどの CCGG 部位が特異的に脱メチル化しているかは, 今回用いたプローブでは決めることができなかった (Table 3)。

6) *c-Ha-ras* 遺伝子の CCGG 部位のメチル化の程度の比較

肝癌組織, 非癌部肝組織, 慢性肝疾患組織, コントロール肝組織のいずれの DNA においても, *Msp* I で消化したとき, Southern 法による解析では明

Table 3. Methylation State of the *c-Ki-ras* Gene

Group	No demethylation (%)	Partial demethylation (%)
HCC tissue	5/18 (27.8)	13/18 (72.2)
Non-tumor tissue from HCC patient	34/34(100.0)	0/34 (0.0)
Chronic liver disease without HCC	34/34(100.0)	0/34 (0.0)
Control	31/31(100.0)	0/31 (0.0)

HCC ; hepatocellular carcinoma

Table 4. Serum HbsAg, gross anatomic Types, anaplastic Grades of Edmondson and Methylation States of the Oncogenes from HCC

Case No.	Serum HBsAg	Gross Anatomic Types	Anaplastic Grades	Hypomethylation of			
				<i>myc 2</i>	<i>myc 3</i>	Ki- <i>ras</i>	Ha- <i>ras</i>
1	—	nodular	II	+	+	+	+
2	—	diffuse	II	+	+	+	+
3	—	diffuse	II	+	—	—	+
4	—	nodular	II	+	—	+	+
5	—	nodular	III	+	—	+	+
6	—	nodular	III	+	+	+	—
7	—	nodular	III	—	—	+	+
8	+	nodular	II	—	—	+	+
9	—	nodular	III	+	—	—	—
10	—	massive	II	+	+	+	+
11	—	nodular	II	+	—	—	—
12	—	nodular	II	+	+	—	+
13	—	diffuse	II	+	+	—	—
14	+	massive	II	—	—	+	+
15	+	nodular	II	+	—	+	+
16	—	nodular	I	—	—	+	+
17	—	nodular	I	—	—	+	—
18	—	nodular	III	+	+	+	+

HCC ; hepatocellular carcinoma

myc 2 ; the second exon of the *c-myc* gene

myc 3 ; the third exon of the *c-myc* gene

瞭なバンドは検出されなかった。一方、同一の DNA を *Hpa* II で消化したとき、24kb より大きなバンドおよび症例により若干異なる数本のバンドの組み合わせからなるパターンで検出された (Fig. 5-a)。 *Hpa* II および *Msp* I による消化で、*c-Ki-ras* 遺伝子に比較して明瞭なバンドが得られなかったのは、*c-Ha-ras* 遺伝子上に切断部位が多数あるためと考えられた³⁰⁾。肝癌組織18例中13例 (72.2%) において同じ症例の非癌部肝組織には認められない、より低分子のバンドが認められ、*c-Ha-ras* 遺伝子上の部位は決められないが、いずれかの CCGG 部位が肝癌組織において非癌部と比較してより脱メチル化しているとみなされた。残りの5例の肝癌組織については、同じ症例の非癌部肝組織に認められたものと同様なバンドの組み合わせからなるパターンで検出された。

7) *c-myc*, *c-Ki-ras*, *c-Ha-ras* 遺伝子の CCGG 部位のメチル化の程度の同時比較

肝癌組織18例中4例(22.2%)において、*c-myc* 遺

伝子第3エクソン、*c-Ki-ras*, *c-Ha-ras* 遺伝子の脱メチル化を同時に認めた。一方、18例中16例 (88.9%) において、三つのうちいずれかの癌遺伝子に、脱メチル化が生じていた。以上より癌遺伝子の脱メチル化は、慢性肝疾患から肝癌が発生する過程において高頻度に生じる遺伝子の変化の一つであると考えられた。それぞれの癌遺伝子の脱メチル化の有無と、肝癌の肝臓内の進展度をあらわす肉眼分類³¹⁾、肝癌細胞の分化度の指標である Edmondson の細胞異型度³²⁾、および慢性肝疾患と肝癌の発生に B 型肝炎ウイルスがかかわっているか否かの指標である血清 HBs 抗原の有無の間に明らかな傾向を認めなかった (Table 4)。

また今回対象とした肝癌症例の大多数は、量、投与方法に個々の違いはあるにせよ、アドリアマイシン、マイトマイシン C 等の抗癌剤の投与を肝組織採取前に受けていた。抗癌剤投与の有無により癌遺伝子の脱メチル化にちがいがあがるかどうかの、ヒト肝癌組織における検討は実際上困難と思われるため、

今後そのような検索を行う場合、ラットの実験肝癌などが適していると考えられる。

考 察

本研究において、若年者のコントロール肝組織において *c-myc* 遺伝子第2エクソンの CCGG 部位はメチル化されていなかったが、中高年齢層のコントロール肝組織においてはすべて部分的にメチル化されていた。これと同様な傾向は、マウスの正常肝の *c-myc* 遺伝子においても報告されている³³⁾。加えて、ヒト胎児肝の *c-myc* 遺伝子の第2エクソンがメチル化されていないことも認められている¹²⁾。これらの事より *c-myc* 遺伝子のこの部位は、ヒト正常肝においても加齢によりメチル化の修飾を受けているといえよう。一方、非癌部肝組織、慢性肝疾患組織の両方において、第2エクソンの CCGG 部位が、中高年齢層のコントロール肝組織に比べて、より強く脱メチル化していた。非癌部肝組織と肝癌を合併しない慢性肝疾患組織の間でこの部位の脱メチル化の頻度に明らかな差を認めなかった。

以上の結果より、*c-myc* 遺伝子の第2エクソンの CCGG 部位の脱メチル化は慢性肝疾患に本質的に関係しており、肝癌の合併の有無に影響されないのではないかと考えられる。また、正常肝が慢性肝疾患におかされると、おそらくそのメチル化状態は幼児期あるいは胎児期の肝のメチル化状態にもどるのではないかと考えられる。

何例かの肝癌組織において *c-myc* 遺伝子の第3エクソンと *c-Ki-ras* 遺伝子の CCGG 部位の脱メチル化が認められたが、非癌部肝組織、慢性肝疾患組織、コントロール肝組織においては認められなかった。また何例かの肝癌組織において、同じ症例の非癌部肝組織と比較して、*c-Ha-ras* 遺伝子の CCGG 部位が、より脱メチル化していた。このことより、肝癌が発生する過程で *c-myc* 遺伝子の第3エクソンと *c-Ki-ras*, *c-Ha-ras* 遺伝子の CCGG 部位の脱メチル化が生じるのではないかと考えられる。加えて、何例かの肝癌組織において二つもしくは三つの癌遺伝子が脱メチル化していたことは、トランスフォーメーションに複数の癌遺伝子の活性化が必要であるということ³⁴⁾と関係があるかもしれない。

肝癌のみならず慢性肝疾患において、どのように

して DNA の脱メチル化が起きるかは、以下のように考えられる。DNA 上の CG 部位のメチル化状態のパターンは DNA 合成後もトランスメチラーゼによって維持され、一旦確立されると、次の細胞にも引き継がれる^{35,36)}。慢性肝疾患すなわち肝硬変と慢性肝炎は、持続する肝細胞壊死とそれに対する代償的な再生を病態とする。この結果として起こる細胞分裂と DNA 合成の亢進が、DNA のメチル化の低下を引き起こす可能性がある。事実、化学発癌によってできたラット肝の前癌病変^{37,38)}および肝癌組織³⁷⁾のみならず、部分肝切除後の再生肝^{37,38)}においても DNA のメチル化の低下が認められている。

ここで、はたして脱メチル化された癌遺伝子が肝癌および慢性肝疾患において活性化されているか否かという疑問が生じる。DNA の脱メチル化は遺伝子の転写活性を高めたり、クロマチン構造を変化させたりすることにより、癌の発生に影響を及ぼしているとされている³⁹⁾。しかし一方、DNA の脱メチル化は遺伝子の活性化にいたる多くのステップのひとつであり、ある種の遺伝子の活性化のためには必要条件となるが十分条件とはならないとも考えられている⁴⁰⁾。本研究では *c-myc* 遺伝子に関しては、第2、第3エクソン、すなわち *c-myc* 蛋白に翻訳される部分においては肝癌あるいは慢性肝疾患において脱メチル化を認めたものの、転写プロモーターが存在する第1エクソン付近は、それぞれの組織の間で差異を認めなかった。加えて、*c-Ki-ras*, *c-Ha-ras* 遺伝子に関しては、遺伝子のどの部位で脱メチル化が生じているのかまでは明らかに出来なかったため、これらの癌遺伝子において脱メチル化が転写活性の増大に関与しているのではないかとこの有力な結果は得られなかった。

最近、肝癌組織および非癌部肝硬変組織において、正常肝および慢性肝炎組織に比較して *c-myc* 遺伝子の発現が増加しており、肝癌組織と非癌部肝硬変組織のあいだでは明らかな差が認められないという報告がされている¹¹⁾。一方、本研究では肝硬変と慢性肝炎のあいだで *c-myc* 遺伝子の第2エクソンの CCGG 部位の脱メチル化の頻度に明らかな差が認められず、当教室の南部ら¹³⁾がすでに指摘したように肝癌組織においてのみ *c-myc* 遺伝子の第3エクソンの CCGG 部位の脱メチル化が認められた。それゆ

え, *c-myc* 遺伝子の脱メチル化と発現は必ずしも結びついておらず, 第2, 第3エクソンのCCGG部位の脱メチル化は *c-myc* 遺伝子の活性化の十分条件とはなっていないのではないかと考えられる。

c-myc 遺伝子第2エクソンのCCGG部位の脱メチル化は, 持続する肝細胞壊死とそれに対する代償的な再生をきたす慢性肝疾患における病態と関連を有しており, そこに肝癌が発生する過程で *c-myc* 遺伝子の第3エクソンあるいは *c-Ki-ras*, *c-Ha-ras* 遺伝子の脱メチル化等が生じることが考えられるが, これらの癌遺伝子の脱メチル化が肝癌発生の原因であるのか結果であるのかは, 本研究では明らかにすることが出来なかった。それゆえ, この研究に加えてさらに以下のことが行われるべきである。

第一に, 肝癌および慢性肝疾患における癌遺伝子の発現増加の有無を Northern 法や免疫組織化学的方法により検討すること, また, 脱メチル化された癌遺伝子にトランスフォーミング活性があるか否かもトランスフェクション法によって検討する必要がある。

第二に, 実験肝癌における肝癌組織および前癌病変, あるいはヒトの他臓器の癌組織と前癌病変, 例えば大腸癌組織と大腸ポリープ等を対象として, どの段階で癌遺伝子の脱メチル化が生じるかを見ること, 加えてラットの部分肝切除後の再生肝でヒトの慢性肝疾患と類似した癌遺伝子の脱メチル化が見られるか否かの確認が必要となろう。

第三に, 本研究では *c-myc* 遺伝子に関しては, 第1から第3エクソンまでの範囲を検討し, *c-Ki-ras*, *c-Ha-ras* 遺伝子に関しては, 遺伝子のどの部位で脱メチル化が生じているかまでは言及できなかったが, 一般に転写活性の調節には遺伝子の5'側が関係しているとされているので, 今後プローブを工夫してこれらの遺伝子の5'側のメチル化状態を検討する必要がある。

第四に, 今回メチル化の修飾に意義を有するとされるCG配列のうち, 制限酵素 *Hpa* II を用いてCCGG配列のみを見ているが, これのみですべてのCG配列を検討したとはいえない。そこで, GCGC配列のメチル化状態を検討できる制限酵素 *Hha* I なども用いる必要がある。

第五に, 本研究では対象として肝組織を用いたが,

肝組織には肝細胞以外の細胞も若干含まれているため, 肝細胞のメチル化状態をより明瞭に見るために, 今後肝組織から分離された肝細胞あるいは cell line を用いることも考慮すべきであろう。

また, 本研究では, *c-Ki-ras* および *c-Ha-ras* 遺伝子の脱メチル化を肝癌組織において比較的高頻度に認めたが, 肝癌の分子生物学的診断という臨床的な立場からも, 遺伝子の脱メチル化に限らず, 感受性および特異性の高い癌遺伝子の変化を今後検索してゆくべきであろう。

本研究を行うにあたり, 終始適切な助言を頂いた富山医科薬科大学和漢薬研究所病態生化学部門, 萩田善一教授に深謝致します。さらに Ryc-7.4 プローブを供与して頂いた The Wistar Institute, Dr. C. M. Croce, 肝組織を提供して頂いた富山医科薬科大学病理学第1, 第2教室, 外科学第1, 第2教室に感謝いたします。

文 献

- 1) Razin A. and Szyf M. : DNA methylation patterns. Formation and function. *Biochim. Biophys. Acta* **782** : 331-342, 1984.
- 2) Riggs A. D. and Jones P. A. : 5-Methylcytosine, gene regulation, and cancer. *Adv. Cancer Res.* **40** : 1- 30, 1983.
- 3) Reeves R. : Transcriptionally active chromatin. *Biochim. Biophys. Acta* **782** : 343-393, 1984.
- 4) Hoffman R. M. : Altered methionine metabolism, DNA methylation and oncogene expression in carcinogenesis. A review and synthesis. *Biochim. Biophys. Acta* **738** : 49-87, 1984.
- 5) Land H., Parada L. F. and Weinberg R. A. : Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis. *Science* **222** : 771-778, 1983.
- 6) Ochiya T., Fujiyama A., Fukushige S., et al. : Molecular cloning of an oncogene from a human hepatocellular carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83** : 4993-4997, 1986.
- 7) Nakagama H., Ohnishi S., Imawari M., et

- al. : Identification of transforming genes as *hst* in DNA samples from two human hepatocellular carcinomas. *Jpn. J. Cancer Res.* **78** : 651-654, 1987.
- 8) Gu J. R., Hu L. F., Cheng Y. C. and Wan D. F. : Oncogenes in human primary hepatic cancer. *J. Cell. Physiol.* **129** (Suppl. 4) : 13-20, 1986.
- 9) Su T. S., Lin L. H., Lui W. Y., et al. : Expression of *c-myc* gene in human hepatoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **132** : 264-268, 1985.
- 10) Zhang X. K., Huang D. P., Chiu D. K. and Chiu J. F. : The expression of oncogenes in human developing liver and hepatomas. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **142** : 932-938, 1987.
- 11) Himeno Y., Fukuda Y., Hatanaka M. and Imura H. : Expression of oncogenes in human liver disease. *Liver* **8** : 208-212, 1988.
- 12) Kaneko Y., Shibuya M., Nakayama T., et al. : Hypomethylation of *c-myc* and epidermal growth factor receptor genes in human hepatocellular carcinoma and fetal liver. *Jpn. J. Cancer Res.* **76** : 1136-1140, 1985.
- 13) Nambu S., Inoue K. and Sasaki H. : Site-specific hypomethylation of the *c-myc* oncogene in human hepatocellular carcinoma. *Jpn. J. Cancer Res.* **78** : 695-704, 1987.
- 14) Iguchi-Ariga S. M. M., Itani T., Kiji Y. and Ariga H. : Possible function of the *c-myc* product : promotion of cellular DNA replication. *EMBO J.* **6** : 2365-2371, 1987.
- 15) Kamata T. and Feramisco J. R. : Epidermal growth factor stimulates guanine nucleotide binding activity and phosphorylation of *ras* oncogene proteins. *Nature* **310** : 147-150, 1984.
- 16) Shafritz D. A., Shouval D., Sherman H. I., et al. : Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **305** : 1067-1073, 1981.
- 17) Cheah M. S. C., Wallace C. D. and Hoffman R. M. : Hypomethylation of DNA in human cancer cells : a site specific change in the *c-myc* oncogene. *JNCI* **73** : 1057-1065, 1984.
- 18) Southern E. M. : Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.* **98** : 503-517, 1975.
- 19) Nishikura K., ar-Rushdi A., Erikson J., et al. : Differential expression of the normal and of the translocated human *c-myc* oncogenes in B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80** : 4822-4826, 1983.
- 20) Watt R., Stanton L.W., Marcu K. B., et al. : Nucleotide sequence of cloned cDNA of human *c-myc* oncogene. *Nature* **303** : 725-728, 1983.
- 21) Alitalo K., Schwab M., Lin C. C., et al. : Homogeneously staining chromosomal regions contain amplified copies of an abundantly expressed cellular oncogene (*c-myc*) in malignant neuroendocrine cells from a human colon carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80** : 1707-1711, 1983.
- 22) McCoy M. S., Bargmann C. I. and Weinberg R. A. : Human colon carcinoma *Ki-ras2* oncogene and its corresponding proto-oncogene. *Mol. Cell. Biol.* **4** : 1577-1582, 1984.
- 23) Pulciani S., Santos E., Lauver A. V., et al. : Transforming genes in human tumors. *J. Cell. Biochem.* **20** : 51-61, 1982.
- 24) Feinberg A. P. and Vogelstein B. : A technique for radiolabeling DNA restriction endonuclease fragment to high specific activity. *Anal. Biochem.* **132** : 6-13, 1983.
- 25) Feinberg A. P. and Vogelstein B. : A technique for radiolabeling DNA restriction endonuclease fragment to high specific activity. *Addendum. Anal. Biochem.* **137** : 266-267, 1984.

- 26) Waalwijk C. and Flavell R. A. : *Msp* I, an isoschizomer of *Hpa* II which cleaves both unmethylated and methylated *Hpa* II sites. *Nucleic Acids Res.* **5** : 3231-3236, 1978.
- 27) Battey J., Moulding C., Taub R., et al. : The human *c-myc* oncogene : structural consequences of translocation into the IgH locus in Burkitt lymphoma. *Cell* **34** : 779-787, 1983.
- 28) Colby W.W., Chen E. Y., Smith D. H. and Lewinson A. D. : Identification and nucleotide sequence of a human locus homologous to the *v-myc* oncogene of avian myelocytomatosis virus MC29. *Nature* **301** : 722-725, 1983.
- 29) Siebenlist U., Henninghausen L., Battey J. and Leder P. : Chromatin structure and protein binding in the putative regulatory region of the *c-myc* gene in Burkitt lymphoma. *Cell* **37** : 381-391, 1984.
- 30) Capon D. J., Chen E. Y., Levinson A. D., et al. : Complete nucleotide sequences of the T24 human bladder carcinoma oncogene and its normal homologue. *Nature* **302** : 33-37, 1983.
- 31) Eggel H. : Über das primäre Carcinom der Leber. *Beitr. z. Path. Anat. u. z. allgem Pathol.* **30** : 506-504, 1901.
- 32) Edmondson H. A. and Steiner P. E. : Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* **7** : 462-503, 1954.
- 33) Ono T., Tawa R., Shinya K., et al. : Methylation of the *c-myc* gene changes during aging process of mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **139** : 1299-1304, 1986.
- 34) Land H., Parada L. F. and Weinberg R. A. : Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating cocogenes. *Nature* **304** : 596-601, 1983.
- 35) Pollack Y., Stein R., Razin A. and Cedar H. : Methylation of foreign DNA sequences in eukaryotic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77** : 6463-6467, 1980.
- 36) Wigler M., Levy D. and Perucho M. : The somatic replication of DNA methylation. *Cell* **24** : 33-40, 1981.
- 37) Lapeyre J. N. and Becker F. F. : 5-Methylcytosine content of nuclear DNA during chemical hepatocarcinogenesis and in carcinomas which result. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **87** : 698-705, 1979.
- 38) Kanduc D., Ghoshal A., Quagliariello E. and Farber E. : DNA hypomethylation in ethionine-induced rat preneoplastic hepatocyte nodules. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **150** : 739-744, 1988.
- 39) Goetz S. E., Vogelstein B., Hamilton S. R. and Feinberg A. P. : Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. *Science* **228** : 187-190, 1985.
- 40) Jones P. A. : DNA methylation and cancer. *Cell* **46** : 461-466, 1986.

第20回～22回 富山医科薬科大学医学会学術集会(記録)

第20回 最終講義 昭和63年6月18日(水) (第4回富山医科薬科大学医学会総会に併催)

「二つの天然薬物——EPAならびに Ginsenoside Rg₁ fraction について——」

附属病院長・副学長 熊谷 朗
司会 病態生化学 萩田 善一

聴講印象記

熊谷先生は、既に1950年代より、和漢薬の一種である甘草の有効成分グリチルリチンの臨床薬理作用の究明に力を注ぎ、その本態は5 β -reductase 阻害効果によるステロイド増強作用であることを発見されました。これは従来の甘草の薬理作用に関する散発的な諸研究の相互間の矛盾点を一挙に整理解明する新知見であるばかりでなく、同時に、コーチゾンの抗肉芽作用、胸腺萎縮作用等に拮抗するグリチルリチンの作用の本態をも明らかにするものであり、グリチルリチンの臨床効果の多相性を明快に説明するとともに、その臨床応用の一大発展を齎す基礎をきずく輝かしい業績でありました。すなわちこれによってグリチルリチン製剤(強力ネオミノファゲンCなど)の薬効を確定し、それがB型肝炎、慢性肝障害等の治療に極めて有効であることを立証することとどまらず、さらに進んでは、極く最近、本剤がエイズウイルス抗体(抗原)陽性者の発病抑止効果を有することについても有望な成績が得られつつあることなど、その応用範囲の拡大はとどまるところがない状況であると申せます。さらにまた、グリチルリチンが抗高脂血、抗動脈硬化作用をもつことについても、既に十数年前より指摘しておられ、今後の我国医療界に課せられた高齢者の老化防止という重要課題への突破口のひとつを示唆された功績も大きいといわねばなりません。

一方、熊谷先生は、グリーンランドエスキモーの種族間に動脈硬化症の寡いことは、彼等が常食として魚類、および魚類を捕食している海獣の肉を摂食することによって、その中に多く含まれるエイコサペンタエン酸を摂る結果、栄養学的、臨床薬理学的に動脈硬化性疾患の発症を免れている結果であろうとする新発想を立てられました。そこで、エイコサペンタエン酸を動脈硬化症の予防、治療のために利

用する研究組織をわが国で初めて組織して活発な研究活動を展開し、多数の大学、および民間研究組織を駆動することによって成果をあげて来られました。すなわち、漁村と農村とにおける食餌中エイコサペンタエン酸含有量の差の疫学的調査からはじめて、当該物質の純品の開発に成功し、さらに進んでそれを用いた動物実験を加えた広汎な研究を推進した結果、エイコサペンタエン酸の臨床薬理作用機序のほぼ全貌を明らかにするとともに、それを用いた動脈硬化性諸疾患の治療に至るまでの包括的臨床研究を推進し、その研究範囲、規模の大きさにおいて、文字通り、世界のエイコサペンタエン酸研究をリードしている第一人者であるといつて過言ではない現況であります。とくにその臨床効果に関する多数の協力研究施設を連ねた共同研究の成果によって閉塞性動脈硬化症の予防に関しては既存のどの薬剤よりも優れた薬効のあることが立証されています。また最近、エイコサペンタエン酸は糖尿病腎症の際にみられる蛋白尿を減少させる効果のあること、さらに動脈硬化性疾患の発症率が非常に高い腎移植後患者に投与することによって、その発症抑制に著効のあることも明らかにするなど、我国においてのみならず、世界各国のエイコサペンタエン酸研究者から激賞されるすぐれた業績を開発中であります。今後我国で、高齢化が益々すすみ、動脈硬化性疾患患者が著しく増加することを孝えるとき、熊谷先生のこのエイコサペンタエン酸にかかわる業績の意義は極めて大きいといわねばならず、今後の一層の発展が期待されるわけであります。

上記の甘草の主成分であるグリチルリチンおよび今回述べられたにんじんの有効成分 ginsenoside といい、またエイコサペンタエン酸といい、それらは人工合成薬品ではなく、いずれも天然に存在する物

質であって、それらが食品、あるいは和漢薬として人体に摂取されるとき、一般の合成化学薬剤にまさるとも劣らぬ有効な臨床薬理作用を発揮する事実の証査を、熊谷 朗先生は、広汎、かつ十分な研究体系を構成する多数の優秀な研究グループを組織化する

ることによって迅速、かつ確実な研究成果をもって次々と世に問い、和漢医薬の分野における富山の声価を世界にかくれなきものとして下さったご功績を、ここにあらためておつたえ申し上げたく存じ拙筆をとらせていただいた次第であります。

医学会集会担当 山本 記

第21回 昭和63年9月7日(水) (富山県医師会、富山県教育委員会、富山県体育協会と併催)

「心臓のメディカルチェックと運動処方」

Florida 大学循環器科教授・運動科学センター所長 Michel Polok

特別発言 第2内科 藤田 正俊

司会 第1外科 山本 恵一

講演抄録

機械技術の発展と共に、人間は次第に座業的存在に変わってきた。この生活様式の変容は「運動不足病」と呼ばれる、運動不足が直接的間接的にもたらす疾病、例えば冠動脈性心疾患、高血圧、肥満、不安と抑うつ、腰部障害等を生じさせた。この運動不足傾向に対抗するために、一般大衆を規則的運動に参加させるよう仕向ける動機づけや、いろいろな運動の仕方を評価する運動科学の研究に、益々多くの関心

が集められてきた。その結果、個人別運動プログラム処方の概念が生まれ、個人に応じた運動プログラムが各種医学検査や体力測定の結果に基づいて処方されるに至っている。今回は健康人、スポーツマン、冠動脈性心疾患患者等を対象にした数多くの研究成果をもとに非常に緻密な運動定量化とフィード・バック手法による被処方者と管理者のためのモニタリング機構やその成果を紹介した。

第22回 シンポジウム 昭和63年12月3日(土) (第5回富山医科薬科大学医学会総会に併催)

「富山医科薬科大学における臓器移植の現況と将来展望」

司会 泌尿器科 片山 喬
第2内科 飯田 博行

第1部 「富山医科薬科大学における腎移植」

1. 腎移植の臨床成績と泌尿器科的合併症

泌尿器科 古田 秀勝
酒本 護
片山 喬

2. 内科からみた腎移植成績

第2内科 泉野 潔
飯田 博行

3. 幼小児期の腎移植

小児科 樋口 晃
岡田 敏夫

4. 腎移植における組織適合性

輸血部・透析部 西野 主真
森田 猛
川田 やす子
井上 恭一

5. 腎移植における手術部の対応

手術部 佐藤根 敏彦
伊藤 祐輔

6. 腎移植患者のクリーンルーム入室に関する調査

看護部 村上 佳子

第2部 「富山医科薬科大学における臓器移植の将来を考える」

1. 富山医科薬科大学脳死判定規準案について

脳神経外科 岡 伸夫
高 久晃

2. フランス等における心臓移植の所見

第1外科 村上 新

第 1 回・2 回 富山医科薬科大学電子顕微鏡懇話会(題名)

第 1 回 (昭和62年 7 月17日)

- | | | |
|--|--------|---------|
| 1. 四塩化炭素障害 rat におけるコラーゲンの局在とその産生細胞についての免疫電顕的検討 | 第 3 内科 | 高 原 照 美 |
| 2. 水ほう症の免疫電顕的検討 | 皮膚科 | 高 橋 省 三 |
| 3. 肺動脈幹に発生した malignant hemangio-pericytoma の 1 例 | 第 2 病理 | 若 木 邦 彦 |
| 4. ラットリンパ節血管周囲細胞の免疫電顕的検討 | 第 2 解剖 | 吉 田 淑 子 |
| 5. Poor quality を示した電子顕微鏡写真 | 第 1 解剖 | 福 尾 吉 史 |
| 6. 各種腎疾患における腎糸球体基底膜の変化と沈着物の検討
—PAM 電顕法, 酵素電顕法による— | 小 児 科 | 馬 瀬 大 助 |
| 7. 肺腺癌の電顕的亜分類の検討 | 第 1 外科 | 杉 山 芳 樹 |

第 2 回 (昭和63年 3 月11日)

- | | | |
|---------------------------------------|--------|--------------------------------------|
| 1. 大小ラテックス粒子貪細胞の電顕所見について | 齒科口腔外科 | 小 竹 彌
古 田 勲 |
| | 第 2 病理 | 川 口 誠
小 泉 富美朝 |
| 2. 数種動物の心臓・脈管系横紋筋の微細構造と ANP 顆粒の分布について | 第 2 解剖 | 丁 成 紫
吉 田 淑 子
石 黒 勉
高 屋 憲 一 |
| 3. ヒト食道癌, 初代培養細胞を用いた薬剤効果の超微形態学的観察 | 第 2 外科 | 齋 藤 智 裕 |
| 4. 閉塞性大腸炎の走査電顕的観察 | 第 1 外科 | 津 田 基 晴 |
| 5. ハムスター実験肺癌の光顕および電顕像 | 第 3 内科 | 窪 田 芳 樹 |

第1回～8回 富山医科薬科大学RI実験センター研究発表会(題名)

第1回 (昭和55年3月8日)

1. 鉄超微粒子の格子振動のメスバウァ効果による研究
物理学 田村一郎
2. カドミウムによる培養骨のコラーゲン合成の抑制
臨床分析学 小紫俊
3. マクロファージの抗腫瘍作用の解析
第1内科 伊藤正己
4. 尿素代謝について
衛生・生物化学 竹部幸子
5. 放射性同位元素実験施設の現況
RI施設 入井博

第2回 (昭和56年3月14日)

1. Cdの骨コラーゲン合成抑制に対するCuの増強効果
臨床分析学 大江善則
2. 乳酸加リンゲル氏液の代謝(その1)
麻酔科 山本昌子
3. RIA法によるIgM anti-HAの測定について
第3内科 紺田健彦
4. 種々の遊出刺激に対するレニン・アルドステロン系の変動
第2内科 金井麗子
5. [2-¹⁴C]プロピオン酸ナトリウムの代謝について
RI施設 庄司美樹
6. 放射性医薬品の品質管理
RI施設 野田清美
7. ³²P-レジンマイクロスフェアの実験腫瘍への応用
RI施設 前田正敏
8. 放射性同位元素実験施設の利用状況について
RI施設 入井博

第3回 (昭和57年3月13日)

1. 地球物質のメスバウァ効果
物理学 林光彦
2. 鉄微粒子の内部磁場
物理学 田村一郎
3. 乳酸加リンゲル氏液の代謝(その2): 絶食ラットでの低濃度
DL-lactate, L-lactate 及びNaHCO₃投与後の呼気CO₂回収
麻酔科 山本昌子

4. 虚血脳における phospholipase A₁, A₂, lysophospholipase 及び acyl CoA : lysophospholipid acyltransferase

脳神経外科 平 島 豊

5. 予防的癌治療からみた肝内照射療法(I) : ³²P 標識樹脂の製法とその応用

R I 施設 前 田 正 敏

6. 予防的癌治療からみた肝内照射療法(II) : 実験的転移性肝腫瘍に対する効果

第2外科 永 瀬 敏 明

7. 放射化分析と毛の微量元素

臨床分析学 狐 塚 寛

第4回 (昭和58年3月12日)

1. 各種肝疾患における末梢血 natural killer 活性の検討

第3内科 樋 口 清 博

2. EHDP 大量投与による骨軟骨骨化障害 rat の autoradiography による検討

整形外科 加 藤 義 治

3. [U-¹⁴C]-Acetate · Na の体内代謝

臨床分析学 小 新 松 典

4. ³²P コロイドの調整及び in vitro, in vivo での 2, 3 の知見

R I 施設 前 田 正 敏

5. ³²P コロイドの門脈投与による肝転移の抑制

第2外科 田 澤 賢 次

6. 肝細胞中の FABP について

臨床分析学 中 川 小百合

7. HPLC によるラット尿中 2, 4-DNT 代謝物の分析

R I 施設 庄 司 美 樹

第5回 (昭和59年3月10日)

1. ザルコイドーシス患者におけるリンパ球機能について

第1内科 佐 藤 雅 樹

2. IL-2 による癌患者末梢血液中の nonspecific killer 活性の増強効果

第1内科 岩 田 正 徳

3. 鉄微粒子の表面酸化層のメスバウア効果

物 理 学 田 村 一 郎

4. ³²P 標識ラットインスリン cDNA を用いたプロインスリン mRNA の定量とその応用

第1生化学 山 上 孝 司

5. 呼気 CO₂ 排出からみた DL-lactate · Na, L-lactate · Na, acetate · Na, NaHCO₃ の 1 μmol/kg と 1 mmol/kg 投与の比較

麻 酔 科 久 世 照 五

- | | | |
|---|-------|-------|
| 6. 虚血脳における PI-specific phospholipase C および lipase の経時的変化 | 脳神経外科 | 平島 豊 |
| 7. IgM 型 HBc 抗体の臨床的意義 | | |
| | 第3内科 | 東 貢 |
| 8. Tritium water による家兎椎間板水代謝の部位ならびに経時的検討 | 整形外科 | 平野 典和 |
| 9. 家兎椎間板 collagen, non-collagenous protein の ^3H -lysine incorporation に関する部位別検討 | 整形外科 | 佐野 明美 |

特別講演

富山大学トリチウムセンターにおける最近の研究について

富山大学名誉教授 竹内 豊三郎

第6回 (昭和60年3月9日)

- | | | |
|---|---------|-------|
| 1. L-乳酸と D-乳酸代謝の検討 | 麻酔科 | 久世 照五 |
| 2. N-Acylphosphoric triamide によるナタマメウレアーゼの阻害機構 | 衛生・生物化学 | 田中 清裕 |
| 3. Rat liver glucocorticoid receptor の精製
—Rat liver cytosol 中の glucocorticoid receptor の不活性及び再活性化に及ぼす蛋白分解酵素阻害剤の影響— | 第1内科 | 高田 良久 |
| 4. HBs 抗原陽性各種肝疾患における肝内 HBV DNA の存在様式について | 第3内科 | 南部 修二 |
| 5. 骨芽細胞株 (MC3T3-E1) の calcitonin 応答性 | 臨床分析学 | 伊藤 徳夫 |
| 6. 腸管内投与における ^{14}C -5FU-MCT エマルジョンの門脈内移行動態
—特に MCT エマルジョン化について— | R1施設 | 前田 正敏 |
| 7. 経腸管的に投与された OK-432 門脈内移行動態
—特に MCT エマルジョン化について— | 第2外科 | 笠木 徳三 |
| 8. 椎間板水代謝に関する研究 (第2報)
—上下振動(長軸)が正常椎間板水代謝に与える影響について— | 整形外科 | 平野 典和 |
| 9. EHDP の成長期骨端軟骨板に及ぼす形態並びに代謝変調に関する研究 | 整形外科 | 加藤 義治 |
| 10. 実験的椎間板ヘルニアにおける collagen, non-collagenous protein の地理学的分布変化と ^3H -lysine incorporation の変調について | 整形外科 | 佐野 明美 |

11. 椎間板³H₂O オートラジオグラムの初成功

整形外科 平野典和

特別講演

医学・生物学におけるラジオアイソトープの貢献
—血管拡張・陰茎勃起物質VIPの生合成過程の解明—

東北大学教授・第1医化学 岡本 宏

第7回（昭和62年3月7日）

1. 絶食状態でのL-乳酸とD-乳酸代謝の検討

麻酔科 久世照五

2. T細胞による免疫調整機構

第1内科 鈴木英彦

3. マウスSOD-1遺伝子のクローニング

病態生化学 柴田 太

4. 肝癌発生高危険群としての慢性肝疾患におけるsouthern blot hybridizationによる肝内HBV-DNAの検索

第3内科 愛場信康

5. ¹⁴C-OK432の経口投与による門脈内血中濃度推移および臓器分布

第2外科 笠木徳三

6. 鶏胚培養骨における骨吸収の基礎的検討

臨床分析学 星野卓巳

7. 豚尾椎椎間板の連続圧縮加重における水分移動について

整形外科 大島 博

8. 家兎椎間板のプロテオグリカンの分布と椎間板水代謝におよぼす影響

整形外科 平野典和

9. 富山におけるチェルノブイリ事故の影響

RI施設 守田美雪

第8回 放射性同位元素実験施設開設十周年記念講演会（昭和63年6月4日）

一般講演

1. 遺伝子組換え技術の最近の進歩 —発現ベクターλgt 11によるクローニング—

第2生化学 小川宏文

2. 鶏胚培養骨における骨吸収の発現様式について

臨床分析学 宮原龍郎

3. 界面活性剤によるリン脂質ベジクルの形成、破壊

薬剤部 上野雅晴

4. 放射性同位元素と癌の肝転移実験

第2外科 田澤賢次

特別講演

1. 放射線障害の分子的制御について

放射線医学総合研究所薬理化学研究部長 色田幹雄

2. 放射線科学最近の進歩 —画像診断を中心として—

東京大学教授・放射線医学 飯尾正宏

第 1 回～15回 富山医科薬科大学血管懇話会(題名)

第 1 回 (昭和58年 6 月16日)

1. リンパ組織後毛細管細静脈の名疫学的性状について

第 2 解剖 木 村 通 郎

2. 下肢血行再建時における大腿深動脈の意義

第 1 外科 上 山 武 史

第 2 回 (昭和58年 7 月21日)

1. コレステロール代謝と和漢薬

臨床利用 大 浦 彦 吉

2. Vascular protein と高血圧

泌尿器科 中 田 瑛 浩

第 3 回 (昭和58年 9 月22日)

1. 胆管平滑筋と cholecystokinin

—その receptor が protein kinase inhibitor である可能性について—

薬品作用学 木 村 正 康

第 4 回 (昭和58年10月20日)

1. 膠原病におけるフィブリノイド血管炎の成因

第 2 病理 小 泉 富美朝

2. 心不全における運動時末梢循環変化に及ぼす血管拡張薬の影響

第 2 内科 余 川 茂

第 5 回 (昭和58年12月15日)

1. 自律神経末梢循環障害に対する和漢薬治療の試み

和漢診療部 寺 沢 捷 年

第 6 回 (昭和59年 2 月23日)

1. 側頭動脈炎における giant cell の電顕所見

第 2 病理 肥 田 高 嶺

済生会富山病院脳外科 神 山 和 世

2. 超音波断層図からみた血管病変の解析

第 1 外科 笠 島 学

第 7 回 (昭和59年 5 月24日)

1. 血管壁・血小板代謝と動脈硬化

医療担当副学長 熊 谷 朗

第 8 回 (昭和59年 7 月19日)

1. 腎動脈瘤の臨床

泌尿器科 中 田 瑛 浩

2. 腸リンパ組織後毛細管細静脈における IgA 産生細胞

第 2 解剖 木 村 通 郎

第9回 (昭和59年12月3日, 第3内科と共催)

1. 最近の白血病における化学療法 (特別講演)

千葉県立がんセンター血液化学療法科 小黒昌夫

第10回 (昭和60年7月25日)

1. 馬蹄腎狭部理断の1例

泌尿器科 中田瑛浩

2. アレルギー性肉芽腫性血管炎36例の臨床病理学的検討

第2病理 小泉富美朝

第11回 (昭和60年10月17日)

1. ベーチェット病の血管病変 (特別講演)

順天堂大学教授・第1病理 福田芳郎

第12回 (昭和61年12月18日)

1. 心筋内微小循環とその障害

第1病理 岡田英吉

第13回 (昭和62年2月19日)

1. 肉芽新生血管測定法の確立とその糖尿病態における薬効解析

薬剤薬理学 雨宮功治

第14回 (昭和62年11月18日)

1. 慢性関節リウマチの和漢薬治療

富山県立中央病院和漢診療科 今田屋 章

2. 血管炎の病態 (特別講演)

東北大学教授・第1病理 京極方久

第15回 (平成元年3月23日)

1. 急性大動脈解離時の血清酵素変動

第1外科 湖東慶樹

2. アレルギー性肉芽腫性血管炎モデル動物の作成実験

第2病理 北澤幹男

雑 報

学 位 授 与

課 程 博 士

昭和60年度

浦 山 茂 樹(富 山 県)	前方髄核摘出後における家兎腰部椎間板の変性過程に関する組織学的, 電子顕微鏡学的研究. とくにその地理学的変性分布について	整 形 外 科
將 積 日出夫(愛 知 県)	ネコにおける前庭神経核投射プルキンエ細胞の小脳の小節および虫部垂内局在	耳 鼻 科
西 条 寿 夫(長 野 県)	Positive and negative affective sensory information processing in monkey amygdala	第 2 生 理
堀 有 行(富 山 県)	Sleep characteristics in Twins	精 神 神 經 科
山 谷 和 正(富 山 県)	Response characteristics of learning related neurons and functional cytoarchitecture in monkey prefrontal cortex.	脳 神 經 外 科
山 本 文 昭(岡 山 県)	ネコにおける小脳片葉から前庭核 group y を介する動眼神経核への機能的線推連絡	眼 科
古谷田 裕 久(神奈川県)	Activities and electrophoretic profiles of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in human liver tissues	第 3 内 科
笹 川 五十次(富 山 県)	精索静脈瘤精巢の光顕的・電顕的研究	泌 尿 器 科
杉 森 隆(富 山 県)	Shortened action of succinylcholine chloride in individuals with cholinesterase C5 isozyme	麻 酔 科
澤田石 勝(秋 田 県)	Effects of mitomycin C on the nucleolar ultrastructure of a human esophageal cancer cell line	第 2 外 科
杉 山 茂 樹(東 京 都)	Butylated hydroxy toluene の併用された N-bis (2-hydroxy propyl) nitrosamine 誘発マウス II 型肺細胞性腺癌	第 2 外 科
村 上 新(石 川 県)	担癌生体における血清蛋白分画の異同に関する研究 —高性能液体クロマトグラフィー(high performance liquid chromatography) を用いたヒト血清蛋白の分析とその臨床的意義—	第 1 外 科
横 川 雅 康(富 山 県)	無侵襲性血流量測定法の研究 —下肢動脈閉塞性疾患の血流評価—	第 1 外 科

窪田裕子(富山県)	カドミウム汚染地域住民の腎障害に関する研究	公衆衛生
肥田高嶺(富山県)	重症筋無力症および非重症筋無力症における胸腺のミオグロビンに関する免疫病理学的研究	第2病理
藤田孝子(富山県)	化学薬剤による外表奇形発生とその細胞遺伝学的考察 —ファテリシンとコルチコステロンの比較—	保健医学
窪田博道(長野県)	Cis-diamminedichloroplatinum (II) の腎障害とその予防に関する研究	小児科
清水幸裕(富山県)	Infection and replication of hepatitis B virus in culture systems with adult human hepatocytes	第3内科
昭和61年度		
南部修二(富山県)	ヒト肝細胞癌における <i>c-myc</i> 癌遺伝子の脱メチル化とその部位特異性について	第3内科
宮林千春(長野県)	Ultrastructural localization of type IV collagen, laminin and prolyl hydroxylase in biliary epithelial cells of rat liver following ligation of the common bile duct	第3内科
高田良久(栃木県)	ラット肝グルココルチコイドレセプターのステロイド結合能の喪失と回復についての研究	第1内科
柴田良子(福岡県)	Diurnal and behaviour related activity of ventromedial hypothalamic neurones in freely behaving rats	第2生理
中谷壽男(石川県)	On the ovarian bursa of the golden hamster	第1解剖
今井郁子(長野県)	低出生体重児の腎機能発達に関する研究 —アミノ酸再吸収率, クレアチニンクリアランス fractional sodium excretion の経時的変化について—	小児科
山岸良一(長野県)	Biochemical studies on the heparin-dependent coagulation inhibitor in human plasma.: Activation of heparin cofactor II by various sulfated polysaccharides, and mechanism of action of heparin on the interaction between heparin cofactor II and thrombin	検査部
明元克司(富山県)	人工心肺灌流時における赤血球変形能の障害とその防止に関する研究	第1外科
小山信二(長野県)	癌に対する 5-FU の経気道投与法の研究	第1外科
齊藤光和(東京都)	温熱療法の基礎的研究 —ヒト食道癌由来細胞を用いた in vitro における研究—	第2外科

浦 風 雅 春(富 山 県) Infusion of emulsified triecosapentaenoyl-glycerol into rabbits
 —The effects on platelet aggregation, polymorphonuclear leukocyte adhesion, and fatty acid composition in plasma and platelet phospholipids— 第 1 内 科

河 合 幸 一 郎(兵 庫 県) Fundamental studies on chironomid allergy 細 菌 免 疫

西 条 旨 子(長 野 県) カドミウムの血圧に及ぼす影響に関する実験的研究 公 衆 衛 生

昭和62年度

風 間 嘉 晶(新 潟 県) 硫酸化多糖類によるプロテインCインヒビター活性の増強機構に関する基礎的研究ならびに血管内凝固症候群(DIC)におけるプロテインCインヒビターの動態に関する臨床的研究 検 査 部

高 桑 一 彦(富 山 県) 脊髄機能モニタリングにおける硬膜外脊髄刺激電極部の脊髄障害に関する電気生理学的・形態学的研究 整 形 外 科

寺 園 公 雄(鹿 児 島 県) A novel gene activated in regenerating islets 耳 鼻 科

名 古 良 輔(静 岡 県) Detection of herpes simplex virus type 1 in herpetic ocular diseases by DNA-DNA hybridization using a biotinylated DNA probe 眼 科

平 井 忠 和(富 山 県) Importance of coronary collateral circulation for kinetics of serum creatine kinase in acute myocardial infarction 第 2 内 科

平 野 典 和(富 山 県) 水代謝に基づく腰椎椎間板物質代謝のメカニズムに関する基礎的理論的解析 整 形 外 科

里 見 定 信(富 山 県) 人精漿中の interleukin 2 抑制物質に関する研究 泌 尿 器 科

廣 田 弘 毅(東 京 都) Effects of halothane on membrane potentials and membrane ionic currents in single bullfrog atrial cells 麻 酔 科

松 倉 裕 喜(富 山 県) Automated determination of acid and alkaline phosphatases and lactate dehydrogenase in urine from children with renal diseases 小 児 科

川 口 誠(愛 知 県) Quantitative study on phagocytosis of human tonsillar adherent cells by flow cytometric and immunohistochemical methods 第 2 外 科

野 田 誠(東 京 都) A quantitative study of iliac bone histopathology on 62 autopsy cases with Itai-itai disease 第 1 病 理

増 山 喜 一(富 山 県) Relation of H-2 expression on murine RCT (+) sarcoma cells to lung colonization and sensitivity to NK cells 第 2 外 科

岩田孝吉(富山県)	Urinary trehalase activity in cadmium-exposed people	公衆衛生
森永信一(石川県)	Antitumor activity and its properties of <i>Eubacterium lentum</i>	細菌免疫
七澤洋(富山県)	水溶性亜鉛フタロシアニンを利用した光力学療法の基礎的研究	第3内科
大場泰良(富山県)	動脈壁含有微量元素 Cu の研究 —動脈硬化性病変における Ca, P との関連において—	第1外科
杉山和子(富山県)	Lymphokine-activated killer (LAK) 活性誘導におよぼす単球の影響 —肝細胞癌および肝硬変症例における検討—	第3内科

昭和63年度

本敦文(石川県)	ラット虚血脳の血流再開時におけるリン脂質代謝の研究 —代謝関連酵素の役割について—	脳神経外科
山西一門(富山県)	Functional characteristics of nonischemic region during pacing-induced myocardial ischemia in angina pectoris	第2内科
石井勉(東京都)	Histochemical and ultrastructural observations of lipofuscin granules in human degenerative intervertebral disc	整形外科
大島博(群馬県)	Water diffusion pathway, swelling pressure and biomechanical properties of the intervertebral disc against compression load	整形外科
神田憲一(富山県)	ネコ小脳虫部垂への求心性投射について I 登上線維投射 II 苔状線維投射	耳鼻科
北野悟(富山県)	Water, fixed charge density, protein contents and lysine incorporation into protein in chymopapain-digested intervertebral disc of rabbit	整形外科
早見宏之(富山県)	ラット及び家兎の結膜上皮の微細構造と杯細胞分泌顆粒のX線微小部分分析	眼科
宮城裕子(富山県)	Relation of exercise capacity to resting arterial oxygen transport in left ventricular dysfunction	第2内科
愛場信康(富山県)	慢性肝疾患および肝細胞癌における癌遺伝子 <i>c-myc</i> , <i>c-Ki-ras</i> , <i>c-Ha-ras</i> の脱メチル化に関する研究	第3内科
高原照美(兵庫県)	Collagen production in fat-storing cells after carbon tetrachloride intoxication in the rat: Immunoelectron	第3内科

microscopic observation of type I, type III collagens, and prolyl hydroxylase

石澤	伸(長野県)	Identifying monocyte populations through its lysozyme contents	第2外科
瀨中	英樹(福井県)	腹部大動脈手術時の結腸虚血予防に関する研究	第1外科
山下	巖(福井県)	ラット AOM 実験大腸腫瘍発現および増殖に対するインドメタシンおよびプロスタグランジン E ₂ 経直腸投与の効果	第2外科

学位授与

論文博士

昭和60年度

五十嵐	隆夫(新潟県)	経皮的酸素分圧値を指標とした年少児気管支喘息のヒスタミン吸入閾値測定に関する研究	小児科
加藤	義治(千葉県)	Ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) の成長期骨端軟骨板、骨幹端におよぼす形態変化ならびに代謝変調に関する研究	整形外科
永瀬	敏明(島根県)	転移性肝癌の治療に関する実験的研究 — ³² P 肝内照射療法による転移予防に関する実験—	第2外科
谷澤	隆邦(新潟県)	小児期 IgA 腎症の研究	小児科
本江	卓(富山県)	ヒト腰椎椎間板線維輪の発達と変性過程における地理学的構築変化に関する研究	整形外科
伊藤	達雄(静岡県)	圧迫性頸髄障害に対する en-bloc laminoplasty の意義と価値に関する臨床的研究	整形外科
小西	徹(富山県)	The standardization of hyperventilation on EEG recording in childhood	小児科
村本	健一郎(石川県)	Role of amygdaloid nuclei in tone discrimination learning by the rat	第2生理
元田	昭策(新潟県)	リポソームを用いた補体依存性免疫溶解反応による <i>Mycoplasma pneumoniae</i> 抗体の測定	ウイルス
松井	寿夫(富山県)	RCT sarcoma 肺転移に対する予防的全肺照射の有効性と副作用に関する実験的研究	整形外科
山田	均(東京都)	家兎座骨神経の伸張と伸張還元における電気生理学的ならびに形態学的変化に関する研究	整形外科

青島恵子(長崎県)	Epidemiology of renal tubular dysfunction in the inhabitants of a cadmium-polluted area in the Jinzu River basin in Toyama Prefecture	公衆衛生
堀江幸男(富山県)	Specific induction of 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea(ACNU)-resistance by ACNU in V79 Chinese hamster cells and C6 rat glioma cells	整形外科
昭和61年度		
西野章(富山県)	Effects of captopril on the intrarenal hemodynamics of ischemic renal injury in anesthetized dogs	第2内科
篠原治道(富山県)	Postnatal development of the ovarian bursa of the golden hamster (<i>Mesocricetus auratus</i>): its complete closure and morphogenesis of lymphatic stomata	第1解剖
鈴木英彦(富山県)	The syngeneic T-T lymphocyte reaction (STTLR) II. Induction of primary T anti-T cell cytotoxic responses in vitro in T cell cultures stimulated with syngeneic self-reactive T cells	第1内科
中村清実(富山県)	Lateral hypothalamus neuron involvement in integration of natural and artificial rewards and cue signals	第2生理
佐藤征也(新潟県)	Application of the single radial complement fixation (SRCF) test for serodiagnosis of influenza, RS, mumps, adeno type 3 and herpes simplex type I virus infections	ウイルス
石川成明(富山県)	Properties of penicillin-binding proteins of <i>Chlamydia trachomatis</i>	泌尿器科
市田藤子(富山県)	I. Two-dimensional echocardiographic assessment of greater artery diameters in infants and children II. Cardiac chambers growth pattern determined by two-dimensional echocardiography	小児科
早川由美子(富山県)	Studies on the expression of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)/PHM-27 gene	検査部
村上巧啓(富山県)	ユスリカ喘息に関する研究	小児科
庄司美樹(富山県)	Studies on the in vivo and in vitro metabolism of carcinogenic 2,4-dinitrotoluene in rats	RI施設
馬瀬大助(富山県)	PAM電顕と免疫電顕による各種糸球体腎炎における糸球体基底膜の変化と沈着物の検討	小児科

昭和63年度

海木 玄 郷(富山県)	過酸化水素関節内注入・定量走行負荷法によるラット変形性膝関節症モデル	整形外科
齋藤 清 二(新潟県)	Establishment and characterization of a cultured cell line derived from nitrosamine-induced pancreatic ductal adenocarcinoma in Syrian golden hamsters	第3内科
能澤 孝(富山県)	Relation between oxygen consumption and pressure-volume area of in situ dog heart.	第2内科
稲田 章 夫(石川県)	胆嚢癌の組織発生 —特に胆嚢粘膜の化生性変化, および上皮性粘液, CEA 等の分布の特徴について—	第1外科
田中 良 則(富山県)	緑内障脳波の多角的研究	眼科
櫻井 芳 雄(神奈川県)	Unit activities in the rat thalamocortical and hippocampal regions during the process of auditory working memory	心理
山谷 眞 己(富山県)	小児期腎疾患における尿中微量金属の排泄動態に関する検討	小児科
石田 俊 郎(富山県)	涙液成分の由来に関する研究 —とくに抗生剤塩酸セフトリアム(注)の涙液への移行経路について—	眼科
笠島 學(富山県)	肝細胞癌の進展態様に関する臨床病理学的研究 —切除例と剖検例との比較検討からみた予後因子および切除適応について—	第1外科
平島 豊(富山県)	Alternation in rat brain phospholipid metabolism during ischemia	脳神経外科
開 繁 義(富山県)	涙液成分を指標とする眼局所用薬剤による角結膜障害の判定に関する研究	眼科
宮際 幹(大阪府)	A new human cholangiocellular carcinoma cell line (HuCC-T1) producing carbohydrate antigen 19/9 in serum-free medium	第3内科
浅香 充 宏(石川県)	Depressed natural killer cell activity in uremia evidence for immunosuppressive factor in uremic sera	第2内科
樋口 清 博(新潟県)	肝硬変および肝細胞癌患者末梢血NK活性に関する研究; phenotype別の細胞の比率及び活性について	第3内科
小林 英 人(富山県)	末梢性前庭機能障害例における閉眼および開眼下の前庭動眼反射に関する臨床診断学的研究	耳鼻科

- | | | |
|-----------|---|------|
| 池田清司(石川県) | Differences in vasodilating action between ketanserin, a 5-HT ₂ -serotonergic receptor antagonist, and terazosin, an α_1 -adrenoceptor antagonist, in anesthetized rabbits | 第2内科 |
| 酒井成(富山県) | Effect of xamoterol on myocardial energetics in man | 第2内科 |
| 泉野潔(富山県) | Effect of the antiplatelet agents ticlopidine and dipyridamole on experimental immune complex glomerulonephritis in rats
Effect of the antiplatelet agents ticlopidine and dipyridamole on nephrotoxic serum nephritis in rats | 第2内科 |

富山医科薬科大学医学会会則

第 1 条 本会を、富山医科薬科大学医学会という。

第 2 条 本会は、富山医科薬科大学における医学研究の振興に寄与することを目的とし、その使命達成に必要な事業を行う。

1. 学術集会の開催
2. 学会誌の刊行
3. その他本会の目的達成に必要な事業

第 3 条 本会は前条の趣旨に賛成するものをもって組織する

第 4 条 本会は、北陸医学会の会員となるものとする。

第 5 条 本会の事務所を、富山医科薬科大学におく。

第 6 条 本会に次の役員をおく。

- | | |
|----------|-----|
| 1. 会 長 | 1 名 |
| 2. 副 会 長 | 2 名 |
| 3. 理 事 | 若干名 |
| 4. 監 事 | 若干名 |
| 5. 評 議 員 | 若干名 |

会長は、会務を総理し、会議の議長となる。

副会長は、会長を補佐する

理事は、庶務・会計・集会・編集の会務を分担する。

監事は、経理を監査する。

評議員は、会長の召集を受け、本会の重要事項を審議する。

第 7 条 役員任期は 2 年とし、再任を妨げない。

第 8 条 役員は、次の方法によって選出する。

1. 会長、副会長、理事及び監事は、評議員の中から互選する。
2. 評議員は、会員中の教授ならびに教室員代表に委嘱する。
3. 役員改選は 3 月に行うものとする。ただし、任期中に欠員を生じた場合は、この限りでない。

第 9 条 本会の事業年度は、年度制による。

第 10 条 本会の経費は、会員の会費、寄附金その他の収入をもってあてる。会費は 1 ヶ年 3,000 円とし、事業年度の当初に納入するものとする。

第 11 条 本会の事業内容ならびに会計については、毎年度の評議員会にこれを報告する。

第 12 条 本会会則の変更には評議員の審議を要し、出席者の過半数の賛成を必要とする。

第 13 条 本会則の実施に必要な細則は、別に定める。

付 則

この会則は、昭和 54 年 4 月 1 日より施行する。

昭和 63 年 12 月 3 日一部改変。

富山医科薬科大学医学会役員

役員 (敬称略)

会長 小林 收 昭和54.4.1～昭和56.10
 中西 穎 央 昭和56.11～昭和58.10
 佐々木 博 昭和58.11～昭和60.10
 川崎 匡 昭和60.11～昭和62.10
 片山 喬 昭和62.11～

副会長 松田 健 史 昭和54.4～昭和62.3
 矢野 三 郎 昭和54.4～
 庭山 清八郎 昭和62.4～

理事

庶務 矢野 三 郎 昭和54.4～昭和62.3
 伊藤 博 昭和54.4～昭和61.9
 庭山 清八郎 昭和62.4～
 田澤 賢 次 昭和62.4～

会計 北川 正 信 昭和54.4～昭和62.3
 木村 通 郎 昭和54.4～昭和60.3
 小泉 富美朝 昭和62.4～
 川真田 聖 一 昭和62.4～

集会 山本 恵 一 昭和54.4～
 武田 龍 司 昭和54.4～昭和62.3

編集 川崎 匡 昭和54.4～
 浅沼 克 次 昭和54.4～昭和57.5
 中田 瑛 浩 昭和62.3～昭和63.3
 上村 清 昭和62.3～
 飯田 博 行 昭和63.4～

監事

玉置 哲 也 昭和54.4～昭和60.10
 本田 昂 昭和62.4～
 久世 照 五 昭和62.4～

北陸医学会副会長

小林 收 昭和54.4～昭和57.7
 熊谷 朗 昭和57.8～昭和63.7
 佐々木 博 昭和63.8～

評議員 (50音順, 前任者を含む)

浅沼 克次, 飯田 博行, 伊藤 博,
 伊藤 祐輔, 泉 陸一, 遠藤 正臣,
 小野 武年, 大星 光史, 大谷 勲,
 岡田 敏夫, 岡本 宏, 鏡森 定信,
 加須屋 実, 柿下 正雄, 片山 喬,
 上村 清, 金子 基之, 川崎 匡,
 川真田聖一, 木村 通郎, 北川 正信,
 久世 照五, 窪田 靖夫, 熊谷 朗,
 倉知 正佳, 小泉富美朝, 小沢 浩,
 小西 健一, 小林 收, 桜井 芳雄,
 佐々木 博, 篠山 重威, 櫻川 信男,
 白井 進, 須藤 修作, 杉本 恒明,
 田澤 賢次, 高久 晃, 高屋 憲一,
 武田 龍司, 瀧沢 久夫, 玉置 哲也,
 辻 陽雄, 常木 清, 寺沢 捷年,
 豊富 誠三, 中田 瑛浩, 中西 穎央,
 永田 正典, 庭山清八郎, 平賀 紘一,
 平松 博, 藤岡 基二, 藤卷 雅夫,
 古田 勲, 堀越 勇, 本田 昂,
 松田 健史, 森 康尚, 諸橋 正昭,
 水越 鉄理, 矢野 三郎, 山本 恵一

「Toyama Medical Journal」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, 英文抄録, 本
文, 文献, 表, 図の順とし, コピー 2 部とと
もに提出する。

b) 用紙と長さ 用紙は B5 版横書 400 字詰原稿用
紙を用いる。またはワープロの原稿とする。
原著および症例報告の長さは 400 字詰原稿用
紙 15 枚以内, 原則として図表 5 枚以内。総説
の長さは 400 字詰原稿用紙 30 枚以内、図表 10
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, ローマ字の著者名 (例 Tadashi
KAWASAKI), 英文所属名, 内容索引用 Key
words [5 語以内とし, 英文 (語頭のみ大文
字とする) と和文を併記する], 20 字以内のラ
ンニングタイトル, 本文総枚数, 表, 図の各
枚数, 別刷希望数 (50 部単位, 朱書) とし,
編集部への希望事項は別紙に記入添付する。

d) 和文要旨と英文抄録 和文要旨は 400 字以内
とする。英文抄録は 200 語以内でダブルス
ペースでタイプする。

e) 本文の形式 原著の項目ははじめに, 材料お
よび方法, 結果, 考察の順とするかこれに準
じた形式がのぞましい。各項目の細分は次
のようにする。I, II, ……., A, B, …….,
1, 2, ……., a, b, ……., (1), (2), …….,
図表の説明は原則として英文とする。謝辞ま
たはこれに準じるものは本文末尾に記載する。

f) 書体と用語 現代かなづかいのひらがな, 当
用漢字を用い, 十分に推敲した原稿とする。
乱雑な原稿は受け付けない。句読点, 括弧は

正確につけ 1 字分としてあける。本文中の英
文単語はタイプで打つか活字体で記す (原則
として語頭は文中では小文字, 文頭でのみ大
文字)。学名にはアンダーラインを付す。術語
は日本医学会用語委員会制定の用語を用いる。

g) 度量衡の単位および略号 単位は国際単位
(S.I.) を用い, ピリオドをつけない。次の例
に準ずる。[長さ] m, cm, mm, μ m, nm,
 \AA 。[重さ] kg, g, mg, μ g。[面積] m^2 ,
 cm^2 , mm^2 。[体積] m^3 , cm^3 , mm^3 。[容積]
l, ml, μ l。[モル数・濃度等] mol, mmol,
 μ mol, nmol, pmol, M (mol/liter), Eq,
N (normal), %。[時間] d (日), h (時),
min (分), s (秒), ms, μ s。[温度] $^{\circ}\text{C}$ 。
[圧力] mmHg, mbar。[電気] V (volt),
A (ampere), Hz (cycles/sec)。[放射線] Ci,
cpm, r (röntgen), [その他] g (gravity),
LD₅₀, ED₅₀ (median doses)。[光学異性体]
d-, l-, dl-。[投与方法] iv, ip, im, sc, po。
[統計] SD, SEM。

h) 文 献 引用順に本文中の引用箇所右肩
に片括弧 (例…… Sasa¹⁾) 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 名以上の場合には最初の 3 名を記し, あ
とは「ほか」(英文では et al.) とする。とく
に句読点に注意する。

和文原著文献

1) 久世照五, 八木欲一郎, 伊藤祐輔ほか:
[1-¹⁴C]-酢酸・Na 投与後の呼気 ¹⁴CO₂ 排
出と ¹⁴C 体内分布. 麻酔 34: 349-655,
1985.

和文単行本

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

英文原著文献

- 3) Kamimura K., Takasu T. and Ahmed A.: A survey of mosquitoes in Karachi area, Pakistan. J. Pakistan Med. Ass. 36: 181-188, 1986.

英文単行本

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

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

- i) **表, 図** 大きさの限度は刷り上がり1頁以内におさまるものとし, 本文とは別にまとめ, Table 1, Fig 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原則として英文とする。

B 欧文論文

- a) **原稿の形式** 表紙, 英文抄録, 和文要旨, 本文, 文献, 表, 図の順とし, コピー2部とともに提出する。
- b) **用紙と長さ** A4版タイプ用紙にタイプまたはワープロで打つ。ダブルスペースで1頁25行, 12頁以内。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(英文と和文), 40字以内の欧文ランニングタイトル, 本文総枚数, 和文題目, 和文著者名, 和文要旨, 表, 図の各枚数, 別刷希望数(50部単位, 朱書)

とし, 編集部への希望事項は別紙に記入添付する。

- d) **英文抄録と和文要旨** 英文抄録はダブルスペースでタイプし 200語以内。和訳原稿をつける。和文要旨は 400字以内とする。
- e) **本文の形式** 度量衡の単位および略号, 図表は和文原稿 e) g) i) にそれぞれ準拠する。
- f) **文献** 和文原稿 h) の欧文原著文献と欧文単行本に準拠する。
- g) **費用** 校閲料(添削料)を請求することがある。

- 4 **原稿の依頼, 採否, 掲載順序** 編集委員会が決定する。編集委員会は富山医科薬科大学医学会編集幹事, 編集委員と富山医科薬科大学医学会会長で構成する。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。

- 5 **校正** 初校および再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円以下, 7頁以上10頁までは1頁につき9,000円以下, 11頁を越えるものは実費を請求する。アート紙, カラー写真などの印刷で, とくに費用を要する印刷を希望する場合には著者が実費を負担する。別刷は50部まで無料, それ以上の別刷費用は送料を含め, 著者負担とする。

- 7 **原稿の送り先** 〒930-01 富山市杉谷2630
富山医科薬科大学付属図書館内
Toyama Medical Journal 編集委員会
昭和63年1月5日制定

編集後記

「研究は、それが印刷発表されなければ価値がなく、切角の成果を眠らせるのは罪悪である」とは前学長の佐々学先生の言葉で、自らは原著論文 300編、総説 100編などを発表してこられたが、それは東大医科研機関誌 Japanese Journal of Experimental Medicine に負う所大であった。

本学医学会でも、当初から学会誌刊行が予定されながら、その是非について hot discussion があり、第 1 巻発行までに 9 年が経過してしまった。研究者が自分の労作を一流学会誌に投稿したいのは当然で、駄作中心になりがちな学内誌を作るのは紙の無駄使いだとする意見はもっともである。しかし、自らを顧りみて、一流学会誌に発表しなかった仕事が全て無駄とは思えないのである。情報化時代となって、JOIS の端末機を叩けば、学内誌であってもたちまちにして拾い上げてくれ、貴重な資料を手中にした経験もある。

いつも素晴らしい業績があげられるとは限らない。世の中には無駄なことが結構多い。論文でも然りだ。しかし、無価値と思われたものが後に素晴らしい業績として見直されることはしばしばある。成果を眠らせてしまえば、公費を無駄使いしたことになる。それに本学は研究者を育成していく所でもある。若い医学者が気軽に懇切丁寧な助言を受けられる学内誌のメリットは大きい。

駄でなく、独創性に富み広く引用されるキラリと光った論文を多数収録する雑誌を目指して努力していくことが、とりもなおさず医薬統合を目指す本学の大きな飛躍のための原動力となるものと期待される。本学医学会設立 10 周年の今、大学の新しい発展のため、原著中心の学会誌 Toyama Medical Journal が形づくられていくよう、エネルギーを前向きに結集していこうではありませんか——。

(上村 清)

編集委員

川崎 匡(委員長)

飯田 博行 高田 正信

上村 清 田澤 賢次

久世 照五

富山医科薬科大学医学会誌

第2巻 第1号

発行日 平成元年 3 月

編集発行 富山医科薬科大学医学会
富山市杉谷2630番地
〒930-01

TEL (0764)34-2281(代)

印刷 あけぼの企画株式会社
富山市住吉町1丁目5-18
〒930

TEL (0764)24-1755(代)

