

60巻 1 , 2号

目 次

特集：現代の社会・職場環境と睡眠 - 眠りを犠牲に発達する24時間社会 -

巻頭言	森 田 雄 介	橋 本 俊 顕 ...	1
睡眠の基礎	森 田 雄 介 ...		2
睡眠と生体リズム	勢 井 宏 義 ...		8
子供の睡眠の現状	橋 本 俊 顕 ...		14
成人閉塞性睡眠時呼吸障害の現状について	宇 高 二 良 ...		20

総 説：教授就任記念講演
ストレス制御医学の確立をめざして：DNA チップを用いたストレス評価
..... 六 反 一 仁 ... 28

症例報告：

著明な嚢胞形成を伴った肝細胞癌の1自験例	松 山 和 男他...	33
腹膜播種を伴った高度進行胃癌に対する TS 1による術前化学療法の有用性	松 山 和 男他...	39

学会記事：

第12回徳島医学会賞受賞者紹介	池 本 哲 也 ...	45
	小 倉 邦 博 ...	45
	荒 瀬 友 子 ...	46
第228回徳島医学会学術集会記事（平成15年度冬期）		47

投稿規定：

Vol .60 , No .1 2

Contents

Special Issue : The present-day socio-work environment and sleep with special reference to the "24-hour society" which progresses at the sacrifice of sleep

Y. Morita, and T. Hashimoto : Preface to the Special Issue	1
Y. Morita : The physiological basis of sleep	2
H. Sei : Sleep and biological clock	8
T. Hashimoto : Sleep in contemporary society and work environment : the state of child sleep	14
J. Udaka : Adult obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in Japan.....	20

Review :

K. Rokutan : Application of DNA chip and bioinformatics in stress assessment	28
--	----

Case Reports :

K. Matsuyama, et al. : A case report of Hepatocellular Carcinoma associated with cystic formation	33
K. Matsuyama, et al. : Utility of neoadjuvant chemotherapy with TS-1 for advanced gastric cancer accompanied by peritoneal dissemination	39

特集：現代の社会・職場環境と睡眠

- 眠りを犠牲に発達する24時間社会 -

【巻頭言】

森田 雄介 (徳島大学医学部統合生理学分野教授)

橋本 俊顕 (鳴門教育大学障害児教育教授)

われわれの遠い祖先は日の出とともに起床して活動し、日没になると安全な場所で就床し朝まで眠るといった自然のリズムにしたがう生活を送っていたと思われる。恐らく、当時の人々には昼間の眠気、睡眠不足などの睡眠障害はなかったと推察される。ところが、エジソンによる電灯の発明は夜の闇を一掃し、「24時間社会」といわれる現代の社会においては、本来なら眠っている筈の時間帯にも人々は眠らずに仕事に従事したり、遊びに興じたりしている。その結果、昼間の眠気、睡眠不足により、さまざまな社会的問題を引き起こし、経済的損失をもたらしている。

最近の調査によれば、日本人成人の5人に1人が何らかの睡眠障害を抱えている。また、10 - 20代の10人に1人が日中に耐え難い眠気を感じたり、実際に眠ったりして困っていると言われている。これは、24時間社会に生活するなかで眠りを犠牲にした結果、多くの人々が睡眠不足に陥っていることを意味する。居眠りによる交通事故だけでなく、睡眠不足による昼間の眠気は注意力・判断力の低下をもたらし、重大な事故につながる危険性がある。チェルノブイリの原発事故、スペースシャトル・チャレンジャー号の事故、アラスカ沖巨大タンカー座礁による原油流出事故などもその原因に睡眠障害が絡んでいると指摘されている。

本特集では、眠りを犠牲にして発達する現代の24

時間社会における、社会・職場環境と睡眠について、各演者に専門の立場から述べていただく。

特集の導入として、筆者の森田(統合生理学分野)は、睡眠の定義と研究の歩み、睡眠の役割と機能、ノンレム睡眠とレム睡眠の発現機序など、睡眠の基礎的なことについて報告する。

最近の新しい研究の方向として、睡眠・覚醒リズムの発現機序や、そのリズム障害の病因が、時計遺伝子の分析によって解明されようとしてきている。勢井先生(統合生理学分野)は、時計遺伝子を変異させたモデルマウスを用いた睡眠と生体リズムの基礎研究から、生体リズム機構の高次脳機能における重要性について最新の研究を報告する。

最近、大人の生活が夜型化して、それにつれて子供の生活の夜型化も進んでいる。その結果、睡眠時間が短くなり慢性の睡眠不足に陥り、生活リズムが乱れる原因となっている。このような子供の睡眠の現状分析から、その問題点、課題、対策について、橋本先生(鳴門教育大学障害児教育講座)が報告する。

われわれの記憶に新しいJR新幹線運転士の居眠り事故は、閉塞性睡眠時無呼吸症候群による昼間の眠気が原因であったと言われている。宇高先生(宇高耳鼻咽喉科医院)は、成人閉塞型睡眠時呼吸障害治療の現状と診断法について報告する。

総 説

睡眠の基礎

森 田 雄 介

徳島大学医学部情報統合医学講座統合生理学分野

(平成16年4月15日受付)

(平成16年4月30日受理)

はじめに

情報化, 国際化が進んだ現代の忙しい社会・職場環境にあって, 人々が活動している時間帯はますます延長し, 本来なら眠っている筈の時間帯へ進入あるいはシフトしている。このような現代社会にあって, 人々はどうしても「宵っ張りの朝寝坊」になりがちであり, 睡眠時間を削る傾向もますます強まってきている。

生産性と効率化をひたすら目指してきた現代社会はわれわれにとって確かに便利で豊かな社会を実現しているが, 一方ではわれわれの生存基盤である睡眠を犠牲にしてきたストレス社会でもある。睡眠を犠牲にした結果, 睡眠不足や眠気などの睡眠障害が, 作業能率や学業成績の低下, 交通事故, 産業事故などの原因になり, さまざまな社会的問題・経済的損失を発生している。1998年の白川ら¹⁾の報告によれば, 我が国の睡眠障害による経済的損失は約1.5兆円と推定されている。国立大学法人徳島大学の平成16年度収入予算額(約326億円)の460倍に相当する。

「現代の社会・職場環境」のなかで, 犠牲にされたり, ないがしろにされやすい睡眠は, 現在, どのように考えられているか, 「現代の社会・職場環境と睡眠」セッションへの誘いとして, 最初に, 「睡眠の基礎」について概説する。

1. 睡眠とは何か?

「睡眠とは何か?」「なぜ, 眠るのか?」「睡眠は, なぜ夢を伴うのか?」について, 睡眠研究者はいまだに答えられない状況にある。したがって, これまで提出された睡眠の定義についても万人を満足させるような定義は存在しない。

1950年代より睡眠が科学的に研究されるようになり, その目覚ましい進歩とともに, その間の脳の機能解明研究の発展を考慮した定義として, Hobson の定義²⁾が最も当を得ていると筆者らは考える。それは, Lincoln の有名な演説の一節を“睡眠と脳”の関係に適用したものである。すなわち, “睡眠とは, 脳の, 脳による, 脳のためのもの”であると定義している。

“睡眠とは脳のもの”とは: 睡眠を脳波で定義すると, 睡眠は鳥類以上の発達した精巧な脳をもつ恒温性脊椎動物にしか認められないからである。睡眠中の脳波は覚醒時とは異なる特有なパターンを示し, 脳の支配下にある末梢では睡眠時特有の症状を示す。すなわち, 睡眠は発達した脳をもつ高等動物に見られ, 脳の電気活動は睡眠中ずっと継続し, 覚醒中のそれとは異なるということの意味する。

“睡眠とは脳によるもの”とは: 睡眠は脳内の睡眠をつくりだす部位の活動により, 大脳皮質の活動抑制の結果であるからである。視交叉上核(体内時計)の働きにより, 起床後, 朝日を浴びてから, 一定時間後(14時間後頃)になると睡眠準備状態がつくられる。また, ノンレム・レム睡眠の90分周期の交代は, 脳幹のスイッチ機構に基づいて形成される。すなわち, 睡眠は脳によってつくりだされ, 脳そのものを調節していることを意味する。夢見は睡眠中に脳が活性化されて生じるから, 睡眠と同様に, “脳の, 脳によるもの”である。

“睡眠とは脳のためのもの”とは: 脳は睡眠の第一の受益者であり, それは睡眠が奪われたとき, 大脳的能力がしだいに衰えることから明らかである。断眠により生じたすべての機能障害は, 失われた睡眠が取り返されると, 急速に元に戻る。睡眠が脳機能を確保している(脳のためである)ことは疑いない。

要するに, 脳と眠りの関係は, 脳が眠りをつくり, 眠

りによって脳は休息するのである。つまり、矛盾しているようであるが、脳は働きながら休息するといえる。

2. 睡眠：一元説から二元説へ

かつて、眠っている時の状態は一様なもので一晩中均質で変わらないものと考えられていた。すなわち、“睡眠の一元説”である。この立場を誰も疑わなかった。

ところが、二つの画期的発見が契機となり、“睡眠の二元説”が支持されるようになった。その最初の契機は、Bergerにより人の脳波が初めて記録(1929)され、眠っている時と起きている時で脳の活動は異なることが客観的に示された。

その24年後の1953年に、次の契機となる発見が登場した。通常の睡眠中に、急速眼球運動、目覚めに近い脳波パターン、不規則な呼吸などを伴う睡眠期(レム睡眠)が周期的に観測されることを、AserinskyとKleitmanが偶然発見した³⁾。この発見は、50年代に誰一人疑わなかった“睡眠の一元説”をくつがえす起爆剤となった。これを契機に、睡眠は、通常の眠りであるノンレム睡眠とレム睡眠を一組として考える“睡眠の二元説”の立場が取られるようになった。

昨年(2003)はレム睡眠発見50周年記念にあたり、レム睡眠発見にかかわった研究者のゆかりの地、シカゴ(米)とリヨン(仏)で記念国際学術集会在開催された。ちなみに、睡眠科学の重要な発見として、米国科学誌ScienceにAserinskyとKleitmanにより発表された“レム睡眠”の発見³⁾の年は、英国科学誌Natureに発表されたWatsonとClickによる“DNAの二重らせんモデル”⁴⁾の提唱の年と同じである。

3. 二種類の眠り：ノンレム睡眠とレム睡眠

人を含む高等動物の眠りには、ノンレム睡眠とレム睡眠の2種類の状態がある。脳波を中心に、筋電図、眼球運動などとともに、国際基準⁵⁾に基づいて定義される。ノンレム睡眠は、中等度の骨格筋の弛緩と、睡眠紡錘波および高振幅徐波の脳波が特徴であり、脳波パターンにより、人では浅い眠りから深い眠りまで4段階(段階1, 2, 3, 4)に細分される。段階3+4の深いノンレム睡眠を徐波睡眠という。レム睡眠は、低振幅速波の脳波、骨格筋緊張の消失と突発的な筋れん縮、急速眼球運動(rapid eye movement: REM, レム睡眠の名の由

来である)が特徴である。成人ではノンレム・レム睡眠が一組となって構成される約90分単位の睡眠が4~5回繰り返されて一夜の眠りとなる。深いノンレム睡眠(段階3+4)は入眠後2時間以内に優先的に出現する。その出現量は入眠前の覚醒時間の長さに依存する(図1)。

レム睡眠のときに起こしてみると191回起こして、そのうちの152回(約80%)夢をみていたという結果が発表された⁶⁾(DementとKleitman, 1957)。翌年には、ネコでも同じパターンの睡眠が見られることがわかった。脳波からみれば目覚めている筈なのに骨格筋活動の抑制を伴い眠っている。そこに“逆説”があるというところから、このような眠りは「逆説睡眠」と名付けられた⁷⁾(Jouvet, 1958)。普通の睡眠は眠りが深くなるにつれて脳波がゆっくりした波である徐波になっていくことから「徐波睡眠」といわれている。その後の研究から、鳥類以上の恒温性哺乳類のほとんどの動物は、徐波睡眠/ノンレム睡眠と逆説睡眠(レム睡眠)の二種類の睡眠状態をもつことが確認されている。

睡眠中の血圧、呼吸、心拍などの自律機能はノンレム睡眠期には、変動は少なく安定した定常状態を示すが、レム睡眠期には交感・副交感神経間のバランスが乱れ、<自律系のあらし>と言われる特徴的な状態が観察される(図2)。とくに、レム睡眠に随伴する陰茎勃起は特異な現象として注目されている。

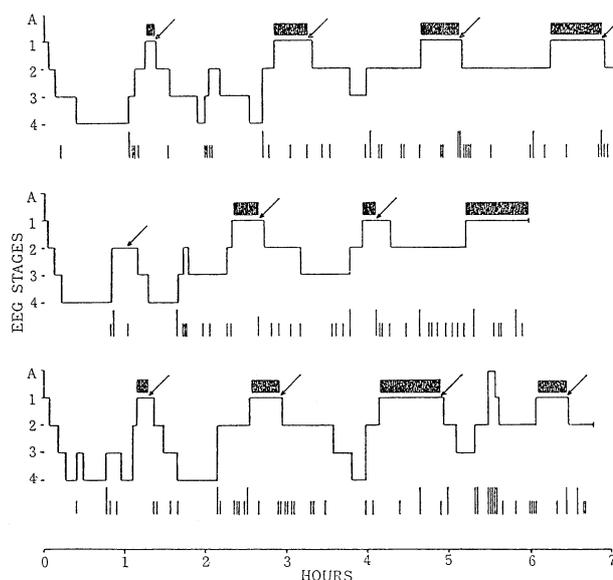


図1. 3人の成人における一晩の睡眠の経過図 (DementとKleitman, 1957)

A: 覚醒状態, 1~4: ノンレム睡眠段階, 太い横棒: レム睡眠下の長い縦線: 体動, 矢印: 反復する睡眠周期の終わり

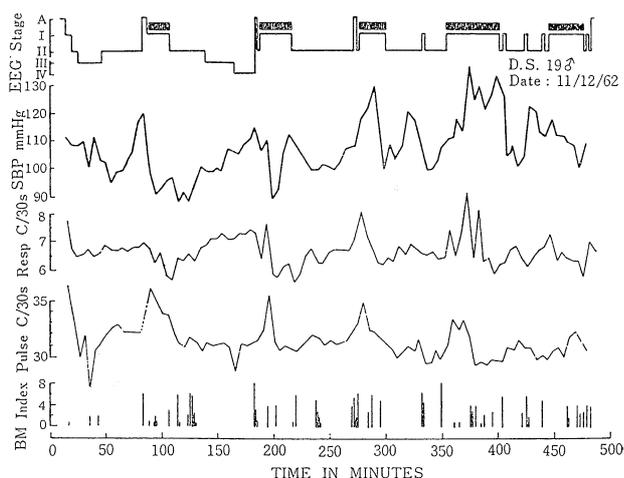


図2．終夜睡眠中の睡眠段階と自律機能変化および体動 (Snyder 5, 1964)

EEG stage: 脳波的睡眠段階, SBP mmHg: 収縮期血圧, Resp C/30s: 呼吸, Pulse C/30s: 脈拍, BM Index: 体動指数

4．人間の睡眠の特徴

昆虫類，魚類，両生類，爬虫類のような下等動物でも行動的に観察される睡眠様現象がある。すなわち，24時間周期で不活動（休息）状態が出現する，不活動期に反応閾値が上昇する，不活動状態はホメオスタシスとサーカディアンにより調節される，など。これらは，すべての生物にとって基本的に共通する現象である。下等動物の不活動状態は，人間の睡眠の“原始的な眠り”に相当すると考えられる。

しかし，人間（成人）の睡眠には，上記の下等動物には認められない，以下のような特徴がある。

- ノンレム睡眠は4段階に細分される。
(段階1，2：浅い睡眠，段階3，4：深い睡眠)
- レム睡眠が存在する(鳥類以上の恒温性哺乳動物のみ)
- ノンレム睡眠とレム睡眠で構成される睡眠単位は約90分である。
- 睡眠前半は段階3，4が顕著，睡眠後半は段階1，2とレム睡眠が顕著。
- 単相性睡眠である。夜間に連続して睡眠が集中。
- 隔離条件下で生体リズムの解離現象が観測される。
(例えば，睡眠覚醒リズムは体温やメラトニンリズムと脱同調する)
- ノンレム睡眠はある程度意志で調節可能。
- 深いノンレム睡眠(段階3 + 4)は入眠後2時間以内に優先的に出現。

- 段階3 + 4の出現量は入眠前の覚醒時間の長さに依存。
- 人の睡眠覚醒リズムは，光だけでなく，光以外の同調因子の影響も受ける。
- 齧歯類のように，サーカディアンリズムに強く支配されない。
- 睡眠中に見た夢を想起して，他人に伝達できる。

人間の睡眠を動物に投影して，動物実験を行う場合，上記のような人間の睡眠の特徴を考慮することが重要である。現在のところ，人間の睡眠を研究するための適切な動物モデルが存在しないので開発する必要がある。

5．睡眠のメカニズム(図3)

眠りは，体内時計(サーカディアンリズム)と恒常性維持(ホメオスタシス)による二つの仕組みにより調節される。

通常，夜の決まった時間帯になるとわれわれは眠気を催し就床する。朝になると目覚め昼間活動する。これは体内時計による調節に従っているからである。体内時計は視床下部の視交叉上核に局在し，主として外界の明暗リズムに同調した約24時間のリズムを刻む。夜間に眠り昼間目覚めて活動するという時間配分は体内時計の働きによる。

つぎに，われわれは，眠りを取ることで睡眠不足が解消されたり，昼寝を取りすぎて夜間眠れなかったりする経験をもつが，これは，一日の睡眠量を一定水準に保とうとする恒常性維持作用に基づく。夜間睡眠は，昼間に蓄積される睡眠不足状態(睡眠要求，睡眠圧)に基づいて量と質が決定されるのである。昼間睡眠不足であれば夜間の睡眠において睡眠量を増やすか，睡眠の質を高めて量を質でカバーする。

睡眠・覚醒を調節している脳部位として，間脳(視床・視床下部)を含む前脳基底部と，中脳・橋・延髄を包括する脳幹の特殊な神経回路網が重要であるが，全貌はいまだ解明されていない。これらの神経機構に対して，睡眠物質や神経伝達物質などによる体液性機構の関連が最近明らかにされてきており，神経性，体液性の両機構は睡眠・覚醒の調節に相互に補完的作用を及ぼしていると考えられる。

主に動物実験に基づいた解剖学的あるいは生理学的研究から，ノンレム睡眠の発現には前脳基底部が，覚醒には脳幹網様体のほかに視床下部や前脳基底部が，レム睡眠の発現には橋を中心とした下位脳幹部が関係している

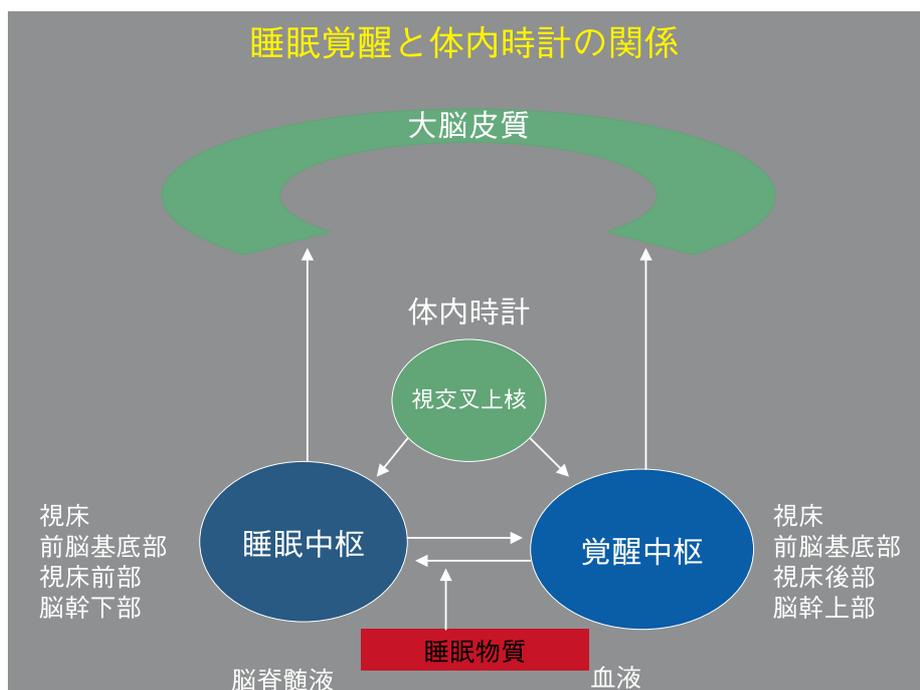


図3．睡眠覚醒と体内時計の関係（説明は本文を参照のこと。）

ことがわかってきている⁸⁾。睡眠，覚醒に関する脳部位は，それぞれ中枢といえるような分化した限局性の領域は存在せず，脳幹から前脳にかけての脳底部に散在性に存在している。それらの睡眠，覚醒をつくり出す領域が機能的に神経ネットワークを形成して，大脳皮質を賦活したり，抑制したりすると考えられる。覚醒系，ノンレム睡眠系およびレム睡眠系の発現，維持，調節にかかわると考えられるニューロンをまとめると，つぎのようになる。

覚醒系：一つは，従来から知られている脳幹網様体の候補として，青班核から起こるノルアドレナリンニューロン，中脳から橋にかけて密集するアセチルコリンニューロン，縫線核から起こるセロトニンニューロンなどがあげられるが，ノルアドレナリン系とアセチルコリン系のニューロンが重要であると考えられている。もう一つの覚醒系は，視床下部 - 前脳基底部系があり，視床下部後部にあるヒスタミンニューロンにより，大脳皮質やさまざまな部位の神経細胞を興奮させることによって，覚醒の維持や調節を行っている。

ノンレム睡眠系：徐波睡眠の時に高い活動を示すニューロンが前脳基底部の視索前野や視床下部前部で見

つかっており，この領域がノンレム睡眠の発現と維持に関与していることを示している。その神経伝達物質は特定されていないが，抑制性アミノ酸の関与が推測されている。前脳基底部には覚醒系と睡眠系のニューロンが混在していることから，この部位が睡眠・覚醒に関する複雑な制御を行っていることが考えられる。

レム睡眠系：橋を中心とした下部脳幹部が働いていて，アセチルコリンニューロンによる調節をうけていることが知られている。脳幹部のアセチルコリンニューロンは機能的に二群にわけられている。すなわち，一群は，覚醒中には全く活動せず，徐波睡眠になると少しずつ活動し，レム睡眠に入る直前になると活動が亢進し，レム睡眠中は高い活動を維持する。他の一群は，徐波睡眠中は活動レベルが低く，覚醒時とレム睡眠中に活動が上昇することから，これらは皮質脳波の賦活に関与しているものと考えられる。一方，非アセチルコリンニューロンであるレム睡眠発現ニューロンの存在も知られている。グルタミン酸作動性の可能性が考えられている。レム睡眠発現ニューロンはノルアドレナリンやセロトニンなどモノアミンニューロンによって活動が抑制され，モノアミンニューロンの一部はアセチルコリンニューロンに

よって抑制される。このようないくつかのニューロンの抑制性相互作用によって、レム睡眠の周期的発現が調節されている。

6. 睡眠研究の動向

脳の働きによる眠りが科学的に研究されるようになってから半世紀経ち、最近の脳の機能解明研究の進展とともに暗黒の世界であった眠りの世界にもやっと光があてられるようになりめざましい発展をとげている。

1900年代後半になって、睡眠研究にも分子生物学が導入されるようになった。その先駆けとなる最初の研究は、イタリアのグループ⁹⁾により「家族性致死性不眠症」の原因遺伝子が同定され、プリオン病の一種であることが証明された。続いて、アメリカの2つのグループ^{10, 11)}による「ナルコレプシー」の原因遺伝子が発見され、オレキシンの2型受容体遺伝子の異常によることが明らかにされた。その後、時計遺伝子の発見に加えて、遺伝子操作技術の進歩により、睡眠物質の合成酵素や受容体の欠損あるいは過剰発現動物を作成し、それらの動物を用いた睡眠解析など、睡眠を分子生物学的にアプローチする方法が芽生えている。睡眠調節の分子基盤が明らかにされようとしている。従来、睡眠研究はアプリアリに個体レベルでの研究しか対象としていなかったが、ここに至って睡眠の分子生物学的研究が新しい潮流になりつつある。

「4. 人間の睡眠の特徴」の項で述べたように、人間の睡眠には他の哺乳動物にはない特徴があるので、マウス、ラットが繁用される分子生物学的方法論が有効であるか常に念頭に置く必要がある。

おわりに

睡眠は覚醒とともに、われわれの生活の基盤であり、生命活動を動と静の両面より交互に、また相補的に支えていて、共に脳によって能動的に調節され、生体を内外の環境に適応させている。また、睡眠は脳の食物ともいわれ、われわれの精神と肉体の健康にとって欠くことのできない必須のものである。

「24時間社会」を迎えた現在、日常生活のうちで犠牲になりやすいのが睡眠である。睡眠を犠牲にしてきた付

けとして、健康被害のみならず社会的問題や経済的損失を招いている。基本的生理機能である睡眠の役割は極めて大きい。

文 献

- 1) 白川修一郎, 高瀬美紀: 睡眠障害と健康被害・経済的損失. 臨床と薬物治療, 17: 222-226, 1998
- 2) Hobson, J. A.: Sleep, Scientific American Library, New York, 1989
- 3) Aserinsky, E., Kleitman, N.: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. Science, 118: 273-274, 1953
- 4) Watson J.D., Crick, F. H. C.: Molecular structure of nucleic acids. Nature, 171: 737-738, 1953
- 5) Rechtschaffen, A., Kales, A. (eds): A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Public Health Service, US Government Printing Office, Washington DC, 1968
- 6) Dement, W., Kleitman, N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. EEG Clin. Neurophysiol., 9: 673-690, 1957
- 7) Jouvet, M., Michel, F., Courjon, J.: Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. C. R. Soc. Biol., 153: 1024-1028, 1959
- 8) 小山純正, 香山雪彦: 睡眠・覚醒の調節にかかわるニューロンの特性. 神経研究の進歩, 39: 16-28, 1995
- 9) Lugaresi, E., Medori, R., Montagna, P., Baruzzi, A., *et al.*: Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. N. Engl. J. Med., 315: 997-1003, 1986
- 10) Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., *et al.*: The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin(orexin)receptor 2 gene. Cell, 98: 365-376, 1999
- 11) Chemelli, R.M., Willi, J.T., Sinton, C. M., Elmquist, J.K., *et al.*: Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. Cell, 98: 437-451, 1999

The physiological basis of sleep

Yusuke Morita

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

SUMMARY

The physiological basis of sleep including its importance was reviewed and discussed. Among the definitions of sleep, Hobson's definition is most reasonable. The reason is that it contains both result of recent progress of sleep science and brain research. It rephrases Abraham Lincoln's famous declaration about government: "Sleep is of the brain, by the brain, and for the brain". Sleep has been thought formally under the unitary theory, but presently under the duality theory. It is due to the two epoch-making discoveries: one is that of EEG and the other is that of rapid eye movement (REM) sleep. Scientific research of sleep was opened by these two discoveries. There are two kinds of states, non-REM sleep and REM sleep, in sleep of higher animals including humans. Those sleep states are defined with EEG, EMG, and eye movements. There are common phenomena of "behaviorally defined sleep" to those of human sleep in the lower animals such as insects, fishes, amphibians, and reptiles. However, there is the characteristic feature in human sleep which is not observed in the lower animals. When conducting an animal experiment, it is necessary to recognize this point. Sleep is regulated under the two control systems: biological clock and homeostasis. As a brain part adjusting sleep and wake, the whole aspect is not yet disclosed, although the special neural network which contains the basal forebrain including the diencephalon (thalamus and hypothalamus) and the brain stem (midbrain, pons, and medulla oblongata) is important. As to these neural mechanisms, relation of the humoral mechanism by the sleep substance, neurotransmitter, etc. has been clarified recently, and it is thought that both the neural and humoral mechanisms exert the complement-action on the mutual regulation of sleep and wake. Recently, the method of approaching sleep in molecular biology has been budding.

In conclusion, it is sleep that is easy to fall victim among everyday life in "24-hour society." As the price at the sacrifice of sleep, not only a health trouble, but also a social problem and an economical loss are caused. The role of sleep, a basic physiological function, should be greatly appreciated. Sleep, with wake, is the physiological basis of our behavior and supports our life activity from both dynamic and static sides, alternately and mutually. Both sleep and wake are regulated by the brain, fitting our living body to internal and external environment. Sleep is food of the brain and essential to the health of our mind and body.

Key words : non-REM sleep, REM sleep, sleep mechanism, circadian and homeostatic control of sleep

総 説

睡眠と生体リズム

勢 井 宏 義

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部神経情報医学部門情報統合医学講座統合生理学分野

(平成16年4月15日受付)

(平成16年4月26日受理)

睡眠の調節機構には2つの面がある。一つは、徹夜など日頃の睡眠量がけずられると、翌日の昼間に強い眠気が襲ってきたり、夜に深く寝てしまうといったホメオスタシスの面と、もう一つは、徹夜したからといって、午前中には眠れない、あるいは、夜は、いつも同じ時刻に眠くなり、それを過ぎると、眠気がおさまってしまうといったリズムの面である。この二つの調節機構によって、睡眠・覚醒リズムは調節されている。

サーカディアンシステム

生物はその体内に時計を持っており、外的な時間情報のない状態においても、ほぼ24時間周期の生理的活動を維持できる。このリズムは「サーカディアン(概日)リズム」とよばれ、そのメインの発振源である「生物時計」は脳の視交叉上核に存在する。睡眠・覚醒、体温、各種ホルモン分泌、血圧など、あらゆる生理学的機構は、こ

の生物時計の支配下にある(図1)^{1,2)}。ヒトの生物時計は24時間よりも少し長い(～0.5時間)振動周期を持っているが、網膜からの光情報によって24時間周期に同調している。この光刺激による位相の変化は「位相-反応曲線」によってその特性が示されている。すなわち、生物時計の位相は、夜の前半に光を感受すると後退し、夜の後半に光を感受すると前進するというものである。この性質は、コンビニや塾など、現代の24時間社会におけるリズム機構への弊害を考える際、重要なものとなる。

一方、生物時計の振動メカニズム(図2)^{1,2)}については、いわゆる「時計遺伝子」の発見に始まり、分子レベルでの研究が日進月歩で進められている。ほ乳類の場合、clock, bmal1, per1~3, cry1, 2などが主要な時計遺伝子群である。特に、per1, 2は中心的な振動遺伝子と考えられている。clockとbmal1の産物(CLOCK, BMAL1)が結合し、核内でポジティブ因子を形成する。ポジティブ因子は、per1, 2のプロモ-

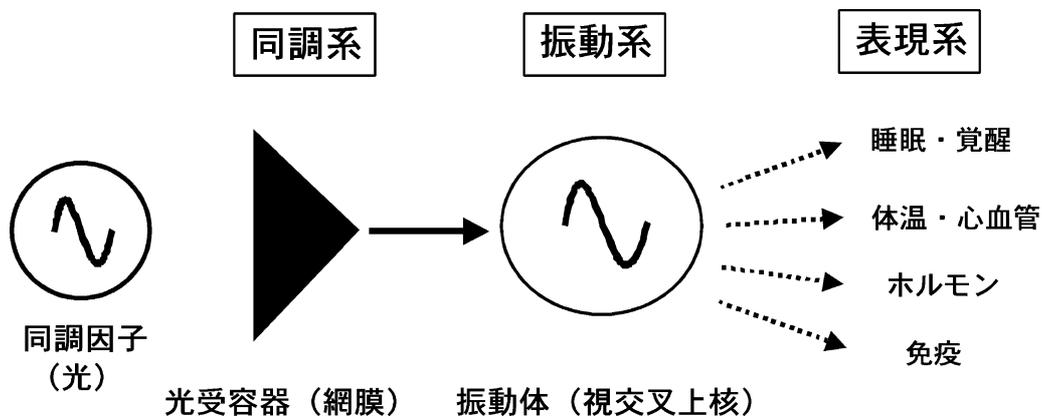


図1 サーカディアンシステムの模式図

振動体である生物時計は脳の視交叉上核に存在する。ほとんどの生体機能(表現系)はその支配下にある。この振動体は24時間に近いが、それより少し長いか短い固有の周期を持っている。その固有の振動周期は、網膜の感受した光情報が、網膜視床下部路を介して振動体に伝えられることによって、外的な光の振動周期(=地球の自転周期)に同調させられる。

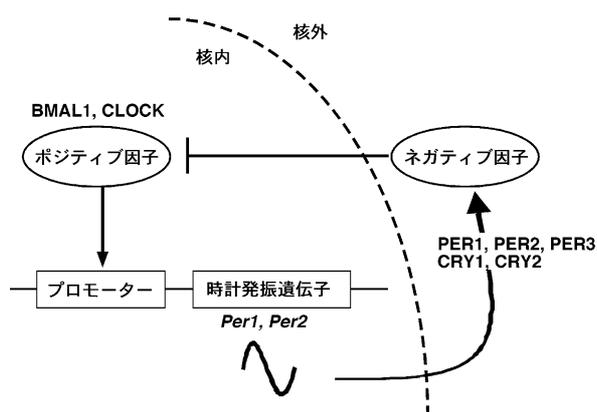


図2 サーカディアンシステムの分子機構
CLOCK, BMAL1, CRY1, 2の太文字は蛋白であることを示す。

ター部分に結合し、per 1, 2 mRNA の発現を誘導する。発現した per 1, 2 mRNA からの産物 (PER 1, 2) は、核外において cry 1, 2 などの産物 (CRY 1, 2) と結合しネガティブ因子を形成する。ネガティブ因子は核内に移行し、clock, bmal 1 mRNA の発現を抑制する。この転写・翻訳のネガティブフィードバック機構が、サーカディアンリズムを形成すると考えられている。1 個の細胞内での振動は、神経ネットワークを形成することによってその振動を増強させ、視交叉上核が示すような強力な振動となる。さらに、視交叉上核からは、睡眠・覚醒、体温などの調節システムへ、神経性あるいは液性の出力機構が存在し、最終的に全身的なサーカディアンリズムが形成される。現時点では、中心的な振動遺伝子である per 1, 2 mRNA 発現のリズムが消失している場合、生物時計が停止している、すなわち、サーカディアンシステムが機能していないと考えられている。

この稿では、時計遺伝子を操作した、あるいは変異を起こしたマウスにおける観察を元に、時計遺伝子と睡眠・覚醒リズムについて紹介する。

cry 1, 2 ダブルノックアウトマウス

cry 1, 2 ダブルノックアウトマウスにおける per 1, 2 の遺伝子発現はリズムを失っている³⁾。すなわち、生物時計は遺伝子レベルで停止しているといえる。このマウスにおける睡眠・覚醒リズムと心拍数のリズムを観察した(図3, 4)。野生型では、光情報のない「恒常暗」の状態でも、覚醒量と心拍数にはほぼ24時間周期の

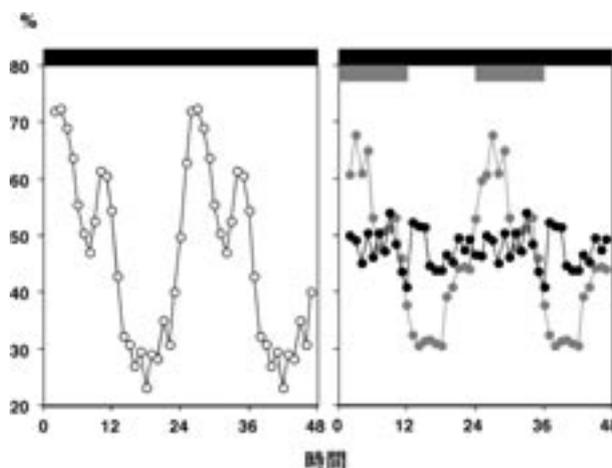


図3 cry 1, 2 ダブルノックアウトマウスにおける、覚醒量 (1 時間毎) の変化
左・白丸：野生型の恒常暗における変動，右・黒丸：ノックアウトマウスの恒常暗における変動，右・グレーの丸：ノックアウトマウスの明暗サイクル下における変動。

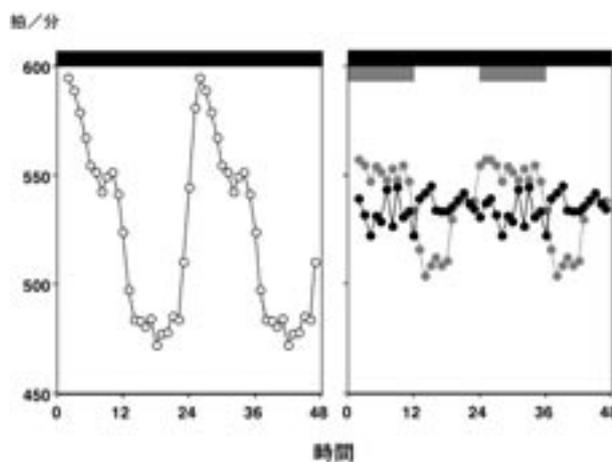


図4 cry 1, 2 ダブルノックアウトマウスにおける、心拍数 (1 時間毎) の変化
左・白丸：野生型の恒常暗における変動，右・黒丸：ノックアウトマウスの恒常暗における変動，右・グレーの丸：ノックアウトマウスの明暗サイクル下における変動。

リズムが観察される。このリズムはフリーランリズムと呼ばれている。このリズムこそが、機能する生物時計の存在を示唆する。

一方、cry 1, 2 ダブルノックアウトマウスでは、恒常暗にすると、覚醒量・心拍数ともそのリズムが完全に消失する。覚醒量・心拍数は、野生型の平均値のレベルで、ほぼ水平となる。生物時計が停止しているから、表現系のリズムが消失するのは当然の結果といえる。しかし、cry 1, 2 ダブルノックアウトマウスで

も、明暗サイクル下では、その明暗に合わせた覚醒量・心拍数リズムが出現する。このリズムは、生物時計によって個体が自律的に表現するサーカディアンリズムではなく、明暗サイクルに伴う「マスキング効果」と呼ばれるものである。ノックアウトマウスが見せる、マスキング効果による覚醒量のリズムの振幅と、野生型のリズムの振幅とは有意な差がない。睡眠・覚醒リズムは、生物時計がなくても光のリズムがあれば、充分、形成されることが分かる。一方、cry 1, 2ダブルノックアウトマウスの心拍数のリズムは、明暗サイクル下では、そのリズムが野生型のように形成されない。すなわち、野生型の心拍数のサーカディアンリズムの振幅に比べて cry 1, 2ダブルノックアウトマウスのマスキング効果による振幅は有意に小さい。

まとめると、睡眠・覚醒と心拍数は、時計遺伝子の振動が停止していても、光の情報を受けて生物時計の振動を介さない24時間リズムを呈するが、光の影響を受ける度合いが異なり、心拍数にはその影響が弱いということを示唆している（図5）。

clock ミュータントマウス

clock ミュータントマウスにおいても、cry 1, 2ダブルノックアウトマウスと同様に per 1, 2の遺伝子発現はリズムを失っている⁴。すなわち、生物時計は遺伝子レベルで停止している。しかし、clock ミュータント

マウスでは、cry 1, 2ダブルノックアウトマウスと異なり、恒常暗においても、図6で深部体温がそうであるように、表現系は振動を維持する⁵。このことは、per 1, 2遺伝子を中心とした生物時計が停止した状態でも、少なくとも、この系のマウスにおいては、サーカディアンリズム（あるいは、それに類似した自律振動）が維持

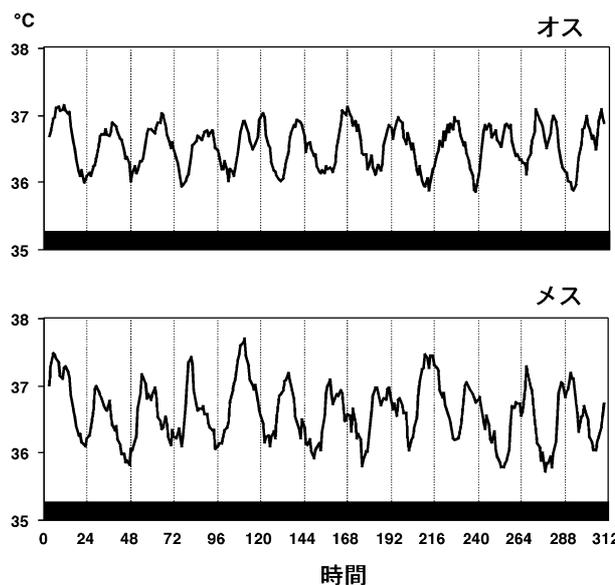


図6 恒常暗における clock ミュータントマウスの深部体温リズムの例
恒常暗においても、深部体温のサーカディアンリズムが維持されている。メスには4日に1回の性周期の変動も見られる。メスの方がオスよりも周期が短い。

cry 1,2ダブルノックアウトマウス

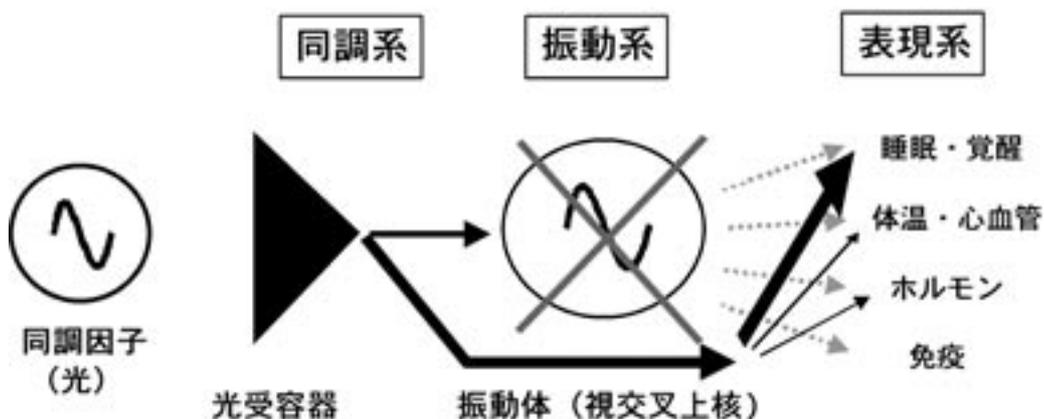


図5 cry 1, 2ダブルノックアウトマウスにおける、サーカディアンシステムの模式図
ノックアウトマウスでは、振動体は停止している。しかし、光情報が直接的に睡眠・覚醒や心拍数の調節機構に作用して、明暗サイクルに合わせたリズムを作り出す。しかし、光情報の作用の強さには、睡眠・覚醒と心拍数の間に差がある。

されることを示しており、極めて興味深い。他にこのような時計遺伝子変異マウスの報告はない。しかし、現時点では、この振動のメカニズムについては全く不明である。このマウスは、サーカディアンシステムのメカニズムに関して、今後、新たな視点を提供してくれる可能性を秘めているのかもしれない。

clock ミュータントマウスにおける体温のフリーランリズムの周期 (= 生物時計の固有振動周期) はオスが約27時間、メスが約26時間と、性差が存在する⁵⁾。このように長い振動周期を持つミュータントマウスでも、24時間周期の通常のリズムに同調できる。図7にその体温と活動量、図8に睡眠・覚醒の12時間明期・12時間暗期におけるリズムを示す⁶⁾。ミュータントマウスの体温は1日の平均値としては野生型と変わらないが、最も高くなる時刻は、野生型に比べて2時間ほど後退している。これは活動量や睡眠のリズムについても同様のことが言える。この体温や行動リズムの位相の違いは、フリーラン周期の違いによることが知られている。ヒトにおいても、長いフリーラン周期をもっているものは、明暗の位相に対して、体温の変化が遅れることが明らかになっている。

すなわち、長いフリーラン周期をもっているヒトは「夜型」と呼ばれる特性を持つ。このようなマウスを用いることで、ヒトにおける「夜型・朝型」に関する生物学的研究が可能となる⁷⁾。

時計遺伝子の変異や操作は、睡眠・覚醒リズムにも大きな影響を与える。しかし、上記2系統のマウスに限れば、リズムが崩れていても、1日の睡眠・覚醒量の平均値は保たれている。このことは、睡眠・覚醒を発生させるメカニズムは、時計遺伝子の支配下にはあるけれども、睡眠・覚醒のタイミングだけを調節されていて、量的な調節(すなわちホメオスタシス)は維持されていると考えられる。しかし、断眠による睡眠リバウンドの程度、すなわち、外乱による睡眠のホメオスタシスが、時計遺伝子によって影響を受けているとする論文もある⁸⁾。

生活リズムの乱れが、不規則な食生活や運動不足などと結びつき、生活習慣病を引き起こす可能性については、近年盛んに指摘され始めている。時計遺伝子が、血圧や糖代謝などの調節にどのように関わっているのか、今後の著者の研究課題としている。

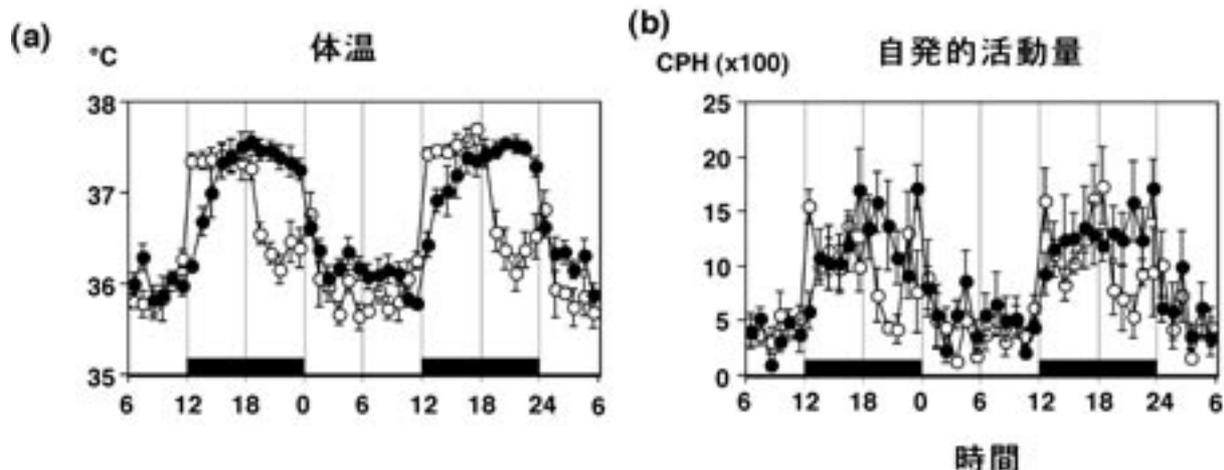


図7 clock ミュータントマウスの体温、行動量の変化
白丸は野生型、黒丸はミュータントマウス。X軸の黒い横棒は暗期を示す。照明オンの時点を0時としている。

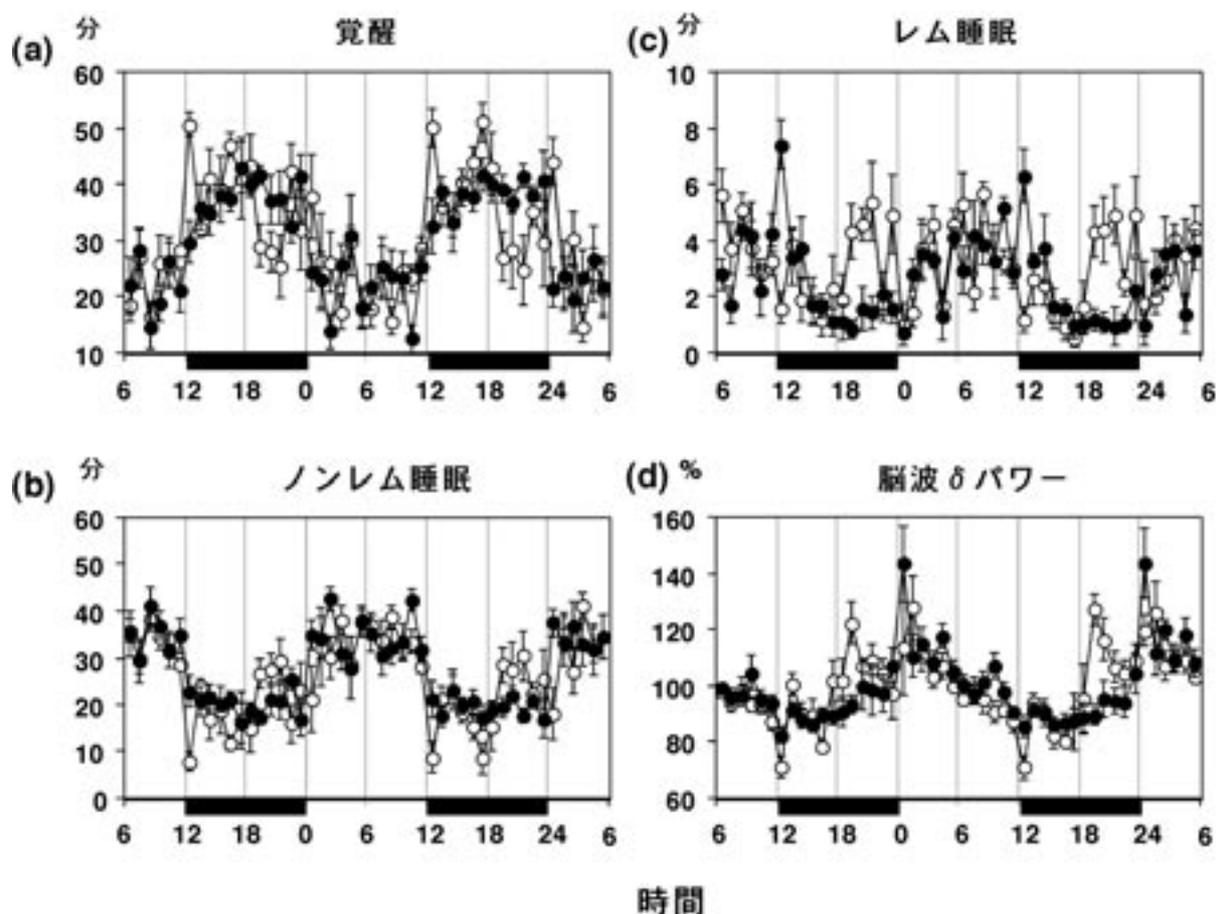


図8 clock ミュータントマウスの睡眠・覚醒量の変化
 白丸は野生型、黒丸はミュータントマウス。X 軸の黒い横棒は暗期を示す。照明オンの時点を 0 時としている。

謝 辞

cry 1 , 2 ダブルノックアウトマウスは神戸大学の岡村均教授, clock ミュータントマウスは産業技術総合研究所の石田直理雄教授より提供を受けた。両教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 岡村 均, 山口 瞬: 時計遺伝子と哺乳類の時間発振機構。医学のあゆみ, 190 : 259-267, 1999
- 2) Reppert, S. M., Weaver, D. R. : Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. Ann. Rev. Physiol., 63 : 647-676, 2001
- 3) van der Horst, G. T., Muijtjens, M., Kobayashi, K., Takano, R., *et al.* : Mammalian Cry 1 and Cry 2 are essential for maintenance of circadian rhythms. Nature, 398 (6728) : 627-30, 1999
- 4) Oishi, K., Miyazaki, K., Ishida, N. : Functional CLOCK is not involved in the entrainment of peripheral clocks to the restricted feeding: entrainable expression of mPer 2 and BMAL 1 mRNAs in the heart of Clock mutant mice on Jcl/ICR background. Biochem. Biophys. Res. Commun., 298 (2) : 198-202, 2002
- 5) Ochi, M., Sono, S., Sei, H., Oishi, K., *et al.* : Sex difference in circadian period of body temperature in Clock mutant mice with Jcl/ICR background. Neurosci. Lett., 347 (3) : 163-6, 2003
- 6) Sei, H., Oishi, K., Morita, Y., Ishida, N. : Mouse model for morningness/eveningness. Neuroreport, 12 : 1461-1466, 2001
- 7) Sei, H., Sano, A., Oishi, K., Fujihara, H., *et al.* : Increase of hippocampal acetylcholine release at the onset of dark phase is suppressed in a mutant mice

model of evening-type individuals. *Neuroscience*,
117 : 785-9, 2003

al. : A role for cryptochromes in sleep regulation.
BMC Neurosci., 20 : 20, 2002

8) Wisor, J. P., O'Hara, B. F., Terao, A., Selby, C. P., *et*

Sleep and biological clock

Hiroyoshi Sei

Department of Integrative Physiology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Circadian rhythm is an endogenous rhythm controlled by a master oscillator (biological clock) in the supra-chiasmatic nucleus (SCN), affecting on the almost all physiological functions including sleep/wake regulation. Recently the biological clock has been shown to function at the molecular level, and several circadian-related genes have been identified, such as the Clock, Per 1-3, Bmal 1 or Cry 1, 2.

We observed the sleep/wake rhythm in cry 1, 2 double knockout mice and clock mutant mice. Both strains have lost the circadian oscillation in the expression of circadian-related genes. Cry 1, 2 double knockout mice show the entrained sleep/wake rhythm to ordinary light-dark (LD) cycle, although they show completely flattened rhythm under the constant dark (DD) condition. On the other hand, clock mutant mice show the persistent circadian sleep/wake rhythm under even DD conditions. Although the expression of circadian-related genes do not oscillate, the clock mutant mice have potent circadian rhythm in body core temperature, behavior, sleep/wake and cortisol etc. The clock mutant mice have a longer (27 hrs) period of free-running rhythm under DD condition, and the phase of sleep/wake rhythm is delayed for about two hours comparing to the wild-type under LD condition.

The important role of the circadian-related genes in the sleep/wake regulation has been indicated. The functional impairment of the circadian-related genes may be involved in the sleep disorders, such as insomnia or hypersomnia.

Key words : circadian, sleep, circadian-related genes

総 説

子供の睡眠の現状

橋 本 俊 顕

鳴門教育大学障害児教育講座

(平成16年4月12日受付)

(平成16年4月15日受理)

はじめに

睡眠は脳の重要な生理機能の一つであり、脳の休息と身体の休息という2つの機能を持っている。睡眠は外的及び内的環境条件によって大きく影響され、質と量に変動が生じる。近年、大人の世界が夜型になり、それにつれて子供の生活も後方にシフトしてきた。しかしながら、幼稚園、小学校、中学校などの始業時間は従来と変わらず、このことから、子供の睡眠時間に影響が及んでおり身体機能にも何らかの変調が引き起こされていることが推測される。本論文では最近の子供の睡眠の現状を述べると共にそれが身体機能に及ぼす影響についても触れたい。

1. からだのリズム

我々の身体の機能はおおよそ1日を周期としたリズムを持っており、概日リズムと呼ばれる。睡眠・覚醒リズム、深部体温リズム、メラトニン分泌、コルチゾールなどがある。これらのリズムは約25時間の周期であるが、1日24時間の外界の昼夜リズムに合わせて1時間の修正した生活を営んでいる。概日リズムを24時間の環境周期に同調させる因子を同調因子と言い、光、食事、社会的接触、運動などがある。最も重要な同調因子は太陽光である。光の情報は網膜から視神経を通り体内時計がある視床下部の視交叉上核に達する。体内時計は昼夜の光環境に同調し、睡眠・覚醒リズム、体温リズム、ホルモン分泌リズムなどの生体機能を同調させる。ヒトの体内時計は複数あり、視交叉上核のものが親時計である。体内時計は光の情報によるClockなど複数の時計遺伝子の働きで蛋白質が増減し、リズムが形成されることにより発振する^{1,2)}。

近年大人の生活が夜型化し、それに伴って子供の生活も夜型化して就寝時刻が遅くなっている。3歳児で10時以降に就寝する児の割合は1980年の厚生省の調査では約22%であるが、その後、年と共に増加し2000年の日本小児保健協会の調査では52%となっている³⁾。東京都子供基本調査の1985年の調査では夜10時30分以降に就寝した小学校3年男児は16.2%、女児は11.3%であったが、1998年にはそれぞれ36.8%、26.9%に増加している⁴⁾(表1)。1989~1990年の国際比較調査では本邦の小学生の就寝時刻は21時56分、ロスアンジェルス21時9分、オークランド20時31分、バンコク20時30分であり、本邦の小学生の生活リズムが他国に比べ夜型化しているが⁵⁾、現在はもっと進行していると思われる。このような就寝時刻の遅れは翌朝の起床時刻を遅くし、睡眠・覚醒リズムだけでなく食習慣、自律神経系、ホルモン分泌など他のリズムにも乱れを引き起こすと考えられる。

2. 睡眠時間

子供の就寝時刻が遅くなるとともに、学校の始業時間は従来通りであることから、子供の睡眠時間が削られてきている。NHKの国民生活時間調査によると、小学生の平日の平均睡眠時間は1970年には9時間23分、1980年

表1：子供の生活の夜型化

小学生の睡眠時間 (NHK国民生活時間調査)	就寝時刻(10時半以後) (東京都生活文化局調査)
1970: 9時間23分	3年生男児
1975: 9時間19分	1985: 16.2%
1980: 9時間13分	1998: 36.8%
1985: 9時間4分	3年生女児
1990: 9時間3分	1985: 11.3%
1995: 8時間43分	1998: 26.9%

に9時間13分、1990年に9時間3分、1995年に8時間43分と減少している⁴⁾。睡眠時間の短縮は心身にさまざまな悪影響を及ぼし、注意集中困難、学業不振、不登校、食欲不振などを起こしてくる。成人では業務上の失敗、事故、交通事故などを引き起こす。チェルノブイリ原発事故、スペースシャトルの打ち上げ失敗、エクソン石油会社のタンカーの座礁事故などは睡眠不足からくる不注意や居眠りが原因と言われている⁶⁾。

3. 夜更かし、睡眠時間減少の原因

子供の就寝時刻の遅延及び睡眠時間の減少の要因として、幼児では両親の共働き、夜型生活習慣、早寝の躰け不足などが考えられる。学童・生徒になるとこれらの要因に加えて家庭や塾での勉強、TVやビデオ鑑賞、TVゲームなどが考えられる。母親の生活リズムに対する躰けは、「とても心がけている」者は小学3年生では約45%であるが、学年の大きくなるに従い減少し中学3年生では約30%となる。これとは逆に、母親の「子供の生活リズムに対する悩み」の頻度は年齢の増加と共に増えていく。母親のこのような躰けの実行の程度と子供の就寝時間との関係についてみると、小学生では子供の寝る時刻を決めて必ず実行している場合には約79%が午後10時前

に就寝しており、ほとんど実行していない場合には72%が就寝時刻が午後10時を過ぎての就寝となっている⁴⁾。ところで、子供たちはどのようなことをして就寝時刻が遅くなったのであろうか。小学校3年生と5年生の調査では、TVゲームを2時間以上したものでは午後10時前の就寝の頻度は全然しないものに比べて低値であった。また、TVゲームと勉強の組合せで見ると、TVゲームをする+勉強をしない」ものは「TVゲームをしない+勉強をする」者に比べて午後10時前に就寝するものの頻度は低値であった⁴⁾(表2)。そのほか、夜更かしの理由としては「なんとなく」、「家族が遅いから」というものが多く見られる。

4. 生活リズムと生活感

就寝時間が遅延して睡眠時間が短縮したり、起床時間が遅くなってくると子供たちの生活感はさまざまに変容する。就床時刻が遅くなっている群では起床時の気分が優れず、朝食も不規則となる。睡眠問題愁訴も多い傾向である。起床時刻の遅いグループでは起床時の気分が優れず、朝食が不規則となるが、睡眠不足感は少ない。睡眠時間の正常群は短縮群に比し睡眠不足感が少なく、睡眠問題愁訴も少ない。朝食も規則的となる⁷⁾(表3)。

表2：就寝時刻とテレビゲーム・家庭勉強（小3と小5）

TVゲームと家庭勉強	就寝時刻			計
	午後10時前	10:00~11:30	12時過ぎ	
1. TVゲームした、勉強せず	38.2%	47.3%	14.5%	100(110)
2. TVゲームした、勉強した	52.3	38.3	9.4	100(371)
3. TVゲームせず、勉強せず	50.0	42.0	8.0	100(112)
4. TVゲームせず、勉強した	59.1	34.9	6.0	100(516)
全体計	53.8	38.0	8.2	100(1109)

()：人数

表3：睡眠リズムと生活感
就床時刻、起床時刻、睡眠時間によって群別された各群間の比較

項目	就床時刻		起床時刻		睡眠時間	
	遅延群	非遅延群	遅延群	非遅延群	短縮群	正常群
起床時の気分悪化	37.1	20.5**	35.2	21.7**	26.9	23.4
朝食不規則	51.2	19.7**	57.5	19.5**	30.8	16.2**
排便不規則	33.1	29.3	33.7	29.3	33.1	24.0
昼間の耐え難い眠気	4.8	2.8	3.8	3.1	6.2	3.1
睡眠不足感	60.0	62.1	49.5	64.6**	79.2	61.5**
睡眠問題愁訴	17.1	10.9†	14.4	11.9	15.3	7.0*

**p<0.01, *p<0.05, †p<0.10

(田中秀樹他：精神保健研 2000；46：65-71より引用)

中学生について調べた就寝時刻と日中のイライラ感の関係では、就寝が遅くなるほどイライラ感が強くなるようであり⁸⁾、このことがキレルことに関係するかもしれない。

5. 生活リズム・睡眠の乱れと健康障害 (図1)

1) 生活習慣病

生活リズムが夜型化してくると朝起床後の朝食が少なくなったり、朝食を摂取しなくなって、一日の必要カロリー摂取が夜にウエイトが置かれるようになる。睡眠時間が短くなり、朝食を摂取しないことと相乗して、それが日中の活動性を低下させる。又、夕食後長く起きているので空腹のため夜食やおやつを食べるようになる。夜食は消化活動の高まりやエネルギー代謝を高め、体温を上昇させ生活リズム、睡眠の悪化を招く悪循環を起こす。上記の要因に加えカロリー消費の少ない夜間にカロリー摂取が増加するために肥満、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病などの生活習慣病の危険性が増加する。

2) 高血圧

睡眠時間が短くなるほど唾液中の cortisol 分泌量が増加し、交感神経機能の亢進があることが示唆される⁹⁾。藤内らは¹⁰⁾小学生を6年間にわたり睡眠時間、血圧、生活習慣、食事習慣などを縦断的に調査し、それぞ

れの関係について検討したところ、睡眠時間が標準以上のグループに比べ少ないグループにおいて収縮期血圧、拡張期血圧共に高くなっていることが明らかになった(図2)。慢性の睡眠不足が血圧を上昇させることが推測される。

3) 免疫機能の低下

睡眠の乱れがあるとナチュラルキラー細胞活性や細胞性免疫機能の低下が起こり、生体の防御機能が変調をきたす。

4) 脳機能への影響

幼弱な脳は発達の過程で適切な外界からの刺激により影響を受け、細胞構築、シナプトゲネーシスなどの正常な発達がなされる。脳にはこのような可塑性がある。この刺激が適切な時期になされないと脳は正常な発達が出来ず、機能しなくなる。この時期を臨界期と言う。Frankら¹¹⁾は臨界期にある子猫の片目を縫合し6時間後頭部の神経細胞に光刺激が入らないようにして、この神経細胞の光に対する反応性を縫合しなかったもう一方の目の後頭部の神経細胞の光に対する反応性と比較し、睡眠の影響について検討した。6時間遮眼後の後頭葉の神経細胞の光に対して反応する細胞は遮眼した側で5%、遮眼しなかった側で20%であった。遮眼6時間後に睡眠を6時間させたものと、睡眠をさせなかったものを比較したと

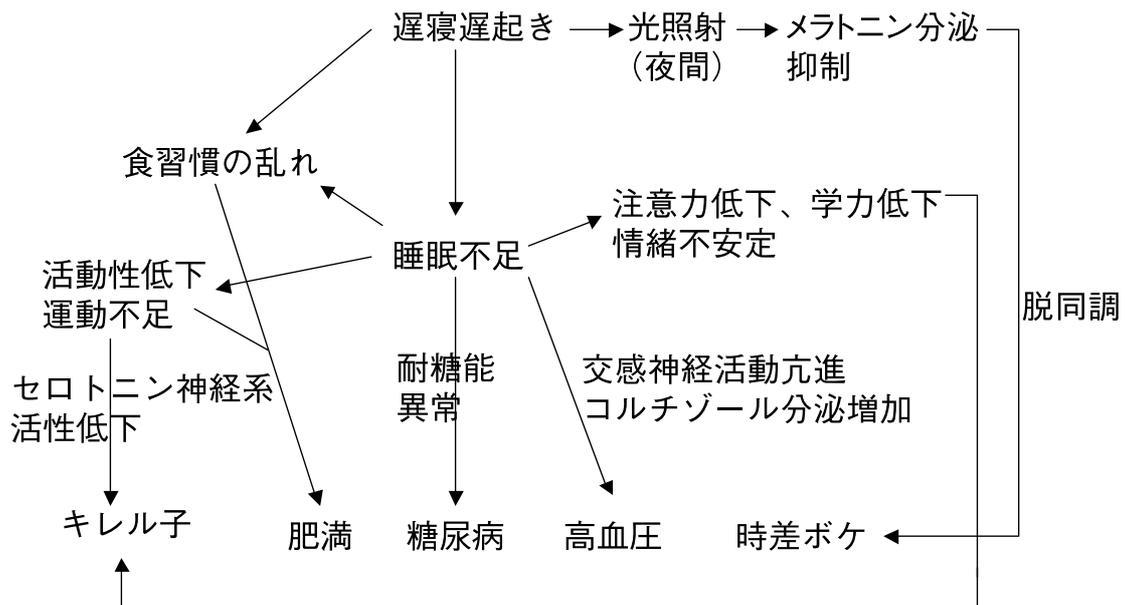


図1：睡眠の乱れと健康障害

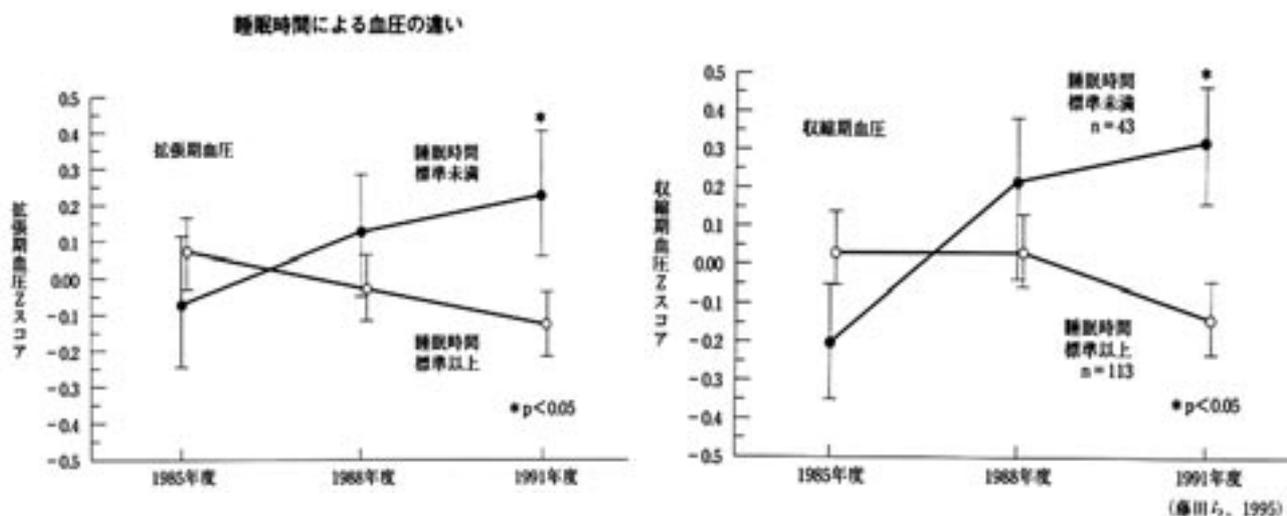


図2：睡眠時間と血圧

ころ、前者では後頭葉の神経細胞の光に対する反応する細胞は遮眼した側で約5%、遮眼しなかった側で約27%であったのに比し、後者では後頭葉の神経細胞の光に対する反応する細胞は遮眼した側で約5%、遮眼しなかった側で約10%であった。すなわち、睡眠により神経細胞の可塑性が維持される、逆に不眠にすると可塑性が悪く脳に起こった変化が定着しにくくなることを示している。この結果がヒトに直接当てはまるかはわからないが、睡眠が記憶、学習効果の定着に関連していることが考えられる。

5) 精神機能への影響

生活リズムの乱れ、睡眠不足がさまざまな精神機能に影響することが疫学調査から明らかになってきた¹²⁾。集中困難、注意力の低下、イライラ感、意欲の低下、無気力などの比率が睡眠不足の子供に高率に見られる。福田は中学生の就寝時刻とイライラ感について調査し、仮眠をするしないにかかわらず就寝時刻が遅くなるほどイライラ感が増加することを報告した⁸⁾(図3)。

睡眠・覚醒リズム以外にさまざまなリズムがある。メラトニンは夜間に分泌が増加し、日中は分泌が少ない概日リズムを示し光照射に反応してその分泌量が変化する。昼間に十分な光を浴びることにより夜間の分泌量も増加する。メラトニンは抗酸化作用、鎮静・催眠のリズム調整作用、性成熟抑制作用などがあり、その分泌量は幼児期にピークを示し、その後加齢とともに減少する¹³⁾。生活が夜型化し、夜間に光の照射を受けメラトニンの分泌

量が減少することは、夜間の睡眠のリズムを乱すだけでなく、精神・神経機能に影響を及ぼすことが想像される。体内時計の同調を乱すようになり時差ボケや睡眠相後退症候群となる。時差ボケの症状には夜間覚醒、入眠困難、昼間の眠気、倦怠感、食欲低下、精神作業効率の低下がある。睡眠相後退症候群(DSPS)は思春期以後発症しやすく、夕方から目がさえ、寝付けず、寝付いた後は途中覚醒も無いが、朝起きられず起床は昼頃になり、社会生活に支障をきたす。朝に無理して起きると、眠気が強く、注意力や集中力の低下、頭痛、倦怠感、食欲不振な

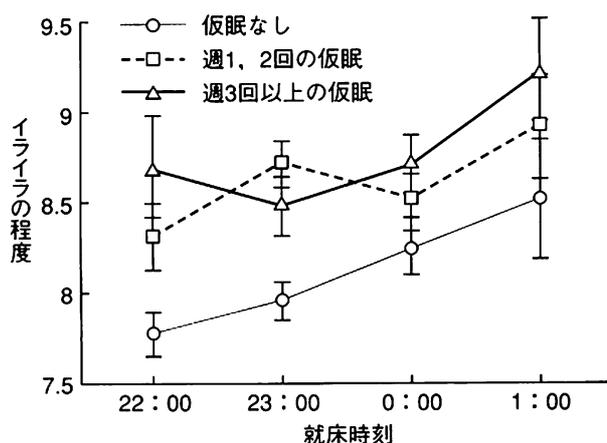


図3：就寝時刻とイライラ感
仮眠と日中のイライラの関係
中学生を仮眠の有無・程度により3群に分けて示す。各群とも就床時刻が遅いほど日中のイライラの程度が増加している。
(福田一彦：日本学術会議「睡眠学の創設と研究推進の提言」、2002；89 96より転載)

どを起こす¹⁴⁾。

おわりに

子供の生活が夜型化し、生活リズムの乱れを生じ身体及び精神機能の変調をきたしていることの証拠が明らかになってきている。われわれ大人はこの現実を直視し、生活リズムの改善に取り組む必要がある。ひとつは早寝のしつけである。乳幼児期から習慣付けていくことが大切である。次に、昼間の活動性を高める、戸外で体を動かして遊ぶことにより生活のメリハリを付けることである。「寝る子は育つ」という諺がある。十分な睡眠は心身の健全な発達に不可欠であり、このことを啓蒙することが求められている。

文 献

- 1) King, D., Zhao, Y., Sangoram A., Wilsbacher, L. D., *et al.*: Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* 89: 641-653, 1997
- 2) 遠藤拓郎: 睡眠リズムとその機構. *Clinical Neuroscience*, 22: 29-32, 2004
- 3) 神山潤: 子どもの睡眠. 芽ばえ社, 東京, 2003
- 4) 木村敬子: 子どもの生活リズム. 就寝の遅れと親のしつけ. *教育と医学*, 49: 22-28, 2001
- 5) Child Research Net 「モノグラフ・小学生ナウ」
Vol.10 9. <http://crn.or.jp/.LIBRARY/MIKAKU/VOL109/VL109.IIIM>
- 6) 林 光緒: 睡眠と事故. *Clinical Neuroscience*, 22: 89-91, 2004
- 7) 田中秀樹, 平良一彦, 荒川雅志, 増田 敦 他: 沖縄県の中学生における夏休み中の睡眠習慣 - 生涯健康の観点からの検討. *精神保健研究* 46: 65-71, 2000
- 8) 福田一彦: 日本学術会議「睡眠学の創設と研究推進の提言」. 2002, p89-96
- 9) Spiegel, K., Leproult, R., Van Cauter, E.: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354(9188): 1435-1439, 1999
- 10) 藤内修二, 荒川洋一, 柳沢正義: 小児の血圧に影響する生活習慣 - 運動習慣, テレビ, 食生活など. *小児科診療*, 58: 1961-1967, 1995
- 11) Frank, M.G., Issa, N. P., Stryker, M. P.: Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron*, 30: 275-287, 2001
- 12) 田中秀樹, 白川修一郎: 現代の子供の睡眠. *Clinical Neuroscience*, 22: 86-88, 2004
- 13) Waldhauser, F., Weiszenbacher, G., Tatzer, E., Gisinger B., *et al.*: Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 66: 648-652, 1988
- 14) 早河敏治, 太田龍朗: 睡眠相後退症候群. *Clinical Neuroscience*, 18: 1186-1187, 2000

Sleep in contemporary society and work environment : the state of child sleep

Toshiaki Hashimoto

Department of Education for Handicapped, Faculty of School Education, Naruto University of Education, Naruto, Tokushima, Japan

SUMMARY

In the present day a time falling a sleep delayed and a sleep time decreased in the Japanese children. The Japanese children have been having some late nights for playing TV game, doing nothing or a delayed rhythm of family life style. The many Japanese children have a feeling of sleep defect or fatigue in the day time, fatigue. It has been studied that a short sleep time at night causes a psychosomatic disease, a life style disease and other impairment of physical functions. Blood pressure increased in short sleeper of elementary school children for 6 years follow up study relative to normal sleeper. And it has been reported that endocrine abnormalities, obesity, diabetes mellitus, hyperlipemia, hypercholesterolemia, DSPS, jet lag, attention deficit, irritability, immunological dysfunction, school phobia, etc. are easy to result from sleep defect.

Key words : sleep, circadian rhythm, life style disease, children, obesity

総 説

成人閉塞性睡眠時呼吸障害の現状について

宇 高 二 良

宇高耳鼻咽喉科医院

(平成16年4月30日受付)

(平成16年5月7日受理)

はじめに

2003年2月におこった山陽新幹線での居眠り運転が睡眠時無呼吸症候群に起因することが明らかにされ、社会に大きな衝撃を与えるとともに、この症候群の存在を広く知らしめることとなった。現在本邦における閉塞性睡眠時無呼吸症候群の有病率は1.7% (男性3.3%, 女性0.5%) であり、睡眠時呼吸障害の前臨床状態 pre-clinical state としての習慣性いびきを呈する人は男性24.6%, 女性の4.6%にみられるといわれている。すなわちおよそ1200万人の日本人が習慣性いびきを呈し、200万人が閉塞性睡眠時無呼吸症候群に罹患していると推察されている^{1,2)}。しかもこの数は生活習慣の変化に伴ってますます増加しつつあると考えられている。本稿では成人の閉塞性睡眠時呼吸障害の定義, 成因について文献的に検索するとともに、現在の医学的対応の状況と問題点について検討した。

閉塞性睡眠時呼吸障害の定義

1976年に Guilleminault らは睡眠時無呼吸症候群という概念を提唱し、その診断基準として「一晩に7時間以上の睡眠中に10秒以上の無呼吸が30回以上もしくは1時間あたりに5回以上みられる時」とした³⁾。その後、無呼吸 (apnea) ばかりでなく低呼吸 (hypopnea) や努力呼吸による覚醒反応 (respiratory effort related arousal; REAR) などの睡眠時の異常呼吸も含めて考える必要が生じたこと、診断基準や検査方法に混乱がみられることを背景にして、1999年アメリカ睡眠医学会 (American Academy of Sleep Medicine; AASM) によって睡眠時呼吸障害の分類並びに診断基準の見直しの提案がなされた⁴⁾。それによれば睡眠時呼吸障害は 閉塞性睡眠時無

呼吸低呼吸症候群, 中枢性睡眠時無呼吸低呼吸症候群, チェーン・ストークス呼吸症候群, 睡眠時低換気症候群の4つに分類されている。そのうちここでは、閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome; OSAHS) について述べたい。

AASM では OSAHS は「睡眠中に繰り返す部分的あるいは完全な上気道閉塞で特徴づけられる。これは呼吸努力にもかかわらず、無呼吸や低呼吸が起こることである。肺泡換気は減少し、通常酸素飽和度は低下し、長時間続くと次第に PaCO₂ が上昇する。このイベントはしばしば覚醒反応によって終了する。日中の症状たとえば日中傾眠は分断睡眠 (頻回の覚醒反応) によるが、繰り返す低酸素血症とも関連している可能性がある」と記載されている。

診断基準を表1に示す。

この診断基準は自覚症状と他覚的検査成績の2つから構成されている。自覚症状では睡眠障害に基づく昼間の眠気もしくはその周辺症状である倦怠感や集中力減退な

表1 睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) の定義

- | | |
|----|---|
| A. | 日中傾眠が他の因子で説明できないこと |
| B. | 下記のうち2つ以上の項目が他の因子で説明できないこと |
| | 睡眠中の窒息感やあえぎ呼吸 |
| | 睡眠中の頻回の完全覚醒 |
| | 熟眠感の欠如 |
| | 日中の倦怠感 |
| | 集中力の欠如 |
| C. | 終夜のモニターで睡眠1時間あたり5回以上の閉塞型呼吸異常があること |
| | これらの異常には閉塞型の無呼吸, 低呼吸, 呼吸努力に関連した覚醒反応のいかなるコンビネーションも含まれる |
| | AかB, およびCを満たすこと |

(AASM task force, 1999)

どの症状があること。もう一つは睡眠検査で呼吸異常があることである。後述するがこれには閉塞型の無呼吸や低呼吸ばかりでなく、呼吸努力に関連した覚醒反応も含まれる。

OSAHS における上気道閉塞の機序

OSAHS は鼻腔、口腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭の上気道のいずれの部位の閉塞によってもおこりうるが、その中でももっとも重要で頻度が高いのは中咽頭部である。上気道のうち鼻腔、上咽頭や喉頭、また気管や気管支などの下気道は骨や軟骨でフレームが構成され、換気のための腔が常に保たれている。一方、中咽頭は頸椎が支持組織となっている後方部分をのぞいて側方、前方は筋肉群で構成され、その形態を容易に変化する。中咽頭は気道としての性格とともに、消化管としての性格も兼ね備えており、また人では構音のための共鳴腔としても働かなければならない。呼吸に際しては腔を保つが、嚥下時には口側から食道側方向に筋が順序よく収縮していくことによって食塊を食道に押し込み、構音のためには1秒間に数回にもわたって、俊敏に中咽頭部に狭めや拡がりを繰り返している。ひとの中咽頭は本質的に floppy で狭窄をきたしやすい構造となっている。入眠に伴って中咽頭の筋群の緊張が低下すると、支持組織の少ない中咽頭腔は狭くなりやすく、吸気の際に腔が陰圧となるとさらに狭窄は進行しついには閉塞し、呼吸努力にもかかわらず換気の行われない無呼吸が出現する。

健康成人では嚥下に伴う数秒の呼吸停止はみられても、10秒を超えるようないわゆる閉塞性無呼吸はおこらない。上気道狭窄を増悪する因子が加わると無呼吸が出現する。上気道狭窄を起こしやすい因子として飛田(1994年)は表2のような因子を挙げた⁵⁾。形態的異常(器質的異常)として小児では扁桃肥大・アデノイドが殆どであり、成人では肥満に伴う脂肪沈着の頻度が最も多い。機能的異常としては上気道を構成する筋群の緊張の異常が挙げられる。加齢とともに睡眠時の筋緊張が低下し、びきをかきやすくなるが、そのほか過労、アルコール摂取、睡眠導入剤の服薬などにより気道狭窄が強くなることはしばしば経験する。

成人でもっとも問題となるのは肥満である。肥満は上気道の脂肪・軟部組織を増加させ、解剖学的に上気道を狭小化させる。肥満には臀部・下腿(gluteofemoral)肥満と中心性(central)肥満があるが、OSAHSの肥満

表2 上気道狭窄を起こしやすい因子

形態的異常
小顎症
舌肥大
末端肥大症
下顎骨後方偏位
扁桃肥大・アデノイド
肥満に伴う口腔咽頭粘膜への脂肪沈着
機能的異常
上気道筋緊張の低下
アルコールや眠剤による上気道筋緊張の低下
上気道コンプライアンスの上昇
上気道のうっ血
上気道粘膜の癒着性の増加

(1994年 飛田 渉)

は内臓脂肪蓄積型肥満とも呼ばれる中心性肥満に伴っておこることが多い。VgontzasらはCTで測定した臍部における腹部内臓脂肪量とAHI(無呼吸低呼吸指数、後述)が有意に一次相関を示すと述べている⁶⁾。一方、OSAHSの存在が肥満傾向に拍車をかけている可能性も指摘されている。すなわち、OSAHS患者では眠気や疲労感のために日中の活動性が低下し、一日にエネルギー消費が減少するためにさらに肥満傾向を助長しているのではないかという説である⁷⁾。このようにしてOSAHS患者の60~70%は肥満しており、OSAHSの重症度が増すごとに肥満の頻度は増し⁸⁾、逆に男性肥満患者の42~48%、女性肥満者の8~38%はOSAHSに罹患しているといわれている⁹⁾。

しかし、日本人においては肥満だけがOSAHSの大きな原因ではない。BMI(body mass index; 体重(kg)/身長(m²))30以上の肥満者が全人口の約20%に達する米国と、2~3%にすぎない日本とOSAHSの有病率に大きな差がないことが知られている^{10,11)}。佐藤らの行ったOSAHSの診療を行っている本邦における主要施設を対象としたアンケート調査では、治療が必要とされるAHIが20以上の患者の肥満度の各施設での平均は28.2であり、欧米にみられるような30を超える施設はなかった。また、30%はBMIが25以下で全く肥満を伴っていない。OSAHSの大半が高度肥満者である欧米人と異なり、日本人では肥満があっても軽度のことが多く、全く肥満のない症例が少なからず存在する¹²⁾。日本人などアジア人が欧米人に比して肥満が軽くてもOSAHSをきたしやすいのは、顎顔面形態の差が影響している。人種的にモンゴロイドはコーカソイドよりも、Long face, Small jaw

(長顔, 小顎)であり, 頭蓋骨が前後に短く, 下顎が後下方に位置しているため, 咽頭腔が狭くなり, OSAHS をきたしやすいと考えられている。さらに, この傾向を促進するものとして日本人の食生活の変化がある。第二次世界大戦後, 日本人は硬いものを食べなくなり, 咀嚼筋を使って一生懸命に噛むことをしなくなった。咀嚼筋を使わなくなると, 下顎骨や頬骨の発達が不十分となり, 上下顎は退縮して, 顔が細く小さくなる。この50年の間に日本人の顔は明らかに変化したが, 今後もこの傾向は続き, ますます OSAHS をきたす人々が増加するのではないかと懸念される¹³⁾。

一方, 機能的異常でも成人で特に考慮したい点はいくつかある。一つは体位である。仰臥位睡眠は他の哺乳動物にはみられないヒト独特の睡眠体位であるが, 睡眠に伴って筋緊張が低下したうえに, 重力の関係で軟口蓋と舌根が沈下し, 気道狭窄がおこりやすくなる。体位の影響は肥満者の OSAHS に比し, 肥満のない OSAHS 患者に強くでる傾向がある¹⁴⁾。

もう一つは飲酒の問題である。過量のアルコール摂取は, 入眠潜時短縮と筋弛緩作用から, 睡眠時呼吸障害を来しやすい。Tsumumi¹⁵⁾によれば, OSAHS 患者で検討するとアルコール摂取時には, 睡眠時酸素飽和度が有意に低下すると述べている。

外来診療における診断のポイント

OSAHS の治療に当たってはまず AASM の基準に基づいた OSAHS の診断, さらに治療法選択のための狭窄部位の情報を得ることが必要である。通常は問診, 視診所見に加えて簡易検査を行うことでおおよその情報を得ることが可能である(表3)。

OSAHS の代表的な症状は日中の眠気である。この眠気の重症度を示すスケールとして代表的なものに Epworth の昼間眠気指数 (Epworth sleepiness scale, ESS)がある(表4)⁶⁾。座って読書をしているときから, 自分で運転中信号待ちで停車したときまでの8項目について眠気の程度を示す該当点数に印を付け, その合計点で評価する。正常は10点以下で, 16点以上は重症と判定する。問診で比較的簡単に評価でき, 治療効果の基準としても役立つ。そのほかに夜間の多尿, 起床時の頭痛, 熟睡感の欠如, 口渇などがあれば, 睡眠障害が疑われる。

また, 呼吸循環系への負荷として現れる高血圧, 不整脈, 多血症などの合併症にも注意が必要である。これら

表3 外来診療における診断のポイント

・問診	昼間の眠気	OSAHS の前提となる症状	
	ESS (Epworth sleepiness scale)		
・視診	肥満	BMI を求める	
	合併症の有無	特に高血圧症	
・簡易検査	体型	肥満の程度	中心性肥満
	鼻腔所見	顎 猪首	
	口腔所見	小下顎はないか	
	内視鏡所見		

表4 昼間の眠気指数 (Epworth Sleepiness Scale)

状況	該当点数			
1. 座って読書をしている時	0	1	2	3
2. テレビをみている時	0	1	2	3
3. 公の場所で座って何もしない時 (例えば劇場や会議)	0	1	2	3
4. 他人の運転する車に同乗している時	0	1	2	3
5. 午後横になって休息している時	0	1	2	3
6. 座って人と話している時	0	1	2	3
7. 昼食後, 静かに座っている時(酒は飲まず)	0	1	2	3
8. 自分で車を運転中, 信号待ちで停止した時	0	1	2	3

該当点数 0: 決して眠くならない, 1: 時に眠たくなる, 2: よく眠くなる, 3: いつも眠くなる
合計点数 正常: 10点以下, 軽度11~12点, 中等度13~15点, 重度16点以上

の症状が OSAHS に関連して出現している場合には, OSAHS の治療とともに改善するが, 逆に成因である OSAHS を放置して, 対症的に治療しても効果はない。

肥満の程度も聞いておく必要がある。日本人の場合, BMI の正常値は22であり, 25以上を肥満とする。肥満の程度, 体重の増減と OSAHS の症状の推移を知ること, は, 治療法の選択に重要である。

ついで視診に移る。視診では体型のほかに, 鼻腔所見, 口腔所見, 内視鏡所見をみていく。

視診では全身的に肥満が臀部・下腿型か中心型かをみる。下顎の小さい人は口腔, 咽頭腔も狭い。

鼻腔の観察も大切である。鼻呼吸障害単独で強い OSAHS をきたすことは少ないが増悪因子となる。また, 鼻閉があると, 治療法の第一選択である nCPAP (nasal continuous positive airway pressure, 経鼻的持続陽圧呼

吸法)による治療が行えない。

口峽部、舌根部は OSAHS のもっとも頻度の高い狭窄部であり、口腔、中咽頭部の観察は簡便ではあるが貴重な情報が得られる。正常の広さがあれば、自然開口時に口蓋垂の先端と前後口蓋弓が観察される。口腔の緊張の高い症例では舌背が盛り上がり見えにくいこともあるが、「アー」と発声させると舌背が下降し、軟口蓋が挙上するため観察でき、口蓋垂と前後口蓋弓が見える。OSAHS 患者では口腔容積に比して相対的に舌が大きく、口蓋弓の位置が低いために咽頭後壁が見えにくい。さらに舌背に舌圧子をあてて、口腔内を観察する。図1のような所見があれば、中咽頭部の狭窄が疑われる¹⁷⁾。

内視鏡検査は現在は主として耳鼻咽喉科医によって行われているが、外来で簡便に出来、狭窄部の確認および治療法選択のためには重要な方法である。外径3mm程度の細径の軟性ファイバースコープを経鼻的に挿入し、鼻腔、上咽頭、中咽頭、舌根部、喉頭の状態を観察する。正確な狭窄部位を確認するためには、ジアゼパムなどの薬物負荷による昼間睡眠検査¹⁸⁾が望まれるが、呼吸抑制などの危険性もあり、一般には覚醒時の内視鏡所見によって代用される。岩永¹⁹⁾は狭窄部位を睡眠時内視鏡検査で5型に分類したが、頻度的に多いものは、軟口蓋・口蓋扁桃型、全周性軟口蓋型、軟口蓋・舌根部型(岩永の分類では混合型)である(図2)。軟口蓋・口蓋扁桃

型は左右から口蓋扁桃の突出が見られ、口蓋垂も前方より張り出した型である。睡眠時には口蓋扁桃の間に口蓋垂、軟口蓋が陥入することによって軟口蓋レベルに狭窄・閉塞が生じる。咽頭後壁にはほとんど動きを生じな

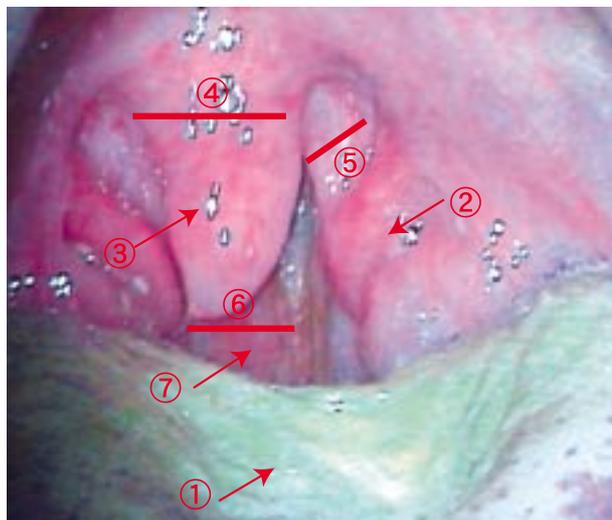


図1 狭窄をきたしやすい口腔咽頭の所見

- 巨舌
- 扁桃肥大
- 巨大口蓋垂
- 上咽頭入口部狭小
- 前後口蓋弓幅拡張(5mm以上)
- 咽頭径狭小(25mm以下)
- 咽頭後壁粘膜の浮腫、皺壁

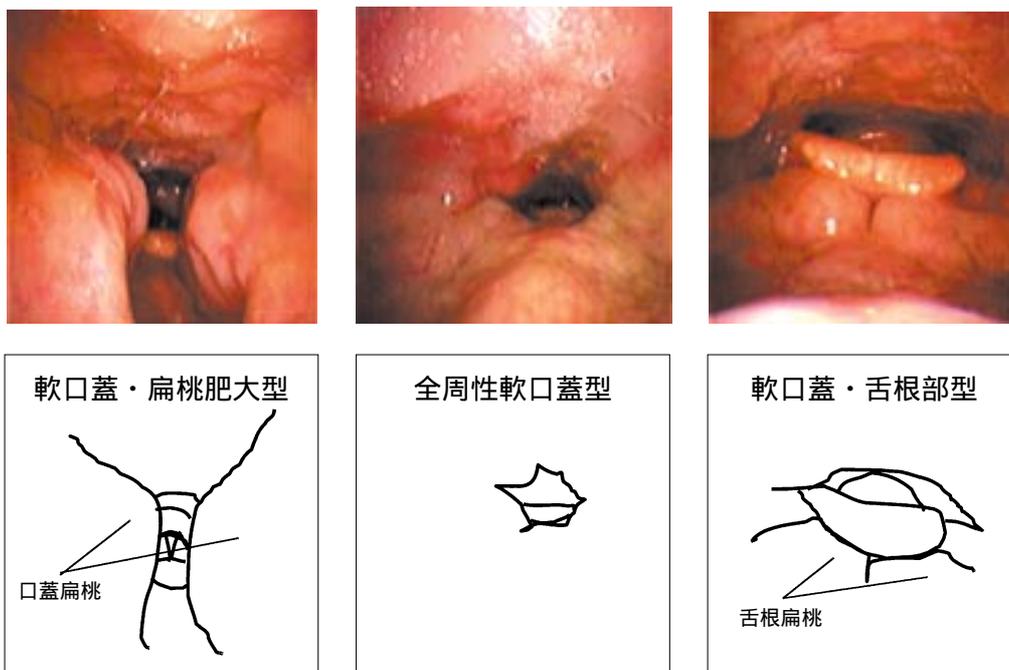


図2 内視鏡による狭窄分類

い。全周性軟口蓋型は中咽頭下部付近に全周性に狭窄を認める型である。この型では睡眠時吸気の陰圧の増強に伴い、咽頭側壁、口蓋垂軟口蓋ばかりでなく、後壁も気道中央に引き寄せられ、全周性に狭窄がおこる。軟口蓋・舌根部型ではさらに中咽頭下部から下咽頭にかけの舌根部も肥大している型である。この型では睡眠時には軟口蓋ばかりでなく舌根部まで全体的に閉塞する。また、睡眠時の中咽頭を推測する方法として、ミュラー法がある。ミュラー法は外鼻孔と口を閉じて最大呼気位で声門を閉じて強制吸気する方法である。気道の陰圧形成と迷走神経刺激によって咽頭腔の虚脱が生じ、睡眠時の閉塞性呼吸障害を疑似した状態の観察が可能である。

さらに、最近では超高速 MRI 撮影によって、動的に睡眠時の上気道を観察し、狭窄部位を確認する方法が報告されるようになってきている。撮影装置の低価格化により、多施設での利用が可能になれば、内視鏡検査に代わりうる狭窄部位の有力な診断手技になりうると思われる²⁰⁾。

さて、OSAHS の重症度診断のためには、終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography, PSG) が必要である。しかし、現在本邦においては簡易検査法によって代用されている傾向がある。簡易法はパルスオキシメーターによる酸素飽和度検査に、口や鼻の気流、胸腹部の呼吸運動、呼吸音、体位などの測定を行う。無呼吸は10秒以上の気流停止に呼吸運動が伴うものとし、また低呼吸は前後の安定した呼吸より50%以上の換気量あるいは気流の低下が10秒以上持続かつ3%以上の酸素度の低下したものとし、無呼吸と低呼吸のイベントの総和を総睡眠時間で割ったものを無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index, AHI) と呼ぶ。AASM では AHI > 5 を異常とする。簡易検査法は終夜睡眠ポリグラフに比して、機器の装着が簡単で終夜立ち会う必要もなく、解析もコンピュータプログラムにより簡単に実施できる。自宅でも検査可能である。一方、睡眠か覚醒かの判断が出来ないこと、無呼吸や低呼吸に至らなくても呼吸努力の増加によっておこる覚醒反応 (呼吸努力異常関連覚醒反応 reapiatory effort related arousal) が測定できないなど大きな欠点がある。すなわち、簡易検査では AASM の基準にある正確な AHI を算定できない。呼吸異常が多ければ OSAHS と診断してもかまわないが、呼吸異常が少ない場合には必ずしも正常であるとはいえない。1993年にGuilleminaultらは睡眠時無呼吸や低呼吸、低酸素血症がおこらなくても、上気道狭窄によって呼吸器系の負

荷が増大し、脳波上覚醒反応が見られ深睡眠が減少するため、日中に強い傾眠傾向が見られるものに対し上気道抵抗症候群 (upper airway resistance syndrome : UARS) という概念を提唱し、通常の閉塞性睡眠時無呼吸症候群と同等の対応が必要であるとの注意を喚起している²¹⁾。たとえ簡易検査で異常値でなくても、日中の傾眠など睡眠時呼吸障害に関連する症状がみられる場合には、脳波、オトガイ筋筋電図、眼球運動の測定を含めた PSG を実施しなければならない。さらに UARS が疑われる場合には呼吸努力の定量的な指標として食道内圧測定や気道内圧の測定が望まれる²²⁾。

ではどの程度の症状があれば、治療の対象となりうるのであろうか。1998年からnasalCPAPが保険適応になった。それによれば簡易検査では AHI が40以上もしくは PSG で AHI が20以上で日中の傾眠など自覚症状が強く、心血管系の合併症を有するものとされている。また、西山ら¹⁷⁾は AHI が20以上か、睡眠時の最低酸素飽和度が85%以下の場合には適切な治療が必要と述べている。しかし、AASM の基準で考えると、RARE を含む AHI が5程度であったとしても、実際に昼間の眠気等の自覚症状が出現しておれば、日常生活指導を含む何らかの対策を考慮すべきと考える。

治療指針

治療法は現在大きく4つに分けられる。すなわち、日常生活指導、歯科装具、nasalCPAP、手術治療である。この4つの方法を組み合わせて治療計画を立てていく。

日常生活指導では、上気道閉塞の機序で述べた減量、睡眠体位の工夫、アルコール摂取制限を勧める。減量は肥満のない症例では適応がない。肥満例では、最初から正常体重を目標にするのではなく、正常体重 + 10%程度の値を目標とする。体位では側臥位就寝が出来るように工夫する。よく用いられる方法としては、ベットに勾配をつけたり、パジャマの背中部分にテニスボールを縫いつけて仰臥位睡眠をしにくくする。最近ではベッドの背中の当たる部分に空気袋を設置して、いびき音を感知して袋がふくらみ側臥位を導く器械なども考案されている。また、アルコール摂取については、少なくとも就寝直前のナイトキャップの服用は制限する必要がある。

歯科装具にはいくつかの種類があるが主として下顎を前方に引き出すことと舌を固定することで咽頭腔を広く保とうとする方法である。前者では就寝前に下顎を5か

ら10mm程度前方に突出できるようなマウスピースを歯牙に装着し、舌根や軟口蓋部の狭窄を改善させる。Miyazaki²³⁾の検討ではAHIが59%改善したと述べている。しかし、下顎を前突しすぎると、顎関節症発症の誘因となる。後者としては軽い陰圧で舌尖部を固定し睡眠時の気道閉塞を予防しようとする装置であり、歯牙のない症例でも可能であり、側臥位睡眠で呼吸障害が改善する例により有効であるとされている²⁴⁾。American Sleep Disorders Association Report²⁵⁾では、歯科装具の適応として、軽症例では体重減少や側臥位睡眠などの日常生活指導がうまくいかない症例、中等症から重症例ではnCPAPや手術が優先されるべきで、nCPAP、手術治療が出来ないもしくは拒否例に適応とすべき方法と提唱している。

経鼻的持続陽圧呼吸法(nCPAP)は1981年、Sullivan²⁶⁾らによって睡眠時無呼吸障害患者への有効性が報告された方法である。図3のごとく鼻マスクを通して空気供給器から一定圧(6~12cmH₂O)の陽圧空気を送気することによって、陰圧で閉塞した気道を開大しようとする方法である。軽度例から重度例まで装着当初から比較的確実に効果が得られ、副作用も少ないことから、今日ではOSAHS治療の第一選択となっている。しかし、送気する空気圧の設定を慎重に行わないと、効果が得られなかったり、苦痛をあたえることになる。また、鼻に風が入るのが気持ち悪い、マスク装着が煩わしいなどの理由で4割程度は装着できない²⁷⁾。さらに、経鼻的に送気するため、鼻疾患があると効果が得られない。千葉によればnCPAP使用者の約3割に治療の必要な鼻疾患があったと述べている²⁸⁾。何よりもnCPAPは対症療法であり

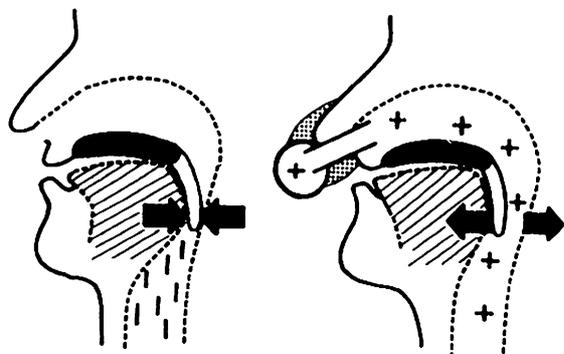


図3 nCPAPの作用機序

気道の陰圧により閉塞した中咽頭(左図)に、一定圧の空気を送り込むと開大する(右図)(著者の許諾を得て文献²⁷⁾より転載)

根治的治療ではない。日常生活指導や手術的治療で改善する例は少なくなく、正確な閉塞部位や程度の診断が望まれるところである。

最後に手術的治療について述べる。小児例では扁桃肥大がOSAHSの原因となっていることがほとんどで、口蓋扁桃摘出術・アデノイド切除術により、著明な効果が得られる。一方、成人例に対しては、1981年Fujitaら²⁹⁾が軟口蓋咽頭形成術(uvulopalatopharyngoplasty; UPPP)を発表して以来、レーザー下口蓋垂軟口蓋形成術(Laser assisted uvulopalatoplasty, LAUP)や舌正中部分切除術(midline laser glossectomy; MLG)、ラジオ波による組織減量手術(radiofrequency tissue volume reduction)など数多くの手術術式が考案されてきた。手術的治療法が成功すれば、以後永続的な効果が期待できる。しかし、改善率が一定しない欠点がある。たとえば、もっとも頻繁に行われてきたUPPPでは改善率が50%前後であり、しかも時間経過とともに肥満が増大すると再びOSAHSが出現する例が少ない。手術治療を選択するに当たって大切なことは、閉塞部位と重症度を正確に判定することつきる。主として、軟口蓋レベルの狭窄で、呼吸障害が中等度以下が良い適応である。肥満を伴った重症例では、手術とともに減量を行わなければ効果はない。岩永らによれば、UPPPによる改善効果は、軟口蓋・扁桃肥大大型では75.6%、全周性軟口蓋型は52.3%、軟口蓋・舌根部型では32.3%であったという¹⁹⁾。

以上のことより、著者は表5のごとき3つの要素の組み合わせによる治療法の選択基準を考えている。狭窄部位では、軟口蓋・扁桃肥大大型ではまず手術、全周性軟口蓋型では減量を試みて改善効果が十分でなければnCPAPの併用、もしくはnCPAPを行いながら減量を行い最終的にはnCPAPよりの離脱を考慮、軟口蓋・舌根部型では最初からnCPAPを施行する。肥満ではBMI

表5

治療法の選択指針	
1) 狭窄部位	軟口蓋・舌根部型 nCPAP 軟口蓋・扁桃肥大大型 手術 全周性軟口蓋型 減量 nCPAP or nCPAP 減量
2) 肥満	BMI < 25 nCPAP BMI > 25 減量指導を含む日常生活指導
3) AHI	AHI > 40 nCPAP 20 < AHI < 40 まず手術治療、歯科装具を試みる AHI < 20 日常生活指導

が25以上の日本人として肥満がある場合には減量を含む日常生活指導, BMI が25以下で肥満がないにもかかわらず OSAHS をきたす症例はまず nCPAP を行う。重症度では AHI40以上の重症例は最初から nCPAP, 20以下の軽症例は日常生活指導で改善を試み, その中間では手術的治療や歯科装具を考慮すべきであろう。

おわりに

成人の閉塞型睡眠時呼吸障害に悩む人は多い。その病態や成因は多種多彩であり, 治療法も一様ではない。近年爆発的に nCPAP が取り入れられるようになって, 治療成績は向上した。しかし, nCPAP ですべてが解決するわけではない。nCPAP はあくまでも対症療法であって, 根本治療法とはなり得ないし, 日常的な装着率も十分とは言い難い。にもかかわらず, 多くの症例で nCPAP が優先的に行われている背景には, 簡易検査装置, nCPAP 製造販売会社の意図が見え隠れする。今後は各科の連携を密にし, 簡易検査に頼らず, また治療法として nCPAP 以外も考慮においた総合的なアプローチが望まれる。

文 献

- 1) 粥河裕平, 岡田保: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の疫学; 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 - その病態と臨床, 岡田保, 粥河裕平編, 創造出版, 東京, 1996, pp 31 39
- 2) 粥河裕平, 岡田保: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の有病率と性差, 年齢差, 治療学, 30(2): 55 58, 1996
- 3) Guilleminault, C., Tikian, A., Dement, W. C.: The sleep apnea syndromes. *Annu. Rev. Med.*, 27 : 465 484, 1976
- 4) The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force; recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22 : 667 689, 1999
- 5) 飛田 渉: 睡眠時呼吸障害はなぜ起きるか? *Mebio*, 11(11): 22 25, 1994
- 6) Vgontzas, A. N., Papanicolau, D. A., Bixler, E. O. and Hopper, K., *et al.* : Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85 : 1151 1158, 2000
- 7) Grunstein, R.: Endocrine disorders. Kryger MH, Roth T, Dement WC. eds, *Principles and practice of sleep medicine*, 3rd ed, WB Saunders, Philadelphia, 2000, pp .1103 1112
- 8) 榊原博樹, 松下兼弘, 佐々木文彦: 睡眠時無呼吸症候群の疫学, *日本臨床* 58 : 1575 1586, 2000
- 9) Kyzer, S. and Charuzi, I.: Obstructive sleep apnea in the obese. *World J. Surg.*, 22 : 998 1001, 1998
- 10) 岡田保: 疫学, 太田保世編, 日本人の睡眠呼吸障害, 東海大学出版会, 東京, 1994, pp .149 156
- 11) Young, T., Palta, M., Dempsey, J., and Skatrud, J., *et al.* : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.*, 328 : 1230 1235, 1993
- 12) 佐藤誠: 7章 日本人の睡眠時無呼吸症候群, 井上雄一他編, *睡眠時呼吸障害 Update*, 日本評論社, 101 107, 2002
- 13) 原島博: コンピューターで描く未来顔, 馬場悠男他編, *顔を科学する!*, ニュートンプレス, 東京, 1999, pp .199 213
- 14) Itasaka, Y., Miyazaki, S., Ishikawa, K., and Togawa, K.: The influence of sleep position and obesity on sleep apnea. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 54 : 340 341, 2000
- 15) Tsutsumi, W., Miyazaki, S., Itasaka, Y. and Togawa, K.: Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 54 : 332 333, 2000
- 16) Johns, M. R.: A new method of measuring daytime sleepiness the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 14 : 540 545, 1991
- 17) 西山耕一郎, 岡本牧人: いびき・睡眠時無呼吸症候群の診断と治療選択, *MB ENT.*, 16 : 13 22, 2002
- 18) 垣鍔典也, 貞岡達也, 本山壮一: Sleep Apnea Syndrome 及び鼾症の簡易検査法, *耳鼻臨床* 81 : 1631 1637, 1988
- 19) 岩永耕一, 西村忠郎, 長谷川清一, 柴田修宏 他: 閉塞型睡眠時無呼吸症における閉塞部位診断 - 薬物睡眠下内視鏡検査を用いて -, *耳鼻臨床* 90 : 1123 1127, 1997
- 20) 西村忠郎: 口呼吸の解剖 - 口腔・咽頭形態を中心に -, *JOHNS*, 12(5): 651 654, 1996

- 21) Guilleminault, C., Stoohs, R., Clerk, A., and Cetel, M., *et al.* : A cause of daytime sleepiness: The upper airway resistance syndrome. *Chest* ,104 : 781 787 , 1993
- 22) 武市佳代子 : 小児における睡眠時呼吸障害の検討
扁桃肥大児を中心として , 日本耳鼻咽喉科学会会報 ,
91(3) , 88 100 ,1988
- 23) Miyazaki, S. : Cephalometric indications for successful
prosthetic treatment of sleep apnea. *Sleep Res.*,
19 : 260 ,1990
- 24) Cartwright, R. D. : Predicting response to the tongue
retaining device for sleep apnea syndrome. *Arch.*
Otolaryngol., 11 : 385 388 ,1985
- 25) Standards of practice committee, American Sleep
Disorders Association : Practice parameters for the
treatment of snoring and obstructive sleep apnea
with oral appliances. *Sleep* ,18 : 511 513 ,1995
- 26) Sullivan, C. E., Issa, F. G., Berthon-Jones, M. and
Eves, L. : Reversal of obstructive sleep apnea by
continuous positive air pressure through the nares.
Lancet ,1 : 862 865 ,1981
- 27) 宮崎総一郎 : CPAP , 特集 いびきの治療 , 耳喉頭
頸 ,75(9) : 627 631 2003
- 28) 千葉伸太郎 , 山城義広 , 河野正己 , 長谷川毅 他 :
睡眠時呼吸障害の治療アルゴリズム , 睡眠時呼吸障
害 Update , 日本評論社 , 東京 2003 , pp .157 176
- 29) Fujita, S., Conway, W., Zorick, and Roth, T. : Surgical
correction of anatomic abnormalities in obstructive
sleep apnea syndrome ; uvulopalato-pharyngoplasty.
Otolaryngol. Head Neck Surg., 89 : 923 927 ,1981

Adult obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in Japan

Jiro Udaka

Udaka ENT Clinic, Tokushima, Japan

SUMMARY

There are about 2 million patients with Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) in Japan. The morbidity rate of the OSAHS is considered to increase according to the life style change. After the Bullet-train accident caused by OSAHS patient, the problem of sleep apnea hypopnea syndrome has been well recognised.

Establishment of diagnostic and treatment method for OSAHS is needed. In this paper, mechanism of upper respiratory obstruction, diagnostic method of outclinic patient and treatment strategy are discussed. Recently, portable polysomnography recording method and nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) method are widely used for diagnosis and treatment respectively. The weak point and countermeasure of the portable recording and nCPAP are discussed.

Key words : adult, sleep, apnea, hypopnea, obstruction

総 説

ストレス制御医学の確立をめざして : DNA チップを用いたストレス評価

六 反 一 仁

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

プロテオミクス医科学部門生体制御医学講座

ストレス制御医学分野

(平成16年4月15日受付)

(平成16年4月30日受理)

ヒューマンゲノムプロジェクトも終了し、ストレス応答を調節する多くのストレス関連遺伝子が同定された。ストレス関連遺伝子とその発現シグナルの研究から、ストレス応答は、生物がもつ環境適応反応として理解され、その生物学的意義も明らかにされつつある。今後は、スプライシングバリエーションや cap 非依存性のバリエーションタンパク質を介するストレス反応の解明がポストゲノム時代の重要な研究テーマである。ヒトのストレス評価に関して、我々が開発したストレス評価用 DNA チップは、末梢白血球に映し出される“こころのゆがみ”を捉える新しいバイオ・メンタル技術として、文部科学省省科学技術振興調整費と21世紀 COE プログラム「ストレス制御をめざす栄養科学」事業の基盤技術の一つとしてその成果が期待されている。本稿では、21世紀の重要テーマである“こころと遺伝子”を推進する新たな分野への挑戦についても紹介する。

はじめに

1930年代にハンス・セリエは、外部からのさまざまな侵襲や環境変化に対して生体の恒常性(ホメオスタシス)を保つ非特異的な生体反応をストレスと定義し、時間的・空間的な生体反応として確立した。このセリエの卓越した概念をもとに、ストレス反応を引き起こす生体内因子が次々と明らかにされ、これらの成果は20世紀における生理学の発展の礎となったといっても過言ではない。ストレス応答は、生体における三大調節機構である内分泌、神経、免疫系のすべてが関与する複雑系の反応である。さらに、相反作用を有する複数の因子が同時に関与するため、はたして体によい反応なのか悪い反応な

のかを明確に区別することは難しい。ストレス研究は多くのジレンマを抱えているが、ストレスは現代社会の最重要テーマの一つとなっており、社会のニーズに応えるため、基礎研究の発展とその成果が期待されている。本稿では、ストレス反応の仕組みとストレス制御をめざすわれわれの取り組みについて紹介する。

1. ストレス応答と遺伝子

ストレス反応を生物の環境適応反応として捉えると、表1のように、時間的な観点からその仕組みを、遺伝子の変異、遺伝子の再構成、遺伝子発現として分類することができる。生物にとって最も本質的な環境適応反応は遺伝子変異を介するものであり、何億年にもわたる進化という形で現れ、新たな環境に適した表現系を獲得した生物が地球上で生き延びてきた。遺伝子の再構成はもう少し短い日~年の時間単位で生じる反応であり、代表的な例として、初めて体内に侵入してきた微生物に対して特異的な抗体を作り出すため、抗体的可変領域をコードする遺伝子の再構成を行うことで多様な抗原に特異的な抗体を作り出す免疫反応が挙げられる。時間的に最も早いストレス応答は、ストレス関連遺伝子の発現を介した反応であり、熱ショックタンパク質のように15分程度の

表1 環境変化に対する生物の適応反応¹⁾

応答形式	対象	時間	調節機構
進化	種・属	年~億年	遺伝子の突然変異
免疫応答	個体	日~年	遺伝子の再構成
ストレス応答	細胞・個体	分~時間	遺伝子発現

早い時間で遺伝子発現が生じることもあるが、通常は時間単位の反応である。現在、ストレス応答に關与する遺伝子が数多く同定され、それらの機能解析が進んでいる。

2. ストレス反応の新たな経路

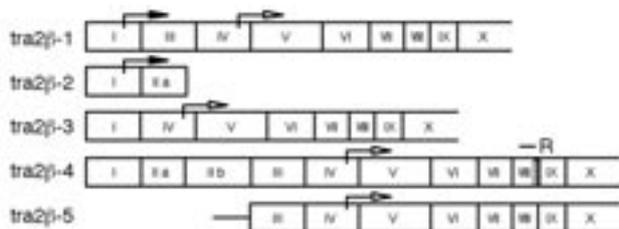
最近、遺伝子の再構成が急性ストレス反応においても重要な役割を果たすことが示唆されている。スプライシング因子として知られている transformer beta 2 (Tra 2β) は、低酸素誘導性のストレスタンパク質としても知られている。Tra 2β 遺伝子は10のエクソンからなるが、エクソン 2 には複数の終止コドンがあるため、通常はエクソン 2 を含まない mRNA が転写される。図 1 に示したように、ラットに水浸拘束ストレスを負荷すると、エクソン 2 を含む高分子量の Tra 2β mRNA アイソフォームが新たに発現してくる。この mRNA アイソフォームからはエクソン 4 の翻訳開始点から低分子 Tra 2β タンパク質が翻訳される。通常の状態では翻訳される高分子の Tra 2β タンパク質とストレスで誘導される低分子 Tra 2β タンパク質をそれぞれ過剰発現させた細胞

を用いて機能解析を行うと、ストレス誘導性 Tra 2β タンパク質を過剰発現させた細胞では、増殖能は低下するが酸化ストレスに対する抵抗力が増大する。このように、ストレス時に遺伝子の再構成を行い、合目的に細胞機能を変化させる仕組みも存在する。

もう一つの新たな経路として1つの mRNA から異なった翻訳開始点を使い分けることで長さや機能の異なるタンパク質を合成する反応もある。Cap 依存性翻訳とは別に、internal ribosome entry site (IRES) と呼ばれる GC に富んだ 5' UTR 領域に43S リボソームが結合し、短絡的に CUG の翻訳開始点から高分子量のタンパク質(トランスレーションバリエーション)が合成される経路がある。ストレス下ではこの IRES 依存性の翻訳活性が高まり、トランスレーションバリエーションによる細胞機能制御の存在が注目されている。こうした IRES 構造を 5' UTR にもつ代表的な mRNA として fibroblast-derived growth factor 2 (FGF 2) が知られており、その様式を図 2 に示した。

このように、RNA をめぐる制御機構は、RNA 干渉、マイクロ RNA や non-coding RNA などを含めて大きなトピックとなっており、RNA ワールドはストレス研究の分野でも重要なテーマとなるだろう。

A



B

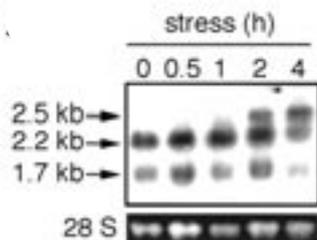


図 1. ストレスによる transformer beta 2 (Tra2β) mRNA のスプライシングアイソフォームの発現
tra2β mRNA には (A) で示したような 5 つのスプライシングバリエーションの存在が報告されている。エクソン 2 には複数の終止コドンが存在するため、通常はエクソン 2 を含まない tra2β 1 が発現している。ラットに水浸拘束ストレスを負荷すると、(B) に示したように、胃粘膜にエクソン 2 を含む 2.5 kb の tra2β 4 が新たに発現してくる。この tra2β 4 mRNA からは、エクソン 4 の翻訳開始コドンから低分子量の Tra2β タンパク質が合成される。

3. ヒトにおけるストレスをどう評価するか

培養細胞を用いた細胞応答の研究や実験動物を用いた生理機能の研究は、ストレス研究の分野でも動物愛護の制限はあるものの比較的容易に行うことができる。しかしながら、ヒトのストレス研究については極めて困難である。まず、何がストレスなのかについての議論から始めなければならない。さらに、ストレス反応自体が複雑系の反応であるのに加えて、ストレスに対する感受性は、個人を取り巻くさまざまな生活環境要因や個人の生物学的特性はひとりひとり全く異なるため、個人にかかるストレスを評価することは極めて難しい。従来、個人のストレス評価は、ライフイベントや日常苛立ちごとなどから個人にかかるストレスを評価し、生物学的特性は性格テストや心理テストで判定し、ストレスホルモンなどの限られた因子を測定することで生理反応を評価し、さらに、臨床的な評価が加わり、膨大な時間と労力が必要とされてきた。これらの評価法は一定の成果をあげたものの客観性に欠けが現状である。

われわれは、ストレス応答を制御する新たなストレス

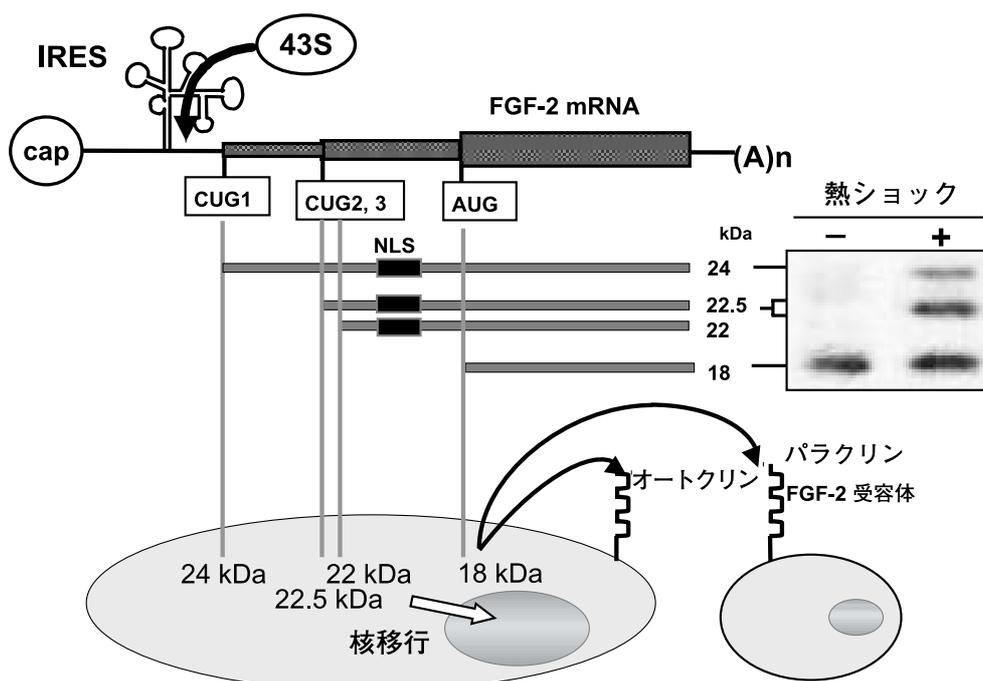


図2. ストレスによる FGF 2 のトランスレーションバリエーションタンパク質の誘導

FGF 2 mRNA の 5' UTR には IRES 構造があり、熱ショックなどのストレス下では、cap 依存性の翻訳の他に、IRES を経由する翻訳が生じ、5' UTR の CUG コドン を翻訳開始点として高分子タンパク質が翻訳される。これらの高分子バリエーションタンパク質は核移行シグナル (NLS) をもつため、従来のオートクリン、パラクリン増殖因子としての働きの他に、核内で何らかの働きをする可能性が示唆されている。

関連遺伝子に加え、細胞周期、増殖及びアポトーシスに関与する因子、細胞内情報伝達因子、受容体、薬物代謝酵素などのカテゴリーに属する合計1,500遺伝子を搭載した DNA チップを開発した²⁾。健康管理や臨床の場で広く利用されるためには、生体内の遺伝子発現状態を正確に反映する mRNA を、安全に、簡便に、かつ安定して調整できることが求められる。幸い末梢白血球はストレスに関連因子に対する数多くの受容体を発現していることから、白血球に伝えられた脳内の変化(こころの動き)を mRNA の発現変化を網羅的に解析し、それをパターン化して評価するコンセプトである。

4. ストレス評価用 DNA チップ

DNA チップのプロープ(基板上に固定する DNA)は、それぞれの標的 mRNA と結合する特異的な配列を持っていること、かつ、プロープと mRNA のすべての結合反応(ハイブリダイゼーション)が同じ条件で行われることが要求される。このため、均等化した融解温度(T_m)やプロープができるだけ二次構造をとらないような配列が求められる。本 DNA チップで用いるプロ-

ープは独自のソフトウェアを用いて、%マッチ、 T_m 差、G 差の3重のチェックをして類似配列を除外するという処置を施し、クロスハイブリダイゼーションを起こさない塩基配列を設計している。

末梢血 5 ml から総 RNA 10 - 20 μ g を抽出する。T7 based RNA 増幅法により mRNA を増幅し、Cy 3 あるいは Cy 5 の蛍光色素でラベルを行った後、一晚、スライドガラス上でハイブリダイゼーションを行った後、蛍光スキャナーで個々の遺伝子の発現量を読み取る。3 - 5 μ g の総 RNA サンプルから、全スポットによる再現性(CV 値)は cDNA プロープで 20% 以下、オリゴヌクレオチドプロープで 10% 以下、ダイナミックレンジ 3 桁を実現している。得られた発現データは、2 項間相関、クラスタリング、機械学習などの解析を行い、データベース化を行っている。

5. ストレス評価用 DNA チップの特徴

本 DNA チップは特定の疾患遺伝子や遺伝子の変異を検出するものでないため倫理面での障害も少ない。現在、血液 5 ml を使用しているが、2.5 ml でも十分である。

現在はcDNAチップを使用しているが順次オリゴヌクレオチドチップに変換している。ストレス評価用DNAチップを用いて、健常人及び精神疾患患者など約500例の医学的データと遺伝子発現のデータベースを既に構築している。実用化オリゴヌクレオチドチップの開発と平行して、日本人のこころのデータベース化を行う作業の中で、本遺伝子発現プロファイリング手法を応用することで、従来精神・心理学的視点から漠然と捉えられてきた個人の“こころ”を映し出せることに着目した。ゲノム情報学の導入が行われていない“こころ”の領域において、中枢神経と末梢細胞との相互作用のデータベース化、規則性の抽出、相互作用の予測のための情報解析技術とその表記技術のソフト開発などに取り組み、21世紀の重要テーマである“こころと遺伝子”を推進する新たな分野への挑戦を行っている。

すでに、医学データと遺伝子発現情報とのデータマイニングとバイオインフォマティクスから有用遺伝子を絞り込み、これらの遺伝子のみを搭載した簡易型オリゴヌクレオチドチップも作製している(図3)。具体的には、ストレス・うつ病の診断に特化したチップの試作品を完成させている。さらに安価なDNAチップを目指した開発も民間企業と取り組んでいる。DNAチップの国内診断ビジネス市場は2010年には当初の予想の10倍以上に達

すると試算されており、われわれは国内外の巨大市場へのいち早い参入を目指している。

おわりに

「中枢神経の動きを末梢血で捉える」という試みから発したわれわれの研究は、すでにおもしろい研究の段階を過ぎ、実用化を目指した研究段階に入っている。知的所有権の問題から具体的なデータは示さないが、こころを描出するDNAチップは、メンタルヘルス分野で中核的なバイオ・メディカル技術として期待が寄せられている。国内の複数の施設・団体・企業から参加希望が寄せられており、16年度をめどに産業創出の整備を行う予定である。

謝 辞

ストレスの基礎研究は、栄養学科栄養生理学講座の岸恭一教授のご指導をうけ、同講座の教官や多くの学生といっしょに取り組んできた研究です。DNAチップのプロジェクトに関しては、齊藤史郎前学長のあたたかい支援を受けて生まれてきた研究です。現在も、青野敏博学長をはじめ、渋谷雅之副学長、地域共同研究センター佐

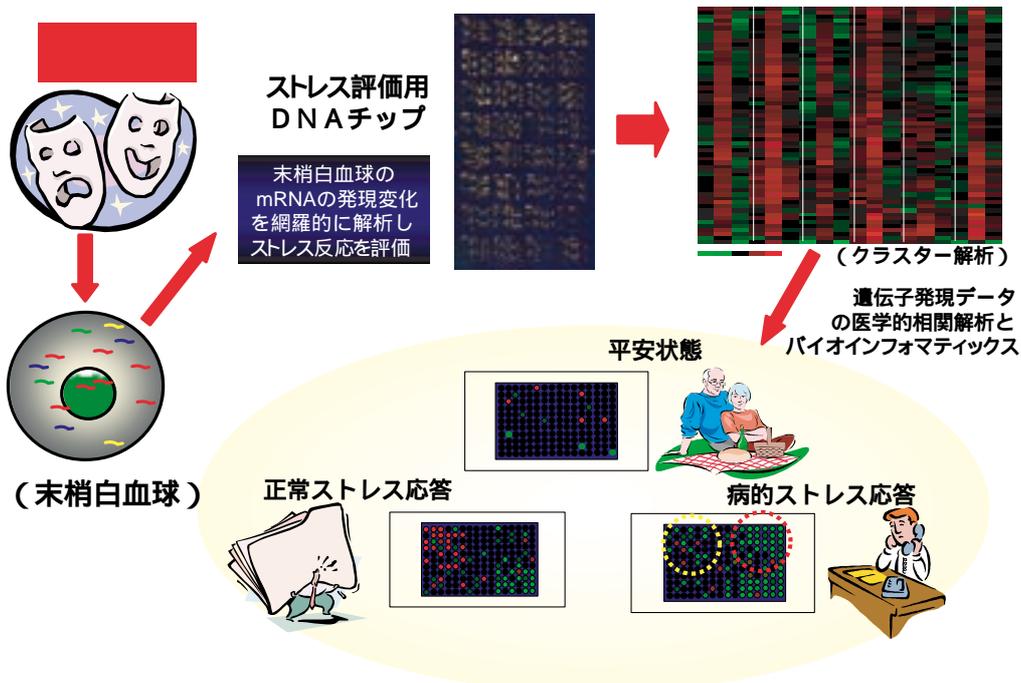


図3. ストレス評価用DNAチップを用いた研究の流れ

竹弘教授，などたくさんの先生方のご支援とご指導を受けております。また，本総説の内容については，ストレス制御医学分野の森田恭子先生，近藤茂忠先生，精神医学分野大森哲郎教授との共同研究の成果です。あらためて深謝いたします。平成15年10月より，あらたに設置されたストレス制御医学分野を担当させていただいておりますが，“ストレス制御医学”は日本では唯一の分野名です。オンリーワン・ナンバーワンの研究拠点を目指して努力する所存ですので，宜しくご指導・ご支援くださいますようお願い申し上げます。

文 献

- 1) 六反一仁：ストレス研究はいま．ブラックウエルサイエンス，東京，1999
- 2) 六反一仁，加藤宏一，奈良原正敏，富田裕之 他：ストレス評価用 DNA チップを用いたメンタルジェネティクスの展開．バイオインダストリー，19(2)：19-24 2002

Application of DNA chip and bioinformatics in stress assessment

Kazuhito Rokutan

Division of Stress Science, Course of Proteomics Medical Science, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Stress is an essential response for all organisms to adapt new, hazardous environments and is mediated by mutation, reconstitution, and transcription of distinct genes. In mammals, stress response is regulated by complex neuro-endocrine-immune systems. Recently, RNA splicing and cap-independent translation are suggested to be involved in stress responses by facilitating the synthesis of novel stress-related gene products. The human genome project and microarray techniques make it possible to correctly evaluate complex stress response. We have developed a DNA chip specifically designed to examine the expression profile of stress-related genes in human peripheral leukocytes. This novel biometal technique is a powerful tool to simply, objectively assess stress responses in healthy individuals and patients with psychiatric disorders. The diagnostic system consisting of the DNA chip and stress bioinformatics may provide a new insight into the pathogenesis of stress-related disorders.

Key words : stress, stress-related genes, stress assessment, DNA chip

症例報告

著明な嚢胞形成を伴った肝細胞癌の1自験例

松山和男*, 尾形頼彦, 広瀬敏幸, 加納正志,
筑後文雄, 松村敏信, 住友正幸, 三木仁司,
高井茂治, 藤野良三, 黒上和義, 向所敏文¹,
高橋正倫²

徳島県立中央病院外科, ¹同放射線科, ²同病理部

*現 国立高知病院外科

(平成16年4月26日受付)

(平成16年5月7日受理)

症例は70歳の女性。全身倦怠感, 食思不振が出現したため他医にて腹部CT検査を施行された。肝腫瘤を指摘されたため精査加療目的で当科へ紹介された。造影CT検査では肝左葉内側区域に径6cmの腫瘤を認め, 辺縁は動脈相で濃染し中心部は造影されなかった。MRI検査では腫瘍辺縁は分葉状で一部に隔壁構造を認め, 腫瘍内出血を伴った肝細胞癌, 肝嚢胞腺癌あるいは肝肉腫と診断された。腹部血管造影では中肝動脈領域に著明な血管増生, 腫瘍濃染を認めた。腫瘍は5×5×4cm大で血管侵襲はなく, 肝左葉切除術を施行した。病理組織学的検索では, 腫瘍部は高分化な部分, 低分化な部分, 肉腫様の部分が混在した肝細胞癌であった。中心部には融解壊死が認められた。1年7カ月を経過した現在, 無再発生存中である。肝細胞癌は腺癌に比べて中心壊死を来し難く嚢胞形成は比較的少ないとされているが, 著明な嚢胞形成を伴った肝細胞癌の1例を経験したので報告した。

今回われわれは, 著明な嚢胞形成を伴い診断に苦慮した肝細胞癌の1例を経験したので報告した。

症 例

症例: 70歳の女性

主訴: 全身倦怠感, 食思不振。

家族歴: 特記すべきことはない。

既往歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 他医にて高血圧症, DMで加療中であった。2002年6月上旬に全身倦怠感, 食思不振が出現した。腹部CT検査を施行され肝腫瘤を指摘されたため精査加療目的で当科へ紹介された。

局所所見: 腹部は平坦, 軟であり, 肝, 脾は触知しなかった。

入院時検査成績: LDH, γ -GTPの上昇を認める以外に異常はなく, 肝炎ウイルスは陰性で腫瘍マーカーは正常範囲内であった。ICG-R₁₅は10.6%であり, Real Risk 1.58, Total Risk 2であった(表1)。

表1. 入院時検査成績

WBC	5100	/ μ l	PT	12.1	sec
Hb	13.1	g/dl	APTT	34.8	sec
PLT	22.7 × 10 ⁴	/ μ l	HPT	141	%
GOT	19	U/L	FIB	318	mg/dl
GPT	18	U/L	FDP	8.5	μ g/ml
TBI	0.4	mg/dl	AT	104.0	%
LDH	227	U/L	AFP	4	ng/L
ALP	142	U/L	PIVKA	17	mAU/ml
γ -GTP	43	U/L	HbA1c	5.8	%
Ch-E	6448	U/L	ICG R ₁₅	10.6	%
TP	7.5	g/dl	Real risk	1.58	
Alb	4.0	g/dl	Total risk	2	

腹部超音波所見: 内部エコーは不均一で門脈臍部, 中肝静脈を圧排していた。腫瘍辺縁部には血流信号が認められた(図1)。

単純CT所見: 肝左葉内側区域に径6cmの低吸収域を認め, 内部には径4cmの嚢胞変性がみられた(図2)。

造影CT所見: 肝左葉内側区域に径6cmの腫瘤を認

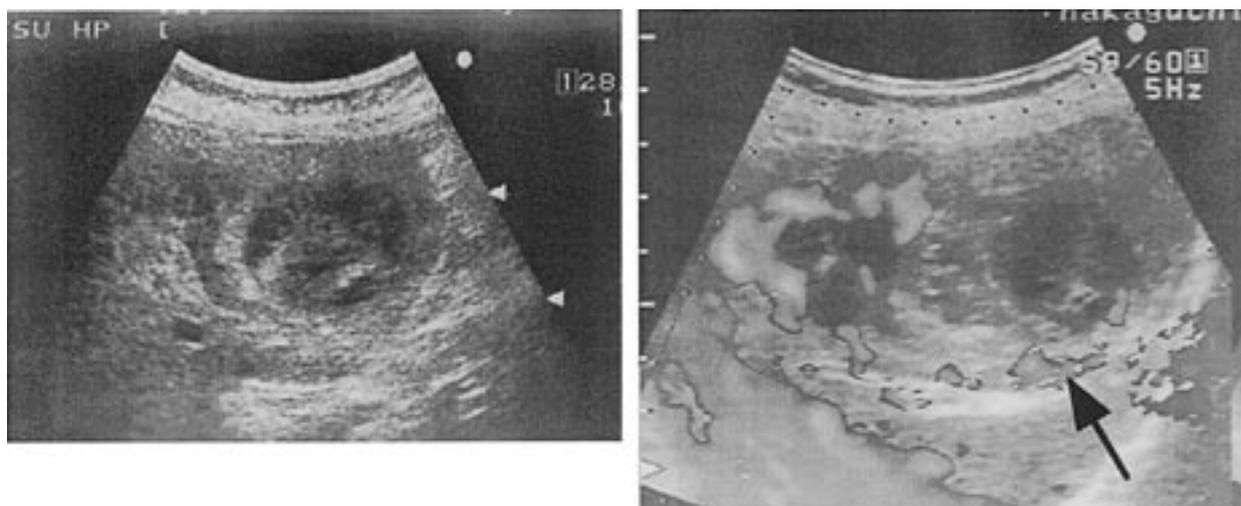


図1．腹部超音波像
内部エコーは不均一で門脈臍部，中肝静脈を圧排していた。腫瘤辺縁部には血流信号が認められた（矢印）。

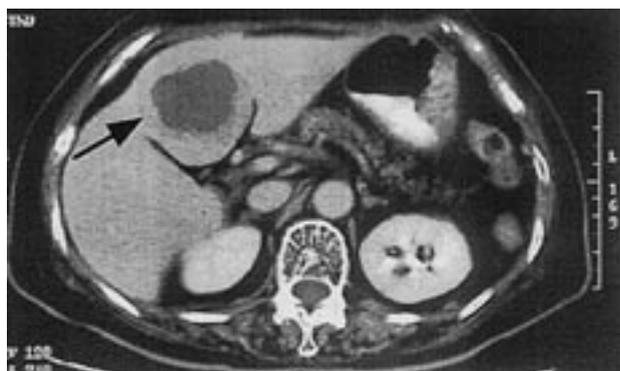


図2．腹部単純CT像
肝左葉内側区域に径6 cmの低吸収域を認め（矢印），内部には径4 cmの嚢胞変性がみられた。

め，辺縁は動脈相で濃染し中心部は造影されず，著しい嚢胞性変化を伴った血管増生型肝腫瘍と診断された（図3）。

MRI 所見：腫瘍辺縁は分葉状で一部に隔壁構造を認め，腫瘍内出血を伴った肝細胞癌，肝嚢胞腺癌あるいは肝肉腫と診断された（図4）。

腹部血管造影所見：総肝動脈造影で中肝動脈領域に著明な血管増生，腫瘍濃染あり，早期静脈灌流を認め中肝静脈が明瞭に造影された。また，内側区域門脈枝は不明瞭であった（図5）。

経皮的肝生検では細胞質の明るい異型細胞を認め索状構造は不明瞭であった。2002年10月7日に開腹術を施行した。

動脈相

静脈相

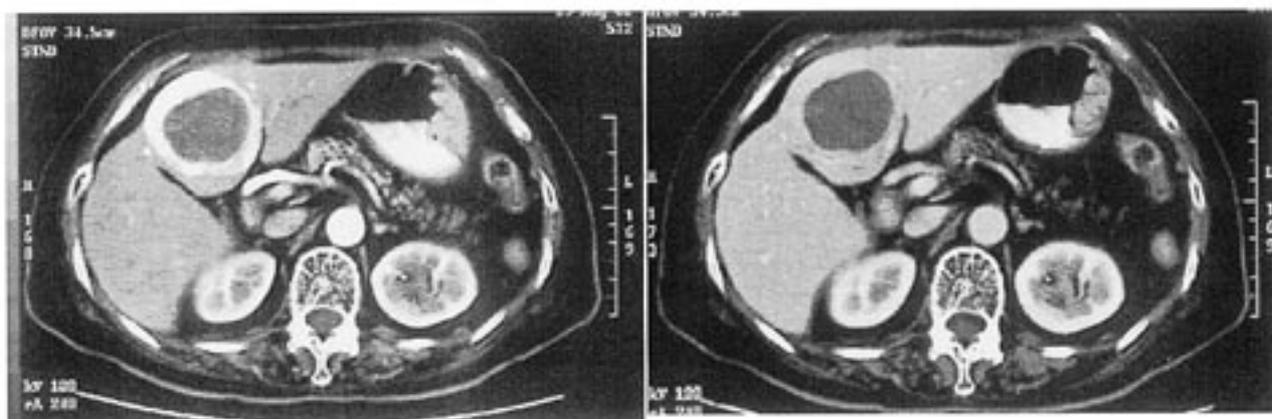


図3．腹部造影CT像
肝左葉内側区域に径6 cmの腫瘤を認め，辺縁は動脈相で濃染し中心部は造影されず，著しい嚢胞性変化を伴った血管増生型肝腫瘍と診断された。

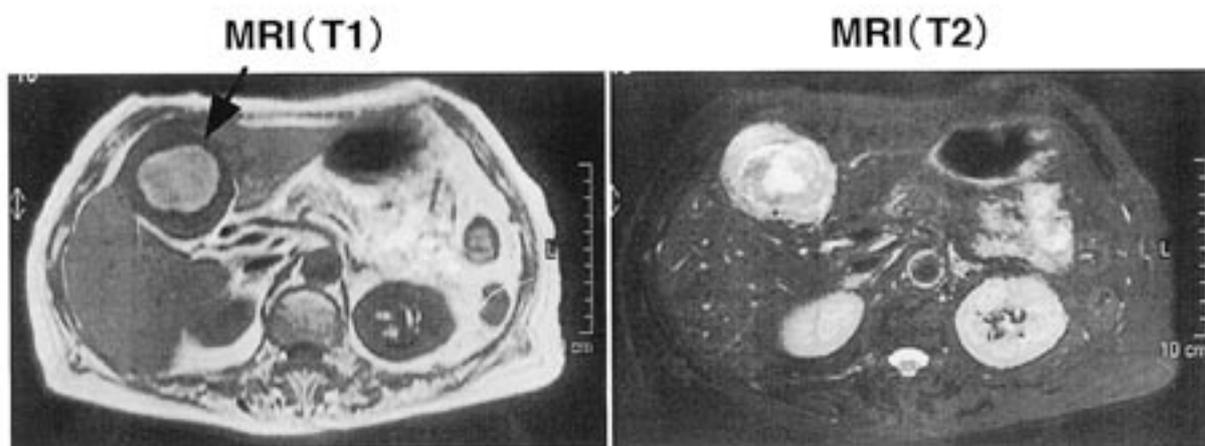


図4．MRI像

腫瘍辺縁は分葉状で（矢印）一部に隔壁構造を認め、腫瘍内出血を伴った肝細胞癌，肝嚢胞腺癌あるいは肝肉腫と診断された。

早期相

後期相

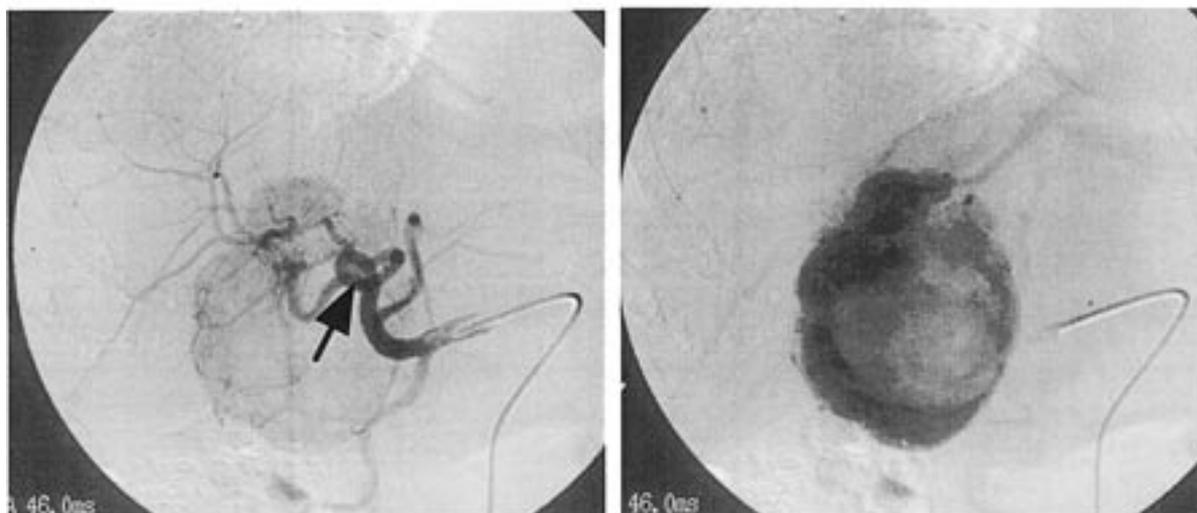


図5．腹部血管造影像

総肝動脈造影で中肝動脈領域（矢印）に著明な血管増生，腫瘍濃染あり，早期静脈灌流を認め中肝静脈が明瞭に造影された。また，内側区域門脈枝は不明瞭であった。

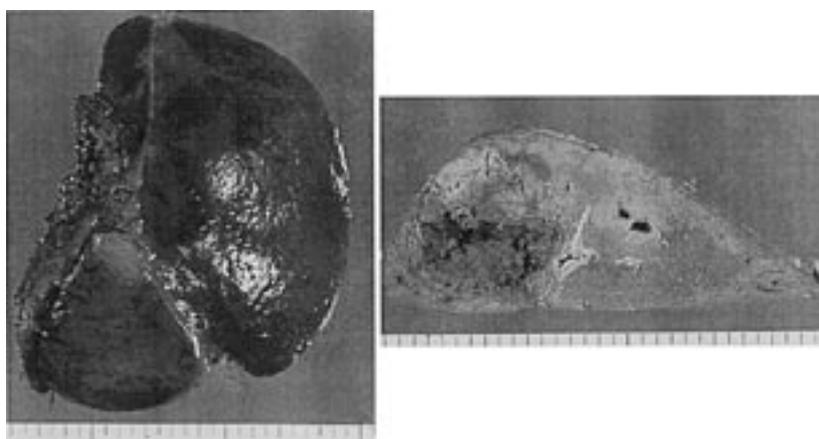


図6．摘出標本

摘出肝は470gで，腫瘍中心部は融解壊死を認め嚢胞状であった。非癌部は正常肝であった。

手術所見：腫瘍は5×5×4cm大で中肝静脈に接していたが血管侵襲はなく，肝左葉切除術を施行した。

摘出標本：摘出肝は470gで，腫瘍中心部は融解壊死を認め嚢胞状であった。非癌部は正常肝であった（図6）。

病理組織所見：HE染色では，腫瘍部は高分化な部分，低分化な部分，肉腫様の部分が混在した肝細胞癌であった。中心部には融解壊死が認められた。腫瘍部の一部には明瞭な核小体と淡明で不明瞭な細胞質をもつ

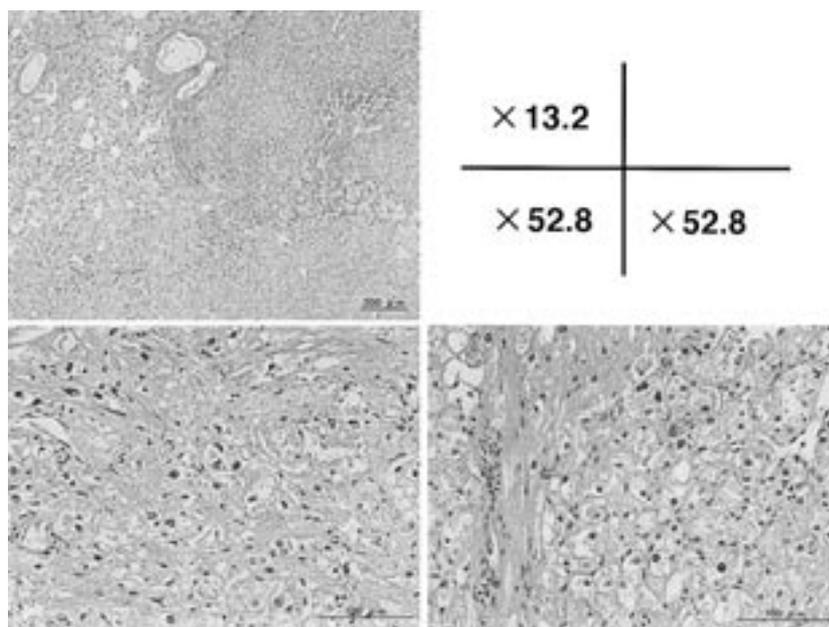


図7．病理組織所見（HE染色）

腫瘍部は高分化な部分，低分化な部分，肉腫様の部分が混在した型肝細胞癌であった（左上）。中心部には融解壊死が認められた。腫瘍部の一部には明瞭な核小体と淡明で不明瞭な細胞質をもつ肉腫様の肝細胞癌が錯綜して増殖していた（左下）。また，上皮様の配列を示す部分も含まれていた。以上の所見から肉腫様変化を伴う低分化型肝細胞癌と診断された（右下）。

肉腫様の肝細胞癌が錯綜して増殖していた。また，上皮様の配列を示す部分も含まれていた。以上の所見から肉腫様変化を伴う低分化型肝細胞癌と診断された（図7）。

以上の所見より，術後診断はHCC（St-M H₁ Eg F α （+）Fc-In α （-）S α （-）S₀ N₀ Vp₀ Vv₀ Va₀ B₀ IM₀ P₀ NL, T2N0M0 Stage ）となった。

術後経過：術後経過は良好で19日目に退院した。

1年7カ月を経過した現在，無再発生存中である。

考 察

原発性肝肉腫は原発性肝悪性腫瘍の約1～2%と極めて稀な疾患であり，内訳は血管肉腫が40%，胎芽性肉腫が25%，平滑筋肉腫が4～15%とされている。腫瘍の大

部分は avascular であり，腫瘍内部は種々の程度の変性壊死を来たして嚢胞形成を起こすことがある。予後は極めて不良とされている¹⁻³⁾。

一方，原発性肝細胞癌は hyper-vascular であり，巨大腫瘍を形成して門脈腫瘍栓を合併した場合以外に出血，中心壊死を併発することは稀で⁴⁻¹⁰⁾腺癌に比べても嚢胞形成は比較的少ないとされている^{4,5,11)}。

本症例ではCT検査で径6cmの造影効果良好な腫瘍に著しい嚢胞性変化を認め，MRI検査で腫瘍辺縁の一部が分葉状で隔壁構造を認めたため，腫瘍性出血を伴った肝細胞癌，肝嚢胞腺癌あるいは肝肉腫と診断された。腹部血管造影では著明な血管増生，腫瘍濃染を認めたが，経皮的肝生検でも肝細胞癌の確診は得られなかった（表2）。病理組織所見で

は，高分化な部分，低分化な部分，肉腫様の部分が混在した肝細胞癌を認め，肉腫様変化を伴った低分化型肝細胞癌と診断された。

肝細胞癌に著明な嚢胞形成を伴った場合には肉腫様成分の混在を念頭に置いて診断をすすめ，術後も再発に対して慎重な経過観察が必要であると考えられる。

結 語

著明な嚢胞形成を伴った肝細胞癌の1例を経験したので報告した。

なお，本論文の要旨は第65回日本臨床外科学会（2003年11月，福岡）において発表した。

文 献

1. 水本龍二，川原田壽文：肝・胆・膵の外科 - 疾患編 - . 医学図書出版，東京，1994 pp. 66-67
2. 佐藤宗勝，安田是和：肝原発平滑筋肉腫の1症例．肝胆膵 47：885-891 2003
3. 星野誠一郎，山内靖，山下裕一，久米徹 他：原発性肝平滑筋肉腫の1例．日消外会誌 36：1275-1280，2003

表2．肝細胞癌，肝嚢胞腺癌，肝肉腫の鑑別

	肝細胞癌	肝嚢胞腺癌	肝肉腫
CT	造影良好	造影不良	不均一に造影
MRI	T1 低信号 T2 高信号	T1 低信号 T2 超高信号	T1 低信号 T2 高信号
AAG	hypervascular	hypovascular	大部分 avascular
US	solid pattern	cystic pattern	mixed pattern 時に cystic pattern

- 4 . David, L.D. Harry, M.B. : Primary cystic carcinoma of the liver. Am. J. Surg. ,117 : 416 420 ,1969
- 5 . Rozario, A., Thomas, P.G., Sharief, S., Pais, A., *et al* : Combined Hepatocellular and Cystadenocarcinoma Presenting as a Giant Cyst of the Liver A case Report. Tropical Gastroenterology 20 : 79 81 ,1999
- 6 . 山口典久, 浅井真一郎, 飯島誠, 門馬恒夫 他 : 肝動脈塞栓療法後に発生した巨大肝内胆汁性嚢胞の1例 . 独協医誌 ,13 : 243 249 ,1998
- 7 . 田中義隆, 中野敦史, 内山順造, 高清水真二 他 : 肝動脈塞栓療法(TAE)後に発生した巨大肝内胆汁性嚢胞(hepatic biloma)の2例 .日消誌 ,95 : 238 245 , 1998
- 8 . 伊賀大二郎, 富松昌彦, 斉藤壽仁, 加藤義和 他 : 肝細胞癌低侵襲性治療後に肝内胆汁性嚢胞の出現をみた1例 . 日消誌 ,97 : 1497 1501 ,2000
- 9 . 小池和彦, 香田久平, 久我貴, 二階堂ともみ 他 : 肝細胞癌に対する TAE+PEIT 後に重症感染合併肝内胆汁性嚢胞(hepatic biloma)に対し, EMS 留置が効果的であった一例 . 旭赤医誌 ,14 : 141 145 ,2000
- 10 . 篠原剛, 中沢幸久 : 肝細胞癌に対する TAE 治療後に胆汁性腹膜炎を生じた1例 . 日腹救医誌 21 : 1401 1404 ,2001
- 11 . 堀口祐爾, 久保裕史, 竹内文康, 鈴木理恵 他 : 肝癌 : 診断・治療の最前線 画像診断総論 . 癌の臨床 , 47 : 979 986 ,2001

A case report of Hepatocellular Carcinoma associated with cystic formation

Kazuo Matsuyama, Toshiyuki Yagi, Yorihiro Ogata, Toshiyuki Hirose, Masashi Kanoh, Fumio Chikugo, Toshinobu Matsumura, Masayuki Sumitomo, Hitoshi Miki, Shigeharu Takai, Ryozo Fujino, Kazuyoshi Kurogami, Toshifumi Mukaijo¹, and Masamichi Takahashi²

Department of Surgery, ¹Radiology, and ²Histology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

It is said that in hepatocellular carcinoma, necrosis is liable to occur in the center and the percentage of cystic formation is comparatively low, but as we have experienced one case of hepatocellular carcinoma associated with marked cystic formation, we reported it.

The patient was a female aged 70 years. Because general fatigue and anorexia occurred, Abdominal CT test was conducted and hepatic mass was pointed out. Contrast-CT test showed a tumor of 6 cm in diameter in the medial segment of the left lobe of the liver. As the border was stained with arterial phase, the center was not imaged and the tumor was diagnosed as vascular proliferating type hepatic tumor associated with marked cystic change. MRI test showed that the border of the tumor was lobular and part thereof was of septal structure. The tumor was diagnosed as hepatocellular carcinoma associated with bleeding in tumor, hepatic cystadenocarcinoma or hepatic sarcoma. Abdominal angiography showed not only marked vascular proliferation and tumor stain in the area of the middle hepatic artery but also early venous return, and the middle hepatic vein was clearly imaged. The tumor size was 5 × 5 × 4 cm in size and was in contact with the middle hepatic vein but it did not invade the vein. Left hepatic lobectomy was performed. Histopathologically the center of the tumor was cystic with colliquative necrosis. The tumor had the trabecular structure and the tumor cell was consisted of clear cell. The tumor was thus diagnosed as poorly differentiated hepatocellular carcinoma. Postoperative course was good and the patient was discharged from our hospital on the 19th day after operation. At the moment when 19 months have passed since the operation, the patient is alive without any recurrence of carcinoma.

Key words : Hepatocellular Carcinoma, cystic formation, hepatic sarcoma

症例報告

腹膜播種を伴った高度進行胃癌に対する TS-1 による術前化学療法の有用性

松山和男*, 八木淑之, 尾形頼彦, 広瀬敏幸,
加納正志, 筑後文雄, 松村敏信, 住友正幸,
三木仁司, 高井茂治, 藤野良三, 黒上和義,
高橋正倫¹

徳島県立中央病院外科, ¹同病理部

*現 国立高知病院外科

(平成16年4月26日受付)

(平成16年5月10日受理)

腹膜播種を伴った高度進行胃癌に対して, TS-1 を用いた術前化学療法を施行し切除し得た1例を経験したので報告した。症例は60歳の女性。検診の上部消化管透視で胃体中部から幽門部にかけての全周性4型病変を指摘され, 内視鏡検査で低分化腺癌と診断された。CT検査で腹水貯留, 胃壁の肥厚と脾頭部への直接浸潤が認められた。また, 大腸内視鏡検査で回腸にイチゴゼリー状の隆起を認め低分化腺癌と診断され, 播種性転移と診断した。また胸部CT検査で右肺上葉に単発転移を認めた。TS-1 と低用量 CDDP による術前化学療法を3クール施行した。開腹すると腹水はなく, 上行結腸近傍に粟粒大の癒痕が数カ所に認められた。胃幽門部は脾頭部と強固に癒着し癒痕化していた。切除可能と判断し, 幽門側胃切除術(D2), 回盲部切除術(D2)を施行した。病理組織検査では, 筋層の一部に低分化腺癌を認めるのみで粘膜下層に著しい線維化が認められた。化学療法の組織学的効果判定はGrade2であり, por, pMP, INF γ , ly2, v0, pN α (+)であった。また, 回腸には粘膜下層の一部に管状腺癌が認められた。術後2年3カ月で担癌生存中である。

TS-1 は biochemical modulation を利用して開発された経口抗悪性腫瘍剤である。今回われわれは, 腹膜播種を伴った高度進行胃癌に対して, TS-1 を用いた術前化学療法を施行し切除し得た1例を経験したので報告した。

症 例

患者: 60歳, 女性

主訴: 腹痛, 嘔吐

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2001年10月, 検診の上部消化管透視で胃体中部から幽門部にかけての全周性4型病変を指摘され, 内視鏡検査で低分化腺癌と診断された。CT検査で腹水貯留, 胃壁の肥厚と脾頭部への直接浸潤が認められた。また, 大腸内視鏡検査で回腸にイチゴゼリー状の隆起を認め低分化腺癌と診断され, 播種性転移と診断した。また胸部CT検査で右肺上葉に単発転移を認めた。

身体所見: 身長148cm, 体重52kg。腹部に圧痛はなく, 腫瘤を触知しなかった。

入院時検査成績: 貧血を認めたが腫瘍マーカーの上昇はなかった(表1)。

表1. 入院時検査成績

WBC	4500	/ μ l	BUN	17.8	mg/dl
Hb	9.8	g/dl	Cre	0.62	mg/dl
PLT	29.0×10^4	/ μ l	Na	139.4	mEq/L
GOT	15	U/L	K	4.52	mEq/L
GPT	11	U/L	Cl	102.7	mEq/L
TBI	0.6	mg/dl	AMY	87	mg/dl
LDH	188	U/L	PT	11.5	sec
ALP	235	U/L	APTT	27.0	sec
γ -GTP	13	U/L	FIB	286	mg/dl
Ch-E	2041	U/L	AT-	98.0	%
TP	6.8	g/dl	CEA	3.2	ng/ml
Alb	4.1	g/dl	CA19-9	11	U/ml

臨床経過：TS-1 100mg/day 2週連日経口投与後1週休薬とCDDP 20mg/day を day 1, 8 に点滴静注の併用による術前化学療法を3クール施行し、腹水の消失を認めた。副作用は特に認められなかった(図1)。

上部消化管透視所見：胃体中部から幽門部にかけての

壁硬化像はTS-1投与後に改善した(図2)。

胃内視鏡所見：TS-1投与後に腫瘍の縮小を認め、送気による膨らみは良好となった(図3)。

腹部CT所見：腹水貯留は消失し、膵頭部への直接浸潤は不明瞭となった(図4)。

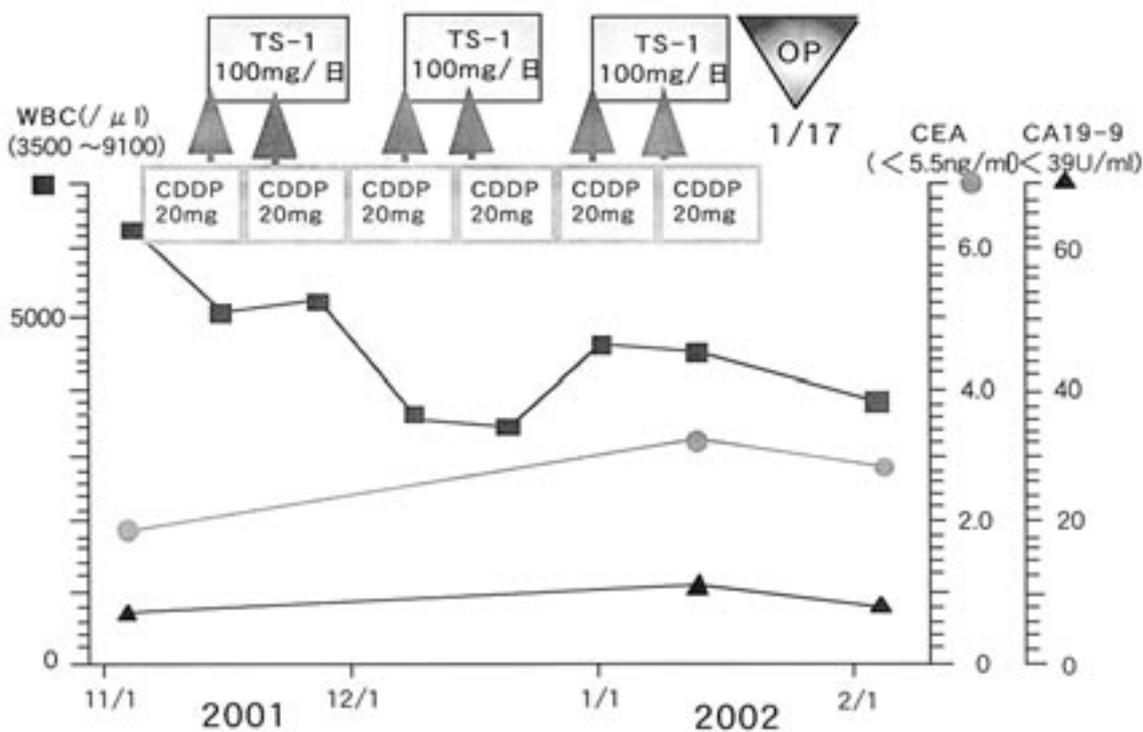


図1 . 臨床経過

TS-1 投与前

TS-1 投与後

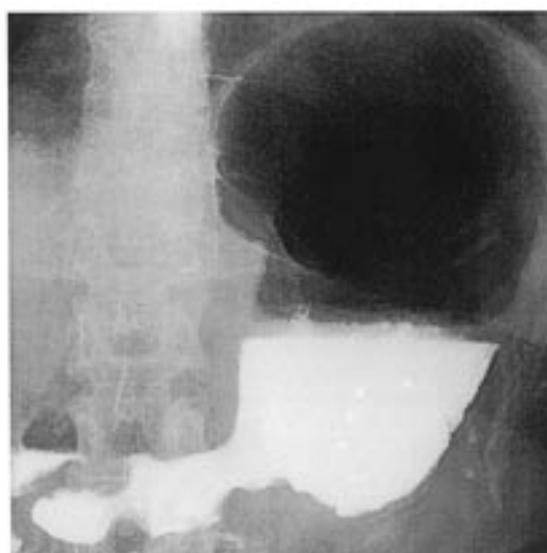


図2 . 上部消化管透視像
胃体中部から幽門部にかけての壁硬化像はTS-1投与後に改善した。

TS-1 投与前



TS-1 投与後



図3．胃内視鏡像

TS-1 投与後に腫瘍の縮小を認め、送気による膨らみは良好となった。

TS-1 投与前



TS-1 投与後

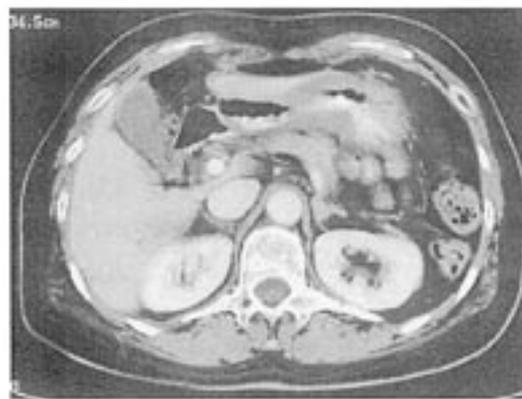


図4．腹部 CT 像

腹水貯留は消失し、膵頭部への直接浸潤（矢印）は不明瞭となった。



図5．大腸内視鏡像

回腸にイチゴゼリー状の隆起を認め（矢印）、低分化腺癌と診断され、播種性転移と診断した。

図6．胸部 CT 像

右肺上葉に単発転移を認めた（矢印）。

大腸内視鏡所見：回腸にイチゴゼリー状の隆起を認め低分化腺癌と診断され、播種性転移と診断した（図5）。

胸部CT所見：右肺上葉に単発転移を認めた（図6）。

以上により、腹膜播種陽性胃癌と診断し、術前化学療法終了後10日目の2002年1月17日、開腹術を施行した。

手術所見：開腹すると腹水はなく、上行結腸近傍に粟粒大の癒痕が数カ所に認められた。胃幽門部は臍頭部と強固に癒着し癒痕化していた。切除可能と判断し、幽門側胃切除術（D2）、回盲部切除術（D2）を施行した。

摘出標本：胃体中部から幽門部にかけての胃壁は著明に硬化し、回腸末端部の潰瘍は癒痕化し不明瞭となっていた（図7）。

病理組織所見：胃体部小彎および後壁筋層の一部に低分化腺癌を認めるのみで粘膜下層に著しい線維化が認められた。化学療法の組織学的効果判定はGrade2であり、por, pMP, INF γ , ly2, v0, pN α （+）であった。また、回腸には粘膜下層の一部に管状腺癌が認められた（図8）。

術後経過：右肺上葉の単発転移巣は不変であり、他に再発はなく、術後27カ月で担癌生存中である。

考 察

近年、胃癌に対する新規抗癌剤TS-1の有効性に関する報告が多数みられるようになってきた¹⁻³⁾。

40~50%といわれる単剤での高い奏効率のみならず^{4,5)}、経口抗癌剤であることから、その簡便性は患者にとって有用な薬剤である。今回われわれは、腹膜播種を伴った高度進行胃癌の症例にTS-1に少量のCDDPを併用することにより、切除し得た1例を経験したので報告した。

TS-1は、5-FUのプロドラッグであるテガフルに5-FU分解酵

素阻害剤ギメスタットと消化管毒性抑制剤オタスタットカリウムを配合した薬剤である^{4,5)}。その高い奏効率から、単剤でも腹水を有する胃癌症例に術前使用し、治癒切除が得られた報告もある²⁾。近年、TS-1の高い有効性とCDDPのbiochemical modulatorとしての効果を期待した治療が試みられ、その極めて高い奏効率が注目されつつある^{6,7)}。今回われわれは、このTS-1・CDDP併用療法を施行し、腹膜播種陽性高度進行胃癌に対しても

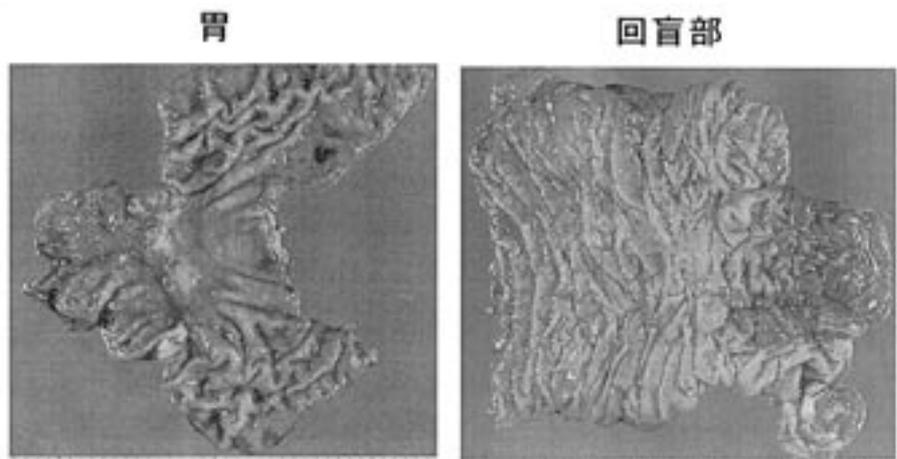


図7．摘出標本
胃体中部から幽門部にかけての胃壁は著明に硬化し、回腸末端部の潰瘍は癒痕化し不明瞭となっていた。

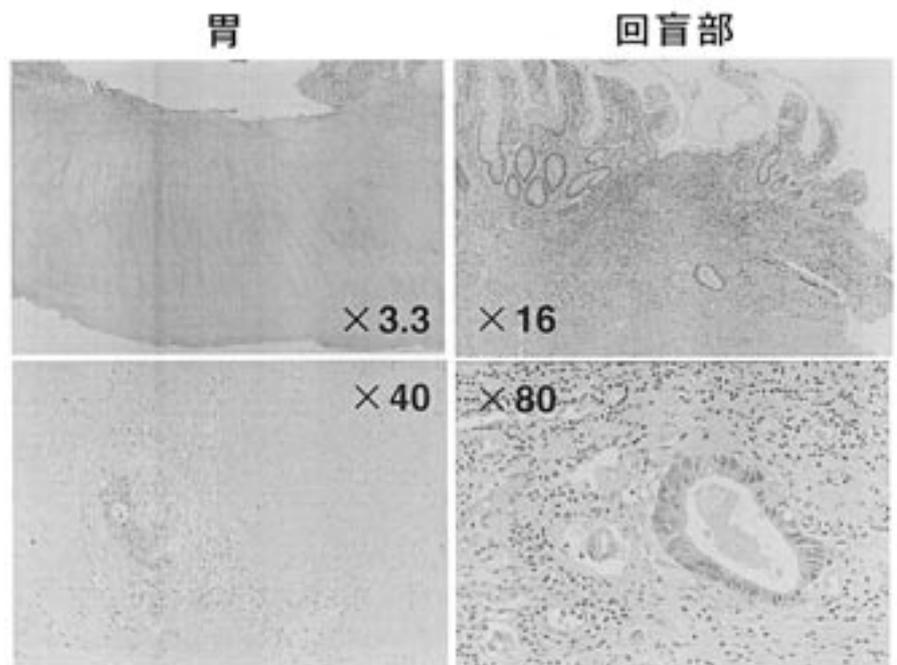


図8．病理組織所見
胃体部小彎および後壁筋層の一部に低分化腺癌を認めるのみで粘膜下層に著しい線維化が認められた（左図）。化学療法の組織学的効果判定はGrade2であり、por, pMP, INF γ , ly2, v0, pN α （+）であった。また、回腸には粘膜下層の一部に管状腺癌が認められた（右図）。

十分な局所コントロールが得られる可能性が示唆された。

TS-1 は経口抗癌剤であるため、通過障害のある患者には使用できないが、治癒切除の望めない高度進行胃癌の化学療法として、今後第一選択になり得ると考えられる。

結 語

腹膜播種を伴った高度進行胃癌に対して、TS-1 を用いた術前化学療法を施行し切除し得た 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

なお、本論文の要旨は第64回日本臨床外科医学会総会（2002年11月，東京）において発表した。

文 献

- 1) 大佐古智文，岡村健二，井上克彦，種子田岳史 他：新規抗癌剤 TS-1 が奏功し切除し得た進行胃癌の 3 例．癌と化療 28：667-683 2001
- 2) 毛利紀章，赤毛義実，早川哲史：TS-1 にて腹水が消失し，根治度 B 切除術が施行可能となった進行胃癌の 1 例．癌と化療 28：999-1002 2001
- 3) 山田育壽子，久保尚士，阿古英次：TS-1 単独投与後に TS-1・CDDP 少量連日併用療法により手術が可能となった再発胃癌の 1 例．癌と化療 29：131-134 2002
- 4) Sakata, Y., Ohtsu, A., Horikoshi, N.: Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. Eur. J. Cancer 34: 1715-1720, 1998
- 5) 前原喜彦，杉町圭蔵，栗原 稔：新規抗癌剤 S-1 の進行消化器癌に対する実際．癌と化療 26：476-485, 1999
- 6) Ohtsu, A., Boku, N., Nagashima, F.: A phase I study of S-1 plus cisplatin (CDDP) in patients with advanced gastric cancer. Proc. ASCO, 20: 165a 2001
- 7) 志摩泰生，堀見忠司，西岡 豊，岡林孝弘 他：腹膜播種を有する高度進行胃癌に TS-1・CDDP 少量併用療法を施行し治癒切除が得られた 2 例．癌と化療 30：2115-2118 2003

Utility of neoadjuvant chemotherapy with TS-1 for advanced gastric cancer accompanied by peritoneal dissemination

Kazuo Matsuyama, Toshiyuki Yagi, Yorihiro Ogata, Toshiyuki Hirose, Masashi Kanoh, Fumio Chikugo, Toshinobu Matsumura, Masayuki Sumitomo, Hitoshi Miki, Shigeharu Takai, Ryozo Fujino, Kazuyoshi Kurogami, and Masamichi Takahashi¹

Department of Surgery, and ¹Histology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

TS-1 is an oral anticancer agent developed by utilizing biochemical modulation. We used TS-1 in neoadjuvant chemotherapy for a patient with highly advanced gastric cancer that was accompanied by peritoneal dissemination. This enabled us to resect tumor.

This patient was a 60-year-old woman. Fluoroscopic upper gastrointestinal series revealed a circumferential, type 4 lesion extending from the middle of the corpus to the antrum. This was diagnosed by endoscopy as poorly differentiated adenocarcinoma. CT showed ascites, thickening of the gastric wall, and direct infiltration into the head of the pancreas. In endoscopy of the large bowel, a strawberry jelly-like elevation was detected at the ileum. This was diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma, and considered a metastatic lesion produced by dissemination. Chest CT showed a single metastasis in the upper lobe of the right lung. We gave her 3 cycles of combined TS-1 and low-dose CDDP for neoadjuvant chemotherapy. On laparotomy, we found that there was no ascites, and miliary scars were present at several sites near the ascending colon. The antrum of the stomach firmly adhered to the head of the pancreas, and scarred. We judged that the tumor was resectable, and performed distal gastrectomy(D 2) plus ileocecal resection(D 2).

In histopathological examination, poorly differentiated adenocarcinoma was detected only on a part of the muscular layer in the lesser curvature and posterior wall of the corpus, and marked fibrosis was observed in the submucosal layer. The effect of chemotherapy was histologically evaluated as grade 2. The tumor was diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma(por) with muscularis propria(mp) lymph invasion 2 (ly 2), vein invasion (v 0) and degree of lymph node metastasis 2(+] n 2 +) Tubular adenocarcinoma was detected in a part of the submucosal layer of the ileum. The patient was alive with cancer as of 27 months after operation.

Key words : advanced gastric cancer, peritoneal dissemination, neoadjuvant chemotherapy, TS-1

学会記事

第12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12回徳島医学会賞は次の3名（今回は医師会から2名）の方々の受賞が決定いたしました。受賞者の方々には第229回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は次号に掲載予定です。

（大学関係者）



氏名：池本 哲也
 生年月日：昭和46年6月16日
 出身大学：徳島大学医学部医学科
 所属：徳島大学大学院バイオヘルスサイエンス研究部器病態修復医学講座臓器病態外科学分野

研究内容：下部直腸癌の術前放射線化学療法による新しい治療戦略

受賞にあたり：

この度は、われわれの研究を徳島医学会賞に選出していただきまして大変光栄に存じます。関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

現在私は、徳島大学医学部器病態修復講座臓器病態外科学分野で消化器外科の研鑽と研究を行っております。下部直腸癌は、術後の局所再発や手術術式により生命予後とQOLを著しく損なう疾患です。われわれは、下部進行直腸癌に対し術前放射線化学療法を行うことで、臨床的および病理学的ステージを改善させ、根治的に低位前方切除を行い、長期的には局所再発制御を目指しました。結果は全ての症例でステージが改善し、低位前方切除が可能でした。特記すべきことは1例で病理学的に腫瘍性病変なしとの結果であった（CR）、また全例で肛門温存

が可能であったことです。局所再発制御は長期的な観察が必要ですが、術前放射線化学療法は局所再発率を減少させ、術後生存率を改善すると報告されており、症例を蓄積し検討したいと考えております。

下部進行直腸癌において、肛門を温存するか否かは、手技的な問題のみならず、根治性と患者のQOLを高めなければならないという課題があります。排便・排尿・性機能等の評価を行いつつ、患者の生命予後と術後の満足度双方を高めるべく、微力ながら精進していく所存でございます。

最後になりましたが、いつも貴重な症例をご紹介いただいております諸先生方に厚くお礼申し上げますとともに、今後ともよろしくご指導くださいますようお願い申し上げます。

（医師会関係者）



氏名：小倉 邦博
 生年月日：昭和23年3月7日
 出身大学：徳島大学医学部医学科
 所属：小倉診療所（泌尿器科）
 研究内容：パイアグラ®の使用経験

受賞にあたり：

この度、第12回徳島医学会賞に選考され、誠に光栄に存じます。

この受賞は、昭和58年小倉診療所開院20周年のよい記念となりました。

小倉診療所は、徳島市の西部地区にあり、泌尿器科外来診療を主として地域医療に貢献してまいりました。

私の学生時代には「妊娠と不能は疾患にあらず」と教えられ、昭和47年に大学卒業後、泌尿器科を専攻し、58年に開業、現在に至っておりますが、性的不能に対する適切な診療・治療が行えず、離婚にまで発展した夫婦を経験するにあたり、男性の性ならびに心の問題に直面し、はがゆい思いを何度か味わいました。

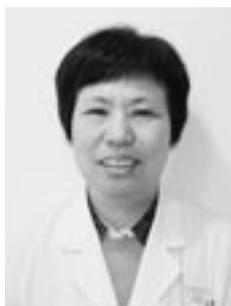
平成11年3月23日に、勃起不全に対する内服治療剤パイアグラ®が発売され、安価で、簡便に勃起効果が得られるようになり、初めて男性の性的不能に一筋の光明を見出しました。

発売日以降5年間に約208名の患者が当診療所を受診し、パイアグラ®服用を希望しました。当初は、パイア

グラ®による死に至る副作用を心配し、治療も手探りの状態でしたが、現在に至ってもなお慎重に投与しております。

今回の受賞を励みに、これからも地域医療にますます貢献したいと思っております。今後もご指導の程よろしくお願い申し上げます。

最後に、私の患者、家族、医療スタッフ、そして、本研究を支援していただいた方々に心から深謝したいと思っております。



氏名：^{あらせともこ}荒瀬友子
 生年月日：昭和24年3月22日
 出身大学：徳島大学医学部医学科
 所属：近藤内科病院緩和ケア
 研究内容：「ホスピス徳島」における癌患者の傍腫瘍性神経症候群の発生頻度とその臨床的意義

受賞にあたり：

この度は第12回徳島医学会賞に選んでいただきありがとうございます。平成14年4月に徳島ではじめての緩和ケア病棟、「ホスピス徳島」が開設され、2年になるうとしています。癌患者の終末期の症状緩和、緩和ケアを行う臨床の現場で多くの方の苦しみをみるうち、下半身麻痺になる患者が意外と多いことに気づかされました。また、意識障害の変動や著しい躁状態の持続などの原因不明の精神症状をきたすものもあり、ホスピスにおける精神神経症状は痛みと同様にQOLを下げる大きな因子であることがわかりました。中には明らかな脳転移、脊椎転移なしに両側下肢麻痺をきたす場合もあり、なぜなのか疑問を持ち原因を探すうちに傍腫瘍性神経症候群が浮かんできたわけです。

この症候群は腫瘍による抗神経抗体の産生によってさまざまな精神神経症状を呈するもので、むしろ悪性腫瘍の初発症状として注目されていて、本邦では末期癌患者における報告はまだありません。最近の欧米の報告ではその頻度は癌全体の約1%といわれています。診断は、原因となる神経系への癌転移なしに神経症状を呈するもので抗神経抗体が血清中に証明されたものとししました。その結果、2002.1.1～2003.7.30に当院に入院した末期癌例120名中、1名に既に同定されている抗Hu抗体、抗VGCC抗体が認められ、まだ同定されていない

抗体が3名に認められました。計4名に抗神経抗体が見つかり、末期癌患者が多く集まるホスピスでは高率に傍腫瘍性神経症候群がみられることがわかりました。

今後、より詳細な臨床検討と抗神経抗体の検索が進めばホスピス病棟での末期癌患者でさらに多くの症例が傍腫瘍性神経症候群と診断されることが考えられます。有効な治療方法はまだ見つかっていませんが、早く治療方法が開発されて終末期患者の苦痛が少しでも緩和できることを願っています。

学会記事

第228回徳島医学会学術集会（平成15年度冬期）
平成16年2月1日（日）：於 長井記念ホール

教授就任記念講演

ストレス制御医学の確立をめざして

六反 一仁（徳島大学大学院医学研究科生体制御
医学講座ストレス制御医学分野）

ヒューマンゲノムプロジェクトも終了し、ストレス応答を調節する多くのストレス関連遺伝子が同定された。これらの研究成果をもとに、すべての生物が備えている環境適応反応としてストレス応答が理解され、その生物学的意義が明らかにされつつある。現在、ストレス応答の研究は、ストレス関連遺伝子とその発現シグナルに焦点をあてた研究が主流である。今後、遺伝子の再構成（スプライシングバリエント）や cap 非依存性のトランスレーションバリエントを介するストレス反応の解明もポストゲノム時代の重要な研究テーマと考えられる。

本講演では、まず、胃の急性ストレス反応をモデルに、視床下部・下垂体・副腎と脳幹部自律神経・副腎髄質を介した熱ショックタンパク質の発現とストレス耐性能の獲得を調節する生体内情報伝達機構を取り上げる。さらに、スプライシングファクターである Tra2-beta のスプライシングバリエントの発現や、FGF2 のトランスレーションバリエントを介した新たなストレス応答の分子機構についても紹介する。

次に、現在、徳島大学の多くの先生方にご指導いただきながら開発を進めているストレス評価用 DNA チップについて紹介する。本 DNA チップは、末梢白血球に映し出される“こころのゆがみ”を捉える新しいバイオ・メンタル技術として、文科省科学技術振興調整費に採択され、21世紀 COE プログラム「ストレス制御をめざす栄養科学」事業の基盤技術の一つとしてその成果が期待されている。独自に設計した1,500の遺伝子を搭載したストレス評価用 DNA チップを用いて、健康人及び精神疾患患者300例の医学的データと遺伝子発現のデータベースを既に構築している。実用化オリゴヌクレオチドチップの開発と平行して、日本人のこころのデータベ-

ス化を行う作業の中で、本遺伝子発現プロファイリング手法を応用することで、従来心理学的視点から漠然と捉えられてきた個人の“こころ”を映し出せることに着目した。本講演では、ゲノム情報学の導入が行われていない“こころ”の領域において、中枢神経と末梢細胞との相互作用のデータベース化、規則性の抽出、相互作用の予測のための情報解析技術とその表記技術のソフト開発などの取り組みを紹介し、21世紀の重要テーマである“こころと遺伝子”を推進する新たな分野への挑戦についても紹介したい。

セッション1

現代の社会・職場環境と睡眠

- 眠りを犠牲に発達する24時間社会 -

座長 森田 雄介（徳島大情報統合医学講座統合
生理学分野）

橋本 俊顕（鳴門教育大学学校教育学部障
害児教育講座）

1. 睡眠の基礎

森田 雄介（徳島大情報統合医学講座統合生理学分野）

昨年、レム睡眠の発見（1953年）にかかわった研究者のゆかりの地、アメリカのシカゴとフランスのリヨンで睡眠の国際学術集会が開催された。レム睡眠が発見されてから50周年を記念しての集会であった。

レム睡眠の発見を契機に、眠りには発現機構の異なるノンレム睡眠とレム睡眠の二種類が存在することから、睡眠研究者は眠りを一様なものと考えた「睡眠の一元説」を捨て、「睡眠の二元説」の立場にたって考えるようになった。レム・ノンレム睡眠は、脳波を中心に眼球運動および筋電図に基づいて定義される。この定義に従えば、恒温性脊椎動物である鳥類以上のヒトを含む哺乳類はほとんどすべてレム・ノンレム睡眠を有するが、魚類、両生類、爬虫類はレム・ノンレム睡眠を有しない。後者の動物種が二種類の眠りを有しないのは、睡眠時に我々のような脳波活動を示さないからである。魚類、両生類、爬虫類に見られる睡眠類似状態は行動睡眠と呼ばれる。レム・ノンレム睡眠を有する動物は、脳の進化した高等動物であると言える。

脳の働きによる眠りが科学的に研究されるようになっ

てから半世紀経ち、最近の脳の機能解明研究の進展とともに暗黒の世界であった眠りの世界にもやっと光があてられるようになりめざましい発展をとげている。家族性致死性不眠症やナルコレプシーの原因遺伝子の発見、時計遺伝子の発見に加えて、遺伝子操作技術の進歩により、睡眠物質の合成酵素や受容体の欠損あるいは過剰発現動物を作成し、それらの動物を用いた睡眠解析など、睡眠を分子生物学的にアプローチする方法が芽生えている。睡眠調節の分子基盤が明らかにされようとしている。従来、睡眠研究はアプリアリに個体レベルでの研究しか対象としていなかったが、ここに至って睡眠の分子生物学的研究が新しい潮流になりつつある。

睡眠は覚醒とともに、我々の行動の基盤であり、生命活動を動と静の両面より交互に、また相補的に支えていて、共に脳によって能動的に調節され、生体を内外の環境に適応させている。

本シンポジウムでは、眠りを犠牲にして発達する24時間社会における、社会・職場環境と睡眠について、各演者に専門の立場から話していただく。最近の調査によれば、日本人成人の5人に1人が何らかの睡眠障害を抱えている。注目すべき点として、日中の過眠、眠気の問題がある。10 - 20代の10人に1人が日中に耐え難い眠気を感じたり、眠ったりして困っている。これは、24時間社会に生活するなかで眠りを犠牲にした結果、多くの人が睡眠不足に陥っていることを意味する。居眠りによる交通事故だけでなく、睡眠不足による昼間の眠気は注意力の低下をもたらす、重大な事故につながる。チェルノブイリの原発事故やスペースシャトル「チャレンジャー号」の事故などもその原因に睡眠障害が絡んでいると指摘されている。JR新幹線運転士の居眠り事故は、我々の記憶に新しいところである。

2. 睡眠と生体リズム

勢井 宏義 (徳島大医学科情報統合医学講座統合生理分野)

生物はその体内に時計を持っており、外的な時間情報のない状態においても、ほぼ24時間周期の生理的活動を維持できる。このリズムは「サーカディアン(概日)リズム」とよばれ、このリズムの発振源「生物時計」は脳の視交叉上核に存在する。睡眠・覚醒、体温、各種ホルモン分泌、血圧など、あらゆる生理学的機構は、この生物時計の支配下にある。ヒトの生物時計は24時間よりも

少し長い(～0.5時間)振動周期を持っているが、網膜からの光情報によって24時間周期に同調している。この光刺激による位相の変化は「位相-反応曲線」によってその特性が示されている。すなわち、生物時計の位相は、夜の前半に光を感受すると後退し、夜の後半に光を感受すると前進するというものである。この性質は、コンビニや塾など、現代の24時間社会におけるリズム機構への弊害を考える際、重要なものとなる。

一方、生物時計の振動メカニズムについては、いわゆる「時計遺伝子」の発見に始まり、分子レベルでの研究が日進月歩で進められている。ほ乳類の場合、clock, bmal1, per1～3, cry1, 2などが主要な時計遺伝子群である。特に、per1, 2は中心的な振動遺伝子と考えられている。clockとbmal1の産物が結合し、核内でポジティブ因子を形成する。ポジティブ因子は、per1, 2のプロモーター部分に結合し、per1, 2mRNAの発現を誘導する。発現したper1, 2mRNAからの産物は、核外においてcry1, 2などの産物と結合しネガティブ因子を形成する。ネガティブ因子は核内に移行し、clock, bmal1 mRNAの発現を抑制する。この転写・翻訳のネガティブフィードバック機構が、サーカディアンリズムを形成すると考えられている。1個の細胞内での振動は、神経ネットワークを形成することによってその振動を増強させ、視交叉上核が示すような強力な振動となる。さらに、視交叉上核からは、睡眠・覚醒、体温などの調節システムへ、神経性あるいは液性の出力機構が存在し、最終的に全身的なサーカディアンリズムが形成される。

それぞれの時計遺伝子を変異させたモデルマウスがすでに作成されており、そのモデルにおける表現系の障害についても研究が進んでいる。また、リズム障害を示すヒトの遺伝子特性についても報告され始めた。今回は、当分野において記録したデータを中心に、基礎研究から見えてくる、生体リズム機構の高次脳機能における重要性について検討したい。

3. 子供の睡眠の現状

橋本 俊顕(鳴門教育大学学校教育学部障害児教育講座)

睡眠・覚醒リズムは体内時計あるいは生物時計といわれる時計機構によりコントロールされている。このような体内時計は睡眠・覚醒リズムだけでなくホルモン分泌、自律神経機能、代謝機能、体温調節機能などのリズムも

コントロールしており、これにより生体は地球の自転による24時間の環境リズムにうまく適応できるように調整されている。

睡眠・覚醒リズムは発達現象が見られ、新生児期、乳児期、幼児期早期にかけて多相性であり、3～4歳ごろにまでに2相性となる。学童になると単相性となり成人と同じとなる。一日の睡眠時間で見ると加齢とともに夜間の睡眠持続時間が長くなり、逆に昼間の睡眠持続時間は短くなり学童では昼寝をしなくなる。睡眠の質的变化としてはレム睡眠が加齢とともに減少し3～5歳で20%となり成人レベルとなる。ノンレム睡眠については加齢による変動は比較的少ない。

睡眠は人の一生の約1/3の時間を占める脳の重要な生理機能の一つであり、脳の休息・修復と身体の休息・修復、成育という2つの機能がある。昔から「寝る子は育つ」と言う諺があるが、子供の成長にとって睡眠時間の確保は大切である。一日に閉める睡眠時間は1970年代では新生児期には18時間前後であり、その後加齢とともに減少し学童期前には10～11時間くらいとなる。学童では9時間30分前後となり、さらに年齢とともに短くなる。最近、大人の生活が夜型化して後方にずれ、それにつれて子供の生活リズムも後方にシフトし、生活リズムに乱れが生じやすくなっている。NHKの国民生活時間調査によると小学生の平日の平均睡眠時間は1970年、9時間23分、1975年、9時間19分、1980年9時間13分、1985年、9時間4分、1990年、9時間3分、1995年、8時間43分となり、減少を続けている。就寝時刻については夜10時半以降に就寝する者の比率が増加しており、子供の生活の夜型化が進んでいる。当然のことながら学校の授業開始時間は変化していないところから、睡眠時間が短くなり慢性の睡眠不足に陥り、生活のリズムが乱れる原因となる。このような慢性の睡眠時間の減少から朝起こさないと起きられない、起きてまもなくである消化器官の活動が悪く朝食が食べられない、頭がぼーっとして元気が出ない、活動性の低下が見られる、イライラしやすい、キレル、授業中にあくびが多い、居眠りをする、ひどければ登校できなくなるなどのことが生じる可能性がある。その他、身体的にも変化が生じる。睡眠時間が短いと血圧が上昇しやすく、内分泌代謝系にも変化が生じ、耐糖能低下、交換神経活動の亢進、視床下部 下垂体 副腎系の機能異常も起こしうる。

このようなことから、夜間の睡眠時間を十分にとることは生活リズムを規則的にし、精神機能・身体機能の健

康の維持、増進に欠かせないものであると考えられる。子供の生活リズムを前方にシフトさせ、早寝早起きの生活習慣を社会に啓蒙し、意識改革することが求められる。

4. 成人閉塞型睡眠時呼吸障害治療の現状について

宇高 二良(宇高耳鼻咽喉科医院)

要旨：本邦には習慣性いびきを呈するものが約1200万人、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者が約200万人存在するといわれている。2003年2月に起こった山陽新幹線の居眠り運転は社会に大きな衝撃を与え、これらの睡眠時呼吸障害という概念を広く知らしめるきっかけとなった。

近年の医療機器の発達、すなわち酸素飽和度測定を中心とする簡易検査法ならびに経鼻的持続気道陽圧療法(nCPAP)は、OSASに悩む多くの患者の発見、治療に役立っている。しかし、簡易検査法単独では上気道抵抗症候群をはじめとして見逃される症例が少なくなく、他方ではnCPAP単独の治療効果は長期的には60%前後と満足のものではない。

診断にあたっては、Epworth sleepiness scaleなどを用いた問診、耳鼻咽喉科的手法による上気道の形態観察、簡易型の睡眠検査など定形の検査に加え、上気道内圧などを含む終夜睡眠ポリグラフも考慮に入れなければならない。また、治療においてはnCPAPばかりでなく、手術治療、口腔装置などの併用療法を行うとともに、減量、アルコール摂取制限、睡眠体位などの日常生活指導が必要である。

セッション2

生活習慣病 - 危険因子 -

座長 土井 俊夫(徳島大病態情報医学講座病態情報診断学分野)

矢田健太郎(徳島県医師会生涯教育委員)

1. 循環器疾患・高血圧を中心に

仁木 敏晴(徳島県立中央病院)

疾病は遺伝要因、外部要因、および生活習慣要因の関わりによって発症するが、食生活、運動、休養、嗜好な

どの生活習慣が大きくその発症・進行に関与している疾患群を総称して生活習慣病とよぶ。

生活習慣病と考えられるものにはいろいろあるが、循環器領域における究極の疾病としては、脳血管障害、虚血性心疾患、大動脈疾患、末梢動脈疾患などが挙げられる。これらはいずれも主に動脈硬化によって引き起こされる疾病である。動脈硬化の発症・進展に係る危険因子には年齢、性別、家族歴の他に、生活習慣が関与するものとしては高血圧、高脂血症、喫煙、糖尿病、肥満、ストレス、運動不足などがある。そしてこれらの危険因子が多く重なる程、相乗的に動脈硬化が発症・進展することが知られている。

この中でとくに高血圧は重要な危険因子の一つとして考えられており、血圧値が高い程、また長く持続する程、脳血管障害や冠動脈疾患が多く発生することがよく知られている。ここでは循環器疾患の危険因子としての高血圧について述べる。

最近の分子生物学的研究によって、高血圧に関連する多くの遺伝子の存在が知られるようになり、本態性高血圧症は複数の遺伝子が関与する多因子遺伝病であることが明らかになってきた。血圧調整系は、互いに拮抗作用や代償作用を有する多くの因子（遺伝因子ならびに環境因子）からなる典型的な複雑系を形成しているが、高血圧はこれら調節系のバランスが崩れることによって発症すると考えられる。

従来から循環器疾患の危険因子として種々なものが知られているが、近年、このような危険因子の多くが同一個人に共存している現象が注目され、多重危険因子症候群という概念が提唱されている。高血圧はこれら多重危険因子症候群に共通した症候である。本症候群の成因論的因子としてインスリン抵抗性が挙げられているが、その発現には過食、肥満、運動不足、食塩過剰摂取などの生活習慣が係わっていることはよく知られている。

近年、多くの有用な降圧薬が開発され、高血圧治療に大いに貢献していることは事実であるが、根本的治療ではない。高血圧に対する遺伝子治療への道が開かれていない現状では、原因的治療としては環境因子の是正が唯一の方法である。事実、生活習慣の改善によって、降圧のみならず、降圧薬の減量、薬物効果の最大化、共存する危険因子のコントロールなど多くの効果が期待できる。

2. 未成年者の禁煙教育と禁煙外来の実効性

加藤 好包（小松島金磯病院）

喫煙は様々な臓器への発ガン性を指摘されているが、その他、生活習慣病の重大な危険因子とも考えられている。男性の喫煙率は少し低下の傾向にあるが、禁煙運動の先進国といわれている欧米諸国の喫煙率を考慮すると、将来、日本の成年男女の喫煙率は30%程度に収束することが予想される。

日本の高校生の喫煙率も30%を超えといわれており、このような未成年者が喫煙を継続すると、約半数が喫煙と関連した疾患により、死亡するといわれている。健康増進法の施行により、わが国でも随分、喫煙に対する認識も変化したように思えるが、タバコの自動販売機の存在や先進国と比較すると、タバコが非常に安く購入できることなど、依然として喫煙大国といえる。

未だ、喫煙が常習化していない未成年者に対する禁煙教育が大切であると考え、小松島市医師会では小松島市内の全中学校、高校生を対象に禁煙教育の機会をいただいております、その方法を紹介します。

また生活習慣病の予防すること、タバコの害を知ってもらうため、金磯病院に禁煙外来を開いて十数年経過したが、受診者数も少なく、禁煙教育の効果については周囲の知人から考慮しても惨憺たるもので、喫煙者に対しては悲観的な思いをしている。

当院では受診者に禁煙教育と、動機づけを維持するためにもニコチンテープの投与を併用し、段階的にニコチンの減量し、依存症から離脱させるようにしている。この3年間における禁煙外来患者の経過観察を行い、その実効性について検討した。

しかし、禁煙外来患者の再来してくれる人は少なく、禁煙教育はなかなか効果の挙げることは困難な非効率的な作業と考えている。

有効な禁煙運動は社会が完全な分煙運動を推進すること、タバコの箱に有害性、薬物依存性を明記させること、不正な手段によりタバコが販売されることにならない程度まで、タバコの値段を上げること、実際に患者の治療にあたる医師が禁煙の勧告をすることであろう。禁煙教育の実効性は喫煙者の熱意により、実を結ぶが、動機づけができていない人には禁煙教育もあまり意味がなく、禁煙教育などに依存する人は効果は期待できず、矛盾を抱えている。

3. 動脈硬化と高脂血症

東 博之（徳島大学大学院医学研究科生体制御
医学講座生体情報内科学分野）

動脈硬化症の4大危険因子の一つである高脂血症に対しては、スタチン、フィブラート、レジン、プロブコール、ニコチン、などを用いた薬物療法が有効である。これらの中で最もコレステロール低下作用が強力で、かつEBMとして確立された薬剤はHMG-CoA還元酵素阻害剤のスタチンである。現在本邦におけるスタチン市場は約3000億円であるが、この医療費が高コレステロール血症患者の治療効果にとって十分な値であるか、また今後この市場の推移を見る上でも我々が行っている高脂血症治療の現状と問題点を把握しておくことは極めて重要である。そこで我々は、四国高脂血症スタディーを立案・実施した。このスタディーから明らかになったことは、冠動脈疾患に対する一次予防、二次予防が必要な患者で血中コレステロール値の測定が成されていた割合が極めて低い(15~30%)、薬物療法が必要な一次予防、二次予防の患者において高脂血症治療薬投与が成されている割合も極めて低い(30~40%)、冠危険因子を有し冠動脈疾患に対する一次予防が必要な患者において、LDLコレステロール値の管理が成功している割合は40~50%である、既に冠動脈疾患を発症し二次予防が必要な患者において、LDLコレステロール値の管理が成功している割合は20~30%と極めて低い、という事実である。即ち、動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版でのカテゴリーB3, B4, Cといった特に高脂血症の厳重な管理が必要とされる患者群において、約50%の患者のLDLコレステロールレベルは高値のまま治療が不十分であることが明らかになった。

それでは、どこまでLDLコレステロール値を下げればいいかに関しては、未だ決定的な成績はない。これまで、LDLコレステロール値を125mg/dl以下に低下させてもそれ以上にイベント抑制効果は期待できないと報告されてきた。しかし、最近のHeart Protection Study (Lancet2002, 360: 7 - 22)やASCOT-LLA (Lancet2003, 361: 1149 - 1158)は、冠危険因子を多く有する高リスク患者においてはLDLコレステロール値を77mg/dlあるいは87mg/dl程度に低下させることにより心血管イベントをそれぞれ24%および36%低下させることを明らかにしている。即ち、カテゴリーB3, B4, Cといった特に高脂血症の厳重な管理が必要とされる患者群におい

ては、LDLコレステロール値を80mg/dl程度にまで低下させた方がいいのかもしれない。

さらに、スタチンの多面的心血管保護作用も明らかにされ、LDLコレステロール低下作用以外の機序による心血管イベント抑制作用も注目されており、この作用についても説明したい。

4. 糖尿病

野間 喜彦（徳島大学病院検査部）

徳島県は人口10万人対の糖尿病による死亡率が9年連続日本一となっています。私のところにも、マスコミや企業から、徳島県の糖尿病死亡率についての問い合わせが多く寄せられてきます。しかし、残念ながら、徳島県における糖尿病の実態調査は不十分で、徳島県における糖尿病死亡率が本当に高いのか、また、糖尿病死亡率が高い原因は何かという疑問を説明するに足る資料は不足しています。不十分ながらも本県で実施された糖尿病の実態調査では、糖尿病発症の危険因子、糖尿病患者数、糖尿病治療状況などのすべての項目で、他県と比べて少なくとも優れている項目はなく、死亡率日本一が正しいかはさておいても、徳島県の糖尿病死亡率が高いことは間違いないと考えられます。

糖尿病では、合併症による生活の質の低下が問題となります。糖尿病による死亡率が高いということは、合併症による死亡率が高いということであり、合併症が高率に存在することを示唆し、すなわち、生活の質が低下した人が多いということを意味しています。

糖尿病による死亡率の低下、生活の質の低下の予防のためには、糖尿病発症の予防を目的とする1次予防、糖尿病発症を早期診断し、早期治療を行なう2次予防、糖尿病発症後の慢性合併症の進展を予防する3次予防のそれぞれについての対策が必要であると考えられます。

私たちは、徳島県糖尿病医会、徳島県糖尿病療養指導士会、日本糖尿病協会徳島県支部の事務局を担当し、徳島県における糖尿病の1次予防、2次予防、3次予防の各段階に介入すべく努力をしておりますが、今後のさらなる努力が必要であると痛感しています。

今回は、徳島県の現状に照らし合わせて、何をどう改善していくべきか、新たに何がなされるべきか、日頃の私の考えを述べさせて頂きたいと思っております。

徳島県における糖尿病による死亡率を低下させ、糖尿

病による生活の質の低下を減少させることは、一朝一夕にできることとは思えませんが、長期間にわたる耐えざる努力によって達成できるものと信じております。そのためには、少なくとも、徳島県の医療界全体の協力とコンサルサスが必要であります。

医療に関わるすべての方々に、1次から3次までの糖尿予防に対するご理解とご協力をいただけるようお話をさせて頂きたいと存じます。

ポスターセッション

1. 下部直腸癌の術前放射線化学療法による新しい治療戦略

池本 哲也, 宮谷 知彦, 金本 真美, 矢和田裕子, 倉橋 三穂, 安藤 勤, 寺嶋 吉保, 三宅 秀則, 田代 征記 (徳島大臓器病態外科学分野) 生島 仁史 (同放射線医学分野)

下部直腸進行癌は肛門縁からの距離および局所リンパ節転移によって根治的切除を目指す目的にしばしば腹会陰式直腸切断術が選択され恒久的人工肛門の造設を余儀なくされる。今回我々は、下部直腸進行癌に対して術前放射線化学療法を施行し、臨床的かつ病理学的病期を後退させ、根治的に低位前方切除術を行い得た数例を経験したので、当科の現在までの成績と比較しつつ、文献学的考察を加えた上で報告する。

症例は平成15年に当科で手術された下部直腸進行癌7例。肛門縁からの腫瘍の距離は5cmから9cmであった。5例に術前に40Gyの放射線照射と5-FU300mg/m²/日を5投2休で4クール投与を行なった。放射線化学療法を施行した全ての症例で大腸ファイバー上腫瘍の肉眼的形態は縮小し、2例においてCT, MRI上リンパ節腫大も検出不能となり、他臓器浸潤が疑われた1例において浸潤臓器との境界は明瞭となった。放射線化学療法を施行した全例で開腹手術が施行された。放射線化学療法が手術操作に影響をあたえることはなかった。照射の影響を考慮し、2例で一時的人工肛門の造設を行った。術後は全例で際たる合併症も認めなかった。病理学的検索では遠隔転移のある1例を除く4例においてD>dであり、治癒切除が得られたと考えられた。Main tumorに明らかなdown stagingが得られたと考えられた症例は5例中3例であった。術前放射線化学療法導入前の下部直腸癌症例の恒久的人工肛門造設率は66%であり、放射線化学療法の導入により括約筋温存術式が増加している。

当科においては腫瘍の下縁がRbに達する直腸癌で深達度MP以上、リンパ節転移N1(+)以上は術前放射線化学療法の適応としている。経験した5例中3例においてはMain tumorと局所のリンパ節を縮小させ、根治的切除と肛門を温存が可能であった。文献学的には、術前放射線化学療法は局所再発率を減少させ、術後生存率を改善すると報告されており、下部直腸癌の新しい治療戦略になってきている。超低位直腸癌は腹会陰式直腸切断術となる症例が多いが、術前放射線化学療法を導入することによって超低位前方切除(肛門管吻合や肛門外吻合)が行われる症例が増加する可能性も高い。今後長期予後や、術後の肛門機能の解析が進めば、放射線化学療法を先行して行い、低位前方切除を行なう当科の方法は下部直腸癌の標準的治療となるものと考えられる。実際の臨床経過等、症例別に提示する。

2. 摂食促進物質オレキシンとグレリンの生殖機能に対する影響の検討

清川麻知子 (徳島市民病院産婦人科) 松崎 利也, 尾形 理江, 岩佐 武, 清水 扶美, 田中 尚子, 苛原 稔 (徳島大女性医学分野)

摂食調節機構と生殖機能は密接に関連しており、最近発見された摂食促進物質オレキシン(ORX)とグレリン(GHR)は視床下部においてGnRHのパルス状分泌を抑制し、LH分泌を抑制することが報告されている。今回我々はORX, GHRを急性および慢性的に脳室内投与し、性周期に与える影響を検討した。方法は、1)急性投与実験:両側卵巣摘出後の成熟雌ラットの第3脳室内にORX-A 3nmol, GHR 1nmol, 生理食塩水を単回投与し、投与2時間後の摂食量、投与30分後の血清LH濃度、LHパルス状分泌を検討した。2)慢性投与実験:脳室内に14日間持続的にORXA(3nmol/日)とGHR(250pmol, 2.5nmol/日), 生理食塩水を投与し、摂食量と累積体重、性周期の観察を行った。急性投与実験では、ORX群, GHR群の摂食量は対照群に比し有意に多く、平均LH値, LHパルス状分泌の頻度も有意に低かった。また慢性投与実験では、GHR群は有意な摂食量増加と体重増加を認め、ORX群でも同様の傾向が見られた。一方、腔スミアの周期性は保たれており、性機能は維持されていると考えられた。よって摂食制限で観察される慢性的な性機能抑制は、摂食促進物質GHRまたはORXの単独作用では起こらず、摂食制限時に生理的に変動す

る複数の因子の総合的作用で発現するものと考えられた。

3. 勃起不全治療薬『パイアグラ』の使用経験

小倉 邦博（小倉診療所）

性的不能は医療法上疾病として認められていなかった為、泌尿器科医でさえ、その診断と治療は困難であった。

平成11年3月23日『パイアグラ』が発売され、生活改善薬として全て自費診療にて処方可能となった。医師側には説明責任を負わされ、患者には自己責任下で使用する事とされた。

平成15年11月までに195例の投与経験を得た。その患者背景と投与前の健康状態、投与前後における性的改善度の比較などについて検討を行ったので発表する。

4. 前立腺肥大症患者におけるアピシヨット錠の臨床効果発現時期の検討

小倉 邦博（小倉診療所）

【目的】国際前立腺症状スコア（I-PSS）を指標として、前立腺肥大症（BPH）に伴う排尿障害に対するナフトピジル（アピシヨット錠）の効果発現時期を検討した。

【対象】BPHに伴う排尿障害と診断され、I-PSSが8点以上の症例を対象とした。

【方法】ナフトピジルとして食後25～75mgを原則6週間経口投与した。I-PSSを患者自身で問診表に記入し、I-PSSの点数が投与前に比べ、0.75倍以下に減少した日を効果発現日とした。

【結果】有効解析症例数は35例、年齢は41～73歳（平均59.7歳）であった。ナフトピジル投与により、I-PSSは、投与前17.0から3日後11.5、7日後9.8、2週後7.3、4週後6.4および6週後6.9へとそれぞれ有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。ナフトピジルの効果発現日の中央値は6日（25%値は3日、75%値は14日）であった。そして、3日後までに効果が発現したのは35例中17例（48.6%）であり、7日後までに効果発現した症例を累積すると23例（65.7%）であった。I-PSSの各項目に関しても、投与2週間までにいずれも有意な改善効果が認められた。効果発現時期に影響を及ぼす要因について調べたが、明らかな相関関係を示す因子は認められなかった。

【結語】ナフトピジルの効果発現時期は各症状で若干の差はあるが、投与2週後までには大半の症例で認められることが示唆された。

5. ヒトSOX15の機能に関する研究

閻 洪涛, 新家 利一, 陳 剛, 木下 桂午, 梅野真由美, 佐藤 陽一, 中堀 豊（徳島大分子予防医学分野）

梅野真由美（徳島大保健学科）

背景）ヒト精巢決定因子 SRY（sex-determining region on Y）はヒト性決定の鍵を握る遺伝子であるが、その機能的は明らかとなっていない。今回 SRY が属する SOX ファミリーのメンバーである SOX15 と性分化関連遺伝子の発現との関連について検討した。

方法及び結果）

最初にヒトセルトリー細胞様の性質をもつ NT2/D1 細胞株が SOX15 が発現するか否かを RT-PCR 法を用いて検索した。その結果 SOX15 は NT2/D1 細胞において発現していることが明らかとなった。次に GFP-SOX15 融合タンパク質発現ベクターを構築した。NT2/D1 細胞株に導入し、GFP-SOX15 の細胞内局在を検討したところ、この融合タンパク質は核に局在することが明らかとなった。さらに MIS および claudin11 のおのおののプロモーターをホタルルシフェラーゼに結合したコンストラクトを作成し、SOX15 過剰発現下で各プロモーター活性を測定した。MIS プロモーターに対しては殆ど影響はなく、claudin11 プロモーター活性については、コントロールと比較して2.5倍程度の活性の増加が認められた。考察）ごく最近、他の研究者からの報告によって SOX15 は精巢において SRY の発現直後よりその発現が亢進することが報告された。SOX15 と性分化関連遺伝子との関連を解析した報告は現在までなく、我々の報告が最初である。

6. 当院における植え込み型除細動器（ICD）の使用経験

移植後の臨床成績および本治療の問題点

宮島 等, 日浅 芳一, 大谷 龍治, 宮崎晋一郎, 友兼 毅, 小倉 理代, 尾原 義和, 尾形 竜郎, 鈴木 直紀, 弓場健一郎, 高橋 健文, 細川 忍, 岸 宏一（徳島赤十字病院循環器科）

背景および目的：1999年に第1例目のICD植え込みを施行して以来、当院ではこれまで計24例に使用した。症例の蓄積により植え込み成績と臨床経過を追跡し、本治療における問題点を検討する。

結果： 適応となったのは全例心室頻拍である。基礎心疾患は陳旧性心筋梗塞16例、心筋症5例、心サルコイ

ドーシス1例, Brugada 症候群1例, 特発性心室頻拍(弁置換術後で弁輪部起源)1例であった。植え込みは全例局所麻酔下でおこない, 除細動閾値測定時のみ短時間静脈麻酔を使用することで, 低心機能症例にも安全に施行可能であった。平均術時間は2時間(1.5~3.5時間)で, 術中合併症は認めなかった。ペースングリードはスクリーインタイプを使用しているが, 心房リードによる慢性期穿孔が13例中3例(1例のみ心タンポナーデ発症)に発生し, dual chamber タイプで2例(8%)に誤作動を生じた。植え込み後に実質作動を認めたものは6例(25%)にとどまっており, アミオダロンの併用によって不整脈のコントロールは比較的良好であった。経過中心不全のために3例, 心筋梗塞再発によって1例が死亡した。植え込み適応と判断した3例が社会的制限(車の運転)を理由に拒否して薬物治療を行っている。

結論: ICD は心内膜電極の使用で短時間で安全に植え込みが可能であるが, 心不全の改善効果がなく, 次世代の両室ペースング機能付き ICD の認可が待たれる。現在の診断プログラムでは dual chamber タイプを使用しても誤作動の予防は完全でなく, 社会的制限に対する対応も含めて解決すべき問題点が残されている。

7. 高用量ドブタミン負荷心エコー法による左室心筋虚血の質的評価

吉岡 隆文(徳島大医学科4年)

田畑 智継, 田中 英治, 原田 顕治, 木村恵理子, 楠 完治, 河野 智仁, 若槻 哲三, 西角 彰良, 野村 昌弘, 伊東 進(徳島大臓器病態治療医学分野)

高用量ドブタミン負荷心エコー法(DSE)は, 非侵襲的に心筋虚血を検出する方法として用いられている。また, 近年開発されたストレイン映像法(TSI)は心筋局所壁運動の定量的評価法である。我々は, TSI法を用いて左室心筋の虚血部位と非虚血部位における, DES施行時の用量による壁運動の変化を詳細に検討した。対象はシンチにて左冠動脈病変が疑われた16例である。傍胸骨左室短軸断面におけるカラー組織ドプラ断層図を, ドブタミン5, 10, 20, 30 μ g/kg/min投与下で記録し, 前壁および下壁領域における収縮期最大ストレイン(Strain)をオフライン解析した。5例は前壁および下壁のいずれにおいてもドブタミンの増量により Strain は次第に増加し, 「虚血なし」と判定された。一方, 11

例は後壁における Strain は用量依存性に増加したが, 前壁における Strain はコントロール時(0.52 \pm 0.30)に比べて一時的に増加するものの(0.73 \pm 0.23), その後のドブタミン増量により有意に減少したことから(0.23 \pm 0.09), 「虚血あり」と判定された。虚血ありと判定された部位では肉眼的には必ずしも壁運動異常を認めなかったが, 有意な冠動脈狭窄病変の存在が示唆された。TSI法は視覚的な壁運動評価に比べて, より定量的に心筋虚血を検出する方法と考えられた。

8. ストレインイメージング法を用いたドブタミン負荷心エコーの検討

田中 英治, 田畑 智継, 原田 顕治, 木村恵理子, 楠 完治, 河野 智仁, 若槻 哲三, 西角 彰良, 野村 昌弘, 伊東 進(徳島大臓器病態治療医学分野)

背景: 低用量ドブタミンストレスエコー(DSE)法は, 心筋 viability を非侵襲的に検出する方法として一般に用いられ, また高用量 DSE 法は, 冠動脈病変を非侵襲的に検出する方法として一般に用いられている。一方, ストレイン映像法(TSI)は, 心臓全体の運動や牽引の影響を受けるという従来の組織ドプラ法の欠点を解決するために開発された。

目的: 低容量および高用量ドブタミン負荷心エコー(DSE)法施行時に TSI を併用することにより, 心筋虚血を定量的に評価すること。

方法: 陳旧性心筋梗塞症例で, シンチグラフィーにて viable な心筋の存在が示唆された16例および負荷シンチグラフィーで虚血が疑われた14例に対して, それぞれ低容量および高容量 DSE 法を施行した。各用量において, 1) 米国心エコー学会の16分画を含む断層図から壁運動スコア(WMSI)を計算した。2) 心尖部四腔断層図におけるカラー TDI を記録し, TSI より得られた収縮期最大ストレインおよび収縮期ストレインレートを比較した。

結果: ストレイン映像法のシンチグラフィーに対する感度は, 低容量および高容量 DSE でそれぞれ94%および93%であった。

結論: 低容量および高用量 DSE 法にストレインイメージング法を適用することで, 心臓全体の運動や牽引の影響を受けることなく左室収縮能を定量的に, 感度よく検出することが可能であった。

9. ヘパリンコファクター は高齢者における新規動脈硬化抑制因子である

栗飯原賢一，東 博之，赤池 雅史，高森 信行，金川 泰彦，藤村 光則，吉田 智則，橋詰 俊二，加藤みどり，山口 普史，池田 康将，加藤 修司，松本 俊夫（徳島大生体情報内科学分野）
栗飯原賢一，六反 一仁（同ストレス制御医学分野）
荒瀬 友子，近藤 彰（医療法人若葉会 近藤内科病院）

（目的）ヘパリンコファクター（HC）は傷害血管においてトロンピン作用を阻害する作用を有することから、HC 活性は動脈硬化防御に関わっていることが推察される。今回我々は HC ，動脈硬化進展抑制における臨床的意義の有無を明らかにすることを目的とした。

（方法）近藤内科病院を受診した心血管系リスクを有する高齢者306名（男性154名，女性152名，平均69.1±11.4歳）を解析対象とした。血漿 HC 活性と頸動脈の最大プラーク厚（MPT）の相関の有無につき単回帰解析及び多変量解析で検討した。

（結果）年齢・性を補正した単回帰解析では， $Lp(a)$ ，HbA1c，糖尿病歴が有意に MPT と正の相関を示した。一方 HDL コレステロールと，HC 活性は負の相関を示した。多変量解析の結果，年齢が最大の危険因子であり，男性， $Lp(a)$ ，糖尿病歴も有意な危険因子であった。他方，HDL コレステロールと HC 活性の2因子が有意な MPT の抑制因子であったが，HC 活性の MPT 抑制に対する寄与度は HDL コレステロールよりも強力であった（HCII $P < 0.001$ ，HDL コレステロール $P < 0.05$ ）。

（結論）HC は，高齢者において，独立した新規の動脈硬化抑制因子であることが，明らかとなった。更にその動脈硬化抑制作用は HDL コレステロールを上回ることが示唆された。

10. 学校と連携した小児生活習慣病医療介入

勢井 雅子，田中 久子，棟方 百熊，湯浅 京子，新家 利一，中堀 豊（徳島大分子予防医学分野）
中津 忠則（徳島赤十字病院）
横田 一郎（徳島大小児医学分野）
河野 知弘，馬原 文彦，古川 一郎，鈴江 襄治（徳島県医師会）
多田 繁行（徳島県教育委員会体育保健課）

徳島県医師会生活習慣病対策委員会は徳島県下の小中学校において平成15年度より春の学校検診で尿糖陽性であった子，肥満度50%以上の子に対して学校より通知し，手上げにより決定した医療機関へ受診することを勧めている。

尿糖陽性者は学校医，かかりつけ医で簡易ブドウ糖負荷試験を受ける。二次医療機関は耐糖能異常，糖尿病の疑いがあれば三次医療機関（徳島大学小児科等）を紹介する。結果報告書は匿名で委員会が収集し，個別アプローチ班にて集計，分析を行っている。平成15年10月現在，尿糖精密検診報告は34名分，うち正常11名，腎性糖尿15名，耐糖能異常5名，糖尿病3名である。

平成15年3月，全小中学校に徳島県版標準体重を用いた肥満度判定シートを配布した。平成14年度の体格調査において50%以上の高度肥満児数（小児肥満の健康管理システム対象者）は約1400名であり，小児肥満精密検診報告は平成15年10月現在，389名である。検査結果，指導内容について分析し，フィードバックのため報告する。

耐糖能異常，小児肥満の外來は継続した生活指導が重要であり，今後も医療機関でのフォローアップおよび学校との連携強化を図っていく。

11. Virtual reality による幻覚体験が気分及ぼす影響

大蔵 雅夫（徳島文理大学大学院臨床心理学）

【はじめに】幻聴や幻視などの幻覚は統合失調症患者に出現することが多いが，客観的な症状であるために幻覚に基づいた不安や恐怖は他者に理解されがたかった。しかし，最近の Computer Technology の進歩によって virtual reality を応用した幻覚の疑似体験が可能となった。そこで本研究では，健常者に幻覚を疑似体験させ，気分とくに不安の変化を測定することができたので報告する。【対象と方法】本実験への参加に同意した臨床心理学専攻の大学院生20名を対象とした。幻覚の提示は「virtual hallucination」(ヤンセン・ファーマ株式会社)

を用い、幻覚を約5分間体験させた。この装置は Motion Tracker および Face-Mounted Display を使用して、CG により幻視を、イヤホンからのステレオ音声により幻聴を擬似体験させることができる。被験者は実験前後と1週間後の3回(7名は実験前と1週間後の2回)にわたって、State-Trait Anxiety Inventory(STAI)を施行し、1週間後にTVゲームの経験や本実験と関連した夢の頻度などについても調査した。【結果と考察】状態不安(Tスコア)については、実験前から既に上昇していた不安(40.5±8.8)は幻覚体験直後(44.9±11.5)に上昇傾向を示し、1週間後(36.2±8.9)には有意に低下した。一方、特性不安では有意な変化はみられなかった。状態不安の変化の大きさはTVゲームの開始年齢、幻覚体験に関する夢の頻度などとは関連性はみられず、その他有害な事象も認められなかった。

12. 緩和ケア病棟における心理検査の実施について

中川 裕貴, 西牧 利浩, 渡部 明子, 大蔵 雅夫(徳島文理大学大学院臨床心理学)

荒瀬 友子, 近藤 彰(近藤内科病院)

[はじめに] 人生の最期を、その人らしく生きることを援助するのが緩和ケアである。緩和ケアにおいては、疼痛など身体症状についての報告は数多くあるが、患者の心理面についての報告は少ない。そこで本研究では、終末期にある患者の心理状態を明らかにするために、心理検査を個別に実施すると同時に、緩和ケア病棟において心理検査を実施する意義についても調査した。

[対象と方法] 緩和ケア病棟入院中で、かつ同意が得られた患者19名(73.2±14.07歳)を対象に、患者への負担が少ないSTAIとバウム・テストを実施し、告知・未告知、性別などと心理検査所見(STAIの状態不安・特性不安の得点、バウム・テストの形式分析・動態分析)との関係について検討した。一部のケースでは繰り返し測定した。また病棟スタッフに対して心理検査の活用に関するアンケートを行った。

[結果と考察] 未告知患者よりも告知患者の方が、男性患者より女性患者の方が不安度が高かった。繰り返し測定できた3名では、経過に伴って不安が高まる傾向が見られた。また、心理検査を通して思い出などが吐露されるケースが多く見られ、心理検査がコミュニケーション・ツールとしての機能を果たすことが分かった。アンケートの結果、多くの病棟スタッフが患者との関わりに

戸惑いを持ちながらも、心理検査所見を活用できていない現状が明らかになった。発表当日は対象患者数をさらに増やして報告する予定である。

13 「ホスピス徳島」における癌患者の傍腫瘍性精神神経症候群の発症頻度とその臨床的意義

荒瀬 友子, 近藤 彰, 谷田 典子, 富永恵美子, 加藤 修司, 川井 尚臣(医療法人若葉会 近藤内科病院 ホスピス徳島)

栗飯原賢一(徳島大ストレス制御医学分野)

大蔵 雅夫(徳島文理大学人間生活部人間福祉学科)

桜井 えつ(住友医院)

田中 恵子(新潟大学医学部脳研究センター神経内科学分野)

ホスピス病棟での癌末期患者においては様々な精神神経症状がみられ、頻度は一般内科病棟の患者より多く見られる。原因の一つとして傍腫瘍性精神症候群がある。その発症頻度は欧米では1%程度であるが本邦ではまだ検討されていない。当院ホスピス病棟での傍腫瘍性精神神経症候群の有無と頻度を検討した。

2002年1月から2003年7月に当院入院の末期癌患者120名について検討した。腫瘍の転移および浸潤によるものではなく、また薬剤の影響および感染によるものではない原因不明の精神神経症状がみられた患者について臨床的検討を行い患者血清を用いて抗神経自己抗体を検討した。

末期癌患者120名中、原因不明の精神神経症状のみみられた患者は4名で、頻度は3.3%であった。症例1, 58歳男性, 小細胞癌+脳炎・イートンランバート症候群, 抗Hu抗体など既知の抗神経抗体陽性。症例2, 81歳女性, 肺癌+脳炎, 症例3, 69歳女性, 子宮癌+躁状態, この2症例では抗原未同定の抗神経組織抗体陽性。症例4, 70歳男性膵臓癌+意識障害 非特異的抗体陽性であった。症例1, 2, 3は確実な傍腫瘍性精神神経症候群であり, 症例4は疑い例であった。

当院ホスピス病棟での傍腫瘍性精神神経症候群の発症頻度は3.3%と欧米の報告より頻度が高く, この症候群を正確に診断することが今後の末期癌患者の治療・ケアに重要であると考えられる。

14. 宇宙フライトによって増加するアトラクチン遺伝子の解析

浅野間友紀, 二川 健, 平坂 勝也, 近藤 茂忠, 六反 一仁, 岸 恭一 (徳島大栄養生理学講座)
池本 円, 武田 伸一 (国立精神神経センター・神経研究所)

無重力環境は生体にさまざまな影響を及ぼす。中でも無重力による骨格筋の萎縮は代表的なもののひとつである。そこで無重力による筋萎縮のメカニズムを解明するために、実際にスペースシャトルに搭載した宇宙フライトラットの萎縮した骨格筋の遺伝子発現の変化をDNAマイクロアレイ法によって解析した。数多くの遺伝子の発現レベルが宇宙フライトにより変動したが、その中でも発現が著明に増大した新規骨格筋分泌蛋白質アトラクチンに着目した。

アトラクチンは膜貫通型と分泌型のアイソフォームが存在し、膜貫通型アトラクチンは毛色やエネルギー代謝の調節を行っていることが既に報告されている。ラット骨格筋では主に分泌型アトラクチンが発現している。この筋分泌型アトラクチンは宇宙フライトだけでなく絶食、坐骨神経切断によりその mRNA の発現が増大した。分泌型アトラクチンを COS7 細胞に強発現させると、メディアム中に放出され長期間蓄積することが分かった。現在この分泌されたアトラクチンが脂肪細胞や筋細胞の遺伝子発現に影響を及ぼさないか検討中である。これらの実験を通して筋肉から分泌されたアトラクチンにはホルモン様作用があり、エネルギー代謝の調節や摂食の調節に関わっている可能性を考察する予定である。

15. 不完全型 Heerfordt 症候群の 1 症例

竹内 伸司, 青野 純典, 矢野 聖二, 西岡 安彦, 谷 憲治, 曾根 三郎 (徳島大分子制御内科学分野)
中村 克彦, 武田 憲昭 (同耳鼻咽喉科学分野)

【症例】62歳男性【主訴】左上腕部の皮下腫瘍
【既往歴】50歳時にC型肝炎【現病歴】平成15年8月初旬頃より微熱が続いていた。8月29日に右顔面神経麻痺が出現した。当院耳鼻咽喉科でmPSLにて加療されたが、1ヶ月で約8kgの体重減少認め、また左上腕部の皮下腫瘍に気づき増大傾向があったため、精査目的に当科紹介され入院した。【現症】左上腕部に径約3cmの腫瘍を触知。右表情筋麻痺、味覚麻痺あり。額のしわ寄せ不能。【臨床経過】CTで縦隔・肺門部リンパ節腫

大, Ga シンチで集積亢進 (左上腕, 縦隔, 両側肺門, 両側大腿, 左臀部), 気管支肺胞洗浄液中のリンパ球 CD 4/8 上昇 (11/3), 両側虹彩炎, 左上腕部皮下腫瘍生検で非乾酪性肉芽腫を認めたことから顔面神経麻痺を合併したサルコイドーシス (Heerfordt 症候群) と診断した。右顔面神経麻痺に対して PSL (20mg 連日経口投与) を開始した。皮下腫瘍は徐々に縮小し, 2 週後には顔面神経麻痺はほぼ完全に回復した。【考察】Heerfordt 症候群はサルコイドーシスの一亜型であり, ぶどう膜炎, 耳下腺腫脹, 顔面神経麻痺の 3 徴に微熱を伴った完全型と, 3 徴のうち 2 つと微熱を伴った不全型に分類される。本症例は Heerfordt 症候群の不全型と診断されたが, 顔面神経麻痺の鑑別診断においてサルコイドーシスの可能性を念頭に置く必要性を示唆する貴重な症例と考えた。

16. 脊髄小脳変性症に伴う予測的姿勢調節の減弱

北岡 和義, 漆原 良, 勢井 宏義, 森田 雄介 (徳島大統合生理学分野)

中村 和己, 梶 龍兒 (同神経情報医学分野)

動作に伴う身体動揺や重心変化を予測的に抑えるために、動作開始以前より姿勢筋の活動が変化する一連の現象は予測的姿勢調節 (anticipatory postural adjustments; APAs) と言われている。運動失調を伴う神経疾患における APAs の先行研究については、片麻痺 (Slijper et al. 2002) やパーキンソン病 (Latash et al. 1995, Aruin et al. 1996), 脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration; SCD, Timmann and Horak 2001) などが報告されている。その多くは APAs の減弱を報告しているが、SCD においては APAs には健常者との明らかな差は認められず、SCD における APAs への影響は少ないとしている。しかし先行研究において用いられた踏み出し動作は主動作と姿勢調節の分離が難しいため、疾病による影響が明らかになりにくかったことが考えられる。そこで本研究では、先行研究とは異なる動作課題である上肢挙上動作を主動作とする APAs を SCD 患者と健常者間で比較することにより SCD が APAs に与える影響の再検討を行った。その結果、健常者群と比較して SCD 群において APAs の減弱が認められた。従って、APAs の出現には小脳および脊髄が重要な役割の一端を担うことが示唆された。

17. シェーグレン症候群の涙腺炎に対する抗 CD4 抗体点眼療法の開発

林 勇樹, 安友 康二 (徳島大生体防御医学分野)
林 勇樹, 塩田 洋 (同視覚病態学分野)
石丸 直澄, 新垣理恵子, 林 良夫 (徳島大歯学部口腔病理学)

(目的) シェーグレン症候群 (SS) は、涙腺、唾液腺へのリンパ球浸潤と組織破壊を特徴とする難治性自己免疫疾患である。治療として、全身への免疫抑制剤投与等が挙げられるものの、重篤な副作用が問題である。そこで我々は、SS 涙腺炎に対する特異性の高い局所療法の開発を目的として、抗 CD4 抗体点眼投与の SS モデルマウス涙腺炎に対する治療効果を検討した。

(方法) 生後 3 日目に胸腺摘出した NFS/sld マウスに 2 週間または 4 週間連日、抗 CD4 抗体を点眼投与した。コントロールとしてラット IgG 点眼投与群を置いた。その後経時的に涙液量測定、病理組織学的検査、FACS による所属リンパ節細胞及び脾細胞表面マーカーの解析を行った。また、SS の自己抗原である α -fodrin に対する血清自己抗体を ELISA により測定した。

(結果・考察) SS モデルマウスに抗 CD4 抗体を点眼投与した群では、コントロール群と比較して、涙腺において炎症所見の著明な改善が見られた。また、頸部リンパ節の CD4 陽性 T リンパ球上の CD4 4 等の T リンパ球活性化マーカーが低下していた。更に、 α -fodrin に対する血清自己抗体も抗 CD4 抗体投与群で低下していた。つまり、SS モデルマウスに抗 CD4 抗体を点眼投与することで、比較的特異的に涙腺炎が抑制されることが明らかとなり、今後の臨床応用の可能性が示唆された。

18. クラドリピンとブスルファンを用いたミニ移植

- 臨床研究の紹介と症例呈示 -

後藤 哲也, 尾崎 敬治, 一宮 理子, 橋本 直子,
藤野 修 (徳島赤十字病院血液科)

同種造血幹細胞移植は、術前処置の化学療法や放射線療法と移植された同種リンパ球を介した抗腫瘍免疫により、難治性悪性腫瘍の根絶を期する治療法である。しかし、通常の前処置は大量の抗癌剤・放射線を用いるため、その毒性によるリスクが高く、若年者で全身状態が良好な少数の症例にのみ適応が限定されてきた。最近、同種免疫反応による抗腫瘍効果の優位性を示唆する事実が次々と明らかになり、同種造血幹細胞移植を成功させる

ためにはドナー由来の細胞 (造血幹細胞とリンパ球) を十分に定着させることが最も重要であるとの認識が高まってきた。この考え方に基づいて登場した、いわゆるミニ移植は、強力な免疫抑制作用を有するもののその他の臓器毒性が少ないクラドリピンなどのプリン誘導体を用いることで、従来の術前療法と比較しレジメン関連毒性を軽減した、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植術と定義されている。臓器毒性が少ないことから、従来の骨髄破壊的移植が適応とならない 50 歳以上の高齢者や、心臓・肝臓などの重要臓器障害のある患者、2 回目以降の移植患者がミニ移植の対象になりうる。当施設ではこの新たな移植法の臨床開発を進める目的で、国立がんセンター中央病院を中心とした多施設共同研究に参加している。今回、徳島県での同種移植成功例としては最高齢に属すると思われる、57 歳のハイリスク骨髄異形成症候群の一例を呈示し、本研究の意義を紹介する。

19. The Characteristics of Mortality in Tokushima Prefecture

Indriani, Masako Sei, Yutaka Nakahori (Department of Human Genetics and Public Health, Graduate School of Proteomics, The University of Tokushima)

OBJECTIVE: The aim of this study was to describe the trend and geographical distribution of mortality based on it causes in Tokushima Prefecture at year 2000.

METHOD: Standardized Mortality Rates (SMR) by sex was calculated to identify geographical difference in mortality. These SMR were compared using Spearman correlation coefficient.

CONCLUSION: It was found as follows; (1) the hypertension and pneumonia occurred uniform at all region of Tokushima Prefecture (2) the death caused by hypertension was not uniform at all region but it had high value of SMR of female at the occurred region (SMR max is 20.65 for male and 9.49 for female) (3) correlation analysis showed that the hypertension relates to person income, average age and population density/ km^2 (Spearman coefficient correlation: 0.394, 0.394 and 0.399, $p < 0.01$). Furthermore, the change of the mortality from previous years also discussed.

20. 院内感染拡大防止のための接触可能性者の特定の試み

片山 貴文，森口 博基（徳島大医・歯学部附属病院医療情報部）

新型コロナウイルスなどの感染拡大防止のための有効な手段は、迅速に接触者を特定して隔離することである。しかしながら本院では、毎日2,000名を超える患者や医療スタッフが活動しており、接触の組み合わせは膨大で手作業で解明することは困難である。そこで、重大な院内感染が生じた場合に、迅速に接触者を特定できる仕組みの構築を試みた。

構築にあたり、人との接触の観点から、各オーダー情報の中に記録されているスタッフ情報の存在について調査した。その結果、1日あたり医師17,000件、看護師40,000件、薬剤師2,000件、コメディカル他500件の情報が記録されていることが分かった。また、オーダー別では、看護36,000万件、共通14,000件、処方3,000件、注射3,000件、検査1,000件、入院1,000件であった。

以上のように、各種のデータベースの中に散在している状況では、迅速に利用できないため、1つのデータベースへの集約を行った。また、このデータベースを簡単に操作するための道具として、ボタン型の画面を通じてデータの絞り込みができる市販ソフトを用いた。接触可能性者を特定する情報は、院内感染の発生時期や場所、患者といった一次感染源の情報などであるが、この仕組みを使えば、莫大な情報の中から迅速にデータの絞り込みが可能になる。今後は、実際に感染リスクの低減や早期の感染拡大防止がどこまで可能になるのか、有効性を明らかにしたいと考えている。

21. 徳島大学病院における臨床試験支援体制

- 治験外来の現状について -

西矢 昌子，中西 りか，宮本登志子，井村 光子，有内 和代，泉 美也子，須崎 友紀，山上真樹子，浦川 典子，石澤 啓介，伏谷 秀治，久次米敏秀，高松 典通，東 博之，三宅 秀則，松崎 健司，影治 照喜，新井 英一，寺尾 純二，楊河 宏章，苛原 稔（徳島大学病院臨床試験管理センター）

最近、治験は地域の中核病院が果たすべき重要な業務の一つとなっている。本院では、平成11年に治験管理センターを開設し、治験実施の支援基盤を拡充しており、その一環として、被験者サービスの点からより良い診療環境の提供が重要な因子との考えのもと、平成13年10月から外来棟に治験外来（室）を設置し、被験者および担当医師の便宜を図っている。そこで、その現状について報告する。

治験外来のより良い活用を考えるため、被験者および診療科医師にアンケートを行ったところ、被験者は治験に参加することで特別な扱いを受けることに関しては肯定的であり、通常の診療時間よりは、治験のために別に診療時間を設定すること（特別枠診療）を望んでいるという結果が得られ、また、診療科医師も特別枠診療には肯定的であった。そこで現在、2名の治験コーディネーター（CRC）が治験外来（室）に常駐し、診療科医師との連携を図りながら治験患者の特別枠診療を進めている。一方、医師によっては特別枠診療は時間等の制限により困難な場合があるという現状も示唆されたことから、診察の待ち時間等を利用し、CRCを通じて新しい治療や食品についての情報などの提供も開始している。

今後は現在構想中の地域医療機関と連携した治験実施における情報提供等の面からも、治験外来を有効に活用して治験環境基盤の整備をさらに進めていく予定である。

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, Lymp and Lymphoid Tissue, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass ,1971; 西丸和義, 入沢宏 (訳): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京 ,1982 ,pp .190 209

掲 載 料

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

フロッピーディスクでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1 . Mac を使う方へ

- ・ ソフトはマックライト, ナイスライター, 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 , μ , 等), 数字 (括弧のついた数字 (1) , 丸で囲んだ数字, 等), 単位 (ml , mm , 等) は青色で囲んでください。
- 3 . 斜体の場合はアンダーラインを, 太字の場合は波線のアンダーラインを青色で引いてください。上付きの文字は上開きのくさび (cm^2), 下付きの文字は下開きのくさび (H_2O) を青色で書いてください。
- 4 . 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

四国医学雑誌

編集委員長： 松 本 俊 夫

編集委員： 上 野 淳 二
梶 龍 兎
馬 原 文 彦
安 友 康 二

太 田 房 雄
佐々木 卓 也
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 Fusao OTA
Ryuji KAJI Takuya SASAKI
Fumihiko MAHARA Takayo MATSUZAKI
Koji YASUTOMO

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60巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円 (郵送料共)

平成16年5月15日 印刷

平成16年5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