学会記事

第218回徳島医学会（平成10年度冬期総会）

平成11年1月31日（日）：於 長井記念ホール

セッション1

1. 徳島県における薬毒物中毒（死）事例の現状

徳永 逸夫（徳島大法医学）

昨年7月の和歌山市園部の毒物カレー事件以降、新潟のアジ化ナトリウム、長野の青酸化合物など劇毒物混入による傷害あるいは傷害致死事件が、連鎖反動的に全国に広がりを見せている。徳島県においても、昨年末に青酸カリによる自殺事例が発生しており、今後、本県においてもこの種の事件、事故の発生が懸念される。そこで、過去10年間の全国及び本県における薬毒物中毒（死）事例の現状について調査した。

昭和32年4月3日付研総発第48号「薬物による犯罪情報」の連絡について」及び昭和36年11月2日付警研発第450号「毒物による中毒事故等の発生状況の送付について」の通達に基づき、各都道府県から送付されたものを、科学警察研究所がまとめた「薬物による中毒事故等の発生状況」を資料として、1986年から1996年までの10年間（1989年は除く）の中毒事故の発生状況について検討を加えた。

- (1) 10年間の全国の報告件数は32,692件であり、1986年の4,245件以後急速に減少し、1990年には2,754件にまで減少した。しかしながら、1996年には3,195件と増加の傾向を示している。
- (2) 本県での10年間の総数は244件であり、やはり1986年をピークに減少するが、1996年には増加に転じている。
- (3) 全国の内訳をみると、揮発性毒物（CO、シアン、エタノール、シンナー、その他）による中毒事故の占める割合が、全体の62.2%で最も多く、その内でも、COによる中毒事故が96%で大部分を占めている。ついで農薬（有機リン剤、カルバメート、パラコート及びジクワット、その他の農薬）による中毒事故が30.4%であり、なかでも「パラコート及びジクワット」が56.8%を占めている。以下、「催眠剤及び精神安定剤」、

「その他の医薬品」、「アルカロイド」、「その他」と続くが、全体に占める割合は少ない。

- (4) 本県においては、農薬中毒が58%と最も多く、その内でもやはり「パラコート及びジクワット」が57.4%で最多である。次いで「揮発性毒物」が34.2%を占め、その内では、やはりCO中毒が最も多く、98.8%である。以下、「催眠剤及び精神安定剤」、「その他の医薬品」、「その他」の順となっている。

全国的には、10年間の推移をみると、医薬品によるものが増加の傾向を示す一方、農薬による中毒事故は減少の傾向を示している。しかし、本県においては、依然として農薬の占める割合が多く、むしろ増加傾向を示している。

2. 薬毒物の分析とその実際

神原 敬三（徳島県警察本部科学捜査研究所）

1 はじめに

地下鉄サリン事件、和歌山、新潟、長野と薬毒物による凶悪非道な事件が連続発生し、被害者の救命、被害の拡大防止の観点から、薬毒物の体系的分析法の確立、事件発生時の対処法の構築が急がれている。薬毒物の特定は非常に困難な作業であるが、県警科学捜査研究所（以下科捜研）における薬毒物分析とその現状について紹介する。

2 薬毒物鑑定状況科捜研で実施される薬毒物鑑定は年々増加の傾向にあるが、社会的に反響の大きな薬毒物中毒事件が発生すると模倣事件が多発し、鑑定件数は大幅に増加する。

3 薬毒物の予備試験

多種多様の薬毒物を分析するにあたっては、分析目標を明らかにすることが薬毒物特定の早道である。科捜研では、分析方法を立案するうえで参考となる情報のない場合には、次の予備試験を行う。

- (1) 外観検査・・・色、臭気、混入物など
- (2) pH測定・・・酸・アルカリ類、青酸化合物、アジ化ナトリウムなど
- (3) 青酸試験紙・・・青酸化合物
- (4) ラインシュ法・・・ひ素、水銀、アンチモン
- (5) ジチオナイト反応・・・パラコート
- (6) トライエージ・・・乱用薬物

4 薬毒物の定性・定量

科捜研で実際に行っている薬毒物の定性・定量例を紹介する。

- (1) 青酸化合物・・・コンウェイ拡散－ピリジンピラゾロン発色・吸光度法
- (2) ひ素等無機毒・・・ラインシュ法, 蛍光 X 線装置, X 線回折装置
・・・イオンクロマトグラフィー, キャピラリー電気泳動装置
- (3) パラコート・・・高速液体クロマト法, GC-MS (直接導入), IR
- (4) 尿中覚せい剤・・・TLC, GC, GC-MS, LC-MS

5 薬毒物中毒事件発生時の処置

薬毒物中毒事件が発生した場合、薬毒物の分析に必要な初動措置として次のことが考えられる。

- (1) 現場保存の徹底と、適正な資料の採取。
- (2) 採取資料として考えられるもの。
現場関係：吐物，食物の食べ残し，調理鍋，調理道具，ゴミなど
生体・死体：血液，口腔内異物，胃洗浄液，吐物，尿など
- (3) 関係機関の緊密な連絡。
特に，検査結果はその経過を説明したうえで，逐一関係機関に連絡する。

3. 急性薬毒物中毒例に対する徳島県（行政）の対応

武田喜美男（徳島県保健福祉部）

平成10年7月25日に和歌山市において毒入りカレー事件が発生し，4名死亡，63名が健康被害を被った悲惨な事件が発生した。この事件発生を契機として国内では，これまでに50件以上もの類似事件が発生し，国民の不安は，極めて大きなものがある。

徳島県においては，幸いこれまでに類似事件の発生は見られていないが，県民不安の解消と未然防止の徹底，更には，万一，不幸にして発生した時の応急措置を講ずるため，県としては，これまで以下のとおり対応してきたところである。

(1) 徳島県における毒劇物対策実施状況

- ①毒劇物保管管理の徹底等に関する文書指導
- ②毒劇物営業者，業務上取扱者等に対する毒劇物保有

状況調査

- ③県内医療機関，医薬品卸業等における解毒剤保有状況調査
  - ④毒劇物営業者，業者上取扱者等に対する立入り検査の実施
  - ⑤一般県民に対する毒劇物の適正保管並びに適正廃棄に関する周知徹底
  - ⑥毒劇物治療マニュアルの情報収集
  - ⑦薬物等中毒事件・事故発生時の緊急連絡体制の整備
  - ⑧関係機関に対する毒劇物関連情報の提供，情報交換
  - ⑨徳島県毒劇物監視員会議の開催
  - ⑩厚生省，関係都道府県からの毒劇物関連情報の収集
- (2) 徳島県における毒物等中毒事件・事故発生時の緊急連絡体制について

県は，去る9月16日に関係機関と打ち合わせの上，緊急連絡体制を整備し，県医師会，県薬剤師会などに協力要請をした。今回の特色としては，次の点が挙げられる。

- ①この連絡体制の総合的窓口は，県業務課とする。
- ②単に，毒劇物取締法上の毒物，劇物のみならず農薬その他化学物質全般を広く対象とするものである。
- ③初動捜査の重要性に鑑み，当初段階で少しでも事件性がうかがえる場合には，一般人，医療関係者，消防署等から直接的に県警に対し連絡する事とする。（県業務課からもする。）
- ④分析体制としては，保健環境センターが原則的に行うが，状況によっては，製薬指導所においても実施する。（事件絡みの際には，県警科学捜査研究所で対応する。）
- ⑤従前の食中毒フローになかった消防防災安全課（危険物関係），営農振興課（農薬関係），教育委員会（学校関係）等も加えた。

(3) 今後の課題

類似事件発生を未然に防止することが特に重要であり，この為，県警をはじめ関係機関との連携を一層密にする必要がある。

又，この一環として，県内の48名の毒劇物監視員とも連携を図りながら，適切な監視指導を行うとともに，今後とも，薬物中毒治療マニュアル等最新情報の収集に務め，関係機関への適切な情報提供を行う必要がある。

更に，分析体制についても，新たな毒劇物に対する分析方法の情報収集など充実強化が必要と考えている。

4. 急性薬物中毒例に対する県医師会の対応

馬原 文彦 (徳島県医師会)

セッション 2

1998年7月、和歌山県で起きた毒物カレー事件は、太平の世に慣れた一般市民のみならず診療に当たる医師にも激震を与えた。徳島県医師会ではかかる事態に対して速やかに対処すべく感染症対策委員会、感染症対策協議会のネットワークをもって対応すべく努めているのでその概要を述べる。感染症ネットワークの構築；1996年夏の堺市におけるO-157による学童の集団食中毒、同年冬のインフルエンザによる高齢者に対する猛威に対して、日本医師会では「医師は座してみられない」として1997年1月感染症危機管理対策室を設置し、「ボーダーレスに迫りくる感染症に対して、備えてこれを撃つ」体制をととのえた。県医師会でもこれを受けて〈感染症対策委員会〉を設置し、専門委員、県内6つの医療圏ごとの感染症対策委員、県医師会委員をおき、県関係部局、保健所、教育委員会等の行政当局との密接な連絡のもと、診断医、学校医、近隣医療機関に対する連絡網を作成した。治療体制の構築；治療においては〈感染症対策協議会〉を組織し、医療圏ごとに基幹病院を網羅し、HUSの発生等に備えるとともに、大量発生時には、県全体で対応するネットワークを構築した。急性毒物中毒例への対応；和歌山県の事例で、救急医療機関で当初は食中毒として対処したように、薬物中毒、食中毒の鑑別も含めて、救急医療、行政的対応は緊急且つ確実を要する。また、学校、職場等での集団発生の場合、組織的、広域的な対応が必要となる。したがって、上記感染症・救急医療関係者に加えて、大学、警察、行政などの分野で、より幅広い対応が必要である。一方診療を担当する医師の立場から、最近の急性・慢性薬物中毒の多発に対して、臨床診断、検査、治療、更には薬物の保管法も含めて基本的な知識の吸収は必須であろう。県医師会ではホームページに農薬中毒の診断と治療の概要を掲載するとともに、中毒センターへのリンクを貼っている。急性薬物中毒例への対応は、一般臨床医にとって、今まで医学教育・生涯教育で殆ど取り上げられていなかった盲点をつかれた感があり、その対策は端緒についたばかりである。県医師会では、本シンポジウムの結果をふまえて、薬物中毒ネットワークへのアクセス方法、治療薬の備蓄状況など、より具体的なマニュアルの作成など、更に薬物中毒対策を進めていく予定である。

1. IVRを用いた肝癌に対する局所治療 (TAE, PEI)

柴田 啓志 (徳島大第二内科)

最近、肝細胞癌 (HCC) の治療成績は、そのハイリスクグループが明確で早期診断が可能となってきたこと、また、合併する肝硬変や肝癌の多中心性発生のために、早期診断を行えたにもかかわらず手術適応のない場合が少なくなく、そのために画像診断技術の治療応用である Interventional Radiology (IVR) の進歩したことより飛躍的に向上した。しかし、肝癌死亡率の年次推移では1975年以降に男女とも急激な増加傾向にあり、今後もさらに増え続ける勢いにある。特に、徳島県は全国に比し肝疾患死亡率は著明に高く、都道府県別では古くより常に上位 (1~5位) に位置している。当科においても HCC 症例は増加しており、1995年以降は年間30人以上の新規入院患者があり、再発治療例を含めると年間延べ約150人の HCC 患者を治療している。HCC の治療に当たり重要なことは、腫瘍の存在診断を十分に行うことと、各腫瘍に対する血行動態の違いによる治療法を的確に選択し、完全に局所治療を行うことである。当科においては、ほぼ全例に門脈造影下 CT (CTAP) と肝動脈 CT (CTA) を施行し、腫瘍の存在診断と治療法の選択を行っている。HCC に対する IVR を用いた治療には、肝動脈塞栓術 (TAE)、経皮的エタノール局所療法 (PEI)、抗癌剤動注療法があるが、CTA で腫瘍濃染像を認めない HCC や、CTA の陰影欠損の中に vascular spot を持った early-advanced HCC に対しては、TAE では抗腫瘍効果は得ることは難しく、PEI による追加治療が必要である。また、TAE においては、従来の固有肝動脈よりの塞栓術に比べて、抗腫瘍効果を高め、正常肝への侵襲をより少なくするために肝動脈亜区域塞栓術が行われるようになってきた。当科においても、古典的な HCC に対する局所治療の第一選択として肝動脈亜区域塞栓術が施行され、また、最近では、担瘤亜区域の肝梗塞を目的とした肝静脈バルーン閉塞下区域塞栓術も行い、良好な局所治療効果を得ている。初回治療時に腫瘍の局所治療を完全に行うことは、その長期予後を得るために重要なことであり、当科において肝動脈亜区域塞栓術を施行した HCC 56例の累積生存率は、1年95%、3年および5年83%と十分に満足のできるものであった。しかし、

HCCの長期予後を得るためには、その後の再発に対する経過観察と早期治療が重要であり、腹部超音波検査による早期診断と肝予備能を損なうことの少ないPEIによる早期治療により、HCC患者の生存率の向上が認められたと考えられた。

2. “臍帯血細胞移植”バンクシステムおよび治療の適応と限界

河野 嘉文 (徳島大小児科)

近年の造血細胞移植術の発達は目覚ましく、白血病などの造血器腫瘍のみならず種々の固形腫瘍の治療戦略にも応用されている。造血細胞移植術の一つである臍帯血細胞移植術(CBCT)は、従来廃棄処分にされていた臍帯/胎盤内にある血液中の造血幹細胞を利用する方法で、ドナーの負担がないこと、実施症例の蓄積を待たずして保険で承認されたこと、各地で臍帯血バンクが次々に設立されていることなど、医学的・社会的背景から今後施行例数は急増するものと考えられる。

造血細胞移植術は、30年以上前から行われてきた骨髓移植術(BMT)と、15年前に開発された末梢血(幹)細胞移植術(PBSCT)、および10年まえから始められたCBCTがある。さらに前2者については他人をドナーとする同種移植術に加えて、自らの細胞を凍結保存しておいて必要時に解凍後使用する自家移植術が行われている。現在では自家移植術のほとんどが末梢血細胞を用いに行われているので、PBSCTが自家移植術の代名詞になっている。自家PBSCTを併用した大量化学療法は、投与する抗がん剤の増量ひいては抗腫瘍効果の増強を目的とした治療戦略である。同種移植術は主に造血器腫瘍の治療戦略として用いられ、移植前の大量化学療法(＋放射線療法)と患者の造血リンパ系細胞をドナーのそれに置換することによる免疫学的な抗腫瘍効果を利用した方法である。従来自家PBSCTを併用した治療が種々の癌治療に組み込まれてきたが、大量抗癌剤投与が直接的に治療効果に結びつかない疾患も多いことが判明し、最近では細胞免疫療法の概念で白血病だけでなく固形腫瘍の治療においても同種移植術を導入する方法が考案されている。腫瘍に対してワクチン療法として開発されつつある自己リンパ球による細胞療法とともに、今後の癌治療戦略の中で重要な役割を担うものである。

CBCTは臍帯血に含まれるリンパ球の特性から、移

植後のGVHD(移植片対宿主病)が他の移植術に比較して軽度であることが知られており、安全な移植術として認識されている。HLAが完全に一致しなくても移植ができ、すでに保存されている細胞なので、患者の状況に合わせてすぐにでも移植できる利点は大きい。問題は採取できる細胞数に限度があること、それゆえに移植後の造血回復が遅いこと、また生着不全が多いことなどである。本邦ではCBCT施行時の輸注細胞数として $2-4 \times 10^7/\text{kg}$ 以上が推奨されているので、対象は体重50kg程度までの患者に限定される。しかし、世界的には体重が100kg以上の症例でも成功しており、今後対象が拡大されると思われる。現段階でのCBCTの臨床適応とその問題点を報告するとともに、徳島大学が所属する中四国臍帯血バンクの活動状況も紹介する。

3. 多発性骨髄腫に対するモノクローナル抗体による免疫療法

小阪 昌明 (徳島大第一内科)

多発性骨髄腫は多くの化学療法の進歩や造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を導入によって寛解率が上昇したにも関わらず、生存期間(平均3.5年間)の実質的な延長は未だ達成されていない難治の腫瘍性疾患である。われわれは新しく免疫療法を確立するためにヒト骨髄腫細胞に特異的に高発現しているHM1.24抗原(29-33 kDの糖蛋白 homodimer)に対するモノクローナル抗体(anti-HM1.24)を作製し、ヒト形質細胞腫や骨髄腫の動物モデルを用いて、この抗体が骨髄腫の治療において極めて有用であることが明らかになった。

骨髄腫の動物モデルはSCIDマウスに、ヒト骨髄腫細胞株ARH-77を静注して多発性骨髄腫モデルを、ヒト骨髄腫細胞株RPMI8226を皮下注して形質細胞腫モデルを、それぞれ作製した。

RPMI8226-SCIDのモデルでは、コントロール抗体投与群が移植後平均22日で腫瘍を形成し、次第に増大し、平均93日で10,000 μl に達し、cachexia状態で死亡したのに対し、腫瘍形成の22日以後anti-HM1.24を100 $\mu\text{g}/$ マウス/週1回投与した群は、腫瘍サイズの増大が遅れ、平均160日まで生存し、anti-HM1.24同量を週2回投与すると、増大し始めていた腫瘍は35日頃より縮小し、全マウスが死亡しなかった。ARH-77-SCIDのモデルでも、腫瘍移植の2週目からanti-HM1.24の100 $\mu\text{g}/$ マウ

ス/週1回投与によって、血中に増加していた単クローン性のヒトIgが減少し、マウスは死亡しなかった。これらの成績は anti-HM1.24が骨髄腫細胞に対し、明らかな抗腫瘍効果を発揮することを示している。

anti-HM1.24の抗腫瘍効果は補体依存性細胞傷害活性および抗体依存性細胞介在性細胞傷害活性 (ADCC) によることが明らかになった。骨髄腫患者に投与する際問題になる HAMA (human anti-mouse Ig antibody) の発生を避けるため、マウス抗体のヒト型化を CDR grafting method によりすでに完成しており、骨髄腫患者の末梢血単核細胞を用いたヒト型化 anti-HM1.24の抗骨髄腫細胞 ADCC 活性は CD16+細胞比率と相関しており、その活性は健常人との間に有意差がなく、少数の ADCC 活性低下例でも IL-2, IL-10などのサイトカインの併用によって増強した。

これらの成績は、ヒト型化 anti-HM1.24抗体を用いた免疫療法が化学療法、造血幹細胞移植に続く新しい多発性骨髄腫の治療法として期待できることを示している。現在、臨床治験に向けて大量生産株の確立し、前臨床治験の準備中である。

4. エフェクター細胞を用いた肺癌の免疫療法

楊河 宏章 (徳島大第三内科)

種々の治療法の進歩にもかかわらず進行期肺癌の治療成績は依然として不良である。生体の癌抵抗性の強化による免疫療法などのいわゆる生物学的治療は重要な治療戦略として位置付けられ、今回はその現状を当科での成績を中心に紹介したい。免疫療法の試みはピシバニール等の非特異的免疫賦活剤による非特異的な癌抵抗性の強化に始まったが、その後免疫系を司るサイトカインなどの物質が次々と同定されるに従い、これらの臨床応用が試みられている。生体内で癌細胞に対して抗腫瘍活性を発揮し得るエフェクター細胞としては、リンパ球や単球-マクロファージ系細胞などが想定されている。これらの細胞を生体内で活性化する試みとして、肺癌に合併した癌性胸膜炎に対し、局所療法として interleukin (IL)-2を用いたいわゆるキラーリンパ球の誘導による治療を精力的に検討した。臨床効果の点では、患者より連続血液分離装置(いわゆるフェレーシス)を用いエフェクター細胞を分離し、至適条件にて体外で活性化した後再投与する方法がより効果的であった。次いで単球-

マクロファージ系細胞の活性化を目的に interferon (IFN) - γ や muramyl dipeptide 誘導体 (MDP-Lys:ノピア) などの単球活性化因子を用いた局所治療を試みたが、前者では胸膜癒着効果が不十分であり、また後者では著しい好中球浸潤が早期に観察され、エフェクター細胞の抗腫瘍効果を介した臨床効果の発現は困難と考えられた。以上の検討により、生体内ではエフェクター細胞は一定の抗腫瘍効果を発現し得るのでその強化を図ることが重要であること、同時に癌患者には種々の免疫抑制機構が存在するのでそれを解析し克服することが重要であることが明らかになった。現在、IL-2同様にキラー誘導作用を持つ IL-12, IL-15や IL-18などを用い基礎的な検討を展開している。

一方、近年の分子生物学的手法の進歩により腫瘍の抗原ペプチドが肺癌を含む種々の固形癌においても明らかとなり、また強い抗原提示能をもつ樹状細胞の誘導が、IL-4や GM-CSF といったサイトカインを用いることにより可能になっている。これらを用いることにより、かつてはその存在すら疑問視されていた腫瘍特異的キラー T 細胞の誘導による特異的免疫の強化が治療へと臨床応用されている。当科でも、癌抗原ペプチドを提示させた樹状細胞 (抗原提示細胞) を用いた肺癌の免疫療法が院内倫理委員会で承認され、臨床応用を試みている。

5. 肺癌に対する Interventional Bronchology

近藤 和也 (徳島大第二外科)

最新の内視鏡的治療の中で、中枢気道 (気管および主気管支) の進行期肺癌の palliative treatment と早期肺癌の curative treatment に関して私たちの経験を含めて報告する。中枢気道狭窄は、重度の呼吸困難が出現し低酸素状態となり、救急の処置が必要となる。このような状態の予防あるいは治療の目的で Nd:YAG レーザーによる焼灼、バルーンやブジーによる拡張術、各種ステント留置 (シリコン製: Dumon ステント, dynamic ステントなど, 金属製ステント expandable metallic stent (EMS): Gianturco Z stent, Wallstent, Ultraflex metallic stent および膜張り EMS など) が行われる。治療後患者は普段の生活に戻ることができ、外来にて経過観察することができる。中枢気道の壁内性の狭窄 (悪性腫瘍10例, 良性疾患4例) に対して、経気管支鏡的に Nd:YAG レーザーにて病巣を焼灼し、ポリポイドな腫瘍 (3例)

に対しては、スミアにて polypectomy を施行した。このうち5例は Dumon ステンントを、1例は dynamic ステンントを挿入し気道径を確保した。壁外性の狭窄（気管支吻合術後の狭窄）（3例）に対しては、バルーンカテーテルによる拡張術を施行し、うち1例には Ultraflex（金属ステント）を挿入し良好な結果をみている。YAG レーザー及び各種 stent は進行期肺癌患者の palliative treatment としての QOL の改善、維持に大きな役割を担っている。

最近、中枢気道の早期肺癌の非手術的根治法として、photodynamic therapy（癌に取り込まれる光感受性物質をレーザーにて活性化し癌組織のみを選択的に破壊する方法）及び brachytherapy（気管支腔内照射）に興味を持たれている。両治療とも適応症例に関しては80%近い根治性を得ている。二重肺癌の症例（4例）に対して、進行癌は外科的切除、早期癌は photodynamic therapy（3例）及び brachytherapy（1例）を施行し良好な結果を認めている。これらの治療は呼吸機能障害や多発肺癌に対して機能温存療法として重要性を増しつつある。

ポスターセッション

1. ビッグバン時代の地域医療・福祉の連携

手束 昭胤, 手束 直胤, 國友 一史, 佐藤 浩充, 曾我 哲朗, 八木 恵子, 日根 其二, 三村 康男(医・有誠会 手束病院)

松家 豊, 仁田みち子, 天野 智子, 山根 弘充, 笠井 実吉(社福・有誠福祉会)

第3次医療改正法で、「地域ネットワーク型医療」が打ち出され、又、一昨年12月の介護保険制定で、そのモデル事業をはじめ、ケアマネジャー養成など、喧騒を極めている。高齢少子社会の進展期を迎え、ニューゴールドプラン、障害者プラン、エンゼルプラン、地域保健法も出揃い、地域医療、地域福祉の連携・充実への要請は更に高まっている。医療福祉ビッグバンを目前にして、地域一線病院を核として、介護保険施設、在宅福祉支援サービス等の、地域活動の実践・連携に努めているが、なお、問題点も多い。

各医療福祉施設も介護保険を目指して、利用者の視点で地域医療、福祉に努めなければならない。

2. 舌癌の放射線治療成績

松木 弘量, 生島 仁史, 西谷 弘(徳島大放射線科)
竹川 佳宏(徳島大医療短大・診療放射線技術学科)
長山 勝(徳島大歯学部第一口腔外科)
佐藤 光信(同第二口腔外科)

徳島大学医学部放射線科および歯学部第一第二口腔外科にて治療された舌癌新鮮症例176例の治療成績を検討した。stage I が32例, stage II が33例, stage III が44例, stage IV が67例であった。治療は放射線治療, 手術, 化学療法が様々な組み合わせで行われていた。5年生存率は stage I : 82%, stage II : 81%, stage III : 66%, stage IV : 46%であった。5年局所制御率は T1 : 86%, T2 : 81%, T3 : 79%, T4 : 86%であった。頸部リンパ節転移の有無による検討では初診時 N0 症例の5年生存率は80%, 初診時 N (+) 症例の5年生存率は52%であった。

3. 経鼻的持続陽圧療法が有効であった睡眠時無呼吸症候群の一例

橋本 吉弘, 益田 昌俊, 中田 雅敏, 木下 博司, 木下 成三(木下病院)

睡眠時無呼吸症候群(SAS)は、中枢型(CSAS)と閉塞型(OSAS)に大別されるが、臨床的に問題となるのはほとんどOSASである。OSASの原因としては、肥満、扁桃肥大などによる睡眠時の上気道閉塞が知られており、いびき、日中過眠などの症状を呈する。また、睡眠中に著明な低酸素血症を起こし、高血圧、脳血管障害の原因となるので早期治療が望まれている。

今回、我々は近年注目されている経鼻的持続陽圧療法(n-CPAP)を行ない有効であったOSASの1例を経験したので報告する。症例は、48歳男性、168cm、103kg(BMI36%)。よくいびきをかき、日中過眠はあったが、自覚症状はなかった。携帯型パルスオキシメーターによるSpO₂の24時間持続モニターおよび臨床所見によりOSASと診断した。治療としてn-CPAP(10mmH₂O)を行ない、酸素飽和度低下指数(ODI: 4%SpO₂低下回数/時間)が64.2から12.3, Mean SpO₂が81.4から92.8と改善、日中過眠や易疲労性も改善された。

4. 睡眠時無呼吸症候群における nasal CPAP の有用性の検討

赤川 雅弘, 白神 実, 長谷加容子, 竹内 栄治,
谷 憲治, 中村 陽一, 清水 英治, 大串 文隆,
曾根 三郎 (徳島大第三内科)

症例1は38才の男性。主訴は睡眠時無呼吸, 日中傾眠傾向。身長163.0cm, 体重86.6kg, BMI32.5であり夜間睡眠中ODI 4% = 18.6, lowestSpO₂ = 50%, SpO₂ mean = 91.4%であった。ポリソムノグラフィーにて閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断された。症例2は54才の女性。主訴は睡眠時無呼吸。身長153.0cm, 体重68.0kg, BMI32.0であり夜間睡眠中ODI 4% = 48.2, lowestSpO₂ = 65%, SpO₂ mean = 91.4%であった。ポリソムノグラフィーにて閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断された。両者とも nasal CPAP により臨床症状, 酸素飽和度の改善傾向を認めた。この2例の睡眠時無呼吸症候群を中心に nasal CPAP の有用性について報告する。

5. 陳旧性心筋梗塞に伴う持続性心室頻拍に植え込み型除細動器植え込み術を施行した1例

西角 彰良, 日浦 教和, 豊嶋 敏弘, 井形 次郎,
大石 佳史, 若槻 哲三, 由岐中道子, 野村 昌弘,
大木 崇, 伊東 進 (徳島大第二内科)
堀 隆樹, 加納 正志, 北市 隆, 北川 哲也,
加藤 逸夫 (同心臓血管外科)

心室頻拍や心室細動などの致死的不整脈の治療として植え込み型除細動器 (ICD) が用いられるようになってきたが, これまで四国内の施設での植え込み例はない。当院では四国内の施設としては初めて, 保険償還認定施設に認定され, 今回, 陳旧性心筋梗塞に伴う持続性心室頻拍に対して, ICD 植え込み術を施行したので報告する。症例は68歳, 男性。陳旧性心筋梗塞に伴う持続性心室頻拍ため, 当院を紹介された。Amiodarone で薬物治療していたが, DLco の低下を認めるため, ICD 植え込み術を施行し, amiodarone を中止した。術後, ICD は正常に作動しているが, amiodarone による心室頻拍抑制効果がなく, 今後他の薬物などによる心室頻拍の抑制が課題である。

6. 真の乳頭状肺腺癌の一例

三好 孝典, 近藤 和也, 先山 正二, 谷田 信行,

門田 康正 (徳島大第二外科)

末梢発生の肺腺癌は既存の肺胞構造を置換するように増殖するが, まれに真に乳頭状に増殖する腺癌がみられることがある。組織学的には高分化乳頭腺癌と診断される。今回我々は, 腫瘍経約1cmの真の乳頭状肺腺癌の切除例を経験したので報告する。症例は68歳男性, 近医の胸部X線写真で異常影を指摘され, 当科紹介, 生検にて非小細胞肺癌の診断を得たため, 1998年2月25日右下葉切除術, リンパ節郭清R2bが施行された。病理学的に, 腫瘍は肺実質との境界は明瞭で破壊性に乳頭状に増殖し, 肺胞構造の置換性増殖はみられず, 真の乳頭状腺癌と診断された。この腺癌は通常の高分化肺腺癌より予後が悪い傾向にあり, 嚴重な経過観察が必要と考えられる。

7. 頸部・頭蓋内血管病変に対する3D-CTA撮影方法の工夫

曾我 哲朗 (手束病院脳神経外科)

国友 一史, 八木 恵子 (同外科)

佐藤 浩充 (同内科)

手束 昭胤 (同整形外科)

我々は, 1997.4.~1998.12.の間に17~89才 (平均年齢61.4才) の67例 (男性36例, 女性31例) に対して72回の3 dimensional CT angiography (3 D-CTA) を行った。CT撮影にはTCT-X vision/GXを用い, 肘静脈をサーフロ針で確保し非イオン性造影剤90mlを毎秒3mlで急速静注した後, テーブルスピード毎秒2mmにてCT撮影し, 3D-CTA画像を作成している。頸部・頭蓋内血管病変に対しては, より鮮明な画像を得るために, ①造影剤静注開始から撮影開始までの時間の短縮, ②サブトラクション像の作成, ③クロス法による立体画像の作成, ④endoscopy画像の作成を行い, 画像診断に有用であったので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

8. 頭痛にて救急外来を受診した脳静脈洞血栓症の1例

藤川 和也, 三村 誠二, 黒上 和義 (徳島県立中央病院救命救急センター)

平澤 元浩, 本藤 秀樹 (同脳外)

浅野 徹, 重清 俊雄 (同内科)

我々は, 当救命救急センターにおいて脳静脈洞血栓症という比較的まれな疾患を経験したので報告する。患者

は21歳女性。発熱・嘔吐・頭痛を訴え、本院救急外来を受診した。来院時、神経学的には異常所見は見られなかった。髄液検査では細胞数の増加を認めず髄膜炎は否定的であったが圧の上昇を認めた。そこで頭蓋内病変を疑い、単純CTを行ったところ実質内には異常は認めなかったが、横静脈洞に一致して高吸収域認められたため、脳静脈洞血栓症を疑い血管造影・MRI等施行同疾患の確定診断を得た。脳静脈洞血栓症は特異的な臨床症状・画像所見が乏しく、救急の現場では同疾患を鑑別疾患として念頭に置いて診療を行う必要があると思われる。

9. 精神分裂病者の性腺機能に対する向精神薬の影響について

兼田 康宏, 藤井 哲 (医療法人 藤井病院精神神経科)

向精神薬の長期投与が、精神分裂病（以下、分裂病）男性患者の性腺機能に及ぼす影響について検討し、以下の結果を得た。

1) 平均血中 testosterone 値は、分裂病者（低用量）< 分裂病者（高用量）< 健常者の順に低く、分裂病者（低用量）は健常者より有意に低かった ($p < .05$)。

2) 平均血中 luteinizing hormone 及び follicle-stimulating hormone では、群間に有意差は認めなかった。

3) 平均血中 prolactin 値は、低用量及び高用量分裂病者ともに、健常者より有意に高かった ($p < .001$)。

本研究より、男性分裂病者の性腺機能低下及び向精神薬の性腺刺激作用の可能性が示唆された。

10. 骨盤内腫瘍摘出時、一時留置型下大静脈フィルターが有効であった一例

加納 正志, 北川 哲也, 堀 隆樹, 増田 裕,
北市 隆, 脇坂 佳成, 富永 崇司, 安田 理,
加藤 逸夫 (徳島大心臓血管外科)
高橋 正幸, 金山 博臣, 香川 征 (同泌尿器科)

【症例】33才, 男性。診断は左精巣腫瘍摘出術後、左骨盤内腫瘍。左大腿静脈～外腸骨静脈にかけ腫瘍圧迫による静脈閉塞が認められ、腫瘍摘出術の際遊離血栓による肺梗塞を予防すべく手術前に一時留置型下大静脈フィルターを留置。【手術】骨盤内腫瘍摘出術。左総腸骨動静脈は腫瘍と一塊になっていたため切除し、動脈のみ血行再建。【術後経過】術後抗凝固、血栓溶解療法を行う。

術後第3病日下大静脈造影でフィルターに捕捉された2cm大の血栓を認めた。血栓溶解療法が奏効せず。第5病日に右内頸静脈を露出し捕捉された血栓とフィルターを除去した。【まとめ】骨盤内腫瘍摘出時遊離血栓が懸念される場合、一時留置型下大静脈フィルターは肺梗塞予防に有効である。

11. 徳島県で感染し神戸で発病した日本紅斑熱の1例 ～感染症に対する広域的診断体勢に関する考察～ 馬原 文彦 (馬原医院)

明石海峡大橋が開通した直後の平成10年4月に神戸市在住の55才の男性が徳島県の親戚宅を訪れた。帰宅後に神戸市で発病、原因不明の発熱、風疹、などの臨床診断で治療を受けるも次第に状態が悪化。近医、救急病院、3次病院と搬送され、感染性ショック、DIC、硬膜外血腫、意識障害、更に多臓器不全のため、機械呼吸、人工透析を受けるなど極めて重篤となった。駆けつけた親戚のものが「ダニによる病気ではないか」と申し出て、主治医よりの連絡により血清学的な診断を行い、確定診断をえて直ちに有効治療に入り救命しえた。人と物がボーダーレスに動く時代にあって、広域的な診断体勢の整備を考える必要がある。

12. 甲状腺癌手術に伴う合併症の検討

武知 浩和, 三木 仁司, 増田栄太郎, 駒木 幹正,
門田 康正 (徳島大第二外科)

我々が今まで施行してきた甲状腺癌手術に伴う合併症を検討した。【対象】1983年7月から1998年12月までに当科で施行された甲状腺乳頭癌の初回手術例195例(全摘:40例, 亜全摘:100例, 葉切除:46例, 部分切除:9例)を検討した。【結果】1. 反回神経麻痺(一過性も含む):全摘20%, 亜全摘8%, 葉切11%, 部分切除0%であった。2. 上皮小体機能低下症(一過性も含む):全摘65%, 亜全摘10%, 葉切2%, 部分切除0%であった。3. 乳び漏:郭清例(175例)の3.4%に発生した。4. その他:副神経麻痺, ホルネル症候群, 横隔神経麻痺が郭清例のそれぞれ0.6%, 0.6%, 1.1%にみられた。【結語】甲状腺切除範囲が大きくなる程、合併症の発生頻度が高かった。

13. Expression of Corticotropin-Releasing Hormone Messenger Ribonucleic Acid in Human Pituitary Corticotroph Adenomas Associated with Aggressive Potential

Bing Xu, Toshiaki Sano, Shozo Yamada, Akiko Hino*, Chiunchei Li, Hidehisa Horiguchi, and Singo Wakatuki

First Department of Pathology, The University of Tokushima School of Medicine; and *Department of Neurosurgery, Toranomon Hospital

The variability underlying an aggressive potential of the human pituitary corticotroph adenomas (HPCA) is little known. In this study, we demonstrate that tumor expression of the corticotropin-releasing hormone (CRH) gene has a substantial role in the aggressiveness of the HPCA. CRH mRNA transcripts were demonstrated on the paraffin sections by semiquantitative in situ hybridization (ISH) in 41 of 44 HPCA, including 25 of 26 functioning corticotroph adenomas with Cushing's disease and 16 of 18 silent corticotroph adenomas. As a control, CRH mRNA transcript accumulation was absent or negligibly low in 10 normal pituitary glands ($P=0.0003$). Furthermore, CRH mRNA signal intensity was linearly correlated with Ki-67 tumor growth fractions ($\gamma=0.704, P<0.0001$). These results indicate that expression of CRH gene is an important factor associated with aggressiveness of HPCA. In addition, it also may be another evidence to elucidate that ectopic hypothalamic releasing hormones in pituitary adenomas play a crucial role in an aggressive potential of these tumors.

14. 高リポ蛋白 (a) 血症に及ぼす aspirin の影響：アポリポ蛋白 (a) アイソフォームとの関連

赤池 雅史, 東 博之, 香川 礼香, 金川 泰彦, 粟飯原賢一, 井内 貴彦, 高森 信行, 吉田 智則, 松本 俊夫 (徳島大第一内科)
松本 和也 (国立療養所徳島病院内科)
林 郁郎 (徳島県立中央病院循環器科)
田村 克也 (健康保険鳴門病院循環器科)
西内 健 (川島循環器クリニック)

【目的】我々は aspirin がアポリポ蛋白 (a) [apo (a)] の転写活性を抑制し血中リポ蛋白 (a) [Lp (a)] 濃度を低下させることを報告してきた。本研究では aspirin

が高 Lp (a) 血症に及ぼす影響と apo (a) アイソフォームとの関連を検討した。【方法】心血管合併症を持つ 57 例に aspirin 81mg/日 を投与し, 血中 Lp (a) 濃度を免疫比濁法, apo (a) アイソフォームを immunoblot 法で解析した。【結果】高 Lp (a) 血症 ($\geq 30\text{mg/dl}$) では投与後に前値の約 80% に低下した。小分子量の apo (a) アイソフォームを有する例では血中濃度の低下が顕明な例が多かった。【結論】小分子量の apo (a) アイソフォームは転写効率が高く mRNA 量が多いと考えられ, この相違が aspirin による apo (a) の転写抑制効果に関与する可能性がある。

15. ジェネリック経口医薬品の先発品との製剤学的同等性 ~テガフル・ウラシル製剤における溶出挙動比較~
一丸 勝彦, 東 満美, 一色 耕平, 萬玉 隆男, 庄野 文章, 芳地 一, 水口 和生 (徳島大附属病院薬剤部)

ジェネリック医薬品はコスト削減のため医療現場で幅広く使用されている。今回我々はテガフル・ウラシル製剤の溶出挙動を 3 種のジェネリック医薬品 (製剤 A, B, C) で観察し, 先発品ユーエフティとの同等性を調べた。その結果, 製剤 B, C からのテガフル溶出については同等と考えられたが, 製剤 A からのテガフル溶出及び A, B, C すべてにおいてのウラシル溶出はユーエフティと同等とは考えられなかった。これらの結果より, 有効成分や含量, 剤形が同じ医薬品においても製剤的な差異があり, 臨床上同等の効果を得られない可能性があることが示唆された。

16. プライマリ・ケア体験学習の教育効果

—学生の自己評価を中心に—

中村 秀喜, 新家 利一, 田村 隆教, 中堀 豊 (徳島大公衆衛生)
近藤 彰 (近藤内科病院)
藤原 靖 (徳島保健所)
後藤 宏樹 (第一病院)
幸田 文一 (徳島県精神保健福祉センター)

平成 10 年度医学科 4 年生 91 名を対象に平成 10 年 7 月から 12 月に 3 - 4 名のグループ毎に, 保健所・市町村, 地域医療機関, 精神保健福祉センター・精神科医療施設, 特別養護老人ホームの体験学習を実施した。終了後に実

習に対する自己評価を提出させた。自らの実習に対する取り組みに対する自己評価では「大変良い」, 「良い」がそれぞれ10%, 71.1%であり「あまり良くない」が17.8%であった。個別目標の理解・実施・考察において「大変良い」「良い」の回答が「保健・医療・福祉の連携89.1%」, 「ノーマライゼーション90.0%」, 「コメディカルの役割94.4%」, 「医師の態度・感性95.6%」等の7項目で高かった。一方, 「同級生との議論57.8%」の評価が低く, 最近の学生の傾向が示唆された。

17. 3世代の家系図解析による Y 染色体の生き残り状況 —4年生人類遺伝学実習より—

李 周遠, 古川 千幸 (4年), 深田 育代 (4年), 黒木 陽子, 新家 利一, 中村 秀喜, 中堀 豊 (徳島大公衆衛生)

性染色体の構成は男性がXYであり, 女性はXXである。ヒトの性は父親からX染色体をもらう (すなわち, X染色体をもった精子が受精する) か, Y染色体をもらう (Y精子が受精する) かによって決まる。これをY染色体の立場から見ると, Y染色体は男性を通してのみ伝えられており, ある男性のY染色体は, その男性に男の子ができないと滅び去ってしまうことになる。今回, 医学部医学科4年生の人類遺伝学実習として, それぞれの学生 (と, いとこ) に至る3世代の家系図を作成した。この家系図に現れた第一世代の男性 (学生の祖父) のY染色体 (176本) が現在 (第三世代) において, それぞれ, いくつになっているか。その生き残りについて検討した。

18. 腸管特異的ビタミンD受容体遺伝子発現制御機構の解析

山本 浩範, 北野 陸子, 木戸 慎介, 竹谷 豊, 森田 恭子, 宮本 賢一, 武田 英二 (徳島大病態栄養)

ビタミンDは, 腸管からのカルシウム吸収を促進する因子であり, その生物学的作用の殆どは標的細胞内の核内に存在するビタミンD受容体 (VDR) を介して行われている。本研究では, 腸管におけるビタミンDの生理作用を分子レベルで解明する目的で, ヒトVDR遺伝子の腸管特異的発現制御機構について検討した。ヒト大腸癌由来細胞株 (Caco-2細胞) を用いてVDR遺伝子プロモーター領域上で腸管特異的発現に重要な領域の

検索を試みた結果, 転写開始点上流-3.7kbの領域がCaco-2細胞に特異的に反応することを見出した。さらに, ゲルシフト法及びビルシフェラーゼ法により, ホメオボックス遺伝子であるCaudal-related protein (Cdx-2) がこの領域に結合し, 転写活性を制御することが確認された。これらの結果より, VDR遺伝子の腸管特異的発現にはCdx-2による制御が重要であることが示唆された。

19. FASラット脳で認められた異所性神経細胞塊

芳賀ひろみ, 小松 克, 澤田 和彦, 宮川 幸子, 福井 義浩 (徳島大第二解剖)

胎児性アルコール症候群 (FAS) 患児では, 知能障害や精神遅滞などの中枢神経系の異常が認められる。今回, FASラットを作製し, 胎生21日齢で大脳の観察を行ったところ, ほとんどのFASラットで, 大脳軟膜直下に異所性細胞塊あるいは皮質表層から深層に及ぶ深い溝を認めた。抗 microtubule associated protein 1 b (MAP 1 b) 抗体を用いた免疫染色では, 不規則な走行を示すMAP 1 b陽性の神経突起が認められた。また, 軟膜下異所性細胞塊内にMAP 1 b陽性の神経突起が観察された。以上より, FASの中枢神経系の異常は, 神経細胞の移動障害による可能性も考えられる。

20. 遺伝性運動失調ミュータント小脳でのTHの発現異常

澤田 和彦, 芳賀ひろみ, 小松 克, 福井 義浩 (徳島大第二解剖)

孫 学智 (科学技術庁放射線医学総合研究所)

遺伝性に運動失調を呈するローリングマウス (RMN) と dilute-lethal マウス (DL) の小脳を抗 TH (チロシン水酸化酵素) 抗体を用いて免疫染色を行い, 運動失調との関連について調べた。対照マウス小脳では, TH陽性プルキンエ細胞は, ほとんど認められなかった。RMNとDLの小脳では一部のプルキンエ細胞でTH発現異常が認められ, TH陽性細胞の分布は帯状を示した。RMNでは全ての小葉に, DLでは虫部 (IX, X) と片葉に発現異常がみられた。THは, 特殊 (異常) 環境下では, 非カテコールアミンニューロンでも発現される。このためTH発現を調べることで脳の異常部位を推測できると考えた。今回, RMNとDLの小脳で共にTH陽性プル

キンエ細胞が認められた虫部 (IX, X) と片葉は、前庭小脳線維の投射領域である。以上のことは、遺伝性運動失調マウスでは前庭小脳線維の小脳への投射に異常が生じている可能性を示唆している。

21. 胆汁酸と大腸発癌の作用について

林 春興, 梅本 淳, 三村 誠二, 上山 裕二, Md. Abdul Monen, Md. Javed Seraj, 門田 康正 (徳島大第二外科)

大腸発癌において胆汁酸が大きい役割を担っていることが知られているが、その詳細は未だ明らかになったとは言えない。従来、動物において胆汁酸の大腸粘膜に及ぼす影響を調べる際、胆汁酸を経口あるいは注腸投与されていた。しかし、この様な方法では投与した胆汁酸は

大腸内細菌叢による代謝や肝代謝を速やかに受け他の胆汁酸に変化するため、投与した目的胆汁酸の作用が解明できないことを見出した。そこで今回、目的とする胆汁酸の純粋な作用を知るため、大腸人工肛門をもったラットモデルを開発した。これを用いてアゾキシメタンにより誘導されるラット大腸の Aberrant Crypt Foci (ACF, 前癌病変) の生成に対する胆汁酸の影響を調べた。その結果、ヒトに存在する胆汁酸の内、ケノデオキシコール酸 (CDCA) は ACF 生成を促進し、コール酸 (CA) とリトコール酸 (LCA) では不変、デオキシコール酸 (DCA) とウルソデオキシコール酸 (UDCA) は抑制した。DCA の抑制効果は用量により促進効果も示すことも確かめた。このことについて現在 apoptosis の役割を検討中である。