

## 学会記事

第219回徳島医学会学術集会（平成11年度夏期）

平成11年8月8日（日）：於 阿波観光ホテル

### 教授就任記念講演

精神分裂病の臨床と研究

大森 哲郎（徳島大神経精神医学）

精神分裂病（以下分裂病と略記）は、青年期から成人前期にかけて発症し、精神活動の広範な領域にわたってきわめて多彩な症状を示す。しかも、慢性に経過することが多いため、患者の社会生活は深刻な障害をこうむる。発病危険率は全人口の1%に近く、頻度の高い疾患である。

この疾患の治療は、薬物療法、精神療法、作業療法、集団療法、社会復帰療法など様々な治療法を組み合わせ総論的に行うが、なかでも抗精神病薬による薬物療法は治療全体の基盤をなす重要なものである。現在では主要な作用機序はドーパミン2型受容体遮断作用であることもわかっている。

しかし、抗精神病薬には限界がある。そのひとつは、再発を繰り返すうちに幻覚妄想が薬物に反応しなくなり難治化する症例が少なくないことである。これに関連し、50名の妄想型分裂病の再発状況と薬物維持療法を15年間にわたり調査した。維持療法とは症状が安定した後、再燃再発予防のために服薬を継続することをいう。その結果、分裂病の再発脆弱性は発病後15年以上経ても持続すること、維持療法は再発を完全には予防できないにしても15年間にわたり有効であることが判明した。興味深いことに、安定維持に必要な薬物量は、再発数および累積再発期間と有意な相関を示した。すなわち再発すればするほど多くの薬物量が安定維持のために必要となるのである。再発し精神病症状を体験することが、何らかの脳可塑的变化をもたらすものと解釈される。

分裂病症状を反復することによる脳可塑的变化を神経科学的に考究するさいに、病態モデルとなるのが、覚醒剤による精神病症状発現とその動物における対応現象である異常行動発現（行動感作）である。この観点から、行動感作を神経化学的および行動薬理的に研究し、こ

れまでにこの現象はドーパミン、グルタミン酸、アセチルコリン、GABAなどの神経伝達物質系を含む神経回路網の機能的変化ととらえるべきことを明らかにした。また現象としては記憶と類似する側面を有することに注目している。

抗精神病薬のもうひとつの限界は、感情鈍麻、思考連合弛緩、無為自閉傾向などのいわゆる陰性症状には効果が少ない点にある。大量使用するとむしろ増悪させることもあることに注目して、ドーパミン2型受容体遮断薬ではなく逆に作動薬を使用してみたところ、これらの症状はある程度は改善した。中脳辺縁ドーパミン系は機能亢進し、中脳皮質ドーパミン系は機能低下していると解釈できる。しかし、諸報告を勘案すると、陰性症状の病態にはグルタミン酸系やセロトニン系も関与しているとみるべきである。また、今後本格的に導入される非定型精神病薬は、従来薬よりは陰性症状に対する有効性が期待できる。

しかし、分裂病はまだまだ不明なことが多い。この疾患の病態解明と優れた治療法の開発は、21世紀の医学の大きな課題である。

### セッション1

#### 1. HIVの分子遺伝学

足立 昭夫（徳島大ウイルス学）

ヒト免疫不全ウイルス1型および2型（HIV-1 and HIV-2）の全遺伝子に関し遺伝子工学的手法で変異体を構築し、その表現型を解析することにより各遺伝子の機能について詳細に検討した。特に、構造蛋白質であるGagと5種のアクセサリー蛋白質に注目している。GagはHIV複製に必須の蛋白質であり、ウイルス複製全般にわたり様々な働きをすることが我々を含めたいくつかの研究グループにより明らかにされている。アクセサリー蛋白質Vif, Vpr, Vpx, Vpu, NefはHIV/SIVに特有な蛋白質であり、特に最近、そのウイルス複製に関する宿主細胞依存性により重要性が認識されつつある。アクセサリー蛋白質はさらに、エイズ発症との関連でも注目されている。我々は、HIVのGagおよびアクセサリー蛋白質の機能全般を分子レベルで解明し、有効な抗HIV戦略を考案することを目指している。

Gag (MA, CA, NC, p6)は複製サイクル後期の粒子形成/放出過程に主要な働きをするが、そればかり

でなく、初期過程（脱殻／逆転写）にも必須の機能を有する。この過程では細胞因子の重要な関与がある。

HIV-1 Gag 変異体中には野生株の複製を完全に阻害するものがあり、さらに HIV-2 の複製も阻害できるものもあった。この広い抗 HIV 活性を示す Gag 変異体は複製初期過程に欠損があった。アクセサリー蛋白質がウイルス複製に必須となるのは主に末梢血単核球やマクロファージ中であり、株化培養細胞では変異体でも複製可能な場合が殆どであった。なかでも、Vpr, Vpu, Nef に関する変異体は調べた限りの全ての細胞系で程度の差はあるものの複製した。Vif, Vpx, Nef の作用点は複製サイクル初期のウイルス DNA 合成段階あるいはそれ以前にあった。Nef および Vif はウイルス DNA 合成に直接関与していると考えられるが、Nef はさらにウイルス粒子の細胞へのエントリーにも影響を及ぼしている。Vpu は複製後期のウイルス粒子放出効率を制御している。Vpr のウイルス複製における役割は依然として明らかでない。培養細胞レベルでのウイルス複製との関係は明らかでないが、Vpr や Nef 等は細胞に特別な効果（アポトーシス等）をもたらす、個体レベルでの HIV の生物学の理解に極めて重要であると思われる。

以上、分子遺伝学的手法により解析した HIV-1 および HIV-2 の遺伝子機能につき主なものを解説する。

## 2. インフルエンザウイルスの感染機序の解明とそれに基づく新治療法

木戸 博（徳島大分子酵素学研究センター・酵素分子化学）

出芽したばかりのインフルエンザウイルスやセンダイウイルスは宿主細胞への感染性を全く示さないが、これらのウイルスの外膜糖蛋白質が蛋白質分解酵素で切断されると、初めてこれらのウイルスは感染性を示すようになる。これらのウイルスのレセプターは、どの細胞膜上にも見られるシアール酸であるが、ウイルスの感染性はレセプターの分布に依存するのではなく、宿主細胞に由来する活性化プロテアーゼに依存する事が知られている。すなわちインフルエンザウイルスのヘムアグルチニンやセンダイウイルスのフェュージョン外膜蛋白質を限定分解して、ウイルスの膜融合活性を発現させるプロテアーゼがウイルスの感染性を決定している主要な因子である。我々は、これまでにインフルエンザウイルスやセンダイウイルスの感染性を発現させる幾つかのプロテアーゼ群

を、肺や気道中に見い出してきた。その1つが気道粘膜上皮分泌細胞の分泌するトリプシン型酵素のトリプターゼクララである。トリプターゼクララは、我々がセンダイウイルスの感染性の発現にかかわる酵素として、最初ラットの肺から見出したが、類似するトリプシン型酵素がヒトインフルエンザが感染するブタの肺にもあいついで見出した。抗トリプターゼクララ抗体を経鼻投与して気道内のトリプターゼクララの活性を中和すると、センダイウイルスのラットへの感染が約90%以上抑制され、トリプターゼクララがウイルスの感染性の発現に重要な酵素である事が明らかになった。一方、もう1つのウイルス活性化酵素として、我々は最近ラットやブタの肺よりトリプシン型酵素のミニプラスミンを見出した。ミニプラスミンはプラスミンと比較して、著しく疎水性が増した酵素で細胞膜上に容易に結合する。従ってミニプラスミンは肺の膜分画より高塩濃度で抽出する事ができ、分子量が小さいだけに比較的広範な蛋白質基質の分解特異性を示した。これらのウイルス感染を抑制する生体物質群が気道分泌液中に存在して、生体防御物質として働いている事が我々によって明らかになった。その1つが、トリプターゼクララの吸着物質として作用する肺サーファクタントで、他はトリプターゼクララのインヒビターとして作用する粘液プロテアーゼインヒビターである。粘液プロテアーゼインヒビターは類似性の高いN末端領域とC末端領域からなっているが、トリプターゼクララの阻害活性はC末端領域にあり、その活性中心はLeu72-Met73である事が明らかになった。マウスに馴化したインフルエンザ A/Asia/1/57/ (H2N2) 株を用いた動物実験では、粘液プロテアーゼインヒビターを経鼻投与することでほぼ完全に近い肺内でのウイルス増殖の抑制が認められ、ウイルス感染に対する生体防御物質としての役割が証明された。以上についての最近の知見を報告する。

## 3. 高度耐性菌 MRSA に対する“β-ラクタム剤感受性誘導薬 (ILSMR)”の分子機作

新垣 尚捷, 園山 智宏, 興村 祐介  
山本 英, 柴田 洋文, 樋口 富彦  
(徳島大薬学部微生物薬品化学)

現在、抗生物質の乱用により、抗生物質に対する耐性菌が出現し、病院内での感染症とりわけ MRSA

(Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) に対する院内感染症の流行が報告され、大きな社会問題になっている。さらに、最近、従来 MRSA 感染症に対して有効であったバンコマイシンに対する耐性菌が日本をはじめ先進国でその出現が報告され、一刻も速い MRSA に対する有効で安全な抗菌薬の開発が望まれている。

私共は、世界各国から採集した約100種の昆虫及び生薬植物の成分のなかに、それ自体は、抗菌活性は弱いか全く無いが、驚くべきことに、 $\beta$ -ラクタム剤による MRSA に対する殺菌作用（感受性）を2,000倍にも高める物質が存在することを発見した。この発見は、 $\beta$ -ラクタム剤に対する高度耐性株がそれらの薬剤の存在下で  $\beta$ -ラクタム剤に対して感受性に変換されたことを示しており、それらの薬剤に対して、“ $\beta$ -ラクタム剤感受性誘導薬 (ILSMR)” と命名した。本セッションでは、私共が発見した ILSMR の分子機作について最近の研究成果について報告する。

本研究では、メチシリンに対する最小発育阻止濃度 (MIC) が1,000 $\mu$ g/ml 以上の高度耐性臨床分離株の MRSA を用いた。MRSA では、外来遺伝子 *mecA* 遺伝子にコードされた、 $\beta$ -ラクタム剤に低親和性のペニシリン結合蛋白質 (PBP), すなわち PBP 2' が新たに産生されることが、 $\beta$ -ラクタム剤耐性となる原因の一つであることが明らかになっている。しかしながら、ILSMR による MRSA の  $\beta$ -ラクタム剤に対する感受性菌への変換は、*mecA* のリプレッサーである *mecI* や *blaI* を欠損している菌株でも観察された。また、MRSA を ILSMR で処理すると、*mecA* の mRNA レベルと PBP 2' の発現量がともに約40%にまで抑制された。これらの結果は、ILSMR の作用点の一つは *mecA* 遺伝子発現の抑制であり、その結果 MRSA がメチシリンに対し感受性を示すようになったことを示していると同時に、*mecA* の新しい転写制御系が存在することを強く示唆している。さらに、最近、高度耐性 MRSA について、PBP のフルオログラフィー解析を行い、既知の PBP (PBP 1~4 の4種と PBP 2') とは異なる新たな PBP を発見した。これらの発見は、MRSA の高度耐性化のメカニズムを解明するうえで極めて重要な発見であるばかりでなく、耐性遺伝子の発現を抑制する「感受性誘導薬」のコンセプトは新たな薬剤開発の手法となることが期待される。現在、ILSMR による新しい *mecA* の転写制御系の解析を進めているので、それらの結果についても報告する。

#### 4. 遺伝子銃を用いた原虫感染症に対する DNA ワクチン及びサイトカイン遺伝子治療

酒井 徹, 姫野 國祐 (徳島大寄生虫学)

DNA ワクチンとはワクチン抗原発現ベクターを直接宿主に導入し、そのことによりワクチン抗原に対する免疫応答を惹起させ感染防御能を獲得させるものである。現在 DNA ワクチンにおける遺伝子導入法としては筋肉注射と遺伝子銃による方法があり、後者の方法は簡便かつ高い導入効率といった利点をもつ。我々はマラリア DNA ワクチンの基礎実験としてマラリアワクチン候補蛋白の一つである47ka の *Plasmodium falciparum* serine repeat antigen (SERA) 遺伝子を用いマウスに DNA 免疫を施し SERA に対する特異抗体価の変化及びサイトカイン発現プラスミドの抗体価及び抗体サブクラスに与える影響について検討を行った。マウスへの SERA DNA 免疫により SERA 抗原特異的抗体が誘導され、そのレベルはサイトカイン発現プラスミドを共導入することにより上昇した。さらに抗体サブクラスにおいても IFN-g 又は IL-12 遺伝子を共導入することにより SERA 特異的 IgG 2a レベルが上昇したことから、これらサイトカイン遺伝子は DNA 免疫により誘導される免疫応答を Th 1 型に制御したことを示唆している。DNA ワクチンの効果を動物実験レベルで検証するため、マウスマラリアの Merozoite surface protein 1 (MSP 1) 遺伝子を用いマウスに免疫を行った後マラリア感染を行った。MSP 1 DNA 免疫により MSP 1 蛋白に対する液性及び細胞性免疫の両者が誘導された。また IL-12 発現プラスミドを共導入することで強い Th 1 型の免疫応答を誘導した。これら DNA 免疫マウスにマウスマラリアを感染したところ MSP 1 DNA 免疫を施したマウスにおいては著明なワクチン効果を認めなかったが、MSP 1 と IL-12 の DNA 免疫を行ったマウスにおいては有意に虫血症のレベルが低下していた。これらの結果は IL-12 遺伝子 MSP 1 DNA 免疫により惹起される免疫応答を増強及び Th 1 型へシフトさせ効果的な防御免疫を獲得させたものと推察された。

我々は遺伝子銃による生体への遺伝子導入法を DNA ワクチンの手法以外に治療的手法にも応用を図っている。リーシュマニア又はクルーズトリパノソーマ感染マウスに IL-12 発現プラスミドを遺伝子導入することにより治療効果が認められた。さらにこの治療の効果を免疫学的に検証を行うと Th 1 型応答の増強と Th 2 型応答の

抑制であった。

以上の結果より遺伝子銃による遺伝子導入法は DNA ワクチン及びサイトカイン遺伝子治療の分野で簡便かつ有効な手法であることが示された。また他の悪性腫瘍、アレルギー疾患などの難治性疾患においてもその応用が期待されるものと思われる。

## 5. リケッチア感染症の現状と対策

馬原 文彦 (阿南市 馬原医院)

リケッチア目として分類される細菌は3科11属よりなり、そのうち rickettsia 属, Coxiella 属, Ehrlichia 属, Bartonella 属が人に病原性を示す (戸田細菌学, 1997)。

1999年4月1日に施行された「感染症新法」では、リケッチア症として、Q熱、ツツガムシ病、日本紅斑熱が第4類全数把握感染症に指定された。徳島県ではこの内、日本紅斑熱およびツツガムシ病が発生している。そこで両疾患について臨床症状および最近の知見に基づき、以下の課題について述べることで責を果たしたい。また、Q熱は人畜共通感染症として重要であり我が国における現況につき言及したい。

### 1. 臨床的課題

- 1) 日本紅斑熱とツツガムシ病の臨床所見、診断および臨床的相違点
- 2) 重症日本紅斑熱症例の治療上の問題点
- 3) 3橋時代を迎えての広域的感染症対策の必要性

### 2. 疫学および基礎的課題

- 1) 日本紅斑熱の媒介者 (Vector)
- 2) 徳島県におけるツツガムシ病の媒介者
- 3) ダニ媒介性疾患としてのQ熱, Ehrlichia 症の存在の可能性

リケッチア感染症は症例数も少なく見過ごしやすい感染症である。しかし、適切な治療が遅れると重大な結果を招く恐れもあるため、第一線の医師が必ず念頭におくべき感染症である。最近のボーダーレスに人ともものが動く時代にあつて、われわれは新興再興感染症に対する知識を深め、これを迎撃するための臨床的、基礎的体制作りに努める必要がある。

## セッション2

### 1. 栄養学から ー代謝に関与する食品・栄養素ー

森田 恭子 (徳島大病態栄養学)

高齢化社会を迎え、健康維持・増進や疾病予防が推進される中、一次予防を目的とする「生活習慣病」の概念が導入された。特に高齢化社会の深刻な問題である骨粗鬆症は、その危険因子の多くが生活習慣に起因するため、生活習慣病として位置付けられるようになった。骨粗鬆症の予防として、最大骨量を高め、加齢および閉経による骨量減少を軽減するため、積極的なカルシウム摂取が勧められてきた。しかし、日本人のカルシウム摂取量は、1日あたり約550mgと厚生省が規定する600mgを下回っているのが現状である。そこで、カルシウム摂取量を増加させる工夫とカルシウム吸収率のよい食品の選択が重要になる。

牛乳および乳製品、大豆製品、小魚類などの食品から供給されたカルシウムは、腸管から吸収されるが、その吸収率は加齢とともに低下する。また、摂取する食品によっても吸収率が異なるため、高齢者は効率よくカルシウムを摂取しなければならない。そこで、腸管でのカルシウム吸収をより高めるため、ビタミンDを多く含む食品、かつお、さんまなど魚類やきのこと類を取り入れることが大切である。高齢者においては、加齢とともに肝臓や腎臓でのビタミンD活性化機能が低下するため、ビタミンDの不足が懸念される。一方リンは、食品中に豊富に存在し、リン酸塩の形で食品添加物として使用されているため、インスタント食品や加工食品に偏りがちな現代の食生活で、むしろ過剰摂取が問題である。リンの過剰摂取は、腸管でのカルシウムの吸収や腎臓でのビタミンDの活性化を低下させるため、カルシウム：リンの摂取比率が1：2になるようにする。また、マグネシウムの相対的摂取不足がカルシウム代謝に影響するため、カルシウム：マグネシウムの摂取比率は、2：1が望ましい。その他、骨代謝に関わる栄養素として、近年ビタミンKおよびCが注目されている。ビタミンKは、骨基質蛋白質であるオステオカルシンのグルタミン酸残基γカルボキシル化に関与し、石灰化を促進することが示唆されている。また、ビタミンCは、骨の形態を維持するコラーゲン合成に還元剤として必要であり、これらのビタミンを含む食品の摂取を心がける。

一方、厚生省は日本人の栄養所要量を改訂し、2000年から適用される。今回の改訂では、ビタミンやミネラルなど過剰に摂取すると健康障害が起こる栄養素について、初めて上限値（許容上限摂取量）が設定された。上限値が示された栄養素は、ビタミンA、D、E、K、B6など7種類のビタミンとカルシウム、鉄、リン、マグネシウムなど11種類のミネラルで、これらの多くは、骨代謝に関与する重要な栄養素である。従って、今後の骨粗鬆症予防には、ミネラル、ビタミンを、多様な食品からバランスよく適正な範囲で摂取することが必要である。

## 2. 骨粗鬆症の成因

井上 大輔（徳島大第一内科）

骨粗鬆症は骨量の減少および骨微細構造の破綻により骨の脆弱化が起こり、骨折の危険が高まった病態と定義される。骨粗鬆症の発症は多くの因子で規定されており、また病態も単一ではない。発症危険率に影響を及ぼす因子は人種・体質などの遺伝的要因と食餌・生活習慣などの環境要因との2つに大きく分類される。

双生児の研究などから、遺伝的素因は強力な骨量規定因子であることが知られている。骨代謝には莫大な数の遺伝子が関与すると考えられるが、その解明の試みとして最近、骨量と相関を示す様々な遺伝子多型の解析が進められており、骨粗鬆症のリスクがある程度遺伝子レベルで説明し得る可能性がある。一方、環境要因としては食餌・運動・日光照射などが重要であり、これらを重んじる立場からは骨粗鬆症は生活習慣病であるとも言える。骨粗鬆症の発症はこれらの各因子の総和とその相互作用により大きな影響を受ける。

骨粗鬆症はその成因により、閉経後、老人性などの生理的变化に伴って起こる原発性骨粗鬆症と、何らかの基礎疾患が原因となって起こる続発性骨粗鬆症とに分類される。閉経後・老人性骨粗鬆症は退行期骨粗鬆症と呼ばれ、異論を唱える向きもあるが一般には閉経後骨粗鬆症は骨代謝高回転型、老人性骨粗鬆症は骨代謝低回転型の病態として捉えられている。

閉経後骨粗鬆症は女性ホルモン（エストロゲン）の低下が原因であり、IL-1、IL-6、TNFなどのサイトカインがその媒介因子として同定され、発症機序の解明が進められている。これに対して老人性骨粗鬆症における骨形成の低下の原因については未だ明らかでない。これ

を反映して男性における骨粗鬆症の多様な原因は殆どが不明で、診断基準も明確にされていない。最近、老人性あるいは男性の骨粗鬆症の病態においてもエストロゲンの重要な役割が明らかにされつつあり、今後の動向が注目される。

骨粗鬆症の大部分は上記の原発性であるが、続発性骨粗鬆症は原因が明らかであり病態が比較的均一と言う点で、その診断・治療は重要である。続発性骨粗鬆症の原因疾患は様々であるが、大まかに分類すると内分泌性・栄養性・代謝性・薬剤性・不動性・先天性などがある。内分泌性、栄養性、代謝性疾患など、これらの多くにおいては原疾患の治療が優先される。一方、例えばステロイド治療によるコルチゾール過剰症は医原性であり、複数の作用機序により重症の骨粗鬆症を高頻度に引き起こすことから、適切な対処がひろく臨床医に求められる。

このように骨粗鬆症は多因子病である。現状では我々臨床医が有する治療の選択肢は充分とはいえないが、適切な時期に病態に応じた治療を行うという努力を継続することにより、骨折予防という骨粗鬆症臨床の目的を少しでも達成していくことが必要であろう。

## 3. 閉経後骨粗鬆症の治療

上村 浩一（徳島大産科婦人科）

閉経後骨粗鬆症はエストロゲン欠乏に起因し骨吸収の亢進による骨量減少を特徴とする。予防としては、若い時期から食事や運動により最大骨密度をできるだけ高くしておくことと、閉経直後からの急速な骨密度の減少を最小限に抑制することが重要である。治療としては、食事・運動療法に加えて薬物療法が施行され、骨吸収抑制剤（エストロゲン製剤、カルシトニン製剤、イプリフラボン、カルシウム剤、ビスフォスフォネート）が主として用いられている。

このうちホルモン補充療法（HRT）としては結合型エストロゲン（プレマリン®）が広く用いられ0.625mg/日を連日経口投与し、子宮体癌予防のため黄体ホルモン剤である酢酸メドロキシプロゲステロン（プロベラ®）2.5mgを併用する。しかし副作用として性器出血、乳房緊満感が出現する頻度が高くコンプライアンスの低下につながっている。また子宮体癌や乳癌との関連が問題となっており、日本においてHRTの普及率が低い最大の原因と思われる。当科においては治療前に必ず癌検診を

施行し異常のないことを確認した上で開始し、治療中も半年～1年毎に検診を行っている。最近黄体ホルモンの併用について、子宮体癌の予防には有効であるが、乳癌に対しては5年以上の長期投与では罹患率が高くなると報告されている。当科では副作用軽減のため隔日投与も施行しており、1年後の骨密度の増加は連日投与で3.4%、隔日投与で1.8%と連日投与に比べると弱いながらも増加がみられることを確認している。また天然型17β-エストラジオールの経皮吸収剤(エストラダーム TTS®)も普及しつつあり、2.6%/年の骨密度の増加が認められる。さらにそれらに比べ効果は低いが、子宮や乳腺に対する作用も少ないとされるエストリオール(エストリール®)も使いやすさゆえ広く用いられており2mg/日を連日経口投与する。

当科はこれらHRTを中心として治療を行っているが、HRTが禁忌の症例や合併症がある症例、またHRTについて説明しても希望しない症例には、ビスフォスフォネートやビタミンK、ビタミンD製剤などを用いている。今後は、閉経後骨粗鬆症に対してこれらの薬剤の使い分けが問題となると思われる。

閉経後はエストロゲンの欠乏により、骨粗鬆症のみならず、ほてりやのぼせ等の血管運動神経症状、精神神経症状、泌尿生殖器の萎縮症状、コレステロールの上昇に基づく動脈硬化等様々な症状や疾患が生じてくる。女性の平均寿命が83歳に達した現在、閉経後の生活の質の向上が求められており、より快適に過ごすためのトータルケアとしてHRTの普及が望まれる。

#### 4. 整形外科から 一骨粗鬆症を基盤に発生する骨折— 森本 訓明(徳島県立中央病院 整形外科)

骨粗鬆症は、骨量が減少して、骨の微細構造が破綻し、力学的強度が減少して骨折が頻発する病態であるとされている。その代表的な骨折としては脊椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位端骨折などが挙げられる。これらの骨折の中でも大腿骨頸部骨折は患者の活動性を著しく制限し、痴呆症などの合併症を生じたり、寝たきりの原因となるため社会的にきわめて重要である。今回、整形外科的立場より、骨粗鬆症を基盤に発生する骨折として、大腿骨頸部骨折について徳島県における現状を調査し、その発生頻度、受傷原因、治療法、予後などにつき検討した。

徳島県下の病院の整形外科医の協力のもとに、徳島県における平成10年4月から平成11年3月(平成10年度)の1年間の大腿骨頸部骨折の発生状況の調査を行った。平成10年度の徳島県の大腿骨頸部骨折は634例であった。男性は154例、女性は480例と女性が男性の3.1倍であった。年齢群別の発生件数は65歳未満68例、65以上70歳未満49例、70歳以上75歳未満101例、75歳以上80歳未満118例、80歳以上85歳未満142例、85歳以上90歳未満103例、90歳以上53例であった。骨折型は関節内で折れる内側骨折と関節外で折れる外側骨折に分けられるが、内側骨折253例、外側骨折381例であった。治療法は、観血的骨接合術384例、人工骨頭置換術207例、その他43例であった。受傷の原因としては、転倒が503例、ベッドなどからの落下75例、交通事故35例、その他21例であった。移動能力は、受傷前が独歩384例、杖118例、老人車71例、車椅子51例、寝たきり10例であったのが、退院時、独歩44例、杖219例、老人車123例、車椅子181例、寝たきり50例、死亡17例であった。退院先としては、自宅288例、他院転医258例、老健施設69例であった。

大腿骨頸部骨折の治療方法は、麻酔などの進歩により、85歳を超える超高齢者でも手術が可能となり、現在では、可能な限り手術を施行して早期に離床させるということが一般的である。しかし、移動能力の低下や生命予後に対する影響を考えると、いかに骨折を防ぐかということが重要と考えられる。

大腿頸部骨折発症の原因は低骨密度と外傷である。外傷の原因としては転倒が79%と圧倒的に多い。したがって、骨折の予防としては骨密度低下の防止と共に、転倒の防止が重要であると考えられる。転倒の防止として、下肢筋力の維持、体のバランスを保つ運動神経の保持、高齢者に多い変形性関節症を予防する、そして、歩行能力を保持するということが挙げられる。

#### 5. 行政から 一徳島県における骨粗鬆症への取り組み— 中川 洋一(徳島県保健福祉部 健康増進課)

##### 1 老人保健法の保健事業

##### ① 健康教育

重点健康教育(糖尿病、骨粗鬆症、寝たきり予防、歯)の中で選択的に実施。

##### ② 健康診査

総合健康診査

基本健康診査、歯周疾患検診及び骨粗鬆症検診を同時に実施。

対象者 40歳及び50歳（骨粗鬆症検診は女性のみ）

### ③ 訪問指導

40歳以上の者で寝たきりの状態またはこれに準ずる状態にあるものに対する訪問指導

## 2 市町村における骨粗鬆症検診（別紙実績参照）

市町村の判断で独自に実施するもので平成9年度は34市町村で行われた。

## 3 リハビリテーション実態調査（平成10年度実施）

県内の訪問看護ステーションの協力で事例をもとにした県内リハビリテーション体制の現状分析を行った。骨折のケース10人の結果について抜粋（別添参照）

### ① 疾患の内訳等

別添参照

### ② 療養の経過及び受けているサービス

別添参照

### ③ 骨折患者の課題

## 4 県民健康・栄養調査（平成9年度実施）

### ① 目的

県民の栄養、運動等の生活習慣と血液検査等を実施することにより、健康づくり施策のための基礎資料を得る。

### ② 調査方法等

県下を都市近郊、平地農村、農山村、山村及び漁業地域にわけその中から16地区、400世帯、1235人を調査。

### ③ カルシウム摂取量

別紙参照

## ポスターセッション

### 1. 医学生の高齢者の調査

多田 敏子, 近藤 正, 桑村 由美（徳島大医療技術短大）

新家 利一, 中村 秀喜, 中堀 豊（徳島大公衆衛生）

目的：教育の基礎的資料とするために、医学生の高齢者を知ることを目的とした。方法：医学部1年次の学生を対象に、年度末に行われた3日間の老人保健施設での「早期体験実習」の前後に、高齢者に対するイメージの調査を行った。調査表は、大学生を対象とした先行研究から、高齢者の存在や、高齢者との対人関係に関連した

16項目を抽出し、S.D.法を用いて作成した。実習前後の結果を分散分析によって比較した。結果および考察：実習前は、91人の回答であり、16項目中14項目までが、高齢者に対してマイナスのイメージを示していた。実習前後の結果の対応ができたのは66人であった。実習後には5項目がプラスの方向へ変化していた。

### 2. 徳島県内の施設ケア実習に関する調査

多田 敏子, 中村 秀喜, 中堀 豊, 柏口 新二, 井形 高明（徳島介護関係人材育成協議会）

目的：包括的な保健・医療・福祉サービスを担う人材養成のための基礎的な調査研究組織として徳島大学医学部に組織された、徳島介護関係人材育成協議会（会長：井形高明）において、施設ケア実習の現状と問題点を把握する目的で調査を行った。方法：徳島県内の161の社会福祉施設を対象に調査を行った。調査内容は、各施設の実習受け入れ、および施設の職員の養成の現状に関するものであった。調査は平成11年3月に行った。結果および考察：実習の受け入れや指導体制においては、施設間の格差が大きいことがわかった。また、職員の生涯学習のために大学へ学習支援を要望する実態も確認された。

### 3. 医学教育への「医療面接技法」講義の経験

片岡 秀之（徳島健生病院）

寺嶋 吉保, 田代 征記（徳島大第一外科）

共感や開かれた質問方法を使って、患者の本当の受診理由・感情などを把握し、患者の満足度を高める診察技法を医療面接（medical interview, 以下MI）と称する。96年から医学部5年生に、第一外科臨床講義の2回分を使い、MIの講義を行ったので報告する。1回目は、説明抜きで通常の間診とMIの診察の二つのrole play（模擬患者・医者芝居）を見せて、その違いを小グループで討論し発表させた。2回目は学生がrole playを行った。学生からは診断学実習では学べなかった点がよく分かったと評価された。2年後には医師国試が大幅改革され、対話・臨床能力重視の試験になり、MI講義は有意義で今後は必要不可欠と考えられた。

#### 4. ヒトビタミンD受容体 (VDR) 遺伝子の腸管特異的発現調節領域の多型と機能

新井 英一, 芳田美智子, 山本 浩範, 森田 恭子,  
宮本 賢一, 武田 英二 (徳島大病態栄養)

ヒトビタミンD受容体 (VDR) 遺伝子の上流に腸管特異的発現を規定する hVD-SIF 1 と呼ばれる構造が存在し, Cdx-2 (転写因子) が結合することを見出した。

今回, その領域の多型 (Cdx-A 型, Cdx-G 型) を発見し, 骨密度との関係を検討した。閉経後の健常女性の骨密度は, Cdx-G 型では Cdx-A 型に比して有意に低値を示した。また, Cdx-G 型では, Cdx-A 型に比して VDR の転写活性や, Cdx-2 タンパクとの結合能は低値を示した。

このことから, 今回見出された VDR 遺伝子多型は腸管の VDR 発現およびカルシウム吸収を調節して, 骨密度を規定していることが示唆された。

#### 5. 胎生期のアルコール曝露による胎仔脳の異所性細胞塊

小松 克, 芳賀ひろみ, 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) ラットモデルを作製し, 胎齢21日で大脳の観察を行った。FAS ラットでは, 大脳皮質側頭部の軟膜直下に異所性の細胞塊を認めた。MAP1b 抗体を用いた免疫染色では, 異所性細胞塊内に MAP1b 陽性の神経線維を認めた。神経細胞の移動に参与する Cajal-Retzius 細胞をカルレチニン抗体を用いて免疫染色したところ, 異所性細胞塊直下のI層にはカルレチニン陽性 Cajal-Retzius 細胞はほとんど認められなかった。以上より, 胎生期のアルコール曝露によって生じた異所性細胞塊は, 神経細胞の移動障害を示唆している。

#### 6. 高齢者におけるインフルエンザワクチンの有用性について

木下 成三, 益田 昌俊, 橋本 吉弘, 中田 雅敏,  
木下 博司 (木下病院)  
木下 道子 (老人保健施設平成苑)

我々は, 数年前より同意の得られた患者に対して, インフルエンザワクチンの接種により感染予防を行い, 良好な成績を得てきた。昨年度も65歳以上の156例の患者

のうち, 99例に対してインフルエンザワクチンの接種を行い, 8例の発病者であったのに対し, 接種を行わなかった57例では36例のインフルエンザ発病者を認め, 接種を行った者に有意に感染が少なかった ( $p < 0.05$ )。また, 有熱期間でもワクチン接種群では3.4日, 非接種群では5.2日と短い傾向があり, 非接種群には5例の肺炎, 1例の心筋炎の合併を認めた。ワクチン接種はインフルエンザ罹患率を減じるばかりでなく, 感染をしても症状を軽減させる効果があったと考えられたので報告を行う。

#### 7. インターフェロン $\gamma$ 吸入療法が奏効した多剤耐性肺結核症の1例

長谷加容子, 米田 和夫, 篠原 勉, 西岡 安彦,  
楊河 宏章, 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)

今回, 我々は多剤耐性菌による肺結核症に対しインターフェロン $\gamma$ 吸入療法を試み, 排菌の陰性化, 空洞の縮小を認めたので報告する。症例は41歳, 女性。平成3年5月咳を主訴に近医を受診。胸部 X-P で左上肺野に空洞病変を認め, 喀痰塗抹検査で結核菌陽性であった。抗結核剤で治療開始されたが, 多剤耐性が判明し, 画像所見は徐々に増悪した。平成10年3月, 再度排菌を認め入院した。抗結核剤を増量したが効果がなかったため, インターフェロン $\gamma$ 100万単位を3回/週より吸入開始した。特に副作用はなく, 4週後に排菌は陰性化し, 胸部 CT で空洞の縮小を認めた。現在外来で経過観察中である。

#### 8. ギラン・バレー症候群および類縁疾患の臨床的特徴: 当科における最近5年間の検討

大島 康志, 遠藤 逸朗, 馬木 良文, 三ツ井貴夫,  
松本 俊夫 (徳島大第一内科)  
大塚 理司 (阿波病院内科)

飯富 貴之, 大西 芳明, 加藤 道久, 荒瀬 友子 (徳島大附属病院救急部集中治療部)

当科で最近5年間に経験したGB14例とフィッシャー症候群 (FS) 4例において臨床症状, 抗ガングリオシド抗体の有無, 治療成績等を検討した。臨床像では運動優位の多発神経症は全例に認められ, GB 4例で脳神経障害を合併していた。腱反射は11例で四肢に低下し, 3例で両下肢に亢進がみられた。GB14例中5例, FSは全

例に、種々の抗ガングリオシド抗体が検出された。治療は11例に二重濾過血漿交換を行い、5例は著明に症状の改善がみられた。複視を認めた全例で抗GQ1b抗体を認めた。GBSで検出された抗ガングリオシド抗体が多彩であったことは、その多彩な症状の発現に関連している可能性がある。

#### 9. 稀な病理学的所見を呈した後腹膜神経鞘腫の1例

松森 保道, 本田 純子, 三好 孝典, 田中 隆,  
高谷 信行 (阿南医師会中央病院外科)  
津保 雅彦, 太田 健吾 (同整形外科)  
遠藤 秀子 (同病理)

症例は69歳, 女性。平成11年5月に右下腹部痛を訴え、近医より紹介された。腹部CTにて第4腰椎の椎体右側に接し、大腰筋を外方に圧排するように直径約4.5cmの腫瘤を認めた。周囲組織との境界は明瞭であり、皮膜に包まれた内部組織は不均一で、一部に石灰化を認めた。画像診断にて膿瘍は否定的であり、神経原性腫瘍や奇形腫を疑い、摘出術を行った。腫瘤の皮膜は白色であり、表面は平滑で光沢を持っていた。交感神経幹や腰髄神経根との連続性は確認できなかった。腰椎との癒着が一部強固であったが、周囲臓器を合併切除することなく、腫瘤摘出術を行うことができた。術後の病理検索にてancient schwannoma with osseous metaplasiaとの診断を得た。

#### 10. Ki-67陽性率からみた骨髄腫の治療反応性の評価

若槻 真吾, 田代 敬, 廣川 満良 (徳島大第一病理)  
小阪 昌明, 尾崎 修治, 安倍 正博 (同第一内科)

骨髄腫細胞のKi-67陽性率と治療反応性とを比較検討した。【方法】骨髄腫患者15名より得られた骨髄クロット34検体に対し、抗Ki-67抗体(MIB-1)および抗免疫グロブリン軽鎖抗体を用いた二重免疫組織化学を行った。各症例における化学療法直前の骨髄腫細胞のKi-67陽性率と治療反応性とを比較した。【結果】骨髄中の骨髄腫細胞の1.0-6.5%にKi-67陽性細胞が認められた。治療反応(PR)群および治療抵抗(NC+PD)群における治療前のKi-67陽性率は各々 $2.1 \pm 1.4\%$ ,  $3.7 \pm 1.1\%$ であり、治療抵抗群が有意に高値を示した( $p=0.0025$ )。

【考察】骨髄腫のKi-67陽性率は3.0%を境として治療反応性の予測が可能であり、患者予後の予測にも有用で

ある可能性が示唆された。

#### 11. 抗精神病薬服用者における女性化乳房・乳汁分泌についての検討

兼田 康宏, 藤井 哲 (医療法人藤井病院精神神経科)  
山岡 孝 (徳島大分子栄養学講座)  
森本 忠興 (徳島大医療技術短期大学部看護学科)  
永峰 勳 (徳島大神経精神医学)

抗精神病薬服用者(以下、服用者)における女性化乳房及び乳汁分泌につき検討した。(1)女性化乳房は服用者群( $n=100$ )において2人認めたが、健常者群( $n=50$ )では認めなかった。(2)乳汁分泌は、両群ともに認めなかった。(3)血清 prolactin 値は、女性化乳房を認めない服用者群( $n=55$ )が健常者群( $n=35$ )より有意に高かったが、血中 gonadotropins, testosterone, estradiol 値及び血中 testosterone/estradiol 比は、両群間で有意差を認めなかった。以上より、(1)女性化乳房及び男性における乳汁分泌は、抗精神病薬の副作用としては頻度の低いものであること、(2)女性化乳房は日本人において一般的ではないこと、が示唆された。

#### 12. 虚血性心疾患における QGS を用いた左心機能評価の試み

加藤みどり, 木村 建彦, 西内 健, 水谷 義晴 (川島循環器クリニック)

99mTc 製剤を用いた quantitative gated SPECT (QGS) により、左室駆出率、左室壁運動の評価を行った。(対象)虚血性心疾患患者で心臓カテーテル検査を施行した34名(男:女=25:9, 平均年齢63.2歳)。(方法)安静時に Tc tetrofosmin を静注、シーメンス社 SPECT 装置 E. CAM で心電図同期心筋 SPECT を実施。LVG と QGS より得られた左室駆出率を比較した。AHA 分類に従い、左室壁を7分画に分割し、局所壁運動を LVG と QGS で比較した。(結果) LVG, QGS より得られた EF は、よい相関が得られた ( $p<0.005$ )。LVG と QGS の局所壁運動は83%で一致した。(考察) QGS は、局所壁運動と EF の評価に有用であった。

### 13. 高周波カテーテル焼灼術後に顕性化した不整脈についての検討

西角 彰良, 日浦 教和, 豊嶋 敏弘, 大石 佳史, 若槻 哲三, 野村 昌弘, 大木 崇, 伊東 進 (徳島大第二内科)

種々の不整脈に対する高周波カテーテル焼灼術の有効性は認められている。一方, 目的とする不整脈の治療後, それまで臨床的には認めていない不整脈が顕性化することもある。

今回, カテーテル焼灼術後に新たな不整脈が顕性化した症例について検討したので報告する。

症例1: WPW 症候群による房室回帰性頻拍 (AVRT) 治療後, 房室結節回帰性頻拍 (AVNRT) が出現。

症例2: AVNRT 治療後, 心房頻拍 (PAT) が出現。

症例3: 心房粗動 (AF) 治療後, 異なる AF の出現。

症例4: PAT 治療後, AVNRT の出現。

症例5: AVRT 治療後, 別の Kent 束の出現。

カテーテル焼灼術後に別の不整脈が顕性化する可能性があり, 治療後も十分な検索と経過観察が必要と思われる。

### 14. 超音波内視鏡による消化管病変の三次元表示の有用性および問題点の検討

筒井 朱美, 岡村 誠介, 市川 壮一, 六車 直樹, 伊東 進 (徳島大第二内科)

【目的】超音波内視鏡による消化管病変の三次元表示の有用性および問題点について検討した。【方法】細径超音波プローブを病変の肛門側から口側に用手的に一定速度で引き抜き, その画像を VTR に記録し, EUS の各断層像を三次元画像処理ソフトにて三次元データに変換し任意の断面と, 表面の形状を表示した。【成績】三次元データを任意の断面で観察することによって, 病変の深達度, 拡がりをより立体的に把握することが可能であった。表面表示は, 境界明瞭な病変では内視鏡像との対比が可能であったが, 心拍動の影響が強い病変, 境界不明瞭な病変, 超音波プローブのストロークが平行にならない病変は, 正確な三次元画像を得るのが困難であった。

### 15. 手術拒否により natural history を観察した胃癌の1例

岩田 貴, 西 正晴, 池山 鎮夫, 寺嶋 吉保, 田代 征記 (徳島大第一外科)

【症例】69歳, 男性。1996年9月に検診で胃の異常所見を指摘され, 近医の内視鏡検査で胃前庭部に陥凹病変 (IIc, Group IV) が認められ, 前癌状態の説明で当科に紹介された。当科の診断は胃前庭部 IIc, Group V, 高分化型腺癌であった。部長から早期癌で, 手術による治療で治癒が得られる旨の説明がなされ, 入院治療が勧められた。しかし, 本人は体質改善療法を希望し入院を拒否した。民間療法施行後再診し, 胃外科担当医から治癒傾向は認め難く, 手術の治療の絶対的必要性を繰り返し説明したが, 同意は得られなかった。以後は経時的な内視鏡による観察を行い, 進行状況と治療の必要性を繰り返し説いた。2年5ヵ月後幽門狭窄状態に陥り, 内視鏡検査後手術の承諾が得られた。癌は漿膜下層 (ss) に達していた。

長期の経時的観察を行った胃癌の1例を経験したので報告する。

### 16. 喘息児童における運動習慣の現状と予後について

松岡 優, 中山 寛, 中川 礼子, 山下 和子 (徳島市民病院小児科)

徳島県下の6歳児 (3,492人), 9歳児 (3,514人), 12歳児 (3,679人) の運動習慣を喘息患児 (746人), 非喘息患児 (9,027人), 喘息既往児 (912人) に分類し, 運動習慣の現状を調査し, 運動と喘息発作頻度, 発作時の重症度そして予後との関連を検討した。

喘息ありと答えた児童生徒の27%に運動誘発性喘息を認めた。また, 喘息頻度や喘息発作症状が重症ほど実際に運動している時間が短時間であった。一方, 喘息発作が少なくても最近の2年間, 消失している児童や喘息発作の発症が3歳未満の児童は喘息なしの群と運動時間が変らなかった。

### 17. Cone-beam CT による変形性股関節症の検討

牧本 裕美 (徳島大歯学部歯科放射線)

松崎 健司, 吉田 秀策, 西谷 弘 (同医学部放射線)

2次性変形性股関節症に任意の MPR 表示が可能な cone-beam CT 撮影を行い, 病変の評価を試みた。

寛骨回転骨切術例では股関節の精度の高い計測と各種 Index の計算が可能であり、臼蓋と大腿骨頭との関係の評価に優れていた。大腿骨外反骨切術例では、骨頭頸軸に沿う断面の再構成像にて手術のシミュレーションが可能であった。人工骨頭置換術例では骨棘形成や Double floor, 嚢胞形成等の骨構造の形状評価に有用であった。全例において、被覆度合及び骨構造の形状評価は MRI より優れていた。

Cone-beam CT は従来のモダリティに比べ、より詳細な病態把握および手術計画が可能であった。

#### 18. 慢性関節リウマチに対する人工肩関節置換術についての検討

米津 浩, 木下 勇, 武田 芳嗣, 梅原 隆司,  
中野 俊次, 池田 祐一, 井形 高明(徳島大整形外科)

【目的】今回我々は、当科にて人工肩関節置換術（以下 TSR）を施行した慢性関節リウマチ患者（以下 RA）につき検討し報告する。

【対象および方法】症例は TSR を施行した13例16関節である。臨床的には各種の保存的療法にも抵抗する頑固な有痛肩を手術適応とした。これらの症例につき、日本整形外科学会肩機能評価法に準じて検討した。【結果】可動域は、挙上が術前平均57.2度から術後平均82.1度、外旋が術前平均14.4度から術後平均22.1度に改善した。また、内旋では82%の症例で改善が認められた。術前の強い疼痛は術後早期に消失しており、用便の後始末、引戸の開閉など上肢機能全体としての ADL の改善が得られ、患者の満足度は大きかった。

#### 19. Day Surgery（日帰り手術）の導入と今後の展開

三浦 連人, 仁木 俊助, 和田 大助, 福本 常雄,  
惣中 康秀, 田中 直臣, 露口 勝, 森本 重利(徳島市民病院外科)

山中 明美, 赤澤多賀子, 安元 聰之, 中原 俊之(徳島市民病院麻酔科)

当科では、平成11年5月から現在まで小児鼠径ヘルニア1例(Pott's法)、成人鼠径ヘルニア2例(mesh plug法)、腹腔鏡下胆嚢摘出術2例に Day Surgery を行った。小児は朝入院し、直ちに全身麻酔下に手術し、同日夕方退院した。成人は昼入院し午後、鼠径ヘルニア1例は硬膜外麻酔下、他の1例および腹腔鏡下胆嚢摘出術2例は全身麻酔下に手術を行い翌朝退院した。術後特記すべき合併症の発症や日常生活に支障をきたした症例は無く、患者の満足度は非常に高かった。Day Surgery は clinical path に沿った画一的医療を施行することが出来るため今後、適応となる疾患を拡大し、積極的に取り組んで行く予定である。

#### 20. 当救命救急センターにおける、Chain of survival の観点からみた CPAOA 症例の検討

三村 誠二, 白石 達彦, 藤川 和也, 金村 普史,  
谷 隆三, 森野 照代, 笠井 由佳, 黒上 和義(県立中央病院救命救急センター)

秋山 貞雄, 須戸 憲治(徳島市東消防署)

須戸 章雄(徳島市西消防署)

増原 淳二(板野郡東部消防署)

当救命救急センターは厚生省指定にて設置された3次救急施設である。年間約11000人の患者が受診し、約1700件の救急車による搬入がある。総受診患者に占める3次救急患者の割合は約3%程度であるが、中でも CPAOA 症例は、患者発生からプレホスピタルケア、クリティカルケアと、Chain of survival の具体性を試される最重症疾患である。当院での CPAOA 症例は年間30~40例であり、それらの症例をプレホスピタルケアを担う救急救命士の活動と、搬入後の経過から検討した。システム上の反省点も含め、医療ネットワークの重要性を再認識した。