

学会記事

第226回徳島医学会学術集会（平成14年度冬期）
平成15年2月2日（日）：於 長井記念ホール

教授就任記念講演

全身性エリテマトーデス原因遺伝子の解明に基づく新規
治療法の可能性

安友 康二（徳島大病態予防医学講座生体防御医学分野）

全身性エリテマトーデス（SLE）は進行性の全身性自己免疫疾患であり、その罹患者数は全国で5万人を超える。現在のSLEの治療は免疫抑制剤の併用療法が主体で、ある程度の効果が認められている。しかし、免疫抑制剤ではSLEを根本的に治療することはできない上に、免疫抑制状態・骨粗鬆症をはじめとする重篤な副作用を引き起こしその治療自体に難渋することも多い。SLEを含む疾病の理想的な治療法は、根本的な原因を見出しそれを排除するという疾患特異的な治療法である。しかし、残念ながらSLEを惹起する原因の全貌は明らかになっていないのが現状である。我々の研究グループは最近、DNase 1 遺伝子異常に起因するSLE患者を見出した。その患者ではDNase 1 活性の低下により、核成分が異常蓄積し、核成分抗原に対する免疫寛容が破綻していた。また、最近のマウスを使った研究から、DNase 1 以外の遺伝子産物の異常でも自己抗原が蓄積しSLEを引き起こすことが報告されている。つまり、自己抗原、特に核成分抗原が体内に異常蓄積することが、あらかじめ存在している核成分抗原反応性のリンパ球を活性化し、SLEを引き起こす一つの要因であると考えられる。そこで、我々の研究グループは、DNase 1 をはじめとする自己抗原の産生・除去・修飾に関わる遺伝子群の機能異常とSLE発症との関連性を明らかにする研究を推進している。従来SLEの原因遺伝子解析は主にリンパ球の活性化を制御する分子について行われてきており、我々の推進している自己抗原の産生・除去・修飾に関する遺伝子群の検索はSLEの原因遺伝子の解明に新たな知見をもたらす可能性が期待される。本学会では我々のグループの最近の遺伝子変異検索の結果とともに、その結果を基盤とするSLEの新規治療法の可能性につい

て考察する。

セッション1

トランスレーショナルリサーチ

- ここまで近づいた基礎研究と臨床の現場 -

座長 佐々木卓也（徳島大学大学院医学研究科生
体制御医学講座分子病態学分野教授）

河野 知弘（徳島県医師会生涯教育委員）

1. 徳島発の臨床応用を目指した基礎研究

佐々木卓也, 西村 範行, 水野 広一,

真鍋 進治（徳島大学大学院医学研究科生体制御
医学講座分子病態学分野）

21世紀に入り、気がつくとも日本の経済は最悪の状況になっており、多くの産業でお隣の韓国や中国にも大きく遅れをとっている。そのような状況で、日本はバイオサイエンス立国としての生き残りを決意し、政府は、特に「ライフサイエンス」の発展に力をいれ、この分野で国際社会における先導的な役割を果たしていくことを目指している。トランスレーショナルリサーチプログラムは、そういった状況で文部科学省が打ち出した、「21世紀型革新的先端ライフサイエンス技術開発プロジェクト」のひとつにも挙げられており、本学でも、曾根新学部長を中心にトランスレーショナルリサーチをひとつの看板に掲げていく方針である。トランスレーショナルリサーチとは、「ライフサイエンス分野の基礎的知見のうち、医療を通じて将来的に人への適用が見込まれるものに関し、有効性、安全性に関するデータ等を蓄積し、臨床現場で試験することなどにより臨床応用を推進することを目指す研究」と定義されている。したがって、私共基礎の教室は、独創的であるだけでなく、臨床の現場に新たに提供できる、しかも、社会に還元される可能性の高い研究成果を出して行くことが求められ、逆に、臨床の教室は、単に他の施設で開発された診断法、治療法を施行するだけではなく、新しい診断法、治療法を開発していくことが求められている。

私共の教室では、神経伝達物質やホルモン、消化酵素、接着分子といった生理機能分子を、正しい時に正しい場所へダイナミックに運んでいる「小胞輸送」について研究している。生理機能分子が正しく運ばれることは、神

経伝達や内分泌・外分泌といった種々の生理機能の発現に必須であり、この輸送における異常は、痴呆症やがん、骨粗鬆症、腎障害といった現在社会的に問題となっている疾病の病態生理に直結している可能性が高い。本シンポジウムでは、臨床の3教室に最近の研究を紹介していただくとともに、基礎の教室のひとつとして、「小胞輸送」をキーワードとした痴呆症やがん、骨粗鬆症、腎障害といった疾患の病態を意識した私共の研究を紹介し、従来のいわゆる基礎研究と、臨床研究が良い意味で一体となったトランスレショナルリサーチの方向性を提示したい。さらに、人への適用までの道筋が明確であることが医学部における研究に強く求められている今日、本シンポジウムが、徳島大学発のオリジナルなトランスレショナルリサーチを発信していくきっかけとなれば、と考えている。

2. 多発性骨髄腫に伴う骨病変の発症機序とその治療

安倍 正博(徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座生体情報内科学分野)

多発性骨髄腫は単クローン性形質細胞の骨髄内集積を特徴とする造血器悪性腫瘍である。大多数の症例は血中および尿中の単クローン性免疫グロブリン(M蛋白)と広範な骨破壊性病変を伴っている。本症の骨病変は進行性であり、骨痛や骨折のため患者のQOLは大幅に低下する。さらに進行すれば高カルシウム血症や脊椎圧迫骨折のため脊髄麻痺などを併発し、生命予後を悪化させる。従って、この骨病変の成立機序を解明し、その予防・治療法を確立することが患者のQOLや予後の改善から重要な課題である。

これまで大多数の患者骨髄腫骨病変を惹起しうる原因因子は同定されておらず、その発症機序は不明のままであった。我々は、大多数の骨髄腫細胞がCCケモカインのmacrophage inflammatory protein(MIP)1 α および β を構成的に産生し、これらが骨髄腫細胞自身に発現しているMIP1受容体のCCR1やCCR5を介しVLA4などの接着分子を活性化し細胞間接着を促進すると共に間質細胞の破骨細胞分化因子(RANKL)の発現を誘導し、破骨細胞による骨吸収の著明な亢進をもたらすことを見出した。さらに我々は、培養破骨細胞の共存が骨髄腫細胞の生存・増殖を著明に促進することも明らかにした。従って、骨髄腫細胞により形成・活性化された破骨細胞

は、骨吸収を亢進させるのみならず、骨髄腫細胞の生育・増殖に好適な骨髄微小環境を形成する重要な構成要素と考えられる。即ち、骨髄腫細胞と破骨細胞は、骨髄内で相互に増殖、活性化を促進することにより、骨破壊性病変を進行させつつ腫瘍増殖を促進するという悪循環を形成している可能性がある。

ビスフォスフォネート(BP)はPCP結合と二つの側鎖を有するピロリン酸の化学的誘導体であり、側鎖を変えることにより種々の骨吸収抑制活性を示す。現在最も強力な骨吸収抑制活性を有するBPであるミノドネート(YM529)の連日経口投与による臨床試験が行われた。一週後すでに骨吸収マーカーは前値に比べ著明に低下した。一方、骨形成マーカーはわずかな低下にとどまっていた。また、6カ月後の全身骨塩量は上昇しており、特に9mg投与群で2%と最も上昇した。さらに、一部の症例では骨病変部の石灰化を認め、また化学療法に伴って腫瘍量の指標であるM蛋白が減少し抗腫瘍効果を認めた。このようにBPは、骨髄腫骨融解病変の進展防止、患者のQOLの改善に有用である。今後、BPの投与開始時期、至適投与方法、長期投与の効果さらには抗腫瘍効果などを明らかにすることが必要である。また、RANKLの阻害因子であるosteoprotegerinの臨床治験が開始されており、BPと同等の効果が報告されている。今後osteoprotegerinの臨床応用が期待される。

3. 腎炎進行における細胞外基質レセプター、インテグリンの役割とその機能制御法

香美 祥二(徳島大発生発達医学講座小児医学分野)

進行する糸球体腎炎(腎炎)に共通する細胞生物学的特徴は糸球体メサンギウム細胞(MC)による細胞外基質(ECM)成分の異常リモデリング現象(ECM構築・編成異常)であり、最終的には糸球体硬化と呼ばれる腎炎終末像に至る。腎炎進行に関わるこの重要な細胞現象の基本となる細胞-ECM接着を司る分子群が β 1インテグリンファミリー(IGs)である。最近、 β 1IGsが制御する多彩な細胞機能(接着、移動、増殖、細胞死、ECM組立て)やIGから発生する細胞内シグナル伝達機構が明らかになるにつれて、 β 1IGsの組織障害における役割に関する報告が蓄積しつつある。私たちは、腎炎における異常ECMリモデリング現象に注目し糸球体細胞が発現する β 1IGsの役割・機能とその機能制御による腎

炎進行阻止の可能性を検討してきた。本シンポジウムでは $\beta 1$ IGsの腎炎進行における重要性とIG機能を制御している細胞内シグナル経路について私たちの得た知見を報告する。

1. 実験腎炎並びにヒト腎炎の検討より, MCが発現する $\alpha 1\beta 1$ IG(コラーゲン(COL)レセプター), $\alpha 5\beta 1$ IG(フィブロネクチン(FN)レセプター)がメサンギウムの異常ECMリモデリングに重要であることが示唆された。組織硬化の培養モデルであるCOL gel contraction assayを応用して $\alpha 1\beta 1$ IG機能/シグナルを検討した結果, $\alpha 1\beta 1$ IGはMCによるCOLリモデリングに必須であり, その機能はIG接着により発生するMAPK/AP 1シグナル経路に依存していた。腎炎進行に関与する増殖因子シグナルは $\alpha 1\beta 1$ IGシグナルと共同してMAPK/AP 1シグナルを増幅しCOLリモデリングを亢進させることも明らかとなった。さらに実験腎炎ラットにIG機能阻害抗 $\alpha 1$ IG抗体を投与した場合や腎炎マウスに $\alpha 1$ IGノックアウトマウスを交配した場合, ECM異常蓄積がそれぞれコントロールと比較して抑制されることは腎炎進行に $\alpha 1\beta 1$ IGが深く関与していることを示している。

2. $\beta 1$ IG細胞内ドメインに結合するセリン/スレオニンキナーゼ, Integrin-Linked Kinase(ILK)は $\beta 1$ IGsを介した細胞機能を調節している。最近, 私たちは慢性進行型腎炎モデルやヒト糖尿病性腎症でMCのILKが発現上昇することを見出した。さらにMCのILK活性をdominant negative formで減少させると, $\alpha 5\beta 1$ IG依存性のFN編成能や $\alpha 1\beta 1$ IG依存性のCOLリモデリングが低下し, MC増殖能の減少と細胞死の増加が認められた。ILKは慢性糸球体病変の形成に重要なシグナル経路を制御しているものと思われる。

4. 肺癌多臓器転移モデルによる転移の分子機構解明と治療への応用

矢野 聖二(徳島大生体防衛腫瘍医学講座分子制御内科学分野)

肺癌は本邦で死亡率の最も高い難治性の癌であり, その原因として診断時における多臓器転移形成があげられる。よって, 多臓器転移の克服は肺癌治療の最重点課題と考えられる。我々は, 肺癌の遠隔転移に対する有効な治療法の開発を目的に, 肺癌細胞の多臓器転移モデルを

作製し分子機構の解明および分子標的薬の有用性について検討している。多臓器転移モデルとして, 抗マウスIL 2受容体-鎖抗体処理でNK細胞を除去したSCIDマウスにヒト肺癌細胞株を静注することで, 小細胞癌株は肝, 全身リンパ節, または骨転移を, 扁平上皮癌は肝および腎転移を, 腺癌株は肺および肝転移に加え癌性胸膜炎を形成する, 臨床における肺癌の進展・転移様式を反映したモデルを確立した。

生体内では宿主細胞との相互反応により癌細胞の増殖・進展が制御されている。我々は, 1) 癌細胞の遺伝子発現パターンが転移臓器ごとに異なること, 2) 宿主細胞機能を修飾するためにマクロファージ活性化因子M-CSF(Macrophage colony-stimulating factor)や抗炎症性サイトカインIL 10(Interleukin 10)を遺伝子導入した場合, 臓器により転移形成が抑制される臓器と抑制されない臓器があることを確認しており, 転移形成における臓器微小環境の重要性を示している。

転移形成に関与する因子を標的に数多くの分子標的薬が開発されているが, 宿主側因子を標的にした薬剤は臓器微小環境により転移抑制効果が修飾される可能性がある。MMPは宿主細胞からも産生される浸潤・血管新生関連因子であるが, MMP阻害剤は正常組織のMMP活性が低い肺において, MMPを高発現した癌細胞の転移を抑制したがMMP発現の低い癌細胞の転移は抑制しなかった。さらに, 正常組織がMMPを高発現している肝においては, MMPを発現していない癌細胞に対しても転移を抑制したことから, 1) 肝では宿主細胞由来のMMPが転移形成を促進していること, 2) MMP阻害剤の転移抑制効果が臓器微小環境により制御されることが示された。

一方, 骨転移形成の促進因子であるPTHrP(parathyroid hormone-related peptide)に対する中和抗体や破骨細胞機能を抑制するビスフォスフォネートは, 小細胞癌株SBC 5の肺, 肝, 腎, リンパ節転移は全く抑制せず骨転移形成のみを特異的に抑制した。このような治療効果の臓器間較差は抗癌剤を使用した際にもしばしば臨床的に経験するものである。よって, 肺癌の遠隔転移の制御には集学的治療法が必要であるが, 転移形成における臓器微小環境の重要性を認識し治療効果の臓器間較差を考慮した治療法の開発が望まれる。そのためにも, 臨床を反映したモデルを用いたトランスレーショナルリサーチが重要である。

セッションⅡ

産業医と放射線医学

座長 竹川 佳宏（徳島大保健学科放射線技術科学専攻診療放射線技術学教授）

國友 一史（徳島県医師会生涯教育委員）

1. これわかる放射線と法令

西谷 弘（徳島大生体防腫瘍医学講座病態放射線医学分野）

大半の医療機関では、診療用 X 線装置をはじめ多くの診療用放射線装置や放射線同位元素（RI）を利用して放射線診療を行っているが、その技術の発達は目覚しく現在の医療においては益々必要不可欠な存在となっている。この放射線診療を有効かつ安全に利用するために、わが国では厚生労働省の医療法施行規則や薬事法、及び労働安全衛生規則や電離放射線障害防止規則等の法規制上の適用を受ける。また、診療用放射線照射装置や診療用高エネルギー発生装置等を設置している医療機関では、文部科学省の放射線障害防止法等、さらにいくつかの放射線防護関係法令にも適合する必要がある。したがって、これらの放射線防護関係法令を遵守して、放射線診療施設の放射線安全管理を円滑に行い、最終的には放射線診療従事者と患者、公衆等である「人」の安全を担保することが重要である。

ICRP1990年勧告の取入れ等に伴う放射線防護関係法令の改正では、文部科学省の放射線障害防止法が、平成12年10月23日に公布されたほか、医療法施行規則は、ICRP1990の取入れによる改正のほかに、国際電気標準会議（IEC）等の国際基準との整合、および新しい医療技術の進展にあわせた独自の改正を加えて平成12年12月26日に公布された。その他の放射線防護関係法令も平成13年3月までに改正され、平成13年4月1日からはすべての放射線防護関係法令において新しい法令が施行されている。今回の法令改正では、特に実質的な診療放射線従事者の線量限度の引き下げがあるので注意が必要である。また、管理区域境界における線量基準が大幅に引き下げられたため、既存の放射線診療施設では新法令対応への見直しが必要である。そのため一部の法令内容については、2年間の移行期間が設けられているが、平成15年4月からは、全て新しい法令に完全に適合する必要がある。

ある。どのような法令改正においても多少の混乱はつきものであるが、この放射線防護関係法令改正を機に、日常の放射線防護の安全管理を見直し、今後の放射線安全管理のあり方もあわせて検討することが大切である。

本講演では、法令改正の概要を正確ではないとしても、簡単にかつできるだけわかり易く解説する。

2. 診療用放射線のあなたへの影響

吉田 秀策（徳島大生体防腫瘍医学講座病態放射線医学分野）

今日、医療の分野において放射線は X 線単純撮影、消化管透視、血管造影、インターベンショナルラジオロジー（IVR）、X 線 CT、核医学検査、放射線治療などに利用され、疾病の診断や治療に不可欠なものとなっている。こうした放射線診療は患者様に被ばくを与えることになるが、被ばくによる損失よりも利益が上回る場合に実施されることが原則である。

一方、放射線診療を行う医療関係者もその診療の内容に相応した被ばくを受ける可能性があるが、被ばくをできるだけ低いレベルに保つために適正な放射線防護を行う必要がある。

放射線診療に従事する者は法的には放射線診療従事者として規定され、被ばくからの安全性を確保するために被ばく線量の上限が設けられている。被ばく状況の把握は定期的な個人線量計による算定や健康診断によって行われ、放射線診療に従事することが適切であるかどうか判断される。また、放射線診療従事者に対し放射線障害の防止に必要な教育訓練が行われている。

放射線被ばくには体外の放射線源からの外部被ばくと体内に取り込まれた放射性同位元素による内部被ばくがあるが、診療用放射線での被ばくはほとんどが外部被ばくによるものである。外部被ばくに対しては、1) 放射線源からの距離をとる、2) 遮蔽を効果的に行う、3) 時間の短縮を行う、ことが重要で、防護の3原則とされる。

かつては X 線透視検査を行う医師に被ばくによる皮膚障害がみられたことがあるが、放射線障害とその防護対策についての認識の普及とともに放射線障害から免れるようになってきた。

しかし、最近 IVR による患者様や医師の被ばくによる障害がふたたび問題とされている。IVR は低侵襲性を特徴として多くの疾患の治療に用いられているが、新

技術の発展により長時間に及ぶ複雑な手技が施行されるようになった。いくつかのIVR手技で高線量の被ばくによる患者様の皮膚障害が報告されている。当然IVRを施行する医師の被ばくも大きくなり、外国では白内障やX線管球に近い“左”腎癌などの放射線障害が起きている。1995年、日本医学放射線学会放射線防護委員会は「IVRに伴う患者および術者の被ばくに関する警告」を発し、「患者被ばくの低減策に加えて、適切な遮蔽の利用、適切な操作手技等によって術者の被ばくも低減をはかる必要があることを指摘したい」と医療関係者に注意を喚起している。こうした背景もあって、現在、IVR手技の向上は勿論のこと、診療室内の空間線量分布の周知、X線装置の適切な操作法など、より具体的な放射線被ばく低減のための対策がとられている。

3. 診療用放射線の患者様への影響

上野 淳二（徳島大保健学科放射線技術科学専攻
診療放射線技術学）

放射線被曝は、被曝対象により職業被曝、医療被曝、公衆被曝に大別される。患者様が診療のために受ける放射線被曝が医療被曝である。医療被曝のなかには患者の付き添いと看護をする個人が承知のうえで自発的にうける被曝も含まれるがここでは患者様自身の被曝につき論じる。

他の被曝と異なり医療被曝には線量限度が定められていない。それは患者様に直接的な利益があるからであり、科学的な根拠に基づく医療（evidence based medicine：EBM）の実践により、正当化（justification）、最適化（optimization）がなされているという前提があるからである。しかし、一方では多発する医療関係者による医療事故、医療関係者への信頼の著しい低下など必ずしもこの前提が守られているか疑問な場合がある。医療被曝のみが聖域あるいは例外としてありつづけられるかどうか問い直す必要がありそうである。

最近放射線診断技術の診療分野への応用が進み、透視や血管造影の技術を応用した各種 interventional radiology（IVR）が急速に発展し、低侵襲的治療や診療効率の向上などに役立っている。この一方で1990年台前半頃よりIVR手技による放射線皮膚障害の事例が報告されるようになってきた。ここでいう皮膚障害は放射線被曝に起因する障害のうち「確定的影響」にあたるもので「し

きい線量」が存在するとされている。「しきい線量」とは影響が現れる最低の線量である。つまり、しきい線量以下の被曝では影響が現れないということであるから、診療においてこの「確定的影響」にあたる障害が発生することには問題があるといわざるを得ない。

このような事態を避けるためには個々の医療行為による被曝線量が実際どのくらいかをまず知る必要がある。個々の線量、累積線量の測定およびその記録が基礎となるはずであるが、測定法、記載法の標準化がなされておらず確立が望まれるところである。また、線量限度が適応されないで無制限であることにやはり問題があるということで、線量拘束値の考えが導入されてきている。

最近のもう一つの話題にマルチスライスCTの導入があげられる。医療被曝のなかでCTの占める割合が大きいと考えられるが、マルチスライスCTの登場によりCTのルーチン化、検査回数の増加、照射面積、体積の増加など医療被曝の増加の可能性が懸念される。

つねに患者さんの利益と損失を勘案し、正当化と最適化の原則で診療が行われるために、正確な情報を得るための努力と正確な情報を提供する義務がある。

4. 放射線で治る病気

生島 仁史（徳島大附属病院放射線部）

放射線治療で治る癌は手術でも治る癌である。しかし、治癒率が同じであれば治療に伴う機能欠落や副作用が少ない方が良い治療法といえる。形態や機能の温存を目的とし、初期癌（今回の初期癌とは進行していないという意味であり、早期癌という意味ではない）に対して放射線治療が選択されてきた疾患に喉頭癌や口腔癌がある。T1癌で約90%、T2癌で約80%の局所制御率があり、発声や咀嚼機能を温存しながら治癒している。子宮頸癌に対する放射線治療も手術と同等の治療成績が得られ、手術不可能な局所進行癌でも病巣が骨盤内に留まっている場合には根治治療の適応となる。徳島大学を含む国内主要施設の放射線治療成績のまとめでは、骨盤壁に浸潤が及ぶb期子宮頸癌に対して5年生存率47~63%が示されている。1999年に米国NCIより子宮頸癌に対する化学放射線療法の有用性が示され、今後更に治療成績の改善が期待される疾患でもある。上咽頭癌、悪性リンパ腫や孤立性形質細胞腫はその高い放射線感受性から放射線治療が適用される。上咽頭癌の多くは初診時すでに

頸部リンパ節転移を来たした進行癌であるが、遠隔転移を有する症例以外では化学放射線療法が第1選択となり、Ⅰ期5年生存率(1998年放射線腫瘍学会まとめ)は73/74/42%が得られている。化学療法が主体となる悪性リンパ腫の中で、腫瘍径の小さなびまん性大細胞型リンパ腫Ⅰ期、濾胞性リンパ腫Ⅰ期及び予後不良因子のないⅠ期ホジキンリンパ腫や眼窩・中枢神経系などの節外リンパ腫は放射線単独治療の適応となる。高い放射線感受性は、固形癌の場合に必要な線量よりかなり少ない量での局所制御を可能としている(中枢神経系リンパ腫を除く)。Palliative therapyではあるが放射線治療が手術の代替療法となった疾患として単発の転移性脳腫瘍がある。頭蓋内小病変に対し、三次元的に放射線を集光させることでターゲットのみを切り取る様な高線量を照射する定位照射技術は、3cm以下の腫瘍に対して80-90%の腫瘍制御を可能とした。初期肺癌や前立腺癌は、最近の放射線治療装置のハイテク化に伴って根治的放射線治療が適用されはじめた疾患である。三次元照射に動態追尾システムを加えた4次元照射システムにより体幹部へと適応が拡大した定位的放射線照射やビーム中の強度変調を行うことで格段に良好な線量配分が得られるIntensity modulation radiation therapyの導入が、初期肺癌や前立腺癌に対する放射線治療において手術と比較して遜色ない局所制御を実現しつつある。

公平な判断のための情報公開の時代になって、初期の癌は切り取ってしまえば治るのではなく、切り取らなくても治る方法を提示して、治療成績と生じうる副作用に関する十分な理解の上で患者自身に治療法を選択させなければならない。発表では、根治的放射線治療の適応となる代表的疾患の治療成績と副作用を示し、最新の放射線治療技術を紹介する。

5. 画像診断の進歩 - X線から光まで -

原田 雅史(徳島大保健学科放射線技術科学専攻 診療放射線技術学)

レントゲン博士が107年前の1885年11月に真空放電の実験で目にみえない不思議な性質を持った光線のようなものを発見し、これをX線と名付けてから、医用画像は大きな進歩を果たしました。そして現在では経済的にも装置からフィルム及び薬剤にいたる大きな医療産業の一角を占めるようになっていきます。X線のほか超音波、

核磁気共鳴、シンチグラフィを用いた手法が開発され、さらに改良と発展がはかられてきています。ごく最近ではCTのマルチスライス化やMRIの超高速撮影等が華々しく登場し、県内の医療機関にもこれらが可能な最新の装置が導入されてきていますので既に体験された方もおられると思います。

これらの新しい診断技術の開発には二通りの方向性があるように思います。一つは高解像度、高分解能の方向であり、もう一つは形態に加えた機能検査法の開発にあると考えます。高解像度、高分解能の方向は、測定時間の短縮ももたらし、非侵襲的な心臓や血管の評価を可能にしています。将来は診断のみのカテーテル検査はほとんど行われなくなる可能性があるかもしれませんが。機能検査としては血流や代謝の評価がありますが、最近一部の間ドックで癌のスクリーニングとして用いられるようになってきているfluorodeoxyglucose (FDG)を用いたpositron emission tomography (PET)も、腫瘍や正常組織におけるグルコース代謝の亢進や低下を利用したものです。また脳の循環や機能についてもfunctional MRIやPET, SPECT等の画像診断モダリティーで評価することができるようになりました。

さらに新しい画像モダリティーとして光を利用した手法も検討されています。これは近赤外線吸収と散乱を用いた方法で、酸素飽和度や血流量に関する情報が画像として取得できるもので、簡単な装置は既に利用されています。この手法を利用して脳機能の検査や腫瘍の酸素飽和度の測定等に応用が可能であり、第三のCTとなる可能性が期待されています。

本シンポジウムでは特に循環器領域と中枢神経系を中心に、このような最近の画像診断のトピックスと広がってきた可能性を紹介したいと考えます。

ポスターセッション

1. 食品介在性病原細菌に対する薬用植物および香辛料の抗菌活性

韓 香蘭, アハメド・シリム, ミア・サター, 大和 正幸, モハムド ハヤト, 太田 房雄(徳島大栄養衛生学講座)

清水 俊夫, 立石ひとみ(徳島県保環センター・微生物)

【目的】猩紅熱をはじめ重篤な感染症を引き起こす*S. pyogenes*の感染が食品を介する事実が報告されている。本研究では、日常口にする食品のうち、いわゆる薬用植

物や香辛料が本菌をはじめ、他の食品介在性病原細菌に対する抗菌活性を調べた。

【実験材料と方法】*S. pyogenes* 菌株は、県下の病院からの臨床材料を集めて当講座、または徳島県保環センター・微生物科で分離・同定した菌株である。薬用植物として、自家栽培の植物の葉、茎、それに市販の香辛料植物を使用した。植物を小さく破碎した後に蒸留水で抽出したもの、またはそれを凍結乾燥して利用した。抗菌活性はBHI寒天培地に菌液を軟寒天と混和した菌を重層し、その上に試料を含ませた径8mmのディスクを置き培養後にみられる阻止円を調べることによる。抗生物質に対する感受性試験および毒素産生遺伝子型は通常の方法に従った。

【結果と討論】薬用植物のうち、唐辛子とニンニクは用いた全ての *S. pyogenes* に強い抗菌活性を示し、赤紫蘇とドクダミ、緑茶は限られた *S. pyogenes* 菌株にのみ弱・強の抗菌活性を示し、この抗菌活性は収穫季節で異なり、血清型、毒素産生遺伝子型および薬剤体制とは関係がなかった。*S. pyogenes* に対する本抗菌活性の報告はなく、今後季節性その他の菌種について、また抗菌活性成分とその作用機序について調べる必要がある。*V. parahaemolyticus*, *E. coli* 等に対する効果について検討中である。

2. 大腸上皮細胞に発現する NADPH oxidase1(Nox1)の分子特性

桑野 由紀, 河原 司, 仲井 沙織, 児玉 七重, 二川 健, 六反 一仁, 岸 恭一(徳島大栄養生理)

本研究ではモルモット初代培養大腸上皮細胞に発現する Nox1 オキシダーゼの分子特性と生理的役割について検討した。

モルモット大腸粘膜からコラゲナーゼ処理で単離した細胞を DMEM 培地で24時間培養した。95%の培養細胞は粘液産生細胞であり、線維芽細胞が5%含まれていた。初代培養大腸上皮細胞は自発的に約150nmol/mg protein/h のスーパーオキシドを産生した。大腸上皮細胞は Nox1 のみを発現し、他の Nox ファミリー(Nox2-5)を発現していなかった。NBT 染色陽性細胞、Nox1 陽性細胞、及び PAS 染色陽性細胞は同一であり、粘液産生細胞がスーパーオキシドを産生していることを見いだした。NADPH オキシダーゼの構成因子のうち、p67 phox, p22 phox, 及び rac1 を発現していた。大腸粘膜

上皮細胞の Nox1 オキシダーゼの活性化因子を検索した結果、サルモネラ菌の鞭毛成分(FliC)がTLR5を介してNox1オキシダーゼ活性を増加することを見いだした。これらの結果から、大腸粘膜では、表層粘液細胞にNox1を発現しており、大腸粘膜上皮細胞の分化と官腔内病原細菌との相互作用に關与する可能性が示唆された。

3. 十二指腸における胃上皮化生と異所性胃粘膜の免疫組織化学的検討

高井チカ子(徳島大附属病院病理部)

佐野 寿昭(徳島大・医・器病態修復医学講座人体病理学分野)

野地 澄晴(徳島大工学部生物工学科)

【はじめに】十二指腸球部粘膜には時として胃粘膜組織がみられる。この胃粘膜組織は胃型被覆上皮のみの胃上皮化生(gastric metaplasia; 以下GMと略)と、胃底腺組織を有する狭義の異所性胃粘膜(heterotopic gastric mucosa; 以下HGM)とに分けられる。両者の発生機序は異なるとされ、GMは後天的に生じ、HGMは先天的要素をもつとされる。今回、両者に共通する胃型被覆上皮に着目し、免疫組織化学的な比較検討を行った。

【対象および方法】徳島大学医学部附属病院で行われた十二指腸生検でGM、HGMと診断された症例について免疫染色を行った。マーカーとしてMUC1, MUC2, chromogranin-A, gastrin, somatostatin, サイトケラチン(CK)7, CK20を用いた。

【結果】胃型被覆上皮における粘液の染色態度にはGM, HGMで有意な差は認められなかった。被覆上皮の内分泌細胞はGMでchromogranin-A, gastrin, somatostatin 陽性細胞を少数認めしたが、HGMでは陽性細胞はなかった。CKは、GMにおいてCK7が不規則に陽性を示し、CK20はごく少数で核周囲に陽性であった。

【考察】GMにおいて胃型被覆上皮細胞に少数の内分泌細胞が認められた。十二指腸本来の被覆上皮にも少数の内分泌細胞が存在することから、GMの十二指腸からの化生説を支持する所見と推測された。CKの染色結果については今後さらに検討する必要がある。

4. ムチン抗体および p53発現からみた胆嚢癌の予後予測に関する検討

高川真由子, 六車 直樹, 井本 佳孝, 岡本 耕一, 佐藤 康紀, 青木 利佳, 中本 次郎, 居和城 宏, 岡村 誠介, 柴田 啓志, 本田 浩仁, 清水 一郎, 伊井 邦雄, 伊東 進 (徳島大・医・病態予防医学講座臓器病態治療医学分野)

【目的】ムチンコア蛋白は発癌に伴い特異的な発現を示すことが知られている。今回、胆嚢癌における組織型、深達度、ly 因子、v 因子および患者予後とムチンおよび p53発現を比較検討した。

【対象と方法】当院で手術を受けた胆嚢癌26症例(男:女 = 3 : 5, 平均年齢 = 63.5歳)におけるパラフィン切片に対し、ムチン抗体 (MUC 1, MUC 2) および p53 を用いた免疫組織化学的染色を行った。発現程度を発現 (-) ~ (++) の4段階に分け、MUC 1 < MUC 2 を A 群, MUC 1 > MUC 2 を B 群とした。それぞれの病変の組織型、深達度、浸潤増殖様式、ly 因子、v 因子および手術後の生存期間と各抗体の発現程度を比較検討した。統計学的評価にはカイ二乗検定および Kaplan-Meier 法を用いた。

【結果】組織型、深達度、ly 因子、v 因子とムチン発現、p53発現の程度に有意な差は認められなかったが、生存期間において B 群に比し A 群が有意に生存期間が長かった。p53発現と生存期間に有意差は認められなかった。

【考察】癌化に伴った細胞表面糖鎖の発現の状態が変化することは、大腸上皮性腫瘍などで明らかにされており、予後決定の重要なファクターと考えられている。胆嚢癌における糖鎖の発現状態を検討することにより、胆嚢癌の相対的な悪性度を知ることが可能と考えられ、手術標本から予後を知る上で重要なマーカーとなりうると考えられた。

5. 経過中に肝のう胞の出現を認めたつつが虫病の1症例

細井恵美子, 西田 善彦, 吉田 大介, 北川 学, 山野 利尚, 松崎 孝世, 伊月 豊度 (伊月病院)

症例は66歳女性(鳴門市在住)。2002年10月全身の痛みで始まり、38.7 の発熱、食欲不振を主訴に来院。顔面や体幹部の不定形な紅斑と左腋窩、下腹部、陰部に特有の刺し口がみられた。血液検査では WBC4290/μl (好

中球84.8%)、血小板10.2万/μl、CRP16.7mg/dl、AST136U/L、ALT106U/L、LDH1275U/L (3型増)、CK278U/L (MM型)と好中球増多、血小板減少、肝機能障害、筋酵素の逸脱などを認め、また胸部X線像では間質性肺炎、腹部超音波検査では胆石がそれぞれ認められた。さらにつつが虫病抗体(ギリアム)が陽性であったが、各種レプトスピラ抗体などは陰性であった。馬原氏の日本紅斑熱とはやや異なった病像を示した。入院時、カルバペネム、ベタメサゾン投与するも効果なく、ミノサイクリン投与により数日で解熱傾向に向かい、血小板減少、肝機能障害、間質性肺炎も次第に改善していった。第22病日に施行した腹部超音波検査にて胆のう腹側に入院当初にはみられなかった径3cmの低エコー域が認められた。

本例は発症前には自宅の庭作業をしていたが山歩きなどはしておらず、つつが虫病が身近な生活環境でも起こりうること、高齢者において肝のう胞はしばしばみられるがこのような感染症が肝のう胞発症あるいは増大誘因の機序の1つとして考えられたことなど興味深いので報告する。

6. Hook ナイフ、IT ナイフを使用し粘膜剥離を中心とした EMR 法

- 早期胃癌の EMR 適応拡大を目指して -

青木 秀俊, 片岡 孝一, 矢野 充保, 武市 和憲, 森野 照代, 黒川 千鶴, 市川 壮一, 藤本 美幸, 福田 直子 (徳島県立中央病院消化器科)

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) は患者の QOL の点から外科手術に比べ優れ、広く普及してきた。従来 2cm 以下の潰瘍を伴わない分化型粘膜内癌が EMR の適応とされるが、多数の胃癌切除例の検討からリンパ節転移を伴わない早期胃癌の条件が分かりつつあり、この条件を満たす病変に対しては適応拡大が可能と思われる。しかし術前の診断精度が100%でない限り、条件を満たすかどうかは一括切除された病変の病理診断ではじめて可能となる。

われわれは1992年より早期胃癌に対して200例以上の EMR を行ってきたが、近年 informed consent のうえでリンパ節転移がないと思われる 2cm 以上や潰瘍合併病変に対しても EMR を施行している。病変周囲にマーキングのうえ Hook ナイフや IT ナイフを用い病変全周の切開のうえで粘膜下層の剥離を行う、切開・剥離法にて可

能な限り一括切除をめざしている。そして切除標本の病理検索から経過観察か手術を含めた追加治療を行うかどうかを判断している。現在、EMRは従来の2チャンネルやキャップ法の時代から切開・剥離法への新たな転換期を迎えつつあると思われる。当科におけるEMRの現状について報告する。

7. 小児生活習慣病に対する個別アプローチ

勢井 雅子, 新家 利一, 田中 久子, 棟方 百熊, 中堀 豊 (徳島大大学院医学研究科生体制御医学講座分子予防医学分野)

伊藤 道徳 (香川小児病院)

石本 寛子 (徳島保健所)

津田 芳見 (鴨島保健所)

馬原 文彦, 古川 一郎, 鈴江 襄治 (徳島県医師会)

山川 勉 (徳島県教育委員会体育保健課長)

平成12年に設置された徳島県医師会生活習慣病予防対策委員会は基礎データ収集のため県下の全小中学生の体格調査, 生活習慣病予防に対する学校現場, 市町村の取り組み調査等を行ってきた。徳島県の児童生徒は全国に比べ, 男女とも全学年において体格指数が大きく, 肥満傾向児, 高度肥満児が多いことも明らかになった。今年度, 県下で統一して用いることのできる徳島県版標準体重を新たに作成し, 各小中学校に配布する予定である。

委員会は中長期的には集団アプローチによる小児期からの健康づくりを目指しているが, 今現在, ハイリスクの子ども達への個別アプローチ (医療介入) を平成15年度より全県的に開始したい。まず, 学校検尿で尿糖陽性であったもの, 肥満度50%以上の子ども達 (約1200名) を対象とする。学校医, かかりつけ医を受診し, 検査, 診断の後, フォローアップを受けるか, または必要に応じて三次医療機関へ行くシステムについて提示する。疾患として肥満に組み込み, 小児生活習慣病フォローアップシステム推進のため, 研修会を順次行う。子ども達の今と将来のために学校, 地域医療, 地域保健, 行政, 学術が連携し, 実際に対策事業がすすむよう相互理解, 相互支援が重要である。

8. 腹腔内遊離ガスを認めた子宮留膿腫穿孔の一例

長尾 美紀, 安田 理, 上山 裕二, 井内 貴彦, 岸田 義臣, 後東 知宏, 関本 康弘, 武市 和憲, 近清 ひろ, 鳥海 進一, 仁木 亮介, 黒上 和義 (徳島県立中央病院救命救急センター)
筑後 文雄, 加納 正志 (同外科)
宮本誠一郎, 漆川 敬治, 木下 弾, 奈賀 脩 (同産婦人科)

【はじめに】子宮留膿腫は老人性子宮内膜炎の一種であり, 子宮頸管の狭窄・閉鎖によって起こる。今回私たちは, 腹腔内遊離ガスを伴った子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎の一例を経験したので報告する。

【症例】83歳女性。下腹部の間欠痛と嘔吐が出現したために, 入所中の施設より, 麻痺性イレウス疑いにて当院紹介となった。来院時体温37.5, 下腹部に筋性防御を認め, 腸雑音は消失していた。血液検査にて白血球2万/ μl , CRP31 mg/dl と著明な上昇を認めた。腹部X線写真にて腹腔内遊離ガスを認め, 腹部CTにて肝周囲に腹腔内遊離ガスを認めた。消化管穿孔の診断にて同日緊急開腹術施行。腹腔内に膿状の分泌物を多量に認めるも, 消化管には穿孔部位を認めず, 子宮前壁の壊死部分より膿状分泌物の流出を認めた。子宮留膿腫穿孔を疑い, 単純子宮全摘術, 両側付属器摘出術を施行。摘出子宮の病理診断は子宮留膿腫で, 悪性所見を認めなかった。

【まとめ】子宮留膿腫が腹腔内に穿孔を起こすことは稀である。しかし, 老人女性の腹腔内遊離ガスを伴う急性腹症の鑑別のひとつとして, 子宮留膿腫の穿孔を記憶しておくべきである。

9. 不妊治療後の妊娠の転帰についての検討

木下 聡子, 森根 幹生, 前田 和寿, 山野 修司, 苛原 稔 (徳島大・医・発生発達医学講座女性医学分野)

【目的】不妊治療の現状を知る一環として不妊治療後の妊娠の転機について検討した。

【対象】1995年1月から2001年8月までに当院にて管理した排卵誘発後妊娠 (以下誘発群) 202例, 補助生殖医療後妊娠 (以下ART群) 96例及び対象群として同時期に自然妊娠した1370例について周産期事象を後方視的に検討した。

【成績】平均年齢は誘発群 31.0 ± 4.1 歳, ART群 32.8 ± 3.7 歳であり対照群 29.4 ± 4.9 歳に比較して有意に高齢で

あった ($p < 0.05$)。多胎妊娠発症率も誘発群11.4%・ART群33.3%で対象群2.26%と比較し有意に高率であった ($p < 0.05$)。単胎ではART群の帝王切開率は46.9%、早産率は33.3%と誘発群・対照群と比べ有意に高率であった ($p < 0.05$)。多胎妊娠ではART群の在胎週数は対照群に比べ有意に短かった ($p < 0.05$)。早産率を比較すると対照群に比べて誘発群・ART群では有意に多胎による早産症例が多かった ($p < 0.05$)。

【結論】不妊治療群は自然妊娠群と比較し有意に高齢であり、多胎発生率が高率であった。特にARTによる多胎は早産率が高く、これらの危険因子を念頭においた周産期管理を特に厳重に行わなければならないことが示唆された。

10. PCDH22Y 遺伝子発現制御領域に存在するマイクロサテライト DNA マーカーの遺伝的多様性についての解析

木下 桂午, 新家 利一, 陳 剛, 中堀 豊 (徳島大大学院医学研究科生体制御医学講座分子予防医学分野)

【背景】Y染色体は偽常染色体領域を除く大半の部分が父から息子へ組み替えを起こさずに伝わる。近年、Y染色体のこの性質に着目して現代人の起源に関する研究が行われている。我々は日本人のY染色体を、独自に見出した2つのDNAマーカーを含む4つのbiallelic DNAマーカーによって5つのハプロタイプ(, alpha, beta, ,)に分類し、男性表現型とY染色体の多様性との関連について解析を行ってきた。今回Y染色体の各ハプロタイプの遺伝的多様性をさらに詳細に検討するために、Y染色体上のPCDH22Y遺伝子発現制御領域に存在するマイクロサテライトDNAマーカーに着目し、解析を行った。

【方法】健常男性175人の末梢血リンパ球からDNA抽出後、PCDH22Y遺伝子のプロモーターに存在するマイクロサテライトDNAマーカーを特異的に増幅する蛍光標識プライマーを用いてPCR反応を行い、自動蛍光シーケンサーおよびgene scanプログラムを用いて解析を行った。

【結果および考察】日本人男性集団において6種類のalleleが観察された。以前に我々が見出した5つのハプロタイプと組み合わせると、日本人集団のY染色体を合計20種類のハプロタイプに分類することができた。ハプロタイプ の多様性が最も大きく、ヒトY染色体の先

祖型ハプロタイプと考えられた。

我々の見出したハプロタイプは男性表現型とY染色体ハプロタイプとの関連解析に有用であると考えられる。

11. 早期産、低出生体重児はアレルギーを起こしやすいか？

松岡 優, 吉村 栄子, 伊勢 正夫, 小谷裕美子, 宮本 紀子, 山下 和子 (徳島市民病院小児科)

【目的】妊娠週数および生下時体重がアレルギー発症に関与するかどうかを検討する。

【対象および方法】1996年1月以降に徳島市民病院新生児センターに入院し、3年間以上経過観察できた84名を対象とした。妊娠週数23週から29週未満(10名)、29週~33週未満(23名)、33週~37週未満(25名)の3群に分けて検討した。そして妊娠37週以上41週未満に生まれた正期産児でアレルギー検査を受けた26名を対照(参考)群とした。

【結果】(1)乳児期において、超早期産児はアトピー性皮膚炎および喘息様気管支炎の罹患率が少なかった。この傾向は1歳、2歳時の幼児期にも続き、妊娠33週未満の出生児は33週以降に出生した児よりアレルギー症状の有病率が低かった(1歳時18%:32%および2歳時23%:61%)。(2)血清総IgE値も早期産児ほど低値で、この傾向は2歳時にも認められた(370 ± 574 , 183 ± 241 , 51 ± 66 U/ml)。(3)卵白IgEは早期産児ほど低値であったが、家ゴミIgEは有意な差がなく、犬IgEは逆に早期産児ほど1歳時、2歳時で高値をとる者が多かった。(4)好酸球と妊娠週数は有意差がなかった。

【考案と結語】早期産児なほど免疫の未熟性、免疫寛容を認め、人工乳で育った背景がある。また、家族が感染の機会を少なく努力していることもアレルギー発症に関与しているかもしれない。

12. Rab 3 B と Rab13低分子量 G 蛋白質によるゴルジ体 - 細胞膜間小胞輸送の制御機構

山本 恭代, 西村 範行, 森本 慎也, 北村 弘子, 真鍋 進治, 佐々木卓也 (徳島大大学院医学研究科生体制御医学講座分子病態学分野)

山本 恭代, 金山 博臣, 香川 征 (徳島大・医・器官病態修復医学講座泌尿器科学分野)

Rabファミリー低分子量G蛋白質は、哺乳動物では

60余りのメンバーが同定されており、個々のメンバーは、特定の細胞内膜系に局在し、特定の小胞輸送経路を制御している。Rab 3 B と Rab13は、極性を持った上皮細胞のタイトジャンクション (TJ) 直下に局在することが報告されているが、それらが制御する小胞輸送経路は現在のところ不明である。上皮細胞における頂端側および側基底側膜蛋白質は、極性を持たない非上皮細胞においても、ゴルジ体で選別されてそれぞれ異なった輸送小胞へ積み込まれて細胞膜へ輸送されているが、TJ膜蛋白質のゴルジ体 - 細胞膜間の輸送経路は未だ明らかにされていない。今回、私共は非上皮細胞 (BHK細胞) を用いて、頂端側 (p75NTR)、側基底側 (LDLR) および TJ膜蛋白質 (Claudin 1) のゴルジ体 - 細胞膜間の輸送を定量的に解析するアッセイ系を確立し、このアッセイ系を用いて Rab 3 B と Rab13によるこれら3つの膜蛋白質の輸送経路の制御について検討した。Rab 3 B と Rab13の変異体をこのアッセイ系に導入すると、Rab 3 Bの変異体は LDLR の輸送を特異的に抑制したのに対し、Rab13の変異体は Claudin 1 の輸送を特異的に抑制した。このことから、Rab 3 B と Rab13は、異なったゴルジ体 - 細胞膜間小胞輸送経路を制御しており、Rab13の制御する TJ膜蛋白質の輸送経路は、頂端側や側基底側膜蛋白質の輸送経路とは異なることが明らかになった。

13. 成人の睡眠時無呼吸症候群に対するスクリーニングの試み

栗 治彦 (徳島赤十字病院耳鼻咽喉科)

堀 洋二, 武田 憲昭 (徳島大・医・感覚情報医学講座耳鼻咽喉科学分野)

睡眠呼吸障害を訴える患者は年々増加しており、全例に睡眠ポリグラフ検査を施行するのは現実的でない。外来での患者情報で、睡眠ポリグラフが真に必要な患者を選別することは非常に有意義なことである。そこで、耳鼻咽喉科を受診する患者の大部分が閉塞型の呼吸障害を呈することから、上気道閉塞に関する情報を用いてスクリーニングする方法を試みた。上気道 (特に中咽頭) の狭窄には解剖学的な静的狭窄と軟部組織の可動性による動的狭窄が報告されている。今回静的狭窄の指標としては BMI、動的狭窄の指標としては仰臥位にて経鼻的ファイバースコープで観察した中咽頭の安静呼吸時の最大拡張面積と深吸気時の最大狭窄面積から求められた狭窄率 (中咽頭狭窄率) とした。

対象は睡眠呼吸障害を訴えた20歳以上の57症例 (男43例, 女14例, 平均年齢50.6歳) である。これらの症例に外来受診時に BMI と中咽頭狭窄率を測定し、後日おこなわれた睡眠ポリグラフ検査から定義される閉塞型睡眠時無呼吸症候群の診断に対する感度と特異度を測定した。BMI のカットオフ値を日本肥満学会で肥満と定義される25, 中咽頭狭窄率のカットオフ値を50に設定すると、中咽頭狭窄率が50%以上または BMI が25以上を異常とすると、感度が92.6%, 特異度が66.7%となり、睡眠ポリグラフ前のスクリーニング検査として有用なことが示唆された。

14. 脳血管障害後のうつ状態についてのアンケート調査
石元 康仁, 中土井芳弘, 谷口 京子, 大森 哲郎 (徳島大・医・情報統合医学講座精神医学分野)
里見淳一郎, 宇野 昌明, 永廣 信治 (同脳神経外科学分野)

【はじめに】脳血管障害は、日本人の死因の第3位である。救急医療の整備, 生活習慣病の予防などにより近年死亡数は減少傾向である。一方, 急性期治療の進歩により生存率が上昇したため, その後遺症に苦しめられる患者が増加している。特にうつ状態を伴う患者は, リハビリテーションにも支障をきたし, 脳血管障害罹患後の生活の質 (quality of life) を落としている。今回我々は, 脳血管障害後のうつ状態の実態を調査するためアンケートを行った。

【対象, 方法】徳島大学医学部附属病院のストローク・ケア・ユニットに1999年1月より2002年7月までの間に入院した全患者 (281名) を対象にした。死亡退院したもの, 外来カルテより死亡が確認されたもの, 植物状態および住所不明のものなどアンケート不能であった患者を除いた236名に, Zungs Self-rating Depression Scale (SDS) を郵送し, 記入の上返送してもらった。

【結果】142名より返答があった (回収率60.2%)。その内9名は死亡, 1名は意識障害, 1名は失語のため回答不能との返答であり, 44名は記入漏れと2重記入のため判定不能であり, 有効回答は87であった。87名の内 SDS のカットオフポイントである53点以上は, 19名であり, 有効回答者の21.8%がうつ状態と判定された。当日は, 障害発生部位, 障害部位の左右差, 障害の大きさの影響と心理検査により得られたスコアの重症度などを検討し発表する。

15. アモバルピタールとプロムワレリル尿素依存症の一症例

村上 知央, 伊賀 淳一, 谷口 隆英, 大森 哲郎 (徳島大・医・情報統合医学講座精神医学分野)

アモバルピタール(イソミタール)およびプロムワレリル尿素(プロバリン)は, 20世紀初頭より睡眠導入薬として使用されてきたが, 長期連用により精神依存と身体依存が生じることや, 時に錯乱やけいれんなど重篤な離脱症状を呈するという問題を有する。ベンゾジアゼピンの登場後, 使用頻度は減少したが, 現在でもしばしば臨床の場で使用されている。今回我々は不眠に対し両薬剤を投与され, 重篤な依存症状を呈した症例を経験した。患者は20代より頭痛があり, 市販の鎮痛薬を頻回に服用する傾向にあった。30代に人工妊娠中絶を行ったころより頭痛に加えて抑うつ気分, 食欲低下, 不眠が出現し, 近医にてアモバルピタールとプロムワレリル尿素を処方された。抑うつ気分が軽快した後も不眠は続き, 近医に何度も薬を執拗に要求するなど次第に薬物へ依存するようになった。50歳時には睡眠を得るために大量服薬をするようになり, 昏睡状態となって救急車で病院に運ばれることを繰り返すようになった。そのため当科に入院後は潜在的なうつ病と依存症の治療を目的にSSRIであるパロキセチンを使用したところ, アモバルピタールの離脱期に見られる脳波変化(高振幅の α 波と徐波の出現)が正常化したころより, 不眠に対する不安や睡眠薬の要求の減少, 抑うつ気分の改善が見られた。当日はこの症例での経時的な脳波変化, うつ病と薬物依存の関係, 治療法について考察をする予定である。

16. SSRIにより認知機能障害をきたした2症例

中平 仁, 伊賀 淳一, 山内 健, 谷口 隆英, 大森 哲郎 (徳島大・医・情報統合医学講座精神医学分野)

新規抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) は副作用が少ない点からコンプライアンスを得やすく, うつ病に対する第一選択薬となりつつある。しかし, SSRIにも副作用がないわけではなく, 悪心などの消化器症状がしばしばみられ, セロトニン症候群や認知機能障害などの副作用の報告も散見される。

今回, 我々はSSRIの使用により認知機能障害をきたし, 痴呆症状と鑑別が困難であった2症例を経験した。

一症例目は62歳のうつ病の患者で, SSRIであるparoxetine 40mg/dayにて, 抑うつ気分, 不眠, 全身倦怠感等の症状は改善傾向にあったが, 不可解な言動が出現し入院時の長谷川式簡易知能評価スケール改訂版(HDS-R)24点であったものが17点まで悪化し認知機能障害が認められていた。その後paroxetineを20mg/dayまで減量したところ, 抑うつ気分の再燃もなく, HDS-R23点と認知機能に改善がみられた。二症例目は, 65歳の腹部の違和感を中心とする心気神経症の患者でfluvoxamineを150mg/dayまで漸増するも不安, 焦燥感に改善はみられず, 場所や時間の見当識障害, 意識障害が出現した(入院当初のHDS-Rは18点, その後11点まで悪化)。また中等度の上肢の振戦, 微熱, 発汗もみとめ, セロトニン症候群が疑われた。そのためfluvoxamineを漸減中止したところ, HDS-Rは17点まで改善がみられ, セロトニン症候群と思われた症状も消失した。その後セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) であるmilnacipranを100mg/dayまで漸増したところ, 心気神経症も寛解が得られた。当日は認知機能障害を中心にSSRIの副作用について, 若干の考察を加えて報告する。

17. 「ホスピス徳島」における終末期医療

荒瀬 友子, 栗飯原賢一, 加藤 修司 (近藤内科病院緩和ケア病棟医師)

山地真理子, 富永恵美子, 松岡 由江, 佐々木清美, 山田 友子, 藤岡 由美, 吉岡奈緒子, 泉 由美子, 五百蔵千佳, 藤田美智子, 西谷 春美, 竹治 佳奈, 谷田 典子 (同看護師)

土井 大介 (同理学療法士)

高島サヨ子 (同医療相談員)

徳島で初めての緩和ケア病棟が平成14年4月に当院に開設され, 約7ヶ月間に40名の末期癌患者を看取ることができた。これらの症例の紹介とペインコントロールを中心にした症状の緩和方法の実際について, また, 身体的のみならず精神的ケアを含めた緩和ケアの様々な取り組みについて述べる。

症例は男性21名, 女性19名(計40名)。滞在日数は4日から198日(平均40.2日), 年令分布は40才代から90才代の各年令層に渡り, 平均年令69.6才。病名は胃・食道癌8名, 肺・気管支癌8名, 大腸・直腸癌6名, 肝・胆管系癌6名, 膵癌6名, 前立腺癌2名, 舌・咽頭癌2名,

乳癌1名、脳悪性リンパ腫1名であった。これらの症例の内、痛みが軽度から中等度の症例が10例（25%）と必ずしも全ての末期癌患者に強い癌性疼痛を伴うわけではないが、麻薬を必要とした症例は40例中30例（75%）あり、そのうち持続皮下注や持続静注を必要としたものは15例（50%）であった。告知についてはQOLを高めるための告知は積極的に進めているが、必ずしも入院の前提条件ではない。

現在、緩和ケア病棟における診療やケアを担当するのは医師、看護師のみならず、多職種のメンバーから構成されるチーム医療が求められているが、当病棟でも理学療法士、管理栄養士、薬剤師、医療相談員、ボランティアによるチーム医療が行われ、入院生活のQOLの向上に努めている。

18. これからの外傷初療教育

- PTCJからPTLSまで -

増原 淳二、近清 ひろ、石川 幸一、平井 勝、
宮田 正則、町田 佳也、篠原 隆史、上山 裕二、
黒田 泰弘（プレホスピタル外傷研究会）
黒上 和義（徳島県立中央病院救命救急センター）
増原 淳二（板野東部消防組合）
近清 ひろ、上山 裕二（徳島県立中央病院救命救急センター）
石川 幸一（海部消防組合）
平井 勝（徳島市消防局）
宮田 正則（美馬西部消防組合）
町田 佳也（阿南消防組合）
篠原 隆史（徳島中央広域連合）
黒田 泰弘（徳島大附属病院救急部）

【はじめに】近年、病院前外傷初療についてアメリカのBTLSを基に日本の救急隊員向けにPTCJという教育プログラムが動きだした。一方、医師を対象にPTLSという外傷教育も進んできている。今回我々はこの外傷教育プログラムセミナーに参加したので、その必要性を報告し、プログラムの活用方法を考察する。

【背景】救急隊の現場活動はメディカルコントロールによって検証され、重症外傷患者に対する検証はPTCJを基本に行われる。医師はそれをひきついでPTLSに沿った治療を行うことが求められている。

【現状】救急隊は救急現場から病院までの観察・処置と搬送を担当するが、重症患者であるほど観察・処置が重

要である。今まではスクープ・アンド・ランという考え方が主流で、直近の医療機関に搬送することを中心に考えられてきた。

また医療機関では各科の医師による治療が開始されるが、全体を診るリーダーの不在、致死的外傷の発見が遅れたりすることがある。

【PTCJとは】救急隊を対象とした外傷教育プログラム。重症外傷患者の観察により、直ちに行くべく処置を見つけ、必要な処置だけを行う。またLoad and Go（5分以内に現場出発）の適応を判断することなど、観察・処置の標準化を基本としている。

【今後の展望】現在展開されているPTCJやPTLSを取り入れた外傷初療教育により、診察や治療が標準化し施設間での差はあるものの、患者への対応がある程度統一できるものと期待できる。

19. 徳島県内50人以上事業所における保健指導に関する実態調査

多田 敏子、中川 利一、七條 茂文、広瀬 暉、
鈴木 泰夫、横田 雅之、大木 裕子（徳島産業保健推進センター）

【目的】健康診断後の事後措置のひとつである保健指導は、就業者の生活習慣病予防対策として事業場における重要な活動である。本研究の目的は、保健指導の実態を明らかにすることである。

【方法】（1）調査対象は徳島県内の従業員50人以上の全事業場586カ所である。（2）調査は、平成13年10月1日から31日に行った。（3）調査内容は、事業場の規模、健康管理担当者の有無、健康診断（以下健診）の実施状況および健診の事後措置等である。（4）調査方法は、郵送である。（5）分析方法：事業場の規模別（50～99人、100～299人、300人以上）にクロス集計した。

【結果および考察】回収率は49.3%（289事業場）であった。保健指導は、事業場の規模が大きい程、実施して「いる」頻度が高く、300人以上では75.0%（24カ所）であった。規模別にみると統計学的にも有意な差がみられた（ $p < 0.001$ ）。保健指導担当者の職種で最も多いのは「産業医」で、次に「保健師・看護師」であり、多数の職種が連携している状況が示された。保健指導方法では「個別指導」が「集団指導」よりも多かった。一方、保健指導を「行っていない」理由では、「指導者がいない」を回答したのが最も多く、「人材および予算の不足」等も

あげられていた。保健指導をしていることが事業場全体の健康管理の改善を示していると考えられた。また、保健指導において、個別指導、組織的な規則の整備などを工夫して取り組んでいる様子が見えてきた。

20. 多彩な臨床症状を呈した顕微鏡的多発血管炎の一例
中井登紀子, 宮田 淳也, 山本 昭彦, 曾根 三郎 (徳島大・医・生体防御腫瘍医学講座分子制御内科学分野)
小川麻由子 (高知市民病院呼吸器科)

今回胃十二指腸, 大腸多発潰瘍, 間質性肺炎, 基底核出血, 末梢神経障害など多彩な臨床症状を呈した顕微鏡的多発血管炎の一例を経験したので報告する。

症例は59歳男性。平成14年1月初旬より咳, 痰, 四肢筋肉痛, しびれが出現。胸部 X-P 上間質性肺炎を認め, 近医入院となった。リウマチ反応陽性であり, 関節リウマチとしてプレドニゾロン40mg/日より開始し漸減。一時病勢安定していたが, プレドニゾロン20mg/日まで減量した時点で再増悪を認め, 5/7当科紹介入院となった。入院時, 著明な腹部全体の圧痛と Blumberg 徴候を認め, 腹部 X-P 上麻痺性イレウスを呈していた。上部, 下部消化管の検索では, 胃十二指腸, 大腸に多発性潰瘍を認めた。またスクリーニング目的で施行した脳 MRI で右基底核に脳出血を認めた。MPO-ANCA が134と上昇しており, 明らかな腎病変は認めなかったものの, 顕微鏡的多発血管炎と診断。5/16よりステロイドパルス療法3日間施行し, その後プレドニゾロン60mg/日より漸減した。治療開始後臨床症状は徐々に改善し, 6/24には MPO-ANCA も陰性化した。プレドニゾロン27.5mg/日の時点で MPO-ANCA の再上昇を認めたが, シクロフォスファミド50mg/日の追加により再び低下傾向となり, 11/18当科退院。現在外来加療中である。

21. 当科における造血幹細胞移植の治療成績

田中 洋一, 関本 悦子, 橋本 年弘, 柴田 泰伸,
安倍 正博, 松本 俊夫, (徳島大大学院医学研究科生
体制御医学講座生体情報内科学分野)
尾崎 修治 (徳島大附属病院輸血部)
小阪 昌明 (徳島県立海部病院)

【目的】造血幹細胞移植により造血器腫瘍の治療成績は向上してきているが, 移植療法の適応については未だ明確でない。今回当科で施行した造血幹細胞移植の治療成

績を評価し, その適応について考案したので報告する。

【症例】1990年2月から2002年7月までに67症例(のべ75回)の造血幹細胞移植を施行した。患者は男性40例, 女性27例, 17歳から66歳(中央値47歳)で, 診断は急性骨髄性白血病27例, 非ホジキンリンパ腫24例, 多発性骨髄腫8例, その他8例。自己末梢血幹細胞移植が67回(59例)と大部分を占め, 同種末梢血幹細胞移植が5回, 同種骨髄移植が2回, 臍帯血移植が1回であった。

【結果】自己末梢血幹細胞移植について, 各疾患の overall survival (5年) は急性骨髄性白血病が65%, 非ホジキンリンパ腫が46%, 多発性骨髄腫が75%で, 死亡原因は移植関連早期死亡が3回/67回(4%), 再発が17例(28%), 原疾患の増悪が2例(3%), 感染が2例(3%)であった。寛解期症例(39例)の5年生存率は62%で, 非寛解期症例(20例)は35%であった。同種移植8例については寛解期症例(4例)は7ヶ月生存率67%, 非寛解期症例(4例)は全例1ヶ月以内に死亡した。

【考察】自己末梢血幹細胞移植は移植関連早期死亡が少なく安全であり, 寛解期症例では治療成績が良好であるため良い適応と考えられた。移植後の再発予防のための維持療法も生存率のさらなる向上のため必要と思われた。

22. 輸血用血液の安全性について

渡辺 恒明 (徳島県赤十字血液センター)

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律が公布された機会に特定生物由来製品としての輸血用血液の安全性について現状を紹介する。

平成13年度徳島県内の献血受付52,100人中, 2,955(5.7%)人が問診で, 2,971(5.7%)人が比重不足で, 献血できなかった。残りの46,174人の献血者中検査不合格は2,993(6.5%)で, 内訳は, HBs 抗原61, HBc 抗体1,023, HC 抗体98, HTLV 181, 梅毒140, 肝機能1,276, 不規則抗体280, その他34である。

AIDS に関する献血後の自己申告は3件あったが, 検査では陰性であった。献血後情報は4件あった。

免疫反応陰性血液での核酸増幅検査は平成11年10月からの検査総数141,114中4検体がHBV陽性であった。

選及調査のため献血検体は10年間保管され, 原料血漿は世界最長の6カ月間保管されてから出荷されている。なお, 血漿分画製剤には不活化が施されている。

輸血後GVHD対策として15GyのX線照射している。vCJDと米国において流行の蚊を媒介とした西ナイル

ウイルス感染症は輸血による感染は報告されていないが、適当なスクリーニング検査がなく、問診を強化している。

保存前白血球除去は功罪があり、コストの問題もあって検討中である。

輸血療法の歴史は感染症との戦いと言われ、世界一安全な日本赤十字社血液のより一層の安全化に努力したい。

23. 老人保健施設における気管内吸引時の低酸素症予防の検討

*日下 京子, *六田 暉明, **吉永キヨエ(老人保健施設悠心館, *医師**看護師)

高齢者において、呼吸器感染症は重症化しやすく呼吸不全により、死の転帰をとることも少なくない。その要因としては、喀痰排出機能障害、嚥下機能障害、慢性呼吸器疾患合併、免疫力低下、等が挙げられる。このうち喀痰排出障害に対しては、従来より経鼻的気管内吸引が

行われてきた。しかし、気管内吸引は吸引時に低酸素血症を生じるため短時間に限定されており、十分喀痰吸引を行うためには、何回かチューブを気管から出し入れする必要がある。この喀痰吸引時における患者の負担を軽減する目的で、当施設では、特殊な吸引チューブを使用し、従来法と比較検討した。当施設入居者60名のうち、喀痰排出障害のある4例を対象とし、吸引チューブとして、山田らの報告に準じ、2腔のチューブ(1腔から酸素を投与しつつ、他腔から吸引を行う)を使用した(「本法」)場合と、従来の方法を用いた場合の動脈血酸素飽和度(パルスオキシメーター使用)を中心に比較した。結果として、「本法」による吸引は従来法に比べ動脈血酸素飽和度の低下幅が少なく、表情から患者の苦痛も軽減でき、痰吸引も容易などの利点を認めた。「本法」は吸引時のリスクを減らし、十分に吸引出来るなどの利点を認め、臨床的に有効であると思われる。