

# 58巻6号

## 目次

### 特集 1：なぜアレルギー疾患は増加しているのか？

巻頭言 .....	中村克彦	
	近藤彰	... 259
なぜアレルギー疾患は増加しているのか？ - 栄養学の立場より - .....	酒井徹	他... 260
なぜアレルギー疾患は増加しているのか？ - 免疫学の立場より - .....	九十九伸一	他... 265
なぜアレルギー性鼻炎は増加しているのか？ .....	北村嘉章	他... 267
最近のアトピー性皮膚炎 .....	宮岡由規	他... 272
気管支喘息増加の要因と最近の治療のトピックス .....	楊河宏章	他... 277

### 特集 2：宇宙医学と未来医療

巻頭言 .....	武田憲昭	
	松崎孝世	... 283
宇宙医学のミニレビューと宇宙酔い .....	武田憲昭	... 284
無重力による筋萎縮とその食事による予防 .....	二川健	他... 289
無重力における骨代謝と骨粗鬆症 .....	井上大輔	... 296
栄養による宇宙での免疫機能維持 .....	山本茂	他... 302

### 総説：

虐待・DV の子どものころへの影響と支援 .....	二宮恒夫	... 309
----------------------------	------	---------

四国医学雑誌総目次（平成14年）

投稿規定：

# Vol 58 , No .6

## Contents

### *Feature articles 1 : Why is it that allergic diseases have been increasing ?*

K. Nakamura, and A. Kondo : Foward .....	259
T. Sakai, et al. : Is nutritional state related to the allergic disease? .....	260
S. Tsukumo, et al. : What increases allergic diseases in recent years? -from the view of immunology- .....	265
Y. Kitamura, et al. : Why did the incidence of allergic rhinitis increase in Japan ? .....	267
Y. Miyaoka, et al. : Atopic dermatitis up to date .....	272
H. Yanagawa, et al. : Bronchial asthma : Possible factors for increasing prevalence, and recent advance in treatment modality .....	277

### *Feature articles 2 : Space medicine and medicine for the future*

N. Takeda, and T. Matsuzaki : Foward.....	283
N. Takeda : Space sickness and space medicine .....	284
T. Nikawa, et al. : Mechanism of microgravity-induced muscle atrophy and development of effective space food against the atrophy .....	289
D. Inoue : Bone metabolic changes and osteoporosis caused by microgravity and mechanical unloading .....	296
S. Yamamoto, et al. : Maintenance of immunity by nutrition in space.....	302

### *Review :*

T. Ninomiya : The psychosocial problems and the total care of children with abuse and domestic violence.....	309
---	-----

---

## 特集 1 : なぜアレルギー疾患は増加しているのか？

---

### 【巻頭言】

中村 克彦 (徳島大学医学部感覚情報医学講座耳鼻咽喉科学分野)  
近藤 彰 (徳島県医師会)

アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎, 喘息などのアレルギー疾患は, 1970年以降急激な増加を示し, 平成3年度に当時の厚生省が行なった調査によると, なんらかのアレルギー疾患に罹患したことがあるものは, 一般人口の約3分の1を占めるとされ, いまや国民病の様相を呈している。

アレルギー疾患の増加の原因は単一ではなく, 高蛋白・高栄養な食生活(栄養因子)や, 大気汚染や花粉産生能の高い植物の増加(環境因子), 寄生虫疾患や慢性副鼻腔炎などの感染症の減少, 社会的ストレスの増加など多くの要因が関与していると考えられている。

そこで, 本特集では, なぜアレルギー疾患が増加しているのかをテーマとし, 栄養学の立場からは, 栄養と免疫反応に関する最新の研究を紹介していただいた。免疫学の立場からは, アレルギー疾患の増加の原因となる抗原特異的IgEの増加に関する最新の知見を紹介していただいた。

また, 代表的アレルギー疾患である, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎, 喘息については, 臨床の各分野で, アレルギー疾患を研究・臨床のメインテーマとして活躍されている先生

方をお願いしてそれぞれの疾患が増加している原因を説明していただいた。

近年, アレルギー疾患の発症メカニズムの解明も急速に進歩しており, たとえば以前は, I型(即時型)アレルギーと呼ばれていたアレルギー性鼻炎や喘息において, 遅延相が存在し, 実は遅延相が症状の発現に重要な役割をはたしていることが判明している。このように, アレルギー発症のメカニズムが判明するにつれて, 新しい治療方法が次々と開発されている。このことはアレルギー疾患の治療の選択肢が広がったことを意味するが, 同時に, 疾患の病態や程度に応じて適切な治療方法を選択する必要にせまられることになった。本特集では, アレルギーの発症メカニズムに関する最新の知見とともに, 適切な治療方法の選択についてもあわせて説明していただいた。

本特集の講師となられた先生方の発表には, アレルギー疾患のメカニズムを理解し, アレルギー診療の実践に役立つ重要な情報がちりばめられている。発表の内容を四国医学雑誌に掲載することで, 多くの先生方に広くお伝えすることができ幸いである。

## 総 説

### なぜアレルギー疾患は増加しているのか？

#### - 栄養学の立場より -

酒 井 徹, 山 本 茂

徳島大学医学部実践栄養学講座

(平成14年9月10日受付)

(平成14年9月17日受理)

#### はじめに

日本では第2次世界大戦以前アレルギー症状を呈する人はほとんどいなかったといわれている。しかしながら、その後、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎の患者はひと昔に比べ、増加傾向を示し平成3年度に行った厚生省のアレルギー疾患調査によると、アレルギー様症状をもつ人は、各年齢層にわたり、男性では33.4%、女性では36.2%の人がアレルギー症状を訴えていると報告されている<sup>1)</sup>(図1)。

糖尿病をはじめとする生活習慣病は、遺伝的な背景はもちろんのこと、生活環境が重要な発症因子の一つであることが知られている。アレルギー疾患の発症において、少なくとも時間的に集団レベルでの遺伝子の変異・欠損といった変化が起こったとは考えづらい。また、これまで大気汚染、寄生虫疾患などといった環境要因がアレルギー疾患に関連しているといった報告がなされているが、

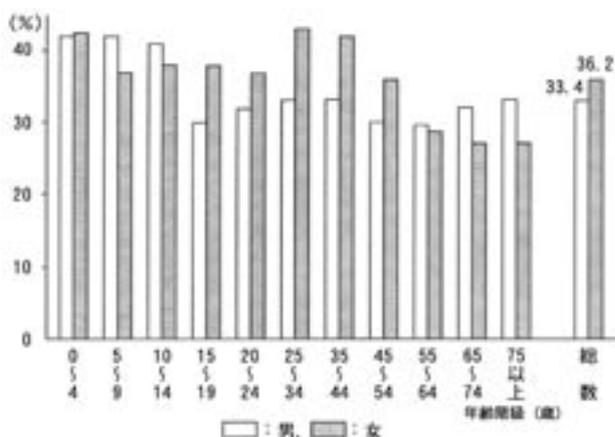


図1 アレルギー様症状を訴える人の割合  
平成3年保健福祉動向調査の概要より

その詳細な因果関係については明らかではない。文明の西洋化に伴って、食生活は、動物性脂肪、精製食物摂取が増加し、逆に野菜摂取量の低下が認められ、これら栄養摂取レベルの変化がアレルギー疾患を増加させた原因の一つであることが推察される。

#### 1. アレルギーの発症機序および環境要因との関連

Tヘルパー0型細胞(Th0)はT細胞レセプター(TCR)を介して樹状細胞をはじめとする抗原提示細胞上に提示されたMHC class II/抗原複合体を認識し、インターロイキン12(IL12)存在下ではIFN- $\gamma$ , IL2を産生するTh1型に、またIL4が作用するとIL4, 5, 6, 13を産生するTh2型に分化誘導する。抗原特異的なTh2細胞はIL4およびIL13といったB細胞におけるIgEへのクラススイッチを誘導するサイトカインを放出し、抗原特異的なIgEレベルを上昇させる。肥満細胞にFc $\epsilon$ レセプターを介して抗原を結合したIgE抗体が結合すると活性化が引き起こされ、プロスタグランジン、ロイコトリエンなどの化学伝達物質を放出する。それらの物質は血管透過性の亢進、平滑筋の収縮および粘液分泌増加を引き起こし、結果的にアレルギー症状を引き起こすことになる<sup>2)</sup>(図2)。

これまでアレルギーの発症は個々人の遺伝的要因に加えて環境要因がその発症に深く関与していることが示唆されている。一般的にアレルギー患者は発展途上国に比べ先進国において多く見られるので、西洋化に関連する数々の環境要因が発症に重要な役割を果たしていることが示唆されている(図3)。アトピー性皮膚炎に関してはウイルス、細菌、寄生虫感染<sup>3,6)</sup>又は腸内細菌叢<sup>7)</sup>との関連が示唆されている。

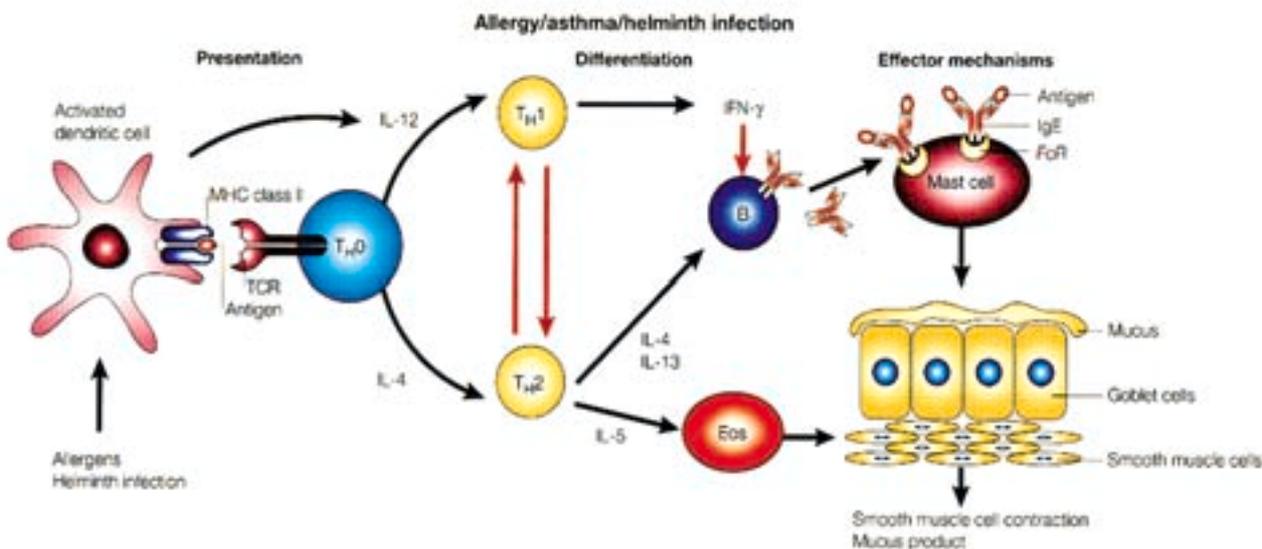


図2 Th2細胞の分化誘導とエフェクター機構

分化誘導したTh2細胞はIL 4, IL 5, IL 13などのサイトカインを産生しIgEレベルの上昇および好酸球の分化誘導を促進する。その結果, 生体にアレルギー抗原が侵入した場合, 血管透過性の亢進, 平滑筋の収縮および粘液分泌の増加がおこりアレルギー症状を引き起こす。B, B細胞; Eos, 好酸球; FcR, Fcレセプター; IFN- $\gamma$ , インターフェロン $\gamma$ ; MHC class II; 主要組織適合性抗原クラスII; TCR, T細胞レセプター; Th, Tヘルパー (Wills-Karpら Nature Reviews Immunology 1: 71, 2001より)

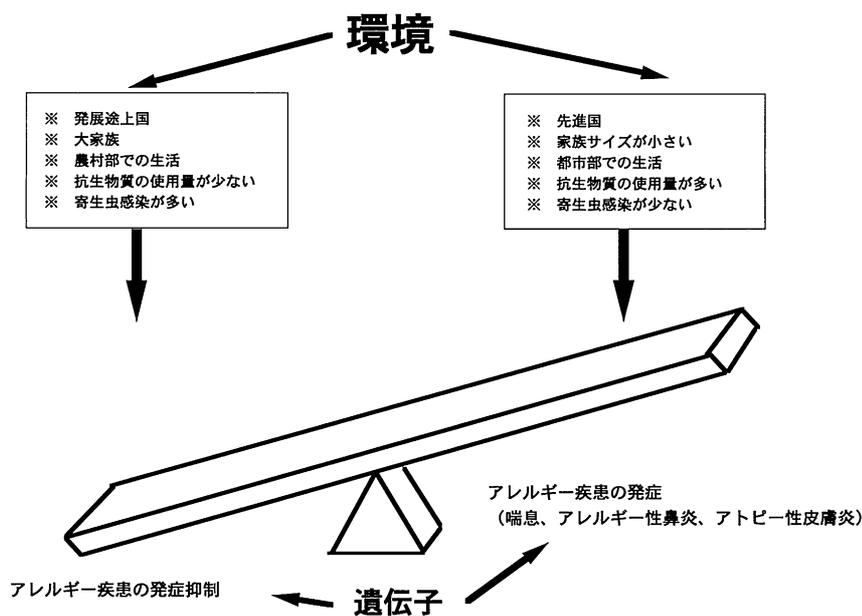


図3 アレルギー疾患発症における遺伝と環境要因の関係  
アレルギー症状が発症するかしないかは個々の遺伝的背景が基盤となり, 加えて環境要因が深く関与する。発症を促進する環境要因としては生活習慣の西洋化, 寄生虫感染の減少, 抗生物質の使用などがあげられる。(Wills-Karpら Nature Reviews Immunology 1: 69, 2001より)

2. 脂肪と免疫応答

我が国の総エネルギー摂取に占める脂肪摂取量は戦後間もない頃には10%以下であった。その後, 摂取脂肪エネルギー比率は徐々に上昇し平成12年には26.5%となっている。現在の日本人成人の栄養所要量では脂肪エネルギー比が20~25%とされているのでこの値は所要量の上

限を超えるものである。

多価不飽和脂肪酸は大きくn 3系およびn 6系脂肪酸に分類することができ, それぞれの生理作用は両者で異なっている。免疫細胞に関しては, 代表的なn 6系脂肪酸であるリノール酸は $\gamma$ リノール酸, ジホモ $\gamma$ リノレン酸, そしてアラキドン酸へと代謝され, 炎症反応に深く関わるロイコトリエンを生み出す。一方, 魚油に

代表される n 3 系脂肪酸であるエイコサペンタエン酸, ドコサヘキサエン酸からは炎症を引き起こす種類のロイコトリエンは生み出されない(図4)。これまでヒトにおける研究より n 3 系脂肪酸を摂取させるとリンパ球の増殖反応, IL 2 産生<sup>8)</sup>および単球由来の TNF- $\alpha$ , IL 1  $\alpha/\beta$  産生<sup>9)</sup>が抑制されることが報告されており, 一般的には n 3 系脂肪酸は炎症反応に抑制的に作用するとされている。n 3 系脂肪酸および n 6 系脂肪酸は代謝的に拮抗するため, 両者の脂肪酸摂取バランスが乱れると, 免疫過敏状態になりアレルギー症状を起こしやすいこと

が推察される。

### 3. アレルギー疾患とビタミン E

これまで栄養素とアレルギー疾患との関連性は取りざたされていたが, ヒトにおける明確な関連性の報告はなされていなかった。2000年に英国の Fogarty らは栄養摂取とアレルギー疾患との関連性について検討をおこない, 食事摂取ビタミン E レベルとの関連性を報告した<sup>10)</sup>。そこでは, ビタミン E 摂取レベルは, アレルギー患者における血中 IgE レベルと負の相関を示し, さらにアレルギー症状の発症頻度とも負の相関を示した(図5)。同研究では, ビタミン E と同様に抗酸化作用を示すビタミン C, さらに多価不飽和脂肪酸との関連性は認められなかったとされている。

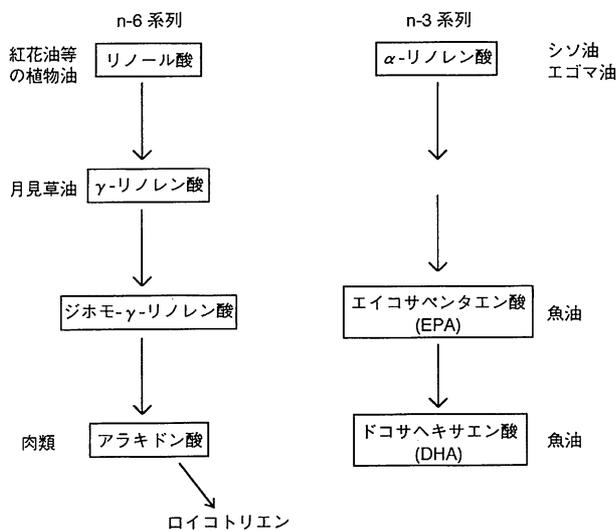


図4 脂肪酸の代謝

多価不飽和脂肪酸は n 3 および n 6 系脂肪酸に分類される。代表的な n 3 系脂肪酸としては魚油に含まれるエイコサペンタエン酸, ドコサヘキサエン酸があげられ, n 6 系脂肪酸としては, 植物油に含まれるリノール酸, 肉類のアラキドン酸があげられる。(高杉ら, アレルギーの仕組み: 食物アレルギーがわかる本 p21より)

おわりに

栄養とアレルギー疾患に関しては, 現在のところ限られた栄養素でのみ関連性が明らかになっている。Fogarty らが報告したビタミン E についても, その詳細な抑制機構は不明であり, 先進国で増えつつあるアレルギー疾患がビタミン E 摂取レベルですべて説明できるとはいえない。今後は, ヒトにおけるコホート研究およびヒトレベルでの栄養素が免疫細胞に与える影響を明らかにすることは言うまでもないが, 並行して動物実験レベルでの詳細な作用機序を解明していく必要があるものと思われる。近年, アトピー性皮膚炎自然発症モデル動物<sup>11)</sup>や様々な遺伝子改変動物が開発され, ヒトにおけ

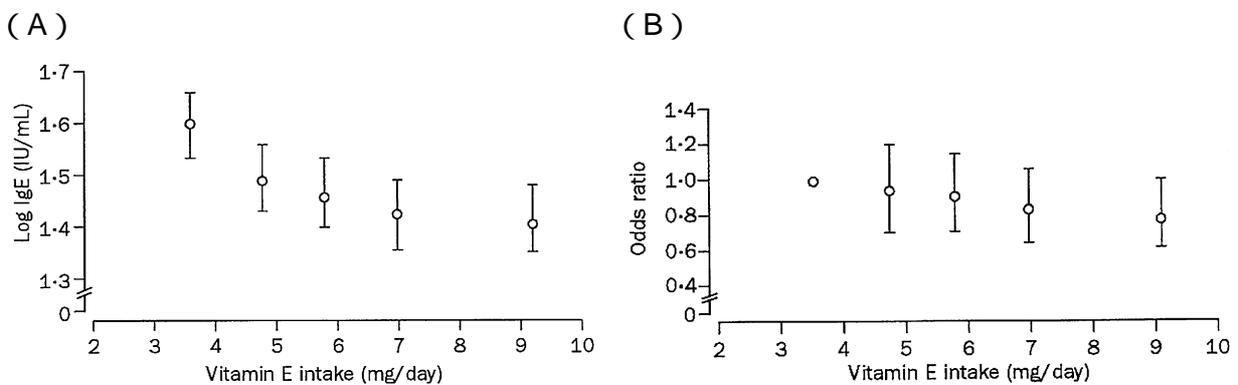


図5 アレルギー発症とビタミン E 摂取レベルとの関連

(A) アトピー患者におけるビタミン E 摂取レベルと血中 IgE レベルとの関係。(B) 年齢, 性別および喫煙習慣で補正した場合の摂取ビタミン E レベルとアレルギー発症率との関連 (Fogarty ら Lancet 356 : 1573, 2000より)

るアレルギー疾患と栄養摂取の関連の解明に貢献するものと思われる。

## 文 献

- 1 ) 坂井堅太郎：食物アレルギーの実体と食生活，上田信男編著「食物アレルギーがわかる本」日本評論社，東京，1999，p.p.3-12
- 2 ) Wills-Karp, M., Santeliz, J., and Karp, C.J.: The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nature Reviews Immunology*, 1: 69-75, 2002
- 3 ) Shaheen, S.O., Aaby, P., Hall, A.J., *et al.*: Measles and atopy in Guinea Bissau. *Lancet*, 347: 1792-1796, 1996
- 4 ) Shirakawa, T., Enomoto, T., Shimazu, S., and Hopkin J.M.: The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*, 353: 77-79, 1997
- 5 ) Matricardi, P.M., Rosmini, F., Riondino, S., *et al.*: Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *B.M.J.*, 320: 412-417, 2000
- 6 ) Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin 10. *Lancet*, 356: 1723-1727, 2000
- 7 ) Kalliomaki, M., Salminen, S., Arvola, H., *et al.*: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 357: 1076-1079, 2001
- 8 ) Endres, S., Meydani S.N., Ghorbani, R., *et al.*: Dietary supplementation with n-3 fatty acids suppresses interleukin-2 production and mononuclear cell proliferation. *J. Leuk. Biol.*, 54: 599-603, 1993
- 9 ) Endress, S., Ghorbani, R., Kelley, V.E., *et al.*: The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N. Engl. J. Med.*, 320: 265-271, 1989
- 10 ) Fogarty, A., Lewis, S., and Britton, J.: Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet*, 356: 1573-1574, 2000
- 11 ) Matsuda, H., Watanabe, N., Geba, G.P., *et al.*: Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int. Immunol.*, 9: 461-466, 1997

## *Is nutritional state related to the allergic disease?*

*Tohru Sakai, and Shigeru Yamamoto*

*Department of Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Allergy, in the form of atopic diseases such as atopic eczema, allergic rhinitis, and asthma, is a chronic disorder of increasing importance in the developed countries. Although several environmental exposures, including dietary factors, infection, and microflora, have been implicated in the cause of allergic diseases, these relationship remains unclear. In respect to dietary factor, one of the candidates that contribute to the disease is polyunsaturated fatty acid because many reports showed that n-3 fatty acids have property to suppress the inflammatory immune response. Therefore, it is possible that intake of fatty acids at unsuitable n-3/n-6 ratio causes the allergic disease. Other than fatty acid, it has shown that higher concentrations of vitamin E intake are associated with lower serum IgE concentration and a lower frequency of allergen sensitization.

Key words : Th2, allergic disease, polyunsaturated fatty acid, vitamin E

---

## 総 説

---

### なぜアレルギー疾患は増加しているのか？ - 免疫学の立場より -

九十九 伸 一, 久 枝 一, 安 友 康 二

徳島大学大学院医学研究科病態予防医学講座生体防御医学分野

(平成14年9月11日受付)

(平成14年9月17日受理)

#### はじめに

本来無害なはずの抗原(アレルゲン)に対して,免疫系が過剰に反応することによって引き起こされる疾患がアレルギーである。近年増加している花粉症,アレルギー性鼻炎,気管支喘息などは,特にI型アレルギーによって引き起こされている。このI型アレルギーの特徴は,アレルゲンとアレルゲンに対する特異的なIgE抗体の複合体が肥満細胞を活性化することによって,アレルギー症状を引き起こすことである。本稿では,IgE抗体産生を誘導する生体機構と,それを増強させる可能性のある要因について述べたい。

#### 1. Th1/Th2細胞によるIgE抗体産生の調節

ある外来抗原が体内に侵入したとき,常にそれに対してIgE抗体ができるわけではない。IgE抗体が産生されるのは,主にTh2と呼ばれるヘルパーT細胞が活性化された場合である<sup>1)</sup>。Th2細胞は,IL4(interleukin 4)などのサイトカインを放出することで,B細胞における免疫グロブリンのクラススイッチを誘導して,IgE産生を促す。これに対して,Th1と呼ばれるT細胞が活性化された場合には,IL4は産生されず,IFN $\gamma$ などを放出して細胞障害性T細胞やマクロファージの活性化を促す。これらTh1とTh2の分化はお互いに排他的で,どちらかが誘導された場合には他方は抑制されることが知られている。つまり,ある抗原が生体内に侵入したとき,Th1とTh2のどちらのT細胞が誘導されるかによって,その抗原に対するIgEが産生されるかどうかが決まれている。例えば,花粉やダニの糞などのアレルゲンは,少量が呼吸器系から侵入するが,これらはTh2細胞を誘導しやすい条件であると考えられている。

#### 2. アレルギー疾患の増加を促す要因

IgE抗体産生を増加させる要因の1つとして,遺伝的因子が考えられる<sup>2)</sup>。アトピー疾患の家系解析により,11番染色体と5番染色体にIgE反応に影響を与える遺伝子座が存在することが明らかとなっている。これらの遺伝子座には,それぞれIgE受容体の $\beta$ サブユニットと,IL4,5,9,13,GM-CSF(granulocyte macrophage-colony stimulating factor)などのIgEへのクラススイッチや肥満細胞の増殖に関わる遺伝子がクラスターをなしている。また,ある特定のMHCクラスII対立遺伝子が,Th2を誘導しやすい傾向があることも知られており,アレルギーとのかかわりが考えられる。

しかし,近年になってアレルギー疾患が増加しているのは,遺伝的要因であるとは考えにくく,環境的な要因が推測されている。例えば,都市部大気中の粒子状物質の30-80%をしめると云われているディーゼル排気粒子は,マウスやヒトに暴露した場合,IgE抗体およびTh2タイプのサイトカインを増加させることが報告されている<sup>3)</sup>。他にも,幼少期のウイルスや細菌感染の減少と,アトピーやアレルギー疾患を増加の関連も示唆されている<sup>1)</sup>。ウイルス/細菌感染はTh1細胞を誘導することから,これらへの感染の減少は,Th1/Th2のバランスをTh2に片寄せやすくしているのかもしれない。

ウイルス/細菌感染の場合と同様に,寄生虫感染とアレルギー疾患の発症の間にも負の相関があることが知られており,近年におけるアレルギー疾患の増加と関わっている可能性がある<sup>4)</sup>。しかし,寄生虫感染の場合に誘導されるのはTh2細胞であり,Th1/Th2バランスという考え方では,アレルギー疾患との関係を説明できない。実際,寄生虫感染者では,アレルゲンに対するIgE抗体を十分量もっているが,それにも関わらずアレル

ギー症状は現れにくいことが報告されている。考えられる仮説の1つは、寄生虫感染によって産生されるポリクローナルなIgE抗体が、肥満細胞上のIgE受容体を占有することで、アレルゲンが肥満細胞を刺激しなくなるというものである。しかし、肥満細胞上のIgE受容体の数は、IgEの循環量の増加にともなって上昇するという報告もあり、この仮説に対しては疑問が残る。他の可能性としては、寄生虫感染によって誘導されるIL-10やTGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) のような免疫抑制性のサイトカインの関与が考えられる。これらは、T細胞の増殖やサイトカイン産生を抑制したり、肥満細胞の脱顆粒を抑制することが報告されており、アレルギー反応に対しても抑制的に働いている可能性が示唆されている。

### 3. おわりに

以上、Th1/Th2細胞バランスとIgE抗体産生の関

係、およびこれらに影響をおよぼしうる要因について述べた。しかし、アレルギー疾患が増加している免疫学的な機構については不明で、さらなる研究がアレルギーの予防・治療にとって必要であると考えられる。

### 文 献

- 1) Maddox, L., Schwartz, D. A. : The pathophysiology of asthma. *Annu. Rev. Med.*, 53 : 477-498, 2002
- 2) Barnes, K. C., Marsh, D. G. : The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol. Today*, 19 : 325-332, 1998
- 3) Takafuji, S., Nakagawa, T. : Air pollution and allergy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 10 : 5-10, 2000
- 4) Yazdanbakhsh, M., Kreamsner, P. G., van Ree, R. : Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*, 296 : 490-494, 2002

## *What increases allergic diseases in recent years? -from the view of immunology-*

*Shin-ichi Tsukumo, Hajime Hisaeda, and Koji Yasutomo*

*Department of Immunology & Parasitology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Type I allergic diseases, such as rhinitis, pollinosis and bronchial asthma, are mediated by Th2-type helper T cell induction, specific IgE antibody production and mast cell activation. Increases of these allergic diseases in recent years might be caused by skewed differentiation of T cells toward Th2 cells by some environmental factors including diesel exhaust particles and decreases of virus and bacteria infection in childhood. The decrease of parasite infection is also thought to affect the susceptibility against allergic diseases by eliciting polyclonal IgE production that suppresses mast cell activation. Important clues for prevention and therapy of the allergic diseases would be derived from further investigations of the relationship between the diseases and these environmental factors.

Key words : type I allergy, IgE, Th2, mast cell, infection

## 総 説

### なぜアレルギー性鼻炎は増加しているのか？

北村 嘉章, 武田 憲昭

徳島大学医学部感知情報医学講座耳鼻咽喉科学分野

(平成14年9月25日受付)

(平成14年9月30日受理)

#### はじめに

わが国におけるアレルギー性鼻炎の患者数は、1960年代半ばから増加し始め、1970年に入り急増した<sup>1)</sup>。現在も年々増加傾向にあり、有病率は約20%と推定され、患者数は約2,000万人といわれている。まさに国民病であるといえる(表1)。特に近年スギ花粉症の増加は顕著である。本稿では、アレルギー性鼻炎の増加の原因について概説する。

#### スギ花粉症の発見

戦前、日本には花粉症患者はほとんどいないとされて

おり、スギ花粉症は1964年に発見された<sup>2)</sup>。

ヨーロッパでは、19世紀の始めごろより農民の間で、牧草を刈り取る時に鼻からのどにかけて焼け付くような痛みとかゆみが生じ、くしゃみ・鼻漏・鼻閉がおこる枯草熱(hay fever)が知られていた。19世紀の終わりには、これがイネ科植物の花粉による花粉症であることが明らかになった。

#### 国民病のコスト

アレルギー性鼻炎に関する国民の経済的負担はスギ花粉症だけでも膨大なものである。スギ花粉症の有病率を10%と仮定しても、直接費用と間接費用を合わせると年

表1 地域集団における最近のアレルギー性鼻炎有症(病)率

報告者	地 域	検査法	検査年度	有症(病)率(対象数)	
				学童, 生徒	成 人
三河	全国	Q	1993	7.4% (3,943)	8.7% (4,604)
	全国	E	1993	18.9% (3,943)	
大山	種子島	E	1991~1993	10.6~11.5% (4,339)	
	鹿児島市	E	1991~1993	8.1~10.5% (4,089)	
伊藤ら	名古屋市	Q	1993	25.4% (259)	
	付知町	Q	1993	17.1% (151)	
	名古屋市	E	1993	34.0% (144)	
	付知町	E	1993	24.8% (101)	
	名古屋市	好酸球	1993	13.2% (144)	
	付知町	好酸球	1993	10.9% (101)	
三河ら	全国	Q	1996	24.6%	22.0%
	京都市	Q	1996	20.3% (16,180)	
	答志島	Q	1996	18.8% (310)	
	弥生町	Q	1996		
松本ら	福岡市	E	1981~1995	13.2% (533)	
今野ら	千葉県下	QE	1995	17.8% (292)	11.4% (156)

Q: アンケート, E: 検診, 好酸球: 鼻汁好酸球検査。

(文献1より引用)

間の支出は2,800億円にもものぼると推測されている。社会経済が混迷している現在、これは国民の大きな負担である。

アレルギー性鼻炎発症のメカニズム

アレルギー性鼻炎はI型アレルギー反応により発症する。まず抗原の侵入により特異的なIgE抗体が産出される。再び抗原が侵入すると、鼻粘膜にある肥満細胞の表面のIgEに抗原が結合し、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターが遊離されて、くしゃみ、鼻漏、鼻閉といった症状が発症する。遊離されたヒスタミンは、鼻粘膜の知覚神経である三叉神経末端を刺激し、そのインパルスがくしゃみ反射を引き起こす。さらにその刺激は副交感神経に伝達され、遠心性に鼻腺を刺激し、鼻汁分泌が亢進する。ヒスタミンに加えて肥満細胞より放出されるロイコトリエンが血管に直接作用して、血管透過性の亢進や静脈叢における血管拡張、血流うっ滞などによ

り鼻閉を引き起こす。さらに、遅発相における炎症細胞浸潤による慢性炎症が、不可逆的な鼻粘膜肥厚を引き起こし、鼻閉を増悪する(図1)。

アレルギー性鼻炎の増加の原因

それでは、なぜアレルギー性鼻炎の患者数が爆発的に増えたのだろうか。その原因の1つとして、まず抗原量の増加が挙げられる。徳島県におけるスギ花粉の総飛散数の推移(図2)をみると、スギ花粉の総飛散数は増加する傾向にあり、特に2001年は大量に飛散し、患者数も増加した。日本では、戦後、建材、治水の目的で全国の国有林に広くスギが植林された。その結果、現在、花粉産生力の強い林齢30年以上のスギ林が増加している。徳島県のスギの林齢(図3)をみると、花粉産生力の強い林齢30年以上のスギ林が多いことがわかる。さらに道路のアスファルト化により、花粉などが土壤に吸収されず、道路から再び飛散し、抗原の暴露機会を増加させている。

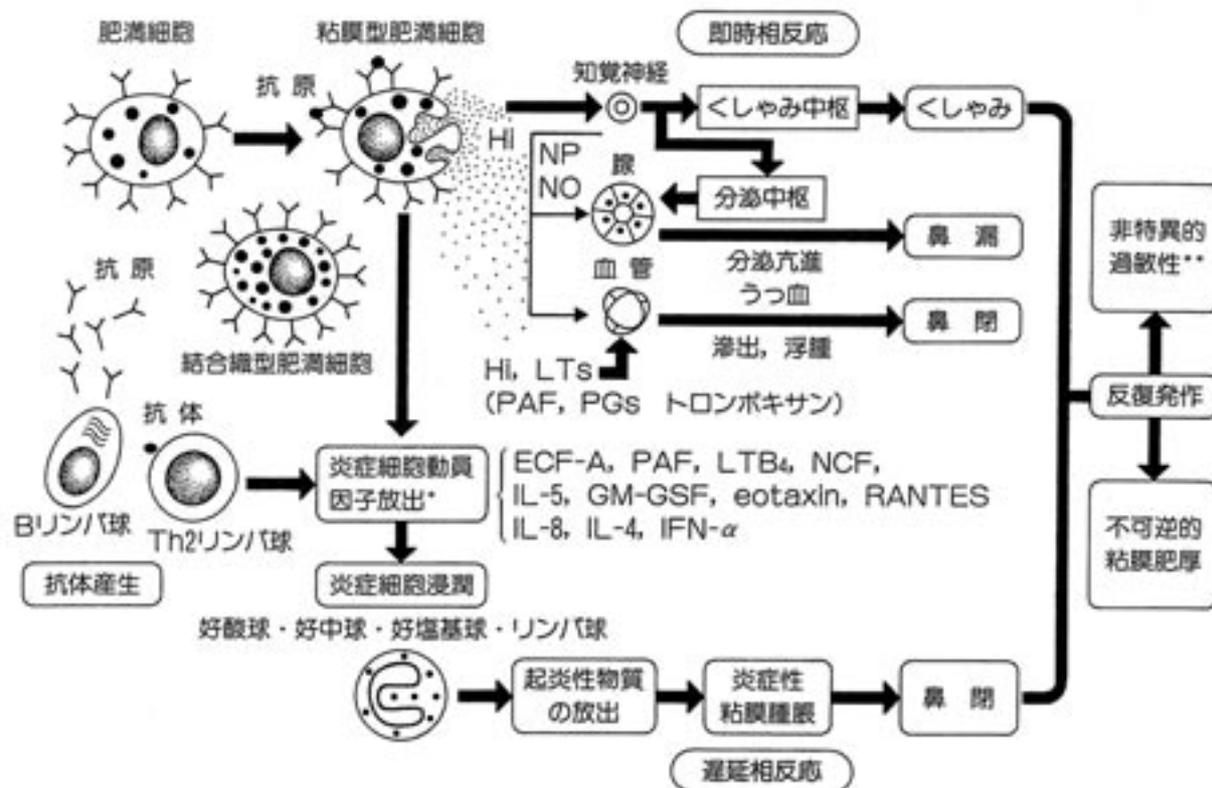


図1 アレルギー性鼻炎のメカニズム

Hi: ヒスタミン, IL: インターロイキン, IFN-α: インターフェロン-α, PAF: 血小板活性化因子, LTs: ロイコトリエン, GM-CSF: 顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子, NCF: 好中球遊走因子, PGs: プロスタグランジン, NP: ニューロペプチド, ECF-A: 好中球遊走因子, RANTES: regulated upon activation normal T expressed, and presumably secreted  
 \*遊走因子については、なお一定の見解が得られていないので、可能性のあるものを並べたにすぎない。  
 \*\*アレルギー反応の結果、起こると推定される。  
 (文献1より引用)

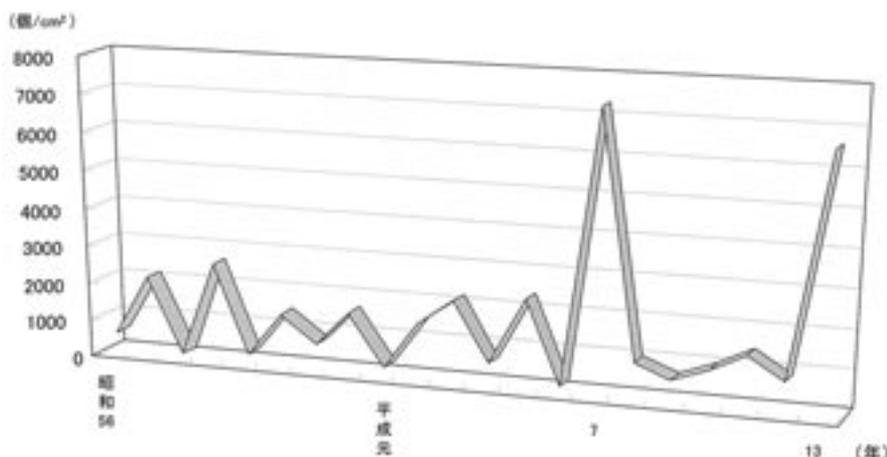


図2 徳島県におけるスギ花粉総飛散数の推移  
スギ花粉の総飛散数は増加する傾向にあり、特に2001年は大量に飛散した。

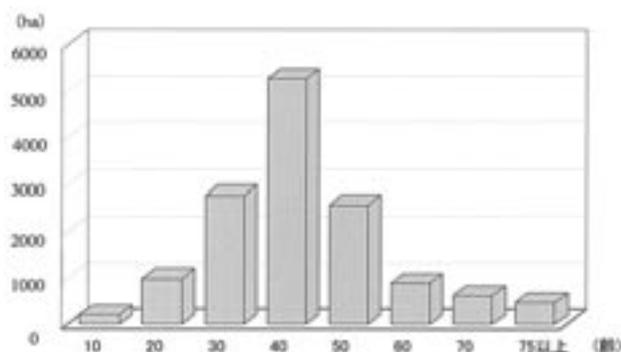


図3 徳島県におけるスギ林齢  
花粉産生力の強い林齢30年以上のスギ林が多い。

しかし、単に抗原の量が増えただけではアレルギー性鼻炎患者の増加を説明できない。例えば、大阪の花粉は奈良方面から飛散する。奈良では大阪の数倍から10倍近くの花が飛散するが、人口当たりの患者数は、むしろ大阪の方が多いことが分かっている。このことから、大気汚染の関係が深いと言われている。特にディーゼルエンジンの排気粒子が、抗体産生のアジュバンドとして作用しているという報告<sup>3,4)</sup>もされている。

また、昔は細菌感染症である蓄膿症患者がたくさんいて、寄生虫の感染もあった。このような感染症の減少により、鼻粘膜ヘルパーT細胞のI型とII型のバランスが傾斜し、I型が優位になってIgE産生誘導<sup>5)</sup>、好酸球の分化増殖・機能増強されることも原因の一つとされている。その他、高蛋白・高栄養の食生活、社会的ストレスの増加などが挙げられている。

### アレルギー性鼻炎の治療法

アレルギー性鼻炎の治療法には、抗原の除去と回避、薬物療法、特異的免疫療法（減感作療法）、手術療法などがある。

スギ花粉の除去は難しいので吸入阻止の対策が重要である。①花粉情報に注意する。②飛散の多いときは外出を控える。③飛散の多いときは窓、戸を閉めておく。④飛散の多いときは外出時マスク、メガネを使う<sup>6)</sup>。⑤表面がけばけばした毛織物などのコートの着用は避ける。⑥外出から帰宅したら、洗眼、うがいをし、鼻をかむ。

薬物療法では、新しい抗アレルギー薬が開発、市販され、眠気の少ない薬、鼻閉に有効な薬などもでてきており、患者の症状に合わせた治療薬の選択が可能となってきた。

抗アレルギー薬の服用以外に、ステロイドの点鼻薬がある。ステロイドは、微量で局所効果が強い利点があり、また吸収されにくく、吸収されてもすぐに分解されるため、全身的副作用の心配がほとんどない。一方、ステロイドの注射は全身性の副作用の点から望ましくない<sup>7)</sup>。

特異的免疫療法の有効性は証明されており、長期寛解が期待できるが、稀に重篤な副作用がみられ、長期の定期的注射を必要とする欠点が普及を阻んでいる。

手術療法については、アレルギー性鼻炎はアレルギー疾患のなかで唯一外科的治療が有効な領域であるといえる。アレルギー性鼻炎において鼻中隔彎曲、下鼻甲肥厚などの鼻腔形態は症状に影響を与える重要な因子であり、可能な限り外科的治療で矯正すべきである。これを放置すれば、薬物療法に抵抗する大きな原因となる。

内視鏡を用いてレーザーをアレルギー反応が起こって



図4 レーザー治療

内視鏡下にレーザーをアレルギー反応が起こっている鼻粘膜へ照射する。

いる鼻粘膜へ照射するレーザー治療(図4)が広く行われている<sup>8)</sup>。外来もしくは短期入院で可能な手術である。他に、ハーモニックスカルペル<sup>9)</sup>やアルゴンプラズマコアギュレーター<sup>10)</sup>など新しい器械を用いた治療も行われており、いずれも痛みや出血はほとんどなく、数年間の治療効果が期待できる。

また最近、ダニやハウスダストによって1年中鼻の症状がおこるアレルギー性鼻炎患者に対して行われている手術に、粘膜下鼻甲介骨切除術と後鼻神経切断術がある。まず腫脹した下鼻甲介の骨を切除することにより鼻閉を改善し、次に後鼻神経を切断することにより、鼻漏とくしゃみ発作を抑制する。つまり、くしゃみ、鼻漏、鼻閉のすべての症状に効果がある手術である。

#### おわりに

近年のアレルギー性鼻炎患者の増加に伴い、保存的治療では症状を抑えきれない重症例も数多く見られるようになってきた。しかし、内視鏡手術手技の確立や様々な器械の開発によってアレルギー性鼻炎に対する手術成績は向上してきており、重症例においてもQOLを改善することが十分可能になってきている。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、花粉に関する貴重なデータを提

供くださった中山壽孝先生に厚く感謝の意を表します。

#### 文 献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会: 鼻アレルギー診療ガイドライン - 通年性鼻炎と花粉症 - 改訂第3版. ライフサイエンス・メディカ, 東京, 1999
- 2) 堀口申作, 斎藤洋三: 栃木県日光地方におけるスギ花粉症 Japanese cedar pollinosis の発見. アレルギー, 13: 16-18, 1964
- 3) Muranaka, M., Suzuki, S., Koizumi, K., Takafuji, S., *et al*: Adjuvant activity of suspended particulate matter for the IgE antibody in mice. J. Allergy Clin. Immunol., 77: 616-623, 1986
- 4) Diaz-Sanchez, D., T sien, A., Fleming, J., Saxon, A., : Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human *in vivo* nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. J. Immunol., 158: 2406-2413, 1997
- 5) Gauchat, J.F., Lebman, D.A., Coffman, R.L., Gascan, H., *et al*: Structure and expression of germline  $\epsilon$  transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. J. Exp. Med., 172: 463-473, 1990
- 6) 榎本雅夫: スギ花粉回避のためのセルフケアとその評価. アレルギー科, 7: 218-224, 1999
- 7) 水越文和, 竹中洋: スギ花粉症に対する徐放性ステロイド治療の問題点と文献的考察. 耳鼻免疫アレルギー, 18(3): 17-20, 2000
- 8) Fukutake, T., Yamashita, T., Tomoda, K., Kumazawa, T., *et al*: Laser surgery for allergic rhinitis. Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surg., 112: 1280-1282, 1986
- 9) 川村繁樹, 朝子幹也, 百溪明代, 池田浩己 他: 粘膜下鼻甲介骨・後上鼻神経切除術. 耳鼻臨床, 93: 367-372, 2000
- 10) Fukazawa, K., Ogasawara, H., Tomofuji, S., Fujii, M., *et al*: Argon plasma surgery for the inferior turbinate of patients with perennial nasal allergy. Laryngoscope, 111: 147-152, 2001

## *Why did the incidence of allergic rhinitis increase in Japan ?*

*Yoshiaki Kitamura, and Noriaki Takeda*

*Department of Otorhinolaryngology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Allergic rhinitis (AR) is a common disease in developed countries and its incidence has increased in recent years. In Japan, although AR is rare before the 1950s, about 10-20% of population is now reported to be suffering from AR. Especially, epidemiological studies showed a remarkable increase in the incidence of Japanese cedar pollinosis within the last four decades. The reason for the high incidence of AR cannot be explained only by an increased amount of antigens, such as cedar pollen. Several hypotheses, including hygiene hypothesis, are proposed. The hygiene hypothesis that declining exposure to infections increased the incidence of AR by Th 2 predominance in the immune response is now gaining supportive evidence. Air pollution hypothesis that diesel exhaust particles enhanced IgE-mediated immune response is also proposed. A Western lifestyle is another important factor in the increase in AR.

Although antihistamines and topical corticosteroids are effective therapies for the patients with AR, laser turbinectomy under endoscopy is highly effective and minimally invasive for the treatment of intractable AR. Submucosal turbinectomy with posterior-superior nasal neurectomy is indicated for the treatment of perennial AR

Key words : allergic rhinitis, incidence, Japanese cedar pollen, hygiene, Western lifestyle

## 総 説

### 最近のアトピー性皮膚炎

宮岡 由規, 滝脇 弘嗣, 荒瀬 誠治

徳島大学医学部感覚運動系病態医学講座皮膚科学分野

(平成14年8月29日受付)

(平成14年9月4日受理)

1980年代より我が国のアトピー性皮膚炎(AD)や他のアレルギー疾患が急激に増加している。この中でもADは他国に類を見ない成人型ADの増加, 就労の妨げとなるような重症ADの増加, 過剰なステロイド批判を背景にして育ち始めたいわゆるアトピー産業が, 患者を食い物にしていることでマスコミの脚光をあびている。

成人型ADの臨床的特徴は顔面の難治性紅斑と頸部の網状色素斑であり, 患者は強い掻痒で悩まされ, 美容的見地からも苦痛を受ける。

治療はなおステロイド外用剤が中心であるが, 免疫抑制剤のタクロリムスが最近成人型ADの顔面・頸部の治療薬として第一選択となってきた。

なぜ, 成人型ADが増加してきたかは諸説あるが, 近年の住宅構造や生活様式の変化が大きく関与していると考えた。

#### はじめに

近年, アレルギーという言葉が世に氾濫し, アトピービジネスが近代産業の一部門として定着しつつある。とりわけアトピー性皮膚炎(以下ADと略す。)は, その患者数の増加と疾患の難治化以上にステロイド外用剤や民間療法の弊害をめぐり, 他のアレルギー疾患よりもマスコミで脚光を浴びている。これは, 一皮膚科医として非常に複雑な気持ちである。

そもそも, ADは乳児期より小児期にかけて見られる小児の皮膚疾患であり, 学童期には治癒するのが自然経過であった。しかし, 1980年代に入り, 我が国では成人になっても治らない, あるいは成人になってから発症する成人型ADの増加が社会的問題となり, これにアトピービジネスが結びついて問題はより煩雑化している。

今回, 1994年と1995年に発表された厚生省アレルギー

総合研究事業研究報告書<sup>1,2)</sup>と, 厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究・アトピー性皮膚炎班により, 平成8年度より作成されていた「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2001」<sup>3,6)</sup>を中心に最近のADの動向, および治療について述べたい。

#### アトピー性皮膚炎の定義

1994年日本皮膚科学会のADの定義・診断基準が発表された<sup>7)</sup>。この中で, 「ADは増悪・寛解を繰り返す掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり, 患者の多くはアトピー素因を持つ。」と定義されている。すなわち個疹は湿疹病変そのものであるが, 全体像を見た場合, 病変は特徴的な分布をし, 部位によって特有の臨床像を呈する。さらに同一個体でも年齢によって症状が変化するところが単なる湿疹とは異なる。

#### アトピー性皮膚炎の現状

実際アレルギー疾患のなかでADが占める割合はどのくらいであろうか。表1は, 1994年厚生省アレルギー総合研究事業研究報告書からのデータで, 気管支喘息, AD, 鼻炎, 結膜炎といったアレルギー疾患の有病率をみたものである。これによると, ADの有病率は小人6.8%, 成人2.0%で他のアレルギー疾患と比較しても決

表1 各種アレルギー疾患の有病率

	気管支喘息	皮膚炎	鼻 炎	結膜炎
小人	5.4%	6.8%	7.4%	18.7%
成人	2.7%	2.0%	8.7%	18.7%

(平成5年度厚生省アレルギー総合研究事業)

して高くないことがわかる。にもかかわらずADのみが前述の如く大きな社会的問題となっているのには皮膚科医として考えさせられるものがある。

さらに、表2は同研究班が平成4, 5, 6年にわたるアレルギー疾患の疫学調査のまとめを平成7年度に公表したものである。これによると、ADの有病率は前年度に公表されたものと変わらないが、過去に医師からADといわれたことがあるという疑診例が非常に多いのに気づく。これは日本の医師が湿疹病変を診療すると、安易にADと診断する傾向があることを裏付けしているのではないだろうか。

さらに、表3は各年齢における重症度をみたものである。従来よりADは高年化とともに軽症化するといわれてきた。確かに乳幼児、小学生、中学生と学年が進むにつれ軽症例が多くなる。しかし、40歳以上のいわゆる成人型ADになると再び重症例が増える傾向にある。

成人型AD

図1は、藤田保健衛生大学の土田らが愛知県下の観測点における幼児、学童、学生のADの疫学調査を開始した1981年、1989年、1997年の8年毎の外来患者の年齢分布を調べたものである<sup>8)</sup>。これによれば、10歳前のピークは次第にはっきりしなくなっているが、20歳代のピークは徐々に高くなっている。これは、全国的にも同様の

表2 アトピー性皮膚炎・気管支喘息の有病率

年齢分布	乳児	幼児	小児	成人
皮膚(現)	14.8%	10.9%	6.9%	2.8%
(既)	0%	8.0%	5.9%	3.6%
(疑)	25.2%	22.1%	20.2%	11.7%
喘息	0.7%	4.5%	4.1%	1.6%

(平成7年度厚生省アレルギー総合研究事業)

表3 アトピー性皮膚炎の重症度

	軽症	中等度	重症
乳児	20.0%	80.0%	0%
低幼児	24.4%	32.1%	54.7%
高幼児	40.1%	20.7%	39.1%
小児	36.5%	29.2%	34.3%
40歳未満	47.3%	42.0%	10.7%
40歳以上	39.4%	42.0%	18.6%

(平成7年度厚生省アレルギー総合研究事業)

傾向である。さらに、表4は各年の16歳以上の藤田保健衛生大学受診AD患者の比率及び30歳以上の同大学受診AD患者の比率を示したものである。やはり、年々成人型ADの患者が増加しているのがよくわかる。厚生省の報告では、成人型AD患者は全人口の約2%を占めており、しかも就労の妨げとなる重症ADが増加していると言われている。

成人型ADの増加は、日本特有の現象と言われている。同じアジア民族の中国では、殆どが軽症型で罹患部位は四肢が多いのに対し、日本の成人型ADでは圧倒的に顔面に皮疹の増悪を認めることが多い。このことから、現在の日本を取り巻く様々な環境が大きく関与しているのではないかと考えられる。

成人型ADの臨床像

成人型ADに特徴的な臨床像として、赤鬼顔貌と言われる顔面の難治性紅斑、さらには頸部の網状の色素沈着があげられる。体幹には乾燥性の苔癬化局面が肘窩、膝窩、胸部や肩などの広い範囲に生じる。一般的に頸部、顔面の皮疹が体幹よりも重症であることの方が多い。頸部に見られる網状の色素沈着は成人期特有の皮膚変化と

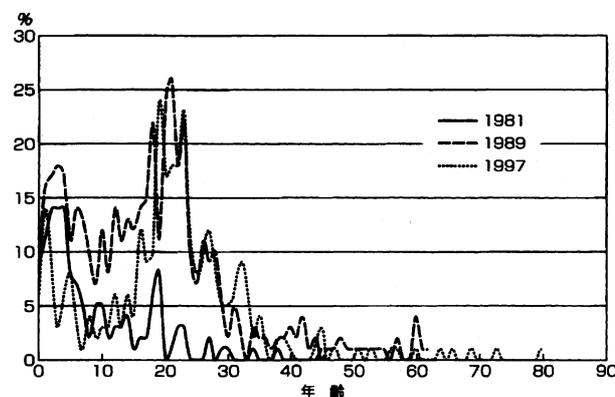


図1 アトピー性皮膚炎の年齢分布(愛知県)

表4 16歳以上・30歳以上のアトピー性皮膚炎の割合(藤田保健衛生大学受診者)

年	1981	1989	1997
全体人数	139	451	311
16歳以上のADの人数(%)	32 (23.02)	250 (55.43)	232 (74.6)
30歳以上のADの人数(%)	4 (2.88)	46 (10.2)	48 (15.43)

いえる。この症状は15歳以上のADでは約1/3の高頻度で見られる。皮膚萎縮、毛細血管拡張や脱色素斑などを呈し、さざ波状色素沈着、dirty neckなどと呼ばれている。この頸部症状は非常に難治性で患者さんにとっては、悩みの種である。

### アトピー性皮膚炎の悪化因子

症状の悪化因子として、ステロイドの突然の中止、過労、受験、就職、居住地変更、日光、発汗などが挙げられる。ステロイドの中止は重症例に多く、この原因は医師の指導よりも患者さん自身、周囲の人の意見、マスコミによる報道などが原因であることがしばしばである。

### アトピー性皮膚炎治療ガイドライン

厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究・アトピー性皮膚炎班により、平成8年度より作成されていた「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2001」<sup>3,6)</sup>は、作成理由として、その前文に「ともすれば混乱しがちなアトピー性皮膚炎の治療に関して、その概要を示すもの」とし、本ガイドラインの対象として、「アトピー性皮膚炎の診療に関わる臨床医」として、皮膚科以外の臨床医も使用できる治療指針を目標に作成されている。本ガイドラインの概要として、まず診断を行い、皮膚症状を適切に評価し、治療を行うことを示している。さらに、治療の基本として1)原因・悪化因子の検索と対策、2)スキンケア、3)薬物療法を挙げた。そしてこれら3つの柱を適切に組み合わせることが治療の基本であるとした。

### アトピー性皮膚炎の薬物療法

ADの根本的な原因が未だ不明である現時点では、ステロイド外用剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬内服が主要な治療である。ステロイド外用薬が薬物療法の中心であるが、その副作用については十分慎重な態度をとりつつ使用しなければならない。

最近では、免疫抑制剤のタクロリムスがADの治療として威力を発揮している。皮膚科における20世紀最大の発見はステロイド、レチノール、タクロリムスといわれている。

タクロリムスは筑波の土壌から発見された放線菌が産

生するマクロライド骨格を有する化合物で、T細胞の活性化初期段階に作用し、免疫応答に重要な役割を果たすサイトカイン遺伝子の発現を阻止することにより、効果的な免疫抑制を成し遂げる薬剤である。多種多様な細胞に非特異的に作用するステロイドと異なり、その作用がADの炎症に関与する免疫細胞に限定されているため、皮膚萎縮などの局所的副作用がない新しい非ステロイド系免疫抑制剤といわれている。

ADに対する作用機序としては、1) Th1細胞およびTh2細胞から放出されるサイトカインの産生抑制、2) ランゲルハンス細胞の抗原提示能の抑制、3) マスト細胞・好塩基球からのIgE依存性ヒスタミン放出抑制、4) 好酸球の脱顆粒抑制、5) サイトカイン刺激による表皮細胞、線維芽細胞からのケモカイン産生抑制などがあげられる。

タクロリムス外用剤の保険適応は16歳以上のAD患者に対し、0.1%の濃度で一日最大限10gまでの外用が認められている。アメリカでは、小児に対し、0.03%の濃度で有効とされ、近い将来日本でも保険適応されるものと考えている。この外用剤の問題点として、使用後に一過性の灼熱感、ほてり感、疼痛が認められることである。従って、患者さんには使用前に「角質のバリア機能が壊れているから刺激があるので、今日よりも明日、明日よりもあさってと次第に刺激感はなくなっていきますよ。」と説明している。また、トビヒ、ヘルペス、口囲皮膚炎、結膜炎といった皮膚感染症が併発している際には使用禁忌である。感染症を増悪させる可能性がある。しかしながら、こういったことを念頭にプロトピック軟膏は、現在皮膚科においてアトピー性皮膚炎に対し積極的に使用されている外用剤である。

### おわりに

ADは従来乳児期から小児期にかけて見られる子供の皮膚疾患であった。通常10歳くらいまでには治癒するのが一般的な自然経過であったが、この10年間でその臨床経過は大きく変化した。すなわち、他の国では類をみない成人型ADの患者さんが急増してきたことが我が国では大きな問題である。この原因が何によるものなのかははっきりした結論はでていない。しかし、考えられることは、住宅環境や生活環境の変化に伴うアレルゲンの増加、清潔意識の過剰による過度の体の洗浄が引き起こす皮膚の乾燥とバリア機能の低下、ステロイド外用剤の不

適切な使用に基づく皮膚の副作用，様々な民間療法などによる病態の修飾などが挙げられるが，これのみでは成人型 AD の増加を説明しきれない。従って，今後とも多方面にわたる原因の詳細な検討が必要である。

## 文 献

- 1) 厚生省アレルギー総合研究事業研究報告書 ,1994
- 2) 厚生省アレルギー総合研究事業研究報告書 ,1995
- 3) 平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究報告書 アトピー性皮膚炎診断基準および治療ガイドライン(案)の作成 .1997 ; 125 130
- 4) 平成 9 年度厚生科学研究費補助金 免疫・アレルギー等研究事業(免疫・アレルギー部門)研究報告書 分担研究 ;アトピー性皮膚炎の治療ガイドライン(試案)の作成 .1998 ; 25 29
- 5) 平成10年度厚生科学研究費補助金 免疫・アレルギー等研究事業(免疫・アレルギー部門)研究報告書 分担研究 ;アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインの確立とその評価 .1999 ; 113 117
- 6) 平成11年度厚生科学研究費補助金 免疫・アレルギー等研究事業(免疫・アレルギー部門)研究報告書 分担研究 ;アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの作成およびその評価に関する研究 2000 pp .108 110
- 7) 日本皮膚科学会 : アトピー性皮膚炎の定義・診断基準 . 日皮会誌 ,104 : 1210 ,1994
- 8) 上田 宏 : 成人型 AD の疫学・統計 .Monthly Book Derma , 全日本病院出版会 , 東京 2000 pp .16 22

## *Atopic dermatitis up to date*

*Yuki Miyaoka, Hirotugu Takiwaki, and Seiji Arase*

*Department of Dermatology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

From the 1980s, the number of patients with atopic dermatitis (AD) and other allergic diseases has been increasing in Japan. Of these, AD is far more highlighted by mass media than other allergic diseases. It is probably because adult patients with severe AD have been far more increasing in number when compared to other countries, and because there is a social problem concerning so-called “atopy business” that sells skillfully unreliable but expensive goods to AD patients who are disappointed with topical corticoid therapy.

Characteristic clinical features of adult AD include persistent facial erythema, so-called dirty neck, and severe itching that sometimes make these patients hesitate to even go out.

Although topical corticosteroids are still used as a mainstream therapy for AD, a new immunosuppressive drug, tacrolimus, is becoming a first-choice regimen for skin lesions of the face and neck in adult AD.

There are various theories to explain why adult type AD has been increasing. Of these, it seems important that the structure of houses and styles of daily life have been changing in recent Japan.

Key words : atopic dermatitis, adult type atopic dermatitis, tacrolimus

## 総 説

### 気管支喘息増加の要因と最近の治療のトピックス

楊 河 宏 章, 吾 妻 雅 彦, 北 室 真 人, 小 川 博 久, 松 森 夕 佳,  
杉 田 明 美, 原 千 恵, 米 田 和 夫, 三 木 真 理, 曾 根 三 郎

徳島大学医学部生体防御腫瘍医学講座分子制御内科学分野

(平成14年9月10日受付)

(平成14年9月17日受理)

#### はじめに

気管支喘息は代表的なアレルギー疾患であり、近年の著しい有病率の増加、喘息死などの理由から社会的に大きな問題となっている。その病態として従来は気管支収縮が強調されていたが、現在はアレルギー性の気道炎症、すなわち Th2 リンパ球や好酸球を中心とした気道炎症が深く関与することが明らかとなった<sup>1)</sup>。また、気管支喘息は可逆性の疾患としてとらえられていたが、近年の研究では慢性炎症はリモデリングをきたして疾患の不可逆性を誘発することが示され<sup>2)</sup>、リモデリングの進行抑制が大きな治療目標と考えられている。本稿では、臨床の立場より、気管支喘息の増加に関する臨床的側面と最近の治療のトピックスについて述べる。

#### 1. 気管支喘息の疫学

厚生省免疫・アレルギー研究班により作成された喘息予防、管理ガイドライン(1998改訂版)<sup>3)</sup>では、気管支喘息の有症率が1960年代に比べ小児は1%から6%へ成人は1%弱から3%へ増加したことが述べられている。また足立ら<sup>4)</sup>は日本全国で2000年に行われた無作為の電話によるインタビューの結果として、38,132世帯中1,326世帯で喘息患者が確認されたことを報告し、さらにその中で30%は仕事や学業が妨げられ、36%は予定外に外来を受診し、17%は入院したと述べている。気管支喘息の頻度の増加、およびそのコントロールが必ずしもよくないことは社会的に重要な問題と考えられる。

#### 2. 気管支喘息増加の要因

免疫反応を図1のように大別して考えるとき、気管支喘息の病巣局所で生じている反応は Th2 パターンの病的な慢性好酸球性炎症である。その成立に関与する因子には遺伝的素因と環境因子が考えられる。近年の増加の要因としては、アレルギーとしての吸入抗原の増加、感染症などを介したアレルギーに対する個体の感受性の変化、炎症反応を非特異的に増強する諸因子などの環境因子が主として関連していると考えられる(図2)。

##### 1) アレルギーと気管支喘息

ダニ、ネコ、イヌ、ハムスター、カビ類、花粉等の吸入アレルギーが気管支喘息の原因因子として最も重要と考えられているが、暴露増加として特に注目されているものはダニである。木造建築から鉄筋住宅への変化により多湿の環境となり、換気不足、掃除回数の減少などもあいまってダニの繁殖を促進した可能性がある。また、ペット人口の増加もアレルギー暴露の機会を高めている。ペットはかわいがる対象というより、やすらぎを求める

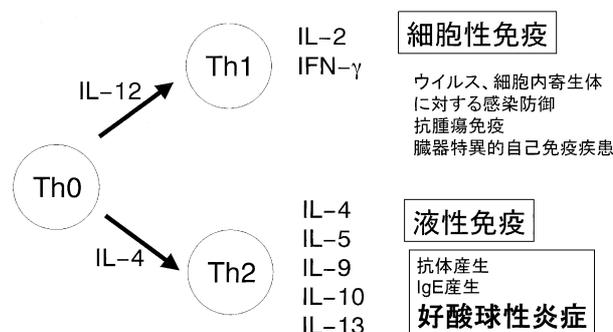


図1 Th1, Th2細胞の分化と免疫反応

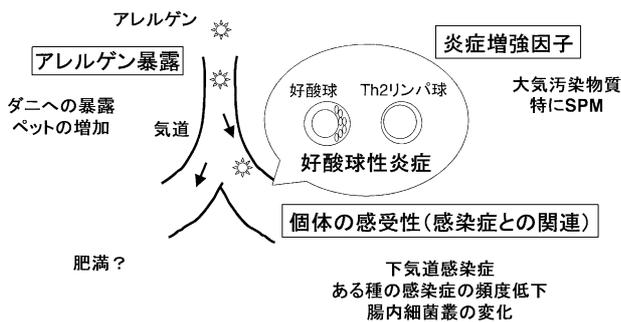


図2 気管支喘息の発症に寄与すると考えられる因子

精神的なパートナーとなっており、最近では特にハムスターの飼育人口の増加と、ハムスター喘息が問題になっている<sup>5)</sup>。

## 2) アレルゲンに対する個体の感受性と気管支喘息

感染症がアレルゲンに対する個体の感受性を規定する因子のひとつとして考えられている。兄弟の存在や生後6カ月以内の保育施設への参加でアトピー性疾患の頻度が低下すること、また疫学的に感染症罹患率低下に伴いアトピー性疾患の増加が見られることから、乳幼児期に感染症にかからないことがアトピー性疾患のリスクを高めるといふ衛生仮説 (hygiene hypothesis) が提唱された<sup>6)</sup>。その後前述の Th1 / Th2 反応の面から感染症罹患との関連を指摘する成績も発表され、現時点では結核、麻疹、A 型肝炎ウイルスへの感染は Th1 型反応を増強させる因子でありアトピーを減少させる可能性がある<sup>7)</sup>、またある種の下気道感染症は Th2 型反応を増強させアトピーを増加させる可能性があると考えられている<sup>4)</sup>。

具体的な報告をあげると、ドイツにおける1,314例の検討で、7歳の時点で気管支喘息と診断された患者のそれまでの感染症既往との関連として、1歳までのウイルス感染症 (鼻漏、ヘルペス感染症) の頻度が低いこと、麻疹に罹患していないこと、3歳までの下気道感染症の頻度が4回以上あることがリスクファクターとしてあげられている<sup>7)</sup>。

下気道感染症としては小児の細気管支炎の原因ウイルスであるRSウイルスが、Th2タイプの免疫反応を誘導し、喘息発症に関与する可能性が示唆されており、乳幼児期にRSウイルスによる細気管支炎に罹患した小児は、追跡調査にて、喘息様症状発現頻度や気道過敏性亢進頻度の増加が見られること<sup>8,9)</sup>や、細気管支炎後、RSウイルス抗体値が高値の小児は、環境アレルゲンによる

感作の割合が高く、またその後喘息を発症する率が高いこと<sup>10)</sup>が報告されている。ただし、RSウイルス感染症が増加し、気管支喘息発症につながっているというはっきりした成績はない。

一方腸内細菌叢が免疫系の成熟とTh1 / Th2バランスの成立に必要なものであるという考えから、乳幼児期の腸内細菌叢とアトピー性疾患との関連が注目されており、スウェーデン (アトピー性疾患の多い地域) とエストニア (アトピー性疾患の少ない地域) とを比較した疫学的調査の報告がある。健常1歳児の腸内細菌叢の比較では、エストニアでは lactobacilli が多く、スウェーデンでは clostridia が多いこと<sup>11)</sup>、2歳児の腸内細菌叢の比較ではエストニアでもスウェーデンでも皮内テスト陽性児では lactobacilli が少ないこと<sup>12)</sup>、生後3週間と3カ月の腸内細菌叢の状態を、生後1年で皮内テスト陽性児と陰性児で比較すると皮内テスト陽性児では bifidobacteria が少なく、clostridia が多かったこと<sup>13)</sup>が報告されている。経口抗生剤の頻回の使用は腸内細菌叢を変化させ、アトピー性疾患の発症と関連する可能性がある。いくつかの成績があるが、最近のイギリスにおける21,129例の検討でも生後1年間の抗生物質の使用回数と気管支喘息の発症との間の正の相関が報告されている<sup>14)</sup>。

## 3) 炎症反応の増強因子

アレルゲンにより誘発される炎症反応を増強する可能性がある因子として、大気汚染物質がある。大気汚染物質の中で浮遊粒子状物質 (SPM: suspended particulate matter)、二酸化硫黄 (SO<sub>2</sub>)、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)、光化学オキシダント、一酸化炭素 (CO) については環境基準が定められており、環境省の「大気汚染物質広域監視システム (愛称: そらまめ君)」によりインターネットを用いた情報提供が行われている (<http://w.soramame.nies.go.jp/>)。特に浮遊粒子状物質 (SPM: suspended particulate matter) は大気中に浮遊する直径10 $\mu$ m以下の粒子状物質であるが、大気中の沈降速度が遅く、比較的長期間大気中に滞留し気道を介して気道、呼吸器に影響を及ぼすことが知られている。ディーゼルエンジンより排出される微粒子 (DEP: diesel exhaust particle) は代表的なSPMであり、実験系で表1に示すようにIgE抗体産生増強作用<sup>15,16)</sup>、炎症性メディエーター産生誘導作用<sup>17,18)</sup>、Th2細胞の遊走に関与するケモカイン (MDC: macrophage-derived chemokine) 産生誘導作用<sup>19)</sup>などが報告されている。先般、環境省がディーゼル

表1 ディーゼル排気粒子 (DEP : diesel exhaust particle) の作用 (実験系)

報告者	実験系	作用	文献
Muranaka M, <i>et al.</i>	マウス	IgE 抗体産生増強	15)
Diaz-Sanchez D <i>et al.</i>	マウス	IgE 抗体産生増強	16)
Ohtoshi T <i>et al.</i>	ヒト気道上皮細胞	炎症メディエーター産生誘導 (IL 8, GM-CSF)	17)
Bayram H <i>et al.</i>	ヒト気道上皮細胞	炎症メディエーター産生誘導 (IL 8, GM-CSF, sICAM 1)	18)
Fahy O <i>et al.</i>	ヒト肺胞マクロファージ	ケモカイン (MDC) 産生誘導	19)

車からの排ガス規制を強化することを発表しており、実施が好影響をもたらすことを期待したい。

4) そのほかの因子

肥満と気管支喘息がともに増加傾向にあることから、その関係が特に女性において注目されている。18歳以降で体重増加をみた (肥満) 女性は、4年間の経過観察の間に喘息を発症する頻度が高い<sup>20)</sup>、また6歳から11歳で体重増加をみた (肥満) 女性は、11歳から13歳の間に喘息を発症する率が7倍高い<sup>21)</sup>といった報告があるが、他のアレルギー性疾患では同様の報告はなく、意義については今後の検討を待ちたい。

3. 気管支喘息治療のトピックス

1) 気管支喘息の薬物治療

気管支喘息の薬物治療の目標は炎症反応を抑制し、リモデリングの進展を阻止することであり、そのためには長期管理薬 (コントローラー) を定期的を用いることが必要である (図3)。その時々々の症状には発作治療薬 (リリーバー) で対応するが、その使用回数が少ないことがひとつの治療目標にもなる。吸入ステロイド薬が現時点で長期管理薬の主体と考えられており、その臨床効果に関する知見が集積され、喘息死を減少させる効果も明らか

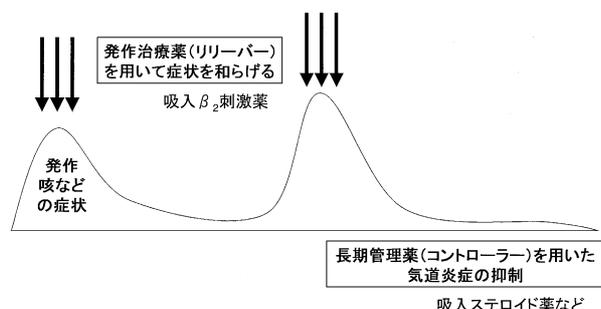


図3 喘息の薬物療法の考え方

かになっている<sup>22)</sup>。ただし、日本では普及率が低いことが問題点として残されている<sup>4)</sup>。ロイコトリエン拮抗薬や長時間作用型β刺激薬は吸入ステロイド薬との併用療法で優れた効果が確認されており、ロイコトリエン拮抗薬に関しては単独での有効性も示されている。

2) 気管支喘息の新規治療

気管支喘息の新規の治療法として、気道炎症に関与する諸分子をピンポイントで直接制御しようとする試みが行われている。可溶性インターロイキン (IL) 4 レセプターの吸入療法<sup>23 24)</sup>、IL 12の皮下投与<sup>25)</sup>、抗 IL 5 抗体の静脈内投与<sup>26)</sup>などの臨床試験の成績が報告されているが、最も注目されているのは抗 IgE 抗体などの IgE を介した反応の制御であり、これについて詳しく述べる。

IgE の高親和性レセプター (FcεRI) は肥満細胞、好塩基球等に存在する。レセプターに結合した IgE に抗原が結合し、レセプターが凝集すると脱顆粒が起こり、ヒスタミンなどの遊離により I 型アレルギーが誘導される。この経路を遮断することがアレルギー疾患の治療戦略として考えられ、ヒト化抗 IgE 抗体 (rhuMab-E25) が開発された。経口、吸入ステロイド剤の投与中で症状の残存するブリックテスト陽性の気管支喘息患者に2週間毎で20週まで静脈内投与を行ったところ、プラセボに比べ、症状点数、経口、吸入ステロイド剤の減量、中止といった評価項目において有意の優れた効果が報告された<sup>27)</sup>。さらに第 III 相試験として、吸入ステロイドの投与中で症状の残存する気管支喘息患者に、プラセボまたは抗 IgE 抗体を皮下投与した2つの臨床試験<sup>28 29)</sup>で、急性増悪の頻度、回数で有意な効果が観察された。特に症状コントロールのため長期的に経口ステロイド剤の服用を余儀なくされている重症、難治性症例に対する今後の応用に大きな期待を抱かせる成績である。

現象的には、抗 IgE 抗体の投与にて即時型喘息反応の抑制や血中 IgE の低下が観察されたのみでなく遅発

型喘息反応の抑制，喀痰中の好酸球数の減少，気道過敏性の低下，好塩基球の FcεRI 数の減少などの抗炎症作用も示唆され注目されている<sup>30)</sup>。

一方，IgE のもうひとつのレセプターとして，B，T，NK 細胞，樹状細胞，好酸球，単球などに存在する低親和性レセプター（FcεRII：CD23）の存在が知られており，CD23を介したシグナルは IgE 産生，細胞増殖，サイトカイン産生などの機能を調節することが報告されている<sup>31)</sup>。この経路の遮断を目的として抗 CD23 キメラ抗体（IDEC 152：PRIMATIZED<sup>®</sup>）が開発された。第 I 相試験の学会発表<sup>32)</sup>では，気管支喘息患者30症例を対象とした米国の 2 施設における静脈内単回投与において，有害事象は頭痛，嘔気，筋肉痛などでいずれも軽度であったこと，抗 CD23抗体投与症例で，容量依存性に血中 IgE レベルの低下が観察されたことが報告されており，今後の成績が注目される。

#### おわりに

臨床の立場より，気管支喘息の増加の要因と考えられている因子について述べた。またその治療に関しては吸入ステロイド薬の普及が重要であるが，炎症に関与する分子を制御する治療法が実用化されつつあることを特に抗 IgE 抗体を中心として述べた。今後，気管支喘息の病態がさらに解明され，標的的特異的な治療法が確立することを期待したい。

#### 文 献

- 1) Busse, W.W., Lemanske, R.F.: Asthma. *N. Engl. J. Med.*, 344 : 350 362 2001
- 2) Vignola, A.M., Kips, J., Bousquet, J.: Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 105 : 1041 1053 2000
- 3) 牧野荘平，古庄巻史，宮本昭正 監修：喘息予防・管理ガイドライン（1998 改訂版）。協和企画，東京 2000
- 4) 足立満，森川昭廣，石原享介：日本における喘息患者実態電話調査．*アレルギー* 51 : 411 420 2002
- 5) Phipatanakul, W.: Rodent allergens. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2 : 412 416 2002
- 6) Strachan, D.P.: Hay fever, hygiene, and household size. *Brit. Med. J.*, 299 : 1259 1260 1989
- 7) Illi, S., von Mutius, E., Lau, S., Bergmann, R., *et al.*: Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age : a birth cohort study. *Br. Med. J.*, 322 : 390 395 2001
- 8) Pullan, C.R., Hey, E.N.: Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br. Med. J.*, 284 : 1665 1669 1982
- 9) Long, C.E., McBride, J.T., Hall, C.B.: Sequelae of respiratory syncytial virus infections. A role for intervention studies. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 151 : 1678 1680 1995
- 10) Strannegard, O., Cello, J., Bjarnason, R., Sigurbergsson, F., *et al.*: Association between pronounced IgA response in RSV bronchiolitis and development of allergic sensitization. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 8 : 1 6 1997
- 11) Sepp, E., Julge, K., Vasar, M., Naaber, P., *et al.*: Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr.*, 86 : 956 961 1997
- 12) Bjorksten, B., Naaber, P., Sepp, E., Mikelsaar, M., *et al.*: The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2 year-old children. *Clin. Exp. Allergy*, 29 : 342 346 1999
- 13) Kalliomaki, M., Kirjavainen, P., Eerola, E., Kero, P., *et al.*: Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107 : 129 134 2001
- 14) McKeever, T.M., Lewis, S.A., Smith, C., Collins, J., *et al.*: Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease : a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 109 : 43 50 2002
- 15) Muranaka, M., Suzuki, S., Koizumi, K., Takafuji, S., *et al.*: Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 77 : 616 623 1986
- 16) Diaz-Sanchez, D., Tsien, A., Fleming, J., Saxon, A.: Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human *in vivo* nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2 type pattern. *J. Immunol.*

- 158 : 2406 2413 ,1997
- 17) Ohtoshi, T., Takizawa, H., Okazaki, H., Kawasaki, S., *et al.* : Diesel exhaust particles stimulate human airway epithelial cells to produce cytokines relevant to airway inflammation *in vitro*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 101 : 778 785 ,1998
- 18) Bayram, H., Devalia, J.L., Sapsford, R.J., Ohtoshi, T., *et al.* : The effect of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells *in vitro*. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 18 : 441 448 ,1998
- 19) Fahy, O., Senechal, S., Pene, J., Scherpereel, A., *et al.* : Diesel exposure favors Th2 cell recruitment by mononuclear cells and alveolar macrophages from allergic patients by differentially regulating macrophage-derived chemokine and IFN- $\gamma$ -induced protein 10 production. *J. Immunol.*, 168 : 5912 5919 , 2002
- 20) Camargo, C.A. Jr, Weiss, S.T., Zhang, S., Willett, W. C., *et al.* : Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch. Intern. Med.*, 159 : 2582 2588 ,1999
- 21) Castro-Rodriguez, J.A., Holberg, C.J., Morgan, W.J., Wright, A.L., *et al.* : Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163 : 1344 1349 ,2001
- 22) Suissa, S., Ernst, P. : Inhaled corticosteroids : Impact on asthma morbidity and mortality. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107 : 937 944 ,2001
- 23) Borish, L.C., Nelson, H.S., Lanz, M.J., *et al.* : Interleukin 4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 160 : 1816 23 ,1999
- 24) Borish, L.C., Nelson, H.S., Corren, J., *et al.* : Efficacy of soluble interleukin 4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107 : 963 970 ,2001
- 25) Bryan, S.A., O'Connor, B.J., Matti, S., Leckie, M.J., *et al.* : Effects of recombinant human interleukin 12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* ,356 : 2114 2116 , 2000
- 26) Leckie, M.J., ten Brinke, A., Khan, J., Diamant, Z., *et al.* : Effects of an interleukin 5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* ,356 : 2144 2148 ,2000
- 27) Milgrom, H., Fick, R.B. Jr., Su, J.Q., Reimann, J.D., *et al.* : Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 341 : 1966 1973 ,1999
- 28) Busse, W.W., Corren, J., Lanier, B.Q., *et al.* : Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108 : 184 190 ,2001
- 29) Soler, M., Matz, J., Townley, R., Buhl, R., *et al.* : The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 18 : 254 261 ,2001
- 30) Barnes, P.J. : Anti-IgE antibody therapy for asthma. *N. Engl. J. Med.*, 341 : 2006 2008 ,1999
- 31) Haczku, A., Takeda, K., Hamelmann, E., Loader, J., *et al.* : CD23 exhibits negative regulatory effects on allergic sensitization and airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 161 : 952 960 ,2000
- 32) Busse, W.W., Rosenwasser, L.J., Lizambri, R.G., Olejnik, T. A., *et al.* : Results of a phase I, single-dose, dose-escalating trial of a Primatized<sup>®</sup> anti-CD23 monoclonal antibody ( IDEC 152 ) in patients with allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107 : S106 ,2001

*Bronchial asthma : Possible factors for increasing prevalence, and recent advance in treatment modality*

*Hiroaki Yanagawa, Masahiko Azuma, Chikato Kitamuro, Hirohisa Ogawa, Yuka Matsumori, Akemi Sugita, Chie hara, Kazuo Yoneda, Mari Miki and Saburo Sone*

*Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Course of Bioregulation and Medical Oncology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Increasing asthma prevalence is a major problem in Western countries. Various factors, such as allergic sensitization to indoor allergens, change in incidence in infectious diseases, and increase of air pollutants, are considered to be possible factors for increasing prevalence.

Inhaled corticosteroids play an important role in asthma treatment, and its impact on asthma morbidity and mortality has already been established. In addition, recent attention has been focused on molecular targeted therapy in the treatment of bronchial asthma. Promising results of anti-IgE antibody are reported in several clinical trials and anti-CD23 antibody is now introduced in clinical trials.

Key words : increasing asthma prevalence, hygiene hypothesis, suspended particulate matter, anti-IgE antibody, anti-CD23 antibody

---

## 特集 2 : 宇宙医学と未来医療

---

### 【巻頭言】

武田 憲 昭 (徳島大学医学部感覚情報医学講座耳鼻咽喉科学分野)

松崎 孝 世 (徳島県医師会)

第225回徳島医学会学術集会では、できるだけ多くの先生方に興味を持っていただくと同時に、担当である実践栄養学教室と耳鼻咽喉科学教室とが共に関連するテーマを選び、セッションを企画しました。セッションⅠでは、最近の栄養補助食品ブームに関連して evidence-based nutrition を取り上げました。栄養学科の教授の先生方に講演していただき、豪華なセッションになりました。セッションⅡでは、最近、増加しているアレルギー疾患について、栄養学、免疫学、臨床の立場より議論をしていただきました。最後に、徳島大学医学部は宇宙医学の研究が盛んですので、セッションⅢではこのテーマを取り上げ、専門の先生に未来医療への夢を含めてご紹介していただきました。

本学術集会ではさらに、苛原 稔教授に教授就任記念講演をお願いしました。第8回徳島医学会賞受賞者として清水一郎先生と細川 忍先生に講演していただきました。ポスターセッションでは22題に対して演題に活発な討論が行われました。このような盛大な学術集会を終えることができましたことを、徳島大学、徳島県医師

会の関係各先生方に感謝申し上げます。

宇宙医学とは宇宙環境が人体に与える影響とその予防に関する学問です。本特集では、徳島大学医学部で宇宙医学の研究を行っている先生に宇宙医学の現状について概説していただき、未来医療への応用について夢を語ってもらいました。宇宙飛行士が宇宙環境に曝露されると、様々な生体反応が生じます。まず、最初に現れるのは宇宙酔いです。私はこの神経メカニズムの研究をしていましたので、宇宙医学のミニレビューと共に解説しました。さらに長時間、宇宙環境にさらされた場合、循環系の変化に引き続き、筋肉の萎縮、骨の脱カルシウム、免疫機能の低下、被曝の問題が生じてきます。筋萎縮の問題については国際宇宙ステーションでの宇宙実験を予定している栄養生理学の二川 健先生に、骨の脱カルシウムについては日本宇宙フォーラムの研究テーマに選ばれて研究を行っている生体情報内科学の井上大輔先生に、免疫機能の低下についてはNASA と共同研究を行っている実践栄養学の山本 茂先生に解説していただきました。

総 説

宇宙医学のミニレビューと宇宙酔い

武田 憲 昭

徳島大学医学部感知情報医学講座耳鼻咽喉科学分野

(平成14年8月28日受付)

(平成14年9月2日受理)

はじめに

宇宙飛行士が宇宙環境にさらされた場合、生体には様々な変化が生じる(図1)。早期の変化として、前庭(平衡)系の反応としての宇宙酔いが発症し、体液の頭部への移動により循環系に変化が生じ、身体が浮かび上がることで筋肉が萎縮する。さらに長期にわたり無重力に曝露されると、カルシウムの骨からの持続的な喪失や被曝が問題となってくる<sup>1,3)</sup>。

宇宙酔い

有人宇宙飛行の最初の3日目までの最大の問題点は宇宙酔い(space sickness)である。宇宙酔いは公式には宇宙適応症候群(space adaptation syndrome)と呼ばれる。宇宙酔いは、1961年にソ連のチトフ飛行士がガガーリンに次いでヴォストーク2号で宇宙飛行を行った際に初めて報告された。その後の宇宙船の大型化に伴い宇宙酔いの頻度は増加し、最近のアメリカのスペースシャトル計画では、宇宙飛行士の約75%が宇宙酔いに罹患し、約30%が嘔吐をすると報告されている(図2)<sup>4)</sup>。

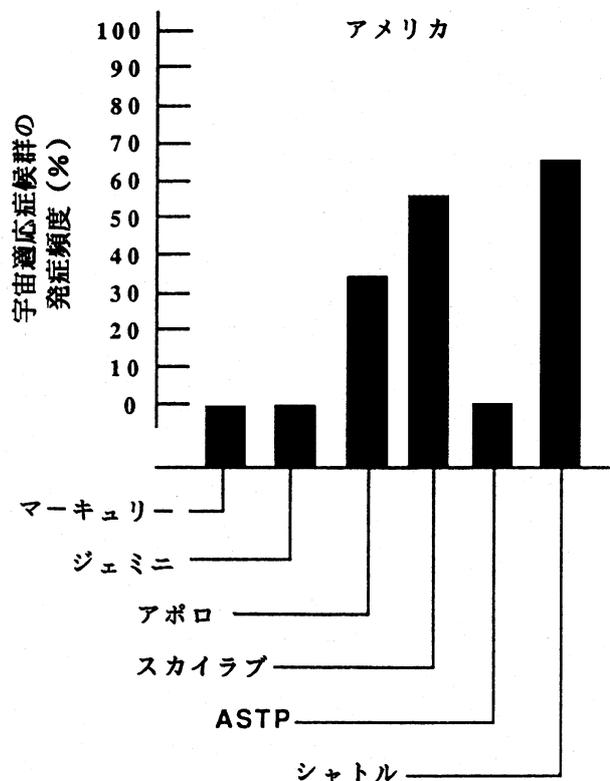


図2 アメリカの有人宇宙計画における宇宙適応症候群の発症頻度(文献7より改変)  
ASTP: Apollo/ Soyuz Test Project

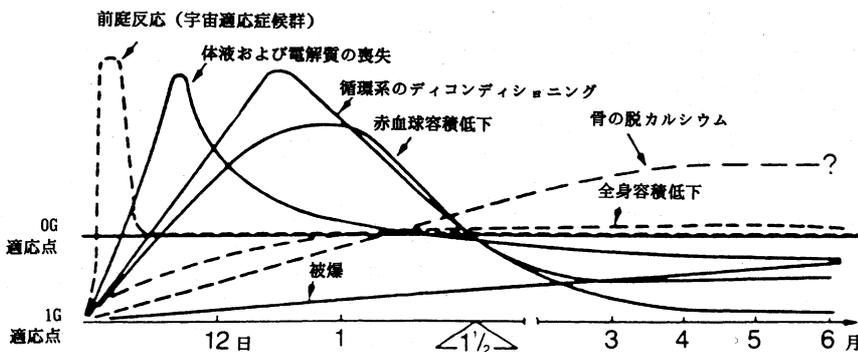


図1 無重力への生体の適応過程(文献1より改変)

宇宙酔いは動揺病（乗り物酔い）と共通の発症メカニズムを持つ。我々の脳は、内耳にある半規管からの角加速度情報、耳石器からの直線加速度情報に加え、視覚情報や深部知覚情報により、空間における自己の位置や運動を認知している（空間識, spatial orientation）。無重力では内耳の耳石器からの重力情報がなくなり、身体が浮かび上がるため視覚情報は上下が混乱し、深部知覚情報も減少する。その結果、脳の空間識が障害され、動揺病、すなわち宇宙酔いが発症すると考えられている<sup>5)</sup>。

ところが、無重力環境に長時間曝露されると、空間識に関する中枢神経系のプログラムが更新され、無重力に適応するようになる。このため、宇宙酔いの症状は軌道投入後、2日目にピークを迎え、3～4日目までには消失し、1週間を過ぎると宇宙酔いは全く発症しなくなる。

宇宙酔いの発症には個人差が大きい。しかし、地上のいかなる検査でも宇宙酔いの発症を予測できない。また、地上におけるトレーニングは、宇宙酔いの予防には無効である。動揺病の予防や治療のためには抗動揺病薬が用いられる。現在、NASAの宇宙酔いに対する第1選択薬はH<sub>1</sub>ブロッカーの promethazine である。

私は動物モデルを用いて宇宙酔いの発症の神経メカニズムについて研究し、宇宙酔いの発症には脳内のヒスタミン神経系とヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体が重要な働きを担っていることを明らかにしてきた。すなわち、重力変化は内耳で受容され、中枢神経内で空間識が障害されると、その情報をコードするシグナルが視床下部のヒスタミン・ニューロンを興奮させる。その興奮がヒスタミン・ニューロンの下行性の軸索を伝わり、H<sub>1</sub> 受容体を介して脳幹にある嘔吐中枢を刺激し、宇宙酔いが発症する<sup>6)</sup>。

### 循環系のディコンディショニング

無重力環境下では頭部方向への体液の移動が起こり、顔面の浮腫などが生じる(図3)。その後利尿が起こり、1週間の宇宙滞在で1.0～2.0リットルの体液が失われる。また、無重力ではNa<sup>+</sup>やK<sup>+</sup>の喪失が起こる。アポロ15号では低カリウム血症によると思われる不整脈が発症し、以後の宇宙飛行では、宇宙食のK<sup>+</sup>濃度を高める処置が取られている。また、地上への帰還後には再び体液が下半身に集まるため、立ちくらみなどの起立耐性の低下が生じる。そのため、地球への帰還前には水とNa<sup>+</sup>を服用させ、体液を補充する対策が取られている。

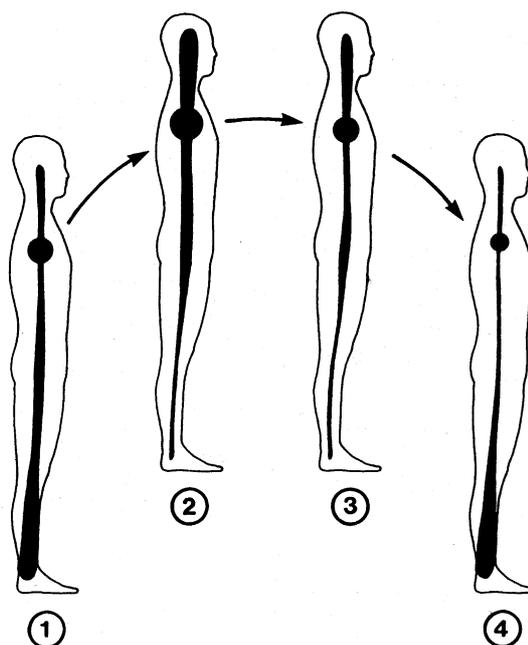


図3 宇宙飛行中の体液の移動（文献7より改変）  
1：地上打ち上げ前，2：無重力早期，  
3：無重力長期，4：地上帰還

### 筋萎縮

無重力環境では、抗重力筋を中心に廃用萎縮が生じ、宇宙飛行士の運動能力の低下が起こる。筋萎縮は、地上への帰還後の起立耐性の低下の大きな要因でもある。スカイラブのデータでは、筋力低下は上肢よりも下肢に、屈筋よりも伸筋に著しく、10～20%以上も低下する(図4)<sup>7)</sup>。適切な運動負荷によりこの筋萎縮は予防できるため、宇宙飛行士は宇宙での生活時間の約20%近くをトレーニングに費やしている。無重力における筋萎縮に関しては、本特集の二川先生の論文に詳しく解説されている。

### 骨の脱カルシウム

無重力環境では骨の脱カルシウムが起こり、高カルシウム血症と同時に尿中や便中にカルシウムが排泄される。スカイラブのデータでは便中のカルシウム喪失は約90日までの宇宙滞在では増加しつづけている(図5)<sup>7)</sup>。ミールのデータでは宇宙滞在が1年近くなるとカルシウム喪失は止まるが、トータルで10%近くのカルシウムが失われる。しかし、筋萎縮と異なり骨の脱カルシウムには運動による予防効果はなく、無重力での過度の運動

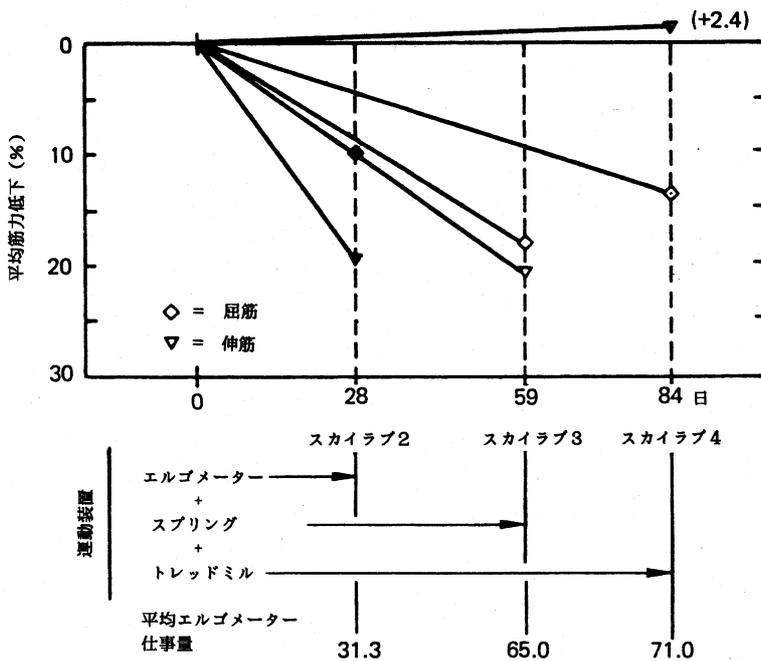


図4 スカイラブの宇宙飛行士の筋力低下と運動の効果 (文献7より改変)

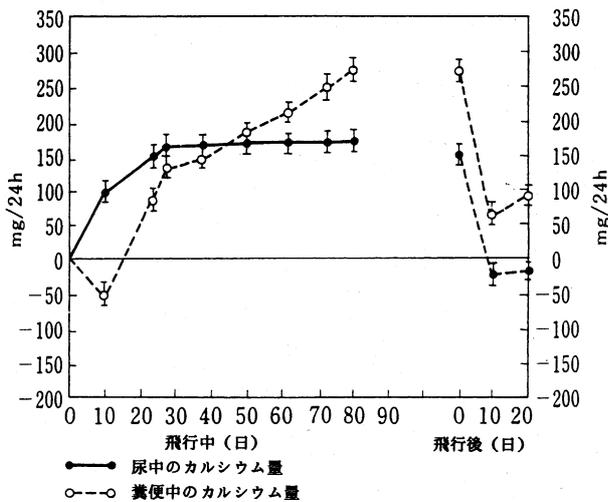


図5 スカイラブの宇宙飛行士の尿および便中のカルシウム喪失量 (文献7より改変)

により尿中のカルシウムがさらに増加することが報告されている。長期の宇宙滞在では、尿路結石や骨折の危険性が指摘されている。また、宇宙飛行士は、マニュアルにより飛行中の腕相撲は禁止されている。無重力における骨の脱カルシウムに関しては、本特集の井上先生の論文に詳しく解説されている。

### 免疫機能の低下

無重力環境ではリンパ球の機能が低下するなどの免疫機能が低下し、感染のみならず発癌の危険性が高まるとされている。この問題については、食事による予防も含めて本特集の山本先生の論文に詳しく解説されている。

### 被 曝

スペースシャトルが飛行する低高度軌道では、1週間の飛行による被曝料は1mGyと一般人の年間の被曝線量限度程度である。しかし、同じ低高度軌道であっても宇宙ステーションで長期間滞在する場合の年間の被曝量は、スカイラブのデータから200~300mGyと推定されており、原子力発電所などの職業人の年間被曝量限度50mGyを大きく上回る(表1)<sup>8)</sup>。さらに、宇宙放射線の被曝は、地上より発癌の危険性が高い可能性が指摘されている。しかし、宇宙飛行士に最も重要な影響を及ぼす放射線は、高エネルギープロトンである太陽風である。ミールでは1回の太陽フレアで約40mGyの被曝が記録されている。現在の宇宙ステーションの宇宙放射線に対する防御は弱く、今後の長期の宇宙滞在では大きな問題である<sup>9)</sup>。

表1 有人宇宙飛行による被曝線量(文献9より改変)

ミッション	1回あたりの線量 (mGy)	年あたりの線量 (mGy)	時間	高度 km
ジェミニ4号	0.45	40.2	97 h	269
アポロ12号	4.8	208.1	245 h	LOF
14号	11.4	463.6	216 h	LOF
16号	5.1	167.9	266 h	LOF
スカイラブ2号	16.0	208.1	28 d	435
4号	77.4	313.9	90 d	435
スペースシャトル				
STS 3	0.53	23.7	194 h	240
STS 9	1.03	37.6	240 h	241

LOF : lunar orbital flight

## おわりに

宇宙医学は、宇宙環境という人類が新しく手に入れた研究の場を生命現象の解明のために利用することが目的である。徳島大学での宇宙医学の研究が、将来の医療に応用されることを期待したい。

## 文 献

- 1) Lathers, C.M., Charles J.B., Bungo, M.W.: Pharmacology in space. TIPS, 10: 193-200, 1989
- 2) Nicogossian, A.E., Huntoon, C.L., Pool, S.L.: Space Physiology and Medicine. 3<sup>rd</sup> ed. Lea & Fibiger Philadelphia, 1994
- 3) 武田憲昭, 久保 武: 宇宙医学 [ II ] 無重力における生理学. ブレインサイエンス 4: 489-492, 1993
- 4) 武田憲昭, 久保 武: 宇宙医学 [ I ] 宇宙適応症候群. ブレインサイエンス 4: 356-361, 1993
- 5) 武田憲昭, 松永 亨: 動揺病と宇宙酔い. 耳鼻臨床 81: 1095-1120, 1988
- 6) Takeda, N., Morita, M., Horii, A., Nishiike, S., *et al.*: Neural mechanisms of motion sickness. J. Med. Invest., 48: 44-59, 2001
- 7) Johnston, R.S., Dietlin, L.F.: Biomedical results from Skylab. National Aeronautics and Space Administration, Washington D.C., 1977
- 8) Benton, E.V., Almasi, J., Cassou, R., *et al.*: Radiation measurements aboard Spacelab 1. Science, 225: 224-226, 1984
- 9) 野村大成: 宇宙旅行とがん. 日本医事新報 3397: 128-129, 1989

## *Space sickness and space medicine*

*Noriaki Takeda*

*Department of Sensory Neuroscience, Course of Otolaryngology and Communicative Neuroscience, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

In this review, physiological responses to space flight are summarized. Soon after orbital insertion, space motion sickness occurs during the first few days on orbit. The loss of body fluids is then followed by the shift of body fluids toward the head. During longer space flight, muscle atrophy, calcium loss and possible effects from cumulative radiation appear to increase continually.

Key words : space medicine, space sickness, physiological response to space flight

## 総 説

### 無重力による筋萎縮とその食事による予防

二 川 健, 平 坂 勝 也, 池 本 円, 加 納 美保子, 浅野間 友 紀,  
岸 恭 一

徳島大学医学部栄養生理学講座

(平成14年9月13日受付)

(平成14年9月20日受理)

#### はじめに

2006年の本格運用を目指し、国際宇宙ステーションの建設が急ピッチで進んでいる。しかしながら、長期間の宇宙滞在はヒトの生理機能に様々な影響を与える。特に、無重力状態により誘導される筋萎縮は、かなりハードな運動以外に予防法はなく、必ず解決しなければならない重大な問題の一つであると考えられている。我々は、そのメカニズムを分子レベルで解明するとともにその栄養学的予防の開発を行ってきた。今回は、我々が行ってきた無重力による筋萎縮のメカニズムに関する研究とそれを予防しうる新しい宇宙食の開発について総説したい。

#### (1) 微小重力下の筋タンパク質分解

微小重力環境で生体が長期間暴露されると骨格筋では萎縮がおこる。この萎縮は速筋、遅筋の両者に見られるが、抗重力筋である遅筋に著しく見られる<sup>1,2)</sup>。この筋萎縮は長期的には筋タンパク質分解の亢進によると考えられている<sup>3)</sup>。骨格筋には、3つの主要な分解系(ユビ

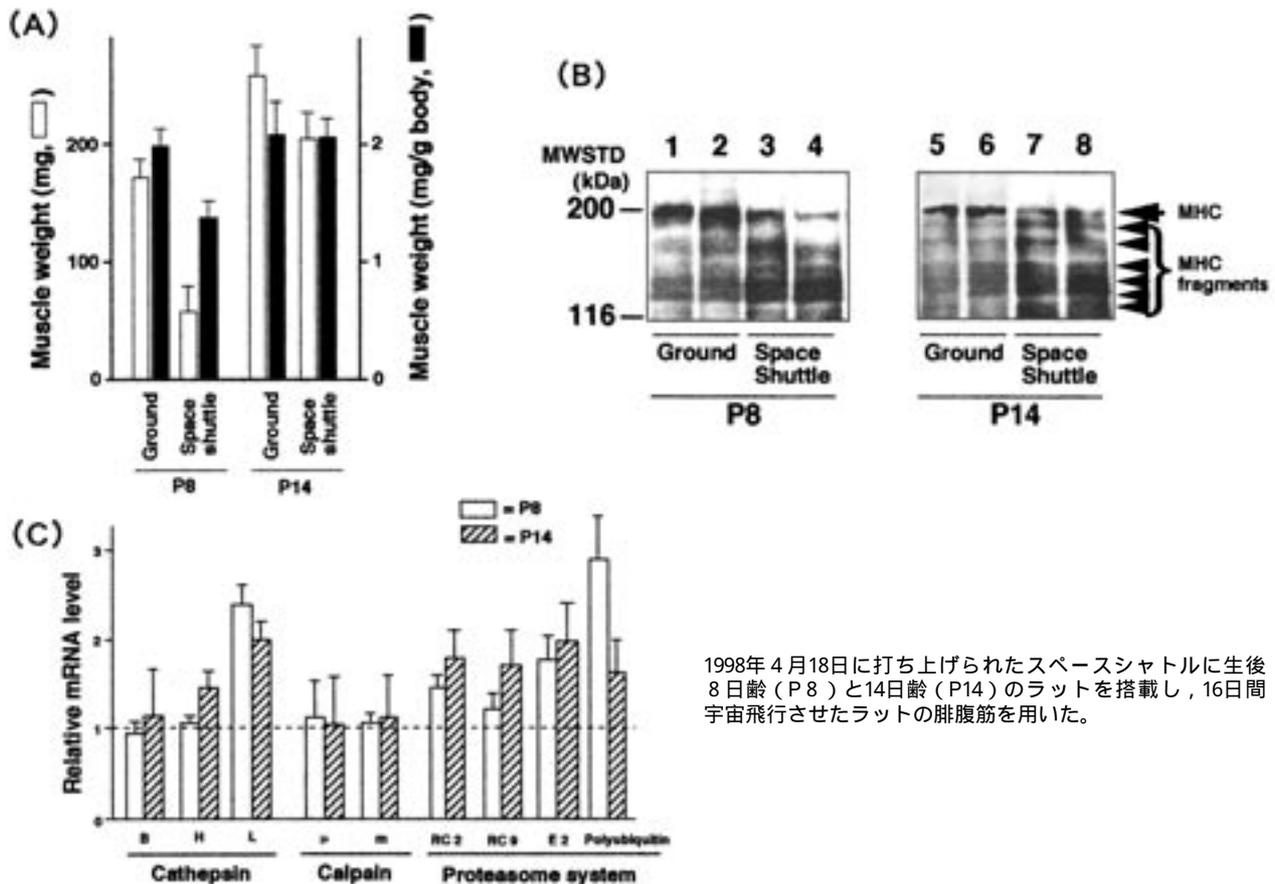
キチン・プロテアソーム系, カルシウム・カルパイン系, リソソーム系)が存在する(表1)。我々は、どの分解系が微小重力により亢進した筋タンパク質の分解を担っているのかを同定するため、スペースシャトルに搭載したラット(宇宙フライトラット)や尾部懸垂ラットでの筋プロテアーゼの発現プロファイルを解析した<sup>4)</sup>。

宇宙フライトラットの腓腹筋湿重量は地上コントロールラットのそれに比べ著明に減少した(図1A)。骨格筋中筋原線維の全タンパク質の約45%を占めるミオシンの重鎖(MHC)が、宇宙フライトによってユビキチン化され、分解が亢進していることを確認した(図1Bとデータ示さず)。宇宙フライトラットの筋肉内プロテアーゼ mRNA 量は、プロテアソームのサブユニットである RC2 と RC9, ポリユビキチンとその結合酵素である E<sub>14k</sub>, カテプシン L が増加し、 $\mu$  カルパイン, m カルパイン, カテプシン B, カテプシン H は地上コントロールとほとんど差がなかった(図1C)。

一方、模擬微小重力モデルである尾部懸垂ラットにおいても、懸垂の日数とともにヒラメ筋、腓腹筋の筋湿重量が有意に減少した(図2A)。さらに、尾部懸垂ラッ

表1 骨格筋中の主な分解系

分 解 系	特 徴
ユビキチン プロテアソーム系	ユビキチンは76個のアミノ酸からなる分子量8600のタンパク質である。このユビキチンがユビキチン活性化酵素(E1), ユビキチン結合酵素(E2), ユビキチンリガーゼ(E3)を介して基質と結合すると、その基質は、26S プロテアソームにより分解されやすくなる。
カルパイン系	細胞内に存在するカルシウム依存性の中性プロテアーゼによって分解される系である。活性化にそれぞれ $\mu$ M, mM 程度の $Ca^{2+}$ 濃度を必要とする $\mu$ カルパイン, m カルパインの2種類のアイソザイムがある。活性化したカルパインは、細胞骨格筋関連タンパク質を限定分解する。内在性阻害タンパク質としてカルパスタチンがある。
リソソーム系	リソソームに存在する酸性プロテアーゼ(カテプシン群)によって分解される系である。主なものとしてカテプシン B, H, L がよく知られている。



1998年4月18日に打ち上げられたスペースシャトルに生後8日齢(P8)と14日齢(P14)のラットを搭載し、16日間宇宙飛行させたラットの腓腹筋を用いた。

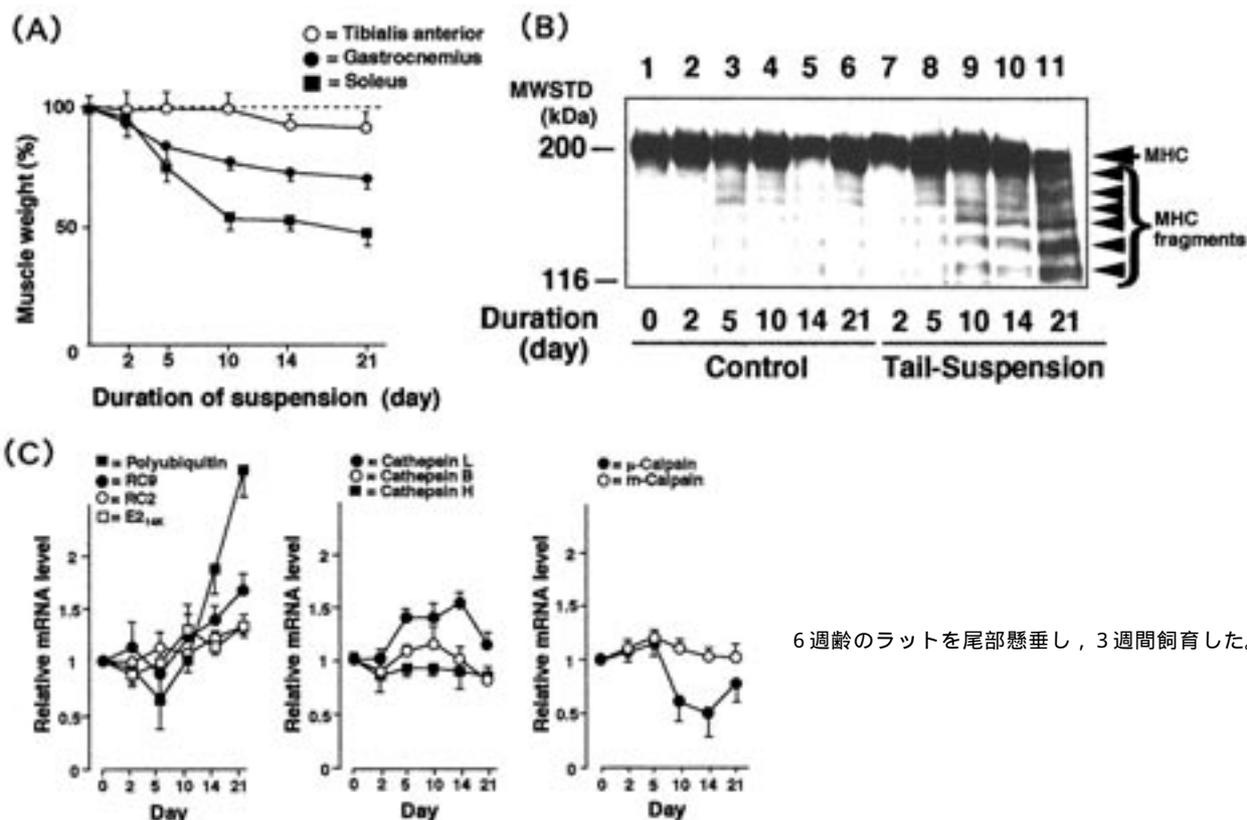
図1 スペースフライトによる変動

トのミオシン重鎖も経時的にユビキチン化され、その分解産物が集積した(図2B)。プロテアーゼの発現パターンも、宇宙フライトの場合と似て、カテプシンLの発現増加に続き、プロテアソーム(RC2, RC9)、ポリユビキチンそしてE<sub>14k</sub>の発現が上昇した(図2C)。以上の結果から、宇宙フライトラットや尾部懸垂ラットの骨格筋では、ユビキチンプロテアソームタンパク質分解系が亢進していることが示唆された。

## (2) 微小重力下で誘導される酸化ストレスと抗酸化栄養素(システイン)の筋萎縮に対する予防効果

筋タンパク質のユビキチン化は、酸化ストレス、プロテアーゼやカルシウム依存性のリン酸化などによるタンパク質の立体構造の変化が引きがねになると考えられている。近藤らは、ラットのギブス固定で萎縮した骨格筋で過酸化脂質の分解産物であるTBARS(thiobarbituric

acid-reactive substance)や酸化型グルタチオン(GSSG)の増加と還元型グルタチオン(GSH)の減少を報告している<sup>5)</sup>。我々も、尾部懸垂ラットの腓腹筋中のTBARS, GSSGとGSH量を測定し、骨格筋内で酸化ストレスが生じていることを確認した(図3A)。激しい運動による筋肉内の酸化ストレスは理解しやすいが、尾部懸垂や固定による廃用性筋萎縮になぜ酸化ストレスが生じるのだろうか?まだ、仮説の段階であるが、我々は無重力のミトコンドリアへの作用に着目している(図4)。比較的大きなオルガネラであるミトコンドリアは無重力環境下では形態がより丸みをおびたものになるらしい。実際、宇宙フライトラットの腓腹筋をDNA microarray解析を行ったところ、ミトコンドリア遺伝子だけでなくミトコンドリアに局在する蛋白質をコードした遺伝子の発現異常が観察された(データ示さず)。寝たきりなどの筋萎縮でも、ミトコンドリアの機能異常が生じることが知られているので、我々はミトコンドリアからもれ出した活性酸素が筋タンパク質のユビキチン化を誘導してい



6週齢のラットを尾部懸垂し、3週間飼育した。

図2 尾部懸垂による変動

るのではないかと考えている(図4)。

筋萎縮による酸化ストレスを抑制することが筋萎縮の予防に通じるかを確認するため、抗酸化作用を有し、HIV感染者や担癌患者の筋萎縮に有効であることが報告されているシステインを尾部懸垂ラットに胃内投与した<sup>6)</sup>。140mgのシステイン投与によりTBARSとGSSGは減少し、GSH増加した(図3A)。さらに、システイン投与により懸垂ラットの筋タンパク質のユビキチン化とミオシン重鎖の断片化を有意に抑えた(図3B,C)。同様に、もう一つの抗酸化栄養素であるビタミンE(aトコフェロール)の効果も調べたが、システインと異なり尾部懸垂によるユビキチン化の阻害効果はほとんど見られなかった(データは示さず)<sup>7)</sup>。

### (3) 日本の宇宙食の変遷

戦後の日本の宇宙開発は、糸川博士のペンシル型ロケットに始まるが、限られた予算と乏しい技術のため、もっぱらアメリカの技術に頼った開発が行なわれてきた。しかし、ミューロケット、N型ロケットと進むにつれ、

国産率は高まり、平成7年のH IIロケットにより純国産ロケットの開発に成功した。一方、「人が生活することができる宇宙基地を、10年以内に建設する」という、1984年レーガン大統領(当時)の提唱した国際宇宙ステーション計画に日本も参加することとなった。1998年より建設が始まり、2000年11月からは数名の宇宙飛行士が滞在している。現在のところ、2006年にすべての施設が完成する予定である。日本が独自に開発した初の軌道上実験モジュール(Japanese Experimental Module: JEM「きぼう」)も2004年頃に運用開始となり、日本も長期に宇宙に滞在するための環境整備が必要となってきた。このように、日本人の宇宙開発はもっぱら人工衛星の打ち上げが主目的であったことと、日本人の宇宙飛行はアメリカのスペースシャトルにより行なっているために、宇宙食の開発はほとんどアメリカの知識に頼ったものである。それらを簡単に表2にまとめた。宇宙滞在期間が短かったマーキュリーやジェミニ時代の宇宙食はロケットの重量制限などにより、味やその成分などの重要性はあまり考慮されず、排泄物をできるだけ少なくするという点のみに力点を置いた非常に味気のないもので

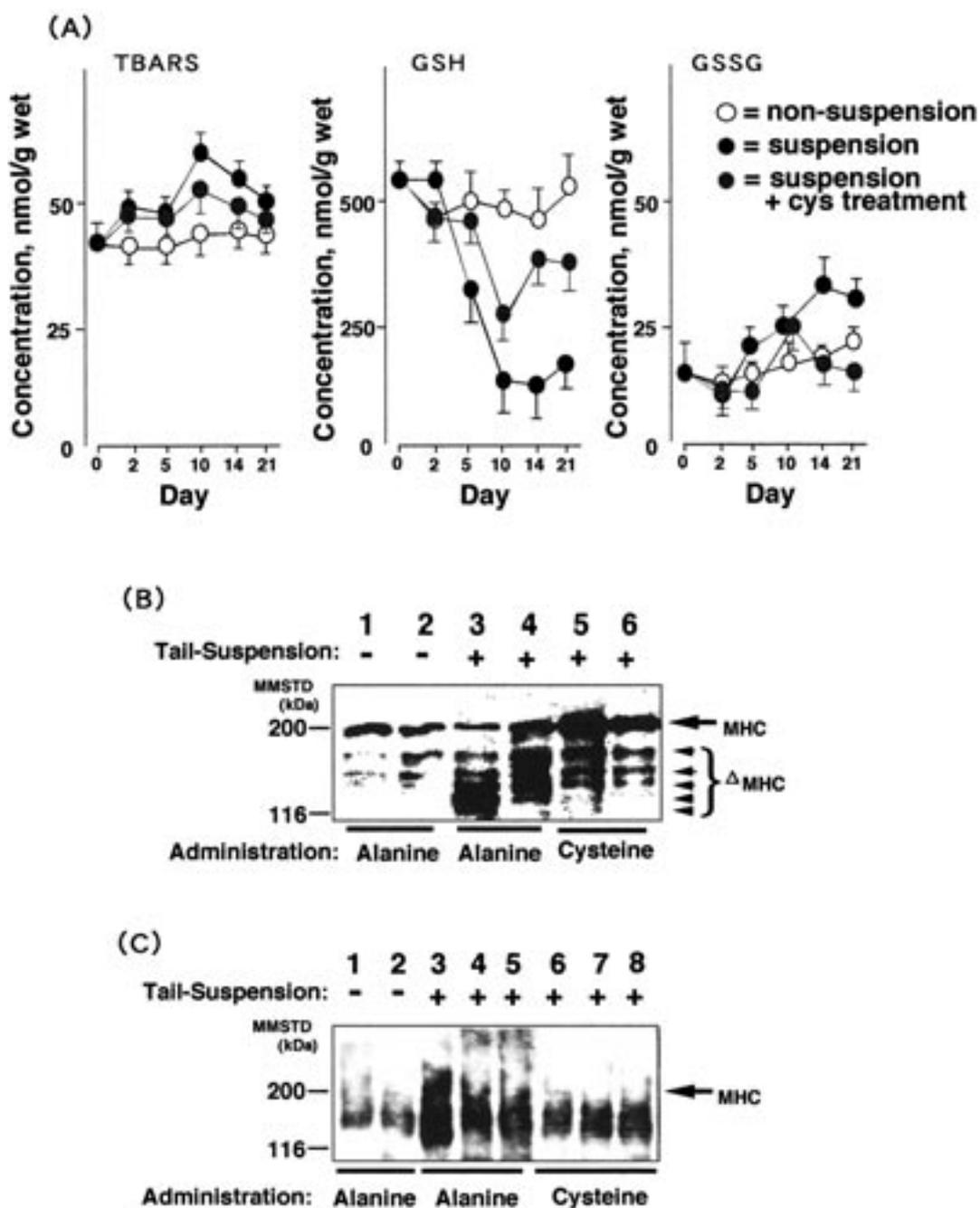


図3 尾部懸垂における酸化ストレスの変動と Cys 添加時の変化

あった。アポロ時代からスカイラブ時代には、味や形状は徐々に改善されていき、現在のスペースシャトル時代では、たこ焼きなどほとんど日常の食品と同じものを食することが可能になってきた。しかしながら、これらは単に宇宙飛行士の空腹を満たすための食事であり、無重力や宇宙放射線による障害などに対処したものではない。それゆえ、無重力による筋萎縮に有効な食事などの

開発はほとんど進歩していないのが現状である。実際、宇宙環境下で失われたタンパク質を単純に食物で補おうとする高タンパク質食品の摂取は、筋萎縮を抑制することができなただけでなく、尿中のカルシウム、シュウ酸塩、尿酸塩などの排泄物を増加させ、尿路結石形成などをもたらすことでその有効性は疑問視されている<sup>8)</sup>。

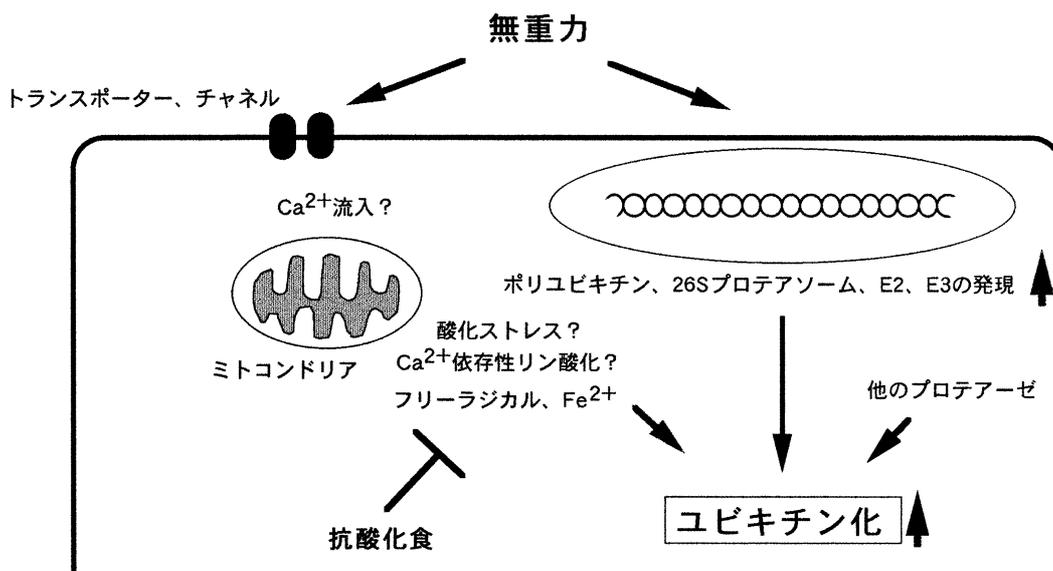


図4 微少重力下の筋肉内の変動

表2 宇宙食の変遷

時代(年代)	特徴
マーキュリー時代 (1962~63)	食物が宙に浮かないようにするため、チューブ状の容器の先に、ストロー状のものをさし、クリーム及びゼリー状の宇宙食を摂取。
ジェミニ時代 (1963~68)	宇宙滞在が長期化したことにより、宇宙食の重要性が見直される。包装を開くためと食物に水を加えるためのハサミやウォーターガンなどの器具が登場。
アポロ時代 (1969~72)	お湯が食品を液化するのに使われはじめ、通常のスプーンでの食事へ。一日一人当りの宇宙食は2800kcalでタンパク質28%、炭水化物62%、脂質18%である。
スカイラブ時代 (1973~74)	食物は上へ持ち上げながら開ける、ふた付きアルミニウム缶に詰められたものを利用、飲み物容器は折たたみ式。
スペースシャトル時代 (1981~)	食品は四角いコンテナに入れられるようになり、乾燥物を中心に生鮮食品も搭載。日常の食品と同じものを食することが可能に。

9) 宇宙開発事業団(NASDA)水野 康氏の記述より抜粋

(4) 今後の展望

我々の新しい宇宙食の開発は、まだスタートしたばかりである。今回示した様に、システインの効果もまだ完全でなく、今後、さらなる研究が必要である。しかしながら、抗酸化栄養素により筋萎縮の予防ができれば、薬剤とは異なり、副作用がなく、長期の使用が可能である。この利点をいかし、近い将来、必ずより有効な食事法を開発したい。最近、ユビキチンプロテアソーム蛋白質分解経路では、基質であるタンパク質にユビキチンを結合させるユビキチン連結酵素が律速酵素であることがわかってきた。現在我々はユビキチン連結酵素をターゲッ

トとしたより効果的なユビキチン化抑制栄養素(剤)を開発中である。さらに、今年度中にラットを5年後に筋細胞をそれぞれスペースシャトルで打ち上げる予定である。これらの研究を通して、無重力による筋萎縮のメカニズムの解明とその予防法の開発を目指したい。

謝辞

本総説の機会を与您いただきました徳島大学医学部の武田憲昭教授に深謝致します。本総説において紹介した研究成果は、次の方々との共同研究により遂行されました。諸先生方に深く感謝の意を表します。武田伸一先

生, 埜中征哉先生(国立精神・神経センター), 泉龍太郎先生(日本宇宙開発事業団), KM Baldwin 博士, GR Adams 博士(カリフォルニア大学・アーバイン校), 唐渡孝枝先生(徳島大学酵素科学研究センター)。本研究の一部は, 日本宇宙開発事業団と日本宇宙フォーラムが提供する地上公募研究と文部科学省の基盤研究(C)によりサポートされた。

## 文 献

- 1 ) Ilyina-Kakueva, E.I., Portugalov, V.V. and Krivenkova, N.P. : Space flight effects on the skeletal muscles of rats. *Aviat. Space Environ. Med.*, 47 : 700 703 ,1976
- 2 ) Musacchia, X.J., Steffen, J.M., Fell, R.D., Dombrowski, M.J., *et al.* : Skeletal muscle atrophy in response to 14 days of weightlessness : vastus medialis. *J. Appl. Physiol.*, 73 : 44S 50S ,1992
- 3 ) Thomason, D.B., Biggs, R.B. and Booth, F.W. : Protein metabolism and  $\beta$ -myosin heavy-chain mRNA in unweighted soleus muscle. *Am. J. Physiol.*, 257 : R300 R305 ,1989
- 4 ) Ikemoto, M., Nikawa, T., Takeda, S., Watanabe, C., *et al.* : Space shuttle flight ( STS 90 ) enhance degradation of rat myosin heavy chain in association with activation of ubiquitin-proteasome pathway. *FASEB J.*, 15 : 1279 1281 ,2001
- 5 ) Kondou, H., Miura, M., Nakagaaki, I., Sasaki, S., *et al.* : Trace element movement and oxidative stress in skeletal muscle atrophied by immobilization. *Am. J. Physiol.*, 262 ( *Endocrinol.Metab.*, 25 ): E583 E590 , 1992
- 6 ) Droge, W. and Holm, E. : Role of cysteine and glutathione in HIV infection and other diseases associated with muscle wasting and immunological dysfunction. *FASEB J.*, 11 : 1077 1089 ,1997
- 7 ) Kano, M., Kitano, T., Ikemoto, M., Hirasaka, K., *et al.* : Isolation and characterization of a novel gene Sfig in rat skeletal muscle up-regulated by spaceflight ( STS 90 ) *J Med. Invest.*, ( in press )
- 8 ) Kim, Y., and Linkswiler, H. : Effect of level of protein intake on calcium metabolism and on parathyroid and renal function in the adult human male. *J. Nutr.*, 109 : 1399 1404 ,1979
- 9 ) インターネット( <http://www.tec-tsuji.com/nttgourmet/tec-tsuji/hotnews/spacefood/index-j.html> )

## *Mechanism of microgravity-induced muscle atrophy and development of effective space food against the atrophy*

*Takeshi Nikawa, Katsuya Hirasaka, Madoka Ikemoto, Mihoko Kano, Yuki Asanoma and Kyoichi Kishi*

*Department of Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

To elucidate the mechanisms of microgravity-induced muscle atrophy, we focused on fast-type myosin heavy chain (MHC) degradation and expression of proteases in atrophied gastrocnemius muscles of neonatal rats exposed to 16-d spaceflight (STS-90). The spaceflight stimulated ubiquitination of proteins, including a MHC molecule, and accumulation of MHC degradation fragments in the muscles. Semi-quantitative RT-PCR revealed that the spaceflight significantly increased mRNA levels of cathepsin L, proteasome components, polyubiquitin, and ubiquitin-conjugating enzyme in the muscles, compared with those of ground control rats. The levels of  $\mu$ -calpain, m-calpain, cathepsin B, and cathepsin H mRNAs were not changed by the spaceflight. We also found that tail-suspension of rats for 10 d or longer caused the ubiquitination and degradation of MHC in gastrocnemius muscle, as was observed in the spaceflight rats. In the muscle of suspended rats, these changes were closely associated with activation of proteasome and up-regulation of expression of mRNA for the proteasome components and polyubiquitin. Administration of a cysteine protease inhibitor, E-64, to the suspended rats did not prevent the MHC degradation. Our results suggest that spaceflight induces the degradation of muscle contractile proteins, including MHC, possibly through a ubiquitin-dependent proteolytic pathway.

To elucidate whether the ubiquitination was accompanied with oxidative stress, we measured markers for oxidative stress, such as thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) and glutathione disulfide (GSSG), in gastrocnemius muscle of tail-suspended rats. Glutathione (GSH) concentration in the muscle significantly decreased from Day 5 and reached a minimum value on Day 10. Tail-suspension reciprocally increased concentrations of TBARS and GSSG in parallel with enhancement of protein ubiquitination, suggesting that oxidative stress may play an important role in protein ubiquitination caused by tail-suspension. To prevent ubiquitination associated with oxidative stress, we also administered an antioxidative nutrient, cysteine, to tail-suspended rats. Intragastric supplementation of 140 mg/rat of cysteine for 2 wks or longer normalized the ratio of GSH to GSSG in the muscle and suppressed protein ubiquitination and MHC fragmentation, compared with supplementation of the equimolar amount of alanine. The cysteine supplementation significantly suppressed the loss of hindlimb muscle weight. Our results also suggest that supplementation of antioxidative nutrients, such as cysteine, may be beneficial to prevent ubiquitination of muscle protein caused by unweighting.

Key words : spaceflight, MHC degradation, ubiquitination, cysteine, tail-suspended rats

## 総 説

### 無重力における骨代謝と骨粗鬆症

井上大輔

徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座生体情報内科学分野

(平成14年9月30日受付)

(平成14年10月3日受理)

#### はじめに

骨に対する力学的負荷は正常な骨代謝を営む上で重要な生理的因子である。寝たきり患者や微小重力環境にある宇宙飛行士では、重力あるいは骨への力学的負荷の減弱により短期間に著明な骨量減少をきたす。この不動性骨粗鬆症は日常の臨床においてあるいは宇宙開発事業の上でも大きな問題として認識されているにもかかわらず、その機序については未だ不明な点が多く、有効な予防・治療法も確立されていない。逆にこれらの病態は生理的な力学的負荷が骨形成を営む骨芽細胞系細胞機能を促進し、骨吸収を営む破骨細胞系機能を抑制していることを示唆するが、このような作用がどのようなシグナルを介して発揮されるのかも明らかでない。本稿では、不動性骨粗鬆症の病態生理および力学的負荷のシグナル伝達機構に関する知見について概説する。

#### 不動性骨粗鬆症の病態

長期臥床や宇宙微小重力環境においては骨塩量の急速な喪失がみられ、骨粗鬆症をきたす。これを不動性骨粗鬆症と呼ぶ。この不動あるいは重力免荷の状態では骨吸収の亢進および骨形成の低下の両方が骨塩量低下に寄与すると考えられているが、両者の相対的な貢献度については明確でない(図1)。臨床における臥床患者の骨代謝動態には原病や投与薬剤など様々な修飾因子が影響を及ぼす。純粋な重力あるいは力学的負荷の免荷の影響を解析したのものには以下に述べる宇宙飛行のデータと地上における健常ボランティアの長期臥床実験がある。

#### 1) 宇宙飛行における骨代謝

宇宙の微小重力環境下における骨・Ca代謝の変化に

ついてはかなり詳細な解析が行われている<sup>1)</sup>。これらの検討結果の概要をまとめると、尿中・糞便中へのCa排泄が増加してCaバランスが負に傾き、著明な骨形成の低下を主因とした骨塩量の低下が踵骨、脛骨などの荷重骨を中心に起こることである。これらの部位での骨量喪失の一方、非荷重骨である頭蓋骨では逆に骨塩量の増加が認められる。この現象は再分布と呼ばれている。宇宙飛行による骨塩量低下は少なくとも6ヵ月以上の期間で時間依存性である。またその一部は非可逆的な変化であり、5年間の追跡調査でも完全な回復が認められないとの報告がある。初期のラットを用いた研究では、宇宙飛行により骨形成が著明に低下して骨に“arrest line”が出現する一方、骨吸収には殆ど全く変化がないという報告<sup>2)</sup>もあるが、これには成長期のラットを用いているなどの問題点が指摘されている。宇宙飛行士の尿サンプル中の骨吸収マーカーを測定した検討成績では<sup>3)</sup>、宇宙飛行開始後2～3週間で、尿中Dpd(デオキシピリジノリン)およびNTx(I型コラーゲンN末端テロペプチド)が2倍程度に増加することが示された(図2)。したがって、微小重力環境における骨代謝動態の変化は、骨形成の低下および比較的早期から認められる骨吸収の

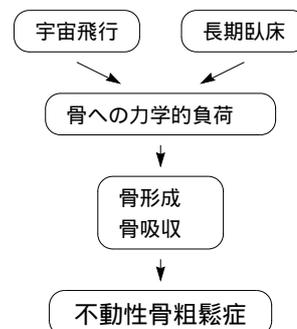


図1 不動性骨粗鬆症の病態

亢進である。

2) 長期臥床における骨代謝

地上におけるボランティアを用いた、4カ月の長期臥床実験でもほぼ同様の結果が得られている。初期のLeblancらの検討<sup>4)</sup>では踵骨で約10%、大腿骨頸部や椎骨では3-4%の減少が認められた。地上での長期臥床によっても頭蓋骨への再分布が認められる。骨代謝マーカーの検討でも、骨吸収マーカーは比較的早期(～2週間)から、1.5-2倍程度の上昇が認められた<sup>3,5)</sup>。Inoueらの検討<sup>5)</sup>では、骨形成マーカーであるI型コラーゲンC端プロペプチドが約50日後から30-40%低下することも示されている(図3)。したがって、地上実験においても早期の骨吸収亢進と、骨形成の低下という変化が確認された。

力学的負荷の感知機構とシグナル

力学的負荷の感知機構についてはいまだ不明のままであるが、幾つかのモデルシステムにおいて、力学的負荷により骨芽細胞系細胞に惹起される細胞内シグナルや誘導される遺伝子群が知られている。

1) 力学的負荷の受容細胞

力学的負荷を骨に存在するどの細胞が感知しているのかという問題については未解決であるが、骨細胞(osteocyte)が中心的な役割を有するものと考えられている。骨細胞は最終分化を遂げた骨芽細胞が骨組織内に埋没したもので、骨組織内に最も多く存在する細胞である。骨細胞は骨小管内に沿って突起を延ばし、gap junctionなどの形成により骨細胞同士、あるいは骨表面

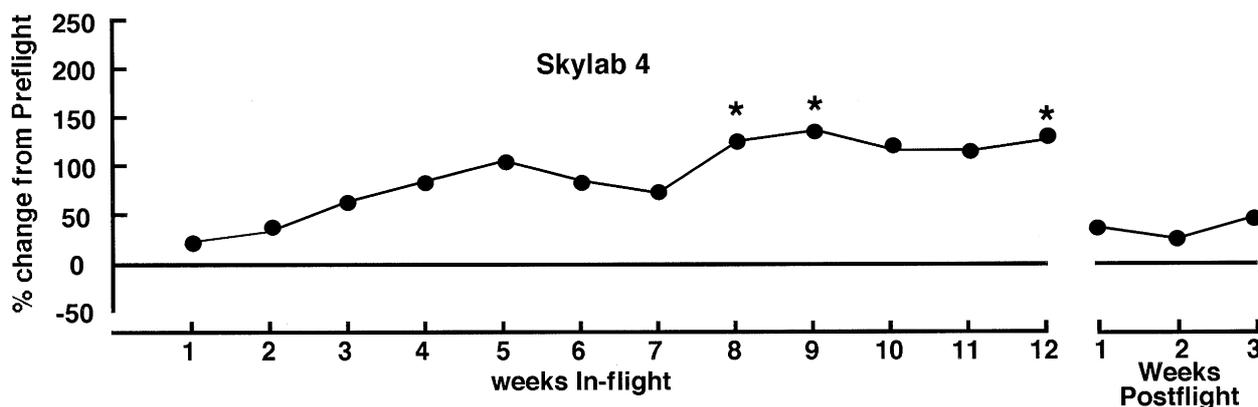


図2 Skylab 宇宙飛行による尿中 Dpd の変化 (%増加率)  
(Smith SM *et al* : JCEM 83 : 3587, 1998)

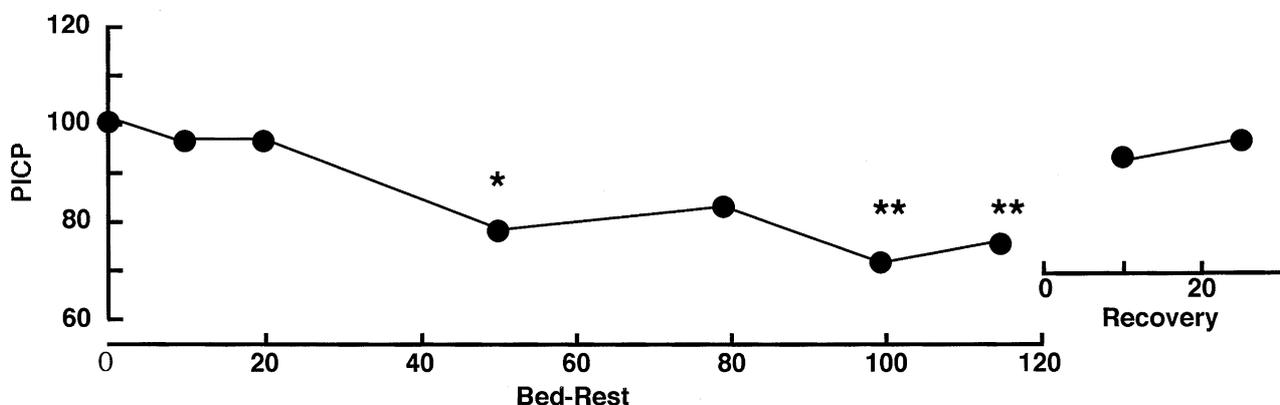


図3 120日間の地上臥床実験による PICP の変化 (%)  
(Inoue M *et al* : Bone 26 : 284, 2000)

の骨芽細胞系細胞とネットワークを形成している。骨細胞は後述するように力学的負荷によって発生する細胞外液の液流変化などを感知して直接、あるいはサイトカイン分泌などを介して間接的に様々なシグナルを送ることにより骨代謝を調節しているものと思われる。しかしながら、少なくとも *in vitro* の系では骨芽細胞や骨髄間質細胞なども直接力学的負荷を感知し得る可能性が示されており、骨細胞が唯一の受容細胞であるかどうかは明らかでない。

## 2) 力学的負荷が骨内環境に及ぼす変化

骨に対する力学的負荷は骨細胞周囲の環境に様々な変化をきたすが、骨細胞がどのような刺激を直接受容しているのかは未だ不明である。骨に力学的負荷が加わるとストレイン (strain) と呼ばれる骨の歪みが生じる。骨に対するストレインは骨量の維持に必須であり、生理的に最も重要な骨量規定因子の一つであると考えられる。骨に加わるストレインは動物種にかかわらず  $2,000 - 3,000 \mu\text{strain}$  と一定に保たれているようである。また骨量増加に対する作用にはストレインの変化率、強さ、頻度が重要であることが知られている。

ストレインは局所に直接電位変化を生じ、ピエゾ電流と呼ばれる電流が発生する。また、ストレインは液流の変化を生じ、これにより流体電位と呼ばれる電気的変化や剪断ストレス (shear stress) と呼ばれる物理的な力が加わる。現在のところこの細胞外液の液流変化に伴う shear stress を骨細胞などが感知するという考えが最も有力である (図4)。またストレインにより直接的に、

あるいは shear stress を介して細胞 - 細胞外基質の接着部位に力が加わり、これがインテグリンなどの接着因子を介したシグナルを生じるという経路も注目されている。

## 3) 力学的負荷による骨形成促進シグナル

力学的負荷により骨細胞などに生じる初期シグナルとしてはガドリニウム (Gd) 感受性のイオンチャンネル (mechanosensitive cation channel : MSCC) による細胞内 Ca の上昇やインテグリンからのシグナルなどを介したリン酸化カスケードの活性化が重要と考えられている。これらのシグナルは MAP キナーゼや PKB/Akt など様々なキナーゼを活性化し、その結果 AP-1 や CREB ファミリーなどの転写因子が誘導・活性化され、様々な骨形成促進因子の発現が増加する。我々は骨に対する力学的負荷により、骨形成促進作用が *in vivo* で証明されている AP-1 ファミリー転写因子の一つ delta-fosB、およびそれに引き続き AP-1 の標的である interleukin 11 の転写が骨芽細胞系細胞で誘導されることを見出している。また、転写を介さない NOS や COX といった酵素の活性化による NO やプロスタグランジン産生の増加も重要と思われる。その他、力学的負荷、shear stress により変化するシグナルや遺伝子は数多く報告されており、主要なものを図5にまとめた。これらの因子の活性化や発現増加は現象論的には明らかであるが、実際にどの経路が骨代謝の変化、特に骨形成の促進に作用しているかについてはさらに詳細の検討が必要である<sup>6,8)</sup>。

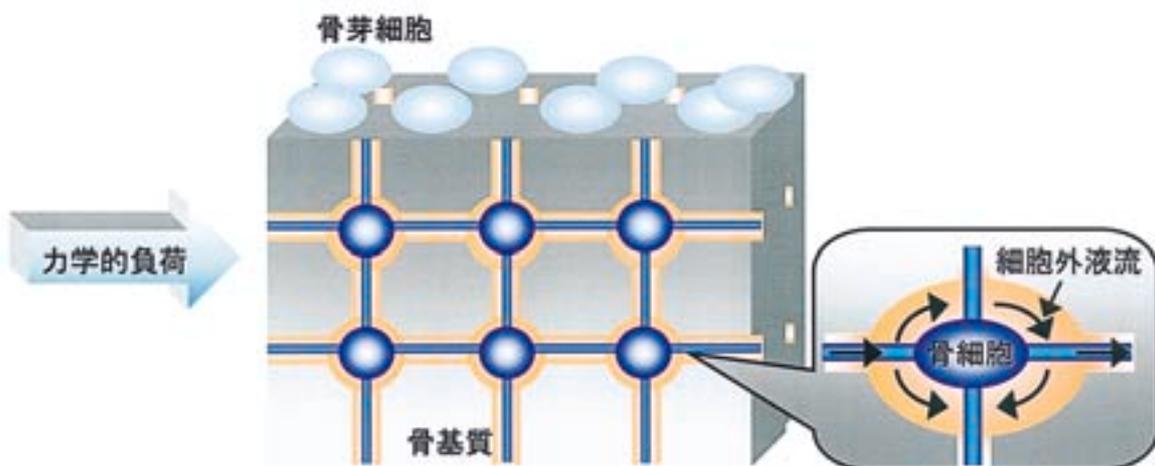


図4 力学的負荷の感知機構

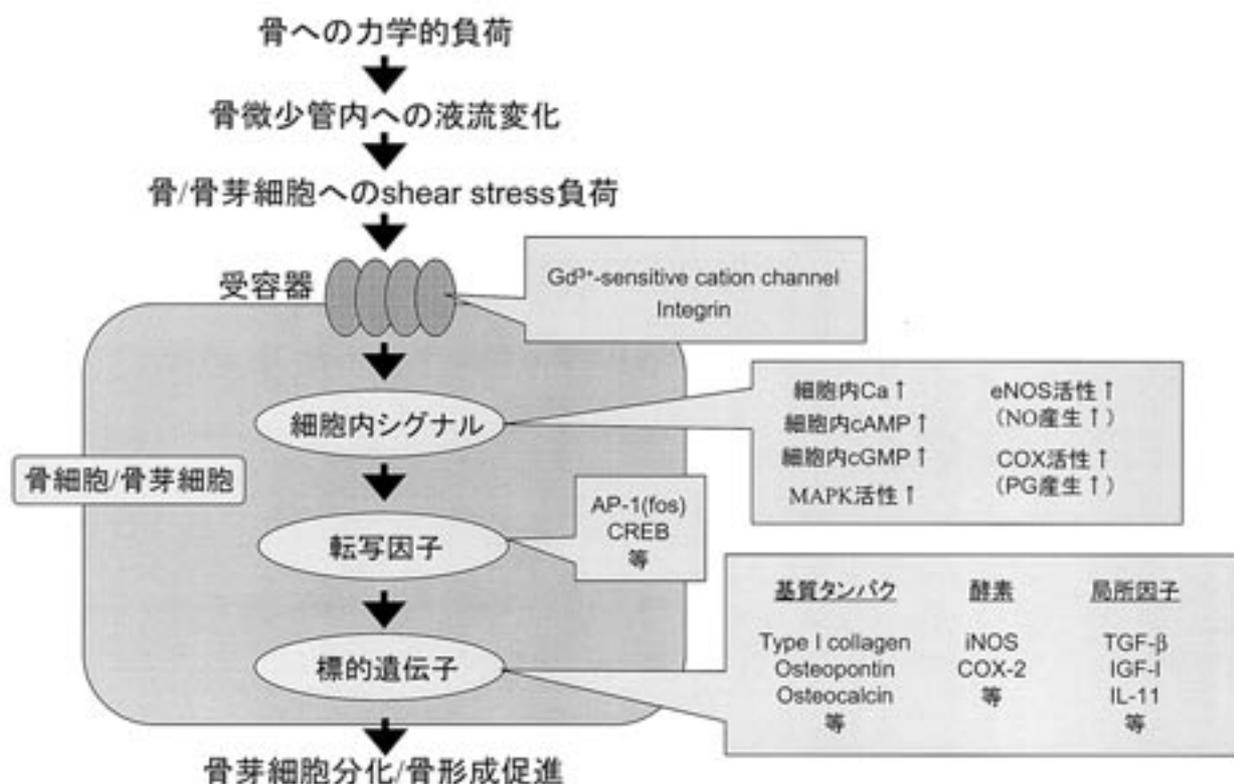


図5 力学的負荷による細胞内情報伝達経路

4) 力学的負荷による骨吸収抑制シグナル

骨形成促進シグナルに比して力学的負荷が骨吸収を抑制するメカニズムについてのデータは乏しい。Rubinらは *in vitro* の骨髄細胞培養系で周期的な細胞伸展負荷が破骨細胞分化誘導因子 RANKL の発現低下に伴って破骨細胞形成を抑制することを報告している<sup>9)</sup>。さらに *in vivo* における力学的負荷が、おそらくは TGF β や osteoprotegerin の発現増加を介して破骨細胞のアポトーシスを誘導することも示されている<sup>10)</sup>。これらの意義や詳細な分子メカニズムについては今後の検討が待たれる。

不動性骨粗鬆症の予防・治療

不動性骨粗鬆症の基本的な予防・治療には運動療法や早期のリハビリテーションが重要であると思われる。薬物療法としては骨吸収抑制薬であるビスフォスフォネートが現在のところ最も有効であると考えられる(表1)。

表1 不動性骨粗鬆症の予防・治療

リハビリテーション 早期離床・歩行訓練 受動的運動・電気刺激療法など
薬物療法 骨吸収抑制薬 ビスフォスフォネート 骨形成促進薬 PTH 間欠投与(皮下注射) IL 11発現促進薬?

1) リハビリテーション

荷重骨の骨塩量の維持には緩徐かつ持続的な運動よりも歩行・ジョギングなどのように骨にかかるストレインが間欠的に大きく変化する運動の方が有効である。前述の如く運動によるストレインが強い(変化率が大きい)ほど、また同じ強さなら頻度が多いほど有効性が高い。また不動に伴う骨格筋の廃用性萎縮をも防止することが、結果的には骨量の保持にも重要であると考えられる。安静臥床を余儀なくされた患者には体位変換や可能な限り

半座位をとらせ、早期の離床、歩行訓練の開始をめざす。長期の不動状態には受動的な筋力増強運動や電気刺激療法なども有用であるものと思われるが、強いエビデンスとなり得る検討成績はない。

## 2) 薬物療法

急性四肢麻痺などによる不動に基づく高Ca血症の抑制にビスフォスフォネートの有効性が示されている。また後肢拘束や尾部懸垂などによる不動動物モデルを用いた検討でも、ビスフォスフォネートの有効性を支持する検討成績が報告されている。これらの成績から、不動性骨粗鬆症に対してはビスフォスフォネートを第一選択と考えるのが妥当と思われる。ビスフォスフォネートは食道などの消化管粘膜障害を稀に起こすことがあるので嚥下障害などを伴う患者には十分注意が必要であり、座位をとらせ、十分な水と共に服用させるといった配慮が必要である。

本邦で頻用される活性型ビタミンDの効果についてはほとんど報告がない。不動患者では尿中Ca増加傾向がみられ、尿路結石のリスクも高いことから一般には用いにくい。しかしながら不動患者の中にはおそらくCa摂取量低下あるいは吸収障害などにより尿中Ca排泄低値、続発性副甲状腺機能亢進症の傾向を示す患者が存在し、このような例では有効である可能性がある。

## 臨床上の問題点と今後の展望

本文で述べた如く、不動性骨粗鬆症の基本病態は骨形成低下・骨吸収促進という骨代謝のバランスが崩れた“アンカップリング”である。ビスフォスフォネートによる治療は有望であるが、臨床検討成績は乏しく、骨折防止効果も不明である。不動モデル動物を用いた実験では、ビスフォスフォネートによる骨吸収抑制のみでは、主に骨形成低下が関与すると思われる皮質骨量の減少を抑制しえない、という成績も報告されている<sup>11)</sup>。一方、副甲状腺ホルモン(PTH)の皮下注射による間歇的投与は骨形成を促進することにより骨量を増加させることが示されており、ラットを用いた検討では不動性骨粗鬆症による骨塩量低下の回復に有効であるとの成績も報告されている<sup>12)</sup>。将来、このような骨形成促進薬が開発、臨床応用され、ビスフォスフォネートとの併用療法などにより初めて不動性骨粗鬆症を克服できるのかもしれない。臨床・基礎レベルでの今後の研究の進展に期待したい。

## 文 献

- 1) Bikle, D.D., Halloran, B.P.: The response of bone to unloading. *J. Bone Miner. Metab.*, 17(4): 233-44, 1999
- 2) Morey, E.R., Baylink, D.J.: Inhibition of bone formation during space flight. *Science* 201(4361): 1138-41, 1978
- 3) Smith, S.M., Nillen, J.L., Leblanc, A., Lipton, A., *et al.*: Collagen cross-link excretion during space flight and bed rest. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83(10): 3584-91, 1998
- 4) Leblanc, A.D., Schneider, V.S., Evans, H.J., Engelbretson, D.A., *et al.*: Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J. Bone Miner. Res.*, 5(8): 843-50, 1990
- 5) Inoue, M., Tanaka, H., Moriwake, T., Oka, M., *et al.*: Altered biochemical markers of bone turnover in humans during 120 days of bed rest. *Bone* 26(3): 281-6, 2000
- 6) Mikuni-Takagaki, Y.: Mechanical responses and signal transduction pathways in stretched osteocytes. *J. Bone Miner. Metab.*, 17(1): 57-60, 1999
- 7) Marie, P.J., Zerath, E.: Role of growth factors in osteoblast alterations induced by skeletal unloading in rats. *Growth Factors*, 18(1): 1-10, 2000
- 8) Nomura, S., Takano-Yamamoto, T.: Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol.*, 19(2): 91-6, 2000
- 9) Rubin, J., Murphy, T., Nanes, M.S., Fan, X.: Mechanical strain inhibits expression of osteoclast differentiation factor by murine stromal cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 278(6): C1126-32, 2000
- 10) Kobayashi, Y., Hashimoto, F., Miyamoto, H., Kanaoka, K., *et al.*: Force-induced osteoclast apoptosis *in vivo* is accompanied by elevation in transforming growth factor beta and osteoprotegerin expression. *J. Bone Miner. Res.*, 15(10): 1924-34, 2000
- 11) Kodama, Y., Nakayama, K., Fuse, H., Fukumoto, S., *et al.*: Inhibition of bone resorption by pamidronate cannot restore normal gain in cortical bone mass and strength in tail-suspended rapidly growing rats. *J. Bone Miner. Res.*, 12(7): 1058-67, 1997

- 12 ) Yuan, Z.Z., W.S. Jee, Y.F. Ma, *et al.* : Parathyroid hormone therapy accelerates recovery from immobilization-induced osteopenia. *Bone* ,17 : 219S-223S ,1995

## ***Bone metabolic changes and osteoporosis caused by microgravity and mechanical unloading***

***Daisuke Inoue***

*Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, The University of Tokushima Graduate School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Mechanical unloading causes rapid and severe bone loss in astronauts subjected to microgravity or bed-ridden patients, which is designated as immobilization osteoporosis. Metabolic changes in unloaded bone are characterized by “uncoupling” which involves both enhanced bone resorption and impaired bone formation. Although it has long been well recognized and extensively studied, the pathophysiology of immobilization osteoporosis is not yet fully understood.

This overview will focus on our recent understanding of the pathophysiology of immobilization osteoporosis and the mechanism by which mechanical loading affects bone metabolism. Finally, the current therapeutic approaches including anti-resorptive bisphosphonates as well as future aspects in the treatment of immobilization osteoporosis will be discussed.

Key words : mechanical loading, immobilization osteoporosis, uncoupling, bisphosphonate

---

## 総 説

---

### 栄養による宇宙での免疫機能維持

山本 茂<sup>1)</sup>, Anil D Kulkarni<sup>2)</sup>, 山内 圭子<sup>2)</sup>, Alamelu Sundaresan<sup>3)</sup>,  
藤原 敦子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学医学部栄養学科実践栄養学講座

<sup>2)</sup>テキサス大学ヒューストン校ヘルスサイエンスセンター医学部外科学講座

<sup>3)</sup>ジョンソンスペースセンター

(平成14年10月21日受付)

(平成14年10月24日受理)

#### 1. はじめに

宇宙飛行では免疫機能が低下するが、感染症予防のために常時抗生物質を利用することは望ましくない。食物や食物成分によって免疫増強を行うことができれば都合である。グルタミンやアルギニンは、強い免疫増強作用をもつことが知られており、術後栄養剤としても利用されている。我々は、グルタミンやアルギニンの免疫増強作用をはじめ細胞増殖作用、腸粘膜の修復作用、老化による脳機能低下予防などの生理機能について研究を行ってきた。そしてヌクレオチドが同様の機能をはるかに少量で発揮することを見出した。その理由として、グルタミンやアルギニンを投与することにより、ヌクレオチドの合成が高まるためであることが挙げられる。ヌクレオチドはグルタミンやアルギニンよりも物質的に安定で、味もよいことから、今後多くの有効利用法が開発されてくると期待される。もちろん、痛風が起こるような過剰摂取は避けなければならないが、グルタミンやアルギニンが有効に使用されている多くの場合、はるかに少量のヌクレオチドで置き換えることができると考えている。

本稿では、ヌクレオチドの免疫増強を中心とした生理機能を明らかにするため、1. グルタミン、アルギニンおよびヌクレオチドの腸上皮細胞増殖に及ぼす効果比較、2. ヌクレオチドの免疫機能上の役割、3. ヌクレオチドによる微小重力環境下での免疫力低下の予防、について概説する。

#### 2. グルタミン、アルギニンおよびヌクレオチドの効果比較

グルタミンやアルギニンは、腸疾患の改善<sup>16)</sup>、免疫機能の亢進<sup>7, 14)</sup>など多彩な生理機能が注目されている。ヌクレオチドも腸機能<sup>15, 19)</sup>や免疫機能<sup>20, 24)</sup>を高める。グルタミン、アルギニンおよびヌクレオチドは、好ましくない生理機能も似ている。例えばジニトロベンゼンスルホン酸によって起こされたラットの大腸炎は、ヌクレオチド<sup>25)</sup>、アルギニン<sup>26)</sup>、またはグルタミン<sup>27)</sup>の投与によって悪化する。生理機能効果を示す量はヌクレオチドがグルタミンやアルギニンよりもかなり少ない<sup>3, 13, 23)</sup>。グルタミンはアルギニンやヌクレオチドに窒素を供給するという代謝上の関連がある(図1)<sup>8)</sup>。このような情報を基に我々は、グルタミンの生理機能は窒素を供給してヌクレオチドの合成を高めて発揮されていること、アルギニンの生理機能はグルタミンからアルギニン合成の流れを節約しヌクレオチド合成を促進させることで発揮されているとの仮説をたてた。さらにグルタミンの生理機能はエネルギー源としてではないとの仮説をたてた。なぜなら、グルタミンがエネルギー源として効果があるならば、グルタミンはグルタミン酸になりエネルギーを生じるのであるからグルタミン酸にも効果があるはずであるからであり、またグルタミンとグルタミン酸ともに細胞内に取り込まれるためである。

これらの仮説を立証するために、本実験ではヌクレオチド合成能力の無い腸上皮細胞 *Caco-2* の増殖に対する、グルタミン、グルタミン酸、アルギニンおよびヌクレオチドの効果調べ<sup>29)</sup>。増殖は、ヌクレオチドでは8日

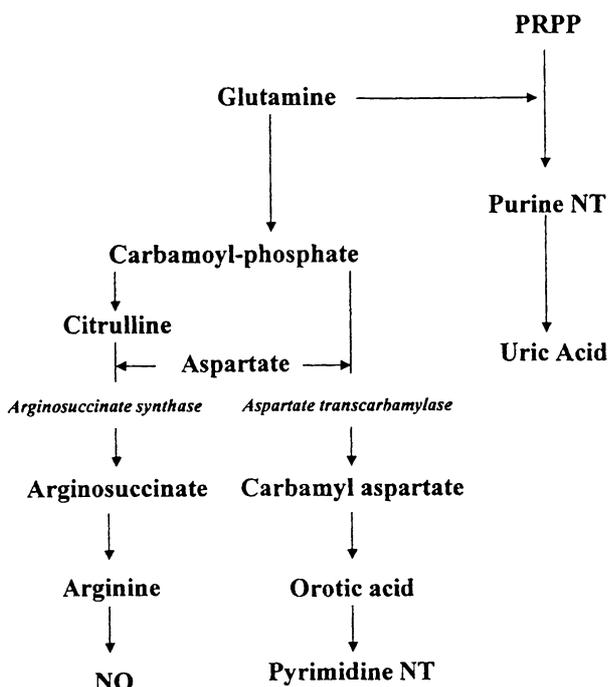


図1 グルタミン、アルギニン、ヌクレオチドの代謝関連図。  
 NO ; nitric oxide, NT ; nucleotide,  
 PRPP ; phoshoribosylpyrophoshate.

後、グルタミンでは12 & 16日後に有意に増加したが、グルタミン酸はどの濃度でも効果はなかった(図2)。16日目のデータのみで比較すると、ヌクレオチドでは0.006 mmol/Lで、グルタミンでは2 mmol/Lで最高値が観察された。すなわち、ヌクレオチドの効果はグルタミンの100分の1以下の濃度で発揮されることを示している。

培養ペトリ皿(75cm<sup>2</sup>)に[5-<sup>15</sup>N]グルタミンを含んだ培地にヌクレオチド(0.012, 0.12または1.2mmol/L)およびアルギニン(1.0, 2.0または4.0mmol/L)を加えた培地で、Caco-2細胞(2.6 × 10<sup>4</sup> cells/cm<sup>2</sup>)を8日間培養した。DNA中のヌクレオチドを分離し、N濃度と<sup>15</sup>N濃度をN自動分析機および<sup>15</sup>N自動分析機で測定した。その結果、Caco-2細胞増殖に対するアルギニンの効果は、グルタミンが存在するときは明らかに見られたが、グルタミン無しでは見られなかった。また、ヌクレオチド合成に対するアルギニンとヌクレオチドの添加効果について、DNAのNへの<sup>15</sup>Nの取り込みはアルギニン添加で増加し、ヌクレオチド添加で低下した。この結果は、「アルギニンの生理的役割の1つはヌクレオチド合成の亢進を通して行われる」と解釈できよう。病院では、アルギニンはpHの高いという問題点にもかかわらず一般的によく使われている。もし我々の考えが受け入れられ

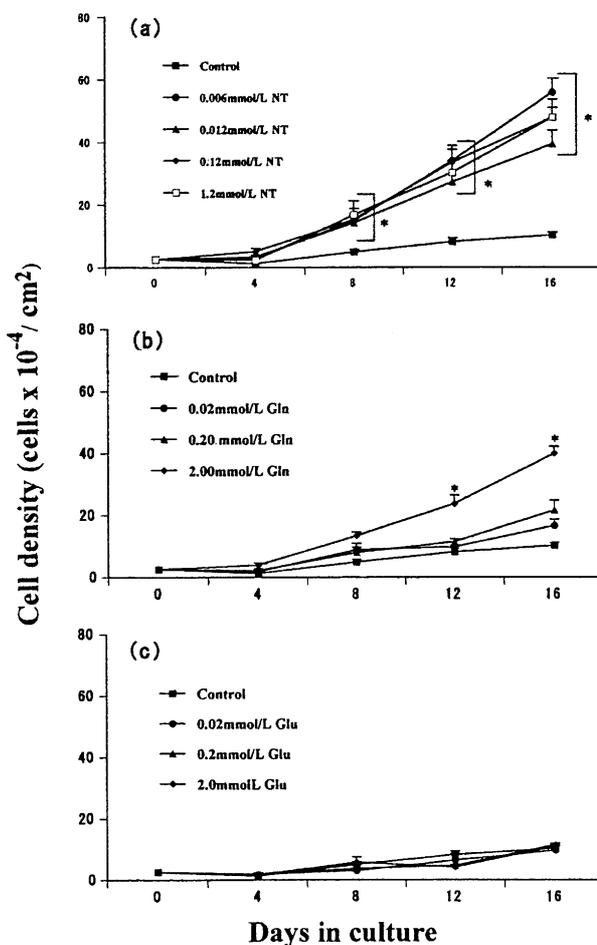


図2 Caco-2細胞増殖に対する(a)ヌクレオチド(NT),(b)グルタミン(Gln),(c)グルタミン酸(Glu)の効果。平均値 ± SE

れば、アルギニンに代わってヌクレオチドが利用されるであろう。

### 3. 食事中核酸の免疫機能上の役割

一般的に生体は、必要なヌクレオチドを新生でき、外因性(食事中)のヌクレオチドは必要ではないと考えられている。この考えは健康な人や動物を対象に行われた研究に基づくものである。しかしながら、最近の研究では、腸や免疫系のように代謝が活発な細胞や組織ではヌクレオチドの要求が多く、*de novo*系のみでの合成量では不十分で、供給をサルベージ系に依存していることが知られている。このようなことから、我々は「ヌクレオチドの要求量が高い感染時などにおいては、生体内で合成されたヌクレオチド量だけでは不十分で、食事からのヌ

クレオチドの供給が重要な働きを果たす」という仮説を立て、これを明らかにするためにいくつかの研究を行った<sup>30, 31)</sup>。

免疫機能の低下した人にとって感染症は主要死因の一つであり、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の感染は問題である。マウスによる本研究では、ヌクレオチドを投与することにより、MRSA に対する宿主の抵抗力が著しく増加することを示した (図3)<sup>32, 33)</sup>。免疫抑制剤を投与したマウスに MRSA を投与したときも

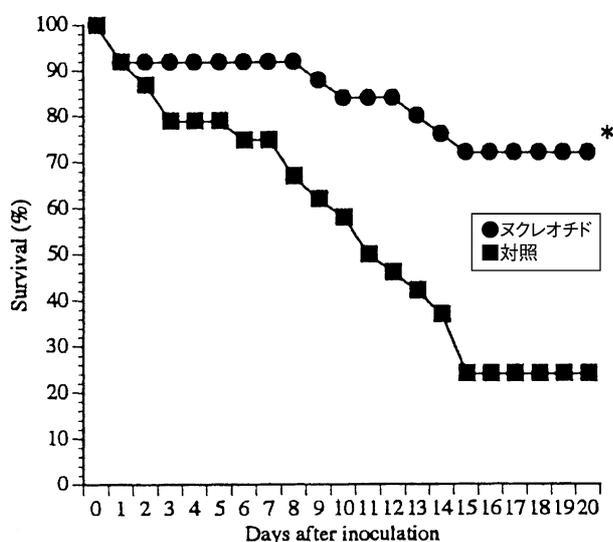


図3 ヌクレオチドを与えた BALB/c 雌マウスにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌を感作後の生存率。ヌクレオチド群 (●) 25匹, 対照群 (■) 24匹, \* $p < 0.01$

同様の効果を観察した<sup>34)</sup>。また、食事にヌクレオチドを添加すると、遅延型過敏症反応や膝窩リンパ節の幼若化反応の亢進、脾臓細胞による IL-2 やインターフェロン  $\gamma$  の分泌が亢進した<sup>35)</sup>。

骨髄細胞は *de novo* 系での塩基やヌクレオチドの合成能に限界がある。食事にヌクレオチドを添加することにより骨髄の増殖が刺激され、その結果として MRSA 投与マウスにおいて末梢好中球数が著しく増加し、生存率が高まった<sup>36, 37)</sup>。

腸は栄養素の消化・吸収だけでなく、免疫機能においても重要な役割を担っており、生体に侵入した病原体に対する効果的な防御壁として機能している。食事性ヌクレオチドは、エンドトキシン投与で腸粘膜を損傷したマウスの腸形態と機能を回復させ、細菌の生体内侵入を阻止する<sup>38, 39)</sup> (図4)。

#### 4. 無重力による免疫低下と栄養による改善

宇宙空間では免疫力が低下し、感染の危険性が高まる。我々は、上に述べたような経緯から、よく知られているグルタミンやアルギニンを食事に添加して免疫力を高めるよりも、ヌクレオチドで高めるほうが、量、安定性、味などの点から優れていると考えた。そこで、テキサス大学ヒューストン校ヘルスサイエンスセンター (UTHSCH) においてヌクレオチドを模擬宇宙環境において調べた<sup>40)</sup>。

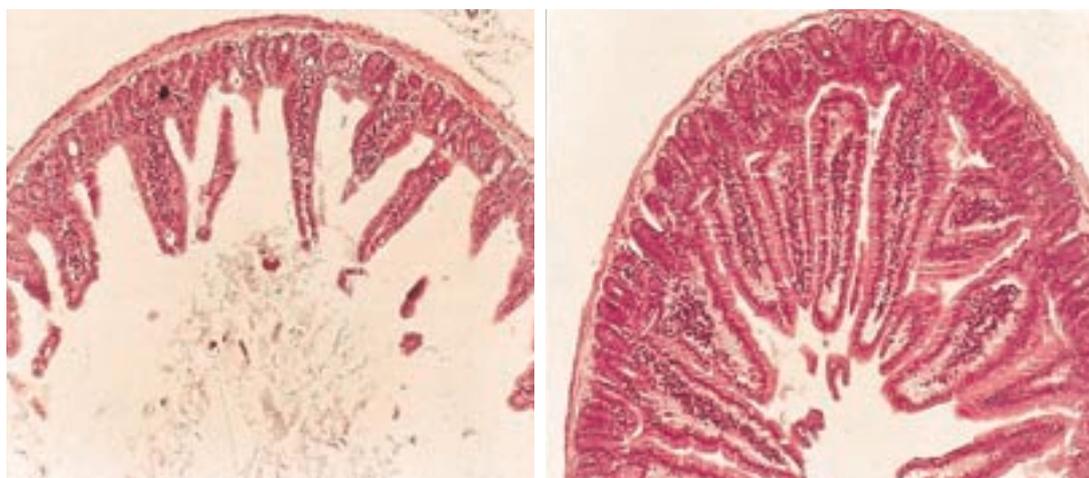


図4 写真左: 腹腔内へエンドトキシン50 $\mu$ g を投与48h 後の蛋白質欠乏マウス回腸末端部; 腸粘膜の萎縮が明白である。絨毛の長さ、陰窩部の奥行は共に衰退し、腸壁も薄くなっている ( $\times 200$ )。写真右: 食事に0.5%のヌクレオチドを添加した場合。腸粘膜及び腸壁の状態が改善されている ( $\times 200$ )。



図5 尾部懸垂マウス

マウス後肢に体重がかからないよう 20~25°の角度でマウスの尻尾を吊るした。マウスの尻尾をつないだケーブルは、カゴ上方の滑車に取り付けられており、マウスは飼育カゴ内では 360°自由に動き回ることが可能である。(写真提供：Kulkarni, A.D.)

#### 1) 尾部懸垂マウス (図5)

尾部懸垂により模擬無重力状態を作るためにマウスの後肢を懸垂した<sup>41)</sup>。マウスの後肢に50 $\mu$ lの同系、マウス脾細胞を、反対側の後肢には異系マウス脾細胞を注入し、7日後、膝窩リンパ節を摘出し、重量を測定した。また、脾細胞をPHAで刺激したときの脾細胞増殖を<sup>3</sup>H thymidineの取り込みで観察した。その結果、ヌクレオチドを添加した食事で飼育したマウスでは、リンパ球や脾細胞の増殖が高まった。

#### 2) 巡回式細胞培養 (bioreactor-BIO) (図6)

巡回式細胞培養とは、細胞を巡回させながら模擬的な無重力状態をつくり細胞を培養することである。この方法で培養したリンパ球増殖反応は通常の状態での培養に比べて低下するが、培地にヌクレオチドを添加すると低下を防ぐことができた<sup>42)</sup>。細胞の形態を電子顕微鏡で観察すると細胞膜表面の形状の改善が確認された。

以上、UTHSCHのこれまでの研究は、食事のヌクレオチドが、宇宙飛行時の免疫力低下を抑制する可能性を示したものである。このような結果は、免疫力の低下した高齢者や術後においてもヌクレオチドの利用が有効であることを示唆するものである。



図6 巡回式細胞培養装置 (bioreactor)  
(写真提供：Kulkarni, A.D.)

## 文 献

- 1) Elia, M., Lunn, P.G.: The use of glutamine in the treatment of gastrointestinal disorders in man. *Nutrition*, 13: 743, 1997
- 2) Fox, A.D., Kripke, S.A., Paula, D.J., *et al.*: Effect of glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN*, 12: 325, 1988
- 3) Fujita, T., Sakurai, K.: Efficacy of glutamine-enriched enteral nutrition in an experimental model of ulcerative colitis. *Br. J. Surg.*, 82: 749, 1995
- 4) Suzuki, I., Matsumoto, Y., Adjei, A.A., *et al.*: Effect of glutamine-supplemented diet on response to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 34: 405, 1993
- 5) Stechmiller, J.K., Tremor, D., Allen, N.: Gut dysfunction in critically ill patients; a review of the literature. *Am. J. Crit. Care* 6: 204, 1997
- 6) Barbul, A.: Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *JPEN*, 10: 227, 1986
- 7) Barbul, A.: Arginine and immune function. *Nutrition* 6: 53, 1990
- 8) Newsholme, E.A., Calder, P.C.: The proposed role of glutamine in some cells of the immune system and

- speculative consequences for the whole animal. *Nutrition*, 13 : 728 ,1997
- 9 ) Billings, M.P., Evans, J., Calder, P.C., *et al.* : Dose glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet*, 336 : 523 ,1990
  - 10 ) Austgen, T.R., Chakrabarti, R., Chen, M.K., *et al.* : Adaptive regulation in skeletal muscle glutamine metabolism in endotoxin-treated rats. *J. Trauma.*, 32 : 600 ,1992
  - 11 ) Ziegler, T.R., Young, L.S., Benfell, K., *et al.* : Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann. Int. Med.*, 116 : 821 ,1992
  - 12 ) Reynolds, J.V., Daly, J.M., Zhang, S., *et al.* : Immunomodulatory mechanisms of arginine. *Surgery*, 104 : 142 ,1988
  - 13 ) Matsumoto, Y., Adjei, A.A., Takamine, F., *et al.* : Beneficial effects of dietary arginine supplementation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infected mice. *Nutr. Research*, 13 : 1445-1451 ,1993
  - 14 ) Saito, H., Trocki, O., Wang, S.L., *et al.* : Metabolic and immune effects of dietary arginine supplementation after burn. *Arch. Surg.*, 122 : 784 ,1987
  - 15 ) He, Y., Chu, S.W., Walker, A. : Nucleotide supplements alter proliferation and differentiation of cultured human (Caco 2) and rat (IEC 6) intestinal epithelial cells. *J. Nutr.*, 123 : 1017-1027 ,1993
  - 16 ) Uauy, R., Quan, R., Gil, A. : Role of nucleotides in intestinal development and repair : implications for infant nutrition. *J. Nutr.*, 124 : 1436s ,1994
  - 17 ) Adjei, A.A., Yamauchi, K., Chan, Y.C., *et al.* : Comparative effect of dietary nucleoside-nucleotide mixture and its components on endotoxin induced bacterial translocation and small intestinal injury in protein deficient mice. *Gut*, 38 : 531 ,1996
  - 18 ) Adjei, A.A., Yamamoto, S. : A dietary nucleoside-nucleotide mixture inhibits endotoxin-induced bacterial translocation in mice fed protein-free diet. *J. Nutr.*, 125 : 42 ,1995
  - 19 ) Yamauchi, K., Adjei, A.A., Ameho, C.K., *et al.* : Nucleoside-nucleotide mixture increases bone marrow cell number and small intestinal RNA content in protein-deficient mice after an acute bacterial infection. *Nutrition*, 14 : 270 ,1998
  - 20 ) Szondy, Z., Newsholme, E.A. : The effect of various concentrations of nucleosides or glutamine on incorporation of [3H]thymidine into DNA in rat mesenteric-lymphnode lymphocytes stimulated by phytohemagglutinin. *Biochem. J.*, 270 : 437 ,1990
  - 21 ) Adjei, A.A., Yamamoto, S., Kulkarni, A.D. : Nucleic acid and/or their components : A possible role in immune function. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 41 : 1 , 1995
  - 22 ) Kulkarni, A.D., Rudolph, F.B., Van Buren, C.T. : The role of dietary sources of nucleotides in immune function : A review. *J. Nutr.*, 124 : 1442S ,1994
  - 23 ) Adjei, A.A., Takamine, F., Yokoyama, H., *et al.* : The effects of oral RNA and intraperitoneal nucleoside-nucleotide administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in mice. *JPEN*, 17 : 148 ,1993
  - 24 ) Fanslow, W.C., Kulkarni, A.D., Van Buren, C.T., *et al.* : Effect of nucleotide restriction and supplementation on resistance to experimental murine candidiasis. *JPEN*, 12 : 49 ,1988
  - 25 ) Adjei, A.A., Morioka, T., Ameho, C.K., *et al.* : Nucleoside-nucleotide free diet protects rat colonic mucosa from damage induced by trinitrobenzene sulphonic acid. *Gut*, 39 : 428 ,1996
  - 26 ) Neilly, P. J. D., Kirk, S., Gardiner, K.R., *et al.* : Manipulation of the L-arginine-nitric oxide pathway in experimental colitis. *Br. J. Surg.*, 82 : 1188 ,1995
  - 27 ) Shinozaki, M., Saito, H., Muto, T. : Excess glutamine exacerbates trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. *Dis. Colon. Rectum.*, 40 (Suppl) : S59 ,1997
  - 28 ) Blakley, R. : Nucleotide. *In* : *Biochemistry* (Zubay, G. L., eds), 4th ed. : Wm C. Brown Publishers, Chicago , 1998 , pp 626
  - 29 ) Yamauchi, K., Komatsu, T., Kulkarni, A.D., *et al.* : Glutamine and arginine affect Caco-2 cell proliferation by promotion of nucleotide synthesis. *Nutrition* 18 : 329-333 ,2002
  - 30 ) Adjei, A.A., Yamamoto, S., Kulkarni, A.D. : Nucleic acids and/or their components : a possible role in immune function. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 41 : 1 ,1995
  - 31 ) Yamamoto, S., Adjei, A.A. : Nucleic acids and their components : a requirement for cellular development and function. *Ryukyu Med. J.*, 15 : 13 ,1995
  - 32 ) Adjei, A.A., Takamine, F., Yokoyama, H., *et al.* : Effect

- of intraperitoneal administered nucleoside-nucleotide mixture on the recovery from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain 8985N infection in mice. J. Nutr. Sci. Vitaminol., 38 : 221 ,1992
- 33 ) Adjei, A.A., Matsumoto, Y., Kina, T., *et al.* : Protection of BALB/c mice against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by intraperitoneal administration of nucleoside-nucleotide mixture. Tohoku J. Exp. Med., 169 : 179 ,1993
- 34 ) Adjei, A. A., Matsumoto, Y., Yamauchi, K., *et al.* : Efficacy of nucleoside-nucleotide mixture against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in mice treated with cyclophosphamide. Nutr. Res., 15 : 381 ,1995
- 35 ) Yamauchi, K., Adjei, A. A., Ameho, C.K., *et al.* : A nucleoside-nucleotide mixture and its components increase lymphoproliferative and delayed hypersensitivity responses in mice. J. Nutr., 126 : 1571 ,1996
- 36 ) Matsumoto, Y., Adjei, A. A., Yamauchi, K., *et al.* : A mixture of nucleosides and nucleotides increases bone marrow cell and peripheral neutrophil number in mice infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Nutr., 125 : 817 ,1995
- 37 ) Matsumoto, Y., Adjei, A. A., Yamauchi, K., *et al.* : Nucleoside-nucleotide mixture increases peripheral neutrophils in cyclophosphamide induced neutropenic mice. Nutrition ,11 : 296 ,1995
- 38 ) Adjei, A.A., Yamamoto, S. : A dietary nucleoside-nucleotide mixture inhibits endotoxin-induced bacterial translocation in mice fed protein-deficient diet. J. Nutr., 125 : 42 , 1995
- 39 ) Adjei, A.A., Ohshiro, Y., Yamauchi, K., *et al.* : Intraperitoneal administration of nucleoside-nucleotide mixture inhibits endotoxin-induced bacterial translocation in mice fed protein-deficient diet. Tohoku J. Exp. Med., 174 : 1 ,1994
- 40 ) Kulkarni, A.D., Yamauchi, K., Hales, N.W., Ramesh, G.T., *et al.* : Nutrition beyond nutrition : plausibility of immunotropic nutrition for space travel. Clin. Nutr., 21 : 231 238 2002
- 41 ) Yamauchi, K., Hales, N. W., Robinson, S.M., Niehoff, M.L., *et al.* : "Dietary nucleotides prevent decrease in cellular immunity in ground-based microgravity analog." J. Appl. Physiol., 93 : 161 166 2002
- 42 ) Hales, N.W., Yamauchi, K., Alicea, A., Sundaresan, A., *et al.* : "A countermeasure to ameliorate immune dysfunction in *in vitro* simulated microgravity environment : role of cellular nucleotide nutrition," *In Vitro Cell. Dev. Biol. Animal.*, 38 : 213 217 2002

## *Maintenance of immunity by nutrition in space*

*Shigeru Yamamoto<sup>1)</sup>, Anil D Kulkarni<sup>2)</sup>, Keiko Yamauchi<sup>2)</sup>, Alamelu Sundaresan<sup>3)</sup> and Atsuko Fujiwara<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>Applied Nutrition, Department of Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Department of Surgery, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA

<sup>3)</sup>NASA/Universities Space Research Association, Johnson Space Center, Houston, TX, USA

### SUMMARY

Immunity decreases in the microgravity condition. For the prevention of infection in the space constant use of antibiotics is not recommended. There are some foods and nutrients which are reported to enhance immunity. Their benefit in space is desirable. Glutamine and arginine have various physiological functions. We have seen that these two amino acids promote the resistance against pathogenic bacterial infection by increasing immunity and the recovery of intestinal tissues from damage by endotoxin.

We have also shown that nucleotides have similar effects as the two amino acids at much smaller quantities. Nucleotides are more stable and palatable than these amino acids.

In this paper, we described ; 1 ) the comparison of physiological functions of glutamine, arginine and nucleotides, 2 ) the role of nucleotides on the immunity and 3 ) the usefulness of nucleotides to maintain immunity in microgravity environment.

Key words : space, immunity, nutrition, nucleotides, glutamine, arginine

## 総 説

### 虐待・DV の子どもへの影響と支援

二 宮 恒 夫

徳島大学医学部保健学科母子看護学講座

(平成14年11月22日受付)

(平成14年11月29日受理)

#### 1. はじめに

虐待を受けた子どもたちに会って感じることは、虐待のこころの発達への影響は、予想を超えてはるかに重大なことである。PTSD (外傷後ストレス障害), 対人関係や人格形成上の問題を生じ、社会適応を困難にしている。そして、親 (養育者) もまた虐待を受けて育っていることが多い。すなわち、被害者から加害者に転じている親の姿が明らかになる。虐待の世代間伝達である。

ドメスティック・バイオレンス (domestic violence, DV) は夫から妻への暴力をさすが、DV 家庭では子どもも巻き込まれて虐待を受けることが多い。また、子どもの虐待はなくても、夫婦間の暴力を目撃するだけで、子どもは緊張感の高い状況の継続から心的外傷を受ける。DV 環境で育った子どもは、虐待を受けた子どもと同様な慢性の精神障害に悩んでいる。

虐待や DV への対応は、家族の構造的問題として把握し、第一に子どもの安全を確保しこころの発達への歪みを防ぎ、親子分離後は再統合に向けての支援が基本になる。そして、世代間伝達を防止することである。そのためには、早期発見、介入、継続支援が大切であり、医療・保健・福祉・教育関係者の協働・連携体制の確立が必須である。

#### 2. 虐待の種類

子どもの虐待は、①身体的虐待、②ネグレクト、③性的虐待、④心理的虐待の4種類に分けられる。実際の虐待環境では、程度の差はあれ、2つ以上の種類が重なって生じていることが多い<sup>1)</sup>。また、DV でも子どもを巻き込むことが多いことから<sup>2)</sup>、図1のようにあらわした。DV の邦訳は家庭内暴力であり、この意味からすると、

夫から妻への暴力だけではなく、妻から夫、子どもの虐待など、すべての家庭内の暴力が含まれる。将来は家庭内暴力として、種々のものに分類されると思われる。

#### 3. 虐待・DV の子どもへの影響

##### 1) 虐待の子どもへの影響

身体的には、打撲傷や挫傷、内出血、眼球の損傷、頭部外傷、頭蓋内出血、骨折、火傷、これらによる後遺症や発育不良、栄養障害 (やせ) などがみられる。乳幼児の身体的虐待の場合、死亡することもある。

心理社会的障害としては、PTSD、対人関係障害、人格障害があらわれる<sup>3)</sup>。PTSD は、DSM-IV の診断基準<sup>4)</sup>を参照されたいが、過覚醒 (緊張感から生じる睡眠リズムの混乱、特定刺激への過剰反応)、フラッシュバックと呼ばれる現象に代表される再体験 (進入)、回避・麻痺 (再体験を引き起こす状況を避けるか、感情を鈍化させることで苦痛を避ける反応) の3つが中核症状である。症状が1か月以上持続すれば PTSD と診断される。持続期間は3か月未満だと急性、3か月以上だと慢性 PTSD と診断される。子どもによく見られる症状は、①恐い体験を思い起こすことによる症状として、興奮、過度の不安状態、人が変わったようになる、現実でないことを言う、恐い夢を繰り返す。②外界への反応性の低下・感情麻痺による症状として、表情に乏しい、話をしない、引きこもる、食欲がない、集中力の低下、学業困難。③過緊張による症状として不眠、おびえ、過敏反応、落ち着きがない。④その他に過度の罪悪感、無力感、自傷行為、退行現象、吐き気、めまい、頭痛、腹痛、頻尿、夜尿、吃音、過呼吸などの心身症状である<sup>5)</sup>。年齢別にみた PTSD の心理・行動特性<sup>6)</sup>を表1に示した。

慢性化しひどくなると、感情コントロールの混乱 (抑

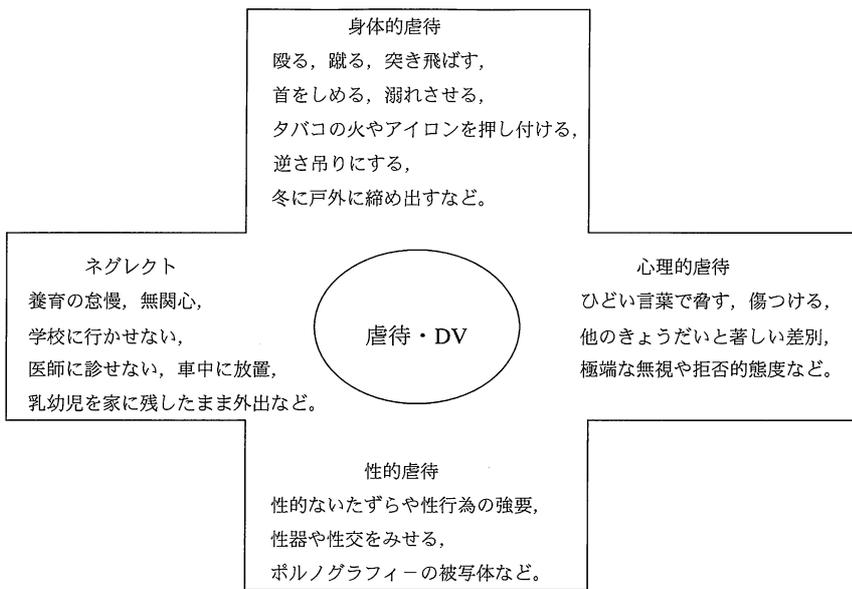


図1 子どもの虐待の種類

表1 年齢別にみた PTSD の心理・行動特性（文献6より引用，一部改変）

2歳半まで	夜間中途覚醒，突発的な身体硬直，分離不安，無差別的愛着，トラウマに関することへの拒否反応，大きな音・耳慣れない音への驚愕反応，言語や運動機能の退行現象，自閉傾向や通常への反応の消失など。
2歳半から6歳	身体発育不良（低身長，低体重）や言語発達遅滞，視覚化された記憶のフラッシュバック，はっきりした不安や恐怖，無口，一人遊び，団体行動が苦手，自傷他害の恐れのある遊び，恐怖を引き起こす遊び，退行現象，分離不安，無差別的愛着行動，睡眠障害，不幸なできごとの原因や死についての理解の混乱，魔法めいた思考，活動性・集中力の欠如，易興奮性，挑発的・反抗的態度，多動・暴力的・攻撃的言動，喧嘩が絶えない，清潔行動が習慣化されていない，どん欲な食行動，虚言や大げさな行動など。
6歳から11歳	記憶のフラッシュバック，トラウマの再現，集中力の欠如，退行現象，活動への興味消失，親の反応に極端に敏感，はっきりした不安や恐怖，トラウマを再度受けることへの不安，行為障害，引きこもり，過剰な攻撃性，自己概念の障害など。
11歳から18歳	記憶のフラッシュバック，トラウマの反復的行動，自閉的になり引きこもる，睡眠障害，拒食，悲観的思考，羞恥心，罪悪感，自滅的な気持ち，攻撃的行動など。
18歳以後	不安，うつ状態，低い自己評価，無気力，将来への絶望感，学業への意欲低下や不登校，自傷行為，自殺企図，人間不信，自己卑下と他者不信，過食・嘔吐・下剤の乱用，睡眠障害，フラッシュバック，養育者とのアタッチメント障害，突然の驚愕，家出，非行や暴力，薬物使用などの問題行動など。 結婚し子どもが産まれると，子育てに自信がもてなく，子どもがいなければよいとの思いから子どもを虐待するようになる（虐待の世代間伝達）*。

\*（註）：虐待事例の親や家庭環境の特徴

子どもが泣いたりした時，その意味をくみ取ることができない。要求を予想したり理解したりすることができない。子どもの扱い方が不自然。育てにくさをよく訴える。子どもを甘やかすのはよくないと強調する。子どもに能力以上のことを要求する。発達にそぐわない厳しいしつけや行動制限をする。親の気分の変動が激しく，自分の思い通りにならないと体罰を加える。連絡もなく登校させず，訪問しても親不在のことが多く，食事を与えていなかったりする。家庭内が著しく乱れている。不衛生である。子どもの養育に関して無関心，拒否的である。地域の中で孤立しており，子どもに関する他者の意見に被害的・攻撃的になりやすい。経済状態や夫婦関係などに起因する生活上のストレスがある。生活や気持ちにゆとりがない。

制と暴発が交代であらわれる)，解離の常在化（意識，身体，感情等の統合機能の喪失），自己イメージの混乱（罪悪感，汚辱感），対人関係の混乱（被害者から加害者への転換），意味の混乱（なぜ生まれてきたかなど）

をきたす。解離性障害には，離人症，解離性健忘，解離性遁走，解離性同一性障害（多重人格）がある。このようになった場合，複雑性 PTSD と呼ぶ研究者もいる<sup>7)</sup>。

性的虐待の場合，それを回想することが困難になった

り、厳しい秘匿の指示によって想起の抑止を重ねるようになる。症状の重さはトラウマの質（重篤性、身体暴力の有無、反復性、加害者が家族かどうかなど）に関連し、特に加害者からの暴力の有無が健忘の発生要因になっている。健忘という形で意識から駆逐されなければ、無感覚、凍えたなどの感情鈍麻（離人症）で苦痛を緩和する。あるいは、転換性障害や身体化障害、自傷行為や自殺企図などの危険な行動化、薬物乱用などに走ると考えられる<sup>8)</sup>。

被虐待者が加害者（犯罪少年）になる子どもは、不安を感じず、被害者への共感をもたないことが特徴とされる。虐待に会うと最初は無力感や絶望感が生じる。自分は困難に対してきちんと対処できない人間と考える。自尊心をなくし低い自己評価をする。未来を縮小させ、孤立し引きこもるようになる。解離も虐待環境の対処方法であるが、非行少年の場合は感情麻痺（見ない、感じない、凍りつく）で対処する。しだいに、なぜこのような状態でいなければならないかと怒りの感情がもたげ、どうでもいいと他人に害を及ぼすようになり、加害者と同視するようになる。反社会的価値観や開き直りの態度を身につけるようになる。ひとりでは支えきれなくなり悪い仲間と寄り添うようになり、反社会的ネットワークに入る。怒りの感情と反社会的価値観がそり、暴力や非行となってあらわれる<sup>7)</sup>。

その他、臨床で遭遇する不登校、閉じこもり、摂食障害、醜貌恐怖、性的逸脱行為、家出、アルコールや薬物、買い物依存などの要因に被虐待体験が潜んでいることがある。

## 2) DV の子どもへの影響

DV は妻（女性）の被害に焦点をあてているが、子どももまきこまれ虐待を受けていることが多い。また、子どもに直接的な危害はなくてDVを目撃することによって、子どもの心理社会的発達に歪み、心身症を発症したり反社会的な行動に走る<sup>9)~11)</sup>。DVは子どもの慢性的精神障害の原因のひとつである。このようなDVによる子どもへの直接的、間接的な心身への影響から、子どもはセカンドヴィクチム（Secondary victim）<sup>2)</sup>、あるいはサイレントヴィクチム（Silent victim）<sup>10)</sup>と呼ばれている。

「今日もお父さんはお母さんを殴るのかな」と思いながら、学校から帰った。そのとおりだった。気が安まる日はなかった。母親が殴られそうになると、トイレの中

に入って、どうかひどくなりませんように、早くおさまるようにと祈った。父親が暴力をふるっても、何も感じないようにしよう、無関心になろうと自分に言い聞かせた。暴力が起らないように気を使った。頭の中は混乱した。そんなとき手首を切った。血をみてフーとなったら、何も考えなくてよかったから（16歳女子）<sup>9)</sup>。母親が殴られるのを見て育った少年は暴力的な大人に成長し、少女は虐待関係に陥る可能性が高い。

DVは子どもの生活の最大のストレスといえる。DVの目撃による影響には、子どもの年齢や性によって違いがある<sup>11)</sup>。幼少時の子どもは自分を責めることが多い。DVを見なくても察知することができる。母親の味方についたり、母親の逃げるのを助ける。母親は暴力を恐れて毎日を過ごしているので、子どもの面倒を充分にみることができない。母親は子どもの要求が充分に理解できなくなり、子育ての不安が増大する。そのため、子どもは母親との距離を感じ退行する。学童前期になると、叫んだり、震えたり、隠れるなど恐れを示すようになる。DVを予期し安心して過ごすことができない。学童期になると、自分はDVを防止できない悪い子どもと考えるようになる。自己評価が低下する。友人を作る場合も男性の優位性を考えてしまう。対人関係の発達も侵される。家族分離の不安や、誰かに援助を祈るようになる。男子の場合は、行動をコントロールできずに暴力や非行など攻撃的になったり、あるいは過剰なコントロールにより心身反応を生じる。成人してからは、攻撃的行為が対人関係を保つために有効な行為と考えてしまう。子どもを虐待するようになる。被害者から加害者になる。いわゆる虐待の世代間伝達である。女子は受け身的でひきこもるようになる。思春期の女性は男性を信用せず、結婚を控える。デートの際には、身体的虐待にさらされやすく、それを避けようとせずに、逆に愛の表現ととらえてしまう。母親を守ろうともするので家を離れようとはしない。父親の味方をする場合もあり、そうなれば母親を激しく攻撃するようになる。妹がいれば、妹を守らなければならないと考える。学業にも支障を来し、留年したりする。子どもは家庭内の問題は他人には秘密にする。自分が悪いと考えればなおさらである。

結局、DV環境にあった子どもは、思春期になると表1に示した虐待と同様な心理社会的症状がみられる。

4. 支 援

1) 法律の制定

児童虐待の防止等に関する法律(児童虐待防止法)(平成12年11月)、配偶者からの暴力の防止及び被害者の保護に関する法律(DV防止法)(平成13年4月)が成立した。

児童虐待防止法の要点は、以下のとおりである(図2参照)。①虐待の定義、種類の決定(第2条)。②早期発見に努めなければならない職種者(学校の教職員、児童福祉施設の職員、医師、看護師、保健師、弁護士、その

他児童の福祉に職務上関係のある者)の明記(第5条)。③虐待の通告は、守秘義務違反にはならないこと(第6条)。④立入調査、警察官の援助など、関係機関及び民間団体の連携の強化(第9条、第10条)。⑤児童相談所の権限の強化(第12条、第13条)。⑥親権の行使に関する配慮、親権喪失制度の適切な運用についての規定(第14条、第15条)。

DV防止法<sup>12)</sup>については、概要図(図3)を参照のこと。

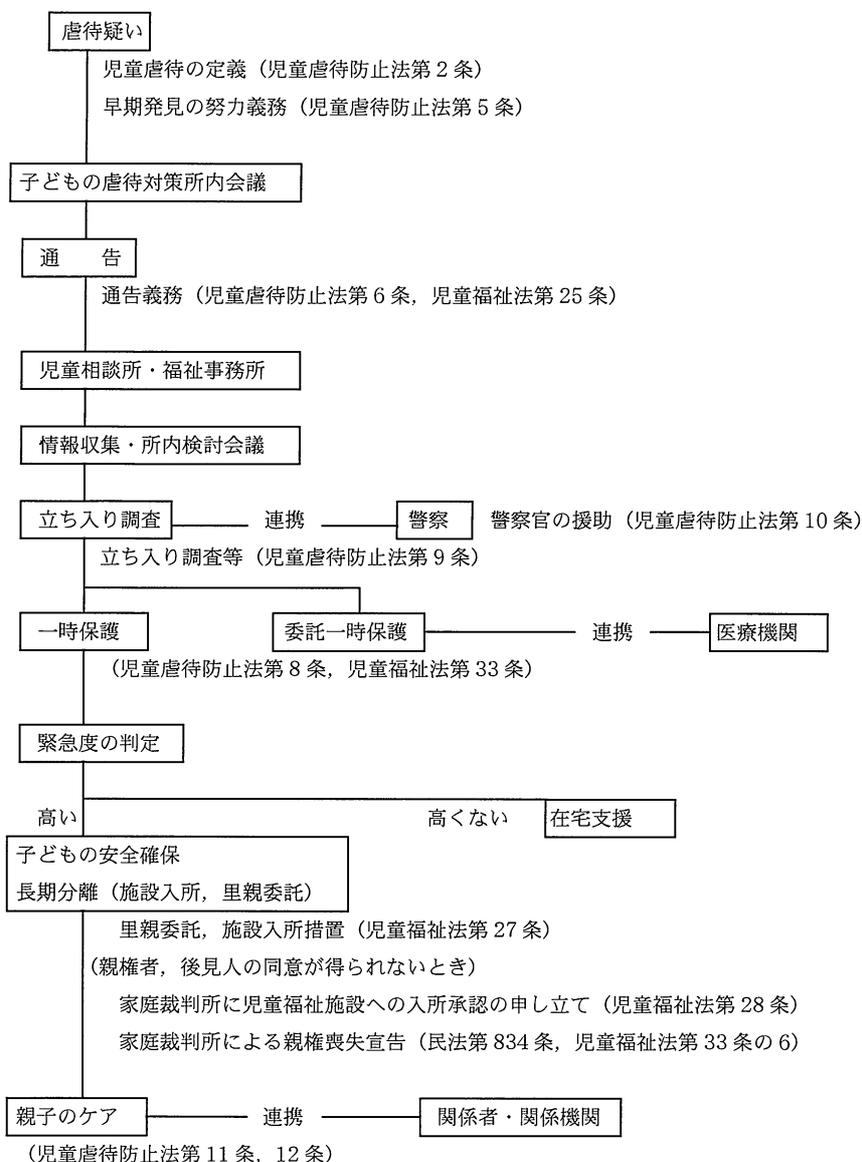
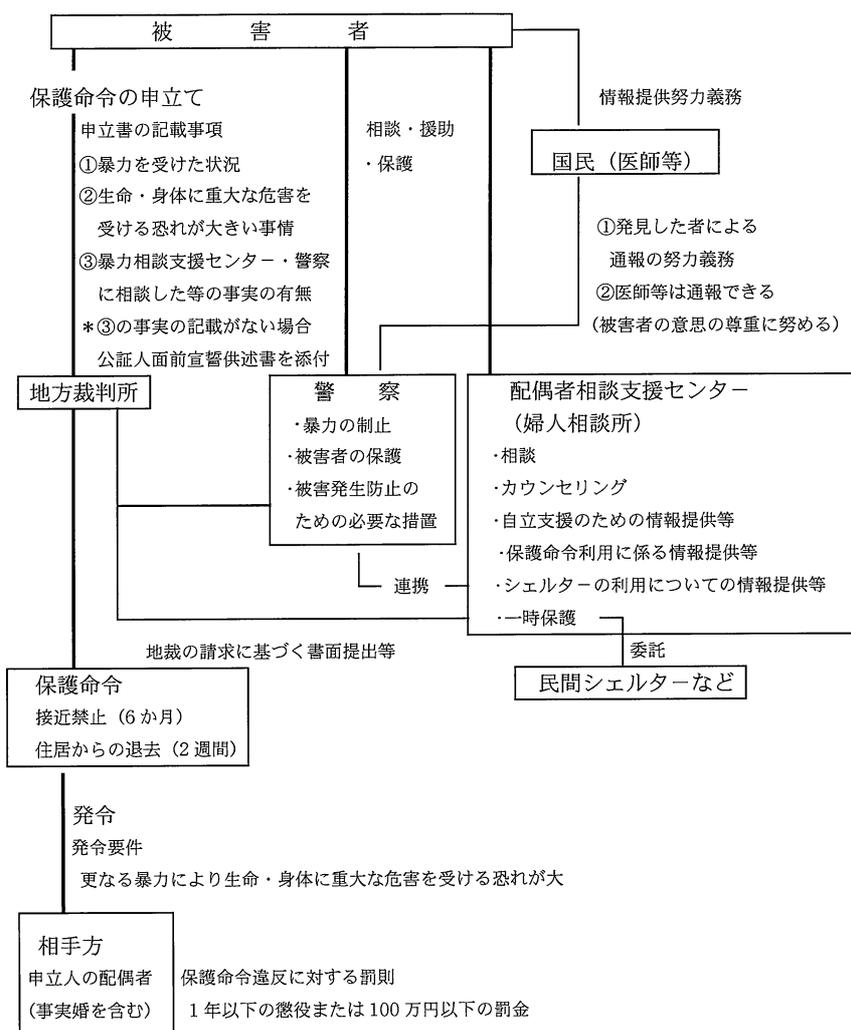


図2 子どもの虐待の支援手順



(参議院共生社会に関する調査会 女性に対する暴力に関するプロジェクトチーム資料)

図3 DV防止法の概要図

2) 具体的支援

(1) 子どもの安全の確保が最優先

医療機関の初回受診時、虐待を疑えば、身体所見にふれながら親が真実を話せる雰囲気を作る。医学診断を正確に行う。これが施設入所などの処遇決定に重要な資料になる。また、集団生活において、子どもの身体症状や行動特性から虐待が疑われる場合は、情報を収集し早期発見に努める。

親との摩擦が起きないように対応しがちであるが、子どもの安全が最優先されなければならない。

(2) 面接時のカウンセリングマインド

親もしばしば虐待の被害者であり、困難に直面した社

会的弱者であることが多い。親の心情や背景を酌み取った面接や対応をこころがけるべきである。親にとっても納得のいく方法を検討すべきである。しかし、その効果と虐待の危険性、家族や親の特性などを総合的に評価したうえで、親との信頼関係に基づいて援助活動を展開する方法（ソーシャルワークアプローチ）と行政権限・司法的介入の方法を、極力早期に決断すべきである。親との面接時の心がけを以下に示す。①非難や批判をせず、訴えを傾聴する。問題を共に考える姿勢を示し、必要な場合には解決への方法や見通しについて、具体的な助言や指導をする。②虐待の内容と程度、被虐待児に対する気持ち、家族関係や生活状況、援助者（親族、関係機関）の有無を聴く。③求めている援助内容を聴く。④児童相

談所の援助の内容、方法を具体的に説明し、支援者が訪問できることを伝える。児童相談所が関わることについての事前設定と紹介の方法（両親同席がよいか、親族同席がよいか、あるいは虐待者を除いて話し合うのがよいかなど）を事例に即して検討する。⑤親の言動からアプローチが極めて困難であるときは、当初から司法的手法を用いることを検討するなどである。

### (3) 親への告知

告知は、関係機関からの援助の受け入れを早くすすめることができるので有効である。実際の告知の場面では、まず親の育児をねぎらう、親の見解を聴く、事例固有の文脈に即した表現を工夫する、前もって文書を準備するなどの手法を用いる。医療関係者は告知の重大性と有効性を十分に知り、その目的や場面に応じた告知技術を習得し、実践すべきである。大切な点は、信頼関係の確立である。

告知後、今後の支援の中心になる児童相談所の職員との同伴面接の機会をつくる。

### (4) 児童相談所への通告

情報収集後、所内において検討し、虐待の可能性が強い場合は、児童相談所に通告し、相談所の職員とともに今後の対応について検討する。休日の場合にも、児童相談所に連絡する。緊急の場合、職員派遣の体制が整っている。

児童相談所での子どもの一時保護（平均2週間程度、原則2か月以内）は、親の同意が得られない場合でも可能である（児童福祉法第33条）。一時保護は、児童相談所の一時保護所を活用するが、医療機関（入院）、児童福祉施設等に委託一時保護されることもある（図2参照）。

### (5) 組織的対応

援助の方向を組織的協議に則って進めていかなければならない。特に困難な親への対応を担当者一人に負担がかかりすぎないように組織として支援しなければならない。親と何らかの面識や関わりのある親族、知人、地域関係者等がいる場合は、親の子育ての困難さと子どもの側の問題等について親の相談にのってもらうなどの方法をとる。

### (6) 裁判所との連携

親と子どもを分離するのが最善の方法であっても、親

が親権を主張し分離に抵抗する場合がある。その場合は、家庭裁判所による児童福祉施設への入所承認、あるいは親権喪失宣告、親権者変更の処置がとられる（児童福祉法第28条など）。このような処置がなされるときは、医療機関は裁判所と密接に連携する。裁判所から子どもの受診時や入院中の状態など、情報の提供を求められる（表2、附表参照）。

施設入所の子どもへの支援として、自立支援計画（安心感の再形成、人間関係の修復、心的外傷への心理療法、親子関係の調整など）が立てられる。

## 3) 支援における注意点

### (1) 通告義務について

児童虐待防止法の第6条に「児童虐待を受けた児童を発見した者は、……通告しなければならない」とある。子どもの虐待への対応は通告から始まるが、「発見した」の解釈は医師によって異なるかもしれない。「発見した」は、すなわち診断を確定（絶対に虐待であると確信）したときであって、疑いの場合は通告はまだ早すぎると考えるかもしれない。あるいは、診断を確定しないうちは通告してはならないと考えるかもしれない。しかし、疑って帰した後に死亡という重大な結果を招くことも最近の報道から明らかである。虐待は繰り返されることを念頭に入れて対応しなければならない。疑ったら児童相談所か福祉事務所に通告すべきである。この第6条の文章は、「児童虐待を受けたことが疑われた児童を発見した者は…」、あるいは「児童虐待を受けた児童であると疑った者は…」と解釈すべきであろう<sup>13)</sup>。

坂井は、第6回日本子どもの虐待防止研究会学術集会のシンポジウム「虐待防止法の可能性を問う」において、「虐待を疑ったことが誤りだった場合に、親から名誉毀損で訴えられたら先生はちゃんと助けてくれるのでしょうね」の医師からの質問に対し、「通告はあくまで子どもの健康と安全を守るためである。すなわち、通告は善意に発する行為である。親を貶めるために虚偽の内容を通告する場合を除いて、たとえ通告内容が間違っていたとしても名誉毀損にはならない」と、弁護士が述べていることを紹介した。

今回、「通告内容が誤っていた場合でも、通告者はその責任を問われない」という「通告者の免責規定」は盛り込まれなかった。児童虐待防止法は来年に見直される予定である。その際、このことは考慮されるべきところである。

医師が通告しない理由の多くは虐待を疑っても、診断に自信がないことであると言われている。親の言うとおり、ひょっとしたら事故かもしれないと考えるからである。事故か虐待かの鑑別は、検査や情報を駆使しなければ

ならない。外来では不十分なことが多いので、疑えばただちに入院がよいと考える。入院設備がなければ、紹介すべきであろう。入院は親子を分離し、子どもの安全を確保することにもなる。同時に、児童相談所か福祉事

表2 児童福祉法28条事件審理の際に必要な情報

<p>1) 初診時の状況                  初診の日時, 受診形態(一般外来, 休日・夜間外来, 救急), 受診時の同伴者, 紹介者の有無                  子どもの主訴, 現病歴, 現症                  初診時の親の様子                  子どもの症状や受診の状況に関して保護者が話した内容                  受傷などの理由に関して子どもが話した内容                  子どもの受傷部位などの記録の有無                  初診後の治療形態(入院, 通院の指示, 他の医療機関に紹介)</p> <p>2) 子どもについて医師や看護師が気づいた点                  子どもの状況(訴え以外の身体的異常, 行動異常など)                  子どもの治療中に疑問に思った点, 印象に残った点, 予後について懸念される点</p> <p>3) 親について医師や看護師が気づいた点                  親の説明の不合理性, 受診までの時間の遅さ, 親の態度の不自然さ, 治療の拒否など</p> <p>4) 入院した場合の入院期間, 治療・検査経過(身長・体重の変化を含む), 入院中の子どもの状態</p>
--

附表 児童福祉法28条事件の参考条文

<p>1) 児童福祉法25条                  保護者のない児童又は保護者に監護させることが不相当であると認める児童を発見した者は、これを福祉事務所又は児童相談所に通告しなければならない。</p> <p>2) 児童虐待防止法6条                  児童虐待を受けた児童を発見した者は、速やかに、これを児童福祉法25条の規定により通告しなければならない。                  2 刑法の秘密漏示罪規定その他の守秘義務に関する法律の規定は、児童虐待を受けた児童を発見した場合における児童福祉法25条の規定による通告をする義務の遵守を妨げるものと解釈してはならない。</p> <p>3) 児童福祉法26条                  児童相談所長は、それらの要保護児童について児童福祉法27条の措置(訓戒誓約, 指導措置, 施設入所, 家庭裁判所への送致, 国立療養所への委託)が必要と認めるときは、都道府県知事に報告しなければならない。</p> <p>4) 児童福祉法27条                  都道府県知事(または、知事の委任を受けた児童相談所長)は、児童相談所長から報告を受けた要保護児童について、必要があれば、里親委託や施設入所措置を採らなければならない。ただし、里親委託と施設入所措置については、親権者または後見人の意に反して、これを採ることができない(児童福祉法27条4項)。                  (子どもを保護者の監護に委ねることが子どもの福祉を著しく害すると思われるが、親権者または後見人の同意が得られない場合は、児童福祉法28条の規定に沿って対応する)</p> <p>5) 児童福祉法28条                  1 保護者が、その児童を虐待し、著しくその監護を怠り、その他保護者に監護させることが著しく当該児童の福祉を害する場合において、第27条第1項3号の措置(里親委託, 施設入所)を採ることが児童の親権を行う者又は後見人の意に反するときは、都道府県は、次の各号の措置を採ることができる。                  一 保護者が親権を行う者又は後見人であるときは、家庭裁判所の承認を得て、第27条第1項3号の措置を採ること。                  二 保護者が親権を行う者又は後見人でないときは、その児童を親権を行う者又は後見人に引き渡すこと。ただし、その児童を親権を行う者又は後見人に引き渡すことが児童の福祉のため不相当であるとみとめるときは、家庭裁判所の承認を得て、第27条第1項3号の措置を採ること。                  (この児童福祉法28条の規定に基づき都道府県知事(または、知事の委任を受けた児童相談所長)が家庭裁判所に申し立てるのが「児童の里親委託又は福祉施設収容の承認を求める審判事件(児童福祉法28条事件)」である。)</p>
--

務所に通告し、チームを組んで情報を集め対応すべきである。

## (2) 守秘義務について

通告しても守秘義務違反ではない。確かに、児童福祉法第61条には「児童相談所において、相談、調査、および判定に従事した者が、正当の理由なく、その職務上取り扱ったことについて知得した人の秘密を漏らしてはならない」。地方公務員法第34条には「職員は、職務上知り得た秘密を漏らしてはならない」と記載されている。医師の業務上秘密を守る義務は、医師法には規定されていないが、刑法第134条（秘密漏示）に義務づけられている。しかし、他の法律では、通告しなければならないとされているので、守秘義務違反にはならない。

また、施設入所措置に伴い子どもの養育に必要な情報を施設に提供する場合や、家庭裁判所に児童福祉法第28条申し立てなどをする場合も、子どもの正当な利益を保護することになるので、情報を提供しても守秘義務違反ではない。問題解決のためには、関係機関が一堂に会し、情報交換を行うとともに、共通の認識に立ってそれぞれの役割分担を協議することが重要である。

情報が親の名誉やプライバシーに関する事項であれば、親から民事の損害賠償請求を起される可能性もありうるが、虐待またはその疑いが十分にあった場合は、「正当な理由」がある場合の情報提供として、賠償義務を負うことはない。

## 4) DVの早期発見

忙しい外来でもゆったりした雰囲気、有効な質問をしながらDVを診断することが大切である。女性には、なぐられた体験、パートナー（現在、過去）との関係、DVが続いているか、ペットを傷つけることがないかどうかなどを聴く。Ashurは<sup>14)</sup>、SAFE質問を提案している。SAFEのSはStress & Safety（パートナーとの間でストレスを感じますか）、AはAfraid & Abused（パートナーはあなたやあなたの子どもを虐待しますか）、FはFriends & Family（友人や家族は虐待されていることに気づいていますか）、EはEmergency plan（安全な場所がありますか。カウンセラーに相談しようと思いませんか）の頭文字である。医療機関でのスクリーニング体制の充実を急がなければならない。すなわち、母親の救助に集中し、子どもは虐待されていないからといって放っておいてはいけない。

## 5. おわりに

最近、心身症外来では、虐待をキーワードにすると考えやすくなる症例が増えている。親からの過保護・過干渉・過剰期待をやさしい暴力と表現する中学生の不登校男子、虚言の多い中学生女子、反抗挑戦性障害の中学生女子、もう少し甘えさせてほしかったと話す過食・嘔吐の高校生女子など。これらの症例に共通して言えることは、親子の間で信頼関係が育っていないことである。

子どもは幼少期から自分の意思を言えないまま、親の価値観で育てられている。このような環境は心理的虐待環境といえる。親は子どものためによりことをしていると考えるので、子どもの意思を無視していることに気づくはずがない。あるいは、親は日常の普通のかかわりくらいにしか考えていない。これは、現代のありふれた日常生活の中の気づかれぬ虐待であり、潜かに進行している。恐らく、このことに気づいているのは子どもたちの方である。だから子どものこころの問題は増加しているのであろう。子どもはこころの問題を発症させて、このことを訴えているのであろう。親らしいことをしたらどうだとやっとの思いで子どもが反抗したとき、始めてこれまでの誤りに気づく。

## 文 献

- 1) 津崎哲郎：子どもの虐待 - その実態と援助 - . 朱鷺書房 大阪 ,1996
- 2) Brookoff ,D., O'Brien, K.K., Cook, C.S., Thompson, T. D., *et al.* : Characteristics of participants in domestic violence. JAMA., 277 : 1369 ~ 1373 ,1997
- 3) 中井久夫 (訳) : 心的外傷と回復 . みすず書房 , 東京 ,1997
- 4) 高橋三郎 (訳) : DSM-IV 精神疾患の分類と診断の手引き . 医学書院 ,1997
- 5) 筒井真優美 : ストレス反応と心的外傷後ストレス障害を呈している子どもと家族の看護 . 小児看護 24 : 853 ~ 862 ,2001
- 6) 浜畑利美江, 寺師 榮 : 多重外傷後の外傷後ストレス症候群の看護ケア . 小児看護 24 : 874 ~ 878 ,2001
- 7) 宮本信也, 斎藤 舘, 杉山登志郎, 藤岡淳子, 他 : 虐待が子どものこころに与える影響 . 子どもの虐待とネグレクト 2 : 33 ~ 41 ,2000
- 8) 斎藤 学 : 児童期性的虐待と PTSD . 子どもの虐待

- とネグレクト 4 : 104 ~ 112 2002
- 9) 二宮恒夫 : ドメスティック・バイオレンスの目撃による心的外傷の2例 . 子どもの虐待とネグレクト 3 : 313 ~ 319 2001
- 10) Zuckerman, B., Augustyn, M., Groves, B.M., Parker, S. : Silent victims : The special case of domestic violence. *Pediatr.*, 96 : 511 ~ 513 ,1995
- 11) Wolfe, D.A., Korsh, B. : Witnessing domestic violence during childhood and adolescence : Implication for pediatric practice. *Pediatr.*, 94 : 594 ~ 599 ,1994
- 12) 坂本 靖 : 「配偶者からの暴力の防止及び被害者の保護に関する法律」と厚生労働省の取組について . 母子保健第507号 pp12 ~ 13 2001
- 13) 坂井聖二 : 「児童虐待の防止等に関する法律」は医療現場にどのような影響を及ぼすか? . 子どもの虐待とネグレクト 2 : 225 ~ 228 2000
- 14) Ashur, M.L.C. : Asking about domestic violence : SAFE questions. *JAMA.*, 269 : 2367 ,1993

## *The psychosocial problems and the total care of children with abuse and domestic violence*

*Tsuneo Ninomiya*

*Department of Maternal and Pediatric Nursing, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Child abuse and domestic violence are both occurring within the privacy of the family. The children, who had suffered abuse and witnessed the domestic violence, have problems with PTSD, disturbance of interpersonal relationship and personality disorders. The Japanese public in general seems to have become aware of the need for child protection system to serve children and their families in a more efficient way. Early detection, intervention and separation from parents were essential to protect the rights of children. We have to collaborate with child guidance office and relevant organizations for rehabilitation of abused children and family reunification.

Key words : child abuse, domestic violence, the rights of children, PTSD

## 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



## 表紙説明

### 写真下

#### テキサス大学医学センター

テキサス大学医学センターは約5万人の従業員、約2万人の学生で構成される世界一の規模の美しい医学センターである。医学センターには、UTHSCH (テキサス大学ヒューストンヘルスサイエンスセンター)、テキサス大学 MD アンダーソン癌センター、テキサス A&M 大学、Baylor 医科大学等6大学と11の関連病院がある。これらの病院の設備は4つ星ホテルを目指しており、患者の緊張をほぐす役割をもっているとのことである。UTHSCH は、医学センターの中核をなすものであり、医学部、歯学部、公衆衛生学部(栄養学科を含む)、看護学部などから構成される。徳島大学と UTHSCH とは平成14年11月27日に姉妹校提携を結んだ。交流は、教官、学生、事務官など全ての構成員を対象としており、将来活発な交流を期待する。

### 写真左上

#### ヒューストン NASA ジョンソン宇宙センター

ヒューストンには NASA ジョンソン宇宙センターがあり、テキサス大学医学センターとの協同研究も活発である。

### 写真右上

#### 向井千晶 博士

日本人宇宙飛行士で宇宙開発事業団職員。

#### Kulkarni 博士

テキサス大学ヒューストンヘルスサイエンスセンター (UTHSCH) 外科学教授で NASA と協同研究を行っている。本学の姉妹校提携のテキサス大学側調整官。

### Lower :

#### Texas Medical Center

Texas Medical Center is a beautiful and the largest medical center in the world consisting of 6 universities (including UTHSCH, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Texas A & M University, Baylor College of Medicine, etc.) and their 11 affiliated hospitals. There are about 50,000 employees and about 20,000 students. The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHSCH) and The University of Tokushima signed the agreement of cooperation on November 27, 2002.

### Upper left

#### Johnson Space Center of NASA in Houston

Johnson Space Center of NASA is in Houston and have active cooperation with UTHSCH and Texas Medical Center.

### Upper right

#### Dr. Chiaki Mukai and Dr. A. Kulkarni

Dr. Mukai is Japanese astronaut and NASDA official

Dr. A. Kulkarni is Professor of Surgery, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHSCH). He is currently working with NASA researchers in Houston and he is the coordinator of our sister university agreement.

## 四国医学雑誌

## SHIKOKU ACTA MEDICA

編集委員長： 松本俊夫

Editorial Board

*Editor-in-Chief* : Toshio MATSUMOTO

編集委員： 小野恒子

佐野壽昭

永廣信治

中堀豊

中屋豊

松崎孝世

馬原文彦

安井夏生

吉崎和男

*Editors* : Tsuneko ONO

Toshiaki SANO

Shinji NAGAIRO

Yutaka NAKAHORI

Yutaka NAKAYA

Takayo MATSUZAKI

Fumihiko MAHARA

Natsuo YASUI

Kazuo YOSHIZAKI

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

*Published by Tokushima Medical Association*

*in The University of Tokushima School of Medicine,  
Tokushima 770 8503, Japan*

四国医学雑誌 第58巻 第6号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成14年12月15日 印刷

平成14年12月25日 発行

発行者：曾根三郎

編集者：松本俊夫

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