

四国医学雑誌

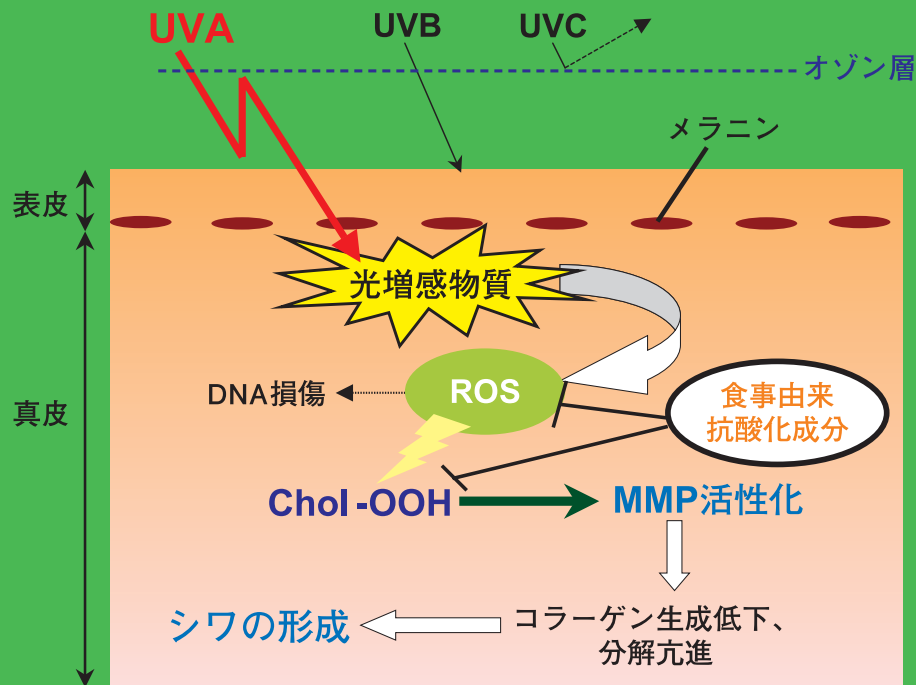
第 63 卷 第 5,6 号 (平成19年12月20日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 63, No. 5,6 (December 20, 2007)

特集 1 : 健康食品を医学・薬学から考える

特集 2 : 小児医療の新しい流れ



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

63巻5, 6号 目次

特集1：健康食品を医学・薬学から考える

巻頭言	寺尾純二 山野利尚	163
天然医薬品と健康食品	高石喜久	164
薬理作用から見た健康食品	玉置俊晃 ^他	170
栄養学・栄養指導と健康食品	武田英二	173

特集2：小児医療の新しい流れ

巻頭言	香美祥二 松岡優	177
子供の周りは危険が一杯	松岡優 ^他	178
新生児医療の進歩 -後遺症なき生存をめざして-	西條隆彦	183
自閉症の診断・治療最前線	森健治 ^他	187
こどもの心臓をMDCTで診る	早渕康信	194
ここまでよくなる子どもの腎炎・ネフローゼ	近藤秀治	201
小児がん治療の現状	渡辺浩良	204
小児の肥満とメタボリックシンドローム	中津忠則	207

総説：

睡眠・サーカディアンリズム機構から見た血圧調節	勢井宏義	213
-------------------------	------	-----

総説：第19回徳島医学会賞受賞論文

UVA誘導皮膚光老化における脂質過酸化物の役割と抗酸化物質摂取の影響	南裕子 ^他	219
メーリングリストによるe-ラーニング -心電図教育の実践-	森博愛	224

学会記事：

第19回徳島医学会賞受賞者紹介	南裕子 森博愛	241
-----------------	------------	-----

第235回徳島医学会学術集会(平成19年度夏期)	243
--------------------------	-----

雑報：

第19回徳大脊椎外科カンファレンス	263
-------------------	-----

四国医学雑誌総目次(平成19年)

投稿規定

Vol. 63, No. 5, 6

Contents

Special Issue 1 : Health foods from the aspect of medicine and pharmacy

J. Terao, and T. Yamano : Preface to the Special Issue	163
Y. Takaishi : Health food and natural products	164
T. Tamaki, et al. : Safety evaluation of so-called health foods from the pharmacological point of view	170
E. Takeda : Nutritional consultation and functional food	173

Special Issue 2 : New trend in pediatrics

S. Kagami, and S. Matsuoka : Preface to the Special Issue	177
S. Matsuoka, et al. : A lot of hazards around the children	178
T. Saijo : Progress in neonatology	183
K. Mori, et al. : Advances in neurology of autism	187
Y. Hayabuchi : Clinical application of multidetector-row CT in the evaluation of congenital heart disease	194
S. Kondo : Treatment of IgA nephropathy and nephrotic syndrome in children	201
H. Watanabe : The present state of childhood cancer treatment	204
T. Nakatsu : Obesity and metabolic syndrome in children	207

Reviews :

H. Sei : Blood pressure control by sleep and circadian mechanism	213
Y. Minami, et al. : Effect of peroxidized lipids on UVA-induced photoaging in mouse skin and its inhibition by dietary antioxidants	219
H. Mori : The electrocardiogram education by an e-learning system using mailing list	224

特集 1 健康食品を医学・薬学から考える

【巻頭言】

寺尾 純 二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部食品機能学分野)

山野 利 尚 (徳島県医師会生涯教育委員会)

ヒトは健康に生きることを願う。生きることの基盤のひとつが食べることであり、ヒトは古来より食べることに健康に生きることの意義をみいだしてきた。したがって「健康」を強調した食品が生み出され利用されるのも当然であろう。しかし、「健康食品」を取り巻く現在の状況は混乱している。一方で科学的根拠に基づいて国が規格基準を定めた健康食品である「保健機能食品」群が存在するが、これらは巷間利用されている健康食品のごく一部に過ぎない。その多くは法的基準のない「いわゆる健康食品」であり、有効性や安全性に問題があるものも多く、利用に伴うトラブルも発生している。また、科学的根拠に基づいた情報を伝えるべきメディアがその責任を果たしておらず、むしろ放棄したかのような事件

が起こったのも記憶に新しいところである。また現在の「保健機能食品」制度自体が世界の食品開発の潮流から取り残される危惧も生じている。医療関係者にとっても、代替医療・統合医療の流れの中で疾病予防や治療における食品の役割が重要視されているにも関わらず、健康食品について十分な情報が提供されているとは言い難い。

本特集では医学・薬学の基礎や臨床でご活躍されている3人の先生方にそれぞれご専門の立場(天然医薬研究, 薬理作用研究, 臨床栄養研究)から健康食品における現状の問題点や今後の課題を執筆していただいた。

本特集が読者の健康食品に対する理解を深めるとともに、健康食品が抱える問題点を克服するための指針となることを期待する。

特集1：健康食品を医学・薬学から考える

天然医薬品と健康食品

高石喜久

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部（薬学系）天然医薬品学分野

（平成19年10月9日受付）

（平成19年10月15日受理）

はじめに

何時の頃からであろうか、私達の周りにスーパーマーケットが出現した。便利で商品が揃い、人々の生活は豊かになった。人々の生活が豊かになると共に健康関連商品の消費が増加してきた。20世紀末、米国では天然薬品（ハーブ）、サプリメント等代替医療に使う費用が通常の医療費を超えた。日本でもハーブ等を含む「いわゆる健康食品」等の売り上げがOTC薬（約1兆円）を超え、医療費の6兆円には及ばないが、2～3兆円となってきた。何とも不思議な現象である。人々は豊かさ故、より健康を求めるようになってきたのだろうか、それとも豊かになった裏側には忘れ去られたものがあるのだろうか。近代医療に国民は満足しているのだろうか。天然医薬品を中心に現在の健康ブームを考えてみたい。

1. 時代の大きな流れ

紅茶が文化の一部になっている英国で最近、紅茶の消費が落ち込み、代わりに緑茶やハーブ茶を飲む人が増えて来た。あの頑固な英国人が何故だろう。又、同国ではFive a dayを提唱し、1日に5種の野菜又は果物を食べることを奨励している。それはこれら植物に健康を増進する植物性化合物（ファイトケミカル）が含有されていることに由来している。例を挙げれば赤い食物に含まれる、ベータ・カロチン（ニンジン、トマト）、赤紫食物に含まれるアントシアニン（赤リンゴ、ブドウ、ベリー）、緑白食物に含まれる含硫化合物（ニンニク、タマネギ）等がある。このように21世紀になり人々はますます植物成分に健康を求めるようになってきた。

米国ではハーブの消費が急増している（1994年：1800億円、2000年：5000億円）。この現象は何故だろうか検

証してみよう。私は5年前ノースカロライナ大学へ1ヵ月留学する機会を得た。その時米国の代替医療の現状を調べてみた。スーパーに行くと、世界的な日本食ブームで、米国の南部の田舎町でも寿司、豆腐が売られている。お茶のコーナには緑茶は当然として、玄米茶、番茶などが売られている。そのコーナの前で太った若い女性が2人品定めをしている。それを買うのだったらもっとダイエットをしたらと思う私であるが、それが現実である。スーパーのレジ近くには、エキナセア、セント・ジョーンズワーツ、ギンコ等沢山の植物由来サプリメントが売られている。それを眺めていると販売員が説明しましよるかかと近づいてくる。何故米国でサプリメントを始めとする代替医療が盛んになったのであろうか、次章で検証してみる。

2. 米国における代替医療¹⁾

代替医療と統合医療に関する簡単な定義を表1に示す。また米国における代替医療が普及した経緯を表2に示す。米国でもその都度サプリメントブームはあったが、一番

表1 代替医療（Alternative medicine）とは？

「大学医学部で教えられる一般病院でおこなわれている現代西洋医学以外の医学・医療のすべて」

鍼灸、漢方、サプリメント（栄養補助食品）、ハーブ療法、アーユルベダー、ヨーガ、カイロプラクティック（脊椎調整療法）、指圧、マッサージ、ホメオパシー（同種療法）、その他伝統医学、民間療法

統合医療（Integrative medicine）

どこまでが代替医療でどこまでが現代医療かの区別が出来ない。現代科学的検討がおこなわれている部分とそうでない部分があるだけ。科学が進歩すれば、解明が進み、現代医療に組み込まれる筈である。そういう意味で両者を含め統合医療と呼ぼうとの考え方。

表2 米国での代替医療（サプリメント）が普及した経緯

1. 1975年のマクガバン・レポート「アメリカ人の不健康の源は、食生活におけるビタミンなどの栄養不足にある」
2. 1994年栄養補助食品健康教育法の成立「食事がライフスタイルや寿命に与える影響に国民の関心が高まり、政府がサプリメントを国民の健康増進のために改めることは時流になっている」
3. 栄養学や予防医学の研究が盛ん。ライナス・ポーリング博士：ビタミンCの大量摂取
4. ベビーブーマー（1946-64年生まれ）：反権力的な60年代に育った。医者や医薬品に頼るのでなく代替医療を好む。この40-50代が最もサプリメントを好む。
5. 健康保険の未加入者が多い
6. 生活習慣病への恐怖
7. 自助努力の国民性
8. 政府の予算措置，エビデンスに基づく情報

大きい変換点は1994年出版された「栄養補助食品健康教育法」の成立である。それまで米国には薬草などを含む栄養補助食品等を取り締まる法律は無かったが、政府は国民が代替医療に深く関わっている状況を把握し、この法律を作った。では、何故米国の国民は代替医療を利用することになったのか。その理由の主なものを表3に示す。表に示すように主な理由は、西洋医学の治療方法に充分満足出来ず、他の治療法があることを国民が知ったこと、その治療法の正しい情報が広く広まった結果だと考えられる。

次に代替医療はどの様な人が利用しているのでしょうか。それは米国政府にとって驚く結果であった。代替医療を利用している国民の学歴は高学歴（大卒：50.6%，高卒：36.4%），収入は高収入（5万ドル以上：48.1%，5万ドル以下：42.6%），年齢は働き盛り（35-49歳：50.1%，34歳以下：41.8%，50歳以上：39.1%），性別は女性が多い（女性：48.9%，男性：37.8%）結果であった。

米国政府はこのような状況を把握し代替医療研究に、多額の予算投入を開始した。NIHの中にNCCAM（国立補完代替医療センター）を設置し、米国の有名医学部に多額の予算措置を行い、この分野の研究を開始した。予算は加速度的に増加し、2002年度のNCCAM予算は1億ドルを突破している。米国におけるこれら研究が進めば21世紀は西洋医学と代替医学から統合医療へ進むと考えられている（表4）。特に植物関係の健康関連製品

表3 米国で国民が代替医療を利用する主な理由

- ・現代の西洋医学による治療に国民が充分満足していない。
- ・米国は異文化交流の国であり、異なる文化圏には様々な医療（中国医学、漢方、アユールヴェーダ医学、アフリカ医学等）が存在することに気づいた。
- ・西洋医学は検査値の重視等、患者を機械的に扱い、人間が感情や信条を持った人として扱っていない。
- ・病気になりたくない、健康に対する願望が増えてきた。
- ・代替医療を支持する医者等の増加。
- ・代替医療に関する正しい情報の提供が増加してきた。

表4 21世紀は西洋医学と代替医学から統合医療へ（特にハーブなど植物関係の健康食品が増えるだろう）

- ①欧米の製薬企業；天然物からのリード化合物探索
- ② WHO 伝統医薬品の見直し，近代医療は世界の一部
- ③米国大統領声明；栄養補助食品健康教育法1994年
- ④米国 Complementary and Alternative Medicine (CAM)（代替医学）が脚光を浴びている。研究費に予算投入
- ⑤ハーブ重要視，1.5billion（1994），4.0billion（2000）
- ⑥天然物研究報告数の増加，新規雑誌発刊
- ⑦ Evidence に基づく伝統医薬品情報の提供，自己責任

は大きく増加すると考えられている。近年欧米の製薬会社は天然物からの医薬品開発に乗り出しており、ある会社は南米のある国の植物の使用権を買い取っている例もある。また、近年天然物関係の研究報告数、新規雑誌の発行も盛んである。特に中国からの研究発表が顕著になっている。

3. 地球は大きな薬箱

3.1 天然医薬品の誕生

これまで米国の動きを記載してきたが、もう一度天然医薬品を考えてみたい。近代薬が生まれたのは僅か100年余り前、人類誕生から今日まで、私達は沢山の天然医薬品を使用してきた。人ばかりでなく、犬は散歩するときたま草を食べる（図1）。メキシコの豚は条虫がい



図1 動物も薬を知っている

るときザクロの皮（駆虫成分が入っていることが証明されている）を食べると言う。最近の研究ではアフリカのチンパンジーは薬としてアスピリアの葉を使用することが証明されている。同時にこのアスピリアの葉は原住民も同様に使用している。このような薬草は動物、人に関わらず、この地球上で生きる生物が先祖の長い間の経験で見つけ出した薬で「経験薬」である。経験に基づく植物の使用法で身近な物を紹介すると、ソーセージのセージは最近家庭園芸でよく栽培されているハーブのセージであり、このセージは香り付けと殺菌力を利用した物である。日本人の好きな刺身にはわさびと紫蘇の葉が添えられている。わさびには大腸菌、黄色ブドウ球菌に対する増殖阻害作用、紫蘇に含まれる成分ペリールアルデハイドには抗菌性があることが報告されており、腐敗しやすい刺身を食べる際、これらを一緒に食することは合理的な事柄である。私達の身の回りには、今でも沢山の天然物を薬として、健康食品として、薬味として、化粧品として沢山使用されている。このような天然物をもう一度、近代的科学の眼で見直し私達の健康に役立てることが必要であると考え。

3.2 中国の考え方 「医食同源」「神農本草経」

天然医薬品の中国における歴史をひもとくとき、現在の健康食品を考えてみたい。中国の周の時代に表された周礼（しゅうらい）と言う本に「上工は未病を治す」と書いてあり、医師を「食医」「疾医」「傷医」「獣医」の4段階に分類している。「食医」は食事指導により未病を治す医師で最も優れた医師として位置づけられていた

表5 医食同源の考え方（中国の思想）

「上工は未病を治す」中国には古くから、優れた医師はまだ病んでいない臓器を見つけて病む前に治すという考えがあります。中国の周の時代に著された周礼（しゅうらい）という本では医師を「食医」「疾医（内科医）」「傷医（外科医）」「獣医」の4段階に分類している。「食医」は食事指導によって未病を治す医師で最も優れた医師として位置づけられた。この食医の仕事は帝王の体の状態に合わせて、各種の高貴な薬剤と珍味を使い、食膳を用意することです。中国では食物と薬物を区別して考えないで、むしろいかに体の健康を促進する食物をとるのかに重点がおかれていた。現在の予防医学の考え方が基本であった。

表6 神農本草経

365種のくすりか治められている。内容は植物252品目、動物67品目、鉱物46品目、効能や使用目的により、上薬、中薬、下薬に分類している。

上薬（上品）

120種、「君であり、生命を養うを主とする。天に応じ、無毒、多服久服しても人を傷めない。身を軽くし、体力を益す、不老長生きの薬」

生薬：人參、甘草、桂皮、柴胡、白朮

「21世紀に於ける健康食品のルーツ」と考えられる

中薬（中品）

「これを臣とし、養生を主とし、人に応じて無害と有毒とがあり、適宜配合する必要がある。病を防ぎ体力を補う力がある」

生薬：当帰、芍薬、葛根、生姜、麻黄

下薬（下品）

「佐使であり、病を治すことを主とし、毒性も強いので長期の服用は止めなさい。有毒のくすり」

生薬：大黃、半夏、桔梗、杏仁、桃仁、附子

（表5）。これは中国では食物と薬物を区別して考えないで、むしろいかに身体を健康を促進する食物をとる（医食同源）のかに重点が置かれており、現在の予防医学に通じるものがある。韓国ドラマ「チャングムの誓い」に見られた病気を治療する料理は、21世紀に進むであろう統合医療における重要な武器になる気がする。

もう一つ薬草の分類について中国の考え方を紹介する。今でも大阪の薬の街、道修町には神農さんと慕われている神社があるが、中国には神農さんが表したと言われている「神農本草経」（薬草に関する本）がある。この本には薬草にも上・中・下があることを示している（表6）。上薬は君であり、生命を養うを主とする。天に応じ、無毒、多服久服しても人を損なわない。身を軽くし、体力を益す、不老長生きの薬と記載されており、これは正に

今日の保健薬に相当し、21世紀における健康食品のルーツと考えられる。中薬は今日の保健薬と治療薬に属し、人により無害と有毒な場合がある。下薬に属する薬草は今日の治療薬に相当している。この考えは薬草を使用する場合に大事な考え方である。一般庶民は薬草は全て同じと考えているが、素人考えで使用して良いものと、医療従事者等に相談して使用する薬草が存在することは充分認識して使用しないと危険な場合が多々ある。まして薬草があらゆる病気に効くなどと言うことはもってのほかである。医療従事者が国民に薬草を説明する時、この「神農本草経」の考え方は重要である。

上薬に属する人參(朝鮮人參)について私たちは幸せな世の中に住んでいることを紹介したい(図2)。江戸時代の川柳で「人參は胸一杯になる薬」がある。これは病に倒れた親に娘が人參を買い、飲ませたときの親の気持ちを読んだものである。高価な人參が飲めて嬉しくなった気持ちではなく、娘が身売りをし、今はそこに居ないが、病を治すためその人參を飲む切なさを表している。他の川柳も同様である。ちなみに当時の人參600グラムの値段は大工さんの日当に当てはめると約14年半となる。想像できない程高価であった。しかし、現在は幸せな世の中で、同様の人參は2万円程度で購入できる。上薬に属する人參を旨く利用するのも健康維持に大事ではないだろうか。図2にその他の人參も含めて紹介する。

八文になる人參の煎じ殻
人參ができて看病一人減り
人參は胸一杯になる薬

江戸時代：人參600gの値段
大工さんの日当を計算すると
5333日=約14年半
現在：2万円程度

朝鮮人參：強心作用、疲労、記憶力、性機能の回復、身体を暖め、冷え性の改善
高血圧の人は使用注意
(紅人：人參を蒸したものを、飲みやすい)
西洋人參：朝鮮人參とは反対に身体を冷やす。ストレスや精神的不安を改善。血糖値を下げ免疫機能を改善
田七人參：金不换。肝臓の血液循環促進、血管拡張作用
エゾウコギ(シベリア人參)：ストレスに対する抵抗力増強、疲労・体力回復

図2 現在は幸せな世の中

4. 薬草に関する米国と日本の違い

私達の周りには沢山の植物由来健康食品が溢れている。

情報は多いが、エビデンスはまだ出そろっていない。これらを正しく使用するヒントは無いのだろうか。

表7に薬草の記述に関する日本と米国の記述²⁾の比較を示す。典型的な例として米国では、科学的エビデンスのない事項に関しては「十分に科学的根拠のない歴史的又は理論的な用途」と記載されているが、日本では経験に基づく使用法が「薬効」と記載されている点にある。さらに米国では副作用、妊婦及び幼児に対する使用法・注意、薬物、ハーブ、食品との相互作用まで記載されており、最後には文献まで記載されている。米国のスーパーで並んでいる沢山の植物性健康食品を米国民が自己責任で購入する原因はこれら正しい情報が提供されていることに起因している。事実、書店には沢山の科学的エビデンスに基づく薬草関連の本が数多く並んでいる。まさに実証主義の国である。米国民はこれら正しい情報を基に自己責任で薬草等を利用している。日本はこの点大いに遅れており、この種の書籍は少なく、歴史的使用方法が記述されている例が多い。その様な状況の中、マスコミ等の番組で、ブームが作られ使用している例が多いのが現状である。惟、幸いなことに最近、米国の薬草に関する本の訳本³⁻⁵⁾も少し見られ、将来的には状況も変わ

表7 イチョウに関する日本と米国の記述の比較

<p>日本</p> <ul style="list-style-type: none"> ・形態：略 ・来歴：日本へは室町時代に渡来 ・薬用部位と採集：秋に落ちた実を水につけておいて果肉を洗い落とし、種子を乾燥 ・成分：デンプン、タンパク質、脂肪 ・薬効と用い方：鎮咳に、内種皮の中種仁を1回量5~10グラムを煮て食べると良い。
<p>米国</p> <ul style="list-style-type: none"> ・十分な科学的根拠のない歴史的または理論的な用途 ・安全性に関する要約 ・用法/毒性：傾口摂取(錠剤、カプセル剤、流エキス剤、お茶、機能性食品、種子)；毒性を示す可能性があり摂取してはならない。 ・副作用：皮膚、神経、眼、心血管、血液、消化管 ・使用上の注意：出血リスクがある場合、抗凝固薬を使用している場合には使用しないこと ・妊婦及び授乳期：十分なデータがないため使用を推奨できない。 ・薬物との相互作用：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、抗凝固薬、抗圧薬、抗精神薬、傾向血糖降下薬等多数記述 ・ハーブ、サプリメントとの相互作用：略 ・食品との相互作用：略 ・薬理作用：略、薬物動態 ・文献

ると考えられる。又、独立行政法人「国立健康・栄養研究所」からも情報（後述）が発せられていることは心強い。

5. ファイトケミカルス

最近ファイトケミカルスが身体によい、この植物はポリフェノールを含むから身体によい等の情報が飛びかっている。ファイトケミカルスは果物や野菜に含まれる栄養素以外の成分で非栄養素又は機能性成分と定義され、大きく分けて図3, 4に示す6つに分類される。これら成分に関する作用, 効果に関する研究は盛んに行われ、その有用性に関するエビデンスも蓄積されてる。確かに効果は有りそうだが、それら成分が含まれているだけでは意味が無く、動物実験, 人に対する効果が証明されて本物になる。まだ検証が必要である。しかし、このリストを見ると、私たちが身体によいと思いつている食品が殆どで、それらの効果が成分的に再度確認されたことかも知れない。これら食品は私たちの先祖が発見し、改良を重ね今日の生活に使われているもので、英国のFive a dayの考え方同様、日常生活で摂取する必要のあるものである。健康は食にありを証明する良い事例である。

6. おわりに

マスコミの情報に左右されワインの売れ高が前年の2倍になり、翌年には平常に戻る。ココア、にがり、寒天、納豆が売り場から一時なくなり、その後何も無かったように売られている現状は日本の国民にとって不幸である。日本に於いても、科学的エビデンスに基づく情報をもっと多く国民に知らせる必要がある。最近独立行政法人「国立健康・栄養研究所」から「健康食品」の安全性・有効性情報がネットで公表されている。この情報は米国の表示に似た科学的エビデンスに基づく表記がなされており、非常に役立つものである。徳島大学病院でも、本年7月から「補完代替医療・おくすり相談室」を開設し、栄養学科教員、薬学部教員並びに付属病院薬剤部薬剤師が、患者からのサプリメント、生薬、漢方、薬草、市販医薬品、妊婦と薬などに関する相談を実施している。

私達医療従事者は薬草などを含む健康食品にもっと関心を持ち国民に正しい知識を提供し、国民が健康で快適な生活を送る手助けをする必要があると強く思う今日こ

1) ポリフェノール(フラボノイドと非フラボノイド)		
フラボノイド	アントシアニン(赤紫色) イソフラボン類 フラボン類 フラボノール・カテキン フラボノール フラバノン	赤ワイン, ブドウ, ブルーベリー 大豆 セロリ・パセリ 緑茶・ウーロン茶・リンゴ リンゴ・玉ネギ 柑橘類
非フラボノイド	カフェ酸誘導体(クロロゲン酸) カフェ酸誘導体(ロズマリン酸) リグナン類 タンニン類 クルクミン	コーヒー・ゴボウ, さつまい シソ・レモンバーム ごま 茶・赤ワイン・しそ・よもぎ ウコン
2) 含硫化合物: 淡色野菜に多く含まれる		
イソチオシアネート類	スルフォラファン アリルイソチオシアネート	ブロッコリー・キャベツ わさび
システインスルホキサイド類	メチルシステインスルホキサイド	ニンニク・ねぎ

図3 ファイトケミカル

3) 脂質関連物質(カロチノイド): 植物や魚介類の色素成分		
カロチン類	ベータ・カロチン(橙色色素) リコピン ベータ・クリプトキサンチン	にんじん・かぼちゃ トマト・スイカ・柿 温州みかん
キサントフィル類	カプサンチン(赤い色素) アスタキサンチン(赤い色素) ルテイン(黄色い色素)	赤ピーマン・とうがらし 鮭・イクラ・エビやカニの甲羅 とうもろこし・ほうれん草
4) 糖質関連物質		
	フコダイン ベータ・グルカン ペクチン	海藻 きのこ リンゴ
5) アミノ酸関連物質		
	タウリン グルタチオン	イカ・たこ・魚介類 酵母・レバー
6) 香気成分		
	オイゲノール リモネン ジンゲロール	バナナ 柑橘類 ショウガ

図4

の頃である。

文 献

- 1) 蒲原聖可: 代替医療, 中公新書, 中央公論社, 東京, 2002
- 2) Fetrow, C. W., Juan, R. A.: Professional 7s Handbook of COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINES, Springhouse, Pennsylvania, 2001
- 3) James Duke, 星合和夫訳: グリーンファーマシー, CMP ジャパン, 東京, 2002
- 4) キャサリン・E. ウルブリヒト, イーサン・M. バッシュ編, 渡邊 昌訳: ハーブ&サプリメント, 産調出版, 東京, 2007
- 5) ジョゼフ E. ビゾルノ Jr, マイケル T. マレイ著, 帯津良一訳: 自然療法 II (天然素材の薬効薬理, 産調出版, 東京, 2004

Health food and natural products

Yoshihisa Takaishi

Department of Natural Medicines, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The use of complementary and alternative medicines has become a phenomenon too massive to ignore. Market sales of herbs in USA were estimated \$14 billion in 2000, and the rate of growth has increased dramatically in recent years. Why? We must know that which herbal medicines are helpful, which are harmful, which are ineffective, and which lack sufficient data of safety and efficacy. An understanding of herbal medicines and its components is the first step in the future. And we must give the scientific evidence to people.

Key words : natural products, health food, alternative medicine, integrative medicine, herbal medicines, phytochemicals

特集1：健康食品を医学・薬学から考える**薬理作用から見た健康食品**

玉置俊晃, 山口邦久, 石澤啓介

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座情報伝達薬理学分野

(平成19年10月5日受付)

(平成19年10月9日受理)

はじめに

人は毎日何かを食べて栄養を摂って生きている。日本で、人々が安定して3食を摂れる時代になったのは最近のことである。科学の発達と共に、食物の貯蔵・加工・保存・移動が可能になり、人々へ食物の安定供給が可能となった。食物が安定供給されるようになると、供給された食物の安全性が気になり始める。社会や経済が安定して人々の健康志向が拡がるに連れて、日々、口にする食物への関心が非常に大きくなっている。日常生活の多くの場面で、私たちは健康食品の有効性や有用性を宣伝した文章や放送に頻回に出会う。いわゆる健康食品は本当に有効であろうか？ 副作用の危険は無いのであろうか？ 健康食品の有効性・安全性はきちんと調べられているのだろうか？ 薬理的視点から健康食品の問題点の一部について述べたい。

食品と薬の差

古来より、食品や嗜好品として使用されていた草木や鉱物などが薬品として使用されてきた。また薬草として長年使用されてきた植物から現在使用されている医薬品の多くが単離されて使用されている。このような歴史的背景から考えても、健康食品を含む一般食品と医薬品を完全に分けることは不可能に近い。さらに、厚生労働省が保健機能食品制度¹⁾を始めたが、特定保健用食品に含まれる機能因子には明らかな薬理作用を示すものがある。薬理作用を示す食品に関しては、医薬品と同様に副作用を引き起こす可能性を秘めているために、その有効性と安全性の検定を行うことが不可欠である。医薬品の開発には、非臨床試験を経てヒトに対する有効性と安全性を科学的に証明するために臨床試験が行われ、発売までに

10~15年の歳月と100~150億円の開発費が投入されている²⁾。ところが、医薬品とは大きく異なり、いわゆる健康食品には有効性や安全性や摂取量については、医薬品の場合に行われる厳密なチェックは要求されていないし、特定保健食品に含まれる機能因子のための臨床試験方法は未だ確立されていない。

近代薬理学は、ゼルトウルナーが1807年に阿片からモルヒネを単離した事に始まると考えられている。すなわち、薬は物質として均一であり、その作用に再現性があることが求められる。一方、食品はその食品が取れた時と場所により含まれる成分は必ずしも均一でなく、食品が持っている薬理作用の再現性や副作用にも問題が残る。また、薬理作用を持つ特定の食品機能性因子を食品に添加することは、食品に薬物を添加することと大きな違いはないと考えられるが、この問題点についての議論は尽くされていない。本稿では、高血圧や各種循環器疾患に有効性が示されている Angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬と同様な ACE 阻害作用を持つと報告されている食品機能性因子を含む特定保健用食品を例にとり、その問題点について報告する。

ACE 阻害作用を持つ食品機能性因子とその問題点

発酵乳中には、ACE 阻害作用を持つ2種類のトリペプチド (バリン・プロリン・プロリン：VPP とイソロイシン・プロリン・プロリン：IPP) が含まれており降圧作用を持つことが報告されている。このため、血圧が高めの方に適した特定健康用食品として販売されている。また、いわしのサーデンペプチド (バリルチロシン：VY) も ACE 阻害作用を持つために、血圧が高めの方に適した特定健康用食品としてサーデンペプチドを配合したドリンク剤や分包剤として販売されている。このよ

うな健康食品を、特定保健用食品として許可するに当たっては、厚生労働省での特別用途食品評価検討会でもACE阻害薬の持つ副作用に関する懸念が議論されたようである³⁾。すなわち、ACE阻害薬の開発段階で妊娠した動物に対する流産が高度に起こることが報告されており、ACE阻害薬の投与は妊婦には禁忌となっている。ACE阻害作用を持つペプチドを含有する特定保健用食品を取った妊婦に流産が高頻度にかかる可能性は否定できない。

さらに、サーデンペプチドとACE阻害薬のカプトプリルの食品・薬品相互作用が起こる可能性を示唆した論文も発表されている⁴⁾。Matsuiらは、spontaneously hypertensive ratsを用いた実験で、サーデンペプチドとカプトプリルを同時服薬すると、それぞれ単独で服薬した時と比べて降圧作用が減弱することを報告している。この機序として、サーデンペプチドとカプトプリルが構造的に類似しているために、同じトランスポーターにより腸管からの吸収時点で拮抗阻害が起こる可能性を示している。軽症・中等症高血圧患者の治療の第一歩として生活習慣の改善が重要視されている⁵⁾。食事の改善も薦められており、ACE阻害薬で治療を受けている患者が、血圧が高めの方に適した特定保健用食品を同時に摂取する可能性は高い。臨床試験にて、ヒトでもこのような食品・薬品相互作用が起こるか否かについて、さらなる検討が必要である。

おわりに

昨年、「大豆イソフラボン」を添加した食品の販売に対して、内閣府食品安全委員会は日常の食事以外に特定保健用食品として摂取する場合のイソフラボンの上限を

1日当たり30mgとすることを決めた⁶⁾。イソフラボンは女性ホルモンと類似した構造を持ち過剰摂取が発ガンの危険性を高める可能性があるためである。特定保健用食品は、医薬品と異なり用法・用量は厳密に決められていないために、健康保持・増進等の効果を期待して、長期的習慣的に摂取することが推定される。このような状況を考えると、食品中から単離された機能性因子が明らかな薬理作用を持つ物質については、食品というよりは医薬品としての対応が必要と考える。治療目的で使用される医薬品には、許容される副作用は存在するが、食品には許容される副作用はあり得ないことを認識して、健康食品の使用法を考えるべきであろう。

【参考文献】

- 1) 厚生労働省 HP 「健康食品」のホームページ
- 2) 「医薬品開発と臨床試験」p46-103 臨床薬理学 第2版 臨床薬理学会編, 医学書院, 東京, 2003
- 3) 厚生労働省特別用途食品評価検討会第2部会議事概要 平成11年8月13日(月)より
- 4) Matsui, T., Zhu, X. L., Watanabe, K., Tanaka, K., *et al.*: Combined administration of captopril with an anti-hypertensive Val-Tyr di-peptide to spontaneously hypertensive rats attenuates the blood pressure lowering effect. *Life Sciences*, 79: 2492-2498, 2006
- 5) 「高血圧治療ガイドライン2004」日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集 ライフサイエンス出版, 東京, 2004
- 6) 「大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方」2006年5月 内閣府食品安全委員会

Safety evaluation of so-called health foods from the pharmacological point of view

Toshiaki Tamaki, Kunihisa Yamaguchi, and Keisuke Ishizawa

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

SUMMARY

The several biologically active substances in foods were isolated as chemical compounds and each isolated chemical compound has been used as a drug in clinic. It is very difficult to make a sharp distinction between drug and a chemical compound in functional food. At present, many functional food products with health claims are available in the local market. Since there is no distinct regulatory framework for functional foods, they are regulated as foods.

However, some of these may have potentially disastrous side-effects and evaluation system of so-called health food is not established. We proposed that an isolated chemical compound in functional food, which has a pharmacological active effects, must handle as a drug and should be evaluated carefully in terms of its effectiveness and toxicity.

Key words : functional food, safety evaluation, disastrous side-effects

特集1：健康食品を医学・薬学から考える**栄養学・栄養指導と健康食品**

武田 英二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療栄養科学講座臨床栄養学分野

(平成19年8月31日受付)

(平成19年9月5日受理)

1. 栄養学および栄養指導の基盤

肥満やインスリン抵抗性を有するメタボリックシンドロームが増加しており、予防および治療のための食事が注目されている。米国では脂質摂取が減少し、糖質摂取が増加していることが肥満と関係している。しかし、日本ではエネルギー摂取量は変化ないが脂質摂取割合が増加していることが誘因とされている。

生活習慣病の予防や治療には、適正なエネルギー摂取が何よりも重要である。必要エネルギー量の算出方法は、標準体重×身体活動量（軽労作では25~30kcal/kg、普通の労作では30~35kcal/kg、重い労作では35kcal/kg以上）で、男性では1400~1800kcal、女性では1200~1600kcalの範囲にある。BMI（体重(kg)÷身長(m)²）が25以上の肥満者に対しては、1日につき300~500kcalのエネルギー摂取制限が必要である。BMIが35以上の患者に対しては、500~1,000kcalのエネルギー摂取制限も提案されている。総エネルギー量に示す主要栄養素エネルギーバランスとして日本では、炭水化物は50-70%、脂質は20-25%、タンパク質は10-15%、米国では炭水化物は50-60%、脂質は25-30%、タンパク質は15%が健康を保持するために最適とされている。

近年、ヒト試験で機能を評価した科学的エビデンスを有する食品が開発されている。これらは生活習慣病の予防や治療に活用できる可能性が高いことから、その科学的根拠について概説する。

2. 脂質代謝改善および抗肥満効果を有する食用オイル**1) エコナ（花王株式会社）**

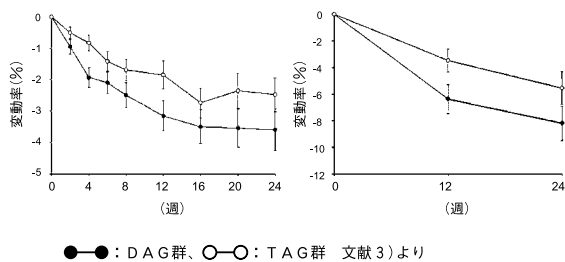
エコナは、主成分がジアシルグリセロール（DAG）であり、食後の血中中性脂肪上昇抑制、体脂肪蓄積抑制

および血清コレステロール値を総合的に改善する特性を有する。食後の血中中性脂肪上昇抑制効果については、10名の健常男子を対象として検討された。ほぼ同じ脂肪酸組成のDAGまたはトリアシルグリセロール（TAG）を体重60kgあたり10g、20g、44g摂取した場合の血中中性脂肪値の変化を経時的に比較すると、DAGを摂取した場合、食後の血中中性脂肪値がTAG摂取時の約50%を示した¹⁾。動物実験で、TAG摂取に比べてDAG摂取後には体内での脂質の燃焼が促進され肝臓の脂肪酸β酸化酵素の遺伝子発現が増加し、活性が上昇すること、肝臓の脂肪酸合成に関与する酵素の活性が抑制された。

27~49歳の男性肥満者38名を被験対象とし、1日当たりの総摂取脂質量は50g、総摂取脂質量のうちの10gがDAG油またはTAG油として4ヵ月間摂取した。食事制限によって、両群とも体重・体脂肪量に減少が見られたが、8週目から、DAG摂取群の体重およびBMIがTAG摂取群に比べ、有意に減少した。またCT画像から算出した内臓脂肪量も4週目からDAG摂取群で統計的に有意な低下した²⁾。

米国人肥満患者（BMI30以上）の127名を対象に、DAGまたはTAGを6ヵ月間摂取した時の体脂肪動態を比較検討した。試験時の食事は適正摂取量から500-800kcalを減じた低カロリーとし、その結果、DAG摂取群はTAG摂取群と比較して、体重および体脂肪量は有意に減少した³⁾（図1）。

高中性脂肪血症を有する糖尿病患者に3ヵ月間投与した試験では、血中中性脂肪およびHbA1c濃度は低下した⁴⁾。血栓形成に関わる因子として注目されているPAI-1（Plasminogen Activator Inhibitor Type-1：プラスミノゲン活性化抑制因子）は、開始3ヵ月目と比較して6ヵ月目および9ヵ月目において、有意に低下した。



●●: DAG群、○○: TAG群 文献3)より
図1 DAGの体脂肪低減効果

2) ヘルシーリセット(日清オイリオグループ株式会社)

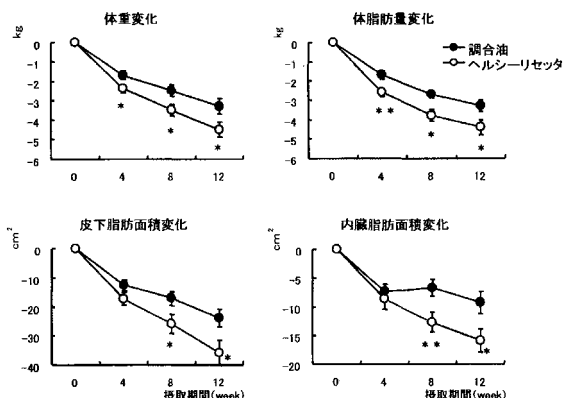
ヘルシーリセットは、長鎖脂肪酸(LCT)の一部を酵素的作用により中鎖脂肪酸(MCT)に置き換える技術を用いて、1分子中にMCTとLCTを含有する中・長鎖トリアシルグリセロール(MLCT)が使用されている。MCTの栄養特性とともに、加熱調理も可能である。またMCTにはリノール酸などの必須脂肪酸が含まれていないため欠乏することがあるが、MLCTではこの心配はない。

MCTは炭素数が8~10個の飽和脂肪酸でLCTと比較して、以下の特徴が知られている。(1)消化管内での分解が極めて早く、速やかに吸収される。(2)腸管膜内でトリグリセリドへ再合成されることなく脂肪酸の形態で門脈から肝臓に移行される。(3)ミトコンドリア内外膜通過時にカルニチン輸送系に依存しない。(4)吸収、酸化が早くエネルギーとして利用されやすい。(5)食後の熱産生を増大する。

82名の健常者を用いて毎日の摂取エネルギーを2,200 Kcalとして、糖質、タンパク質および脂質のバランスを考慮した食事とともに、1.6gのMCTを含むヘルシーリセット14gを12週間摂取させた。コントロールとして菜種油と大豆油を7:3の割合で混合したLCTを用いた。その結果、摂取後12週間後の体重、体脂肪量、内臓脂肪面積、ウエスト周囲がコントロールに比べて有意に低下した⁵⁾(図2)。

3) 植物ステロール/スタノール

植物ステロールおよびスタノールは、コレステロールの胆汁酸によるミセル化を競合阻害することにより、コレステロールの吸収を阻害し、コレステロールを体外へ排泄すると考えられている。また胆汁由来のコレステロールに対しても作用する。植物ステロールにより小腸でのコレステロール吸収が阻害されると、カイロミクロ



FFI JOURNAL, Vol.210, No.2, 2005および文献3)より

図2 ヘルシーリセットと調合油の肥満に対する効果の比較

ンとしてリンパへ放出されるコレステロール量が減少し、肝臓に流入するコレステロール量も低下する。したがってVLDLに取り込まれるコレステロール量が減り、結果的にLDLコレステロールの減少へとつながる。しかし肝臓では流入したコレステロール量の減少に伴い、コレステロールの生合成が増加する。そのため植物ステロールによる血漿コレステロール濃度低下作用は弱められる。しかし体内で生合成されたコレステロールが胆汁となり腸肝循環により再び吸収されるとき、植物ステロールはこの吸収を阻害する。したがって腸管におけるコレステロールの吸収阻害は血中コレステロール濃度に大きな効果を示すことになる⁶⁾。

血清総コレステロール濃度が180mg/dL以上の日本人成人男性を対象に、植物ステロール含有マヨネーズを15g与えることで、血清脂質濃度に及ぼす影響が検討された。その結果、血清コレステロール濃度が200mg/dL以上かつLDL-コレステロール(LDL-C)濃度が120mg/dL以上の被験者において、植物ステロール含有マヨネーズ摂取により、摂取前及び植物ステロール非含有マヨネーズに比べ、血清コレステロール濃度では4, 8及び12週目、血清LDL-C及びアポリポタンパク質B濃度では8及び12週目で有意に低下した⁷⁾。

3, 食後高血糖を抑制する流動食

1) グリセミックインデックス (GI)

GIとは、食品摂取後の血糖値の上がりやすさを表した指標であり、GI値が低いものほど、食後血糖の上昇が穏やかな食品である。低GI食品では、インスリンの

過剰分泌が生じないので、膵臓に負担がかからない。

2) 低 GI 流動食

近年、空腹時血糖が正常でも、食後高血糖が高値であれば死亡率は増加するという結果が報告された。糖尿病がそれほど進行していない場合でも、食後の高血糖は動脈硬化合併症を合併していると考えられる。したがって、食後高血糖を改善する方法としては、①消化吸収の速度を遅くすること、②インスリン抵抗性を改善すること、③活性酸素の発生を少なくすることである。食後高血糖抑制を提示しているインスロー（明治乳業株式会社）、グルセルナ（アボットジャパン株式会社）、タピオン（テルモ株式会社）の成分や機能は少しずつ異っている。

インスローはパラチノースが使用されている。スクロースの異性体で、小腸の微絨毛膜に存在するスクラーゼ・イソマルターゼ複合体の酵素反応によりゆっくり分解・吸収される。つまり、消化吸収が遅く、その消化速度はショ糖の1/5とされている。このことから、パラチノース摂取後の血糖値、インスリン濃度の上昇が緩やかである。また、長時間にわたって遊離脂肪酸濃度を低く抑えることができる⁸⁾。グルセルナの糖質はキシリトールが使用されている。糖アルコールの一種で、難消化性炭水化物であり、消化されにくく、また消化物の腸での通過速度が速く、腸末端からの吸収遅延から消化吸収される糖類由来の血糖上昇を低下させる。また、糖アルコールは満腹感が得られ摂食量が低下すると考えられている。タピオンは多糖類のタピオカデキストリンが使用されている。タピオカデキストリンの情報が少ない。デキストリンはブドウ糖が結合したもので、加熱酵素処理後、難消化性物質を分離・精製したもので、これは水溶性食物繊維に含まれる。

3) 低 GI 食の PFC 比について

インスロー、タピオン、グルセルナの PFC 比は著明に異なっている（表）。現在、糖尿病の場合に、最もよいとされている PFC 比はたんぱく質15~20%、脂質20~25%、糖質55%~60%、である。どの製品も基準より糖質の比率が低く、脂質の比率が高く、それはグルセルナにおいて特徴的である。

低脂質エネルギー制限食より低炭水化物食では3~6カ月は強い体重減少効果を示すが、12カ月以上では低炭水化物食の有効性は認められていない⁹⁻¹¹⁾。さらに、低炭水化物食では食事に対する愛着は低く、途中で試験から

表 インスロー、グルセルナ、タピオンの比較

	インスロー	グルセルナ	タピオン
エネルギー	1 kcal/ 1 ml 250ml	1 kcal/ 1 ml 250ml	1 kcal/ 1 ml 200ml
炭水化物	31.0g	20g	25.6g
タンパク質	12.5g	10.4g	8g
脂質	8.3g	3.5g	9g
食物繊維	3.8g	3.5g	3.6g
PFC 比	20 : 30 : 50	16 : 50 : 31	16 : 40 : 44
成分	パラチノース キシリトール オレイン酸 α-リノレン酸	果糖 マルトデキストリン オレイン酸	オリゴ糖, タピオカデキストリン オレイン酸

棄権する割合も高い。高脂肪食および低炭水化物食は短期の血糖管理は可能であるが、長期摂取の効果については今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Taguchi, H., Watanabe, H., Onizawa, K., Nagao, T., *et al.*: Double-blind controlled study on the effects of dietary diacylglycerol on postprandial serum and chylomicron triacylglycerol responses in healthy humans. *J. Am. Coll. Nutr.*, 19 : 789-796, 2000
- 2) Nagao, T., Watanabe, H., Goto, N., Onizawa, K., *et al.*: Dietary diacylglycerol suppresses accumulation of body fat compared to triacylglycerol in men in a double-blind controlled trial. *J. Nutr.*, 130 : 792-797, 2000
- 3) Maki, K. C., Davidson, M. H., Tsushima, R., Matsuo, N., *et al.* : Consumption of diacylglycerol oil as part of a reduced-energy diet enhances loss of body weight and fat in comparison with consumption of a triacylglycerol control oil. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76 : 1230-1236, 2002
- 4) Yamamoto, K., Asakawa, H., Tokunaga, K., Watanabe, H., *et al.* : Long-term ingestion of dietary diacylglycerol lowers serum triacylglycerol in type II diabetic patients with hypertriglyceridemia. *J. Nutr.*, 131 : 3204-3207, 2001
- 5) Kasai, M., Nosaka, N., Maki, H., Negishi, S., *et al.* : Effect of dietary medium-and long-chain triacylglycer-

- ols (MLCT) on accumulation of body fat in healthy humans. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **12** : 151-160, 2003
- 6) Sugano, M., Morioka, H., Ikeda, I. : A comparison of hypocholesterolemic activity of beta-sitosterol and beta-sitostanol in rats. *J Nutr.*, **107** : 2011-2019, 1977
- 7) 松岡亮輔, 圓島蘭子, 黒川晶範, 増田泰伸 他 : 植物ステロール含有マヨネーズの境界域及び軽度高コレステロール血症者の血清コレステロール濃度低下作用, *日本病態栄養学会誌*, **8** : 139-148, 2005
- 8) Arai, H., Mizuno, A., Sakuma, M., Fukaya, M., *et al.* : Effects of a palatinose-based liquid diet (Inslow) on glycemic control and the second-meal effect in healthy men. *Metabolism*, **56** : 115-121, 2007
- 9) Samaha, F. F., Iqbal, N., Seshadri, P., Chicano, K. L., *et al.* : A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N. Engl. J. Med.*, **348** : 2074-2081, 2003
- 10) Brehm, B. J., Seeley, R. J., Daniels, S. R., D'Alessio, D. A.: A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88** : 1617-1623, 2003
- 11) Foster, G. D., Wyatt, H. R., Hill, J. O., McGuckin, B. G., *et al.* : A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N. Engl. J. Med.*, **348** : 2082-2090, 2003

Nutritional consultation and functional food

Eiji Takeda

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

SUMMARY

The need for medical treatment is expected to increase in aged society, but in many cases it may not improve the quality of life. Therefore, the goal of nutritional consultation is to improve or maintain quality of life before medical treatment is required. It is proposed that foods have three functions. The primary function is a nutritional function, which is essential to human survival. The secondary function is a sensory function involving both flavor and texture to satisfy sensory needs. The tertiary function is physiological functions such as regulation of biorhythms, control of aging, the immune system, and body defense. The project defined a functional food as a food having some tertiary function. Functional food is aimed at maintaining quality of life, and preventing as well as treating a growing number of life style related diseases.

Key words : nutritional consultation, functional food, life style related disease

特集 2 小児医療の新しい流れ

【巻頭言】

香 美 祥 二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野)

松 岡 優 (徳島県医師会生涯教育委員会)

現在、わが国は少子化が急激に進行すると共に、核家族化、都会化(24時間昼型社会)、女性の社会進出などの状況のもと社会・地域・家庭での育児機能の低下の問題に直面している。このような時代だからこそ国民は一層、子どもが無事に生まれ健康で健やかに育つことを願い、病気の子どものための新生児医療や小児医療の充実・進歩に厚い期待を寄せている。幸いなことに、この十年間の間に小児医療は急速な進歩を遂げ、従来は治療困難とされていた多くの難病も治療法、管理法の進歩により慢性疾患として普通の子どもと遜色なく家庭・学校生活をおくることも可能となっている。体重が1Kgにも満たない未熟児さえも後遺症なく成育することが実現している。さらに、遺伝子診断法や医療機器の進歩によ

り子どもに負担をかけずに正確に病気の診断を行ったり、疾患予防の観点から病気の発症を未然に防ぐ予防医学も発展しつつある。そこで本特集では、各々が徳島大学病院や市中病院で新生児・小児医療の各分野(小児保健、新生児医療、小児神経疾患、循環器疾患、腎臓疾患、血液腫瘍疾患、生活習慣病)で活躍し、わが国の小児医療の発展を牽引しておられる先生方に、最新の子どもに関わる医療の現状、新しい小児医療の流れを報告していただく。

本特集が読者にとって、現在、確実に発展し変貌つつある小児医療の姿と今後の在り方を理解する上で役立つことを期待したい。

特集2：小児医療の新しい流れ

子供の周りは危険が一杯

松岡 優, 森 一博, 山上 貴司, 高松 昌徳, 大西 達也

徳島市民病院小児科

(平成19年9月21日受付)

(平成19年10月1日受理)

1. 子供の死因と事故

子供の死亡で一番多い時期は0歳児（出生1000に対して約2.8人）である（図1）。そして最も多い死因は染色体異常や先天性心疾患などの生まれながらの病気（出生10万人対約110人）である。次いで多いのは未熟児や重症仮死のような周産期の疾病（出生10万人対約40名）である（表1）。

死亡率は1歳を過ぎると14歳まで徐々に低下し（出生1000に対して約0.1人）、15歳からは増加に転じる。

1歳児以降の死因の第1位は不慮の事故である。次に多いのが先天性疾患や悪性新生物である。染色体異常や先天性疾患は予防できないので除外して述べる。そして、

防ぎえる病態、1) 新生児死亡、2) 不慮の事故による死亡事故、3) 体の疾病、4) 心の疾病、5) 社会性障害などについて述べる。

2. 新生児死亡を減らすには

周産期医療の進歩によって、新生児死亡は年々減少している。一方、低出生体重児の出生頻度は近年ますます増加している（図2）。新生児死亡を減らすためには周産期医療の進歩だけでなく、早期産、低出生体重児を減らす予防対策も重要である。なぜなら、低出生体重児ほど死亡率が高いからである（図3）。出生時体重は母体を取り巻く環境に影響を受ける。とりわけ、母体の喫煙

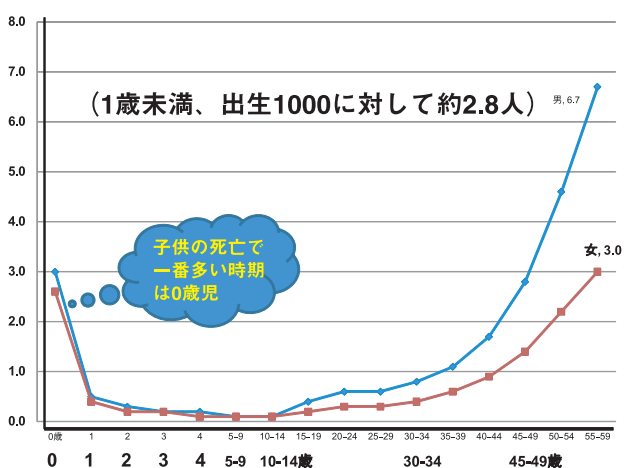


図1 年齢別死亡率

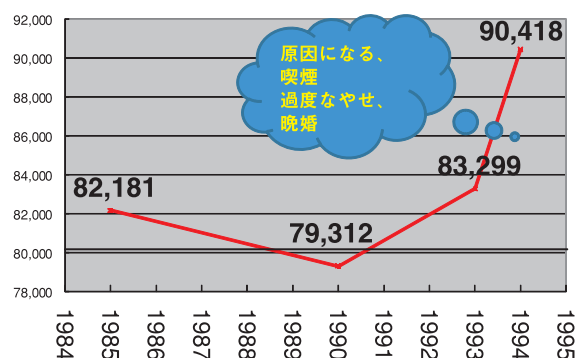


図2 低出生体重児（2500g未満）の出生数
出生数は減少傾向にあるが低出生体重児は増加（低出生体重児の頻度：1980年代は7.5%、2001年は約8.8%）

表1 0歳児の死因（平成16年度）

	第1位		第2位		第3位	
0歳	先天奇形・変形及び染色体異常	1185人 (38%)	周産期に特異的な呼吸障害等	421人 (14%)	乳幼児突然死症候群	214人 (7%)

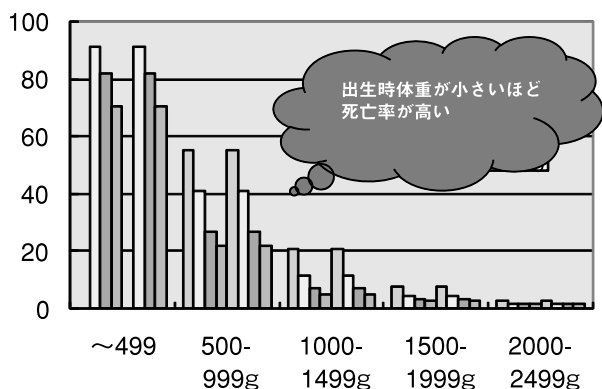


図3 出生時体重別死亡率 (各棒は1980年, 1985年, 1990年, 1995年を示す)

あるタバコ, 除光剤, 靴墨, クリーナー, マグネットなどを手の届かない処におく。(d)自転車などに乗せる時は幼児ヘルメットを着用させる。

幼児期はさらに行動範囲が広がるので, 広域にチェック:(a)足がかかる, 高さを意識して, 足台になる物は置かない。整理整頓と柵などの配置。(b)風呂場への一人入室禁, (c)一人にしないなどが大切である。すなわち, 子どもの身のまわりの危険をチェックする親心, 大人の気づかひが大切である。気づかひは行動の源泉であり, 危険予防の予知能力を高める。危険な環境をチェックし安全な環境を作る。そして事故を完全に防ぐことはできないので, 火傷や誤飲が起こった時の応急処置も知っておこう。

危険を予測し, 身の回りの環境をチェックし, 危険防止に努めよう(図4)。

や過度のダイエットはエビデンスが出ている。

3, 不慮の事故の年齢的特徴(表2)

運動機能発達と事故の種類が関係する。

(1)乳児期早期は吐乳や上気道感染時の鼻閉などによる窒息。ベッドの柵とマットレスの間に入ったり, ゴミ箱の中に落ちたりする。(2)動きが活発になってきた乳児期後期はベッドからの転落。隙間に挟まる。何でも触る(火傷), 口にする(誤飲)。またテーブルクロス等を引っ張って, 机の上に置いた熱い物をこぼすことなどが多い。(3)歩けるようになった幼児は飛び出し事故, 車内でのふざけての事故, 自転車や三輪車で事故そして交通事故が多い。浴槽転落, 階段転落, バルコニーからの転落, お湯やストーブでの火傷, ドアや引き出しでの指挟めなどが起きている。また豆類による窒息も多くみられる。

防御法や予防法も年齢によって異なる。乳児期は(a)身の回りの危険をチェック:ベッド, ゴミ箱, 風呂, 同乗中の車内, ドア, ビニール袋, ひもなどがいかに危険物に変身するかを知り, 周りに置かない。(b)窒息の原因になる豆類や一口ゼリーなどを与えない。(c)毒物で



図4 身の回りの危険

4, 防げる疾患とその対策

防げる疾患は(1)感染症, (2)アレルギー, (3)栄養障害などです。防御策, 軽症化策としては(a)予防接種

表2 不慮の事故の原因

	第一位		第2位		第3位		第4位
	死因	死亡数(割合)	死因	死亡数(割合)	死因	死亡数(割合)	死因
0歳	窒息	106 (71%)	溺水	17 (11%)	交通事故	12 (8%)	転倒・転落
1~4歳	交通事故	108 (39%)	溺水	59 (21%)	窒息	49 (18%)	火災
5~14歳	交通事故	183 (51%)	溺水	79 (22%)	火災	35 (10%)	窒息

の普及, (b)治療ガイドラインの周知（感染症や喘息ガイドラインなど）, (d)治療から予防への治療戦略（食物アレルギーやアトピー性皮膚炎など）, (e)栄養バランスおよびカロリーの摂取過多・過小（肥満とやせ）の注意などがある。アレルギーや生活習慣病の予防などは他紙にゆずり、予防接種のことを述べる。

(1)感染症に対する予防対策の中心は予防接種である。徳島県における予防接種率は全国と比べてそう変わらない。本年は麻疹のMR2度接種の初年度だったので、MRワクチンの品不足があった。充足される平成20年からは50%を超えると予想される。一方、水痘（約10%）、インフルエンザ（約50%）、流行性耳下腺炎（約50%）の予防接種率は低迷している。表3にアメリカの予防接種を記載するが、非常に積極的に予防接種が行われている。ヨーロッパも同様である。大きな違いは(1)ロタウイルスのワクチンを乳児期早期に3回接種、(2)子宮頸部がんの7割の原因とされる人パピローマウイルスのワクチンを11歳で接種、(3)ポリオは経口の生ワクでなく不活化ワクチンの4回接種、(4)B型肝炎ワクチンを母体からの垂直感染予防目的に使うだけでなく、広く希望者全員に乳児期に接種、(5)A型肝炎も1歳から6ヵ月以上あけて2回接種、(6)MRワクチンでなく、MMRとして2回接種、(7)水痘も2回接種、(8)インフルエンザ菌、肺炎双球菌、髄膜炎菌の予防接種も行う。(9)BCG接種はしない。DTP；日本の3種混合、DTaP：無細胞性百日咳の3種混合、MMR：はしか、おたふく、風疹の3種混合、

日本は潔癖で慎重なためか、文明国の諸外国に比べてワクチン行政は非常に高価で遅れている。

5、心の疾病や社会性の障害の対策

防ぎえる心の疾病や社会性の障害には(1)食欲不振症などの摂食障害、(2)不眠症などの睡眠障害、(3)不登校、(4)軽度発達障害などがある。予防策・軽症化策としては(1)コミュニケーションの育成、(2)食育（早寝・早起き・朝ごはんのキャンペーン）、(3)運動療法（一人遊びから集団遊びへ）、(4)行動療法(嫌子と好子の使い分け)、(5)動画の適正使用などが勧められる。ここではゲーム機器による弊害を指摘する。

小、中、高の帰宅後のパソコンやゲームやテレビを見る時間を調査すると、平均が3-4時間と相当長い（表4）。それだけ、人とコミュニケーションする時間、本を読み考えたり感じたりする時間そして体を動かしたりスポーツをする時間が減り、受動的な享楽に時間を費やしている。分かりやすい眼からみると、目線が画面を見

表4 帰宅後、パソコンやテレビ、ゲームをした平均時間

平均	小学3, 4年生	小学5, 6年生	中学生
男子	3時間20分	3時間32分	4時間13分
女子	3時間02分	3時間25分	4時間08分

表3 米国の予防接種

	2月	4月	6月	12月	15月	18月	19-23月	2-3歳	4-6歳	7-10歳	11-12歳
ロタウイルス	①	②	③								
DPT DTaP/Tdap	① DTaP	② DTaP	③ DTaP		④ DTaP				⑤ DTaP		Tdap
不活化ポリオ	①	②	③						④		
B型肝炎		①	③	③							
A型肝炎				①		②					
Hib	①	②	③	④							
肺炎球菌	①	②	③	④							
MMR				①					②		
水痘				①					②		
インフルエンザ				① (毎年1回)							
人パピローマv											3回
髄膜炎菌											MCV4

黄色の色は推奨期間

続けると瞬きは約1/4に減り、目の疲れや乾燥を生じさせる。パソコンのキーパンチャーなどの職業病をテストストレス症候群と言うが、視力の低下、眼精疲労、肩こり、イライラ、疲労感を生む(図5)。大人よりも3歳から6歳までの脳細胞がシナプス化する時期は多大な影響を受けると想像される。近年、前頭前野の発達障害と結びつけたゲーム脳という言葉さえもできている。少なくとも、長時間のゲームは発達途上の脳細胞には問題であり、大人の喫煙のように小学生になると止められない習慣性を認める。10年以上前になるが、ピカチュウ事件があった。自然界にはない色の変化やスピードに対してひきつける子どもが出現した事件である。とりわけ、コミュニケーションに問題がある軽度発達障害児や自閉症ではテレビやビデオづけにしていると、障害が強くなる。もちろん、疾患の原因がゲームやテレビの視聴時間ではなく、画面づけによる時間の消費が体験を少なくしていることにある。逆に好子として体を動かした活動を多く求められる。

最悪の生活は1)寝る時間が遅い。2)その結果、朝が

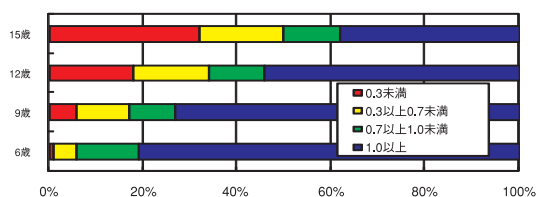


図5 年齢別裸眼視力

起きづらい。無理やり起きても十分なレム睡眠が取れてなく、朝、ボーとして、爽快感がない。朝の起きる時間が遅いので、食欲も時間的余裕もなく、結果的に3)朝食抜き。4)授業中睡眠。5)放課後スナック菓子やジュースの買食。6)放課後クラブ活動もせずぶらぶらして帰宅。7)夜ペットボトル付き一人での夕食。メールや携帯しながら食事。8)ゲームやテレビで夜ふかしである。

文 献

- 1) 京(みやこ)あんしんこども館発行：子供の事故防止実践マニュアル
<http://www.anshinkodomokan.jp>
- 2) 国立保健医療科学院：母子保健事業のための事故防止指導マニュアル 子供事故防止支援サイト
<http://www.niph.go.jp/soshiki/shogai/jikoboshi/concerned/index.html>
- 3) 社団法人日本家族計画協会：子供の事故予防データベース
<http://www.jfpa.or.jp/14-jiko/index.html>
- 4) 第46回日本小児神経学会総会公開シンポジウム(2004/7/17)
- 5) 松岡 優, 村田光範, 加賀屋淳子, 平山宗宏 他：疾病の予防と対応, 望ましい生活習慣づくり, 日本学校保健会, 東京, pp. 104-134, 1999

A lot of hazards around the children

Suguru Matsuoka, Kazuhiro Mori, Takashi Yamagami, Masanori Takamatsu, and Tatsuya Ohnishi

Department of Pediatrics, Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Children die in most under the age of 12 months (2.8 per 1,000 person), specially in the age of 1 month. The most causes of death are anomaly of chromosome and congenital diseases. The born of immature baby is increasing in these years, and that relate with mother's smoking, excessive diet and late marriage.

The first cause of children's death between the age of 1 years and 14 years is accidents including suffocation, drowning, burn, traffic accident and etc. Second cause is congenital anomaly and malignant neoplasm a. The most of suffocation, drowning, burn and traffic accident are preventable by paying attention and doing first aids. The importance of prevention of child injury and death is to recognize many hazards around the children and take away those from the children.

Vaccines are most effective to protect the child from common infection, However, vaccine schedule in Japan is late, comparing with the developing countries in North America and Europe. They start prevention of Rota V, MMR, human-papilloma V, chicken pox, HBV, HAV, Hib, pneumococcus and meningococcus.

Adults also should take care the hidden dangers like visual picture and animation.

Because excessive use is harmful to not only eye but also mental health and lose physical exercise.

Key words : hazards around children, accident, vaccine, hidden dangers, animation

特集2：小児医療の新しい流れ

新生児医療の進歩

—後遺症なき生存をめざして—

西 條 隆 彦

徳島大学病院周産母子センター NICU

(平成19年10月9日受付)

(平成19年10月12日受理)

はじめに

わが国の新生児医療は着実な進歩をとげ、新生児死亡率が1.6/1,000、体重1,000g未満で生まれた赤ちゃん(超低出生体重児)の生存率が80%に至り、世界のトップクラスに立った。しかし残念ながら、超低出生体重児において後遺症は少なからず発生している(表1)¹⁾。現在、われわれ新生児科医が目標としているのは単なる生存ではなく後遺症なき生存である。ここでは「後遺症なき生存」率の上昇に大きく貢献した革新的な進歩、さらなる上昇のために現在行われているいくつかの新しい取り組み、そして将来期待される治療法について紹介する。

表1 超低出生体重児の障害発生率(2000年)

発達障害	19.6%
脳性麻痺	16.3%
視力障害	9.0%
聴力障害	2.4%
てんかん	3.7%

人工肺サーファクタント

サーファクタントは肺胞の内面を覆う物質で、呼吸時に肺胞が虚脱するのを防いでいる。早産児ではサーファクタントの産生が不十分な状態で生まれることが多く、肺胞が十分広がらずに呼吸障害をきたす呼吸窮迫症候群(RDS)を発症しやすい。20年ほど前までは超低出生体重児の救命率は約50%で、死亡原因の多くはRDSであっ

た。1980年 Fujiwara らが開発した人工肺サーファクタントが重症RDSに著しい効果を示し²⁾、RDSの原因が解明されるとともに治療法が確立された。日本ではウシ肺由来の製剤が1987年に実用化され、超低出生体重児の救命率が飛躍的に向上した。その効果を図1に示す。新生児医療における最大の進歩と言っても過言ではない。

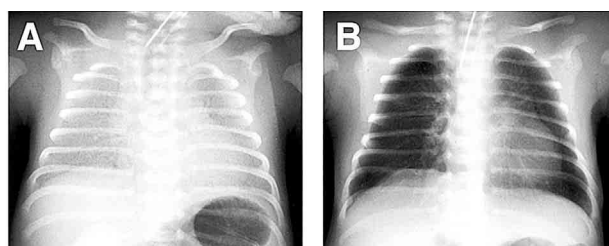


図1 RDS

A：治療前。B：人工肺サーファクタント投与後。

高頻度人工換気(HFO)

HFOは生理的な換気回数をはるかに超えた回数で行う人工換気療法の一種で、換気回数が10Hz以上で一回換気量が死腔より小さいものをさす。主に胸郭の運動がなくても肺胞に酸素が取り込まれる apneic oxygenation という現象と、もともと酸素の20倍の拡散能力をもつ二酸化炭素の拡散を振動でさらに高めることにより、肺内の空気をほとんど入れ替えることなくガス交換を可能としている。従来の人工呼吸器では対応できない肺低形成における重症の呼吸障害などに有効性を発揮する。加えて一回換気量がきわめて小さいので、肺に対する圧損傷

が少なく慢性肺疾患の予防や慢性肺疾患患児の呼吸管理にも用いられる。

一酸化窒素吸入療法

新生児遷延性肺高血圧（PPHN）は生直後に肺血管が十分広がらず、重度のチアノーゼ、アシドーシスと心不全をきたす疾患で（図2）、横隔膜ヘルニアや胎便吸引症候群において見られる。PPHNに対する理想的な治療法は、体血圧には影響を与えないで肺血管を拡張させることである。しかし過去に行われてきた種々の薬物の経静脈投与は肺血管を拡張させようとするれば、他の血管も多かれ少なかれ拡張させてしまうのが欠点だった。一酸化窒素は肺血管のみを広げる働きをもつ PPHN の治療には理想的な気体で、その吸入療法は1992年に紹介され^{3,4)}、有効性が確認されて欧米では急速に普及した。超低出生体重児の慢性肺疾患の予防にも効果がある可能性があり、日本でも早期の薬事承認が望まれる。

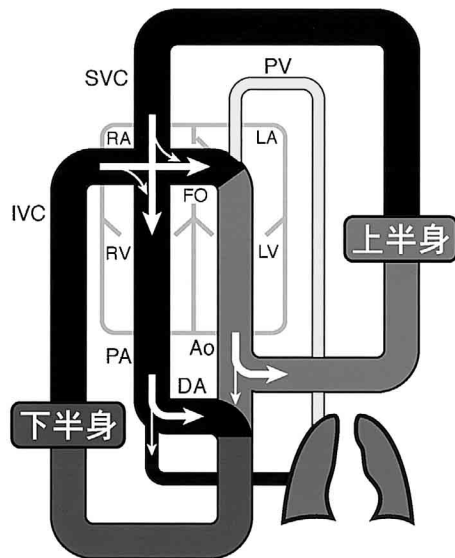


図2 PPHNの循環動態

晚期循環不全の早期発見と治療

出生直後の呼吸循環動態が不安定な時期を過ぎ、状態が安定した超低出生体重児が、明らかな誘因なく突然乏尿やショックをきたす疾患で⁵⁾、現在の新生児医療のトピックの一つである。原因として水分やNaの摂取不足

や副腎不全などが考えられているが、すべての病態を説明できるものは見つかっていない。本症はステロイド剤投与により速やかに改善するが、一度ショックを起こすと後遺症を残す可能性があるため、早期に発見し治療することが重要である。われわれは乏尿やショックの発症前に腎動脈の収縮期血流速度が増大し、拡張期に血流が途絶または逆流する（図3）ことを見いだした。これによって早期発見が可能になり、素早く対応することで重症化することがなくなった。

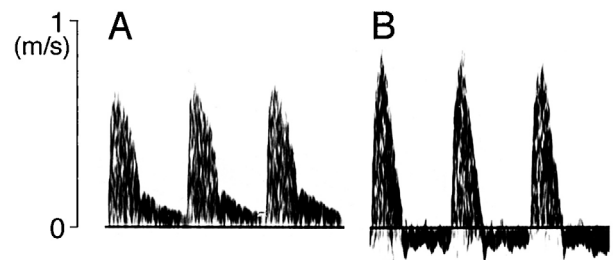


図3 晚期循環不全における腎動脈血流波形
A：正常。B：発症直前。

脳室周囲白質軟化への対応

脳室周囲白質軟化（PVL）は、超低出生体重児に発症する側脳室三角部深部白質の壊死（図4）で、発症因子としては血管構造の未熟性（図5A）に加えて血圧自動調整能の未熟性、未熟児白質の脆弱性、子宮内感染、



図4 PVLの頭部エコー
側脳室三角部後上方に囊胞性病変を認める。

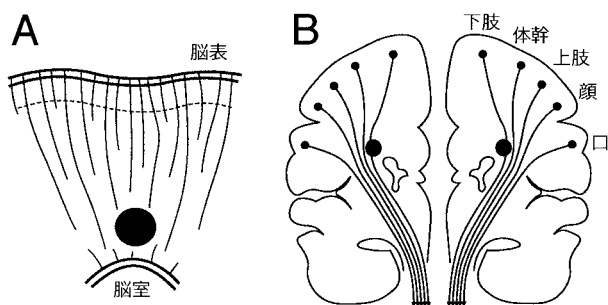


図5 PVL発症のメカニズム

A: 胎児脳血管の模式図。血管支配が少ない部分(黒い丸)にPVLが起こりやすい。B: PVLは下肢を支配する上位運動ニューロンをおかしやすい。

グルタミン酸毒性などがある。PVLは超低出生体重児の脳性麻痺の最も大きな原因である(図5B)。その発生率は救命率の上昇に伴ってわずかに増加傾向にあり、現在の未熟児医療における最大の課題となっている。一度発症したPVLの治療法はなく、血圧や呼吸をきめ細かく管理して予防を試みることと、超音波やMRIで早期に発見し療育のコースに乗せることが現時点ではわれわれができることのすべてである。将来、PVLの予防・治療法の確立が新生児医療における次のbreakthroughとして期待される。

新生児心肺蘇生法ガイドライン

正産期といえども出産は決して100%安全なものではなく、生直後に軽い蘇生が必要な新生児は全体の10%、本格的な蘇生を必要とする新生児は全出産の1%いる。分娩に携わるすべての者が、これらの蘇生術を素早く正しく行えば、正産期児の後遺症の発生率は低下するものと思われる。これを実現しようというのがアメリカ心臓学会とアメリカ小児科学会が作成した新生児心肺蘇生法ガイドラインである⁶⁾。図6に示したように30秒毎に評価、決定、処置を繰り返し、最悪の場合でも生後90秒以内にepinephrineを投与することを求めている。日本でも広まりつつあるが、特に産科開業医への早い普及が望まれる。

人工子宮

保育器内で超低出生体重児に気体の酸素を投与し肺呼吸を強制する管理法は、現時点では唯一の選択肢である

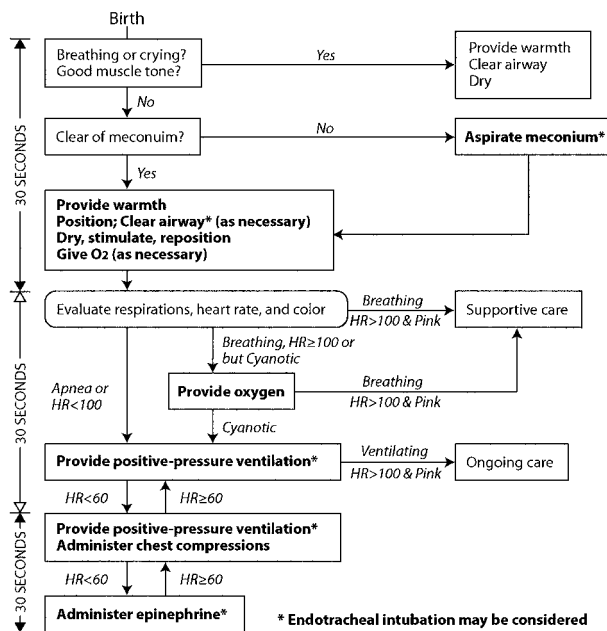


図6 新生児心肺蘇生法ガイドラインにおける蘇生のおおまかな流れ

が決して理想的ではない。やむを得ず子宮外に出てしまった胎児に肺呼吸をさせることなく、人工羊水中で保育しようとする試みである。まだ夢物語に近い治療法であるが、動物実験は一歩ずつ進んでいる。

おわりに

すべての超低出生体重児が後遺症なく生存することは、現実的に考えると不可能だろう。しかし、その数字を少しでも100%に近づけるよう今後も努力を続けなければならない。

文 献

1. 日本小児科学会新生児委員会新生児医療調査小委員会：わが国の主要医療施設におけるハイリスク新生児医療の現状(2001年1月)と新生児死亡率(2000年1月-12月). 日誌, 106: 603-613, 2002
2. Fujiwara, T., Maeta, H., Chida, S., Morita, T., et al.: Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. Lancet, 8159: 55-59, 1980
3. Roberts, J. D., Polaner, D. M., Lang, P., Zapol, W. M.: Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet, 8823: 818-819, 1992

- 4 . Kinsella, J. P., Neish, S. R., Shaffer, E., Abman, S. H. : Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*, 8823 : 819-820, 1992
- 5 . Helbock, H. J., Insoft, R. M., Conte, F. A.: Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics*, 925 : 715-717, 1993
- 6 . Textbook of Neonatal Resuscitation, 5 th edition edited by J Kattwinkel, The American Academy of Pediatrics (AAP) and American Heart Association (AHA)., 2006

Progress in neonatology

Takahiko Saijo

Neonatal Intensive Care Unit, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Neonatal medicine in Japan has made steady progress in recent decades and the survival rate of extremely premature babies is one of the best in the world. The following topics which contributed in the past and may contribute in the future to the sequela-free survival of small babies are discussed. Artificial pulmonary surfactant has dramatically raised the survival rate of premature newborn with respiratory distress syndrome. High frequency oscillation and inhaled nitric oxide are successfully used to treat severe respiratory/circulatory disorders, such as persistent pulmonary hypertension of the newborn and hypoplastic lung. So called "glucocorticoid-responsive hypotension" can be detected and treated before it presents any symptom by monitoring renal blood flow. Pathogenesis of periventricular leukomalacia, a major cause of cerebral palsy of extremely low birth weight infants, needs to be elucidated for its treatment. Neonatal resuscitation program must be propagated to prevent sequelae in asphyxic babies. Artificial uterus is still a science fiction, but basic research is currently underway.

Key words : neonatology, progress

特集2：小児医療の新しい流れ**自閉症の診断・治療最前線**

森 健 治, 藤 井 笑 子, 宮 崎 雅 仁, 香 美 祥 二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野

(平成19年10月9日受付)

(平成19年10月12日受理)

はじめに

自閉症は1943年に Kanner により「情緒的接触の自閉的障害」として報告された¹⁾。当初は母子関係の歪みから生ずる情緒障害と解釈されていた。1960年代後半から従来の心因説は否定され、脳の器質的異常による知覚、認知、運動、言語などの発達障害へと病因の変遷があり、今日に至っている。自閉症の最大の障害は、認知障害である。認知障害とは物事を理解し意味を得るという能力に障害を持っているということである。DSM-IV (精神障害の診断と統計のための手引き第4版, 米国精神医学会)²⁾においては広汎性発達障害のなかに分類されており、一般に自閉症という場合にはこのカテゴリーのなかの自閉性障害, アスペルガー障害, 特定不能の広汎性発達障害が含まれることが多い。本稿では自閉症の病態解明, 治療法の進歩について, 主にわれわれの研究成果に基づき報告する。

疫 学

従来, 自閉症の有病率は1万人に4~5人といわれていたが, 近年の調査では診断基準の変化もあり, その有病率は増加している。最近, 名古屋市西部地域療育センターで13,558人の6~8歳児を対象とした調査が行われた³⁾。この調査での有病率は, 自閉性障害0.6%, アスペルガー障害0.56%, 特定不能の広汎性発達障害0.91%と従来のものと比べ非常に高値であった。圧倒的に男児に多く, 男女比は3~4:1である。

病 因

自閉症の原因には原疾患の明らかなものは10~20%で

あり, 他は原因不明である。前者の基礎疾患には結節性硬化症, 点頭てんかん, 染色体異常, 脳奇形, 代謝異常, 出生前感染症など多岐にわたる。原因不明群の多くは, 一卵性双胎の一致率が60%と高く, 同胞発症も2~3%と高率であることから遺伝性の要因が重視され, 原因遺伝子の研究が盛んになされている。現在, 多因子遺伝疾患であろうと考えられているが, その原因遺伝子はまだ不明である。

診断と臨床症状

自閉性障害はDSM-IVの診断基準(表)にあるように①社会的相互関係の障害, ②コミュニケーションの障害, ③反復性, 儀式的異常行動, 固執性の3つの症状がみられる。①社会的相互関係の障害としては, 相手と目を合わせない, いわゆる eye contact が不良である。また, 相手の感情, 周囲の状況が理解できず, 適切な反応ができない。親近感を相手がいやがる方法で表現するなど, 不適切な反応を示すことも多い。他人と喜びや悲しみを分かち合う, 共感する, あるいは共感を求めることがないなどの感情の共有が困難である。②コミュニケーションの障害では, 言葉の遅れがみられ, 3歳までに発語がないことも多い。1歳代に単語が出た後に消失する, 折れ線型の言語発達をする例もある。会話可能になっても, 意味の理解が乏しく, 会話の流れを読み取る, いわゆる文脈の理解が困難で, 会話が成立しないことも多く, 話す言葉のアクセントや抑揚が奇異で一方向的な会話であることが多い。質問をそのまま返事する反響言語, いわゆる「おうむ返し」や, 気に入った言葉や意味不明のことをくり返し話していることもよくみられる。言葉を象徴として理解することや, 概念を操作することも苦手で, ままごとなどのごっこ遊びもできない。自分の欲求を

表 自閉性障害診断基準 (DSM-IV)

項 目
A. 次の項目(1)(2)(3)から合計6項目以上。ただし(1)から2つ以上、(2)(3)からそれぞれ1つ以上
(1) 社会的相互関係の質的障害
(a) 社会的相互関係を行うための非言語性行動の使用の障害：視線、顔の表情、体の姿勢、ジェスチャー
(b) 発達レベルに相当した仲間関係の発達の障害：友達関係に興味を示さない
(c) 他の人と楽しみ、興味、成就を共有するを求めることの欠如：興味のある対象物を見せたり、持ってきたり、指し示すことをしない。
(d) 社会的、情緒的やりとりの欠如：一人遊び、人を道具的に扱う
(2) コミュニケーションの質的障害
(a) 話し言葉の発達の遅れ、欠如：ジェスチャー、物まねによる代償がない
(b) 言葉はあるが他人と会話を始めたり続けることの著明な障害
(c) 言語の常同的反復的使用、奇妙な風変わりな言語：単調、変な抑揚
(d) 発達レベルに相当した多彩な模倣またはごっこ遊びの障害
(3) 限定された反復的常同的行動、興味、活動のパターン
(a) 常同的限定された興味のパターンに没頭：気象、野球の統計、俳優のアクション、ある一定の物、形、色など。物事の同一性に固執
(b) 特殊な、無意味な決まり切ったやり方に融通の利かない執着：道順、手順
(c) 常同的反復的運動の癖：手、指を振る、くねらせる体全体の複雑な動き
(d) 物の部分に持続性の執着：ボタン、体の一部、紐、ゴムバンドなど
陽性項目の合計数
B. 3歳以前にみられる次の項目の異常または欠如(少なくとも1つ)
(1) 社会的相互関係、(2) コミュニケーション言語、(3) 象徴的想像的遊び
C. 障害がレット症候群や小児期崩壊性障害では説明できない。

指さしなどで適切に表現できず、欲しい物があるとき、他人の手を持ってその物を取らせる「クレーン現象」を示すことがある。コミュニケーションの障害の結果として、集団に馴染めず、他児と一緒に遊べない、対人関係をうまく築けないなどから問題行動となることも多い。

③反復性、儀式的異常行動、固執性としては、日常生活の作業を同じ順番でやらないと気がすまない、気に入った物を常に持ったり触ったり眺めていたりする、気に入った遊びを常に行う、同じことについて繰り返して話す、手の同じ動きを繰り返すなどの常同行動、などがみられる。変化や新しいことが苦手で、予定が変更になったり、初めての場所に行くと落ち着かなくなる。常同行動を止められたり、新しいことに会う、不安が強くなるなどによりパニックとして興奮状態になることがある。

パニックに伴い自傷行為を示すことも多い。

自閉性障害は、この3徴候の少なくともひとつが3歳以前に出現し、それ以降になると3徴候を典型的に示すものである。多くは乳児期に症状は発現していると考えられるが、特異的なものではない。乳児期によくみられる症状には夜泣きがひどい、寝つきが悪い、夜中に起きるなど睡眠・覚醒リズム異常に関連したもの、養育者がいなくても探さない、指さしをしない、身体が柔らかい、模倣をしない、運動の発達のわりに言葉が遅い、表情がかたいなどがみられる。自閉性障害を診断する際の注意点として、上記の3徴候は発達水準や精神年齢の低さから説明できるものであってはならず、発達や知能の水準と引き比べてもなお異質で異常なものである必要がある。診断には発達テスト、知能テスト、PEP-Rなどの心理学的検査による発達・行動評価だけでなく、血液化学、甲状腺機能、脳波、画像検査、染色体、代謝異常検査など医学的な原因疾患の検索を十分に行うことが大切である。高機能自閉症は知能指数が70以上のものをいうことが多い。アスペルガー障害との異同は言葉の遅れがなかったか否かの一点により、アスペルガー障害は単なる高機能自閉症の一つの亜型にすぎないのか、それともある程度独立した疾患単位または症候群として認めうるものなのかは、まだ研究者の間でコンセンサスは得られていない。

自閉症の神経心理

1) ことばの理解の障害

自閉症児はことばの意味をことばを通して理解することは困難である。ことばと行動を密着するとか、聴覚よりも視覚的な刺激を優先するなど、感覚機能をフルに使ってことばの理解を広げていく対応が重要となる。自閉症の人は visual thinker であると言われている。支援の基本は、できるだけ子どもに映像化しやすいことばを用いることである。

2) 視空間認知能力に優れている

右脳の優位状態にあると考えられる。この優れた能力を生かし就労に結びついている人が多い。

3) 因果関係がわかりにくい

関係がわからない自閉症児にとっては、ことが起こってからの指導、対応はほとんど効果はない。関係がわからない子どもたちであるから、ことが起こる前の指導、対応が適切にできるかどうかのポイントとなる。だめな

行動をただだめだと言って、叩いたり、叱っても彼らには何の効果もない。正しい行動とはどういう行動なのかを子どもにどのように知らせていくかを考えなければならない。

4) 相手の表情, 感情が読み取れない

自閉症児は人の顔をじっとみることはほとんどなく一瞬しか見ない。相手の表情の変化が見えていない。自分の表情の表出にも障害がある。日常生活で体験する感情にことばを添えるよう、幼児期から努める。そういった体験を繰り返しているうちに、感情を表すことばを理解できるようになる。感情を表現するときは表情や動作を強調することが大切である。あいまいな表情では伝わらない。

5) 相手の心が読めない (心の理論の障害)⁴⁾

自閉症児は共感の障害、すなわち心と行動の統合ができにくいという障害を持っている。相手の行動や考え方や心が読めないために、人とのコミュニケーションがうまくできず社会性に欠ける振る舞いをすることが多いのである。人の心が読めない、人にかかわれないという大変な世界で暮らしている彼らを正しく理解し、彼らが少しでも人の心が読め、人にかかわることの楽しさを肌で感じることができるような体験を、根気よく続けてほしい。幼児期には、まず子どもが興味のあることを根気よく一緒にしていくと、拒否は少なくなる。興味のあることをしてくれる大人とは愛着関係が成立し、簡単なコミュニケーションができるようになる。

6) 変化への適応が苦手

時間的認知が苦手で見通しが立ちにくいという特性がある。適応能力を向上させるには、本人が理解、納得できるまで根気よく、わかりやすい方法で説明すること。いったん行動パターンができ上がると変更がむずかしいのが自閉症児である。こだわらせないためには、パターン化した生活をよしとするのではなく、変化のある生活が当たり前となる生活に変更していく必要がある。「パターン形成とパターン崩し」が自閉症児の療育のポイントである。

自閉症の脳内機序

自閉症の神経生理学的基盤に関する仮説のうち、有力なものに扁桃体システム障害説とミラー・ニューロン・システム障害説がある。

1) 扁桃体システム障害説

大脳辺縁系の中核をなす扁桃体は、あらゆる外的刺激の価値評価および意味認知に重要であり、それに基づく情動の発現に中心的な役割を果たしている。そして、自閉症で障害されているヒトの視線方向の判断や、表情認知に関する機能も想定されている。扁桃体は自閉症において神経病理学的異常も報告されている⁵⁾。前頭葉眼窩部は扁桃体と相互に豊富な神経連絡をもち、扁桃体からの信号入力が高まるとこれを調節、抑制し、過剰な情動反応が発現しないように働いている。この前頭葉眼窩部が損傷されると、衝動的行動、対人関係障害など社会的な行動障害を呈することが多い。扁桃体および前頭葉眼窩部は社会的認知機能において中心的な役割をはたしていると考えられ、自閉症では両部位の機能障害が推測される。

われわれは、3D-MRIを用い3~5歳の自閉症児で扁桃体の体積測定を行ったところ、対照に比べ左右とも有意に小さかった(図1, 2, 3)。さらに、プロトンMRSによる検討では、扁桃体および前頭葉眼窩部におけるN-acetylaspartate (NAA)の低下が認められた(図4, 5, 6)^{6,7)}。NAAは神経細胞に特異的に存在するアミノ酸であり、NAAの低下は同部の神経細胞の活動性の低下あるいは神経細胞の減少を示唆している。fMRIを用いた脳機能画像研究においては、目をみて心の状態を推測するという「心の理論」課題の遂行時に、自閉症では対照に比べ扁桃体の活性化が乏しいことが示された⁸⁾。

扁桃体システム障害により外的刺激の価値評価が障害され、接近-回避判断がうまくいかない場合、回避傾向

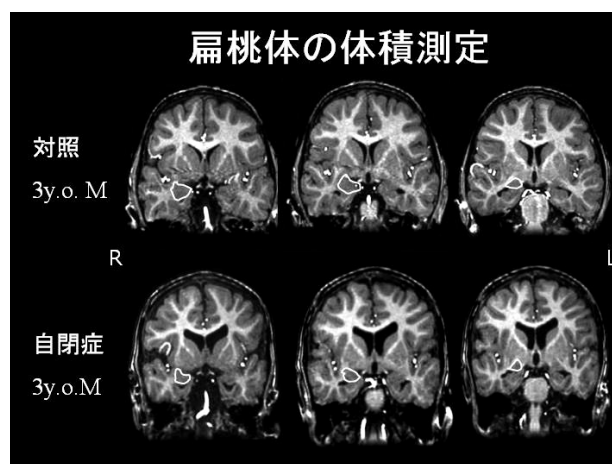


図1. 扁桃体の体積測定
3D-MRIを用い、扁桃体の体積測定を行った。

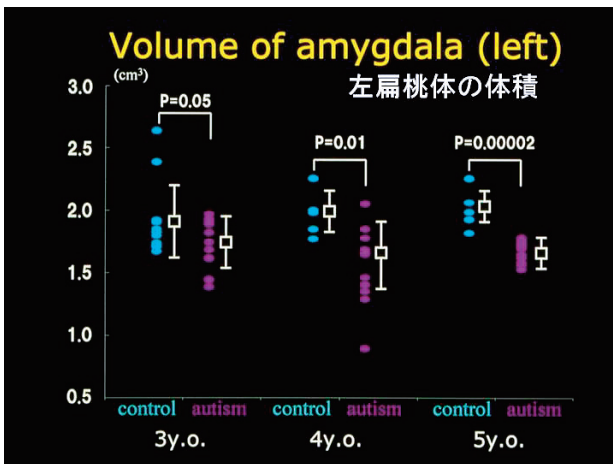


図2. 左扁桃体の体積
各年齢とも自閉症群で対照群に比し有意に減少している。

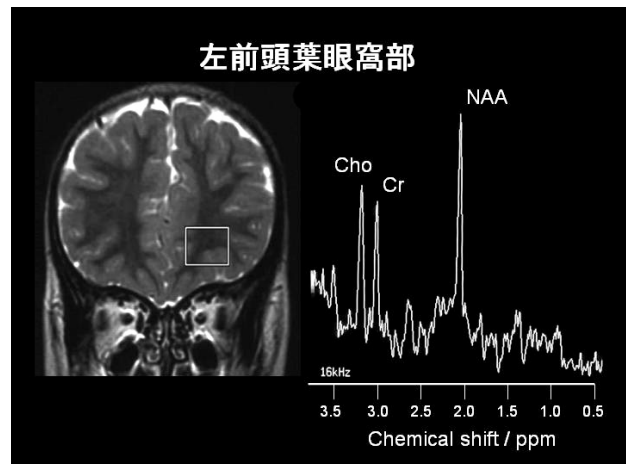


図5. 左前頭葉眼窩部における¹H-MRS
左前頭葉眼窩部に関心領域を置き¹H-MRSを測定した。

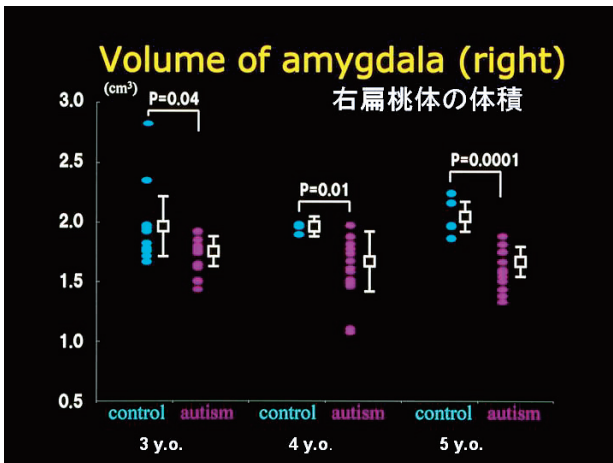


図3. 右扁桃体の体積
各年齢とも自閉症群で対照群に比し有意に減少している。

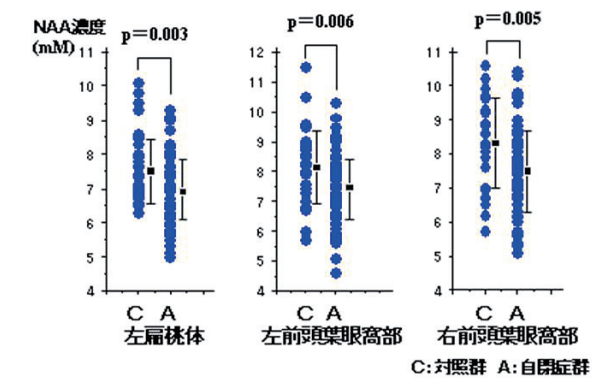


図6. 左扁桃体および左右前頭葉眼窩部におけるNAA濃度
各領域とも自閉症群においてN-acetylaspartate (NAA)濃度の低下を認める。

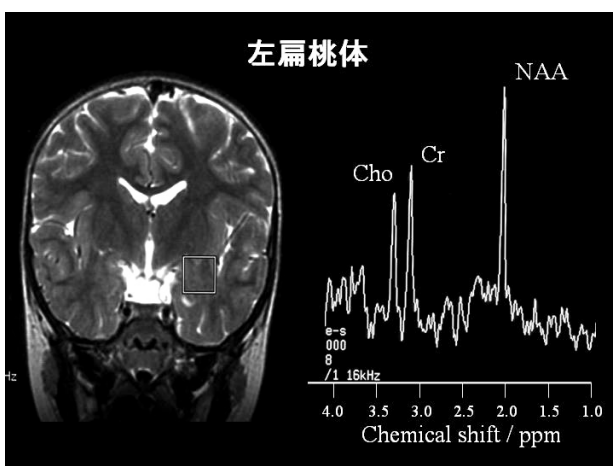


図4. 左扁桃体における¹H-MRS
左扁桃体に関心領域を置き¹H-MRSを測定した。

が優位になると、人への関心の障害の領域としては、「愛着の不全」「心の理論の不全」「人の指示が入りにくい」といったことが起きやすいと考えられる (図7)。また、物への関心の障害の領域としては、回避が優位になると、「恐怖感や不安感が強まる」「興味の幅が狭まる」といったことが起き、そういった問題が「固執」につながると考えられる。人の気持ちが理解しにくければ、当然、恥ずかしさがわからないために、奇声や離席、場違いな行動が起きやすく、そして不安感、恐怖感が強ければ、パニックや自傷、他害、そういった行動が引き起こされやすいと考えられる。また、固執が強ければ、常同行動、儀式行動も起こるようになる。そして、それらの問題行

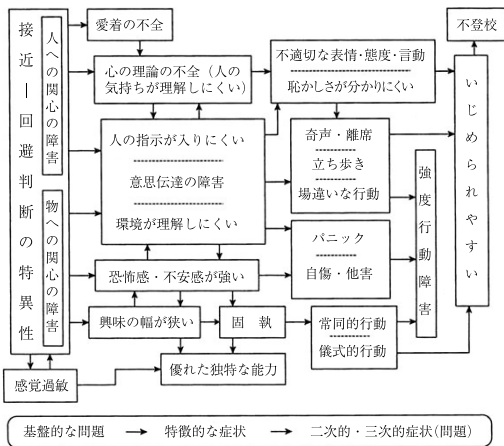


図7. 自閉症のさまざまな症状の形成過程

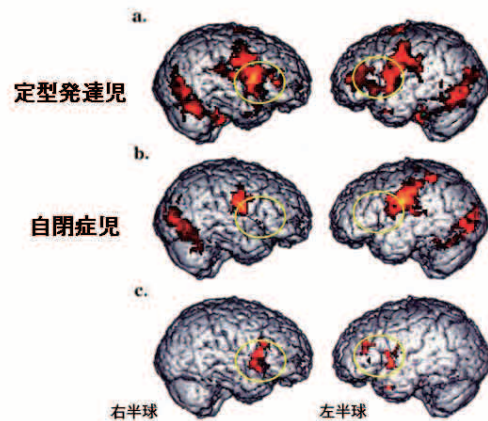


図8. 自閉症ではミラー・ニューロン・システムに障害が起きている。

動のために、本人に対して「いじめ」が頻繁に起これば、本人は不登校になっていく可能性もあると考えられる。これらの症状形成を抑制するためには、低年齢の段階における配慮、支援、介入が大切だと考えられる。特に、2次的、3次的な症状の形成過程の抑制が重要で、その基本は不安感、恐怖感を引き起こさない環境を用意することが最も大切であると思われる。

2) ミラー・ニューロン・システム障害説

他者の行為を見たり真似たりする際に活動する一群のニューロンは、主に下前頭回（ブローカ領域）や上側頭溝周囲に存在している。「心の理論」は他者を見て、共感することにより発達するので、このプロセスにミラー・ニューロン・システムが関与していると考えられている。Daprettoらは、顔のさまざまな感情表出を見て真似するタスクを用い、そのときの脳の賦活部位を検討した⁹⁾。健常児では下前頭回が著明に賦活されるのに対し（図8-a）、自閉症児での賦活は認められない（図8-b）。前者の賦活から後者の賦活を引いてみると、下前頭回における差は明らかである（図8-c）。このことから、自閉症では、ミラー・ニューロン・システムの機能に障害が起きていると考えられる。

治療

自閉症の治療には広義の教育的治療と医学的治療がある。自閉症では基本的に恐怖感や不安感が強く（回避判断の優位性）、対人指向性が弱く、そのため共感性の発達障害をきたすと考えられる。自閉症児の興味関心への偏

り（こだわり）は対人不安や恐怖に対する防衛と考えられる。積極的に情緒豊かに接し、人との関わり合いの本来の楽しさや面白さを伝える療育が必要。動作模倣の練習、ジェスチャーと動作の意味を結びつけるような治療的介入をし、社会相互交流の練習を続けることによって、ミラー・ニューロン・システムの発達が促され、自閉症の改善に結びつく可能性がある。

1) TEACCH プログラム¹⁰⁾

TEACCH プログラムは包括的治療プログラムであり、子どもの適応能力の向上、両親は共同治療者、個別教育、視覚的にわかりやすく構造化された教育、認知理論と行動理論の組み合わせ、療育の専門家はジェネラリストであるという7つの原則がある。構造化をすることにより自閉症児に何を求められているかを理解しやすくすることに重点をおいている。これにより見通しが立ち、主体性を持って自ら行動しやすい状況を作ることができる。自閉症教育の基本である。構造化には、①物理的環境を単純化し、一定に保つ、②毎日のスケジュールを提示する、③ワークシステムを作る、④視覚的にわかりやすくし般化を促進する、⑤積極的生産的日課を設定する、の5つの要素がある。また、適切な効果を上げ目的を達成するためには、評価が大切であり、改訂版心理教育プロフィール（PEP-R）、青年・成人心理教育プロフィール（AAPEP）が作られ評価に用いられている。特徴は「芽生え反応」であり、この芽生えを伸ばしていくことを重視している。

2) 太田の認知発達療法¹¹⁾

太田ステージの評価に基づき治療方針を決定し（目標

の具体化, 重点と配分の検討), プログラムを作成する。実践を行いその後総合評価し, 再び方針を検討する。これを繰り返す。

3) 行動療法, 応用行動分析療法

行動の意味を環境との相互作用から分析し, 個人が適切な行動を発し維持するための弁別刺激, 強化刺激を点検整備し, 良い行動を学習させ強化し, 良くない行動を抑制し, 教育成果を上げていく。自閉症の複雑な行動を単純な行動に分解し, 食べ物, ほめるなどの賞を与えながら成功感を持たせ, 一つひとつ教えていく。

4) 社会性技能訓練

ビデオ, ロールプレイングなどで社会性技能を教育していく。高度に組織化, 構造化された, 一人ひとりに見合った状況, プログラムを作ることが必要である。特に, グループ訓練は自閉症に社会ルールを理解させることよりも, 社会活動や交流に参加させグループで経験を共有することにより, 社会に対する興味や社会的技能を増していく。

5) 薬物治療

1-ドーパ少量 (0.1~0.5mg/kg) で指示の通りやすさ, 言語理解の向上, 表情の改善, 多動/常同行動/自傷などの改善がみられる。ハ口ペリドール, ピモジドの少量で攻撃性, 多動, 常同行動の減少, 注意力の向上がみられる。リスペリドンは攻撃的行動, 反復的行動に有効である。メチルフェニデートで多動, 注意力が改善することがあるが (おもに高機能自閉症), 逆に悪化することもあり注意を要する。SSRI では選択的にセロトニン再取り込みを阻害し, シナプスでのセロトニン量を増加させることにより, 不適応行動, 強迫症状, 攻撃行動, 不安, 社会性などの改善がみられる。低機能群よりも高機能群のほうが有効な場合が多い。抗てんかん剤, 特にバルプロ酸, カルバマゼピンも用いられる。両者とも多動, 感情の動揺, 攻撃性のコントロールに有効である。そのほか多動/興奮にクロニジン, 攻撃性/自傷にβ-ブロッカーが効果的なこともある。ビタミンB₆大量により脳内モノアミン代謝の調整がなされ有効であるとの報告もあるが, 否定的な意見が多い。この種のものではテトラヒドロピオブテリンもあるが評価は一定していない。セクレチンが自閉症に著効を示したとのことが米国でセンセーショナルに報告され, 使用されているが, 有効性については当初の報告とは違い一時的またはわずかな有効性であり, 今後さらに検討が待たれる¹²⁾。睡眠障害のある場合には睡眠導入剤, メラトニンを用いることもある。

おわりに

自閉症は脳の器質的異常による発達障害であり, 自閉症児にかかわる際には, その認知障害を正しく理解し, 適切な指導, 対応がとれなければならない。実社会に通用する, 社会的に好ましい行動だけを教え, 身につけさせ, 実社会に通用しない, 社会的に好ましくない行動は, 子どもが小さいときから, 決して身につけさせないという姿勢で, 指導, 対応することが必要である。よいことはよい, よくないことはよくないと, 日頃からきちんとした対応をしておけば, 子どもも正しい行動とはどういうものが認知でき, 適切な行動がとれるようになる。パニックを起こすからまあいいだろうという安易な対応が, 彼らにさらに不適切行動を身につけさせるのである。不適切行動に対しては, 彼らの意図や考えを理解し, より社会に適応できるようにするためにはどのような行動を身につけるべきか, を考えなければならない。また, 彼らの優れている能力 (視空間認知, 長期記憶など) を把握し, それをどれだけ引き出すことができるかが支援の最大のポイントである。

文 献

- 1) Kanner, L.: Autistic disturbances of affective contact. *Nerv. Child.*, 2: 217-250, 1943
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th eds, APA, Washington DC, 1994
- 3) 鷺見 聡, 宮地泰士, 谷合弘子, 石川道子: 名古屋西部における広汎性発達障害の有病率—療育センター受診児数からの推定値—. *小児の精神と神経*, 46: 57-60, 2006
- 4) Baron-Cohen, S., Leslie, A., Frith, U.: Does the autistic child have a theory of mind? *Cognition*, 21: 37-46, 1985
- 5) Kemper, T. L., Bauman, M.: Neuropathology of infantile autism. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 57: 645-652, 1998
- 6) 森 健治, 橋本俊顕, 原田雅史, 米田吉宏 他: 自閉症脳の *in vivo* 1H-MRSによる検討—扁桃体・海馬領域および小脳半球について—. *脳と発達*, 33: 329-335, 2001
- 7) Otsuka, H., Harada, M., Mori, K., Hisaoka, S., *et al.*:

- Brain metabolites in the hippocampus-amygdala region and cerebellum in autism: an 1 H-MR spectroscopy study. *Neuroradiology*, **41** : 517-519, 1999
- 8) Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Bullmore, E. T., Wheelwright, S., *et al.* : The amygdala theory of autism. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **24** : 355-364, 2000
- 9) Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., *et al.* : Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat. Neurosci.*, **9** : 28-30, 2006
- 10) Shopler, E. : Behavioral priorities for autism and related developmental disorders. In: *Behavioral Issues in Autism* (Shopler, E. and Mesibov, G. B., eds.), Plenum Press, N. Y., 1994, pp. 55-77
- 11) 太田昌孝, 永井洋子: 自閉症治療の到達点(2) 認知発達治療の実践マニュアル. 自閉症の Stage 別発達課題, 日本文化科学社, 東京, 1996
- 12) Toda, Y., Mori, K., Hashimoto, T., Miyazaki, M., *et al.* : Administration of secretin for autism alter dopamine metabolism in the central nervous system. *Brain Dev.*, **28** : 99-103, 2006

Advances in neurology of autism

Kenji Mori, Emiko Fujii, Masahito Miyazaki, and Shoji Kagami

Department of Pediatrics, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

In this paper we review the pathophysiology of autism.

1) The amygdala theory of autism

The network of neural regions that comprise the social brain includes the amygdala. There is a reduction in volume of amygdala in children with autism. The concentration of N-acetylaspartate is also decreased in amygdala of autistic brain. The amygdala is therefore proposed to be one of several neural regions that are abnormal in autism.

2) Mirror neuron dysfunction in autism

Children with autism underwent fMRI while imitating and observing emotional expressions. They showed no mirror neuron activity in the inferior frontal gyrus (pars opercularis). Notably, activity in this area was inversely related to symptom severity in the social domain, suggesting that a dysfunctional mirror neuron system may underlie the social deficits observed in autism.

Key words : autism, amygdala, mirror neuron system

特集2：小児医療の新しい流れ

こどもの心臓を MDCT で診る

早 渕 康 信

徳島大学病院小児科

(平成19年9月3日受付)

(平成19年10月10日受理)

われわれは、先天性心疾患の診断、カテーテル治療、術後評価において、積極的に multidetector-row computed tomography (MDCT) を施行し、従来からの診断法では認められない情報が得られることを報告してきた。それらの新たな知見と特徴的な画像を提示し、MDCT の有用性について紹介する。

MDCT 画像によって小児の心血管形態の明瞭な診断が得られ、弁輪径、血管径の非侵襲的測定が可能であった。仮想内視鏡を使用することによって、動脈管開存症に対するカテーテル治療に有用な情報が得られた。動脈管開存症コイル塞栓術後症例では、コイルの肺動脈への突出の診断に対しても有力な診断法であった。さらに、血管による気管の圧迫・狭窄の合併や手術に使用した人工血管・導管・パッチの病的変化の観察にも適しており、術後評価・予後判定に有用であると考えられた。

MDCT は乳幼児の心疾患において重要な非侵襲的診断法として認識されつつある。心エコー検査・心臓カテーテル検査などと組み合わせ、詳細な病態把握が可能となる。我々は上記の新たな有用性を報告しているが、さらに今後の進歩が期待される。

近年、multidetector-row computed tomography (MDCT) の進歩は著しく、成人の循環器疾患領域においては、狭心症やプラークの確認などの冠状動脈疾患、大動脈瘤や解離、肺塞栓などの大血管疾患の診断に大きく貢献している¹⁻³⁾。小児科領域においても、徐々にではあるが、先天性心疾患の診断や術後評価への応用の報告が散見されるようになってきた⁴⁻⁶⁾。

われわれは、先天性心疾患の診断・カテーテル治療・術後評価において MDCT を施行し、従来からの診断法である心エコー検査、心臓カテーテル検査、血管造影検

査では認められない情報が得られることを報告してきた。

方 法

MDCT は、16-slice CT (Aquillion 16, Toshiba Corporation, Mediacal System Company, Tokyo, Japan) を使用した。患児は、仰臥位にて撮影したが、乳幼児の場合には、トリクロロールなどで鎮静し、施行することとした。Scan parameters は、Slice thickness 1.0mm, Rotation time 0.5sec, Table speed per rotation 23mm, 120KVp, 50-150mAであった。造影に際しては、上肢または下肢から2.0mL/kg の Iopamiron 300 (Nippon Schering, Osaka, Japan) を注入した。心電図同期は行わなかった⁷⁾。

われわれが報告した新しい知見

1. 先天性心疾患の形態的診断に対する有用性

従来、乳幼児期における先天性心疾患の形態的診断や心機能評価には、心エコー検査や心臓カテーテル検査、血管造影検査が施行されてきた。近年、MDCT が普及し、その有用性が報告されるに従って、診断に使用される頻度が増加してきた。

MDCT は、心内奇形の診断や、収縮能・拡張能評価においては、心エコー検査に及ばないものの、大動脈奇形や肺動脈末梢の状態、肺静脈異常に関しては明瞭な診断が得られた。また、心臓カテーテル検査、血管造影検査は、乳幼児の場合、全身麻酔が必要となり、侵襲性が高いが、MDCT においては、軽度の鎮静のみで撮影が可能な点で優れている。

図1は、総肺静脈還流異常症の乳児例である。心エコー検査や血管造影検査よりも明瞭な形態診断が可能であった。また、術後評価にも使用でき、人工血管の形態

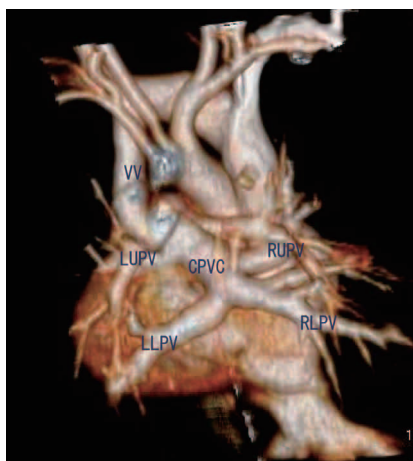


図1 総肺静脈還流異常症 (Ia)

VV: 垂直静脈, CPVC: 共通静脈腔, RUPV: 右上肺静脈
LUPV: 左上肺静脈, RLPV: 右下肺静脈, LLPV: 左下肺静脈

が確認できた (図2)。

2. 弁輪径・血管径などの非侵襲的測定

ファロー四徴症, 両大血管右室起始症などの肺血流量低下をきたすチアノーゼ性先天性心疾患や三尖弁閉鎖, 単心室などのフォンタン型手術を施行する複雑心疾患では, 肺動脈弁輪径, 左右肺動脈径, 肺動脈狭窄の有無の診断が, 手術方法の決定に関して重要である。従来, これらは, 血管造影検査によって測定されてきた⁸⁻¹¹⁾。

われわれは, 心臓カテーテル検査・血管造影検査の1-2日前に, MDCTを施行し, これらの部位におけるMDCTと血管造影検査の測定値の関係について検討した (図3, 4)。図5は, MDCTによって得られた測定値とGold Standardである血管造影における測定値との関係を示している。肺動脈弁輪径においては, 緩やかな相関を示したが, 両側肺動脈径や肺動脈狭窄部径の値は,

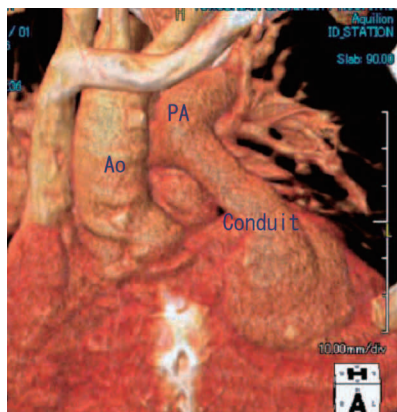


図2 両大血管右室起始症 Rastelli 術後症例
Conduit: 導管, Ao: 大動脈, PA: 肺動脈

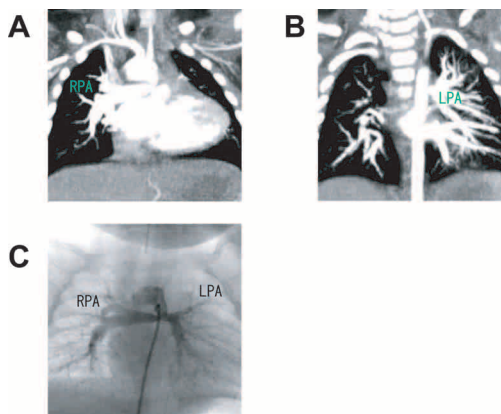


図3 心室中隔欠損・肺動脈閉鎖

A: MDCTにおいて右肺動脈を観察する B: MDCTにおいて左肺動脈を観察する C: 動脈管より両側肺動脈を血管造影にて観察する。

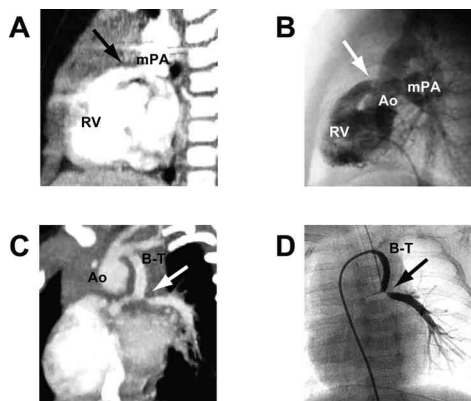


図4

A: ファロー四徴症 MDCTにて肺動脈弁輪径を観察する
B: ファロー四徴症 血管造影にて肺動脈弁輪径を観察する
C: 修正大血管転換・肺動脈閉鎖 MDCTにて肺動脈狭窄を観察する
D: 修正大血管転換・肺動脈閉鎖 血管造影にて肺動脈狭窄を観察する
RV: 右心室, mPA: 主肺動脈, Ao: 大動脈, B-T: B-T シャント

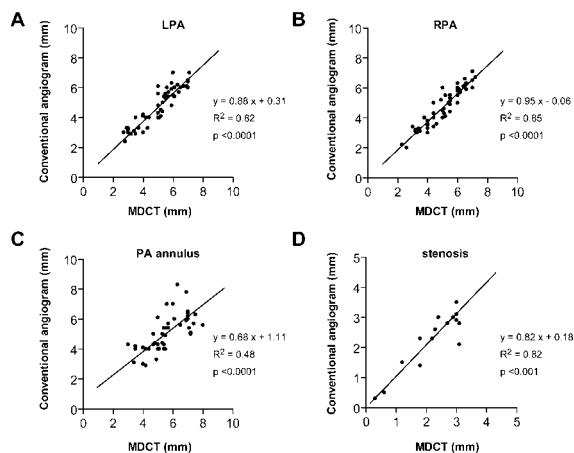


図5 MDCTと血管造影による肺動脈計測の関係
A 左肺動脈 B 右肺動脈 C 肺動脈弁輪径 D 肺動脈狭窄部

極めて有意な相関を示した。また、Bland-Altman Plots によって、各部位における測定誤差を検討した。MDCT は軽度過大評価する傾向を示すものの臨床的には問題にならない範囲内の誤差であると考えられた (図 6)。

3. 仮想内視鏡による血管の状態把握

血管仮想内視鏡は、MDCT によって得られた画像データから、real NTAGE (KGT Graphic Technology, Tokyo, Japan) を使用し、作成した。血管仮想内視鏡を使用することによって、血管壁の形態や異常、石灰化の観察や異常血管の状態や狭窄を血管内部から観察することが可能であった。特に、動脈管開存症においては、動脈管の大動脈側および肺動脈側の開口部の観察に有用であった¹²⁾ (図 7)。

4. カテーテル治療の適応と治療後評価

動脈管開存症コイル塞栓術施行症例では、動脈管の形態診断や最小径の正確な診断が非常に重要である。通常、動脈管開存症コイル塞栓術は、最小径が 3 mm 未満の症例に対して適応があるとされている。MDCT を用いた画像では、明瞭な観察ができ、全身麻酔を必要とするカテーテル検査、治療の前に、コイル塞栓術が可能か否かの把握が可能であった (図 8)。また、仮想内視鏡を使用することで、大動脈側、肺動脈側から動脈管へのカテーテル、コイルの進め方と同一の視野が得られることも、カテーテル治療に対して有用であると考えられた。コイル塞栓術後においては、時に、大動脈・肺動脈側へのコイルの突出が問題となることがある。血管仮想内視鏡は、コイルの大動脈、肺動脈への突出の診断においても、血管内エコー、経胸壁エコー、血管造影検査などの他の画像診断法よりも明瞭に示すことができた¹²⁾ (図 9)。

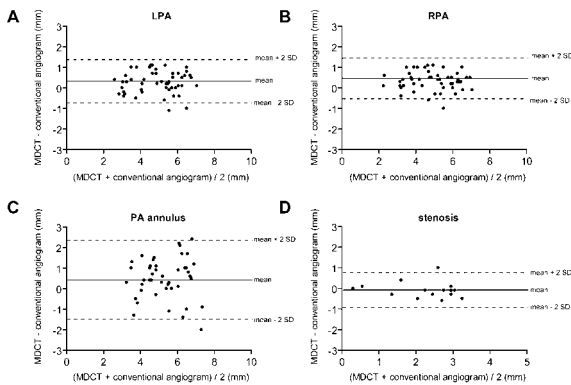


図 6 MDCT と血管造影による肺動脈計測の誤差に関する検討 (Bland-Altman plots)
A 左肺動脈 B 右肺動脈 C 肺動脈弁輪径 D 肺動脈狭窄部

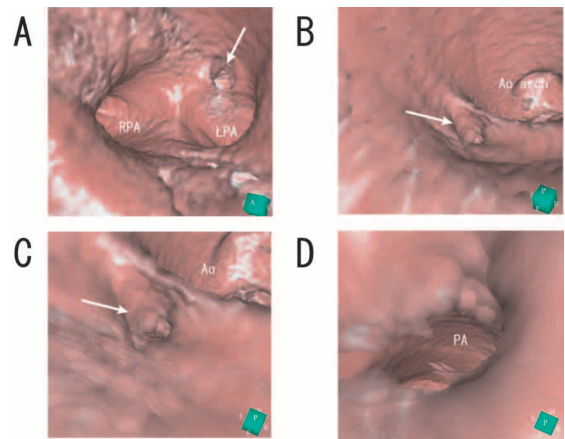


図 7 血管内視鏡によって動脈管を観察する
A 主肺動脈から動脈管 (矢印) を観察する
B, C, D 大動脈から徐々に動脈管開口部へと近づき、観察する
RPA: 右肺動脈 LPA: 左肺動脈 Ao arch: 大動脈弓 PA: 肺動脈

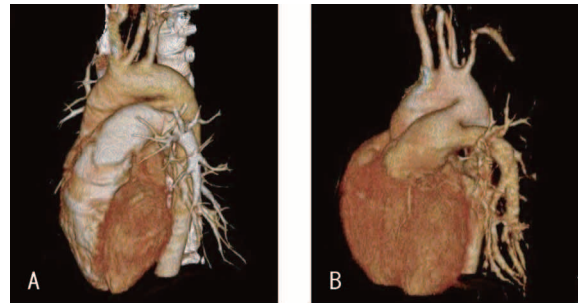


図 8
A 動脈管開存症 動脈管は円錐型で最小径は、2.5mm
B 動脈管開存症 動脈管は筒型で最小径は、8.0mm

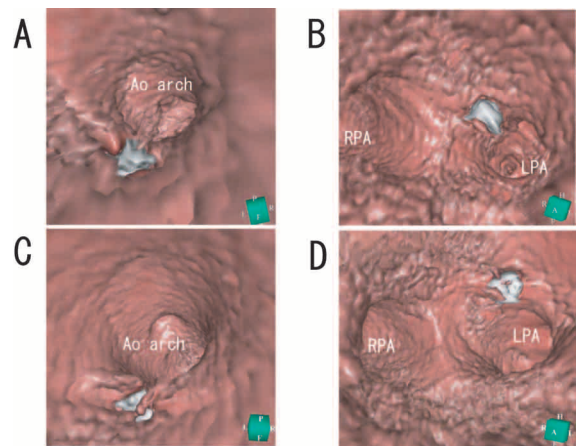


図 9 血管内視鏡によって動脈管開存症コイル塞栓術後症例を観察する
A, B 5 歳男児例, C, D 39 歳女性例
A, C 下行大動脈から大動脈弓を見上げるようにして、動脈管開口部のコイルを観察する
B, D 主肺動脈から観察した左右肺動脈分枝部を描写し、動脈管開口部のコイルを観察する
RPA: 右肺動脈 LPA: 左肺動脈 Ao arch: 大動脈弓

5. 先天性心疾患による気道圧迫・狭窄の診断

先天性心疾患症例において、呼吸障害が認められる場合、その原因が、心不全によるものなのか、気道狭窄によるものなのかを診断するのは容易ではない。特に先天性心疾患を伴う乳幼児では、大動脈、及びその分枝、肺動脈などによる気管の圧迫に伴う狭窄が合併することがある。このような病態は、心エコー検査・血管造影検査では診断できず、全身麻酔を必要とし、侵襲的である気管支鏡が必要であった。最終診断には気管支鏡が必要であるが、MDCTを撮影することによって、診断に至るまでの有力な診断法となり得ることが示された(図10)。

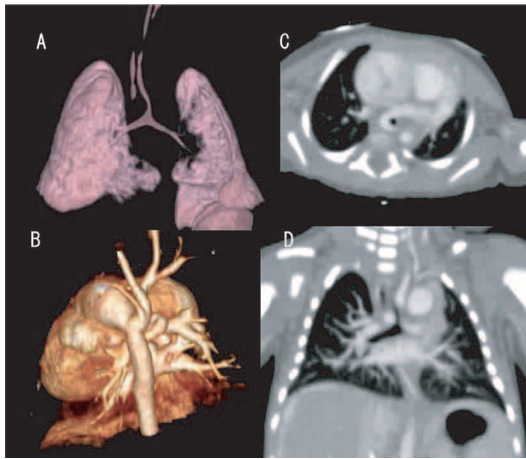


図10 左室低形成症候群，左肺動脈右肺動脈起始症
 A：気管・気管支を示す。気管の圧迫が認められる
 B：大動脈，肺動脈を後方から観察する
 左肺動脈が右肺動脈から分岐している像が確認される。
 この異常によって，同部位の気管支が圧迫されている
 C：水平断面で左肺動脈を観察する
 主気管支を囲い込むように肺動脈が走行している。
 D：前頭断面で肺動脈を観察する
 圧迫された気管の横を左肺動脈が走行しているのが観察される

6. 手術に使用した血管壁・人工血管・導管・パッチの病的変化

MDCTの有用性のひとつとして、血管造影検査では、診断が困難である血管壁の病的変化の観察があげられる¹³⁻¹⁶⁾。成人領域では、冠状動脈のプラークの大きさや性状の診断が可能であるとされているが、小児科領域においては、血管壁・人工血管などの状態把握への応用の報告はない。われわれは、PTFE (Gore-Tex) グラフト・パッチに異常肥厚した内膜や石灰化を観察し、術後評価・予後判定に利用している(図11, 12)。MDCT施

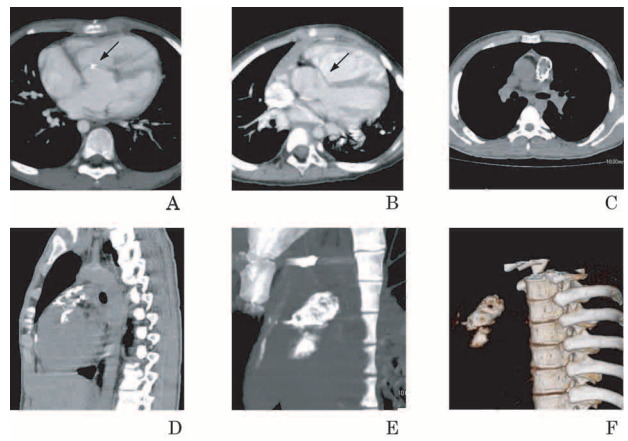


図11
 A：心室中隔欠損症術後症例 パッチに石灰化を認める
 B：心室中隔欠損症術後症例 パッチに石灰化を認めない
 C-F：心室中隔欠損・肺動脈閉鎖 Rastelli 術後症例
 人工血管に石灰化を認める

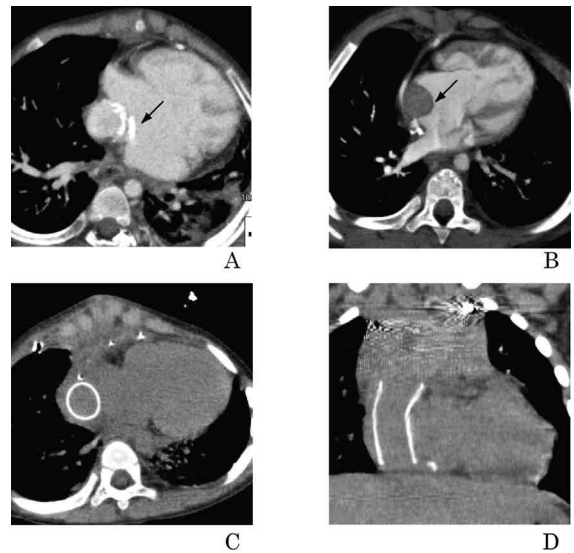


図12
 A：両大血管右室起始症 Fontan 後症例
 パッチに石灰化を認める
 B：両大血管右室起始症 Fontan 後症例
 パッチに石灰化を認めない
 C, D：単心室 TCPC 術後症例 人工血管全体に石灰化を認める

行後、再手術を施行され、実際に組織学的変化を確認しえた4症例において、MDCTでの石灰化の診断が組織学的診断と一致するか否かを検討した。図13に示すように、両者の診断は一致した。また、PTFE (Gore-Tex) グラフト・パッチの補填部位による石灰化の進行を検討した。対象は、心室中隔欠損欠損孔閉鎖術のパッチ使用症例29

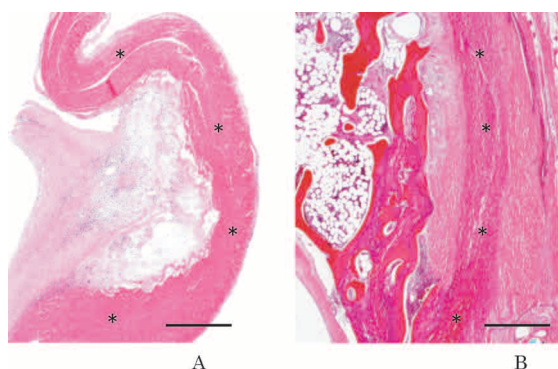


図13

- A：再手術時に取り出した Gore-Tex パッチ
(図12 Bと同一症例) MDCT に石灰化は認めなかった。
組織学的検査においても石灰化は認めない。膠原線維，線維芽細胞の増生と平滑筋のパッチへの浸潤が認められる。
- B：再手術時に取り出した Gore-Tex パッチ
(図11 C-Fと同一症例) MDCT に石灰化を認め，組織学的検査においても石灰化・骨化を認める。
Gore-Texパッチの両側には膠原線維，線維芽細胞の増生が認められ，骨化が骨化が好酸性に，石灰化は好塩基性に認められる。
(*)：Gore-Tex パッチをしめす。

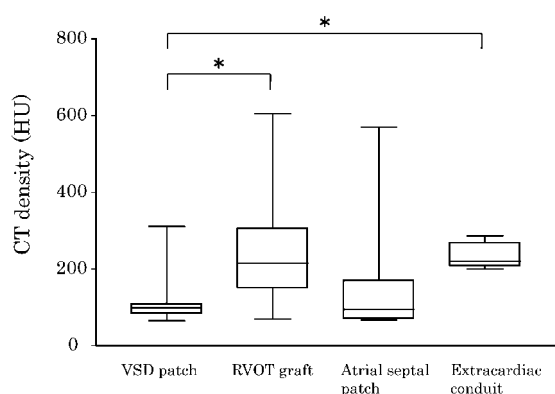


図14 人工補填物の補填部位による CT 値の違い
*：p<0.01

例，右室流出路補填物使用症例32例，Fontan 術心房内パッチ使用症例 8 例，Extracardiac Total Cavopulmonary Connection の導管使用症例 7 例である。これらの症例の CT 値を比較検討した。PTFE の使用部位により，術後の石灰化の進行に差がある可能性も示唆された⁴⁾(図14)。

結 語

MDCT は乳幼児の心疾患において重要な非侵襲的診断法として認識されつつある。心エコー検査・心臓カ

テーテル検査などと組み合わせ，詳細な病態把握が可能となる。われわれは上記の新たな有用性を報告しているが，さらに今後の進歩が期待される。

文 献

- Haberl, R., Tittus, J., Bohme, E., Czernik, A., *et al.* : Multislice spiral computed tomographic angiography of coronary arteries in patients with suspected coronary artery disease: an effective filter before catheter angiography? *Am. Heart J.*, **149** : 1112-1119, 2005
- Hoffmann, U., Moselewski, F., Cury, R. C., Ferencik, M., *et al.* : Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary artery disease: patient-versus segment-based analysis. *Circulation*, **110** : 2638-2643, 2004
- Ropers, D., Baum, U., Pohle, K., Anders, K., *et al.* : Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation*, **107** : 664-666, 2003
- Hayabuchi, Y., Mori, K., Kitagawa, T., Sakata, M., *et al.* : Polytetrafluoroethylene graft calcification in patients with surgically repaired congenital heart disease: Evaluation using multidetector-row computed tomography. *Am. Heart J.*, **157** : 806e1-e6, 2007
- Shiraishi, I., Yamamoto, Y., Ozawa, S., Kawakita, A., *et al.* : Application of helical computed tomographic angiography with differential color imaging three-dimensional reconstruction in the diagnosis of complicated congenital heart diseases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **125** : 36-39, 2003
- Goo, H. W., Park, I. S., Ko, J. K., Kim, Y. H., *et al.* : Computed tomography for the diagnosis of congenital heart disease in pediatric and adult patients. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, **21** : 347-365, 2005
- Roos, J. E., Willmann, J. K., Weishaupt, D., Lachat, M., *et al.* : Thoracic aorta: motion artifact reduction with retrospective and prospective electrocardiography-assisted multi-detector row CT. *Radiology*, **222** :

- 271-277, 2002
- 8 Gentles, T. L., Mayer, J. E. Jr., Gauvreau, K., Newburger, J. W., *et al.* : Fontan operation in five hundred consecutive patients : factors influencing early and late outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **114** : 376-391, 1997
 - 9 Elzenga, N. J., von, Suylen, R. J., Frohn-Mulder, I., Essed, C. E., *et al.* : Juxtaductal pulmonary artery coarctation. An underestimated cause of branch pulmonary artery stenosis in patients with pulmonary atresia or stenosis and a ventricular septal defect. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **100** : 416-424, 1990
 - 10 Goff, D. A., Blume, E. D., Gauvreau, K. : Clinical outcome of fenestrated Fontan patients after closure : the first 10 years. *Circulation*, **102** : 2094-2099, 2000
 - 11 Hayabuchi, Y., Mori, K., Kitagawa, T., Inoue, M., *et al.* : Accurate quantification of pulmonary artery diameter in patients with cyanotic congenital heart disease using multidetector-row computed tomography *Am. Heart J.*, **154** : 783-788, 2007
 - 12 Hayabuchi, Y., Mori, K., Kagami, S. : Virtual endoscopy using multidetector-row CT for coil occlusion of patent ductus arteriosus. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, **70** : 434-439, 2007
 - 13 Moselewski, F., Ropers, D., Pohle, K., Hoffmann, U., *et al.* : Comparison of measurement of cross-sectional coronary atherosclerotic plaque and vessel areas by 16-slice multidetector computed tomography versus intravascular ultrasound. *Am. J. Cardio.*, **194** : 1294-1297, 2004
 - 14 Leber, A. W., Becker, A., Knez, A., von, Ziegler, F., *et al.* : Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system : a comparative study using intravascular ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **47** : 672-677, 2006
 - 15 Wang, L., Jerosch-Herold, M., Jacobs, D. R. Jr., Shahar, E., *et al.* : Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults : the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J. Am. Coll. Cardiol.*, **48** : 1018-1026, 2006
 - 16 Arad, Y., Goodman, K. J., Roth, M., Newstein, D., *et al.* : Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events : the St. Francis Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **46** : 158-165, 2005

Clinical application of multidetector-row CT in the evaluation of congenital heart disease

Yasunobu Hayabuchi

Department of Paediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Multidetector-row CT (MDCT) scanners are a widely available, accurate, and noninvasive technique for the diagnosis of cardiovascular disorders. In the present review, we showed the clinical application for the diagnosis of congenital heart disease. Our study demonstrated the feasibility of MDCT in assessing pulmonary artery size and morphology. Virtual endoscopy using MDCT enables evaluation of the inner space of the vessels. Furthermore, MDCT was useful for the evaluation of prosthetic graft calcification

Key words : congenital heart disease, multidetector-row computed tomography, virtual endoscopy, calcification

特集2：小児医療の新しい流れ

ここまでよくなる子どもの腎炎・ネフローゼ

近藤 秀治

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野

(平成19年10月8日受付)

(平成19年10月10日受理)

はじめに

近年、成人での透析導入患者数は年々増え続けてきているが、20歳以下の若年者の透析導入数は半減してきている。その主な要因として学校検尿の施行と治療法の進歩が挙げられており、小児の腎臓病の多くは、早期発見し適切な治療・管理をすれば透析に移行せずすむことが明らかになっている。IgA腎症とネフローゼ症候群は小児の代表的腎疾患であるが、近年の治療の進歩により、IgA腎症患児の腎不全への進行阻止や尿所見を改善させることが可能になった。また、ネフローゼ症候群においては、免疫抑制剤の投与によりステロイド剤の長期投与でみられていた成長障害や骨粗鬆症などのさまざまな問題点を軽減できるようになった。そして、長期入院を余儀なくされていた患児の入院期間が短縮され、普通の学校生活も可能となってきた。

本稿では、IgA腎症とネフローゼ症候群（頻回再発型ネフローゼ症候群）の治療の進歩について概説する。

IgA腎症

学校検尿で最もよく見つかるIgA腎症は比較的緩やかな経過をとるが、無治療であれば最終的には約3割の症例が末期腎不全へと進行する予後不良の疾患である。IgA腎症はIgAが糸球体メサンギウムに最も強く沈着することを特徴とし、これによりメサンギウム領域での炎症が引き起こされる。特に、小児のIgA腎症は、組織学的にはメサンギウム細胞増殖を特徴とする¹⁾。時間経過に伴い、メサンギウム細胞増殖だけでなくメサンギウム基質の増加をきたし、進行すると糸球体硬化へと進展する。かつては診断されたときには病気が進んで透析を余儀無くされた例もみられたが、学校検尿で病初期に

発見されその病勢に合った適切な治療が行われた場合には、腎炎の進行を阻止できるようになってきた。

IgA腎症の治療方針は、腎生検により得られた組織診断に基づいて、①びまん性メサンギウム増殖性糸球体腎炎で活動性病変を主体とするもの、②巣状メサンギウム増殖性腎炎、③慢性の硬化病変を主体としたびまん性メサンギウム増殖性腎炎についての治療に大別される。活動性病変を有するびまん性メサンギウム増殖性糸球体腎炎は、無治療では10年間で約3割が腎不全に至る重症型である。現在のところ、エビデンスレベルの高い治療の一つは、多剤併用療法（カクテル治療）である²⁾。カクテル治療は、ステロイド剤、免疫抑制剤（サイクロフォスファミド、ミゾリビン、アザチオプリン）、抗血小板薬、抗凝固薬を併用し行われる。われわれの施設においても、2年間の治療によって、ほとんどの症例で尿所見（血尿、蛋白尿）の有意な改善を認めた。また、腎生検による組織病理学的検討でも、活動性病変（細胞増殖、間質細胞浸潤等）は治療後に有意に改善した（図1）。しかし、糸球体硬化等の慢性病変は変化がみられなかった。従って、カクテル治療は学校検尿等を契機に発見し

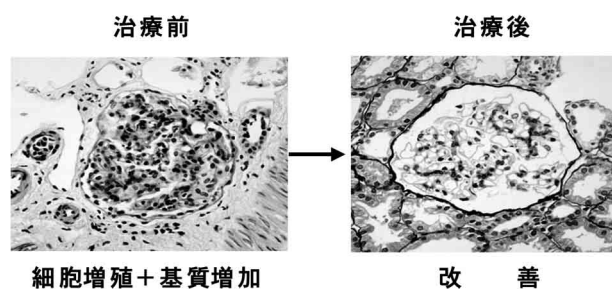


図1 カクテル治療前後の腎生検所見
カクテル治療前にみられたメサンギウム細胞増殖や基質の増加は、2年間のカクテル治療により改善した。

えた活動性IgA腎症に有効な治療であり、IgA腎症の早期発見と早期診断は重要である。

次に、病初期のIgA腎症（巣状メサンギウム増殖性腎炎）では、一般に抗血小板薬や抗凝固薬が治療に用いられている。最近、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬も使用されるようになってきている。実際に、ランダム化比較試験（臨床研究）による治療のエビデンスが期待されている。

第3に、硬化糸球体を含む慢性病変を主体とし、腎不全へ進行する可能性の高いIgA腎症に対する治療に関して、現在のところ、進行を完全に阻止しうる治療法はない。しかし、ACE阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は、腎不全患者で腎保護作用を有することが明らかとなってきている。従って、慢性病変主体のIgA腎症には、これらの薬剤の使用が重要であるとともに、IgA腎症の慢性病変進行を抑制することが可能な新規薬剤の開発が望まれる。

以上の治療法の進歩により、現在ではIgA腎症で腎不全、透析へという道筋を辿る小児は急速に減りつつあり、学校や家庭においても普通の子どもと同等のQOLを持った管理が可能となってきている。

ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群は、糸球体毛細血管障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫がおこる病態の総称である³⁾。特発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第一選択薬はステロイド剤で、この治療により約80%が寛解に至る。しかし、80%は、再発を起こし、そのうち半数が、頻回再発型ネフローゼ症候群を呈する。頻回再発型ネフローゼ症候群とは、初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後6ヵ月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12ヵ月間に4回以上再発する場合とされ、ステロイド剤の大量かつ長期投与を要することから、長期入院生活による生活の制限や学校・社会への適応困難と肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全などの薬剤の副作用が問題となってきた。しかし、近年は新しく開発された免疫抑制剤による治療法の進歩によりステロイド剤の減量、中止も可能となってきた。シクロスポリンは、Tリンパ球の活性化段階に働くカルシニューリンを阻害し、インターロイキン等の各種サイトカイン産生を抑制することから、免疫抑制剤として使用される。シクロスポリンを使用することにより、頻回再

発型ネフローゼ症候群の症例ではステロイド剤からの離脱または同剤の減量が可能となってきた⁴⁾。これにより、再発時以外は日常生活や学校生活も一般の小児と遜色無く送ることができるようになった。また、ステロイド剤長期投与によりみられた成長障害や骨粗鬆症等の副作用は減少した。しかし、シクロスポリンには、慢性腎障害（細動脈硬化と腎間質病変）や神経毒性（白質脳症）などの副作用があり、血中濃度や投与期間の管理を含め注意深い使用が必要である。特に、慢性腎障害の診断には、腎生検が必要であり、2年間の長期投与症例では再生検を施行する必要がある⁵⁾。最近では、ミゾリビンも免疫抑制剤としてコントロールの難しいネフローゼ症候群に対して使用されるようになってきた。本薬剤は高尿酸血症が認められることがあるが、副作用は少なく安全である。従来の検討では、ネフローゼ症候群の再発率を低下させるものの、寛解維持率の点では、充分でなかった。現在では、薬剤の投与方法や血中濃度測定による至適投与量が検討されており、ミゾリビンの頻回再発型ネフローゼ症候群症例に対する治療成績向上が期待されている。以上より、頻回再発型ネフローゼ症候群の治療には、シクロスポリン等の免疫抑制剤の適切な投与が必要不可欠となっている。

おわりに

従来は慢性化、長期化していた小児の慢性腎炎・ネフローゼ症候群も、治療法・管理法の発展とともにその経過と予後に大きな進歩が得られた。一方、数は少ないものの多嚢胞性異形成腎等の重篤な先天性腎尿路奇形や遺伝性腎疾患を有する小児の腎予後は未だ不良で改善の兆しはない。今後1人でも多くの小児を腎不全から守るためには、それらの疾患を有する患児のための新規治療法（遺伝子治療、細胞・再生治療）の開発が求められている。

文 献

1. White, R., Yoshikawa, N., Feehally, J.: IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. In: Barrat, Avnen, Harmon, eds. Pediatric Nephrology. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1999, pp. 691-706
2. Yoshikawa, N., Ito, H., Sakai, T., Takekoshi, Y., et al. :

- A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 10 : 101-109, 1999
- 3 . Eddy, A. A., Symons, J. M. : Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.*, 362 : 629-639, 2003
- 4 . Niaudet, P., Habib, R. : Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 5 : 1049-1056, 1994
- 5 . Iijima, K., Hamahira, K., Kobayashi, A., Nakamura, H., *et al.* : Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 11 : 2265 - 2271, 2000

Treatment of IgA nephropathy and nephrotic syndrome in children

Shuji Kondo

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

SUMMARY

Recent progress and success for the treatment of IgA nephropathy and frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome have been observed. Treatment with prednisolone, immunosuppressive agents, anti-platelet drugs, and anti-coagulation early in the course of disease suppresses urinary protein excretion and reduces immunologic renal injury, and thereby prevents progression to renal failure in children with severe IgA nephropathy. This suggests that urinary screening of school children is important to detect children with severe IgA nephropathy. On the other hand, treatment with ciclosporin, calcineurin inhibitor, in children with steroid-dependent nephrotic syndrome induces complete remission and reduces frequency of recurrence. In addition, administration of ciclosporin reduces steroid-induced side effects including osteoporosis and short stature. In conclusion, these progresses of treatments have improved outcome and quality of lives of children with severe IgA nephropathy or steroid-dependent nephrotic syndrome.

Key words : IgA nephropathy, nephritic syndrome, prednisolone, ciclosporin

特集2：小児医療の新しい流れ

小児がん治療の現状

渡辺 浩 良

徳島大学病院小児科

(平成19年10月4日受付)

(平成19年10月17日受理)

がんとは

われわれは、全ての悪性腫瘍をひっくるめて「がん」と呼んでいるが、15歳以下の小児に発生する悪性腫瘍が「小児がん」である。がんはできた部位によって、「肺がん」とか「舌がん」と呼ばれる。また病理学的に、表面の粘膜（上皮）から発生する「癌」（例えば胃がん）と、筋肉のような深い場所から発生する「肉腫」（例えば横紋筋肉腫）に分類される。「がん」の細胞は無制限の増殖と転移が特徴である。また「がん」の発生には二つの段階が必要であることが明らかになってきた。まず、イニシエーションと呼ばれる初めの段階で、DNAに傷がつき、そこにある種の刺激が加わるプロモーションという段階を歴て、「がん」が発生すると考えられている。長く生きていればいるほど「がん」になりやすく、「がん」は本質的には大人の病気である。

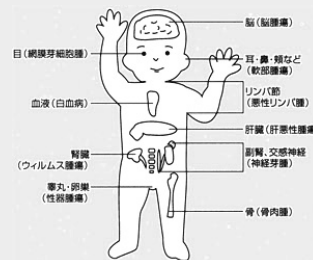
小児がんについて

「小児がん」は「がん」全体の1%にも満たないほどまれなものである。また「小児がん」は、筋肉などからはじまる「肉腫」が多いため、早期発見が難しい。「小児がん」で多いのは、白血病、脳腫瘍、悪性リンパ腫、神経芽腫である（図1）。「小児がん」は少ないとはいいいながら、大きな脅威である。5歳以上の子どもの死亡原因では、「がん」が不慮の事故に次いで第2位の座を占めている（表1）。しかし幸いなことに、「小児がん」は、化学療法や放射線療法にきわめて高い感受性を持っている。最近の「小児がん」の治療はめざましい進歩をみせており、7割程度は生存できる時代となってきた。

今も全国で約23,000人（1万人当たり約9人）の子どもたちががんとたたかっています

子どもでは大人のがんに多い胃がん、肺がんはほとんどなく、白血病、神経芽腫、脳腫瘍などのがんが多く見られます。

病名/区分	割合%	最頻年齢	(発生の割合と最頻年齢：2004年度)
白血病	32.2	1~5歳	
神経芽細胞腫	12.0	0~1歳	
脳腫瘍	7.8	9~11歳	
悪性リンパ腫	6.4	10歳	
網膜芽腫	12.6	0~3歳	
泌尿器系腫瘍 (ウイルス腫瘍など)	4.5	2~3歳	
性器腫瘍 睾丸	0.6	0~2歳	
卵巣	2.3	13歳	
消化器系(肝芽腫)	4.1	1歳	
軟部腫瘍	2.3	0歳	
骨肉腫	2.5	12歳	
その他	12.7	—	



小児がん全国登録(がんの子供を守る会)の疾病比率より
(1969年~2004年の登録総数 42,882件)

図1 子どものがん

表1 小児がんは子どもの病死順位の第1位を占めており、年間約800人の幼い命が失われています。

	死因				
	第1位	第2位	第3位	第4位	第5位
0歳	先天異常	呼吸障害等	乳幼児突然死症候群	出血性傷害等	不慮の事故
1~4歳	不慮の事故	先天異常	小児がん	心疾患	肺炎
5~9歳	不慮の事故	小児がん	その他の新生物	心疾患	先天異常
10~14歳	不慮の事故	小児がん	自殺	心疾患	先天異常
15~19歳	不慮の事故	自殺	小児がん	心疾患	先天異常
全人口	がん	心疾患	脳血管疾患	肺炎	不慮の事故

(2005年度国民衛生の動向)

化学療法について

化学療法とは抗がん剤を用いて行う薬物療法のことである。「小児がん」は進行が速く、急速に増大し、全身

に転移しやすい反面、化学療法に良く反応し、速やかに縮小するという特徴がある。また、小児は大人に比べ抗がん剤の副作用が比較的軽微で、化学療法が行いやすい。それらのことが「小児がん」の優れた治療成績につながっている。化学療法は、複数の抗がん剤を使用する多剤併用化学療法が主流であり、反復施行することで腫瘍を縮小させる。化学療法の目的は、腫瘍を縮小させて手術を行い易くすることや、手術で残存した腫瘍細胞を一掃することである。また放射線治療の効果を高める効果もある。抗がん剤は色々な種類や投与方法があり、「小児がん」に使用されるのは30種類程度である。副作用が軽微とはいえ、副作用なしの化学療法などはありえない。副作用を軽減するための努力が化学療法の歴史といっても過言ではなく、化学療法を支えるための支持療法の発達が強力な化学療法を可能とし、治療成績が向上したと考えられる。支持療法としては、輸血や栄養管理、抗生剤などがある。

放射線療法について

放射線療法は、分裂増殖する能力を失わせることにより、腫瘍を縮小させる。正常な細胞も分裂増殖する能力を失うため、放射線治療にも脱毛、口内炎、下痢などの副作用があるが、20~30回程度に分割することで、副作用を軽減できる。副作用は治療が終了してからも残存するものがあり、晩期障害（成長障害、不妊など）と呼ばれる。がんの種類によって効果が異なり、すべての「小児がん」に有効というわけではない。

手術について

大人の「がん」では、手術が治療の中心で、それ以外の治療法は有効でないことも少なくない。しかし、「小児がん」では、手術は重要な治療法ではあるが、多くの治療法のなかの一つにすぎない。化学療法や放射線療法を加えた集学的治療によって、より良い治療成績が期待できるのである。「小児がん」では、まず化学療法や放射線療法を行って、腫瘍を縮小してから手術を行う場合が多い。

造血幹細胞移植について

集学的治療でも治癒の望めない疾患に対して、骨髓移

植などの造血幹細胞移植を行う。造血幹細胞移植はリスクの高い治療であり、適応と時期については慎重に検討する必要がある。造血幹細胞移植には、自分自身の細胞を利用する自家移植と、健康ドナーから行う同種移植とがある。

自家移植と同種移植

自家移植の目的は、大量化学療法時の血液細胞の救済である。化学療法の集大成として大量化学療法を行う場合に、患者自身の造血幹細胞を、あらかじめ採取して凍結保存しておく。その細胞を、大量化学療法の後に患者に輸注することで、血液細胞の回復を促進し、感染症の重篤化を回避しようとするものである。同種移植は、健康な提供者（ドナー）から造血幹細胞を採取・移植することで、移植したドナー細胞ががん細胞を拒絶する、GVL効果やGVT効果（移植細胞対腫瘍細胞）を期待するものである。ドナーは、HLA（白血球の血液型）が一致していることが条件である。

移植細胞の種類

移植する造血幹細胞には、骨髓と末梢血幹細胞と臍帯血の3種類がある。骨髓採取は手術室で全身麻酔下で行う。末梢血幹細胞採取は、G-CSFで造血幹細胞を動員し、血液成分分離装置で採取を行い、麻酔は不要である。臍帯血は出産時に臍帯から採取する。自家移植は、以前は骨髓移植が行われたが、現在は末梢血幹細胞移植が主流である。同種移植は、HLAの一致が条件であるが、血縁者（兄弟や家族）から行う場合には、骨髓移植と末梢血幹細胞移植の選択が可能である。骨髓バンクからの移植（非血縁）は骨髓移植のみである。臍帯血移植は、血縁者からの移植と臍帯血バンクからの移植（非血縁）がある。

「小児がん」に対する造血幹細胞移植の適応

化学療法や手術、放射線療法などの集学的治療に加えて行う。副作用や合併症が多いため、適応や時期については慎重に検討する必要がある。自家移植は、大量化学療法の血液細胞の救済であるが、化学療法の効果が高い進行性の小児がん（神経芽細胞腫など）が適応となる。同種移植は、GVL効果を期待して、化学療法だけでは

治癒が難しい白血病（再発白血病）などが適応となる。移植を行っても再発があり，再発すると治癒は難しい。

「小児がん」治療の現状と問題点

治癒することが目標であるが，7割程度が生存できる時代になった現在，晩期障害を減らす努力が求められている。すなわち，治療による成長や性腺，甲状腺，心臓，腎臓などに与える影響を減らし，二次がん（抗がん剤や放射線によるがん）を防ぐことである。また長期入院に

対し，院内学級や養護学校，院内保育士などの整備が望まれる。またチーム医療，家族へのサポート，緩和医療，長期フォローアップシステムなどの充実も今後の課題である。

参考資料

細谷亮太 他：子どものがん－病気の知識と療養の手引き－(財)がんの子供を守る会，東京，2007

The present state of childhood cancer treatment

Hiroyoshi Watanabe

Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Cancer is the popular disease in adult and it is rare in childhood. In addition, majority of the childhood cancer is sarcomas and early detection is difficult. The childhood cancer is extremely sensitive to chemotherapy and radiotherapy. By recent advance of the treatment of the childhood cancer, around 70% of the patients can survive for long time. The childhood cancer progresses to the whole body easily but react to chemotherapy well. Since a side effect of the anticancer drug is mild, the child with cancer is easy to perform chemotherapy. The radiotherapy suppresses the proliferation of the cancer cells. The side effect of radiotherapy is reduced by dividing it. Although removing tumor by the operation is important, multimodal therapy combined with chemotherapy and radiotherapy results in better outcome. Hematopoietic stem cell transplantation has been considered for the intractable patient. There are allograft and autograft. Hematopoietic stem cell transplantation is treatment which has some complications, so it is necessary to make careful decision about indication and time. It is the times when around 70% of the childhood cancer patients can be alive, so an effort for reducing an adverse late effects is demanded.

Key words : childhood cancer, chemotherapy, radiotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, adverse late effects

特集2：小児医療の新しい流れ**小児の肥満とメタボリックシンドローム**

中 津 忠 則

徳島赤十字病院小児科

(平成19年10月12日受付)

(平成19年10月18日受理)

生活習慣病予防の取り組みは小児期から開始することが重要である。特に食事、運動の習慣は乳幼児期にその基礎が形成される。また、小児期から生活習慣病予防を進める上で、小児の肥満の予防と治療が大変重要なこととして位置付けられる。本稿では、小児期からの生活習慣病予防、小児肥満の増加の状況、小児肥満の判定基準、小児肥満症の診断基準、小児のメタボリックシンドロームおよび小児肥満の心理・社会的問題についてそれぞれ解説する。

はじめに

平成9年に、(旧)厚生省は脳卒中、がん、虚血性心疾患、消化性潰瘍、高血圧、糖尿病などの年齢とともに増加する病気である「成人病」を生活習慣病と名称変更し、発症者の診断・治療から若年者を含めた予防に重点を置くことを提言した。食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒等の習慣は小児期にその基礎が形成されると言われている。したがって、望ましい生活習慣を形成するための取り組みは、小児期のできる限り早い時期から開始することが大切である。また小児期からの生活習慣病予防を進める上では、小児の肥満の予防と治療が大変重要なこととして位置付けられる¹⁾。さらに動脈硬化性疾患の発生リスクが高まるメタボリックシンドロームについても、その予防と治療は小児期から開始することの必要性が指摘されている²⁾。そこで本稿では小児期からの生活習慣病予防の観点から、小児の肥満とメタボリックシンドロームについて解説する。

小児期からの生活習慣病予防

小児期から生活習慣病をきたさない望ましい生活習慣

が形成されることが重要であるが、現在の子どものライフスタイルは、むしろ生活習慣病をきたしやすい状況に満ち溢れている。食習慣については、食事内容は動物性蛋白・脂質の増加、エネルギー過多に変容し、食環境もコンビニエンスストア、ファーストフードの浸透により大きく変化した。運動については、テレビ、ビデオ、ゲーム、パソコン、携帯電話等の流行や、塾、勉強時間の延長により運動量の減少と運動時間の短縮を招いている。生活リズムについては、朝方から夜型に変化し、就寝、起床時間が遅くなり、食生活リズムの乱れをきたしている。勉強や人間関係からくるストレスが多いこと、その耐性が低下していることも問題であり、食習慣、生活習慣に悪影響を及ぼしている。

生活習慣は長い時間かかって形成され、一度好ましくない生活習慣ができると、改善することが大変難しくなる。食事や味の好み、夜更かし朝寝坊、身体を動かさないなどの生活習慣は幼児期にその基礎が形成されると言われている。したがってこの時期の家庭、保育所、幼稚園や学校における適切な生活習慣の獲得が重要と考えられている。さらに最近では離乳食を食べる乳児期から味覚の脳への刷り込み(imprinting)があると言われており、多すぎる乳児蛋白質所要量の見直しや離乳食にも和食の導入などが提案されている。

小児肥満の増加

平成17年9月にWHOが全世界で10億人以上(約6人に1人)が太りすぎであると、肥満の増加に2度目の警告を行なった。わが国においても成人肥満の増加とともに小児の肥満の増加が明らかにされてきた。文部科学省刊行による「学校保健統計調査報告書」によると、昭和45年から平成12年の30年間では、学齢期の肥満傾向児は

2～3倍に増加してきている。特に小学5年から中学1年の男子にその頻度が高く、10%以上が肥満傾向児となっている。著者らが調査した小松島市の全小学生では平成5年度の10.9%から平成10年度には14.9%まで増加した。また平成13年度の徳島県全体の小中学生では男子が14.7%、女子が12.2%であった。徳島県の推移を表1に示すが、平成13年度をピークに、平成18年度は男子が13.3%まで、女子が10.1%まで減少した。高度肥満と判定された者は平成14年度の男子が2.39%、女子が1.49%をピークに平成18年度は男子が1.90%まで、女子は1.09%まで減少した。ところが、平成18年度の学校保健統計調査報告書を見ると表2に示すように、徳島県は女子で5歳から17歳までの全年齢で、男子は11歳と17歳を除く全年齢で全国平均を大きく上回っていた。同時に公表された都道府県別肥満傾向児割合では、北海道、東北地方、関東北部が男女とも高くなっていった。徳島県では全国で10位以内となっている年齢が多く、西日本の中では明らかに1位であった。最近5年間の学校保健統計調査報告書を見ると、各年齢ともにその頻度は頭打ちか、わずかではあるが減少傾向にある。今後、学齢期肥満が減少傾向に転じるか否かについては注意する必要がある。

表1 徳島県小中学生の肥満の頻度（7年間の推移）

年度	男子 (20%以上)	男子 (50%以上)	女子 (20%以上)	女子 (50%以上)
平成12年	14.5%	2.16%	12.1%	1.42%
平成13年	14.7%	2.32%	12.2%	1.37%
平成14年	14.6%	2.39%	12.1%	1.49%
平成15年	14.4%	2.25%	12.0%	1.43%
平成16年	13.7%	1.93%	11.3%	1.23%
平成17年	13.4%	1.99%	10.8%	1.18%
平成18年	13.3%	1.90%	10.1%	1.06%

また徳島県でも減少傾向が持続するように、取り組みを続ける必要がある。

小児肥満の判定基準

肥満はエネルギー摂取量のわりにエネルギー消費量が少なく、体内に過剰な脂肪組織が蓄積した状態と定義される。成人ではBMI（body mass index）で25以上を肥満と判定している。小児では肥満をBMIで評価する国際的な判定基準が報告されている³⁾。これは18歳のBMI25に相当するパーセントイルの年齢別BMI値を示したものである。しかし、年齢により標準値が大きく異なることや、同年齢でも身長により体格の基準は変わるなどのために、一律的にBMIで肥満を判定することには問題がある。

わが国では小児肥満の判定には一般的に肥満度が用いられている。対象児の性・年齢・身長での日本人小児の平均体重をその児の標準体重として、実測体重が標準体重に比べ何パーセント増加しているかで体格を判定するものである。日本人小児の性別年齢別の平均身長・平均体重は平成12年度厚生労働省乳児身体発育調査報告書および学童は平成17年度文部科学省学校保健統計調査報告書に基づいたものが汎用されている。学童ではこれによる性別・年齢別・身長別平均体重が標準体重として用いられている。幼児では肥満度が15%以上、学童以降では20～30%を軽度肥満、30～40%を中等度肥満、50%以上を高度肥満と判定している。

なお学校保健統計は平成17年度まで、その年々のデータから性別・年齢別・身長別平均体重を求め、その平均体重の120%以上の体重のものを肥満傾向児としてきた。そのために経年的に比較することに問題があった。文部科学省は平成18年度「児童生徒の健康診断マニュアル（改訂版）において新しい標準体重を発表した⁴⁾。今

表2 平成18年度学校保健統計調査報告書による肥満傾向児（%）

	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳	11歳	12歳	13歳	14歳	15歳	16歳	17歳
全国男子	2.6	5.4	6.2	8.6	10.8	11.7	11.8	13.3	11.2	11.2	13.5	12.4	12.7
徳島男子	5.0	8.6	9.3	10.5	12.8	18.0	11.4	19.7	13.4	13.6	17.2	17.2	12.1
全国女子	3.0	4.7	5.8	7.4	8.6	8.6	9.8	10.2	9.4	9.2	10.1	9.5	9.7
徳島女子	5.7	7.4	6.4	8.2	11.1	16.9	12.5	13.2	13.1	11.9	15.8	10.7	12.3

後の学校保健統計ではこの新基準を用いて肥満、痩せ傾向を判定し、継続して使用する予定となった。旧基準は性別・年齢別の集団に含まれている異常値を除外（棄却）することなく身長別体重の分布を示したものである。一方新基準は統計学的に異常値の5%棄却検定を行なった後の身長別体重分布を示し、一回帰式にて、身長別の標準体重を求めたものである。このように棄却検定を行なったために、新基準に基づく身長別体重は、旧基準に基づくものより小さい値になり、肥満傾向児出現率も高くなる⁵⁾。

徳島県では生活習慣病予防対策委員会が性別身長別の徳島県標準体重を作成し、県内全小中学校で統一した肥満の判定を行なっている。標準体重は平成12年度から平成13年度のデータを用いて、身長1cm毎の体重の中央値から決定したものである。平成15年3月に「肥満度算出シート」(CD-R)を全小中学校へ配布し、平成17年4月に集計表が得られる改訂版「あわっこ」を再配布した。集計表に少し不備があったため、平成19年2月に訂正版を作成し、ホームページに掲載しダウンロードできるようにしている。

以上のように肥満の評価は、体重と身長から判定する肥満度やBMIが一般的である。しかし「体内に過剰な脂肪組織が蓄積した状態」である肥満の定義からすると体脂肪率がより正確に肥満を判定するものと思われる。体脂肪率を評価する方法として生体電気インピーダンス法 (bio-electrical impedance analysis method: BI法)、二重エネルギー X線吸収法 (dual energy X-ray absorptiometry: DEXA法)、腹部CT法などがあり、測定法により測定値が異なりそれぞれ一長一短がある⁶⁻⁸⁾。小児適正体格検討委員会 (日本肥満学会) が提唱する「小児肥満症の判定基準」では、混乱を避けるため、測定方法にかかわらず、男子は25%、女子は11歳未満が30%、11歳以上が35%を肥満の基準値としている⁹⁾。

小児肥満症の診断基準

肥満と判定された小児のうち、肥満に起因する健康障害があるか、その合併症がある場合で、医学的に肥満を軽減する治療が必要な場合に、特に小児肥満症と定めている。これも平成14年に小児適正体格検討委員会より提言されたものである⁹⁾。その診断基準を表3に示す。5歳以上18歳未満の小児で肥満度が20%以上、かつ上記に示した体脂肪率の基準値を超えるものを肥満児と判定し

表3 小児肥満症の診断基準

肥満児の判定：18歳未満の小児で肥満度が20%以上、かつ有意に体脂肪率が増加した状態
体脂肪率の基準値は以下のとおりである (測定法を問わない)。
男児 (小児期全般)：25%
女児11歳未満：30%、11歳以上35%
肥満症の定義：
肥満症とは肥満に起因ないし関連する健康障害 (医学的異常) を合併する場合で、医学的に肥満を軽減する治療を必要とする病態をいい、疾患単位として取り扱う。
肥満症の診断：5歳0か月以降の肥満児で下記のいずれかの条件を満たすもの。
(1) A項目を1つ以上有するもの。
(2) 肥満度が50%以上でB項目の1つ以上有するもの。
(3) 肥満度が50%未満でB項目の2つ以上有するもの。
A. 肥満治療が特に必要となる医学的問題
(1) 高血圧
(2) 睡眠時無呼吸など肺換気障害
(3) 2型糖尿病、耐糖能障害 (HbA _{1c} の異常な上昇)
(4) 腹囲増加または臍部CTで内臓脂肪蓄積
B. 肥満と関連の深い代謝異常など
(1) 肝機能障害 (ALTの異常値)
(2) 高インスリン血症
(3) 高コレステロール血症
(4) 高中性脂肪血症
(5) 低HDLコレステロール血症
(6) 黒色表皮症
(7) 高尿酸血症
(肝障害の場合は超音波検査で脂肪肝を確認する、TGとIRIは早朝空腹時採血)
肥満度を下げても改善がない場合は、これらの所見は肥満によるとは考えない。
参考項目：身体的因子および生活面の問題 (2項目以上の場合B項目1項目と同等とする)
(1) 皮膚線状、股ズレなどの皮膚所見
(2) 肥満に起因する骨折や関節障害
(3) 月経異常 (続発性無月経が1年半以上持続する)
(4) 体育の授業などに著しく障害となる走行、跳躍能力の低下
(5) 肥満に起因する不登校、いじめなど

た。成人の肥満症診断基準にできる限り準拠するようにされているが、小児の特殊性も考慮して、肥満治療が特に必要な医学的問題の4項目をA項目、肥満と関連の深い代謝異常をB項目として血液検査値異常と臨床的に重要な黒色表皮症が含まれている。従来から小児科では、肥満度50%以上の高度肥満は自然経過が著しく異なるために、それより軽度の肥満と区別していたが、小児肥満症の診断基準でもこの考え方が採用されている。A項目、B項目の判定基準については小児肥満症診断基準細則で定められている。また診断のためのスコアリングシステムも考案されており、合計スコアが6点以上を小児肥満症と診断するようになっている。

小児のメタボリックシンドローム

成人における心血管疾患発生率の検討によると、動脈硬化危険因子が単独で存在する場合よりも、肥満、血清脂質異常、空腹時高血糖、血圧高値などの動脈硬化危険因子が、軽度であっても特定の個人に集積している場合に発生率が高いことが明らかになっている。このような病態はメタボリックシンドロームとよばれ、成人では心血管性疾患や2型糖尿病の一次予防のターゲットとして重要視されている。一方、動脈硬化の初期変化は小児期に始まっており、小児肥満や小児2型糖尿病の頻度が増加している現状を考慮すれば、メタボリックシンドロームの診断や介入は小児期から開始しなければならないと考えられる。メタボリックシンドロームの概念は平成11年にWHOより提唱された。本邦では、日本肥満学会、動脈硬化学会、糖尿病学会、高血圧学会、循環器学会、腎臓学会、血栓止血学会、内科学会の8学会が日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準をまとめ、平成17年4月に公表した¹⁰⁾。これは腹部肥満を必須項目とし、それに加えて高血圧、耐糖能障害、脂質代謝異常の集積としている。

小児のメタボリックシンドロームは、平成19年に厚生労働省研究班（大関武彦教授班長）により最終案が発表された。成人の診断基準との整合性を持たせ、また欧米での成人の診断基準も参考にした。この基準は、ウエスト周囲径（腹囲）80cm以上（小学生では75cm以上、腹囲・身長比0.5以上も該当する）を必須項目として、血清脂質異常（中性脂肪120mg/dl以上かつ/またはHDLコレステロール40mg/dl未満）、血圧高値（収縮期血圧125mmHg以上かつ/または拡張期血圧70mmHg以上）、空腹時高血糖（100mg/dl以上）のうち2項目を有する場合にメタボリックシンドロームと診断する。

日本人小児のメタボリックシンドロームの頻度は、一般検診では約1～4%、肥満児検診では15～20%程度と報告され¹¹⁾、米国の報告と同様に肥満の程度が高度なほど増加する傾向にある。しかし上記の診断基準に基づいた日本人小児および肥満傾向児の頻度は今後検討されることになる。徳島県小児肥満健康管理システムにおける二次検診受診児の診断基準によるメタボリックシンドロームの頻度は、表4に示すように平成17年度が28.2%、18年度は20.0%であった。また高度肥満ではそれぞれ33.9%および23.2%であり、肥満の程度が高度なほど増加していた。

表4 徳島県小児肥満健康管理システムにおける二次検診受診児のメタボリックシンドロームの頻度

	平成17年度	平成18年度
高度肥満	33.9% (57/168名)	23.2% (45/194名)
中等度肥満	25.7% (36/140名)	15.2% (16/105名)
軽度肥満	9.1% (3/33名)	9.1% (1/11名)
受診児全体	28.2% (96/341名)	20.0% (62/310名)

小児肥満の心理・社会的問題

古くから肥満の発生要因の1つに「歪んだ家族関係」があげられている¹²⁾。乳児期の不適切な母子関係から、空腹以外の欲求不満を食べることで解決しようとする、逃避的過食という問題行動を作り出すとするものである。この説で肥満の発症の大半を説明することには無理があるが、高度肥満の成立する背景に「歪んだ家族関係」が関係している症例はよく経験されることである。また、肥満の発症のきっかけに本人の疾病や事故、家族の死亡、弟妹の誕生、転居・転校などの環境の変化などによる心理的要因が関与している場合もある。

一般的に肥満小児の性格傾向は、内向的、消極的で抑圧傾向にあることが指摘されている¹³⁾。また、情緒発達や社会行動の未熟さが見られることも多い。欲求不満に対して自己主張が乏しく、不満を他人に向けることが少ないため、食べると言う消極的な方法で対応することが多いとされる。また、多くの肥満小児は自分の身体に対してネガティブな気持ちを持ち、他者からも好ましいイメージを持たれることは少なく、消極的感情や劣等感をいだきやすい。これらからのことから、対人関係への意欲、学習意欲、外出や運動へ参加する意欲を低下させることにつながるものと思われる。

次に、心理的な問題として大切なことは、肥満を解消しようとする取り組みにおいて、子どもに新たなストレスや親子の葛藤を生じさせないということである。子どもを非難せず、取り組みを始めたことに対して賞賛し、家族が協力して食事や運動計画を進めることが重要である。また、食事、運動、生活習慣の改善のために、親子が話し合って必ず達成できそうな目標を決め、できたと言う自己肯定感を子どもに与えることが必要である。肥満傾向児の心理面への対応を考慮した、行動療法¹⁴⁾や認知行動療法を取り入れた治療も注目されている。

おわりに

小児期から生活習慣病予防を進める上で、小児の肥満の予防と治療が大変重要なこととして位置付けられる。そこで本稿では、小児期からの生活習慣病予防、小児肥満の増加の状況、小児肥満の判定基準、小児肥満症の診断基準、小児のメタボリックシンドロームおよび小児肥満の心理・社会的問題についてそれぞれ解説した。

謝 辞

本稿における、徳島県小中学生のデータは、徳島県医師会生活習慣病対策委員会から発表されたものであります。関係された諸先生に深謝いたします。

文 献

1. 中津忠則, 吉本 勉, 吉田哲也, 林 弘治 他: 小児単純性肥満症における脂肪肝についての検討. 小児科臨床, 49: 2233-2237, 1996
2. 大関武彦, 中川祐一, 中西俊樹, 藤澤泰子: メタボリックシンドロームの生活習慣指導. 小児肥満への対応と指導. 日本医事新報, 256: 15-20, 2005
3. Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., Dietz, W. H.: Establishing a standard for child overweight and obesity worldwide: international survey. Br. Med. J., 320: 1240-1243, 2000
4. 日本学校保健会. 児童生徒の健康診断マニュアル(改訂版). 東京, 2006, pp. 41-42
5. 澤村 薫, 橋本令子, 伊藤けい子, 村田光範: 学校保健における体格判定基準の検討—旧基準と新基準の比較および肥満傾向児の年次推移とその動態について—. 第54回日本小児保健学会講演集, 前橋, 2007, p. 410
6. 菅原久恵, 杉原茂孝: 肥満児における体脂肪分布の意義. 小児科, 46: 1145-1150, 2005
7. 高谷竜三, 玉井 浩: 体脂肪率. 小児科, 46: 10, 2005
8. 原 光彦, 岩田富士彦, 岡田知雄: 生体電気インピーダンス法による肥満の評価. 小児科臨床, 58: 1934-1940, 1995
9. 朝山光太郎, 村田光範, 大関武彦, 伊藤けい子 他: 小児肥満症の判定基準: 小児適正体格検討委員会よりの提言. 肥満研究, 8: 204-211, 2002
10. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌, 94: 794-809, 2005
11. 原 光彦: 小児のメタボリックシンドロームの現状. 小児内科, 38: 1569-1573, 2006
12. Bruch, H.: The Importance of Overweight. Norton, New York, 1957
13. 井口由子: 心理学からのアプローチ: 相談事例の経験から. 小児科臨床, 56: 2523-2529, 2003
14. Brownell, K. D., Stunkard, A. J.: Behavioral treatment of obesity in children. Am. Dis. Child., 132: 403-412, 1978

Obesity and metabolic syndrome in children

Tadanori Nakatsu

Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

It is important that efforts for prevention of lifestyle-related diseases are started during childhood. The basis for habits related to diet and exercise is formed during infancy and childhood. Prevention and treatment of obesity during childhood can be viewed as playing a significant role when efforts for prevention of lifestyle-related diseases are started during childhood. This paper will deal with the efforts for prevention of lifestyle-related diseases started during childhood, recent trends of increase in the prevalence of child obesity, criteria for assessment of obesity in children, criteria for diagnosis of pathologic obesity in children, metabolic syndrome in children, and psychosocial issues related to child obesity.

Key words : obesity in children, metabolic syndrome in children, lifestyle-related disease, criteria for assessment of obesity in children, psychosocial issues

総 説

睡眠・サーカディアンリズム機構から見た血圧調節

勢 井 宏 義

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座統合生理学分野

(平成19年9月28日受付)

(平成19年10月11日受理)

はじめに

近年、高血圧症に関して「仮面高血圧」と称される症状に注目が集まっている¹⁾。病院の外来などで検査したときには正常範囲内であるのに、1日を通して観察してみると高血圧の時間帯が存在する場合を言う。例えば、早朝覚醒時に一過性に血圧が上昇する早朝高血圧や、本来なら睡眠によって低下する夜間に血圧下がらない、あるいは逆に上昇する夜間高血圧などがある。早朝高血圧や夜間高血圧を示す患者は、通常の高血圧の患者に比べて、心臓・脳血管障害の危険率が高いという報告もされている²⁾。そのため、臨床現場では、就寝前に飲む降圧薬として長時間作用型を用いることが多くなっている。降圧薬の効果を早朝まで維持させ、夜間高血圧や早朝高血圧を抑えようとするものである。

夜間や早朝は、昼間の活動期と比較すれば、安静期であり、血圧などに影響する交感神経活動は低い状態にあると考えられる³⁾。逆に、交感神経活動が低下しなければ入眠できない。そのように安静でなければいけない時期にどうして高血圧になるのだろうか？

血圧や心拍数など、循環調節は睡眠によって大きく影響を受ける⁴⁾。一方、血圧が高くなる時間帯は生物時計によって睡眠機構とは独立した調節も受けている^{5,6)}。本総説では、われわれがマウスを使って観察してきたデータを基に、睡眠と血圧調節、また、サーカディアンリズムと血圧調節の両面から、早朝・夜間高血圧の病態メカニズムについて考察したい。

1. 睡眠と血圧

睡眠には大きく分けてノンレム睡眠とレム睡眠がある。就寝後、まずノンレム睡眠に入る。ノンレム睡眠は脳波

の特徴からステージIからIVまで分類されている(図1)。ノンレム睡眠ステージIIIおよびIVは脳波のデルタ波の出現を特徴としており、近年、その重要性が注目されている。デルタ波は年齢とともに減少する。高齢者ではステージIIIおよびIVがほとんど出現しない。ぐっすり眠れないというのは、このデルタ波の減少と一致する。夜更かしや徹夜などで、強制的に睡眠が削られた場合、次の睡眠は、長くなるのではなく、デルタ波の強さが増す。すなわち、睡眠機構は、デルタ波で表現される脳内現象をある一定レベルに保とうとしている。これを睡眠のホメオスタシスと呼ぶ⁷⁾。デルタ波の発生メカニズムについてはほとんど解明されていないが、最新の研究結果から、脳神経におけるシナプスの可塑性や酸化ストレスに関連する物質と密接に連動していることが分かってきている⁸⁻¹⁰⁾。一方、レム睡眠は、①覚醒に近い脳波、②急速眼球運動、③筋活動の停止、の3つを特徴とするステ

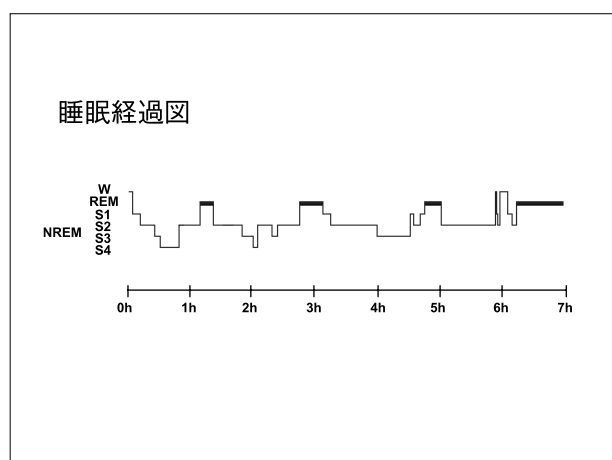


図1. 睡眠経過図。W：覚醒，NREM：ノンレム睡眠，S1～S4：ノンレム睡眠の各ステージ，REM：レム睡眠。横軸は就寝からの時間

ジで、映像を伴う夢をみるステージとしてもよく知られている。このレム睡眠のもう一つの特徴は自律神経系の乱れにある⁴⁾。ヒトにおいても、マウスなど実験動物においても、レム睡眠に入ると血圧は大きく変動し無呼吸も発生する。血圧や呼吸など、ほぼ一定値を維持するノンレム睡眠期とは対照的である(図2)。

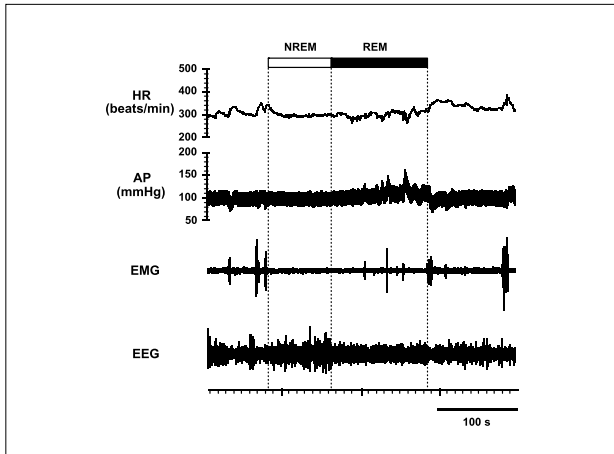


図2. マウスの脳波 (EEG), 筋電図 (EMG), 血圧 (AP), 心拍数 (HR)。ノンレム睡眠期 (NREM) の血圧・心拍数の安定性とレム睡眠期 (REM) の大きな変動に注目。

睡眠時無呼吸症候群は、睡眠障害として最も多い疾患の一つである。睡眠中に上気道が閉塞することによって発生する閉塞性睡眠時無呼吸症が圧倒的に多い。この無呼吸の発生は、ノンレム睡眠ステージ I や II に多いといわれているが、レム睡眠の無呼吸は持続時間が長く、問題となる酸素飽和度の低下も他のステージに比較して大きい。夜間において血圧を上昇させる要因として、この無呼吸は候補の一つと考えられる¹¹⁾。そこで、われわれは、マウスで見られるレム睡眠期の血圧変動と呼吸運動との関連性について観察した。

マウスのレム睡眠期では、ヒトと同様に、一回換気量の低下、呼吸回数の増加と乱れが観察された。そして、無呼吸も観察された(図3)。血圧は、無呼吸に連動して大きく上昇するが、平均すると、無呼吸の開始時点より2秒ほど遅れて上昇していた(図4)。また、炭酸脱水酵素の阻害薬であり呼吸賦活剤であるアセタゾラミドの慢性投与によって、レム睡眠期の呼吸回数が増加し、逆に、血圧上昇が抑制された(図5)。さらに、外気の酸素濃度を50%に増加させると、レム睡眠期の呼吸回数

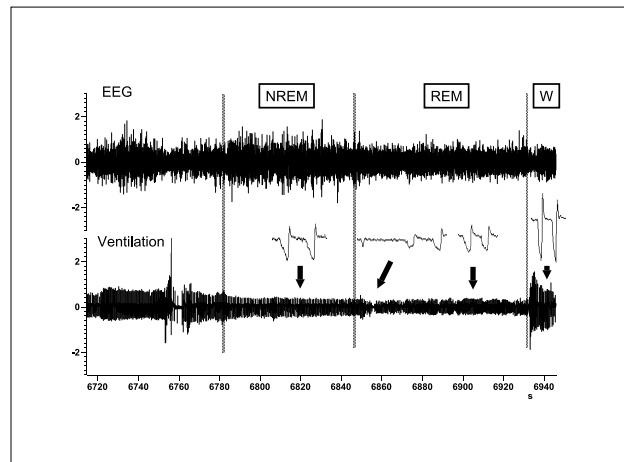


図3. マウスの脳波と呼吸運動。ノンレム睡眠期に入る時点で、post-sighと呼ばれる無呼吸が発生している(6760付近)。また、レム睡眠期(REM)にも無呼吸が発生している(6860付近)。

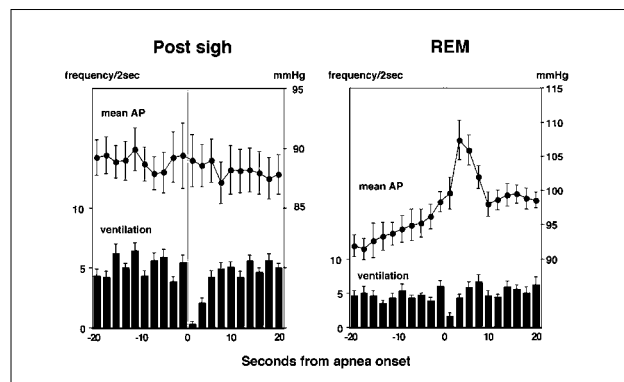


図4. 無呼吸の開始時点揃えて血圧を平均した図。post-sighの無呼吸では血圧は変動していないが、レム睡眠期(REM)の無呼吸では、約2秒遅れて血圧が急峻に上昇している。

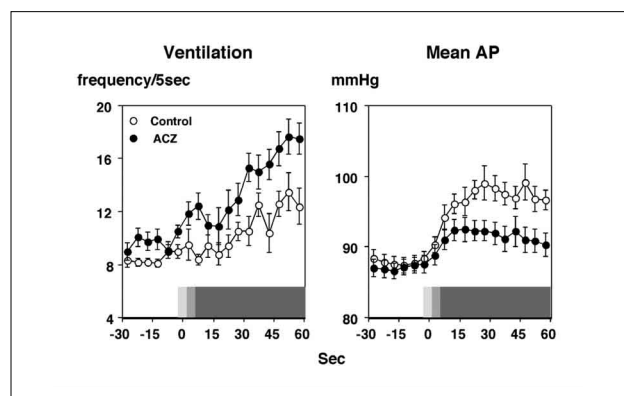


図5. 慢性的にアセタゾラミドを投与した際のノンレム睡眠からレム睡眠に移行する期間における呼吸回数と血圧の変動。対照群(白丸)に比較して投与群(ACZ:黒丸)では、レム睡眠期の呼吸回数が増加し血圧上昇が抑えられている。

が減少し血圧上昇は大きくなった（図6）。酸素濃度の上昇は、末梢の化学受容器を刺激し呼吸運動を抑制させる。アセタゾラミドの結果とあわせて考えると、レム睡眠期では、換気不全の状態にあり、脳内のCO₂が上昇し、中枢の化学受容器を介した反応性の血圧上昇が起こるのではないかと仮説できる。

ノンレム睡眠は睡眠の前半に優位で、逆に、レム睡眠は後半に優位である。朝方はレム睡眠が睡眠時間のほとんどを占める。レム睡眠期の換気不全、それに伴う血圧上昇が、夜間や早朝の高血圧に関連している可能性が考えられる。

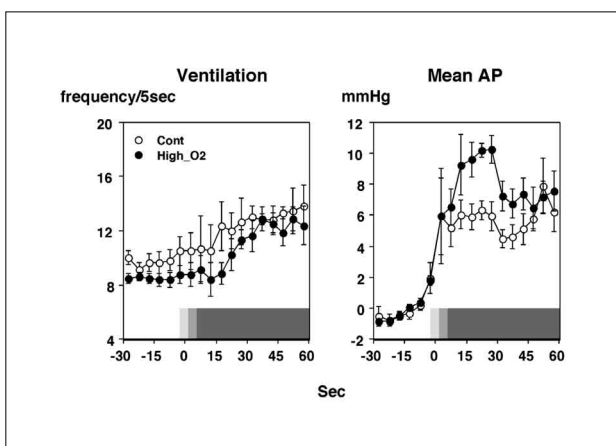


図6. 外気の酸素濃度を50%にした際のノンレム睡眠からレム睡眠に移行する期間における呼吸回数と血圧の変動。対照群（白丸）に比較して高酸素群（High_O₂：黒丸）では、レム睡眠期の呼吸回数が減少し血圧上昇が大きくなっている。

2. サーカディアンリズムと血圧

血圧も含め、われわれの生体機能は1日周期のリズムを持っており、太陽光や時計など時刻情報が無くても、約1日の周期で活動できる。これは、生物時計と呼ばれる体内の振動体によってすべての生体機能が調節されているためである（図7）。この約1日周期のリズムはサーカディアンリズムと呼ばれ、脳・視床下部の視交叉上核にその時計が存在している。夜間・早朝高血圧は、このサーカディアンリズム機構と関係があるだろうか？

近年、生物時計に関わる分子生物学的研究の発展はめまぐるしく、いわゆる時計遺伝子と呼ばれる遺伝子群も特定されてきている（図8）¹²⁾。コアとなる遺伝子には、

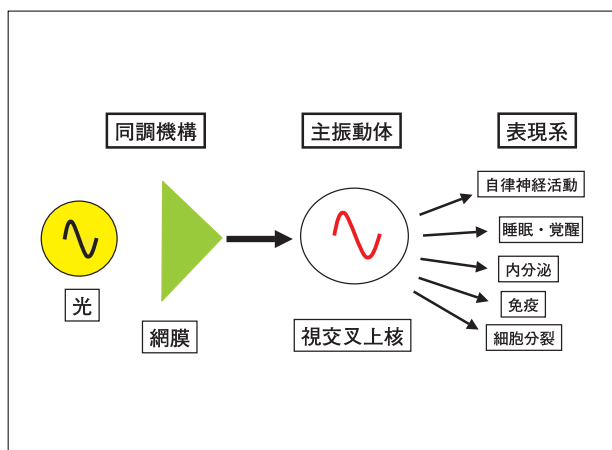


図7. サーカディアンシステム。振動体（生物時計）は視床下部の視交叉上核にあり、網膜から受ける光情報によって、環境の光周期に同調している。生体機能のほとんどが生物時計の支配下にある。

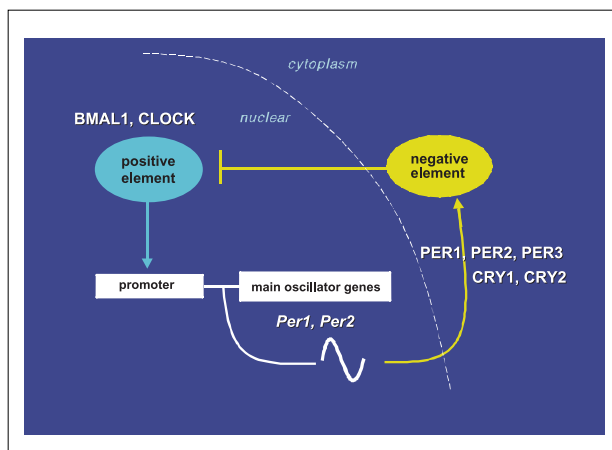


図8. 生物時計の振動を司る時計遺伝子群と、それらによる転写・翻訳のフィードバックループ。

clock, *BMAL 1*, *per 1*, *per 2*, *per 3*, *cry 1*, *cry 2*などが存在する。CLOCK・BMAL1の2量体がPER1, PER2の転写・翻訳を促進する。PER1, PER2はCRY1, CRY2などと多量体を形成し、核内に輸送される。この多量体は核内においてCLOCK・BMAL1の作用を抑制する。この転写・翻訳のフィードバックループによって、24時間スケールの振動が形成されると考えられている。われわれは、*clock* 遺伝子変異マウスを用いて、*clock* 遺伝子と血圧調節との関連について観察を行った。

clock 遺伝子変異マウスと野生型マウスにおいて、テ

レメトリ装置を用いた血圧測定を行った(図9)。野生型マウスでは、血圧・心拍数ともに、暗期に高く明期に低いという明瞭なサーカディアンリズムを示した。マウスは夜行性であるので、昼行性のヒトとは明暗逆のリズムである。一方、*clock* 遺伝子変異マウスでは、この血圧・心拍数のサーカディアンリズムが平坦化しており、血圧では下がるべき明期において下がりきらず、心拍数では上がるべき暗期において上がりきらなかった。明期はマウスにとって安静期であるので、*clock* 遺伝子変異マウスで見られる血圧の変動は、ヒトにおける夜間高血圧、あるいは、non-dipping型血圧リズムに相当すると考えられる(図10)。この血圧・心拍数の違いは何に起因しているのか? 体液調節機構での差異を想定し、まず、

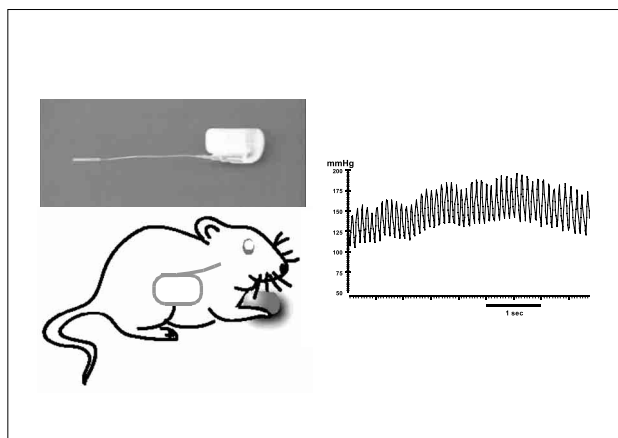


図9. テレメトリ送信器(写真)を用いた血圧測定。

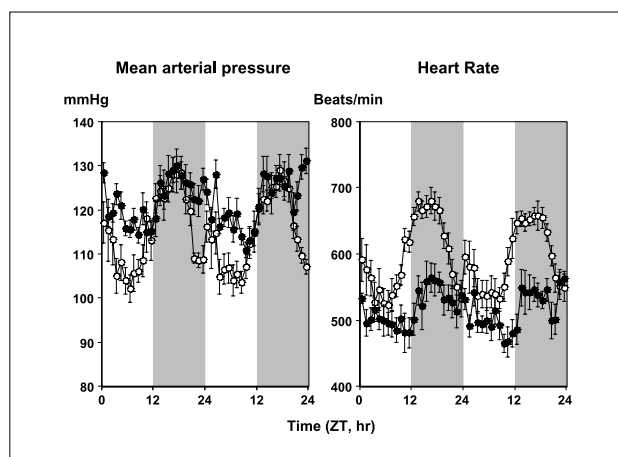


図10. 野生型(白丸)と*clock* 遺伝子変異マウス(黒丸)における、血圧と心拍数のサーカディアンリズム。グレーの帯部分が暗期。

副腎摘出実験を行なった。その結果、副腎を摘出すると、血圧・心拍数における2群の差異は消失した(図11)。この結果から、ミネラルコルチコイドの関与を仮説し、コルチコステロンとアルドステロンの血中濃度を定量した。すると、仮説とは異なり、アルドステロンは一日を通して、*clock* 遺伝子変異マウスの方が低値を示した(図12)。そこで、下垂体バゾプレッシン濃度を測定したところ、変異マウスの方が高値を示した(図13)。これらのことから、*clock* 遺伝子の変異によって、下垂体からのバゾプレッシン放出が増加し、血液・体液量が増加する。その結果、血圧が上昇し心拍数が減少する。一方、ネガティブフィードバックによって副腎のアルドステロン分泌は抑制される。このように仮説される。

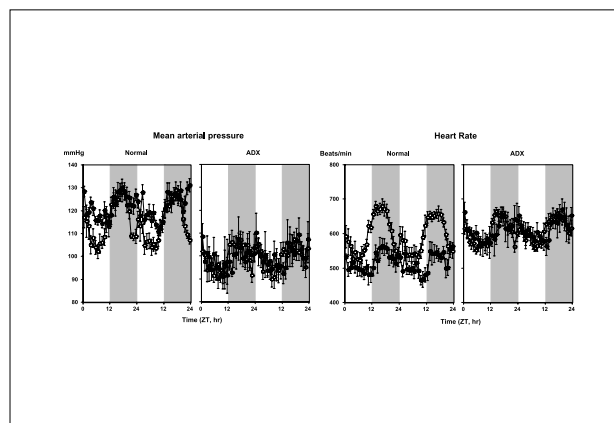


図11. 副腎摘出(ADX)による、野生型(白丸)と*clock* 遺伝子変異マウス(黒丸)における血圧・心拍数のサーカディアンリズムへの影響。摘出前に見られた2群の差がなくなっている。

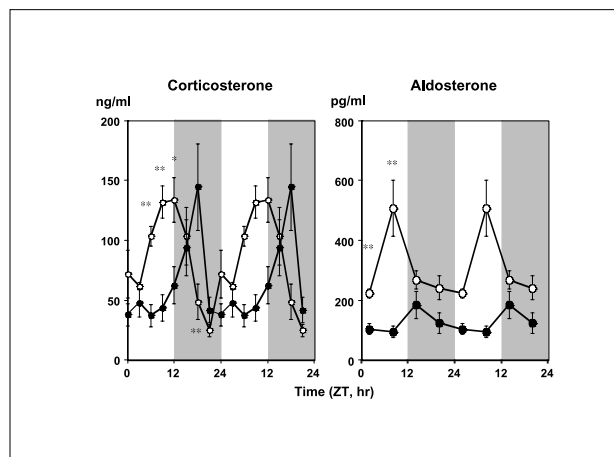


図12. 野生型(白丸)と*clock* 遺伝子変異マウス(黒丸)におけるコルチコステロンおよびアルドステロンの分泌リズム。

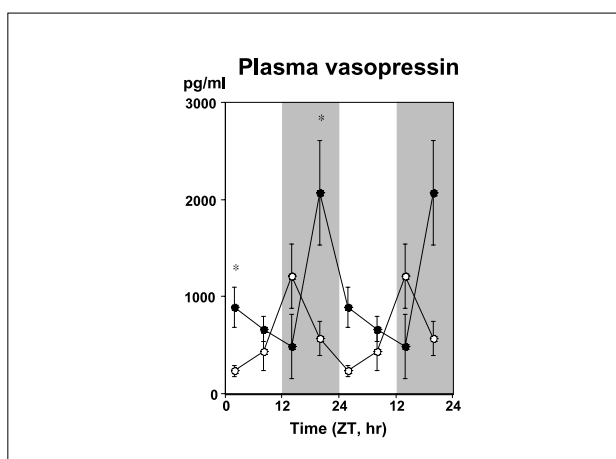


図13. 血中バゾプレッシン濃度の野生型 (白丸) と clock 遺伝子変異マウス (黒丸) における比較。

3. 展望

本総説では、睡眠およびサーカディアンリズムが「仮面高血圧」に關与する可能性について、マウスを使った実験を基に、レム睡眠期の自律神経系、特に呼吸機能の乱れと血圧の關連、また、時計遺伝子の一つ、*clock* の変異と体液調節との關連を挙げた。しかしながら、これらは血圧調節のほんの一面を見たに過ぎない。ノンレム睡眠期に發生する無呼吸の影響、線溶系や凝固系との關連、他の時計遺伝子の關与など、今後検討していく必要がある。睡眠時の循環調節を見るためには、モデル動物がまず眠る必要がある。また、循環のサーカディアンリズムを見るためには、血圧などを長時間記録する必要がある。このような、生理学的慢性実験を行なう研究者は、分子生物学などの隆盛によって、極めて少なくなっている。しかしながら、表現系の記録は、例えば、血圧の差を見出しその病態を解明していく実験ではスタートであり、遺伝子操作したモデル動物での血圧変化を觀察する実験ではゴールでもある。よりストレスの少ない記録法を開発していきながら、生理学的慢性実験は今後も重要な役割を担い続けると信じている。

文 献

1) 朝日新聞, 平成19年2月19日朝刊10ページ

- 2) Gosse, P., Schumacher, H.: Early morning blood pressure surge. *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich), **8**(8) : 584-9, 2006.
- 3) Parmeggiani, P. L. : Physiologic Regulation in Sleep. In : *Principles and Practice of Sleep Medicine* 4th ed, (Kryger MH, Roth T, & Dement WC, eds.), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, pp. 185-191
- 4) Sei, H., Morita, Y. : Why does arterial blood pressure rise actively during REM sleep? *J. Med. Invest.*, **46** (1-2) : 11-7, 1999.
- 5) Curtis, A. M., Cheng, Y., Kapoor, S., Reilly, D., *et al.* : Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **104**(9) : 3450-5, 2007.
- 6) Swoap, S. J., Weinshenker, D., Palmiter, R. D., Garber, G.: *Dbh* (-/-) mice are hypotensive, have altered circadian rhythms, and have abnormal responses to dieting and stress. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **286**(1) : R108-13, 2004.
- 7) Achermann, P., Borbely, A. A. : Mathematical models of sleep regulation. *Front. Biosci.*, **8** : S683-93, 2003.
- 8) Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Ferrarelli, F., *et al.* : Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nat. Neurosci.*, **9**(9) : 1169-76, 2006.
- 9) Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Tononi, G. : Local sleep and learning. *Nature*, **430**(6995) : 78-81, 2004.
- 10) Ikeda, M., Ikeda-Sagara, M., Okada, T., Clement, P., *et al.* : Brain oxidation is an initial process in sleep induction. *Neuroscience*, **130**(4) : 1029-40, 2005.
- 11) Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W.C., *et al.* : Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, **42** : 1206-1252, 2003.
- 12) Reppert, S. M., Weaver, D. R. : Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, **418**(6901) : 935-41, 2002.

Blood pressure control by sleep and circadian mechanism

Hiroyoshi Sei

Department of Integrated Physiology, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Morning surge and/or non-dipping type of hypertension have lately attracted considerable attention, because it has greater risk for cardio-or cerebro-vascular accident. Both sleep and circadian mechanisms have important roles on the blood pressure (BP) control. Our works on the control of BP by sleep or circadian system are summarized in this review.

During REM sleep, even in mice, sleep apnea frequently occurs and BP shows large fluctuation with spontaneous surges. The apnea is followed by a surge of BP. Acetazolamide, carbonic anhydrase inhibitors, increases the frequency of ventilation and suppresses the increase of BP during REM sleep. Moderate hyperoxia (50% O₂-N₂balance) causes the decrease of ventilation frequency and augments the increase of BP during REM sleep. These data suggest that, during REM sleep, hypercapnea caused by the impaired ventilation may occur, which induces the increase of BP via central chemoreceptor reflex.

Clock is one of the main circadian-related genes. BP in the *Clock* mutant mice (*Clock^m*) is significantly higher than wild type (WT) during the light period. HR in the *Clock^m* is significantly lower than WT during the dark period. Adrenalectomy induces the disappearance of significant difference in the amplitude of BP and HR between the *Clock^m* and WT. Concentration of plasma aldosterone in the *Clock^m* is lower than that in WT. On the other hand, plasma vasopressin in the *Clock^m* is higher than that in WT. It is possible that the altered function of water balance, which is caused by the lack of normal *Clock* gene, may induce the non-dipping circadian profile of BP and HR.

Sleep and circadian system have important roles on the cardiovascular function. It is necessary to continue physiological *in-vivo* chronic experiments, in order to clarify the interaction between sleep or circadian system and other factors relating to the cardiovascular diseases, such as TNF- α , PAI-1 or IL-6 and so on.

Key words : blood pressure, sleep, circadian, clock gene, hypertension, apnea.

総説 (第19回徳島医学会賞受賞論文)

UVA 誘導皮膚光老化における脂質過酸化物の役割と抗酸化物質摂取の影響

南 裕子¹⁾, 川 畑 球 一¹⁾, 横 山 可南子¹⁾, 板 東 紀 子²⁾, 河 合 慶 親²⁾, 寺 尾 純 二²⁾

¹⁾徳島大学大学院栄養生命科学教育部食品機能学分野,

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部栄養設計学講座食品機能学分野

(平成19年10月22日受付)

(平成19年10月29日受理)

はじめに

皮膚は生体と外部環境とを隔てるとともに、さまざまな外部刺激に対する生体防御の最前線を担っている。この外部環境刺激の一つに紫外線があり、地表に到達する紫外線のおよそ95%は長波長紫外線 UVA が占めている¹⁾。UVA は真皮まで到達し、一重項酸素などの活性酸素種 (ROS) の生成を介して組織を傷害し²⁾、皮膚光老化や皮膚がんの発症に寄与していると考えられている。このような ROS による酸化傷害が関与する皮膚光老化は加齢により生じる生理的老化とは区別される^{3,4)}。皮膚光老化の特徴である表皮の肥厚、深く大きなシワの形成やたるみには、真皮弾性線維や膠原線維の分解・減少が関与する⁵⁾。この作用を担うのが Matrix Metalloproteinase (MMP) であるが、UVA 曝露による MMP 活性化の詳細なメカニズムについては不明な点が多い。

皮膚の光老化を予防することは QOL の向上から重要である。そこで、われわれは UVA 誘導皮膚光老化発症における脂質過酸化物の役割を検討するとともに、抗酸化物質摂取による光老化抑制作用を評価している。これまでにわれわれが行ってきた研究の概要とそこで得た知見を以下に述べたい。

1. UVA 誘導皮膚光老化における MMP の役割

UVA による皮膚光老化のモデルとしてヘアレスマウスに8週間反復して UVA 曝露すると、深く大きなシワやたるみ、皮膚の肥厚などの光老化に特徴的な所見がみとめられた (図1)。これは主に真皮弾性線維および膠原線維の断裂によるものであり、真皮構成成分の分解に

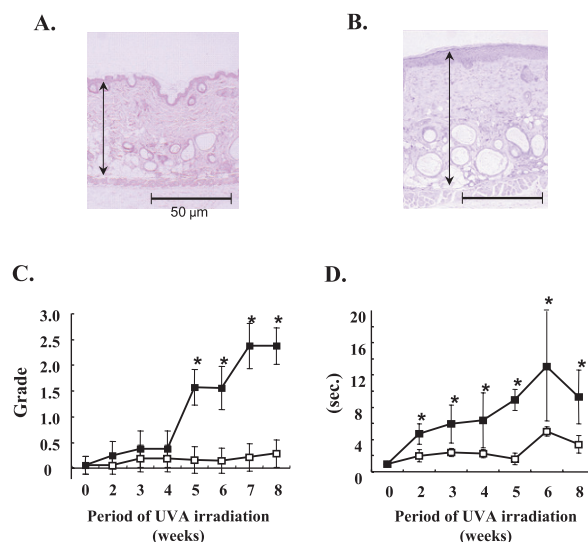


図1 8週間のUVA曝露に伴うヘアレスマウス皮膚の変化
A: UVA非照射マウスの皮膚HE染色, B: UVA照射マウスの皮膚HE染色, C: シワ形成, D: たるみの強さ (N=10, * $p < 0.05$)

は MMP が関与すると考えられる。このうち gelatinase である MMP-2や MMP-9は基底膜を構成するIV型コラーゲンや真皮を構成するエラスチン, I型, III型コラーゲンを分解することが報告されている⁶⁻⁸⁾。この MMP-2や MMP-9が真皮コラーゲンや基底膜を分解し⁹⁾、皮膚構造が保持できなくなることで皮膚は大きく陥没し、深いシワの形成に至る。MMP-2や MMP-9はUV照射や過酸化水素を含むROS曝露によりケラチノサイトや線維芽細胞から誘導され^{10,11)}、その発現には JNK, ERKなどのMAPKによる制御が関与すると考えられる¹²⁾。実際に、ヘアレスマウスに長期間UVAを曝露させるこ

とによって、MMP-2、MMP-9活性およびそれらの発現が有意に上昇したことから(図2)、光老化におけるシワ形成にはMMPの活性化が重要であることが確認された。

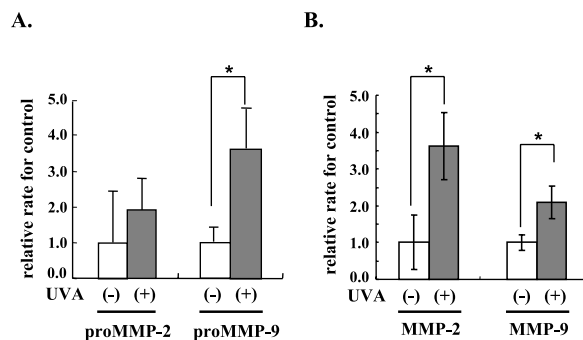


図2 UVA曝露による皮膚のMMP-9活性(A)とタンパク質発現(B)の変化
(N=5, * $p<0.05$)

2. MMP活性への脂質過酸化物の関与

皮膚へのUVA曝露により生じたROSはさまざまな生体成分を酸化するが、その一つに生体膜脂質があげられる。ROSによる生体膜の不飽和脂質過酸化反応は、生体膜構造の変化や膜機能の損失をもたらす。脂質過酸化物は多くの疾患の発症や進展に関連することが報告されている¹³⁻¹⁵。生体膜を構成する重要な脂質であるコレステロールがROSにより酸化されると、一次酸化反応生成物としてコレステロールヒドロペルオキシド(Chol-OOH)が生じる。Chol-OOHは他の脂肪酸やそのエステル型LOOHに比べてグルタチオンペルオキシダーゼによる還元解毒作用を受けにくい^{16,17}。したがって、生体内で比較的長く存在して生体への作用が持続する可能性がある。ラット皮膚では生理的老化とともにChol-OOHが増加することが知られている^{18,19}。一方、われわれはラット皮膚へのUVA照射により一重項酸素特異的なChol-OOHが生成することをみとめた²⁰。細胞膜においてコレステロールはMMP発現に関与するMAPKシグナリングの起点となるラフトを構成することから²¹、細胞膜コレステロールが減少することによりMMP発現が誘導されることが示唆されている²²。われわれは、マウス皮内に直接Chol-OOHを皮内投与することによりMMP活性が誘導されることを認めた。このChol-OOHによるMMPの誘導はリノール酸ヒドロペルオキシド、4-HNEや過酸化水素では起こらなかったことから、Chol-OOHが選択的にMMP発現を促進することが強く

示唆された。

3. 抗酸化物質摂取による光老化予防

抗酸化物質は酸化的な要因が関与する皮膚光老化を抑制できることが近年報告されている^{23,24}。しかしこれは皮膚に直接塗布することによる効果であった。そこで、本研究では日常的な抗酸化物質摂取による皮膚光老化抑制作用を明らかにするため、一重項酸素の特異的消去剤であるβ-カロテンをマウスに摂取させながら8週間UVAを照射することによる皮膚への影響を検討した。その結果、β-カロテンを摂取することによりシワの形成やたるみ、肥厚などのUVA曝露による組織学的な変化が顕著に抑制された。また、UVA曝露に伴う皮膚中のChol-OOH蓄積が抑えられた。このChol-OOH蓄積の抑制は、とくに一重項酸素酸化反応に特異的な生成物であるChol-5α-OOHで顕著であったことから、摂取β-カロテンはUVA曝露により生じた一重項酸素を消去することにより、皮膚光老化の抑制に寄与することが明らかになった。さらに、皮膚の光老化に関与するROSとしての一重項酸素の重要性が確認された。

おわりに

本研究は、皮膚光老化におけるシワ・たるみの形成にChol-OOHが関与すること、さらに光老化における一重項酸素の役割を明らかにしたものである。また、食事からの抗酸化物質の日常的な摂取が皮膚光老化抑制に機能することが示唆された(図3)。今後はChol-OOHによ

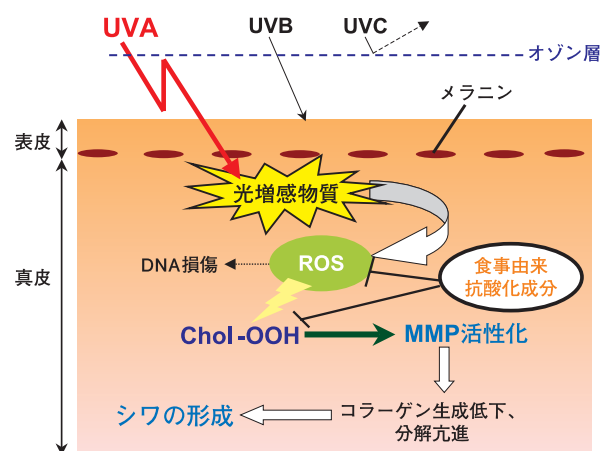


図3 UVA曝露によるChol-OOHの生成と皮膚光老化発症および食事性抗酸化物質による光老化抑制の関与の推定。

る MMP 活性化についての分子メカニズムを明らかにする必要があると思われる。

謝 辞

本研究を行うにあたり、ご指導、ご助言をいただきました徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部食品機能学分野の諸先生方に心よりお礼申し上げます。また、皮膚組織染色およびその解析においてご指導、ご鞭撻いただきました同皮膚科学分野久保宜明先生、荒瀬誠治先生、同生体栄養学分野平坂勝也先生、二川健先生に厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) Svobodova, A., Walterova, D., Vostalova, J.: Ultra-violet light induced alteration to the skin. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub., 150 : 25-38, 2006
- 2) Yasui, H., Sakurai, H.: Chemiluminescent detection and imaging of reactive oxygen species in live mouse skin exposed to UVA. Biochem. Biophys. Res. Commun., 269 : 131-136, 2000
- 3) El-Domyati, M., Attia, S., Saleh, F., Brown, D., *et al.* : Intrinsic aging vs. photoaging : a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. Exp. Dermatol., 11 : 398-405, 2002
- 4) Yasui, H., Sakurai, H. : Age-dependent generation of reactive oxygen species in the skin of live hairless rats exposed to UVA light. Exp. Dermatol., 12 : 655-661, 2003
- 5) Bissett, D. L., Hannon, D. P., Orr, T. V. : An animal model of solar-aged skin : histological, physical, and visible changes in UV-irradiated hairless mouse skin. Photochem. Photobiol., 46 : 367-378, 1987
- 6) Murphy, G., Cockett, M. L., Ward, R. V., Docherty, A. J.: Matrix metalloproteinase degradation of elastin, type IV collagen and proteoglycan. A quantitative comparison of the activities of 95 kDa and 72 kDa gelatinases, stromelysins-1 and-2 and punctuated metalloproteinase (PUMP). Biochem. J., 277 : 277-279, 1991
- 7) Okada, Y., Gonoji, Y., Naka, K., Tomita, K., *et al.* : Matrix metalloproteinase 9 (92-kDa gelatinase/type IV collagenase) from HT 1080 human fibrosarcoma cells. Purification and activation of the precursor and enzymic properties. J. Biol. Chem., 267 : 21712-21719, 1992
- 8) Senior, R. M., Griffin, G. L., Fliszar, C. J., Shapiro, S. D., *et al.* : Human 92-and 72-kilodalton type IV collagenases are elastases. J. Biol. Chem., 266 : 7870-7875, 1991
- 9) Inomata, S., Matsunaga, Y., Amano, S., Takada, K., *et al.* : Possible involvement of gelatinases in basement membrane damage and wrinkle formation in chronically ultraviolet B-exposed hairless mouse. J. Invest. Dermatol., 120 : 128-134, 2003
- 10) Kawaguchi, Y., Tanaka, H., Okada, T., Konishi, H., *et al.* : The effects of ultraviolet A and reactive oxygen species on the mRNA expression of 72-kDa type IV collagenase and its tissue inhibitor in cultured human dermal fibroblasts. Arch. Dermatol. Res., 288 : 39-44, 1996
- 11) Brenneisen, P., Briviba, K., Wlaschek, M., Wenk, J., *et al.* : Hydrogen peroxide (H₂O₂) increases the steady-state mRNA levels of collagenase/MMP-1 in human dermal fibroblasts. Free. Radic. Biol. Med., 22 : 515-524, 1997
- 12) Zeigler, M. E., Chi, Y., Schmidt, T., Varani, J. : Role of ERK and JNK pathways in regulating cell motility and matrix metalloproteinase 9 production in growth factor-stimulated human epidermal keratinocytes. J. Cell. Physiol., 180 : 271-284, 1999
- 13) Sultana, R., Perluigi, M., Butterfield, D. A. : Protein oxidation and lipid peroxidation in brain of subjects with Alzheimer's disease : insights into mechanism of neurodegeneration from redox proteomics. Antioxid. Redox. Signal., 8 : 2021-2037, 2006
- 14) Nicolson, G. L., Metabolic syndrome and mitochondrial function : molecular replacement and antioxidant supplements to prevent membrane peroxidation and restore mitochondrial function. J. Cell. Biochem., 100 : 1352-1369, 2007
- 15) Zmijewski, J. W., Landar, A., Watanabe, N., Dickinson, D. A., *et al.* : Cell signalling by oxidized lipids and the

- role of reactive oxygen species in the endothelium. *Biochem. Soc. Trans.*, **33** : 1385-1389, 2005
- 16) Thomas, J. P., Maiorino, M., Ursini, F., Girotti, A. W. : Protective action of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase against membrane-damaging lipid peroxidation. In situ reduction of phospholipid and cholesterol hydroperoxides. *J. Biol. Chem.*, **265** : 454-461, 1990
- 17) Thomas, J. P., Girotti, A. W. : Photooxidation of cell membranes in the presence of hematoporphyrin derivative : reactivity of phospholipid and cholesterol hydroperoxides with glutathione peroxidase. *Biochim. Biophys. Acta.*, **962** : 297-307, 1988
- 18) Yamazaki, S., Ozawa, N., Hiratsuka, A., Watanabe, T. : Quantitative determination of cholesterol 5alpha-, 7alpha-, and 7beta-hydroperoxides in rat skin. *Free. Radic. Biol. Med.*, **27** : 110-118, 1999
- 19) Ozawa, N., Yamazaki, S., Chiba, K., Aoyama, H., *et al.* : Occurrence of cholesterol 7alpha- and 7beta-hydroperoxides in rat skin as aging markers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **178** : 242-247, 1991
- 20) Minami, Y., Yokoi, S., Setoyama, M., Bando, N., *et al.* : Combination of TLC Blotting and Gas Chromatography-Mass Spectrometry for Analysis of Peroxidized Cholesterol. *Lipids.*, **42** : 1055-1063, 2007
- 21) Chen, X., Resh, M. D. : Activation of mitogen-activated protein kinase by membrane-targeted Raf chimeras is independent of raft localization. *J. Biol. Chem.*, **276** : 34617-34623, 2001
- 22) Kim, S., Kim, Y., Lee, Young, Cho, Kwang Hyun. : Cholesterol inhibits MMP-9 expression in human epidermal keratinocytes and HaCaT cells. *FEBS. Lett.*, **581** : 3869-3874, 2007
- 23) Reeve, V. E., Widyarini, S., Domanski, D., Chew, E., *et al.* : Protection against photoaging in the hairless mouse by the isoflavone equol. *Photochem. Photobiol.*, **81** : 1548-1553, 2005
- 24) Hwang, I. K., Yoo, K. Y., Kim, D. W., Jeong, S. J., *et al.* : An extract of *Polygonum multiflorum* protects against free radical damage induced by ultraviolet B irradiation of the skin. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **39** : 1181-1188, 2006

Effect of peroxidized lipids on UVA-induced photoaging in mouse skin and its inhibition by dietary antioxidants

Yuko Minami¹⁾, Kyuichi Kawabata¹⁾, Kanako Yokoyama¹⁾, Noriko Bando²⁾, Yoshichika Kawai²⁾, and Junji Terao²⁾

¹⁾*Department of Food Science, Graduate School of Nutrition and Biosciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Food Science, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Role of ultraviolet A (UVA) on oxidative damage has attracted much attention in relation to skin photoaging process. In this study, we investigated effect of cholesterol hydroperoxides (Chol-OOHs), stable products of reactive oxygen species (ROS)-induced lipid peroxidation, on matrix metalloproteinase (MMP) activation responsible for wrinkle formation in hairless mouse skin and then estimated the inhibition of UVA-induced MMP activation by dietary β -carotene. Hairless mice were exposed to UVA irradiation for 8 weeks. Chol-OOHs content in the skin was found to increase significantly by the exposure of UVA. In addition, the activity of MMP-9 and its protein expression were elevated with wrinkle formation. This activation was also induced by intracutaneous injection of Chol-OOHs. Interestingly, dietary β -carotene (500 mg/kg diet) and α -tocopherol (100 mg/kg diet) suppressed the accumulation of Chol-OOH as well as MMP activation. These results suggest that Chol-OOHs formed by the exposure of UVA to skin contribute to the activation of MMPs resulting in skin photoaging. Dietary antioxidants may prevent skin photoaging through, at least partly, the suppression of MMP activation due to UVA-induced lipid peroxidation.

Key words : UVA, cholesterol peroxidative products, matrix metalloproteinase, β -carotene

総説 (第19回徳島医学会賞受賞論文)

メーリングリストによる e-ラーニング —心電図教育の実践—

森 博 愛

田岡病院内科

(平成19年9月18日受付)

(平成19年10月10日受理)

1. 研究開始の背景

1.1 高齢化社会の到来¹⁾

平成18年(2006)10月1日現在におけるわが国の人口は1億2,777万人であるが、そのうち65歳以上の高齢者は過去最高の2,660万人となり、前年(2,567万人)に比べて93万人増加した。そのため、総人口に占める高齢者人口の割合(高齢化率)は20.8%に達し、前年(20.1%)に比べて0.7%増加している。

今後、この人口の高齢化は一層増加することが予想されており、いわゆる「団塊の世代」が65歳に達する平成24年(2012)には3,000万人を超え、平成30年(2018)には3,500万人、平成54年(2042)年には3,863万に達することが予想されている。

1.2 循環器疾患の社会医学的重要性

高齢者人口の増加に伴い、死因統計に表れた主要死亡原因も高齢者に多い悪性腫瘍や高血圧症、虚血性心疾患などの生活習慣病に関連した疾患が上位を占めるようになった。

平成16年度の死因統計によると、死亡原因の第1位は悪性新生物で全死亡例の31.1%を占め、次いで第2位が心疾患(15.5%)、第3位が脳血管疾患(12.5%)で、これらの3疾患で全死亡の59.1%を占めている²⁾。

心疾患の中では虚血性心疾患の占める割合が高く、脳血管疾患の基礎疾患としては高血圧症、動脈硬化症、心房細動などが多い。心房細動は脳塞栓症の原因疾患として重要であり、加齢と共に著しく増加する。

1.3 心臓疾患、脳血管疾患の診療における臨床心電学的重要性

主要な循環器疾患としては、虚血性心疾患、高血圧性心疾患、心筋症、心臓弁膜症、先天性心疾患、心筋炎、不整脈などがあるが、何れの疾患の診療においても臨床

心電学の正しい理解は必須である。

内科以外の各科の診療の際にも、高齢者には循環器疾患の合併が多く、術前の心機能評価や術後合併症としての循環器疾患の診療に臨床心電学の知識は不可欠である。

最近、災害などで避難所生活を余儀なくされている人々や、長距離航空機利用者などに見るエコノミークラス症候群(急性肺動脈血栓症)なども、特有の心電図所見を示す場合が多い。

また、一見、健康に見える人がスポーツ中に急死する例があり、このような事故の予防のためにも心電図検査が重視されている。最近、遺伝子解析技術の進歩に伴い、従来、原因不明と考えられていた心臓性急死例の中に、特有の心電図所見を示す例があることが明らかとなり、Brugada症候群、QT延長症候群、QT短縮症候群などの一連の遺伝性不整脈の存在が明らかになったが、これらの疾患の診断に心電図は不可欠である。

日常臨床で遭遇することが最も多い循環器疾患は高血圧症であるが、その重症度の評価は血圧値の高低のみによるのではなく、脳血管障害、心筋梗塞症などの血管障害を将来合併する危険度の高低によって評価されるようになった。

1999年のWHO/ISH高血圧実地診療ガイドライン³⁾は、高血圧を血圧値により軽症(収縮期血圧140~159、または拡張期血圧90~99)、中等症(収縮期血圧160~179、または拡張期血圧100~109)および重症(収縮期血圧 \geq 180、または拡張期血圧 \geq 110)の3群に分け、血圧値と共に危険因子、標的臓器障害および循環器関連合併症の有無により、今後10年間における脳卒中または心筋梗塞症の発症リスクの層別化法について発表した。

心電図所見として認められる左室肥大(左室負荷)は、この標的臓器障害の1つであり、たとえ収縮期血圧が140-159mmHg、拡張期血圧が90-99mmHg程度の軽症

であっても、心電図に左室肥大（左室負荷）所見を認める場合は中等リスク群に分類され、今後10年間における脳卒中、心筋梗塞の発症リスクは15-20%と高率であることが指摘されている。このような例では、血圧値がそれほど高くなくとも、ライフスタイルの改善により降圧効果が得られない場合には、速やかに降圧薬療法の併用が必要である。

1.4 健診施設における心電図診断精度

著者は1995年（平成7年）以来、徳島市産業医として徳島市役所職員約3,000人の健康管理に従事し、徳島市が人間ドック健診を委託している健診施設で記録された心電図記録とそれらの施設担当医が下した心電図診断を対比できる立場にある。

現在、徳島市は市内10カ所の健診施設に市職員の人間ドック健診を委託している。平成18年度の間ドック健診において、各施設の担当医が下した心電図診断と著者のそれとを比較した成績を表1に示す。

検討した全症例1,029例中、両者の診断が一致したのは937例（91.1%）、不一致例は92例（8.9%）で、一見したところ一致率が高いような印象を受けるが、これは人間ドック健診の性格上、正常例が多く含まれているためである。実際、全例1,029例中の正常例は872例で、異常例157例についての不一致率は58.6%と高率であった。

表2は主要な各種の病態における健診施設の心電図診断と著者の診断との不一致率を示す。心筋梗塞の心電図所見を認めた者は4例あったが、正しく診断されたのは2例（50.0%）のみであった。「異常Q波」という心電図診断名は、通常は心筋梗塞ないしそれに近い心起電力の消失/減少を意味するが、異常Q波と診断された3例中2例は正常であった。冠不全/心筋虚血での一致率は71%で、軽度のST低下はしばしば見落とされていた。

左室肥大の一致率は26.3%で、73.7%の例で見落とされていた。これらの見落とし例は、 $R_1 + S_{III} \geq 20\text{mm}$ で表される前額面に投影されたQRS波の高電圧を見落としたためである。「左室高電圧（左室側誘導における高電圧）」は通常は左室肥大を意味するが、この診断項目についての不一致例は、若年男性における生理的QRS波の高電圧例であり、本来は正常心電図と診断されるべき例であった。

左室過負荷の診断一致率も20.0%と低かったが、これは左側胸部誘導の陰性U波を見落とししたためである。ちなみに解析機能内蔵心電計が陰性U波ないしBrugada型心電図を正確に診断し得た例は、未だ1例も経験して

表1 健診施設の心電図診断精度（平成18年度人間ドック症例での検討）

1. 全症例数：1,029例
2. 不一致例：92例（8.94%）
3. 全症例中の正常例：872例（84.7%） 全症例中の異常例：157例（15.3%）
4. 不一致例/異常例：58.6%

一致例（不一致例）とは、健診施設の診断と著者の診断とが一致（あるいは不一致）した例。正常例、異常例は、著者の診断を基準とした。

表2 健診施設の心電図診断精度（平成18年度人間ドック症例での検討）

心電図所見	例数	正診率 (%)
心筋梗塞	4	50.0
異常Q波	3	33.3
冠不全・心筋虚血	28	71.0
左室肥大	19	26.3
左室高電圧	7	14.3
左室過負荷	10	20.0
Brugada型心電図	18	66.7

正診率は著者の診断を基準として判定した。

いない。Brugada型心電図での一致率は66.7%と比較的高かったが、これは毎年、恒例的に徳島市健診委託施設連絡協議会を開催して、健診受託施設に対して注意を喚起してきたことによる成果であると考えられる。

1.5 健診施設が診断を誤った心電図の実例

以下、健診施設が診断を誤り易い心電図の実例を示す。第1例：23歳、男性、正常心電図を左室肥大と誤診した例（図1）

循環器学的愁訴なし。理学的所見正常。明らかな器質的基礎疾患なし。健診施設担当医はこの心電図を左室肥大と診断した。これは $RV_5 + SV_1 = 42\text{mm}$ の所見を異常なQRS波の高電圧と考えて左室肥大と診断したものと思われる。日本人青年男性（>30歳）の胸壁は欧米人より薄いため、胸部誘導心電図のこの程度の高電圧は正常範囲内の所見である。私共は胸部誘導の高電圧基準として $RV_{5(6)} + SV_1 \geq 40\text{mm}$ （30歳以下の若年男性では50mm）を用いている⁴⁾。左室肥大を起こす基礎疾患がない例で、単にQRS波の高電圧のみに基づいて左室肥大と診断してはならない。一般に広く用いられてい

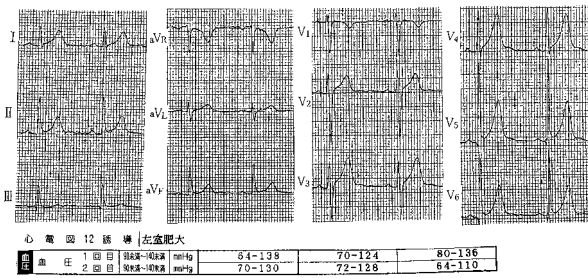


図1 第1例：正常を左室肥大と誤診した例(23歳, 男性)

この心電図ではRV₅+SV₁=42mmであるため、健診施設はSokolow-Lyon基準(RV₅+SV₁≥35mm)に基づいて左室肥大と診断した。しかし、Sokolow基準の日本人正常青年男性での偽陽性率は27%と著しく高く、この基準をそのままの形でわが国で用いることはできない。著者は左室肥大診断のための胸部誘導の高電圧基準としてはRV₅₍₆₎+SV₁≥40mm(30歳以下の男性では50mm)を用いている。本例には左室肥大を起こす基礎疾患がなく、また左室肥大を支持する他の所見もない。

る Sokolow-Lyon の左室肥大診断基準の内、RV₅+SV₁≥35mm の項目の日本人正常青年男性における偽陽性率は27%と著しく高い。

第2例：41歳, 男性, 正常心電図を右室肥大と誤診した例(図2)

循環器学的愁訴なし。理学的所見正常。明らかな器質的基礎疾患を認めない。健診施設担当医はV₁のR/S>1の所見を異常と判断し、この所見に基づいて右室肥大(疑)と診断したものと思われる。しかし、右室肥大は左室肥大やST-T変化に比べるとまれな所見であり、右室肥大を起こす基礎疾患がなく、右房負荷、Tベクトルの後方偏位などの右室負荷を支持する他の所見がない場合に、V₁のR/S>1のみに基づいて右室肥大と診断してはならない。V₁のR/Sの正常上界値は1.5で⁵⁾、正常壮年男性におけるV₁のR/S≥1の偽陽性率は4.6%である。私共はV₁のR/Sに関しては、「V₁のR/S>2かつRV₁≥5mm」を右室肥大診断基準の1項目として用いている⁴⁾。

第3例：56歳, 男性, 左室肥大を正常と誤診した例(図3)

156/100mmHgの高血圧がある。この心電図を健診担当医は「異常なし」と診断した。しかし、この心電図ではR_I+S_{III}=22mmで、明らかに正常基準値(20mm)を超えており、基礎疾患の存在も考慮して左室肥大と診断される。

心臓は立体的構造物であるから、心起電力も当然立体的に変動する。従ってQRS波の高電圧を評価する際には、水平面(RV₅+SV₁)のみならず、前額面(R_I+S_{III})

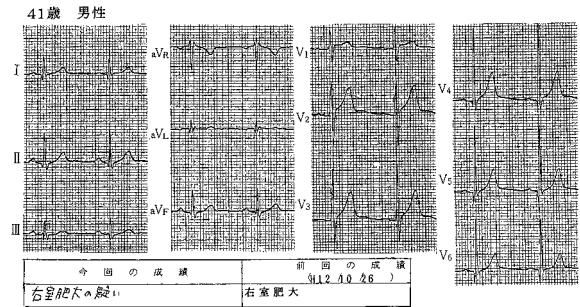


図2 第2例：正常を右室肥大と誤診した例(41歳, 男性)

健診施設はこの心電図をV₁のR/S>1の所見に基づいて右室肥大(疑)と診断した。しかし本例には右室肥大を起こす基礎疾患がなく、また他に右室肥大を支持する所見もない。V₁のR/Sの正常上界は1.5で、R/S>1の正常例における偽陽性率は日本人壮年男性で4.6%である。そのため著者は、「V₁のR/S≥2、かつRV₁≥5mm」を右室肥大診断基準の1項目として用いている。

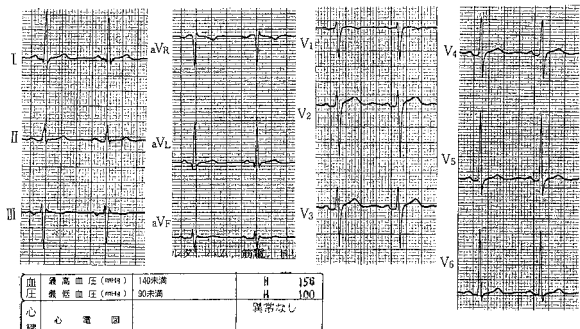


図3 第3例：左室肥大を正常と誤診した例(56歳, 男性)

健診施設はこの心電図を正常と診断した。しかし本例ではR_I+S_{III}=22mmで、左室肥大診断基準(R_I+S_{III}≥20mm)を満たしており左室肥大と診断される。本例は高血圧があり、著明な左軸偏位、V₅の平低T波などの左室肥大を支持する他の所見もある。

におけるQRS波の高電圧の有無についても観察し、立体的に心起電力の増大を評価しなければならない。

第4例：46歳, 男性, 左室過負荷を「異常なし」と誤診した例(図4)

第2誘導のT波が低く、左室過負荷を疑わせるが、この心電図で最も顕著な異常所見はV₄₋₆の陰性U波である。正常ではこれらの誘導で陰性U波を見ることはなく、左室過負荷と診断される。

第5例：55歳, 男性, 心筋梗塞を正常と誤診した例(図5)

V₁₋₃のQRS波はQS型、V₄はQR型を示す。また、V₁₋₄に著明なST上昇があり、前壁中隔梗塞の存在は明らかである。V₆にST低下があり(冠不全)、V₁のP波は二相性で、陰性相の幅が広い(左房負荷)。

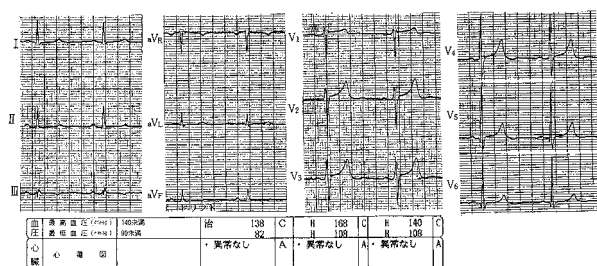


図4 第4例：左室過負荷を正常と誤診した例 (46歳, 男性)
健診施設はこの心電図を「異常なし」と診断した。しかし本例には高血圧があり, V₄₋₆に明らかな陰性U波を認め, 左室過負荷と診断される。

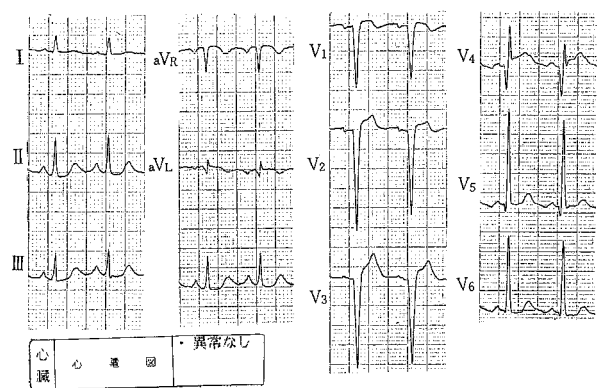


図5 第5例：心筋梗塞を「異常なし」と誤診した例 (55歳, 男性)
健診施設はこの心電図を「異常なし」と診断した。しかし, V₁₋₃がQS型, V₄がQR型を示し, V₁₋₄に著明ST上昇もあり, 心筋梗塞の存在は明らかである。V₆にST低下もあり, 冠不全を合併している。

第6例：51歳, 男性, 正常心電図を異常Q波と誤診した例 (図6)

健診施設担当医はⅢ, aV_F誘導のq波を異常Q波と診断し, 要注意と指導した。一般に異常Q波は心筋梗塞ないしそれに類似した心起電力消失を意味する。しかし本例に見るⅢ, aV_F誘導のQ波は明らかに正常所見である。

第7例：56歳, 男性, 完全左脚ブロックを異常Q波と誤診した例 (図7)

この心電図は, 一見して典型的な完全左脚ブロックと診断される。然るに健診施設では, 本年度は「異常Q波」, 昨年度は「左脚ブロック」, 一昨年度は「完全右脚ブロック」と毎年異なった診断を下しており, このような検査報告を受け取った被検者に混乱を起こさせる。完全左脚ブロックの5%では本例のようにV₁₋₃がQS型を

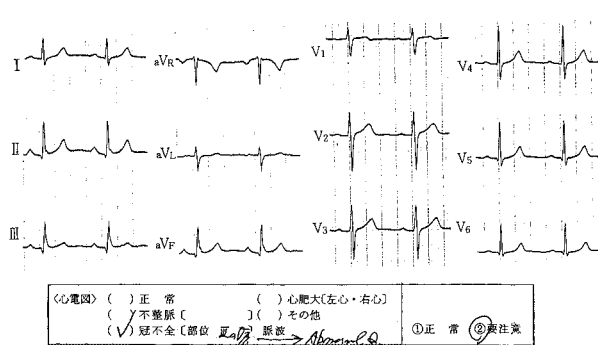


図6 第6例：正常心電図を異常Q波と誤診した例 (51歳, 男性)
健診施設はこの心電図をⅢ, aV_Fに異常Q波があると診断し, 要注意との指導を行った。しかし, このQ波は正常所見であり, 他にも異常を認めず, 正常心電図と診断される。

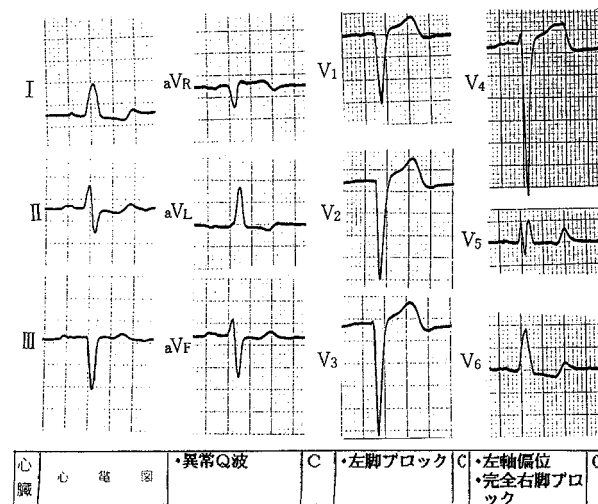


図7 第7例：左脚ブロックに伴った右側胸部誘導のQS波を異常Q波と誤診した例 (56歳, 男性)
完全左脚ブロックの際に右側胸部誘導がQS型を示す場合があることは広く知られており, 5%ではV₁₋₃がQS型を示す。一般に異常Q波は心筋梗塞ないしそれに類似した心起電力の消失を意味するが, 本例は完全左脚ブロック単独例である。また, 診断名が毎年異なっており, 被検者を戸惑わせる。

示すことが知られており⁴⁾, 心筋梗塞症の際に用いる異常Q波との診断は不適切である。

第8例：50歳, 男性, 冠不全を正常と誤診した例 (図8)

この心電図で最も重要な所見はV₆のST低下と陰性T波であり, 50歳, 男性という点も考慮して, この所見は冠不全の表現であると診断される。I, II誘導の平低なT波およびV₅の二相性T波もこの診断を支持している。本来, 冠不全の際のST-T変化としてはこの程度の所見を示す場合が多く, この心電図を正常と誤診するよ

うであれば、他に多くの冠不全所見を見落としている可能性が強い。

第9例：35歳，男性，Brugada型心電図を不完全右脚ブロックと誤診した例（図9）

V₂でS波が基線を越えて上昇してR'様の波（実はJ波）を形成し，上方凹の著しく上昇したST部になだらかに移行している。この所見はsaddle-back型Brugada心電図に極めて特徴的である⁶⁾。

Brugadaらは，当初，Brugada型心電図を示す例は，有症候群のみならず，無症候群でも心室細動などの心事故を高率に起こすとして注意を喚起した。しかし，その後の諸家の研究で，無症候群ことにsaddle-back型を示す例の予後は当初考えられていたほど危険でないことが明らかになってきた。近年，Brugada症候群の病態形成，不整脈事故出現機序が次第に解明され，自律神経機能，体温，電解質異常，虚血，薬剤などの修飾因子の役割が重視されている。

Brugada症候群あるいはBrugada型心電図という言葉

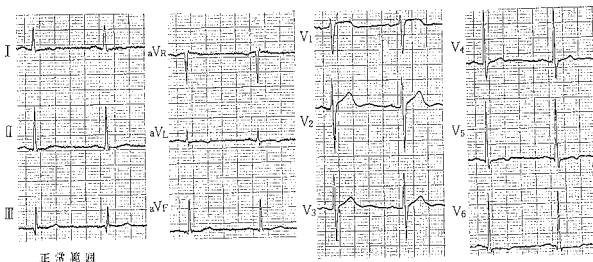


図8 第8例：冠不全を正常と誤診した例（50歳，男性）
健診施設はこの心電図を正常範囲と診断した。しかし，V₆のST低下，V_{5,6}の陰性T波，肢誘導の平低T波などの所見から冠不全と診断される。

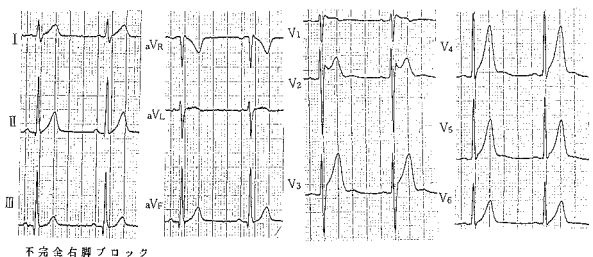


図9 第9例：Brugada型心電図を不完全右脚ブロックと誤診した例（35歳，男性）
健診施設はこの心電図を不完全右脚ブロックと診断した。しかし，V₂でR'様の波（J波）が基線を越えて上昇し，上方凹の著明に上昇したST部になだらかに移行しており，saddle-back型Brugada心電図の典型的所見を示している。

業自体が一般の方々にはなじみが薄い言葉であるため，健診などでBrugada型心電図症例を見た際には，丁寧にこれらの言葉の概念を説明をすると共に，適切な指導を行うことが必要である。しかし，過度に不安に陥らせないようにする努力も必要で，そのためには患者（被検者）に参考文献を手交し，併せて口頭で詳しく説明する必要がある。そのような際に用いる患者に手交するパンフレットを著者のホームページからdownloadできるので，それを随時印刷して自由に使用して頂きたい。なお，Brugada症候群についての詳細は下記のホームページに35章にわたり詳述しているので参照して頂きたい。

<http://www.udatsu.vs.l.jp>

第10例：40歳，男性，両結節性疾患を洞性不整脈と誤診した例（図10）

最も長いPP間隔を示す部位以後はPP間隔が漸次短縮しており，Wenckebach型洞房ブロックに一致する。洞房ブロックは洞不全症候群のRubenstein分類Ⅱ群に属する⁷⁾。本例では，第1度房室ブロックで示される房室結節の機能障害と洞不全症候群が合併しており，両結節性疾患（binodal disease）と診断される。健診担当医の診断のような単純な洞不整脈ではなく，ホルター心電図による精査や注意深い経過観察が必要である。

第11例：30歳，女性，異所性左房頻拍を「異常なし」と誤診した例（図11）

I誘導のP波は陰性，心房頻度83/分で，異所性左房頻拍と診断されるが，健診担当医はこの陰性P波を見落として「異常なし」と診断した。異所性左房頻拍の際には頻拍が持続して心不全に陥る例もあるため，注意深い経過観察が必要である⁸⁾。

第12例：56歳，男性，下壁梗塞，心室性副収縮を多源性心室性期外収縮と誤診した例（図12）

この心電図で最も重要な所見はⅢ誘導のQ波である。



図10 第10例：両結節性疾患を洞不整脈と誤診した例（40歳，男性）
健診施設はこの心電図を洞不整脈と診断した。しかしPP間隔が長い部位から後は，PP間隔は漸次短縮しており，洞房間Wenckebach周期と診断される（Rubenstein分類Ⅱ群の洞不全症候群）。PR間隔延長で示されている房室結節の伝導障害（第1度房室ブロック）もあり，洞結節および房室結節の両者が障害された両結節性疾患と診断される。

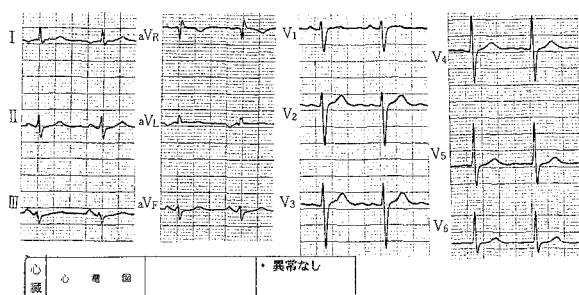


図11 第11例：異所性左房頻拍を正常と誤診した例(30歳，女性)
健診施設はこの心電図を「異常なし」と診断した。しかし，I誘導のP波は陰性で，心房頻度83分の異所性左房頻拍と診断される。左房頻拍では頻拍が持続すると心不全に陥る場合があるため，注意深い経過観察が必要である。

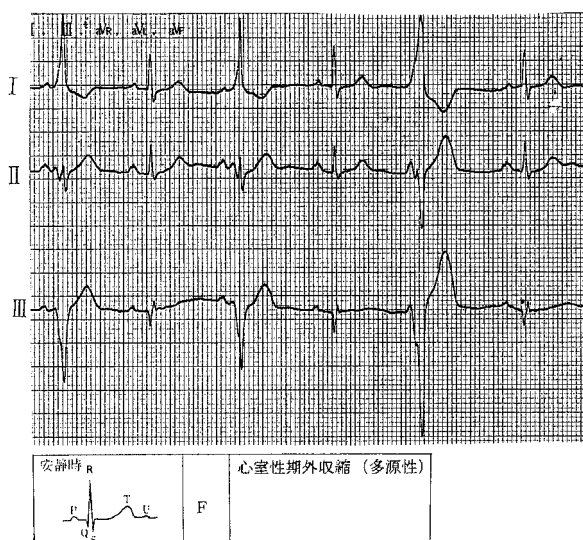


図12 第12例：下壁梗塞および心室性副収縮を多源性心室性期外収縮と誤診した例 (56歳，男性)

健診施設はこの心電図を多源性心室性期外収縮と診断した。この心電図で最も重要な所見はⅢ誘導の異常Q波である。本例には明らかな心筋梗塞症の病歴がある。連結期が異なる心室性期外収縮が固有のリズムで規則的に出現している場合には常に心室性副収縮 (parasytyle) を考えなくてはならない。異所性心室群が多様な波形を示しているのは心室融合収縮の程度の相違による。

本例は数年前に典型的な急性下壁梗塞症を起こして入院治療を受け，その際には典型的な急性下壁梗塞の心電図所見を示していた。健診担当医は病歴聴取を怠り，さらに下壁梗塞による異常Q波を見落としている。波形が異なる3個の心室性期外収縮様の不整脈を認め，健診担当医はこれを多源性心室性期外収縮と診断した。しかし本例に見る心室群の変形は，心室融合収縮の程度の差に

よるものである。これらの心室群は一定間隔 (RR 間隔 1.52秒) で出現しており，心室性副収縮の可能性が極めて強い。

1.6 心電図診断能力低下の原因

前章では健診施設の心電図診断の誤りを例示したが，同様の誤りは毎年のように繰り返されている。これは決して健診施設担当医のみの心電図診断能力が低いことを意味するのではなく，第一線の医療に携わる医師の方々の臨床心電学への理解の水準がこの程度であることを反映していると考えざるを得ない。

このような心電図診断能力の低下の原因としては次のような諸要因が考えられる。

- 1) 解析機能内蔵自動心電計の普及，
- 2) 診断能力を評価せず，単に心電図を記録さえすれば収入が増加するわが国の医療制度の欠陥，
- 3) 経験豊富な医師による二重 check 体制が実施されていないわが国における医療現場の状態，
- 4) 大学医学部などにおける臨床心電学の教育体制の不備など。

1.6.1 解析機能内蔵自動心電計の普及

近年，解析機能内蔵自動心電計の診断能力はかなり向上し，各種の病態の典型例はほぼ適切に診断できるようになった。しかし，日常臨床では非典型例が多く，このような例では自動心電計は適切な診断を下すことができない。

実際，P波異常，U波異常 (陰性U波など)，軽度冠不全，Brugada型心電図，不整脈などに対する解析機能内蔵自動心電計の診断能力は著しく低い。私は年間2,500例くらいの心電図を見ているが，この10年間の経験では，陰性U波やBrugada型心電図を正しく診断できた例を未だ経験していない。不整脈に至っては，期外収縮や心房細動などの典型例は正しく診断できるが，少し複雑な不整脈の診断はおおむね誤っている。

しかし，解析機能内蔵心電計にもR波のような大きい波の振幅測定や時間計測などについては優れた点もある。QRS波の著しい高電圧があると，最近の心電計は自動的に感度を1/2に下げて記録するようになっている。集団検診や日常の多忙な外来診療の際などには，そのことを見落とす場合があるが，このような際に解析機能内蔵心電計は医師の診断の助けになる。

また，解析機能内蔵自動心電計はPR間隔やQTc間隔などの自動計測を全例に行っており，これらは診断に役立つ場合が多い。このように解析機能内蔵心電計の自

動診断結果は参考になる場合も多いが、あくまでも医師の主體的な心電図診断の補助として役立つべきものである。

1.6.2 わが国の医療制度の欠点

わが国の医療制度においては健康保険の占めるウエイトが大きい。現行の保険制度では、心電図記録を行ったという事実があれば、担当医師の臨床心電学の知識が低くとも医療費が支払われる。そのために一部の医療機関では、担当医師の心電図診断能力の研修が軽視されている場合がある。

また個人経営診療所では、医師の心電図診断が適切かどうかを評価するシステムが存在しない。複数の医師が勤務する総合病院においても、循環器専門医以外の医師が心電図診断を担当し、循環器専門医によるチェックが全くなされていない場合がある。

1.6.3 医学教育機関における臨床心電学教育の実状

医学教育においては、基礎医学および臨床医学共に教育すべき内容は増加の一途をたどり、あわせて病床での実地教育もますます重視される傾向があるため、限られた時間内にどのような内容を含めるべきかは教育関係者の頭を悩ます問題である。

このような影響を受けて、一般的な臨床心電学の教育時間も制限を受け、徳島大学医学部における教育現況は下記の如くである。

- (1) チュートリアルハイブリッドコース：第3学年後期中の2時間、
- (2) 臨床実習入門講義：第4学年後期の2時間、
- (3) 総合医学・医療総合講義：第6学年を対象とし、心電図判読を中心とした応用的な4時間の講義。

以上、合計8時間の講義が行われており、講義時間の絶対数が著しく少ないというほどではないが、主として典型例の診断が中心になり、日常臨床で遭遇する多様な心電図診断を的確に行うには不十分である。医師国家試験にも心電図が出題されているが、出題例は典型的な心電図に限られている。しかし、日常臨床で遭遇する心電図には非典型例や複合異常例が多く、医師国家試験が求めている水準と実地臨床に必要な知識との間に大きい解離がある。

2. メーリングリスト (ML) とは？

上述したように心電図教育に関しては、医学部における卒前補完教育および日常臨床に携わっている医師の

方々の卒後教育の必要性が痛感される。

著者らは2003年7月に、徳島大学医学部第二内科同門会員の相互連絡および情報交換手段としてMLを利用することを思い立ち、メーリングリスト-Ninai (ML-Ninai)を立ち上げ、上記の目的に役立ててきた。

MLとは、会員が共有メールアドレスにメールを送信すると、同一内容のメールが直ちに全会員に配信され、同時に同一内容が共有ホームページに保存される。この際、1メガバイト (MB) までの添付ファイルの同時送信が可能であり、心電図、X線写真、エコー図、内視鏡写真などのあらゆる画像情報は添付fileとして送信できる。これら画像各1枚は50キロバイト (KB) 程度のファイルに変換して送信するため、添付file容量として1MBまでの送信が可能であるから、ほぼ20枚の画像の送信が可能であるため教育目的には十分適している。

著者らが運営しているMLでは、入会には運営者の許可を要するが、退会は各自の意思により、随時、共有ホームページ上から簡単な手続きで退会できる。このようなMLはインターネット上でYahoo、Googleその他のポータルサイトなどが無料で提供しており、著者らはYahooが提供しているMLを利用している。

運営費が無料であるから会費も不要で、会員には何の義務もなく、MLへの投稿および出題者への質問も自由である。

このMLには下記のような多様な機能がある。

- 1) 投票：最大25項目の選択枝を有するアンケート調査、自動集票機能がある。著者らのような研修目的のMLの場合は、研修効果の確認のためのテストとして利用できる。
- 2) ブックマーク：何度も繰り返してアクセスするweb siteのURLをメンバーで共有できる。
- 3) フォトアルバム：1回6枚までの写真の公開、共有が可能である。
- 4) ブリーフケース：メンバーが共有できるインターネット上のハードディスク様機能。
- 5) データベース：メンバーが共有できる表形式のデータベース。
- 6) カレンダー：メンバーが共有できる相互のスケジュール表。

このような多彩な機能があるため、著者らが利用しているような研修・教育目的の利用の他に、下記のような各種の目的での使用が可能である。

- (1) 教育、研修、勉強会などとしての利用、

- (2) 趣味や愛好家同士の情報交換,
- (3) テーマ討論や意見交換の場としての利用,
- (4) 地域交流, 世代交流,
- (5) 生活情報,
- (6) クラブ, サークル活動の連絡,
- (7) 卒業生連絡,
- (8) 学生などの就職情報, テスト対策など,
- (9) ビジネス面への利用: 部署内の一斉連絡や通報, プロジェクトチームの業務連絡, 共同制作打ち合わせ, 異業種間交流など。

3. メーリングリストを用いる心電図 e-learning の実際

著者らが実施している ML を用いる心電図研修システムは次のような方法で実施している。

まず興味ある心電図, あるいは日常臨床で誤り易い心電図を添付 file として, 臨床的事項を記載したテキスト文書と共に ML に配信する。会員はこの心電図を見て, 自分なりに心電図診断を考えておく。1-2 日後にその心電図の正しい診断と共に, 詳細な解説が配信される。会員はこの解説と自分の診断とを比較し, 診断が正しかったかどうかを自己評価し, 心電図診断に際して今後はどのような点に注意すべきかを習得する。

ML 会員は共有ホームページに保存されている過去に送信されたメッセージの閲覧, 印刷, 自分のパソコンへの取り込みなどが可能である。また会員は出題者に対し, 随時 ML 上から質問できる。

4. メーリングリストによる症例呈示・解説の実例

ML を用いて会員に送付された心電図症例とその解説の実例を以下に示す。

4.1 例示 1

第297例: 67歳, 女性

主訴: 胸痛, ショック状態

臨床的事項: 腹部手術を受け, 術後2週の時点で誘因なく胸痛と共に血圧低下などのショック症状が出現した。添付 file に術前心電図 (図13) とショック症状出現時の心電図 (図14) を示す。

質問:

1. 術前心電図の所見は?
2. ショック症状出現時の心電図の所見は?
3. この心電図から, どのような疾患が考えられるか?

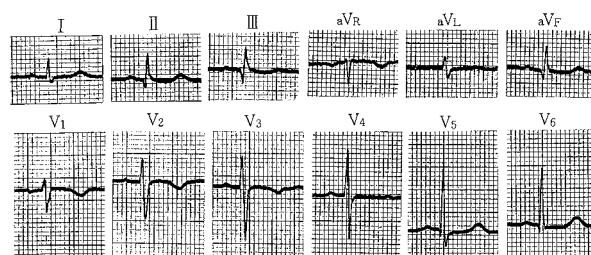


図13 例示1: 術前心電図, 67歳, 女性
洞リズム, 正常QRS軸。V_{5,6}でST低下があり, 冠不全所見を示している。V_{1,3}の陰性T波は女性に見る生理的範囲のTベクトルの後方偏位による。

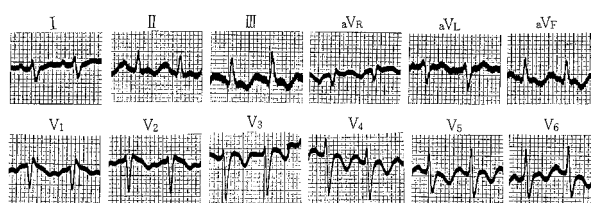


図14 例示1: ショック症状出現時の心電図, 67歳, 女性
心拍数150/分の洞頻脈がある。QRS軸は右軸偏位を示す。V_{1,2}はrSr'波を示し (不完全右脚ブロック=右室拡張期性負荷), TV₁₋₆は陰性で, Tベクトルの著明な後方偏位がある。これらの所見は高度の急性右室拡張期性負荷の存在を示す。また McGinn-Whiteのパターン (S₁Q_mT_m型) を認める。これらの所見は急性肺動脈血栓塞栓症を強く疑わせる。

第297例解説

1) 本例の術前心電図の所見 (図13)

洞リズムで, QRS軸は正常軸を示しています。V_{5,6}のST部が水平低下 (horizontal ST depression) を示し, 冠不全所見を示しています。V₁₋₃のT波は陰性ですが, 女性ではこの程度のTベクトルの後方偏位は正常でも見る場合が多く, 異常所見とは考えられません。

術前心電図の診断: 冠不全

2) ショック症状出現時の心電図所見 (図14)

心拍数は150/分の洞頻脈で, この心電図の特徴的所見とそれらの臨床的意義は次のごとくです。

- (1) QRS軸の右軸偏位: 右軸偏位の程度が強く, 右室負荷の存在を示唆しています。
- (2) 不完全右脚ブロック: V₁のQRS波はrsR'型で, 不完全右脚ブロック所見を示しています。この所見は, 心室内伝導障害による場合もありますが, 右室拡張期性負荷の表現である場合もあります。
- (3) V₁₋₆のT波の陰性化: この所見はTベクトルの著

明な後右方偏位の表現で、高度の右室負荷の存在を示しています。

- (4)心臓長軸周りの著しい時計式回転：V₆でS波が深く、心臓長軸周りの時計式回転があり、この所見も右室負荷を表現しています。

Goldberger は心室群波形を添付 file (図15) に示すように5種の基本波形に分類しています⁹⁾。本例に見るV₆のQRS波は、右室心外膜面波形であるRS型を示し、V₆の電極位置が右室心外膜に面することを示しており、著しい右室拡張を示唆しています。

Goldberger の心室基本波形の考えは、単極胸部誘導を半直接誘導と見なす立場に立っています。ある誘導の心室群波形がどの基本波形に似ているかにより、その誘導部位が心臓のどの部位に面しているかを推測します。このような考えに立つと、本例のV₆誘導の心室群波形は右室心外膜に面しており、心臓長軸周りの著しい時計式回転があると考えられます。

Cabrera, Monroy^{10,11)}は、心室負荷を血行動態的な負荷様式により収縮期性負荷と拡張期性負荷に分け、左室および右室の血行動態的負荷様式の差により心電図はそれぞれ特徴的所見を示すとの考えを提唱し、現在でも広くこの考え方は支持されています。従って、心電図診断の際には、単に右室肥大あるいは左室肥大と診断するのではなく、血行動態的負荷様式についても考察するべきであり、そのようにすれば単に心室負荷の有無を知ることができるだけでなく、基礎疾患の診断に寄与できる場合も少なくありません。

各心室の血行動態的負荷様式とそれらの特徴的心電図所見は次の如くです¹²⁾。

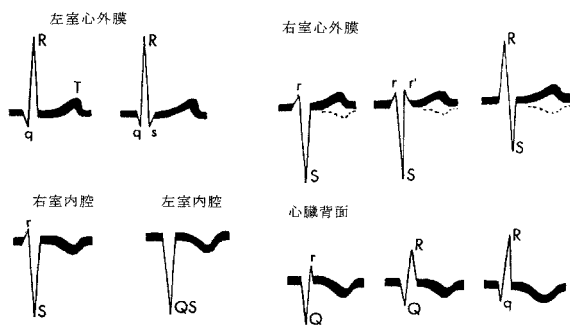


図15 心室群の5基本波形 (Goldberger)

Goldberger は心室群には5つの基本波形があるとし、単極誘導は半直接誘導であるとの考えに立って、ある誘導で記録した心電図がどの基本波形に似ているかにより、その誘導がどの心室部位に面するかを推定できるとした。

- 1) 左室収縮期性負荷：高血圧、大動脈弁狭窄、大動脈狭窄などの際にみる。

- (1)左室側誘導 (V_{5,6}, I, aV_L) でのQRS波の高電圧,
(2)QRS波初期ベクトルの減少：左室側誘導 (V_{5,6}) でのq波の振幅減少で、中隔線維化などによる。
(3)QRS-Tベクトル夾角の拡大：R波が高い誘導でT波が扁平ないし陰性化し、S波が深い誘導でT波が陽性化する。

- 2) 左室拡張期性負荷：大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全、心室中隔欠損、動脈管開存、Valsalva洞動脈瘤破裂などの際にみる。

- (1)左室側誘導でのQRS波の高電圧,
(2)QRS初期ベクトルの増大 (V_{5,6}でのq波振幅増大)：心室中隔肥大による。
(3)QRS-Tベクトル夾角は拡大しない：QRS波主棘が陽性の誘導ではT波も陽性、QRS主棘が陰性の誘導ではT波も陰性である。

- 3) 右室収縮期性負荷：肺動脈狭窄、原発性肺高血圧、僧帽弁狭窄、肺高血圧を伴う連合弁膜症、アイゼンメンジャー複合、慢性肺性心などの際にみる。

いわゆる右室肥大所見を示す。すなわち下記の3項目の何れか1つを満たした場合に右室収縮期負荷と診断する。

- (1)QRS軸の著明な右軸偏位 ($\geq +110$ 度),
(2)V₁のR/S ≥ 2 、かつV₁のR波 ≥ 5 mm,
(3)V₆のR/S < 1 。

- 4) 右室拡張期性負荷：心房中隔欠損、急性肺血栓塞栓症 (急性肺梗塞、急性肺性心)、Ebstein奇形、三尖弁閉鎖不全、肺動脈弁閉鎖不全症などの際にみる。不完全右脚ブロック所見を示す。

ショック症状出現時の本例の心電図は、V₁がrSr'型で不完全右脚所見を示すため、右室拡張期負荷心電図であると考えられます (図14)。術前にはそのような所見は認められていませんので、急性右室拡張期負荷です。急性右室拡張期性負荷を起こす代表的疾患は急性肺動脈血栓塞栓症ですから、本例はこの心電図所見から急性肺梗塞症を考えなければなりません。

本例は腹部手術後の長期臥床例で、静脈血栓を生じ易い状態にあり、急性肺動脈塞栓症に基づく急性肺梗塞の出現により胸痛とショック症状 (急性右室不全による) を起こしたと考えられます。

心電図は bedside で簡単に記録できるため、シンチグラフィや肺動脈造影などの時間と手数がかかる検査を

実施する前に、特徴的心電図所見から肺塞栓症の発症を知り、早期に適切な対策をとることができる場合があります、臨床的に極めて有用な検査法です。

T波がすべての胸部誘導で陰性であることは、Tベクトルが著しく後右方に偏位していることを意味しており、右室負荷が極めて強いことを反映しています。

古くから肺梗塞の典型的な心電図所見として McGinn-White の pattern¹³⁾が注目されてきました。McGinn-White の pattern とは、S_IQ_{III}T_{III} pattern とも呼ばれ、下記のような所見です。

- 1) I 誘導の深い S 波、
- 2) III 誘導の Q 波、陰性 T 波。

本例ではこの McGinn-White の pattern が認められます。本例の心電図は不完全右脚ブロック、高度の右室拡張期性負荷所見を示していますから、このような病態を起こす代表的疾患である急性肺動脈血栓塞栓症（急性肺性心）を考えなければなりません。

4.2 例示 2

第333例：39歳，男性

病歴：健康診断で心電図異常を指摘されたが、自覚症状がないため放置していた。その後の健診時にも同様の指摘を受けたため精査を希望して来院した。現在、特に自覚的愁訴はない。煙草50本，酒2合/日。

理学的所見正常，心不全所見なし。血圧134/82mmHg。尿：蛋白±，糖+，貧血なし。肝・腎機能正常。総コレステロール224mg/dl，中性脂肪172mg/dl，尿酸6.3mg/dl，電解質：正常，空腹時血糖91mg/dl。

胸部 X 線写真：心胸郭比47%，心形態，肺野に異常なし。心音図，心エコー図，心機能図：異常なし。

添付 file (図16) は本例の心電図です。この心電図の診断は？

第333例解説：

本例の心電図には、図17の解説図に示すような多様な所見があります。

1. 洞徐脈：PP 間隔は1.04秒で、洞頻度（心拍数）58/分の洞徐脈があります。
2. 著明な左軸偏位（左脚前枝ブロック）：QRS 軸は著明な左軸偏位を示しています。一般に QRS 軸が -45度以上の左軸偏位を示す際には左脚前枝ブロックと診断します。

QRS 軸の角度を定めるには、正確には作図法によりますが、通常は II 誘導で R 波の振幅に比べて S

波が著しく深い場合 ($S > 2R$) には前額面 QRS 軸は -45度以上の左軸偏位を示していると考え、左脚前枝ブロックと診断します。

3. V₄₋₆の深い S 波：この所見は通常、心臓長軸周りの時計式回転と診断しますが、本例の場合はそうではありません。左脚前枝ブロックがあると、左室興奮はまず後枝支配領域（左室後壁の右下方）から始まります。後枝と前枝は末梢 Purkinje 系で密な network を形成しているため、次いで後枝の興奮は前枝支配領域（左室前壁の上左方）に広がって行きます。これが左脚前枝ブロックの際に QRS 軸が著明な左軸偏位を示す理由です。V_{5,6}は遅れて起こった左室前枝領域の興奮を見送る位置にあるために深い S 波を描きます。すなわち本例に見る V₄₋₆の深い S 波は、左脚前枝ブロックに伴う随伴所見に過ぎません。

4. QRS 間隔の軽度の延長 (0.12秒) と V₁の QRS 波の qR 型：本例では QRS 間隔が軽度に延長しており (約0.12秒)、心室内伝導障害 (脚ブロック) の存在をうかがわせます。V_{5,6}の QRS 波形から左脚ブロックは否定的です。右脚ブロックの際には V₁の

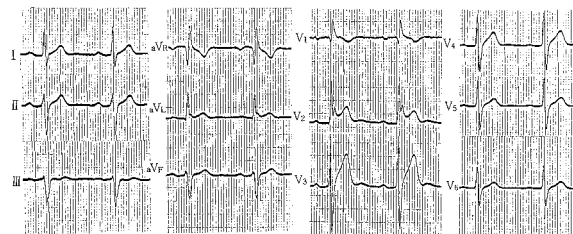


図16 例示 2：健診で心電図異常を指摘された39歳男性の心電図

第333例

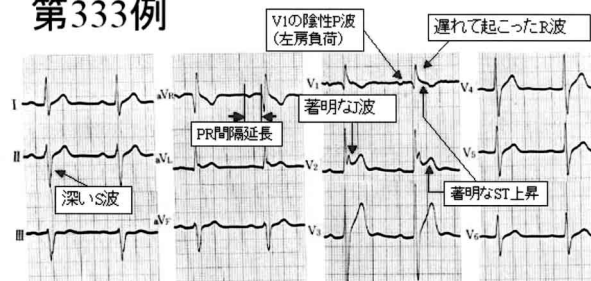


図17 図16の解説図

PR 間隔延長 (第1度房室ブロック), V₁の陰性 P 波 (左房負荷), 著明な左軸偏位 (左脚前枝ブロック), V₁の幅広い遅れて起こった R 波 (右脚ブロック), V₂の J 波と saddle-back 型 ST 上昇 (Brugada 型心電図) などの多彩な所見を認める。

QRS 波は rsR' 型を示しますが、本例では qR 型です。

左脚前枝ブロックの際に前胸部誘導 (V_{2,3}) に小さい q 波を生じることはよく知られています。しかし、通常、左脚前枝ブロックの際に V₁ に q 波を生じることはありません。

本例のベクトル心電図を添付 file (図18) に示します。水平面図に注意して頂きたいと思います。もし本例の V₁ の q 波が前壁中隔梗塞によるものであれば、QRS 環初期部分は直ちに後方に向かいます (QRS 環初期ベクトルは心筋壊死部を遠ざかる)。しかし、本例では QRS 環初期部分は左方に延びてやや前方に向かっています。この所見から本例の V₁ の q 波が前壁中隔梗塞の合併によるものでないことが分かります。

V₁ の誘導軸の方向は前方でやや右方に片寄っています (+120度前後)。従って本例の QRS 環初期ベクトルは V₁ の誘導軸と直行する方向に向かっており、そのために V₁ の QRS 波初期部分が isoelectric に描かれたと考えられます。このような考えから本例の V₁ の QRS 波形は、rsR' 型波形の初期 r 波が isoelectric になったために qR 型を示していると考えられ、右脚ブロック所見の variant と見なすことができます。また V₁ の qR 型が右室肥大によるものでないことは、V₁ の P 波が右房負荷所見を示さず、むしろ陰性相の幅が広い二相性で、左房負荷所見を示していることから裏付けられます。

添付 file (図19) は正常例のベクトル心電図です。正常例では水平面図 QRS 環は例外なく反時計式に回転し、最大 QRS ベクトルは左方に向かいます。QRS 環の起始部および終末部に若干の刻時点の密集がありますが、心室内伝導障害がない場合には、この刻時点密集は著明ではありません。

添付 file (図20) は典型的な完全右脚ブロック例のベクトル心電図です。QRS 環主部は正常と同様に描かれますが、終末部は著しい刻時点の密集を示し (心室内伝導障害)、主 QRS 環の終末部に付加されたように見えるため終末付加部 (terminal appendage) と呼ばれます。この終末付加部は典型的には右前方に向かい、遅れて生じた右室興奮を反映しています。

このような予備知識を持って本例のベクトル心電図 (図18) を見ますと、QRS 環終末部に極めて顕著な刻時点の密集があり、右脚ブロックの存在が考えられます。QRS 間隔が0.12秒ですから、定義上は完全右脚ブロックと診断するべきですが、V_{5,6} の S 波のスラーは著明でなく非典型的です。本例では PR 間隔の延長 (0.24秒)

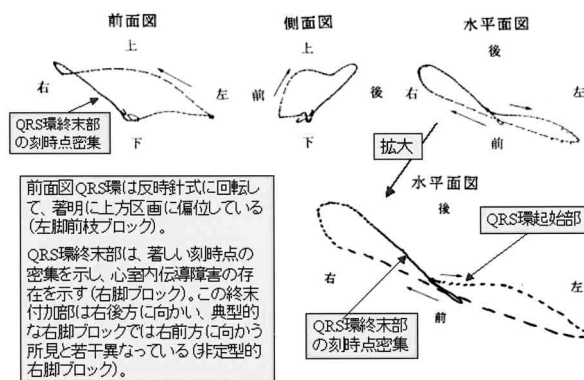


図18 例示2のベクトル心電図とその解説
前面図 QRS 環は著しく上方に偏位し、反時計式回転を示す (左脚前枝ブロック)。QRS 環終末部は右方にあつて、著明な刻時点の密集を示す (右脚ブロック)。しかし、この刻時点密集は後方に向かい、右脚ブロックとしては非典型的である。水平面図 QRS 環起始部は左方 (やや前方) に向かい、V₁ の QRS 波は qR 型を示しているが、この q 波は前壁中隔梗塞によるものではない。

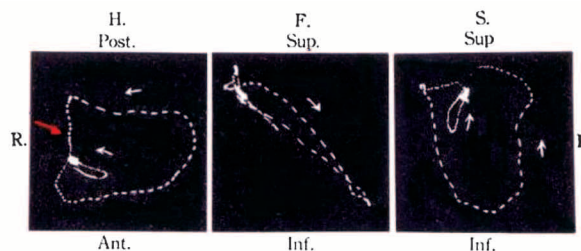


図19 正常ベクトル心電図とその解説
正常例の水平面図 QRS 環は全例が反時計式に回転し、QRS 環終末部の刻時点密集は著明でない。

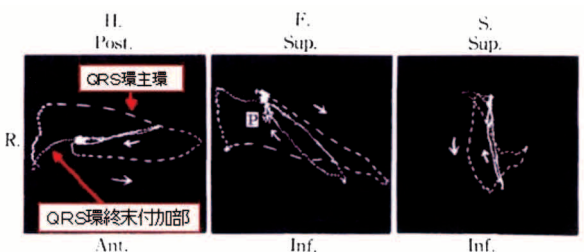


図20 完全右脚ブロックのベクトル心電図とその解説
水平面図 QRS 環主部は正常と同様に描かれるが、終末部は著しい刻時点の密集を示して (心室内伝導障害)、右前方に向かい (右脚ブロック)、あたかも QRS 環主部に付加されたような形態を示す (終末付加部)。

もあるため、右脚および左脚前枝に加えて左脚後枝の障害もあると考えられ、不完全三枝ブロック (incomplete trifascicular block) と診断されます。

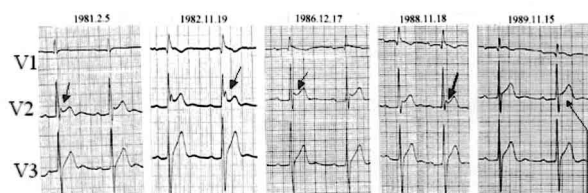
一般に両脚ブロックは、高齢者に見る場合がほとんどで、高血圧性心臓病、虚血性心疾患、心筋症などの重篤な基礎疾患を有する例が大部分です。本例は39歳と年齢も比較的若く、理学的所見、胸部X線写真、心エコー図、心機図、心音図などにも全く異常がありません。これらを考慮すると、本例の心電図異常の成因としては、

Lenégre らが指摘しているような心臓刺激伝導系の選択的線維化を起こすいわゆるレネグレ病 (Lenégre disease)^{14,15} が最も考え易いと思います。Lenégre 病についての詳細は私のホームページの遺伝性不整脈の項を御覧下さい (<http://www.udatsu.vs.l.jp>)。

その他に本例の心電図で注意すべきは V₂ の心室群波形です。添付 file (図16) に示すように、V₂ で QRS 波の後に J 波と上方凹の著明な ST 上昇を認め、saddle-back 型 Brugada 型心電図と診断されます。

1981年から1989年の9年間にわたる本例の V₁₋₃ 誘導心電図波形を添付 file (図21) に示します。どの心電図でも V₁₋₃ 誘導の ST 上昇は恒常的に認められますが、V₂ の J 波の振幅は著明に変動しています。このように J 波が変動する所見も Brugada 型心電図の特徴の1つです。

以上から本例は Lenégre 病 (疑) と Brugada 型心電図を合併している可能性があります。最近の研究によると、Brugada 型心電図の成因は心筋細胞膜の Na⁺ チャンネルを code する遺伝子 SCN5A の α サブユニットの変



V2誘導に着目すると、QRS波の直後に認められるJ波の振幅は経時的に著明に変動している。しかし、ST上昇は恒常的に認められ、明らかなJ波を認める記録においてはsaddle-back型ST上昇を示す。このようなV2誘導QRS波形の変動性はBrugada型心電図に極めて特徴的である。

最後の心電図では、波は認められなくなっているが、ST部は著明に上昇している。

図21 例示2の1981~1989年にわたる9年間の心電図経過 V₂ の R' 様の波 (J 波) の振幅は経時的に著明に変動しており、1989年の記録では認められない。このような J 波の著しい変動は Brugada 型心電図の特徴の1つである。しかし著しい ST 上昇は持続的に認められる。

異によることが明らかになりました¹⁶)。Lenégre 病も SCN5A の変異により起こることが家系調査、遺伝子解析などから明らかになっています¹⁷)。そのために、これらの2つの疾患が同一例に認められたり、同一家系内の別の家族に認められることが少なからずあることも明らかになっています。

本例では特殊心筋の連続切片標本による検討や遺伝子解析が行われていませんので、心電図異常が SCN5A 変異によるかどうかは明らかではありません。しかし、1枚の心電図からこのように色々と推論することは興味深いことであると思います。

本例の心電図診断は次のようになります。

- (1) 両脚ブロック (右脚ブロック+左脚前枝ブロック)、
- (2) 不完全三枝ブロック (疑)、
- (3) 左房負荷、
- (4) Brugada 型心電図 (saddle-back 型)、
- (5) 心筋障害 (第1誘導の平低 T 波)。

4.3 例示3

第323例: 36歳, 男性

臨床的事項: 本例も人間ドック症例です。循環器学的愁訴はありません。喫煙・飲酒 (-)。身長169cm, 体重65kg。理学所見正常, 血圧126/83mmHg。総コレステロール181mg/dl, 中性脂肪137mg/dl, HDL42mg/dl, 尿酸: 5.3mg/dl, 空腹時血糖94mg/dl, HbA1c4.8%。貧血なし, 肝機能, 腎機能正常。

添付 file (図22) は本例の心電図です。検診施設担当医はこの心電図を「異常なし」と診断しました。この診断は妥当でしょうか?

第323例解説:

この心電図で最も重要な所見は V_{1,2} の QRS 波終末部と ST 部の所見で、特に V₂ の所見が重要です。V₂ の S 波終末部は基線を越えて上昇して R' 様の波 (実は J 波)

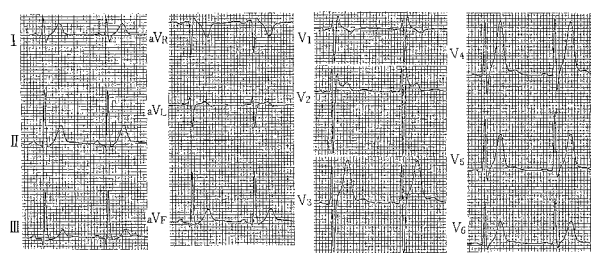


図22 例示3の心電図 (36歳, 男性)

を形成し、上方凹の上昇したST部になだらかに（この所見が重要）移行しています。この所見は saddle-back 型 Brugada 心電図に特徴的です。

Brugada 型心電図には添付 file（図23）に示すように coved 型と saddle-back 型の2型があり、前者は心室性不整脈を起し易い危険な状態です。cove という言葉は峡谷という意味で、深い峡谷の壁が谷底に切れ込むように、高いJ波から鋭く下降して深い陰性T波に移行する様子を表現しています。

coved型は添付fileの左図（図23）に示すように極めて特徴的波形を示しますから診断を誤るおそれはありませんが、saddle-back型は不完全右脚ブロックや正常心電図としばしば誤られます。V₁₋₃などの右側胸部誘導においてR'波（実はJ波）の下降脚が上方凹の上昇したST部になだらかに移行する所見を見れば saddle-back 型 Brugada 心電図と診断し、R'波の下降脚が鋭くST部に移行する所見をみれば不完全右脚ブロックと診断します。

添付 file に saddle-back 型 Brugada 心電図（図24）と不完全右脚ブロック（図25）の心電図の実例を示します。両者を見比べてそれぞれの特徴を理解して下さい。

なお Brugada 型心電図は saddle-back 型といえども、種々の誘発因子により coved 型に変化し、心室細動などを起こすおそれがありますから、患者さんに詳しく生活上の注意を説明しておく必要があります。患者さんに手交する説明文書は私のホームページの Brugada 症候群の頁から download できますから利用して下さい。

5. メーリングリストによる e-learning の活動状況

現在、著者らは下記の2つのMLを通じて e-learning を実践している。

1) ML-Ninai

これは徳島大学医学部病態治療医学分野の現教室員およびその前身である第二内科教室同門会員で構成するMLで、2000年11月24日に創設した。現在の会員数は128名で、2007年9月7日現在におけるメール発信数は2,484通に達する。表3はML-Ninaiの年次別・月別の発信メール数を示す。

当初は、第二内科同門会員の相互連絡、情報交換を主目的として発足したが、丁度その頃、学会で Brugada 症候群がホットな話題となっていたため、その紹介や興味ある心電図の紹介なども散発的に行っていた。

2) ML-Ninai-Seminar

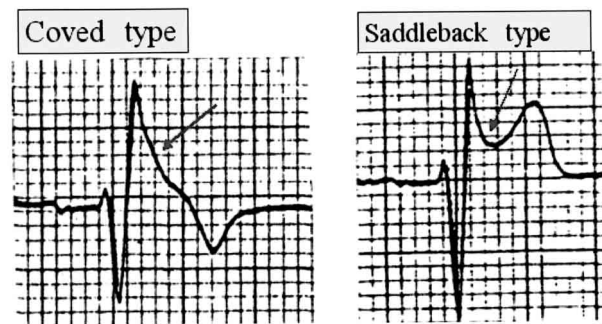


図23 Brugada 型心電図の2型
左：coved type, 右：saddle-back type

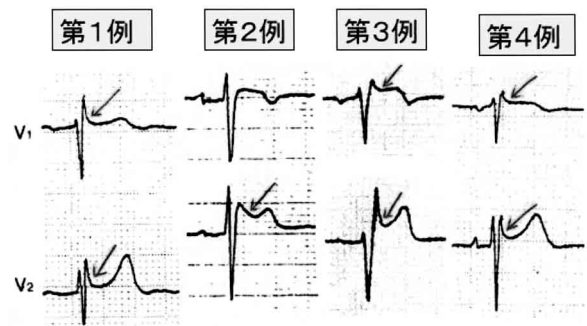


図24 Saddle-back 型 Brugada 心電図の諸型
右側胸部誘導（V_{1,2}）でR'波様の波（J波）が基線を超えて上昇し、その下降脚が上方凹の上昇を示すST部になだらかに移行する所見が特徴的である。V₂の所見がV₁よりも著明なことが多い。

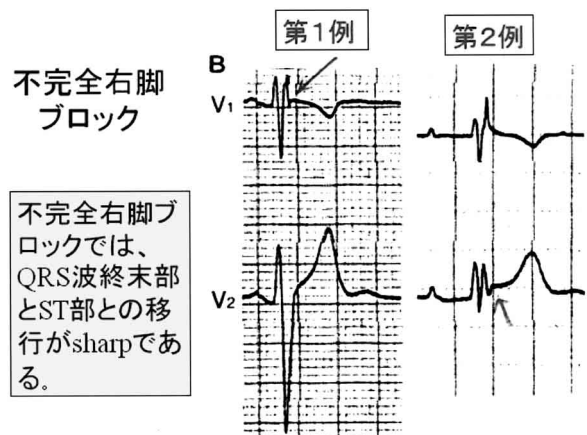


図25 不完全右脚ブロックの諸型
不完全右脚ブロックでは、R波からST部への移行がsharpである。V₁の所見がV₂よりも著明なことが多い。

表3 ML-Ninaiの年次別, 月別にみた発信メール数

/	年次							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
1月	/	39	124	35	15	33	26	27
2月	/	22	32	42	18	13	31	25
3月	/	10	21	39	9	7	27	27
4月	/	34	8	23	14	30	32	17
5月	/	40	64	54	24	20	33	17
6月	/	21	43	55	24	15	45	18
7月	/	28	43	49	31	24	46	22
8月	/	49	107	44	51	36	23	21
9月	/	35	19	26	25	6	13	8
10月	/	8	12	40	33	52	47	/
11月	1	7	14	20	22	31	52	/
12月	6	34	21	21	11	44	42	/
計	7	327	508	448	277	311	417	182
総計	2477							

ML-Ninaiの経験から, MLが単に相互連絡のみならず, 大学の講義の補完および医師の卒後教育手段として極めて有用であると考えられたため, 当時, 第二内科教室の主任教授であった伊東進教授(現:名誉教授)と相談し, 下記の方々を管理者とし, 徳島大学医学部学生を主対象とした新しいMLを2003年7月5日に創設した。

当初は心電図のみならず, 心エコー図, 胸部X線写真, 腹部エコー図, 消化管内視鏡像, 消化管X線写真などの総合的画像診断の補完教育を目的として発足したが, 心電図以外の項目は担当者が次々と脱落し, 現在は心電図および循環器領域の情報発信に特化したMLとなっている。

このMLの運営関係者は下記の如くである。

オーナー: 伊東進名誉教授,

管理者: 野村昌弘教授(総合科学部人間社会学科人間科学),

山田博胤(臓器病態治療医学, 循環器内科),

近藤憲保(security対策担当),

森 博愛(徳島大学名誉教授)。

オーナーおよび管理者は, 入会許可, ゲスト招聘, 会員以外からの投稿の採否などの権限を持つている。このMLの2007年9月6日現在における会員数は142名, メール送信数は1,244通, 送信症例数は376例である。表4はML-Ninai-Seminarの年次別・月別メール発信数を示す。

興味ある心電図, 誤り易い心電図, 日常遭遇することが多い心電図などの紹介を主としているが, 2年に1度くらいの割合で医学部で初めて臨床心電学の講義を受け

始めた学生, あるいは初めてこのMLに参加した医師の方々を対象として基礎心電学講座を症例解説と並行して送信している。平成19年も1月20日から6月17日にかけて33編の基礎心電学講座を送信した。

ML-Ninai-Seminarへの参加者の所属別の概数は表5の如くである。最初, 徳島大学医学部学生を主対象として発足したが, 参加者数が予想より少なかったため, 徳島県医師会報や日本医事新報などにこのMLを紹介し, 一般医師の方々の参加を積極的に受け入れることにした。

MLの性格上, 会員数はいくら多くなっても手間は同じで, 経費も全くかからないため, できるだけ多くの方々に参加して頂きたいと考えたのが対象を拡大した理由である。

これまでにMLに投稿した375例の内の350例および心電図基礎講座25編はCD-Romにまとめており, 希望者には実費配布可能であるから, 会員はいちいちインターネットに接続することなく, 症例解説や基礎講座を参照することもできる。

表4 ML-Ninai-Seminarの年次別, 月別にみた発信メール数

/	年次				
	2003	2004	2005	2006	2007
1月	/	10	24	24	31
2月	/	34	11	30	25
3月	/	19	4	22	27
4月	/	29	28	23	23
5月	/	38	17	23	18
6月	/	25	15	29	23
7月	30	31	18	18	25
8月	42	32	30	6	23
9月	29	19	3	10	7
10月	34	21	50	38	/
11月	28	8	31	53	/
12月	29	10	39	28	/
計	192	276	270	304	202
総計	1244				

表5 ML-Ninai-Seminar会員の所属別概数

所属	人数
徳島大学医学部学生	50
他大学学生	20
他大学医師	10
徳島県医師	30
他府県医師	30
他	2
計	142

6. 今後の課題

現在このMLによる心電図自己研修システムは順調に運営されているが、下記の3つの問題点を指摘できる。

- 1) 研修結果の評価,
- 2) 会員数, ことに徳島大学医学部学生参加者数の増加対策,
- 3) 心電図以外の画像診断教育への拡大。

6.1 研修結果の評価

本来、自己研修は客観的評価なしにはその効果を評価できない。私たちが利用しているYahooのMLには投票および自動集計機能があり、最大25項目のアンケートを実施できる。過去に一度だけこの機能を利用して調査したことがあったが、回答回収率が著しく低かったためにその後の使用を断念した。

あまり厳しい制度で運営すると、たとえ会員に有益な制度であっても入会者数が減少するおそれがある。そのような脱落者は、ことに心電学の習熟度が低く自己研修を最も必要とする階層に属する人々が多いと考えられ、この自己研修システムの所期の目的に反する結果となる。従って評価システムの導入は理想的ではあるが、現時点では現行の方式を維持するのはやむを得ないと考えている。

6.2 会員数増加対策

MLによる心電図 e-learning は、多数の興味ある心電図、誤り易い心電図などに接することができ、事例に則した適切な解説により理解を深め、身に付いた臨床心電学の知識を体得できる優れた教育手段である。

情報発信者は教材作成などに若干の時間をかける必要があるが、会員数がいくら多くなっても経済的に全く負担がかからないという他の教育手段にはない利点がある。また学ぶ側にとっても、時間的制約を受けず、自分の都合がつく時間に繰り返し学習することができるなどの利点がある。

折角、興味ある症例を探し、情報を発信しているわけであるから、できるだけ多くの方々に参加して頂き、このシステムを有効に利用して頂きたいと希望している。ことに本システムの当初の目的は、徳島大学医学部学生の補完教育にあるため、著者としては徳島大学医学部の全学生に参加して頂くことを理想としている。

ML-Ninasi-Seminarの創設は2003年(平成15年)で、対象を第4年次および第5年次の学生としたため、当初入会した学生は次々と卒業している。しかし、不思議な

ことにこれらの初期に入会した学生諸君は、未だ退会せずに継続してメール配信を希望している。従って、現時点における徳島大学医学部学生会員数が約50名とはいえ、その半数近くが卒業生ではないかと思われ、現役の学生数は20-30名と非常に少ない。

このMLによる心電図教育は、心電図の実際的な臨床活用を目的としており、医師国家試験や大学内の試験とも無関係であるために、医学部学生にとって直接的な実利がないことが入会者が少ない理由の1つである可能性がある。著者個人でできる努力として、毎年、第4年次および第5年次の学生にクラス総代を通じて、MLへの入会勧誘パンフレットを配布しているが、あまり効果的でない。

もっと多くの学生諸君にこのMLに入会して頂き、徳島大学医学部卒業生の臨床心電学の水準向上を図るためにも、是非、大学の循環器学教育担当教官の方々から積極的に学生諸君に当MLへの入会を指導して頂きたいと希望している。

また、心電図検査を日常臨床で使用している実地医家、研修医、コメディカルスタッフにとっては、解析機能内蔵心電計の心電図自動診断の信頼性が著しく低く、周囲に直接指導してくれるような心電図専門医がいない環境においては、この方法は臨床心電学の知識を身につけるための有用な手段であり、日常の診療業務の遂行に役立つと思われる。

6.3 発信情報内容の拡大

メール本文はテキスト文書として送信するが、その際、1MBまでの添付fileを同時に送信できる。この添付ファイルとしては心電図、X線写真、CT、MRI、内視鏡写真などの画像情報や、Excelで作成した表、Powerpointスライド、PDFファイルなどの多様な情報を送信できる。

医学部学生が体得しておくべき各領域の画像情報についてカリキュラムを作成しておき、これに沿った画像情報を送信し、その中からテストに出題するようにすると、学生諸君の学習意欲の向上に役立ち、教育効率も上がることが期待できる。

現在、徳島大学医学部で行われている講義や実習の際の画像教育は、その場で供覧するだけであるが、MLによるeラーニングにおいては、自分のパソコン内に情報を取り込むことができるため、随時に繰り返して自己研修を行うことができ、この点でも本法は優れた教育システムである。

徳島大学医学部がITを活用した新しい効果的な教育体系を全国に先駆けて樹立し、時代の要請に答え得るような優れた医師を社会に送り出して頂きたいと心から切望している。

7. むすび

著者らは2000年11月にML-Ninai, 2003年7月にML-Ninai-Seminarを立ち上げ、MLを用いる心電図自己研修システムを実践しており、現在、総会員数270名、メール送信総数3,653通、送信症例数360例に達した。MLは経費無料で運営でき、多数の会員に心電図を含めた各種の画像診断の自己研修の機会を提供できる優れた教育システムである。

徳島大学医学部学生および徳島県医師会員のみなならず、できるだけ多くの方々がこのMLに参加して心電図の自己研修を重ね、循環器学についての理解を深めることを期待している。

さらにMLは、心電図のみならず、ほとんどあらゆる領域の画像情報を利用できるため、学部学生の補完教育のみならず、一般医師の卒後教育にも極めて有用な教育手段である。(2007. 9. 20)

追記

MLによる心電図自己研修システム(ML-Ninai-Seminar)に入会希望の方は、下記アドレスにメールでその旨を連絡頂きたい。

mori306@tokushima.med.or.jp

このMLへの加入に関し、経済的負担は全くなく、何らの義務もない。また、自分の意思により共有ホームページ上から随時、簡単に即時に退会することができる。

文献

1. 平成19年度高齢社会白書, PDF版, 内閣府, 東京, 2007
2. 厚生の指標臨時増刊, 国民衛生の動向. 厚生統計協会, 東京, 2006, p. 396
3. WHO/ISH Hypertension Guideline Subcommittee: プライマリ・ケア医のための1999WHO/ISH 高血圧実地診療ガイドライン(荒川規矩男, 藤島正敏監訳), 日本アクセル・シュプリンガー出版, 東京, 1999
4. 森 博愛: 心電図とベクトル心電図. 金原出版, 東京, 1971, pp. 160-170
5. Simonson, E. (中川喬一, 岡島光治訳著): 心電図. 正常と異常の鑑別. 付. 改訂ミネソタ・コードおよび日本人心電図正常値. 医学書院, 東京, 1961, p. 288
6. 森 博愛, 野村昌弘: Brugada 症候群の臨床. 医学出版社, 東京, 2005
7. 森 博愛, 板東重信, 田村禎通: Sick Sinus Syndrome. 新しい病気のシリーズ3, 循環器疾患(織田敏次, 五島雄一郎編), 朝倉書店, 東京, 1983, pp. 49-76
8. 森 博愛, 西角彰良, 野村昌弘, 渡部克介: 心電図セミナー2. 医学出版社, 東京, 2002,
9. Goldberger, E.: Unipolar Lead Electrocardiography and Vectorcardiography. Lea & Febiger, Philadelphia, 1953, pp. 83-94
10. Cabrera, E., Monroy, J.R.: Systolic and diastolic loading of the heart. Part I. Physiologic and clinical data. Am. Heart J., 43: 661, 1952
11. Cabrera, E., Monroy, J.R.: Systolic and diastolic loading of the heart. Part II. Electrocardiographic data. Am. Heart J., 43: 669, 1952
12. 森 博愛, 西角彰良, 野村昌弘, 渡部克介: 心電図とベクトル心電図, 医学出版社, 東京, 2002, pp. 23-30
13. McGinn, S., White, P. D.: Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. JAMA., 104: 1473, 1935
14. Lenégre, P. J., Moreau, P.: Le bloc auriculo-ventriculaire chronique. Etude anatomique, clinique et histologique. Arch. Mal de Coeur, 56: 867-888, 1963
15. Rosenbaum, M. B., Elizazri, M. V., Lassari, J. O.: The hemiblocks. New concepts of intraventricular conduction based on human anatomical, physiological, and clinical studies. Tampa Tracings, Oldsmar, 1970
16. Chen, Q., Kirsch, G. E., Zang, D., Brugada, R., et al.: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature, 392: 293, 1998
17. Kykndt, F., Probst, V., Potet, F., Demolombe, S., et al.: Novel SCN5A mutation leading either to isolated conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. Circulation, 104: 3081, 2001

The electrocardiogram education by an e-learning system using mailing list

Hiroyoshi Mori

Taoka Hospital, Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Mails of the same contents are transmitted to all the members at once, and a copy of the mail simultaneously saved at a joint home page, when a member sends e-mail to a joint address of the mailing list (ML). Since transmission of the attachment file up to 1 MB is possible, around 20 pictures, such as an electrocardiogram or an X-ray film, can be transmitted simultaneously. In a mailing list, there is the strong point in which expense does not start at all, even when the number of the members is very large.

We started the electrocardiogram self-training system by ML in July, 2000. At present we have 270 membership, and 3,653 copies of mail have been transmitted to ML in total. The numbers of the clinical cases showing interesting electrocardiographic findings presented in ML reached 360 cases.

This method is applicable to the education of the image diagnosis of almost all areas in the medical field. I expect that The University of Tokushima Medical School and the Tokushima Medical Association introduce this system in order to promote the complement education of the faculty students, and the postgraduate education of medical association members.

Key words : mailing list, electrocardiographic education, medical education postgraduate education, electrocardiogram

学会記事

第19回徳島医学会賞受賞者紹介

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

第19回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定いたしました。受賞者の方々には第236回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は本号(219頁～240頁)に掲載しています。

（大学関係者）



氏名：南 裕子
生年月日：昭和55年8月12日
出身大学：東京農業大学応用生物科学部栄養科学科
所属：徳島大学大学院栄養生命科学教育部人間栄養科学専攻食品機能学分野

研究内容：食品機能成分による酸化ストレス制御
受賞にあたり：

この度は、第19回徳島医学会賞に選考していただき、選考委員の先生方をはじめ関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

私は、紫外線曝露で起こる皮膚光老化への脂質過酸化反応の関与と抗酸化物質摂取によるその制御について研究を行ってまいりました。これまで、光老化には紫外線曝露によって皮膚中に生じた活性酸素種が関与することが示唆されてきましたが、その詳細な機構は不明でした。本研究においては、この活性酸素種生成からシワ形成に至るまでの経路を明らかにするべく、酸化ストレスを受けやすい生体膜構成脂質に着目し研究を進めてまいりました。この研究の中から、膜構成脂質のひとつであるコレステロールの過酸化物がシワ形成に関与する酵素の活性を高めることが明らかとなりました。大変興味深いこ

とに、この作用はコレステロールと同様に皮膚に比較的多く含まれるリノール酸の過酸化物ではみとめられませんでした。したがって、コレステロール過酸化物が皮膚光老化発症の一因を担っていることが考えられます。一方、光増感反応によって特徴的に生じる活性酸素種である一重項酸素に対し強い捕捉能を持つβ-カロテンを、紫外線照射前および照射期間中にマウスに摂取させることにより皮膚の肥厚やたるみ、シワ形成が抑制されました。すなわち、皮膚光老化の予防には日常的な抗酸化物質の摂取が有効であることが示唆されました。本研究は、日常の食事による疾患予防の重要性を提示するとともに、現代の高齢化社会におけるQOLの向上に貢献できるのではないかと考えております。

最後になりましたが、今回の研究を行うにあたり、多くのご指導、ご助言をいただきました先生方に深く感謝いたします。

（医師会関係者）



氏名：森 博愛
生年月日：大正14年3月6日
出身校：九州大学医学部
所属：田岡病院内科
研究内容：臨床心電学

受賞にあたり：

この度は第19回徳島医学会賞に選考して頂き、選考委員の諸先生方をはじめ関係各位の方々に心から厚く御礼を申し上げます。

私は徳島大学医学部を平成2年に定年退職して以来、田岡病院内科で診療に従事すると共に、徳島市役所産業医として職員3,000人の健康管理にも携わってきました。

徳島市では、職員の福祉サービスの一環として市内の健診施設において人間ドック健診を実施して頂いております。そのため、これらの施設で記録した心電図と施設担当医の方々の心電図診断を比較できる立場にいます。その結果、これらの健診施設の心電図診断には、基本的な点での不適切な診断が非常に多いことに気づきました。その理由としては、第1に解析機能内蔵心電計の普及、第2にわが国特有の医療制度、第3に医学部における心電図講義時間の不足などがあげられます。

心電図診断能力の向上には、多くの心電図を経験豊富

な専門医の指導のもとに自己研修することですが、電子メールによるメーリングリストはこの目的に非常に適しています。

現在、私共が実施している心電図自己研修用メーリングリストは、会員数270名、メール発信数3,653通、症例

数360例に達しています。できるだけ多くの医師、コメディカルの方々が、このメーリングリストに加入され、正しい臨床心電学の知識を身につけられ、地域社会の医療に還元されることを希望しています。

学会記事

第235回徳島医学会学術集会（平成19年度夏期）

平成19年8月5日（日）：於 阿波観光ホテル

教授就任記念講演

睡眠・サーカディアンリズム機構から見た血圧調節

勢井 宏義（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部統合生理学分野）

血圧は様々な生理機構に調節され、また、ストレスなど外的要因にも影響を受けやすい。臨床的には、最近、仮面高血圧として早朝高血圧や夜間高血圧に注目が集まっている。すなわち、外来では正常値を示すものの、夜間あるいは早朝に高い血圧値を示すもので、脳・心臓血管障害へのリスクが高いと考えられている。また、午前中に発症率の高い心筋梗塞など、循環器疾患は睡眠やサーカディアン（日内）リズムと深く関わっていることが示唆されている。今回は、血圧調節について、睡眠・サーカディアンリズム機構との関連を主眼に私たちが行ってきた基礎的研究を紹介し、早朝・夜間高血圧の病態生理を模索したい。

睡眠期はすなわち安静期である。自律神経活動から見ると、交感神経活動が低下し副交感神経が優位にならなければ眠れない。そのことが単的に示すように、血圧や心拍数など、自律神経系の指標は睡眠期に低下しているのが「生理的」であるように思われる。では、なぜ、安静期である睡眠期や早朝に血圧が上昇するといったことが起こるのだろうか？一つの可能性として、睡眠期の無呼吸が候補として考えられる。

睡眠にはノンレム睡眠とレム睡眠の2種類が存在する。睡眠時無呼吸症候群では、浅いノンレム睡眠期での無呼吸もよく観察されるが、レム睡眠期における無呼吸はその持続時間が長く、酸素飽和度の低下も大きい。正常マウスにおいても、レム睡眠期は換気量が低下し無呼吸が発生する。我々は、マウスの呼吸運動と血圧を同時にモニターし、無呼吸は大きな血圧上昇を伴うことを観察した。マウスに間欠的な低酸素状態を2週間ほど暴露させると、平均血圧が10~15mmHgほど上昇することが報告されている。レム睡眠期などに見られる無呼吸は、脳

を低酸素状態にすることによって大きな血圧上昇を間欠的に引き起こし、それが毎晩繰り返されることによって、夜間高血圧や早朝高血圧へ進行していくのかもしれない。

脳には、サーカディアンリズムを司る生物時計が存在している。生物時計はすべての生理機能、たとえば、睡眠・覚醒機構、体温調節、免疫、細胞分裂などを制御しており、ほとんどの生理機能が24時間周期のリズムを持っている。生物時計の振動メカニズムは、時計遺伝子を中心として、分子レベルで明らかになってきている。我々は、時計遺伝子のひとつである *clock* について、その変異マウスを用いた実験を継続して行なっている。*clock* 変異マウスでは、安静期の血圧が下がらず、いわゆる non-dipping タイプのパターンを呈する。副腎を摘出すると、野生型との差異が消失することから、*clock* と副腎機能との関連性が示唆される。

以上のように、睡眠機構、サーカディアンリズム機構ともに循環機能と深く関わっており、今後、睡眠時の無呼吸をどのように対処していくか、生活リズムの乱れがどのように循環機能に関わっていくか、など、検討課題は多い。

セッション1：シンポジウム

健康食品を医学・薬学から考える

座長 寺尾 純二（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部食品機能学分野）

山野 利尚（徳島県医師会生涯教育委員会）

1. 天然医薬品としての健康食品

高石 喜久（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部天然医薬品学分野）

はじめに

何時の頃からであろうか、私達の周りに米国生まれのスーパーマーケットが出現した。便利で商品が揃い、人々の生活は豊かになった。人々の生活が豊かになると共に健康食品の消費が増してきた。20世紀末、米国では天然医薬品（ハーブ）、サプリメント等代替医療に使う費用が通常の医療費を超えた。日本でもハーブ等を含む「いわゆる健康食品」等の売り上げがOTC薬（約1兆円）を超え、医療費の6兆円には及ばないが、2~3兆円となっ

てきた。何とも不思議な現象である。

1. 時代の大きな流れ

紅茶が文化の一部になっている英国で最近、紅茶の消費が落ち込み、代わりに緑茶やハーブ茶を飲む人が増えてきている。同国では Five a day を提唱し、1日に5種の果実又は果物を食べることを奨励している。それはこれら植物に健康を増進する植物性化合物（ファイトケミカルス）が含有されていることに由来している。米国ではハーブの消費が急増している（1994年：180億円、2000年：500億円）。米国政府も代替医学研究に、多額の予算を投入している。現在は西洋医学と代替医学から統合医療の時代だと言われている。何故代替医療が盛んになったのだろうか。

2. 地球は大きな薬箱

近代薬が生まれたのは僅か100年余り前、人類誕生から今日まで、私達は沢山の天然医薬品を使用してきた。今でも沢山の天然医薬品を薬として、健康食品として使用している。天然医薬品の歴史と現状を検証し、現在の健康食品を考えてみましょう。

3. 天然医薬品としての健康食品

私達の周りには沢山の植物由来健康食品が溢れている。情報は多いが、エビデンスはまだ出そろっていない。これらを正しく使用するヒントは無いのだろうか。1) ファイトケミカルス、2) 米国と日本の違い、3) 医食同源、4) 中国の教え、等について説明します。

2. 薬食相互作用から健康食品を考える

山内あい子（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医薬品情報学分野）

少子高齢化の進行とともに、生活習慣病・老人病予防や健康の維持・増進、ダイエットなどを標榜する「健康食品」の市場が1990年代より高い成長を遂げている。最近、それはOTC薬市場を凌駕し、数年後には医療用医薬品市場規模にも迫る勢いである。この背景には、医療保険財政の抑制を図る政府によるセルフメディケーション政策の展開と、まもなく老年期を迎える団塊の世代をはじめとする一般消費者の健康価値観の高まりがある。メディアによる宣伝・扇動活動も活発で、ある調査によれば4割近い消費者が、現在、何らかの健康食品を3か月以上継続的に利用していると答えている。中でも特定保健用食品は、「中性脂肪・体脂肪」、「血糖値」、「コレ

ステロール」あるいは「血圧」といった生活習慣病関連の効能を謳っている。たとえば「血糖値が気になる方へ」とか「血圧が高めの方へ」など、ヘルスクレーム（健康食品の機能性にかかわる表示）の科学的根拠を掲げて消費者の健康食品志向を促進している。一般に、健康食品は「食品」であるため安全なものとして受け止められ、医薬品のような規制もないので、消費者は自由に購入し摂取することができる。ところが、厚生労働省には毎年数十件の「いわゆる健康食品」による健康被害事例が報告されている。また、健康食品の中には医薬品と相互作用をして薬物療法の有効性と安全性に少なからず影響を及ぼし、時として重大な医療事故を招きかねないものもある。しかし、実際にはそのような安全性情報が市民だけでなく医療関係者にさえ十分に提供されているとはいえず、その上、医師や薬剤師が患者の健康食品利用を完全に把握することも困難である。

「食育」の必要性が提唱され、テレビや新聞・雑誌、インターネットなどで健康と食に関する情報が氾濫しているが、薬物治療時には食薬相互作用の観点からのリスクマネジメントが特に重要である。本講では、まず、薬物相互作用の考え方について概説する。すなわち、健康食品やサプリメントを含む飲食物と医薬品の間で起こる様々な相互作用を、吸収・分布・代謝・排泄過程における薬物動態学的（pharmacokinetic）な発現機序と、相加・相乗反応等の関与する薬理学的（pharmacodynamic）な機序によるものと、その他に分類し、各々、ヒトで報告された事例を挙げて具体的に解説する。

医療関係者は、今後新たに市場に出てくる健康食品と医薬品の相互作用を予測し、患者の健康被害を未然に防ぐための専門的な知識を持つことが求められる。さらに、広く食薬相互作用に関連した安全性情報を収集・解析・提供する“保健機能食品に係るアドバイザースタッフ”を養成することも社会的な急務であると考えられる。

3. 薬理作用から見た健康食品

玉置 俊晃（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報伝達薬理学分野）

人々の健康志向がひろまるに連れて、食物への関心が非常に大きくなっている。日常生活の多くの場面で、健康食品の有効性や有用性を宣伝した文章や放送に出会う。いわゆる健康食品は本当に有効であろうか？副作用の危

険は無いのであろうか？健康食品の有効性・安全性はきちんと調べられているのだろうか？

一方、古来より、食品や嗜好品として使用されていた草木や鉱物などが薬品として使用されてきた。また薬草として長年使用されてきた植物から現在使用されている医薬品の多くが単離されて使用されている。このような歴史的背景から考えても、健康食品をふくむ一般食品と医薬品を完全に分けることは不可能に近い。さらに、厚生労働省が特定保健用食品制度を始めたが、特定保健用食品には明らかな薬理作用を示すものがある。薬理作用を示す食品に関しては、医薬品と同様に副作用を引き起こす可能性を秘めているために、その有効性と安全性の検定を行うことが不可欠である。ところが、医薬品の開発とは大きく異なり、健康食品や特定保健食品のための臨床試験方法は未だ確立されていない。

近代薬理学は、ゼルトウルナーが1807年に阿片からモルヒネを単離した事に始まると考えられている。すなわち、薬は物質として均一であり、その作用に再現性があることが求められる。一方、食品はその食品が取れた時と場所により含まれる成分は必ずしも均一でなく、食品が持っている薬理作用の再現性や副作用にも問題が残る。また、薬理作用を持つ特定の食品機能性因子を食品に添加することは、食品に薬物を添加することと大きな違いはないと考えられるが、この問題点についての議論は尽くされていない。高血圧や各種循環器疾患に有効性が示されている Angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬と同様な ACE 阻害作用を持つと報告されている食品機能性因子を含む特定保健用食品を例にとって、その薬理作用とその問題点について報告する。

4. 栄養学・食事療法と健康食品

武田 英二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床栄養学分野)

「日本人の食事摂取基準 (2005年版)」(厚生労働省)は、健康な個人または集団を対象として、国民の健康の維持・増進、生活習慣病の予防を目的とし、エネルギーおよび各栄養素の摂取量の基準を示すものである。栄養素不足の有無や程度を判断するための指標として、「推定平均必要量」と「推奨量」が用いられている。また推定平均必要量を算出する科学的根拠が十分でない時には「目安量」が設定されている。生活習慣病の一次予防の

ために現在の日本人が当面の目標とすべき摂取量として、「目標量」が提示されている。目標量が設定されている栄養素としては、三大栄養素であるたんぱく質、脂質、炭水化物の他に、食物繊維、ミネラルおよび電解質がある。ミネラルとしてはカルシウム、電解質としてはナトリウムとカリウムである。最近のサプリメント普及による過剰摂取や健康障害を防ぐことを目的として、「上限量」が設定されている。上限量が定められている微量栄養素としては、ビタミンではナイアシン、ビタミンB6、葉酸、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンDの6種類である。ミネラルでは、マグネシウム、カリウム、リン、モリブデン、マンガン、鉄、銅、亜鉛、セレン、ヨウ素の7種類である。

サプリメントの多くは、保健機能食品のうち栄養機能食品に分類される。サプリメントの目的は、「身体の健全な成長、発達、健康の維持、必要な栄養成分の補給・補完」である。つまり、通常の食生活ができない高齢者や食生活が乱れている社会人などにおいて、不足している栄養素を補うために用いられる。したがって、サプリメントを利用する場合には十分な知識が必要である。

サプリメントの代表であるビタミンとミネラルでは、日本人の食事摂取基準2005年版で、摂取基準が策定されているものは、ビタミンが13種類、ミネラルが11種類である。サプリメントにおいては表示基準と機能表示が許可されている。表示基準の上限値については、食事摂取基準の上限量と食事からの摂取量を基準に算出されたものであり、サプリメントを利用する場合には上限値に注意する必要がある。

セッション2：公開シンポジウム

小児医療の新しい流れ

座長 香美 祥二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野)

松岡 優 (徳島県医師会生涯教育委員会)

1. 子供の身のまわりの危険について

松岡 優 (徳島市民病院小児科)

子供の死亡で一番多い時期は0歳児(出生1000に対して約2.8人)です。そして最も多い死因は染色体異常や先天性心疾患などの生まれながらの病気(出生10万人対

約110人)です。次いで多いのは未熟児や重症仮死のような周産期の疾病(出生10万人対約40名)です。

死亡率は1歳を過ぎると14歳まで低下(出生1000に対して約0.1人)し、15歳からは増加します。1歳児以降の死因の第1位は不慮の事故です。次に多いのが先天性疾患や悪性新生物です。染色体異常や先天性疾患は防ぎ様がないので除外して述べます。そして、防ぎえる病態、1) 新生児死亡、2) 不慮の事故による死亡事故、3) 体の疾病、4) 心の疾病、5) 社会性障害などについて述べます。

1)、胎児切迫仮死には産科医、新生児仮死には小児科医がかかせません。産科医、小児科医が少ない現在、産科と小児科を同じ病院に集約化し、集中的に治療する必要があります。

2)、不慮の事故には年齢的特徴があります。すなわち、運動機能発達と事故の種類が関係します。(1) 乳児期早期は吐乳や上気道感染時の鼻閉などによる窒息。

(2) 動きが活発になってきた乳児期後期はベッドからの転落。隙間に挟まる。何でも触る(火傷)、口にする(誤飲)。(3) 歩けるようになった幼児は交通事故、浴槽転落、階段転落、バルコニーからの転落などが起こっています。防御法や予防法も年齢によって異なります。乳児期は(a) 身の回りの危険をチェック: ベッド、ゴミ箱、風呂、同乗中の車内、ドア、ビニール袋などがいかに危険物に変身するかを知り、防ぐ。(b) 窒息の原因になる豆類や一口ゼリーなどを与えない。(c) 毒物であるタバコ、除光剤、靴墨、クリーナー、マグネットなどを手の届かない処におく。幼児期はさらに行動範囲が広がるので、広域にチェック: (a) 多い飛び出し、(b) 車内でのふざけての事故、(c) 自転車や三輪車での事故。(d) 足がかかる、高さを意識して、足台になる物は置かない。整理整頓と柵などの配置。(e) 風呂場の一人入室禁、(f) お湯やストーブでの火傷に注意。

3)、防ぎえる疾患は(1) 感染症、(2) アレルギー、(3) 栄養障害などです。防御策、軽症化策としては(a) 予防接種の普及、(b) 治療ガイドラインの周知(感染症や喘息ガイドラインなど)、(d) 治療から予防への治療戦略(食物アレルギーやアトピー性皮膚炎など)、(e) 栄養バランスおよびカロリーの摂取過多・過小(肥満とやせ)の注意などがあります。

4)、防ぎえる心の疾病や社会性の障害には(1) 食欲不振症などの摂食障害、(2) 不眠症などの睡眠障害、(3) 不登校、(4) 注意欠陥・多動性障害(AD/HD)などがあります。予防策・軽症化策としては(1) コミュニケー

ションの育成、(2) 食育(早寝・早起き・朝ごはんのキャンペーン)、(3) 運動療法(一人遊びから集団遊びへ)、

(4) 行動療法(嫌子と好子の使い分け)、(5) 動画の適正使用などが勧められます。

2. 新生児医療の進歩 —後遺症なき生存をめざして— 西條 隆彦(徳島大学病院周産母子センター NICU)

わが国の新生児医療は着実な進歩をとげてきた。体重1,000g未満で生まれた赤ちゃん(超低出生体重児)の生存率が世界のトップクラスに立った現在、われわれが目標としているのは単なる生存ではなく後遺症なき生存である。ここでは「後遺症なき生存」率の上昇に大きく貢献した革新的な進歩、さらなる上昇のために現在行われている新しい取り組み、そして将来期待される治療法についてご紹介する。

【肺サーファクタント】 20年前までは超低出生体重児の救命率は約50%で、死亡原因の多くは呼吸窮迫症候群であった。日本の新生児科医が開発した人工肺サーファクタントにより治療が可能になり、救命率が飛躍的に向上した。新生児医療における最大の進歩である。

【高頻度人工換気】 従来の人工呼吸器では対応できない重症の呼吸障害にも有効な特殊な呼吸管理法である。加えて肺に対する圧損傷が少なく、慢性肺疾患におちいった超低出生体重児の治療に大きく貢献している。

【一酸化窒素吸入療法】 生直後に肺血管が十分広がらない新生児遷延性肺高血圧(PPHN)は致命的な疾患である。一酸化窒素は肺血管のみを広げる働きをもつ、PPHNの治療には理想的な気体である。私たちの施設でも有効例を経験しており、一日も早い薬事承認が待たれる。

【晩期循環不全の治療】 急性期を過ぎた超低出生体重児が、突然低ナトリウム血症やショックをきたす原因不明の疾患で、今の新生児医療における最も大きな問題の一つである。私たちの施設では、腎血流をモニターすることで早期発見が可能であることを明らかにし、素早く対応することで重症化することがなくなった。

【脳室周囲白質軟化への対応】 超低出生体重児の脳性麻痺の最大原因である。脳の未熟性に起因するもので、一度発症すると治療はない。血圧、呼吸のきめ細やかな管理で予防することが重要である。さまざまな薬剤による治療が検討されている。

【人工子宮】 保育器内で超低出生体重児に肺呼吸を強制する管理法は、現時点では唯一の選択肢であるが決して理想的ではない。やむを得ず子宮外に出てしまった胎児に肺呼吸をさせることなく、人工羊水中で保育しようとする試みである。まだ夢物語に近い治療法であるが、動物実験は着実に進んでいる。

すべての超低出生体重児が後遺症なく生存することは、現実的に考えると不可能だろう。しかし、その数字を少しでも100%に近づけるよう今後も努力を続けなければならない。

3. 自閉症の診断・治療最前線

森 健治 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野)

自閉症は社会性の質的障害、コミュニケーション機能の質的障害、こだわり・常同的な異常行動を主な症状とする症候群であり、出生前の要因による脳の器質的あるいは機能的異常により生じる発達障害と考えられている。最近の調査から、自閉症は子ども100人に1人くらいはいる、決してまれではない障害であり、そのうち6、7割の子どもは知的障害を伴わないと言われている。自閉症の原因は大部分が不明であるが、最近の神経画像診断の進歩により、脳の生物学的異常が解明されつつある。ここ10年で最も進歩の目覚ましい画像診断機器としてはMRIがあげられる。MRIは放射線被爆なしに脳の形態を詳細に検討できる。さらにMRIでは代謝物質濃度の測定(MRS)、課題遂行時の神経活動に伴う血流増加部位を検出するfMRIなどの計測法がある。

我々は、自閉症児において扁桃体容積が減少していることを見出した。さらにMRSを用い、扁桃体およびそれと密接な連絡のある前頭前野眼窩皮質において、神経活動を反映するN-アセチルアスパラギン酸の濃度の減少を見出した。扁桃体は種々の外界刺激に対する価値判断を司っている。前頭前野眼窩皮質は扁桃体の活動を調節しており、モラルなどの高次の情動発現に関与し、社会的能力を向上させている領域であると考えられている。自閉症では基本的に恐怖感や不安感が強く(回避判断の優位性)、人に対する愛着形成不全や社会性の認知障害が認められる。これらの症状は扁桃体および前頭前野眼窩皮質の障害で説明できると考えられる。

バロン-コーエンらは、自閉症の中核症状である社会

性およびコミュニケーションの障害の認知上の原因として、心の理論(人が他者の心を理解する能力)の障害を提唱している。fMRIでは心の理論の神経機構として①内側前頭前野②上側頭溝領域③扁桃体の3つの領域が重要であることが報告されている。自閉症においては心の理論課題遂行中のこれらの領域の活動がおちている。さらに近年、心の理論発達の前段階としてミラーニューロンが注目されている。他者の運動を観察することで発火するニューロンが運動性言語野(Broca野)、上側頭溝周囲などに認められ、これらの領域をミラーシステムとしている。現在では、模倣、言語学習、他者の意図を類推する能力などコミュニケーションの発達の基盤となる神経機構と考えられている。自閉症ではミラーニューロン課題遂行中、ミラーシステムの活動が弱いことがfMRIを用い明らかにされた。

自閉症を始めとした発達障害で問題となる行動レベルでの異常を脳機能障害として明らかにすることは、認知療法の開発、遺伝子レベルでの異常の解明などの病態に基づく治療法の開発をすすめる上で重要である。たとえば、ミラーニューロンの可塑性を利用し、ジェスチャーと動作の意味を結びつけるような治療的介入をし、社会的相互交流の練習を続けることによって、ミラーシステムの発達が促され、自閉症の改善に結びつく可能性があるだろう。

4. こどもの心臓をMDCTで診る

早瀬 康信 (徳島大学病院小児科)

【背景と現状】近年、multidetector-row computed tomography (MDCT)の進歩は著しく、成人領域における冠状動脈・大動脈疾患の診断に大きく貢献している。乳幼児においても、先天性心疾患の診断や術後評価への応用の報告が散見されてきている。我々は、先天性心疾患の診断・カテーテル治療・術後評価において積極的にMDCTを施行し、従来からの診断法である心エコー検査・血管造影検査では認められない情報が得られることを報告してきた。それらの新たな知見と特徴的な画像を提示し、MDCTの有用性について紹介する。

【我々が報告した新しい知見】

(1)先天性心疾患の形態的診断に対する有用性
心内奇形に関しては、心エコー検査に及ばないものの、大動脈奇形や肺動脈末梢の状態、肺静脈異常に関しては明瞭な診断が得られた。

(2) 弁輪径・血管径などの非侵襲的測定

チアノーゼ性先天性心疾患では、肺動脈弁輪径、左右肺動脈径、肺動脈狭窄の有無の診断が手術方法の決定に関して重要である。MDCTにおけるこれらの測定値は、Gold Standardである血管造影と極めて有意な相関を示した。

(3) 仮想内視鏡による血管の状態把握

仮想内視鏡を使用することによって、動脈管などの異常血管の状態や狭窄を血管内部から観察することが可能となり、カテーテル治療・手術施行に有用な情報が得られた。

(4) カテーテル治療の適応と治療後評価

動脈管開存症コイル塞栓術施行症例では、動脈管の形態診断や最小径が明瞭に観察できた。また、大動脈・肺動脈側の動脈管開口部が明瞭に診断され、コイル塞栓術施行に有用であった。術後のコイルの肺動脈への突出の診断にも他の診断法よりも明瞭に診断できた。

(5) 先天性心疾患による気道圧迫・狭窄の診断

先天性心疾患では、大動脈、その分枝、肺動脈などによる気管の圧迫に伴う狭窄が合併することがある。このような病態は、心エコー検査・血管造影検査では診断できず、MDCTが有力な診断法となる。

(6) 手術に使用した血管壁・人工血管・導管・パッチの病的変化

血管造影検査では、血管壁・人工血管などの状態把握は困難である。我々は、PTFE(Gore-Tex)グラフト・パッチに異常肥厚した内膜や石灰化を観察し、術後評価・予後判定に利用している。

【結語】MDCTは乳幼児の心疾患において重要な非侵襲的診断法として認識されつつある。心エコー検査・心臓カテーテル検査などと組み合わせ、詳細な病態把握が可能となる。我々は上記の新たな有用性を報告しているが、さらに今後の進歩が期待される。

【参考】Hayabuchi Y, et al. Am Heart J 157 ; 806 : 2007.
Hayabuchi Y, et al. Catheter Cardiovasc Interv 69 ; 1162 : 2007.

5. ここまでよくなる子どもの腎炎・ネフローゼ

近藤 秀治 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野)

この20年間をみると、成人での透析導入患者数は年々増え続けてきているが、20歳以下の若年者の透析導入数は半減してきている。その主な要因として学校検尿の施

行と治療法の進歩が挙げられており、子どもの腎臓病の多くは、早期発見し適切な治療・管理をすれば透析に移行せず済むことが明らかになっている。

学校検尿で最もよく見つかるIgA腎症は比較的緩やかな経過をとるが、無治療であれば最終的には30~40%の患者さんが末期腎不全へと進行する予後不良の疾患である。かつては診断されたときには病気が進んで透析を余儀無くされた例もみられたが、学校検尿で病初期に発見されその病勢に合った適切な治療が行われた場合には、腎炎の進行を阻止できたり病気の完全治癒も見込める時代となった。そのためか、現在ではIgA腎症で腎不全、透析へという道筋を辿る子どもは急速に減りつつあり、学校や家庭においても普通の子どもの同等のQOLを持った管理が可能となってきている。

ネフローゼ症候群は、大量たんぱく尿、低たんぱく血症と顔面、下肢の浮腫を特徴とする疾患である。子どものネフローゼ症候群の多くは、副腎皮質ホルモン(ス剤)投与により、いったんは尿たんぱくが消失して完解状態に至るものの度々再発して入退院を繰り返しス剤使用が長期、大量となることが問題であった。そのため年長となってネフローゼ症候群そのものの長期寛解を得ることができても、学校や社会に適応できない子どもがたくさんみられたり、さらにはス剤による成長障害、骨粗しょう症、白内障などといった無視できない副作用も出現していた。しかし、近年は新しく開発された免疫抑制剤による治療法の進歩によりス剤の減量、中止も可能となり、再発時以外は日常生活や学校生活も普通の子どもの遜色無く送ることができている。また、ス剤による副作用例も減少している。

従来は慢性化、難治化していた子どもの腎炎・ネフローゼも、治療法・管理法の発展とともにその経過と予後に大きな進歩が得られた。一方、数は少ないものの重篤な進行性腎炎、先天性腎尿路奇形、遺伝性腎疾患を有する子どもの腎予後は未だ不良で改善の兆しはない。今後1人でも多くの子ども達を腎不全から守るためには、それらの疾患を有する子ども達のための新規治療法(遺伝子治療、細胞・再生治療)の開発を進めなくてはならない。

6. 小児癌治療の現状

渡辺 浩良 (徳島大学病院小児科)

わたしたちは、すべての悪性腫瘍をひっくるめて「が

ん」とよびならわしていますが、15歳以下の子どもにおこる悪性腫瘍が「小児がん」です。「がん」は本質的には大人の病気で、「小児がん」は「がん」全体の1%にも満たないほどまれなものです。また「小児がん」は、筋肉などの深いところからはじまる「肉腫」が多いので、早期発見が難しいともいえます。子どもの「がん」は少ないとは言いながら、3歳以上の子どもの死亡原因を見ると、「がん」が事故に次いで第2位の座を占めています。しかし幸いなことに、「小児がん」は、化学療法や放射線療法にきわめて高い感受性を持っています。最近の「小児がん」の治療はめざましい進歩をみせており、6割程度は病気にうちかって生存できる時代になりました。

化学療法とは抗がん剤を用いて行う薬物療法のことで、「小児がん」は進行が速く、急速に増大し、全身に転移しやすい反面、化学療法に良く反応し、速やかに縮小するという特徴があります。また、子どもは大人にくらべ抗がん剤の副作用が比較的に出にくいこともあって、化学療法が行いやすく、そのことが「小児がん」の優れた治療成績につながっています。副作用が出にくいと言っても、副作用なしの化学療法などはありえません。副作用を軽減するための努力が化学療法の歴史と言っても良いほどです。化学療法を支えるための支持療法の発達が強力な化学療法を可能とし、治療成績が向上したと考えられます。

放射線療法は、がん細胞の分裂増殖する能力を失わせることにより、がんをやっつけます。正常な細胞も分裂増殖する能力を失うため、放射線照射にも副作用が出てきます。20日から30日くらいに分割することで、副作用を少なくしています。副作用は終わってからも残るものがあります。晩期障害と言われるものです。

おとなの「がん」では、手術が治療の中心で、それ以外の治療法は効果がないことも少なくありません。しかし、「小児がん」では、手術は重要な治療法ではありませんが、多くの治療法のなかのひとつにすぎません。化学療法や放射線療法を加えた集学的治療によって、より良い治療成績が期待できるのです。

これらの治療法でも治療の望めない患者さんに対しては、骨髄移植などの造血幹細胞移植を行います。造血幹細胞移植には、健康ドナーから行う同種移植と自分自身の細胞を利用する自家移植があります。造血幹細胞移植は危険を伴う治療であり、適応と時期については慎重に検討する必要があります。

いずれにしても、治療することが目標ですが、6割程

度が生存できる時代になった現在、学校生活(社会生活)への復帰や将来を見据えて、チームとして医療を行うことや晩期障害(脳障害、成長障害、不妊、腎障害、心機能障害、二次がんなど)を減らすことに対する努力が求められていると思います。

7. 小児の肥満とメタボリック症候群

中津 忠則(徳島赤十字病院小児科)

近年、肥満傾向の小児が増加しており、特に徳島県では全国平均をかなり上回っている状況にある。小児期の肥満は大人の肥満に移行しやすいこと、糖尿病などの生活習慣病になりやすい危険因子の一つであること、小児の肥満もすでに合併症を伴っていることが多いことなどが明らかになってきた。これらのことや徳島県が糖尿病による死亡率が全国一を続けていることなどから、小児の頃の肥満を予防したり解消したりすることは、きわめて大切なことであると考えられる。

肥満の概念は、エネルギー摂取量(食べたカロリー)のわりにエネルギー消費量(使ったカロリー)が少なく体内に過剰な脂肪組織の蓄積をみる状態であり、過体重ではない。特に内臓脂肪の蓄積は内臓脂肪型肥満といわれ、メタボリック症候群を来しやすい要因と考えられている。

メタボリック症候群とは、内臓脂肪蓄積を原因として、ひとりの人に脂質異常や高血圧、高血糖などが重なった病態のことである。それぞれが軽度であっても複数重なることにより、心筋梗塞、脳梗塞などの動脈硬化性疾患の起こるリスクが高まる。動脈硬化の起源は小児期にあり、小児の肥満や小児2型糖尿病の増加を考慮すれば、メタボリック症候群の診断や治療は小児期からなされる必要がある。

小児のメタボリック症候群の診断基準(2006年暫定案)は、腹囲80cm以上かつ/または腹囲・身長比0.5以上であり、①中性脂肪120mg/dlかつ/またはHDLコレステロール40mg/dl未満、②収縮期血圧125mmHg以上かつ/または拡張期血圧70mmHg以上、③空腹時血糖100mg/dl以上のうち2つ以上が認められる場合とされている。

小児の肥満やメタボリック症候群の予防には適度な運動と食生活の見直しが必要である。治療に際しては特に食事療法が重要であるが、子どもの成長・発達を妨げな

いように配慮し、バランスの良い栄養を取りながら、エネルギー量を抑えることがポイントである。また運動療法は日常生活の中で歩くことを基本とし、毎日楽しくできる、子どもの好きな運動を取り入れるようにする。これら食事・運動療法ともに家族ぐるみで取り組むことが大切である。

最後に、メンタルヘルスの観点から小児の肥満について試みる。まず、子どもにとってのストレスが、生活習慣や食習慣を乱していないかどうかを検討し、ストレスの対処法について考える。次に肥満を伴っていることで心理的に悪影響を受けていないかどうかを検討して対応する。また、肥満を解消しようとすることで新たなストレスや親子の葛藤が生じていないかについて注意することも大切である。

ポスターセッション

1. 消化器癌におけるリンパ節転移自動診断システムの開発

西岡 将規, 栗田 信浩, 吉川 幸造, 東島 潤, 宮谷 知彦, 本田 純子, 宮本 英典, 島田 光生 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臓器病態外科学分野)

久保 満, 政清 史晃, 仁木 登 (徳島大学工学部 (仁木登研究室))

原田 雅文, 上野 淳二, 西谷 弘 (徳島大学病院放射線科)

消化器癌のリンパ節転移の有無、程度、状態を正確に診断することは治療方針を決定する上で非常に重要である。消化器癌のリンパ節転移診断はCTをはじめPETやMRI、超音波など多くの画像診断が試みられている。1mmスライスのMDCTは小さな病変、変化が検出可能で、質的診断においてはPET、diffusion MRIなどが最近注目されており、それぞれの画像診断は特異的な特徴を有している。一方で、コンピュータを用いてCTやMRI画像を解析するコンピュータ支援診断は肉眼的解析では困難な微小な腫瘍、転移性腫瘍を発見するのに有用であるが徳島大学工学部光応用光学科(仁木登研究室)は微小肺癌のコンピュータ自動診断法を確立し注目されている。

現在、徳島大学病院外科、放射線科と徳島大学工学部

仁木登研究室の共同研究によって、消化器外科における機能温存、低侵襲(腹腔鏡手術、内視鏡手術)、QOLの維持、早期社会復帰を目指し、MDCT、PET/CT、diffusion MRIなどのマルチモダリティ併用による複数機能情報の統合とコンピュータ自動診断システムのノウハウを応用し、全く新しいリンパ節転移自動診断システムの開発を目指している。リンパ節転移診断はこれまで専門医の臨床経験などに依存することが多く、心電図解析のような自動化がなされていない。リンパ節転移診断レベルの均てん化、読影する医師不足解消をも視野に入れた世界初のリンパ節転移自動診断システムについて概要と現時点でのリンパ節抽出について報告する。

2. 四国初の成人 ABO 不適合肝移植の成功例

—今後の適応拡大の可能性—

西 正暁, 居村 暁, 徳永 卓哉, 花岡 潤, 金本 真美, 荒川 悠佑, 森 大樹, 金村 普史, 森根 裕二, 池上 徹, 吉住 朋晴, 島田 光生 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臓器病態外科学分野)

【背景】ABO不適合肝移植は極めて難度が高く成績は非常に悪いが、今回、四国初のABO不適合肝移植を成功したので報告する。

【症例】58歳、女性、C型肝硬変、肝細胞癌。血液型O型。MELDスコア13。ドナーは36歳の長女で血液型はA型。抗A抗体価はIgM16倍、IgG128倍、術前3週間前にリツキササン375mg/m²を投与し、1週間前からマイコフェノレート1000mg/日を投与。術前3日間は血漿交換を施行。抗A抗体価は、リツキササン投与後(移植1週間前):IgG32倍、血漿交換3回終了後:IgG4倍。右葉グラフト(540g)を用いて肝移植を施行。脾摘は行わず。免疫抑制療法はシムレクト、マイコフェノレート、ステロイド、ネオラルを用い、門注療法はステロイド、PGE1、フサンを移植後2週間門脈内投与。術後、抗A抗体価は4倍未満で推移した。遷延する血小板減少を認めたが、保存的に軽快し、術後64日目に退院。

【結語】今回、周術期管理を含め極めて難度の高いABO不適合肝移植に成功し、今後、徳島における生体肝移植の適応拡大の可能性が示された。

3. 重症心身障害児（者）の難治性誤嚥に対する誤嚥防止手術の検討

由良いづみ，中川 伸一，田村 公一，武田 憲昭
 （徳島大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
 安藤 正裕（国立病院機構 善通寺病院 耳鼻咽喉科）
 島田 亜紀（国立病院機構 香川小児病院 耳鼻咽喉科）

脳神経障害・神経変性疾患等の基礎疾患を持つ患児にとって誤嚥とそれに続く下気道感染が生命予後を左右する大きな問題となる。今回我々は、誤嚥性肺炎を繰り返す重症心身障害児（者）に対して誤嚥防止手術を施行した症例について検討した。

対象は平成11～18年に香川小児病院で誤嚥防止手術を施行した18例で、年齢は3～51歳であった。術式は喉頭気管分離・気管食道吻合術が10例、喉頭気管分離術が7例、喉頭摘出術が1例であった。術後合併症は唾液瘻が3例で、全例術前に気管切開がなされていた。術前に気管切開を施行されている症例では術野にMRSAや緑膿菌が検出されていることが多く、縫合不全の原因になると考えられた。また、縫合不全の予防のために、不随運動や痙攣により頸部の安静が保てない重症心身障害児に対し、小児科医と連携し、十分な鎮静下の術後管理が必要であった。

術後は呼吸状態が安定し、下気道感染による入院回数は減少した。また術後の口腔・気管内吸引回数は激減し、経口摂取が可能になる症例もみられた。誤嚥防止手術は患者本人のQOLの向上だけでなく介護者の負担の軽減につながった。

4. 大腸穿孔による汎発性腹膜炎に対する当院での取り組みの現状

田中 麻美，石倉 久嗣，阪田 章聖，山村 陽子，
 湊 拓也，片山 和久，一森 敏弘，石川 正志，
 沖津 宏，木村 秀（徳島赤十字病院外科）
 長田 浩彰，西内 聡士，村岡 義輝（同腎センター）

大腸穿孔による汎発性腹膜炎は腹部救急疾患のなかでも重篤な疾患であり、その予後は不良である。当科では年間10例程度の大腸穿孔による汎発性腹膜炎で緊急手術を施行している。最近2年間での術後死亡例はなかった。当院は、急性期病院であること、緊急手術に対する病院

をあげての協力体制があること、腎透析センターは外科部門に所属しているという特徴がある。そのため、エンドトキシン吸着療法（以下PMX）や持続的血液濾過透析（以下CHDF）などの集学的治療は密なコミュニケーションで施行しやすい環境にある。外来、病棟にて穿孔性腹膜炎と診断確定すると、緊急手術の申し込みと同時に工学技士へ手術の連絡、工学技士は腎センター内で待機する。手術室より、大腸穿孔などの診断が確定し、PMX施行予定の連絡がはいると、工学技士はプライミングを開始し、手術終了の連絡（ダブルルーメンは手術室で挿入）により、工学技士はICUで待機し、PMXを直後より開始する。当院腎センターにおける2003年までのPMX療法の症例の検討では、PMX施行症例の48.8%が穿孔性腹膜炎で、PMX施行までの時間を医師との連携により短縮することで早期の治療を実現できた。平成12年ではPMX開始までの時間は80-240分であるのに対し、平成15年以降は5-7分と術後ICU入室とほぼ同時にPMXを開始出来るようになった。当科では、穿孔性腹膜炎で、急性肺障害を合併した場合や、重篤な予後が予測される場合は、人工呼吸管理はもとより、術後より積極的にPMXを施行し、必要に応じてCHDFを行うこととしている。大腸穿孔による腹膜炎症例に対しては、可及的早期の診断と手術を施行することが最も重要で、蛋白分解酵素阻害剤（FOYなど）などの薬剤の他、PMX療法や必要に応じてCHDFを積極的に行うことが救命のためには重要であると考えられた。

5. 徳島県全体で褥瘡を考える

敷地 孝法（徳島県立中央病院皮膚科）
 瀬渡 洋道，高津 州雄（同形成外科）
 宮城 順子，白神 敦久（同内科）
 斉藤慎一郎（同整形外科）
 NST・褥瘡対策委員会

当院においてはH15年度より褥瘡防止対策委員会を立ち上げ、褥瘡の予防や早期発見・早期治療に力を入れてきた。しかし褥瘡患者数は院内発生・持ち込み共に増える傾向にあり重症褥瘡患者の紹介も多い。今回在宅で発生した重症褥瘡患者3例を報告し、褥瘡対策の展望を述べる。症例1：63才，男性。アルコール依存症がありここ2年間寝たきり。意識障害・全身衰弱のため自宅から救急車で搬送。全身所々に感染した褥瘡が多発。全身・

局所管理により奇跡的に回復し転院。症例2：90才，女性。1ヶ月前に腰を打ち寝たきりになった。40度の発熱のため救急車で搬送。背部・仙骨部に感染を伴う褥瘡が多発。半年間加療し転院したが5日後に死亡。症例3：27才，男性。10年前に交通事故で脊損。2年前から踵部に褥瘡が発生し徐々に悪化。高熱のため救急車で搬送。下肢は象皮病となり両踵部などに感染を伴う深い褥瘡あり。炎症が落ち着いた後，両下肢切断術施行。以上の3例はすべて在宅での治療が遅れたため増悪した褥瘡症例である。今後高齢者人口が増えると病人が増え在宅での褥瘡患者が増えてくる懸念される。まずは在宅医療現場での褥瘡対策の現状を把握し，総合病院が中心となって褥瘡ケアネットワークを開設し，徳島県全体で褥瘡を減らしていくような対策を立てることが必要である。

6. 経皮内視鏡的胃瘻造設術後の嚥下訓練効果について
福本 礼，佐藤 央一，田中 洋一，天満 仁，
中間 昌博（医療法人 栄寿会 天満病院）

【はじめに】経皮内視鏡的胃瘻造設術（Percutaneous Endoscopic Gastroscopy：以下PEG）施行後に嚥下訓練を行い，その効果を検討した。

【対象】2002年8月から2007年3月までに当院でPEGを施行した52症例。藤島の摂食・嚥下グレードで1以上の改善が認められた症例を有効例，不変または悪化した症例を無効例とした。

【結果】有効例は31例（平均年齢78.6±7.8歳，平均HDS-R4.13±8.2，平均BI3.17±5.8，平均FIM23.5±11.5），無効例は21例（平均年齢84.0±8.4歳，平均HDS-R0.47±2.2，平均BI0.47±2.2，平均FIM19.4±2.3）で，有効例は無効例よりも有意に若く，HDS-R・BIが有意に高かった。障害部位別にみると，有効例では口腔咽頭期，無効例では先行期が最も多く，HDS-RやFIM認知項目と併せて，意識状態や認知症の程度が訓練効果に影響を及ぼすと考えられた。52症例中41症例で，改訂水飲みテストを実施した。4以上を嚥下良好・4未満を不良とすると，嚥下良好例3例→20例，不良例38例→21例とPEG前後で有意に改善が認められた。

【考察】PEG後に嚥下訓練を行い，59.6%に嚥下訓練効果が認められた。PEG後の嚥下訓練が奏功する因子として年齢・障害部位・術前のグレード・認知症の程度・日常生活活動度が関与すると考えられた。

7. 保存期慢性腎不全患者の浅大腿動脈狭窄に対し造影剤を使用せずエコーガイド下にカテーテルインターベンションを行った一例

米田 浩平，日浅 芳一，弓場健一郎，當別當洋平，
陳 博敏，宮崎晋一郎，小倉 理代，馬原啓太郎，
宮島 等，鈴木 直紀，高橋 健文，細川 忍，
岸 宏一，大谷 龍治（徳島赤十字病院循環器科）

カテーテルインターベンションには造影剤を用いた病変の評価が必要であり，保存期慢性腎不全患者に対しては適応の選択には十分な検討が必要である。また，末梢血管疾患の評価にエコーを用いることは一般的となり，エコーで病変の形態や血管径の評価をすることも可能である。今回保存期慢性腎不全患者の閉塞性動脈硬化症に対して造影剤を使用することなくPTAを行い自覚症状の改善を得たため報告する。症例は73歳男性。跛行距離100mの重症の間歇性跛行を認めた。ABIは右1.07，左0.56。下肢動脈エコーにて左SFA中間部にPSV345cm/sの中等度狭窄病変を認めた。来院時腎機能はCr：3.85mg/dlであり造影剤の使用による腎機能のさらなる悪化が懸念されたためエコーガイド下のPTAの適応と考えられた。右大腿動脈穿刺で透視下に左総大腿動脈までシースを挿入し，透視とエコーガイド下に浅大腿動脈にガイドワイヤーを進め病変を通過した。エコーにて病変長と血管径を計測しSMARTステントを挿入しエコーガイド下にステント位置を決定した。ステント留置後バルーンで拡張を行い，PSV2m/sを超える加速血流が存在しないことを確認し終了した。体表面エコーは末梢血管疾患の診断やPTA後のfollow upに有用であるが病変の部位によっては，特に透析導入前の腎機能不全の症例に対してはPTAの手技においても有用であると考えられた。

8. ¹H-MRI 顕微画像測定法の基礎的検討

早野 尚志，北村 光夫，吉崎 和男（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子細胞生理学分野）
早野 尚志（大津市民病院）
浜岡 建城（京府医大大学院小児循環器・腎臓病学）

¹H-MRI 顕微画像を計測する機会を得た。その特性を明らかにし，拡散係数の測定への応用についても報告す

る。

NMR装置はVarian社製Unity INOVA300swbである。Bore径120mmのOxford社製7T縦型超伝導磁石の中に、Doty Scientific Inc.社製傾斜磁場コイル(内径85mm)を備え、最大傾斜磁場30G/cmまで発生できる。この中に有効内径57mmのイメージング用RFコイルを備える。¹Hの共鳴周波数300MHzである。

MRI顕微画像の性能を調べるために、ホルマリン液に保存した単離ラット脳の画像を測定した。RF励起パルスにSinc波形を用い、スライス厚1mmでスピン・エコー画像をエコー時間(te)10ms、繰り返し時間(tr)1sで、matrix 512x512を32回積算で4.5時間、あるいは64回積算で約9時間をかけて画像を得た。ラット脳の空間分解能はFOV(視野)の設定にも依存するが、実用的には約0.1mmが1画素に対応した画像が最良であった。

さらに拡散画像計測法の応用として、有機溶媒などを含む容器を一列に配置し、各々の液体の拡散係数をパルス傾斜磁場で同時に測定できるように改良した。得られた拡散係数の値は大きい方からアセトン、水、メタノール、DMSOの順となった。

9. Mutation analysis of *AIP* in isolated familial somatotropinomas and sporadic growth hormone-secreting adenomas.

Hossain Md. Golam (Department of Medical Pharmacology, Graduate School of Oral Sciences, The University of Tokushima)

Takeo Iwata, Noriko Mizusawa, Katsuhiko Yoshimoto (Department of Medical Pharmacology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School)

Shozo Yamada (Department of Hypothalamic and Pituitary Surgery, Toranomon Hospital)

Toshiaki Sano (Department of Human Pathology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School)

[Objectives]

The pituitary adenomas are usually sporadic, but a significant minority presents as a component of multiple endocrine neoplasia type1(MEN1), Carney Complex (CNC) and isolated familial somatotropinomas (IFS).

Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (*AIP*) gene located on chromosome 11q13 in patients with pituitary adenoma predisposition (PAP). Recently, germline mutations in the *AIP* gene were identified in patients with PAP, having a very-low-penetrance susceptibility to growth hormone (GH)-secreting adenoma and prolactinoma. In a population-based series from Northern Finland, *AIP* mutations accounted for 16% of all patients diagnosed with sporadic GH-secreting pituitary adenomas and for 40% of patients younger than 35 years of age. The aim of our study is to evaluate the role of *AIP* in pituitary adenoma susceptibility in a Japanese IFS family and patients with sporadic acromegaly.

[Methods]

Tumor tissues and blood samples were obtained from 40 patients with sporadic GH-secreting adenomas and one family with IFS. Genomic DNA was obtained after phenol-chloroform extraction and ethanol precipitation. Mutations of the *AIP* were screened for 5 overlapping PCR products with the corresponding primer sets covering the entire coding region and exon-intron boundaries. DNA sequencing was performed directly in sense and anti-sense directions using Big Dye 3.1 termination chemistry on an ABI3730 DNA sequencer.

[Results]

Direct sequencing of leukocyte DNA PCR products from an IFS family detected a non-sense mutation of c.286_287delGT on exon 3. The mutation resulted in a frameshift, leading to a change with proline 96 as the first affected amino acid and the new reading frame being opened for 32 amino acids. In addition to germline mutation, biallelic inactivation (co-presence of germline mutation and loss of heterozygosity) of the *AIP* in two pituitary adenomas was observed from the IFS family. No somatic mutations of the *AIP* except for several polymorphisms were observed from 40 sporadic GH-secreting adenomas. A silent nucleotide change of c.1053 G>C was detected in two patients and the c.1053G>C was also detected in 6 alleles among 50 normal Japanese individuals, suggesting a SNP. A 28-year-old male with gigantism showed a mis-sense mutation of c.145G>A (V49M) at the germline level but the c.145G>A was not

detected in 191 normal Japanese individuals.

[Conclusion]

The loss of functions of *AIP* contributes to IFS, but not for most Japanese sporadic GH-secreting adenomas

10. Vitamin D receptor polymorphisms and bone mass in postmenopausal Vietnamese women

Tran Quang Binh, Toshikatsu Shinka, Takuro Nakano, Yutaka Nakahori (Department of Human Genetics and Public Health, Graduate School of Proteomics)

Masako Sei, Masayo Nakamori, Shigeru Yamamoto (Department of International Public Health Nutrition, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima, Japan;)

Tran Quang Binh (National Institute of Hygiene and Epidemiology)

Nguyen Cong Khan, Vu Thi Thu Hien, Nguyen Thi Lam, Le Bach Mai (National Institute of Nutrition, Vietnam)

チャン クワン ビン (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子予防医学分野)

Abstract

Vitamin D regulates bone and calcium homeostasis. It mediates calciotropic actions in the body through VDR which is a member of nuclear hormone receptor superfamily and modulates the transcription of target genes that help in calcium uptake or bone formation like calcium binding proteins and osteocalcin.

In order to investigate the contribution of the VDR alleles in bone mass loss assessed by speed of sound at calcaneous (calcaneal SOS), the BsmI, FokI, ApaI and TaqI polymorphisms in the VDR gene were studied in 140 healthy postmenopausal Vietnamese women.

There were no statistically significant differences among these VDR polymorphisms with osteoporosis and calcaneal SOS.

Our study suggests that the VDR polymorphisms studied may not have substantial contribution to bone mass loss in postmenopausal Vietnamese women.

11. UVA 誘導皮膚光老化における脂質過酸化物の役割と抗酸化物質摂取の影響

南 裕子, 横山可南子 (徳島大学大学院栄養生命科学教育部食品機能学分野)

河合 慶親, 板東 紀子, 寺尾 純二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部食品機能学分野)

[目的] 皮膚は長波長紫外線 UVA の曝露により酸化ストレスを介した光老化を誘起する。そこで、食品抗酸化成分による皮膚の光老化抑制が期待されるが、酸化ストレスによる光老化機構をまず明らかにする必要がある。本研究は、UVA 曝露により皮膚中にコレステロール過酸化物 (Ch-OOHs) が生成蓄積することを実証するとともに matrix metalloproteinase (MMP) を介した皮膚コラーゲン分解に Ch-OOHs が関与する可能性を検討した。[方法] ヘアレスマウス (Hos; HR-1♂) に UVA を 8 週間 (計140J/cm²) 照射し、皮膚のシワ形成を観察した。皮膚中の Ch-OOHs 蓄積量を GC/MS/SIM で定量するとともに、皮膚コラーゲン分解酵素 MMP の活性を gelatin zymography で測定した。[結果] UVA 照射により一重項酸素とコレステロールの特異的酸化生成物である Ch5 α -OOH 蓄積量が上昇した。さらに、UVA 照射皮膚では MMP-9 活性が上昇するとともにシワ形成が確認された。また、ChOOHs を直接皮内投与することにより MMP-9 活性が誘導されたことから、皮膚光老化の一因である MMP 活性化に UVA 照射で生成する ChOOHs が関与することが示唆された。さらに、一重項酸素消去剤である β -カロテンの摂取により、皮膚中の Ch5 α -OOH 生成量が有意に減少することがみとめられた。

12. 新規 DNA 損傷マーカー 8-ニトログアニンによるヘコバクター・ピロリ胃炎の除菌治療効果の評価

馬 寧, 福井 義浩 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部機能解剖学分野)

日本では *H. Pylori* 感染率が極めて高く、胃癌の発生が非常に高いことが知られている。*H. Pylori* 感染による炎症反応が関わる発癌においては、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) の発現が認められる。多量に産生された NO より生じ、活性窒素種が 8-ニトログアニン (8-NitroG) を DNA 上に生成し、変異誘発によって発癌が起ると

考えられている。本研究では、我々が作製した8-NitroG抗体を用いて、*H. Pylori* 菌性胃炎患者の除菌治療前後胃生検標本を用いて、8-NitroGの発現・消長を指標として免疫組織化学法にてDNA損傷程度を分析した。8-NitroGの強い免疫反応性が*H. Pylori*胃炎患者の胃上皮細胞に観察された。標識された上皮細胞の核で8-NitroGの形成が観察され、DNA上に形成されていることが示唆された。普通胃炎の胃上皮には免疫反応性の細胞は見られず、染色された炎症細胞のみが観察された。正常な被験者においては、ほとんど陽性細胞は認められなかった。*H. Pylori*胃炎患者の胃体部・幽門部における8-NitroG、8-oxodG、iNOSは、除菌治療前の患者では高度あるいは中等度に免疫陽性細胞を認めた。除菌後は、高度な免疫陽性細胞はほとんど見られず、30%の患者が軽度の免疫陽性細胞を認めただけであった。

8-NitroGは、慢性*H. Pylori*感染により誘発される胃癌発がんリスク評価の炎症関連バイオマーカーとして有用である。

13. 腫瘍融解ウイルスとNK4による肝癌遺伝子治療

Huang Huiwei, 清水 一郎, He Jianghong, 板垣 達三, 浦田 真理, 三宮 勝隆, 玉木 克佳, 本田 浩仁(徳島大学大学院ヘルスサイエンス研究部臓器病態治療医学分野)
新津洋司郎(札幌医大第四内科)

【目的】進行肝癌は転移や再発が多く有効な治療法が確立されていない。特に癌の浸潤・転移の阻止は生命予後を格段に改善する。1997年、中村らは、新生腫瘍血管を介して癌細胞を浸潤・転移させる作用を有する肝細胞増殖因子(HGF)を阻害するのがHGF分子内構造体であるNK4であることを報告した。そこで、治療成績向上に感染腫瘍細胞の融解壊死等の抗腫瘍効果を発揮する腫瘍融解ウイルスとNK4を用いて新たな肝癌遺伝子治療の有効性を検討する。さらに、肝癌の約7割が α -フェト蛋白(AFP)産生腫瘍であることから、AFP産生腫瘍に特異的に取り込まれる腫瘍融解ウイルスを作成してより特異性の高い肝癌治療の臨床応用の可能性を目指すものである。

【方法】AFPエンハンサー/プロモーター制御能を付加した腫瘍融解ウイルス(AdAFPep/Rep)とNK4を組み込んだ腫瘍融解ウイルス(AdCMZ.NK4;大阪大中村

先生より供与)を作成し、肝癌細胞株や肝癌細胞株を移植したヌードマウスに対する抗腫瘍効果や癌浸潤・転移に対する両腫瘍融解ウイルスの遺伝子治療効果を検討する。

【成績】腫瘍融解ウイルスは肝癌細胞株(HuH-7, HepG2)の向アポトーシス作用と細胞障害性を発揮したが正常肝細胞には無効であった。特にAdCMZ.NK4併用による遺伝子治療により相加・相乗効果を認めた。肝癌細胞の*in vitro*浸潤実験ではAdCMZ.NK4が肝癌細胞浸潤を強く阻害した。移植肝癌に対する抗腫瘍効果も両腫瘍融解ウイルス遺伝子治療で最も顕著に認めた。がん原遺伝子c-*Src*の発現抑制やDNA酸化障害指標8-OHdGの発現は*in vivo*, *in vitro*共にAdAFPep/Rep遺伝子治療で強く、浸潤・転移能の指標となるCD31, VEGF, MMP-2, およびMMP-9の発現抑制はAdCMZ.NK4遺伝子治療で強く、両者の併用でそれぞれの効果が増強した。

【結語】腫瘍融解ウイルスとNK4による新たな肝癌遺伝子治療は、特異性と優れた抗腫瘍効果に加えて、癌浸潤や転移に対しても高い有効性が認められた。

14. 当院におけるNST活動

浜田 久代, 坂井 敦子(医療法人 川島会 川島病院 栄養管理室)
数藤 康代, 秋山 和美(同看護部)
志内 敏郎(同薬局)
大石 晃久(同リハビリ室)
中村 雅将, 小松まち子, 水口 潤, 島 健二,
川島 周(同内科)

【背景】

当院は入院患者のうち透析患者が9割以上であり、血清Alb値2.9g/dl以下が55.4%も存在する。NST開始前は中心静脈栄養管理の患者が22.3%、濃厚流動食管理の患者が7.8%であった。このような背景からNST活動を開始した。

【目的】

平成16年2月に発足したNST介入効果の検証をする。

【対象】

NST介入者22名

【方法】

- 1) NST介入時の医師の指示栄養量および対象者の摂取量を調査する。
- 2) 上記2項目と必要栄養量との比較を行う。

3) NST介入により改善した患者の体重、血液検査データの検討を行う。

【結果】

NST介入する事によりスクリーニング項目が改善し、NST終了となった患者は45%であった。これらの患者の体重に有意な上昇はなかったが、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、コリンエステラーゼ値が上昇傾向にあった。また、栄養補給法を院内全体でみるとNST稼動後は中心静脈栄養が減少し、経腸栄養が増加した。

【まとめ・考察】

適切な栄養介入により血液データに改善傾向がみられた。NST活動により、院内における経腸栄養の重要性が認識されたと思われる。

15. 当院におけるNST活動

武知 浩和、松村 晃子、山田 静恵、宇野 和美、山本 智美、阿部 真治、丸傳 信江、谷口 啓子、真鍋 理絵、吉川 光子、西本 利恵、清原嘉代子、岡田 和子、保坂 利男、中屋 豊（徳島大学栄養サポートチーム）

岩島 香織、下畑 隆明、平田 容子、森住 蘭、浜本 晶子、原口さやか、山口 美輪、吉岡愛美子、中川 忠彦、岡田 和子、保坂 利男、中屋 豊（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部代謝栄養学分野）

武知 浩和、宇山 攻、山井 礼道、吉田 卓弘、清家 純一、丹黒 章（同病態制御外科学分野）

ここ数年臨床現場における栄養療法の重要性が見直されるようになり、チーム医療の一環として栄養サポートチーム（NST）が在院日数短縮等の治療成果向上に一役買っていると考えられるようになってきた。さらに病院機能評価 ver.5. で評価項目として取り上げられるようになったこともあり、2001年には12施設でしか稼動していなかったNSTは今や全国的な広がりを見せている。

当院でも2002年8月に発足し、翌年10月に医、歯学部統合された後院長直属の全科対応型機関として活動している。メンバーは医師、歯科医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、臨床検査技師、言語聴覚士、歯科衛生士、栄養学科教官、学生から構成されており、2チーム制をとっている。両チームともに依頼があった際には症例検討会を開催し患者の病状、栄養状態を把握し適切な摂取カロ

リー目標をたてる。その後経過観察をおこなうなかで患者の状態により適宜最適と考えられる栄養投与ルート（経口、経腸、輸液）とカロリーをアドバイスする方針をとっている。対象疾患としては消化器外科手術症例、化学療法症例、重度熱傷症例、経口摂取不能症例、終末期症例等が挙げられる。また症例数は少ないものの褥瘡チームとの連携もとっている。

このような当院NSTの活動内容を報告するとともに、最近NST介入により病状の改善に貢献できたことと実感できる食道癌術後縫合不全症例を経験したのであわせて報告する。

16. 「医療系学生の保育所実習による子育て支援—医療職（医師、看護師）を目指す学生の人間力を高める—」
文部科学省 平成18年度現代GP採択プログラム
—平成18年度、平成19年度前期における実施報告—
寺嶋 吉保、長宗 雅美、小野香代子、安井 夏生（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療教育開発センター）
山田 進一（北島健生病院小児科）
黒葛原健太郎（中部学院大学短期大学部幼児教育学科）

はじめに

現代では、人間関係が希薄になり「人」が成長しにくくなっている。現実の教育現場においても、学生の社会性の欠如、人間性の未熟さを実感する場面が少なくない。学生のコミュニケーション能力不足が考えられる。

子育て支援による地域貢献を通じて、医療系学生における人間性教育の改善を行ない、人間力を向上させようと、昨年度後期より、地域の保育所における交流実習を実施している。

授業内容

- ①学内演習（4回）
- ②保育所にて、特定乳幼児と1対1の交流実習（10回）
- ③児童館にて子育て支援ボランティア体験実習（1回、19年度より実施）
- ④振り返り

2年目前期を終えた本取組の有用性を検討したので報告する。

対象 18年度：医学科20名（選択コース）
19年度：医学科前期45名、後期50名
看護専攻前期70名
（全学共通教育科目）

方法 実習前後の記名式アンケート

結果 18年度アンケート結果 実習での学びは大きかった-95%
 実習は満足できた-90%
 この講義を選択してよかった-90%

等と回答しており、20名中3名が終了時に小児科医希望と話している。

今年度の結果を含め報告する。

結語

本取組を通し、医療人として不可欠な「人の役に立つ喜び=役立ち感」を感じ、それは「自己肯定感」へと発展してゆくことが示唆された。また、この取組が地域に根ざした地域医療実習につながれば、学生が将来地元で母子保健や小児医療を担う人材となることも期待できると考えられた。

17. チーム医療の実践

～COPDのパスを使用してみた～

三宅 貴弘，松永愉理子（医療法人 芳越会 ホウエツ病院 看護師）

田岡 真紀，篠原さゆり（同管理栄養士）

坂東 美保（同薬剤師）

武田奈央子（同作業療法士）

佐藤 剛生（同臨床検査技師）

石井真理子（同NST チェアマン）

林 秀樹（同医師）

【はじめに】当院のCOPD患者様は入退院をくり返す方が多く、その理由の一つとして入院時の情報、退院時指導が外来医療に活用されていない、地域連携での情報交換がうまくいっていないことがある。疾患の特徴として多職種がチームとして関わるが必要であり、外来から入院へ、入院から外来へ、また他の病院と情報の伝達が正確に行えるように地域連携型のクリティカルパスと評価表を作成した。【方法】クリティカルパスは入院用と外来用を作成した。医師、看護師、薬剤師、理学療法士、管理栄養士、ソーシャルワーカー、事務、在宅酸素メーカーが関わるようになっている。それに対する評価方法として看護師はQOLスコア、理学療法士は修正ボルグスケール、検査技師はスパイロメトリー、薬剤師は服薬効果、管理栄養士は栄養評価をおこない、これら

の総合評価を医師がおこなった。【結果】2症例に実施し、チームでの情報が共有でき円滑におこなうことができた。患者様の入院時の状態が悪く、使用しづらい点もあり課題が残った。【今後の課題】今までは患者様に対し医師、看護師中心に関わるが多く、それ以外のコメディカルは情報提供のような形の医療であった。1人の患者様を医療の現場と地域で支えることが必要であるため、今後クリティカルパスの有効利用を行っていきたい。

18. 当院職員のウィルス抗体保有状況について

－ 麻疹（風疹・水痘・ムンプス） －

繁木 麻里，田中 佑樹，篠原 正勝（徳島県立中央病院検査技術科）

宮本 賢一（三菱化学メディエンス検査室）

湯浅 安人，葉久 貴司，永井 雅巳（院内感染防止委員会）

本年春以降、関東地方を中心に麻疹が流行、特に15歳以上の成人麻疹が大きな流行となり全国的な広がりを見せている。高校、大学で学級閉鎖や休校が実施されるなど社会的問題化している。一方、医療従事者は他の職種よりウィルスに暴露される機会が多く、また発症した職員から患者への感染は、是非とも防がなければならない。

そこで、従来から実施している職員HBV・HCV検診時に検体を利用した麻疹ウィルス抗体測定希望者を募り、麻疹NT抗体測定を実施したのでその結果を報告する。

また、新規採用者については、風疹HI・水痘IgG・ムンプスIgGの抗体測定も実施したので、併せて報告する。

19. 徳島治験ネットワークの現状に関する報告

楊河 宏章，苛原 稔，宮本登志子，高井 繁美，中西 りか，明石 晃代，木宿 昌俊，蔭山千恵子，佐藤 千穂，山上真樹子，浦川 典子，鈴木あかね（徳島治験ネットワーク（事務局・徳島大学病院臨床試験管理センター））

森 俊明，川島 周（徳島県医師会）

香川 征（徳島大学病院）

治験を初めとした臨床研究の活性化を目的として、複数の医療機関が参加した地域治験ネットワークの構築が

全国的に進められている。徳島県では平成16年に、「徳島治験ネットワーク」の構築が開始された。今回、登録医療機関の現状を報告する。

平成18年12月に事務局から徳島大学病院以外の49登録医療機関に調査用紙を送付し、38医療機関（78%）から回答を得た。現在治験実施中は6（16%）施設、26（68%）施設の医師は、過去に治験の実施経験があった。治験が身近であるのは18（38%）施設であったが、33（87%）施設は治験実施を積極的に考えていた。参加の目的としては、開発中の医薬品に実際にふれる、医薬品の開発、医療の進歩に貢献、標準的医療の研修、などが多かった。困難と考えられる点としては、有害事象への対応（治療、報告）が不安、患者から同意を得ることが困難、などがあげられた。医薬品の治験以外に、14（50%）が食品の臨床試験への参加を希望していた。

多くの登録医療機関で過去の治験実施経験があり、治験参加を積極的に捉えていること、食品臨床試験への希望もあることなどが明らかとなった。広報ツールの作成、研修会の開催などを介して、実際の共同治験実施を目標に、実施体制の充実を進めていきたい。

（本研究は、社団法人日本医師会治験促進センターによる「大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業」の助成により行われた。）

20. 女性救急隊員による現場活動の有用性について

四宮 愛子，町田 佳也，片平 昌志（阿南市消防本部）

三村 誠二（徳島県立中央病院 救命救急センター）

【はじめに】 救急救命士による現場活動は、処置拡大が進むに伴いメディカルコントロール体制下で策定された救命処置プロトコルを実施している。外傷現場を含めた全ての活動において現場滞在時間の短縮は、救命と並ぶ最大目標であるが傷病者やその家族に対する接遇も軽視してはならない。徳島県下では救急車で搬送される傷病者の約半数が女性であるという現状のなか、男性救急隊員は外傷現場において女性傷病者の全身観察に抵抗を感じ不十分な観察に終わるといった話を耳にすることがある。平成18年10月1日現在、徳島県下にいる救急救命士148名のうち女性救急救命士は2名で、全体の1%程度である。この割合は全国でも同様の傾向を示すが、男性救急隊員の対応や女性傷病者のニーズに答えるとい

う面で、この数字は極端に少ないと思われる。そこで、男性救急隊員と女性傷病者、双方から女性救急隊員による現場活動の必要性を調査し検討する。また、傷病者が比較的若い女性の外傷おける全身観察に躊躇する場合の対処方法について提示する。[調査と方法] 県下消防本部に所属する男性救急救命士146名にアンケート調査を実施した。さらに、平成19年6月12日から約一ヶ月間に搬送した女性傷病者（可能な範囲）とその家族に聞き取り調査を行った。女性救急隊員による現場活動の有用性についてアンケート調査をもとに報告する。

21. 徳島県央部における在宅当番医の小児救急対応に関する考察

渡部 豪，吉田 修（さくら保健医療研究所）

昨今、全国的に小児救急医療対応の困難さが報道されているが、徳島県もその例外ではない。平成14年度から東部・南部・西部の3地域に分けての小児救急体制がスタートしているが、曜日によっては対応2次病院が割り当てられていない等、十分な体制確保ができていないと言いがたない。また、対応する医師の負担も問題となっている。

特に、阿波市・吉野川市といった県央部は東部に区分されているものの、ほとんどの曜日において当番医療機関が徳島市内周辺にあるため、小児患者が実際にアクセスすることは困難なケースも多く、住民、消防機関、医療機関とも対応に苦慮しているのが現状である。また、在宅当番医制度は継続されているものの、その制度において小児初期対応は担当しているかどうかは曖昧なままとなっている。

この度、そうした現状を明らかにするため、在宅当番医の小児救急対応について、1) 阿波市・吉野川市医師会会員に対する意識調査、2) 消防機関に対する意識調査、3) 一医療機関における救急受診動向分析、4) 徳島県対応部局に対するインタビューの4つを行った。その結果、機関によって制度の解釈に違いがあること、在宅当番医に受診する患者の相当数が小児であること等が示された。これを元に徳島県央部における在宅当番医の小児救急対応の現状と今後に関して考察を加え、報告する。

22. 地域医療でモチベーションを保つには？

本田 壮一, 小原 聡彦 (由岐病院内科)

橋本 崇代 (同外科)

濱田 佳哲 (同整形外科)

【目的】医師の偏在, 市町村財政の弱体化などで, 地域医療を担う医療者のモチベーションが低下している。いかに持続可能な医療を行うかを考察した。【方法】当院は, 県南にある50床の一般病院である。年間入院278人, 一日外来患者数155人の中で, 病病連携を行い, 「やりがい」のあった3症例を提示する。【症例1】80歳男性。平成18年5月, 突然の腹痛で当院受診。腹部動脈瘤を疑い, 心臓血管外科へ救急搬送。大動脈解離の診断で降圧療法が開始され, 当院へ通院中。【症例2】67歳女性, 糖尿病, 一人暮らし。インスリン開始後, 低血糖発作を起し, 5年前より当院入院。物忘れが進行し, 自己注射も不可能になった。下痢をし, 「病院の廊下で寝る」など不穏になり, 総合病院内科へ転院。輸液, インスリンアナログへの変更などで, 精神症状が改善。認知症の診断で, 施設に入所中。【症例3】79歳男性。やせに気づき, 隣市の医院を受診。腹部CT検査などより, 進行膵がんと診断された。平成18年3月当院へ紹介, 在宅ケアの予定とした。6月頃より, 食欲低下。配偶者は認知症で, 7月末入院, モルヒネ使用。患者にも認知症が出現したが, 平成18年9月, 永眠。症例は, それぞれ, 小学校の恩師, 隣人, 地域の歴史の語り部で, 診療の「やりがい」があった。【結論】病病連携を密に行い, 「やりがい」を探し, 医療を続けることが重要である。

23. ストレスが誘因になり心室細動を来した大動脈炎症候群の一例

原田 武志 (徳島県立中央病院臨床研修委員会)

山本 隆, 奥村 宇信, 蔭山 徳人, 斎藤 彰浩,

原田 顕治, 藤永 裕之, 河原 啓治 (同循環器科)

三河 浩一 (三河循環器科内科)

心室細動 (VF) は致死的不整脈であり早期の救命処置が必要とされる不整脈である。本症は原因として, 虚血性心疾患, 心筋症及び心臓弁膜症等の器質的異常, また電解質異常や自律神経異常の機能的異常等がある。今回, 我々はストレスが誘因となり心室細動を来し, AEDによって心肺蘇生が成功した大動脈炎症候群を経験した

ので若干の文献的考察も加えて報告する。症例は51歳, 女性。主訴は意識消失。17歳時に大動脈炎症候群と診断され, 定期的に近医を受診しており, 今までに意識消失は認めなかった。2007年5月20日に息子が病死し, 強い精神的ストレスを受けていた。6月5日に気分不良のため近医を受診した。心電図を施行後, 椅子に座っていた際に意識消失を来した。AEDにてVFが確認されDCを施行され, 洞調律へ復帰後当院に救急搬送された。来院時は, 意識レベルはJCS3であった。心電図では, 心拍数128/分の洞性頻脈であった。心エコーでは, 左室の拡大と収縮能の低下を認め, 高度のARと軽度のMRを認めた。血液生化学では, CKは157, Kは5.13と軽度高値であった。緊急冠動脈造影を施行したが左右冠動脈に有意な狭窄は認めなかった。入院翌日より意識は清明となり, 後遺症は認めなかった。モニター心電図では左脚ブロック下方軸のVPCの頻脈と非持続性心室頻拍を認めたが心室細動は認めなかった。今後, 心室細動の原因検索として心臓電気生理学的検査等を予定している。

24. 筋萎縮側索硬化症 (ALS) 患者に対する支援体制の構築に向けて -第1報-

鎌田 正紀, 和泉 唯信, 浅沼光太郎, 中根 俊成,
野寺 裕之, 三ツ井貴夫, 梶 龍兒 (徳島大学病院
神経内科)

杉原 治美, 有内 和代 (同地域医療連携センター
看護部)

桑内 敬子, 稲原久美子, 森 雅子 (同ソーシャル
ワーカー)

上岡 千世, 一宮 雅代 (同癌診療連携センター 臨
床心理士)

宮崎 厚子 (同心理士)

難病である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は進行性の全身筋萎縮・筋力低下を主徴をし嚥下障害・呼吸障害も認めるようになる。有効な治療法がないため生活支援, 家族支援, 嚥下障害・呼吸障害に対する治療が診療の中心となる。しかし, 限られた時間の外来診療でこれらを効率的によく進めていくことは困難である。すでに国立病院機構徳島病院, 伊月病院, などではこれらに積極的に取り組まれ成果をあげられている。当科に受診される患者も少なくない (2006年度に当科に受診したALS患者は46名, うち県内患者は29名) 現状を考え支援体制の

構築に向けて動き出した。

問題点としては、まず疾患に起因するものとして

- 1) 病名の告知
- 2) 嚥下障害進行時に胃瘻を造設するか?
- 3) 呼吸障害進行時に気管切開, 人工呼吸器を行うか?
など

支援体制に関するものとして

- 1) 在宅での加療は可能か?
- 2) 在宅加療を継続する場合の家族の体制はどうか?
- 3) 在宅加療を継続する場合に近医のバックアップは可能か?
- 4) 胃瘻造設, 気管切開, 人工呼吸器を行う際にどこで行うか?
などがある。

上記徳島病院, 伊月病院との連携はもちろんであるが県下全域から受診されている当科 ALS 患者を全例ケースカンファレンスすることによって県全体の支援体制を構築する問題点を明らかにしたいと考える。

今回はケースカンファレンスできた例からわかった問題点とそれに対する取り組みを紹介する。

25. 血小板減少を伴った緩徐進行 1 型糖尿病の 1 例

細井恵美子, 三橋 信次, 西田 善彦, 宇山 亮,
島津 秀紀, 山野 利尚, 松崎 孝世, 伊月 豊度
(伊月病院)
香川 春樹 (日本糖尿病療養指導士)

症例は36歳, 女性. 29歳, 血小板減少症を発症. 34歳, 健診がきっかけで糖尿病と診断された。BMI20.4, 空腹時血糖143mg/dl, HbA1c 7.7%, 空腹時インスリン 2.2 μ U/ml, HOMA-R0.72, インスリノゲニックインデックス (II) 0.06とインスリン非依存状態であるがその分泌能は低下しており, 抗 GAD 抗体, 膵島細胞抗体 (ICA) などの膵島関連自己抗体が陽性で緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) と診断された。グリメピリド, ホグリボース投与中であるがインスリン治療導入予定である。

SPIDDM は, 膵 β 細胞の破壊に自己免疫機構が関わりとされる自己免疫性 1 型糖尿病の中でインスリン分泌が数年間にわたって進行性に低下する病態群で, 日本人では 2 型糖尿病と思われる症例の約 5% に認められるとされる。

本症例は血小板減少を伴った SPIDDM の 1 例で, 血小板と膵島細胞に対する自己免疫異常が存在すると考えられる。なお, 一見 2 型糖尿病と思われる症例の中に SPIDDM が存在することを意識しつつ日常診療にあたるのが大切である。

26. 治療困難部位に対するラジオ波焼灼療法

竹中 英喬, 玉木 克佳, 友成 哲, 浦田 真里,
河野 奈緒, 本田 浩仁, 清水 一郎 (徳島大学病院
消化器内科)

【目的】肝腫瘍に対する経皮的局所療法としてラジオ波焼灼療法 (RFA) が広く行われている。しかし病変が消化管や胆嚢などに近接する症例では, 消化管損傷, 胆嚢損傷などの重篤な合併症が生じる危険性があり経皮的な RFA は困難であるとされている。一方, 人工腹水を併用すればそのような症例に対しても上記の合併症を回避することができ, 安全に RFA が施行可能との報告もある。今回, 当科における人工腹水を併用し経皮的 RFA を施行した症例を検討した。【対象と方法】対象は2005年1月から当科において人工腹水を併用し RFA を行った肝細胞癌症例と転移性肝癌症例である。人工腹水の注入方法は椎名らの方法に準じて超音波ガイド下に肝縁と腸管や胆嚢の間に, 21G カテラン針を用いて 5% ブドウ糖液を注入しスペース作成後, 人工腹水作成用14G 針を挿入しさらに 5% ブドウ糖液を注入した。【成績】mass reduction 目的の症例を除き, 評価 CT で腫瘍のマージンが確保されたことが確認できるまで RFA を行った。治療中, 治療後においていずれの症例においても合併症は認めなかった。【結論】人工腹水併用 RFA は病変が消化管や胆嚢が近接する症例においても消化管穿孔などの合併症を回避し, 安全に治療することが可能であった。これにより経皮的治療の適応を広げることが可能となると考えられる。

27. 低リン血症性骨軟化症を来した腫瘍合併の成人 2 症例

近藤 剛史, 遠藤 逸朗, 重清 友理, 木内美瑞穂,
栗飯原賢一, 藤中 雄一, 井上 大輔, 松本 俊夫 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学分野)

工藤 英治 (同人体病理学分野)

福本 誠二 (東京大学大学院医学研究科内科腎臓内分泌内科)

血清 FGF23, 25D 濃度測定が診断や病態の評価に有用であった腫瘍合併低リン血症性骨軟化症 2 症例を経験したので報告する。症例 1 は 70 歳女性。55 歳時より多発骨折をくり返し、全身の骨痛と筋力低下のため寝たきり状態。血清 P, TmP/GFR はそれぞれ 1.9, 1.7mg/dl と低値で、1,25D3 も 9pg/ml と低下。XP 上、脊椎の側弯と骨石灰化量の低下あり。血清 FGF23 は 261pg/ml と上昇。MRI で左大腿骨頭内腫瘍が認められ、生検診断は巨細胞腫。同腫瘍に FGF23 mRNA の発現が認められた。以上より TIO と診断し、左大腿骨頭置換術を施行したところ、血清 P, TmP/GFR はともに正常化し、歩行が可能となった。症例 2 は 62 歳男性。60 歳時より膀胱癌を 8 回経尿道的切除。61 歳時より多発骨痛が進行し入院。血清 P 0.9mg/dl, TmP/GFR 0.6mg/dl, 1,25D3 11pg/ml と低下し、XP で骨軟化症所見あり。25D は 14ng/ml, FGF23 は 21pg/ml と正常範囲内。腎尿細管障害は明らかでなかった。MRI で肝に多発腫瘤を認め、入院 2 か月後、肝不全永眠された。症例 1 は、血中 FGF23 濃度の測定により TIO の診断と治療が可能で、著明な改善を得られた。症例 2 では、検査結果および経過より腫瘍が産生する FGF23 以外のリン利尿物質の関与が考えられた。成人発症の低リン血症性骨軟化症では血中 FGF23 および 25D の測定が診断や病態の評価に有用であり、測定系の早期供給が望ましいと考えられた。

28. 薬剤溶出性ステント留置後に遅発性血栓症を生じた 3 症例

三並 智子, 日浅 芳一, 細川 忍, 當別當洋平, 陳 博敏, 馬原啓太郎, 宮崎晋一郎, 小倉 理代, 宮島 等, 弓場健一郎, 鈴木 直紀, 高橋 健文, 岸 宏一, 大谷 龍治 (徳島赤十字病院循環器科)

【背景】薬剤溶出性ステントである Cypher stent は、2004 年 8 月より日本においても一般的に用いられるようになった。Cypher stent は、薬剤によりステント表面の新生内膜増殖を長期間にわたって抑制し、再狭窄の発生を減少させる。しかし一方で、冠動脈内に金属が露出し続け、慢性期のステント血栓症を起こすことが報告されている。

【方法】当院で 2004 年 6 月～2007 年 6 月の間に Cypher stent を留置した 1573 症例のうち、遅発性のステント血栓症により急性心筋梗塞を起こした 3 症例について検討した。

【症例】症例はそれぞれ 80 歳男性, 70 歳男性, 70 歳女性。# 11 の 90% 狭窄, # 7 の 100% 狭窄, # 6 の 100% 狭窄に対して Cypher stent を留置し、それぞれ 24 ヶ月, 10 ヶ月, 15 ヶ月後に血栓性の再閉塞をきたした。うち 2 例は消化管憩室出血, 胃潰瘍により一時抗血小板剤を中止していた。1 例はバイアスピリン, パナルジンとも内服していたが、再閉塞による急性心筋梗塞により死亡した。

【考察】薬剤溶出性ステント留置後は、抗血小板剤中止により血栓性の再閉塞リスクが高まることが推察される。薬剤溶出性ステント留置後は、通常のステント留置後に行われているよりも、より長期に抗血小板療法が必要であると考えられる。

29. ベンジン誤飲により、化学性肺炎を来した ARDS に至った一症例

田畑 良, 石橋 直子, 笠松 哲司, 安田 理, 本藤 秀樹 (徳島県立中央病院救命救急センター) 白石 公 (同精神神経科)

ベンジンは n-ヘキサンを主成分とする揮発性・脂溶性が高い有機溶剤で、誤嚥により化学性肺炎をきたすことがあり、経口推定致死量は約 120ml とされている。今回我々は、ベンジン誤飲後に化学性肺炎から ARDS (急性呼吸窮迫症候群) に至り、ステロイドとシベレスタットナトリウムを投与することにより良好な経過をえた症例を経験したので報告する。症例は 27 歳男性、統合失調症にて加療中であった。睡眠薬とともに、ベンジン (推定 100-200cc) 飲み、呼吸状態が悪化し救急車で搬送された。来院時意識レベル JCS III-300, 酸素飽和度は酸素ゼーバーマスク 10L で 73% であった。気管挿管を施行、経鼻胃管を留置、持続消化管洗浄を施行した。その後、徐々に呼吸状態は悪化、入院 3 時間後には P/F 比 200 以下、胸部レントゲンで両側に浸潤影を認め、心不全を心臓超音波検査にて除外し、ARDS と診断した。人工呼吸管理を継続し、シベレスタットナトリウム使用し、ステロイドパルス 1000mg/日を 3 日間行った。P/F 比は徐々に改善し、胸部レントゲン上の浸潤影も改善、入院 16 日目に抜管した。経過は良好で、神経学的異常を残す

ことなく精神科病棟に転棟した。有機溶剤による中毒では、誤嚥による化学性肺炎がみられることがあり、当症例では自宅で内服後に嘔吐、誤嚥したものと思われる。初療時にあっても、意識レベルや呼吸状態にあわせ、適切な気道確保が必要である。また、ARDSの治療において、ステロイドとともにシベスタットナトリウムが有効であったと思われた。

30. メーリングリストを用いる e-ラーニング心電図教育システムの実践

森 博愛 (田岡病院内科)

メーリングリスト (ML) とは、会員共有のホームページ (HP) および電子メールアドレス (アドレス) を持ち、会員がこのアドレスにメールを送ると、同一内容のメールが一斉に会員全員に送信されると共に、共有 HP に保存される。このメールには心電図、X 線写真などの画像情報も 1 MB まで添付可能である。

ML への参加は無料で、入会には管理者の許可を要す

るが、会員自身の意志により共有 HP 上から随時簡単に退会できる。

心電図の研修には、多くの心電図を経験ある医師の解説と共に見ることが最も効率的であり、ML は正にこの目的に適している。徳島大学医学部における系統的な心電図教育時間数は年間 6 時間と極めて少ない現況に鑑み、医学部学生を主対象とした ML-Ninai-Seminar という ML による心電図教育システムを 2003 年 7 月に立ち上げた。実際には、まず興味ある心電図を臨床的事項と共に ML に送信し、翌日、その解説を送信する仕組みになっている。

現在は会員枠を第二内科同門会員、県医師会員・全国医師の希望者などにも拡大し、会員数 273 名、メール発信数 1,168 通に達した。会員は誰でも随時、これらの全メールを共有 HP 上で見ることができ、1 枚にまとめた CD もり、希望者には実費で配布可能である。

出来るだけ多くの徳島大学医学部学生・医師の方々がこの ML に参加され、心電図の自己研修を行い、より正しい医療を地域住民の方々に提供されることを希望している。

雑 報

第19回徳大脊椎外科カンファレンス

日時 平成19年8月12日(日) 8:30~15:30

会場 ホテルクレメント徳島4F

一般演題 1

1. 「著明な変形をきたした首下がりに対し観血的治療を行った1例」

徳島県立中央病院整形外科 齋藤慎一郎, 樋口 幸夫,
森本 訓明, 高原 茂之

首下がりとは安静時に首が垂れ下がる症候であり, 原因としていくつかの報告があるが, 病態, 病因は明らかになっていない。今回, 著明な首下がりに対し, 頸椎前方固定を行った1例を経験したので報告する。

症例 53才の女性で, 50才ごろより特に誘引なく頸部の首下がりが進行していった。下顎部が前胸部を圧迫するまでとなり, 当院受診された。単純XPでは第4, 5, 6頸椎間で著明に後弯し, 下顎部は胸にあたり, 圧迫部には褥創を認めた。他動的にも頸部の伸展は困難であった。このため入院の上, 頭蓋直達牽引にて整復を行った後にC4, 5, 6の2椎間前方固定を行った。術後, 頸椎アライメントは改善しADLの著明な改善が認められたが, 術後C6/7椎間での後弯増強を認めており慎重な経過観察が必要と考えられる。

2. 「頸椎頸髄損傷に対する pedicle screw の使用経験」

高知赤十字病院整形外科 宮武 克年, 十河 敏晴,
内田 理, 小林 亨
徳島大学整形外科 江西 哲也

当院における頸椎頸髄損傷への pedicle screw 使用経験を報告する。(対象, 方法) 症例は9例で, 損傷型はC2歯突起骨折1例, C4~C7脱臼骨折8例であった。術前麻痺重傷度は, Frankel A 2例, B 2例, C 4例, D 1例であった。使用機種は, Cervical Pedicle Screw System 1例, Oassys 8例であった。手術へのPedicle screw使用法と数

は, pedicle screw 31本, lateral mass screw 7本であった。これらの, 術後成績, CT上でのscrewの刺入状況, 術後alignmentの変化を調べた。(結果)術後神経症状の改善は, Frankel A例を除いて全例にみられ, 悪化例は無かった。Pedicle screwの逸脱は椎間孔内へ1本みられたが, 幸い椎骨動脈損傷はかろうじてまぬがれた。脱臼や椎体骨折による malalignment はきれいに整復されていた。

3. 「環椎外側塊スクリューを用いた環軸椎後方固定術の経験」

三豊総合病院整形外科 井上まどか, 長町 顕弘,
久保 貴博, 米津 浩,
阿達 啓介, 井上 和正,
遠藤 哲

【はじめに】環軸椎の不安定性を有する4症例に対し, 環椎外側塊スクリューおよび軸椎椎弓根スクリューを用いた後方固定術を行ったので報告する。

【症例1】64歳男性, 歯突起形成不全症(Greenburg分類 Agnesis of odontoid base)があり, 環軸椎の前方, 後方不安定性がみられた。術前に造影3DCTを行って椎骨動脈の走行を確認し, High Riding VAのないことを確認した。Goel & Harmsの刺入点から環椎外側塊スクリューを挿入した。術後3ヵ月のCTで骨癒合が確認された。

【症例2】60歳女性, 関節リウマチによる環軸椎亜脱臼であった。環椎外側塊スクリューの刺入点にはTanの刺入点を用いた。術後3ヵ月のCTで骨癒合が確認された。

【症例3】85歳女性, 転倒して後頭部を強打し, 軸椎歯突起骨折を受傷した。2ヵ月間ハローベストを装着したが骨癒合を得ることができず手術を行った。Goel & Harmsの刺入点から環椎外側塊スクリューを挿入した。右側スクリューを刺入するためにタッピングを行った際, 動脈性の出血が生じた。術中全身状態に著変なかったが, 術後小脳梗塞が生じていることが明らかとなった。術後3ヵ月の現在, 神経欠落症状, 頸部痛はなく骨癒合が確認された。

【症例4】60歳女性, 交通事故にて軸椎歯突起骨折を受傷した。1ヵ月間ハローベストを装着したが骨折部の骨吸収が進行してきたため手術を行った。環椎外側塊スクリューの刺入点にはTanの刺入点を用いた。術後3ヵ月のCTで骨癒合が確認された。

【結語】環椎外側塊スクリューおよび軸椎椎弓根スクリューによる環軸椎後方固定術は固定性に優れた方法で

ある。外側塊スクリューの刺入方向の安全域は比較的広いものの、注意深く行わないと椎骨動脈損傷の危険性がある。

4. 「頸椎および上位胸椎後方固定術におけるSCREWING」

徳島大学大学院運動機能外科学

平尾 文治, 西良 浩一,
加藤 真介, 東野 恒作,
酒井 紀典, 安井 夏生

【目的】頸椎スクリュー固定には pedicle screwing(PS), lateral mass screwing(LMS)などがある。PSには椎骨動脈損傷と言う重篤な合併症が存在する。一方、LMSはPSに比べ力学的強度には劣るものの、合併症の頻度がPSに比べかなり少ない安全な方法である。2006年1月よりC1, 3, 4, 5ではLMSを、C2, 7, 上位胸椎ではPSを第一選択とし後方固定を行っている。合併症、術後成績について報告する。

【方法】10例(男性6, 女性4)に対し後頭骨からT3まで、全71本のスクリューを刺入した。7本の後頭骨スクリュー、39本のLMSと25本のPSを使用した。

【結果および考察】全例で神経根損傷、脊髄損傷、椎骨動脈損傷などのスクリューによる合併症は見られず、われわれの設置戦略が安全であることを物語っている。9例でCTによりスクリューの設置位置を確認した。25PSすべて椎弓根内に刺入されていたが、3本で内壁の破損を見た。32LMSはすべて解剖学的に挿入されていた。頸椎スクリューで重篤な合併症は椎骨動脈損傷である。その頻度の高いC3-6にはPSを行っておらずLMSを第一選択としている。C2, C7では解剖学的に椎骨動脈損傷の危険性は少ないためPSを選択している。結果10例で重篤な合併症無く固定しえた。以上より、頸椎固定もLMSとPSを併用することで合併症を引き起こさず安全に行うことができるといえる。1例に術後C5麻痺を併発したが、現在、偽関節やlooseningに至った症例はない。

一般演題 2

5. 「最近経験した化膿性脊椎炎の臨床像」

高松市民病院整形外科 吉田 直之, 三宅 亮次,
河野 邦一

【はじめに】近年、患者の高齢化やcompromised postの増加により非定型的な臨床像を呈し、診断が遅れたり治療に難渋した化膿性脊椎炎を経験している。そこで今回、当院にて経験した症例の臨床像を検討した。

【対象および方法】平成12年以降に当院にて加療した化膿性脊椎炎24症例を対象とした。平均年齢は64.1歳であった。罹患高位は頸椎2例、胸椎7例、腰椎15例。検討内容は、基礎疾患、発症様式、臨床所見ならびに治療結果について行った。

【結果】

- 1) 基礎疾患は23例(96%)に認められ、糖尿病、肝硬変、脳卒中などを有したいわゆるcompromised hostに好発していた。
- 2) 発症様式は、急性型が21例と多かったが、亜急性型ないし潜行型が3例あった。発症から初診までの期間は1ヵ月以内が17例(71%)であったが、2ヵ月以上を要した症例が7例存在した。また、他科、他院を初診した症例が14例(58%)あり、胆嚢炎、膵炎、腎盂腎炎あるいは変形性脊椎症と初期診断されていた。
- 3) 臨床所見では、強い腰痛と発熱を伴う例が18例(75%)であったが、発熱のない症例が6例存在した。起炎菌は5例のみに検出され、病理所見で22例(92%)が確定診断された。しかし、転移性脊椎腫瘍や骨粗鬆性脊椎圧迫骨折と鑑別診断が困難な例も存在した。
- 4) 治療は化学療法を原則としたが3例に手術療法を要した。治療期間は1~11ヵ月、平均4.5ヵ月を要していた。

6. 「仙骨部巨大神経鞘腫の治療経験」

独立行政法人国立病院機構高知病院整形外科

筒井 貴彦, 篠原 一仁,
池本 竜則

【目的】仙骨原発腫瘍として神経鞘腫は比較的稀である。仙骨部に発生した巨大神経鞘腫2例の治療経験について報告する。

【症例】症例1。65歳男性。H7年に仙骨部神経鞘腫切除術を受けた。H18年より左下肢しびれ・疼痛を生じ、MRI, CTにて神経鞘腫再発と診断。腫瘍摘出・椎弓切除・脊椎後方固定・骨移植を施行。腫瘍発生部位の左S1 rootは切断。術後は疼痛改善し、大きな麻痺は認めなかった。症例2。72歳女性。受診時は腰痛のみで、神

経症状はなかった。MRIで仙骨に巨大腫瘍があり、腫瘍摘出・椎弓切除・骨移植を施行。腫瘍発生部位の右S1 rootは切断。病理診断は神経鞘腫だった。術後に排尿障害を認めた。

【考察】仙骨部神経鞘腫は巨大腫瘤となり、脊柱管・仙骨裂孔・仙骨壁へ浸潤するとされている。治療原則は完全摘出だが、治療法には種々の報告がある。今回は2例とも片側S1 rootを切断した。1例に神経因性膀胱を認める結果となった。

【結語】巨大神経鞘腫再発例の治療を経験した。2例とも今後の経過観察が重要である。

一般演題 3

7. 「片側椎弓根スクリューによる腰椎固定術」

高松赤十字病院整形外科 合田有一郎, 八木 省次

腰椎後方椎体間固定(PLIF)は、両側椎弓根スクリュー固定が一般的であるが、われわれは、平成15年10月から、Cageを1個片側から斜めに挿入するPOLAr法を行い、片側椎弓根スクリュー固定を行ってきた。

症例は、男性11例、女性8例、計19例で、変性すべり症13例、分離すべり症6例であった。内、15例はX-tubeを用いて椎弓切除を行った。3例には、経皮的椎弓根スクリュー(Sextant)を使用した。平均経過観察期間は28.6ヵ月であった。従来の両側椎弓根スクリュー固定と比べ、JOA scoreの改善率に有意差はなかった。1例に骨癒合不全を認め、PLFで再手術を行ったが、それ以外は骨癒合した。

本術式の利点は、1, 反対側の軟部組織を温存される。2, 手術時間が短縮され、放射線の被曝が軽減される。3, 医療費の軽減。4, 術後疼痛の軽減などが挙げられる。

8. 「術後座位にて下肢痛の増強をみた腰椎分離すべり症の一例」

高知赤十字病院整形外科 十河 敏晴, 内田 理,
小林 亨, 宮武 克年
徳島大学整形外科 江西 哲也

間歇性跛行を呈し、保存治療に抵抗性のものは手術対象となる。術式は、一般的には分離椎弓摘出とfibrocarti-

lage massの除去に加え、PLFやPLIF等の椎間固定が追加される。術後問題なければ数日で離床、歩行可能となり、間歇性跛行は改善される。今回、右下肢の間歇性跛行を主訴とするL5腰椎分離すべり症(Myerding I度)をとともなう多椎間腰部狭窄症例に対し、多椎間除圧および固定(L5/SPLF)術を施行したが、術後座位にての強い下肢痛のため離床困難となった症例を経験したので考察を加え報告する。

9. 「椎体終板のMRI像にChemical shift artifactが与える影響について」

健康保険鳴門病院整形外科 小松原慎司, 邊見 達彦,
兼松 義二, 高橋 昌美,
岸 宏則, 八木 啓輔

【目的】椎体終板の近傍では、脂肪と水の共鳴周波数の違いにより周波数エンコード方向にChemical shift artifactが生じる。椎体終板のMRI像にChemical shift artifactが与える影響について検討したので報告する。

【対象及び方法】対象はボランチア3名。年齢は26歳から41歳、平均36.0歳。性別は全例男性。使用機種は東芝製MRI、静磁場強度は1.5テスラ。1回の撮影で連続して、周波数エンコード方向のみ変更し、T1, T2強調矢状断像をそれぞれ撮影した。

【結果および考察】周波数エンコード方向を頭尾側方向に設定した場合、Chemical shift artifactが椎体終板のMRI像に大きく影響する。周波数エンコード方向を腹背方向に設定した場合、Chemical shift artifactが椎体終板のMRI像に与える影響は回避できる。今回の検討の結果、腰椎前彎の影響により、特にL5/S1椎間では、周波数エンコード方向を腹背方向に設定しても、Chemical shift artifactが椎体終板のMRI像に影響を与えることは避けられず、L5/S1椎間の椎体終板のMRI像ではChemical shift artifactの影響を常に考慮する必要があると考えられた。

10. 「成長期腰椎分離症を初期で見逃さない！3分で診断がつくコツ」

さかまき整形外科 酒巻 忠範

成長期腰椎分離症はストレスに伴う疲労骨折と位置づけ

られているが、治療が遅れた場合、偽関節に進行してしまう点で長幹骨の疲労骨折と大きく異なる。藤井はCT画像で分離部の癒合率を調べた結果、初期ならば63.8%、進行期で9.2%、終末期は皆無とし、早期診断の重要性を報告した。西良はMRI画像の pedicle の輝度変化に着目し、超早期の容易な診断方法を提示、さらに超早期ならば80%以上で骨癒合が期待できることを報告した。近年スポーツ学会では、同診断法が取り入れられている。整形外科診療所を開院し1年が経過した。特徴として、多くの中高校生の腰痛患者はまず診療所を受診する傾向にあり、その多さに驚いている。1年間で当院を受診した12歳～15歳の腰痛患者は44名、うち分離症は12名であった。12名のなかでMRIにより診断がついた初期分離症は5名であり、半硬性コルセットで治療している。

今回、5名の初期診断に至ったMRI pedicle の輝度変化を fat suppression画像に限定し、症例を提示。早期の分離症診断が意外に簡単であることを提示する。

CTは骨折の状態や骨癒合を把握するには有効であるが、超早期診断にはMRIのほうが適している。治療で最低3ヵ月もの長期にわたってスポーツを中止し、コルセット装着を強いるのは、患者・家族はもとより治療する側にも相当の勇気と責任がもとめられる。固定によって必ず骨癒合の得られる確信がなければ治療の継続は困難であり、中途半端な固定の後、接骨院へ流れてしまうのが現状ではなかろうか。fat suppression 画像は all or nothing の世界であり、鮮明な画像はお互いのために極めて説得力のある有効な方法といえる。

四国医学雑誌総目次

第63巻 1号～6号（平成19年）

SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol. 63 No. 1～No. 6 (2007)

63巻1, 2号 目次

特集：徳島大学の医学教育を考える

巻頭言	泉 啓 介 桜 井 え つ ...	1
基礎医学教育	泉 啓 介他...	2
臨床医学教育	赤 池 雅 史 ...	5
医学教育における e-Learning の活用		
ーマルチメディア教材の分析ー	森 川 富 昭他...	11
MD-PhD コースについて	坂 根 亜由子 ...	19
女性医師と生涯教育	福 島 泰 江 ...	23
医師臨床研修必修化時代の卒後医学教育		
ー現状と考えられる未来・打開策ー	北 川 哲 也 ...	27

総説：

外科におけるイノベーション	丹 黒 章 ...	32
---------------------	-----------	----

原著：

大腸穿孔症例に対するエンドトキシン吸着療法の検討	兼 田 裕 司他...	40
--------------------------------	-------------	----

症例報告：

腔腫瘍との鑑別が困難だった直腸 GIST の 1 例	井 川 浩 一他...	44
放射線治療が効果的であった直腸内分泌細胞癌の 1 例	湯 浅 康 弘他...	49
Sivelestat Sodium Hydrate とエンドトキシン吸着療法との 併用療法が有用であった ARDS の 1 例	兼 田 裕 司他...	54
主要な腹部臓器血流を meandering mesenteric artery から供給された 腹部大動脈瘤の 1 手術例	富 永 崇 司他...	58
Ventrex を用いた腹壁癒痕ヘルニア修復術の 1 例	尾 形 頼 彦他...	63

学会記事：

第18回徳島医学会賞受賞者紹介	平 坂 勝 也 笠 原 正 臣 ...	66
-----------------------	------------------------	----

第234回徳島医学会学術集会（平成18年度冬期）		68
--------------------------------	--	----

投稿規定

Vol. 63, No. 1, 2

Contents

Special Issue : A look on medical education in Tokushima University

K. Izumi, and E. Sakurai : Preface to the Special Issue	1
K. Izumi, et al. : Education of basic sciences in medicine	2
M. Akaike : Clinical medical education in The University of Tokushima	5
T. Morikawa, et al. : Evaluation of e-Learning system for medical education : analysis of multimedia contents	11
A. Sakane : The Tokushima University M. D. -Ph. D. program	19
Y. Fukushima : Medical life of women doctors	23
T. Kitagawa : Post-graduate medical education in the era obligated to do post-graduate clinical training : present, future and solutions	27

Review :

A. Tangoku : Innovation in surgery	32
--	----

Original :

Y. Kaneda, et al. : A study on therapeutic results of PMX-DHP for colorectal perforation in our hospital	40
---	----

Case reports :

K. Ikawa, et al. : A case of gastrointestinal stromal tumor of rectum which is difficult of differential diagnosis with vaginal tumor	44
Y. Yuasa, et al. : A case of endocrine cell carcinoma of the rectum, which the radiation treatment was effective for	49
Y. Kaneda, et al. : A case of acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to perforation of the sigmoid colon : effective therapy with sivelestat sodium hydrate (Elaspol®) and polymyxin-B immobilized direct hemoperfusion (PMX-DHP)	54
T. Tominaga, et al. : Extracorporeal perfusion of the meandering mesenteric arterial circulation for an abdominal aortic aneurysm operation with obstructed visceral branches ...	58
Y. Ogata, et al. : A case of incisional hernia repair with a ventrallex	63

63巻3, 4号

目次

特集：メタボリックシンドロームの克服に向けて

巻頭言	松本俊夫 片岡善彦 ...	85
メタボリックシンドロームと肥満	藤中雄一 ...	86
糖尿病とメタボリックシンドローム	新谷保実 ...	90
メタボリック症候群における高血圧の管理	中屋豊他 ...	97
高脂血症・動脈硬化とメタボリックシンドローム	粟飯原賢一 ...	101
食生活とメタボリックシンドローム ー難しくない食事療法をめざしてー	高橋保子 ...	104

総説：第18回徳島医学会賞受賞論文

Cbl-b 欠損によるマクロファージの活性化を介した耐糖能異常	平坂勝也他 ...	111
糖尿病ケアのリスクマネジメント	笠原正臣他 ...	116

原著：

原発不明癌における PET/CT 検査の有用性について	森田奈緒美他 ...	121
外来健診におけるメタボリックシンドロームと HbA1c5.4~5.7%の臨床的意義 ーとくに hs-CRP とインスリン抵抗性についてー	三谷裕昭 ...	127

症例報告：

胃原発絨毛癌の1例	金村普史他 ...	134
合成吸収性癒着防止材を使用した胃全摘術後に発症した絞扼性イレウスの一例	監崎孝一郎他 ...	138
肝嚢胞性腫瘍の2切除例	金村普史他 ...	143
GSRs が六君子湯による消化器症状の QOL 改善の評価に有用であった1例	宮本英典他 ...	149
巨大直腸 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1切除例	金村普史他 ...	153
十二指腸下行脚に発生した多発性出血性十二指腸潰瘍の1例	吉田卓弘他 ...	157

投稿規定

Vol. 63, No. 3, 4

Contents

Special Issue : Fight against metabolic syndrome

T. Matsumoto, and Y. Kataoka : Preface to the Special Issue	85
Y. Fujinaka : Metabolic syndrome and obesity	86
Y. Shintani : Diabetes mellitus and metabolic syndrome	90
Y. Nakaya, et al. : Control of hypertension in metabolic syndrome.....	97
K. Aihara : Clinical significance of lipid disorders and atherosclerosis in metabolic syndrome	101
Y. Takahashi : Nutritional management for metabolic syndrome	104

Reviews :

K. Hirasaka, et al. : Deficiency of Cbl-b gene enhances infiltration and activation of macrophages in adipose tissue and causes peripheral insulin resistance in mice	111
M. Kasahara, et al. : Risk management for diabetic care	116

Originals :

N. Morita, et al. : Utility of FDG-PET/CT examination for patients with cancer of unknown primary origin	121
H. Mitani : Clinical significance of aged-group in mass examination on metabolic syndrome and HbA1c 5.4~5.7%	127

Case reports :

H. Kanemura, et al. : A case of primary gastric choriocarcinoma	134
K. Kenzaki, et al. : A case of strangulation ileus after total gastrectomy using composition absorbent materials to prevent adhesion	138
H. Kanemura, et al. : Two cases of cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver.....	143
H. Miyamoto, et al. : GSRS could be useful for evaluation of quality of life in gastrointestinal symptoms in effective case of TJ-43	149
H. Kanemura, et al. : A case of giant gastrointestinal stromal tumor of the rectum	153
T. Yoshida, et al. : A case of multiple hemorrhagic ulcers of the descending duodenum	157

63巻5, 6号 目次

特集1：健康食品を医学・薬学から考える

巻頭言	寺尾純二 山野利尚	… 163
天然医薬品と健康食品	高石喜久	… 164
薬理作用から見た健康食品	玉置俊晃 ^他	… 170
栄養学・栄養指導と健康食品	武田英二	… 173

特集2：小児医療の新しい流れ

巻頭言	香美祥二 松岡優	… 177
子供の周りは危険が一杯	松岡優 ^他	… 178
新生児医療の進歩 -後遺症なき生存をめざして-	西條隆彦	… 183
自閉症の診断・治療最前線	森健治 ^他	… 187
こどもの心臓をMDCTで診る	早渕康信	… 194
ここまでよくなる子どもの腎炎・ネフローゼ	近藤秀治	… 201
小児がん治療の現状	渡辺浩良	… 204
小児の肥満とメタボリックシンドローム	中津忠則	… 207

総説：

睡眠・サーカディアンリズム機構から見た血圧調節	勢井宏義	… 213
-------------------------------	------	-------

総説：第19回徳島医学会賞受賞論文

UVA誘導皮膚光老化における脂質過酸化物の役割と抗酸化物質摂取の影響	南裕子 ^他	… 219
メーリングリストによるe-ラーニング -心電図教育の実践-	森博愛	… 224

学会記事：

第19回徳島医学会賞受賞者紹介	南裕子 森博愛	… 241
-----------------------	------------	-------

第235回徳島医学会学術集会（平成19年度夏期）		243
--------------------------------	--	-----

雑報：

第19回徳大脊椎外科カンファレンス		263
-------------------------	--	-----

四国医学雑誌総目次（平成19年）

投稿規定

Vol. 63, No. 5, 6

Contents

Special Issue 1 : Health foods from the aspect of medicine and pharmacy

J. Terao, and T. Yamano : Preface to the Special Issue	163
Y. Takaishi : Health food and natural products	164
T. Tamaki, et al. : Safety evaluation of so-called health foods from the pharmacological point of view	170
E. Takeda : Nutritional consultation and functional food	173

Special Issue 2 : New trend in pediatrics

S. Kagami, and S. Matsuoka : Preface to the Special Issue	177
S. Matsuoka, et al. : A lot of hazards around the children	178
T. Saijo : Progress in neonatology	183
K. Mori, et al. : Advances in neurology of autism	187
Y. Hayabuchi : Clinical application of multidetector-row CT in the evaluation of congenital heart disease	194
S. Kondo : Treatment of IgA nephropathy and nephrotic syndrome in children	201
H. Watanabe : The present state of childhood cancer treatment	204
T. Nakatsu : Obesity and metabolic syndrome in children	207

Reviews :

H. Sei : Blood pressure control by sleep and circadian mechanism	213
Y. Minami, et al. : Effect of peroxidized lipids on UVA-induced photoaging in mouse skin and its inhibition by dietary antioxidants	219
H. Mori : The electrocardiogram education by an e-learning system using mailing list	224

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,

南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214

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

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

掲載料

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

メディアでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1. Mac, Windows とも基本的には, MS ワードを使用してください。
 - ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

2) 保存形式について

1. ファイル名は, 入力する方の名前 (ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください) にして保存してください。
(例) 四国一郎 - 1
 名前 ファイル番号
2. 保存は Mac, Windows とも FD, MO, CD, もしくは USB メモリーにして下さい。

3) 入力方法について

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

4) 入力内容の出力について

1. 必ず, 完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして, 添付してください。
2. 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

四国医学雑誌

編集委員長： 安 友 康 二

編集委員： 上 野 淳 二
金 山 博 臣
二 川 健
森 俊 明

梶 龍 兒
中 堀 豊
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 Ryuji KAJI
Hiro-omi KANAYAMA Yutaka NAKAHORI
Takeshi NIKAWA Fumihiko MAHARA
Toshiaki MORI

*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*

複写される方へ

本会は下記協会に複写に関する権利委託をしていますので、本誌に掲載された著作物を複写したい方は、同協会より許諾を受けて複写して下さい。但し(社)日本複写権センター(同協会より権利を再委託)と包括複写許諾契約を締結されている企業の社員による社内利用目的の複写はその必要はありません。(社外頒布用の複写は許諾が必要です。)

権利委託先：(中法)学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル

電話：03-3475-5618 FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。(TEL：088-633-7104)

また、アメリカ合衆国において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone：1-978-750-8400 FAX：1-978-646-8600

Notice for Photocopying

If you wish to photocopy any work of this publication, you have to get permission from the following organization to which licensing of copyright clearance is delegated by the copyright owner.

<All users except those in USA>

Japan Academic Association for Copyright Clearance, Inc. (JAACC)

6-41 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Phone：81-3-3475-5618 FAX：81-3-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

<Users in USA>

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone：1-978-750-8400 FAX：1-978-646-8600

四国医学雑誌 第63巻 第5, 6号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

平成19年12月15日 印刷

平成19年12月20日 発行

発行者：松本俊夫

編集者：安友康二

発行所：徳島医学会

お問合わせ：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

印刷所：教育出版センター