

四国医学雑誌

第61巻 第1,2号 (平成17年4月25日)

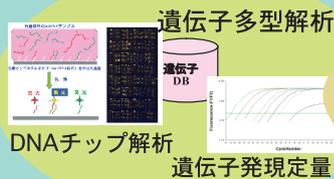
SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 61, No. 1,2 (April 25, 2005)

特集：神経研究の最近の知見 —基礎と臨床から—

総合的なうつ病の解析

分子生物学的解析



うつ病の状態像の解析



うつ病

MRスペクトロスコピー



近赤外線スペクトロスコピー



うつ病の解析のための研究の模式図

(<http://www.gemedical.co.jp/>, 日立メディコホームページを一部改変追加)

徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

61巻 1 , 2号

目 次

特 集：神経研究の最近の知見 - 基礎と臨床から -

巻頭言	石 村 和 敬 永 廣 信 治 ...	1
睡眠と生体リズムの最新の知見	勢 井 宏 義 ...	2
うつ病の脳科学	上 野 修 一 ...	7
脳卒中診断の最前線	宇 野 昌 明 他 ...	13
脊髄小脳変性症の遺伝子異常	和 泉 唯 信 ...	21
脊髄におけるプロスタグランジン	山 本 登 志 子 ...	25
総 説：		
環境要因の健康リスク評価と疾病予防への貢献	有 澤 孝 吉 他 ...	31
症例報告：		
腫瘍内出血により増大した胃 GIST の 1 例	吉 川 幸 造 他 ...	38
学会記事：		
第14回徳島医学会賞受賞者紹介	藤 田 佳 子 浦 上 慶 仁 宇都宮 正 登 ...	43
第230回徳島医学会学術集会記事（平成16年度冬期）		45

投稿規定

Vol .61 , No .1 2

Contents

Special Issue : Recent advances in neuroscience research : five topics from basic and clinical medicine

K. Ishimura, and S. Nagahiro : Preface to the Special Issue	1
H. Sei : Update on research for sleep and circadian rhythm	2
S. Ueno : Brain sciences for the understanding depression	7
M. Uno, et al. : Diagnosis of acute stroke by MRI and biomarker	13
Y. Izumi : Genetic abnormalities in spinocerebellar degeneration.....	21
T. Yamamoto : Prostaglandins in spinal cord : enzymological and histological study of prostaglandin F synthase.....	25
<i>Review :</i>	
K. Arisawa, et al. : Risk assessment of environmental factors and contribution to disease prevention	31
<i>Case report :</i>	
K. Yoshikawa, et al. : A case of bleeding gastrointestinal stromal tumor of the stomach	38

特集 神経研究の最近の知見 - 基礎と臨床から -

【巻頭言】

石村 和 敬 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座形態情報医学分野)

永 廣 信 治 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座脳神経外科学分野)

21世紀は脳の世紀とも言われています。これを反映して、医学だけでなくさまざまな分野で脳を含めた神経系の研究が盛んです。本大学院においても、いろいろな講座、分野で神経系の研究が行われていますが、特に「神経」をキーワードとして4つの分野が結合したのが情報統合医学講座です。この特集では、情報統合医学講座に属する形態情報医学、統合生理学、精神医学、脳神経外科学の4つの分野と、もう一つの神経研究の中心をなす感覚情報医学講座の神経情報医学分野においてなされている最近の研究の一端を紹介すべく特集を組みました。

ヒトは何故眠るのか。これは古くて新しい脳研究の大きな課題です。睡眠は生体のもつリズムとも密接に関係しています。また、生活リズムの乱れ、睡眠障害は現代病の一つでもあります。最近、生体リズムの調節に関与する時計遺伝子群が発見され、睡眠に関与する物質の同定も進んできました。そこで、統合生理学分野の勢井宏義先生にこれらのメカニズムを概説していただくと同時に先生の研究について最近の知見を紹介していただきます。

うつ病は精神疾患の代表的なもので、自殺の大きな原因として社会的にも注目されています。近年、神経系における伝達物質の機能の解析が進むのと平行して、うつ病発症に関わる伝達物質や受容体、遺伝子などが明らかにされつつあります。そこで、精神医学分野の上野修一先生には、脳内伝達物質のことも含めて、うつ病の発症メカニズム、末梢白血球を用いた遺伝子スクリーニング、薬物治療の評価法などの本学における最近の研究の進展について解説

していただきます。

脳卒中はわが国の死亡率の第3位を占める重大な疾患であり、且つ「寝たきり」になる原因の第1位で、発症後の一刻も早い診断と治療方針の決定とが求められます。徳島大学病院では1999年に stroke care unit (SUC) を開設して成果をあげてきました。脳神経外科学分野の宇野昌明先生には本院における最新のデータをもとに、迅速な診断と治療法選択、予後の推測に関する成果を報告していただきます。

脊髄小脳変性症は小脳性または脊髄性の運動失調を中核症状とし、これに加えてその他の多彩な症状を呈する神経変性疾患です。神経情報医学分野の和泉唯信先生には、難病である本症の遺伝子解析データの蓄積に基づいた原因遺伝子座のパターンと症状、及び遺伝形式との関係について、国外のものも含めて解説していただきます。

プロスタグランジンには多くの種類があり、その作用も多岐にわたります。その中で脊髄において痛覚の伝達に関与していると推測されているのがプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ です。形態情報医学分野の山本登志子先生には、脊髄におけるプロスタグランジン産生と作用機構について、形態学的解析と分子生物学を組み合わせた最新の知見を報告していただきます。

本大学院では多数の研究者が神経研究に携わっています。他の分野での研究内容を知ることによって刺激やヒントとなり、新たな交流が生まれ、研究がさらに進展することに本特集が役立つことを願っています。

総 説

睡眠と生体リズムの最新の知見

勢井 宏 義

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部情報統合医学講座統合生理学分野

(平成17年3月18日受付)

(平成17年3月25日受理)

日本人の4人に1人がなんらかの睡眠障害を有しているといわれている。ストレスに伴う不眠や睡眠時の無呼吸に起因する昼間の眠気などは、現代社会において大きな問題となっている。睡眠薬の投薬の多さが医療費を圧迫する原因の一つになっている。また、「コンビニ」に代表される現代の24時間社会は、生体リズムの乱れを引き起こし、さまざまな身体的・精神的障害を作り出している。睡眠や生体リズムの調節メカニズムを明らかにすることは、上記の問題解決や高齢者における quality of life (QOL) の向上にとどまらず、生活習慣病の予防という観点からも、重要な課題といえる。

睡眠は、ホメオスタシス機構とサーカディアン機構の二つの機構によって調節を受けている。睡眠のホメオスタシス機構とは、残業などによって長く起きる(=睡眠を削る)と、生体に何らかのひずみが生じ、そのひずみを是正するために、引き続く睡眠が(「長く」ではなく!)「深く」という仕組みである。これは、血圧や血液中の電解質などを一定に保つように作られたわれわれの生理学的なホメオスタシス機構の一つとも言える。この睡眠の「深さ」は脳波のなかのデルタ波(<4Hz=徐波)が表現している。

デルタ波はノンレム睡眠の特徴であるが、ノンレム睡眠は、プロスタグランジン(PG)D₂とアデノシン A_{2A} レセプタ、さらに、ヒスタミン系神経群の相互関係で調節されることが明らかになっている(図1)¹⁾。覚醒が続くと PGD₂が蓄積される。蓄積された PGD₂は前脳基底部のクモ膜に存在するレセプタに結合する。この結合はアデノシンの増加を引き起こし、A_{2A} レセプタが活性化される。PGD₂からアデノシンへの情報変換過程については不明な点が多く、今後の課題である。A_{2A} レセプタの活性化は、腹側外側視索前野に存在する GABA や galanin 作動性神経群の活動を増加させる。この GABA や galanin 神経群は下降性に視床下部後部のヒスタミン

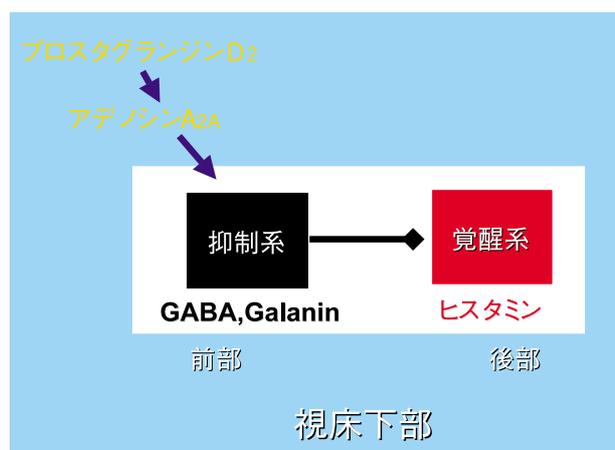


図1. プロスタグランジン D₂による睡眠誘発機構の模式図

系神経群へ投射している。ヒスタミン系神経群は広く大脳皮質などに投射しており、覚醒を維持する役割を持っている。このヒスタミン系神経群が、GABA や galanin といった抑制性神経伝達物質によって活動を低下させられることがノンレム睡眠の発生であると考えられている。実際、われわれは、ラットに6時間の断眠ストレスを負荷すると、視床下部において、観察したペプチドの中で galanin のみその mRNA を増加させることを明らかにしている(図2, 3)²⁾。

睡眠のサーカディアン機構とは、いつも同じ時間帯に眠くなって、それをすぎるとかえって眠れなくなるとか、徹夜明けでも、朝はなかなか寝付けないといった現象が示しているものである。サーカディアン機構は、時計遺伝子と呼ばれる遺伝子群によって調節されていることが近年明らかになっている^{3,4)}。さらに、上述したような睡眠の発生機構が、生物時計である視交叉上核からの直接的な神経連絡を受けていることが明らかになりつつある。

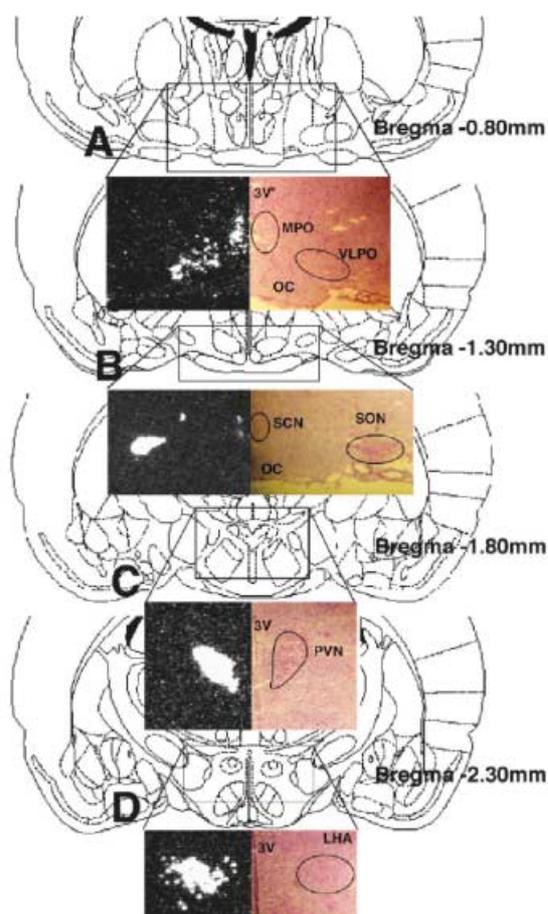


図2．視床下部での各種ペプチド mRNA の発現 (in situ hybridization) の例²⁾

- A : 内側視索前野 (MPO) と腹外側視索前野 (VLPO) における galanin mRNA の発現。
 B : 視索上核 (SON) における arginine vasopressin (AVP) mRNA の発現。
 C : 室傍核 (PVN) における corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA の発現。
 D : 視床下部外側野 (LHA) における orexin mRNA の発現。
 3V : 第3脳室, OC : 視索, SCN : 視交叉上核。

局所睡眠

睡眠と学習については、これまででも、睡眠中にヘッドホンで繰り返し聞いたら覚えらるるといった「睡眠学習」のように科学的証拠の乏しいものも含め、いろいろな議論がなされてきた。しかし、最近になって、徐波睡眠(ノンレム睡眠)と記憶・学習について、Science や Nature などへの掲載が続いている。特に最近の Huber らの報告⁵⁾は「局所睡眠」としてインパクトがある。以下にその内容を紹介します。

彼らは脳波の測定に256個の電極を用いる。この電極の多さに、さすがに被験者は終夜眠ることは不可能で、256点脳波の観察は入眠後数時間に限られている。被験

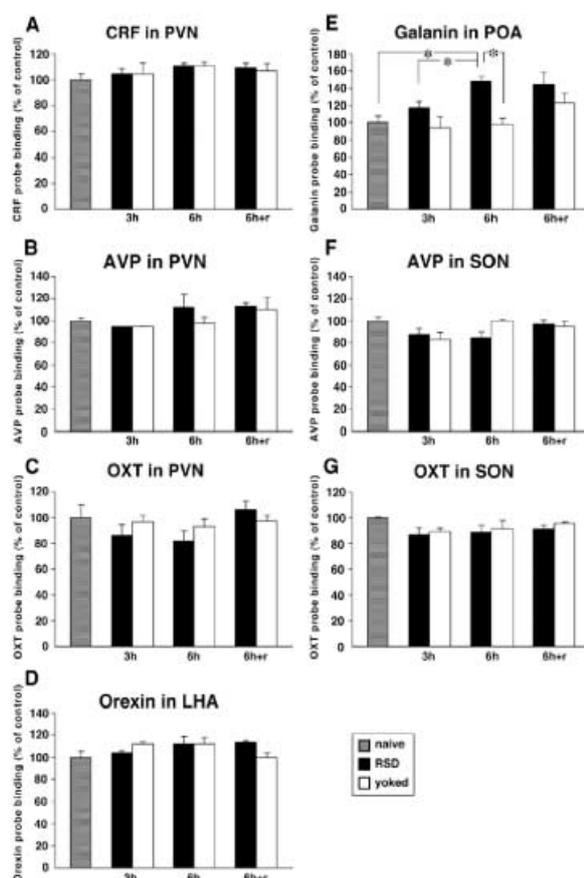


図3．断眠による各種ペプチド mRNA 発現量の変化²⁾

OXT: oxytocin, POA: 視索前野 (図2におけるMPOとVLPOを合わせたもの), 他の略語は図2と同じ。

3h: 3時間断眠群, 6h: 6時間断眠群, 6h+r: 6時間断眠の後3時間回復させた群。

黒棒: 断眠群, 白棒: 対照群, グレー: なんの操作も受けていない対照群。

galanin mRNA にのみ有意な変化が観察された。

者は睡眠前に学習作業を行った。パソコンの画面上をある角度間隔で動く点に向けて、マウスを用いてポインタを合わせるという作業を学習するものである。この作業を遂行する際に、被験者は大脳皮質の運動野のある限られた部分を使用することが、fMRIを用いて画像的に明らかにされている。被験者はこの学習作業の後、256個の電極をつけて就寝した。

通常、入眠するとまずノンレム睡眠に入り、stage ~ と、深くなっていく。「深い」とは、上述したように、脳波上のデルタ波成分の比率が多いということである。Huber らは、256点それぞれから記録できるデルタ波を比較した。その結果、学習作業をする際に特異的に活動する部位において、他の部位より強いデルタ波が出現し

ていることを見出したのである。さらに Huber らは、被験者の学習成績、あるいは、起床後に再試験した際の成績と、睡眠やデルタ波の強さとの相関について検討した。その結果、学習後に睡眠をとった被験者は起床後の再試験の成績が向上するのに、睡眠を取らなかった被験者には成績の向上がないこと、デルタ波の強さと、学習中のエラー回数や再試験での成績との間に有意な正の相関があることを明らかにしたのである。この研究から、デルタ波、つまりは徐波睡眠は、脳の可塑的過程の表現であり、デルタ波が出現している間、記憶・学習にかかわる神経回路に神経生理学的・生化学的・形態的な変化が起こっている可能性が示唆されたのである。しかも、その変化は局所的であり、つまり、学習に使用した部位に限局して行われることをはじめて明らかにしたのである。これが「局所睡眠」である。

このデルタ波の重要性は、われわれの実験からもわかる。その実験とは、*fmr1*ノックアウトマウスにおける断眠実験である。*fmr1*とはfragile-X syndrome mental retardationの頭文字をとった遺伝子であり、精神遅滞の原因遺伝子のひとつである。われわれは、その*fmr1*遺伝子をノックアウトしたマウス(精神遅滞モデルマウス)における睡眠を記録するとともに、断眠ストレスを与え、それに対するデルタ波の反応性を観察したのである。断眠前の同じ時間帯に対する比率で表現した断眠後のデルタ波の変化を図4に示す。断眠後、デルタ波は断

眠前に比べて強くなる。しかし、*fmr1*ノックアウトマウスは、コントロールマウスと比較して、デルタ波の増強が小さい。Huber らの実験で明らかにされたように、睡眠期のデルタ波の増加は学習成績と相関している。Huber らの仮説にそって考えると、*fmr1*ノックアウトマウスの大脳皮質では、可塑的变化が弱い、あるいは障害されている、すなわち、学習能力が低いことを示す可能性があるものと考え、研究を続けている。

時計遺伝子と飲酒

サーカディアン機構は、時計遺伝子群によって調節されている。時計遺伝子群とは、*clock*, *bmal1*, *per1* ~ *3*, *cry1* ~ *2*などが主要メンバーである。これらの遺伝子は、どれもその機能を失うとサーカディアンリズムに障害がでる。最近、これら時計遺伝子がサーカディアンリズムだけにとどまらず、脳や心臓、肝臓、腎臓など、さまざまな器官の生理機能に直接・間接にかかわっていることが明らかになりつつあり、注目されている。

Spanagel ら⁶⁾は、時計遺伝子群のなかで、時計の針のような中心的役割を演じているとされる *per2* の異常が、飲酒行動と関連していることを見出した。*per2* 遺伝子変異マウスは、水とアルコール(エタノール 8.16%)、それぞれの入った給水びんが用意されると、野生型マウスに比べて、アルコールの方を好んで摂取することが示されている。このアルコールへの嗜好性は、脳内のグルタミン酸濃度と関連している。近年米国において、アルコール依存症の治療薬として用いられている Campral を *per2* 遺伝子変異マウスに投与すると、脳内のグルタミン酸濃度が低下するとともに、飲酒量も低下することを示し、グルタミン酸濃度と飲酒の関連性についての実験的証拠を提示している。この論文では、*per2* 遺伝子の変異がグルタミン酸トランスポーターの発現低下を引き起こし、それが脳内のグルタミン酸濃度上昇につながるとしている。

われわれは、これまで、8時間の明暗サイクルの位相前進(パリから東京へ瞬時に移動したのと同じ)がラットの睡眠・覚醒リズムや深部体温リズムを大きく崩すことを報告してきた(図5)^{7,8)}。いわゆる「時差ぼけ」状態である。この時差ぼけ状態は、時計遺伝子群間において、それぞれの発現がアンバランスになった状態であると考えられている。時差ぼけによって、飲酒行動が誘発されるのか? 実際、交代制勤務者⁹⁾や頻繁に海外出

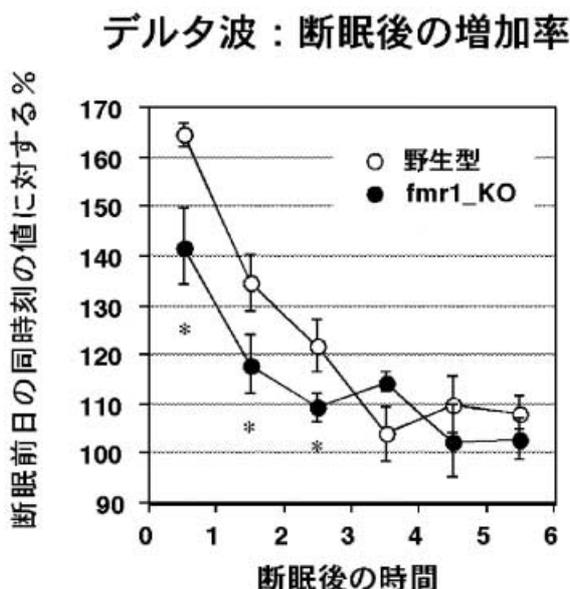


図4. *fmr1*ノックアウト(KO)マウスと野生型マウスにおける、6時間断眠後のデルタ波の変化

張を繰り返すビジネスマン¹⁰⁾は飲酒量が多いという報告がすでになされている。われわれは、時差 - 時計遺伝子発現 - 飲酒行動との関連性について、実験動物を用いた慎重な検討を続けている。

ラット体温の時差による変化

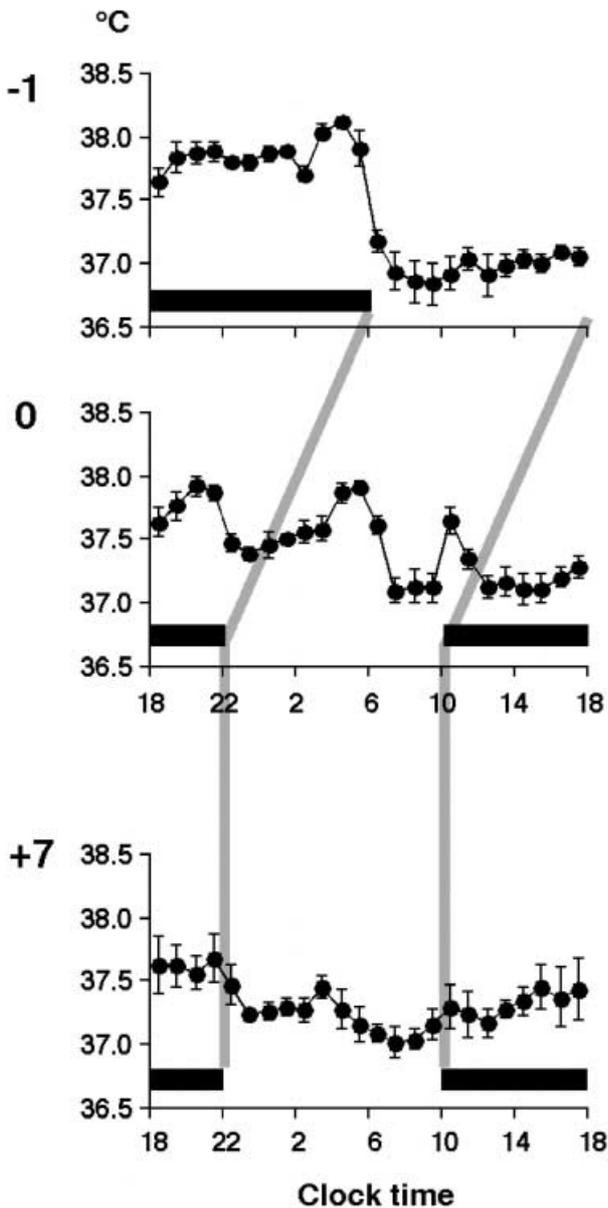


図5. 明暗サイクルの8時間前進によっておこるラット深部体温リズムの変化⁸⁾

1: 位相変化前日, 0: 位相変化当日, +7: 位相変化後7日目。位相変化後7日目でも、まだ、位相変化前のようなはっきりしたリズムが見えていない。

今後の展望

「眠れない」、つまり不眠症は、生活習慣病やうつなどとの関連性から、その病態メカニズムの解明を急がなくてはならない睡眠障害のひとつである。睡眠の役割やサーカディアンリズムによる調節など、今回紹介した研究は、「眠れない」病態解明にはつながりにくい。人間に特有なこの「不眠症」を、今後、研究のターゲットにしていく必要がある。実験動物において、「不眠症」モデルはいまだ登場しておらず、その開発が待たれるが、不眠症モデルマウスは眠れないことに悩むのだろうか？

謝 辞

ここに紹介したわれわれの研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金、および、21世紀COEプログラム・「ストレス制御をめざす栄養科学」のサポートを受けている。

文 献

- 1) 乾 隆, 裏出良博: 睡眠調節の分子機構. 呼吸と循環, 48(6): 587-593, 2000
- 2) Fujihara, H., Serino, R., Ueta, Y., Sei, H., *et al.*: Six-hour selective REM sleep deprivation increases the expression of the galanin gene in the hypothalamus of rats. *Mol. Brain Res.*, 119: 152-159, 2003
- 3) 岡村 均, 山口 瞬: 時計遺伝子と哺乳類の時間発振機構. 医学のあゆみ, 190: 259-267, 1999
- 4) Reppert, S.M., Weaver, D.R.: Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Ann. Rev. Physiol.*, 63: 647-676, 2001
- 5) Huber, R., Ghilardi, M.F., Massimini, M., Tononi, G.: Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995): 78-81, 2004
- 6) Spanagel, R., Pendyala, G., Abarca, C., Zghoul, T., *et al.*: The clock gene *per 2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nature Med.*, 11(1): 35-42, 2004
- 7) Sei, H., Fujihara, H., Ueta, Y., Morita, K., *et al.*: Single eight-hour shift of light-dark cycle increases brain-derived neurotrophic factor protein levels in the rat hippocampus. *Life Sci.*, 73(1): 53-9, 2003

- 8) Sei, H., Kiuchi, T., Chang, H.Y., Seno, H., *et al.* : Response of the sleep-wake rhythm to an 8-hour advance of the light-dark cycle in the rat. *Chronobiol. Int.* ,11(5): 293-300 ,1994
- 9) Trinkoff, A.M., Storr, C.L. : Work schedule characteristics and substance use in nurses. *Am. J. Ind. Med.* ,34(3): 266-271 ,1998
- 10) Rogers H.L., Reilly, S.M. : A survey of the health experiences of international business travelers. Part one-Physiological aspects. *AAOHN J.* ,50(10): 449-459 ,2002

Update on research for sleep and circadian rhythm

Hiro Yoshi Sei

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

SUMMARY

Slow wave activity (SWA : <4Hz) in electroencephalograms (EEG) appears during non-REM sleep, which is regulated homeostatically, increasing after wakefulness and returning to baseline during sleep. Recently, it has been suggested that SWA homeostasis may reflect synaptic changes underlying a cellular need for sleep. Huber *et al.* (*Nature* 430(6995): 78-81 ,2004) have shown that SWA homeostasis has a local component, which can be triggered by a learning task involving specific brain regions. We also found an impaired SWA rebound after sleep deprivation in *fmr1* (fragile-X syndrome mental retardation 1) knockout mice, indicating an involvement of *fmr1* gene in neural plasticity.

Clock genes regulating circadian rhythm are recently thought to modulate several brain functions. Spanagel *et al.* (*Nature Medicine* ,11(1): 35-42 ,2004) have shown that *per2* mutant mice show alterations in the glutamatergic system in the brain, accompanied by increasing alcohol intake. They also found that, in humans, genetic variations of human *per2* are related to the alcohol consumption. Furthermore, clock genes have been indicated to have important roles in not only brain but also peripheral organs.

In future, we need an animal model for "insomnia" which is one of the most common sleep disorders in humans.

Key words : sleep, slow wave activity, learning, circadian, clock genes

総 説

うつ病の脳科学

上 野 修 一

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部情報統合医学講座精神医学分野

(平成17年3月29日受付)

(平成17年4月1日受理)

はじめに

うつ病は、抑うつ気分、興味と喜びの消失および易疲労性など精神症状に加え、睡眠障害や食欲不振などの身体症状を伴う精神障害の代表であるが、その頻度は極めて高く、生涯罹患率10%以上、有病率は2から5%である。日本の自殺者は年間3万人を超え、2004年は約3万4千人と増加傾向にあり大きな社会問題となっているが、自殺者の約半数はうつ病に罹っていたと考えられる。このように、うつ病は、ますます注目されている病気で、世界保健機構(WHO)では、2020年には虚血性心疾患に次いで2番目に重要となる疾患であると警告している。幸いなことに、うつ病の病因は不明ではあるものの、精神医学の進歩により、治療さえすれば、多くは回復可能となってきた。しかしながら、うつ病の診断は熟練した精神科医が臨床的に判断するしかなく、プライマリーケア医では、適切な判断ができず見逃されてしまうことが多いのが実情である。また、うつ病の程度や治療効果について判断の材料となる臨床的な指標はない。今回、われわれが、うつ病の病因の究明、症状の把握や程度を調べるために行っている研究を紹介し、うつ病の脳科学について概説したい。

うつ病とセロトントランスポーター遺伝子

これまで行われてきた臨床遺伝学的研究に基づき、うつ病は遺伝因子および環境因子の双方が関係する多因子疾患であることがわかっている。そのなかでも薬理学的な機序から、セロトントランスポーター遺伝子が注目されている。セロトントランスポーターは、シナプス間隙に放出されたセロトニンを回収し、シナプス伝達を終了させ、セロトニンの再利用や分解に関わる重要な機能性タンパク質である(図1)。抗うつ薬、なかでも選

択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)は、前シナプス神経細胞に存在するセロトントランスポーターにのみ結合し、セロトントランスポーターを阻害することにより、シナプス間隙のセロトニン量を増加させる。SSRIは、数週間にもわたるシナプスでの継続的なセロトニンを増加させることにより、シナプスでのレセプターなどの遺伝子発現を変化させ、うつ病を改善させると考えられている。セロトントランスポーターの発現の変化はシナプスでの伝達に直接関与するため、セロトントランスポーター遺伝子発現を調節する因子は、うつ病と直接関係すると予想される。ヒトでは、セロトントランスポーター遺伝子は、17番染色体長腕11 2 12の座位にあるが、プロモーターの5'上流に約20塩基の繰り返し配列が存在し、16回繰り返しを持つlong type(L型)と14回繰り返しを持つshort type(S型)の2種類の多型が報告され、セロトントランスポーター遺伝子の発現量を調節する機能性多型であることが示された¹⁾。そして、この2種類のセロトントランスポーター遺伝子多型と性格傾向、うつ病のかかりやすさや薬物効果が関連することが世界中の研究室から多く報告されている²⁾。われわれは、この発現調節に関与する多型はL型とS型の2種類だけでなく、14種類以上存在することを報告し³⁾、その活性の差をセロトニン系培養細胞で確認するなどセロトントランスポーター遺伝子多型について検討してきた⁴⁾。しかしながら、セロトントランスポーター遺伝子は、中枢神経系のみでなく、末梢血白血球中でも発現し、白血球での発現は、中枢神経と同じ調節機構によって制御されているため⁵⁾、われわれは、末梢血でのセロトントランスポーター遺伝子の発現を調べることで、中枢神経での発現量が予測でき、精神症状の指標となるのではないかと考えた。書面を用いて同意を取ったうつ病患者で、治療開始前、治療開始後に採血し、性、年齢を一致

セロトニン代謝と神経シナプス

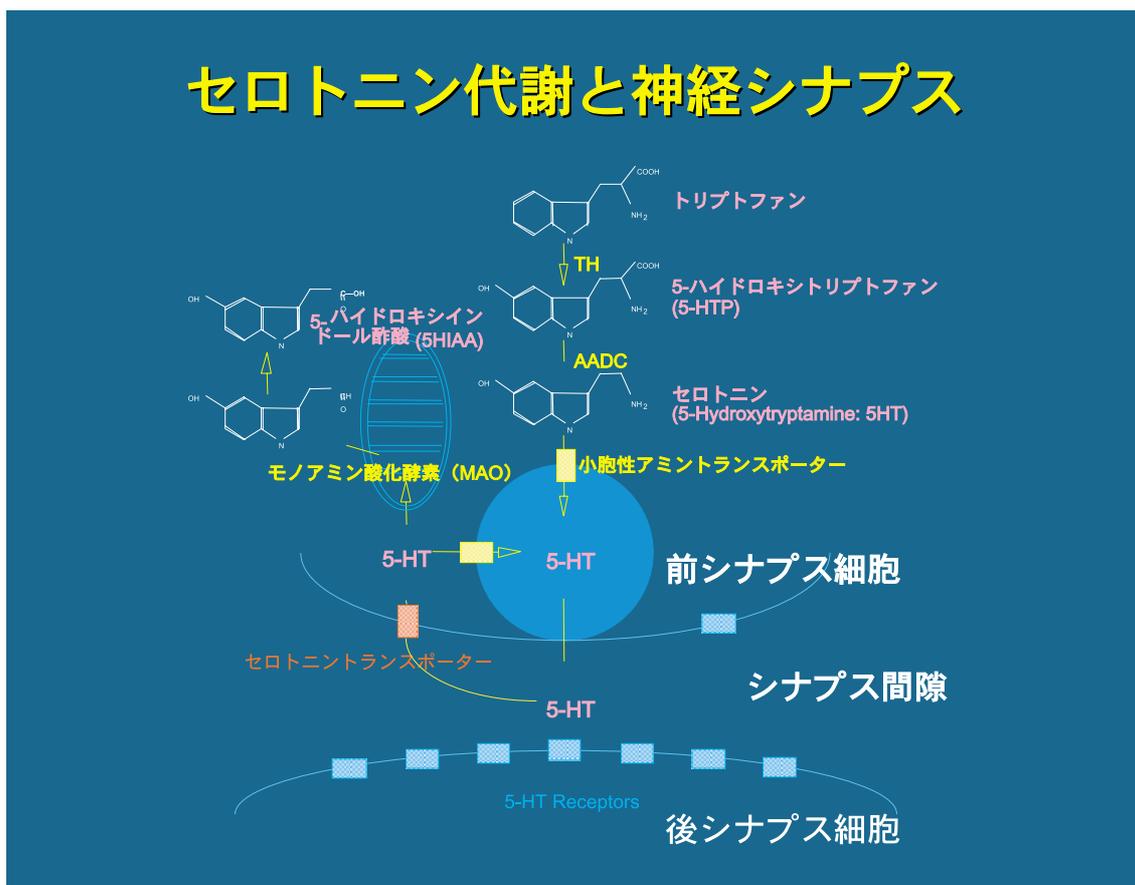


図1 セロトニン神経系 セロトニンは、必須アミノ酸トリプトファンを前駆体として合成され、シナプス小胞に貯えられる。神経刺激によりシナプス間隙に放出されたセロトニンはセロトニントランスポーターにより再取り込みされ、再利用されるか、分解され5-ハイドロキシインドール酢酸となり、その役目を終える。SSRIは、セロトニントランスポーターにのみ結合しその阻害を行う物質である。

させた健康対照群と遺伝子発現量を比較し解析した。セロトニントランスポーターの転写産物 mRNA の定量には、real time PCR 法を用いた。末梢血白血球でのセロトニントランスポーター遺伝子転写産物 mRNA は、うつ病患者群では、健康対照群と比較して、治療開始前には増加しており、抗うつ薬による治療後には健康対象者と同じレベルに低下することを見出した（伊賀ほか、投稿中）。このセロトニントランスポーター遺伝子発現量の変化は、遺伝子の機能性多型とも無関係であることを確認している。また、予備的な段階ではあるものの、末梢血白血球でのセロトニントランスポーター遺伝子の発現量を測定することが、うつ病の状態像の把握や治療効果、再発を予想できる指標となると考えている。

DNA チップを用いたうつ病の解析

うつ病に限らず、「ありふれた病気 common disease」

は、単一の遺伝子ですべてが説明できるわけではなく、疾病理解のためには、多くの遺伝子群や環境因との関連を調べる必要がある。うつ病でも、病態像の解明のために、特定の遺伝子に注目した解析に加え、うつ病に関わる可能性のある多数の遺伝子発現変化を総合的に調べることで状態像の理解が進むものと思われる。中枢神経系で起こる遺伝子発現変化を、直接、脳で調べることはできないが、うつ病では、精神症状に加え、必ず不眠、食思不振、口渇や頭重感、腰痛などの自律神経症状等の身体症状を伴うことから、中枢神経系のみならず全身性の変化を確認することによって、うつ病の病態に迫りうると思われる。これまでうつ病に視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系 (hypothalamus-pituitary-adrenal gland, HPA) が関与することが予想され、HPA 系に注目した研究が行われてきている⁶⁾。実際、HPA 系の反応を見るデキサメサゾン抑制試験やさらに視床下部を加えたデキサメサゾン - CRH 抑制試験は、現在用いる唯一のうつ病の臨

床検査として用いられているが、感度、特異度に問題がある点や患者への負担から、診断法のひとつとしては不十分である。われわれは、うつ病の状態像を把握するために、末梢血白血球で発現する遺伝子変化をまとめてDNAチップで解析し、うつ病治療前、治療後で比較検討することにより、特異的な変化を確認できるのではないかと考え、遺伝子発現の変化についての情報を集積しつつある。この研究は、当教室の大森哲郎、ストレス制御医学の六反一仁、日立製作所ライフサイエンス推進事業部の三者が中心となり現在、進行中である。

うつ病と画像研究

うつ病は、治療により完全に回復することから機能的な精神障害とされ、中枢神経系での非可逆的な変化はないと考えられてきた。しかしながら、近年の画像研究の進歩に伴い、うつ病に罹患する事により脳の形態上の変化が起こることが報告されている。Shelineらは、うつ病患者のMRI所見から、健康対照群と比較して海馬が萎縮していること、また、罹病期間が長くなるにつれ、海馬の大きさが有意に減少することを報告した⁷⁾。また、Frodlらは、すでに初発のうつ病患者での海馬の減少傾向を報告している⁸⁾。徳島大学病院放射線部では、MRスペクトロスコピーによって脳内の物質を検出する方法を開発しており、非侵襲的に生体脳を用いて神経細胞の指標であるN-アセチルアスパラギン酸や神経伝達物質に関わる代謝産物量の測定が行える。この手法を用い、うつ病での形態画像変化の確認に加え、脳内の神経代謝産物を測定することにより直接うつ病の脳変化を検討中である。

一方、PETを用いた研究では、前部帯状回において、うつ状態の時には代謝が低下しており、寛解すると改善し元に戻ることが報告されている⁹⁾。近赤外線スペクトロスコピーは、近赤外線が皮膚や骨を通り抜け、大脳皮質に到達する性質に注目した解析装置で、課題実行中の脳内での血流変化を時間解像度高く調べることができる。そのため、放射能などの侵襲を与えることなく前頭葉などの高次脳機能を測定することができる。この近赤外線スペクトロスコピーを用い、うつ病での状態像に応じた認知機能変化を解析する試みを始めている。

うつ病と女性ホルモン

女性では男性に比較してうつ病の発症率は約2倍と高いことがわかっており、女性ホルモンとうつ病との関連が想定されている。特に黄体期の最後の週にいらいらや不安を呈し、月経が始まると消失する月経前症候群 (premenstrual syndrome, PMS)、黄体期の後半に、著しい抑うつ気分や不安、緊張、怒り、倦怠感などがみられ、月経後1週間はみられない、より重篤な月経前不快気分障害 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD) は、月経に直接関連した精神障害である¹⁰⁾。成年健康女性を対象として性周期と心理状態の変化を調べるために、血中のホルモン濃度の変化と同時に、簡便な心理検査である病院不安抑うつ尺度 (hospital anxiety depression scale, HADS) を行い、月経期、排卵期、黄体期、月経前期の精神症状の有無を検討した。解析対象者が少ないものの、排卵期、月経前期でやや抑うつ傾向を示す (図2)。今後は、PMSやPMDDの症例で解析し、遺伝子

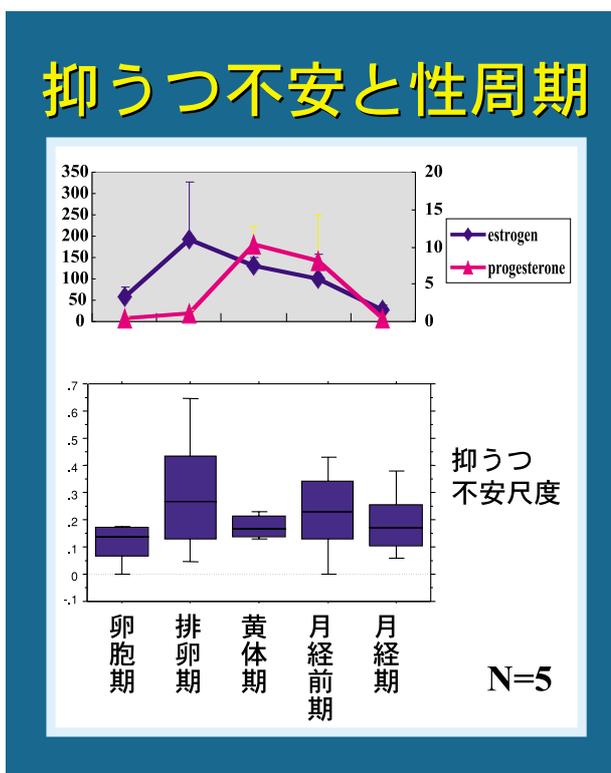


図2 正常性周期と抑うつ不安尺度 5名の成人健康女性の性周期変化とhospital anxiety depression scale (HADS) 総点の変化を示す(±S.D.)。上の図は、性周期によるホルモンの変化を、縦軸(右): progesterone濃度 (ng/ml)、縦軸(左): estradiol濃度 (pg/ml)で示したものを、下の図の縦軸は、HADSを比較しやすいように各人点数の合計を1とおいて再計算したものを示す。

発現変化や画像研究と組み合わせることを予定している。これらの研究に加え、女性ホルモンの退行によって起こる更年期障害とうつ病との関係についても、産婦人科の協力を得て進行中である。

うつ病とパーキンソン病

パーキンソン病は、静止時震戦、固縮、無動、姿勢反射障害を4徴とする神経変性疾患であり、中脳黒質緻密層から線条体に向けて投射するドパミン細胞の減少により起こるとされるが、約半数においてうつ症状を示す¹¹⁾。薬物療法でコントロール不良なパーキンソン病に対して外科療法が行われるが、1995年に開発された深部脳刺激法（deep brain stimulation, DBS）は、ルイ体の神経細胞を電気刺激することにより、その機能を抑制し、症状を改善する方法で、パーキンソン病の予後を著しく改善した¹²⁾。われわれは、脳外科医の協力を得て、パーキンソン病の治療のためDBSを受ける方の治療前後でのうつや不安の検討を行っている。その結果、うつ病と診断できるまでの強い抑うつ症状はないものの、手術後には抑うつ尺度が有意に改善している事を確認している。

おわりに

最近の遺伝学的研究、画像研究の進歩に伴い、うつ病の理解は格段に進みつつある。また、ホルモンや器質的脳疾患を解析することにより、これまでわかっていないうつ病の病態像に近づける可能性がある。われわれは、うつ病を理解し、原因の解明、状態像を把握するために、多角的に検討を行っている（図3）。ひとつずつ事実を積み重ねることにより、将来、研究成果を臨床に還元したい。

謝 辞

研究に参加してくださった患者様およびご協力いただいたご家族に感謝します。本総説で紹介した研究は、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学部門情報統合医学講座精神医学分野および脳外科学分野、プロテオミクス医科学部門生体制御医学講座ストレス制御医学分野、再生修復医歯学部門生体防御腫瘍医学講座病態放射線医学分野、発達予防医歯学部門発生発達医学講座女性医学分野、保健学科放射線技術科学診療放

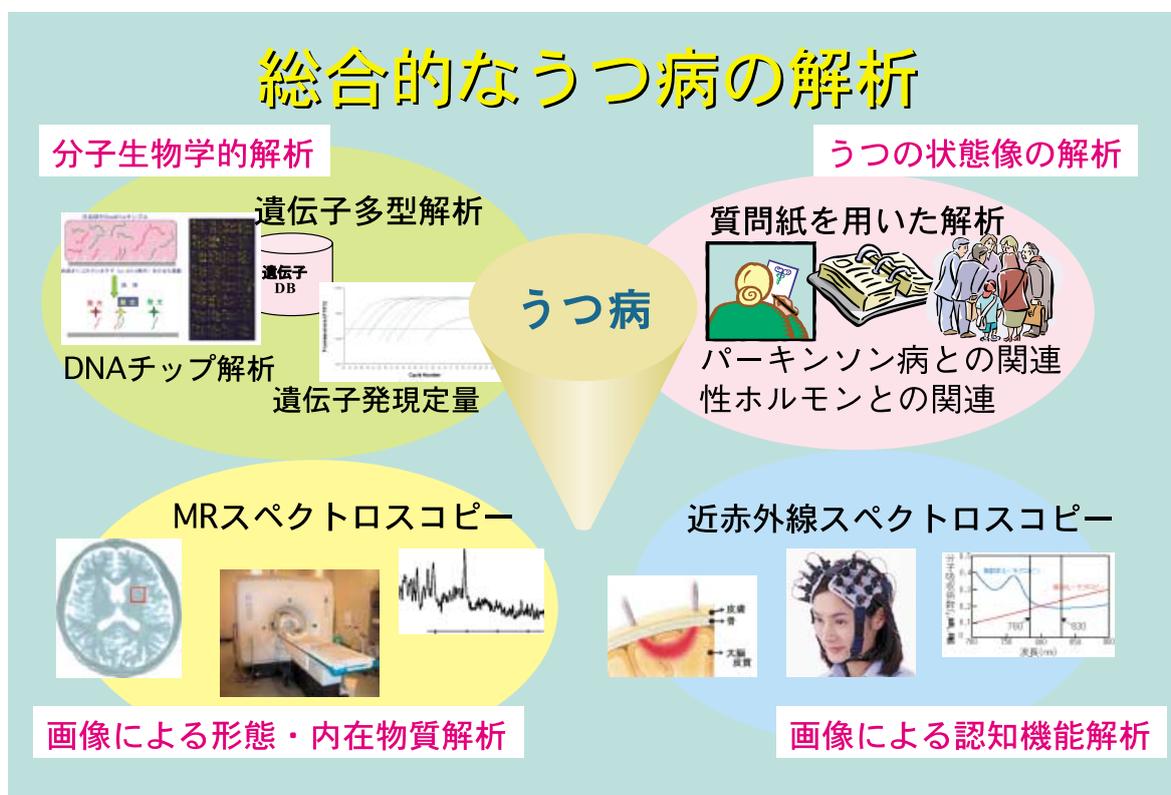


図3 うつ病の解析のための研究の模式図（<http://www.gemedical.co.jp/>、日立メディコホームページを一部改変追加）

射線技術学講座，医療技術短期大学部専攻科助産学特別専攻，鳴門健康保険病院脳神経外科，日立製作所ライフサイエンス推進事業部の協力のもと行われた。また，今回の研究は，文部科学省科学技術振興調整費，文部科学省21世紀 COE プログラム「ストレス制御をめざす栄養科学」，厚生労働科学研究「こころの健康科学研究」事業，科学技術振興機構「脳科学と教育」事業によって補助を受けている。

文 献

- 1 . Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stober, G., *et al.* : Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.*, 66 : 2621 2624 ,1996
- 2 . Ueno, S., Yamauchi, K., Iga, J., Nakamura, M., *et al.* : Serotonin transporter gene in relation to psychiatric disorders. *Recent Research Developments in Dynamical Genetics*. pp185 197 Transworld Research Network, 2004
- 3 . Nakamura, M., Ueno, S., Sano, A. and Tanabe, H. : The human serotonin transporter gene linked polymorphism(5 HTTLPR)shows ten novel allelic variants. *Mol. Psychiat.*, 5 : 32 38 2000
- 4 . Sakai, K., Nakamura, M., Ueno, S., Sano, A., *et al.* : The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions. *Neurosci. Lett.*, 327 : 13 16 2002
- 5 . Lesch, KP., Balling, U., Gross, J., Strauss, K., *et al.* : Organization of the human serotonin transporter gene. *J. Neural Transm. Gen. Sect.*, 95 : 157 162 , 1994
- 6 . Binder, EB., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, GM., *et al.* : Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Genet.*, 36 : 1319 1325 2004
- 7 . Sheline, YI., Sanghavi, M., Mintun, MA., and Gado, MH.: Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J. Neurosci.*, 19 : 5034 ,1999
- 8 . Frodl, T., Meisenzahl, EM., Zetzsche, T., Born, C., *et al.*: Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am. J. Psychiat.*, 159 : 1112 2002
- 9 . Mayberg, H., Depression, II : localization of pathophysiology. *Am. J. Psychiat.*, 159 : 1979 2002
- 10 . The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition(DSM-IV)
- 11 . McDonald, WM., Richard, IH., DeLong, MR. : Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol. Psychiatry.*, 54 : 363 375 2003
- 12 . Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., *et al.* : Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet.*, 345 : 91 95 ,1995

Brain sciences for the understanding of depression

Shu-ichi Ueno

Department of Psychiatry, Course of Integrated Brain Sciences, Medical Informatic, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Depression is a very popular mental disorder that affects about 10% of population throughout life and its prevalence is around 2 to 5%. More than 30,000 people died by suicide per year in Japan and about half of suicides were estimated to be suffered from depression. Although depression is treatable by pharmacotherapy, the diagnosis of depression is still difficult for primary care doctor because there is no reliable marker. We are now trying to find a new marker for depression with molecular biology and brain imaging study. We are also analyzing the mood changes during menstruation cycles and between pre and post operation of deep brain stimulation for Parkinson's disease patients. In this article, I review the strategy for understanding of depression in our department with brain sciences.

Key words : depression, serotonin transporter, DNA chip, magnetic resonance spectroscopy, near infrared spectroscopy, sex hormone, Parkinson's disease

総 説

脳卒中診断の最前線

宇野昌明¹⁾, 西京子¹⁾, 鈴江淳彦¹⁾, 松原俊二¹⁾, 佐藤浩一¹⁾,
永廣信治¹⁾, 森田奈緒美²⁾, 西谷弘²⁾, 原田雅史³⁾

¹⁾徳島大学病院脳神経外科, ²⁾徳島大学病院放射線科, ³⁾徳島大学保健学科診療放射線技術学講座

(平成17年3月22日受付)

(平成17年4月8日受理)

1999年11月より当院に stroke care unit (SCU) を開設して, 24時間体制で急性期脳卒中を受け入れてきた。5年間の急性期脳卒中患者は660名であり, その内訳は脳梗塞370例 (55.6%), 脳出血141例 (21.3%), くも膜下出血97例 (14.7%) であった。入院時にくも膜下出血を疑った患者以外はまず stroke MRI (拡散強調画像: DWI, 灌流強調画像: PWI, T2強調画像, MRA) を施行した。2004年3月からは臨床機3T MRI で stroke MRI を施行し, 短時間でテンソル画像による tractography や MR spectroscopy (MRS) を撮影し, 神経繊維の走行や脳代謝についても診断した。その結果 1) DWI は大脳病変なら発症後1時間たてば小さな病巣 (1 mm³程度) でも描出できた。2) 脳幹病変は発症後3時間以上たてば描出できた。3) DWI/PWI mismatch が50%以上ある主幹動脈閉塞に対して血栓溶解療法が適応となり, 術後の評価も stroke MRI で可能であった。4) 脳出血急性期でも stroke MRI で診断し得た。5) tractography や MRS が脳卒中の予後を予測できる可能性がある, ことがわかった。また急性期脳卒中患者の血中酸化 LDL を測定すると, 脳梗塞患者は発症0-3日にかけて健常者より有意に高く, 特に皮質に病巣がある症例で酸化 LDL は高かった。これらのことより血中酸化 LDL を測定することで脳梗塞の重症度と治療可能域を反映できる可能性を示した。

はじめに

脳卒中は本邦の死亡率の第3位であり, かつ寝たきりの原因の第1位である。脳卒中は特殊疾患であり, その診断と治療は高度の診断機器と専門のスタッフが必要である。それにも関わらず多くの症例は一般の救急施設に搬送され, 必ずしも最先端の診断や治療を受けていない

のが実状であろう。その一つの原因として大学病院を中心とした医育機関が急性期脳卒中患者を受け入れる体制を構築してこなかったことが考えられる。脳卒中のような特殊な疾患は脳卒中専門医が超急性期から診断治療することで, その予後が大きく改善することがヨーロッパを中心に報告されている¹⁾。われわれは国立大学病院としては画期的なシステムとして24時間体制で脳卒中患者を受け入れ診断・治療する stroke care unit (SCU) を1999年11月から開設した²⁾。われわれは近年急速に発達する頭部 MRI を利用して脳卒中超急性期に stroke MRI を施行し, 正確な診断を心がけてきた²⁻⁵⁾。また近年脳梗塞の酸化ストレスの biomarker として, 急性期脳卒中症例の血中酸化 LDL を測定した⁶⁻⁹⁾。これらの結果を基にして, 脳卒中診断の放射線学的, 血中生化学的診断の最前線を報告する。

対象と方法

1999年より当院に stroke care unit (SCU) を開設して, 24時間体制で急性期脳卒中を受け入れてきた²⁻⁵⁾。5年間の急性期脳卒中患者は660名であり, その内訳は脳梗塞370例 (55.6%), 脳出血141例 (21.3%), くも膜下出血97例 (14.7%) であった。

1. SCU の体制と診断方法

脳神経外科を中心に, 救急診療部, 放射線科, 循環器内科, 神経内科, 整形外科, 精神神経科, 麻酔科, 手術部, 放射線部の協力を得て, 急性期脳卒中患者を24時間体制で受け入れた。超急性期の患者は救急外来受診時にまず stroke MRI を施行した。Stroke MRI は放射線科医が24時間体制でチームを組み, diffusion MRI (DWI), perfusion MRI (PWI), T2 MRI, MRA を緊急で施行した。超急性期脳出血に対しても DWI, T2 MRI で診断でき¹⁰⁾,

くも膜下出血を疑った症例のみ最初に緊急 CT を施行した。

2 . Stroke MRI による治療方針の決定

Stroke MRI により以下の条件を満たせば緊急の脳血管撮影を行い、血栓溶解療法を行うことにしている(図1)^{5,11,14)}。DWI で病巣が小さく、かつPWI で大きな血流低下領域がある。すなわちDWI/PWI mismatch が大きい(50%以上ある)、MRA で主幹動脈(内頸動脈, 中大脳動脈水平部, 椎骨脳底動脈)に70%以上の狭窄あるいは閉塞がある、血流再開が発症から6時間以内に可能である。以上の条件を満たす症例はすぐに脳血管撮影を行った。

3 . 3T-MRI の導入

2004年3月からは臨床機3T-MRI でstroke MRI を施行し、短時間でテンソル画像によるtractography やMR spectroscopy(MRS)を撮影し、神経繊維の走行や脳代謝についても診断した。

4 . 血中酸化 LDL の測定

急性期脳卒中患者の血清を採取し、血清中のOxLDL を板部らが開発した酸化 LDL モノクローラ抗体(DLH3)

を用い、抗 ApoB 抗体との sandwich ELISA 法で well wash を利用して半定量的に計測した⁷⁾。またこれらの値と stroke MRI で得られた脳虚血体積の関連性を検討した⁹⁾。

結 果

1) 拡散強調画像による脳虚血巣の診断

DWI では大脳病変なら発症後1時間以上経過した症例では微少な虚血巣(1mm³程度)でも描出できた(図2)。また脳幹病変でも発症後3時間以上たてば描出可能であったが、延髄病変では3時間以内の小梗塞では描出されない症例があり、症状が脳幹病変を疑わせる症例では follow-up のDWI が必要であった¹⁵⁾(図3)。

2) Stroke MRI による治療方針の決定

DWI/PWI mismatch と入院時のNIH stroke score (NIHSS)は逆相関した¹¹⁾。またDWI/PWI mismatch が50%以上ある主幹動脈閉塞に対して動脈内血栓溶解療法を行ったところ、術後出血は以前の症例と比較して激減した。再開通した症例の梗塞を免れた領域をrescued volume

治療方針

✓DWIで半球に広範な hyperintensityを認めるもの

✓DWI/PWI mismatchが50%以下の症例

————→ 保存的療法

✓DWI/PWI mismatchが50%以上ある症例で発症から6時間以内の症例

————→ 動脈内血栓溶解療法
急性期頸動脈内膜剥離術

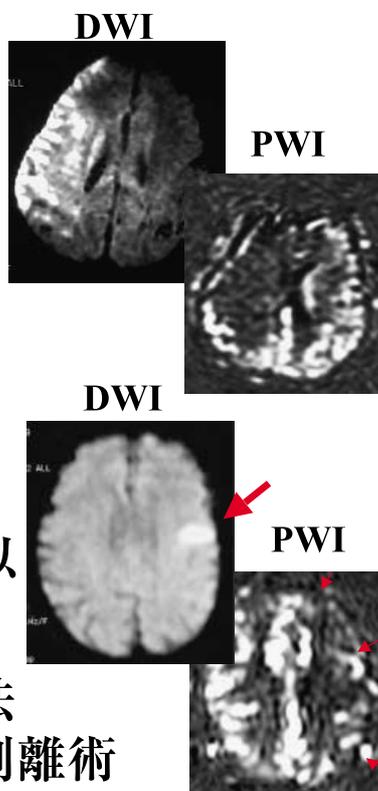


図1 stroke MRI による治療方針の決定

として術後の評価を行ったところ final NIHSS と rescued ratio が逆相関した（助かった領域が多いほど NIHSS は低いスコア）。ゆえに術後の評価も stroke MRI で可能であった¹¹⁾。

3) Stroke MRI による急性期脳出血の診断

患者が片麻痺や意識障害で受診した場合、神経兆候だけでは出血と梗塞との鑑別は不可能である。従来は脳卒

中患者が受診した場合、まず頭部 CT を施行し、脳出血があるかどうかを診断した。しかし、われわれは上記の様な症状で脳卒中が疑われる症例に対して、まず stroke MRI を施行した。9 例の発症後40分から13時間までの脳出血患者に対してまず stroke MRI を施行した。この段階で脳出血患者の DWI は脳虚血と比較して病巣は heterogeneous で血腫周囲には DWI では hypointensity

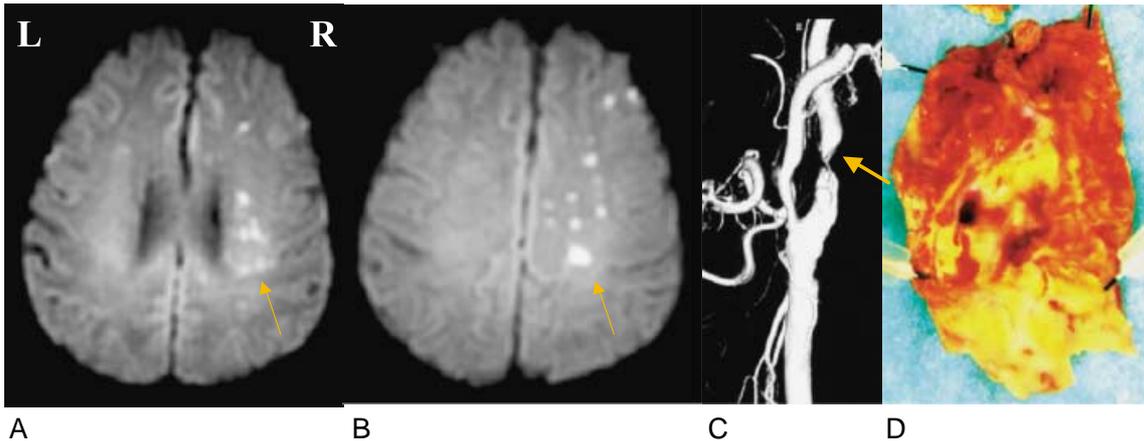


図2 67歳 男性の入院時 stroke MRI

- A, B: 入院時の DWI で左大脳白質に小さな脳梗塞が散在して存在している。この像から artery to artery による脳梗塞が考えられた。
- C: 脳血管撮影(3D-angiography)で頸部頸動脈に重度の狭窄があることが確認できた。
- D: 頸動脈内膜剥離術で頸動脈に潰瘍を伴うアテロームプラークが認められ、それを摘出した。



図3 51歳男性、延髄梗塞の入院時の DWI と follow-up DWI

- A: 発症2時間目の initial DWI .脳幹の梗塞巣ははっきりしない。
- B: 発症19時間目の follow-up DWI では右延髄内側に明らかな虚血巣を示す。
- C: 脳血管撮影では右椎骨動脈の閉塞を認めた。

rim が認められた (図4)。これらの症例は確認のため頭部 CT を施行したところ全例が脳出血であった。この結果からその後すべての症例が stroke MRI で脳出血と診断され、確認の意味での頭部 CT は省略している。

4) MRI による機能的神経診断

3T-MRI が導入されたのち、stroke MRI の測定時間が大幅に短縮され、かつ拡散強調画像を利用し、神経繊維の走行を描出できるようになった (tractography)。こ

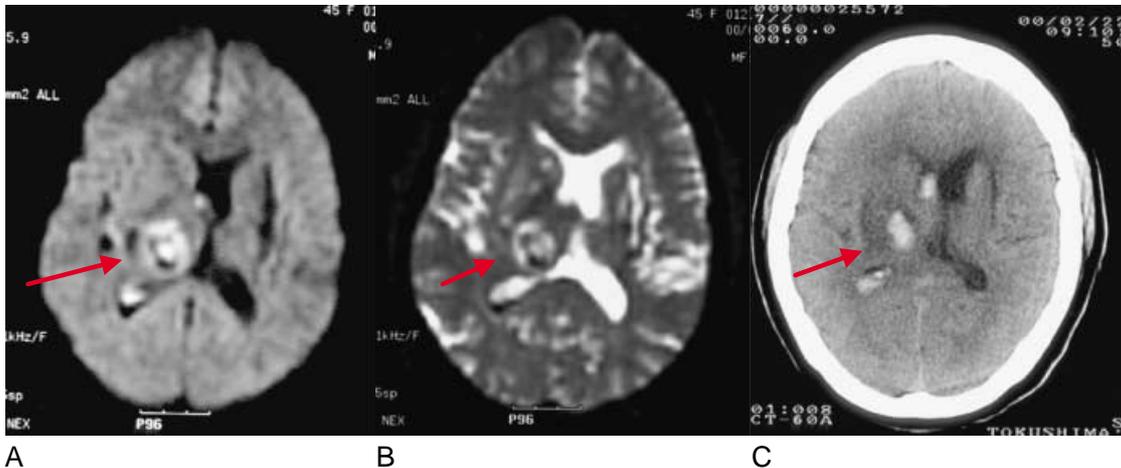


図4 49歳 女性 視床出血の DWI

A, B :
発症 1 時間 20 分後の initial DWI で右視床に heterogenous mass を認める。
C : 引き続き行われた頭部 CT で右視床出血を確認した。

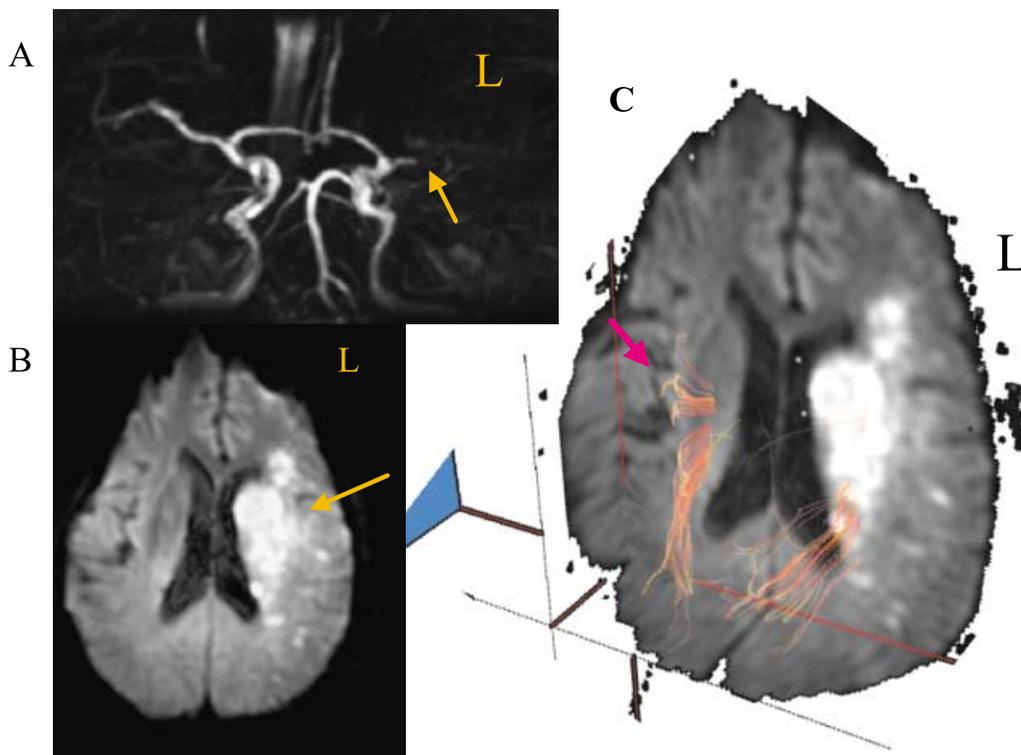


図5 72歳 男性 左中大脳動脈閉塞症例の DWI と tractography

A : 発症 12 時間目の initial MRA で左中大脳動脈水平部の閉塞を認める。
B : 発症 12 時間目の initial DWI では左放線冠に脳虚血巣を認めるが、特に前方部分の intensity が著明である。
C : 同時に施行したテルソン画像による tractography では正常側で認められる前頭葉からの神経繊維 (赤矢印) は病巣側では断裂しているが、放線冠後方部の虚血巣では tract は病巣を貫いている。

れにより脳出血や脳梗塞による神経繊維の断裂が描出でき、予後を推測できる可能性を示した(図5)。また脳の代謝を MRS で短時間で評価でき、未だ脳梗塞に陥っていない領域でも代謝が退化している領域を描出できるようになった(図6)。

4) 血中酸化 LDL の測定

急性期脳卒中患者の血中酸化 LDL を測定すると、脳

梗塞患者は健常者より有意に高く、また脳出血より高い値を示した⁸⁾。特にラクナ梗塞より皮質に病巣を持つ患者の血中酸化 LDL が高かった⁸⁾(図7)。この血中酸化 LDL のピークは発症3日目にかけて認められ、2週間をすぎると base line に復した(図8)。また stroke MRI で DWI/PWI mismatch が大きく、ペナンブラ領域がある症例で血中酸化 LDL は高く、逆に mismatch のない大

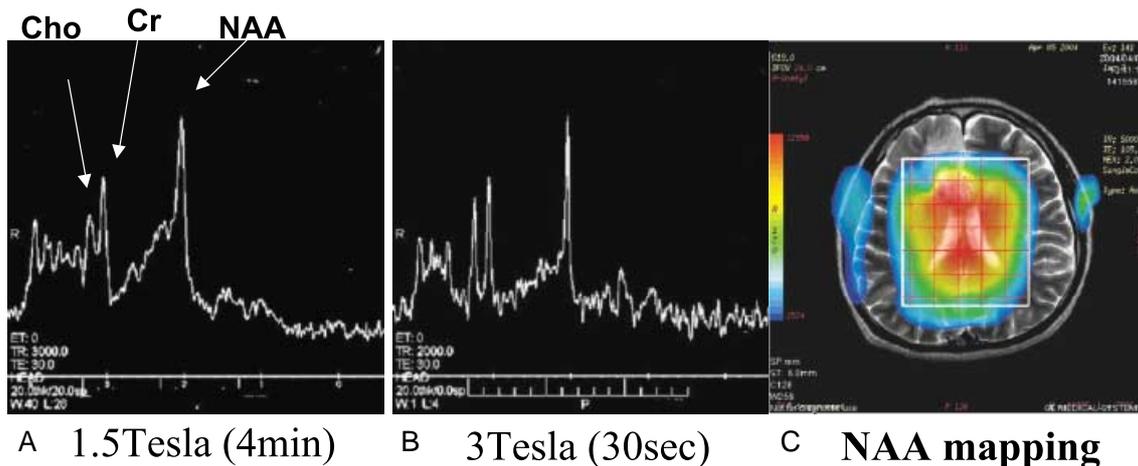


図6 MRSとNAA mapping

A : 1.5T-MRI による MRS では4分の測定時間がかかる。
 B : 3T-MRI では40秒の測定時間でかつ S/N 比がよい MRS が測定できる。
 C : 3T-MRI で spectroscopic imaging (CSI) により NAA を MRI 画像上に mapping ができる。

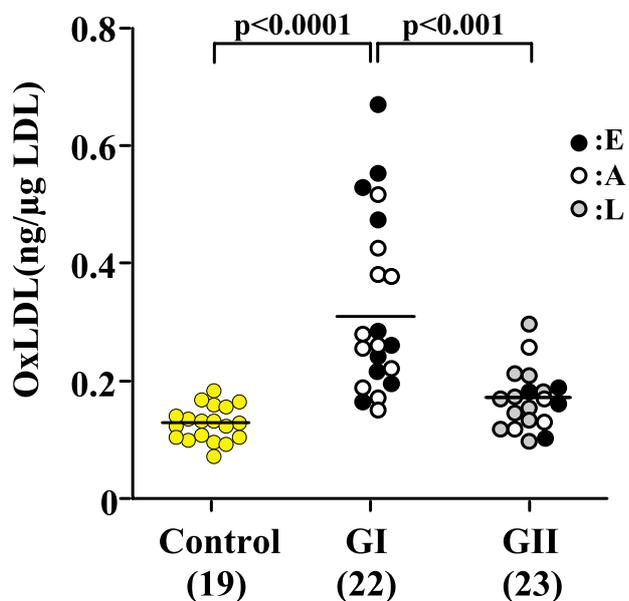


図7 急性期脳梗塞患者の血中 LDL

皮質に梗塞巣を持つ群(GI)はそれ以外の小梗塞群(GII)およびコントロール群の酸化 LDL に比較して有意に高値を示した。
 E : embolic stroke, A : atherosclerotic stroke, L : lacunar stroke

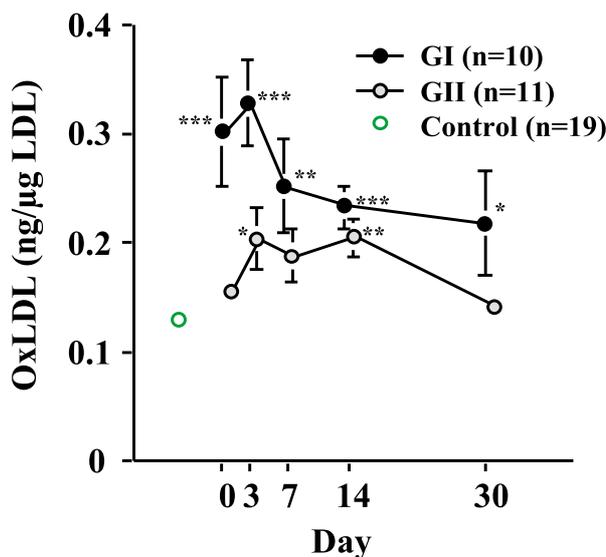


図8 血中酸化 LDL の脳梗塞患者での経時変化

皮質梗塞群(GI)は発症3日目にかけて高値を示し、2週間を過ぎて base line に復した。

梗塞例やラクナ梗塞では低かった⁹⁾。これらのことより血中酸化 LDL を測定することで脳梗塞の重症度と治療可能域を反映できる可能性を示した。

考 察

MRI で拡散強調画像がとれるようになりそれが極短時間で施行できるようになってから、脳卒中の診断は飛躍的に進歩した。当院でも1.5TMRI が導入され、かつ echo planar 法が導入された1997年からは超急性期の脳卒中に stroke MRI で診断してきた。1999年11月からは国立大学では全国に先駆けて SCU を開設し、放射線科の協力ものと24時間体制で stroke MRI が施行できるようになった^{2, 5, 12)}。この結果、当院の脳卒中に対する診断はさらに向上し、これに伴い、適切な治療ができるようになったと確信している。すなわち、それまでは6時間以内の超急性期の脳虚血では症状があってもどの部位に虚血巣があり、またどの血管が閉塞しているかもわからず、画一的な治療法をとらざるを得なかった。また重症の患者には頭部 CT や T₂ MRI で虚血巣がなく、脳血管撮影で主要血管の閉塞を確認した後、血行再建術の適応を決定していた¹⁶⁾。Stroke MRI が導入されてからは大脳皮質の病巣は発症から1時間が経過すれば1 mm³程度の小さな梗塞巣でも描出され、また主幹血管の狭窄、閉塞が瞬時にわかるようになった。また脳血流画像も同時に撮影でき、それによる DWI/PWI mismatch が血行再建術の適応基準として使えるようになった^{11, 13, 14)}。これにより適切な血行再建術が施行できるようになり、術後の出血が激減し、予後が良くなっている。3 T-MRI が導入されてからは、撮影時間が短縮され、tractography や MRS が追加して施行できるようになった。今後はこれらを解析して、症例の予後が initial MRI で予測できる可能性があり、症例を重ねて検討したい。

画像診断は飛躍的に向上したが、脳卒中には心筋虚血の診断に使用している血中 CPK、WBC などの血中バイオマーカーがないのが実状である。もし、入院時の採血で脳卒中の重症度や病型が診断できれば、症例に対する治療法の効果判定や、予後予測に役立つと思われる。酸化 LDL は動脈硬化に關与する重要な物質であるが、最近までは血中では測定できないものと考えられていた。板部らが開発した方法で血中にも血管壁の1 / 1000の濃度で存在することがわかり、心筋虚血例では健常人と比較して有意に上昇していることが報告されていた⁷⁾。わ

れわれは急性期脳梗塞では健常人と比較して有意に血中酸化 LDL が上昇していることを初めて報告し、発症3日目までにそのピークがあることを報告した⁸⁾。またこの上昇は小さなラクナ梗塞より皮質梗塞で高く、DWI/PWI mismatch が高い症例ほど血中酸化 LDL が高いことを示した^{8, 9)}。以上より、放射線学的診断に加えて血中バイオマーカーとしての酸化 LDL が今後脳梗塞の病型診断やその重症度、治療効果の判定に役立つ可能性を示した。

結 語

脳卒中の診断は日々進歩しており、症状が重症度や病型が瞬時に判断ができるようになってきた。Stroke MRI や血中バイオマーカーを駆使して、できるだけ迅速かつ正確な治療ができれば、脳卒中が原因で寝たきりになる率を下げ得ると考えている。

文 献

- 1) Langhorne, P., Williams, BO., Gilchrist, W., Howie K.: Do stroke unit save lives? *Lancet*, 342 : 395-398, 1993
- 2) 宇野昌明, 新野清人, 松原俊二, 佐藤浩一 他: 脳梗塞の急性期治療. - Stroke Care Unit を中心として - . *四国医誌*, 56 : 213-217, 2000
- 3) 宇野昌明, 永廣信治: 脳血管障害の最前線. 医育機関における脳卒中診療 (2) - 外科的立場から - . *医学のあゆみ*, 205 : 864-868, 2003
- 4) 永廣信治, 宇野昌明, 佐藤浩一, 中島教夫 他: Stroke Care Unit における脳卒中の診断と治療. - 国立大学病院での現状と問題点 - . *脳卒中の外科*, 31 : 396-401, 2003
- 5) 宇野昌明, 里見淳一郎, 鈴江淳彦, 中島教夫 他: Stroke MRI による急性期脳虚血の診断と治療. *脳卒中の外科*, 32 : 262-266, 2004
- 6) 宇野昌明, 永廣信治: 頸動脈動脈硬化病巣の分子細胞病態. *分子脳血管病*, 3 : 197-201, 2004
- 7) Itabe, H, Ueda, M., Uno, M., Takano, T.: Measurement of oxidized LDL present in human plasma and atherosclerotic lesions. *International Congress Series*, 1262 : 87-90, 2004
- 8) Uno, M., Kitazato, K., Nishi, K., Itabe, H., *et al.*: Raised

- plasma oxidised LDL in acute cerebral infarction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74 : 312-316, 2003
- 9) Uno, M., Harada, M., Takimoto, O., Kitazato, K.T., *et al.* : Elevation of plasma oxidized LDL in acute stroke patients is associated with ischemic lesions depicted by DWI and prediction of infarct enlargement. *Neurol. Res.*, 27 : 94-102, 2005
- 10) Morita, N., Harada, M., Yoneda, K., Nishitani, H., *et al.* : A characteristic feature of hyperacute hematoma in the human brain measured by diffusion-weighted echo planar images. *Neuroradiology*, 44 : 907-911, 2002
- 11) Uno, M., Harada, M., Yoneda, K., Matsubara, S., *et al.* : Can diffusion-and perfusion-weighted MRI evaluate the efficacy of acute thrombolysis in patients with ICA or MCA occlusion? *Neurosurgery*, 50 : 28-35, 2002
- 12) 宇野昌明, 佐藤浩一, 里見淳一郎, 鈴江淳彦 他 : 急性症候性内頸動脈閉塞の診断と治療 . - Stroke MRI による治療法の決定 - The Mt. Fuji Workshop on CVD, 21 : 81-86, 2003
- 13) Yoneda, K., Harada, M., Morita, N., Nishitani, H., *et al.* : Comparison of FAIR technique with different inversion times and post contrast dynamic perfusion MRI in chronic occlusive cerebrovascular disease. *Magn. Reson. Imaging*, 21 : 701-5, 2003
- 14) Harada, M., Uno, M., Yoneda, K., Hori, A., *et al.* : Correlation between flow-sensitive alternating inversion recovery perfusion imaging with different inversion times and cerebral flow reserve evaluated by single-photon-emission computed tomography. *Neuroradiology*, 46 : 649-654, 2004
- 15) Toi, H., Uno, M., Harada, M., Yoneda, K., *et al.* : Diagnosis of Acute Brainstem Infarction Using Diffusion-Weighted MRI. *Neuroradiology*, 45 : 352-356, 2003
- 16) Uno, M., Hamazaki, F., Kohno, T., Sebe, A., *et al.* : Combined therapeutic approach of intra-arterial thrombolysis and carotid endarterectomy in selected patients presenting with acute thrombotic carotid occlusion. *J. Vasc. Surg.*, 34 : 532-540, 2001

Diagnosis of acute stroke by MRI and biomarker

Masaaki Uno¹⁾, Koichi Satoh¹⁾, Shunji Matsubara¹⁾, Atsuhiko Suzue¹⁾, Kyoko Nishi¹⁾, Shinji Nagahiro¹⁾, Naomi Morita²⁾, Hiroshi Nishitani²⁾, and Masafumi Harada³⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, and ²⁾Department of Radiology, Tokushima University Hospital, and ³⁾Department of Radiologic Technology, School of Health Science, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Stroke Care Unit (SCU) in Tokushima University Hospital has been opened since November 1999. Patients with acute stroke in SCU were diagnosed by stroke MRI and biomarker immediately after their admission. Diffusion MRI could diagnose the ultra-acute ischemic and hemorrhagic lesion except brainstem ischemic lesion within 3 hrs after onset. Diffusion-Perfusion mismatch was useful to indicate intra-arterial thrombolytic therapy. 3T-MRI was introduced since March 2004 and it can measure functional MR spectroscopy and tractography more quickly compared to 1.5T-MRI.

Plasma oxidized LDL in patients with acute cerebral infarction was significantly higher than that in healthy control and it became peak level during 3-5 day after stroke onset.

In conclusion, stroke MRI and plasma oxidized LDL are useful diagnostic tools for acute stroke.

Key words : stroke, MRI, oxidized LDL

総 説

脊髄小脳変性症の遺伝子異常

和 泉 唯 信

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部感知情報医学講座神経情報医学分野

(平成17年3月31日受付)

(平成17年4月8日受理)

はじめに

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration: SCD) は小脳性または脊髄性の運動失調を中核症状とし、それ以外の多彩な症状を呈する神経変性疾患である。臨床症状と遺伝性の有無で臨床病型を鑑別していく。近年、遺伝性 SCD の原因遺伝子が続々と同定され臨床診断がより確実なものになってきた。

1. SCD の臨床像

SCD は小脳性または脊髄性の運動失調を中核症状とする。日本人の SCD 患者では小脳性運動失調を示すものがほとんどである。欧米に多い病型である Friedreich 失調症は脊髄性運動失調を認める。運動失調以外の症状としては、錐体外路症状、自律神経症状、錐体路症状、精神症状、不随意運動、その他、が挙げられる。遺伝形式としては常染色体性優性遺伝と常染色体性劣性遺伝がほとんどである。日本では常染色体性優性遺伝を示す病型が多いが、Friedreich 失調症は常染色体性劣性遺伝形式である。臨床症状の組み合わせと遺伝性の有無で臨床病型を鑑別していく。臨床症状は多岐にわたるので、運動失調のみと運動失調 + α でわけるのが実際上便利である (図 1)。

遺伝歴なし 小脳症状のみ	遺伝歴なし 小脳症状 + α
遺伝歴あり 小脳症状のみ	遺伝歴あり 小脳症状 + α

図 1 脊髄小脳変性症 (SCD) の臨床病型

日本ではこのカテゴリーで示せば、 α は皮質小脳萎縮症が多い。 β , γ はそれぞれ多系統萎縮症, SCA6, SCA3が多い。

2. SCD の原因遺伝子

遺伝性 SCD は SCA (spinocerebellar ataxia) 1, 2, 3, などと表記される。原因遺伝子座が判明した順に番号がつけられている。現在 SCA26まで判明している。このうち、SCA3は Machado-Joseph 病という病名もある。また、日本に多い病型である歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubral-pallidoluysian atrophy: DRPLA) や上述の Friedreich 失調症などには SCA 番号はない。以下に原因遺伝子が同定されている遺伝性 SCD の主なものについて述べる。

A) CAG リPEATの異常伸長によるもの (ポリグルタミン病)

SCA1 (第6染色体短腕), SCA2 (第12染色体長腕), SCA3 (第14染色体長腕), SCA7 (第3染色体短腕), SCA12 (第5染色体長腕), SCA17 (第6染色体長腕), DRPLA (第12染色体短腕) など多くの病型がこの形式を示す。それぞれ遺伝子座は異なるにせよ CAG リPEATの異常伸長によって発症する。世代を経るごとに若年化し重症化する表現促進現象 (anticipation) がみられるが、異常伸長した CAG リPEAT数が大きいほど若年化し重症化する傾向にある。異常伸長した CAG リPEATは不安定で遺伝する過程で増減する。なお、異常伸長した CAG リPEAT数の疾患域は病型によって異なる (例えば、SCA1は40以上, SCA2は34以上, SCA3は56以上)。これらの CAG リPEATはグルタミンの連なったポリグルタミン鎖に翻訳され、神経病理学的には神経細胞の核内に異常伸長したポリグルタミン鎖を含む原因蛋白からなりユビキチン化された封入体が存在する。

B) CAG リPEATの異常伸長によるもの (SCA6)

SCA6は第19染色体短腕に存在する Ca チャネル遺伝子 (CACNA1A) の C 末近くの CAG リPEATの異常伸長によって発症する。CAG リPEAT数が20以上で発症し上

記 A) 群と比べてその疾患域が小さいのと Ca チャネルの機能異常で発症すると考えられているのが特徴である。また, CAG リピート数が大きいほど若年化し重症化する傾向は A) 群ほどはつきりしない。なお, *CACNA1A* の点変異や欠失によって家族性片麻痺性片頭痛や反復発作性失調症 2 型が生じるが, いずれも小脳障害を伴う。

C) 常染色体性優性遺伝形式で CAG リピートの異常伸長が原因でないもの

SCA8 の遺伝子は第 13 染色体長腕に存在する。筋強直性ジストロフィーと同様に非翻訳領域での CTA/CTG リピート (主には CTG リピート) の異常伸長によって発症する。しかし, このリピート伸長は健常者およびその他の疾患 (家族性本態性振戦, パーキンソン病, 境界型人格障害, うつ病など) でも認められその病的意義に疑問が呈された。われわれは日本人の SCD 患者, パーキンソン病患者, アルツハイマー病患者, および健常者において SCA8 CTA/CTG リピートを測定した。その結果, SCA8 CTA/CTG リピートの異常伸長が SCD 患者で有意に多いことを示し, その病的意義として以下の可能性を示した¹⁾。1) 85 CTA/CTG 399 の範囲の伸長が病的意義をもつ。CTA/CTG > 400 のような極めて大きい伸長の場合は Fragile X 症候群と同様に発症しない。2) おそらくカルシウムチャンネルに影響して SCD を発症させる。3) 別の遺伝性 SCD である SCA6 患者でも伸長してその臨床症状を重症化させる。SCA8 の臨床型は, 精神発達遅滞を伴う若年発症型と SCA6 に臨床像が類似している成人発症型に大別される。成人発症型でもうつ病や認知症などを伴うことがある。

SCA10 は, その他の SCA の多くがトリプレットリピートの異常伸長が原因であるのに, 第 22 染色体長腕にある原因遺伝子での ATTCT 繰り返し配列の異常伸長が原因となる。

SCA14 はリピートの異常伸長が原因ではなく, 第 19 染色体長腕にある protein kinase C gamma 遺伝子の点変異で発症する。

D) 常染色体性劣性遺伝形式のもの

フリードライヒ失調症は第 9 染色体長腕に存在する原因遺伝子内の GAA リピートの異常伸長によって発症する劣性遺伝疾患である。現在までのところ, わが国ではフリードライヒ失調症と臨床診断された患者でこの GAA リピートの異常伸長を認めた報告例は存在しない。

フリードライヒ失調症の variant である低アルブミン血症と眼球運動失行を伴う早発性失調症およびビタミン E

単独欠乏性失調症は, それぞれ第 9 染色体短腕にある HIT superfamily gene および第 8 染色体長腕に存在する α トコフェロール転移蛋白遺伝子の変異により発症する。これら 2 型は日本人でも認められる。

3. 日本および徳島での病型

われわれは, 日本において SCD の疫学調査を行い報告した²⁾。日本で最も多い遺伝性 SCD は SCA3 で SCA6 がこれに次ぐ。図 1 のカテゴリーで示せば, ①では皮質小脳萎縮症が多い。以下, ②, ③ではそれぞれ多系統萎縮症 (そのうちオリブ橋小脳萎縮症), SCA6, SCA3 が多い。SCD 病型の分布は地域的な偏りが見られる (図 2)。

また, 徳島大学病院神経内科に 2000 年 12 月から 2004 年 12 月までに外来受診した SCD 患者 65 名に対しても病型分類を行った。結果は, 遺伝性 21 名で非遺伝性 44 名であった。遺伝性では SCA6 (9 名: 7 名が徳島県出身), SCA3 (5 名: 3 名が徳島県出身), DRPLA (4 名: 3 名が徳島県出身) が多く, 既知の遺伝子異常を認めないものが 2 家系 3 名存在した。非遺伝性では多系統萎縮症が大半であった。

4. SCD 遺伝子診断における注意

上記のように遺伝性 SCD の原因遺伝子が続々と解明されるのに伴い確定診断を遺伝子診断によってなされるケースが多くなっている。しかし, その全部をスクリーニング的に遺伝子診断するのは医療経済上非効率的である。当然のことながら臨床症状から病型の見当をつけ予測されるタイプの遺伝子診断を行う。そのためには症状および画像所見の中で特徴的な部分に注目することが参考になる (例えば, DRPLA のミオクローヌステんかんや MRI におけるびまん性白質病変³⁾)。

遺伝子診断の結果と臨床症状が著しく異なる時はその遺伝子診断の結果を再考する必要がある。SCA1 の CAG リピートは正常域では CAT の介在が存在し, 逆に疾患域まで伸長した場合には CAT の介在が存在せず純粋な CAG リピートになる。通常の遺伝子診断は PCR 法で行い, 結果は CAG/CAT リピート数の総和で表現されている。CAG/CAT リピート数の総和が疾患域に達している場合は CAT の介在なしの純粋な CAG リピートであることを前提にしている場合が多いので注意を要する。

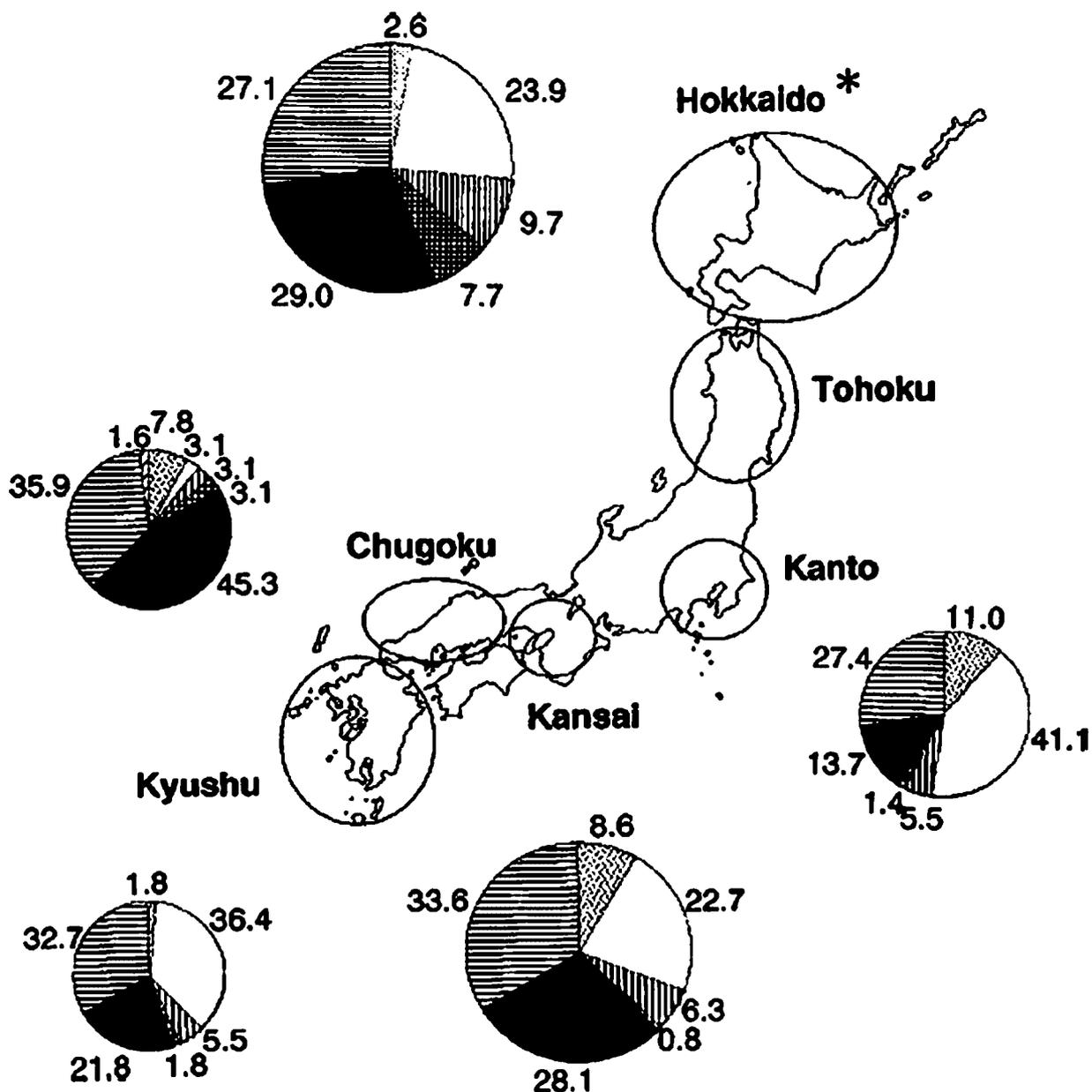


図2 脊髄小脳変性症の病型の地域差(文献2)より引用)

SCA1は縦線, SCA2は縞模様, SCA6は黒塗り, SCA17は斜線, SCA3は白塗り, DRPLAは点線, 上記以外の病型は横線で示す。数字は各型の占有率(%)を示す。但し, 文献2)は東北地方のデータはない。

実際、疾患域まで異常伸長した CAG リピートにおいても CAT の存在が存在することもある。その場合はその CAG/CAT リピートが病的意義をもつと考えられる場合⁴⁾と、病的意義なしと考えられる場合⁵⁾が報告されている。このような場合には、患者ごとに CAG/CAT リピートと臨床症状を吟味し病的意義を推定しなければならない。

5. おわりに

1990年代は続々と SCD の原因遺伝子が判明しその病態がかなり明らかになり診断もより確実なものになった。21世紀になってから CAG リピート病の動物モデルに対する有効な治療法が報告され始め、今後はさらに臨床応用が期待されている。

文 献

- 1) Izumi, Y., Maruyama, H., Oda, M., Morino, H., *et al.* : *SCA8* repeat expansion : large CTA/CTG repeat alleles are more common in ataxic patients, including those with SCA6. *Am. J. Hum. Genet.*, 72 : 704-709, 2003
- 2) Maruyama, H., Izumi, Y., Morino, H., Oda, M., *et al.* : Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia : a study of 1286 Japanese patients. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 114 : 578-583, 2002
- 3) 和泉唯信, 梶龍兒, 原田雅史, 西中和人 他 : 意識消失を繰り返しびまん性の白質病変を認める初老男性 . *脳神経外科速報* , 14 : 435-437, 2004
- 4) Matsuyama, Z., Izumi, Y., Kameyama, M., Kawakami, H., *et al.* : The effect of CAG trinucleotide interruptions on the age at onset of spinocerebellar ataxia type 1. *J. Med. Genet.*, 36 : 546-548, 1999
- 5) Quan, F., Janas, J., Popovich, B.W. : A novel CAG repeat configuration in the *SCA1* gene : Implications for the molecular diagnostics of spinocerebellar ataxia type 1. *Hum. Mol. Genet.*, 4 : 2411-2413, 1995

Genetic abnormalities in spinocerebellar degeneration***Yuishin Izumi****Department of Clinical Neurology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Spinocerebellar degeneration (SCD) is a neurodegenerative disorder. The cardinal signs of SCD include cerebellar and spinal ataxia, extrapyramidal signs, dysautonomia, pyramidal signs, mental signs, involuntary movement. In Japan, about 30% of SCA cases are hereditary in nature. Recently, several forms of inherited SCD have been reported, and can be divided into four groups, three of which show autosomal dominant inheritance. Group I : This group is caused by expansion of CAG repeats encoding polyglutamine stretches, and includes SCA1, 2, 3 (Machado-Joseph disease), SCA7, SCA12, dentatorubral-pallidoluysian atrophy. The number of CAG repeats correlates with the age at onset and severity of symptoms. The expanded CAG repeats become unstable during parent-offspring transmission. Group II (SCA6) : This is caused by a mutation involving mild expansion of CAG repeats in the gene encoding the voltage-dependent Ca channel alpha 1A subunit (*CACNA1A*). The pathogenic CAG repeats are fewer than in Group I and stable during parent-offspring transmission. Group III : This group is not caused by expansion of CAG repeats, and includes SCA8 (CTG expansion), SCA10 (ATTCT expansion) and SCA14 (point mutation). Group IV : This group shows autosomal recessive inheritance, and includes Friedreich's ataxia, early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypalbuminemia, and ataxia with isolated vitamin E deficiency.

Key words : SCD, SCA, CAG, Ca channel

総説

脊髄におけるプロスタグランジン

山本 登志子

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部情報統合医学講座形態情報医学分野

(平成17年3月31日受付)

(平成17年4月8日受理)

プロスタグランジンは脊髄において、痛覚誘発に関与する。中でも、プロスタグランジン E₂ と F_{2α} がアロディニア、プロスタグランジン D₂ と E₂ が痛覚過敏反応をそれぞれ誘導することが知られている。本稿では、脊髄痛覚反応に対するプロスタグランジンの関与についてのこれまでの報告と、アロディニアに関与するとされるプロスタグランジン F_{2α} を合成する酵素について、最近得られた所見を中心に紹介する。

はじめに

アスピリンに代表される非ステロイド性抗炎症薬は、解熱鎮痛作用に加えて、抗炎症、抗血栓、抗腫瘍などの作用を有することが知られている。一方で、その副作用として、胃腸障害や腎機能低下などがあげられる。これらの薬理作用は、非ステロイド性抗炎症薬によってプロスタグランジン(PG)の合成が阻害されることに起因する。PGの合成系では、図1で示すように、まず細胞膜よりホスホリパーゼ A₂(PLA₂)によって切り出されたアラキドン酸から、シクロオキシゲナーゼ(COX)の触媒で、PGG₂を経てPG合成の共通基質であるPGH₂が産生される。このPGH₂に特異的なPG合成酵素が働くことにより、組織や細胞の局所においてPGD₂、PGE₂、PGF_{2α}、PGI₂、TXA₂などが合成される。このようなアラキドン酸の代謝に始まるPG合成系において、非ステロイド性抗炎症薬は初発酵素のCOXを阻害する。合成されたPGのうち、脊髄痛覚反応に関与するのはPGD₂、PGE₂、PGF_{2α}である。PGD₂とPGE₂は侵害性刺激に対する閾値が低下する痛覚過敏反応を惹起し、PGE₂とPGF_{2α}は本来痛みを感じない非侵害性刺激による痛覚であるアロディニアを誘発する。

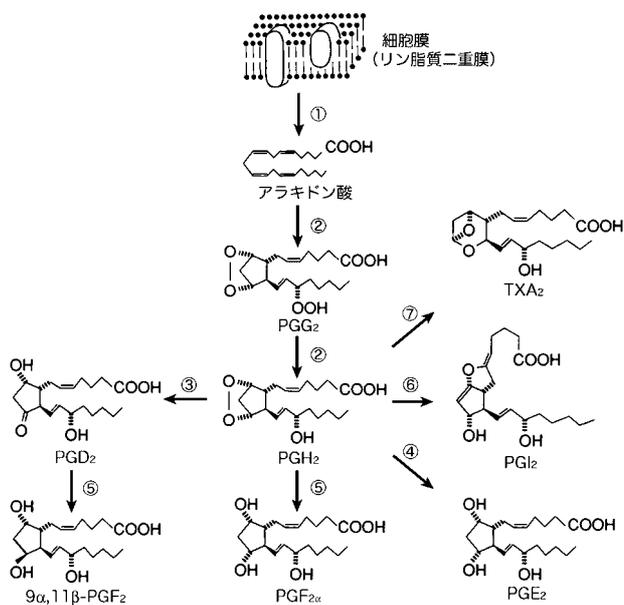


図1 プロスタグランジンの生合成経路

ホスホリパーゼ A₂(PLA₂) シクロオキシゲナーゼ(COX) プロスタグランジン D 合成酵素(PGDs) プロスタグランジン E 合成酵素(PGES) プロスタグランジン F 合成酵素(PGFS) プロスタグランジン I 合成酵素(PGIS) トロンボキサン合成酵素(TXS)

1. 脊髄痛覚反応と PG

脊髄痛覚反応に関与する PG については、南、伊藤のグループによって多くの報告がなされている^{1,2)}。脊髄中心管腔内投与した際に、PGE₂は痛覚過敏反応とアロディニアを誘発し³⁾、PGF_{2α}はアロディニアのみ⁴⁾、PGD₂は痛覚過敏反応のみを惹起する⁵⁾。PGE₂が痛覚過敏反応とアロディニアの両方に関与するのは、PGE₂の受容体にサブタイプ(EP1~4)が存在することによるものと考えられる⁶⁾。また、PGE₂のアロディニア誘発において、微量のフェムトグラム(fg)レベルのPGD₂が必要であり、一方でピコグラム(pg)レベルのPGD₂はPGE₂の

アロディニアを抑制する^{5,7)}。しかしながら、PGF_{2α}のアロディニア誘発に、PGD₂は関与しない⁵⁾。PGE₂とPGF_{2α}のアロディニア誘発においては、いずれもグルタミン酸が関与し、それぞれNMDA受容体のε1とε4が関わる^{8,9)}。その他にも、PGE₂とPGF_{2α}のアロディニアでは、カプサイシンやモルヒネに対する感受性の違いから、誘発機構が異なることが考えられる。

アロディニアに関わるPGのうち、特にPGF_{2α}を合成する酵素について私達が得た知見を次に紹介する。

2. PGF合成酵素の酵素学的な性質

生体内において、PGF₂には立体構造上9位と11位の水酸基がα位のPGF_{2α}と、11位の水酸基がβ位の9α,11βPGF₂の2つの立体異性体が存在する(図1)。これら2つのPGF₂を生合成する酵素がPGF合成酵素である。PGF合成酵素はNADPHを補酵素として、その還元反応によりPGH₂からPGF_{2α}と、PGD₂から9α,11βPGF₂への2つの反応を、別々の活性部位で同時に触媒する多機能酵素である^{10,11)}。PGF合成酵素には、少なくとも2つのアイソザイムPGFS (lung-type)とPGFS (liver-type)が存在する^{10,13)}。酵素学的に、これら2つのアイソザイムは、PGD₂に対する基質親和性と塩素イオンに対する感受性が異なる^{12,13)}。PGFSとPGFSのPGD₂に対するKm値は、それぞれ120μMと10μMで、PGFSの方がPGD₂に対する基質親和性が高い。また、いずれのアイソザイムも、その一次構造や酵素学的な特性などからアルド・ケト還元酵素群に属し、広い基質親和性を示す。PGF合成酵素は天然物質中ではPGを最も良い基質とするが、構造上ステロイド代謝のジヒドロテストステロンやジヒドロプロゲステロンを基質にする可能性もある。PGF合成酵素が生体内においてどのような触媒反応を行い、生理作用に関与するのかを明らかにするためには、酵素学的な解析に加えて、局所における発現細胞の同定や酵素連関を明らかにすることが必要と考えられる。

3. 脊髄におけるPGF合成酵素の局在

脊髄におけるPGF合成酵素アイソザイムの生理的役割を明らかにするために、PGFSとPGFSのそれぞれに特異的な抗体を用いて、免疫組織化学的に各アイソザイムの発現細胞を同定した^{14,15)}。

(1) PGFS (図2)

PGFSの脊髄における分布を調べると、灰白質全体に免疫陽性反応が観察されたが、特に後角付近の第Ⅰ層と前角部分の第Ⅱ層で強く発現していた。発現細胞の詳細を調べたところ、PGFSは神経細胞体と樹状突起に存在し、樹状突起により強く発現していた。神経細胞体と樹状突起のマーカーであるmicrotubule-associated protein(MAP)2との二重染色では、PGFSがほぼ全てのMAP2陽性細胞に共存することを確認した。神経要素以外には、血管内皮細胞にも存在した。いずれの陽性細胞においても、PGFSは細胞質に発現していた。最近得られた所見では、PGF₂の特異的な受容体FPも神経細胞体と樹状突起に存在しており、特に樹状突起で強い発現が観察され、PGFSとの共存が確認された。また、FPの脊髄における分布では、灰白質の後角第Ⅰ層に強く発現しており、これは、村谷らの報告した薬理学的な実験結果とも一致する¹⁶⁾。これらのことから、神経細胞体と樹状突起に発現するPGFSは、主としてPGF_{2α}の生合成に働き、産生されたPGF_{2α}がオートクライン反応でFPに結合することによって、情報受容に関与していると考えられる。

(2) PGFS (図3)

PGD₂に親和性の高い、もう一つのアイソザイムであるPGFSについても、同様の方法で局在を解析した。PGFSはPGFSで観察されたような神経要素には発現が認められず、特に第Ⅹ層の中心管周囲で、放射状に突起を伸展させる細胞に存在した。その発現細胞を同定するために、vimentinとの免疫二重染色を行ったところ、PGFSは上衣細胞とタニサイトに存在することが分かった。それ以外には、PGFSと同様に血管内皮細胞にも存在した。特に、第Ⅹ層では陽性細胞から伸びる突起の部位で強く発現しており、その陽性の突起が陽性の血管壁へに接している像も一部観察された。PGFSの細胞内局在は、PGFS同様に細胞質であった。上衣細胞やタニサイトにおけるPGFSはFPとの共存を示さなかった。しかしながら、中心管腔を満たす脳脊髄液中にはPGFSの基質の一つであるPGD₂が非常に多く存在する。PGD₂は脳脊髄液中に分泌され、睡眠を誘発することが知られている。PGFSは、特にPGD₂に対する基質親和性の高い酵素で、中心管周囲においてPGD₂の代謝に積極的に働くのかもかもしれない。形態学上も、上衣細胞間の脳脊髄液の流入は容易で、上衣下層のタニサ

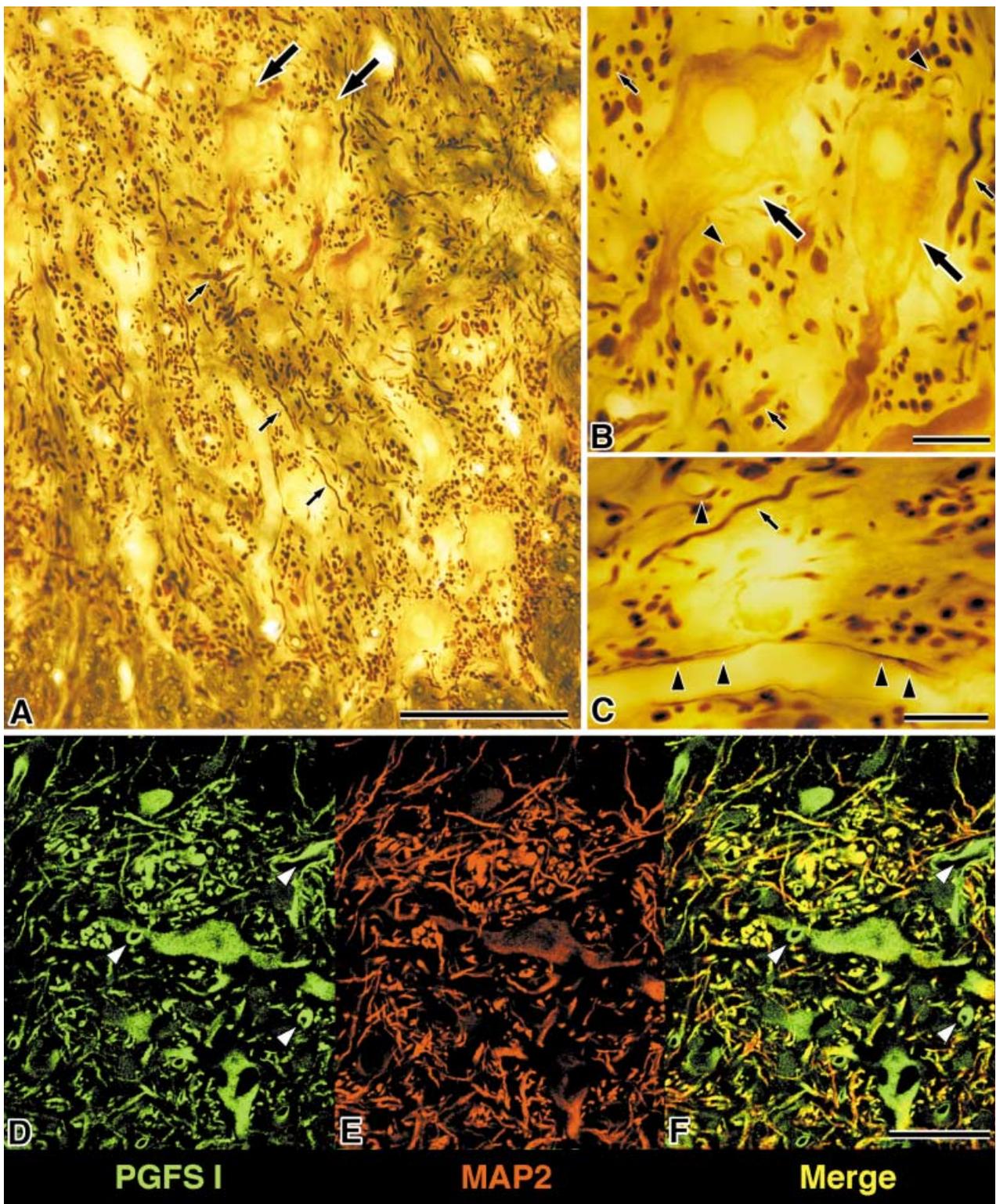


図2 脊髄におけるPGFS の免疫組織化学

PGFS の特異抗体を用いたDAB単染色像(A C)と、MAP2との蛍光二重染色像(D F)を示す。脊髄前角部分の弱拡大像(A)と強拡大像(B)で、PGFS 陽性の神経細胞体(大矢印)と樹状突起(小矢印)が観察される。また、それ以外にもPGFS 陽性の血管内皮細胞()が観察される。蛍光二重染色では、PGFS はMAP2陽性の神経細胞体と樹状突起に局在し(F黄色)、PGFS のみの陽性反応部位は血管内皮細胞(D, Fの)であることが確認できる。それぞれのスケールバーの長さは、A 100 μ m, B, C 20 μ m, D-F 50 μ mを示す。

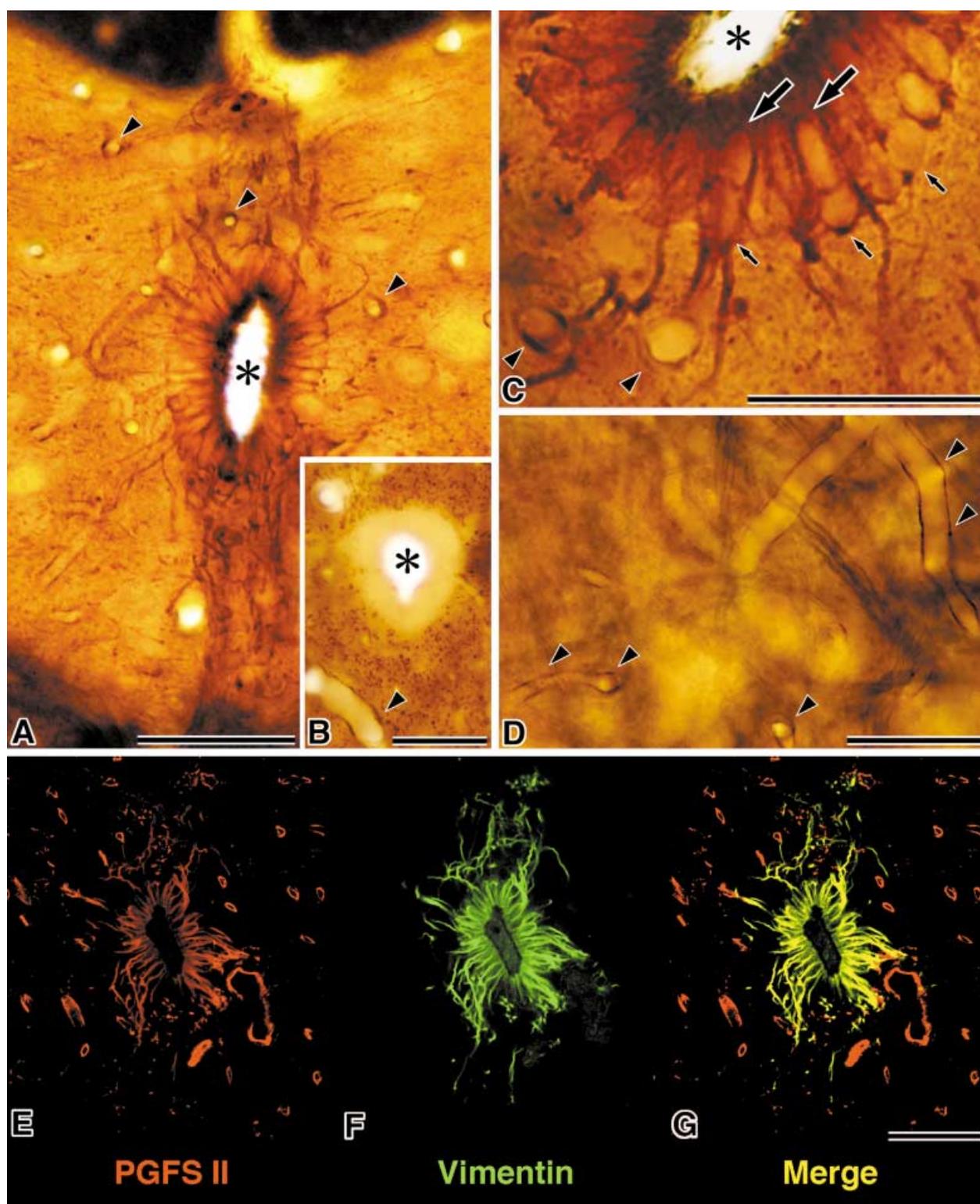


図3 脊髄におけるPGFS の免疫組織化学

PGFS の特異抗体を用いたDAB単染色像(A,C,D)と、vimentinとの蛍光二重染色像(E,G)を示す。脊髄中心管周囲第X層の弱拡大像でPGFS (A)とPGFS (B)の染色像を比較すると、両者の局在性は大きく異なり、PGFS は中心管(*)周囲の細胞体とそこから伸びる突起、血管壁()に強い陽性反応が観察される。一方、PGFS で観察されるような神経要素には陽性反応が見られない。中心管周囲の強拡大像(C)で、PGFS 陽性の上皮細胞(大矢印)とタニサイト(小矢印)が観察される。また、PGFS 陽性細胞から伸びる突起が、陽性の血管壁()に接している様子も観察される。それ以外に、大小の血管の内皮細胞にもPGFS の陽性反応が観察される(D)。蛍光二重染色では、PGFS がvimentin陽性の上皮細胞とタニサイトに局在することが確認される(G黄色)。PGFS のみの陽性反応部位は血管内皮細胞である。それぞれのスケールバーの長さは、A, B, E, G 100 μ m, C, D 50 μ mを示す。

イトの突起が血管壁に達することが知られており、酵素学的な性質と形態学的な特異性から、PGFS は中心管と血管を結ぶ液性成分の調節に関与することが考えられる。

おわりに

PGF_{2α} を合成する酵素である PGFS のアイソザイムの形態学的な解析から、脊髄における各アイソザイムの役割の違いが示唆された。さらに、FP の形態学的な観察結果をあわせて考察すると、神経要素に存在する PGFS によって生合成された PGF_{2α} が FP に結合し、アロディニアに関与すると思われる。また、PGFS 以外に脊髄痛覚誘発に関与する PG 合成酵素には、PGE 合成酵素 (PGES) や PGD 合成酵素 (PGDS) がある。現在のところ、前者には 3 つのアイソザイム、後者には 2 つのアイソザイムの存在が知られており、合成される PGE₂ と PGD₂ にはそれぞれ 4 つと 1 つの受容体が分かっている。今後、各々のアイソザイムや受容体についての形態学的、生理学的、生化学的な解析から、PG の脊髄痛覚誘発におけるメカニズムと生理的な役割が解明されることと思われる。さらに、脊髄以外の中枢神経系でも各アイソタイプの生理的な役割分担の解明が期待される。

文 献

- 1) Ito, S., Okuda-Ashitaka, E., Minami, T.: Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci. Res.*, 41 : 299 332 ,2001
- 2) 伊藤誠二: 痛みの分子機構と Genetic Pharmacology . 蛋白質 核酸 酵素, 44 : 1349 1359 ,1999
- 3) Minami, T., Uda, R., Horiguchi, S., Ito, S., *et al.*: Allodynia evoked by intrathecal administration of prostaglandin E2 to conscious mice. *Pain*, 57 : 217 223 ,1994
- 4) Minami, T., Uda, R., Horiguchi, S., Ito, S., *et al.*: Allodynia evoked by intrathecal administration of prostaglandin F2 alpha to conscious mice. *Pain*, 50 : 223 229 ,1992
- 5) Minami, T., Okuda-Ashitaka, E., Mori, H., Ito, S., *et al.*: Prostaglandin D2 inhibits prostaglandin E2-induced allodynia in conscious mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 278 : 1146 1152 ,1996
- 6) Minami, T., Nishihara, I., Uda, R., Ito, S., *et al.*: Characterization of EP-receptor subtypes involved in allodynia and hyperalgesia induced by intrathecal administration of prostaglandin E2 to mice. *Br. J. Pharmacol.*, 112 : 735 740 ,1994
- 7) Eguchi, N., Minami, T., Shirafuji, N., Kanaoka, Y., *et al.*: Lack of tactile pain (allodynia) in lipocalin-type prostaglandin D synthase-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 : 726 730 ,1999
- 8) Minami, T., Okuda-Ashitaka, E., Hori, Y., Sakuma, S., *et al.*: Involvement of primary afferent C-fibres in touch-evoked pain (allodynia) induced by prostaglandin E2. *Eur. J. Neurosci.*, 11 : 1849 1856 ,1999
- 9) Minami, T., Matsumura, S., Okuda-Ashitaka, E., Shimamoto, K., *et al.*: Characterization of the glutamatergic system for induction and maintenance of allodynia. *Brain Res.*, 895 : 178 185 ,2001
- 10) Watanabe, K., Yoshida, R., Shimizu, T., Hayaishi, O.: Enzymatic formation of prostaglandin F2 alpha from prostaglandin H2 and D2 .Purification and properties of prostaglandin F synthetase from bovine lung. *J. Biol. Chem.*, 260 : 7035 7041 ,1985
- 11) Watanabe, K., Iguchi, S., Iguchi, Y., Arai, Y., *et al.*: Stereospecific conversion of prostaglandin D2 to (5Z, 13E)-(15S)-9 alpha-11beta, 15-trihydroxyprosta-5, 13-dien-1-oic acid(9 alpha, 11 beta-prostaglandin F2) and of prostaglandin H2 to prostaglandin F2alpha by bovine lung prostaglandin F synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83 : 1583 1587 ,1986
- 12) Chen, L.-Y., Watanabe, K., Hayaishi, O.: Purification and characterization of prostaglandin F synthase from bovine liver. *Arch. Biochem. Biophys.*, 296 : 17 26 , 1992
- 13) Suzuki, T., Fujii, M., Miyano, M., Chen, L.-Y., *et al.*: cDNA cloning, expression, and mutagenesis study of liver-type prostaglandin F synthase. *J. Biol. Chem.*, 274 : 241 248 ,1999
- 14) Suzuki-Yamamoto, T., Toida, K., Tsuruo, Y., Watanabe, K., *et al.*: Immunocytochemical localization of lung-type prostaglandin F synthase in the rat spinal cord. *Brain Res.*, 877 : 391 395 ,2000
- 15) Suzuki-Yamamoto, T., Toida, K., Watanabe, K., Ishimura, K.: Immunocytochemical localization of prostaglandin F synthase II in the rat spinal cord. *Brain Res.*, 969 :

27-35, 2003

- 16) Muratani, T., Nishizawa, M., Matsumura, S., Mabuchi, T.,
et al. : Functional characterization of prostaglandin
 F₂ alpha receptor in the spinal cord for tactile pain
 (allodynia) J. Neurochem., 86 : 374-382, 2003

Prostaglandins in spinal cord : enzymological and histological study of prostaglandin F synthase

Toshiko Suzuki-Yamamoto

Department of Anatomy and Cell Biology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

In the spinal cord, prostaglandins participate in the pain transmission including hyperalgesia and allodynia. Prostaglandin D₂ and E₂ induce hyperalgesia, while prostaglandin E₂ and F_{2α} induce allodynia. PGF_{2α} synthase (PGFS) produce two stereoisomers of PGF₂, PGF_{2α} and 9α, 11β-PGF₂ which are synthesized from PGH₂ and PGD₂, respectively, by the distinct reductions in the prostaglandin synthesis pathway. Because the two reduction are occurred in the different active sites, PGFS is a multifunctional enzyme. PGFS has at least two isozymes, namely, PGFS and with different Km values for PGD₂ (120 and 10μM, respectively) They belong to the aldo-keto reductase superfamily based on substrate specificity, molecular weight, and amino acid sequence. *In vivo*, PGFSs possibly reduce some steroids such as dihydrotestosterone and dihydroprogesterone by their enzymological characteristic. The morphological study of PGFS and in the rat spinal cord demonstrated their distinct localization. That is, PGFS existed in neuronal somata and dendrites, and PGFS existed in ependymal cells and tanycytes surrounding the central canal. Additionally, both PGFS and existed in endothelial cells of blood vessels. Furthermore, PGF_{2α} receptor, namely FP, was also present in neuronal somata and dendrites. Immunoreactivity for PGFS and FP was relatively intense in the dorsal horn of the spinal cord that is a connection site of pain transmission. PGFS in the ependymal cells and tanycytes is not co-localized with FP, and may mainly metabolize PGD₂ which is one of the sleep inducers and abundant in the cerebrospinal fluid. These findings suggest that PGFS and in the rat spinal cord has different biological actions such as neuronal active receptivity and fluid component control, via different cell groups.

Key words : prostaglandin, spinal cord, PGFS , PGFS , allodynia

総 説

環境要因の健康リスク評価と疾病予防への貢献

有澤 孝吉, 日吉 峰麗, 武田 英雄

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部社会環境医学講座予防医学分野

(平成17年3月2日受付)

(平成17年3月8日受理)

はじめに

著者らは、これまで環境要因とヒトの健康との関連、とくにカドミウム(Cd)およびダイオキシンなどの環境汚染物質の健康リスク評価ならびにヒト T 細胞白血病 I 型ウイルス(human T-cell lymphotropic virus type-I, HTLV-I)感染の疫学を中心に研究を行ってきた。これらの調査研究においては、とくに地域住民全体の健康を考慮すること、および健康障害リスクに対して偏りのない正しい疫学的評価を行うことを心がけてきた。本総説では、最近5年間の研究結果を中心に概説する。

1. 環境 Cd の健康リスク評価

図1は、環境Cdの曝露量と生体影響との関係についてまとめたものである。Cd曝露に伴う生体反応あるいは健康影響として、解毒蛋白であるメタロチオネインの合成(肝、腎)、低分子量蛋白尿(β 2-microglobulin[β 2-MG] retinol-binding protein などの尿中排泄増加)、多発性近位尿細管機能異常(Fanconi 症候群)、糸球体機能の低下、貧血およびイタイタイ病が知られている¹⁾。

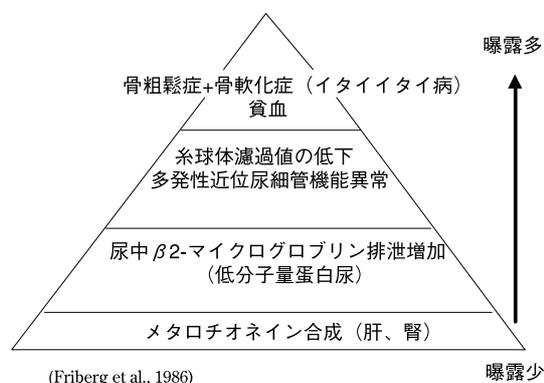


図1. 環境カドミウム曝露量と生体影響との関係

Cdによる腎障害は、1950年にスウェーデン・カロリンスカ研究所の Friberg により、産業中毒として最初に報告されたが²⁾、日本では、富山県神通川流域でイタイタイ病が発生したために、骨への影響が重要視され、Cd汚染地域住民に多発する低分子量蛋白尿の健康上の意義については明らかにされてこなかった。そこで、著者らは、Cdによる低分子量蛋白尿の意義を明らかにするため、長崎県対馬において15年間のコホート調査(対象者275人、前半は後ろ向き、後半は前向き)を行った³⁾。その結果、男女ともCdによる低分子量蛋白尿のある群では、低分子量蛋白尿のない群に比較して明らかに生存割合が低下していることを見出した(図2)。また、年齢、血圧、Body Mass Index その他の要因を調整した際、尿中 β 2-MG上昇($>1,000\mu\text{g/g creatinine}$)に伴う死亡の率比は約2であること、さらに、糸球体機能の低下がより強く死亡率の上昇と関連しており、血清 β 2-MG高値群および血清クレアチニン高値群の正常群に対する率比は約3であることを明らかにした(表1)。図3は、基準集団として対馬および長崎県の全人口を用い、低分子量蛋白尿の有無別に標準化死亡比(SMR)を示したものである。いずれの場合でも、尿中 β 2-MG $1,000\mu\text{g/g}$

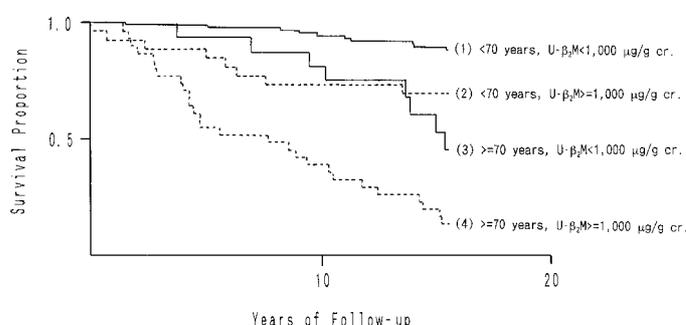


図2. 年齢および尿中 β 2-microglobulin 排泄量と生存割合との関連(長崎県対馬A町, 女性)(群1)と群2)のP値は0.01, 群3)と群4)のP値は0.004, log-rank検定)

creatinine 以上群の標準化死亡比は、138 - 162であり100より有意に高いという結果であった。一方、尿中 β 2-MG 1,000 μ g/g creatinine 未満群の SMR は66 - 76であり、100より有意に低かった。

図4は、重松ら(当時、国立公衆衛生院)の調査結果⁴⁾であるが、それまで、Cd 汚染地域の死亡率は、汚染の程度が軽度から高度と高くなるほど低くなり、これは循環器疾患死亡が少ないためであるとの説明がなされ、これが広く内外で引用されてきた。しかし、著者らの調査はこれと全く異なるものであり、Cd による尿細管障害を持つ人においては、明らかに生命予後が悪化していることを示すものであった。その後、千葉大学の能川らのグループにより、富山県神通川流域住民において、蛋白

尿(Kingsbury-Clark 法)陽性群における死亡率の有意な上昇および蛋白尿陰性群における死亡率の有意な低下が報告され⁵⁾、著者らの結果が普遍性を持つものであることが示されたと考えている。

2. ダイオキシン類の健康リスク評価

ダイオキシン類摂取量の安全基準値としては、現在、世界保健機関(WHO)により、一日耐容摂取量、つまり、ヒトが一生摂取し続けても健康影響が生じないと考えられる量は1 4pg 毒性等量/kg 体重と定められている。これは、動物実験において生体影響が認められる最も低い体内負荷量(Lowest Observed Adverse Effect Level,

表1. 環境カドミウム曝露、腎障害と総死亡率との関連

Variables	No. of events	RR ^a	95% CI	P value
Men				
S β 2M(> = 2.3 vs . < 2.3mg/l)	39	2.68	1.02 - 7.03	0.05
S Cr(> = 1.4 vs . < 1.4mg/dl)	39	2.11	0.66 - 6.68	0.21
C β 2M(> = 1.0 vs . < 1.0% C Cr)	38	2.22	0.80 - 6.15	0.12
C Ua(> = 20 vs . < 20% C Cr)	39	1.74	0.80 - 3.80	0.17
U β 2M(> = 1,000 vs . < 1,000 μ g/g cr.)	41	2.05	0.94 - 4.47	0.07
U Cd(> = 10.0 vs . < 10.0 μ g/g cr.)	41	1.83	0.83 - 4.03	0.13
Women				
S β 2M(> = 2.3 vs . < 2.3mg/l)	49	1.97	0.99 - 3.90	0.05
S Cr(> = 1.2 vs . < 1.2mg/dl)	49	3.04	1.50 - 6.15	0.002
C β 2M(> = 1.0 vs . < 1.0% C Cr)	47	2.44	1.30 - 4.60	0.006
C Ua(> = 20 vs . < 20% C Cr)	47	1.21	0.65 - 2.26	0.55
U β 2M(> = 1,000 vs . < 1,000 μ g/g cr.)	47	2.05	1.05 - 4.01	0.04
U Cd(> = 10.0 vs . < 10.0 μ g/g cr.)	47	0.82	0.43 - 1.59	0.56

^aAdjusted for age at baseline, body mass index, blood pressure and serum total cholesterol levels. RR, rate ratio, CI, confidence interval, S- β 2M, serum β 2-microglobulin, S-Cr, serum creatinine, C- β 2M, β 2-microglobulin clearance, C-Cr, creatinine clearance, C-Ua, uric acid clearance, U- β 2M, urinary β 2-microglobulin, U-Cd, urinary cadmium, cr., creatinine.

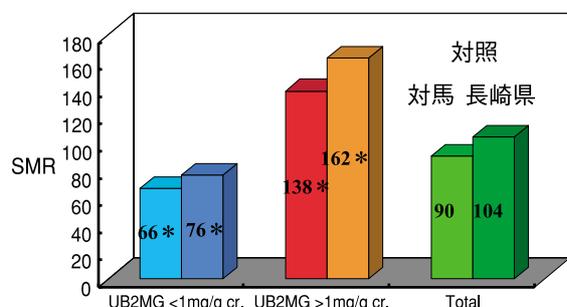


図3. 尿中 β 2-microglobulin 排泄量別の標準化死亡比 (長崎県対馬 A 町) *P < 0.05.

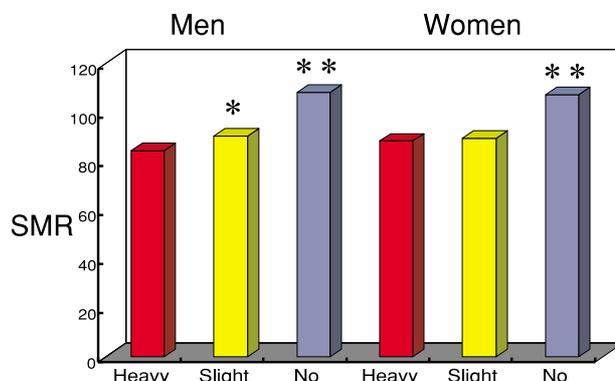


図4. 富山県神通川流域カドミウム汚染地域における汚染の程度と標準化死亡比(重松ら, 1982) *P < 0.05, **P < 0.01.

LOAEL)をもとに、生物学的半減期、吸収率および不確実係数10を用いて求められている⁶⁾。

現在、著者らは、環境省関連の研究班に参加させていただき、3年間で血液分析が750人、食事分析が225人という世界で最も大きい集団について、厳格な精度管理の下、日本人におけるダイオキシン類の曝露レベルおよびその関連要因を調査している⁷⁾。図5は、その結果の一部であり、3日間のかけ膳方式によって推定したダイオキシン類摂取量のヒストグラムを示している。一日摂取量が4 pg 毒性等量/kg 体重を超える人は4%と少なかった。図6は、血中ダイオキシン類濃度のヒストグラムを示しているが、80pg 毒性等量/g lipid (イタリア・セベソにおいて子孫の男女比の偏りが報告されている値)⁸⁾を超える人の割合も1%と低かった。

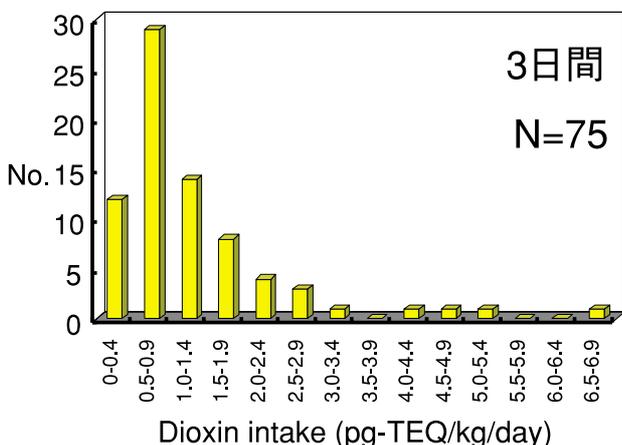


図5. 食事中ダイオキシン類摂取量の分布 (pg 毒性等量/kg 体重/日, 環境省, 2002年)

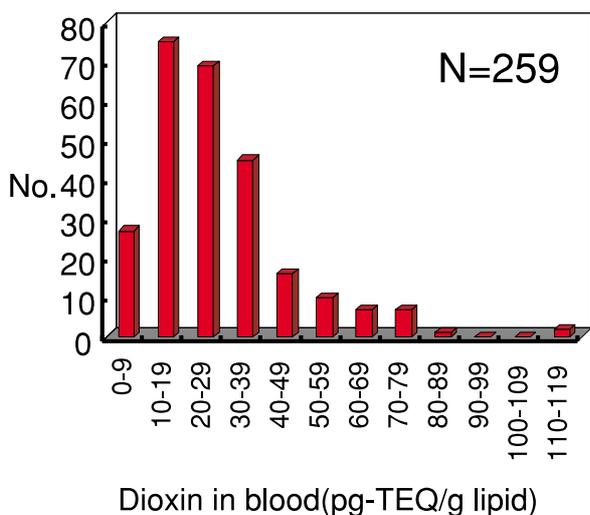


図6. 血液中ダイオキシン類濃度の分布 (pg 毒性等量/g 脂肪, 環境省, 2002年)

血中ダイオキシン類濃度の関連要因としては、日本人では魚摂取の生物学的指標である血中 ω -3多価不飽和脂肪酸濃度が重要であり、総毒性等量、polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) polychlorinated dibenzo-furans (PCDFs) coplanar polychlorinated biphenyls (co-PCBs) ともに血中エイコサペンタエンサン (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) 濃度との間に正の相関が見られた⁹⁾。質問紙調査の結果では、刺身の摂取頻度が総毒性等量と関連していた。

図7は、動物実験およびヒトの疫学調査において、生殖系、免疫系および神経行動発達への影響が認められる体内負荷量およびそれと対応するヒトの摂取量を示している^{6,8)}。現在のヒトのダイオキシン類曝露レベルは、少数例を除けば耐容摂取量を下回っていると考えられる。しかし、オランダ、米国およびドイツの一般集団において、ダイオキシン類/non-dioxin-like PCBs, 特にnon-dioxin-like PCBs の子宮内曝露と小児の神経行動発達抑制との関連が認められていることを考慮すると、再生産年齢の女性ではダイオキシン類/PCBs の曝露をさらに低下させることが望ましいと考えられる¹⁰⁾。

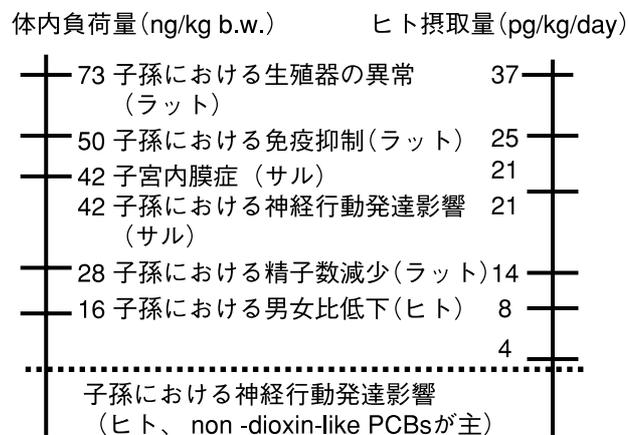


図7. ダイオキシン類の体内負荷量およびそれと対応するヒトの摂取量と生体影響との関係

3. HTLV-I の健康影響に関する疫学研究

HTLV-I は、ヒトで発見された最初のレトロウイルスであり、成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL), HTLV-I 関連脊髄症、ぶどう膜炎などを引き起こす。日本の九州、四国西南部、カリブ海周辺、中央アフリカに流行がある。著者らが長年調査を行ってきた長崎県の離島では、HTLV-I 抗体陽性割合が40歳以上で20 - 25%と非常に高く、公衆

衛生上の課題となってきた。

まず、地域(人口26,870人)で発生したリンパ系悪性腫瘍の患者さんのカルテを閲覧させていただき、鑑別診断を行い、地域の人口および性・年齢階級別 HTLV-I 抗体陽性割合をもとに、HTLV-I キャリアにおける ATL の罹患率を推定した¹¹⁾。生涯発症リスク(30 - 79歳の累積罹患率、罹患割合)は男性6.6%、女性2.1%、男女の率比は2.5(95%信頼区間1.3 - 4.7)と推定された。この調査で、長崎県がん登録の精度が高いことが確認されたので、次に県全体の罹患率を推定した。図8は、男性における地域別の年齢調整罹患率(基準集団は世界人口)を示しているが、五島、対馬、平戸など離島部で罹患率が高く、一方、江戸時代に大きな戦乱(島原天草一揆)があり、人が入れ替わってしまったと考えられる島原半島で罹患率が低く、10倍以上の差が認められた。また、県全体では年間90人の発症があり、ATL は non-Hodgkin-lymphoma 罹患の約40%を占めていると推定された^{11,12)}。

なお、長崎県では、1987年より、母乳遮断によるHTLV-I 母児間感染防止事業が行われている。妊婦の抗体陽性割合は、出生年とともに低下してきていることが知られており、介入を全く行わない場合は一世代で抗体陽性割合が約1/2に、全員が母乳遮断を行った場合は約1/20に

なると推定される。今後、ATL 罹患率の自然減、および介入による減少傾向を evidence として示していくことが課題と考えている。

次に、ATL の発症予防ができないかと考え、ATL 発症の血清学的危険因子についてのコーホート内患者対照研究を行った¹³⁾。対象者は、24,000人、追跡期間は12年間であった。追跡期間中に発生した29人の ATL を患者群とし、対照群は、性、出生年、血清採取年および HTLV-I 抗体陽性をマッチさせた158人とした。保存血漿中 HTLV-I 抗体価は、発症の平均6.5年前においても患者群の方が高く、1,024倍をカットオフ値とすると、HTLV-I 抗体価高値に伴う ATL のオッズ比は2.9(95%信頼区間0.98 - 9.5)と推定された。図9は保存血漿中可溶性Interleukin-2(IL-2)レセプター濃度の分布を示しているが、これも患者群の方が高く、500U/ml 以上群の500U/ml 未満群に対するオッズ比は20.5(95%信頼区間4.5 - 194)であった。HTLV-I 抗体価および可溶性 IL-2レセプター濃度は、末梢血中 HTLV-I proviral DNA 量(または HTLV-I 感染細胞数)と高い相関があることが判明している。したがって、これらの結果は、HTLV-I proviral DNA 量の高値が ATL の発症リスクと強く関連していることを示唆する。最近、宮崎大学の岡山らにより、保存血球を用いて、HTLV-I

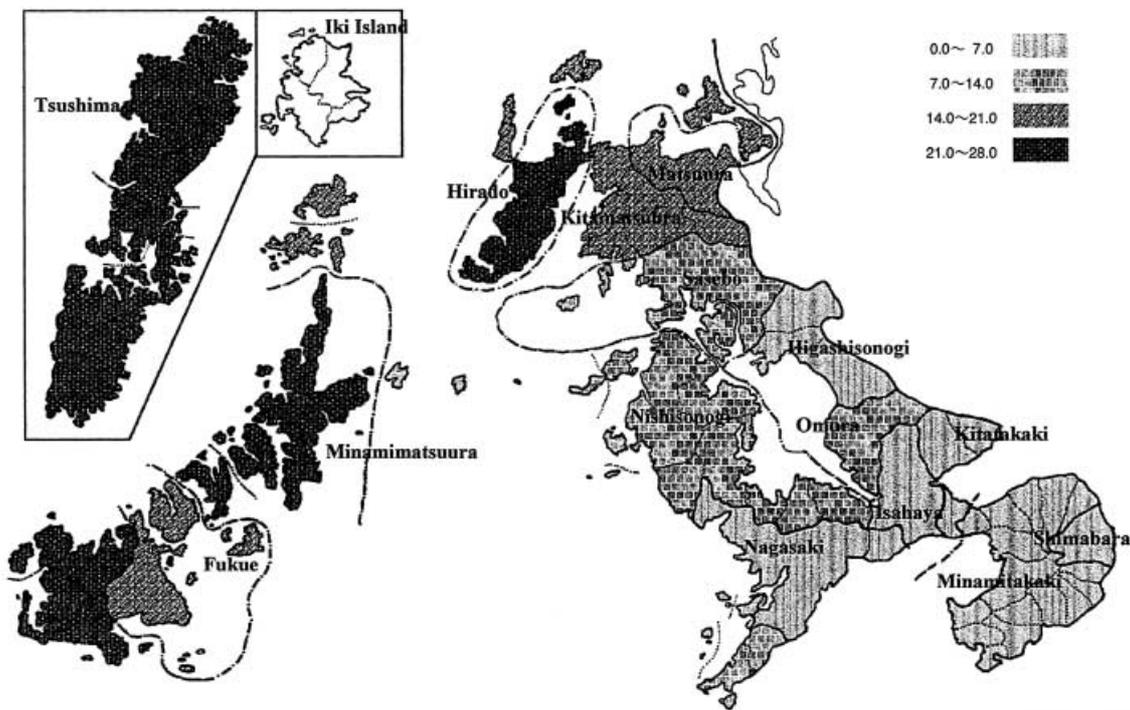


図8．長崎県における成人 T 細胞白血病/リンパ腫の地域別年齢調整罹患率(人/10万人・年、男性)

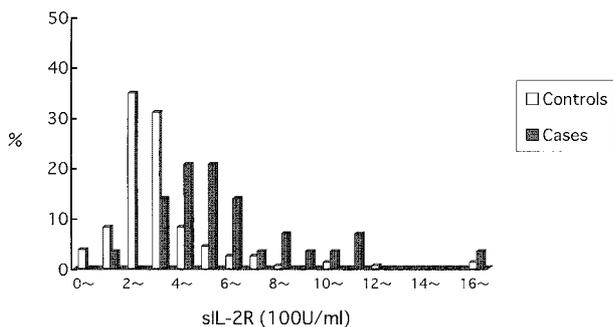


図9．症例群(29人)および対照群(158人)における保存血漿中 Soluble interleukin-2 receptor 濃度の相対頻度分布

proviral DNA 量の高値が ATL の発症と関連していることが示された¹⁴⁾。現在、日本全国の HTLV-I キャリア数は約100万人と推定されており、将来、4万人の発症が見込まれる。以上の結果は、HTLV-I proviral DNA 量を低下させれば、ATL 発症を予防できる可能性があることを示している。しかし、現時点では、HTLV-I proviral DNA 量を低下させる特効薬がないために、ATL 発症予防の介入は行われていない。

これまで、HTLV-I の Tax または pX 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス・ラットの実験¹⁵⁾ やヒトの患者対照研究¹⁶⁾ において、HTLV-I 感染が他臓器がんのリスクを上昇させるとする報告がいくつかなされてきた。この仮説が正しいかどうかを検証するために、著者らは国立がんセンターと共同で7年間(対象者4,297人)のコーホート調査を行った¹⁷⁾。その結果、全がんの率比はATLを除いた場合も、除かない場合も約1であり、後ろ向き患者対照研究と異なり、HTLV-I キャリアにおいてがんの全般的なリスク増加はないと結論された(図10)。

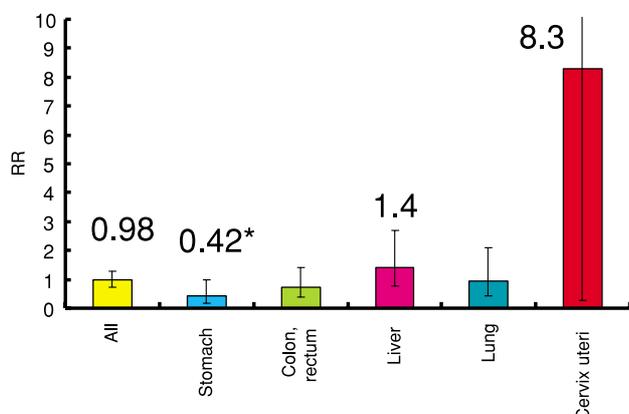


図10．HTLV-I 抗体陽性群における悪性腫瘍の罹患率比 (基準：HTLV-I 抗体陰性群) *P<0.05.

また、HTLV-I キャリアでは胃がんの罹患率が0.42倍(95%信頼区間0.17 - 0.99)と低く、肝臓がん、子宮頸部がんの罹患率が高い傾向があった。総合すると、HTLV-I 感染と他臓器のがんと関連は、全般的にリスクが上昇するのではなく、おそらく軽度の免疫抑制によって、感染症関連のがんのリスクが低下する場合(HTLV-I 感染に伴う胃壁の炎症反応減弱による *Helicobacter pylori* の持続感染阻害)と増加する場合(HTLV-I と Hepatitis C virus および Human papilloma virus 16, 18 との正の interaction)があると解釈された。

その他、ウイルス学・内科学教室との共同研究を行い、HTLV-I 感染が流行地域においてシェーグレン症候群および慢性関節リウマチの一部で発症要因となっていることを示唆する結果を得、報告した(オッズ比はそれぞれ3.1と2.8、人口寄与割合は、それぞれ18%と13%)^{8, 19)}。

4. 徳島県における地域別標準化死亡比の分析²⁰⁾

現在、SMR の分析を通して、徳島県の疾病予防においてどのような貢献ができるかを検討している。悪性腫瘍では、食道がん(SMR は男67, 女62)、胃がん(SMR は男85, 女88)の死亡率が日本全国より有意に低い一方、肝臓がん(SMR は男113, 女114)死亡率の有意な上昇があり、Hepatitis C virus の流行が考えられた。疾患別標準化死亡比では、従来から指摘されているように、糖尿病の死亡率が有意に高く(SMR は男134, 女129)、一方、自殺の死亡率が低い(SMR は男82, 女75)という結果であった。

おわりに

著者らは、Cd およびダイオキシンなどの環境汚染物質の健康リスク評価ならびに HTLV-I 感染の疫学研究を行い、(1)環境 Cd による低分子量蛋白尿および糸球体機能の低下が生命予後悪化と密接に関連していることを明らかにした(2)無症候性 HTLV-I キャリアにおける ATL の血清学的危険因子(可溶性 IL-2 受容体 > = 500U/l, HTLV-I 抗体価 > = 1,024)を明らかにした(3)HTLV-I と他臓器がん罹患に関する前向きコーホート調査を初めて実施し、HTLV-I と胃がんリスク低下との関連を明らかにした(4)共同研究により、HTLV-I の新しい病原性(シェーグレン症候群)を明らかにした。

今後も、地域特性を大切にしつつ、普遍性の高い情報

を発信し、疾病予防に貢献していきたいと考えている。

謝 辞

一連の研究の実施に際し、ご指導・ご協力を賜りました上五島病院・白濱敏院長、放射線影響研究所疫学部・早田みどり副部長、ハーバード大学公衆衛生大学院・Nancy Mueller 教授、長崎大学・齋藤寛学長、国立水俣病総合研究センター・中野篤浩部長、富山医科薬科大学・加須屋実名誉教授、東京大学・鈴木継美名誉教授、ならびに共同研究者の皆様に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Friberg, L., Elinder, C.G., Kjellstrom, T., Nordberg, G.F.: Cadmium and health : a toxicological and epidemiological appraisal. Vol. II. Effects and response, CRC Press, Boca Raton, FL ,1986
- 2) Friberg, L.: Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. Acta Medica Scand., 240(Suppl.): 7 124 ,1950
- 3) Arisawa, K., Nakano, A., Saito, H., Liu, X-J., *et al.*: Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. Int. Arch. Occup. Environ. Health ,74 : 255 262 2001
- 4) Shigematsu, I.: An epidemiologic study on the cause of death among inhabitants in cadmium polluted areas. Kankyo Hoken Report 48 : 118 138 ,1982
- 5) Matsuda, T., Kobayashi, E., Okubo, Y., Suwazono, Y., *et al.*: Association between renal dysfunction and mortality among inhabitants in the region around the Jinzu River basin polluted by cadmium. Environ. Res. A ,88 : 156 163 2002
- 6) van Leeuwen, F. X. R., Feeley, M., Schrenk, D., Larsen, J.C., *et al.*: Dioxins : WHO's tolerable daily intake(TDI) revisited. Chemosphere 40 : 1095 1101 2000
- 7) 環境省 平成14年度 ダイオキシン類の人への蓄積量調査結果, 東京, 2003
- 8) Mocarelli, P., Gerthoux, P.M., Ferrari, E., Patterson, D.G. Jr., *et al.*: Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. Lancet 355 : 1853 1863 2000
- 9) Arisawa, K., Matsumura, T., Tohyama, C., Saito, H., *et al.*: Fish intake, plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids, and polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs)/polychlorinated dibenzo-furans(PCDFs) and coplanar polychlorinated biphenyls (co-PCBs) in the blood of the Japanese population. Int. Arch. Occup. Environ. Health ,76 : 205 215 2003
- 10) Arisawa, K., Takeda, H., Mikasa, H. Background exposure to PCDDs/PCDFs/PCBs and its potential health effects : A review of epidemiologic studies. J. Med. Invest 52 : 10 21 2005
- 11) Arisawa, K., Soda, M., Endo, S., Kurokawa, K., *et al.*: Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin's lymphoma incidence in southwestern Japan. Int. J. Cancer , 85 : 319 324 2000
- 12) Arisawa, K., Soda, M., Shirahama, S., Saito, H., *et al.*: Geographic distribution of the incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma and other malignancies in Nagasaki Prefecture, Japan. Jpn. J. Clin. Oncol. 32 : 301 306 2002
- 13) Arisawa, K., Katamine, S., Kamihira, S., Kurokawa, K., *et al.*: A nested case-control study of risk factors for adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-cell lymphotropic virus type-I carriers in Japan. Cancer Causes Control ,13 : 657 663 2002
- 14) Okayama, A., Stuver, S., Matsuoka, M., Ishizaki, J., *et al.*: Role of HTLV-1 proviral DNA load and clonality in the development of adult T-cell leukemia/lymphoma in asymptomatic carriers. Int. J. Cancer , 110 : 621 625 2004
- 15) Yamada, S., Ikeda, H., Yamazaki, H., Shikishima, H., *et al.*: Cytokine-producing mammary carcinomas in transgenic mice carrying the pX gene of human human T-lymphotropic virus type I. Cancer Res , 55 : 2524 2527 ,1995
- 16) Kozuru, M., Uike, N., Muta, K., Goto, T., *et al.*: High occurrence of primary malignant neoplasms in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, their siblings, and their mothers. Cancer ,78 : 1119 1124 , 1996
- 17) Arisawa, K., Sobue, T., Yoshimi, I., Soda, M., *et al.*: Human T-lymphotropic virus type-I infection, survival and cancer risk in southwestern Japan : A prospective

- cohort study. *Cancer Causes Control* ,14 : 889-896 , 2003
- 18) Terada, K., Katamine, S., Eguchi, K., Moriuchi, R., *et al.* : Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjogren's syndrome. *Lancet* ,344 : 1116-1119 ,1994
- 19) Eguchi, K., Origuchi, T., Takashima, H., Iwata, K., *et al.* : High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* ,39 : 463-466 ,1996
- 20) 武田英雄, 三笠洋明, 佐野雄二, 有澤孝吉 : 徳島県における保健所管内別標準化死亡比の分析(1999-2002). *四国公衆衛生雑誌* ,50 : 45-46 ,2005

Risk assessment of environmental factors and contribution to disease prevention

Kokichi Arisawa, Mineyoshi Hiyoshi, and Hideo Takeda

Department of Preventive Medicine, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The research interest of authors has focused on the risk assessment of environmental pollutants such as cadmium and dioxin-related compounds, and epidemiology of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) infection. The authors(1) showed that low-molecular weight proteinuria and reduced glomerular filtration rate caused by environmental cadmium were strongly associated with shortened survival(2) clarified serological risk factors for development of adult T-cell leukemia/lymphoma among asymptomatic HTLV-I carriers(plasma levels of soluble interleukin2-receptor $> = 500\text{U/ml}$ and HTLV-I antibody titer $> = 1/24$)(3) conducted the first prospective study of HTLV-I infection and development of malignances other than ATL, and found a significantly reduced risk of gastric cancer among HTLV-I carriers, and(4) by a cooperative study, clarified a new pathogenicity of HTLV-I(association with Sjogren's syndrome)

Key words : cadmium, dioxins, human T-cell lymphotropic virus type-I, risk assessment, epidemiology

症例報告

腫瘍内出血により増大した胃 GIST の 1 例

吉川幸造, 尾方信也, 木下貴史, 佐藤宏彦, 日野弘之,
松山和男, 柏木豊, 長堀順二

国立高知病院外科

(平成17年2月25日受付)

(平成17年3月4日受理)

GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors) では消化管内への出血は数多く報告されているが、腫瘍内への出血は報告が少なく比較的まれである。今回われわれは腫瘍内に出血を来し増大した胃 GIST に対して手術により切除した症例を経験したので報告する。症例は82歳、男性で胃 GIST の診断で経過観察を行っていた。腹部 CT で 1.0cm × 2.0cm の腫瘍が2年10ヵ月後には11cm × 8.0cm の嚢胞性腫瘍として増大したため、手術を行った。開腹では胃体上部後壁に小児頭大で弾性硬な腫瘍を認め、胃全摘出術を行った。切除標本の腫瘍を切開すると古血性の内容物を認めたため、腫瘍内に出血をきたし増大したと判断した。増大傾向を示す GIST は悪性度が高いと診断し早期に手術を行う事が必要と考えられた。また術後肝転移にはメシル酸イマチニブが著効した。

GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors) において、消化管内への出血は数多く報告されているが、腫瘍内への出血は報告が比較的少ない。今回われわれは腫瘍内に出血を来し、増大した胃 GIST に対して、手術的に切除した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：82歳、男性。

既往歴：72歳、虫垂切除術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2000年5月に腹部 CT で 1.0cm × 2.0cm の腫瘍を認め当院内科で胃 GIST と診断された。高齢であったこともあり経過観察を行っていた。2003年3月17日に行った腹部 CT では11cm × 8 cm の嚢胞性腫瘍として増大していたために手術適応として外科紹介となった。

入院時現症：身長158.3cm, 体重54.1kg。腹部は平坦、

軟であり、腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見：Hb は11.3g/dl で軽度貧血を認める以外は正常範囲内であった。

腹部 CT の経時的变化：2000年5月16日では1.0cm × 2.0cm (図1a), 2001年6月20日では1.5cm × 2.0cm の腫瘍が2002年4月26日に4.5cm × 3.0cm (図1b) へと増大し2003年3月17日には腫瘍が11cm × 8cm (図1c) の嚢胞性腫瘍へと増大していた。

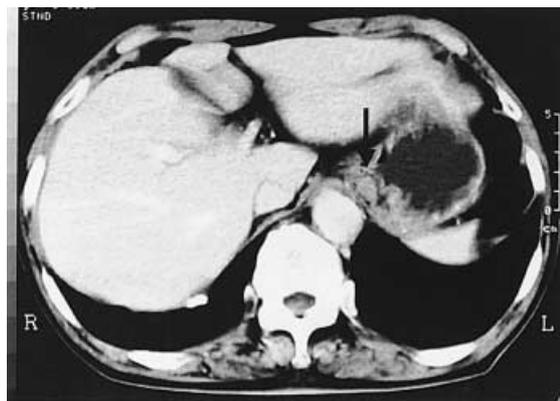


図1a 初診時腹部 CT
2000年5月16日 胃噴門部壁外に1.0×2.0cm の腫瘍を認めた。



図1b 腹部 CT
2002年4月26日 3.0×4.5cm へと増大した。



図 1c 腹部 CT
2003年 3月17日 8.0×11cm, 嚢胞を伴う腫瘍へと増大していた。

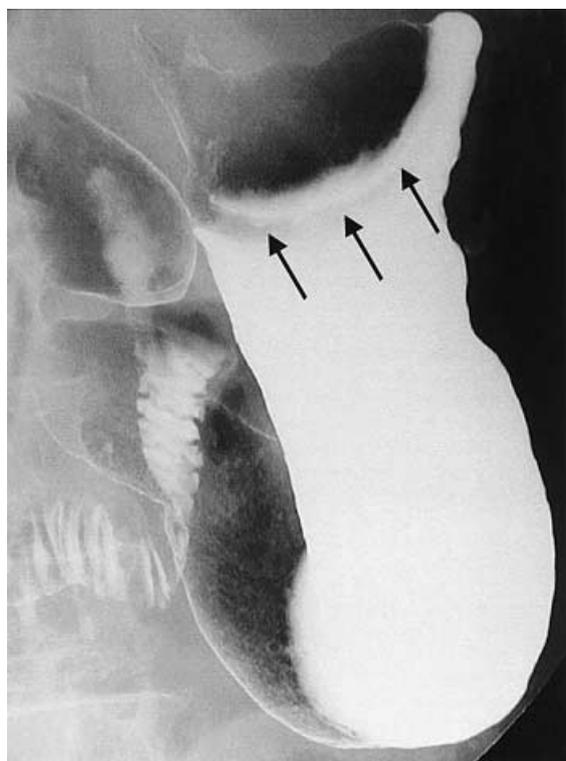


図 2 胃 X 線検査
噴門部に胃壁外より圧排された所見を認めた。

腹部 MRI 検査：胃の壁外に T1 強調画像で中間信号，T2 強調画像で高信号の10cm×7cm の mass を認めた。
術前胃 X 線検査：噴門部に胃壁外より圧排された所見が認められた（図 2）。
手術所見：2003年 4月21日に手術を行った。開腹所見では胃体上部後壁に小児頭大で弾性硬な腫瘍を認めた。左横隔膜と脾臓に強固に癒着していたために、横隔膜，脾

臓合併切除を伴う胃全摘出術をおこなった。系統的リンパ節郭清は行わず，ρ型 Roux-en-Y 吻合で再建した。



図 3a 切除標本肉眼所見
腫瘍径：12.9×11.0×8.0cm

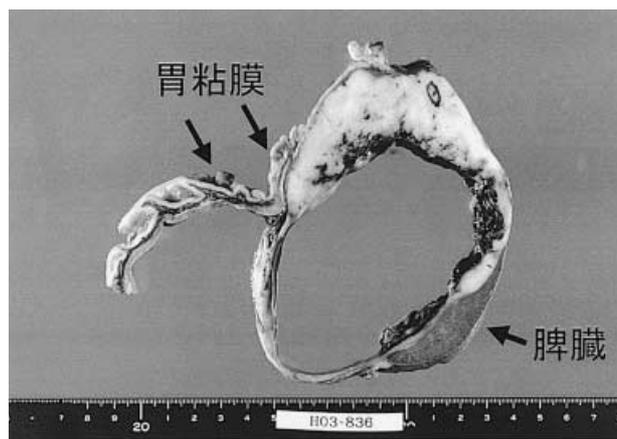


図 3b 切除標本断面
内容物は古血性であった。

切除標本：腫瘍径は12.9×11.0×8.0cm（図 3a）であり，腫瘍に切開を入れると内容物は古血性であった（図 3b）。
病理組織学的所見：境界明瞭で充実性の腫瘍であった。明瞭な核小体を持ち，紡錘形細胞の密な増殖を認め，強拡大10視野中10個の核分裂像を認め（図 4）極めて悪性度が高い GIST と診断した。
免疫組織学的検査：C-kit（+），CD34（+），Vimentin（+）であり GIST と確診した（図 5a, b, c）。
術後経過：術後 8 カ月目に肝臓転移を認め（図 6a），メシル酸イマチニブ400mg/day を内服し，著効し内服後 2 カ月後の CT では CR となった（図 6b）。

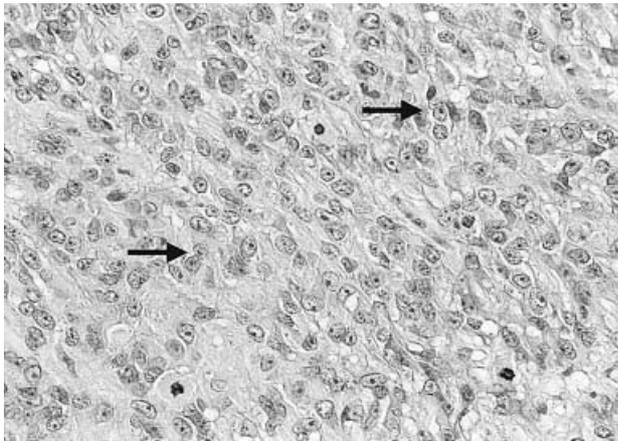


図4 病理組織学的所見 (HE 染色 ×400)
明瞭な核小体を持ち、紡錘形の密な増殖を認めた。
(): 核分裂像

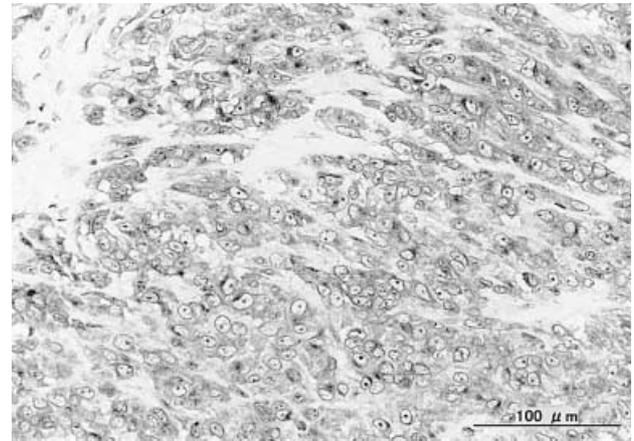


図5a c kit 陽性



図5b CD34陽性



図5c Vimentin 陽性



図6a 術後8ヵ月腹部CT
肝S7に2.5×2.3cmの転移を認めた。

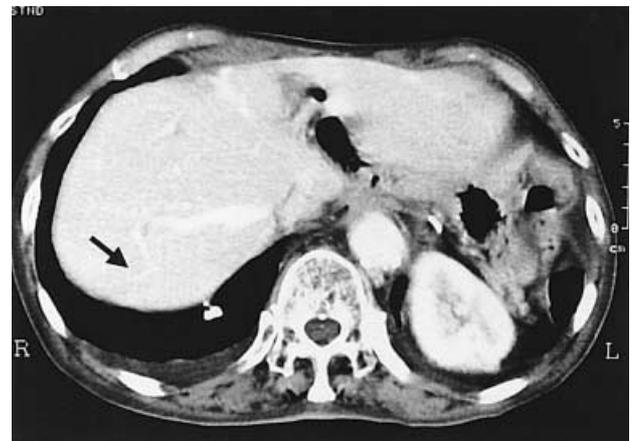


図6b メシル酸イマチニブ投与開始後2ヵ月の腹部CT
転移の消失を認めた。

考 察

GIST 診断の概念のコンセンサスとしては、消化管の間葉系腫瘍のうち、c-kit と CD34 の少なくともどちらかが陽性である場合か c-kit や CD34 が陰性で筋性マーカー、神経性マーカーが陰性の紡錘形細胞の増殖性疾患の場合とする狭義の捉え方が主流である^{1,2)}。自験例では、c-kit, CD34 とともに陽性であり GIST と診断した。GIST の治療は一般的には外科的に摘出し、病理学的な確認と悪性度を診断し、術後経過観察するのが基本とされている。そのためにも術前に画像診断等で手術適応や悪性度の診断をすることが重要である。いままでの報告では、CT を中心とした画像上の悪性所見として中心性壊死や出血、不整な隔壁を有する、不均一な density を示す、腫瘍径は 5 cm 以上、増大傾向を示す、および嚢胞性変化を有することなどがあげられる³⁻⁸⁾。自験例では、これら画像上悪性を強く示唆する所見を認めた。GIST は発生の初期より増殖能の高い腫瘍とされ、そのまま放置すれば腫瘍の破裂等で腹腔内出血や腹膜播種を起こす危険性があることを認識し、遅くとも破裂する前に腫瘍を損傷することなく摘出する必要がある¹⁰⁾。

術中には腫瘍そのものの把持圧迫や¹¹⁾、被膜損傷などにより腹膜播種を起こさないように腫瘍を一塊に摘出することが肝要である。自験例においては 2002 年 4 月 26 日の CT で 4.5 × 3.0 cm へと増大傾向を認めた時点で手術を行ってあげば胃の部分切除のみで腫瘍の完全摘出が可能であったと思われ、手術時期において反省すべき点があった。予後不良因子としては強拡大 50 視野中 5 個以上の核分裂が重要とされているが³⁻⁵⁾、自験例では 50 視野中 50 個の核分裂を認めており極めて悪性度の高い GIST であった。そのため仮に早期切除を行っていたとしても肝転移を抑制することが出来たかは明らかではない。最近、kit 陽性 GIST に対して kit を抑制するメシル酸イマチニブの高い効果が明らかになっている^{12,13)}。自験例では悪性度が極めて高かったので手術後に定期的に CT 検査をおこない経過観察を行っていたところ、術後 8 カ月目に肝臓転移を認めたため、メシル酸イマチニブ 400 mg/day の投与を開始し、現在のところ CR で経過している。

結 語

GIST において腫瘍内への出血により増大した胃 GIST に対して手術により切除し、術後肝転移に対してメシル

酸イマチニブの投与により CR を得た症例を経験した。

文 献

- 1) 日本胃癌学会(編): 第75回日本胃癌学会総会記事. Gastric Cancer, 74-76, 2003
- 2) 山村義孝: GIST の現状. 臨外, 59: 126-129, 2004
- 3) Fujimoto, Y., Nakanishi, Y., Yoshimura, K., Shimada, T.: Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors. Gastric Cancer, 6: 39-48, 2003
- 4) Sung, J.K.: Members of the Korean gastric stromal tumor: Surgery and Prognostic Factors for Gastric Stromal Tumor. World J. Surg., 25: 290-295, 2001
- 5) Hui, Y., Pierre, M., Yair, I.Z., Acherman, S.A.G., et al.: Prognostic Assessment of Gastrointestinal Stromal Tumor. Am. J. Clin. Oncol., 26(3): 221-228, 2003
- 6) Nadir, G., Carsten, A., Alex, F., Jan, W., et al.: Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. Eur. Radiol., 13: 1669-1678, 2003
- 7) Wong, N.A.C.S., Young, R., Malcomson, R.D.G., Nayar, A.G., et al.: Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours. Histopathology, 43: 118-126, 2003
- 8) 望月健太郎, 上田瑞穂, 塩沢 哲, 石亀廣樹 他: 消化管間葉系腫瘍の画像診断. 日本医放会誌, 63: 210-213, 2003
- 9) 小平知世, 菊山正隆, 松林祐司, 山田貴教 他: 腫瘍内出血により急速に増大した胃外発育型の GIST の一例. 日消誌, 99: 941-945, 2003
- 10) 河西 秀, 添田純平, 小田切範晃, 湯口卓 他: 嚢胞性変化を生じた巨大胃 GIST の 1 例. 外科治療, 87: 435-438, 2002
- 11) 大谷吉秀, 古川俊治, 久保田哲朗: GIST の治療. 胃と腸, 36: 1169-1175, 2001
- 12) Heikki, J., Christopher, F., Sasa, D., Sandora, S., et al.: Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncol., 3: 655-664, 2002
- 13) 神田達夫, 大橋 学, 富所 隆, 中川 悟 他: GIST の薬物療法. 臨外, 59: 163-168, 2004

A case of bleeding gastrointestinal stromal tumor of the stomach

Kozo Yoshikawa, Shinya Ogata, Takafumi Kinoshita, Hirohiko Sato, Hiroyuki Hino, Kazuo Matsuyama, Yutaka Kashiwagi, and Junji Nagahori

Department of Surgery, National Kochi Hospital, Kochi, Japan

SUMMARY

Although there are a lot of case-reports of GIST (Gastrointestinal stromal tumor) with bleeding into the alimentary tract, cases of bleeding inside of the GIST are rare. We report a case in which a GIST increased its size associated with bleeding inside and was resected successfully. An 82-year-old man was diagnosed as GIST (1.0 × 2.0 cm in size) and followed for 3 years. Its size increased to 11 × 8 cm in size, therefore, we performed an operation. During laparotomy, the tumor was elastic hard and located on the upper body and posterior wall of the stomach. The tumor size was approximately the head of child. A total gastrectomy with splenectomy was done. A case of sudden increasing of the tumor was histologically thought to bleed inside of it. The increased size of tumors revealed a malignant potential and/or hemorrhage, the tumor should be resected as soon as possible.

Key words : GIST, bleeding, rapid growth

学会記事

第14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14回徳島医学会賞は次の3名（今回は医師会から2名）の方々の受賞が決定いたしました。受賞者の方々には第231回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は次号に掲載予定です。

（大学関係者）



氏名：藤田佳子
生年月日：昭和52年5月6日
出身大学：大阪薬科大学薬学部薬学科
所属：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情報伝達薬理学分野

研究内容：Lysophosphatidylcholine による VEGF レセプターの transactivation（過酸化脂質による血管内皮細胞障害の分子機構）

受賞にあたり：

この度は、第14回徳島医学会賞に選考して頂き、関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

現在私は、血管内皮細胞における細胞内情報伝達機構に関する研究に従事しております。近年、人口構成の高齢化や食生活の欧米化に伴って動脈硬化を基盤とする心筋梗塞や脳梗塞に罹患する人が増え、その対策が求められています。動脈硬化病巣において、酸化反応による変性低比重リポタンパク（酸化 LDL）の作用が深く関わっていることがわかってきました。そこで私は、酸化 LDL、またその主要構成成分である LPC に着目し、血管内皮細胞におけるそれらの影響、細胞内情報伝達機構につい

て研究を行い、動脈硬化病巣における細胞内情報伝達分子をターゲットとした新しい治療法の開発を目指しています。

今回の受賞を励みに、更なる努力を続けていく所存ですので、御指導の程よろしくお願い致します。最後に、私の家族、また研究を支援して頂いた共同研究者の皆様、貴重な御指導、御助言を賜りました情報伝達薬理学分野の玉置教授、奈良県立医科大学薬理学講座の吉栖教授に心より感謝申し上げます。

（医師会関係者）



氏名：浦上慶仁
生年月日：昭和19年4月23日
出身大学：徳島大学医学部
所属：浦上内科・胃腸クリニック
研究内容：*H.pylori* 除菌による胃 MALT リンパ腫の内視鏡像、組織像および IgH 再構成の変化

受賞にあたり：

このたびは第14回徳島医学会賞をいただき、審査をして頂きました先生方ならびに関係各位の皆様に厚く御礼を申し上げます。

ご承知のようにヘリコバクター・ピロリ（以下 *Hp*）は胃炎、胃・十二指腸潰瘍の病原菌として注目され、この細菌を除菌することで胃炎の組織学的改善および消化性潰瘍の再発防止が可能となりました。

マルトリンパ腫は1983年、Isaacson 等によりその疾患概念が提唱され、1993年彼等により胃マルトリンパ腫（以下 MALToma）に始めて *Hp* 除菌療法が施行され6例中5例に腫瘍が消褪したと Lancet 誌に報告されました。その後1995年ドイツ、スイスからあいついで同様の成績が発表されましたが、これらの論文に刺激されて筆者らも1993年から *Hp* の除菌療法を開始しました。

除菌対象となった51例の MALToma の内視鏡像は表層性、多発病変が多く胃炎様、びらん、潰瘍像、小隆起、褪色した粘膜など多彩な像を示しました。

除菌により MALToma の病巣部が内視鏡観察で白色の粘膜像を呈することに注目し、この部位の病理組織学的検索で白色粘膜の出現は腫瘍により浸潤された固有胃腺の消失の程度と相関することを報告しました。白色粘

膜は *Hp* 除菌後の MALToma の消褪を示す内視鏡的指標になると考えました。

IgH のモノクロナリティーは腫瘍消褪後も数年間持続する症例もあり組織像の改善とタイムラグを生じていました。

今回の研究にさいし御指導、御協力頂きました徳島大学人体病理学、佐野壽昭教授にあらためて御礼申し上げます。



氏名：宇都宮正登^{うつのみやまさと}
 生年月日：昭和29年12月7日
 出身大学：大阪大学医学部医学科
 所属：医) 宇都宮皮膚泌尿器科
 徳島市医師会前立腺がん検診委員会
 研究内容：徳島市前立腺がん検診の現況と課題
 ~ 第2報 過去3年間の比較検討 ~

受賞にあたり：

このたびは第14回徳島医学会賞に選考していただき、誠に有難うございました。

私の大学での研究テーマは、尿路結石症に対する基礎的研究でしたが、平成5年父の診療所の新築移転に伴い帰徳して以来、あまり尿路結石症の研究とは縁のない生活となっております。

平成12年、縁があつて徳島市医師会の理事となり、当時の玉置徳島市医師会長と徳島大学泌尿器科香川教授のご尽力により、徳島市民を対象としたPSAによる大規模前立腺がん検診が実現しつつあり、その任をまかされたのが今回の研究の始まりでした。

直ちに、徳島市医師会前立腺がん委員会を立ち上げ、医師会から私と川島周先生、徳島大学から金山博臣先生、徳島県立中央病院から炭谷晴雄先生、徳島市民病院から横関秀明先生にご参加いただき、より良い検診となるように努力してまいりました。

一般開業医の先生方および徳島市民に対する、前立腺がんの知識を深めていただくため、各種講演会並びに市民公開講座などを毎年開催しており、平成15年度には1万人を超える市民の方がPSA検診を受けるようになりました。

また毎年、早期前立腺がんの発見率が上昇し、進行がんが減っているのも事実です。

このように、診診あるいは病診連携によるがん検診は、地域におけるがん死を減らすことにつながり、有意義なものと考えます。

また今回選考されました賞は、前立腺がん検診にご理解を頂きご協力を頂いた徳島市医師会員の先生方、そして精密検診施設としてご協力を頂いた泌尿器科専門医の先生方に対する賞と考えております。

この場をお借りいたしまして、諸先生方に御礼申し上げます。

学会記事

第230回徳島医学会学術集会（平成16年度冬期）
平成17年2月6日（日）：於 長井記念ホール

教授就任記念講演

環境要因の健康リスク評価と疾病予防への貢献

有澤 孝吉（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部社会環境衛生学講座予防医学分野）

近年、食の安全性との関連で、一般集団におけるダイオキシン類およびカドミウムの健康影響が問題となっている。我々は、1999年から日本人におけるダイオキシン類の体内蓄積量とその関連要因について疫学調査を実施してきた。その結果、日本人では魚介類の摂取頻度が血液中ダイオキシン類濃度と密接に関連していることが判明したが、平均値は国際的に見て高いとはいえなかった。また、WHOが1998年に定めた一日耐容摂取量の上限4pgTEQ/kg/日を超える人は3日間の食事調査でも約4%であり、個人内変動の影響を考慮すると、長期の摂取では高曝露者の割合はさらに低いと考えられた。現在、一般集団における健康影響に関し、糖尿病、甲状腺機能、子宮内膜症については一致した結果は得られていない。しかし、胎児期の特に non-dioxin-like PCB 曝露と小児の神経行動発達との関連については一致した結果が得られており、再生産年齢の女性における曝露をさらに減少させることが望ましいと考える。

カドミウムについては、汚染地域における追跡調査から、我々は尿中β2マイクログロブリン1000μg/gクレアチニン以上で曝露軽減後の低分子量蛋白尿の不可逆性および生命予後の悪化を報告した。国際的な食品基準を審議するコーデックス委員会は、米カドミウム濃度の安全基準値として0.2ppmを提案したが、日本の調査ではこのレベルで低分子量蛋白尿との関連を認めるとする結果と認めないとする結果が報告された。この問題につき、考察を加えてみたい。

社会医学関連講座の使命として、地域の公衆衛生上の問題を疫学的に正しく評価し、疾病予防に貢献することが求められている。我々は、これまで九州で多発する成

人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)およびHTLV-I感染の疫学調査を行ってきた。長崎県離島のコホート調査から、HTLV-IキャリアではATLLの影響を除いても死亡率が有意に高く、HTLV-IのATLL以外の健康影響が大きいことが示唆された。また、ウイルス学・内科学教室との共同研究から、HTLV-I感染がシェーグレン症候群の一部で発症要因となっていることが示唆された。一方、他臓器がん罹患についてのコホート調査では、従来報告されているような全がんリスクの上昇はなく、逆に胃癌罹患率の有意な低下が認められた。2万4千人の血清バンクを用いてATLLの危険因子についてのコホート内患者対照研究を行ったところ、血漿中可溶性Interleukin 2受容体αおよびHTLV-I抗体価の高値が発症の強い予測因子であることが明らかになった。今後の課題は地域におけるATLL罹患率の減少を証明することである。

現在、悪性腫瘍の地域別標準化死亡比の分析を通して、徳島県のがん予防においてどのような貢献ができるかを検討している。

セッション1

神経研究の最近の知見 - 基礎と臨床から -

座長 石村 和敬（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座形態情報医学分野）

永廣 信治（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座脳神経外科学分野）

1. 睡眠と生体リズムの最新の知見

勢井 宏義（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座統合生理学分野）

日本人の5人に1人がなんらかの睡眠障害を有しているといわれている。睡眠は、睡眠を発生させたり抑制したりするホメオスタシス機構と、24時間周期で睡眠のタイミングを支配するサーカディアン機構によって調節されている。

睡眠にはノンレム睡眠とレム睡眠があるが、それぞれ異なった発生機構が脳内に存在している。ノンレム睡眠

は、視床下部前部に発生中枢がある。代表的なものとして、プロスタグランジン D2 - アデノシン A2a レセプタのシステムである。一方、レム睡眠の発生機構は、橋被蓋野の青斑核近傍に存在していて、アセチルコリン系神経群が重要な役割を演じている。この橋の発生機構に対してオレキシンなどの調節因子が働いており、このオレキシンやその受容体の異常がナルコレプシーの原因であることが近年明らかになった。

サーカディアン機構は、時計遺伝子群の発見により、近年急速にその分子機構が明らかになってきている。眠りに入るタイミングは、サーカディアン機構によって支配されている。時計遺伝子の変異は睡眠・覚醒リズムを大きく変化させる。時計遺伝子群のひとつである clock の多型が、「夜型・朝型」といった生活リズムのパターンに関わっていることが、ヒトにおいて報告されている。Clock 変異マウスも、明瞭な「夜型」の睡眠・覚醒リズムを呈する。Cry 1, 2 と呼ばれる時計遺伝子を両方ともノックアウトしたマウスでは、一定の照明環境下において、睡眠・覚醒のサーカディアンリズムが失われ、一日中、寝たり起きたりを繰り返す。しかし、明期12時間・暗期12時間の照明環境下では、夜行性の行動パターンである、昼間に寝て夜間に活動するというリズムが復活する。このことは、睡眠・覚醒リズムには光のリズムが重要な役割を果たしているということを示している。

睡眠時無呼吸症や夜間狭心症など、睡眠中の自律神経調節異常についても、どのようなメカニズムで発症するのか、その解明が急がれる。上記の睡眠調節機構やその関連遺伝子と睡眠期の循環・呼吸調節との関連性について、我々の最新知見を紹介し今後の展望を考察したい。

2. うつ病の脳科学

上野修一（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座精神医学分野）

うつ病は、一生の間に10人に1人が罹患し、有病率は2から5%と言われる精神疾患の代表である。ここ最近、日本の自殺者は年間3万人を超え、交通事故死の3倍以上となり社会的問題となっているが、この自殺者のうち、約半数はうつ病に罹っていたと言われる。世界保健機構（WHO）では、うつ病による社会的な損失は大きく、2020年には虚血性心疾患に次いで2番目に重要な疾患になる

と警鐘を鳴らしている。これまでの双生児や家系を用いた遺伝学的研究から、うつ病には体質因および環境因の双方が関係することが確認されている。また、薬理学的研究では、抗うつ薬の効果からセロトニンやノルエピネフリンなどのモノアミン系神経伝達物質の脳内動態がうつ病の発症に関わると予想され、モノアミン受容体やモノアミントランスポーター遺伝子とうつ病の関係が明らかとなり、トレーサーを用いた脳機能画像研究からもうつ病と神経伝達物質の関係が明らかになってきている。最近では、うつ病の発症に神経伝達に関わる遺伝子と発達成長上の出来事が関連することも報告された。

以上のようにうつ病の病態は少しずつ理解されつつあり、治療においてもセロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）やセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）などの抗うつ薬を用いることによって、副作用がほとんど無く治療できるようになり、その予後は劇的に改善した。しかしながら、うつ病の臨床症状である抑うつ気分や意欲の低下は、通常ストレスから起こる反応とよく似ているために、診断は熟練した精神科医の面接に頼らざるを得ず、見逃されることも多く、誰でも用いることが出来る具体的な臨床的指標はない。治療に用いられる薬物の選択や投与量の決定など治療効果の判定に用いる検査もない。また、うつ病は再発の可能性が極めて高い疾患にも関わらず、再発の兆候を知る目安となる指標も無いのが現状である。我々の研究グループでは、正常のストレス反応からうつ病をスクリーニングし診断する、適切な治療薬の選択および投与量を設定し再発を早期に発見するなどの目的で、新規医学的指標を作ること計画した。具体的には、うつ病に特異的に起こっている脳での変化が末梢白血球の遺伝子発現の変化を起こすと考え、逆に末梢白血球の遺伝子発現を調べることから、うつ病のスクリーニングや状態像の把握ができると予想した。我々の研究室では、うつ病での末梢白血球の遺伝子発現を、従来の質問紙法による検査や治療に用いる薬物の血中濃度検査、近赤外線トポグラフィーやMRスペクトロスコピーなどの新規の機能画像検査と組み合わせ、多角的に検討している。今回、うつ病の研究状況について我々の試みを含め概説したい。

3. 脳卒中診断の最前線

宇野 昌明, 西 京子, 鈴江 淳彦, 松原 俊二,
佐藤 浩一, 永廣 信治 (徳島大学大学院ヘルスバ
イオサイエンス研究部情報統合医学講座脳神経外科
学分野)

森田奈緒美 (徳島大学病院放射線科)

原田 雅史 (徳島大学医学部保健学科診療放射線技
術学専攻)

脳卒中は本邦の死亡率の第3位であり, かつ寝たきりの原因の第1位である。脳卒中の予防と超急性期の治療のためには適切な診断が必要であるが, そのレベルは地域によって異なるのが現状である。我々は近年急速に発達する頭部MRIを利用して脳卒中超急性期にstroke MRIを施行し, 正確な診断を心がけてきた。また近年脳梗塞の酸化ストレスのbiomarkerとして, 急性期脳卒中症例の血中酸化LDLを測定した。これらの結果を基にして, 脳卒中診断の放射線学的, 血中生化学的診断の最前線を報告する。

1999年より当院にstroke care unit (SUC)を開設して, 24時間体制で急性期脳卒中を受け入れてきた。5年間の急性期脳卒中患者は660名であり, その内訳は脳梗塞370例(55.6%), 脳出血141例(21.3%), くも膜下出血97例(14.7%)であった。入院時にくも膜下出血を疑った患者以外はまずstroke MRIを施行した。その内容はdiffusion weighted image (DWI) perfusion weighted image (PWI) T2 MRI, MRAである。2004年3月からは臨床機3T-MRIでstroke MRIを施行し, 短時間でテンソル画像によるtractographyやMR spectroscopy (MRS)を撮影し, 神経繊維の走行や脳代謝についても診断した。その結果
1) DWIは大脳病変なら発症後1時間たてば小さな病巣(1mm程度)でも描出できる。2) 脳幹病変は発症後3時間以上たてば描出できる。3) DWI/PWI mismatchが50%以上ある主幹動脈閉塞に対して血栓溶解療法が適応となり, 術後の評価stroke MRIで可能である。4) 脳出血急性期でもstroke MRIで診断しうる。5) tractographyやMRSが脳卒中の予後を予測できる可能性がある。ことがわかってきた。

急性期脳卒中患者の血中酸化LDLを測定すると, 脳梗塞患者は発症0-3日にかけて健常者より有意に高く, また脳出血より高い値を示した。特に皮質に病巣を持ち, DWI/PWI mismatchが大きく, ペナンブラ領域がある症例で酸化LDLは高く, 逆にmismatchのない大梗塞

例やラクナ梗塞では低くかった。これらのことより血中酸化LDLを測定することで脳梗塞の重症度と治療可能域を反映できる可能性を示した。

脳卒中の診断は日々進歩しており, 症状がreversibleであるかどうかなどの判断ができるようになってきた。これらを駆使して, できるだけ迅速かつ正確な治療ができれば, 脳卒中が原因で寝たきりになる率を下げ得ると考えている。

4. 脊髄小脳変性症の遺伝子異常

和泉 唯信 (徳島大学大学院ヘルスバ
イオサイエンス研究部感覚情報医学講座神経情
報医学分野)

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration: SCD) は小脳性または脊髄性の運動失調を中核症状とし, それ以外の多彩な症状を合併する神経変性疾患である。運動失調以外の症状としては, 錐体外路症状, 自律神経症状, 錐体路症状, その他, が挙げられる。これら臨床症状の組み合わせと遺伝性の有無で臨床病型を鑑別していく。

遺伝性SCDの多くは常染色体性優性遺伝形式をとる。原因遺伝子座によってSCA1, 2, 3などと表記する。SCAは原因遺伝子内のCAGリピートの異常伸長によって発症する場合が多い。CAGリピートの異常伸長数が大きくなるほど若年発症し重症化する傾向にある。異常伸長したCAGリピートはポリグルタミンとして神経毒性を獲得すると考えられている。CAGリピート数の異常域はSCA1では40以上, SCA3では56以上というように病型によってかなり異なる。その中ではSCA6はCAGリピート数が21以上で発症し異常域がその他のSCAに比べてかなり小さい。多くのSCAでは正常域のレベルである。このSCA6は電位依存性カルシウムチャネル遺伝子でのCAGリピートの異常伸長によって発症するがポリグルタミン病かチャネル病か議論のあるところである。

CAGリピートの異常伸長以外では, SCA8は筋強直性ジストロフィーと同様に非翻訳領域でのCTGリピートの異常伸長によって発症する。しかし, SCA8はその異常伸長したCTGリピートが未発症者やその他の精神神経疾患で見られることがあり病的意義が確定していない。SCA10はトリプレットリピートの異常伸長ではなくATTCTリピートの異常伸長が原因となる。SCA14

は異常リピートの伸長が原因ではなく、protein kinase C gamma の点変異で発症する。また、フリードライヒ失調症は優性遺伝ではなく常染色体性劣性遺伝形式をとり原因遺伝子内の GAA リピートの異常伸長によって発症する。現在さらに新たな遺伝子座の SCA が続々と報告されつつある。

これらの病型頻度は国によって異なり日本ではまだ報告されていない病型もいくつかある。日本の SCD は遺伝性・非遺伝性は 3 : 7 の割合で、遺伝性のなかでは SCA 3, SCA 6 の頻度が高い。欧米ではフリードライヒ失調症が最も多いが日本ではきわめて稀である。日本国内においても SCA 1 は北日本に多く SCA 3 は九州に多いというように地域によって病型頻度に差がある。

5. 脊髄におけるプロスタグランジン

山本登志子 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座形態情報医学分野)

アスピリンに代表される非ステロイド性消炎鎮痛薬の作用機序がプロスタグランジン (PG) の合成阻害によることはよく知られている。慢性的な炎症や組織損傷では、侵害性刺激に対して閾値が下がる痛覚過敏反応だけでなく、本来痛みを感じさせない非侵害性刺激に対しても痛みを感じるアロディニアを生じる。これまでに、痛覚に関しては脊髄を中心にさかんに研究されており、生理活性物質である PGE₂ や PGF_{2α} が脊髄におけるアロディニアの誘導に関与することが明らかとなってきた。この他に、PG の中枢神経の作用としては、PGF_{2α} が神経細胞死やシナプス後部の脱分極に関与することや、PGE₂ が発熱中枢に作用して発熱を惹起すること、視床下部においてホルモン分泌調節に関わることなどが報告されている。また、PGD₂ による睡眠誘発はよく知られている。

このように、脊髄における生理学的な研究により、PGE₂ や PGF_{2α} がアロディニアに関与することは明らかになってきたが、その他の作用や、その合成系や作用点についての詳細は明らかになっていない。私達は、これまでに PGF_{2α} を合成する PGF 合成酵素について解析を行ってきた。この酵素は、アラキドン酸代謝系において、PGH₂ から PGF_{2α} を生合成し、PGD₂ から 9α, 11β-PGF₂ を生合成する。生体内では、PGD₂ に対する基質親和性が異なる 2 つのアイソザイム PGFS I と II が存在し、

後者の方が PGD₂ に対する親和性が高い。これらのアイソザイムの生理的意義を明らかにするためには、局所における酵素連関や受容体との関係を知ることが重要であると考え、PGFS I と PGFS II の形態学的な解析を行った。末梢組織においては、両アイソザイムが比較的同じような組織局在性を示すが、興味深いことに、中枢神経系、特に脊髄においては PGFS I と II が全く異なる細胞に存在する。すなわち、PGFS I は灰白質の神経細胞体と樹状突起に局在し、PGFS II は中心管周囲の上衣細胞やタニサイトに局在する。また、血管内皮細胞には両アイソザイムとも存在する。さらに、PGF_{2α} の特異的な受容体である FP は、神経細胞体や樹状突起に局在し、PGFS I との共存を示す。また、PGFS I と FP の脊髄における分布をみたところ、いずれも後角の I, II 層に強く発現していた。一方、FP は血管内皮細胞や上衣細胞、タニサイトには存在せず、PGFS II との共存はみられない。PGD₂ が脳室上衣の脈絡叢でさかんに産生され、脳脊髄液中に多量に分泌されることから、上衣細胞やタニサイトに局在する PGFS II は PGD₂ の代謝に働き、睡眠調節に間接的に関与しているのかもしれない。以上のように、脊髄においては PGFS I と II が神経系や脈管系という異なる細胞群に局在し、受容体や関連酵素との関係から、それぞれの酵素の生理的な役割分担の違いが示唆される。

セッション 2

徳島の緩和ケア

座長 大下 修造 (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侵襲病態制御医学分野)

近藤 彰 (徳島県医師会生涯教育委員)

1. 徳島県における終末期医療施策

坂東 淳 (徳島県医療政策課)

1 厚生労働省の動向

終末期医療の在り方については、昭和62年以来、これまで4回にわたって検討会が開催されてきた。第2回 (平成5年)、第3回 (平成10年)、第4回 (平成16年) には、意識調査を実施し、その時々々の調査結果や日本人

の死生観，倫理観等を踏まえた検討がなされ，その都度報告書が取りまとめられている。

最新の報告書は，平成16年7月に終末期医療に関する調査等検討会報告書 - 今後の終末期医療の在り方について - として，取りまとめられ，今後の方向性について，(1) 在宅終末期医療が行える体制作り，(2) 緩和ケア病棟の設置と拡充，(3) 患者，家族への相談体制の充実について，(4) 医師・看護師等医療従事者や，介護施設職員に対する，卒前・卒後教育や生涯研修の充実，の4項目が挙げられている。

2 徳島県の取り組み

徳島県においては，本県の緩和ケアの現状を把握し，今後の緩和ケア体制の在り方を検討するため，平成10年8月に徳島県終末期医療検討委員会を設置し，その検討結果を平成11年3月に「徳島県の終末期医療の在り方に関する報告書」の形で取りまとめた。

同報告書は，「本県のがん末期患者に対する終末期医療は，在宅，施設とも量的にも質的にも取り組みが不十分である」と指摘しており，県をはじめとする関係者の具体的な取り組みが求められていた。

同報告書の中では，提言として - (1) がん患者への正確な情報提供の推進，(2) 在宅の充実，(3) 施設の充実，(4) 人材の育成，(5) 県民の理解が挙げられている。

県では，地域がん診療拠点病院の指定 (H14 .3)，緩和ケア病棟の整備 (H14 .4)，認定看護師の養成 (H14 .7) に加え，県民の幅広い普及を目的とした公開講座を関係団体と共催する等の取り組みを行ってきた。

また，平成15年4月には，インターネットを通じて医療機関の機能情報を提供する「医療とくしま情報箱」の運用を開始し，この中で緩和ケアや在宅末期医療に取り組む医療機関の情報提供も行っている。

報告書が出された平成11年3月以降，本県の終末期医療も一定の前進をみていると考えられ，今後，これまでの施策の検証及び再構築が求められている。

2 . 徳島大学病院における緩和ケア

黒葛原健太郎 (徳島大学病院緩和ケア室)

徳島大学病院緩和ケア室は1997年7月に開設された。1998年より AIDS 拠点病院としての対応として緩和ケア室に臨床心理士が配属され，患者・家族に対する相談援

助活動を開始した。1999年に中央診療施設に位置付けられた。2000年からは看護相談員によるリエゾン・コンサルテーション活動が展開され，心理士も3名に増員された。

現在は，看護相談員による疼痛アセスメント，メディカルソーシャルワーカー (MSW) や臨床心理士によるカウンセリングを中心に，患者・家族，医療スタッフへの支援を展開している。緩和ケア室の主な業務内容としては，患者・家族への相談援助 (カウンセリングを含む)・情報提供，看護相談 (退院調整を含む) と疼痛アセスメント，疼痛コントロール等に関する助言・合同カンファレンスの開催，緩和ケア関連書籍の貸し出し (約650冊)，院内における緩和ケア啓発活動 (講演会の開催) が挙げられる。

緩和ケア室の活動により院内での緩和ケアに対する認識は変化してきており，緩和ケア室への院内紹介状の受理件数も増加傾向にある。疼痛コントロールに関するコンサルテーションの依頼を受け，緩和ケア室担当医師，看護相談員，MSW が病棟に出向き，病棟スタッフと合同カンファレンスを開催する事例もある。

平成14年より常勤スタッフとして MSW が配置され，カンファレンスや病状説明後の経過観察，情報収集，関係者間の調整を担当しており，実質的には緩和ケア室のコーディネーター的役割を果たしている。このことにより，緩和ケア室担当医師，看護相談員の円滑な援助の展開が可能となっている。

また，学生教育においても，寺嶋吉保副室長を中心に医学科1年生選択講義「緩和ケア入門」の開設，医学科3年生の研究室配属の受け入れ等を通して，次世代の緩和ケアに関わる医師の養成に取り組んでいる。

さて，平成14年度から緩和ケア診療加算が導入され，当院でも加算取得に向け条件整備を行っている。今年度は緩和ケア室看護相談員ががん性疼痛看護認定看護師研修に派遣された。従来，緩和ケア室のスタッフが提供してきたサービスが，加算取得後は緩和ケア診療チームの活動として認められる日も遠くないと思われる。

今後も院内での活動を充実するとともに，地域医療における緩和ケアの情報発信拠点として役割を果たしていきたいと考えている。

3. 緩和ケアにおける放射線治療の役割

生島 仁史（徳島大学病院放射線部）

【はじめに】がん治療に対する低侵襲性の希求と、高精度放射線照射装置及び画像診断装置の普及により、本邦における放射線治療患者数は急速な増加傾向を見せている。緩和医療においてもその果たす役割は大きい。今回の発表では最新の放射線照射技術を紹介し、緩和的放射線治療が適応となる疾患を概説する。

【緩和的放射線治療の対象疾患】転移性骨腫瘍は緩和的放射線治療が最も多く適用されている疾患である。疼痛緩和効果は70～80%の症例に認められ、約40%では完全緩解が得られる。治療には通常2週間を要するが、全身状態を考慮してさらに短期で照射する方法もある。疼痛軽減は照射開始後2週間以内に出現し数ヶ月以上維持できることが多い。疼痛を伴う病巣である限り、原発臓器や組織型に関係なく適応があり、放射線抵抗性腫瘍とされる悪性黒色腫や腎細胞癌であっても同程度の治療効果を期待できる。放射線による除痛効果のメカニズムは解明されていないが、腫瘍縮小のみによるものではなく疼痛伝達経路にも関与していると考えられている。脊椎転移に伴う脊髄圧迫症候群は早急な放射線治療を必要とする病態である。脊椎転移は椎体後外側に腫瘤を形成することが多く、腫瘍増大に伴い容易に脊髄圧迫をきたす。初発症状は局所痛や根性痛であるが病態が進行すると硬膜外静脈への腫瘍浸潤によるうっ血、浮腫が生じ機械的圧迫が加わると短期間で対麻痺に至る。脊髄圧迫症候群に対しては早期治療が最も重要で、麻痺出現から12時間以内遅くとも24時間以内に治療を開始しなければならない。対麻痺が完成した時点で治療を開始した場合に麻痺が改善する確率は数%しかないが、歩行可能な状態で治療が開始されれば約80%の患者は歩行機能を維持することができる。上大静脈症候群は胸部悪性腫瘍により上大静脈が高度に狭窄される結果心臓への血液還流が障害され顔面や上肢にうっ血をきたす病態であり、放射線治療により70～90%の症状改善率が報告されている。放射線照射技術の進歩により手術の代替療法として急速に普及した治療法に定位放射線照射がある。誤差1mm以内の高い精度で細いX線ビームを三次元的に集光させ、手術的放射線治療とも呼ばれるこの照射法は小さな転移性脳腫瘍に関して手術と同等かそれ以上の局所制御率をもつ。現在、頭蓋内病変から体幹部の腫瘍へと適応を拡大させつつある。

【結語】緩和ケアにおける放射線治療の役割は癌の転移や直接浸潤による疼痛、浮腫、神経症状などの改善と予防である。有害事象は根治的放射線治療に比較して軽度であるため患者の身体的負担は小さく、全身状態が不良であっても適応を検討することができる。緩和ケアを必要とする多くの病態において、症状の原因病巣が比較的限局していてその局在を画像診断で正確に把握することが可能であれば、放射線治療は有効な治療方法となりえる。

4. 徳島県唯一の緩和ケア病棟「ホスピス徳島」を開設して - 2年半の運営の実際と今後の問題点について -

荒瀬 友子（医療法人若葉会 近藤内科病院緩和ケア病棟）

緩和ケア病棟は予後6ヶ月以内と診断された末期癌患者を対象に緩和的治療・ケアを提供し、人生の最期の時を少しでも意義あるものとするために作られた病棟である。平成14年4月に徳島ではじめて（全国で106番目）の厚生労働省より承認された緩和ケア病棟が近藤内科病院に開設されて2年半の間に192名の方をお見送りすることができた。緩和ケア病棟では入院患者の殆どが死亡退院という特殊な状況であり、死亡退院数はH14年度：70名、H15年度：79名、H16年度半年：43名、と次第に増加傾向にある。年齢分布は40～90歳代の各年代にわたり70歳代が最も多くみられた。緩和ケア病棟についての情報源は医師からの説明が最も多く、新聞などのメディアからや友人・知人、医療相談員、インターネットからも情報を得ていた。また入院に際して少ないながらも退院・在宅療養への移行に関しては各医療機関との連携が重要である。入院患者の91%は紹介患者であり、徳島県内の総合病院からの紹介は68%、医院などからの紹介は25%、県外からも7%あった。県内の入院患者住所は徳島市を含む東部地区が最も多く約80%を占め、ついで南部地区が多く、西部地区は少数であった。当院が徳島市の南、西新浜に位置しているための立地条件によると考えられる。実際、入院中の面会は頻回になることが多く地理的条件は重要な因子である。緩和ケア病棟とわかって入院された方は73%であり、27%は未告知であった。未告知の年齢層は告知に比べて明らかに高くなっている。緩和ケア病棟入院に際しては告知されていることが望ましいが必ずしもそうとばかりは言えず、特に高齢者の場

合は告知の必要性がない場合もある。当院緩和ケア病棟は20床全室個室であり、できるだけ病院らしくない雰囲気を作るように工夫されている。病床稼働率はH14年度54.4%であったものがH15年度は73.3%と増加している。緩和ケア病棟設置基準によれば看護師の配置は1.5:1となっているが、末期癌患者が集まる緩和ケア病棟では多くの人手が必要でとてもそれでは十分なケアができず1:1(20名)の看護師が配置されている。緩和ケア専従医は1名であるが、その他、精神科医を含め多くの医師の協力を得て診療を行っている。また、緩和ケアは特にチーム医療が必要で医師、看護師のみならず多くのコ・メディカルのチームケア、さらにボランティアの働きも重要となっている。現在登録されているボランティアは10名で週2回のティーサービス、季節の行事、カフェコーナーの営業などの活動を通して日常の風を持ち込みくつろぎの時を作りだしている。

まだ僅か2年半の経験ではあるが、ホスピス徳島での活動を通じて我々は、緩和ケアにおいてはペインコントロールを中心とした身体的症状の緩和だけでなく、患者本人のみならず家族を含めた精神的ケアの重要性を痛感している。

5. 在宅医療の立場から

河野 知弘(河野内科)

人生最後のとき、誰もが自宅で愛する家族に見守られて静かに自分の一生を閉じたいと願っているものと思っていた。ところが最近では違ってきているようである。介護保険が導入された頃から在宅医療を希望する患者さんが減少してきている。今回のシンポジウムを機会に来院した一般患者さんに、ご自分またはご家族ががん末期になったとき在宅での治療を希望するかをアンケート形式で聴取した。

核家族化の進行とそれぞれが仕事を持っていることから、ご家族が病人の看護・介護に手間・時間をかけることが困難となってきたことに加えて、多くのひとが「がん末期」は「痛み・苦しみ」というイメージをもち、在宅医療でも酸素吸入や、IVH・PEGなどの栄養管理、疼痛管理などができることを知ってはいるものの、やはり在宅では十分な医療が受けられないから入院を希望しているひとが大部分であった。

アンケートに答えてくれたほぼ全員が、ご自分ががん

末期になったとき、ご家族への負担から延命治療を望まないのに対して、ご家族ががん末期になったとき、延命治療を望む、望まない、そのときになってみなければわからないが、それぞれ1/3で、ご家族を在宅で看取ろうと思っているひとは少なく、病院で最後まで専門的な治療・看護を受けさせたいと思っているひとが大部分であった。

今回のシンポジウムは公開であるので、患者さんのご理解を得て私が在宅医療を行っている2例について紹介し、ご参加の皆様にも再度、在宅医療について考えて頂きたい。

症例1.63歳男性。平成14年1月に大学病院で原因不明の間質性肺炎の診断。14年5月より在宅酸素療法を受けていたが、呼吸困難が強くなり通院できなくなったため、16年11月在宅医療を目的に当院を紹介される。酸素9L吸入しても経皮酸素飽和度は82%、ベッド上で座っていても呼吸困難がある。この疾患は原因不明で治療法がないこと、末期の状態ですす死亡する可能性もあること、延命治療は希望しないこと、当院は24時間対応できないこと、などを話し合っ在宅医療を開始した。気分は明るく、落ち込んだ雰囲気はみられなく、残されたときを楽しんでいるようである。

症例2.76歳男性。平成5年よりC型慢性肝炎、慢性閉塞性肺疾患で治療中。13年に肝癌発症しエタノール注入療法などを受け、症状が安定したため14年12月介護型病院に入院。ずっと安静臥床で過ごしていたため、廃用症候群となり食欲もなく経鼻栄養なども行われ要介護度5の状態となっていた。家で寝ていても同じということになり16年9月家族が無理に退院させ、当院に在宅医療を依頼。少量であるが自分で食事はとれ、関節の拘縮などで立つのがやっとの状態であった。訪問看護、ヘルパーなどの協力を得てリハを開始、最近では杖で近所を散歩するほどに回復している。

6. 若すぎる死、それを支えた家族と医療スタッフ

上平ゆかり(マスカット内科)

私は、何歳まで生きられるのか？あの日から幾度と無く思う様になりました。

日本人の死亡原因のトップを占めるのが、悪性新生物(がん)と解っていても、他人事のように思い、身内から癌の人がいない事を願うのは誰しも同じと思います。

Tさんは、これまであまり病院へかかる事もなく、仕事に地域活動にと積極的に参加し、元気な日々を過ごしていました。1ヶ月位前より、体調の不良を訴え近院で内服治療を受けていましたが、症状が変わらず総合病院を受診し、検査結果、病状を聞き膵臓癌で手術もできず余命3ヶ月と診断されました。セカンドオピニオンとして他医院の医師にも相談にのって頂きましたが、病状があまりにも悪化しており手術ができないとの事でした。39歳の若さで余命宣告される病気とは、本人・家族にとってやりきれない気持ちだったと思います。

家族は涙を流し、いとおしさと、言い知れぬ悔しさ・無念さが込み上げ、両親にしてみれば代われるものなら代わってあげたいと思っていたに違いありません。近院にかかっていたにもかかわらず、早期発見が無理であったにせよ、末期癌になるまで詳しい検査がされなかった事、させてやれなかった事が無念であり、言い尽くせぬ怒り・悲しみがあつたと思います。

発病の頃より、K病院にホスピスがある事を伝え、お世話になったらどうかと話をしていましたが、両親はまだ早すぎる。今、入院させるのは可哀想と言っていました。

しかし、Tさんの痛みに対する肉体的苦痛、精神的いらだち、死を意識しての恐怖・不安など、強いストレスも発生しました。Tさんもホスピスに転院して頑張りたいとの思いで、K病院への転院希望しました。

ホスピスでは、冷たい床に布団を敷き寝泊まりしていたのとは違い、部屋に定期的に看護師が入ってくるのではなく、カーテンが開いていると顔を見に来て頂いたり、持続点滴もロックをせずして頂き、短時間ではあるけれど、つながれた感じから開放させて頂ける様です。点滴にもキルティングで縫われた袋がかぶせられ、気配りが見受けられました。

痛みが増せば薬の量を増やし、よく眠るようであれば量を減らしてもらい、私が想像していた癌末期の苦痛な表情は見られませんでした。

10日間の入院生活の中で、総合病院では経験できなかった入浴が3回もできた事。車イスで散歩に行けた事。K病院、ホスピスにととても感謝していました。

短い期間でしたが、K病院でお世話になり、家族、大勢の親族に見守られ、人生40年、平均寿命の半分に幕を引きました。

癌末期の患者は、医師から見離されたように思い、身体症状に加え、不安や孤独、絶望、いらだちなどの心理

的・精神的症状など多種多様な苦痛・苦悩を伴う事が多いと思います。でも残された時間が限られ、この貴重な時間の過ごし方は本人にしか決められません。

今回の経験を通して、一人でも多くの方が心安らかに最期の時を迎えられるように民間病院での緩和ケア病棟の充実の必要性を痛感しています。

みんな、みんな頑張りました。Tさんも命ぎりぎりまで精一杯生き抜けたのは緩和ケアの活動があり、K病院にホスピスがあったからだと思います。

Tさん、私は、何歳まで生き抜けるでしょうか・・・。

ポスターセッション

1. *H. pylori* 除菌による胃 MALT リンパ腫の内視鏡像、組織像および IgH 再構成の変化

浦上 慶仁 (浦上内科・胃腸クリニック)

佐野 壽昭 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座人体病理学分野)

【目的】*H. pylori* (Hp) 除菌前後における胃 MALT リンパ腫 (MALToma) の内視鏡像、組織像の変化と IgH 再構成の推移を検討した。特に除菌後に特徴的な白色粘膜像の出現に注目し検討を加えた。

【対象と方法】Hp 陽性で RT-PCR にて IgH 再構成の monoclonality を認めた MALToma 51 例を対象とし除菌療法を行った。除菌前および除菌 2 か月後に内視鏡検査を施行し、病巣部より 6 個の生検材料を採取し病理診断に供し、さらに 2 個を RT-PCR 用に採取した。腫瘍消褪後の固有胃腺の消失の程度 none, mild (25%以下), moderate (25-50%), marked (50%以上) に分類し、白色粘膜像との関連を検討した。

【成績】MALToma の内視鏡像は潰瘍 18 例、癒痕 7 例、多発びらん 9 例、c 類似 5 例、胃炎像 7 例、褪色 2 例、小隆起 2 例、隆起 1 例であった。除菌 2 ヶ月後の腫瘍消褪は 46 例に得られ、このうち 32 例 (70%) に白色粘膜像の出現を認めた。白色粘膜は腫瘍消褪後の固有胃腺の消失の程度が多いほどその出現率が高かった ($P < 0.001$)。また IgH 再構成の monoclonality は組織改善後も持続する例がみられた。

【結語】除菌対象となった MALToma の内視鏡像は表

層性，多発性病変が多かった。除菌後に出現する白色粘膜炎は固有胃腺の消失の程度を反映し，腫瘍消褪を示唆する内視鏡的指標と考えられた。

2 . Infection with HIV and intestinal parasites among adult tuberculosis patients in Ethiopia

F. Ota(Department of Preventive Environment and Nutrition, Systems of Nutritional Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima Japan.)

A. Kassu(Department of Preventive Environment and Nutrition, Systems of Nutritional Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima Japan.) University of Gondar, Gondar, Ethiopia.)

B. Ayele ,E. Diro ,F. Mekonnen ,F. Moges ,G. Mengistu , Y. Wondmikun(University of Gondar, Gondar, Ethiopia.)

Back ground : Tuberculosis (TB) remains one of the most common and deadliest infectious diseases worldwide. Its high prevalence in sub - Saharan Africa has been associated with pandemic of HIV. Co-infection with intestinal parasites has been suggested to worsen the outcome of infection.

Objective : To assess the magnitude of HIV infection and intestinal parasitoses in TB patients, and to describe the clinical manifestation of TB in HIV infected and uninfected patients.

Methods : A hospital based cross-sectional study. TB was diagnosed by combination of clinical, bacteriological, radiological and histological criteria. Direct and concentration procedures were used to examine stool for intestinal parasites. HIV serostatus was studied by ELISA.

Results : Two hundred fifty seven TB patients were included in the study. Pulmonary and extrapulmonary TB was diagnosed in 51.8% and 48.2% of the patients, respectively. Seroprevalence of HIV in the study population was 52.1%. The highest TB and HIV co-infection was found in the age group 25-44 years. No significant association was found between sputum smear positivity and HIV serostatus. Clinical presentation of TB between

HIV positive and negative patients was not significantly different. Intestinal parasites were detected in 40.9% of the patients. *Strongyloides stercoralis* showed a strong association with HIV seropositivity.

Conclusion : The prevalence of HIV and intestinal parasitoses was very high in TB patients. This indicates an increased morbidity and highlights the importance of continued HIV sero-surveillance, stool analysis and treatment.

3 . 長時間持続する Torsades de pointes(TdP)を合併した異型狭心症の一例

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

今回我々は，若年者で，異型狭心症を引き金として心室頻拍症を起こした1例を経験したので報告する。症例：33歳男性。既往歴：なし。生活歴：煙草1日40本。現症：2004年8月から，ほぼ毎日起床時に前胸部に締め付けられる感じがあり，約2時間持続した。近医受診し，肋間神経痛と診断され処方を受けるも軽快しなかった。10月18日他院にてHolter心電図検査を施行された際，胸痛発作とともに類似誘導にてST上昇，心室性期外収縮（R on T）を引き金として約20秒間にわたりTdP型の心室頻拍を認めた。硝酸薬開始したところ，症状の発現はなくなった。10月22日精査加療目的にて当院紹介となった。10月25日冠動脈造影にて前下行枝近位部（LAD）に50%狭窄，右冠動脈中間部（RCA）に75%狭窄を認めた。11月16日方向性粥腫切除術（DCA）を行い，RCAは25%狭窄まで改善した。現在，硝酸薬とカルシウム拮抗薬などによる薬物治療を併用することにより，狭心症の再発は認めず経過は良好である。今回の症例は，長時間持続するTdP型心室頻拍であり，このような例では，突然死の可能性もあり，冠動脈狭窄部の治療に加え，十分な薬物療法の必要性を認めた。

4. ドキソルビシン心筋症ラットにおける顆粒球コロンニ刺激因子投与の効果

小柴 邦彦, 野村 昌弘, 河野 智仁, 渡部 智紀,
木村恵理子, 山口 浩二, 山田 博胤, 若槻 哲三,
田畑 智継, 西角 彰良, 伊東 進
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態
予防医学講座臓器病態治療医学分野)

【目的】心筋梗塞後に顆粒球コロンニ刺激因子(G-CSF)を投与すると心機能が改善するという報告がなされているが, 拡張型心筋症に対するG-CSFの効果を検討した報告は少ない。われわれはdoxorubicin(DXR)心筋症ラットを作製し,G-CSF投与の効果を検討した。【方法】10週齢Wister系ラット12匹にDXRを腹腔内投与し心筋症モデルを作製した。DXR投与と同時に生理食塩水を投与した群(NS群)と, 遺伝子組換え型G-CSF“nartograstim”を投与した群(G群)の2群に分類した。6匹の健常ラットを対照群とした。3週間後に心エコーで心機能を評価後, HE染色とAzan染色にて組織学的検討を行った。

【結果】NS群およびG群ではともに各2匹のラットが死亡し, 死亡率は同等であった。DXR投与例ほぼ全例に心嚢液の貯留を認めたが, NS群に比してG群で貯留の程度が軽度であった。心エコーでは左室拡張末期径はほぼ同等であったが, 左室径短縮率はNS群と比較してG群で有意に高値であった。病理所見では, 広範な炎症細胞浸潤, 心筋細胞の変性所見, 間質の線維化, 心筋線維に沿う裂隙の形成を認めたが, その程度はNS群と比してG群で軽度であった。【結語】DXR心筋症ラットに対してG-CSFを投与することにより, 心筋の傷害が抑制され左室収縮能が保たれる可能性が示唆された。

5. 1型糖尿病を合併し, 免疫グロブリン大量療法が著効したstiff-person症候群の1例

西田 善彦, 細井恵美子, 多田津陽子, 北川 学,
山野 利尚, 伊月 豊度(伊月病院)
坂本 季代, 前田 耕司, 野寺 裕之, 梶 龍兒
(徳島大学病院神経内科)

症例は68歳女性。約1年前より両下肢を中心に有痛性の筋痙攣がみられるようになった。近医で筋弛緩剤などの投与を受けるも筋痙攣は増悪し, 運動時だけでなく安静時にもみられるようになり, 平成16年11月に当院へ入

院した。入院時, 意識は清明, 胸腹部理学所見に異常はなかった。神経学的には筋萎縮や筋力低下はなく, 足の屈伸運動などで誘発される有痛性筋痙攣以外に異常は認められなかった。検査所見では, 血清CK活性値400U/Lと上昇し, 筋電図で安静時に下肢筋の共同筋と拮抗筋に同時に持続性収縮を認めた。さらに抗GAD抗体が23000u/mlと著明に上昇しており, stiff-person症候群と診断した。一方, 糖尿病を指摘されたことはなかったが, 空腹時血糖133mg/dl, HbA1C7.1%とそれぞれ上昇し, 尿中C-ペプチドは28.3μg/日と低下していた。さらに75gOGTTでインスリン分泌指数は0.06と著減し, グルカゴン負荷試験でC-ペプチドは1.9ng/ml(6分)と低下, 膵島細胞質抗体も陽性であった。1型糖尿病の合併と診断し, インスリン療法を開始した。筋痙攣は, diazepamの投与だけでは抑えきれないため, 免疫グロブリン大量療法(IVIg)を行い, 劇的な改善を認めた。

stiff-person症候群は, 自己免疫疾患の1つと考えられており, IVIgの有効性について考察を加えて発表する。

6. 肺結核を合併した骨髄異形成症候群(RCMD, INT 1)の1例

片岡 昌美, 東 桃代, 埴淵 昌毅, 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先端
医療創生科学講座分子制御内科学分野)
橋本 年弘, 松本 俊夫(同生体制御医学講座生体情
報内科学分野)

症例は35歳男性。平成16年6月の検診で胸部異常陰影, 白血球減少を指摘され精査加療目的にて当科紹介入院した。胸部CTで肺野の典型的なtree-in-bud appearanceと肺門・縦隔の著明なリンパ節腫大を認めた。入院時の喀痰培養およびTB-PCRが陽性であり肺結核と診断した。末梢血所見ではWBC3300/μl, RBC353×10⁴/μl, Plt 6.2×10⁴/μlと汎血球減少を認めた。骨髄所見はNCC 12.3×10⁴/μl, 巨核球36/μl, blast 4.8%で3系統の異形性と47, XY, +8(11/20細胞), 47, XY, +21(3/20細胞)の染色体異常を認め骨髄異形成症候群(RCMD, INT 1)と診断した。肺結核に対してはINH 300mg, RFP 600mg, EB 750mg, PZA 1.5gで加療開始するも7日目にWBC1700/μl(neut .21%)と著明な顆粒球減少を認め一時休薬した。RFP450mgに減量し, MDSの治療と

してビタミン K2 45mg/日を追加し治療再開した。その後 WBC 1500/ μ l, Plt 2.5×10^4 / μ l 前後で推移し11月25日から3剤 (INH, RFP, EB) で加療とした。結核菌は全て感受性菌で画像、喀痰等の経過は良好であった。肺結核と骨髄異形成症候群の合併症例について若干の考察を加え報告する。

7. 徳島大学病院における治験コーディネーターによる 治験実施支援の現状

有内 和代, 宮本登志子, 井村 光子, 西矢 昌子, 中西 りか, 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)

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、実施支援の基盤整備を行っている。今回は、治験コーディネーター (CRC) の業務の面から、その現状について報告する。

治験の実施においては実施計画書の遵守が必要であるが、規準等が必ずしも具体的でなく対応に苦慮することがある。当センターでは独自のチェックリストを作成し、治験依頼者、医師との連携をはかることにより逸脱を防止し、質向上に努めている。院内では薬剤部、検査部との連携、実施診療科以外の部署 (診療科、外来、病棟等) への支援の要請、フィルムレス化に対応した放射線部との連携、また新規に開始された電子カルテを用いての治験実施等に CRC が大きく関わっている。

一方、本院では現在、徳島県の医療機関との連携による「徳島治験ネットワーク」の立ち上げを進めている。実際に他の医療機関とネットワークを作って実施した治験においては、本院の CRC が他施設や治験施設支援機関 (SMO) の CRC と連携をとり、情報を交換すると共に、全施設が目標症例数を達成するための対象患者の紹介システムを作って対応したほか、本院における検査実施の受け入れに関しても支援を行った。

今後はより一層の支援業務の充実を図りながら、徳島治験ネットワークの構築を図るべく徳島県全体の治験に対する環境整備に積極的に関わって行きたい。

8 IT を活用した看護相談ソフト開発による相談活動 の意義

杉原 治美, 藪本みどり, 原野 厚志, 田村 公恵
(徳島大学病院地域医療連携センター看護部)
大岡 裕子, 美馬 福恵, 鈴木 元子 (徳島大学病院
地域医療連携センター看護部)
多田 敏子 (徳島大学医学部保健学科・徳島大学病院
地域医療連携センター)
森口 博基, 森川 富昭 (徳島大学病院医療情報部)
谷岡 哲也, 橋本 文子, 松下 恭子, 永峰 勲
(徳島大学医学部保健学科)

【目的】平成11年に開設された地域医療連携センター (看護相談室) では、平成15年までに1512件の看護相談に対応してきた。多様化するニーズや情報に迅速かつ適切に対応する看護相談ソフト有用性を検討する。

【倫理的配慮】個人を特定する情報はすべて除外したものをデータとして使用した。

【研究方法】対象：相談員の抱える問題と、相談内容を分析対象とした。

【結果】相談員の問題点として、(1)看護相談データが膨大になっている、(2)そのため迅速に回答の資料が出せないジレンマがある、(3)利用者の高いニーズに均質な情報提供が必要、(4)開設時間だけでは対応しきれないニーズの量、があげられた。また、相談内容を大別すると、(1)よい病院や施設の問い合わせ、(2)使える制度やサービスの問い合わせ、(3)病気の症状・診断・経過・今後の治療について、(4)日常生活や療養上の問題の相談、(木)不安・不満・心配ごとの表出、であった。

【考察】看護相談ソフトにより、インターネットをとおして相談に対応することにより、利用者に合わせた利用が可能になった。さらに、患者や家族だけでなく、施設内外の医療職や学生の情報源としても活用されるようになった。しかし、不安の表出などでは、対面による相談活動が不可欠であると考えている。

なお、本研究は、平成15年度「まちの保健室」事業 (日本看護協会) 及び徳島大学地域貢献特別支援事業 (文部科学省) による研究費でおこなったものである。

9. 当科における脊髄小脳変性症

和泉 唯信, 前田 耕司, 松井 尚子, 島津 秀紀,
野寺 裕之, 坂本 崇, 梶 龍兒 (徳島大学病院
神経内科)
森野 豊之, 丸山 博文, 川上 秀史 (広島大学病院
脳神経内科)

[目的] 脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration: SCD) は小脳性または脊髄性の運動失調を中核症状とし、それ以外の多彩な症状を合併する神経変性疾患である。遺伝性のもので非遺伝性のものであり、その比率は日本人では3:7である。遺伝性のものではSCA 3 (spinocerebellar ataxia 3), SCA 6が多く、非遺伝性のものでは多系統萎縮症が多い。当科の外来患者のSCD患者の病型分類を行い全国の傾向と比較する。

[対象と方法] 対象は徳島大学病院神経内科に2000年12月から2004年12月までに外来受診したSCD患者65名。神経学的所見, 神経放射線学的検査, 遺伝子診断によって病型分類を行った。なお, 遺伝子診断に当たっては書面にて同意を得た。

[結果] 遺伝性21名で非遺伝性44名であった。遺伝性ではSCA 6 (9名: 7名が徳島県出身), SCA 3 (5名: 3名が徳島県出身)が多く, 既知の遺伝子異常を認めないものが2家系3名存在した。非遺伝性は大半が多系統萎縮症であった。

[結論] 全国統計と比べて遺伝性と非遺伝性の比率はほとんど同じである。遺伝性のなかではSCA 6, SCA 3が多く全国統計と類似した結果であるがSCA 6の比率が対的に高い。遺伝性SCDの原因遺伝子は現在も続々と報告されつつあるがまだ未解明の遺伝子が原因と思われる家系が徳島県にも存在する。

10. 徳島県立中央病院における院外心肺停止 (CPAOA) の検討

藤井 志朗, 安田 理, 井内 貴彦, 笠松 哲司,
三村 誠二, 本藤 秀樹 (徳島県立中央病院救命救急センター)

【はじめに】当院では年間約100例のCPAOAを受け入れている。今回, 我々はこれらについてウツタイン様式を用いて集計し種々の検討を加えてここに報告する。

【対象】2004年1月1日から2004年12月31日までに当院

に搬送されたCPAOA109例を対象とした。男性69例, 女性40例, 平均年齢65歳 (7ヶ月~94歳)。

【結果】内因性CPAOAは78例のうち38例が心原性, 29例が外因性であった。目撃された心原性CPA21例では心拍再開率42.8% (9例), 入院率38% (8例), 生存退院率9.5% (2例)で, この2例は心室細動であった。救急隊目撃心原性CPAOAでは心拍再開率50% (3例), 入院率33.3% (2例), 生存退院率16.7% (1例)であった。目撃されなかった心原性CPAOAでは心拍再開率27.3% (3例), 入院率9.1% (1例), 生存退院率0% (0例)であった。

【考察】後遺症なく退院した3例は全て心室細動で, うち2例が救急隊による除細動 (DC) により心拍再開している。また文献でも8分以内のDCが有効と報告されている。したがって, CPRに関する市民教育や公共施設へのAED設置など, 早期のCPR開始, DCを施行できる環境作りが重要である。

11. 当院における医療ソーシャルワークの現状

有馬 信夫, 鎌村 好孝, 小谷 尚子, 藤本 美幸,
中村 曜子, 二宮 里美, 三木カズコ, 中西 敬子
(徳島県立中央病院地域医療支援センター)

当院地域医療支援センターは, へき地医療支援部門と地域医療連携・患者相談に関する部門からなる。今回は, 当センターにおける医療福祉相談の現状を報告する。

医療福祉相談を専門に行うMSWを配置しており, 昨年度は1名であったが, 今年度は2名に増員されたことにより, 患者様と接する機会が増加するとともに, 患者様の経済的社会的問題に関わる相談件数が増加した。入院時及び入院前から患者様に関わることにより, MSWの存在を知らせ入院中・退院後の不安を和らげることができるよう努力しているが, 退院直前に医療費や退院後の生活についての相談にくる患者様もある。

当センターには, スタッフ数や相談室の不足などの問題があり, 相談に来室する患者様が複数になった場合に, 部屋の確保ができず, スタッフルームやロビー等で行うこともあり, 迷惑をかけている状況である。また, MSW, 看護師とともにFAX予約や共同診療の対応などの地域医療連携事業などの事務的業務にも関わる必要があり, 相談業務に専念することができないなど, 体制が充分でない。徳島県立病院事業経営健全化基本方針が策定され,

その中の重要施策として今後さらに MSW の配置，医療相談室の設置，医療相談体制の充実などがあげられており，期待されているところである。

12. 徳島市前立腺がん検診の現況と課題

- 第 2 報 過去 3 年間の比較検討 -

宇都宮正登，川島 周（徳島市医師会）

金山 博臣，香川 征（徳島大学病院泌尿器科）

炭谷 晴雄（徳島県立中央病院泌尿器科）

横関 秀明（徳島市民病院泌尿器科）

【目的】平成13年度より徳島市前立腺がん検診が開始され，3年を経過したのでその結果につき報告し検討する。【方法】55歳以上の男性に対し，徳島市住民基本健康検査時，希望者に血中 PSA を測定し前立腺がん検診を行った。PSA 高値を示した場合，泌尿器科専門医による精密検査を行った。【結果】平成13年度，PSA 測定を希望した市民9,019人中801人（8.9%）において PSA の上昇を認め，二次検診施設での精密検査に453人が受診し，121人（26.7%）の市民が前立腺がんの診断に至った。がん発見率は，121人/9,019人（1.34%）となった。平成14年度は，9,345人が PSA を測定し606人に上昇が認められ，前立腺がんは60人に発見され，がん発見率は60/9,345（0.64%）であり，平成15年度は，10,680人に PSA を測定し，727人に PSA 上昇，前立腺がん59人，がん発見率59/10,680（0.55%）であった。発見されたがん患者のうち，平成13年度は，121人中80人（66.1%），平成14年度は，60人中42人（70%），平成15年度は，59人中50人（84.7%）が早期癌（Stage B 以下）であった。

【考察】PSA 検診により，1.34 0.55%の高率な確率で前立腺がんが発見され，その多くが早期がんであったことより，PSA 検診が早期前立腺がんの発見に有効であることが示された。地域医療におけるがん検診は，その地方の癌死を減らすことになり，開業医と専門医の診診あるいは病診連携による前立腺がん検診は地域医療に大きく貢献するものと考えられる。

13. 重症身障害児の難治性誤嚥に対する喉頭気管分離術の効果

田村 公一，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感覚情報医学講座耳鼻咽喉科学分野）
由良いづみ（香川小児病院耳鼻咽喉科）

中川 伸一（善通寺病院耳鼻咽喉科）

久野 恵美（香川大学耳鼻咽喉科）

脳神経障害・神経変性疾患等の基礎疾患をもつ患児にとって，誤嚥とそれに続く下気道感染は，生命予後を左右する大きな問題となることがある。今回我々は，誤嚥性肺炎を繰り返す重症身障害児に対して施行した喉頭気管分離術の概要とその効果について報告する。

症例は，平成11年から16年に香川小児病院で喉頭気管分離術を行った10例で，3歳から46歳までの男性である。原疾患は脳性麻痺，重症新生児仮死や溺水による低酸素脳症などであり，全員に難治性誤嚥性肺炎のエピソードがあった。術式は，喉頭気管分離術3例，喉頭気管分離・気管食道吻合術6例。術後，縫合不全と唾液漏の各1例の合併症が生じたが，保存的治療で改善した。術後，下気道感染の回数は全例で激減し，喀痰の量や吸引の頻度が減少した。また2例では，術後から経口摂取が可能となった。

喉頭気管分離術は発声機能を犠牲にするが，重篤な合併症は少なく，生命予後の改善だけでなく，介護の軽減という面からも患者・家族の QOL の改善に対して有用である。長期的な問題としては，気管脆弱の残存やカニューレ挿入に伴う気管内肉芽の問題がある。

14. 酸化チタンの光触媒効果を利用した新たな人工肝補助装置の開発

藤井 正彦，島田 光生，篠原 永光，池本 哲也，
森根 裕二，居村 暁（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野）

今泉 幸文，相庭 吉郎（株東芝セラミック開発研究所）

【背景】現在まで各種の人工肝臓が臨床応用されてきたが，その効果や安全性の面で多くの問題が指摘されている。われわれは光触媒としての酸化チタン（TiO₂）の分解・吸着能作用と，これを用いた人工肝補助装置開発

の現状について報告する。【方法】1, TiO₂粉末0.1gを添加した肝不全血漿1mlに紫外線を照射し, T-Bil, アルブミン, フィブリノーゲン, PT, NH₃, エンドトキシン, HBV量の変動を測定した。2, 正常血漿および肝不全血漿を用い, TiO₂を充填したカラムに紫外線を照射し, 灌流実験を行った。灌流開始前後に, T-Bil, 総胆汁酸, アルブミン, NH₃, エンドトキシン, IL 6, HCV量, フィブリノーゲンを測定した。【結果】1, TiO₂粉末を加えた血漿に紫外線を照射することで, NH₃, T-Bil, エンドトキシンの減少を確認した。2, 粉塵流出検査で安全性を確認した。灌流開始22時間後に, T-Bil, 総胆汁酸, IL 6, HCV量の減少を確認した。(T-Bil: 5.0 1.7mg/dl, 総胆汁酸: 165.5 144.9μmol/L, IL 6: 1460 36.6pg/ml, HCV定量: 9 5 KIU/L未満: 測定限界以下)。またアルブミンに関しては開始時2.2g/dlから終了時2.3g/dlまで維持された。一方フィブリノーゲンは71mg/dl 20mg/dlと減少した。【結語】酸化チタンの光触媒作用を応用した灌流装置は, アルブミン値を維持しながら肝不全時の有害物質の除去することが確認された。本法は肝不全患者に対する新たな人工肝補助装置としてきわめて有用であり, 今後はフィブリノーゲン減少の改良により臨床応用可能と考えられる。

15. 壁深達度からみた胆嚢癌における至適術式についての検討

森根 裕二, 藤井 正彦, 居村 暁, 小笠原 卓, 篠原 永光, 島田 光生(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野)

目的) 当科における胆嚢癌手術症例において, 深達度による至適術式を検討した。対象) 当科で切除した胆嚢癌44症例中, 術後2ヶ月以内の他病死を除く40例。結果) 深達度 m/mp: 6例, 腹腔側 ss 肝側 hinf 1 a までの ss 癌: 18例, 腹腔側 se/si 肝側 hinf 1 b 以上の se/si 癌: 16例で深達度別5年生存率はそれぞれ100% (5例が胆嚢摘出術), 61.1%, 0%であった。肝切除術を施行した ss 以深胆嚢癌23例の検討では肝床部切除術は5例で, 5例中4例(80%)に切除側近傍の肝再発を認めた。S4 aS5 切除術は11例で hinf 0, 1 a/b: 6例, 2以深: 5例であり hinf 0, 1 a/b 症例に肝再発は認めなかった。また S4 aS5 切除例中 hinf 0, 1 a/b (n=5), hinf 2

以深 (n=6) の比較では hinf 2 以深症例で予後が悪い傾向がみられ肝再発も2例(33%)に認めた。拡大肝右葉切除は7例で hinf 0, 1 a: 2例, 2以深: 5例であった。hinf 2 以深症例における S4 aS5 切除術 (n=6) と拡大肝右葉切除術施行例 (n=5) では拡大肝右葉切除術症例で予後が良い傾向がみられた。結語) 胆嚢癌は壁深達度に応じた術式の選択が必要で, ss 以深胆嚢癌では, 肝側深達度が hinf 0 であっても S4 aS5 切除術が必要と考えられた。また hinf 2 以深では拡大肝右葉切除術が生存率の向上を得られる可能性がある。

16. 下部直腸癌に対する術前放射線化学療法の病理学的検討

西岡 将規, 池本 哲也, 安藤 勤, 岩田 貴, 栗田 信浩, 寺嶋 吉保, 島田 光生(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野)
生島 仁史(同生体防御腫瘍医学講座病態放射線医学分野)

[はじめに] 昨年, 進行下部直腸癌に対する術前放射線化学療法(以後, CRT)の有用性を発表した。今回, 術前 CRT を施行した直腸癌手術症例で CRT の有用性について病理学的検討を行ったので報告する。

[対象・方法] 対象は腫瘍の下縁が Rb にかかり, 進達度が MP 以上もしくはリンパ節転移を認める進行下部直腸癌11例。CRT は5 FU300mg/m²/日, 体外放射線照射 2 Gy/日(計40Gy)を5投2休で20日施行した。CRT を終了して2週間後に手術を行い, 切除標本で病理学的検討を行った。

[結果] 腫瘍径は2~5.3cm(平均3.9cm)で, CRT 前の画像と比較して縮小率は30~62%(平均42%)であった。切除標本病理結果は高分化型腺癌4例, 中分化型6例で, 1例では腫瘍組織は全く認めなかった。組織学的効果判定では Grade 1 a 4例, 1 b 2例, 2 a 2例, 3 1例であった。進達度は sm 21例, mp 1例, A 17例, Ai 1例で, 進行直腸癌は一般的には約1/2にリンパ節転移を認めるが, 全例でリンパ節転移は認めなかった。腫瘍の壊死部分にはマクロファージが出現し, 膠原繊維の増生がみられた。癌細胞の残存は粘膜にはほとんど認めず, 粘膜下に認めることが多かったが, 縮小した腫瘍縁より1cm以内であった。

【まとめ】肛門管上縁から縮小した腫瘍下縁までの距離が1 cm 以上あれば肛門温存が可能と思われた。術前CRTは腫瘍を縮小し、さらにリンパ節転移抑制により局所再発の低下に寄与すると考えられるが、術前CRTに対する感受性などが今後の課題である。

17. 新たな bacterial translocation の臨床的評価法の開発
栗田 信浩, 岩田 貴, 西岡 将規, 安藤 勤,
島田 光生 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部器官病態修復医学講座臓器病態外科分野)

【はじめに】bacterial translocation (BT) の直腸内電位に着目した臨床的評価方法を確立するため、絶食モデルを作成して検討した。

【方法】第6週齢のWistar ratを絶食群(A群), 食餌制限群(B群), コントロール群(C群)の3群に分け, A群は10%糖液を0.1ml/gを連日皮下投与, B群はA群と同量の熱量の食餌と水分を経口投与した。皮下及び腹腔内と直腸内の電位差を測定した後, 組織学的検査とUssing chamberを行うために直腸を採取した。BTの発症はPCRを用いて腸間膜リンパ節, 肝から大腸菌のDNA検出を行った。

【結果】直腸内電位は皮下, 腹腔内ともにC, B, A群の順に低値となり, 腹腔内ではAC, BC群間に有意差がみられた。Ussing chamberでは抵抗がC, B, A群の順に減少する傾向を示し, AC群間に有意差がみられた。上皮性Naチャンネル(ENaC)を抑制するアミロライド投与にてA群はC群より有意に電位が高値となった。組織学的検査ではC, B, A群の順に好酸球の浸潤傾向が強かった。

【まとめ】絶食後の電気抵抗の低下は腸管粘膜 integrity の低下を示唆し, アミロライド投与で抑制される電位変化は, ENaC が関与していると考えられた。直腸内電位が新たなBT指標に使用できる可能性がある。

18. 臨床用超高磁場MRI装置による脳内GABA濃度の非侵襲的測定法の開発と検討

原田 雅史, 久保 均, 阪間 稔 (徳島大学医学
部保健学科放射線技術科学専攻)

湊 雅子, 西谷 弘 (徳島大学大学院ヘルスバイ
オサイエンス研究部生体防御腫瘍医学講座病態放射線
医学分野)

住谷さつき, 上野 修一, 大森 哲郎 (同情報統合医
学講座精神医学分野)

島津 秀紀, 梶 龍兒 (同感覚情報医学講座神経情
報医学分野)

目的: γ アミノ酪酸(GABA)は抑制系ニューロンの神経伝達物質として知られているが, 脳内GABA濃度を非侵襲的に測定することはこれまで困難であった。今回臨床用3T装置を用いて, 人の脳内GABA濃度の定量法を開発し, 臨床応用を試みた。

方法: 装置は徳島大学病院に導入された臨床用3 Tesla MRI (GE 3 TVH/i, USA) であり, GABA検出のために新たなシーケンスを作成した。GABAファントムによりシーケンスの動作を確認したあと, GABA, Cr, Choの混合ファントムを作成して測定精度について検討した。その後正常ボランティア5名について基底核と頭頂葉白質に設定して測定を行った。また, 精神神経疾患患者についても同意を得た上で測定を行った。

結果: 混合ファントムでは本法により他の代謝物信号との重なりは消失しGABAの2峰性の信号が3.0ppmに認められた。人の測定でも, NAAが逆転して認められ, 3.0ppmにGABAのみの信号が観察された。その他2.2-2.4ppmにはGABAと重なりグルタミン酸の信号が認められた。GABAの定量では正常ボランティアでは1.1-1.5mMであり, 強迫性障害では2.1mMとやや高値であり, 病態による変化を検出可能と考えられた。結語: 本法により脳内GABA濃度の定量評価が可能と考えられる。

19. LPCによるVEGFレセプターのtransactivation

藤田 佳子, 井澤 有紀, 吉栖 正典, 兼松 康久,
玉置 俊晃 (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情報伝達薬理学分野)

【目的】Lysophosphatidylcholine (LPC) は、動脈硬化発症に関わる酸化LDLの主要構成成分であるが、血管内皮細胞に対する作用は明らかになっていない。今回我々は、LPCによる血管内皮細胞の増殖についてVascular endothelial growth factor (VEGF) レセプターの一つFlk1/KDRの関与(transactivation)とその分子機構について検討を行った。

【方法】培養ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用い、ERK1/2, Akt, activated Src活性の測定はWestern blot, Flk1/KDR活性の測定は免疫沈降法、細胞生存性はMTT assayにて評価した。

【結果】LPC刺激によるFlk1/KDR, ERK1/2, Aktの活性化は、Flk1/KDRの阻害剤の前処置、不活性型Srcのtransfectによって抑制された。LPC刺激によるHUVECの増殖は、Flk1/KDRの阻害剤、MEK1/2の阻害剤、Srcの阻害剤、不活性型Srcのtransfectによって抑制された。

【考察】LPCによるSrcを介したFlk1/KDR活性化(transactivation)は、HUVECの増殖に関与している可能性があり、内皮細胞活性化に基づく動脈硬化形成初期相に関わっていることが示唆された。

20. タイタープレートを使用した抗菌活性測定

竹岡 あや, 古賀 哲郎, 大和 正幸, 太田 房雄
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部栄養
医科学講座予防環境栄養学分野)

抗菌活性測定には、これまでディスク法、ATP法、微量液体希釈法、などが用いられているが、今回はマイクロタイタープレートを用いて少量で抗菌活性を測定する事を目的とした。少量の試料、複数の試料を同時に測定する事が容易であり、操作も簡便なため多数の菌種について一度に測定が可能である。

マイクロタイタープレートはU字型96穴を使用。抗菌活性測定の試料としては、通常の食事条件と同じようにする為の一つの条件として蒸留水により抽出したGarlic, Ginger, Pepper, Dokudami等を用いた。また菌

株は、食品を介して感染する可能性の高い細菌、*Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228, *Streptococcus pyogenes* 95, *Vibrio Parahaemolyticus* (VP10), *Escherichia coli* ATCC25922等を用い、37℃でLB或いはBHI培地を使用して培養を行った。

マイクロタイタープレートを使用した菌の増殖曲線を見た時に、これまでの枝付きコルベンを使用した時の増殖曲線と比較して相対的に変わり無く、一穴あたり300 μ lが適当であることがわかった。一試料についても同時に複数測定する事が出来、測定値の正確さを期することが出来る。また、抗菌活性測定時の増殖曲線パターンの違いにより作用の相違を伺う事も出来る。

21. 生体試料測定のためのNMR装置特性の基礎的検討
北村 光夫, 稲垣 明浩, 吉崎 和男 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態予防医学講座分子細胞生理学分野)

核磁気共鳴(NMR)法を生体試料測定に応用するために、生理学研究所より移管したNMR装置(EX90: 日本電子製)の性能を明らかにし、その調整と測定例を示す。

NMR法は化学実験室で用いられる測定法の中でも情報量に富んだ分析法であり、物質の構造解析や定量などに用いられている。その原理は、強磁界中の試料に外部からラジオ波を照射し、引き続いておこる試料の磁化ベクトルの変化を測定するものであり、磁場の安定性と調整が測定感度・分解能等の重要な要因となる。本装置は静磁場2.1Tの電磁石で¹Hの共鳴周波数は90MHzである。装置の性能として、まず磁場の安定度を水(H₂O)の連続測定スペクトルから求めると、ロック制御がない場合最大で15 μ T/hrのずれが生じた。外部ロックを用いると0.9 μ T/hrにまで変動が小さくなった。次に検出部位に対する試料の位置と感度の関係を求めた。試料はセットスケール中心部より上下に \pm 2mm以内が最大感度であり、直径5mm試料管での液量は100 μ lとなった。試料位置の検出上限および下限位置は中心部より \pm 10mmであった。さらに試料に照射するラジオ波のパルス幅を変化させて、信号が最大になるパルス幅(90 μ パルス)を求めたところ26.5 μ sであった。牛乳と低脂肪乳の水素原子を測定すると、脂肪に由来するメチル・メチレン基のスペクトル共鳴線が容易に検出できた。

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： 安 友 康 二

編集委員： 上 野 淳 二
梶 龍 兎
馬 原 文 彦
松 本 俊 夫

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 : Koji YASUTOMO

Editors : Junji UENO Fusao OTA
Ryuji KAJI Takuya SASAKI
Fumihiko MAHARA Takayo MATSUZAKI
Toshio MATSUMOTO

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：図3 うつ病の解析のための研究の模式図 (<http://www.gemedical.co.jp/> , 日立メディコホームページを一部改変追加) (本号10頁に掲載)

四国医学雑誌 第61巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

平成17年4月20日 印刷

平成17年4月25日 発行

発行者：曾根三郎

編集者：安友康二

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