

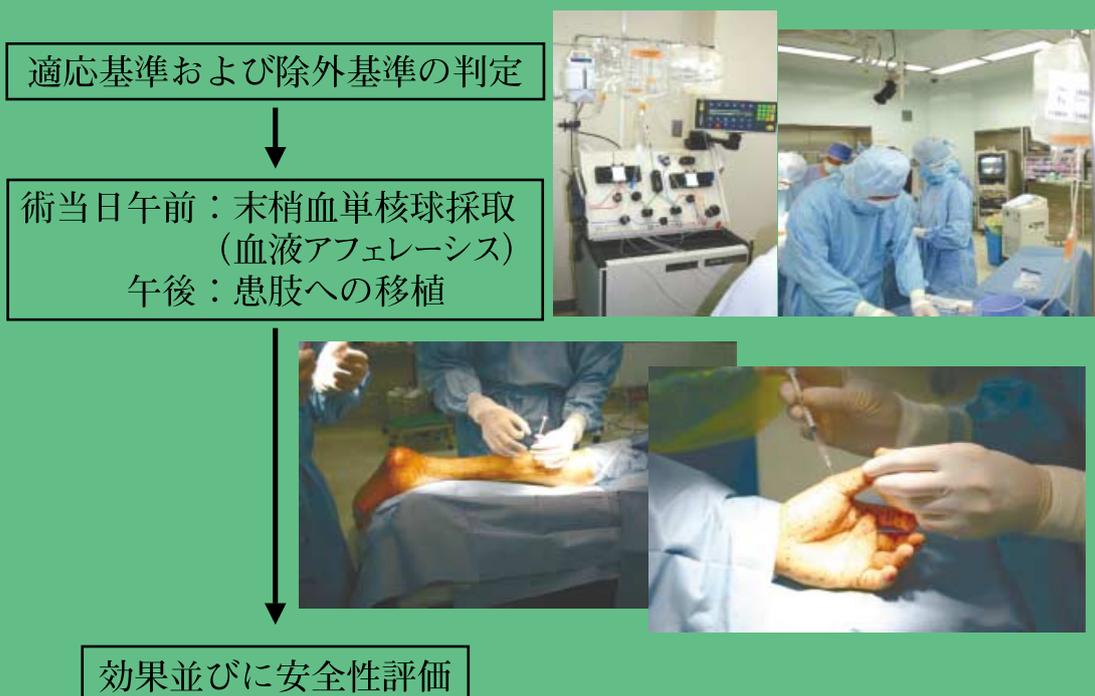
四国医学雑誌

第62巻 第3,4号 (平成18年8月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 62, No. 3,4 (August 25, 2006)

特集：環境と日常生活



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

62巻3, 4号 目次

特集：環境と日常生活

巻頭言	太田房雄 高橋智津子 ...	89
食と安全	太田房雄 ...	91
水と健康 - 身のまわりの水について -	山本裕史 ...	101
海洋汚染と生活	本仲純子 ...	107
「環境ホルモン物質」の低用量影響を考える	関澤純 ...	113
パソコン等使用による健康障害(IT 眼症)	四宮加容 ...	120

総説：

肝不全に対する外科的アプローチ - 徳島での生体肝移植の進捗と世界への発信のための新たな戦略 -	島田光生 ...	123
--	----------	-----

総説：第16回徳島医学会受賞論文

ミャンマー連邦における超音波白内障手術指導	藤田善史 ...	130
-----------------------------	----------	-----

原著：第16回徳島医学会受賞論文

末梢単核球細胞を用いた末梢動脈閉塞症に対する新たな血管新生治療の試み	岩瀬俊他 ...	137
---	----------	-----

原著：

小倉診療所（徳島市）における性感染症の現況	小倉邦博 ...	142
-----------------------------	----------	-----

症例報告：

腹腔鏡下直腸脱根治術後に発生したポート孔ヘルニアの一例 ...	清家純一他 ...	148
高CEA血症を呈した虫垂粘液嚢胞腺腫の1例	沖津奈津他 ...	152

投稿規定

Vol .62 , No 3 4

Contents

Special Issue : The environment and daily life

F. Ota, and T. Takahachi : Preface to the Special Issue	89
F. Ota : Foods and their safety	91
H. Yamamoto : Water and health-water exiting in our surroundings	101
J. Motonaka : Marine pollution and life	107
J. Sekizawa : What are the problems of low-dose effects of endocrine disruptors?	113
K. Shinomiya : Health problems due to personal computers (IT eye syndrome)	120

Reviews :

M. Shimada : Surgical approaches for liver failure : progress of living donor liver transplantation in Tokushima University Hospital and a new worldwide strategy from The Tokushima University	123
Y. Fujita : Phacoemulsification and aspiration (PEA) cataract surgery training in Union of Myanmar	130

Originals :

T. Iwase, et al. : Peripheral blood-derived mononuclear cell implantation for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral arterial disease	137
K. Ogura : The present situation of sexually transmitted diseases in Ogura Shinryosho Clinic in Tokushima City, Japan	142

Case reports :

J. Seike, et al. : A case of port-site hernia occurring after radical laparoscopic surgery for rectal prolapse	148
N. Okitsu, et al. : A case of mucocele of the appendix associated with an increase in serum cea level	152

特集 環境と日常生活

【巻頭言】

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予防環境栄養学分野)

高橋 智津子 (徳島県医師会生涯教育委員)

21世紀は環境の世紀といわれていますが、自然環境だけでなく社会環境にも多くの問題が生じています。輸入を再開した米国産牛肉から牛海綿状脳症 (BSE) の危険部位である脊柱の混入が見つかり再び輸入禁止となったことは記憶に新しい出来事です。日本は食品の供給の大部分を海外からの輸入に依存しており、多角的貿易交渉など国際化は頂点に達しています。われわれの身近な生活環境を自然科学の視点から理解するだけでなく、制度や組織など社会環境からの視点を加えて理解することが重要だと考えられます。

今回の特集は、各分野で活躍されている徳島大学の諸氏に専門分野からとらえ、「環境と日常生活」と題し、その現状と問題点を提起し、調和のとれた関係を築いていくためにいかに対処すべきかを洞察していただきました。

初めに、大学院ヘルスバイオサイエンス部予防環境栄養学分野の太田房雄氏には、「食と安全」と題し、食品安全を確保する制度や行政について触れた後、BSE問題は「安全」としての科学的側面、産地偽装問題などは「安心」としての心の側面であり、両者の違いを解説していただきました。また、食品添加物につき、ADI (acceptable daily intake) や基準の簡単な説明に加え、第二次世界大戦後の食中毒動向を示し食品の安全性を脅かす因子を分類し、国内で話題となっている病因 (ノロウイルス、O157等) の特質を説明していただきました。さらに、食品の安全性を地球規模で脅かす病原因子 (ビブリオ菌) を徳島県周辺の海岸から分離してその遺伝子学的特性を調べた結果、海洋を通して世界で流行している株 (VP47) と同じ病原遺伝子 (*tlh*, *tdh*, *trh*) を有する菌株が分離されることを報告し、本菌による周辺海域で取れる海産物へのリスクを言及していただきました。一方、BSE や交通事故から受ける障害リスクを単純な確立論で説明し、食の安全には食物連鎖の観点から陸地と海洋を含む環境の保全が重要であることから関係省庁、自治体

間及び国際間での情報交換が重要である上に、個人個人においてもその必要性を解説していただきました。最後に日常生活の中でできる食の安全に対する対処法 (手洗いや消毒法) を具体的な実験により紹介していただきました。

次に総合科学部環境化学研究室の山本裕史氏には「水と健康」と題して、あらゆる生物には水が約60%以上含まれることから水の重要さ、続いて水の物理化学的特質を解説していただきました。次に、徳島市の上水道システムについて取水場 (取水口、沈砂池)、浄水施設、排水施設等を紹介いただき、安全で美味しい水とは何かについて問題提起されました。また、徳島県は全国でも最も下水道普及率の低い県であり、日常生活からの汚水 (生活排水) は十分処理されずに水環境中に排出されている事実を述べられ、生活排水中に排出された有害汚染物質について、水棲生物への毒性や環境中での挙動、動静についても報告していただきました。

続いて工学部化学応用工学科の本仲純子女史には「海洋汚染と生活」と題して、まず進行する海洋汚染の現状、その原因の分類 (国連海洋法条約)、特に近年注目されている海洋汚染として、都市排水が引き起こす赤潮や青潮、海洋生物の体内に蓄積される重金属類による海洋汚染、中でも、船底につく貝類の付着防止に有用な有機スズ化合物の影響、また事故などで流出する重油や有害廃棄物が海洋の生態系へ及ぼしている実態を写真などで示していただきました。さらに、世界で登録されている2,600万種類を超える化学物質の中でも内分泌攪乱物質や難分解性の DDT や PCB 等無数の有機塩素化合物が最終的に流れ込み蓄積していく海洋で生態系が乱れている事実を述べ、生命の源である海洋保全の必要性を訴えていただきました。

その後、総合科学部環境化学研究室の関澤 純氏には、環境ホルモンといわれる外因性内分泌攪乱化学物質のリスクアセスメントとして有害性の確認、容量 - 反応性の

判定，暴露評価及びリスク判定の解説から始まり，最大無有害用量（NOAEL，no observed adverse effect level）以下の低用量に暴露されてもヒト及び多くの動物が影響を受けることに関する世界保健機関（WHO）の国際的な化学物質安全性評価の専門家グループの報告を踏まえ，同氏らが厚生労働科学研究で行った研究成果の一部を解説していただきました。また，ヒトを初め種々の動物の免疫・神経・生殖系などに与える影響について暴露時間，観察時期などの点から低用量のビスフェノールAに関する2000年から2005年までの多数の文献を検討した結果（1）神経系が本物質に感受性が高いことが否定できないこと（2）体重減少については，米国国家毒性計画長期毒性試験で示された最小毒作用用量（NOEL，no observed effect level）以下でも影響が見られるので，50 mg/kg/日のADIを見直す必要があることを示していただきました。また，今後も数年間の調査研究の集積に基づいて試験法，影響及びリスクの評価法を検討した上で，いくつかの重要な物質について人が曝露される範囲でのリスク検討の必要性を説いていただきました。

最後に大学院ヘルスバイオサイエンス部視覚病態学の

四宮加容女史には，社会環境の変化によって増加して来たパソコンや携帯電話，ゲーム機などIT（Information technology）機器を使うことで起こるIT眼症について，まず，その定義，続いてそれから生じる種々のテクノ眼症やVDT（visual display terminal）の自覚・他覚症状を示していただきました。その中でも最も多いドライアイの発症機序，個人の発症素因，検査と治療などを解説していただき，また，厚生労働省が推奨する2002年のガイドラインを引用しながら，職場環境におけるVDT予防を詳細に説明していただきました。

以上「環境と日常生活」に関するいずれの課題もグローバル化し，一つの国では解決できずにわれわれの日常生活に深く関連しています。健康を損なわず安心して食を楽しみながら日々を送るためには，食物連鎖を生む地球上の全環境が食の安全を左右することを理解するとともに，VDTを含めたこれらの問題に対する対策と予防には国と個人のレベルにおけるITを駆使した情報交換が何より重要であり，日常生活の改善に向けて個人の努力と地方や政府による対策や規制が国際協力の下に行われなければなりません。本特集が一助となれば幸いです。

特集：環境と日常生活**食と安全**

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

(平成18年5月18日受付)

(平成18年6月1日受理)

はじめに

腸管出血性大腸菌 O157騒ぎが小声になった矢先、狂牛病が持ちあがり、食の安全を脅かす問題は矢継ぎ早に生じている。これらは決して国際化(グローバルゼーション)や環境問題と切り離せない。

日本は今や国内での食の需要をカロリーベースで60%も海外に依存している^{1,2)}。世界貿易機関(WTO)の第6回閣僚会議が昨年12月に³⁾、続いて18年3月にミニ閣僚会議が開催され⁴⁾、多角的貿易交渉(ドーハ・ラウンド)として貿易自由化について討議された。昨年12月に再開された米国産牛肉の輸入に問題が生じ、平成18年1月20日に再度輸入禁止措置が発表された。(本稿の再校中18年7月27日再輸入されることが正式に決定された)正に食品の国際化問題は、その頂点に達しているかにみえる。

このような状況下で特に現代日本人には、食品の生産状況を直接体験する場が少くなり、それに代わって「安全性保証システム」で代行させようと食品衛生法^{5,6)}に加えて「食品安全基本法」が平成15年に法制化された^{7,8)}。食品の安全を管理する監督官庁の中で、食品に起因する健康危害のリスク評価やリスクの情報交換(コミュニケーション)を行う食品安全委員会^{9,10)}は厚生労働省と農林水産省に勧告でき、さらに消費者からの意見聴取体制もできあがった。

しかしながら、いくら良い制度や組織があっても食の安全性が十分に保たれるとは限らない。このことは、ごく最近の食品表示偽証や耐震性検査の詐欺問題から見ても明らかである。食品安全問題を解決する手段として、自ら食品の安全性(日々口に入る食品の健康障害因子等)を十分に理解した上で、日々食品の安全性を考え、情報を交換しながら食生活を楽しまなければならない。

本総説では、まず、食品の安全を確保する制度の概説とその行政について触れ、ついで最近に生じた食品の安全性を脅かす因子について分類、それから生じる健康障害の動向を国の内外について示す。その後、地球規模で生じる食品の安全性を脅かす病原因子、中でも国内で話題となっているものについて、それらの特徴を概説する。さらに、食の安全性を確率論から説明し、最後に環境中でも地球の4分の3を占める海洋からとれる食品に絡む安全性の観点から著者らが最近行った微生物群の一部についての成果を紹介し、その危険性について考察を行う。

1. 食の安全と安心

最近何かにつけて安全とか安心とかということが問題になっている。耐震性詐欺問題や産地偽装問題、それにBSE問題からやかましく言われるようになった。食の安全については、これを科学的に考える必要がある。安全とか安全性とかは科学的側面であり、安心、安心性(この用語があるかどうか)とは精神的側面であり、いわゆる心の問題であることを理解する必要がある^{11,12)}。その上で、毎日安心して生活するために、安心して食をしなければならぬ。そのために安全な食品を手に入れ、口に入れるわけである。

まず、食中毒をはじめ食に纏わる危害とは「健康障害になり得る生物学的、物理・化学的要素あるいは状態」を意味し、危険性(リスク)とは「この危害に晒される集団(個人)の健康障害の確率と重篤度の推定値」である。この科学的尺度(リスク評価=確率)には種々の仮定が避けられず、これ(危険性)をゼロにはできない。一方、産地偽装や賞味期限などは心(安心)の問題で科学とは別ものである。某産地のキャベツが健康に悪

*朝日新聞ホームページ(<http://www.asahi.com/home.htn>)

いとか、賞味期限切れだから健康障害が生じる訳でないからである。食品衛生法では、健康に危害を及ぼす品物を陳列しても販売してもならないとされている（食品衛生法第6条）^{5,6)}。

2. 食中毒の分類と病因

食中毒の分類として、微生物（細菌性、ウイルス性）、自然毒（動・植物性）、また寄生虫など（表1）に分けられるが、詳細については他書にゆずる^{13,17)}。これらが病因物質として統計上で使用される。自然毒（動・植物

表1. 食中毒病因の分類 平成11年改訂(食品衛生法施行規則別表様式)

分類	病因名	名称など
細菌性食中毒	サルモネラ属	<i>Salmonella</i> Enteritidis
	ぶどう球菌	<i>Staphylococcus aureus</i>
	ボツリヌス菌	<i>Clostridium botulinum</i>
	腸炎ビブリオ	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
	腸管出血性大腸菌	Enterohaemorrhagic <i>Escherichia coli</i> (O157)
	その他の大腸菌	Enteropathogenic <i>Escherichia coli</i>
	ウエルシュ菌	<i>Clostridium welchii</i>
	セレウス菌	<i>Bacillus cereus</i>
	エルシニア・エンテロコリチカ	<i>Yersinia enterocolitica</i>
	カンピロバクター・ジェジュニ/コリ	<i>Campylobacter jejuni/coli</i>
	ナグビブリオ	Nag <i>Vibrio</i>
	コレラ菌	<i>Vibrio cholerae</i>
	赤痢菌	<i>Shigella dysenteriae</i> など
	チフス菌	<i>Salmonella</i> Typhi
	パラチフス A 菌	<i>Salomonella</i> Paratyhi
その他の細菌	<i>Aeromonas sobria</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Pleisiomonas shigeroides</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Vibrio fluvialis</i>	
ウイルス性食中毒	小形球状ウイルス(ノロウイルス)	Norovirus
	その他のウイルス	A 型, E 型肝炎
自然毒	化学物質	メタノール, ヒスタミン, ヒ素, 鉛, カドミウム, アンチモンなど, 有機水銀, パラチオンなどの農薬
	植物性自然毒	麦角成分, 馬鈴薯芽成分, 毒キノコ
	PSP	フグ毒, シガテラ毒, 麻痺性貝(PSP), 下痢性貝毒(DSP), 神経性貝毒など
原虫類など	その他(寄生虫, 真菌)	クリプトスポリジウム, サイクロスポラ, アニサキスなど
その他	不明	

由来)及び寄生虫による食害についても、紙面の関係で文献などを参考にされたい。^{18,21)}また、食中毒の原因微生物として定義されているものは表2のようになっている^{14,15)}。

かつて法定伝染病の中に入れてあった病原菌のうちコレラ、赤痢、チフスが食中毒病因として扱われるようになった。それぞれの菌に関する特徴、中毒症状などについては他の成書やホームページを参照されたい。^{15,16)}

3. 食中毒は第二次世界大戦後減少したのか?

わが国の食中毒の統計が昭和28年から集められるようになり、現在に至っている。果たしてこの間に食中毒の

表2. 食中毒に関する食品衛生法施行規則の改正新旧比較

新	旧
病因物質の種別	
サルモネラ属菌	サルモネラ菌属
ぶどう球菌	ぶどう球菌
ボツリヌス菌	ボツリヌス菌
腸炎ビブリオ	腸炎ビブリオ
腸管出血性大腸菌	腸管出血性大腸菌
その他の病原大腸菌	その他の病原大腸菌
ウエルシュ菌	ウエルシュ菌
セレウス菌	セレウス菌
エルシニア・エンテロコリチカ	エルシニア・エンテロコリチカ
カンピロバクター・ジェジュニ/コリ	カンピロバクター・ジェジュニ/コリ
ナグビブリオ	ナグビブリオ
コレラ菌	その他の細菌
赤痢菌	小形球状ウイルス
チフス菌	その他のウイルス
パラチフス A 菌	メタノール
その他の細菌	化学物質
小形球状ウイルス	植物性自然毒
その他のウイルス	動物性自然毒
化学物質	その他
植物性自然毒	不明
動物性自然毒	
その他	
不明	

発生件数などは減少したであろうか。表3に平成16年までの事件数と患者数、死者数の概略を示す。また、表4には平成16年の病因別患者・死者数を示す

これらの表から分かるように、日本で最初の食中毒統計によると、情報が十分でなかったことを考慮しても、

表3 食中毒の事件数、患者数及び死者数の年次推移

年	事件数	患者数	死者数
昭和28年	1,488	23,860	212
昭和30年	3,277	63,745	554
平成元年	927	36,479	10
平成10年	3,010	46,179	9
平成16年	1,666	28,175	5

(国民衛生の動向、1990年～2005年版(厚生統計協会出版及び厚生労働省のホームページから作成))

表4 食中毒の病因別・患者数・死者数(平成16年度)

病因物質	患者数	死者数
細菌	13,078	2
ウイルス	12,537	0
化学毒	299	0
自然毒	433	3
その他	8	0

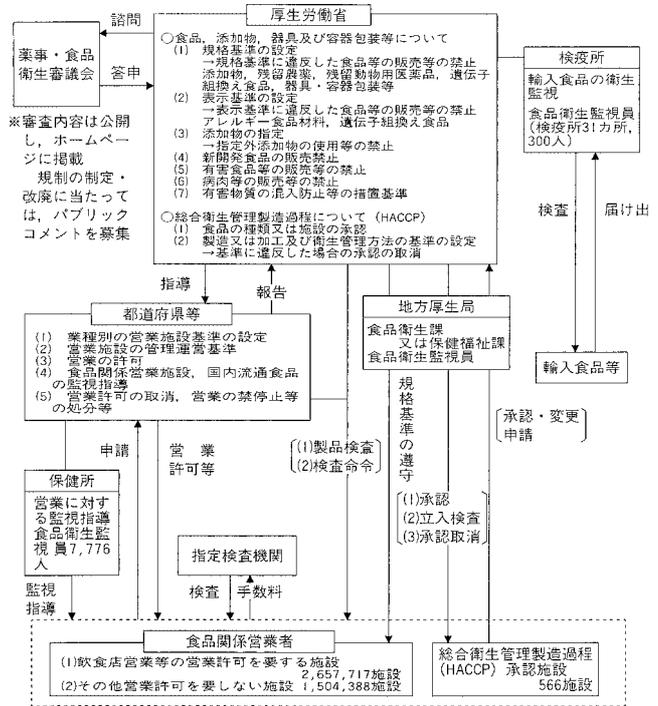
(厚生労働省のホームページから作成)

全国で食中毒(伝染病を含む)として報告された患者総数は2万3860人。死者数は212人だった。その後、患者数の最大が約6万人余り(1955年)、死者数が554人(同年)以降は減少しながら、90年代に入っても、患者数が年間3万～4万人前後、死者数はほぼ1けたを記録した(表4)。つまり食中毒での死者数は減ったが、患者数は減少しなかったともいえる。また、昭和56年以降の動向については、厚生労働省からの統計(ホームページ)を参照されたい²²⁾。

4. 食品の安全を確保する制度と行政機構

国や地方自治体が組織的に図1のような機構で平成15年度まで国の内外から国民が消費する食品の安全確保に努力をしてきた²²⁾。その後、BSE、産地偽装問題など食品の安全が脅かされるかも知れないという国民の不安を受けて、厚生労働省及び農林水産省が制度の機構改革を行い、次々と新たな法制化または既存の関連法規を追加・修正した。中でも食品安全基本法⁷⁾がその中心となっ

ている。これに伴って食品安全委員会⁸⁾が内閣府に設置され、国民との間で情報の交換に努力している(図2)。



資料 厚生労働省医薬食品局食品安全部調べ
注 数字は平成16年3月末現在。ただし、検査所の食品衛生監視員数は平成17年4月現在。

図1 食品保健行政の概要
(財)厚生統計協会国民衛生の動向 2005年度より

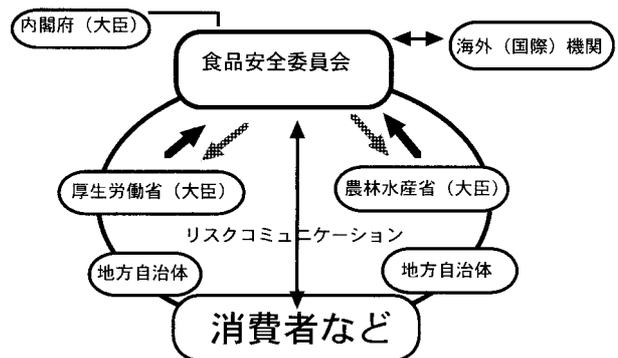


図2 食品安全に係わる省庁とリスク管理の関係

5. 主な食中毒の病原微生物

国民の食事が西洋化したのに伴って国内で発生する食中毒の病原微生物にも変化が生じている²³⁾。主な微生物としては、ノロウイルス、サルモネラ、腸炎ピブリオ等がある。以下これらを含む日常的な食中毒微生物の特徴

(性質, 症状など) を記載する。詳細はそれぞれに関する立派な総説や下記ホームページを参照されたい。

(1) ノロウイルス^{24, 26)}

27~38nmの球状RNAウイルスである。潜伏期が2~70時間で嘔気, 嘔吐及び水様性下痢を生じる。予後は良好である。半数に発熱がある。感染後には免疫が得られるが, 持続は数ヶ月である。海外では死亡例も報告されている。

近年特に発症例が増えている。11月から3月に多発する。カキが原因食であることが多い。その他の貝も原因食となる。最近下水や海水に本ウイルスが検出され, 伝搬の様式と考えられている²⁶⁾。

(2) サルモネラ^{27, 29)}

グラム陰性の桿菌である。わが国で発生が最も多い食中毒の原因である。自然界に広く分布している。感染は通常人及び動物の糞便汚染によるが, 食品は常に環境から汚染される危険性がある。原因食は鶏肉や卵およびそれらの加工品である。6~48時間で悪心, 嘔吐, 腹痛, 下痢, 発熱を伴う。小児では重篤になることあり。中でもサルモネラ・エンテリディスは15~20個の細胞数で発症する。

低温保存で効果的に増殖が抑制される。1万個に数個くらい卵内に本菌が検出されるので, 生卵は常に低温に保存, 早めに食する。

(3) 腸炎ピブリオ^{30, 32)}

本菌はグラム陰性の無芽胞桿菌である。魚介類を介する感染型食中毒を起こす。特に6~9月に発生し, 血清型がO3:K6が圧倒的に多い。2~5%食塩存在下によく発育する。真水では増殖できず, 死滅する。発育はサルモネラの2倍速度である。東南アジアからの輸入魚介類で冬期でも発症する。4~96時間の潜伏期の後, 激しい下痢と腹痛を主症状とする。水様便で血便となることもある。発熱, 嘔吐がよく見られる。感染菌量は $10^5\sim 10^6$ 以上と考えられている。熱に弱い。

(4) ブドウ球菌^{33, 35)}

グラム陽性球菌である。黄色ブドウ球菌による食中毒発生は, あまり多くない。しかし, 食品取り扱い上で極めて重要な食中毒菌である。医療現場ではMRSAが問題となっている。食品中で増殖する際にエンテロトキシン(タンパク毒素)を産生し, この毒素の作用により中毒が起こる。発育温度は6~46℃といわれ10%の食塩中でも発育できる。食品取り扱い者の手指から汚染され, 広範囲な食品(にぎりめし, いなりず

し, 巻きずし, その他の穀類, 加工品, 弁当, 調理パンなど)の複合食品が原因食となる。潜伏期間は食後1~6時間と短く, 主症状は吐気, 嘔吐, 腹痛, 下痢である。発熱は認められず, 予後は良好である。食品中で, $10^5\sim 10^6$ /g以上の菌量に増加することが必要である。また, 本エンテロトキシンは100℃30分加熱でも失活しない。

(5) 腸管出血性大腸菌(O157)^{27, 38)}

グラム陰性桿菌である。下痢原性大腸菌の中に腸管出血性大腸菌という一群の菌があり, これがいわゆるO157である。「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律(旧伝染病予防法)」では3類感染症に位置づけられている。中でも血清型がO157:H7は国際的にももっとも重要な食品媒介病原菌である。

本菌は人や動物の腸管内に生息する通常の非病原大腸菌と区別しにくい。血清型O157は赤痢菌が産生する毒素と類似したベロ毒素を産生する。牛, シカを中心として保菌されている。国内で1996年に9,451名(死者12名)の有症者が報告された後も毎年2,000~3,000名の散発例が報告されている。原因食として, サラダなどが多い。欧米ではビーフバーガー, ローストビーフが多い。

高齢者と子供では注意が必要で, 10個以下の少量菌でも感染すると言われ, 12~60時間の潜伏期のあと激しい腹痛と新鮮血をとまなう水様下痢が起こる。嘔吐は希で, 幼児, 高齢者では溶血性尿毒症症候群あるいは血栓性血小板減少症に発展すると, 致命率が10%に達する。本菌は, -20℃でも9ヶ月生存が報告されている。特にと殺時の衛生的取り扱いによる食肉, 内臓肉の腸管内容物からの汚染防止が大切である。

(6) その他の食中毒病原微生物¹⁴⁾

赤痢, コレラ, 腸チフスがある。

6. 食の安全についての科学的考察

前述のように省庁あげて食品の安全確保に改革を実施しているにもかかわらず, 食の安全に対する国民の不安はなお根強い。その理由としてあげられるのが, 食の安全に関する国民の間にある2つの要因である。一つは食の安全は科学的側面であり, 一方, 産地偽装問題等は精神的側面に属する。不幸にして後者に関連する事件が矢継ぎ早に生じたため, また, これらの諸問題に対する国

及び地方自治体の対応が遅れたために、国民がこの2つの側面を同じ次元で理解し、両者を混同したことが大きな要因であろう。わが国ではこれらの問題を専門とする科学者からの情報発信と意見の提供における遅れも問題と考えられる。

前述のように科学的側面を取り扱う食の安全は確率の問題である。一般的な数式として表すならば（最大の危険性を1として）、危険性（確率）は $1 - P^n$ となる。安全性から見れば、 $1 - (1 - P^n)$ と考えることもできる。ここでいう確率とは極端な例は食の危害により死亡する場合で、それは $P = \text{致死率}$ となる。

2003年のアメリカ合衆国での中毒死亡数（食中毒を含む）は13,900人とされ、その年の総人口が290,809,777とされているので、その死亡確率は0.0004779となる。つまり通常の食中毒では、この前述のリスクの尺度（ P ）（確率）が下記の式となる。

危険性 = (死亡) 確率 = $0.000\alpha\% \times f$ である。ここで、 α は致死率、 f は菌の毒力、感染菌量、感染の機会、暴露の程度など多くの仮定から算出される値。日本における平成16年度を例にとると、食中毒で死亡した数は5名²⁴⁾、その年の総人口が127,687,000と報告されている（国民衛生の動向 第2編 衛生の主要指標 33頁）ので、同様に計算すると、食中毒で死亡する確率は0.0000003となり遙かにアメリカ合衆国より小さいことになる。アメリカにおける食中毒または細菌感染について計算すると、表5のようになる。

表5 食中毒（交通事故）発生と確率

	患者(事故)数	死者数	致死率
O157(米国)	62,458	52	0.00083
リステリア(米国)	2,493	499	0.2000
交通事故(日本)	1,163,504	6871	0.0059

(米国：1998年，日本：2005年)(一部松田友義の園芸情報ビジネス論 - ネットビジネス論 2003から引用)

もう少し分かり安く日常茶飯事の事件を例にとって説明すると、例えば、日本で1年間に約1万人が交通事故で、またがんで約31万人（平16年）が死亡している。複雑な科学的仮定を全て省略して単純計算をすると（総人口 = 1億2千万で割る）、死亡の率（確率）はそれぞれ0.000083および0.0026となる。交通事故に遭遇する頻度は、月、日、時間帯、居場所、がんで死亡する原因に暴露する条件は、食習慣、地域また個人により異なるので、

それらの条件が個々さらに細かい P 値となり、それを総合的に f とすれば、個人が一生涯に交通事故あるいはがんで死亡する確率は、 $0.000083 \times f$ 、または $0.0026 \times f$ となり、個人的に心配するよりはるかに小さい値となる。同様に、いわゆるBSEで死亡する確率を考えると、死亡確率 = 100%（致死率）として、世界でこれまでに本疾患で死亡した数は未発表があるとして50名以下であり、世界の人口（65億人）を考えると、その確率は0.0000008以下となる。その他の仮定を考慮に入れると、日本人一人がBSEで死亡することはないということになる。もっとおおざっぱに考えても、日本でBSE発症牛は27頭、米国で2頭である（平成18年7月17日OIE発表）。同様に考えると和牛を食べると危険性が高いとも言えるのである。BSEに関するリスクについては、現在食品安全委員会委員でBSE問題を担当する吉川義弘東京大学教授の解説¹²⁾があるのでそれらを参照されたい。前述の複雑な f 値の算出の仕方には、推論式、計算用ソフトなどがあるので、それらを参照されたい^{39,40)}。

7. 食物連鎖から学ぶ食の安全に向けて

食品の流通が国際化する中で、食品の製造過程の顔が消費者に見えない今日の状況にあっては、食品の生産が行われる地球環境が最も大切となる。その理由は、われわれ人間の口に入る栄養の根源は、太陽、水、空気などを含む地球環境に影響されるからである（図3）。中でも水及びその貯留地である海洋の汚染と深く関わることは容易に理解されよう。すなわち、生物がその寿命を終えてあるいは、他の理由で死滅した死体は微生物などを介して分子の形にされ、水、河川、海洋を通して植物（光合成微生物を含む）により吸収され、その後の食物連鎖の各段階を経て消費者に渡される。万一、この初期過程の段階でわれわれの健康を損なう物質が微生物、海洋動物の体内に取り込まれると、特に難溶性の物質は、次々と生物濃縮という過程を経て、その含有量が高くなる。その濃縮程度は10~10,000倍と言われる。たとえば水、河川や海洋中の濃度が低いとしても、消費する食品が危害を与える濃度に達することがある。イタイイタイ病は正にこの食物連鎖による健康傷害である。また、これらの水系環境から生じる微生物による危害については、カキによるノロウイルス感染²⁴⁾、腸炎ビブリオ、その他毒貝など^{31,41)}が知られている（表1）。

水から生じる病原微生物の安全性などについては、最

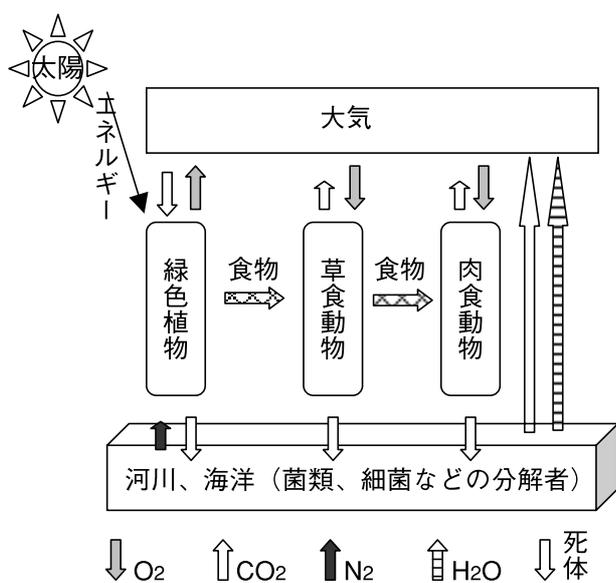


図3 物質循環からみた食物連鎖

(<http://www2e.biglobe.ne.jp/~shinzo/shiryou/seitaikai/seitaikai.html>)

近の金子光美氏らの論文を参照されたい^{26 A2)}。

8. 河川と海洋汚染からの微生物による脅威

食品を介する微生物による危害に関しては、日本が海に囲まれ海産物を生あるいはそれに近い状態で摂取する食文化のため、腸炎ビブリオ (*Vibrio parahaemolyticus*) に起因する食中毒が圧倒的に多く食中毒の中では平成11年まで第1・2位を占めていた。この菌は世界的に河川や海洋を介する食中毒菌の一つであり、日本人によりはじめて国内で発見された菌でもあり³²⁾、世界を眺めても今なお発展途上で発生頻度が高い。著者らは2003年6月から2004年5月にかけて徳島県沿岸の海水及び海泥より試料を採取し、本菌を分離・同定し、その中にある腸炎ビブリオの季節的変動と総数及び毒素遺伝子を有する菌株を疫学・遺伝子学的に調べ、世界的流行株 VP47株と血清型及び病原遺伝子 (*tlh*, *tdh*, *trh*) の保有状況を比較した。さらに、これらの病原ビブリオ株の遺伝子型を RAPD (Rapid amplified polymorphic DNA) 法とリボタイピング法で調べた (図4)。その結果、6000株のうち18株が *tlh*, *tdh*, *trh* 遺伝子を有し、しかも世界的流行株として知られる VP47株と同じ血清型 O3:K6であることを確認した。また、これらの病原分離株の大多数は RAPD 型およびリボタイプで数種類に分類されること、本菌は春から秋季に多く分離され、冬季には少なく

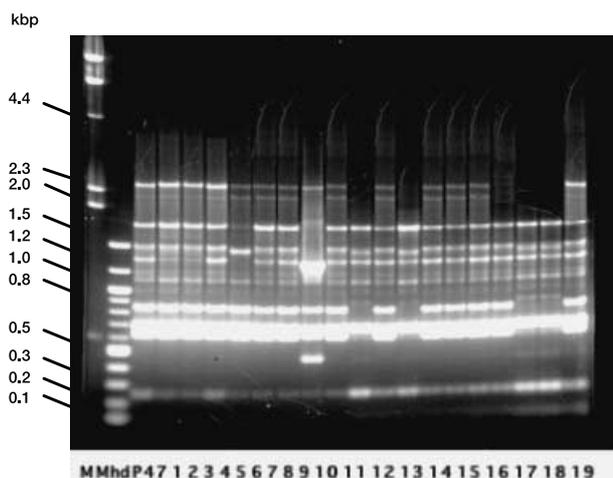


図4 Random amplified polymorphic DNA pattern of *V. parahaemolyticus* strains isolated from sewer and sediments collected at coastal area of Kii Channel, Tokushima (Modified from Z. H. Mahmud *et al.*, Microbiol. Res. 2006) Symbols: M, DNA ladder; Mhd, Ramda DNA digested with HInd III; 1 to 18, isolates; 19, VP47 reference strain (Chowdhury *et al.*, 2000)

なることも判明した⁴³⁾。

四国・九州の太平洋沿岸以南の地域の汽水域にはシシマキガイを含む多くのアマオブネガイ科腹足類が生息していると報告されていることから、TDH 産生菌のレザパーになっている可能性が指摘されている⁴⁴⁾ことと合わせて考えると、徳島県沿岸においても、病原遺伝子を有する *Vibrio parahaemolyticus* が存在しており、海水温が20以上になる夏季に沿岸海域から漁獲される海産物は常によりによって汚染される機会があり、本菌による食中毒の危険性があると考えられる。

9. 個人のできる食中毒対策

前述のように食品の生育から消費までの姿が目に見えない今日あって、食の安全を自ら守ることが益々重要になっている。われわれのデーターを食に関する安全 (リスク) という式に当てはめると、腸炎ビブリオで病原遺伝子を保有する菌株が6,000株のうち18株であり、 $18/6000 = 0.003$ となる。これに特定の個人が摂取するまでの間に種々の要因 (ある特定の食品への付着率、生存率、菌数、暴露時間など) の値 f があり、それらが混じり合せて、最後にその都度 P 値となる。それを1から差し引いた値が安全値となる。筆者の知るところでは本菌による罹患率と死亡率は厚生省資料 (感染症動向、文献23) から分かるとしても、特定食品の中または表面上での生存率 (温度など) が不明であるために、実際にあたって

は多くの条件（仮定）設定の上で、罹患率や死亡率の値を入れることになる。平成16年度の本菌による罹患率を考えると、1億2千万の人口に対して本菌による患者数が2,773名であるから、 f の値は0.000231以下となり、前述式に入れると、 P が0.00000231以下ということになる。これは10万人のうち1人以下が罹患するということになる。徳島県の人口が80万として、約9名以下の人数が平均1年に罹患する計算となる。本菌が真水では生存できない点や最適温度が20である点、また加熱に弱い点、個人が生食の海産物を1年の間に摂取する頻度などを考慮すると、さらに実際の値は小さくなるであろう。また、死亡という数値を考えると、平成16年度本菌の感染で死亡した者は0名であるから、 f を左右する P の値が0ということは、 P^n が0となるので、まず死亡することは無いというのが科学的思考ということになる。全体的には日本の食文化で海産物を生のまま食べる習慣があるので、本菌による患者が毎年発生していると考えられる。対策としては、生水で洗浄する、加熱を加える、10以下にして増殖させないなどが簡単な方法である。

一般に微生物による食中毒の予防として最近考えられるのはハードル理論である⁴⁵⁻⁴⁷。これは前述のリスクをゼロにすることは不可能に近いので、食品が生産されて消費者の口に届くまでの間に生じる汚染、増殖などの菌数を少なくするためには、その間異なる方法を複数設置することで、それぞれの段階でリスクを小さくするという論法である。

微生物感染による食の安全から身を守る基本的考えは、1) につけない、2) 増やさない、3) 殺すの3つである。そのうちのひとつで消毒について筆者が簡単な実験を行った（図5）。比較的栄養の良い培地として知られる血液寒天培地に筆者自身の指を刻印し、その後室温にて培養した結果生じた集落数を示す。

この結果を見ても、水道水による手洗いで集落数が減少し、また市販のうがい薬に指を30秒つけてその後自然乾燥するだけで集落数はゼロに近い。従って、これらの異なる方法を組み合わせることが、微生物による食中毒の予防には大切であると考えられる。

最後に、図2に示したように各消費者を含めた食の安全確保にかかわる関係者一同の間で絶えず情報の交換（リスクコミュニケーション）が大切なことは言うまでもない。

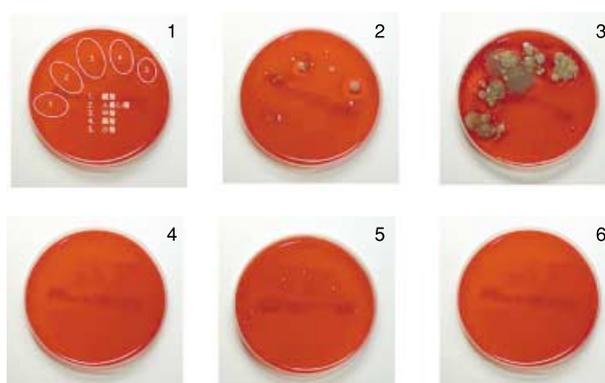


図5 手洗いと消毒効果 血液寒天培地に筆者の右手を押しつけて24時間室温に放置した。1,5本の指を示す。左より親指、人差し指、中指、薬指、小指；2 手洗い前；3 犬の散歩直後；4 対照（無処理）；5 30秒水道水にて手洗い後；6、イソジンガーグル（使用方法に従って希釈）につけたまま乾燥後。2と3では多数の集落が見られる。5では水道水により手洗いだけで集落数がかなり減少している。6ではイソジンガーグルにより消毒され、集落数が全く見られない。

おわりに

食の安全が今日ほど脅かされている時代は少ない。この原因は、食材の生育から消費者による最終消費の過程が全く目に見えなくなったことが主因とは言え、食の安全には科学的側面（安全）と心の側面（安心）があり、両者を混同してとらえていることも原因である。食の安全は科学的には $1 - (1 - P^n)$ で表される確率であり、100%安全ということはないに等しい。このような状況下でできるだけこの確率を1に近づけるためには、環境要因を小さくすることが大切である。中でも、水とくに海洋における微生物の挙動がある。徳島周辺の海域で腸炎ピブリオを分離してその一般性状と病原遺伝子を検索したところ、報告された世界的流行株と同じ血清型と病原遺伝子型を保有する株が認められたことから、徳島県沿岸で採取される海産物についても本菌による食中毒の危険性がないとは言えない。

食の安全を個人的レベルで守るためには、基本的な手洗い、加熱、消毒が大切といえる。中でも、手洗いや消毒を組み合わせることにより手指を介して起こる微生物による食の脅威が軽減されることを示し、リスクコミュニケーションの重要をも指摘した。

謝 辞

稿を終わるにあたり、本論文は第232回徳島医学会に

おけるシンポジウムの一つとして発表したものである。本発表については、徳島医学会会員である徳島大学医学部の教員及び徳島医師会の協力を得た。また、本原稿作成にあたり、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防環境栄養学分野の教職員及び大学院生 Zahid Hayat Mahmud, Afework Kassu, Alizadeh Mohammad と *Vibrio parahaemolyticus* の血清型別については、バン格拉デッシュ国際下痢疾患研究センター (ICDDR, B) N. A. Bhuiyan, G. Balakrish Nair 博士並びに (財) 広島県環境保健協会環境生活センター微生物課の和田貴臣氏から協力を得た。

文 献

1. 太田房雄：管理栄養士講座「食品衛生学」序論，建白社，東京，2005，pp.1 2
2. 食糧自給率の部屋 農林水産省ホームページ (<http://www.maff.go.jp/jikyuuritsu/>)
3. WTO 第 6 回閣僚会議 外務省ホームページ (http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/wto/wto_6/gaiyo.html)
4. WTO ミニ閣僚会議 (モンバサ) の開催催 (http://www.jca.apc.org/~kitazawa/wto/wto_mombasa_2005_3.htm)
5. 太田房雄：関連法規・基準 管理栄養士講座「食品衛生学」付録 建白社，東京，2005，pp.220 224
6. 食品衛生法 政府関係ホームページ (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S22/S22HO233.html>)
7. 太田房雄：関連法規・基準 管理栄養士講座「食品衛生学」付録 建白社，東京，2005，pp.215 226
8. 食品安全基本法 政府筋ホームページ (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15HO048.html>)
9. 山本 茂貴：食品衛生行政と関連法規：太田房雄編著 管理栄養士講座「食品衛生学」第 1 章 建白社，東京，2005，p.12
10. 食品安全委員会 内閣府ホームページ (<http://www.fsc.go.jp/iinkai/index.html>)
11. 松田友義 食品ビジネス論ガイダンス ホームページ (<http://www.h.chiba-u.ac.jp/glocal/txt1.htm>)
12. 吉川 泰弘：BSE 牛の発生から 1 年，原因究明はどこまで進んだか？ 東京大学大学院 農学生命科学研究科 ホームページ (http://vetweb.agri.kagoshima-u.ac.jp/vetpub/Dr_Okamoto/DrYosikawa/Yosikawa0211.html)
13. 伊藤 武：食中毒 食中毒の分類 太田房雄編著 管理栄養士講座「食品衛生学」第 4 章 建白社，東京 2005，pp.41 45
14. 厚生労働省通知 厚生労働省 (http://www.n-shokuei.jp/tsuchi/991228_1836_1.html)
15. 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令の施行等について 厚生労働省 (http://www1.mhlw.go.jp/topics/syokueihou/tp1228_1_13.html)
16. 食中毒を起こす微生物 東京都福祉保健局健康安全室健康安全課 (<http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/shokuhin/micro/saikin1.html>)
17. 中野 宏幸：食中毒 太田房雄編著 管理栄養士講座「食品衛生学」第 4 章 建白社，東京，2005，p.69 (赤痢，コレラ，腸チフス)
18. 芳澤 宅實：食品と寄生虫疾患 太田房雄編著 管理栄養士講座「食品衛生学」85 105，第 6 章 有害物質による食品汚染，第 5 章 建白社，東京，2005 pp.107 115
19. 寄生虫国立感染症研究所 感染症情報センター ホームページ (<http://idsc.nih.go.jp/disease/parasite.html>)
20. 最近 20 年間に起きた自然毒及び化学物質食中毒の概要 東京都予防医学協会年報 第 31 号平成 12 年度活動報告 (2002 年 3 月発行) ホームページ (<http://www.yobouigaku.tokyo.or.jp/k02fdtx.htm>)
21. 医動物学入門 宇仁茂彦ホームページ (http://www.med.osaka-cu.ac.jp/protozoal-diseases/internet_kouza2001/index.html)
22. 厚生 の 指 標 国民衛生の動向 食品保健行政の動向 臨時増刊，第 6 編第 2 章 厚生統計協会，東京，2005，pp.261 266
23. 食中毒・食品監視関連情報 厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/index.html>) (年別，病因別統計)
24. 国立感染症研究所感染症情報センターホームページ 感染症発生動向調査週報 感染症の話し ノロウイルス感染症 (http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/k04_11/k04_11.html)
25. Hutson, A. M., Atmar, R. L., Mary, Estes, M. K.: Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors. Trends in Microbiology, 12(6): 279 287, 2004
26. 佐野大輔，植木洋 渡辺 徹：水中病原ウイルスによる水環境汚染の実態 . MODERN MEDIA , 52(4):

- 23 32, 2006
27. 渡辺 弘恵, 小原 明, 岩田 守弘, 月本 一郎: 最近のサルモネラ感染症とその感染源. *Modern Media*, 48(2):1 13, 2002
28. 国立感染症研究所感染症情報センターホームページ 感染症発生動向調査週報感染症の話し サルモネラ感染症 (http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/k04_05/k04_05.html)
29. Velge, P., Cloeckert, A., Barrow, P.: Emiernece of Salomonella epidemics: The problems related to Salomonella enterica serotype Enteritidis and multiple antibiotic resistance in other major serotypes, *Vet. Res.*, 36 : 267 288 2005
30. 感染症発生動向調査週報感染症の話し 腸炎ビブリオ感染症国立感染症研究所感染症情報センターホームページ http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/k04_10/k04_10.html)
31. 小林 一寛 注目したいビブリオ属菌感染症と原因菌について. *Moern Media* 47(11): 616 2001
32. Nishibuchi, N., Kaper, J. B.: Thermostable Direct Hemolysin Gene of *Vibrio parahaemolyticus*: a Virulence Geene Acquired by a Marine Bacterium. *Infect. Immun.*, 63(6): 2093 2099, 1995
33. 重茂 克彦 ぶどう球菌エンテロトキシン研究の最近の進展 *MODERN MEDIA*51,(4): 7 16 2005
34. 感染症の話 ブドウ球菌食中毒国立感染症研究所感染症情報センターホームページ(http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k01_g1/k01_13/k01_13.html)
35. Le Loir, Y., Baron, F., Gautier, M.: *Staphylococcus aureus* and food poisoning. *Gentic and Molecular Research* ,2 (1): 63 76, 2003
36. 感染症発生動向調査週報感染症の話し感染症の話し 腸管出血性大腸菌感染症国立感染症研究所感染症情報センターホームページ http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g1/k02_06/k02_06.html (O157)
37. 猛威をふるう病原性大腸菌 O157大阪府立公衆衛生研究所ホームページ (<http://www.iph.pref.osaka.jp/topics/002.html>)
38. Vimont, A., Vernozy-Rozand, C., Delignette-Muller, M. L: Isolation of E. coli O157: H7 and non O157 STEC in different maderials: Review of the most commonly used enrichment protocols, *Lett. Appl. Microbiol.*, 42 : 102 108, 2006
39. 春日文子: 食品汚染病原微生物のリスクアセスメント: *Modern Media*, 5 : 1 117 2000
40. 筒井俊之: BSEとリスクアセスメント *Modern Media*, 52(2): 10 16, 2006
41. 伊藤 武: 今微生物は食中毒で何が問題になっているか *Modern Media*, 50(5): 6 15, 2004
42. 金子光美: 水の安全性と病原微生物 その歴史と現状そして未来. *モダンメディア*, 52(3) 20 27, 2006
43. Mahmud, Z. H., Kassu, A., Mohammad, A., Yamato, M., *et al.*: Isolation and molecular characterization of toxigenic *Vibrio parahaemolyticus* from the Kii Channel, Japan. *Microbiol. Res.*, 161:25 37 2006
44. 熊沢 教眞: 腸炎ビブリオの生態と腸炎ビブリオ食中毒対策 1. *Modern Media*, 48(6): 1 9 2002
45. 山本茂貴: 食品衛生の管理と対策 太田房雄編著 管理栄養士講座「食品衛生学」第10章, 建白社, 東京, 2005, p.p.183 202
46. HACCP 対応 - 主任微生物管理者講座 食品安全確保のための専任養成カリキュラム (第6講座: 微生物制御の新しい流れ): (<http://www.scienceforum.co.jp/seminar/90217-1.htm>)
47. 中野 宏幸: 食品の変質とその防止 太田房雄編著 管理栄養士講座「食品衛生学」第3章, 建白社, 東京, 2005, p 39

Foods and their safety

Fusao Ota

Department of Preventive Environment and Nutrition, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Nowadays we have been feeling much more fear for food safety than ever. This is mainly due to the fact that these days we can not see any stage of food processes from their growth till they are consumed. Food safety seems to bear two aspects, one is a scientific implication and the other mental implication. People have understood altogether mixing up these two different aspects.

Scientifically food safety must be understood and represented as “probability”(risk) and accordingly foods shall never be 100% safe. Nevertheless under this condition to get the probability(risk)to nearly 0 one must minimize hazard factors arising from their environments. Among the factors paramount important is the bacterial one coming from sea water. Between 2003 to 2004 the author and his colleges have collected samples of sea water and sea sediment from different seashores along the Kii Channel in Tokushima Prefecture and conducted an epidemiological study on *Vibrio parahaemolyticus* for their seasonal variation, serological types and pathogenic genes responsible for food poisoning. They have detected strains of *V. parahaemolyticus* carrying the pathogenic genes and the same serotype O3 : K6 of a pandemic strain VP 47 known worldwide, suggesting that sea foods to be collected from the Channel bear a risk to cause food poisoning by *V. parahaemolyticus*.

In order to secure food safety, basic and general measures such as hand washing, heating and /or disinfection are most important before specific measures to be taken. The most effective way is to combine any of these measures. This was demonstrated in a simple and primitive experiment with blood agar plates imprinted with fingers before and after washing the hands under tap water and/ or disinfection with an iodine solution. Risk communication is also discussed in association with food safety measures.

Key words : food safety, food born bacteria, norovirus, BSE, hazard, risk, environmental factors, food chain

特集：環境と日常生活**水と健康 - 身のまわりの水について -**

山本 裕史

徳島大学総合科学部自然システム学科物質科学講座

(平成18年5月25日受付)

(平成18年5月30日受理)

水はあらゆる生命体にとって必要不可欠なものだが、普段われわれが飲んだり、使用したりする水はどこから来て、どのように作られているのか、使用後の水はどのように処理されて環境中に排出されているのかについてわれわれは十分に知らないことが多い。まず、おいしい水、きれいな水とは一体何なのか説明するとともに、日本における浄水処理・上水道システムについて概説する。徳島県は全国で最も下水道普及率が低く、下水道普及地域は徳島市中心部等の一部に限られる。また、浄化槽の整備も十分とはいえない。そのため、われわれが使用した汚水は十分な処理をされずに水環境中に排出される可能性も高い。徳島市周辺や鳴門市、阿南市の中小河川では深刻な水質汚濁がみられ、徳島県による旧吉野川流域下水道の整備や、徳島市など各市町村による合併浄化槽整備補助金制度は継続中である。さらに、われわれの生活の中で用いられている化学物質のうち、どのような物質が環境中に排出されて水生生態系に影響を与えている可能性があるのかについても概説する。

はじめに

水は人類をはじめあらゆる生命体にとって必要不可欠であることが広く知られている。ところが、水という分子の特異的な化学的性質や生命体における役割、普段われわれが使用したりする水はどこから来て、どのように作られているのか、使用後の水はどのように処理されて環境中に排出されているのかについてわれわれは知らないことが多い。ここでは、「水と健康 - 身のまわりの水について - 」と題して、身のまわりの水に関する基礎知識について述べる。

1. 水と生命

人間の体の60から70%は水分であることが知られている。この値は微生物や水棲生物ではさらに高く、80%から90%を超えるものもある。そして、人間は水を摂取しないと1週間と生きていくことができないことが知られている。このように、水は人類をはじめとしてさまざまな生物にとって必要不可欠なものである¹⁾。

このかけがえのない水という分子について少し化学の目で考えてみると、酸素原子1つの両側に水素原子が1つずつ(計2つ)で、化学式は H_2O で表す単純なものであることは少しでも化学を学習した人ならばわかる。また、この分子の構造を見てみると、図1(a)に示すように一直線上ではなく、角度が 104.5° とやや折れ曲がった状態になっていることは、よく知られている²⁾。このため酸素が負に、水素が正に弱く帯電しており電気的な偏りがみられる、つまり「極性」を持つ。これは同様に炭素原子1つとその両側に酸素原子が1つずつ(計2つ)の二酸化炭素(分子式 CO_2)の結合が直線的で、電気的な偏りがなく無極性であることと対照的である。このように極性を持つ水分子の酸素と隣の水分子の水素とは「水素結合」によって弱く結合しているために、元素の周期律表で同じ族にあって酸素とその化学的性質が似ている硫黄やセレンなどの二水素化物と比べて分子間の結びつきが非常に強く、その沸点ははるかに高くなっている(図1b)。水の沸点は1気圧で $100^\circ C$ であり、常温では液体として存在する。このために、先に述べた極性を有することと合わせて、水は人間をはじめとした生命体の維持に不可欠な糖や塩類、アミノ酸等を多く溶かすことのできる優れた溶媒であるといえる²⁾。

通常、人がその生命を維持し、健康に生活を行うのに必要な水の量は1日2.5リットルとされる¹⁾。その一方

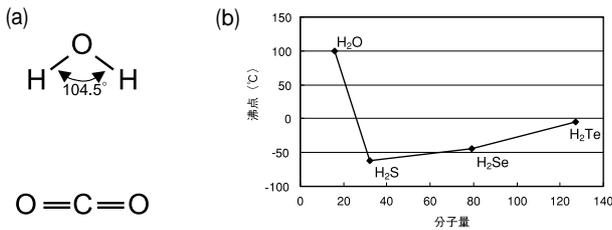
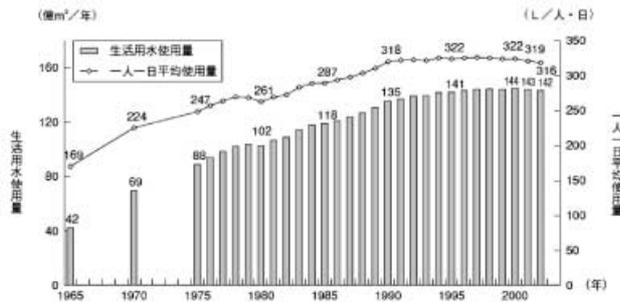


図1 水分子の化学的性質の特異性：(a)化学構造 (b)沸点

で日本での一人一日あたりの水消費量は約320リットル、生活用水使用量では全体で年間142億 m^3 にも上る(図2)。この320リットルと2.5リットルに比べてかなり多いのは、われわれの日常生活の中で飲料用以外にも風呂水やトイレ、洗濯などに大量に利用されている⁴からである(表1)。

このように、日本人をはじめ人間は大量の水を使用しているが、地球全体を考えると利用可能な水は十分であるとはいえない。表2に示すように全地球に存在する水の量は約1兆7千億 km^3 だが、そのうち海水が97.5%であり、淡水は残りの2.5%に過ぎない。また、その淡水も氷河もしくは極地の氷雪の形で存在するものが7割足らず、地下水や土壤中水分が3割強であり、湖沼や河川中



(注) 1. 1975年以降は国土交通省水資源部調べ。
 2. 1965年及び1970年の値については、「水道統計」(厚生労働省)による。
 3. 有効水量ベースである。

図2 . 日本での一人一日あたり水使用量³⁾

表1 . 日本での生活用水使用用途⁴⁾

用途	比率
風呂	26%
トイレ	24%
炊事	22%
洗濯	20%
洗面その他	8%

表2 . 地球上の水量とその内訳⁵⁾

合計	100%	1兆7150億 km^3
海水	97.5%	1兆3650億 km^3
淡水	2.5%	3500億 km^3
氷河・氷雪	うち68.9%	
地下水・土壤中水分	うち30.8%	
河川・湖沼	うち0.3%	

の水は淡水の0.3%程度しかなく、全体で利用可能なのは0.5%程度とされている⁵⁾。それに対して、降水量に着目すると、全世界での年間平均降水量は900ミリ、日本ではその2倍の1700ミリである³⁾。しかしながら、その水は河川勾配が大きいことから源流から河口まで非常に速く流れ着いてしまう。このことから首都圏や近畿圏など都市部を中心に渇水が数年おきに起こり、徳島県関係でも昨年那賀川流域や吉野川源流の早明浦ダム(主に香川県下に影響)などで深刻な渇水が見られた。このような背景から、現在も水資源の開発のために多くのダムの建設が計画中である³⁾。

2 . 上水道とおいしい水

日本での一般的な浄水場のしくみを図3に示す。河川や貯水池から取水後、固形物を凝集・沈殿して除去後、砂ろ過し、次亜塩素酸等を用いて消毒し、各戸に供給されるというのが一般的な上水道システムである⁶⁾。わが国では近代以降の上水道や浄水処理の充実は、水系伝染病の実質的な撲滅というヒトの健康リスクを改善してきた。その一方で、主に水量が非常に多く汚染度の低い吉野川を水源とする徳島県ではそれほどではないものの、首都圏や近畿圏を中心に最近では水道の水がまずい、あるいは塩素など消毒処理によって変異原性を持つ副生成物が発生する、十分に微量な汚染化学物質が除去されているかという不安などの種々の問題が指摘されてきている。実際、水道水の安全性や味への不安から、その価格が2000倍以上もあるミネラルウォーターの販売も欧米ほどではないものの順調に伸びてきている。

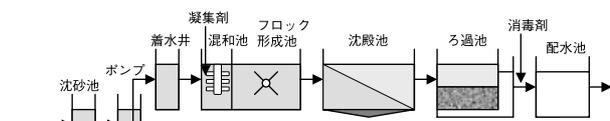


図3 . 浄水場のしくみ⁶⁾

一方、きれいで安全な水に対しておいしい水とはいったいどんなものであろうか。「きれいな水」とは、文字通り無機物や有機物、病原菌やウイルスが含まれない純粋な H₂O のことである。最近では水道水をさらに RO (逆浸透) などの膜や活性炭、イオン交換樹脂などで処理することによって簡単に得ることができる。家庭用浄水器の簡易なものも、これらを使用している。それに対して、「おいしい水」とはあくまでもその人の主観に基づいて「おいしい」と感じる水のことである。少し前のことに

なるが、1985年に日本では当時の厚生省のもとでおいしい水研究会が発足し、この研究会の答申を元に1992年に「快適水質項目目標値」が定められている(表3)⁷⁾。これを簡単にまとめると、ある程度はカルシウムを中心としたミネラル(硬度)と炭酸があり、有機物、臭気、残留塩素が少なく、温度が低いものが一般的に「おいしい」と感じる人が多いようである。いずれにせよ、「おいしい」かどうかは、その容器や健康状態など飲む人の感覚に大きく作用される⁸⁾。

表3. おいしい水研究会の水質要件と快適水質項目目標値⁷⁾

項目	快適水質項目目標値	おいしい水研究会の水質要件
蒸発残留物	30~200mg/L	30~200mg/L
カルシウム, マグネシウム等(硬度)	10~100mg/L	10~100mg/L
遊離炭酸	20mg/L	20mg/L
有機物等 (過マンガン酸カリウム消費量)	3 mg/L 以下	3 mg/L 以下
臭気強度(TON)	3以下	3以下
残留塩素	1.0mg/L 程度以下	1.0mg/L 程度以下
水温	-	最高20 以下

3. 下水道と徳島の水環境

徳島県は不名誉なことにここ数年間、全国の都道府県の中で下水道の人口普及率が最も低いことが知られている。平成17年3月現在で全国平均の69.1%に対して、徳島県の下水道人口普及率は11.4%と非常に低い(表4)⁹⁾。全国でも普及率の低い徳島、和歌山、高知の各県などともに山間部を中心に全国的にも雨量が多く、吉野川や那賀川、紀ノ川などに代表される流量の多い河川もあって洪水対策はなされてきたが、汚染物質が十分に希釈されるために水質汚濁が顕在化することが少なかったことから下水道普及が立ち遅れてきた。さらに、都市部以外

での下水道の整備はそのコストから適当とはいえないことから、それに代わって農村部を中心に浄化槽の整備が進んできた。平成13年以降、し尿のみを処理する単独処理浄化槽の新設は禁止され、その他の家庭雑排水も一緒に処理する合併浄化槽の設置が推進され、汚濁負荷の削減対策が進められてきた¹⁰⁾。しかしながら、合併浄化槽はその処理量が単独処理浄化槽に比べて多くなることから各戸での設置には費用の負担感が強く、各市町村による補助制度があるにもかかわらずその整備が伸び悩んでいる。平成17年3月現在、浄化槽普及率は全国で9%¹⁰⁾、徳島県では21%程度に過ぎない¹¹⁾。

下水処理場と合併浄化槽のしくみ(図4)は基本的に同じで、固形物の除去、好気性微生物群を用いた活性汚泥処理、さらには主に塩素による消毒処理が組み合わされたものである(窒素やリンなど栄養塩の除去のために嫌気性微生物群を用いた処理を活性汚泥処理と組み合わせることも多い⁹⁾)。ただ、徳島市の場合、北部浄化センターでは標準活性汚泥法を採用しているが、中央浄化センターでは日本でも比較的珍しい、日本最大規模の回転円盤接触槽を用いた方法が用いられている¹²⁾。

表4. 下水道人口普及率の高いもしくは低い都道府県⁹⁾

普及率の高い都道府県		普及率の低い都道府県	
東京都	98.2%	島根県	33.1%
神奈川県	94.0%	高知県	27.5%
大阪府	88.2%	和歌山県	13.4%
兵庫県	88.1%	徳島県	11.4%

普及率は平成17年3月31日現在

徳島県内で下水道が整備されているのは、主に徳島市の中心部（図5）や吉野川市の一部等に限られている¹¹⁾。そのため、徳島県内河川の水質は吉野川や那賀川、勝浦川といった水量が多い大川、ならびに下水道普及が進む徳島市中心部の新町川等についてはBOD（生物化学的酸素要求量）が2 mg O₂/L以下で良好である^{11,12)}。それに対して下水道未普及の住宅地を流域とし汚濁負荷の多い徳島市西部の田宮川、南部の冷田川、さらには鳴門

市の新池川、小松島市の神田瀬川、阿南市の打樋川などではBODが3～10mg O₂/Lと水質汚濁は深刻である¹¹⁾。こういった河川流域では合併浄化槽の整備も進んでいないために、家庭用洗剤に含まれる界面活性剤をはじめとした家庭雑排水が十分な処理をされずに直接河川に放流されている可能性があり、我々の研究室の測定結果でも上記の田宮川や冷田川などで平成15年度のPRTR（汚染化学物質排出移動登録）において水系への排出量が最も多

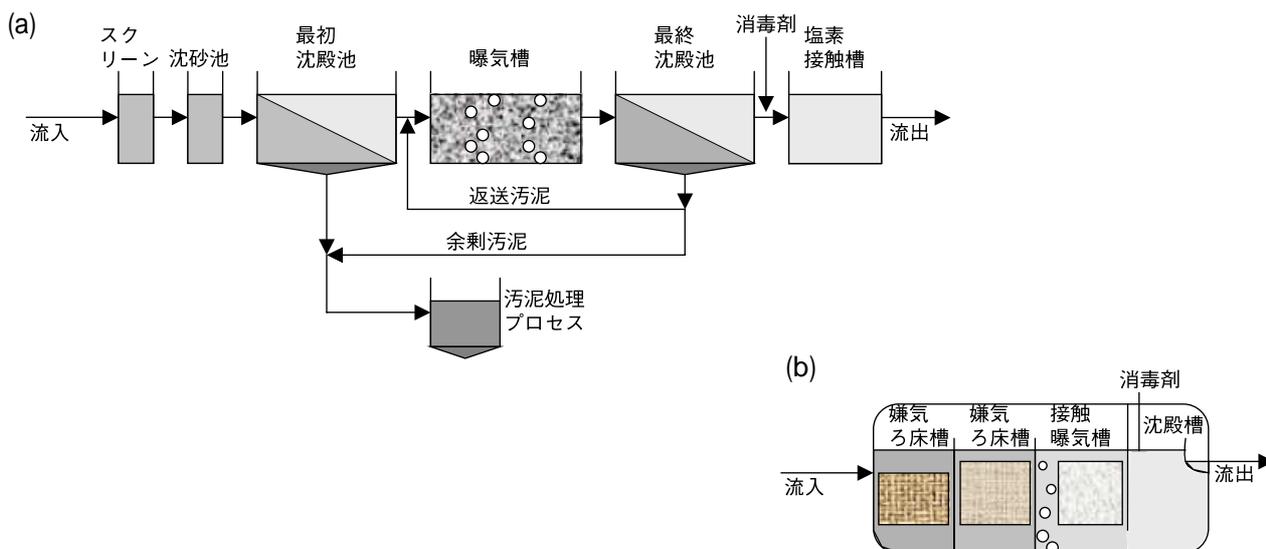


図4 (a)下水処理場⁶⁾, (b)浄化槽のしくみ¹⁰⁾

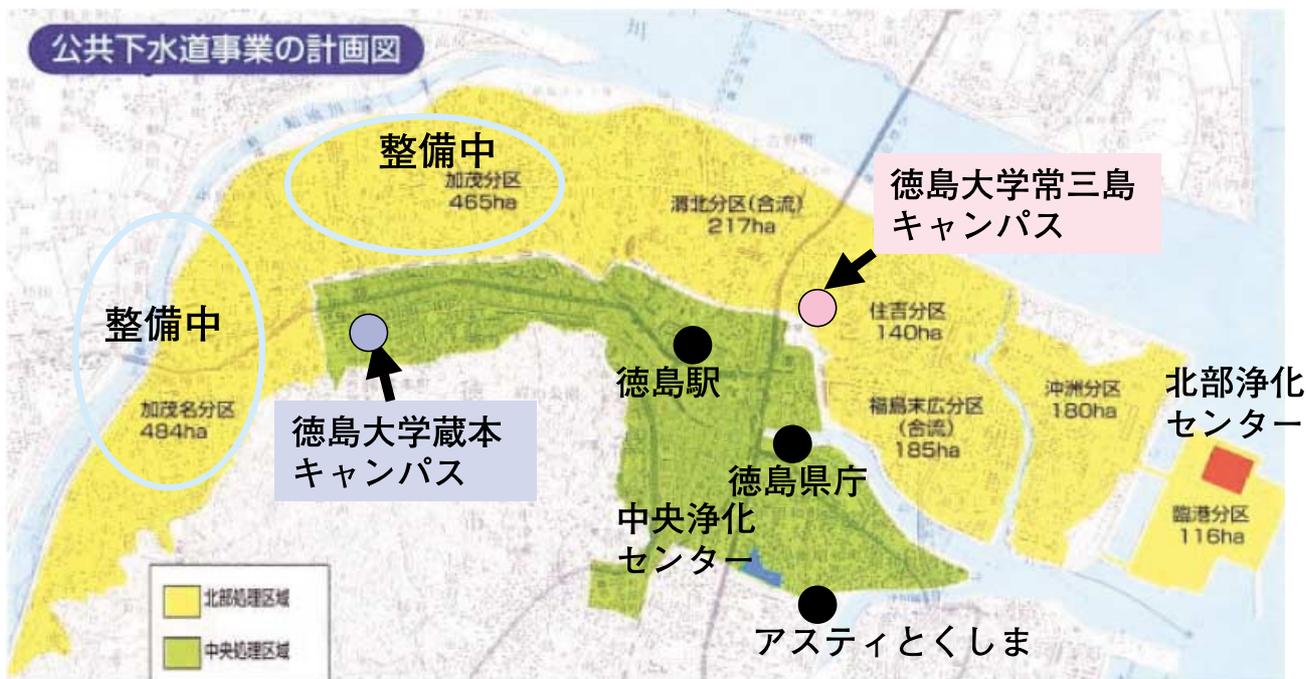


図5．徳島市内の下水整備状況¹²⁾

い¹³陰イオン界面活性剤の一種直鎖アルキルベンゼンスルホン酸をmg/Lレベルで検出している¹⁴。ここで検出された濃度レベルは水棲生物の一部に対して影響を及ぼす可能性がある¹⁵。現在、旧吉野川流域下水道（徳島市川内・応神地区、鳴門市、藍住町、板野町、北島町、松茂町にまたがる地域）が整備中であるが、さらなる下水道やコミュニティープラントの整備、合併浄化槽整備に向けた助成金の拡充といった汚濁負荷低減に基づく早急な対策が必要である。

文 献

- 1) 芝哲夫：化学物語25講，化学同人，京都，2006
- 2) ラザフォード・ブラット：水＝生命をはぐくむもの，紀伊国屋書店，東京，1997
- 3) 国土交通省水資源部：平成17年度版 日本の水資源，2006
- 4) 東京都水道局：平成14年度東京都水道局パンフレット，2003
- 5) シクロマノフ・I・A，サンクトペテルブルグ州立大学・ユネスコ共同制作資料集，1999
- 6) 住友恒，村上仁士，伊藤禎彦：環境工学：これからの都市環境とその創造のために，理工図書，東京，1998
- 7) 社団法人日本水道協会ホームページ（<http://www.jwwa.or.jp/main.html>）（Checked on May 25 2006）
- 8) 小島貞男：おいしい水の探求，NHK ブックス，1986
- 9) 社団法人日本下水道協会ホームページ（<http://www.jswa.jp/>）（Checked on May 25，2006）
- 10) 環境省：平成17年度版 環境白書，2006
- 11) 徳島県：平成17年度版 徳島県環境白書，2006
- 12) 徳島市ホームページ（<http://www.city.tokushima.tokushima.jp>）（Checked on May 25，2006）
- 13) エコケミストリー研究会，（<http://env.safetyeng.bsk.ynu.ac.jp/ecochemi/>）（Checked on May 25 2006）
- 14) 角井俊成，山本裕史，吉川麻奈美，関澤純：河川生物膜による直鎖アルキルベンゼンスルホン酸の浄化能の評価，第40回日本水環境学会年次講演会要旨集，2006
- 15) 新エネルギー・産業技術総合開発機構：化学物質の初期リスク評価書暫定版，直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩，2005

Water and health-water exiting in our surroundings

Hiroshi Yamamoto

Department of Physical, Chemical, Geological and Environmental Sciences, Faculty of Integrated Arts and Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Water is essential for all living organisms including human beings. However, public people know well neither how the tap water is produced in the purification plant nor how the used water is released into the natural environment. The terms, "tasty water" and "clean water" are described, and the water purification process and the tap water supply system generally used in Japan are briefly explained. Tokushima Prefecture is notorious for the lowest sewage system coverage in 47 prefectures of Japan, and the coverage is limited in central part of the city of Tokushima and the city of Yoshinogawa. Since the use of septic tank for combined wastewater is also limited and the pollutants can be released into the natural environment without any treatment, water pollution in small streams at suburb of Tokushima-city, populated area of the city of Naruto and Anan are the potential concern. Thus, sewage system is under construction at former Yoshinogawa River watershed area and financial aid by city governments for septic tank installment is in process. Finally, pollutants possibly released into rivers of the suburb of Tokushima city at the level of potential effects on the ecosystem are also introduced.

Key words : aquatic environment, water resource, water purification plant, sewage system coverage, tasty water

特集：環境と日常生活

海洋汚染と生活

本 仲 純 子

徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部

(平成18年5月31日受付)

(平成18年6月21日受理)

はじめに

周囲を海に囲まれて暮らす日本人にとって、海は昔から身近な存在である。文化が大陸から海を渡って伝播してきたというだけでなく、生活のあらゆる場面において、われわれの営みは海なしでは考えられない。地球表面の7割を占める海洋の機能をひとことで言うと、物理的、化学的、生物学的メカニズムにより、様々な物質を循環させることであると言える。この機能に障害が起きることは、すべて広義の海洋汚染である。しかし、海についての科学的調査は、まだ始まったばかりというのが、現実である。生命の源と言える海について、その汚染と我々の関わりを考える必要がある。

1, 進行する海洋汚染

海洋は、漁業、輸送、資源開発、レジャーの場として利用されている。また、広大な海洋は、これまで、われわれの陸上や海上における活動から生じる諸々の不要物を受け入れてきた。しかし、無限とも見える海洋に、浄化能力を超える汚染負荷が与えられ、一部の海域では海洋汚染の発生を招く結果となっている。海洋汚染の原因を分類すると、陸からの汚染、海底資源探査や沿岸域の開発などによる生態系の破壊や汚染物質の海への流入などによる汚染、投棄による汚染、船舶からの汚染、大気を通しての汚染、タンカー事故や戦争による汚染等に分類される(表1)。近年、特に注目されている海洋汚染としては、都市排水が海洋に流入することで沿岸海域が富栄養化することに起因する汚染、重金属や化学物質などの有害物質が海洋性生物の体内に蓄積され、生態系のみならず人の健康にも影響を与える汚染、海上や海底に廃プラスチック類などごみが散乱することによって引き

起こされる汚染等がある¹⁾。

表1 海洋汚染の原因

陸からの汚染	(河川、パイプラインなどを通じて川に流れ込む工場や家庭からの汚染物によるもの)
海底資源探査や沿岸域の開発などによる生態系の破壊、汚染物質の海への流入などによる汚染	
投棄による汚染	(陸上で発生する廃棄物を海洋に投棄することによる汚染)
船舶からの汚染	(船舶の運行に伴って生じる油、有害液体物質、廃物などの排出による汚染)
大気を通しての汚染	(大気汚染物質が雨などとともに海洋に達して生じる汚染など)

タンカー事故や戦争(「湾岸戦争」での大量の油の流出など)

「国連海洋法条約(1982年採択,1994年発効)による

2, 海洋汚染の影響

汚染物質の海洋への流入は、全地球的にみると、陸上起因の汚染が全体の7割と言われている。都市排水などを起因とする汚染源からの栄養塩類が、湾など閉鎖性の高い海域に流入すると、赤潮、青潮の原因となる。赤潮は植物プランクトンのうち渦鞭毛藻が異常発生し赤い海水が現れる現象であり、大量の赤潮藻類が死んで分解するとき酸素を消費し、酸欠状態になって魚類をへい死させる。さらに渦鞭毛藻自身に毒性があると言われ、カキなどに蓄積すると、それを食べた人間が中毒を起こすこともある。赤潮は瀬戸内海だけでも多い年には200件、被害額は70億円にも及ぶといわれる²⁾。平成15年の徳島県における赤潮発生件数は11件である³⁾。赤潮による漁業被害の一例を表2に示す⁴⁾。

表2 赤潮による徳島県の漁業被害の一例

赤潮発生期間	発生海域	漁業被害期間・水域	被害内容	被害金額	プランクトン
平成8年 7月6日～14日	紀伊水道 (徳島県)	7月8日～22日 鳴門市 阿南市	延縄漁獲物 ハモ 小底漁獲物 マダイ, ハモ, アナゴ 一本釣りの漁獲物 マダイ, スズキ, チヌ, アジ 輸送中にへい死 刺網, 小型定置の漁獲物へい死 天然ハモ, アナゴへい死(すべて数量不明)	不 明	<i>Gymnodinium sp.</i>
平成8年 8月9日～17日	紀伊水道 (徳島県)	8月17日～19日 椿泊湾	養殖ハマチ(2歳魚)12,170尾へい死	約1500万円	<i>Gymnodinium mikimotoi</i>
平成9年 3月1日～20日	紀伊水道 (徳島県)	3月1日～20日 徳島空港沖～ 那賀川町沖	のり, わかめの栄養低下による色落ち	不 明	<i>Rhizosolenia sp.</i>
平成15年 7月12日～16日	播磨灘 (徳島県)	7月12日～16日 鳴門市北灘町 沿岸	養殖魚類 ハマチ(当歳～3年魚)へい死 291,000尾	6億6千万円	<i>Chattonella antiqua</i> (292個/ml)

「瀬戸内海の赤潮」(水産庁瀬戸内海漁業調整事務所)

青潮は富栄養化の結果として海水が青色ないし白濁色を呈する現象である。海水が富栄養化するとプランクトンが大量発生し、この大量のプランクトンが死滅して下層へ沈殿する。底層で生分解される過程で酸素が消費され、貧酸素水塊ができる。青潮は、この貧酸素水塊が強風の際などにおこる湧昇現象によって、海岸近くの水の表層に上昇したものである。しばしば低層の嫌気分解で生じた硫化水素等を含むため、大気中の酸素と反応して青色ないし白濁色を呈する。主として東京湾で発生することが知られており、魚介類の大量死、アサリの死滅等の被害が出たことがある。なお、徳島県における青潮の被害報告はなされていない。

また、海洋に流入した重金属類などの海洋生物体内への取り込みによる生物濃縮の影響も指摘されている。

3, 化学物質

化学物質は、人類の生活を豊かにし、また生活の質の維持向上にはかせないものになっている。これら化学物質はさまざまな用途に利用され、有用な性質や特長に着目されて人類社会の向上に貢献している。しかし、その反面、知らない間に環境を汚染し、生態異常を引き起こすような悪影響さえ及ぼしてしまったことは否定できない。農耕地に散布された化学物質は地球上に拡散し、海洋にも流れ込み蓄積されている。今までに合成された人工的な化学物質の種類は、2000年時点で知られている

だけでも約1685万種⁵⁾とされている。

また、現在、約63,000種のさまざまな化学物質が世界中で使用され、さらに毎年、約1,000種ずつ、新しい化学物質が合成され増加しているとも言われている。これら膨大な種類の化学物質は、毎日、海に流入している。海洋で検出される化学物質の一例を表3に示す。特に汚染原因の中で重要とされるのが、約4,500種の難分解性物質(POPs: Persistent Organic Pollutants)と総称される物質である。これらは、各種の残留性農薬やPCB、

表3 海洋で検出される化学物質

用途	化学物質名
農 薬	DDT(DDT, DDE, DDD), BHCs(α , β , γ , δ), ディルドリン, アルドリン, エンドリン, クロルデン, ダイオキシン, ノナクロル, 2,4-D, 2,4,5-T, BHT, フルオレン
溶 剤	トリクロロエチレン, ジメチルナフタレン
絶縁材など	PCB, コプラナー PCB
塗料(防腐剤)	TBT, TPT
梱包材など	発泡スチロール, 塩化ビニル
油 類	原油, ビルジ水
重金属	水銀, 鉛, カドミウム, セレン, ヒ素
その他	ジイソプロピルナフタレン, アセナフチレン, アセナフテン, シクロヘキシルアミン, ジフェ ニルメタン, トリクロロベンゼン, フタル酸ジ 2-エチルヘキシル, ヘプタクロルエポキシド, ペンタクロロベンゼン

ダイオキシンなどの有機塩素系物質が中心になっている。

POPsは分解しにくく、海洋生物を含むすべての生物の組織に蓄積する性質を持っている。ホルモンの作用を混乱させるために、生殖機能に問題を起こし、ガンを誘発させ、免疫システムを抑制し、子供の発育にも影響をもたらす。

POPsには、DDTやディルドリンなどの農薬や、ダイオキシン、PCBs(ポリ塩化ビフェニル)などが含まれる。これらの化学物質はホッキョクグマの繁殖機能にまで障害を与えていると考えられている。

4, 重金属汚染

重金属のうち、鉄、銅、マンガン、モリブデン、スズなどは生物の生命維持に欠かせない必須のものとみられている。しかし過剰に摂取すれば毒性があらわれる。金属の化合物で特に生体への毒性がよく知られているものは水銀、カドミウム、鉛、クロムなどである。これらの金属は環境に放出されたとき、有機物のように分解されることがなく、また生体内において化学変化を受けて形を変えても、消失することもない。わが国でも、かつて神通川流域のカドミウム汚染(イタイイタイ病)や水俣市のメチル水銀汚染(水俣病)で深刻な公害病を経験した。その後、これらの排出は厳しく規制され、海水中の存在量は減少してきているが、過去に排出された重金属は、まだ底質中に残っているため、海水中に再溶解し、生物濃縮などの問題を引き起こす。しかし、このような泥質中重金属の行方に関する研究は、まだ十分には進んでいないのが現状である。内閣府食品安全委員会事務局は魚介類に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価を行い、平成17年11月に厚生労働省の食品安全情報で緊急情報として「妊婦への魚介類の摂取と水銀に関する注意事項の見直しについて」が報告された⁶⁾。妊婦が注意すべき魚介類の種類とその摂取量の目安を表4に示す。メチル水銀のハイリスクグループは胎児であり、耐容習慣摂取量は2.0μg/kg体重/週、耐容摂取量の対象者は妊娠している人もしくは妊娠している可能性のある人という結論を示した。

5, 有機スズ化合物による汚染

船底に貝が付着すると、航海中にも船底で急激に生育し、船の速度が落ちる上に、それらを削ぎ落とす作業は

表4 妊婦が注意すべき魚介類の種類とその摂取量(筋肉)の目安

摂取量(筋肉)の目安	魚介類
1回約80gとして妊婦は2ヵ月に1回まで(1週間当たり10g程度)	バンドウイルカ
1回約80gとして妊婦は2週間に1回まで(1週間当たり40g程度)	コビレゴンドウ
1回約80gとして妊婦は週に1回まで(1週間当たり80g程度)	キンメダイ メカジキ クロマグロ メバチ(メバチマグロ) エッチュウバイガイ ツチクジラ マッコウクジラ
1回約80gとして妊婦は週に2回まで(1週間当たり160g程度)	キダイ マカジキ ユメカサゴ ミナミマグロ ヨシキリザメ イシイルカ

(参考1) マグロの中でも、キハダ、ピンナガ、メジマグロ(クロマグロの幼魚)、ツナ缶は通常の摂食で差し支えありませんので、バランス良く摂食して下さい。

(参考2) 魚介類の消費形態ごとの一般的な重量は次のとおりです。
 寿司、刺身一貫又は一切れ当たり15g程度
 刺身一人前当たり80g程度
 切り身一切れ当たり80g程度

- 厚生労働省 -

困難をきわめる。中でもフジツボは石灰質の殻を持つ固着動物で、自由遊泳性のノープリウス幼生として孵化する。これが船底に付着すると、航海に支障を生じるため、付着を防ぐためのさまざまな工夫がなされた。その結果、登場したのがトリブチルズズやトリフェニルスズなどの有機スズ化合物である。これら化合物は貝類の付着防止に大変有効であったために、1960年頃から船舶塗料に含有させて使用しはじめた。しかし、次第に海洋生物への毒性⁷⁾が明らかになって来たために使用禁止になった。汚染のひどい場所では、生物種の減少や海産巻貝種の雌の雄化現象が出現している^{8,9)}。トリブチルスズが内分泌攪乱作用を示すとされる水中濃度については、雌イボニシにインボセックスのみられた0.001μg/L¹⁰⁾、クモヒトデ類の腕の再生阻害がみられた0.1μg/L¹¹⁾、エビ類の尾節の再生と脱皮に遅延がみられた0.1μg/L¹²⁾、雌ヨーロッパチヂミボラのインボセックスがみられた0.5μg/L¹³⁾、シオマネキ類の再生鋏及び再生脚の奇形が増加した0.5μg/L¹⁴⁾、シロボヤ幼虫の発生阻害がみられた326μg/L¹⁵⁾等の報告がある。

有機スズ含有防汚塗料の使用を認められている外国籍

の大型船舶（船長25m以上）あるいは近隣諸国で有機スズ塗料を塗装してくると報道されている一部の国内船舶などにより、一定の有機スズ汚染が、現在でも継続的にもたらされている。

6、重油流出事故の影響

1997年1月2日未明、大しけの日本海において、暖房用C重油約9,000klを積んで上海からペトロパブロフスクへ航行中のロシア船籍タンカー「ナホトカ」号に破断事故¹⁶⁾が発生した。船体は水深約500mの海底に沈没したが、船体から分離した船首部分は強い北西季節風にあおられて数日間南東方向へ漂流し、対馬海流の福井県三国町安島沖に座礁した。積み荷の重油約240klが海上に流出、海底に沈んだ船体の油タンクに残る重油約2,500klの一部はその後漏出を続けている。海上に流出した重油は福井県をはじめ、日本海沿岸の8府県におよぶ海岸に漂着し、環境および人間活動に大きな打撃を与えた。

国際社会がはじめて取り組んだ環境問題は「船舶からの海洋汚染」問題である。船舶から排出される油を含んだバラスト水やタンククリーニング水は海洋を汚染していたために、国際的に汚染措置が取られ、全体的には減少傾向にある。しかし、大型タンカーの座礁や衝突、原油タンクのバルブ操作ミスなど、大規模な原油流出事故が世界中で起こっており、生態系をはじめ環境への影響が懸念されている。スペインのガリシア沿岸で沈没した石油タンカー流出油による鳥類の被害も報告されている。重油が海上に流出すると広範囲に拡散し、海面を覆うために海底が酸欠状態になったり、直接重油にまみれて生物を死滅させたりする。重油の大半は風や波によって海岸に運ばれる。原油には揮発性物質が多く含有されている。これらが蒸発した後はオイルボールと呼ばれるタール状物質が生成して、海底に沈んだり海岸に打ち寄せて、深刻な環境汚染をひき起こしている¹⁷⁾。

7、廃棄物投棄による汚染

プラスチックや有害廃棄物投棄による海洋汚染も深刻である。平成16年度に海上保安庁が調査した全国漂着ゴミ分類を表5に示す。

海洋に投棄されたごみが、毎年100万羽以上の海鳥と10万頭にのぼる哺乳動物やウミガメの命を奪っている。死んだアシカ、イルカ、ウミガメなどの胃の中から、ピ

表5 平成16年全国漂着ゴミ分類

ペットボトル、缶、瓶等	15%
発泡スチロール破片	14%
硬質プラスチック	13%
タバコ吸殻・フィルター	12%
プラスチックシートや袋の破片	8%
その他	38%

(海上保安庁)

ニール袋、プラスチック製のボトルキャップ、発泡スチロールでできたコーヒークップが検出されており、またフルマカモメの胃に平均して30個のプラスチックが入っていた事も報告されている。海中では大きなプラスチックはクラゲやイカのように見え、小さな破片は魚の卵に見える。アホウドリが、プラスチック製のボトルキャップやライター、夜釣り用のプラスチック製発光器具などを、ひな鳥にエサとして与えるのが観察された。海中に存在するプラスチックの約20%は、船舶や海上プラットフォームから投棄されたもので、残りは風や水によって陸上から運ばれたものである。海洋動物がプラスチックを食べたり、プラスチック製品を体からまかせて死ぬだけでなく、生息環境そのものがプラスチックによって悪化し、破壊される。

また、ペレット状のプラスチック表面は、DDTやPCB（ポリ塩化ビフェニール）などを吸着しやすいため、これら吸着された有毒物質の濃度は水中に比べて100万倍も高くなっている。さらに、プラスチック自体からビスフェノールAのような内分泌攪乱物質が溶け出す危険性もある。プラスチックの大半は生分解されず、除去しないかぎりは海中にとどまり、小さく砕けていく。海中に存在するプラスチックの量が1960年代以降、3倍以上に増加し、海洋の食物連鎖の要となるプランクトンの体内にも微細なプラスチック破片の存在が確認されるようになってきた。

1980年、1983年、1995年に「海洋汚染及び海上災害の防止に関する法律」の改正、1995年に「環境基本法」の制定など国内法整備を行い、ロンドン条約、MARPOL 73/78条約、OPRC条約等の各種国際条約にも加入して海洋汚染防止対策の強化をはかっている。しかし環境省の海洋汚染対策のための年間予算はわずか2億円程度であるため、広く民間・市民の協力が必要である。

海洋は最終的にあらゆる物質が流れ込み、蓄積していく場所である。今後、さらに緻密な海洋モニタリングの実施と、海洋保全の共通理念の構築が必要である。

文 献

- 1) 地球環境研究会 編：地球環境キーワード辞典 四呈版，中央法規，東京，88-97，2003
- 2) 西村雅吉：環境化学，裳華房，東京，37-38，2001
- 3) 徳島県編：平成16（2004）年度徳島県環境白書，徳島県県民環境部環境局環境企画課，徳島，85，2005
- 4) 水産庁瀬戸内海漁業調整事務所：瀬戸内海の赤潮，赤潮による漁業被害一覧（平成8年～平成15年）
- 5) 吉村忠与志 西宮辰明 本間善夫 村林眞行：グリーン・ケミストリー，三共出版，東京，3，2001
- 6) 内閣府食品安全委員会：食品安全委員会における食品健康影響評価結果評価書，厚生労働省，東京，2，2005
- 7) 環境省総合環境政策局：トリブチルスズ（TBT）が魚類に与える内分泌攪乱の試験結果に関する報告，環境省，東京，1-29，2001
- 8) 堀口敏宏：野生生物の内分泌攪乱現象の現状と原因物質/貝類「水産環境における内分泌攪乱物質」（川合真一郎，小山次郎編），恒星社厚生閣，東京，54-72，2000
- 9) Horiguchi, T., Shiraishi, H., Shimizu, M., Morita, M., *et al.*: Imposex and organotin compounds in *Thais clavigera* and *T. bronni* in Japan. *J. Mar. Biol. Ass. UK*, 74: 651-669, 1994
- 10) Horiguchi, T., Shiraishi, H., Shimizu, M., Morita, M.: Imposex in Japanese gastropods (Neogastropoda and Mesogastropoda): Effects of tributyltin and triphenyltin from antifouling paints. *Marine Pollution Bulletin*, 1: 412-405, 1995
- 11) Walsh, G. E., McLaughlin, L. L., Louie, M. K., Deans, C. H., *et al.*: Inhibition of arm regeneration by *Ophioderma brevispina* (Echinodermata, Ophiuroidea) by tributyltin oxide and triphenyltin oxide. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 12: 95-100, 1986
- 12) Khan, A., Weis, J. S., Saharig, C. E., Polo, E.: Effect of tributyltin on mortality and telson regeneration of grass shrimp, *Palaemonetes pugio*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 50: 152-157, 1993
- 13) Bryan, G. E., Gibbs, P. E., Burt, G. R.: A comparison of the effectiveness of tri n butyltin chloride and five other organotin compounds in promoting the development of imposex in the dog whelk, *Nucella Lapillus*. *J. Mar. Biol. Ass. UK.*, 68: 733-744, 1988
- 14) Weis, J. S., Kim, K.: Tributyltin is a teratoge in producing deformities in limbs of the fiddler crab, *Uca pugilator*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 17: 583-587, 1988
- 15) Cima, F., Ballarin, L., Bressa, G., Martinucci, G., *et al.*: Toxicity of organotin compounds on embryos of a marine invertebrate (*Styrela plicata*; Tunicata) *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 35: 174-182, 1996
- 16) 福井県編：環境影響調査報告書，福島，1，1999
- 17) 志村隆編：最新・今「地球」が危ない，学習研究社，東京，65，2005

Marine pollution and life

Junko Motonaka

Institute of Technology and Science, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

The sea is familiar for a long time existence for the Japanese who is enclosed surroundings by the sea and lives. In all scenes of life, not only going of the culture across the sea from the continent and the spread, our managing is not thought without the sea. The function of the ocean is to make various materials circulate by a physical, chemical, biological mechanism. It is all marine pollution occurrences of the trouble to this function. The sea is an essence of life. In this paper, the influence of progressing marine, effect of marine pollution, the chemical compounds, the heavy metal pollution, pollution of the organotin compound, the influences of the oil spill accident, and the ocean disposal of wastes are described.

The ocean is a place that flows finally all materials, and accumulates. An oceanic monitor is executed more exact and it will be necessary to construct a common idea of oceanic conservation in the future.

Key words : marine pollution, chemical substance, heavy metal pollution, organotin compounds, oil spill accident

特集：環境と日常生活

「環境ホルモン物質」の低用量影響を考える

関 澤 純

徳島大学総合科学部自然システム物質科学

(平成18年5月25日受付)

(平成18年6月14日受理)

はじめに

「内分泌かく乱化学物質」という考えが提起され、これまで毒性学的に注目度が低かった分野の研究が大きく進むきっかけを与えたと同時に、次世代への影響がきわめて低用量で発現する可能性（低用量影響問題）が指摘され多くの人々に未解明の有害影響への不安と関心を誘起した。このため内分泌かく乱化学物質は、環境科学や毒性研究に関わる人々以外に広く関心と呼んだが、国内で「内分泌かく乱化学物質」の同義語として使われた「環境ホルモン物質」という言葉は明確に科学的な定義がされず用いられたため混乱を招き、その余波はまだ続いている。内分泌かく乱化学物質が従来の毒性評価で認められた無毒性量よりもさらに低い投与量で影響があるとする「低用量影響」問題も関係して、わが国では試験管内のエストロゲン活性の検出だけで「環境ホルモン」の危険性を論じる研究者は少なくない。

他方、「環境ホルモン」をめぐる一時期の大騒ぎについて批判的に論ずる向きもあるが、環境や化学分野の専門家の中には生体の制御メカニズムについて十分な理解をもたず、したがって問題の本質を見ずに社会的な発言をされる方もおられる。しかし内分泌攪乱化学物質の問題は以下に記すように、毒性学と化学物質の安全性評価、さらには生体の発達とその制御の分子メカニズムからヒトにおける有害な影響の蓋然性についてより深く考察を進め、リスクの可能性を推測する上で重要なきっかけを与えたというべきである。

筆者は2003年まで国立医薬品食品衛生研究所において20年以上にわたり化学物質の安全性評価に関わる国際協力（国際化学物質安全性計画：IPCS=International Programme on Chemical Safety）に関わり、化学物質のリスク評価の研究を進めてきた。その間を含め厚生労働科

学研究ほかにおいて、内分泌かく乱化学物質の「低用量影響」の検討を進めてきたので、その成果の一部を紹介する。

1. 「低用量影響」問題へのいくつかの国際的な対応

従来、有害性を示す多くの物質（遺伝子障害性を持つ物質は別とされている）については、用量を下げてゆけば毒性が見られなくなる濃度（閾値）があり、動物試験で見られたこの濃度を無毒性量（NOAEL）として、これに十分な安全係数を適用してヒトの許容量が求められてきた（図1）。

しかし内分泌かく乱化学物質は通常の毒性試験で検出される閾値よりも低用量で、生体に有害影響を及ぼす可能性が指摘され（図2）、毒性評価原則の基本が問われた。同時に影響ありとするデータに再現性が見られないため、低用量影響の証拠の確からしさと試験の信頼性が疑われた。

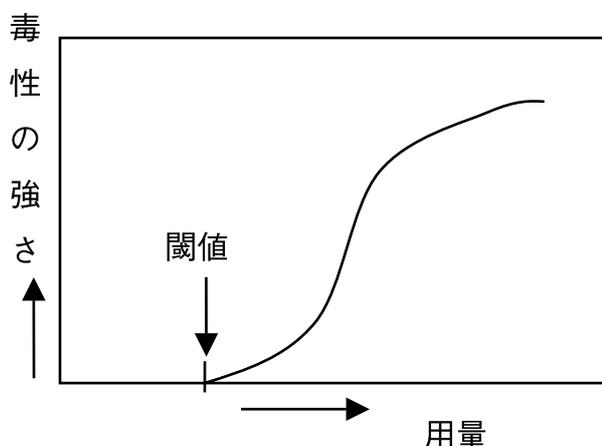


図1 閾値がある場合の毒性試験結果の例

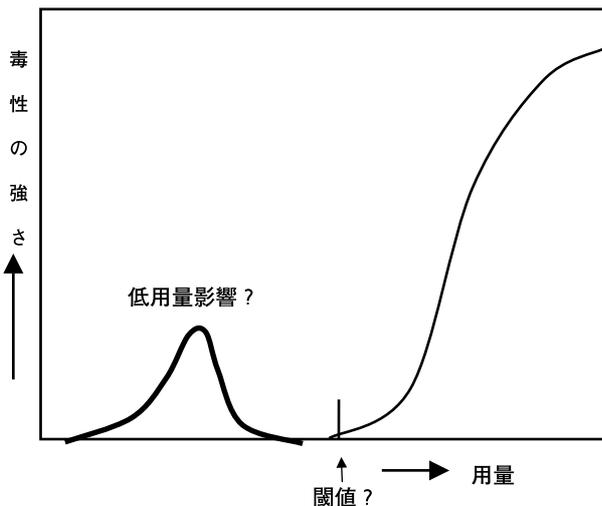


図2 通常の毒性試験における閾値以下の濃度（低用量）での反応の可能性を示す模式図

このため2000年に米国国家毒性試験計画（NTP: National Toxicology Program）は、低用量影響評価ワークショップを開催¹⁾し、低用量影響を「ヒトの通常の暴露の範囲、または米国環境保護庁が採用している生殖・発生毒性評価の標準試験法で一般に使用される用量よりも低い用量で起こる生物学的変化」と定義した。

ワークショップでは、低用量による健康影響についてもっとも多く報告があるビスフェノール A (BPA), BPA 以外の環境中エストロゲン物質と Estradiol, アンドロゲンと抗アンドロゲン物質, 生物学的因子と試験条件, 統計解析と用量 反応モデルの 5 つの作業班を設け検討した。検討の中で BPA の低用量影響については、NTP の長期毒性試験で観察された体重減少が見られた最小影響量 5 mg/kg 体重以下での影響を低用量影響と考えることと定義した。ここで、(A) 哺乳動物の研究で得られた生殖・発生エンドポイントについて BPA が低用量影響を示す実験的証拠の強さはどの程度か？(B) BPA が低用量影響を示さないことを証明する実験的証拠の強さはどの程度か？など、7 課題について検討した。

(A) の課題については、vom Saal ら²⁾のグループの研究など信頼できると認められた BPA の低用量影響の報告がいくつかある。しかしいくつかの研究では、証拠は 1 種類の用量レベルおよび少数の報告に限定されており、曝露時期、測定された生物学的エンドポイント、それらの機能的意味、またそれらの感度に関する証拠の特異性・一貫性・強さに関する一般化は難しい。他方、Tyl ら³⁾の研究、Ema ら⁴⁾の研究では非常に多くのエンドポイン

トを用いたラットでの多世代試験がなされ、一部の BPA 投与群に統計学的に有意な変化が認められたが、これらの観察結果は不規則な用量 - 反応を示し数値を群間の体重差について補正すると除外されるエンドポイントが多かったことから、多岐に渡るエンドポイントの観察における単なる偶然の変動を表しているにすぎないと考えられた。(B) の課題については、GLP (優良試験所指針) に沿って実施され BPA の低用量影響の不在を証明する多数の研究があり、先にあげた Tyl と Ema の二つの多世代試験と、vom Saal の研究の 1 つを正確に再現するため計画された研究を含む非常に大規模な 3 つの研究が含まれる。これらの研究は一貫性が高く、結論は適正な統計解析により裏付けられており BPA の影響が存在しないことを確認した。総合すると作業班が特に注目し値すると考えたこれらの研究の長所と統計学的解析力によっても BPA の低用量影響の証拠は見つからなかった。これらの検討の結果、NTP 作業班は低用量影響の生物学的な蓋然性を認めたが、毒性学的な意義と試験の再現性については今後さらに検討が必要とする数百頁の報告書をまとめた¹⁾。

2001年に欧州でもより小規模な同様のワークショップが開かれたが「低用量影響」問題の最終的な決着は見られなかった。

IPCS は2002年に国際的な専門家グループの協力により内分泌攪乱化学物質に関する科学的評価の視点を提供する報告書⁵⁾をまとめ、筆者は厚生労働省による翻訳・紹介を支援した。IPCS の専門家グループは、内分泌かく乱自体は有害影響とはみなされなく (“endocrine disruption is not considered a toxicological end point per se”) が、有害な影響につながるかも知れない機能上の変化とした。さらにホルモン活性を持つさまざまな物質 (Hormonally Active Substances: HAS) と内分泌かく乱化学物質 (Endocrine Disrupting Chemicals: EDC) を概念上明確に区別すべきことを指摘したが、このことは議論に混乱を持ち込まないために非常に重要である。

以下に IPCS 報告からいくつかの要点を記す。まず内分泌かく乱作用を検討する基礎として、視床下部 - 脳下垂体 - 副腎皮質軸、視床下部 - 脳下垂体 - 生殖腺軸、視床下部 - 脳下垂体 - 甲状腺軸という内分泌系の連関、内分泌系の発生段階におけるプログラミング、性ステロイドホルモンの非生殖系への影響、内分泌系におけるクロストークの存在もあり、個々の化学物質の性ホルモン作用が直ちに生殖系への影響につながるほど単純ではない

とし、化学物質による発生および生殖毒性、神経毒性あるいは免疫毒性の検出と作用機作について紹介している。しかし内分泌系の機能が短期また長期にわたる代謝過程の調節に重要かつ広範囲に及ぶ役割を果たし、成長（骨形成／再生を含む）や、腸・心血管・腎臓の機能やストレスに対する反応と同様に、栄養、行動、発生過程の内分泌系による制御、ホルモン分泌の過剰や不足など内分泌系の乱れは疾病を引き起こし、その影響は様々な異なる器官や機能に及び、時には体の衰弱、生命の危険をもたらすことはありうる。このような観点から内分泌作用をもつ環境化学物質（アゴニストあるいはアンタゴニスト）がもたらす危険の可能性は深刻とも考えられるが、ヒトや野生生物がそのような化学物質にさらされても、暴露される量、期間、時期に大きく依存し必ずしも内分泌系に関係したかく乱が臨床的に現れるとは限らない。

欧州連合食品科学諮問委員会はBPAのリスク評価に、非常に過大なワーストケースシナリオにより、体重70kgの成人の場合、ワインから0.5mg/人/日、缶詰の食品から0.1mg/人/日の合計0.6mg/人/日（0.0086mg/kg体重/日）が一般消費者の曝露量と推定した⁶。リスクの評価では、従来の発達毒性試験からはBPAは発達毒性物質とは認められないが、低用量での影響の有無に関し現時点では証拠的に不確実であるので今後さらに情報収集と試験を継続する必要ありとした。欧州連合食品科学諮問委員会⁷はBPAのラット3世代試験³における無毒性量5mg/kg体重/日に種差、個体差のそれぞれ10ずつ、および低用量影響の不確実性について5の合計500の不確実性係数をあてはめて0.01mg/kg体重/日を暫定耐容摂取量とした。

野生生物への影響については低濃度の有機錫への曝露によるある種の巻貝のインボセックスと呼ばれる現象や有機塩素系農薬のDDT代謝物であるDDEによる鳥卵殻の薄化などの事例などその蓋然性を証明する相当確かな証拠が蓄積しつつあるが、北海におけるアザラシの大量死とその体内に蓄積したPCBや有機錫による免疫抑制の関連などについては状況証拠しかなく、汚染と影響の関係は必ずしも明確ではない。人で見られているさまざまな事象とその原因については、精子数の経年的な減少など影響の有無の蓋然性までを含め内分泌作用をもつ環境化学物質への曝露と影響の関係は明確ではないとした。筆者を含むIPCS、EU（欧州連合）、OECD（経済協力開発機構）、US EPA（アメリカ環境保護庁）の専門家グループは内分泌かく乱化学物質を含む環境中の化学物

質による野生生物への影響と人の健康への影響のリスクを統合的に検討する新しい枠組みを検討しており国際トキシコロジー学会ほかで紹介している⁸。従来、健康分野と環境分野は独立に研究を進めてきた。有機スズとDDTでは、野生生物でそれぞれインボセックスと卵殻形成不全が観察され、げっ歯類ではそれぞれ免疫影響と神経毒性が問題とされた。しかし健康への影響と野生生物で観察された現象が一見関連なく見えても、背景にある生物学的なメカニズムや曝露のあり方を検討すると共通する点や異なる点があり、統合的に検討することでリスクの背景を解明し有効な対応につながりうる。

2. 国内での低用量影響の生物学的蓋然性の検討

ホルモン様活性を示す物質が低用量で影響を示すがより高用量でその影響が見られないという現象は多く観察される。この影響が可逆的なもので、生体にとり有害な事象に結びつかないならば問題とはならない。しかしながら生物の発達段階の特定の感受性が高い時期（臨界期）に特定の化学物質（ジエチルベスチルベストールなど）に曝露されると後の段階（たとえば思春期）になって腫瘍が多く見られるという現象がある。このように特定時期の曝露により有害な事象が生起する可能性は、受容体発現のダウンレギュレーションやクロストークという生体内の制御機構の存在により、従来の慢性毒性試験では検出できない場合がありうる。

厚生省は平成10年4月に「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会」を発足させ当時における科学的な認識と取り組み方針について審議し「中間報告書」をまとめた。さらに国際的な枠組みや他省庁とも協力して健康影響の観点から調査研究と検討を進め、平成14年6月に「中間報告書追補⁹」をまとめたが、筆者らは「中間報告書追補」がまとめられる過程で厚生科学研究「内分泌かく乱化学物質の生体影響に関する研究」を進め、低用量作用につき報告していると考えられる当時最新の重要な文献について、(i)試験条件（試験動物の供給を含む）の違い、(ii)観察条件と観察内容の違い、(iii)未解明のメカニズムによる影響の関与などにつき精査しデータベースに整理し、(i)用量 作用曲線パターン、(ii)閾値の有無、(iii)反応における逆U字現象の有無、(iv)反応における相加・相乗性の有無について問題点を抽出し検討を加えた。

「中間報告書追補」では低用量影響について、再現性

のある実験結果は得られておらず、現時点では低用量域における内分泌かく乱作用を断定することには疑問があるが、受容体を介して起こる低用量域のホルモン様作用は、高用量では受容体自体の発現の低下（ダウンレギュレーション）によって観察され難いことがある。二世世代試験や多世代試験に関する報告では多くの場合内分泌かく乱性が疑われる物質による影響は認められていない。影響が認められている事例は胎生期や新生児に限られているがこれらに着目した低用量域の影響を検出する方法が確立されていない。ジエチルスチルベストロール（DES）のような合成ホルモンで低用量域のホルモン様影響が検出されない事例があり、ホルモン活性を有する物質が再現性をもち陽性反応を示す条件が確立されておらず同一条件下で複数の試験物質を比較できる状態になっていないとした。

NEDO/産総研¹⁰⁾は比較的最近になりBPAについて詳細なリスク評価を行い、曝露評価では尿中濃度からの推計としてBPAの一日摂取量は1～6歳児が最も高く、平均で0.0012mg/kg体重/日(95パーセントイルで0.004mg/kg体重/日)とした。ここでかなり詳細に曝露情報を集めたと見られるが、以下に記す筆者らの報告¹¹⁾は参照されていない。また毒性評価については2004年までの論文が引用されているにもかかわらず、最近多く見られる低用量での神経行動毒性の論文に関しては一切記述がない。同時期にわれわれが厚生労働科学研究で調査した報告¹²⁾ではこれらの報告について詳しく検討しているので、これらの点でNEDO/産総研の報告はBPAの詳細リスク評価として文献調査が不十分であり、十分な調査に基づいた場合にはリスク評価の結果は異なってくるのではないかと考えられた。

3. BPAの低用量影響についての筆者らの検討

筆者らは内分泌かく乱化学物質問題は科学的にもわれわれが十分検討しきれておらず、さまざまな角度からの新しい課題を提起したと考え、このうち毒性評価に関連して提示された問題について化学物質によるリスクを検討する際に留意しなければならないも基本的な点を主な焦点にすえて研究を進めてきた。ここでは「低用量影響」をBPAにおける影響の生物学的蓋然性につき筆者らが行った調査研究を紹介する。

平成13年当時までの知見を基にBPAポリマーのポリカーボネート樹脂により成型された血液透析器使用時の

BPA溶出リスクとベネフィットにつき検討した¹¹⁾。血液透析器は中空糸膜の中に血液を外側に還流液を循環させて血液中の老廃物や有害物質を濾過・除去する装置であり、腎機能障害の治療に大きな役割を果たしている。ポリカーボネートから成るホローファイバー型血液透析器に水および牛胎児血清を循環、またBPA溶出用の擬似溶媒として17.2%エタノールを用いて検討し血液透析器の使用によるBPA平均曝露レベルとして約0.86μg/回(3回/週)が試算され、この値はほぼ6ng/kg体重/日に相当した。欧州連合食品科学諮問委員会の曝露評価は0.6mg/人/日(0.0086mg/kg体重/日)の値は、過大なワーストケースシナリオによる見積りであり、食品やワイン中のBPAの全量が体内に摂取され未変化のまま標的臓器に到達することはなく、関澤らはBPAに直接曝露される可能性のある人集団として血液透析器を利用する腎機能障害患者における曝露量を実験的に6ng/kg体重/日(欧州連合食品科学諮問委員会の推定の1/40分の1)と推定したが、より実際の状況において血中に直接入る可能性のある曝露量の推定として信頼性が高いといえる。

1982年のNTP慢性毒性試験レポートではF344ラットまたはB6C3F1マウスの雌雄にBPAは発がん性を持つという証拠は無いとしたが、試験条件下で無毒性量(NOEL)が認められず低用量(1000ppm)雄ラット群の精巣腫瘍の発生率が有意に上昇していたことから、米国環境保護庁(US EPA)は50mg/kg/日をBPAの最小毒性量(LOEL)と結論づけ、この値に個体差、種差および亜慢性データから慢性データへの外挿のため10という不確定性係数を採用して50μg/kg/日という経口参照量(RfD)が得られた¹³⁾。いくつかの重要な低用量影響試験報告と影響メカニズムに関する報告を検討したが、雄成熟ラット(13週令)に低用量(20μg/kg体重/日)を6日間経口投与して精巣の一日精子生産量が低下するという報告¹⁴⁾が、当時では十分な用量段階を設定した上でもっとも低用量の曝露による影響を観察した報告と考えられた。

しかし同様条件での低用量影響の報告は無くデータの再現性は保証されておらず、精子生産量に影響が見られた濃度で精巣重量は変化せず萎縮などの病理変化は観察されなかった。精子生産量の低下は用量を10-100倍増やしても25%程度の範囲にとどまり、生殖への有害影響と判断できるかはメカニズムの裏付けと精巣上体に貯蔵される精子数の変化や繁殖への影響などを確かめる必要

があった。さまざまな問題点はあったものの20 μ g/kg 体重/日ととりあえず最小影響量(最小毒性量ではなく)と考え参考値として用い、1000倍の不確実性係数(最小影響量から無影響量への外挿,種差,個体差にそれぞれ10倍づつを適用して20ng/kg 体重/日が導かれた。前記の曝露レベルは不確実性を大幅に見積もった20ng/kg 体重・日に至らず,また US EPA の RfD と大きな開きがあった。

ベネフィット要因としては,血液透析器は現在腎機能患者(145,000人)の治療に使われ救命的役割を果たしており,これまで使用されている医療具に勝る安全性と有効性が保証された器具の開発を推進する傍ら,有用性が認められ広く用いられている器具の安全レベルを保証する研究は重要である。血液透析は腎機能障害を抱える患者らにとり欠かすことができない医療処置であり医療器具を用いることにより意図せぬ有害影響が生じる可能性を的確に予測し,未然にその発生を防ぐ手だてがとられなければならないと筆者らは報告した¹⁵⁾。

引き続きビスフェノール A について多くの研究が精力的になされており,低用量影響問題に関しデータに基づいた評価が行える好個の材料として文献的な評価を行った¹²⁾。NTP が2000年の低用量影響評価ワークショップで検討した以降の2000年から2004年の5年間に報告された168件の文献について,低用量影響データの有無を確認し12名の専門家の協力を得てレビューとデータベースを作成した(表1,2)。

その結果,この間に生殖器系への影響としては低用量作用を否定する論文が増えているが¹⁾ BPA には弱いエストロゲン様作用,抗アンドロゲン様作用,抗甲状腺ホルモン様作用のほか,従来の弱いエストロゲン様作用では説明できない作用があり²⁾ 免疫系や神経系への影響,それも胎生期,授乳期暴露についての報告が急増しており,³⁾ 肝臓等における中間代謝産物は BPA よりも強いエストロゲン様活性を有する可能性があり⁴⁾ サルとげっ歯類で吸収・分布・代謝・排泄に違いがありヒトへの低用量でのリスクを考える上で考慮を要すると考えられた。さらに MEDLINE (2004年3月31日から2005年9月23日まで)で検索し得られた489文献から野生生物への影響や分析法に関する文献などを除外し得られた135報についても解析を進めた。神経行動影響の一例をあげると, Kubo ら¹⁶⁾ はラットの胎児・乳児期に母獣の30 μ g/kg/日の曝露により, open-field behavior の活発化, 脳内 locus coeruleus (LC) volume の増加, 青斑核内の

表1 Bisphenol A の低用量影響文献調査

文献検索	
PubMed で2000-2004年発表の文献を検索・収集:	216件
水棲生物への影響分析の文献などは除外:	168件
さらに2005年も追加的に調査:	113件
データベース化	
低用量影響の有無の確認とデータの検討	
低用量影響の有無に関しクリティカルな文献の確認とデータの詳細な検討	
低用量影響の生物学的蓋然性の検討と結論の提示	
影響メカニズムと用量・反応関係の考察に基づく検討	

表2 データベースのフォーマット

文献番号:	
著者名:	
論文題名:	
出典:	
チェック項目:	1. 対象生物, 2. 影響の標的臓器, 3. 影響の種類, 4. 曝露方法, 5. 曝露時期, 6. 曝露濃度 用量段階を記入, 7. 観察された影響の種類と濃度: 8. 観察時期 9. 論文中に低用量影響への関心, 10. 試験の信頼性
論文の概要:	(200~400字)
添付資料:	文献の内容を理解する上で重要な図表
評価者のコメント:	統計的な信頼性など報告の信頼性について記述

ニューロン数の雌雄差逆転, 性行動頻度の低下などを観察しており, その他の最近の研究報告を参照すると, 従来, 問題が指摘されてきたエストロゲン作用以外に, 神経・行動面で影響の可能性が否定できず, ヒトにおけるこの方面の影響の蓋然性が十分検討されるべきであると思われる。

5. まとめ - 内分泌かく乱化学物質の低用量影響リスクを検討する上での今後の課題 -

BPA についてはここ数年胎生期, 授乳期暴露による神経系への影響の報告が急増し, この点に着目して検討した。個体レベルでは生殖器系への影響に関する報告が減り周産期の一過性曝露による神経系への影響に関する報告が相対的に多い。細胞レベルではさまざまな報告があり遺伝子発現の網羅的解析も散見された。周産期は神経系の器官形成期で最もホルモン感受性が強い時期であり, 行動レベルでの性差の消失と組織学的に青斑核や Bed nucleus の性差の消失に関する報告があるが SDN-POA (性的二型核) 神経核の大きさが影響を受けたという報告はない。NTP 長期毒性試験での体重減少の LOEL 5 mg/kg bw よりも低い曝露濃度で前記影響が観察されて

いることから，典型的なエストロゲン様作用以外に焦点をあてた毒性学的な試験と考察が必要とされている。

社会的にインパクトを与えた点で類似した面があるが，20年以上前に変異原性試験が発癌性のスクリーニングに使えるとされ，食品中の焼けこげ物質が強い変異原性を示すことから人の発癌への寄与が疑われた。その後の研究により毎日数キログラムの焼けこげ物質を食べない限りヒトの発癌はあり得ないことが示された。試験管内の実験結果からは影響の可能性の示唆は得られても本当のリスクの大きさはわからないが，同時に，変異原性に関する研究の多くは発癌メカニズムの理解に貢献した。

「内分泌かく乱化学物質」のリスクについて考えるにはまず科学的なリスク評価の基本について知ることが重要であろう。厚生労働科学研究班では，生殖系のみならず神経系，免疫系への影響を含め，高次生命機能における複雑な相互作用と，またそれを支える分子機構にメスを入れ，受容体間のクロストーク，シグナル伝達や遺伝子発現の制御と内分泌関連機能かく乱の生物学的な蓋然性について検討を重ねてきた。内分泌関連機能は環境要因，あるいは内因性のストレスに対する生体の防御や恒常性機能に深く関係している。毒作用と薬理作用の境界にもかかわり，影響の可逆性，天然の物質とりわけ食品に含まれているような生理活性物質による作用と生体恒常性の関連なども今後さらに検討されねばならない。毒性学的には試験法や適切なエンドポイントの選択とも関連し，発生段階におけるクリティカルウィンドウの問題のより精細なメカニズムを解明してゆかねばならない¹⁷⁾。最後に，毒性学およびリスク評価の立場から内分泌かく乱化学物質のリスク評価の原点について以下の諸点を確認しておく。

- (A) リスク評価は予測の科学と方法であり，リスク評価における不確実性の存在を前提に判断根拠を明確にしつつ評価を行い，不確実性についてはその要因と範囲を明示する。
- (B) 定量的に現象をとらえるとともに，試験条件および結果の限界を理解する。
- (C) 生物における知見をメカニズムの考察を基に総合的に検討し，単なる影響と有害影響を区別する。
- (D) 人におけるリスクの可能性を，人における曝露や生物学的な蓋然性の検討データに基づき検証する。

謝辞とお断り

本稿の基礎となった研究は厚生労働省の研究費により支援を受けた。ここに記して感謝する。

本稿は，筆者が第232回徳島医学会学術集会（冬期）での講演を基に「ホルモンと臨床」誌に寄稿した論文¹⁷⁾に加筆したものである。

文 献

- 1) NTP: National Toxicology Program's Report of the Endocrine Disruptors Low Dose Peer Review, National Toxicology Program/National Institute of Environmental Health Sciences, <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/liason/Low Dose Peer Final Rpt. pdf>, August 2001, 2001
- 2) vom Saal, F. S., Timms, B. G., Montano, M. M., Palanza, P. P., *et al.*: Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94 : 2056-2061, 1997
- 3) Tyl, R. W., Myers, C. B., Marr, M. C., Thomas, B. F., *et al.*: Three generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.*, 68 : 121-146, 2002
- 4) Ema, M., Fujii, S., Furukawa, M., Kiguchi, M., *et al.*: Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.*, 15 : 505-523, 2001
- 5) IPCS: Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors, WHO/IPCS/ EDC/02. 2, World Health Organization, Geneva, 2002: 厚生労働省による邦訳紹介ウェブページ: <http://www.niehs.go.jp/edc/global-doc/index.html>
- 6) European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment, Volume 37 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A) European Commission. Joint Research Centre, EUR 20843 EN, 2003
- 7) SCF: Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html, 2002
- 8) Suter, G., Vermeire, T., Munns, W. R., Sekizawa, J.: Framework for the integration of health and ecological risk assessment. *Human and Ecological Risk*

- Assessment, 9(1): 281-302, 2003
- 9) 内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会中間報告追補：内分泌かく乱化学物質問題の現状と今後の取組，化学工業日報社，東京，2002，pp.384
- 10) NEDO/産総研：詳細リスク評価書シリーズ6，ビスフェノールA，NEDO技術開発機構・産総研化学物質リスク管理研究センター共編，丸善株式会社，東京，2005，pp.267
- 11) 関澤 純，配島由二，土屋利江：ビスフェノールA重合樹脂成型血液透析器使用のリスク・ベネフィット分析，日本リスク研究学会第14回研究発表会講演論文集，2001，pp.73-76
- 12) 関澤 純：ビスフェノールAの低用量影響評価の検討と評価情報データベースの作成，「平成16，17年度厚生労働科学研究内分泌かく乱化学物質の生体影響メカニズムに関する総合研究」報告（井上達代表），2005，2006
- 13) NTP: Carcinogenesis Bioassay of Bisphenol A (CAS No.80-05-7) in F344 Rats and B6C3F₁ Mice (Feed Study) TR-215, US DHHS, NIH, 1982
- 14) Sakaue, M., Ohsako, S., Ishimura, R., Kurosawa, S., *et al* : Bisphenol A affects spermatogenesis in the adult rat even at low dose. *J. Occup. Health*, 43:185-190, 2001
- 15) 関澤 純：低用量問題 - 低用量影響の生物学的蓋然性，生体統御システムと内分泌攪乱（井上達・井口泰泉編），シュプリンガーフェアラーク，東京，2005，pp.297-314
- 16) Kubo, K., Arai, O., Omura, M., Watanabe, R., *et al* : Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci. Res.*, 45(3):345-56, 2003
- 17) 関澤 純：内分泌かく乱化学物質による低用量影響の考え方．ホルモンと臨床 54(3):209-214，2006

What are the problems of low-dose effects of endocrine disruptors?

Jun Sekizawa

Faculty of Integrated Arts and Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Low-dose effects of endocrine disruptors has raised much concern of both experts and general public. It is partly because the word “Kankyo hormone”, used popularly in Japan as a synonym for endocrine disruptors without any scientific definition, misled people. However so called low-dose effects of the endocrine disruptors presented a new challenge to the basic notion of the threshold in toxicology, and the risk assessment of chemicals. Although hormonally active substances can potentially cause some effects at low doses, it should be addressed whether the effects are adverse to health and/or developmentally irreversible. Recently, a number of literatures reported that perinatal exposure to bisphenol A can cause neurobehavioral effects to rats and mice at low doses, which were not considered before. In this review, the author introduces new findings on low-dose effects from a research project supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare, together with the outputs from international activities related to this subject.

Key words: endocrine disruptor, low-dose effect, neurobehavioral effect, bisphenol A, perinatal exposure

特集：環境と日常生活

パソコン等使用による健康障害(IT 眼症)

四 宮 加 容

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部視覚病態学分野

(平成18年5月30日受付)

(平成18年6月23日受理)

IT とは information technology (情報技術) のことで、最近パソコンやゲーム機など IT 機器を使う機会が多くなってきている。IT 眼症とは、これらが原因で起こる眼の不快感のことであり、その症状は、調節や眼球運動の負担による眼精疲労と涙液の蒸発亢進によるドライアイが主である。IT 眼症予防のためには、コンピューターを使った作業では適度な休憩を取ることや、ディスプレイを適切な位置におくことが重要である。眼鏡あるいはコンタクトレンズを使用している場合には、それらが適切なものであるかどうかとも検査する必要がある。IT 眼症予防のためには、作業環境の見直しが必要であるとともに、長時間のパソコン作業従事者は定期的な健康診断を受けることが望ましい。

はじめに

IT は information technology (情報技術) のことで、最近、IT 企業とか IT 革命とかよく耳にする言葉である。IT を応用したパソコン、携帯電話、ゲーム機などを IT 機器という。現代はディスプレイを見ながら仕事をする機会が多く、また職場のみならず携帯端末によるメール、テレビゲームなど家庭や子供の遊びにも IT 機器を使う機会は多くなってきている。IT 眼症とは、これらが原因で起こる眼の様々な不快感のことで、VDT (visual display terminals) 症候群あるいはテクノストレス眼症とも呼ばれる。

発症のメカニズム

IT 機器を使つての作業 (VDT 作業) は下記のような特徴があり、それが IT 眼症の発症に関与している¹⁾。

ディスプレイを見ること。

作業時に視線の動きが多いこと。

瞬目 (まばたき) が減ること。

視線が上向きになること。

上記の により眼球運動や調節 (近くを見るためにピントを合わせる機能) による眼精疲労の症状が出現し、 によりドライアイによる症状が出現する。

具体的には図 1 に示すようなさまざまな症状を訴える。

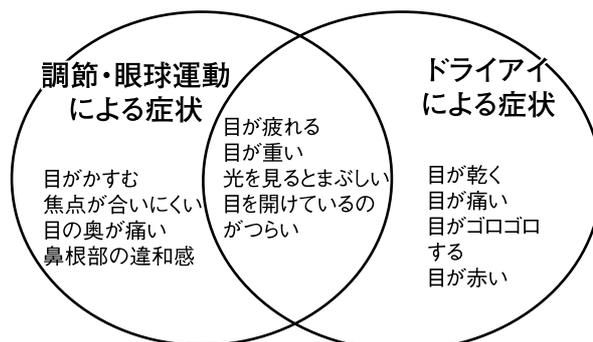


図 1 IT 眼症の症状 (文献 1 より引用改変)

眼精疲労

視作業を行ったときの疲労が心地よい疲労感で作業量と疲労感がつりあい、一定の休息で回復する場合は眼疲労 (生理的疲労) といわれる。それに対し不快感の疲労感として自覚され、作業量に比べ疲労状態が著しく強く、一定の休息で十分に回復しない場合を眼精疲労 (病的疲労) という²⁾。

VDT 作業時に見つめるディスプレイは、写真や印刷物に比べると解像度が十分でなく、光刺激の点滅によるちらつきを感じることもある。また作業者の視野内に高輝度の窓や照明があったり、それらの画面上への映り込みがあったりするとさらに見えにくく眼に対する負担が

ら眼精疲労が起こりやすい。また、作業時はディスプレイ、キーボード、書類といった三次元的に視線を動かす必要がある。このため眼球運動は従来の事務仕事の2～3倍に増えるといわれる。さらにそれぞれの注視距離が異なるため調節をこまめに行う必要がある。これらも眼精疲労の原因となる³⁾。

眼精疲労を訴える患者に対して眼科では視力検査、調節検査、眼位検査、涙液検査などを行う。眼鏡やコンタクトレンズを使用している場合はそれらが適切なものであるかどうか検査する必要がある。また、老視、斜視、角膜混濁、白内障、緑内障、糖尿病網膜症などの視機能異常の有無も精査する。これらがあれば眼精疲労が起こりやすいため治療を行う。また後述するが、作業環境の整備についてもアドバイスを行う。

ドライアイ

角膜、結膜などの眼表面は、通常涙液により保護されている。しかし涙液の質的、量的な異常が起こると、角膜結膜上皮障害が引き起こされ、ドライアイと呼ばれる。

図2は健常者の前方視時、読書時、ワープロ入力時、コンピューターゲーム時の瞬目数を表したものである⁴⁾。グラフからワープロやコンピューターゲームといったIT機器を使った作業のときは、他の作業に比べて明らかに瞬目数が減少していることが分かる。また読書などの下方視に比べコンピューターなどの画面を見るときは、正面からやや上方視となり瞼裂幅が拡大する。それにより眼表面の露出面積は増え、涙液の蒸発量が増える¹⁾。

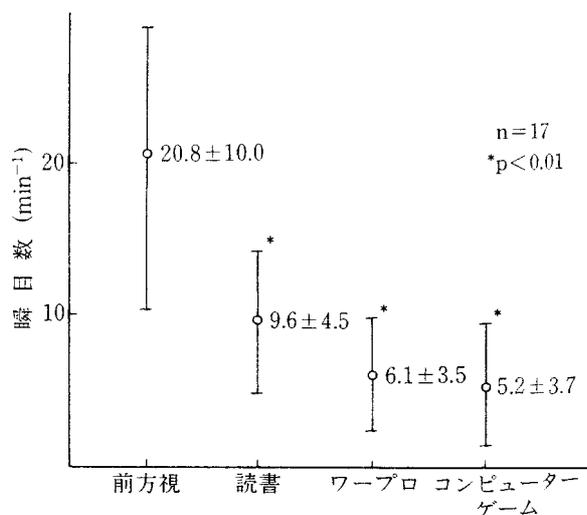


図2 各作業における瞬目数の変化 (文献4より引用)

横井らはVDT作業時間の比較的長い(平均5.2時間)オフィスワーカー1025人についてドライアイの調査を行ったところ、31.2%がドライアイ確定例と診断され(図3)、その大半が涙液の安定が悪い蒸発亢進型であることがわかった⁵⁾。

ドライアイの対策としては、作業中意識的に瞬目を増やすこと、モニターを低い位置に置くこと、室内の乾燥防止に努めることなどがあげられる。特に女性、コンタクトレンズ装用者はドライアイになりやすく、注意が必要である。

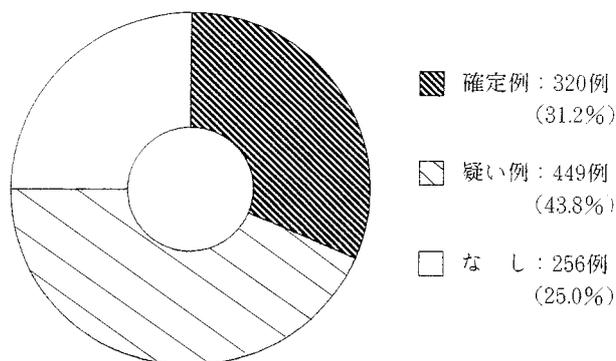


図3 オフィスワーカーにおけるドライアイの割合
疑い例とは、少なくとも1眼がドライアイの疑い眼(涙液検査と上皮検査のいずれか一方に異常のある眼)である。(文献5より引用)

予防のために⁶⁾

2002年に厚生労働省はガイドラインを発表し、VDT作業におけるIT眼症の予防策を示した。それによるとコンピューターを使った一連作業は1時間以内とし、間に10～15分程度の休憩をとることを推奨している。作業時には、リラックスして遠くの景色を眺めたり、目を閉じたり、体のストレッチ体操などをすると良い。ディスプレイは40cm以上の視距離が確保できるようにし、画面の上端が目の高さと同じか、やや下になる高さが望ましい。ディスプレイ画面とキーボードまたは書類との視距離の差が極端に大きくなり適切な視野範囲になるように配置する。図4にVDT作業者の作業管理の例を示す⁷⁾。室内はできるだけ明暗のコントラストが著しくなく、まぶしさを生じないように注意する。VDT作業従事者は、配置前の健康診断とともに定期的な健康診断を受けることが望ましい。

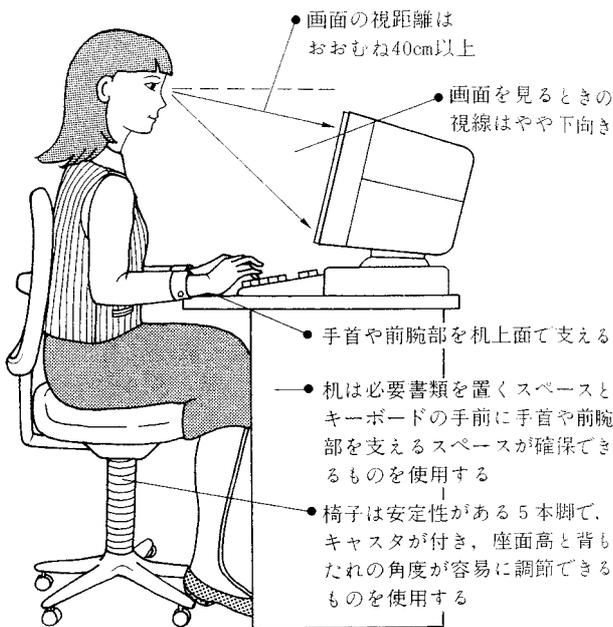


図4 VDT 作業者のための作業管理例(文献7より引用)

おわりに

現代社会において IT 機器はなくてはならない物であ

り, IT 眼症は現代病といえる。IT 眼症予防のために, 上記のような作業環境を整えるとともに, 疲労回復の適度な休憩を取り入れながら IT 機器と上手につきあってもらいたい。

文 献

- 1) 中村芳子: IT眼症って何? 眼科ケア, 7:10 15, 2005
- 2) 鈴木昭弘: 主訴からする眼精疲労の診断. 眼科MOOK, 23: 1 9, 1985
- 3) 中村芳子: VDT 作業による眼精疲労. 日本の眼科, 74: 867 870, 2003
- 4) 佐藤直樹, 山田昌和, 坪田一男: VDT 作業とドライアイの関係. あたらしい眼科, 9: 2103 2106, 1992
- 5) 横井則彦: 蒸発亢進型ドライアイの原因とその対策. 日本の眼科, 74: 867 870, 2003
- 6) 中島伸子: IT 眼症の患者さんを増やさないために. 眼科ケア, 7: 44 49, 2005
- 7) 中石仁: VDT と眼精疲労 - 予防医学の立場から -. あたらしい眼科, 14: 1301 1305, 1997

Health problems due to personal computers (IT eye syndrome)

Kayo Shinomiya

Department of Ophthalmology and Visual Neuroscience, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

IT stands for information technology, and the chance to use IT equipments such as personal computers and game machines has been increasing dramatically. IT eye syndromes are referred to unpleasant symptoms of the eye because of these. They are mainly due to asthenopia by ocular movement and accommodation, and dry eye.

It is important to take a proper rest in computer-aided works, and to put the display on an appropriate position for the prevention of IT eye syndrome. When glasses or contact lens are used, it is necessary to check whether they are appropriate or not. It is preferable to review working environment, and person who engage in personal computer works for a long time should receive regular health screenings for the prevention of IT eye syndrome.

Key words : IT eye syndrome, information technology, dry eye, asthenopia, accommodation

総 説

肝不全に対する外科的アプローチ

- 徳島での生体肝移植の進捗と世界への発信のための新たな戦略 -

島田 光生

徳島大学大学院器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野

徳島大学病院消化器・移植外科

(平成18年4月25日受付)

(平成18年5月12日受理)

はじめに

末期肝不全に対する唯一根本的治療は肝移植であるが、わが国では依然、脳死ドナーからの臓器提供が極めて少なく、生体肝移植に頼らざるを得ない状況である。一方で、肝不全に対する内科的治療法として自己骨髄細胞やG-CSFなどの応用^{1,2)}、ハイブリッド型人工肝臓に代表される人工肝補助療法など^{3,4)}の肝移植以外の治療法の著しい進歩もみられている。

現在、われわれは四国の肝不全治療のメッカとして徳島大学から世界へ新たな治療法の発信を行うため、肝不全治療センターの創設を視野に、肝不全に対する外科的アプローチ(図1)を行っている。本稿では、肝移植(特に生体肝移植の徳島での進捗と展望)、肝不全や門脈圧亢進症に対する脾臓摘出術(胃上部血行廓清)、および再生医学を含む人工肝補助装置のうち、特に肝移植と脾臓摘出術について述べたいと思う。

肝不全に対する外科的アプローチ



肝不全治療センター創設
(四国の肝不全治療のメッカ)

世界への発信

図1

1. 肝移植

1.1. 肝移植のわが国での現状

肝移植は内科的治療に抵抗性な末期肝疾患に対する根本的な治療法として欧米では確立している。肝移植には、脳死肝移植と生体肝移植の2つがあり、前者では、通常、脳死ドナーからの全肝移植が施行されレシピエントの標準肝容積のほぼ100%の肝臓が移植される反面、臓器の摘出や搬送に伴い保存時間が長くなり肝臓の質が低下する。一方、生体肝移植では、脳死肝移植と異なり健康な臓器(肝臓)提供者(生体ドナー)を必要とし、部分肝移植となる。小児のレシピエントにとっては成人の部分肝であってもレシピエントの標準肝容積のほぼ100%となるが、成人レシピエントにとっては標準肝容積の半分以下になることがしばしばあり移植される肝臓のサイズが小さいという大きな問題が惹起される(過小グラフト: small-for-size graft)。しかし手術を隣の手術室で同時に始められるため肝臓の保存時間は短く、提供される肝臓の質は良好である。

わが国の脳死肝移植については大変大きな問題がある。1999年2月~2006年3月の7年間の脳死ドナーは44人であり、うち脳死肝移植が実際に施行されたのはわずか31人にすぎない(年間5人未満)。一方、アメリカ(2000年のデータ)では、脳死ドナーは年間5500人、脳死肝移植は年間4579人に施行されている。日本とアメリカの人口比(1:2.3)を考慮しても臓器提供数(脳死移植数)は絶対的に少数である。アメリカでの肝移植登録数は18,028人で年間の待機中死亡数も1636人にのぼっている。すなわち日本より絶対的に多く肝移植が行われてはいるものの、提供臓器は圧倒的に不足しているわけである。

このような状況があるにも関わらず、日本のマスコミはわが国での臓器提供を増やすことには極めて消極的な態度である一方、わが国から欧米への心臓移植や肝臓移植のための海外渡航や募金につき美談として報道している。渡航先の立場になって、臓器不足のために自国のレシピエント（患者）が移植を受ける機会が減ることを考えると、とてもわが国から渡航して移植を受けることは美談として語られる話ではないと思う。2006年4月21日発表の厚生労働省研究班報告では、これまでに日本から522人（うち肝移植221人）が渡航移植を受けており、欧米だけでなく死刑囚の臓器を使用した移植を行っている中国への渡航が大きな社会問題となっている。世界のトップレベルの医療レベルを有しているにもかかわらず、脳死移植が依然として進まない現状に対してわが国のマスコミはメスを入れるべきであり、またわれわれ医療従事者も真剣に考えなければならない状況にある。

脳死肝移植と生体肝移植の社会的な観点からの違い（図2）に関しては、脳死肝移植の場合、臓器提供者（ドナー）は移植を待つ多数のレシピエントにとっては公共性の高い存在であり、臓器の分配に関しても公平性が担保されなければならない。一方、生体肝移植の場合、ドナーは親族であり、またレシピエントにとって1：1の関係であるため、生体肝移植の場合、ドナーの公共性はなくドナーの安全性の担保が最重要課題である。したがって、生体肝移植では脳死肝移植と異なる移植適応基準が許容されるとの議論がある。

脳死肝移植と生体肝移植

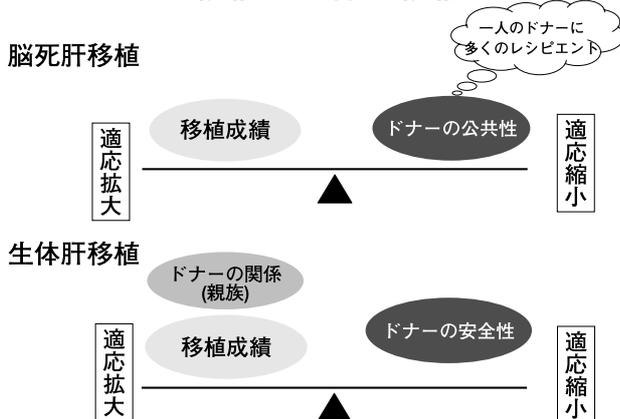


図2

1.2. わが国での肝移植

肝移植は増加しており（ほとんどが生体肝移植）、こ

れまでに3,000例以上が施行され、現在、年間500例程度が施行されている。小児の生体肝移植は年間100例程度でほとんど変わっていないが、最近は成人例の生体肝移植が増加している⁶⁾。それに伴いグラフトはサイズの大きな右葉グラフトが増加しており、生体ドナーに対する負担が増加している⁷⁾。生体肝移植の成績は、小児では5年生存率81%と欧米の肝移植と全く遜色ないが、成人例では69%と欧米の脳死肝移植の成績に比べ不良で、特に移植後1年以内の死亡が多く大きな課題となっている^{6,8)}。われわれは現在、この本質的原因を精力的に研究しており大きな成果が出てきている⁹⁾。

1.3. 徳島大学での肝移植

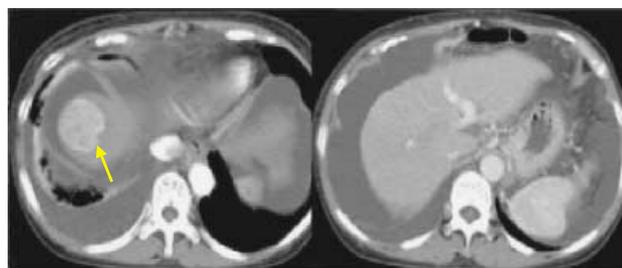
徳島大学では、私が赴任する前に、田代征記名誉教授により1995年3月と1997年6月にそれぞれ23歳の末期肝硬変の女性と9ヵ月の胆道閉鎖症の男児に当時では画期的な生体肝移植が施行されていた。しかしながら、1例目はGilbert症候群でHBc抗体陽性のドナーからの移植のため術後B型肝炎が発症し肝不全のため、2例目はグラフトの血流障害（現在ではlarge-for-size graft）のため失っております。その後7年ほどは肝移植が封印されていたが、私の大きな使命のひとつが肝移植を再び徳島の地に根付かせることでしたので、赴任後すぐから生体肝移植再開に向けて努力を重ねてきた。まず、病院内の委員会の設置（学外委員を含めた肝移植適応評価委員会、インフォームド・コンセント委員会）、病院内での免疫抑制剤濃度測定とHLA-typing整備、病院内での勉強会（1回/月）、徳島市、近隣医師会での肝移植講演（2回/月程度）などを積極的に行い、病院の医療関係者の方々に生体肝移植の最近の進歩やルーチンワークにするためにはどのようにすべきか、また外科医が突出するのではなくあくまでの徳島大学病院全体の力で（協力で）この医療を成功させることが重要であることを周知すべく準備を進めることとした。移植再開1例目の手術予定の2週間前には、麻酔科医、集中治療部医師ならびに看護部のスタッフと一緒に前任地の九州大学病院を訪問し肝移植の実際の様子や雰囲気、流れを知ってもらった。移植再開までに5例ほどのニアミス例があった（2004年7月40代男性：肝硬変合併肝癌（患者の希望で京大へ）、8月50代男性：肝硬変合併肝癌（患者の希望で京大へ）、8月50代女性：原発生硬化性胆管炎（術前検査で胆管癌判明）、9月12歳女児：急性肝不全（内科的治療で改善）、10月50代男性：遅発性肝不全（ドナーなし））。

その後、2005年2月1日にB型肝炎による末期肝硬変の50代男性に再開1例目となる生体肝移植を施行した。

徳島大学での肝移植の適応基準は、1) 不可逆的、進行性、かつ致死的な肝疾患を有する、2) 肝臓移植以外に有効な治療法が現存しない、あるいは肝移植の成績が他の治療法よりも明らかに優れている、3) 肝臓移植の除外条件がない、4) 患者、提供者およびその家族が自ら希望していることを条件としています。除外条件としては、1) 肝臓以外の悪性腫瘍、2) 肝胆道系以外の活動性感染症、3) 肝臓以外の主要臓器の進行した不可逆的障害、4) 認知症など手術の理解・協力が望めない場合、5) アルコールを含む薬物依存症となっている。特筆すべきは、10年前には禁忌であったB型肝炎が、抗体や抗ウイルス薬の発達により現在では肝移植の最も良い適応となっていることである。生体肝移植ドナー適応基準としては、1) 3親等以内(親子、兄弟、夫婦、祖父母、孫、叔父、叔母、伯父、伯母、甥、姪)(ただし親族(配偶者側を含む)も case by case で可)、2) 年齢20歳以上65歳以下、3) ABO 式血液型: 原則的には一致あるいは適合、4) 全身状態が良好、5) 肝機能が正常であり、ドナーとして除外条件は、(1) HBV, HCV, HIV 陽性、(2) 高度の脂肪肝となっている。

2005年2月よりこれまでに5例の生体肝移植を施行することができた。典型的な症例を呈示する。症例は63歳女性、肝硬変(B型肝炎)合併肝細胞癌。現病歴は、2003年11月より腹部膨満感、下腿浮腫が出現し、2005年1月、徳島県立中央病院で精査され肝硬変合併肝癌と診断された。肝機能不良で肝癌治療が行えず肝移植の適応について精査目的に当院へ紹介された。血液型O型で、現症では脳症は認めないものの、黄疸と著明な腹水を認めた。肝機能はChild Pugh 分類C(スコア12点)、腫瘍マーカーはPIVKA が3.026mAU/mlと上昇していた。腹部CTでは、肝右葉S8に径4.8cmの肝癌を認め、肝臓の著明な萎縮、副血行路の発達、著明な胸水と腹水を認めた(図3)。ドナーは40歳の長男で、血液型はO型で一致、肝左葉グラフトを摘出した場合の予想肝容積はレシピエントの理想肝重量の50.5から55.4%となることから2種類の3次元解析ソフトを用いて判明していた(2種類の3次元解析ソフトを有している施設は全国にもほとんどない)(図4)。ドナー手術(図5)およびレシピエント手術(図6)は順調に終了した。術後、通常は起こらない原因不明の後腹膜血腫や肝動脈解離などの合併症を併発したがともに軽快し、現在術後1年2ヵ月無再

生体肝移植レシピエント



S8に4.8cm大のHCC

多量の胸水、腹水貯留

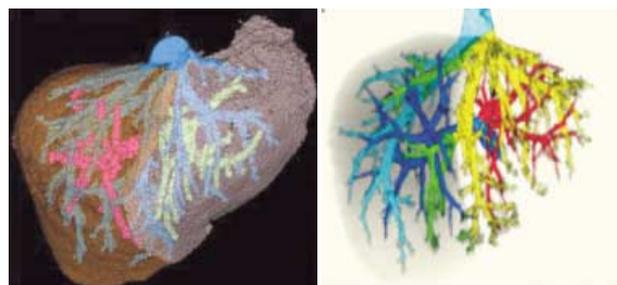
図3

生体肝移植ドナー

40歳 長男

HITACH Region Growing

ZAI0 3D-CT



GV/SLV: 50.5%

GV/SLV: 55.4%

図4

生体肝移植ドナー手術

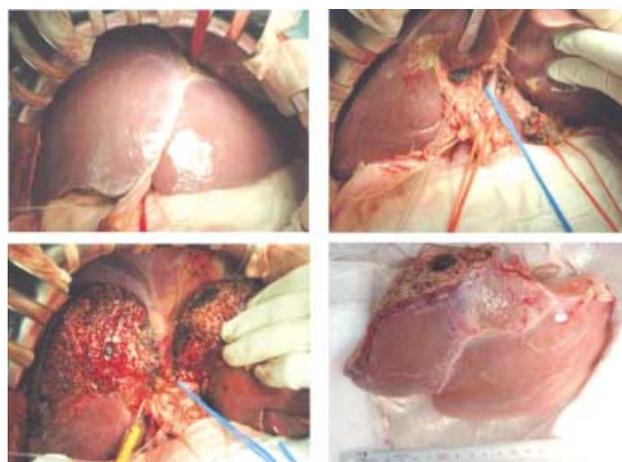


図5

生体肝移植レシピエント手術

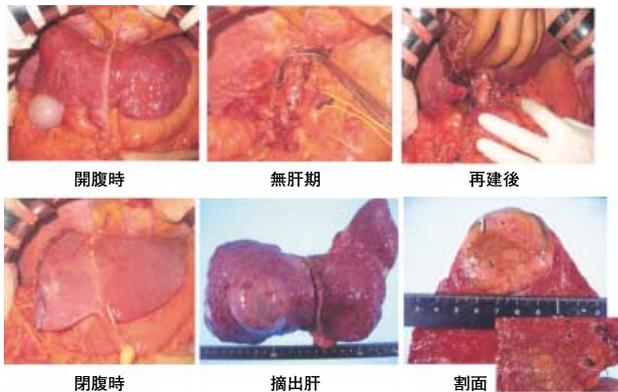


図 6

発で元気に生活されている。これまで肝移植再開後のドナーならびにレシピエントのまとめを表 1, 2 に示す。注目していただきたいのは、レシピエントとドナーの手術出血量の少なさである。これは移植手術の技術がわが国のトップレベルであることの一つの証である。残念ながら 1 例を原因不明の肝不全で失ったが、この症例に関しては後の学会でも発表したが、原因の特定ができない

表 1：生体肝移植レシピエントのまとめ

年齢/性別	術前診断	手術時間	出血量	在院日数	合併症	転帰
1 55/M	肝硬変 (HBV)	15hr53min	3662ml	46日	(-)	生
2 63/F	肝硬変 HBV (肝癌合併)	10hr35min	1920ml	114日	後腹膜血腫 肝動脈解離	生
3 50/F	劇症肝炎 (原因不明)	12hr29min	710ml	49日	肝不全 肝被膜下血腫	死
4 55/M	劇症肝炎 HBV	12hr55min	3685ml	72日	(-)	生
5 52/F	肝硬変 HCV (肝癌合併)	11hr39min	3090ml	50日	(-)	生

表 2：生体肝移植ドナーのまとめ

年齢/性別	関係	グラフト	手術時間	出血量	在院日数	合併症
26/M	長男	左葉+尾状葉 396g(34.8%)	6hr32min	350ml	13日	(-)
40/M	長男	左葉+尾状葉 500g(48.0%)	6hr6min	350ml	11日	(-)
20/M	次男	右葉 620g(50.9%)	7hr32min	200ml	42日	胆管狭窄
22/M	長男	左葉+尾状葉 515g(41.3%)	7hr37min	330ml	31日	(-)
22/M	長男	左葉+尾状葉 510g(44.9%)	8hr10min	430ml	18日	(-)

極めて稀な症例であった。以上のごとく、現在、徳島大学病院では全国トップレベルの生体肝移植が施行できる体制が整った。

2. 肝不全・門脈圧亢進症に対する脾臓摘出術

前述のごとく、末期肝不全の有効で根本的な治療法は肝移植であるが、生体ドナーがいないなどの理由で肝移植ができない患者も多数存在する。このような方々のための外科的アプローチとして、われわれは最近、脾臓摘出を積極的に行っている。肝硬変が進行すると、脾臓も大きくなり(脾腫)しばしば、萎縮した肝臓よりも大きくなる。このような症例では、脾機能亢進症のため白血球や血小板が著明に減少して出血傾向を起こしたり、また門脈圧亢進症により食道・胃静脈瘤の発生や破裂が起こる。昔から、脾腫によるさまざまな生体に不都合な合併症が報告されており、また脾臓摘出により脾機能亢進症の改善のみならず肝機能の改善効果も示唆されている¹⁰⁾。そこで、この古くて新しい治療法を科学的に確立すべく臨床を開始している。本治療法が奏功した症例を呈示する。症例は38歳男性で、現病歴は2002年の食道静脈瘤の破裂以降、肝硬変に対し肝庇護療法施行をしていた。2005年1月から腹水の貯留とともに肝性昏睡も認め入退院を繰り返していた。末期肝硬変の状態として生体肝移植の適応につき紹介されたが適当なドナー候補がいなかった(奥さんは小柄で血液型不適合、弟さんは脂肪肝かつB型肝炎のキャリアー)。現症では、黄疸、浮腫、腹水貯留を認め、検査所見では、白血球2100/ μ L、ヘモグロビン9.3g/dl、血小板3.1万/ μ Lと脾機能亢進症を認め、アンモニア176 μ g/dl、Child Pugh分類でCであった。画像所見では、著明な脾腫(巨脾)と萎縮した肝臓、腹水を認めた。(図7)本症例には、脾臓摘出(1.2kg)と胃上部血行廓清(Hassab手術)を施行した(図8)。術後、血液検査所見で白血球数や血小板数が改善し、さらに肝臓のアシアロシンチでの取り込みも改善し(0.639/0.741:換算 ICG 値 71.3% 52.9%)、画像上も肝臓が大きくなっていった(再生していた)(図9)。このように門脈圧亢進症を有する肝硬変(肝不全)症例に対しては、脾臓摘出は血液データを改善するのみならず、肝機能や栄養状態を改善しうる、再考に値する古くて新しい治療法となるものと考えられる。

画像所見

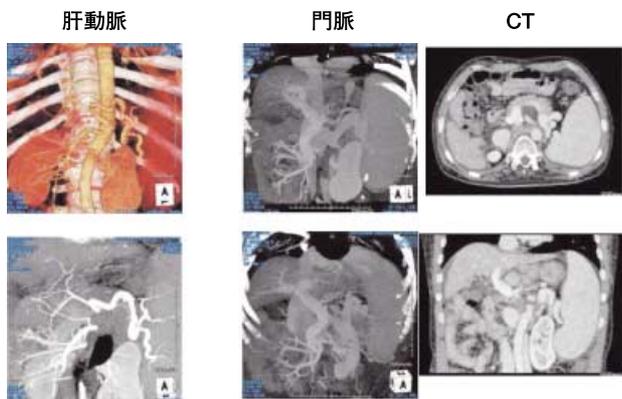
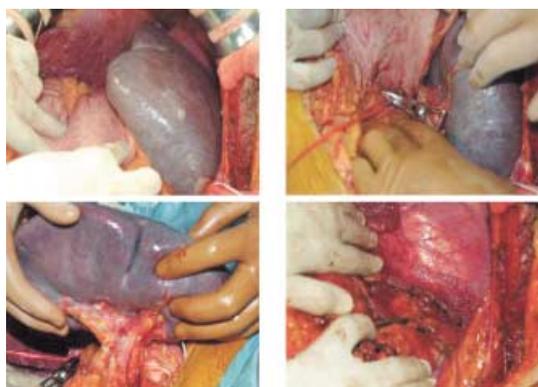


図7

術中所見：Hassab手術

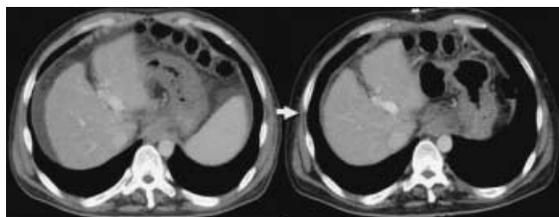


摘出臓器（脾臓）：1.2kg

図8

術前後肝機能比較

	術前		術後
肝アシアロシンチ			
LHL15	0.639▶	0.741
換算ICG値	71.3%▶	52.9%



肝臓が大きくなっている(再生している)！

図9

おわりに

肝不全に対する外科的アプローチにつき概説した。肝不全に対する外科的アプローチの最たるものは肝移植で

あるが、わが国では生体肝移植に完全に依存しており屈辱的に低迷している脳死肝移植推進が急務である。徳島大学病院においてもわが国トップレベルの肝移植医療が可能となったが、生体ドナーのいない患者も多数おられる。このような方々への肝移植以外の外科的アプローチとして脾臓摘出を行うことによって血液検査所見のみならず肝機能や栄養状態の改善が得られる。脾機能亢進の改善が得られた患者にはC型肝炎治療のためのインターフェロン療法や肝癌に対する局所治療（肝切除やラジオ波焼灼）が可能となる。また手術中に門脈圧亢進症による側副血行路の郭清を併施することで、食道胃静脈瘤の治療を行うことができる。その他、紙面の都合で述べていないが、ハイブリッド型人工肝臓やわれわれが新たに開発しているチタンの光触媒効果を利用した血液浄化装置、さらには再生医療を利用した肝細胞移植などが肝不全治療の次世代の治療法として注目されている。われわれはこれらの治療法をさらに改良し統合することで徳島大学が四国の肝不全治療のメッカとして、新たな情報を徳島から世界へ発信し、ひとりでも多くの患者の方々にこの恩恵を享受していただくよう努力していきたいと考えている。もうひとつの私の使命は、「以和為貴」と「切磋琢磨」、そして「Ambitious Young Surgeons」をキーワードとして若き優秀な外科医を一人でも多く育成することであると肝に銘じている。

この機会をお借りして、これまで肝移植の再開にご尽力ならびにご協力いただいた香川病院長はじめ、曾根三郎医学部長、麻酔科、集中治療部、栄養学科、看護部、検査部と各種委員会の皆様方に深謝いたします。

文献

- 1) Sakaida, I., Terai, S., Nishina, H., Okita, K.: Development of cell therapy using autologous bone marrow cells for liver cirrhosis. *Med. Mol. Morphol.*, 38 (4):197-202, 2005
- 2) Quintana-Bustamante, O., Alvarez-Barrientos, A., Kofman, AV., Fabregat, I., et al.: Hematopoietic mobilization in mice increases the presence of bone marrow-derived hepatocytes via *in vivo* cell fusion. *Hepatology*, 43(1):108-116, 2006
- 3) Onodera, K., Sakata, H., Yonekawa, M., Kawamura, A.: Artificial liver support at present and in the future. *J. Artif. Organs.*, 9(1):17-28, 2006

- 4) Yamashita, Y., Shimada, M., Tsujita, E., Shirabe, K., *et al.*: Efficacy of a larger version of the hybrid artificial liver support system using a polyurethane foam/spheroid packed-bed module in a warm ischemic liver failure pig model for preclinical experiments. *Cell Transplant.* ,12 : 101-7 2003
- 5) 日本臓器移植ネットワークホームページ <http://www.jotnw.or.jp/>
- 6) Japanese Liver Transplantation Society. Liver Transplantation in Japan : registry by the Japanese Liver Transplantation Society. *Jap. J. Transpl.* , 38: 401-408 2003
- 7) Shimada, M., Siotani, S., Ninomiya, M., Terashi, T., *et al.*: Characteristics of liver grafts in living donor adult liver transplantation : comparison between right and left lobe grafts. *Arch. Surg.* ,137:1174-1179 2002
- 8) Shimada, M., Fujii, M., Morine, Y., Imura, S., *et al.* : Living-donor liver transplantation: present status and future perspective. *J. Med. Invest.* 52(1-2):22-32 2005
- 9) 島田光生, 副島雄二, 藤井正彦, 森根裕二 他 : 生体肝移植における過小グラフトの病態生理と治療戦略。 *四国医学雑誌* , 62:30-37 2006
- 10) Shimada, M., Hashizume, M., Shirabe, K., Takenaka, K., Sugimachi, K.: A new surgical strategy for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. Performing a hepatectomy after a laparoscopic splenectomy. *Surg. Endosc.* ,14(2):127-30 2000

Surgical approaches for liver failure : progress of living donor liver transplantation in Tokushima University Hospital and a new worldwide strategy from The Tokushima University

Mitsuo Shimada

Department of Digestive and Pediatric Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, and Department of Digestive Surgery and Transplantation, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

I herein introduce a new surgical strategy against liver failure, which includes liver transplantation (especially living donor liver transplantation(LDLT)) splenectomy and artificial liver support system. I want to emphasize progress of LDLT in Tokushima. Since restart of LDLT in February 2005, five consecutive cases have been done thanks to all staffs in Tokushima University Hospital. Surgical technique of LDLT is excellent, judging from intraoperative blood loss of both donors and recipients. Overall survival rate(80%)is satisfactory. In Japan, only 31 cases underwent liver transplantation from deceased(=brain-dead)donor since February 1999(below 5 cases per year) This number is unbelievable when compared to USA (over 4,500 cases per year) Under such abnormal circumstances, there are many patients with end-stage liver disease who can not under go LDLT due to no donor. Splenectomy is a promising modality for those patients, which brings improvement of hypersplenism(low platelet count and leukocyte count) liver function tests(bilirubin value and ICGR-15)and nutritional state. Furthermore, liver regeneration is suggested to be promoted. Our new type of artificial liver support system using a photocatalytic effect of titanium is also a next-generation therapy for liver failure.

In conclusions, a top-level LDLT became possible in Tokushima, however, increase in number of liver transplantation from deceased donor is a big and urgent problem. Splenectomy may be one of the most important modalities for liver-failed patients without any living donor. I am going to create original and high-quality therapeutic methods for liver failure as many as possible in order to send new information to all over the world as a center of liver-failure management institutions in Shikoku Island.

Again, I appreciate all staffs in TheTokushima University Hospital regarding success in restart of LDLT.

Key words: liver transplantation from deceased donor, donor action program, splenectomy, artificial liver support system, management center for liver failure

総説(第16回徳島医学会賞受賞論文)

ミャンマー連邦における超音波白内障手術指導

藤田 善史

徳島市医師会

(平成18年5月25日受付)

(平成18年6月9日受理)

ミャンマー連邦は、人口5500万人、面積は日本の約2倍の仏教国である。人権問題を理由に欧米から経済制裁を受けているが、第二次世界大戦中より日本と深いつながりがある。

私は、ミャンマー保健省のミョー・ミント医師から依頼を受け、1999年2月から2006年5月まで計15回の現地訪問を行い、ミャンマーの眼科医に超音波白内障手術の指導を行っている。ミャンマーで行われている旧来の計画的囊外摘出術に比べ、超音波白内障手術は、小さな切開創のため手術時間も短く炎症も少なく術翌日の視力も良いためである。

その超音波白内障手術のミャンマーでの普及のため、医師、看護師、器械技師を含めたチームを編成し、豚眼を使用した模擬実習、手術器械・器具提供とメンテナンス、手術手技の現地指導、意見交換のための学会開催やミャンマー眼科医の当院での招聘研修などの活動を行っている。

はじめに

海外の開発途上国における日本からの援助としては、政府開発援助(ODA)が良く知られている。ミャンマー連邦(旧ビルマ、以下ミャンマー)は、1987年に国連から最貧国に認定された国で、日本政府は1954年からODAによる経済協力を始めた。しかし、アウン・サン・スーチー氏が軍事政権により自宅軟禁下におかれる事態から、現在は、その援助を人道支援のための一部の無償資金供与以外は原則的に停止している¹⁾。

ミャンマーに対する日本からの民間援助としては、非政府組織(NGO)による学校、給水施設などの建設があるが、医療援助については、東京医科歯科大学の歯科治療と私たちの眼科医療援助が良く知られているよう

ある。

私たちが行っている医療活動は、ミャンマーの方へ最新の白内障手術を行うこと、ミャンマー眼科医に超音波白内障手術を教えること、手術を行うための医療物資を援助することなどである。1999年2月から現在まで15回ミャンマーを訪れ(表1)、NPO法人である日本ミャンマー交流協会と協力しながら、活動を継続している。

今回は、私たちの行っている医療活動を紹介するとともに、海外でのボランティアについても検討する。

表1. ミャンマーでの眼科医療活動

回数	期	間
第1回	1999年	2月18日 ~ 2月21日
第2回	1999年	5月1日 ~ 5月5日
第3回	1999年	11月21日 ~ 11月25日
第4回	2000年	5月2日 ~ 5月7日
第5回	2000年	8月13日 ~ 8月17日
第6回	2001年	2月7日 ~ 2月12日
第7回	2001年	11月22日 ~ 11月27日
第8回	2002年	5月2日 ~ 5月5日
第9回	2002年	10月31日 ~ 11月5日
第10回	2003年	11月18日 ~ 11月23日
第11回	2004年	5月4日 ~ 5月11日
第12回	2004年	10月28日 ~ 11月3日
第13回	2005年	4月29日 ~ 5月4日
第14回	2005年	11月20日 ~ 11月26日
第15回	2006年	4月29日 ~ 5月5日

ミャンマー

ミャンマーは、タイ、ラオス、中国、インド、バングラデシュに囲まれた亜熱帯の国で、南はアンダマン海に面している(図1)。人口は約5540万人、面積は日本の約1.8倍である。首都はヤンゴン市(旧ラングーン市)であったが、昨年11月から政府機関はヤンゴンより北320kmにあるピンマナへ移転中である。気候は北部山岳地帯を除くと1年を通じて高温多湿で、6月から10月まで



図1 ミャンマー周辺の地図

の雨季とそれ以外の乾季に区分される。言語はミャンマー語であり、英語は通じにくいだが、医師や政府関係者は英語を話すことができる。

ミャンマーは135の部族からなる連邦国家で、もっとも多い部族はビルマ族である。国境近くでは一部少数民族同士の争いもあり政情不安な面もある。国民の85%は仏教徒で国内には多数のパゴダが存在し、人々は信仰心が厚く時間があれば寺院を参拝することが美徳とされている。

第2次世界大戦中、ミャンマーは日本の支援で英国からの独立を果たすが政情が安定せず、軍事政権の下で一種の鎖国状態が長期間続いたため経済状態は極端に悪い。1988年、アウンサン・スー・チー氏の指導で軍事政権から民主化への動きが起こったが弾圧され、現在もノーベル平和賞を受賞した同氏は軟禁状態である。米国はミャンマー軍事政権に対し民主化を求め、経済制裁を継続している。日本もミャンマーに対する最大の援助国であったが、1988年より円借款の原則禁止措置を続けているため、ミャンマーの困窮状況は逼迫している。

ミョー・ミント医師からの依頼

1998年6月、ミャンマー保健省技官ミョー・ミント医師は、1カ月の予定で日本の医療事情視察のため来日した。来日中、いくつかの病院や製薬工場などを見学後、淡路島の高島眼科で、私が行う超音波白内障手術を見る機会があった。

超音波白内障手術は白内障を超音波で碎き吸引する手術で、従来の水晶体囊外摘出術に比べ切開創も小さく、手術時間も短く、術後の視力も良いため、日本では1990年頃から普及し始めた手術である。ミャンマーでは超音波白内障手術器械が高価なこと、良い手術用顕微鏡がないこと、白内障手術に対する情報不足などで、超音波白内障手術の良さは認識されていない状況であった。また、白内障を取り除いた後に眼内レンズを挿入する必要があるが、経済的な理由からレンズを挿入しない人も半数近くあり、レンズもインド製あるいは中国製の安価なものが多く使用されていた。

ミント医師は短時間に多くの白内障手術が効率よく行われ、手術後は少し休んでそのまま帰ることのできる超音波白内障手術に感銘し、高島医師と私に、ミャンマーの白内障患者のため、この手術をぜひミャンマーで普及させてほしいという依頼を行った。ミント医師の熱心な要請もあったが、同じアジアの国で白内障のために失明している人が数多くあることを知り、少しでも役に立つことができればという気持ちで、ミャンマーでの超音波白内障手術の普及に努めることになった。

渡航前の手術準備

ミント医師に現地での調整を依頼し、1999年2月、ヤンゴン中心部にあるヤンゴン眼科・耳鼻科病院（後にヤンゴン眼科病院）で、超音波白内障手術を20例程度デモンストレーションすることになった。

超音波白内障手術を行うためには、解像度の良い眼科手術用顕微鏡、超音波白内障手術器械、手術器具、眼内レンズ、特殊な薬剤などが必要である。高島医師は新品の手術用顕微鏡（カール・ツァイス社）を購入し、最初の渡航前に日本からヤンゴン眼科・耳鼻科病院に空輸した。超音波白内障手術器械は使い慣れたフェイコンボ（AMO社）を安く購入し、持参することにした。また、その他の手術器具、眼内レンズ、薬剤などは、いくつかの企業に協賛してもらうことになった。

最初の参加スタッフは、現地での手術用顕微鏡組み立てのための技師2名、超音波白内障手術器械担当者1名、高島眼科の手術スタッフ3名、高島医師、私の計8名であった。

ミャンマーで初めての超音波白内障手術

1999年2月18日、関西空港からバンコク経由でヤンゴン国際空港に到着した。空港ではヤンゴン眼科・耳鼻科病院の眼科医2名が出迎えてくれた。寄付を行う眼内レンズ、手術器材などの入ったトランクやダンボール箱をトラックに詰め込み病院に直行した。暑い日差しの中、車窓から見る町並みは舗装されていない道路のため埃が舞い、街路樹の下を歩くオレンジ色の袈裟を着た僧侶、日本の中古バスに落ちそうなほどしがみつく乗客など、異国の地に来たことを実感させるものであった。

病院に着くとすぐに手術用顕微鏡の組み立てを行い手術室に設置した。翌日の超音波白内障手術は11例の予定であった。手術室で手術器械、器具の点検整備を行い、手術前の患者診察、タン・アウン主任教授との打ち合わせを行った。手術映像は顕微鏡に取り付けたカメラを使用して、多くの医師が手術室横の研修室で見学できるように設定した。

翌日、午前8時からミャンマーにおける初めての超音波白内障手術がスタートした。手術は、いつものように安全で効率よく行なうことを心がけ、正午までには、合併症なく無事終了することができた(図2)。白内障の濁りが、超音波の先で破碎され吸引されていく映像を実際に見たミャンマー眼科医は、水晶体囊外摘出術との違いに様に驚愕したようであった。

その翌日も12例の手術を行い、その後、器械の使用方法、手術のコツなどについて講義を行った。従来の方法に比べ点眼麻酔で短時間に手術が終了し、術後炎症の少ない超音波白内障手術の良さは確実に認識されたようであった。

ミャンマーの眼科医療事情

ミャンマーの眼科医の数は約200名で、そのうち約100名がヤンゴン、約30名が第2の都市マンダレーで働いており、それ以外の眼科医は地方勤務である。国立病院の中で眼科を有する病院は全国に20施設あり、ヤンゴンに4施設が集まっている。多くの眼科医は国立病院が軍病



図2 ヤンゴン眼科病院で行なわれた初めての超音波白内障手術

院で午後4時ごろまで勤務し、その後は、自院で午後6時から夜遅くまで診察や手術を行っている。ヤンゴン眼科病院は、ミャンマーでもっとも大きい眼科病院で、医学生の教育研修も兼ね約50名の眼科医が在籍している。現在の主任教授はドー・ミン・カイン医師で、土、日を除き毎日外来と手術を行っている。2005年の眼科総手術件数は8,000件で、そのうちの約6,000件が白内障手術である。

1999年、ミャンマーをはじめて訪れたとき、現地の医師が行なう水晶体囊外摘出術を見学した。手術室の停電は頻繁に起こり、滅菌はオートクレーブがないため煮沸で行い、手袋は何度も洗って使用し、創を縫合する糸も太かったが、ミャンマーの眼科医は、効率よく上手に水晶体囊外摘出術を行っていた。しかし、手術器具は旧式で、手術中に使用する薬剤、ディスプレイなどは経済事情が悪いため、十分な供給を得ることができない状況であった。

1999年より始めた私たちの眼科医療活動は今年で7年目を迎えるが、現在、ヤンゴン眼科病院では白内障手術の2割が超音波白内障手術で行われ、マンダレー、ミンブーなどの眼科病院でも、積極的に行われるようになっている。

超音波白内障手術指導

毎年2回、春と秋にミャンマーを訪れ、2006年5月までに15回の医療活動を行った。滞在期間は1週間程度であるが、ヤンゴン眼科病院とマンダレー眼科病院を中心に活動を行なっている。

水晶体囊外摘出術に比べ小さな切開創で、乱視も術後炎症も少ない超音波白内障手術の利点は多くの眼科医に理解されたが、問題は手術指導をいかに行うかであった。私たちチームは年に2回しかミャンマーを訪問することができない。手術器械は寄贈した1台しかなく、その器械にトラブルが起こってもすぐに直すことができない。また、手術器具、薬剤、眼内レンズなどの供給は不十分であったが、そのような環境の中で、チームワークを大切にしながら、いろいろな試行錯誤を繰り返し、超音波白内障手術のできる術者を育てることに取り組んだ。

2000年5月、ケ・セイン保健大臣がヤンゴン眼科病院で私たちが行なっている超音波白内障手術を視察することになった。私たちの医療活動は、新聞やニュース番組などのメディアで大きく取り上げられていたため、大臣が興味を持ち、実際に手術室に入って超音波白内障手術を2例見学した。手術終了後のミーティングで、私は超音波白内障手術により患者の視力が早期に回復し日帰りも可能であることを強調するとともに、白内障に罹患している方のため、政府予算で手術用顕微鏡と手術器械を購入してもらおうよう依頼した(図3)。

2001年、ヤンゴン眼科病院、マンダレー眼科病院、ミンブー眼科病院の3ヵ所に最新の手術用顕微鏡(ライカ社)と超音波白内障手術器械ユニバーサル(アルコン社)が導入され、超音波白内障手術の裾野が広がること



図3 手術見学後のケ・セイン保健大臣との会談

になった。

超音波白内障手術を行う場合は、手術器械について十分な知識を持っておくことが重要である。そのため、毎回、器械技術者から器械の原理、セッティング、設定、使用方法などについて眼科医、手術室スタッフに説明を行っている(図4)。しかし、実際に器械を動かしながら模擬手術を体験することも大切なので、第6回目からは豚眼を利用した技術指導を、随時取り入れることにした。暑く湿気の多い気候の中、新鮮な豚眼を手に入れることが難しいが、豚眼を使用した手術シミュレーションは臨場感もあり、実際の手術を行う前の眼科医にとっての臨床研修に役立っている(図5)。現在、ヤンゴン眼科病院には実習用教室が設けられ、2台の顕微鏡でいつでも豚眼実習が行えるようになった。また、ヤンゴン眼科病院で初心者が行なう超音波白内障手術の際も、経験ある日本人医師が横について実地指導を行っている(図6)。



図4 器械技術者、竹内氏(アシコ社)の超音波白内障手術器械説明



図5 山崎医師(愛知県)がインストラクターをするヤンゴン眼科病院での豚眼実習



図6 藤田保健衛生大学眼科、堀尾助教授による現地医師への実地指導

超音波白内障手術は従来の水晶体嚢外摘出術とはかなり違った手術である。多くの医師は水晶体嚢外摘出術がうまくできるので、簡単に超音波白内障手術をマスターできていると思っているが、実際に執刀するとその難しさから大きな合併症を起こすこともある。手術のコツや合併症対策については、日本で手術ビデオを編集し講義を行ったのちに、現地の医師に渡している。何度もビデオを見てもらい、イメージトレーニングをすることが重要である。

2004年5月からは、ミャンマー日本眼科手術学会をドー・ミン・カイン主任教授とともにスタートした。これまで5回開催したが、ミャンマーの眼科医からも白内障、緑内障などの疾患についての発表があり、ミャンマーと日本チームの意見交換の場として重要な役割を担っている（図7）。日本から参加したコメディカル、技術者、薬学者なども講演を行ない、日本の眼科医療事情について広く知ってもらっている。

2000年9月から2ヵ月間、マンガレーからウィン・ライン医師が来院し、当院で研修を行った。研修期間中、多くの超音波白内障手術を見学し、豚眼実習を行い、日本の学会へもいくつか参加して多くのことを学んで帰った。ウィン氏は、現在、それを生かしながら現地で多くの超音波白内障術を手がけている。このことがきっかけで、2002年からは、年に2回、ミャンマー政府から眼科医を当院に派遣してもらい、1ヵ月間研修し、チームと一緒にミャンマーへ行くようにしている。研修期間中は、当院での手術見学が主体であるが、全国の先生にお願いして施設を見学させてもらったり、製薬会社の視察、学会へも参加してもらっている。現在までに8名の眼科医

（図8）が当院を訪れているが、ミャンマーの眼科医は優秀で、滞在期間中は貪欲に眼科手術と日本の医療について勉強している。



図7 国営テレビが取材した第1回ミャンマー日本眼科手術学会での講演



図8 当院で研修を行ったミャンマー眼科医達と（第4回ミャンマー日本眼科手術学会）

海外でのボランティア医療活動

ちょっとしたきっかけで始めたミャンマーでの超音波白内障手術の指導も七年が経過した。海外でのボランティア医療活動は、なかなか大変なように感じるかもしれないが、自分のできることを一生懸命に行なって、患者さんの笑顔に接することができれば、日常的な医療との相違を感じることは少ない。これまでの医療活動を通じて感じたボランティアについてのポイントをあげる。

1. 相手の国が必要としていることを行う

ボランティア活動の原点は、相手の国が何を本当に必要としているかをきちんと知ることである。いわゆるお仕着せの自己満足に陥らないよう調査を十分に行

い、相手の求める意見をきちんと聞き、自分のできることが何かを考えることである。

2. チームを編成する

一人で海外での医療ボランティア活動を始めるとは無理である。医療はチームワークで、医師、看護師、技術者でチームを編成することが重要である。活動をサポートしてくれる多くのメンバーを集め、常に協調しながら、相手国にとってもっとも役立つ医療が何かを考える。周囲の医療関係者、企業にもボランティア医療活動の重要性を知ってもらい、中古の医療器械、器具などの提供を受けることも重要である。相手国からの研修医受け入れの際も、それらの関係者に見学、研修依頼を行なう。

3. 無理をせず継続する

海外でボランティア医療活動をするためには、資金と時間が必要である。私は年に2週間休暇をとって活動しているが、医院を空ける2週間は、自分にとっての休養だと思っている。無理しながら行なう活動は継続しないし、自分のできる範囲をしっかりと認識し、活動を継続させることが重要である。単発的な医療活動は相手国からは評価されない。

4. 相手国で良いパートナーを見つける

NPO 法人である日本ミャンマー交流協会と一緒に活動を行うようになり、ミャンマー政府と良好な関係を築いている。現地で眼科医療をするためには、相手国政府は軍事政権ではあるが、便宜を図ってもらう必要がある。医療に必要な器械、器具の購入も政府で準備してもらうような交渉が必要である。日本ミャンマー協会は技術分野の人材育成と交流を目標に、海事大学との小型造船事業、航空宇宙工科大学の軽飛行機製造などの支援、品質管理の指導、工科系学生を対象とした日本への留学支援などを行なっている組織である。現地政府と繋がりのある日本の NGO と手を組むことは重要である。

5. 現地の医師との信頼関係を築く

超音波白内障手術を通じて、多くのミャンマーの眼科医と知り合うことになった。これまでに8名の眼科

医を当院に招聘し、日本とミャンマーの医療の違いを見てもらうことができた。彼らは、現地で超音波白内障手術を積極的に紹介し、その普及に努めてくれている。ヤンゴン眼科病院、マンダレー眼科病院の医師たちも、私たちチームの来院を心から待ち望んでくれている。手術室でのディスカッション、日本ミャンマー眼科手術学会での意見交換などを通じ、お互いの信頼関係を築いていくことも重要である。

ミャンマー人は温厚で粘り強い性格である。まだ超音波白内障手術の普及は十分とはいえないが、経済面、眼科医数が少ないというハンディも必ず克服し、ミャンマーの白内障手術患者のために超音波白内障手術が普及するよう、今後も支援していただいている多くの人たちと活動を続けていこうと思っている(図9)。

(本論文要旨は第232回徳島医学会学術集会において発表した)



図9 白内障手術終了後の記念写真(第15回ミャンマー医療活動)

文 献

- 1) 外務省アジア大洋局 編：ミャンマー連邦概要：12 15, 2003

Phacoemulsification and aspiration (PEA) cataract surgery training in Union of Myanmar

Yoshifumi Fujita

Tokushima City Medical Association, Tokushima, Japan

SUMMARY

Union of Myanmar is the Buddhist country with the population of 55 millions. It is military government and they are faced economic sanctions by U.S. and European countries because of human rights issue.

In 1998, I was requested to teach phacoemulsification and aspiration (PEA) cataract surgery for the ophthalmologists in Myanmar by Dr. Myo Mint, technical officer in Ministry of Public Health. Since then, actually from February 1999 until now, my team visited Myanmar 15 times and conducted Medical Missions.

There are about 200 ophthalmologists in Myanmar and 20 government hospitals with ophthalmology department. Yangon Eye Hospital and Mandalay Eye Hospital are playing a crucial role in training the students and residents.

At that time in 1999, the cataract surgery conducted in Myanmar was the old style procedure which needs 12mm wound size and suture. In Japan, PEA cataract surgery had become common as the general procedure with 3mm wound size, no need for suture, short surgical time and good visual acuity after surgery. In Myanmar, however, there was no PEA machine and instruments. We, therefore, set up a medical team, including ophthalmologists, nurses and engineers, and started to conduct medical mission activities with a focus on Yangon Eye Hospital, in order to prevail PEA cataract surgery in Myanmar.

First, we donated good operation microscope and PEA machine to Yangon Eye Hospital. Until now, we have conducted cataract surgeries on about 450 patients, mainly at Yangon and Mandalay Eye Hospital. At each time, we donated medical substances, instruments, and IOLs from many eye care companies for the people suffering from cataract in Myanmar.

As for the surgeon training, we have conducted the Wet Lab and On-Site training and hold the Myanmar-Japan Ophthalmic Surgery Conference to exchange opinions. Also, until now, we have invited and accepted 8 Burmese ophthalmologists for one month each to our clinic for teaching PEA cataract surgery.

Key words : Myanmar, Yangon and Mandalay Eye Hospital, medical mission, PEA cataract surgery, surgeon training

原 著 (第16回徳島医学会賞受賞論文)

末梢単核球細胞を用いた末梢動脈閉塞症に対する新たな血管新生治療の試み

岩瀬 俊¹⁾, 黒部 祐嗣²⁾, 八木 秀介¹⁾, 原 朋子¹⁾, 長樂 雅仁¹⁾,
藤村 光則¹⁾, 尾崎 修治¹⁾, 赤池 雅史¹⁾, 安倍 正博¹⁾, 増田 裕²⁾,
東 博之¹⁾, 松本 俊夫¹⁾, 北川 哲也²⁾

¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座生体情報内科学分野

²⁾同器官病態修復医学講座循環機能制御外科学分野

(平成18年6月9日受付)

(平成18年6月16日受理)

近年, 重症末梢動脈閉塞症に対して自己骨髄単核球を用いた細胞移植治療が行われ虚血症状を改善することが報告されている。しかし, 侵襲が大きいため対象が限られる。我々は侵襲性の低い末梢血単核球細胞移植の末梢動脈閉塞症に対する臨床効果について検討した。既存治療抵抗性の重症末梢動脈閉塞症5症例に対して, 血液アフェレーシスにより採取した末梢血単核球細胞を虚血肢に分割投与した。5症例中4症例において安静時疼痛やしびれなどの自覚症状は改善し, 閉塞性動脈硬化症1症例においては歩行距離が著明に延長した(160mから915m)。両手に難治性皮膚潰瘍を有したバージャー病症例に対しては, 細胞移植を2回実施することにより潰瘍は治癒した。一方, 明らかな有害事象の出現はなかった。以上の結果より, 末梢血単核球細胞移植は重症末梢動脈閉塞症例に対して, 低侵襲かつ有効な血管新生治療となりうると考えられた。

社会の高齢化および食生活の欧米化に伴い, 末梢動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症, バージェー病)に罹患する患者数は増加の一途をたどっている。各種内科的および外科的治療の発達にも関わらず, 安静時疼痛や虚血性潰瘍を呈する重症末梢動脈閉塞症症例においては, 症状増悪に伴い虚血肢切断を余儀なくされる場合が少なからず存在する¹⁾。近年, 成人個体の骨髄及び末梢血中における血管内皮前駆細胞の存在が報告されてから^{2,3)}, 循環器領域における細胞治療に関する基礎研究が活発に行われている。臨床においても骨髄単核球を用いた血管新生治療法が主に末梢動脈閉塞症症例に対して既に行われてい

る⁴⁾。しかし, 骨髄単核球細胞を用いる場合, 全身麻酔下で約500mlの骨髄液採取が必要であり侵襲が大きい。閉塞性動脈硬化症においては, 冠動脈疾患や脳血管疾患を合併することが多いため, これらの症例に対する骨髄単核球細胞を用いた細胞移植は大きなリスクを伴う。また時間経過と共に治療効果が減弱することも指摘されており, 複数回にわたる実施が必要とされる場合もある。一方, 末梢血単核球細胞中にも少ない割合であるが, 血管内皮前駆細胞が含まれている。末梢血単核球細胞の採取は, 骨髄単核球細胞採取と比較して安全性が高くかつ複数回の採取が可能である。今回, われわれは末梢血単核球細胞移植の末梢動脈閉塞症に対する臨床効果について検討した。

対象および方法

末梢動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症・バージャー病等)を原因とする重症虚血肢により日常生活が著しく障害され, 他のいかなる治療にも反応せず今後の回復が期待できない20歳以上の症例を対象とした。一方, 悪性腫瘍を有するもしくは5年以内に既往のある症例, 前増殖性又は増殖性糖尿病性網膜症を有する症例, 未治療の虚血性心疾患を有する症例, 妊娠中または妊娠の可能性のある症例ならびに担当医師が不適当と判断した症例は適応から除外した。なお本研究の実施に当たっては徳島大学病院倫理委員会の承認を受けた。

末梢血単核球細胞移植

末梢血単核球細胞採取は、COBE-Spectra (GAMBRO)

を用いた血液アフェレーシスにより移植当日に施行した。回収した単核球細胞を虚血肢筋肉内に50~100ヵ所以上に分割して投与した(図1)。

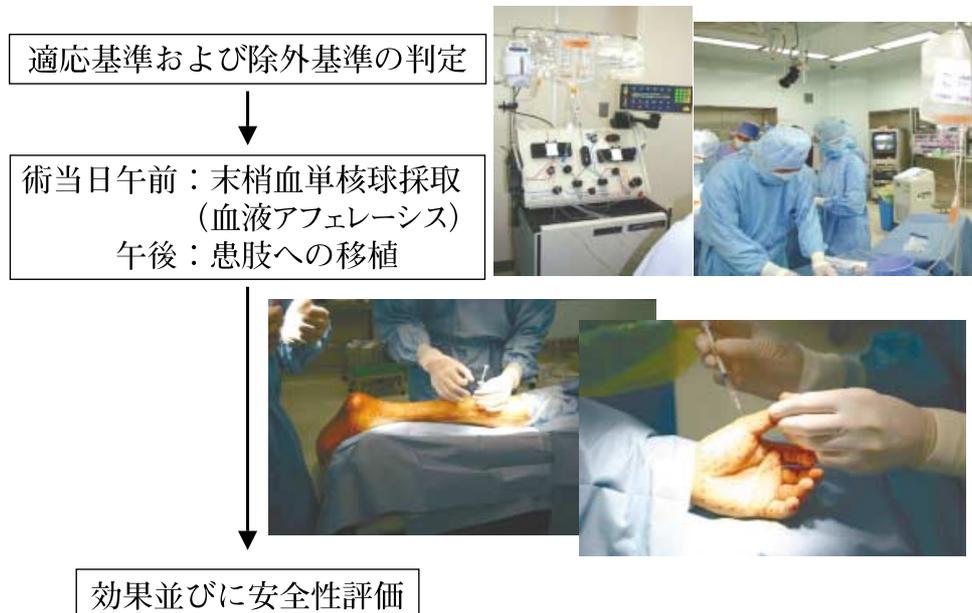


図1. 末梢血単核球細胞移植実施手順

効果ならびに安全性評価

細胞移植前、移植2週間後、1ヵ月後、3ヵ月後ならびに6ヵ月後に、細胞治療の効果判定ならびに安全性の評価を目的として各種検査を施行した。自覚症状、特に疼痛の評価に関しては Visual Analogue Scale (VAS) による10段階評価を用いた。潰瘍を有する場合には部位・深さ及び壊死の有無について細胞移植前後で比較した。歩行可能な症例においては、最大歩行距離を計測した。ABPI (ankle-brachial pressure index) ならびにサーモグラフィーは過去の報告に従い実施した⁴⁾。一方、虚血肢の脈波を指尖光電脈波装置 (IMEXLAB 9100 NICOLET VASCULAR, INC) を用いて測定した。血管造影に関しては、細胞移植前、移植1ヵ月後、3ヵ月後並びに6ヵ月後に実施した。安全性の評価としては、CRPを含めた各種血液検査ならびに眼底検査を行った。

結 果

2004年9月から2006年2月までに閉塞性動脈硬化症4

症例ならびにバージャー病1症例に対して、末梢血単核球細胞移植を実施した(表1)。全症例ともに安静時疼痛を有しており、症例4は両手に難治性皮膚潰瘍を認め、症例5は右下肢に壊疽を伴っていた。移植した末梢血単核球数は平均 9.2×10^9 個で、単核球細胞中のCD34陽性細胞の割合は平均0.07% (0.02~0.1%)であった(表2)。

5例中4症例において自覚症状の改善およびVASの低下を認めた(表3)。両手に難治性潰瘍を有した症例4に対しては、1回目は両手に細胞移植を行い左手の皮膚潰瘍は治癒した(図2)。一方、右手の皮膚潰瘍に関しては、移植後1ヵ月後までは潰瘍の縮小を認めたが、細胞移植3ヵ月後に潰瘍の再増悪を認めた(図3)。右手にのみ再度細胞移植を実施したところ潰瘍は治癒した。なお症例5は細胞移植後も症状の改善なく右下肢を切断した。歩行距離は、測定可能であった3症例全例において延長した。特に症例3においては、細胞移植前の最大歩行距離が160mであったが、移植1ヵ月後には280m、移植3ヵ月の時点では915mと著明に延長した。

症例1におけるサーモグラフィーでは、移植部位の皮膚温は移植直後から移植後1ヵ月においては非移植肢と

表1. 患者背景

年 齢	性 別	症 状	診 断
症例 1	77歳 男性	痺れ, 安静時疼痛	閉塞性動脈硬化症 左大腿膝窩動脈バイパス閉塞
症例 2	68歳 男性	痺れ, 安静時疼痛	閉塞性動脈硬化症 両側浅大腿動脈閉塞 慢性腎不全 (血液透析)
症例 3	66歳 男性	痺れ, 安静時疼痛	冠動脈バイパス術後 閉塞性動脈硬化症 両側浅大腿動脈閉塞
症例 4	48歳 男性	安静時疼痛, 皮膚潰瘍	パージャー病
症例 5	45歳 男性	安静時疼痛, 壊疽	閉塞性動脈硬化症 右大動脈浅大腿動脈バイパス閉塞

表2. 移植細胞数および移植部位

症例	総移植細胞数 (CD34陽性細胞)	移植部位
症例1.	0.5 × 10 ⁹ cells (0.1 × 10 ⁶ cells)	右下肢
症例2.	9.0 × 10 ⁹ cells (2.7 × 10 ⁶ cells)	右下肢
症例3.	16.7 × 10 ⁹ cells (5.0 × 10 ⁶ cells)	左下肢
症例4 (1回目)	9.2 × 10 ⁹ cells (9.2 × 10 ⁶ cells)	両上肢
(2回目)	6.9 × 10 ⁹ cells (5.5 × 10 ⁶ cells)	右上肢
症例5.	12.7 × 10 ⁹ cells (12.7 × 10 ⁶ cells)	右下肢

表3. 症状・検査所見の推移

症例	症状・転帰	Fontaine 分類	ABPI	指尖脈波	血管造影
症例1.	VAS:7 7		0.24 0.4	改善	変化無し
症例2.	VAS:10 5		0.43 0.57	改善	変化無し
症例3.	VAS:2 0		0.49 0.66	改善	変化無し
症例4 (1回目)	VAS:6 3	判定不可	判定不可	改善	変化無し
(2回目)	VAS:3 1	判定不可	判定不可	改善	変化無し
症例5.	VAS:10 10		実施せず	施行せず	施行せず

右下肢切断

比較して高値を示した(図4)。しかし, 移植3ヵ月以降の評価では移植肢と非移植肢での皮膚温に違いは認めなかった。ABPIは移植後6ヵ月後の評価において, 移植前より高値を示した。

細胞移植前の指尖光電脈波測定では, 検査を実施した4例中3例で虚血肢の脈波は検出できず高度の虚血の存在が示唆された(図2, 図4)。移植1ヵ月後より移植肢において脈波が検出され, 移植3~6ヵ月後の時点でも検出できた。両手に同時に細胞移植を実施した症例4において, 左手では移植1ヵ月後より脈波が明確に検出された。一方, 右手においては1回目の移植後には移植3ヵ月後の時点でも脈波の出現は認めなかった(図3)。血管造影検査所見は細胞移植前後で明らかな変化を認めな

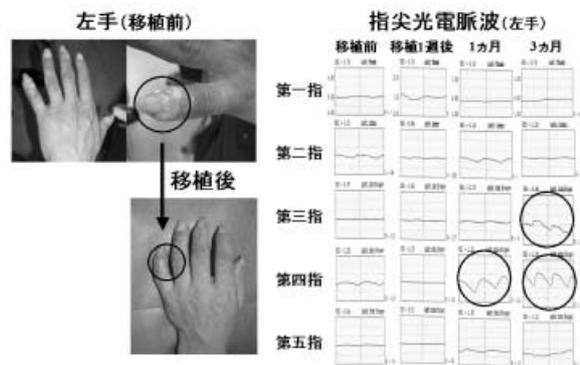


図2. 症例4の左手皮膚潰瘍所見および指尖光電脈波検査. 細胞移植前には左手第五指に皮膚潰瘍を認めたが, 移植1ヵ月後の時点で潰瘍は治癒した。指尖光電脈波において移植前には脈波が検出できなかった左手第三指, 第四指の脈波が, 移植1ヵ月後の時点から明瞭に検出された。

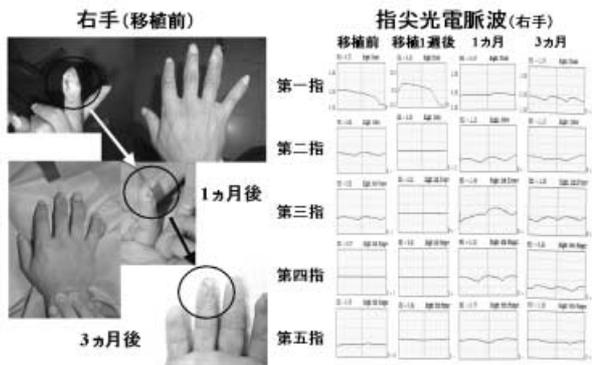


図3. 症例4の右手皮膚潰瘍所見および指尖光電脈波検査. 細胞移植前には右手第四指に皮膚潰瘍を認めた。細胞移植後に潰瘍は治癒傾向を示したが, 移植3ヵ月後の時点で潰瘍は再度増悪した。指尖光電脈波において右手第一指から第五指にかけての脈波検出困難であり, 移植後も新たな脈波の出現は認めなかった。

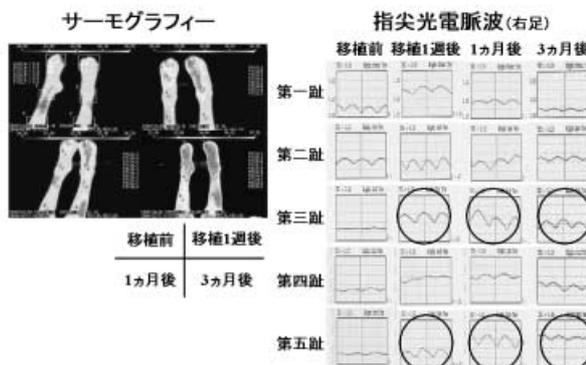


図4. 症例1のサーモグラフィおよび指尖光電脈波検査所見. 細胞移植を実施した右下肢において皮膚温上昇を細胞移植1週間より認めたが, 3ヵ月後には左右差は消失した。指尖光電脈波検査では, 移植前には右足第三趾, 第五趾の脈波は検出されなかった。移植1週後の時点から右足第三趾, 第五趾に明瞭な脈波が検出された。3ヵ月後の評価でも脈波は検出できており, 細胞移植の効果持続が示唆された。

かった。

細胞移植に伴うと考えられる有害事象の出現は認めなかった。細胞移植後に一過性のCRP上昇を認めたが、全例が2週間以内に陰転化した。

考 察

今回、重症末梢動脈閉塞症5症例に対し末梢血単核球細胞移植を行い、4症例において自覚症状の改善を認めた。両上肢に難治性潰瘍を有したバージャー病症例においては3ヵ月間に2回の細胞移植を実施し潰瘍は治癒した。細胞治療を実施した症例は全例が重度の虚血症状を有する症例であり、症状が進行すると難治性潰瘍形成ひいては虚血肢切断を余儀なくされることが予想されていた。このような重症の末梢動脈閉塞症例に対しては、海外では血管新生因子である VEGF (vascular endothelial growth factor) 遺伝子や FGF (fibroblast growth factor) 遺伝子による血管新生治療の臨床応用が進められてきた⁵⁾。しかしながらウイルスベクターを用いることに対する懸念が以前から指摘されており、日本においては普及しにくいのが実情である。骨髄単核球細胞を用いた血管新生治療の有効性が2002年に報告されてから、骨髄単核球細胞を用いた細胞移植治療が末梢動脈閉塞症症例に対して行われている⁴⁾。しかしながら、骨髄単核球細胞を用いる場合、全身麻酔下で約500mlの骨髄液採取が必要で侵襲が大きい。一方、末梢単核球細胞は採取が低侵襲かつ比較的容易に行うことができる。末梢動脈閉塞症例に対する末梢血単核球細胞移植治療については2002年より日本の施設から報告されており^{6,8)}、細胞採取方法に関して若干の違いを認めるが、虚血に伴う症状の改善効果を認めている。今回の結果をふまえると、末梢血単核球細胞移植は虚血症状の改善に有効であると考えられる。

一方、客観的な指標の中で細胞移植前後に変化したのは、ABPI および指尖光電脈波のみであった。骨髄単核球細胞移植に関する報告では下肢安静時酸素分圧、ABPIの増加に加えて血管造影における側副血行路の増加を認めている⁴⁾。しかし今回の検討では移植前後における血管造影所見の明らかな変化は認めなかった。ABPIに関しては測定可能であった症例においては増加傾向を認めたが、高度動脈硬化病変におけるABPIは過大評価されることが知られており、客観的指標として使いづらい。指尖光電脈波は皮膚、皮下組織に分布する微小血管の容積変化を評価するものである。今回の検討では、自覚症

状の改善を認めた4症例中3症例においては細胞移植前には認めなかった脈波の出現が移植後確認された。また両手指に難治性皮膚潰瘍を有したバージャー病症例の場合、1回目の細胞移植において皮膚潰瘍が治癒した左手においては移植後に脈波出現を認めたが、潰瘍が移植後悪化した右手に関しては、1回目の移植後には脈波の出現は認めなかった。以上の結果をふまえると、現時点では指尖光電脈波検査が治療効果を最も鋭敏に反映しているものと考えられた。

細胞移植治療の作用機序に関しては未だに不明な点が多い。骨髄単核球細胞移植における血管新生の機序としては、骨髄単核球に含まれる血管内皮前駆細胞によるものと、他の造血系細胞からの血管新生因子の放出によるものが想定されている。末梢血単核球細胞に含まれる血管内皮前駆細胞の割合は非常に少なく、今回の検討でも採取した単核球細胞中のCD34陽性細胞は0.1%未満と非常に少なかった。一方、移植細胞成分中の総単核細胞数やCD34陽性細胞数と臨床効果には相関がないとの報告もあり⁸⁾、作用機序に関しては今後更なる検討が必要である。

血管新生は糖尿病性網膜症や悪性腫瘍の進行に関与することが知られており⁹⁾、細胞移植はこれらの病的な血管新生も惹起すると懸念されていた。しかしながら現時点では、糖尿病性網膜症の増悪や悪性腫瘍の出現などの報告はなく、本検討でも有害事象に該当するイベントは認めなかった。以上より、長期成績を含めた有効性・安全性の更なる検討が必要であるが、末梢血単核球細胞移植は重症末梢動脈閉塞症に対して、低侵襲かつ有効な血管新生治療となる可能性があると考えられた。

文 献

1. Dormandy, J. A., Rutherford, R. B.: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J. Vasc. Surg.*, 31: S1-S296, 2000
2. Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., Silver, M., *et al.*: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.*, 275: 964-7, 1997
3. Asahara, T., Masuda, H., Takahashi, T., Kalka, C., *et al.*: Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ.*

- Res., 85 : 221 8 , 1999
- 4 . Tateishi-Yuyama, E., Matsubara, H., Murohara, T., Ikeda, U., *et al.*: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells : a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.*, 360 : 427 35 , 2002
 - 5 . Losordo, D. W., Dimmeler, S.: Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part I : angiogenic cytokines. *Circulation.*, 109 : 2487 91 ,2004
 - 6 . Minamino, T., Toko, H., Tateno, K., Nagai, T., *et al.* : Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis? *Lancet.*, 360 : 2083 4 , 2004
 - 7 . Kawamura, A., Horie, T., Tsuda, I., Ikeda, A., *et al.* : Prevention of limb amputation in patients with limbs ulcers by autologous peripheral blood mononuclear cell implantation. *Ther. Apher. Dial.*, 9 : 59 63 ,2005
 - 8 . Tateno, K., Minamino, T., Toko, H., Akazawa, H., *et al.*: Critical roles of muscle-secreted angiogenic factors in therapeutic neovascularization. *Circ. Res.*, 98 : 1194 202 , 2006
 - 9 . Carmeliet, P. : Angiogenesis in health and disease. *Nat. Med.*, 9 : 653 60 , 2003

Peripheral blood-derived mononuclear cell implantation for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral arterial disease

Takashi Iwase¹⁾, Hirotsugu Kurobe²⁾, Shusuke Yagi¹⁾, Tomoko Hara¹⁾, Masahito Choraku¹⁾, Mitsunori Fujimura¹⁾, Shuji Ozaki¹⁾, Masashi Akaike¹⁾, Masahiro Abe¹⁾, Yutaka Masuda²⁾, Hiroyuki Azuma¹⁾, Toshio Matsumoto¹⁾, and Tetsuya Kitagawa²⁾

¹⁾Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, and ²⁾Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Earlier studies have shown that bone marrow-derived mononuclear cell (BM-MNC) implantation induces therapeutic angiogenesis in patients with peripheral arterial disease (PAD) However, the invasiveness of bone marrow collection limits clinical application of BM-MNC implantation. We performed peripheral blood-derived mononuclear cell (PB-MNC) implantation in ischemic limbs of five patients with PAD. After implantation, clinical symptoms such as rest pain and numbness were relieved in four patients. Maximal walking distance markedly increased from 160 m to 915 m in one patient. Non-healing ulcers were cured after repeated cell implantation in one patient with Burger disease. There was no adverse event. These findings suggest that PB-MNC implantation is a safe and noninvasive strategy for therapeutic angiogenesis for the treatment of severe PAD.

Key words : peripheral arterial disease, mononuclear cell, cell therapy, therapeutic angiogenesis

原 著

小倉診療所（徳島市）における性感染症の現況

小倉 邦博

小倉診療所

（平成18年4月18日受付）

（平成18年5月11日受理）

わが国では20世紀最後の10年間で従来の性に関するすべての規制は取り除かれ、自由に性を享受出来るようになった。その時期に一致して性感染症，人工妊娠中絶，HIV感染者数は増加傾向にあり，コンドーム出荷数は減少している¹⁾。全国統計にあるような性感染症の増加事実が一地方都市（徳島市）の診療所でも見られるのかを知る目的で2000年から5年間に来院した性感染症患者の現況を調査した。

対象と方法

2000年4月から2005年3月までの5年間に性感染症（性器クラミジア感染症，淋菌感染症，梅毒，性器ヘルペス）が疑われた患者および性病検査希望者を対象とした。各年度内に治癒判定後6ヵ月以上経って再感染した患者は新患として登録した。

検索方法としては，医療保険診療で許されている範囲内で行った。性器クラミジア感染症の診断は男性患者の初尿をEIA法（キット名：イデアPCEクラミジア，協和メディックス（株））により，女性患者は膣分泌物でPCR法（キット名：アンプリコア[®]STD 1，ロシュ・ダイアグノスティックス（株））によりクラミジア抗原検索を行った。淋菌同定検査は男性患者の初尿と女性患者の膣分泌物でPCR法（キット名：アンプリコア[®]STD 1）を用いた。性器ヘルペス診断には男性女性患者ともに血清学的単純ヘルペス補体結合反応法（キット名：単純ヘルペスウイルスCF試薬，デンカ生研（株））により8倍以上を陽性とした。梅毒の診断は男性女性患者ともに血清学的ガラス板定量法（キット名：梅毒血清診断用ガラス板法抗原，住友製薬（株））にて8倍以上を陽性とした。

結 果

（1）来院者数の変動

5年間に来院した患者数は2,170名であった。混合感染例については各疾患で1例として集計した。男性患者1,939名，女性患者231名で，男女比8.4であった。

年度別来院数は2000年が436名，2001年は332名，2002年は396名，2003年は527名，2004年は479名であり，2001年が最も少なかった。

月別来院数は図1に示した。来院患者の最も多い月は，2000年度が4月，2001年度が8月，2002年度が10月，2003年度が9月，2004年度が5月であった。明確な傾向は認められなかった。5年間の合計と比較すると2月が最も少なく，8月が最多であった。

来院者の年齢は7歳～89歳で平均年齢34.6歳であった。図2に年齢分布を示した。来院者は20歳代が最も多く，ついで30歳代，40歳代，50歳代と高年齢ほど少なくなる傾向が認められた。10歳代は20歳代の5分の1であった。10歳未満は80歳以上と同様に少なかった。各疾患別年齢

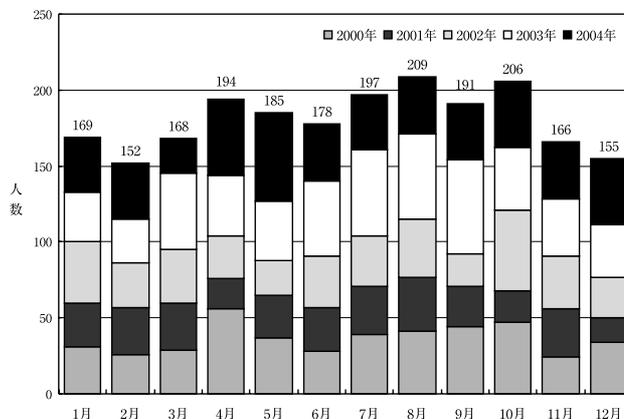


図1 月別来院者数

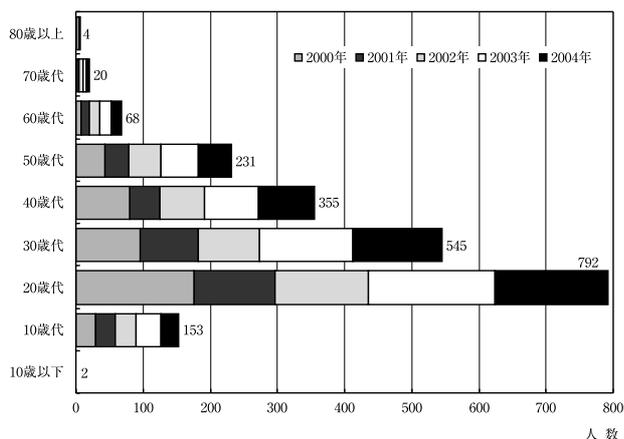


図2 年齢別来院者数

区分でもこの傾向は同様であった。

(2) 感染陽性者数

感染者数の月別推移を図3に示した。性器クラミジア感染症では4月に多かった。淋菌感染症は10月が多かった。梅毒では感染例が5年間で40名と少なく明確な傾向は認められなかった。性器ヘルペスは1月,8月にピークがあった。

5年間累計感染率は性器クラミジア感染症では15.9%, 淋菌感染症では5.3%, 梅毒では1.8%, 性器ヘルペスでは23.5%で疾患別に差が見られた。

図4には年度別感染率を示した。性器クラミジア感染症は2001年以降半減していた。性器ヘルペスは年々急増していた。淋菌感染症もわずかに増加していた。梅毒は多少の増加はあるものの、感染率に著明な変化はなかった。

疾患別年代別感染率は図5に示した。性器クラミジア感染症では年齢が高い区分ほど低くなる傾向を示した。性器ヘルペスでは高年代ほど高い抗体価を有していた。淋菌感染症では30歳代が高かった。梅毒では感染率は低くほぼ一定していた。80歳代の多くは陳旧性梅毒と考えられた。精神症状の強い1症例には脳脊髄液の検査を行い脳梅毒と診断された。

性器クラミジア感染症の15歳から30歳の若年層における5年間累計患者分布を図6に示した。14歳以下の症例はなかった。10歳代後半から20歳代後半に多かった。

(3) 混合感染例

単独感染は756例で34.8%, 2重感染が116例, 5.3%

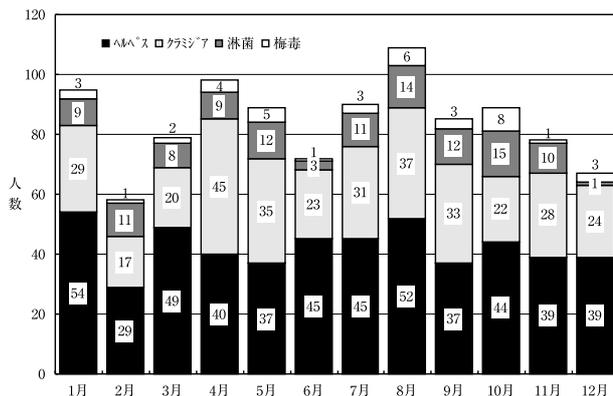


図3 疾患別月別感染者数

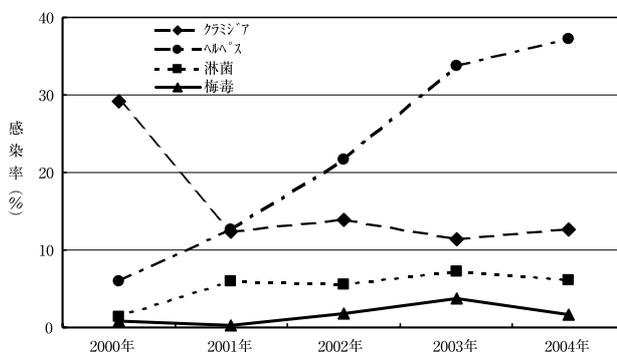


図4 年度別感染率

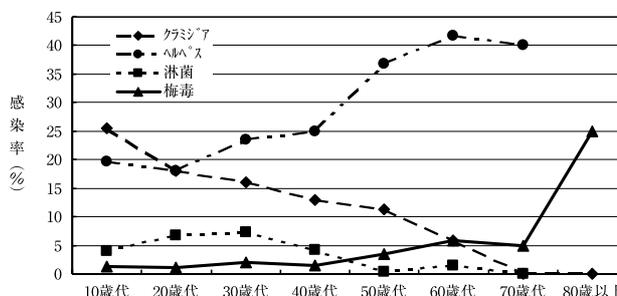


図5 疾患別年代別感染率

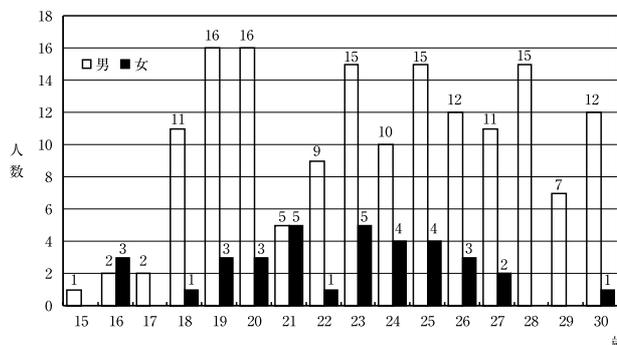


図6 性器クラミジア感染症の年齢分布 (15～30歳)

であった。2重感染例のうちクラミジア+淋菌は20例、クラミジア+梅毒は1例、クラミジア+ヘルペスは64例、淋菌+ヘルペスは17例、梅毒+ヘルペスは14例であった。3重感染も7例0.3%に認められた。その内訳はクラミジア+淋菌+ヘルペスの5例、クラミジア+梅毒+ヘルペスの2例であった。

考 察

2000年から5年間の延患者数は2,170例であり、男性患者数は女性患者数の8.4倍であった。男性患者が圧倒的に多い。その理由は当診療所の標榜が泌尿器科・性病科であり、女性患者はまず婦人科を訪れるためと思われる。

年度別来院患者数は2000年から2002年にかけて減少していたが、2003年から増加の傾向を示していた。2001年、2002年と患者数が減少したことは、患者の受療行動は日本経済の景気動向に左右され、大企業の少ない地方都市で不景気のどん底にあっては日常生活費以外の支出は切り詰められたことが原因であったと考えられる²⁾。

月別受診者数は各年度により一定の傾向は見出せなかったが、性器クラミジア、淋菌、性器ヘルペス感染率は8月の夏季が多かった。性行動は若年者と中高年者とは異なるといわれている³⁾。若年者では夜長の夏季に性活動期を迎えるが、中高年者は高温多湿のため体力的に性活動を控えるようである。梅毒感染者は症例が少なく、季節により感染率が変動するの可否かを明確に検討することは出来なかった。

全国レベルでの性感染症の年次別統計では、2002年度日本性感染症学会STDサーベイランス報告¹⁾によれば、性器クラミジア、淋菌感染症の罹患率は毎年上昇している。1999年4月の性病予防法廃止に伴い、人権尊重の立場から性感染症は個人の一健康問題として捉えられた。性感染症の診療も感染者本人の裁量に任された。さらに同時期に風俗営業取締法が廃止された。その結果、風俗営業は許可制から届出制となり風俗店舗数が増加した。また無店舗出張を主体とする経営形態も現れ多様化して来た。従来、風俗営業主体から売春防止法に触れない性交類似行為としての口腔性交や肛門性交が発展してきた。ホスト業の隆盛などで、男性、女性ともに家庭外での性交機会が増えたこと。これら社会環境の変化が性感染症の発生数に大きく寄与していると思われる。川崎医科大学付属川崎病院産婦人科の報告⁴⁾によれば、1993年度か

ら2002年度までは性器クラミジア感染症、淋菌感染症ともに増加していたが、性器クラミジア感染症は2002年度から2004年度の感染頻度は低下している。その反面、淋菌感染症は2000年度から急激に増加している。性器クラミジア感染症の減少は感染予防の啓蒙活動の成果であったと報告している。淋菌感染症の急増は性風俗の多様化（口腔性交の増加）と検出法の進歩によったと推論している。

性感染症各疾患の年次別感染率、年齢分布をしてみる。性器クラミジア感染症の場合、5年間の全感染率は15.9%である。各年度別には2000年の29.1%を最高に年々感染率は低下し、2004年には12.7%と低下してきている。厚生労働省・感染症発生動向調査⁵⁾に於いても2002年以降減少傾向となってきた。この減少傾向の明確な原因を特定できないが、1つには2000年2月に告示された「性感染症に関する特定感染症予防指針」に代表される官民一体による啓蒙活動が軌道に乗ってきたこと。2つ目には尿路性器症状を自覚していない時に風邪や気管支炎などの呼吸器感染症状に対して、クラリスロマイシン、ミノサイクリン、アジスロマイシンなどの抗生剤が投与されていた場合には性器クラミジア感染の治療をかねていたこと。3つ目にはクラミジアが男性の尿道からすでに前立腺、精巣上体内に侵入している場合や、女性の膣壁や子宮頸管からすでに卵管、卵巣、腹腔内に逆行性に侵入しており、初尿や膣局所擦過標本では検出されなくなっていること。4つ目にはクラミジア菌自体の感染能の変化が起きて来ている可能性などが考えられる。

性器クラミジア感染者の年齢構成は厚生労働省⁵⁾、性感染症学会¹⁾の両全国調査では20歳代が最も感染者が多い。2番目に多いのは厚生労働省調査で30歳代、性感染症学会調査で10歳代となっている。今回の調査では、図6に示したように15歳から30歳までの性器クラミジア感染者数は全感染者の半数以上であった。10歳代の受診率は20歳代の20%であったが、感染率は10歳代が最も多く、20歳代の約1.5倍に達していた。10歳代における感染率の増加は性行為が低年齢化していると考えられる。東京都の高校生の性行動調査⁶⁾によれば、1981年に比べ1996年には初交経験が高校期であることが急増、高校3年の累計率が男女ともに過去最高であり、各学年とも女子の性交経験率が男子を超えた。2002年には性交経験率が男子37.3%、女子45.6%に達しており、とくに女子では過去21年間で約6倍になったと報告している。徳島市

における中・高校生の性行動に関する調査報告は検索出来なかったが、10歳代にクラミジア感染率の増加は東京都と同じような現象が起きていると推察できる。徳島市においても早急に家庭、学校、行政、一般社会での性感染症予防のための調査、教育・施策、啓蒙活動が必要であると思う。

淋菌感染症の場合、年度別感染においては、2000年は1.4%、2004年には6.1%と漸増していた。年齢構成は高頻度順に20歳代、30歳代、40歳代、10歳代となっていたが、厚生労働省調査⁵⁾では20歳代、30歳代、40歳代、10歳代の順であり、性感染症学会調査¹⁾では20歳代、30歳代、10歳代、40歳代となっている。いずれも20歳から30歳代の生殖年齢期に多かった。

淋菌感染症と性器クラミジア感染症の混合感染率は0.9%であり、各々単独感染が圧倒的に多かった。本邦でのこれまでの報告では、混合感染の割合は20-30%とされている。小島ら⁷⁾によれば、淋菌性尿道炎の20.8%においてクラミジア混合感染を認めている。混合感染の危険因子は、感染源では非売春婦、性交形態では膣性交であったと報告されている。また淋菌感染症の治療は初診時に単回治療で終了することが性感染症治療指針⁸⁾で推奨されている。このため淋菌感染症患者の21.1%は再診されておらず、もしクラミジア感染の混合感染があったとしても、クラミジア感染に対する治療が行われていなかった可能性を報告では指摘している。筆者の症例にも再診されなかった患者もいたが、余りにも混合感染率が低い。混合感染の少ない一因として考えられることは保健医療の限界である。すなわち、臨床現場では臨床検査は診療報酬点数表⁹⁾の規定に従わなければならない。同一検体に対する検査は、医療保険指導により低点数検査しか通らない。その為、性感染症治療指針で推奨されているクラミジア検出法のPCR法は行えずEIA法に依っている。また淋菌検出法としての尿培養検査はPCR法と併せて実施できない。女子尿による淋菌PCR法は出来ない。これらの縛りにより、男性患者は初尿による培養検査は認められなくPCR法にて検査している。女性患者は膣分泌物によりPCR法を行っている。このため検査精度不足によることも混合感染が少なかった要因の一つと考えられるが、確定は出来なかった。

1980年代前半までは淋菌感染症が猛威を振るっていたが激減し、代わりに1980年後半からはクラミジアトラコマチスが性感染症の起炎菌として増加してきた。しかし、淋菌感染症は、再び男女ともに1993年以降増加傾向にあ

る⁵⁾。なぜ、性感染症の原因菌が変わってきたかは、菌種自体の生息条件の変化、抗菌剤の効果や耐性化の問題などが関連していると考えられる。さらに性の自由化政策が次第に国民に浸透し性交に対する考え方の変化、性病予防法の廃止に伴い、感染者の人権に配慮するあまり、感染源としての危険性は軽視されていると思われること、また性感染症に対する医療行為は、性感染症治療指針⁸⁾に準じて、短期間の治療で根治ではなく、90-95%以上の治療効果を上げることを目標にしていることなどの様々な問題点があると思われるが、明確な答えは得られなかった。

梅毒感染は2003年に2桁の患者を認めたが、その他の年度は1桁台の感染数であった。感染年齢は壮年期に多く認められた。不顕性感染が多かった。感染のアウトブレイクは無いものの撲滅されていないため、日常診療では常に気を付けていなければならない疾患の一つと考える。梅毒と淋菌感染症治療の関係について気をつけなければならない点がある。すなわち、淋菌性尿道炎および子宮頸管炎に対する治療はスペクチノマイシンの単回治療が推奨されている。さらに投与後の治癒判定も必ずしも行わなくてよいとされている⁸⁾。ところが、スペクチノマイシン添付文書によれば、重要な基本的注意事項として、潜伏状態の梅毒の兆候を遮蔽したり遅延させる可能性があるため、淋疾の治療の際には梅毒の血清学的検査を行うことと明記されている。今回の調査結果から、淋菌感染症罹患率が上昇しているが梅毒感染率は増加傾向を示していなかったことは、淋菌感染患者の一部では診断漏れを起こしていたかも知れず、単回治療の盲点かも知れないと考える。

性器ヘルペスの診断は病歴の問診と臨床症状の視診で付くとされる。客観的確定診断法は現行の医療保険制度下では、ウイルス抗原の検出と血清抗体価測定法しか許可されていない¹⁰⁾。当診療所でのヘルペス検査法は療養担当規則に従い血清抗体価測定のみ保険審査をパスしている。しかし、血清抗体価ではウイルス型は決定できなく、初感染の時だけ診断価値はある⁸⁾。今回の調査研究では血清抗体価が8倍以上の症例を性器ヘルペス感染者と判断し集計した。その結果、性器ヘルペスは年々増加傾向であった。性器ヘルペスの治療は初感染後可能な限り速やかに抗ウイルス剤を全身投与することである。感染後7日以上経ていれば抗ウイルス剤の効果は無効である。そのため感染機会の問診は重要であり、血清抗体価の検査結果を待たずに治療を開始している。抗ヘルペス

ウイルス剤はウイルスの増殖抑制には有効であるが、潜伏感染しているウイルスのDNAの排除には無効である。現行の医療保険治療下ではアシクロビル添付文書に明記されている5日間の抗ウイルス剤使用しか認められていない。さらに厄介なことは、ヘルペスウイルスは性器に感染後初発症状を起こした後、腰仙髄神経節に潜伏感染し患者の免疫能低下により再活性化する。再発が認められても、最初に投薬してから医療保険査定期間の一年間は抗ウイルス剤を投与できない。再発を繰り返す症例の治療には苦慮しているのが現状である。

結 語

今回調査した性感染症の現況は、全国調査と類似して、淋菌感染症が漸増し、梅毒感染率は全体として低く変化は認められなかった。

しかし、性器クラミジア感染症は5年間で半減したことから、性器ヘルペスの急増が、全国調査と著しく相違していたことが判った。

文 献

- 1) 性感染症サーベイランス研究班(班長 熊本悦明): 日本における感染症サーベイランス 2002年度調査報告. 日性感染症会誌, 15(1): 17-45, 2004
- 2) 山口扶弥, 梯 正之: STD感染者の性行動とリスク行動: 実態の把握と改善策の検討. 日性感染症会誌, 15(1): 48-56, 2004
- 3) 小倉邦博: バイアグラ®(一般名: クエン酸シルデナフィル)の使用経験と前後研究による効果評価. 四国医誌, 60: 80-86, 2004
- 4) 岸田優佳子, 藤原道久, 河本義之, 中田敬一: 当科外来患者におけるSTDの現況. 日性感染症会誌, 16(1): 46-51, 2005
- 5) 橋戸 円, 岡部信彦: 発生動向調査からみた性感染症の最近の動向. 日性感染症会誌, 15(1) Suppl.: 60-68, 2004
- 6) 川端洋介: 高校生の性行動・四半世紀の歴史. 性と健康, 2: 42-46, 2002
- 7) 小島宗門, 廣田英二, 増田健人, 矢田康文 他: 淋菌性尿道炎におけるクラミジア混合感染の臨床的検討. 日性感染症会誌, 16(1): 76-80, 2005
- 8) 性感染症 診断・治療 ガイドライン2004, 淋菌感染症. 日性感染症会誌, 15(1) Suppl.: 8-13, 2004
- 9) 田中茂雄: 医科診療報酬点数表, 平成12年4月版. 社会保険研究所, 東京, 2000, pp. 200-215
- 10) 松尾光馬, 幸田紀子, 佐々木一, 萩原正則 他: 性器ヘルペス. 日性感染症会誌, 16(1): 24-29, 2005

The present situation of sexually transmitted diseases in Ogura Shinryosho Clinic in Tokushima City, Japan

Kunihiro Ogura

Ogura Shinryosho Clinic, Tokushima, Japan

SUMMARY

A survey on sexually transmitted diseases was conducted in Ogura Shinryosho Clinic in Tokushima city in Japan from April 2000 through March 2005 .

- 1 . A total number of 2,170 outpatients(7-89,mean 34.6 years)visited during the 5 years. Men were over 8.4 times compared to women.
- 2 . The number of patients was least in 2001.
- 3 . According to the seasons, the number of patients in summer time was highest.
- 4 . Considering the age, patients in there 20's were the highest while senior patients were tended to decrease.
- 5 . Infection rates of genital chlamydia, gonococcal infection, syphilis and genital herpes were 15.9%, 5.3%, 2.8% and 23.5%, respectively. The double infection rate was 5.3% and the triple infection rate was 0.3%.
- 6 . Chlamydial infection rate was 29.1% in 2000, 12.3% in 2001, 13.9% in 2002, 11.4% in 2003 and 12.7% in 2004. Chlamydial infection rate reduced to about 50% but gonococcal infection gradually increased year by year. The gonococcal infection rates were 1.4% in 2000, 6.0% in 2001, 5.6% in 2002, 7.2% in 2003 and 6.1% in 2004. Incidence of syphilis was low and stable throughout the 5 years. Infection rates of genital herpes were 6.0% in 2000, 12.7% in 2001, 21.7% in 2002, 33.8% in 2003 and 37.2% in 2004.

Key words : sexually transmitted disease, chlamydia gonococcal infection, syphilis, genital herpes

症例報告

腹腔鏡下直腸脱根治術後に発生したポート孔ヘルニアの一例

清家 純一, 沖津 宏*, 吉田 卓弘, 本田 純子, 梅本 淳,
丹黒 章

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制御外科学分野

*徳島赤十字病院外科

(平成18年4月18日受付)

(平成18年4月20日受理)

症例は80歳, 女性, 主訴は肛門痛, 出血であり亀背を認めた。Tuttle 型完全直腸脱の診断で腹腔鏡下直腸脱根治術を施行した。右下腹部の12mmポートを利用しペンローズドレーンを留置した。排液に問題なく術後第3病日にドレーンを抜去したが, その夜同部位より小腸が約20cm 脱出し壊死所見を伴っているのを発見した。緊急に小腸切除術をおこなった。腹腔鏡手術においてドレーンを留置する際にはポート孔ヘルニアの発生を念頭に置き, 10mm以下のポート孔を用いるなどの対策が必要と考えられた。

腹腔鏡下手術は従来の開腹手術に比べ術後早期回復などの利点から近年急速に普及している。一方, 大血管の損傷を含めた出血, 感染, 皮下気腫, 腹腔内臓器損傷などの合併症も報告されている¹⁾。ポート孔ヘルニアは比較的稀な合併症とされているが, 今回我々は腹腔鏡下直腸脱根治術後, ドレーン留置ポート孔から小腸が脱出したポート孔ヘルニアの一例を経験したので報告する。

症 例

患者: 81歳, 女性。

主訴: 肛門出血, 疼痛。

既往歴: 平成14年右大腿骨頸部骨折にて手術。

現症: 身長150cm, 体重40kg。亀背あり杖歩行。慢性便秘にて緩下剤を常用していた。

現病歴: 平成15年5月ごろより肛門部の違和感が出現し近医にて軽度の脱肛として経過観察されていた。次第に脱出が増強し, 出血を伴った疼痛のため坐位を取れな

くなり手術目的に当科に紹介された。

肛門部所見: Tuttle 型の完全直腸脱を認めた(図1)。

手術所見: 平成16年1月20日, 腹腔鏡下直腸脱根治術(Flykman-Goldberg法)を施行した。臍上部に12mm, 右下腹部に12mmと5mm, 左下腹部に5mmを2カ所, 計5カ所ポートを挿入した(図2)。S状結腸切除ののち小開腹創から腸管を体外に誘導し, 手縫い端端吻合を行った。再び気腹し鏡視下に直腸の肥厚した腹膜を仙骨前面の筋膜にヘルニアステイプラー(プロタック®)を用い右側10ヶ所, 左側5ヶ所固定した。右下腹部の12mmポート孔から10mmのペンローズドレーンを挿入し直腸前面に留置した。

術後経過: 経過は良好で第1病日より水分摂取を開始したが術後第2病日より譫妄が出現した。翌第3病日も譫妄状態が続き安静が保てなくなってきた。ドレーン排



図1 初診時肛門所見

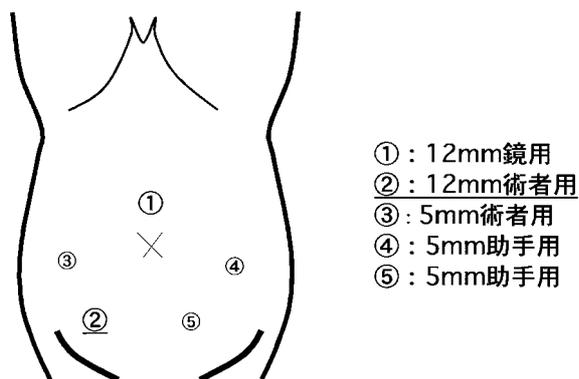


図2 ポート孔の位置



図4 切除標本

液に異常なく、同日抜去した。抜去時に抵抗を認めなかった。その夜巡回中の看護師がガーゼを確認したところドレーン抜去部から腸管が脱出し、虚血性変化を伴っているのを発見した。全身状態に著変なく、疼痛の訴えもなかった。小腸が肉眼的に黒色調に変化し壊死所見となっていたため直ちに緊急手術を行った(図3)。

再手術時所見：右下腹部のドレーン留置に使用した12mmポート孔から小腸が約20cm脱出し絞扼されていた。全身麻酔下にヘルニア門となったポート孔を約3cmに開大し絞扼を解除した後、健常部まで体外に引き出し壊死した小腸を切除し端端吻合を行った(図4)。

術後経過：術後に特に問題なく、再手術後第12病日に退院した。現在も直腸脱の再発は認めない(図5)。



図5 術後肛門所見



図3 ドレーン抜去部から小腸が脱出し壊死所見を伴っていた。

考 察

腹腔鏡下手術後のポート孔ヘルニアは比較的稀な合併症とされている。その頻度は欧米で0.01%~0.02%で、本邦でも1%未満と報告されている^{1,4)}。発生部位としては臍部の報告が多い。ポート径では10mm以上がほとんどであるが5mmのポート孔から発生した報告もある⁵⁾。発生時期は本症例の如く手術後数日という早期から約2年間とかなりのばらつきを認める⁶⁾。ポート孔ヘルニアの症状としては腹部の膨隆のみというものからイレウス症状を呈するものまで報告されているが狭小な筋膜欠損が生じるため、腸管壁の一部が嵌入する Richter 型ヘルニアをきたしやすいという報告もある^{7,9,14)}。

ポート孔ヘルニアの原因として、筋膜の不十分な閉鎖、ポート挿入時の筋膜の損傷、ポート抜去時の腸管などの引き込みといった手術上の要因から、腹圧の上昇(肥満、

咳嗽,便秘),腹壁の脆弱性,糖尿病の存在など患者側の要因も指摘されている^{10,11)}。本症例ではドレーン留置に用いた筋膜未縫合の12mmポート孔であり,高齢,亀背といった身体的特徴に加え術後の譫妄による無理な体動の増加により腹圧の上昇しやすい状態となったことがヘルニア発症に関連したと考えられた。また,小腸が完全に脱出していることから12mmのポート孔も術中操作にて次第に実際の筋膜の開大径が大きくなっていった可能性もあると考えられる。

ポート孔ヘルニアの予防としてはポート除去時の引き込みに注意し,10mm以上のポート孔筋膜の確実な縫合閉鎖を行うことが必要とされている。しかし本症例の如くドレーン留置にポート孔を用いる場合は10mm以下のポート孔を用いるべきであるという報告¹²⁾や,10mm以上のポート孔を用いる場合には筋膜,腹膜を縫縮してドレーンを挿入すべきであるという報告¹³⁾もある。不必要なドレーンは極力留置しないことは当然であるが,本症例においては12mmではなく5mmのポート孔を用いるかドレーン挿入部を新たに設けることも考慮すべきであったと考えられた。

結 語

腹腔鏡下直腸脱根治術第3病日に発生したポート孔ヘルニアの一例を報告した。低侵襲で早期退院が可能である腹腔鏡下手術においては合併症の発生がその利点を減弱させるため,ドレーン挿入部位にも慎重であるべきである。

文 献

- 1) 北野正剛:内視鏡外科手術に関するアンケート調査. 日鏡外会誌 3:510-84,1998
- 2) Hass, B. E., Schrage, R. E.: Small bowel obstruction due to Richter's hernia after laparoscopic procedures. J Laparoendosc Surg 3:421-3,1993
- 3) Mayol, J., Garcia Aguilar, J., Ortiz Oshiro, E., De-Diego Carmona, JA., et al: Risk of the minimal access approach for laparoscopic surgery: multivariate analysis of morbidity related to umbilical trocar insertion. World J. Surg., 21:529-33,1997
- 4) Coda, A., Bossotti, M., Ferri, F., Mattio, R., et al: Incisional hernia and fascial defect following laparoscopic surgery. Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech., 9:348-52,1999
- 5) 五藤 哲,村上雅彦,普光江嘉広,李 雨元 他:腹腔鏡下虫垂切除術後に発症した5mmポートサイトヘルニアの1例.手術,56:1852-1856,2002
- 6) Azurin, D. J., Go, L. S., Arroyo, L. R., Kirkland, M.L., et al: Trocar site herniation following laparoscopic cholecystectomy and significance of an incidental preexisting umbilical hernia. Am. Surg., 8:718-720,1995
- 7) Williams, M. D., Flowers, S. S., Fenoglio, M. E., Brown, T. R., et al: Richter hernia: a rare complication of laparoscopy. Surg. Laparosc. Endosc., 5:419-421,1995
- 8) 藤井 仁,岩瀬和裕,檜垣 淳,三方 彰喜 他:腹腔鏡下胆嚢摘出術後ポートサイトヘルニアの3例.日鏡外会誌,7:243-247,2002
- 9) 桜井聖一郎,山崎弘資,杉本泰一,笹嶋唯博 他:腹腔鏡下手術後に発生したポート部 Richter's hernia の3例.日臨外会誌,62:233-236,2001
- 10) Whiteley, M.S.: Herniation at the cannula insertion after laparoscopic cholecystectomy. Br. J. Surg., 80:1488,1993
- 11) Korenkov M., Rixen D., Paul A., Kohler, L., et al: Combined abdominal wall paresis and incisional hernia after laparoscopic cholecystectomy. Surg. Endosc., 13:268-269,1999
- 12) Komuta, K., Haraguchi, M., Inoue, K., Furui, J., et al: Herniation of the small bowel through the port site following removal of drains during laparoscopic surgery. Dig. Surg., 17:544-546,2000
- 13) 水崎 馨,大町貴弘:腹腔鏡下手術時の筋膜下気腫部に腸管が嵌入したポート部ヘルニアの一例.日臨外会誌,64:375-378,2003
- 14) 菅野雅彦,橋本貴史,五藤倫敏,渡部 英 他:腹腔鏡下大腸切除後ドレーン挿入部ポート孔に発生した Richter's hernia の1例.日本消化器内視鏡学会誌,46:42-6,2004

A case of port-site hernia occurring after radical laparoscopic surgery for rectal prolapse

Junichi Seike, Hiroshi Okitsu^{}, Takahiro Yoshida, Junko Honda, Atsushi Umemoto, and Akira Tangoku*

Department of Oncological and Regenerative Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan and ^{}Department of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

The patient was an 80-year-old hunchbacked woman. Her main complaints were anal pain and hemorrhage. She was diagnosed with Tuttle's type II rectal prolapse and underwent radical laparoscopic surgery for the rectal prolapse. A Penrose drain was put in place through a 12-mm port in the right hypogastrium. As there was no problem with drainage, the drain was withdrawn on the 3rd postoperative day. However, the small intestine was found to be prolapsed 20 cm in length from the site and to be necrotized. We resected the small intestine immediately. It seems necessary to take some measures, for example, using a port of 10 mm or less, when placing a drain during laparoscopic surgery, with occurrence of port-site hernia in mind.

Key words : rectal prolapse, laparoscopic surgery, port-site hernia

症例報告

高CEA血症を呈した虫垂粘液嚢胞腺腫の1例

沖津 奈都, 吉岡 一夫, 高尾 倫子, 森本 広次郎, 高橋 敬治

田岡病院外科

(平成18年7月5日受付)

(平成18年8月4日受理)

症例は80歳の女性。3ヵ月前より右下腹部にしこりのようなものを触れるようになり、徐々に痛みも出現したので当院を受診した。来院時右下腹部に圧痛を伴う腫瘤を認めた。血液所見では軽度の貧血のみで、血清CEA値は16.4ng/mlと高値を認めた。腹部CTにて右下腹部の嚢胞状の腫瘤が盲腸を圧排する所見が得られ、虫垂粘液嚢胞腺腫を疑い手術を施行した。著明に緊満腫脹した6×10cmの虫垂を認め盲腸切除術を行った。切除された虫垂は表面平滑な単房性嚢胞で、内腔には黄色のゼラチン様物質が充満していた。病理組織検査でも虫垂粘液嚢胞腺腫の診断であった。術後よりCEAは著明に低下し、1ヵ月半後には1.5ng/mlと正常化した。

虫垂粘液嚢腫は比較的稀な疾患であるが、近年の画像診断の向上によりその報告例は増えてきている。今回われわれは血清CEA値が著明に上昇した虫垂粘液嚢腫の1例を経験したので若干の文献を加え報告する。

症 例

症例；80歳，女性。

主訴；右下腹部のしこり。

既往歴，家族歴；特記すべきことなし。

現病歴；3ヵ月程前より右下腹部の違和感があり、しこりのようなものが触れ、軽度の圧痛もみとめるため当院を受診した。

入院時現症；身長152cm，体重50kg。右下腹部に軽度圧痛を伴う手拳大腫瘤をみとめた。

入院時検査所見；末梢血液検査にて軽度の貧血の他は特に異常を認めず，その他の血液生化学検査にても特に異常を認めなかった。しかし腫瘍マーカーはCEAが16.4ng/ml（正常5.0ng/ml以下）と高値を認めた。CA

19.9は36.4U/ml（正常37U/ml以下）と正常範囲内であった（表1）。

腹部CT検査（図1）；腫瘤が盲腸内腔側を圧排している像を認め（a），これに連続して嚢胞状の腫瘤を認めた（b）。以上により虫垂粘液嚢胞腺腫と術前診断し手術を施行した。

手術所見（図2）；右下腹部傍腹直筋切開にて開腹し

表1 入院時血液生化学検査所見

		(正常値)
WBC	5880/μl	(3.5~9.2/μl)
RBC	333×10 ⁴ /μl	(384~433×10 ⁴ /μl)
Hb	10.8g/dl	(11.3~15.5g/dl)
PRT	16.5×10 ⁴ /μl	(15.5~36.5×10 ⁴ /μl)
TP	7.2g/dl	(6.3~8.1/dl)
ALB	4.2g/dl	(3.7~4.9/dl)
GOT	27mU/ml	(9~38mU/ml)
GPT	17mU/ml	(4~36mU/ml)
LDH	210mU/ml	(125~237mU/ml)
ALP	241mU/ml	(60~201mU/ml)
BUN	21mg/ml	(9~21mg/ml)
Cr	0.9mg/ml	(0.40~0.90mg/ml)
Na	137.7mEq/l	(132~148mEq/l)
K	4.2mEq/l	(3.5~4.9mEq/l)
Cl	106.7mEq/l	(96~108mEq/l)
腫瘍マーカー		
CEA	16.4ng/ml	(正常5.0ng/ml以下)
CA19.9	36.4U/ml	(正常37U/ml以下)

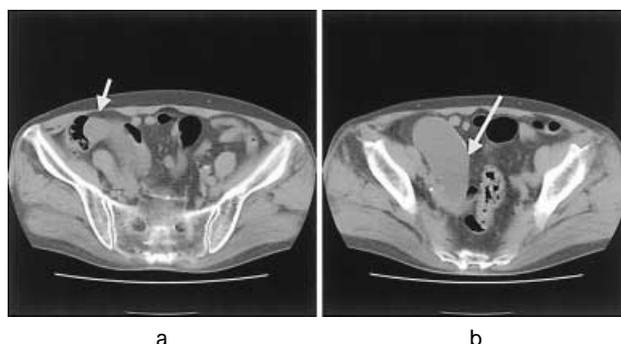


図1；腫瘤が盲腸内腔側を圧排しており（矢印×a），これに連続して嚢胞状の腫瘤を認めた（矢印×b）。

腹腔内を観察するに、腹水の貯留はなく、虫垂は直径6 cm、長さ約10cm に著明に腫大緊満して、後腹膜に癒着していた。虫垂漿膜面に変化が見られなかったことや、周囲リンパ節の腫大なく、周囲への浸潤を疑わせる所見等、悪性を示唆する所見は認めなかったため盲腸切除を行った。

切除標本肉眼所見(図3)；虫垂内腔には黄色ゼリー様内容物が充満していた。

病理組織学的所見(図4)；腫瘍は多量の粘液にて嚢胞状に拡張し、嚢胞壁には異形成の乏しい粘液産生細胞が増殖しており、虫垂粘液嚢腫と診断された。

術後経過；術後経過は順調で第14病日に退院した。CEAは術後1週間で5.3ng/mlと低下し、1ヵ月半後には1.5ng/mlと正常域に達した。術後5ヵ月の現在再発の徴候なく外来にて経過観察中である。



図4．腫瘍は多量の粘液にて嚢胞状に拡張し、嚢胞壁には異形成の乏しい粘液産生細胞が増殖していた。



図2．虫垂は直径6 cm、長さ約10cm に著明に腫大緊満していた。

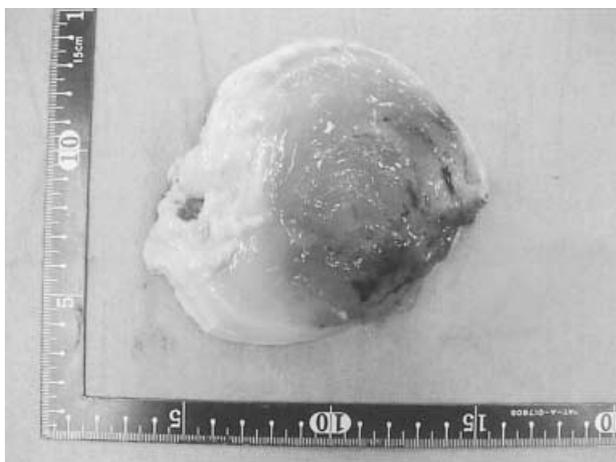


図3．虫垂内腔には黄色ゼリー様内容物が充満していた。

考 察

虫垂粘液嚢腫は1842年に Rokitsansky¹⁾が Hydrops processus vermiformis として最初に報告した比較的稀な疾患であり、その発生頻度は本邦において剖検例の0.07~0.4%、虫垂手術症例の0.08~4.1%²⁾といわれている。さらに虫垂粘液嚢腫における粘液嚢胞腺癌の割合は約10~20%とされる³⁾。虫垂病理学的には虫垂粘液嚢腫を非腫瘍性の貯留嚢胞と腫瘍性嚢胞に分け、さらに腫瘍性嚢胞は粘液嚢胞腺腫と粘液嚢胞腺癌に分類されている⁴⁾。その成因としては虫垂内腔根部での閉塞、虫垂粘膜の粘液産生能の持続、虫垂内腔の無菌性の3条件が必要とされる⁵⁾。臨床症状は特徴的なものはなく、腹痛、腹部膨満、腫瘤触知などで、偶然に発見される事もある。田中らによると手術時の腫瘍最大径は平均7.9cmであったとの報告があり⁶⁾、自験例のように発見時には比較的大きな腫瘤を形成する症例が多いと思われる。近年では画像診断の進歩により、術前診断される症例も増加している。腹部CT検査では、内容液が水より高く、軟部組織よりも低いX線吸収値の嚢胞性病変としてとられ、時に壁内石灰化像をみとめることが特徴的といわれている⁷⁾。自験例でも嚢胞性病変が確認され術前診断しえたが、壁内の石灰化像は認めなかった。しかし画像診断のみでは質的診断、つまり良悪性の鑑別は困難で、腫瘍マーカーである血清CEA値も虫垂粘液嚢胞腺腫で42.0~46.9%の陽性率を示し、悪性の指標にはならないとされている^{8,9)}。他の腫瘍マーカーでは血清CA19.9の

上昇例が報告されている¹⁰⁾が、その意義については明らかにされていない。血清 CEA 値の上昇する機序としては嚢胞内で濃縮された粘液が腹腔内に穿破して、いわゆる腹膜偽粘液腫の状態になった場合¹¹⁾や、虫垂内腔に粘液が充満し、虫垂内腔の内圧が上昇し、虫垂粘膜で産生された CEA が毛細管から静脈系へ流入した場合¹²⁾が考えられている。自験例では腹膜偽粘液腫の状態ではなく、術後血清 CEA 値が速やかに低下したことより後者の成因为考えられた。また、Landen ら¹³⁾は血清 CEA 値は腹膜偽粘液腫の再発の早期診断にも有用であったと報告している。良性のものでも破裂などによって粘液が腹腔内に穿孔すると腹膜偽粘液腫の原因になりうる¹⁴⁾とされるため、術後もこれを念頭に置き経過観察する必要があると思われた。

結 語

今回われわれは高 CEA 血症を呈した虫垂粘液嚢胞の 1 例を経験し、術前後の CEA 値の測定により術後の経過観察に重要な役割があると考えられた。

なお、今回の論文は第233回徳島医学会学術集会にて発表した。

文 献

- 1) Rokitansky, C. F.: A Manual of Pathological Anatomy. English Translation of the Vienna Edition(1842). Vol 2, Blanchard and Lea, Philadelphia, 1855 p 89
- 2) 綿貫 喆: 虫垂. 現代外科学大系, 36B, 中山書店, 東京, 1970, pp 219 293
- 3) 長谷和生, 望月英隆: 虫垂粘液嚢胞腺癌. 日本臨床, 52: 735 737, 1994
- 4) 齊藤 建, 清水英夫, 石橋久夫: 虫垂腫瘍の病理. 胃と腸 25: 1177 1184, 1990
- 5) Salleh, H. M: Mucocele of the appendix. Med. J. Malaysia, 28: 91 93, 1973
- 6) 田中弓子, 中川秀人, 岸本圭永子, 原田英也 他: 血清 CEA 値が高値を示した虫垂粘液嚢胞腺腫の 1 例. 消化器外科 23: 367 371, 2000
- 7) 佐藤剛利, 北守 茂, 奥村利勝, 斉藤裕輔 他: 画像所見から術前に診断しえた虫垂粘液嚢腫の 1 例. 胃と腸 25: 1209 1213, 1990
- 8) 内田正昭, 木許健生, 大野 智, 鈴木喜雅 他: 発見契機が異なる虫垂粘液嚢胞腺腫の 3 例. 日臨外会誌 61: 995 999, 2000
- 9) 福岡秀敏, 伊藤重彦, 吉永 恵, 國崎真己 他: 虫垂粘液嚢胞の画像所見; 自験例 7 例の検討. 臨床外科 58: 247 249, 2003
- 10) 横山 正, 邊見公雄, 余みんてつ, 近藤元洋 他: CEA, CA19 9 高値をきたした虫垂粘液嚢胞腺腫の 1 例. 外科 58: 1421 1424, 1996
- 11) 新海政幸, 市原隆夫, 裏川公章, 白野純子 他: 血清 CEA が高値を示した虫垂粘液嚢腫の 1 例. 日本大腸肛門病会誌 47: 259 263, 1994
- 12) 赤坂義和, 花村典子, 木田英也, 天野一之 他: 高 CEA 血症を呈した虫垂粘液嚢腫の 1 例. 日臨外医会誌 58: 419 424, 1997
- 13) Landen, S., Bertrand, C., Maddem, G. J., Herman, D., et al. Appendiceal mucoceles and pseudomyzoma peritonei. Surg. Gynecol. Obstet., 175: 401 404, 1992
- 14) 石川哲郎, 曾和融生, 桜井幹己: 虫垂腫瘍の外科病理. 消化器外科, 17: 1874 1883, 1994

A case of mucocele of the appendix associated with an increase in serum cea level

Natsu Okitsu, Kazuo Yoshioka, Michiko Takao, Koujirou Morimoto, and Keiji Takahashi

Department of Surgery, Taoka Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A case of mucocele of the appendix associated with an increase in serum CEA level is presented. A 80-year-old woman was seen at our hospital because she noticed a right lower abdominal mass and three months earlier. Physical examination revealed a mass with a tenderness. Except for anemia detected on admission, there was no biochemical abnormalities. High levels of tumor markers were noted; CEA was 16.4 ng/ml. CT examination showed a cystic lesion at the ileo-cecal region. With a preoperative diagnosis of appendiceal mucocele, cecal resection was performed. The resected appendix was smooth in surface and a monolocular cyst, and the lumen was filled a yellowish and gelatine-like substance.

The appendix was histologically diagnosed as mucinous cystadenoma.

The serum CEA level returned normal, 1.5 ng/ml, half a month after the surgery

Key words : mucocele of the appendix, mucinous cystadenoma, serumCEA

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、CDもしくはUSBメモリーのいずれか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,

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
中 堀 豊

太 田 房 雄
金 山 博 臣
馬 原 文 彦

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 Hiro-omi KANAYAMA
Yutaka NAKAHORI Fumihiko MAHARA

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

四国医学雑誌 第62巻 第3, 4号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

平成18年8月20日 印刷

平成18年8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

お問い合わせ: 四国医学雑誌編集部

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

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
代表者 安友康二

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