

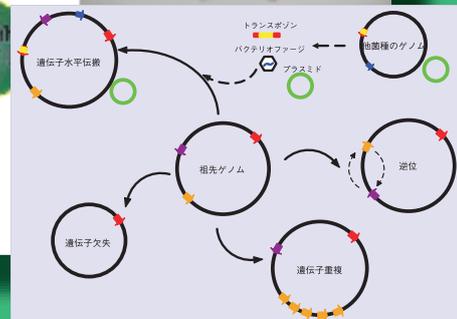
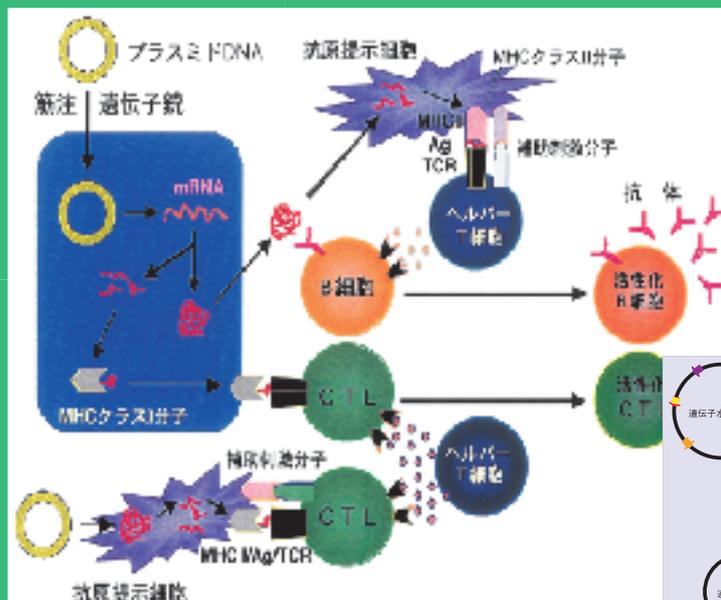
# 四国医学雑誌

第60巻 第5,6号 (平成16年12月20日)

*SHIKOKU ACTA MEDICA*  
Vol. 60, No. 5,6 (December 20, 2004)

特集:最近の医療における感染症対策と研究の進歩

- 1 最近話題の感染症 -ゲノム解析から臨床まで-
- 2 院内感染



徳島医学会

Tokushima Medical Association  
Tokushima, Japan

# 60巻5, 6号

## 目次

### 特集：最近の医療における感染症対策と研究の進歩

#### 1：最近話題の感染症 - ゲノム解析から臨床まで -

巻頭言 .....	安友康二 馬原文彦 ...	111
SARSの基礎と臨床 - 院内感染対策を中心に - .....	西岡安彦他...	112
インフルエンザウイルスの感染感受性を決定する生体内因子群と その作用機序からみる新たな治療・予防への展開 .....	奥村裕司 ...	118
細菌ゲノムシーケンス .....	桑原知巳 ...	124
ワクチン開発の新戦略と今後の方向性 .....	岸原健二 ...	133

#### 2：院内感染

巻頭言 .....	近藤裕子 片岡善彦 ...	140
院内感染対策への取り組み - リスクマネジャーの立場から - 行政の立場から .....	宮川操 ...	141
院内感染と病院・医師の注意義務について - 最近の裁判例の分析から - .....	坂東淳 ...	145
.....	田中浩三 ...	148

#### 総説：

人工呼吸管理と肺損傷 .....	西村匡司 ...	155
------------------	----------	-----

#### 原著：

大気浮遊粉塵中の1 - ニトロピレン及びベンゾ(a)ピレンの季節変動に 関する研究 .....	藤井正信 ...	160
--	----------	-----

#### 原著：第13回徳島医学会賞受賞論文

性分化と精子形成機構に対するプロテオミクスからのアプローチ .....	佐藤陽一他...	168
徳島高血圧・糖尿病 study - 高血圧・糖尿病合併例に関する臨床的検討 - .....	西内健他...	172

#### 症例報告：

多彩な臨床所見と複数の症候群を合併した興味ある稀な1例 ...	三谷裕昭 ...	179
---------------------------------	----------	-----

#### プロシーディング：第13回徳島医学会賞受賞論文

ナトリウム依存性リン酸トランスポーター a型(NaPi-IIa)の 副甲状腺ホルモン(PTH)による調節機構 .....	梨木邦剛他...	185
---	----------	-----

#### 学会記事：

第13回徳島医学会賞受賞者紹介 .....	佐藤陽一 梨木邦剛 西内健 ...	187
第229回徳島医学会学術集会記事(平成16年度夏期) .....		189

#### 雑報：

第16回徳大脊椎外科カンファレンス .....		205
-------------------------	--	-----

四国医学雑誌総目次(平成16年)

投稿規定

# Vol .60 , No 5 , 6

## Contents

### *Special Issue :*

1 . Recent advance of infectious diseases : from genomics to clinical medicine	
K. Yasutomo, and F. Mahara : Preface to the Special Issue .....	111
Y. Nishioka et al : Basic and clinical aspects of severe acute respiratory syndrome (SARS) : infection control in Tokushima University Hospital .....	112
Y. Okumura : Host cellular factors, which determine the susceptibility of influenza virus infection : the application of antiviral compounds to prevention and treatment. ....	118
T. Kuwahara : Determination of whole DNA sequences of bacterial genomes .....	124
K. Kishihara : New vaccine development strategies .....	133
2 . Hospital infection	
H. Kondo, and Y.kataoka : Preface to the Special Issue.....	140
M. Miyagawa : Preventive measures for infection control in Tokushima University Hospital -views of a risk manager- .....	141
M. Bando : The hospital infection control in the Tokushima Prefecture .....	145
K. Tanaka : Responsibility for medical malpractice on nosocomial infection -by analyzing judicial precedents for past ten years- .....	148

### *Review :*

M. Nishimura : Ventilator-induced lung injury .....	155
---	-----

### *Originals :*

M. Fujii : Study on the seasonal variations of 1-nitropyrene and benzo(a)pyrene in airborne particulate matter (APM) .....	160
Y. Sato, et al. : Proteomics approach for the mechanism of sex determination .....	168
T. Nishiuchi, et al : Tokushima hypertension and diabetes study -current status of hypertension and diabetes treatment in Tokushima- .....	172

### *Case Report :*

H. Mitani : A rare case to complicate with various clinical symptoms and multiple syndromes...	179
--	-----

### *Proceeding :*

K. Nashiki, et al : Translocational regulation of type IIa sodium-dependent phosphate transporter by parathyroid hormone.....	185
--	-----

---

## 特集 最近の医療における感染症対策と研究の進歩

### 1 : 最近話題の感染症 - ゲノム解析から臨床まで -

---

#### 【巻頭言】

安 友 康 二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部先端医療創生科学講座生体防御医学分野)

馬 原 文 彦 (徳島県医師会生涯教育委員)

感染症は医療現場で最も頻回に遭遇する疾患であります。大半の場合は抗生物質等によりコントロールは容易です。しかし、免疫不全時の感染症や、多剤耐性菌に対しての治療はしばしば難渋します。更に、SARSに代表されるように新興・再興感染症の氾濫が人類を脅かしつつあります。そのような現状をふまえて、予期せぬ感染症に対してどのように医療現場は対処すべきか、既知の感染症に対しての予防あるいは治療法開発はどのような方向に進むべきか等について議論することは非常に重要であると考え、今回の特集を組みました。

SARSは中国を中心に流行し、日本への侵入が懸念されましたが現在までのところ日本国内での感染者は確認されていません。しかし、医療サイドとしてはSARS患者が発生したときの対処法を整えておくことは非常に重要です。そこで、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部の西岡安彦先生に、台湾でのSARS対策の視察をふまえて、徳島県におけるSARS対策の現状について報告して頂きます。

インフルエンザは毎年流行する感染症ですが、インフルエンザ脳炎による死亡例の報告、あるいは鳥インフルエンザの流行により一段と注目されている感染症です。インフルエンザワクチンによる予防効果は不確定であり、抗インフルエンザ薬についても耐性の増加が懸念されています。そのような現状をふまえて、インフルエンザワクチンあるいは次世代の抗インフルエンザ薬の開発の可能性について、徳島大学分子酵素学研究センターの奥村裕司先生に概

説して頂きます。

ヒトゲノムプロジェクトとともに、各種の微生物のゲノムプロジェクトも進行し、プロジェクトの遂行のためには各国で多大な研究費がつき込まれています。すでに全ゲノムが解読された微生物もある一方で、現在進行中のものもあります。この微生物ゲノムプロジェクトの現状とはどのようなものか、将来的にその成果がどのように医学へと還元・応用されるのかについて、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部の桑原知巳先生に、報告して頂きます。

感染微生物に抗するためには、ワクチンを開発して、発病を予防することが最も理想的です。しかし、さまざまな理由でワクチン開発が困難な微生物が存在しています。最近の医学研究により、新たな視点からのワクチンの開発が研究レベルで進行しています。そのワクチン開発の現状および問題点について、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部の岸原健二先生に解説して頂きます。

人類は感染微生物に抗しながら、あるいは共存しつつ進化を遂げてきたと考えられています。爆発的に進歩したと言われる現代の医療を持ってしても、感染症は人類の生命を脅かす強力な敵であり続けています。感染症を撲滅することは夢物語かもしれませんが、少なくとも感染症に対抗するできる限りの策を考案し実践することは、医療に携わる人達にとって目の前に横たわっている課題であり、この特集がその一助になればと思っています。

**特集 最近の医療における感染症対策と研究の進歩****1: 最近話題の感染症 - ゲノム解析から臨床まで -****SARS の基礎と臨床 - 院内感染対策を中心に -**西岡安彦<sup>1)</sup>, 東桃代<sup>1)</sup>, 香川征<sup>2)</sup>, 曾根三郎<sup>1)</sup><sup>1)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部先端医療創生科学講座分子制御内科学分野, <sup>2)</sup> 徳島大学病院長

(平成16年10月22日受付)

(平成16年11月4日受理)

## はじめに

2002年11月中国広東省で発生した重症急性呼吸器症候群 (SARS: severe acute respiratory syndrome) は, 香港, 中国, 台湾などを中心に世界中に感染が拡大し2003年7月までに8098例の患者と774例の死亡が報告された<sup>1)</sup>。航空機等の移動手段の発達した現代社会においては, 人の移動を介して世界中に感染症が広がる危険性が存在するが, まさにその危険性を実証した初の感染症となった。また当初の中国に見られたような情報公開の遅れが致命的な結果をもたらすことも明らかとなった反面, WHO (世界保健機構) による世界的な情報収集と渡航延期勧告の発令, 感染対策情報の伝達等により制圧された経緯から国際的な協力体制の重要性が示された。

一方 SARS 感染者の多くが医療従事者であったこと, すなわち院内感染の形で感染が拡大したことは SARS 感染症の大きな特徴であり院内感染対策の徹底が SARS 制圧の鍵となった。徳島大学病院においても, SARS が未知の感染症であった2003年4月から徳島県の唯一の入院対応病院として SARS 感染対策を進めてきた。本稿では現在までに明らかとなった SARS に関する知識を整理するとともに徳島大学病院での取り組みを中心に SARS に対する院内感染対策について報告する。

## 1. SARS コロナウイルスと臨床像

2003年3月12日の global alert 発令後, 1ヵ月足らずのスピードで SARS の原因ウイルスが同定され WHO によって4月16日, SARS コロナウイルスと発表された。間もなく全遺伝子構造解析が発表され, 従来より知られていた3種のコロナウイルスとは異なるウイルスであることが明らかとなった<sup>2,3)</sup>。さらに, ウイルスの安定性に関するデータから今まで知られているヒトコロナウイ

ルスが環境中では3時間で失活するのに対して, SARS コロナウイルスは室温で最低1~2日間, 下痢便中では最高4日間生存することが示され, 感染対策の重要性が再認識された。SARS 感染者は2~10日間の潜伏期間後, 発熱, 悪寒, 戦慄, 頭痛, 筋肉痛などのインフルエンザ様症状で発症し, さらに3~7日で乾性咳嗽や呼吸困難などの呼吸器症状が出現する。80~90%の症例が1週間をピークに改善するが, 10~20%で重症化し人工呼吸が必要となる。死亡率は全体で約10%とされるが, 高齢者 (65歳以上) では50%と高い。また, 糖尿病や慢性肝炎の基礎疾患を有する者は重症化しやすい。香港やカナダからの報告によると38以上の発熱はほぼ100%に見られ, 乾性咳嗽も80~100%で下痢も比較的多い症状である。検査所見では, リンパ球減少が特徴的であるとされている。しかし SARS 固有の臨床所見はなく, WHO は表1のように, 疑い例 (suspect case) および可能性例 (probable case) を定義し症候群サーベイランスを行った。日本においては SARS 患者との接触歴, SARS 伝播地域への渡航歴が鑑別診断において重要となる。結果的に, このサーベイランスが SARS 患者のスクリーニングに効果的に働き SARS 終息に大きく貢献した。胸部画像所見は, インターネット上で香港の Prince of Wales Hospital から患者数名の写真が掲載されており, 不整形のすりガラス陰影, 浸潤影を呈し, 胸水, リンパ節腫大はまれとされている<sup>4)</sup>。

診断には, ウイルス分離, polymerase chain reaction (PCR) などの遺伝子診断法, 血清抗体価の測定の3種類の検査が利用できる。迅速性からは PCR が優れているが感度 (60~70%) に問題があり陰性の場合には SARS を否定する根拠とはならない。一方, 抗体価の測定は特異性が高いが迅速診断には役立たない (発症10日目以降で検出可能)。近年, PCR 法より簡便で陽性率が高い LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法が開発され

表1 SARSの「疑い例」と「可能性例」の診断基準

<p>疑い例 (Suspect case)</p> <p>1. 2002年11月1日以降に発症して受診し、以下の項目を満たす者:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高熱 (&gt; 38 )</li> <li>・ 咳嗽, 呼吸困難</li> <li>・ 発症前10日間に、以下のうちひとつ以上の曝露の既往:           <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SARSの「疑い例」か「可能性例」と close contact (密接に接触)</li> <li>・ 最近 SARSの地域内伝播があった地域への旅行歴</li> <li>・ 最近 SARSの地域内伝播があった地域に居住</li> </ul> </li> </ul> <p>2. 原因不明な急性呼吸器疾患で2002年11月1日以降に死亡し、病理解剖が行われていない者で且つ、発症前10日間に、以下のうちひとつ以上の曝露の既往:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SARSの「疑い例」か「可能性例」と close contact (密接に接触)</li> <li>・ 最近 SARSの地域内伝播があった地域への旅行歴</li> <li>・ 最近 SARSの地域内伝播があった地域に居住</li> </ul>	
<p>可能性例 (Probable Case)*</p> <p>「疑い例」で</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 胸部レントゲン写真において肺炎の所見又は呼吸窮迫症候群 (RDS) の所見を示す者</li> <li>2. SARS コロナウイルス検査のひとつ以上で陽性となった者</li> <li>3. 病理解剖所見が RDS の病理所見として矛盾せず、はっきりとした原因がないもの</li> </ol> <p>除外規定 他の診断で疾病が完全に説明される時は、その患者は SARS 症例から除く。 *その後、「疑似症患者」とも呼ばれている。 (WHO: 2003年5月1日)</p>	
	(WHO: 2003年5月1日)

応用が期待されている。

現在のところ SARS に対して有効性が確立された治療法はないが、一般にステロイドが使用されている<sup>5)</sup>。当初ウイルス肝炎治療薬のリバビリンが頻用されたが、効果は否定的である。その他、グリチルリチン、インターフェロン、抗 HIV プロテアーゼ阻害剤などの有効性が *in vitro* レベルで報告されている。ステロイドパルス療法は患者の酸素吸入期間を短縮し胸部 X 線上の浸潤影の広がりを軽減すると報告されている<sup>6)</sup>。現在ワクチン開発が多方面から急ピッチで進められており動物実験レベルでは中和抗体の産生を確認でき、中国では臨床試験段階にある。

## 2. SARS に対する院内感染対策 - 徳島大学病院での取り組み -

2003年3月下旬、徳島大学病院が徳島県下で唯一の SARS 対応病院に指定され、SARS 疑い患者の診療および院内感染対策を進めることとなった。当時はまだ SARS の原因も不明であり、SARS 対策の情報も少なく具体的な対応策の作成に困難を極めた。5月9日に厚生労働省主催で SARS に関する医療機関に対する講習会が東京で開催された。その場で基本的な SARS 情報に加えて、適切な感染対策を行うことにより SARS 院内

感染を阻止できたベトナム・バクマイ病院に関する詳細な情報が得られ、これらの情報を基に徳島大学病院の院内感染対策に踏み出した。

院内では、個人防護用具 (PPE: personal protective equipment) をどうするか、外来での SARS 疑い患者への診療はどこで行うか、入院の場合どこへ入院させその搬送経路は? など患者対応から対策を始めた。一方、ベトナム、台湾などでは放射線技師、事務職員にも院内感染者が発生していることからも理解できるように、医師、看護師ばかりでなく病院職員すべてに対して感染対策に関する知識、マニュアルが必要とされる点が SARS 感染症の大きな特徴である。その後、電話対応、外来トリアージ (外来での事務対応を含む)、入院陰圧個室と搬送経路、院内連絡網、PPE と着脱法、検査検体の提出法などのマニュアル化を行い、院内での講習会を行った。当初外来での対応において発生した様々な問題点から、わが国においては「要観察例」(渡航歴はあるが症状が症例定義を満たさないもの) が設けられ、図1のような対応が提案された。一方、SARS 流行時には自治体レベルでの取り組み、地域医療機関の協力体制が重要であり、われわれも徳島県下の呼吸器内科医による SARS ネットワーク会議を設立し、情報の共有と院内感染対策整備に関する検討を重ねた。SARS の感染経路は接触感染、飛沫感染が主と考えられているが、最近

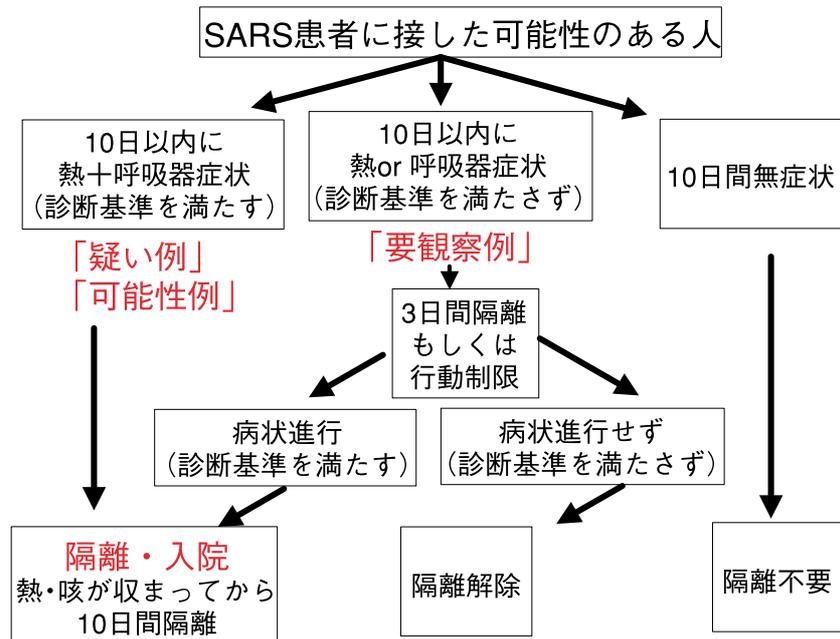


図1 SARSが疑われる人に対する対応図（CDC マニュアルを引用一部改変）



図2 徳島大学病院における SARS に対する PPE

空気感染を示唆するデータも示されており<sup>7)</sup>、標準予防策に加えて接触感染、飛沫感染、空気（飛沫核）感染対策が必要とされている。従って入院には陰圧個室、医療従事者は、手袋、ガウン、N95マスク、ゴーグル、フェイスシールドの着用が推奨されている（図2）。SARSは

下気道症状が出現する時期に感染性が非常に高く注意が必要である。入院対応病院では呼吸不全をきたすような重症患者を担当する場合も十分に想定されることから、空気感染対策を含めた PPE とともにその着脱にも習熟しておく必要がある。一方、患者には飛沫拡散を防ぐた



### *Fever screening center*



### 台北市立和平病院

*Taipei Municipal Heping Hospital*



### 台北榮民総病院

*Taipei Veterans General Hospital*

図3 台湾のSARS 対応病院に設置された fever screening center

めサージカルマスクを装着していただくことも重要である。

2003年9月12~14日、台湾のSARS 対応病院視察に国立国際医療センターの岡 慎一先生らとともに参加した。7月5日、WHO からSARS 制圧宣言が出され、台湾においても既にSARS 患者がいないう状況下ではあったが、台北市内には数日前までSARS と戦ってきた名残りがいたるところで感じられた。台北市内では院内感染の発生で最初に閉鎖された市中心部の台北市立和平病院と郊外の巨大な台北榮民病院のSARS 対策の現状について視察した。特に市中心部の和平病院では、院内感染で閉鎖後20日間という短期間に120床のSARS 専用陰圧個室病棟が10億円をかけて整備されたもので、改めてSARS の脅威の大きさを示していた。さらに、両病院とも院外にプレハブ式のfever screening center を設け、PPE を装着した医療従事者が発熱患者のスクリーニングに当たっていた(図3)。地域内でSARS 患者が多数発生した場合には、徳島県においても迅速なfever screening center の設置が必要であることを示した。

2003年冬季を前に徳島県の対応も進み、11月には県下13のSARS 初期対応病院と大学病院以外に県立中央病院が入院対応病院に指定された。同時にSARS 搬送用の陰圧式患者移送装置(トランジット・アイソレーター)の購入、保健環境センターでのSARS ウイルス

検査体制の整備等も行われ、現在の徳島県SARS 対応マニュアルがほぼ完成された。さらに、最近徳島県立中央病院にSARS 専用入院対応施設が設置され徳島県主導でより充実したSARS 対策が準備されている。

#### おわりに

幸いなことに昨年冬から現在に至るまで、中国において数名のSARS 患者が確認されたが大規模な流行には至らず経過している。一方、わが国ではSARS 患者は発生していない。近隣のアジア諸国で多くの患者が発生した中で日本人患者が発生しなかったことには何か特別な理由があるのかもしれない。疫学的には、SARS の自然界での宿主は本当にハクビシンか?、小児のSARS 患者が少なく重症例も少ないのはなぜか?などの疑問点が残されている。また、治療面ではワクチン開発と有効な治療法の開発が今後の課題である。現在に精力的にワクチン開発が進められているが、実際にワクチンが使用できるまでには数年が必要と考えられており、臨床の現場においてはSARS 感染対策が最も重要であることには変わりがない。アジアを中心としたSARS の発生は世界中の人々に恐怖を与えたが、同時に感染対策に対する認識が急速に高まり、一般病院レベルまで院内感染対策が浸透する結果となった。このような感染対策の整備

は、SARS ばかりでなく鳥インフルエンザなどの新興・再興感染症に対する準備となったのも事実であり、SARS を契機に高まった院内感染対策に対する意識を継続し、今後もさらに充実させていく努力が必要である。

## 謝 辞

台湾の SARS 対応病院を視察する機会を与えていただきました国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター臨床研究開発部長の岡 慎一先生ならびに徳島大学病院における SARS 院内感染対策を共に進めていただいた濱 佳子前感染対策師長をはじめ関係の方々に感謝いたします。

## 文 献

- 1 ) Peiris, J.S.M., Yuen, K.Y., Osterhaus, A.D.M.E., Stohr, K.: The severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* ,349 : 2431 2441 2003
- 2 ) Rota, P.A., Oberste, M.S., Nix, W.A., Campagnoli, R., *et al.*: Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* ,300 : 1394 1399 2003
- 3 ) Marra, M.A., Jones, S.J.M., Astell, C.R., Holt, R.A.: The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* ,300 : 1399 1404 2003
- 4 ) <http://www.droid.cuhk.edu.hk>
- 5 ) Fujii, T., Nakamura, T., Iwamoto, A.: Current concepts in SARS treatment. *J. Infect. Chemother.* ,10 : 1 7 , 2004
- 6 ) Ho, J.C., Ooi, G.C., Mok, T.Y., Chan, J.W., *et al.* : High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* ,168 : 1449 1456 2003
- 7 ) Yu, I.T.S., Li, Y., Wong, T.W., Tam, W., *et al.* : Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N. Engl. J. Med.* ,350 : 1731 1739 , 2004

## ***Basic and clinical aspects of severe acute respiratory syndrome (SARS) : infection control in Tokushima University Hospital***

***Yasuhiko Nishioka<sup>1)</sup>, Momoyo Azuma<sup>1)</sup>, Susumu Kagawa<sup>2)</sup>, and Saburo Sone<sup>1)</sup>***

*<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, and <sup>2)</sup>Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

The outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) affected more than 8000 patients and caused 774 deaths in the world. A novel coronavirus was identified as the causative agent and named as SARS-coronavirus. Infected persons initially show the flu-like symptoms such as fever, chill, myalgia and malaise, and subsequently respiratory symptoms including cough and dyspnea occur. In some patients, a watery diarrhea also appears. About 10 to 20% of patients requires the admission and mechanical ventilation. The mortality rate was as high as 10%. On the other hand, nasocomial transmission was a prominent feature of SARS. Transmission of SARS mainly occurs through large droplets and direct contact. However, the evidence for airborne transmission in SARS was also reported. To prevent nasocomial transmission, a proper use of personal protective equipment (PPE) including N95 respirator, gloves, gown and face shield in addition to standard precaution. Here we review basic and clinical aspects of SARS, and present SARS infection control in Tokushima University Hospital.

Key words : SARS, coronavirus, PPE, infection control

**特集 最近の医療における感染症対策と研究の進歩****1: 最近話題の感染症 - ゲノム解析から臨床まで -**

## インフルエンザウイルスの感染感受性を決定する生体内因子群とその作用機序からみる新たな治療・予防への展開

奥村 裕司

徳島大学分子酵素学研究センター酵素分子化学部門

(平成16年10月20日受付)

(平成16年10月27日受理)

インフルエンザウイルスが感染性を獲得するためには、宿主側(生体内)のタンパク質分解酵素によるウイルス外膜糖タンパク質(ヘマグルチニン)の限定分解が必須である。この感染力発現に必要な酵素として、異所性アミノニクトリプシン、トリプターゼクララやミニプラスミンを見出してきたが、これらの酵素は気道において異なった局在を示すとともに、ウイルスの亜型によって親和性が大きく異なるため、生体内にはウイルスの亜型に対応した複数の酵素が存在し、個体における感染感受性を決定していることが推察された。一方これらタンパク質分解酵素の抑制物質として、上気道の粘液プロテアーゼインヒビターと下気道の肺サーファクタントを見出し、酵素群と抑制物質の量的バランスが感染感受性を左右することを明らかにした。さらに、その両者のバランスを抑制物質優位に変える薬剤として塩酸アンブロキシソールを見出し、新たな治療・予防への応用を期待している。

### はじめに

ウイルス株の変異により、流行を余儀なくされるインフルエンザ感染症は、罹患率が最も高い感染症の一つであり、病状が重篤化しやすい幼児や高齢者、慢性疾患の患者といったハイリスク者にとっては重大な社会問題となっている。更に、トリインフルエンザによる鶏からの新たな感染の危険性や、新型ウイルス出現による大流行の兆しなど、私たちが克服すべき問題点は数多く、現在もインフルエンザの確実な予防と治療法が強く望まれている。

一般に、インフルエンザウイルスに対する感染感受性は個体差が大きく、その違いは、個々の生体内における

感染を促進する因子(リスク因子)と感染を抑制する因子(防御因子)の量的バランスに依存することがわれわれの研究により明らかになってきた<sup>1)</sup>。生体内ではリスク因子が優位になりやすく、ウイルスは気道に感染して増殖する。このリスク因子としてわれわれは、気道内のトリプシン型プロテアーゼを、また防御因子としては、酵素阻害物質や肺サーファクタントの存在を明らかにしてきた。また更に、両因子のバランスを防御因子優位に制御する薬剤として塩酸アンブロキシソールの作用を明らかにした。本稿では、それぞれの因子の作用機序について紹介し、生体内酵素の阻害と制御因子の増加がもたらす新たな治療・予防への展開について考察する。

### 1. 生体内感染リスク因子

感染力が強いインフルエンザウイルスではあるが、意外にも感染細胞から出芽したばかりのウイルスはレセプターであるシアル酸への結合能力はあるものの、細胞膜融合活性と感染性は示さず、感染性の獲得には、生体内のタンパク質分解酵素(トリプシン型プロテアーゼ)によるウイルス外膜糖タンパク質(ヘマグルチニン: HA)の限定分解が必須である<sup>1-3)</sup>。そのためヒトのインフルエンザウイルスは、プロテアーゼの局在する気道でしか感染増殖しないと考えられている。われわれはこれまでに、このインフルエンザウイルスの感染性に関与する酵素の検索から、肺胞上皮下層に分布する異所性アミノニクトリプシン<sup>4)</sup>、終末気管支や呼吸気管支に分布するトリプターゼクララ<sup>5)</sup>、更に細気管支粘膜の分泌細胞に分布するミニプラスミン<sup>6)</sup>を見出し、その作用機構を明らかにしてきた(図1)。興味深いことに、これらウイルス活性化(感染力の獲得)酵素は、気道の部位

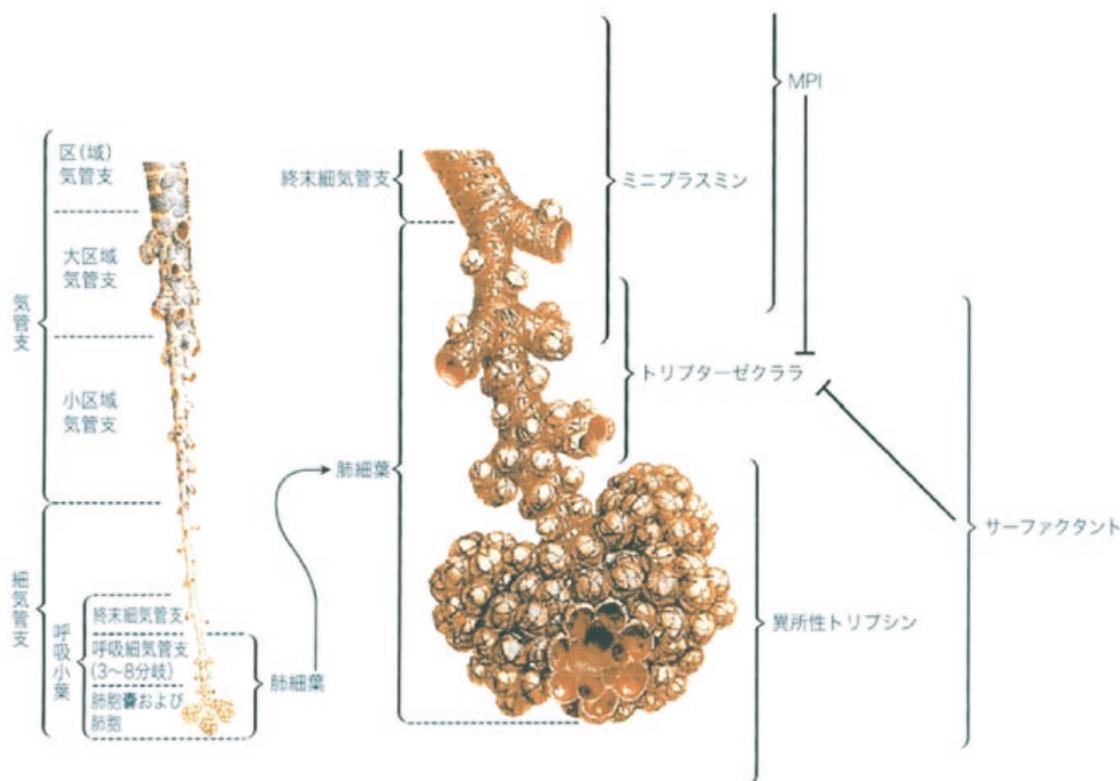


図1 気道内のインフルエンザウイルス外膜糖タンパク質 HA プロセッシングプロテアーゼ群とその阻害物質の分布

肺胞上皮下層には異所性肺アニオントリプシン，終末，呼吸細気管支にはトリプターゼクララが，細気管支にはミニプラスミンが分布する。一方，肺胞，終末，呼吸細気管支には肺サーファクタントが，細気管支から上気道にかけては粘液プロテアーゼインヒビター（MPI）が分布する。

によって異なった局在を示すとともに，ウイルスのサブタイプ(亜型)ごとに異なる親和性(ウイルス活性可能)を示した(図2)。おそらくはウイルス自身の変異と進化による対応であると考えられるが，われわれの生体内にはウイルスの亜型に対応した複数の酵素が存在し，感染臓器特異性や個体における感染感受性を決定づけていることが推察された。また最近われわれは，ヒト上気道に高発現する膜結合型酵素を同定した。この酵素は，線毛上皮細胞の線毛部位に局在し，先に述べた酵素と同様，報告されている全てのインフルエンザウイルス(トリインフルエンザを除く)のHAの切断部位認識構造(-Q/E-X-R-)に相当する人工基質を選択的に加水分解したことから，これまで同定されていなかったウイルスが最初にコンタクトするプロテアーゼとしての可能性が高く，現在もその作用機構を解析中である。

### 3. 生体内感染防御因子

インフルエンザ感染では，通常感染後4 - 5日で気道

分泌液中にウイルス中和抗体(IgA, IgG)が出現することで，ウイルス量そのものは急速に減少していく<sup>7)</sup>。同時に生体は，上記タンパク質分解酵素を阻害し，ウイルスの活性化や増殖を阻止する物質を持ち合わせている。この抑制物質として見出されたのが，上気道に広く分布する粘液プロテアーゼインヒビター(MPI)と下気道の肺と終末気管支に分布する肺サーファクタントである。MPIは主に気道分泌液，唾液，涙液に分泌される生体防御因子であり，図3で示すように，リスク因子であるトリプターゼクララの活性を直接阻害することでウイルスの活性化を制御している<sup>8)</sup>。またMPIは顆粒球エラスターゼ活性を阻害することにより，ミニプラスミンの生成を妨げ，ウイルスの活性化を制御していると考えられている。一方肺サーファクタントは，肺胞の型細胞と下気道の粘液分泌細胞から多量に分泌される界面活性化作用物質で，濃度依存的にトリプターゼクララによるウイルスの活性化を制御するが，その作用はトリプターゼクララの吸着によるウイルスの侵入阻止であることが明らかとなっている<sup>9)</sup>。

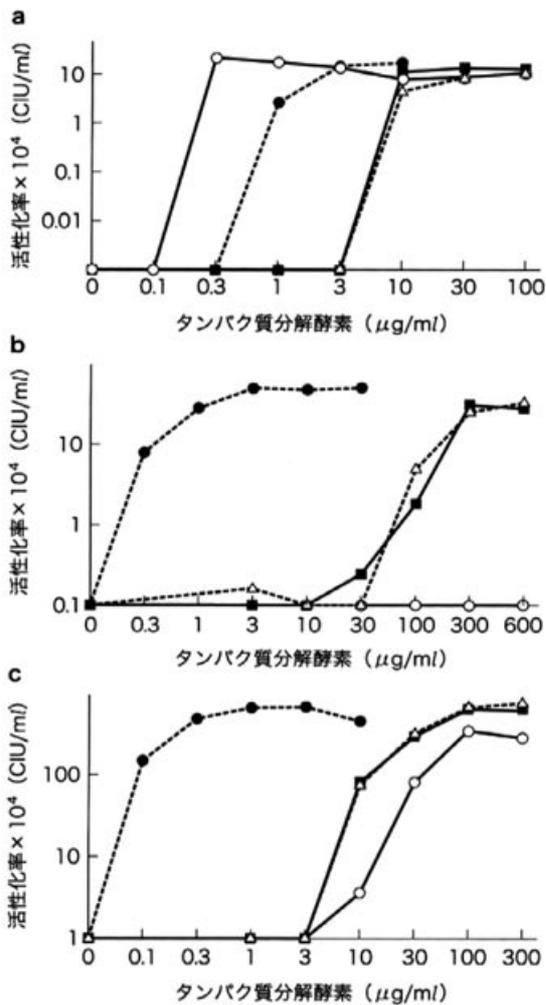


図2 インフルエンザウイルス亜型に対する異所性トリプシン，プラスミン，ミニプラスミン，マイクロプラスミンの感染活性化性能の相違

不活性型インフルエンザ A/WSN (H1N1) 株(a), インフルエンザ A/seal/Massachusetts/1/81 (H7N7) 株(b), インフルエンザ A/Aichi/2/68 (H3N2) 株(c), に対し, 種々の濃度の異所性トリプシン(○), プラスミン(●), ミニプラスミン(△), \*マイクロプラスミン(◇)を37℃, 30分間反応させた後, 反応後のウイルスを細胞に感染させ, 感染価を測定した。感染価(活性化率)は, 赤血球凝集の認められた細胞を顕微鏡下で測定し, cell infecting units (CIU)として表記した。\*マイクロプラスミンは本文中では記載していないが, ミニプラスミンから更にクリングル5領域が除かれたペプチドを指す。

4. 感染感受性を左右する両者の量的バランスを変える薬剤

最近われわれは, 従来去痰薬として古くから使用されている塩酸アンブロキシソールに, 用量の増加に伴う気道内のウイルス増殖抑制効果があることを見出した<sup>10)</sup>。塩酸アンブロキシソールは, 気道分泌中の肺サーファクタント量を, 投与後1 - 2日の早期から下気道で(図4),

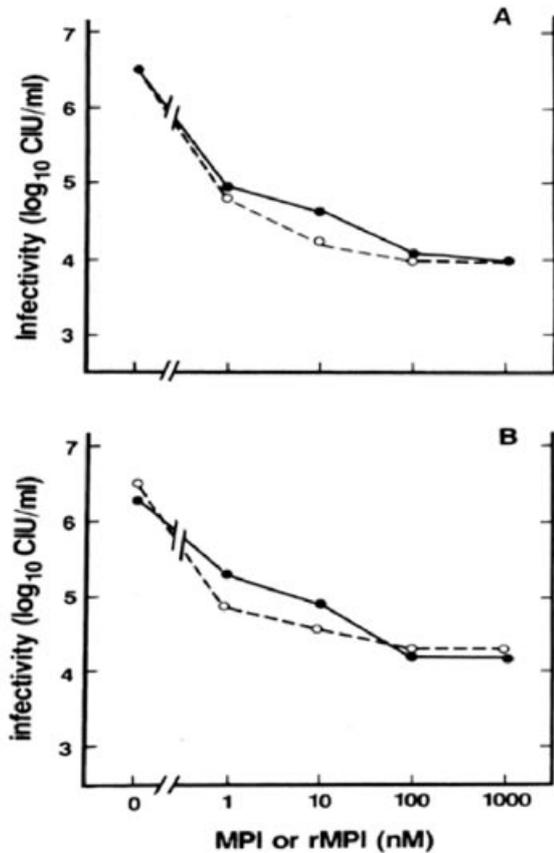


図3 粘液プロテアーゼインヒビター(MPI)によるウイルス感染阻害効果

トリプターゼクララ(1.2μg/ml)を種々の濃度の精製MPI(○)またはリコンビナントMPI(●)とあらかじめ37℃, 5分間反応させた後, 不活性型センダイウイルス(A), または不活性型インフルエンザ A/Aichi/2/68 (H3N2)株(B)と37℃, 20分間反応させた。反応後のウイルスを細胞に感染させ, 感染価を測定した。感染価(infectivity)は, 蛍光標識した抗ウイルス蛋白抗体に対する陽性細胞を顕微鏡下で測定し, cell infecting units (CIU)として表記した。

MPI分泌を投与後4 - 5日目をピークに上気道で著名に増加した。また塩酸アンブロキシソールはこの他に, 感染後期の粘膜型IgAの分泌量も促進していることが観察された。つまり塩酸アンブロキシソールは, それ自身がウイルスの増殖を阻害するわけではないが, 感染初期の肺サーファクタントの分泌促進に引き続き, 感染後期のIgA, MPIの分泌促進へと, とぎれることなく防御因子優位な状態にすることで抗ウイルス効果を示すことが明らかになった。今後の詳細な分子レベルでの作用機構の解明により, 塩酸アンブロキシソールの抗インフルエンザ作用増強剤や有効なワクチン増強剤としての応用に期待したい。

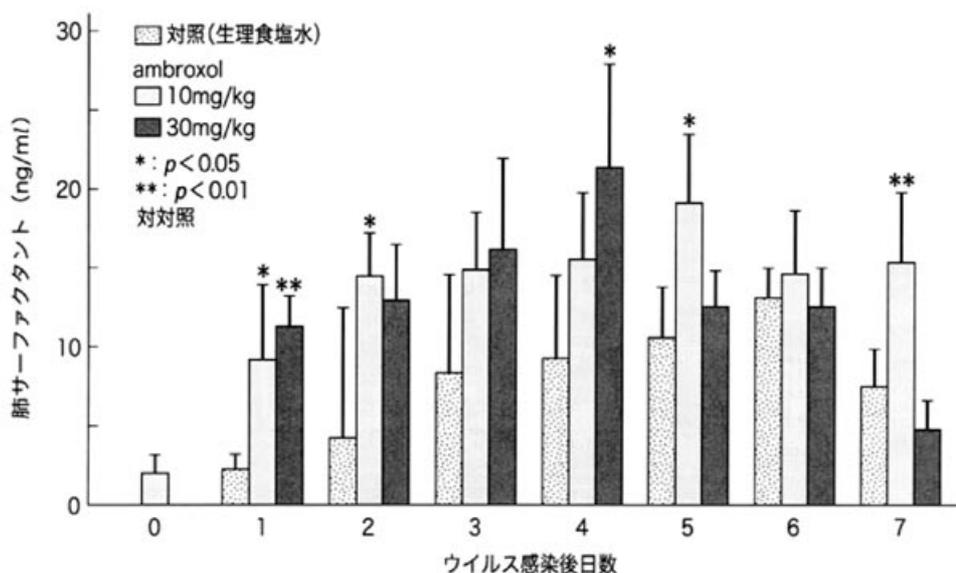


図4 塩酸アンブロキシールによる肺サーファクタント分泌促進作用

3週齢の離乳期マウスに $6.6 \times 10^4$  plaque forming unitのインフルエンザウイルスを感染させた後、アンブロキシールを1日2回腹腔内に投与(1日量10および30mg/kg)して、気管支洗浄液(3ml)中の肺サーファクタント量を測定した。

## インフルエンザ感染感受性を決定する生体内因子群

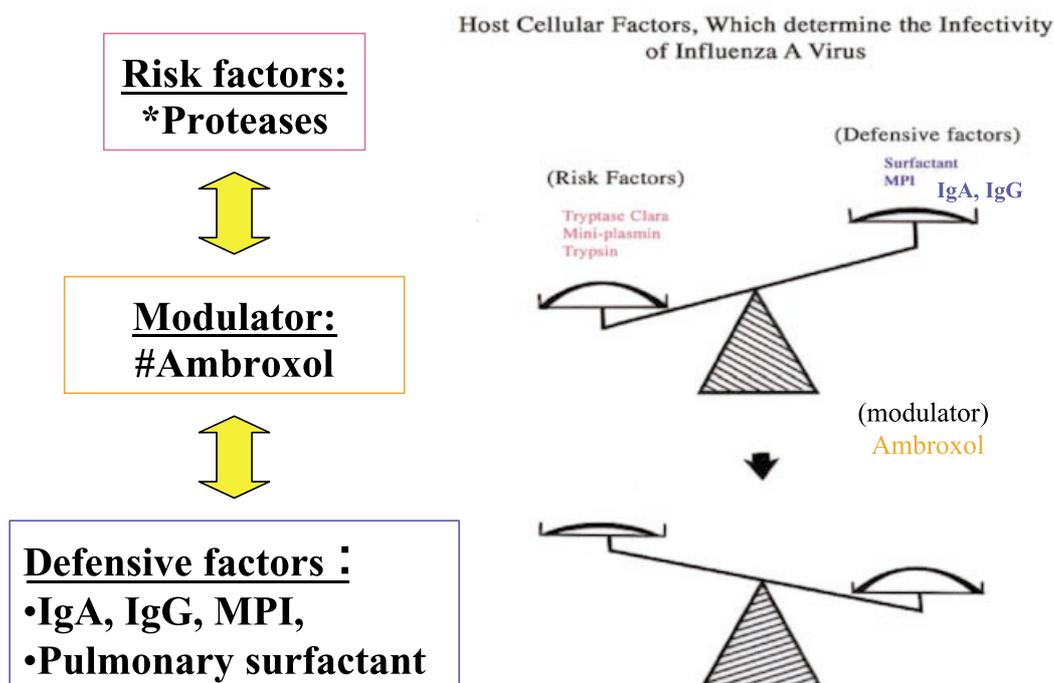


図5 個体のウイルス感染感受性は、感染促進因子(リスク因子)と感染抑制因子(防御因子)のバランスによって決められる。

通常気道内ではリスク因子の量が防御因子群よりも多く、ウイルスが感染しやすい状態にある。しかしながらこれら両因子のバランスを変えることにより、個体の防御機能を高めウイルスの感染・増殖を防ぐ戦略が明らかになってきた。

## 5 . おわりに

現在, 抗インフルエンザ薬として知られているアマンタジンやタミフルは, 軽度の意識混濁や興奮といった神経系への副作用と耐性株の出現という問題点を抱えており, より確実で有効な治療法の確立が望まれている。また, 特定の新型インフルエンザウイルス株に対する有効なワクチンの製造あるいは配布にはかなりの時間を要し, 大流行に効果的に対処できるかという不安が残っている。個体のインフルエンザウイルス感染感受性が, 具体的にリスク因子と防御因子のバランスによって決定する(図5)ことが明らかになってきた今, 防御因子を優位な状態に保ち生体防御機能を高める薬剤によってインフルエンザ感染を予防・治療することが期待される。

## 文 献

- 1 ) Kido, H., Murakami, M., Oba, K., Chen, Y., *et al.*: Cellular Proteinases Trigger the Infectivity of the Influenza A and Sendai Viruses. *Mol. Cells*, 9( 3 ): 235-244, 1999
- 2 ) Klenk, H. D., Rott, R.: The molecular biology of influenza virus pathogenicity. *Adv. Virus Res.*, 34 : 247-281, 1988
- 3 ) Klenk, H. D., Garten, W.: Host cell proteases controlling virus pathogenicity. *Trends. Microbiol.*, 2 : 39-43, 1994
- 4 ) Towatari, T., Ide, M., Ohoba, K., Yamada, H. *et al.*: Identification of ectopic anionic trypsin I in rat lungs potentiating pneumotropic virus infectivity and increased enzyme level after virus infection. *Eur. J. Biochem.*, 269 : 2613-2621, 2002
- 5 ) Kido, H., Yokogoshi, Y., Sakai, K., Tashiro, M., *et al.*: Isolation and characterization of a novel trypsin-like protease found in rat bronchiolar epithelial Clara cells: A possible activator of viral fusion glycoprotein. *J. Biol. Chem.*, 267 : 13573-13579, 1992
- 6 ) Murakami, M., Towatari, T., Ohuchi, M., Shiota, M., *et al.*: Mini-plasmin found in the epithelial cells of bronchioles triggers infection by broad-spectrum influenza A viruses and Sendai virus. *Eur. J. Biochem.*, 268 : 2847-2855, 2001
- 7 ) Tamura, S.I., Asanuma H., Ito Y., Hirabayashi, Y., *et al.*: Superior cross-protective effect of nasal vaccination to subcutaneous inoculation with influenza hemagglutinin vaccine. *Eur. J. Immunol.*, 22 : 477-481, 1992
- 8 ) Beppu, Y., Imamura, Y., Tashiro, M., Towatari, T., *et al.*: Human mucus protease inhibitor in airway fluids is a potential defensive compound against infection with influenza A and Sendai virus. *J. Biochem.*, 121 : 309-316, 1997
- 9 ) Kido, H., Sakai, K., Kishino, Y., Tashiro, M., *et al.*: Pulmonary surfactant is a potential endogenous inhibitor of proteolytic activation of Sendai virus and influenza A virus. *FEBS Lett.*, 322 : 115-119, 1993
- 10 ) Yang, B., Yao, D. F., Ohuchi, M., Ide, M., *et al.*: Ambroxol suppresses influenza virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur. Respir. J.*, 19 : 1-7, 2002

*Host cellular factors, which determine the susceptibility of influenza virus infection : the application of antiviral compounds to prevention and treatment.*

*Yuushi Okumura*

*Division of Enzyme Chemistry, Institute for Enzyme Research, The University of Tokushima, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Extracellular cleavage of virus envelope fusion glycoprotein, hemagglutinin, by host cellular proteases is a prerequisite for the infectivity of mammalian and nonpathogenic avian influenza viruses. In search of such target processing proteases in the airway, we found ectopic anionic trypsin I, tryptase Clara and mini-plasmin. Interestingly, these processing enzymes were localized in the air way with different distribution. In addition, these enzymes showed the different sensitivities to various strains of influenza A viruses. These findings suggested that host cellular proteases determine the susceptibility of influenza virus infection. On the other hand, the activity of these enzymes is strictly regulated by endogenous inhibitory compounds such as mucas protease inhibitor in the upper respiratory tract and pulmonary surfactant in the lower respiratory tract. Furthermore, we identified that ambroxol, known as a mucolytic agent, stimulate the suppressors of influenza-virus proliferation, such as mucas protease inhibitor, pulmonary surfactant and IgA. These findings suggested that the concentration of suppressors in the airway fluid significantly affect the pathogenicity of influenza virus infection. In this review, we discussed that the effects of antiviral compounds including ambroxol on prevention and treatment of influenza virus infection.

Key words : influenza virus, trypsin-type serine protease, mucas protease inhibitor, pulmonary surfactant, ambroxol

**特集 最近の医療における感染症対策と研究の進歩****1: 最近話題の感染症 - ゲノム解析から臨床まで -****細菌ゲノムシーケンス**

桑原 知 巳

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座分子細菌学分野

(平成16年10月19日受付)

(平成16年10月26日受理)

細菌の有するさまざまな生物学的性質が食品・医薬品の製造や新たな研究技術の開発など、産業的に応用される一方で、細菌は感染症の病原体としてわれわれの生命を脅かす存在でもある。1940年代における抗生物質の登場で、細菌感染症が制圧されるのは時間の問題と思われていたが、新興再興感染症の流行や抗生物質による治療が困難な多剤耐性菌の出現など、21世紀においても細菌感染症の脅威は増すばかりである。細菌の環境適応能力には目を見張るものがあるが、このような表現型の変化には遺伝情報の担い手であるゲノムの変化が基盤にあることは言うまでもない。近年、さまざまな病原細菌の全ゲノムシーケンスが明らかになるにつれ、ゲノム配列に刻み込まれた適応進化の痕跡が新興再興感染症の発生メカニズムについて語り始めている。細菌のゲノムシーケンス解析の現状を述べるとともに、そこから明らかになってきた最新の知見について紹介したい。

**1. 細菌ゲノムシーケンスの状況**

1995年、細菌としては初めての全ゲノム配列がインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) において決定された (表1)。これは自律増殖できる生物としては初めての全ゲノム配列でもある。これに次いで、1997年に学術研究のモデル生物である大腸菌 (*Escherichia coli*) と枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の全ゲノム配列が決定され、全ゲノム情報をベースとした網羅的な細菌研究の礎となった。細菌は菌種ごとに多様な生物学的性質や病原性を示す。個々の菌種を研究する者にとって、菌種間における生物学的性状や病原性の違いがどのようなゲノム構造の違いに由来するのかが極めて重要な問題であり、国内外でさまざまな細菌の全ゲノム配列決定が競って進められている。世界における細菌ゲノムシーケンスの現状は GOLD

Genomes Online Database (<http://www.genomesonline.org/>) で知ることができる。現在、200に近い細菌の全ゲノム配列が誌上発表されており、公開されているだけでも約500の細菌について全ゲノムシーケンスプロジェクトが進行中である。特に病原細菌のゲノムに対する関心は高く、誌上発表された細菌ゲノムのうち、約6割は植物やヒトの病原菌であり、結核菌や腸管出血性大腸菌など重要な病原菌については、ほぼゲノム配列決定が終了している (表1)。しかしながら、環境中や私たちの体の細菌叢を構成する未知の菌や産業的に利用価値の高い細菌のゲノムシーケンス競争が今後も続くと思われる。

**2. シーケンス技術の進歩と問題点**

1995年のインフルエンザ菌の全ゲノム配列決定から数年の間に次々と細菌ゲノムシーケンスが報告されるようになった背景にはシーケンス技術の著しい進歩がある (表2, 図1)。インフルエンザ菌のゲノムが決定された1995年から現在に至るまでの自動シーケンサーの能力を比較すると総塩基解読数は30倍にも向上している<sup>1)</sup>。細菌の全ゲノムシーケンス決定にはショットガンシーケンス法という方法がとられている。このショットガンシーケンス法は (1) ショットガン工程と (2) フィニッシング工程から成る (図2)。ショットガン工程とは、まず、細菌のゲノムを超音波などの物理的処理によって1-2 kbの断片にし、これをクローニングベクターに連結後、大腸菌に導入してショットガンライブラリーを作成する。パズルで言うならば、まず、完成図をばらばらなピースに分けるような作業である。作成したライブラリーからランダムにクローンを選択し、鋳型 DNA を調整してシーケンスを行うわけである。

表1 これまでに全ゲノム配列が誌上発表された主要な細菌

発表年	細菌	サイズ ( Mb )	主な発表施設	掲載誌
1995	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd KW20	1.83	TIGR	<i>Science</i>
1995	<i>Mycoplasma genitalium</i> G 37	0.58	TIGR	<i>Science</i>
1996	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> M129	0.82	Heidelberg 大学	<i>Nucleic Acids Res</i>
1997	<i>Helicobacter pylori</i> 26695	1.67	TIGR	<i>Nature</i>
1997	<i>Escherichia coli</i> K 12 MG1655	4.64	Wisconsin 大学	<i>Science</i>
1997	<i>Bacillus subtilis</i> 168	4.21	European consortium Japanese consortium	<i>Nature</i>
1997	<i>Borrelia burgdorferi</i> B31	1.23	Brookhaven Natl Lab.	<i>Nature</i>
1998	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	4.41	Sanger Institute	<i>Nature</i>
1998	<i>Treponema pallidum</i> subsp. <i>pallidum</i> Nichols	1.14	Texas 大学	<i>Science</i>
1998	<i>Chlamydia trachomatis</i> D/UW 3/CX	1.04	Stanford 大学	<i>Science</i>
1998	<i>Rickettsia prowazekii</i> Madrid E	1.11	Uppsala 大学	<i>Nature</i>
1999	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CWL029	1.23	Stanford 大学	<i>Nature Genet</i>
2000	<i>Campylobacter jejuni</i> NCTC11168	1.64	Sanger Institute	<i>Nature</i>
2000	<i>Neisseria meningitidis</i> MC58	2.27	TIGR	<i>Science</i>
2000	<i>Vibrio cholerae</i> serotype O1 strain N16961	4.00	TIGR	<i>Nature</i>
2000	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	6.26	Washington 大学	<i>Nature</i>
2001	<i>Escherichia coli</i> O157:H7 EDL933	5.53	Wisconsin 大学	<i>Nature</i>
2001	<i>Mycobacterium leprae</i> TN	3.27	Sanger Institute Institute Pasteur	<i>Nature</i>
2001	<i>Escherichia coli</i> O157:H7 Sakai	5.59	宮崎大学・北里大学・大阪大学	<i>DNA Res</i>
2001	<i>Streptococcus pyogenes</i> M1 SF370	1.85	Oklahoma 大学	<i>PNAS</i>
2001	<i>Staphylococcus aureus</i> N315( MRSA )	2.81	順天堂大学	<i>Lancet</i>
2001	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC-BAA 334	2.16	TIGR	<i>Science</i>
2001	<i>Yersinia pestis</i> CO 92	4.65	Sanger Institute	<i>Nature</i>
2001	<i>Salmonella</i> Typhi CT18	4.81	Sanger Institute	<i>Nature</i>
2001	<i>Salmonella</i> Typhimurium LT2 SGSC1412	4.86	Washington 大学	<i>Nature</i>
2002	<i>Clostridium perfringens</i> 13	3.03	筑波大学・北里大学・九州大学	<i>PNAS</i>
2002	<i>Clostridium tetani</i> Massachusetts E88	2.80	Goettingen Genomics laboratory	<i>PNAS</i>
2003	<i>Vibrio parahaemolyticus</i> RIMD2210633	5.17	大阪大学・北里大学・九州大学	<i>Lancet</i>
2003	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> VPI 5482	6.26	Washington 大学	<i>Science</i>
2003	<i>Enterococcus faecalis</i> V583	3.21	TIGR	<i>Science</i>
2003	<i>Bacillus anthracis</i> Ames	5.23	TIGR	<i>Nature</i>
2003	<i>Bordetella pertussis</i> Tohama I NCTC13251	4.09	Sanger Institute	<i>Nature Genet</i>
2003	<i>Streptococcus pyogenes</i> M3 SSI 1	1.89	大阪大学・北里大学・九州大学	<i>Genome Res</i>
2003	<i>Porphyromonas gingivalis</i> W83	2.34	TIGR, Forsyth Dental Center	<i>J Bacteriol</i>
2003	<i>Lactobacillus johnsonii</i> NCC533	1.99	Nestle, North Carolina State 大学	<i>PNAS</i>
2004	<i>Legionella pneumophila</i> Philadelphia 1	3.40	Columbia 大学	<i>Science</i>
2004	<i>Bacteroides fragilis</i> YCH46	5.28	徳島大学・北里大学・九州大学	<i>PNAS</i>

TIGR : The Institute of Genome Research

表2 自動シーケンサーの解読能力の進歩

規 格	市販年	解読塩基数 / サンプル	1度に解読できる サンプル数	時間 / サイクル	総解読塩基数 / 台・日
ABI377 (スラブ式)	1995	500	96	8	10万
ABI3700 (キャピラリー式)	1998	600	96	3	46万
ABI3730 (キャピラリー式)	2002	600	96	1	138万
MegaBACE1000 (キャピラリー式)	1998	550	96	1.5	85万
MegaBACE4000 (キャピラリー式)	2001	550	384	1.5	338万

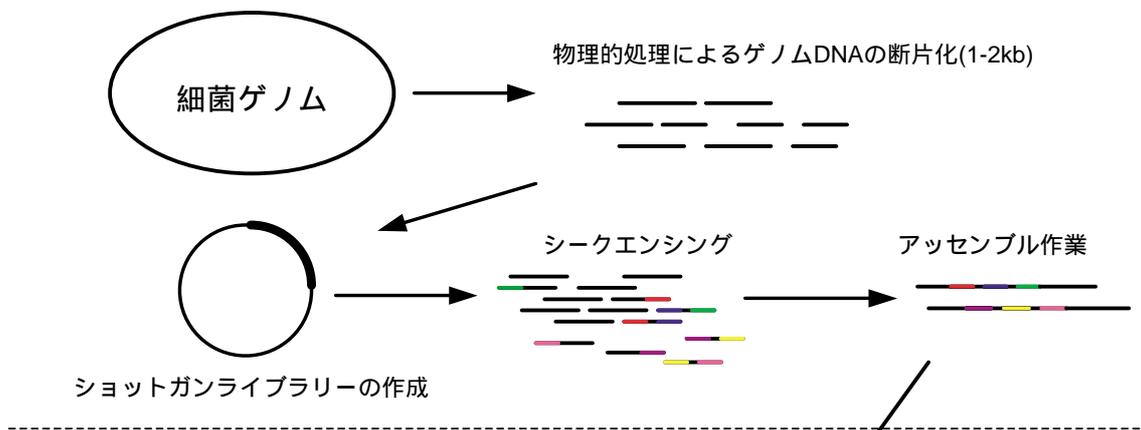


図1 Auto multi-capillary array sequencer, MegaBACE1000 および4000

配列を決定しようとする細菌のゲノムサイズの約5倍から10倍の長さに対応するシーケンスを集めるとほぼゲノム全体をカバーする塩基配列情報を得ることができる。1回のシーケンス反応で約500塩基しか解読できないので、小さな1 Mb (100万塩基対) のゲノムを決定する場合でも、最低10,000という膨大な数のシーケンス反応が必要になる。得られたシーケンスを相同な配列をもとにつないでいく作業をアッセンブルと言い、この段

階で1本の環状配列になれば完了となるが、現実はその簡単ではなく、多数のギャップ領域が残ることになる。このギャップ領域をPCRなどによって埋めていき、1本につながった後も、本当に決定された配列が正しいのかを実験的に確認しなければならない。また、配列の質が悪い領域については再シーケンスを行うなど、他の研究者が利用するに足る正確な配列であることを検証しなくてはならない。この過程をフィニッシング工程と呼ぶ。しかし、実際に登録されている幾つかの細菌ゲノム配列を見てみると A, G, C, T 以外の不確定塩基が数多く認められる。2001年、腸管出血性大腸菌 O157の全ゲノム配列が米国と日本の2つの研究グループから独立に発表されているが、先に Nature に掲載された EDL933株の配列には未だ決定されないまま放置された4 kbのギャップと2,600もの不確定塩基が残されている<sup>2)</sup>。一方、日本の研究グループから発表された腸管出血性大腸菌 O157堺株のゲノム配列には不確定塩基が存在せず、極めて精度の高い配列決定がなされている<sup>3)</sup>。ゲノム配列決定によって同定された遺伝子の機能をすでに登録されている遺伝子との相同性により予測し、遺伝子に名前を付与していく作業をアノテーションと呼ぶが、アノテーションの根拠に乏しい場合が少なくない。膨大な量

(1) ショットガン工程



(2) フィニッシング工程

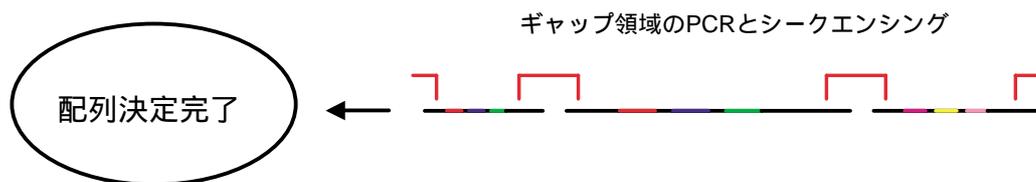


図2 ショットガンシーケンス法の流れ

に及ぶ細菌ゲノム配列情報は研究者にとっては大きな情報源であるが、ゲノム配列を利用する側においては、それぞれのゲノム配列のクオリティーや各遺伝子のアノテーションの根拠について十分な注意を払う必要がある。

### 3. 細菌ゲノムの特徴

細菌の染色体は1本の環状2本鎖DNAであると考えられていたが、全ゲノム配列決定によってライム病の病原体である *Borrelia burgdorferi* の線状染色体やコレラ菌などの *Vibrio* 属細菌の有する環状2本染色体など、細菌の染色体構造には菌種間で多様性があることが明らかになった。また、染色体の大きさにも大きな違いがあり、 *Mycoplasma genitalium* の0.58 Mbから *Streptomyces avermitilis* の9.12 Mbまで様々である。共通祖先からの長い適応進化の過程で遺伝子の水平伝播、遺伝子重複、遺伝子の欠失やゲノムの再構成が頻繁に生じた結果、このようなゲノム構造の多様性が生み出されたと考えられる(図3)。細菌が感染を成立させるためには、宿主への定着・侵入、宿主内での栄養源の獲得や宿主免疫からの回避など多くの機能が必要であり、そのための遺伝子群が必要となる。

事実、ヒトに病原性を示す菌種や常在菌のゲノムには病原遺伝子や宿主内での生存に有利に働くと推測される多数の遺伝子群が水平伝播によって挿入されている。

### 4. 細菌ゲノムのダイナミックな変化

前述したように、細菌のゲノム構造には菌種または菌株間で多様性が見られ、この違いがそれぞれの生物学的特徴の源になっている。特に感染症を引き起こす病原細菌は、進化の過程で非病原菌にはない毒素遺伝子などの病原遺伝子を水平伝播によって獲得している。病原細菌の比較ゲノム解析から、細菌ゲノムは現在もなお進化を続けており、細菌ゲノムのダイナミックな変化が新たな感染症の出現に密接に関連している可能性が示されている。1996年7月、堺市で10,000人も感染者を出した腸管出血性大腸菌と1980年代後半から症例が報告されるようになった劇症型A群溶連菌感染症の病原体である *Streptococcus pyogenes* のゲノム解析から明らかになってきた最新の知見について紹介する。

腸管出血性大腸菌 O157堺株と実験室内で研究によく用いられる非病原性の大腸菌 K12株の比較解析から、

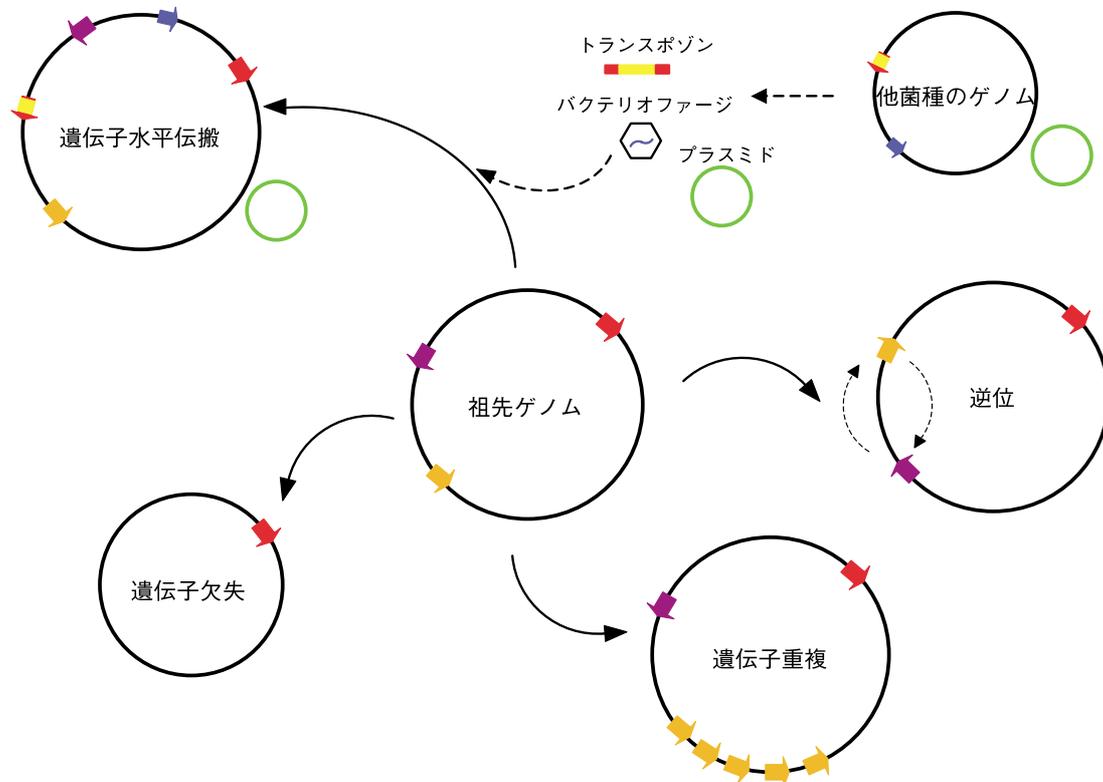


図3 細菌ゲノムの進化

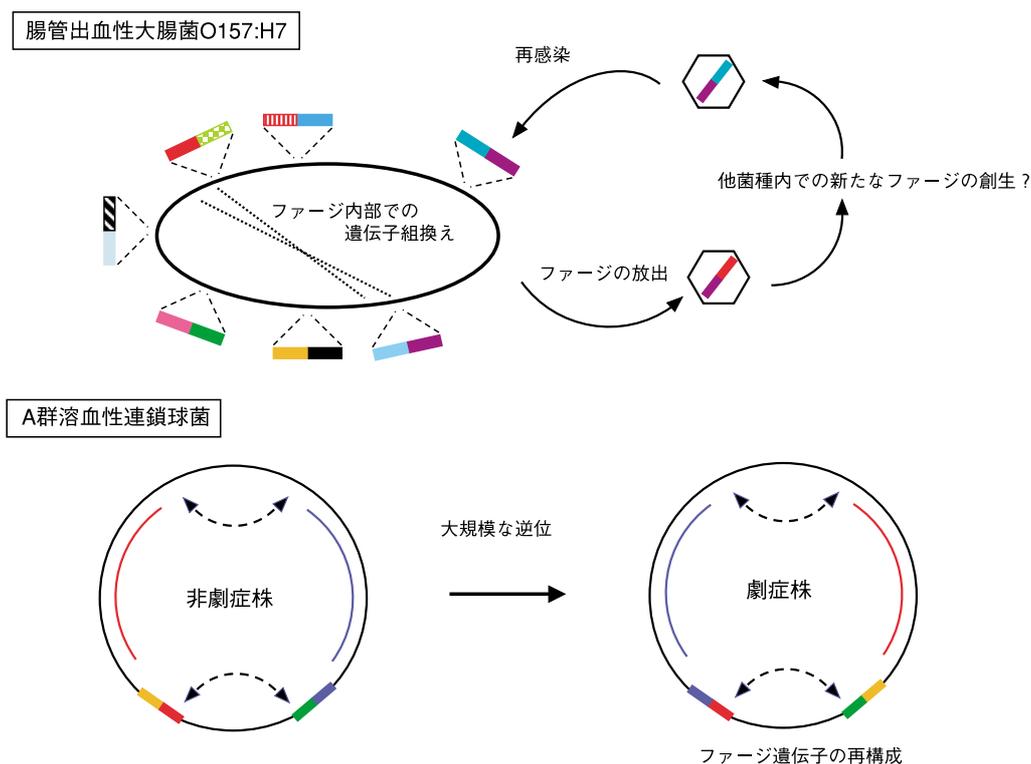


図4 細菌ゲノムの多様性を生み出すファージ遺伝子の再構成

そのゲノムサイズには1 Mb もの違いがあり、この大部分は志賀毒素遺伝子を有する Stx ファージなど24種類ものバクテリオファージの挿入によって作り上げられていることが明らかとなった<sup>3)</sup>。腸管出血性大腸菌のゲノム構造は菌株間においても多様性があり、この違いがパルスフィールド電気泳動による疫学調査に利用されている。この菌株間におけるゲノム構造の違いの大部分は挿入されたファージの遺伝子の構造多様性に起因しており、このファージの多様性は腸管出血性大腸菌 O157のゲノムに挿入された多数のファージ間での組換えによって生み出されていると考えられている<sup>4)</sup>(図4)。病原遺伝子を乗せたファージが細菌ゲノム内での遺伝子組換えによって新たな構造を有するファージへと進化し、菌株または菌種間を伝播する間にさらに構造を変化させて行く。このようなファージなどの外来遺伝子が細菌ゲノムのダイナミックな構造変化の原動力となっている可能性を示唆している。

2003年に劇症型 A 群溶血性連鎖球菌感染症 (TSLs) 患者から分離された *Streptococcus pyogenes* SSI 1株の全ゲノム配列が報告された<sup>5)</sup>。非劇症株との比較解析の結果、TSLs に見られる激しい症状を説明できるような病原遺伝子は認められていない。しかしながら、劇症株のゲノ

ムには大規模な逆位が認められ、この逆位はスーパー抗原やヒアルロニダーゼといった A 群溶連菌の病原遺伝子を乗せたファージ挿入部位で起こっていることが明らかになった(図4)。このことは、A 群溶連菌のゲノム上でも新たな構造を有するファージが生み出されており、また、外来性遺伝子であるファージが大規模なゲノムの再構成に関係していることを示している。TSLs は1980年代後半から我が国でも症例が報告されるようになった再興感染症であるが、このようなゲノムの大規模な逆位が1990年以降に TSLs 患者から分離された劇症株の81%に認められ、1985年以前に分離された菌株においてはわずか25%にしか認められないと報告されている<sup>5)</sup>。このことは、ゲノム構造のダイナミックな変化が病原遺伝子群の発現に何らかの影響を及ぼし、新たな症状を示す感染症の出現に関与している可能性を示唆している。

##### 5. ゲノム配列が語る腸内菌の宿主への適応戦略

最後にわれわれの研究グループが行った腸管内常在菌の一つである *Bacteroides* のゲノム解析について少し紹介したい<sup>6)</sup>。われわれの腸内細菌叢は様々な菌種によって構成されており、その種類は400を超えと言われてい

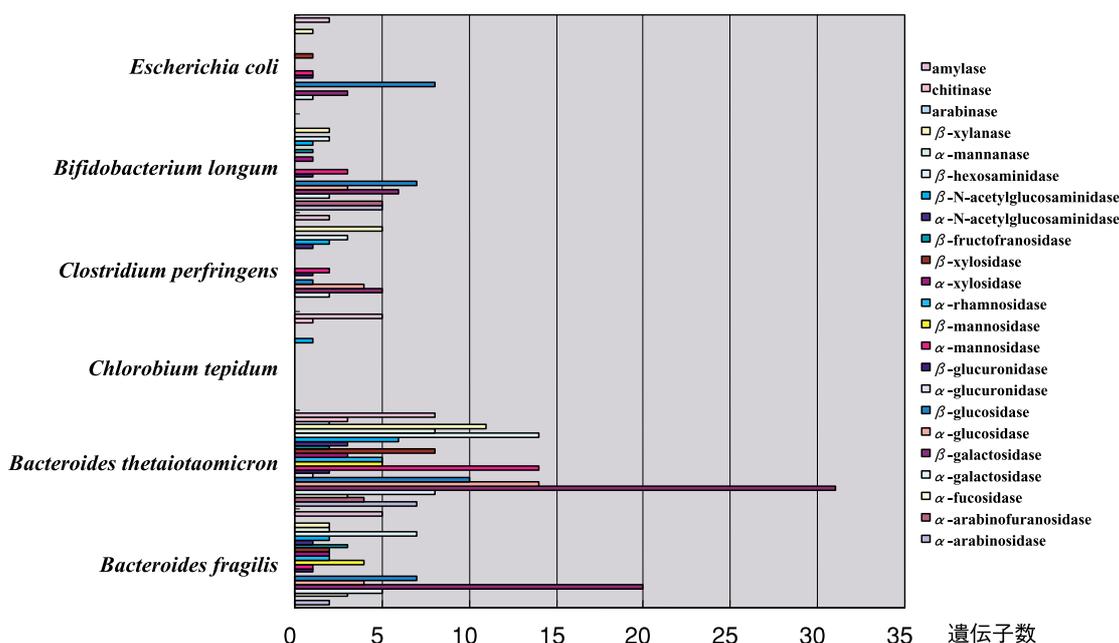


図5 腸管内常在菌のゲノム上に見られる糖鎖分解酵素遺伝子群の重複

る。また、腸内容物 1 g あたり  $10^{11}$  個もの細菌が存在する。腸内菌のうち、人工培地での培養が可能な菌種は約 3 割程度であるが、その中で最も数が多いのが *Bacteroides* 属である。*Bacteroides* は主として大腸に常在する偏性嫌気性グラム陰性桿菌であるが、他の属と同様に様々な菌種を含んでおり、各菌種によって腸内での定着状態や病原性に違いがある。*Bacteroides* の中で最も病原性が強いのが *B. fragilis* であり、大腸粘膜に密に付着している。現在、*Bacteroides* の中で、*B. fragilis* と *B. thetaiotaomicron* の 2 菌種について全ゲノム配列が報告されている。*B. thetaiotaomicron* は *B. fragilis* よりも病原性は弱いですが、大腸内での菌数は *B. fragilis* の約 100 倍にも及び、図 5 は *Bacteroides* とその他の腸内菌である大腸菌、*Bifidobacterium longum*, *Clostridium perfringens* と腸内常在菌ではないが、*Bacteroides* の近縁菌種である *Chlorobium tepidum*

のゲノム上に存在する多糖分解酵素遺伝子の種類と数を比較したものである。大腸に常在する *Bacteroides* や *Bifidobacterium*, *Clostridium* のゲノム上では数多くの多糖分解酵素遺伝子群が存在している。これらに比較して上部消化管常在菌である大腸菌のゲノム上には糖鎖分解酵素遺伝子群は比較的少ない。宿主が摂取した栄養素のうち、単糖や二糖類などの低分子栄養素は上部消化管において宿主や常在菌に吸収され、下部消化管にはわずかな量しか到達しない。したがって、下部消化管に常在する菌は宿主や上部消化管の常在菌が吸収できない難分解性の多糖を栄養素として利用しなければならない。多数の糖鎖分解酵素遺伝子群はこのような環境に適応するための大腸常在菌のゲノム進化をよく現している。特に *Bacteroides* において糖鎖分解酵素遺伝子群の遺伝子重複は顕著であり、*Bacteroides* が大腸最優勢菌であること

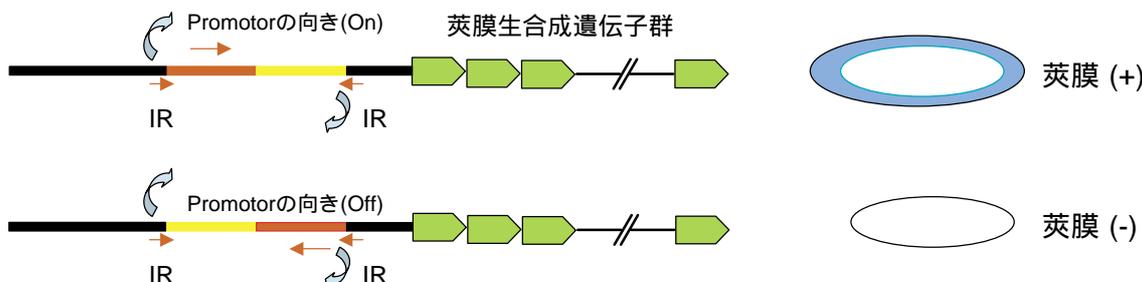


図6 DNA inversion による遺伝子の発現調節  
DNA inversion は inverted repeat ( IR ) 配列と呼ばれる互いに逆向きの配列内で起きる。

とよく相関している。一方, *Bacteroides* の近縁種で湖などの環境水中に常在する *Chlorobium tepidum* のゲノムではこのような遺伝子重複は認められない。生息環境の違いが細菌ゲノムの進化にどれほど大きな影響を及ぼしているのかを再認識させられる。また, *Bacteroides* は他の菌種に類を見ないほど多くの莢膜生合成遺伝子領域をゲノム上に有している (*B. fragilis* で9箇所, *B. thetaiotaomicron* で7箇所)。さらに, *Bacteroides* ではプロモーターの向きを変化させる DNA inversion (逆位) によって多くの莢膜生合成遺伝子の発現が調節されている (図6)。ゲノム解析の結果, *Bacteroides* のゲノム上には莢膜生合成遺伝子領域以外にも外膜蛋白質などの表層構造の構築に関与する遺伝子群の発現を DNA inversion によって on-off 制御している領域が多数存在することが明らかになった。このような DNA inversion を起こす領域の数は *B. thetaiotaomicron* よりも *B. fragilis* において圧倒的に多く, *B. fragilis* はより宿主免疫に認識されにくい複雑な表層抗原性を作るシステムを持っている。この違いが両者の大腸内での局在 (*B. fragilis* はより粘膜面に近いところに常在している) や病原性の差を生み出していると考えられる (図7)。同じ大腸という常在部位においても細菌はわずかな環境の違いに独自の戦略で適応

し, 定着部位を分かち合いながらバランスを保っていることが伺える。

おわりに

抗生物質の登場によって細菌研究はすでに終わったと考える人がいるかもしれない。しかし, 地球上に存在する細菌のうち, 私たちが生物学的性状について知識を持っているものは1%に満たないと言われている。私たちの生命活動に密接に関係している腸内菌でさえ, 菌種として認識されているものは約3割である。土壌や糞便の中に存在する培養不能な菌をそのゲノム全塩基配列より理解できる時代になってきており, 彼らが長い時間をかけて進化させてきたゲノムの中には, 私たちの想像を超える有用な遺伝子システムが眠っているに違いない。これまで述べてきたように, 細菌ゲノムは今なおダイナミックに進化を続けており, このゲノムの変化が新たな感染症の発生に密接に関係している。細菌の全ゲノムシーケンスは彼らの驚異の環境適応能力を語っているが, ゲノム進化の最も大きな原動力は生息環境の変化であり, 抗生物質の開発, 食文化の変化, 自然破壊など細菌ゲノムの進化を加速させる機会を与えているのはわれ

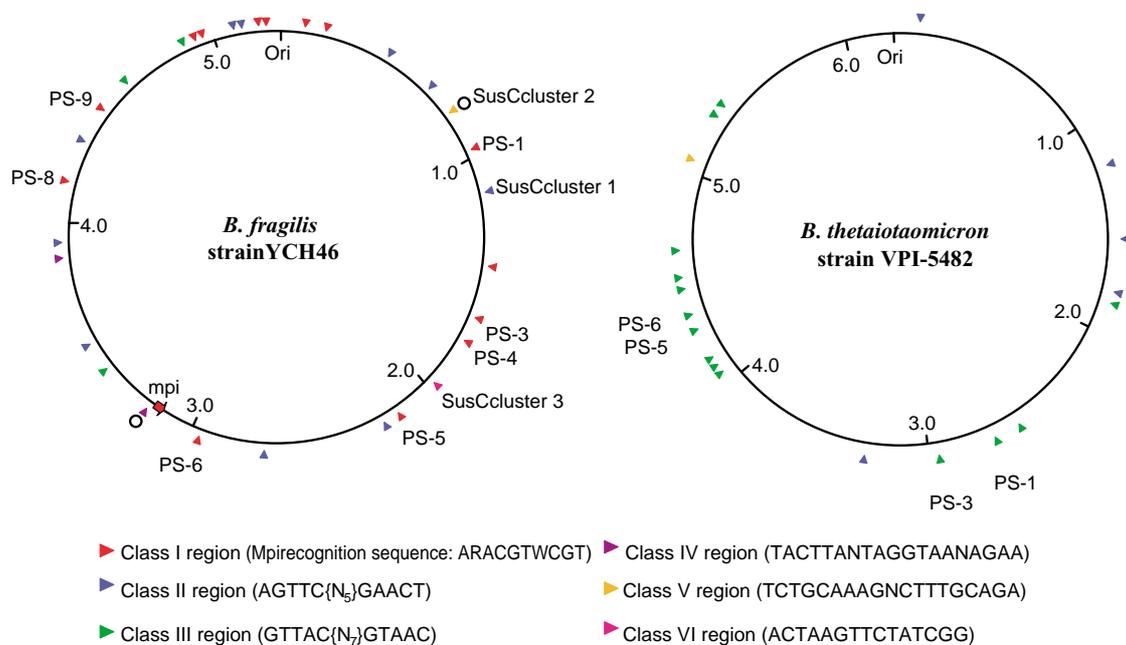


図7 *Bacteroides* のゲノム上に多数存在する DNA inversion を起こす領域

*B. fragilis* のゲノム上には promoter 領域の DNA inversion によって莢膜生合成遺伝子 (PS) や外膜蛋白質遺伝子 (SusC) など菌体表層構造の構築に関与する遺伝子の発現が on/off 制御されている領域が多数存在する (31箇所)。DNA inversion の起点となる inverted repeat 配列内のモチーフ配列によってクラス分類してある。

われかもしれない。

## 文 献

- 1 ) 服部正平 : 微生物ゲノムシーケンス決定法 . 第18回「大学と科学」公開シンポジウム講演抄録集 微生物はなぜ病気をおこすか ゲノムの特徴 (林 英生 編), 第1版, 技報堂, 東京, 2003, pp 33-45
- 2 ) Perna, N.T., Plunkett, G III., Burland, V., Mau, B., *et al.* : Genome sequence of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 : H7. *Nature*, 409 : 529-533, 2001
- 3 ) Hayashi, T., Makino, K., Ohnishi, M., Kurokawa, K., *et al.* : Complete genome sequence of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 : H 7 and genomic comparison with a laboratory strain K 12 . *DNA Res.*, 8 : 11-22, 2001
- 4 ) Ohnishi, M., Terajima, J., Kurokawa, K., Nakayama, K., *et al.* : Genomic diversity of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 : H 7 revealed by whole genome PCR scanning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 99 : 17043-17048, 2002
- 5 ) Nakagawa, I., Kurokawa, K., Nakata, M., Yamashita, A., *et al.* : Genome sequence of an M 3 strain of *Streptococcus pyogenes* reveals a large scale genomic rearrangement in invasive strains and new insights into phage evolution. *Genome Res.*, 13 : 1042-1055, 2003
- 6 ) Kuwahara, T., Yamashita, A., Hirakawa, H., Nakayama, H., *et al.* : Genomic analysis of *Bacteroides fragilis* reveals extensive DNA inversions regulating cell surface adaptation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 101 : 14919-14924, 2004

## *Determination of whole DNA sequences of bacterial genomes*

*Tomomi Kuwahara*

*Department of Molecular Bacteriology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Bacteria exhibit unique biological characteristics at species or strain levels, and it has become possible to understand their diversities by analyzing whole genome sequences. Almost 200 bacterial genome sequences have so far been published, and determination of the complete genomes of nearly 500 bacteria is now in progress. Developments in sequencing technology and improvements in automated sequencers have contributed to the rapid accumulation of genome sequence data.

Comparative analysis of bacterial genomes has revealed that there are extensive diversities in their structures such as linear chromosomes of *Borrelia burgdorferi* and two chromosomes of the genus *Vibrio*. The diversities have been established by a combination of horizontal gene transfer, gene duplication, deletion, and/or genomic rearrangements during the process of adaptation over a long period to each environment. These changes in bacterial genomes, especially in pathogenic bacteria, are related to the occurrence of novel types of infection or multi drug resistance. On the other hand, genomic analysis of a gut commensal, *Bacteroides fragilis*, has revealed that this species dynamically changes the genomic structure within a short period of time by multiple DNA inversions that create diverse surface antigenicities to evade the host immune system. Thus, whole genome sequencing provides important information on adaptation strategies of each bacterium. However, in an environmental ecosystem such as soil, water, and human microflora, a large number of bacteria interact with each other and comprise a functional unit. Community genomics, which targets all of the bacterial genome sequences included in a particular environmental ecosystem, is expected to provide novel insights into microbe microbe and host microbe interactions.

Key words : bacterial genomics, whole genome sequencing, adaptation

特集 最近の医療における感染症対策と研究の進歩

1: 最近話題の感染症 - ゲノム解析から臨床まで -

## ワクチン開発の新戦略と今後の方向性

岸原 健二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部先端医療創生科学講座生体防御医学分野

(平成16年10月22日受付)

(平成16年11月2日受理)

### はじめに

新しい感染症の流行や制圧されたはずの感染症の再流行により、今なお世界で死亡する人の1/3が感染症を原因としている。このような新興・再興感染症の発生・拡大には、社会構造の変化、交通手段の発達、戦争災害などをきっかけとする人の大移動や公衆衛生の悪化、あるいは薬剤耐性菌の出現などがかかわっている。現在、世界的に見て薬剤耐性マラリアおよび結核菌の感染拡大、アフリカ、インド、中国でのAIDSの拡大が問題とされている。さらに、新興感染症としてアフリカのエボラ出血熱の勃発、アメリカでのウェストナイルウイルスの感染拡大、アジア地域でのSARS・鳥インフルエンザウイルスの感染拡大などは記憶に新しい。これらの感染防御にはワクチン接種が最も有効であるがまだ存在しない。近年、遺伝子工学やゲノム解析などの基礎研究の発展を背景に新たな観点と技術で新しいワクチンの開発が進められている。

### 1. 現行ワクチンとその問題点

現行ワクチンには、弱毒化ワクチン (BCG, ポリオ, 麻疹), 不活化ワクチン (風疹, 日本脳炎, 流行性耳下腺炎), 成分 (コンポーネント) ワクチン (インフルエンザ, B型肝炎), トキソイド (破傷風, ジフテリア) などがある。それぞれにおいて、誘導・増強できる免疫応答 (細胞性免疫・体液性免疫), 免疫記憶の持続期間, 開発にかかる期間や経費, 技術的難易度, 保存の簡便性などに長所短所がある (表1)。例えば、弱毒生ワクチンは他のワクチンと比べて、細胞性免疫を誘導することができるのが特徴であり、強力で長期間の免疫を誘導できるのが長所であるが、安全性や開発にかかる費用や期間に問題がある。その他のワクチンは感染因子の不活化、

表1. 従来のワクチンの種類と特徴

	成分	誘導される免疫応答	持続期間
弱毒生ワクチン	生きた病原体	細胞性免疫 体液性免疫	終生免疫
トキソイド	無毒化した毒素	体液性免疫のみ	数年
不活化ワクチン	不活化したウイルス・菌体成分	主に体液性免疫	数年
成分ワクチン	感染防御抗原	主に体液性免疫	数年

トキソイド化、または成分化したものであり、抗体産生の誘導・増強には有効である。したがって、それらは抗体を中心とした体液性免疫で対応できる病原体に対する防御には十分に有用であるが、細胞性免疫の誘導が必要な感染症や疾病には無力である。細胞性免疫とくにTh1型免疫応答や細胞傷害性T細胞(CTL)を誘導することが、強力なワクチンを開発するために必要とされている。

### 2. 理想のワクチンとは?

表2に理想のワクチンの要件を示した<sup>1)</sup>。現在、個々の要件をクリアするための様々な試みが実施されている。まずワクチンの安全性に関しては、AIDSなどの免疫不全患者や貧困による栄養失調で免疫が低下した人に対しては、弱毒生ワクチンの接種は副作用を引き起こす可能性が高いことから避けたほうが良いと考えられる。そのため病原性は全くないが、免疫原性の高いワクチンの開発が望まれている。安全性と免疫原性という一般に相反する要件を満たすワクチンを開発するためには新しい戦略が必要であり詳細は後述する。

その他の重要な要件として、接種法の改良がある。医師や看護師の不足した発展途上国では注射によるワクチン接種には限界があり、一般の人でも容易にできる接種法の確立が望まれている。後述する粘膜ワクチンは、そ

表2. 理想のワクチンの要件

老若男女を問わず、免疫不全の患者にも十分に安全であること
老若男女を問わず、長期間高いレベルの効果が誘導されること
1回の投与で防御能・免疫記憶を誘導できること
投与して2週間以内に防御能が獲得されること
針・シリジなしで投与できること(経口, 経鼻, 経皮など, あるいは針なしの注射装置)
他のワクチンとの同時投与に問題ないこと
品質管理が簡単で大量生産ができること
製造過程での高温・低温に対して活性を失わないこと(厳しい保存環境でも安定であること)

の問題を解決できる有力な戦略である。

### 3. ワクチン開発の新戦略

新興・再興感染症に対しては、とくに短期間でワクチンを開発することが重要であるが、旧来の方法論ではきわめて難しい。最近、その問題点を克服すべく、遺伝子工学を利用したアプローチや新しい戦略を用いたワクチン開発が行われている(表3)<sup>1,2)</sup>。

遺伝子工学的手法が取り入れられて実用化された最初の例は、B型肝炎ワクチンである。B型肝炎からの回復には細胞性免疫が必要であるが、感染予防にはB型肝炎ウイルス表面抗原(HBsAg)に対する抗体で十分である。そこで、HBsAg遺伝子を酵母に発現させ、精製されたHBsAg抗原はワクチンとして使われている。マラリア(SERA蛋白)などの感染防御抗原の生産・精製にも応用されている。このように、ワクチン開発の新しい戦略として、遺伝子工学的手法が取り入れられ、従来のワクチンの問題点を克服できる可能性を示す種々の有望なワクチンが開発・実用されつつある。その一部を以下に紹介する。

表3. 今後有用なワクチン開発の新戦略

特定遺伝子の不活化による病原体の合理的弱毒化
組換え細菌ワクチン・ウイルスワクチン
ハイブリッド(キメラワクチン)
サブユニットワクチン
コンジュゲートワクチン
DISC ワクチン
ゲノム学に基づくワクチン戦略("リバース(逆)"ワクチン学)
DNA ワクチン
樹状細胞を用いたワクチン
プライム ブースト異種ワクチン接種法
粘膜ワクチン

#### (1) 組換えウイルスワクチン

新しい生ワクチンを開発する試みは、ワクシニアウイルス(VV)を発現ベクターに用いるシステムから始まった<sup>3)</sup>。VVの増殖に必須ではないウイルス遺伝子部分にB型肝炎ウイルス抗原(HBsAg)遺伝子を発現できるように組込んだプラスミドを作製し、ウイルスDNAとともに細胞に導入して、相同組換えを介してHBsAg抗原を発現できる組換えVVが作製された。この組換えウイルスを接種することによって、VVに対してだけでなくHBsAgに対しても、細胞性免疫と体液性免疫の両方が誘導できる。現在では、病原性が問題になりにくいカナリア痘ウイルス、単純ヘルペスウイルス、パラミクソウイルス、ポリオウイルス、水痘ウイルス(生ワクチン株)などが遺伝子改変技術によって、それぞれのウイルスの特徴を有する組換えウイルスワクチンベクターとしての利用が考えられている。

#### (2) 組換え細菌ワクチン

腸管系細菌を用いて外来抗原を発現させることにより、経口投与で外来抗原に対する粘膜免疫を誘導できる。とくに*Salmonella typhi* や *Shigella* の弱毒株は、経口投与で外来抗原に対する粘膜免疫を誘導できる。とくに*Salmonella typhi* は細菌ベクターとしてよく研究されており、これを用いたワクチンは臨床試験が行われている。そのほか、BCGは細胞性免疫を誘導する特徴から組換えワクチンの有力な候補である。

#### (3) ハイブリッドワクチン(hybrid vaccine)

遺伝子の一部を組換えたワクチンであり、組換えウイルスワクチンの一種とも言える。キメラワクチンとも呼ばれる。実例としては、デングウイルス4型の外皮蛋白を西ナイルウイルスの外皮蛋白に置き換えて、デングウイルスの増殖機構を利用した自己増殖する西ナイルウイルスワクチンがある。西ナイルウイルスに対する感染防御免疫は得られるが、デングウイルスに対しては十分に得られない<sup>4)</sup>。このデングウイルスは変異型で病原性が高くないが、免疫誘導には有効に働き、その後排除される。

#### (4) サブユニットワクチン(subunit vaccine)

組換えB型肝炎ウイルスワクチンと無細胞百日咳ワクチンは、組換えサブユニットタンパクワクチンの成功例である。サブユニットワクチンの利点は、反応部位が最小限に限られており、そのため安全性が非常に高い。

#### (5) コンジュゲートワクチン(conjugate vaccine)

免疫原性の低い抗原(多糖やペプチド)に免疫原性の

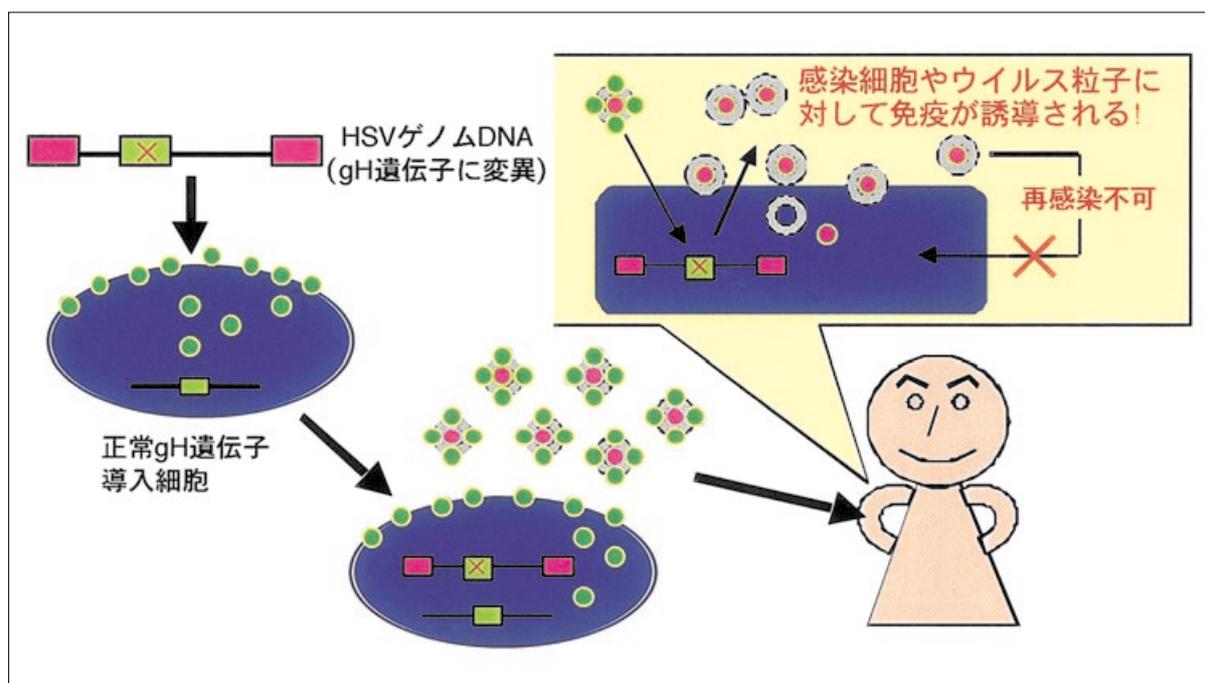


図1. DISC ワクチンの原理

単純ヘルペスウイルス (HSV) の糖タンパク gH は、ウイルス感染増殖に必須であり、gH 遺伝子に変異をもつウイルス粒子は、生体内で1サイクルのみ増殖し、再感染できない。

高いタンパク（破傷風毒素やジフテリア毒素）を結合したもので、海外で認可されているものに、*H. influenzae* b 型、肺炎球菌、髄膜炎菌に対するコンジュゲートワクチンがあり、安全であるとともに高い免疫原性があることが乳児で確認されている。

#### (6) DISC (Disabled Infectious Single Cycle) ワクチン

1回だけ感染でき細感染できない組換えウイルスワクチンである。この方法は、病原性の強いウイルスの病原性回避のために、ウイルスの増殖に必要な蛋白を欠損させた増殖不能ウイルスで免疫する方法である。このワクチンは病原性が低く、ウイルスが体内に残る潜伏感染を回避できるのが特徴である。DISC ワクチンの原理は図1に示した<sup>5)</sup>。

#### (7) ゲノムに基づくワクチン戦略

容易に培養することができない病原体や他の方法では容易に有効な抗原が見つけれない病原体などの場合、ゲノムからのアプローチが有用である。*Neisseria meningitidis* group B のゲノムの塩基配列より group B ワクチン抗原の候補が同定されている<sup>6)</sup>。コンピュータでのゲノム解析で選ばれた29個の抗原が、大腸菌で生産・精製され、動物に免疫された。その血清中の抗体の殺菌活性を調べた結果、数種類の抗原がワクチンの候補として

認められた。今後、このアプローチがゲノムが解読されている病原体に関して広く応用されるであろう。

#### (8) DNA ワクチン

DNA ワクチンは、設計・製造の容易さ、特異抗体や細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導能、優れた熱安定性・保存性など、従来のワクチンに比べていくつかの有利な点を有する (表 4)。

DNA ワクチンは、細胞性免疫と体液性免疫の両方を誘導できる<sup>7,8)</sup>。DNA ワクチンの本体であるプラスミド DNA (目的のタンパクをコードする遺伝子を含む) は、注射器による筋肉内注射法または遺伝子銃を用いた皮下接種法によって生体へ導入される。DNA ワクチンの作用機序は図 2 に示した。筋注法の場合、筋細胞や筋肉組織中の抗原提示細胞にプラスミド DNA が取り込まれ、生合成されたタンパクは適当な長さに分解されてから MHC クラス II 分子に提示されて CD4 陽性 T 細胞を活性化する。一方、筋細胞や抗原提示細胞から分泌・漏洩したタンパクは他の抗原提示細胞に取り込まれ、適当な長さに分解されてから MHC クラス II 分子に提示されて CD4 陽性 T 細胞を刺激する (主に Th1 細胞を誘導する)。ヘルパー T 細胞は、サイトカインや細胞間の相互作用を通して、B 細胞を刺激して抗体産生を誘導するほ

か、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導も支援する。また、一部の T 細胞や B 細胞はメモリー細胞として、病原体の再感染に備える。遺伝子銃の場合は、主に皮膚のランゲルハンス細胞が抗原提示細胞として働き、同様な機序である免疫応答が誘導される。しかしながら、Th2細胞が誘導される傾向が指摘されている。現在、筋注法や遺

伝子銃法以外にも、粘膜系を介した投与方法なども検討されている。

(9) 樹状細胞ワクチン

樹状細胞の培養や目的の抗原 (オリゴペプチド) の MHC 分子上への結合など技術と手間と時間がかかりかかることから、感染症に対する予防接種法には応用し難

表 4 . DNA ワクチンと従来のワクチンの比較

	DNA ワクチン	弱毒生ワクチン	不活化 / 成分ワクチン
免疫応答			
体液性免疫 B 細胞	+	+++	+++
細胞性免疫 Th1細胞	+++	+ / -	+ / -
CTL	++	+++	+ / -
抗原提示	MHC クラス /	MHC クラス /	MHC クラス
免疫記憶			
体液性免疫	+++	+++	+++
細胞性免疫	++	+++	+ / -
製造			
開発・生産の容易さ	+++	+	++
開発経費	+++	+	+
運搬・保存	+++	+	+++
安全性	+++	++	+++

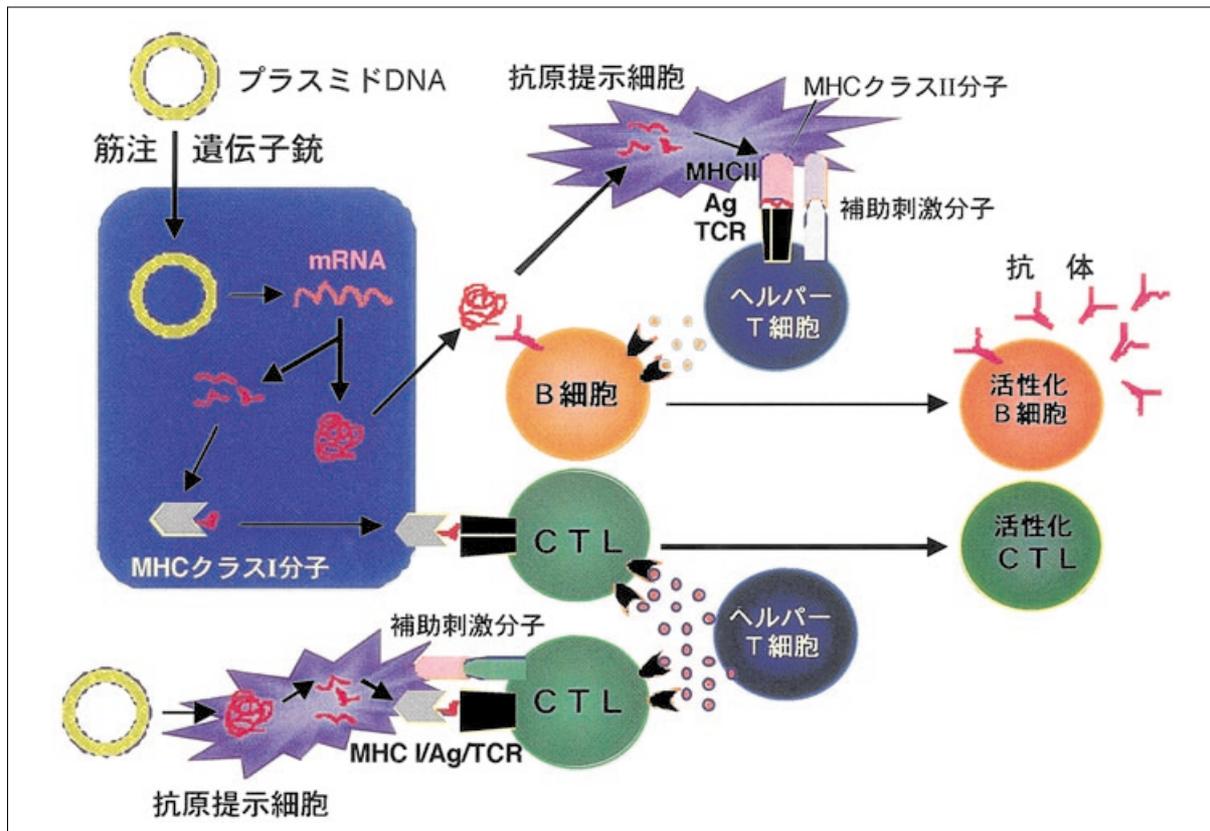


図 2 . DNA ワクチンの作用機序

MHCI : MHC クラス 分子, MHC : MHC クラス分子, Ag : 抗原, TCR : T 細胞レセプター, CTL : 細胞障害性 T 細胞 (キラー T 細胞)

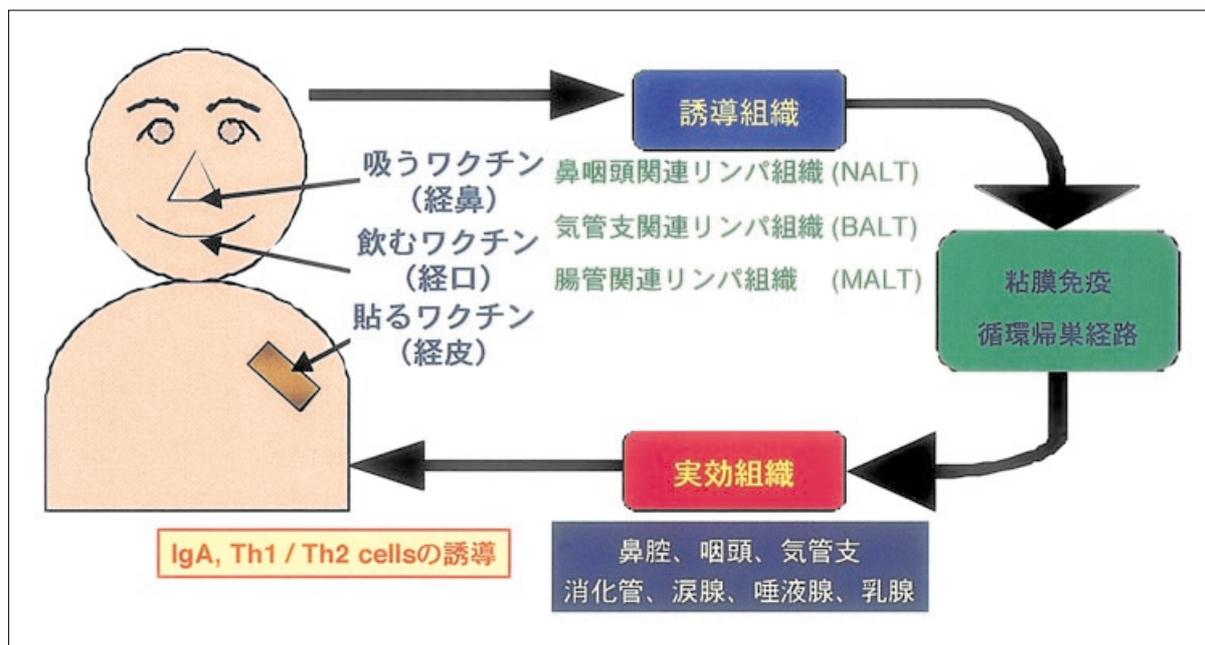


図3．粘膜免疫システムとそれを利用したワクチン戦略

腸管における粘膜免疫は、パイエル板を中心とした誘導組織と粘膜固有層を中心とする実効組織に分別され、粘膜免疫循環帰巣システムが両組織をつないでいる。

い面があるが、現在、新しい抗腫瘍免疫療法への臨床応用に期待が持たれている。樹状細胞は、強力な抗原提示細胞であり、その性質を利用している<sup>9)</sup>。樹状細胞上のMHC分子を目的のペプチドに置換して、その樹状細胞を被験者に移入することによって、目的のペプチドに対する細胞性・体液性免疫応答が誘導される。

(10) プライム・ブースト異種ワクチン接種法

(heterologous prime-boost vaccination strategies)

多くのウイルスが組換えベクターとして考案されているが、ヒトや類人猿におけるほとんどの知見は、ポックスウイルスおよびアデノウイルスに基づくベクターから得られている。このような異なる二種類の組換えウイルス(同一の抗原遺伝子が導入されている)を、免疫誘導(プライム)と免疫増強(ブースト)の二段階で接種することによって、目的の抗原に対する免疫応答のみを増強することができる<sup>10)</sup>。したがって、運び手としてのウイルスに対する反応性をむやみに増強することがないので、自己に対する交差反応や副作用などをできる限り抑える効果もあり、安全性の面からも有用な方法である。

(11) 粘膜ワクチン

粘膜は絶えず外界からの病原体の侵入を受けており、その直下には多数(全免疫細胞の半数)の免疫細胞が存在し、病原体を含む多様な抗原に対処している。粘膜免疫システムを利用したワクチンが「粘膜ワクチン」であ

る。粘膜ワクチンは粘膜面での防御免疫を形成している分泌型免疫グロブリンA(sIgA)を中心とした体液性免疫応答と細胞傷害性T細胞(CTL)を中心とした細胞性免疫応答を誘導する(表5)。それに加えて血清中にも抗原特異的IgGが誘導され、感染防御に働く。粘膜免疫誘導機構は、抗原の投与方法あるいは病原体など異物の侵入経路の違いにより、呼吸器系の鼻咽頭関連免疫リンパ組織(NALT)、気管支関連免疫リンパ組織(BALT)、腸管関連免疫リンパ組織(MALT)などに大別される。このような粘膜関連リンパ組織や皮膚が免疫誘導組織として働き、そこで感作されたリンパ球は、一旦、その場を離れて粘膜免疫循環帰巣システムに乗った後、粘膜固有層などの実効組織に到達して最終分化する(図3)<sup>11,12)</sup>。

精製した抗原を単独で粘膜に投与しても、期したような抗原特異的免疫応答を誘導することはできない。この

表5．注射ワクチンと粘膜ワクチンの比較

	生ワクチン 皮下接種	不活化ワクチン 皮下接種	経鼻 経口 ワクチン
全身のIgG			
局所のIgA	×	×	
細胞性免疫			
投与時の苦痛	×	×	
手技の簡便さ	×	×	

問題を克服するためには、免疫増強効果のあるアジュバントの併用が必須である。代表的免疫アジュバントとしてコレラトキシン(CT)と大腸菌易熱性トキシン(LT)が知られている<sup>13)</sup>。粘膜アジュバントと抗原を混合して経粘膜投与することにより、粘膜系と全身系の免疫機構の両方に体液性・細胞性免疫を誘導することができる。現在、毒素の毒性を欠損させ、免疫増強効果のみを保持している無毒変異型アジュバントが開発されている。例えば、CTのAサブユニットのADPリボシルトランスフェラーゼの活性中心に変異導入した変異型サブユニット(mCT-A)とLTのレセプター結合ドメインであるBサブユニットを組合わせたキメラ型アジュバント(mCT-A/LT-B)が開発されている<sup>14)</sup>。

最近、究極の粘膜ワクチンとして、ワクチン抗原を発現する植物を食べることによって免疫を誘導する“食べるワクチン”が開発中である。低価格で生産することができ、ワクチン抗原の精製の必要もなく、植物細胞内で生合成されたワクチンタンパクはきわめて安定である。現在までに、タバコ、レタス、トマト、アルファルファ、ジャガイモなどで、ワクチン抗原としてCT,LT,HBsAg,ノーウォークウイルス・カプシド抗原,RSV F抗原などを発現させ、ヒトを含む動物実験でそれらの免疫原性も確認されている<sup>15)</sup>。植物はワクチン製造工場としては魅力的だが、常温保存が長期間できないことが発展途上国においては保存の問題が生じる。そこで、今後はトウモロコシなどの穀物種子での発現が食べるワクチンの主流となると考えられている。これからもさらなる改良が進められることであろう。

#### 4. おわりに

遺伝工学などの技術の進歩によって感染症に対する新しい合理的なワクチンの開発が可能となり、世界中で精力的に開発・治験が進められている。しかしながら、重篤な感染症の多くが発展途上国を中心に蔓延していることを考えると、安価なワクチンを大量に生産することは重要であるが、ワクチン購入にかかる資金などの社会的、経済的問題も多い。これからのワクチン開発や臨床試験にかかる費用は膨大であるし、臨床試験をどのような形で行うのかという倫理的な問題も持ち上がっている。日本においては、審査にかかる時間が長いことやワクチン関連の専門部署が厚生労働省にないことなど、まだ十分な対応がなされていない。日本ワクチン学会は厚生労働

省に対して、「ワクチンの審査に対する要望書」を昨年末に提出し、改善を求めている。

#### 文 献

- 1) Levine, M.M., Sztein, M.B.: Vaccine development strategies for improving immunization: the role of modern immunology. *Nat. Immunol.*, 5: 460-464, 2004
- 2) 白木公康: 遺伝子工学的手法によるワクチン開発. *臨床検査*, 48: 363-368, 2004
- 3) Panicali, D., Paoletti, E.: Construction of poxviruses as cloning vectors: Insertion of the thymidine kinase gene from herpes simplex virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 4927-4931, 1982
- 4) Pletnev, A.G., Claire, M.S., Elkins, R., Speicher, J., *et al.*: Molecularly engineered live-attenuated chimeric West Nile/dengue virus vaccines protect rhesus monkeys from West Nile virus. *Virology*, 314: 190-195, 2003
- 5) McLean, C.S., Challanain, D., Duncan, I., Bournsnel, M., *et al.*: Induction of a protective immune response by mucosal vaccination with a DISC HSV 1 vaccine. *Vaccine*, 14: 987-992, 1996
- 6) Pizza, M., Scarlato, M., Masignati, V., Giuliani, M.M., *et al.*: Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*, 287: 1816-1820, 2000
- 7) Wolff, J.A., Malone, R.W., Williams, P., Chong, W., *et al.*: Direct gene transfer into mouse muscle *in vivo*. *Science*, 247: 1465-1468, 1990
- 8) 川端重忠, 浜田茂幸: DNA ワクチンの現状と展望 - ワクチン開発の新たなパラダイム - . *最新医学*, 94: 1976-1982, 2002
- 9) Figdor, C.G., Vries, I.J., Lesterhuis, W.J., Melief, C.J.: Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nat. Immunol.*, 10: 475-480, 2004
- 10) Woodland, D.L.: Jump-starting the immune system: prime-boosting comes of age. *Trends in Immunol.*, 25: 98-104, 2004
- 11) 中島夏樹, 勝田友博, 立山悟志, 本庄綾子 他: 粘膜ワクチンの実用化. *臨床検査*, 48: 369-374, 2004
- 12) 幸義和, 清野宏: 新興再興感染症のための粘膜ワクチン. *細胞工学*, 23: 801-805, 2004
- 13) Yuki, Y., Kiyono, H.: New generation of mucosal adju-

- vants for the induction of protective immunity. *Rev. Med. Virol.* ,13 : 293-310, 2003
- 14) Kweon, M.N., Yamamoto, M., Watanabe, F., Tamura, S., *et al.*: A nontoxic chimeric enterotoxin adjuvant induces protective immunity in both mucosal and systemic compartments with reduced IgE antibodies. *J. Infect. Dis.* ,186 : 1261-1269, 2002
- 15) 幸義和: 植物ワクチンの応用 - 食べるワクチン - . *化学療法の領域* , 19 : 71-76, 2003

## *New vaccine development strategies*

*Kenji Kishihara*

*Department of Immunology and Parasitology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

There are still many infectious diseases for which we lack effective vaccines. A vaccine such as measles or polio can be used effectively in developing countries, where mortality from these diseases is still high. The development of vaccines therefore remains an important goal of immunology and recently we saw a shift to a more rational approach, based on a detailed molecular understanding of microbial, viral and parasitic pathogenicity, analysis of the protective host response to pathogenic organisms, and the understanding of the regulation of the immune system to generate effective T- and B-lymphocyte responses. Thus, modern technologies offer rational strategies for the development of new and important vaccines against diseases of public health importance. In this review, such new strategies for vaccine development are introduced, which include recombinant bacterial/viral vaccines, hybrid( chimera ) vaccines, subunit vaccines, conjugate vaccines, DISC vaccines, reverse vaccinology, DNA vaccines, dendritic cell vaccines, Heterologous prime-boost vaccination strategy, mucosal vaccines and so on. On the other hand, financial and bioethical impediments make some of the most complicated problems for the realization of the full application of the new technologies in developing countries where many people are still suffering from infectious diseases. We also need to consider and discuss such aspects of vaccine development.

Key words : vaccine development, DNA vaccine, DISC vaccine, hybrid vaccine, mucosal vaccine

---

## 特集 最近の医療における感染症対策と研究の進歩

### 2: 院内感染

---

#### 【巻頭言】

近 藤 裕 子 (徳島大学医学部保健学科看護学専攻)

片 岡 善 彦 (徳島県医師会生涯教育委員)

新聞・テレビ等のニュースで MRSA や VRE による院内感染の発生, それが必要と考えられる死亡や訴訟問題が報道されている。院内感染は, 施設・設備の不備, あるいは医療者の不注意やうっかりミス, 知識不足さらに未熟な手技などが要因となって発生している場合が多い。医療者には, 感染予防に対してエビデンスにもとづく知識と技術を修得し, 治療や看護に当たることが重要である。今回, 保健学科看護学専攻がこの特集を担当することになり, 看護職者, 医師, その他の医療職種に関連する問題として, 院内感染を取り上げ, 院内感染にかかわるさまざまな立場の方たちから, 取り組み活動について報告していただく特集を組んだ。本特集では, 院内感染について4名の方から院内感染にどのように取り組んでいるのか, あるいは院内感染にどのようにかかわっているのかについて報告していただく。

まず, 病院の現場でゼネラルリスクマネージャーとして活躍されている徳島大学医学部・歯学部附属病院安全管理対策室の宮川 操氏に, 徳島大学のリス

クマネージャーとして, 院内感染にどのような関わり方をしているのかについて, 徳島大学病院の感染対策委員会の組織の取り組みを中心に報告していただく。続いて徳島県保健福祉部医療政策課の坂東 淳氏からは, 県内の院内感染の発生状況と県としての対策, 立ち入り状況などについて, データをもとに徳島県内の病院の現状について報告していただく。最後に田中法律事務所の田中浩三氏からは, 院内感染によって起こった訴訟の事例をもとに, どのような関係の中で訴訟が起こり, どのような裁判過程をたどったかについて報告していただく。

院内感染は, すべての病院で最善の注意をはらって予防する必要がある。それには現在の医療環境の中で, どのようにすることによりエビデンスにもとづいた方法で防止することができるかを検討し, 実施していくことが重要である。今後, 院内感染発生のリスクと, 防止対策にかかる経済性とをあきらかにすることや, 日本に応じた感染対策を追求していくことが課題であろう。

特集 最近の医療における感染症対策と研究の進歩

2: 院内感染

院内感染対策への取り組み - リスクマネジャーの立場から -

宮川 操

徳島大学病院 安全管理対策室ゼネラルリスクマネジャー

(平成16年10月15日受付)

(平成16年11月10日受理)

はじめに

21世紀に入り患者を中心としたより良質な医療が強く望まれ、患者による病院の選択が顕著となってきた。このような社会情勢と共に、診療報酬の改定により院内感染防止対策未実施減算が平成14年10月に厚生労働省より出され(表1)、院内感染対策の充実度 低病院感染率が評価基準の重要項目とされるようになった。この評価に耐え得るためには、病院感染のリスク管理を確立していくことが重要な課題である。

表1 診療報酬改定と感染対策

平成14年10月1日	
1. 設備・体制	MRSA などによる感染を防止するための十分な設備と体制
2. 院内感染対策委員会	月1回程度、院内感染対策委員会を開催
3. 感染情報レポート	週1回程度、検査部による各種細菌検出状況と薬剤感受性成績の報告
4. 手洗い施設	各病室に水道又は速乾性手洗い液等の消毒液を設置 職員等に対し流水による手洗いの励行を徹底

1. 安全管理体制

当院では平成14年4月に医療事故の防止および医療の安全性の向上を図ることを目的に安全管理対策室が設置され、専任で安全管理を担うゼネラル・リスクマネジャー (GRM) が配属された。同年10月には感染管理を担う専任の感染対策師長が配属された。

図1は当院におけるリスクマネジメントをイメージ化したものである。本来であれば感染はメディカル・エラーと言われ医療事故に含まれるものであろう。旧国立大学病院では安全管理が大きく取り上げられ、GRM

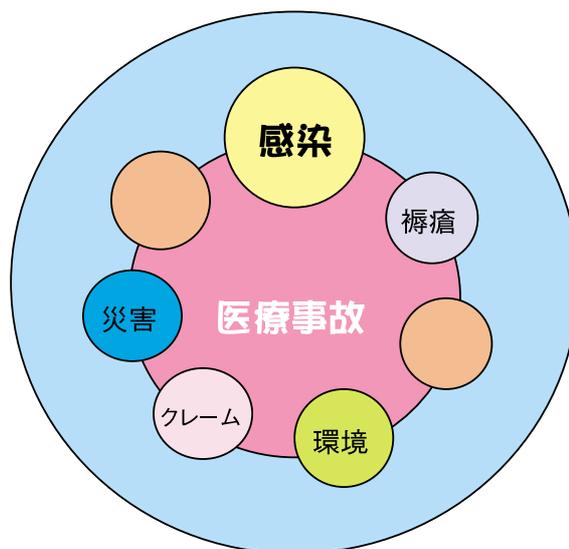


図1 当院におけるリスクマネジメントのイメージ

が配置された時にはすでに感染対策部門が組織化されていたため、安全管理は感染を対象から除外した。そのため医療事故と感染は独立しながら重なりを持つという図式になった。

図2は当院の安全管理体制を示したものである。病院長の下、感染対策と安全管理が独立して組織されている。感染対策には感染対策委員会が、安全管理にはリスクマネジメント委員会がある。それぞれ感染対策室に専任の感染対策師長が、安全管理対策室には専任のGRMがあり、各部署にインフェクション・コントロール・マネジャー (IC マネジャー)、リスクマネジャーが任命され各対策室と連携を取る仕組みになっている。

しかし、リスクマネジメントが「組織の損失を最小限にする活動」であることからすれば、感染対策も安全管理もリスクマネジメントの一環であり、GRMと感染対策師長は共同しながら病院の安全管理に努めなければならない。

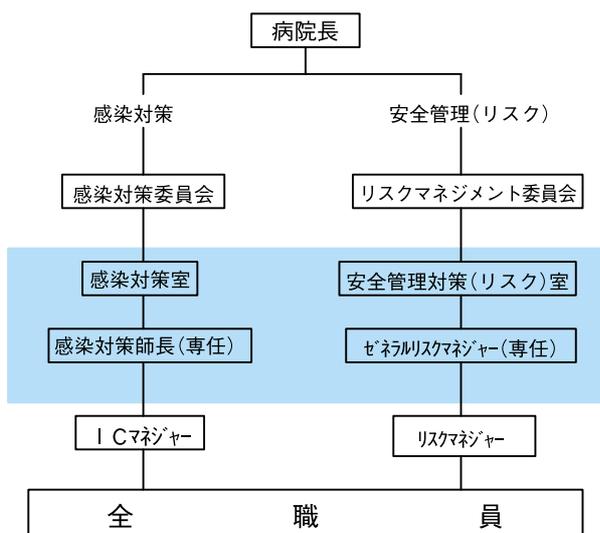


図2 安全管理体制

2. 院内感染対策

図3は当院の院内感染対策の組織図である。感染対策室は、感染制御医師( Infection Control Doctor: ICD)を室長とし感染対策チーム( Infection Control Team: ICT)が実働部隊として組織されている。感染対策室会議で検討された対策を病院長を委員長とする感染対策委員会に提言し、承認後IC マネジャー連絡会で周知する。IC マネジャーは決定事項を現場でスタッフに伝達・徹底をすることになる。これら会議は1回/月開催している。

こうして、感染管理の目的である患者並びに職員を感染から守る、医療資源の適正使用、ひいては質の高い医療の提供に努めている。

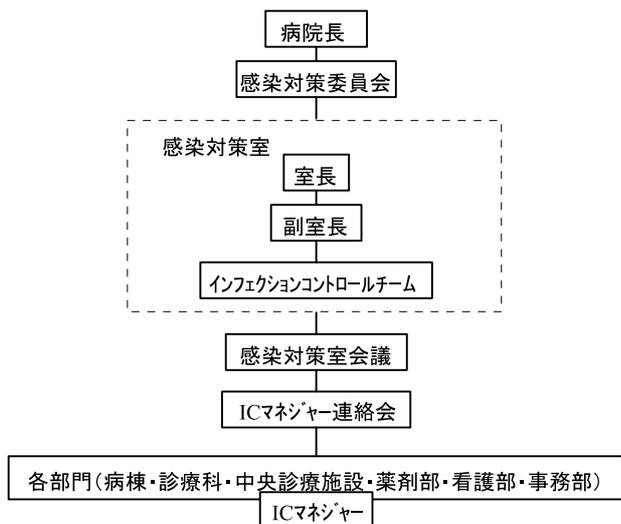


図3 院内感染対策の組織図

ひとたび院内感染が起これば、患者にとっては入院日数の延長、生命への重大な脅威が及ぶことになり、医療機関にとってもコストの増大、信用の失墜が生じる。このような大きなマイナスを生じさせないこと、特にアウトブレイクの防止が重要となる。

3. アウトブレイクの防止

アウトブレイクを防止するためには、院内感染予防策の根本である「手洗い」「スタンダード・プリコーション」の実行の徹底「サーベイランス」による現状把握「抗菌薬の適正使用」が上げられ、予防策のコンプライアンスをあげていくことが感染対策室の主な役割となる。

感染管理の基本は、感染管理プログラムとシステム化(表2)と言われている<sup>1)</sup>。感染管理の専門家としてICDや感染管理担当看護師( Infection Control Nurse: ICN)を中核として組織されたICTが、検査部や薬剤部との日常的な連携を保ち、院内サーベイランスを実施し感染防止対策の基準やマニュアル<sup>2)</sup>の機能や諸対策を相互に関連付け、合理化・系統化した仕組みをすることにある。すなわち、感染症のサーベイランスや情報の提供、抗菌薬の適正使用の監視・指導等をICTの活動を通して院内全体の組織として取り組むことが極めて重要になる。

表2 感染管理プログラムとシステム化

システム化	感染管理の専門家を組織し、院内サーベイランスを実施し、感染防止対策の基準・マニュアル・規則の機能や諸対策を相互に関連づけ、合理化・系統化した仕組みを作る。
組織	実働性の高いICTを編成し、感染の早期発見と感染経路遮断等の迅速な活動の展開をする。
ICT	ICN(感染管理担当看護師)とICD(感染制御医師)感染対策リンクナースで組織する。

4. ICTの活動

当院におけるICTの活動は、院内感染・院内感染症のサーベイランス、院内感染対策の立案と実施、対策の評価と対策の再構築、患者・職員の教育・啓発、耐性菌の動向や抗菌薬の使用状況の調査と指導、感染性症例に対する緊急的対応、病院感染アウトブレイク時<sup>3)</sup>の対応

などがあげられる。

ICTの活動を見ると、標準化されたマニュアルを導入し現場で実施する。次にサーベイランスやICラウンドにより現状をチェックし、得られたデータを収集・統合・分析する。分析結果から対策を立案し、マニュアルを修正し実施していく。実施後チェックにより対策の評価を行い、更に改善された対策を再構築するというPDCAサイクルによりスパイラルアップしていくシステムであり、リスクマネジメントシステムと同じ取り組みである。

実働性の高いICTを編成し、迅速な活動を実践するためには、各部署から独立した機能を持たせ、組織横断的に指導力を発揮できる体制としておく必要がある。

#### おわりに

在院日数短縮・稼働率の向上等が求められる中、院内感染対策は安全管理対策と同様にますますの重要性を増してきている。その反面、医療経費の抑制等により人・物・資金の資源制限を強いられているのが現状である。

病院においては限られた条件下で有効なリスク管理が求められているわけである。院内感染を発症しやすい患者・院内感染を起こしやすい微生物・ハイリスクの治療手技等、対策の対象を重点化する。対策はできるだけ低コストで効果のある方法を検討する。対策の効果を感染率や院内感染患者の死亡率の減少で検証していく。サーベイランスの必要性とエビデンスに基づいた活動の取り組みが求められている。そのためには、ICNやICD、リンクナースといった専門知識を持った人材の確保とその人たちを生かす体制づくりに取り組まなければならない。

#### 文 献

- 1) 社団法人日本看護協会：感染管理に関するガイドブック改訂版，社団法人日本看護協会，2004
- 2) 院内感染対策マニュアル，徳島大学病院，2003
- 3) アウトブレイクにそなえる - 院内感染の現状と対策の方向性 - ，看護展望 Vol 28, 2003, pp17-37

*Preventive measures for infection control in Tokushima University Hospital  
-views of a risk manager-*

*Misao Miyagawa*

*Section of Safety Management, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

With the increasing severity of hospital evaluation by society ( patients ) the establishment of risk management for infection control at hospitals that respond to criticism becomes very important. At our hospital, under the supervision of the Infection Management Committee, the Infection Control Team ( ICT ) organized as a working group makes monthly ward/outpatient rounds, inspects the scenes of medical actions, and performs information, guidance, and educational activities.

The primary objective of infection prevention is avoidance of outbreaks. For this purpose, basic preventive measures against nosocomial infections, i.e., 1 ) hand washing, 2 ) strict observance of standard precautions, 3 ) grasping of the present state by surveillance, and 4 ) proper use of antibiotics, are important. The entire hospital organization must approach infection prevention by “ putting concepts into action ”. To achieve this, we, as an organization, must evaluate what environmental improvements are needed and how the medical staff should be instructed and trained. There is an urgent need for professional infection control doctors and nurses, and a system that allows them to function throughout the organization.

Key words : infection control, ICT outbreak standard precaution, surveillance

## 特集 最近の医療における感染症対策と研究の進歩

### 2: 院内感染

## 行政の立場から

坂 東 淳

徳島県保健福祉部医療政策課医事企画担当

(平成16年10月25日受付)

(平成16年11月2日受理)

### はじめに

院内感染対策は、安全な医療の提供を確保するためには、医療事故防止対策と共に必要不可欠なものの一つであり医療を受ける県民からの関心も高い。今回、行政の立場から取り組んでいる院内感染対策として、各医療機関における院内感染対策への支援や立入検査における指導内容を述べると共に、平成15年8月に県内7箇所に開設された医療安全相談窓口にて県民から寄せられた相談により、院内感染に対する県民の視線の一部を紹介する。

### 1. 国の対応

院内感染対策に係る研究は、昭和62年度に厚生科学研究のテーマとして「院内感染症の現状と対策に関する研究」等にて取り上げられており、国（現厚生労働省）では、これらの研究成果を踏まえ、平成3年6月に「医療施設における院内感染の防止について」として、医療機関への対策の周知及び積極的な取り組み推進を内容とした通知を各都道府県の衛生主管部（局）長あて発出した。同通知では、1）院内感染対策の意義、2）院内感染対策委員会、3）手指消毒、4）清掃、施設管理、5）滅菌、消毒について先に述べた研究報告の要旨が述べられている。

平成4年、千葉県内の病院で発生した100人を超えるMRSA 集団感染は、マスコミにより大きく報道され社会問題化した。その後、行政の院内感染対策への取り組みは更に本格化した。

当時の厚生省では、平成5年1月に抗生物質の使用方法に関するガイドラインを策定するとともに、翌5年度から院内感染対策施設整備補助制度を設け、翌6年度からは同設備整備補助制度も設け、院内感染対策に積極的に取り組む医療機関を支援してきた。

これらの施策に加え、現在は、全国を複数のブロックに分割し、医療従事者の職種（医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師）に応じた研修を毎年実施し、各地域の医療機関への普及に寄与している。

しかしながら一方では、結核菌など様々な院内感染事例が発生、報告されており、院内での対策の徹底がより一層望まれる状況にあるため、厚生労働省では注意喚起を促す通知の発出を行ってきた。

また、診療報酬体系の中でも院内感染対策を評価すべき項目として位置付け、平成12年度改定からは、院内感染防止対策（対策の基準は別表1）が未実施の医療機関については、入院基本料から減算される仕組みを導入し取り組みの徹底を促している。

#### （別表1）

- ・ 院内感染対策委員会の設置及び定期的な開催
- ・ 定期的な「院内感染レポート」の作成及び院内感染対策委員会における活用体制の整備
- ・ 各病室への水道又は速乾式手洗い液等の消毒液の設置

### 2. 徳島県における院内感染対策

冒頭にも述べたとおり、院内感染対策は、安全な医療の提供を確保するために必要不可欠な課題であるとの認識から、本県においては、厚生労働省から発出される通知の周知を図るとともに、厚生労働省の補助事業を活用し、医療機関の施設・設備整備を支援してきた。

更に、平成6年度には徳島県MRSA対策マニュアルを作成し、医療機関への配布を行った。また、医療法に基づく立入検査においても、重要項目の一つとして院内感染対策を挙げ、その実態把握に務め必要に応じて医療機関の指導を行っている。

立入検査では、医療法施行規則に定められた人員基準及び施設基準に加え、診療録記録等の保管や医療事故防

止対策，災害時の避難態勢といったリスク管理まで幅広く状況把握を行っており，院内感染防止対策もこの中に含まれている。

院内感染対策は，1) 院内感染症対策委員会の設置，2) 感染症対策チーム (infection control team) の設置，3) 院内感染対策マニュアルの策定及び改定状況，4) MRSA 感染患者の状況，5) 病院内におけるセラチア菌感染患者の状況，6) 病院内における結核感染患者の状況，7) SARS 対策に見る院内感染対策などの項目につき報告を求め，担当者からの聴き取りにより把握を行っている。

例えば，院内感染対策委員会の設置及び定期的な開催については，ほぼ100%の病院から実施しているとの報告があるが，その内容については患者の状況が十分に把握され詳細なレポートに基づく対策についての活発な議論が行われているところから，形式的なものに留まり議事録の記載もわずかなところまで，様々である。

また，抗生物質の使用について院内で指針を定めている例が少数に止まる一方，MRSA 等の検査が十分に行われていない病院もあるなど，防止対策のスタンスにもかなりの幅がある。

県では，院内感染対策委員会の活動状況について詳細な把握を行い，実質的な活動が行われているかどうかを確認すると共に，対策マニュアルに定められたルールが院内の運営実態と乖離していないか，また院内で検討された成果が，第一線で業務に従事する職員により共有されているか，実際の業務に反映されているか等についても確認を行い，不十分な場合には指導を行っている。

後述する医療安全相談窓口に寄せられる相談の中には，これらのルールの不徹底に対する不安から来る相談も含まれており，全ての従業者にとって守ることができるようなルールづくりが必要である。

そのためには対策マニュアルの継続的な見直しも含め，院内感染対策が院内での自発的な取り組み - 院内文化のような形で醸成されることが望ましいと考えている。

### 3. 医療安全相談窓口に寄せられる院内感染関係事案

徳島県では，医療機関と患者の間の信頼関係構築の一助となることを目指して，平成15年8月から県内6保健所及び本庁（保健福祉部医療政策課）に医療安全相談窓口を設けている。開設以前から県に寄せられていたものも合わせ，平成15年度に寄せられた相談は180件に上り（開設後では140件），これらから県民の医療に対する意識を垣間見ることができる。

近年，しばしば医療事故や院内感染事例が報道されることも影響してか，自らが受ける医療の安全性に対する関心も高く，院内感染に関する相談も，8月の窓口開設以降でも13件と，比較的多く寄せられている。

医療機関における院内感染対策や院内の清潔保持に関する不安を訴える内容が多く，具体的には，1) 院内の感染対策への疑問に十分答えてくれない，2) 医療従事者による病室への入退出時の手指消毒が徹底されていない，3) 職員のマスク着用等の防止対策がない，4) チューブなどの再生使用に対する不安などが挙げられている。

また，これらの事例について，直接従事者に不安を訴えたものの十分な説明が得られず行政相談窓口の利用に至る事例もあり，患者サイドの不安を医療提供者サイドが十分に受け止められていない現状が伺える。

相談者の多くは，医療機関側の回答に満足しない例だけでなく，様々な理由から十分な説明を求めることができない状況にある場合も多い。しかしながら，自分や家族にとっての不安を解決したいという強い要望から，相談に至る例も多い。

患者（やその家族）の視線は，治療を受けている医療機関が院内感染対策について十分な説明を行っているかどうかや，医療機関における院内感染対策がスタッフを通じて十分体现されているかどうか，といった点に向けられており，こうした体制の不徹底は，患者と医療機関の信頼関係構築にも少なからず影響を及ぼす事が予想されるため，十分な留意が必要である。

## *The hospital infection control in the Tokushima Prefecture*

*Makoto Bando*

*Health and Welfare Department, Medical System Policy Division, The Tokushima Prefecture, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Hospital infection control is one of the most important measures to provide safe medical care, as well as prevention of medical accidents. In this paper, we introduce the support program of the Tokushima prefectural office for the measures against nosocomial infection of each medical facility, and also introduce some opinions of people in Tokushima Prefecture. The medical safety counseling service sections were established at seven places in Tokushima prefecture in August ,2003. Many people have consulted staffs about medical issues. The opinions of visitors of these sections are as follows. People have high interest in the issue of the hospital infection control. Many people want explanation of the measure against nosocomial infection of the medical facilities.

Key words : hospital infection control, nosocomial infection

## 特集 最近の医療における感染症対策と研究の進歩

### 2: 院内感染

## 院内感染と病院・医師の注意義務について - 最近の裁判例の分析から -

田中 浩三

田中法律事務所弁護士

(平成16年10月19日受付)

(平成16年11月2日受理)

### はじめに

患者と病院（開設者）との医療関係は、医療契約である。医療契約の効果として、医療側には安全管理義務が発生する。この安全管理義務のなかには、院内感染の防止義務が含まれる。近時、院内感染によって医師の法的責任が認められ多額の損害賠償責任を命ぜられる裁判例が増加している。

#### 1. 裁判例の概観

過去10年間（平成5年～15年）の裁判例をコンピューターの判例検索システムを用いて検索し、院内感染による病院側の責任が直接の争点となった判例をまとめたものが別表である。

これによれば、合計20件の裁判例のうち、医療機関の種類では、大学附属病院8件、県立・市立病院3件、赤十字病院3件、国立病院2件、個人病院3件、不明1件となっており、大学附属病院をはじめとする高度医療機関を中心として院内感染をめぐる係争事件が多いことがわかる。

次に、起炎菌については、MRSAが10件と圧倒的に多く、緑膿菌3件、真菌2件、サルモネラ菌、腸球菌、CD菌、C型肝炎ウイルス各1件、不明1件となっている。裁判例は、裁判の日から数年前（場合により10年程度以前）の事案について判断されるものであるから、現在問題となっているVRE（バンコマイシン耐性腸球菌）のような起炎菌に関する判例は調査の範囲ではまだ出されていない。

最後に、裁判の結論について概観すると、患者側勝訴（一部勝訴含む）14件、医療側6件となっており、通常の医療過誤事件と比較しても、院内感染が争点となった裁判においては、医療側の責任が認められたケースが多

表1. 従来のワクチンの種類と特徴

	成分	誘導される免疫応答	持続期間
弱毒生ワクチン	生きた病原体	細胞性免疫 体液性免疫	終生免疫
トキソイド	無毒化した毒素	体液性免疫のみ	数年
不活化ワクチン	不活化したウイルス・菌体成分	主に体液性免疫	数年
成分ワクチン	感染防御抗原	主に体液性免疫	数年

い。しかも、医療側勝訴の判例は、平成10年までに限られており、その後の裁判例においては、いずれも患者側が勝訴しており、院内感染が関連して患者が死亡したり重篤な後遺症を負ったケースにおいては、近時医療側の責任が厳しく問われる傾向にある。

次に、医療側勝訴の裁判6件を見れば、判例（最終ページに記載）を除き、すべて感染経路が不明とされていることがわかる。感染経路が不明である場合、患者の死亡や後遺症の原因が、院内感染によるものがどうか不明確であることが多く、したがって、医療側のミスや不十分な院内感染防止策と患者側の損害との因果関係がはっきりしないことから医療側の責任を問いきにくいことを示している。

ところが、この判例が出された平成10年ころから、感染経路が特定されることが多くなっている。その理由は必ずしも定かではないが、院内感染のメカニズムの解明がすすみ、医療鑑定がより充実してきていること、裁判所の医療機関に対する視線がきびしくなってきていることが影響しているように思われる。

次に、医療側勝訴の判例の事案では、  
、  
、  
の判例のように早期から院内での組織的感染対策が充実していることが特徴である。院内感染予防策が充実していることが、医療側の責任を否定する大きな要素であることがわかる。

## 総 説

### 人工呼吸管理と肺損傷

西 村 匡 司

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部病態情報医学講座救急集中治療医学分野

(平成16年10月25日受付)

(平成16年11月8日受理)

#### はじめに

現代医療,特に重症患者の治療に人工呼吸は必要不可欠である。日々何万人とも知れない患者が人工呼吸を受けている。人工呼吸が数知れない患者の命を救ってきたこと,今後も救い続けることに疑問の余地はない。一方で人工呼吸が肺損傷を発症させることも事実である。動物実験では陽圧人工呼吸が肺損傷を発生させることは古くから知られていた。Hicklingの permissive hypercapniaが重症呼吸不全患者の予後を改善するという報告に始まり,ARDS Networkの大規模研究で人工呼吸による医原性肺損傷は急性呼吸不全の予後にも影響するほど重要であることが証明された<sup>1)</sup>。人工呼吸管理の大きな転機であり,人工呼吸管理の目的が血液ガスの改善から肺保護へと大きく変化したことを意味する。人工呼吸を行う医師は,血液ガスだけにとらわれることなく,今後はいかに医原性肺損傷を予防するかを念頭におきながら治療を行っていかなければならない。

#### 1. 医原性肺損傷の臨床的意義

動物実験では因果関係がはっきりしているので ventilator-induced lung injury (VILI), 臨床的には因果関係を特定することができないため ventilator-associated lung injury (VALI) と呼ばれる<sup>2)</sup>。急性呼吸不全 (acute respiratory failure) の定義も時代とともに変化し,1994年に世界的に表1に示すような定義となった。酸素化障害の程度により acute lung injury (ALI:  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ ) と acute respiratory distress syndrome (ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ ) に分けられる<sup>3)</sup>。

ARFが Ashbaugh, Pettyらによって報告されたのは1967年である<sup>4)</sup>。それ以来,さまざまな治療が試みられ

表1. ARDSの定義

直接的/間接的な侵襲に起因する急性肺傷害 非心原性肺水腫
(1) 急性発症
(2) $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ (PEEPに無関係)
(3) 胸部X線像で両側性びまん性の浸潤影
(4) PCWP 18mmHg または左心不全の徴候がない

てきたが予後は改善しなかった<sup>5)</sup>。1980年代には陽圧人工呼吸が VILI を発症させることが多くの動物実験で示された<sup>6)</sup>。また, VILI を発症させる要因として高い気道内圧, 大きな一回換気量が関与していることもわかってきた。ALI/ARDS患者を人工呼吸管理している時にも同様のことが起きていると考えられている。Hicklingが一回換気量を制限することによってARDS患者の予後が改善することを報告して以来<sup>7)</sup>, VALIを予防することが予後に影響する可能性が強く認識されるようになった。Hicklingは換気量を制限することによって発症する高炭酸ガス血症をがまんすることから permissive hypercapnia と呼んだが, 現在では肺を VALI から護ることから肺保護戦略 (lung protective strategies: LPS) と呼ばれている<sup>8)</sup>。1990年代半ばから始まった NIH の大規模な臨床研究は ARDS Network と呼ばれ, 2000年に New Engl J Med にその結果が報告された<sup>1)</sup>。一回換気量を制限することによって ALI/ARDS の予後が改善することが証明されたが, これは人工呼吸管理の概念の大きな転換をももたらした。ガス交換の改善を大きな目的としていた人工呼吸管理が肺保護を目的とするようになったことを意味する。

VALIはALI/ARDSの予後をも左右する重要な疾患である。

## 2. 医原性肺損傷の発症機序

陽圧人工呼吸が実験的に肺損傷を起こすことは古くから知られている<sup>6)</sup>。いくつかの機序が関与しているが、主たるものは肺胞の過膨張（過伸展）と肺胞が閉じたり開いたりする際に発生する“ずれ応力”である。医原性肺損傷と言えば圧損傷のことであったが、現在では気胸やブラ形成のような損傷に至らなくても、ARDS/ALI そのもので見られる diffuse alveolar damage (DAD) のような肺病変も含めて医原性肺損傷と呼ぶ。

## 3. 最高気道内圧 / 一回換気量

肺胞の過膨張が VALI に関与していることを疑うものはいないであろう。過膨張を防ぐには一回換気量または最高気道内圧（より正確には肺胞内圧）を一定以下に保つ。具体的には肺胞内圧（ $P_A$ ）で  $30\text{cmH}_2\text{O}$  未満に制限する。 $P_A$  は測定できないのでプラトー圧（ $P_{\text{plat}}$ ）を測定することになる。健常成人が最大吸気時まで肺を膨らませるのに必要な圧が約  $30\text{cmH}_2\text{O}$  であると言う生理学的なデータが根拠となっている（図1）<sup>9)</sup>。これ以上の肺容量は自発的には起こりえないはずであり、非生理学的な肺容量である。しかし、この値は性差、年齢、体格、体位などにより大きく異なる。

$P_A$  と肺容量とどちらが重要であるか古くから議論されてきた。図1に示すように肺容量と圧の間には一定の関係がある。一方だけを選択的に調節することはできない。動物実験で肺容量が増加しないように制限すると  $P_A$  が高くなっても肺損傷が発症しない<sup>10)</sup>。圧よりも肺容量の方が重要と考えられている。

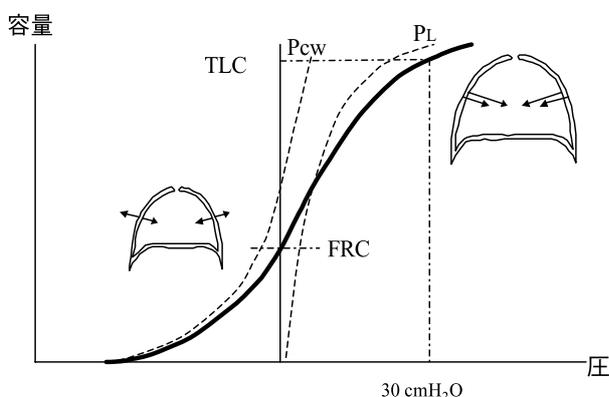


図1

## 4. ずれ応力

もう一つの機序として考えられているのが“ずれ応力”である。虚脱した肺胞が拡張する時に組織に加わるストレスである。実際に VALI 発生にどの程度関与しているのかは不明である。動物実験でも臨床研究でも、ずれ応力が肺損傷を発生させることを直接証明することは難しい。実験動物で PEEP により VILI の発症を予防できることが傍証の一つと考えられている<sup>6)</sup>。

ずれ応力は常にガスを含んでいる肺胞では小さく、虚脱・拡張を繰り返している肺胞で大きくなる。虚脱した肺胞は周囲の拡張した肺胞にも影響を与える（図2）。虚脱した肺胞を PEEP により拡張した状態で維持することは、ずれ応力を軽減することにつながると考えられている。動物実験では PEEP により肺胞を拡張した状態で維持すると肺胞洗浄液中の炎症物質の量が減少する<sup>11)</sup>。同じ肺でも dependent lungs と nondependent lungs を比較すると虚脱しやすい dependent lungs に炎症物質の量が多い。これらのことから肺胞を虚脱しないようにすることは VALI の予防につながると考えられている。現在、ALI/ARDS の人工呼吸管理で PEEP を用いないことは考えられない。もっとも効果的な値について明確な答えを示した研究はない。また、臨床試験では PEEP による予後への効果を証明するにはいたっていない。

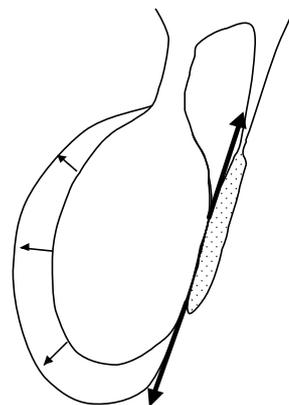


図2

## 5. その他の機序

機械的なストレスにより肺損傷が発生するとそれに引き続いて炎症関連物質が放出される。これらの炎症物質は体循環に入り、全身状態にも影響を与える<sup>12)</sup>。Biotrauma と呼ばれるが、その臨床的意義は不明である。

これ以外にも、臨床的には明らかに差を見つけ出すことはできないが、動物実験ではさまざまな機序が関与することが示されている。体位によっても VILI の発症が影響を受けることが報告されている<sup>13)</sup>。これも残念ながら大規模な臨床研究で予後に影響することを証明するにはいたっていない<sup>14)</sup>。また、同じ一回換気量でも短時間で急速に肺を膨らませると組織のずれ応力が大きくなり VILI の危険性が高くなる可能性がある<sup>15)</sup>。

## 6 . ALI/ARDS 患者は VALI を発症しやすい？

呼吸不全患者が陽圧換気により肺損傷を発生しやすいかどうかは重要な問題である。胸部 CT を見ると ALI/ARDS では含気が著明に減少している。肺傷害の程度は患者間で異なる上に、同じ患者でも肺の各部分で傷害の程度はさまざまである（図 3）。人工呼吸器から供給される一回換気量は一部の肺胞にのみ供給されることになる。比較的少ない一回換気量でも個々の肺胞は過膨張となっているかもしれない。ALI/ARDS では健常肺よりも陽圧換気に対する抵抗性が少なく VALI を発生しやすいことになる。

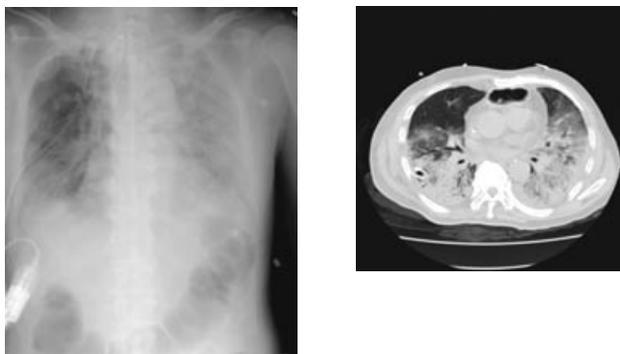


図 3

## おわりに

人工呼吸管理をなくして重症患者の治療を行うことはできない。低一回換気量が ALI/ARDS の生存率を改善したことは呼吸管理が大きな転機を迎えたことを意味する。ガス交換能の改善を最大の目的としていた人工呼吸管理が肺を保護することを主眼とした管理へと変わりつつある。

## 文 献

- 1 ) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network : Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* ,342 : 1301 1308 2000
- 2 ) Artigas, A., Bernard, GR., Carlet, J., Dreyfuss, D., *et al.* : The American-European consensus conference on ARDS, Part 2 ,ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* ,157 : 1332 1347 ,1998
- 3 ) Bernard, G.R., Artigas, A., Brigham, K.L., Carlet, J., *et al.* : The American-European consensus conference on ARDS definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* ,149 : 818 824 ,1994
- 4 ) Ashbaugh, D.G., Bigelow, D.B., Petty, T.L., Levine, B. E. : Acute respiratory distress in adults. *Lancet* , 12 : 319 323 ,1967
- 5 ) The ARDS Network authors for the ARDS Network: Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* ,283 : 1995 2002 , 2000
- 6 ) Dreyfuss, D., Soler, P., Basset, G., Saumon, G. : High inflation pressure pulmonary edema : respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am. Rev. Respir. Dis.* ,137 : 1159 1164 ,1988
- 7 ) Hickling, K.G., Walsh, J., Henderson, S., Jackson, R. : Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia:a prospective study. *Crit. Care Med.* ,22( 10 ) : 1568 78 ,1994
- 8 ) Amato, M.B., Barbas, C.S., Medeiros, D.M., Magaldi, R.B., *et al.* : Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* ,338( 6 ) : 347 54 ,1998
- 9 ) D'Angelo, E., Agostoni, E. : Statics of the chest wall. In : Roussos C. *The thorax.* Marcel Dekker, Inc., New York, 1995 ,pp.457 494

- 10) Dreyfuss, D., Saumon, G. : Role of tidal volume, FRC and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148 : 1194-1203, 1993
- 11) Takeuchi, M., Goddon, S., Dolhnikoff, M., Shimaoka, M., *et al.* : Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury. *Anesthesiology*, 97 : 682-692, 2002
- 12) Ranieri, V.M., Suter, P.M., Tortorella, C., De Tullio, R., *et al.* : Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome : A randomized controlled trial. *JAMA*, 282 : 54-61, 1999
- 13) Nishimura, M., Honda, O., Tomiyama, N., Johkoh, T., *et al.* : Body position does not influence the location of ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med.*, 26 : 1664-1669, 2000
- 14) Gattinoni, L., Tognoni, G., Pesenti, A., Taccone, P., *et al.* : Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.*, 345 : 568-573, 2001
- 15) Maeda, Y., Fujino, Y., Uchiyama, A., Matsuura, N., *et al.* : Effects of peak inspiratory flow on development of ventilator-induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology*, 101 : 722-728, 2004

## *Ventilator-induced lung injury*

*Masaji Nishimura*

*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Mechanical ventilation is essential to take care of critically ill patients, and it has been saving a lot of lives. On the other hand, it is apparent that mechanical ventilation promotes lung injury. NIH trial proved that low tidal volume ventilation to avoid ventilator-induced lung injury (VILI) improved the mortality of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). When we take care of mechanically ventilated patients, we should be careful to minimize VILI. To achieve it, it is prudent to understand the mechanisms of VILI.

In humans, the extent to which mechanical ventilation exacerbates antecedent lung injury in ALI/ARDS is hard to evaluate, and the lung injury related to mechanical ventilation is called ventilator-associated lung injury (VALI). The clinical value of ventilatory strategy to avoid alveolar overdistension was demonstrated in NIH trial. Low tidal volume ventilation reduced mortality of ALI/ARDS by 20 percent. The strength of this finding has changed practice, and low tidal volume ventilation has become the standard of care in ALI/ARDS. No doubt the benefit is related to a decrease in VALI.

Many animal studies supported a variety of methods to minimize VILI. In ARDS widespread atelectasis is common, and shear forces are created to distend the adjacent lung units that remain open. A rabbit model demonstrated that cyclical atelectasis promoted VILI, and that PEEP prevented the development of VILI. The ideal level of PEEP in ARDS is not known. Body position also influenced the development of VILI in animal studies. Prone position was protective against VILI. High inspiratory flow also injured the lungs. Unfortunately these modalities have not been proved to be effective in humans.

The mortality of ALI/ARDS decreased significantly in the last decade, it is still high. When we take care of mechanically ventilated patients, lung protective strategies are essential. We should search for safer ventilatory strategies to improve the mortality of ALI/ARDS.

Key words : mechanical ventilation, ventilator-induced lung injury, ventilator-associated lung injury, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome

しかしながら、やはり、平成10年ころから、  
の判例のように院内における感染防止対策が相当な  
されていた事案であっても、個々の医療行為における過失  
をとらえて医療側に責任を認める結論が出されるよう  
なっている。

## 2. 各判例のうち特徴的なものを抽出のうえ事案と結論についての分析

A 病院の組織的な院内感染防止対策が不十分であったことを理由として法的責任を認めたものとしての判例がある。

この事案は、直腸癌の除去手術を受けて入院治療中の患者に対し、病院給食を通じてサルモネラ菌に感染させたうえ、死亡させた事案で、病院においてサルモネラ菌を原因とする集団食中毒があり病院の昼食からサルモネラ菌が発見されたことから、病院側の衛生管理義務違反を認めて、患者の遺族に慰謝料の支払を命じたものである。病院における給食の場合、多くの患者がこれを食べることからして、集団食中毒の存在から、食材の汚染、調理場内のねずみなどの原因の可能性を指摘しながら、病院の衛生管理義務に違反があると認めた結論に異論はなからう。

B 但し、このように、医療機関の感染防止対策の不備そのものに過失をとらえて医療側の責任を認めた判例は多くなく、以下の判例では、いずれもその争点においては、医療側の過失を否定している。

、の各判例においては、最終的に医療側の責任を認めているものの、病院の院内感染防止対策の不備があったかどうかについての争点では、医療側の責任を否定した。例えば、の事案では、院内感染対策委員会が設置され、MRSA 感染対策ガイドラインが設けられ、環境細菌検査、医師・看護師への保菌検査が定期的に施行され、消毒、手洗の徹底、手袋の使用、ディスパーザブル製品の使用が認められていたケースで医療側の院内感染防止義務違反を否定している。

また、の各判例では、医療側にいずれも院内感染防止義務違反はないと判断され、最終的な結論としても医療側の勝訴となっている。

の事案では、上記院内感染委員会組織に加えて、廃棄物適正委員会を設置しての計画的廃棄物処理、

ベッドセンター、リネンセンターに衛生基準を設けたり専門の清掃業者による清掃によって高度の清潔性を維持していること、サーベイランスがしっかりしていることなどが指摘されている。

の事案では、MRSA 患者の隔離、専用医療器具の使用、洗濯についての特別の配慮など、感染患者に対する特別措置によって他の患者への感染を防止している点も評価されている。

このように、判例をみればにおいて、医療側が組織的に院内感染防止対策をたてている場合に、裁判所もそれを積極的に評価している。

C 次に、院内感染防止対策そのものについては、過失を認めなかったり、触れられなかったものの、結局医療側の責任を認めた裁判例の理由について、分析してみる。

ア 担当医師の感染防止措置が不十分とされたもの

イ 担当医師の発症後の治療が不十分とされたもの

あるいは、その双方に過失があるとされたことによって医療側の責任が肯定されたものに分類される。

例えば、の判例は、次のような事案で医療側の責任を認めている。

事案	平成 8 年 9 月 25 日	増帽弁閉鎖不全症の患者への人工弁置換手術術後 ICU へ(このころ ICU に 4 名の MRSA 患者在室)
	同年 9 月 26 日	一般病室へ 痛み、発熱、
	9 月 28 日	白血球数、CRP 値から感染症発症明確化
	10 月 1 日	起炎菌同定検査
	10 月 5 日	バンコマイシン投与
	10 月 26 日	MRSA 感染症にて死亡

薬剤感受性検査の結果、他の患者が保有する MRSA と本件患者の MRSA が同一である可能性が高いとしたうえで、病院において複数の患者が MRSA 感染症を発症するなか、本件患者について 9 月 28 日に感染症発症を認めながら起炎菌同定検査が 3 日後まで遅れたことに過失があると判断され、さらに、最初にバンコマイシンが投与されたのは、9 月 28 日の 1 週間後になった点について治療開始に遅れがあると判断している。

次に、の判例はスティーブンス症候群で入院した患者が緑膿菌感染で死亡した次のような事案において医療側の責任を肯定している。

事案 平成4年12月7日 患者入院  
 8日 臀部緑色汚染，白血球  
 7750 37.7度  
 9日 臀部背部に緑膿菌感染様  
 汚染拡大  
 10日 細菌培養（検査結果は15  
 日判明）  
 13日 死亡

この事案において、医療側は、抗生物質をその効果を見ながら次々変更するとすべての薬物に対する感受性を失う虞れがあること、容態からして血液培養検査を行うことは容易ではないなどと主張し過失の存在を争ったが、これに対し、患者側は、入院の翌日臀部に緑色の汚染が認められたから、速やかに血液培養検査、薬剤感受性検査を行い、緑膿菌に有効とされるモダシン等の抗生物質を投与したり入浴療法をとるべきであったと主張した。

これに対し、裁判所は、一般細菌の中でも敗血症の原因菌となる頻度が高い菌は限られており、緑膿菌は中でも予後が不良であること、緑膿菌感染を防止できれば、他の原因菌による敗血症の発生や予後の危険性を減少させることができること、緑膿菌による感染が疑われ、38度以上の熱が認められる場合には速やかに経験的抗菌治療が開始されるべきであるとして、医療機関の過失責任を認めた。

更に、この判例は、原審の病院側勝訴の判例を破棄し差し戻した最高裁判所の判例である。

事案は、平成2年8月17日、金属プレス機に両手をはさまれて、両手圧挫創の傷害により入院した患者について、創の緑膿菌感染が生じて敗血症に伴う最近毒素性脳症及びショック症候群によって死亡に至ったものである。

最高裁判所は、重い外傷の治療を行う医師は、創の細菌感染から重篤な細菌感染症に至る可能性を考慮しつつ、慎重に患者や創の状態の変化を観察し、細菌感染に対する適切な措置を講じて、重篤な細菌感染症に至ることを予防する義務を負うとしたうえで、緊急手術の時点で細菌感染の懸念を有しており、翌18日に右手に多量の黄色の浸出液が認められ、発熱が継続していた状況では、より早い時点において、創の細菌感染を疑い細菌検査を行い、感受性の強い適切な抗生物質を投与するなどの予防措置を行うべきであったと判示し、担当医師および病院の責任を認めた。

これらの判例から理解されることは、

- ア 担当医師において感染症を疑う事情が存在した場合には速やかに起炎菌同定のための検査を行い予防措置をとること
- イ 感染後には薬剤感受性検査と適正な抗生物質を選択し早期に適正な治療を行うことが非常に重要である、ということである。

D 最後に、この判例について紹介することによって医療関係者の注意を喚起したい。この事案は、研修医である担当医が喀痰の細菌培養検査を実施し、MRSAが検出されたにもかかわらず、その検査結果が手術担当医師に伝えられず、手術担当医師もカルテ等で検査結果について確認しないまま手術を実施し、手術後もMRSA感染を疑わずに感受性のない抗生物質を投与して術後感染症からセブシスの状態としてしまった事案である。

本年8月6日、ある大学附属病院において、MRSA保菌者への手術前検査を確認せず外科手術をして敗血症により死亡するに至った事件が報道されたことも記憶に新しい。

これらの事案が示しているのは、病院内での医療従事者担当間のコミュニケーションの大切さをもう一度認識し直す必要がある、ということである。その大学附属病院においては、今後手術伝票にMRSAの検査確認欄を設けることとしたと報道されている。

## おわりに

過去10年間の裁判例の分析を通じて、医療現場において院内感染による被害をなくすために必要なこととして、以下のようにまとめてみたい。

- (1) 院内感染を防止するには、病院全体で組織的な院内感染防止対策が必要である。医療安全委員会の組織として、または、これと連携しながら院内感染防止のための委員会、院内感染防止マニュアルの策定、実行、定期的なサーベイランス、入院前の検査、感染者の隔離、手洗、消毒、滅菌の励行、ディスパーザブル製品の活用、廃棄物の適正処理、院内の清掃と空気の清浄化などこれまで提唱されている組織的予防策の実行が重要である。
- (2) しかし、それだけでは十分ではない。さらに大切なことは、医療に携わるすべての医療関係者が院内感染

防止の重要性を認識し、感染防止担当者任せにせず自らの責任で院内感染を防止するという強い意識をもつことであろう。

特に、患者の治療を実際に担当している主治医において、感染症が疑われる場合には速やかな起炎菌の同

定作業を行い予防措置をとること、また、病院内の検査担当者とのコミュニケーションを怠らないこと、そして、感染後は適正な抗生物質の選択、投与等によって早期治療を行い患者の生命を救うため全力を尽すこと、が求められている。

引用判例

裁判所など	判示事項	起炎菌	感染経路	過失の内容	組織的院内感染対策
福岡高裁 H14 5 9 患者側勝訴 2994万円 県立病院	スティーブンス・ジョンソン症候群で入院した患者が緑膿菌感染を引き起こし、多臓器不全、DICで死亡した場合	緑膿菌	スティーブンス症候群による広範囲な皮膚病変により皮膚が細菌感染に対する防御機能を失い、皮膚障害に起因する体蛋白の喪失、蛋白合成機能の低下、ステロイドの大量投与から易感染状態となり、皮膚から緑膿菌である可能性を否定しえないグラム陰性桿菌により細菌感染。	スティーブンス症候群に罹っている患者につき、二次的感染を防止し、これに罹った場合は症状を軽減する処置を施すべき注意義務有。本件では、 緑膿菌感染を疑った時点で、直ちに血液培養検査により 感染の有無、起炎菌同定 薬剤感受性検査によって起炎菌に最も有効な抗生物質を選択して投与 緑膿菌の感染を促すフルマリンの投与中止 起炎菌を想定しての経験的抗菌治療 皮膚の壊死部の細菌感染に対する入浴療法 本件では 乃至 が出来ていない。	
名古屋地裁 患者側勝訴 H13 .12 .19 2548万3640円 大学附属病院	心臓バイパス手術を受けた患者が真菌（カンジダ菌）に感染して真菌性眼内炎を発症し両眼失明した場合	カンジダ菌 (真菌)	内因性の日和見感染	縦隔洞炎の治療中ではあるものの深在性真菌症の病態の発症を疑わせる徴候がないか十分に注意を払い、視力障害を訴え又は視力障害の徴候を示した時期に眼の状態に対する注意を怠り、眼底検査を行うべきであったのに行わなかった。	・院内感染対策委員会の設置 ・MRSA 感染対策ガイドライン ・環境細菌検査・保菌検査 ・ディスプレイ製品の使用 ・消毒・手袋の着用
さいたま地裁 患者側勝訴 H13 9 26 4377万9896円 大学附属病院	患者が肺アスペルギルス症（かびの一種による感染症）で死亡した場合	真菌 (アスペルギルス菌)		元肺がん患者で高血圧、糖尿病、高脂血症の治療を受けている患者に、胸部レントゲン検査の結果、透亮影を含む壁が厚くなっていること、浸潤影が見られること、新たな透亮影が見られるなど、二次感染を示す所見が認められたことからすると残存肺への二次感染とその起炎菌が真菌でないかを疑い、喀痰などからの培養検査や血清学的検査により起炎菌の鑑別を行うべきであるのにこれを怠った。	
最高裁判所 病院側勝訴の 原判決 破棄差戻 H13 6 8 認容額なし 大学附属病院		緑膿菌		外傷の治療では開放創からの感染防止が絶対必要。手術終了時に細菌感染の懸念を有していたにもかかわらず、手術後13日目に創部細菌検査を行っているが、それ以前に細菌感染の有無、感染細菌の特定及び抗生剤の感受性判定のための検査をし、その結果を踏まえて感染細菌に対する感受性の強い抗生物質の投与など細菌感染症に対する予防措置を講ずべき注意義務有り。	
前橋地裁 患者側勝訴 H13 3 22 3797万1935円 個人病院	他に MRSA 感染症発症患者が存在する状況下での MRSA 感染症発症者に対する治療における医師の注意義務	MRSA		感染症発症が明確になった場合、速やかな起炎菌同定と、早期の適切な化学療法（治療薬投与）が必要であるところ、菌培養検査、バンコマイシンの投与ともに遅れている。	
東京地裁 患者側勝訴 H13 .1 .29 900万円 個人病院	超音波水晶体乳化吸引術（PEA）眼内レンズ挿入術による白内障手術を受けた患者が術後眼内炎に罹患した左眼を失明した場合	腸球菌	手術の創口から眼内に進入	タリビッドの点眼など術後眼内炎の防止のため一般的に行われていた水準の術前無菌法が採られておらず、腸球菌の減菌が不十分。	
静岡地裁 患者側勝訴 H12 3 21 1882万9831円 赤十字病院	乳児が生後間もなく MRSA を起炎菌とする化膿性股関節炎にかかり、右大腿骨骨端の成長が阻害されるなどの傷害を残した場合	MRSA		担当医師の一人が、化膿性股関節炎等の鑑別の必要があると記録したにもかかわらず小児科全体としては、整形外科の早期鑑別診断を求めることなく、蜂窩織炎ではないかとの判断で外科への治療を依頼し、化膿性股関節炎の診断及び治療が遅れた。	

大阪地裁 患者側勝訴 H12.11.24 225万円 市民病院	直腸癌の治療のため直腸癌下部 前方切除術を受けた患者が入院 治療中、癌が再発した後に給食 によりサルモネラ菌に感染させ た上、発熱・下痢の症状を呈し ていたにもかかわらず、数日間 輸液をなさなかったことにより 患者の死期を早めた場合	サルモネラ 菌	食材の汚染、調理場内のネズミ、 昆虫類の生息可能性などから集団 食中毒が発生	院内の清潔を保持するなど衛生管理義務違 反。	
鳥取地裁 患者側勝訴 H11.12.21 1644万6875円 県立病院	慢性腎不全のため持続的外来式 腹膜透析に行っていた患者が腹 膜炎を発生して死亡した場合	緑膿菌	カテーテル損傷部からカテーテル 内腔に侵入。カテーテル処置後に 注入された CAPD 透析液を介し て身体に侵入。	カテーテル感染症が遅延しており、起炎菌 が緑膿菌であることも判明したため、カ テーテル損傷により緑膿菌が身体に侵入す る危険性につき予見可能であり、カテー テル損傷行為は医師としてカテーテル処置を する際に緑膿菌を身体に侵入させないよう にする注意義務に違反。	
横浜地裁 小田原支部 病院側勝訴 H10.10.23 認容額なし 大学附属病院	僧帽弁亀裂修復、弁形成等の手 術を受けた患者が、MRSA に 感染して死亡した場合	MRSA		手術前に MRSA 感染の有無につき検査義 務無し。感染時期、経路を特定できず、ICU で治療したことに過失無し。医療水準に照 らして MRSA の感染防止、治療について 過失無し。	・院内感染対策委員会、小児病棟感染検 討委員会の設置 ・廃棄物適正委員会の設置と計画的廃棄 物処理 ・ベッドセンター、リネンセンターに衛 生基準、高度の清潔度維持、専門業者 による清掃、環境測定基準の設定 ・一行為一手洗の原則 ・サーベイランス
東京高裁 病院側勝訴 H10.9.30 認容額なし 大学附属病院	先天性疾患である心室中隔欠損 症等の治療を目的とする右心室 流出路拡大術等の手術を受けた 幼児が MRSA 感染症による敗 血症で死亡した場合	MRSA		手術室内、ICU 内での消毒体制が同種の 医療機関と比較して特に劣っていたことは ない。	
大分地裁 患者側勝訴 H10.8.24 2億6136万円 病院不明	病院の患者ら・従業員の C 型 肝炎への罹患について、医師の 注射が原因とされ、使い捨て注 射器の不使用及び注射器の消毒 不完全による注意義務違反	C 型肝炎 ウイルス	注射針に付着したウイルスが注射 により体内に侵入。原告の一人は 注射針の洗浄・消毒作業中の手指 への誤刺。	厚生省通知（昭和62年）以後、患者ごとに 十分な消毒を施した使い捨ての注射針を使用 し、一旦使用した注射器は十分な消毒を してから再使用するべき注意義務の違反。	
山口地裁 患者側勝訴 H10.6.30 1510万3110円 赤十字病院	入院中の重症新生児が MRSA に感染して重篤な後遺障害が発 生した場合	MRSA		患者が MRSA に感染したことについて過 失はないが、抗 MRSA 薬剤の投与が遅れ たことに過失有り。	・週一回の咽頭培養 ・MRSA 検出児のコット、クベースの 表示、専用品の使用 ・医療スタッフのパート着用 ・NICU 入室時のうがい ・イソジンクリーム塗布 ・ウエルバスでの消毒、手洗い
大阪地裁 患者側勝訴 H10.4.24 1億180万48円 大学附属病院	MASA に感染した患者に対し てなされた手術の実施及び術後 管理について	MRSA		研修医である担当医が喀痰の細菌培養検査 を実施し、MRSA が検出されたにもかか わらず、手術担当医師に伝えられず、手術 担当医師も手術前にカルテ等で検査結果に ついて確認せず手術を実施した。 手術後も MRSA 感染を疑わず MRSA に対し て感受性のない抗生物質を投与、術後感染 症を引き起こしてセブシスの状態とさせた。	・感染症予防委員会の設置 ・MRSA 患者への個室転室 ・入退室時の消毒 ・術前の入院患者へのうがい励行 ・手術予定患者への咽頭・鼻腔粘膜の細 菌培養検査等
仙台地裁 患者側勝訴 H10.1.20 660万円 大学附属病院	胃ガンで胃の全摘手術を受けた 後抗生剤の投与を受けたところ 激しい下痢症状に陥り死亡する に至った事案	CD 菌	抗生剤の投与により、腸内細胞叢 されて変化、CD 菌が異常に増し て偽膜性大腸炎を発生	大腸炎の発症により早期に気づき、大腸内 内視鏡検査の施行、糞便の細菌培養検査、 CD 菌に着目した嫌気性培養の検査を施行 し、偽膜性大腸炎かどうかの確定診断を得 て、CD 菌による大腸炎に対してその可能 性が認識された時点でバンコマイシン等の 投与を行うべきであった。	
東京地裁 病院側勝訴 H9.9.18 認容額なし 国立病院	胃全摘手術を受け、MRSA 腸 炎に罹患し、術後 5 日目に死亡 した場合	MRSA	（他の患者の MRSA と薬剤感受 性異なる）	・病院の院内感染対策 ・抗生剤の選択（モダシン） ・バンコマイシンを経口投与せずに静脈投 与したこと ・術後管理 それぞれ過失なし	・院内感染対策委員会の設置 ・サーベイランスシステムによる MRSA 月報 ・病室を出入する際の消毒 ・MRSA 患者の場合、自宅での洗濯や 熱湯をくぐらせる措置

<p>東京地裁 病院側勝訴 H8 6.17 認容額なし 赤十字病院</p>	<p>心室中隔欠損症等の先天性疾患の治療を目的とする右心室流出路拡大術等の手術を受けた幼児が MRSA 感染症による敗血症のため死亡した場合</p>	<p>MRSA</p>		<p>感染源及び感染経路を確定できない以上、いずれの点について過失があったかを確定することはできない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・手術室において、サージカルマット及びウエルバスでの出入口の消毒</li> <li>・使用ごとに取替えるガウンの着用</li> <li>・上腕部中ほどまで消毒用ヒドンコードでブラッシング</li> <li>・ディスプレイザブルな人工弁・人工血管</li> <li>・手術室、器材室での二重消毒</li> <li>・テゴー液での床・ベッドの消毒</li> <li>・ICU において、1月1回床・ベッド・モニター等テゴー液で消毒など減菌の徹底</li> <li>・感染患者と非感染患者が使用するレスピロメーター区別</li> <li>・ゴミの分別処理、殺菌灯、専用包交車洗濯物の区別、消毒等</li> </ul>
<p>東京地裁 病院側勝訴 H8 5.27 認容額なし 大学附属病院</p>	<p>胃癌手術後病院に入院中に MRSA 感染症により患者が死亡した場合</p>	<p>MRSA</p>		<p>認められない。昭和63年当時 MRSA 腸炎は臨床現場で一般に知られ、関心が持たれている疾患ではなく、MRSA 感染症の治療法についても確立していなかった。本件は、被告病院での MRSA 腸炎と考えられる第一例であり、患者の臨床症状が MRSA 腸炎としては非定型的なものであった。そのような状況下で胃癌手術4日後に MRSA 腸炎を疑い、当時有効との報告があったチェナムの投与をし、腹水について細菌培養の依頼をしたことなどから、発症を見落とし早期治療を怠ったとは言えない。</p>	
<p>東京地裁 病院側勝訴 H8 5.15 認容額なし 国立病院</p>	<p>膀胱癌，S 状結腸癌で，膀胱，S 状結腸の切除手術を受けた患者が手術後に MRSA に感染して死亡した場合</p>	<p>MRSA</p>	<p>IVH カテーテルの可能性が高い</p>	<p>当時の一般的な院内感染防止措置をとっていたこと、予後観察を行ったが観察結果から MRSA 感染を疑わせる具体的な兆候はなかつたこと、IVH カテーテルの挿入・管理・抜去はマニュアルに沿った運用がされていたこと、血液検査からは感染症の予兆を看取しえないことから過失は認められない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MRSA 感染症に関する講演会</li> <li>・院内感染対策委員会の設置</li> <li>・MRSA 小委員会の設置</li> <li>・MRSA 院内感染防止対策の冊子</li> <li>・感染判明時の隔離、専用医療器具の使用、手洗いの厳守、マスク・ガウン帽子の使用</li> </ul>
<p>福岡地裁 患者側勝訴 H5 5.27 2285万6484円 個人病院</p>	<p>上腕部骨折部の骨接合手術の際の尺骨神経の損傷と術後の感染症の発症について</p>	<p>起炎菌不明</p>		<p>骨折部の骨接合手術の際、尺骨神経を発見・確認し、それを保護した上で骨接合手術を施行すべき注意義務を怠った。また、手術後高熱が続いていたにもかかわらず、CRP 等の炎症発生を調べる検査等を全く行わず、手術後10日間以上も包帯交換をせずに患部の炎症・分泌物の有無も確認しないで、適切な感染防止の措置を怠った。</p>	

(注) これらの判例は、(株) EOC の判例秘書 (コンピューター判例検索システム) を利用して抽出したものである。

*Responsibility for medical malpractice on nosocomial infection  
-by analyzing judicial precedents for past ten years-*

*Kohzoh Tanaka*

*Lawyer, Tanaka Law Office, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Through analyzing judicial precedents on nosocomial infection for the past ten years, I will summarize the important methods preventing troubles and damages caused by nosocomial infection in medical institutions as follows :

( i ) To prevent nosocomial infection, the whole hospital should systematically take preventive measures against nosocomial infection. It is essential to carry out systematical preventive measures ever suggested, such as to set up the committee for preventing nosocomial infection, which works as organizing committee in the Medical Security Committee or teams up with it, to lay down the manual for preventing nosocomial infection and make use of it, to do periodical surveillance, to examine patients before entering the hospital, to isolate infectious patients, to make a habit of washing hands, disinfecting or sterilizing equipments, to utilize disposable products, to dispose of medical waste properly, and to clean rooms and air.

( ii ) But these measures are not enough. What is more important, all medical staff engaged in medical treatment should recognize the importance of preventing nosocomial infection, and be strongly conscious of preventing nosocomial infection with self-responsibility, not leaving to the person in charge.

Particularly, physicians in charge engaged in treating patients directly are required to identify microbe or virus which causes inflammation and take preventive measures against such microbe or virus immediately, and not to neglect to communicate with clinical examiners in the hospital. And furthermore, they must start to treat patients as soon as possible, selecting the proper antibiotic and giving it to them, and do their best in order to save their lives.

Key words : preventive measures systematically taken, identification of microbe, proper antibiotic, communication with clinical examiners, self-responsibility

## 総 説

### 人工呼吸管理と肺損傷

西 村 匡 司

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部病態情報医学講座救急集中治療医学分野

(平成16年10月25日受付)

(平成16年11月8日受理)

#### はじめに

現代医療,特に重症患者の治療に人工呼吸は必要不可欠である。日々何万人とも知れない患者が人工呼吸を受けている。人工呼吸が数知れない患者の命を救ってきたこと,今後も救い続けることに疑問の余地はない。一方で人工呼吸が肺損傷を発症させることも事実である。動物実験では陽圧人工呼吸が肺損傷を発生させることは古くから知られていた。Hicklingの permissive hypercapniaが重症呼吸不全患者の予後を改善するという報告に始まり,ARDS Networkの大規模研究で人工呼吸による医原性肺損傷は急性呼吸不全の予後にも影響するほど重要であることが証明された<sup>1)</sup>。人工呼吸管理の大きな転機であり,人工呼吸管理の目的が血液ガスの改善から肺保護へと大きく変化したことを意味する。人工呼吸を行う医師は,血液ガスだけにとらわれることなく,今後はいかに医原性肺損傷を予防するかを念頭におきながら治療を行っていかなければならない。

#### 1. 医原性肺損傷の臨床的意義

動物実験では因果関係がはっきりしているので ventilator-induced lung injury (VILI), 臨床的には因果関係を特定することができないため ventilator-associated lung injury (VALI) と呼ばれる<sup>2)</sup>。急性呼吸不全 (acute respiratory failure) の定義も時代とともに変化し,1994年に世界的に表1に示すような定義となった。酸素化障害の程度により acute lung injury (ALI:  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg) と acute respiratory distress syndrome (ARDS:  $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg) に分けられる<sup>3)</sup>。

ARFが Ashbaugh, Pettyらによって報告されたのは1967年である<sup>4)</sup>。それ以来,さまざまな治療が試みられ

表1. ARDSの定義

直接的/間接的な侵襲に起因する急性肺傷害 非心原性肺水腫
(1) 急性発症
(2) $PaO_2/FiO_2 < 200$ (PEEPに無関係)
(3) 胸部X線像で両側性びまん性の浸潤影
(4) PCWP 18mmHg または左心不全の徴候がない

てきたが予後は改善しなかった<sup>5)</sup>。1980年代には陽圧人工呼吸が VILI を発症させることが多くの動物実験で示された<sup>6)</sup>。また, VILI を発症させる要因として高い気道内圧,大きな一回換気量が関与していることもわかってきた。ALI/ARDS患者を人工呼吸管理している時にも同様のことが起きていると考えられている。Hicklingが一回換気量を制限することによってARDS患者の予後が改善することを報告して以来<sup>7)</sup>, VALIを予防することが予後に影響する可能性が強く認識されるようになった。Hicklingは換気量を制限することによって発症する高炭酸ガス血症をがまんすることから permissive hypercapnia と呼んだが,現在では肺を VALI から護ることから肺保護戦略 (lung protective strategies: LPS) と呼ばれている<sup>8)</sup>。1990年代半ばから始まった NIHの大規模な臨床研究はARDS Network と呼ばれ,2000年に New Engl J Med にその結果が報告された<sup>1)</sup>。一回換気量を制限することによってALI/ARDSの予後が改善することが証明されたが,これは人工呼吸管理の概念の大きな転換をももたらした。ガス交換の改善を大きな目的としていた人工呼吸管理が肺保護を目的とするようになったことを意味する。

VALIはALI/ARDSの予後をも左右する重要な疾患である。

## 2. 医原性肺損傷の発症機序

陽圧人工呼吸が実験的に肺損傷を起こすことは古くから知られている<sup>6)</sup>。いくつかの機序が関与しているが、主たるものは肺胞の過膨張（過伸展）と肺胞が閉じたり開いたりする際に発生する“ずれ応力”である。医原性肺損傷と言えば圧損傷のことであったが、現在では気胸やブラ形成のような損傷に至らなくても、ARDS/ALI そのもので見られる diffuse alveolar damage (DAD) のような肺病変も含めて医原性肺損傷と呼ぶ。

## 3. 最高気道内圧 / 一回換気量

肺胞の過膨張が VALI に関与していることを疑うものはいないであろう。過膨張を防ぐには一回換気量または最高気道内圧（より正確には肺胞内圧）を一定以下に保つ。具体的には肺胞内圧（ $P_A$ ）で  $30\text{cmH}_2\text{O}$  未満に制限する。 $P_A$  は測定できないのでプラトー圧（ $P_{\text{plat}}$ ）を測定することになる。健常成人が最大吸気時まで肺を膨らませるのに必要な圧が約  $30\text{cmH}_2\text{O}$  であるという生理学的なデータが根拠となっている（図1）<sup>9)</sup>。これ以上の肺容量は自発的には起こりえないはずであり、非生理学的な肺容量である。しかし、この値は性差、年齢、体格、体位などにより大きく異なる。

$P_A$  と肺容量とどちらが重要であるか古くから議論されてきた。図1に示すように肺容量と圧の間には一定の関係がある。一方だけを選択的に調節することはできない。動物実験で肺容量が増加しないように制限すると  $P_A$  が高くなっても肺損傷が発症しない<sup>10)</sup>。圧よりも肺容量の方が重要と考えられている。

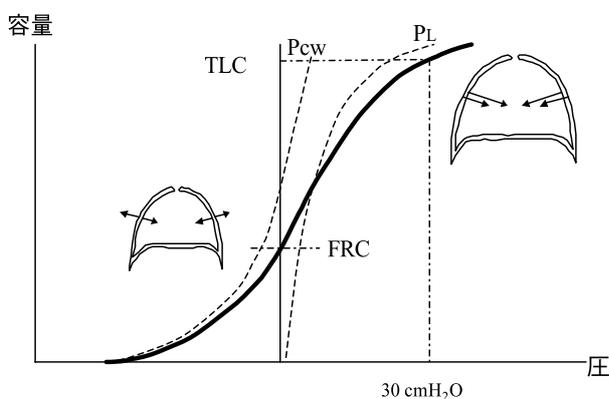


図1

## 4. ずれ応力

もう一つの機序として考えられているのが“ずれ応力”である。虚脱した肺胞が拡張する時に組織に加わるストレスである。実際に VALI 発生にどの程度関与しているのかは不明である。動物実験でも臨床研究でも、ずれ応力が肺損傷を発生させることを直接証明することは難しい。実験動物で PEEP により VILI の発症を予防できることが傍証の一つと考えられている<sup>6)</sup>。

ずれ応力は常にガスを含んでいる肺胞では小さく、虚脱・拡張を繰り返している肺胞で大きくなる。虚脱した肺胞は周囲の拡張した肺胞にも影響を与える（図2）。虚脱した肺胞を PEEP により拡張した状態で維持することは、ずれ応力を軽減することにつながると考えられている。動物実験では PEEP により肺胞を拡張した状態で維持すると肺胞洗浄液中の炎症物質の量が減少する<sup>11)</sup>。同じ肺でも dependent lungs と nondependent lungs を比較すると虚脱しやすい dependent lungs に炎症物質の量が多い。これらのことから肺胞を虚脱しないようにすることは VALI の予防につながると考えられている。現在、ALI/ARDS の人工呼吸管理で PEEP を用いないことは考えられない。もっとも効果的な値について明確な答えを示した研究はない。また、臨床試験では PEEP による予後への効果を証明するにはいたっていない。

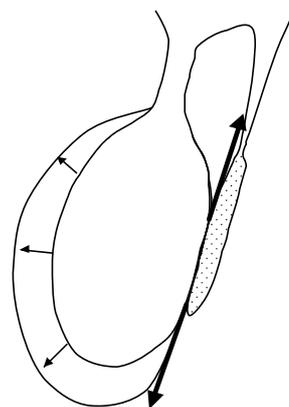


図2

## 5. その他の機序

機械的なストレスにより肺損傷が発生するとそれに引き続いて炎症関連物質が放出される。これらの炎症物質は体循環に入り、全身状態にも影響を与える<sup>12)</sup>。Biotrauma と呼ばれるが、その臨床的意義は不明である。

これ以外にも、臨床的には明らかに差を見つけ出すことはできないが、動物実験ではさまざまな機序が関与することが示されている。体位によっても VILI の発症が影響を受けることが報告されている<sup>13)</sup>。これも残念ながら大規模な臨床研究で予後に影響することを証明するにはいたっていない<sup>14)</sup>。また、同じ一回換気量でも短時間で急速に肺を膨らませると組織のずれ応力が大きくなり VILI の危険性が高くなる可能性がある<sup>15)</sup>。

## 6 . ALI/ARDS 患者は VALI を発症しやすい？

呼吸不全患者が陽圧換気により肺損傷を発生しやすいかどうかは重要な問題である。胸部 CT を見ると ALI/ARDS では含気が著明に減少している。肺傷害の程度は患者間で異なる上に、同じ患者でも肺の各部分で傷害の程度はさまざまである（図 3）。人工呼吸器から供給される一回換気量は一部の肺胞にのみ供給されることになる。比較的少ない一回換気量でも個々の肺胞は過膨張となっているかもしれない。ALI/ARDS では健常肺よりも陽圧換気に対する抵抗性が少なく VALI を発生しやすいことになる。

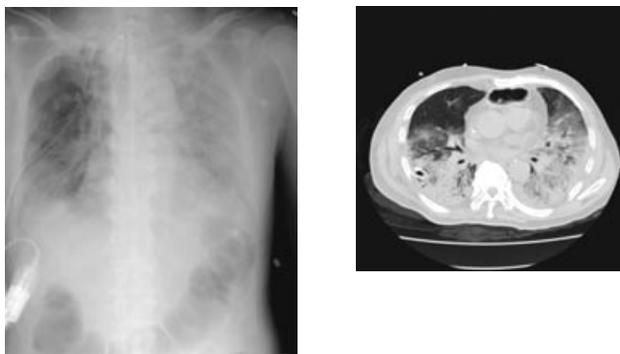


図 3

## おわりに

人工呼吸管理をなくして重症患者の治療を行うことはできない。低一回換気量が ALI/ARDS の生存率を改善したことは呼吸管理が大きな転機を迎えたことを意味する。ガス交換能の改善を最大の目的としていた人工呼吸管理が肺を保護することを主眼とした管理へと変わりつつある。

## 文 献

- 1 ) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network : Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* ,342 : 1301 1308 2000
- 2 ) Artigas, A., Bernard, GR., Carlet, J., Dreyfuss, D., *et al.* : The American-European consensus conference on ARDS, Part 2 ,ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* ,157 : 1332 1347 ,1998
- 3 ) Bernard, G.R., Artigas, A., Brigham, K.L., Carlet, J., *et al.* : The American-European consensus conference on ARDS definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* ,149 : 818 824 ,1994
- 4 ) Ashbaugh, D.G., Bigelow, D.B., Petty, T.L., Levine, B. E. : Acute respiratory distress in adults. *Lancet* , 12 : 319 323 ,1967
- 5 ) The ARDS Network authors for the ARDS Network: Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* ,283 : 1995 2002 , 2000
- 6 ) Dreyfuss, D., Soler, P., Basset, G., Saumon, G. : High inflation pressure pulmonary edema : respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am. Rev. Respir. Dis.* ,137 : 1159 1164 ,1988
- 7 ) Hickling, K.G., Walsh, J., Henderson, S., Jackson, R. : Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia:a prospective study. *Crit. Care Med.* ,22( 10 ) : 1568 78 ,1994
- 8 ) Amato, M.B., Barbas, C.S., Medeiros, D.M., Magaldi, R.B., *et al.* : Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* ,338( 6 ) : 347 54 ,1998
- 9 ) D'Angelo, E., Agostoni, E. : Statics of the chest wall. In : Roussos C. *The thorax.* Marcel Dekker, Inc., New York, 1995 ,pp.457 494

- 10) Dreyfuss, D., Saumon, G.: Role of tidal volume, FRC and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148 : 1194-1203, 1993
- 11) Takeuchi, M., Goddon, S., Dolhnikoff, M., Shimaoka, M., *et al.* : Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury. *Anesthesiology* , 97 : 682-692, 2002
- 12) Ranieri, V.M., Suter, P.M., Tortorella, C., De Tullio, R., *et al.* : Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* , 282 : 54-61, 1999
- 13) Nishimura, M., Honda, O., Tomiyama, N., Johkoh, T., *et al.* : Body position does not influence the location of ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med.* , 26 : 1664-1669, 2000
- 14) Gattinoni, L., Tognoni, G., Pesenti, A., Taccone, P., *et al.* : Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* , 345 : 568-573, 2001
- 15) Maeda, Y., Fujino, Y., Uchiyama, A., Matsuura, N., *et al.* : Effects of peak inspiratory flow on development of ventilator-induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology* , 101 : 722-728, 2004

## *Ventilator-induced lung injury*

*Masaji Nishimura*

*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Mechanical ventilation is essential to take care of critically ill patients, and it has been saving a lot of lives. On the other hand, it is apparent that mechanical ventilation promotes lung injury. NIH trial proved that low tidal volume ventilation to avoid ventilator-induced lung injury (VILI) improved the mortality of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). When we take care of mechanically ventilated patients, we should be careful to minimize VILI. To achieve it, it is prudent to understand the mechanisms of VILI.

In humans, the extent to which mechanical ventilation exacerbates antecedent lung injury in ALI/ARDS is hard to evaluate, and the lung injury related to mechanical ventilation is called ventilator-associated lung injury (VALI). The clinical value of ventilatory strategy to avoid alveolar overdistension was demonstrated in NIH trial. Low tidal volume ventilation reduced mortality of ALI/ARDS by 20 percent. The strength of this finding has changed practice, and low tidal volume ventilation has become the standard of care in ALI/ARDS. No doubt the benefit is related to a decrease in VALI.

Many animal studies supported a variety of methods to minimize VILI. In ARDS widespread atelectasis is common, and shear forces are created to distend the adjacent lung units that remain open. A rabbit model demonstrated that cyclical atelectasis promoted VILI, and that PEEP prevented the development of VILI. The ideal level of PEEP in ARDS is not known. Body position also influenced the development of VILI in animal studies. Prone position was protective against VILI. High inspiratory flow also injured the lungs. Unfortunately these modalities have not been proved to be effective in humans.

The mortality of ALI/ARDS decreased significantly in the last decade, it is still high. When we take care of mechanically ventilated patients, lung protective strategies are essential. We should search for safer ventilatory strategies to improve the mortality of ALI/ARDS.

Key words : mechanical ventilation, ventilator-induced lung injury, ventilator-associated lung injury, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome

---

## 原 著

---

# 大気浮遊粉塵中の1-ニトロピレン及びベンゾ(a)ピレンの季節変動に関する研究

藤 井 正 信

徳島大学医学部保健学科機能系検査学講座

(平成16年9月6日受付)

(平成16年9月13日受理)

徳島市の一地域において、大気浮遊粉塵を1年間にわたり採取し、大気浮遊粉塵中の1-ニトロピレンやベンゾ(a)ピレンの季節変動とそれらの汚染源の推定を行い次の結果を得た。

大気浮遊粉塵量は冬季が最も高く、次いで春季の順で、夏季が最も低かった。1-ニトロピレンは浮遊粉塵1g当たり年間0.19~0.51 $\mu$ gの範囲にあり、春季から夏季にかけて高くなり、夏季が最も高く、秋季が最も低かった。ベンゾ(a)ピレンは浮遊粉塵1g当たり年間3.60~6.65 $\mu$ gの範囲にあり、冬季が最も高く、次いで春季の順で、夏季にかけて低下がみられた。この動きは浮遊粉塵量の季節変動と関連性がみられた。季節の変動から、主な汚染源として暖房等の関連性が示唆された。

1-ニトロピレンは浮遊粉塵量の季節変動と関連性が少なく、浮遊粉塵中の鉛(Pb)やバナジウム(V)などの元素の季節変動と近似していることから、汚染源の一つとして自動車排気ガスとの関連性が示唆された。

環境基本法に基づき大気環境基準の設定されている物質のうち、いまだ環境基準達成率の低いものの一つに大気浮遊粒子状物質がある<sup>1)</sup>。厳しい車の排気ガス規制にもかかわらず、車の絶対数の増加や、浮遊粒子状物質汚染の大きなウエートを占めていると考えられている、ディーゼルエンジン車などに対する排気ガス対策の遅れが要因として指摘されている<sup>1)</sup>。浮遊粒子状物質はそれ自身よりも、この物質がいろいろな有害物質を吸着し、肺胞内に侵入するなど、人体に対する影響が大きい点に問題がある。有害物質として、鉛、カドミウム、ニッケルなどの有害金属をはじめ、変異原性や発癌性をもつ多環芳香族炭化水素(PHA)の存在が知られている<sup>2,3)</sup>。一方、ディーゼルエンジン車などから排出される浮遊粒子状物質中にはAmesらによって開発された変異原性

試験によって、強い変異原性を示す物質が報告されている<sup>4,5)</sup>。この物質はPHAとは異なった化学構造をもつ未知の物質として注目されている<sup>6)</sup>。その内、多環芳香族ニトロ化合物の一つである1-ニトロピレンがディーゼルエンジン車の排気ガスから同定されており<sup>7)</sup>、また大気浮遊粒子状物質中にも微量ながら存在していることが報告されている<sup>8)</sup>。徳島市における1-ニトロピレンの汚染状態については報告が見られないので市内の一地点を選び季節別の変動を調べ、また同時に測定したPHAの一つであるベンゾ(a)ピレンなどとの比較や、汚染源の推定などについて検討した。

## 方 法

### 1. 試薬

1-ニトロピレン、ベンゾ(a)ピレンは和光純薬製の特級試薬を、1-アミノピレンはAldrich社製の特級試薬を使用した。ヘキサン、メタノール、無水硫酸ナトリウムは和光純薬製の残留農薬試験用試薬を使用した。ヘプタフルオロ酪酸無水物(HFBA)は和光純薬製のECDガスクロマトグラフ分析用を使用した。シリカゲルは和光純薬製のワコーゲルC100をベンゼン-メタノール(1:1, V/V)混合溶媒で24時間ソックスレー抽出した後、エアバス中で乾燥後、180℃、24時間活性化したものを使用した。

### 2. 装置

- 1) 電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフ(ECD-GC)  
日立製 ECD付164型
- 2) 高速液体クロマトグラフ(HPLC)  
島津 LC-9A型にSPD-6A型UV検出器を連結したもの
- 3) ガスクロマトグラフ-質量分析計(GC-MS)

日立 M-80B GC-MS

4) ハイボリュームエアースンプラー

紀本電子工業製，ガラス繊維濾紙は東洋濾紙 GR100R (203×254mm)を使用。

5) シリカゲルカラム

外とう管付きガラス製カラム (1 cmφ×30cm) で，外とう管には冷却水を流し，シリカゲル10g をヘキサンによる湿式法で詰めたもの。

6) 超音波発生装置

ヤマト科学製 2200-J 2 型 80W45KHz

3. 試料

短大屋上にハイボリュームエアースンプラーを設置し，毎週一回，各回24時間 (吸引空気量，1600m<sup>3</sup>)，一年間にわたり一定規格のガラス繊維濾紙上に大気浮遊粉塵を捕集した。捕集数は45枚で，これを春季 (3 - 5月)，夏季 (6 - 8月)，秋季 (9 - 11月)，冬季 (12 - 2月) の4試料に分けた。

4. 実験操作<sup>9)</sup>

1) 試料の前処理 (粗試料の抽出)

浮遊粉塵吸着濾紙の一定量を細かく切り，ベンゼン - メタノール (4 : 1, V/V) の溶媒で超音波抽出を行う。遠心分離 (3000rpm, 5 min) し，上澄液をロータリーエバポレータで濃縮する (窒素ガスを吹き付け乾燥)。

2) 粗試料の精製

粗試料の一定量をクロロホルム50ml に溶解し，10% 硫酸50ml で3回，1 N 水酸化ナトリウムで3回順次洗浄し，塩基性および酸性物質を除去した。クロロホルム層は無水硫酸ナトリウムで脱水後，ロータリーエバポレータで1 ml 以下に濃縮した。

濃縮物はシリカゲル 1g に吸着させ，少量のヘキサンを用いてシリカゲルカラムの上部に積層し，ヘキサン20 ml，ヘキサナーベンゼン (1 : 1, V/V) 30ml，ベンゼン50ml，次いでベンゼン - メタノール (1 : 1, V/V) 30ml の順に，毎分1.5ml の流速で溶出した。次いでヘキサナーベンゼン溶出液はロータリーエバポレータで5 ml 以下に濃縮後，ベンゼンを加えベンゾ<sup>(a)</sup>ピレン測定用試料とした。一方，ベンゼン溶出液はロータリーエバポレータで1 ml 以下に濃縮後，少量のベンゼンを用いて試験管に移し，窒素ガスを用いて溶媒を完全に除去した後，メタノール5 ml に溶解した。さらに1.2N 塩酸4 ml，亜鉛末100mg を加えて超音波発生装置内で25，10分間超音波処理し反応させた。反応後，東洋濾紙 No. 5A で濾過し，試験管内壁をメタノール5 ml で洗い，濾紙

を1.2N 塩酸4 ml で洗浄した。濾液および洗液を分液漏斗に移し，水40ml，5 N 水酸化ナトリウム2 ml を加えて塩基性とし，ベンゼン15ml を加えて5分間激しく振とうした。ベンゼン層を2% 硫酸ナトリウム30ml で一回洗浄し，少量の無水硫酸ナトリウムで脱水した後，HFBA を20μl 加えた。30分放置後，50 の水浴上でロータリーエバポレータを用いて溶媒を完全に除去した。残さをベンゼンに溶解し，1 ニトロピレン測定用試液とした。

5. ECD-GC 測定

ECD-GC 測定条件は，表1に示した。

6. HPLC 測定

HPLC 測定条件は，表2に示した。

7. GC-MS 測定

GC-MS 測定条件は，表3に示した。

8. 定量

1 ニトロピレンの ECD-GC 法による定量は，1 ア

表1. ECD ガスクロマトグラフィーの測定条件

Column	3% OV-17 on Gas Chrom Q 80-100 mesh 3 mm i.d. x 3.0 m glass column
Column temp	255
Injection and detector temp	290
Carrier gas	N <sub>2</sub> 3.0kg/cm <sup>2</sup>

表2. HPLC の測定条件

Column	Inertsil ODS (150 x 4.6 mm i.d.)
Mobile phase	Acetonitrile-water (8 : 2, v/v)
Flow rate	1.5 ml/min
Detector	UV (wave length 254 nm)

表3. GC MS の測定条件

Column	Ultraperformance capillary column (5% phenyl-95% methyl silicon 30 m x 0.32 mm i.d. 0.25 μm thin film)
Column temp	initial temp (140 hold for 1 minute) programmed temp (15 /min) final temp (320 hold for 20 minutes)
Injection temp	300
FID temp	300
Flow rate of He	0.3 ml/min
Ionization voltage	70eV
Ionization current	300 μA
Accelerating voltage	3.5 KV
Ion source temp	160

表4．浮遊粉塵の季節変動

	Spring( 3-5 month )	Summer( 6-8 month )	Autumn( 9-11 month )	Winter( 12-2 month )	Four seasons
Total ( g )	1.9654( n=11 )	1.5693( n=12 )	1.1915( n=9 )	1.6787( n=11 )	6.4049( n=45 )
g/a piece of filter paper	0.1512	0.1308	0.1324	0.1526	0.1423
$\mu\text{g}/\text{m}^3$	92.94	80.26	81.01	93.79	87.37

表5．浮遊粉塵中の 1-nitropyrene の回収率

Added $\mu\text{g}$ ( A )	Sample $\mu\text{g}$ ( B )	Sample+( A ) $\mu\text{g}$ ( C )	( C )-( B ) $\mu\text{g}$	Recovery ( % )
1.0	0.194	1.038	0.844	84.4
1.0	0.045	0.780	0.735	73.5
1.0	0.065	0.890	0.825	82.5
Average	0.156	0.889	0.801	80.1

表6．浮遊粉塵中の benz(a)pyrene, 1-nitropyrene の季節変動

Ambient ( an area in Tokushima City )	1-Nitropyrene	Benz(a)pyrene
	$\mu\text{g}/\text{g}$ of particulate material	
Spring ( 3-5 month )	0.46 ± 0.036	5.44 ± 0.66
Summer ( 6-8 month )	0.51 ± 0.051	3.60 ± 0.43
Autumn ( 9-11 month )	0.19 ± 0.029	4.69 ± 0.58
Winter ( 12-2 month )	0.35 ± 0.063	6.65 ± 0.37

Each value is the average of three experiments.

ミノピレンとして10~50ng/mlの範囲の1-アミノピレンHFB標準溶液を調製し、ガスクロマトグラムのピーク面積による絶対検量線法によって行った。ベンゾ(a)ピレンは2.0~6.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲の標準溶液を調製し、各標準溶液10 $\mu\text{l}$ をHPLCに注入し、クロマトグラムのピーク面積から検量線を作成し定量した。

## 結果及び考察

### 1．大気浮遊粉塵量の季節変動

一年間にわたり浮遊粉塵を採取したガラス繊維濾紙は45枚であった。この各々をよく乾燥し秤量した。これらの濾紙を季節ごとに分け濾紙一枚当たりの浮遊粉塵量を求めた。表4はこれを示したものである。表4に示すように冬季が最も高値を示し、次いで春季の順で、夏季が最も低かった。この傾向は片田らが徳島市内で測定した浮遊粉塵量の季節変動と同じ結果であった<sup>10)</sup>。秋季から冬季にかけて上昇が見られることから暖房の影響が考えられる。

### 2．添加回収実験

浮遊粉塵の付着したガラス繊維濾紙に1-ニトロピレン1.0 $\mu\text{g}$ を添加し、試料溶液の調製の操作に従って回収率を求めた。表5はこれを示したものである。1-ニトロピレン回収率は平均で80.1%であった。

### 3．1-ニトロピレン及びベンゾ(a)ピレンの季節変動

図1は1-ニトロピレンのECD-GCによる季節別のクロマトグラムを示したものである。

また、図2は浮遊粉塵からのクロロホルム粗抽出試料を、シリカゲルカラムで分離精製したベンゼン画分のGC-MSクロマトグラムを示したものである。図2のように1-アミノピレンHFBA標品の位置に溶出され、さらに図3に示すように、1-アミノピレンHFBAの標品のマススペクトルの比較から、この分画が1-ニトロピレンであることが明らかである。1-ニトロピレン以外に大気中には2-ニトロピレンや4-ニトロピレン、またニトロフルオランテンなどのニトロ化合物の存在が報告されており<sup>11)</sup>、本報告では同定出来ないが、図1のクロマトグラムに示すように多数のピークが確認された。特に夏季のパターンは他の季節に比べその傾向が大き

かった。森田ら<sup>9)</sup>によると、GC-MSによる大気浮遊粉塵の分析から大気中には1ニトロピレン以外に2ニトロピレンやニトロフルオランテンの確認をしているが、ガソリン車及びディーゼルエンジン車の排気ガス中にはこれらの確認が出来なかったことから、自動車以外の他の発生源が存在する可能性を示している。これに関してMarinoらは<sup>12)</sup>、2ニトロピレンや2ニトロフルオランテンが大気中で光化学反応によって生成される可能性を示唆している。図4は浮遊粉塵中のベンゾ(a)ピレンの春季のクロマトグラムを示したものである。ベンゾ(a)ピ

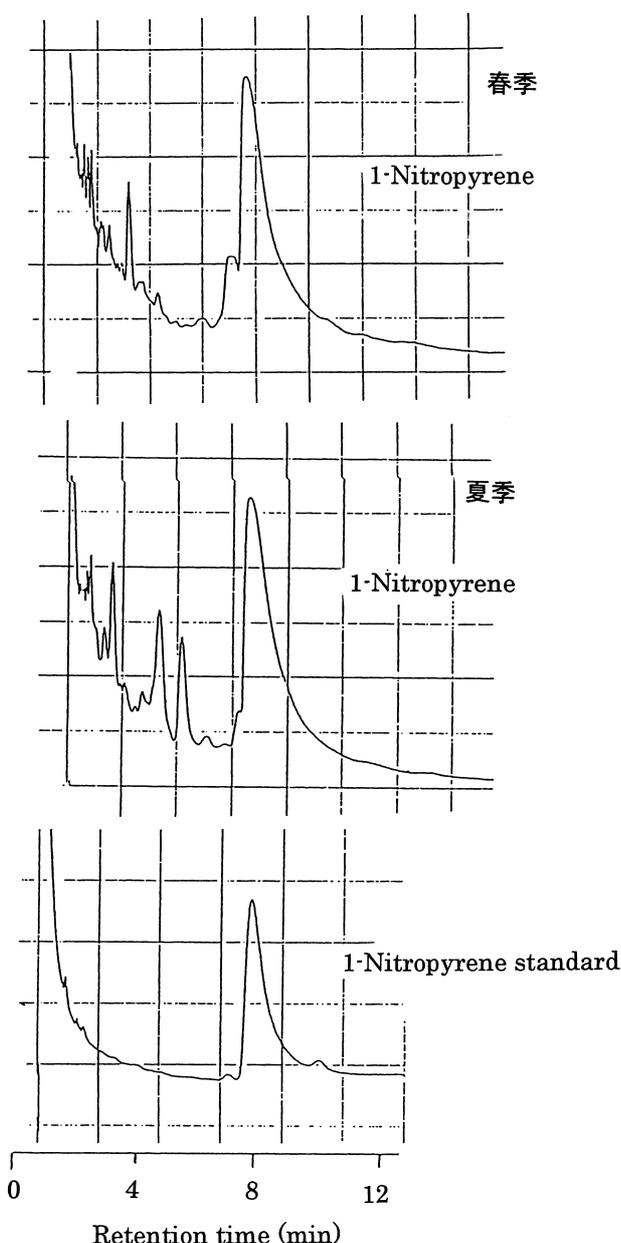


図1. 浮遊粉塵中の1 nitropyrene のECD ガスクロマトグラム

レンの他に多数の多環芳香族炭化水素が存在している。量的には夏季などに比べ浮遊粉塵量の多い春季、冬季にこの傾向が大きかった。表6は季節別の1ニトロピレン及びベンゾ(a)ピレンの浮遊粉塵中の存在量を示したものである。1ニトロピレンは浮遊粉塵1g当たり0.19~0.51 $\mu$ gの範囲であった。

これは森田ら<sup>9)</sup>の浮遊粉塵中の季節変動の値にほぼ近かった。また、季節別では夏季が最も高く、次いで春季、冬季に高く秋季が最も低かった。森田<sup>9)</sup>らは、春季、秋季に高く夏季に低値を示すと述べており、また後藤<sup>13)</sup>らは、サルモネラ菌TA98株及びTA100株を用いて大気浮遊粉塵試料の突然変異原試験を行い、代謝活性を必要としない変異原活性が冬季及び夏季に比べ、春季(4月)及び秋季(10月)の試料に高いと報告しており、このことは今回の調査結果と一致しなかった。

ベンゾ(a)ピレンは表6に示すように浮遊粉塵1g当たり3.60~6.65 $\mu$ gの範囲にあり、冬季が最も高く、次いで春季の順で、夏季が最も低かった。ベンゾ(a)ピレンの季節変動に関しては一般に冬季に高く、夏季に低いという報告が多い<sup>10,14,15)</sup>。また、冬季は多環芳香族炭化水素の中でベンゾ(a)ピレンのような分子量の大きいものが多く、フェナントレンのような分子量の小さいものは夏季

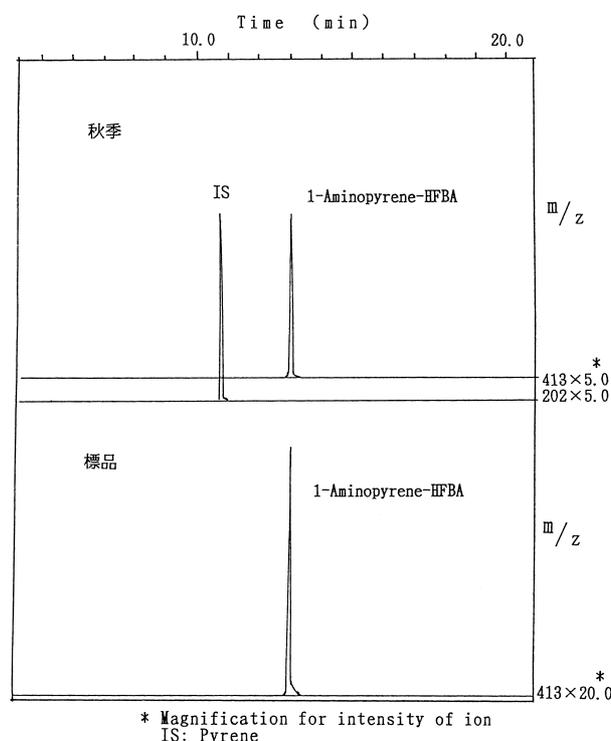


図2. 1 aminopyrene HFBA のGC MS クロマトグラム

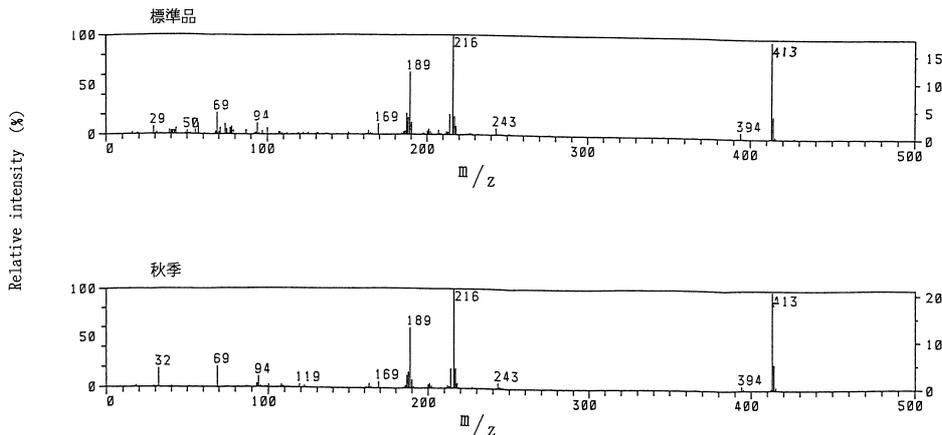


図3 . 1 aminopyrene HFBA のマススペクトル

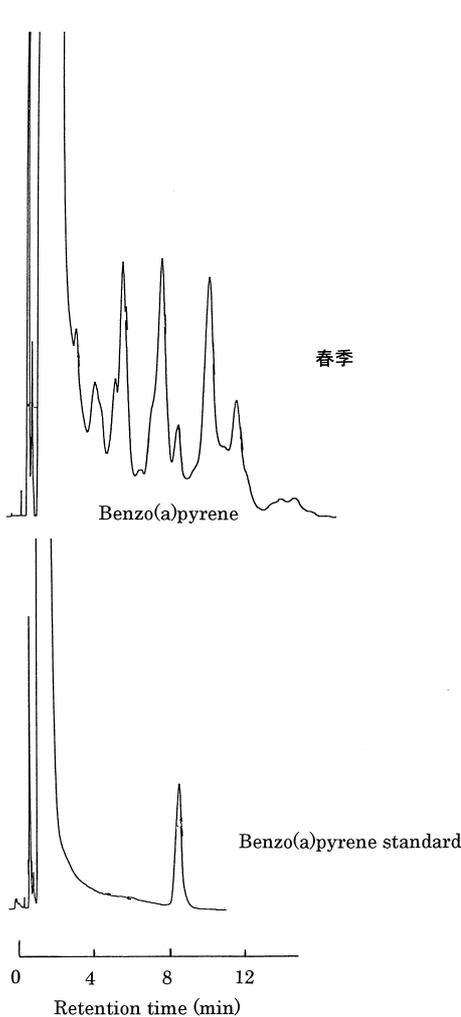


図4 . 浮遊粉塵中のbenzo(a)pyrene のHPLCクロマトグラム

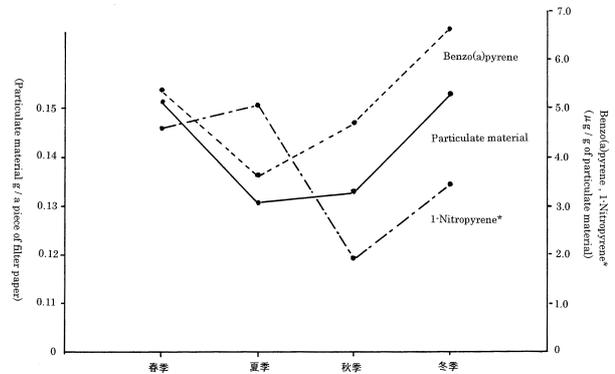


図5 . 浮遊粉塵, benzo(a)pyrene, 1 nitropyrene の季節変動 ( 1-nitropyrene は10倍値で表示 )

のほうが冬季より多いという報告もみられる<sup>14)</sup>。

4 . 季節別大気浮遊粉塵量と1 ニトロピレン, ベンゾ(a)ピレンの関連性

図5に示すように, 季節別に濾紙一枚当たり粉塵量との関係を見るとベンゾ(a)ピレンの季節変動とは明らかに関連性が見られた。これは片山ら<sup>10)</sup>が徳島市内で調査した結果と一致している。一方, 1 ニトロピレンはベンゾ(a)ピレンと異なり浮遊粉塵量との間に殆ど関連性は見られなかった。

5 . 大気浮遊粉塵中の元素類の季節変動との関連性

図6及び図7は先に後藤<sup>16)</sup>及び藤井<sup>17)</sup>らが, 今回採取したものと同一の浮遊粉塵を使用して測定した浮遊粉塵中の元素類の季節変動を示したものである。図6に示す元素は春, 冬季に高く, 夏季に低下する傾向にある元素で, Fe, Mn, Ti, Coなどの遷移元素が相当する。これらの元素は浮遊粉塵量の季節変動とも関連性が認められる。これは先に示したベンゾ(a)ピレンの季節変動が季節別浮遊粉塵量の動きと関連性があることと一致している。

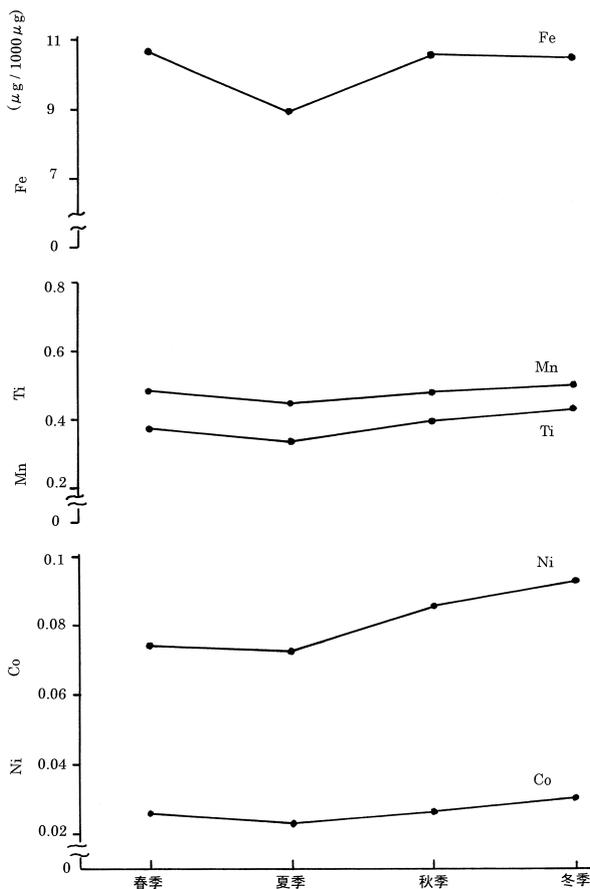


図6．浮遊粉塵中の各種遷移金属の季節変動

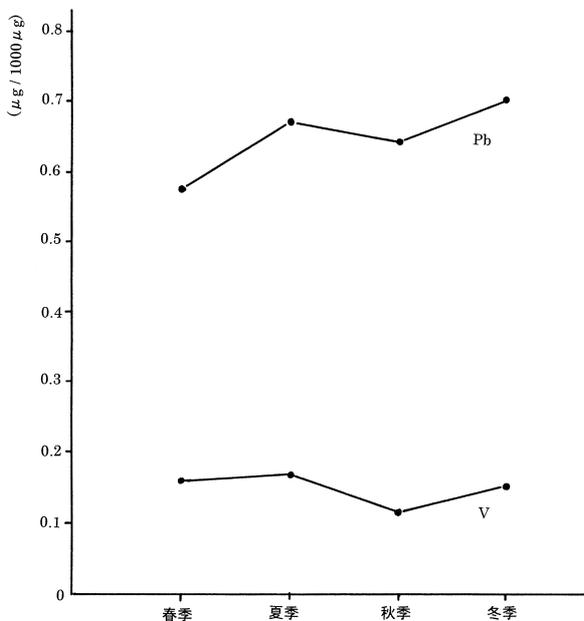


図7．浮遊粉塵中の鉛(Pb)およびバナジウム(V)の季節変動

一方、図7からPb, Vなどの元素は春季から夏季にかけて上昇し、秋季に低下する傾向のある元素で、この動きは先に示した遷移元素とは異なった動きをし、今回測定した1ニトロピレンの季節変動に近似した変動を示している。片田ら<sup>10)</sup>によるとベンゾ(a)ピレンの年間変動は大気中浮遊粉塵量の年間変動と相関性があり、特に暖房期は非暖房期に比べ有意に相関性が高いと述べている。このことはベンゾ(a)ピレンの汚染源は車の排気ガスも含めて暖房の影響も大きいことを示唆している。一方、1ニトロピレンの汚染源については森田ら<sup>9)</sup>のトンネル通過時の車の排気ガスの測定結果から、1ニトロピレンが他のニトロ化合物に比べ非常に高い値を示すことから、大気中の汚染源として車の排気ガスの影響が大きいことを示唆している。また、1ニトロピレンを含めて多環芳香族ニトロ化合物は血中ヘモグロビンと結合し、この加水分解生成物である芳香族アミンをGC-MSで分析することが可能で、これを自動車排気ガス曝露のバイオマーカーとして使用できるなどの報告があり<sup>18)</sup>、1ニトロピレンなどの多環芳香族ニトロ化合物は車の排気ガス汚染源の一つと考えられる。さらに、後藤<sup>16)</sup>、藤井ら<sup>17)</sup>の元素類の測定結果から、1ニトロピレンがPb, Vなどの元素の季節変動と関連性を示すこと、特にPbの大気中の汚染は車の排気ガスと関連性が強く、道路交通機関の汚染源の評価として有用であることからみても<sup>19)</sup>、車の排気ガスが1ニトロピレンの汚染源であることを示唆している。

文 献

- 1) 財団法人厚生統計協会編：厚生指標（臨時増刊），国民衛生の動向，2003，pp318-325
- 2) 児玉 泰，石西 伸：大気中のBenzo(a)pyrene分布．大気汚染研究，10(6)：10-19，1976
- 3) Hassanien, MA., Rieuwerts, J., Shakour, AA., Bitto, A.: Seasonal and annual variations in air concentrations of Pb, Cd, and PAHs in Cairo, Egypt. Int. J. Environ. Health Res., 11(1)：13-27，2001
- 4) Hayakawa, K., Kawaguchi, Y., Murahashi, T., Miyazaki, M.: Distributions of nitro-pyrenes and mutagenicity in airborne particulates collected with Andersen sampler. Mutat Res., 348(2)：57-61，1995
- 5) Wei, E. T., Wang, Y. Y., Rappaport, S. M.: Diesel Emissions and the Ames Test: A commentary. J.

- Air pollut. Control Assoc., 30 : 267 271 ,1980
- 6 ) Salmeen, I., Durisin, A. M., Prater T. J., Riley, T., *et al.* : Cotribution of 1 nitropyrene to direct-acting Ames assay mutagenicities of diesel particulate extracts. Mutation Research, 104 : 17 23 ,1982
- 7 ) Arashidani, K., Yoshikawa, M., Kodama, Y. : Determination of 1 nitropyrene by high performance liquid chromatography-an analysis of diesel engine soot. J. UOEH, 9( 1 ) : 19 28 ,1987
- 8 ) Schleibinger, H., Leberl, C., Ruden, H. : Nitrated polycyclic aromatic hydro-Carbons( nitro-PAH )in suspended particles in the atmosphere. 1. Fractionation and analytic detection. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg., 1 : 89( 1 ) : 44 55 ,1988
- 9 ) 森田邦正, 深町和美, 常磐 寛 : 大気中の芳香族ニトロ化合物に関する研究( 第3報) 大気浮遊粉じんおよび自動車排出物中の1 ニトロピレンの定量. 衛生化学, 29( 4 ) : 199 205 ,1983
- 10 ) 片田正己, 大野ちづこ, 北村壽朗 : 徳島県における大気中ベンゾ<sup>(a)</sup>ピレンについて( 第1報). 徳島県公害センター年報, No. 4 : 22 29 ,1978
- 11 ) 森田邦正, 深町和美 : ガスクロマトグラフィーによる大気中の芳香族ニトロ化合物の分析. 衛生化学, 27( 3 ) : 169 174 ,1981
- 12 ) Marino, F., Cecinato, A., Siskos, P.A. : Nitro PAH in ambient particulate matter in the atmosphere of Athens. Chemosphere, 40 : 533 537 ,2000
- 13 ) 後藤純雄, 加藤幸彦, 折井章子, 田中一幸 他 : 大気浮遊粉じんの変異原性の経日変動, 大気汚染学会誌, 17( 4 ) : 295 303 ,1982
- 14 ) Sisovic, A., Skrsec, A., Vadjic, V., Kalinic, N., *et al.* : PHA levels and profiles in the suspended particulate matter in Zagreb through four seasons. Environ. Monit. Assess., 74( 3 ) : 217 224 ,2002
- 15 ) Prevedouros, K., Brorstrom-Lunden, E., J Halsall, C., Jones, K.C. : Seasonal and long-term trends in atmospheric PAH concentrations : evidence and Implications. Environ. Pollut., 128( 1 2 ) : 17 27 ,2004
- 16 ) 後藤賢且, 奥野恵美, 森田秀芳, 藤井正信 : 大気中の重金属成分の経年変化に関する研究. 徳島県臨床衛生検査技師会誌, 29( 4 ) : 48 ,1992
- 17 ) 藤井正信, 後藤賢且, 奥野恵美 : ICP による浮遊粒子状物質中の元素類の測定 - 経月変動及び季節内相関について - . 第26回中国四国臨床衛生検査学会抄録集, p130 ,1993
- 18 ) Zwirner-Baier, I., Neumann, H.G. : Polycyclic nitroarenes ( nitro PAHs )as bio-markers of exposure to diesel exhaust. Mutat Res., 441( 1 ) : 135 144 ,1999
- 19 ) Viard, B., Pihan, F., Proneyrat, S., Pihan, J.C. : Integrated assessment of heavy metal( Pb, Zn, Cd )highway pollution : bioaccumulation in soil, Graminaceae and land snails. Chemosphere ,55( 10 ) : 1349 1359 ,2004

## *Study on the seasonal variations of 1-nitropyrene and benzo(a)pyrene in airborne particulate matter (APM)*

*Masanobu Fujii*

*Department of Functional Laboratory Science, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The concentrations of 1-nitropyrene and benzo(a)pyrene were measured in airborne particulate matter (APM) collected with high-volume air sampler through four seasons in a region of Tokushima city, and relations between seasonality and main source of 1-nitropyrene and also those of benzo(a)pyrene were examined.

The concentrations of APM were highest in winter and lowest in summer. 1-Nitropyrene concentrations range from 0.19 to 0.51  $\mu\text{g/g}$  (APM) and seasonality, with highest in summer and lowest in autumn were found. Benzo(a)pyrene concentrations range from 3.60 to 6.65  $\mu\text{g/g}$  (APM) and seasonality, with highest in winter and lowest in summer, which are mainly related to APM seasonal variations, were found, suggesting the contribution of a heating as a source of benzo(a)pyrene besides motor vehicle exhaust.

According to 1-nitropyrene seasonality, which are closely resemble to seasonal variations of lead and vanadium contents in APM than those of APM contents, main source of 1-nitropyrene is supposed to come from motor vehicle exhaust.

Keywords : airborne particulate matter, high volume air sampler, 1-nitropyrene, benzo(a)pyrene

## 原 著 (第13回徳島医学会賞受賞論文)

### 性分化と精子形成機構に対するプロテオミクスからのアプローチ

佐藤 陽<sup>1)</sup>, 新家 利<sup>1)</sup>, 陳 剛<sup>1)</sup>, 閻 洪 涛<sup>1)</sup>,  
坂本 梢<sup>1)</sup>, 楊 新 軍<sup>1)</sup>, 梅野 真由美<sup>2)</sup>, 中堀 豊<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座分子予防医学分野

<sup>2)</sup> 徳島大学医学部保健学科

(平成16年10月20日受付)

(平成16年11月18日受理)

ヒトの性分化は体細胞の生殖細胞支持細胞で、精巣決定因子として発見された SRY (sex determining region on the Y chromosome) が発現し<sup>1)</sup>、未分化性腺から精巣へと分化される。精巣決定因子である SRY は Y 染色体上に存在し、204 のアミノ酸をコードしている 1 つのエクソンからなり、その中央部に HMG box と呼ばれる DNA 結合領域が存在することから、転写因子として考えられてきた<sup>2)</sup>。しかし、SRY が発見されてから、14 年間、多くの研究者の努力にも関わらず、その標的遺伝子は発見されておらず、性分化の詳細なメカニズムも明らかとなっていない。そこで、われわれはプロテオミクスという手法を用いて、SRY 影響下にあるタンパク質を同定し、性分化のカスケードを明らかにすることを目指した。

#### 方 法

##### 1. SRY 安定発現株の作成

宮崎より提供された pCXN2 ベクターにヒトの SRY cDNA を挿入し、発現ベクターを構築した<sup>3)</sup>。構築した発現ベクターを FuGENE 6 (Roch) を用いてヒト精巣腫瘍由来の NT2/D1 (ATCC) にトランスフェクションし、G418 を含む培養液中で選択することによって SRY 安定発現株を得た。またコントロールとしてベクターのみをトランスフェクションさせた細胞を使用した。

##### 2. 二次元電気泳動とタンパク質の同定

作成した細胞からタンパク質を抽出後、二次元電気泳動を行った。pH4-7 の 11cm IPG strip (Amersham) に 500 µg のタンパク質を添加し、IPGphor (Amersham) を用いて等電点電気泳動を行った。平衡化処理を行った後、二

次元目の泳動ゲル (13×13cm, 12% アクリルアミド) 上に固定した。SDS 電気泳動は 20mA 定電流で行った。泳動後、銀染色を行い、二次元電気泳動解析ソフトである PDQuest (Bio Rad) を用いて定量的に解析した。変化がみられたタンパク質はゲルから切り出し、トリプシンによるゲル内消化を行なった後、4700 Proteomics Analyzer (ABI) を用いて MALDI TOF/TOF 解析を行った。同定は MASCOT search (<http://www.matrixscience.com/>) を用いて行った。

##### 3. cell cycle に対する解析

80% コンフルエントになった細胞を trypsin で剥がした後、PBS ( ) で 2 回洗浄を行った。

20 で冷却した 70% エタノールで固定後、500 µg/ml RNase, 20 µg/ml propidium iodide を含む PBS ( ) で懸濁し、セルアナライザー (コールター EPICS XL) で解析した。

#### 結 果

##### 1) 二次元電気泳動とタンパク質の同定

SRY 発現ベクターを構築後、NT2/D1 細胞にトランスフェクションし、SRY 安定発現株を作成した。作成した細胞が SRY を発現しているのを RT-PCR 法で確認後、タンパク質を抽出し、二次元電気泳動を行った。銀染色後、二次元電気泳動解析ソフトである PDQuest を使用し、定量解析を行った。その結果を図 1 に示したが、観察されたスポットのうち 14 個が 2 倍以上 up regulate, 38 個が 1/2 以下に down regulate と多くのタンパク質の発現が抑制されていることがわかった。

次に、これら変化のみられたタンパク質を切り出し、

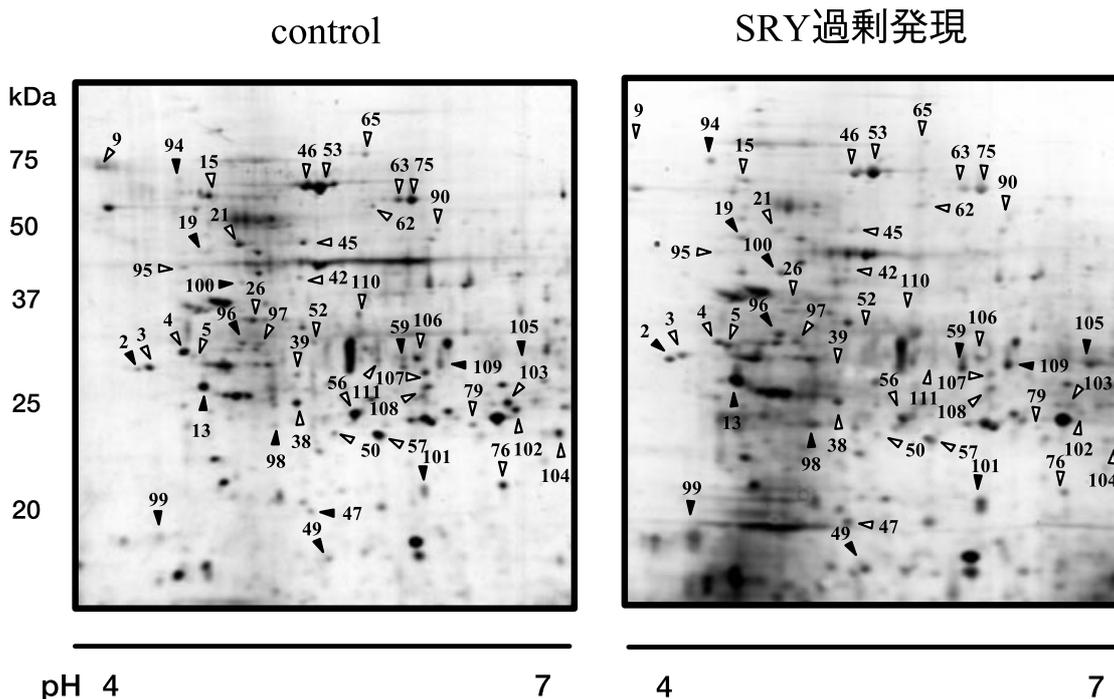


図1. コントロール細胞と SRY 過剰発現細胞の二次元電気泳動像の比較

二次元電気泳動後、銀染色を行い、PDQuest (Bio Rad) でスポットの定量解析を行い、SRY 過剰発現で、2 倍以上 up regulate したスポットを ▽ で、1/2 以下に down regulate したスポットを △ で示した。

ゲル内でトリプシン消化後、MALDI TOF MS を用いて質量分析し、MASCOT search というデータベースによりタンパク質の同定を行った。今回、同定されたタンパク質の結果の一部のみを示すが、53番のスポットは60 kDa heat shock protein (HSP60)、75番のスポットはprobable protein disulfide isomerase (ER60) であることがわかった。HSP60はミトコンドリアタンパク質で、タンパク質の折りたたみや輸送といった機能がある。また、ER60は intrachain と interchain の S S 結合を再構成する機能があり、HSP60、ER60共に細胞の増殖や分化と関係があると報告されている<sup>4)</sup>。

## 2) SRY 過剰発現の影響

このように SRY 過剰発現により、抑制されたタンパク質 HSP60や ER60は増殖活性や分化と関係があるタンパク質であったことから、SRY の過剰発現は増殖に影響を及ぼしている可能性が示唆された。そこで、SRY 過剰発現による NT2/D1細胞の増殖に対する影響を MTT assay 法で調べた。その結果 SRY 過剰発現細胞はコントロールと比較し、増殖が抑制されたことがわかった (data not shown)。

次に、SRY 過剰発現による増殖活性抑制のメカニズムを調べるため cell cycle に対する影響を検討した。その結果、コントロール細胞では G0/G1期の割合が高く、41.8%、また S 期が40.9%、G2/M 期が17.2%であったのに対し、SRY 過剰発現株では G0/G1期の割合が減少し、25.3%、S 期、G2/M 期は上昇し、S 期は52.9%、G2/M 期は21.8%であった (図2)。これらの結果から SRY の発現は cell cycle の特に S 期以降にダメージを与えることがわかった。

## 考 察

SRY は HMG box と呼ばれる DNA 結合領域をもつことから転写因子であると考えられてきた。しかし、SRY が発見されてから14年間経過したが、標的遺伝子は明らかとなっておらず、また、生体内での詳細な機能もわかっていない。従って転写因子以外の新たな機能が存在する可能性も考えられる。そこで、われわれは SRY の性分化に関するメカニズムに対して、何らかの情報を得るため、SRY 過剰発現株を作成し、二次元電気泳動を行い、プロテオミクスという手法を用いて SRY 影響下にあるタンパク質を解析することを検討した。その結果、SRY

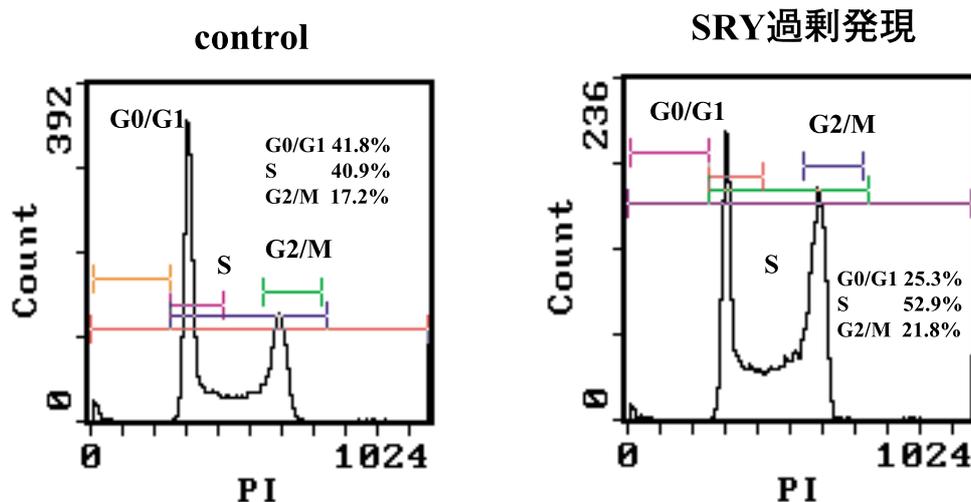


図2 . SRY 過剰発現による NT 2 /D 1 細胞の細胞周期に対する影響

の過剰発現により非常に多くのタンパク質の発現が影響を受けており、その多くは抑制されていることが明らかとなった。抑制されていたタンパク質の中に、HSP60やER60といったタンパク質を構築するのに重要なタンパク質が含まれており、またこれらのタンパク質は細胞の増殖活性や分化と関係があると報告されていることから<sup>3)</sup>、SRYの過剰発現は細胞の増殖活性に影響を与えていることが予測された。実際に増殖活性を測定してみると、コントロールと比較し、SRY過剰発現株の増殖活性は抑制されていることがわかった。また、細胞周期に対する影響を調べると、S期以降に影響を与えていることがわかった。細胞が分裂を繰り返すにはDNAを複製し、染色体を分裂させる必要がある。1つの細胞が分裂して2つの細胞に分裂する期間を細胞周期といい、DNA合成準備期のG1期、DNA合成期のS期、細胞分裂準備期のG2期、細胞分裂期のM期がある。SRYの発現によりS期以降の割合が高くなったということは、DNA合成から細胞分裂の間に何らかの影響を示し、増殖活性を抑制させたと考えられた。

一方、メダカの性分化においては、stage 38~39にかけて生殖細胞の数は雌の方が雄より多くなり、雌の卵原細胞は孵化後も増殖し続けるが、雄の精原細胞は一時細胞分裂を停止する。また、雌の卵母細胞は孵化後、すぐに減数分裂を開始するが、雄で減数分裂が始まるのは孵化後20~30日目からといわれており、雄雌間で生殖細胞の増殖活性や減数分裂の開始時に差が認められている<sup>5)</sup>。

今回のわれわれの結果もSRYを過剰発現させたこと

により、増殖活性を抑制させたことを示した。このことはヒトの間でも男女間で生殖細胞の増殖活性に差を生じている可能性を示唆している。

今後、変化がみられたスポットの同定が進むことで、ヒトの性分化のメカニズムに関するさらなる情報が得られると思われる。

#### 謝 辞

二次元電気泳動およびMALDI TOF MSの使用に関して、御協力いただきましたゲノム機能センター遺伝情報分野の板倉光夫教授に深謝致します。また、本研究を遂行する上で多大の協力を頂いた徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座分子予防医学分野（主任：中堀豊教授）の教職員各位に感謝します。

#### 文 献

- 1) Sinclair, A.H., Berta, P., Palmer, M.S., Hawkins, J.R., *et al.*: A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 346 : 240-244, 1990
- 2) 新家利一, 中堀豊: 性の分化と性染色体. *日本臨床*, 62 : 247-254, 2004
- 3) Miyazaki, J., Takaki, S., Araki, K., Tashiro, F., *et al.*: Expression vector system based on the chicken beta actin promoter directs efficient production of

- interleukin-5. *Gene*, 15 : 269-277, 1989
- 4 ) Rob, S., Marco, G., Yvonne, D., Taoufik, O., *et al.* : Proteome analysis reveals novel proteins associated with proliferation and differentiation of the colorectal cancer cell line Caco 2. *Biochim. Biophys. Acta*, 1650 : 73-91, 2003
- 5 ) Kobayashi, T., Matsuda, M., Kajiura-Kobayashi, H., Suzuki, A., *et al.* : Two DM domain genes, *DMY* and *DMRT1* involved in testicular differentiation and development in the medaka, *Oryzias latipes*. *Dev. Dyn.*, 231 : 518-526, 2004

### ***Proteomics approach for the mechanism of sex determination***

***Youichi Sato<sup>1)</sup>, Toshikatsu Shinka<sup>1)</sup>, Gang Chen<sup>1)</sup>, Hong-Tao Yan<sup>1)</sup>, Kozue Sakamoto<sup>1)</sup>, Xin Jun Yang<sup>1)</sup>, Mayumi Umeno<sup>2)</sup>, and Yutaka Nakahori<sup>1)</sup>***

<sup>1)</sup>*Department of Human Genetics and Public Health, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, and* <sup>2)</sup>*School of Health Science, The University of Tokushima Faculty of Medicine, Tokushima, Japan*

#### **SUMMARY**

SRY (sex determining region on the Y chromosome) was a gene isolated as the testis determining factor on the Y chromosome in 1990. The gene consisted of single exon and encodes a 204 amino acid protein. Since SRY protein has a HMG domain, which functions as DNA binding domain, it has been considered to be a transcription factor. Direct target of SRY, however, have not yet identified for 14 years.

In this study, we have performed a proteomics approach to analyze the function of SRY. Two dimensional gel electrophoresis after over expression of SRY showed considerable down regulation in many proteins. Among the proteins, mitochondrial 60 kDa heat shock protein (HSP60) and probable protein disulfide isomerase (ER60) remarkably decreased. Since they were reported to be associated with cell proliferation and differentiation, we investigated the effects of SRY on cell cycle profiles. It was shown that the over expression of SRY negatively regulated the cell growth with significant S or G2/M arrest of cell cycle.

**Key words :** SRY, sex determination, Y chromosome, proteomics

## 原 著 (第13回徳島医学会賞受賞論文)

### 徳島高血圧・糖尿病 study - 高血圧・糖尿病合併例に関する臨床的検討 -

西内 健<sup>1)</sup>, 福島 泰江<sup>2)</sup>, 日浅 芳一<sup>3)</sup>, 新谷 保実<sup>3)</sup>,  
大櫛 日出郷<sup>4)</sup>, 長瀬 教夫<sup>5)</sup>, 松下 隆哉<sup>6)</sup>, 西村 典三<sup>7)</sup>

徳島循環器・糖尿病ジョイントミーティング, <sup>1)</sup>川島循環器クリニック, <sup>2)</sup>福島内科, <sup>3)</sup>徳島赤十字病院,

<sup>4)</sup>循環器科大櫛内科医院, <sup>5)</sup>独立行政法人国立病院機構東徳島病院, <sup>6)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御  
医学講座生体情報内科学分野, <sup>7)</sup>JA 徳島厚生連麻植協同病院

(平成16年10月20日受付)

(平成16年10月27日受理)

高血圧, 糖尿病治療の現状を知るため, 徳島県で診療している循環器専門医と糖尿病専門医が治療中の高血圧・糖尿病合併症例について調査・検討した。

対象は循環器医が治療中の糖尿病合併高血圧患者182例(C群), 糖尿病医が治療中の高血圧合併糖尿病患者205例(D群)。年齢, BMIはC群が有意に大であり, HbA1cはD群が有意に高値であった。高血圧治療薬は両群ともにカルシウム拮抗薬が最も多く,  $\beta$ 遮断薬の使用頻度はC群が有意に大であった。高血圧治療ガイドライン(2000年)の降圧基準を満たす症例はC群21.6%, D群22.9%であった。糖尿病治療薬の種類では両群ともにSU薬が最も多く, 次いで $\alpha$ -GI, インスリン, ビグアナイドの順で, 両群に差はなかった。HbA1c 6.5%未満はC群40.7%, D群21.9%でC群が有意に高率であった。総コレステロールのコントロール達成率はC群49.7%, D群45.0%で有意差は認めなかった。高血圧・糖尿病合併例という動脈硬化のhigh risk groupの管理は満足のいく状況ではなく, より良いコントロールを目指す必要がある。

#### はじめに

平成8年度の国民栄養調査によると本邦における収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上の者は男性45.0%, 女性36.6%と高頻度である<sup>1)</sup>。また糖尿病実態調査では糖尿病を否定できない者は1620万人いるといわれ<sup>2)</sup>, 高血圧と糖尿病はともに頻度の高い疾患である。高血圧と糖尿病の合併は偶然ではない。高血圧症例はインスリン感受性が低下していることが報告されており<sup>3)</sup>, 伊藤らは長期のGTTによるfollow-up成

績から糖尿病移行群は対照群に比べて血圧が高いことを報告している<sup>4)</sup>。合併頻度は正常糖代謝, 境界型, 糖尿病と進むにつれ高血圧の頻度が2倍以上に増加し, また血圧からみて正常血圧, 境界域高血圧, 高血圧と進むにつれて糖尿病の頻度が3.9%, 7.6%, 10.7%と高くなる<sup>5)</sup>ことからも病因的な関連が示唆される。

糖尿病合併高血圧の死亡リスクは高血圧単独例に比較して高いことが知られている。とりわけ最近増加傾向の動脈硬化性疾患のリスクファクターとして重要であり, 予後改善のためには厳密なコントロールが必要である<sup>6,7)</sup>。

近年高血圧, 糖尿病, 高脂血症など各疾患に対する治療ガイドラインが発表・改定され, 日常臨床における指標になっている。しかし, そのガイドラインにおける治療目標が現実の臨床でどの程度達成できているかは明らかではない。

高血圧と糖尿病を合併した患者はその両疾患を同一医師によってコントロールされている場合が多い。循環器専門医が治療中の高血圧糖尿病合併患者と, 糖尿病専門医が治療中の患者では治療内容, コントロール状況が異なる可能性がある。今回われわれは徳島における高血圧・糖尿病の合併例の治療内容・コントロールの現状につき調査・検討した。

#### 対象と方法

徳島県内で診療している循環器専門医と糖尿病を専門に診療している医師から, 循環器専門医は高血圧症患者を, 糖尿病専門医からは糖尿病患者を無作為に登録した。登録は2004年3月から5月に行い, 高血圧症患者367例

表1 症例登録医師

赤池 雅史	徳島大学生体情報内科学	日浅 芳一	徳島赤十字病院
松下 隆哉	徳島大学生体情報内科学	新谷 保実	徳島赤十字病院
藤野 和也	藤野内科	西村 典三	JA 徳島厚生連麻植協同病院
山本 隆	阿南医師会中央病院	桜井 えつ	住友医院
佐藤 敬	阿南医師会中央病院	福島 泰江	福島内科
遠藤 武徳	徳島通信病院	長瀬 教夫	独立行政法人 国立病院機構 東徳島病院
大櫛 日出郷	循環器科大櫛内科医院	西内 健	川島循環器クリニック

と糖尿病患者292例を登録し調査対象とした。症例登録医師は表1のとおりである。高血圧，糖尿病および虚血性心疾患の診断は各治療担当医師の申告によるもので，統一的な基準は設けなかった。各医師個人の治療傾向が強く反映されることがないように，14名の医師からほぼ同数の症例を登録した。

調査項目は，年齢，血圧，血糖，HbA1c，尿蛋白，血清総コレステロール，BMI，虚血性疾患合併の有無，投与薬剤などである。降圧薬はカルシウム拮抗薬，ACE阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬，β遮断薬，利尿薬の5剤の使用の有無，糖尿病治療薬はインスリン，スルホニルウレア薬，α グルコシダーゼ阻害薬（α-GI），ピグアナイド薬，非SU系速効型インスリン分泌促進薬の5剤の使用の有無を調査した。

登録した症例の中から高血圧・糖尿病合併例を抽出し，今回の検討対象とした。高血圧と糖尿病を合併した症例は循環器医が治療中の高血圧患者367例中182例（49.6%）であり，これをC群とした。糖尿病医が治療中の糖尿病患者292例中205例（70.2%）でありこれをD群とした。循環器専門医が担当している患者と糖尿病専門医が担当している患者につき治療，管理状況に関して比較した。

2群間の比較はpaired t-testおよびFisher's exact probability testを用いた。

結果

全例の患者背景を表2に示す。C群に男性が多い傾向であったが有意差は認めなかった。年齢，BMIはC群が有意に大であり，HbA1cはD群が有意に高値であった。尿蛋白陰性はC群64.3%，D群56.1%で有意差は認めなかった。心筋梗塞の合併率はC群が有意に高く，狭心症の合併率は差を認めなかった。収縮期血圧，拡張期血圧および総コレステロール値は差を認めなかった。

高血圧治療薬数は，C群は平均1.9剤，D群は平均1.4

表2 循環器専門医治療群（C群）と糖尿病専門医治療群（D群）の患者背景

	C群	D群	p値
症例数	182	205	
男性	50.5%	44.9%	n.s.
年齢（歳）	69.7±9.5	66.3±11.1	p=0.0015
BMI	24.5±4.0	25.8±4.3	p=0.0057
尿蛋白陰性	64.3%	56.1%	n.s.
収縮期血圧	136.0±11.4	139.2±15.6	n.s.
拡張期血圧	75.4±9.0	73.6±9.7	n.s.
HbA1c(%)	7.0±1.3	7.6±1.4	p<0.001
T-cho(mg/dl)	194.7±33.8	197.2±35.4	n.s.
狭心症	18.7%	19.5%	n.s.
心筋梗塞	14.3%	5.4%	p=0.0029

剤と循環器専門医の方が多種類の降圧薬を使用していた。1剤のみの使用はD群が有意に多く，3および4剤の使用はC群が有意に多かった（図1a）。高血圧治療薬の種類別使用頻度は両群ともにカルシウム拮抗薬が最も多く（C群70.9%：D群65.4%），次いでアンジオテンシン受容体拮抗薬，ACE阻害薬の順であり，両群間に差は認めなかった。これに次いでβ遮断薬であるが，この使用頻度はC群が有意に大であった（C群28.6%：D群8.8% p<0.0005）（図1b）。薬剤の併用も含めた使用方法をみると，両群ともにカルシウム拮抗薬単独が最多であり，アンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）

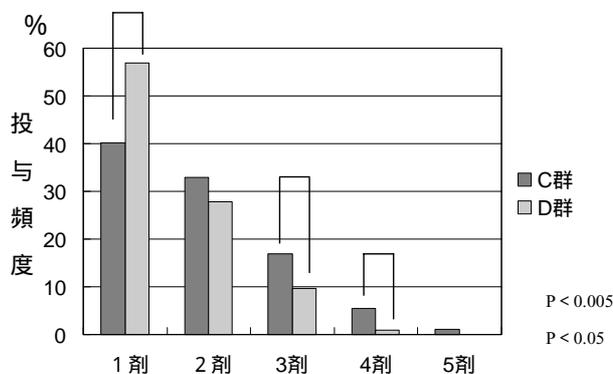


図1a 高血圧治療薬の投与薬剤数

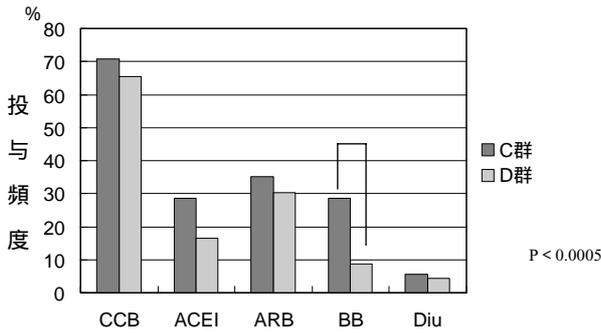


図 1 b 高血圧治療薬種類別投与頻度

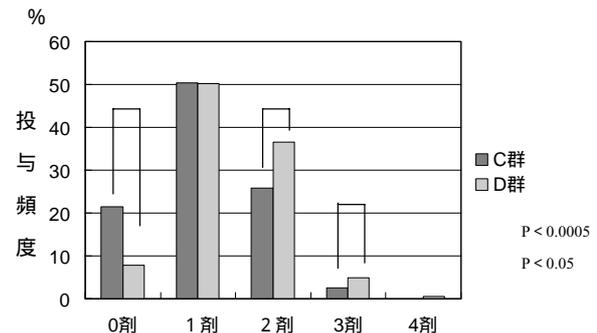


図 2 a 糖尿病治療薬の投与薬剤数

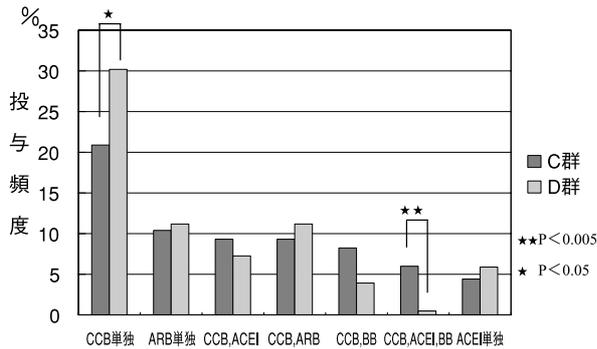


図 1 c 高血圧治療薬種類別投与頻度

CCB：カルシウム拮抗薬 ACEI：アンギオテンシン変換酵素阻害薬  
ARB：アンギオテンシン受容体拮抗薬 BB：β遮断薬 Diu：利尿薬

単独、カルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬の併用およびカルシウム拮抗薬と ARB の併用がそれに次いでほぼ同頻度であった。カルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬と β 遮断薬の 3 者併用は C 群が有意に多かった (p < 0.005) (図 1 c)。虚血性心疾患の有無では降圧薬の種類別使用頻度はほとんど差を認めなかった。

糖尿病治療薬の比較では、C 群は平均 1.2 剤、D 群は平均 1.5 剤と糖尿病専門医の方が多種類の薬剤を使用していた。糖尿病治療薬を使用せず非薬物治療のみで治療している症例は C 群 10.2%、D 群 7.8% と C 群が有意に (p < 0.0005) 多く、2 剤および 3 剤使用例は D 群が有意に (p < 0.05) 多かった (図 2 a)。糖尿病治療薬の種類では両群ともにスルホニルウレア (SU) 薬が最も多く (C 群 47.2% : D 群 50.2% n.s.) 約半数の症例に使用されていた。次いで α グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)、インスリン、ピグアナイド薬の順であった (図 2 b)。非 SU 系速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド) は D 群で有意に多かった (C 群 1.6% : D 群 8.8%, p < 0.05)。

血圧は収縮期血圧 140mmHg 未満をコントロールの基準とした場合 C 群 66.4%、D 群 50.2% で達成できていた (p < 0.05)。しかし、高血圧治療ガイドライン (2000

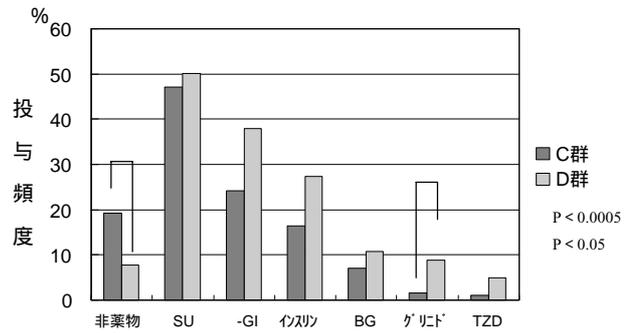


図 2 b 糖尿病治療薬種類別投与頻度

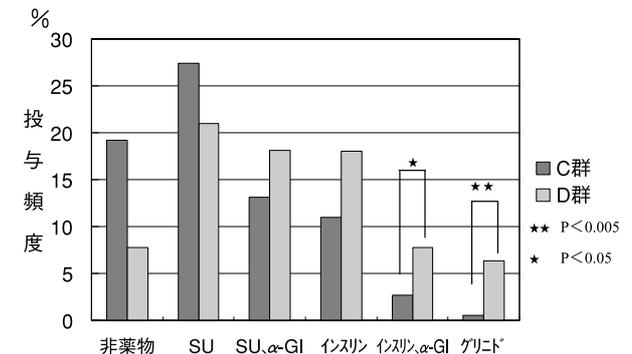


図 2 c 糖尿病治療薬種類別投与頻度

SU：スルホニルウレア薬 α-GI：α グルコシダーゼ阻害薬  
BG：ピグアナイド薬 グリニド：非 SU 系速効型インスリン分泌促進薬  
TZD：インスリン抵抗性改善薬 (チアゾリジン誘導体)

年) では、糖尿病合併高血圧症は収縮期血圧 130mmHg 未満かつ拡張期血圧 85mmHg 未満にコントロールすることが推奨されており、これを達成していた症例の頻度は C 群 21.6%、D 群 22.9% であった (図 3)。

糖尿病のコントロール状況では 2004 年糖尿病学会診療ガイドライン<sup>8)</sup> による優・良 (HbA1c 6.5% 未満) は C 群 40.7%、D 群 21.9% で C 群が有意に (優 p < 0.05, 良 p < 0.005) 高率であった。不可は C 群 18.0%、D 群 36.8% と D 群が有意に (p < 0.0001) 高率であった (図 4)。不可の中でインスリンが使用されている症例は約 32% で

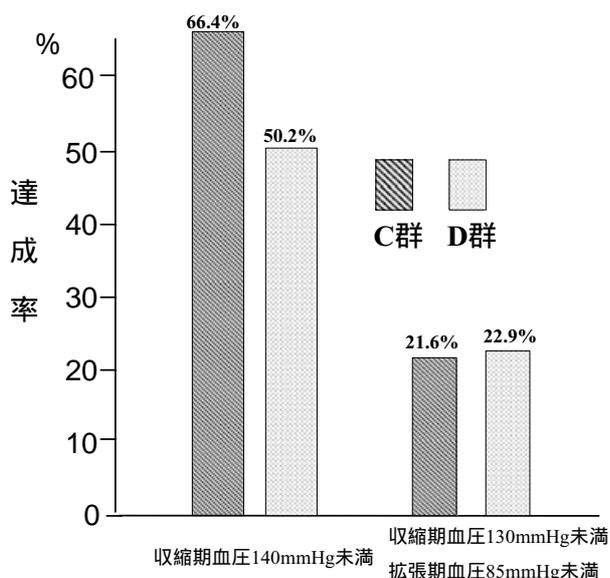


図3 血圧のコントロール基準別達成率

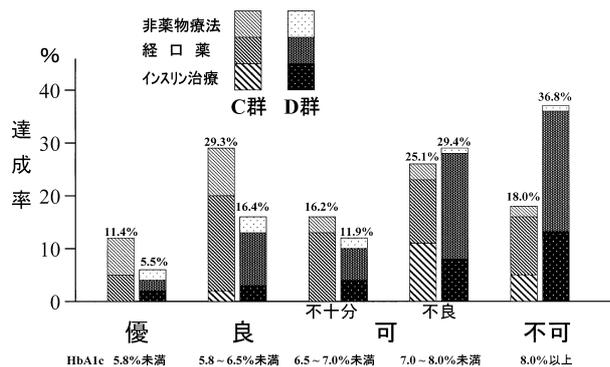


図4 血糖のコントロール基準別達成率 (コントロール基準は日本糖尿病学会ガイドライン<sup>8)</sup>による)

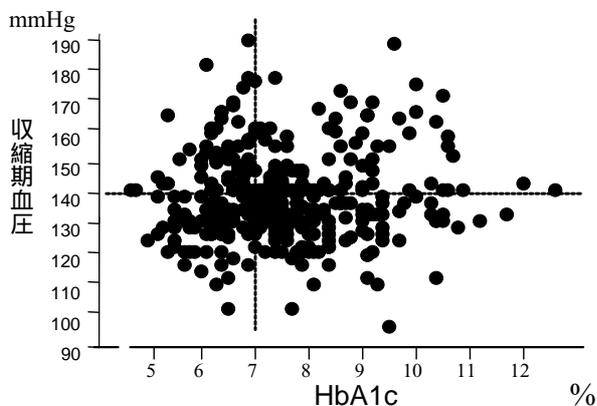


図5 対象全症例の収縮期血圧とHbA1cの分布

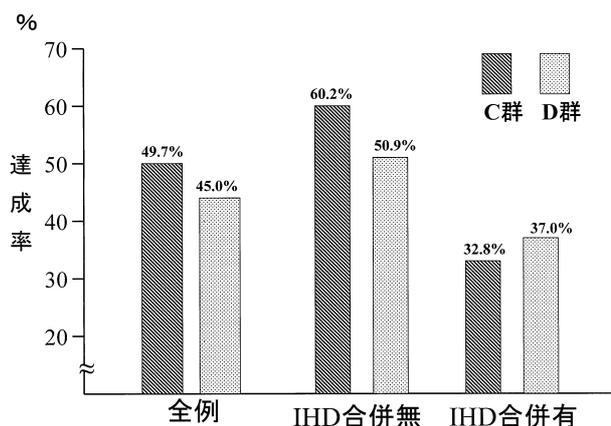


図6 2002年動脈硬化性疾患診療ガイドラインによる血清総コレステロール値の管理基準達成率

あった。収縮期血圧140mmHg未満とHbA1c7%未満を満たす症例は全体の26.1%であり、収縮期血圧が130mmHg未満かつHbA1c7%未満を満たす症例は10.3%であった(図5)。

2002年動脈硬化性疾患診療ガイドラインでの総コレステロールの管理基準からみたコントロール達成率はC群49.7%、D群45.0%で有意差は認めなかった。特に虚血性心疾患合併例ではC群32.8%、D群37.0%と両群ともに低率であった(図6)。

考察

徳島県における循環器専門医および糖尿病専門医が診療中の高血圧・糖尿病合併例の治療状況について調査した。既報のように高血圧と糖尿病の合併は高率であった。高血圧に対する治療では両専門医ともカルシウム拮抗薬による治療が約70%と最も多かった。循環器専門医が治療中の糖尿病非合併高血圧でもカルシウム拮抗薬の使用頻度は同程度であり、これが高血圧に対するこの薬剤の一般的な使用頻度と考えられる。Murataniら<sup>9)</sup>は50歳以上の高血圧患者の調査でカルシウム拮抗薬の処方頻度が年齢に関係なく約80%であったと報告している。この報告はアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)登場以前のものであり、これと比較し今回の調査ではカルシウム拮抗薬が少し減少した反面 renin-angiotensin system (RAS)阻害薬が増加していた。ARBはACE阻害薬よりやや多く使用されていたが、この両者を合わせると約55%の症例に使用されている。RAS阻害薬は糖代謝、インスリン感受性への好影響、腎をはじめ各臓器保護作用が証明されている<sup>10,11)</sup>ため、使用頻度が増加傾向に

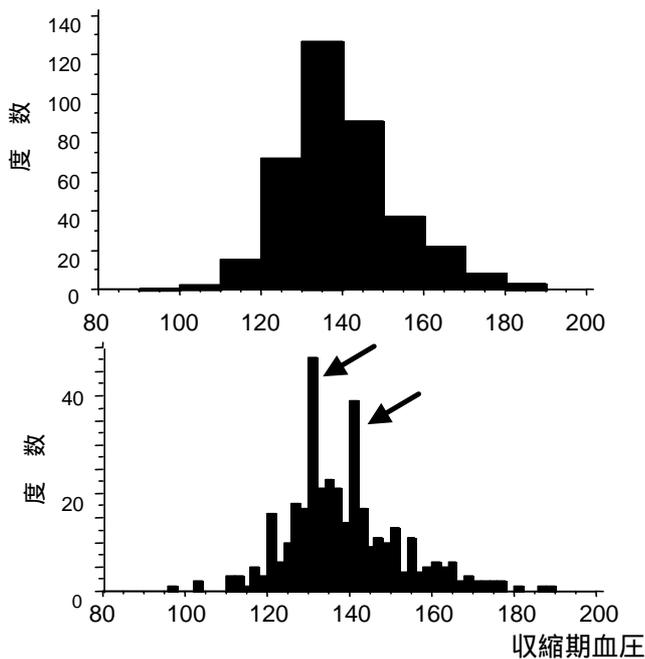


図7 全例の収縮期血圧のヒストグラム (mmHg)  
 上段: 10mmHg 毎 下段: 2 mmHg 毎  
 矢印は130 132mmHg と140 142mmHg の症例数

あると考えられる。インスリン抵抗性改善作用はアンジオテンシン作用を抑制することによるARB共通の作用と考えられている。Bensonら<sup>12)</sup>はARBの一部はこれ以外の機序で、より強いインスリン抵抗性改善作用を有することを報告しており、高血圧・糖尿病合併例の治療における有用性が期待される。

β遮断薬の使用は循環器専門医が有意に高率であった。β遮断薬は糖代謝や脂質代謝に対する悪影響や低血糖症状をマスクすることがあり、糖尿病合併例には使いにくい。一方糖尿病合併例においてもβ遮断薬は予後改善効果が認められている<sup>13,14)</sup>。このどちらを重要視するかが循環器専門医と糖尿病専門医では異なっており、使用頻度の差になったと考えられる。

今回調査対象とした全例の血圧の平均値は拡張期138mmHg、拡張期74mmHgであり、本邦での既報<sup>9)</sup>より低値であった。日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン(2000年)では、糖尿病合併高血圧症は収縮期血圧130mmHg未滿かつ拡張期血圧85mmHg未滿を降圧目標にすることが推奨されている。しかし、これを満たす頻度は非常に低く、さらに厳格なコントロールを行う必要がある。しかし、収縮期血圧130-140mmHgの間に多くの症例が分布しており、もう少しの治療強化で達成可能な症例が多いと思われる。また、図7は全例の収縮期血圧

のヒストグラムであるが、10mmHg毎の分布では上段のように正規分布するが、2mmHg毎の分布では矢印のように130、140mmHgといった端数のない数字が多いことがわかる。この前後の測定値はおそらくこの数値に代表されて記載される傾向があると思われる。このことは130mmHg未滿、140mmHg未滿という基準設定では130、140mmHgは非達成群に入ってしまう、実際より達成率が低く表現される可能性がある。

糖尿病治療に関しては、循環器専門医の群では糖尿病専門医の群より非薬物治療が有意に多く、使用薬剤種類も少なくインスリン治療が少ない。これは循環器専門医は糖尿病専門医より軽症の糖尿病を治療対象にしていることによると考えられる。

糖尿病薬の使用頻度では両群ともにSU薬が最多であり、次いでα-GIであった。非SU系速効型インスリン分泌促進薬(グリニド)はD群が有意に多く、循環器専門医はまだこの登場して新しい薬剤への移行が低率であった。

糖尿病専門医の群がHbA1cが高く血糖管理が悪い結果であったが、治療困難な症例が糖尿病専門医に委ねられている結果と考えられる。血圧に比べ、HbA1c値は目標から遠い症例が多い印象を受ける。これは降圧療法の主体が薬物治療であるのに比べ、糖尿病コントロールは食事療法など患者本人の主体的な努力に依存している部分が大きいためと考えられる。「不可」群でもインスリン非使用者が多いのはインスリン自己注射ができないためコントロールが困難な例も含まれていると思われる。

コレステロールの管理状況では、特に厳密な治療の必要な虚血性心疾患合併例で目標達成率が低かった。2002年動脈硬化性疾患診療ガイドラインでは今回の症例はカテゴリーB4以上となり、虚血性心疾患合併例はカテゴリーCで目標総コレステロール値180mg/dlと厳しい目標設定であり、これが達成率を低くしている。赤池ら<sup>15)</sup>は、四国での調査で、カテゴリーB3およびB4では管理目標達成率40~60%、カテゴリーCでは30%と報告しており、われわれもほぼ同等の結果であった。最近では強力なLDL低下作用を有する薬剤の登場でコレステロール低下は容易になっており、管理目標を意識した治療が望まれる。

動脈硬化性疾患は増加傾向にあり、一次予防・二次予防が重要性を増している。今回調査対象とした高血圧・糖尿病合併例はハイリスクグループでありながら管理状況は満足のいくものではなかった。血圧、血糖やコレス

テロールの厳重なコントロールが予後を改善することは明らかであり<sup>9,15-18)</sup>, さらにきめ細かい治療が必要である。

## 文 献

- 1) 厚生省保険医療局監修「国民栄養の現状」平成8年度国民栄養調査成績：第一出版，東京，1998
- 2) 厚生省保険医療局 糖尿病実態調査の概要（速報分）：糖尿病，41：325,1998
- 3) Ferrannini, E., Buzzigoli, G., Bonadonna, R., Giorico, M.R., *et al.* : Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 317 : 350-357, 1987
- 4) 伊藤千賀子：NIDDMの発症過程：医学のあゆみ，156：968-971,1991
- 5) 飯村攻：成人型循環器疾患の背景因子 - 糖代謝と高血圧を中心に - ，*Jpn. J. Geriatr.*, 31 : 1-9,1994
- 6) Kubo, M., Kiyohara, Y., Kato, I., Tanizaki, Y., *et al.* : Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community The Hisayama Study. *Stroke*, 34 : 2349-2354, 2003
- 7) UK Prospective Diabetes Study Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS38. *Br. Med. J.*, 317 : 703-713,1998
- 8) 科学的根拠に基づく糖尿病ガイドライン，日本糖尿病学会：南江堂，東京 2004 pp.15
- 9) Mratani, H., Fukiyama, K., Kamiyama, T., Kimura, Y., *et al.* : Current status of anyihypertensive therapy for elderly patients in Japan. *Hypertens. Res.*, 19 : 281-290,1996
- 10) Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Bain, R. P., Rohde, R. D. : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy : The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 329 : 1456-1462,1993
- 11) Brown, N.J., Vaughan, D.E. : Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*, 97 : 1411-1420,1998
- 12) Benson, S.C., Pershadsingh, H.A., Ho, C.I., Chittiboyina, A. : Identification of telmisartan as a unique angiotensin receptor antagonist with selective PPAR  $\gamma$ -modulating activity. *Hypertension*, 43 : 1-10, 2004
- 13) Bell, D.S.H. : Advantages of a third-generation  $\beta$ -blocker in patients with diabetes mellitus *Am. J. Cardiol.*, 93(suppl) : 49B-52B, 2004
- 14) Haas, S.J., Vos, T., Gilbert, R.E., Krum, H. : Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials *Am. Heart. J.*, 146 : 848-853, 2003
- 15) 赤池雅史, 東博之, 石川雅康, 井上利彦 他 : Progress in medicine, 日本動脈硬化学会による診療ガイドラインからみた高コレステロール血症治療の動向とその問題点 *Progress in Medicine*, 24 : 767-772, 2004
- 16) Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S.G., Dahlof, B., *et al.* : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 351 : 1755-1762,1998
- 17) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 342 : 145-153, 2000
- 18) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group : Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial. *Am. J. Cardiol.*, 75 : 894-903,1995
- 19) Shepherd, J., Cobbe, S.M., Ford, I., Isles, C.G., *et al.* (West of Scotland Coronary Prevention Study Group.) : Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 333 : 1301-1307,1995

## *Tokushima hypertension and diabetes study -current status of hypertension and diabetes treatment in Tokushima-*

*Takeshi Nishiuchi<sup>1)</sup>, Yasue Fukushima<sup>2)</sup>, Yoshikazu Hiasa<sup>3)</sup>, Yasumi Shintani<sup>3)</sup>, Hidesato Okushi<sup>4)</sup>, Norio Nagase<sup>5)</sup>, Toshiya Matsushita<sup>6)</sup> and Norimi Nishimura<sup>7)</sup>*

<sup>1)</sup>*Kawashima Cardiovascular Clinic*; <sup>2)</sup>*Fukushima Internal Medicine*; <sup>3)</sup>*Tokushima Red Cross Hospital*; <sup>4)</sup>*Okushi Cardiovascular Clinic*, <sup>5)</sup>*National Hospital Organization Higashi Tokushima National Hospital*; <sup>6)</sup>*Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School*; and <sup>7)</sup>*Oekyoudou Hospital Tokushima Prefectural Welfare Federation of Agricultural Co-operatives, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Hypertension is frequently complicated by diabetes mellitus and vice versa. Since these 2 disorders are important risk factors for atherosclerotic cardiovascular diseases, appropriate disease control is required. To understand the present state of treatment, we investigated hypertensive patients complicated by diabetes mellitus and vice versa who were under treatment by cardiology and diabetes specialists in Tokushima Prefecture, and evaluated the details of treatment and the state of disease control.

The subjects consisted of 182 hypertensive patients complicated by diabetes mellitus (Group C) who were under treatment by cardiology specialists and 205 diabetic patients complicated by hypertension (Group D) who were under treatment by diabetes specialists. When patient backgrounds were evaluated, patient age and BMI were significantly higher in Group C than in Group D, although HbA1c levels were significantly higher in Group D than in Group C. Calcium antagonists were most frequently used for the treatment of hypertension in both groups (70.9% in Group C and 65.4% in Group D) and the percentage of patients who were treated with  $\beta$  blockers was significantly higher in Group C than in Group D (28.6% in Group C vs. 8.8% in Group D,  $p < 0.0005$ ). The percentage of patients who fulfilled the criteria of blood pressure recommended by the Guidelines for the Management of Hypertension (JSH2000) was 21.6% in Group C and 22.9% in Group D. When the type of antidiabetics was investigated, SU derivatives were most frequently used for the treatment of diabetes mellitus in both groups (47.2% in Group C and 50.2% in Group D, n.s.) followed by the use of  $\alpha$  GI, insulin, and biguanide in descending order. The percentage of patients who were treated with those types of antidiabetics did not significantly differ between the two groups. The percentage of patients who showed HbA1c levels below 6.5% was significantly higher in Group C than in Group D (40.7% in Group C vs. 21.9% in Group D,  $p < 0.005$ ). However, the percentage of patients who showed HbA1c levels of 8.0% or higher was significantly higher in Group D than in Group C (18.9% in Group C vs. 36.8% in Group D,  $p < 0.0001$ ). In addition, the percentage of patients in whom total cholesterol levels were successfully controlled based on the Guidelines for Diagnosis and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases (JAS2002) did not significantly differ between the two groups (49.7% in Group C vs. 45.0% in Group D). These findings suggest that the group at high-risk of atherosclerosis, such as hypertensive patients complicated by diabetes mellitus and vice versa, is not successfully managed. Therefore, more appropriate disease control is required in the future.

Keywords : antihypertensive therapy, antidiabetes therapy, risk factor, total cholesterol level, atherosclerosis

## 症例報告

### 多彩な臨床所見と複数の症候群を合併した興味ある稀な1例

三谷 裕 昭

三谷内科

(平成16年9月9日受付)

(平成16年9月22日受理)

症例は54歳、女性で、蕁麻疹とレイノー症状を主訴として来院した。Sjogren 症候群に甲状腺癌の既往歴を有す。肥満症、頭痛、低血圧の症状の他、臨床検査から低ACTH血症、低TSH血症、高PRL血症を伴うEmpty sella 症候群にCREST 症候群[抗セントロメア抗体強陽性、抗Scl 70(Topoisomerase1)抗体陰性]の合併と診断した。さらに、著明な全身倦怠感、疲労感、多発性筋肉痛より、Autoimmune fatigue 症候群かFibromyalgia の併発も疑われた。また、Sjogren 症候群における低K血症、低Mg血症には尿管アチドースとの鑑別も必要と考えられた。以上、primary Sjogren 症候群、CREST 症候群、下垂体機能異常を示すEmpty sella 症候群に視床下部症状を示すNew hypothalamic 症候群、さらに成因不明な低CPK血症と口唇大腸粘膜色素沈着症および諸種の臨床検査所見を呈する、非常に稀な1例を報告する。

Sjogren 症候群よりCREST 症候群を併発し、さらに、ACTHおよびTSH低下を示し、肥満、低血圧、低K血症を認めたEmpty sella 症候群の1例の免疫学的および内分泌学的検討を報告する。

#### 症 例

症 例：54歳、女性、主婦

主 訴：蕁麻疹、レイノー症状

家族歴：姉に皮膚筋炎および巨大肝血管腫

抗Jo 1抗体233U/ml、ANA( )、抗SS A抗体48U/ml、抗SS B抗体( )、抗Scl 70抗体( )、抗セントロメア抗体( )、抗RNP抗体( )、抗甲状腺抗体( )

既往歴：15歳 Sjogren 症候群

41歳 不妊治療中、甲状腺癌併発手術、Sjogren 症候群のリンパ節生検(悪性所見なし)、アレルギー鼻炎

49歳 乳腺腫瘍(Intraductal papilloma)、出産歴なし

現病歴：ここ数年間、自覚症状として著明な全身倦怠感、頭痛、フラフラ感、レイノー症状、多発性筋肉痛が持続している。口腔乾燥感は塩酸セビメリンが効果を示しており、甲状腺機能低下症に関しては甲状腺ホルモン投与中。臨床的に下垂体機能低下症を認めたが、副腎皮質ホルモン補充療法は肥満が助長するとのことで治療していない。

現 症：体重69.8kg、身長159cm、脈拍 非常に微弱整、血圧 102/72~60mmHg、口唇粘膜 色素沈着、甲状腺手術痕、胸部および腹部 著明な所見なし、大腿毛細血管拡張および皮下硬化、手指 蒼白

#### 臨床結果

臨床検査成績(表1) BMI 27.6kg/m<sup>2</sup>と軽度肥満を呈し、尿中pHは6.0であるが、血清K濃度は2.2~3.6mEq/lと低K血症、さらに、低Mg血症を認めた。TC 256mg/dlと軽度高値を示し、甲状腺機能低下によるものと考えられたが生活習慣による可能性もある。血清CPKが23IU/mlと低値を示した成因は不明である。Ca代謝のパラメーターとしてのBAPとNTxは正常値を示し、また、間質性肺炎のマーカーであるKL 6に異常は認めず、CRPは陰性である。理学的検査において、胸部X Pに異常所見はなく、食道機能にも異常は少なかったが、腹部CTおよび四肢X Pにおいて皮下石灰化を認めた。また、頭痛およびフラフラ感より頭部MRIおよびMRAを施行し、Empty sellaと診断した。

免疫学的検査成績(表2) ANAは高値、CH50は低値を示したが、抗DNA抗体陰性、抗SS Aおよび抗SS B抗体は強陽性、病歴および自覚症状よりSjogren 症候群と診断した。さらに、抗セントロメア抗体強陽性、抗

表1 血液生化学および理学検査成績

検尿：蛋白尿(-), 糖(-), 潜血(-), ウロビリ( - ), pH6.0
末血：赤血球414万, Hb12.5g/dl, 白血球3500( Seg 60.9, Eosino 6.4, Mono 6.2, Baso 0.6, Lymph 25.9%), 血小板17.7万
肝機能：GOT19, GPT22, LDH256, Al-P155, gamma-GTP 16IU/ml, T-Bil 0.7mg/dl, CPK 23IU/ml, TP 7.1g/dl( Alb 63.8, alpha-1 2.2, alpha-2 8.2, beta 9.6, Gamma-glob 16.2%)
脂質：TC256, TG88, HDL-C 59.2mg/dl
電解質：UA4.1, BUN11, Creat. 0.6md/dl, Na140, K2.6~3.3, Cl 104mEq/l, Ca 8.0, P 4.0mg/dl, Mg 1.7mg/dl, 尿中Ca 20.2mg/g Cr
その他：BAP26.4U/l, NTx 61.4 nmolBCE/mmolCRE, 血中浸透圧290mOsm/l, 尿中アミラーゼ1480IU/l, CRP 0.3>mg/dl, KL-6 172U/ml
心電図：低電位
胸部 X-P：肺線維症の所見なし
食道・胃透視，内視鏡：食道の機能異常なし
腹部 CT：腹壁石灰化
下肢 X-P：大腿皮下石灰化
頭部 MRI：Empty sella

表2 免疫学的検査成績

CH50 29.7U/ml, ANA x 256( セントロメア パターン), RF14.5 U/ml, 抗 DNA 抗体(-), 抗 Sm 抗体1.0>U/ml, 抗 RNP 抗体 8.2U/ml, 抗 SS-A 抗体95U/ml, 抗 SS-B 抗体62U/ml, 抗 Scl-70 抗体(-), 抗セントロメア抗体200<U/ml, 抗 Jo-1抗体3.0>U/ml, 抗マイクロゾーム抗体(-), 抗サイログロブリン抗体(-), 抗下垂体抗体(-), 抗副腎皮質抗体(-), 抗ミトコンドリア抗体(-), Total IgE 12 IU/ml
CD3 74.8%, CD19 7.0%, CD4 38.9%, CD8 29.3%
HL-A A11, A2, B5(22), B35, Cw1, Cw3, DR8, DR1(5) DRB1 0201 0803, DQB1 0301 0601, DPB1 0501

表3 内分泌学的検査成績

下垂体ホルモン： ACTH 1.80~3.71pg/ml, TSH 0.01~1.07μU/ml, GH 1.70~3.56ng/ml, PRL 18.3~37.1ng/ml, ADH 1.43~1.88pg/ml, LH 20.7~24.0mIU/ml, FSH 42.2~43.0mIU/ml
甲状腺ホルモン： T-T3 0.71ng/ml, T-T4 11.0μg/ml, F-T3 1.38pg/ml, F-T4 2.05 ng/ml, TBG 17.8μg/ml, PTH-C 末端 1.1ng/ml, hs-PTH 315pg/ml
副腎ホルモン： Cortisol 1.2~18.0μg/dl, Aldosterone 17.5pg/ml, PRA 活性 10.5ng/ml/hr, Cathcolamine : Nor 0.25ng/ml, Ad 0.05ng/ml, DA 0.01>ng/ml
IRI 71.6μU/ml (食後血糖 92mg/dl), Leptin 11.5ng/ml, Adiponectine 10.5μg/ml

表4 内分泌学的負荷試験

ACTH 試験					
	前	30	60	(min)	
Cortisol	0.99	4.03	5.34	(μg/ml)	
Metopiron 試験					
	前	後			
ACTH	9.24	7.48			(pg/dl)
Cortisol	0.80>	0.80>			(μg/dl)
下垂体刺激試験					
	前	60	90	120	(min)
TSH	0.006	0.055	0.040	0.025	(μIU/ml)
GH	0.32	16.7	15.3	7.4	(ng/ml)
LH	8.9	22	22	20	(mIU/ml)
FSH	54	62	65	71	(mIU/ml)
ACTH	5>	5.3	5>	5>	(pg/ml)
Cortisol	10.9	8.2	7.6	5.5	(μg/dl)
PRL	18.3~31.7#	-	-	-##	(ng/ml)

# basal level, ##(PRL: not examined)

Scl 70抗体陰性より，CREST 症候群と診断したが，食道所見から，CRST 症候群であるかも知れない。また，抗下垂体抗体および抗副腎皮質抗体は陰性であった。なお，T 細胞/B 細胞，CD 4，CD 8 および HLA に関して，特異的パターンは認められなかった。

内分泌学的検査成績(表3, 4) 内分泌学的に検討してみると，その基礎レベルにおいて，ACTH 低下，TSH 低下および PRL 高値を認め，甲状腺ホルモンは正常値を示した(チラージン S2錠/日服用中)。副腎皮質ホルモンは低値を示し，アルドステロン低下，血漿レニン活性は軽度高値を呈したが，カテコールアミンは正常であった。IRI はやや高値，レプチンは BMI に比し低値，アデポネクチンは軽度高値を認めた。

以上の機能を精査するため，下垂体負荷試験を行なった。ACTH 試験およびメトピロン試験において，ACTH 低下および Cortisol 低下を認め，下垂体刺激試験(CRH, TRH, GRH, LH RH)においても，ACTH, TSH および Cortisol 反応は低下を示した(なお，TRH 負荷 PRL 反応は未検索となった)。

## 考 察

本症例は Sjogren 症候群に不妊治療中，甲状腺癌を併発し，術後甲状腺ホルモン補充療法中，蕁麻疹<sup>1)</sup>とレイ

ノー症状を主訴として来院した。家族歴には前述のごとく、姉に皮膚筋炎を認めている。さらに、その他の自覚症状として、著明な全身倦怠感、頭痛、フラフラ感および多発性筋肉痛を呈していたため、頭部MRIと内分泌および免疫学的検索を行った。

Empty sella はかなりの頻度で認められ、正常者または剖検例で数%から10~20%との報告<sup>2,4)</sup>がある。多くは無症状であるが、Empty sella 症候群においては頭痛、肥満、高血圧の合併が多いとされているが<sup>5,9)</sup>、本例において高血圧はなく、著明な低血圧を示した。下垂体機能異常はかなりの頻度で認められているが<sup>6,8,10,12)</sup>、一般的には臨床症状は少なく、高PRL血症、性腺機能異常が多く<sup>6,12)</sup>、低ACTH血症、低TSH血症を示す報告<sup>6,10,13,15)</sup>は少ないようである。その他、ADH、HGH分泌異常<sup>6,13)</sup>もある。その成因として、トルコ鞍隔膜形成不全、頭蓋内圧亢進、出血や壊死、microadenomaおよび自己免疫<sup>15,16)</sup>などが考えられているが不明なことが多い。また、副腎皮質ホルモン補充療法により、TSH分泌の改善が認められた症例<sup>11)</sup>や、長期甲状腺ホルモン服用による下垂体への影響も報告<sup>16,18)</sup>されており、補充甲状腺ホルモン量とPRLおよびTSHレベルは負相関が認められている<sup>19)</sup>。他方、Empty sella 症候群に高PRL血症を伴うことがあるが、その予備反応は低下しており<sup>20)</sup>、ドーパミン分泌障害やPRL抑制因子低下が考えられ<sup>20,21)</sup>、視床下部（自律神経系）下垂体系の関与があるかも知れない。Bianconcini<sup>5)</sup>らはこれらの病態に関し、New hypothalamic 症候群の概念を提唱している。従って、今後、Empty sella 症候群 において視床下部ホルモンの検討が必要である。

次に、Sjogren 症候群にCREST 症候群の合併は比較的少なく<sup>22,25)</sup>、本例に食道機能異常は認められなかったが、特異的な抗セントロメア抗体が強陽性で、Systemic sclerosis (SSc) のマーカーである抗 Scl 70抗体陰性であることよりCREST 症候群として報告する。自己免疫疾患としての自己抗体は、Sjogren 症候群としてもCREST 症候群としても共にその抗体（陽性率）は特異的に高値であり<sup>22,28)</sup>、経時的に考えて、前者が初発疾患で、その後、Empty sella 症候群の併発、さらに、後者が合併したものと考えられる。自覚症状としてのレイノー症状は両者とも認められるが、著明な疲労感 は Sjogren 症候群に多い<sup>29,30)</sup>。また、Sjogren 症候群には低K血症を示す尿細管アチドーシスの合併があり<sup>16)</sup>、今回その確定診断には至っていないが、全身倦怠感、疲労感 は低K血症の

ためかも知れない。しかし、軽度の低アルドステロン血症と高レニン血症、また、低Mg血症と尿Ca排泄低下などは二次的の可能性があり、他の病態などとの鑑別<sup>31)</sup>が必要になるがその遺伝子的解析は未施行である。他方、CREST 症候群はSScの軽症（限局）型とされているが、前述の如く抗 Scl 70抗体は陰性であり、SScにSjogren 症候群は10%、CREST 症候群は16%の合併<sup>26,27)</sup>、また、抗セントロメア抗体陽性率はCREST 症候群で約90%、SScは8%前後と報告<sup>28,32,33)</sup>されている。なお、Empty sella 症候群にCREST 症候群の合併例の報告はないようであり、抗下垂体抗体および抗副腎皮質抗体は陰性であった。

Itoh ら<sup>34,36)</sup>はANA陽性患者に慢性疲労と登校拒否児童が多く、Autoimmune fatigue 症候群の概念を提唱しているが、成人における線維性筋痛症と慢性疲労症候群との鑑別<sup>34)</sup>が困難となる。Sjogren 症候群やSScには高頻度に疲労感が認められており<sup>29,30)</sup>、本例には日常生活が制限されるほどの全身倦怠感と多発性筋肉痛を呈している。なお、HLA との特異的相関は認められなかった<sup>36,37)</sup>。さらに、リウマチ性多発筋痛症などは副腎皮質ホルモンが著効を示すとされており、これらの臨床症状はEmpty sella 症候群の下垂体 副腎機能低下と自己免疫疾患<sup>11)</sup>の関連が推察された。すなわち、肥満症、頭痛、疲労感および自己抗体陽性患者はHypothalamic 症候群<sup>5)</sup> - Empty sella 症候群 - Systemic autoimmune syndrome<sup>32,33)</sup>との関与が考えられるが、血中下垂体ホルモンレベルは軽度変動しており、その部分的機能はreversible かもしれない<sup>14)</sup>。他方、関節リウマチやSjogren 症候群の一部に、低CPK血症が報告がされているが<sup>38,39)</sup>、口唇大腸色粘膜素沈着との関連は不明であった。なお、現在、副腎皮質ホルモン補充療法を開始したが、多発性筋肉痛と全身倦怠感 は著明に改善している。

## 謝 辞

本研究に御協力いただいた塩野義製薬、三共製薬および武田薬品の各位に深謝致します。

本症例は阿南医報、No.144:38-42,2004に発表し阿南医師会症例検討会において「症候群症候群の1例」として報告した。

## 文 献

- 1 ) Tishler, M., Param, D., Yaron, M. : Allergic disorders in primary Sjogren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.*, 27 : 166 169 ,1998
- 2 ) Dedov, II., Zenkova, TS., Melnichenko, GA., Belichenko, OI., *et al.* : Magnetic-resonance tomography in the diagnosis of an " empty " sella turcica. *Probl Endokrinol* , 39 : 4 7 ,1993
- 3 ) Muher, C., Bergstrom, K., Grimelius, L., Larsson, SG. : A parallel study of the roentgen anatomy of the sella turcica and the histopathology of the pituitary gland in 205 autopsy specimens. *Neuroradiology* , 21 : 55 65 ,1981
- 4 ) Foresti, M., Guidali, A., Susanna, P. : Primary empty sella. Incidence in 500 asymptomatic patients evaluated with MR imaging. *Radiol. Med.* ,81 : 803 807 ,1991
- 5 ) Bianconcini, G., Bragagni, G., Bianconini, M. : Sindrome della sella turcica vuota primitiva. osservazioni su 71 casi. *Recenti. Prog. Med.* ,90 : 73 80 ,1999
- 6 ) Gallardo, E., Schachter, D., Caceres, E., Becker, P., *et al.* : The empty sella: results of treatment in 76 successive cases and high frequency of endocrine and neurological disturbances. *Clin. Endocrinol.* ,37 : 529 533 ,1992
- 7 ) Catarci, T., Fiacco, F., Bozzao, L., Pati, M., *et al.* : Empty sella and headache. *Headache.* , 34 : 583 586 ,1994
- 8 ) Bragagni, G., Biancocini, G., Mazzali, F., Baldini, A., *et al.* : Quarantatre casi di " empty sella syndrome " primitiva : contributo casistico. *Ann. Ital. Med. Int.* ,10 : 138 142 ,1995
- 9 ) Estopinan, V., Fortea, L., Gracia, P., Baiges, JJ. : Primary empty sella turcica : clinical aspects and hormonal study of 15 cases. *Ann. Med. Intern.* ,8 : 537 541 ,1991
- 10 ) Ekblom, M., Ketonen, L., Kuuliala, I., Polkonen, R. : Pituitary function in patients with enlarged sella turcica and primary empty sella syndrome. *Acta. Med. Scand.* , 209 : 31 35 ,1981
- 11 ) Okuno, S., Inaba, M., Nishizawa, Y., Miki, T., *et al.* : A case of hyponatremia in panhypopituitarism caused by the primary empty sella syndrome. *Endocrinol. Jpn.* ,34 : 299 307 ,1987
- 12 ) Gharib, H., Frey, M., Laws, ER., Randall, RV., *et al.* : Coexistent primary empty sella syndrome and hyperprolactinemia. *Arch. Intern. Med.* ,143 : 1383 1386 ,1983
- 13 ) Gasperi, M., Aimaretti, G., Cecconi, E., Colao, A., *et al.* : Impairment of GH secretion in adults with primary empty sella. *J. Endocrinol. Invest.* , 25 : 329 333 , 2002
- 14 ) Otsuka, F., Ogura, T., Hayakawa, N., Harada, S., *et al.* : Reversible hypothyroidism in empty sella syndrome : A case report. *Endocrine, J.* ,45 : 385 391 ,1998
- 15 ) Komatu, K., Kondo, T., Yamauchi, K., Yokoyama, N., *et al.* : Antipituitary antibodies in patients with the primary empty sella syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* ,67 : 633 638 ,1988
- 16 ) 吉岩あおい, 名畑 孝, 森本茂人, 阪口勝彦 他 : Sjogren 症候群, 尿細管アチドーシス, Empty sella 症候群を合併した橋本病の1例. *日内分泌会誌* , 68 : 1215 1223 ,1992
- 17 ) 佐藤則之, 下村洋之助, 大島喜八, 小林 功 他 : 原発性甲状腺機能低下症に empty Sella syndrome を合併した1例. *内科* , 63 : 782 785 ,1986
- 18 ) Stephens, WP., Goddard, KJ., Laing, I., Adams, JE. : Isolated adrenocorticotropin deficiency and empty sella associated with hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* , 22 : 771 776 ,1985
- 19 ) Cannavo, S., Curto, L., Venturino, M., Squadrito, S., *et al.* : Abnormalities of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with primary empty Sella : *J. Endocrinol. Invest.* ,25 : 236 239 ,2002
- 20 ) Hoffman, WH., England, BG., Gomez, LM., Rosculet, G., *et al.* : Empty sella associated with inappropriate TSH secretion. *Neuropediatrics* ,18 : 37 39 ,1987
- 21 ) Valensi, P., Combes, ME., Perret, G., Attali, JR. : TSH and prolactin responses to thyrotropin releasing hormone ( TRH ) and domperidone in patients with empty sella syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* ,19 : 293 297 ,1996
- 22 ) Doros, AA., Pennec, YL., Elisaf, M., Lamour, A., *et al.* : Sjogren's syndrome in a patients with CREST variant of progressive systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* ,18 : 1685 1688 ,1991

- 23) Soma, Y., Takehara, K., Ishibashi, Y. : Clinical distribution of anticentromere antibody in Japanese patients. *Dermatologia* , 178 : 16 19 ,1989
- 24) Volayos, EE., Masi, AT., Stevens, MB., Shulman, LE. : The CREST syndrome. Comparison with systemic sclerosis. *Arch. Intern. Med.* , 139 : 1240 1244 ,1979
- 25) Fritzler, MJ., Kinsella, TD. : The CREST syndrome : A distinct serologic entity with anticentromere antibodies. *Am. J. Med.* , 69 : 520 526 ,1980
- 26) Catoggio, LJ., Skinner, RD., Maddison, PJ. : Frequency and clinical significance of anticentromere and anti-Scl 70 antibodies in an English connective tissue disease population. *Rheumatol. Int.* , 3 : 19 21 ,1983
- 27) Caramaschi, P., Biasi, D., Manzo, T., Carletto, A., *et al* : Anticentromere antibody clinical associations. A study of 44 patients. *Rheumatol. Int.* , 14 : 253 255 , 1995
- 28) Aeschlimann, A., Meyer, O., Bourgeois, P., Haim, T., *et al* : Anti-Scl-70 Antibodies detected by immunoblotting in progressive systemic sclerosis : specificity and clinical symptoms. *Ann. Rheum. Dis.* , 48 : 992 997 , 1989
- 29) Giles, I., Isenberg, D. : Fatigue in primary Sjogren's syndrome : is there link with the fibromyalgia syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* , 59 : 875 878 2000
- 30) Barendregt, PJ., Visser, MR., Smets, EM., Tulen, JH., *et al* : Fatigue in primary Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* , 57 : 291 295 ,1998
- 31) Simon, DB., Nelson-Williams, C., Bia, MJ., Ellison, D., *et al* : Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genet.* , 12 : 24 30 ,1996
- 32) Catoggio, LJ., Bernstein, RM., Black, CM., Hughes, GRV., *et al* : Serological marker in progressive systemic sclerosis : clinical correlation. *Ann. Rheum. Dis.* , 42 : 23 27 ,1983
- 33) Garcia-Carrasco, M., Siso, A., Ramos-Casals, M., Rosos, J., *et al* : Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in series of 320 patients. *J. Rheumatol.* , 29 : 726 730 , 2002
- 34) 伊藤保彦, 五十嵐 徹, 立麻典子, 今井大洋 他 : 自己免疫性疲労症候群と線維筋痛症との関係についての検討 . *日医大誌* , 66 : 239 244 ,1999
- 35) Itoh, Y., Hamada, H., Imai, T., Seki, T., *et al* : Antinuclear antibodies in children with chronic nonspecific complaints. *Autoimmunity* , 25 : 243 250 ,1997
- 36) Itoh, Y., Igarashi, T., Tatsuma, N., Imai, T., *et al* : Immunogenetic background of patients with autoimmune fatigue syndrome. *Autoimmunity* , 32 : 193 197 2000
- 37) Godaert, GL., Hartkamp, A., Geenen, R., Garssen, A., *et al* : Fatigue in daily life in patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematoses. *Ann. NY. Acad. Sci.* , 966 : 320 326 2002
- 38) Wei, N., Pavlidis, N., Tsokos, G., Elin, RJ., *et al* : Clinical significance of low creatine phosphokinase values in patients with connective tissue disease. *JAMA* , 246 : 1921 1923 ,1981
- 39) Sanmarti, R., Collado, A., Gratacos, J., Bedini, J., *et al* : Reduced activity of serum creatine kinase in rheumatoid arthritis : a phenomenon linked to the inflammatory response. *Br. J. Rheumatol.* , 33 : 231 234 ,1994

## *A rare case to complicate with various clinical symptoms and multiple syndromes*

*Hiroaki Mitani*

*Mitani Clinic, Anan-shi, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

A 54-year-old woman consulted our clinic to complain of urticaria and Raynaud's phenomenon, and she suffered from Sjogren's syndrome and postoperative hypothyroidism due to thyroid cancer ( Antithyroid antibody were negative ) This case who had clinical symptoms of obesity, headache, and hypotension was diagnosed CREST syndrome( Anti-centromere antibody was strongly positive, but Anti-Scl 70 antibody was negative ) to be incorporated empty sella syndrome with hypo-ACTH-nemia, hypo-TSH-nemia and hyper-PRL-nemia respectively, but visual disturbance or hypertension were not accompanied. Further it was probably suspected autoimmune fatigue syndrome and Fibromyalgia to be noticed with general fatigue and polymyalgia, taken together it was thought that hypokalemia and hypomagnesiumnemia was needed to discriminate the complications of renal tubular acidosis with Sjogren's syndrome.

From these results, a rare case who was indicated primary Sjogren's syndrome, CREST syndrome, Empty sella syndrome with pituitary dysfunctions and suspected autoimmune fatigue syndrome was reported.

Keywords : Sjogren, CREST, empty sella syndrome

## プロシーディング (第13回徳島医学会賞受賞論文)

# ナトリウム依存性リン酸トランスポーター a型 (NaPi-IIa) の副甲状腺ホルモン (PTH) による調節機構

梨木 邦剛, 武市 朋子, 竹谷 豊, 武田 英二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床栄養学分野

(平成16年10月20日受付)

(平成16年10月22日受理)

PTHは, NaPi-IIaのエンドサイトーシスを促進することで急速にリン輸送活性を抑制する。しかしながら, その詳細な調節メカニズムについては明らかになっていない。今回, PTHによって活性化されるPKAとPKCに共通のターゲット分子の同定を試みた。その結果, PKAとPKCの両方に共通な80kDaと250kDaのリン酸化タンパクを検出した。これらのうち80kDaのタンパクについてアミノ酸シークエンサーによる解析を行ったところ, ERM (ezrin-radixin moesin)ファミリータンパクの一つであるezrinであると同定した。以上のことから, NaPi-IIaのエンドサイトーシスを引き起こすPTHのシグナルは, カベオラ様ドメインにおいてPKAおよびPKCに伝達され, PKAおよびPKCがリン酸化するターゲット分子の一つがEzrinであると考えられた。

NaPi-IIaは, 近位尿細管におけるリン再吸収を担う最も重要なナトリウム依存性リン酸トランスポーターである。PTHは, NaPi-IIaのエンドサイトーシスを促進することで急速にリン輸送活性を抑制する。しかしながら, その詳細な調節メカニズムについては明らかになっていない。われわれは, これまでNaPi-IIaのエンドサイトーシスには, 細胞骨格アクチンとカベオラ様ドメインが重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。今回新たに, PTHがリン酸化するターゲット分子の一つが明らかとなったためここに報告する。

### 目的

本研究では, PTHによって活性化される細胞内シグナルがNaPi-IIaのエンドサイトーシスを調節する過程においてカベオラ様ドメインが重要な役割を果たしてい

ることに注目し, NaPi-IIaのエンドサイトーシスを調節するPKC及びPKAに共通なターゲット分子の同定を試みた。

### 実験方法

NaPi-IIaを恒常的に発現するOK-N2細胞 (opossum proximal tubular cells) を樹立し, PTH (100nM) によって刺激した。その後, 密度勾配遠心法を用いて, 核除去画分, 細胞質, 細胞膜, カベオラ様ドメイン, 非カベオラドメインに分画した。採取した試料は, ウェスタンブロット法によって解析した。また, SDS-PAGEにて分離したバンドをリジルエンドペプチターゼにてゲル内消化し, さらに得られたペプチドを逆相HPLCにて分離し, ペプチドのアミノ酸シークエンス解析を行った。

### 結果

PTH刺激にตอบสนองして, NaPi-IIaの膜発現は低下し, PKC $\alpha$  (85kDa) がカベオラ様ドメインにおいて活性化された。PKCによる基質タンパク質のリン酸化はカベオラ様ドメインにおいて顕著であり, 特に80kDa, 110kDa, 190kDa, 250kDaの著明なリン酸化タンパク質を検出した。同様にPTHにตอบสนองしてPKAも活性化された。PKAによってリン酸化されたタンパク質の大きさは, カベオラ様ドメインにおいてPKCによってリン酸化されたタンパクと同じであった (80kDaおよび250kDa)。80kDaリン酸化タンパクの同定をアミノ酸シークエンサーによって解析したところ, ラット, マウスおよびヒトのezrinと同一であったことから, 80kDaのタンパクはOpossumのezrinであると判明した。

## 考 察

今回われわれは、NaPi-IIa の PTH によるエンドサイトーシス調節において、PTH に応答して活性化される細胞内シグナル伝達分子を制御する場としてカベオラ様ドメインが重要であることを示し、標的タンパクとして Ezrin を同定した。Ezrin は、刷子縁膜直下に存在する ERM (Ezrin-radixin-moesin) タンパクファミリーの一つであり、Ezrin のリン酸化はアクチンとの結合を促進させたり、microvilli の形成を促進することが指摘されている。したがって、PTH により Ezrin がリン酸化さ

れることにより、NaPi-IIa とアクチンとの相互作用が増強すると考えられる。アクチン重合阻害剤を用いた研究報告では、NaPi-IIa のエンドサイトーシスにアクチン骨格が必要であることが明らかになっていることから、Ezrin とアクチンの結合は、NaPi-IIa のエンドサイトーシスにおいて重要な役割を果たしているものと考えられる。

今後、250kDa 基質分子の同定とともに、アクチン結合タンパクである spectrin や Arp2/3 などの関与を明らかにすることで、NaPi-IIa のエンドサイトーシス調節機構の全貌が解明されると考えられる。

## *Translocational regulation of type IIa sodium-dependent phosphate transporter by parathyroid hormone.*

*Kunitaka Nashiki, Tomoko Takeichi, Yutaka Taketani and Eiji Takeda*

*Department of Clinical Nutrition, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Parathyroid hormone (PTH) is the most potent and important regulator of the type IIa sodium-dependent phosphate transporter (NaPi-IIa) which plays a key role in renal phosphate reabsorption and maintaining inorganic phosphate homeostasis. PTH inhibits the NaPi-IIa activity by stimulation of translocation from the apical plasma membrane to the intracellular organelle. In this paper, we investigated the mechanism of the translocation of NaPi-IIa from the apical plasma membrane by cell fractionation analysis using OK-N2 cells that stably express human NaPi-IIa established from opossum kidney cells (OK-P cells). NaPi-IIa was mostly localized in the caveolae-like membrane domains of the plasma membrane in OK-N2 cells. We also clarified that PTH activated both PKA and PKC, and these kinases markedly increased the phosphorylation of their 80kDa and 250kDa substrates on the caveolae-like membrane domains; we identified ezrin as a candidate protein for the 80kDa substrate. We conclude that caveolae-like membrane domains play an important role in the targeting, translocation, and signal compartmentalization for the translocational regulation of NaPi-IIa in renal proximal tubular cells.

Keywords : caveolae-like membrane domains, NaPi-IIa, phosphate transporter, PTH, PKA, PKC

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

## 学会記事

### 第13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13回徳島医学会賞は次の3名（今回は大学から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230回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は本号に掲載しています。

（大学関係者）



氏名：佐藤陽一  
 生年月日：昭和43年12月6日  
 出身大学：徳島大学薬学部薬学科  
 所属：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  
 座分子予防医学分野

研究内容：性分化と精子形成機構に対するプロテオミクスからのアプローチ

受賞にあたり：

この度、第13回徳島医学会賞に選考していただきまして、誠に光栄に存じます。関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

現在私はヒトにおける性分化のメカニズムに関する研究を行っています。多くの生物には雄と雌という2つの性が存在し、雄と雌の生殖により、子孫を残していきます。しかし、雄と雌の決定は生物種によりさまざまであり、ショウジョバエのようにX染色体と常染色体の比率が性決定を決めるものや、カイコのようにW染色体が性決定の要因であるもの、さらに、爬虫類や両生類のいくつかの種は孵卵温度により性が決まります。ヒトを含む哺乳類の場合は、みなさんご存じのように、一般には性染色体であるX染色体とY染色体を1本ずつ持つ

と男性、X染色体を2本持つと女性に分化されます。

このように生物種において性分化の決定は多様ですが、哺乳類などの脊椎動物の多くは遺伝的支配を受けています。哺乳類においては1990年にY染色体上に存在するSRY (sex determining region on the Y) という遺伝子が性決定遺伝子として発見されました。SRYの特徴はHMGボックスとよばれるDNA結合ドメインをもつことから、転写因子だと考えられていますが、SRYが発見されてから14年、多くの研究者の努力にもかかわらず、未だにその標的遺伝子が見つかっていません。従って、転写因子以外の機能をもつ可能性もあります。そこで私は、SRYがどのようなメカニズムで性分化を引き起こしているのかを解明するため、プロテオミクスという手法を用いて、SRYの標的遺伝子の発見、ならびに転写因子以外の未知の機能の発見を目指しています。

今回の受賞を励みに、今後も性分化のメカニズム解明につながるような成果が上げられるよう頑張っていきたいと思います。今後とも、よろしく御指導くださいますようお願い申し上げます。



氏名：梨木邦剛  
 生年月日：昭和51年10月5日  
 出身大学：徳島大学大学院栄養  
 学研究科  
 所属：徳島大学大学院パイ  
 オヘルスサイエンス  
 研究部医療栄養科学  
 講座臨床栄養学分野

研究内容：・腎臓における無機リン酸再吸収機構  
 ・食品中のストレス惹起因子の分子病態学的解析と応用

受賞にあたり：

この度、私共の研究成果を徳島医学会賞に選考して頂き光栄に存じます。

現在私は、細胞膜上に存在するカベオラと呼称される膜ドメインの無機リン酸輸送への関与について研究を行っています。細胞膜にはさまざまな膜ドメインが存在し、特にカベオラと呼称される膜ドメインで多くの栄養輸送やホルモンのシグナル伝達が行われていることが最近明らかとなり、カベオラの異常が、糖尿病、アルツハイマーなどの疾病を発症させる可能性が示唆されています。この度の研究で、無機リン酸の輸送制御においてもカベオラが深く関与している可能性が明らかとなり、生

体リン濃度の異常に起因するくる病，骨軟化症または動脈硬化症といった疾病の新たな原因がカベオラの異常ではないかと考えております。今後さらなる無機リン酸輸送機構について研究を行うと共にストレス制御に関わる分子もカベオラに局在することから，ストレス負荷時におけるカベオラの解析についても行っていきたいと考えております。

最後になりましたが，武田英二教授，直接指導を頂いた竹谷豊助教授ならび諸先生方，そして後輩の武市朋子さんに心から感謝致します。



氏名：西内<sup>にしうち</sup> 健<sup>たけし</sup>  
 生年月日：昭和28年7月12日  
 出身大学：徳島大学医学部医学科  
 所属：川島循環器クリニック（研究グループ：徳島循環器・糖尿病ジョイントミーティング）

研究内容：徳島高血圧・糖尿病 study - 高血圧・糖尿病合併症例に関する臨床的検討 -

受賞にあたり：

この度は，私たちの研究を第13回徳島医学会賞に選考していただきまして光栄に存じます。関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

私は主に循環器疾患の診療をしております。日常診療でも循環器疾患と糖尿病が合併している症例が非常に多いと感じます。また，このことはそれぞれの予後に大きく影響しています。近年，動脈硬化性疾患が増加していることやメタボリック症候群が注目され，この合併の管理の重要性が増しています。循環器専門医と糖尿病専門医がたがいに意見を交換し，より良い診療を目指すことが必要です。この目的のために，徳島赤十字病院日浅芳一副院長の発案で「徳島循環器・糖尿病ジョイントミーティング」という研究会が発足しました。この研究会で講演，症例検討などを行ってききましたが，一度高血圧と糖尿病診療の実態調査を実施することになりました。

高血圧・糖尿病を合併した症例は循環器専門医が治療している場合もあれば糖尿病専門医によって治療されている場合もあります。それぞれの専門医によって患者背景がどう違い，治療内容やコントロール状況がどうであるのか調査しました。本研究はこの結果をまとめたものです。高血圧・糖尿病という疾患は日常臨床で多く診て

いますが，こうやってまとめてみますと初めて気付くことや，反省すべき点も明らかになりました。日常行っている治療では，各疾患治療ガイドラインに示された基準に達していない例が思ったより多いこともわかりました。この結果を活かして更に良い診療を目指したいと思っております。

本研究は多施設協同研究です。協同研究者の先生方，また多忙な診療のなか症例を登録していただきました先生方に厚くお礼を申し上げます。

## 学会記事

第229回徳島医学会学術集会（平成16年度夏期）  
平成16年8月22日（日）：於 徳島プリンスホテル

### 教授就任記念講演

#### 人工呼吸管理と肺損傷

西村 匡司（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座救急集中治療医学分野）

現在医療で人工呼吸は欠くことのできないものである。日々何万人とも知れない患者が人工呼吸を受けている。人工呼吸が数知れない患者の命を救ってきたこと、今後救い続けることに疑問の余地はない。しかし、陽圧人工呼吸はあくまでも非生理的な呼吸であり、肺を損傷させることも事実である。1990年代後半から始められた NIH trial の結果は、医源性肺損傷 (ventilator associated lung injury: VALI) が acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) の生命予後にも影響することを証明した。人工呼吸管理の目的が血液ガスの改善から肺保護へと大きく変換したと言える。

VALI 発症には肺胞の過膨張（過伸展）と肺胞が閉じたり開いたりする際に発生する“ずれ応力”が関与している。過膨張を防ぐには一回換気量または最高気道内圧を制限する。臨床的にこの効果を証明したのが NIH trial である。ずれ応力を軽減するには、できるだけ肺胞が虚脱しないように PEEP を用いるが、予後に影響するかどうかは証明されていない。

人工呼吸管理をなくして重症患者の管理を行うことはできない。低一回換気量が ARDS の生存率を改善したことは呼吸管理が大きな転機を迎えたことを意味する。しかし、ALI/ARDS の死亡率は依然30~40%と高い。さらに予後を改善するには上記以外の VALI 発症の機序を明らかにし、その予防策を考える必要がある。VALI の予防を始めとして、いかに患者に負担をかけない人工呼吸をするか、いかに早く人工呼吸から離脱させるかといったことに取り組んできました。これらについて発表させていただきます。

## シンポジウム：最近の医療における

### 感染症対策と研究の進歩

#### セッション 1

#### 最近話題の感染症

##### - ゲノム解析から臨床まで -

座長 安友 康二（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部先端医療創生科学講座生体防御医学分野）

馬原 文彦（徳島県医師会生涯教育委員）

#### 1. SARS の基礎と臨床

##### - 院内感染対策を中心に -

西岡 安彦（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部先端医療創生科学講座分子制御内科学分野）

2002年11月中国広東省で発生したとされる severe acute respiratory syndrome (SARS: 重症急性呼吸器症候群) は、香港、中国、台湾などを中心に世界中に感染が拡大し2003年8月までに8422例の患者と916例の死亡が報告された。航空機等の移動手段の発達した現代社会においては、人の移動を介して世界中に感染症が広がる可能性が存在するが、まさにその可能性を実証した初の感染症となった。また当初の中国に見られたような情報公開の遅れが致命的な結果をもたらすことも明らかとなった反面、WHO (世界保健機構) による世界的な情報収集と渡航延期勧告の発令、感染対策情報の伝達等により制圧された経緯から国際的な協力体制の重要性が示された。特に、わずか一ヶ月足らずで原因ウイルスが SARS コロナウイルスであることが同定された点は特筆すべきことである。

一方 SARS 感染者の多くが医療従事者であったこと、院内感染の形で感染が拡大したことが大きな特徴であり感染拡大の防止には院内感染対策の徹底が重要となった。徳島大学病院においても、SARS が未知の感染症であった2003年4月から入院対応病院として SARS 感染対策を進めてきた。当初は全くの手探り状態であったが、5月27日に徳島県下の呼吸器内科医による SARS ネットワーク会議を設立し、初期対応を中心に SARS 対策を

協議したことは情報の共有と SARS 対策を進める上で非常に有益であった。その後も定期的に会議を開催し個人防護用具や患者のトリアージ等の院内感染対策について議論し各施設における対策を進めるとともに協力体制を整えた。2003年9月12～14日には実際に SARS 伝播地である台湾を訪問し、台北の SARS 対応病院を視察する機会を得たことは SARS 対策の現状を理解する上で貴重な経験となった。2003年11月には徳島県においても13の初期対応病院、2つの入院対応病院を中心とした SARS 対応マニュアルの策定が進められ徳島県レベルでの感染対策が整備された。幸い昨年冬から現在に至るまで、中国で数名の SARS 患者が確認されたが大規模な流行には至らず経過している。本講演では、これまでに報告されている SARS に関する情報を紹介するとともに、我々の取り組みを中心に SARS に対する院内感染対策について述べたい。

## 2. インフルエンザウイルスの感染感受性を決定する生体内因子群とその作用機序からみる新たな治療・予防への展開

奥村 裕司（徳島大学分子酵素学研究センター酵素分子化学部門）

ウイルス株の変異により、流行を余儀なくされるインフルエンザ感染症は、罹患率が最も高い感染症の一つであり、病状が重篤化しやすい幼児や高齢者、慢性疾患の患者といったハイリスク者にとっては重大な社会問題となっている。更に、トリインフルエンザによる鶏からの新たな感染の危険性や、新型ウイルスの流行など、依然として様々な問題点を克服していかなばならず、現在もインフルエンザの確実な予防と治療法が強く望まれている。

このように感染力が強いインフルエンザウイルスではあるが、意外にも感染細胞から出芽したばかりのウイルスはレセプターであるシアル酸への結合能力はあるものの、細胞膜融合活性と感染性は示さず、感染性を獲得するためには、気道に局在する宿主側のタンパク質分解酵素（トリプシン型プロテアーゼ）によるウイルス外膜糖タンパク質（ヘマグルチニン：HA）の限定分解が必須である。我々はこれまでに、インフルエンザウイルスの感染性に関与する酵素として、肺胞の異所性アニオニックトリプシンや呼吸気管支のトリプターゼクララ、更に

細気管支のミニプラスミンを見出し、その作用機構を明らかにしてきた。興味深いことに、これらウイルス活性化酵素は、気道の部位によって異なった局在を示すとともに、ウイルスのサブタイプ（亜型）によって親和性が大きく異なるため、生体内にはウイルスの亜型に対応した複数の酵素が存在し、個体における感染感受性、感染の広がりを決定していることが推察された。そのため、更なるウイルス活性化酵素の探索を進めた結果、最近ヒト上気道に高発現する膜結合型酵素を同定した。この酵素は、線毛上皮細胞の線毛部位に局在し、ヘマグルチニンの切断部位認識構造に相当する人工基質をよく加水分解することから、ウイルスが最初にコンタクトするプロテアーゼとしての可能性が高く、現在もその作用機構を解析中である。一方これらのタンパク質分解酵素の抑制物質として、我々は上気道の粘液プロテアーゼインヒビター（MPI）と下気道の肺サーファクタントの存在を報告してきた。更に我々は、これら個体の感染感受性を左右する両者の量的バランスを変える薬剤として塩酸アンプロキシソールを見出し、その作用機序を明らかにした。本発表では、現在使用されているウイルス蛋白をターゲットとした治療薬であるアマンタジンやタミフルなどが抱える問題点を考慮し、生体内酵素の阻害と制御因子の増加がもたらす新たな治療・予防への展開について考察したい。

## 3. ヘリコバクター・ピロリの臨床病理

浦上 慶仁（浦上内科・胃腸クリニック）

上部消化管疾患のなかで慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃癌、胃リンパ腫などはその発症進展においてヘリコバクター・ピロリ（以下 Hp）との強い関連が認められている。今回、Hp の除去療法を施行した疾患のうち十二指腸潰瘍と胃 MALT リンパ腫の経過観察から得られた成績を報告する。

### A. 十二指腸潰瘍

Hp は胃内に棲息しているが、十二指腸球部では胃上皮化生粘膜部（以下 GM）のみに存在する。十二指腸潰瘍例で Hp の非除菌群と除菌成功群で GM の性状を生検組織学的に検討し以下の結論を得た。

- (1) Hp 非除菌群では十二指腸潰瘍の治癒とともに増加した GM はその後 Hp の侵襲をうけ未熟な状態となりやがて潰瘍が発生する。

(2) Hp除菌成功群ではGMは高度に成熟し、その後Hpに侵襲されないためこの状態を長期に持続する。

これらの知見から十二指腸潰瘍におけるHpとGMの関連は除菌によるHpの排除とその後のGMの成熟が酸に対する防禦機能を長期間持続することで潰瘍の再発が防止されると考察した。

#### B. 胃 MALT リンパ腫

MALT リンパ腫 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) は1983年、Isaacsonらにより節外性の低悪性度B細胞性リンパ種として提唱された疾患であり、胃MALTリンパ腫(以下、胃MALToma)では腫瘍が粘膜内にとどまる場合、Hpの除菌により多くは消褪することが明らかとされた。演者らも51例の本症に対してHpの除菌療法を施行し、その内視鏡的検討を行い以下の結論を得た。

- (1) 胃MALTomaの内視鏡像は潰瘍像、瘢痕、びらん、c様陥凹、胃炎像、褪色した粘膜、隆起などを示し多彩であった。
- (2) 大多数の早期(表層性)の胃MALTomaはHpの除菌により組織学的に消褪した。
- (3) 除菌後、多くの症例で腫瘍の消褪した病変部は白色粘膜(whitish mucosa)を示した。この現象は腫瘍の消褪により間質の細胞成分が乏しく空虚になったために生じたものと考えられた。すなわち白色粘膜の出現は胃MALTomaの寛解を診断する内視鏡的指標として意義がある。

#### 4. 微生物ゲノムシーケンスが語る細菌の適応戦略

桑原 知巳(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座分子細菌学分野)

1995年、1.8Mbから成る*Haemophilus influenzae* Rb KW 20株の全ゲノムシーケンスが初のバクテリアゲノムとして発表された。その後の枯草菌および大腸菌の全ゲノム配列の決定は細菌学における研究スタイルに大きな変化をもたらし、個別の遺伝子解析からゲノム上にコードされる全遺伝子がどのようなネットワークの上で機能しているのかについて網羅的に解析する時代に入っている。近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、腸管出血性大腸菌O157およびA群溶血性レンサ球菌の劇症株など、臨床医学的に重要な病原細菌のゲノム配列が次々と決定さ

れ、細菌感染症の治療や診断への応用が期待されている。オートシーケンサーの処理能力の著しい向上によって世界的に遺伝子資源の獲得競争が熾烈を極めている。特に医学的に重要な病原細菌や環境中の有用細菌の全ゲノムシーケンスを各国が争って進めているのが現状である。現在205のバクテリアゲノムについて配列決定が完了しており、また、公開されているだけでも507のバクテリアゲノムのシーケンスプロジェクトが進行中である。また、最近では個々のバクテリアのゲノムを個別に決定するのではなく、私たちの体の様々な部位の細菌叢や土壌などの環境中の菌叢を構成するバクテリアのゲノム配列を一挙に決定するメタゲノム解析が始まっている。環境中の菌叢の役割、また、私たちの体に常在する培養困難な未知のバクテリアについて新たな理解が生まれるものと期待されている。

バクテリアのゲノム配列決定によって明らかになってきたことは、同一の菌種でも菌株によってそのゲノム配列には著しい多様性があり、宿主環境や自然環境への適応のため、バクテリアは現在もなおゲノム構造をダイナミックに変化させて進化を続けていることである。我々のグループは日本学術振興会未来開拓研究推進事業の1プロジェクトとして腸内常在菌である*Bacteroides fragilis*の全ゲノムシーケンス解析を行い、本年その解析を完了した。その結果、本菌種は下部消化管という環境に適応するため、栄養源の獲得や宿主の免疫を回避するために必要な機能を遺伝子重複によって強化し、また、ダイナミックにゲノム構造を変化させることで菌体表層構造の多様性を作り上げるシステムを進化させていることが分かってきた。

本シンポジウムでは微生物ゲノムの進行状況とそのゲノム解析が語る細菌の適応戦略について我々の解析結果を交えて紹介したい。

#### 5. ワクチン開発の新戦略と今後の方向性

岸原 健二(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部先端医療創生科学講座生体防御医学分野)

新しい感染症の流行や制圧されたはずの感染症の再流行により、今なお世界で死亡する人の1/3が感染症を原因としている。このような新興・再興感染症の発生・拡大には、社会構造の変化、交通手段の発達、戦争災害

などをきっかけとする人の大移動や公衆衛生の悪化、あるいは薬剤耐性菌の出現などがかかわっている。現在、世界的に見て薬剤耐性マラリアと結核菌感染の拡大、アフリカ、インド、中国での AIDS の拡大が問題とされている。さらに、新興感染症としてアフリカでのエボラ出血熱の勃発、アメリカでのウエストナイルウイルスの感染拡大、アジア地域での SARS・鳥インフルエンザウイルスの感染拡大などは記憶に新しい。これらの感染防御にはワクチン接種が最も有効であるがまだ存在しない。近年、遺伝子工学やゲノム解析などの基礎研究の発展を背景に新たな観点と技術で新しいワクチンの開発が進められている。

現行ワクチンには、弱毒化ワクチン (BCG, ポリオ, 麻疹), 不活化ワクチン (風疹, 日本脳炎, 流行性耳下腺炎), 成分 (コンポーネント) ワクチン (インフルエンザ, B 型肝炎), トキソイド (破傷風, ジフテリア) などがある。それぞれにおいて、誘導・増強できる免疫応答 (細胞性免疫・液性免疫), 免疫記憶の持続期間, 開発にかかる期間や経費, 技術的難易度, 保存の簡便性などに長所短所がある。新興・再興感染症に対しては、とくに短期間でワクチンを開発することが重要であるが、旧来の方法論や我国のような厳しい規定ではきわめて難しい。日本ワクチン学会はこの点に留意し、昨年末、厚生労働省に「ワクチン審査に関する要望書」(5 項目) を提出し、国の迅速な対応と体制の整備・改善を求めた。本シンポジウムでは、ワクチン開発の新しい潮流を紹介し、今後のワクチン開発における問題点にも言及したい。

遺伝子工学的手法が取り入れられて実用化された最初の例は、B 型肝炎ワクチンである。B 型肝炎からの回復には細胞性免疫が必要であるが、感染予防には B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) に対する抗体で十分である。そこで、HBsAg 遺伝子を酵母に発現させ、精製された HBsAg 抗原はワクチンとして使われている。マラリア (SERA 蛋白) などの感染防御抗原の生産・精製にも応用されている。現在、遺伝子工学を駆使して開発されているワクチンは、(1) 組換えウイルスワクチン、(2) 組換え細菌ワクチン、(3) DISC (Disabled Infectious Single Cycle) ワクチン、(4) DNA ワクチン、(5) 粘膜ワクチン、(6) 食物ワクチンなどの範疇に入る。それぞれのワクチンの特徴や開発状況も本講演において簡潔に紹介する。

## シンポジウム：最近の医療における 感染症対策と研究の進歩

### セッション 2

#### 院内感染

座長 近藤 裕子 (徳島大学医学部保健学科看護学専攻)

片岡 善彦 (徳島県医師会生涯教育委員)

#### 1. 看護師の立場から

川 西 千恵美 (徳島大学医学部保健学科看護学専攻)

院内感染とは「入院して 3 日目 (48 時間以上) 以降に起こった感染症」と CDC (Centers for Disease Control and Prevention: 米国疾病対策センター) は定義しています。病院内で発生する感染症には、主に血管内留置カテーテルの挿入によるカテーテル関連血流感染症、尿路留置カテーテルによる尿路感染症などが知られています。CDC はこれらに関するガイドラインを示しています。

看護師は、患者さんへのケアの最終行為者であることが多く、院内感染を防ぐその責任は重大であるといえるでしょう。標準予防策 (スタンダードプリコーション) の基本方針として、1) 適切な手洗い、2) 血液および体液への接触予防、3) 針さしインシデント防止が挙げられます。

実際に手洗いを例に考えてみますと、以前の「石けんと流水での手洗い」では、医療職が実施できる環境にはなっていない施設が多いでしょう。現在は目に見える汚れ以外は「速乾性消毒薬での手洗い」とされたので実行頻度は高くなったと感じています。それでも各病室前に設置だけでは「一行為」後、出入り口まで戻り、手洗いしている人は大変意識の高い人に限られているようです。医療者がベッドサイドへ行く時、速乾性消毒薬を持参し、直ぐその場で擦り込み洗いができるのがより理想的です。また、血液や体液に触れる場合は手袋着用が標準予防策では推奨されています。しかし、日本では「手袋を装着しケアするのは失礼」といった意識やコスト的に保証されていない状況では実施できていない施設も多いようです。CDC では、血管内留置カテーテル感染症を予防することにより、経済的利益は年間 1 億ドル、死亡者数は年間 7,000 ~ 12,000 件減少すると報告しています。しか

し、手袋のところで触れましたが、日本の医療制度には問題がありました。包括医療が導入された施設では、予防により力が注がれると期待しています。

現在、私は教員の立場で、時々ナースから相談を受けます。「手術前の剃毛ではなく除毛の方が感染はすくない」、「胃カテーテルを留置しない方が肺炎の発生頻度は少ない」、「膀胱洗浄は有効ではない」、「IVH 挿入時にはマキシマルバリアプリコーションが推奨されている」といったエビデンスが示されていても医師から指示がでたり、手袋だけで済まされるのですといった内容です。同じ看護職の反対にあってやめられないとも聞きますから、医療職にとって従来のやり方を変更するには大きなエネルギーが必要です。エビデンスが示された文献をチームで読み、ICT で話し合っただけで決定されると行動に起こしやすいでしょう。医師の方にもぜひ他の医療職の話に耳を傾けていただきたいと思っています。

ナース自身が感染源とならないことはもとより伝播をしないことが重要になってきます。また、それ以上にチームの一員として、「沈黙の専門職」と言われたいよう声に出して、患者さんの安全を守るために努力したいと思っています。

## 2. リスクマネージャーの立場から

宮川 操（徳島大学病院安全管理対策室）

当院では平成14年4月に安全管理対策室が設置され、安全管理を専任で行うゼネラルリスクマネージャーが、10月には専任の感染対策師長が配属された。ゼネラルリスクマネージャーは感染対策師長と協同し、院内感染対策を一環とした病院全体のリスクマネジメントを担う立場にある。

リスクマネジメントはPDCA サイクルを途切れることなく実施することにある。感染対策も同様にサーベイランス（C）により院内感染の発生状況についてデータを収集・統合・分析（A）し、対策を検討（P）、対策の導入・実施（D）により患者、職員を感染から守り、ひいては質の高い医療の提供を目指すものである。社会（患者）による病院の評価が厳しくなっている状況下で、評価に耐え得るためには院内感染のリスク管理を確立していくことが重大な課題である。

当院では院内感染対策委員会の下、実働部隊として組織された ICT が毎月病棟/外来を巡回し、医療現場の

監視を行い、情報収集・指導・啓発に当たっている。各部署には IC マネージャーが配置され、更にリンクナースと呼ばれる感染対策支援担当者が部署内の状況を常時モニターし、指導を行っている。病院全体で組織として、感染対策の「意識から行動」への取り組みを行っている。

感染防止の主たる目的はアウトブレイクの防止である。そのためには院内感染予防策の基本である 手洗い スタンダードプリコーションの徹底遵守 サーベイランスによる現状把握 抗菌薬の適正使用が必要となる。このような対策の重要性は知識として持っているが、なかなか実施されない現状がある。対策に対するコンプライアンスをいかに上げていくのか、そのために組織としてどのような環境整備をし、医療現場に働きかけていくべきか、専任担当者として各部署から独立し、組織横断的に機能を発揮できる体制の確立が求められる。

## 3. 行政の立場から

坂東 淳（徳島県保健福祉部医療政策課）

行政の院内感染対策は、平成4年末に100人を超える MRSA 感染者が千葉県の病院で発生した事例が大きく報道され、社会問題化したことを受け、本格化した。

厚生労働省では平成5年1月に抗生物質の使用方法に関するガイドラインを策定し、以来、各種講習会の開催、注意喚起通知の発出等の対応を継続すると共に、診療報酬上でも評価を行っている。

これらの対策に加え、徳島県では、医療法第25条に基づき実施する医療機関立入検査の重点項目として、院内感染対策を掲げ、院内の体制等、実態把握に努めている。

各医療機関における院内感染対策は、院内感染対策委員会を月1回程度、定期的に開催されることを求めている。この対策委員会は、病院長又は診療所長、看護部長、薬事部門の責任者、検査部門の責任者、事務部門の責任者等から構成されることを想定している。

院内感染対策委員会の活動状況については、立入検査時の重点確認項目の一つとなっており、詳細な状況の聞き取りを行っているが、非常に活発な議論が交わされる病院から形式的な対応に留まるところまで様々である。

しかし、医療機関の院内感染対策への患者の関心は高まっている。徳島県では、患者からの医療に係る相談窓口として、医療安全相談窓口を平成15年8月に、県庁及び県内全保健所（6箇所）に設置した。平成15年度の相

談件数は約180件であるが、医療機関における院内感染対策や院内の清潔保持に関する不安を訴える事例も含まれている。例えば、病室への入退室時に職員の手指消毒が徹底されていない、チューブなどの再生利用に対する不安、などの相談があり、患者の視線が医療機関の体制にも向けられていることが伺える。こういった体制の不徹底は、患者と医療機関との信頼関係にも影響を及ぼす可能性が大きいいため、十分留意する必要がある。

#### 4. 弁護士の立場から

田中 浩三（田中法律事務所）

患者と病院（開設者）との医療関係は、医療契約である。医療契約の効果として、医療側には安全管理義務が発生する。この安全管理義務のなかには、医療施設の安全管理や、患者の観察、検査、適切な治療等による院内感染の防止義務が含まれる。近時、院内感染によって患者側に被害が発生した場合、医療側の法的責任が認められ多額の損害賠償責任を命ぜられる裁判例が増加している。ただし、裁判例を分析すると、いくつかの特徴が見られる。

まず、病院の院内防止対策が不十分であったことそのものを理由として法的責任を認めたものも存在する。しかし、その数は多くはない。大阪地裁平成12年1月24日付判決は、直腸癌の除去手術を受けて入院治療中の患者に対し、病院給食を通じてサルモネラ菌に感染させたとえ、死亡させた事案において、病院側の衛生管理義務違反を認めて、患者の遺族に慰謝料の支払を命じている。

次に、院内感染防止対策の不備が争点になり、防止対策についてはそれなりにできていたと評価しつつも、感染経路を特定したうえで、現場の医師の院内感染に対する危険性の認識の欠如、検査の懈怠や、感染後の治療の不十分を理由として病院側の責任を認めた判例が相当数存在する。例えば、心臓バイパス術を受けた患者がカンジダ菌に感染して真菌性眼内炎を発症し両眼を失明した事案（名古屋地裁平成13年12月19日）入院中の重症新生児がMRSAに感染して重篤な後遺障害が発生した事案（山口地裁平成10年6月30日）MRSA感染症を発症していた患者に冠状動脈バイパス及び左心室瘤除去手術を行い、術後管理を誤り死亡させた事案（大阪地裁平成10年4月24日）では、いずれも、病院としての院内感染防止対策については過失がないとしつつ、その患者に

対する感染症の早期発見義務に違反したり、感染症に対する適切な抗生物質の投与などの治療が不十分であるとして、医療側の過失責任を認めている。

最近の裁判例から次のような結論が導かれる。

第1に、医療機関には、院内感染予防のために組織的対応が求められている。例えば、院内感染対策委員会の設置、対策マニュアルの策定、環境細菌、保菌検査、手洗、消毒等の徹底、易感染患者と保菌者の隔離、院内の空気の清浄の確保等である。

第2に、院内感染予防対策としては、それだけでは不十分であり、院内感染対策について専門的に学んだ医師や看護師の配置や、医療従事者への研修の実施を行い、具体的な医療の場において、医療従事者が院内感染に対する危険性を十分に認識し、早期判断と治療のため、感染症の発症について予見能力を高め、発症した場合には直ちに適切な治療を開始できるための努力と研究が必要である。

#### ポスターセッション

1. バイアグラ<sup>®</sup>（一般名：クエン酸シルденаフィル）の使用経験（第2報）EDのリスクファクターの検討  
- 症例対照研究を中心にして -  
小倉 邦博（小倉診療所）  
田中 明彦（四国大日本印刷）  
高岡 猛（高岡消化器内科）  
南 定（南医院）  
田中 幸穂（田中医院）  
三笠 洋明（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防医学分野）

第228回の徳島医学会に於いてバイアグラ<sup>®</sup>発売以降5年間に小倉診療所で経験した208例について、その来院者の特徴とバイアグラ<sup>®</sup>の効果について報告し、本日、第12回医学会賞記念講演を行う。

今回、その症例のうちバイアグラ<sup>®</sup>を処方した198例を対象として、EDと既往歴ならびに検査所見との関連を明らかにするために症例対照研究を行った。症例は、小倉診療所においてEDと診断された198名を、また、小倉診療所および協力機関における健康診断受診者から、EDの訴えがなく同年齢のもの無作為に各1名をマッチングさせた198名を対照として用いた。

既往歴に関しては糖尿病，心臓病，腎臓病，卒中，前立腺が ED と正の関係が，高脂血症，肝臓病は負の関係が認められた。

検査値では，ED 群が，非 ED 群に比べ，血圧，クレアチニン，血糖，赤血球数，血色素が有意に高く，体重も有意に高かった。

しかしながら，ED の有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析によると，既往歴では高脂血症，前立腺，検査値では血圧が有意な予測因子と認められた。判別率は，73.9%であった。

この結果は，第 1 報に示したようにパイアグラ<sup>®</sup>による改善が殆どの症例で認められた事から，今回の症例では器質性の ED は殆どないと考えられる事とも符合する。今後更に心理的な面からのアプローチが必要と考えられた。

## 2. 腸管膜炎性静脈閉塞症 (Mesenteric inflammatory veno-occlusive disease: MIVOD) の 1 例

宇治公美子 (徳島大学医学部医学科)

角瀬 裕子，吉岡 一夫 (田岡病院外科)

【症例】82歳，男性，平成16年6月5日から腹痛が出現し，6日の朝に摂食不能となり黒色便，嘔吐も出現したため来院した。腹部は板状硬で圧痛，反跳痛を認め，腸蠕動音は微弱であった。WBC19570/ $\mu$ l, CRP28.1mg/dl でアシドーシスも認めた。CT とエコーで小腸の肥厚と腹水を認め，血性腹水であった。血管閉塞を疑い腹部ダイナミック CT を施行したが上腸間膜動静脈の閉塞はなかった。3時間半後に緊急開腹手術を行い，Treitz 靱帯から約20cm の所から約50cm にわたり空腸が壊死しており，そこから肛門側の空腸にも散在性に腸間膜の発赤を認めた。Treitz 靱帯より約15cm の所から約150cm の空腸を切除し端々吻合した。動脈の拍動は十分ふれ静脈の鬱滞もなく癒着や捻転の所見もなく壊死の原因は不明であったため，非閉塞性腸管虚血 (Nonocclusive mesenteric ischemia: NOMI) を疑った。しかし，病理学的には動脈には，炎症，閉塞などの変化を認めず，静脈にのみ炎症があり，Lymphocytic vasculitis が主体で，血栓や myointimal hyperplasia の所見もみられ，一部では fibrinoid necrosis の像もあり，MIVOD と診断された。術後の経過は良好で，縫合不全や腸管壊死の再発もなく術後12日目に退院となった。

【まとめ】文献上検索し得た範囲で10例以下と非常に稀な症例である MIVOD と考えられる一症例を経験したので報告する。

## 3. 病院前心肺停止で早期除細動により自己心拍再開をみた 1 症例

増原 淳二，三村 誠二，森本 修，中山 晴夫，  
島田 広則，山田 忠友 (板野東部消防組合)

笠松 哲司，井内 貴彦，安田 理，本藤 秀樹  
(徳島県立中央病院救命救急センター)

### 【はじめに】

昨今，メディカルコントロール体制が充実し病院前で救急救命士が包括指示による除細動が認められ，早期除細動が可能になった。

そこで今回我々は，病院前での包括指示による除細動で自己心拍を再開した症例を経験したので報告する。

### 【症 例】

61歳 男性。コンビニエンスストアで買い物中にレジカウンターの前で「気分が悪い」と言って倒れ，そこに居合わせた店員が119番通報した。救急隊到着時，心肺停止状態。

### 【活動内容】

生理学的評価で心肺停止状態を認めた。半自動式除細動器で，心室細動を認め除細動 (200J) を 1 回施行。モニター上，高度な徐脈であったので心マッサージを実施。呼吸管理は，吸引器を用いて咽頭・喉頭の分泌物などを除去し，バッグ・バルブ・マスクで人工呼吸を実施。

その後，頸動脈の拍動を触知しはじめたので心マッサージを中断，自発呼吸を認めたので人工呼吸を補助呼吸に切り替えた。心拍が安定してきたので，車内収容に救命救急センターへ搬送した。

### 【結 果】

救急救命士は包括指示で除細動を行うことができるようになり，心室細動については早期除細動が可能になった。これにより，心拍再開が期待できる。本症例の場合はバイスタンダーの処置はされなかったが，通報から除細動までの時間が早かったため，救急現場で自己心拍が再開したと考えられる。

#### 4. 35%塩酸服用により胃穿孔をきたし、経過中に食道左気管支瘻を合併した一症例

川下陽一郎，笠松 哲司，伊勢 孝之，井内 貴彦，安田 理，三村 誠二，本藤 秀樹（徳島県立中央病院救命救急センター）

酸・アルカリは工業薬品のほか，トイレ洗浄剤・漂白剤・乾燥剤など生活用品として身近に存在し，意図的な服用や誤嚥するケースもしばしば経験する。今回我々は自殺目的に35%塩酸50mlを服用し，胃穿孔をきたし，経過中に食道気管支瘻を合併した1例を経験した。（症例）67歳男性。自殺目的に35%塩酸約50ml，殺鼠剤少量を服用し，近医受診後，当院紹介となり救急車で搬送された。来院時，バイタルサインは安定していたが，口腔内はびらんを認め，易出血性であった。また腹膜刺激症状も認められた。腹部CTで大量の遊離ガスが描出され，緊急開腹術を施行した。胃体部前壁，後壁に壊死，穿孔を認めた。術後気管切開を行い，呼吸管理を行っていたが，気切部からの喀痰排出量多く誤嚥を繰り返していた。術後24日目，39 台の発熱あり，気切部から黒緑色の粘液排出認め SpO<sub>2</sub>80%台（O<sub>2</sub>3Lマスク）に低下した。気管支鏡施行したところ，食道左主気管支瘻が鏡下に確認された。その後も発熱続き，SpO<sub>2</sub>低下をきたした。意識レベルも徐々に低下し，循環動態も悪化し，術後42日目に死亡した。

酸・アルカリ服用後起こりえる合併症は胃穿孔・食道狭窄・幽門狭窄など多様であり臨床では細心の注意が必要である。今回の症例を通して酸服用に対する治療方針・合併症に対して若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 5. 当院における三次元フィルムレス画像情報システムの導入と運用

村瀬 知也，米田 和英，西谷 弘（徳島大学病院放射線科）

当院では本年四月より電子カルテが導入され，3台のマルチスライスCT（MDCT）や3テスラMRIを含む3台のMRIが新しく稼働し，これに伴いフィルムレスPACS（画像情報システム）の運用を開始した。導入の背景とシステムの特徴は以下の通りである。1）臨床医と読影医の情報格差の是正のため全ての画像情報を臨床医に高速に提供する。従来の二次元画像を画質を落とす

ことなくWeb画像配信することに加え，臨床医が自由に再構成できる三次元画像も配信する。画像の処理はサーバー側で行うためクライアント端末は普及機クラスの性能で十分に業務に耐えうる。2）MDCTはルーチンで1mm厚で撮影し，等方性ボクセルにより従来より精密な三次元画像を再構成する。院外への紹介はCD RあるいはDVDにより全ての情報を提供する。キー画像は所見用紙に容易にピックアップ可能。3）光ファイバーを用いた読影用の高速画像配信。4）包括化に対応。従来の病院情報システムや放射線情報システムおよび電子カルテシステムと円滑に連携。5）大容量ハードディスクおよびDVDによる安全確実な長期保存・バックアップ体制の確保。6）各科のカンファレンスや院内回診も端末で行う。院内メールシステムが導入されればネットワークカンファレンスにも対応可能。7）ログイン・ダウンロード・データベースアクセスなどの各種ログ管理によるセキュリティ管理を行っている。

#### 6. 陽転化血液の遡及調査について

渡辺 恒明（徳島県赤十字血液センター）

平成15年6月以来，マスコミで大きく取り上げられたHB，HC，HIV，梅毒についての免疫血清学的検査および核酸増幅検査（以下NATと略す）で陽性となった献血者の前回献血時の保管血液の再検査を含めた遡及調査の平成16年6月31日現在の徳島県における結果を報告する。

平成11年4月1日から平成16年3月31日の5年間の献血総数228，766中の陽転化は288，その内HBs抗原16，HBc抗体184，HB-DNA 2，HCV22，梅毒52，HIV12である。この288例のうち236例が前回の献血時の保管検体として存在していた。保管検体の個別NATではHBc抗体の1本のみが陽性で，この血液は輸血されていたが，受血者は原疾患で死亡していた。残りの235本は陰性であったが，個別NATが陰性でもウィンドウ期の可能性はないとはいえない問題がある。

これらの遡及調査の対象となった血液の提供先の調査は完了し，医療機関に情報提供を行っている。現在までに276例の情報提供を済ませ，12例が未提供である。情報提供に対する医療機関の患者側への対応は追跡が困難な場合があり，予後などの情報回収はまだ十分でないが，現在のところ感染の報告はない。

遡及調査は平成16年3月31日以後の献血についても継続中であり、さらにより安全な血液製剤のため8項目の対策にも取り組んでいる。献血者は減少傾向にあるが、安定供給のために一層の努力を心掛けている。

#### 7. 徳島高血圧・糖尿病 study

徳島循環器・糖尿病ジョイントミーティング

西内 健（川島循環器クリニック）  
 福島 泰江（福島内科）  
 日浅 芳一，新谷 保美（徳島赤十字病院）  
 大櫛日出郷（大櫛内科）  
 長瀬 教夫（東徳島病院）  
 松下 隆哉（徳島大学病院）  
 西村 典三（麻植協同病院）

動脈硬化のリスクファクターのなかでも高血圧と糖尿病の合併は高頻度で、日常よく遭遇する病態である。循環器、糖尿病専門医がこの合併例をどのように治療しているか調査した。

#### 【対象と方法】

循環器専門医8名が治療している高血圧患者367例（糖尿病合併例182例＝C群）と糖尿病専門医6名が治療中の糖尿病患者292例（高血圧合併例205例＝D群）を対象とし、実態調査を行った。

#### 【結果】

C群：D群は年齢69.7：66.3歳，男性50.5%：44.9%，血圧136.0/75.4：139.2/73.6mmHg，HbA1c7.0：7.6%，T chol 194.7：197.2mg/dl，BMI24.5：25.8で，BMI，HbA1cおよび血圧はD群が有意に高値であった。虚血性心疾患の合併はC群33.5%，D群25.4%とC群が多かった。

高血圧に対する薬物治療はC群に多剤併用が多く，内容はCCB：ACEI：ARB：BBがC群71：29：35：29%，D群65：17：30：9%であり，両群ともにCCBの使用頻度が最も多く，β遮断薬の使用はC群で有意に多かった。糖尿病の治療はD群に多剤併用が多く，glimepirideはC群に多く，glinideはD群に多かった。

#### 【考察】

同じ病態に対しても両専門医の治療には差異がある。疾患の重症度の軽重に差があることも一因であるが，治療成績向上のためには両専門医の意見交換も必要と考えられた。

8. 心室性頻拍で発症し多臓器不全で死亡した1剖検例  
 富永 都子，中島 智博，森 達夫，宮城 順子，  
 小倉 理代，藤井 義幸（徳島赤十字病院）

今回我々は心室性頻拍を発症し，多臓器不全で急激に死に至った1剖検例を経験したので報告する。症例は67歳，男性。既往歴：56歳時心筋梗塞。現症：昼頃から腹痛，腰痛が出現し，近医を受診した。受診時ショック状態，心室性頻拍，CKの上昇，著明な代謝性アシドーシスを認めたため当院に救急搬送された。来院時意識清明，BP120/80mmHg，HR200/min，心室頻拍が持続していた。全身にチアノーゼを認め，腹部には軽度圧痛を認めた。心エコー上左室後壁の陳旧性心筋梗塞の所見を認め，左室駆出率は低下していた。心室性頻拍に対しリドカインは無効であり，シンピットにて正常洞調律となった。その後も腹部症状は持続し，アミラーゼの上昇から急性膵炎が疑われた。また，血液所見にて多臓器不全を認め，透析施行。集中的治療を開始したが効果なく，急速に全身状態は悪化し，23時間後に永眠された。病理解剖では小腸から横行結腸にかけての広範な壊死を認め，上腸間膜動脈閉塞を原因とする多臓器不全による死亡と診断された。低左心機能を伴う心室性頻拍では血栓塞栓症を起しやすく，早期よりの抗凝固療法が必要と考えられた。

9. 集団生活施設におけるインフルエンザワクチンの有効性の検討

橋本 吉弘，益田 昌俊，木下 成三（木下病院）

インフルエンザは，さまざまな重篤な合併症を引き起こすことがあるためワクチン接種の有効性を検討することには重要な意義がある。そして，集団生活をする施設においてワクチン接種とインフルエンザの流行状況との関連を知ることは，その強い伝染力という観点からも特に重要であると思われる。今年我々は，若年者（3～18歳）居住施設Aと高齢者（40～83歳）居住施設Bの2施設において，ワクチン接種と今年度のインフルエンザ流行状況の調査を行ったので考察を加えて報告する。結果と考察：（A施設では，接種群の発症率は非接種群の約半分だった。年齢やその他の条件を合わせた比較試験ではないが，若年者におけるワクチンの有効性を示唆するものであると考えられた。（B施設では全例接種していたがA施設の非接種群とほぼ同じ発症率で

あった。この点については、高齢者での発症率が高かったという可能性も否定できないが(A)施設では(B)施設に比べ発症者の隔離と手洗いが、徹底されていたのも一因であると考えられた。1回接種と2回接種の比較では(A)施設では明らかな差が見られたが(B)施設では見られなかった。これは、高齢者については1回接種で有効であることを裏付けるものであると考えられた。65才以上の高齢者については発症率が低かった。このことは、当院入院の高齢者についても本年はインフルエンザの集団発生を見なかったことと一致するものであった。

#### 10. 確定診断に苦慮した Weber - Christian 病の 1 例

中野万有里, 大塚 晋作, 佐藤 恵子, 埴淵 昌毅, 谷 憲治, 曾根 三郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子制御内科学)

Weber-Christian 病は本邦で年間約10例程度の報告しかない比較的稀な原因不明の皮下脂肪組織炎である。当科において確定診断に苦慮した Weber-Christian 病の1例を経験したので、若干の文献の考察を加え報告する。症例は65歳男性。平成13年2月より全身倦怠感、平成13年6月より発熱、関節痛が出現した。他院にて関節リウマチを疑われ、平成13年11月から平成14年3月までステロイドを投与され症状は軽快した。平成14年5月下旬より再び関節痛、発熱が出現したため当科紹介され、原因精査を行ったが確定診断には至らず、症状が自然軽快したために経過観察となった。平成14年9月より周期的な発熱が出現したため再度精査を行った。骨髓像は正常であったが、末梢血にて好中球減少を認めたため、自己免疫性好中球減少症を疑い、ステロイドパルス療法を施行し、以後プレドニゾロン50mgより漸減した。平成15年4月7日よりプレドニゾロン15mgへ減量したところ、39を超える発熱が再発し、さらに平成15年5月より両背部に有痛性の結節が出現した。結節に対し生検を施行し、皮下脂肪組織の炎症所見を認めたため、臨床所見ともあわせて Weber-Christian 病と診断した。平成16年6月9日よりステロイドパルス療法を施行し、以後プレドニゾロンとシクロスポリンの併用療法を行い治療中である。

#### 11. 徳島大学病院における糖尿病のインスリン治療統一スケール策定の試み

三原 正朋, 松下 隆哉, 栗若 里佳, 井上 大輔, 松本 俊夫 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学)  
天満 仁, 亀山 和人 (阿南共栄病院内科)  
宮川 操, 加藤 真介 (徳島大学病院安全管理対策室)

近年、糖尿病患者が急増し、糖尿病を合併症にもつ入院患者数も増加している。そのため、内科病棟のみならず様々な病棟で、治療のためにインスリンを使用する機会が増加している。当院でもインスリン使用に関するインシデントが散見されるようになってきたことから、我々は主にリスクマネージメントの観点から、院内でのインスリン使用法に関して、簡便な統一スケールの策定を試みた。まず第一に、血糖の測定方法・使用するインスリンの統一を行った。そしてスライディングスケールは患者の病態にあわせて選択できるように、3グレードのスケールを設定した。また、インスリン持続静注時のインスリン希釈法・低血糖時の対応についても標準化した。スライディングスケールでのインスリン投与は原則的には周術期やケトースに限定すべきであることを強調し、安易なスケールの多用が起らないよう努めている。さらに1型糖尿病や重症化例などの血糖コントロールの困難な例では、インスリン持続静注をベースにした intensive scale を組んで対応している。このようなスライディングスケールのインスリン投与法の統一化を測ることにより、インシデントのリスクを減じることができると考えられる。また、今後はさらに多くの病院で広く用いられ、県レベルでの病病・病診連携にも寄与し得るように改善していきたい。

#### 12. 胸痛を主訴に来院し切迫大動脈瘤破裂と診断された肥大型心筋症の一例

奥村 宇信, 田畑 智継, 田中 英治, 原田 顕治, 山田 博胤, 若槻 哲三, 河野 智仁, 小柴 邦彦, 山口 浩司, 西角 彰良, 野村 昌弘, 伊東 進 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臓器病態治療医学分野)

症例は47歳の男性で、高血圧を放置していた。感冒様

症状ののち胸痛が出現し、当院を受診した。心電図で左房負荷と左側胸部誘導の巨大陰性 T 波を認め、心エコー法で非対称性中隔肥大型心筋症と診断された。心筋逸脱酵素の上昇や、虚血性心疾患を疑わせる心電図所見を認めなかったが、胸痛の持続と炎症反応の上昇があり、心筋炎も考慮して入院となった。入院後、CT 検査を行ったところ大動脈弓部の腕頭動脈と左総頸動脈の間に嚢状の動脈瘤を認めたことから、切迫大動脈瘤破裂と診断し、大動脈弓部人工血管置換術を施行した。術中所見では、動脈瘤の先端はすでに破裂しており、血栓で閉塞していた。心電図および心エコー法では典型的な肥大型心筋症と診断されたが、胸痛の原因は切迫大動脈瘤破裂であり、CT 検査で確定診断がなされた症例であった。

### 13. C 型慢性肝炎の IFN 治療効果におけるサイトカイン反応の性差

板垣 達三，清水 一郎，浦田 真理，大塩 敦郎，三宮 勝隆，福野 天，本田 浩仁，伊東 進（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臓器病態治療医学）

矢野 充保（徳島県立中央病院消化器科）

辻 泰弘（徳島市民病院内科）

和田 哲（麻植共同病院内科）

C 型慢性肝炎の肝硬変への到達速度は男性で早く女性で遅いことが知られている。同時に肝障害進展に酸化ストレスの関与が注目されている。我々は、女性ホルモンであるエストラジオールが障害肝モデルの肝線維化と肝内脂質過酸化反応を抑制し、抗酸化酵素発現を増強すること、さらに、肝細胞の転写因子である NF- $\kappa$ B や AP-1 誘導を抑制することを明らかにした。これらの知見は肝の持続炎症や酸化ストレスにおけるエストラジオールの抑制的関与を示唆している。そこで、性差発生の機序解明のため、閉経前後の C 型慢性肝炎女性患者と同年代（50 歳前後）の男性 C 型慢性肝炎患者の末梢血リンパ球を用いて、IFN 治療効果における各種サイトカイン産生能の性差と女性ホルモンに対する産生反応の差違を検討した。その結果、遺伝子型やウイルス量に関わらず、閉経前の女性患者は同年代の男性患者に比べ IFN 治療が奏効した。末梢血リンパ球の炎症性サイトカイン（IL-1 $\beta$ ，IL-6，TNF- $\alpha$ ）産生が閉経前の健常女性で高く、C 型慢性肝炎患者で低かった。炎症性サイトカイン

や IFN- $\gamma$ ，および IL-4 の誘導刺激後の産生反応はエストラジオールで抑制され、プロゲステロンで増強する傾向を示した。以上より性差発生機序の一つとして閉経が意味する女性ホルモンの各種サイトカイン反応への関与が示唆された。

### 14. 性分化と精子形成機構に対するプロテオミクスからのアプローチ

佐藤 陽一，新家 利一，陳 剛，閻 洪涛，坂本 梢，楊 新軍，中堀 豊（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子予防医学分野）  
梅野真由美（徳島大学医学部保健学科）

<背景> 1990年、精巢決定因子として Y 染色体上にある SRY (sex-determining region on Y) が発見されたが、未だにどのような機構で精巢が形成されるか分かっておらず、また、SRY は DNA 結合領域をもち遺伝子発現の調節を行っていると考えられているが、どのような遺伝子がターゲットとなるかも分かっていない。そこで私たちは SRY 過剰発現株を作成し、プロテオミクスの手法を用いて SRY により制御されているタンパク質発現の解析を行った。

<方法及び結果> SRY 過剰発現プラスミドを NT2/D1 細胞に導入し、SRY 過剰発現細胞を作成した。作成した SRY 過剰発現細胞からタンパク質を抽出し、核、ミトコンドリア、可溶性画分に分画後、二次元電気泳動を行い、differential 解析を行った。その結果、核画分において、予想以上に多くのタンパク質の発現が影響を受けていることがわかった。これらのタンパク質を MALDI-TOF MS を用いて解析を行った結果、同定されたタンパク質のいくつかは splicing に関係しているタンパク質であった。

<考察> SRY を過剰発現させたことにより、予想以上に多くのタンパク質の発現が影響を受けていることがわかった。同定されたタンパク質の中には splicing に関係しているタンパク質が含まれていたことから、SRY は直接又は間接的に、splicing に影響し、結果として多くのタンパク質の発現が影響を受けたと考えられた。これまでに予想されていた単純なカスケードによる機構を考え直し、今回の結果と性決定との関係について考察中である。

15. 副甲状腺ホルモン (PTH) によるナトリウム依存性リン酸トランスポーター (NaPi-IIa) のエンドサイトーシス調節機構

梨木 邦剛, 武市 朋子, 竹谷 豊, 武田 英二  
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床栄養学)

(緒言) 生体におけるリン濃度の恒常性の維持は, 近位尿細管におけるリン再吸収の律速分子である NaPi-IIa により行われている。本研究では, 副甲状腺ホルモン (PTH) が NaPi-IIa をエンドサイトーシスすることにより急速にリン再吸収を抑制するメカニズムについて, PTH シグナルとその標的分子について解析した。

(方法) NaPi-IIa を恒常的に発現する近位尿細管細胞を PTH で処理後, NaPi-IIa のエンドサイトーシスとシグナル分子 (PTH 受容体, A キナーゼ (PKA) および C キナーゼ (PKC)) の細胞内局在について検討した。また, 抗 PKA あるいは抗 PKC リン酸化基質抗体を用い, 標的基質分子の検索を行った。

(結果と考察) PTH は, 細胞膜の脂質マイクロドメインの一つであるカベオラ様ドメイン (CM) 上に存在する受容体を介し, CM 上に局在する PKA と PKC の両者を強く活性化した。このことから NaPi-IIa のエンドサイトーシスに関与する共通の基質分子が CM 上に存在すると考え解析したところ, 250kDa と 80kDa の分子を検出した。これらのうち, 80kDa の分子は, アミノ酸シーケンス分析により膜タンパク質と actin をつなぐ分子である ezrin と判明した。PTH シグナルは, ezrin のリン酸化を通じて NaPi-IIa のエンドサイトーシスを引き起こすものと考えられた。

16. 亜鉛栄養状態の新しい評価法の開発と健常人と味覚障害患者の亜鉛栄養状態

上田 千鶴 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部国際公衆栄養学)

高岡 司, 松田 和徳, 武田 憲昭 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部耳鼻咽喉科学)

田中 健 (三野田中病院)

【目的】亜鉛栄養状態を評価する方法は血清亜鉛濃度が主であるが, 深刻な亜鉛欠乏になるまで血中亜鉛濃度が低下しないことが多い。そこで我々は, アンギオテンシ

ン変換酵素を利用した新しい組織内亜鉛栄養状態の評価法である血清 ACE 活性比を開発し, 健常者の亜鉛栄養状態の評価を行った。また亜鉛欠乏が発症に関与していると考えられている味覚障害患者でも同様の評価を行い, 健常者との比較を行った。

【方法】健常者群は, 医療機関に勤務している医療従事者 78 名。患者群は徳島大学病院耳鼻咽喉科味覚外来を訪れた味覚障害患者 26 名。血清亜鉛濃度は三菱 BCL に依頼した。血清 ACE 活性比測定は, ACE カラーキットを用い, 小林らの方法を改良して行った。栄養調査は食物摂取頻度調査にて行った。

【結果】味覚障害患者群の血清亜鉛濃度は  $71.5 \pm 11.9 \mu\text{g}/\text{dl}$  であり, 健常者群の  $79.6 \pm 8.9 \mu\text{g}/\text{dl}$  と差がなかったが, 血清 ACE 活性比では患者群で  $11.1 \pm 4.8\%$  と, 健常者群の  $2.3 \pm 1.8\%$  と比べ有意に高く, 患者群における潜在的な亜鉛欠乏状態が示唆された。亜鉛の摂取量は患者群と健常者群で差がなかった。

【結論】血清 ACE 活性比は潜在的な亜鉛欠乏状態を評価でき, 亜鉛欠乏に関わる病態の早期発見と治療効果の判定に有用であると考えられる。

17. Effects of Low and High Protein Diet on IgE Response to Dietary Food Antigen

M. Alizadeh, Z. H. Mahmud, A. Kassu, M. Yamato, A. Takeoka, and F. Ota (Dept. of Preventive Environment and Nutrition, Systems of Nutritional Sciences, Ohstitute of Health Biosciences, The University of Tokushima, Graduate School)

Background: Nutritional status appears to be one of the influential factors for increased allergic reactions. Furthermore, food allergies and food has been reported to be more frequent than ever. On the other hand, induction of oral tolerance can be considered as a preventive approach for food allergy management.

Objectives: The objective of this study was to determine the effect of dietary protein on Ig E response to food antigens in an orally tolerated animal model.

Methods: Six week old BALB/C mice were fed 5% 20% or 40% protein diet. They were orally given OVA for 4 days, and then immunized i.p. twice with OVA while the controls of each dietary group were given water and

then immunized in the same manner. One week after the last immunization, blood was collected to measure total and OVA specific Ig E. Splenocytes were cultured, stimulated with OVA and assayed for lymphocyte proliferation by  $^3\text{H}$  Thymidine incorporation method. The culture supernatants were analyzed for IL 4 , IL12 and IFN  $\gamma$  using ELISA.

Results : Immunization with OVA in none tolerated groups resulted in elevation of total Ig E compared with tolerated groups. This was proportional to an increase in dietary food intake. In orally tolerated group fed with 5 % protein diet, the serum levels of specific Ig E was significantly lower as compared to that of 20% and 40% . When splenocytes taken from the mice were stimulated with OVA, mice fed with 5 % and 40% protein diets showed decreased response as compared to 20% groups. Furthermore determinations of IL 4 , IFN  $\gamma$  and IL12 in the culture supernatants showed significantly a higher level of IL 12 and IFN  $\gamma$  and lower level of IL 4 in mice fed with 5 % protein diet as compared to 20% . On the other hand, tolerated mice fed with 40% protein tended to show higher IL 4 and IL12 when compared to the 20% protein group.

Conclusion: The profile of Ig E response was drastically affected by the dietary protein intake. This study presents evidence of shifting immune response to Th 2 predominance in 40% diet and on the contrary to Th 1 predominance in 5 % diet. These findings suggest that protein intake has a crucial role in immune response to food allergens.

18 . Environmental and molecular investigation of *Vibrio parahaemolyticus* in the Kii Channel, Japan  
Z. H. Mahmud, T. Koga, A. Kassu, A. Mohammed, M. Yamato, A. Takeoka, and F. Ota ( Dept. of Preventive Environment and Nutrition, Systems of Nutritional Sciences, Ohstitute of Health Biosciences, The University of Tokushima, Graduate School )

Background : *Vibrio parahaemolyticus* is one of the leading causes of seafood borne gastroenteritis especially in countries where seafood consumption is high, including Japan. No study has so far been conducted in the Kii

Channel.

Objective : This study was carried out to investigate into the epidemiology of toxigenic *V. parahaemolyticus* in the coastal areas of the Kii channel.

Methods : Water and organic samples were collected from three coastal areas of the Kii channel from June to November ,2003 .Most probable number( MPN )method was used for enumerating isolates of *V. parahaemolyticus* from the samples. Total and pathogenic *V. parahaemolyticus* were identified using [  $\gamma$   $^{32}\text{P}$  ] ATP labelled oligonucleotide probes for thermolabile hemolysin( *tlh* )and thermostable direct hemolysin( *tdh* )genes by colony blot hybridization. Multiplex PCR amplification was performed using *tlh*, *tdh* and *trh* primers to detect the presence of toxigenic *V. parahaemolyticus*.

Results : A total of 4000 *V. parahaemolyticus* were isolated from 96 seawater as well as organic samples using MPN culture method. *V. parahaemolyticus* was detected in all water and organic samples using MPN culture, colony blot hybridization as well as multiplex PCR. Ten out of 4000 *V. parahaemolyticus* isolates were found positive for *tdh*.

Conclusion : The results of this study demonstrated presence of toxigenic *V. parahaemolyticus* in the coastal areas of Kii channel. These data might be of help in assessing human health risk due to consumption of marine food sources from the area. Further investigations are being conducted to identify molecular characteristics of the isolated strains.

19 . 新規抗うつ薬の血中濃度及び治療反応性の検討

宋 鴻偉, 伊賀 淳一, 山内 健, 上野 修一, 大森 哲郎 ( 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学 )

1999年に選択的セロトニン再取り込み阻害剤 ( SSRI ) が発売されて以来, うつ病の薬物療法の第一選択は SSRI またはセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ( SNRI ) となっている。今回, これら新規抗うつ薬の投与量と血中濃度, 治療反応性の検討を行なった。徳島大学病院小倫理委員会の承認に基づき, 説明及び同意を得た気分障害および不安障害患者を対象とした。薬物血中

濃度測定は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用い、日本で発売中の SSRI（fluvoxamine, paroxetine）および SNRI（milnacipran）の定量系を作成した。その結果、低用量の抗うつ薬の投与では、治療域に達しない場合が多かった。また、高用量の投与では治療濃度に達するものがほとんどであったが、個人間のばらつきが大きく、症例によっては治療濃度に達せず、症状改善のため、更なる増量が必要であった。血中濃度が高いと治療効果が見られることが多く、従来型抗うつ薬同様、必要十分な薬物投与が推奨された。SSRI および SNRI 等新規抗うつ薬は副作用が少なく使いやすい薬物であるが、十分な投与を行わないと治療反応性が損なわれる。薬物血中濃度の測定により、投与量が適切に設定でき、合理的な薬物治療に近づいたと考えられた。

#### 20. 精神症状と全身性ジストニアを呈したホモシスチン尿症の一例 - VitB6 反応性と分子遺伝学的考察 - 伊賀 淳一, 亀山 真和, 花房 徹郎, 吉田 和生, 渡辺 優江, 山内 健, 谷口 隆英, 上野 修一, 大森 哲郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス精神医学)

ホモシスチン尿症は稀な常染色体劣性遺伝性疾患であるが、シスタチオンβ合成酵素の異常による尿中ホモシスチンと血中メチオニンが上昇する代謝障害が最も多く見られる。主な臨床症状は水晶体亜脱臼など眼症状、骨粗しょう症やマルファン症候群様の骨格系の異常のほか、知能障害や血栓症である。症例は41歳女性。母方の祖母と父方の祖母は姉妹、父方と母方の祖父もいとこという濃厚な遺伝背景を持つ。2人姉妹の第1子であり、妹はコケイン症候群（常染色体劣性遺伝）のため、24歳で他界している。症例は11歳でホモシスチン尿症と診断されたが特に治療は受けていなかった。21歳ごろより注意妄想が出現し、精神科クリニックで投薬を受けていた。33歳で下肢の深部静脈血栓症を発症。39歳ごろより頭痛、興奮ののちに全身性强直間代発作が出現し抗てんかん薬を服用していた。41歳より進行性のジストニアが出現し当科に紹介となった。脳血管障害が疑われたが明らかな梗塞性変化はなく脳波は正常範囲であった。入院時血中メチオニンは著明に増加し、全身性ジストニアのため歩行困難であった。高用量の VitB6 の投与により血中メチオニンの減少と運動機能の改善が見られた。同意を得

た上で遺伝子解析からシスタチオンβ合成酵素遺伝子のエクソン3にG151R変異がホモ接合性に確認された。当日は分子遺伝学的考察もあわせて報告する。

#### 21. 徳島県下における教師の頭痛調査

- 特にストレス度、疲労度、うつ度との関連 -

増田 頼子, 田中 雄三 (鳴門教育大学大学院教育臨床講座)

増田健二郎 (徳島赤十字病院検査部)

目的 厳しいストレスにさらされている教師においては、頭痛の頻度が高いと予想される。本研究は教師の頭痛の実態を明らかにし、これとストレス度、疲労度、うつ度との関連を検討し、職場や社会生活に及ぼす影響をみたものである。

対象と方法 対象：徳島県内の小・中・高・聾・養護学校教師1168名。有効回答数は674名（男202名、女472名）。調査は、2003年1月～3月に実施。方法：頭痛の診断・分類は「頭痛チェックシート」(坂井)に依った。本シートでは頭痛は主として緊張型と片頭痛に分けられるが、両者の要素がほぼ等しいものは便宜上混合型とした。ストレス度、疲労度、うつ度は、総務省人事・恩給局監修のメンタルヘルスシートを用いた。

結果 (1) 1年間で頭痛を経験した教師は、61.6% (女67.2%, 男48.5%) であった。(2) 頭痛の種類は緊張型頭痛が最も多く53.7%を占め、混合型頭痛19.3%, 片頭痛16.6%になっていた。(3) 年齢別では30～40歳代の中堅層に頭痛経験者が多かった。(4) 頭痛を有する者のうち、約半数が職務・家事に支障をきたしているが、医療機関を受診する率は、8.2%と低率であった。(5) 頭痛のある者はストレス度、疲労度、うつ度がいずれも有意に高かった。

考察 教師では従来報告に比べて頭痛の頻度が高く、ストレスが強いことと関連していると思われた。頭痛のため職務や社会生活に支障をきたしているが、市販薬を服用している。

## 22. 性差医療についての県内女性4621名の意識

桜井 えつ, 高橋智津子, 石本 寛子, 善成 敏子, 藤野 佳世, 原田みどり, 幸田トモ子, 遠藤公美子, 深田 君代, 青山 真理, 林 真見子, 福島 泰江, 勢井 雅子, 山下 和子, 広瀬千寿子(徳島県医師会女性医師部会)

徳島県医師会の女性医師部会では, 本年度の活動基本方針を「医療を受ける側の視点で考える」とした。その基礎資料として, 県内女性の医療, 特に性差医療に対する認識と希望の現状を把握するためアンケートを行い, 県下のほぼ全域にて, 10歳以上の女性を対象に, 主に直接面談により4621のサンプルを得た。その集計結果の概要を報告する。

女性健康相談を行なっている徳島大学病院, はばたき, 保健所の中で大学病院で行なわれていることを知っている人が最も多かったが, 女性健康相談が行なわれていることを知らない人が半数を越えていた。また, 徳島県ホームページの「医療情報箱」に女性医師が診察している医療機関が載っていることを知っている人は13%に過ぎなかった。啓蒙の必要性を痛感した。

女性のための医療については, 大学病院以外にも女性専用外来の開設, 女性医師が診察している医療機関の周知, 女性の健康についての学習を希望している人が50%近くを占めていた。女性が医療を受けやすい環境整備の要望が多いことがうかがえた。

他に, 諸分析を行なった。

なお, このアンケート結果は第3回徳島県女性医師部会講演会でのシンポジウム「徳島県における女性医療の今後」で報告した。

## 23. 死亡診断書の分析による緩和ケア需要の推定

佐竹 譲, 太田 敦, 白石 重貴, 露口恵美子, 山口 真(徳島大学医学部医学科)  
黒葛原健太郎, 寺嶋 吉保, 大下 修造(徳島大学病院緩和ケア室)

徳島大学病院における死亡診断書平成15年度分(対象患者236名分)を病院長の許可を得て, がん死, 非がん死に分類して様々な分析を行った。また, 昨年度行った平成12~14年度のデータも併せて解析した。

全死亡患者について, 年齢分布では50歳代から急増

し, 80歳代になると急減した。男女比では1.8 : 1であった。このうちがん死亡患者は61.9%で全国と比較して約2倍であった。がん死亡者数についても同様に, 50歳から急増し, 70歳代でピークとなり80歳以上になると少数であった。男女比は2.2 : 1であった。部位別のがん死の割合は全国と比較して, 男女ともに胃がんの割合が全国と比較して顕著に少なかった。

平成15年度の死亡患者の平均在院日数59.6日であった。がん死患者の平均在院日数は, 69.3日である。平成14年度のがん死患者の平均在院日数は80.1日であることから, 前年度と比較して約10日間入院期間が短くなった。しかし, 入院患者全体の平均在院日数は, 平成15年度で25.9日であることから, 死亡する患者の在院日数はそうでない患者と比較してかなり多く, がん死患者の平均在院日数は特に長いといえる。

あわせて, 平成15年度のがん死患者のレセプトを分析して, 緩和ケア病棟を作った場合を想定してそのニーズと採算を分析したところ, ニーズは十分にあり, ある程度の収益も見込めることが分かった。

## 24. 当科受療患者の手洗いの現状と今後の課題

竜田 庸平, 直江 貢, 國友 一史, 山上 久  
(医療法人久仁会鳴門山上病院)

【はじめに】院内感染の多くは手指を介した接触感染であるといわれる。当院においては, 平成3年より院内感染防止委員会を発足し, 独自の感染防止マニュアルを遵守した組織的な感染予防に努めている。

今回, リハビリテーション(以下リハ)の立場から患者様の『手洗い』に注目し, 日常生活活動(以下ADL)における整容動作能力の向上と, 感染予防について検討を加える。

【対象と方法】対象は, 当科受療中の患者20名, セラピスト20名とし, 各々にリハ前後の手洗いの有無, 手洗い所要時間, 石鹸使用の有無, ペーパータオル使用の有無について調査した。は聞き取り調査, は立会いのもと, ストップウォッチにて計測し, に関しては手洗いに立会い, 調査した。

【結果】患者はリハ前後に手を洗っておらず(100%), 手洗い所要時間も20秒に満たない傾向を示した。石鹸・ペーパータオルの使用もばらつきがみられた。セラピストに関しては感染予防としての手洗いを慣行出来

ていた。

【考察】今回の調査により，患者の手洗いは，ADLとして定着していない傾向にあることが示唆された。このことは接触感染等のリスクが高い状況にあると換言できる。今後はリハとケアプラン及び感染予防をリンクさせ，手洗い動作が患者のADLに定着するよう，リハ的なアプローチを促進していく事が急務である。

セラピストは医療従事者として，広い視点で感染防止に努めるべき事を再考した。

## 25．山間地域の一人暮らし高齢者の生きがいと健康長寿の関連

川野 公江（神山町在宅介護支援センター）

多田 敏子，橋本 文子，松下 恭子，山下 留理子，谷岡 哲也，永峰 勲（徳島大学医学部保健学科看護学専攻）

片山 貴文，森川 富昭，森口 博基（徳島大学病院医療情報部）

【目的】過疎化の進行する山間地域に居住する一人暮らし高齢者の生きがいと健康長寿の関連を検討する。

【方法】山間地域に居住する65歳以上の2887人を対象に，自記式調査票を用いた郵送調査を平成15年10月に行った。調査票は，岡本らの介護予防アセスメントツールの一部改変をもとにしたものであり，健康長寿度評価として8分野（主体的な健康づくり，体の調子，普通の暮らし方，社会との交流，住まいと周辺の環境，家庭の事情，身の回りや気持ちの変化，支援者とサービス利用）からなるものである。高得点ほど健康長寿が良好な状態で点数を算出した。生きがいの有無と外出頻度別に健康長寿の平均値を比較した。統計ソフトはエクセルを使用した。

【結果】回収率は94.1%で，回答者は地域の65歳以上人口の87.4%である2,717人であった。分析対象とした一人暮らしの者は，412人で男性118人（28.6%），女性294人（71.4%）であった。平均年齢は66.7歳であった。前述した8分野の平均値の比較では，性差は僅少であった。一方，外出頻度や生きがいの有無別比較では，有意な差がみられた（ $p < 0.001$ ）。

【結論】一人暮らし高齢者の生きがいと健康長寿度の関連から，生きがいのある者は健康長寿度が良好な状態にあることが示唆された。一人暮らし高齢者の生きがい対策をいかに検討するかが重要である。本研究は徳島大学

受託研究の一部である。

## 26．徳島治験ネットワークについて

宮本登志子，井村 光子，西矢 昌子，中西 りか，有内 和代，蔭山千恵子，阿部 真治，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，松崎 健司，影治 照喜，新井 英一，中屋 豊，楊河 宏章，苛原 稔（徳島大学病院臨床試験管理センター）

治験の実施は医薬品が臨床の場に登場するには不可欠のステップである。徳島大学病院では治験推進を目的に平成11年に治験管理センターを開設し，実施基盤の整備を行ってきた。一方全国レベルでは，実施体制の強化を図るため，複数の医療機関がネットワークの形で連携して治験を実施していく体制もいくつかの地域で作られつつある。さらに，日本医師会においては日医治験促進センターが設立され，特に製薬企業が進んで治験を実施しない医薬品に関する治験推進事業が始まっている。

このような状況を踏まえ，徳島においても現在，徳島県医師会との連携による，「徳島治験ネットワーク」の立ち上げを目指している。まず治験実施基準の整備の面から，当院の治験審査委員会での共同審議，緊急時の受け入れについての体制を制定しているほか，臨床試験管理センターでは治験に関する研修の機会を設けている。去る6月には徳島県医師会のご指導を得て，治験に興味のある医療施設に対する登録依頼を目的として，医師会報7月号配布の際に徳島治験ネットワークのご案内と登録用紙を配布させていただいた。幸い，多くの御施設から登録を頂いたため，今後は登録を頂いた医療機関を中心に情報の提供を行うと共に，ネットワークの構築を図るべくさらに具体的な協議を重ねていきたいと考えている。

## 雑 報

### 第16回徳大脊椎外科カンファレンス

日時 平成16年8月28日(土) 15:00~20:30

会場 ホテルクレメント徳島4F

#### 一般演題1: 症例報告

##### 1. 「腸腰筋膿瘍を併発した腰椎化膿性椎間板炎に対し経皮的ドレナージを行った1例」

愛媛県立新居浜病院 平尾 文治, 加藤 大輔,  
三好 英昭

今回我々は腸腰筋膿瘍を合併した腰椎化膿性椎間板炎に対し前後方からの経皮的ドレナージを行い良好な経過を得たので報告する。

(症例) 64才男性, 糖尿病の既往歴あり。約1ヶ月前から腰痛, 発熱を認め, psoas sign 陽性, 神経学的所見は正常であった。X線上L3/4椎間の不整像が見られた。CT, MRI上L1~S1レベルに及び両側腸腰筋膿瘍とL3/4椎間板炎を認めた。そのため前方からの経皮的腸腰筋ドレナージを行った。起炎菌は黄色ブドウ球菌であった。以後抗生剤の投与を行いつつ経過観察, 腰痛は改善したがMRIでの椎間板の輝度変化が持続したため経皮的椎間板郭清と持続洗浄を行った。

(考察) 化膿性椎間板炎は保存療法で治癒する事も多いが麻痺のある例やアライメント不良では手術が必要となる場合もある。今症例の様に広範囲にわたる腸腰筋膿瘍を合併している場合は後方からのドレナージのみでは対処困難であり前方からのドレナージを併行することが望ましいと考えられた。

##### 2. 「腰椎圧迫骨折に続発した深部静脈血栓症の1例」

徳島県立海部病院整形外科 中村 勝, 浦岡 秀行

(目的) 深部静脈血栓症(以下DVT)は整形外科領域では特に周術期での報告例が増加しているが, 保存的治療例にも報告が見られる。今回我々は圧迫骨折で入院後にDVTが発生, 原因としてコルセットによる鼠径部で

の圧迫が関与したと考えられた一例を経験したので報告する。

(症例) 80歳女性。自宅階段より転落し受傷。第1腰椎圧迫骨折で入院。8日間安静臥床の後コルセットを装着し座位を開始。数日後より左下肢の腫脹及び疼痛が出現。DVTを疑いMR venographyを施行したところ, 左総腸骨静脈の閉塞を認め, また側副路の描出が目立った。ヘパリンによる血栓溶解療法及びワ-ファリンによる抗凝固療法を行ったところ1週間後に腫脹と疼痛が改善した。3週間後のMR venographyで左総腸骨静脈の血流改善が認められた。

(考察) DVTの成因はVirchowの3徴がある。臥床による血流の停滞に加え, 肥満, 高脂血症, 高齢といった二次性の凝固亢進状態にあったこと, 更にコルセットによる鼠径部での圧迫による間接的な外力が働きその結果血管内皮が障害されDVTが発生したと考えられた。

##### 3. 胸椎部Ewing肉腫に対する二椎体全摘術の一例

高知大学整形外科 川崎 元敬, 溝淵 弘夫,  
武政 龍一, 喜安 克仁,  
谷 俊一

第7, 第8胸椎に発生したEwing肉腫に対し, total en bloc spondylectomy( TES)を施行したので報告する。症例は65歳の男性で, 第8胸椎の肋骨基部に腫瘍を認め, 生検術を施行し, Ewing肉腫の病理組織診断であった。放射線照射後, 化学療法を施行し, 生検術での効果判定でほとんどの腫瘍細胞は死滅していたため, 腫瘍摘出とセメントの充填術を施行した。しかし, 術後4ヶ月に第7, 第8胸椎に再発を認め, 富田らの分類によれば, 椎体のSurgical Staging: B Surgical Classification: type 6であった。他の臓器に転移を認めていなかったため, 左前方と後方アプローチにより, 二椎体のTESを施行し, ゲージと移植骨によるスペーサーとInstrumentationによる再建術を施行した。術後3ヶ月の現在, 独歩可能であり, 外来で経過観察中である。

## 4. 頸椎軟骨肉腫の治療経験

独立行政法人国立病院機構 高知病院 整形外科  
今川 正人, 篠原 一仁,  
兼松 次郎, 清水 秀樹

頸椎原発の軟骨肉腫の報告は非常に稀であり診断, 治療に難渋することが多い。今回我々は頸椎原発の軟骨肉腫の一例を経験したので報告する。

症例は62歳女性。主訴は頸部腫瘍。平成15年5月頃, 左頸部の腫瘍に気づき当院耳鼻科受診。MRIにてダンベル型腫瘍を認め当科紹介となる。初診時単純X線では左斜位にてC4/5椎間孔の拡大が著明であり, CTMでは左横突孔の破壊, 左椎間孔の拡大および腫瘍内石灰化を認めた。血管造影では左内頸動脈は造影されるものの左外方に偏位しており, 左椎骨動脈は造影されなかった。以上の画像所見より神経原性腫瘍を疑い手術を施行。術中病理診断にて軟骨成分を多く含む腫瘍と診断され, 可及的に腫瘍内切除を行った。術後病理組織診断にて軟骨肉腫, grade 1と確定診断された。術後6ヶ月現在, 再発も認めず経過良好であるが局所再発率の高い腫瘍なので注意深い経過観察が必要と思われる。

一般演題2: 骨粗鬆症, 変性疾患

## 5. L4/5 flavumの肥厚は, 30歳代からすでに進行している

麻植協同病院整形外科 酒巻 忠範 三上 浩,  
岡田 祐司, 乾 亜美

【目的】腰椎疾患の治療効果を左右する因子としてflavumの肥厚に着目し, 各年齢のMRI横断像から得た値を比較検討した。

【対象及び方法】腰痛ないし下肢痛で受診した10歳~80歳代の100例に対し, 撮像されたL2/3, L3/4, L4/5, L5/sのT1横断像, 合計400椎間を対象とし, 各椎間関節レベルのflavumをNIHイメージをもちいて計測した。

【結果】各椎間における平均値は, L2/3では10代が2.0mm, 20代が2.4mm, 30代が2.5mm, 40代が2.8mm, 50代が2.9mm, 60代が2.9mm, 70代が3.1mm, 80代が3.3mmと60代までは3mm以下であった。一方L4/5は10代から順次2.8, 3.0, 3.4, 3.4, 3.9, 3.8, 4.0, 4.6であり, 30歳代では3.5mmを越える症例を多数認めた。

【考察】今回の検討から, L4/5 flavumの肥厚は30歳代からすでに進行していることが明らかとなった。

## 6. 骨粗鬆性椎体変形に伴う腰椎アライメント変化と脊柱管狭窄

高松市民病院整形外科 三宅 亮次, 河野 邦一,  
板東 和寿

【はじめに】骨粗鬆化により脆弱となった椎体は種々の圧潰変形をおこす。今回, 骨粗鬆性椎体変形に伴った腰椎アライメント変化および脊柱管狭窄について検討した。

【対象と方法】骨粗鬆症患者80例を対象とした。男10, 女70, 年齢は58~84歳, 平均73歳であった。検討内容は, 椎体変形の高位, 型ならびに脊柱アライメント変化を調べた。さらに椎体変形と脊柱管狭窄との関係を検討した。なお椎体変形は, 楔状型, 扁平型に分け, 脊柱アライメントは円背型, 凹円背型, 全後弯型, 亀背型に分類した。

【結果】椎体変形の型は, 胸腰椎移行部では, 楔状型が多く, 胸椎部, 腰椎部では扁平型が多かった。脊柱アライメントと椎体変形高位との関係では, 円背型は胸椎, 凹円背型は胸腰椎, 全後弯型は胸腰椎および腰椎, 亀背型は上位腰椎に変形を伴っていた。脊柱管狭窄は, 胸腰椎部では変形椎体高位の後壁突出により発生していた。一方, 腰椎部では, 凹円背型はL3/4高位に好発していたが, 全後弯型は椎体変形高位に発生していた。

## 7. 骨粗鬆症性椎体圧迫骨折後の遅発性麻痺に対するinstrumentを用いない後方除圧術, 椎体形成術

徳島市民病院整形外科 千川 隆志, 島川 建明,  
田岡 祐二, 八木 啓輔

はじめに

高齢者の骨粗鬆症に起因する脊椎圧迫骨折のなかで, 麻痺を伴っている場合に手術療法を検討する必要がある。しかし症例において骨粗鬆症により椎体が脆弱しているため, 手術方法の選択に意見の分かれるところである。

今回, 骨粗鬆症性椎体骨折後の遅発性麻痺を生じた2症例に対し, instrumentを用いずに後方除圧術・椎体形成術を行い, その短期成績を報告する。

症例

2症例は, 76歳, 75歳の女性である。いずれも第12胸

椎，第3腰椎圧迫骨折後に保存治療を行った後，3～4ヶ月後に遅発性麻痺による下肢不全麻痺と著明な腰背部痛を呈し歩行不能となった。脊髓造影で，椎体後壁圧壊による馬尾神経や神経根の圧迫を認めるが，伸展位で整復され圧迫が軽減する症例であった。高齢で，骨粗鬆性の椎体に対し，少ない手術侵襲での除圧固定を行うため，instrumentを用いずに部分椎弓切除後に椎体後壁を叩き込んで除圧を行った後にHAスプーサーを用いて椎体形成術を行った。術後7日目より，つり上げギブス後半硬性コルセットで坐位，立位，歩行訓練を開始し，独歩可能となった。いずれも短期であるが良好な成績であった。

### 一般演題3：新しい治療法など

#### 8．MED法における遊離脂肪移植

高松赤十字病院 江西 哲也，八木 省次，  
三橋 雅，宮本 雅文，  
西岡 孝，田村 竜也，  
小林 亨

今回，MED後のヘルニア再発例に対して，MEDで再手術を行い，遊離脂肪移植が奏功した症例を経験したので報告する。

症例は，右腰下肢痛を訴える58歳の女性で，MRIにて右L4/5のヘルニアが認められた。平成16年6月1日，遊離脂肪移植を伴ったMEDを行い，術後，右腰下肢痛は軽減した。しかし，術後5日目に症状再発し，MRIでヘルニアの再発が疑われた。6週間後の平成16年7月12日，再度MEDを行った。瘢痕組織の下に脂肪組織が認められ，硬膜，神経根の癒着が防げられていた。椎弓切除を追加することなく，容易に再発ヘルニアが確認され，これを摘出した。

Love法における遊離脂肪移植は広く行われているが，MED法では，脂肪採取が困難なため行われていなかった。われわれは，工夫を加えて平成15年11月から，MEDにも遊離脂肪移植を行っているのでその手技を紹介する。

#### 9．TLIFを用いた腰椎除圧固定術の検討

高知大学医学部整形外科 谷口慎一郎，谷 俊一，  
武政 龍一，牛田 享宏  
高知県立幡多けんみん病院整形外科 木田 和伸

我々は2003年11月から後方進入により片側の椎間関節を完全に切除し経椎間孔的に椎体間固定術を行うTransforaminal lumbar interbody fusion(TLIF)を行っている。本発表では，これまでにTLIFを用いて腰椎除圧固定術を施行した5例について検討し報告する。

【対象および方法】腰椎すべり症3例，外側椎間板ヘルニア1例，PN後遺残腰痛症1例の5例を対象とした。手術時年齢は平均59.8歳，固定椎間はL4 5 4例，L5 S1 1例であった。椎体間固定にはチタン性のスプーサーを使用し，このスプーサーの後方に骨移植した。経過観察期間は平均5.6か月であった。

【結果】骨移植は全例で椎弓切除の際に得られた自家骨を使用し，腸骨からの採骨は必要なかった。手術時間は平均279分，出血量は平均553mlであった。JOAスコアは，術前平均14.8点から最終調査時24.0点と全例に改善を認めた。

#### 10．2椎間すべり症に対する後方矯正固定術

独立行政法人国立病院機構 高知病院 整形外科  
今川 正人，篠原 一仁，  
兼松 次郎，清水 秀樹

2椎間における迂り症に対し，後方矯正固定術を行ったので検討した。症例は7例であり男性2例，女性5例，手術時平均年齢は68歳であった。迂り椎体のレベルはL3,4が5例，L4,5が2例であった。手術は椎弓根スクリューを用い，すべりの矯正と後側方固定を施行，不安定性の強い2例にPLIFを追加した。平均経過観察期間は2年5ヶ月であった。JOA scoreは術前平均16.7点から26.0点に改善し，平均改善率は75%であった。平林らの術後成績評価法では優2例，良4例，可1例であった。%slipは上位椎間で術前平均10.3%，術後平均1.6%であった。下位椎間では術前平均29.3%，術後平均6.0%であった。椎間可動域は上位椎間で術前平均6.3°，下位椎間で術前平均11.0°であったが術後は共に0°となった。術前%slip，椎間可動域ともに下位椎間で大きく，術後は上位，下位椎間ともによく矯正された。

# 四国医学雑誌総目次

第60巻 1号～6号（平成16年）

## SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol .60 No .1～No .6（2004）

# 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 ... 小 倉 邦 博 ... 荒 瀬 友 子 ...	45 45 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

# 60巻3, 4号

## 目次

### 特集：生活習慣病 - 危険因子 -

巻頭言 .....	土井俊夫	
	矢田健太郎 ...	61
循環器疾患と高血圧 .....	仁木敏晴 ...	62
動脈硬化と高脂血症 .....	東博之 ...	69
糖尿病 .....	野間喜彦 ...	75

### 原著：第12回徳島医学会賞受賞論文

バイアグラ <sup>®</sup> （一般名：クエン酸シルデナフィル）の使用経験と前後研究 による効果評価 第1編：来院者の特徴 .....	小倉邦博 ...	80
バイアグラ <sup>®</sup> （一般名：クエン酸シルデナフィル）の使用経験と前後研究 による効果評価 第2編：バイアグラ <sup>®</sup> の臨床効果と性交の満足の構造 について .....	小倉邦博他 ...	87
「ホスピス徳島」における末期癌患者の傍腫瘍性神経症候群の発症頻度と その臨床的意義 .....	荒瀬友子他 ...	94

### プロシーディング：第12回徳島医学会賞受賞論文

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 .....	池本哲也他 ...	99
---------------------------------	-----------	----

### 症例報告：

大腸癌に対する5-FU・アイソボリン療法で効果が認められた2例 .....	三宅講太郎他 ...	101
上腸間膜静脈血栓症の1例 .....	三宅講太郎他 ...	106

### 投稿規定：

# Vol .60 , No 3 4

## Contents

### *Special Issue : Life style Related Disease -Risk Factors-*

T. Doi, and K. Yata : Preface to the Special Issue .....	61
T. Niki : Relationship between cardiovascular diseases and hypertension.....	62
H. Azuma : Atherosclerosis and hyperlipidemia .....	69
Y. Noma : Diabetes mellitus .....	75

### *Originals :*

K. Ogura : An estimate of the effectiveness of Sildenafil Citrate (Viagra®) Clinical features of outpatients with erectile dysfunction .....	80
K. Ogura, et al : An estimate of the effectiveness of Sildenafil Citrate (Viagra®) The effectiveness of Sildenafil and the structural components that contribute to intercourse satisfaction .....	87
T. Arase, et al : Neurological syndrome of advanced cancer patients in Hospice Tokushima .....	94

### *Proceeding :*

T. Ikemoto, et al : Preoperative chemoradiotherapy as a new strategy for lower advanced rectal cancer .....	99
--	----

### *Case Reports :*

K. Miyake, et al. : Two cases of colon cancer treated with 5-FU and isovorin .....	101
K. Miyake, et al. : A case of superior mesenteric vein thrombosis.....	106

# 60巻5, 6号

## 目次

特集：最近の医療における感染症対策と研究の進歩

1：最近話題の感染症 - ゲノム解析から臨床まで -

巻頭言 .....	安友康二	
	馬原文彦	... 111
SARSの基礎と臨床 - 院内感染対策を中心に - .....	西岡安彦	他... 112
インフルエンザウイルスの感染感受性を決定する生体内因子群と その作用機序からみる新たな治療・予防への展開 .....	奥村裕司	... 118
細菌ゲノムシーケンス .....	桑原知巳	... 124
ワクチン開発の新戦略と今後の方向性 .....	岸原健二	... 133

2：院内感染

巻頭言 .....	近藤裕子	
	片岡善彦	... 140
院内感染対策への取り組み - リスクマネジャーの立場から - 行政の立場から .....	宮川操	... 141
	坂東淳	... 145
院内感染と病院・医師の注意義務について - 最近の裁判例の分析から - .....	田中浩三	... 148

総説：

人工呼吸管理と肺損傷 .....	西村匡司	... 155
------------------	------	---------

原著：

大気浮遊粉塵中の1 - ニトロピレン及びベンゾ(a)ピレンの季節変動に 関する研究 .....	藤井正信	... 160
--	------	---------

原著：第13回徳島医学会賞受賞論文

性分化と精子形成機構に対するプロテオミクスからのアプローチ .....	佐藤陽一	他... 168
徳島高血圧・糖尿病 study - 高血圧・糖尿病合併例に関する臨床的検討 - .....	西内健	他... 172

症例報告：

多彩な臨床所見と複数の症候群を合併した興味ある稀な1例 ...	三谷裕昭	... 179
---------------------------------	------	---------

プロシーディング：第13回徳島医学会賞受賞論文

ナトリウム依存性リン酸トランスポーター a型(NaPi-IIa)の 副甲状腺ホルモン(PTH)による調節機構 .....	梨木邦剛	他... 185
---	------	----------

学会記事：

第13回徳島医学会賞受賞者紹介 .....	佐藤陽一	
	梨木邦剛	
	西内健	... 187
第229回徳島医学会学術集会記事(平成16年度夏期) .....		189

雑報：

第16回徳大脊椎外科カンファレンス .....		205
-------------------------	--	-----

四国医学雑誌総目次(平成16年)

投稿規定

# Vol .60 , No 5 ,6

## Contents

### *Special Issue :*

1 . Recent advance of infectious diseases : from genomics to clinical medicine	
K. Yasutomo, and F. Mahara : Preface to the Special Issue .....	111
Y. Nishioka et al : Basic and clinical aspects of severe acute respiratory syndrome (SARS) : infection control in Tokushima University Hospital .....	112
Y. Okumura : Host cellular factors, which determine the susceptibility of influenza virus infection : the application of antiviral compounds to prevention and treatment. ....	118
T. Kuwahara : Determination of whole DNA sequences of bacterial genomes .....	124
K. Kishihara : New vaccine development strategies .....	133
2 . Hospital infection	
H. Kondo, and Y.kataoka : Preface to the Special Issue.....	140
M. Miyagawa : Preventive measures for infection control in Tokushima University Hospital -views of a risk manager- .....	141
M. Bando : The hospital infection control in the Tokushima Prefecture .....	145
K. Tanaka : Responsibility for medical malpractice on nosocomial infection -by analyzing judicial precedents for past ten years- .....	148

### *Review :*

M. Nishimura : Ventilator-induced lung injury .....	155
---	-----

### *Originals :*

M. Fujii : Study on the seasonal variations of 1-nitropyrene and benzo(a)pyrene in airborne particulate matter (APM) .....	160
Y. Sato, et al. : Proteomics approach for the mechanism of sex determination .....	168
T. Nishiuchi, et al : Tokushima hypertension and diabetes study -current status of hypertension and diabetes treatment in Tokushima- .....	172

### *Case Report :*

H. Mitani : A rare case to complicate with various clinical symptoms and multiple syndromes...	179
--	-----

### *Proceeding :*

K. Nashiki, et al : Translocational regulation of type IIa sodium-dependent phosphate transporter by parathyroid hormone.....	185
--	-----

## 四国医学雑誌投稿規定

(2004年10月改訂)

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 ; (FAX) 088-633-7115  
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、MOもしくはCDのいずれか1つも付けてください。
- ・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。またはプリンター印刷でもかまいません。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1,2), 1,3)...]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

### 《文献記載例》

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

南江堂，東京，1975，pp.123-214

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

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

#### 掲載料

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

## フロッピーディスクでの投稿要領

### 1) 使用ソフトについて

1. Mac, Windowsとも基本的には，MSワード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) 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. 保存は Mac, Windowsとも FD, MO, もしくは CD にして下さい。

### 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. 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 Faculty 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

表紙写真(左): 図2 DNA ワクチンの作用機序(本号136頁に掲載)  
(右上): 図2 徳島大学病院における SARS に対する PPE(本号114頁に掲載)  
(右下): 図3 細菌ゲノムの進化(本号127頁に掲載)

四国医学雑誌 第60巻 第5, 6号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

平成16年12月15日 印刷

平成16年12月20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