

56巻 5号 目次

特集：遺伝医学

巻頭言	中 堀 豊	151
遺伝医学の現状	中 堀 豊	152
遺伝性腫瘍の臨床	國 友 一 史	153
遺伝子診断とその問題点	伊 藤 道 徳	160
遺伝相談室と遺伝カウンセリング	笹 原 賢 司 ^他	165
ゲノム創薬と遺伝子治療の概念と現状	新 家 利 一 中 堀 豊	170

総 説：

行為障害 - 症例と考察 -	住 谷 さつき ^他	174
----------------------	----------------------	-----

学会記事：

第5回徳島医学会賞受賞者紹介	品 原 久 美 白 石 達 彦	185
第221回徳島医学会学術集会記事(平成12年度夏期)		186

雑 報：

第12回徳大脊椎外科カンファレンス		203
-------------------------	--	-----

投稿規定：

Vol 56 , No 5 Contents

Feature articles : The Human Genetics

Y. Nakahori, and K. Kunitomo : Foreword	151
Y. Nakahori : Recent advances in the Human Genetics	152
K. Kunitomo : Hereditary tumors.....	153
M. Ito : DNA diagnosis ; advantages and weak points.....	160
K. Sasahara, et al. : Genetic counselling	165
T. Shinka, and Y. Nakahori : Concept and present state of pharmacological genomics and gene therapy	170

Review :

S. Sumitani, et al. : Conduct disorder ; a case report and a brief review	174
---	-----

特 集：遺 伝 医 学

【巻頭言】

中 堀 豊
國 友 一 史

平成12年6月26日に米国クリントン大統領と英国ブレア首相が共同会見し、ヒトゲノム塩基配列の決定が90%以上進行していることが大きなニュースとして全世界に流された。もちろん日本でも各紙がトップで報道した。米国の主要週刊誌はヒトゲノム特集を組んだが、日本の一般週刊誌で基礎的紹介記事を書いたところはない。すなわち、このニュースを自分と関係のあることとして受け取った日本人はそれほどいないのではなかろうか。

ヒトゲノム計画が医療や保健に及ぼす影響ははかり知れない。米国ではその経済的側面に注目して多くのベンチャー企業がヒトゲノムに殺到していた。予定より物事が早く進行したとはいえ、このような時代になることは予測できたことであり、遺伝医学の関係者の中ではヒト遺伝子研究の倫理について、また、急進するゲノムに関する知識の利用方法について、さまざまな危惧が語られていた。世界保健機構（WHO）は1998年に遺伝学的検査と遺伝カウンセリングについてのガイドラインを出しており、進むゲノム研究に対して一応の準備はされてきたのである。

ゲノム研究の抱える倫理上の問題点はさまざまであるが、研究面と臨床面の大きく2つに分けることができる。研究面について、ヒトの薬剤感受性や疾患感受性について知ろうとするとヒト同士の違いが問題となってくる。そのためには、患者・健常者を含め多数の人の検体を集め遺伝子解析研究を行うことが必須のこととなる。この時、本人の了解を得ることはもちろんであるが、他の問題として血の繋がった人の遺伝情報も分かるということがあつた。臨床面では、個々人の薬剤感受性や疾患感受性を知ることにより、いわゆるテーラーメイド医療が可能に

なってくる。現実にさまざまな疾患の原因遺伝子が同定され、遺伝学的検査も行われている。このような遺伝学的検査は本人の理解の下で進められなくてはならないが、十分な説明ができるのか、遺伝的差別が起こらないか、倫理に反しないかという問題に加えて、全ての特許を米国と一部の欧州の国が押さえてしまうという問題もある。

このような背景の下、日本でも遺伝カウンセリングの必要性が認識され、平成11年度より、厚生省のモデル事業として「遺伝相談モデル事業」が始まった。国が1/3、県が2/3を負担するというものであるが、徳島県のご好意により徳島大学医学部附属病院でこの事業を実施する事が決まった。全国で3県だけで開始された事業であり、タイミング良く受け皿となる「遺伝相談室」を作ることができた。

そこで、遺伝相談室の活動を知っていただき、遺伝に関する基礎的知識と理解をいただくために徳島医学会において「遺伝医学」というセッションを企画した。

本企画においては、中堀が遺伝医学の現状について概説した後、以下の4つのテーマを取り上げ各先生に解説をお願いした。

1. 遺伝性腫瘍の臨床
2. 遺伝子診断とその問題点
3. 遺伝相談室と遺伝カウンセリング
4. ゲノム創薬、遺伝子治療

時間的制約の中、分かりやすく解説いただいた先生方に心から感謝したい。

本企画がひとつのきっかけとなり、より多くの先生方に「遺伝医学」に対する関心を持っていただけたなら幸いである。

遺伝医学の現状

中 堀 豊

徳島大学医学部公衆衛生学教室

(平成12年9月10日受付)

1991年、ヒトゲノム計画が始められた頃、ヒトの全塩基配列が決まるのは2010年頃と見込まれていた。ところが、DNAを扱うさまざまな機器、特にオートシーケンサ(自動塩基配列決定装置)の開発・改良によってその期間は半分に短縮され、完全に正確な状態ではないにしてもヒトの塩基配列の読み取りは本年6月に達成された。この先、より正確な配列のための塩基配列読み取りは続けられるが、今後のヒトゲノム研究は

- ゲノム多様性に基づく個人の遺伝的背景(疾患感受性、薬剤感受性など)
- ゲノム情報に基づく生体機能および分子間ネットワーク

の解析に移って行く。

我々は、この快挙を可能にした熱意と技術に敬意を払わなくてはならない。一方で、社会的コンセンサスがないうちに、一般の人々がついていけないようなスピードで、ゲノムの読み取りを行い、また、それを一刻も早く宣言したいというセレーラ社に代表されるアメリカ的商業主義に疑問を持たなければならない。

ヒトゲノムに関して得られた知識とデータ、技術は既に医療の現場にさまざまな影響を及ぼしている。これからは特許問題が絡んで、ますます事態は複雑になってくるものと考えられる。

調和ある進歩とはどういうものなのか、どのように研究を進めていけばよいのか、どのように知識や技術を応用していけばよいのか、遺伝医学をどのように社会に根付かせるべきなのか。遺伝性腫瘍、遺伝子診断、遺伝カウンセリング、ゲノム創薬・遺伝子治療などそれぞれの分野において検討して行かなければならない。

Recent advances in the Human Genetics

Yutaka Nakahori

Department of Public Health, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Human Genome Project reached around the corner where almost all three thousands million bases consisting human genome were determined. Though this was the fantastic job accomplished by the joint effort of multiple sectors, the coming era of genes may face many ethical, economical and social issues. Standing on that point, we have discussed the advances in each research and clinical field including genetic tumors, genetic diagnosis, genetic counselling, pharmacogenomics and gene therapy

遺伝性腫瘍の臨床

國 友 一 史

医療法人有誠会手束病院 外科

(平成12年9月13日受付)

はじめに

特定の癌が多発する家系の存在は18世紀の Nopoleon Bonaparte family に関する報告¹⁾に見るように古くから知られていた。しかし、組織学的な裏付けが不十分なこと、また遺伝学的な、あるいは遺伝子学的な分析手法が未発達であったことなどから偶然の「集積」として扱われてきた。家系内に同一の、あるいは種々の悪性腫瘍が多発する症例は一般臨床家でもしばしば遭遇し、患者さんから癌と遺伝の関連について質問を受け返答に困ったことはだれしも経験することであろうと思われる。家族性腫瘍という名称は、家族集積性を示す可能性のある腫瘍性疾患を総称する臨床的初期診断名あるいは症候群名として使用されるが、近年の分子生物学の進歩はこれらの疾患の原因のみならず、発癌の機序についても次第に明らかにしてきた。これらの家族性腫瘍についての研究は一般の癌についての発癌の機構の解明にも大きく寄与するものである。本稿では最も研究が進んでいると考えられる遺伝性大腸癌について述べるとともに、遺伝性の癌についての最近の知見を概説する。

遺伝性大腸癌について

遺伝性大腸癌のうち、家族性大腸腺腫症 (Familial polyposis coli (FPC), Familial adenomatous polyposis (FAP)) は良く知られた疾患であり、また近年中村らにより原因遺伝子として APC gene が同定され^{2,3)}大腸癌の発生の分子生物学的解析に大きく寄与したのは記憶に新しい。本症は100個以上から無数の大腸の多発性腺腫の発生を主な症状とする優性遺伝性の疾患であり、発生頻度は出生10,000から20,000人に1人程度とされている。しかし、診断が確定している本症の患者さんのうち、約3分の1では両親、兄弟姉妹を含め家系内に本症の発

生を認めず、これらの症例は sporadic case と考えられている。APC 遺伝子は癌抑制遺伝子の一つであるが、第5番染色体に存在する2つの APC 遺伝子のうち、本症では遺伝的に一方に変異が存在しており、残るもう一方に変異が起こると大腸に腺腫がポリープとして発現、その後 K-ras 遺伝子、p53遺伝子の変異などを経て大腸癌が発生しさらに、DCC 遺伝子等の変異が加わり、進行癌、転移へと進行するといわれている⁴⁾。臨床的には10歳代の半ばには約50%の症例で大腸にポリープが発生、30歳代半ばには約50%で大腸癌がみられ、生涯にわたって経過を観察すると大腸癌の発生はほぼ100%になるといわれている。大腸癌以外にも、胃癌、十二指腸乳頭部癌、デスモイドなど種々の腫瘍の発生が高頻度にみられ罹患者の予後を悪くさせているが、早期診断により大腸全摘などの予防的手術を行うことで大腸癌による死亡を避けることが可能である。本症は合併する大腸ポリープ以外の疾患により種々のサブグループに分けられるが、その詳細は表を参照されたい。

FAP 以外の遺伝性大腸癌では、遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Hereditary non-polyposis colorectal cancer; HNPCC) が注目されている。1913年、Warthin, A.S.⁵⁾は大腸癌や子宮体癌が集積した4家系を報告した。このうちの1家系が後に1971年 Lynch, H.T.らにより再調査され⁶⁾、大腸癌が家系内に多発すること、一般大腸癌より若年で発症すること、右側大腸癌が多いこと、大腸以外の臓器にも癌が多発すること、そして常染色体性優性遺伝の形式をとることが指摘され、HNPCC あるいは Lynch 症候群として知られるようになった^{7,8)}。1989年 Utsunomiya らは神戸市で第4回国際大腸癌シンポジウムを開催した際に、本症に関連した研究グループ、International Collaborative Group on HNPCC (ICG-HNPCC) を Lynch らとともに構成、国際協力体制をとった。ICG-HNPCC は年1回の会合を重ね、1990年には本症の

診断基準, Amsterdam criteria⁹⁾(表1)を発表した。しかしこの基準は組織学的な診断が必須であること, 後にも述べる本症に特徴でもある大腸癌以外の悪性腫瘍を持つ症例の拾い上げができないこと, また世界的な少子, 小家族傾向から診断基準に合致する症例が限られてしまうことが指摘されていた。1992年著者らは第34回大腸癌研究会が徳島大学第一外科を当番世話人として, 徳島市にて開催された際に, HNPCCを主題の一つにとりあげ, 症例の拾い上げを目的に新しく考案された臨床診断基準を用い, 大腸癌研究会会員施設を対象にHNPCCの全国集計を行った。この診断基準は現在 Japanese clinical

criteria¹⁰⁾(表2)として使用されているが, 症例の拾い上げという当初の目的には有用と考えられている。表に1992年の集計結果の一部を示す(表3, 4)。この集計では, 調査された全大腸癌の約2.4%にあたる777家系を報告した。これらの症例は一般大腸癌より若年で発症すること, 右側大腸癌が多いこと, 大腸以外の臓器にも癌が多発することなどのLynchらが指摘した特徴を有しており遺伝性大腸癌の存在を示唆するものであった。同様の調査は1995年第43回大腸癌研究会にても馬場らによって再び行われており, 大腸癌4104例を含む1740家系が集計, 報告されている¹¹⁾。本症の原因はDNAミスマッチ修復遺伝子の異常とされており, 現在までにhMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2遺伝子が責任遺伝子として報告されている¹²⁻¹⁴⁾。これらの遺伝子異常の結果, DNA複製の際に起こるミスマッチが修復され

表1 HNPCC診断基準 (Amsterdam criteria⁹⁾)

1. At least three relatives with histologically verified colorectal cancers; one of the relatives should be a first degree relative to the other two.
Familial adenomatous polyposis should be excluded.
2. At least two successive generations should be affected.
3. In one of the relatives colorectal cancer should be diagnosed under 50 years of age.

表2 HNPCC臨床診断基準¹⁰⁾

- A: A case with 3 or more colorectal cancers within the first degree relatives.
 B: A case with 2 or more colorectal cancers within the first degree relatives and with any of the followings:
 a) Age at onset of colorectal cancer(s) is younger than 50 years old.
 b) Right colon involvement.
 c) Synchronous or metachronous multiple colorectal cancers.
 d) Association with extracolorectal malignancy.

(Familial polyposis coli should be excluded)

表4 我が国におけるHNPCC集計のまとめ(2)

	probands	family cases	total	%
uterine corpus	10	5	15	0.8
uterine cervix	8	1	9	0.5
uterus NOS*	2	4	6	0.3
stomach	45	24	69	3.8
biliary tract	4	1	5	0.3
urinary tract	8	6	14	0.8
breast	7	2	9	0.5
ovary	5	4	9	0.5
lung	4	3	7	0.4
large bowel adenoma	9	3	12	
miscellaneous	13	7	20	1.1

*NOS: not otherwise specified

集計された777家系について, 発端者とその家族にみられた悪性腫瘍の一覧を示す。

表3 我が国におけるHNPCC集計のまとめ(1)

No. of cases	total 777	group A 170	group B a) 428	B b) 134	B c) 134	B d) 141	minimum criteria 69	Japan registry 4,000
male/female	1.3	1.0	1.3	1.2	1.6	0.9	0.9	1.3
average age	55.3	56.8	46.8	57.2	53.0	57.6	48.8	61.9
age<50 yo (%)	55.1	51.8	-	42.3	48.5	34.0	-	18.7
right/left	0.75	0.62	0.51	-	0.66	0.54	0.86	0.25
multiple cancers (%)	15.1	27.6	30.6	17.9	-	23.4	26.0	5.5
associated malignancies (%)	13.6	13.5	9.1	11.0	18.7	-	11.6	4.4

HNPCC臨床診断基準(表2)の各項目およびAmsterdam criteriaに合致する症例ごとに臨床的特徴を有する症例の頻度をまとめた。表の右端は同時期の日本大腸癌研究会の大腸癌登録4000例での頻度を示す。

にくくなり、大腸を含む種々の臓器の発癌につながると考えられている。

その他の遺伝性腫瘍

大腸癌以外にも種々の遺伝性腫瘍が知られており、現在、遺伝性の明らかな腫瘍症候群は、家族性乳癌、多発

性内分泌腺腫症（MEN 1 & 2）およびその亜型、前立腺癌、黒色腫、過誤腫症候群、Wilms 腫瘍や網膜芽細胞腫などの小児性腫瘍、Li Fraumeni 症候群などの A . 遺伝性腫瘍症候群と、色素性乾皮症（XP）などで知られる B . 高発癌性遺伝病に大別されるようになった。また、その大部分で原因遺伝子がすでに同定され発癌機構の解明が進んできている。一覧を表 5¹⁵⁾に示す。

表 5 家族性腫瘍 症候群分類

症候群名	良性腫瘍	悪性腫瘍	非腫瘍性病変	遺伝形式	遺伝子		単離年	頻度 1/x
					座位	命名		
A 遺伝性腫瘍症候群								
1 ポリポーシス症候群								
1.1 家族性腺腫性ポリポーシス (familial adenomatous polyposis : FAP)								
1.1.1 単純型	大腸腺腫	大腸癌	CHRPE *	AD	5 q21	APC	1991	1,700
1.1.2 Gardner 症候群	大腸腺腫	デスマイド 骨腫						
1.1.3 Turcot 症候群(優性型)	大腸腺腫	大腸癌 脳腫瘍						
1.1.4 Turcot 症候群(劣性型)				AR	7 q22	hMPS 2		
1.2 Peutz-Jeghers 症候群	胃腸過誤腫	多臓器癌	口唇色素斑	AD	19p	LKB 1		
1.3 若年性ポリポーシス (juvenile polyposis : JP)	胃腸過誤腫		奇形	AD	10q22 3q24 .1	PTEN	1997	
2 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer : HNPCC)								200
2.1 Lynch 症候群 1 (臓器特異性家族性癌)		大腸癌		AD	3p21 23 2p21 22	hMSH 2 hMLH 1		
2.2 Lynch 症候群 2 (cancer family syndrome)		大腸癌 子宮 内膜癌			2q31 33 7q22	hMLH 6 hMPS 1 hMPS 2		
2.3 Muir-Torres 症候群	脂腺上皮腫	胃癌 膀胱癌						
3 家族性膀胱癌		膀胱癌		AD	?			
4 家族性乳癌 (familial breast cancer : BRCA)								
4.1 家族性乳癌 / 卵巣癌		乳癌 卵巣癌		AD	17q21	BRCA 1	1994	
4.2 家族性乳癌 (早発型)		乳癌		AD	13q12/13	BRCA 2	1994	
4.3 家族性乳癌 (晩発型)		乳癌 男性乳癌		AD	6q	ESR		
4.4 家族性乳癌		乳癌 男性乳癌		AD		BRCA 3?		
5 多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia : MEN)								
5.1 MEN 1 (Werner 症候群)	島細胞腫	副甲状腺 下垂体	副腎腺腫	AD	11q12 13			
5.2 MEN 2 A(Sipple 症候群)	褐色細胞腫	甲状腺髄様癌		AD	10q11 2	RET	1993	200,000
5.3 家族性甲状腺髄様癌 FMTC*				AD	10q11 2	RET	1993	
5.4 MEN 2 B (粘膜神経腫症候群)	粘膜神経腫 褐色細胞腫		Marfan 症候群	AD	10q11 2	RET	1993	
6 家族性前立腺癌		前立腺癌		AD	10q25	MXI 1	1995	
7 母斑性基底細胞癌症候群 NBCCS (Gorlin 症候群)		基底細胞癌		AD	9p22 3	PTCH	1996	

症候群名	良性腫瘍	悪性腫瘍	非腫瘍性病変	遺伝形式	遺伝子		単離年	頻度 1/x	
					座位	命名			
9 家族性黒色腫									
9.1	家族性異型性ほくろ黒色腫症候群 FDN*	異型性ほくろ	黒色腫		AD	9p13 22	MLM	1994	
9.2	家族性黒色腫		黒色腫						
10 母斑症 (phacomatosis)									
10.1 神経線維腫症 (neurofibromatosis: NF)									
10.1.1	NF 1型 (Recklinghausen病: VRH)	神経線維腫 髄膜腫	線維肉腫 若年性慢性骨髄性白血病	カフェ・オ・レ斑	AD	17q11 2	NF 1	1990	3,500
10.1.2	NF 2型 (両側性聴神経腫)	聴神経鞘腫 髄膜腫			AD	22q12	NF 2	1993	5,000
10.2	結節性硬化症 (tuberous sclerosis: TS)	血管筋脂肪腫 横紋筋腫	腎細胞癌	精神発達遅滞 痙攣	AD	9q34 16p13 3	TCS 1 TCS 2	1995	
10.3	von Hippel-Lindau病 (VHL)	網膜小脳血管腫 褐色細胞腫	腎細胞癌		AD	3p25 26	VHL	1993	
11 多発性過誤腫症候群 (multiple hamartoma syndrome: MHS)									
11.1	Cowden病	皮膚結節ポリーポシス	乳癌 消化管癌		AD	10q23 3	PTEN/MMAC 1	1997	
11.2	BBR*症候群	多発性脂肪腫	血管腫瘍	巨頭症	AD	10q23 2 24.1	PTEN	1997	
11.3	若年性ポリーポシス (juvenile polyposis syndrome: JPS)	消化管過誤腫		奇形	AD	10q22 3q24.1			
12 小児性腫瘍									
12.1 Wilms腫瘍 奇形症候群									
12.1.1	WAGR*症候群		Wilms腫瘍 medulloblastoma	無虹彩症 尿路奇形 精神発達遅滞	AD	11p13	WT 1	1990	
12.1.2	Denys-Drash症候群		Wilms腫瘍	男性擬半陰陽腎症	?	11p13	WT 1		
12.1.3	Beckwith-Wiedemann症候群		Wilms腫瘍 (低)	巨舌 低血糖 臍帯ヘルニア 側肥大症 内臓肥大	AD	11p15	WT 2		
12.2	網膜芽細胞腫 (retinoblastoma: RB)		網膜芽細胞腫	骨肉腫		13q14 2	RB	1986	
12.3	神経芽細胞腫		副腎神経芽細胞		AD	1p36			
13	Li-Fraumeni症候群		骨肉腫 乳癌 褐色細胞腫 胃癌		AD	17p13	TP 53	1990	
B 高発癌性遺伝病									
1 免疫欠損症									
1.1	Burton無γグロブリン血症		白血病 リンパ腫	消化管リンパ管拡張症	XR				
1.2	Wiskott-Aldrich症候群		白血病 リンパ腫 脳腫瘍	アトピー性湿疹 紫斑病 血小板減少症	XR				

症候群名	良性腫瘍	悪性腫瘍	非腫瘍性病変	遺伝形式	遺伝子		単離年	頻度 1/x
					座位	命名		
2 DNA修復遺伝子欠損症								100,000~
2.1 色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum : XP)		皮膚癌	色素斑	AR	9q34.1	XPA	1990	250,000
2.2 末梢血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia : AT)		リンパ性白血病 リンパ腫 胃・乳癌 脳腫瘍	顔面毛細管拡張症 小脳性失調症	AR	11q23	AT	1995	
2.3 Fanconi 貧血		非リンパ性白血病 リンパ腫 肝癌	再生不良性貧血 低身長 小頭症 各種奇形 知能障害	AR	9q22.3	FACC	1992	
2.4 Bloom 症候群		急性白血病 リンパ腫 皮膚癌 消化器癌	顔面紅斑 発育遅延	AR	15q26.1	BLM		
3 早老症候群								
3.1 Werner 症候群		肉腫 甲状腺癌	早老症候群	AR	9q34.1	WRN		

* 表中略語説明

CHRPE : congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium 先天性網膜色素細胞過形成

FMTC : familial medullary thyroid cancer

NBCCS : nevoid basal cell cancer syndrome

FDN : familial dysplastic nevus

BBR : Banayan-Riley-Rubalcava

WAGR : Wilms' tumor aniridia, genitourinary malformation, mental retardation

AD : autosomal dominant

XR : X linked recessive

AR : autosomal recessive

家族性腫瘍¹⁵⁾より転載

表6 遺伝・環境要因に関連する発癌要因による癌の分類 : Knudson (一部改変)

Knudson 分類	発癌要因の程度		同意語		割合
	環境要因	遺伝要因			
oncodeme 1	平均的	平均的	偶発 (random) 癌	unavoidable cancer	20%
oncodeme 2	著明に増加	平均的	環境性癌	職業癌, ウイルス性癌	75%
oncodeme 3	やや増加	やや増加	多因子性癌	家族性腫瘍	
oncodeme 4	平均的	著明に増加	遺伝性 (単一遺伝子) 癌		

家族性腫瘍¹⁵⁾より転載

Oncodeme

このような研究の進歩から, 従来の悪性腫瘍の分類は再検討されるべきと考えられ, oncodeme という概念が導入された¹⁶⁾。これによれば悪性腫瘍は, その発生の原因が遺伝性および環境, 放射線, 発癌物質などの外因にわけられ, それぞれの果たす役割の多さにより 1 - 4 に分類される。oncodeme 1 は遺伝性の因子が最も少ない

グループで, 環境発癌とも言えるが, 言葉をかえれば生活している以上避けられない癌とも言える。oncodeme 4 は遺伝する形質が最も大きな原因となっているものである。家族性腫瘍はこの分類でいえば oncodeme 4 および 3 の一部を含むものと定義できる (表 6)¹⁵⁾。

おわりに

遺伝性癌は、全癌の約5 - 10%を占めると考えられているが、臨床的な特徴は家族性、早発性、多発性であり、一般診療においてもこれらのことを念頭において診断することで拾い上げが可能になることがある。また、前述の腫瘍症候群の一部では遺伝子診断が可能となっており、診断だけでなく、発癌予防、適切な治療計画の策定、病気に対するあやふやな不安の解消などに大きなメリットが得られている。しかしその一方、遺伝子診断により、精神的な苦悩、社会的差別、個人のプライバシーにかかわることなど、種々の社会的問題も明らかになってきており、今後学問的のみならず倫理的な面での検討が必要である。

文 献

- 1) Sokoloff, B. : Predisposition to cancer in the Bonaparte family. *American Journal of Surgery* vol.XL : 673 678 ,1938
- 2) Nishisho, I., Nakamura, Y., Miyoshi, Y., Miki, Y., et al. : Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* ,253 : 665 669 ,1991
- 3) Kinzler, K.W., Nilbert, M.C., Su, L.K., Vogelstein, B., et al. : Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21 .*Science* ,253 : 661 665 ,1991
- 4) Miyaki, M., Tanaka, K., Kikuchi-Yanoshita, R., Muraoka, M., et al. : Familial polyposis : recent advances. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 19 : 1 31 ,1995
- 5) Warthin, A.S. : Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan ,1895 1913 .*Arch. Intern. Med.*, 12 : 546 555 ,1913
- 6) Lynch, H.T., Krush, A.J. : Cancer family "G" revisited : 1895 1970 .*Cancer* ,27 : 1505 1511 ,1971
- 7) Lynch, H.T., Krush, A.J. : The cancer family syndrome and cancer control. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 132 : 247 50 ,1971
- 8) Lynch, H.T., Kimberling, W., Albano, W.A., Lynch, J. F., et al. : Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). I. Clinical description of resource.*Cancer* ,56 : 934 938 ,1985
- 9) Vasen, H.F., Mecklin, J-P., Khan, P.M., Lynch, H.T. : The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis. Colon Rectum* ,34 : 424 425 ,1991
- 10) Kunitomo, K., Terashima, Y., Sasaki, K., Komi, N., et al. : HNPCC in Japan. *Anticancer Res.*, 12 : 1856 1857 ,1992
- 11) Baba, S. : Report on the multi-institutional registry of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) in Japan .1995 ,第43回大腸癌研究会
- 12) Peltomaki, P., Vasen, H.F. : Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer : database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* ,113 : 1146 58 ,1997
- 13) Jeon, H.M., Lynch, P.M., Howard, L., Ajani, J., et al. : Mutation of the hMSH2 gene in two families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Hum. Mutat.*, 7 : 327 333 ,1996
- 14) Akiyama, Y., Iwanaga, R., Saitoh, K., Shiba, K., et al. : Transforming growth factor beta type II receptor gene mutations in adenomas from hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* ,112 : 33 39 ,1997
- 15) 宇都宮讓二 (監修) *Molecular Medicine 別冊 家族性腫瘍 - 新しい研究動向と診療指針* . 中山書店 , 東京 ,1998 ,pp11 26
- 16) Knudson, A.G. Jr. : The genetic predisposition to cancer. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.*, 25 : 15 27 ,1989

Hereditary tumors

Kazufumi Kunitomo

Department of Surgery, Tezuka Hospital, Yuseikai Medical Association, Tokushima, Japan

SUMMARY

Heredity of malignant diseases has been an inexplicable issue for a long time. Because there was less precise description or undeveloped genetic science, most of those cases were explained as a coincidental accumulation of cancer. Recent advantage of microbiology revealed many of responsible genes for diseases including some malignancies. Familial adenomatous polyposis (FAP) and hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) are well-investigated autosomal dominant diseases among them. In 1992, HNPCC patients in Japan were firstly screened by newly developed Japanese Clinical Criteria. During the study, 777 families were collected from 32470 colorectal cancer patients in 60 institutions in Japan. They showed features as an early age of onset, right colon involvement, and association of many other malignancies. Currently, hereditary tumor syndromes are classified in two categories; A) Hereditary tumor syndrome including FAP, HNPCC, multiple endocrine neoplasia (MEN) I and II etc, and B) Hereditary condition susceptible for cancer including xeroderma pigmentosum, ataxia pigmentosum etc. Present investigations suggest an incidence of hereditary cancers as high as 5-10% of all cancers. It is not so high but study of these conditions may give a great advantage upon a carcinogenesis and treatment of all other malignancies. However, we have to pay a careful attention to the ethical, legal, and social issue that might be developed by the study.

Key words : familial tumors, FPC, HNPCC, oncodeme

遺伝子診断とその問題点

伊藤 道徳

徳島大学医学部小児科学講座

(平成12年9月18日受付)

はじめに

従来疾患の診断は、症状による診断法、化学診断法、生理学的診断法、画像診断法、病理診断法などにより行われてきたが、近年の遺伝子工学的手法の進歩により種々の疾患の病因遺伝子および疾患関連遺伝子が同定され、さらにこれらの疾患の分子遺伝学的解析により臨床的分野においても遺伝子診断法が急速に取り入れられてきている。現在遺伝子診断の対象となっている疾患には、遺伝性疾患、染色体異常症、奇形症候群、悪性腫瘍などがあるが、遺伝子の異常により生じるこれらの疾患を遺伝子診断により診断することは極めて論理的な方法である。本稿では、これらの疾患のうち遺伝性疾患を中心として、現在遺伝子診断においてよく用いられている方法について概説し、これらの疾患の遺伝子診断の利点とその問題点について述べる。

遺伝子診断法

現在遺伝子診断に用いられている主な手法¹⁾を表1に示す。このうち遺伝性疾患の遺伝子診断にはポリメラーゼ連鎖増幅法(PCR法)を用いた変異遺伝子検出法がよく用いられている。患者における遺伝子変異を最も確実に同定し診断する方法は、核酸塩基配列決定法(シーケンス)である。PCR法により病因遺伝子のcDNAまたはゲノムDNAを増幅し、PCR産物をクローニング後、または直接その塩基配列をシーケンスする。最近では、クローニングという過程が必要でないためより簡便で、さらに対立遺伝子の塩基配列を同時に決定できるというメリットもあるためPCR産物を直接シーケンスするダイレクトシーケンス法がよく用いられるようになってきている。しかしながら、本法では、cDNAやDNA全体の塩基配列を決定することが必要でありコ

表1 遺伝子診断法

1) サザンブロット法を用いた遺伝子診断
a) 直接的診断法
制限酵素認識部位を変化させる塩基置換
サザンブロット法で検出できるほど大きな塩基の挿入・欠失
サザンブロット法で検出できる反復配列数の変化
b) 間接的診断法
多型マーカーの利用
制限酵素断片長多型(RFLP)
超可変的反復配列数(VNTR)
マイクロサテライト多型
2) PCRを用いた遺伝子変異の検出
a) 既知の遺伝子変異の検出
対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション法
対立遺伝子特異的増幅法
制限酵素切断法
ミスマッチプライマーを用いた制限酵素切断法
b) 未知の遺伝子変異の検出法
RNase切断法
PCR-SSCP法
ダイレクトシーケンス

ストや時間の問題がある。このため、PCR-SSCP法²⁾により変異の部位をあらかじめスクリーニングし、その部位をシーケンスする方法もよく用いられている。一本鎖DNAは非変性条件下ではDNAの塩基配列に依存した高次構造をとっている。一塩基置換によってもこの高次構造は変化するために、非変性条件下での電気泳動では異なった移動度を示し、PCR-SSCP法では一塩基置換の有無を検出できる(図1)。

既に同定されている遺伝子変異の有無の検索、変異遺伝子が同定されている患者家系内での同胞例の診断や保因者の検索、シーケンス法により同定された遺伝子変異の確認などのためによく用いられるのが、簡便な制限酵素切断法である。遺伝子変異により制限酵素の認識部位が変化する場合には、まずPCR法により目的とする

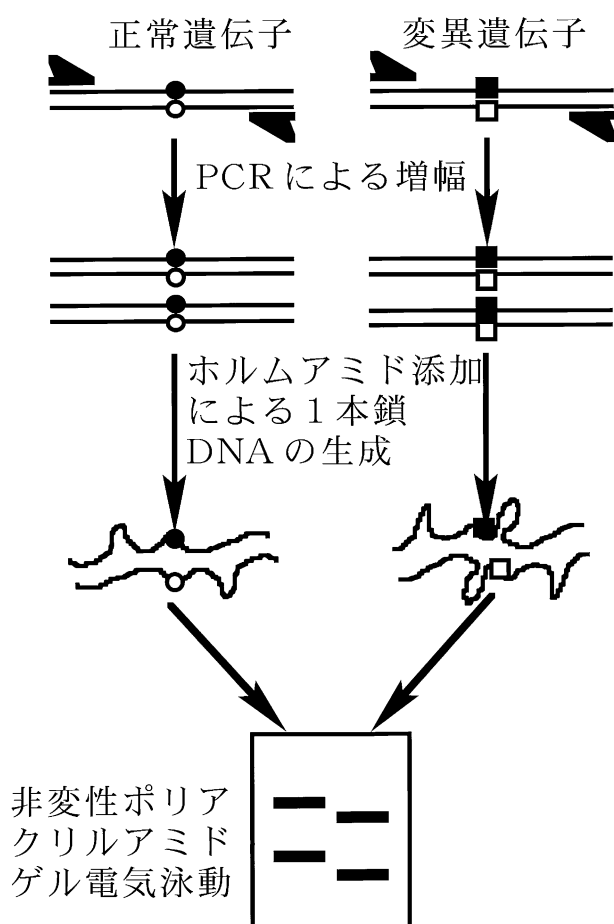


図1 PCR-SSCP法の原理

PCR法により検討対象のDNAを増幅し、ホルムアミド添加により一本鎖DNAを生成する。生成された一本鎖DNAは非変性条件下では塩基配列に依存した高次構造をとる。このため、一塩基置換でもあればその高次構造が変化し、非変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動において高次構造の違いにより移動度に差が見られ遺伝子変異の有無が検出できる。

遺伝子変異を含む遺伝子を増幅した後に、PCR産物を適当な制限酵素で切断し、電気泳動を行う。制限酵素認識部位が存在する場合には、PCR産物は切断されるが、存在しない場合には切断されない。ホモ接合体の場合にはすべてのPCR産物が切断されるか全く切断されないかであるが、ヘテロ接合体の場合には半分のPCR産物が切断されるだけであり、保因者の診断も可能である(図2A)。しかしながら、遺伝子変異によりいつも制限酵素認識部位が変化するわけではない。実際、制限酵素認識部位を変化させる遺伝子変異の方が稀である。そこで、ミスマッチプライマーを用いたPCRによって人工的に制限酵素の認識部位を導入する方法⁴が用いられる。遺伝子変異の近くにPCRプライマーをデザインするが、

この際に変異塩基配列または正常塩基配列の場合に制限酵素の認識部位ができるように、プライマーにミスマッチ部分を作成する。このプライマーを用いてPCRを行うと、PCR産物に新たな制限酵素認識部位が作り出され、遺伝子変異により制限酵素認識部位が変化する場合と同様、PCR産物を制限酵素で切断することにより、遺伝子変異の有無を検出することができるようになる(図2B)。その他、既知の遺伝子変異を検出する方法としては、対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション法⁵や対立遺伝子特異的増幅法⁶などがあるが、これらの方法はやや煩雑であり、多量の検体を検査する場合など、その状況に応じて用いられている。

遺伝子診断の利点(表2)

遺伝子診断の最も大きな利点は、極めて明確な結果が得られる点である。従来行われていた診断法では、正常と患者との間には境界領域が存在するため診断が困難な場合がある。これに対して遺伝子診断では、疾患の病因あるいは関連遺伝子に変異が存在するかしないかで診断可能であり、境界領域が存在しないために明確に判断することが可能である。第2の利点は、個体を形成する細胞はすべて同じ遺伝子構成を有するため、検体として用いる組織や細胞は核さえあればその種類を問わないという点である。つまり、従来の診断法では患者に対して侵襲の大きい検査が必要な疾患であっても、遺伝子診断では採血という極めて侵襲の少ない方法で診断が可能である。このことと関連して現在よく用いられているPCR法を用いれば、極めて微量な検体でも診断が可能なおも利点の一つである。遺伝子診断法のもう一つの利点は、個体のあらゆる時期において遺伝子構成は変化しないため、出生前診断や症状が出現する前においても診断(発症前診断)が可能なおことである。また、遺伝子情報は4種類の核酸塩基からなり、遺伝子変異はこれらの塩基の

表2 遺伝子診断の利点

1) 結果が明確
2) 人生のあらゆる時期に診断が可能
3) 原因遺伝子が発現していない細胞を用いても診断可能
4) 方法が普遍的
5) 少量の検体で可能
6) 検体が非常に安定
7) 病因が不明の場合も診断可能

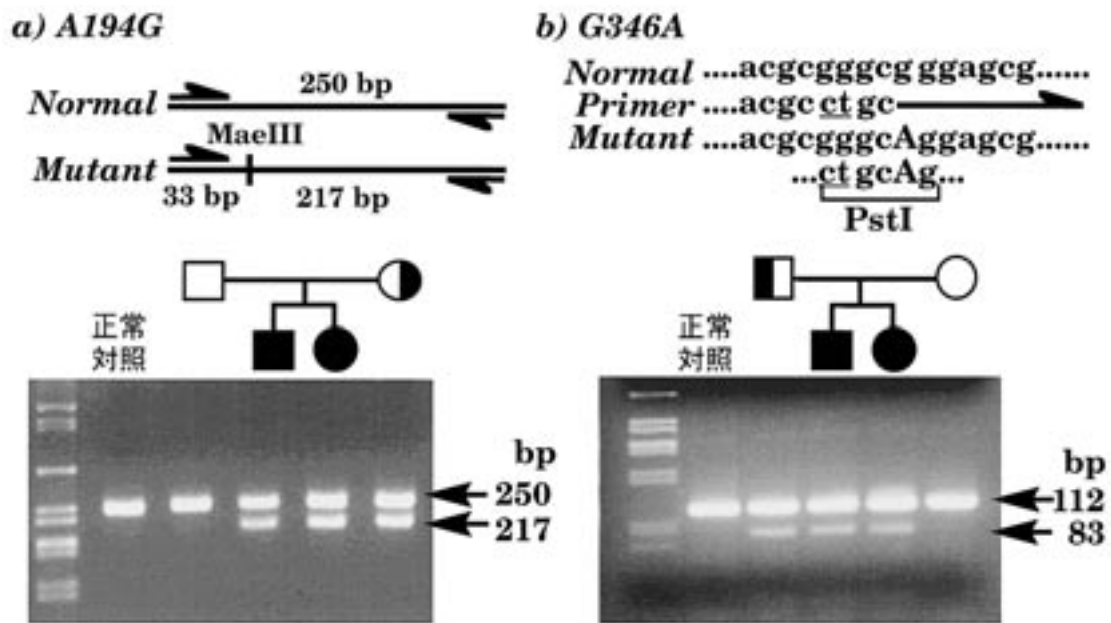


図2 制限酵素切断法によるホモシスチン尿症の1家系における遺伝子診断³⁾

シーケンスにより患者はシスタチオン合成酵素遺伝子の A194G と G346A のコンパウンドヘテロ接合体であることが確認され、これらの変異の家系内検索を行った。

A) A194G の変異により新たに制限酵素 Mae III の認識部位ができるため、PCR 法により変異部分を含むゲノム DNA を増幅後、PCR 産物を Mae III で切断した。患者である兄妹と母親では PCR 産物が切断され、この遺伝子変異のヘテロ接合体であることが確認された。

B) G346A の変異では制限酵素認識部位は変化しないため、変異遺伝子において制限酵素 Pst I の認識部位ができるように、図の下線部のミスマッチ部分 (gg ct) をもつミスマッチプライマーを作成した。このプライマーを用いて変異部分を含むゲノム DNA を PCR 法により増幅後、PCR 産物を Pst I で切断した。患者である兄妹と父親では PCR 産物が切断され、この遺伝子変異のヘテロ接合体であることが確認された。

欠失、挿入、置換のいずれかである。したがって、これらの組み合わせさえ検出できれば、対象疾患が何であれ同様の手技を用いて診断が可能であり、遺伝子診断の手技・手法が疾患の種類を問わず普遍的であることも利点である。さらに、遺伝子診断の対象である DNA は非常に安定であるため、患者が亡くなっているにもかかわらず DNA が抽出できるサンプルが残っていれば診断可能なことも利点であると考えることができる。

遺伝子診断の問題点 (表 3)

遺伝子診断は、遺伝子変異に基づく遺伝性疾患などの

表 3 遺伝子診断の主な問題点

- | |
|---|
| 1) 遺伝子変異が見出されなかった場合正常か?
(false negative) |
| 2) 見いだされた遺伝子変異が病因か? (false positive) |
| 3) 倫理的には? |
| 4) 診断後のサポート体制は十分か? |

診断法としては極めて理にかなった方法であり、上述したような多くの利点がある。しかしながら、その一方でいくつかの問題点も存在していることを忘れてはならない。この中で一番問題となるのが、遺伝子診断ではすべての患者を診断することができない、すなわち、最も確実と考えられるシーケンス法でさえ病因遺伝子変異のすべてを検出することはできないということである。現在、遺伝子診断において解析されているのは、ほとんどの場合蛋白翻訳領域とエクソン/イントロン境界部分であり、イントロン部分や調節遺伝子領域を含む病因遺伝子全体が解析されているわけではない。また、解析対象となっている遺伝子以外の他の遺伝子が、その疾患の発症に関連している可能性も否定することはできない。したがって、病因遺伝子変異が検出された場合には、患者を確定診断することができるが、遺伝子変異が検出されなかったにすぎず、患者がその疾患でないと言断することはできない。もう一つの問題点は、新たな遺伝子変異が見いだされた場合には、それがアミノ酸置換を伴ってい

でも、その遺伝子変異が遺伝子産物の機能に影響を及ぼさない正常多型である可能を否定できないことである。この場合、遺伝子変異による機能異常を明らかにするための煩雑な発現実験なしにはそれが病因遺伝子変異であると断言できず、臨床の面から考えると非常に大きな問題である。実際、我々はピルビン酸脱水素酵素異常症において、病因遺伝子変異と報告されていた遺伝子変異が正常多型であった例を経験⁷⁾している。また、従来考えられていたように疾患と病因遺伝子が必ずしも1対1で対応していない例が存在することが最近明らかになってきた⁸⁻¹⁰⁾。同一遺伝子の変異であっても変異の部位、種類によっては臨床的に異なる疾患であり、遺伝子変異が同定されてもその変異からはどの疾患であるか確定診断することが困難な場合が存在することも問題点としてあげることができる。最後に、遺伝子診断によって可能となった出生前診断や発症前診断は、常に倫理的な問題を内包しており、現在のわが国ではそのサポート体制が十分でないことも問題である。

おわりに

遺伝子診断には多くの利点が存在するものの、現時点では解決すべき問題点も多く存在している。このような利点と問題点を考え合わせてみたとき、すでに病因遺伝子変異が同定されている家系での同胞例の診断、保因者診断や出生前診断などでは遺伝子診断は非常に有用な診断方法である。しかし、新たに発見された患者での診断は、まず従来行われていた診断法による診断を優先し、これらの診断法で診断が困難なあるいは不可能な場合に遺伝子診断を考慮すべきではないかと考える。

文 献

- 1) 伊藤道徳：DNA 診断の基礎知識 B . 診断法 . 小児疾患と DNA 診断 (阿部敏明, 黒田泰弘 編), 三輪書店, 東京, 1994, pp. 13-22
- 2) Orita, M., Suzuki, Y., Sekiya, T., Hayashi, K.: Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphism using the polymerase chain reaction. *Genomics* 5 : 874-879, 1988
- 3) Chen, S., Ito, M., Saijo, T., Naito, E., et al: Molecular genetic analysis of pyridoxine-nonresponsive homocystinuric siblings with different blood methionine levels during the neonatal period. *J. Med. Invest.*, 46 : 186-191, 1999
- 4) Chen, J., Viola, M. V.: A method to detect *ras* point mutations in small subpopulations of cells. *Anal. Biochem.*, 195 : 51-56, 1991
- 5) Wallence, R. B., Shaffer, J., Murphy, R. F., Bonner, J., et al: Hybridization of synthetic oligodeoxyribonucleotides to $\Phi\chi$ 174 DNA: the effect of single base pair mismatch. *Nucl. Acids Res.*, 6 : 3543-3557, 1979
- 6) Newton, C. R., Graham, A., Heptinstall, L. E., Powell, S. J., et al: Analysis of any mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucl. Acids Res.*, 17 : 2503-2516, 1989
- 7) Matsuda, J., Ito, M., Naito, E., Yokota, I., et al: DNA diagnosis of pyruvate dehydrogenase deficiency in female patients with congenital lactic acidemia. *J. Inher. Metab. Dis.*, 18 : 534-546, 1995
- 8) Jabs, E. W., Li, X., Scott, A.F., Meyers, G., et al: Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nature Genet.*, 8 : 275-279, 1994
- 9) Meyers, G. A., Day, D., Goldberg, R., Daentl, D. L., et al: FGFR2 exon IIIa and IIIc mutations in Crouzon, Jackson-Weiss, and Pfeiffer syndromes: evidence for missense changes, insertions, and a deletion due to alternative RNA splicing. *Am. J. Hum. Genet.*, 58 : 491-498, 1996
- 10) Anderson, J., Burns, H. D., Enriquez-Harris, P., Wilkie, A. O. M., et al: Apert syndrome mutations in fibroblast growth factor receptor 2 exhibit increased affinity for FGF ligand. *Hum. Molec. Genet.*, 7 : 1475-1483, 1998

DNA diagnosis ; advantages and weak points

Michinori Ito

Department of Pediatrics, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

In recent years, many disease-related genes has been found with the development of molecular biological technique and molecular genetical analyses in patients with these diseases have been performed in clinical medicine. DNA diagnosis, diagnosis by detection of the mutation in disease-related genes, has a lot of advantages compared to usual diagnostic method. However, DNA diagnosis still has several weak points in clinical medicine. The first weak point is that we can not diagnose the patient as normal even when no mutation is found by DNA analysis. The second weak point is that functional analysis of the gene product, which is hard in clinical medicine, is necessary to confirm the mutation as the pathogenic mutation when the new mutation is found in the patient. Finally, it is also the problem that the sufficient supporting system for the patients after DNA diagnosis is not established in Japan. Then, it is important that not only advantages but also these weak points are fully considered before DNA diagnosis.

Key words : DNA diagnosis, advantage, weak point

遺伝相談室と遺伝カウンセリング

笹原 賢 司, 新家 利 一, 前田 和 寿, 駒木 幹 正, 三ツ井 貴 夫,
芳地 一, 鈴木 元 子, 杉原 治 美, 田村 公 恵, 福井 義 浩,
伊藤 道 徳, 中堀 豊

徳島大学医学部附属病院遺伝相談室

(平成12年9月18日受付)

近年中に全ゲノムの解読が終了する。これに伴い新たな疾患原因遺伝子, 感受性遺伝子が発見され, また, 数多くの多型とその意義も順次明らかになると思われる。このようなめざましい進歩のなか, 様々な情報が飛び交っており, 一般の人々の期待と不安は高まって来ている。しかしながら, 正しい情報を提供し, 一般の人々の不安を解消する「受け皿」の存在は, 現在のところ非常に乏しいと言える。また, 遺伝医学の進歩に伴い, 種々の疾患の早期発見が可能となってきた。このため, 遺伝相談自体のニーズも次子における発症防止から早期発見へと変化してきた。さらに, 従来, 遺伝医学は先天異常症を中心に小児科領域, 産婦人科領域で発展してきたが, 近年の分子遺伝学研究成果は, 成人期発症の神経疾患, 家族性腫瘍, あるいは糖尿病, 高血圧, 冠動脈疾患などのいわゆる生活習慣病の遺伝要因の解明にまで及んでいる。

こうした状況を受け, 平成11年度より, 厚生省による遺伝相談モデル事業が開始され, 全国で唯一徳島県がこれを全面的に施行することとなった。すなわち, 徳島大学医学部附属病院内にオープンした「遺伝相談室」である。これについて概説する。

遺伝相談室開設の目的

現在, メディアを通して流れてくる遺伝に関する情報は, 必ずしも正しい知見や倫理的視点に基づいていないと思われるものも多い。しかし, 一般の人々がこれを判別することは非常に難しいと思われる。そうしたなかで理解が不十分なままで遺伝子検査を承諾したり, また, 医師の側にも検査結果の理解が不十分なままで説明を行ったり, あるいはカウンセリングそのものがない

といった問題がある。そこで, 病院内に統合的な場を設け, 専門的知識を持ったスタッフにより正しい情報を提供し, さらに適切な相談およびカウンセリングを行う必要がある。

また, 同じ理由により, 遺伝性疾患を持つ患者およびその家族の精神的負担が増大してきている。これを軽減することは非常に重要であると思われる。

これらの目的をもって, 平成11年10月に遺伝相談室が徳島大学医学部附属病院内に開設された。

具体的運営方策

遺伝相談は, 月, 火, 木, 金の週4回, 医師と看護婦の2人体制で行っている。原則として電話による予約制としている。

定期的にスタッフカンファレンスを行っているが, これは, 遺伝相談の流れの中で重要な役割を果たしている。種々の専門医が出席し検討するため, どのような疾患に関しても適切な遺伝カウンセリングを行うことが可能となる。また, 相談の過程で生ずる倫理的諸問題の解決には個人で考えて結論を出すのではなく, 複数の関係者が様々な視点から討論しあうことが可能となる。さらにはスタッフに対する教育的効果も期待される。

また, 遺伝相談を行うにあたっては, 遺伝医学に関する専門的知識が不可欠である。このため, スタッフのレベルアップに努める必要があり, 勉強会を定期的に行っている。

さらに, 遺伝相談を進めていく上で最も重要なことは相談者の「自己決定」である。相談者は, 相談の過程でさまざまな情報を得て, 問題点を十分理解した上で今後の方針を自分自身で決定する。遺伝相談の過程ではその

疾患の原因をわかりやすく説明したうえで今後の選択肢を示すという方針をとっている。遺伝子診断を受けるか否かの決定に際しては決して強制せず、あくまでも対等の立場で共に考えるという方針をとっている。蛇足ながら、遺伝子診療は他の医療行為と同じく当事者の幸福のために行われるのであって、国家や社会のために行われるのではないということも十分理解しておく必要があると思われる。

相談内容

開設以来、平成11年10月1日から平成12年7月27日までのあいだに、50例の相談を受け入れてきた。表1に示すように、内容は非常に多岐に渡っている。

広報活動

開設以来、様々な方法で広報活動に努めてきた。

遺伝相談室には、一般向けおよび医療関係者向けに作成したパンフレットを常備している。(図1)これには、予約方法、受付日の他、一般の人々が疑問に思いやすい、あるいは、誤解しやすい事柄に関するQ&Aを載せている。

また、遺伝相談室の開設に伴い、ホームページを作成した(図2)。このなかで「個人情報に関しては徹底的な管理を行っており、外部に情報がもれて相談者が不利益をこうむることはありません。」と、プライバシーが完全に保たれていることを特に強調している。

さらに、徳島大学医学部附属病院のパンフレットの中にも、遺伝相談の項を入れている。(図3)この中では、納得のいく方向で問題解決し、気軽に相談できるよう配慮していることを明記している。

その他、FM 眉山、徳島新聞などのメディアを活用し、広報活動を行ってきた。

表1 これまでの相談内容(平成11年10月1日~平成12年7月27日)

内科, 小児科
血友病1, 低身長2, 糖尿病1, 副腎白質ジストロフィー1, 筋緊張性ジストロフィー2, 脳性麻痺1, 多発性筋炎1, 夜尿症1, ダウン症1
産婦人科, 過産期障害
脳性麻痺1
外科, 整形外科, 他の外科
脊椎側弯症1, 口蓋裂2, 多発性嚢胞症2, ヒルシュ・スプルング病1, ヒグローマ1, 大理石病1, クルーゾン病1
精神科
自閉症1, 精神分裂病2, うつ状態1
皮膚科
カフェオレ斑1, レックリングハウゼン病2 先天性魚鱗癬1
泌尿器科
前立腺癌, 多発性嚢胞腎2, 男性不妊症1
眼科
色覚異常2, 網膜色素変性症2, 網膜芽細胞腫1
耳鼻科
その他3

質問・疑問あれこれ

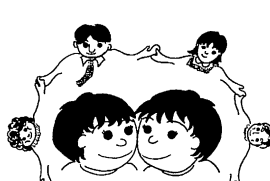
徳島大学医学部附属病院
遺伝相談室のご案内
(一般用)

質問1 遺伝子って何ですか?
ヒトのからだの設計図のようなものです。お父さんとお母さんから半分ずつもらいます。

質問2 遺伝病ってめずらしいものですか?
めずらしいものではありません。だれもが皆、病気の遺伝子を数個はもっています。最近では、すべての生活習慣病に遺伝的素因が関係しているといわれています。

質問3 子どもが遺伝病だといわれたのですが親の責任ですか?
遺伝子や染色体の変化などの病気の原因が、親から子に伝わることによって起きる病気を、広く「遺伝病(遺伝性疾患)」といいます。このような変化が、突然変異によって起きることもよくあります。

質問4 「がん」は遺伝子の病気だそうですが?
からだを作っているたくさんの細胞の中の1つに遺伝子の変化が積み重なることで、「がん」が発生します。「がん」それ自体は遺伝しませんが、「がん」になりやすさが遺伝することがあります。



予約制

予約受付: 平日13時~16時
相談日時: 月・火・木・金10時~12時
場所: 徳島大学医学部附属病院1F
遺伝相談室
電話: 088 633 9218
FAX: 088 633 9219

平成12年3月

〒770 8503 徳島市蔵本町2 50 1
徳島大学医学部附属病院・遺伝相談室

図1 遺伝相談室パンフレット(一般用)

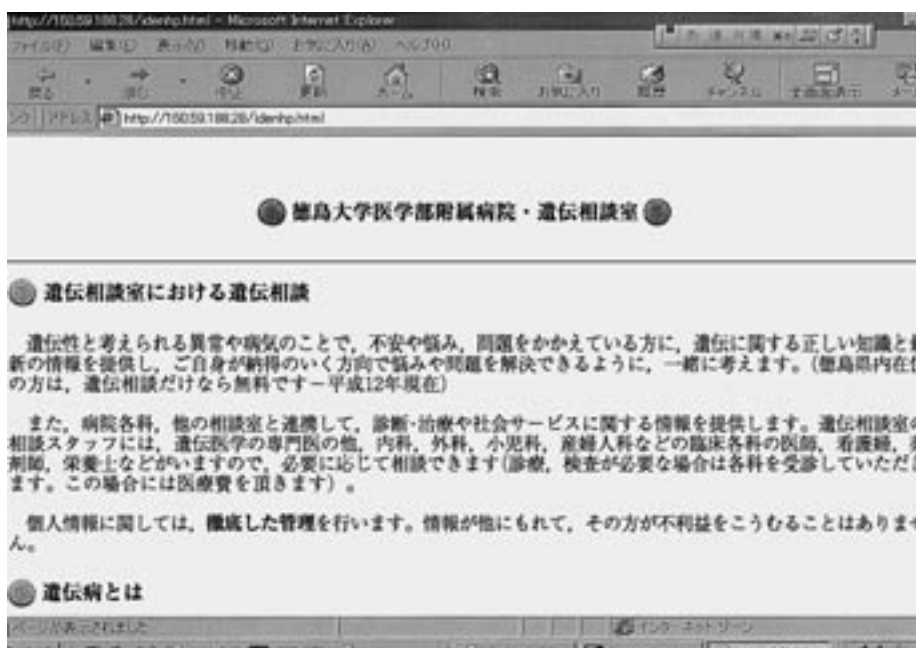


図2 遺伝相談室ホームページ

相談室の構造

相談室は、手前側にスタッフのカンファレンスおよび勉強会用のテーブルを置き、相談のためのスペースは隔壁をつけ、プライバシーが保たれるように配慮した構造としている。また、スタッフ用に遺伝医学および分子生物学に関する最新の図書を設置し、up to dateな知見にいつでも触れられるようにしてある。

今後の問題

第一に、遺伝に関する偏った見方、誤解が存在する。

例えば、「自分が健康なので遺伝病とは関係ない。」「両親が正常なので、遺伝病の子は生まれぬ。」といった感覚が存在する。これらの誤った認識を是正し、正しい知識の普及に努めてゆく必要がある。また、遺伝病の子どもを産んだことにより、周囲から責められる、あるいは、自分自身を責めてしまうといったことも現実起こりやすく、これからも、そのような相談者の精神的負担を軽減するための受け皿としての存在を社会にアピールしていかなければならない。

第二に、遺伝相談は現在のところ保険診療として認められていない。そのため、相談者が遺伝子検査を受ける場合には全額自費負担し、スタッフは無報酬であるのが現状である。相談者の経済的負担の軽減、スタッフのモチベーションの維持、人員確保といった意味でも早急に医療としての認知がなされることが望まれる。

第三に、専門スタッフの育成が急務である。日本人類遺伝学会には臨床遺伝学認定医という資格があるが、その他の職種においても専門カウンセラー、専門ナースの資格が設置され、チーム医療としての機能が充実していくことが望まれる。

第四に、まれな疾患の遺伝子診断の必要が生じた場合の対処の問題がある。現在までのところ、遺伝子診断は徳島大学内で施行、他大学に依頼、企業に依頼のうちのいずれかの方法で対応できているが、今後これらの方法

<p>10. 遺伝相談について</p> <p>遺伝性と考えられる異常や病気のことで、不安や悩み、問題をかかえている方に、遺伝に関する正しい知識と最新の情報を提供し、ご自身が納得のいく方向で悩みや問題を解決できるように、一緒に考えます。</p> <p>遺伝相談室（場所：売店の南）には、遺伝医学の専門医の他、内科、外科、小児科、産婦人科などの臨床各科の医師、看護婦（助産婦、社会福祉士）、栄養士などがいますので、お気軽にご相談下さい。</p>
<p>11. 医事相談について</p> <p>医療費の支払い方法や医療福祉関係諸法（育成医療等）の適用についてのご相談等がある方は、お気軽に窓口へお申し出ください。</p>
<p>12. 栄養相談について</p> <p>栄養相談については、当病棟の栄養管理士が月曜日から金曜日までの間、栄養相談を実施しております。</p> <p>ご希望の方は、予約制となっておりますので、担当医にご相談ください。</p>
<p>13. 証明関係（医師の記入欄のあるものは除く）について</p> <p>各種証明は、⑮番の窓口へお申し出ください。</p> <p>証明書の発行は、約1週間の日時を要しますのでご了承ください。</p>
<p>14. 外来診療日・受付時間について</p> <p>別項「外来診療日・受付時間一覧」「臓器別（内科・外科）外来診療日一覧」をごらんください。</p>
<p>15. 電話番号案内について</p> <p>別項「電話番号案内」をごらんください。</p>

図3 外来診療案内

で対処できない事態が生じた場合の対応を考えておかなければならない。

今後、ポストゲノム時代に向け、分子遺伝学の研究はさらに加速してゆくものと思われる。これに伴い、発症の予知、疾病の予後の推定が可能となる一方、遺伝子診断の結果などの個人情報漏洩されることや遺伝的差別が引き起こされることへの危惧も高まってきている。そういった状況のなかで、我々が行っている遺伝相談のニーズもますます増大してゆくものと思われる。今後とも、最新の知見を吸収することを怠らず、信頼される窓口として広く相談に応じる体制を維持していきたい。

文 献

- 1 . Ethics and Health at the Global Level : WHO's role and Involvement. WHO Executive Board Meeting Information Document : EB95/INF.DOC ./2923 January 1995
- 2 . Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services. Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in medical Genetics, Geneva ,15 16 December 1997 WHO ,1998

Genetic counselling

Kenji Sasahara, Toshikatsu Shinka, Kazuhisa Maeda, Kansei Komaki, Hitoshi Houchi, Motoko Suzuki, Harumi Sugihara, Kimie Tamura, Yoshihiro Fukui, Michinori Ito, and Yutaka Nakahori

Genetic counselling room, The University of Tokushima School of Medicine and University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Genetic research has advanced rapidly which has enabled us to identify diseases in their early stages, making it easier to accurately predict the prognosis. On the other hand, public alarm is increasing with regard to ethical, legal and social issues.

To alleviate and improve this situation, it is necessary to ensure that medical professionals have the relevant training and expertise in order to allay any public fears. For these reasons, the genetic counselling room was opened at Tokushima University Hospital. A Doctor and a Nurse are available for counselling every Monday, Tuesday, Thursday, and Friday. To date they have dealt with 50 cases which were based on various reasons and they encountered no major problems. To deliberate any matters in various aspects and prevent trouble, we make it a rule to decide anything by staff conference. To level up staff, we have performed study sessions. Furthermore, to raise our public profile, we have opened a homepage on the web and issued a brochure.

With the expectation that genetic research will certainly advance and subsequently the necessity for counselling will also increase, it is necessary to continue developing our counselling system.

Key words : genetic counselling, genetical diagnosis

ゲノム創薬と遺伝子治療の概念と現状

新家利一, 中堀 豊

徳島大学医学部公衆衛生学講座

(平成12年9月18日受付)

はじめに

今年(2000年)6月にはクリントン大統領とブレア首相が共同会見し, ヒトゲノム塩基配列の決定が90%以上進行していることが全世界に報道された。アメリカ, イギリスの両首脳が自ら記者会見の場で発言することはいかにこのこのゲノムプロジェクトが社会的に重要な意味を持つかを如実に物語る。ゲノムプロジェクトの成果は様々な形で新しいビジネスチャンスを作りだしている。

ゲノム創薬

ゲノム情報は医薬品の開発に有用な情報をもたらす。多くの情報を入手できれば絶好のビジネスチャンスを手に入れることになり, これをめぐって世界の製薬企業がしのぎを削ることになる。特にアメリカのベンチャー企業である, セレラ社はゲノム情報で多くの特許を得ようとしている。日本でもある巨大製薬メーカーがセレラ社と提携したと言う報道がなされたのは記憶に新しい。まさにゲノム情報の収集を巡って製薬業界はさながら戦国時代の様相を呈してきている。

製薬業界に限らず日本のゲノムプレーヤー企業が「ゲノム創薬」というかけ声で動き出したのは, 1998年である。それから2年近くの間, 「ゲノム創薬」関連の講演会のパターンという「液晶プロジェクトとパワーポイントを駆使した大変美しいプレゼンテーション」と「字と概念ばかりで何のデータもない」というのが2大特徴であった。この半年くらいでは, 少しずつデータが示されつつある薬剤も出てきた。ただ, 10年後には, 薬剤の使用説明書に「この薬が効く人は, このような遺伝子パターンの人。この薬はこの遺伝子パターンの人に使うと副作用が強いので使わないように」というような文章が入る可能性が十分にあると考えられている。

このことがゲノム創薬研究の視野範囲に入るようになった背景には, 近年の分子遺伝学の急速な進歩がある(図1)。最近ではゲノムプロジェクトの成果を受けて, DNA塩基配列の個人による違いの同定が日本を含む世界各国で精力的に進められている。特に数百塩基対に一つ存在するとされているDNA塩基配列の個人による一文字の違い, すなわちSNPs(single nucleotide polymorphisms)が脚光を浴びている。SNPsの大規模な探索は日本においてもミレニアムプロジェクトの一環として行われており, また様々な研究施設においても積極的にその探索が進められている。薬剤感受性や疾患に相関するSNPsの研究は極めて重要であり, ゲノム創薬に極めて重要な意味を持つ。これと並行して, SNPsなどの大量のゲノム情報を扱うために, ゲノム情報の迅速かつ系統的, 網羅的な解析手法の開発が進んでいる。さらに近年ではDNAチップをはじめとするゲノム情報を短時間に網羅的に解析する技術の開発が急速に進んでいる。特にDNAチップに関してはガン治療への応用が注目されている。ガン細胞は組織型, あるいは個人によって発現している遺伝子のパターンに差がある。様々なガ

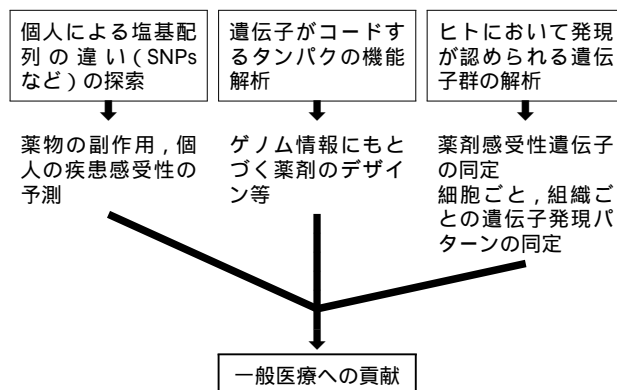


図1 ゲノム情報と薬剤開発

ン細胞の遺伝子発現プロファイルをデータベース化し、あらかじめ抗ガン剤感受性との関連を調べておく。患者由来のガン細胞の遺伝子発現プロファイルをデータベースと比較することによって、適切な抗ガン剤や治療法が選択できる¹⁾。

このようにゲノム情報を系統的、網羅的に解析する技術が、最近よく耳にするようになったオーダーメイド医療と呼ばれる個人の遺伝的背景に応じた医療を可能にしている¹⁾(図2)。

遺伝子治療

日本では遺伝子治療の臨床応用に関してはまだ殆ど実績がないと見て良い状況である。遺伝子治療の先進国といわれる米国での現状を表1に示す。

日本で初めての「遺伝子治療」が行われたのは1995年、北海道大学で ADA (アデノシン・デアミナーゼ) 欠損症の子どもに ADA 遺伝子を導入したものである。この遺伝子治療の印象が強く、遺伝子治療は「壊れた遺伝子の代わりに、良い遺伝子を入れてやる」ものだと考えている人が多い。しかし、日本ではその後このような遺伝子治療は行われたことがない。いくつかの大学で行われている遺伝子治療は、主として癌を標的にしており、癌細胞に対する抗体産生を目的とするいわゆる「ワクチン療法」といわれるようなものが多い。例えば東京大学医科学研究所で行われた腎癌の遺伝子治療²⁾は(図3)、体外に癌組織を取り出し、細胞を培養する。この癌細胞に GM-CSF を導入し、増殖能力を失わせた後皮下に注射することで治療を行う。

しかしながら、一般の人には前述の通り、癌細胞の中に遺伝子を導入して癌細胞を直接死滅させるかのようなイメージを持つ人も多い。

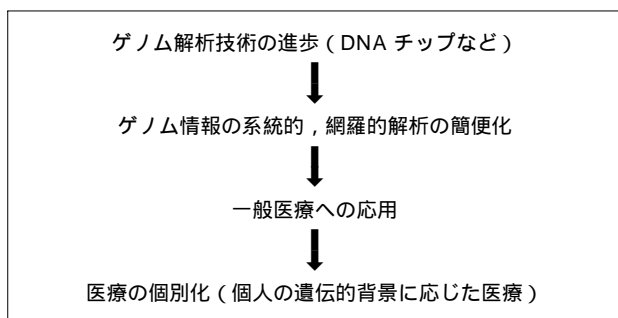


図2 ゲノム情報解析技術の進歩と個人の遺伝的背景に応じた医療

昨年9月(2000年)米国において、アデノウイルスベクターを用いた OTC (オルニチン・トランスカルバミラーゼ) 欠損症の臨床研究で18歳の男性が DIC で死亡した。この臨床研究をめぐってはプロトコール遵守、患者選定などに関して様々な問題点が指摘されている。遺伝子治療が医療として定着するためには、ベクターの安

表1 米国における遺伝子治療臨床研究(2000年3月3日現在)

遺伝子治療	
悪性腫瘍	234
アンチセンス法	6
化学的保護法	10
免疫治療法 (in vitro 法)	72
免疫治療法 (in vivo 法)	75
プロドラッグ法	34
癌抑制遺伝子法	27
短鎖抗体法	2
癌遺伝子発現抑制療法	4
ベクターによる細胞融解療法	4
単一遺伝性疾患	49
α1 アンチトリプシン欠損症	1
慢性肉芽腫症	3
嚢胞性線維症	19
家族性高コレステロール血症	1
ファンコニー貧血	3
ゴーシェ病	3
ハンター症候群	1
オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症	1
プリンヌクレオチドホスホリラーゼ欠損症	1
ADA 欠損症による SCID	2
伴性 SCID	1
白血球接着欠損症	1
血友病	5
Canavan 病	3
脳梁萎縮	1
筋ジストロフィー	1
ファブリー病	1
筋萎縮性側索硬化症	1
感染症	32
HIV	31
EBV/CMV	1
その他の疾患	35
末梢動脈疾患	13
慢性関節リュウマチ	5
動脈再狭窄	1
肘部トンネル症候群	1
冠動脈疾患	14
アルツハイマー病	1
潰瘍	2
骨盤骨折	1

文献2より改変引用

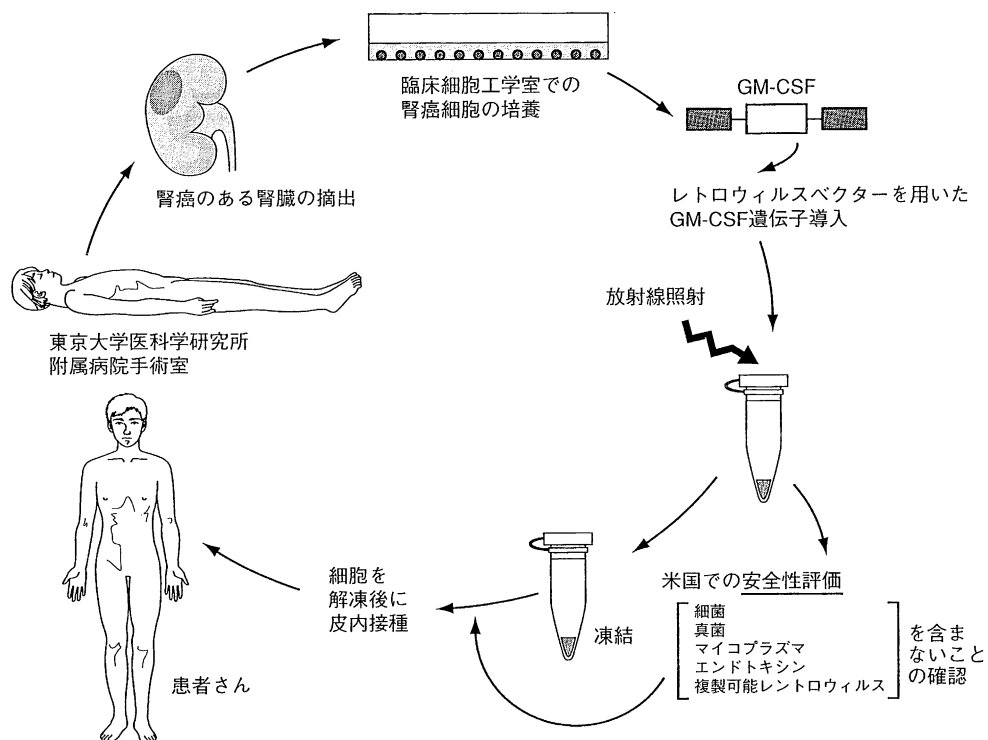


図3 東京大学医科学研究所附属病院での腎癌に対する遺伝子治療臨床研究の概略図(文献2より引用)

全性はもとより、脳死臓器移植をめぐる問題でも再三指摘されてきたようにインフォームドコンセントや情報公開といった点が最大限に留意されなければならない。

おわりに

ゲノム情報に基づく創薬や治療の開発には広く一般の人々の協力を得る必要がある。しかしながら、ヒトゲノムに関連した分野はあまりにも進歩が速いため、一般の人々は漠然とした恐怖を覚えているのが現状だと思う。「あなたのDNAがねらわれている」などと書かれた週刊誌の見出しをみれば、多くの人がDNA、ゲノムと言った言葉に否定的な感じをもってしまっているのではなからうか。近年ではマスコミの影響が多く、マスコミの取り上げ方一つで、ある意味では遺伝医学研究を行う環境が規定

されてしまう。従って、研究者や医療関係者が正しい情報を提供するのとは当然として、マスメディアの報道のあり方も極めて重要である。研究者や医療関係者がマスコミと協力し、責任をもって正しい情報をわかりやすく一般の人々に伝える努力をすることが重要であると思われる。

文 献

- 1) 中村祐輔: ゲノム情報に基づく21世紀のオーダーメイド医療 実験医学, 18(12): 1650-1654, 2000
- 2) 谷憲三朗: 遺伝子治療の新たな展開 ゲノム医学とこれからのゲノム医療 実験医学, 18(12): 1694-1699, 2000

Concept and present state of pharmacological genomics and gene therapy

Toshikatsu Shinka, and Yutaka Nakahori

Department of Public Health, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recently, generation of new drugs based on human genetic information and gene therapy attract a great deal of attention. Now, many researchers are pursuing single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with sensitivity of diseases and drugs. Furthermore, methods such as the DNA microarray are realizing to analyze human genetic information systematically and comprehensively. Gene therapy is also developing now. However, there are many problems to dissolve for establishment of the new medicine based on individual genomic information and of gene therapy in Japan.

Key words : human genome project, SNPs, genetic variations, DNA microarray

総 説

行為障害 - 症例と考察 -

住 谷 さつき, 上 岡 千 世, 谷 口 隆 英, 永 峰 勲, 大 森 哲 郎

徳島大学医学部神経精神医学教室

(平成12年9月7日受付)

行為障害は、反社会的行動を反復的かつ持続的に行う子どもに付けられる疾患名であるが、こうした症例が医療機関を訪れることは非常にまれである。今回、行為障害が疑われて入院した1症例に遭遇したので、これを紹介するとともに、行為障害の病因、治療、予後などの最近の報告について考察する。行為障害は、生物学的要因の強い者と、環境要因や心理的要因の強い者に分けて考える必要がある。生物学的要因としては、注意欠陥/多動性障害(AD/HD)との関連が注目されており、年少時にAD/HDであった子どもは、成長して反抗挑戦性障害や行為障害を併発し、大人になって非社会性人格障害へ発展するリスクが高いと言われている。こうした子どもは、何らかの脳器質性障害に伴う衝動性や攻撃性を持つと考えられ、心理的アプローチだけでは改善が難しく、時には薬物治療も必要となる。今後、行為障害に医療機関が積極的に介入する事が重要になってくると考えられる。

はじめに

行為障害とは1980年、米国精神医学会の精神障害の診断・統計マニュアル第3版(DSM III)により採用された概念であるが、一般精神科医にとっては関与する機会の少ない障害であった。社会的には反社会的な行動を起こす少年として、主に司法関係者や教育関係者がかかわることが多く、医療の役割が明確にされていなかった領域である。近年、神戸の連続児童殺傷事件を起こした少年の診断名として採用されたことで、社会に広く知られるようになり、最近も、西鉄高速バス乗取り事件を起こした少年の、精神科病院入院時の診断が行為障害であったことから、一般の関心が寄せられるようになっていく。しかし、社会がこれらの事件における特殊な行動を、行為障害全体をあらわすととらえることは適切な対

応の妨げとなる。今後、各種相談機関や医療機関が関与する機会が増加すると予想される。今回、行為障害が疑われて当科に検査入院した症例を紹介しながら、行為障害の診断、病因、治療、予後などの最近の知見について考察したい。

行為障害の概念と診断

行為障害とは、他者の基本的人権を侵害するような、または、年齢相応な社会的規範や規則を破るような行動パターンが繰り返し持続的にみられるもの¹⁾で、攻撃性と反社会性によって特徴づけられる。医療の立場からは、この反復性と一定期間以上の持続性が診断上重要となる。行為障害と非行が同じ意味に用いられることがあるが、非行と行為障害は同一のものではない。非行は司法の立場から、行為障害は医療の立場からの概念であり、例えば、行為障害であっても触法行為に及ばなければ非行とはみなされないし、一度きりの触法行為は非行であっても行為障害ではない。行為障害は精神科医療の対象である。

行為障害の診断基準を表1 aに示す。これは世界保健機構(WHO)が定めた国際疾病分類第十回改訂版精神および行動の障害研究用診断基準(以下ICD 10:DCR)に記載されているものである。表1 bに示した、米国精神医学会の精神障害の診断・統計マニュアル第4版(以下DSM IV)においても診断基準はほぼ同じで²⁾、ICD 10:DCRに示される症状のうち、(1)から(8)に挙げられているものを、反抗挑戦性障害として別に分類している点が異なる。ICD 10:DCRでは、反抗挑戦性障害は行為障害の4つの亜型分類のひとつとして位置づけられている。これ以外の亜型分類としては、家庭内に限られる行為障害、非社会性行為障害、社会性行為障害の3型が挙げられている。表2に行為障害の診断の歴

史を示したが、新しい概念であるために、改訂ごとに詳細になっていることがわかる¹⁴⁾。

しかし、ここで問題となるのは、行為障害という概念は症候論にすぎないということである。診断は、反社会的な行動をどれだけの期間、いくつ起こしたかによってなされるため、個別の対応の重要な疾患にも関わらず実際の疾患が見えてこない。発症年齢や重症度を特定することにより、ある程度それぞれの症例の位置づけが行えるようになっているが、病因や予後についての言及はなく、このため具体的にどのように対応したら良いかの指針が示されない。行為障害にもいろいろなタイプがある。個々の症例にはそれぞれ異なった成因があり、また対応の仕方もそれぞれで異なってくると思われる。

以下に、我々の経験した症例を呈示する。尚、プライバシー保護のため、論旨に影響のない範囲で、本人と特定できる情報を修正した。

症 例

16歳，男子，高校生

【主訴】反復する反社会的行動。

【家族歴】特記事項なし。

【生育歴】

両親，弟の4人家族の中で育った。父親は地方公務員，母親は個人病院の看護婦で，両親とも働いていたため，両親の留守中は同じ敷地内にある祖父母宅で過ごした。乳児期の発達障害は特になかった。幼児期は他の子どもとあまり遊ばなかったり，呼んでも返事をしないなど，社会性の遅れが認められた。1歳下の弟は活発で友達も多く勉強もよくできたため，両親ははっきり口に出さないものの，常に本人と弟を比較していたという。母親は勝ち気で教育に熱心であったが，父親はおとなしい性格で影の薄い存在だった。しかし両親の養育態度は過干渉，過保護ということも放任ということもなく，家族の愛情は人並みに受けて育った。小学生の頃は，授業中ぼんやりしていることが多く，注意力，集中力のなさをたびたび担任教師に指摘されていた。友達と関わるのが少なく，一人で遊び，不注意な失敗が多かった。

【現病歴】

X 3年5月頃（中学2年生時）より，非行グループに誘われ万引きや窃盗をするようになり，夜遅く外出し帰宅しないこともあった。グループのなかでの立場は弱く，金品を要求されたり殴られることなどがあった。X

2年9月から12月頃，一時期不登校となり家庭内でガラスを割る，家具を壊すなどの破壊行為がみられ，親によく嘘をつくようになった。X 1年4月，地元の公立高校に進学した。高校生になってからは，自分の言いなりになる仲間ができ，しばしば万引きをしたり自転車やバイクを盗み警察に補導された。また深夜徘徊，無断外泊もあった。犯罪や残虐性のあるビデオに関心があり，熱心に見ていたという。自分で洗剤や火薬を集めて爆発物を作ろうとしたり，カルト教団を作ろうと友達を誘ったこともあった。X年2月頃期末試験が近くなり，日頃の成績の悪さから留年する事を恐れたため，期末試験の日に無差別殺人を行う，といった内容の脅迫文を学校に送り，警察に注意された。反社会的行動がためらいなく繰り返されるため，X年3月15日検査目的で入院となった。

【入院後経過】

入院中は頻回に面談を行いながら検査を進めた。本人以外にも両親，祖父母と面談し生育歴や性格傾向について聴取した。本人は，病棟での生活ぶりや心理テストの結果が自分の将来に影響すると考えたためか，入院当初緊張が強く，主治医やスタッフに自分をよく見せようとするところがあった。2週間をすぎるところから，病棟の生活にも馴染み，自分の気持ちや悩みについて語るようになった。「友達も家族も誰も信用していない」「小さい頃から親や先生からは叱られてばかりだった。学校でも友達にバカにされた」「中学の時は誘われて非行グループに入り行動を共にした。抜きたいけれど抜けない状態だった」「自分は何をやってもダメな人間だ」など，本人の口からは強い自己否定と他人に対する不信感に満ちた話が聞かれた。4週間後，予定していた検査が終了したため，X年4月10日退院となった。

【検査所見】

脳波は9～10Hzの年齢的にはやや遅いα波が後頭部優位にみられた。また異常波として6Hz棘波の短時間の群発が頭頂部から後頭部にかけて出現していた。脳CT，脳MRI，脳血流シンチでは特に異常はみられなかった。

また，各種心理検査を行った。Bender-Gestalt Testでは器質性疾患の特徴は見られなかった。ふるえが特徴として挙げられたが，これは過度の緊張，攻撃性の抑制，計画性のなさを示唆すると考えられた。知能検査（WISC III）では，全知能指数は82（言語性知能指数84 動作性知能指数83）で，正常域下限であった。言語性能力と動作性能力の間に差は見られなかったものの，

表 1 a 行為障害の診断基準 (ICD 10 : DCR)³⁾

F 91 行為障害

G 1 他者の基本的権利を侵害するような、または年齢相応の社会的規範や規則を破るような、行動パターンが繰り返し持続的にみられるもので、少なくとも6カ月間持続し、その間に以下の症状のうちいくつかが存在すること。

- 1) その小児の発達水準にしては、あまりにも頻繁で激しい癇癪がある。
- 2) 大人とよく口論する。
- 3) 大人の要求やルールを、積極的に否定したり拒絶したりすることが多い。
- 4) 明らかに故意に、よく他人を苛立たせるようなことをする。
- 5) 自分の間違いや失敗を他人のせいにすることが多い。
- 6) 短気なことが多く、他人に対してすぐ苛々する。
- 7) よく怒ったり腹を立てたりする。
- 8) 意地が悪く、執念深いことが多い。
- 9) ものを手に入れたり好意を得るため、または義務から逃れるために、よく嘘をついたり約束を破ったりする。
- 10) 頻繁に自分からけんかを始めることが多い(兄弟げんかは含まない)。
- 11) 他人に大きなけがをさせる可能性のある、武器を使用したことがある(例; パット、れんが、割れたピン、ナイフ、銃)。
- 12) 親から禁止されているにもかかわらず、しばしば、暗くなっても帰宅しない(13歳以前に始まるもの)。
- 13) 他人への身体的残虐行為(例; 被害者を縛りあげたり切傷したり、やけどさせたりなど)。
- 14) 動物への身体的残虐行為
- 15) 他人の所有物を故意に破壊(放火によるのではなく)
- 16) 深刻な被害をもたらす恐れをとまなう、またはそれを意図した故意の放火
- 17) 家庭内または家庭以外で被害者とは直面しないようにして、高価なものを盗む(例; 万引き、住居侵入、偽造)
- 18) 13歳以前に始まる頻繁な怠学
- 19) 親または親代わりの人の家から少なくとも2回家出したことがある、また1回だけでも一晩以上いなくなったことがある(身体的・性的虐待を避けるためではない)
- 20) 被害者と直面するような犯罪(ひったくり、ゆすり、強盗を含む)
- 21) 性的行為を強要する。
- 22) 他人を頻繁にいじめ(つまり、持続的に威嚇・拷問・妨害を含めて、故意に他人に苦痛や傷害を負わせる)。
- 23) 他人の家、建物、または車に押し入る。

G 2 非社会的な人格障害、精神分裂病、躁病エピソード、うつ病エピソード、広汎性発達障害、または多動性障害の診断基準を満たさないこと。(情緒障害の基準を満たす場合は、行為と情緒の混合性障害と診断せよ)。

発症年齢を特定しておくことが勧められる。

小児期発症型: 10歳以前に行為の問題が少なくとも一つは発症

青年期発症型: 10歳以前には行為の問題なし

亜型分類

F 91 0 家庭内に限られる[家庭内限局性]行為障害

- A. 行為障害(F 91)の全般基準を満たすこと。
- B. F 91の基準G 1の症状のうち3項以上が存在し、その3項は項目(9)-(23)であること。
- C. 項目(9)-(23)のうち、少なくとも1項は6カ月以上存在すること。
- D. 行為の障害は、家庭内のみに限られていること。

F 91 1 非社会性[非社会化型][グループ化されない]行為障害

- A. 行為障害(F 91)の全般基準を満たすこと。
- B. F 91の基準G 1の症状のうち3項以上が存在し、その3項は項目(9)-(23)であること。
- C. 項目(9)-(23)のうち、少なくとも1項は6カ月以上存在すること。
- D. 同世代の者との交友関係が明らかに乏しいこと。それは、孤立する・拒絶される・人望がない・長続きする親友がいないなどからわかる。

F 91 2 社会性[社会化型][グループ化された]行為障害

- A. 行為障害(F 91)の全般基準を満たすこと。
- B. F 91の基準G 1の症状のうち3項以上が存在し、その3項は項目(9)-(23)であること。
- C. 項目(9)-(23)のうち、少なくとも1項は6カ月以上存在すること。
- D. 行為の障害は、家庭外または家庭内の状況のいずれも含む。
- E. 同世代の者との交友関係は正常範囲である。

F 91 4 反抗挑戦性障害

- A. 行為障害(F 91)の全般基準を満たすこと。
- B. F 91の基準G 1の症状のうち4項以上が存在するが、(9)-(23)からは2項目を超えないこと。
- C. 基準Bの症状により適応が障害され、発達段階に不釣り合いであること。
- D. 少なくとも4項の症状が6カ月以上存続していること。

表 1 b 行為障害の診断基準 (DSM-IV)

- A. 他者の基本的権利または年齢相応の主要な社会的規範または規則を侵害することが反復し持続する行動様式で、以下の基準の3つ (またはそれ以上) が過去12カ月の間に存在し、基準の少なくとも1つは過去6カ月の間に存在したことによって明らかとなる。
- 人や動物に対する攻撃性
- 1) しばしば他人をいじめ、脅迫し、威嚇する。
 - 2) しばしば取っ組み合いの喧嘩をはじめる。
 - 3) 他人に重大な身体的危害を与えるような武器を使用したことがある (例えば、バット、煉瓦、割れた瓶、小刀、銃)。
 - 4) 人に対して身体的に残酷であったことがある。
 - 5) 動物に対して身体的に残酷であったことがある。
 - 6) 被害者に面と向かって行う盗みをしたことがある (例えば、背後から襲う強盗、ひったくり、強奪、武器を使つての強盗)。
 - 7) 性行為を強いたことがある。
- 所有者の破壊
- 8) 重大な損害を与えるために故意に放火したことがある。
 - 9) 故意に他人の所有物を破壊したことがある (放火による以外)。
- 嘘をつくことや窃盗
- 10) 他人の住居、建造物または車に侵入したことがある。
 - 11) 物や好意を得たり、または義務をのがれるためしばしば嘘をつく (すなわち、他人を“だます”)。
 - 12) 被害者と面と向かうことなく、多少価値のある物品を盗んだことがある (例: 万引き、ただし破壊や侵入のないもの、偽造)。
- 重大な規則違反
- 13) 13歳未満ではじまり、親の禁止にもかかわらず、しばしば夜遅く外出する。
 - 14) 親または親代わりの家に住み、一晩中、家を空けたことが少なくとも2回あった (または長期にわたって家に帰らないことが1回)。
 - 15) 13歳未満からはじまり、しばしば学校を怠ける。
- B. この行動の障害が社会的、学業的、または職業的機能に臨床的に著しい障害を引き起こしている。
- C. そのものが18歳以上の場合、反社会性人格障害の基準を満たさない。
- 発症年齢に基づいてタイプを特定せよ:
- 小児期発症型: 10歳になるまでに行為障害に特徴的な基準の少なくとも1つが発症。
- 青年期発症型: 10歳になるまでに行為障害に特徴的な基準は全く認められない。
- 重症度を特定せよ:
- 軽症: 行為の問題があったとしても、診断を下すのに必要である項目数以上に余分はほとんどなく、および行為の問題が他人に比較的に軽微な害しか与えていない (例: 嘘をつく、怠学、許しを得ずに夜も外出する)。
- 中等度: 行為の問題の数及び他者への影響が軽症と重症の間である (例: 被害者に面と向かうことなく盗みをする、破壊行為)。
- 重症: 診断を下すのに必要な項目数以上に多数の行為の問題があるか、または行為の問題が他者に対し相当な危害を与えている (例: 性行為の強制、身体的残酷さ、武器の使用、被害者の面前での盗み、破壊と侵入)。

表 2 行為障害の診断の歴史

1980年	DSM IIIで成人であれば人格障害と診断される偏った諸行動に対して行為障害という疾患名が付けられた。攻撃型か非攻撃型か、社会化型か非社会化型かの組み合わせで4型に分けられていた。
1987年	DSM III Rでは、13項目の症状が挙げられ集団型と単独行動型の2型に分けられた。
1992年	ICD 10で「小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害」のなかに行為障害が挙げられ、23項目の症状が示された。また発症年齢の特定を勧め、亜型分類としては主に <ul style="list-style-type: none"> ・家庭内に限られる行為障害、 ・非社会化型行為障害 ・社会化型行為障害 ・反抗挑戦障害 の4型があげられた。さらに重症度が予後判断の指標として記載されている。
1994年	DSM IVで、行為障害は「通常幼児期、小児期または青年期に初めて診断される障害」の項で「注意欠陥および破壊的行動障害」の中に位置づけられている。15項目の症状が挙げられ、これは <ol style="list-style-type: none"> ①人や動物に対する攻撃的な行動 ②所有物の破壊 ③嘘をつくことや窃盗 ④重大な規則違反 の4本の柱に分かれている。さらに発症年齢と重症度を特定するように求めている。ICD 10と異なり反抗挑戦性障害を別に分類している。

下位能力に大きな偏りがあった。言語性では「知識」や「単語」の評価点が低いのに「理解」が高く、動作性では「配列」「積木」の評価点は高いが「完成」「記号」が低かった。状況判断力や推察力があるものの、機械的処理は不器用であり、視覚-運動協応のぎこちなさが目立った。これらのことから、思考レベルでは年齢相応以上に理解しているが、不器用さが先立ち、それを表現することに困難があると推察された。質問紙法による人格検査（Y-G 性格検査）では、肯定的な自己を表出し、臨床場面での自己評価の低さを否定する結果となった。これに対し、投影法による人格検査（Rorschach Test）では、生物運動反応や人間運動反応が全く認められず、無生物運動反応が標準以上に出現していた。このことは、強い葛藤や衝動の存在と、それらを認知したり統制できないことを示しており、総合的には人格統合水準が病的レベルを示した。本人の強い自己否定についても内面に根ざしたのではなく、自意識の強さの裏返し表現ではないかと考えられた。

【診断】

ICD 10：DCR の診断基準で全般基準が該当し、診断に必要な23項目のうち6項目が当てはまったため、行為障害と診断した。発症年齢は青年期発症型とする。重症度については、被害者に面と向かうことなく盗みや脅迫をしていることから、中等度の範囲にあると考えた。本人は反社会的行為を行うときに、グループや友達と共にすることもあがるが、集団に対する帰属意識はなく、むしろ友達に対して不信感が強い。幼い頃から対人関係がうまくいかなかったことから考えても、集団に左右されて行動しているのではなく、個人で行動していると判断したため、亜型分類については非社会性行為障害とした。注意欠陥/多動性障害（以下 AD/HD）の合併については、家族からの情報では、幼児期、学童期に著しく注意散漫であったことが窺われた。多動性、衝動性が明らかでないため、ICD 10：DCR では、多動性障害の閾値以下にある状態とされるが、DSM IV では、AD/HD（不注意優勢型）と思われる。

【症例の考察】

この症例は、年少時から AD/HD があったと思われる。脳波異常があり、心理テストの内容からも、何らかの生物学的要因の存在を疑わせる。また心理学的要因、環境的要因として、幼児期より周りから否定的に取り扱われたこと、いじめられたことがあり、さらに中学生になって、不良仲間との交流が始まったことがあげられる。

これらの要因を基盤として、14歳のころから行為障害が顕在化した。脅迫文は空想的な内容で、実際に他人を攻撃する意志はなかったと思われる。ただ、間接的にせよ人を威嚇し、自分の要求を通そうとする心理には、攻撃性や衝動性が隠れている。また、窃盗を抵抗無く行い、しばしば嘘をつくことから人格の障害が疑われる。いじめられたり暴力を振るわれることへの恐怖感から、自分自身の攻撃性は暴力行為として顕在化していないが、状況によりこれが触発される懸念がある。また、知力や集中力のなさには自分で気づいており、強い劣等感と、いつかそれを大逆転できるという尊大さの両極端の感情を持ち、常に葛藤しているように思われた。現実には満たされない願望を、空想の世界で充足する傾向が見られた。

この症例は生物学的要因が強く、情緒的介入だけでは改善が難しいと思われる。今後の反社会的行動を防止するためには、ある程度管理され厳正で公平な統率のなかで継続的に支援を受けられる環境を作ることが大切である。性格を変えることはできなくても、社会で容認されるやり方や、自己の感情や行動のコントロールの仕方に気づかせることが必要と思われ、さらに周りの人間が常に患児に関心を持ち、相談できる態勢を維持しておくことが重要であると思われた。このため、長期休暇の時には家族と共に外来受診して近況を知らせるよう指導した。家族にも、これから定期的に、また長期に精神科外来を受診して経過観察する事の必要性を説明した。

病 因

現在、行為障害の病因としては生物学的要因、心理的要因、環境的要因に分けて考えられている（表3）。

表3 行為障害の病因

・生物学的要因	AD/HD との関連。脳の形態学的異常、機能的異常。遺伝的背景。
・心理学的要因	親や大人社会に対する不信感、敵意。心理的葛藤。欲求不満。低い自己評価。孤独感。現実逃避。ストレスに対する耐性のなさ。罪悪感の乏しさ。自分自身の問題意識の欠如。
・環境的要因	不適切な親の養育態度（拒絶、無視、虐待、溺愛、厳しいつけ、一貫しない取り扱いなど）。早期からの施設生活。不良仲間との交流。教師の無理解。いじめ。

生物学的要因としては、特に AD/HD との関連が注目されている^{5,9)}。AD/HD は注意力障害と衝動性多動性を特徴とする症候群で、かつては微細脳機能障害 (MBD) と言われていたものに相当すると考えてよい。これは行動面の特徴から定義された症候群であり、周産期障害や遺伝的要因が関係していると言われていたが、半数は原因が特定できない。最近では、神経化学的にはモノアミン代謝障害、神経生理学的には大脳辺縁系の機能不全などを焦点とした研究がなされている^{9,10)}。治療としては、methylphenidate, carbamazepine を中心とした薬物治療と共に、養育環境、教育環境の調整を行う⁹⁾。幼児期に AD/HD が見られた子どもは、発達に伴い、学童期には反抗挑戦性障害、思春期に行為障害、成人になって非社会性人格障害へと発展するリスクが高いと言われていたが、これは、もともとの生物学的要因に加えて、周囲から否定的に扱われることで二次的な情緒障害 (低い自己イメージと劣等感) を起こしてくることも要因となる (図 1)。Biedermann ら⁶⁾によると、AD/HD と行為障害の併発率は50~60%と言われている。また、Szatmari ら⁷⁾は AD/HD と行為障害の重複診断率は約40%であるとしている。Barkley⁸⁾は AD/HD と反抗挑戦性障害の併発率は54~67%、行為障害の併発率は児童

期で20~40%であり、思春期には44~50%になると報告している。我が国では、AD/HD や行為障害を持つ子どもがあまり医療機関を訪れないため報告例が少ないが、斎藤ら¹¹⁾によると、AD/HD と診断された子どもの69%が反抗挑戦性障害を合併しており、反抗挑戦性障害の子どもの62%が AD/HD であったという。これに先立ち、1960年にドイツの児童精神医学者の Lempp は、胎生期6~7カ月から生後1年の間に脳に加わった侵襲が、性格や行動に変化を起こすことを指摘し、これを「早幼期脳障害」と呼んだ。この障害の行動特性として、感情が不安定で注意力や集中力がない、衝動性、対人距離の喪失、危険に対する恐怖心の欠如などが挙げられている。これは AD/HD の概念につながるものであり、こうした周産期周辺の脳の器質的障害が、問題行動の生物学的要因となることを示している。

心理学的要因としては、疾風怒濤といわれる思春期の自我確立過程における、大人社会への不信、反発、敵意がある。この心理的葛藤の強い時期に、欲求不満やストレスに対する耐性の低さから容易に反社会的行為を犯し、そのことで自己の存在意味を明確にすることがある。また学業が不振であったり、幼い頃から大人を困らせる行動がある子どもは、周囲から常に否定的に扱われる傾向があり、大人にとって扱いやすい良い子たちと比較され、「自分はどうせ何をしててもダメだ」という強い自己否定感を持ちながら、一方でそうした自分を作ったのは大人社会であるといった他罰的感情に陥り易く、復讐の意味から反社会的な行動を起こすようになる。こうした行為がさらに社会から拒絶され否定され、益々自己評価を低くするという悪循環に陥る。しかし一方で誰かが自分を認めてくれること、自分が生まれてきた価値を実感する事を求めている。また現代の子どもの一般的特徴として、身体的、性的には早熟であるが、心身のアンバランスが強く、情緒不安定で依存心が強く、自己自立が遅れていることが指摘されている¹²⁾。このため、欲求不満や不安を衝動的な攻撃や他人への暴力で解消しようとしたり、自暴自棄になり薬物乱用などの自己破壊的行為に走るといった短絡的な行動が見られる。

環境要因としては、親の拒絶や虐待、母性的養育の欠如、早期からの施設生活などが挙げられる。乳幼児期から養育者に虐待されたり拒否されることで、早期の人間関係が形成されずに成長した子どもは、対人不信感が強く大人や社会への敵意が強い。また、両親が揃って一見普通の家庭環境であっても、制限や要求の多い養育、感

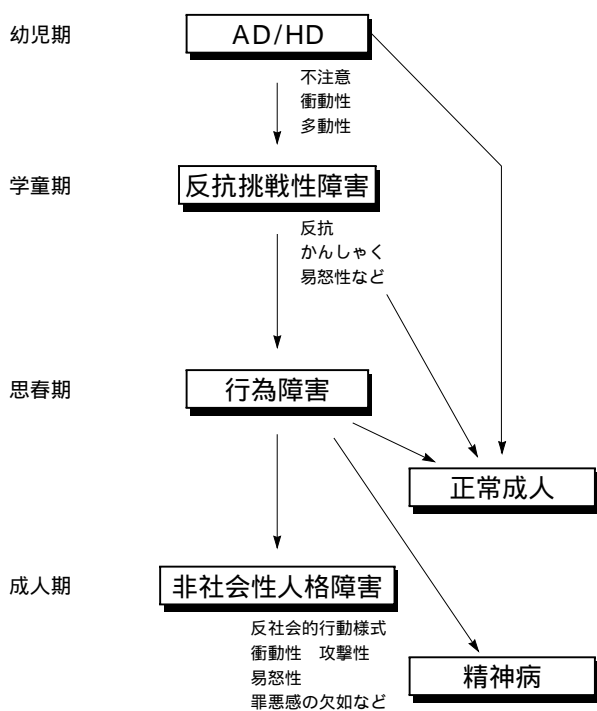


図1 行為障害と関連疾患の関係

情的な一貫しない取り扱い、不十分なしつけなどは子どもを不安にさせる。また、学校での無理解やいじめ、不良仲間との交流など、家庭以外での対人関係や社会的関係の障害も行為障害の環境要因となる。実際、激しい衝動性や攻撃性を持っていたとしても、それを行動化するには周りの人間関係がブレーキにもアクセルにもなる。自分に関心を持ち、助けてくれようとする人の存在は行動化を抑制するが、同じように反社会的行動を行う仲間が存在は、自己の行動を正当化し罪悪感を麻痺させる。また、最近はこうした心理的要因や環境要因が明白でない、表面的には普通以上に適応的な子どもが、はっきりした動機も罪障感もなく反社会的行動を起こす傾向が見られる¹³⁾。ストレスを自覚せず身体化する心身症の子どもが増加しているのと同様に、言語化できない悩みや困難を行動化するものと見られる。

これらの要因は互いに連続性もあり、それぞれが複雑に絡みあい、さらに何らかのきっかけを得て行為障害として顕在化してくるものと考えられる。生物学的要因があるからといって必ずしも行為障害を発症するわけではない。またどんなに劣悪な養育環境におかれても問題なく成長する子どももいる。これらの病因はリスクファクターとしてとらえるべきである。

治 療

行為障害を医療機関で治療することは、薬物療法の他に精神療法、行動療法、家族療法など多角的なアプローチができて効果的だと思われるが、実際は治療の導入が困難であることが多い。子ども自身に問題意識がないため、治療機関を訪れず、親だけが相談に来ることもある。家族もよほどのことがない限り、これは教育や心理の問題で医療の対象でないと考える傾向があり、家庭や学校でどうしても対応できないときに、初めて病院を訪れる。外来治療では治療関係が維持されにくい場合、入院も考慮されるべきである。薬物を用いて行為障害を治療することは、一般に理解が得られにくいのが、薬物を適切に使用することで心理的アプローチも行いやすくなり、何より子ども自身が楽になると思われる。また、問題行動が精神病発病の前駆症状であることがあり、医療機関への関わりをためらうと治療の導入がおくれ、改善が難しくなることがある。

薬物治療

AD/HDを伴う年少児(6~12歳頃)の衝動的攻撃性に対してはmethylphenidateが有効である^{9,12,14,17)}。覚醒度を上げることで集中力が高まり衝動性が軽減する。ただし長期の使用には慎重な姿勢が望まれる(学校に行く日の朝一回のみの服用にする)。一般に、多動性のある子どもは、親のしつけが悪いとか本人のわがままだと認識されがちで、薬物治療の有効性が証明されているにも関わらず、医療機関への受診を遅らせているのが現状である。早期の薬物治療が、こうした子どもの二次的情緒障害を予防することへの社会の理解が求められる。児童期、青年期の衝動性、攻撃性に対しては気分安定薬と抗精神病薬が適応となる。具体的にはlithium carbamate sodium valproate carbamazepine haloperidol levomepromazineなどが一般的に用いられる。爆発的な性格を帯びた衝動的な攻撃性を軽減するには、carbamazepineが有効と言われる¹²⁾。またsodium valproateとlithium carbamateの併用が気分の安定に最も有効という報告もある¹⁸⁾。

入院治療

行為障害を外来で治療する事には限界がある。子ども自身に治療を求める姿勢がないため、たとえ親に説得されて外来を訪れてもなかなか治療関係ができないし、外来での診察時間内で本当の自分を見せることは少ないだろう。行為障害の子どもを長期に入院させて治療している施設がある¹⁹⁾。この施設では学校が併設されているので、病院から学校に通いながら治療を受けることができる。入院の目的は、子ども自身に衝動性や攻撃性の抑止力を体得させることであり、梓づけされた治療環境という外的抑止力が働く中で、本人自身の内的抑止力を育てるものである。入院治療のメリットとして、スタッフ間で統一した対応ができることも挙げられる。木村ら¹⁹⁾によると、この施設での精神療法的関わりの注意点として、問題行動に対して注意したり叱ったりするときは行為のみに対して行い、そこに至った感情に対しては自己で言語化させる。年齢なりに健康な感情の部分に着目する。問題行動を起こしてしまいそうな前兆に着目させ、子どもなりの予防的対応ができるようにしていく。欲求不満場面での具体的対処行動を教えていく。あくまでも大人の役割モデルとしてかわり、決して解りすぎないようにする。入院による閉塞感を健康な形で発散させるような心がける。自己充足感を高められるよう援助する。集団の刺激から離れ自分を見つめる時間を作ることで感情コントロールを身につけさせる。これらが具体的に挙げら

れており、これは入院治療のみならず、行為障害の子どもと関わるときの基本姿勢として学ぶべき点が多い。またこの施設では「行為障害クリティカルパス」を作製し、1年間のプログラムに従って治療、評価していくことで統一した対応ができるようにするという試みが始められている。

心理社会的治療

行為障害の心理的要因や環境的要因に重点を置き、本人や家族を社会の中で治療していく方法である。特に家族療法は重要と言われている²⁰⁾。本人に治療の意志がなく、治療関係が成立しにくい場合、まず家族に働きかけ、家族を心理的に支援し、家族の持つ力を引き出し、家族全体が立ち直るように援助する。行為障害に対する家族の理解を助け、日常の養育態度や親子関係に助言を与え、本人の心的環境に改善をもたらすことを目的とする。

予 後

行為障害の子どもが成人後も反社会的行動を繰り返すかどうかという問題については、多くの報告がある²¹⁻²⁴⁾。一般に発症年齢が低いほど、また重症型ほど予後は不良である²⁵⁾(表4)。ICD 10では、問題行動の数と他人への影響から重症度を特定しているが、思春期ごろの発症で症状が軽度であれば予後は良好であり、幼児期から攻撃性と暴力が見られるものは予後不良である。また、AD/HDの合併はそうでないものより予後不良であり、これは生物学的要因のあるものは改善が難しいことを示唆している。一方、生育環境、教育環境の整っていないものや、対人関係の乏しいものも予後不良であり²¹⁾、環境要因の調整により改善する余地があることを示している。

行為障害は社会的には非行少年ととらえられやすいが、少年非行の分類として広く知られているものにWeinerの4類型がある²⁶⁾。これは、少年非行を集団型、人格型、神経症型、精神病型に分けるものである。集団型は非行

集団への帰属意識から非行を行うもので、多くは一過性である。大人になればそれぞれ愛する者や守る者ができてきて、自分なりに人生設計をし、自然に健常化してくる。神経症型は心理的葛藤や欲求不満の代理症状として非行を行うもので、問題行動が周囲への自己アピールやSOSであることが多い。問題行動に至った心理的背景を推測し、支持的受容的に接することで改善が期待される。これに対し、人格型は自己の欲求充足のために非行を行うもので、衝動性、攻撃性、情性欠如などの性格の歪みがみられ、将来非社会性人格障害に発展する可能性が高い。また精神病型は精神疾患を持つものが、その症状により非行を行うものとされる。

藤岡²⁷⁾は多くの非行少年と関わった経験から、Weinerの4類型に基づいて非行の鑑別とそれぞれへの対応の仕方を的確に示している。その内容を簡単にまとめたのが表5である。この分類と対応は行為障害に当てはめても有用である。これに沿って行為障害の予後や治療について考察すると、思春期に発症した環境要因や心理的要因の強い行為障害は集団型や神経症型に相当し、心理的アプローチや環境調整で改善が可能であり、心理社会的治療が重要になってくる。予後も薬物乱用などにかかわらない限り良好であろう。成長と共に自分で気づき治っていく健康な部分があるため、問題行動に至った心理を理解し教育指導することが効果的になる。これに対し小児期に発症し重症型の行為障害は、何らかの脳の機能異常を伴っていることが多く、衝動性、攻撃性、情緒不安定といった人格の異常が背景に存在するため心理的アプローチだけでは改善が難しい。薬物治療が併用されるが、治療の導入は難しく、予後も不良である。受容的に温かく見守り、子どもの気持ちに共感してやるという方法は、主に心理的要因や環境要因が作用して行為障害を発症している場合、非常に効果的と思われるが、生物学的要因が強く人格の障害がある子どもには、かえって不安を引き起こすといわれている²⁷⁾。情緒的介入は、個々の症例で十分検討を重ねて慎重に行うべきである。また精神病型に相当する行為障害については、精神科的疾患分類を用いて診断し、早期治療する事が優先される。中田²⁸⁾は、精神分裂病の感情障害によって著明な情性欠如や背徳性が出現することがあり、これは明白な精神分裂病の出現以前に徐々に現れ精神病質の段階にとどまっているという見方をしている。問題行動が精神分裂病発病の前兆である場合、周囲が心理的な原因を探したり理解しようと努力しているうちにも症状が進行し、治療開始が遅れる

表4 行為障害の発症年齢と成人後の非社会性人格障害への移行率²⁵⁾

重症度 発症年齢	軽 症	中等症	重 症
6歳以前	3.2%	24%	71%
6～12歳	1.9%	16%	53%
12歳以降	0.9%	10%	48%

表5 Weinerの非行の4類型と対応^{26,27)}

	特 徴	対 応
集 団 型	主に思春期に集団で非行を行うもので集団への帰属意識が強い。多くは一過性である。個人としては性格の歪みは大きくない。	大人になるに従って将来の健全な社会的生活の必要を感じることができるので、発達の時期を見て自我の確立ができるように援助する。今の自分を変えて成長しようとする意欲を尊重し手を貸しすぎず側面からの援助をしてやる。予後は良好。
人 格 型	自己中心的で自己の欲求を通すために人を操作しようとする。失敗すると人のせいにする。情性欠如、衝動性攻撃性があるが、顕在化されないことも多い。自分が変わる必要を感じない。	愛情を持って理解しようと許容的に接することはむしろ不安を引き起こす。接触しようと近づきすぎると反対に操作されることになる。知能の高いものでは大人の前では決して本当の自分を見せない。必要以上の情緒的介入は禁忌となる。厳正だが公正な統率が効果的になる。自分を変えるのではなくやり方を変えるように指導する。社会で容認されるやり方の方が自分の欲求をうまく満たせて得なことを教える。将来非社会性人格障害への発展や移行が高率で予後は不良である。
神 経 症 型	心理的な葛藤や欲求不満の代理行為として非行を行う。人間関係への欲求が強く、非行が周囲へ助けを求め手段であることもある。	受容的に接し、問題行動で伝えようとした裏にある欲求に注目する。問題意識を持たせ自らを変えていく必要に気づかせる。治療関係が作りやすく、予後良好。
精 神 病 型	精神分裂病をはじめとする精神疾患の症状のために非行を行うものである。	精神科医の診察を受け、なるべく早く治療を受けられるようにする。精神分裂病の典型的症状が現れる前に感情障害によって著明な情性欠如や背徳性を示すことがある。

という弊害が生ずる。早期治療が予後を良好にし、その後の人生の質を左右する事になる。

行為障害は病因の特定が難しいことから、親の育てかたや教師の関わりかたなど、環境要因や心理的要因ばかりが論議的となりがちである。しかし、生物学的な脆弱性を持って生まれ、年少時から問題行動の絶えない子どもは、医療機関で継続的に経過観察する必要がある。慢性的に反社会的行動をためらいなく行う子どもに対し、教育機関や司法機関のように一定期間しか関わりを持たない機構では対応しにくい面があり、リスクの高い子どもには定期的に長期に経過観察できるシステムが必要である。たとえ高いリスクを持っていても実際に攻撃的行動を起こす前に周囲にそうした認識があるかないかで危険率は変わってくる。

おわりに

行為障害は、症候論で構成された概念であり、病因も予後も異なる症例が雑多に混在している診断名である。診断は簡単であっても、個々の症例への対応は複雑で困

難なことが多い。ある症例に効果的であったアプローチが、別の症例では反治療的であることもありうる。しかし、薬物治療を併用しながら精神療法を行い、また家族への支援を発達段階にあわせて行うことで、青年期や成人になってからの反社会的行動をある程度予防することが期待できる。行為障害の子どもたちが医療機関に足を運ぶことは難しいが、医療がこうした疾患に積極的に関わっていくことは、家庭、教育機関、司法機関の連携を密にして個々の症例に円滑な対応をしていくうえで重要であると考えられる。

文 献

- 1) World Health Organization: The ICD 10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research, World Health Organization, Geneva, 1993; 中根允文, 岡崎祐士, 藤原妙子(訳): ICD 10精神および行動の障害 DCR 研究用診断基準, 医学書院, 東京, 1994, pp171-175
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and

- Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington, DC., 1994
- 3) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. American Psychiatric Association, Washington, DC., 1980
- 4) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised. American Psychiatric Association, Washington, DC., 1987
- 5) 上林靖子 : 行為障害 - 注意欠陥 / 多動性障害の併存症として - . 精神科治療学 ,14(2) : 135-140, 1999
- 6) Biederman, J., Faraone, S.V., Keenan, K., Benjamin, J., et al. : Further evidence for family-genetic risk factor in attention-deficit hyperkinetic disorder. J. Arch. Gen. Psychiatry., 49 : 728-738, 1992
- 7) Szatmari, P., Boyle, M., and Offerd, D.R. : ADDH and conduct disorder : degree of diagnostic overlap and differences among correlates. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 28 : 865-872, 1989
- 8) Barkley, R.A. : Comorbid Disorders, Social Relations and Subtyping. in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, a Hand book for Diagnosis and Treatment 2nd edition., The Guilford Press, N.Y., 1998, pp. 139-163
- 9) 市橋秀夫, 渡辺昭彦 : 多動性障害と関連障害の予防 . 精神科治療学 ,10(4) : 385-394, 1995
- 10) 森田展彰, 佐藤親次, 桑原寿美, 中村俊規 他 : 精神医学的観点からみた非行 . 臨床精神医学 ,124(11) : 1413-1425, 1995
- 11) 斎藤万比古, 山崎透, 奥村直史, 佐藤至子 他 : 児童思春期に不適応的行動・情緒障害を示す - 発達周辺領域の病態等に関する研究 - . 厚生省「精神・神経疾患研究委託費」5公5, 児童・思春期における行動・情緒障害の病態及び治療に関する研究 . 平成7年度研究報告書 .1996, pp. 105-115
- 12) 猪股丈二 : 行為障害の薬物療法 . 精神科治療学 ,14(2) : 169-174, 1999
- 13) 井原京子 : 少年非行の現状と対策 . 臨床精神医学 ,12(5) : 541-548, 1993
- 14) Matier, K., Halperin, J.M., Sharma, V., Newcorn, J.F. et al. : Methylphenidate response in aggressive and nonaggressive ADHD children : Distinctions on laboratory measures of symptoms. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 31 : 219, 1992
- 15) Barkley, R.A., McMurry, M.B., Edelblock, C., and Robbins, K. : The response of aggressive and nonaggressive ADHD children to two doses of methylphenidate. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 28 : 873-881, 1989
- 16) Kaplan, S.L., Busner, J., Kupietz, S., Wassermann, E., et al. : Effects of methylphenidate on adolescents with aggressive conduct disorder and ADHD : A preliminary report. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 29 : 719, 1990
- 17) Newcorn, J.H., Halperin, J.M. : Comorbidity among disruptive behavior disorders. Child. Adolesc. Psychiatr. Clin. North Am., 32 : 227-252, 1994
- 18) Freeman, M.P., Stoll, A.L. : Mood Stabilizer combinations : A review of safety and efficacy. Am. J. Psychiatry ,155 : 12-21, 1998
- 19) 木村義則, 清水將之 : 行為障害の入院治療 . 臨床精神医学 2(3) : 271-275, 2000
- 20) 石川義博 : 行為障害の心理社会的治療 . 精神科治療学 ,14(2) : 161-168, 1999
- 21) 佐藤泰三 : 行為障害の予後 . 精神科治療学 ,14(2) : 175-179, 1999
- 22) Myers, M.G., Stewart, D.G. and Brown, S.A. : Progressive from conduct disorder to anti social personality disorder following treatment for adolescent substance abuse. Am. J. Psychiatry ,155 : 479-485, 1998
- 23) Satterfield, J.H., Schell, A. : A prospective study of hyperactive boys with conduct problems and normal boys : Adolescent and adult criminality. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 36 : 1726-1735, 1997
- 24) 坂口正道 : 成人期精神障害との関連 - 人格障害・精神病質を中心に - . 精神科治療学 ,14(2) : 141-145, 1999
- 25) Robins, N.L. : Conduct disorder. J. Child Psychol. Psychiatry 32 : 193-212, 1991
- 26) Weiner, I. : Psychological disturbance in adolescence . 2nd ed. chap. 8 Delinquent behavior. Wiley, NY, 1992
- 27) 藤岡淳子 : ロールシャッハテストによる行為障害のアセスメントと処遇計画の策定 . 思春期青年期精神医学 7 : 13-20, 1997
- 28) 中田修 : 分裂病の殺人者に見られた著明な情性欠如 .

精神鑑定と供述心理, 中田修(編), 金剛出版, 東京, 1997, pp. 67-80

Conduct disorder ; a case report and a brief review

Satsuki Sumitani, Chise Ueoka, Takahide Taniguchi, Isao Nagamine, and Tetsuro Ohmori

Department of Neuropsychiatry, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Conduct disorder is characterized by repeated and continual antisocial behavior by children and adolescents. In this article we report a patient of this disorder who was referred to our hospital for psychiatric evaluation and briefly summarize the present understanding of the cause, treatment and prognosis of this disorder. The cause of conduct disorder consists of three major factors ; biological, environmental and mental factors. Conduct disorder may have a relation to attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). Children with AD/HD tend to develop oppositional defiant disorder or conduct disorder in adolescents stage and then antisocial personality in adult stage. It is often difficult to improve symptoms of conduct disorder only with psychological treatment. Pharmacological treatment must be considered in some cases to ameliorate impulsiveness and aggression that may have organic origin. Early psychiatric intervention may be helpful in the treatment of conduct disorder.

Key words : conduct disorder, attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD), oppositional defiant disorder, antisocial personality disorder, pharmacological treatment

学会記事

第5回徳島医学会賞受賞者紹介

徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期総会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなりました。年2回（夏期及び冬期）の総会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各期ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られます。

第5回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定いたしました。両名の方々には第222回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は次号（12月25日発行予定）に掲載いたします。

（大学関係者）



受賞者氏名：品原久美
生年月日：昭和47年9月23日
出身大学：徳島大学
所属：徳島大学大学院医学研究科4年次

研究内容：先天性高乳酸血症の診断・治療法の確立に関する研究

受賞にあたり：

このたび、第5回徳島医学会賞を戴く事になり、選考委員の先生方、関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

小児科には代謝・内分泌、血液、循環器、腎臓、神経の5つの研究・診療グループがあります。私は、現在、伊藤助教を長とする代謝・内分泌グループに所属し、大学院生として上記先天性高乳酸血症の診断・治療法の確立に関する研究に従事しております。小児の先天性高乳酸血症は難病のひとつであり、その原因としては様々なものがありますが、我々のグループでは分子遺伝学的手法を用いてその原因を解明し、診断・治療法の確立へ

結びつけようと研究を続けております。

今回、徳島医学会賞を賜りました研究は、代謝グループ全員で行ってきたことであり、我々のグループへの評価としてありがたくお受け致します。

今後とも皆様のご指導、ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

（医師会関係者）



受賞者氏名：白石達彦
生年月日：昭和48年12月2日
出身大学：自治医科大学
所属：徳島県立三好病院内科

研究内容：心エコー・ドップラー法による僧帽弁輪石灰化による弁輪狭窄の重症度評価

受賞にあたり：

この度、私の研究を第5回徳島医学会賞に選出していただき、選考委員の先生方をはじめ関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

私は、へき地医療の充実を目指す自治医科大学を卒業後、出身地である徳島県に戻り、徳島大学医学部第二内科学講座に入局いたしました。現在、日本では高齢化が問題となっております。徳島県においても同様であり、特にへき地においてはその傾向は著明であります。その中で、高齢者に比較的多くみられる僧帽弁輪石灰化による弁輪狭窄の重症度評価について研究報告させていただきました。

今回の受賞を励みとして、今後も臨床活動あるいは臨床研究において努力したいと存じますので御指導の程よろしくお願い申し上げます。

最後になりましたが、この研究を御支援していただいた徳島県立三好病院の諸先生方、入局以来御指導いただいている伊東進教授に深く感謝いたします。

学会記事

第221回徳島医学会学術集会（平成12年度夏期）
平成12年8月6日（日）：於 阿波観光ホテル

教授就任記念講演

I．右心バイパス循環における治療戦略

- QOL の改善のために -

北川 哲也（徳島大附属病院心臓血管外科）

1971年のフォンタンの偉業達成以来、単心室を主病変とする様々の複雑心奇形に福音がもたらされた。右心バイパス循環（RHB）とは、体静脈還流血を右室を経由せずに肺動脈に導く右室を必要としない循環であるが、その最終目標は、機能的単心室の容量仕事を正常化することと、正常の動脈血酸素飽和度を得ることにある。この30年間におけるRHBをより安全に確立するための主たる進歩は、治療戦略の段階化と、流体力学的にエネルギーの少ない手術法の開発である。今回、我々の行ってきたRHBに関する基礎的、臨床的研究について講演する。

第一期姑息的開心術（並列循環）における肺血流量規制：乳児期早期第一期姑息的開心術の経験からすると、手術成績を改善するには肺血流量規制が最も重要である。乳児期早期に肺血流量を動脈管に依存する心疾患において、Blalock-Taussig手術で得られる短絡肺血流量と臨床経過を検討すると、並列循環で生存に有利な肺血流量は70-90ml/kg/minであった。そこで、新生児期並列循環でこの至適と思われる肺血流量を得る短絡法を、まず剛体モデルを用いて流体力学的に検討した。第一期手術成績を改善するには、通常用いられている短絡よりも小さな短絡を作成すべきで、3.0-3.5mm径人工血管による腕頭動脈からの短絡が望ましかった。更に、生体の心機能の変化、血管の弾性を考慮して犬単心室モデルを作成し、PaCO₂、吸入酸素濃度等の生理的な肺血流量規制因子の調節により、短絡によって得られる肺血流量を安全範囲内に制御できるか否か検討し、至適短絡サイズの決定指標を作成した。短絡人工血管径・体重比が1.0以上、1.1以下のときPaCO₂、FiO₂を調節することにより適切な肺血流量にコントロールできる。

体循環流出路：正常体循環流出路の65%以上を有する症例では、第一期手術時に新たに体循環流出路を作成せずとも、体循環を維持できる。

心室機能について：右心バイパス術後の急激な容量負荷軽減に伴う心室容積の縮小と肥大がもたらす心室拡張機能低下を緩衝し、より安全なRHBを確立するため、まず、上大静脈還流血のみ肺へ導くhemi-Fontan手術を施行し、その6-8カ月後に下大静脈還流血を肺へ導き、RHBを完成する段階的治療をとった。各段階での心室壁厚、容積、収縮能等を超音波検査で追跡した。hemi-Fontan後早期に増大した心室壁厚・容積比は、1-4カ月後には徐々に前値レベルまで減少し、右心バイパス術後にもほぼ同様の経過をとり、その変動域は個々の症例に特異的であった。hemi-Fontan術後早期の心室壁厚・容積比の増大は危険域に達せず、4カ月後には軽減し、より安全なRHB適応症例へ推移した。段階的治療による単心室の変化は、右心バイパス手術の成績、QOLの改善をもたらす可能性がある。

II．中枢前庭系における平衡代償の分子機構

武田 憲昭（徳島大耳鼻咽喉科学）

内耳には、聴覚を受容する蝸牛と平衡覚を司る前庭がある。前庭には三半規管や耳石器が含まれ、加速度を受容する。メニエール病や前庭神経炎などの内耳性疾患により、一側の内耳前庭機能が低下すると眼振や平衡失調が現れる。このような前庭動眼系、前庭脊髄系の左右のアンバランスにより発現する症状は、内耳の前庭機能が回復しなくても、中枢前庭系の機能代償により時間の経過と共に次第に軽減する。前庭代償（vestibular compensation）と呼ばれるこの現象は、中枢前庭系の可塑性に基づく現象であり、脳の可塑性を研究する良いモデルでもある。

しかし実際の臨床では、前庭代償が不十分で遷延するめまいで苦しむ内耳性めまい患者さんを多く経験する。内耳性めまいの予後を改善する治療法を開発する目的で、前庭代償の分子機能の検討を行った。

ラットの一側の内耳を破壊することにより、内耳性めまいの動物モデルを作成した。内耳破壊後に出現する眼振の変化を、前庭代償の評価の指標として用いた。前庭代償には小脳、特に前庭小脳が重要であることが知られている。内耳を破壊した後に前庭小脳で転写が促進ある

いは抑制される分子を明らかにするために Differential Display 法という分子生物学的手法を用いた。

内耳を破壊して前庭小脳で転写が促進される分子は、クローニングの結果、蛋白脱リン酸化酵素の1つである protein phosphatase 2A (PP2A) の β catalytic subunit であることが明らかとなった。PP2A の mRNA は in situ hybridization 組織化学法により前庭小脳の Purkinje 細胞に発現していること、Northern blot 法により内耳破壊後2日目に最大になることも明らかになった。さらに、PP2A の阻害薬である okadaic acid を前庭小脳に持続注入したラットの内耳を破壊すると、前庭代償が遅延した。この結果から、内耳破壊後に前庭小脳の Purkinje 細胞で転写が促進する PP2A は、前庭代償を誘導していると考えられる。PP2A は小脳の長期抑制 (long term depression, LTD) に関与した分子であるが、我々はさらに LTD に関与するグルタミン酸レセプターの δ 2 subunit が、内耳破壊後に前庭小脳で転写が抑制されることも見出している。このような脳の可塑性に関与した分子が、どのような神経回路を介して前庭代償を誘導しているかについても考察する。

武田憲昭：前庭代償の分子メカニズム．神経耳科学，武田憲昭，高橋正紘編，金芳堂，pp. 67-78，1998．

セッション 1

1. 遺伝医学の現状

中堀 豊 (徳島大公衆衛生学)

1991年、ヒトゲノム計画が始められた頃、ヒトの全塩基配列が決まるのは2010年頃と見込まれていた。ところが、DNA を扱うさまざまな機器、特にオートシーケンサ (自動塩基配列決定装置)、の開発・改良によってその期間は半分に短縮され、完全に正確な状態ではないにしてもヒトの塩基配列の読み取りは本年6月に達成された。この先、より正確な配列のための塩基配列読み取りは続けられるが、今後のヒトゲノム研究は

- ・ゲノム多様性に基づく個人の遺伝的背景 (疾患感受性、薬剤感受性など)
- ・ゲノム情報に基づく生体機能および分子間ネットワークの解析に移って行く。

我々は、この快挙を可能にした熱意と技術に敬意を払わなくてはならない。一方で、社会的コンセンサスがな

いまに、一般の人々がついていけないようなスピードで、ゲノムの読み取りを行い、また、それを一刻も早く宣言したいというセレーラ社に代表されるアメリカの商業主義に疑問を持たなければならない。

ヒトゲノムに関して得られた知識とデータ、技術は既に医療の現場にさまざまな影響を及ぼしている。これからは特許問題が絡んで、ますます事態は複雑になってくるものと考えられる。

調和ある進歩とはどういうものなのか、どのように研究を進めていけばよいのか、どのように知識や技術を応用していけばよいのか、遺伝医学をどのように社会に根付かせるべきなのか。遺伝性腫瘍、遺伝子診断、遺伝カウンセリング、遺伝子治療などについて概説いただいた後、短い時間ではあるが遺伝医学の将来について語りたい。

2. 遺伝性腫瘍の臨床

國友 一史 (医療法人有誠会手束病院副院長)

「癌は遺伝するのですか？」という患者さんの疑問に対しての答えは時代とともに変遷してきた。特定の癌が多発する家系については18世紀の Napoleon Bonaparte family に関する報告 (American Journal of Surgery vol. XL, 673-678, 1938) に見るように古くから知られていた。しかし、組織学的な裏付けが不十分なこと、また遺伝学的な、あるいは遺伝子学的な分析手法が未発達であったことなどから偶然の「集積」として扱われてきた。1913年、Warthin, A.S.は大腸癌や子宮体癌が集積した4家系を報告、このうちの1家系が後に1971年 Lynch, H.T.らにより再調査され、大腸癌が家系内に多発すること、一般大腸癌より若年で発症すること、右側大腸癌が多いこと、大腸以外の臓器にも癌が多発すること、そして常染色体性優性遺伝の形式をとることが指摘され、遺伝性非ポリポージス大腸癌 (Hereditary non-polyposis colorectal cancer: HNPCC) あるいは Lynch 症候群として知られるようになった。我々は徳島大学第一外科にて1992年に、第34回大腸癌研究会を開催した際に、我が国における HNPCC の全国集計を行い、調査された全大腸癌の約2.4%にあたる777家系を集計・報告した。これらの症例は前述の Lynch らが指摘した特徴を有しており遺伝性大腸癌の存在を示唆するものであった。近年の分子生物学の進歩は発癌の機構の解明の

みならず遺伝性を示す疾患の原因遺伝子の解明に大きく寄与し、現在、遺伝性の明らかな腫瘍症候群は、A 遺伝性腫瘍症候群と呼ばれるポリポージスを伴う大腸癌、HNPCC、家族性乳癌、多発性内分泌腺腫症（MEN 1 & 2）およびその亜型、前立腺癌、黒色腫、過誤腫症候群、Wilms 腫瘍や網膜芽細胞腫などの小児性腫瘍、Li Fraumeni 症候群などと、色素性乾皮症（XP）などで知られる B 高発癌性遺伝病に大別されるようになった。また、その大部分で原因遺伝子がすでに同定され発癌機構の解明がすすんできている。遺伝性癌は、全癌の約 5 - 10% を占めると考えられているが、臨床的な特徴は家族性、早発性、多発性であり、一般診療においてもこれらのことを念頭において診断することで拾い上げが可能になることがある。また、前述の腫瘍症候群の一部では遺伝子診断が可能となっており、診断だけでなく、発癌予防、適切な治療計画の策定、病気に対するあやふやな不安の解消などに大きなメリットが得られている。しかしその一方、遺伝子診断により、精神的な苦悩、社会的差別、個人のプライバシーにかかわることなど、種々の社会的問題も明らかになってきており、今後学問的のみならず倫理的な面での検討が必要である。

3. 遺伝子診断とその問題点

伊藤 道徳（徳島大小児科学）

近年の遺伝子工学的手法の進歩により種々の疾患の病因遺伝子および疾患関連遺伝子が同定され、さらにこれらの疾患の分子遺伝学的解析により臨床の分野においても遺伝子診断が急速に取り入れられてきている。そこで、ここでは特に臨床の面からみた遺伝子診断の利点とその問題点について考えてみたい。

遺伝子診断の最も大きな利点は、極めて明確な結果が得られる点である。従来行われていた診断法では、疾患と正常の境界領域であるため判断が困難な症例が存在する。これに対して遺伝子診断では、疾患の病因あるいは関連遺伝子に変異が存在するかしないか明確に判断することができる。第 2 の利点は検体として用いる組織や細胞は核さえあればその種類を問わないという点である。つまり、従来の診断法では患者に対して侵襲の大きい検査が必要な疾患でも、遺伝子診断では採血という極めて侵襲の少ない方法で診断が可能である。このことと関連して極めて微量な検体でも診断が可能とも利点の一

つである。遺伝子診断法のもう一つの利点は、個体のあらゆる時期において遺伝子構成は変化しないため、出生前診断や発症前診断が可能なことである。また、遺伝子情報は 4 種類の核酸塩基からなり、遺伝子変異はこれらの塩基の欠失、挿入、置換のいずれかである。したがって、これらの組み合わせさえ検出できれば、対象疾患が何であれ同様の手技を用いて診断が可能であり、遺伝子診断法の手技・手法が疾患の種類を問わず普遍的であることも利点と考えることができる。

上述したように、遺伝子診断には多くの利点が存在するが、現時点では問題点も存在することを忘れてはならない。その最たるものは、遺伝子診断では疾患を 100% 診断することができないという点である。遺伝子変異が認められた場合には診断は可能である。しかし、遺伝子変異が認められなかった場合、その特定の遺伝子に検討した範囲で遺伝子変異が存在しないと結論することはできるが、現在の我々の技術では、遺伝子全体において変異の有無を検討することは不可能に近く、また他の遺伝子はその疾患の発症に関連している可能性も否定することもできないため、その疾患ではないと断言することはできない。もう一つの問題点は、新しい遺伝子変異が見出されても、その変異が病因であると即断できないことである。なぜなら、その遺伝子変異は機能に全く影響を及ぼさない正常多型かもしれない。この問題を解決するためには、実験室レベルでの発現実験が必要となってしまう。また、遺伝子診断によって可能となった出生前診断や発症前診断は、倫理的な問題を常に内包しており、現在のわが国ではそのサポート体制が十分でないことも問題である。

このように、遺伝子診断には多くの利点が存在するものの、現時点では問題点も多く、その適用には十分な検討が必要である。

4. 遺伝相談室と遺伝カウンセリング

笹原 賢司，新家 利一，前田 和寿，駒木 幹正
三ツ井貴夫，芳地 一，鈴木 元子，杉原 治美
田村 公恵，福井 義浩，伊藤 道徳，中堀 豊
(徳島大附属病院遺伝相談室)

遺伝相談室開設の背景

近年、分子生物学的的方法論に基づく遺伝医学はめざましい進歩を遂げ、種々の疾患感受性遺伝子の発見が相次

いでいる。しかしながら、遺伝医学的な知識にあまり親しみのない、一般の人々はこの成果に対して期待と不安が交錯した状況に置かれている。これには報道の取り上げ方、遺伝医学的な成果を一般の人々に還元するための受け皿の不在などが大きく影響している。また、近年の遺伝医学に対するニーズの変化も極めて重要である。従来は遺伝相談のかなりの部分が次子における再発防止に関するものであった。しかしながら、現在ではさまざまな疾患に関与する遺伝子が同定されており、臨床の現場では発症前診断、出生前診断、保因者診断などの相談が増加している。

遺伝相談室の活動

このような背景のもと、平成11年10月より徳島大学医学部附属病院内に遺伝相談室が開設され、国と県より遺伝相談モデル事業を委託されている。現在、遺伝相談室では相談に訪れる一般の方々に対して遺伝相談を、医療関係者に対しては遺伝に対する情報提供を行っている。表1に現在までの活動状況を示す。

相談者は遺伝に関する色々な悩みを抱えており、遺伝相談室では徳島大学附属病院内の様々な科が連携し、遺伝相談室スタッフが相談者と共に考えることで、相談者にとって最良の方策を見出すように努めている。また遺伝相談は必要があれば何度でも行うことにしている。方針の決定が困難な相談内容については、定期的に行われるスタッフ会議において方針が決定されている。さらに、定期的に行われる勉強会によって、スタッフの知識レベルの向上を図っている。

今後の課題

遺伝相談室について、マスコミ等を通じて広く一般の人々に知ってもらおう努力を今後も続ける。また一般啓発活動を行い、遺伝に関する正しい知識の普及に努める。今後、遺伝医学の進歩に伴って、さらに遺伝相談の需要が高まることが予想される。従って、今後は①まれな病気の遺伝子診断の施行、②遺伝子診断の費用負担、③遺伝相談料の設定（医療としての認知）、④専門スタッフ

の育成（臨床遺伝専門医）、⑤遺伝に関するコメディカルの資格、などについて関係各方面と連携し、様々な相談内容に応ずることができるように遺伝医療システムを構築していく必要がある。

5. ゲノム創薬、遺伝子治療

新家 利一（徳島大公衆衛生学）

「ゲノム創薬」と「遺伝子治療」の概念と現状を概観する。

ゲノム創薬：

製薬業界に限らず日本のゲノムプレーヤー企業が「ゲノム創薬」というかけ声で動き出したのは、1998年である。それから2年近くの間、「ゲノム創薬」関連の講演会のパターンというと「液晶プロジェクタとパワーポイントを駆使した大変美しいプレゼンテーション」と「字と概念ばかりで何のデータもない」というのが2大特徴であった。この半年くらいでは、少しずつデータが示されつつある薬剤も出てきた。

ただ、10年後には、薬剤の使用説明書に「この薬が効く人は、このような遺伝子パターンの人。この薬はこの遺伝子パターンの人に使うと副作用が強いので使わないように」というような文章が入る可能性が十分にあると考えられている。

遺伝子治療：

日本で初めての「遺伝子治療」が行われたのは1995年、北海道大学でADA（アデノシン・デアミネース）欠損症の子どもにADA遺伝子を導入したものである。この遺伝子治療の印象が強く、遺伝子治療は「壊れた遺伝子の代わりに、良い遺伝子を入れてやる」ものだと考えている人が多い。しかし、日本ではその後このような遺伝子治療は行われたことがない。いくつかの大学で行われている遺伝子治療は、主として癌を標的にしており、癌細胞に対する抗体産生を目的とするいわゆる「ワクチン療法」といわれるようなものが多い。例をあげて紹介する。

表1 これまでの活動状況（平成11年10月1日～平成12年6月23日）

事 項	件 数
問い合わせ（含予約希望）	電話55件、直接来室8件、院内病棟からの紹介2件
相 談 件 数	のべ44件（相談人数32人）
遺伝子診断に至った相談	1件

セッション 2

1. 脳卒中症例超急性期における画像診断プロトコール

原田 雅史 (徳島大放射線科学)

脳卒中のうち特に脳梗塞の治療に関しては、最近発症直後に適切な治療を行うことにより、生命予後のみならず機能予後も著明に改善することが確認され、発症後早期の適切な診断が非常に重要であることが認識されるようになってきた。

しかし、脳卒中の診断は時間との勝負であり、できるだけ短時間に必要十分な情報を取得することが必要となる。脳卒中における必要十分な情報としてはたとえば以下のようなものが考えられる。1) 虚血に陥った脳組織の領域、2) 脳環流の状態、3) 脳神経細胞の可塑性、4) 脳血管の通過状態、5) 側副路の血流量の多寡

これらのうち1) 虚血に陥った脳組織の領域はMRIによる拡散強調画像による細胞性浮腫の領域を評価することである程度可能である。2) 脳環流は各種の脳血流画像により評価可能であるが、緊急性の高いものが有利となる。1)と2)の情報を組み合わせることで現在ischemic penumbraを推定する方法が行われているが、目安としては有用であるものの、正確な神経細胞の可塑性を反映するかどうかは未だ結論されていない。現在のところ3) 脳神経細胞の可塑性を判断する他の定量的なパラメーターとしては、血流量値、拡散係数、乳酸濃度等が検討中であるが、まだコンセンサスは得られていない。4) 脳血管の通過状態は、MRAやCTAで低侵襲に情報を得ることができる。側副路の血流を区別することは、従来の脳血流画像のみでは難しいが、血流動態の違いを利用する方法を検討中であり、この講演で紹介したい。

超急性期のプロトコールを決める際、時間制限を考えると一つの装置ですべての情報を取得できることが理想的であり、現時点ではMRIによりある程度精度の制限はあるが上記のパラメーターの取得が可能となってきた。本講演では、MRIを中心に虚血のみならず出血においてもMRIが第一選択となりえる測定プロトコールを紹介し、自験例の呈示により有用性の検討を行う予定である。

2. 脳梗塞の急性期治療 - SCUを中心として -

宇野 昌明, 新野 清人, 松原 俊二

佐藤 浩一, 永廣 信治 (徳島大脳神経外科学)

脳梗塞に対する治療は正しい診断と超急性期からの治療、そして早期のリハビリテーションの開始が良好な予後を生むことは早くから報告されている。今回徳島大学附属病院で発足したStroke Care Unit (SCU)を中心に行われている脳梗塞の急性期治療について報告する。

1) 脳梗塞の診断

脳梗塞の初期治療に最も大切なことは、その原因と病態を短時間でかつ正確に診断することである。近年diffusion MRI (DWI), perfusion MRI (PWI)が臨床に導入され、脳梗塞の診断能力は格段の進歩を遂げた。DWIは脳梗塞発症後1-2時間でその虚血部位を示すことができる。これにPWIを施行することで脳血流の低下域がわかりその差が大きければ大きいほど、動脈内血栓溶解術などの積極的治療の必要性を示し得ることができる。また、DWIは基底核部や脳幹、小脳などの小梗塞も初期に明確に示しうる。

2) 脳梗塞の急性期治療

①動脈内血栓溶解療法：脳主要血管閉塞に対して、発症後6時間以内に、閉塞部の動脈近位部より血栓溶解剤(ウロキナーゼ)を動脈内投与する。これにより、脳血流が再開され、症状も劇的に改善することが期待される。しかし、再開通により出血性梗塞や遠位部の塞栓をきたすことによりかえって症状を悪化させることもあり、その適応と血栓溶解剤の投与量は慎重に決定する必要がある。

②脳塞栓に対する初期治療：心源性塞栓による脳梗塞に対しては、初期にはヘパリンの持続投与、その後ワーファリンの経口投与が基本である。心房細動や心臓弁膜疾患、心筋梗塞の既往のある症例はまず塞栓症を考えて治療を行う。その際早期の経食道心エコーの実施により、塞栓源を同定することが大切である。塞栓症が疑われる場合にウロキナーゼ、アルガトロバンなどの静脈内投与は出血性脳梗塞を引き起こし、禁忌である。

③初期の血圧・水分管理：初期脳梗塞においては低分子デキストランなどの投与により脱水を予防する必要がある。また脳梗塞の場合は血圧は下降させないのが原則であり、不用意な降圧剤の使用で症状を増悪させることがしばしば見られる。

3) Stroke Care Unit (SCU)

上記に述べてきた脳梗塞の診断、治療、その後のリハ

ピリテーションを脳卒中専門のベッドを設けて総合的に治療を行うことを目的に SCU が設置されている。一般病棟で脳卒中患者を診る場合と比較して①死亡率の減少、②自立生活率の上昇③早期退院などの利点が挙げられる。この差は初期最大 6 週間の SCU での治療成績の差がそのまま継続する。今後当院でも組織を充実させ、成績の向上を目指したい。

3. 脳出血とくも膜下出血の治療

本藤 秀樹 (徳島県立中央病院脳神経外科)

脳卒中の医療に関する最近の進歩は、画像診断や治療に関してめざましいものがある。本シンポジウムでは脳卒中のうち、脳出血とくも膜下出血について、最近の進歩について述べる。

脳出血については、一般に血圧管理が良くなり、脳出血患者の軽症化がいわれており、その死亡率は内科療法、外科療法とも1960年代に比して半減している。外科療法は、従来は開頭による血腫除去術が主流であったが、最近では手術侵襲の少ない CT 定位血腫吸引術が普及してきている。さらに一部の施設では、神経内視鏡を利用した血腫吸引術も試みられ、良好な手術成績も発表されている。脳出血のうち、被殻出血、小脳出血、皮質下出血は外科療法の優位性がいわれている。金谷らは被殻出血の全国調査から手術のガイドラインを示しているが、30~50ml の血腫では吸引術を、50ml を越える大きな血腫では開頭術を勧めている。しかし、50ml 以上の大きな血腫でも、開頭術と同等の成績が得られることが最近の研究で示された。今後の課題として、厳密な EBM (evidence based medicine) に基づく手術適応が求められている。

くも膜下出血については、発症率や重症例の死亡率についてはあまり変化がみられない。診断面で脳血管撮影 (DSA) の代わりに、より侵襲の少ないヘリカル CT を使った 3D-CTA (three dimensional CT angiography) や磁気共鳴画像による MRA (magnetic resonance angiography) が普及してきている。治療の面では、脳動脈瘤の再破裂を防ぎ、脳血管攣縮に対する各種治療のため、最近では早期手術が一般的になっている。手術の面では、神経内視鏡を併用した、より安全な顕微鏡手術が行われるようになってきている。クリップも CT 検査で金属のアーチファクトが少ないチタンのクリップが開発されている。従来は開頭によるネッククリッピングが主流で

あったが、最近では血管内手術による脳動脈瘤の塞栓術も行われ、脳底動脈瘤などではネッククリッピングを凌ぐ手術成績が報告されている。くも膜下出血の重症例では、その予後は未だに不良で、これを改善するために低脳低温療法を試みる施設もあるが、その評価はまだ定まっていない。

くも膜下出血の最も多い原因は脳動脈瘤であるが、これが破裂すると、半数は死亡するか植物状態になる。このため、破裂する前にこれを発見し処置する目的で、脳ドックが普及してきている。未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は 1~2% といわれ、これが手術する根拠となっていたが、最近 NIH より年間の破裂率が 0.05% という衝撃的な論文が発表された。これが事実なら未破裂脳動脈瘤を手術する根拠がなくなるので、本邦で来年から未破裂脳動脈瘤を登録して、その破裂率や手術成績を明らかにする研究 (UCAS Japan) がスタートする予定である。

4. 脳血管内治療

佐藤 浩一, 松原 俊二, 中嶋 教夫, 永廣 信治
(徳島大脳神経外科学)

脳卒中の治療は一つの転換点にさしかかっている。その要因のひとつは血管内治療手技の進歩にある。血管内手技による脳卒中治療の最近の現状を報告する。

脳血管障害は大きく出血性脳血管障害と閉塞性脳血管障害に二分され、出血性脳血管障害には、脳出血とくも膜下出血がある。脳出血は脳動静脈奇形によるものなど特殊な場合を除き、脳血管内治療の対象とはならないが、くも膜下出血は血管内治療の進歩により治療法が大きく変わろうとしている。くも膜下出血の多くは脳動脈瘤の破裂が原因であり、従来より開頭術による動脈瘤ネッククリッピングが行われていたが、近年、プラチナ性 detachable coil を用いた塞栓術が行われるようになった。これは大腿動脈から細いカテーテルを頭蓋内動脈瘤に挿入し、動脈瘤内をコイルで閉塞して再破裂を予防するというものである。開頭術を必要とせず、未破裂の動脈瘤に対しても同様の処置が可能である。現在までに 100 例ほどの脳動脈瘤症例を塞栓術により治療したが、外科的処置と遜色ない結果が得られている。特に高齢者や neck clipping の困難な部位の動脈瘤については、開頭術より成績が良好な印象を得ている。

一方、閉塞性脳血管障害はラクナ梗塞、アテローム血

栓性梗塞、脳塞栓症などに分類されるが、血管内治療が従来の治療法に比し有効性が高いと考えられるのは心原性脳塞栓である。これは心腔内の血栓が飛散し脳動脈を閉塞するものであり、かなり広範な神経脱落症状が突発完成することが特徴的である。内頸動脈塞栓性閉塞の半数、中大脳動脈閉塞の1/4の症例が死亡するなど、生命予後にも影響する疾患である。こういった症例への線溶療法は出血性梗塞を増加させるのみであり、禁忌であると従来は考えられていた。最近の血管内手術では、発症から数時間以内の超早期にこれらの閉塞した血栓のごく近傍または血栓内に細いカテーテルを挿入し、直接線溶剤を注入し、再開通させる。再開通に伴い、麻痺していた手が動き出すなどの著効例もしばしば見られる。最近では拡散強調MRIなどの画像診断の進歩によりペナンプラの部分をかなり正確に把握できるようになり、治療の適否についても厳密な検討が可能になりつつある。また、アテローム血栓性脳梗塞の一つである内頸動脈起始部狭窄症については、外科的な内膜除去術が確立された治療とされているものの、高齢者および治療困難な冠動脈疾患や全身状態不良例ではステント挿入による治療も試みている。塞栓性合併症や再狭窄などの問題点は存在するが、今後の進歩が期待される領域である。

それぞれの疾患ごとに、実際の症例・成績・今後の課題などを提示する。

5. 予防とリハビリテーション - 行政の立場から -

佐野 雄二, 佐藤 純子 (徳島県徳島保健所)
半井 敏章, 左倉 昇 (徳島県保健福祉政策課)

脳卒中の予防については、現在、市町村において「老人保健法」に基づく基本健康診査が実施され、脳卒中発症の危険因子である高血圧、耐糖能異常、心房細動等の早期発見と、喫煙や多量飲酒等の生活習慣や肥満に対する健康教育、健康相談が行われている。

「老人保健法」は昭和58年の第1次計画から、本年度開始の第4次計画に至っている。第4次計画では高血圧、高コレステロール血症、耐糖能異常、喫煙については、従来の集団を対象とした健康教育から、対象者に対して個別に働きかける、より効果的な「個別健康教育」が取り入れられるなど見直しが行われた。

また2010年度を目標に目標を提示した「21世紀の国民健康づくり運動(健康日本21)」が、昨年度末に定めら

れ、脳卒中をはじめとした生活習慣病の予防を推進することとなり、本県も「健康徳島21」(仮称)の策定を検討している。

リハビリテーションについては、本県の現状を示すと、保険診療として約100カ所の医療機関で行われ、その内訳は総合リハビリテーション、3施設、理学療法Ⅱ、72施設、理学療法Ⅲ、10施設、作業療法、14施設、その他精神作業療法施設がある。これらの施設は、主に東部Ⅰ、Ⅱ、南部Ⅰの2次医療圏に偏在している。(平成11年12月現在)

また理学療法士会、作業療法士会はそれぞれ355名、120名の会員を擁しているがやはり住所地や勤務地に地域的偏在がある。(平成12年5月現在)

このため機能回復に重大な影響のある急性期からのリハビリテーションを的確に行えず、その後の転院先や在宅でのリハビリテーションの継続も困難な場合がある。

徳島県が徳島大学医療技術短期大学部多田敏子教授と県看護協会の協力の下に、昨年3月にまとめた「リハビリテーション実態調査報告書」でも、脳卒中発症後1ヶ月以上経過してリハビリテーションを開始した例が、開始時期が確認できた24例中に9例あった。

県は平成9年3月に策定した「徳島県新長期計画」、及び同年9月の「徳島県保健医療計画」では、総合リハビリテーション体制の整備の項目を設け、県医師会では平成10年に「徳島県リハビリテーション集談会」を発足させ、総合リハビリテーション体制の確立を目標としている。

今後は、リハビリテーションに関わる施設や団体の連携を図るためにも、県としてもコーディネーターの役割を果たすように努め、関係機関の協力を仰ぎながら「徳島県新長期計画」の推進に努めたい。

6. 急性期リハビリテーション

佐々木 庸 (水の都脳神経外科病院)

脳卒中においては、予後をきめる因子として、その病態、重症度、年齢等数多くの事項が考えられます。現在早期発見と早期治療に重点がおかれ強力に推進される一方で、治療における大系的な要素にとられ過ぎてしまい、リハビリテーションや患者様のメンタル的な要素には注意が希薄な感じが致します。

脳卒中の患者様の場合、他科の患者様と違い高率に後

遺症を残してしまいます。麻痺により御自分の計画していたライフスケジュールの変更を余儀なくされ、どうしても御自分の現状に納得できないパニックの急性期。自分が麻痺が出てしまった事を理解し、回復に向かってがむしゃらにリハビリテーションを渴望する亜急性期。そして後遺症を理解してライフスケジュールの調整を行う慢性期。それぞれのフェーズの微妙な心情の変化を十分に理解し、それぞれの治療戦略を持つ事が脳卒中に携わる医療人に要求される資質だと思います。患者様の全てのフェーズを理解した上で、亜急性期、介護保険下での治療のサイドから急性期のリハビリテーションの問題を以下3方向から考えてみたいと思います。

1. 脳卒中スタッフの意気高揚の難しさについて

最も回復曲線が上昇カーブになる亜急性期は、患者様とスタッフの間の信頼関係が構築しやすく、介護申請も含め患者様の将来を組み立てる骨格的な時期になります。この時期により良い結果を出す絶対条件としては、急性期の間いかに筋固縮を出さない事だと思います。そのためにはどんな重症の意識障害の患者様に対しても、いかに早期から、スタッフの意欲を掻き立て、患者様にアタックさせるかが大きなポイントになります。看護部、作業、理学療法士とのチームワーク構築も大きな課題です。

2. 介護保険の問題について

介護保険に最も関係の深い脳卒中患者様は、介護保険のことにに関して不安を抱いている事が少なくありません。対策として3～6ヵ月間の介護申請を含むおおまかな治療方針を話し、その上で患者様の現在がどこに位置するかをはっきりと理解して頂き、時間的な遭難者にならないように配慮する事で治療に集中できる配慮が必要と考えます。

3. 患者様のメンタル面の問題について

意識の良くなった患者様で、リハビリテーションへの積極的な反応を期待する場合、このメンタル面が非常に重要です。急性期においては、よく似た麻痺の患者様を向い合せのベッドにはせず、深層心理の競争から解き放す事が必要です。一方で、介護保険導入により今後は患者様の意識レベル、年齢、重症度に応じた患者様の特性に細分化された施設連係体制が要求される時代が近いと考えます。

ポスターセッション

1. 心エコー・ドップラー法による僧帽弁輪石灰化による弁輪狭窄の重症度評価

白石 達彦, 仁木美也子, 村田 昌彦, 井上 博, 藤原宗一郎, 堀江 貴浩, 山本 浩史, 井内 新
(徳島県立三好病院内科・研究検査科)

【研究背景】近年、僧帽弁輪石灰化に伴う弁輪狭窄(MAC)の頻度が増加し、その重症度を評価する機会も多いが、正確な評価は困難である。本研究では、リウマチ性僧帽弁狭窄(MS)例とMAC例の左室拡張早期の伸展性についてTDI法を用いて評価し、弁口(弁輪)狭窄の程度を心エコー法で計測し、心カテから求めた弁口面積と対比することにより正確な評価法を提言することにある。【方法】MS15例, MAC10例を対象とした。全例においてTDI法により左室後壁における拡張早期の最大壁運動速度(Ew)を求めた。心エコー法からは、トレース法, PHT法, 連続の式を用いて弁口狭窄の計測を行い、ゴーリンの式から得られた弁口面積と対比検討した。【結果】1) MACのEwはMSのEwに比べて有意に小であった。2) 心カテ上の弁口面積には両者に差がみられなかった。3) PHT法で求めたMACの弁輪面積はMSの弁口面積に比べて有意に小であり、心カテから得られた弁口面積との間には有意の相関は認めなかった。4) 連続の式で求めた僧帽弁口面積は両者の間に差はみられず、全例において心カテから得られた弁口面積との間に良好な正相関がみられた。【結論】MSでは比較的左室拡張特性が維持されているが、僧帽弁輪石灰化に伴う弁輪狭窄では拡張早期における左室伸展性の低下により、PHT法では正確な弁輪面積が得られず、連続の式を用いて評価することが推奨される。

2. 大動脈の石灰化と蛇行は動脈硬化を反映しているか(胸部レントゲンと頸動脈エコーの比較)

木村 建彦, 岩瀬 俊, 西内 健(川島循環器クリニック循環器内科)

【目的】胸部レントゲンの大動脈の石灰化と蛇行により“動脈硬化の印象”を受ける。これらと内頸動脈内中膜肥厚(IMT)が関係するかを検討した。

【対象と方法】対象は維持透析患者215例(男128例, 年齢 56 ± 13 歳, 透析歴 7.8 ± 5.6 年), うち糖尿病合併は45

例。胸部レントゲン上、大動脈弓部の石灰化は視覚的に0（正常）～5（全周性石灰化）の6段階に分類、下降大動脈の蛇行度は大動脈弓から横隔膜部まで直線からの張り出し程度により評価した。内頸動脈のIMTは7.5 MHz リニア型探触子を使用して計測、分岐部より1 cmごと3カ所計測して最大値をIMT max とし、左右IMTの合計をsigma IMT max (mm) とした。

【結果】維持透析患者のsigma IMT max は 2.1 ± 0.7 で健常人に比べ高値で、透析期間には相関がなく、糖尿病合併例は非合併例よりも肥厚が高度であった(2.3 ± 0.8 vs 2.0 ± 0.7)。大動脈石灰化指数は 1.9 ± 1.4 、大動脈蛇行度は 0.07 ± 0.05 で年齢とともに増加する傾向があり、ともにsigma IMT max と正の相関がみられた($r = 0.42, 0.31$)。

【総括】大動脈石灰化および蛇行度の強いものは頸動脈内膜 中膜肥厚も高度であり、胸部レントゲンから受ける“動脈硬化の印象”は頸動脈内膜 中膜肥厚を予測させる。

3. MRI を用いた高次脳機能評価法の試みと臨床有用性の検討

原田 雅史, 竹内麻由美, 久岡 園花, 岡田 稔子, 西谷 弘, 七條 文雄, 影治 照喜, 三ツ井貴男, 森 健治 (徳島大放射線科, 脳外科, 第一内科, 小児科)

【はじめに】正常ボランティアにおいて、計算、しりとり、文章読解等の高次脳機能検査を施行し、MRI で脳内の賦活部位について評価を行った。次にアルツハイマー病の患者と脳腫瘍の患者において、その局在の違いを検討した。【対象と方法】正常ボランティアは20歳から30歳のMRI で異状がみられなかった5例である。症例としてはアルツハイマー病2例と髄膜腫1例について施行した。装置は1.5T 装置で、測定シーケンスはEPIにてTR = 2s, TE = 60ms, Matrix = 64x64 β slice, 60回連続撮像を行った。全測定時間は3分とし、taskは間に1分間施行した。全480枚数をSGI O2に転送し、STIMULATE (ミネソタ大) によりmappingを作製した。用いた統計解析は、t検定とcross-correlation法であり、有意レベルを $p < 0.001$ に設定した。【結果】正常ボランティアでは有意半球側の頭頂葉(計算)やBroca野(しりとり)および前頭連合野(読解)にそれぞれの負荷による賦活部位を認めた。アルツハイマーではその

局在がひろがる傾向にあり、髄膜腫症例では偏位された運動野を同定することが可能であった。

【結語】臨床用MRI装置でも安定して脳高次機能の評価が可能であり、患者の協力が得られれば臨床有用性も十分に得られると考えられた。

4. 外来での診断、治療が有用であった睡眠時無呼吸症候群7例についての検討

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 (sleep apnea syndrome: SAS) とは、睡眠時の無呼吸による血中酸素飽和度の低下を来す病態である。従来、診断には煩雑な操作を必要とするポリソムノグラフィー (polysomnography: PSG) が用いられてきたが、最近では携帯用パルスオキシメーターによる簡易診断と共に経鼻持続陽圧装置 (nasal continuous positive airway pressure: n-CPAP) も導入され、外来での診断、治療が重要となってきた。今回、我々は過去1年間に当科外来を受診したSASが疑われる17名に対して携帯用パルスオキシメーターを用い睡眠中の血中酸素飽和度を測定した。7例において4%酸素飽和度低下指数が15を超え、臨床症状、PSGなどとあわせSASと診断した。6例にn-CPAPを行い良好な治療成績を得た。

まとめ：

1. SASは心血管障害の原因とも成り得るが、病識に乏しく潜在的な患者が多い。
2. 最も治療が必要とされる中年男性の閉塞型SASに限れば、パルスオキシメーターと問診の組み合わせはPSGに比較しうる診断手段と成り得るのではないかと思われた。
3. 現在煩雑なPSGがn-CPAPの保険適応のための要件とされているが、患者背景や治療の必要性などからするともっと緩和されるべきではないかと思われた。

5. Methylphenidate が奏効した慢性疲労症候群(CFS)の一例

阿部 昭夫, 中津 裕代, 洲崎日出一 (徳島市立園瀬病院)

CFSは1988年に米国で診断基準が作られた新しい

ジャンルの症候群である。CFSは膠原病や感染症のほか精神的要素ももっている。いまだに原因不明で治療法も確立していない。私たちはMethylphenidateが奏効したCFSの一例を経験したので発表する。患者は36歳、男性で、独身、高校教師をしている。1992年4月頃から毎日残業をして遅いときは徹夜をすることもあった。1997年4月に職場が変わりワーカホリックではなくなった。1998年1月頃より37～38の発熱と全身倦怠感が出現するようになった。内科病院や総合病院では原因不明ということで当院を紹介された。1999年6月1日当院初診時、上記症状のほか喉の違和感、頸部リンパ節腫脹、筋力低下、筋肉痛、思考力低下、不眠などが見られCFSが疑われた。Maprotiline, Clomipramine, 補中益気湯などを使用したが無効であった。9月28日にMethylphenidate 20・投与したところ2週間後には「動く気力ができた」と訴え、2カ月後には不眠がなくなり発熱も減って、体のだるさも改善された。2000年1月から復職し経過も順調である。Methylphenidateは精神刺激薬とも呼ばれ、難治性うつ病やナルコレプシーに主に使われる。しかしCFSに対する効果も期待されており、本症例はそのことを示したとも考えられる。また本症例は燃えつき状態も改善されており、Methylphenidateの効果も否定できない。今後症例を増やして検討したい。

6. 炎症性腸疾患患者の不安と抑うつ

岡久 稔也, 三宮 勝隆, 四宮 寛彦, 日下 至弘, 多田津昌也, 六車 直樹, 岡村 誠介, 柴田 啓志, 伊東 進 (徳島大第二内科)

【背景】炎症性腸疾患 (IBD, 潰瘍性大腸炎とクローン病) は特定疾患の中で最も患者数が多く、近年増加傾向にある。IBDは若年で発症して再燃を繰り返し、あまり知られていない疾患であるため、患者は不安や抑うつ状態に陥ることがある。しかし、IBD患者の心理状態については十分に検討されていない。徳島県では平成10年以降、保健所を中心として患者の勉強会を開催し、知識の普及と精神的ケアに取り組んでいる。【目的】勉強会に参加したIBD患者の不安と抑うつ状態を調べるとともに、勉強会の効果を心理面から検討した。【方法】平成10年12月から11年11月の間に各保健所で行われた勉強会の参加患者のうち、不安と抑うつに関する調査を行った44例 (潰瘍性大腸炎14例, クローン病30例) を対象とした。不安の評価には状態・特性不安検査 (STAI),

抑うつの評価には自己評価式抑うつ尺度 (SDS) を用いた。勉強会後にも調査を行った26例 (潰瘍性大腸炎11例, クローン病15例) では、前後の比較も行った。【結果】勉強会前の状態不安, 特性不安, SDSの得点 ($m \pm SD$) は、各々、 49.8 ± 12.0 , 48.3 ± 13.1 , 39.3 ± 9.4 であった。勉強会後には状態不安と特性不安の軽減がみられた。【結論】IBD患者は強い不安状態にあり、勉強会を通じて疾患の正確な説明を行い病気に対する接し方を話すことは、不安の軽減に有効と考えられた。

7. 多発性骨髄腫の骨吸収病変に対するビスフォスフォネートの効果

橋本 年弘, 安倍 正博, 井下 俊, 大島 隆志, 柴田 泰伸, 尾崎 修治, 松本 俊夫 (徳島大第一内科) 小笠原光治 (海南病院内科) 小阪 昌明 (徳島県立海部病院内科)

【目的】多発性骨髄腫 (MM) に伴う骨吸収病変は、抗癌剤治療にも抵抗性かつ進行性であり、その進展防止は重要な臨床的課題である。近年ビスフォスフォネート (BP) がMMの骨病変に対する治療薬として期待されており、MMの治療経過中における骨代謝動態およびこれに及ぼすBPの効果を検討した。【方法】MGUS 2例, MM 29例を対象に、骨形成マーカーのオステオカルシン, 骨型ALPおよび骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン, CTxを化学療法・BPの投与前後に測定した。【結果】MM患者では、画像上骨病変を認めない症例においても骨吸収は亢進していた。化学療法により骨吸収マーカーは一過性に低下したが、M蛋白が低値に維持されていても骨吸収マーカーが再び上昇する症例が多く認められた。化学療法とBPの併用により骨吸収は持続的に抑制され、一部の症例では画像上骨病変の改善を認めた。またBPの投与後M蛋白が減少した症例も存在した。【総括】化学療法が奏功してもMM骨病変は進行性である。BPはその強力な骨吸収抑制作用によりMM骨病変の治療に極めて有用であることが示された。

8. ビルビン酸脱水素酵素異常症女児患者の遺伝子診断システムの確立

品原 久美, 大東いずみ, 伊藤 道德, 小川由紀子,
坂東 伸泰, 横田 一郎, 内藤 悦雄, 黒田 泰弘
(徳島大小児科)

ビルビン酸脱水素酵素 (PDH) 複合体は, ビルビン酸をアセチル CoA に変換して TCA サイクルに送り込む, エネルギー代謝上重要な酵素である。小児の難病のひとつである先天性高乳酸血症の病因としては, PDH を構成する蛋白のひとつである E1 α の異常に基づくものが多い。E1 α 遺伝子は X 染色体上に局在するため, 女児患者では X 染色体の不活化の偏りにより, 培養細胞を用いた酵素診断法だけでは診断が困難な場合がある。そこで, 今回我々は E1 α 異常症の遺伝子診断システムを確立し, その有用性を検討した。対象は, 臨床症状, 血中および髄液中の乳酸値, ビルビン酸値, 乳酸/ビルビン酸値から PDH 異常症が疑われたが, 培養リンパ芽球様細胞 PDH 複合体酵素活性が正常であった女児患者 14 人である。Human Androgen Receptor (AR) 遺伝子のメチル化の有無により X 染色体の不活化の偏りを検討し, 偏りの認められた症例に対して PCR-SSCP 法, ダイレクトシーケンス法により E1 α 異常症の遺伝子変異を解析した。11 人において X 染色体不活性化の偏りが認められ, そのうちの 4 人においてエクソン 9 および 10 にアミノ酸置換を伴う点変異を見出した。どちらの変異も正常対照では認められず, 病因であると考えられた。これらの結果から, 我々が確立した E1 α 異常症女児患者遺伝子診断システムは有用である。

9. シスチン尿症の原因遺伝子の同定と機能解析

瀬川 博子, 宮本 賢一 (徳島大栄養化学)
金井 好克, 遠藤 仁 (杏林大薬理学)
武田 英二 (徳島大病態栄養)

細胞膜を介するアミノ酸の輸送は, 基質選択性の異なる多様なアミノ酸輸送系によって行われる。最近我々は機能発現クローニング法により, 輸送系 L の機能特性を示すトランスポーター LAT 1 (L-type amino acid transporter 1) を同定し, LAT 1 は II 型膜糖蛋白質 4F2hc とヘテロダイマーを形成することによって機能することを明らかにした。4F2hc と部分的に高い相同性を有する rBAT (related to b0, + - amino acid transporter) は, I 型シスチン尿症の原因因子として知られ, 膜貫通

部位を一回しか持たない II 型膜糖蛋白質であり, 4F2hc と同様にアミノ酸トランスポーターと連結することにより機能すると考えられてきた。しかし II 型, III 型シスチン尿症の原因遺伝子は明らかではなく, rBAT と連結する分子と推定されていた。そこで rBAT と連結するアミノ酸トランスポーター BAT 1 (b0, + - amino acid transporter 1) を同定した。BAT 1 は 483 個のアミノ酸残基からなる 12 回膜貫通型の蛋白質であり, COS 7 細胞に発現させると単独では機能せず, rBAT と共発現させることによりはじめてアミノ酸輸送活性を示した。発現する輸送活性は, アミノ酸輸送系 b0, + に相当するものであった。BAT 1 は腎, 小腸に高発現しており, 腎近位尿細管刷子縁膜で rBAT と共存していることを特異抗体により確認した。よって BAT 1 は, II 型, III 型のシスチン尿症の原因遺伝子と考えられた。

10. びまん性肺胞出血を認めた MPO-ANCA 関連血管炎の 2 症例

松森 夕佳, 柿内 聡司, 白神 実, 西岡 安彦,
谷 憲治, 中村 陽一, 大串 文隆, 曾根 三郎
(徳島大第三内科)

佐竹 宣法, 泉 啓介 (同第二病理)

びまん性肺胞出血は全身性エリテマトーデス, 混合性結合組織病などの膠原病, Goodpasture 症候群にまれに合併する治療抵抗性の予後不良な肺病変として知られている。近年, 新たに肺胞出血をきたす疾患として抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性の血管炎症候群が注目されている。今回我々はびまん性肺胞出血を合併した MPO-ANCA 陽性の血管炎症候群を 2 例経験したので若干の文献的考察も含めて報告する。

症例 1: 66 歳, 女性。主訴は発熱, 乾性咳嗽。強皮症と肺胞出血を伴った顕微鏡的多発動脈炎の合併と診断した。ステロイド, シクロフォスファミド, 血漿交換にて加療し, 経過は良好であったが入院後 2 カ月目に脳出血を合併し死亡した。

症例 2: 48 歳, 女性。主訴は発熱, 皮疹, 浮腫。筋生検により Churg-Strauss 症候群と診断した。シクロフォスファミドとステロイドにて加療を行ったが, くも膜下出血, 肺胞出血, 腎不全, 消化管出血, 穿孔性腹膜炎を合併し入院後 50 日で死亡した。

一般に肺病変合併の MPO-ANCA 陽性血管炎の経過は急速で, 予後不良といわれている。当院の症例におい

てもステロイド、免疫抑制剤、血漿交換による治療を行ったが救命できなかった。MPO-ANCA 関連血管炎症候群で臓器出血合併の危険性が高い活動性の高い症例では、より早期に強力な免疫抑制療法を開始するとともに新たな治療法の開発も必要であると思われた。

11. RF 陽性 2 型糖尿病患者の臨床像とその免疫学的背景に関する検討

三谷 裕昭 (三谷内科)

【目的】RA に高 ICA 抗体レベルなどが報告されているが、RF 陽性 2 型糖尿病に関する報告は少ないため、その臨床、免疫学的検討を行った。

【対象と方法】対象は当外来通院中の 256 例で、食事療法群 113 例、Su 剤群 115 例、インスリン治療群 28 例である。臨床像比較検討のための各自己抗体は抗核抗体 (ANA)、抗甲状腺抗体 (AMA, ATA)、リウマチ因子 (RF)、抗 GAD 抗体である。さらに、経時的変化をみるため、IgG-RF、抗ガラクトース欠損抗体も検討した。

【結果】RF 陽性 30 例と陰性 226 例を比較すると、臨床的に年齢、性差、発症年齢、罹病期間、BMI、HbA1c に差異は認められなかったが、ANA と AMA は RF 陽性群が高頻度を示した。罹病期間別にみると、RF 陽性群で、罹病 5 年から 10 年の間に HbA1c は 6.9 から 8.2% に急上昇している。また、罹病 5 年以内では自己抗体が高頻度である。治療別成績では RF 陰性群の年齢分布は均一であるが、陽性群は Diet 群が Su 剤群より高齢であった。3 年間の経時的変化をみると、RF 陽性群のインスリン併用率は 3.3 から 17.4% に上昇していた。次に、罹病期間と RF 値との間に $r = -0.316$, $p < 0.1$ の負相関傾向を認めた。

【結語】以上より、糖尿病発症、増悪化 RA または RF の関与が疑われ、さらに、CD5B 細胞やインスリン抵抗性としてのサイトカインおよび上流の遺伝子が重要であり、糖代謝異常としての Ig の glycation、加齢による T、B 細胞の機能異常など多様な因子がリンクしていると推察された。

12. 硫酸アミカシンとイミペネム/シラスタチンナトリウムの併用療法が奏効した Sweet 病関連性

Mycobacterium. fortuitum 頸部リンパ節炎の 1 例

牧野 英記, 新川 邦浩, 西岡 安彦, 谷 憲治, 中村 陽一, 大串 文隆, 曾根 三郎 (徳島大第三内科) 村尾 牧子, 川島 綾, 高野 浩章, 滝脇 弘嗣, 荒瀬 誠治 (同皮膚科)

Mycobacterium. fortuitum (以下, M. fortuitum) は迅速発育菌群に分類される非定型抗酸菌の一種で、主に肺、皮膚が感染巣となる事が多い。今回、硫酸アミカシンとイミペネム/シラスタチンナトリウム(以下, AMK, IPM/CS) の併用療法が奏効した Sweet 病関連性 M. fortuitum 感染症の 1 例を経験したので呈示する。症例は 69 歳の女性で、主訴は発熱と頸部・鎖骨上窩リンパ節腫脹。平成 10 年 6 月より腋窩リンパ節非定型抗酸菌症 (M. intracellulare) の診断で他院で抗結核療法を開始し、効果を認めていたが、平成 11 年 5 月より新たに左頸部・鎖骨上窩リンパ節腫脹が出現。その後、全身性の皮疹と発熱も出現してきた。鎖骨上窩リンパ節の生検にて M. fortuitum による急性リンパ節炎と診断され、同時に、皮膚生検で好中球性紅斑が認められ、Sweet 病と診断された。M. fortuitum 頸部リンパ節炎に対して CAM + RFP + LVFX + EVM の多剤併用療法を行っていたが、効果がみられなかったため、EVM を中止し、AMK + IPM/CS の点滴静注に変更したところ著効し、頸部リンパ節は急速に縮小し、CRP も陰転化した。[総括] M. fortuitum によるリンパ節炎に AMK + IPM/CS の点滴静注が奏効した 1 例を報告した。

13. 当院における横川吸虫の虫卵陽性率

久次米佐映, 安達 由佳, 小路 純子, 小西 康備, 平賀 隆 (町立勝浦病院)

岡久 稔也, 三宮 勝隆, 多田津昌也, 伊東 進 (徳島大第二内科)

【背景】横川吸虫は小腸に寄生する吸虫で、多数の寄生により腸炎を起こす。第二中間宿主であるアユ、ウグイなどの淡水魚の生食品の摂取により感染するため、河川、湖沼のある地域に濃厚に感染がみられるとされている。勝浦病院はアユの産地として有名な勝浦川の流域住民を対象とする町立病院であり、患者には横川吸虫の高率な感染が予測される。しかし、徳島県下の横川吸虫の感染に関する十分な調査はなされていない。

【目的】今回、当院の入院患者における横川吸虫の虫卵陽性率に関する検討を行った。

【方法】平成9年から11年の3年間に当院に入院した患者のうち、入院時に便の虫卵検査を施行した479例（男女比0.45）を対象とした。虫卵の検出には便の沈殿法を用いた。虫卵陽性率を検討するとともに3カ月以上の間隔をおいて再検査を施行した59例については、薬剤での駆虫を行わない状態での陰性化率および陽性化率も検討した。

【結果】虫卵の陽性率は20.6%であり、虫卵陽性者の男女比は0.53であった。陰性化率は71.45%、陽性化率は18.2%であった。

【結論】当院の入院患者に横川吸虫の高率な感染が確認された。軽症例では放置しても1年後には陰性化するとされており、約7割の患者で陰性化がみられた。河川、湖沼のある地域の慢性の下痢症の患者に対しては、横川吸虫の感染の可能性も考えて虫卵検査を行うことが必要と考えられた。

14. 当科におけるOff pump CABGのpreliminary report
大谷 享史, 堀 隆樹, 増田 裕, 北市 隆,
富永 崇司, 藤本 鋭貴, 濱本 貴子, 黒部 裕嗣,
北川 哲也 (徳島大附属病院心臓血管外科)

1998年8月から2000年5月までに施行した、人工心肺を用いない冠動脈バイパス術(OPCAB)症例11例の手術成績と現状について報告する。

男性8例, 女性3例, 平均年齢69歳(62-77歳)である。病変はLMT+3VD1例, LMT+1VD1例, LMT1例, 3VD3例, 2VD2例, 1VD3例である。原則として人工心肺下の完全冠血行再建をめざすが, OPCABを選択した理由は, 胸部CTでの上行大動脈の高度の石灰化/粥状硬化病変の存在(7例), 脳血管障害(5例), 腹部大動脈瘤(2例), 悪性腫瘍(2例), 腎機能障害(1例), sustained VTを有する著明な心機能低下(1例)であった。手術は胸骨縦切開10例, 左第4肋間開胸1例で, 冠動脈吻合部位はLAD10カ所, LCX2カ所, RCA3カ所。バイパスグラフト本数は平均1.36本であった。使用グラフトは, 動脈グラフト13本(LIMA10本, GEA3本), 静脈グラフト2本であった。在院死は1例でsustained VTを有する心機能低下例であった。全例術後脳神経学的合併症を認めなかった。術後冠動脈造影施行例は5例で2例にグラフトの狭窄を認めた。

今後上記のような合併症を有するハイリスク症例が更に増加すると思われ, OPCABはそのような症例に対して手術適応の拡大と術後のQOLの向上を可能にする有用な方法がある。

15. 当院におけるステントグラフト内挿術の経験

濱本 貴子, 堀 隆樹, 増田 裕, 北市 隆,
富永 崇司, 大谷 享史, 藤本 鋭貴, 黒部 裕嗣,
北川 哲也 (徳島大附属病院心臓血管外科)

ステントグラフト内挿術は大動脈疾患に対する魅力的な治療法として導入されつつあるが, 未だその適応, システム, 合併症, 予後に対する議論が活発に行われている。当院においても, 倫理委員会の承認を得て平成11年7月より, 高齢, 呼吸機能低下例, 透析患者等のハイリスク症例に対し, 十分なインフォームドコンセントのもとに計5例のステントグラフト内挿術を経験した。症例の平均年齢71.4歳(52-86歳)で, 腹部大動脈瘤4例, ulcer like projectionを有する大動脈解離1例であった。ステントグラフトは術前のCTと血管造影より, 適当なthin wall人工血管にZステントを内挿させ, ハンドメイドで作成した。作成したステントグラフトはストレート2例, tapered2例, Y型1例で, taperedの2例に対しては同時に腸骨動脈バイパス術を行った。Y型ステントの1例のみが腸骨動脈の狭窄屈曲のために挿入不可能で, 後日, 開腹下人工血管置換術を施行された。その他の4例は内挿術に伴う大きな合併症もなく, 術後CTおよび血管造影にてendoleakを認めず良好な経過を得ている。未だ一年にも満たない経過観察期間であるが, 現時点では, 高齢化社会で更に増加するであろうハイリスクの大動脈疾患に対する低侵襲治療として, ステントグラフト内挿術は有用であると思われる。

16. 徳島大学第一外科及び関連施設での過去10年間の大腸直腸癌手術治療成績

大塚 敏広, 寺嶋 吉保, 黒田 武志, 佐々木賢二,
田代 征記 (徳島大第一外科)

当院当科並びに関連16施設における過去10年間(1990-1999)における, 大腸直腸癌手術症例の治療成績について報告する。

17施設の手術総数は5486症例で, 施設別の症例数は17例から1081例に分布していた。年次別の手術件数は年々

増加傾向が認められた。術式については、結腸切除術 / 直腸切除術が増加しているのに対して直腸切断術はほぼ一定で増加を認めなかった。

当科の初発大腸癌症例の治療成績では、病期別5年生存率は、病期Ⅰで97.1%，病期Ⅱで79.7%，病期Ⅲaで76.5%，病期Ⅲbで44.8%，病期Ⅳで11.9%であった。特に同時性肝転移H因子については、H0，H1，H2の各々の5年生存率は、74.9%，66.7%，0%（H2の3年生存率は22.2%），H3症例では同時性肝切除+異時性肺切除で5年生存中の1例を得て、5年生存率は7.1%となった。特にH因子については、日本大腸癌研究会の全国集計報告（H1，H3の16.5%，1.8%）と比較して、良好な結果が得られている。関連施設での治療成績もほぼ全国集計の成績を示したが、症例数、消息判明率の違いにより、ステージ別の5年生存率にばらつきが認められた。

17. 大腸がん患者の QOL 評価の試み

多田 敏子，桑村 由美，南川 貴子，橋本 文子
（徳島大医療技術短期大学部）

寺嶋 吉保，田代 征記（徳島大第一外科）

【目的】治療方法や病気の経過によって、がん患者のQOLがどのように変化するのかを明らかにする。

【方法】大腸の手術を受ける患者で、同意の得られた者に手術前後に面接調査を行った。QOLの測定は、Karen W.らが開発し、信頼性および妥当性が証明されている30項目からなるEORTCの尺度の日本語版を、作成者に了解を得て用いた。調査は平成11年10月から12年1月の間に行った。今回は、QOLと活動性尺度について分析した。

【結果および考察】対象者7人（平均年齢65歳）の結果から、総合的なQOLや認識に差はなかったが、身体的および役割活動性において、手術前後に有意な差が認められた。

18. 未破裂脳動脈瘤の診断と治療

宮本 理司，兼松 康久，藤本 尚己，日下 和昌
（徳島市民病院脳神経外科）

当科において直達手術を行った未破裂脳動脈瘤の診断と治療成績について検討を加え、報告する。

【対象】1992年1月より2000年4月までに直達手術を

行った未破裂脳動脈瘤患者は227症例（男性76例，女性151例，年齢は21歳から81歳，平均年齢59.1歳）であった。256個の動脈瘤に対し、236回の手術を行った（多発例は26例，複数回手術は9例）。また同時期に手術された破裂脳動脈瘤患者は72症例（男性26例，女性46例，年齢は20歳から81歳，平均年齢58.2歳）であった。

【結果】clipping194例，coating42例，wrapping13例，総頸動脈結紮及び閉塞7例であった。周術期 morbidity は4例（1.8%） mortality は1例（0.4%）にみられた。手術合併症4例のうち3例は、強動脈硬化病変に伴う脳梗塞を併発、1例は large size の眼動脈瘤術後に視力障害を来した。死亡例は慢性腎不全患者の術後悪化に伴うものであった。

【結論】頭痛及び脳血管障害を有する患者は積極的に脳動脈瘤有無の検索を行うべきである。また動脈硬化の強い例では虚血症状を起こしやすいため、手術の際、特に慎重な操作が必要と考えられた。加えて coating や wrapping 例においても現在まで破裂例はなく、clipping により新たな神経脱落症状を呈すると予想された場合には有効な治療法と考えられた。

19. 民間療法により右下肢に広範囲壊死を来した1例

南 満芳，荒瀬 誠治（徳島大皮膚科）
山中 健生（同形成外科）
遠藤 健次（同整形外科）

患者は52歳，女性。平成11年4月頃，右膝窩部の皮下腫瘍に気付いた。近医を受診し，総合病院整形外科への紹介状をもらったが，下肢を切断されることを恐れそのまま放置していた。平成11年7月より東京の某民間療法の寮に入所し，氷を患部に1日中当てる冷却療法を行っていた。しかし10月頃から右下肢の腫脹が強くなり，さらには皮膚が黒変し悪臭を放つようになった。12月5日家族が患者を連れ戻しにきたが，徳島への帰路途中で意識消失を来し，近畿地区の医科大学附属病院に緊急入院した。敗血症性ショックと診断され抗ショック療法，抗生物質投与を行ったところ，全身状態はやや落ち着いたため平成11年12月17日当院に転院した。初診時腓骨以下の下肢全体が黒色壊死となり，熱発も続いていたため，直ちに膝上12cmでの右下肢切断と右大腿部壊死組織のデブリードマンを施行した。その後，右大腿の皮膚欠損部には2回メッシュ植皮を行い平成12年3月16日に略治退院した。最近，民間療法や新興宗教教団の儀式的行

為により原病が悪化し、重篤な後遺症を残したり、さらには死亡に至った事例が報道され社会問題となっている。しかしこの背景には、現代医療に対する多くの人々の不満、特に良好な医師患者関係の欠如、医原性疾患、医療事故の多発などが関係しており、我々はこの点について再考し日常診療にあたる必要があると考える。

20. 当救命救急センターにおける交通外傷症例についての検討

渡部 豪, 三村 誠二, 古谷 俊介, 森田奈緒美, 木下 聡子, 松浦 宏枝, 黒上 和義 (徳島県立中央病院救命救急センター)

交通外傷への対処は救急告示制度が昭和39年にできた当時から、救急制度充実の1つの大きな目標とされてきた。現在、救急医療体制や施設は全国的に量的な整備はなされているものの、必ずしも質的に充実しているとはいえず、特に災害医療、多発外傷、熱傷等への対応の遅れが指摘されており、本県もその例外ではない。さて、当救命救急センターは昭和55年より厚生省より指定された3次救急医療施設であるが、実際には1次から3次までの救急患者が混在したままの状態である。交通外傷についても例外ではなく、四肢の打撲など軽症の患者から多発外傷、CPAOA といった救急特異的な3次救急患者までを扱ってきている。

平成11年度についてみると、救命救急センター受診者総数9,703名のうち、319名が交通外傷による受診であり、うち、198名は救急隊によって搬送されていた。毎年交通外傷は救急隊による搬送の15%程度を占めている。

最近5年間にわたる当救命救急センターの交通外傷症例についてまとめ、これを踏まえて当救命救急センターに求められる役割と徳島県に必要とされる救急システムについて検討する。

21. 救急隊の Vital signs check data 特に Blood Pressure data 変動の検証

篠原 隆史, 齋田 幸男, 森本 幸治, 河野 佳弘, 山添 純二, 村田 武司 (阿北消防組合東消防署) 三村 誠二, 古谷 俊介, 森田奈緒美, 木下 聡子, 松浦 宏枝, 渡部 豪, 黒上 和義 (徳島県立中央病院救命救急センター)

当救急隊は Automated Noninvasive Blood Pressure

Monitors 導入以降、搬送患者の Vital signs を搬送先病院に引き継ぎ事項として提供している。しかし、我々救急隊員は経験的にこれらの data のうち特に血圧の値が車内で変動する事を知っている。今回、当救急隊が本年3月から6月までに搬送した患者の内、血圧測定が可能だった症例全数について調査を行った。測定は、患者収容後の現場出発直後、搬送途上、病院到着直前に行った。また、調査群を外傷の有無別、疾患別等に区分し、その値の変動について検証した。今回、搬送に長時間を要した事例については、患者収容後に、車内で at intervals に数値の測定を行いその変動についても検証した。数値変動の要因としては、測定器具側の信頼性、測定手技の問題、患者自身の病態変化が考えられ、それぞれについて考察した。

22. 院外心停止患者に対する特定行為実施の経験

- 現状と問題点 -

増原 淳二, 大寺 雅仁, 近藤 祐司, 大西 利夫
(板野東部消防組合)

三村 誠二, 古谷 俊介, 森田奈緒美, 木下 聡子, 松浦 宏枝, 渡部 豪, 黒上 和義 (徳島県立中央病院救命救急センター)

【はじめに】

平成3年の救急救命士法の施行により救急現場での医療行為(特定行為)が認められている。特定行為とは、CPA 患者に対して医師の指示の下に「器具を用いた気道確保」、「心室細動時の半自動除細動器による除細動」、「乳酸加リンゲル液による静脈路確保」の3医療行為をいう。実際の現場ではこれらの特定行為が実行される事がまだ少ないのが現状である。今回我々は、特定行為を実施した2例のCPA 症例を経験した。これにより特定行為を行う現状と問題点について検証した。

【症例】

症例1, 80才の女性で自宅居間にてCPA 状態で家族に発見された。症例2, 61才の男性で自宅寝室にてCPA 状態で発見された。いずれも救急隊の眼前心停止ではなく、現場で特定行為を実施して病院へ搬送した。結果はいずれも救命できなかった。

【考察】

現行の救急救命士法では、特定行為を実施するには医師の具体的指示の下でなければ特定行為は実施できず、従来通りの心肺蘇生術のみとなる。もし指示病院へ連絡

がつかない場合は特定行為が実施できない。また指示を出す医師も現場で活動している救急救命士との信頼関係の構築が前提である。メディカル・コントロールのシステム構築が必要である。

【結語】

特定行為を実施した2例のCPA症例を経験し、また特定行為を行う上での現状での問題点を考察した。CPA症例に対する特定行為の実施率を上げ、蘇生率を向上させるためである。今後は現場に応じた特定行為を実施できる救急救命士の養成、現場と医療施設とのより密な連携が望まれる。また、バイスタンダーCPRの普及が急務である。

23. 脳卒中ケアの home front

齋藤 勝彦, 齋藤 陽子, 齋藤 博彦, 近藤 隆昭, 檜澤 一夫, 足立 智子, 明石 清人, 中野 譲次, 森下 照大, 大石 晃久, 岡路いずみ, 櫻川 隆, 土肥 武司, 赤壁 省吾, 川原 礼子, 芳村由美子
(徳島リハ病院, 3D画像センター, リハセンター, 健管センター)

平成12年1月より平成12年6月までの当院で急性期を離脱した脳卒中58例につき検討した。もとより先賢の学問業績に何ら加筆しうる新知見もなく発表価値も疑問視されるものであるが、当院における画像計量による管理と廃用萎縮にたいする集団リハ訓練(平成12年5月13日NHK TV 科学番組「サイエンスアイ」で放映)について発表の機会が与えられ、最新医学の厳しいご批判を戴ければ今後の治療改善に役立つと考える。

【方法】機能解析付きMRI, マルチスライスCT (SIEMENS)による頭蓋内血管形状, 頸動脈形状, 心MRAと心超音波(Aloka)による心機能解析, 眼底所見(Canon)と加圧脈波計(フクダ電子)による動脈性状, 体脂肪(フクダ電子), 血液因子による脂肪代謝と耐糖能を検討した。

【結論】亜急性期以降の脳卒中リハ治療は, 厚生省の定める理学療法, 作業療法だけでは全く不十分である。言語療法の重要性と非麻痺側四肢の廃用萎縮への適切な対応が求められる。一方, 高度の脳神経学の専門性を要求される急性期と異なり亜急性期以降の医療は畢竟, 加齢に起因する血管病態, 生活習慣病などの基礎疾患治療にすぎない。比較的高齢者の正確な病状把握には非侵襲性高度診断機器は有用であった。

さらに医療と共に人生経験の豊富なケースワーカーが個々の家族, 生活まで熟知して全人的サービスをする姿勢が要求される。極めて平凡ながら現実には実施に多くの困難を伴う結論となった。

24. 介護保険最前線の諸問題

手束 昭胤, 手束 直胤, 國友 一史, 曾我 哲朗, 佐藤 浩充, 八木 恵子, 手束 典子, 濱野 浩二
(医有誠会 手束病院)

日根 其二, 三村 康男, 中西 美幸(老人保健施設喜久寿苑)

仁田ミチ子, 天野 智子, 吉原 由美, 秋田 英子, 吉方 真弓, 田口 悦子, 河野 貞子, 武田 艶子, 阿部 啓子((社福)有誠福祉会)

介護保険法が, 平成12年4月1日から施行された。260万人と見込まれる寝たきり, 痴呆や虚弱の高齢者への介護は, 10万を越える事業者でサービスを競うことになる。

国も3年間のモデル事業を実施し, 都道府県医師会も, 医療界に及ぼす影響の甚大なるを, 危惧しつつ, 熱心に取り組んできた。

厚生省も「走りながら直していきたい」とスタートし, 開始わずか2ヶ月であるが, 果たして, 実際の地域における介護保険制度の現場では如何であろうか。

そもそも, 新しい有益な制度というものは, 一つが犠牲的であっても, 他方が大きく益するものでなければならない。

現状では, 利用者にとって, 情報と説明不足, 理解不足があり, 先の措置制度より, 特に介護度の高い人程, 利用者負担増となり, 又, 各要介護度の支給限度額満額は自己負担が多くなるので, 使わない人も多く, サービス提供事業所側にとっても, 訪問, 通所等の在宅サービスは, 措置費制度より契約となり, 又, 自立者に対する生きがい支援事業の負担も大きく, 需要減となり, 経営上厳しい。

市町村にとっても, 一年半後の保険料徴収, 予防給付, 市町村特別給付, 保険福祉事業や低所得利用者負担対策や苦情処理等, 大きな物心両面の負担増で, 三者共不満は大きい。介護保険料をとらない現在でも, 多くの苦情や問題点が続出し, 3年後の法律改定を待たずに, 早期見直しをしなければならない。

医療と介護・看護は切っても切れない関係で, 日医の提唱する介護・看護, 保健にも対応できる, 高齢者医療

介護保険の創設が待たれる。

25. 実地医療現場における音楽療法の効果について

大塚 明廣（阿波町大塚内科）

21世紀は、医師が診断して薬を処方し、患者が機械的にそれに従う時代から、患者自身が自分の健康や幸福に責任を持つ時代となる。患者である私たちは、音楽と自分で発する音を用いる事で、自分自身のリズムやサイクルにもっと敏感になることができる。一方、現在、すでに世界中の何万という医師、看護婦、そして、心や体を治療する音楽療法士たちが、音楽を実際に活用している。とくに、アメリカにおいては、1870年代より現在までに、音楽療法は、様々な疾病の治療に取り入れられ、その科学性についても説明されてきた。

音楽療法の科学性については、さまざまな分野におい

て議論され、その効果について実証されると思われるが、私達は、地域医療に取り組む開業医の一人として、すでにその効果が認められているものについて、実際の医療現場に取り入れる事を試みた。アメリカの多くの大学病院では、手術の前後に音楽療法を取り入れ、多くの成果を上げている。

今回、私の診療所では、胃や大腸の内視鏡検査中に患者の好みの音楽を聴いてもらう事により、内視鏡検査の苦痛を和らげる試みを行い、一定の結果を得たので報告する。

特に、消化器を専門とする開業医は、内視鏡検査を患者にスムーズに受けってもらう事が、特に要求される。音楽療法を用いることにより、患者の苦痛が和らぎ、いつも進んで検査を受けてもらえるようになれば、検査が嫌で検査を受けずに、癌の早期発見が遅れる不幸なことは、かなり減少すると思われる。

雑 報

第12回徳大脊椎外科カンファレンス

日時 平成12年8月13日(日)8:30~14:50

会場 ホテルクレメント徳島

一般演題

1. アスペルギルスによる真菌性脊椎炎の一例

黒部市民病院整形外科 玉野 健一, 吉栖 悠輔,
今田 光一, 細川 智司,
油形 公則, 仲井間憲成
黒部市民病院内科 高見 昭良
成尾整形外科病院 川崎 賀照

症例は70歳, 男性。急性リンパ性白血病と診断され治療を受け完全寛解となり1999年5月退院。しばらくして骨髄穿刺で白血病細胞が11.2%みられ早期再発と診断され内科再入院となる。その頃より腰痛出現し整形外科へ紹介を受ける。初診時, 右下肢の軽度の筋力低下と両下腿の知覚鈍麻があったが排尿障害はなかった。各種画像所見, 検査データより脊椎カリエス, 化膿性脊椎炎および転移性脊椎腫瘍を疑い needle biopsy を施行。培養検査でアスペルギルスが同定された。抗真菌剤投与を開始し, 一旦腰痛, 下肢痛とも軽減したが, 白血病の急激な悪化とともに腰痛も増悪。12月末より意識障害出現, 1月2日に死亡した。深部真菌症の多くは免疫不全宿主にみられる日和見感染症である。脊椎炎の起炎菌としてカンジダによる報告例は散見されるが, アスペルギルスによる報告例は少ない。今回, 稀なアスペルギルスによる脊椎炎を経験したので報告する。

2. 胸椎 OPLL・OYL に広範囲後方除圧術を行った2例

徳島市民病院整形外科 千川 隆志, 竹内 錬一,
島川 建明, 松永 厚美

今回胸髄症を呈した2例に対して頸胸椎広範囲脊柱管拡大術, 椎弓切除術を行ったので報告する。

【症例1】45歳女性, 主訴: 歩行障害。犬の散歩中転倒後, 10日目に両下肢のしびれ増悪し歩行不可となり, 平

成3年T6/7前方除圧固定術を施行。歩行可能となり経過観察中, 平成11年9月より体幹で胸部以下に知覚障害, 両下肢の筋力低下(MMT2~3), 尿失禁を認めJOA scoreは2/11であった。C6/7, T3/4のOPLL, C5/6, T2/3, T3/4のOYLによる, 頸胸椎移行部での多椎間の圧迫を認めた。平成12年2月C4~T2 laminoplasty, T3 4 en bloc laminectomy を施行し術後直後は知覚, 筋力とも軽度改善したが, 胸椎後弯のわずかな増強もありJOA scoreは3.5/11にとどまった。

【症例2】39歳女性, 主訴: 歩行障害。平成11年10月より体幹で臍部以下に知覚低下がみられ, 両下肢の筋力低下(MNT4)と, 下肢腱反射亢進を認め, JOA scoreは4.5/11であった。C3~7, T4/5, 5/6のOPLL, T4/5, T5/6, T10/11, T11/12, T12/L1のOYLを認めた。上位胸椎と下位胸椎の2カ所で著大な圧迫を認めたがEMGよりT4/5が責任病巣と考え, 平成12年3月C3~T2 laminoplasty, T3 5 en bloc T6 dome laminectomy を施行した。術後JOA scoreは9/11と改善した。

3. 仙骨脊索腫の1例

麻植協同病院整形外科 小坂 浩史, 三上 浩,
岡田 祐司, 米津 浩

今回我々は前方, 後方より摘出した仙骨脊索腫の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。患者: 55歳 男性 現病歴: 昨年9月初め頃より, 右仙骨部の痛みを自覚するも自製内であり放置していた。今年1月より右仙骨部から会陰部にかけてのシビレも出現し, 仙骨部の痛みが増強してきたため近医受診。X-Pにて仙骨腫瘍が疑われ2月7日当科に紹介された。現症: 肛門周囲から会陰部にかけて右側優位に知覚鈍麻を認めるも両下肢の筋力低下はなかった。X-P上仙骨の骨透梁像を認めMRIでは仙骨前方に突出し直腸, 膀胱を圧排する10×8×9.5cm大のTumor Massを認めた。また右側は仙腸関節まで浸潤していた。入院後Open Biopsyを行い脊索腫と診断され3月13日に手術を施行した。手術はまず仰臥位にて正中縦切開にて侵入し, 血管を結紮後腫瘍の周囲を手指的に剥離し, 骨盤腔側の腫瘍を摘出した。続いて腹臥位にて後方より逆Y字切開にて侵入し仙骨尾骨を露出し右側は仙腸関節からS1/2レベル, 左側はS2/3レベルで仙骨を切断した。左腸骨稜より骨採取し右仙腸関節に骨移植後sacral barにて固定した。手術時間は7時間35分, 出血量は3300mlであった。

4. Tethered cord syndrome を呈した dermoid cyst の 1 例

健康保険鳴門病院整形外科 寺井 智也, 辺見 達彦,
兼松 義二, 藤井 幸治,
三代 卓哉, 酒井 紀典

症例は50歳の女性。主訴は腰痛及び右下肢の疼痛及びしびれ感, 現病歴は, 平成5年頃より腰痛, しびれ感出現していた。平成11年10月症状増悪し当科受診。神経学的所見は右下肢の知覚障害, 軽度の排尿障害, 両下肢腱反射亢進を認めた。局所所見は仙骨部の多毛, 皮膚陥凹, 圧痛を認めた。画像所見上は二分脊椎を認め, 硬膜嚢末端に cystic lesion を認め, tethering による low placed conus を認めた。untethering を目的として椎弓切除術, cyst 摘出術を施行した。

病理診断は dermoid cyst であった。術後約7カ月の現在, 肛門周囲の知覚障害, 若干の排尿障害が残っているが, 日常生活に支障はない。

5. 脊髄虚血再還流障害における lipo-PGE 1 の効果の検討

成尾整形外科病院 日比野直仁, 成尾 政因
熊本大学臨床検査医学教室 内場 光浩, 成尾政一郎,
岡嶋 研二
徳島大学整形外科 田岡 祐二

【目的】リポ化プロスタグランジン E 1 (lipoPGE 1) のラット脊髄虚血再環流モデルに対する効果を検討した。

【方法】ラットの左大腿動脈より挿入したカテーテルを動脈弓で inflate し20分間の脊髄虚血後, 再灌流させる脊髄虚血再灌流モデルを作製し, 虚血開始5分前に lipoPGE 1 を1.74mg/kg, 5 mg/kgを右大腿静脈より one shot で投与した。対照として生理食塩水を投与した control 群, カテーテルのみを挿入した sham 群を用い, 運動機能の評価及び, 損傷脊髄の活性化好中球集積の指標となる myeloperoxidase (MPO) 活性を測定した。

【結果】lipoPGE 1 投与群は非投与群と比較して運動麻痺を有意に軽減し, 損傷脊髄組織における MPO 活性の上昇を抑制した。

【考察】lipoPGE 1 は好中球の活性を抑えることで好中球からの炎症性メディエーター放出を抑制し, 血管内皮細胞の障害を軽減することで脊髄損傷後の運動麻痺を軽減したと思われる。

6. リコンビナントトロンボモジュリン (r-TM) はプロテイン C (PC) を活性化することで実験的脊髄損傷後の運動麻痺を著明に軽減する

徳島大学医学部整形外科 田岡 祐二
熊本大学医学部臨床検査医学 岡嶋 研二

【目的】脊髄損傷 (SCI) 後の運動麻痺に対する r-TM の効果について解析し, r-TM の脊髄損傷治療薬剤としての有用性について検討を加えた。

【方法】SCI はラット脊髄圧迫法により作成, 運動機能評価 (inclined plane 法), 損傷部位の白血球集積 (MPO 活性), サイトカイン産生 (TNF 産生) を測定した。

【結果】損傷21日後の運動機能 (各群 n = 10) は SCI 群で45度が, r-TM 投与により51度と著明に改善した。損傷後著明に上昇した MPO 活性, TNF 産生は r-TM 投与により有意に抑制されたが, この効果は PC の活性化を阻害する抗 r-TM モノクローナル抗体併用で消失した。白血球減少ラットでも r-TM 投与と同様の治療効果が得られた。

【考察】今回の実験結果から r-TM は PC を活性化することで抗サイトカイン作用を発揮し, 脊髄損傷部の活性化白血球の集積およびその作用を抑制し運動麻痺を軽減していると考えられる。

7. MRI からみた腰部脊柱管面積に占める硬膜外脂肪組織面積の割合

三豊総合病院整形外科 美馬 紀章, 遠藤 哲,
長町 顕弘, 宮武 慎,
高橋 光彦

【目的】特発性腰部硬膜外脂肪腫症は過形成した硬膜外脂肪組織により, 神経組織が圧迫を受け, しびれ, 疼痛や麻痺を呈する疾患である。しかし, 硬膜外脂肪過形成の程度と発症の関連については未だ不明な点が多い。今回, 特発性腰部硬膜外脂肪腫症診断の一助とするため, MRI からみた腰部脊柱管面積に占める硬膜外脂肪組織面積の割合を測定したので報告する。

【対象および方法】対象は何らかの腰部症状あるいは臀部下肢症状を有し, MRI を撮影した83例である。男性36例, 女性47例, 平均年齢は57歳であった。T1強調横断像から, NIH image software を用いて L3/4, L4/5, L5/S1 における脊柱管面積, 硬膜外脂肪組織面積を測定し, 腰部脊柱管面積に占める硬膜外脂肪組織面積の割合 (R) を求めた。年齢, 性別, Body Mass Index (BMI)

と R の関連について検討した。

【結果】全ての椎間において、R と年齢、性別、BMI の間には有意な関連はみられなかった。L3/4, L4/5, L5/S1 における R の平均は、それぞれ、 0.44 ± 0.14 , 0.46 ± 0.14 , 0.57 ± 0.18 であった。

8. SNPs を用いた OPLL 疾患感受性に関する解析
徳島大学医学部整形外科 酒井 紀典, 井形 高明,
加藤 真介, 西良 浩一

徳島大学ゲノム機能研究センター遺伝情報分野

板倉 光夫

徳島大学医学部分子栄養学講座

吉本 勝彦

【目的】これまで脊椎後縦靭帯骨化症(OPLL)は、Koga et al.による91対の罹患同胞を用いた解析により、ヒト第6染色体p21.3のCOL11A2遺伝子の多型との相関関係が報告されている。しかしながら、COL11A2遺伝子多型の関与は男性患者群のみ強く、女性患者群では別の遺伝子座が関与している可能性などが示唆されている。そこですでに報告されているCOL11A2遺伝子のSNPs(single nucleotide polymorphisms)に加え、新たにCOL11A2遺伝子の3'側の領域のSNPsについて解析し、患者対照研究(case-control study)を行った。

【対象および方法】徳島県全域のOPLL患者81名(男性49名,女性32名),非患者76名(男性37名,女性39名)よりインフォームド ConsentのもとゲノムDNAを抽出し、多蛍光PCR-SSCP法にて多型のscreeningを行い、 χ^2 検定にて有意差の検討を行った。移動度の異なるバンドの認められた領域については、SNPを塩基配列決定により確認した。

【結果】COL11A2遺伝子の5箇所(3'側)のSNPsについては、exon 6(+28), intron 6(-4), exon 43(+24)の3箇所(3'側)で患者対照群で有意差を認めた。しかしこれらは過去の報告とは異なる有意差の分布を示し、また異なる塩基置換を示す部位も認められた。今回COL11A2遺伝子3'側下流領域に存在するAlu Jb repeat上に患者対照群で有意差($p=0.00022$)を示すSNPを見出した。さらにこの新規SNPに関して男女別に検討したところ、男性患者群($p=0.01314$),女性患者群($p=0.00791$)とそれぞれ有意差を認めた。

【考察】今後、COL11A2遺伝子3'側下流領域からAlu repeat周辺にかけてのさらなる詳細なSNPsの検討と

Alu repeat配列などnon-coding領域の上におけるSNPsの意義ならびにCOL11A2遺伝子機能への関与の検討が必要と考えられる。

9. 経皮的髄核摘出術による頸椎椎間板ヘルニアの実際と治療成績

浜脇整形外科病院 板東 和寿, 浜脇 純一,
村瀬 正昭, 山中 一誠,
林 義裕, 森田 真也

【はじめに】腰椎椎間板ヘルニアに経皮的髄核摘出術(PN)を施行し、その実際と治療成績を報告する。

【対象及び方法】1994年以降PNを施行した51例中45例(平均年齢41.7歳)を対象。全例Surgical Dynamics社製Nucleotome Systemを使用。術後追跡期間平均38.8カ月。臨床成績評価は疼痛スコア及び大和田らの神経根症治療判定基準を用いた。

【適応】1) soft disc herniation, 2) 1カ月以上の保存療法が無効, 3) 画像上不安定性および脊柱管狭窄がない, 4) MMTで3以下麻痺がないものとした。

【手技】頸椎伸展位で用手的に頸動脈を外側に、食道を内側によけ局所麻酔下約2mm切開し、ガイドを刺入し、イメージ下先端が椎間板内に入ったことを確認し、カニューラ、外筒、続いてプローベを刺入し吸引を開始する。

【結果】吸引時間平均30.9分、摘出量は平均0.67グラム。疼痛スコアは術前平均2.58点が調査時平均5.07点で改善率71.9%。大和田らの神経根症治療判定基準では優良で84.4%だった。Discographyのleak, 再現痛の有無では成績に有意な差はなかった。

【考察】保存治療に抵抗するCDHに対しPNを行い満足できる結果を得た。本法は適応基準のもと症例を選び、手技に習熟した術者が行えば、有効な治療法であると思われる。

10. MEDシステムの適応の拡大

高松赤十字病院整形外科 加藤 善之, 八木 省次,
大久保英朋, 三橋 雅,
西岡 孝, 大齒 浩一,
平尾 文治

【目的】今回我々は、外側型の腰椎椎間板ヘルニア(LDH)と腰部脊柱管狭窄症(LSS)にMicroendoscopic

Discectomy (MED) System を応用し良好な成績を得られたので報告する。

【対象および方法】外側型 LDH は 3 例で、年齢は 52 ~ 67 歳、椎間レベルは L4 / 5 ・ 2 例と L3 / 4 ・ 1 例であった。LSS は 3 例で、年齢は 65 ~ 76 歳、L4 / 5 ・ 2 例と L3 / 4 ・ 1 例であった。

【結果】外側型ヘルニアでは、正中より 4 横指外側から上位横突起の基部を land mark として tubular retractor を設置する。Intertransverse muscle を切除すると神経根が確認でき、これを外上方によけてヘルニアを摘出し

た。手術時間は各々 90 ~ 183 分で、3 例とも術前の下肢痛は消失した。LSS には、通常の LDH でのアプローチにて行った。エアードリルを用いて lateral recess を開放し、discectomy も追加した。手術時間は 95 ~ 123 分で、術前の下肢痛と間欠性跛行は改善された。

【結語】外側型 LDH に対する MED は open surgery と比べはるかに侵襲が小さく、非常に有用であると考えられた。LSS については、エアードリルの併用によって部分椎弓切除が可能であり、症例を選べば MED の適応になると思われた。

四国医学雑誌投稿規定

(1997年5月12日改訂)

本誌では会員および非会員からの原稿を歓迎いたします。なお、原稿は編集委員によって掲載前にレビューされることをご了承ください。原稿の種類として次のものを受け付けています。

1. 原著, 症例報告
2. 総説
3. その他

原稿の送付先

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15

徳島大学医学部内

四国医学雑誌編集部

(電話) 088 - 633 - 7104 (内線2617); (FAX) 088 - 633 - 7115 (内線2618)

e-mail: shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってフロッピーディスクも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。図の大きさは原則として横幅が10cm(半ページ幅)または21cm(1ページ幅)になるように作成してください。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1, 3) ...]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
- 著者多数
2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
 3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本(一部)
4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法(緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214

- 単行本（一部） 5 . Sadron, C.L. : Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In*: The Nucleic Acids (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol .3 ,Academic Press, N.Y . ,1990 ,pp .1 37
- 訳 文 引 用 6 . Drinker, C.K. and Yoffey, J.M. : Lymphatics, Lymp and Lymphoid Tissue, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass ,1971; 西丸和義, 入沢宏 (訳): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京 ,1982 ,pp .190 209

掲 載 料

- ・ 1 ページ, 5 ,000円とします。
- ・ カラー印刷等, 特殊なものは, 実費が必要です。

フロッピーディスクでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1 . Mac を使う方へ

- ・ ソフトはマックライト, ナイサライター, MS ワード, クラリスワークスを使用してください。
- ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

2 . Windows を使う方へ

- ・ ソフトは, MS ワード, クラリスワークスを使用してください。
- ・ その他のソフトを使用する場合はテキストで保存してください。

2) 保存形式について

- 1 . ファイル名は, 入力する方の名前 (ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください) にして保存してください。

(例) 四国一郎 - 1
名前 ファイル番号

- 2 . フロッピーの形式は, Mac , Windows とともに 2 HD (3 .5 インチ) を使用してください。

3) 入力方法について

- 1 . 文字は, 節とか段落などの改行部分のみにリターンを使用し, その他は, 続けて入力するようにしてください。
- 2 . 英語, 数字は半角で入力してください。
- 3 . 日本文に英文が混ざる場合には, 半角分のスペースを開けないでください。
- 4 . 表と図の説明は, ファイルの最後にまとめて入力してください。

4) 入力内容の出力について

- 1 . 必ず, 完全な形の本文を A 4 版でプリントアウトして, 添付してください。
- 2 . プリントアウトした本文中, 標準フォント以外の文字 (α , β , 等), 記号 (\pm , μ , 等), 数字 (括弧のついた数字 (1) , 丸で囲んだ数字, 等), 単位 (ml , mm , 等) は青色で囲んでください。
- 3 . 斜体の場合はアンダーラインを, 太字の場合は波線のアンダーラインを青色で引いてください。上付きの文字は上開きのくさび (cm^2), 下付きの文字は下開きのくさび (H_2O) を青色で書いてください。
- 4 . 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

四国医学雑誌

編集委員長： 久 保 真 一

編集委員：	泉 啓 介	伊 東 進
	齋 藤 晴比古	武 田 英 二
	田 代 征 記	福 井 義 浩
	馬 原 文 彦	門 田 康 正

発 行 元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Shin-ichi KUBO

<i>Editors</i> :	Keisuke IZUMI	Susumu ITO
	Haruhiko SAITO	Eiji TAKEDA
	Seiki TASHIRO	Yoshihiro FUKUI
	Fumihiko MAHARA	Yasumasa MONDEN

Published by Tokushima Medical Association
in The University of Tokushima School of Medicine,
Tokushima 770 8503, Japan

四国医学雑誌 第56巻 第5号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成12年10月15日 印刷

平成12年10月25日 発行

発行者：大西克成

編集者：久保真一

発行所：徳島医学会

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部内

電話：088 633 7104

FAX：088 633 7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部

印刷人：乾孝康

印刷所：教育出版センター

〒771 0138 徳島市川内町平石徳島流通団地27番地

電話：088 665 6060

FAX：088 665 6080