

59巻4, 5号

目次

特集：肥満とやせを考える

巻頭言	岸 恭 一	
	古 川 一 郎 ...	189
食欲の調節機構	岸 恭 一 他 ...	190
徳島県における児童・生徒の体格の現状	田 中 久 子 他 ...	195
摂食障害児の社会適応への支援	二 宮 恒 夫 ...	204
脂肪細胞の科学	中 屋 豊 他 ...	211
肥満のための食事指導	高 橋 保 子 ...	214

総説：

Brugada 症候群とその取扱い	齋 藤 憲 他 ...	220
シナプス結合ニューロンモデルの分岐解析	吉 永 哲 哉 ...	228

原 著：

ある検診集団における Pulse Wave Velocity, Ankle-Brachial Index および hs-CRP レベルに関する臨床的検討	三 谷 裕 昭 ...	235
---	-------------	-----

原 著：第11回徳島医学会賞受賞論文

アレルギー別にみた，I型アレルギーの発症とアレルギーマーチに関する研究	松 岡 優 他 ...	244
--	-------------	-----

プロシーディング：第11回徳島医学会賞受賞論文

嗅球におけるステロイド合成酵素の局在	清 蔭 恵 美 他 ...	250
--------------------------	---------------	-----

症例報告：

集学的治療が奏効した進行腸間膜悪性リンパ腫の1例	大 田 憲 一 他 ...	252
--------------------------------	---------------	-----

学会記事：

第11回徳島医学会賞受賞者紹介	清 蔭 恵 美 松 岡 優 ...	258
第227回徳島医学会学術集会記事（平成15年度夏期）		259

雑 報：

第15回徳大脊椎外科カンファレンス記事（平成15年）		276
----------------------------------	--	-----

投稿規定：

Vol 59 , No 4 5

Contents

Special Issue : Physiology, psychology and treatment of eating disorders

K. Kishi and Ichiro Kokawa : Foward to the Special Issue	189
K. Kishi, et al. : Control of food intake	190
H. Tanaka, et al. : The study of the student physique in Tokushima Prefecture	195
T. Ninomiya : Psychosocial support for adolescent anorexia nervosa	204
Y. Nakaya, et al. : Science of adipose tissue.....	211
Y. Takahashi : The dietary counseling for obesity	214

Reviews :

K. Saitoh, et al. : The Brugada syndrome and its treatment	220
T. Yoshinaga : Bifurcation analysis of synaptically coupled neuronal model	228

Originals :

H. Mitani : A clinical study on PWV, ABI, and hs-CRP of the group medical examination	235
S. Matsuoka, et al. : Developing of allergy type I and allergy march based on each allergen	244

Proceeding :

E. Kiyokage, et al. : Localization of steroid-synthesizing enzymes in the olfactory bulb	250
---	-----

Case Report :

K. Ohta, et al. : A case of advanced mesenteric malignant lymphoma effectiverty treated by multidisciplinary treatment	252
---	-----

特集：肥満とやせを考える

【巻頭言】

岸 恭 一 (徳島大学医学部栄養生理学講座)
古 川 一 郎 (徳島県医師会)

「食べる」ということは生命を維持するための基本であり、摂食行動を調節することにより、正常の体重を保っています。摂食行動は本能行動の一つであり、厳密な生理的調節を受けています。しかし、食欲は精神的、心理的要素によっても影響され、また摂食行動は社会的、文化的な側面をも持っています。

日本は飽食の時代といわれて久しいが、食糧供給の増加に伴う過食、労働の機械化、家庭電化、モータリゼーションなどの社会環境の変化にともなう消費エネルギーの減少、人間関係の複雑化にともなう精神的ストレスの増大による摂食行動の異常などが複雑にからみ、肥満ややせが増加しています。

肥満とは、体脂肪が正常以上に蓄積した状態で、単なる体重過多とは区別されます。日本肥満学会では、body mass index (BMI) = 22を標準として、肥満の判定を行っています。国民栄養調査から、ここ20年間のBMIの推移をみますと、男性ではすべての年齢でBMIは上昇しています。一方、20歳代の若い女性では逆に低下傾向にあります。

最近の調査では、20歳代男性で4 - 5人に1人、30 - 60歳代で3人に1人が過体重か肥満です。ところが20歳代の女性では、それを10%以上下回る「やせ」の人が半数近くを占めています。自分の体型を誤って評価し、過度なダイエットを行っている者が多くいると思われます。

肥満は糖尿病、高脂血症、高血圧、心臓病、がん、膝関節障害などの発症と密接な関係があります。そこで、2000年に始まった21世紀における国民健康づくり運動の「健康日本21」では、その第一に「栄養・食生活」を取り上げ、適正体重を維持する者の割合を増加させること、また、量・質ともに極端に偏った食事を摂取する者の割合を減らすことが目標の一つとされています。

肥満の弊害が強調されるあまり、スリムを指向する者もいます。極端なダイエットをするものは若い女性に多く、小学校高学年から始まることもあります。わが国の20歳代女性に見られるBMIの減少傾向は先進諸国ではみられない現象です。やせ礼賛、やせ願望があり、自分の体型に対する誤った認識がその背景にあると思われます。若年女性の母性としての役割を考えると、健康障害はその個人にとどまらない問題です。

本特集では、摂食行動の異常による肥満とやせについて、まず食欲の生理的調節機構の基本的なことを解説し、ついで、徳島県小児の体格の現状を明らかにするために行った県下の小中学生ほぼ全員の身体計測成績の分析結果について報告していただきます。続いて、やせを主徴とする思春期の食行動異常である神経性食欲不振症をとりあげ、その病態ならびに治療について典型的な症例を用いて問題点を詳細に明らかにします。また、肥満が糖尿病、高血圧、高脂血症などの合併症を発症するメカニズムについて、分子生物学的研究の最近の進歩を紹介します。最後に、肥満者の食事療法について、具体的な献立を示し、効果的な食事指導法について述べます。

徳島県は糖尿病死亡率で我が国のワーストワンにあります。その原因は明らかではありませんが、背景に肥満があると考えられます。また、学校保健統計によると徳島県の学童の体重は全国平均よりもかなり高いと報告されています。小児肥満は成人肥満に移行しやすいことから、まず正確に現状を把握する必要があります。今回の特集では、肥満とやせについて、食欲調節機構ならびに肥満の病態生理をはじめ、徳島県の小児の現状、肥満の食事療法にいたるまで幅広く取り上げました。日頃、肥満とやせの治療に苦労されている先生方に少しでもお役に立てば幸いです。

総 説

食欲の調節機構

岸 恭一, 六反一仁, 二川 健, 近藤茂忠

徳島大学医学部栄養生理学講座

(平成15年9月26日受付)

(平成15年9月30日受理)

はじめに

食べることは生きるための基本であり、摂食行動は本能行動の一つである。すなわち、空腹になれば摂食行動を起こし、満腹すれば食べるのを止める。このように、消費エネルギー量に合わせて摂食を調節することにより、体重を維持している。従って、摂食行動の異常により肥満あるいはやせを生じ、いずれも高度な場合は健康を障害する。

体脂肪が過剰に蓄積した状態が肥満であり、合併症を伴うと肥満症と呼ばれる。単純性肥満は摂取エネルギー量が消費エネルギー量よりも多いことによる。人類の歴史はある意味で飢餓との戦いの連続であったが、その過程で、余分に摂取したエネルギーを食物不足のために、脂肪として効率よく貯蔵する代謝機構を備えるに至った。食物が不自由なく入手でき、重労働から解放された現代においても、遺伝的に備わったこのエネルギー代謝適応機構を変えることができず、肥満となってしまう。

タンパク質の場合は、大過剰になると食欲低下を起こしある程度以上の摂取を抑え、また必要量以上に摂取されたタンパク質は分解して捨てられ、体内に余分のタンパク質が蓄積されることはない。エネルギー代謝においては、不足に対する適応は強く働くが、摂取過剰に対する適応は不十分であり、貯蔵側に傾いている。

摂食行動は、食物に対する生理的要求の他、年齢、性、健康状態、食習慣等の個人的要因や精神的要因、社会的要因、環境要因などの多くの因子に影響される(表1)。

摂食行動の異常は、生理的な摂食調節機構の異常というよりも、家族関係や人間関係、種々のストレス、やせ願望、肥満を絶対悪とする社会的風潮などを背景とした精神症状の一つとして現れているに過ぎないことも多い。

1. 摂食障害

摂食障害は大きく神経性食欲不振症(拒食症)と神経性過食症(過食症)に分けられる。拒食症と過食症、やせと肥満は両極端に位置するように思えるが、一人の患者でも病気の経過中の異なる時期に見られたり、程度の差はあるが併存したりして、相互に移行することもまれではない。

米国精神医学会が1994年に発表した精神疾患の診断統計マニュアル(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)第4版¹⁾では、摂食障害を神経性食欲不振症、神経性過食症および特定不能の摂食障害の3つに分類されている(表2)。

1) 神経性食欲不振症

拒食症の患者の大半が若い女性である。摂食障害の原因を摂食生理から解明するには至っておらず、一次的に

表1 食物摂取に影響する因子

嗜好, 学習	薬物
味覚	食欲抑制剤
香り	食欲増進剤
口当たり	
食習慣	疾患
	糖尿病
感情	癌
ストレス	消化器疾患
ムード	精神異常
喜怒哀楽	
代謝因子	環境因子
エネルギー必要量	食物獲得の容易さ
栄養素必要量	環境温度
ホルモン	社会的因子
神経伝達物質	文化
	宗教

心因性の疾患であり、摂食障害は一つの症状に過ぎないかも知れない。その背景に、肥満に対する恐怖ややせ願望があり、自分の体格や体重の誤った認識がある。

厚生省特定疾患・神経性食欲不振症調査研究班による神経性食欲不振症の診断基準を表3に示した。神経性食欲不振症では、肥満に対する強い恐怖があり、正常体重を維持することを拒否する。自分の体型に対する誤った認識があり、低体重であるという病識を欠いている。無月経となり、抑鬱気分、情緒不安定、不眠などの症状を呈する。

制限型では、強い摂食制限を行い、極端にやせている(望ましい体重の85%以下)。規則的なむちゃ喰いや自己誘発性嘔吐を示さず、古典的な神経性食欲不振症に属するタイプである。

むちゃ喰い/排出型では、神経性食欲不振症の経過中に規則的にむちゃ喰いや排出行動を示すものである。極端なやせに、むちゃ喰い/排出行動が共存するタイプである。

2) 神経性過食症

正常の人より明らかに大量に食べ、食べることを自分で止めることができない。そして、体重の増加を防ぐために不適切な代償行動を繰り返す。例えば、自己誘発性嘔吐、下剤や利尿剤などの誤った使用、浣腸などを行い、

表2 摂食障害の分類(DSM)

1. 神経性食欲不振症 (Anorexia nervosa)
 - 1) 制限型 (Restricting type)
 - 2) むちゃ喰い/排出型 (Binge eating/purging type)
2. 神経性過食症 (Bulimia nervosa)
 - 1) 排出型 (Purging type)
 - 2) 非排出型 (Non purging type)
3. 特定不能の摂食障害 (Eating disorder not otherwise specified)

表3 神経性食欲不振症の診断基準

1. 標準体重の20%以上のやせ
2. 食行動の異常(不食、大食、隠れ食いなど)
3. 体重や体型について歪んだ認識(体重増加に対する極端な恐怖など)
4. 発症年齢: 30歳以下
5. (女性ならば)無月経
6. やせの原因と考えられる器質性疾患がない

(厚生省特定疾患・神経性食欲不振症調査研究班による)

また過剰な運動をする。

むちゃ喰いと不適切な代償行動が少なくとも3カ月間にわたり平均週2回起こっていなければならない、神経性食欲不振症の期間中に起こるものは除外される。

排出型は、神経性過食症の期間に、定期的に自己誘発性嘔吐や誤った下剤、利尿剤、浣腸剤の使用をする。

非排出型では、絶食や過剰な運動はするが、定期的な自己誘発性嘔吐や誤った下剤、利尿剤、浣腸剤の使用はない。

神経性過食症の体重は、少しやせていたり、少々肥満している場合もあるが、正常範囲内にあることが多い。望ましい体重の85%以下の極端なやせの見られる者は、神経性食欲不振症のむちゃ喰い/排出型に分類される。

神経性食欲不振症と神経性過食症の間にはいくつかの共通点も見られる。好発年齢は10代後半から20代前半であり、肥満恐怖、身体イメージ認識誤謬、抑鬱症状が共に見られる。

2. 食物摂取の調節機構

健康なヒトでは長期間ほぼ一定の体重を維持している。これは生体が筋肉活動、呼吸・循環、細胞の代謝や熱として失われるエネルギー量に等しいエネルギーを食物として外界から摂取し、エネルギー平衡を保っているからである。過剰にエネルギーを摂取した場合、余分に熱として消費する機構は存在するが(Luxus consumption)、その程度は限られており、エネルギー平衡は主に摂取の調節により保たれている。

摂食の調節は最終的に脳で行われるが、脳は空腹あるいは食物摂取に伴う代謝の変化を末梢情報伝達システムを通して得ている。

1) 末梢性の調節

消化管は、機械的及び化学的受容器により摂取した食物の量及び組成を感知し、その情報を中枢に伝える。実際、食道瘻手術を施した犬においても、通常量の餌を食べ終わるとある程度の満腹感を示すことから、生体は咀嚼時間や嚥下回数等を測定し、摂食量を調節していると考えられている。また古くから、胃内に食物が充満すると胃壁の伸展が迷走神経を介して食欲中枢に伝えられ満腹感を生じるとされている。しかし、胃全摘患者においても正常に空腹感、満腹感を生じることから、咽頭、食道、胃などの上部消化管は食物摂取の調節に必須ではな

い。

肝には化学受容器，浸透圧受容器，温度受容器などが存在すると考えられている。このうち，摂食との関連では，肝のグルコースセンサーが注目される。吸収されたエネルギー量がモニターされ，それが迷走神経，延髄の孤束核を経て視床下部に伝えられる²⁾。

摂食に伴い消化管ホルモンが分泌されるが，その多くは直接的，間接的に摂食量に影響を及ぼす。なかでもコレシストキニン¹は，短時間であるが，強い食欲抑制作用を示す。グルカゴンやボンベシンも摂食抑制作用を示す。膵臓から分泌されるエンテロスタチンはとくに脂肪の摂取量を抑制する。多量のインスリン投与は低血糖を誘発し，摂食量を増加させるが，脳内に移行して満腹信号として作用する。逆に，ガラニンの室傍核への投与は摂食促進，とくに脂肪の摂取量を増加させる。

このように消化器系は，栄養素の吸収前あるいは吸収された栄養素が脳に運ばれるまでに，迷走神経や消化管ホルモンを介して摂食量を調節している。

2) 中枢性の調節

食欲中枢は間脳の視床下部に存在し，その外側核に摂食行動を惹起する摂食中枢があり，腹内側核に摂食をとめる満腹中枢がある。この二つの領域はそれぞれ副交感神経系と交感神経系の中核となっており，また視床下部には体温調節，飲水調節，性行動，情動行動等の中枢がある他，内分泌中枢でもある。摂食行動はこれらの機能と直接あるいは間接的に関係しており，相互に影響しあう。

空腹になると摂食中枢が働いて摂食行動を開始し，満腹状態になると満腹中枢が摂食中枢を抑制して摂食を中止させる。これを二重中枢説 (dual center hypothesis) という。食欲中枢は吸収されたグルコース，脂肪酸，アミノ酸などの血中濃度に反応して摂食量を調節している³⁾。グルコースは外側核の神経細胞に作用するとその活動を抑制し (グルコース感受性ニューロン)，腹内側核に作用すると活動が促進する (グルコース受容性ニューロン)。遊離脂肪酸に対しては逆に反応し，外側核の活動は促進，腹内側核の活動は抑制される。これらの反応は，摂食後に血糖値が上昇，空腹時に遊離脂肪酸濃度が上昇することとよく符号する。

3. 食欲調節物質

肥満原因遺伝子が明らかにされ，それにもとづく食欲調節物質の研究は近年めざましい。1994年に Friedman らのグループ⁴⁾は ob/ob マウスの ob 遺伝子をクローニングし，その遺伝子産物であるレプチンを発見した。ob/ob マウスはレプチン欠損に基づく肥満を呈する。1996年にはレプチン受容体がクローニングされている。遺伝性糖尿病マウスの db/db マウス，遺伝性肥満 Zucker ラット，肥満高血圧自然発症 Koletsky ラットなどはレプチン受容体の異常により肥満を発症する。徳島で発見された OLETF ラットは多遺伝子変異により，肥満，高インスリン血症を呈し，2型糖尿病を発症する。

先に挙げたインスリン，グルカゴン，コレシストキニンなどの他，食欲調節物質は多数見つかっている (表 4)。モノアミンのノルアドレナリンは摂食促進作用を示し，セロトニン，ヒスタミン，ドーパミンは摂食を抑制する。ペプチドホルモンでは，コルチコトロピン放出ホルモン (CRH)，レプチン， α メラニン細胞刺激ホルモン (MSH)，甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)，カルシトニン，グルカゴン様ペプチド 1 (GLP 1) などは摂食を抑制する。逆に，ニューロペプチド Y，オピオイド，ガラニン，メラニン濃縮ホルモン (MCH)，agouti 蛋白，オレキシン，グレリンなどは摂食量を増加させる。

これらのうち，主な食欲調節物質について次に簡単に述べる。

レプチン leptin はギリシャ語のやせるを意味する leptos からとられたが，食欲抑制とエネルギー消費亢進の両面より体重を低下させる。摂食の調節における脂質定常説は1950年頃に提唱されたが，その機序は長年謎であった。1994年に白色脂肪組織からレプチンが分泌されていることが発見され脂質定常説は証明されたことになる。レプチンは脂肪組織に特異的に発現しており，視床下部の弓状核におけるニューロペプチド遺伝子の発現を抑制して摂食を抑制する。レプチンはまた消費エネルギーを増加させ，エネルギー出納を負に導く。

コルチコトロピン放出ホルモン (CRH) はストレス時に分泌が増加し，摂食に対しては強い抑制作用を持つ。ストレス時の食欲不振には CRH，セロトニン，オキシトシンが関与している。ラットに tail-pinch のような軽度のストレスを与えた時には逆に摂食行動が促進されるが，それはオピオイドの作用によると考えられる。

オレキシン orexin は1998年にはテキサス大学の桜井，

表 4 - 1 食欲抑制物質

5 HT
Dopamine
Histamine
CRH
α-MSH
Glucagon-like peptide 1
Agouti-related protein
Neurotensin
Cholecystokinin
Bombesin
Calcitonin-gene related peptide
Amylin
Adrenomedullin
Glucagon
Oxytocin
Anorectin
Thyrotropin-releasing hormone
Cyclo-histidyl proline diketopiperazine
Pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide
Acidic fibroblast growth factor
Interleukin 1
Leptin

表 4 - 2 食欲亢進物質

Neuropeptide Y
Noradrenaline
Agouti-related peptide
GABA
Orexin
Opioids
Galanin
Growth-hormone-releasing factor
Melanin-concentrating hormone
CART
Ghrelin
Nitric oxide

柳沢らにより発見された⁵⁾。オレキシン含有神経は主に視床下部外側核周辺に存在し、摂食促進作用を持つが、ニューロペプチド Y よりも弱い。

グレリン ghrelin は1999年に国立循環器病センターの児島らにより胃から精製された⁶⁾。ヒトのグレリンは胃に最も多いが、腸や膵臓でも産生される。成長ホルモン分泌促進物質の一つであり、摂食に対しては強い促進作用を示す。空腹やレプチン投与により分泌は亢進し、摂食で抑制される。グレリンはレプチン作用に拮抗する。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., APA, Washington DC , 1994
- 2) Oomura, Y., Yoshimatsu, H. : Neural network of glucose monitoring system. J. Auton. Nerv. Syst., 10 : 359 , 1984
- 3) Oomura, Y., Ono, T., Ooyama, Y., Wayner, M. J. : Glucose and osmosensitive neurons of the rat hypothalamus. Nature, 222 : 1108 ,1970
- 4) Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Baroone, M., *et al.* : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 372 : 425 ,1994
- 5) Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., *et al* : Orexins and orexin receptors : a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell, 92 : 573 ,1998
- 6) Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., *et al* : Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature, 402 : 656 ,1999

Control of food intake

Kyoichi Kishi, Kazuhito Rokutan, Takeshi Nikawa and Shigetada Kondo

Department of Nutritional Physiology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Human disorders of food intake and body weight control are very complicated and are difficult to treat. One cause is the disruption of physiology of controlling feeding behavior and the other is the psychological origin.

Hunger center in the lateral hypothalamus initiates feeding and satiety center in the ventromedial hypothalamus stops eating. There are a number of amines, peptides, hormones and drugs which modify feeding behavior. Metabolites of macronutrients such as glucose, fatty acids and amino acids are the signals to the hypothalamus. The liver plays a key role in controlling appetite, sending signals to the brain via vagus nerve.

Recently, there has been important progress in the molecular genetics of animal obesity and leptin was discovered in 1994. More recently orexin and ghrelin have been found. The mechanism of food intake and body weight regulation has been investigated thoroughly but the problem of obesity is not solved yet.

Key words : food intake, feeding center, satiety center, hypothalamus

総 説

徳島県における児童・生徒の体格の現状

田中久子¹⁾, 勢井雅子¹⁾, 棟方百熊¹⁾, 日下京子¹⁾, 石本寛子²⁾, 津田芳見³⁾, 新家利一¹⁾, 馬原文彦⁴⁾, 古川一郎⁴⁾, 鈴江襄治⁴⁾, 中堀 豊¹⁾

¹⁾ 徳島大学大学院医学研究科プロテオミクス医科学専攻生体制御医学講座分子予防医学分野, ²⁾ 徳島保健所, ³⁾ 鴨島保健所,

⁴⁾ 徳島県医師会

(平成15年9月12日受付)

(平成15年9月24日受理)

はじめに

平成12年, 徳島県では, 医療, 行政, 学校, 学術, 地域が一体となって小児期からの健康教育を進めるため, 徳島県医師会学校医部会内に小児生活習慣病予防対策委員会が発足した。徳島県における小児期からの生活習慣病予防対策を効果的に推進するためには, まず, 県下の児童生徒の健康状態の現状を把握する必要があり, 基礎データを集めることを目的として, 県下全域における小中学生の体格について集計¹⁾が行われている。

県下全ての小中学校の児童生徒を対象とした体格調査を実施した例はない。永田らは, 都市学童の身長別体重分布の検討²⁾および京都市立小中学生の身長体重同時分布(昭和41年と昭和51年との比較³⁾を報告しているが, 京都市立小中学校の中から1/2(昭和41年)または1/5(昭和51年)の抽出であった。

また, 以前から徳島県の子供は全国の子供と比較すると肥満傾向にあるのではないかと言われているが, もともと肥満傾向にあるなら, 全国の数字を用いて比較すると, 肥満児の率が高率になると推測される。さらに, 肥満傾向があるにしても県内全ての地域でそのような傾向があるのかという疑問もある。ところが, 県内の小中学校で基準として使用されている体重(いわゆる標準体重)は, 日比式⁴⁾, 村田式⁵⁾, 伊藤式⁶⁾や健康管理ソフトに自動的に組込まれているものなど様々であるため比較できずにいた。

そこで, 各地域から身長および体重のデータを集め, より適正な標準体重を設定すること, および, 県内の小中学校で使用する標準体重を統一し, 地域ごとの比較を

可能とすることを目的に集計と解析が行われている。得られたデータは, 今後, 徳島県における小児の生活習慣病予防対策活動が展開していく基本的なデータとなる。

調査の概要

身長・体重の集計は, 徳島県における全ての小中学校の児童生徒を対象に行われ, 解析には, 養護学校を除くほぼ全ての小中学校の児童生徒のデータが使用されている。そのため, 標本抽出による誤差を考慮する必要がない。平成12年度は徳島県内の小学校(含分校)247校, 中学校95校の児童生徒で, 男子38,279人, 女子36,580人, 総計74,859人, 平成13年度は小学校(含分校)247校, 中学校94校の児童生徒で, 男子37,198人, 女子35,508人, 総計72,706人である。詳しい内訳は表1に示すとおりである。

表1 人数の内訳

学 年	平成12年		平成13年	
	男子	女子	男子	女子
小学1年生	3,801	3,625	3,898	3,656
小学2年生	3,930	3,748	3,850	3,664
小学3年生	3,961	3,853	3,980	3,691
小学4年生	4,023	3,917	3,969	3,907
小学5年生	4,286	3,955	4,039	3,925
小学6年生	4,517	4,220	4,303	4,014
中学1年生	4,376	4,189	4,391	4,138
中学2年生	4,529	4,457	4,271	4,159
中学3年生	4,856	4,616	4,497	4,354
総 計	38,279	36,580	37,198	35,508

県教育委員会・市町村教育委員会を通じて、各校の協力により、児童及び生徒の名前を伏せて、「学年」、「性別」、「体重」、「身長」についてのデータが収集されている。平成12年度の計測は平成12年4月から6月の間に、平成13年度の計測は平成13年4月から6月の間に各校で、「児童生徒の健康診断マニュアル」に基づき実施されたものである。身長、体重とも小数点第1位まで記入されており、学校保健統計⁸⁾の調査法とは異なる。

収集した身長、体重の数値より、BMI (Body Mass Index = 体重(kg) / 身長(m)²) が算出され、男女とも身長、体重、BMIそれぞれにおいて、全体および学年別にヒストグラム等を作成した。

学年別の分布

図1に男子、図2に女子の、学年別の身長分布、体重分布およびBMI分布を示す。左の列から、身長分布、体重分布、BMI分布で、上の段から下に向かって、学年が上がる。身長の分布は100~185cm間において、横軸に身長、縦軸に人数をとり、身長を1cmごとに区分したヒストグラムで表されている。体重の分布は10~100kg間において、横軸に体重、縦軸に人数をとり、体重を1kgごとに区分したヒストグラムで表されている。BMIの分布は10~45間において、横軸にBMI、縦軸に人数をとり、BMIを0.5ごとに区分したヒストグラムで表されている。

図3~5については、それぞれ、図3(平成12年・女子)は身長、図4(平成12年・女子)は体重、図5(平成12年・女子)はBMIについての人数分布で、上図は学年ごとの人数分布を1つに合わせた図、下図は小学1年生から順に中学3年生まで、学年ごとの人数の累積を表したものである。今回は、女子のデータを中心に述べる。

学年別の身長分布(図1(左の列)、図2(左の列)および図3(上図))は、小学2年生を除いて正規分布であり、学年が進むにつれて分布域を増し、変動係数が最も大きくなる学年は、男子は中学1年生、女子(表2-1)は小学5年生である。成長するに従って個人差が出てくるのが大きな理由の一つとして挙げられ、最も成長が著しい時期に、バラツキも増す。それらの学年では、思春期に入る児童も入らない児童も同じ学年にいるため、バラツキが最も大きい、次の学年ではほとんどの児童が思春期に入り、変動係数が減少したと考えられる。中

学3年生では収束してきている。また、同年の学校保健統計による全国値と比較するため、全国値を既知とした母平均の検定を行うと、男子で小学6年生と中学2年生、女子(表3-1)で小学1年生において有意に大きい、その他は変わらず、全国の傾向とあまり変わらない。

学年別の体重分布(図1(中の列)、図2(中の列)および図4(上図))は、身長に比べてピークが急峻であるが、各学年とも重い方に裾野を持つ分布で、学年が進むにつれて分布範囲が増加し、最頻値の人数が減少する傾向にある。小学校低学年では分布域が狭いが、学年が進むにつれて分布域が広がる事実は、身長以上に個人差が出てくることを示している。男子は小学4年生から中学1年生、女子(表2-2)は小学5年生で変動係数が大きく、成長によるバラツキが大きいことが分かる。身長の変動係数と比較すると、4~5倍の値を示している。また、同年の学校保健統計による全国の平均値と比較(表3-2)すると、小学5年生以上において全国の平均値より1kg以上多く、全国値を既知とした母平均の検定を行うと、全ての学年で有意差がみられる。

学年別のBMI分布(図1(右の列)、図2(右の列)および図5(上図))は身長や体重と比較すると、尖ったヒストグラムになっている。分布の形は身長や体重と比べて学年による違いはあまり見られず、学年が上がると全体として少しずつ右に移動する。女子については、中学2年生、3年生では男子はBMIの平均値近傍にピークがあるのに対し、女子では平均値より下にピークがあることにより、やや異なった形に見える。また、小学1年生、小学2年生では変動係数が小さいが、小学校高学年では変動係数が大きくなる。変動係数(表2-3)に関しては、学年とともに増加していくが、小学5年生で最大値17.47%を示し、再び小さくなっていく。また、同年の学校保健統計による全国の平均値と比較(表3-3)すると、中学生においては、全国の平均値より1以上多く、全国値を既知とした母平均の検定を行うと、全ての学年で有意な差がみられる。

全体の分布

全体のヒストグラムを比較すると、身長、体重、BMIは、それぞれ形が異なっている。

全体の身長分布(図3(下図))は、男女とも明らかに二峰性のヒストグラムである。男子においては152cm、女子においては139cmのところ、その値を示す人数が

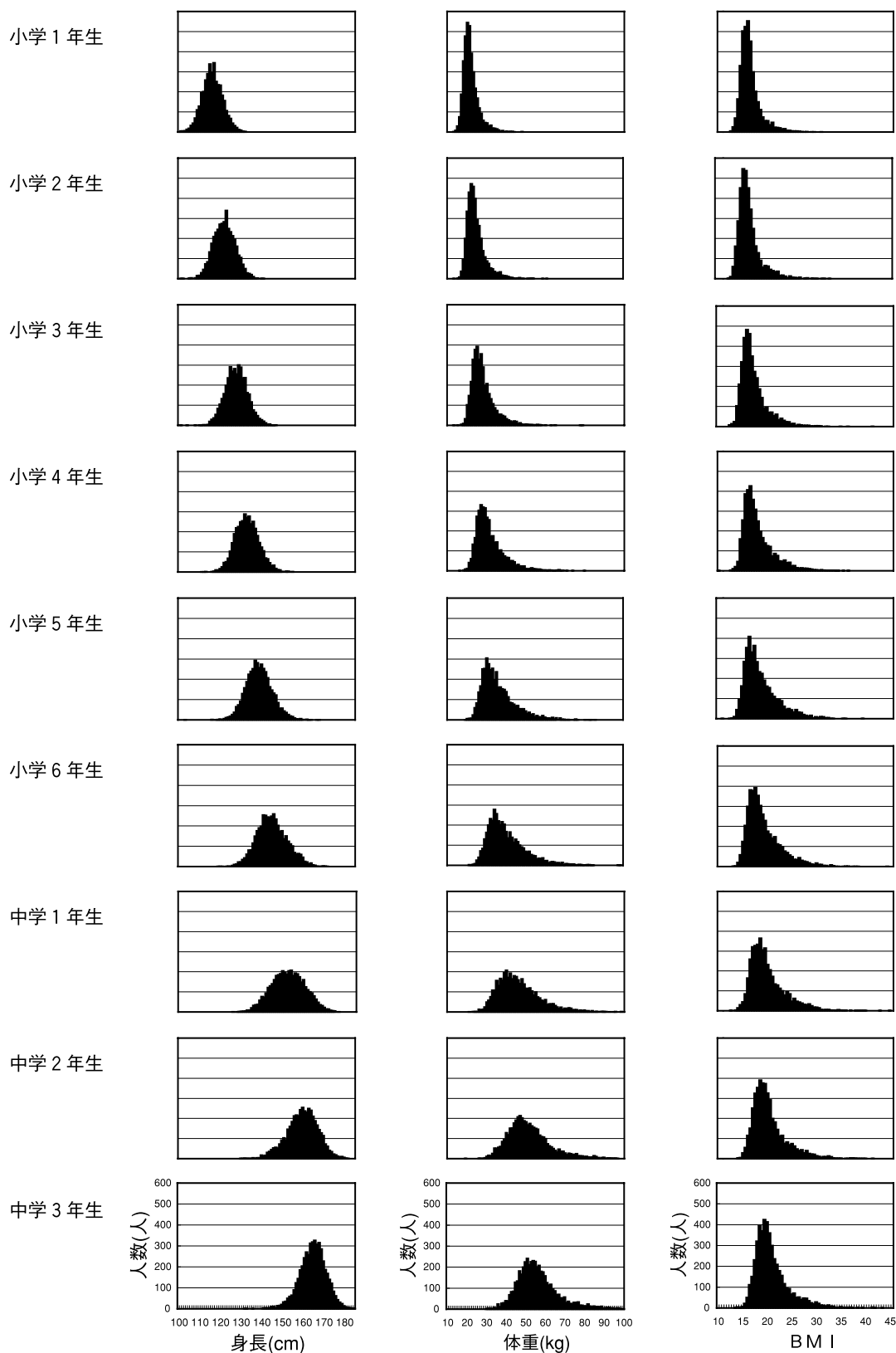


図1 学年別の身長、体重、BMIのヒストグラム（平成12年・男子）。左の列から、身長分布、体重分布、BMI分布。上の段から下に向かって、学年が上がる。

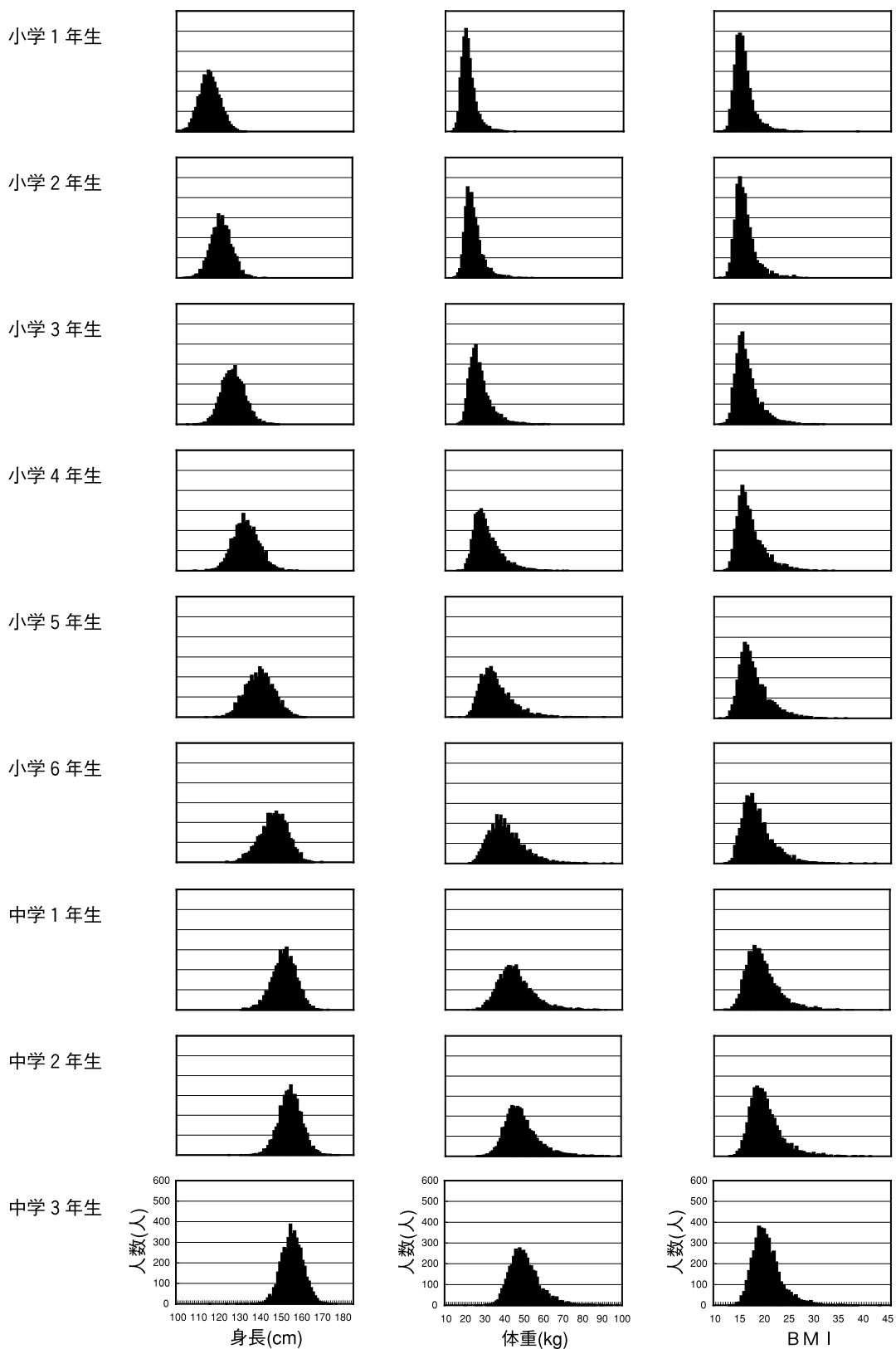


図2 学年別の身長，体重，BMI のヒストグラム（平成12年・女子）。左の列から，身長分布，体重分布，BMI 分布。上の段から下に向かって，学年が上がる。

表 2 1 身長 の 平均値，標準偏差，変動係数，歪度，尖度，正規性の検定（平成12年・女子）

学 年	平均値 (cm)	標準偏差 (cm)	変動係数 (%)	歪度	尖度	正規性の検定 P 値
小学 1 年生	116.00	4.91	4.23	0.073	-0.063	0.044
小学 2 年生	121.76	5.10	4.19	0.055	0.217	0.074
小学 3 年生	127.43	5.57	4.37	0.186	0.247	<0.001
小学 4 年生	133.67	6.23	4.66	0.134	0.198	<0.001
小学 5 年生	140.41	6.76	4.81	0.018	-0.214	0.023
小学 6 年生	147.25	6.66	4.52	-0.187	-0.104	<0.001
中学 1 年生	152.21	5.87	3.86	-0.216	0.255	<0.001
中学 2 年生	155.14	5.55	3.58	-0.036	0.482	<0.001
中学 3 年生	156.31	5.33	3.41	-0.182	1.286	<0.001

表 2 2 体重 の 平均値，標準偏差，変動係数，歪度，尖度，正規性の検定（平成12年・女子）

学 年	平均値 (kg)	標準偏差 (kg)	変動係数 (%)	歪度	尖度	正規性の検定 P 値
小学 1 年生	21.68	3.74	17.26	1.394	3.265	<0.001
小学 2 年生	24.27	4.44	18.28	1.478	3.847	<0.001
小学 3 年生	27.43	5.60	20.40	1.513	3.720	<0.001
小学 4 年生	31.29	6.82	21.78	1.271	2.352	<0.001
小学 5 年生	36.01	8.34	23.17	1.623	8.149	<0.001
小学 6 年生	41.25	9.10	22.05	1.062	2.147	<0.001
中学 1 年生	46.12	9.19	19.93	1.099	2.948	<0.001
中学 2 年生	49.37	9.05	18.33	1.263	3.110	<0.001
中学 3 年生	51.22	8.50	16.60	1.263	3.508	<0.001

表 2 3 BMI の 平均値，標準偏差，変動係数，歪度，尖度，正規性の検定（平成12年・女子）

学 年	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	歪度	尖度	正規性の検定 P 値
小学 1 年生	16.04	2.01	12.52	1.926	8.595	<0.001
小学 2 年生	16.28	2.14	13.16	1.628	4.051	<0.001
小学 3 年生	16.78	2.49	14.86	1.491	3.355	<0.001
小学 4 年生	17.38	2.79	16.03	1.371	2.507	<0.001
小学 5 年生	18.12	3.17	17.47	2.156	17.598	<0.001
小学 6 年生	18.89	3.28	17.36	1.384	3.345	<0.001
中学 1 年生	19.82	3.31	16.72	1.261	2.856	<0.001
中学 2 年生	20.46	3.30	16.14	1.423	3.480	<0.001
中学 3 年生	20.94	3.16	15.09	1.409	3.834	<0.001

表3-1 身長の平均値・標準偏差について全国と比較(平成12年・女子)

学 年	身 長					P
	平均値		平均値の差	標準偏差		
	徳島	全国*	徳島 - 全国*	徳島	全国*	
小学1年生	116.0	115.8	0.2	4.91	4.87	<0.05
小学2年生	121.8	121.7	0.1	5.10	5.13	n.s.
小学3年生	127.4	127.5	-0.1	5.57	5.57	n.s.
小学4年生	133.7	133.5	0.2	6.23	6.17	n.s.
小学5年生	140.4	140.3	0.1	6.76	6.79	n.s.
小学6年生	147.3	147.1	0.2	6.66	6.67	n.s.
中学1年生	152.2	152.1	0.1	5.87	5.93	n.s.
中学2年生	155.1	155.1	0.0	5.55	5.40	n.s.
中学3年生	156.3	156.8	-0.5	5.33	5.30	n.s.

表3-2 体重の平均値・標準偏差について全国と比較(平成12年・女子)

学 年	体 重					P
	平均値		平均値の差	標準偏差		
	徳島	全国*	徳島 - 全国*	徳島	全国*	
小学1年生	21.7	21.3	0.4	3.74	3.55	<0.01
小学2年生	24.3	23.8	0.5	4.44	4.22	<0.01
小学3年生	27.4	27.0	0.4	5.60	5.26	<0.01
小学4年生	31.3	30.7	0.6	6.82	6.41	<0.01
小学5年生	36.0	34.9	1.1	8.34	7.51	<0.01
小学6年生	41.3	40.1	1.2	9.10	8.35	<0.01
中学1年生	46.1	45.0	1.1	9.19	8.59	<0.01
中学2年生	49.4	48.3	1.1	9.05	8.24	<0.01
中学3年生	51.2	50.7	0.5	8.50	7.95	<0.01

表3-3 BMIの平均値・標準偏差について全国と比較(平成12年・女子)

学 年	B M I					P
	平均値		平均値の差	標準偏差		
	徳島	全国*	徳島 - 全国*	徳島	全国*	
小学1年生	16.0	15.8	0.2	2.01	-	<0.01
小学2年生	16.3	16.0	0.3	2.14	-	<0.01
小学3年生	16.8	16.5	0.3	2.49	-	<0.01
小学4年生	17.4	17.1	0.3	2.79	-	<0.01
小学5年生	18.1	17.6	0.5	3.17	-	<0.01
小学6年生	18.9	18.2	0.7	3.28	-	<0.01
中学1年生	19.8	18.7	1.1	3.31	-	<0.01
中学2年生	20.5	19.1	1.4	3.30	-	<0.01
中学3年生	20.9	19.6	1.3	3.16	-	<0.01

*H12学校保健統計

(調査対象者数:小学校270,720人,中学校225,600人。一県あたりの標本数・女子420,800人)

最も少ない極小点が見られる。その理由として、第二次成長のスパートにより、各個人がその辺りの身長を早く通り過ぎてしまうことが推察される。本研究は横断研究であり、個人を縦断的に研究しているわけではないが、男子がもっとも身長が伸びている時期は152cmに相当し、女子ではこれが139cmであることが分かる。男子の152cmは小学6年生から中学1年生にかけての時期で、152cmにおける体重中央値は45kgである。女子の139cmは小学4年生から5年生にかけてであり、139cmにおける体重中央値は34kgである。

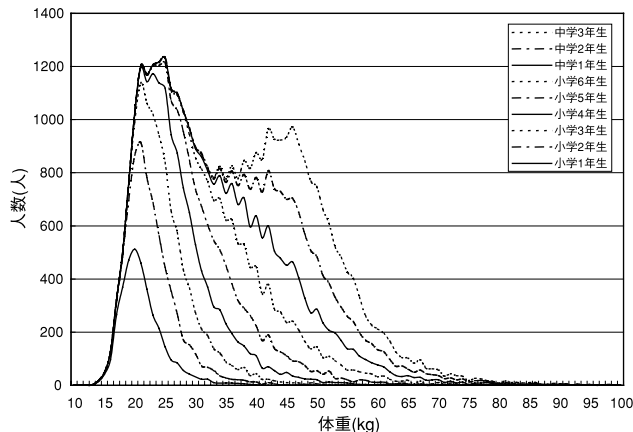
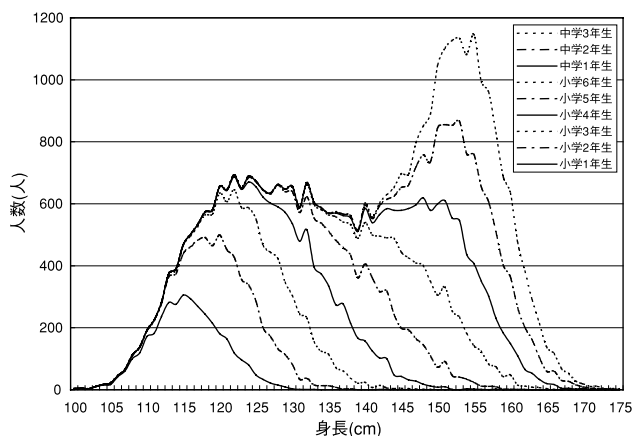
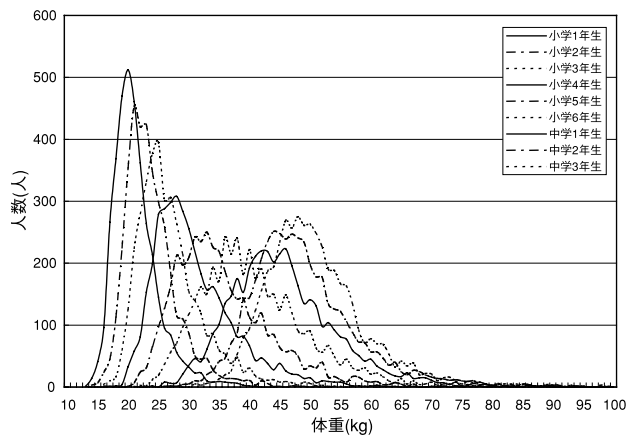
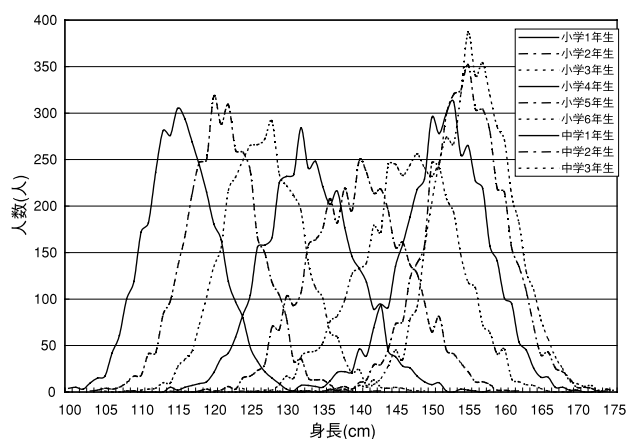
全体の体重分布〔図4（下図）〕については、身長分布ほどには、明確な谷が観察されない。体重の増加は身長より個人差が大きく、ある時期に一様に増加するものではないからと考えられる。極小の領域は、女子では33~

38kgであり、男子でははっきりしないが、あえて選ぶなら、40~45kgである。このように考えた場合、女子では体重が増えだすと比較的すぐに身長が伸びだす傾向があるのに対し、男子では身長と体重の増加のピークがずれており、先に体重が増えた後に身長が伸びる傾向がある。

全体のBMI分布〔図5（下図）〕については、男女ともにバラツキの少ないヒストグラムであり、身長や体重のような凹凸はみられない。

おわりに

以上のことから、身長、体重、BMIとも、小学校高学年から中学生にかけて最も個体差が大きく、この時期に標準体重の20%以上として肥満傾向とされる児の割合

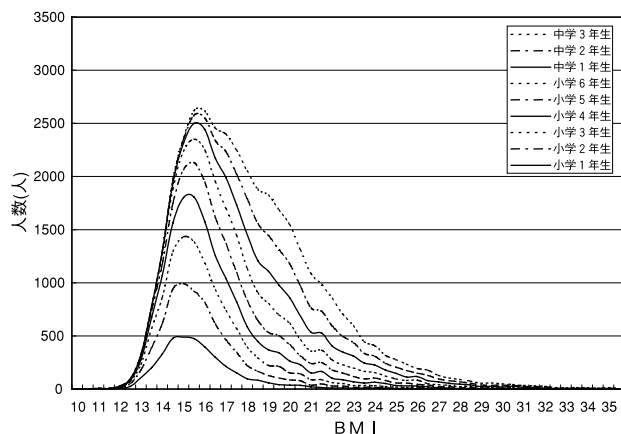
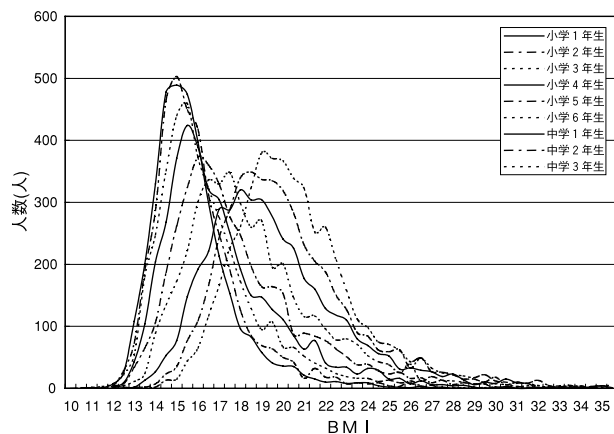


平成12年・女子n=36580

平成12年・女子n=36580

図3 身長における学年ごとの人数分布（上）と全体の重ね図（下）（平成12年・女子）。それぞれ、身長、体重、BMIについての人数分布。上図は、学年ごとの人数分布を1つに合わせた図。下図は、学年ごとの人数を、小学1年生から順に積み上げた図。

図4 体重における学年ごとの人数分布（上）と全体の重ね図（下）（平成12年・女子）。それぞれ、身長、体重、BMIについての人数分布。上図は、学年ごとの人数分布を1つに合わせた図。下図は、学年ごとの人数を、小学1年生から順に積み上げた図。



平成12年・女子n=36580

図5 BMIにおける学年ごとの人数分布(上)と全体の重ね図(下)(平成12年・女子)。それぞれ、身長、体重、BMIについての人数分布。上図は、学年ごとの人数分布を1つに合わせた図。下図は、学年ごとの人数を、小学1年生から順に積み上げた図。

が増加すると考えられる。また、徳島県は全国の平均値と比較して、身長は同程度であるが、体重、BMIとも上回っていることが確認され、これが体質的なものか、環境によるものか、今後、さらなる研究が必要である。

今回、平成12年度および13年度の徳島県におけるほぼ全数の児童生徒の体格の現状を把握したことは、基礎データ収集という意味だけでなく、地域の理解と協力を示すものであり、今後、地域における生活習慣病予防対策を連携して効果的に推進するための大きな手がかりになったと考えられる。今後、経年的にデータ収集を行い、より詳しい解析を行う予定である。

文 献

- 1) 田中久子, 笹原賢司, 勢井雅子, 中堀 豊 他: 徳島県における小中学校の児童生徒体格の集計(平成12年度データ). 日本公衆衛生雑誌 50: 234 245 2003
- 2) 永田久紀, 林 正: 都市学童の身長別体重分布の検討. 日本衛生学雑誌 22: 370 375, 1967
- 3) 永田久紀, 水上戴子, 有賀みさか, 石樽清司 他: 京都市小中学生の身長体重同時分布(昭和41年と51年との比較). 日本衛生学雑誌 31: 679 686, 1977
- 4) 日比逸郎: 肥満児. 創元社, 大阪, 1974(付録)
- 5) 山崎公恵, 松岡尚史, 川野辺重之, 藤田幸子 他: 1990年版性別年齢別身長別体重の検討. 日本小児科学会雑誌 98: 96 102, 1994
- 6) 伊藤善也, 大見広規, 蒔田芳男, 矢野公一 他: 児童・生徒の標準身長体重曲線を用いた肥満度判定曲線. 第8回 AUXOLOGY 研究会記録集, 5: 83 85, 1998
- 7) 児童生徒の健康診断マニュアル. 財団法人 日本学校保健会, 東京, 1995 pp. 14 15
- 8) 文部科学省生涯学習政策局調査企画課. 平成十二年度 学校保健統計調査報告書. 財務省印刷局, 東京 2000 pp. 152 161

The study of the student physique in Tokushima Prefecture

Hisako Tanaka¹⁾, Masako Sei¹⁾, Hokuma Munakata¹⁾, Kyoko KuSaka¹⁾, Hiroko Ishimoto⁴⁾, Yoshimi Tsuda⁵⁾, Toshikatsu Shinka³⁾, Fumihiko Mahara⁴⁾, Ichiro Kokawa⁴⁾, Jyoji Suzue⁴⁾, and Yutaka Nakahori¹⁾

¹⁾*Department of Human Genetics & Public Health, Graduate School of Proteomics, The University of Tokushima, Tokushima, Japan ; and ²⁾Tokushima Public Health Center, and ³⁾Kamojima Public Health Center, Tokushima Prefectural Office, Tokushima, Japan ; and ⁴⁾Tokushima Medical Association, Tokushima, Japan*

SUMMARY

The height and weight of all 74,859 students attending to the primary and junior-high schools in the Tokushima prefecture were gathered for the purpose of data collection for the committee for prevention of life style related disease. The measurement was performed between April and June, 2000 according to the methods recommended by the Japanese government. The histograms of height of each sex and age group showed clear normal distribution. On the other hands, the histograms of weight and Body Mass Index (BMI) showed the deviation towards the heavier part. We draw histograms of all males and all females, and found the existence of two peaks in both of the histograms. We recognized that the middle depressed part, which means the less person of that height, indicates the peak of growth. The most bottoms were 139cm-140cm in female and 152cm-153cm in male.

Key words : height, weight, BMI, primary schools and junior-high schools

総 説

摂食障害児の社会適応への支援

二 宮 恒 夫

徳島大学医学部保健学科母子看護学講座

(平成15年9月8日受付)

(平成15年9月22日受理)

1. はじめに

思春期の摂食障害(神経性無食欲症, anorexia nervosa, AN)は, 食行動の異常によるやせ症状で発症する。経過中, 家族関係性の問題や, 学業, 友人関係, 長期目標, 職業選択, 価値観, 集団への帰属などアイデンティティの確立に関連したさまざまな問題に対する葛藤が顕在化する¹⁾。すなわち, ANは食行動の異常であるが, 子どものアイデンティティの確立, 社会適応への準備のための, また家族関係を再構築するための病気ととらえることができる。支援の目標は, 身体症状の回復だけでなく, 子どもの社会適応や家族関係の改善である。

実際の治療にあたっては, 子どもと信頼関係を築き, 身体症状の早期回復をはかる。家族を治療プログラムに参加させ家族自らが家族関係性の問題に気づき改善に努めるように支援する。一方, 子どものアイデンティティの確立の葛藤に基因する社会不適応に対する支援は, 長期にわたり困難を極めることが多い。

今回, AN症例を紹介し, 子どもはアイデンティティの確立に悩んでいることを念頭に, 病初期から子どもの社会適応を目標に継続支援することの大切さを述べる。

2. 症 例

症例: MK, 15歳, 女子

診断: 神経性無食欲症(anorexia nervosa, AN), 不登校

家族歴: 家族は, 両親と高校3年生の姉の4人家族。父親は公務員, 仕事熱心で家庭のことは母親にまかせていた。母親にとって父親は家庭の問題から逃げていると感じられた。母親は, 3交代制の勤務の職に就いている。

成育歴: 患児は, 母親の父親に対する不満を感じ成長

した。患児は, 母親が仕事も家事も忙しそうなので母親に甘えたくても甘えてはいけなかった。また, 母親に認めてもらいたくて学業を頑張り優秀な成績をおさめてきたが, いくら頑張っても認めてもらえないような気がした。クラスでは模範生として担任からも期待された。しかし, クラス内では孤立していた。母親は, 患児はしっかりした子どもであり, 自分一人でなんでもできる子どもと考えていた。

現病歴: 中学2年のとき, 親友と思っていた友人とのささいなトラブルから不登校になった。中学3年の新学期には最初の4日登校できただけであった。フリースクールや塾, 市立図書館で学習し, 実力テストは学校で受けるなど高校受験にそなえた。担任の家庭訪問もときどきあり, 実力テストの結果から校区外の希望校に進めると言われていた。しかし, 学習の量では同級生に追いつかないと感じたことから, 受験への不安, 不合格のときの自分に対する周囲の評価が心配になり, 不眠, 食欲不振に陥った。平成X年7月, 当院小児科心身症外来を受診した。

経過:

1) 初診(平成X年7月)~平成X年12月(不安, 自責, うつと拒食期)

初診時の体重は35kg(これまでの最高は中学1年頃の45kg), 身長は156cm。受験に向けて頑張っている親友や姉と, 自宅で何もしていない自分を比較し, 不安, 自責, うつ感情が強くなっていた。外来では, 不安は勉強中に強くなり, そのため勉強に集中できなくなることで, 希望校には合格しそうなないこと, 自分が情けないなどの気持ちを聴きながら, 抗不安剤を併用し, 情緒の安定をはかった。

9月には体重はさらに減少し, 31kgになった。将来への過剰な不安と, それに伴う自責とうつは持続し, 易

疲労感も強くなったため入院した。食事は800カロリーから開始し、ブドウ糖・電解質輸液の併用、抗不安剤の投与を続けた。話をゆっくり聴くことで不安は少しずつ和らぎ、食事でも少し摂取することができるようになった。気分も安定し家庭での回復を強く希望したため、入院10日後に退院した。

11月頃から過食に対する恐怖を訴えるようになった。食べ始めると止まらなくなるのではないかと、体重は際限なく増えるのではないかと訊ねた。「疲労感をとるために適度に食べることは、際限なく太ることにはつながらない。」「反動的な過食は、正常な回復過程のひとつで過食症ではない。」「過食と感じる時がくれば、話し合いながら母親の協力も得て必ず解決できる」ことを伝えた。生理がなくなった理由や、回復させるためには体重がめやすになることも話した。

2) 平成 X + 1 年 1 月 ~ 3 月 (反動的な過食期)

少しでも食べ物をお口にすると吐きそうになるまで食べないと気持ちが治まらなくなった。食べているときは止めないでほしいと考えてしまった。そのくせ食後は自責感や罪悪感にさいなまされるとともに、止めなかったと言って母親を責め気分が混乱した。このことは数週間連日続いた。反動的な過食であることや、標準体重の範囲を説明し、体型への認知を変化させることで、少し落ちつく日もできてきた。「1日に1,500カロリーに抑え、でも食べたいときには食べるようにしよう」とか、「40kg以上になってもいいと考えることもできるようになった」、「太った自分が自分のことをどう考えるかも体験してみよう」など、体重の増加を許容する発言も生じるようになった。3月に体重は37kgに回復した。

3) 平成 X + 1 年 4 月 ~ 8 月 (甘え出現、情緒安定期)

高校の通信教育課程にすすむことになった。勉強は自分のできる範囲でやってみようと思い、親友と比較する気持ちはうすらいだ。ANになったのは、苦しいことがあって、そのことを話すことができなかつたためかもしれないなど、自己を分析するようになった。今は母親に何でも話せるようになり、聴いてもらうことで自分を認めてもらっていると感ずることができるようになった。母親にすごく甘えたいし、すなおに甘えることができるようになったと話した。体重も40kgを超え、5月には生理も回復した。患児は毎日同じ内容の話(子どもの頃甘えたかったけど辛抱したこと、学業は一生懸命取り組んだこと、食行動で悩んでいることなど)を繰り返した。話は3~4時間にもおよんだ。母親は、患児がやっとほ

んどうのことを話してくれるようになったのをうれしく思い、聴くことに徹した。

4) 平成 X + 1 年 9 月 ~ 平成 X + 1 年 12 月 (自罰期)

本はきちんと整理しなければならないという強迫行為をきっかけに、肥満恐怖や対人恐怖が再燃した。悲しく不安になり、自分の部屋に閉じこもるようになった。太った自分を他人に見られたくないことから1週間に一日でよかった登校もできなくなった。結局通信教育をやめ、「このことで母親は私を嫌いにならないか」とか、「親は太った自分が嫌いになるのではないか」、「働くことができるようになるのだろうか」、「親はほんとに今のままでいいとは考えていないのではないか」など、母親の帰宅後から就寝まで母親に同じ質問を繰り返し、今の自分でよいとの母親の返事を確認する日が続いた。母親は毎日の同じ質問にうんざりし、いいかげんにしてほしいと思ったが、口には出さず耐えていた。しかし、きちんと聴いてくれない表情を指摘され、「本気で聴いてくれない、私のことはどうでもいいと思っている」と、母親を責め始めた。母親は対応に苦慮し心身ともに疲れてきた。

何もしていない自分を情けなく思い、好きな水泳教室や、英会話の塾に通った。しかし、自分に対する評価が気になって話せなくなったり、英会話ではささいな誤りを指摘され、どちらも数回通っただけでやめてしまった。自責感、挫折感、将来への希望のなさが強くなるとむちゃ喰いした。治療者は完璧主義を和らげるために、対人接触の機会をふやし自分の考えを変化させていくことが必要と考え、すぐやめてもいいからと伝えながらアルバイトやボランティアなどを勧めた。

このころ摂食障害の会や、インターネットで同じ悩みをもつ人と出会うことができ、その人たちとは気楽に話すことができた。

5) 平成 X + 2 年 1 月 ~ 2 月 (母親への攻撃期)

「過食している自分が嫌いである。太りたくない。進学している親友に比べ私は何もしていないので情けない。大学に進学したお姉さんなんか帰って来なければいいのに」などと話すようになった。そして、「こんな私に育てた母親が悪い」と、母親を強く責めた。これらのことを毎日繰り返すようになり、話す内容の順序も決まっていた。

母親への質問に納得のいく回答が得られないと、「母親は聴いてくれるだけ、私に言ってくれることは単になぐさめ、母親は自分の意見を持っていない」と、不満を

ぶちまけ攻撃を強めた。その後では必ず母親に許しを乞いながらも、「私が憎くて殺したいと思っているでしょう」と、皮肉を交えた。「私は自分を守るために包丁を自分の部屋に置いて寝る」と、母親を困らせた。父親は、2人の様子を伺いながら、患児の母親への攻撃を和らげようとする、「お父さんなんか嫌い、あっちに行って、家から出て行って、出ていかないと私が出ていく」と、父親の仲介を妨げた。

この期間、患児は考えがまとまらないから治療者に伝えることはないと言って、外来へは両親が受診した。治療者にもよい子の自分を演じないといけなとかえって苦しんでいたと思われた。両親には包丁を枕元に置いて寝るなどの行為は絶対に許さないと包丁をとりあげよう、わがままな言動には毅然とした態度で接しようと言った。この時、父親は母親に子どもの言いなりにはならないでほしいと言った。治療者は、父親に母親を介して子どもの様子を聴くとか、母親の対応に注文をつけるのではなく、母親の支援者として母親と相談しながら子どもにかかわることが大切であると伝えた。

6) 平成 X + 2 年 3 月 ~ 4 月 (母親との関係改善期)

母親は、患児にわがままはやめてほしいと、患児に向かってはっきり口にだして言うことができず、手帳に書きとめていた。それを偶然子どもが見た。患児は包丁を母親に返した。手帳には、患児に責められてもただ謝るだけでなく、患児のわがままな点は悪いとはっきり言おう。包丁を絶対に取りあげよう。患児は完璧主義であり、集団に入っても気楽に居ることができるように、理想が高くて外にできることができないのをなんとか手助けしてあげようなどが書かれていた。以来、患児の母親攻撃は少なくなったが、相変わらず母親との会話は3~4時間にもおよんでいた。母親のあげあしをとることもあるが、会話の最後には母親に迷惑をかけて悪いという気持ちを伝えていた。

父親との関係は表面的な平和状態であった。母親が夜勤のときは、一緒に食事に出かけることもあったが、話の内容は日常的なさしさわりのないものにとどまっていた。

子どもは、この頃の心境を、「一日中考えていて頭の中は忙しく、レンコン畑の泥沼に入って身動きがとれない状態で、心の頭と身体がばらばらである」と表現した。学校にも行かず家で何もしていないと思われたくないと考え、高校卒業の資格は得ておくために再度の入学を決意した。

7) 平成 X + 2 年 4 月 ~ (社会適応に向けて)

周囲に気を使いながら登校していた。5月には体重は50kgを超えたが、肥満恐怖は訴えなかった。母親に対する反抗的言動や、このままの私でよいのかなどの確認のための話しもなくなってきた。しかし、ときにむちゃ喰いをしていた。

高校で定期のテストが予定されるようになると、幼少から100点とらなければと思ってきたので、悪ければ皆からどう思われるか心配であると不安を訴えた。7月から登校できなくなった。体重は53kgになり、献血時に太ったと言われ気分が滅入っていた。

「新しい場所にも以前より気を使わなくなったように思う。友人と話す時も楽しく話さなければならぬと思っていたが、相手がありのままをだそうとしているのがわかると、私も気持ちが悪くなる」などと話した。

大検の合格をきっかけに県外の予備校に通うことになった。友人に会うと、自分と比較して将来は見返してやりたいと思う気持ちがある一方、悲観的にもなる。ときに食べ過ぎると感じる時はあるが、体重は50kg前後を維持している。容姿にはこだわる気持ちは残っている。自分は完璧を追い求めて、かえってだめにしていると思う。これは母親がさせているのだと頭の片隅で思っているなど、情緒が混乱し自分を苦しめている。

【症例のまとめ】

本症例は、抑うつが先行した AN (制限型) (DSM) である。反動的な過食の時期を経て、2年足らずで AN の診断基準 (表1参照) は満たさなくなるまで改善したが、たまにむちゃ喰いをしている。食行動の改善後は、患児は退行し甘えを示したが、しだいに反抗やわがまま、幼児的言動、あるいは母親を支配的に扱おうとする言動が目立ち、母親を困惑させ心身ともに疲弊させた。また、うつや自責にともなう情緒の不安定性や衝動の制御困難、将来に対する不安、完璧主義による柔軟性のなさ、強迫

表1 神経性無食欲症の診断基準 (DSM)

- 1) 年齢と身長に対する正常体重の最低限、またはそれ以上を維持することの拒否。
- 2) 体重が不足している場合でも、体重が増えること、または肥満することに対する恐怖。
- 3) 自分の体重、または体型の感じ方の障害。
- 4) 初潮後の女性の場合、無月経、つまり月経周期が連続して少なくとも3回欠如する。

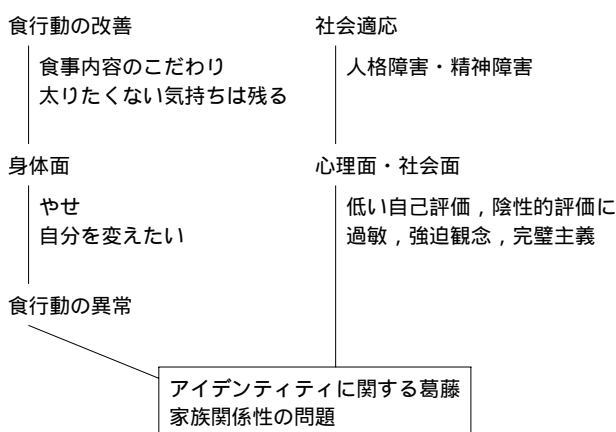


図1：神経性無食欲症の発症要因と支援のポイント

的思考, 低い自己評価, 否定的評価の過敏さなどの心理的問題が明らかになった。これらは, 同一性に関連したさまざまなこと(学業, 友人関係, 長期目標, 職業選択, 価値観, 集団への帰属など)に対する不確実性としてあられわれ, 自立, 社会適応を困難にさせた。

患児の感情, 対人関係性, 認知様式, 衝動の制御は偏ってはいたが, 境界性人格障害(対人関係, 自己像, 感情の不安定性および著しい衝動性), 自己愛性人格障害(誇大性, 賞賛されたいという欲求, 共感の欠如), 回避性人格障害(社会的制止, 不適切感および否定的評価に対する過敏), 強迫性人格障害(秩序, 完全主義, 精神面および対人関係の統制にとらわれ, 柔軟性, 開放性, 効率性が犠牲にされる)などの診断基準には該当しなかった。しかし, 不安障害や気分障害があり, 不安障害としては社会恐怖(社会不安障害), 気分障害としては気分変調性障害に該当すると考えられた。

【母親の心理変化】

母親は, 摂食障害の原因が母子関係にあるとの本から得た知識によって, 子育てが間違っていたから AN になったと自責の念にかられていた。母親が治さなければならぬとの思いも強くなった。患児は手のかからなかったよい子であったが, 実は甘えたくてしかたがなかった, 認めてもらいたかったために学業に励んだが, いくら頑張っても認めてもらった気持ちにならなかったと言われ, 患児のこころを理解していなかった母親は自分を強く責めた。患児の拒食やむちゃ喰い, 感情の不安定さに, 母親は翻弄されながらも, 食行動が改善され, 思いっきり甘えたい, 甘えることができるようになった

と患児に言われたときには過去につぐないができそうで救われた気持ちになった。母親に聴いてもらうことで自分を認めてもらっていると感じるようになったとの患児の言葉から, 患児の要求をすべて聴き入れることが大切であると考えてしまった。その後にあられる反抗的言動にも, ただひたすら堪えた。

しかし, その後, 患児は高校入学, 英会話, 水泳教室, ダンス教室などでの集団生活を試みたが適応できなかった。対人関係に困難を感じるのは母親の育て方が悪かったからと非難されたことで, 母親はさらに自責感を強めた。母親の言葉じりをとらえた批判や, わがままな発言が多くなり, 母親は何を言っても反撃されるであろうと考え返答できなくなった。患児と話さなければならない気持ちと, 話したくない気持ちが交錯した。しかも, 心と身体がばらばらで, 沼地に入って身動きできない苦しい今の気持ちもわかってくれないと患児に指摘されたことで, 昔も今も結局は患児を理解できない情けない母親であると考えた。患児の他罰的な攻撃的言動にもただひたすら耐えた。母親は, 毅然とした態度で自分の考えを患児に伝えようと思ったのであるが, 患児との関係がますます悪化し拒食が再発するのではないかという恐れも抱いた。患児の母親への攻撃は, 患児自身の自責感情の自己防衛であり, わがままな点を治してほしいとのサインであるが, 母親は気づかなかった。毅然とした態度がとれない原因は, 母親の自責感が強くなったためもあるが, もともと母親も自己評価が低いのかもしれない。(母親も子どもの頃から自己評価を低くさせられるような成育環境にあったのかもしれないが, 確認できていない。)

3. AN の診断基準と治療効果の評価

AN は食行動の異常によるやせで発症する。そのため, AN の診断基準(DSM - IV)は²⁾, 病初期の食行動や体型の特徴からなっている(表1参照)。しかし, 本症例の経過が示すように, 身体的問題の改善とともに, 家族関係性の問題や子どものアイデンティティに関連した心理社会的問題が明らかになり, これらが支援の中心になる。しかも, 心理社会的問題の改善は長期におよび困難を極める。すなわち, 氷山モデル³⁾からすれば身体的問題は表面に見える部分であり, 家族関係性の問題や心理社会的問題は内面に潜んでいる問題であるが, これが AN の本質の問題である。診断基準に身体症状だけでな

く、ANの本質的問題を含めなければ、治療効果の判定や予後の評価に役立たないと考える。

Morgan & Russell は、治療効果の判定において、DSMの診断基準だけではなく、食行動、生理、異性との関係、心理状態、家族との関係、学業や就職状況を評価している(表2参照⁹⁾)。すなわち、思春期のANの治療は、生物・心理・社会アプローチ (biopsychosocial approach) の大切さが強調され⁵⁾、社会適応に困難を感じている子どもの心理に病初期から介入すべきであると言われている⁶⁾⁻⁸⁾。本症例の経過からも、改善の困難な点は心理状態や社会適応の問題であり、病初期から家族(特に母親)とともに子どもの心理社会面に焦点をあてた支援が重要であり、治療効果の判定は身体面、心理面、社会面の3方向から評価すべきであることが痛感される。

4. 身体症状への発達モデルによる対応

Comerci は、思春期のANの治療においては、身体症状の早期回復をはかる、患者と信頼関係を確立する、家族を治療プログラムに参加させる、チーム医療を行うことの4点が重要であると述べている⁹⁾。

身体症状の早期回復をはからなければならないことは言うまでもない。「やせたい」の願望に共感し、「ダイエットは悪くないよね」と言葉をかけ、合併症の重篤性など疾病教育をおりませながら、患児の食行動に関する心理に対応しなければならない。病識の欠如・やせ願望などの認知の歪みや、少しでも食べると止まらなくなるのではないかという過食への恐怖、体重は際限なく増えるのではないかの肥満恐怖、あるいは食べていないにもかかわらず毎日排便がなければならぬなどの強迫観念の改善をはかる。身体症状の改善のみにとらわれる疾病モデルによる対応ではなく、食行動に関連した不安や恐怖、認知の歪みに誠実に耳を傾けなければ、患児の信頼は得られない。信頼が得られなければ、継続支援はできなくな

る。患児の言葉に共感し傾聴する、同じことの繰り返しでも傾聴し、コアの部分に具体的に触れることによって、患児を認めてくれる大人がいることを患児自身が認識すれば(信頼関係の成立)、患児自らが自分を変え成長させる。ANなどこころの問題を有する患児への対応は、患児が自ら変化する力を有することを信じた発達モデルによる対応が基本と考える。

5. 社会適応への支援

「やせたことで私に目を向けてくれる。治りたくない」などの退行、疾病利得を示す一方、友人と比較し社会から逃避している自分を責める。社会適応し自分を活かすことができないことに葛藤が強くあらわれる。本症例は、不登校、高校進学を果たすが2度にわたっての中途退学、自分の得意な英語をのぼすための会話塾でのささいな点を訂正されたことから数回の参加しかできなかった。水泳やダンスなどに興味を示すが、長くは続けることができなかった。自分がどう思われるか他人からの陰性評価に過敏になり、テストは高得点をとらなければなど目標を高くかかげる。理想を高くし、しかも完璧を求めるあまり何ごとでもできなくなる。アンビバレントな気持ちに支配され、結局はなにもできなくなるという強迫的な優柔不断を呈するようになる。あせり、挫折、自責から悪循環に陥る。「レンコン畑の泥沼の中で身動きがとれない状態。心と身体がばらばらである」などと表現する。

ボランティアやアルバイトなどの活動を勧め、「自分に適したことをみつけるためにいろいろしてみよう」ではなく、「自分にあっていないものをみつけるためにいろいろしてみよう」と伝える。完璧主義、強迫的思考過程を和らげ、対人関係における認知を是正し、社会適応に向けて支援する。患児の失敗体験も成功体験も患児にとって気楽に話せる相手になることが、治療者の最も大切な姿勢である。

6. 母親は支援者の一員

ANでは家族関係性に問題がある。家族システムの一般の特徴として、絡み合った関係、過保護、硬直性、葛藤解決能力の欠如があげられている¹⁰⁾。また、父親の特徴は、社会的には仕事熱心で努力を惜しまないが、男性的な力強さや自信に欠け、情緒面でも未熟であるために、妻の依存対象にならない、表面的平和状態を好み、家庭

表2 Morgan & Russell の治療効果の判定基準項目

1) Food intake (dietary and eating pattern, body concern, and body weight)
2) Menstrual state and pattern
3) Mental state
4) Psychosexual state
5) Socioeconomic state(work and family relation): relationship with family, emancipation from family, social contacts outside family, social activity outside family, employment record

内の争いを避けようとするなどである¹¹⁾。本症例では、甘えたくても甘えられなかった母子関係と、妻の依存対象にならない父親の姿が明らかであった。幸い、両親とも面接を繰り返すことができ、父親の家族に対する対応は変化した。

患児は、「ANになったのは母親の子育ての失敗である」と、母親を責めた。母親は、「手がかからず、しっかりした子ども」と、思っていた。患児は、「母親に甘えたくても甘えられない。勉強をいくら頑張っても認めてもらえない」気持ちで育った。母親に心配させないようにしようとの考えは患児にとっては外傷体験としてきざまれ、しだいに完璧主義を形成することにつながったかもしれない。すなわち、社会適応を困難にさせる要因は、家族関係の中で形成されると思われる。

家族の中では母親が患児の支援の中心的存在であり、患児も母親を頼りにする。母親が患児の表面の症状や反抗的言動に動揺しすぎると、支援どころではなくなる。本症例では、母親は、患児からの非難も重なって、自責感を強め、うつに陥り、患児に対し毅然とした対応ができなく、患児のわがままを咎めることもできなくなっていった。患児からすれば甘えることのできない頼りのない母親になってしまった。治療者は、患児にかかわりながら母親の内面の感情の推移を知り、母親も支援者の一員、すなわち患児に毅然とした態度で接することができるように支援することが大切である。具体的には、そのときどきに患児のあらゆる症状への対応をともに考える。もちろん、ANの本質である子どもの同一性の確立、社会化に向けての支援を基本にしなければならない。

母親の患児への対応から、母親を仮に3つにタイプ分けすることができるかもしれない。本症例のように患児からの攻撃に立ち向かうことができなくなり、患児に支配されるタイプ、患児を理解せず口論が絶えないタイプ、受容しながら拒食の再発やトラブルを恐れず、一貫した毅然とした態度で接することができるタイプである。これらのタイプは母親自身の成育歴や家族関係と関係するかもしれない。

7. おわりに

ANの発症要因として家族関係の問題が重視されてきたが、最近では思春期や前思春期における身体的・性的変化へのとまどいや、それにとまどい自己同一性の葛藤が重要な発症要因と考えられている¹²⁾。ANの予後因子と

して、発症年齢、最低体重、入院前の病気の期間、治療方法、心理社会性の問題などとの関係が調査されているが、結果は研究者によって多少異なっている。共通している点は、気分障害や不安障害などの精神症状や人格異常を伴う例、学業や就職など社会適応の問題があれば長期予後は不良と言われている。ANは不安障害や気分障害を合併することは多い¹³⁾。予後をPSR (psychiatric status rating scale) スコアで判定したところ、良好な経過のものが約半数、悪化は25%、中間は20%であったと報告されている¹⁴⁾。

本症例の治療経過を理解しやすくするために、拒食期 (不安, うつ, 自責を伴う), 反動的過食期, 情緒安定期 (母親への甘え出現), 自罰期, 母親への攻撃期, 関係改善期, 社会適応期に分けた。多くのANの経過は、おおよそこのような経過を示す。治療は、栄養指導を含む身体的治療, 問題行動の是正, 精神的治療, 心理的問題の解決 (カウンセリング, 行動療法, 認知療法, 認知行動療法, 家族療法, 精神力道的療法, 箱庭療法, 集団療法, 各種の芸術療法), 環境の調整などが、症例に応じて行われる。治療の基本姿勢として大切な点は、患児と信頼関係を確立するために傾聴し、患児の心理社会的な悩みに触れ、患児自ら自分を社会に活かそうとする力を取り戻すことができるように支援することであると考ええる。

文 献

- 1) Johnson, C.: Initial consultation for patients with bulimia and anorexia nervosa. In: Handbook of psychotherapy for anorexia nervosa & bulimia (Garner, D. M. and Garfinkel, P. E., eds.) The Guilford Press, N.Y., London, 1985, pp. 19-33
- 2) 高橋三郎 (訳): DSM 精神疾患の分類と診断の手引き. 医学書院, 東京, 1997, pp. 205-207
- 3) 米山奈奈子: 看護の立場から. 摂食障害問題対応マニュアル (NABA, 日本アノレキシア・プリミア協会, 編), 東京, 2002, pp. 133-149
- 4) Morgan, H. G., Hayward, A. E.: Clinical assessment of anorexia nervosa. The Morgan-Russell outcome assessment schedule. Brit. J. Psychiatry, 152: 367-371, 1988
- 5) Kreipe, R. E., Dukarm, C. P.: Outcome of anorexia nervosa related to treatment utilizing an adolescent

- medicine approach. *J. Youth and Adolescence* 25 : 483-497, 1996
- 6) Ben-Tovim, D. I., Walker, K., Gilchrist, P., Freeman, K. : Outcome in patients with eating disorders : a 5 year study. *Lancet* 357 : 1254-1257, 2001
- 7) Herpertz-Dahlmann, B., Wewetzer, C., Hennighauser, K., Remschmidt, H. B. : Outcome, psychosocial functioning, and prognostic factors in adolescent anorexia nervosa as determined by prospective follow-up assessment. *J. Youth and Adolescence* 25 : 455-471, 1996
- 8) Strober, M., Freeman, R., Morrell, W. : The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents : Survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10 ~ 15 years in a prospective study. *Int. J. Eat. Disord.*, 22 : 339-360, 1997
- 9) Comerci, G. D. : Eating disorders in adolescents. *Pediatr. In. Rev.*, 10 : 1, 1988
- 10) Minuchin, S., Rosman, B. L., Baker, L. : Psychosomatic families : Anorexia nervosa in context . 福田俊一 訳 : 思春期やせ症の家族, 星和書店, 東京, 1987
- 11) 束原美和子, 下坂幸三 : 父親の態度に照らしてみた摂食障害の発達の病理 精神療法 20 : 409-421, 1994
- 12) 生野照子 : 摂食障害 . 清水凡生 編 : 小児心身医学ガイドブック, 北大路書房, 京都, 1999, pp. 208-209
- 13) Herpertz-Dahlmann, B., Wewetzer, C., Schulz, E., Remschmidt, H. : Course and outcome in adolescent anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.*, 19 : 335-345, 1996
- 14) Zipfel, S., Lowe, B., Reas, D. L., Deter, H. C., *et al.* : Long-term prognosis in anorexia nervosa : Lessons from a 21-year follow up study. *Lancet* 355 : 721-722, 2000

Psychosocial support for adolescent anorexia nervosa

Tsuneo Ninomiya

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

SUMMARY

Anorexia nervosa is characterized by extreme weight loss, body-image disturbance, and an intense fear of becoming obese. Personality character includes obsessive traits, interpersonal insecurity, perfectionism, rigid control over impulses and underlying low self-esteem. Anorexic adolescents have felt helpless and ineffective in conducting their own lives. Other views anorexia nervosa as a family problem, particularly maternal failures to empathy and administration resulted in the child's overcompliance with maternal wishes.

The support for adolescent anorexia nervosa has focused on the psychosocial problems and the maternal-child relationship, resulted in the improvement of the overall quality of the patient's life (school works, daily activities and interpersonal relationships) and the adaptation within the familial dynamics.

Key words : anorexia nervosa, psychosocial problems, maternal-child relationship

総 説

脂肪細胞の科学

中屋 豊, 松嶋 理恵, 森島 真幸, 原田 永勝

徳島大学医学部特殊栄養学講座

(平成15年8月15日受付)

(平成15年9月17日受理)

はじめに

現在わが国では生活習慣病が激増しているが、その根本的要因は高脂肪食や運動不足による肥満の増加と、それに伴うインスリン抵抗性の増大である。脂肪細胞は、細胞質はほとんど無く、大部分を中性脂肪で占められているため、従来はエネルギーを貯蔵するのみの機能を持つ細胞と考えられていた。各組織の発現遺伝子パターンの比較検討より、脂肪組織は他の臓器に比べてかなり多くの分泌蛋白の遺伝子を発現していることが明らかになった¹⁾。すなわち発現遺伝子の約20~30%がホルモン、増殖因子、サイトカインといったいわゆる内分泌蛋白である。すなわち、脂肪組織は身体の10~30%の容量を占め、血流分布も多いことより、脂肪組織は生体中最も大きな内分泌臓器であるということがいえる。

このような脂肪組織由来内分泌因子をアディポサイトカイン(Adipocytokine)と呼んでいる。これらのアディポサイトカインは生理的作用を有し、特に生活習慣病に関係の深い糖・脂質代謝異常、血圧の調節、動脈硬化の発症・進展などを調節する(図1)。興味深いことは、脂肪細胞とインスリン抵抗性が明らかになっていたが(図2)、最近では、その他にも血圧、動脈硬化の発症にも関連するサイトカインが分泌されていることが明らかになり、生活習慣病に最も重要な組織として認識されるようになった。本総説では、生活習慣病に関与する3つのアディポサイトカインについて述べる。

1. TNF (Tumor Necrosis Factor) α

脂肪細胞や肝細胞において、TNF αはTNF α受容体に結合し、インスリン受容体の基質であるIRS 1のセリンをリン酸化(本来はチロシンリン酸化)することで

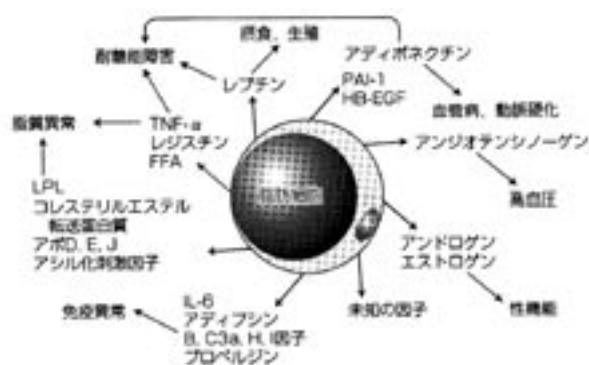


図1 アディポサイトカイン

脂肪細胞は多くのサイトカイン(アディポサイトカイン)を分泌している。これらのアディポサイトカインは生理機能を持ち、生活習慣病と関連の深い疾患の発症・進展にかかわっている。文献6より引用。

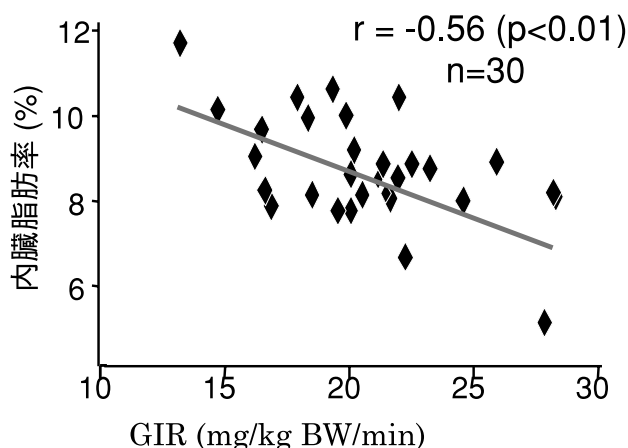


図2 内臓脂肪とインスリン抵抗性の関係
ラットの内臓脂肪量とインスリン抵抗性の指標である glucose infusion rate は有意な相関を示す。

インスリン作用を減弱させる²⁾。脂肪細胞が肥大するとTNF αの分泌が増加し、筋肉、脂肪組織、肝臓でのインスリンの作用を抑制することにより、糖利用を抑制し、

インスリン抵抗性を引き起こすと考えられている。また TNF α は動脈硬化発症にも関わると考えられており、肥満時の動脈硬化症の発症と深い関係があるとされている。さらに、TNF α は、後述するアディポネクチンの遺伝子転写を抑制することによりアディポネクチンの産生・分泌を減少させる。

2 . PAI 1 (plasminogen activator Inhibitor 1)

肥満の患者では、特にインスリン抵抗性を示す患者では、心筋梗塞、脳梗塞等の血栓性疾患が多い。しかし、その機序は不明で、いったいインスリン抵抗性の何が動脈硬化を起こすのかはまったく知られていなかった。アディポサイトカインのうち PAI 1 は早くから動脈硬化の発症との関わりが検討されてきた。生体内で凝固と線溶は多くの因子によりそのバランスが保たれており、凝固の亢進、あるいは線溶の低下が血栓性疾患の発症につながる。PAI 1 はプラスミノゲンアクチベーターを抑制し、プラスミン生成を妨ぎ、線溶活性を低下させ、血栓形成傾向に傾く。脂肪蓄積にともない、脂肪組織での PAI 1 遺伝子発現量は上昇する。脂肪から直接分泌される血中 PAI 1 の上昇が、肥満と血栓性疾患とを直接結びつける因子であることが示された³⁾。

3 . アディポネクチン

前述の PAI 1, TNF α がいずれも肥満・脂肪蓄積で上昇するのに対し、アディポネクチンの血中濃度は肥満者において低下し、逆に減量によって増加する。また、前述の肥大脂肪細胞において発現上昇する TNF α は、オートクライン・パラクライン的に働いて、アディポネクチン遺伝子の発現を抑制する。すなわち両者は逆相関の関係にある。

アディポネクチンはインスリン感受性増強ホルモンとしての機能を有する。肥満において生じるアディポネクチンの分泌低下が、インスリン抵抗性ひいては糖尿病を発症させる。サルを用いた検討では、過食・運動不足により発症する糖尿病において、インスリン抵抗性の指標である高インスリン血症および糖尿病が発症する前からすでにアディポネクチンの濃度が低下していることが観察されている。また、ヒトにおいても、血中アディポネクチン濃度は、インスリン抵抗性の指標や、糖尿病の重症度に比例して低下している⁴⁾。さらに糖尿病マウスに、

アディポネクチンを補充することにより糖尿病が改善されることも報告されている。

さらに興味深いことは、アディポネクチンが抗動脈硬化作用を有することである。アディポネクチンは正常血管内皮下では認められないが、傷害された動脈血管内皮下に認められている。図3に示すように、アディポネクチンは、血管内皮細胞において接着分子の発現を抑制し、血管内皮細胞と単球との接着を阻害する⁵⁾。また、マクロファージの泡沫化を抑制し、さらに種々の増殖因子による血管平滑筋細胞の増殖を抑制する作用も有する。アディポネクチン・ノックアウトマウスの研究でも、アディポネクチンの欠乏が血管病変をおこし、アディポネクチンの補充により血管病変の改善がみられている。ヒトにおいても動脈硬化性疾患、冠動脈疾患では血中アディポネクチンが低下している。

おわりに

従来、生活習慣病、特に動脈硬化、高血圧などとインスリン抵抗性と脂肪細胞の関係についての詳細なメカニズムは明らかになっていなかった。しかし、最近の脂肪から分泌されるサイトカインの機能解析により、これらの関連が明らかにされた。インスリン抵抗性を示す状態では、脂肪細胞の蓄積があり、インスリン抵抗性をきたすサイトカインとともに動脈硬化の進展に関係のあるサイトカインの分泌異常が存在するために、インスリン抵抗性の患者では動脈硬化性疾患が多発するという機構が明らかになった。

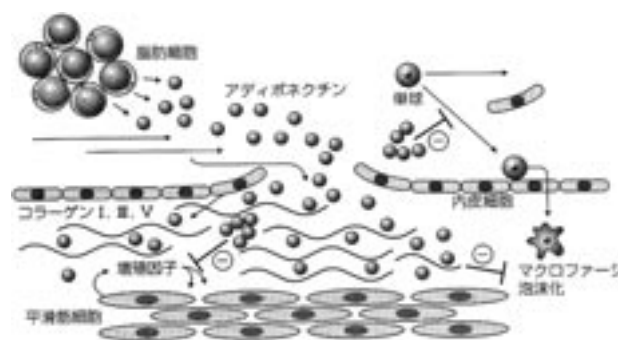


図3 アディポネクチンの抗動脈硬化作用

アディポネクチンは接着分子の発現を抑制し、単球の血管内皮への接着を抑制し、またマクロファージの泡沫化も抑制する。また、マクロファージから分泌される増殖因子による平滑筋細胞の増殖・遊走を抑制する。文献6より引用。

文 献

- 1) Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Mizuno, K., *et al* : Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* ,190 : 227 235 ,1997
- 2) Hotamisligil, GS., Shargill, NS., Spiegelman, BM. : Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* ,259 : 87 91 ,1993
- 3) Shimomura, I., Funahashi, T., Takahashi, M., Maeda, K., *et al* : Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat : possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat. Med.*, 2 : 800 803 ,1996
- 4) Lindsay, RS., Funahashi, T., Hanson, RL., Matsuzawa, Y., *et al* : Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* , 360 : 57 58 ,2002
- 5) Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., *et al* : Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* ,100 : 2473 2476 ,1999
- 6) 下村伊一郎, 船橋徹, 松澤佑治 : アディポサイトカイン . *日本内科学会雑誌* ,92 : 65 71 ,2003

Science of adipose tissue

Yutaka Nakaya, Rie Matsushima, Masaki Morishima, and Nagakatu Harada

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

SUMMARY

Adipose tissue secretes a variety of bioactive molecules (adipocytokines) that directly contribute to the development of life-style related diseases, such as diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases. TNF- α is a well-known inhibitor of insulin signaling and PAI (plasminogen activator inhibitor)-1 contributes to thrombus formation. Adiponectin has an action both insulin sensitivity and anti-atherogenic action. Interestingly, low plasma adiponectin concentrations were observed in patients with obesity, coronary artery disease (CAD), and type 2 diabetes. Adiponectin from the plasma adhered to the injured artery and suppressed the endothelial expression of adhesion molecules, the proliferation of vascular smooth muscle cells, and the transformation of macrophage to foam cells. These findings support that accumulation of fat produces not only insulin resistance but also atherosclerosis in obese subjects.

Key words : adipocytokines, adiponectin, fat tissue, tumor necrosis factor, plasminogen activator inhibitor-1, atherosclerosis

総 説

肥満のための食事指導

高橋保子

徳島大学医学部附属病院栄養管理室

(平成15年9月16日受付)

(平成15年10月2日受理)

はじめに

食事療法の実践は、食生活を是正することにある。3~18歳頃に形成された食習慣に対して変容を加え、時に生活のリズムの修正をも求めるため、非常に難しく困難なこととなる。さらに、食事をするということは、生命維持であり、美味しさや癒しを求めるQOL(生活の質)の追求である。日常生活の中で食事の是正を求め、継続させる難しさ乗り越え、健康への結果を求められる。

肥満になると、血管内にコレステロールや中性脂肪がふえ、動脈硬化を起こしやすくなる。からだの末端まで血液を十分に送ろうとすると血圧があがり、肥満したからだ全体に血液を送るためには、心臓はよけいに働かなくてはならず、狭心症、心筋梗塞にかかりやすくなる。肥満は、多くの疾患の危険因子と言われている。肥満による合併疾患の発生頻度については、有名なフラミンガム調査等¹⁾がある。

「ダイエットして美しくなりたい、健康になりたい」そんな願いに対し「簡単に痩せられる」とうたったダイエット法が次々に溢れ出ても、肥満の解消は難しく、食習慣の是正については、一朝一夕に出来るものではなく、ダイエット法を一步間違えば、健康を著しく損ないかねない。

肥満の原因も解消も、摂取エネルギーと消費エネルギーの関係にある。必要以上に食べれば太り、少量しか食べなくても消費するエネルギーが下がると太ってしまう。日常の活動量が少なくなり、それに見合わせて摂取エネルギーを減らすことに気をとられると、食事の内容に偏りが生じ、栄養素の欠乏を生じる。

体重を減らすためには、消費エネルギーを摂取エネルギーよりも多くすること以外にない。適度な身体活動と適切な食事摂取を生活習慣化し、実行するという地道な

努力が、適正な体重を維持し、健康を獲得する唯一の方法である。

食生活の現状 - アンケートより -

平成15年、徳島大学医学部附属病院栄養管理室で実習した本学栄養学科4年生と医学科2年生126名に「食生活に自信がありますか?」とアンケートを実施した。自信がないと88%が回答し、栄養素の欠乏(31名)、過剰(6名)、食行動(16名)などについて自信を持っていなかった。理由としては、栄養のバランス、栄養素の欠乏、ビタミン、食事内容の偏り、食物繊維、ミネラル類、摂取量、エネルギー、鉄分、過剰摂取、塩分、脂質、カルシウムなど、主に栄養素の摂取過・不足と、食事の欠食、食行動など食生活の問題についてであった。食習慣形成に影響を与えたのは「母親」(54.7%)が最も多く、父親(17.0%)、祖母(11.3%)、友人、先生、兄弟、祖父、自分、給食、恋人などであった。影響を与えた人の身体状況は、太っている人が30.7%、痩せている人が43.6%、標準体重は11.4%であった。調査した学生の体格指数、BMI18.5以下(低体重)は15.5%、18.5~25(普通体重)は81.0%、25以上(過体重)は3.5%で、肥満より痩せの傾向であった。学生は一人暮らしが多く、朝食は欠食(食べられない、欲しくない、時間がない等)し、昼食は「学生食堂」で、夕食は「コンビニ弁当」のパターンが見られ、また、夕食時間(18時頃)には、研究やバイトで食事時間を逸するため、お菓子、飲料等でその場をしのぎ、「寝る前に食べる」「食べずに寝る」のパターンが見られた。「寝る前に食べる」学生は、お腹を空かし、ゆっくりと味わう余裕もなく食事に飛びつく「どか食い」肥満タイプとなり、疲れて「食べずに寝る」タイプは痩せへと分かれていた。

県民健康・栄養調査（平成9年）より

日常の減塩については、平成9年に実施した「県民健康・栄養調査」(徳島県)の中で、「減塩を意識している」と回答した人の塩分摂取量が13.3gで、「意識せずに摂っている人」は13.5gで、その差は、0.2gと、意識の差ほど摂取量に大差は見られていなかった。健康的な目標値である10.0g以下あるいは減塩の目標値である7.0g以下には今なお大きな開きがある。また、糖尿病と診断された人の飲酒量（日本酒換算）は0.8合で、異常なしと診断された人の0.3合と比べると2.67倍であり、1日の摂取エネルギーは、1968kcalと2035kcalで、糖尿病と診断された人が-67kcal（0.97倍）制限されていたが、糖尿病の指示量（1200kcal～1800kcal等と予測）とほど遠い結果であった。1日の歩行数についても、5699歩と6981歩で、糖尿病と診断された人が1282歩（0.82倍）少なく、「食事療法」「運動療法」と合わせて考慮しても、自覚と実行には差があり、実践の困難さを伺える。

栄養処方

1. その人に見合った「栄養処方」を作成する。

肥満の解消を図るために、過剰な脂肪細胞の蓄積状況と、蓄積した部位、合併した疾患等の把握をし、食生活、生活活動(運動)状況等から、栄養処方(摂取エネルギー量や目標)を設定する。

体重の推移を把握する。

ライフステージのどの時期に太り始めたのかを把握する。

	小児期	思春期	20歳の頃	50歳の頃	昨年	現在
体重			kg	kg	kg	kg
体脂肪率(量)						
大きな出来事						

体格指数と標準体重(BMI=22)を知り、肥満の状況を把握する。

体格指数(BMI) = 体重(kg) ÷ 身長(m)²

標準体重(kg) = 身長(m) × 身長(m) × 22(BMI)

肥満度とは

日本肥満学会判定	WHO	Body Mass Index
低体重	低体重	< 18.5
普通体重	適正体重	18.5 ~ < 25.0
肥満度 度	前肥満(過体重)	25.0 ~ < 30.0
肥満度 度	肥満度 度	30.0 ~ < 35.0
肥満度 度	肥満度 度	35.0 ~ < 40.0
肥満度 度	肥満度 度	40.0 ~

生活活動強度から消費エネルギーを把握する。活動量の少ない場合には、運動量の目標を決める。

生活活動強度	日常生活動作, 時間	日常生活の内容
低い ()	安静 = 12時間 立つ = 11時間 歩く = 1時間	散歩, 買い物など比較的ゆったりした1時間程度の歩行のほか大部分は座位での読書, 勉強, 談話または座位や横になってのテレビ, 音楽鑑賞など
やや低い ()	安静 = 10時間 立つ = 9時間 歩く = 5時間	通勤, 仕事などで2時間程度の歩行や乗車接客, 家事等での立位での業務が比較的多いほか大部分は座位での事務, 談話などを行っている場合
適度 ()	安静 = 9時間 立つ = 8時間 歩く = 6時間 速歩 = 1時間	生活活動強度の者が1日1時間程度は速歩やサイクリングなど比較的強い身体活動を行っている場合や, 大部分は立位での作業であるが1時間程度は農作業, 漁業などの比較的強い作業に従事している場合
高い ()	安静 = 9時間 立つ = 8時間 歩く = 5時間 速歩 = 1時間 筋運動 = 1時間	1日のうち1時間程度は激しいトレーニングや木材の運搬, 農繁期の耕作業等などのような強い作業に従事している場合

(第六次改定日本人の栄養所要量より)

日常生活の中で「適度」となるように体を動かす工夫(運動付加)が必要である。

生活活動強度別に、付加すべき運動による消費エネルギー量の目安

生活活動強度	男性	女性
低い	200~300kcal	100~200kcal
やや低い	100~200kcal	100kcal程度
適度	運動を行うことが望ましい	

(第六次改定日本人の栄養所要量より)

1日のエネルギー所要量を計算する。

生活活動強度(どのくらい体を動かしているか)により標準体重当たりの必要エネルギー量を把握し、1日のエネルギー所要量を算出する。

生活活動強度	仕事量(/kg体重)
低い	25kcal
やや低い	25~30kcal
適度	30~35kcal

(A) kcal = 標準体重() kg × 仕事量() kcal

さらに、太っていると、10~20%の減量が必要となる。

(A'') kcal = (A) × 0.8~0.9

2. 1日のエネルギー所要量を食品構成(表)に作成し、料理を決めていく。

エネルギー所要量(A又A'')から、1日の食品構成(1日の目安量)を作成し、3食に配分する。1食には、主食、主菜、副菜、副々菜の器を組み合わせ、その器の料理を決めていく方法をとると理解しやすい。

主食(ご飯、パン、うどん等)の量を決める。糖質の摂取量は、総エネルギーの少なくとも50%以上とする。1200kcalでは、飯100gが基本となる。飯

50gが80kcal。

主菜の食材(肉40~60g、魚1切れ、卵1個、豆腐1/3丁が1日の基本)を決め、1食に1品は揃え、食材に見合った料理を選択する。

副菜として、緑黄色野菜(ほうれん草、ブロッコリー、かいわれ、小松菜等)の料理を1品と、副々菜に、芋(馬鈴薯、里芋等)又は淡色野菜(胡瓜、なす、大根等)で小鉢を1品作る。

料理には、1日に油を大さじ1~2杯使用する。

間食は、果物(バナナ1本が1日の目安)と乳製品(牛乳1本が1日の目安)で、工夫し、空腹となる10時頃、3時頃に補食とする。

水分の補給(お茶、ミネラル水)は、忘れないこと

食事療法のサポート体制

ダイエットの取り組みは、プログラムに合わせて実施するのではなく、それぞれのライフスタイルに合った方法で、サポート体制を組むことが重要である。患者のアセスメントを行い、身体状況、生活状況を把握し、疾患(合併症等)を考慮し、目標や方法を選択し、無理のない方法で、食事療法の計画を立て、実施する。常に経過を観察し、摂取量の把握、食行動の変化や食習慣の是正、生活態度などから評価し、方法の検討・修正を行い、目標を再設定する。リバウンドを繰り返さないためには、医師、看護師、管理栄養士らによる個別や集団教育をタイミングよく活用し、継続的なサポート体制が必要である。常に患者の視線に立ったカウンセリングが大切である。

ダイエットの実行は、食生活の是正、食習慣やものの見方、考え方まで変容を要求する。母親、祖母、教師等により培われてきた食習慣の形成は、容易に是正するこ



(600kcalの患者用献立例 A 主菜: 刺身 B 主菜: オムレツ)

とは難しく、食欲を抑えることも難しい。その為には、目的を明確にし、十分に理解させることが必要である。

1日の目安量

1日の目安量		1200kcal	1600kcal	2000kcal
主食	ご飯 パン	100g × 2回 60g	150g × 2回 90g	200g × 2 120
主菜	肉 魚貝類 卵 豆腐	30g 40g 1/2個 ~ 1個 1/3丁	30g 70g 1個 1/3丁	60g 70g 1個 1/3丁
副菜	野菜 芋・南瓜	300g 50g	300g 100g	300g 100g
間食	果物 牛乳	200g 1本	200g 1本	200g 1本
味料	油 砂糖 味噌	大匙1 小匙2 大匙1	大匙1 小匙2 大匙1	大匙2 小匙2 大匙1

ダイエット法のいろいろ

ダイエットの基本的な考え方には、摂取エネルギーの極端な不足をきたす法、消化・吸収を抑えようとする法、エネルギー代謝を促進させようとする法等が考えられる。

1. 摂取エネルギーの極端な不足をきたす法

食事量を極端に減らし、エネルギーの収支を負にし、栄養失調状態を作り出す方法である。「食べなければ...やせる」と、絶食や、欠食、朝食・昼食を軽く食べ夕食に好きなだけ食べるダイエット法、炭水化物や砂糖を抜くダイエット法、かんてん・こんにやく・野菜・きのこ類などを主に摂取するダイエット法、リンゴだけのダイエット、1日に数回もの水を飲む水飲みダイエットなどがある。極端なエネルギー制限は栄養素の欠乏を招き、食欲抑制のための違法な配合によるトラブルも発生している。

2. 消化・吸収を抑えようとする法

「美味しいものを、我慢しないで、飲んで、食べて痩せる」というたい文句の方法である。アミラーゼ(でんぷん分解酵素)の働きを抑制する物質を含んだダイエット食品によりでんぷんの消化を阻害し吸収されずに排泄させてしまう方法や、栄養素を食物繊維やポリフェ

ノールに吸着させて消化管を素通りさせるというダイエット法である。高分子化合物であるでんぷんやたんぱく質、脂肪は低分子物質に加水分解されて吸収される性質を利用している。

3. エネルギー代謝を促進させようとする法

基礎代謝を高め、エネルギー消費量を増加させようという方法である。唐辛子に含まれる辛味成分カプサイシンのエネルギー代謝を亢進させるという点を捉えているが、減量効果を得るには、かなりの量と、長期間継続的に摂取が必要であろう。甲状腺ホルモンが基礎代謝を高める作用を利用する方法などもある。

4. いわゆる「ダイエット」といわれるいろいろな方法

アミノ酸、低インスリン、チョコレート、焼きトマト、アシタバ茶、粉ミルク、ゼリー、ハーブ、小豆、きな粉、大豆、ビスケット、アロエ、ギムネマ茶、卵、冷や奴、アロエジュース、クレソン葉、チーズ、粉末緑茶、アロエ・プロテイン、桑の葉茶、チューインガム、マイタケ、ウコンのお茶、玄米コーヒー、中国紅茶、水飲み、オオバコ、玄米ドリンク、超低カロリー食品、もやし満腹、おから、ビール酵素、唐辛子、野菜スープ、おからクッキー、紅茶、ところてん、ゆで卵、沖縄酢、こんにやく、ハスの葉茶、ヨーグルト、お好み焼き、ジャワティ、蜂蜜、羅漢果茶、ガム、ショウガ紅茶、ハトムギ、リンゴ、ガルシニア、酢大豆、ヨモギ茶、赤ワイン等々

症 例

1. 19歳、女性、高度(単純性)肥満、続発性無月経
幼年期より細身だったが、小学校4年生頃から太り始めた。主食(ご飯)、間食(甘いお菓子等)の摂取過剰だったと回想。初潮は中学1年生、中学2年生の頃より不順となる。17歳に栄養指導依頼。157cm、85.5kg(BMI 34.8)であった。ご飯の量を制限、お茶碗2杯から1杯にすること、間食を控えることを実行目標に掲げ、5kgの減量を目的とした。達成度を確認しながら次の目標へ、話し合い修正、設定し、実行しやすくする。

平成13年4月	85.8kg	主食、間食を制限
5月	80.5kg	急激に5kg減量、目標を達成
7月	78.8kg	痩せ方をゆるやかにする
12月	75.0kg	気のゆるみが出現

平成14年 3月	77.5kg	外食の回数が増え始める
9月	74.4kg	4月に就労，ストレス， 昼食はお弁当持参
平成15年 3月	77.0kg	改めて，9月までの目標 を-7kgと設定

これは、からだが少ないエネルギー摂取量に対して自己防衛的に適応しようとする作用が働くためと考えられている。この時期をあきらめないで根気よく続けていると1～2週間後に再び減量の効果があらわれはじめる。特に、この期間には栄養指導が重要な役割を果たし、本人のやる気を如何にサポートしていくかが、より効果を発

2. 34歳，男性，直腸癌 出血性胃潰瘍

父親と2人暮らし。仕事（税理士）が不規則，多忙で、生活，食事時間とも不規則。料理はせず，惣菜，外食が多い。疾患への不安や仕事のストレスがある。摂取量にムラが見られる。3300kcal～1400kcal/日と摂取量に幅が大きい。野菜，果物の摂取量が少なく，間食が多い（400～600kcal/日）。生きること以前向きであるが，再発を告げられ，時に食べることで癒されると言う。見守る。現在，身長177cm，117.6kg（BMI37.5）

入院前	135.0kg	多忙，食べ物でストレス 解消
平成14年11月	115.0kg	生活・食生活改善に意欲的 に退院
平成15年 4月	116.2kg	総菜・外食が多く，まず 現状維持に努力
6月	117.2kg	「つい」甘い物を食べそ うになる
7月	117.6kg	再発を告げられ，不安。 （BMI37.5）

終わりに

食べすぎれば太り，太りすぎるといろいろな疾患の引き金となる。また，食べなければ痩せ，痩せすぎれば感染症への抵抗力が弱まり，筋量の低下が生命の危機をもたらすこともある。食生活が，健康を支え，疾患に様々な影響を及ぼすことは疑いようのない事実である。しかし，近年，食べ物や栄養素が，健康や疾患に与える影響を過大に評価（Food Faddism）することも問題視される。

現在，あふれるほどの食べ物に囲まれ，体を動かす機会が少なくなった生活のなかで，過剰な体脂肪を減らし，適正な体重を維持するにはかなりの努力が必要となる。不足しがちな身体活動を高め，過剰になりがちな食べ物の摂取を控えめに保つことしかない。太っている人が減量をはじめると，最初1～2週間は効果が見えるが，1カ月近くなると体重が減らず，横ばいになる時期がある。



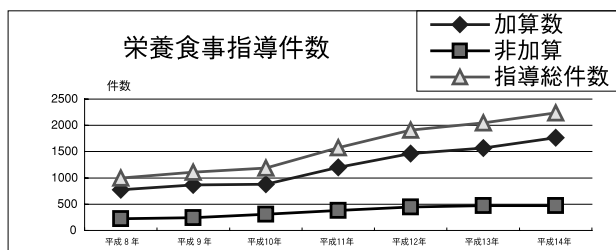
栄養教室の様子



個人指導の様子



グループ討議の様子



近年，徳島大学病院栄養管理室における栄養指導件数は，増加傾向をしめしている。

揮するために重要である。簡単にトライ出来そうな肥満の解消にも，生活習慣，食生活・食習慣の是正が求められ，長期間を要する。常に，中断，リバウンド等の問題が生じるため，本人を取り巻く環境（地域，家庭等），サポート体制（チーム医療等）の確立が必要である。

文 献

- 1) 肥満症診療のてびき編集委員会：肥満・肥満症の指導マニュアル．医歯薬出版，東京，1998
- 2) 健康・栄養情報研究所：第六次改定日本人の栄養所要量（食事摂取基準）．第1出版，東京，1999 9

The dietary counseling for obesity

Yasuko Takahashi

Department of Nutritional Management, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

It has been shown consistently that obesity may impact important aspects of lifestyle related disease such as diabetes mellitus, arteriosclerosis, ischemic heart disease and others. Weight loss was associated with improvements in health-related quality of life. The low-fat, low-energy and combination diets all resulted in decreases in BMI, percent body fat and waist circumference. In addition, physical exercise has also been shown to be the most effective way for weight reduction. This indicates that any of these counseling strategies could be effective for improving anthropometric predictors of health risks associated with overweight status. Therefore, regular dietary counseling consisted of regular meetings with a registered dietitian, individualized diets and exercise recommendations is strongly recommended for health promotion.

Key words : obesity, dietary counseling, dietitian, food intake, physical exercise

総 説

Brugada 症候群とその取扱い

齋藤 憲¹⁾, 野村 昌弘²⁾

¹⁾ 徳島大学医学部保健学科機能系検査学講座

²⁾ 徳島大学医学部病態予防医学講座臓器病態治療医学分野

(平成15年9月8日受付)

(平成15年9月22日受理)

1. はじめに

Brugada 症候群は、器質的心疾患のない例に発生する特発性心室細動¹⁾(idiopathic ventricular fibrillation: IVF)の内、非発作時の標準12誘導心電図で“右脚ブロック型波形と V₁誘導の持続性 ST 上昇”という特徴的な心電図所見を呈する病態であり、1992年、ベルギーの Brugada 兄弟により提唱された比較的新しい不整脈症候群である²⁾。本症候群は、QT 延長症候群と同様に心臓突然死(sudden cardiac death: SCD)の原因となるため、臨床的に注目されているが、同様の心電図所見は通常健康診断時にも見られる場合があり、その取扱いが問題となる。

2. Brugada 症候群に特徴的な心電図所見

Brugada らは、突然死につながるような心室細動発作を繰り返すもののうち、心電図上、右脚ブロック型波形と V₁から V₂にかけて 1 mm (0.1mV) 以上の持続性 ST 上昇を示す症例を 8 例まとめて報告し、このような例がその後 Yan らにより、Brugada 症候群と命名されている³⁾。Brugada らが報告した 8 例の内、6 例は男性で、20~50歳代の青~壮年期の者が多い。全例、器質的心疾患は認めず、QT 延長もなかった。

Brugada 症候群に伴う ST 上昇は V₁誘導に限局しているのが特徴で、上凸型の ST 上昇から陰性 T 波に移行する coved type (coved: 弓形折り上げの(形容詞, 建築用語))と、自転車のサドルの形をした saddleback type の 2 つのタイプがある(図 1)。本症候群にみられる ST 上昇は、異型狭心症の発作時などとは異なり持続性であるが、恒久性ではなく、ST 上昇の程度やパターンは変動しやすい。特に心室細動発作前後には coved type の ST 上昇がみられることが多い⁴⁾。また、QRS 波と ST 区間の移行帯が不明瞭で両者が融合しているようにみえるのも本症候群の心電図所見の特徴である⁵⁾。

表 1 に、諸家の報告による Brugada 症候

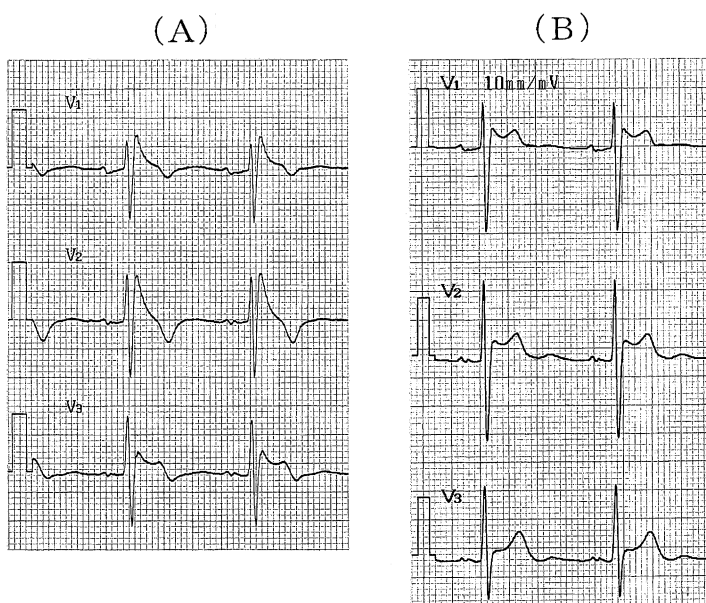


図 1. Brugada 型心電図 (V₁~V₃誘導)
 (A) coved type の ST 上昇 (59歳, 男性, 無症候例),
 (B) saddleback type の ST 上昇 (A と同一例の 1 年前の心電図。2 年前の心電図も B と同じパターンを示す)。本例の様に ST 上昇の程度やパターンが変動しやすいのは、Brugada 症候群に特徴的な心電図所見の一つである。

群の心電図基準を示す^{2,6-8}。ST 上昇は J 点 (QRS 波と ST-T 区間の移行部) で計測するものが多く, ST 上昇のパターンは coved type が本症候群に特徴的 (typical Brugada-type ECG) で, V₁誘導から V₃誘導まで全て saddleback type の心電図所見を呈する例は, 最近では Brugada 症候群の診断基準から外しているものもある。

我が国では, 中高年者を対象とした健康診断時に心電図検査を行う機会が多く, 失神発作や心室細動の既往のない例にも Brugada 症候群と同様の心電図所見を認める場合がある。このような例は Brugada 症候群のように高率に心室細動を起こすことはなく, 自覚症状を伴わない例に出現する ST 上昇を伴う右脚ブロック型波形は “Brugada 型心電図 (Brugada-type ECG)” と呼び, Brugada 症候群とは区別して取扱う。

3 . Brugada 症候群の成因

1) 遺伝子異常

Brugada 症候群には遺伝素因があり, Alings らの集計 (総説) では, Brugada 症候群の約 22% に家族内発生がみられている⁹。Brugada 症候群の遺伝子解析では, 第 3 染色体短腕上 (3p21) にある心筋 Na チャネルの α サブユニットをコードする SCN5A 遺伝子の変異 (mutation) が報告されており¹⁰, Na 電流の低下 (loss of function) が ST 上昇の成因であると推測されている¹¹。しかし, SCN5A 遺伝子の変異が認められるのは Brugada 症候群の 15% 程度で¹², 第 3 染色体の他の領域 (3p22-25) の異常も報告されており, 本症候群における遺伝的多様性 (genetic heterogeneity) が指摘され

ている¹³。

Brugada 症候群の原因遺伝子の一つと考えられている SCN5A 遺伝子の変異が最初に報告されたのは先天性 QT 延長症候群 (LQT3) の症例である¹⁴。LQT3 では, Brugada 症候群とは別の部位の SCN5A の変異によってもたらされた Na チャネルの異常のため, 再分極相に Na チャネルが再開し, 微量の Na イオンが心筋細胞内に流入すること (gain of function) が QT 延長の原因となると考えられており¹⁴, SCN5A 遺伝子のわずかな変異の違いが大きな臨床病態の変化をもたらす。さらに, 最近では, SCN5A 遺伝子の一つの同じコドン (codon: 遺伝暗号) の変異でありながら, 置換されるアミノ酸の違いにより (1795番目のチロシンがシステイン, ヒスチジン, どちらに置換されるかにより), 臨床像が LQT3 か Brugada 症候群かになる 2 家系も報告されており¹⁵, 興味深い。

2) 自律神経異常

心室細動の発生など, 突然死の原因となる Brugada 症候群の不整脈発生には, 自律神経機能の異常が密接に関連している。Kasanuki らは, 心肺蘇生にて救命し得た 6 例の Brugada 症候群を対象として, 心室細動の発生と自律神経機能の関連性を検討している¹⁶。彼らの検討では, 心室細動 (失神発作) は多くの例で睡眠中や安静時に発生し, ホルター心電図による発作直前の心拍スペクトル解析では, 副交感神経機能の指標である高周波 (HF) 成分の急激な亢進が認められている。さらに薬物負荷などによる ST 区間の変化を検討すると, ST 上昇の程度は, 運動や β 刺激薬 (isoproterenol), アトロ

表 1 . Brugada 症候群の心電図基準

報告者 (報告年)	QRS 波形 (V ₁)	ST 上昇度 (mV)	ST 上昇部位 (誘導)	ST 上昇の パターン
Brugada P., <i>et al.</i> (1992) ²⁾	RBBB 型	0.1	V ₁ to V ₂₋₃	Coved 型
Miyasaka Y., <i>et al.</i> (2001) ⁶⁾	rsR' or rsr' 型	0.1 (J 点)	V ₁ to V ₂ to V ₃	Coved 型 or Saddleback 型
Matsuo K., <i>et al.</i> (2001) ⁷⁾	terminal r' の存在	0.1 (J 点)	V ₁ (V ₂) が V ₂ (V ₃) が	Coved 型* Saddleback 型
Brugada J., <i>et al.</i> (2002) ⁸⁾	terminal r' の存在	0.2 (J 点)	V ₁ to V ₂	Coved 型

*: V₁から V₃誘導まで全て saddleback type のものは除外。

ピン投与により減少し、 β 遮断薬 (propranolol) や過換気が増加しており、副交感神経緊張状態が心室細動の発生に重要な要因となっていると述べている。

Nakazawa らも、27例の Brugada 例を対象として、ホルター心電図による自律神経機能の評価を行っているが、心室細動合併例では、心室細動のない例に比べて、24時間心拍数や最大心拍数が低下し、心拍スペクトル解析でも、症状を伴う Brugada 例で、前述した HF 成分の増加と交感神経機能の指標である LF/HF 比 (低周波成分と高周波成分の比率) の低下を認め、副交感神経機能の亢進と交感神経機能の低下が Brugada 症候群に特異的な所見であったと述べている¹⁷⁾。一方、Nomura らは、心筋交感神経終末に取り込まれる¹²³I-MIBI (metaiodobenzylguanidine) を用いた心筋シンチグラムで Brugada 症候群の自律神経機能を検討しているが、心室細動合併例で心臓交感神経機能の低下を示唆する所見を認めたと報告している¹⁸⁾。

4. Brugada 症候群の診断

1) 患者背景

Brugada 症候群は、QT 延長症候群が女性に多いのとは対照的に、男性に圧倒的に多い。Alings らの集計によれば、対象とした163例の Brugada 症候群の内、150例 (92%) は男性であった⁹⁾。発症のピークは40歳代にあり、アジアからの報告が過半数を占め (58%)、36例 (22%) に家族内発生がみられている。心室細動等の致死的不整脈の発生は安静時や睡眠時に多く、飲酒が引き金となる場合もある¹⁶⁾。また、Brugada 症候群には心房細動の合併が10~39%にみられる^{19, 20)}。Morita らは、個別の症例で心房細動の発生頻度は高くないが、Brugada 症候群では電気生理学的検査で心房細動の原因 (基質) となる心房の受感性 (atrial vulnerability) が亢進していたと報告している²⁰⁾。

2) 標準12誘導心電図の変化

前述した“右側胸部誘導の ST 上昇を伴う右脚ブロック型波形”が本症候群に特徴的な心電図所見である。本来の右脚ブロック (RBBB) と異なり、Brugada 症候群では左側胸部誘導の幅広い S 波は見られないことが多い。また、QRS 幅は0.12秒未満と、完全右脚ブロック型よりも不完全右脚ブロック型を呈することが多い。ST 上昇には、coved type と saddleback type の2つのパ

ターンがみられるが、coved type は心室細動などの致命的不整脈と関連が深いと報告されている^{21, 22)}。QT 間隔は正常であるが、左脚前枝ブロック (LAFB) の合併による左軸偏位がみられる場合がある²³⁾。

このような Brugada 症候群の心電図変化が不明瞭な場合、胸部誘導を1~2肋間上方で記録すると ST 上昇が明瞭となる場合がある。これは、Brugada 症候群で出現するイオン電流の異常が右室流出路 (right ventricular outflow tract: RVOT) に存在するため^{16, 24)}、 $V_1 \sim V_3$ 誘導の1~2肋間上方がちょうど右室流出路に該当するためである。

3) 薬剤による Brugada 型心電図の誘発試験 (drug challenge)

Na チャネル遮断薬である I 群抗不整脈薬には、非典型的な Brugada 症候群の心電図変化を明瞭にする作用がある。Brugada らは、非典型的な心電図所見 (transient normalization of ECG pattern) を呈する Brugada 症候群の症例に Ia 群抗不整脈薬のプロカインアミド (10mg/kg) や Ic 群抗不整脈薬のフレカイニド (2 mg/kg) を静脈内投与すると ST 上昇が明瞭となり、将来の致死的不整脈イベントの予測に有用であったと報告している²⁵⁾。Shimizu らは、フレカイニドを静脈内投与した場合に 0.15mV 以上の ST 上昇が見られた際には、Brugada 症候群と正常群を明瞭に区別できると述べている²⁶⁾。Na チャネル遮断薬による負荷試験時には心室細動等の発生をきたす恐れがあり、除細動などの適切な処置ができる施設以外では行うべきでない²⁵⁾。

4) 致死的不整脈の診断

Brugada 症候群では、連結期の短い心室性期外収縮より誘発されるレートの高い多形性心室頻拍 (polymorphic VT) や心室細動が突然死の原因となる。電気生理学的検査法 (electrophysiological study: EPS) では、心室の電気刺激 (programmed electrical stimulation) で心室頻拍や心室細動が誘発されやすく、本症候群の確定診断に利用されているが、限界もある。Prioi らは、39例の Brugada 症候群を対象として電気生理学的検査を行い、26例 (67%) (有症状13例、無症状13例) に心室細動や持続性の多形性心室頻拍が誘発されたと報告しているが、この内、33±38ヵ月の経過観察期間に心室細動が発生したのは有症状例の5例のみで、将来の心室細動発生に対する EPS の陽性予見率は50%、

陰性予見率は46%とそれ程高くなかったと述べている¹²⁾。

致死的不整脈の自然発作の確認や、不整脈の誘因となる自律神経異常の解析にはホルター心電図(ambulatory electrocardiography: AECG)が有用な検査法となる。また、加算平均心電図(signal-averaged ECG)で検出される心室遅延電位(late ventricular potentials: LP)の存在が致死的不整脈のよい指標になり、Brugada 症候群のリスクの層別化に有用であるという報告もみられる²⁴⁾。

5) Brugada 症候群の診断基準

表2は、Gussakらにより提唱されたBrugada 症候群の診断基準を示す²⁷⁾。Brugada 症候群の診断には、基礎疾患の否定と本症候群に特徴的な心電図所見を証明すると共に、心臓突然死の家族歴、心室細動等の致死的不整脈の確認、遺伝子異常の証明などが必要で、本基準では、主基準(major criteria)一つと副基準(minor criteria)一つがそろったものをBrugada 症候群と判定している。

6) 鑑別診断

Brugada 症候群の診断には、右側胸部誘導でST 上昇を来す左室肥大や心筋虚血～梗塞、心筋炎等の各種病態の除外診断が必要となる。不整脈源性右室心筋症(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ARVC)は、遺伝的にはBrugada 症候群と全く異なった疾患であるが、発病早期にはBrugada 型心電図を示す場合(Brugada-like phenotype)があり²⁸⁾、両者の鑑別が困難となる。表3に両者の鑑別点を示す。Na チャネル遮断薬の投与(drug challenge)は、両者の鑑別に役立つ可能性がある²⁹⁾。

5. 健康診断時の Brugada 型心電図の出現頻度

健康診断時の心電図検査では、稀にBrugada 型心電図に遭遇する機会がある。戸兵らは、小中学校の学童検診(6~14歳)9,569例、成人病検診(30~60歳)4,092例を対象にして、Brugada 型心電図の出現頻度を検討してるが、小中学生では1例(0.01%)、成人では3例(0.07%)に典型的なBrugada 波形を認めている(全て男性)。対照とした病院受診者(12~94歳)8,366例の検討では、8例(0.09%)にBrugada 型心電図がみられ(全て男性)、内4例に失神発作(3例は心室細動に

よる)を認めたが、検診例ではBrugada 波形以外、異常所見はなかったと報告している³⁰⁾。

著者らも、徳島県の職場検診7,449例を対象として心電図波形の検討を行ったが、19例(0.26%)にBrugada 型心電図を認めた³¹⁾。19例は全て男性で、年齢は46.8±8.5(27~61)歳であり、coved type が12例(0.16%)、saddleback type が7例(0.09%)であった。右脚ブロックは不完全右脚ブロック型が15例(79%)と圧倒的に多く、3例(16%)に左脚前枝ブロックの合併を認めた。問診票には心愁訴はなく、基礎疾患の合併を示唆する記載もなかった。

表2. Brugada 症候群の診断基準

主基準 (major criteria)	
1. Brugada 型心電図の存在 (基礎疾患なし)	
2. 薬剤負荷 (Na チャネル遮断薬) による Brugada 型心電図の誘発	
副基準 (minor criteria)	
1. 心臓突然死の家族歴	
2. 原因不明の失神	
3. 心室頻拍, 心室細動の既往	
4. 電気生理学的検査法による心室頻拍, 心室細動の誘発	
5. 遺伝子異常の証明	

表3. Brugada 症候群と ARVC の鑑別

臨床的特徴	Brugada 症候群	ARVC
好発年齢 (歳)	35 ~ 40	25 ~ 35
性別 (男性:女性)	8 : 1	3 : 1
原因遺伝子	SCN5A	hRYR2, plakoglobin
症状	失神, 心停止	動悸, 失神, 心停止
不整脈の発生	安静時	労作時
画像検査所見	異常なし	右室の形態的 ~ 機能的異常
病理所見	異常なし	右室の脂肪浸潤, 線維化
心電図所見 (QRS)	右脚ブロック / 左脚前枝ブロック	ε 波
心電図所見 (ST-T)	V ₁ ~ V ₃ の ST 上昇	QRS 間隔の延長
心電図所見の変動性	(+)	胸部誘導の T 陰性化
心室性不整脈	多形性 VT/VF	多くは (-)
心房性不整脈	10 ~ 25% (早期より)	単形性 VT/VF
不整脈の発生機序	Phase 2	2 次性 (末期)
ST 区間の上昇		Scar-related
群薬	増加	減少
群薬	増加	減少
群薬	不変 ~ 増加	減少
群薬	不変	不変 ~ 減少
β 刺激	減少	増加
転帰 (natural history)	突然死	突然死, 心不全

(Wilde A. A. M., et al.: Circulation 106: 2514, 2002より改変引用)

Hermidaらは、ヨーロッパにおける健常者1,000例を対象として、Brugada型心電図の出現頻度を検討しているが、12例(1.2%)で右脚ブロック+ST上昇波形を認め、内1例(0.10%)にcoved typeのST上昇を伴うBrugada波形を認めたと報告している³²⁾。このcoved typeの症例は38歳の男性で、失神発作の既往があり、電気生理学的検査で持続性の多形性心室頻拍が誘発されたためICDの植込みを勧められたが拒絶している。しかし、対象例全体の49±30ヵ月に及ぶ経過観察期間内には、1例も失神発作はみられていない。

Miyasakaらは、大阪守口市で13,929例に及ぶ多数の検診例を対象として、Brugada型心電図の出現頻度を検討すると共に、Brugada例の生命予後を前向きに調査している⁶⁾。彼らの検討では、98例(0.70%)にBrugada型心電図を認め(年齢58±9歳、81%が男性)、この内、QRS波形がrsR'型でcoved typeのST上昇を伴う典型的なBrugada型波形は17例(0.12%)存在したと報告している。また、2.6±0.3年の前向き調査では、saddleback typeのST上昇を示した56歳の男性が1例突然死したが、Brugada型心電図を認めない例でも139例の死亡がみられ、Brugada型心電図の有無による死亡率の違いはなかったと報告している。

検診時には、判読者間での所見の一致率も心電図判定の重要な要因となる。上述したMiyasakaらの検討では、一人の判読者は104例を、別の判読者は133例をBrugada型心電図と判定していたため、2人の判定が一致した98例が調査対象群となっている⁶⁾。この際、6~26%の例が共通したBrugada型心電図の判定から外れており、判定に躊躇する機会が比較的多いBrugada型心電図の判定は複数の判読者で行うのが望ましい。

6. Brugada症候群の治療

Brugada症候群による突然死を確実に防止できる抗不整脈薬はなく、植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator: ICD)が唯一の治療法となる³³⁾。Brugadaらが、本症候群を一つの独立した疾患単位として報告するきっかけとなった2歳の女兒もアミオダロンの内服とペースメーカー治療を受けていたが突然死している³⁴⁾。日本循環器学会が中心となって作成したBrugada症候群に対するICDの植込みが推奨される病態は、心停止蘇生例、自然停止する心室細動または多形性心室頻拍が確認されている場合、原因不明の

失神とBrugada型心電図所見を有し、電気生理検査によって多形性心室頻拍または心室細動が誘発される場合である³⁵⁾。

7. Brugada症候群の予後

Brugada症候群の生命予後は不良で、心室細動や失神発作の既往のある例(有症状例)では、平均33~36ヵ月の経過観察中に16~34%の症例で心事故が発生している^{12,33,36)}。一方、職場検診や学童検診で行われる心電図検査でも、心室細動や失神発作の既往のない例で、Brugada症候群に特徴的な心電図所見を呈する例(Brugada型心電図)に遭遇する機会があるが、このような偶然発見された無症候例の生命予後は比較的良好であると考えられている。しかし、稀に突然死の報告もあり、慎重な経過観察は必要である^{6,12,36)}。表4にBrugada症候群の病態別不整脈イベント発生率を示す^{8,12)}。

8. 無症候例の取扱い

心電図健診などで偶然発見された無症候例の取扱いに関しては、明確な結論は得られていない。0.2mV以上のcoved typeのST上昇が薬剤負荷を行わなくてもみられる例(spontaneous abnormal ECG)や心臓突然死の家族例を有する例、Brugada症候群の家族では電気生理学的検査(EPS)が勧められるが、EPSで持続性心室頻拍や心室細動が誘発される場合には突然死の可能性もあり、ICDの植込みが勧められる⁸⁾。

上記以外の無症候例では、心室細動発生リスクは少なく、定期的な心電図検査で経過をみる場合が多い。この際、服用薬剤や電解質異常による心電図変化(ST上昇)やARVCとの鑑別を行うため、薬歴調査や血液検

表4. Brugada症候群の不整脈イベント発生率

対象	例数	観察期間(月)	不整脈発生率
Brugada J., et al. (2002) ³⁾			
心停止よりの蘇生例	71	54 ± 54	62%
失神発作を認める例	73	26 ± 36	19%
無症状例	190	27 ± 29	8%
Priori S.G., et al. (2000) ²⁾			
有症状例	30	33 ± 38	16%
無症状例	30	33 ± 38	0%

査, 心臓超音波検査によるスクリーニングが必要である³⁷⁾。運動負荷試験は冠動脈疾患による ST 上昇を除外するために必要であるが, Brugada 症候群では運動時に ST 上昇が消失し, 運動後に再上昇をきたすという所見がみられることが多く, 右側胸部誘導の ST 区間の変動には注意を払う必要がある。さらに, 夜間や安静時に発生する致死的な不整脈を確認するためにはホルター心電図検査が有用である。

低リスク群に属する無症候例では, 運動制限等の特別な生活指導は必要としないが, Brugada 症候群では飲酒が致死的な不整脈の誘因となる場合があり, アルコールに対する指導は必要である。患者には本症候群の概要を十分説明し, 意識消失発作や眼前暗黒感等の失神前駆症状が現れた場合には, ただちに受診させる必要がある。I 群抗不整脈薬等の薬剤服用時のみに ST 上昇がみられる無症候例では, 特別な治療は必要としないが^{8, 38)}, Brugada 症候群では, I 群抗不整脈薬 (Na チャネル遮断薬) は ST 上昇を増悪させ致死性不整脈を誘発する恐れがあり, 期外収縮や心房細動等の不整脈の治療に際しては注意が必要である。

文 献

- 1) 斎藤 憲, 野村昌弘, 岸 史子, 中屋 豊: 特発性心室細動, 循環器症候群, 別冊日本臨床, 日本臨床社, 東京, 1996 pp 424 427
- 2) Brugada, P., Brugada, J.: Right bundle branch block, persistent ST-Segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 20 : 1391 1396, 1992
- 3) Yan, G.X., Antzelevitch, C.: Cellular basis for the electrocardiographic J-wave. *Circulation*, 93 : 372 379, 1996
- 4) 小川 聡, 新 博次, 春見建一, 早川弘一 他: 右脚ブロック・右側胸部誘導 (V₁ V₃) ST 上昇をきたす症例の調査 (中間報告). *心臓* 27 (Suppl 6) : 103 107, 1995
- 5) Osher, H.L., Wolff, L.: Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am. J. Med. Sci.*, 226 : 541 545, 1953
- 6) Miyasaka, Y., Tsuji, H., Yamada, K., Tokunaga, S., *et al.* : Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 38 : 771 774, 2001
- 7) Matsuo, K., Akahoshi, M., Nakashima, E., Suyama, A., *et al.* : The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram. A population-based study of four decades. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 38 : 765 770, 2001
- 8) Brugada, J., Brugada, R., Antzelevitch, C., Towbin, J., *et al.* : Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. *Circulation*, 105 : 73 78, 2002
- 9) Alings, M., Wilde, A.: "Brugada" syndrome. Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*, 99 : 666 673, 1999
- 10) Chen, Q., Kirsch, G.E., Zhang, D., Brugada, R., *et al.* : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 392 : 293 296, 1998
- 11) Antzelevitch, C., Yan, G.X., Shimizu, W.: Transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenicity: Brugada syndrome versus the long QT syndrome. *J. Electrocardiol.*, 32 (Suppl) : 158 165, 1999
- 12) Priori, S., Napolitano, C., Gasparini, M., Pappone, C., *et al.* : Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome. A prospective evaluation of 52 families. *Circulation*, 102 : 2509 2515, 2000
- 13) Weiss, R., Barmada, M., Nguyen, T., Seibel, J. S., *et al.* : Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome. A novel gene locus on chromosome 3. *Circulation*, 105 : 707 713, 2002
- 14) Wang, Q., Shen, J., Splawski, I., Atkinson, D., *et al.* : SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*, 80 : 805 811, 1995
- 15) Bezzina, C., Veldkamp, M.W., van den Berg, M.P., Postma, A.V., *et al.* : A single Na⁺ channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ. Res.*, 85 : 1206 1213, 1999
- 16) Kananuki, H., Ohnishi, S., Ohtuka, M., Matsuda, N., *et al.* : Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 95 : 2277 2285, 1997
- 17) Nakazawa, K., Sakurai, T., Takagi, A., Kishi, R., *et al.* :

- Autonomic imbalance as a property of symptomatic Brugada syndrome. *Circ. J.*, 67 : 511 514 2003
- 18) Nomura M., Nada T., Endo J., Kondo, Y., *et al.* : Brugada syndrome associated with an autonomic disorder. *Heart* 80 : 194 196 ,1998
- 19) Antzelevitch, C., Brugada, P., Brugada, J., *et al.* : The Brugada syndrome. In: Camm A.J., editor. *Clinical Approaches to Tachyarrhythmias*. Armonk, Futura, N.Y., 1999 ,pp.1 99
- 20) Morita, H., Kusano, K.F., Nagase, S., Fujimoto, Y., *et al.* : Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40 : 1437 1444 2002
- 21) Atarashi, H., Ogawa, S., Harumi, K., Hayakawa, H., *et al.* : Characteristic of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. *Am. J. Cardiol.*, 78 : 581 583 ,1996
- 22) Matsuo, K., Shimizu, W., Kurita, T., Inagaki, M., *et al.* : Dynamic changes of 12 lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 9 : 508 512 ,1998
- 23) 森 博愛, 田岡雅世, 柴 昌子, 清重浩一 他 : Brugada 症候群 . *日本医事新報* 3726 : 11 14 ,1995
- 24) Ikeda, T., Sakurada, H., Sakabe, K., Sakata, T., *et al.* : Assessment of noninvasive markers identifying patients at risk in the Brugada syndrome: Insight into risk stratification. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37 : 1628 1634 2001
- 25) Brugada, R., Brugada, J., Antzelevitch, C., Kirsch, G. E., *et al.* : Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* ,101 : 510 515 2000
- 26) Shimizu, W., Antzelevitch, C., Suyama, K., Kurita, T., *et al.* : Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 11 : 1320 1329 2000
- 27) Gussak, I., Bjerregaard, P., Hammill, S.C. : Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37 : 1635 1638 2001
- 28) Corrado, D., Basso, C., Buja, G., Nava, A., *et al.* : Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation* ,103 : 710 717 2001
- 29) Wilde, A.A.M., Antzelevitch, C., Borggrefe, M., Brugada, J., *et al.* : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. Consensus report. *Circulation* , 106 : 2514 2519 2002
- 30) 戸兵雄子, 中沢 潔, 小沢 敦, 田中 修 他 : 右脚ブロックパターンと ST 上昇型心電図の疫学 .*Jpn. J. Electrocardiol.*, 15 : 223 226 ,1995
- 31) 井上佳尾子, 岩附敦子, 齋藤 憲, 百瀬圭三 他 : 職場検診における Brugada 型心電図の出現頻度と問診票による病歴調査について . *徳島県臨床衛生検査技師会誌* 32 : 192 ,1995
- 32) Hermida, J.S., Lemoine, J.L., Aoun, F.B., Jarry, G., *et al.* : Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am. J. Cardiol.*, 86 : 91 94 2000
- 33) Brugada, J., Brugada, R., Brugada, P. : Right bundle-branch block and ST-segment elevation in lead V₁ through V₃. A maker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* , 97 : 457 460 ,1998
- 34) Antzelevitch, C., Brugada, P., Brugada, J., Brugada, R., *et al.* : Brugada syndrome : 1992 2002 . *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41 : 1665 1671 2003
- 35) 循環器の診断と治療に関するガイドライン (1999 2000年度合同研究班報告) : 不整脈の非薬物治療ガイドライン . *Jap. Circ. J.*, 65 (Suppl. V) : 1127 1160 , 2001
- 36) Atarashi, H., Ogawa, S., Harumi, K., Sugimoto, T., *et al.* : Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in right precordial leads. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37 : 1916 1920 2001
- 37) Littmann, L., Monroe, M. H., Kerns II, W. P., Svenson, R.H., *et al.* : Brugada syndrome and “Brugada sign” : Clinical spectrum with a guide for the clinician. *Am. Heart J.*, 145 : 768 778 2003
- 38) Priori, S.G., Napolitano, C., Gasparini, M., Pappone, C., *et al.* : Natural history of Brugada syndrome: Insight for risk stratification and management. *Circulation* ,105 : 1342 1347 2002

The Brugada syndrome and its treatment

Ken Saitoh¹⁾ and Masahiro Nomura²⁾

¹⁾*Department of Functional Laboratory Science, School of Health Sciences, The University of Tokushima, and* ²⁾*Department of Digestion and Cardiovascular Medicine, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan.*

SUMMARY

In 1992, Brugada brothers reported 8 patients with aborted sudden death without organic heart disease and exhibiting a characteristic ECG pattern of right bundle branch block (RBBB) and ST-segment elevation in right precordial leads (V₁-V₃). The syndrome is a familial disease and most frequently diagnosed in middle-aged men of Asian origin. The arrhythmic events such as polymorphic ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF) are frequently generated during sleep. The Brugada syndrome has been linked to mutations in SCN5A, the gene encoding for the α -subunit of the sodium channel. Sodium channel blockers (class IA and IC) identify the risk of sudden death in patients with the syndrome. Implantation of ICD is the only effective treatment of the VF for Brugada syndrome. The Brugada-type ECG in annual health examinations for adult citizens is not a very rare condition in Japan. Although it is reported that the mortality of subjects with the Brugada-type ECG in a community-based population is low compared with the mortality seen in a hospital-based study, there is also a report of the example of death in asymptomatic cases and the further study about a prognosis of Brugada syndrome is required.

Key words : Brugada syndrome, Brugada-type ECG, autonomic imbalance, idiopathic VF, sudden cardiac death

 総 説

シナプス結合ニューロンモデルの分岐解析

吉 永 哲 哉

徳島大学医学部保健学科医用放射線科学講座

(平成15年9月11日受付)

(平成15年9月24日受理)

シナプス伝達特性によって結合したニューロンモデルを対象とし、分岐解析手法の提案とその有用性を示す。モデルは区分的に連続な特性をもつ非線形常微分方程式で記述され、解は一般に不連続点を伴うが、可微分写像の合成でポアンカレ写像を定義することにより、力学系の定性的分岐理論に基づいた解析が可能となる。筆者らの提案した本手法の有用性を示すため、相互結合Hodgkin-Huxleyニューロンにみられる周期解の分岐現象を解析し、各種同期パターンを持つ解の状態遷移機構を明らかにする。さらに、4個結合Bonhöffer-van der Polニューロンの解析により、脳における連想記憶や記憶探索の発生原理と考えられているカオス遍歴現象の発見が可能となったことを示す。

はじめに

脳における非線形動的情報処理機構を解明する目的で、神経回路網の活動を精緻に記述する数理モデルの構築と数値解析手法の開発を行っている。

ニューロン間の結合として化学シナプス伝達特性をモデルに反映させたとき、従来においては^{1,2)}、モデル方程式の複雑さから分岐現象の解明は困難とされてきた。すなわち、ニューロンの活動電位が閾値を横切ってからある遅れ時間のあとに α 関数³⁾が発生する特性をモデル化すると、解軌道の不連続性や遅れ時間の扱いの問題が生じるため、正確な手法に基づく解析は行われていなかった。

これに対し筆者ら⁴⁾は、シナプス結合ニューロンの数理モデルを区分非線形系^{4,5)}として定式化し、ポアンカレ写像を可微分写像の合成で定義するアイデアによって、力学系の定性的分岐理論に基づいた解析が可能であることを明らかにし、系にみられる周期解の分岐解析手法を

確立した。

本稿では、分岐解析が有用となる例として、相互結合Hodgkin-Huxley方程式と4個結合Bonhöffer-van der Pol方程式の解析結果を示す。各種同期パターンを持つ解がパラメータ変化により状態遷移する機構の解明や、カオス遍歴のような大域的な現象の発見にとって、分岐解析が重要な役割を果たすことを例証する^{4,6-8)}。

1. 解析方法

対象とする力学系の定義と系のポアンカレ写像を与える。自律系の解軌道が状態空間のある部分局面を横切るとき、適当な時間遅れのあとで、いくつかの状態変数が定数値にジャンプするような力学系を考える。基本となる自律系を

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \quad x \in R^n \quad (1)$$

と書く。このとき、 $t = t_0$ および $x = x_0$ を初期値とした式(1)の解を $x(t) = \varphi(t; t_0, x_0)$ で記述しておく。

状態空間における不連続なジャンプを伴った軌道の模式図を図1に示す。ここに、部分集合 Π_k の局所断面 M_k 、および、その局所座標 h_k ($k = 0, 1, \dots, m-1$) をそれぞれ、

$$M_k = \{x \in R^n : g_k(x) = 0, g_k : R^n \rightarrow R^n\}$$

$$h_k : M_k \rightarrow \Pi_k \subset R^{n-1}; x_k \mapsto u_k$$

で定義する。このとき、ポアンカレ写像

$$T : \Pi_0 \rightarrow \Pi_0; u_0 \mapsto T(u_0) \quad (2)$$

は、部分写像

$$T_{k+1}(u_0) = S_k \circ T_k(u_0), \quad k = 0, 1, \dots, m-1 \quad (3)$$

を逐次的に定義することにより、 $T = T_m$ で表すことができる。ただし、 \circ は写像の合成を示し、 T_0 は恒等写像

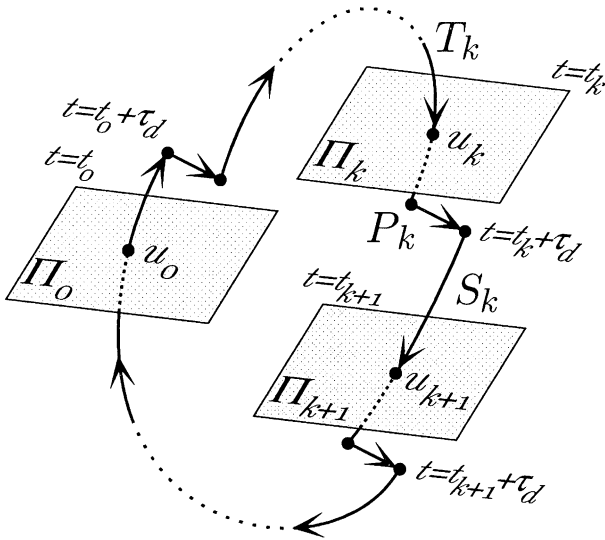


図1 状態に依存したジャンプを伴う軌道の模式図

とする。また,

$$S_k : \Pi_k \rightarrow \Pi_{k+1}$$

$$u_k \mapsto h_{k+1} \circ \varphi(\tau_k(h_k^{-1}(u_k)) + t_k; \tau_d + t_k, P_k \circ \varphi(\tau_d + t_k; t_k, h_k^{-1}(u_k)))$$

であり, 式中の $\tau_k(h_k^{-1}(u_k))$ は, $t=t_k$ で局所断面 M_k 上の初期値 $h_k^{-1}(u_k)$ を出発した解が次の局所断面 M_{k+1} と交わるのに要する時間。さらに, P_k は, 状態 $x_k \in R^n$ の部分要素 (便宜上, $x_k^1, x_k^2, \dots, x_k^l$ とする) を, 強制的にある定数値 $\bar{x}_k^1, \bar{x}_k^2, \dots, \bar{x}_k^l$ に写す変換である。すなわち, ' を転置として,

$$P_k : R^n \rightarrow R^n$$

$$x_k \mapsto (\bar{x}_k^1, \dots, \bar{x}_k^l, \bar{x}_k^{l+1}, \dots, x_k^n)'$$

ポアンカレ写像 T の初期値 u_0 に関する微分は, 部分写像 (式(3)) の u_k に関する微分

$$\frac{\partial T_{k+1}}{\partial u_0} = \frac{\partial S_k}{\partial u_k} \frac{\partial T_k}{\partial u_0}, \text{ ただし, } \frac{\partial T_0}{\partial u_0} = I$$

($k=0, 1, \dots, m-1$) を順次求めることにより,

$$\frac{\partial T}{\partial u_0} = \frac{\partial T_m}{\partial u_0}$$

から得られる。

さらに, 周期点の分岐集合を求めるには, パラメータ λ に関する微分や, 初期値 u_0, v_0 に関する2階微分が必要である。これらについても, λ や初期値 u_k, v_k に関する部分写像の微分

$$\frac{\partial T_{k+1}}{\partial \lambda} = \frac{\partial S_k}{\partial \lambda} + \frac{\partial S_k}{\partial u_k} \frac{\partial T_k}{\partial \lambda}$$

$$\frac{\partial^2 T_{k+1}}{\partial u_0 \partial v_0} = \frac{\partial^2 S_k}{\partial u_k \partial v_k} \frac{\partial T_k}{\partial v_0} \frac{\partial T_k}{\partial u_0} + \frac{\partial S_k}{\partial u_k} \frac{\partial^2 T_k}{\partial u_0 \partial v_0}$$

$$\frac{\partial^2 T_{k+1}}{\partial u_0 \partial \lambda} = \frac{\partial^2 S_k}{\partial u_k \partial \lambda} \frac{\partial T_k}{\partial u_0} + \frac{\partial S_k}{\partial u_k} \frac{\partial^2 T_k}{\partial u_0 \partial \lambda} + \frac{\partial^2 S_k}{\partial u_k \partial v_k} \frac{\partial T_k}{\partial u_0} \frac{\partial T_k}{\partial \lambda}$$

($k=0, 1, \dots, m-1$) を用いることにより,

$$\frac{\partial T}{\partial \lambda} = \frac{\partial T_m}{\partial \lambda}, \quad \frac{\partial^2 T}{\partial u_0 \partial v_0} = \frac{\partial^2 T_m}{\partial u_0 \partial v_0},$$

$$\frac{\partial^2 T}{\partial u_0 \partial \lambda} = \frac{\partial^2 T_m}{\partial u_0 \partial \lambda}$$

を得る。ここに,

$$\frac{\partial T_0}{\partial \lambda} = 0, \quad \frac{\partial^2 T_0}{\partial u_0 \partial v_0} = 0, \quad \frac{\partial^2 T_0}{\partial u_0 \partial \lambda} = 0$$

ポアンカレ写像 T にみられる双曲型固定点とその分岐を考える。 m 周期点については T^m の固定点と考えれば同様の議論ができる。いま, u_0 を固定点としたとき,

$$u_0 - T(u_0) = 0$$

が成り立つ。さらに, 固定点 u_0 に関する特性方程式は

$$\chi(\mu) = \det(\mu I - DT(u_0)) = 0$$

で定義される。系のパラメータ変化により, 周期点の双曲型が変化するとき分岐が生じる。特性乗数の値により, ポアンカレ写像に発生する可能性のある一般的分岐は次の4種類に分類できる。(1)接線分岐: 特性乗数の一つが1となる。分岐集合を G_l^m で示す。ここに, m は周期の次数, l は同じ種類の別集合を区別するための便宜的な数字である。以下同様。(2)周期倍分岐: 特性乗数の一つが-1となる。分岐集合を I_l^m で示す。(3)Neimark-Sacker分岐: 特性乗数のうち, 複素共役な関係にある一組が複素平面の単位円上に存在する。(4)D型分岐: 特性乗数の一つが1となる。退化した接線分岐である。分岐集合を D_l^m で示す。

分岐集合の計算は, 固定点方程式と分岐条件式を連立させて, Newton法で解く方法⁹⁾を適用することができる。このときに必要なポアンカレ写像の微分については, 上述の部分写像を用いて導出できる。

2. 解析結果

シナプス結合ニューロンモデルに提案手法を適用して

分岐解析を行った結果を示す。

2 - 1 . 相互結合 Hodgkin-Huxley ニューロン

Hodgkin-Huxley (H-H) 方程式¹⁰⁾はニューロンの活動電位を記述する精緻な数理モデルとしてよく知られている。ここでは、H-H方程式で記述されたニューロンが、シナプスを介してパルス伝達により結合したモデル^{11,12)}を対象とし、系のパラメータを変化させたときにみられる同期状態とその分岐現象を検討する。

いま、 i 番目の H-H 方程式

$$\begin{aligned} C_M \frac{dV^{[i]}}{dt} &= I_{\text{ion}}^{[i]} + I_{\text{ext}}^{[i]} + I_{\text{syn}}^{[i]} \\ \frac{dm^{[i]}}{dt} &= \alpha_m(V^{[i]})(1-m^{[i]}) - \beta_m(V^{[i]})m^{[i]} \\ \frac{dh^{[i]}}{dt} &= \alpha_h(V^{[i]})(1-h^{[i]}) - \beta_h(V^{[i]})h^{[i]} \\ \frac{dn^{[i]}}{dt} &= \alpha_n(V^{[i]})(1-n^{[i]}) - \beta_n(V^{[i]})n^{[i]} \end{aligned} \quad (4)$$

および、シナプス伝達特性を記述する線形方程式

$$\frac{da^{[i]}}{dt} = \frac{b^{[i]}}{\tau}, \quad \frac{db^{[i]}}{dt} = -2\frac{b^{[i]}}{\tau} - \frac{a^{[i]}}{\tau} \quad (5)$$

を定義する。式(5)に初期値 $(a^{[i]}, b^{[i]}) = (0, 1)$ を与えたときの解 $a^{[i]}$ の時間波形は、いわゆる α 関数^{3,11)}、すなわち、 $a^{[i]}(t) = (t/\tau)e^{-t/\tau}$ を表すことに注意する。ここに、 $I_{\text{ext}}^{[i]} = 10$,

$$\begin{aligned} I_{\text{ion}}^{[i]} &= -\bar{g}_{\text{Na}}\{m^{[i]}\}^3 h^{[i]}(V^{[i]} - V_{\text{Na}}) \\ &\quad -\bar{g}_{\text{K}}\{n^{[i]}\}^4 (V^{[i]} - V_{\text{K}}) - \bar{g}_1(V^{[i]} - V_1) \end{aligned} \quad (6)$$

および、

$$I_{\text{syn}}^{[i]} = -G_{\text{syn}}(V^{[i]} - V_{\text{syn}}) \sum_{j \neq i} a^{[j]} \quad (7)$$

ただし、 $V^{[i]}$ が $V^{[i]} > -30$ に変化する時刻を $t_0^{[i]}$ としたとき、時刻 $t_0^{[i]} + \tau_d$ において $(a^{[i]}, b^{[i]})$ は定数値 $(0, 1)$ にジャンプする。すなわち、あるニューロンの発火情報は、シナプスの長さ等によって生じた遅れ時間 τ_d のあとに、他の全てのニューロンに伝達されることになる。このような結合系は、前節で述べた力学系に含まれる。以下、H-H方程式が2個結合した系にみられる分岐現象の解析結果を示す。式(1)の状態変数には次のように対応させておく。

$$\begin{aligned} x &= (V^{[1]}, m^{[1]}, h^{[1]}, n^{[1]}, a^{[1]}, b^{[1]}, \\ &\quad V^{[2]}, m^{[2]}, h^{[2]}, n^{[2]}, a^{[2]}, b^{[2]})' \end{aligned}$$

いま、恒等な2つの系を結合させていることから、

$$Q = \begin{pmatrix} 0 & I \\ I & 0 \end{pmatrix} \in R^{12 \times 12}$$

としたとき、関数 f は Q と可換。さらに、系には、

$$Q\varphi(t; 0, x_0) = \varphi(t + L/2; 0, x_0), \quad \forall t$$

の性質をもつ解が生じることがある。ただし、 L は周期解の周期を表す。この解を $(Q, 2)$ 対称周期解と呼ぶ。

パラメータ (τ_d, G_{syn}) を変化させたとき(その他は、文献²⁾と同じ)、系には、同相1周期解、逆相1周期解および2周期解を比較的広い範囲で観察することができる。図2は典型的にみられるアトラクタの例である。





図3に周期解の分岐図を示す。図中において、1周期解の分岐曲線 I_1^1, D_1^1 はそれぞれ同相、逆相周期解が直接に関与した分岐である。パターン , ,  で影を付した領域では、それぞれ、安定な同相周期解、逆相周期解、2周期解がみられる。また、複数のパターンが重なった領域は、それぞれの対応した解が初期値によって共に安定に観察されることを表す。これら3つのうちの任意の2つの周期解が共存するパラメータ領域が存在することは興味深い。

図2(a),(b)はそれぞれ、安定な同相、逆相周期解の例である。同相周期解は $\tau_d = 0$ のとき、 G_{syn} の値が比較的小さい範囲で安定に存在しているのに対し、逆相周期解は $\tau_d = 0$ の直線上では不安定となっている。逆相周期解が安定となるのはD型分枝集合 D_1^1 よりパラメータ τ_d の値が大きい範囲に限定される。逆相周期解には $(Q, 2)$ 対称の性質がある。

一方、領域  でみられる安定な2周期解についても、図2(c)の例が示すように、 $(Q, 2)$ 対称周期解であるといえる。パラメータ変化がD型分枝集合 D_1^2 を横切るように選ぶと、対称性の崩れたサドル型2周期解が発生する。この2周期解は、安定な非対称2周期解(たとえば、図2(d))と対になって、接線分岐 G_2^2 で消滅する。自己非対称な2周期解には、変換 Q によって互に対称な関係にあるもう一つの解が存在する。

2 - 2 . 4個結合 BVP ニューロン

Bonhöffer-van der Pol (BVP) ニューロンの4個結合系を対象とし、複雑なカオスの挙動がみられることを分岐解析により明らかにする⁶⁾。 i 番目 ($i = 1, 2, 3, 4$) の BVP 方程式を次式で定義する。

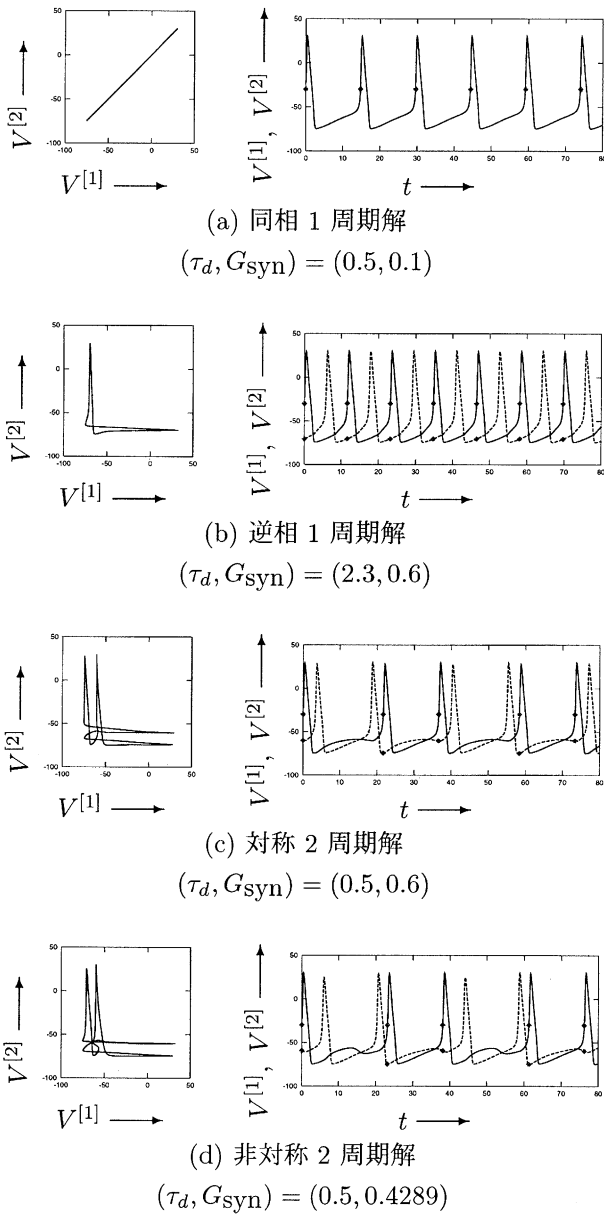


図2 結合 H-H 方程式にみられる周期アトラクタの相図 (左) と時間波形 (右)。時間波形において実線, 破線はそれぞれ $V^{[1]}, V^{[2]}$ を示し, 黒丸はポアンカレ写像による点列を表す

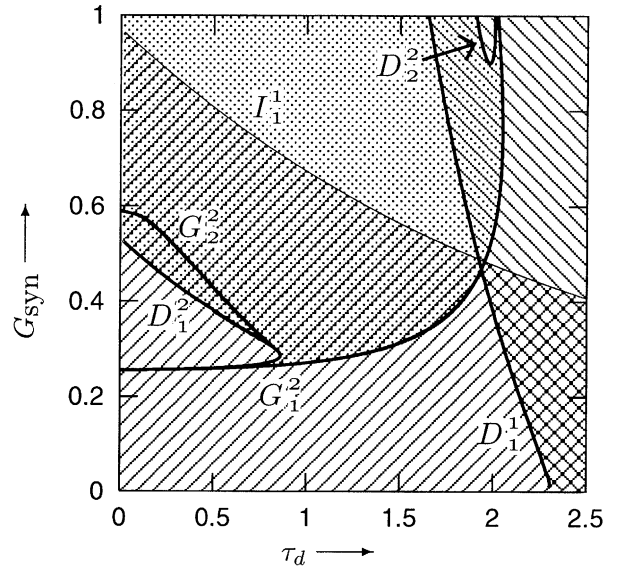


図3 結合 H-H 方程式にみられる周期解の分岐図

$$\frac{dx^{[i]}}{dt} = 3(x^{[i]} + y^{[i]} - \frac{1}{3}x^{[i]3} + z^{[i]})$$

$$\frac{dy^{[i]}}{dt} = -\frac{1}{3}(x^{[i]} + 0.8y^{[i]} + 0.3) \tag{8}$$

ただし, H-H 系と同様, 式(5)の α 関数による結合を仮定する。

$$z^{[i]} = -\sum_{j \neq i} \frac{G_{\text{syn}}}{3}(x^{[i]} - \hat{x})a^{[j]} \tag{9}$$

ここに, $\hat{x} = -0.3$ はシナプス逆転電位であり, 式(5)の τ は 2 とする。

系にみられる周期解の分岐図を図 4 に挙げた。図中で影を付したパラメータ領域でみられる安定な周期解は以下の通り: 斜線 完全同相 1 周期解, 横線 ほぼ同相 1 周期解, 縦線 逆相 1 周期解, 点 2 周期解。いま, パラメータ τ_d が分岐曲線 D_2^1 を横切るように増加させたとき, D 型分枝により, ほぼ同相周期解 ${}_0D_2^1$ が逆相周期解 ${}_0D_1^1$ に遷移する。

BVP ニューロンの結合数が 4 以上になると, 低次元系にはみられない複雑な大域的挙動が観察されるようになる。図 5 はカオス・アトラクタの時間波形である。 $|x^{[1]} - x^{[2]}|$ または $|x^{[2]} - x^{[3]}|$ のそれぞれの値が小さくなる時間間隔が不規則に発生し, クラスタの切り替わりを伴う部分的同期・非同期的状態遷移がみられることがわかる。この現象は, 複数の不変部分空間による準安定状態を解軌道がカオス的に遍歴¹²⁻¹⁵⁾していると考えられ, 脳における連想記憶や記憶探索の発生原理をニュー

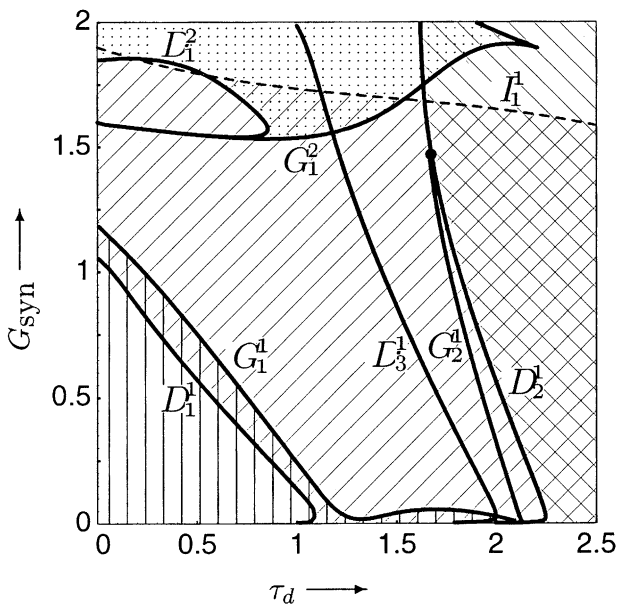


図4 4個結合 BVP ニューロンにみられる周期解の分岐

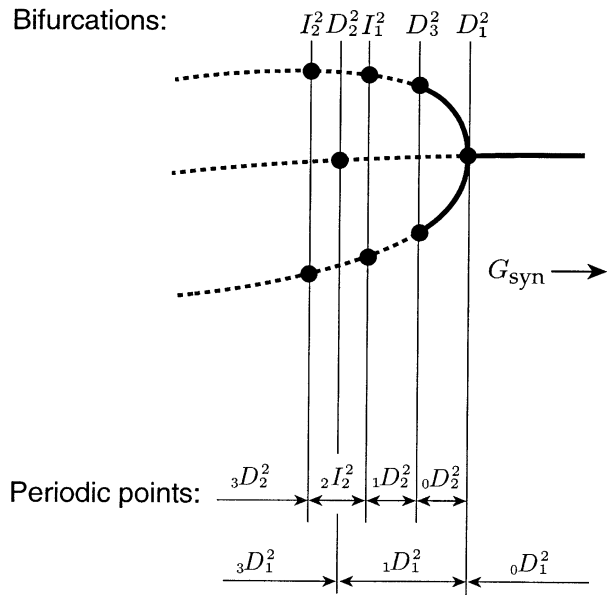


図6 1パラメータ分岐の模式図。 $\tau_d = 0.5$ に固定し、 $G_{syn} = 1.8$ 周辺を変化。記号 D_1^2 は図4と合わせてある

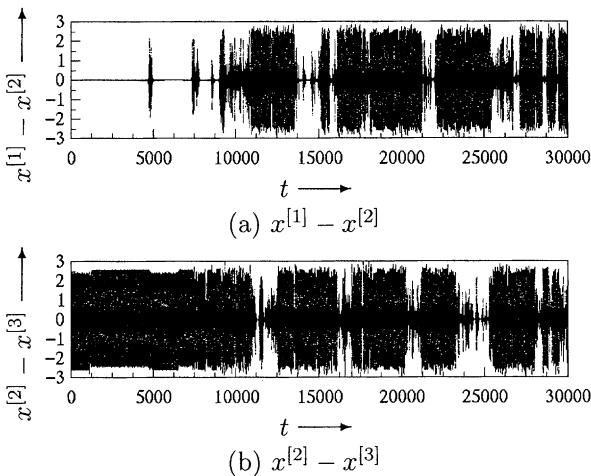


図5 4個結合 BVP ニューロンにみられるカオス遷移。パラメータは $(\tau_d, G_{syn}) = (0.35, 1.8036)$

ロンモデルで初めて実現した例として興味深い。

このカオスが発生するパラメータは以下の解析により発見された。いま、 τ_d を 0.5 に固定し、 G_{syn} を変化させたときに発生する分岐の模式図を図6に示す。図中の2周期解 $0D_1^2$ がみられるパラメータから G_{syn} を連続的に減少させたとき、D型分岐 D_1^2 によって非対称な2周期解 $0D_2^2$ が発生し、さらに、分岐 D_3^2 および I_1^2 によって、それぞれ、 $1D_2^2$ および $2I_2^2$ へ遷移する。さらにパラメータを減少させたときに周期倍分岐の連鎖によって、カオス遷移が生じるパラメータへ至る。周期倍分岐の対 I_1^2

および I_2^2 を組として倍周期連鎖によりカオス遷移へ至るルートは、離散力学系で明らかとなったカオス遷移の発生機構¹⁶⁾と同様である。カオスが発生するパラメータ範囲は小さく、かつ安定な周期解と共存しているため、ここで観察されたカオス遷移を発見するには、提案手法による分岐解析が不可欠である。

3. おわりに

シナプス結合ニューロンモデルにみられる周期解の分岐解析手法を提案し、現象の理解に有用となる結果が得られることを示した。

現在、時計遺伝子リズムの同期発生機構を解明する目的で、視交叉上核 (SCN) 細胞によって影響を受けた結合ニューロン対の解析を行っている。結合には電気シナプス (gap-junction) と化学シナプス (α 関数) の2つの特徴を考慮し、互いに異なったサーカディアンリズムを持つニューロン間の平均発火率の同期現象が、本提案手法の適用により説明できることが明らかになりつつある。

なお、本研究は、徳島大学工学部 川上 博教授、詫間電波高専 津元国親助手、東京大学大学院 合原一幸教授との共同研究である。

文 献

- 1) Kim, S., Lee, S. G., Kook, H., and Shin, J. H. : Phase dynamics of two and three coupled Hodgkin-Huxley neurons under DC currents. *In* : Neural Networks : The Statistical Mechanics Perspective, World Scientific ,1995
- 2) Lee, S. G., Kim, S., and Kook, H. : Synchrony and clustering in two and three synaptically coupled Hodgkin-Huxley neurons with a time delay. *Int. J. Bifurcation and Chaos* ,7(4) : 889 895 ,1997
- 3) Kandel, E. R., Schwartz, J. H., and Jessel, T. M. : Principles of Neural Science, Appleton & Lange, Norwalk, 3rd edition ,1991
- 4) Yoshinaga, T., Sano, Y., and Kawakami, H. : A method to calculate bifurcations in synaptically coupled Hodgkin-Huxley equations. *Int. J. Bifurcation and Chaos* ,9(7) : 1451 1458 ,1999
- 5) Kousaka, T., Ueta, T., and Kawakami, H. : Bifurcation of switched nonlinear dynamical systems. *IEEE Trans. Circuits and Systems II, CAS-II* (7) : 878 885 ,1999
- 6) Tsumoto, K., Yoshinaga, T., and Kawakami, H. : Bifurcations of synchronized responses in synaptically coupled Bonhöffer-van der Pol neurons. *Physical Review E* 65(3) : 036230 : 1 9 ,2002
- 7) Tsumoto, K., Yoshinaga, T., and Kawakami, H. : Bifurcations in synaptically coupled BVP neurons. *Int. J. Bifurcation and Chaos* , 11(4) : 1053 1064 , 2001
- 8) Tsumoto, K., Yoshinaga, T., Aihara, K., and Kawakami, H. : Bifurcations in in synaptically coupled Hodgkin-Huxley neurons with a periodic input. *Int. J. Bifurcation and Chaos* ,13(3) : 653 666 ,2003
- 9) Kawakami, H. : Bifurcation of periodic responses in forced dynamic nonlinear circuits : computation of bifurcation values of the system parameters. *IEEE Trans. Circuits and Systems, CAS* 31(3) : 246 260 , 1984
- 10) Hodgkin A. L., and Huxley, A. F. : A qualitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, 117 : 500 544 ,1952
- 11) Hansel, D., Mato, G., and Meunier, C. : Clustering and slow switching in globally coupled phase oscillators. *Phys. Rev.*, E48 : 3470 3477 ,1993
- 12) Ikeda, K., Otsuka, K., and Matsumoto, K. : Maxwell-Bloch turbulence. *Progress of Theoretical Physics, Supplement* ,99 : 295 324 ,1989
- 13) Kaneko, K. : Clustering, coding, switching, hierarchical ordering, and control in network of chaotic elements : *Physica D* 41 : 137 172 ,1990
- 14) Tsuda, I., Koerner, E., and Shimizu, H. : Memory dynamics in asynchronous neural networks : *Progress of Theoretical Physics* ,78 : 51 71 ,1987
- 15) Kaneko, K., and Tsuda, I. : *Complex Systems : Chaos and Beyond*, Springer, Berlin ,2000
- 16) Kitajima, H., Yoshinaga, T., Aihara, K., and Kawakami, H. : Itinerant memory dynamics and global bifurcations in chaotic neural networks. *Chaos* ,13(3) : 1122 1132 ,2003

Bifurcation analysis of synaptically coupled neuronal model

Tetsuya Yoshinaga

Department of Radiologic Science and Engineering, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

We investigate bifurcations of periodic solutions in model equations of neurons coupled through the characteristics of synaptic transmissions with a time delay. The model can be considered as a dynamical system whose solution includes jumps depending on a condition related to the behavior of the trajectory. Although the solution is discontinuous, we can define the Poincaré map as a synthesis of successive submaps, and give its derivatives for obtaining periodic points and their bifurcations.

Using our proposed method, we clarify mechanisms of bifurcations among synchronized oscillations with phase-locking patterns by analyzing periodic solutions observed in a model of coupled Hodgkin-Huxley equations. Moreover we illustrate a mechanism of the generation of chaotic itinerancy or the phenomenon of chaotic transitions among several quasi-stable states, which corresponds to associative dynamics or memory searching process in real neurons, by the analysis of four-coupled Bonhöffer-van der Pol equations.

Key words : coupled neuron model, synaptic transmission, bifurcation, nonlinear dynamical system

原 著

ある検診集団における Pulse Wave Velocity, Ankle-Brachial Index および hs-CRP レベルに関する臨床的検討

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成15年9月11日受付)

(平成15年9月30日受理)

動脈硬化性疾患, とくに, 虚血性心疾患の成因に慢性炎症とその炎症マーカーである CRP との関連性が注目をあびている。一方, 臨床的動脈硬化レベルの評価として PWV や ABI の測定意義が認められつつあり, これら両者における関係に興味をもたれるがその報告は少ない。そこで281例の検診集団において, PWV, ABI および hs-CRP をその他の臨床検査項目とともに比較検討した。PWV は BMI と正相関し, 年齢および血圧依存性を示したが, 血中脂質との関連性は少なかった。hs-CRP 陽性群は肥満傾向で喫煙率が高く, 低 HDL-C/高 TG 血症を示し, PWV も高値で, IHD の合併も高頻度であった。しかし, PWV と hs-CRP との相関関係は認められなかった。これらのことより, PWV と hs-CRP は動脈硬化性疾患において, 各々独立した臨床的危険因子と考えられ, 血中 TC の動脈硬化病変の関与は二次的かも知れない。

近年, 動脈硬化性病変が慢性炎症と関連¹⁻³⁾し, その独立した危険因子として, 炎症反応のマーカーである高感度 (hs) CRP⁴⁻⁶⁾が注目をあびている。他方, その動脈硬化疾患の早期発見に脈波伝播速度 (pulse wave velocity, 以下, PWV) が有用であるとの報告⁷⁻⁹⁾がなされている。そこで, 今回これらの両者の意義を検討するため, subclinical な病態を含んだ検診集団からのサンプルをその臨床的観点より評価し, 2~3の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は平成14年7月~8月の間に当科を検診にて受診

した281例 (平均年齢 63.3 ± 10.0 歳, 男性59例: 65.5 ± 10.0 , 女性222例: 63.8 ± 9.5 歳) で, 男女比は1:3.4と女性の多い母集団である。その背景として, 生活習慣である喫煙者は30例 (10本/日を10年以上), アルコール飲酒者は43例 (日本酒1合またはビール1本/日を10年以上) である。高血圧患者 (以下, HT) は治療中の対象を含め81例 (男性21例, 女性60例), 虚血性心疾患患者 (以下, IHD) は ECG 変化を示すもの52例 (男性21例, 女性31例) で, 明らかな狭心症状を呈するものを含めると90例であり, 糖尿病患者 (以下, DM) は IGT を含めて36例 (男性8例, 女性28例), 高脂血症患者 (以下, HL.TC220 または TG160) は96例 (男性15例, 女性81例) であった (表1)。

LDL-C は Friedewald の式より算出, PWV と ABI は日本コーリン製 formPWV/ABI (なお, 左右差を認めた場合 PWV は高値, ABI は低値をサンプルとした), hs-CRP はエルピアエースCRP-H (ダイアマトロン) のラテックス比濁法により測定した。有意差検定は student's t test および χ^2 検定によった。

結 果

検診母集団において, 年齢による差異はなかったが, サンプル数に男女差 (男性: 女性 = 1:3.4) 認めた。生活習慣としての喫煙およびアルコール飲酒歴は男性が高頻度であり, 血中脂質 (TC, HDL-C, LDL-C) は女性が高値を示し, PWV と hs-CRP は男性が有意の高値を示したが, ABI には変化を認めなかった (表1)。

表2に年齢別各パラメーターの比較を示す。BMI, 血圧および ABI は70歳まで年齢相関性を示し, PWV は年齢と共に有意の増加を認めた。血中脂質および hs-CRP

には一定の傾向はみられなかったが、逆に、TC, LDL-Cは60歳より漸減した。すなわち、PWVのみ(79歳以下は血圧も)が年齢依存性という特徴を示した。

喫煙者30例(男性21例,女性9例)と非喫煙者251例との比較を表3に示す。前者においてBMI, TCおよびLDL-Cの有意の低値とhs-CRPの高値を認めた。アルコール飲酒(男性31例,女性12例)の有無による検討では、飲酒群でBMI, TC, およびLDL-Cの低値を示し、HDL-Cの増加は認められず、PWV, ABI およびhs-CRPにも変化はなかった。なお、喫煙率は飲酒群が有意に高

率であった(表4)。

次に、明らかな狭心症状またはST-T変化の心電図を有する所見の有無による比較検討を行ったが、唯一、PWVにおいてのみ有意差(心電図変化群)を認めた(表5)。高血圧合併有無による比較では、高血圧群でIHDの頻度が高く、TGおよびPWVも有意の高値を認めたが、BMI, ABI およびhs-CRPにおいて両群間に変化はみられなかった(表6)。また、糖尿病を有する群ではBMI, 血圧およびPWVが高値を示した(表7)。なお、高TC血症群において、PWV, ABI およびhs-CRPに有

表1 対象および方法

	Subjects		Male		Female	
	No	281	59		222	
Age		64.3 ± 10.0	65.5 ± 10.0		63.8 ± 9.5	
BMI		22.8 ± 3.9	22.2 ± 3.5		23.0 ± 3.0	
Smoking		30	21	> #	9	
Alcohol		43	31	> #	12	
BP		131 ± 19/78 ± 9	130 ± 21/81 ± 9		131 ± 18/77 ± 9	
MBP		98.4 ± 13.3	96.5 ± 18.8		98.6 ± 12.2	
HT		81	21		60	
IHD(ECG+)		52	21	> *	31	
DM(IGT)		36	8		28	
HL		96	15		81	
TC		200 ± 30	179 ± 32	< #	205 ± 28	
HDL-C		52.4 ± 15.4	47.1 ± 14.4	< *	53.6 ± 13.2	
TG		112 ± 66	121 ± 67		111 ± 28	
LDL-C		125 ± 30	108 ± 30	< *	130 ± 28	
PWV		1687 ± 405	1830 ± 406	> *	1642 ± 395	
ABI		1.08 ± 0.10	1.10 ± 0.10		1.08 ± 0.06	
hs-CRP		0.09 ± 0.18	0.17 ± 0.30	> *	0.07 ± 0.12	

Age : y. o., BMI : Kg/m², BP, MBP : mmHg, HT : Hypertension, IHD : Ischemic Heart Disease, DM : Diabetes Mellitus, HL : Hyperlipidemia, TC, HDL-C, TG : mg/dl, PWV : cm/sec, hs-CRP : mg/dl
*p < 0.01, #p < 0.005

表2 PWV, ABI, hs-CRP およびその他のパラメーターの年齢別比較

Age	< 50	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80
No	19	53	111	64	16
BMI	22.1 ± 3.9	22.9 ± 2.8	23.4 ± 2.9	22.4 ± 3.2	20.3 ± 2.8
BP	116 ± 13/70 ± 8	126 ± 16/78 ± 9	132 ± 16/79 ± 9	140 ± 18/77 ± 8	128 ± 15/73 ± 6
BMP	87 ± 9	96 ± 11	100 ± 14	104 ± 12	93 ± 11
TC	186 ± 30	207 ± 27	204 ± 31	194 ± 32	187 ± 33
HDL-C	51.5 ± 14.8	54.9 ± 14.3	51.6 ± 14.7	52.8 ± 13.4	49.5 ± 16.0
LDL-C	114 ± 31	130 ± 33	128 ± 31	120 ± 28	117 ± 30
TG	105 ± 66	98 ± 46	116 ± 55	107 ± 56	114 ± 45
PWV	1274 ± 252	1434 ± 234	1685 ± 378	1896 ± 356	2082 ± 429
ABI	1.07 ± 0.09	1.08 ± 0.06	1.11 ± 0.06	1.08 ± 0.07	1.02 ± 0.16
hs-CRP	0.08 ± 0.18	0.09 ± 0.21	0.09 ± 0.19	0.07 ± 0.09	0.36 ± 0.96

p < 0.01

意差はなかった(表8)。また、低HDL-C血症群(39mg/dl)とHDL-C 60mg/dl以上群を比較検討した。前者にBMI, TGおよびhs-CRPの有意の高値を認めたが、IHDとDMの合併頻度は低く、PWVおよびABIに両群間の差異はなかった(表9)。さらに、LDL-C 100mg/dl未満群と150mg/dl以上群でみると、LDL-C低値群でPWV高値、喫煙率および飲酒率も高頻度で、LDL-C高値群でIHDの頻度に差異はなかった。なお、低値群に男女差はなかったが、高値群は女性が多かった(表10)。また、PWVを1300cm/sec未満群と2000cm/sec以上群

に分けて比較検討した。PWVは年齢および血圧に依存性に後者が有意に高く、HT, IHDおよびDMの合併率も同様に高頻度であった。しかしながら、hs-CRPとの関連性は認められなかった(表11)。ABI値はAHAでは0.95~1.30を正常範囲としているが、対象数から1.00未満群と1.18以上群に分けて検討した(表12)。ABI低値群は高齢で非肥満であり、hs-CRPもその平均値で高値傾向を示した。

次に、hs-CRPの動脈硬化性変化に対するランク別リスク^{5,6)}が示されているが、検診集団対象より、明らか

表3 喫煙の有無による比較検討

Smoking(No)	+(30)		-(251)
Age	63 ± 12		65 ± 10
BMI	21.0 ± 3.6	< #	23.1 ± 3.0
Alcohol	46.7%	> #	11.5%
HT	33.3%		28.3%
IHD	33.3%		31.9%
DM	10.0%		13.1%
HL	13.3%		36.7%
BPP	130 ± 19/79 ± 11		131 ± 17/78 ± 9
MBP	100 ± 14		99 ± 19
TC	177 ± 25	< #	203 ± 30
HDL-C	50.4 ± 13.6		52.6 ± 14.4
TG	107 ± 60		112 ± 51
LDL-C	106 ± 31	< #	127 ± 29
PWV	1694 ± 471		1684 ± 397
ABI	1.06 ± 0.33		1.09 ± 0.07
hs-CRP	0.18 ± 0.33	> *	0.08 ± 0.14

*p<0.05, #p<0.005

表5 虚血性心疾患の有無による比較検討

IHD(No)	+(90)		-(191)
Age	65 ± 9		64 ± 11
BMI	23.2 ± 3.0		22.7 ± 3.2
Smoking	10.0%		10.4%
Alcohol	16.7%		13.6%
HT	27.0%		24.6%
DM	15.6%		11.0%
HL	36.7%		32.9%
BP	133 ± 18/77 ± 12		129 ± 19/76 ± 9
BMP	102 ± 13		96 ± 13
TC	204 ± 30		198 ± 30
HDL-C	54.1 ± 13.2		51.5 ± 14.8
TG	108 ± 45		111 ± 56
LDL-C	127 ± 30		124 ± 29
PWV	1739 ± 386 *(1796 ± 397)	> #	1644 ± 421
ABI	1.08 ± 0.88 (1.09 ± 0.09)		1.09 ± 0.08
hs-CRP	0.10 ± 0.24 (0.11 ± 0.24)		0.08 ± 0.16

#p<0.05, *p<0.1, () 虚血性心電図変化(+)

表4 アルコール飲酒の有無による比較検討

Alcohol(No)	+(43)		-(238)
Age	64 ± 10		65 ± 10
BMI	21.7 ± 2.8	< *	23.0 ± 3.2
Smoking	32.6%	> # #	6.7%
HT	27.9%		29.0%
IHD	34.9%		31.5%
DM	11.6%		13.0%
HL	27.9%		35.3%
BP	131 ± 16/82 ± 8		132 ± 18/78 ± 9
MBP	101 ± 11		99 ± 12
TC	189 ± 31	< *	202 ± 29
HDL-C	54.3 ± 14.9		52.1 ± 14.3
TG	113 ± 61		109 ± 50
LDL-C	110 ± 39	< #	127 ± 27
PWV	1721 ± 399		1664 ± 422
ABI	1.09 ± 0.11		1.09 ± 0.07
hs-CRP	0.08 ± 0.17		0.09 ± 0.17

*p<0.05, #p<0.01, # #p<0.001

表6 高血圧の有無による比較検討

HT(No)	+(81)		-(200)
Age	67 ± 8	> *	63 ± 10
BMI	23.4 ± 2.9		22.6 ± 3.2
Smoking	12.3%		10.0%
Alcohol	14.8%		14.5%
IHD	40.7%	> *	27.5%
DM	16.0%		9.5%
HL	38.3%		32.5%
BP	146 ± 15/85 ± 8	> #	124 ± 18/75 ± 7
MBP	109 ± 10	> *	95 ± 10
TC	200 ± 28		200 ± 32
HDL-C	51.9 ± 14.4		52.1 ± 14.5
TG	122 ± 58	> *	105 ± 49
LDL-C	125 ± 27		126 ± 30
PWV	1940 ± 392	> #	1584 ± 369
ABI	1.09 ± 0.08		1.09 ± 0.08
hs-CRP	0.10 ± 0.21		0.08 ± 0.16

*p<0.05, #p<0.01

な炎症陰性群0.01mg/dl以下群と陽性群0.10mg/dl以上に分け比較を行った(表13)。炎症反応陽性群は軽度肥満傾向で喫煙者が多く、PWVは高値を示し、合併疾患としてはIHDが高頻度であり、男女間での差は両群になかった。また、その他のパラメーター間において低HDL-C/高TGレベルを認めた。

さらに、これらのサンプルより各パラメーター間の単相関係数を比較検討した(表14)。PWVは年齢、BMIおよび血圧と正相関を示し、TCとLDL-Cとは負相関関係であった。ABIと各パラメーター間には有意の関

連は認められず、hs-CRPはHDL-CおよびTCとの間に負相関を示した。

考 察

近年、生活習慣病であるとされている多因子疾患、すなわち、動脈硬化性疾患におけるPWVの意義が認められ、多くの報告¹⁰⁻¹⁴がなされている。健常者および健診集団におけるPWV⁹において、そのレベルを規定する因子としては加齢、血圧、性別、食生活および運動と

表7 糖尿病の有無による比較検討

DM(No)	+(36)		-(245)
Age	68±9	> *	64±10
BMI	23.8±3.5	> *	22.6±3.2
Smoking	5.6%		11.4%
Alcohol	13.9%		15.5%
HT	36.1%		27.8%
IHD	38.9%		26.9%
HL	38.9%		33.5%
BP	141±19/81±9	> *	130±17/77±12
MBP	104±12		98±12
TC	201±29		200±30
HDL-C	55.4±14.1		52.0±14.4
TG	119±65		109±50
LDL-C	120±26		127±28
PWV	1984±382	> # #	1635±390
ABI	1.09±0.10		1.09±0.07
hs-CRP	0.10±0.21		0.09±0.17

*p<0.01, # #p<0.005

表9 HDL-Cレベルによる比較検討

HDL-C(No)	39mg/dl(61)		60mg/dl(78)
Age	64±10		63±11
BMI	23.6±3.2	> *	22.0±3.2
Tabaco	13.4%		7.7%
Alcohol	11.5%		14.1%
HT	31.1%		28.2%
IHD	19.7%	< *	38.5%
DM	6.6%	< *	15.4%
BP	131±16/79±8		129±18/77±10
TC	191±32		207±32
HDL-C	34.5±3.8	< # #	69.8±10.3
TG	150±57	> #	84±32
LDL-C	125±30		121±29
PWV	1688±495		1610±390
ABI	1.09±0.06		1.08±0.07
hs-CRP	0.15±0.27	> *	0.06±0.14

*p<0.05, #p<0.005, # #p<0.001,

表8 高TC血症の有無による比較検討

HyerTCnemia(No)	+(65)		-(205)
Age	64.5±8.4		64.3±10.2
BMI	23.3±3.1		22.6±3.1
Smoking	3.9%	< *	13.0%
Alcohol	10.5%		17.0%
HT	28.9%		28.8%
IHD	35.5%		30.7%
DM	13.2%		12.7%
BP	134±17/79±9		131±18/77±12
MBP	100±11		97±12
TC	234±31	> # #	187±24
HDL-C	56.0±14.5		51.0±14.2
TG	115±47		109±54
LDL-C	151±26	> *	115±24
PWV	1616±323		1693±439
ABI	1.06±0.12		1.09±0.08
hs-CRP	0.07±0.14		0.09±0.16

*p<0.05, # #p<0.001

表10 LDL-Cレベルによる比較検討

LDL-C(No)	<100(51)		150(50)
Age	63±14		63±9
BMI	22.0±3.8		23.2±3.0
Tabaco	22.0%	> #	3.8%
Alcohol	28.0%	> #	9.4%
HT	26.0%		22.6%
IHD	28.0%		26.4%
DM	9.8%		11.3%
BP	131±17/78±9		132±17/79±8
TC	158±19	< # #	233±35
HDL-C	53.3±17	< #	66.0±13.1
TG	108±63		111±45
LDL-C	83±14	< # #	166±13
PWV	1737±451	> #	1606±370
ABI	1.09±0.10		1.05±0.16
hs-CRP	0.12±0.27		0.08±0.15

#p<0.05, # #p<0.001

表11 PWV レベルによる比較検討

PWV(No)	< 130(48)		2000 (49)
Age	55 ± 8	< # #	72 ± 7
BMI	22.2 ± 3.4		22.4 ± 3.3
Tabaco	10.4%		14.3%
Alcohol	14.6%		16.3%
HT	4.2%	< # #	59.2%
IHD	25.0%	< #	42.9%
DM	2.1%	< # #	30.6%
HL	31.3%		26.7%
BP	113 ± 11 / 69 ± 7	< # #	148 ± 17 / 85 ± 9
TC	200 ± 33		192 ± 37
HDL-C	53.7 ± 15.3		50.5 ± 14.6
TG	93 ± 41		114 ± 52
LDL-C	128 ± 32		117 ± 33
PWV	1148 ± 135	< # #	2319 ± 278
ABI	1.05 ± 0.15		1.09 ± 0.08
hs-CRP	0.08 ± 0.15		0.08 ± 0.14

P < 0.005, ## P < 0.001

表13 hs-CRP レベルによる比較検討

hs-CRP(No)	0.01(41)		0.10 (44)
Age	62 ± 12		65 ± 10
BMI	21.4 ± 2.7	< #	23.9 ± 3.3
Tabaco	9.8%	< *	22.7%
Alcohol	17.0%		15.9%
HT	22.0%		31.8%
IHD	14.6%	< #	43.2%
DM	4.8%		13.6%
HL	26.8%		29.5%
BP	129 ± 19 / 74 ± 10		130 ± 13 / 74 ± 18
TC	196 ± 28		194 ± 30
HDL-C	59.3 ± 14.4	> #	46.9 ± 14.8
TG	78 ± 32	< #	126 ± 31
LDL-C	121 ± 28		122 ± 31
PWV	1591 ± 419	< # #	1711 ± 420
ABI	1.11 ± 0.05		1.09 ± 0.08
hs-CRP	0.01 ± 0	< # #	0.26 ± 0.21

P < 0.005, ## P < 0.001

表12 ABI レベルによる比較検討

ABI(No)	< 1.0(18)		1.18 (26)
Age	71 ± 10	> * *	63 ± 8
BMI	21.1 ± 4.7	< * *	23.7 ± 2.7
Smoking	16.7%		25.0%
Alcohol	16.7%		25.9%
HT	32.7%		22.2%
IHD	38.9%		37.0%
DM	22.2%		37.0%
HL	38.0%		34.6%
BP	138 ± 20 / 78 ± 11		127 ± 17 / 77 ± 9
TC	201 ± 33		193 ± 29
HDL-C	52.4 ± 15.4		53.2 ± 14.8
TG	103 ± 59		97 ± 46
LDL-C	125 ± 27		121 ± 32
PWV	1791 ± 445		1681 ± 460
ABI	0.91 ± 0.10	< # #	1.20 ± 0.02
hs-CRP	0.11 ± 0.19	> *	0.04 ± 0.05

* p < 0.1, * * p < 0.05, # # p < 0.005

表14 各パラメーターにおける相関関係

Age - hs-CRP	r = - 0.019
Age - PWV	r = + 0.264 (p < 0.005)
Age - ABI	r = - 0.070
Age - MBP	r = + 0.251 (p < 0.005)
BMI - hs-CRP	r = + 0.011
BMI - PWV	r = + 0.161 (p < 0.05)
BP - hs-CRP	r = - 0.018
BP - PWV	r = + 0.549 / + 0.536 (p < 0.001) *
BP - ABI	r = - 0.002 / 0.001 *
hs-CRP - PWV	r = + 0.049
hs-CRP - ABI	r = + 0.026
hs-CRP - HDL-C	r = - 0.126 (p < 0.05)
hs-CRP - LDL-C	r = - 0.001
hs-CRP - TC	r = - 0.170 (p < 0.01)
hs-CRP - TG	r = + 0.017
HDL-C - PWV	r = - 0.001
LDL-C - PWV	r = - 0.132 (p < 0.05)
PWV - ABI	r = + 0.02
PWV - TC	r = - 0.124 (p < 0.05)

* SP/DP

の関与¹²⁾が認められている。他方、動脈硬化性疾患の原因となる高血圧、糖尿病および高脂血症などに関しても多くの報告¹³⁻¹⁷⁾がある。今回行った対象集団には薬物治療中の患者も含まれており、性別も女性が多かった。しかし、当科外来集団としては年齢およびBMIに差異はなく、その点、分散は少ないと考えられる。一般的に喫煙および飲酒者は男性が多く、これらもPWVやhs-CRPに反映している可能性があり、高齢喫煙者で動脈の伸展性の低下が報告^{13,15,16)}されている。また、今回の検討においてもPWVとBMIが正相関し、PWVは年齢および

血圧依存性を認めたことは、集団が正規分布をしていると推察される。しかしながら、高度の閉塞性動脈硬化性疾患では低値を認めることが知られている¹⁷⁾。山科⁹⁾からの多数の健診集団のPWV値は50歳台(男/女)1280/1221, 60歳台1392/1370, 70歳台1553/1552cm/secであり、各年代において当科の計測結果の方が200~300cm/sec高値を示した。その理由としては対象に動脈硬化性疾患患者が含まれているためと思われる。Franklin¹²⁾ら

は拡張期血圧と虚血性心疾患発生頻度は負相関関係を示すとし、60歳以上になると脈圧が重要視されが表2のごとく80歳以上では両者とも低下し、PWVは漸増した。Asmarら^{11,18)}は $PWV(m/s) = 0.07 \times \text{収縮期血圧}(mmHg) + 0.09 \times \text{年齢} - 4.3$ の模式を示しており、この測定式からは血圧および年齢依存性ということになる。

次に、動脈硬化性疾患の有無の観点よりこれらの検討を行ってみると、HT、ST変化群およびDMに共通した変化として認められたパラメーターはPWVのみであった。とくに、心電図変化群においての解析では特徴的であり、HTおよびDMのPWVやABIには他の因子の介在が推察され、これらはPWVが動脈硬化性疾患の独立した危険因子¹³⁾としての指標となるかもしれない。PWVは血管硬化度を機能的に観察したものであり、atherosclerosisのうちsclerosisの評価を行うもので、疾患の発病に最も関係するatherosisを判断するものではないが、sclerosisはatherosisの進行、発病と平行しているとされている⁹⁾。従って、HT、IHDおよびDMの合併症例において、PWV高値はatherosclerosisが進行しているものと考えられる。他方、動脈硬化の病態因子とされているLDL-CとPWVが相関しないとの報告^{6,14,19)}もあり、本研究においても治療中の対象が含まれているとはいえ関連性は認められず、その背景の解析が必要と思われる。

さらに、近年、粥状動脈硬化巣にマクロファージやリンパ球の細胞浸潤^{1-3,20-22)}があり、急性期反応物質であるCRP⁴⁻⁶⁾やSerum Amyloid A Protein²³⁾との関連が注目をあび^{24,25)}、独立した危険因子として、そのランク^{4,5)}分類もされている。これら、病巣におけるCRPは病変部位内膜表面に受容体があり、単球遊走はCRP濃度依存性でopsonin効果²¹⁾としてマクロファージの貪食を刺激し、サイトカインが分泌される²⁰⁾。今回の検討でhs-CRPと関連があったパラメーターは性別、喫煙およびTCとHDL-C(負相関)であった。また、Pleiotropic effectsを有するスタチン剤は高脂血症の治療に使用されているが^{4,26,27)}、すでに報告^{6,27)}されているようにHDL-Cとhs-CRPが負相関関係を示したことは対象母集団の均一性が推察される。低HDL-C血症は虚血性心疾患の重要な危険因子とされているが、その背景に性別、喫煙およびCRPの関与が考えられる。他方、臨床的に慢性疾患の代表である慢性関節リウマチは心血管イベントの高リスクとされている²⁸⁾。また、Bermudez²⁹⁾らは健常女性におけるIL-6とCRPとの関係から、その危険因子は年

齢、BMI、血圧、HDL-C、喫煙、HRTと報告し、CRPとTCとの関連は少ないとしている。

さて、次に、PWVとhs-CRPとの関連であるがその報告^{13,27,30)}は少ない。動脈硬化関連因子として246項目が報告⁴¹⁾され、今回、両者に共通して認められた負のパラメーターはTCであったが、松岡¹³⁾はPWVとhs-CRPおよび酸化ストレスの指標としての8-OHdGとの正相関を示している。すなわち、高齢者ではTCおよびHDL-Cは減少傾向を示し^{32,33)}、細菌やウイルスに対する免疫反応の変化は炎症反応を惹起し、その上流にある共通因子は加齢で、PWVはそれと相関性を示した。従って、単なる軽度TC血症は動脈硬化の一次的リスクファクターとならないかも知れない^{5,6)}。著者らもすでに報告しているように心筋梗塞例に高TC血症は少なく、低HDL-Cおよび高TG血症が認められ³²⁾、J-LIT³⁴⁾では、心血管イベントの一次および二次予防に対してはHDL-Cの関与が大きく、他方、血中脂質よりhs-CRPやt-PAなどが重要視されつつあり³⁵⁾、HDL-Cとhs-CRPは負相関を示した。さらに、最近、脂肪細胞の多彩な作用が報告³⁶⁾され、BMIとPWVが正相関を示したことに興味もたれる。また、日常生活上、とくに喫煙²⁹⁾および運動³⁷⁾や食事³⁸⁾もこれらの因子におおきく関与していると推察される。

(なお、本論文要旨は阿南医報、141:23-28,2003において報告した)

謝 辞

本論文作成にあたり御協力いただいた日本コーリンおよび三共製薬の各位に深謝します。

文 献

- 1) Hansson, GK., Jonasson, L., Seifert, PS. and Stemme, S.: Immune mechanisms in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 9: 567-578, 1989
- 2) Danesh, J., Collins, R. and Peto, R.: Chronic infections and coronary heart disease: is there a link?. *Lancet*, 350: 430-436, 1997
- 3) Ross, R.: Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N. Eng. J. Med.*, 340: 115-126, 1999
- 4) Ridker, PM., Rifai, N., Pfeffer, MA., Sacks, FM., *et al*: Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with

- average cholesterol levels. *Circulation* ,98 : 893 844 , 1998
- 5) Ridker, PM. : High-sensitive C-reactive protein : potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* , 103 : 1813 1818 2003
- 6) 斎藤憲佑 : 高感度 CRP 測定法と新しい展開 . *Lab. Clin. Pract.*, 20 : 10 16 2002
- 7) Blacher, J., Guerin, AP., Pannier, B., Marchais, SJ., *et al.* : Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* ,99 : 2434 2439 ,1999
- 8) Asmar, R., Topouchian, J., Pannier, B., Benetos, A., *et al.* : Pulse wave velocity as end-point in large-scale interventional trial. The Complior study, Scientific, Quality control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J. Hypertens.*, 19 : 813 818 2001
- 9) 山科 章 , 富山博史 : 健診ならびに人間ドックにおける意義 . 脈波速度 (小澤利男 , 益田善昭 編) , メジカルビュー社 , 東京 , 2001 pp .120 126
- 10) Simon, AC., Levenson, J., Bouthier, J., Safer, ME., *et al.* : Evidence of early degenerative change in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension* , 7 : 675 680 ,1985
- 11) Asmar, R., Benetos, A., London, G., Hugue, G., *et al.* : Aortic distensibility in normo-tensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Press* 4 : 48 59 ,1995
- 12) Franklin, SS., Larson, MG., Khan, SA., Wong, ND., *et al.* : Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging ? . Framingham heart study. *Circulation* ,103 : 1245 1249 2001
- 13) 松岡秀洋 : 全身血管傷害因子としてのPWV . 消化器疾患と動脈硬化 (中沢三郎 編) , 杏林書院 . 東京 , 2002 pp 29 36
- 14) London, GM., Guerin, AP., Pannier, B., Marchais, SJ., *et al.* : Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertension* 26 : 514 519 ,1995
- 15) Avolio, AP., Chen, SG., Wang, RP., Zhang, CL., *et al.* : Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern chinese urban community. *Circulation* .68 : 50 58 ,1983
- 16) Breithaupt-Grogler, K., Ling, M., Boudoulas, H., Belz, GG., *et al.* : Prospective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. *Circulation* ,96 : 2649 2655 ,1997
- 17) Meaume, S., Rudnichi, A., Lynch, A., Bussy, C., *et al.* : Aortic pulse wave velocity as a maker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old. *J. Hypertens.*, 19 : 871 877 2001
- 18) Asmar, J., Ruidavets, JB., Chamontion, B., Drouet, L., *et al.* : Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J. Hypertens.*, 19 : 381 387 2001
- 19) Lehmann, ED., Watts, GF., Fatemi-Langroudi, B., and Gosling, RG. : Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin. Sci.*, 83 : 717 721 ,1992
- 20) Pasceri, V., Willerson, JT. and Yeh, ETH. : Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* ,102 : 2165 2168 2000
- 21) Torzewski, J., Torzewski, M., Bowyer, DE., Frohlich, M., *et al.* : C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerosis lesions of human coronary arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 18 : 1386 1392 ,1998
- 22) Zwaka, TP., Hombach, V. and Torzewski, J. : C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* ,103 : 1194 1197 2001
- 23) Liuzzo, G., Biasucci, LM., Gallmore, JR., Grillo, RL., *et al.* : The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N. Engl. J. Med.*, 331 : 417 424 ,1994
- 24) Yamada, S., Gotho, T., nakashima, Y., kayaba, K., *et al.* : Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerosis risk factors in a japanese population. *Am. J. Epidemiol.*, 153 : 1183 1190 2001
- 25) Hak, AE., Stehouwer, CDA., Bots, ML., Polderman, KH., *et al.* : Association of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy middle-aged women. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 19 : 1986 1991 , 1999

- 26) Freeman, DJ., Norrie, J., Sattar, N., Neel, RDG., *et al.* : Pravastatin and the development of diabetes mellitus. *Circulation* ,103 : 357 366 2001
- 27) 仲野 元, 松崎千絵, 武藤 浩, 藤代健太郎 他 : 高コレステロール血症患者における HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチンの抗動脈硬化作用 : hs-CRP と PWV 改善硬化の検討 . *Prog. Med.*, 23 : 115 119 2003
- 28) Wong, M., Toh, L., Wilson, A., Rowley, K., *et al.* : Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis. Rheum.*, 48 : 81 89 2003
- 29) Bermudez, EA., Rifai, N., Buring, L., Manson, JA., *et al.* : Interrelationships among circulating interleukin 6, C-reactive protein and traditional cardiovascular risk factor in women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22 : 1668 1678 2002
- 30) 大畑純一, 斉藤重幸, 大西浩文, 磯部 健 他 : 動脈硬化における脈圧の関与と血中高感度 CRP の関連についての疫学的断面成績 . *日老医学会誌* ,35 : 135 2002
- 31) 中島久実子, 秦 葭哉 : 動脈硬化性疾患の関連因子と危険因子 . *Geriat. Med.*, 39 : 975 982 2001
- 32) 三谷裕昭, 三木延茂, 石本武男, 溝淵津紀 他 : 虚血性心疾患患者の血中各種脂質レベルに関する臨床的検討 . *基礎と臨床* ,15 : 274 282 ,1981
- 33) 三谷裕昭, 竹内道子, 溝淵茂樹, 桜井えつ 他 : 高齢者の血中各種脂質レベルに関する臨床的検討 . *Geriat. Med.*, 22 : 1360 1364 ,1984
- 34) 馬淵 宏 : J-LIT に基づいたグローバルリスクの評価 . *Lipid* ,14 : 267 275 2003
- 35) Soeki, S., Tamura, Y., Shinihara, H., Yanaka, H., *et al.* : Fibrinolytic factors, serum lipid and C-reactive protein predicting cardiac events in Japanese patients with coronary arteriosclerosis lesions. *Jap. Cir. J.*, 63 : 976 980 ,1999
- 36) 松澤佑次 : Multiple risk factor clustering syndrome と動脈硬化 . *Atherothrombosis* 5 : 19 25 2002
- 37) Bertovic, DA., Waddell, TK., Gatzka, CD., Cameron, JD., *et al.* : Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high pulse pressure. *Hypertension* ,33 : 1385 1391 ,1999
- 38) Nestel, PJ., Yamashita, T., Sasahara, T., Pomeroy, SE., *et al.* : Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and premenopausal women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17 : 3392 3398 ,1997

A clinical study on PWV, ABI and hs-CRP of the group medical examination

Hiroaki Mitani

Mitani Clinic, Anan-shi, Tokushima, Japan

SUMMARY

Atherosclerosis, especially, the pathogenesis of ischemic heart disease is exposed to attention the relations of chronic inflammations and its bio-maker. On the other hand, whether increased hs-CRP levels are also associated with PWV to indicate the development of symptomatic peripheral artery disease is unknown, and there are a few reports. In examination of 281 examples (age : 64.3 ± 10.0) PWV, ABI and hs-CRP with other clinical test's, such as BP, BMI, MBP, smoking and alcohol drinking rate, TC, HDL-C, TG, LDL-C were compared and estimated. As a results, PWV was positively related to BMI and there were depend on age and BP respectively, in constant, PWV and serum lipid levels was a little relevance. In hs-CRP positive group, obesity and smoking rate were high, and these indicated low-HDL-C nemia/hyper-TG nemia, furthermore the complication of ischemic heart disease were high frequency. Although there were not recognized a correlation with PWV and hs-CRP

Accordingly, it is thought that PWV and hs-CRP in atherosclerosis separate from each clinical risk factors, and the findings of serum TC levels may be concerned with the secondary participations to these pathogenesis.

Key words : atherosclerosis, hs-CRP, PWV, ABI

原 著 (第11回徳島医学会賞受賞論文)

アレルギー別にみた, I型アレルギーの発症とアレルギーマーチに関する研究

松岡 優, 吉村 栄子, 伊勢 正夫, 久保 雅宏, 山下 和子
徳島市民病院小児科

(平成15年9月8日受付)

(平成15年9月24日受理)

生後3ヵ月から18歳までにアレルギー症状を示した1,029名において, I型アレルギーの発症とアレルギーマーチについて検討した。その結果, アトピー性皮膚炎と気管支喘息, 気管支喘息とアレルギー性鼻炎は互いに関連していた。また, 生後4ヵ月から5ヵ月の乳児期早期より, ハウスダスト, ダニ, 犬, 猫, スギ花粉に対する特異IgE抗体を認め, 1980年代よりも感作がより若年化していた。そして食物抗原, 吸入抗原そして接触抗原に対する感作は互いにリンクし, 多項目抗原化に関係していると思われた。

近年, アレルギー疾患が増加していることが多く指摘されている¹⁻⁶⁾。我々は小児期にもアレルギー疾患が増加していることを示した¹⁾が, 今回, アレルギー感作の若年化およびアレルギーマーチ, アレルギー連鎖について検討したので報告する。

対象および方法

生後3ヵ月から18歳までにアレルギー症状を示し, 当院小児科受診した1,029名において, アレルギーの家族歴, アレルギー症状などの臨床像, 非特異的IgEおよび特異IgE値を検討した。年齢区分は生後3ヵ月から6ヵ月未満児が25名, 6ヵ月から1歳未満児が80名, 1歳から2歳未満児が158名, 2歳から3歳未満児が136名, 3歳から5歳未満児が221名, 5歳から8歳未満児が171名, 8歳から12歳未満児が157名, 12歳から18歳未満児が81名です。測定した特異抗原はハウスダスト, ダニ, 卵白, 牛乳, 大豆, 小麦, ネコ, 犬, スギ, ヒノキ, カモガヤ, カンジダ, アスペルギルスである。そして血液中の好酸球, 単球およびその比を測定した。

結果および考察

1. アレルギーの家族歴について

生後3ヵ月から6ヵ月未満児の約76%がアレルギーの家族歴を持っていた(表1)。アレルギーの家族歴を有する率は加齢に伴い減少し, 12歳から18歳未満は40%であった。すなわち, 発症が年少ほどアレルギーの遺伝的要素が強いことを示唆している。この成績は従来の成績と同様である²⁾。アレルギー体質やアトピー素因は遺伝子によるものであり, 現在多因子遺伝であると推測されている³⁾。一般に両親にアレルギー疾患を持つ頻度は約40%から50%であり¹⁾, 乳幼児期に発症する児は環境因子よりも遺伝因子が強く関与していると思われる。特に母親のアレルギー歴と児のアレルギー発症とは強く関係している⁴⁾。

家族のアレルギー歴から, アトピー性皮膚炎と喘息の関係を見ると, 両疾患を伴う方がアトピー性皮膚炎や気管支喘息単独よりも家族歴が高頻度であった(表2)。

2. 年齢別アレルギー疾患の頻度

生後3ヵ月から6ヵ月未満児のアレルギー疾患はアトピー性皮膚炎が60%と最も多く, ついで喘息様気管支炎であった(表1)。加齢に伴い, アトピー性皮膚炎よりも気管支喘息が増加し, 1歳児では気管支喘息が60%と優位を占めた。さらに12歳から18歳の思春期になるとアレルギー性鼻炎が増加し, 気管支喘息(51%)についてアレルギー性鼻炎が2位(46%)になっていた。また, 1歳以上になると, アトピー性皮膚炎と気管支喘息の合併も多く全アレルギー疾患の約10%を占めた。年齢的に見ると1歳から2歳で気管支喘息とアトピー性皮膚炎の合併は13%であり, 12年前に発表された馬場先生の成績²⁾, 14%とほぼ同じである。また, 12歳から13歳児も

ほぼ同じ比率であった(12%:11%)。すなわち、アトピー性皮膚炎と喘息の連鎖から見たアレルギーマーチは今日も同じと思われた。

次に、気管支喘息とアレルギー性鼻炎との連鎖からみると、両者の合併は8歳以上になると約20%を占めた(表1)。年齢別に見ると1歳から2歳で気管支喘息とアレルギー性鼻炎の合併が1%、5歳から8歳で15%、12歳から18歳で20%であった。これは12年前の成績²⁾、0.8%、2.3%、6.0%に比べて高頻度であり、アレルギー性鼻炎への連鎖が増加していることを示している。また、今回の成績では生後6ヵ月から1歳未満児の4%がアレ

ルギー性鼻炎と喘息様気管支炎を合併し、若年化を示唆している。

1989年に馬場先生が提唱したアレルギーマーチは広く認められ、アトピー性皮膚炎から気管支喘息へと移行ないし合併した率は34%、逆に気管支喘息から見たアトピー性皮膚炎へ移行ないし合併した率は19%、気管支喘息からアレルギー性鼻炎に移行ないし合併した率は13%、逆にアレルギー性鼻炎から気管支喘息に移行ないし合併した率は38%と報告されている²⁾。

表1 年齢別臨床像およびIgE値

		3m 6m	6m 1Y	1Y 2Y	2Y 3Y	3Y 5Y	5Y 8Y	8Y 12Y	12Y 18Y
	総数	25	80	158	136	221	171	157	81
家族歴	なし	24%	39%	46%	46%	52%	57%	52%	60%
	あり	76%	61%	54%	52%	48%	43%	48%	40%
臨床像	喘息	28%	38%	60%	76%	74%	75%	77%	51%
	AD	60%	50%	34%	21%	18%	26%	23%	21%
	AD + 喘息	12%	5%	13%	10%	8%	15%	13%	12%
	AR	4%	5%	4%	4%	6%	23%	33%	46%
	AR + 喘息	0%	4%	1%	2%	5%	15%	24%	20%
	蕁麻疹	0%	3%	3%	2%	5%	5%	3%	6%
	食物	12%	9%	8%	3%	6%	4%	3%	0%
総 IgE	30未満	12%	18%	12%	9%	7%	2%	2%	2%
	30 - 100未満	52%	38%	35%	20%	20%	10%	10%	10%
	100 - 300未満	28%	34%	27%	36%	30%	34%	21%	21%
	300 - 1000未満	8%	11%	18%	26%	30%	28%	38%	38%
	1000以上	0%	0%	8%	9%	13%	25%	29%	29%
総 IgE	mean	114	140	240	388	498	752	892	1220
	SD	117	155	426	599	856	1070	1110	3281

AD: アトピー性皮膚炎, AR: アレルギー性鼻炎

表2 アトピー性皮膚炎と喘息間のアレルギーマーチについて

		1歳から3歳未満児			3歳から5歳未満児		
		AD only	喘息	AD + 喘息	AD only	喘息	AD + 喘息
	総数	50	121	23	21	114	19
家族歴	なし	54%	49%	43%	57%	60%	37%
	あり	46%	51%	57%	43%	40%	63%
総 IgE	30未満	10%	5%	26%	0%	2%	0%
	30 - 100未満	31%	21%	13%	10%	13%	5%
	100 - 300未満	29%	30%	39%	52%	27%	16%
	300 - 1000未満	20%	34%	13%	19%	38%	68%
	1000以上	10%	11%	9%	19%	20%	11%
総 IgE	mean ± SD	686 ± 1654	487 ± 927	314 ± 543	604 ± 897	689 ± 1063	497 ± 365
	(range)	(17 8850)	(7 8800)	(9 2000)	(30 3600)	(13 10000)	(37 1400)

3. 非特異的総 IgE 値の経年的変化について

生後3ヵ月から6ヵ月未満児の平均 IgE 値は 111 ± 117 U/ml であった(表1)。非特異的 IgE 値は加齢に伴い増加し、12歳から18歳の思春期になると平均 IgE 値が 1220 ± 3281 U/ml へと増加した(表1)。また、300U/ml を超える頻度も加齢に伴い増加し、12歳から18歳未満だと67%と高頻度であった(表1)。

なお、病院受診者でなく、一般児童の平均 IgE 値も経年的に高くなり、我々が調査した、1994年の11歳一般児童においても、IgE が300U/ml 以上を示した児童が27%もあった⁵⁾。それだけ、日本全体でアレルギー疾患が増加している^{1,6,7)}。

4. 特異 IgE から見た感作の始まり

表3に示すように卵など食物に対する特異 IgE 抗体は乳児期早期に高率であり、加齢に伴い低下するが、ハウスダスト、ダニ、ペット、真菌、花粉に対する特異 IgE 抗体の保有率は加齢に伴い高率であった。なお、食物抗原に対する抗体は生後3ヵ月未満でも出現するが、食物以外のハウスダスト、ダニ、ペット、真菌、花粉に対しては、生後3ヵ月以内に特異 IgE 抗体を認めた児はいなかった。一番早く抗体が出現した例を検討すると、ハウスダストやダニに対する特異 IgE 抗体は生後5ヵ月より認め(図1)、猫や犬に対する特異 IgE 抗体は生後4ヵ月より認め(図2)、カンジダに対する特異 IgE 抗体は生後11ヵ月から認めた(図3)。花粉に対する特異 IgE 抗体は生後5ヵ月から認める例があったが、多くは1歳過ぎからであった(図4)。なお、特異 IgE 値は0.7 u/ml 以上を陽性とした。

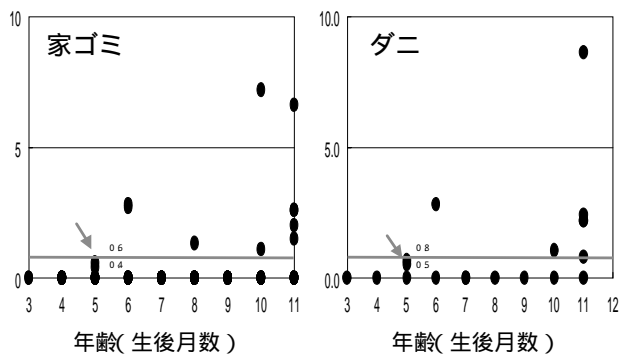


図1 家ゴミ、ダニに対する特異 IgE 抗体の出現 (IgE が10以上の例は表記していません。HD が3例14, 17, 44, D1 が2例14, 30)

12年前の成績²⁾と比べると、加齢による卵白やダニに対する特異 IgE 抗体陽性率の推移は同じであった(図5)。一方、スギに対する特異 IgE 抗体産生はより早期により高頻度であった(図6)。図6および表3に示すように乳幼児で既に特異 IgE 抗体を産生している所見はスギ花粉がアレルギー性鼻炎など花粉症だけでなく、アトピー性皮膚炎や気管支喘息の発症、増悪に関与していると思われる。従来、花粉への感作は3歳以降に増加する

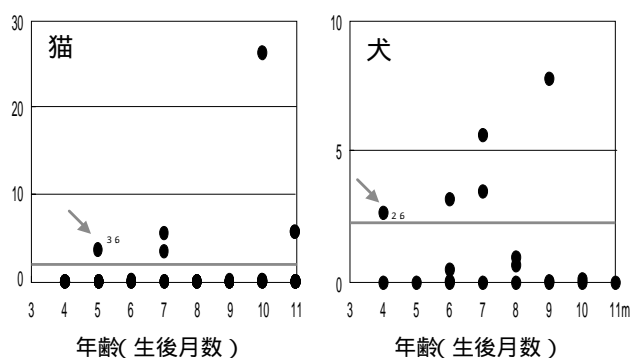


図2 生後1歳未満における猫、犬に対する特異 IgE 抗体の出現

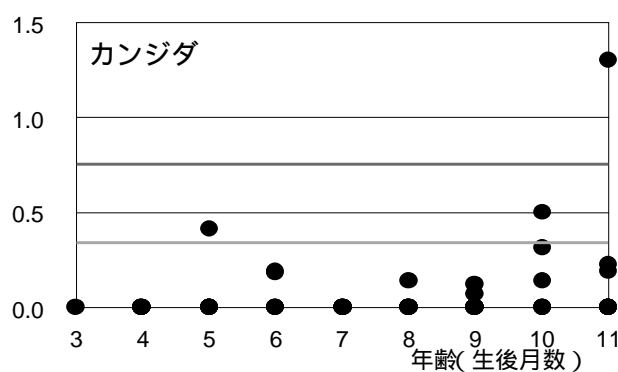


図3 生後1歳未満におけるカンジダに対する特異 IgE 抗体の出現

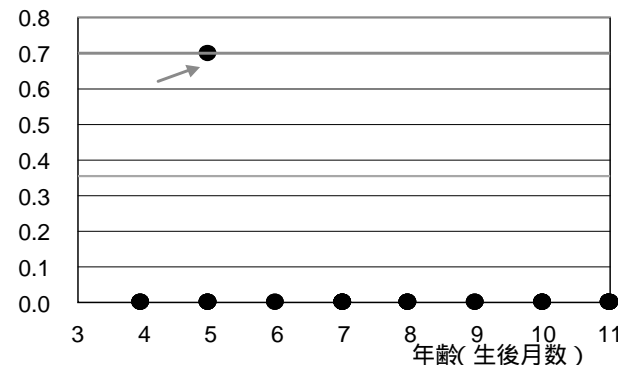


図4 生後1歳未満におけるスギに対する特異 IgE 抗体の出現

表3 年齢別、アレルギー疾患におけるIgE値

		3m 6m	6m 1Y	1Y 2Y	2Y 3Y	3Y 5Y	5Y 8Y	8Y 12Y	12Y 18Y
HD	0.7以下	100%	81%	54%	35%	19%	18%	12%	12%
	0.7 - 3.5未満	0%	11%	18%	13%	12%	6%	6%	6%
	3.5以上	0%	8%	28%	51%	69%	76%	82%	82%
D1	0.7以下	100%	90%	62%	36%	22%	17%	14%	14%
	0.7 - 3.5未満	0%	10%	12%	14%	11%	8%	6%	6%
	3.5以上	0%	0%	25%	50%	68%	75%	79%	79%
卵	0.7以下	40%	36%	50%	64%	75%	84%	95%	95%
	0.7 - 3.5未満	16%	33%	24%	23%	18%	14%	4%	4%
	3.5以上	44%	31%	26%	13%	7%	1%	2%	2%
牛乳	0.7以下	92%	86%	82%	88%	87%	93%	98%	98%
	0.7 - 3.5未満	4%	10%	11%	9%	10%	7%	2%	2%
	3.5以上	4%	4%	7%	3%	3%	0%	0%	0%
大豆	0.7以下	96%	95%	90%	92%	95%	96%	94%	94%
	0.7 - 3.5未満	4%	2%	5%	5%	3%	4%	6%	6%
	3.5以上	0%	3%	5%	3%	2%	0%	0%	0%
小麦	0.7以下	96%	87%	91%	91%	93%	96%	94%	94%
	0.7 - 3.5未満	0%	9%	5%	6%	6%	4%	4%	4%
	3.5以上	4%	4%	4%	3%	1%	0%	2%	2%
猫	0.7以下	92%	90%	94%	86%	81%	69%	58%	58%
	0.7 - 3.5未満	4%	2%	4%	5%	8%	13%	18%	18%
	3.5以上	4%	8%	2%	8%	11%	18%	25%	25%
犬	0.7以下	92%	89%	90%	89%	81%	71%	72%	72%
	0.7 - 3.5未満	8%	7%	7%	8%	9%	23%	21%	21%
	3.5以上	0%	4%	3%	4%	10%	6%	6%	6%
スギ	0.7以下	96%	98%	96%	87%	83%	74%	44%	44%
	0.7 - 3.5未満	4%	2%	1%	7%	15%	20%	22%	22%
	3.5以上	0%	0%	3%	7%	9%	25%	34%	34%
ヒノキ	0.7以下	100%	97%	97%	99%	94%	80%	75%	75%
	0.7 - 3.5未満	0%	3%	1%	1%	4%	15%	18%	18%
	3.5以上	0%	0%	1%	0%	1%	5%	8%	8%
かもがや	0.7以下					94%	80%	67%	67%
	0.7 - 3.5未満					4%	15%	12%	12%
	3.5以上					1%	5%	21%	21%
カンジダ	0.7以下	100%	98%	97%	94%	92%	92%	87%	87%
	0.7 - 3.5未満	0%	2%	2%	5%	8%	7%	11%	11%
	3.5以上	0%	0%	1%	1%	1%	1%	2%	2%
アスペルギルス	0.7以下	100%	100%	99%	92%	90%	85%	80%	80%
	0.7 - 3.5未満	0%	0%	1%	5%	5%	7%	8%	8%
	3.5以上	0%	0%	0%	3%	5%	8%	13%	13%
好酸球	500 <	76%	76%	81%	77%	77%	61%	58%	58%
	500 - 1000未満	20%	18%	14%	13%	18%	24%	26%	26%
	1000以上	4%	6%	5%	10%	5%	15%	16%	16%
eosi/mo	1 <	80%	87%	89%	81%	87%	78%	73%	73%
	1以上	20%	13%	11%	19%	13%	22%	27%	27%

とされているが²⁾、アレルギー体質を持つ保護者の増加、飛散するスギ花粉の増加そして換気の良い室内環境は花粉に対する感作の若年化に関係していると思われる。なお、ペットに対する古い成績はないが、今回の犬、猫の成績を図5に示した。

カンジダに対する特異IgE抗体陽性率は12年前よりもむしろ低下していたが、アスペルギルスに対する特異IgE抗体陽性率は高頻度であった。

5. 特異IgEからみたアレルギーマーチ（連鎖）

アトピー性皮膚炎に気管支喘息を合併する児はアトピー性皮膚炎単独児よりも家ゴミやアスペルギルス特異IgE抗体陽性（IgE>0.7u/ml以上）児が多く、気管支喘息発症に関与していると思われる（図7,8）。Wahnら⁸⁾は乳幼児期にダニやハウスダストなどに大量に曝されると、幼児期に気管支喘息を発症するリスクが極めて高まると報告している。1～2歳から3～4歳への移行で検討すると、アトピー性皮膚炎と気管支喘息の合併者

はスギに対して新たに感作される率がアトピー性皮膚炎単独者よりも高い（図9）。以上は乳児期から幼児期におけるアレルギー抗原に対する感作は他の抗原に対する抗体産生を容易にする連鎖があることを示唆する。

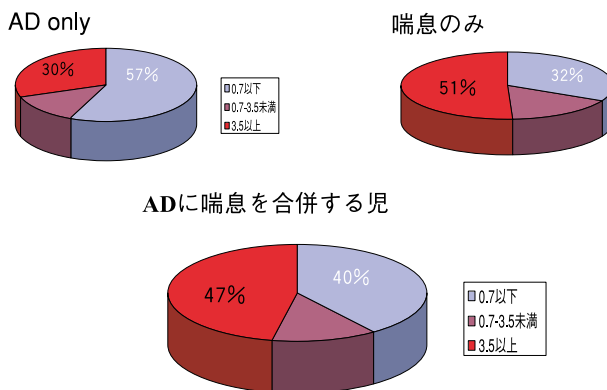


図7 アトピー性皮膚炎と喘息間のアレルギーマーチについて - HDの影響 - （1歳, 2歳児での検討）

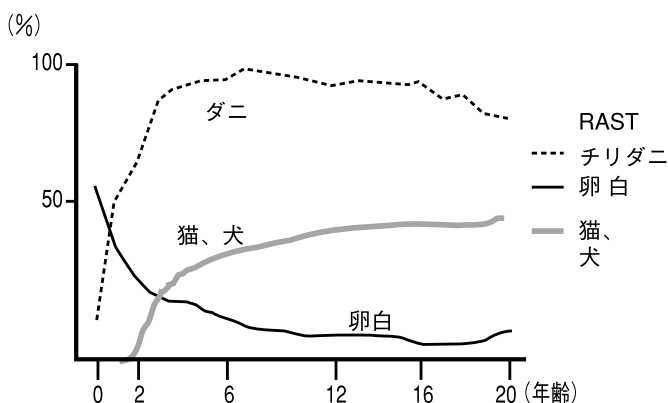


図5 アレルギー児における特異IgE値の加齢による差異

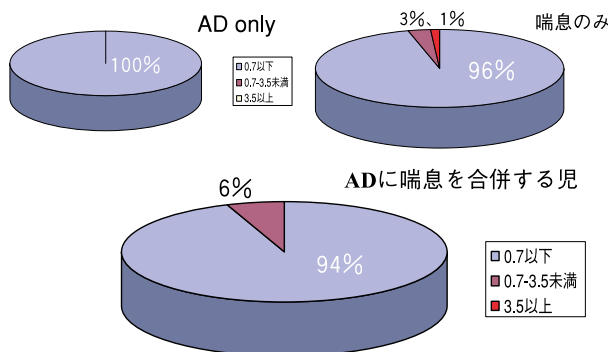


図8 アトピー性皮膚炎と喘息間のアレルギーマーチについて - アスペルギルスの影響 - （1歳, 2歳児での検討）

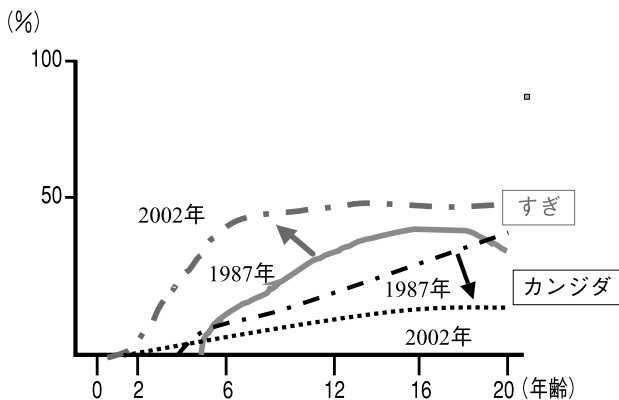


図6 アレルギー児における特異IgE値の加齢による差異

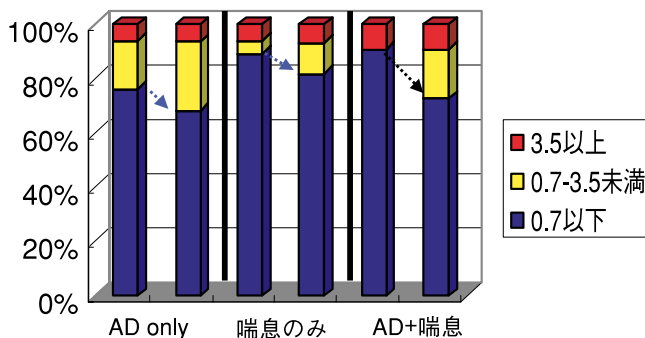


図9 アトピー性皮膚炎と喘息間のアレルギーマーチについて - スギの影響 - （1歳, 2歳児から3, 4歳児への移行の検討）

文 献

- 年生における IgE 値の検討, 第37回小児アレルギー学会, 11 3 2000
- 1) 徳島県児童生徒のアレルギー疾患に関する調査要綱, 徳島県教育委員会, 1997
 - 2) 馬場 実: アレルギーマーチ, 小児科臨床 61: 481-485, 1998
 - 3) 柴崎正修: アレルギー疾患発症に関する遺伝要因, 小児内科 35: 517-523, 2003
 - 4) 佐々木 聖: アレルギー疾患発症に関する胎内環境, 小児内科 35: 524-530, 2003
 - 5) 松岡優, 中山寛, 中川礼子, 宮本紀子 他: 小学6
 - 6) 望月博之, 森川昭廣: 喘息の有床率 - 小児喘息, 喘息 16: 21-26, 2003
 - 7) 占部和敬: アトピー性皮膚炎の疫学, 小児内科 35: 649-652
 - 8) Wahn, U., Lau, S., Bergmann, R.: Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first 3 years of life. J. Allergy Clin. Immunol., 99: 763-769, 1997

*Developing of allergy type I and allergy march based on each allergen**Suguru Matsuoka, Eiko Higashida, Masao Ise, Masahiro Kubo, and Kazuko Yamashita**Department of Pediatric Clinic, Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

We studied the onset of allergic diseases and allergy march in 1,029 children aged from 3 months-old to 18-years old.

A clinical study showed the close relationship between atopic dermatitis and asthma, and between asthma and allergic rhinitis. Specific IgE to house dust, mites, pets and pollen was recognized to be positive in early infants aged 4- or 5 months-old.

This finding is earlier than the previous report, indicate the recent increase of allergic disease. Allergy to food allergens, inhaled allergens and contact allergens are linked each other, and tend to be IgE-mediated sensitization to multiallergen.

Key words: IgE, allergy, allergen, allergy march

プロシーディング (第11回徳島医学会賞受賞論文)

嗅球におけるステロイド合成酵素の局在

清 蔭 恵 美, 樋 田 一 徳, 山 本 登 志 子, 石 村 和 敬

徳島大学医学部情報統合医学講座形態情報医学分野

(平成15年8月18日受付)

(平成15年8月20日受理)

ステロイドホルモンは副腎, 性腺などで産生・分泌される化学物質で, その多様な生理活性作用により生体の恒常性維持に寄与している。一方, これら末梢器官とは独立して中枢神経系で *de novo* 合成されるステロイド物質が存在し, 神経ステロイドと呼ばれて注目されている。しかしながらその存在意義は十分明らかになっていない。このため本研究では, 免疫組織化学法および生化学的手法を用いて, 中枢神経系の中でも特に構造と機能の対応が比較的容易な, ラット及びマウス嗅球におけるステロイド合成酵素の発現と局在について解析を行なった。

方 法

解析には, 生後3週から6週のウイスター系の雄及び雌ラットと, 生後3週から13週のC57BL/6系の雄及び雌マウスを用いた。一部は, 精巣, 卵巣, 下垂体を摘出した同系動物も解析した。

ステロイド合成酵素のうち, cholesterol side chain cleavage enzyme (P450_{sc}: cholesterol pregnenolone), 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ^5 isomerase (3 β -HSD: pregnenolone progesterone), 17 α -hydroxylase/C₁₇ C₂₀ lyase (P450_{c17}: progesterone androstenedione), 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β -HSD: androstenedione testosterone), 5 α -reductase (5 α R: testosterone 5 α -dihydrotestosterone) 及び aromatase (testosterone estradiol) の嗅球における発現を RT-PCR 法と Western blot 法で解析した。P450_{c17} と 17 β -HSD については, 薄層クロマトグラフィー法で酵素活性の検出を試みた。また, これら諸酵素に対する特異的抗体を用い, 各酵素の嗅球における局在を免疫組織化学的に解析した。

更に, 皮下埋込みペレットを用いて, 17 β -estradiol 投与によるこれら酵素の発現に対する影響を, RT-PCR 法

と Western blot 法で解析・検討した。

結 果

RT-PCR 法と Western blot 法による解析の結果, cholesterol から estradiol および 5 α -dihydrotestosterone (DHT) までの全てのステロイド合成系酵素の発現が, 嗅球において認められた。嗅球における酵素の発現は, 末梢の産生器官である精巣・卵巣・肝臓に比べ少ないものの, 雌雄ともに認められ, また性腺・下垂体を摘出した動物においても確認され, 末梢産生器官とは独立した神経ステロイドの嗅球における産生機構が示された。

これらステロイド合成酵素のうち, 17 β -HSD (testosterone 合成酵素) と P450_{c17} (性ステロイド合成 Key enzyme) については, ラット及びマウス嗅球において酵素活性も検出され, 嗅球における少なくとも progesterone から testosterone までの生合成能の存在が確認された。

次に, 各ステロイド合成酵素の特異的抗体を用いて, 免疫組織化学法によりこれらの酵素の局在を検討した。この結果, 5 α R を除く全ての酵素はニューロンに局在し, 少なくとも投射ニューロン (Mitral/Tufted cells) には全ての酵素が共存した。これに対して 5 α R は主にグリア (Ensheathing cells, Astrocytes, Oligodendrocytes) に存在し, 層による多様な局在性を示した。

更に, 皮下埋込みペレットによる 17 β -estradiol 持続投与の結果, 多くのステロイド合成酵素の発現は抑制されるものの, グリアに存在する 5 α R の発現は変化しないことが認められた。このことから, 嗅球に存在するステロイド合成酵素の発現は, 17 β -estradiol 投与により多様な影響を受けることが明らかとなった。

結 語

本研究により、嗅球における神経ステロイド合成能の存在が初めて明らかとなった。嗅覚は生殖と関係が深く、フェロモンを介した生殖生理機能はよく知られているが、本研究により、嗅覚機能に対するステロイドの関与が初めて具体的に示唆された。最近、海馬や小脳での神経ス

テロイドの存在が報告されているが、構造がより単純で、入力と出力が限定され、化学的感覚情報を処理する嗅球の、特定のニューロン（嗅覚情報を高次脳中枢へ伝える投射ニューロン）にステロイド合成酵素が局在することは、神経ステロイドの機能解明の上で意義深く、今後様々な解析の可能性が考えられる。

Localization of steroid-synthesizing enzymes in the olfactory bulb

Emi Kiyokage, Kazunori Toida, Toshiko Suzuki-Yamamoto, and Kazunori Ishimura

Department of Anatomy and Cell Biology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Neurosteroids are synthesized through mechanism at least partly independent of the peripheral steroidogenic glands, and their neurobiological actions seem to depend on the specific functions of various brain regions. However, little is known about neurosteroids function corresponding to specific structure and functions of the brain regions. Thus the present study analyzed localization of steroid-synthesizing enzymes in the rat and mouse olfactory bulb.

RT-PCR and Western-blotting indicated the possible presence of almost all enzymes of steroid synthesis from cholesterol to estradiol, that is, cholesterol side chain cleavage enzyme (P450_{scc}: cholesterol pregnenolone), 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ^5 - Δ^4 isomerase (3 β -HSD: pregnenolone progesterone), 17 α -hydroxylase/C₁₇-C₂₀ lyase (P450_{c17}: progesterone androstenedione), 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β -HSD: androstenedione testosterone), 5 α -reductase (5 α R: testosterone 5 α -dihydrotestosterone), and aromatase (testosterone estradiol). Immunohistochemistry confirmed that the 5 α -reductase was mainly in glial cells with various immunoreactivity and co-localization pattern, but other enzymes were in bulbar neurons, and at least co-localized in mitral/tufted cells. In addition, so far analyzed, enzymatic activities of P450_{c17} (a key enzyme in sex steroid synthesis) and 17 β -HSD were detected biochemically. These enzyme expression and activities were influenced under exposure of 17 β -estradiol with various degrees.

These findings indicated the presence of steroid-synthesizing activities, and thus of possible neurosteroid metabolism in the olfactory bulb.

Key words : neurosteroid, olfactory bulb, enzyme, steroid, immunohistochemistry, localization

備考：受賞対象となった研究内容は現在、他誌に投稿準備中のため、本誌編集委員会は徳島医学会賞贈と規程第2条「本賞は本会において優れた研究を発表し、かつ受賞後速やかに四国医学雑誌にその研究成果を原著、総説、プロシーディング等論文として発表する本会会員に授与する」にのっとりプロシーディングとして受理しました。

症例報告

集学的治療が奏効した進行腸間膜悪性リンパ腫の1例

大田 憲一¹⁾, 宮本 英典¹⁾, 山崎 眞一¹⁾, 広野 明²⁾

¹⁾ 徳島県立海部病院外科

²⁾ 同内科

(平成15年9月9日受付)

(平成15年9月24日受理)

腸間膜の悪性リンパ腫は比較的まれであり, 進行症例は予後が悪い。今回われわれは, 腸間膜悪性リンパ腫が原因となったイレウス症例に対しバイパス手術, 化学療法および放射線療法を組み合わせた治療が奏効し, 経過良好な1例を経験したので報告する。症例は67歳, 男性。腹痛, 嘔吐を主訴に来院。腹部CT上, 下行結腸を巻き込んだ soft tissue density の巨大腫瘍性病変が認められた。保存的治療ではイレウスの改善が望めなかったため開腹によりバイパス手術と腫瘍部の生検を行った。病理組織学的検査により悪性リンパ腫 (diffuse large B-cell Lymphoma) の診断を得た。International Prognostic Index (IPI) では high risk group に相当した。術後, 化学療法として THP-COP5クールおよび30Gy の放射線治療を行った。一連の治療に良く反応し自覚症状は著しく改善した。3年半経過の現在, CR が続いている。

腸間膜悪性リンパ腫は症状が乏しいことから, 早期発見, 術前診断が容易ではない。そのため, 一般に予後不良である。近年, 画像診断技術, 化学療法の進歩等により, 徐々に治療成績は向上しているが, 根治の得られることは少ない。今回, 我々は集学的治療により, 著効の得られている症例を経験したので, 考察を加えて報告する。

症 例

患者: 67歳, 男性

主訴: 腹痛, 嘔吐

現病歴: 1998年秋頃から軽い腹部の不快感を数回訴えていた。しかし, すぐに軽快していた。1999年4月上旬, 腹痛, 嘔吐があり通院による治療を続けていた。同

年6月中旬, 便通異常と左上腹部の鈍痛があるため, 大腸内視鏡検査を行ったが, 異常所見は認められなかった。その後も症状が続くため当院内科を受診し, 7月19日入院となった。

入院時現症: 身長162cm, 体重48kg。左上腹部に圧痛あり, 15×8cmの硬い腫瘤を触知した。肝脾腫は触知せず, 体表リンパ節腫大も認めなかった。

入院時検査所見 (表1): RBC $365 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hb11.8 g/dl, Ht35.3%と軽度の貧血を認めた。生化学所見ではLDH518U/l, BUN38.7mg/dl, Creatinine1.7mg/dl, CRP1.6mg/dlと高値を示した。その他の血算, 生化学検査所見には異常は認めなかった。腫瘍マーカーでは, Elastase1が726ng/dlと高値を示したが, CEA, CA19-9などは正

表1 入院時検査所見

末血検査		腫瘍マーカー	
RBC	$365 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Elastase1	726 ng/dl
Hb	11.8 g/dl	CA19-9	5 U/ml
Ht	35.3 %	CEA-IRMA	1.1 ng/ml
WBC	$6530 / \text{mm}^3$	SPan 1	3.0 U/ml
Plt	$35.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$		
生化学検査		末梢血リンパ球サブセット	
TP	6.7 g/dl	CD3	53 %
AST	25 U/l	CD4	33 %
ALT	13 U/l	CD8	29 %
LDH	518 U/l	CD14	0.8 %
T-bil	0.4 mg/dl	CD19	11 %
BUN	38.7 mg/dl	CD20	15 %
Cre	1.7 mg/dl	HLA-DR	30 %
Na	146 mEq/l	SmIgκ	4 %
K	4.2 mEq/l	SmIgλ	4 %
Cl	104 mEq/l		
CRP	1.6 mg/dl	尿検査	
s-AMY	173 U/l	尿蛋白 (-)	
FBS	126 mg/dl	尿潜血 (-)	

常域内であった。また末梢血リンパ球サブセットではCD19, CD20はともに正常範囲内であった。検尿はとくに異常を認めなかった。

胸部X線：縦隔・肺門リンパ節腫張は認めず、肺野に特記すべきことなかった。

腹部超音波所見：左上腹部に低エコーな巨大腫瘤を認め、左腎には軽度水腎症の所見があった。

腹部CT(図1A)：下行結腸を巻き込んで、腹腔内から後腹膜腔へ連続した soft tissue density の腫瘍性病変が認められた。肝脾腫はなかった。

上腸間膜動脈造影所見(図2)：腫瘤を触知した部位に一致して血管の圧排、伸展を認めた。腫瘍は hypovascular で、明らかな encasement や腫瘍濃染像は認められなかった。

以上から腹部腫瘍性病変に起因するイレウスと診断した。入院時から実施していた消化管減圧等の保存的治療では改善が得られなかったため、8月3日、腸閉塞解除と生検を目的として開腹手術を施行した。

手術所見：正中切開で開腹。腫瘍は上部小腸間膜を中心に空腸、下行結腸を巻き込んで一塊となっており、弾性硬で、可動性を認めなかった。さらに大動脈分岐部へ至る後腹膜腔へも浸潤を認めた。切除困難と判断し、小腸間膜部から腫瘍の生検を行った。結腸前胃空腸吻合(Brown 吻合付加)と横行結腸S状結腸側々吻合を行い、胃瘻を造設した。明らかな腹膜播種と思われる所見は認めなかった。

病理組織学的所見(図3)：腫瘍細胞は大型で核に切れ込みを持つものが認められた。免疫組織化学でL26(+), LCA(+), UCHL(-)であり, malignant lymphoma, non-Hodgkin, diffuse, large cell type, B-cell type と診断された。Cytokeratin (CAM52)(-)であった。

骨髓穿刺検査所見：骨髓細胞像では腫瘍細胞は認めず、特記すべき所見はなかった。

臨床経過：8月23日からTHP-COP(表2)による化学療法を開始し、3クール施行した。これによりCT(図1B)のように腫瘍径の縮小が見られた。化学療法の継続が有効と考えられたが、骨髓抑制が予測されたため、一旦、化学療法を休止して放射線治療を組み込む方針とし、L2～骨盤の高さで計30Gyの照射を施行した。それにより、腫瘍は明瞭には触知しなくなった。ガリウムシンチ(図4A)でも異常集積は認めなかった。約1カ月後、再び、上記THP-COPを2クール追加した。

以上の治療により治療開始直前3360U/mlと上昇していたsIL2Rは治療終了後には、623U/mlと低下し、腹部CT(図1C)でもmass lesionの消失が認められ、CRが得られた。

現在、治療終了後約3年半が経過し、外来で経過観察している。sIL2Rが715U/mlと軽度上昇を認めるが、腹部CT(図1D)、ガリウムシンチ(図4B)では再発所見は認めていない。いぜんCRが継続しているものと考えられる。バイパス手術に伴うblind loop syndromeによる便通異常や腹部膨満感をわずかに認めるが、

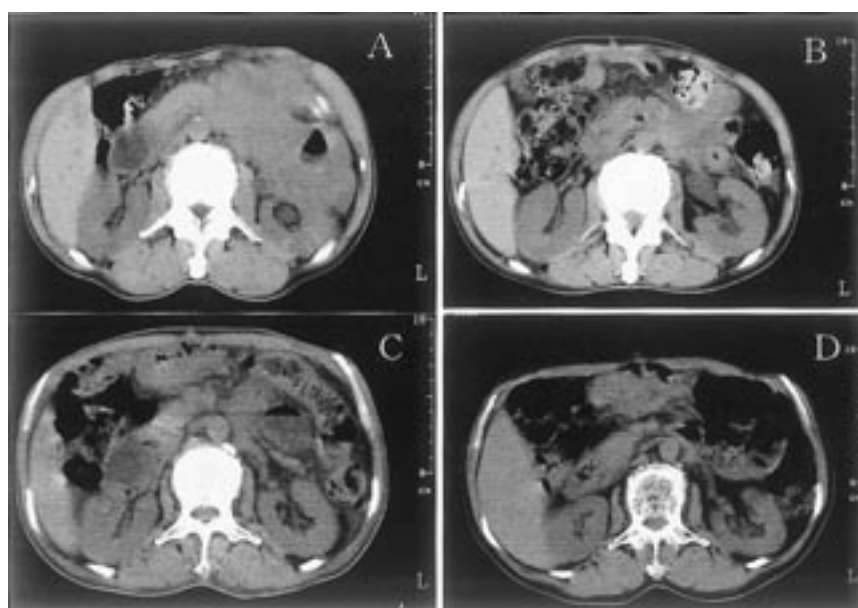


図1 腹部CT検査

- A) 治療開始前(入院時)：下行結腸を巻き込んで、腹腔内から後腹膜腔へ連続した soft tissue density の腫瘍性病変を認めた。左腎は軽度水腎症を呈した。
 B) 化学療法3クール施行後：mass lesionの縮小を認めた。
 C) 治療終了後2カ月経過：mass lesionは消失している。
 D) 治療終了後約3年半経過：再発は認めなかった。

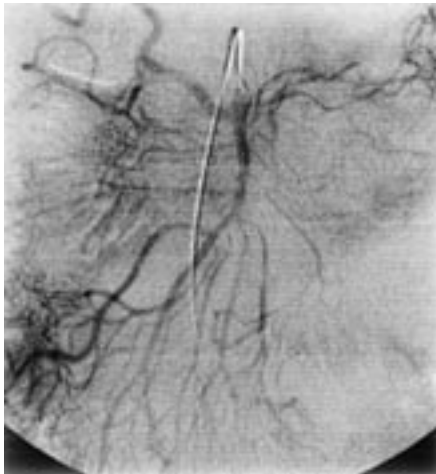


図2 上腸間膜動脈造影検査
腫瘍を触知した部位に一致して血管の圧排，伸展を認めた。腫瘍は hypovascular で，明らかな encasement や腫瘍濃染像は認められなかった。

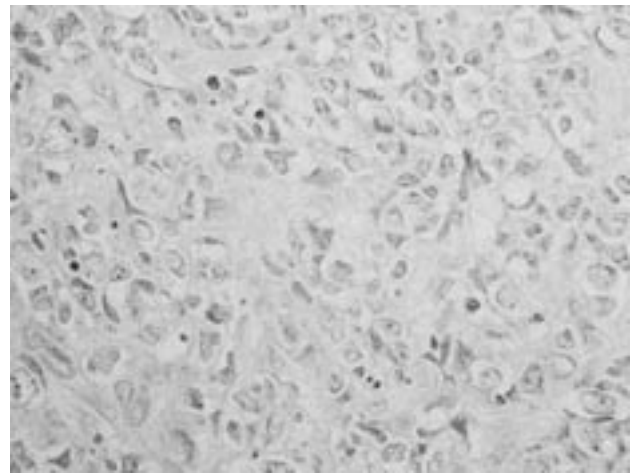


図3 病理組織学的所見 (HE × 400)
malignant lymphoma, non-Hodgkin, diffuse, large cell type, B cell type
腫瘍細胞は大型で核に切れ込みを持つものもあった。
免疫組織化学で L 2(+), LCA(+), UCHL(-)であった。

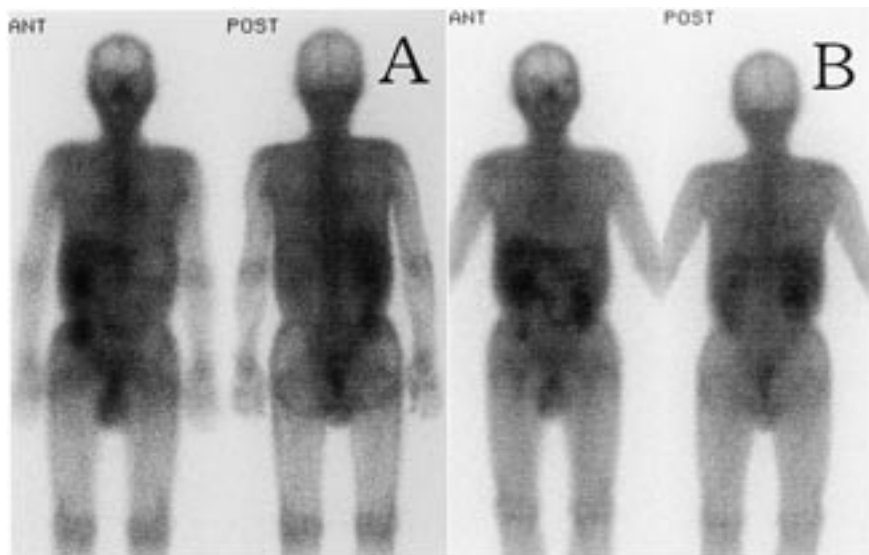


図4 ガリウムシンチグラム
異常集積は認められなかった。腸管への排泄のみである。
A) 放射線30Gy 照射後
B) 治療終了後3年半経過

表2 本症例での化学療法 (THP-COP 療法)

THP	50mg iv	第1日
CPA	500mg iv	第1日
VCR	2mg iv	第1日
PSL	50mgより始め漸減 po	第1～20日

以上を3週間毎に繰り返す

Performas Statusは1であり、QOLは良く保たれている。全身の栄養状態は良好である。

考 察

腸間膜原発悪性リンパ腫は全悪性リンパ腫の0.12%¹⁾を占めるに過ぎない希な疾患である。症状や所見に特有なものではなく、腹部腫瘍、腹痛、腹部膨満感等非特異的なものが多く、腫瘍がある程度の大きさに成長しないと症状を現さない症例が多い。解剖学的に生検は容易ではなく、手術前に確定診断がなされる症例は少ない。鬼塚ら²⁾によると術前に正診し得たのは本邦報告例で18%にすぎず、腹部腫瘍、腸間膜腫瘍、腸閉塞等と質的診断にまで至らない例が多い。診断手段としては、CT、MR、超音波等の画像診断法の発達がみられるが、いぜんとして、確定診断の時点ですでに進行例になっているものが多いのが実状である。今回の症例もイレウスを起こすまで、はっきりとした症状はなく、術前の質的診断は困難であった。あくまで補助的な検査ではあるが、ガリウムシンチを施行しておれば、悪性リンパ腫と他を鑑別する上で有用であったと思われる。画像所見ではCT上で腫瘍が上腸間膜動静脈と周囲脂肪組織を取り囲むように存在するsandwich signが本症を示唆する有力な所見とされている³⁾が、自験例では同signは認めなかった。

本症の確定診断には、通常、病理組織検査が必要となる。生検は必須の診断手技と考えられ、その方法としては、開腹下、腹腔鏡下のほか、超音波ガイド下、CTガイド下での経皮的アプローチ等が考えられる。馬場ら⁴⁾はCTガイド下経皮的生検でも組織量が十分に採取できれば、切除不能な腸間膜悪性リンパ腫に対して、グレード分類と治療法の選択を決定することが可能であると報告している。今回の症例ではイレウスを発症しており穿刺にリスクを伴うこと、仮にうまく穿刺出来たとしてもイレウス治療を急がねばならず、バイパス手術を目的とした開腹および術中生検は十分なる適応であったと考えられた。

手術に関しては、本邦報告手術症例を集計した長谷川らの報告⁵⁾によると、術式記載の明らかなもの45例のうち、62.2%で診断的治療を目的として腸管切除を伴う腫瘍切除がなされている。そして、37.8%で生検もしくは腫瘍の部分摘出のみとなっている。大月ら⁶⁾は左上腹部の巨大な腫瘍に対し、胃全摘、膵体尾部、脾、左結腸、左副腎、左腎合併切除および術後化学療法を施行したが、

術後6カ月で再発を認めた症例を報告している。多臓器合併切除例は少なく、他に1例あるのみである。一般に悪性リンパ腫は悪性腫瘍の中で最も化学療法によく反応すること、さらに最近の末梢血幹細胞移植を含めた多剤併用療法の着実な進歩を勘案すると、今後、手術治療の位置づけ・役割も変わっていく可能性があると思われる。

今回の症例ではバイパス手術を主目的とした開腹術を行った。術中生検組織よりdiffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)の確定診断を得た。DLBCLは非Hodgkinリンパ腫の30~40%を占めるもっとも頻度の高い病型である。本病型は適切な化学療法がなされた場合、好成績が期待でき得る腫瘍として化学療法の標的とされ、治療展開がなされている⁷⁾。

手術創の治癒した後、ただちに化学療法を行った。本症例はAnn Arbor分類(Costwolds修正案)による病期分類では、広範なリンパ節外組織への浸潤およびbulky disease最大径10cm以上の病変という基準により、II期に相当する進行症例である。また、悪性リンパ腫では臨床病期、年齢、Performance Status、血清LDH値および節外病変数の5因子より予後を予測する国際予後指標(International Prognostic Index: IPI)が最近提唱され、治療方針選択の指針となっている。今回の症例ではIPIは予後因子数が4でhigh risk groupであった。high risk例には通常量の化学療法の成績は不良である。本症例は化学療法としてTHP-COP療法を3クール施行し、30Gyの放射線照射をはさんで、再度、THP-COP療法2クールを追加実施した。THP-COP療法については北村⁸⁾がCHOP療法のadriamycinをpirarubicin (THP)に置き換えた高齢者用regimenでの成績からpreliminaryとした上で非常に有効と報告している。

悪性リンパ腫は全身病としての側面と局所病としての側面を合わせもつ疾患である。前者の部分には化学療法が、後者には放射線療法が中心的な治療となる。放射線治療は照射野外には原則として無効であるが、照射野内では化学療法と比較して、より効果が高い。1998年のSWOG (Southwest Oncology Group)による401例の無作為比較試験の結果、限局期高悪性度リンパ腫に対して、CHOP療法3サイクルに病巣部位だけに限局した放射線照射(involved field radiotherapy: IFRT)を加える併用療法はCHOP療法8サイクル単独と比較して、より有意に生存率を延長し、毒性の点でも優れていたとしている⁹⁾。また、II期の進行病期への放射線治療の適応の可否についてProsnitzら¹⁰⁾はII期で化学療法

に十分に反応した場合に IFRT を加えることにより好成績をあげている。化学療法で CR となった場合に、彼らは IFRT の追加により再燃率を 10~20% に減らせると報告している。

治療に伴う有害反応として造血障害、心毒性、消化器症状等があげられる。とくに本疾患は進行例が多いことから、いきおい治療も厳しいものにならざるを得ないが、腸管は胃に比べ、壁が薄く、穿孔のリスクを常にともないがちである。関係各科の綿密な協力により治療を続けることが重要になってくると思われる。それぞれの特徴を活かした集学的治療により、治療合併症を少なくしながら、効果と QOL の高い治療が可能である。

本症例は進行症例にもかかわらず、現在のところ長期の完全寛解が得られている。引き続き厳重な観察を続けていく予定である。

文 献

- 1) 村上直弘, 荒井保明, 青木 誠, 福井谷祐一 他: 腸間膜原発と考えられる悪性リンパ腫の 2 例. 医療, 36: 41-47, 1982
- 2) 鬼塚康徳, 小田英俊, 伊津野稔, 牧山和也 他: 腸間膜原発悪性リンパ腫の 1 例. 癌の臨床, 39: 1291-1297, 1993
- 3) 茶谷正史, 名木田章, 細木拓野, 森 茂 他: 腹部悪性リンパ腫の CT 診断. 臨放線, 27: 711-717, 1982
- 4) 馬場康貴, 大久保幸一, 清野哲孝, 中禮久彦 他: 水疱性類疱瘡を伴った腸間膜悪性リンパ腫の 1 例. 臨放, 42: 945-948, 1997
- 5) 長谷川久美, 植竹宏之, 河原寛人, 家城和男 他: 腸間膜原発悪性リンパ腫の 1 例. 日臨外医会誌, 58: 1878-1882, 1997
- 6) 大月和宣, 尾崎正彦, 有我隆光, 大島郁也 他: 巨大腫瘤を呈した腸間膜原発悪性リンパ腫の 2 例. 日臨外会誌, 61: 2503-2508, 2000
- 7) 新津 望: 治療のガイドライン びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫. 内科, 90: 473-477, 2002
- 8) 北村 聖: 高齢者悪性リンパ腫の特徴と治療. Pharma Medica, 11: 71-76, 1993
- 9) Miller, T. P., Dahlberg, S., Cassady, J. R., Adelstein, D. J., *et al.*: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate-and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med., 339: 21-26, 1998
- 10) Prosnitz, L. R., Farber, L. R., Kapp, D. S., Scott, J., *et al.*: Combine modality therapy for advanced Hodgkin's disease: 15-year follow-up data. J. Clin. Oncol., 6: 603-612, 1988

A case of advanced mesenteric malignant lymphoma effectively treated by multidisciplinary treatment

Kenichi Ohta¹⁾, Hidenori Miyamoto¹⁾, Shinichi Yamasaki¹⁾, and Akira Hirono²⁾

¹⁾Department of Surgery, and ²⁾Department of Internal Medicine, Tokushima Prefectural Kaifu Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Mesenteric malignant lymphoma is comparative rare and has a poor prognosis in an advanced case.

Here, we report a patient with intestinal obstruction due to mesenteric malignant lymphoma treated successfully by gastrointestinal bypass operation, chemo-and radio-therapy. A 67-year-old man was admitted to our hospital because of abdominal pain and nausea. An abdominal CT scan revealed a huge tumorous lesion with a soft tissue density, which involved descending colon. Since the symptoms was persisted after conservative treatment, gastrointestinal bypass procedures were surgically formed. During the laparotomy, an open incisional biopsy was performed. Histological examination showed non-Hodgkin lymphoma with diffuse, large-sized and B-cell type. This case was classified into high-risk group according to International Prognostic Index (IPI). After the operation, 5 courses of combined chemotherapy (THP-COP) and 30 Gy radiation were performed. These multidisciplinary treatment is considered to be very effective. Since then complete response and good patient's QOL has been attained for these 3.5 years .

Key words : mesenteric malignant lymphoma, intestinal obstruction, multidisciplinary treatment.

学会記事

第11回徳島医学会賞受賞者紹介

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

第11回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定いたしました。両名の方々には次回、第228回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は本号に掲載しております。

（大学関係者）



受賞者氏名：清陰恵美
 生年月日：昭和40年3月7日
 出身大学：徳島大学工学部生物工学科
 所属：徳島大学大学院医学研究科博士課程3年
 （社会人大学院生）

（情報統合医学講座形態情報医学分野）

研究内容：嗅球におけるステロイド合成酵素の局在受賞にあたり：

この度は、第11回徳島医学会賞に選出していただきありがとうございました。関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。現在私は、情報統合医学講座形態情報医学分野・石村和敬教授、樋田一徳助教授の下、ラット及びマウス嗅球における5 α リダクターゼを中心としたステロイド合成酵素の局在に関する研究を行なっております。脳内においてコレステロールから *de novo* 合成される神経ステロイドは、これまでに海馬、小脳などでその代謝経路の存在が報告されていますが、その存在意義は未だ十分解明されていません。その中で私達は、嗅球でのエストラジオール合成系代謝経路の存在を初めて明らかにしました。比較的単純な神経回路を有する嗅球において、匂

い情報を高次脳中枢に伝える投射ニューロンに各種の合成酵素が共存することから、嗅球機能に神経ステロイドが深く関与していることが考えられます。今回の受賞を励みに、神経ステロイドの機能の解明を目的に、更に研究を進めたいと思います。今後も御指導の程よろしくお願ひいたします。最後になりましたが、御指導をいただきました、石村教授、樋田助教授、同分野・山本登志子助手に心から感謝を申し上げます。



（医師会関係者）
 受賞者氏名：松岡 優

生年月日：昭和23年12月17日

出身大学：徳島大学医学部医学科

所属：徳島市民病院小児科

研究内容：I型アレルギー感

作の若年化について

受賞にあたり：

この度は第11回徳島医学会賞に選出していただき、光栄に存じます。近年、アレルギー患者の増加がよく指摘されますが、私達はアレルギーに感作される時期の若年化および一つのアレルギーが他のアレルギーの原因となるアレルギー連鎖について研究しました。

対象は生後3ヵ月から18歳までの1,156名です。16年前、同愛記念病院の馬場実先生が報告されたのに比べて、花粉や真菌への感作が3～4歳ごろであったのが乳児期後半へとより早期になっていました。さらに、犬や猫に対しても乳児期から高率に感作されていました。一方、乳児期前期に高率に感作されていた卵など食物抗原、また乳児期後半から幼児期前半に感作されていた家ゴミやダニ抗原に対する抗体出現は16年前と今日に差がありませんでした。アレルギー連鎖からみると、食物への感作がアトピー性皮膚炎と関連し、さらに吸入抗原への多感作は喘息へと関連することが示唆されました。すなわち、質量の大きい蛋白質である、卵への感作、室内環境整備としてのペットの飼育、カビ・ダニ対策は次へのアレルギー連鎖を予防する上で重要であることを示しています。最後になりましたが、いつも患者を御紹介いただいている各先生方に感謝いたします。今後ともご指導よろしく御願ひ申し上げます。

学会記事

第227回徳島医学会学術集会（平成15年度夏期）
平成15年7月27日（日）：於 徳島プリンスホテル

特別講演

徳島大学における東洋医学 - 教育と研究 -

竹川 佳宏（徳島大学保健学科診療放射線技術学講座教授）
座長 曾根 三郎（徳島大学生体防御腫瘍医学講座分子
制御内科学分野教授）

2001年3月、医学・歯学教育のあり方に関する調査研究協力者会議が提言した「医学教育モデル・コア・カリキュラム」を受けて、カリキュラムの中に東洋医学の授業を導入する大学が急速に増え、最近では、全校80大学中75校（93%）において授業科目が設定されてきた。徳島大学医学部では2002年より、「東洋医学入門」を開講した。4名（うち非常勤講師2名）のスタッフで、徳島大学独自のカリキュラムの基でスタートした。その結果、学生たちには新鮮な感動をもって受け入れられた。今後の課題としては、理解度の向上をめざす必要性を認めた。次年度以降、カリキュラムの改善に尽力を尽くすと共に、意欲のある学生には東洋医学を学ぶ機会を提供することによって、全人的視野を養い、患者のための最良の医療を選択出来る医師の育成と、東洋医学の将来を担う人材育成に務めなければならないことを痛感した。

1979年に漢方治療を導入して以来凡そ24年になる。この間、多くの臨床症例の基に臨床研究がなされてきた。

平均寿命が世界一を永らく維持している本邦の医療において、疾病を重視し、統計学的評価を追い求めているうちに、いつしか疾病をホリスティック（全人的）にとらえ、個人差を考慮するという医療の原点を疎かにしてきた事に、今我々は気付き初めているところである。ともすると現代医学では解決策が見あたらない、生活習慣病の増加、高齢者の増加、西洋薬による重篤な副作用、ホリスティック医療の必要性の強調、個個人に応じた医療、未病を治す（一次予防）等乗り越えるべき問題が山積みされている。これらを解決する一つとして、東洋医学に大きな期待がかけられている。

さて現代西洋医学的医療は、疾病中心の医療であり、

疾病攻撃の医療であり、環境と身体を切り離し疾病のみを悪として戦い、技術的に強引に征服する医療といわれている。

これに反し、漢方は身体を総合的にとらえ、歪みの生じた生体をもとの正常な状態に復帰させ、バランスを維持させ、その結果として病を癒し、健康を回復させる医療である。更に、低下している自然防御力を賦活させ自然治癒力を高め、未病を征する目的を合わせ持っている。

癌の治療においても、癌を直接攻撃し排除するには現代医学に重点を置き、歪みの生じた生体の修復と低下した自然防御力の賦活には漢方に重点を置くことにより、我々が目指している究極の癌医療に一步近付くものと考えている。

具体的には、現代医学に漢方を上手く組み合わせず事により、現代医療に伴う重篤な副作用の軽減、低下した免疫能の改善、QOLの向上、再発、転移の予防、これらを総括する結果としての延命効果、二次癌の予防等、多くのメリットが期待できる。

21世紀の医療として東洋医学に目をむけることにより、ホリスティックな医療と、個人差を考慮したテーラーメイドな医療の実現が可能となり、経済性、安全性の観点からも医療の原点に近づくものと期待したい。

セッション1

肥満とやせを考える

座長 岸 恭一（徳島大学栄養生理学講座教授）
古川 一郎（徳島県医師会副会長）

1. 食欲の調節

岸 恭一（徳島大学栄養生理学講座）

食べることは生きるための基本であり、摂食行動は本能行動の一つである。ヒトは空腹になれば食べ、満腹すれば止める。しかし、摂食の調節はそれほど単純ではない。摂食行動には、食物に対する生理的要求の他、年齢、性、健康状態、食習慣等の個人的要因や精神的要因、社会的要因、環境要因などの多くの要因が関与する。

1. 食物摂取の調節

食欲中枢は間脳の視床下部に存在し、その外側核（LHA）に摂食中枢、腹内側核（VMH）に満腹中枢がある。視床下部には、自律神経系、内分泌系、体温

調節，飲水調節，性行動，情動行動等の中枢がある。摂食行動はこれらの機能と密接に関係している。

消化管は機械的及び化学的受容器により摂取した食物の量及び組成を感知し，その情報を中枢に伝える。また中枢は，吸収されたグルコース，脂肪酸，アミノ酸などの血中濃度に反応して摂食量を調節している。摂食に伴い多くの消化管ホルモンが分泌されるが，なかでもコレシストキニンは強い食欲抑制作用を示す。

インスリン，グルカゴン，コルチコトロピン放出ホルモン， α メラニン細胞刺激ホルモンなどのホルモンは摂食を抑制する。逆に，ニューロペプチドY，オピオイド，ガラニン，メラニン濃縮ホルモンなどは摂食量を増加させる。神経伝達物質のノルアドレナリンは摂食促進作用を示し，セロトニンは抑制する。

食欲調節物質の研究は近年めざましく，1994年に白色脂肪組織から食欲抑制物質のレプチンが発見された。1998年には強い摂食促進作用を持つオレキシンが主に視床下部外側核周辺から発見された。また，1999年に胃からグレリンが精製され，成長ホルモン分泌刺激作用とともに，強い摂食促進作用を有することが明らかにされた。

2. 摂食障害

神経性食欲不振症（拒食症）と神経性過食症（過食症）を合わせて摂食障害と言う。前者でやせを，後者で肥満を生じる。

1) やせ

拒食症と過食症は両極端に位置するよう見えるが，同じ患者の異なる時期に現れることも少なくない。患者の大半が若い女性である。摂食障害の原因を摂食生理から解明するには至っていない。一次的に心因性の疾患であり，摂食障害は一つの症状に過ぎないかも知れない。肥満に対する恐怖ややせ願望が背景にあり，自分の体格や体重の誤った認識が見られる。

2) 肥満

体脂肪が過剰に蓄積した状態が肥満であり，単純性肥満は摂取エネルギー量が消費エネルギー量よりも多いことにより起こる。人類は飢餓との戦いの歴史から，効率よくエネルギーを貯える能力を獲得した。この適応が，食物が不自由なく入手でき，重労働から解放された現代においても作用しているのが問題である。タンパク質代謝とは異なり，エネルギー代謝においては，不足に対する適応は強く働くが，

摂取過剰に対する適応は不十分であり肥満を生じる。

2. 徳島県における児童・生徒の体格の現状

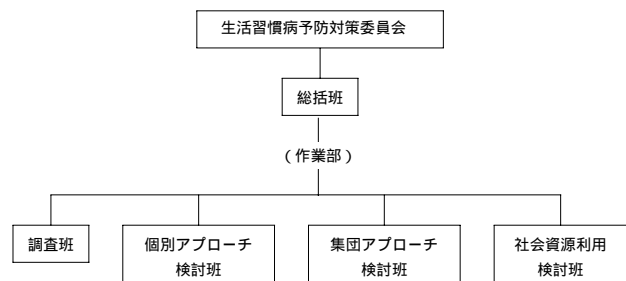
中堀 豊（徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座分子予防医学分野，徳島県医師会生活習慣病予防対策委員会副委員長）

平成12年に徳島県医師会に生活習慣病予防対策委員会が設置され，医療，保健，行政，学術，教育関係者が連携して「小児期からの健康づくり」推進の取り組みが行われている。本委員会の総括班長として，県下の児童・生徒の体格調査とその分析に関わったので，その経緯と体格データの解析結果について報告する。

経緯

学校保健統計において徳島県の児童生徒の体重が全国平均をずい分上回っている。ただ，学校保健統計で示されているのは，県下から抽出した身長体重の平均値と標準偏差のみであり，実態が今ひとつ分からなかった。

平成11年より小児肥満に関心を持つ地域保健関係者が集まり，県教育委員会を通じた基礎データ収集の可能性を検討した。情報交換の中で，子どもからはじめて将来の県民の健康増進を図るためには様々な立場の人々を巻き込んだ「社会的」な活動を「継続的」に行うことが必要であること，そのためにはそれなりの仕組みを作らなければならないという合意ができた。そこで，医療，保健，行政，学術，教育が連携し，相互支援を行う体制を作るために，比較的自由的な立場にある医師会が中心となって委員会を設けることになった。組織は図のようなもので，それぞれに活動を始めたところである。



体格調査

いわゆる標準体重が複数存在していること，それを知らないままに各々が違う標準体重を使っていること

が問題になった。各学校の協力で、教育委員会を通じて平成12年度の身体計測結果が委員会に提供され、県下の小中学生ほぼ全員（約7万5千人）のデータをコンピュータへ入力、解析を行った。その後、13・14年度の身体計測結果についても同じように解析が行われている。

この解析で、小児の成長についての知見がさまざまに得られた。また、徳島では実際に児童・生徒の体重が重いこと、明らかな地域差があることも分かった。また、県単位のローカルなものであっても皆が同じ基準を使って体格判定をしておいた方が便利であろうということで平成15年から共通の徳島版標準体重を使うことになった。

高度肥満児のフォローアップ

高度肥満の場合、既に合併症をおこしている可能性も高いことから平成15年度春の学校検診後、肥満度50%以上の児童生徒に対しては学校から医療機関受診を強く勧めることとなった。養護教諭から「きちんとした生活指導、栄養指導」をかかりつけ医で行うよう希望が出され、栄養士の協力で、開業医で栄養指導ができる可能性を探っている。

終わりに

徳島県医師会生活習慣病予防委員会では、これまでに、体格調査、学校や行政の取り組み調査を行うとともに、高リスク者の抽出と予防対策活動について検討してきた。今後は、体格の年次的なフォローアップを行いつつ、集団全体の一次予防活動を展開していく方向で議論が進んでいる。各方面のご協力をお願いしたい。

3. 摂食障害と社会化

二宮 恒夫（徳島大学保健学科母性小児看護学講座）

1) 概略：思春期の摂食障害（神経性食欲不振症）は、食行動の異常によるやせで発症する。経過中、アイデンティティに関連したさまざまなことに対する葛藤や、家族関係の問題が顕在化する。摂食障害は、自立、社会化への準備のための、また家族関係を再構築するための疾患ととらえることができる。治療効果は、身体面、心理面、社会（適応）面の3方向から評価すべきである。

2) 早期介入・継続支援：飢餓状態による内臓障害の早期回復をはからなければならないが、患者との信頼関係が醸しだされなければ、継続受診は拒絶される。「こんなにやせて、死にたいのか」と、心理を理解しない対応は何の効果もない。「やせたいんです」の願望を理解し、「ダイエットは悪くないよね」の言葉をかけ、疾病教育を織りまぜながら、病識の欠如・やせ願望などの認知の歪みや、強迫観念の改善をはかる。

3) 家族関係、成育歴の問題：治療経過は、拒食期（不安、うつ、自責を伴う）、むちゃ喰い期（反応性過食）、情緒安定期（甘え出現）、再び自責期（友人との比較）、母親への攻撃期、社会適応期に分けられる。

子どもは、「母親に甘えたくても甘えられない。勉強をいくら頑張っても認めてもらえない」気持ちで育った。母親は、「手がかからず、しっかりした子ども」と思っていた。「やせたことで皆が私に目を向けてくれる？太りたくない」などの退行、逃避を示す一方、自責感を強める。

母親は、子どもの病気を養育の失敗ととらえ、母親も自責感に陥る。子どもの情緒不安定、反抗やわがまま、アンビパレントな考えに翻弄される。子どもの無理難題には毅然とした態度で接することが大切である。父親は会社人間であり、家庭では心理的不在であることが多い。

4) 社会化：子どもは、完璧を求めるあまり、かえって窮屈になっていることにも気づいている。自分に対する陰性の評価に非常に過敏になり、対人関係の障害をきたす。社会に適応できない自分を、「レンコン畑の泥沼の中で身動きがとれない状態。心と身体がばらばらである」と表現する。自分が悪いとわかっていながら、このように母親がさせているのだと母親を責める。ボランティアやアルバイトなどの活動を勧め、完璧主義、強迫的思考パターンを和らげ、対人関係における認知の歪みを改善し、社会適応に向けて支援する。

5) まとめ：糖尿病やネフローゼ症候群など、疾患の治療が体型に影響をおよぼす場合、その治療を拒否したり、病気自体や治療のストレスから過食・嘔吐をきたすこともある。思春期の子どもの気持ちを共感することによって信頼関係を形成し、子どもみずからが病気に取り組む姿勢を発達させる。いわゆる発達モデルによる対応が、おそらくすべて子どもの疾患において必要な姿勢である。

4. 肥満の病態生理 - 脂肪細胞の科学 -

中屋 豊 (徳島大学特殊栄養学講座)

現代社会においては、生活スタイルの西欧化が急激におこり、過栄養と運動不足などにより、体脂肪の過剰蓄積がおこり、これが糖尿病、高血圧、高脂血症などの生活習慣病の誘因となっている。しかしながら、肥満と生活習慣病との関係については必ずしもその機序が明らかにはされていない。また、わが国において、体脂肪の蓄積、すなわち肥満は、欧米に比べるとその程度は軽いにもかかわらず、糖尿病などの発症は欧米よりも多くなっている。わが国の肥満は軽い肥満からでも、生活習慣病を発症しやすいという問題点がある。さらに肥満症を基盤として発症する心筋梗塞、脳卒中などの血管病の増加はわが国においても大きな問題となっている。冠動脈疾患は、肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧などを複数合併する症例において高率に発症することが知られるようになり、メタボリック症候群 (同じ内容の症候群として内臓脂肪蓄積肥満、X 症候群、死の 4 重奏) の概念が提唱された。しかし、個人で多様に認められるこれらの危険因子の一個一個は比較的軽症なものが多く、またエネルギーあるいは脂肪の過剰摂取や運動不足といった因子があまり問題にされなかったため、体脂肪蓄積がなぜ多くの病態を発症させるのかについての分子生物学的説明はあまり行われていなかった。

脂肪組織は遊離脂肪酸を多く出すことにより、インスリン抵抗性をきたすことは古くから知られていた。しかしながら、近年、脂肪組織が単なるエネルギー貯蔵器官ではなく、さまざまな生理活性物質 (アディポサイトカインと呼ばれる、アディポネクチン、PAI 1、レプチン、TNF- α など) を分泌する内分泌臓器であることが明らかになってきた。脂肪細胞から分泌される生理活性物質 (アディポサイトカイン) が、生活習慣病に積極的に関与していることが徐々に明らかになりつつある。

脂肪細胞が肥大すると TNF- α の分泌が増え、これがインスリンの情報伝達経路を阻害する。また、PAI 1 も増え、動脈硬化を進展させることが指摘されている。また、最近では、アディポネクチンが脂肪細胞の肥大と共に分泌量が減少してくることが明らかになってきた。アディポネクチンは、インスリン抵抗性に関連しているのみならず、動脈硬化の進展にも関与しており、これらアディポサイトカインの分泌調節異常がさまざまな合併症を引き起こし、動脈硬化性疾患発症にも直接的に関与

することが明らかになってきた。

以上のように、脂肪蓄積は脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの分泌異常をきたし、種々の生活習慣病に関連していることより、生活習慣病の予防として肥満の解消は、最も有効な治療法である。

5. 肥満のための食事指導

高橋 保子 (徳島大学附属病院栄養管理室)

肥満になると、血管内にコレステロールや中性脂肪がふえ、動脈硬化を起しやすくなる。からだの末端まで血液を十分に送ろうとすると血圧があがり、肥満したからだ全体に血液を送るため心臓はよけいに働かなくてはならず、狭心症、心筋梗塞にかかりやすくなる。肥満は多くの疾患の危険因子と言われる。

「ダイエットして美しくなりたい、健康になりたい」そんな願いに対し「簡単に痩せられる」とうたったダイエット法が次々にあふれても、肥満の解消は難しく、食習慣の是正は、一朝一夕に出来るものではない。ダイエット法を一步間違えれば、健康を著しく損ないかねない。

肥満の原因は、摂取エネルギーと消費エネルギーの関係である。必要以上に食べれば太り、少量食べても消費エネルギーが摂取エネルギーを下回ると太ってしまう。日常の活動量が少なくなり、それに合わせて摂取エネルギーを減らすことに気をとられると、バランスを失い、食事の内容に偏りが生じ、栄養素の欠乏を生じる。

体重を減らすには、消費エネルギーを摂取エネルギーよりも多くすること以外にない。適度な身体活動と適切な食事摂取を生活習慣化するという地道な努力が、適正な体重を維持する唯一の方法である。

「これを食べればやせられる」と、ダイエット食品、痩身効果をほのめかすように雑誌、新聞など、折り込み、チラシに情報が載り、「これを食べて (こんな食べ方をして) 痩せられた」という体験談が、各種の雑誌、単行本、テレビなどから情報が流れる。あふれるほどの食べ物に囲まれ、体を動かす機会が少なくなった現在の生活のなかで、過剰な体脂肪を減らし、適正な体重を維持するにはかなりの努力が必要となる。不足しがちな身体活動を高め、過剰になりがちな食べ物の摂取を控えめに保つて、太らないための食生活の基本は、「規則正しく、バランスのとれた食事を、腹 8 分目」の実践である。

1. 1日3食、規則正しく

減量のためといって、朝食あるいは昼食を抜くのは間違いです。1度に多く食べるのは禁物で、1日3食を守り、1回の食事量を少なくすることが太らない秘訣です。

2. 夕食は控えめに

一般に多くの家庭では、夕食に一番重点がおかれませんが、太らないためには夕食は軽めに、むしろ朝食をしっかり摂りましょう。

3. 量より品数を多く

過食を防ぐこと、栄養素のバランスをよくするために、少量ずつ品数を多く摂りましょう。

4. ゆっくり、よくかんで

早食いは、食べすぎにつながります。ゆっくりよくかんで食べることで、満腹感を覚え過食を防げます。

セッション 2

癌治療の最前線

座長 苛原 稔 (徳島大学発生発達医学講座女性医学分野教授)
山野 利尚 (徳島県医師会生涯教育委員)

1. 肺癌に対する癌抗原ペプチドパルス樹状細胞を用いた癌ワクチン療法

トランスレーショナルリサーチとしての展開

西岡 安彦 (徳島大生体防御腫瘍医学講座分子制御内科学分野)

手術不能の進行肺癌に対する標準的治療は化学療法、放射線療法を中心とした集学的治療が用いられる。一方、癌免疫療法としては、非特異的免疫賦活剤 (BCG, N-CWS, OK 432 など)、インターロイキン (interleukin: IL) 2、インターフェロン (interferon: IFN)、LAK (lymphokine-activated killer 細胞や腫瘍浸潤リンパ球 (tumor infiltrating lymphocytes: TIL) を用いた受動免疫療法が展開されてきた。しかしながらこれらの免疫療法には既存の治療法以上の臨床効果が確認できなかったことから一部の血液腫瘍や特殊な腫瘍以外には広く適応されるには至っていない。

1991年の Boon らによる細胞障害性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) が認識する腫瘍抗原 MAGE (melanoma antigen) の同定は、「癌に対する特

異的免疫応答は存在するのか？」という命題に対する明確な解答であるとともに、これらの癌抗原を用いた能動癌免疫療法という新たな展開につながる大きな発見であった。現在多くの施設で抗原エピトープである癌抗原ペプチドを用いた臨床試験が進行中である。このような特異的免疫療法の特徴は、免疫療法の評価が科学的に検証可能である点にあり、この点で従来型の免疫療法と大きく異なっている。さらに近年、特異的免疫療法に関する新しい評価システムである ELISPot アッセイや HLA テトラマーが開発され、これらの新しい評価法を用いた臨床試験の展開が注目されている。

一方、平成10年に施行された新 GCP-ICH を受け、本邦においても倫理性と科学性を担保した質の高い臨床試験が要求され、それに伴う基盤整備が求められている。徳島大学医学部附属病院においても平成14年11月に臨床試験管理センター生物由来製品調整室が整備され、細胞療法に必要な細胞培養設備が整った。そこで我々は、難治性固形癌を対象にした樹状細胞を用いた癌ワクチン療法の臨床試験のプロトコールを作成し、学内倫理委員会の承認のもと平成14年12月より臨床試験を開始した。本臨床研究は同時に文部科学省高度先進医療開発経費の援助を受け、他大学との共同研究の形で進めることとなった。

現在、肺癌を始めとする難治性固形癌を対象に、癌抗原として MAGE 3ペプチドを用いて第1相臨床試験を展開している。平成15年6月10日現在、3例の進行癌患者に対して重篤な副作用なく樹状細胞ワクチンを施行し、一部の症例で免疫反応が認められている。本講演では、上記癌ワクチン療法の現状について紹介し、今後の展開と問題点について議論したい。

2. 子宮頸癌に対する光線力学的治療 (photodynamic therapy)

古本 博孝 (徳島大学発生発達医学講座女性医学分野)

子宮癌検診の普及によって子宮頸癌 (浸潤癌) の発生率は低下傾向にあるが、上皮内癌の発生率は年々増加しており、しかも生活習慣の変化によって若年化している。一方結婚年齢は高齢化しており、その結果妊孕性の温存を希望する若年患者が増加傾向にある。子宮頸癌の妊孕性の温存は Ia 期まで可能であり、従来は円錐切除による外科的治療が行われていたが、この場合子宮の頸部を

切除するために、術後妊娠した際に流産が増加するなどの問題点があった。

光線力学的治療 (PDT) は腫瘍親和性光感受性物質とエキシマ・ダイ・レーザーを組み合わせた治療法で外科治療と異なり、子宮をほぼ原形のまま残すことが可能で術後の妊娠分娩に支障がないことから注目されている。ただし、光感受性物質を注射するため、注射後光制限が必要である。

当科ではこれまでに9例の上皮内癌症例と1例の高度異形成症例に対してPDTを行った。方法は光感受性物質であるフォトフィリンを2.0mg/kg静注した48時間後にコルポスコプ(膣拡大鏡)直視下にエキシマ・ダイ・レーザーを照射した。頸管内は全周性側方照射型プローブを用いて照射した。注射後は10lux以下、5日目より30lux以下、8日目より60lux以下、11日目より100lux以下、15日目より150lux以下、19日目より200lux以下に管理し、21日目の夜に退院した。これまでに治療した10例全例において腫瘍は消失し、現在までのところ再発は認めていない。2例に光線過敏症による皮膚炎を認めたが重篤なものではなかった。全例において子宮頸部の変形はほとんど認められず、内1例は術後妊娠したが妊娠・分娩経過に特に異常を認めなかった。PDTは初期子宮頸癌に対する妊孕性温存療法として非常に有用であると思われた。

3. 当科におけるラジオ波焼灼療法を用いた肝腫瘍治療

玉木 克佳, 柴田 啓志, 板垣 達三,
大塩 敦郎, 井本 佳孝, 岡本 耕一,
佐藤 康紀, 青木 利佳, 福野 天,
居和城 宏, 村田 昌彦, 筒井 朱美,
六車 直樹, 岡久 稔也, 岡村 誠介,
本田 浩仁, 清水 一郎, 伊東 進

(徳島大学病態予防医学講座臓器病態治療医学分野)

我々はラジオ波焼灼療法(RFA)を2000年6月より積極的に導入し、現在まで99例137病変に対して行ってきた。当科のRFAの現況について報告する。

【対象】対象は肝細胞癌(HCC)77例106病変(局所治療目的90病変), 転移性肝癌21例30病変(局所治療目的17病変), 胆管細胞癌(CCC)1例1病変である。平均腫瘍径はHCC群は3.3cm, 転移性肝癌群は5.3cm, CCCは11cmであった。平均腫瘍数はHCC群では1.37個(1~

4個), 転移性肝癌群では1.55個(1~3個), 腫瘍の局在部位はC:2病変, L:21病変, M:21病変, A:44病変, P:48病変であった。

【方法】LeVeen needleを使用した症例は55病変, cool tip電極を使用した症例は80病変であった。135病変は超音波ガイド下に経皮的に行い, 大きな腫瘍は複数回穿刺焼灼, 超音波で描出困難な横隔膜下病変には人工胸水を併用した。局所治療を目的に施行する場合, 画像診断にて治療効果を判定し, 十分な局所治療効果が得られるまで繰り返し行った。

【結果】治療セッション数はHCCで平均1.12回, 転移性肝癌で平均1.43回であった。局所治療を目的に行ったHCC90病変, 転移性肝癌17病変は十分な局所治療が得られた。局所再発は, HCC群で6病変(6.7%), 転移性肝癌群で3病変(17.6%)であった。

4. 悪性神経膠腫に対する中性子捕捉療法

影治 照喜, 永廣 信治(徳島大学情報統合医学講座脳神経外科学分野)

中川 義信(国立療養所香川小児病院)

[背景] 中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy; BNCT)とは個々の腫瘍細胞内に選択的に取り込まれたボロン¹⁰と患部に照射された熱中性子との間の核反応で生じた荷電粒子を用いて, 正常細胞を傷害せずに腫瘍細胞のみを選択的に死滅させる治療法である。この荷電粒子は¹⁰B(n, α)⁷Li核反応により生じる高エネルギーを有するアルファ粒子(Helium 4)とリチウム核(Lithium 7)である。これらは, 組織内でそれぞれ約9μmおよび約5μmの飛呈距離があり, 腫瘍細胞1個分に相当している。さらにこれらの荷電粒子は従来の治療で用いられている低LET(linear energy transfer)のガンマ線や電子線と比べると, より大きな相対的生物学的効果(RBE)を有しており, 腫瘍細胞に対する効果はガンマ線に比べて顕著であることが知られている。したがって, 正常な神経細胞を傷害することなく腫瘍細胞のみを細胞レベルで選択的に破壊することが可能になっている。悪性神経膠腫のなかでも膠芽腫(glioblastoma)は細胞増殖が非常に早く, かつ周囲正常組織に浸潤性に発育し, 放射線・化学治療に抵抗性を示し, その平均生存期間は診断から約10ヶ月である。この浸潤性に発育する膠芽腫に対してBNCTは理想的な治療法と言える。

[方法および対象] BNCTの歴史は比較的早く、日本が世界に先駆けて1968年から臨床応用された。現在まで180例以上の悪性脳腫瘍に対してBNCTで治療が行われた。1968年から1997年までは熱中性子が使用されたが、これは組織内でのエネルギーの減衰が著しく脳表から6cmの深部では12.5%まで低下するために、深部まで中性子が到達させることができず治癒が困難であった。この欠点を克服するために1997年からは組織透過性に優れた熱外中性子が臨床に導入された。現在までにこの熱外中性子とBSHを用いて16例の悪性神経膠腫(うち14例は膠芽腫)の治療を行った。BNCTの2-3週間前に、組織の確認と減圧をかねて可及的腫瘍摘出を行う。そして中性子照射の12-16時間前にBSHを100mg/kg静脈内投与し、原子炉で全身麻酔下に開頭を行い患部に直接中性子を照射する。

[結果] 16例中9例が死亡したが、うち5例が腫瘍死であった。死亡原因は、3例で髄腔内播種、1例で局所再発、1例で脳幹への腫瘍浸潤で、3例で剖検を行った。これでは、腫瘍の局所再発は明らかでなく、広範な壊死所見を認めたが、2例でくも膜下腔への髄腔内播種を1例で脳幹への腫瘍浸潤を認めた。2年以上の長期生存例が2例あり、全体の診断からの平均生存期間は17ヶ月であった。

[結語] 今後、更に臨床成績を改善させるためには、より精度の高い照射計画システムの発達と新しい硼素化合物の開発が必要である。

5. 徳島大学における高度医療の支援基盤整備

楊河 宏章(徳島大学附属病院臨床試験管理センター)

大学病院の社会的使命のひとつとして高度技術の開発の役割があげられる。徳島大学においても従来の治療法より有効性、安全性で優れた新規治療法の開発を目指して各診療科を中心に研究が進められている。今回は、このような高度医療の発展を支援するため、どのような環境が整備されつつあるかに関し、徳島大学の現状について報告したい。

新薬や新規治療法の導入には、患者さんを対象とした臨床試験が不可欠である。臨床試験は、新薬の厚生労働省による承認を目的とし、主として製薬企業により企画され、改正薬事法のもとでは医師主導によっても行われる「治験」と、これらに当てはまらない臨床試験に大別

される。これらの臨床試験はいずれも、新しい治療方法の進展をもたらす、医療や医学等の発展に大きく貢献するものとして期待される。しかし一方では、その実施に当っては標準的治療以上に高い科学性、倫理性が要求され、また現実的にも多くの業務が必要となることから、その遂行を円滑にするためには支援基盤の整備が重要となる。

徳島大学医学部ではまず、新しい治験実施基準である「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(いわゆる新GCP)」の平成10年度からの完全実施に対応し、質の高い治験を実施するため、平成11年4月附属病院に院内措置で「治験管理センター」を開設した。1)施設基盤としてセンター室の設置、2)人的基盤として薬剤部、看護部、検査部、事務部等の連携を図り、看護師を臨床試験コーディネーター(CRC)として配置、3)医師に対しては臨床試験登録医制度の導入、4)被験者へは啓発、啓蒙といった環境整備を進め、治験依頼件数の増加、実施率向上等の一定の成果を得た。

平成14年4月には、「臨床試験管理センター」へ改称し、支援領域を治験のみならず先端医療等の臨床研究へ拡大した。推進策として、新しい細胞治療に関するプロジェクトを院内で公募し、難治性固形癌に対する臨床研究である「樹状細胞を用いた腫瘍特異的ワクチン療法」と「骨髄非破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植」の2課題を採択した。これらに対しては設備的にも生物製剤調製室を新設し、現在CRCによる技術的支援を行なっている。今後特にトランスレーショナルリサーチを対象に、当センターが中心となり積極的な環境整備を進めることが課題である。また、医学部では栄養学科において食品に関する研究が盛んであり、食品に関する臨床研究の支援も開始している。

倫理面では、治験審査委員会と共に病院小倫理委員会が組織され、臨床研究の倫理性確保を行なっているが、その対象は医学部附属病院と共同研究を行なう施設にも拡大されている。今後は、院内の臨床研究の支援体制をより拡充することが必要であるが、一方新薬の治験に関しては患者さんからの情報提供、施設拡充のご要望も強いことから、今後は徳島県全体にわたる体制の拡充を図るため、徳島県、徳島県医師会などの方々からご指導を頂き、ネットワークの確立を試みていきたい。

ポスターセッション

1. 高コハク酸シベンゾリン血症により VT 類似の wide QRS 心電図と意識障害を来した心室中隔欠損症の一例

木村恵理子, 田畑 智継, 田中 英治, 若槻 哲三, 楠 完治, 斎藤 彰弘, 蔭山 徳人, 河野 智仁, 西角 彰良, 野村 昌弘, 伊東 進 (徳島大病態予防医学講座臓器病態治療医学分野)

症例は38歳, 男性。主訴は意識障害である。15歳時に心室中隔欠損症 (VSD) の閉鎖術を受けるも術後に残存シャントを認め, 当科外来にて経過観察を行っていた。30歳時に心房細動 (Af) が出現し, 電氣的除細動により洞調律に復帰した。復帰後の心電図は不完全右脚ブロックを示していたが, 以後, 洞調律維持のためコハク酸シベンゾリンの内服を継続していた。左房の拡大傾向があるものの, Af の再発を認めず経過は良好であったが, 平成15年5月21日, トイレで倒れているところを発見され当科を緊急受診した。来院時, 心拍数90/分, 血圧110/70mmHg, Japan Coma Scale は20で, 明らかな四肢麻痺はないが, 四肢筋力が減弱していた。12誘導心電図では, QRS 幅が著明に開大した完全右脚ブロックを呈し, 5月13日に記録された心電図と明らかに異なる形態を示しており, 強い心室内伝導障害の存在が示唆された。頭部 MRI/MRA および脳波では明らかな異常を認めず, 心エコー法では, 大動脈弁下部における残存シャントは同様に存在するものの, 心機能および血行動態には著変を認めなかった。血液検査では, 軽度の低 K 血症を認め, コハク酸シベンゾリンの血中濃度は3230ng/ml と上昇し, 基準値 (70~250ng/ml) を大きく上回っていた。同剤の中止と輸液による経過観察で症状は改善し, 心電図も従来の不完全右脚ブロックに回復した。

2. 冠動脈完全閉塞性病変の解除により肥大型心筋症様所見の改善を認めた一例

蔭山 徳人, 若槻 哲三, 田畑 智継, 斎藤 彰弘, 楠 完治, 河野 智仁, 木村恵理子, 田中 英治, 西角 彰良, 野村 昌弘, 伊東 進 (徳島大病態予防医学講座臓器病態治療医学分野)

今回我々は, 冠動脈完全閉塞性病変へのカテーテルインターベンション治療により非対称性中隔肥大 (ASH)

の改善を認めた症例を経験したので報告する。

症例は74歳, 男性。2002年7月初旬より呼吸困難感を自覚し近医受診, 肺炎および心不全を指摘され加療を受けた。これにより症状は軽快したものの心機能低下および ASH 所見を認めていたため, 精査目的にて同年9月当科転院となる。入院時心エコー検査では前壁~前壁中隔の壁運動低下 (左室駆出率41%), 心室中隔の肥厚 (17mm) を認めた。冠動脈造影検査を行ったところ, 左前下行枝近位部での完全閉塞を認め, 閉塞部末梢へは右冠動脈からの側副血行を認めた (Rentrop 度)。心エコーにて梗塞所見とは合致しない著しい中隔肥厚所見があり, 心筋シンチにて同部位に viability を認めたため, 引き続き前下行枝閉塞部に対しインターベンション治療を施行した。冠動脈ステント留置を行い閉塞病変の良好な拡張に成功した。これにより約1カ月の経過で心エコー上前壁中隔の壁運動の改善を認め, 左室駆出率も63%まで改善した。また, さらに6カ月後の心エコー検査においては, 中隔壁厚は10mmと減少し壁肥厚の改善を認めた。

心筋梗塞急性期においてその著しい急性虚血により一過性に心筋の浮腫肥厚などを認めることはしばしば経験する。しかしながら, 今回我々は, 慢性虚血に伴う心筋肥厚が遷延し, その虚血解除により壁肥厚が改善したと考えられた症例を経験したので報告した。

3. 低血糖発作を繰り返し成人 nesidioblastosis (膵島細胞過形成) が疑われた一例

中村 信元, 鈴木 康博, 松下 隆哉, 藤中 雄一, 井上 大輔, 松本 俊夫 (徳島大大学院医学研究科生体制御医学講座生体情報内科学分野) 西岡 将規, 三宅 秀則, 田代 征記 (徳島大器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野)

患者は57歳の男性。41歳時にアルコール性肝硬変による食道静脈瘤破裂を来したため当院外科を受診し, 胃前庭部切除, 食道離断術を受けた後, 低血糖発作を生じるようになっていた。平成15年1月22日に逆流性食道炎による吐血で入院し, 中心静脈栄養を開始したが, 夜間に低血糖発作 (血糖値40 50mg/dl) を繰り返したため3月7日に当科紹介された。血液検査では軽度のトランスアミナーゼ上昇を認め, 低アルブミン血症, 低コレステロール血症と ICG15分停滞率遅延 (54.5%) を認めた。抗インスリン抗体は陰性であり, 血糖18mg/dl の際血漿インスリン (IRI) 40.4μU/ml, IRI/血糖 (Fajans 指数) 2.24

と高値であったためインスリノーマが疑われたが、血漿プロインスリン13.5pmol/lと正常であり、画像診断でも脾腫瘍は確認できなかった。動脈造影でも明らかな腫瘍濃染像は認めなかったが、選択的動脈内カルシウム注入法にて背側脾動脈、腹腔動脈、胃十二指腸動脈全てでインスリン濃度の3倍以上の上昇を認めたため、nesidioblastosisと診断した。また本例はACTH42.4pg/ml, cortisol5.6μg/dl, 尿中cortisol18.9μg/日, CRH負荷試験にてACTH正常反応, cortisol無反応, 迅速ACTH試験でもcortisol無反応であったため原発性副腎皮質機能低下症の合併と診断し、5月17日よりヒドロコルチゾンの補充療法を開始したが、補充後も低血糖発作は認められた。現在ソマトスタチン誘導体治療の是非を検討している。成人のnesidioblastosisは比較的稀であり、本例におけるその発症には肝硬変、ダンピング症候群、副腎皮質機能低下症の関与も考えられ興味深い。

4. 発疹熱の1症例

佐藤 一樹 (医療法人 一樹会 佐藤内科)

坂口 暁, 六車 廣昭, 矢野 聖二, 曾根 三郎 (徳島大分子制御内科学)

内山 恒夫, 足立 昭夫 (徳島大大学院医学研究科ウイルス病原学分野)

馬原 文彦 (馬原医院)

藤田 博己 (財団法人 大原綜合病院附属大原研究所)

発疹熱の1例を経験したので報告する。症例は56歳男性、発熱を主訴に来院。初診時より体幹、上肢に十数個ほどの帽針大～粟粒大の紅斑を認め、ウイルス性発疹性疾患が疑われた。後に山に入ったという病歴から日本紅斑熱を疑い基幹病院に転院のうえ、ミノマイシンを投与し症状の改善を認めた。ペア血清によるRickettsia typhiの抗体上昇を認め、発疹熱(murine typhus)と診断された。発疹熱はネズミノミあるいはネズミシラミによって媒介されるリケッチア感染症で、その臨床経過においてウイルス性発疹性疾患やツツガムシ病に酷似する部分がある。本症例では偶然山に入ったという病歴から類縁疾患である日本紅斑熱を疑い早期に適切な治療が行われたが、発熱と発疹を主訴とする症例に遭遇した場合、これらのリケッチア感染症を念頭において詳しい病歴聴取、血清学的検索、診断的治療として早期にミノマイシンを投与する必要がある。

5. 非定型的な刺し口を呈した日本紅斑熱の一例
日下 京子, 馬原 文彦, 六田 暉郎 (馬原医院)
中野 益弘 (椿診療所)

日本紅斑熱は、高熱、発疹、刺し口を3徴候とする急性熱性疾患である。今回、非定型的刺し口を呈した日本紅斑熱の一例を経験したので報告する。

症例は70才女性、日頃から竹藪に出入りしていた。6月1日より38.5の発熱、食欲不振、筋肉痛を認め近医で経過観察されていたが症状改善せず、5日下腿に発疹を認め日本紅斑熱疑いにて当院紹介となった。来院時、強い全身倦怠感と食欲不振を訴え、体温35.5℃、血圧98/58mmHg、脈拍78/分と軽度脱水状態を呈していた。発疹は四肢に小豆大、辺縁不整な紅斑が多数認められ、右下腿に10数カ所連なった2～3mmの赤く円い硬結を認めた。入院数時間後に、悪寒戦慄を伴った40.0の発熱を認めた。治療は、補液500ml+ミノマイシン100mgを1日2回施行、入院3日目より弛張熱の改善と全身状態の改善を認めた。

検査所見は好中球増加、CRP強陽性、トランスアミンナーゼ上昇、血小板数低下傾向、血清FDPは正常範囲であった。特異的血清確定診断は間接免疫ペルオキシダーゼ法を行い、第5病日では陰性であったが第12病日にIgG、IgM共に160倍陽性となり日本紅斑熱と確定診断した。

発疹、高熱を認めた場合、恙虫病、ウイルス性熱性疾患、薬疹等の鑑別が必要となる。刺し口はダニ媒介性疾患を疑う重要な所見である。本症例では、複数の小さな刺し口を認めたが、この所見はvector studyから推定されていた媒介マダニのうち、幼虫の関与を裏付ける重要な所見と思われる。

6. アレルゲン別にみた、Ⅱ型アレルギーの発症とアレルギーマーチに関する研究

松岡 優, 吉村 栄子, 伊勢 正夫, 久保 雅宏,
山下 和子 (徳島市民病院小児科)

生後3ヵ月より18歳までにアレルギー症状を示した1,156名において、Ⅱ型アレルギーの発症とアレルギーマーチについて検討した。

結果-1, 生後5ヵ月より、ハウスダストやダニに対する特異IgE抗体を認め、乳幼児期では食物抗原との関連が認められた。結果-2, 生後4ヵ月からペットに対する抗体を認め、乳幼児期にペットに感作されると、食

物抗原や吸入抗原に対しても感作されやすくなる。結果 - 3, 生後11ヵ月からカビに対する抗体を認めた。乳幼児期においてカビに感作されると, 食物や吸入抗原にも感作されやすくなる。結果 - 4, 生後5ヵ月から花粉に対する特異抗体を認める例があったが, 多くは1歳過ぎてからであった。乳児幼児期において花粉に感作されると, 食物や吸入抗原にも感作されやすくなる。

{ 結語 } ハウスダスト, ダニ, ペット, 花粉に対する特異 IgE 抗体の早期発現が認められ, 若年化に向かっていている。食物抗原, 吸入抗原そして接触抗原に対する感作は互いにリンクし, 多項目抗原化に向かっていている。ペット, カビ, 花粉への感作は他のアレルゲンへの感作に関連するので, ペットの飼育, カビ対策, 花粉対策は予防に有効と思われる。

7. 嗅球におけるステロイド合成酵素の局在

清蔭 恵美, 樋田 一徳, 山本登志子, 石村 和敬 (徳島大情報統合医学講座形態情報医学分野)

副腎, 性腺とは独立して中枢神経系で合成される神経ステロイドの存在意義は十分明らかになっていない。このため本研究では, 構造と機能の対応が比較的容易なラット及びマウス嗅球におけるステロイド合成酵素の発現と局在について解析をおこなった。ステロイド合成酵素のうち 17α -hydroxylase (p450c17: progesterone androstenedione), 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (17β -HSD: androstenedione testosterone), 5α -reductase (5α R: testosterone 5α -dihydrotestosterone) 及び aromatase (testosterone estradiol) の発現を RT-PCR と Western blot で確認し, p450c17 (性ステロイド合成 Key Enzyme) と 17β -HSD は酵素活性が検出された。更に免疫組織化学的に各酵素の局在を解析した結果, 5α R は主にグリアに存在し, 層による多様な局在性を示した。一方, 他の酵素はニューロンに局在し, 少なくとも投射ニューロンには全ての酵素が共存した。本研究により, 嗅球における神経ステロイド合成能の存在が初めて明らかとなった。嗅球機能に対するステロイドの関与が考えられる。

8. 「どくだみ」の抗菌作用に関する研究

韓 香蘭, Alizadeh Mohammad, Zahid Hayat Mahmud, 大和 正幸, 古賀 哲郎, 竹岡 あや, 太田 房雄 (徳島大栄養衛生学講座)

【研究目的】どくだみは昔から薬用に, またベトナムでは野菜として利用されている。また, 最近, 人食い細菌として知られる化膿レンサ球菌 (*S. pyogenes*) などは食品を介して感染する報告が多くなり, その他の多くの微生物が食品を介して感染することが知られている。本研究では薬用植物の中でもどくだみに焦点を当てて, 化膿レンサ球菌, 腸炎ビブリオ, その他の菌に対する抗菌作用を調べたので, その結果について報告する。

【材料と方法】ドクダミは, 日本・台湾・中国・ヒマラヤに広く分布し, わが国では本州・四国・九州の低地に自生する多年生草本植物で開花期の全草を十薬といい, 精油のデカノイルアセトアルデヒドやフラボノイドのアフゼリンイソクエルシトリンなどを含み, 抗菌性が高い。菌は徳島県下の医療機関より集められたレンサ球菌, ブドウ球菌, 及び広島大学食資源科学講座で分離・同定した腸炎ビブリオを用いた。抗菌作用はディスク法で, どくだみの各部位の蒸留水による抽出液を浸透して培養後の阻止円を調べた。

【結論と討論】どくだみの各部位 (茎, 葉, 花, 根) は用いたレンサ球菌, 腸炎ビブリオなどのなかで限られた菌株にのみ抗菌作用を示した。レンサ球菌に対する抗菌活性の報告は少なく, 使用した多くの菌は毒素またはプロテアーゼを産生し, その病原性に関与する事が知られているので, 今回示した抗菌活性を有する成分が, これらの菌から産生される毒素産生に対してどのような作用を有するかも今後検討する予定である。

【文献】

- 1) Hayashi K., Kamiya M., Hayashi T., 1995. Virucidal effects of the steam distillate from *Houttuynia cordata* and its components on HSV 1, influenza virus, and HIV. *Planta Med.* 61(3), 237-41.
- 2) Perumal Samy, R., Ignacimuthu, S., Sen, A., 1998. Screening of 34 Indian medicinal plants for antibacterial properties. *Journal of Ethnopharmacology* .62, 173-182.

9. 陸上長距離選手のエネルギー消費量評価

津田 紀子, 奥村 仙示, 武田 英二 (徳島大病態栄養学講座)

竹下ゆかり (同特殊栄養学講座)

橋本 忠幸, 木路 修平, 島口 勝裕, 河野 匡,

山上 文子 (大塚製薬工場陸上競技部)

【目的】日々ハードなトレーニングをこなすスポーツ選手にとって、体調管理、競技能力向上のためには消費量に見合ったエネルギーを摂取することが大変重要である。しかし実際にはエネルギー摂取量に比べて、エネルギー消費量の測定は困難であり、とくにトップアスリートの消費エネルギー量は評価されていない。そこで今回、陸上長距離選手の運動時のエネルギー消費量について心拍数法を用いた検討を行った。

【方法および対象】対象者は実業団陸上長距離選手4名(20~26歳男性)である。トレッドミルを用いて最大酸素摂取量を測定し、酸素摂取量から求めたエネルギー消費量と心拍数の回帰式を求めた。その回帰式より各走行速度におけるエネルギー消費量を求めた。

【結果】(1)心拍数法で得た各走行速度時のエネルギー消費量は、個人により差異がみられた。また成績のよい選手ほど速度の上昇によるエネルギー消費量の増加は少なかった。(2)一定速度で走行するとき、選手では一般の対象者に比してエネルギー消費量は少なく、エネルギー効率が優れていた。

【結語】トップアスリートでは競技能力向上に伴って運動時のエネルギー代謝が効率化された。また同一距離を走行するとき、より速いスピードのときほどエネルギー消費量が著明に増加した。

10. 上肢 Dystonia における反復経頭蓋磁気刺激後の体

性感覚誘発電位変動の欠如

漆原 良, 北岡 和義, 勢井 宏義, 森田 雄介 (徳島大情報統合医学講座統合生理学分野)

浅沼光太郎, 中村 和己, 梶籠 兒 (同感覚情報医学講座神経情報医学分野)

これまで上肢 Dystonia 患者において運動前野皮質での過興奮がニューロイメージングを用いた研究により報告され、一方で書痙患者における正中神経刺激による体性感覚誘発電位(SEP)では運動準備状態における振幅の減少(gating)がみられないことも報告されている。これらのことから、Dystonia 患者では感覚運動統合機

能の異常があり、それには運動前野が何らかの関与を持っていることが考えられる。そこで、近年、非侵襲的に大脳皮質の神経細胞に対して抑制的な効果をもたらす方法として用いられている低頻度経頭蓋磁気刺激(rTMS)を、上肢 Dystonia 患者と健常者に与え、その前後での正中神経刺激による SEP の変動について検討を行った。その結果、運動前野において0.2HzのrTMSを250回与えたところ、上肢 Dystonia 患者では、rTMS前後でのSEPの変動は見られなかったが、健常者ではrTMSによりN30成分の振幅の増大が見られた。また、1次運動野や補足運動野において同様のrTMSを与えた条件では、SEPの変動は見られなかった。今回rTMSによる変動が見られた成分は、Dystonia 患者においてgatingの欠如が報告されている成分であり、これらのことから、上肢 Dystonia 患者では運動前野が関係する感覚運動統合機能の欠如が生じていることが示唆された。

11. 特養および老人保健施設における痴呆状況実態調査

山本 浩継, 佐藤 正典, 坂根亜由子, 坂 夏子, 高麗 雅章, 由良健太郎, 森永 尋香 (徳島大医学科5年)

田村 隆教 (高知学園短期大学)

勢井 雅子, 中堀 豊 (徳島大大学院医学研究科生体防御医学講座分子予防医学分野)

【目的】今回我々は、学生課題研究として特別養護老人ホーム及び老人保健施設に入所されている高齢者を対象に、介護の上で最も負担になると考えられる痴呆についてアンケート調査を行った。

【対象】痴呆と関連が深いと思われる疾患・性別・年齢・ADL・介護度・性格の他、入所後の状態変化について、県下12施設の協力のもと、464人の調査結果を得た。

【結果】痴呆の原因疾患に関しては、特定できているのはわずか4割であった。性別と年齢・ADL・介護度では有意に痴呆との関連が見られたが、性格と痴呆の関連性は見出せなかった。施設への入所による状態変化は、短期間であれば改善する可能性が高いが、半年以上の長期間になると痴呆の進行を妨げることは困難であった。

【考察】痴呆は現状では詳しいことは分かっておらず、年齢と共に痴呆は進んでしまう。また、痴呆の進展と共にADLの障害も進み、家族の負担は増える。しかし、痴呆の診断がなされれば要介護判定で考慮され、多くの介護サービスを安い負担額で利用することができる。特

別養護老人ホームや老人保健施設での介護は十分なものであり、介護サービスの1つの利用法として、これらの施設を利用すれば家族の負担は減少する。今後の高齢社会において、特別養護老人ホームや老人保健施設は必要不可欠のものである。

12. 過去1年間の当科における冠動脈インターベンションの初期成績および予後について

友兼 毅（徳島赤十字病院循環器科）

【背景】当科における冠動脈形成術（PTCA）症例は年間974例と増加傾向であり、さらにステントの使用やローターブレード等 new devise の普及により再狭窄率の減少が期待できる。

【方法】2001年に当科にて施行されたPTCAの成績を手技別、ステント別に過去の成績と比較した。さらに合併症の有無につき検討した。

【結果】待機的PTCAの検討では全症例の約70.5%でステントが使用されていた。慢性期の手技別再狭窄率はバルン25.0%、カッティングバルン25.7%ステント22.2%、ローターブレード30.1%でありステント留置群で最も再狭窄率が低かった。さらにステント再狭窄率は1998年の25.3%と比較し減少していた。ステント種類ではマルチリンクステントが19.3%で最も再狭窄率が低かった。ステント径別再狭窄率は2.5mm：31.3%、3mm：26.7%、3.5mm：19.9%、4mm：7%であった。急性期死亡等の重篤な合併症はなかった。急性冠症候群に対する緊急PTCA（178例）の検討ではステントが90.3%の症例で使用されていた。ステント再狭窄率は22.3%であった。急性期死亡は0.8%と良好であり、急性冠閉塞を来した3例もすべて最速通に成功した。

【結語】待機例、緊急例ともにPTCAの初期成功率は良好であり、PTCAはより多くの患者に施行可能と考えられた。

13. 多発外傷症例初期治療の問題点について

- 受傷機転と preventable death -

三村 誠二，鳥海 進一，荒川 悠佑，井内 貴彦，安田 理，上山 裕二，渡部 豪，藤野 良三（徳島県立中央病院救命救急センター）

藤本 美幸，鎌村 好孝（地域医療支援センター）

当救命救急センターは高次救急医療機関として、年間500件の3次救急疾患を受け入れている。そのうち約12%が重症外傷であり、さらにその半数が多発外傷である。（平成14年度）当センターに搬送される多発外傷症例について、初期治療での対応・問題点について検討した。

多発外傷症例は交通事故、墜落など鈍的外傷が圧倒的多数を占め、鋭的外傷は少数であった。鋭的損傷は作業現場での杓創、傷害事件での刃物による刺創などであった。これら多発外傷は受傷早期の段階での診断・治療が重要とされており、救命し得た症例の死亡を「Preventable Death」と呼ばれている。当センターにおいても数例のPreventable Deathと考えられる症例を認めた。それらの症例の最も重篤な損傷部位（AIS: Abbreviated injury score 4点以上）は、頭部および骨盤で、特に内出血に対する初期評価に問題があると考えられた。

これらのことから、多発外傷の初期治療にあたっては、外出血のみに注目することなく系統だった診察、処置、またそのトレーニングが必要であると考えられた。

14. 外傷症例に対して、救急救命士が判断した trauma bypass の検証

町田 佳也，竹治 稔文，栗本 正英，三村 誠二，上山 裕二，酒井 陽子，神山 有史，増原 淳二，篠原 隆史，平井 勝，石川 幸一（徳島救急救命研究会）

町田 佳也，竹治 稔文，栗本 正英（阿南消防組合消防本部）

三村 誠二，上山 裕二（徳島県立中央病院救命救急センター）

酒井 陽子，神山 有史（徳島赤十字病院救命救急センター）

増原 淳二（板野東部消防組合消防本部）

篠原 隆史（徳島中央広域消防本部）

平井 勝（徳島消防局）

石川 幸一（海部消防組合）

【はじめに】近年、防ぎえた外傷死（preventable trauma death）を減らすため、外傷初療の標準化プログラムが

作成され、全国的に講習会が開催されている。この講習会で救急隊は、多少遠距離であっても受傷後1時間以内に決定的治療（すなわち手術）を開始できる病院を選定すること、すなわち trauma bypass の重要性を学ぶ。今回、救急隊が外傷現場において重傷度・緊急度を判断し、管外の三次医療施設に搬送、救命できた症例を経験したので報告する。

【症例】60歳男性。木工所内で据え置き型電動のこぎりで角材を切断中、角材が跳ね上がり胸部を直撃。救急隊現着時、心肺停止状態。直ちに心肺蘇生術開始しながら全身観察したところ、胸骨に8cmの打撲痕を認める他は目立った外傷なし。外傷性心タンポナーデを疑い、管外救急救命センターへ連絡搬送。センター到着後、心エコーにてタンポナーデと診断、ICUで開胸し心嚢内の血液吸引・止血術等が施行された。術後経過良好にて16日後退院、社会復帰した。

【まとめ】救命のためには、正しい重傷度評価と病院選定を行うことは必須である。緊急手術の適応症例では、受傷から手術開始まで1時間以内のものとそれ以上の場合で救命率が大きく異なる。手術準備ができるまで1時間以上も待たされる病院へ10分で運ぶよりも、搬送に20-30分かかって直ちに手術できる病院を選ばなければならない。

15. 若年者の心肺停止症例に対して、PCPSを使用した 2 経験例

荒川 悠佑，井内 貴彦，安田 理，鳥海 進一，
上山 裕二，三村 誠二，藤野 良三（徳島県立中央病院救命救急センター）

若年者の突然死の原因として、スポーツ時の致死性不整脈が問題とされている。今回、我々は若年者の致死性不整脈が原因と考えられる心肺停止症例に対して、PCPSを施行した2例を経験した。

（症例1）16歳 男性 現病歴）バスケットボールの練習中に昏倒、心肺停止状態（CPA）となり、直ちに心肺蘇生（CPR）が開始された。救急隊到着時はCPA、救急車内で心室細動（Vf）となり電氣的除細動（DC）施行後伝導収縮解離（PEA）となった。救急外来到着し直ちにPCPS装着、その後、循環動態は安定し聴性脳幹反応（ABR）はV波まで認めた。2日後にPCPS除去したが、その2時間後にはVfとなりDC等の処置施行するも亡くなられた。（症例2）11歳 男性 既往歴）

以前にも意識消失発作があり、精査されるも原因不明現病歴）テニス中昏倒、心肺停止状態となり、居合わせた消防隊員によりCPRが開始された。救急外来到着時、JCS300血圧測定不能であり、発症より約50分後にPCPS装着した。翌日、脳波は徐波、ABRはV波まで認めたが、入院2日後には脳波、ABRとも認めず、6日後に亡くなられた。

若年者の心肺停止症例2例にPCPSを導入したが、残念ながら救命しえなかった。しかし、難治性の心室細動などの救命に有効であることが示唆された。またChain of Survivalとしてのpre-hospitalからの活動が重要であると考えられた。

16. 災害拠点病院としての当院における災害対策の現状 と課題

上山 裕二，三村 誠二，井内 貴彦，安田 理，
藤野 良三（徳島県立中央病院救命救急センター）
鎌村 好孝，藤本 美幸，渡部 豪，藤野 良三（同
地域医療支援センター）

当院は徳島県の基幹災害医療センターとして、災害時に発生する重篤救急患者の受け入れや医療救護チームの派遣の他、平時における県内6ヶ所の拠点災害医療センターに対する訓練・研修機能が期待されている。

これまでの当院の災害マニュアルは、地震・火災により当院が被災した場合しか想定されておらず、高速道路での多重衝突事故やテロリズムなどといった当院の機能が温存されている場合の傷病者受入時の対応などは想定されていなかった。これら様々な災害時対応を検討するため、平成13年12月、当院においてバス横転事故を想定した第1回災害図上訓練（Disaster Imagination Game：DIG）を開催した。さらに翌年2月にバイオテロを想定した除染設備の立ち上げ訓練、7月には多重衝突事故を想定した第2回DIGを開催した。これら訓練を通じて、トリアージ場所の問題や人員の配置など、当院のハード面、ソフト面の多くの問題点が明らかとなった。

今後は、ヘリポート整備や災害時仕様の病院建築といったハード面、災害マニュアル改訂や実働訓練、図上訓練といったソフト面での対策が急務であり、また、作成した計画を検証・改善するための効果的・実践的な訓練実施への取り組みが必要と思われる。

17. 本県における救急隊員の感染対策の現状

篠原 隆史, 増原 淳二, 町田 佳也, 石川 幸一,
平井 勝(徳島救急救命研究会)
上山 裕二, 三村 誠二(徳島県立中央病院救命救急センター)

【目的】救急現場において、搬送患者の大部分が感染症の有無が不明である。そのため pre-hospital においては、出勤中の感染対策は重要である。そこで今回我々は県内で活動している救急隊員の感染防御対策について調査した。

救急隊員の感染対策については過去に我々が報告してきた。今回はその報告後の状況について調査し、救急現場での感染対策の現状、問題点について検討した。

【対象と方法】対象は徳島県内12消防本部の救急隊員と消防本部警防課職員とし、それぞれアンケート調査を実施し感染防御に対する認識や現在の対応、今後の計画などの回答を得た。

【結果】過去の調査時点では未配備だった備品が採用されたり、感染に対する認識が向上している意見などの回答を得た。

【考察】交通事故など傷病発生現場での活動は血液等の体液に触れることが多いだけでなく、救急隊員自らが負傷をし、易感染の状態となることも考えられる。また pre-hospital においては、作業上の情報収集が不足していたり、作業環境などから十分な感染防御対策が困難となることがある。これらのことから救急隊員は感染防御の必要性を再認識するとともに、感染防御対策の重要性を救急隊員教育の中に十分に取り入れていく必要がある。また、感染の可能性のある救急隊員の follow up も今後の課題である。

18. 小児救急医療への対応

- 2交代制による小児科24時間体制の確立 -

吉田 哲也, 中津 忠則, 漆原 真樹, 東田 好広,
松浦 里, 高橋 昭良, 高岡 正明(徳島赤十字病院小児科)

2002年4月から当院では、小児科24時間体制を確立し、全ての小児救急医療に小児科医が対応できるようにした。小児科24時間体制は、全て、常勤7名の小児科医で対応している。小児科医の勤務体制は、当直制ではなく、2交代制で、昼間は8時間、夜間でも16時間の勤務とし、次の勤務者に引き継いでいる。小児科医は、平日昼間は

3名、休日昼間は2名、夜間は1名で対応している。当院は、検査部・放射線部・薬剤部なども24時間体制で対応しており、時間外も時間内とほぼ同じ条件で、小児科診療ができています。さらに、すべての小児救急患者に対応できるようにしており、小児科入院ベッドも24時間365日確保できています。体制としては、ほぼ理想に近いものと考えています。小児科24時間体制を開始した平成14年4月から、小児科時間外受診患者数は大幅に増加しました。平成15年度になって、平成14年度をさらに上回っている。時間外入院患者数の推移も同様の傾向にあった。小児救急医療を確立し、質を上げるためには、一定の医療圏に1箇所、小児救急医療の中核病院を設定し、必要な人と物を集中して投入し、地域の小児救急患者すべてに、対応できるようにすべきと思われる。つまり、地域の中核的急性期病院が、小児救急医療を担うべきと考え、当院での小児科24時間体制を運営している。

19. 徳島大学医学部附属病院における臨床試験支援体制
- CRCの活動を中心に -

乾 加代子, 宮本登志子, 井村 光子, 西矢 昌子,
中西 りか, 山上真樹子, 泉 美也子, 浦川 典子,
中川 達夫, 石澤 啓介, 久次米敏秀, 高松 典通,
楊河 宏章, 古本 博孝, 西良 浩一, 寺尾 純二,
曾根 三郎, 苛原 稔(徳島大附属病院臨床試験管理センター)

劣悪、低実施率、実施遅延、高経費などの様々な問題点が指摘されていた国立大学病院における治験業務の改善と、新薬開発の国際化を目指して平成10年度から導入された新GCP-ICHの完全実施に対応するため、本院では平成11年度から治験管理センターを開設し、施設基盤の整備を行うとともに、病院各部門と連携して支援業務を担う人的基盤の整備を進めて来た。そこで今回は、本院における臨床試験支援体制に関し、CRC(臨床試験コーディネーター: clinical research coordinator)の活動を中心に報告する。

平成11年7月から看護師の専任CRCを配置し、順次増員を行いながら、被験者のケア、治験担当医師の支援、治験依頼者との対応(モニタリング・監査等)、被験者・医師・治験依頼者の三者間のコーディネーションなどの治験支援業務の拡大と質的向上を図ってきた。また、治験実施における質向上のため臨床試験登録医制度の導入や、CRCを中心とした被験者に対しての

啓発・啓蒙を併せて行って来た。その結果、実施率の向上と迅速化が進み、被験者サービスも改善され、契約高の増加もたらされており、被験者・医師・治験依頼者のいずれもから高い評価を得ていると考えられる。また、平成14年4月に臨床試験管理センターへ発展的改組した機会に、医師主導の臨床試験、すなわち探索的医療の開発や先進医療の推進を支援する業務も充実させている。

今後は、より一層の支援業務の充実を図りながら、特に地域と連携した治験実施を目指して、徳島県全体を視野に入れた環境基盤の整備に積極的に関わって行きたい。

20. 地域医療連携における看護部門の役割

中西 敬子, 林 良子, 友成 静代, 村上 浩, 隅倉 直, 田野 道子, 森岡 順子, 石井 英美, 藤本 美幸, 渡部 豪, 鎌村 好孝, 藤野 良三(徳島県立中央病院地域医療支援センター)

【はじめに】近年、診療報酬制度における急性期病院の要件として平均在院日数が17日に設定される等、医療をめぐる環境は急速に変化している。地域医療連携の必要性が一層増しており、当院としても地域の医療機関との連携は生命線となってきている。当院では、平成13年4月に従来の地域連携室を地域医療支援センターとして改組、地域医療連携事業を展開してきた。その主な取り組みは ファックスでの紹介受付 共同診療、研修場所の提供 連携講演会の開催、月報の発行 医療相談 退院・転院等の調整などである。今回は特に退院・転院等の調整にあたっての看護部門の役割を考察してみた。

【主な取り組みと現状】平成13年4月より非常勤の元看護師が退院調整業務を開始したが、具体的な医療および看護情報を的確に紹介先機関へ伝えることが不可欠であるため、平成15年2月より現役の専属看護師を配置し、調整業務にあっている。これにより、紹介先医療機関に対してより具体的で詳細な情報提供が可能になり、患者や紹介先機関の転院に対する不安をより軽減することが可能になった。また、院内各部署の看護職員の転院、退院に関する理解と意識の向上にもつながり、退院後に対する考慮を含めた入院中看護を心がけるようになってきた。退院調整依頼数は平成13年度には1ヶ月平均10件以下であったが、現在は50件程度と飛躍的に増加している。

【考察及び今後の課題】地域医療連携部門に看護師の配置は不可欠であり、特に急性期病院では核となる必要があると思われる。しかしながら、より患者の満足度を高

めるには専任看護師だけの取り組みでは限界があり、今後はさらに院内全体の看護部門の連携と意識改革を図っていく必要がある。また、福祉士等の他職種との連携、地域の他の医療機関の看護部門との連携も重要であり、今後とも積極的に進めていきたいと考えている。

21. 当院におけるリハシステムの紹介

- リハスタッフの病棟担当制によるチームアプローチの展開 -

國友 一史, 山上 久
直江 貢, 浅井 歩, 網本 圭志, 大西 弘子,
開野 正嗣, 吉村 昇世, 多田 将和, 安次美智栄,
岡地いづみ, 山田 浩美, 藤本 夏奈, 松下 征司,
北條 雅義, 竜田 庸平, 森本 幸司, 時本 伸江,
北島枝美子, 木内 千世, 安崎 敏江, 歳平奈津美,
小野 郁美, 金村 美樹, 中東 望, 佐々木寛和,
富田真由子, 高木 幸弘, 天羽 夏樹(医療法人 久仁会 鳴門山上病院リハビリテーション科)

【はじめに】近年、リハビリテーション(以下リハと略す)医療は、その基本的なアプローチのあり方が見直され、QOL向上を目的とした生活障害の改善に視点を置いた具体的な活動が重要視されている。このことから当院では、有機的なチームアプローチを促進すると共に、リハ医療の原点である生活に視点を置いたリハを実践するため、リハスタッフの病棟担当制を導入し、病棟を拠点とした業務を展開している。

今回は当院におけるリハスタッフの病棟担当制について紹介し、維持期リハの在り方について探求する。

【システムの紹介】病棟担当制の目的を、適切効果的なリハ提供システムの構築をはじめとする5項目に規定し、PT16名、OT10名を院内の各病棟の特性、患者層等に対応させて配置した。具体的には、朝の申し送りへの参加、全症例に対する評価に基づく定期的カンファレンスの開催、総合リハ実施計画の策定とインフォームドコンセントによる患者、家族の主体的参加の促進、生活の場でのリハ等を展開している。

【結果】現在までの成果としては、(1)生活障害を見る視点が強化し(2)ADLをみる上での看護との連携が強化されると共に(3)各職種の役割分担が一層明確化され(4)患者の生活が活性化した。当初の目的通り(5)チームによる効果的なリハを提供できる体制が整備されつつあるといえる。

【まとめ】上記の取り組みを通して、リハの原点である「生活」、リハ医療の原点である「チームアプローチ」及び我々の専門性について再考した。

22. 当科における睡眠時無呼吸症候群の臨床的検討

森 敬子, 田宮 弘之, 西岡 安彦, 真鍋 和義, 宮田 淳也, 矢野 聖二, 谷 憲治, 曾根 三郎 (徳島大生体防御腫瘍医学講座分子制御内科学分野)

漆原 良, 大野 洋美, 勢井 宏義, 森田 雄介 (同情報統合医学講座統合生理学分野)

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は、睡眠中の無呼吸に伴う頻回な中途覚醒によって代償的に惹起される昼間の過度な眠気が日常生活に支障をきたす疾患で、交通事故発生率が高く社会問題となっている。今回、いびきや睡眠中の無呼吸を主訴に当科を受診し1999年4月から2003年3月までにポリソムノグラフィー検査を施行した39例について臨床的検討を行った。男性31例, 女性8例。平均年齢は54.6歳, 平均BMIは29.0, 平均SpO₂は93.1%であった。Apnea hypopnea index (AHI) 5を満たしSASと診断されたのは28例 (72%) で、閉塞型SASは26例, 中枢型SASは2例であった。BMIとAHIの間には高い相関があり, SpO₂との間には逆相関がみられたことからSASのコントロールには体重コントロールが重要であると考えられた。一方, 治療開始の基準とされるAHI 20または自覚症状の強い15症例にはnasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) による治療を行い, うち13例でAHIおよびSpO₂の改善を認め, その有効性が示された。また, 従来の固定圧CPAPと比較しauto CPAPは, 睡眠段階や状況に最適な圧変更が自動で行われることや外来で導入できるなど利点が多く, SAS患者の外来診療による管理に適していると考えられた。

23. 腎尿管悪性腫瘍に対する腹腔鏡下腎摘除術の経験

金山 博臣, 井崎 博文, 奈路田拓史, 岡本 増己, 大西智一郎, 香川 征 (徳島大器官病態修復医学講座泌尿器科学分野)

大森 正志 (高松市民病院泌尿器科)

石原 邦博 (川島病院)

菅 政治 (愛媛県立中央病院泌尿器科)

松下 和弘 (高知高須病院)

橋根 勝義 (四国がんセンター泌尿器科)

【目的】徳島大学および関連施設において発表者が関わった腎癌および腎盂尿管癌に対する腹腔鏡下腎摘除術について検討を行った。

【対象と方法】2000年1月より2003年4月までの間に、術前に腎癌または腎盂尿管癌と診断され腹腔鏡下根治的腎摘除術, または腹腔鏡下腎尿管全摘除術を施行した40例・41腎について検討を行った。

【結果】症例は男性30例, 女性10例, 平均年齢は63.7歳 (39~79歳) であった。腎癌は28例・29腎, 両側例1例を含め維持血液透析例が4例あった。腎盂尿管癌は12例であった。到達法は, 腎癌は後腹膜側方到達法が26腎 (右10例, 左16例), 経腹膜前方到達法が3腎 (右1例, 左2例) であった。腎盂尿管癌は全例後腹膜到達法で行った。腎癌では皮膚切開を上げ筋無切開により腎を体外に摘出した。腎盂尿管癌では下部尿管摘出創から腎尿管を一塊に体外に摘出した。平均手術時間は, 腎癌が239分 (135~390分), 腎盂尿管癌 (下部尿管摘除術・膀胱部分切除術の時間は除く) が195分 (103~270分) であった。平均出血量は58g (5~250g) で輸血例はなかった。右腎癌の1例で下大静脈・腎静脈の癒着のため開腹手術に移行した。術中術後合併症はなく, 食事および歩行開始は術後平均1.6日, 2.1日であり, 術後入院期間は平均14日 (2~25日) であった。

【結論】癒着のため開腹術に移行した1例を除いて合併症もなく全例で腹腔鏡下腎摘除術が完遂できた。手術時間はやや長時間を要するが術後の疼痛が少なく回復も早いいため, 有用と思われた。

24. 腹腔鏡下副腎摘除術の検討

金山 博臣, 井崎 博文, 高橋 正幸, 福森 知治,
西谷 真, 黒川 泰史, 香川 征 (徳島大器官病態
修復医学講座泌尿器科学分野)

小島 圭二 (高松赤十字病院泌尿器科)

菅 政治 (愛媛県立中央病院泌尿器科)

多田 羅 潔 (国立善通寺病院泌尿器科)

寺地 敏郎 (東海大学医学部泌尿器科)

【目的】腹腔鏡下副腎摘除術について検討を行った。

【対象と方法】1994年7月から2002年12月までの間に徳島大学および関連病院において施行した腹腔鏡下副腎摘除術88例について検討を行った。

【結果】症例は男性44例, 女性44例, 平均年齢53.8歳であった。摘除側は右37例, 左49例, 両側2例であった。術前診断は内分泌非活性腫瘍30例, アルドステロン症23例, 褐色細胞腫14例, pre-Cushing 症候群6例, Cushing 症候群4例, 転移性副腎癌疑い3例, 副腎癌疑い2例, 骨髄脂肪腫2例, 褐色細胞腫疑い2例, 嚢腫1例, 先天性副腎過形成+両側骨髄腫1例であった。経腹膜アプ

ローチが83例, 後腹膜アプローチが5例であった。上腹部手術の既往例7例中4例は経腹膜的に完遂でき, 3例は後腹膜アプローチを選択した。褐色細胞腫の2例で開腹術に移行した。片側摘除を完遂できた82例の手術時間は175分(70~365分)で, 術中出血量は少量~230gで輸血を要した症例はなかったが, 術前にパナルジンを内服していた症例で後出血のため2単位の輸血を必要とした。術中合併症はクッシング症候群で骨粗鬆症の1例で胸椎圧迫骨折があり, ステロイド内服中の潰瘍性大腸炎の1例で術後イレウスとなったが腹腔鏡下剥離術により治療できた。平均腫瘍径は3.5cm(0.6~10.5cm)で, 5cm以上の症例も16例あった。検討できた81例を4期に分けると, 平均手術時間・腫瘍径は1期の20例は215分・2.8cm, 4期の21例は147分・4.0cmと, 手技の習熟により時間は短縮し, 大きい腫瘍にも対応できるようになった。

【結論】腹腔鏡下副腎摘除術は様々な副腎疾患に対して安全に施行できる。

雑 報

第15回徳大脊椎外科カンファレンス

日時 平成15年8月16日(土) 8:30~15:30

会場 ホテルクレメント徳島4F

一般演題

1. 馬尾性 LSCS に対し MRI はどこまで有効か ~ 髄液の輝度からみた狭窄の評価 ~

麻植協同病院整形外科 酒巻 忠範, 三上 浩,
岡田 祐司, 田村 竜也
国立高知病院 篠原 一仁, 三代 卓哉

腰部脊柱管狭窄症に対し MRI は骨性圧迫の評価が難しく、手術ではミエログラフィーが必要である。しかし視点を変えて、MRI T2 矢状断像のクモ膜下腔における髄液の輝度から狭窄の評価を行ったところ、術前のミエログラフィーで完全ブロックを示した群では不完全ブロック群と比較して、狭窄部より尾側が有意に高輝度であった。以上より尾側の高輝度変化は、狭窄による髄液の停滞を反映している (Entry phenomenon) と推察され、高度狭窄の評価になりうると考えた。

2. 腰椎固定術に対する POLAR 法の経験

高松赤十字病院整形外科 小林 亨, 八木 省次,
三橋 雅, 宮本 雅文,
西岡 孝, 花岡 尚賢,
江西 哲也

腰椎固定術において、PLIF は広く行われているが、近年、片側から斜めに cage 1 個を挿入する POLAR (Posterior Oblique Lumbar Arthrodesis) 法が開発され、両側から 2 本の cage を挿入する PLIF と同程度の固定性があると報告されている。今回、本術式を経験したのでその手技と有用性、問題点について述べる。

症例は、不安定性を有する腰椎変性疾患の 2 例で、年齢は 74 歳、41 歳、手術椎間は L3/4, L4/5 であった。手術手技は、片側の椎弓、椎間関節を切除し、椎間板摘出後、自家骨を充填した PLIF 用 cage 1 個を後方から斜めに挿入し、椎体間固定を行った。次に、pedicle screw fixation を行った。

3. 変性性腰椎疾患に対する Instrumentation surgery と MOB

成尾整形外科病院 平尾 文治, 成尾 政園

【はじめに】高齢化社会を迎え、近年 LDH より LCS の手術症例が増加傾向にある。除圧手術後の固定・非固定の問題は長年に亘り討論されているが、全レベルに椎間板変性や脊椎骨粗鬆症を有する高齢者では強固な固定を加える事により、隣接椎間に影響を与える事は当然のことである。近年 Instrumentation surgery による術後増悪例を診る機会が多い。これらの中で再手術を施行した 7 例を検討し報告する。

【結果】7 例の性比; M:F = 5:2, 平均年齢; 68.4 歳 (58.78), 再手術迄の期間; 平均 2.5 年 (最短 1 年、最長 5 年), 主病因; 1) 固定隣接上位椎間の脊柱管狭窄; 1, 2) 固定隣接下位椎間の椎間孔狭窄; 2, 3) 除圧不足; 3, 4) 化膿性脊椎炎; 1 である。術後成績 (再手術後); 下肢の疼痛軽減するも、シビレ、不快感の持続が見られる症例が多い。特に腰椎不撓性による ADL 上の問題が 7 例中 6 例に見られた。

【まとめ】青壮年に多い腰部椎間板障害では隣接椎間板の変性を考慮して固定術を行うために、長期に安定した成績が得られるが、高齢者では重度な LDS や Spondyloptosis 等以外の変性性腰椎疾患に対する固定術は極力避ける必要がある。

4. 第 7 頸椎に発生した孤立性形質細胞腫の 1 例

健康保険鳴門病院整形外科 小松原慎司, 辺見 達彦,
兼松 義二, 藤井 幸治,
吉田 直之, 西庄 俊彦

脊椎を原発とする孤立性形質細胞腫は比較的稀な悪性腫瘍である。第 7 頸椎に発生した孤立性形質細胞腫の 1 例を経験したので報告する。

症例は 51 歳、女性。2ヶ月前から徐々に進行する四肢のしびれ感と歩行困難、巧緻運動障害、頸部痛を主訴に来院。神経学的所見は C8 以下横断性の脊髄症を認めた。MRI で第 7 頸椎の圧潰と、脊髄の圧排を認めた。造影 MRI, CT で第 7 頸椎椎体から左椎弓に腫瘍性病変を認めた。転移性骨腫瘍を疑い精査を行ったが、原発巣は不明であった。脊髄症が進行するため、前方後方同時除圧固定術を行った。前方からは第 7 頸椎亜全摘, atlantis plate を併用した前方固定、後方からは C7 椎弓切除, sublaminar wiring 法により rectangle rod を用いて後方

固定を行った。病理組織は形質細胞腫であり、単発性骨病変、血清 M 蛋白陰性、正常骨髄穿刺所見より孤立性形質細胞種と診断した。術後 4 週より、化学療法を開始。術後 1 ヶ月の現在、歩行器歩行中である。

孤立性形質細胞腫は多発性骨髄腫と比べ稀で、検査所見に乏しく、診断に難渋することも少なくない。予後は比較的良好といわれているが、多発性骨髄腫への移行例もあり注意深い経過観察が必要である。

5. 脊髄腫瘍手術例の検討

高松市民病院整形外科 三宅 亮次, 河野 邦一,
岸 宏則

【はじめに】我々の経験した手術症例を振り返りその反省点を検討した。

【対象と方法】脊髄腫瘍手術例 21 例を対象とした。男 15 例、女 6 例、年齢は 41 歳から 68 歳、平均 56.8 歳であった。検討内容は (1) 出血対策 (2) 腫瘍の摘出操作 (3) 神経症状の変化、(4) 再発、再手術について行った。

【結果】5 例に輸血を要したが、2 例は自己血輸血にて対処しえた。腫瘍の摘出に際して、神経組織との癒着が強く摘出に難渋した症例が 3 例あった。癒着例では、CUSER にて内減圧を行い、残った被膜を piecemeal に摘出した。術後の神経症状は、神経根を切離した 3 例に悪化がみられた。再手術は神経鞘腫で 1 例あり、術後 12 年を経過して同一部位に腫瘍が再発し、他の部位にも新たな腫瘍が認められた。この症例にモノクローナル抗体 Ki 67 による増殖活性を測定し局所予後の予測を試みた。

6. 多発性骨髄腫の 1 例

国立東徳島病院整形外科 川端 義正, 石岡 博文
大分中村病院整形外科 曾我 部昇

多発性骨髄腫は腫瘍性形質細胞による骨髄浸潤を特徴とする。脊椎に浸潤して脊髄を圧迫し、独歩不能、膀胱直腸障害などを呈した症例を経験した。椎弓切除と後方固定を行った。術後背部痛は軽減し、車椅子にて移動は可能になったが、麻痺症状の改善は得られなかった。その症例の経過を検討し、考察を加えて報告する。

7. 頸椎後彎変形をきたした頸髄症に対する手術的治療の検討

大分中村病院整形外科 酒井 紀典, 山田 秀大,
川崎 賀照, 七森 和久,
中村 太郎

明野中央病院整形外科 内田 研 中村英次郎

現在、後彎変形を伴う頸髄症に対して予後を含め一定の治療方針が確立されているとは言い難い。今回、若干例に対し手術を行う機会が得られたので検討を加え報告する。

従来、多椎間病変の頸髄症に対しては後方除圧術が第一選択とする傾向にある。しかし、後彎傾向を示す頸髄症では、術後後彎の増強を来し、神経症状の改善が不十分に終わる症例もある。

富永らは多椎間頸髄症の後方除圧成績では後彎位の手術成績が不良と報告し、また袖山らは、頸部脊柱管拡大における脊髄後方移動を CTM にて計測し、平均脊髄後方移動距離が 3 mm を境にして、術後有意差を認めたことより、前方圧迫要素 3 mm 以上の場合、特に後彎や S 状彎曲の場合には前方法を第一選択とすべきであると述べている。

以上より当科における後彎変形を伴う頸髄症の治療方針として、前方圧迫因子が 3 mm 以下で不安定性がない場合は後方法のみで対処可能で、3 mm 以下でも不安定性がある場合また 3 mm 以上で矯正可能な場合、後方 + プレート固定。3 mm 以上で矯正不可能な場合は前方除圧固定。さらに、静的脊柱管狭窄の認める場合や後方因子、多椎管の圧迫を認める場合には、後方法の追加を要する。

8. 外傷後・下位頸椎不安定症をきたした問題症例の検討

大分中村病院整形外科 川崎 賀照, 酒井 紀典,
山田 秀大, 七森 和久,
中村 太郎

明野中央病院 中村英次郎, 内田 研

外傷性下位頸椎不安定症は初期の X 線像で見逃されることがある。今回、保存療法と手術療法を行った症例について調査した。

症例 1 70 歳男性 受傷 3 週後に左手の痺れと頸部の痛みを訴え、動態撮影で C5-6 に不安定性を認めたため前方固定術を行った。

症例2 60歳男性 受傷後頸椎カラー固定を7週間行ったが、C4-5間の前方すべりと局所後湾をみとめ、後方棘突起間骨移植 wiring 固定を行った。

症例3 56歳男性 C2/3棘突起骨折にC5-6の前方不安定性を合併し、Halo-Vest 装着後8週行ったがC5-6不安定性が残存し同部の固定を行った。

症例4 18歳男性 前屈位での椎体間屈曲角度10度であり、SOMI Brace を2ヶ月間装着した。異常可動性は残存したが不安定性までは至っていない。

不安定性ありと判断された症例の中に、保存的治療では治癒しがたく、早期に固定術が必要な症例もあり、受傷機転や、X線での棘突起間の開大、椎間部の後湾などから不安定性が疑われる場合、急性期を過ぎた時点で再度動態撮影を行い、不安定性を見逃さないよう注意が必要である。しかし、不安定性の評価法、手術適応・方法、時期については、議論があり今後更なる検討が必要である。

9. 透析患者における破壊性脊椎関節症(DSA)の検討

徳島市民病院整形外科 千川 隆志, 島川 建明,

田岡 祐二, 小坂 浩史

小松島病院 竹内 鍊一

川島病院 石岡 博文

【目的】長期透析患者の破壊性脊椎関節症(DSA)に対する手術例の成績を検討した。

【方法】対象は、1995-2002年に当科で手術を施行した、透析歴平均15.1年の透析脊椎症の11例(男7, 女4)の内、DSAの4例(男1女3)、頸椎3例、腰椎1例である。手術時年齢は53.70歳(平均62.0歳)で、手術までの透析期間は8.23年(平均16.5年)であった。全例に単純X線で不安定性(側面機能撮影で3mm以上のすべり、屈曲位後方開大10°以上)を認め、手術はinstrumentを併用した除圧固定を行った。頸椎前方除圧固定術1例、頸椎前方除圧固定術+頸椎椎弓形成術の前後同時手術2例、腰椎後方除圧固定術(PLIF+PLF)1例であった。手術時間、出血量、手術前後のJOA scoreについて検討した。

【結果】手術時間は3:00-6:09(平均5:17)、出血量は125-500ml(平均307.3ml)で、全例骨癒合が得られた。1例は術後9カ月に透析合併症で死亡したが、その他3例は、神経症状改善し経過良好である。

【考察】長期透析患者におけるDSAの手術適応の決定には慎重を要するが、骨破壊例、神経症状出現例には、時期を失わずinstrumentを併用した脊椎除圧固定術を考慮すべきである。

四国医学雑誌投稿規定

(1997年5月12日改訂)

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

1. 原著, 症例報告
2. 総説
3. その他

原稿の送付先

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
徳島大学医学部内
四国医学雑誌編集部
(電話) 088-633-7104 (内線2617); (FAX) 088-633-7115 (内線2618)
e-mail: shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

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

原稿作成上の注意

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

《文献記載例》

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

単行本（一部） 5 . Sadron, C.L. : Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In*: The Nucleic Acids (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol .3 ,Academic Press, N.Y . ,1990 ,pp .1 37

訳文引用 6 . Drinker, C.K. and Yoffey, J.M. : Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass ,1971; 西丸和義, 入沢宏 (訳): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京 ,1982 ,pp .190 209

掲載料

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

フロッピーディスクでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1 . Mac を使う方へ

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

2 . Windows を使う方へ

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

2) 保存形式について

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

(例) 四国一郎 - 1
名前 ファイル番号

- 2 . フロッピーの形式は, Mac , Windows とともに 2 HD (3.5 インチ) を使用してください。

3) 入力方法について

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

4) 入力内容の出力について

- 1 . 必ず, 完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして, 添付してください。
- 2 . プリントアウトした本文中, 標準フォント以外の文字 (α , β , 等), 記号 (, \pm , , , 等), 数字 (括弧のついた数字 (1), 丸で囲んだ数字, 等), 単位 (ml, mm, 等) は青色で囲んでください。
- 3 . 斜体の場合はアンダーラインを, 太字の場合は波線のアンダーラインを青色で引いてください。上付きの文字は上開きのくさび (cm^2), 下付きの文字は下開きのくさび (H_2O) を青色で書いてください。
- 4 . 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

四国医学雑誌

編集委員長： 松 本 俊 夫

編集委員： 上 野 淳 二
佐々木 卓 也
中 堀 豊
馬 原 文 彦

大 森 哲 郎
寺 尾 純 二
松 崎 孝 世

発 行 元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Toshio MATSUMOTO

Editors : Junji UENO Tetsuro OHOMORI
Takuya SASAKI Junji TERAO
Yutaka NAKAHORI Takayo MATSUZAKI
Fumihiko MAHARA

Published by Tokushima Medical Association
in The University of Tokushima School of Medicine,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770 8503, Japan
Tel : 088 633 7104 Fax : 088 633 7115
e-mail : shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

四国医学雑誌 第59巻 第4, 5号

年間購読料 3,000円 (郵送料共)

平成15年10月15日 印刷

平成15年10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