

# 富山医科薬科大学医学会誌

## TOYAMA MEDICAL JOURNAL

第15巻 第1号

平成16年3月

### —目 次—

#### 最終講義

生体微細構造における物質分布の映像化

- イオン顕微鏡の医学・生物学への展開— .....高屋 憲一 1-8  
 これからの医療におけるこころと栄養—ポストゲノム時代への対応 .....渡辺 明治 9-14  
 先天性心疾患に対する最近の治療成績について .....米田 哲, 酒井 正利, 佐々木 泰  
 塩崎 有宏, 吉田 丈俊, 二谷 武, 大嶋 義博, 宮脇 利男, 斎藤 滋 15-17

#### 就任講演

- 和漢診療学の新たなエビデンスの構築に向けて .....嶋田 豊 18-23  
 遺伝子ノックアウトマウスを用いた脳機能解析 .....森 寿 24-27  
 “general”と“global standard”を求めて .....山城 清二 28-29  
 生命科学研究の環境医学への統合 .....稲寺 秀邦 30-33  
 21世紀の救急・災害医療のパラダイム .....奥寺 敬 34-36

#### 総 説

レクチン, ガレクチンとガレクチン3の生物学的特性

- .....Hekmat Osman, Abdel Aziz, 野本 一博, 高野 康雄 37-44  
 急性歯性感染症の診断と治療 .....和田 重人, 古田 勲 45-47  
 顔面骨折の診断と治療  
 —咬みあわせを基準とした整復固定の重要性— .....和田 重人, 古田 勲 48-51  
 眼科領域の医療訴訟での鑑定 .....早坂 征次 52-54

#### 原著論文

- 問題立脚型学習を組み込んだ講義の実施とその教育評価 .....関根 道和 55-61

#### 報 告

- 北陸における日本救急医学会ACLS基礎コースおよび指導者養成ワークショップの開催  
 .....丹下 大祐, 奥寺 敬 62-65

#### REVIEW

BIOEFFECTS OF LOW INTENSITY ULTRASOUND:

A SOUND IDEA POTENTIALLY USEFUL FOR THERAPY

- .....Loreto B. Feril, Jr. and Takashi Kondo 66-71

Treatment of developmental jaw deformity

—The osteotomy to aim at the improvement of the masticatory function—

- .....Shigehito Wada, Isao Furuta 72-75

Carcinogenesis of the tobacco specific production,

especially in NNK, 4-(methylnitrosamino) -1-(3-pyridyle)-1-butanone

- .....Hekmat Osman Abdel Aziz, Kazuhiro Nomoto, Yasuo Takano 76-81

#### 記 事

- 学位授与 博士課程・論文博士(平成14年度, 平成15年度) .....82-90

富山医科薬科大学医学会会則 .....91

富山医科薬科大学医学会役員 .....92

- 富山医科薬科大学医学会誌(Toyama Medical Journal) 投稿規程 .....93-94

編集後記 .....95



## 最終講義

# 生体微細構造における物質分布の映像化 —イオン顕微鏡の医学・生物学への展開—

高屋 憲一

富山医科薬科大学医学部解剖学 2

### 1. はじめに

私の専門は、顕微鏡を用いて観察した生体の微細構造を機能と関連づけて解釈することです。特に光学顕微鏡や電子顕微鏡で観察する切片標本の作製方法の改良に力を注いできました。さらに生体の細胞や組織中の元素、原子あるいは分子の分布を映像で見るマイクロビームアナリシスにも取り組んできました。

### 2. 生体の微細構造を見る

#### a. 顕微鏡の種類

生体の微細構造を調べるには、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡および電子顕微鏡が用いられます。それぞれビームとして、可視光線、紫外線、電子線を用います。私が主に用いてきた透過型電子顕微鏡では電子線をビームに用いており細胞の微細構造まで見ることができます。

#### b. マイクロビームアナリシス

さらに生体の細胞や組織中の元素、原子あるいは分子の分布を見るマイクロビームアナリシスにはX線マイクロアナライザーや電子分光顕微鏡、イオン顕微鏡が用いられます。私が最も重点的に取り組んできたイオン顕微鏡では、イオンをビームとして用い、検出された二次イオンの質量を情報源として得たイオン像により細胞や組織中の元素、原子、分子の分布を見ることができます。

### 3. より生体に近い状態の試料を観察する

#### a. パラフィン切片

この大学に来て最初に携わったのは、組織学実習で用いるパラフィン切片の染色標本作製でした。実習室で、できたての染色標本を配った事もありました。約2年間かけて揃えた100枚以上の標本は、その後も新しいものを加えたりさし変えたりして充実を計ってきました。図1はサル網膜のパラフィン切片、ヘマトキシリン・エオジン染色標本です。

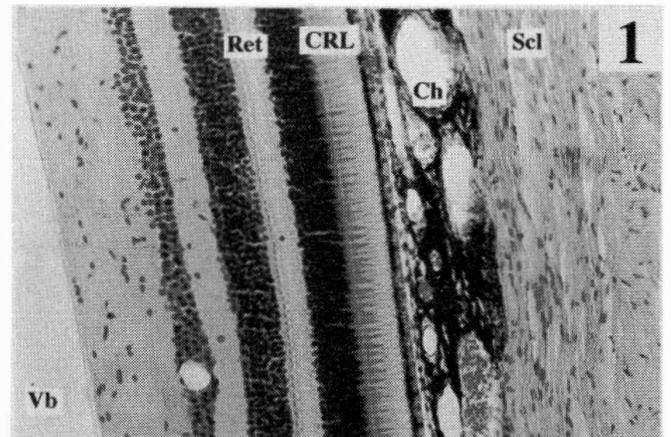


図1. サル網膜のパラフィン切片、ヘマトキシリン・エオジン染色標本。Ret: 網膜, CRL: 杆状体・錐状体層, Ch: 脈絡膜, Scl: 強膜, Vb: 硝子体。

#### b. 新鮮凍結乾燥超薄切片

私は約30年の間、新鮮凍結乾燥超薄切片の作製に専念してきました。従来の方法では試料中の可溶性物質が流失あるいは移動するのに対し、新鮮凍結乾燥超薄

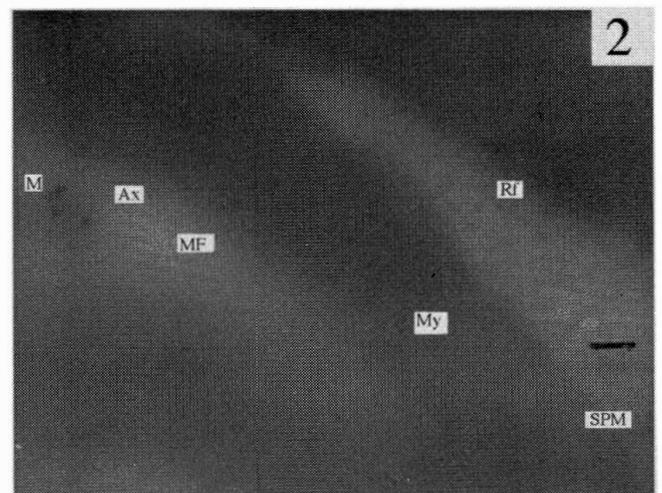


図2. ラット坐骨神経の新鮮凍結乾燥超薄切片の透過型電子顕微鏡写真。My: 髄鞘, Ax: 軸索, M: ミトコンドリア, SPM: シュワン細胞の細胞膜, Rf: 細網繊維, MF: フィラメント。bar=1 $\mu$ m

切片では生体内の物質を保持して観察することができます。このため生体微細構造の正確な情報を得るために非常に適しているといえます。

図2はラット坐骨神経の新鮮凍結乾燥超薄切片を透過型電子顕微鏡で観察したものです。末梢神経の髄鞘を持ったシュワン細胞の微細構造を示します。

図3は尿道球腺の新鮮凍結乾燥超薄切片の透過電子顕微鏡像です。粘液細胞からなっている細胞の顆粒が見えています。この中にはプロテオグリカンあるいはグリコプロテンが含まれています。ふたつの粘液顆粒(MG)の間に2枚の単位膜が重なっています。

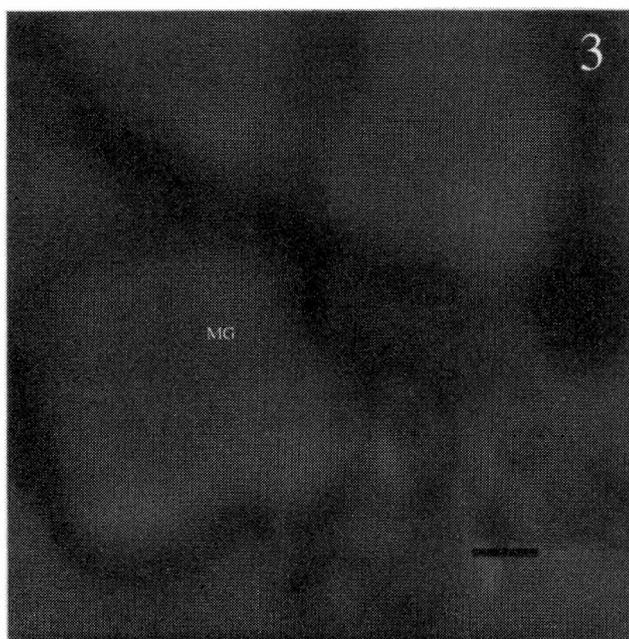


図3. ラット尿道球腺の新鮮凍結乾燥超薄切片の透過電子顕微鏡写真。MG: 粘液顆粒。bar=50nm

#### 4. 細胞や組織における元素・分子の分布を見る

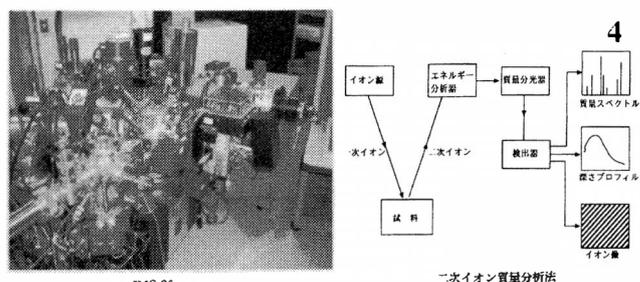
##### a. イオン顕微鏡：二次イオン質量分析計(IMS-6f)

二次イオン質量分析計(IMS-6f, フランスカメカ社製)で得られた二次イオン像からは試料における元素, 原子, 分子の分布を映像で見ることができます。図4にIMS-6fとその原理を示します。私たちは主に走査イオン像を観察します。

##### b. 生体を構成する元素

生体は物質から成り立っていますが, その物質が何からできているのかについて紀元前から現在にいたる学説を図5にまとめました。De rerum naturaとは「物の本質について」という意味です。

生体に存在する元素には存在量が多い酸素, 炭素, 水素, 窒素に加え, 主に電解質となるのがカルシウム, リン, カリウム, 硫黄, ナトリウム, 塩素, マグネシウムがあります(図6)。この他にシリコン, ストロ



一次イオン源	検出可能なイオン	走査二次イオン像分解能	加速電圧	強度
O <sub>2</sub> <sup>+</sup>	陽イオン	0.2 μm	15 keV	E-9~11A
Cs <sup>+</sup>	陰イオン	0.2 μm	10 keV	E-10~12A
Ga <sup>+</sup>	陽イオン 陰イオン	55 nm	30 keV	1~2 uA

IMS-6fにおけるイオン源に対する検出可能なイオンの種類および二次イオン像の分解能

図4. IMS-6fとその原理。CL1: 一次イオンカラム, CL2: 二次イオンカラム。Ga<sup>+</sup>を一次イオンビームに用いると, 陽イオンと陰イオン両方の元素を検出することができ, ビームの径を非常に細く絞ることができます。

#### A) 物質とは何か 紀元前からの解明

Leukippos (前5世紀)	原子と空虚 (真空)	<b>5</b>
Democritus (前460~前370)	原子 形と大きさが異なる	
Epicurus (前342~前271)	重量, 質量が異なる	
Lucretius (前97~前55)	De Rerum Natura	
	(物の本質について)	

上記すべてを詠った詩を残した

#### B) 物質とは何か 現在の学説

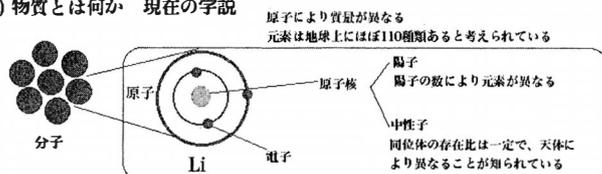


図5. 物質とは何か。紀元前から現在にいたる学説。

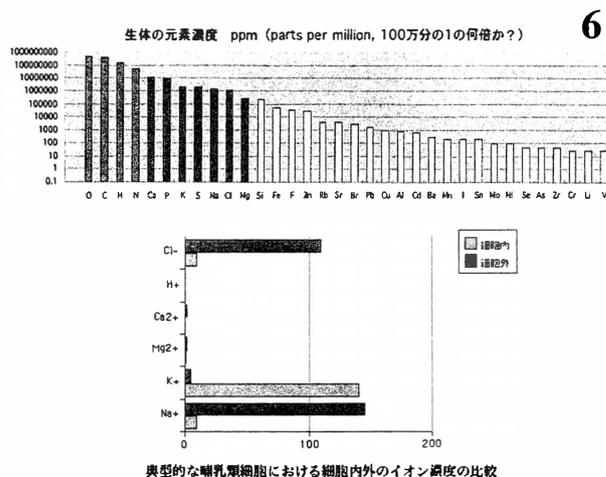


図6. A: 生体に存在する元素, B: 典型的な哺乳類における細胞内外のイオン濃度差の比較。

ンチウム, アルミニウムの様に生体中にかなりの量が存在しますが, ほとんど働きのわかっていない元素や As, PbやCdのように毒性が知られているものもあります。こうした元素の細胞や組織における分布を明らか

にする事は、その働きを解明する手がかりとなると考えられます。こうした知見が、病気の予防や治療へ活用される事が期待されます。

こうした生体の元素や分子は水の中に溶けている可溶性ものと、溶けないで分子内に結合しているものがあります。生体の4分の3は水ですが、その中に存在する可溶性物質でも細胞の内外で分布が明瞭に異なります(図6)。特にカリウムは細胞内に多く、ナトリウムは細胞外に多い事が知られています。

c. 観察された元素分布を微細構造と関連づける

イオン顕微鏡を用いて得られた二次イオン像は、特定の元素や分子の分布が濃淡によって二次元的に示されたものです。このため、細胞や組織における元素や分子の分布を正確に知るためには透過型電子顕微鏡で観察された微細構造と照らし合わせる必要があります。同一試料を透過型電子顕微鏡とイオン顕微鏡の両方で観察します。これに適した試料を得るため改良したのが、新鮮凍結超薄切片をコロジオンの膜をはったグリッド上において凍結乾燥するという方法です。新鮮凍結切片の作製と観察法を図7にまとめました。

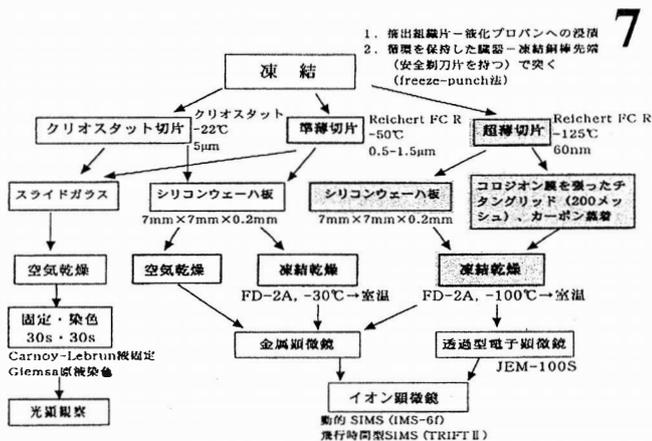


図7. 新鮮凍結切片の作製と観察法

d. 新鮮凍結乾燥超薄切片のイオン顕微鏡観察

図8はアフリカツメガエルの脾臓の新鮮凍結乾燥超薄切片をチタングリッドのコロジオン膜上で透過電子顕微鏡で観察した結果です。いくらか細胞内がこわれています。顆粒が見られる部位とほとんど見られない部位があります。同一試料をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像を図9に示します。細胞全体にナトリウム、カリウムの分布が見られます。マグネシウムは顆粒の多くあるところに出てきます。核にはカルシウムが少なくなることが知られていますが、カルシウムが出ていない所が核に相当すると思われま

す。細胞内にはカリウムが多く、細胞外にはナトリウムが多いことは図6で説明しました。図10は血液のbuff

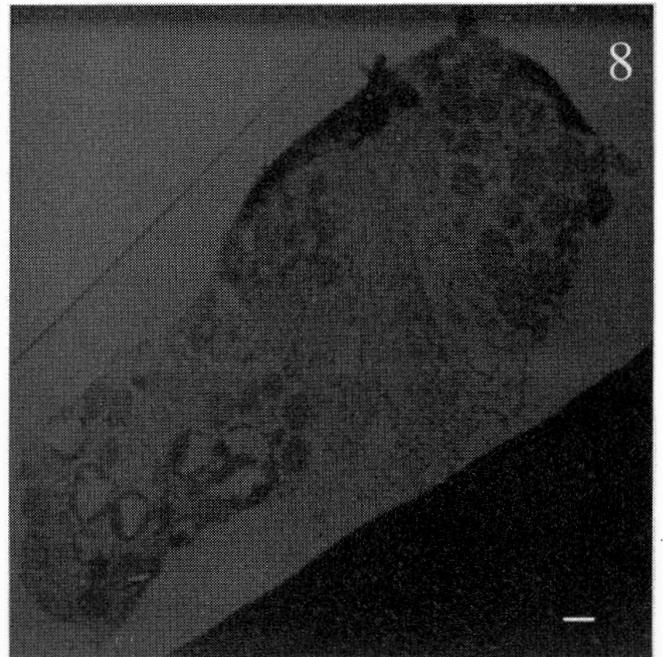


図8. アフリカツメガエルの脾臓の新鮮凍結乾燥超薄切片をチタングリッドのコロジオン膜上で透過電子顕微鏡で観察した透過電子顕微鏡写真。

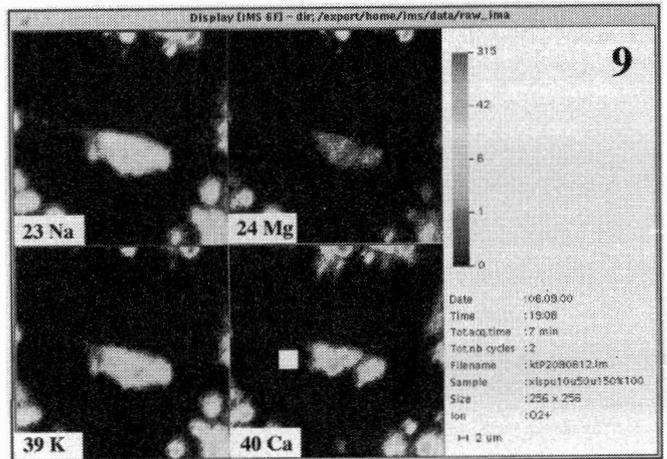


図9. 図8と同一試料をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像。bar=1µm

y coatをイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像です。buffy coatとは血液を試験管に取りヘパリンを加えて遠心分離すると赤血球の上に生じる層です。細胞内にカリウムが多く、外にナトリウムが多いことがわかります。また、細胞内にマグネシウムが、細胞外にカルシウムが多く見られます。カルシウムは細胞内には非常に少ないこともわかりました。

図11はラットの坐骨神経の新鮮凍結乾燥超薄切片をイオン顕微鏡で観察した結果です。髄鞘と軸索が見えます。ナトリウムが軸索に多いことがわかります。マグネシウムは軸索のところに高濃度に出ています。カ

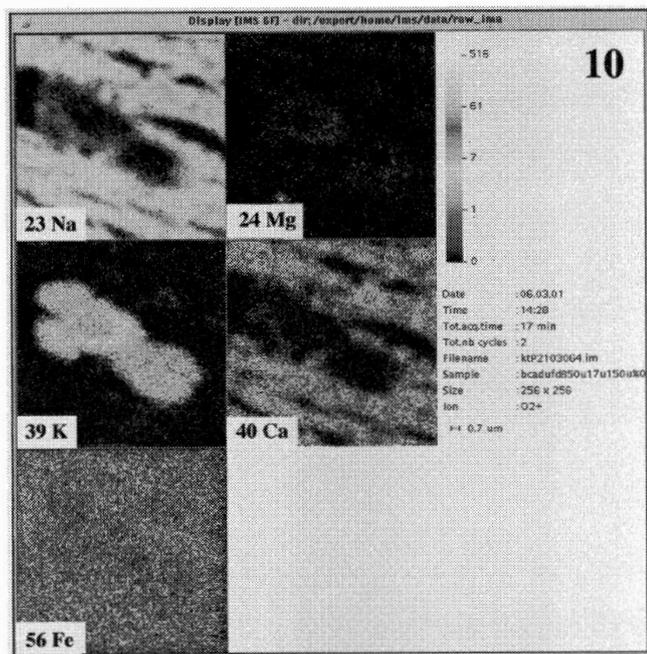


図10. 血液のbuffy coatをイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像。

リウムは軸索にも髄鞘にもよく出ていますが、特に髄鞘のほうに出ています。カルシウムも髄鞘に高濃度に出ています。カルシウムの表示が非常に強く出ているのはミトコンドリアの中にリン酸カルシウムが蓄積しているためと考えられます。

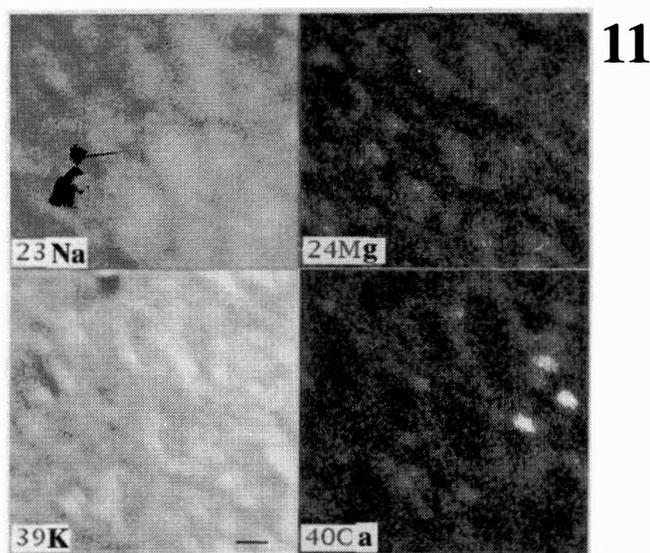


図11. ラット坐骨神経の新鮮凍結乾燥超薄切片をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像。bar=10 μm

図12はリチウムを投与したラットの肝臓をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像です。リチウムを投与したラットの肝臓ではナトリウムが肝細胞の中にみられます。カルシウムは、ところどころ無いところが

あり、核に相当します。注目していただきたいのはこのリチウムの像です。リチウムの分布をよく見ますと核のところも、細胞質のところも同じように分布している事がわかります。

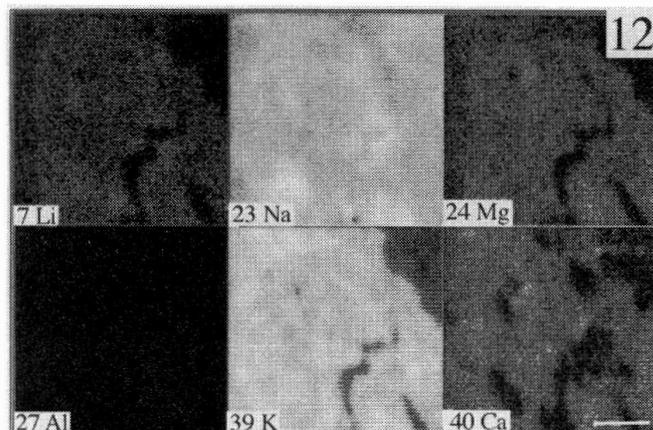


図12. リチウムを投与したラットの肝臓をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像。bar=10 μm

e. クリオスタット切片が広範囲に渡る観察を可能にし、組織レベルでの元素分布を見る事ができるようになった

新鮮凍結乾燥超薄切片の場合一次イオンを照射後すぐに二次イオンが発生しますが、非常に狭い範囲しか観察することができません。より広範囲の組織レベルでの分布を見るためにはクリオスタット切片が適しています。

図13はオオイトサンショウウオの肝臓をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像です。アルミニウムと鉄を持った細胞があります。必ずしも両方持っているとは限りません。いくつかの細胞に鉄が、いくつかには少ない数ですがアルミニウムが見られます。

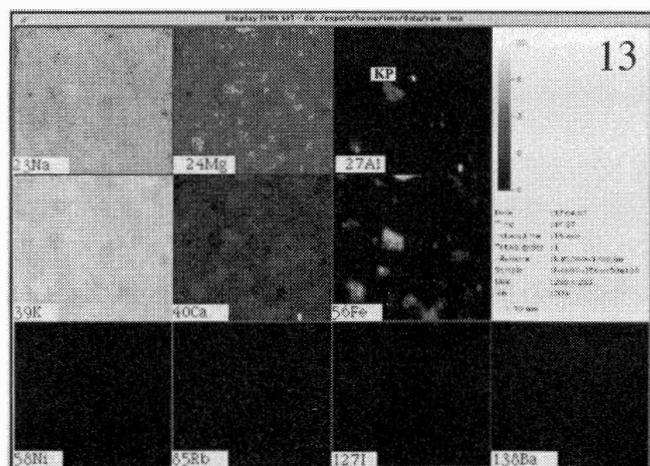


図13. オオイトサンショウウオ肝臓をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像。KP: Kupffer細胞

f. 生体試料の観察に適した「長時間低出力照射法」の開発

クリオスタット切片を用いた場合、切片に厚みがあるため二次イオンを検出するためには強い一次イオンビームを短時間照射するか、弱いビームを長時間照射する必要があります。強いビームを照射すると試料を損傷してしまいますが、弱いビームでは試料を傷める事無く二次イオンを検出する事ができます。

図14はマウス脊髄後根神経節のクリオスタット切片を長時間低出力照射法によりイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像です。切片が非常に厚いため一次イオンの照射を始めても二次イオンがすぐには発生しません。6000秒、ほぼ二時間一次イオンビームをあてますと、やっと二次イオンビームが出てきてそれが最高に達するのがだいたい二時間半後ぐらいです。この平行になった時点で分析を始めることができます。

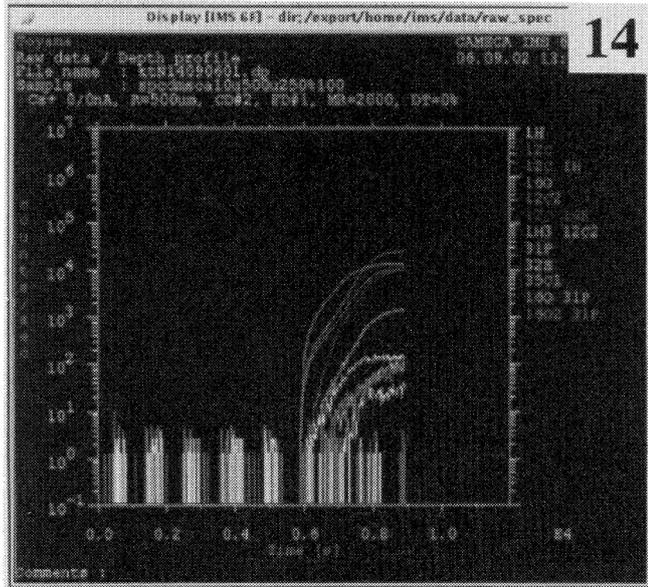


図14. マウス脊髄後根神経節のクリオスタット切片を長時間低出力照射法によりイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像。

図15は脊髄前角のクリオスタット切片をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像です。一次イオン源に $O_2^+$ を用い陰イオンを見ています。 $PO_2$ が神経細胞(NC)に見られます。神経細胞のまわりに有機物CHが見られます。有機物がでるところにはOやClがあまり出ていませんが、CNはでてきます。

図16は人の軟骨を顕微鏡で観察したものの電子顕微鏡写真の模式図です。軟骨細胞の間の間質にたくさんの膠原繊維があり、その間を線維と細胞基質が埋めています。図17はキンギョ眼球の軟骨をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像です。軟骨全体にナトリウム

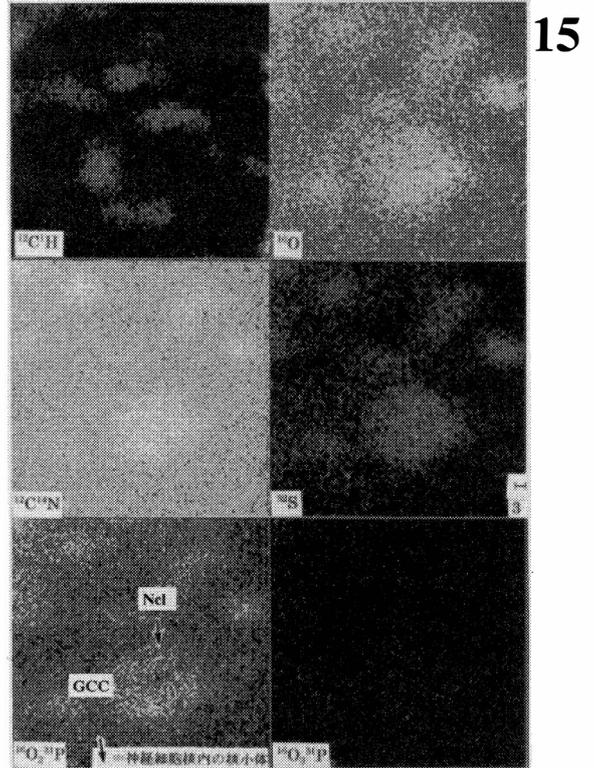


図15. マウス脊髄前角のクリオスタット切片をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像。GC: 神経細胞、GCC: 神経細胞の細胞質、Ncl: 核小体。bar=3 $\mu$ m

とカリウムがみられます。さらに銅、バリウム、マグネシウムがあります。カルシウムが細胞外に検出されています。軟骨基質にはほとんどカルシウムがないことがわかりますが、矢印の基質のところにカルシウムがよく出ています。もうひとつ注目していただきたいのは軟骨基質、細胞外間質に高濃度のカリウムが存在することです。この結果は先ほどの細胞の中にカリウム、外にナトリウムということに矛盾しています。

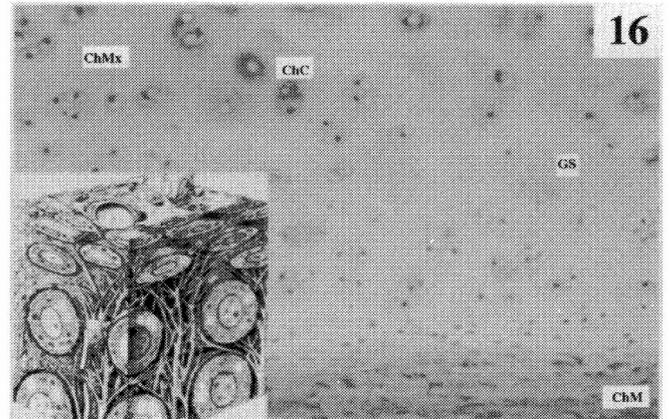


図16. ヒト軟骨を電子顕微鏡で観察した電子顕微鏡写真と模式図。Chc: 軟骨細胞、ChMx: 間質、Clf: 膠原繊維、GS: 基質。ChM: 軟骨膜。

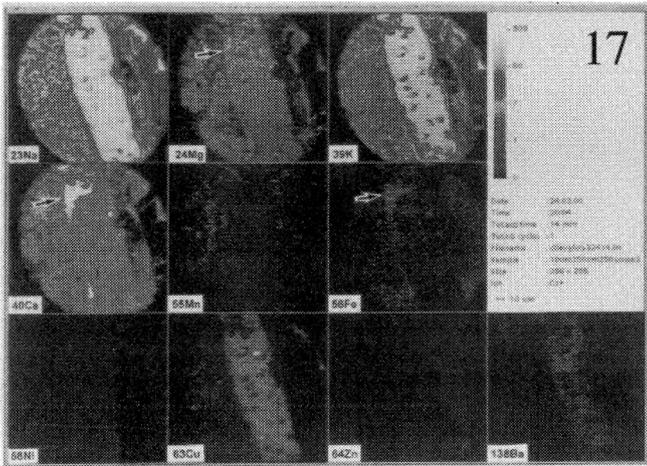


図17. キングヨ眼球的軟骨をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像。矢印は軟骨基質のCaとFeが高濃度に存在する部位。

g. イオン顕微鏡を用いて元素同位体を区別して映像化した結果、組織内分布がほぼ同じであった

図18はオオイタサンショウウオの舌の軟骨のCCDカメラで観察した写真とイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像です。軟骨基質にはカリウム、マグネシウムやカルシウムが多くナトリウムも見られます。さらに質量39のカリウムと質量41のカリウムが同様に分布しています。

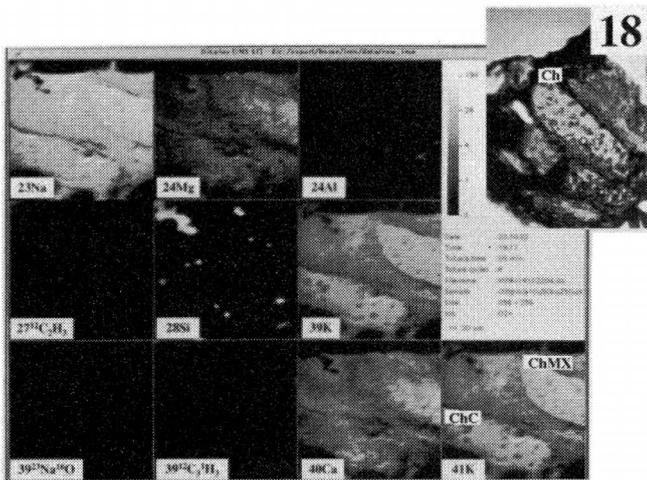


図18. オオイタサンショウウオの舌軟骨のCCDカメラ像とイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像です。Ch: 軟骨、Chc: 軟骨細胞、ChMx: 基質。

h. 「高質量分解能分析法」により、有機物と金属のイオンを区別できる

有機物と金属イオンでは非常に近似した質量を持ったものがあります。質量分解能を高めると、両者を区別する事ができます。

図19はアマガエルの眼球軟骨を高質量分解能分析法で分析した結果をスペクトルで示したものです。三つ

ピークがありますが、カリウム39とNaOを区別するためには1800の分解能が必要になります。C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>と区別するためには670の分解能が必要で、きれいにいくつかのピークにわかれています。

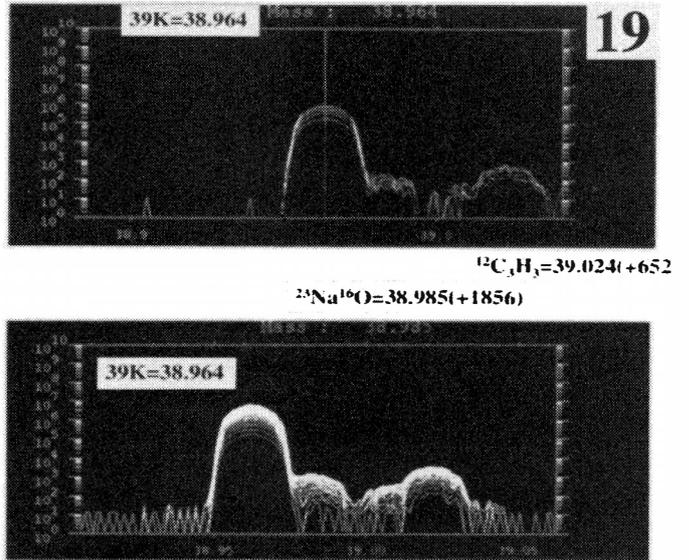


図19. アマガエルの眼球軟骨をイオン顕微鏡を用いて高質量分解能分析法で分析した結果得たスペクトルです。

イオン像の分解能は標準試料を用いて確めました。標準試料とは、イオン像の調節に用いられるアルミニウムの上に銅グリッドをおいたものです。AlとC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>のピークがきれいに出ていますが、これらを分けるには647の分解能が必要です。リチウムを投与したラットの卵巣を分析しますとアルミニウムとC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>を区別できます。

i. 生体試料の微細構造を三次元的に観察する「3D照射法」の開発

同一部位に長時間の照射を続けると、検出されるイオンが推移することがわかりました。これは、照射した一次イオンにより試料がスパッターされた（掘り進められた）ためと考えられます。これを利用し、時間経過ごとの観察結果を総合的に見る事で、生体試料の微細構造を三次元的に捕らえることができると考えられます。

図20は雨がえる眼球網膜のクリオスタット切片をCarnoy-Lebrun固定、Giemsa染色し光学顕微鏡で観察した結果です。網膜が10層に分かれているのが見られます。図21は同一試料を金属顕微鏡で観察した結果です。図22は同一試料をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像です。杆体錐体層にC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>が非常に強くできています。C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>のような炭化水素イオンがでていいる所にはマグネシウムやカリウム、カルシウムはほとんど

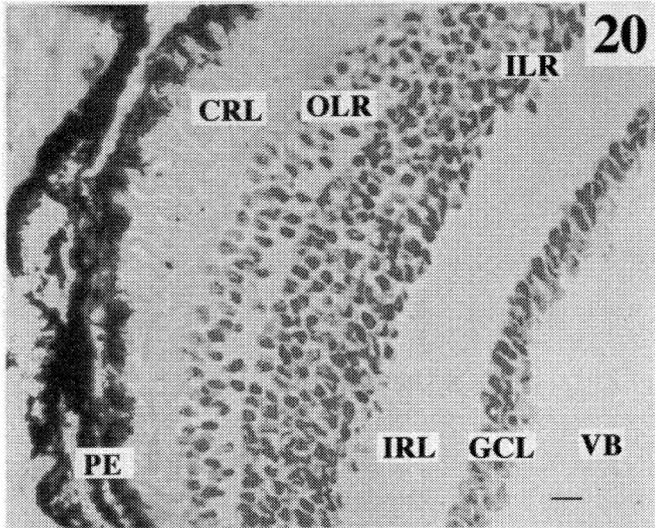


図20. 雨かえる眼球網膜のクリオスタット切片をCarnoy-Lebrun固定、Giemsa染色し、光学顕微鏡で観察した結果。VB: 硝子体, PE: 色素上皮細胞層, OLR: 網膜の外層, ILR: 網膜内層, IRL: 内網状層, GCL: 神経細胞, CRL: 杆状体・錐状体層。bar=10 μm

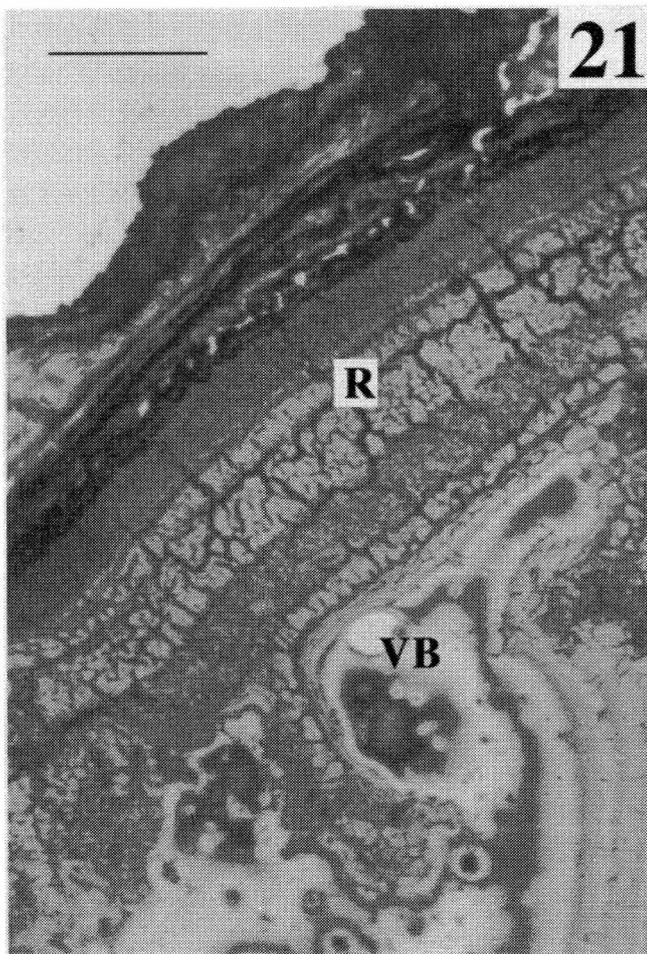


図21. は図22と同一標本を金属顕微鏡で観察した結果です。R網膜, VB硝子体。bar=100 μm

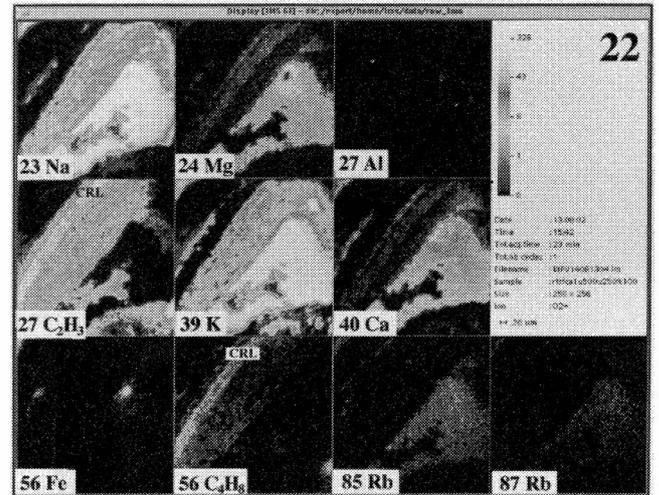


図22. は図21と同一標本をイオン顕微鏡で観察した結果です。CRL: 杆状体・錐状体層

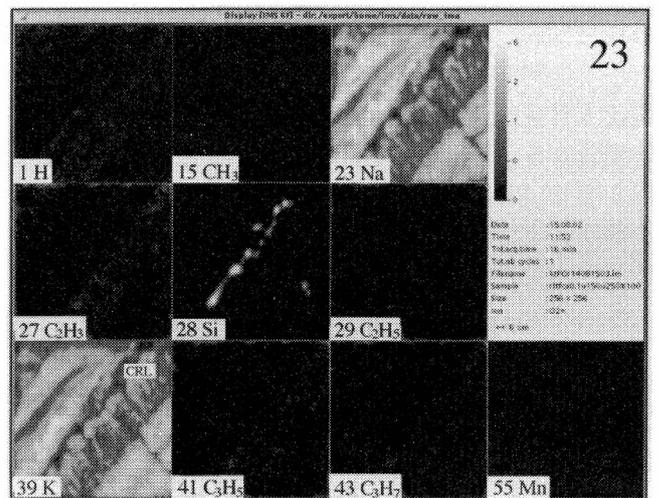


図23. はさらに照射部位を小さくしてイオン像を拡大して照射をした結果。CRL: 杆状体・錐状体層

出ません。拡大すると硝子体にナトリウムやカリウムは出ていますが、マグネシウムやカルシウムはほとんど出ていません。さらに照射部位を絞りイオン像を拡大して照射を続けてゆくと、徐々にナトリウムが出てきます。検出される有機物イオンの量は減少しナトリウムやカリウムが強くなってきます(図23)。

図24はリチウムを投与したラット卵巣の卵胞をイオン顕微鏡で観察した走査二次イオン像です。はじめは有機物のみ検出されていましたが、長時間照射することで徐々に金属イオンが観察される様になりました。アルミニウムは外にはほとんど見られませんが、カルシウムが卵胞の壁の中にあります。リチウムが集まっている所もあります。

j. 飛行時間型二次イオン質量分析計 (TOF-SIMS) を用いると有機物イオンの分布を見る事ができる  
飛行時間型二次イオン質量分析計 (TOF-SIMS)



## 最終講義

# これからの医療におけるところと栄養—ポストゲノム時代への対応

渡辺 明治

富山医科薬科大学医学部医学科 内科学第3講座

### 1. ポストゲノム時代の医療—その光と影

少子・高齢化社会となり、わが国の疾病構造は大きく変化し、生活習慣病や癌が増加している。このような変化に伴い、医療の価値観も変わってきており、今日では生存期間の延長よりもQOLの向上を重視するようになってきた。さらに、これまでの「おまかせ医療」から「自分の健康は自分で守る」というセルフケアの時代に入っている。

このような医療の質的な変化を背景に、「健康日本21」が生活習慣病の一次予防や健康教育などに重点をおいて推進されている。とくに、栄養・食生活、こころの健康づくり、癌など9領域で到達目標が設定されている。生活習慣の変容によって糖尿病や虚血性心疾患が予防できることがすでに報告されている<sup>1), 2)</sup>。

2015年には、わが国の65歳以上の高齢者は1,800万人から2,800万人に増加し（2025年には3,500万人）、わが国の人口の4人に1人が高齢者となることが予測されている<sup>3)</sup>。また癌患者の総数も298万人から533万人とほぼ2倍に増加するといわれている。また単年度の癌発生の数も胃癌を含めて増加し続けており、2015年には毎年90万人に増加すると予測されている<sup>4)</sup>。

高齢者の増加に対応して、active agingを目指す診療が求められている。高齢者は個人差が大きいために、一人ひとりの患者にふさわしいオーダーメイドの医療を行う必要がある。また、疾患や臓器にだけ目を向けるのではなく、日常生活動作（ADL）、精神機能などQOLを優先した、自立機能をよくするための全人的・包括的医療が必要となる。また、治癒を目的とする医療から、摂食や排泄などを中心に看護、介護、福祉に重点をおいた、一貫性と連続性を最優先にした地域連携システムが必要とされている<sup>5)</sup>。

一方、これからの癌患者の増加に対応するために、厚生労働省では、各都道府県ごとに癌を専門とする基幹病院を設けてネットワークづくりをしようとしており、また標準治療のデータベースづくりに乗り出している。しかし、残念ながら、わが国では、癌を専門とする臨床腫瘍医が教育されておらず、抗癌薬を使い

こなせる臨床腫瘍医はわずか700名程度といわれている<sup>6)</sup>。現状では、臓器専門別の縦割りの癌診療体系であり、これを続ける限りわが国の癌診療の発展は望めない<sup>7)</sup>。今後、質の高い集学的な癌治療を行うために、今できることは、院内で「癌診療チーム」をつくってplanning clinicを始めることだろうと思われる。幸い、最近、日本臨床腫瘍学会が設立され、抗癌薬を活用しうる癌専門の内科医が認定されようとしている。

すでに始まっているポストゲノム時代の高度先進医療に期待することは多いが、医療に従事する者として光のあたらない影の部分忘れてはならない。光と影は背中合わせに存在するのがこの世の常であるからである。確かに今日の医学・医療には「全人的な存在として患者をみる」という観点が失われつつあるように思われる。科学的な考え方が重視されるあまり、ヒトを「もの」としてとらえ、医師にとっては患者よりも疾患が重要となってきている。また、医療が臓器別に専門・細分化されると、一人ひとりの患者への関心が薄らぎ、臓器や疾病に関心がうつり、IT化が進むとともに、患者と対話したり身体を丁寧に診察することへの関心がだんだんと遠のき、検査中心の診断学に移行してきている。いくら検査しても、患者から話を聞かない限り患者のこころの内はわからないということを知らなければならない。

そこで、医学教育の現場では、全人的に患者をみるようにと新しい教育方式が始められている。例えば、医療コミュニケーションの技術や診察実技を国家試験の中に組み入れる、患者のこころや行動を理解するために行動科学を学ぶ、多臓器疾患とこころを病んでいる患者を総合的に診療できるトレーニングをしている。

### 2. 医療の基本は栄養治療にある—臨床栄養学の進歩

これまで、わが国の医学教育では、栄養学について十分な教育をしてこなかった<sup>8)</sup>。従って、時に、主治医は、受持ちの患者が何をどのように食べているのかを知らずに、高度先進医療に走る場合がある。

これまでの栄養学では、ビタミンB<sub>1</sub>が不足して脚

気になれば、不足する栄養素であるB<sub>1</sub>を補充すればよかった。しかし、今日では、個々の栄養素が、転写過程や翻訳過程において細胞シグナル伝達分子として、あるいは転写因子や核内レセプターの機能調節因子として作用することがわかってきた<sup>9)</sup>。そこで、栄養素の薬理作用に期待が寄せられている (nutritional pharmacotherapy)。とくにDNAの一塩基多型であるSNPs (single nucleotide polymorphisms) の解析から、一人ひとりの遺伝的な多様性を明らかにし、それに基づいた最もふさわしい食事治療や栄養指導を行う、いわゆるオーダーメイドの食事治療やゲノム創食が可能になると考えられている<sup>10)</sup>。

癌の原因の35%は食物によるといわれており、米国では、野菜と果物による癌予防の国民運動を展開して、すでに1992年より癌患者の数は減少に転じている<sup>11)</sup>。つまり、発癌に関わる食品をいかに日常生活で減らし、野菜や果物のような癌の発生を抑制する食品をいかに多く食べるのが大切となる。イニシエーション、コンバージョン・プロモーション、プログレッションなどの多段階発癌の各段階に食物が作用して、一次予防chemopreventionを発揮するものと考えられる<sup>12)</sup>。

これまでβ-カロチンによる肺癌予防についての大規模研究がいくつか行われたが<sup>13)</sup>、予防効果のないことがすでに明らかにされている。食物繊維の多い食事や低脂肪食では大腸癌や大腸ポリープ(腺腫)の発生を予防できないことが示され<sup>14)</sup>、また緑茶にも胃癌を予防する作用のないことが報告されている<sup>15)</sup>。

野菜と果物の抗酸化力をμMで定量化すると、ニンニクでは100g当たり1,900μMとなり、ホウレン草では1,200μMとなる。1日に食べる総抗酸化力total radical-trapping antioxidant potentialを計算し、それを新しいバイオマーカーとして活用して胃癌発生率との関係を調査した<sup>16)</sup>。その結果、1日に食べる総抗酸化力が大きければ大きい程、胃癌相対リスクは減少することが明らかとなった。もちろん胃癌要因である*H. pylori*のデータを加えても結果は同じであることから、これからは、このような新しいバイオマーカーを用いて、食物の複合性を重視した研究を行うことが必要と思われる。

ビタミンD受容体の遺伝子には遺伝子多型 (SNPs) が存在する。変異したMM型の人では腸管でのカルシウム吸収が悪く、カルシウムの多い食事をして、将来、骨粗鬆症になる可能性が高い<sup>17)</sup>。そこで日頃からフルクトオリゴ糖を摂取しておき、カルシウムの腸管吸収蛋白であるカルピンディンD9Kを誘導しておく、骨粗鬆症の発症を回避することができる<sup>18)</sup>。これ

がSNPsを活用したゲノム創食、あるいはゲノム栄養指導の一例である<sup>19)</sup>。

### 3. 医療におけるところと栄養

中枢神経系の多様で複雑な機能は、食物を摂取することによって維持されている。その例として、アセチルコリンという神経伝達物質が作用するコリン作動性ニューロンは、大脳皮質、大脳基底核や海馬などに多く分布しており、記憶・学習能力に関係している。アセチルコリンの材料であるコリンは脳では合成できないために、食事からホスファチジルコリン (レシチン) として摂取しなければならない<sup>20)</sup>。

また、n-3系の長鎖多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA)、つまり青み魚の油脂を摂取すると、脳内でアラキドン酸などとともに神経細胞膜に組み込まれるか、プロスタノイドの基質貯蔵庫として脳機能を調節することになる。DHAはセロトニン作動性ニューロンを活性化することが知られており<sup>21)</sup>、神経心理面への影響があると考えられている<sup>22)</sup>。青み魚の油から抽出したDHAを1日当たり1.5g~1.8g (1日の摂取量よりやや多い量) をカプセル (対照は大豆油カプセル) に入れて毎日3ヶ月間にわたって大学生に経口投与し、敵意性にどのような影響がみられるかを調べた成績 (二重盲検) がある<sup>23)</sup>。心理テストの一種である「絵を見て、欲求不満度を調べる」PF研究法で分析した。対照群では、終了時が学期末試験の直前と重なったために、「敵意を伴う怒り」の出現頻度が増加しているのに対し、投与群ではそのような変化がみられず、両群間で有意の差がみられた、という。敵意性というのは不快な情動とは必ずしも同じ概念ではないが、大脳辺縁系の扁桃核やA6神経 (罰系) を介する情動系により発現すると考えられている。従って、青み魚を食べることによって負のこころの一面が取り除かれ、健やかで平静なこころが育まれるという具体的な一例と思われる。

「食べること=栄養」だけでなく、食事はこころの糧となり、コミュニケーションの絆である、ということに気付く<sup>24)</sup>。栄養神経心理学、個性の栄養学、食脳学とでもいえる研究分野があり、神経生理・生化学や神経心理学、病態栄養学、看護学などの分野から研究が進められている<sup>25)</sup>。

人間の脳は大別すると3層からなっている。生命を維持する「本能」の脳幹、その上には「情動の脳」といわれる大脳辺縁系があり、喜怒哀楽を司っている。一番外側には、「理性・知性の脳」といわれる大脳新皮質があり、言語や計算がここから生まれる。食事を

すると、その味、匂い、色彩、食感、歯ごたえ、のどごしなどの感覚刺激は、大脳皮質の感覚連合野、視覚野に入り、大脳辺縁系の海馬、扁桃核、側坐核で情報が分析され、おいしいという快感が生じ、報酬系A10神経を介していい気分になる。おいしく、楽しく、コミュニケーションしながら皆人と一緒に食事することが健やかで平静なところを生み出す大切な要素と考えられる。

食べることは生命の営みを支える基本的な事項であり、食べないことで空腹感を喪失してしまうことになる。従って、食べることを援助することは、「口から食べる」の原点に近づくことであり、食べることへの欲求を失わせないようにする、つまり生きる力を呼び戻すため（人間であることへの復帰）にきわめて大切な行為である<sup>26)</sup>。

とくに食欲の低下した高齢者や痴呆の患者に対して、食べなくなった、誤嚥性肺炎になったという理由だけで、鼻からのチューブ栄養、胃瘻造設、中心静脈栄養がおこなわれることがある。しかし、チューブ栄養をしても、不潔な口腔や咽頭の内容物が気道の中にはいることは避けられないわけで、誤嚥性肺炎はより多くなることが明らかにされている<sup>27)</sup>。このようなチューブ栄養は、何よりも患者の精神的苦痛を高め、回復への意欲を喪失させてしまうという危険性が高い。「もう一度、食べる喜びを取り戻したい」との願いを援助することの大切さを考えれば、人の手による摂取介助への努力が何よりも必要となる。専門的なチーム医療による摂食回復プログラムに従って、嚥下・摂食障害の診断と治療を行っていくことが必要である<sup>28)</sup>。

癌末期の患者に対する緩和医療において、食の問題が取りあげられることは必ずしも多くはない。残された日々の中で、いかに多くの機会、皆人と一緒に食事をおいしく、楽しく食べられるのかが、死に至るまでのQOLを決める大きな要素になる。緩和医療においても、「食べることは生きる源であり、ヒトとヒトをつなぐ要であり、コミュニケーションの絆である」との考えが大切となる。患者やその家族を交え、皆んなで行事にちなんだ食事をつくり、一緒に食べる試みなどが紹介されており、「痛みを忘れるほど楽しかった。生きる力が湧いてくる」という感想が寄せられている<sup>29)</sup>。食物は栄養を越えて、人に力を与える一例である。

#### 4. これからの患者教育と生活指導—ナラティブ・セラピーとカウンセリングの視点から

臨床心理学の河合隼雄氏（文化庁長官）は、近代西

洋医学は全人的医療を放棄して、臓器を中心にして発展してきたし、現代人の日常生活は全人的でなくなってきている、と述べておられる<sup>30)</sup>。しかし、医療人は全人的医療という難しく重い課題に取り組んでほしいとも述べておられる。主治医一人でできるものではないことから、チーム医療として各職種の医療者が分担すれば、難しい全人的医療もできるようになると考える。また患者と向かいあったときに、医療人から発言するばかりでなく、「患者から言葉が発せられるまで10分間くらいはだまって待ってみよう」と提案しておられる。同じことは、哲学・倫理学の鷲田清一氏の著書『「聴く」ことの力—臨床哲学試論』にも書いてある<sup>31)</sup>。『私達が今失いかけているのは「話し合い」などではなく、「黙り合い」なのではないか。語ることでまことのこころを封じ込めている可能性がある。深い沈黙のなかで、ヒトは語りつくすことに劣らぬ濃密な交歓にひたることもある』と述べておられる。さらに医療倫理学の中川米造氏は『「聴く」というのは単純な受け身的な行動ではない。それは語る側からすれば、こころを受け止めてもらったという確かな出来事なのである。こうして患者は口を開き始める』と述べておられる。

患者に対するこころへの配慮は医療コミュニケーションの一つの技術であり、医療面接の基本的な要素であるが、このような医療者の行為あるいは態度は、それだけで時には大きな治療手段となることがある。また患者との信頼関係が得られれば、その後の治療を効果的にすることが多く、いかに人間全体をとらえる目が大切であるかを教えてくれる。

臨床現場における医療コミュニケーションでは、「私」（医療者）と「あなた」（患者）と「私とあなた」によって共有される話題から構成される。思ったことを自由に話しができ、話しの内容が相手に理解されて言葉として共有されることによって、私とあなたの双方により関係が芽ばえる、と考えられる<sup>32)</sup>。食べることは、「私」にとっても「あなた」にとっても共通の言葉であり、共通の体験であることから、対等の話題として対話を促進させ、こころの交流が芽ばえることを促すことになる。このように、医療における「食べるこころの意味」を理解し、とくに高齢者や癌患者の日常診療に大いに活用したいものである。

EBMは、目の前の患者に起きていることをよく理解して、統計・確率の立場から得られた情報を役立てるものであることから、あくまでも一人ひとりの患者の個別性に配慮しながら進めるべきものとされている。しかし、エビデンスは絶対であり、それに従わなけれ

ばならないというような誤解も生じている。そこで、個々の患者の抱えている「物語り＝narrative」を導き出し、個々の患者のための最善の医療をしようと、narrative-based medicine (NBM) が提唱された。つまり、EBMとNBMは車の両輪であり、どちらが欠けてもよい医療はできない<sup>33)</sup>。患者との対話を重視した医療をしよう、個々の患者の抱えている問題に焦点をあて、それを解決する医療をしようというごくあたり前のことである。

これまで栄養指導といえば、医師も栄養士も患者を指導するという態度をとり、その指示の通りに従ったかどうかに関心があった。しかし、食習慣や食内容を変えることは容易なことではなく、そのような栄養指導では効果があがらないことも多い。そこで、カウンセリング的に関係性を維持していくことが大切となり、「指導－教育する、指導－教育を受ける」の医療モデルとしてではなく、「自分で問題を探り、自ら気付いて解決法を見出す」、いわゆる成長モデルであることが望まれる。決して理想をおしつけず、患者自らが解決法をみつけ出すのを助ける、患者を信じて自発性を育むよう励まし勇気づけることが大切ということになる<sup>34,35)</sup>。

最近では、医師はTNT研修を受けて栄養に強くなり、看護師と管理栄養士に対しては、糖尿病療養指導士、病態栄養専門師、栄養サポート専門療法士などの認定制度が始まった<sup>36)</sup>。近い将来は、これら栄養関係者が力を合わせて栄養サポートチーム (nutrition support team : NST) というチーム医療を行い、患者の栄養問題をグローバルに取扱い、患者のQOLの向上に努めるべきと考える。高齢者や癌患者の在宅栄養管理など患者のQOLを高め、合併症の発生を予防し、在院日数を短縮し、医療費の削減などに役立つようにしなければならない。また、国に対しては、栄養士の独専業務のわくを広げ、栄養治療に関わる診療費の設置を要請していくことが必要である。

これまで栄養治療をした場合の評価は、主として血清アルブミン濃度が上昇したかどうか、など臨床検査の値の変化から行ってきたように思われる。これからは患者の「生の声」を重視したQOLから評価すべきである。例えば、肝疾患患者の栄養治療の評価をする場合に、一般用と肝疾患用のQOL評価法すなわちハイブリッド評価が必要となり、患者の訴えの一番必要なところにフォーカスをあてた個別治療を行うことが大切である。例えば、肝硬変544例のQOLを評価した報告<sup>37)</sup>によると、医師側のこれまでの評価は腹水、脳症や消化管出血 (命に直結する) をいかに防止し治療

したかであったが、患者側からの評価では、専門医療という立場から重視してこなかった、こむらがえり、かゆみ、不眠 (命に別状はない) がよくなって、体が楽になったと喜んでもらえるかどうかで決まっている、という。

## 5. おわりに

ポストゲノム時代に高度な先端医療が行われるようになればなる程、全人的で包括的な医療を行っていく必要性が高まってきた。そのためにも、患者一人ひとりの「物語り＝narrative」を大切にしたい、対話を重視する患者中心の医療を行っていききたい。そのためにもナラティブ・セラピーとカウンセリング的人間関係で患者に接したい。そして医療者として「食べることの意味」を理解して、高齢者や癌患者の医療に活用し、「安心と納得のいく医療」を行っていききたい。

最後に、哲学の中村雄二郎氏の「臨床の知とは何か」の言葉を引用しておきたい。

『科学に代表される「近代の知」は大きな成果を生んだ。しかし、今日、その限界も指摘され始めている。人間存在の多面的な現実在即した「臨床の知」が構築されねばならない』、『診断と治療の対象となるのは病を負った患者個人である。医療のテクネー (技術＝アート) が働くのは、個々の患者との相互関係においてである。そのような関係の中ではじめて、適切、有効な治療と、できるだけ正確な予後の判定もできるのである』。

このように、ポストゲノム時代を迎えた今日、病気を客観的な原因として自然科学的に、分子生物学的に把握することは大切なことであるが、これまでヒポクラテスやオスラーも繰り返し述べているように、医療とは個々の病める人との交流にもとづく癒しのテクネーとみることが、今こそ必要なのではないかと思う。

## 文献

- 1) Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 303-304, 2002
- 2) Ornish D for the Multicenter Lifestyle Demonstration Project Research Group: Avoiding revascularization with lifestyle changes: The multicenter lifestyle demonstration project. *Am J Cardiol* 82: 72T-62T, 1998
- 3) 日野原重明: 超高齢社会と新老人. *Physic*

- Therap Manual 13: 13-14, 2003
- 4) 富永祐民：がんの臨床疫学—現状と将来—。総合臨牀 51: 2517-2519, 2002
  - 5) 堀川 楊, 堀川紘三：高齢社会と介護保険制度—地域ケアを担う—診療所からの報告。日内会誌 91: 3421-3426, 2003
  - 6) 福岡正博, 西條長宏, 有吉 寛：日本臨床腫瘍学会 (JSMO) の目指すもの。Cancer Frontiers 4: 6-14, 2002/2003
  - 7) 上田龍三：臨床腫瘍医学がかかえる課題。SCOPE 36: 10-11, 1997
  - 8) 渡辺明治, 斎藤清二：卒前医学教育における病態栄養教育の実態—アンケート調査結果から—。医学教育 30: 99-104, 1999
  - 9) 渡辺明治：アミノ酸による遺伝子制御。栄養—評価と治療 20: 123-131, 2003
  - 10) 渡辺明治：食品からのゲノム創薬, ゲノム創食へ。日本病態栄養学会誌 6: 133-140, 2003
  - 11) 黒木登志夫：21世紀, がんを克服するためには何が必要か—がん予防と難治性がん対策の重要性—。日消誌 99: 1423-1427, 2002
  - 12) 飯野久栄：食物の第三の機能。進む医食同源の科学的解明。現代農業 臨時創刊: 6-20, 1993
  - 13) Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al: Effects of a combination of beta carotene and Vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 334: 1150-1155, 1996
  - 14) Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al: Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. N Engl J Med 342: 1149-1155, 2000
  - 15) Tsubono Y, Nishino Y, Komatsu S, et al: Green tea and the risk of gastric cancer in Japan. N Engl J Med 344: 632-636, 2001
  - 16) Serafini M, Bellocco R, Wolk A, et al: Total antioxidant potential of fruit and vegetable and risk of gastric cancer. Gastroenterology 123: 985-991, 2002
  - 17) 山縣然太郎：生活習慣病と遺伝子。薬局 51 (増刊): 222-227, 2000
  - 18) Takahashi M, Inaba H, Ohta A, et al: Dietary short-chain fructooligosaccharides increase calbindin-D9K levels only in the large intestine in rats independent of dietary calcium deficiency or serum 1, 25-dihydroxy Vitamin D levels. Int J Vitam Nutr Res 70: 206-213, 2000
  - 19) 武田英二, 山名仙示, 森田恭子：ビタミンD受容体遺伝子多型からみた骨粗鬆症の栄養指導。日臨栄会誌 22: 47, 2000
  - 20) 渡辺明治：コリン関連物質の経口投与による大脳コリン濃度と大脳機能への影響。Pharma Med 15: 129-145, 1997
  - 21) Hibbeln JR, Umhau JC, Linnoila M, et al: A replication study of violent and nonviolent subjects: Cerebrospinal fluid metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids. Biol Psychiatry 44: 243-249, 1998
  - 22) Bowen DJ, Kestin M, McTiernan A, et al: Effects of dietary fat intervention on mental health in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention 4: 555-559, 1995
  - 23) Hamazaki T, Sawazaki S, Itomura M, et al: The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study. J Clin Invest 97: 1129-1133, 1996
  - 24) 若林一美：食事療法の工夫—コミュニケーションとしての食。栄養—評価と治療 20: 321-322, 2003
  - 25) 中川八郎：個性の栄養学。食生活と精神活動。医科学—その基礎と広がりⅡ。新医科学体系 (山村雄一, 吉和 和監修), 中山書店, 東京, p.121-130, 1983
  - 26) 尾岸恵三子：看護と「食べること」への援助。臨牀看護 29: 443-447, 2003
  - 27) Finucane TE, Christmas CC, Travis K: Tube feeding in patients with advanced dementia. A review of the evidence. JAMA 282: 1365-1370, 1999
  - 28) 岡田澄子：摂食・嚥下障害のリハビリテーション (1) 間接的嚥下訓練。日獨医報 46: 40-45, 2001
  - 29) 若栗宣人：終末期医療。病態栄養専門士のための病態栄養ガイドブック。日本病態栄養学会編, メディカルレビュー社, 大阪, p.353-357, 2002
  - 30) 河合隼雄：難しい全人的医療を進める医師へ。Nikkei Med 2000年5月号 (別冊付録) : 11-15, 2000
  - 31) 鷲田清一：「聴く」ことの力—臨床哲学試論, p. 11, TBSブリタニカ, 東京, 2000

- 32) 斎藤清二：医師と患者の対話. *medicina* 39: 2035-2037, 2002
- 33) 福井次矢, 斎藤清二：Evidence based medicine と narrative based medicine. *Med Digest* 52: 2-21, 2003
- 34) 久保克彦：栄養カウンセリングとはなにか. *臨床栄養* 102: 150-155, 2003
- 35) 吉岡 忍：食カウンセリング—「食」の特徴を通してカウンセリングを考える. *臨床栄養* 102: 156-160, 2003
- 36) 渡辺明治：これからの臨床栄養と専門認定制度の新たな展開. *Pharma Med* 19: 205-215, 2001
- 37) Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, et al: Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 120: 170-178, 2001

## 最終講義

# 先天性心疾患に対する最近の治療成績について

米田 哲, 酒井正利, 佐々木泰, 塩崎有宏  
 吉田丈俊, 二谷 武, 大嶋義博, 宮脇利男, 斎藤 滋  
 富山医科薬科大学周産母子センター

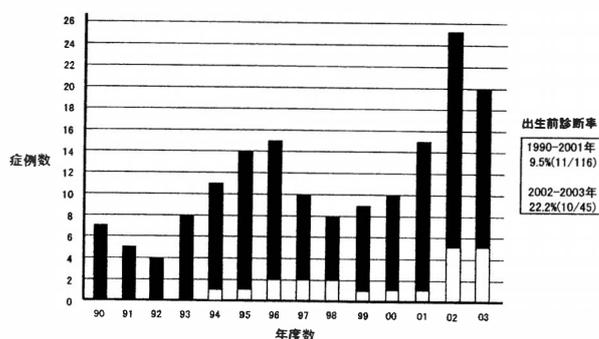
### はじめに

先天性心疾患(congenital heart disease; CHD)を有する新生児は、出生後、早急に適切な治療を必要とされる場合が多く、その治療時期を逸すると新生児死亡、あるいは脳性麻痺を発症し予後は不良となる。児の予後を良好にするためには、出生前診断、出生後の適切な薬物療法、および外科的手術が必要であり、産科、小児循環器科、小児外科からなる総合的周産期管理が必要とされる。当院では、2001年4月より周産母子センターが認可され、総合的周産期管理の確立とともに、周産期医療レベルの向上に力を注いでいる。そこで、今回はCHDを有する新生児の最近における治療成績(2002~2003年)を周産母子センター設立以前(1990~2001年)のものと比較検討したので報告する。

### 1. CHDの出生前診断率

1990年から2001年の期間に当院で管理された先天性心疾患(congenital heart disease; CHD)は計116例であったが、そのうちCHDが出生前診断されていた症例は116例中11例(9.5%)と極めて低かった(図1)。CHDの出生前診断率の低い理由として、産科医が出生前診断の重要性を十分に認識しておらず、胎児心エコースクリーニングを行っていないことが考えられた。そこで、CHDの出生前診断の重要性を認識し、また、胎児心エコースクリーニング技術を身に付ける目的で、周産母子センター設立後の2001年10月より、県内の一般産科医を対象として定期的に胎児心エコー勉強会を開催した(計6回)。その結果、2002年から2003年の期間における出生前診断率は、22.2%(45例中10例)と上昇している(図1)。このことは、胎児心エコースクリーニング法を施行することにより、産科医が何らかの胎児心エコーの異常を出生前に発見できるようになった結果といえる。CHDを有する新生児の出生前診断は、その児の予後の大きな改善に結び付く第一段階であるため、今後も産科医が研修を積み、

図1. 当院で管理された先天性心疾患数の年次推移と出生前診断率



CHDの出生前診断率が上昇することに期待したい。

### 2. 疾患別にみた出生前診断率

CHDの中でも特に大動脈縮窄症、大血管転位症、左心低形成症候群などの動脈管依存性心疾患は、出生後の診断が遅れるとductal shockを引き起こし、予後が不良となるため、出生前診断は新生児予後を大きく左右する。Tworerzkyら<sup>1)</sup>は、予後が極めて悪いとされている左心低形成症候群88例を対象とし出生前診断されていた33例は、出生後に診断された55例に比して術後アシドーシスの発症率が低く、生存率が高かったと報告している。当科で管理されたCHD中、動脈管依存性心疾患の占める割合は37.7%(57/151)と高率であるにもかかわらず、そのうち出生前診断されていた症例の割合は3.5%(2/57)と極めて低率であった。また、動脈管依存性心疾患の出生前診断率は、1990年から2001年の期間では2.5%(1/40)、2002年から2003年の期間でも5.9%(1/17)と、残念ながらいまだ改善されていない結果であった(図2)。これらの動脈管依存性心疾患は、一般産科医には、確かに診断することが困難な症例とされている。一方、通常の妊婦健診で胎児エコーを行う際、胎児心臓の四腔断面像さえ確認していれば、確定診断にいたらなくとも、CHDのハイリスク症例として小児循環器専門医へエ

図2. 疾患別にみた出生前診断率

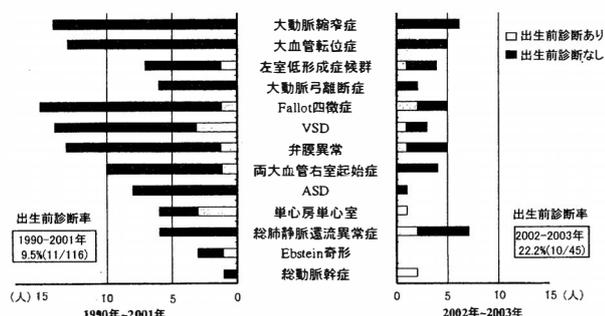
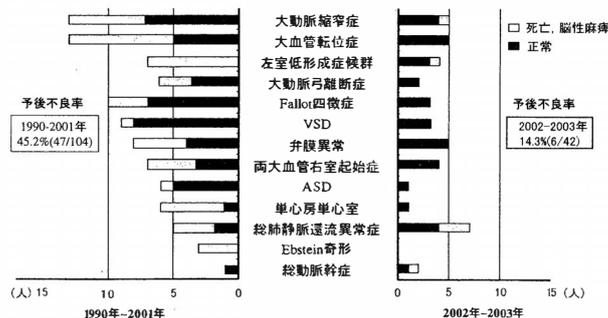


図3. 疾患別にみた予後 (trisomyは除く)



コー依頼を出し診断が可能になる症例もある。Allanら2は四腔断面の観察だけでCHDの約80%以上が診断可能であると報告している。当科で管理されたCHD中、通常の四腔断面像によるスクリーニングで容易に疑える疾患である左心低形成症候群、単心房単心室でさえも、その診断率は1990年から2001年の期間では、30.7%(4/13)、2002年から2003年の期間では、40.0%(2/5)であり(図2)、わずかながらの出生前診断率の上昇は認められたが、いまだ産科医のCHDスクリーニングの重要性に対する認識が低く、更なる改善が必要と思われた。

2002年から2003年の期間でCHD症例の出生前診断率は、22.2%と上昇しているが、今後は四腔断面像が最も明確に描出される妊娠20週代にスクリーニングを施行することを推奨し、また四腔断面像以外にcardiac axis, cardiac positionを検討することや、心拡大の有無にも注意をはらう必要があると考えられる。また、three vessel view等で大血管の流出路の異常までスクリーニングできるように、我々産科医がさらに努力することが必要であると考えられた。

### 3. 先天性心疾患予後の年次推移

予後の検討を行う際には、あらかじめ染色体異常(trisomy)を有する児は除外した。当科で管理されたCHDの予後不良例(新生児死亡、脳性麻痺)の率は、1990年から2001年の期間では、45.2%(47/104)であったのに対して、2002年から2003年の期間における率は、14.3%(6/42)と大きく低下していた(図3)。予後が著明に改善された大きな理由として、2001年より当院に周産母子センターが設立され、専門の小児循環器外科医がスタッフとして勤務するようになったことが考えられる。CHDに対しては胎児期における出生前診断も重要であるが、出生後の循環器管理、時期を逸さない外科的手術が大きく新生児予後を左右

しており、産科、NICU、小児循環器科、小児外科による総合的管理を行うことが重要であることが改めて認識された。

また、CHDの疾患別に新生児予後を検討したところ、動脈管依存性心疾患の持つCHD症例では、1990年から2001年における予後不良例の率は、59.0%(23/39)であったのに対して、2002年から2003年の期間においてその率は、12.5%(2/16)と低下していた(図3)。動脈管依存性心疾患を持つ新生児予後は、出生前診断率は残念ながら上昇していないものの、出生後の循環器管理あるいは、外科的手術による治療効果が確実に向上していることにより、改善していることがわかった。

### 4. 動脈管依存性心疾患の診断生日と予後

出生前診断がなされなかった動脈管依存性先天性心疾患を有する新生児予後について検討した(図4)。出生後0日で診断された症例の予後が不良であったのは、チアノーゼ、多呼吸などの症状が著明であった重症CHDが含まれているためと考えられる。また、生後5日、9日にductal shockを引き起こし、死亡した症例が3例にみられた。早期新生児死亡の中には、

図4. 動脈管依存性心疾患の診断生日と予後

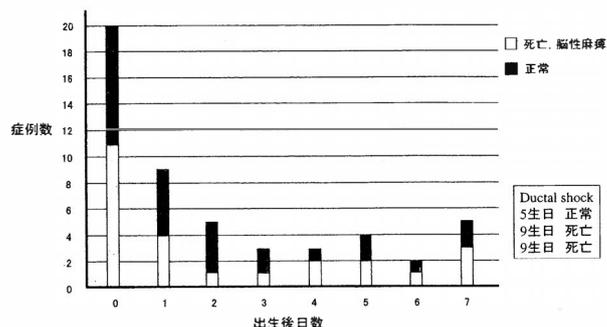


表1. 当院にて管理された先天性心疾患の初発症状

全心疾患 (n=140)		動脈管依存性心疾患 (n=54)	
1.チアノーゼ	87	1.チアノーゼ	38
2.心雑音	66	2.心雑音	20
3.多呼吸	35	3.多呼吸	11
4.哺乳力低下	10	4.哺乳力低下	7
5.多発奇形	8	5.多発奇形	4
6.黄疸	3	6.発熱	1
7.発熱	2		
7.心吟	2		

今回の症例のように生後CHDを見逃され生後数日を経過したところでductal shockを起こして死亡したという症例も決して少なくないと思われる。CHDの新生児予後を改善するためには、CHDの出生前診断がなされなかった症例でも、出生後できるだけ早期に発見することが重要であると考えられた。

#### 5. 出生後発見された先天性心疾患の初発症状

これらのことから、出生後早期にCHDを持つ新生児を発見することは重要であり、どのような症状に注意すべきなのか検討した(表1)。出生後CHDを診断され当院で管理された新生児は140例でそのうち動脈管依存性心疾患を有した疾患数は54例であった。これらの症例がCHDを発見されるきっかけになった主な初発症状として、チアノーゼ、心雑音、多呼吸を高頻度に認めた。同様にこれらの3症状は動脈管依存性心疾患54例のうちでも高率に認められた。このことにより、CHDを出生後早期に発見するためには、日常から出生した新生児を注意深く観察することも重要であり、チアノーゼ、心雑音、多呼吸のような異常所見を認めた場合には、早急に心エコーの精査を行うか、高次医療機関への新生児搬送をする必要があると考えられた。

#### まとめ

1. 容易に診断しえる先天性心疾患でも、出生前診断率は低く、産科医における胎児心エコーの技術を向上させる必要性が感じられたが、2002年から2003年の期間ではその診断率が上昇してきており、今後もさらに上昇するための努力が必要である。
2. 妊婦健診中にルーチンに行われる胎児超音波スクリーニング検査で心奇形が疑われた場合には、早急に専門の小児循環器科医へ胎児心エコーを依頼すべきである。

3. 出生後の循環管理、外科的治療は、周産母子センターが設立されてからの2002年から2003年の期間で、目覚しく向上し、新生児予後が劇的に改善していた。
4. 胎児超音波検査技術でも出生前診断が困難な先天性心疾患も多いため、出生後の異常症状、チアノーゼ、心雑音、多呼吸の有無を厳重に観察すべきである。

#### おわりに

現在、当周産母子センターでは、月に1度、胎児心エコー専門医を講師として胎児心エコー勉強会を設け、産科医のCHDスクリーニングの重要性の認識を高めるとともに、心エコー技術の向上を図っている。今後、一人でも多くのCHDを有する新生児が救われることを願いたい。

#### 参考文献

1. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 103: 1269-73, 2001.
2. Allan LD, Tynan M, Campbell S, Anderson RH. Identification of congenital cardiac malformations by echocardiography in midtrimester fetus. *Br Heart J*. 46: 358-62, 1981

## 就任講演

# 和漢診療学の新たなエビデンスの構築に向けて

嶋田 豊

富山医科薬科大学医学部和漢診療学講座

### はじめに

平成15年12月1日付けをもち、富山医科薬科大学医学部和漢診療学講座ならびに附属病院和漢診療科を担当させて頂くことになりました。今後とも、御指導、御鞭撻を賜りますよう、何卒宜しくお願ひ申し上げます。

私の出身は、生まれも育ちも地元富山です。1976年に本学に一期生として入学し、卒業後は直ちに本学附属病院の和漢診療室（その後の和漢診療部、現在の和漢診療科）に入局し、現在に至っています。学会における主な資格としては、現在、東洋医学会の指導医及び専門医、神経学会の専門医、消化器病学会の指導医及び専門医、消化器内視鏡学会の認定医の資格を有しています。

本学は1975年（昭和50年）の10月に開学しましたが、翌年の1976年に最初の入学試験が行われ、私を含め一期生が入学しました。当時は大学の正式な校舎は無く、一期生は私の母校でもある富山中部高校の旧校舎を医薬大の仮校舎として使用していました。大学に入学したとはいうものの、キャンパスライフとは程遠い環境でしたが、富山市の中心にあったため、それなりに楽しかった思い出があります。大学2年生の時から校舎が杉谷に移りましたが、当時は工事現場のなかに大学があるといったような状態で、講義棟と体育館、学生食堂の建物しかありませんでした。山の中にありますので「マムシが出るので注意せよ」とよく言われましたが、最近ではそのようなこともあまり聞かなくなったようです。その後、図書館や研究棟、附属病院などが整備され、大学らしくなりましたが、今ではそれも少し古くなりつつあるという状況ではないかと思えます。

### I. これまでの主な研究成果

紙面の関係もあるので、ここでは「釣藤散の脳血管障害に関する研究」に絞って述べることにする。

釣藤散は、釣藤鈎、菊花、防風、麦門冬、石膏、人參、茯苓、生姜、甘草、陳皮、半夏の11種類の生薬か

ら構成されている漢方方剤である。出典は12世紀の中国の南宋の時代に書かれた「本事方」であるが、江戸時代末期の漢方医学の名医・浅田宗伯の勿誤薬室方函口訣には「此方は俗に所謂癩症の人、気逆甚だしく、頭痛、眩暈し、或は肩背強急、眼目赤く、心気鬱塞する者を治す」と記載されている。これらの症状を今日的に考えてみると、高血圧症や脳血管障害の随伴症状と重なる部分が多い。実際、それらに対する有効性を示した報告が認められる。

そこで、釣藤散が今日問題となっている痴呆症、そのなかでも脳血管性痴呆に有効ではないかという仮説を立て、これを臨床試験によって検討した。また、その成績を受け、釣藤散の薬理作用について臨床的ならびに基礎的に検討を重ねてきた。

### A. 脳血管性痴呆に対する釣藤散の臨床効果

釣藤散の脳血管性痴呆に対する臨床効果を、プラセボを対照とした多施設二重盲検試験にて検討した<sup>1)</sup>。

#### 1. 対象と方法

DSM-III-Rの痴呆の診断基準に合致し、かつCarlo Loeb修正虚血点数が5点以上で、脳血管障害の発症急性期をすでに経過し全身状態が安定している軽症から中等症の脳血管性痴呆患者を対象とした。二重盲検法により釣藤散エキス顆粒（TJ-47）またはプラセボ7.5g/日を1日3回、12週間投与し、4週毎に各評価項目を調査した。プラセボは、実薬である釣藤散と剤型、色調、味等において識別困難性が確認されたものを使用した。対象症例数は139例（男性50例、女性89例、平均年齢76.6歳）であった。

#### 2. 結果

釣藤散群（69例）とプラセボ群（70例）との間に、年齢、性、痴呆の罹病期間、原疾患、合併症、重症度等の背景因子に差はみられなかった。

自覚症状全般改善度は、8週及び12週で釣藤散群がプラセボ群に比べて有意に優れていた。神経症候全般改善度は、各評価時点で両群間に差はみられなかった。精神症候全般改善度は、4週、8週、12週のすべての評価時点で釣藤散群が有意に優れていた。また、精神

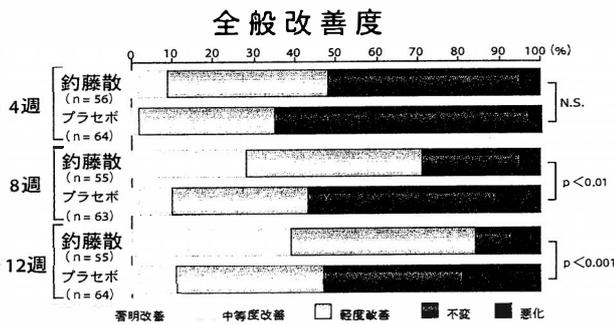


図1 釣藤散の脳血管性痴呆に対する臨床効果<sup>1)</sup>

症候の各項目のうち、会話の自発性、表情の乏しさ、計算力低下、夜間せん妄、睡眠障害、幻覚妄想の改善において釣藤散群が有意に優れている評価時点がみられた。日常生活動作障害全般改善度は、12週の時点で釣藤散群が有意に優れていた。改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) は、各評価時点で両群間に有意な差はみられなかったが、12週においては釣藤散群がプラセボ群に比べて高い傾向がみられた。

以上を総合して判定された全般改善度は、8週及び12週の時点で釣藤散群がプラセボに比べて有意に優れていた (図1)。

全般安全度は、両群間に有意な差はみられなかった。釣藤散群のうち5例 (蕁麻疹、下痢、食欲不振、胸やけ、高血圧) とプラセボ群2例 (口苦、肝機能障害) が副作用の可能性があると報告された。これらすべての症例は、投薬中あるいは投薬中止後にその症状等は消失した。

以上を総合して判定された有用度も、釣藤散群はプラセボ群に比べて有意に優れていた。

## B. 釣藤散の薬理作用

### 1. 微小循環・血液レオロジー・血管作動性に関する研究

#### a. 無症候性脳梗塞症例を対象とした臨床研究

無症候性脳梗塞症例を対象として、釣藤散の眼球結膜微小循環や赤血球集合能、赤血球変形能等の血液レオロジーに及ぼす影響を検討した<sup>2)</sup>。

ビデオ顕微鏡システムを用いて眼球結膜の微小血管を撮影記録した。そして、釣藤散を4週間服用前後の眼球結膜微小血管の血管内径、血流速度、血流量、DEA (赤血球集合能の指標となる赤血球集合柱の最大径) を測定した。また、赤血球濾過法により赤血球変形能を測定した。その結果、釣藤散の4週間の服用により、血管内径、血流速度、血流量の有意な増加がみられた (図2)。同時に、DEAの有意な低下、赤血

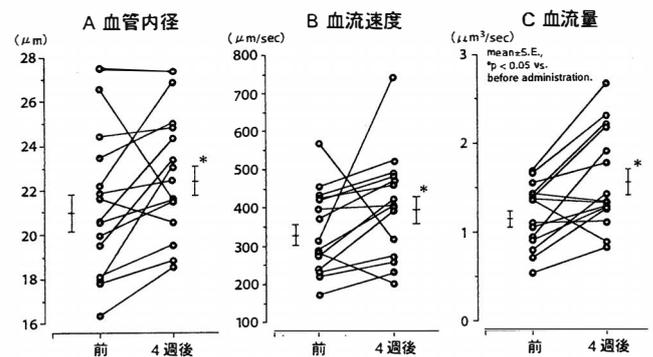


図2 釣藤散の眼球結膜微小循環改善作用<sup>2)</sup>

球濾過法による濾過時間の有意な短縮、即ち、赤血球集合能、赤血球変形能の改善が認められた。

#### b. 脳卒中易発症自然発症高血圧ラットを用いたin vivoの基礎研究

次に、釣藤散の微小循環、血液レオロジー、血管作動性に及ぼす影響をより詳細に解明する目的で、高血圧と脳卒中を自然に発症する脳卒中易発症自然発症高血圧ラット (SHR-SP) を用いたin vivoの基礎研究を行った<sup>3)</sup>。

SHR-SPを0.3%の釣藤散エキスを含んだ水を自由飲水させた釣藤散群と、対照群の2群に分けて8週間飼育し、血圧や血液レオロジー因子、血管弛緩反応、血漿中の一酸化窒素 (NO) 代謝物や過酸化脂質等について検討した。その結果、釣藤散の投与によってSHR-SPの血圧上昇が有意に抑制された。また、赤血球変形能は、赤血球濾過法による濾過時間において釣藤散群は対照群に比べて有意に短かった。さらに、SHR-SPの摘出胸部大動脈を用いたオーガンバス法による検討で、sodium nitroprusside (SNP) 添加によって生ずる内皮非依存性血管弛緩反応は両群間で差がないのに対し、acetylcholine (Ach) 添加によって生ずる内皮依存性弛緩反応は釣藤散群で有意に弛緩率が高かった (図3)。また、釣藤散群は対照群に比べて、血漿過酸化脂質が有意に低値であった。以上より、釣藤散は血圧上昇抑制作用、血管内皮機能保護作用を有することが明らかとなり、それらの機序の一つとして釣藤散の抗酸化作用が関与している可能性が示唆された。

この成績を受けて、次にSHR-SPに対する釣藤散経口投与の脳卒中症状の発症や生存期間に及ぼす影響を検討した<sup>4)</sup>。その結果、対照群に比べて0.3%釣藤散群は、麻痺、痙攣、攻撃性等の脳卒中症状の発症が有意に抑制された。また、0.1%及び0.3%釣藤散群は対照群に比べて生存期間が有意に延長していた (図4)。

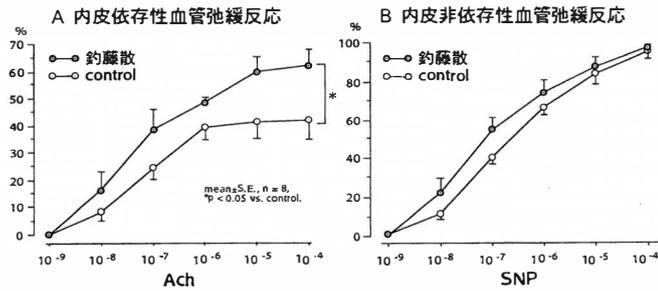


図3 釣藤散の血管内皮機能保護作用<sup>3)</sup>

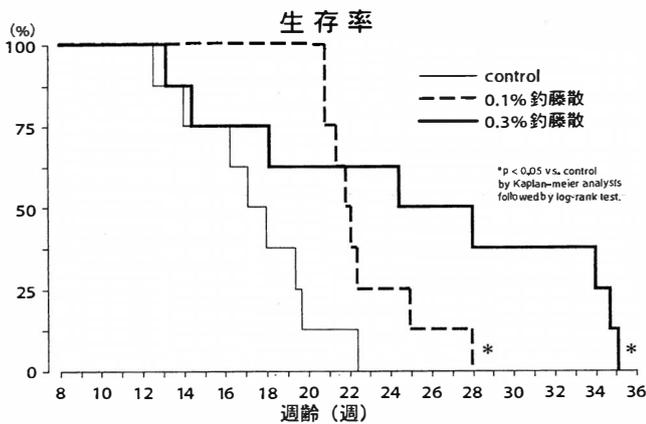


図4 釣藤散の延命効果<sup>4)</sup>

c. 釣藤鈎の血管弛緩作用に関するin vitroの基礎研究

次に、釣藤散の主要構成生薬である釣藤鈎(Uncaria sinensis, シナカギカズラ)について、オーガンバス法によるin vitroの実験でラットの摘出胸部大動脈の血管作動性に及ぼす影響を検討した<sup>5)</sup>。釣藤鈎エキスからフェノール含有画分とアルカロイド含有画分を分離抽出して実験を行った。

その結果、釣藤鈎自身は内皮依存性の血管弛緩作用が主で、一部内皮非依存性の血管弛緩作用を有していた。画分ごとの検討では、釣藤鈎のフェノール画分は内皮依存性血管弛緩作用、アルカロイド画分は内皮非依存性血管弛緩作用を有することが明らかとなった(図5)。また、スーパーオキシドによって生ずる血管収縮に対して、釣藤鈎及びそのフェノール画分、アルカロイド画分がともに抑制することが明らかとなった。さらに、カルシウムによって誘発される血管収縮に対しても、釣藤鈎のアルカロイド画分が抑制作用を有することが明らかとなった。

2. 神経保護作用に関する研究

次に、釣藤散の神経保護作用についてin vitroならびにin vivoの基礎研究を行った。

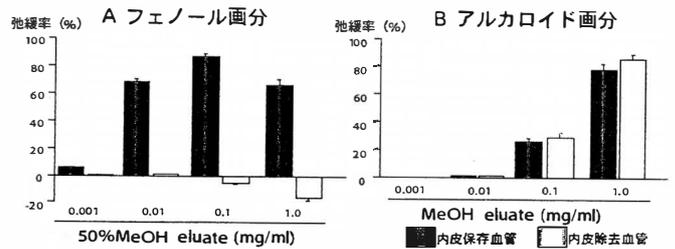


図5 釣藤鈎のフェノール画分とアルカロイド画分の血管弛緩作用<sup>5)</sup>

a. 培養神経細胞を用いたin vitroの基礎研究

脳虚血による神経細胞死の過程におけるグルタミン酸やNOの関与が知られている。そこで、培養小脳顆粒細胞を用いたin vitroの実験によって、釣藤散の主要構成生薬である釣藤鈎のグルタミン酸やNO donorによって誘導される神経細胞死に対する保護作用を検討した。細胞生存率の評価はMTT法を用いた。

その結果、釣藤鈎エキスはグルタミン酸(100μM, 1時間)添加によって生ずる神経細胞を用量依存的に有意に抑制した(図6)<sup>6)</sup>。次に、釣藤鈎のグルタミン酸誘導神経細胞死抑制作用の活性成分を検索する目的で、釣藤鈎をフェノール画分とアルカロイド画分に分けて実験を行ったところ、フェノール画分ならびにアルカロイド画分がともにグルタミン酸誘導神経細胞死を有意に抑制した。そこで、次の段階として、釣藤鈎のフェノール画分からepicatechin等のフェノール成分を抽出して同様の実験を試みたところ、epicatechin, catechin, procyanidin B-1, procyanidin B-2にグルタミン酸誘導神経細胞死に対する保護作用の活性が認められた<sup>7)</sup>。同様に、釣藤鈎のアルカロイド画分から、corynoxine等のアルカロイド成分を抽出して実験を行ったところ、rhynchophylline, isoc-

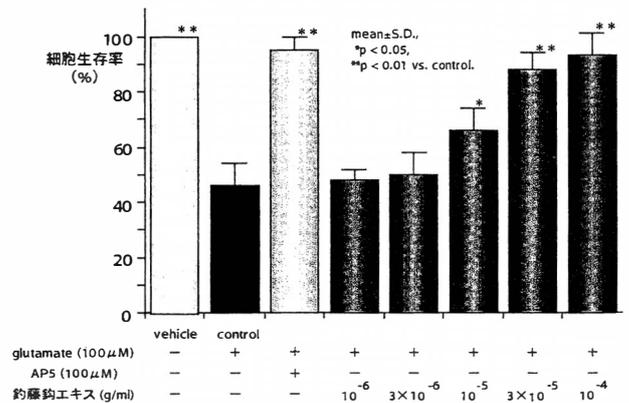


図6 釣藤鈎のグルタミン酸誘導神経細胞死抑制作用<sup>6)</sup>

orynoxeine, isorhynchophylline, hirsuteine, hirsutine)にグルタミン酸誘導神経細胞死に対する保護作用の活性が認められた<sup>8)</sup>。

次に、NO donor誘導神経細胞に対する釣藤鈎の保護作用について検討したところ、SNP (30  $\mu$ M, 24時間) またはSIN-1 (300  $\mu$ M, 24時間) 添加によって生ずる神経細胞死を、釣藤鈎エキス及びそのフェノール画分、アルカロイド画分はともに用量依存的に有意に抑制した<sup>9)</sup>。

#### b. スナネズミー過性脳虚血モデルを用いたin vivoの基礎研究

以上のようなin vitroの実験系における神経保護作用の成績を受けて、現在、スナネズミー過性脳虚血モデルを用いたin vivoの実験系により、釣藤散あるいは釣藤鈎の神経細胞保護作用について検討している。

4分間の一過性脳虚血手術の7日前から最長で7日後まで飲料水の中に釣藤散エキスあるいは釣藤鈎エキスを混ぜて自由飲水させた釣藤散群ならびに釣藤鈎群、さらには対照群、偽手術のみを行ったシャム群に分けて、海馬体CA1領域における錐体細胞の遅発性神経細胞死、海馬体ホモジュネート液の脂質過酸化物質、NO代謝物、ESR (electro spin resonance) 法によるスーパーオキシドとヒドロキシルラジカルの消去活性を測定した。その結果、1%及び3%釣藤散群ならびに3%釣藤鈎群は、対照群に比べて一過性脳虚血7日後の海馬体CA1領域の錐体細胞の残存率が有意に高かった(図7)。また、1%釣藤散群及び3%釣藤鈎群は、対照群に比べて一過性脳虚血手術2日後の海馬体ホモジュネート液の脂質過酸化物質ならびにNO代謝物が有意に低かった。さらに、一過性脳虚血手術7日後の海馬体のホモジュネート液のスーパーオキシドならびにヒドロキシルラジカルの消去活性は、1%釣藤散群及び3%釣藤鈎群がともに対照群に比べて有意に高かった<sup>10)</sup>。

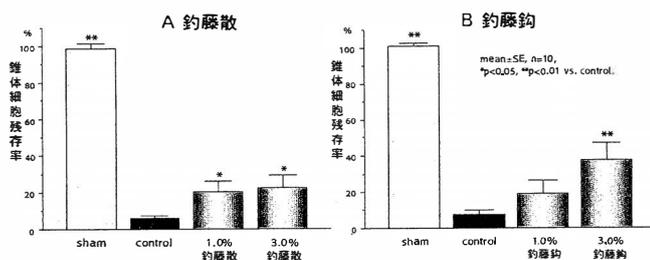


図7 釣藤散・釣藤鈎の遅発性神経細胞死抑制作用<sup>10)</sup>

以上より、釣藤散あるいは釣藤鈎の経口投与はスナネズミー過性脳虚血モデルにおいて海馬体CA1領域の錐体細胞死を抑制する効果があり、その機序の一つとして、それらの抗酸化作用が関与している可能性が示唆された。現在、他のメカニズムの関与についても検討を行っている。

## II. 今後の展望

### A. 研究に対する今後の展望

#### 1. 和漢薬の臨床効果の客観的評価

漢方医学には、個々の症例を漢方医学的病態に基づいて診断し治療方剤を決定するという特性がある。即ち、漢方医学本来のあり方として、特定の漢方方剤が特定の西洋医学的疾患に対して画一的に投与されてきたわけではない。この漢方医学の特性を十分に考慮したうえで、今後も和漢薬の効果に関する臨床研究に取り組みたいと考える。

具体的には、現在、N-of-oneデザインによるランダム化比較試験という手法を用いて、虚弱高齢者に対する補剤を中心とした漢方方剤の有効性に関する臨床試験を行っている。

#### 2. 和漢薬の薬理作用のより詳細な解明

今後も、各種漢方方剤や生薬の種々の病態における微小循環改善作用、細胞・臓器保護作用、生体防御・免疫調整作用等のメカニズムについて、より詳細な研究を重ねたいと考える。

具体的には、現在、和漢薬の脳血管障害における神経保護作用、糖尿病性合併症発症・進展抑制作用、肥満等の生活習慣病に対する効果、自然免疫系に及ぼす影響、病原体感染防御機構等についての研究に取り組んでいる。

#### 3. 漢方医学的病態(証)の現代医学的解明

これまでは、瘀血等の漢方医学的病態に関する血液レオロジー学的視点からの研究、舌診等の漢方医学的診察所見の意義に関する現代医学的視点からの研究を行ってきたが、今後は、プロテオーム解析を用いて、漢方医学的病態や和漢薬のレスポナー・ノンレスポナーの解析に関する研究にも取り組みたいと考えている。

平成15年度に本学から申請した21世紀COEプログラム『東洋の知に立脚した個の医療の創生』が、文部科学省より採択された。私はこのCOEプログラムにおいて、事業推進担当者の1人として参画している。このCOEプログラムは、プロテオーム解析を用いた個人差解析を目的とする“臨床研究”，和漢薬の作用機序に関する基礎研究を主とする“病態解析研究”，

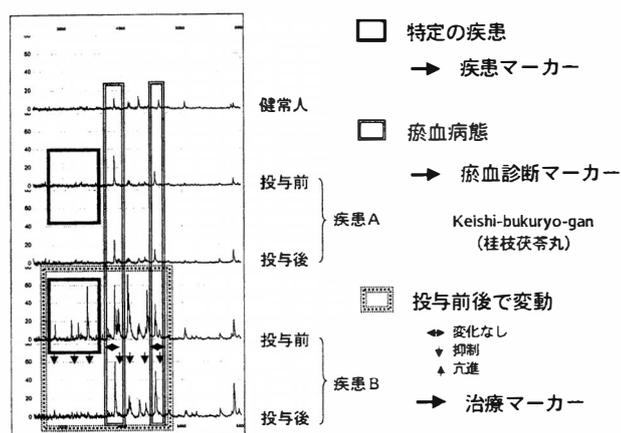


図8 東西医学の融和によるプロテインチップを用いた個人差解析の展望

それに、漢方薬の品質管理と薬用資源の開発を主な目的とする“基盤研究”の3つの大きな骨子から成り立っている。

このうち、私は主に“臨床研究”を担当しているが、例えば、ある特定の疾患に発現するタンパクが存在すれば、それは疾患マーカーとなり得ると考えられ、同様に、ある漢方医学的病態に発現するタンパクが存在すると仮定すれば、それは瘀血診断マーカーになり得ると考えられる。さらに、治療によって変動するタンパクが存在すれば、それは治療マーカーとなり得ると考えられる(図8)。これを学内の他の教室と連携のうえ、関節リウマチ、更年期障害等の疾患を対象として研究し、個人差解析による東西医学を融和した形での個の医療の新展開を計りたいと考えている。

また、このCOEプログラムを通して、漢方薬による新たな治療学の提言の他に、学内外及び国際共同研究の推進と人材育成による和漢医薬学の国際研究拠点の形成に貢献したいと考える。これらの目標を達成すべく前進することが、和漢診療学の新たなエビデンスの構築、ひいては本学のさらなる発展の一助となると考えている。

### B. 診療に対する今後の展望

今後も、「東西両医学の長所を活かし相互補完的な現時点でのベストの医療を患者さまに提供する」ことをモットーとして診療にあたりたい。和漢診療科には、様々な背景と疾患を有する患者さまが受診される。本学附属病院が開設以来、和漢診療科は外来及び病棟診療において一定程度の実績を上げてきたが、それはとりもなおさず現代西洋医学だけではカバーしきれない患者さまのニーズと期待が和漢診療に向けられたことの現れであると解釈している。それらの患者さまの診療にあたっては、今後も、西洋医学的な検査と診断をしっかりと行っただけで、和漢薬治療と西洋医学的治

療の適切な選択と併用を行い、他の専門診療科ならびに地域医療機関とも密接に連携をとりつつ運営にあたりたいと考えている。

### C. 医学教育に対する今後の展望

現在、卒前・卒後医学教育改革が進められているが、これが本学においても有効に機能するように内科系診療科の一つとして協力したいと考えている。また、本学の特色を生かして和漢診療教育という点でも貢献したい。さらに、和漢診療学講座の教室員教育に関しては、東西両医学に精通し研究能力のある医師の育成をモットーとして、有能な人材の輩出に尽力したいと考えている。

### おわりに

今後、本学が独立法人化、再編・統合等の荒波を乗り越え、さらなる発展を遂げますよう、和漢診療学という領域を通じて最大限の努力をさせて頂く所存でございますので、今後とも御高配のほど、何卒宜しくお願い申し上げます。

### 文献

- 1) Terasawa K., Shimada Y., Kita T., et al.: Choto-san in the treatment of vascular dementia. a double-blind, placebo controlled study. *Phytomedicine* 4: 15-22, 1997.
- 2) Yang Q., Kita T., Hikiami H., et al.: Effects of Choto-san (Diao-Teng-San) on microcirculation of bulbar conjunctiva and hemorheological factors in patients with asymptomatic cerebral infarction. *J Trad Med* 16: 135-140, 1999.
- 3) Yang Q., Goto H., Shimada Y., et al.: Effects of Choto-san on hemorheological factors and vascular function in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytomedicine* 9: 93-98, 2002.
- 4) Shimada Y., Yang Q., Yokoyama K., et al.: Choto-san prevents occurrence of stroke and prolongs life span in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Chinese Med* 31: 79-85, 2003.
- 5) Goto H., Sakakibara I., Shimada Y., et al.: Vasodilator effect of extract prepared from *Uncariae Ramulus* on isolated rat aorta. *Am J Chinese Med* 28: 197-203, 2000.
- 6) Shimada Y., Goto H., Kogure T., et al.:

- Extract prepared from the hooks and stems of *Uncaria sinensis* prevents glutamate-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells. *J Trad Med* 15: 141-146, 1998.
- 7) Shimada Y., Goto H., Kogure T., et al.: Protective effect of phenolic compounds isolated from the hooks and stems of *Uncaria sinensis* on glutamate-induced neuronal death. *Am J Chinese Med* 29: 173-180, 2001.
- 8) Shimada Y., Goto H., Itoh T., et al.: Evaluation of the protective effects of alkaloids isolated from the hooks and stems of *Uncaria sinensis* on glutamate-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells from rats. *J Pharm Pharmacol* 51: 715-722, 1999.
- 9) Shimada Y, Yokoyama K, Goto H, et al.: Protective effect of the hooks and stems of *Uncaria sinensis* against nitric oxide donor-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells. *J Trad Med*, 19: 15-20, 2002.
- 10) Yokoyama K., Shimada Y., Hori E., et al.: Protective effects of Choto-san and hooks and stems of *Uncaria sinensis* against delayed neuronal death after transient fore-brain ischemia in gerbil. *Phytomedicine* (in press)

## 就任講演

# 遺伝子ノックアウトマウスを用いた脳機能解析

森 寿

生化学第2講座(分子神経科学)

この度は、生化学第2講座(分子神経科学)担当の大役を仰せつかり、また、このような就任講演の機会を与えていただきましたことに感謝いたします。本日は、私がこれまで取り組んできました研究について紹介し、最後に本大学で行いたいと考えております研究展開についてお話いたします。

### 1) グルタミン酸受容体(GluR)遺伝子ノックアウトマウスの作成と解析

私共の中枢神経系の主要な興奮性神経伝達物質はグルタミン酸であります。グルタミン酸は、グルタミン酸受容体(GluR)チャンネルに特異的に結合し、神経細胞における速い興奮伝達の機能を担っています。GluRチャンネルは、薬理的性質から、AMPA型、KA型、NMDA型に分類されていましたが、その分子実体は不明でありました。我々を含む多くのグループがGluRチャンネル分子の遺伝子クローニングを行い、GluRチャンネルは7つのサブファミリーに分類される18種類のサブユニット分子から構成され、分子的に多様であることが明らかになりました。また、アミノ酸配列の相同性をもとにしたサブファミリーの分類は、薬理的性質に基づいた分類とよく対応していることが明らかになりました。さらに、遺伝子クローニングにより新たなGluRチャンネルサブファミリーとしてGluR $\delta$ が存在することが明らかになりました。このように分子的に多様なサブユニットがそれぞれどのような生理機能を担っているのでしょうか？ これらのサブユニット機能を個体レベルで解析する有効な手段の一つは遺伝子ノックアウト(KO)マウスを作成し、個体レベルでの機能解析を行うことです。我々は、シナプス可塑性と記憶・学習に重要なことが示唆されていたNMDA型GluR $\epsilon$ サブユニットと、我々が発見したGluR $\delta$ サブユニットの遺伝子ノックアウトマウスを作成し、機能解析を行いました。

#### a) シナプス可塑性、記憶・学習

従来の薬理的解析からNMDA型GluRはシナプス可塑性に重要であることが知られていました。シナプス可塑性は、入力依存的にシナプス伝達効率が変化する

現象で、特に海馬CA1領域における長期増強(LTP)現象について電気生理学的研究が進んでおり、その機構が解析されています。通常のシナプス伝達ではAMPA/KA型のGluRが陽イオンチャンネルとして機能し、一方NMDA型GluRはMg<sup>2+</sup>により阻害を受け機能していません。ところが、テタヌス刺激のような非常に強い入力があるとAMPA/KA型GluRの活性化が持続し後シナプス側の膜電位が上昇することにより、NMDA型GluRはMg<sup>2+</sup>阻害から解放され作動します。活性化したNMDA型GluRはNa<sup>+</sup>と共にCa<sup>2+</sup>を透過します。このCa<sup>2+</sup>がポストシナプスにおける生化学的变化を引き起こし、AMPA/KA型GluRの活性増強を引き起こし、シナプス伝達を増強しその状態が長く続きます。このLTP誘導過程が記憶の獲得と維持のメカニズムの一つと考えられています。我々は遺伝子クローニングによりNMDA型GluRが、4種類からなるGluR $\epsilon$ サブファミリーとGluR $\zeta$ 1サブファミリーから構成されること、GluR $\epsilon$ サブユニットの分子多様性がNMDA型GluRの機能的多様性の分子的基盤である事を明らかにしてきました<sup>(1)</sup>。

#### a)-1. GluR $\epsilon$ 1 KO マウスにおけるシナプス可塑性と記憶・学習

GluR $\epsilon$ サブユニットのうちGluR $\epsilon$ 1は成体脳では大脳皮質や海馬などに広く分布し記憶・学習に関わることが示唆されました。従ってGluR $\epsilon$ 1サブユニットの遺伝子KOマウスを作成し、シナプス可塑性と学習に与える影響を解析しました。その結果、GluR $\epsilon$ 1 KOマウスでは、海馬CA1領域において通常のテタヌス刺激で誘導されるLTPが低下していることがわかりました。ところが通常の2倍の強いテタヌス刺激で誘導されるLTPにはコントロールマウスと差がありませんでした<sup>(2)</sup>。従って、GluR $\epsilon$ 1 KOマウスではLTP誘導の閾値が上昇しておりシナプス可塑性が起こりにくくなっていることがわかりました。次にGluR $\epsilon$ 1 KOマウスでの学習能力を文脈学習により測定しました。文脈学習は、電気ショックによる恐怖条件付けを利用した学習測定方法です。まず、条件付けの為

にマウスを電気ショック箱に入れ探索させます。一定時間後に床から軽い電気ショックを加え、行動変化を観察します。マウスは電気ショックにより恐怖反応として行動停止（フリージング）を示します。翌日マウスを電気ショック箱に入れると、マウスは箱の状況（これがContext, 日本語では文脈に相当します）を記憶していれば、電気ショックが無くてもフリージング反応を示します。文脈学習は、このフリージング時間の割合を測定し、学習として評価する行動学的解析です。マウスにとって箱の状況が条件刺激となっていることは、箱に入れると同時に電気ショックを与えてもフリージング反応を示さないことから、明らかです。GluR $\epsilon$ 1 KOマウスでは、箱に入れてから3分後に電気ショックを与えた場合にはコントロールマウスと同様にフリージング反応を示しましたが、箱に入れて20秒後に電気ショックを与えた場合には、コントロールマウスに比べて明らかにフリージング時間が短いことが分かりました<sup>(2)</sup>。これらの結果からGluR $\epsilon$ 1 KOマウスでは、海馬CA1のLTP誘導閾値が上昇していると共に、文脈学習の閾値も上昇している事がわかりました。このようにシナプス可塑性と学習の閾値が共に上昇する関係が認められたことから、シナプス可塑性が学習の基礎であるとの仮説を支持する結果を得ました。さらにGluR $\epsilon$ 1は、条件付け直後に示す恐怖反応の学習には非常に重要であることが示され、恐怖条件付けにおいてGluR $\epsilon$ 1に非常に強く依存する学習があることが示されました<sup>(2)</sup>。

#### a)-2. GluR $\delta$ 2 KOマウスにおけるシナプス可塑性と運動学習

GluR $\delta$ は、遺伝子クローニングによりその存在が明らかにされたGluRサブファミリーであります。現在までGluRチャンネルとしての性質は明らかにされておらず薬理的性質も不明のままです。GluR $\delta$ 2サブユニットは小脳プルキンエ細胞特異的に発現します。従って、このサブユニットの欠損マウスは小脳プルキンエ細胞特異的遺伝子KOマウスであり、この細胞の機能を検証できる優れたマウス系統であると考えられます。小脳回路の中で精力的に解析が進んでいるシナプス可塑性は顆粒細胞とプルキンエ細胞間で観察されるシナプス伝達の長期抑圧(LTD)現象であり、運動学習の基礎を担うと考えられていました。そこでまず、GluR $\delta$ 2 KOマウスを用いてLTDを測定したところ、このマウスではLTDが障害されていることが明らかになりました<sup>(3)</sup>。次に、GluR $\delta$ 2 KOマウスにおける運動学習を、瞬目反射条件付けを用いて測定しました。瞬目反射条件付けは、条件刺激(CS)

である音と非条件刺激(US)である瞼への電気刺激を組み合わせて与えることにより、音により誘起されるようになる瞼の筋肉の収縮を条件反応(CR)として測定するものであります。CRは、条件付けの回数を追うごとに発現頻度と強度が上昇してきます。この条件付けによる運動学習には、小脳のLTDが関わる事が想定されていましたが、従来の脳破壊実験や薬理学的実験からは結論は得られていませんでした。GluR $\delta$ 2 KOマウスでは、瞬目反射条件付けの獲得に明らかな障害が観察され、LTDが瞬目反射条件付けの基礎であることが示唆されました<sup>(4)</sup>。しかしながら、このマウスでは協調運動にも障害があることから、運動学習が全くできない可能性が残ります。瞬目反射条件付けには、CSとUSの時間的關係により分類される2つの学習課題があります。1つは今まで述べてきましたCSとUSが重なって与えられる課題であります。もう一つは、CSが終了した後に刺激を与えない時間間隔を置きUSが与えられる課題であります。この課題の場合は、CSが与えられたことを記憶痕跡としてとどめていなければならない難しい課題と考えられます。驚いたことにGluR $\delta$ 2 KOマウスは、この課題はコントロールマウスと同様に学習することが出来ました<sup>(4)</sup>。つまり、GluR $\delta$ 2 KOマウスでは、CSとUSが重なり与えられる瞬目反射条件付けができない一方、CSとUSが重ならない課題は学習することが出来ました。これらの結果から、瞬目反射条件付けによる運動学習では、CSとUSが重なる課題においてはGluR $\delta$ 2が重要な機能を担っており、小脳LTDがその学習の基礎であることが示唆されました。一方、CSとUSが重ならない瞬目反射条件付け課題においては、GluR $\delta$ 2は必要ではなく、またこの条件付けは小脳LTDには依存しないことが示唆されました<sup>(5)</sup>。それでは、CSとUSが重ならない課題はどのような分子機構により担われているのでしょうか？いままで述べてきましたように、記憶・学習において重要な分子の一つはNMDA受容体であります。従って前述のNMDA型GluR $\epsilon$ 1 KOマウスを用いて瞬目反射条件付けを測定しました。その結果、GluR $\epsilon$ 1 KOマウスはGluR $\delta$ 2 KOマウスとは対照的に、CSとUSが重ならない課題では障害を示した一方、CSとUSが重なる課題は学習することが出来ました<sup>(6)</sup>。また、CSとUSが重ならない課題には海馬が必要であることが脳破壊実験から明らかでありました。以上の結果から、瞬目反射条件付け学習は、学習課題によりそれに関わる神経回路と分子機構が異なることが明らかとなりました。特にCSとUSが重なる課題においては、小脳プルキンエ細胞のGluR $\delta$ 2が

重要であり、CSとUSが重ならない課題においては海馬のNMDA受容体GluR  $\epsilon$  1が重要であることが明らかになりました。

#### b) 神経回路形成におけるGluRの機能

NMDA型GluR  $\epsilon$  2 サブユニットは、成体では前脳特異的に発現するサブユニットであります。この遺伝子のKOマウスは、生まれてくるものの出生後24時間以内に死亡しました。この変異マウスでは、唇周辺に対する機械的刺激により誘起される舌のリズミカルな運動が観察されず哺乳反射が欠損していました<sup>7)</sup>。従って、発達過程での感覚・運動に関わる神経回路形成の異常が示唆されました。この時期のげっ歯類では、感覚神経系の三叉神経脊髄路核において髭に対応して感覚神経軸索末端の集積(パレット構造)が観察されますが、GluR  $\epsilon$  2 KOマウスではこの構造が形成されていませんでした。従ってGluR  $\epsilon$  2サブユニットが神経回路形成過程に重要な機能を担っていることが明らかになりました。さらに、前述のGluR  $\delta$  2 KOマウスにおいても、小脳顆粒細胞とプルキンエ細胞間のシナプス数が減少していることと共に、正常な発達過程ではプルキンエ細胞への多重支配が単一支配となる登上線維が、多重支配のまま残存していることが明らかになりました<sup>8, 9)</sup>。従ってGluR  $\delta$  2サブユニットは小脳神経回路形成における重要な機能分子でもあることが明らかになりました。

#### c) 神経細胞死におけるGluR $\epsilon$ 1 の機能

神経細胞死過程にGluRが関与することが、脳虚血モデル動物に阻害薬を投与する薬理学的研究から示唆されていました。しかしながら、例えばNMDA型GluRの阻害薬は体温低下作用も合わせ持つことから、必ずしもGluRの機能が明確になったとは言えません。我々はGluR  $\epsilon$  1 KOマウスを用いて脳虚血実験を行ったところ、変異マウスでは明らかに虚血による神経細胞死に対して抵抗性を示すことを明らかにしました<sup>10)</sup>。

いままで述べたようにGluRサブユニットの遺伝子KOマウスから得られた解析結果をまとめますと、GluR  $\delta$  2 サブユニットは運動学習、運動協調、シナプス形成に重要であることが明らかになりました。一方、NMDA型のGluR  $\epsilon$  1はシナプス可塑性、記憶・学習、神経細胞死、痛覚伝導、自発運動に関わる事が明らかとなり、GluR  $\epsilon$  2は記憶・学習、シナプス形成、反射制御、痛覚伝導に重要であることが明らかとなりました。これらの事から、GluRサブユニットが多様な機能を担うと共に、同じ分子の欠損が記憶・学習とシナプス形成に影響を与えることから、記憶・学習の分子

基盤としてシナプス形成機構が関わっていることが示唆されました。

#### 2) C57BL/6系統を用いた第2世代遺伝子ノックアウトマウスの確立

従来の遺伝子ノックアウトマウスの解析から、記憶・学習の基盤にシナプス形成過程があることが示唆されましたが、いくつかの方法論的課題も明らかになりました。1つめは遺伝子操作マウスを用いて脳高次機能解析を行う際の遺伝的背景の問題であり、2つめは解析の精度を上げ、記憶・学習の機構を明らかにするための神経回路特異的、時期特異的な遺伝子操作法の開発であります。マウスの遺伝的背景が記憶・学習に与える影響に関しては、先に述べた文脈学習においても明らかでありました。つまり、遺伝子KOマウスをC57BL/6系統に戻し交配することにより、文脈学習の成績は向上しました<sup>12)</sup>。また、C57BL/6系統は行動解析のデータも蓄積しており、モリスの水迷路等でも学習能力が高いことが示されています。一方、多くの研究室で用いられている129系統由来ES細胞から作成されたマウスは、行動学的データも少なく学習解析においても成績が悪い事が知られています。従って、我々はC57BL/6系統由来ES細胞を用いた遺伝子ノックアウトシステムを確立しました。さらに時期特異的な遺伝子欠損法として、遺伝子組換え酵素Creと変異型プロゲステロン受容体の融合蛋白を用いて、合成ステロイド投与により遺伝子欠損を誘導することに成功しました<sup>13)</sup>。また、脳内部位特異的に発現する遺伝子プロモーターを利用して海馬CA3領域、線条体、小脳プルキンエ細胞、小脳顆粒細胞にそれぞれ特異性高く遺伝子組換え酵素を発現させたマウス系統を作成しました。これらのマウスを用い、脳内システムと対応させて記憶・学習過程における分子基盤を明らかにする事が可能となりました。

これら一連の研究成果は、東京大学大学院医学系研究科分子神経生物学教室において多くの方との共同研究によって得られた研究成果であり、特に三品昌美教授、新潟大学脳研究所の崎村建司教授、東京大学薬学部の桐野豊教授、東京大学医科学研究所の真鍋俊也教授、北海道大学医学部の渡辺雅彦教授を始めとして多くの諸先生方に感謝するものであります。

#### 3) 今後の研究展開

本大学においては、このように確立してきた第2世代遺伝子ノックアウトマウスを進展させ、認知・情動の分子機構解明に取り組みたいと考えております。そのためには、まずこれらの脳機能に重要な扁桃体、視床、前頭前野で特異的な遺伝子操作を可能とするマウ

スを作成することが重要であり、これらの部位に特異的に発現する遺伝子の探索を行いたいと考えております。得られた遺伝子プロモーターを用い、脳部位特異的遺伝子操作マウスを作成し、これらのマウスを用いて恐怖、攻撃、社会性等の分子基盤を明らかにする研究を進めていきたいと考えております。さらに、シナプス可塑性、シナプス形成の中心分子であるGluRチャネル分子は他の多くの分子との複合体として存在することが分かってきております。従ってこの複合体の全貌を明らかにし、シグナル伝達の観点から機能解析を行い、脳機能と脳病態の分子基盤を明らかにする研究を展開したいと考えております。このような研究には多くの方々との共同研究が必要ですので、今後とも皆様方の御指導を賜りたいと考えております。何卒よろしく願いいたします。御静聴ありがとうございました。

#### 文献

- (1) Mori, H. and Mishina, M. *Neuropharmacol.*, 34, 1219-1237, 1995.
- (2) Kiyama, Y. et al. *J. Neurosci.*, 18, 6704-6712, 1998.
- (3) Kashiwabushi, N. et al. *Cell*, 81, 245-252, 1995.
- (4) Kishimoto, Y. et al. *Eur. J. Neurosci.*, 13, 1249-1253, 2001.
- (5) Kishimoto, Y. et al. *Eur. J. Neurosci.*, 14, 1515-1521, 2001.
- (6) Kishimoto, Y. et al. *Eur. J. Neurosci.*, 13, 1221-1227, 2001.
- (7) Kutsuwada, T. et al. *Neuron*, 16, 333-344, 1996.
- (8) Kurihara, H. et al. *J. Neurosci.*, 17, 9613-9623, 1997.
- (9) Ichikawa, R. et al. *J. Neurosci.*, 22, 8487-8503, 2002.
- (10) Morikawa, E. et al. *J. Neurosci.*, 18, 9727-9732, 1998.
- (11) Tsujita, M. et al. *J. Neurosci.*, 19, 10318-10323, 1999.

## 就任講演

# “general” と “global standard” を求めて

山城 清二

富山医科薬科大学総合診療部

この度、総合診療部教授に就任いたしました山城です。富山医科薬科大学の総合診療部の立ち上げを行うと同時に、卒前卒後臨床教育の総括、また救急部との連携の仕事をさせていただくことになりました。まだ赴任して日が浅く不案内なことも多々ありますが、まずは自己紹介をしつつ今後の方針を述べたいと思います。

佐賀医大を卒業し、自分でも“general”ができる医者になれるであろうかと不安を抱きつつ沖縄県立中部病院の門をくぐったのは、今から20年前である。当時は留学帰りの中部病院出身の諸先輩方が各科専門診療を充実させつつある頃であった。循環器科を回れば循環器もいいな、感染症科を回ればなるほどと興味湧き、呼吸器科を回れば指導医に憧れて、腎臓、神経、血液、消化器などの科も魅力的であった。しかしどうしても“general”というキーワードが頭から離れず、結局どの専門科をも選ぶことができなかった。そして4年間の研修を終えて、南の島、石垣島の八重山病院で勤務した。診療という点では今までの医者生活の中で最も楽しかった1年であった。内科一般以外に、子供を含めた救急、病院外では在宅医療を開始させ、また附属の離島診療所へ応援に出かけたことは、医者になれて良かったと感じ、同時に中部病院での研修が素晴らしいものであったことを実感できる日々であった。そしてそんな生活の中、さらに“general”にこだわることになっていった。

当時は最も“general”に近いのが救急であると考えようになっていたのだが、幸いすぐに声をかけてもらい6年目で中部病院にスタッフとして戻った。その頃私を含めて3人で救急センターを運営した。忙しいながらも楽しい4年間であった。そのような中で、徐々に指導医としての自覚が目覚め始めてきた時に、トロント総合病院のローワット先生に巡り会った。その時初めて“global standard”の医療を実際に体験したいと思い、留学を考えるようになった。

しかし、10年目にさらに転機が訪れた。当時の副院長から佐賀医大の総合診療部に行ってみないかと言わ

れた（当時の福井次矢教授が新しい人材を中部病院に求めていた）。ここで再び“general”というキーワードが頭をかすめ、救急よりは総合診療部の方がより“general”に近いと思い、病院長とも相談した末佐賀に行くことを決意した。

佐賀医大に移り、“general”と言われていた総合診療部ってなんだろうかと日々、また考えるようになり、再び留学への思いが募り、11年目でとうとうトロント総合病院に留学した。そこでGeneral Internal Medicine (GIM)を中心に研修したが、途中で出会ったEBM、臨床疫学に学問的興味が起こり、勢い余ってハーバード大学の公衆衛生大学院に進んだ。アメリカの大学院での生活は、多少オーバーな表現になるが、今までの人生の中で最も勉強した1年であった。

トロントとボストンの合計3年間の留学を終えて、佐賀医大に戻り、小泉俊三教授の下で診療の他に、学生教育、特にOSCEやPBL(Problem based learning, 小人数教育)の導入に関わり、研究ではEBMの普及に力を入れた。学会では総合診療医学会の事務局長として学会運営に携わった。

英語では苦勞したが、なんとか留学試験にも通り、さらにアメリカの大学院を出てしまい、これまでどちらかというところではchallengingな生活をしてきたが、沖縄県立中部病院と佐賀医大時代を含め、常に頭にあるのは“general”と“global standard”というキーワードであった。

今回、富山医科薬科大学の総合診療部の立ち上げを任されるのにあたり次のことを抱負としてあげたい。

- (1) 中部病院を参考にした卒後臨床教育の確立、救急部との連携、また地域との連携。
- (2) 学生や若い医師に臨床留学、大学院留学で“global standard”に触れる機会を作る
- (3) 僻地や離島でも“general”ができる医師を育てる
- (4) EBMを実践し、教育や研究に生かすことができる
- (5) 究極的にはどの診療の場（大学、大病院、中小病

“general” と “global standard” を求めて

院，診療所）でも患者中心の医療を心がける医師を  
育てる

すぐ実現出来ないことも多いと思っていますが、  
掲げた目標に向けて全力でがんばりますので、どうぞ  
宜しくお願い申し上げます。

## 就任講演

# 生命科学研究の環境医学への統合

稲 寺 秀 邦

富山医科薬科大学医学部公衆衛生学

### はじめに

衛生・公衆衛生学はヒトをとりまく自然・社会環境要因と健康の関連を探求し、疾病の予防・早期発見および健康の増進をめざす社会医学の一分野である。

現在、ヒトの存在と活動は地球規模の極限近くまで広がっており、ヒトを含めた地球上の全ての生物の健全なあり方を追求することは衛生・公衆衛生学研究の主要なテーマのひとつとなっている。衛生・公衆衛生学では、健康からの偏りとして疾病をとらえる。疾病は、病原菌、有害物質などの病因や物理的・化学的・生物的・社会的環境によるストレス侵襲とヒトにおける内部環境の恒常性維持機構のバランスが乱れた結果として生じる。

衛生・公衆衛生学の大きな特徴は、健康や疾病を患者個人の問題としてだけでなく、疫学的手法を駆使して集団、社会における問題として解析し対処していくことである。その成果を予防医学に還元することが目的であるが、今日、一次予防を指向したアプローチが重視されるべきであることは間違いない。

ここでは、幅の広い衛生・公衆衛生学のなかでも環境医学分野に焦点をあて、分子生物学を中心とする現代生命科学研究の手法を衛生・公衆衛生学の研究や実践にいかに応用するかについての考えを呈示したい(1, 2)。

### 1. 環境医学研究の方向性

環境医学について論じる前に、環境という言葉の定義を再考しておきたい。山田らによれば、環境とは、あるひとつのものをとりあげ、それを中心（主体）として、主体に何らかの関わりを持つ主体以外のものを、主体の環境と定義するとしている(3)。この定義に従うと、環境とは人間が認識することができるすべての事象と考えることが可能となり、ヒトや生物の生活・生息にかかわる環境はもちろん、安全性にかかわる環境、利便性にかかわる環境等を全て環境の範疇に含めてとらえることになる。

環境をこのように定義すると、外部環境、内部環境

にかかわらず主体の恒常性維持機構にチャレンジしてくる事項は、主体にとっての「環境問題」ととらえることが可能である。生体の大きな特徴は、生体が、それ自体の存続を維持するための自動装置を備えた安定系であるということである。生体は内外の環境要因に適応し、恒常性を維持していこうとする機構を備えているが、この自己回復（恒常性維持）システムに挑んでくる事象は主体にとっての「環境問題」といえる。

環境医学は内部環境、外部環境にかかわらず主体の恒常性維持機構にチャレンジしてくる様々な問題を、疫学的手法や分子生物学的手法などを含む現代科学研究のあらゆる技法を駆使し、医学的見地から統合、解析し、最終的には一次予防対策に結びつけることをめざす医学の一分野といえる。環境医学研究者は、様々な内的・外的環境要因のヒトを含む生態系に対する影響を明らかにするとともに、障害の発症を未然に防止することを研究目的の首座にすべきであるといえる。

例えば化学物質に対する健康リスクの評価を行なう際には、これまでのリスク評価手法に準ずれば、(1)有害性の確認 (2)暴露量の評価 (3)量・反応関係 (4)リスクの判定 の順に検討を加える。ある化学物質による健康影響のエンドポイントを定め、それを指標として化学物質の健康リスク評価を行なうことは重要なアプローチであることには間違いない。その一方で、ある化学物質の生体影響の分子機構を明らかにすることも大変重要である。なぜなら、そのメカニズムの中核にあるような分子を明らかにすることが可能になれば、その分子の活性に関するアッセイ自体がスクリーニング系に結びつき、従来のランダムなスクリーニングではなく戦略的なターゲティングを行なったスクリーニング系の確立が可能となるからである。また化学物質の生体影響の分子機構を明らかにし、標的分子をとらえることは、新しいバイオマーカー（生体指標）分子の取得につながるとともに、将来的に分子標的予防につながる可能性も期待できる。

## 2. バイオマーカーと分子疫学

疫学研究は、疾病の罹患をはじめ健康に関する事象の頻度や分布を調査し、その要因を明らかにする科学研究である。疾病の成因を探り、疾病の予防法や治療法の有効性を検証し、環境や生活習慣と健康のかかわりを明らかにするためには、疫学研究は欠くことができず、医学の発展や健康の保持増進に多大な役割を果たしてきた。

これまでの疫学研究は、例えば、患者の病歴、ライフスタイルと発癌率との関係などから、癌のリスクの解明や定量化に大きな貢献を示してきた。しかし、アンケート調査によるデータ収集と解析というかたちで行なわれた場合、その情報の信頼度は決して高いとはいえ、また発癌物質に暴露された後、実際に癌が発症するまでの間に、生体内でどのようなことが起きているかということに関しては疫学調査のみでは必ずしも明瞭ではなく、多くのブラックボックスが存在していた(図1)。

新しい疫学手法のひとつとしての分子疫学(バイオマーカー疫学)は、個人の感受性、生体内における変化をバイオマーカーの変動としてとらえることにより、従来の疫学に科学的でより厳密性をもった方法論を導入するものである。癌を含む多くの生活習慣病は、遺伝要因と環境要因の相互作用の結果発症する。これまでの疫学ではエンドポイントを疾病の発症におくことが多かったため結果を得るために長い時間を有し、また疾病の発症者が出てから初めて結果が得られるという短所を有していた。これに対して生体内の変化をバイオマーカーの変動としてとらえることが可能となれば、疾病の発症以前にエンドポイントを見出し、疾病を可逆的な段階でとらえ、発症そのものを抑えることも可能となる(図1)。



図1 従来の疫学とバイオマーカーを用いた分子疫学

バイオマーカーのうち「暴露のバイオマーカー」は生体の成分中に検出される、外来性物質、その代謝産物、あるいは標的となる分子や細胞と生体との相互作用による生成物をさす。すなわち外来化学物質の内部暴露量や影響の指標となるものである。これには早期の生物学的影響を検出することができるバイオマーカーも該当し、特異的な暴露に対するリスクの評価に利用することが可能となる。

今後、環境医学分野においても重要な手法になりうるもののひとつとして、DNAマイクロアレイがある。これは数百から数千の遺伝子変異や多型性を同時に解析するツールのひとつであり、網羅的にmRNAの発現パターンを解析することが可能である。この手法は単に遺伝子発現解析の基礎的な研究に用いられているだけでなく、癌などの特定の疾患に関連した遺伝子の探索などにも用いられている。こうした中で、環境化学物質の生物に対する影響を遺伝子の発現レベルから解析し、評価する動きも起こりつつある。Toxicogenomics(トキシコジェノミクス)に代表される一連の動きは、従来の毒性試験から遺伝子発現パターンの変化を検索することにより生物への影響を評価しようとする試みであり、培養細胞や実験動物にとどまらず、野生生物に適用するEcotoxicogenomics(エコトキシコジェノミクス)とよばれる分野にも応用が進もうとしている。例えばゲノム解析が終了した海産動物であるホヤ(カタユウレイボヤ)を用いて、生体内で生じる遺伝子発現の変動を、ホヤcDNAマイクロアレイを用いて解析することにより、ホヤの生息する海域の汚染状況を把握しようとする試みもある。このようにゲノム研究の成果や最先端の技術を環境科学研究に統合することは、環境中に存在する複数の化学物質による生態影響の評価系につながることを期待される。

今後求められるべきバイオマーカーのひとつとして「感受性のバイオマーカー」があげられる。これは、外来物質に応答する生体の遺伝的素因を検出するためのマーカーである。例えば化学物質に暴露された時に生体への影響が出やすいヒトと出にくいヒト、すなわち当該化学物質に対して感受性が高いヒトと低いヒトがいることが予想される。これは薬剤に対する応答性において既に明らかにされていることであり、薬剤が効くヒトもいれば効きにくいヒトもいる。また同じ薬剤に対して副作用が出やすいヒトもいれば、全く現れないヒトもいる。この理由は以前より、体質という言葉で語られてきたが、最近それはヒトの遺伝子の文字の並びの違いで説明されるようとしている。これが

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)であり、生活習慣病の素因の発見、個人にとって効果の優れた副作用の少ない薬剤の開発や投薬に生かしていくことが試みられている。このSNPsを「環境化学物質への感受性要因の検出」に応用することも考えられ、そのことにより効率のよい防衛策につながることを期待される。すなわち感受性の高い集団については、障害予防に向けてより厳重なリスク管理を行ない、効率よく健康障害の予防を行なうことが可能となる。そして集団に対して定められている種々の環境規制値を個人の感受性の差を考慮した規制値の制定やリスク評価に結びつけることが可能となるであろう(図2)。

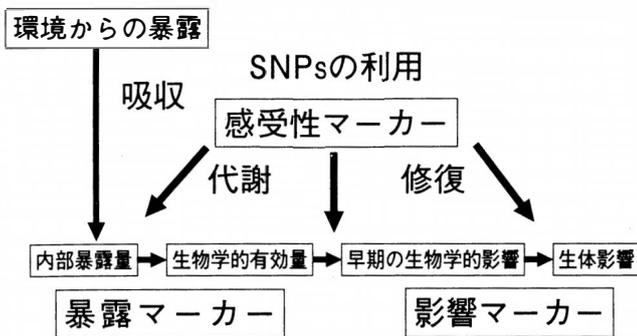


図2 個人差を考慮した予防医学の確立  
環境化学物質暴露による生体影響が生じる過程を模式的に示す。

### 3. 予防医学への現代生命科学研究の統合：分子予防環境医学の確立

正しい医学・科学的知識に基づく診断、治療、予防、医療行政の必要性は、血友病患者への血液製剤を通じたHIV感染の発生、誤った隔離政策と差別が行なわれたら患者への医療行政等の例をみれば明らかである。また近年の技術の進歩によりヘリコバクター・ピロリによる感染症と判明し、病因が根底から覆った慢性胃炎・胃潰瘍などの例は、病因に新たな解釈を与えるばかりではなく、治療法に対しても新たなアプローチを可能とした(4)。かつては単なるエネルギーの貯蔵庫として認識されていた脂肪組織は自ら様々な生理活性物質を分泌する内分泌臓器としてとらえられ、生体にとって有害な物質のみならず、抗動脈硬化作用などの有益性を有する生理活性物質(アディポネクチン)も分泌することが明らかにされ、脂肪組織の適正な蓄積は健全な身体活動や疾病の予防にとって必須の事項と認識されるようになった(5)。

近年の生命科学の驚異的な発達、情報科学の進展、社会医学研究・社会的ニーズの多様化にともない衛生・公衆衛生学、予防医学分野は変革の時代に直面している。免疫・血清学的診断スクリーニング法からDNAマイクロアレイによる広範な遺伝子同時検索という分子生物学的診断・方法への移行、1786年のジェンナーによる種痘の成功以来の予防医学の原点であるワクチンにDNAワクチンの登場や様々な遺伝子病、癌、成人病、難病への遺伝子治療・臓器移植などへの応用などまったく新しい医学が急速に進展している(6)。特に今後ゲノムプロジェクトの成果が様々なレベルで医療、特に予防医学分野に応用されることは間違いない。個人の多様性は、遺伝子そのものの多様性を基盤とするが、個人の遺伝子を検索することにもなる様々な倫理問題に対しても社会医学系講座は無縁ではありえない。

今日のEvidence-Based Medicine(EBM)は個人に対する診療だけでなく、疾患を社会集団を単位にとらえる衛生・公衆衛生学の分野にも適用されるべきである。効率的な保健活動を遂行するためには、分子疫学的手法を駆使しevidenceに基づいた予防医学を実践すべきである。また研究室で得られた成果を、社会に還元することも社会医学系講座の責務のひとつであろう。例えば、SNPs検索などにより環境化学物質に対して感受性の高いことが判明した集団に対しては、予防医学的な生活指導を行うことが重要となる。最近の調査によると国民の7割以上は化学物質に対する漠然とした不安感を抱いているといわれ、化学物質についてのリスクコミュニケーションをはかる「環境教育システム」を構築することも重要な責務のひとつといえる。研究室で得られた成果を正しく伝達し、住民が抱えている不安や疑問を軽減するためのシステム「社会情報医科学」の構築もめざすべき方向のひとつと考える(1, 2)。

#### おわりに

環境医学研究者のめざす方向のひとつとして、内的・外的ストレスによる生体への侵襲機構、生体の防御反応機構を分子レベルで明らかにし、疾病の発症機構を解析し、生体影響を可能な限り初期に可逆的な状態で定義付けることがあげられる。そのことにより疾病の多段階発症、複数因子による修飾の機構を明らかにすることも可能となる。予防に対する新しい分子標的を明らかにすることが可能となれば、治療には分子薬理学的な発展を、予防医学的には新しいスクリーニング法の提供を、社会・環境・個人からは危険因子の除

去を，時にはchemopreventionやワクチンの開発にもつながる。これらの研究成果に基づいて，社会や医療行政に対する提言も可能となる(図3)。

5. 稲寺秀邦  
脂肪組織 スタンダード栄養・食物シリーズ3 人体の構造と機能 I.解剖・生理学 近藤和夫他編 東京化学同人 東京 64-69,2003
6. 分子予防環境医学研究会編  
分子予防環境医学 本の泉社 東京 2003

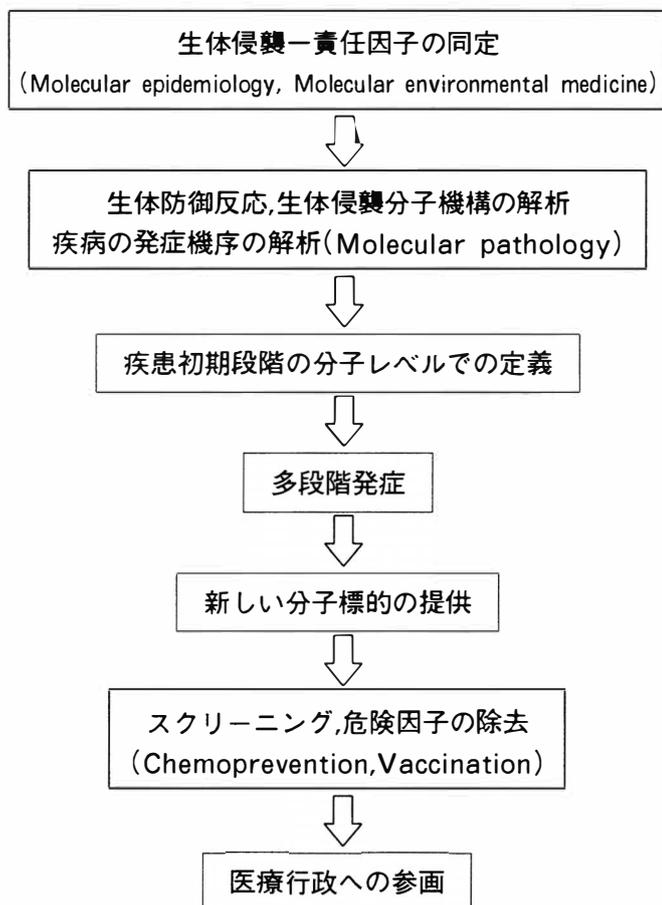


図3 分子予防環境医学の取り組み

文献(和文の総説のみをあげた)

1. 稲寺秀邦  
大学としての環境問題に対する取り組み  
産業医科大学雑誌 23:181-190, 2001
2. 稲寺秀邦, 松島綱治  
環境医学と現代生命科学の統合—社会医学系講座の役割—  
日本衛生学雑誌 58:243-247,2003
3. 山田浩司, 倉橋研吾  
大学等廃棄物処理施設協議会環境教育部会編,  
環境講座 環境を考える, 科学新聞社 東京 2-21,  
1999
4. 松島綱治編  
分子予防医学 医学書院 東京 1999

## 就任講演

# 21世紀の救急・災害医療のパラダイム

奥寺 敬

富山医科薬科大学医学部 救急・災害医学

我が国では、急病（内因性、外因性を問わず）が発生すると、救急車を呼び、病院へ受診するというパターンが定着している。近年に、マスコミ等で救急医療のありかたが議論され、時に問題視されるようになったが、これは前述のパターン（従来システム）での対応に限界が来ていることによる。すらわち、社会の高度複雑化に伴い1）急病のパターンが変化した、2）救急搬送業務への社会のニーズが変化した、3）保健医療制度の改革に伴い病院のあり方が変化した、ことなどが重なり合って従来システムでの対応をこえる負荷をかけていることによる。

### 急病のパターンの変化

急病のパターンは、少子・高齢化社会により明らかに変化した。これはすでに1997年の救急医療体制基本問題検討会報告書<sup>1)</sup>において指摘されていたが予想を上回る速度で変化が進んでいる。まず少子化に伴い、子育て経験の少ない親が増加し、いわゆる「小児科救急」問題が社会的事象となってきた。小児科救急の多くは、正確には時間外小児科患者である。各種統計でも小児の人口の絶対数は減少しているのに小児の救急搬送件数は増加の一途をたどるといふ逆転現象を起こしている。この問題を解決するには、母親教育などの社会的アプローチ、小児の時間外診療体制の充実をはかることが望まれる。高齢者の介護医療制度においても、急変時にしばしば救急車要請がなされ、終末期医療が救命救急医療の現場に迷入する事態となっている。全力を注いで救命を目指す救命救急医療と、看取りの医療である終末期医療の混在は、救命救急医療の質を低下させかねない重大な危機とすらいえる。

また、不安定な世相を反映して、我が国においても従来の特殊災害の延長上に人為的な特殊災害であるテロリズム<sup>2)</sup>を現実の問題として想定する時代となっている。このため、単なる急病対応に加えて、放射線災害、化学災害、生物災害（感染症）への対応も求められている<sup>3)</sup>。富山県は、工業の盛んな土地であり、これら特殊災害への対応は、救急救命士のみならず消防全

体の消防力の向上を必要とする。

### 救急業務の高度化

救急搬送業務への社会からのニーズの変化は、救急救命士制度の定着とともに病院前救護の急速な高度化<sup>4)</sup>をもたらした。この部分での政府の対応は迅速で、メディカルコントロール体制の構築、運用、包括的指示下の除細動、気管挿管の導入の先には、薬剤投与の導入などが予定されているが、急速すぎる余り、解剖学や生理学などの基礎的教育の充実度との解離が懸念される<sup>5)</sup>。

### 医療機関と救急医療

近年、救急医療の従来システムのなかでもっとも変遷を余儀なくされているのは病院である。従来の、赤色回転灯と看板で表示される救急告示制度は、初期・二次・三次の階層システムに変遷した。しかし同時期に、保険点数や薬価の見直し、さらに病院の構造設備の見直しなどが行われ、地域における病院経営は危機に瀕している。すべての規模の医療機関において、人件費の削減、余剰な出費の抑制が行われていて、救急医療、ましてや採算の全く期待できない災害医療に予算を計上したくても事実上、不可能な状況となっている。救急医療体制の整備、災害拠点病院としての災害医療の整備などもこのような経済的状况の中で進められており、理解と熱意だけでは解決できない問題も山積している。

### 救急・災害医学と医療

救急医療の従来システムの最大の欠点は、救急医療の背景になる救急医学が欠けていたことによる。救急医療は社会と広大な接点をもつもので、世相、経済状況、社会構造などにより様々な問題を抱え込む。救急医学は、救急医療の様々な問題を科学的に解決し受け身である救急医療を、前向きに進む救急医療に変える力がある。

救急医学は、医科学 Medical Science の一分野で

あり、方法論は科学の方法論に基づく。すなわち科学的に立証された根拠evidenceを重視し、教育手法は海外においても標準化を取り入れている。ガイドライン2000として話題になったAHA: American Heart Associationの一連の蘇生関連の出版物の翻訳<sup>6) 7)</sup> (図1・2)と導入講習会開催によるわが国への導入<sup>8) 9)</sup>、内因性疾患に対する救急処置法であるACLS: Advanced Cardiovascular Life Support (我が国では救急医学会により新たに ICLS: Immediate Cardiac Life Support<sup>10)</sup>としてまとめられて)、外因性疾患に対する救急処置法であるJPTEC: Japan Prehospital Trauma Evaluation and Care<sup>11)</sup> (救急隊員向け)/JPTEC: Japan Advanced Trauma Evaluation and Care (医師向け、いずれも日本外傷学会によりまとめられた)などの方法論をさす。標準化した手法でなければ、データがとれず有効性も証明することができない。例をあげるなら、ある手法による救命処置の有効性を科学的に証明するには、この手法を標準手法として採用・導入し、スキルを維持した状態で数年、実行する。そのデータを集積し採用前と統計処理を行う必要がある。この場合、データの記録法も標準化が必要であり、心肺蘇生ではウツァイン様式Utstein Style<sup>12)</sup>がこれに相当する。すなわち、救急医学は研究や教育において固有の方法論と評価法を持つ。この救急医学教育を導入することなく、救急医療の高度化のみを推進すると社会的に軋轢が生じるのは自明の理であるといえる。

災害医学も同様に、国際的には専門的な研究および教育体系が存在する。しかし、わが国にはまだ本格的な導入には至っていない。国内外の災害事例の客観的分析研究<sup>2)</sup>や集団災害の予備研究として大規模イベントにおける医療<sup>13-17)</sup> (図3)を解析するmass gathering

medicine<sup>18-20)</sup>などが導入されつつある。他の方法論についても国内事情に見合った修正を加えて、日本版の教育・研究体系を早急に確立する必要がある。

### 救急・災害医学のパラダイム

このように、地域の救急・災害医療において救急・災害医学の果たす役割は大きい。富山医科薬科大学医学部救急・災害医学講座では、大学院医学研究科では救急危機管理医学を研究主題とし国内外の共同研究を担当している<sup>21)</sup> (図4)。本邦初の危機管理の医学を扱う分野でありすでに国際レベルの研究打ち合わせが始まっている。大学付属病院救急部としては地域の救急医療体制への支援を推進している。さらに救急医療の高度化をすすめるためにもドクターカー<sup>22)</sup>やドクターヘリコプター<sup>23)</sup>による新たな救急医療システム



図3 FIFA World Cup 2002の医療救護体制の検討のために厚生科学研究「医療技術評価総合研究」推進事業により行われたシミュレーション (横浜国際競技場, 2002年2月9日)



図1 AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のための国際ガイドライン2000

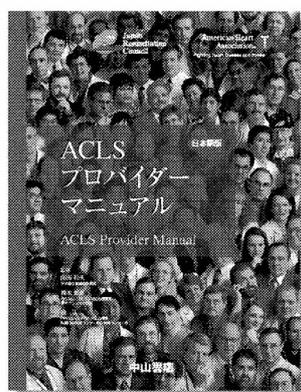


図2 ACLS プロバイダーマニュアル



図4 共同研究により出版した生物化学テロ対処ハンドブック

の開発・導入も視野にいれ基礎的検討に着手している。  
救急・災害医学のパラダイムはこのように大きく広  
大であり、医学領域のみならず関連するであろう各分  
野との学際的な積極的な交流が重要である。

## 文 献

- 1) 救急医療体制基本問題検討会報告書, 平成9年12月11日, <http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s1211-3.html>
- 2) Okudera H: Clinical features on nerve gas terrorism in Matsumoto. *J. Clin. Neurosci.* 9: 17-21, 2002.
- 3) 災害医療体制のあり方に関する検討会報告書. 平成13年6月29日, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/0106/s0629-3.html>
- 4) 病院前救護体制のあり方に関する検討会報告書, 平成12年5月12日, [http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s0005/s0512-3\\_10.html](http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s0005/s0512-3_10.html)
- 5) 川岸久太郎, 奥寺 敬, 滝澤雅人: 救急隊員教育における「人体解剖見学」導入の心理的効果. *日本臨床救急医学会雑誌* 6:512-516, 2003.
- 6) 奥寺 敬: 除細動. *AHA心肺蘇生と救急心血管治療のための国際ガイドライン2000* (岡田和夫, 美濃部 嶮 監): 106-111, American Heart Association, Dallas, 2001.
- 7) 奥寺 敬・大塚明子: Case 2 CPRと自動体外除細動器で処置する心室細動. *ACLS プロバイダーマニュアル* (岡田和夫, 青木重憲, 金 弘 監): 65-76, American Heart Association, Dallas, 2003.
- 8) 奥寺 敬: ACLSとAHA Guidelines 2000. *甲信救急集中治療研究* 18:17-19, 2002.
- 9) 奥寺 敬, 上條志保, 片岡秀樹: AHA Guidelines 2000. *臨床看護* 28:146-151, 2002.
- 10) 平出 敦, 山畑佳篤: 日本救急医学会ICLS (ACLS 基礎) コースガイドブック. 羊土社, 東京, 2004.
- 11) JPTEC協議会マニュアル作成ワーキンググループ: JPTECプロバイダーマニュアル. プラネット, 東京, 2003.
- 12) Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al.: Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 84:960-975, 1991.
- 13) 奥寺 敬, 小林茂昭, 清澤研道: 第18回長野オリンピック冬季競技大会の医療救護. *臨床スポーツ医学* 15:809-812, 1998.
- 14) Okudera H, Kobayashi S, Muraoka S: Mass gathering medicine in world wide sports event. In *The 1997 Nagano Symposium on Sports Science* (Nose H, Nadel ER, Morimoto T, eds.): 629-634, Cooper, Carmel, 1998.
- 15) 奥寺 敬: 集団災害に対する医療計画と医療資源の備蓄—長野オリンピック冬季競技大会をモデルとして—. *医科器械学* 69:624-628, 1999.
- 16) Okudera H, Kobayashi S, Kiyosawa K: Medical care required for mass gatherings in the XVIII Olympic Winter Games in Nagano, In *Exercise, Nutrition, and Environmental Stress, Vol.1: GSSI Sports Science Network Forum in Nagano 1999* (Nose H, Gisolfi CV, Imaizumi K, eds.): 249-255, Cooper, Carmel, 2001.
- 17) Okudera H: Preparedness for massgatherings in the XVIII Winter Olympic Games in Nagano. *Prehosp Disast Med* 17s:13, 2002.
- 18) 奥寺 敬: 長野オリンピック冬季競技大会における救急医療体制. *救急医学* 26:195-197, 2002.
- 19) 奥寺 敬: ワールドカップ競技場の医療体制—我が国のイベント医療は万全か?. *Nursing Today* 17:80-81, 2002.
- 20) 奥寺 敬: マス・ギャザリング医学. *災害医学* (山本保博・鶴飼 卓, 杉本勝彦 監, 国際災害研究会 編): 327-331, 南山堂, 東京, 2002.
- 21) 生物化学テロ災害対処研究会: 生物化学テロ対処ハンドブック. 診断と治療社, 東京, 2003.
- 22) 奥寺 敬: 地方都市における公的ドクターカーシステムの運用経験 I 収容患者統計について. *信州医誌* 46:265-271, 1998.
- 23) 奥寺 敬: 21世紀へ向けての救急搬送体制—ヘリコプター搬送の期待と問題点—. *Emergency Nursing* 14:120-124, 2001.

## 総 説

# レクチン, ガレクチンとガレクチン3の生物学的特性

Hekmat Osman, Abdel Aziz, 野本一博, 高野康雄

富山医科薬科大学医学部 第1病理学講座

はじめに

2003年4月に, 人間の全遺伝情報(ヒトゲノム)の解読完了が宣言された。ゲノム解読の次に来る重要な研究テーマと考えられているのが, タンパク質と糖鎖の機能解明である。糖鎖研究はグライコミクスと呼ばれ, 現在そして今後重要で注目される研究領域であると考えられる。この糖鎖を特異的に認識して結合, 架橋形成するタンパク質と定義されるのがレクチンである。本総説では, レクチン, S型レクチンであるガレクチン, ガレクチンと悪性腫瘍との関連, そして我々が現在, 注目研究しているガレクチン3について解説をする。

## I. レクチン

### 1. 定義と分類

lectinという用語はpick, choose, selectの意味を有するラテン語のlectusに由来している。レクチンはタンパク質であり, 特異的にある抗原にのみ結合するという点では抗体と同様であるが, 抗原との反応によってもレクチンが産生されないという点で抗体とは異なっている<sup>[1]</sup>。そしてレクチンは, 免疫グロブリン(認識した糖に対して酵素活性を示さない)とは別の糖鎖結合タンパク質である。レクチンはウイルスから細菌, そして植物から動物まですべての生物で見出されている。糖鎖認識は他の多くの物質でも起こっている。レクチンはまた, 特定のオリゴサッカライド構造やリガンドを認識する糖鎖結合タンパク質としても知られている。サッカライドリガンドを有している糖タンパク質や糖脂質はカウンターレセプターと呼ばれている。脊椎動物において, 2種類の大きなレクチンファミリーが同定されてきた。C型レクチンはセレクチンやペントラキシンなどを含み, 糖鎖結合にカルシウムを必要とする。S型レクチンはガレクチンとして知られているが, カルシウム非依存性で, c.elegansからヒトまで, 広い種で見出されている。さらに, 多くの動物レクチンはまた, タンパク質タンパク質間, タンパク質脂質間, タンパク質核酸間の相互作用の際に, 糖鎖と

は別の構造にも結合する<sup>[2]</sup>。ガレクチン, C型, I型, P型レクチンのような動物レクチンに加えて, 糖鎖を認識する多くのタンパク質があり, レクチンの定義のもとで分類されている(Table 1, 2)。他の多くの動物のタンパク質, 例えばTNF $\alpha$ のような新しいサイトカインもレクチン活性を有していると報告されているが, 今までに複合体の結晶構造は同定されていない。

Table 1  
Classification of Lectins

Animal lectins
C-type lectins
Calnexin-calreticulin
Chitin-binding protein
Fuclectin
I-type lectin
L-type lectin (ERGIC, VIP)
P-type lectin
Pentraxin
S-type lectin (Galectin)
Chickin galectin
Congerin-1
Congerin-2
Galectin-1
Galectin-10 (charcot-leyden crystal protein)
Galectin-2
Galectin-3
Galectin-7
Spider toxin
Tachylectin
TIM-lectin
Bacterial lectins
Plant lectins
Virus lectins

Table 2  
Structural families of animal lectins.

Structural families of animal lectins
C-type
S-type (galectins)
I type (siglecs and others)
P-type (phosphomannosyl receptors)
Pentraxins
(Trout) egg lectins
Calreticulin and calnexin
ERGIC-53 and VIP-36
Discoidins
Eel agglutinins (fuclectins)
Annexin lectins
Ficolins
Tachlectins 5A& 5B
Limas flavus agglutinin

## 2. 動物レクチンの歴史と種類

ここでは、動物レクチンの歴史とレクチンのいくつかの種類について述べる。

### (1) 動物レクチンの発見 (Table 3)

哺乳動物を含む動物レクチンは、植物レクチンよりも以前から知られている。いくつかのレクチンは、糖鎖結合タンパク質として同定されるよりも以前に発見された。1853年にCharcotとRobinは組織中に奇妙なクリスタル様の構造物を観察した。1872年にはLydenによって喘息患者の喀痰中に同様の構造物が発見され、この構造物は好酸球に関連する炎症の時にしばしばみられ、Charcot-Lyden結晶として知られるようになった。このタンパク質は認識され、糖鎖と結合することが判明し、後にガレクチン10と命名された<sup>[3]</sup>。初めて、動物のレクチン活性が観察されたのは、おそらく1902年のFlewnerとNouguchiによっての、ヘビにおいてであり、この発見はMitchellとReichertにより1886年に発見されたガラガラヘビの毒のlectin活性と関連している。このレクチンは、1980年にはthrombolectinとして単離された。

### (2) 血液型レクチン

レクチンという言葉は、赤血球の型を区別する、非免疫グロブリン凝集素を記載するために創案された。ほとんどのレクチンは凝集素として考えられ、抗体あるいは抗体関連分子と広くみなされていた。後に、凝集素に対する生化学的研究がなされ、非免疫グロブリン的性質が明らかとなった<sup>[4]</sup>。

### (3) $\beta$ ガラクシド結合レクチン

脊椎動物のレクチンの多くは、構造的に相同性があり、ガレクチンという言葉は現在、レクチンファミリーの一家系を示すものとして好んで用いられている。ガレクチンはその分子構造によりプロト型（1個の糖鎖認識ドメインを持つ）、タンデムリピート型（2個の相同性の糖鎖認識ドメインを持つ）、そしてキメラ型（1個のガレクチンドメインとそれとは無関係なドメインを持つ）に分類されている。哺乳類のガレクチンはアミノ酸配列に基づいて、14種類に分類されている<sup>[5]</sup>。

### (4) ペントラキシン

ペントラキシンという用語はCRP（C-reactive protein）、そしてその相同物の血清アミロイドPコンポーネントに適用される。関連した分子PTX 3は血球内に見出され、第3のヒトのペントラキシンと考えられ、特定の結合部位で、ガラクトサン、ガラクトースリン酸と結合することが見出されており、レクチンの性質を有している<sup>[6]</sup>。

Table 3  
Key discoveries in animal lectin history

1853	First description of Charcot-Leyden crystals (by Charcot and Robin)
1860-1886	Weir Mitchell's studies on rattlesnake venom
1902	Horse shoe crab agglutinins first reported
1906	Conglutinin; first animal animal lectin to be associated with the immune system
1935-1946	Eel agglutinins and their application as blood typing agents
1973-1975	Discoidins and related lectins in cellular slime moulds
1974	Rabbit hepatic lectin (asialoglycoprotein receptors) reported
1975	Electrolectin and beginning of research into galectins
1989	Selectins identified as a new subfamily of C-type lectins after publication of primary sequence data from various adhesion molecules
1989-1991	Demonstration of the identity between mannan-binding lectin and the baker's yeast opsonin

### (5) コレクチン

コレクチン (Collectins, Collagen-like lectins) は分子内にコラーゲン様領域（グリシンが3つ目毎に繰り返されるトリプレット配列）と、C型（ $\text{Ca}^{2+}$ 依存性）レクチンに共通に保存されている糖鎖認識ドメインをもつ一群の動物レクチンである。初めてのコレクチンは1906年に発見された。これは哺乳類で発見された初めてのレクチンで、その特徴的な活性はタンパク質と糖鎖との相互作用をもとに示された。一方、Charcot-Lyden結晶/ガレクチン10分子は構造物として発見され、生物活性は不明であった。ここ数年でコレクチン様構造を持つ2種類のタンパク質が人間の肝臓と胎盤よりクローンされた。後者のレクチン（CL-P1 or SRCL）は細菌や酵母と結合し、貪食作用を促進するという<sup>[7]</sup>。

### (6) セレクチンと他の接着分子

接着分子として知られている多くのタンパク質は、現在レクチンとして知られている。それらは異なったファミリーに属し、CD11b/CD18 (integrin), CD22 (asiglec), CD31 (anon-siglec I-type lectin), CD44 (a hyalectin-related C-type lectin), スロンボスポンジンなどが含まれる<sup>[8]</sup>。最も重要な接着分子はC-typeレクチンのセレクチンファミリーであり、Lセレクチン、Eセレクチン、Pセレクチン（CD63L, CD62E, CD62Pとも呼ばれている）として知られている。

### 3. 動物レクチンの構造

#### (1) 構造的ファミリー

1988年頃には動物レクチンは2つの構造上のファミリー, すなわちC-type (活性にはCa<sup>2+</sup>が必要) とS-type (スルフヒドリル基依存性, ベータガラクトシド結合性) のレクチンのどちらかに属すると考えられていた。2つのファミリーは約120アミノ酸残基の保存された領域を持ち, C-typeとS-typeの領域は互いにまったく関連はない。また稀な異種としてN-typeも知られていた。

最近になり, この分類は十分ではなくなった。その理由としては, C-typeの保存された領域を有していないCa<sup>2+</sup>依存性レクチンや, スルフヒドリル基依存性ではないS-typeが多く明らかとなってきたからである。加えて, 今までに知られているレクチンファミリーの構造に属さない多くのレクチンも明らかとなってきた。それらは, ORPHANレクチンと呼ばれ, すでに確立されたファミリーで, 糖質に結合しないメンバーに属していることが多い。

#### (2) 構造活性の相違

これは多くの動物レクチンは, 均一の分子ではないということの意味する。そして動物レクチンは, 種間では異なるグループのメンバーである。それらは異なる種の間では構造的に異なっているが, 性質に関しては, 広い意味で同様である。アミノ酸配列のとても小さな差は, 性質において大きな変化が導かれる。

#### (3) 立体構造の集中性

いくつかの動物レクチンは, 植物レクチンに形態上類似している。いくつかのガレクチン, ペンタキシンとTNFについてのX線構造解析の結果, あるマメ科レクチンと第3の溝の部分類似している。このことが構造の集中性と考えられている。なぜならば, 動物レクチンはアミノ酸レベルでは構造的には類似性はないのである。加えて, 哺乳類の細胞内レクチンはマメ科レクチン様の溝ばかりでなく, 実際にいくつかのマメ科レクチンと約20%ほどの同様のアミノ酸を有している。

#### (4) 非糖鎖と結合するレクチン

動物レクチンは, タンパク質タンパク質間, タンパク質脂質間, タンパク質核酸間の相互作用の際に, 糖鎖とは別の構造にも結合する能力を持っていることがわかっている。このことは糖鎖認識ドメインが, 他のドメインとともに結合している時にしばしばみられ, 動物レクチンは多機能分子として考えられる<sup>[9]</sup>。

#### (5) 2つの以上のレクチンドメインを持つ分子

これは, 動物レクチンは多くのドメインを持つ可能

性を意味している。多くの動物レクチンにおいて, 糖鎖ドメインは糖鎖結合活性を有しない別のドメインとともに存在する。2つの別々の構造的に明らかなレクチンドメインを持つ分子ということで, 構造は多少複雑であるかもしれない。レクチンドメインの存在(構造的な配列により定義される)が, レクチン活性を必ず持っているということの意味しないことを, 十分に知らなければならない。

### 4. 動物レクチンの機能

この機能には大きく分けて, 非免疫系と免疫系の2つ機能があるが, 本総説では免疫系に関わる機能について概説する。

#### (1) 非免疫系の機能

#### (2) 免疫系に関わる機能

この機能は4つに分けられる

##### i) 直接防御

免疫機構内で, 抗体あるいは補体のような認識, traffickingの機能を有する。多くのレクチンは, 病原体と結合しそれを無毒化したり, 血球による微生物の貪食作用を修飾したりして, 生体防御の初期段階で働く自然抗体として作用し得る。

##### ii) 細胞認識とtrafficking

これは異物を認識し, それから適当なシグナルに反応して炎症部位に急速に血管外漏出する能力を示している。この機能はセレクチン, CD44, CD22のようなレクチン活性を有する多くの接着分子において観察される。CD31は, ガレクチン3のように炎症刺激に反応する好中球凝集に影響する。ガレクチン9は, 特異的に炎症組織において好酸球をリクルートし, 加えて胸腺における胸腺細胞と上皮細胞間との作用において一定の役割を果たす可能性がある。

##### iii) 免疫調節

レクチンは免疫を調節する性質を有している。例えば, ネズミガレクチン1はコラーゲン誘発関節炎を抑制し得る。IL-1, 2, 6, 12そしてTNF $\alpha$ のような多くのサイトカインはレクチン活性を持つ。これらのサイトカインの免疫調節機能はよく知られている。

##### iv) 自己免疫の防止

多くのレクチンは自己免疫性疾患において影響を及ぼすことが実験的に証明されている。同時に多くのヒトレクチンは自己抗原として知られている。

## II. ガレクチン

### 1. 定義

ガレクチンは, 糖鎖認識ドメインにより $\beta$ ガラクトシ

ドと結合するレクチンで、この糖鎖認識ドメインは、多くの保存されたアミノ酸一次配列を持つ<sup>[3]</sup>。ガレクチンは構造的に同族のタンパク質であり、少なくとも1つのβガラクトシドに親和性のある糖鎖ドメインを有する。βガラクトシドは糖タンパク質や糖脂質上のオリゴサッカライド構造である。糖鎖はあらゆる細胞表面や細胞外基質中に存在しており、ガレクチンと糖鎖との結合は細胞接着にとって、とても重要である<sup>[10]</sup>。ガレクチンファミリーにとっての2つの重要な条件は、βガラクトシドと結合親和性を持つこと、糖鎖結合部位に保存されたアミノ酸一次配列を持つことである。今日までに、14種類のガレクチンが同定され、発見された順番に命名され、下等から高等な脊椎動物にわたり広く分布している。ガレクチンは脊椎動物のほか、無脊椎動物、微生物にも見出される。ガレクチンは細胞質、核内と同様に細胞表面、細胞外基質中にもみられる。基本的にはサイトソルタンパク質であり、サイトソルから核内や顆粒内、そしてその他のサイトソル以外の部位に移動する可能性が示唆されている<sup>[11]</sup>。

すべてのガレクチンは細胞内小胞体に入るための伝達配列を欠いており、小胞体・ゴルジ装置経路を通過しないとされている。そのため、このタンパク質は通常のタンパク質分泌経路ではなく、未解明の経路で細胞外へ分泌されるらしい<sup>[12]</sup>。ガレクチンは遊離リボソームで合成されることが見出されている。サイトソルのサブコンパートメント、細胞内小器官、細胞膜、細胞膜に結合している分泌顆粒などに、特定のガレクチンの選択的な細胞内標的があるらしい。

## 2. 構造

すべてのガレクチンは、約130のアミノ酸より成るコア配列を共有している。X線構造解析によると、いくつかの哺乳類のガレクチンのコア配列は同様に、5あるいは6個のベータ鎖より形成されるβシートが2枚重なったサンドイッチ構造で、マメ科レクチン、ペントラキシンと似ているが、結合部位は異なり、有意なシーケンスの相同性はない<sup>[13]</sup>。

## 3. ガレクチンの分類

糖鎖結合ドメインに基づき、ガレクチンは主要な3つの型に分類できる<sup>[14]</sup>。

(1) プロト型。分子量は約15000。糖鎖結合ドメインを1個含む。通常は非共有結合による2量体を形成し、2価性の結合分子として働く。状況によっては単量体として働く可能性もある。(ガレクチン1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14)

(2) タンデムリピート型。分子量は約3万。1本のポリペプチド内に、プロト型に似た配列が2回繰り返されている。2つの糖鎖認識ドメインの配列は若干異なり、結合特性にも差がある。不等価の2価性の結合分子として働く。(ガレクチン4, 6, 8, 9, 12)

(3) キメラ型 (ガレクチン3)。分子量は約3万。C末端側半分はプロト型と似た1次構造で、1個の糖鎖認識ドメインをもつ。N末端側半分はガレクチンとは無関係な配列で、一部にコラーゲン様配列もある。状況によっては2量体となって働く可能性もある。X線構造解析より、ガレクチン1, 2, 3, 7, 10に由来する糖鎖認識ドメインの三次元立体構造は明らかとなってきた。これらの研究により、糖鎖認識ドメインは固く折りたたまれ、立体構造はβシートが2枚重なったサンドイッチ構造を伴っていることが判った。

ガレクチンの糖鎖認識ドメインとモノサッカライドリガンドのガラクトースとの相互作用は弱く、マイクロモル単位の解離定数を持っている。ヂサッカライドのラクトースとの結合は、ガラクトースよりも100倍高い親和性を持つ。いくつかの大きなオリゴサッカライドはラクトースよりも高い親和性を持ち、糖鎖結合部位はガラクトースの中心結合部位よりも広く存在していることが示唆されている。この広い結合部位のアミノ酸残基は中心結合部位のものよりも保たれておらず、ガレクチンにより親和性が異なり、長いオリゴサッカライドに対する特異性も異なる。

ガレクチンの発現に関する研究により、以下の3つの重要な事実が知られている。

- i) あらゆる生物には、通常いくつかのガレクチンファミリーが発現している。
- ii) 異なる細胞には、異なる種類のガレクチンが存在する。
- iii) ほとんどすべての細胞は、少なくとも1つのガレクチンを持つ。

## 4. ガレクチン関連タンパク質

最近、ある種のタンパク質が、ガレクチンファミリーのシーケンスに近いということが明らかとなってきた。ガラクトースとの結合活性は示されておらず、ガレクチンを定義するにあたり、2番目のクライテリアが必要になるかもしれない。ヒトにおける例は、ガレクチン10の一亜型、GRIFIN (galectin-related interfiber protein) である。

## 5. ガレクチン発現の調節

ガレクチンの発現には多くの調節機構が働いている。ガレクチン1や3は多くの組織、細胞に発現している。また、ガレクチン2や7は消化管や重層上皮のような特定の組織に発現している。ガレクチン3の発現は、マクロファージやシュワン細胞の活性化により引き起こされる。多くの癌でも特定のガレクチンの発現の変化がみられる<sup>[15]</sup>。ガレクチンは、しばしば分化や腫瘍抗原として同定され、ガレクチン発現の変化は、癌の進展に直接的に寄与しているかもしれない。

### Ⅲ. ガレクチンと悪性腫瘍

ガレクチン発現と腫瘍との間の関連を示す臨床的そして実験的な証拠が報告されてきた。ガレクチンの発現レベルは、多くの癌細胞において正常細胞に比較して様々である。

#### 1. ガレクチンを消化器系腫瘍

ガレクチンは胃、肝臓、大腸癌などの消化器系腫瘍で、悪性化に関係する重要な因子と考えられてきた。胃癌、肝臓癌において、ガレクチン3は正常粘膜、肝細胞に比して高く、胃癌においてはガレクチン3の過剰発現は、同時に転移形成能にも関係していると報告された。大腸癌では、ガレクチン1、3が正常粘膜よりも高いとする研究もあるが、ガレクチン3レベルが、大腸癌が進行するにつれて減ずるという報告もある。最近になりガレクチン8は、ヒト大腸癌で重要な役割を果たしているとされ、細胞の遊走を有意に減じている可能性が報告された。

#### 2. ガレクチンと甲状腺腫瘍

様々な腫瘍、非腫瘍組織におけるガレクチン1、3の発現についての研究で、様々な上皮性の甲状腺腫瘍において、発現が上昇していることが観察されてきた。最近になり、ガレクチン3は正常甲状腺組織には発現していないが、腫瘍細胞の細胞質に多く発現していることを日本の研究者が示した。

#### 3. ガレクチンと子宮、卵巣腫瘍

免疫組織化学染色で、正常子宮体部粘膜に比し癌細胞において、ガレクチン1の発現の有意な上昇が観察された。反対に、正常子宮体部粘膜と比較して癌細胞において、ガレクチン3発現の有意な減少が観察された。ガレクチン3発現の有意な減少は、卵巣癌においても観察された。

#### 4. ガレクチンと乳腺腫瘍

免疫組織化学的に、ガレクチン3の発現が正常乳管、小葉組織、浸潤癌、非浸潤癌において調べられ、ガレクチン3は癌において抑制されていることが見出された。乳癌は免疫組織化学的に、良性病変と比較して悪性病変において、ガレクチン8の発現が高い唯一の組織であるとの研究もある。

#### 5. ガレクチンと前立腺、膀胱腫瘍

ヒトの前立腺癌の免疫組織化学的な研究で、ガレクチン1は正常組織、上皮内腫瘍、癌細胞にはみられないが、間質にみられ線維芽細胞に関係しているとされている。このことは、ガレクチン1は浸潤癌の発生に何らかの役割を果たしている可能性を示唆している。ガレクチン8に関しては、選択的に前立腺癌細胞に発現がみられ、正常の前立腺組織、良性の過形成の部分には発現していないとされている。膀胱でのガレクチン8の発現は、正常組織と移行上皮癌では有意な差は認められていない。

#### 6. ガレクチンと頭頸部腫瘍

頭頸部の重層扁平上皮癌の研究では、ガレクチン3の発現は減じており、ガレクチン1の発現はより減じていると結論された。喉頭の重層扁平上皮癌におけるガレクチン8の発現は正常組織に比較して、有意に減じているとする報告もある。

#### 7. ガレクチンと腎腫瘍

ガレクチンは、腎細胞癌の進行に重要な役割を果たす分子の代表とされている。ガレクチン1結合部位の低発現あるいはガレクチン3の高発現は、グレード2、3の腎細胞癌における予後不良因子とされている。ガレクチン8は、正常組織と腎癌において有意な差は認められないとの報告もある。

#### 8. ガレクチンと非上皮性腫瘍

##### (1) リンパ組織

リンパ系疾患におけるガレクチンについての研究は少ない。ガレクチン3の発現は、Kontantinovにより1996年に様々なリンパ腫において評価された<sup>[16]</sup>。ガレクチン3の発現は、未分化大細胞リンパ腫では、その他のリンパ腫、正常リンパ球から区別されることが見出された。

##### (2) 平滑筋

子宮の平滑筋腫、平滑筋肉腫におけるガレクチン1とガレクチン3の発現のレベルの研究から、ガレクチ

ン1の発現は平滑筋腫と平滑筋肉腫で同様だが、ガレクチン3の発現は悪性度とともに有意に修飾されるとされた。よってガレクチン3のレベルは診断的価値があるとされた。

### (3) 骨格筋

ガレクチン3の高発現は骨格筋において観察され、平滑筋では低量である。しかし統計学的な有意差は、両方の筋組織における良悪性腫瘍間ではみられない。ガレクチン8は脂肪腫、脂肪肉腫で弱く発現しており、中皮腫では様々であった。

## 9. ガレクチンと神経系腫瘍

神経組織には、発達にとって重要であると信じられている糖が多く含まれている。ヒト中枢神経系の神経膠腫において、ガレクチン3とガレクチン3結合部位活性の発現は腫瘍の進行、進展に関連していることが示された。ガレクチン8の発現もまた、中枢型、末梢型の神経組織のさまざまな腫瘍において免疫組織化学的に評価されている。

## 10. ガレクチンとヒトのセルライン

様々の組織由来(脳, 乳腺, 大腸, 腎, 肺, 皮膚, 血液系, 泌尿生殖器)の61腫瘍のセルラインにおける研究がある。この研究の目的は、現在判明しているすべてのガレクチンの発現パターンを検索することで、RT-PCRにてヒトガレクチン1, 2, 3, 4, 7, 8, 9のmRNAが検討された。この研究から、異なったヒト腫瘍では、複雑なガレクチン発現のパターンを示すことが判明した。Ochiegらは<sup>[17]</sup>, 細胞表面のガレクチン3は、癌細胞のエラスチンへの接着能を増加させ、肺のようなエラスチンが豊富な組織への微小転移が増加することを示した。また、腫瘍細胞のラミニン、フィブロネクチンへの結合は、一般的にガレクチンによる細胞、マトリックスの前処置により減じ、この作用はガレクチン3の方がガレクチン1よりも強いことを見出した。

## IV. ガレクチン3

ガレクチン3(以前はMac-2, CBP, CBP35として知られていた)は30キロダルトンの哺乳類レクチンで、C末端に糖鎖認識ドメインを持ち、N末端ドメインにはグリシン, プロリン, チロシンに富む配列の複数の繰り返し構造が含まれる。構造的には、キメラ型ガレクチンに属する。このレクチンはベータガラクトシドを含む糖結合物質, 特にポリラクトサミン構造を有するものに結合する<sup>[18]</sup>。

## 1. 分布と機能

ガレクチン3は腹腔内マクロファージ, 肺泡マクロファージなどの様々な細胞の細胞質にみられる。腹腔内の炎症マクロファージは、ガレクチン3を直接細胞質から分泌する。この分泌機構は未解明である。ガレクチン3はマクロファージと同様に好塩基球, マスト細胞, 好酸球, 好中球などの炎症性細胞で発現しているのが見出されている。加えて、ガレクチン3は様々な臓器の上皮細胞でも発現している<sup>[19]</sup>。また細胞の細胞質や核と同様に、細胞表面や細胞外基質内にもみられる。多くの異なった細胞に分布し、細胞内のいろいろな部位に局在していることは、ガレクチン3が正常あるいは病的な状態において多くの異なった役割を持っていることを示している。実際にガレクチン3の発現パターンは、臓器発達の間に変化する。炎症性疾患と同様に乳腺, 大腸, 前立腺, 甲状腺の癌においてもこのパターンが変化することが知られている。ガレクチン3は分裂, 増殖においても、細胞内のpre mRNA splicingにおいても一定の役割を果たしていることが示唆されている。またガレクチン3は細胞表面では、細胞と細胞間または細胞と細胞外基質間の相互作用を、ラミニンやフィブロネクチンのような糖タンパクとの結合を通して仲立ちしている。この作用は転移の病態においてもっとも重要な役割を果たしている。別に、ガレクチン3はbcl-2と同様の配列を持つことが見出されており、アポトーシスに関連しているかもしれない<sup>[20]</sup>。ガレクチン3の分布と機能について、Table 4, 5にまとめた。

Table 4  
Distribution of galectin-3

Tissue
Normal tissue distribution
Colonic epithelium (human)
Mammary epithelium (human)
Kidney epithelium
Endothelium (mouse, rat, bovine)
Monocytes and macrophages (human)
Pathological expression
Basophilic leukemia cells (rat)
Anaplastic large-cell lymphoma (human)
HTLV-infected T cells (human)
Breast carcinoma (human)
Thyroid carcinoma (human)
Colon carcinoma (human)
Melanoma (human)
Fibrosarcoma (murine)
Prostatic carcinoma (rat)

Table 5  
Functions of galectin-3

Function
<p>Adhesion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediates homotypic adhesion of tumor cells</li> <li>Promotes adhesion of neutrophils to laminin</li> </ul>
<p>Inflammation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Participates in allergic response by binding IgE and Fc receptors</li> <li>Potentiates interleukin-1 production by human monocytes</li> <li>Activates human neutrophils and induces superoxide release</li> </ul>
<p>Other activities</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediates pre-mRNA splicing</li> <li>Protects against Fas and staurosporine-induced apoptosis</li> </ul>

#### おわりに

以上, レクチン, ガレクチン, ガレクチン3についての定義, 構造, 機能などについて概説した。当科では現在, ガレクチン3ノックアウトマウスを使い, ガレクチン3の発癌, 炎症における役割を研究中である。今後, レクチンについての研究が進み, いろいろな分野で役立つことを期待して, 本稿を終える。

#### 参考文献

1. Hans-Joachim Gabius. Animal lectins and life: a guided tour into the realm of the sugar code. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1572(2-3):163-64.
2. Kilpatrick DC. Animal lectins: a historical introduction and overview. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572(2-3):187-97.
3. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, Gitt MA, Hirabayashi J, Hughes C, Kasai K, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell*. 1994;76(4): 597-8.
4. Honda S, Kashiwagi M, Miyamoto K, Takei Y, Hirose S. Multiplicity, structures, and endocrine and exocrine natures of eel fucose-binding lectins. *J Biol Chem*. 2000; 275(42):33151-7.
5. Gabius HJ, Andre S, Kaltner H, Siebert HC. The sugar code: functional lectinomics. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572(2-3):165-77.
6. Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood*. 1994;84(10):3483-93.
7. Nakamura K, Funakoshi H, Miyamoto K, Tokunaga F, Nakamura T. Molecular cloning and functional characterization of a human scavenger receptor with C-type lectin (SRCL), a novel member of a scavenger receptor family. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(4):1028-35.
8. Klipatrick DC. Handbook of animal lectins: properties and biomedical applications, Wiley, Chichester, 2000.
9. Barondes SH. Bifunctional properties of lectins: lectins redefined. *Trends Biochem Sci*. 1988;13(12):480-2.
10. Zanetta JP, Badache A, Maschke S, Marschal P, Kuchler S. Carbohydrates and soluble lectins in the regulation of cell adhesion and proliferation. *Histol Histopathol*. 1994;9(2):385-412.
11. Hughes RC. Galectins as modulators of cell adhesion. *Biochimie*. 2001;83(7):667-76.
12. Cleves AE, Cooper DN, Barondes SH, Kelly RB. A new pathway for protein export in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Cell Biol*. 1996; 133(5):1017-26.
13. Rini JM. X-ray crystal structures of animal lectins. *Curr Opin Struct Biol*. 1995;5(5):617-21.
14. Hirabayashi J. Recent topics on galectins. *Trends glycosci Glycotechnol*. 1997;9:1-180.
15. Danguy A, Camby I, Kiss R. Galectins and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572(2-3):285-93.
16. Konstantinov KN, Robbins BA, Liu FT. Galectin-3, a beta-galactoside-binding animal lectin, is a marker of anaplastic large-cell lymphoma. *Am J Pathol*. 1996;148(1):25-30.
17. Ochieng J, Warfield P, Green-Jarvis B, Fentie I. Galectin-3 regulates the adhesive interaction between breast carcinoma cells

- and elastin. *J Cell Biochem.* 1999;75(3):505-14.
18. Lee CJ, Banks SD, Li JP. Virulence, immunity, and vaccine related to *Streptococcus pneumoniae*. *Crit Rev Microbiol.* 1991;18(2):89-114.
19. Winyard PJ, Bao Q, Hughes RC, Woolf AS. Epithelial galectin-3 during human nephrogenesis and childhood cystic diseases. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(11):1647-57.
20. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(13):6737-42.

## 総 説

# 急性歯性感染症の診断と治療

和田 重人・古田 勲

富山医科薬科大学医学部 歯科口腔外科学講座

## Clinical diagnosis and treatment for acute odontogenic infection

Shigehito Wada, Isao Furuta

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

Key words : acute odontogenic infection, dental caries, periodontal disease

### 1 : 口腔の特殊性

顎顔面領域に発生する急性感染症の大部分は、ウ蝕（虫歯）や歯周病（歯肉炎や歯槽膿漏など）に起因している歯性感染症である。歯性感染症は発生部位の解剖学的な名称から臨床病名として分類されており、口腔外科領域では歯冠周囲炎、顎骨骨髓炎、顎骨周囲炎、蜂窩織炎、上顎洞炎などがこれに該当する。また口腔領域における感染症のほとんどが化膿性炎であり、その起因菌は口腔常在菌であるブドウ球菌、連鎖球菌のほかに、種々の嫌気性菌を伴った混合感性であることが多い。すなわち口腔には食物残渣、う蝕、歯周病、不適合な金冠や義歯、不完全に萌出する歯（智歯すなわち親知らずに代表される）等の感染源が常時存在し、感染が極めて成立し易い環境となっている。

### 2 : 臨床症状

全身各所の炎症徴候と同様に、疼痛、腫脹、発赤、発熱、そして機能障害が臨床症状として挙げられる。すなわち全身的には発熱、倦怠感、食欲不振が、血液検査所見では白血球数の増加、核の左方移動、CRPの上昇が認められる。また水分・食物の摂取量の低下から脱水状態や低栄養状態を呈する場合や、さらに重篤な炎症に移行すると縦隔炎、髄膜炎、敗血症を引き起こし、生死にかかわる症例も稀ではあるが存在する。

顎顔面・口腔症状として口腔外では、病変部に一致した顎下部や頬部の腫脹、熱感、皮膚の発赤が見られ、皮膚直下に膿瘍形成による波動を触れることがある。また所属リンパ節（顎下リンパ節、オトガイ下リンパ

節、深頸リンパ節）の圧痛を伴う腫脹も特徴的な所見である。口腔内では開口障害、咀嚼障害、嚥下障害、構音障害のために患者のQOLが著しく低下している症例も多く存在する。また、歯性感染症の特徴である原因歯の決定は、当該歯の動揺、打診痛、周囲組織（歯肉や歯槽粘膜）の炎症所見から容易に行えることが多い。

### 3 : 急性歯性感染症の分類と代表例の供覧

#### I : 急性智歯周囲炎（写真1）

下顎の智歯（いわゆる親不知）に多く、歯の萌出が不完全であるために、歯と被覆粘膜との間に自浄作用や歯ブラシの到達できない不潔域（感染病巣）が形成されることに起因している。一般に智歯の生える20歳代から30歳代に好発する。顎が小さくなる傾向の現代人においては、今後も出現頻度の増加が予想される歯性炎症である。

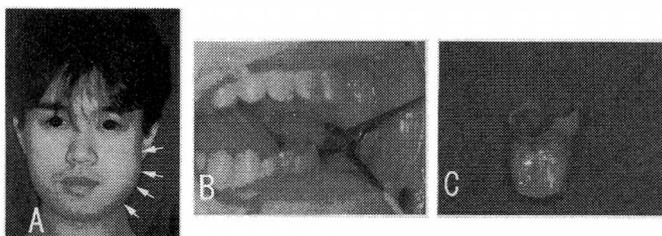


写真1 : 急性智歯周囲炎

- (A) 左側の下顎部に熱感を伴う瀰漫性の腫脹を認める。
- (B) 口腔内からの粘膜切開により排膿を認める。
- (C) 摘出（抜歯）された原因の智歯は、大部分がウ蝕により崩壊している。

## II：急性顎骨髄炎

ウ蝕を介して感染することが最も多いが，歯周病，歯冠周囲炎が顎骨に波及した際にも起こりうる。しかし一般に健康な状態で抵抗力が保たれている人では炎症の主座が骨髓腔内に移行することはまれであり，低栄養状態や免疫不全状態がない限り，多くの急性菌性感染症は次項で述べる顎骨周囲炎へと移行することがほとんどである。

## III：急性顎骨周囲炎（写真2）

急性炎症の主座が上顎あるいは下顎の周囲に存在するものであり，顎骨骨髓炎のように激痛は伴わないことが多い。また炎症の咀嚼筋隙への波及により高度の開口障害を伴うことも稀ではなく，原因歯の診察を行うことが困難となる。

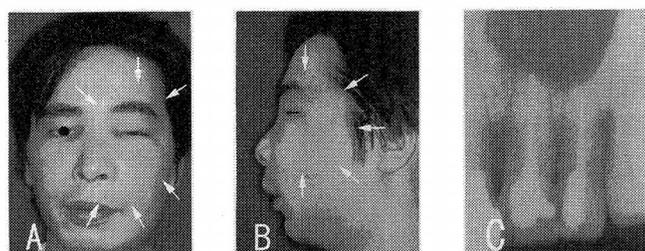


写真2：急性顎骨周囲炎

- (A) 左側の上顎部を中心とした瀰漫性の腫脹を認める。開眼が困難な状態である。
- (B) 腫脹は側頭部，頬部に及んでいる。
- (C) 原因歯のレントゲン像では，根尖（根の先）に嚢胞様の透過性病変が認められ，感染病巣の存在が疑われる。

## IV：急性上顎洞炎

解剖学的に歯牙の根尖（根の先端）が上顎洞と最も近接しているのは上顎の第一大臼歯であり次に上顎の第一および第二小臼歯，上顎第二大臼歯とされている。これらの歯牙経由でウ蝕や歯周病による細菌感染の上顎洞への波及が，上顎洞炎の成因である。一般に鼻性の上顎洞炎は両側性であるのに対して，菌性では片側性であることが多く，歯科口腔外科では後者が治療の対象となる。

## V：蜂窩織炎（口底炎，頸部，頬部：写真3）

限局性の炎症が，組織中にある程度の量の膿を蓄えた状態が膿瘍（Abscess）であるのに対し，小さく多数の膿瘍が疎性結合組織に蜂の巣状に飛散している状態は蜂窩織炎（Phlegmone）と呼ばれる。顎顔面領域は解剖学的に疎性結合組織に富んでおり，顎骨周囲炎等の拡大により口底蜂窩織炎，頬部織蜂窩織炎，頸部蜂窩織炎が容易に生ずる領域である。これらの蜂窩織炎がさらに拡大すると縦隔炎，髄膜炎，敗血症などの重篤な炎症に移行し，生死にかかわる病態となる。

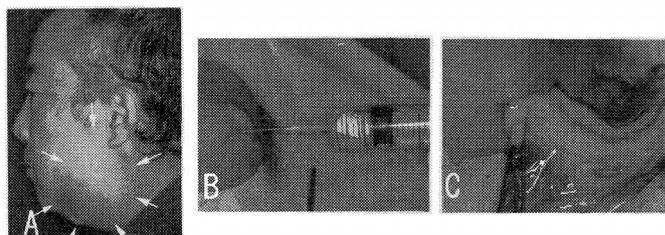


写真3：蜂窩織炎

- (A) 左側頸部を中心とした，皮膚発赤を伴う瀰漫性の腫脹を認める。また発赤した皮膚直下に波動を触れる。
- (B) 試験穿刺により膿汁の貯留を認める。
- (C) 口腔外の皮膚切開により多量の排膿を認める。

## 4：当科の臨床統計（図1，2）

急性菌性感染症は，比較的軽度なものから極めて重篤なものまでその病態は様々である。一般に発熱，倦怠感，食欲不振などの全身症状の有無，抗生物質の経静脈投与の必要性，在宅における栄養管理の可否などから総合的に判断し，その入院管理が必要か否かが決定される。以下に最近当科で入院管理を行った急性菌性感染症の統計と傾向を示す。1996年4月から2001年3月までに，当科で入院管理を行った急性菌性感染症は53例であった。これは同期間における当科入院患者延べ総数721例の7.4%を占めていた。年代別では多くの症例（71.7%）が20歳以上60歳未満に分布しており，ウ蝕や歯周病の高度な進行が見られる年代に一致していた。疾患別では顎骨周囲炎が最も多く蜂窩織炎と併せると全体の81.1%を占めており，これは臨床的に全身症状を伴うことが多い両者に対する管理体制を反映しているものと考えられた。

図1：入院加療を行った急性菌性感染症(1)

1996年4月～2001年3月までの5年間			
53例	(同期間における当科入院患者延べ総数721例の7.4%)	年齢	症例数 (%)
男性	24例	<19	4 (7.5)
女性	29例	20～39	18 (34.0)
		40～59	20 (37.7)
紹介受診	44例	60～79	10 (18.9)
自意受診	9例	>80	1 (1.9)

図2：入院加療を行った急性菌性感染症(2)

疾患分類	(% )	基礎疾患の有無	
		なし	あり
顎骨周囲炎	26例 (49.0)	25例	6例
蜂窩織炎	17例 (32.1)	28例	3例
上顎洞炎	4例 (7.5)		肝疾患 3例
智歯周囲炎	3例 (5.7)		腎疾患 3例
歯周炎	2例 (3.8)		虚血性心疾患 2例
骨髓炎	1例 (1.9)		妊娠中 2例
			その他

#### 5：治療方法（歯に対する治療：根本的治療の重要性）

治療は原因療法，対症療法，根本的治療をそれぞれ適切なタイミングで行うことが重要である。

原因療法として，起病菌に感受性を有する抗生物質の投与がある。特に口腔領域の感染症は前述の如く口腔常在菌であるブドウ球菌，連鎖球菌が起病菌であることが多いため，ペニシリン系あるいはセフェム系第1・2世代か第一選択として投与される。その後，臨床推移や感受性試験の結果を踏まえ，2～3日使用し効果がなければ他剤への変更を考慮しなければならない。治療効果判定の基準として，口腔領域では開口障害の改善が有力な指標となることが多い。

対処療法として，まず生体の抵抗力を高めることが挙げられる。口腔領域の炎症では，疼痛，腫脹，咀嚼障害により水分や食物の摂取が著しく低下し，抵抗力の低下を伴う症例がしばしば認められる。全身・局所の安静を保ちつつ，軟食や流動食により十分な栄養と水分の補給が必須である。さらに重篤な摂取障害を伴う症例では，経鼻からの栄養チューブによる流動食や中心静脈への高カロリー輸液の投与を余儀なくされる症例も散見される。また膿瘍を形成している症例では，適切な時期に穿刺や切開を施し排膿をはかる。口腔内外のどちらからでも膿瘍への到達が可能な場合は，原則的に口腔内からの切開を行うべきである。また口腔外の切開の目安は，発赤した皮膚直下に波動を触れる状態と考えられる。その他の対処療法としては，口腔清掃を励行しつつ，全身各所の感染症と同様に抗炎症剤，鎮痛剤，解熱剤を適宜使用する。

根本的処置として，原因歯に対する処置はドレナージを目的とする時以外は，急性症状が落ち着いてから行うことを原則とする。具体的な処置として，根管治療（歯根の中の感染病巣を除去し，解剖学的死腔を歯科材料で埋める），歯牙周囲の清掃（歯石除去，歯周ポケットの搔爬術），抜歯，腐骨の除去などを行う。急性症状が消失した場合，これらの処置はなおざりにされることが多い。しかし原因歯に対する処置がなされない限り，感染病巣は自然消失・治癒することなく，抵抗力の低下時や体調不良時に必ず同様の急性症状が繰り返されることになる。治療過程において，患者に原因歯の存在とその治療の必要性を十分に理解していただくことが肝要である。

#### 6：おわりに

ウ蝕（虫歯）や歯周病（歯肉炎や歯槽膿漏など）は，早期発見・治療によりほぼ100%制御できる疾患である。しかし，これらの病態を放置することにより様々

な程度の急性歯性感染症が併発し，中には生命を脅かす重篤な感染症に移行することさえある。急性歯性感染症では，治療は原因療法，対症療法，根本的治療を個々の症例に応じて適切なタイミングで行うことが重要であり，再燃を繰り返さないためには歯科口腔外科における根本的治療が必須である。

#### 参考文献

- 1) 寶田 博：顎口腔の小外科。第1版，医歯薬出版，東京，1994。72-83頁。
- 2) 内田安信監修；顎口腔外科診断治療体系。第1版，講談社，東京，1991。
- 3) 瀧川富雄：口腔領域の炎症。上野 正，伊藤秀夫監修；最新口腔外科学。第3版，医歯薬出版，東京，1986，100-108頁。

## 総 説

### 顔面骨折の診断と治療

#### —咬みあわせを基準とした整復固定の重要性—

和田 重人・古田 勲

富山医科薬科大学医学部 歯科口腔外科学講座

### Clinical diagnosis and treatment for facial fractures

#### —importance of the reduction and fixation based on the occlusion—

Shigehito Wada, Isao Furuta

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

Key words : occlusion, facial fracture, oral surgery

#### 1 : 顔面骨折の特殊性

顔面外傷は、各時代の世相を反映したさまざまな原因により発生する。一昔前に多く認められた戦創や災害創は数少なくなり、現代では交通外傷やスポーツ外傷が大多数を占めるようになっている。また顔面とくに顎口腔領域には咀嚼、嚥下、構音というきわめて重要な機能があり、顔面外傷によりこれらが大きく損なわれることもしばしばあり、個々の症例に対して適切な治療方法が選択されなければならない。また顔貌の変形、醜形、癍痕や手術痕の後遺は、患者に深い精神的ダメージを与え、社会活動の制約を来すこともある。

また、顔面には脳、眼、鼻、耳、口腔などの重要な器官が密集しており、これらの器官に関する基礎知識を十分に理解した上で、各科の協力のもと治療を進めることが重要と考えられる。ここで歯科口腔外科的立場から強調しておきたいことは、咀嚼機能と噛み合わせ（咬合：こうごう）には深い関わりが存在していることである。咬合とは上下の歯の切縁（前歯の先端）、咬合面（臼歯の平らな面）どうしの接触関係と定義されている。この咬合の中でも、体の力を抜いてリラックスした状態から噛み締めることにより上顎と下顎の歯が最大面積で接触する位置関係すなわち中心咬合位が咀嚼機能において最も重要視される（写真1. A, B）。咬合不全状態を呈している顎骨骨折においても咀嚼機能の回復にはこの中心咬合位の回復を基準とした整復・固定術が治療における最優先課題となる。

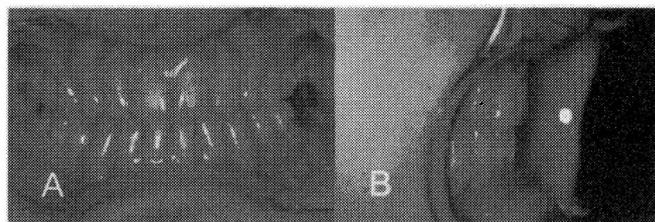


写真1 : 正常の咬合状態

- A 中心咬合位：上下の歯が最大面積で接触し最も安定する。
- B 前歯：上顎の歯が下顎の歯をわずかに被蓋している。

#### 2 : 臨床症状と診断

顔面骨折では、受傷時に意識消失を伴っていることが多く、事故前後の記憶の無い症例や意識消失の長い症例では脳外科医との対診が必要である。また口腔や鼻腔からの出血、嘔吐物、唾液等による気道閉塞、時には外傷時に破折した歯や義歯による気道閉塞を伴うこともある。これら気道閉塞に対する原則は気道の確保であるが、挿管や気管切開適応を判断する前に異物を取り除き、下顎を挙上し気道の確保を試みる必要がある。異物の除去は乾いたガーゼで舌を把持し前方へ引っ張り出しながら行う。舌の把持が上手く行かない場合は、太い縫合糸を舌尖部に貫通させ牽引しながら異物の除去を行う。ショック状態を伴う重篤な病態では、一般の救急蘇生に準じた嚴重な全身管理が必要となる。

局所症状としては、骨折部の圧痛、可動性、段差の

三つの症状が診断をする上で重要である。受傷直後より骨折部におこる強い自発痛は数日の安静により消失するが、骨折部の圧迫による痛み（圧痛）は、かなりの時間が経過しても持続するため診断する上で有益な情報となる。また、骨の連続性が断たれることにより、骨折線を境に両骨片の可動性が認められる。この可動性は顔面骨折では、下顎骨骨折や骨片の偏位が大きい症例で容易に観察され、咀嚼や開閉口運動に伴って認められることも少なくない。また可動性を診察する際、骨折部に強い痛みが現れ骨折端がこすれあうことにより軋轢音（ギシギシという音）を患者が自覚することがある。さらに、顔面骨折においては、骨折部の段差が下顎下縁（下顎骨折時）や眼窩縁（上顎骨骨折時）において観察され、前述の圧痛症状と併せて骨折の存在を疑う重要な所見となる。以上の臨床症状は口腔内外の診察により皮膚や粘膜を介して得られる顔面骨折の診断に不可欠な症状である。顔面骨折の中でも、顎骨骨折では咬合不全となっていることが多く、患者は“痛くて咬めない” “咬む位置がわからない” “咬み合わせが安定しない” “片側でしか咬んでいない”などの表現で咬合不全を訴える。その他の症状として顎骨内を走行する三叉神経の第Ⅱ枝（上顎神経）および第Ⅲ枝（下顎神経）の損傷を伴う場合には支配神経領域に知覚異常や知覚喪失を伴うことがあり、顎骨骨折に伴い軟組織の損傷を伴う場合には、顔面神経麻痺を伴うこともある。

以上の臨床症状から骨折部位を推定した上で、X線診査を行うことが重要である。とかく外傷患者では、X線写真が過信され複雑な骨折線が見落とされることがある。しばらく放置され陳旧性に移行した骨折症例は、治療が複雑となることが多いので、多角的な診査をもとに確実に診断することが大切である。また近年は、CT検査を迅速かつ容易に行うことが可能となり、単純X線検査では診断が困難な顔面外傷症例では利用価値がきわめて高くなっている。

### 3：顔面骨折の種類と代表症例

#### a)上顎骨骨折（写真2. A, B, C）

上顎骨は中顔面の中心的な骨であり、鼻骨、側頭骨、頬骨、蝶形骨、篩骨、涙骨などの周囲骨と複雑に結合しており、これらの骨と共に合併して骨折が存在することが多い。上顎の骨折はほとんどの症例がLe FortのⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型あるいは合併型に分類され、多くの症例において、咬合不全が認められる。上顎に付着する筋肉は主に顔面の表情筋であり下顎骨のように骨片が筋肉に牽引され偏位することは少なく、外力の加

わった方向に骨片が移動することが多い。

#### b)下顎骨骨折（写真3. A, B, C）

下顔面に位置する下顎骨は、顔面の中でも最も外傷を受けやすい場所である。顔面骨折の中で最も頻度が高く80～90%を占めている。骨折を受けやすい部位は骨体部が約75%と最も多く、次いで関節突起部が約20%とされ、前者は直達性の骨折、後者は介達性の骨折が多い（写真4. A, B）。また下顎骨の中心には三叉神経の第3枝（下顎神経）の分枝が走行しており、骨折により下顎骨の連続性が損なわれると支配領域である下口唇から頤部の皮膚の知覚異常が出現する。また上顎骨とは異なり、開閉口を行なうための多くの筋肉が付着しているため、著明な骨片の転位を伴ない、咬合不全を認めることが多い。



写真2：上顎骨骨折（Le FortのⅠ型）

- A 右側上顎骨：洞前壁の骨折が認められる。
- B 左側上顎骨：骨片の変位は著しく、粉碎骨折となっている。
- C 修復・固定後：チタン製の金属プレートおよびスクリューを使用した。



写真3：下顎骨骨折

- A 左側犬歯部：歯列が階段状となり、咬合不全状態を呈している。
- B 骨折部：オトガイ孔から口唇に向かう神経の損傷は認められない。
- C 修復・固定後：咬合を基準に固定したため、骨片間に若干の距離が残るが術後の治療は良好である。

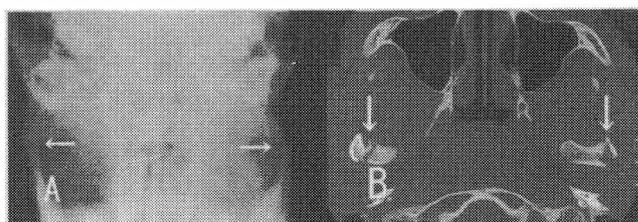


写真4：関節突起骨折の画像所見

- A 単純レントゲン写真：両側の関節突起の頸部に骨折線を認める。
- B CTレントゲン写真：両側の関節突起の頭部に縦骨折線を認める。

c) 頬骨部骨折, 頬骨弓骨折 (写真5. A, B)

頬骨部は上顎骨頬骨突起, 頬骨, 側頭骨頬骨突起より構成され, これら三者が複雑な組み合わせで骨折するものが頬骨部骨折とされている。一般に先に述べた上顎骨折に併発することが多いが, 中顔面の中でも解剖学的に突出しているため, ときに単独で起こる。頬骨や頬骨部の陥没が著しい症例では, 下顎の筋突起が開口時に引っかかり, 開口障害や開口時痛が認められる。また, 眼窩下神経が障害されると眼窩下部や上口唇の皮膚の知覚異常が出現する。

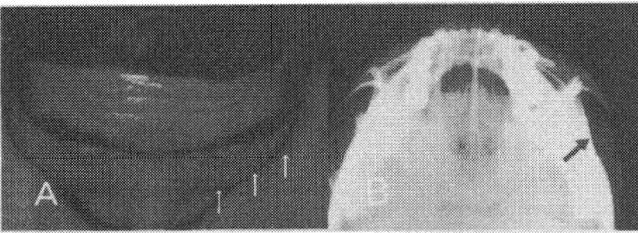


写真5：頬骨部骨折

- A 頭頂側からの所見：左側眼窩下部の陥没を認める。
- B 単純レントゲン写真：頬骨弓がM字型を呈し、骨折と容易に診断される。

4：治療方法（咬みあわせを基準とした整復固定の重要性）

顎骨骨折の治療の多くは, 咬合不全を改善し前述の中心咬合位で固定することが最も重要である。すなわち咬合不全の改善（整復）は徒手法と牽引法に分けることができる。徒手法は局所麻酔下あるいは全身麻酔下に骨折面を擦り合わせるように行なう。受傷後間もない症例では, 手指の力により容易に骨片は復位される。しかし複雑な骨折線を有する症例や受傷後1週間程度経過し骨折部に肉芽組織が介在する症例では, 歯に結わえた金属製副子に輪ゴムをかけて牽引することにより骨片の復位をはかる。多くが1日から3日で整復される。しかし転位の著しい症例, 固定源の無い無歯顎（歯の無い）症例, 受傷後1ヵ月以上経過する不正癒合・癒合不全症例に対しては観血的に骨折部を露出させ, 受傷前の咬合へ整復する。骨折部の固定として通常は, 観血的処置では金属板と顎間固定が非観血的処置では顎間固定のみが行なわれる（写真6）。整復・固定の際の要点として, 咬み合わせを基準とすることが最優先課題であり, 必ずしも骨折面を緊密に接合する必要は無いことがあげられる。すなわち咬合を優先した場合, 骨折面に介在する肉芽組織や微細に断裂した骨面のために骨折面の緊密な接触が損なわれることが临床上よく認められる。しかし1~2mm程度の間隙が存在しても, 整復後の固定が強固であれば感染

や偽関節形成を併発することなく正常治癒が期待できる。逆に緊密な咬合が回復されないまま固定がなされると, 骨折治癒後に咬合不全を後遺することになり, 後に複雑な補綴処置（歯を削り形態修正を行なう処置）, 矯正処置（歯に外力を加え移動を行なう処置）や外科的な再骨折処置が必要となる。人間の咬合は数十 $\mu$ mオーダーで上下の歯が接触関係を保っており, 毛髪一本を咬んでいることすら察知しうる繊細な感覚器官である。患者に, 肉体的, 経済的, 精神的な負担を強いることの無いよう, 咬み合わせを基準とした緊密な整復・固定術が施行されなければならない。

骨折の整復後の固定は, 全身各所の骨折と同様に約4~6週間必要とされており, その間は開口することが不可能となる。食事は経鼻チューブから摂取したり, 流動食を歯の隙間から啜ることになり, 多くの症例で体重の減少を伴う。臨床的な骨性癒合は, 正常治癒過程を辿る一般的な症例で1ヶ月で起こるとされている。この固定期間を基準として, 年齢や性別, 基礎疾患の有無, 骨折の状態（単純, 粉碎）, 骨片転位の程度等の因子を参考とし, 個々の症例における固定期間を決定する。また, 顎間固定中は口腔の自浄作用がきわめて低下し, 固定副子の周囲が不潔になる。骨折部の感染, う蝕, 歯周病の発生を回避するために哈嗽・ブラッシング指導を十分に行ない, 必要に応じてウォータピック（水圧を利用した清掃器具）や歯間ブラシを併用するよう患者教育を徹底する。治療における合併症としては, 骨折部の感染の他, 偽関節形成, 変位（不正）癒合があげられるが, これらの防止は強固な固定と口腔の清潔維持の遵守である。

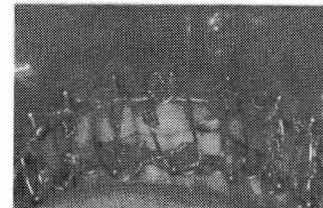


写真6：顎間固定

緊密な咬合状態を確実に維持するため, 上下顎の歯牙を利用してワイヤーと金属シーネを使用した固定を行なう。約1~1.5ヶ月間この状態が続き, 食事は歯と歯の隙間から流動食を啜ることになる。

5：おわりに

人間の咬み合わせ（咬合）は, 上顎と下顎の歯列間におけるきわめて繊細な位置関係により安定している。口腔疾患, 特に顎骨骨折等のためにこの位置関係が崩れた場合, 咀嚼機能を改善するためには細心の診断・

処置が施されなければならない。顎骨骨折は治療が複雑・困難になることを回避する意味からも、咬合回復を最優先し整復・固定がなされるべき疾患である。咬合の維持・回復は豊かな食生活を営む上で最も重要なことである。

#### 参考文献

- 1) 寶田 博：顎口腔の小外科. 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1994. 88-117頁.
- 2) 内田安信監修；顎口腔外科診断治療体系. 第1版, 講談社, 東京, 1991.
- 3) 道 健一：口腔領域の外傷. 上野 正, 伊藤秀夫監修；最新口腔外科学. 第3版, 医歯薬出版, 東京, 1986, 91-99頁.

## 総 説

# 眼科領域の医療訴訟での鑑定

早坂 征次

富山医科薬科大学眼科学教室

〒930-0194 富山市杉谷2630

富山医科薬科大学眼科学教室

### I. はじめに

裁判所から電話で鑑定人依頼の打診があると、とまどう医師が大部分と思われます。多くの眼科医は鑑定とは何かをあまりよく理解できないものと思われます。医学論文の書き方の本は沢山発行されていますが、眼科領域の鑑定書の書き方は見たことがないと思われます。それ故、私の少ない経験をもとに眼科領域の医療訴訟での鑑定について述べます。

### II. 鑑定の意義と種類

裁判が公平になされるべきは当然のことです。しかし、医療裁判では裁判官や両当事者の代理人弁護士は、通常は医学の知識を持っていません。公平な裁判のためには医学専門家の鑑定が重要です。医学に関しては素人である裁判官の裁判能力を補充するために、学識経験者に、その専門的知識や意見を報告させる証拠調べが鑑定とされています。

鑑定書の第一次的意義は、裁判官の判断の補充です。しかし、患者側からも医療側からも鑑定書には意義があります。患者側からは、医学的知識が乏しい患者さんを保護する。医療側からは、医療行為の適正を確認する。また、以後の医療行為が規定される可能性がある。ということが考えられます。

広義の鑑定には2種類あります。1つは裁判官が依頼する鑑定で、裁判官の補助です。わが国で、鑑定という場合はこのことと考えられます。2つ目は私的鑑定で、当事者が、裁判外で専門家に依頼し、裁判所に提出するもので、広義には医師の診断書なども含まれます。しかし、日本ではこの2つ目の私的鑑定は一般的に意見書と呼ばれます。

### III. 日本の医療訴訟での鑑定の現状

我が国の医療訴訟での鑑定は不十分と思われるのが現状です。Sakamoto et al<sup>1</sup> によれば、フランスやドイツでは鑑定医のリストがあり、医学専門家が協力

しています。しかし、日本ではそのようなりリストがなく、裁判官がなんらかの方法で鑑定医をお願いしているのが現状です。

Sakamoto et al<sup>1</sup>によれば、1989年から1998年に裁判でいい渡された医療訴訟310例を分析すると、日本の医療訴訟での地域別鑑定実施率は各地区で異なり、北海道・東北は38.9%、関東・信越は14.5%、東海・北陸は17.6%、近畿・中国・四国は33.3%、九州・沖縄は10.8%であったと報告されています。医療裁判が公平になされるためには、全地区で鑑定実施率の向上が望まれます。

日本の医師が鑑定人になることを拒む理由として、多忙な業務の合間に書く。医学界での評価はない。鑑定書を提出した後に、法廷で尋問に答えなければならない。学識経験者として十分な敬意が払われるべきなのに、粗暴にあつかわれることがある。等が考えられます。これらの理由を乗り越えて、医師は公平な裁判のために鑑定人になるべきと思われます。

### IV. 鑑定人の適格性、中立性、注意点

鑑定人には適格性と中立性が求められます。適格性とは専門的な知識や経験が十分にあることです。中立性とは予断をもたない。結果の利害にとらわれないことです。それ故、裁判所の許可がないかぎり当事者と面会したり、書類を見せたりしてはいけません。

医学鑑定書の作成時には公平、適否、わかりやすく等を注意すべきです。公平とは患者寄りや医師寄りにならないように中立的な観点から。適否とは年代（医療内容は年々変化する）や病院形態（大学病院と開業医では求められる医療水準が異なる）を考慮する。わかりやすくとは医学知識の乏しい人にもわかるように（専門用語をあまり用いないで）作成することです。また、鑑定資料は裁判所から提供されたもののみを前提として鑑定書を作成し、他の資料を必要とする場合は裁判所の許可をえなければなりません。

## V. 鑑定書の記入法

前文に、囑託の経緯、囑託者の氏名、等を結果と説明に、医療水準に基づき、わかりやすく、論理的に書く。鑑定主文は、鑑定項目ごとに簡潔に結論を述べる。最後に、提出年月日、鑑定人氏名、印を。

おおよそ、以上のように記入するが、きめられた様式があるわけではありません。以下の事例（フィクション）に対して行われた訴訟Xについての鑑定見本を示します。

事例の概要：平成〇年〇月〇日、〇県〇市の路上において、原告A(20歳)と被告B(21歳)が些細なことから口論となり、原告Aは被告Bに顔面をなぐられた。

翌日、原告Aは右眼視力低下を訴え、C病院脳外科と眼科を受診した。C病院での診察で、嘔吐、嘔気、複視はなく、頭部と眼窩部のCTとMRIで異常なし。眼科的には、視力は右眼1.0、左眼1.5で、眼圧は両眼15mmHg。眼位、眼球運動、瞳孔に著変なし。右眼の上眼瞼皮下に出血がみられた（写真あり）。角膜、前房、水晶体、硝子体、眼底に著変なし。Goldmann視野は正常であった。Single flash ERGも正常であった。

受傷1ヵ月後、原告Aは右眼視力低下を訴え、D大学病院眼科を受診した。視力は右眼1.0、左眼1.2。眼圧は両眼14mmHg。眼位、眼球運動、眼球突出度、瞳孔に著変なし。色覚は正常。眼瞼、結膜、角膜、前房、水晶体、硝子体、眼底（視神経乳頭と黄斑部を含む）に著変なし。Humphrey視野、Single flash および30HzフリッカーERG、蛍光眼底検査、VEP、中心フリッカー値でも両眼著変なし。

受傷4ヵ月後、原告Aは右眼視力低下を訴え、E眼科医院を受診した。視力は右眼手動弁、左眼1.2。眼圧は両眼14mmHg。前眼部・中間透光体、眼底に著変なし。Goldmann視野（I-4、I-1イソプター）は右眼求心性狭窄で、左眼は正常。Single flash ERGは正常。E眼科医院の診断書「診断名、右眼視力低下（手動弁）。4ヵ月前に顔面をなぐられたためと考えられる」。この診断書をもとに、原告Aは被告Bを訴えた。

### 鑑定書

#### 前文

平成〇年〇月〇日、裁判所裁判官〇〇〇〇殿は、〇〇号〇〇事件について、〇〇大学眼科医師〇〇〇〇を鑑定人として指名し、下記事項についての鑑定を囑

託されました。

#### 1. 鑑定資料

- (1)原告AがC大学病院脳外科と眼科に受診した際の診療記録一通
- (2)原告AがD大学病院眼科に受診した際の診療記録一通
- (3)原告AがE眼科医院の診断書一通

#### 2. 鑑定事項

- (1)視力が手動弁とはいかなることか。
- (2)原告Aの右眼視力低下は顔面をなぐられたことが原因か。
- (3)受傷1ヵ月目までは視力低下がなく、4ヵ月後に視力が低下することがあるか。
- (4)受傷4ヵ月目に視力が低下することがあるとすれば、それは何如なることでおきると考えられるか。

#### 3. 鑑定経過

眼科的検査には、①被検者（検査される者）の意志が入る可能性がある自覚的検査と被検者の意志が入らない他覚的検査があり、自覚的検査には、視力、視野、中心フリッカー値、等の検査があり、また、他覚的検査には、細隙灯検査所見、眼圧、眼底検査、蛍光眼底検査、ERG、VEP、瞳孔所見、CT、MRI等がある

②視力低下を訴える場合、自覚的検査所見と他覚的検査所見とが一致することが一般的である ③器質的疾患がないか、あってもそれでは説明のつかない視力低下は弱視とよばれ、小児期の視力発達異常が原因と考えられる ④医学的に視力とは、矯正視力をいい、1.0以上を正常とし、視力0.01以下は、視力不良に順じ、指数弁、手動弁、光覚弁、光覚弁なし（0）と表記する 等の眼科学的原則に基づいて、C病院脳外科と眼科、D大学病院眼科、およびE眼科医院の原告Aの診療記録およびE眼科医院の診断書等を資料として、鑑定事項を検討した。

#### 4. 鑑定結果

- (1)視力が手動弁とは、眼前で手を動かし、その動きがわかれば手動弁とする。
- (2)原告Aの受傷前の視力は不明であるが、受傷翌日と1ヵ月目の右眼視力は良好であった。受傷4ヵ月目に右眼視力低下と求心性視野狭窄がみられたが、自覚的検査のみに基づくものであり、それを説明しうる他覚的所見がない。手動弁の視力で、I-1イソプターで視野検査が可能であるとは考え難い。また、原告Aは20歳であり、弱視とは考えられない。それ故、この手動弁の視力が本当か否か疑問であり、顔面をなぐられたことによるもの

か不明である。

(3)受傷4ヵ月後に眼合併症が発症した可能性は否定できない。例えば、続発緑内障や黄斑上膜は受傷数ヶ月後に発症することがある。緑内障とは眼圧が上昇し、眼底の乳頭に陥凹がみられ、視野が欠損する疾患であり、黄斑上膜とは眼底の黄斑部の網膜上に増殖膜がみられる。しかし、E医院の診療録によれば眼圧や眼底に著変なしと記載されているので、視力低下の原因が何によるのか不明である。

(4)前項(3)に記載したように、何如なることで視力が低下したか不明である。E医院の診療録からは視力低下を説明する他覚的検査所見が見あたらない。

以上の通り、鑑定いたします。

平成〇年〇月〇日 鑑定人 ○○○○ 印

## Ⅶ. おわりに

医事訴訟に関する書籍や鑑定例集等が市販されていますが、眼科領域の鑑定書の見本はなかなか入手困難ですので、医療訴訟を専門としている法律家または医学研究者からアドバイスを受けることも必要になります。公平な医療裁判のためには、鑑定人の存在が今後ますます重要になると思われます。

## 謝辞

富山医薬大法医学教室 滝澤久夫教授の御指導、御校閲に深謝します。

尚、本稿の論旨は、第57回日本臨床眼科学会、名古屋、2003年10月、医療訴訟シンポジウムで発表した。

## 文献

1. Sakamoto N, Maeda S, Ikeda N, et al: The use of experts in medical malpractice litigation in Japan. Med Sci Law 2002; 42: 200-206

## 原著論文

### 問題立脚型学習を組み込んだ講義の実施とその教育評価

関根道和\*<sup>1</sup>・辻本好子\*<sup>2</sup>・梅崎薫\*<sup>3</sup>・濱西島子\*<sup>1</sup>・鏡森定信\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> 富山医科薬科大学 医学部 保健医学講座

\*<sup>2</sup> ささえあい医療人権センターCOML, 富山医科薬科大学非常勤講師

\*<sup>3</sup> 金城大学社会福祉学部, 富山医科薬科大学非常勤講師

著者: 関根道和

所属: 富山医科薬科大学 医学部 保健医学講座

住所: 930-0194 富山市 杉谷2630

電話: 076-434-7272 FAX: 076-434-5022

E-mail: sekine@ms.toyama-mpu.ac.jp

医学教育, 問題立脚型学習, 小グループ学習, 教育評価, 費用対効果

### Implementing problem-based learning in lecture-based curricula

Michikazu Sekine\*<sup>1</sup>, Yoshiko Tsujimoto\*<sup>2</sup>, Kaoru Umezaki\*<sup>3</sup>  
Shimako Hamanishi\*<sup>1</sup>, Sadanobu Kagamimori\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> Department of Welfare Promotion and Epidemiology

Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine

\*<sup>2</sup> Consumer Organization for Medicine and Law

\*<sup>3</sup> Department of Social Work, Kinjo University

Correspondence to: Michikazu Sekine

Address: Department of Welfare Promotion and Epidemiology

Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine

2630 Sugitani Toyama 930-0194, Japan

Phone: +81-(0)76-434-7272 FAX: +81-(0)76-434-5022

E-mail: sekine@ms.toyama-mpu.ac.jp

Keywords: medical education, problem-based learning, small-group learning, curriculum evaluation, cost-effectiveness

#### 【和文抄録】

目的: 問題立脚型学習(PBL)の教育効果は高いが, 教員数の確保や設備面での費用の増大が問題となる。そこで, 担当教員1名で実施可能な簡易な問題立脚型学習を実施し, その教育評価を行うことを目的とした。

方法: 対象は医学科, 看護学科, 薬科学科の1年生, 計89人。全学科共通のカリキュラムである『医療学入門』において, PBLを組み込んだ講義を2回実施し

た。講義に先立って, 事前に電話医療相談とソーシャルワーク活動に関する事例を計5例配布し予習を促した。当日は担当教員による分野の紹介や事例の概略説明30分, 小グループによる事例検討40分, 全体討議20分の計90分の講義を行った。32項目からなる質問票により, 従来の講義による学習方法(LBL)とPBLを6段階(1.全くそう思わない~6.全くそう思う)の評価尺度で評価した。Wilcoxonの符号付順位検定を用

いて両学習方法の教育効果の差を評価した。両側検定で5%未満を有意とした。

**結果：**講義に対する準備などの学習行動面については、PBLではLBLに比較して、図書館を利用する、インターネットを利用する、準備に時間をかける、において有意に高値であった。内容の理解度や技術の習得に関しては、PBLではLBLと比較して、理解に役立つ、不明な点が明確になる、疑問・質問がわくの項目で有意に高値であった。講義に対する満足度では、PBLはLBLと比較して満足度が高い、印象に残る、刺激的であるの項目で有意であった。

**結論：**PBLはLBLと比較して、学習行動の促進、理解度、満足度において優れていることが示唆された。費用対効果の高い教育方法として今後詳細な検討が望まれる。

#### 【欧文抄録】

**Backgrounds:** Problem-based learning (PBL) is an effective but expensive education method. The aim of this study was to evaluate the effectiveness for problem-based learning in lecture-based curricula as an inexpensive alternative education method.

**Methods:** Subjects were 89 first-year medical, nursing, and pharmaceutical college students. In the unit of Introductory Medicine, PBL sessions in lecture-based learning were held twice. Five cases related to telephone consultation and social work activities were presented to the subjects in advance, and they were asked to study the cases. On PBL sessions, one lecturer introduced the area of medicine and the aim of the sessions for 30 minutes, followed by 40 minutes of small-group learning and 20 minutes of discussion in the whole class. Before and after PBL sessions, the subjects were asked to fill in a 32-item questionnaire with 6 response categories, ranging from 1: strongly disagree to 6: strongly agree. Wilcoxon's signed rank test was used to compare PBL sessions for conventional lecture-based learning (LBL). A two-tailed P value of less than 0.05 was considered significant.

**Results:** The rating for learning behavior such as studying at library and accessing the Internet was significantly higher in PBL than in

LBL. The rating for the usefulness of understanding lecture contents and raising questions was also significantly higher in PBL than in LBL. The rating for lecture satisfaction was significantly higher in PBL than in LBL.

**Conclusions:** PBL in lecture-based curricula may have several advantages in learning behavior, understanding lecture contents, and lecture satisfaction. PBL in lecture-based curricula could be a cost-effective alternative education method for conventional PBL curricula.

#### 【 緒言 】

問題立脚型学習は、大講義室での講義を中心とした教育に変わる教育方法として、1960年代後半にカナダのマックマスター大学で導入された教育方法である。その後、北米の医学部を中心として多くの医学部で導入され、近年、日本の医学部においても導入が図られつつある。

問題立脚型学習の特徴として、以下のような特徴が挙げられる[ 1-3 ]。すなわち、従来の講義を中心とした教育とは異なり、事例がまず提示され、学生が問題解決のための自己学習をする。そして、小グループ学習の形式で事例検討を行い、必要な知識の吸収、体系の理解、問題の解決を行う。同時に、プレゼンテーション技術や要約技術を習得する。小グループ学習の際には各グループにチューターがつくが、問題の解決方法を教えるのではなく、討議の進行や問題解決のためのファシリテータとして参加する、などの特徴がある。

問題立脚型学習は、学習行動の促進、理解度、プレゼンテーション技術、要約技術、学生の満足度などの点において、従来の講義を中心とした教育方法と比較して、教育効果が高いとされる[ 3-7 ]。しかし、問題立脚型学習の導入に際しての最大の問題点は、多くの教員を必要とする事や、大学の設備を多数利用することなどによる費用の増大である[ 3,8 ]。それが、数々の利点が指摘されているにもかかわらず、多くの大学において問題立脚型学習が容易に実施できない理由の1つである。したがって、従来の講義と同じ人員・費用でも有効な問題立脚型学習が考案されれば、予算制約の強い中での費用効果比の高い教育方法の導入が可能となり、教育改革・改善に対する効果が期待できる。

そこで、今回の研究では、大講義室での講義に、小グループ学習による事例検討を組み込んだ問題立脚型

学習を実施し、その教育評価を行うことを目的とした。

### 【対象と方法】

対象：本学では、平成12年度より、全学科（医学科・看護学科・薬科学科）の1年生を対象とした全学科共同のアーリー・エクスポージャーのカリキュラムとして、『医療学入門』を開講した。このカリキュラムでは、インフォームド・コンセント、輸血拒否、尊厳死・安楽死の問題、医療面接法、電話医療相談、ソーシャルワーク活動などの様々な医療分野のテーマに関して、従来型の講義や体験実習を行っている。また、このカリキュラムでは、全学科の学生を学籍番号で2等分し、前期と後期に各学科約半数ずつの学生が受講する。そこで、今回の研究では、平成12年度前期の受講対象となった全学科の1年生計135名（医学科45名、看護学科30名、薬科学科60名）を調査対象とした。問題立脚型学習の前後に質問票による調査を行い、両方の質問票に回答が完全であった89名（全対象者の65.7%：医学科34名（75.6%）、看護学科25名（83.3%）、薬科学科30名（50.0%））を今回の解析対象とした。

問題立脚型学習：『医療学入門』の講義のうち、最後の連続2回分の講義（1回90分）で、大講義室での講義に、小グループ学習による事例検討を組み込んだ問題立脚型学習を実施した。学生には講義の約1ヶ月前に、医療に関する電話相談の事例およびソーシャルワーク活動の事例を計5例提示し、当日の講義手順についてのガイダンスを行った。学生は提示された事例解決のための自己学習を行い、講義に臨んだ。当日は、担当教員1名が、30分間の担当分野の紹介や事例の概略を説明し、その後、40分間の小グループ学習による事例検討、20分間の全体討議の順で講義を進めた。小グループ学習は、各学科の受講者をほぼ均等に10分割して1グループ13～14名（医学科4～5名、看護学科3名、薬科学科6名）として行った。また、学生の中から司会者、記録者、全体討議での発表者を選出し、学生が主体となって小グループ学習を行った。担当教員はファシリテータとして、5～10分程度、各グループの学習に参加した。

教育評価：過去の文献〔3-7〕を参考に、問題立脚型学習で認められると考えられる32項目の評価項目からなる質問票を作成した。質問票には、講義への準備や学習行動、内容の理解（深度と幅）、批判的な思考、不明点の明確化、プレゼンテーション能力、要約技術、教育に対する満足度などが含まれている。問題立脚型学習の実施前に、『医療学入門』の中の講義を中心とした教育方法について学生が評価し、その後、2回の

問題立脚型学習の後に、同じ質問票を用いて問題立脚型学習について評価した。評価尺度は6段階評価（1.全くそう思わない～6.全くそう思う）を用いた。

統計解析：Wilcoxonの符号付順位検定を用いて、従来型の講義と問題立脚型学習の比較を学科別に行った。統計解析は、統計解析ソフトSPSS(10.0.7J)を用いて行い、両側検定で $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

### 【結果】

講義に対する準備や学習行動への影響についての比較の結果を表1に示す。全学科とも「準備に時間をかける」、「図書館を利用する」、「インターネットを利用する」において、問題立脚型学習で有意に高値であった。「書店を利用する」は、薬科学科で有意に高値、医学科で高値の傾向、看護学科では有意差を認めなかった。「友人と対話する」は、医学科と看護学科で有意に高値、薬科学科では高値の傾向であった。「教員と対話する」は、全学科で有意差を認めなかった。

学生の理解度や技術の習得への影響についての比較の結果を表2に示す。医学科では、「幅広い理解ができる」、「不明点が明確になる」、「疑問や質問がわく」において、問題立脚型学習で有意に高値であった。「理解に役立つ」においては、高値の傾向を示した。看護学科は、問題立脚型学習では、「疑問や質問がわく」で有意に高値、「理解に役立つ」、「勉強方法が理解できる」で高値の傾向を示した。薬科学科では、「不明点が明確になる」、「要約技術が習得できる」で有意に高値であった。理解度や技術の習得への影響については、各学科で有意となった項目は若干異なるが、全体的に問題立脚型学習で高値であった。

講義に対する満足度や印象など、その他の講義に対する評価についての比較の結果を表3に示す。全学科とも「講義の内容に満足」、「全体として満足」で問題立脚型学習で有意に高値であった。「講義方法に満足」では、看護学科と薬科学科で有意に高値、医学科では高値の傾向であった。「印象に残る」、「刺激的である」の項目で、医学科と看護学科は有意に高値であった。「将来の自分の仕事に対する実感をえた」では医学科と薬科学科で有意に高値であった。その他、肯定的な項目に対しては、学科により有意性は異なっていたが、全体として問題立脚型学習で高値であった。否定的な質問項目では、「得るものが少ない」では、全学科で問題立脚型学習で有意に低値であった。「退屈である」、「面白くない」、「やる気が削がれる」では、看護学科と薬科学科では、問題立脚型学習で有意に低値であった。「時間の浪費である」の項目においては、医学科

で問題立脚型学習で有意に低値、看護学科では低値の傾向であった。その他、否定的な質問項目に対して、問題立脚型学習は低値であった。

### 【考察】

今回の研究では、従来の講義室を用いた講義の中に、小グループ学習による事例検討を組み込んだ問題立脚型学習を行い、その教育効果を評価した。その結果、問題立脚型学習は、従来の講義中心の学習に比較して、全学科において、大学の図書館やインターネットなどを利用しての学生の学習行動を促進し、理解度や疑問質問の形成を促進し、また刺激的で印象に残りやすく、最終的に講義に対する満足度も高かった。今回の問題立脚型学習は、多くの教員と教室を必要とする従来型の問題立脚型学習と異なり、教員一名で実施できる簡易なものである。しかしながら、通常の問題立脚型学習に認められる効果は、今回の問題立脚型学習でも認められており、予算制約下でも有効な問題立脚型学習が導入できる可能性が示唆された。

質問項目別に結果をみると、講義に対する準備については一様に問題立脚型学習の方が有意に高値であったが、それは、図書館やインターネット、友人との対話によるもので、書店の利用や教員との対話によるものではなかった。これは、準備に際しての身近な情報源として、図書館やインターネットがあること、友人がいることの反映であると考えられる。理解度や技術の習得については、各学科で有意となる項目が若干異なっていたが、理解に役立つ、不明な点が明確になる、疑問や質問が形成されるにおいて、問題立脚型学習に対する評価は高かった。しかし、幅広い理解や、深い理解が得られるかに関する質問に対しては、問題立脚型学習で評価が高かったものの、統計学的にはほとんど有意差を認めなかった。これは、今回の講義内容が、「電話医療相談」、「ソーシャルワーク活動」という広範な分野であるにもかかわらず、カリキュラムの性質上、各1回の講義であったことが原因として考えられる。そのため、学生にとっては、役には立っても十分な理解までには至らなかった可能性がある。学習分野を絞って何回か実施できれば、理解度も改善すると思われる。内容に関して不明な点が明確になる、疑問や質問が形成されるといった項目で問題立脚型学習で評価が高かった理由は、実際の事例を元に、事前に調べ、自らで討議したことで、講義を漠然と視聴するのとは異なり、問題点や不明な点が明確になりやすかったものと考えられる。要約技術やプレゼンテーション技術の習得の項目では、問題立脚型学習で評価が高かった

が有意性がほとんど出なかったのは、各回で、司会者、書記担当者、プレゼンテーション担当者が各班1名づつであり、班員全員が体験したわけではなかったことが一因であると思われる。各講義毎に担当者を変えて班員全員が体験できるようにすれば改善される可能性がある。講義に対する満足度や印象については、講義方法や内容に満足または刺激的で印象に残るなど肯定的な質問項目では問題立脚型学習では高値で、面白くないや時間の浪費であるなどの否定的な質問項目では低値であり、全体として学生に受け入れられていると考えられる。

学科別に結果をみると、看護学科では、『医療学入門』の通常の講義に対する評価が、医学科や薬科学科と比較して高く、また問題立脚型学習に対する評価も他学科と比較すると評価が高い傾向にあった。逆に薬科学科では、『医療学入門』の通常の講義に対する評価が、医学科や看護学科と比較して低く、問題立脚型学習に対する評価が高い場合でも他学科と比較すると低い傾向にあった。他学科と比較して薬科学科の『医療学入門』に対して評価が低い理由は、『医療学入門』の内容が、薬学関連分野より、医学や看護学の関連分野が多いことが、ある程度寄与していると思われる。実際、質問票の自由解答欄にも、医学科や看護学科の学生からは、「このような講義を増やしてほしい」といった意見が多かったのに対して、薬科学科の学生からは「薬学部学生にとって何の役に立つのか」といった意見が散見された。ただし、薬科学科の解析対象者の割合は講義受講者の50%と他学科の解析率と比較して低く、選択バイアスが存在する可能性がある。

今回の研究で、問題立脚型学習に関する研究として新しいと考えられる点は、問題立脚型学習という学習方法に由来する効果が明らかにされた点である。過去の問題立脚型学習と講義を中心とした学習との比較検討では、研究デザインとして無作為化比較試験なども存在するものの、問題立脚型学習では教員が多く配置されており、問題立脚型学習の効果が学習方法に由来するものなのか、教員を多く配置したことによる効果なのか判然としなかった[3]。今回の研究では、担当教員1名での両教育方法の比較検討であるため、教員数の違いは評価に反映しない。実際、今回の研究において評価項目の1つである教員との対話は、両学習方法で有意差を認めなかったにもかかわらず、問題立脚型学習で学生の評価が高かった事は、教員との対話に関係なく学習方法による効果がある事を示唆している。

今回の研究結果の解釈において以下の注意が必要で

ある。まず第1点目として、対象者は従来型の講義を体験して評価した後、問題立脚型学習を体験して評価したため、順序効果が存在している可能性がある。また、従来型学習の講義内容と、問題立脚型学習の講義内容が異なるので、講義内容の差が結果に影響を与えている可能性がある。しかし、一般的に、教育評価に関して適切な対照群を設定することは難しい[ 3 ]。研究デザインとして強固とされる無作為化比較試験においてさえ、大学内に対照群を設定するのであれば、介入群と対照群の学生が学内で交流し、お互いに情報を交換し合うであろうから、適切な対照群とはいえない[ 3 ]。情報交換を防ぐためには、大学間で介入群と対照群を設定する必要があるが、この場合は、入学時点での学生のレベルや選抜方法の違いによる選択バイアスがあり、さらに入学後の大学環境の差などが結果に影響を与えるため、この場合も適切な対照群が設定されているとは言い難い[ 9 ]。また問題立脚型学習導入の前年度の学生と導入後の学生の比較においても、上記の問題をはらんでいる[ 7 ]。したがって、今回の結果を一般化するためには、様々な研究デザインによる追試験が必要である。第2点目は、今回の評価期間が講義2回分に対する評価という短期的評価である点である。方法でも述べたように、今回の問題立脚型学習を実施する前に学生に対して概要説明を行っており、学生も従来の講義とは異なることを知った上で講義に臨んでいる。この事が、問題立脚型学習において、短期的には、よい評価をもたらす可能性がある。したがって長期的な評価も今後検討されるべきである。しかし、たとえ短期的評価であったとしても、広範な評価項目において一様に評価が高かった事は注目してよい点であると考えられる。また、長期的評価には、問題立脚型学習と従来型の講義の効果が混ざり合ってしまうため、各々の効果を峻別できないという長期的評価特有の研究デザイン上の欠点もある[ 3 ]。したがって、短期的評価、長期的評価のそれぞれが持っている研究デザイン上の欠点を認識した上での総合評価が、今後検討される必要がある。

結論として、今回導入した問題立脚型学習は、従来の講義を中心とした学習と比較して、学習行動の促進、理解度、満足度に対して優れていることが示唆された。今回の問題立脚型学習は、担当教員の工夫の範囲内で実施可能な簡易な問題立脚型学習である。費用対効果の高い教育方法として今後詳細な検討が望まれる。

#### 【文献】

1. Barrows HS : A taxonomy of problem-

- based learning methods Med Educ 1986,20:481-486
2. Neufeld VR, Woodward CA, and MacLeod SM : The McMaster M.D. program: a case study of renewal in medical education Acad Med 1989,64:423-432
3. Albanese MA, Mitchell S : Problem-based learning: a review of literature on its outcomes and implementation issues Acad Med 1993,68:52-81
4. Kaufman DM, Mann KV : Comparing students' attitudes in problem-based and conventional curricula Acad Med 1996,71:1096-1099
5. Walton H : Small group methods in medical teaching Med Educ 1997,31:459-464
6. Kaufman DM, Mann KV : Basic sciences in problem-based learning and conventional curricula : students' attitudes Med Educ 1997,31:177-180
7. Kaufman DM, Mann KV : Students' perceptions about their courses in problem-based learning and conventional curricula. Acad Med 1996,71:s52-s54
8. Mennin SP, Martinez-Burrola N : The cost of problem-based vs traditional medical education Med Educ 1986,20:187-194
9. Schmidt HG : Innovative and conventional curricula compared : what can be said about their effects ? in innovation in medical education : an evaluation of its present status. Nooman ZM, Schmidt HG, Ezzat ES eds. New York: Springer Publishing Company, 1990, 1-27

(表1) 講義への準備や学習行動への影響

	医学科 (n=34)			看護学科 (n=25)			薬科学科 (n=30)		
	LBL	PBL	P 値	LBL	PBL	P 値	LBL	PBL	P 値
	M(SD)	M(SD)		M(SD)	M(SD)		M(SD)	M(SD)	
準備に時間をかける	2.5(1.1)	3.8(1.6)	0.001	2.7(1.0)	4.5(0.9)	<0.001	2.3(1.0)	4.0(1.2)	<0.001
図書館を利用する	2.4(1.2)	4.0(1.6)	<0.001	2.8(1.5)	4.6(1.0)	<0.001	2.2(1.3)	3.6(1.4)	<0.001
書店を利用する	2.4(1.3)	2.8(1.6)	0.097	2.4(1.4)	2.6(1.1)	0.284	1.9(1.2)	2.5(1.4)	0.012
インターネットを利用する	2.2(1.2)	3.9(1.7)	<0.001	2.2(1.4)	3.3(1.7)	0.007	1.7(1.1)	3.6(1.7)	<0.001
友人と対話する	2.9(1.2)	4.1(1.4)	<0.001	3.3(1.2)	4.4(1.1)	0.001	3.3(1.6)	4.0(1.2)	0.080
教員と対話する	2.0(1.0)	2.0(0.8)	0.965	2.0(1.1)	1.8(1.1)	0.368	1.9(1.2)	1.8(0.9)	0.704

PBL: 問題立脚型学習; LBL: 講義中心の学習; M(SD): 平均 (標準偏差)

(表2) 理解度や技術の習得への影響

	医学科 (n=34)			看護学科 (n=25)			薬科学科 (n=30)		
	LBL	PBL	P 値	LBL	PBL	P 値	LBL	PBL	P 値
	M(SD)	M(SD)		M(SD)	M(SD)		M(SD)	M(SD)	
幅広い理解ができる	3.3(1.2)	3.9(1.4)	0.012	4.2(0.9)	4.5(0.9)	0.140	3.5(1.3)	3.9(1.2)	0.155
深い理解ができる	3.5(1.3)	3.7(1.5)	0.293	4.3(0.9)	4.4(0.9)	0.929	3.4(1.2)	3.7(1.2)	0.342
理解に役立つ	3.5(1.3)	4.0(1.4)	0.082	4.0(0.7)	4.4(0.6)	0.088	3.5(1.0)	3.7(1.0)	0.309
不明点が明確になる	3.5(1.2)	4.1(1.2)	0.049	3.9(0.9)	4.0(1.0)	0.793	3.3(1.1)	3.7(1.0)	0.042
批判的な考え方ができる	4.1(1.0)	4.4(1.1)	0.400	3.4(0.7)	3.6(1.0)	0.234	3.9(1.1)	4.0(1.0)	0.491
疑問・質問がわく	3.9(1.3)	4.7(0.9)	0.005	3.5(0.7)	3.9(1.0)	0.049	4.1(0.8)	4.0(0.9)	0.548
勉強方法の理解ができる	3.5(1.1)	3.7(1.4)	0.620	3.4(0.8)	3.8(1.3)	0.097	3.1(1.0)	3.4(0.9)	0.179
要約技術が習得できる	3.8(1.3)	4.0(1.4)	0.608	4.2(0.8)	4.4(1.0)	0.207	3.2(1.0)	3.7(1.1)	0.035
プレゼンテーション技術が習得できる	3.2(1.3)	3.6(1.4)	0.217	3.7(1.0)	4.0(1.2)	0.149	3.1(1.2)	3.5(1.1)	0.083

PBL: 問題立脚型学習; LBL: 講義中心の学習; M(SD): 平均 (標準偏差)

(表3) 講義に対する満足度や印象など、その他講義に対する評価

	医学科 (n=34)			看護学科 (n=25)			薬科学科 (n=30)		
	LBL	PBL	P 値	LBL	PBL	P 値	LBL	PBL	P 値
	M(SD)	M(SD)		M(SD)	M(SD)		M(SD)	M(SD)	
講義方法に満足	3.1(1.4)	3.6(1.5)	0.061	3.5(1.0)	4.0(1.0)	0.022	2.6(1.0)	3.1(1.2)	0.026
講義内容に満足	3.2(1.5)	3.9(1.5)	0.002	3.7(0.9)	4.2(0.9)	0.005	2.8(1.1)	3.4(1.3)	0.008
全体として満足	3.1(1.3)	3.8(1.5)	0.002	3.4(1.2)	4.2(0.8)	0.009	2.7(1.1)	3.4(1.2)	0.009
印象に残る	3.3(1.3)	4.0(1.5)	0.008	4.0(0.9)	4.4(0.7)	0.031	3.4(1.1)	3.8(0.9)	0.078
楽しみつつ参加した	3.2(1.3)	3.7(1.4)	0.105	3.8(0.8)	3.7(0.9)	0.491	2.8(1.1)	3.3(1.1)	0.080
刺激的であった	2.8(1.2)	3.4(1.5)	0.013	3.4(1.0)	3.9(0.8)	0.005	2.9(1.1)	3.3(1.0)	0.107
仕事の実感をえる	3.4(1.6)	3.8(1.4)	0.042	4.4(0.8)	4.4(1.0)	0.886	2.8(1.2)	3.4(1.2)	0.037
自信がつく	2.9(1.3)	3.4(1.3)	0.107	3.1(1.1)	3.3(1.1)	0.378	2.7(1.2)	2.9(0.8)	0.485
有意義である	3.4(1.3)	3.8(1.5)	0.073	3.9(0.8)	4.3(0.7)	0.012	3.0(1.4)	3.5(1.0)	0.149
関心が高まる	3.5(1.4)	4.0(1.4)	0.029	4.2(0.8)	4.5(0.7)	0.134	3.5(1.2)	3.6(1.1)	0.872
多様な意見がきける	3.8(1.3)	4.1(1.5)	0.218	4.4(1.2)	4.9(0.7)	0.032	3.4(1.4)	4.2(1.0)	0.011
退屈であった	3.9(1.2)	3.5(1.4)	0.092	3.6(0.8)	2.7(0.9)	<0.001	4.3(1.2)	3.6(1.1)	0.015
面白くない	3.9(1.2)	3.4(1.4)	0.051	3.6(0.8)	2.7(0.9)	<0.001	4.4(1.1)	3.7(1.1)	0.007
やる気を削ぐ	3.5(1.3)	3.3(1.5)	0.515	3.6(0.7)	2.8(0.9)	<0.001	4.1(1.0)	2.8(1.1)	0.001
時間の浪費である	3.8(1.3)	3.2(1.6)	0.019	3.2(0.9)	2.6(1.0)	0.056	4.2(1.2)	3.7(1.1)	0.119
得るものが少ない	4.1(1.2)	3.4(1.5)	0.010	3.6(0.8)	3.1(0.9)	0.005	4.4(1.0)	3.8(0.9)	0.007

PBL: 問題立脚型学習; LBL: 講義中心の学習; M(SD): 平均 (標準偏差)

## 報 告

### 北陸における日本救急医学会ACLS基礎コースおよび指導者養成ワークショップの開催

丹下 大祐・奥寺 敬  
富山医科薬科大学 救急・災害医学

#### はじめに

日本救急医学会による国際標準の心肺蘇生法の普及啓発を全国レベルで展開する試みの一環として第11回日本救急学会ACLS基礎コースおよび指導者養成ワークショップ<sup>1)</sup>を平成16年4月3日(土)~4日(日)、日本救急医学会北陸地方会として企画し開催した。会場は、金沢大学医学部附属病院の1階合同カンファレンスルーム及び研修室であり、4月3日(第一日目)にACLS基礎コースを、4月4日(第二日目)に指導者養成ワークショップを開催した。参加者はインストラクター30名、受講生44名であり、日本救急医学会主催のコースは、今回の北陸での開催で全国を一巡した。以降は、ICLSコースとして認定制度等が発足し全国展開がすすめられている。

#### インストラクターおよび受講者の選考

インストラクターおよび受講者を日本救急医学会のメールリストで募集したが、定員の倍以上の申し込みがあったそのため、地域性を重視し基本的に北陸地区を優先してインストラクター・受講者の選考を行った。次に、北陸地方会と合同が予定されている東海地方会からも重点的に選考した。ここでは経験の浅いインストラクターの指導者の育成も意図し選考を行った。最後に、全国各地のコースと質と整合性を保つ意味で、日本救急医学会のインストラクター実績評価等を参考に全ての地方会から追加招聘を行った。この際、各ブースのインストラクターの配置と組合せも念頭に置き十分な検討を行った。受講生は、やはり全ての地方会と特定な科に偏らず病院内での様々な所属科を網羅することに配慮した。また、将来の各県での開催を意図し、北陸地区、特に主催者の地元である富山県内の関係者は、タスクフォース等としての参加を呼びかけた。

#### 開催準備

前述のインストラクターおよび受講者の選考作業と並行して、開催およそ1ヶ月前よりテキスト発送、インストラクターの宿泊や、打合せ会場確保など具体的な準備を始めた。またブースの設営は、あらかじめ図面を作成し、電源の位置や容量、受講者やインストラクターの動線など詳細に検討を重ねた。この際、協力スタッフが前回の第10回コース(仙台)を完地見学に行った際の資料が大いに役に立った。

開催前日の4月2日正午に会場である金沢大学附属病院に出向き設営を行った。同夜には、インストラクターによるミーティングを行い、コース全体のコンセンサスと各ブースの指導方針等について打ち合わせを行った。ACLS基礎コースを一日で終えるには入念な打合せが必要でありミーティングには4時間を費やした。

#### 運営

本コースの全参加者を表1に、スケジュールを表2に示す。スタッフ、受講者とも全国より参集している。4月3日(第一日目)のACLS基礎コース、4月4日(第二日目)に指導者養成ワークショップとも運営スタッフならびに受講者の全面的な協力により運営することができた。当日の受講者のアンケートによれば、平成16年度より始まる医師臨床研修制度により、院内でACLSを指導する必要に迫られ受講したという受講者が大半であった。コースに対する評価もおおむね良好であった。

表 1 日本救急医学会 ACLS金沢コース 参加者所属

コースディレクター

金沢大学医学部 血液情報発信学 (救急医学)
富山医科薬科大学医学部 救急・災害医学
金沢医科大学 救急医学
福井大学医学部 救急医学

コースコーディネーター

金沢医科大学 救急医学
富山医科薬科大学医学部 救急・災害医学

インストラクター

名古屋大学医学部附属病院 集中治療部
市立砺波総合病院
国際医療福祉大学附属熱海病院 麻酔科
社会保険中京病院 救急科
社会保険中京病院 救急科
日本医科大学多摩永山病院救命救急センター
国立名古屋病院 心外科・救急部主任
会津中央病院 救命救急センター
新潟こばり病院 心臓血管外科・救命救急室
鹿児島市立病院 麻酔科
北斗病院 麻酔科
北斗病院 麻酔科
自衛隊横須賀病院
医療法人 緑丘歯科医院
熊本大学大学院医学薬学研究部 侵襲制御医学
順天堂大学医学部 麻酔ペイン科
千葉西総合病院 救急診療部
浜松医科大学 救急医学
九州大学医学部 麻酔・蘇生学
福井県立病院 救命救急センター
名古屋第一赤十字病院 集中治療部
石川県立中央病院
高岡市民病院 麻酔科・集中治療科
JA岐阜厚生連久美愛病院 内科
相澤病院 麻酔科
山形県立中央病院 循環器科
麻生飯塚病院 救急部
熊本大学大学院

基礎コース&WS

藤沢市民病院 内科・救急科
新潟県立新発田病院 麻酔科
自治医科大学 消化器一般外科
駿河台日本大学病院 救急科
国立栃木病院 脳神経外科
東京都立墨東病院 救命救急センター
秋田厚生連仙北組合総合病院 麻酔科
国立水戸病院 救命救急センター
藤田保健衛生大学病院 脳神経外科
日本医科大学付属多摩永山病院 救命救急センター
青森県立中央病院 地域支援室
京都南病院
名古屋記念病院 外科
金沢大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科
千葉大学医学部附属病院 救急部・集中治療部
富山市立富山市民病院 外科
大阪赤十字病院 救急部
長岡赤十字病院 救命救急センター
飯田市立病院 小児科
横浜労災病院 救急部
手稲溪仁会病院 救急部
関中央病院 外科
福岡赤十字病院 救急部
埼玉医科大学総合医療センター 高度救命救急センター
自衛隊中央病院 内科
横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 高度救命救急センター
松下記念病院 麻酔科
富山県立中央病院 救命センター科
社会保険滋賀病院 循環器内科
やわたメディカルセンター 循環器科

指導者養成ワークショップのみ

昭和大学横浜市北部病院 脳神経外科
大津市民病院 救急診療科
鳥取大学医学部 救急災害医学分野
名古屋大学 脳神経外科
獨協医科大学越谷病院 救急医療科
名古屋第一赤十字病院 救急部
東海大学医学部 救命救急医学・救命救急センター
富山医科薬科大学医学部 救急・災害医学
駿河台日本大学病院 救急科
名古屋第一赤十字病院 研修医
富山県厚生連高岡病院 救命救急センター
飯田市立病院 内科
筑波大学附属病院 小児科
富山市立富山市民病院 内科



図1 基礎コースの実際



図2 ワークショップのオリエンテーション

表2 基礎コースならびにワークショップのスケジュール

	基礎コース
～ 9:00	受付
9:00～ 9:20	開会の言葉・ACLS概説
	【実技ステーション】130分
9:30～10:10	モニター除細動
10:10～10:20	休憩
10:20～11:00	BLS
11:00～11:10	休憩
11:10～11:50	気道と挿管
11:50～12:40	【昼食】50分
12:40～12:55	【デモ】15分
	【コードステーション】160分
13:00～(適宜 休憩)～14:20	Primary ABCD VF/Pulseless VT
14:20～14:30	休憩
14:30～15:20	PEA/Asystole
15:20～15:30	休憩
15:30～16:20	メガコード
16:20～16:30	休憩
16:30～17:40	【試験】70分
10分	試験の説明
60分	メガコードテスト 1人10分
17:40～18:00	【修了式】
19:00～21:00	【懇親会】

	ワークショップ
～ 9:00	受付
9:00～ 9:15	オリエンテーション
9:15～ 9:30	「成人教育」について
9:40～11:30	【基礎スキルステーション】70分
9:40～10:10	チェックリストを活用したフィードバック
10:10～10:20	休憩
10:20～10:50	コースでの効果的指導法
10:50～11:00	休憩
11:00～11:30	ACLSシミュレーターの操作法
11:30～12:30	【昼食・コースコーディネートの仕 方について(11:50～約20分)】60分
12:30～14:55	【ロールプレーステーション】145分
12:30～12:45	ロールプレイの説明
12:45～14:55	VF/Pulseless VT, PEA, Asystole
14:55～15:05	休憩
15:05～16:30	【ディスカッション】(85分)
15:05～15:30	グループセッション(25分)
15:30～15:35	休憩
15:35～16:15	プレナリーセッション(40分)
16:15～16:30	修了式(15分)

## 考察

心肺蘇生法の普及啓発は、従来、わが国では、消防署による普通救命講習と日本赤十字社による講習会が主流であった。近年、米国のAHA(American Heart Association)のガイドラインによる勉強会が、「草の根」的に立ち上がり、ACLSコースとして定着する兆しをみせていた。この「草の根」活動が、2000年に発表されたAHA Guidelines 2000(以下、G2000)を契機として活性化し全国各地でACLSコースが開催されるようになった<sup>2)~6)</sup>。この時点で、わが国のACLSコースには、公認のもの、非公認のもの、2日コース、1日コースなどが混在し、時として認定のあり方を巡って見解の不一致がみられるなど、受講者の側からみれば混乱した状態となった。その原因として、暗黙の内に認められる善意の意味での普及啓発とコースの大規模化による経費の増大とのアンバランスが指摘され、国内での何らかの指標づくりの気運が高まった。

ACLSコースの指標としては、米国のAHAの公認のコースが存在し、国内でも公認のインストラクターによるコースが開催されている。これは、一義的に、AHAの日本国内での公認団体であるNPO法人日本ACLS協会により運営されている。これとは別個に、とりあえず国内で現在蘇生に関わっている医師に最初の10分間の救命手技だけでも統一しようという現実的な動き<sup>7)</sup>があり、日本救急医学会によりコース開発が行われた<sup>1)</sup>。

今回、開催した第11回日本救急医学会ACLS基礎コースおよび指導者養成ワークショップは、日本救急医学会により開発されているコースであり、第11回をもって全地方会を一巡し、初期の目的は達成された。今後は、日本救急医学会ICLSコースと名称を改め、公開された内容に基づき一定の基準を満たすコースであれば、幅広くコースとして認定蘇生の技術の底上げを目指す方針であり、富山県内においても認定ICLSコースの開催を計画している。また、ACLSの弱点ともいえる急性期の意識障害の評価法を強化し、わが国の国民病ともいえる脳卒中を対象としたコースの開発研究も進めておりこのようなoff the job trainingのシステム開発はますます重要性が高まるものと考えられる。

## 参考文献

- 1) 田中行夫, 野田英一郎: 日本救急医学会によるコース設定(基礎コース+指導者ワークショップのコース設定). 日本救急医学会雑誌 14:524, 2003.
- 2) 奥寺 敬, 上條志保, 片岡秀樹: AHA Guidelines 2000. 臨床看護 28:146-151, 2002.
- 3) 奥寺 敬: ACLSとAHA Guidelines 2000. 甲信救急集中治療研究 18:17-19, 2002.
- 4) 田中行夫: これがスタンダード! 急変処置の最新「ACLS」. ナースビーンズ 4:1197-1219, 2002.
- 5) 田中行夫: 内因性疾患患者に対するプレホスピタルケア. 救急医学 27:1693-1699, 2003.
- 6) 山畑佳篤: 医療従事者に対するACLS(二次救命処置)コースとその効果. 看護教育 43:836-841, 2002.
- 7) 吉田素文, 漢那朝雄, 野田英一郎, 本山 帝, 小田浩之, 山畑佳篤: ACLSコース普及の課題と解決策. 医学教育 33:306-307, 2002.

---

## REVIEW

---

# BIOEFFECTS OF LOW INTENSITY ULTRASOUND: A SOUND IDEA POTENTIALLY USEFUL FOR THERAPY

Loreto B. Feril, Jr. and Takashi Kondo

*Department of Radiological Sciences, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical  
University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194*

*lplab007@hotmail.com*

Ultrasound has been in nature long before science discovered it. Defined as sound waves having frequencies too high (above 20 kHz) to be heard by human ear, ultrasound is being used by some animals like dolphins and bats in navigation and hunting for preys; the concept utilized for SONAR (Sound Navigating and Ranging)—discovered by Pierre Curie in the 1880s. In medicine, the ultrasonic era began with ultrasound technology used for therapy rather than diagnosis. In the 1940s, ultrasound was employed in cancer therapy and later also used in physical therapy. Progress in radiation therapy and chemotherapy eventually phased out ultrasound technology as a treatment option for a number of medical conditions. Initial work on ultrasound imaging started in the late 1940s. Advances in piezoelectric materials improved the ultrasound from gray-scale imaging to real-time imaging. While the recent advances in diagnostic ultrasound is not only rapid and finding a widening use in all medical fields, other uses of ultrasound is continuously being unraveled in various scientific fields; producing outcomes useful to industries, households and even to individuals.

The expanding use of ultrasound led to more and wider research works on the mechanism by which ultrasound interacts with matter, especially on living cells and tissues<sup>1-9</sup>. Equipped with modern technologies and more improved methodologies, medical researchers are now looking back to its potential for therapy. Studies on bioeffects, chemical effects and

thermal effects of ultrasound have revealed promising results<sup>4,6</sup>. To explore further the ultrasound's potential for therapy, our group aims to attain, a.) to find an optimal condition to induce cell killing at a certain desired mode of cell death, b.) to find ways to enhance or modulate the bioeffects based on the identified endpoints, c.) to elucidate mechanism of the bioeffects, and d.) to help design a protocol for possible clinical application, especially for cancer therapy.

## Materials and Methods

### *Cells and cell culture*

Different types of cancer cell lines were grown in vitro. In culturing the cells, some cell types are suspended in a liquid culture medium (e.g. U937 cells), some types are attached in a plasma treated dish (e.g. HeLa cells), while some cell lines require passaging (inoculating into mice then collect back after sometime) (e.g. Meth A cells).

### *Ultrasound Apparatus*

Different ultrasound machines with different frequencies (48.0 kHz-2.0 MHz) intensities (0.1-5.0 W/cm<sup>2</sup>), duty factors (5-100%), pulse repetition frequencies (0.5-100 Hz), and with varying setups were used.

### *Methods to determine cell killing*

Cell killings were assayed by several methods. Cell lysis and loss of viability were determined by direct microscopy with Trypan blue dye exclusion test. Trypan blue is a dye that stains the nonviable cells to blue but not the viable ones. To measure apoptosis and necrosis, cells were stained with fluorescent dyes: Annexin V-FITC and propidium iodide (PI), before doing flow cytometry. The flow cytometer will count cells and detect those stained with annexin V-FITC only (apoptotic cells) and those stained with both Annexin V-FITC and PI (necrotic cells). Apoptosis is a programmed cell death utilized by human body for homeostasis or to maintain physiologic balance. This form of cell death is efficient and is preferred in most therapy that requires cell killing.

#### *DNA transfection*

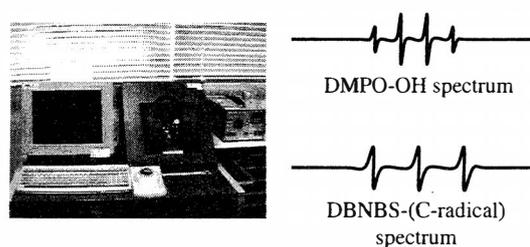
Luciferase assay was employed to assess ultrasound-mediated DNA transfection of cells. DNA transfection by electroporation and lipid mediated transfection were also done for comparative studies and also on combination treatment experiments.

#### *Evaluation of the mechanism of bioeffects*

To investigate the mechanisms by which ultrasound induces bioeffects, both the physical and the molecular aspects were evaluated. Electron microscopy was done to visualize greatly enhanced details of the damage induced. Fluorescent probe Fura2-AM was used to determine the concentration of free calcium ions in the cells. For other cellular ions, ion microscopy (officially known as secondary ion mass spectroscopy or SIMS) was also done. For the molecular component of apoptosis, determination of Caspase-3 and mitochondrial membrane potential by flow cytometry were conducted. Analyses of some proteins involved in apoptosis were done using some methods including western blot analysis.

#### *EPR-spin trapping for the detection of free radical formation*

Free radical formation, especially hydroxyl radicals derived from sonolysis of water, is an indicator for the occurrence of inertial cavitation during sonication<sup>8,10</sup>. Electron paramagnetic resonance (EPR)-spin trapping with 5,5-Dimethyl-1-pyrroline N-Oxide (DMPO) or 3,5-dibromo-4-nitrosobenzenesulfonate (DBNBS) to detect US-induced free radical production was employed (Fig. 1).



**Fig. 1.** EPR machine (left). Typical EPR signal showing characteristic spectrum of DMPO-OH (top right) and DBNBS-Carbon radical (below right).

## **Results and Discussion**

We have confirmed previous findings that low intensity ultrasound can induce cell killing even without significant temperature rise and even at very low intensities. Some factors that enhance these effects and factors that inhibit them were identified and characterized.

#### *Nonthermal ultrasound enhances hyperthermia induced apoptosis*

Hyperthermia (40-44°C) is known to induce apoptosis and is being used in medicine to treat tumors. Our study shows that the hyperthermia-induced apoptosis can be enhanced by ultrasound at intensities even below threshold for cell killing<sup>4,9</sup>. Since ultrasound is currently being used to generate heat for hyperthermia therapy, our data help explain why ultrasound was shown to be more effective than other technology used to generate

hyperthermia (e.g. microwave).

#### *Echo-contrast agents enhance ultrasound-induced cell killing and DNA transfection*

Echo-contrast agents are usually composed of engineered microbubbles that are injected to the patient before sonographic evaluation to augment echo signals. Considering that these microbubbles are potential nuclei for cavitations, we hypothesized that it can potentiate ultrasound-induced bioeffects. We used different microbubbles (Levovist, Optison and YM454) in our study. Our data showed that Levovist is effective in enhancing ultrasound-mediated gene transfection<sup>11)</sup>, while in a different study we have shown that Optison and YM454 are effective in enhancing cell killing<sup>3)</sup>. The mechanism should include transient pore formation, especially in gene transfection and enhanced cell membrane damage in the cell killing aspect. The main factors involved are the stability and size of the microbubbles as these are responsible in creating inertial cavitation (acoustically generated oscillation and collapse of bubbles).

#### *Ultrasound-induced cell killing enhanced by some agent*

Synergistic effect between ultrasound and some agents, especially anticancer drugs, were observed. In one of our studies we used a temperature dependent free radical generator, AAPH, in combination with ultrasound<sup>12)</sup>. Cell killing was enhanced and free radical generated by AAPH was increased by sonication. Data also indicated that increased uptake of the agent rather than the increased free radical production was responsible in the enhancement.

#### *Hypotonia enhances ultrasound-induced cell killing*

Hypotonia (146 mOsm) can induce nonlethal swelling of cells. This osmotic cell swelling was

found to enhance ultrasound-induced cell killing<sup>1)</sup>. Although low viscosity can modify acoustic cavitation formation, our data showed that it did not play an important role in the enhancement but rather the mechanical effect of radiation force on the swollen cells. As described by Nyborg (1968) that a force  $F$  towards the direction  $x$ , acting on a particle of volume  $v$  in a liquid medium where radiation pressure (as in acoustic streaming and microstreaming) is applied,  $F$  is given by

$$F = v (1 - \beta) \delta T (\delta x)^{-1}$$

where  $T$  is the time-averaged volume density of kinetic energy, while  $\beta = \rho_o / \rho$ , is the density ratio. Here,  $\rho_o$  is the density of the medium, and  $\rho$  is the density of the particle (cell)<sup>13)</sup>.

Addition of hypotonic medium into the cells will result to a decrease in  $\beta$  value, thus increasing the value  $F$ . This is followed by cell volume increase which will result to a directly proportional increase of the value  $F$ . This would mean that a 3 x increase in cell volume (at about 5 min of hypotonia), would result to more than 3 x increase in magnitude for  $F$  when combined with the density effect.

It has also been known that cells swell in response to hypotonia, with the cell membrane as the major player of this event. Nyborg extensively described tension on a cell membrane under the influence of internal and external pressures. For a membrane of thickness  $h$  the quantity of tension  $\sigma$  is defined by,

$$s = S_o h,$$

where  $S_o$  is the stress in the function of pressure ( $P$ ) acting on the membrane. Furthermore, if membrane thickness  $h$  is much less than the cell radius  $R$  ( $h \ll R$ ), tension can be expressed by,

$$2s = R (P - P_{ext}),$$

where  $P$  is the pressure on the interior of the cell and  $P_{ext}$  the pressure outside, while  $P - P_{ext}$  is denoted by  $\Delta P$ . In the case of hypotonic cell swelling,  $R$  increases as  $\Delta P$  increases due to increase in  $P$ , thus increasing tension on the membrane. In addition, in the strained membrane, an increased spacing between particles along the axis parallel to the membrane is expected.

Changes in cell shape and size may occur as  $\Delta P$  increases; the cell may burst at some critical value of  $\Delta P$ .

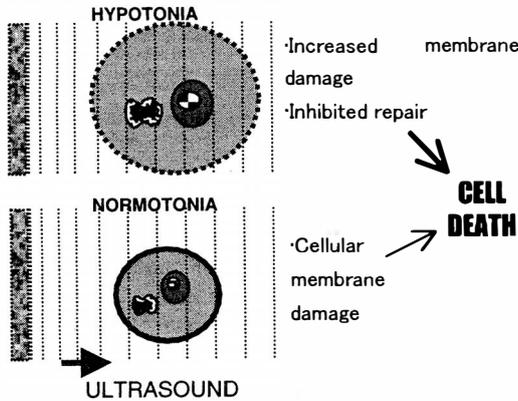


Fig. 2. Mechanism of enhanced ultrasound-induced cell killing by hypotonia.

In addition to increased membrane damage, in hypotonia, cells were shown to have poor membrane repair ability (Fig. 2). This was supported by ion images<sup>11</sup>.

#### *Ultrasound-induced cell killing is inhibited by carbon dioxide*

Dose dependent inhibition of ultrasound effects (both bioeffects and chemical effects such as free radical production) was observed when we used equal doses of HCl and H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> to generated measurable concentration of CO<sub>2</sub> in the medium used<sup>14</sup>. It is known that CO<sub>2</sub> lowers the final temperature of collapsing bubbles since it has a lower value of  $\delta = C_p/C_v$ . For the adiabatic collapse of a cavitation bubble, the final intracavity temperature at the end of the collapse,  $T_f$  is given by

$$T_f = T_i (R_{max}/R_{min})^{\delta(\delta-1)}$$

Where  $T_i$  is the initial temperature,  $\delta$  is the specific heat ratio ( $C_p/C_v$ ) of the gas inside the bubble;  $R_{max}$  is the initial radius of a bubble which collapses to a final radius of  $R_{min}$ . Figure 3 below illustrates this concept.

This finding implies how handling of cell samples is important in experiments related to ultrasound effects, while also guides researches to consider CO<sub>2</sub> concentration in the living body when doing in vivo studies.

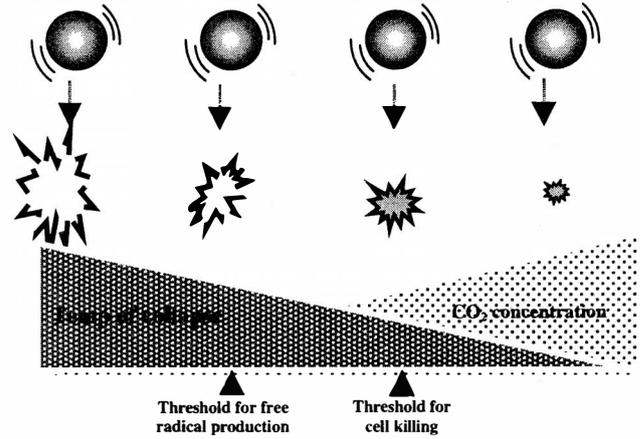


Fig. 3. Dose dependent inhibition of ultrasound-induced cell killing and free radical production due to the decreasing energy of cavitation collapse associated with increasing CO<sub>2</sub> concentration.

#### *Related studies in progress*

Based on the above hypothesis on the mechanism of cell killing induced by ultrasound<sup>15</sup>, we believe that certain conditions would optimize killing on a desired mode of cell death, e.g. apoptosis. Initial trials have indicated some promising results. We have succeeded killing 80% of cells without significant cell lysis; which means limiting the killing to apoptosis or necrosis. As to ultrasound-induced apoptosis, we have gathered considerable amount of data on its molecular mechanism. In addition, optimal condition for ultrasound-mediated DNA transfection<sup>16</sup> is also providing us data that can apparently compete with other methods currently being used in transfection for gene therapy. In another study we have shown that incubating cells for sometime would inhibit cell killing most likely by accumulation of CO<sub>2</sub> within the medium associated with consumption of other dissolved gasses; and at very high cell density, cell killing is also inhibited<sup>17</sup>. However, these two inhibitory factors would not prevent cell killing if microbubble is added before sonication.

In summary, our data provide information on the potential of ultrasound in therapy (Fig. 4), alone or in combination with other modalities.

The factors that enhance the effects are may

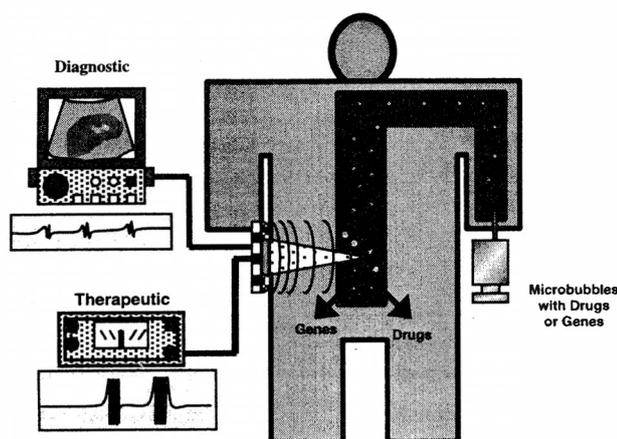


Fig. 4. A schematic diagram of a simultaneous use of therapeutic and diagnostic ultrasound clinically.

be useful in cases where effects of ultrasound are limited; while inhibitory factors may find their use as modulator in the therapeutic process. These informations also gave us better understanding of the mechanism of how ultrasound works and the possible problems that may be encountered when applied in vivo or clinically.

## References

1. Feril LB Jr., Kondo T, Takaya K. Enhanced ultrasound-induced apoptosis and cell lysis by a hypotonic medium. *Int J Radiat Biol* 2004;80 : 165-175.
2. Feril LB Jr, Kondo T, Umemura S, Tachibana K, Manalo AH, Riesz P. Sound waves and antineoplastic drugs: the possibility of an enhanced combined anticancer therapy. *J Med Ultrasonics* 2002; 29: 173-187.
3. Feril LB Jr, Kondo T, Zhao QL, Ogawa R, Tachibana K, Kudo N, Fujimoto S, Nakamura S. Enhancement of ultrasound-induced apoptosis and cell lysis by echo-contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 331-317.
4. Feril LB Jr, Kondo T, Zhao QL, Ogawa R. Enhancement of hyperthermia-induced apoptosis by non-thermal effects of ultrasound. *Cancer Lett* 2002; 178: 63-70.
5. Honda H, Zhao QL, Kondo T. Effects of dissolved gases and an echo contrast agent on apoptosis induced by ultrasound and its mechanism via the mitochondria-caspase pathway. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 673-682.
6. Kondo T, Kuwabara M, Sato F, Kano K. Influence of dissolved gases on chemical and biological effects of ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12: 151-155.
7. Tachibana K, Uchida T, Ogawa K, Yamashita N, Tamura K. Induction of cell-membrane porosity by ultrasound. *Lancet* 1999; 353: 1409.
8. Riesz P and Kondo T. Free radical formation induced by ultrasound and its biological implications. *Free Radicl Biol Med* 1992; 13: 247-270.
9. Kondo T and Kano E. Enhancement of hyperthermic cell killing by non-thermal effect of ultrasound. *Int J Radiat Biol* 1987; 51: 157-166.
10. Riesz P, Kondo T and Krishna CM. Free radical formation by ultrasound in aqueous solutions. A spin trapping study. *Free Radic Res Com* 1990; 10: 27-35.
11. Ogawa R, Kondo T, Mori H, Zhao QL, Fukuda S, Riesz P. Effects of dissolved gases and an echo contrast agent on ultrasound mediated in vitro gene transfection. *Ultrason Sonochem* 2002; 9: 197-203.
12. Feril LB Jr, Tsuda Y, Kondo T, Zhao QL, Ogawa R, Cui ZG, Tsukada K. A free radical generator, 2,2' azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride, enhances ultrasound-induced killing of U937 lymphoma cells cap. *Cancer Sci* 2004;95 : 181-185. ital.
13. Nyborg WL. *Intermediat Biophysical Mechanics*. 1975; (Philippines: Cummings Publishing Company, Inc.)
14. Feril LB Jr, Kondo T, Ogawa R, Zhao QL. Dose-dependent inhibition of ultrasound-induced cell killing and free radical production by carbon dioxide. *Ultrason Sonochem* 2003; 10: 81-84.
15. McNeil PL and Terasaki M. Coping with the inevitable: how cells repair a torn surface

membrane. *Nature Cell Biol* 2001; **3** : E124-E129.

16. Nozaki T, Ogawa R, Feril LB Jr, Kagiya G, Fuse H, Kondo T, Enhancement of ultrasound-mediated gene transfection by membrane modification. *J Gene Med* 2003; **5** : 1046-1055.
17. Brayman AA, Doida Y and Miller MW. Apparent contribution of respiratory gas exchange to the in vitro "cell density effect" in ultrasonic cell lysis. *Ultrasound Med Biol* 1992; **18**: 701-714.

---

## REVIEW

---

### Treatment of developmental jaw deformity

#### —The osteotomy to aim at the improvement of the masticatory function—

Shigehito Wada, Isao Furuta

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

Key words : osteotomy, jaw deformity, oral surgery, masticatory function

#### 1 : jaw deformity

Jaw deformity can be classified as either acquired or developmental. Developmental deformities arise from abnormal growth of facial or skeletal system. Many of these deformities have a significant malocclusion and severe facial disharmony. Epidemiologic surveys in United States demonstrate that the approximately 10% of the population has a class II malocclusion (maxillary protrusion or mandibular retrusion), 1% of which require the surgical operation to correct the skeletal deficiency and, similarly, approximately 2.5% of the population has a class III malocclusion (mandibular protrusion or maxillary retrusion), 40% of which requires the surgical operation to correct the skeletal deficiency. Originally, treatment for these deformities has been aimed at the improvement of the masticatory function with little attention to the accompanying deformity of facial skeleton. The genetic factors play an important role in these deformities. For example, a familial tendency of a prognathic or deficient mandible is often seen in a patient with a jaw deformity. Many patients with these deformities have the masticatory dysfunction rather than the esthetic displeasure. Therefore the osteotomy to aim at the improvement of the masticatory function was performed on only patient with its indication. The facial profile is often secondarily improved by this operation, but the operation performed by oral surgeons is not the same as facio-plasty at all.

#### 2 : Diagnosis and preoperative treatment

Diagnosis is twofold, reflecting identification of the malocclusion and the dysgnathia. But in general there is conformity between the malocclusion and the dysgnathia. The occlusal disharmony is estimated by the clinical findings, x-ray, photogram, and study model, and then the most of diagnosis is easily made by oral surgeon and orthodontist. It is obvious that not all malocclusion require the surgical procedure. If the dysgnathia is slight, the orthodontic treatment alone may be the better treatment for this case. But in some cases, an ideal occlusal relationship cannot be achieved by only orthodontic treatment because of severe skeletal discrepancy. The operation combined with orthodontic treatment finally becomes indispensable in a certain kind of case.

Treatment of the adult case can be started without delay, but questions often arise about the growing child with these deformities. If the adequate growth potential remains, growth modification with functional appliances may be the preferred treatment. Surgery usually is applied to patients who do not respond to growth modification.

In many cases, the crowding of the anterior teeth occurs as a compensatory response to a developing deformity. Undesirable dental compensations for skeletal discrepancy must be corrected before the surgery by orthodontically teeth repositioning without considerations for the bite relationship to the opposing arch. The

important steps in the orthodontic preparation are to arrange the dental arch and establish the proper anteroposterior and vertical position of the incisors. The period of orthodontic preparation varies from several months to a few years due to symptom. When the patient is getting near to the end of orthodontic therapy for surgical operation, it is very useful to take impression and examine the hand-articulated models for occlusal assessment. Orthodontic device could be strong to withstand the forces resulting intermaxillary fixation with the wire and surgical manipulation. Moreover, it is necessary to treat dental caries, periodontitis, and pericoronitis, etc. completely before surgical operation.

### 3 : Typical cases

#### a) Mandibular deficiency (Figure 1)

The most remarkable feature of the mandibular deficiency is a retrocursive mandible in the profile aspect. Other clinical features associated this jaw deformity are an excess labiomental fold with a procumbent appearance of lower lip, abnormal form of upper lip, and bird face. These cases usually have an abnormal occlusion as class II molar and cuspid relationships and an excessive overjet in the incisor relationship. For the most popular treatment, the bilateral sagittal split osteotomy is performed in order to extend the mandible. To improve the retruded position of the chin, the genioplasty is often performed together with this osteotomy. This technique can increase the lower facial height with intraoral incision and osteotomy.

#### b) Maxillary excess (Figure 2)

Maxillary excess occurs a convex facial profile associated with the incisor protrusion and the class II malocclusion. The clinical manifestation is marked by the prominence of the upper lip and the excessive exposure of the gingiva and the anterior teeth. The maxillary excessive growth can occur toward anteroposterior, vertical, or lateral directions. Until the early 1970s, the main treatment was the segmental

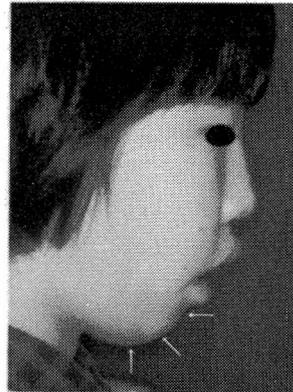


Figure 1

#### Figure 1

Mandibular deficiency:  
Abnormal appearance of the inferior face with mandibular deficiency. Arrows indicating the retrognathism of the mandible.

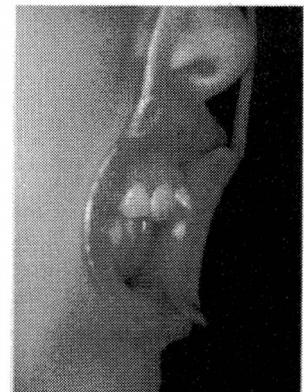


Figure 2

#### Figure 2

Maxillary excess:  
Severe class II malocclusion resulting from maxillary excess. The excessive overjet of about 10mm is admitted.

osteotomy. Now, the Le fort I total maxillary osteotomy is performed as a most popular treatment for this facial deformity.

#### c) Mandibular excess (Figure 3 A, B, C, and D)

Mandibular excess often involves the abnormal occlusion of class III, characterizing a reverse overjet in the incisor area and a facial deformity. Maxillofacial countenance associated with this deformity is characterized by a prominence of the lower third of face in the anteroposterior and vertical dimension. In serious cases, the close of lip is impossible without straining the orbicularis oris muscles. This jaw deformity is easily corrected by either the intraoral bilateral sagittal or vertical ramus osteotomy. The former is chiefly performed in our department for the reasons that the wide contact of excised bone aspect can be kept surely. The method of operation in our department is described later in detail. When the mental prominence remains after this ramus osteotomy, the genioplasty is occasionally used together with this operation. The main purpose of this operation is an improvement of not the aesthetic condition but the masticatory function.

#### d) Mandibular asymmetry (Figure 4 A and B)

In existences such as hemifacial microsomia,

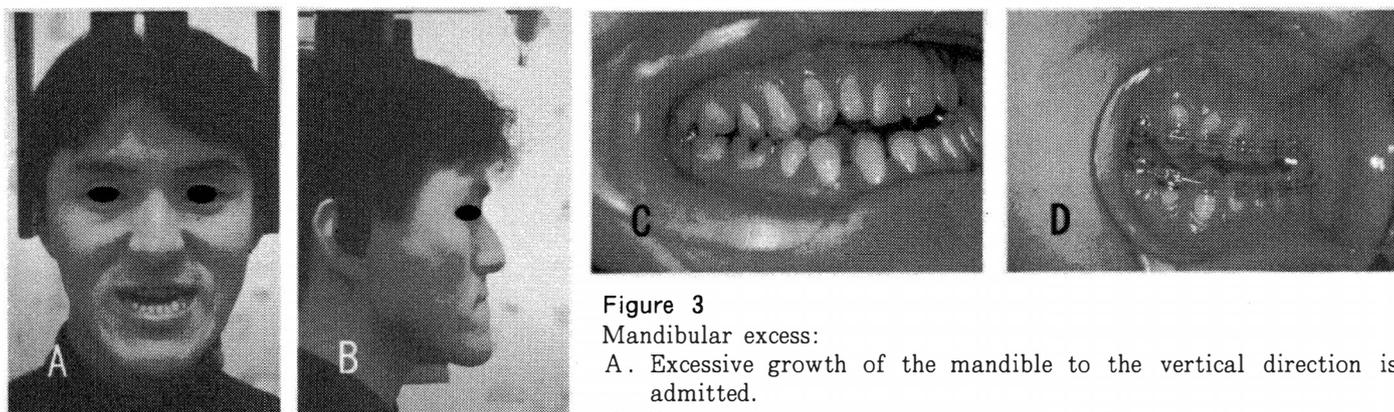


Figure 3 (A-D)

Figure 3

Mandibular excess:

- A. Excessive growth of the mandible to the vertical direction is admitted.
- B. Concave facial profile associated with the excessive mandibular growth.
- C. Abnormal occlusion of class III, characterizing a reverse overjet is admitted.
- D. Crowding teeth are properly arranged by orthodontic therapy before the osteotomy.

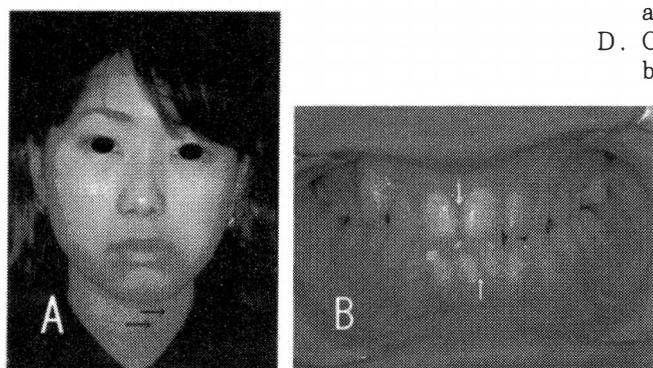


Figure 4

Figure 4

Mandibular asymmetry:

- A. Mental region has been displaced to the right side.
- B. Arrows indicating the discrepancy between upper jaw and lower jaw midline.

craniofacial microsomia, gigantism, fibrous dysplasia, or hemifacial atrophy, condylar hyperplasia as well as trauma may cause an asymmetric mandible and chin. If the displacement of facial midline is beyond the range of the allowance, the genioplasty should be intraorally performed to correct the asymmetries. The occlusion of this asymmetry is usually kept normal without masticatory dysfunction, and many patients satisfy the postoperative result by genioplasty alone.

#### 4 : Surgical technique

(sagittal ramus osteotomy: SRO)

The SRO is the most versatile operation and is able to be applied to various jaw deformities. This operation was originated by Obwegeser, and Dul-Pont added a useful modification that

extended the versatility of operation. The incision is performed in the buccal mucosa with the scalpel and the ablation is completed in the subperiosteal plane along the anterior border of the ramus and toward the coronoid process, escaping the outcrop of the buccal fat pad. Two-pronged periosteal ramus retractor makes the ramus dissection easy. The mandibular notch is clearly identified to protect the inferior alveolar neurovascular bundle before the osteotomy, otherwise the lower lip paresthesia or palsy happen at high frequency. To attain the sagittal division, the mucoperiosteal flap should be elevated laterally to disclose the inferior border until the antegonial notch. In the process of ramus osteotomy, only cortex is split by surgical engine bar, horizontally on the medial ramus surface above the inferior alveolar foramen and vertically on the lateral aspect in the premolar region (Figure 5 A, B, and C). The lateral, proximal segment bearing the condylar and coronoid processes is split from the distal, tooth-bearing segment by bone chisel and hammer. The inferior alveolar neurovascular bundle included in the distal segment is successfully preserved by this operation method. Once the osteotomy has been performed on each, the mandible is able to move into the desired position. In this new occlusal position, the intermaxillary fixation is conducted by

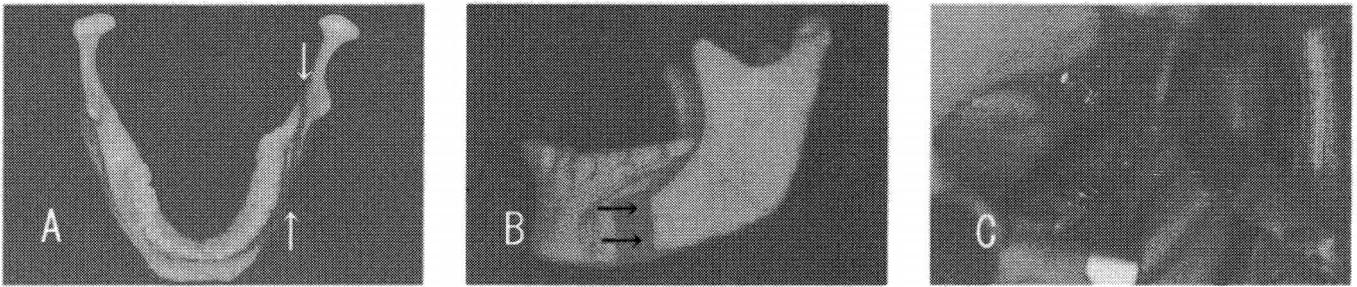


Figure 5 (A-C)

Figure 5

Osteotomy site of the mandible:

- A. In the axial view, the sagittal division of the mandibular ramus is presented. Note the distalsegment including the mandibular foramen.
- B. The sagittal view indicating the vertical cut of mandibular bone behind the mental foramen.
- C. Intraoperative finding showing the mandible divided into the proximal and distal segment.

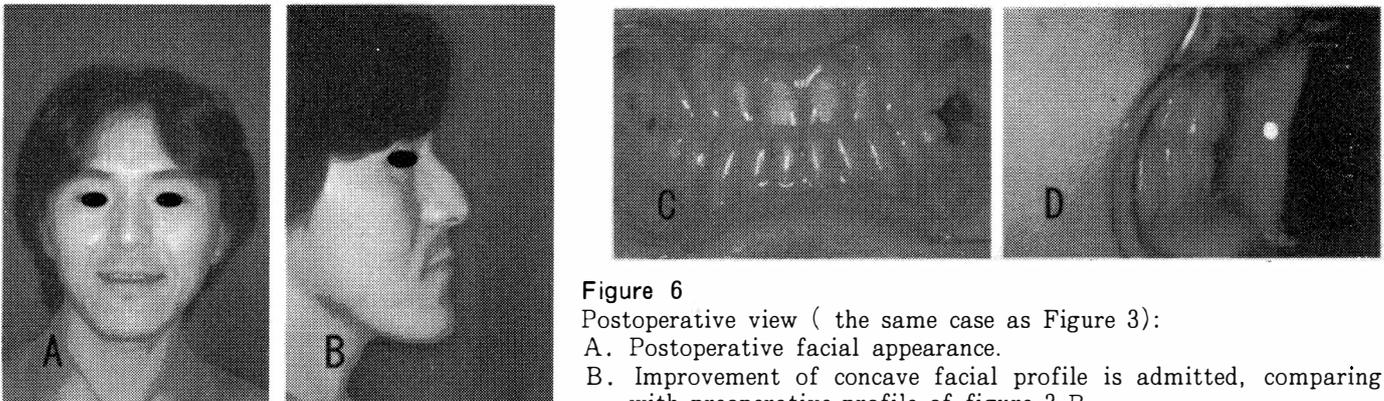


Figure 6 (A-D)

Figure 6

Postoperative view ( the same case as Figure 3):

- A. Postoperative facial appearance.
- B. Improvement of concave facial profile is admitted, comparing with preoperative profile of figure 3 B.
- C. deal occlusion is obtained without the postoperative orthodontic therapy.
- D. Overbite and overjet are extremely natural, and the masticatory function is successfully improved.

wiring. We prefer to use a titanium miniplate and screw to fix the proximal and distal segments. The intermaxillary fixation is maintained for about six weeks to obtain the normal bone union (Figure 6 A, B, C, and D). During the period of rehabilitation, the application of light training elastic may assist familiarization with newly acquired occlusion.

### 5 : Summary

Developmental jaw deformity is various from the slight case to the severe case on the masticatory dysfunction, but it is not rare to be accompanied by serious worry which originates in the cosmetic problem. It is important that the final purpose of the treatment of jaw deformity is to obtain a normal occlusion, and not to improve a cosmetic problem.

### 6 : References

- Pedersen G.W.: Oral Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders, 325-366, 1988.
- Tucker M.R.: Correction of Dentofacial Deformities. In: Peterson L.J.(ed). Oral and Maxillofacial Surgery. St.Louis: Mosby, 614-655, 1998.
- Salyer K.E.: Aesthetic Craniofacial Surgery. Philadelphia: Gower Medical Publishing, 154-168, 1989.

## REVIEW

# Carcinogenesis of the tobacco specific production, especially in NNK, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyle)-1-butanone

Hekmat Osman Abdel Aziz, Kazuhiro Nomoto, Yasuo Takano  
First Department of Pathology, Toyama Medical Pharmaceutical University

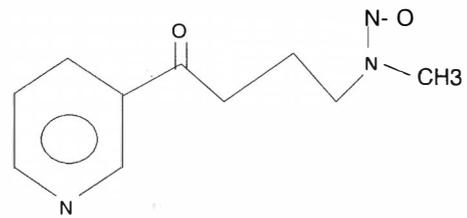
### Definition

NNK [4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyle)-1-butanone], a nicotine-derived nitrosaminoketone, is contained in tobacco smoke and is known to be a lung carcinogen. It is one of the most potent carcinogenic nitrosamines in laboratory animals and has, therefore, been implicated as a major cause of tobacco associated lung cancer<sup>(1)</sup>.

There are about 55 carcinogens in cigarette smoke that have been evaluated by the International Agency for Research on Cancer (IARC) and for which there is sufficient evidence for carcinogenicity in either laboratory animals or humans<sup>(2)</sup>. NNK is a potent lung carcinogen in rats, mice, and hamsters<sup>(3)</sup>, being the only compound in cigarette smoke that has so far been found to induce lung tumors systemically in all three commonly used rodent models. The organospecificity of NNK for the lung is remarkable; it induces tumors of the lung, mainly adenomas and adenocarcinomas, independent of the route of administration and in both susceptible and resistant strains of mice (Table 1)<sup>(3)</sup>. It has been proposed as partially responsible for the recent dramatic increase in adenocarcinoma of the lung<sup>(4)</sup>.

### Structure

Nicotine is a tertiary amine consisting of a pyridine and a pyrrolidine ring and NNN is formed by nitrosation of the latter. Production of NNK involves nitrosation under opening of the pyrrolidine ring (fig.2).



4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)

Fig.2 structure of NNK

### Exposure

NNK 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyle)-1-butanone has been found in a variety of tobacco products (chewing tobacco, snuff, cigarettes and cigars), in mainstream and side stream smoke from cigars and cigarettes, and in the saliva of chewers of betel quid with tobacco and oral snuff users. Daily exposure to tobacco specific nitrosamines is estimated as up to 20  $\mu$ g in smokers and 68  $\mu$ g in snuff dippers<sup>(5)</sup>.

### Experimental data

NNK was tested for carcinogenicity in several studies by subcutaneous injection in rats and hamsters and by intraperitoneal injection in mice. In hamsters, it induced benign and malignant tumors of the nasal cavity, trachea and lung, even after a single administration. In mice, NNK and its metabolites 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl-N-oxide)-1-butanone and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)butan-1-ol, induced benign and malignant tumors of the lung. Both sensitive and resistant mouse strains develop lung tumors when treated with NNK, although the

incidence and multiplicity in resistant strains are lower and the tumors require a longer time to develop (Table. 1) <sup>(3)</sup>. The lung is the main target of NNK carcinogenicity although liver and forestomach tumors are seen occasionally. The A/J mouse, a sensitive strain, has been used extensively for studies of lung induction by NNK. The most commonly applied model features a single ip dose of 10  $\mu$  mol <sup>(6)</sup>. NNK and its metabolites can cross the placental barrier in mice and can be metabolically activated by mouse fetal tissues.

Table 1. Induction of lung tumors by NNK (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone)

Species and strain	Route
Mouse	
A/J	i.p. gavage
Sencar	Skin
BALB/c	Oral
Swiss	Oral, i.p.
C3b6F1	i.p.
C3H/HeJ	i.p.
C57/BL/6	i.p.
(A/JxTSG-p53)F2	i.p.
F344 rat	s.c., p.o., oral swab, gavage, intravesicular
Syrian golden hamster	s.c., application to cheek pouch
Mink	s.c.

i.p. - intraperitoneal; p.o. - per os (i.e., orally via drinking water); and s.c.- subcutaneous.

### Mechanisms of NNK induction of lung cancer

There are general principles for understanding the mechanism of tobacco carcinogenesis.

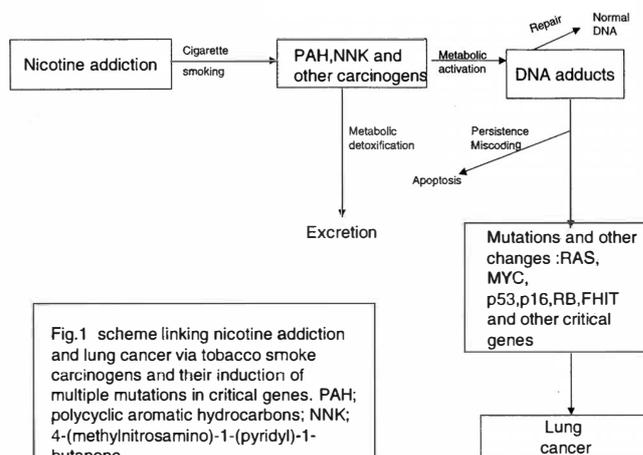
The following fig.(1) illustrates the overall framework for discussing these principles.

1. Carcinogens form the link between nicotine addiction and lung cancer.
2. Nicotine addiction is the reason that people continue to smoke <sup>(7)</sup>.
3. While nicotine itself is not considered to be carcinogenic, each cigarette contains a mixture of carcinogens, including small doses of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and 4- (methylnitrosamino)-1-(3-

pyridyl)-1- butanone (NNK) among other lung carcinogens, tumor promoters and cocarcinogens <sup>(2)</sup>.

4. Carcinogens such as NNK& PAHs require metabolic activation to exert their effects; there are competing detoxification pathways, and the balance between metabolic activation and detoxification differs among individuals and will affect cancer risk.
5. The metabolic activation process leads to the formation of *DNA adducts, which are carcinogen metabolites bound covalently to DNA*, usually at adenine or guanine.
6. If DNA adducts escape cellular repair mechanisms and persist, they may lead to miscoding, resulting in a permanent mutation.
7. Cells with damaged DNA may be removed by apoptosis, or programmed cell death.
8. If a permanent mutation occurs in a critical region of an oncogene or tumor suppressor gene, it can lead to a- activation of the oncogene or b- deactivation of the tumor suppressor gene.
9. Multiple events of this type lead to aberrant cells with loss of normal growth control and ultimately, to lung cancer.

There is now a large amount of data on mutations in human KRAS and p53 (also known as TP53) genes in lung tumors from smokers, and attempts have been made to link these mutations to specific carcinogens in tobacco smoke .



## NNK :uptake, metabolism, and adduct formation

Fewer than 20% of smokers will get cancer<sup>(8)</sup>. Susceptibility will depend in part on the balance between carcinogen metabolic activation and detoxification in smokers.

Carcinogens are enzymatically transformed to a series of metabolites as the exposed organism attempts to convert them to forms that are more readily excreted.

NNK metabolism pathways are illustrated in (fig. 3).

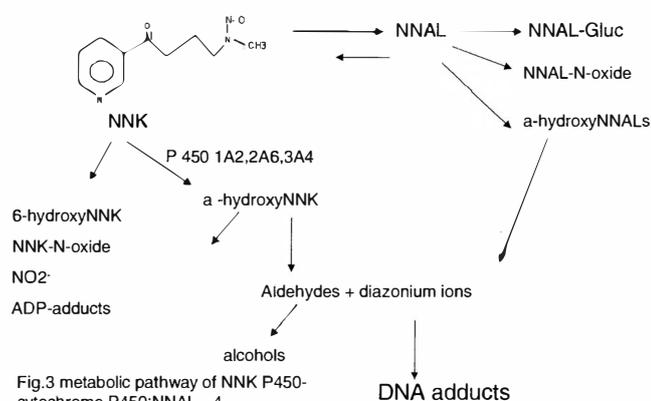


Fig.3 metabolic pathway of NNK P450-cytochrome P450; NNAL- 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol.

### 1. Metabolism of NNK and NNAL

Five types of transformations has been observed: Carboxyl reduction, Pyridine oxidation,  $\alpha$  - Methylene hydroxylation,  $\alpha$  - Methyl hydroxylation ADP adduct formation and Denitrosation.

- Carboxyl reduction;** reduction of the NNK carboxyl group produces NNAL<sup>(9)</sup>, the predominant NNK metabolite formed in vitro with many tissues. This is the case in rodent and human liver, as well as in human lung and in rat intestine. NNAL has carcinogenic activity similar to NNK and indeed can be oxidized to form NNK. NNAL can form NNAL-Gluc which is probably a detoxification product. P450 plays little role in NNAL formation.
- Pyridine oxidation;** pyridine oxidation results in the formation of NNAL N-oxide, the major metabolite of NNK in rat and mouse lung microsomes. Pulmonary P450s are the major catalysts of pyridine

n-oxidation as well as  $\alpha$  -hydroxylation of NNK and NNAL<sup>(10)</sup>.

- $\alpha$  - Methylene hydroxylation ;** hydroxylation of the methylene carbon adjacent to the N-nitroso group produces the unstable intermediate  $\alpha$  -methylenehydroxy-NNK, which spontaneously decomposes to methane diazohydroxide. This methylates DNA forming a variety of adducts.
- $\alpha$  - Methyl hydroxylation;** hydroxylation of the NNK methyl group yields  $\alpha$  -hydroxymethyl NNK which decomposes spontaneously to formaldehyde and diazohydroxide or diazonium ions. The latter pyriloxobutylate DNA and are important in NNK carcinogenesis.

### 2. Enzyme involvement in NNK metabolism

The initial steps are usually carried out by cytochrome P450 (P450s)

enzymes, encoded by the CYP family of genes, which oxygenate substrates<sup>(11)</sup>. Other enzymes such as lipoxygenases, cyclooxygenases, myeloperoxidase, and monoamine oxidases, may also be involved, but less frequently. P450s 1A2, 2A, 2B1, and 3A play roles in oxidative metabolism of NNK in rats and mice.

- Carboxyl reduction;** this reaction is mediated by carbonyl reductases. 11- $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase, a microsomal enzyme responsible for the interconversion of active 11-hydroxyglucocorticoids to inactive 11-oxo forms has been identified as one carboxyl reductase involved in the reduction of NNK to NNAL.
- Pyridine oxidation;** there is strong evidence that P450 2B1 is one of the major rat hepatic P450 forms responsible for conversion of NNK to NNK N-oxide.
- $\alpha$  - Methylene hydroxylation;** subtypes of P450s such as P450 1A1, 2A1, 2B1, 2F, 2A4, 2A6 and 3A4, have been found to have a role in this reaction.
- $\alpha$  - Methyl hydroxylation;** this is probably a P450 mediated reaction.

### 3. DNA binding of NNK and NNAL

Some of the metabolites produced by the P450s react with DNA or other macromolecules to form covalent binding products known as adducts. Their generation is referred to as metabolic activation, other reactions being considered as detoxification pathways. (Fig 3).

1. The major metabolic activation pathway of NNK and its main metabolite, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL), occur by hydroxylation of the carbons adjacent to the N-nitroso group ( $\alpha$ -hydroxylation), which leads to the formation of two types of adducts: methyl adducts, such as 7-methylguanine or O<sup>6</sup>-methylguanine, and pyridyloxobutyl adducts.

2. O<sup>6</sup>-methylguanine plays a critical role in mouse lung tumorigenesis by NNK<sup>(3)</sup>.

Thus there are two major types of NNK-DNA adducts: methyl adducts formed by  $\alpha$ -Methylene hydroxylation and pyridyloxobutyl adducts formed by  $\alpha$ -Methyl hydroxylation.

DNA methylation ( $\alpha$ -Methylene hydroxylation).  $\alpha$ -Methylene hydroxylation of NNK yields methane diazohydroxide and/or the methyldiazonium ion, which reacts with DNA producing 7-mG, O<sup>6</sup>-mG, and O<sup>4</sup>-mT. DNA methylation by NNK has been observed in a number of in vitro studies with different systems capable of metabolic activation, including rat lung cells and lung, liver, or nasal mucosal microsomes, rat oral tissue, and hamster lung.

DNA Pyridyloxobutylation ( $\alpha$ -Methyl hydroxylation). Pyridyloxobutyl adducts inhibit AGT, the enzyme responsible for repair of O<sup>6</sup>-mG.

#### DNA repair processes

DNA repair processes are important in determining whether DNA adducts persist. Because smoking is a chronic habit, we can expect a steady-state DNA adduct level to be achieved

by the opposing effects of damage and repair: direct repair, base excision repair and nucleotide excision repair. With respect to smoking and lung cancer, direct repair of O<sup>6</sup>-methyldeoxyguanosine by O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA alkyltransferase (AGT) and nucleotide excision repair of PAH-DNA adducts would appear to be the most relevant processes. In smokers, the AGT that would repair O<sup>6</sup>-methylguanine formed from NNK, might be inhibited by pyridylobutylated DNA, as shown in mice<sup>(2)</sup>.

#### Effects of NNK on tumor suppressor genes and oncogenes.

As indicated in fig<sup>(1)</sup>, the direct interaction of metabolically activated carcinogens with critical genes such as the p53 tumor suppressor gene and the Kirsten-ras (Kras) oncogene, is central to the hypothesis that specific carcinogens form the link between nicotine addiction and lung cancer.

##### *The p53 gene*

The p53 gene plays a central role in the delicate balance of cellular proliferation and death. It is mutated in about half of all cancer types, including more than 50% of lung cancers. Point mutations at G are common. In a sample of 550 p53 mutations in lung tumors, 33% were G→T transversions while 26% were G→A transitions. (A Purine → Pyrimidine or Pyrimidine → Purine mutation is referred to as a transversion, while a purine → purine or pyrimidine → pyrimidine mutation is called a transition).

A positive relationship between lifetime cigarette consumption and the frequency of p53 mutations and of G→T transversions on the non-transcribed DNA strand also has been noted. These observations are generally consistent with the fact that most activated carcinogens react predominantly at G and the repair of the resulting adducts would be slower on the nontranscribed strand, and thus support the hypothesis outlined in fig.1<sup>(3)</sup>.

Many factors influence the type of mutations

of p53. These include the type of DNA adduct formed, the extent to which it is repaired, its sequence context, and the DNA polymerases involved.

It has been demonstrated that cytosine methylation greatly enhances guanine alkylation at all CpG sites in the p53 gene by a variety of carcinogens. O<sup>6</sup>-Alkylguanine, formed from nitrosamines, is another likely cause of G→A transitions. NNK derived intermediates can cause G→T transversion.

#### Kras gene;

Mutations in codon 12 of *Kras* are found in 24%-50% of human primary adenocarcinomas but are rarely seen in other lung tumor types<sup>64</sup>. These mutations are more common in smokers and exsmokers than in non smokers, which suggests that they may be induced by direct reaction with the gene of an activated tobacco smoke carcinogen.

In the mouse, the O<sup>6</sup>-methylguanine pathway of NNK metabolic activation is dominant, resulting in a high percentage of GGT→GAT mutations in codon 12 of the *Kras* gene.

The p16<sup>ink4a</sup> tumor suppressor gene is inactivated in more than 70% of human non-small-cell lung cancers, via homozygous deletion or in association with aberrant hypermethylation of the promoter region.

In the rat, 94% of the adenocarcinomas induced by NNK have been found to be hypermethylated at the p16 gene promoter. This change is frequently detected in hyperplastic lesions and adenomas, which are precursors to the adenocarcinomas induced by NNK. Similar results were obtained for human squamous cell carcinomas of the lung. Methylation of p16 is associated with loss of expression in tumors and precursor lesions, indicating functional inactivation of both alleles. Aberrant methylation of p16 has been suggested as an early marker of lung cancer<sup>65</sup>.

#### Retinoblastoma (RB)

The expression of cell cycle proteins is related

to p16 and retinoblastoma (RB) genes; NNK-induced mouse lung tumors appear to resemble human non-small-cell lung cancers in cell cycle proteins<sup>66</sup>.

#### References

1. Hecht SS and Hofmann D, Tobacco-specific nitrosamines: an important group of carcinogens in tobacco smoke, *Carcinogenesis* 1988; 9: 1665-1668.
2. Hoffmann D and Hoffmann I, The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997;50:307-64.
3. Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol* 1998;11:559-603.
4. Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ, Goodman SN, Evers SG, Kensler TW, et al. K-ras oncogene activation in lung adenocarcinoma from former smokers. Evidence that K-ras mutations are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 1993; 72: 432-8.
5. Hoffmann D, Brunnemann K. D, Prokopczyk B, and Djordjevic, M V. tobacco specific n-nitrosamines and areca-derived n-nitrosamines: chemistry, biochemistry, carcinogenicity, and relevance to humans. *J. Toxicol. Environ. Health* 1994;41:1-52.
6. Hecht SS, Morse MA, Amin S, Stoner GD, Jordan KG, Choi CI, and Chung FL. Rapid single-dose model for lung tumor induction in A/J mice by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and the effect of diet. *Carcinogenesis* 1989;10: 1901-1904.
7. Surgeon General. The health consequences of smoking: nicotine addiction. Washington (DC): U.S. Gov Print; 1988.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). Tobacco smoking. In: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 38. Lyon (France): IARC; 1986; 37-375.

9. Hecht, S, Young R, and Chen C B. Metabolism in the F344 rat of 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, a tobacco specific carcinogen. *Cancer Res* 1980; 40: 4144-4150.
10. Ardies CM, Smith TJ, Kim S, and Yang CS. Induction of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) activation in rat lung microsomes by chronic ethanol consumption and repeated running exercise. *Cancer Lett* 1996; 103:209-218.
11. Guengerich FP. Cytochrome P450 enzymes. In Guengerich FP, editor. *Comprehensive toxicology: biotransformation*. Oxford (U.K.): Elsevier Science; 1997; 3: 37-68.
12. Wang L, Spratt TE, Liu XK, Hecht SS, Pegg AE and Peterson LA. Pyridyloxobutyl adduct O6-(4-oxo-4-(3-pyridyl)butyl)guanine is present in 4-(acetoxymethylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-treated DNA and is a substrate for O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase. *Chem Res Toxicol* 1997; 10: 562-7.
13. Hussain SP and Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res* 1998;85:4023-37.
14. Mills NE, Fishman CL, Rom WN, Wubin n and Jacobson DR. increased prevalence of K-ras oncogene mutations in lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 1995; 55:1444-7.
15. United States Department of Health and Human Services. *The health consequences of involuntary smoking: a report of the Surgeon General*. Washington (DC): Department of Health and Human Services; 1986.
16. Issa JP, Baylin SB and Belinsky SA. Methylation of the estrogen receptor CpG island in lung tumors is related to the specific type of carcinogen exposure. *Cancer Res* 1996;56:3655-8.

## 学位授与

平成14年度大学院医学系研究科博士課程

学位記 番号	氏名	博士論文名	講座
医 甲 第309号	尾 屋 剛 志 オ ヲ ヲ ケ シ	PDGF-B発現は末梢神経損傷後に増強される (Platelet-derived growth factor-B expression induced after rat peripheral nerve injuries)	病理学 (二)
医 甲 第310号	板 澤 寿 子 イ タ カ ツ シ ヨ	Developmental changes in IL-12 producing ability by monocytes and their relevance to allergic diseases (成長に伴う単球におけるIL-12産生能の推移とアレルギー 疾患の関連性)	小児科学
医 甲 第311号	田 口 芳 治 タ ケ ヲ ヒ	Capillary vessel remodeling occurs following permanent bilateral common carotid artery ligation in Wistar rats. (ラット両側総頸動脈閉塞モデルにおける毛細血管再構築の検討)	内科学 (二)
医 甲 第312号	土 居 寿 男 ド イ トシ オ	A coronary active perfusion system for off-pump coronary artery bypass: The optimal flow setting and comparison with passive external shunt system. (心拍動下バイパス術における能動的冠灌流装置: 至適灌流量 および受動的体外灌流システムとの比較)	外科学 (一)
医 甲 第313号	栗 脇 淳 一 クリ ヲキ ジュンイチ	Comparison of brain activity between dopamine D2- receptor knockout and wild mice in response to dopamine agonist and antagonist assessed by fMRI (機能的磁気共鳴画像法によるドパミンD2受容体ノックアウト 及び野生型マウスのドパミン作動薬及び遮断薬に対する脳応答 性の比較)	生理学 (二)
医 甲 第314号	旭 雄 士 アサヒ オス	Neuronal responses to a delayed-response delayed- reward go/nogo task in the monkey posterior insular cortex (サル後部島皮質ニューロンの遅延反応・遅延報酬 go/nogo課 題への応答性)	脳神経外科学
医 甲 第315号	阿 部 由 美 子 アベ ユミコ	The effect of tissue plasminogen activator on spinal cord injury in mice (マウスにおける組織型プラスミノゲンアクチベータの脊髄損傷 への影響)	整形外科

医 甲 第316号	片 山 理 恵 カタヤマ リエ	Efficient gene delivery to articular cartilage using electroporation (エレクトロポレーションによる関節軟骨への効率的な遺伝子導入)	整形外科学
医 甲 第317号	田 仲 耕 大 タナカ コウダイ	Subchronic phencyclidine administration alters social interaction and central vasopressin receptor binding in rats (フェンサイクリジン亜慢性投与によるラットの社会的行動および中枢性バソプレッシン受容体結合性の変化)	精神神経医学
医 甲 第318号	中 村 圭 計 ナカムラ ケイジ	Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional MRI to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects (精神分裂病患者と健常者の判別のための3次元MRIによる脳形態測定)	精神神経医学
医 甲 第319号	中 村 伸 男 ナカムラ ノブオ	IL-1誘発眼炎症に及ぼす黄連解毒湯とその構成成分の効果 (Effects of Orengedoku-to and scutellariae radix extract on aqueous flare elevation induced by intravitreal interleukin-1 alpha in pigment rabbits)	眼 科 学
医 甲 第320号	ワニア クリスチナ・デ・ソウザ WÂNIA CRISTINA DE SOUZA	Neuronal activities in the anterior temporal areas of monkeys during a face identification task (アイデンティティ認知課題遂行中のサル前部側頭皮質における「顔」関連ニューロン活動)	生理学 (二)
医 甲 第321号	藤 井 望 フジイ ノゾム	Reduced Reserve of Glucose Transport and Impaired Fatty Acid Oxidation in Hypertensive Hearts Are an Early Indicator of the Transition Toward Heart Failure (高血圧性心不全への病態進行と心筋脂肪酸及びグルコース代謝障害の関連についての検討)	内科学 (二)
医 甲 第322号	安 田 恵 子 ヤスダ ケイコ	Spatial orientation of postrotatory nystagmus during static tilt in cats (ネコの回転後眼振に対する傾斜の影響と空間認識)	耳鼻咽喉科学
医 甲 第323号	山 田 哲 也 ヤマダ テツヤ	瞼裂縮小—眼瞼下垂—逆内眼角贅皮症候群, 小口病および両眼性視神経萎縮症の眼科学的, 遺伝学的研究	眼 科 学
医 甲 第324号	米 山 英 一 コメヤマ ヒロ	Cray matter features of schizotypal disorder patients exhibiting the schizophrenia-related code types of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (ミネソタ多面人格目録 (MMP I) にて統合失調症関連コードタイプを示す統合失調型障害患者の脳灰白質の形態的特徴)	精神神経医学

医 甲 第325号	イト ムラ ミ ホ 系 村 美 保	The effect of docosahexaenoic acid on physical aggression in schoolchildren-A randomized, double-blind, placebo -controlled trial (ドコサヘキサエン酸 (DHA) 含有食品が小学生の情動に及ぼす影響 -無作為二重盲検試験-)	和 漢 診 療 学
医 甲 第326号	ナカ ガワ タカ ヨ 中 川 孝 子	Therapeutic usefulness of Keishi-bukuryo-gan for diabetic nephropathy (糖尿病性腎症における桂枝茯苓丸の有用性)	和 漢 診 療 学
医 甲 第327号	フク タ カ ナ コ 福 田 加 奈 子	日本の臨床分離株を用いた <i>Helicobacter pylori</i> の <i>cagE</i> 遺伝子の解析 (Clinical relevance of <i>cagE</i> gene from <i>Helicobacter pylori</i> strains in Japan)	内 科 学 (三)
医 甲 第328号	ツァイ イン ラン 趙 英 姿	活性型Src発現はラット末梢神経損傷後に増強される (Active Src expression is induced after rat peripheral nerve injury)	歯 科 口 腔 外 科 学
医 甲 第329号	ツチ ヤ ヤス ノリ 土 屋 康 紀	A new pseudo-peptide of Arg-Gly-Asp(RGD) inhibits intrahepatic metastasis of orthotopically implanted murine hepatocellular carcinoma (合成Arg-Gly-Asp(RGD)擬似ペプチドは同所性に移植されたマウス肝癌の肝内転移を抑制する)	外 科 学 (二)
医 甲 第330号	ミヤ ザキ サト ミ 宮 崎 聡 美	Predominance of Th2-promoting dendritic cells in early human pregnancy decidua (妊娠初期脱落膜ではTh2細胞を誘導する樹状細胞が優位である)	産 科 婦 人 科 学
医 甲 第331号	コン ドウ サチ コ 近 藤 佐 千 子	グリア細胞株由来神経栄養因子GDNFの胸腺細胞の生存と成熟に及ぼす効果	免 疫 学
医 甲 第332号	シノ ダ コウイチロウ 篠 田 晃 一 郎	破骨細胞の分化誘導におけるTリンパ球の役割について (T cells negatively regulate osteoclast generation from peripheral blood monocytes and rheumatoid synovialoadherent cells)	内 科 学 (一)
医 甲 第333号	スバ ポー ン SUPAPORN フ ミ ア モー ン PHUMIAMORN	Induction of humoral and cell-mediated immunity to hepatitis B surface antigen by a novel adjuvant activity of Oka varicella vaccine (水痘生ワクチンのB型肝炎表面抗原に対する液性・細胞性免疫誘導性の特異性)	ウ イ ル ス 学
医 甲 第334号	リュウ 劉 チン リ 劉 庆 理	Heat-shock protein 70 binds caspase-activated DNase and enhances its activity in TCR-stimulated T cells (TCR刺激T細胞におけるHsp70によるカスパーゼ活性化DNase(CAD)の活性増強作用の分子機序)	免 疫 学

平成15年度大学院医学系研究科博士課程

医 甲 第335号	加藤 文一 カ トウ フシ イチ	Discrepant recovery course of sympathetic neuronal function and $\beta$ -adrenoceptors in rat hearts after reperfusion following transient ischemia (一過性虚血・再灌流後のラット心臓交感神経機能と $\beta$ 受容体密度の回復経過についての検討)	内科学 (二)
医 甲 第336号	川越 隆 カワ コエ タカシ	Response properties of mediodorsal thalamic neurons during performance of odor discrimination task in rats (ラット視床背内側核ニューロンの臭覚刺激-報酬連合学習課題応答性)	生理学 (二)
医 甲 第337号	小池 勤 コイケ ツトム	Abnormal renal structural alterations during the development of diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats (自然発症II型糖尿病モデルOLETFラットにおける糖尿病の進展に伴う糸球体と腎内抵抗血管の構造特性の変化)	内科学 (二)
医 甲 第338号	阪部 優夫 サカベ ユウオ	Enalapril prevents atrial fibrillation by suppressing fibrosis and connexin43 in a canine model of atrial pacing-induced cardiomyopathy (イヌの心房ペーシングによる心筋症モデルの心房細動慢性化の予防 : enalaprilによる間質線維化とコネクシン43の発現抑制を介する効果)	内科学 (二)
医 甲 第339号	杉森 一仁 スギ モリ カズ ヒト	Analysis of bone morphogenetic protein(BMP)-2-mediated anti-apoptotic mechanism in chondrocyte differentiation -Activation of PI3K/Akt-NF-kB signal transduction pathway by BMP-2 (軟骨細胞分化における骨形成因子(BMP) -2のアポトーシス抑制分子機構 - BMP-2によるPI3K/Akt-NF-kBシグナル伝達系の活性化 -)	整形外科学
医 甲 第340号	TRAN HAI ANH トラン ハイ アン	Specific roles of dopamine D1 and D2 receptors in spatial learning and predicting reward (空間学習及び報酬予期におけるドパミンD1およびD2受容体の特異的役割)	生理学 (二)
医 甲 第341号	野上 重治 ノガミ シゲハル	ZFH4 protein is expressed in many neurons of developing rat brain (ZFH4蛋白は発達期ラット脳の神経細胞に発現する)	整形外科学
医 甲 第342号	古沢アドリアネ 明美 フルザフ アドリアネ アケミ	Context-dependent neural responses during a conditional delayed stimulus-response association task in the rat hippocampal formation (条件性遅延刺激-反応連合課題におけるラット海馬体の文脈依存的ニューロン応答)	生理学 (一)

医 甲 第343号	山 田 邦 博 ヤマダ ヒロユキ	慢性心不全患者における運動時過剰換気の機序 - 二酸化炭素化学反射の重要性 -	内科学 (二)
医 甲 第344号	今 西 信 子 イマニシ ノブコ	Macrophage-mediated inhibitory effect of <i>Zingiber officinale</i> Rosc, an traditional oriental medicine, on the growth of influenza A/Aichi/2/68 virus (マクロファージを介した乾姜のA型インフルエンザウイルスAichi株の増殖抑制に関する研究)	和漢診療学
医 甲 第345号	岩 本 真 也 イワモト マサヤ	The effects and mechanisms of lymphocytapheresis for refractory ulcerative colitis (難治性潰瘍性大腸炎に対するリンパ球除去療法の効果とその作用機序の検討)	内科学 (三)
医 甲 第346号	大 江 公 晴 オオエ コウハル	Role of a spinal protein kinase C in the suppression of psychological dependence on morphine under chronic pain-like state (疼痛下におけるmorphineの精神依存形成の抑制に及ぼす脊髄内PKCの役割)	麻酔科学
医 甲 第347号	小 川 浩 平 オガワ ヒロノブ	Sodium butyrate enhances Fas-mediated apoptosis of human hepatoma cells (ヒト肝癌細胞株における酪酸ナトリウムのFas誘導アポトーシスに与える影響)	内科学 (三)
医 甲 第348号	薛 峰 セツ ヒロユキ	Hepatocyte growth factor gene therapy for two different types of hepatic failure in mice by naked DNA transfer into skeletal muscle with electroporation (急性肝障害および硬変肝部分切除後の肝不全マウスモデルにおけるHepatocyte growth factor遺伝子治療の有用性)	内科学 (三)
医 甲 第349号	浜 崎 景 ハマザキ ケイ	血清トリグリセライド及びレムナント様リポ蛋白-コレステロールに対するエイコサペンタエン酸投与の検討	和漢診療学
医 甲 第350号	平 野 克 治 ヒラノ カツハル	Overexpression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in mouse liver enhances the susceptibility of lipopolysaccharide leading to massive apoptosis of hepatocytes (肝内でのGM-CSFの過剰発現はLPSに対する感受性を高め、肝細胞のアポトーシスを誘導する)	内科学 (三)
医 甲 第351号	宮 寄 孝 子 ミヤノ タカコ	Fas-associated phosphatase-1 promotes Fas-mediated apoptosis in SW480 human colon cancer cells (FAP-1はヒト大腸癌細胞株SW480においてFAS誘導アポトーシスを促進する)	内科学 (三)

医 甲 第352号	オウ 王	エツ 悦	International collaborative study in genetic analysis of X-linked and autosomal recessive agammaglobulinemia (国際共同研究によるX連鎖性および常染色体劣性無ガンマグロブリン血症の遺伝子解析)	小児科学		
医 甲 第353号	タカ 高	ハン 橋	ヒロ 博	ユキ 之	胃癌患者の進行と予後におけるG2/M期制御蛋白の果たす役割の検討	外科学(二)
医 甲 第354号	テイ 程	シュン 春	ビ 美	非小細胞肺癌におけるc-erbB2の発現パターンとその機能的意義の解析	病理学(一)	
医 甲 第355号	ホン 本	ダ 田	ヒデ 秀	ミ 美	超音波によるアポトーシス誘導とその機構の解明 -ヒトリンパ腫細胞株U937を用いた検討-	放射線基礎医学
医 甲 第356号	ハヤシ 林	ヨウ 陽	コ 子	ヒトリンパ腫細胞株U937細胞における物理化学的ストレス誘導アポトーシスの情報伝達 -温熱処理および六価クロムの影響-	放射線基礎医学	
医 甲 第357号	アリ ALI	ナセルモアッ NASERMOADDELI	Relationships of job stress and sense of coherence with the status of well-being in civil servants (公務員の職域ストレス及び首尾一貫感覚が健康に及ぼす影響に関する研究)	保健医学		
医 甲 第358号	チン 陳	ショウ 暁	リ 莉	Evaluating quality of life and related lifestyle factors in Japanese children: results of the Toyama Birth Cohort Study (小児の生活の質の評価と生活習慣関連因子の疫学的検討: 富山出生コホート研究の結果から)	保健医学	
医 甲 第359号	ムラ 村	カミ 上	シ 史	ホウ 峰	3T3-L1脂肪細胞でのインスリンの蛋白合成作用に至るシグナル伝達におけるSHIP2の役割と過栄養状態での意義の解明	内科学(一)
平成14年度医学博士(論文博士)						
医 乙 第326号	うえ 上	の 野	えい 栄	いち 一	Mechanism on acceleration of sorbitol shock-induced glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes (3T3-L1脂肪細胞におけるソルビトール刺激による糖取込みの促進機序に関する研究)	内科学(一)
医 乙 第327号	かみ 神	やま 山	とも 朋	こ 子	Novel immunogenicity of Oka varicella vaccine vector expressing hepatitis B surface antigen (B型肝炎表面抗原を発現するOka水痘ワクチンベクターの免疫原性の特徴)	ウイルス学
医 乙 第328号	の 野	ぐち 口	きょう 京	磁気共鳴画像診断法(fluid-attenuated inversion recovery法)による微小クモ膜下出血の診断:基礎的および臨床的検討 (Diagnosis of minimal subarachnoid hemorrhage by FLAIR MR imaging: Experimental and clinical assessment)	放射線医学	

医 乙 第329号	こ じま やす お 小 嶋 康 夫	ヒト末梢血リンパ球の放射線誘発小核形成およびアポトーシス に対するシメチジンの防護作用 (Protective effects of cimetidine on radiation - induced micronuclei and apoptosis in human peripheral blood lymphocytes)	放射線基礎医学
医 乙 第330号	まし もと ひろ ふみ 岸 本 浩 史	Obstructive jaundice facilitates hepatic metastasis of B16F1 mouse melanoma cells: participation of increased VCAM-1 expression in the liver (マウス閉塞性黄疸モデルにおける肝転移増強効果：接着因子 VCAM-1発現の関与について)	外科学(二)
医 乙 第331号	ひ だか たか お 日 高 隆 雄	癌化学療法時の感染症予防に対するGranulocyte colony -stimulating factor および Macrophage colony-stimulating factorの効果についての研究 -基礎的および臨床的検討-	産科婦人科学
医 乙 第332号	たつみ たけ し 巽 武 司	Immunopharmacological properties of Oren-gedoku-to (a Kampo medicine,Huang-Lian-Jie-Du-Tang) on contact hypersensitivity reaction in mice (マウス接触性皮膚炎に対する黄連解毒湯の免疫薬理学的特徴)	和漢診療学
医 乙 第333号	ちん ちん 陳 睿	Mutation analysis of the G4.5 gene in Japanese patients with isolated left ventricular noncompaction (日本人左室心筋緻密化障害におけるG4.5遺伝子解析)	小児科学
医 乙 第334号	しお ぎま あり ひろ 塩 崎 有 宏	ヒト胎盤、絨毛癌細胞株および絨毛細胞株におけるsurvivinの 発現とアポトーシスの制御に関する研究	産科婦人科学
医 乙 第335号	やなぎ きわ しゅういちろう 柳 沢 秀一郎	有色家兎での実験的前房フレアの上昇に及ぼすカルシウム拮抗 作用を有する点眼薬(ベタキソロール及びイガニジピン)の効果	眼科学
医 乙 第336号	やま ぐち ひで とし 山 口 英 俊	Effects of T-588,a cognitive enhancer compound,on synaptic plasticity in the dentate gyrus of freely moving rats (自由行動下ラット海馬体歯状回におけるシナプス可塑性に対する 脳機能改善薬T-588の作用)	生理学(二)
医 乙 第337号	よこ やま とも のり 横 山 朋 典	Varicella-zoster virus gH:gL contains a structure reactive with the anti-human gamma chain of IgG near the glycosylation site (水痘带状疱疹ウイルス糖蛋白gH:gL及びヒトIgG- $\gamma$ 鎖間 における構造類似性に関する検討)	ウイルス学
医 乙 第338号	はま だ ひで お 濱 田 秀 雄	Development-associated myristoylated alanine-rich C kinase substrate phosphorylation in rat brain (ラット脳の発達にともなうMARCKSのリン酸化活性の変化)	脳神経外科学

医 乙 第339号	みづ まき 水 巻	やすし 康	Lipophilic fraction of Panax ginseng induces neuronal differentiation of PC12 cells and promotes neuronal survival of rat cortical neurons by protein kinase C dependent manner (薬用人参脂溶性画分はプロテインキナーゼCを介して培養PC12細胞を分化させラット大脳皮質神経細胞の生存維持を促進する)	脳神経外科学
医 乙 第340号	きむら 木 村	ひろし 寛	Prediction of progression from atypical to definite Meniere's disease using electrocochleography, glycerol and furosemide tests (蝸電図, グリセロール検査, フロセミド検査によるメニエール病疑い例からメニエール病確実例への移行予測)	耳鼻咽喉科学
医 乙 第341号	きざわ けん 木 澤 謙	し 司	Expression and Roles of Calcium Binding S100 Proteins in Hair (カルシウム結合S100蛋白質の毛組織における発現とその役割に関する研究)	皮膚科学
平成15年度医学博士(論文博士)				
医 乙 第342号	い はら ゆう 井 原 祐 治	し 治	Allelic imbalance of 14q32 in esophageal carcinoma (食道癌における染色体14番長腕32領域のアレル不安定性の検討)	外科学(二)
医 乙 第343号	かい ぬま しもさぶろう 貝 沼 茂三郎		C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療における漢方薬の効果についての検討	和漢診療学
医 乙 第344号	いし い よう 石 井 陽 子	こ 子	The ATBF1-A protein, but not ATBF1-B, is preferentially expressed in developing rat brain (ラット脳の発達過程において, 主としてATBF1-A 蛋白が発現し, ATBF1-B 蛋白は殆ど発現しない)	病理学(二)
医 乙 第345号	くわ もり とよ 桑 守 豊	み 美	n-3系多価不飽和脂肪酸およびタウリンを指標とした中国内モンゴルにおける栄養学的地域特性に関する研究	保健医学
医 乙 第346号	たか はし 高 橋	とあ 徹	Angiotensin-converting enzyme-gene polymorphism is associated with collagen I synthesis and QT dispersion in essential hypertension (本態性高血圧患者におけるACE遺伝子多型とI型コラーゲン合成およびQT間隔のばらつきに関する研究)	内科学(二)
医 乙 第347号	はた 畑	ゆきこ 由紀子	新規エクソン1aとalternative splicingから生じるA又はB合成酵素による血液型抗原発現機構	法医学
医 乙 第348号	くぼ みちや 久 保 道 也	や 也	Hydroxyapatite(HAP) ceramics as a particulate embolic material (人工ハイドロキシアパタイト粒子の腫瘍塞栓物質としての開発および臨床応用)	脳神経外科学

医 乙 第349号	ふじ 藤	うち 内	やす 靖	よし 喜	ヒト前立腺癌細胞株の浸潤能に対する肝細胞増殖因子（HGF）の影響	泌尿器科学
医 乙 第350号	うめ 梅	の 野	かつ 克	み 身	Gamma-band EEGs predict autonomic responses during mental arithmetic (暗算負荷におけるガンマ波帯域脳波と自律神経反応の相関性)	生理学（二）
医 乙 第351号	たけ 武	だ 田	しげ 茂	のり 憲	Determination of indices of the corpus callosum associated with normal aging in Japanese individuals (加齢に伴う脳梁の形態変化)	脳神経外科学
医 乙 第352号	なか 中	むら 村	もと 元	かず 一	尋常性乾癬の痒みのメディエーター :痒み関連因子の皮膚組織学的側面からの比較検討 (Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris :comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors )	皮膚科学
医 乙 第353号	お 小	がわ 川	ゆき 幸	え 恵	Suppression of osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis by induction of apoptosis in activated CD4 <sup>+</sup> T cells; (関節リウマチ滑膜組織における活性化CD4 <sup>+</sup> T細胞アポトーシス誘導による破骨細胞抑制効果についての研究)	整形外科科学
医 乙 第354号	ゆう 結	き 城	ひろ 浩	よし 良	子宮頸癌症例に対する放射線治療ならびに温熱療法によるアポトーシス誘導 - 臨床的および基礎的研究 -	産科婦人科学
医 乙 第355号	みち 道	また 又	とし 敏	ひこ 彦	ヒト妊娠初期脱落膜中におけるTh2およびTc2細胞の局在に関する検討 - 正常妊娠と習慣流産との対比 -	産科婦人科学
医 乙 第356号	たに 谷	ぐち 口	ひろ 浩	かず 和	The Decline of Pulmonary Function in Patients of Chronic Asthma during Treatment with Inhaled Corticosteroid (吸入ステロイド剤により治療中の慢性気管支喘息患者における呼吸機能の低下)	内科学（一）

## 富山医科薬科大学医学会会則

第1条 本会を、富山医科薬科大学医学会という。

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

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

第3条 本会は前条の趣旨に賛成するものをもって組織する。

第4条 本会は、北陸医学会の会員となるものとする。

第6条 本会に次の会員をおく。

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

会長は、会務を総理し、会議の議長となる。  
副会長は、庶務・会計・集会・編集の会務を分担する。

監事は、経理を監査する。

評議員は、会長の招集を受け、本会の重要事項を審議する。

第7条 役員の任期は2年とし、再任を妨げない。

第8条 役員は、次の方法によって選出する。

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

第9条 本会の事業年度は、年度制による。

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

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

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

第13条 本会則の実施に必要な細則は別に定める。

付 則

この会則は、昭和54年4月1日より実施する。

昭和63年12月3日一部改変。

## 富山医科薬科大学医学会役員

### 役員

会長 倉知正佳 平成13年12月～

#### 副会長

(庶務・集会) 西条寿夫 平成16年4月～

(編集委員長) 高野康雄 平成16年4月～

### 理事

庶務・集会 西条寿夫 平成14年6月～

嶋田 豊 平成16年4月～

会計 早坂征次 平成10年12月～

山崎光章 平成14年6月～

編集 三崎拓郎 平成9年12月～

白木公康 平成10年12月～

小川宏文 平成10年12月～

井上 博 平成11年12月～

田中三千雄 平成11年12月～

広瀬幸美 平成11年12月～

木村友厚 平成13年4月～

落合 宏 平成14年6月～

○ 高野康雄 平成14年6月～

監事 諸橋正昭 平成9年12月～

塚田一博 平成10年12月～

○委員長 (敬称略)

(平成16年12月1日現在)

### 評議員 (50音順)

稲寺秀邦、井上 博

遠藤俊郎、大谷 修

奥寺 敬、落合 宏

鏡森定信、北島 勲

木村友厚、倉知正佳

近藤 隆、斎藤 滋

笹原正清、嶋田 豊

白木公康、瀬戸 光

高野康雄、滝澤久夫

武田龍司、田澤賢次

田中三千雄、塚田一博

寺澤捷年、永山くに子

成瀬優知、西条寿夫

早坂征次、林 隆一

平賀紘一、広瀬幸美

福田正治、布施秀樹

舟田 久、古田 勲

三崎拓郎、宮脇利男

森 寿、諸橋正昭

山崎光章、山城清二

渡辺行雄

(以上41名)

(敬称略)

(平成16年12月1日現在)

## 富山医科薬科大学医学会誌投稿規定

- 1 投稿資格 原則として富山医科薬科大学医学会会員に限る。
- 2 投稿の種類 総説, 原著, 症例報告, 短報, および当地方で開催され, 編集委員会が適当と認めた学会などの記録および抄録など, 原稿表紙に明記する。
- 3 執筆規定 以下の規定に従う。
  - A 和文論文
    - a) 原稿の形式 表紙, 和文要旨, 本文, 文献, 英文抄録, 表, 図の順とし, コピー2部とともに提出する。
    - b) 要旨と長さ 用紙はA4ワープロの原稿とする。ダブルスペースで1頁25行程度とし, 原則として図表5枚以内。
    - c) 表紙の記載順序 投稿の種類, 和文題名, 著者名, 所属名, 英文題名, ローマ字の著者名(例 Tadashi KAWASAKI), 英文所属名, Key words (英文, 5語以内), 20字以内のランニングタイトル, 本文総枚数, 表, 図の各枚数, 別刷希望数(50部単位, 朱書)とし, 編集部への希望事項は別紙に記入添付する。
    - d) 和文要旨と英文要旨 和文要旨は400字以内とする。英文要旨は英文校閲者による校閲を受け, 200語以内でダブルスペースでタイプする。
    - e) 本文形式 原著の項目ははじめに, 材料および方法, 結果, 考察の順とするかこれに準じた形式がのぞましい。各項目の細分は次のようにする。I, II, …… , A, B, …… , 1, 2, …… , a, b, …… , (1), (2), …… , 図表の説明は原則として英文とする。謝辞またはこれに準じるものは本文末尾に記載する。
    - f) 書体と用語 現代かなづかいのひらがな, 当用漢字を用い, 十分に推敲した原稿とする。乱雑な原稿は受け付けない。句読点, 括弧は正確につけ1字分としてあける。本文中の英文単語は原則として語尾は文中では小文字, 文頭でのみ大文字。学名はアンダーラインを

付す。術語は日本医学会用語委員会制定の用語を用いる。

- g) 度量衡の単位および略号 単位は国際単位(S.I.)を用い, ピリオドをつけない。次の例に準ずる。[長さ] m, cm, mm,  $\mu$ m, nm, Å。[重さ] kg, g, mg,  $\mu$ g。[面積]  $m^2$ ,  $mm^2$ 。[体積]  $m^3$ ,  $cm^3$ ,  $mm^3$ 。[容積] l, ml,  $\mu$ l。[モル数・濃度等] mol, mmol,  $\mu$ mol, nmol, pmol, M(mol/liter), Eq, N(normal), %, [時間] d(日), h(時), min(分), s(秒), ms,  $\mu$ s。[濃度] °C。[圧力] mmHg, mbar。[電気] V (volt), A (ampere), Hz (cycles/sec)。[放射線] Ci, cpm, r (röntgen), [その他] g (gravity),  $L_{D_{50}}$ ,  $ED_{50}$  (median doses)。[光学異性体] d-, l-, dll。[投与方法] iv, ip, im, sc, po。[統計] SD, SEM。
- h) 文献 引用順に本文中の引用箇所右肩に片括弧(例……Sase<sup>1)</sup>)で番号を付し, 次の例の記載法で末尾に番号順にまとめる。著者が5名以上の場合は最初の3名を記し, あとは「ほか」(本文では et al.)とする。とくに句読点に注意する。

和文原著文献

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

和文単行本

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

英文原著文献

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

36 : 181-188, 1986.

英文単行本

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

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

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

#### B 欧文論文

- a) 原稿の形式 表紙, 英文抄録, 本文, 文献, 和文要旨, 表, 図の順とし, コピー2部とともに提出する。原稿は英文校閲者の校閲を受けること。不完全なものは校閲科(添削料)を請求することがある。
- b) 用紙と長さ A4版タイプ用紙にワープロで打つ。ダブルスペースで1頁25行とし, 原則として図表5枚以内。
- c) 表紙の記載順序 欧文題名, 欧文著者名, 欧文所属名, Key words 5語(英文), 40字以内の欧文ランニングタイトル, 本文総枚数, 和文題目, 和文著者名, 和文要旨, 表, 図の各枚数, 別刷希望数(50部単位, 朱書)とし,

編集部への希望事項は別紙に記入添付する。

- d) 英文要旨と和文要旨 英文要旨はダブルスペースでタイプし200語以内。和訳原稿をつける。和文要旨は400字以内とする。
- e) 本文の形式 度量衡の単位および略号, 図表は和文原稿 e) g) i) にそれぞれ準拠する。
- f) 文献 和文原稿 h) の欧文原著文献と欧文単行本に準拠する。
- 4 原稿の依頼, 採否, 掲載順序 編集委員会が決定する。編集委員会は富山医科薬科大学医学会編集理事と他の編集委員で構成する。論文は2名以上の編集委員または編集協力者により査読される。
- 掲載決定後, 最終原稿と, MS-DOSテキスト文, またはマッキントッシュを使って作成したフロッピディスクを提出すること。
- 5 校正 初校を著者の責任において行う。原則として原文の変更追加は認めない。
- 6 掲載料, 別刷費用 本文・図表を含め刷り上がり6頁までは1頁当たり5,000円, 7頁以上10頁までは1頁につき9,000円, 11頁を越えるものは実費を請求する。特別な費用を要す図表などは実費を申し受ける。アート紙, カラー写真などの印刷で, とくに別刷は50部まで無料, それ以上の別刷費用は送料を含め, 著者負担とする。
- 7 原稿の送り先 〒930-0194 富山市杉谷2630

富山医科薬科大学医学会

Toyama Medical Journal 編集委員会

1988年1月5日制定

1994年3月22日改訂

1996年2月9日改訂

## 編集後記

今回の富山医学は諸先生方に原稿を依頼させて頂いてから約1年が過ぎてやっと発刊まで漕ぎ着けました。原稿を依頼させて頂いた諸先生方、また、富山医学に関係されている諸先生方には大変ご迷惑をおかけしました。編集者の不徳の致す所です。

次号から医学会誌のベテランである救急医学講座奥寺教授が富山医学の編集担当になります。今後に期待が寄せられます。

### 編集委員

高野 康 雄 (委員長、病理学)

三 崎 拓 郎 (第一外科)	井 上 博 (第二内科学)
白 木 公 康 (ウイルス学)	田 中 三千雄 (成人看護学)
広 瀬 幸 美 (小児看護学)	小 川 宏 文 (第二生化学)
落 合 宏 (基礎看護学)	木 村 友 厚 (整形外科学)

富山医科薬科大学医学会誌  
第15巻 第1号

発行日 平成16年

編集発行 富山医科薬科大学医学会  
富山市杉谷2630番地  
〒930-0194  
TEL (076)434-2281(代)

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



