

第83卷第3号
平成18年
9月

慶應醫學

Journal of The Keio Medical Society

綜 説

- 柔らかい脳と固い脳 柚崎 通介 (135)
- 脳研究とリハビリテーション医学—経頭蓋磁気刺激と脳の可塑性を中心に— 出江 紳一 (141)
- 禁煙治療と CYP2A6 遺伝子多型
—ニコチン依存の機序解明と臨床応用について— 仲村 秀俊 (151)

話 題

- フリーアクセスの功罪 原田 俊一 (169)
- 脳動脈瘤に対する瘤内塞栓術 赤路 和則 (170)

学 会 展 望

- 医療提供体制の改革に向けて 岩尾總一郎 (172)
- 新医師臨床研修制度—施行1年半を過ぎて 宇都宮 啓 (180)
- 独法化により国立病院はどう変わったか 矢崎 義雄 (191)
- 医療提供体制の改革—日本医師会の立場から 櫻井 秀也 (195)
- 構造生理学の登場とその展望 藤吉 好則 (198)
- 第15回クリニカル・ビデオフォーラム (CVF) のご案内と演題募集 (207)

学 位 論 文

- 本邦中高年女性における不定愁訴の実態についての検討 池田 俊之 (T33)
- 日本人脊椎骨の解剖学的、放射線学的研究 野尻 賢哉 (T45)

号 外

- 博士 (医学) 学位論文—内容および審査要旨— (第181号) (別頁)

綜 説

柔らかい脳と固い脳

慶應義塾大学医学部生理学教室

袖 崎 通 介

Key Words : critical period, synaptic plasticity, glutamate receptor, memory, cerebellum

はじめに

近年、巷間ではさまざまな脳関係の啓蒙書や実用書が出回っている。優れた脳の働きを持つ子供を育みたい、認知症の発症を防ぎたい、などという願いは、おそらくわれわれが共通に持つ願いであるからであろう。記憶の本体は神経細胞間の接続部であるシナプスの変化(可塑性)であると、現在では考えられている。しかし、神経活動の変化が、どのようなメカニズムでシナプスの変化に変換され貯蔵されるのか、といった基本的な問題については、依然としてわからない点が多い。したがって、計算問題や特定の課題をこなすことにより、本当にシナプスでの変化を引き起こせるかどうかは不明である。本綜説では、神経活動により引き起こされるシナプスの長期的形態変化について、これまでの基礎脳研究により判明している実験結果の一端を概説し、さらに私たちの研究室での仕事を簡単に紹介する。短・中期記憶の成立とシナプスの機能的変化については他の綜説¹⁶⁾を参照されたい。

長期記憶とシナプスの形態的变化

哺乳動物の中樞神経系の速い興奮性神経伝達はグルタミン酸により担われている。グルタミン酸受容体は、その薬理学的特性から AMPA 受容体、カイニン酸受容体、NMDA 受容体、 δ 受容体といったサブファミリーに分類される。シナプス前部の神経終末から開口放出されたグルタミン酸は、シナプス後部の AMPA 受容体に主に結合することにより、シナプス電流を惹起し、脱分極を引き起こす。グルタミン酸受容体は、神経細胞の樹状突起上の「神経棘」という瘤上の構造物上に主に存在する、われわれの日常生活におけるさまざまな記憶現象やシナプス可

塑性は、結局のところ、神経棘におけるグルタミン酸を介した信号伝達の変化により担われている(図1)¹⁾。

神経回路レベルでのシナプス可塑性のモデルとしては、長期増強(Long-term potentiation: LTP)と長期抑圧(Long-term depression: LTD)がある。電気刺激を神経回路に加えて、神経活動を一定期間亢進させると、特定の神経細胞間の連絡、すなわちシナプス伝達効率が上昇する現象が LTP であり、逆にシナプス伝達効率が低下するのが LTD である。NMDA 型グルタミン酸受容体などを介した細胞内への Ca^{2+} イオン上昇が引き金となり、神経棘の細胞膜表面に存在する AMPA 受容体の数が増減することが、LTP や LTD の本体であることが近年判明してきた(図1)。さらに、遺伝子ノックアウトマウスを初めとする遺伝子操作技術の進歩により、個体レベルでの記憶・学習と、神経回路レベルでの

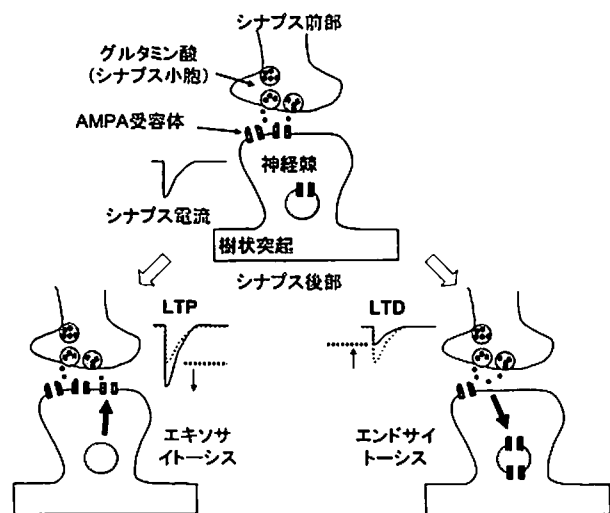


図1 シナプス可塑性モデル LTP と LTD はシナプス後部の AMPA 受容体の数の変化により起こる。

LTP・LTD, さらにはそれを支える分子レベルでの知見とが、直接に関連付けられるようになってきた³⁾。

海馬 CA1 野に高頻度電気刺激を一回のみ与えると、数時間にわたり持続する「早期 LTP」を誘発できる。一方、一定の時間間隔をおいて電気刺激を数回繰り返すと、より長期間 (24 時間以上) 持続する「後期 LTP」が誘発できる。後期 LTP は、個体レベルにおける長期記憶に相当すると考えられており、新たな遺伝子の発現と蛋白合成が必須であることが、さまざまな動物種において証明されている。実際にこれらの遺伝子や蛋白質が何を行っているのかについては未解明な点が多いが、シナプスの形態そのものの変化を引き起こすために必要な分子群であろうと考えられている⁴⁾。

臨界期と三つ子の魂

多くの学習課題には年齢依存性があり、学習が有効に成立するために特定の発達時期—臨界期が存在する (表 1)²⁾。例えば 12 歳までに外国語を習得した者は、

ネイティブスピーカーと同じ脳内の領域で外国語の音韻が処理される。しかし臨界期を越えて学習した者は、いくら外国語に習熟しても、音韻の処理領域はネイティブ

表 1 形態的シナプス可塑性の臨界期の例

ヒト	
言語 (外国語)	< 12歳
絶対音感	< 7歳
単眼遮蔽効果 (廃用性弱視)	< 8歳
動物	
視覚野における片眼優位性 (ネコ, げっ歯類)	生後3週から数ヶ月の間
視覚野における方向選択性 (ネコ, げっ歯類)	< 生後4週
音源定位 (フクロウ)	< 生後200日
体性感覚野におけるヒゲからの入力 (マウス)	< 生後1週
鳴き声 (トリ)	< 生後100日

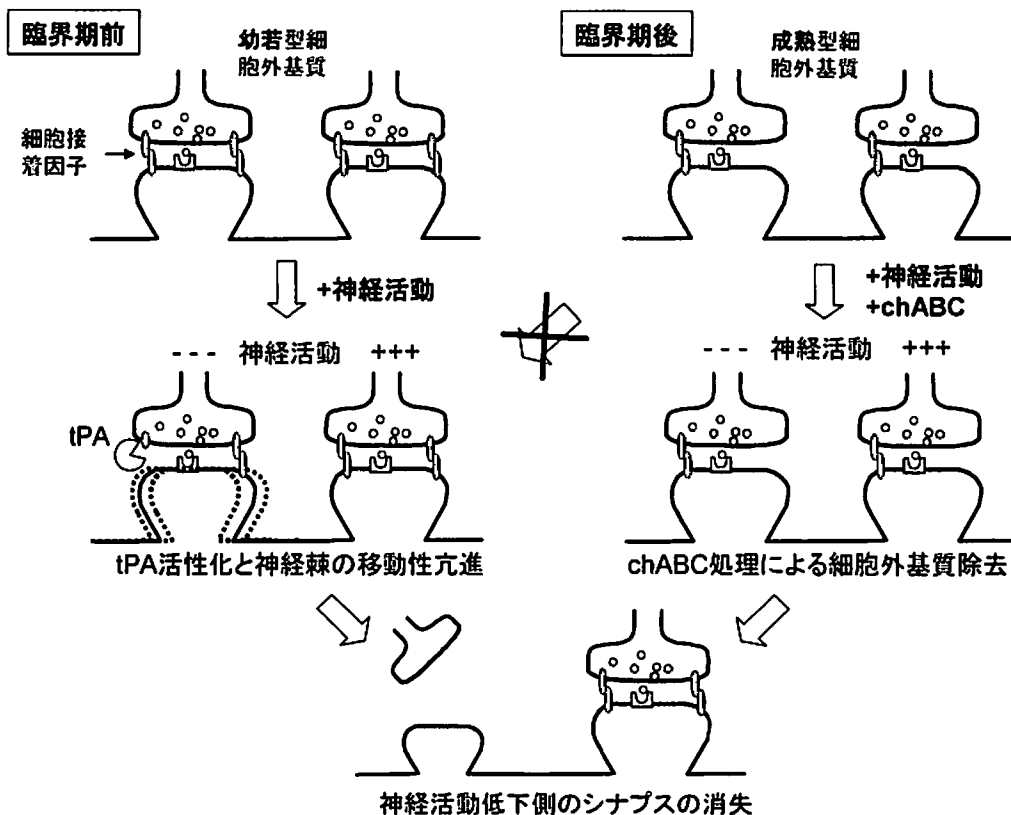


図 2 臨界期前後における神経活動に応じたシナプス形態変化

スピーカーとは異なることが報告されている。同様に、聴こえてくるすべての音を音程（ドレミ）で判断できる能力を「絶対音感」と呼ぶが、これは7歳までを臨界期として成立すると言われている。臨界期の動物モデルとしては、特に視覚・触覚・味覚などの感覚系について多く研究されてきた。例えば、幼若動物において単眼からの視覚入力を遮断すると、大脳一次視覚野においてその入力線維が占めていた領域を、逆側眼からの入力線維が占めるようになる。このような劇的な形態的シナプス変化は、げっ歯類やネコでは生後4週をピークとして生後数ヶ月で全く起きなくなる（図2）。同様に、幼若ネコを縦縞だけの環境下で育てると、生涯にわたり横縞を認識することができなくなってしまう。横縞に感受性のある大脳皮質視覚野の微小神経単位（モザイク状の方位感受性コラム）が形成されないためであるが、生後一ヶ月を越えたネコを、縦縞環境においてももはやこのような現象は起きない。ヒトにおいては、8歳以下の子供において、白内障などにより一側の眼底に光が達しない場合には、対応側の視覚野の分化が障害され生涯にわたり廃用性弱視となるとされている。

フクロウは、視覚情報による地図と聴覚情報による地図を視蓋で統合することにより、獲物の位置を正確に把握する。したがってフクロウの眼にプリズムめがねを装着し、視覚情報を約20度ずらしてしまうと、この2つの地図が一致せず、獲物を捕獲できなくなる。しかし、幼若フクロウは、数週間でこのずれを視蓋内で補正し、位置情報の再統合化に成功する⁷⁾。この時に、視蓋では興奮性神経軸索が新たに発芽することにより、新しい神経回路が形成されている。一方、生後150日を越えたフクロウに、プリズムめがね装着しても、決してこのようなシナプス形態変化が起きず、結果として視覚情報のずれを、何週間経っても統合化できない。面白いことに、臨界期前に一時的にプリズムめがねを装着して訓練を受けたフクロウは、プリズムをいったん外しておいても、成熟後にもう一度装着すると、まるで幼若フクロウのように位置情報を再統合することができる。すなわち、幼若期に一時的にプリズムめがねを装着することにより新たな神経回路を形成しておくこと、その回路は生涯にわたり予備的な回路として利用可能となることから、幼若期の教育・環境の重要性が示唆される。

臨界期と「固い」脳

臨界期の存在は、成熟した脳は「固い」脳であり、学習や訓練の成果は余り期待できないことを示唆する。少

なくとも、神経活動によっても、シナプスの長期的な形態変化を引き起こすことは困難であろう。では、一体どのような分子機構により、臨界期が決定されているのだろうか？これまでに臨界期の発現を制御する物質として、NMDA 受容体やGABA 受容体などが明らかになってきた。しかし、これらの分子は成熟脳にも発現しており、「なぜ成熟脳では、大きなシナプス形態変化を伴った可塑性が起きないか」という問いには答えることが困難であった。

近年、2光子励起共焦点レーザー顕微鏡により、神経棘突起を動物個体において直接に可視化できるようになった。その結果、臨界期前の大脳皮質視覚野において、単眼からの入力を遮断すると、神経棘の運動性が亢進することが分かった¹⁰⁾。面白いことに神経細胞の周囲に存在する細胞外基質や細胞接着因子を分解するプラスミンの生成に関与する酵素、tissue plasminogen activator (tPA) を大脳皮質に投与することによっても、単眼からの入力を遮断した際と同様な、神経棘の運動性の亢進が見られ、tPA 投与後にさらに単眼入力を遮断しても、それ以上の運動性亢進はもはや見られない⁹⁾。また、臨界期前に単眼遮蔽すると実際に局所でtPA 濃度が上昇すること、tPA 遺伝子欠損マウスでは単眼遮蔽後にも神経棘の数が低下しないことが分かっている。これらのことから、単眼遮蔽により神経活動が低下したシナプスにおいては、何らかの機構によりシナプス前部よりtPA が分泌され、シナプス前部と後部を繋いでいる細胞接着因子などの細胞外基質を分解して、神経棘突起の運動性を高め、その結果シナプスを消滅させていくと考えられる（図2）。神経活動があった側のシナプスでは、プラスミンに抵抗性の細胞外基質が発現するか、あるいはtPA の阻害物質が発現するものと想定されている。

一方、成熟動物の視覚野の神経棘は、運動性が低く、単眼遮蔽により変化しない。tPA 仮説に従うならば、成熟脳における細胞外基質はプラスミンに抵抗性であることが想像できる。実際に、成熟脳の細胞外基質にはコンドロイチン硫酸プロテオグリカンが存在し、特に神経細胞の周りをネット上に取り囲んでいる。これを分解する酵素 chondroitinase ABC を投与すると、驚くべきことに、成熟動物の大脳皮質視覚野においても、臨界期前の動物と同様な単眼遮蔽の効果が観察できることが分かった（図2）¹²⁾。この現象におけるtPA の関与は不明であるが、細胞外基質や細胞接着因子の制御により、従来不可能と考えられていた成熟した脳においても、シナプス形態変化を伴う、長期に持続するシナプス可塑性を誘導できる可能性を示唆する点で非常に興味深い。

小脳における驚くべき「柔らかさ」

小脳が、協調運動に必須であることは、酒に酔った時にみられる千鳥足やろれつの回らないしゃべり方を想起すれば明らかである。小脳の異常は、このよう運動機能障害としてのみではなく、読字障害・自閉症・注意欠陥多動性障害などの非運動性機能障害にも関与することがわかってきた。人間の記憶にはさまざまな種類があり、ピアノが上手に弾けるようになる、車が運転できるようになる、などといった行動や技術に直結した運動学習の記憶は非陳述記憶と呼ばれる。小脳はこのような非陳述記憶の成立に大きく関与している。これに対して「陳述記憶」は、言葉で説明できる記憶で、海馬の関与が必須である。

小脳皮質に存在するプルキンエ細胞は、下オリーブ核より登上線維、顆粒細胞より平行線維という2つの興奮性入力を受け、深部小脳核に強力な抑制性出力を送っている(図3)。学習時に神経活動が一定期間亢進すると、平行線維-プルキンエ細胞間シナプスにおいて前述の長期抑圧現象 LTD が成立し、小脳における機能的短期記憶の成立に深く関与する。面白いことに小脳におけるシナプス可塑性は、海馬や他の脳部位における可塑性とさまざまな違いを示す。例えば、小脳においては、海馬とは逆に、神経細胞内 Ca 濃度の上昇が大きいときは LTD が起き、小さいときには LTP が起きる。また、海馬では、樹状突起上に存在するフィロポディアという糸状の仮足が、神経終末が近接することにより神経棘となるが、プルキンエ細胞樹状突起上の神経棘は神経終末が近接しなくても自律的に形成される¹¹⁾。とりわけ大き

な違いは、かなり大規模な神経棘突起やシナプスの形態変化が、成熟小脳においても起きうることである。成熟小脳においては、平行線維と登上線維はプルキンエ細胞の樹状突起の異なった領域を支配し、平行線維は、数回分岐した後の樹状突起(遠位樹状突起)に、登上線維は分岐前の近位樹状突起にそれぞれ存在する神経棘突起にシナプスを形成する(図3)。ところが、成熟小脳にテトロドトキシンを投与して神経活動を低下させると、まずプルキンエ細胞の近位樹状突起にシナプスを作っていた登上線維が退縮し、近位樹状突起に新たに神経棘が出現して、その部位に平行線維シナプスが新しく形成される(図3)¹⁰⁾。

小脳において臨界期が存在しないわけではない。例えば、幼若期には数本の登上線維が一個のプルキンエ細胞を支配するが、成熟するにつれて神経活動の少ない登上線維支配が脱落し、やがて1対1の支配様式が確立する。この現象の臨界期は非常に厳密であり、げっ歯類では生後15日目から16日目の間に NMDA 受容体が活性化されることが必須である⁵⁾。このように登上線維間の競合には、他の脳部位と同様な臨界期が存在するのに、どうして平行線維-登上線維間の競合は、成熟小脳でも起きるのであろうか?この臨界期を無視したような現象を研究することにより、成熟した脳におけるシナプス形態変化を伴った可塑性を誘導する機構の手がかりが得られる可能性がある。

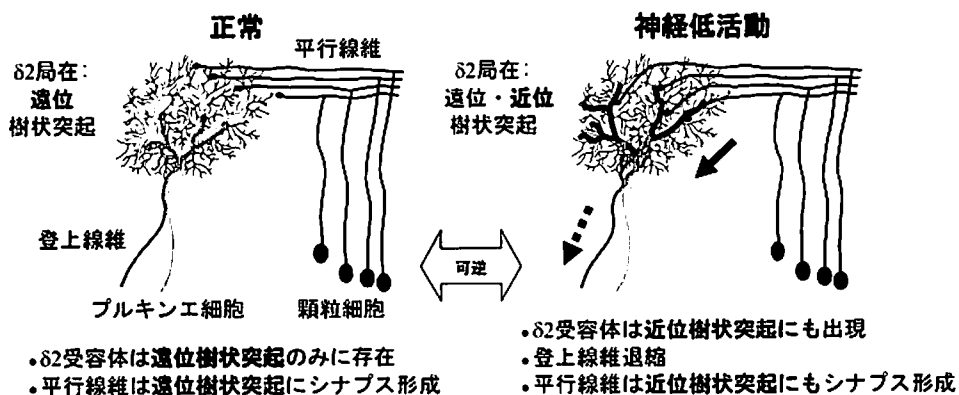


図3 小脳平行線維-プルキンエ細胞シナプスにおける神経活動に応じたシナプスの形態変化

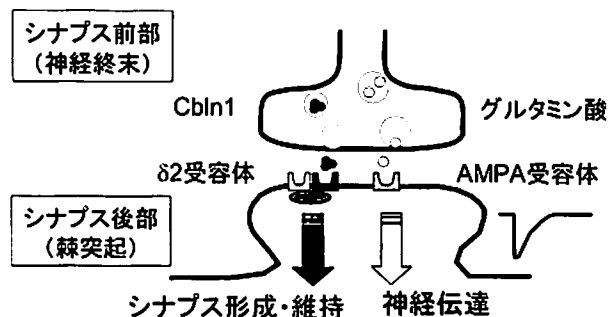


図4 小脳平行線維-プルキンエ細胞シナプスにおいてシナプス形成と維持を支える新しい分子機構

「柔らかさ」を規定する分子

小脳におけるシナプス結合の「柔らかさ」の鍵の一つは Cbln1 と $\delta 2$ 型グルタミン酸受容体 ($\delta 2$ 受容体) が握っているのではないかと私たちの研究室は考えている。 $\delta 2$ 受容体は、プルキンエ細胞の樹状突起の中でも、平行線維がシナプスを形成する遠位樹状突起にのみ特異的に発現する。 $\delta 2$ 受容体遺伝子欠損マウスでは、運動学習や LTD が障害され、小脳失調を示す。また、平行線維-プルキンエ細胞間シナプスの数が激減し、逆に登上線維が、もともとの平行線維支配領域である遠位樹状突起に侵入して新たなシナプスを形成する。私たちは、 $\delta 2$ 受容体の機能阻害抗体を開発することにより、 $\delta 2$ 受容体の機能が発達段階のみでなく、成熟動物においても必須であることを明らかにした。正常に発達した成熟動物において $\delta 2$ 受容体を阻害すると、LTD が障害され協調運動障害を示し³⁾、形態的には平行線維シナプスが次第に失われていく。この時に、平行線維終末や、プルキンエ細胞の神経棘の数そのものには変化がなく、接触状態にあるシナプスの数のみが特異的に減少しているという点が、非常に特徴的である¹³⁾。これらの事から、 $\delta 2$ 受容体は、平行線維シナプスの形成のみでなくその維持に必須であり、成熟脳においてもシナプスの接触状態を調節している可能性が示唆される。実際に、前述のように成熟小脳にテトロドトキシンを投与して神経活動を低下させた際には、プルキンエ細胞の近位樹状突起にまず $\delta 2$ 受容体を伴った神経棘が出現し、その部位に平行線維シナプスが新しく形成されてくる¹⁰⁾。

Cbln1 は腫瘍壊死因子や糖代謝に関与するアディポネクチンと類似したサイトカインであり、小脳顆粒細胞で特異的に合成された後、神経活動に依存して平行線維から放出され、シナプスを越えてプルキンエ細胞樹状突

起内に取り込まれることが示唆されている。その機能は永らく謎であったが、Cbln1 遺伝子欠損マウスを作成して解析したところ、平行線維-プルキンエ細胞間シナプスの接触状態のみが特異的かつ著明に減少しており、 $\delta 2$ 受容体欠損マウスと酷似した所見を示すことを私たちは発見した⁴⁾。さらに、Cbln1 遺伝子欠損マウスでは、小脳失調や平行線維-プルキンエ細胞間シナプスにおける LTD も欠損している。

以上のように、Cbln1 や $\delta 2$ 受容体の活性は、成熟脳においても神経活動に依存して変化する。そしてそれぞれの遺伝子欠損マウスにおいて平行線維-プルキンエ細胞間シナプスにおいて機能的可塑性である LTD が欠損し、形態的にもシナプスが激減する。これらのことから、平行線維-プルキンエ細胞間シナプスにおいて、シナプス前部に発現する Cbln1 と、シナプス後部に存在する $\delta 2$ 受容体とは、何らかの形で信号伝達経路を共有し、成熟脳における短期記憶 (LTD) や、シナプス再改変過程に本質的な役割を果たすことが強く示唆される (図 4)。また、これらの分子は LTD といった短期の機能的シナプス可塑性から、シナプス形態変化を伴う長期記憶へと橋渡しする分子としても注目される¹⁵⁾。

おわりに

さまざまな学習に臨界期が存在するのは、成熟脳においては、これまでに蓄えた記憶を保持するためには、多少の新規記憶能力は犠牲にしても、むしろ大きなシナプスの形態変化が起きないことが必要であるためであるかもしれない。例えば、冬眠する哺乳類や、低体温状態が続くと、成熟脳においても神経棘突起が可逆的に減少するが、その際に記憶障害が伴うことが知られている。したがって、単純に細胞外基質や細胞接着因子を分解することによって、成熟脳におけるシナプスの形態的可塑性を引き起こすことは、副作用が大きいことが想像される。いずれにせよ、臨界期発現の分子機構を解明することにより、初めて科学的知見に裏付けられた、教育法や認知症の予防法を開発することができるように思う。

私たちの研究室が研究している Cbln1 や $\delta 2$ 受容体は、小脳においてもともと発見された分子であるが、そのファミリー分子が脳の他の部位にも広く発現していることが近年判明してきた。これらの分子を介した信号伝達系の解明は始まったばかりであるが、成熟脳における普遍的なシナプス再改変機構を理解する手がかりになれば、と祈っている。

文 献

- 1) Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF : The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 51 : 7-61, 1999
- 2) Hensch TK : Critical period regulation. *Annu Rev Neurosci* 27 : 549-579, 2004
- 3) Hirai H, Launey T, Mikawa S, Torashima T, Yanagihara D, Kasaura T, Miyamoto A, Yuzaki M : New role of delta2-glutamate receptors in AMPA receptor trafficking and cerebellar function. *Nat Neurosci* 6 : 869-876, 2003
- 4) Hirai H, Pang Z, Bao D, Miyazaki T, Li L, Miura E, Parris J, Rong Y, Watanabe M, Yuzaki M, Morgan JJ : Cbln1 is essential for synaptic integrity and plasticity in the cerebellum. *Nat Neurosci* 8 : 1534-1541, 2005
- 5) Kakizawa S, Yamasaki M, Watanabe M, Kano M : Critical period for activity-dependent synapse elimination in developing cerebellum. *J Neurosci* 20 : 4954-4961, 2000
- 6) Kelleher RJ, 3rd, Govindarajan A, Tonegawa S : Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. *Neuron* 44 : 59-73, 2004
- 7) Knudsen EI : Instructed learning in the auditory localization pathway of the barn owl. *Nature* 417 : 322-328, 2002
- 8) Malinow R, Malenka RC : AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 25 : 103-126, 2002
- 9) Mataga N, Mizuguchi Y, Hensch TK : Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator. *Neuron* 44 : 1031-1041, 2004
- 10) Morando L, Cesa R, Rasetti R, Harvey R, Strata P : Role of glutamate delta -2 receptors in activity-dependent competition between heterologous afferent fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 9954-9959, 2001
- 11) Oray S, Majewska A, Sur M : Dendritic spine dynamics are regulated by monocular deprivation and extracellular matrix degradation. *Neuron* 44 : 1021-1030, 2004
- 12) Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW, Maffei L : Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science* 298 : 1248-1251, 2002
- 13) Takeuchi T, Miyazaki T, Watanabe M, Mori H, Sakimura K, Mishina M : Control of synaptic connection by glutamate receptor delta2 in the adult cerebellum. *J Neurosci* 25 : 2146-2156, 2005
- 14) Yuste R, Bonhoeffer T : Genesis of dendritic spines : insights from ultrastructural and imaging studies. *Nat Rev Neurosci* 5 : 24-34, 2004
- 15) Yuzaki M : The delta 2 glutamate receptor : a key molecule controlling synaptic plasticity and structure in Purkinje cells. *Cerebellum* 3 : 89-93, 2004
- 16) 抽崎通介 : 記憶はどのようにして形成されるか? -最近の話題. *慶應医学* 80 : 131-139, 2003

綜 説

脳研究とリハビリテーション医学 —経頭蓋磁気刺激と脳の可塑性を中心に—

東北大学大学院医学系研究科肢体不自由学分野¹⁾

慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室²⁾

出江 紳一¹⁾, 古澤 義人¹⁾, 新藤 恵一郎^{1, 2)}

Key Words : 経頭蓋磁気刺激, transcranial magnetic stimulation ; 経頭蓋直流電気刺激, transcranial direct current stimulation ; リハビリテーション, rehabilitation ; 中枢神経系, central nervous system ; 可塑性, plasticity

1. 脳研究の進歩

人間の脳はどのような設計図でどのような働きをしているのだろうか？ 脳は科学者たちの大きな興味の対象でありながら研究手段が少なく、「最後のフロンティア」と言われてきた。そのような中、20世紀後半までの間に多分野から脳に対する研究が行われ、脳研究のための土台が整ってきた。本格的に脳を研究することが、病気の治療に結びつくばかりでなく、人間の意識や心について解明することも可能ではないかとの見通しも生まれてきた。そして20世紀末には様々な分野の科学を集結し、集中的に脳研究を行う機運が生まれた。

米国では1990年代を「脳の10年」(The Decade of the Brain)と定め、600億ドル以上の予算を投じ、国家的なプロジェクトとして脳研究が推進された。欧州でも1991年に「EC脳の10年」委員会が発足し、活発な活動が行われた。

やや遅れた1993年、わが国でも脳の研究者を中心に「脳の世紀推進会議」が組織された。この活動を受け、1997年には脳研究を総合的に牽引する機関として脳科学総合センターが政府により設立された。

脳の働きを解明する「脳を知る」、脳の病気を克服する「脳を守る」、脳型コンピューターを開発する「脳を創る」の3領域に研究チームを集約し、20年計画で研究が進められている。また近年、新たに「脳を育む」という第4の領域も作られ、教育・育児にも脳科学が貢献することが期待されている¹⁾。その後も戦略的基礎研究、

先端脳、統合脳など次々に大型のプロジェクトが組まれている。

これらのプロジェクトが生み出した成果を一般向けに発表する事業として、「世界脳週間」、「脳の世紀シンポジウム」など公開講座の開催や、書籍の出版²⁾などが行われている。

「脳の10年」では膨大な成果が得られたが、特筆すべき成果として、遺伝子の研究、脳機能画像、神経細胞の再生、脳の可塑性の4項目が挙げられている³⁾。すなわち神経疾患の遺伝子的解析が急速に進み、治療法や予防法の解明が期待されている。また画像診断の進歩で非侵襲的な脳機能の解明が可能となった。そして脳の神経は再生することが明らかにされ、神経幹細胞や胚性幹細胞(ES細胞)を用いた再生医療の可能性が見えてきている。さらに脳機能画像検査や神経生理学的手法を用いて成人の脳における可塑性に関する知見が集積されてきた。

本稿では、これらの脳研究、とくに可塑性の知見が中枢神経疾患のリハビリテーションをどのように変えつつあるのかについて概説する。

2. 脳の可塑性—リハビリテーション治療はヒトの脳に可塑的变化を生じる

1) 可塑性とは何か

可塑性 plasticity とは、「外力を取り去っても歪みが残り変形する性質」を意味する。一方、医学用語として

の可塑性は、「組織が損傷しても、その後に形態を修復あるいは機能を補償できる性質」である。また神経科学という可塑的变化とは、神経回路網やシナプスが、損傷に限らず介入などによっても機能や形態を変化させ、その損傷や介入の直接的な影響が終わった後まで、生じた変化が一定時間持続する現象を指す。機能の変化は細胞レベルで生じ、ある時点での活動電位や画像上の賦活領域として計測される興奮性の増大あるいは抑制、さらには時系列や脈絡も含めた神経信号処理の過程にまでみられる現象である。神経系の可塑性は記憶や学習、あるいは損傷後の機能回復の基盤であるだけでなく、病態形成にも重要な役割を果たす。

たとえば脳卒中後の痙性麻痺は、皮質脊髄路損傷による単純な筋力低下ではなく、筋緊張異常や共同運動パターンなどを呈するが、痙縮の形成には脊髄の可塑的变化が必須である。また constraint-induced movement therapy (CI療法：非麻痺側上肢を拘束して麻痺手を強制的に使用させる訓練方法)⁴⁾における重要なコンセプトの一つである learned nonuse (学習された不使用) の状態も一種の可塑的变化であり、CI療法の効果を説明する機序の一つに use-dependent plastic change がある。なお、後述するような大脳半球間の拮抗を考えると、麻痺側上肢の強制使用だけでなく、非麻痺側の不使用にも意味がある可能性があり、CI療法の邦訳は「麻痺側上肢の強制使用」よりも「非麻痺側上肢の拘束による運動の発現」の方が機序の不確定性を忠実に表現している。

ところで神経系に可塑的变化をもたらす介入には、薬物、運動、電気刺激などがある。以下に経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) と経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) で誘導される可塑的变化について述べ、リハビリテーション医療における応用にも触れる。なお TMS の基本的な事項については、総説^{5, 6)}を参照して頂きたい。

2) 物理療法としての TMS

TMS はパルス誘導電流により脳を経皮的に興奮させる、「電極を用いない電気刺激」である。1発の刺激の持続時間は約 0.2 msec であり、ある強度 (閾値) 以上の TMS で 1 次運動野 (M1) を刺激すると対応する骨格筋が収縮して運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) が記録される (図 1)。TMS の深達度は刺激コイルから 2~3 cm であり、脳の興奮部位は皮質表面から 0.4~0.6 cm (灰白質と白質の境界付近) までと推定されている。刺激電流で直接的に興奮が起こる部位

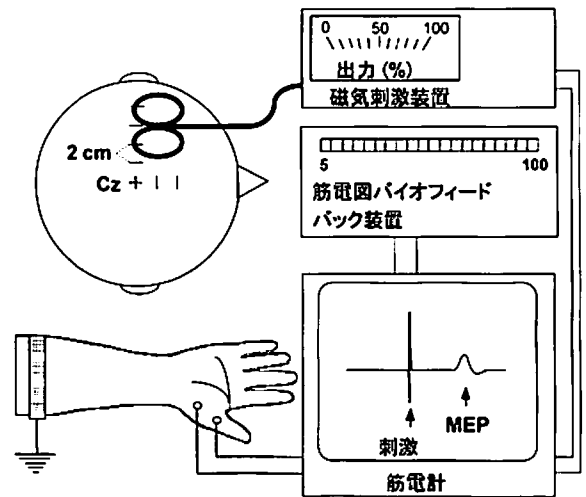


図1 経頭蓋磁気刺激 (TMS) による運動誘発電位 (MEP) の記録シエマ

被検筋は右短母指外転筋で左 1 次運動野 (手の領域) 頭皮上に刺激コイルが置かれている。被検筋随意収縮中に TMS を行う場合は、筋電図バイオフィードバック装置で、被検筋の収縮強度を調節する。刺激強度は、刺激装置の最大出力の百分率で表現される。

は、皮質脊髄路細胞や介在ニューロン、視床皮質線維などの軸索と考えられている。また皮質脊髄路細胞は、刺激電流で直接興奮した神経からシナプスを介して興奮する。その結果、皮質脊髄路線維の直接興奮と、それに続く皮質脊髄路細胞の間接興奮とが一連のインパルス群を形成する。TMS で生じた興奮は、伝導速度の速い皮質脊髄路線維 (伝導速度 60~65 m/sec) を下降して、時間的空間的加重により単シナプス性に脊髄運動ニューロンを興奮させる。

Barker ら⁷⁾による最初の報告以来、これまでの TMS の研究課題は大きく 4 つに分けられる。第 1 に皮質と脊髄を統合した運動経路の性質、第 2 に皮質内あるいは皮質間の神経相互作用、第 3 に安全性、第 4 に治療的効果である。治療的効果とは、中枢神経機能、たとえば皮質脊髄統合機構や皮質内・皮質間相互作用、における可塑的变化である。検出できる可塑的变化を生じるには TMS の反復が必要である。なお刺激装置が発生する刺激波形には、単相性と 2 相性とがあり、刺激波形の種類が、評価条件によって効果の大きさに影響する可能性がある。過去の研究を参照する場合は、使用された装置とコイルに注意する必要がある。

3) rTMS—脳の興奮性を変化させる技術

規則正しく反復される TMS を反復 TMS (repetitive TMS, rTMS) といい、頻度が 1 Hz を超える場合に「高頻度」rTMS とよぶ。高頻度 rTMS は刺激された大

脳皮質を「お話し中」状態にしてその皮質機能を刺激の間停止させる。この状態は virtual lesion (仮想病変) と呼ばれ、脳機能局在の研究に用いられているが、ここでは刺激後にまで持続する効果を健常者の rTMS について述べる。刺激の強度と頻度、他の感覚入力の使用の有無などにより、興奮・抑制という全く逆の効果を生じること注目して頂きたい。

(1) 大脳皮質興奮性の増強

強い高頻度の刺激あるいは感覚入力の修飾により運動野の興奮性が増大することを示した研究を箇条書きにする。

a. 運動野で閾値の 150% 強度、3 Hz、あるいは、それ以上の強度・頻度の rTMS を行うと、先行刺激がその次の刺激による反応を増大させた⁸⁾。

b. 短母指外転筋の最適刺激部位における TMS (閾値上強度、0.05 Hz、90 発) と正中神経のパルス電気刺激 (感覚閾値の 300% 強度) の組合せ刺激で、安静時の運動野刺激による MEP 振幅が増大したが、脳幹刺激による MEP 振幅や F 波の振幅には変化がなく、運動野の興奮性増大が示唆された⁹⁾。

c. 閾値の 105% 強度、0.1 Hz、30 分間の rTMS と、標的筋である第 1 背側骨間筋運動点の電気刺激 (1 msec、10 Hz、500 msec、運動閾値よりも少し強い刺激) を同期させて行うと (ペア刺激)、MEP と皮質起源の体性感覚誘発電位、および長母指屈筋の長潜時伸張反射の振幅増大が 10 分間持続した¹⁰⁾。

d. 前腕で短時間止血して、手からの感覚入力を遮断すると、上腕に対応する運動野の興奮性が増大するが、感覚遮断と同運動野への閾値上強度の rTMS を組み合わせると、さらにその興奮性が高まった¹¹⁾。

e. 母指の運動訓練中に、母指の最適刺激部位で 0.1 Hz の rTMS を行うと、訓練された方向の運動が TMS で誘発されやすくなり (「運動記憶」の増強)、その効果は運動訓練と rTMS を同期させた場合に、同期させない場合よりも著しかった¹²⁾。

(2) 大脳皮質興奮性の抑制

健常者を対象として、手内筋の最適刺激部位における低頻度 rTMS による運動野の抑制が報告されている。Chen ら¹³⁾によれば閾値の 115% の強度、0.9 Hz、15 分間、810 発の刺激により MEP の振幅が減少し、その効果は 15 分間持続した。Muellbacher ら¹⁴⁾は、短母指屈筋の最適刺激部位で、閾値の 115% 強度、1 Hz、15 分間、900 発の刺激を行い、短母指屈筋、第 1 背側骨間筋、小指外転筋の閾値が刺激直後に増大し、30 分後に刺激前のレベルに戻ったと報告した。上腕二頭筋の閾値、ピ

ンチ力、手指の加速度には変化がみられなかった。Gerschlagler ら¹⁵⁾は、これらの運動野の低頻度 rTMS による抑制効果が、運動前野の弱い刺激による効果である可能性を指摘した。すなわち被検筋弱収縮時の閾値 (安静時閾値よりも低い) の 90% 強度、1 Hz、1500 発の刺激を左 M1 の手の領域 (M1-hand)、左背外側運動前野、左背外側前頭前野、あるいは左頭頂葉に行った結果、左運動前野刺激のみが、右第 1 背側骨間筋の MEP 振幅を減少させた。その効果は刺激後 15 分間持続した。興味深いことに、抑制効果が最大となったのは、900 発目の直後であった。

これらの抑制には長期シナプス抑制様の機序が想定されているが、明らかではない。Fitzgerald ら¹⁶⁾は、閾値の 115% 強度、1 Hz、15 分間の rTMS で MEP の閾値が増大したが、2 連発刺激法で示される短潜時皮質内抑制、静止期のいずれにも変化がみられなかったと報告した。この短潜時皮質内抑制は、閾値上強度 TMS (試験刺激) に 1~6 msec 先行させて閾値下強度の TMS (条件刺激) を行うと、試験刺激による MEP の振幅が条件刺激のない場合よりも小さくなることで定量的に評価される。また静止期は、被検筋弱収縮中の閾値上強度 TMS により、MEP 出現後に観察される 100~200 msec 程度の電氣的静止期で、その持続時間によって抑制の程度が定量化される。短潜時皮質内抑制は GABA-A 受容体に関与し、静止期は GABA-B 受容体に関与すると考えられている。

M1 への rTMS は感覚野も抑制する。Enomoto ら¹⁷⁾は、短母指外転筋随意収縮中の閾値の 110% 強度、1 Hz、200 回の rTMS を、M1、運動前野、感覚野の 3 箇所に行い、体性感覚誘発電位への影響を比較検討した。その結果、M1 刺激だけが、皮質起源の体性感覚誘発電位振幅を低下させ、その効果は刺激後約 100 分間持続した。

(3) (プレ) コンディショニングと rTMS の効果

rTMS を行う前の脳刺激あるいは rTMS 中の運動条件が rTMS の効果に影響を及ぼす。Iyer ら¹⁸⁾は閾値下強度、6 Hz、5 または 10 秒間を 20 回繰り返す rTMS を直前に行うと、その後の rTMS (閾値の 115% 強度、1 Hz、10 分間) によって生じる MEP 抑制が増強することを示した。また Fujiwara ら¹⁹⁾は閾値強度、5 Hz、10 秒間の rTMS が、橈側手根屈筋と橈側手根伸筋を被検筋とした皮質内抑制に及ぼす効果を報告した。すなわち、手関節屈曲 (掌屈) 時には屈筋の抑制が減少し、伸筋の抑制が増大した。逆に手関節伸展 (背屈) 時には、屈筋の抑制が増大し、伸筋の抑制が減少した。

4) 疾病への rTMS の応用

(1) 片麻痺

脳卒中片麻痺は、早期の完全治癒例を除いて回復に限界があり、回復の大部分は半年以内に生じる²⁰⁾。これまでの治療方法として、神経筋促通手技^{21, 22)}、筋電バイオフィードバック療法²³⁾、非麻痺側上肢の拘束療法^{24, 25)}、動筋の電気刺激²⁶⁾などが報告されている。神経筋促通手技は、通常の運動療法との差は証明されていない^{21, 22)}。筋電バイオフィードバック療法や非麻痺側上肢の拘束療法を適用するにはある程度の随意運動が必要がある^{25, 26)}。また動筋の電気刺激では、目標運動が刺激される末梢神経の支配筋群の作用に依存する。たとえば橈骨神経を前腕で刺激すると、手関節と中手指節関節の伸展が生じるが、腱固定様作用により近位・遠位指節間関節は屈曲する。また母指は水平外転する。これでは把持準備動作としての機能的な手指伸展動作とは言い難い。以上のことから、慢性期において随意的な筋収縮が無い状態で、目標とする動作を新たに再建できるような治療法が望まれる。

ところで脳卒中片麻痺の回復過程で損傷半球の再構築が生じることが、機能画像を用いた研究により示されている²⁷⁾。またラットで脳梗塞病変近傍の運動再現域は放

置すると縮小したが、その縮小が運動により抑制されたと報告されている^{28, 29)}。

鈴木ら³⁰⁾は、上述のペア刺激による促通を脳卒中患者で検討した。手指分離運動がある程度可能な脳卒中片麻痺患者を対象とし、短母指外転筋の最適刺激部位で、閾値の95%強度、0.1 Hz、30分間の rTMS と、TMS の前 25 msec から短母指外転筋運動点における電気刺激 (運動閾値のすぐ上の強度、1 msec 幅、20 Hz、500 msec) のペア刺激で、20 分間持続する第1背側骨間筋の MEP 振幅の増大を観察した。このとき小指外転筋の F 波振幅 (脊髄運動ニューロンの興奮性を反映する) に変化はみられなかった。このようにペア刺激は健常者だけではなく脳卒中患者でも運動皮質の興奮性を増大させる。

標的筋の随意収縮中に刺激をすると、MEP の振幅が安静時よりも増大し、これを促通現象と呼ぶ。実際の筋収縮を伴わない運動企図だけでも、その運動の動筋から記録される MEP は増大し³¹⁾、この現象は片麻痺上肢においても観察されている³²⁾。運動企図による促通現象や rTMS による可塑的变化の誘導の知見から、脳卒中後の完全麻痺でも収縮努力をすれば、運動閾値に近づくような可塑性変化が生じ、rTMS がそれを増強すること

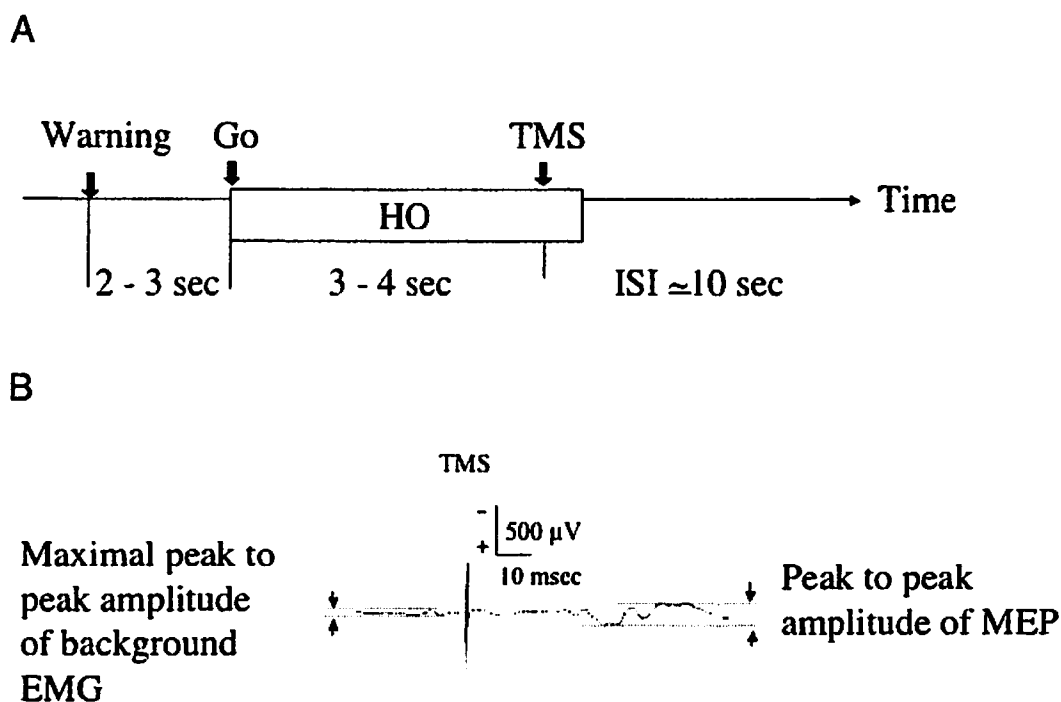


図2 目標運動努力中の TMS (A) による MEP と誘発脳波の記録例 (B~E)
 A. 「ようい」の合図 (Warning) の 2~3 秒後に目標運動の最大努力を指示し (Go), その 3~4 秒後に刺激した。この例は、手指伸展 (hand opening, HO) が目標運動である。刺激間隔 (ISI) は約 10 秒とした。
 B. 麻痺側指伸筋から記録された背景筋電活動と振幅計測。

が、ひとつの仮説として考えられる。

下者らは機能的プラトーに達した片麻痺患者で、目標運動努力に同期させた rTMS (図2) により運動出力の再構築が生じたことを示唆する知見を得ている³³⁾。今後このような介入の有効性の検証や回復機序の解明に向けてさらに検討が必要である。

(2) 書 癡

書癡は片側または両側上肢の筋緊張異常により障害をきたす局所性ジストニアの一つで、書字の際に症状の出現するものと定義され、機序として、動作特異的な感覚運動連関の障害が想定されている。新藤ら³⁴⁾は、ペン型の簡易筆圧計による書字評価を、健常者と書癡患者に行

い、4つの筆圧パラメータ(最大筆圧、平均筆圧、書字時間、筆圧変動値)について検討した。その結果、健常者での級内相関係数(同一被験者内信頼性)は、いずれのパラメータも0.7以上であり、書癡患者の書字評価として、筆圧の高さよりも、書字時間や変動値が有用であると報告した。そして手内筋の最適刺激部位における1 Hz、閾値の95%強度、1000発の刺激後に書癡患者の筆圧変動値が低下し、文字形態が改善することを示した(図3)。rTMSの治療効果を検討する場合、このように鋭敏で信頼性の高い評価手段を用いることが大切である。

(3) 左半側空間無視

右半球損傷による左半側空間無視は、日常生活動作の

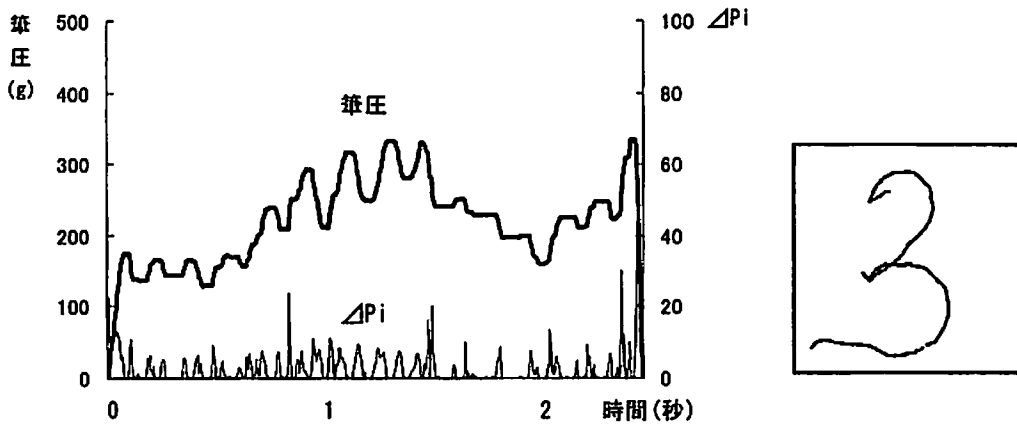


図3A 書癡患者の3 cmの大きさでの、rTMS前の筆圧波形と字体の一例(27歳、男性)
 (a) 筆圧波形: ΔPi は、各筆圧実測値(P_i)の差の絶対値を示す。筆圧は高くないが、筆圧変動が大きい。最大筆圧333 g、平均筆圧217 g、時間2.40秒、変動値1,780。
 (b) 字体: 線の歪みが随所にみられている。

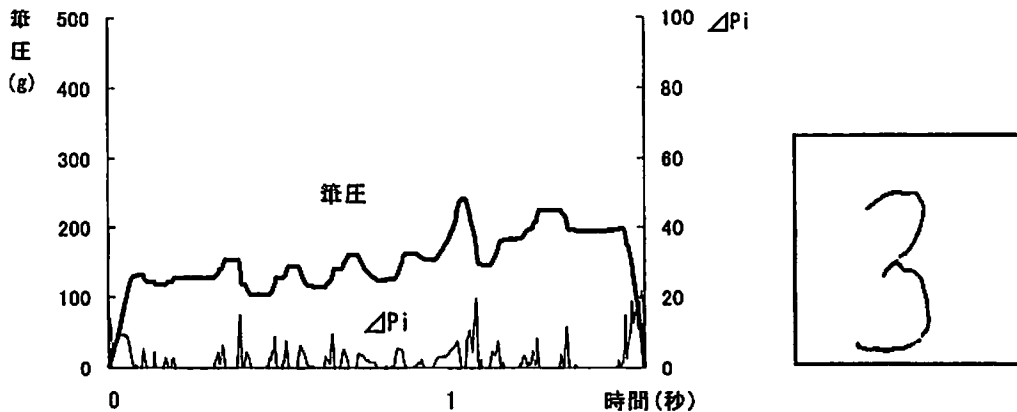


図3B 書癡患者の3 cmの大きさでの、rTMS後の筆圧波形と字体の一例(27歳、男性)
 (a) 筆圧波形: ΔPi は、各筆圧実測値(P_i)の差の絶対値を示す。筆圧は全体として低下、書字時間は短縮し、筆圧変動が小さく滑らかになった。最大筆圧240 g、平均筆圧150 g、時間1.60秒、変動値928。
 (b) 字体: 線の歪みは認められるが、その低度は減少している。
 (新藤恵一郎, et al. 書癡患者に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激の効果—ペン型簡易筆圧計を用いた筆圧分析による検討—リハビリテーション医学41: 619-624, 2004の第3図を許可を得て転載)

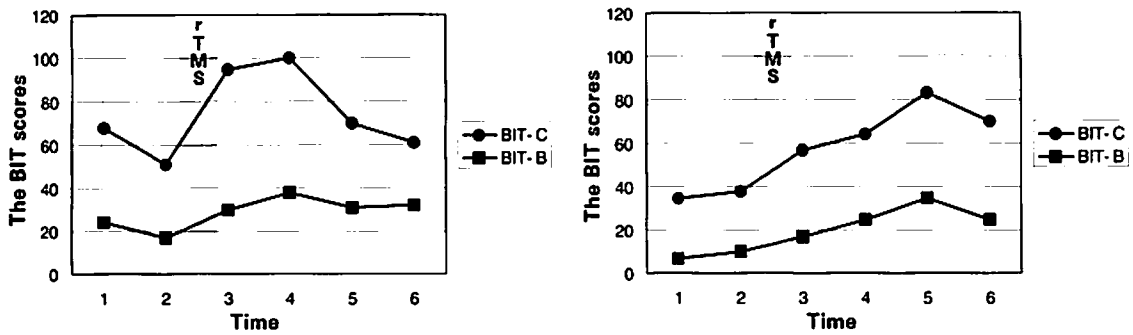


図4 2症例におけるBIT行動無視検査結果の推移

検査は各症例で、最初のrTMSセッションの2週間前 (time 1)、前日 (time 2)、最後のrTMSセッションの翌日 (time 3)、2週間後 (time 4)、4週間後 (time 5)、6週間後 (time 6) の6回施行された。図のrTMSを含む帯はrTMSセッションの実施された期間を示す。BIT-C、-BはそれぞれBIT通常検査、BIT行動検査を示す。(a)、(b)はそれぞれの症例の結果である。症例(a)ではtime 4でBIT-B、-Cの値が最大となったが、症例(b)ではtime 5で最大値を示した。

(Shindo K, Sugiyama K, Lu Huabao, Nishijima K, Kondo T, Izumi SI: J Rehab: J Med 38: 65-67, 2006 の第1図を許可を得て転載)

自立を阻害する症状として古くから注目されてきた。リハビリテーション介入として、聴覚刺激や視覚探索、麻痺側上肢の使用、あるいはプリズム眼鏡により視野を右に移動する方法などが報告されているが、神経基盤と関連づけて長期効果の証明された治療法は殆どない。

左半側空間無視の責任病巣として、頭頂葉、後頭葉、前頭葉、視床、基底核などが報告され、さまざまな発現機序がいられている。その中で方向性注意仮説は、「それぞれの対側空間に注意を向ける両大脳半球相互の抑制によって均衡のとれた方向性注意が、右半球損傷によって左半球優位となり、右側空間への注意が低下する」と説明する。

この仮説に基づき、Brighinaら³⁵⁾は3人の右半球損傷患者の左頭頂葉 (P5, 同際10-20法) にrTMS (閾値の90強度, 1 Hz, 15分間) を隔日で2週間行い、左半側空間無視の改善が刺激後15日後まで持続したと報告した。さらにShindoら³⁶⁾は、同様の刺激を慢性期の右中大脳動脈塞栓症患者2人に行い、左半側空間無視の標準化された尺度 Behavioral Inattention Test (BIT) を用いた評価により、左半側空間無視の改善が、少なくとも刺激後6週間にわたって持続したことを報告した(図4)。

5) tDCS: 微弱な直流電流が皮質の興奮性を変化させる

tDCSは、5 cm×7 cmの長方形電極を2個(一方が陽極で他方が陰極)頭皮上に置き、1 mAの微弱な電流を数~10分間通電する電気刺激である。たとえば左運動野に干渉する場合には、電極の一方を左運動野に、他方を右眼窩上に置く(図5)。このとき運動野に陽極を置く刺激を陽極刺激、陰極を置く刺激を陰極刺激と呼ぶ。

刺激方法自体は古くからあったが³⁷⁾、運動野の興奮性をTMSで評価できるようになったことで、その効果が注目を集めている。

Nitsche & Paulus³⁸⁾は、ヒトにおけるtDCSの効果初めて明らかにした。すなわち3分間のtDCSを健常者の運動野に行い、運動野の興奮性が陽極刺激で増大し陰極刺激で減少すること、その効果の大きさが刺激の持続時間と強さに依存し、刺激終了後数分間持続することを報告した。

tDCSの効果の機序として、陽極刺激で神経細胞膜電位が脱分極、陰極刺激で過分極し、それぞれ発射頻度が増加あるいは減少することが動物実験で示されており、ヒトでも同様の機序が想定されている。fMRIで右手指運動による賦活領域が、左運動野の陰極刺激で減少し、その程度がM1-handよりも補足運動野で著しいことから皮質間結合を介した効果が主張されている³⁹⁾。

Langら⁴⁰⁾は、高頻度rTMS(被検筋随意収縮時の閾値強度, 5 Hz, 100発)が、先行するtDCS(1 mA, 10分間)で生じた興奮性の変化を逆転させることを示した。またSiebnerら⁴¹⁾は1 Hz, 閾値強度のrTMSが、tDCSによる効果を逆転させることを示した。すなわち陽極刺激後にrTMSを行うとMEP振幅が低下し、陰極刺激後にrTMSを行うとMEP振幅が増大した。このようにrTMSの影響は低頻度刺激でも高頻度刺激でも、刺激前の皮質興奮性変化を打ち消す方向に作用する(homeostatic plasticity)。

tDCSの機能的効果として、Hummelら⁴²⁾は、発症後23~107か月経過した脳卒中片麻痺患者を対象として、M1-handに陽極刺激を行い、上肢機能検査であるJebsen-Taylor Hand Function Testの遂行時間が短縮

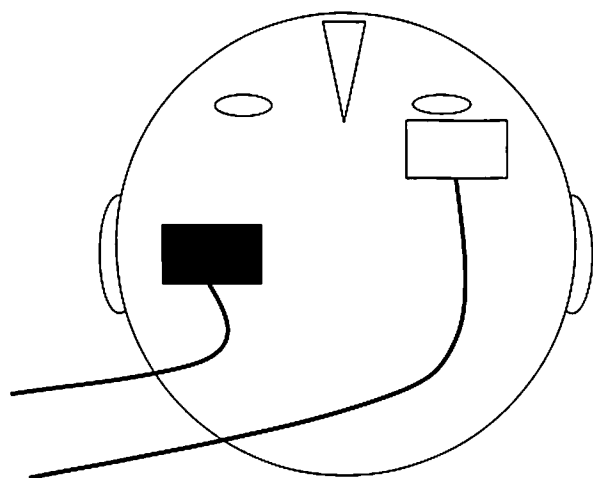


図5 左1次運動野(M1)のtDCS

M1頭皮上と対側眼窩上部に、プラス、マイナスの電極を置く。M1に置かれた黒色の電極が陰極ならば「陰極刺激」、陽極ならば「陽極刺激」という。

し、その効果が約30分後にも持続していたこと、11日後には効果が消失していたこと、および上肢近位の課題よりも遠位の課題で改善が大きかったことを報告した。

6) 安全性

(1) Use-dependent exacerbation of neuronal injury

ラットで脳損傷急性期(最初の15日間)に麻痺肢を過剰に使用すると神経損傷が増悪し⁴³⁾、最初の7日間が危険期間である^{44, 45)}と報告されている。この過剰運動の影響にはNMDA受容体を介するプロセスが関係すると考えられている⁴⁶⁾。したがってrTMSを脳損傷急性期に用いることには慎重である必要がある。

(2) てんかん発作

rTMSは1996年までに健常者5人に痙攣をおこしたと報告されている⁴⁷⁾。健常者に痙攣を生じた刺激強度は閾値の110~250%、頻度は3~25 Hz、1連の持続時間は0.75~10秒間であった。米国National Institute of Health (NIH)の研究グループは、短母指外転筋を標的筋としたrTMSを行い、上腕二頭筋や三角筋への興奮波及あるいは痙攣が生じた刺激条件に基づいて、rTMSの安全基準を強度・頻度・持続時間・刺激train間隔のパラメータの組み合わせ表として提示した^{47, 48)}。この安全基準は健常者M1の刺激に基づくため、厳密に言えばそれ以外の領域の刺激には適用することができない。また健常者でMEPの抑制が生じる刺激条件でも疾患において興奮性増大を生じることがある⁴⁹⁾。

Izumiら^{50, 51)}は大円形コイルを用いた最大出力のTMSによって、脳波変化が記録部位により刺激後平均

200-600 msecまで持続することを、健常者と脳卒中患者で報告した。この持続時間は痙攣が3 Hz以上の磁気刺激で報告されていることと合致する。Kannoら⁵²⁾は、脊髄損傷後に体幹・下肢の不随意運動を呈した56歳の女性に右前頭部へのrTMS(閾値の110%強度、0.25 Hz)を行い、3~4 Hzの徐波を国際10-20法のC4(F4ではなく)から記録した。このことから「安全基準」内の刺激であっても、治療に用いる場合には脳波のモニタリングが勧められる。脳波モニタリングの欠点は、高頻度rTMSで電極が加熱することであるが、低頻度rTMSでは問題ない。

(3) 電場の影響

tDCSの安全性については未知数であるが、現在までのところ有害事象は報告されていない。電場は培養神経細胞の神経突起に作用して、その成長を陰極に向かわせるとともに伸張速度を速める^{53, 55)}。この効果は電場が消失した後もしばらく続く。したがって発育期や損傷からの回復期の神経細胞にtDCSが及ぼす影響については十分慎重に検討する必要がある。

3. 今後の展望

TMSは物理療法の一つとして日常診療に取り入れられていくと思われる。そのためには治療効果の検証、作用機序の解明と適応範囲の拡大、安全性の検討などが、刺激装置の改良とともに進展することが大切である。刺激装置に求められるスペックとして、より深部の局所を定位して興奮させられること、複数の部位をコイルを動かすことなく刺激できること、刺激1発ごとの反応に応じて刺激強度を自動的に調節できることなどが挙げられる。医工学連携が進み、生体機能調整手段としてのTMSにブレークスルーがもたらされることを期待したい。

TMSの適応と禁忌について熟知するのは他の物理療法と同じである。また運動障害に対して運動療法とrTMSが同時に使われる場合には、運動コントロールと病態に関する知識が必要である。中枢神経系の可塑的变化は、脳の複数部位に加えて脊髄でも生じるが本稿では述べなかった。基礎的研究の進歩は目覚ましいが、はじめにCI療法で述べたように現時点での不確定性を正しく理解することの重要性を強調したい。

文 献

- 1) 理化学研究所脳科学総合センター3周年記念冊子ワーキンググループ編: 脳研究が築く21世紀, 理化学研究所脳科学研究センター, 和光, 2000
- 2) 脳の世紀推進会議編: 脳を知る・創る・守る, クバプロ, 東京, 1996
- 3) Blakemore C: Achievements and challenges of the Decade of the Brain. *EURO BRAIN* 2(1): 1-4, 2000
- 4) Park S-W, et al: Changes in serial optical topography and TMS during task performance after constraint-induced movement therapy in stroke: a case study. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 18: 95-105, 2004
- 5) 出江紳一: 経頭蓋磁気刺激—計測値の意義と問題点およびリハビリテーションへの臨床応用—. 総合リハ 24: 109-121, 1996
- 6) 出江紳一: 磁気刺激による運動機能の解明. *リハ医学* 38: 671-681, 2001
- 7) Barker AT, et al: Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*. i: 1106-1107, 1985
- 8) Pascual-Leone A, et al: Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117: 847-58, 1994.
- 9) Stefan K, et al: Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123: 572-584, 2000
- 10) Tsuji T, et al: Long lasting effects of rTMS and associated peripheral sensory input on MEPs, SEPs and transcortical reflex excitability in humans. *J Physiol* 540: 367-376, 2002
- 11) Ziemann U, et al: Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J Neurosci* 18(3): 1115-1123, 1998
- 12) Bütefisch C, et al.: Enhancing encoding of a motor memory in the primary motor cortex by cortical stimulation. *J Neurophysiol* 91: 2110-2116, 2004
- 13) Chen R, et al.: Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48: 1398-1403, 1997
- 14) Muellbacher W, et al: Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol* 111: 1002-1007, 2000
- 15) Gerschlag W, et al.: Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57: 449-455, 2001
- 16) Fitzgerald P, et al.: Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 113: 1136-1141, 2002
- 17) Enomoto H, et al: Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 112: 2154-2158, 2001
- 18) Iyer, et al: Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 23: 10867-10872, 2003
- 19) Fujiwara T, et al: The after effects of motor cortex rTMS depend on the state of contraction when rTMS is applied. *Clin Neurophysiol* 115: 1514-1518, 2004
- 20) Bard G and Hirschberg GG: Recovery of voluntary motion in upper extremity following hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 46: 567-72, 1965
- 21) Stern PH, et al: Effects of facilitation exercise techniques in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 51: 526-31, 1970
- 22) Dickstein R, et al: Stroke rehabilitation. Three exercise therapy approaches. *Phys Ther* 66: 1233-8, 1986
- 23) Basmajian JV, et al: EMG feedback treatment of upper limb in hemiplegic stroke patients: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 63: 613-6, 1982
- 24) Wolf SL, et al: Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Exp Neurol* 104: 125-32, 1989
- 25) Taub E, et al: Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 74: 347-54, 1993
- 26) Glanz M: Functional electrostimulation in post-stroke rehabilitation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil* 77: 549-53, 1996
- 27) Marshall RS, et al: Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 31: 656-661, 2000
- 28) Nudo RJ, et al: Repetitive microstimulation alters the cortical representation of movements in adult rats. *Somatosens Mot Res* 7: 463-83, 1990
- 29) Nudo RJ, et al.: Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 16: 785-807, 1996
- 30) 鈴木幹次郎, 他: 脳卒中片麻痺患者における経頭蓋磁気刺激とモーターポイント刺激(ペア刺激)による運動誘発電位変化について. *リハ医学* 41: 302-306, 2004
- 31) Izumi SI, et al: Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *Am J Phys Med Rehabil* 74: 207-213, 1995
- 32) 有田元英: 脳卒中片麻痺の経頭蓋磁気刺激誘発電位に関する基礎的研究. *リハ医学* 38: 920-931, 2001
- 33) 出江紳一: 脳血管障害. 眞野行生, 辻 貞俊(編): 磁気刺激法の基礎と応用. 医歯薬出版, 東京, pp 198-205, 2005
- 34) 新藤恵一郎, 他: 書痲患者に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激の効果—ペン型簡易筆圧計を用いた筆圧分析による検討—. *リハ医学* 41: 619-624, 2004
- 35) Brighina S, et al.: 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ame-

- liorates contralateral visuospatial neglect in humans. *Neurosci Lett* 336 : 131-133, 2003
- 36) Shindo K, Sugiyama K, Lu Huabao, Nishijima K, Kondo T, Izumi SI : Long-Term effect of Low-Frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect : *J Rehabil Med* 38 : 65-67, 2006
- 37) Bindman LJ, et al. : The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172 : 369-382, 1964
- 38) Nitsche MA & Paulus W : Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 : 633-639, 2000
- 39) Baudewig J, et al. : Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 45 : 196-201, 2001
- 40) Lang N, et al. : Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* 56 : 634-639, 2004
- 41) Siebner HR, et al. : Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation : evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 31 : 3379-3385, 2004
- 42) Hummel F, et al. : Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128 : 490-499, 2005
- 43) Kozlowski DA, et al : Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J Neurosci* 16 : 4776-4786, 1996
- 44) Humm JL, et al : Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period. *Brain Res* 783 : 286-292, 1998
- 45) Risedal A, et al : Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 19 : 997-1003, 1999
- 46) Humm JL, et al : Use-dependent exaggeration of brain injury : Is glutamate involved? *Exp Neurol* 157 : 349-358, 1999
- 47) Wassermann EM : Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation : report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 108 : 1-16, 1998
- 48) Chen R, et al : Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameter. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 105 : 415-421, 1997
- 49) Siebner HR, et al : Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 52 : 529-537, 1999
- 50) Izumi S, et al : Transcranial magnetic stimulation induced changes in EEG and responses recorded from the scalp of healthy humans. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 103 : 319-322, 1997
- 51) Izumi SI, et al : Transcranial magnetic stimulation-induced changes in scalp-recorded EEG and evoked responses in patients with cerebrovascular disease. *Jpn J Rehabil Med* 35 : 738-743, 1998
- 52) Kanno M, et al : Monitoring an electroencephalogram for the safe application of therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 : 559-560, 2001
- 53) Patel NB, Poo M-m : Perturbation of the direction of neurite growth by pulsed and focal electrical fields. *J Neurosci* 4 : 2939-2947, 1984
- 54) Bedlack RS, et al. : Localized membrane depolarizations and localized calcium influx during electric field-guided neurite growth. *Neuron* 9 : 393-403, 1992
- 55) Davenport RW, Kater SB : Local increases in intracellular calcium elicit local filopodial responses in *Helicoma* neuronal growth cones. *Neuron* 9 : 405-416, 1992

綜 説

禁煙治療と CYP2A6 遺伝子多型

—ニコチン依存の機序解明と臨床応用について—

東京電力病院内科¹⁾, 慶應義塾大学医学部内科学教室²⁾

仲村 秀俊¹⁾, 峰松 直人²⁾, 石坂 彰敏²⁾

Key Words : 禁煙, ニコチン, CYP2A6, 遺伝子多型

要 旨

近年, わが国においても喫煙習慣がニコチン依存症であるという認識が広まり, ニコチン置換薬を用いた禁煙治療に保険診療が適用されようとしている。本稿では喫煙習慣における遺伝的要因の関与を示唆する最近の報告について概説する。次に, 日本人喫煙者を対象に呼吸器内科において施行した主要なニコチン代謝酵素 CYP2A6 遺伝子多型の研究を紹介する。本研究の結果, 1日喫煙量がこの遺伝子多型により強く影響されていることが判明し, 多くの日本人の喫煙習慣が遺伝的に制御されていることが示唆された。さらにセロトニントランスポーター遺伝子多型の検討なども踏まえ, 今後の禁煙治療のあり方について若干の考察を加えた。

はじめに

長い人間社会の歴史において, 喫煙習慣が世界的に広まったのは近世以降のたかだか 500 年に過ぎない (www.jti.co.jp/Culture/museum/tabako/index.html)。南米原産のタバコはコロンブスによる新大陸発見のずっと以前から, アメリカ先住民により儀式や薬用として利用されていた。ヨーロッパにタバコが伝わったのはコロンブス以降であるが, 江戸時代にはわが国においても喫煙習慣が庶民にまで広がっていた。明治以降, タバコは政府の重要かつ安定した税源としての役割を担ってきた。この 40 年ほどの間に, 喫煙が癌や心疾患, 脳血管障害など, 現代における主要な死因のリスクを著しく高めることが明らかとなり, アメリカ合衆国を始めとした先進国における喫煙者の割合は低下しつつある。日

本人の成人喫煙率は 2003 年時点でも約 30% とまだ高い (www.health-net.or.jp/tobacco/product/pd100000.html)。しかしながら, 現時点では日本が世界で最長寿命の 1 つであることも事実である。また, 同じドパミン作動性神経系に働く麻薬とは異なり, タバコが人格の荒廃や日常生活の著しい障害を来すことがない点も考慮すべきであろう。16 世紀以降の欧米における科学技術の進歩と人口増加に対し, 喫煙習慣がプラスの影響を与えた証拠は何もないが, 少なくとも喫煙習慣の蔓延による健康被害が人類をこれまでのところ滅亡させなかったのは確かである。

喫煙による健康障害に加え, タバコに含まれるニコチンによる神経系に対する作用と依存の形成が近年明らかになってきた。欧米ではニコチンガム, パッチなどによる置換療法に加え, プロピオンなどの神経系に作用する薬剤が禁煙療法に有効であることが明らかとなってきた。現在, 多くの喫煙者は禁煙したいと考え, これまでも禁煙を試みてきた。喫煙習慣は個人の嗜好というよりもニコチン依存症という病気であり, 少なくとも一部の喫煙者の禁煙には, 医療スタッフによる手厚い支援が必要と考えられるようになった。喫煙が喫煙者本人の疾患発症の原因となり, 寿命を縮めることは確実であり, 受動喫煙による配偶者等への影響も明らかとなっている。我々呼吸器内科医の実感としても, 切除不能肺癌患者さんの予後不良や呼吸不全で苦しむ COPD 患者さんらを目の当たりにして, これらの病気が喫煙率の低下により少しでも減少すればと願わざるを得ない。禁煙の成功がさらなる高齢化社会を招くことへの対策はともかくとして, 当然のことながら, 今後臨床医は禁煙指導にかかわる時間を増やす必要があると考えられる。

本稿では、はじめに喫煙習慣の獲得、維持、禁煙のしやすさなど、喫煙習慣における遺伝的因子の関与についての近年の報告をレビューする。遺伝的因子の関与の大きさは、喫煙習慣を獲得しやすい人、禁煙困難な人を遺伝子解析により知ることができる可能性とその必要性を示唆するものと思われる。次に、呼吸器内科において行った主要なニコチン代謝酵素 CYP2A6 およびセロトリントランスポーターの遺伝子多型に関する研究結果を紹介する。これらの結果は喫煙習慣の人種による差異とニコチン置換薬をはじめとする禁煙療法におけるテーラーメイド医療の必要性を示すものとする。甚だ僭越ではあるが、これらの知見を端緒として、禁煙療法の将来像につき考察を加えてみたい。

喫煙習慣と遺伝

1. ニコチンの代謝と中枢神経系への作用

タバコ依存の主因であるニコチン自体を代謝する酵素の活性が喫煙習慣に影響するであろうことは想像に難く

ない。ニコチンの約80%はチトクロム P450 に属する CYP2A6 により肝臓で C-oxidation を受けて不活性化代謝物であるコチニンに代謝され¹⁾、さらにコチニンの代謝にも CYP2A6 が関与する²⁾。一部のニコチンは CYP2D6、CYP2B6 など他の CYP ファミリーにより代謝される。CYP2A6 の酵素活性には人種間、あるいは個体間での差が大きく、酵素活性が低い poor metaboliser (PM) と高い super metaboliser (SM) の存在が以前より知られていた。PM はニコチン代謝が遅延するため高い血中ニコチン濃度が遷延して喫煙欲求が抑えられる可能性があり、PM においては SM と較べて喫煙量が少量であったとする報告が多数ある^{3,4)}。一方、喫煙により肺胞上皮から血中に吸収されたニコチンは数秒後には血液脳関門を通過し、脳脊髄液中に移行する。そして中脳腹側被蓋に存在する中枢性アセチルコリンレセプターを介し、ドーパミン作動性神経に作用すると考えられている (図1)⁵⁾。

中脳皮質のドーパミン作動性神経は快感や多幸性に関連し、ニコチン以外の薬物依存における報酬効果の形成も

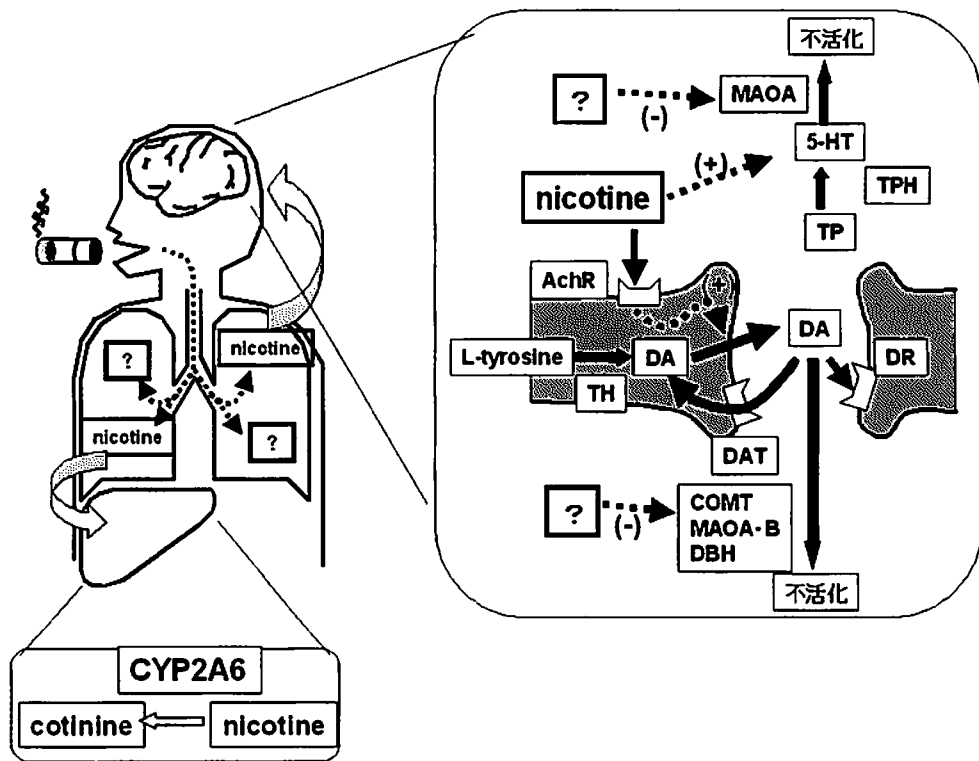


図1 ニコチン代謝と中枢神経系への作用

AchR : acetylcholine receptor, COMT : catechol-O-methyl transferase, DA : dopamine, DR : dopamine receptor, DAT : dopamine transporter, DBH : dopamine β -hydroxylase, 5-HT : 5-hydroxy tryptophan, MAO : monoamine oxydase, TH : tyrosine hydroxylase, TP : tryptophan
(仲村秀俊, 峰松直人:呼吸器科6 : 526-533, 2004 の第1図を許可を得て転載)

この系が中心的役割を果たしていることが示されつつある。この系は中脳腹側被蓋野に端を発し、視床下部内側前脳束を通り、扁桃核、海馬、尾状核、側座核などにいたるが、特に側座核に多く投射している。脳脊髄液中のニコチンは腹側被蓋の中脳神経アセチルコリンレセプターを介してドパミン作動性神経の興奮をもたらす側座核での細胞外ドパミン放出を促し、'dopaminergic reward pathway' を活性化することで習慣性を獲得すると考えられている⁶⁾。2004年にBrodyらは喫煙依存者を対象として喫煙後に腹側線条においてドパミン放出が亢進していることを報告した⁷⁾。過去の検討においてはアンフェタミン、コカイン、メチルフェニデートを投与した際にも腹側線条でドパミン放出が亢進することが報告されている⁸⁾。この結果はニコチン依存の少なくとも一部分にはこれら複数の薬物中毒と同様の機序が働いていることを示唆しており、ニコチンによりもたらされる腹側線条におけるドパミン放出の程度はコカインやアンフェタミンと同等とする報告⁹⁾と弱いとする報告¹⁰⁾がある。

ドパミン作動性神経末端のシナプスにおいてはシナプス前細胞においてL-チロシンを基質、チロシン水酸化酵素 (TH: tyrosine hydroxylase) を律速段階の酵素としてドパミンが産生され、シナプス間隙に放出される。放出されたドパミンはシナプス後に存在する dopamine receptor (DR) を介して、神経興奮を伝えていく。一方、シナプス間隙においてはモノアミン酸化酵素 (MAO: monoamine oxidase) A・B、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ (COMT: catechol-O-methyl transferase)、ドパミンβ水酸化酵素 (DBH: dopamine β-hydroxylase) によりドパミンは代謝、不活化され、あるいはドパミントランスポーター (DAT: dopamine transporter) によりシナプス前細胞に再取り込みされる (図1)。現在、ニコチンの中脳神経作用の主要な働きには腹側被蓋-側座核にいたるドパミン作動性神経が最も重要であると考えられており、ドパミン産生に関連する TH、代謝に働く MAO、COMT、DBH、作用を修飾する DR、DAT のすべてが喫煙による報酬効果の獲得、維持に関与する可能性がある。もし、これらの物質の遺伝子多型がその発現量や機能に変化をきたせば喫煙習慣を修飾する可能性があることから、これらのドパミン作動性神経関連物質は喫煙関連遺伝子の候補として注目されている。dopaminergic reward pathway 以外にもセロトニン放出、GABA 受容体、下垂体からの ACTH 分泌などがニコチン依存性に関与している可能性が指摘されており¹¹⁾、特にニコチンにより中脳神経系における放出が促進されるセロトニンは脳内にお

表1 喫煙習慣に関する遺伝要因と環境要因

		男性	女性	合計
喫煙習慣の獲得	h^2	0.37	0.53-0.56	0.46-0.50
	c^2	0.49	0.24-0.33	0.33-0.40
	e^2	0.14-0.18	0.15-0.16	0.14-0.17
喫煙習慣の維持	h^2	0.55-0.59	0.46	0.52-0.59
	c^2	0.07-0.08	0.26-0.28	0.13-0.14
	e^2	0.37-0.38	0.24-0.28	0.35-0.38

h^2 : 遺伝要因
 c^2 : 共有する環境要因
 e^2 : 共有しない環境要因

(Li MD, et al. Addiction 2002 より改変)

いて気分や睡眠、食欲、性欲などの様々な精神活動と関連しており、喫煙習慣への関与が推察されている。

2. 喫煙習慣に対する遺伝要因と環境要因の関与の割合

喫煙習慣を規定する要因は家庭環境、職場環境、社会階級などの外的因子とともに性別や年齢、精神状態、遺伝的要因などの内的因子がともに働いていると考えられてきた。その中で遺伝的要因が喫煙習慣にどの程度寄与しているのかという論議が数十年間にわたり行われてきたが、その中心的役割を果たしてきたのは一卵性と二卵性の双生児を対象とした twin study である¹²⁻¹⁴⁾。家庭生活を共同しているか、もしくは別に生活している一卵性または二卵性双生児を対象として喫煙習慣の類似性を検証する方法で、遺伝的要因 (h^2 : heritability)、環境要因の共有部分 (c^2 : shared environmental effects、双生児の両親の喫煙など)、環境要因の非共有部分 (e^2 : unique environmental effects、双生児の片方の友人の喫煙など) などいくつかの要因に分別してそれぞれの寄与する割合を検証する方法である。2003年にLiらは喫煙習慣の獲得 (smoking initiation) につき17報告、28871人 (一卵性14331人、二卵性14540人)、喫煙習慣の維持 (smoking persistence) について17報告、34973人 (一卵性16516人、二卵性18457人) を対象とした大規模な meta-analysis を行っている¹⁵⁾。このなかで喫煙習慣の獲得には46-50%、その維持には52-59%、遺伝的要因がそれぞれ関与していることを指摘して、獲得に較べて維持において若干遺伝的要因の関与が大きいこと、また、獲得に際しては環境要因の共有部分が非共有部分より寄与が大きく、維持に際しては環境要因の非共有部分の寄与がより大きいことを示した (表1)。この報告は喫煙習慣を考えるうえで遺伝的要因が重要であることを明らかにしたものであり、また、

喫煙習慣の獲得, 維持, そしておそらく中止 (禁煙) に際しても, その寄与する因子が異なることを予測させる。

3. Genome-wide analysis による検討

長年にわたる双生児を対象とした検討の結果, 喫煙習慣に遺伝要因が強く関与することが示されてきた。一方近年, 遺伝因子の関与を示唆すると同時に関連する遺伝子の絞込みを可能にする genome-wide analysis の結果が相次いで報告されるようになった。Genome-wide analysis では特定の trait (特性) や phenotype (表現型) に関連した遺伝子座の推定を行うことが可能であり, 個々の遺伝子多型の関連解析を行う上で候補遺伝子のスクリーニング法として重要である。喫煙習慣に関する最初の linkage analysis は 1999 年, Straub らにより報告された¹⁵⁾。Fagerstrom Tolerance Questionnaire (FTQ) が 7 以上のニコチン依存を目的の phenotype として, ニュージーランドの 451 名を対象として検討した結果, chromosome 2 (LOD スコア = 2.63, $p < 0.0012$) の他, chromosome 4, 10, 16, 17, 18 にも関連を認めた。しかし, 同論文中でバージニア州の 264 名を追加した検討においては, いずれの chromosome とも有意な関連が認められなかった。以後, Straub らの研究の他に現在までに少なくとも 8 つの linkage analysis が報告されているが (表 2)¹⁶⁻²³⁾, 目的とする trait または phenotype が異なり, また喫煙者の定義も

様々であるため単純に比較検討することは困難である。9 つの linkage analysis のうち 3 つはアルコール依存を有する集団 Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (CAGA) を対象としており^{16, 17, 21)}, 他の 3 つは米国で実施された Framingham Heart Study (FHS) グループを対象としている¹⁸⁻²⁰⁾。結果として, たとえ対象の選択基準が同じで, 目的とする trait もしくは phenotype も同一であっても, 候補遺伝子座が異なる場合があり, このことは喫煙習慣に関与する遺伝要因の多様さを示す一方で, 本手法の限界を示すものと思われる。目的とする trait あるいは phenotype 別にみると, 喫煙習慣の獲得に関しては 4 つの報告があり^{17, 21-23)}, chromosome 6, 9, 11, 14 に複数の陽性の報告がみられる。喫煙量に関しては 6 つの報告が見られ^{16, 20, 23)}, chromosome 4, 14, 17 との関連が示され, 喫煙習慣のなかでも目的とする trait または phenotype により異なる遺伝要因が関与していることが示唆される。また, COGA を対象とする二つの study においてニコチン依存とアルコール依存とに共通する関連遺伝子が chromosome 1, 2, 15 に存在する可能性が示された^{17, 21)}。また, chromosome 9 は不安神経症, パニック症候群についての genome-wide analysis においても強い関与が指摘されており^{24, 25)}, 不安神経症と喫煙習慣との高い共存率が指摘されていることから両者に共通する関連遺伝子が存在する可能性がある。また, chromosome 11

表 2 喫煙習慣に関する genome-wide analysis

対象数と集団	マーカー数	phenotype	関連する染色体				
343 (New Zealand)	451	喫煙依存度	2	10			
973 (COGA)	296	平均喫煙量	4 5	15 17			
975 (COGA)	285	喫煙者	6 9	14			
		喫煙者かつアルコール依存	1 2	6 7	15		
		平均喫煙量	10		18		
2883 (FHS)	NA	最大喫煙量	2	17 20			
1636 (FHS)	401	平均喫煙量	4	7 9	11	14	17
621 (FHS)	NA	最大喫煙量	5	9	13 14	22	
2129 (COGA)	336	喫煙者	5	9	11	21	
		喫煙者かつアルコール依存	1 2	11		15	
214 (USA)	416	喫煙者	9		11		
592 (Netherlands)	NA	喫煙者	6		14		
		喫煙量	3				

NA : not available
 COGA : Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism.
 FHS : Framingham Heart Study.

には DRD4 あるいは tryptophan hydroxylase 遺伝子など喫煙習慣への関与が推察される遺伝子が存在することは興味深い。一方で近年、喫煙習慣との関連の報告も多いニコチン代謝酵素 CYP2A6 遺伝子の存在する chromosome 19 はいずれの報告においても関与が指摘されていない。これは本邦において高頻度に見られる CYP2A6 全欠失型遺伝子多型 *4 が欧米人では低頻度であることが影響していると考えられる。

Twin study により喫煙習慣の獲得と維持に遺伝因子が強く関与することが示されてきた。喫煙習慣はニコチン依存により形成され、その過程にドパミンの作用が重要であることが明らかとなってきた。ドパミンを介する報酬効果は他の薬物依存症の主因と考えられており、ニコチンにより誘導されるセロトニンは様々な精神作用と関連している。genome-wide analysis の結果は、喫煙習慣がアルコール依存症や不安神経症などと一部には遺伝的背景を共有する可能性を示した。今後はニコチン代謝、ドパミン代謝を中心とした遺伝子多型研究の進展が期待されるが、一方で genome-wide analysis の結果から予想外の遺伝子が喫煙習慣に影響を与えることが判明する可能性もある。

遺伝子多型の関与

1. ニコチン代謝酵素

ニコチンの約 80% はチトクロム P450 に属する CYP2A6 により不活性代謝物であるコチニンに代謝され¹⁾、一部のニコチンは CYP2B6、CYP2D6 など他の CYP ファミリーにより代謝される。血中あるいは脳脊髄液中のニコチン濃度の低下が喫煙欲求を増大させることからニコチン代謝酵素の活性の変化は喫煙量に影響を及ぼす可能性があると考えられる²⁶⁾。

《CYP2A6》

CYP2A6 の酵素活性に人種間、個体間で差があることは以前より知られていたが、1990 年代後半以降 CYP2A6 の遺伝子多型が次々に報告され、体系だって整理された結果、現在 *1 (野生型) から *17、*1×2 (野生型の重複型) に分類され一部はさらに亜分類されている他、多くの一塩基置換多型 (SNP: single nucleotide polymorphism) の存在も明らかとなっており up-to-date に検索が可能である (www.imm.ki.se/CYP alleles)。このなかで *2、*4、*5 は CYP2A6 酵素活性が *in vivo* で欠損しており、*6、*7、*9、*10、*11、*12

では酵素活性が *in vivo* あるいは *in vitro* で低下していると報告されており、*3 の機能については不明な点が多い。欧米において喫煙習慣への関与が報告されているのは *2、*4 および *1×2 である。以前に報告されたいくつかの case-control study は遺伝子型の決定方法に問題があることが後に指摘されており、注意が必要である。Rao らは欧米人において *2 または *4 アレルを有するものにおいては野生型 *1/*1 と比して喫煙量が少なく、*1×2 のアレルを有するものでは逆に喫煙量が多量であることを報告した³⁾。また、Gu らは欧米人で *2 アレルを有するものは野生型と較べて喫煙開始年齢が遅く、喫煙期間が短く、禁煙しやすいことを²⁷⁾、Tyndale らは 2002 年の総説の中で preliminary data として *2 あるいは *4 を有する対象においては喫煙にトライした後に喫煙常習者になりにくいことを示した⁴⁾。アジア人においては *2、*3 はきわめて低頻度である一方で全欠失型多型 *4 の頻度が高い。我々は *4 を有する日本人喫煙者において一日喫煙量がより少量であることに加えて *4 が禁煙を困難化させる因子であることを報告した²⁸⁾。さらに我々は *4 と並び日本人で頻度が高い機能的多型である *7、*9 が *4 よりも弱いながらも一日喫煙量を抑制する効果を有し、この 3 種の多型解析により、日本人の約 3/4 はいずれかの多型を有し、野生型に比べて喫煙本数が減少する傾向を示すことを示した (後述)。

《CYP2B6・CYP2D6》

CYP2B6、CYP2D6 もまたニコチンの代謝に関わるが、2A6 と同様に多数の多型が知られており、同様にインターネット上で検索が可能である。CYP2B6 の遺伝子多型と喫煙習慣についてはほとんど報告が見られず、CYP2D6 遺伝子は多数存在する SNP の組み合わせにより、現在 *1 から *51 に分類され、一部は更に亜分類されているが、これらの遺伝子多型と喫煙習慣に関しても報告は少ない。

2. ドパミン関連遺伝子

ニコチンへの依存性の形成にはドパミン作動性神経の関与が重要である。ドパミン前駆物質である L-DOPA の産生に必要なチロシン水酸化酵素 (TH: tyrosine hydroxylase)、神経節に放出されたドパミンを代謝するモノアミン酸化酵素 (MAO: monoamine oxidase) A・B やドパミン水酸化酵素 (DAH: dopamine hydroxylase)、カテコール O-メチルトランスフェラーゼ (COMT: catechol-O-methyl transferase)、シナプス前に再取り込みを行なうドパミントランスポーター

(DAT : dopamine transporter), シナプス後に存在するドパミンレセプター (DR : dopamine receptor) など関与するものは多数にのぼり, いずれの量, 質的变化もニコチンによる 'dopaminergic reward pathway' の反応性を変化させ, 喫煙習慣を修飾する可能性がある。

《ドパミンレセプター》

DR には D1-D5 のサブタイプが報告されており, それぞれに複数の遺伝子多型が報告されている。DR はいずれも G タンパク結合型レセプターであり, D1 と D5 は cAMP の産生を亢進するのに対して D2-4 はこれを減弱すると考えられており³⁰⁾, 薬物依存や統合失調症, cataplexy など広範囲な疾患に複雑に関与していることが推察されている。タバコ依存との関連解析が盛んに行われているのは DRD2 遺伝子の 3'-非翻訳領域に存在する多型 *TaqI* A (*A1/*A2) である。この多型自体は非機能的であるが *TaqI* *A1 を有する個体では線索における DRD2 発現数が低下していることが明らかにされており^{30, 31)}, 機能的多型との連鎖不平衡が存在すると考えられる。1994 年に Noble らは, 喫煙者における *A1 アレル頻度が非喫煙者のそれと比べて高いことを初めて示し³²⁾, それ以後 *A1 が喫煙習慣の獲得, 喫煙年齢の若年化などに関連していることが複数報告されている^{33, 34)}。しかし, 非ボランティアを対象として行なわれた Singleton らの英国白人を対象とした追試³⁵⁾, Biuret らのアルコール依存の家系を用いた追試³⁶⁾はいずれも *TaqI* A と喫煙習慣の獲得との関与を否定する結果を出しており, *TaqI* A が喫煙習慣に及ぼす影響については一致した見解を得られていない。本邦においては Yoshida らが欧米の報告と対照的に *A2 が喫煙習慣の獲得に促進的に働くことを示し³⁷⁾, 同グループが新たな対象において追試を行なった結果では男性においてのみ *A2 と喫煙習慣の獲得との間に関連を認めた³⁸⁾。Lee らもまた, 韓国人について 2002 年に統合失調症患者³⁹⁾, 2003 年に健常人⁴⁰⁾を対象として, 性別ごとに *A2 と喫煙習慣との関連を検討しているが, 男性においては *A1 が喫煙習慣の獲得に関与している一方で, 女性ではその関与が認められないと報告している。*TaqI* A が関与すると報告された喫煙特性は習慣の獲得であり, 喫煙量への関与については報告がない。また近年禁煙との関連, 特に抗うつ薬の有効性についての報告が見られ^{41, 42)}, ドパミンの再取り込み抑制作用を有するブプロピオンの有効性が DR 遺伝子多型により異なることは興味深い⁴³⁾。D2 以外の DR 遺伝子多型と喫煙習慣については, 1997 年に Comings らが DRD1 プロモーター上の SNP につ

いて報告した⁴³⁾。DRD4 についてはエクソン 3 に存在する繰り返し配列数の違い (VNTR : variant number of tandem repeat) が喫煙習慣の獲得, 若年からの喫煙, 禁煙困難に促進的に作用することが 72 名の African American を対象とした検討で報告されたが⁴⁴⁾, 403 名の Caucasian での再試では関連を認めていない。

《ドパミントランスポーター》

DAT はシナプス前へのドパミン再取り込みを行い, 神経興奮を終焉させることに寄与している。DAT 遺伝子 SLC6A3 の 3'-非翻訳領域の VNTR 多型において 9 回繰り返しの SLC6A3-9 はドパミン作用過剰に⁴⁵⁾, 10 回の SLC6A3-10 はドパミン作用減弱に⁴⁶⁾はたらくと考えられている。1999 年に Lerman らは SLC6A3-9 を有する場合, 喫煙習慣を獲得しにくく, 喫煙開始年齢が高く, 禁煙期間が長いことを示した⁴⁷⁾。同年, Sabol らも SLC6A3-9 が高い喫煙開始年齢, 短い禁煙期間と関連することを示したが, 同報告においては喫煙習慣の獲得との関連は認めなかった⁴⁸⁾。しかし, 2000 年に Jorm らが SLC6A3-9 と非ボランティアを対象として再試を行なった結果では, 習慣の獲得, 喫煙開始年齢, 禁煙いづれとも相関を認めなかった⁴⁹⁾ことからこの多型が喫煙に及ぼす影響は未だ明らかではない。また, 2004 年に Ling らは 3'-非翻訳領域の SNP (A/G) が若年からの喫煙開始に関連することを示している⁵⁰⁾。

《モノアミン酸化酵素》

MAOA, B はともにドパミンを不活性代謝物に代謝し, MAOA はさらにノルアドレナリンやセロトニンの代謝にも関与するため, これらの脳内 transmitter の作用を修飾して喫煙習慣に影響を及ぼす可能性がある。MAO と喫煙の関連については Fowler らが 2003 年に総説としてまとめており参考になる³¹⁾。喫煙者においては脳内 MAO 活性が低下しており, タバコ煙に含まれるニコチン以外の何らかの物質が MAO 阻害作用を有するためと考えられている。また喫煙者においてパーキンソン病の発症が少ないことやうつ病患者においては喫煙率が高いことなど, 喫煙による MAO 阻害作用は疾患との関連も示唆されている。MAOA の遺伝子多型については McKinney らによりエクソン 14 の SNP (T/C) の C アレルを有するもので喫煙量がより少量であることが示された⁵¹⁾。この SNP は非機能的であるが, 機能的多型である MAOA プロモーター領域の VNTR と強い連鎖不平衡を示すことが指摘されている。2003 年に Ito らはプロモーター領域の VNTR において

MAO 活性を上昇させる遺伝子型が日本人男性における喫煙依存度および女性における喫煙習慣の獲得に関与することを報告している⁵³⁾。日常臨床において、抗 MAO 作用を有する抗うつ薬やセロトニンの再取り込みを抑制する SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) は禁煙補助薬のひとつにあげられているが、MAO の遺伝子多型は禁煙時におけるこれらの薬剤の有効性に差異を及ぼす可能性があり、今後の検討が待たれる。

3. セロトニン関連遺伝子

セロトニンは脳内において気分や睡眠、食欲、性欲などの精神活動に関与している。ニコチンが脳内セロトニン分泌を増加させる一方で、セロトニンの代謝、不活化に関わる酵素 MAOA の活性は喫煙により低下することから、喫煙は脳内セロトニン作用を亢進させる働きを有する。禁煙に伴い食欲が減退し、気分が落ち込むことは、セロトニン作用の急激な低下が一因であると考えられている。このことから、セロトニン合成に関わるトリプトファン水酸化酵素 (TPH : tryptophan hydroxylase) や代謝、不活化に働く MAOA, tryptophan 2, 3-dioxygenase, シナプス前へのセロトニン再取り込みによりセロトニン作動性神経の興奮を終焉に向かわせるセロトニントランスポーター (5-HTT : serotonin transporter) の遺伝子多型は喫煙習慣に影響を及ぼす可能性がある。

〈セロトニンレセプター〉

セロトニンレセプターには様々なサブタイプがあり、

喫煙により 5-HT₁, 5-HT_{1A}レセプターへのセロトニンの結合が減少することが知られている。5-HTレセプターのサブタイプの遺伝子多型と喫煙習慣の関連についての報告はないが、5-HT_{2c}レセプターの SNP である Cys23Ser 多型はノルエピネフリンの主要代謝産物の脳脊髄液中濃度に影響を与えると報告され⁵⁴⁾、この多型と DRD4 エクソン 3 の VNTR 多型を同時解析した結果から、Cys23Ser が報酬依存という特性に関与していると報告されている⁵⁵⁾。

〈セロトニントランスポーター〉

1996年に Lesch らは喫煙習慣との併存率が高い不安神経症が 5-HTT のプロモーター領域の VNTR 多型に関与する可能性があることを報告した⁵⁶⁾。繰り返し数の多い L アレルは繰り返し数の少ない S アレルと較べて 5-HTT の発現が増加しているため、シナプス間隙でのセロトニン濃度は低下しやすくなり喫煙欲求が増大する可能性がある。Ishikawa らは日本人においてこの傾向が認められたと報告した⁵⁷⁾が、Caucasian での検討においては陰性とする報告が多い。逆に、Caucasian において 5-HTT の発現低下が見られる S アレルを有する患者で、神経質症が喫煙傾向、禁煙困難の危険因子であり SSRI が禁煙補助に有効であったとの報告がある^{58, 59)}。Caucasian においても 5-HTT が喫煙習慣に関与している可能性が示された。

4. association study と genome-wide analysis

これまでに association study で報告された主な喫煙

表 3 主要な喫煙関連候補遺伝子の遺伝子座

喫煙関連候補物質	遺伝子座	genome-wide 解析において関連する特性
ニコチン代謝酵素 CYP2A6 CYP2D6	19q13.2 22q13.1	
ドパミン関連遺伝子 DRD1 DRD2 DRD3 DRD4 dopamine transporter tyrosine hydroxylase monoamine oxidase A monoamine oxidase B catechol O-methyl transferase dopamine-β-hydroxylase	5q35.1 11q23 3q13.3 11p11.5 5p15.3 11p15.5 Xp11.3 Xp11.3 22q11.2 9q34	平均喫煙量 喫煙常習者・アルコール依存・非合法的薬物依存 喫煙常習者・アルコール依存・非合法的薬物依存
セロトニン関連遺伝子 serotonin transporter serotonin receptor 2C tryptophan hydroxylase tryptophan 2,3-dioxygenase	17q12 Xq24 11p15.3 4q31	喫煙常習者・アルコール依存・非合法的薬物依存 平均喫煙量

CYP2A6 多型と日本人の喫煙

関連遺伝子の遺伝子座と近年報告された genome-wide analysis による結果の対比を表3に示す。喫煙関連遺伝子の候補の中で linkage analysis における関連遺伝子座として示唆されたのは chromosome 5 の DRD1 遺伝子と chromosome 11 の DRD2, TH, TPH 遺伝子、chromosome 4 の TDO2 遺伝子のみである。DRD1, DRD4, TH, TPH, TDO2 はいずれも association study において喫煙との明瞭な関連が示されておらず、異なる遺伝学的アプローチである association study と genome-wide analysis が crossover する点はまだに見えてこない。こうした対比に際しては、人種や phenotype の違いにより、genome-wide analysis, association study のいずれの結果も、全く異なることを考慮すべきと考えられ、理想的には喫煙習慣の獲得、維持、喫煙量、禁煙などすべての喫煙習慣の指標を網羅する形での genome-wide analysis が日本人において実施されることが望まれる。その結果を踏まえ、少数の候補遺伝子に対し、多型の網羅的なスクリーニングを行い、検出された複数の多型について association study による検証を行なうステップが必要と考える。

1. 日本人 COPD 患者およびその予備軍における喫煙習慣と CYP2A6*4(del) 多型の関連

《方法と結果》

COPD の診断もしくは治療のために慶應義塾大学病院を受診した喫煙歴を有する日本人 203 名 (男性/女性: 189/14 名, 現喫煙者/喫煙中止者: 92/111 名) を喫煙者群とした。症例の選択基準は, (1)年齢 50 歳以上, (2)生涯喫煙量 10 pack-years 以上 (1 pack-year=1 日 20 本を 1 年間継続した場合の喫煙量), (3)COPD 以外の肺疾患を有さない, こととした。胸部 CT 画像における肺野気腫病変の程度を視覚法によって評価した (0-24 点)。また, 非喫煙者のなかで明確な呼吸器症状を有さず, 胸部 X-P に異常を認めなかった 50 歳以上の日本人 123 名 (男性/女性: 109/14 名) を非喫煙対照者群とした。CYP2A6*2, CYP2A6*3, CYP2A6*4(del) の遺伝子型を restriction fragment length polymorphism 法またはアレル特異的 PCR 法により決定した²⁰⁾。

両群において CYP2A6*2 アレルを有する症例は存在せず、遺伝子型として *1/*1 (n=220), *1/del (n=95), del/del (n=10), *1/*3 (n=1) を認めた。del アレルの頻度は 0.18 であり、過去の報告とほぼ一致した。以上の遺伝子型頻度は喫煙者群と非喫煙対照者群の間で有意な差を認めなかった。*1/*1 を W 群, *1/del

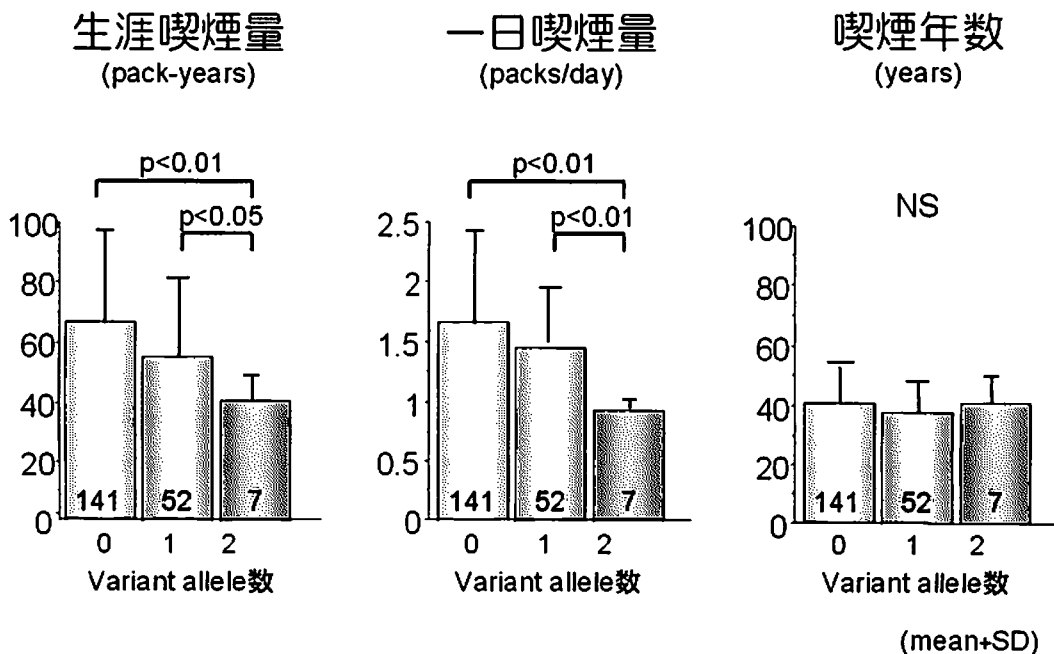


図2 CYP2A6*4 と喫煙習慣

表4 CYP2A6*4が禁煙に及ぼす影響

	n	*4 (%)	年齢	LAA	%D _L / V _A	%FEV _{1.0}
現喫煙者	92	41.3	64 (8)	4.5 (4.5)	84 (29)	76 (24)
喫煙中止者	111	20.7	69 (10)	7.3 (5.8)	76 (32)	66 (30)
p 値		<0.01	<0.01	<0.01	0.1	0.01

(ロジスティック回帰分析)

	χ^2	p	OR	95%CI
*4を有する	6.68	<0.01	0.41	0.21-0.81
年齢 (10 years)	5.92	<0.05	1.54	1.08-2.18
CC (10 pack-years)	0.68	0.41	0.96	0.87-1.06
%FEV _{1.0} (10%)	0.13	0.72	0.98	0.86-1.11
LAA	4.81	<0.05	1.08	1.01-1.15

(Minematsu N, et al. Thorax 2003 より改変)

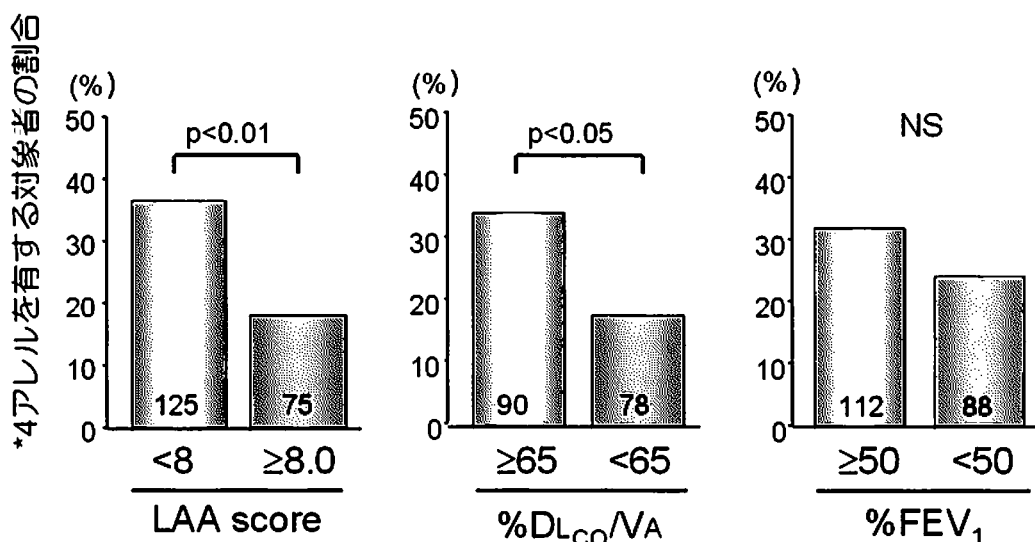


図3 CYP2A6*4とCOPD phenotype

または *del/del* を D 群として、各群にしめる D 群の割合、すなわち *del* アレルを少なくとも一つ有する人の割合を %D と定義した。

喫煙者群と非喫煙対照者群の比較において %D に有意な差を認めなかった。喫煙者群において D 群の生涯喫煙量 (52 vs. 65 pack-years, $p < 0.05$) および一日喫煙量 (1.36 vs. 1.61 packs, $p < 0.05$) は W 群と較べて有意に少なかったが、喫煙年数には差を認めなかった。遺伝子型ごとのこれら 3 指標をグラフに示す (図 2)。生涯喫煙量 60 pack-years, 一日喫煙量 1.5 packs, 喫煙年数 40 年をそれぞれの閾値として比較を行うと生涯喫煙量 60 pack-years 以上または一日喫煙量 1.5 packs 以上の相対的重喫煙者群では相対的軽喫煙者群に較べて %D が有意に低値であった (20.5 vs. 37.4%, $p < 0.01$,

22.1 vs. 38.4%, $p < 0.05$)。しかしながら、喫煙年数により群別した場合は二群間で差を認めなかった。生涯喫煙量ならびに一日喫煙量についての相対的重喫煙者群では非喫煙対照者群 (%D = 36.1%) に比して %D が低値であった (ともに $p < 0.05$)。一方、相対的軽喫煙者群と非喫煙対照者群の間では %D に有意な差を認めなかった。現喫煙者群の %D は喫煙を中止した者 (禁煙者群) のそれに比べて有意に高値を示し (41.3 vs. 20.7%, $p < 0.01$)。 *del* アレルは禁煙を阻害する内的因子として作用する可能性が示唆された。 %D に加え、禁煙者群では現喫煙者群に較べて、高齢、高 LAA スコア (高度の気腫病変)、低 %FEV_{1.0} (高度の気流制限) という特徴を有した。ロジスティック回帰分析によって年齢、喫煙量、LAA スコア、 %FEV_{1.0} の影響を除外しても *del* ア

レルは禁煙に対して独立した阻害因子として作用することが判明した(表4)。気腫病変が高度な群(LAAスコア:8.0以上)では軽度な群(LAAスコア:8.0未満)に比べて%D値が有意に低く(18.4 vs. 37.0%, $p < 0.01$) (図3)、ロジスティック回帰分析で年齢および生涯喫煙量の影響を除外した後も *del* アレルは気腫化を抑制する因子として作用した。一方、%FEV_{1.0}の低い群(50%未満)と高い群(50%以上)の間では%Dに差を認めなかった。

《考 察》

CYP2A6 遺伝子の欠失型多型を有する D 群では W 群に比べて一日喫煙量が制限され、その結果として生涯喫煙量が有意に抑制された。欠失型多型を有する症例で一日喫煙量が制限された機序として喫煙に起因するニコチンの血中濃度の低下が遅延した結果、喫煙欲求が抑制されたと推察される。欠失型多型の頻度は非喫煙対照者群に比して相対的重喫煙者群では有意に低かったが、非喫煙対照者群と相対的軽喫煙者群では差を認めなかったことより、欠失型多型は喫煙量を抑制するものの習慣的喫煙者となることを妨げるものではないと考えられた。しかしながら、非喫煙対照者群には喫煙を試みた後に中止した症例に加え、喫煙を一度も試みなかった症例も含まれているため、本研究の結果から習慣的喫煙に対する

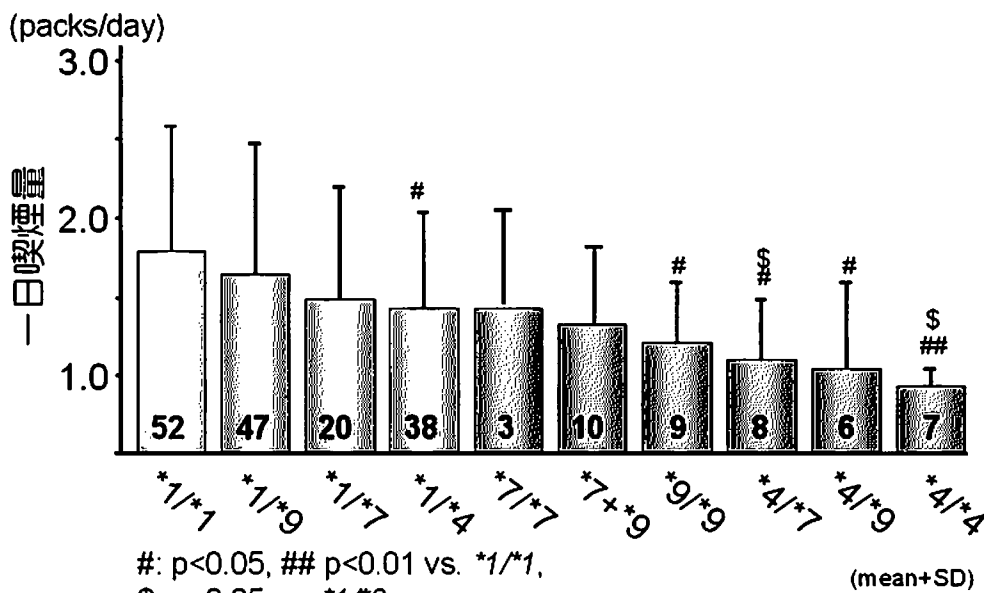
欠失型多型の影響を結論づけることは困難である。

欠失型多型は血中ニコチン濃度を高い値に維持するので禁煙に対して影響を与える可能性がある。喫煙中止者では現喫煙者に比べて欠失型多型頻度が有意に低く、欠失型多型が禁煙に対して阻害的に働く可能性が示された。ロジスティック回帰分析の結果、CYP2A6 欠失型多型は年齢、生涯喫煙量、気腫病変、気流制限とは独立に禁煙を阻害する因子である可能性が示唆された。

CT 画像上で肺野気腫病変が強い群において欠失型多型の頻度が低く、ロジスティック回帰分析においてもこの多型は、年齢、喫煙量とは独立した気腫化抑制因子として作用することが確認された。一方、%FEV_{1.0}で評価した気流制限の程度は欠失型多型の影響を受けず、気流制限との関連は明らかでなかった。CYP2A6 欠失型多型を有する症例では本酵素によって活性化されるはずの何らかの有害物質(例えばニトロソアミン類)が活性化されないことが気腫化抑制機序の一つと推察される。

2. CYP2A6*4,*7,*9 の同時解析

日本人の喫煙習慣に関わる CYP2A6 の遺伝子多型について、その頻度と機能から*7と*9の解析も必要と考え、CYP2A6*4,*7,*9の同時解析を行った⁶⁰⁾。遺伝子型と喫煙本数の関係をグラフに示す(図4)。最も1日喫煙本数の多い野生型は全体の約25%にすぎず、変異ア



(Minematsu N, et al. Eur Respir J 2006 より改変)

図4 CYP2A6 遺伝子型と一日喫煙量
#: $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ vs. *1/*1,
\$: $p < 0.05$ vs. *1/*9

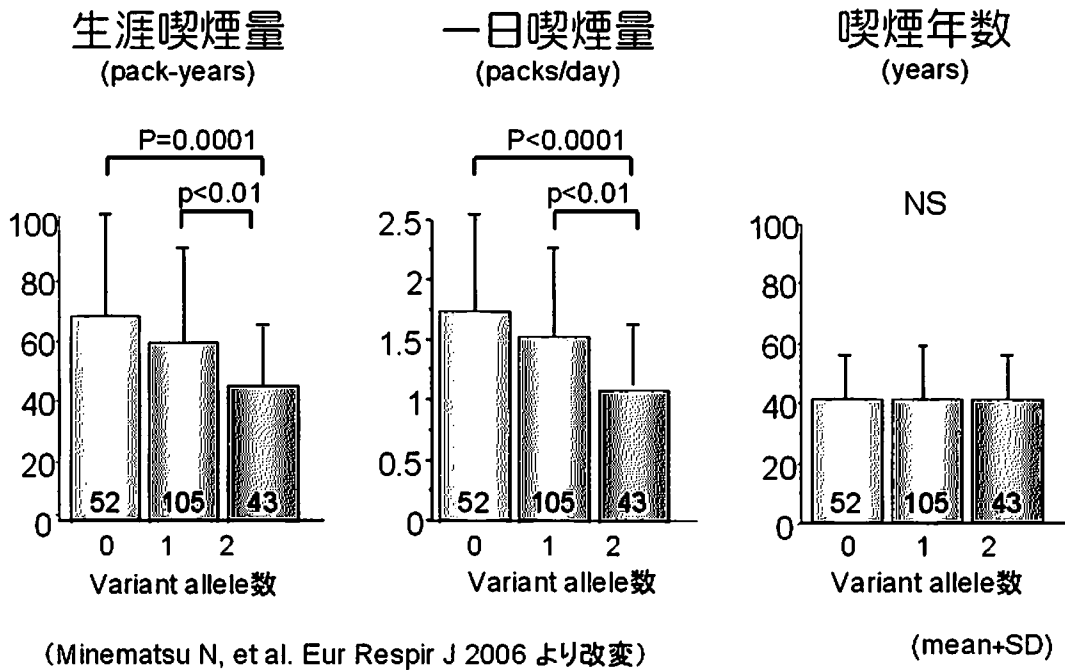


図5 *4, *7, *9 アレル数と喫煙習慣

レルを1つもつ群の喫煙本数がこれに続き、2つもつ群ではさらに本数が少なく、ホモの遺伝子欠失である*4/*4で予想通り1日喫煙本数は最小であった。ニコチン代謝を遅延させるCYP2A6*4,*7,*9アレルをいくつ持つかにより、喫煙習慣を比較したグラフを図5に示す。変異アレルを2個持つ症例では、ゼロまたは1個の症例に比べ、1日喫煙量と生涯喫煙量が有意に少なく、これらの多型の同時解析の有用性が示された。今回の検討での日本人の*4,*7,*9のアレル頻度はそれぞれ18, 12, 20%であり、韓国人では11, 4, 22%、中国人では7, 3, 16%と報告されている⁶¹⁾。Caucasianでは*4,*7は0-1%であるが、最近*9のアレル頻度は5-7%との報告がある^{61, 62)}。少なくともアジア人においてはこの3つの遺伝子型の決定が重要と考えられる。

3. セロトニントランスポーター多型の検討

ニコチンは喫煙欲求に関連するセロトニンの分泌を増加させ、ニコチン以外のタバコ成分はセロトニン代謝を抑制する。シナプスへのセロトニン再取り込みに関与するセロニントランスポーター(5-HTT)プロモーターの遺伝子多型は喫煙習慣のみならず、肺動脈リモデリングへの関与も示唆されている⁶³⁾。本研究ではCYP2A6遺伝子多型とはほぼ同じ喫煙群(50歳以上、喫煙歴10 pack-years以上)において、セロニントランスポー

タープロモーターのVNTR多型と喫煙習慣、肺機能検査、胸部CT所見との関連を検討した。遺伝子型はS/S 127例、S/L 61例、L/L 9例、その他5例であった。S群(S/S)ではL群(S/L, L/L)に比べ、1日喫煙本数(32 vs. 27, $p < 0.05$)、喫煙年数(42 vs. 38, $p < 0.01$)、生涯喫煙量(66 vs. 51 pack-years, $p < 0.01$)が多く(図6)、気腫化スコアが高く(6.8 vs. 4.8, $p = 0.01$)、%DL_{CO}が低値(64 vs. 73%, $p < 0.05$)であった(図7)が、禁煙者の比率、総肺動脈径には差を認めなかった。以上の結果より、5-HTT遺伝子多型は喫煙習慣と関連し、主として喫煙量を規定することにより、二次的に肺気腫進展に影響を与えたと考えられた。本研究におけるこの多型と喫煙習慣の関係は、むしろCaucasianでの報告と合致しており^{58, 59)}、Ishikawaらの報告とは反対の傾向であった⁵⁷⁾。

4. ニコチン代謝を阻害する遺伝子多型と喫煙習慣

Raoらは欧米人でCYP2A6*2または*1アレルを有するもの(n=14)は野生型(n=277)と比べ喫煙量が少なく、*1×2アレルを有するもの(n=5)は喫煙量が多いと報告した¹⁾。この結果は筆者らのデータと基本的に同じ傾向であり、CYP2A6活性が高いほど喫煙量が増加することを示したものである⁶⁴⁾。この研究では変異の頻度が極めて低い点が問題であるが、喫煙量を呼

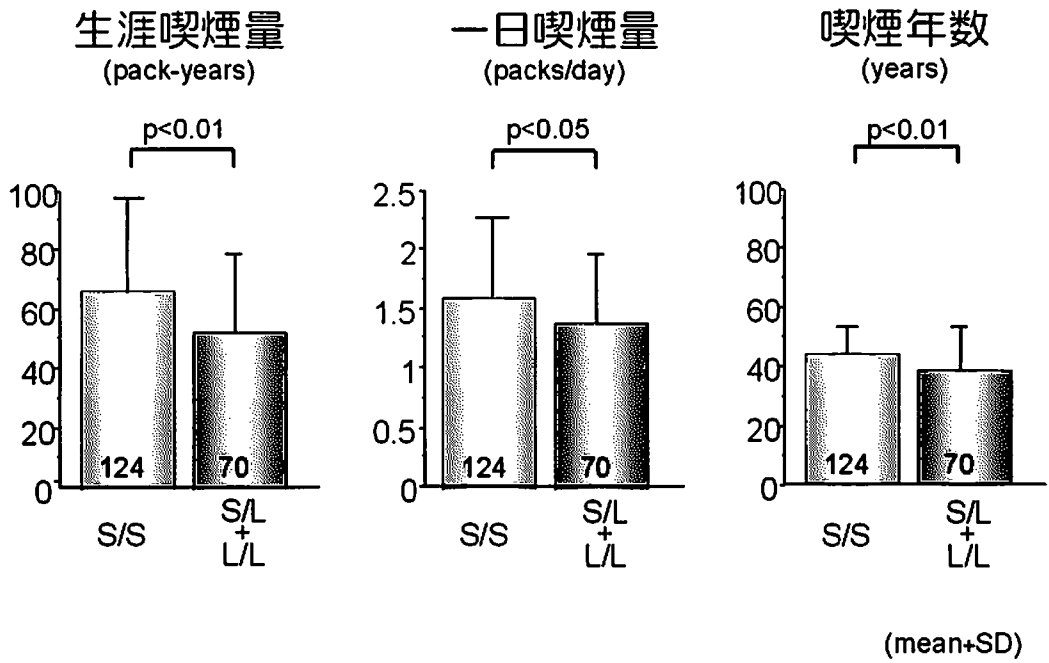


図6 5-HTT 遺伝子型と喫煙習慣

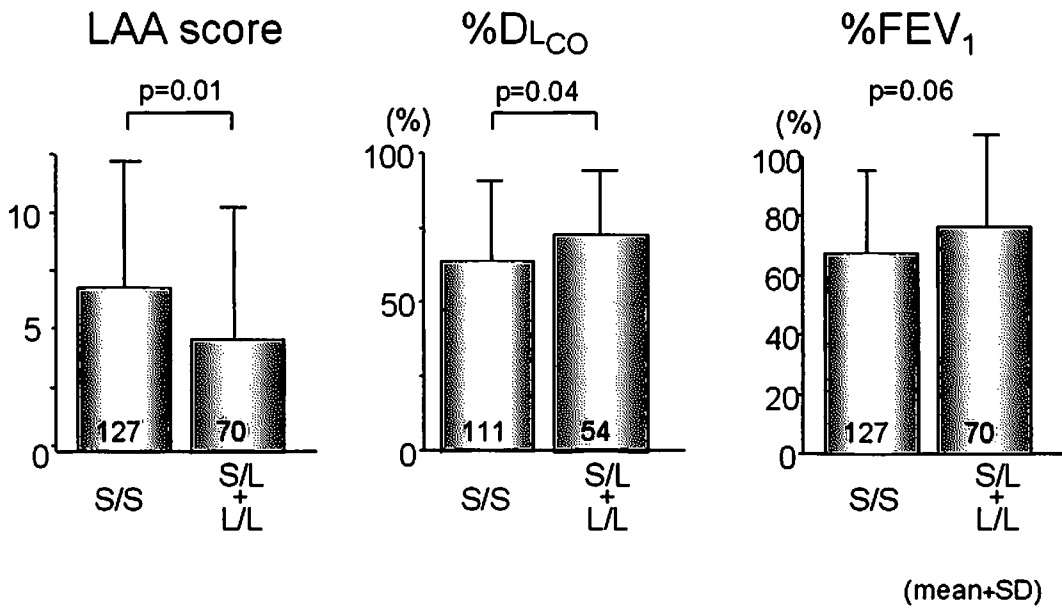


図7 5-HTT 遺伝子型と COPD phenotype

気一酸化炭素濃度と血漿コチニン濃度で定量的に評価している。この解析では *1×2 アレルを持つ群と野生型の1日あたりの喫煙本数は差がなかったにもかかわらず、一酸化炭素とコチニン濃度は重複型の方が高かった。この結果は喫煙本数に反映されない喫煙の深さ、タバコの長さ、一本あたりのニコチン量などを考慮した場合、全欠失型多型の遺伝子型間での喫煙本数は実際の喫煙量の差を過小評価したものになっている可能性を示唆している。また、Guらは欧米人で *2 アレルを有するもの (n=48) はもたない者 (n=984) と比べて喫煙開始年齢が遅く、喫煙期間が短く、禁煙しやすいことを報告した²⁹⁾。しかし、両群間で習慣的喫煙者となった者の比率には差を認めず、喫煙本数の遺伝子型間の差も明らかではなかった。Tyndaleらもその総説の中で *2 あるいは *4 を有する場合、喫煙常習者になりにくいと指摘している³⁰⁾。一方 Andoらは日本人を対象として *4 と喫煙習慣の関連を検討し、この多型の喫煙に対する影響は小さいと結論した³³⁾。この中で、ホモ接合の欠損者 (n=8) はすべて非喫煙者で統計的に喫煙に対し抑制的な傾向を認めるとしているものの、ヘテロ接合と野生型では非喫煙者率は同等であると報告している (ヘテロ: 54%, n=72 vs. 野生型: 58%, n=150)。さらに CYP2A6*4 遺伝子型は喫煙本数、喫煙開始年齢のいずれとも相関せず、非喫煙者における喫煙への曝露率も遺伝子型間で差がなかったと報告した。

筆者らの報告を含め、CYP2A6 遺伝子多型と喫煙習慣の関連の検討結果は必ずしも一貫したものではない。原因として、(1)人種差 (2)性差 (3)症例数の少なさ (4) inclusion criteria の相違が考えられる。人種差については CYP2A6 多型の頻度が異なるばかりでなく、喫煙習慣を規定する可能性のあるドパミン、セロトニン代謝関連遺伝子など、多数の因子について人種差が想定される⁶⁶⁾。喫煙習慣における遺伝的な性差についても双生児の喫煙習慣を追跡した研究により、その存在が強く示唆されている¹¹⁾。Andoらと筆者らの報告は同じ日本人を対象としながら異なる結果となったが、ひとつの原因として女性の比率が異なることが考えられる (50% vs. 9%)。Andoらの報告では喫煙者群が101例と小さく、さらに遺伝子型を細分化したため、有意差が出にくかったものと推察される。CYP2A6の機能欠損と喫煙本数の関連については他の多くの報告で肯定されており、ほぼ確実と考えてよさそうである。inclusion criteriaについては、筆者らの報告がむしろ特殊なものと考えられる。すなわち、喫煙群を10 pack-years以上に限定し、COPD患者が主体である点である。その結果、平均喫

煙本数は約30本で、他の多くの報告が20本以下であるのに対し重喫煙者の比率が高くなっている。重喫煙者を対象とした場合、ドパミン、セロトニン関連遺伝子などCYP以外の遺伝的因子を合わせ持っている可能性も考えられる。CYP2A6*4の喫煙習慣の獲得と禁煙困難度への影響はまだ明らかになったとはいえないが、酵素欠損では喫煙者になりやすく、なった場合でも止めやすいとする報告が多い。これに対し、筆者らの“喫煙群”では、この多型は喫煙者となることを抑制せず、禁煙困難と関連すると考えられた。

CYP2A6以外でニコチン代謝に関わるCYP2D6の遺伝子多型の喫煙習慣に対する影響についてもいくつかの報告がある。CYP2D6にも2A6と同様に poor metabolizers (*3, *4, *5のホモ接合)、ultrarapid metabolizersなどの存在が報告されている⁶⁷⁾。Saarikoskiらは重喫煙者に ultrarapid metabolizersが多いと報告している⁶⁸⁾。CYP2D6はCYP2A6と比してニコチン代謝における役割は小さいが、日本人においてその影響を無視しうるか否かについては検討を要する。

5. CYP2A6 遺伝子多型解析とニコチン置換療法

これまでの研究により、喫煙者は各々の遺伝子型に基づく代謝速度に合わせてタバコを吸うスピードを自然に調節しているものと考えられる。結果として、ニコチン以外のタールなどの有害物質はCYP2A6遺伝子型により規定された喫煙本数に応じて摂取されることとなるので、タバコによる健康障害の発生に関して、この多型は重大な個人差を生じる原因になると考えられる。一方で、CYP2A6*4(全欠失型)のホモ接合と野生型のように、著しく代謝速度に差がある場合、初めて喫煙を経験した場合に習慣化を促す神経伝達物質の分泌とニコチンによる不快感の出現の程度に、遺伝子型による差が生じる可能性がある。筆者らのデータではCYP2A6*4のホモ接合でも1日あたり20本近く喫煙が可能であった。これ自体、poor metabolizersが喫煙習慣の獲得に際して抑制される可能性が低いことを示唆している。しかしながら、もし喫煙群が喫煙習慣獲得を促す他の多型を合わせ持っていると仮定すれば、喫煙群と非喫煙群とでCYP2A6*4単独の習慣化への影響を評価することは困難であろう。さらに、CYP2A6*4をもつ場合に禁煙困難であったことは逆説的に思われる。即ち、poor metabolizersはニコチン代謝が遅延しているため、Fagerström依存度テストで代表されるニコチン依存度は低いと考えられるからである。すなわち、Fagerströmテストではニコチン含量が多いタバコを1日に数多く吸い、

起床時の喫煙要求が強いほどタバコ依存度が高いと判定されるため⁶⁹⁾、遅延型多型では低依存度と判定されるためである。にもかかわらず禁煙に失敗したケースが多かった原因としては、野生型と異なり、血中ニコチン濃度が持続的に保たれる環境の中で、ニコチンにより誘導される神経伝達物質のネットワークに何らかの機能変化が惹起されたものと推察される。睡眠中の血中ニコチン濃度の推移には CYP2A6⁷⁴ 遺伝子型間で相違があると予想され、その長年にわたる反復がニコチン離脱時の反応の差異の原因となるかもしれない。また、ニコチン依存と合併しやすい不安神経症やアルコール依存などの傾向が、禁煙困難の原因であった可能性もある。

通常禁煙補助としてのニコチン投与は肝臓での初回通過効果が高いため、経口投与は不向きであるとされている。近年、CYP2A6 阻害薬をニコチンと同時に経口投与することでニコチンの高い bioavailability が得られて喫煙量が抑制されることが報告されている⁷⁰⁾。この方法は野生型の喫煙者においてニコチン代謝遅延型多型と同様な状態をつくり出していることに他ならない。パッチによる持続的なニコチン血中濃度の維持もひとつの方法であるが、一定期間 CYP2A6 阻害薬を用いて喫煙量を減少させながら禁煙へ導く方法も興味深い。禁煙時のニコチン置換薬（もしくは CYP2A6 阻害薬）の投与に際しては遺伝子型を無視した投与ではニコチン血中濃度の推移に歴然とした個体差が生じる。遺伝子型ごとにニコチン置換薬の投与量は調節すべきと思われるが、CYP2A6 遺伝子型が他の神経伝達物質の動態にも影響を与えているとすれば、それだけでは不十分であるかもしれない。ドパミン、セロトニン代謝など他の遺伝子多型の解析が必要な可能性も高い。抗うつ薬や SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) の併用の是非も含め、科学的な根拠に基づく禁煙指導の個別化が可能になれば、日本人を含むアジア人の喫煙を減少させることに貢献できるものと期待される。

おわりに

喫煙習慣とタバコ依存に関するこれまでの報告をレビューし、関連する自験例を紹介した。ニコチン依存には様々な神経伝達物質が関与し、多数の遺伝子多型がそれぞれの人種、個人の喫煙習慣に影響を与えていることが推察された。近年、わが国においても喫煙習慣がニコチン依存症であるという認識が広まり、ニコチン置換薬を用いた禁煙治療に保険診療が適用されようとしている。2006年3月に日本循環器学会、日本肺癌学会、日本癌

学会より発表された「禁煙治療のための標準手順書」(www.jca.gr.jp/pdf/e16.pdf) では、(1)直ちに禁煙しようと考えていること (2) TDS (Tobacco Dependence Screener) が5点以上であること (3) ブリンクマン指数 (1日喫煙本数×喫煙年数) が200以上であること (4) 禁煙治療を受けることを文書により同意していること、の4つを保険適用での禁煙指導管理の条件としている。しかし、現在のところ保険でカバーされるのは管理料のみでニコチン置換薬そのものは自費のままである。CYP2A6 遺伝子型と禁煙困難度の関連について前述したように、タバコ依存のメカニズムは複雑であり、Fagerström や TDS で依存度を決定し、スコアの低いものを対象から除外するのは危険と思われる。コンスタントに喫煙を続けている習慣的喫煙者であれば、すでにタバコ依存となっている可能性が高いものと思われる。比較的簡単に禁煙ができる喫煙者が存在することも知られているが、実際に禁煙を試みる以外に選びだす方法は確立されていないものと思われる。また、ブリンクマン指数が200以上になれば、肺癌の発症率など健康障害のリスクが高くなることは理解できるが、例えば1日20本ずつ吸い始めた若年者の禁煙のサポートに10年待つべきではないであろう。これに加え、保険で禁煙指導を行う施設基準として、(1)禁煙治療に係る専任の看護職員を1名以上配置していること、(2)呼気中一酸化炭素濃度測定機器を備えていること、(3)医療機関の構内が禁煙であること、があげられている (www.nosmoke55.jp/nicotine/index.html)。喫煙可能なスペースを徐々に減らし、タバコの広告や販売を制限することは当然と考えるが、成人喫煙率が約30%もあり、医療従事者にも喫煙者が存在する現実についても考慮すべきと思われる。また、呼気一酸化炭素濃度測定器も高価であり、現行の基準では禁煙指導を行う施設が制限されてしまうものと危惧される。保険適応となる喫煙者数も極力限定し、禁煙治療による医療費の増加を抑制する意図のようにも思われるが、禁煙治療のコストパフォーマンスの高さは尨米ですでに実証されている⁷¹⁾。

「禁煙治療のための標準手順書」ではニコチン置換薬についての詳細な説明があり、大変参考になるところもあるが、ニコチン置換薬の禁煙における効果が限定的であることも事実である。アメリカでの多施設試験において、(1)プラセボ (2)ニコチンパッチ (3)プロピオン (4)両者、の4群比較では、治療1年後の禁煙率はプラセボとニコチンパッチ群で16%、プロピオン群で30%、両者の治療を受けた群で35%であった⁷²⁾。プロピオンはノルアドレナリン、ドパミン神経系に作用し効果を

発現すると考えられる抗うつ薬であるが、欧米では禁煙補助薬として認可されている。ブプロピオンの副作用として、口渇、不眠などがあり、頻度は低いものの痙攣が報告されている。また、ニコチンアセチルコリン受容体の部分的アゴニストであるバレニクリンは、ブプロピオンより有効性が高いと期待されており、1年後の禁煙率はバレニクリン23%、ブプロピオン16%、プラセボ9%との報告もある（www.cardiosource.com/clinicaltrials/index.asp）。「禁煙治療のための標準手順書」でも最後にわずかに触れられているが、これらの薬剤がわが国でも早急に禁煙補助薬として認可されることが望まれる。本稿でも紹介したように、タバコは神経系に多様な作用を与えるので、今後も様々な薬物療法が工夫される可能性がある。欧米では抗ニコチン抗体を産生させるワクチン開発も行われている⁷³⁾。

現時点でわが国で使用可能なニコチン置換薬については、本稿で紹介したCYP2A6遺伝子型による投与法の最適化が望まれる。野生型が中心と思われる欧米のデータでは、21, 14, 7 mgのニコチンパッチ群とプラセボ群との比較では、1年後の禁煙率はそれぞれ12.4, 5.5, 4.7, 4.5%であり、21 mg群のみが有効であった⁷⁴⁾。この結果はニコチン置換薬投与後のニコチン濃度の動態が禁煙成功の鍵となることを示唆している。CYP2A6遺伝子型によりニコチン投与後の血中ニコチン濃度の動態が劇的に違うことはすでに証明されている（ホモの欠失型の半減期は野生型の約5倍⁷⁵⁾）ため、大多数の日本人喫煙者に関係するこの遺伝子多型とニコチン置換薬投与法の関連については早急に検討する必要があると考えられる。

日常臨床の現場では、通院理由となっている疾患の治療以外に禁煙指導に多くの時間を割くことは現実的には難しい。しかし、患者の病態に関連させてタバコの有害性を説明し、短時間でも禁煙をすすめることにより、禁煙成功率が向上することが知られている。禁煙が困難な多くの習慣的喫煙者では、我々のデータも示しているようにタバコの本数を減らす方法は困難である（タバコの本数は遺伝的に決められている）ので、禁煙日を明確に決め、ニコチン置換薬を使用することが鉄則と考えられる。それでも困難な症例については、エキスパートのスタッフを有する禁煙外来への紹介が必要と考えられ、精神的サポートと薬物療法の追加を要すると思われる。CYP2A6に限って言えば、遺伝子型の決定は容易であるので、その臨床的有用性が明確になれば、一般外来でのニコチンパッチ投与の前段階として、genotypingがルーチン化する可能性も考えられる。しかしながら、セ

ロトニトランスポーター多型の解析結果からも想像されるように、日本人の喫煙習慣を規定する因子は多数存在すると考えられる。行政上の対応が重要なのは言うまでもないことであるが、臨床医の立場からは、今後の喫煙関連遺伝子解析の進展が新たな常習的喫煙者の増加を抑え、現喫煙者の禁煙成功率の向上と禁煙の維持に役立つことが期待される。

謝 辞

本稿において紹介した研究の実施にあたり、佐野厚生総合病院山口佳寿博先生、川崎市立川崎病院中島隆裕先生をはじめとしました慶應義塾大学呼吸器内科の先生方に多大な御協力をいただきましたことをこの場を借りて感謝申し上げます。

文 献

- 1) Benowitz NL, Jacob P 3rd : Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. Clin Pharmacol Ther 56 : 483-493, 1994
- 2) Nakajima M, Yamamoto K, Nunoya K, Yokoi T, Nagashima K, Inoue K, Funae Y, Shimada N, Kamataki T, Kuroiwa Y : Characterization of CYP2A6 involved in 3'-hydroxylation of cotinine in human liver microsomes. J Pharmacol Exp Ther 277 : 1010-1015, 1996
- 3) Rao Y, Hoffmann E, Zia M, Bodin L, Zeman M, Sellers EM, Tyndale RF : Duplications and defects in the CYP2A6 gene : identification, genotyping, and *in vivo* effects on smoking. Mol Pharmacol 58 : 747-755, 2000
- 4) Tyndale RF, Sellers EM : Genetic variation in CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior. Ther Drug Monit 24 : 163-171, 2002
- 5) 仲村秀俊, 峰松直人 : 喫煙習慣におよぼす遺伝的影響. 呼吸器科, 6 : 526-533, 2004
- 6) Wise RA, Rompre PP : Brain dopamine and reward. Ann Rev Psychol : 40 : 191-225, 1989
- 7) Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G : Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. Nature 382 : 255-257, 1996
- 8) Brody A, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P, Lee GS, Huang J, Hahn EL, Mandelkern MA : Smoking-induced ventral striatum dopamine release. Am J Psychiatry 161 : 1211-1218, 2004
- 9) Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, Price JL, Mathis CA : Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. Biol Psychiatry 49 : 81-96, 2001

- 10) Di Chiara G, Imperato A : Drug abuse by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 5274-5278, 1988
- 11) 宮田久嗣, 柳田知司 : ニコチン依存とその機構. *薬物依存学会誌* 33 : 557-573, 1998
- 12) True WR, Heath AC, Scherrer JF, Waterman B, Goldberg J, Lin N, Eisen SA, Lyons MJ, Tsuang MT : Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction* 92 : 1277-1287, 1997
- 13) Kendler KS, Neale MC, Sullivan P, Corey LA, Gardner CO, Prescott CA : A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Med* 29 : 299-308, 1999
- 14) Li MD, Cheng R, Ma JZ, Swan GE : A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 98 : 23-31, 2002
- 15) Straub RE, Sullivan PF, Ma Y, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Kadambi B, Sadek H, Silverman MA, Webb BT, Neale MC, Bulik CM, Joyce PR, Kendler KS : Susceptibility genes for nicotine dependence : a genome scan and followup in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. *Mol Psychiatry* 4 : 129-144, 1999
- 16) Duggirala R, Almasy L, Blangero J : Smoking behavior as under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genet Epidemiol* 17(S1) : S139-S144, 1999
- 17) Bergen AW, Korszak JF, Weissbecker KA, Goldstein AM : A genome-wide search for loci contributing to smoking and alcoholism. *Genet Epidemiol* 17(S1) : S55-60, 1999.
- 18) Goode EL, Badzioch MD, Kim H, Gagnon F, Rozek LS, Edwards KL, Javik GP, Framingham Heart Study : Multiple genome-wide analysis of smoking behavior in the Framingham Heart Study. *BMC Genet* 4(S1) : S102, 2003
- 19) Li MD, Ma JZ, Cheng R, Dupont RT, Williams NJ, Crews KM, Payne TJ, Elston RC, Framingham Heart Study : A genome-wide scan to identify loci for smoking rate in the Framingham Heart Study population. *BMC Genet* 4(S1) : S103, 2003
- 20) Saccone NL, Neuman RJ, Saccone SF, Rice JP : Genetic analysis of maximum cigarette-use phenotypes. *BMC Genet* 4(S1) : S105, 2003
- 21) Biuret LJ, Rice JP, Goate A, Hinrichs AL, Saccone NL, Foroud T, Edenberg HJ, Cloninger CR, Begleiter H, Conneally PM, Crowe RR, Hasselbrock V, Li TK, Numberger JI Jr, Porjesz B, Schuckit MA, Reich T : A genome scan for habitual smoking in families of alcoholics : common and specific genetic factors in substance dependence. *Am J Med Genet A* 124 : 19-27, 2004
- 22) Gelernter J, Liu X, Hesselbrock V, Page GP, Goddard A, Zhang H : Results of a genomewide linkage scan : support for chromosome 9 and 11 loci increasing risk for cigarette smoking. *Am J Med Genet B* : 94-101, 2004
- 23) Vink JM, Beem AL, Neale MC, Neale MC, Willemsen G, Kendler KS, Slagboom PE, Boomsma DI : Linkage analysis of smoking initiation and quantity in Dutch sibling pairs. *Pharmacogenomics J* 4 : 274-282, 2004
- 24) Gelernter J, Bonvicini K, Page G, Woods SW, Goddard AW, Kruger S, Pauls DL, Goodson S : Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am J Med Genet* 105 : 548-557, 2001
- 25) Thorgeirsson TE, Oskarsson H, Desnica N, Kostic JP, Stefansson JG, Kolbeinsson H, Lindal E, Gaganashvili N, Frigge ML, Kong A, Stefansson K, Gulcher JR : Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. *Am J Hum Genet* 72 : 1221-1230, 2003
- 26) 峰松直人, 山口佳寿博 : 喫煙依存と遺伝子多型. *呼吸器科*, 6 : 534-542, 2004
- 27) Gu DF, Hinks LJ, Morton NE, Day IN : The use of long PCR confirm three common alleles at the CYP2A6 locus and the relationship between genotype and smoking habit. *Ann Hum Genet* 64 : 383-390, 2000
- 28) Minematsu N, Nakamura H, Iwata M, Tateno H, Nakajima T, Takahashi S, Fujishima S, Yamaguchi K : Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema. *Thorax* 58 : 623-628, 2003
- 29) Civelli O, Bunzow JR, Grandy DC, Zhou QY, Van Tol HH : Molecular biology of the dopamine receptors. *Eur J Pharmacol* 207 : 277-286, 1991
- 30) Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, Morris CM, Perry RH, Ferrier IN, Court JA : D2 dopamine receptor gene (DRD2) *TaqI* A polymorphism : reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 7 : 479-484, 1997
- 31) Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC : Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 4 : 290-296, 1999
- 32) Noble EP, St Jeor ST, Ritchie T, Syndulko K, St Jeor SC, Fitch RJ, Brunner RL, Sparkes RS : D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking : a reward gene? *Med Hypotheses* 42 : 257-260, 1994
- 33) Comings DE, Ferry L, Bradshaw-Robinson S, Burchette R, Chiu C, Muhleman D : The dopamine D2 receptor (DRD2) gene : a genetic factor in smoking. *Pharmacogenetics* 6 : 73-79, 1996
- 34) Spitz MR, Shi H, Yang F, Hudmon KS, Jiang H, Chamberlain RM, Amos CI, Wan Y, Cinciripini P, Hong WK, Wu X : Case-control study of the D2

- dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer patients. *J Nat Cancer Inst* 90 : 358-363, 1998
- 35) Singleton AB, Thomason JH, Morris CM, Court JA, Lloyd S, Cholerton S : Lack of association between the dopamine D2 receptor gene allele DRD2*A1 and cigarette smoking in a United Kingdom population. *Pharmacogenetics* 8 : 125-128, 1998
- 36) Bierut LJ, Rice JP, Edenberg HJ, Goate A, Foroud T, Cloninger CR, Begleiter H, Conneally PM, Crowe RR, Hesselbrock V, Li TK, Numberger JI Jr, Porjesz B, Schuckit MA, Reich T : Family-based study of the association of the dopamine D2 receptor gene (DRD2) with habitual smoking. *Am J Med Genet* 90 : 299-302, 2000
- 37) Yoshida K, Hamajima N, Kozaki Ki, Saito H, Maeno K, Sugiura T, Ookuma K, Takahashi T : Association between the dopamine D2 receptor A2/A2 genotype and smoking in the Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10 : 403-405, 2001
- 38) Hamajima N, Ito H, Matsuo K, Saito T, Tajima K, Ando M, Yoshida K, Takahashi T : Association between smoking habits and dopamine receptor D2 TaqIA A2 allele in Japanese males : a confirmatory study. *J Epidemiol* 12 : 297-304, 2002
- 39) Lee HS, Kim SH, Lee HJ, Kim L, Lee SK, Jang DW, Lee MS, Son BG, Suh KY, Kim S : Gender specific molecular heterosis of dopamine D2 receptor gene (DRD2) for smoking in Schizophrenia. *Am J Med Genet* 114 : 593-597, 2002
- 40) Lee HS. Gender-specific molecular heterosis and association studies : Dopamine D2 receptor gene and smoking. *Am J Med Genet B* 118 : 55-59, 2003
- 41) David SP, Niaura R, Papandonatos GD, Shadel WG, Burkgolder GJ, Britt DM, Day A, Stumpff J, Hutchison K, Murphy M, Johnstone E, Griffiths SE, Walton RT : Does the DRD2-Taql A polymorphism influence treatment response to bupropion hydrochloride for reduction of the nicotine withdrawal syndrome? *Nicotine Tob Res* 5 : 935-942, 2003
- 42) Cinciripini P, Wetter D, Tomlinson G, Tsoh J, De Moor C, Cinciripini L, Minna J : The effects of the DRD2 polymorphism on smoking cessation and negative affect : evidence for a pharmacogenetic effect on mood. *Nicotine Tob Res* 6 : 229-239, 2004
- 43) Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, Saucier G, Ferry L, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, MacMurray P : Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behavior. *Mol Psychiatry* 2 : 44-56, 1997
- 44) Shields PG, Lerman C, Audrain J, Bowman ED, Main D, Boyd NR, Caporaso NE : Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7 : 453-458, 1998
- 45) Gelernter J, Kranzler HR, Satel SL, Rao PA : Genetic association between dopamine transporter protein and cocaine-induced paranoia. *Nuropsychopharmacology* 11 : 195-200, 1994
- 46) Cook EH Jr, Stein MA, Kwasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL : Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 56 : 993-998, 1995
- 47) Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Bowman ED, Lockshin B, Boyd NR, Shields PG : Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol* 18 : 14-21, 1999
- 48) Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, Gunzerath L, Brody CL, Hu S, Sirota LA, Marcus SE, Greenberg BD, Lucas FR 4th, Benjamin J, Murphy DL, Hamer DH : A genetic association cigarette smoking behavior. *Health Psychol* 18 : 7-13, 1999
- 49) Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, Tan X, Eastale S : Association of smoking and personality with a polymorphism of the dopamine transporter gene : results from a community survey. *Am J Med Genet* 96 : 331-334, 2000
- 50) Ling D, Niu T, Feng Y, Xing H, Xu X : Association between polymorphism of the dopamine transporter gene and early smoking onset : an interaction risk on nicotine dependence. *J Hum Genet* 49 : 35-39, 2004
- 51) Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND : Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology* 24 : 75-82, 2003
- 52) McKinney EF, Walton RT, Yudkin P, Fuller A, Haldar NA, Mant D, Murphy M, Welsh KI, Marshall SE : Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics* 10 : 483-491, 2000
- 53) Ito H, Hamajima N, Matsuo K, Okuma K, Sato S, Ueda R, Tajima K : Monoamine oxidase polymorphisms and smoking behaviour in Japanese. *Pharmacogenetics* 13 : 73-79, 2003
- 54) Lappalainen J, Long JC, Virkkunen M, Ozaki N, Goldman D, Linnoila M : HTR2C Cys23Ser polymorphism in relation to CSF monoamine metabolite concentrations and DSM-III-R psychiatric diagnosis. *Biol Psychiatry* 46 : 821-826, 1999
- 55) Ebstein RP, Segman R, Benjamin J, Osher Y, Nemanov L, Belmaker RH : 5-HT2C(HTR2C) serotonin receptor gene polymorphism associated with the human personality trait of reward dependence : interaction with dopamine D4 receptor (D4DR) and dopamine D3 receptor (D3DR) polymorphisms. *Am J Med Genet* 74 : 65-72, 1997
- 56) Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL : Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274 : 1527-1531, 1996

- 57) Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamagawa-Kobayashi K, Endo K, Lin YL, Yanagi H, Tsuchiya S, Kawata K, Hamaguchi H, Arinami T : Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 8 : 831-833, 1999
- 58) Hu S, Brody CL, Fisher C, Gunzerath L, Nelson ML, Sabol SZ, Sirota LA, Marcus SE, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH : Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoking behavior. *Mol Psychiatry* 5 : 181-188, 2000
- 59) Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Boyd NR, Shields PG : Interaction effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine. *Mol Psychiatry* 5 : 189-192, 2000
- 60) Minematsu N, Nakamura, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tateno H, Ishizaka A : Limitation of cigarette consumption by CYP2A6*4, *7 and *9 polymorphisms. *Eur Respir J* 27 : 289-292, 2006
- 61) Pitarque M, von Richter O, Oke B, Berkan H, Oscarson M, Ingelman-Sundberg M : Identification of a single nucleotide polymorphism in the TATA box of the CYP2A6 gene : impairment of its promoter activity. *Biochem Biophys Res Commun* 284 : 455-460, 2001
- 62) Xu C, Rao YS, Xu B, Hoffmann E, Jones J, Sellers EM, Tyndale RF : An *in vivo* pilot study characterizing the new CYP2A6*7, *8 and *10 alleles. *Biochem Biophys Res Commun* 290 : 318-324, 2002
- 63) Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Darteville P, Housset B, Hamon M, Weizenblum E, Adnot S : Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 108 : 1839-1844, 2003
- 64) 仲村秀俊, 峠松直人, 山口佳寿博 : CYP2A6 欠失と日本人の喫煙. *The Lung perspectives* 13 : 30-35, 2005
- 65) Ando M, Hamajima N, Ariyoshi N, Kamataki T, Matsuo K, Ohno Y : Association of CYP2A6 gene deletion with cigarette smoking status in Japanese adults. *J Epidemiol* 13 : 176-181, 2003
- 66) Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT : The genetic determinants of smoking. *Chest* 123 : 1730-1739, 2003
- 67) Lovlie R, Daly AK, Molven A, Idle JR, Steen VM : Ultrarapid metabolizers of debrisoquine : characterization and PCR-based detection of alleles with duplication of the CYP2D gene. *FEBS Lett* 392 : 30-34, 1996
- 68) Saarikoski ST, Sata F, Husgafvel-Pursiainen K, Rautalahti M, Haukka J, Impivaara O, Jarvisalo J, Vainio H, Hirvonen A : CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype as a potential modifier of smoking behaviour. *Pharmacogenetics* 10 : 5-10, 2000
- 69) 川根博司 : 喫煙習慣をもたらす要因. *呼吸器科* 3 : 457-462, 2003
- 70) Sellers EM, Kaplan HL, Tyndale RF : Inhibition of cytochrom P450 2A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. *Clin Pharmacol Ther* 68 : 35-43, 2000
- 71) Croghan IT, Offord KP, Evans RW, Schmidt S, Gomez-Dahl LC, Schroeder DR, Patten CA, Hurt RD : Cost-effectiveness of treating nicotine dependence. *The Mayo Clinic experience* 72 : 917-924, 1997
- 72) Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB : A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 340 : 685-691, 1999
- 73) Lesage MG, Keyler DE, Hieda Y, Collins G, Burroughs D, Le C, Pentel PR : Effects of a nicotine conjugate vaccine on the acquisition and maintenance of nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 184 : 409-416, 2006
- 74) Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED, Hatsukami DK, Heatley SA, Lichtenstein E, Repsher L, Millatmal T, Killen JD, Nowak RT, Ulrich F, Patil KD, Rennard SI : The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Prev Med* 28 : 113-118, 1999
- 75) 中島美紀, 横井 毅 : ニコチン代謝と CYP2A6. *The Lung perspectives* 13 : 51-57, 2005

フリーアクセスの功罪

新臨床研修システムがスタートして、丸2年が経過し、後期研修に入ったとのことである。仄聞するに、このシステムの落としどころは、専門馬鹿に偏る前に、プライマリーケアを中心とした、generalに患者を見る目を着いうちに養うところにある、と理解した次第であるが、教育は国家100年の計、このシステムが実を結ぶか否かの評価は100年先、つまり誰も見届けることはできない訳で、現時点における感想を率直に述べてみたい。

医療とは患者のニーズに応えるものである。この「患者のニーズ」なるものは時代とともに常に変化している。少なくとも、われわれ医療者は、病める患者のどこが問題で、いかに解決するかという判断の元に日々医療行為を行っている訳で、どこか具合が悪いから病院にきたのだろう、という大前提が患者へのアプローチの出発点であり、カルテの記載とは主訴から始まって、現病歴、既往歴・・・と書きとめていく作業のことである。こんなことは自明なことと認識していた。ところがその基盤がゆらいでいる。もうずいぶん前から、この「主訴」が極めてあいまいなものであることに気づくようになった。

私は現在、脳神経外科専門病院に勤務している。ここでは、診療内容は脳神経外科に特化しており、脳卒中、脳腫瘍などの患者を、救急、一般外来を窓口にして対応している、まあ平均的な病院だが、そこでの話である。基本的に新患を対象としているので再来患者は少数で、したがって、先述した、「この病院にどうしてきたのか」、が把握しやすい。一般外来の場合、患者の「主訴」で圧倒的に多いのは「頭痛」と「めまい」である。つまり、彼らの訴える症状は、頭痛なりめまいなりであるが、彼らのニーズはその頭痛やめまいをなんとかしてほしい、ということより、むしろ、原因をつきとめてほしい、あるいは検査をしてほしい、ということのほうが主眼のようだ。ここで、患者の主訴が微妙にぶれてくる。手が「しびれ」るから頭をみてほしい、脳梗塞ではないのか、こんな患者も相当数に登る。話をしていくうちに、彼(彼女)はもうすでにほかの病院でMRIなどやっていたりすることが知れる。そこでの結果はどうだったの、と聞くと、何ともないようだけど、その先生は脳の専門家じゃなかったから、と。つまり、納得していないのである。この場合、主訴は「手の痺れ」だが、落としどころは、脳が何ともないことの再確認、である。紹介状、

MRIのコピーなど持たずにくるものだから、確認のすべもなく、結局MRIの再検、となる。そして、脳がやはりなんともなければ、しびれはOKと、満足して帰っていく。こうして際限なく保険医療費のパイは突き崩されていく。国は保険医療の名のもと、こうしたフリーアクセスを認めている。もちろん例外もあろうが、頭痛、めまいなどは9割がたプライマリーケアの範疇であろう。しかし、彼らはこうした主訴をいだいて、かかりつけ医のもとには訪れない。世は専門家志向、スーパー専門家指向なのである。

昔、医学生の際、「病を見ずに病人を診る」医者とは名だてられた。ところが、当の患者自身が、自分の具合の悪いのは、どこか特定の臓器が壊れているのだ、という認識なのである。いうなれば、「病」と「自分」は別物という感覚である。したがって、悪い「部分」を早くみつけて治してほしい、という考えに至る。結果「何科に行けばいいんでしょうか？」のオンパレードである。ここでは、病を持った人間を全人的に捕らえ、複数の臓器同士が影響を与え合っている病的状態にいたっているのだから、今あなたは具合が悪いのです、といった昔で言う名医の概念は通用しない。逆に「あなた(医者)はそのなかでどの臓器の専門家なのですか？」と患者に切り返されること請け合いです。結果、悪いと思われる臓器の数だけの専門病院に足を運ぶことになる。国はこうしたフリーアクセスを認めている。

特に高齢者では、複数の臓器がそれなりに老化しているであろうから、その気になれば、5つや6つほどの専門家の掛け持ちになること必至である。かくして、日本は類例をみない勢いで高齢化したのであろう。情報化、インターネット化、そしてフリーアクセスのおかげである。

この流れの中、冒頭述べた、generalに患者をみる、ということの意義とはなにか？いままで述べたように、少なくとも患者の側には、その要望はそれほどには強くない。どういう場面でgeneralistが登場するのか。救急医療などがそうだが、という意見もあるが、実際のところ、救急医学会でも救急医のアイデンティティとはなにか、の落としどころはまだ模索中である。集中治療がそうか。しかし、集中治療はいわば救命治療で、多臓器不全に陥る患者はそう多くないし、透析、血液吸着、などの救命治療は実際はMEの仕事の範疇である。プライマリーケアがそうではなかったことは、先述したとおり

だ。結局、集団災害、テロリズム、国内紛争といった、勃発的、あるいは、かなり限られた地域での限られた場面、ということになるのか、しかし、新臨床研修医のなかで、トリアージの重要性までは理解できても、そのような場面で活躍したいというモチベーションがそれほど高まるとは思えない。

時代と共に医療も変化する。MRIのなかった時代にはもどれない、いま、振り子はスーパープロ指向に振れはじめてしまい、振り切れるまではもどらない。例えば、PETが一般普遍化すれば、PETによる早期ガンの診断などもルチーン化するのだろうか、アンチエイジングはどうか、人は何歳まで生きればよいのか。

医療が多様化する中、フリーアクセスによって、超高齢化社会となり、名医の概念が変わってしまったのである。

原田俊一 (千葉脳神経外科病院・部長)

脳動脈瘤に対する瘤内塞栓術

本邦では毎年人口1万人あたり1.5~2人に脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血が生じていると推定されている。くも膜下出血は、一次性脳損傷以外に、再出血、脳血管攣縮、水頭症により、脳機能障害を引き起こし、死に至ることも多い。破裂した脳動脈瘤に対する最も重要な治療は再出血を防ぐ治療であり、未破裂で見つかった動脈瘤にも、破裂予防のための治療を実施することがある。『脳ドックのガイドライン2003』では、一般的に脳動脈瘤最大径が5mm前後より大きく、年齢がほぼ70歳以下で、その他の条件が治療を妨げない場合は手術的治療が勧められるとされている。

以前より、脳動脈瘤に対する治療としては、開頭clipping術が広く行われてきた。1991年、Guglielmiらにより、電気離脱式のGuglielmi Detachable coil (GDC, Boston Scientific)が脳動脈瘤塞栓術用に開発された。1997年3月、GDCが本邦でも使用可能となったからは、高齢者、全身状態不良症例、後頭蓋窩動脈瘤、眼動脈分岐部動脈瘤などを中心に瘤内塞栓術が行われて

きた。2002年、破裂脳動脈瘤に対して開頭clipping術群より瘤内塞栓術群の方が予後良好という、International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)が報告されて以来、瘤内塞栓術の適応が拡がってきている。

瘤内塞栓術は血管の内腔から治療部位に到達するため、侵襲の少ない治療方法である。開頭して、直視下で脳動脈瘤の頸部にclipをかける代わりに、X線透視画像下に血管を視覚化し、血管の内腔から脳動脈瘤を治療する。catheterを大腿動脈や上腕動脈から挿入し、脳動脈瘤まで誘導し、このcatheterを通してGDCを脳動脈瘤の中に詰め、脳動脈瘤内に血液が流入するのを遮断することで破裂を予防する。GDCは、platinum製のcoilであり、X線透視下で視認が可能で、脳動脈瘤の形状に一致するように柔軟な構造になっている。GDCは、catheter内を通るためのdelivery wireに取り付けられ、このdelivery wireによって、GDCを脳動脈瘤内の適正な位置に留置するまで出し入れすることが可能である。動脈瘤内に正確に留置されると、GDCをdelivery wireから電解分離によって離脱する。

開頭clipping術は、後頭蓋窩動脈瘤、眼動脈分岐部動脈瘤など部位により、困難な場合がある。それに対し、瘤内塞栓術は、catheter挿入のしやすさや安定性と、瘤と分岐血管の形状によって難易度が決まってくる。脳動脈瘤の頸部が大きければ適応とならない場合もある。脳内血腫合併例では、血腫除去も考え、通常、開頭clipping術を選択する。全身麻酔の危険な症例では、局所麻酔でも可能な瘤内塞栓術の方がよい。また、瘤内塞栓術は歴史が浅いため、長期追跡の結果がまだ明らかになっていない。このように、脳動脈瘤に対する治療として、開頭clipping術と瘤内塞栓術のどちらがよいかは症例毎に判断する必要があると考えられる。現在、瘤内塞栓術は、本邦では毎年約4000例、脳動脈瘤に対する治療全体の20%弱であるが、今後、coilやcatheterなどの器材の進歩により、さらに増加していくと考えられる。

赤路和則 (美原記念病院脳神経外科)

学会展望

第85回慶應医学会シンポジウム講演録

〈総会・シンポジウム〉

日 時 平成17年11月11日（金）15時～18時30分
場 所 慶應義塾大学病院 新棟11階大会議室
主 催 慶應医学会
共 催 慶應義塾大学医学部

『医療提供体制の改革』

- I. 基調講演 岩尾総一郎（前厚生労働省医政局局長）

- II. 「新医師臨床研修制度施行1年半をすぎて」
宇都宮 啓（前厚生労働省医政局医事課医師臨床研修推進室長）

- III. 「国立病院機構はどうか変わったか」
矢崎 義雄（独立行政法人国立病院機構理事長）

- IV. 「医療提供体制の改革－日本医師会の立場から」
櫻井 秀也（前日本医師会副会長）

I. 医療提供体制の改革に向けて

前厚生労働省医政局長

いわ お そういちろう
岩 尾 総一郎

はじめに

平成14年、厚生労働省内に医療制度改革推進本部が設置され、4つの検討チームが作られた。一つが今の医療保険制度を全体としてどのように考えていくか検討するチーム、二つ目が診療報酬体系の見直しについて検討するチーム、三番目に医政局が主体となった医療の提供体制をどのようにするか検討するチーム、四番目が社会保険庁、社会保険病院をどのように効率的に運用していくか、という4つである。社保庁改革は別のスケジュールで動いており、残りのチームの検討結果が、去る10月19日に「医療制度構造改革試案」として厚生労働省より発表された（厚生労働省2005）。この試案は、医療制度の構造改革について国民的議論を進めるたたき台であるが、平成18年の通常国会での制度改正に向け、現在、作業を進めている。本稿はそのうちの医療提供体制の改革について述べていきたい（図1）。

うことになる。また、医療情報の開示不足で、後述するが医療機関の競争が働きにくい状況にある。昨今、問題となっている小児救急をはじめとする医療安全の確保、そして情報基盤、IT化の遅れというものが医療分野にも影響しているのではないかと、指摘されている。

平成15年8月に厚生労働省医政局は「医療提供体制の改革のビジョン」を発表し、基本的な方向を示した（厚生労働省2003）。改革の基本的な視点は、患者の視点の尊重である。患者に出来る限りの正しい情報を提供し、「安全」と「安心」そして、「質の高い」医療をキーワードにして、今後の医療提供体制を作っていくなくてはならない。そのためには当然、医療情報、ITなどのインフラの整備が必要になる。この、患者の視点を大事にすること、質の高い効率的な医療を提供すること、そして、医療基盤の整備という三つの柱に五つの項目を立てて、それぞれに必要な制度改正や予算措置を図ることとしている（図2）。

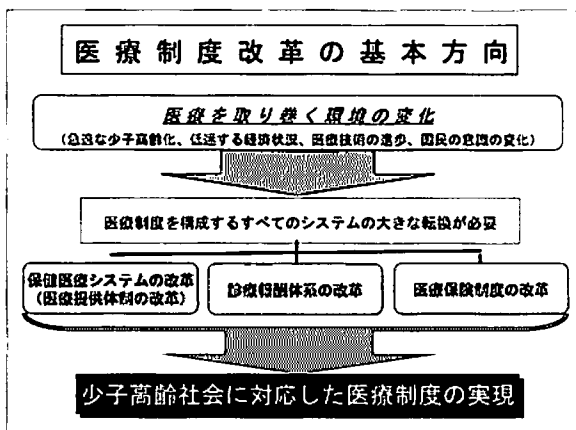


図1

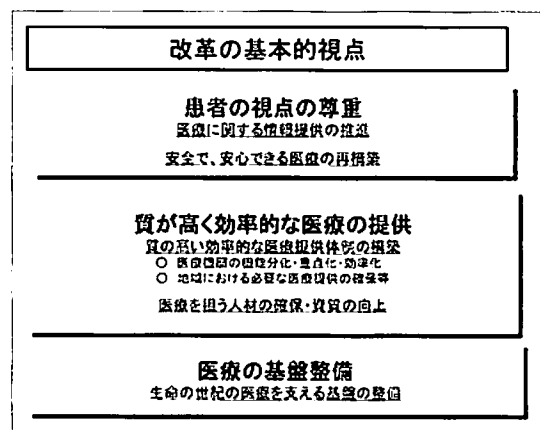


図2

医療提供体制改革の基本的視点

日本の医療制度の特徴は国民皆保険、公私混在する地域の医療提供体制であり、欧米と異なるということは既知の事実であろう。その結果、人口当たりの病床数が多く、また、病床数が多い分そこで働く職員の数が少ない、従って一ベッド当たりでは長期間の入院を余儀なくされる。すなわち、医療提供面での効率化、重点化が不足しているとい

医療情報の提供

平成12年の法改正により、病院・診療所はさまざまな情報を広告できるようになった。しかしながら、依然として患者側より「情報が欲しい」ということがよく言われ、これについて改めて考えていく必要があるのではないかと議論を進めている（図3）。

一例が専門医についてである。患者の求める医療情報の

医業若しくは歯科医業又は病院若しくは診療所に関して広告することができる事項

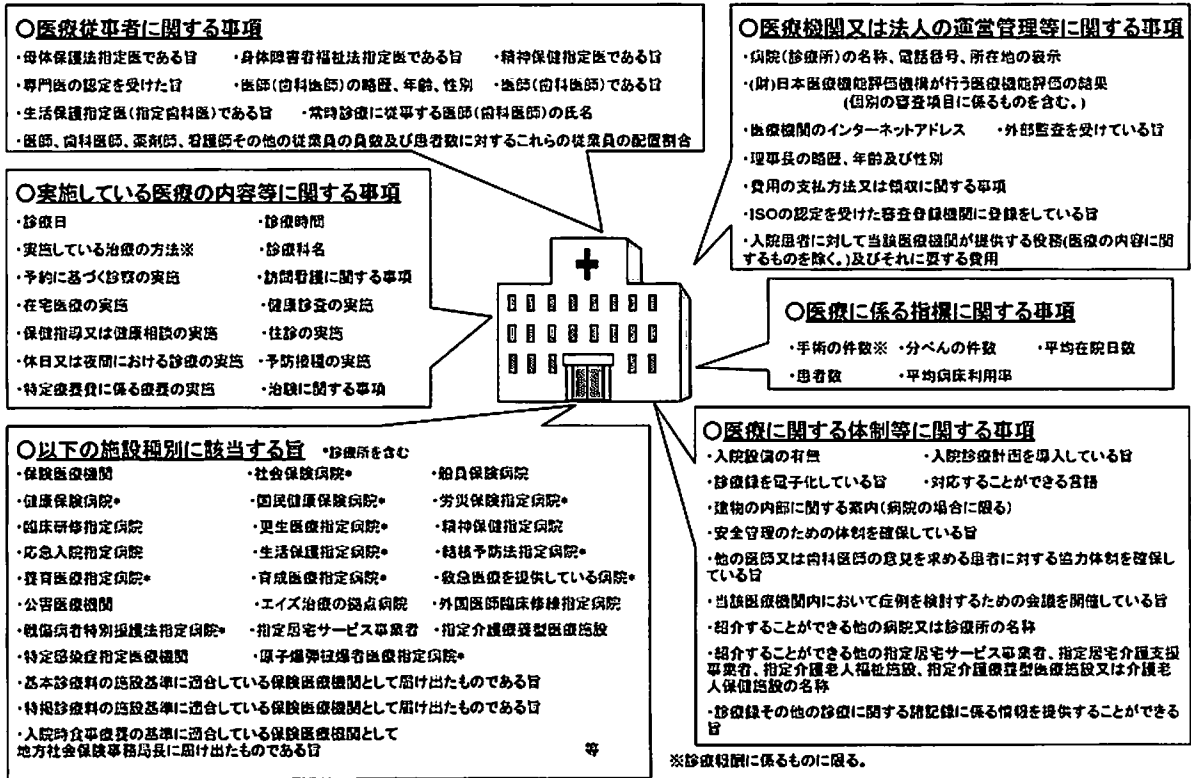


図 3

専門医の広告について

○医業若しくは歯科医業又は病院若しくは診療所に関して広告することができる事項
(平成14年3月29日厚生労働省告示第168号)

二十六 別に厚生労働大臣が定める研修体制、試験制度その他の事項に関する基準に適合するものとして厚生労働大臣に届け出た団体が行う医師及び歯科医師の専門性に関する認定を受けた旨

○厚生労働大臣が定める研修体制、試験制度その他の事項に関する基準
(平成14年3月29日厚生労働省告示第169号)

医業若しくは歯科医業又は病院若しくは診療所に関して広告することができる事項第二十六号に規定する厚生労働大臣が定める研修体制、試験制度その他の事項に関する基準は、次の各号に掲げる基準とする。

- 一 学術団体として法人格を有していること
- 二 会員数が千人以上であり、かつ、その八割以上が医師又は歯科医師であること
- 三 一定の活動実績を有し、かつ、その内容を公表していること
- 四 外部からの問い合わせに対応できる体制が整備されていること
- 五 医師又は歯科医師の専門性に関する資格(以下「資格」という。)の取得条件を公表していること
- 六 資格の認定に際して五年以上の研修の受講を条件としていること
- 七 資格の認定に際して適正な試験を実施していること
- 八 資格を定期的に更新する制度を設けていること
- 九 会員及び資格を認定した医師又は歯科医師の名簿が公表されていること

図 4

うち要求度の高いものに主治医の専門性がある。平成14年度、厚生労働省では一定のルールのもとで専門医の広告を解禁した(図4)。

日本の医師数は現在、約26万人であるが、学会が認定し

ている専門医の数は延べ20万人登録されている。専門の医師に診てもらいたいという患者の要望は強い。しかし、学会側から見た専門性の高さ、国民側から見た「いいお医者さん」という専門医にはギャップがあるように思われる。

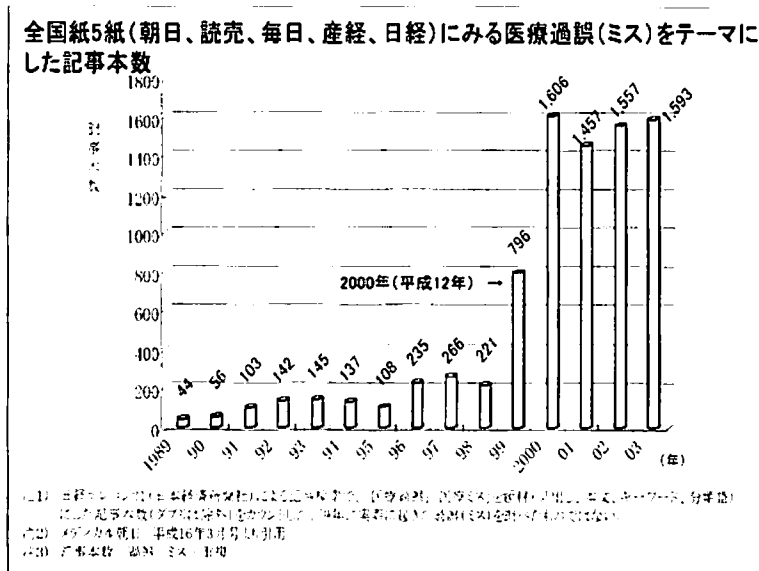


図5

医療機関における安全管理体制の整備の義務化

目的: 医療機関の規模、機能に応じた安全管理体制の整備

	特定機能病院	臨床研修病院	一般病院	有床診療所	無床診療所
平成14年10月施行	① 安全管理のための指針の整備 ③ 安全管理委員会の設置			② 院内報告制度の整備 ④ 安全に関する職員研修の実施	
平成15年4月施行	施設安全管理者の配置 (専任者)				
	医療安全管理部門の設置				
	患者相談窓口の設置				

義務付け (実線枠)
指準 (点線枠)

図6

日本医師会、日本医学会、厚生労働省、あるいは学会認定機構など、さまざまなところでこのような国民のニーズに対応するための検討を進めていきたい。

医療安全対策

全国紙5紙(朝日、読売、毎日、産経、日経)に掲載された医療過誤に関する記事数は1999-2000年にかけて大幅に増加した(図5)。

この年は、横浜市大で患者を取り違えたという事件が起こり、これをきっかけに大学病院など、大規模病院での医療の安全性が大きくグロースアップされ、話題となった。

毎日のように新聞に医療事故が報道され医師の責任が追及されると、医療機関側はもう急患は診ない、或いは重症患者を診ないとなり、医療が萎縮していく。医師が信頼出来ないと思うのは国民にとっても不幸なことで、結局、国民が損をする。そうならないように、大学、学会、地域医師会を含め、すべての医療に携わる者の社会的責任として、医療安全対策を考えていくことが重要である。

厚生労働省では、システムとして医療機関における安全管理体制を整備・強化しようと、法律を改正し、病院の規模に応じた義務規定を設けた。特定機能病院や臨床研修指定病院には安全管理者、管理部門の設置、患者の相談窓口の設置を求めているが、今後は中小の病院や診療所に対し

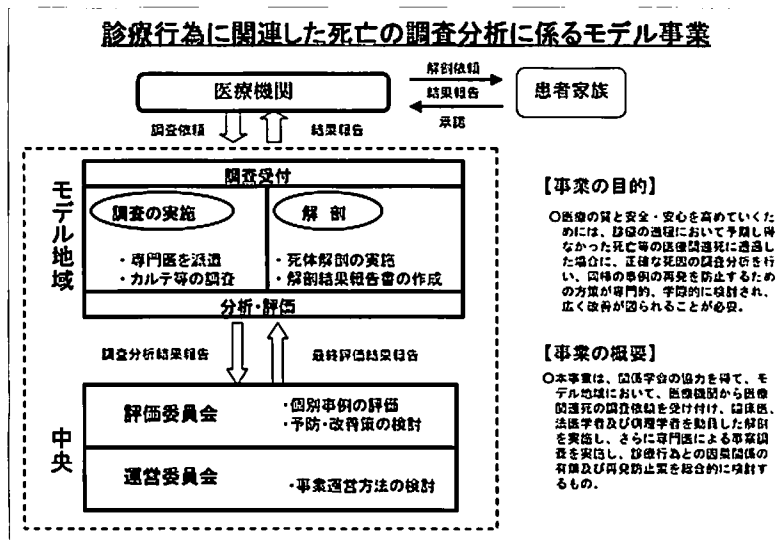


図7

でも義務化の是非を検討することになっている(図6)。

事故は、病院内における処置の場面で的人為的ミス、交待時の引き継ぎによって起きるインターフェイスのミスなどさまざまであるが、今後ますます医療が複雑化・高度化することから、ヒューマンエラーは避けられない。いかに医療事故をゼロに近づける努力をするかが、医療機関に課せられた課題となる。

医療事故の調査事業

薬石効無くして亡くなられた場合は別として、予期せず病院でなくなれた場合は、「なぜうちの家族が死んだのだろうか」というような医療不信が芽生える可能性がある。こうした場合に、患者の家族と医療機関の両者納得のもと、医療機関はベストを尽くしたのに、なぜ数日で容体が悪化したのかといったことを、第三者がきちんと調査できるシステムが必要である。本年度からこの調査モデル事業が全国数か所でスタートした(図7)。

今年度は1億1千万円の予算で内科系、外科系の関係者のみならず、解剖時には病理学、法医学の協力を得て行われる予定である。

問題はこういうモデル事業が制度となった場合、医師側に責任があるとして刑事訴追されると医師にとって不幸である。アメリカでは基本的に医療事故は損害賠償事件になっても、刑事事件にはならないと聞いている。日本の場合、医療を提供する中で少なくとも不可抗力、或いは当然の医療をした結果死亡したケースについて医師が刑事罰を受けるのは、不合理であると思う。そうならないためにも、まずこういうモデル事業を試行して、医療人が安心して医療に取り組めるよう、裁判によらない紛争処理システムを模索する必要がある。

医療計画制度の見直し

医療における地域格差の是正と、限りある保健医療資源の有効活用を踏まえて、新しい医療計画の構築をしていかねばならない。医療は地域に根ざすものなので、都道府県の医療行政は地域保健・健康増進行政の分野と連携して、医療計画制度の見直しを図る必要がある(図8)。

医療計画制度の改革の一番大きな考え方は、急性期から回復期、それからかかりつけ医の下での在宅療養といった切れ目のない医療を、原則として地域の医療機関内で完結する医療提供体制を作ることである。住民・患者にかかりつけ医があり、患者の状態に応じて必要な医療の提供が、かかりつけ医の紹介によって地域のさまざまな医療機関で完結できるような地域完結型の医療を目指す。そのためには、基本的に国が持っている権限を自治体に譲り、予算も交付金として補助金改革をし、地域の問題は地域で解決していくように医療計画を見直す。

従来の医療計画は1次医療、2次医療、3次医療という重層構造になっていたが、これは患者の目で見ただけではなく、医療の提供者側の視点であったことは否めない。今回の新しい医療計画では、患者中心の医療の連携体制、病気ごとに柔軟な医療の連携体制がとれるような仕組みを考えており、現在検討中である(図9)。

たとえば脳卒中でかかりつけ医に通院中の患者の場合、突然の自宅発症もあるだろうし、外出先で事故などを起こすときもある。その状況に応じて、急性期の医療や回復期の医療など、また、リハビリなどが提供できるような連携体制を推進していく(図10)、これらを年末に向けて議論を詰めていく予定である。

行政処分を受けた医師に対する再教育について(概要)

再教育の目的

行政処分を受けた医師に対する再教育については、国民に対し安心・安全な医療、質の高い医療を確保する観点から、被処分者の職業倫理を高め、併せて、医療技術を再確認し、能力と適正に応じた医療を提供するよう促すことを目的とする。

	職業倫理に関する再教育(倫理研修)	医療技術に関する再教育(技術研修)	
対象者	○医療停止処分を受けた者(被処分者)全員	○医療事故が理由で医療停止処分を受けた者	○医療停止期間が長期に及ぶ者
再教育についての考え方	○行政処分を受けた際に自ら省みる機会を提供する	○行政処分の理由となった技術について評価を行い、能力と適性に応じた、医療再開の環境と条件を検討する機会とする	○医療復帰に当たって、医学知識の不足と医療技術の低下を補うとともに、再就業先の環境に応じた医療技術の修得を支援する
再教育の内容	○教育的講座の受講、社会奉仕活動、心身の鍛錬、読書、執筆等の中から、助言指導者の支援のもとで、被処分者の置かれた状況にふさわしいものを相合わせて実施(助言指導者による月に1回程度の定期的な面接)	○専門的な知識・技術を有する医師が、被処分者の医学知識と医療技術の評価を行う ○医学知識、医療技術に問題ないことを確認する ○被処分者が、自らの医療技術上の問題点を認識して、自らの能力と適性に応じた就業環境を選択する旨の自己評価	
助言指導者	○研修内容について助言し、研修成果を評価する役割 ○医師以外の場合は、何らかの形で医療に関わった者であり、指導的な立場にある医師と連携のとれる者	○被処分者の医療技術を評価する役割 ○当該医療分野において専門的知識・技術を有する医師(必要に応じて、助言及び評価の補佐を行う医師を選任する)	
再教育の提供者	○助言指導者の他、医療関係団体、社会奉仕団体、公益団体、学校法人 など	○助言指導者の他、当該医療分野において実績をもつ医療機関ないし医師個人 など	
再教育期間	○3か月～1年程度(処分事例ごとに定める)	○専門的な知識・技術を有する医師のもとで、一定期間指導を受ける(医行為を伴う技術研修については、医療停止期間が終了した後に進行)	
再教育修了評価基準	○医療を支える法制度等について理解がある ○医師に求められる職業倫理について理解がある ○行政処分を受けるに至った理由に対し、反省し、同様の問題を起こさない決意が確認できる ○自分自身の内面的要因を洞察し、改善を図る取組みができる など	○医療事故を引き起こした領域における医学知識・医療技術に問題がないことが確認できる	○医療再開後の業務内容を適切に選択できる ○医学知識、医療技術に問題がないことが確認できる
再教育修了の認定	○研修の実施後に、被処分者は研修実施報告書(被処分者が作成)及び研修評価書(助言指導者が作成)を厚生労働省に提出する ○適切に研修が実施されたと認められる場合、再教育の修了を認定し、再教育修了通知書を発行する		

※免許取消処分を受けた者については、将来的に免許の再交付がなされる場合に、再教育を義務づけることが適当。

図11

も、どの病院で研修を受けたかが評価される、また、どの病院でどのようなプログラムを持っているかが評価される、という時代になるのではないかと考えている。

医師の需給に関する検討会

巷間言われる医師不足の原因について、都会と地方というような地域の偏在また、少子高齢化に伴う診療科目の偏在が明らかになってきている。そもそも医者数の絶対数が足りているのか、という具体的な数については詳れに精緻な調査結果が出るようになってきているが、いくら足りないからといって医学部を増やしても、一人前になるのに10年以上かかる。いま足りないと言われているものにどう対応していくかが喫緊の課題である。当面の対応策として、厚生労働省、総務省、文部科学省が合意し、医師の不足地域における医師の確保対策、特定の診療科での不足している医師の確保対策について、いくつかの対応策を出したところである(図13)。

行政処分を受けた医師の再教育について

これまで医師法違反などで医道審議会にかかった人たちの処分としては、医師免許停止何か月から何年、あるいは

免許取り消しというケースがあった。昨今、道路交通法などが変わり、危険運転致死傷罪などは未必の故意として罰則規定も強化されてきた経緯がある。それにつれて医師法での処分の状況も変わってきている。ただ、処分をしたままで更生措置は不必要なのかという批判がある。医療技術がその期間は止まるわけで、そういう人の技術研修をどのようにするべきかという議論がなされた(図14)。これについてはカリキュラムを作り、医師会とともに倫理研修と技術研修に分けて進めていこうと考えている。

おわりに

いくつかの検討会での報告を踏まえながら、患者の選択の尊重、情報提供ができる方法、質の高い、効率的な医療体制、国民の安心・安全のための基盤づくりをどのように構築していくかということ述べた。その一番大きな基となるのが医療法であるが、これは昭和23年に成立し、現在までに第四次の改正を行ってきている(図15)。社会保障審議会医療部会においては「医療提供体制に関する中間まとめ」を7月末にいただいた(図16)。これを基に、個別の論点をそれぞれ法律事項が必要なものとそうでないものに分け、12月まで鋭意検討して、結論を出し、平成18年度の通常国会に医療法の改正として提出したいと考えている。本

医療法改正の経緯	
<p>終戦後: 感染症等の急性期患者が中心の時代。医療へのフリーアクセス確保のため、医療機関、医療従事者の量的な充実が急務。</p>	
1948年 医療法制定	医療水準の確保を図るため病院の施設基準等を整備
<p>高齢化の進展、疾病構造の変化(急性疾患→慢性疾患)、国民の意識の変化 量的整備がほぼ達成→医療機関の地域偏在の解消、医療施設の機能の体系化。 医療の高度化・専門化、チーム医療の進展。</p>	
1985年 第一次改正	医療計画の創設
1992年 第二次改正	療養型病床群制度導入・特定機能病院制度導入
1997年 第三次改正	診療所への療養型病床群導入
2000年 第四次改正	病床区分見直し(療養病床と一般病床の区分)・ 医療情報提供の推進・臨床研修必修化

図15

**医療提供体制に関する意見中間まとめ（社会保障審議会医療部会）の概要
（個別論点について）**

1. 患者・国民の選択の支援
 - 医療機関等についての積極的な情報提供の制度化、広告できる事項の拡大、診療情報の提供の推進等
2. 医療安全対策の総合的推進
 - 医療機関の規模に応じた安全管理体制の強化、医療事故等の事例の分析と原因究明、再発防止対策の徹底、患者・国民の主体的参加の促進等
3. 医療計画制度の見直し等による地域の医療機能の分化・連携の推進
 - 医療計画制度の見直し（主要な事業ごとの医療連携体制の構築、数値目標の設定等）、人員配置標準、医療連携体制におけるかかりつけ医の役割、地域医療支援病院、特定機能病院、有床診療所等についての検討
4. 母子医療、救急医療、災害医療及びへき地医療体制の整備
5. 地域、診療科等での医師の偏在解消への総合対策
 - 関係省庁と連携し、早急に総合的な対策を講じるべき
6. 在宅医療の推進
7. 医療法人制度改革
 - 非営利性の徹底、公益性の高い医療法人類型の創設等
8. 医療を担う人材の養成と資質の向上
 - 医師、歯科医師、看護職員の需給見通しに基づく対応、行政処分を受けた医師等医療従事者への再教育制度の構築、看護職員の資質向上等に係る制度の見直し、専門医の育成のあり方の検討
9. 医療を支える基盤の整備
 - 医薬品等の研究開発の推進、治験の活性化、臨床研究基盤の整備、医療の情報化の推進

図16

日は、総論的な話になったが、今後また医療部会のなかで、それぞれの話題につき精緻な議論がされるものと思ってい

る。読者の先生方にもお知らせする機会があると思うが、よろしくご注目をいただければありがたい。

II. 新医師臨床研修制度－施行1年半を過ぎて

前厚生労働省医政局医事課 医師臨床研修推進室長
 厚生労働省医政局 研究開発振興課医療機器・情報室長

う つのりや おさむ
 宇都宮 啓

はじめに

新医師臨床研修制度は施行1年半を過ぎ、概ね順調に進んでいる。中には批判もあるが、その原因として、あまりこの制度の経緯や趣旨がまだ理解されていないと思われる面もある。そこでまず、なぜ臨床研修を必修化したのか、述べていきたい。

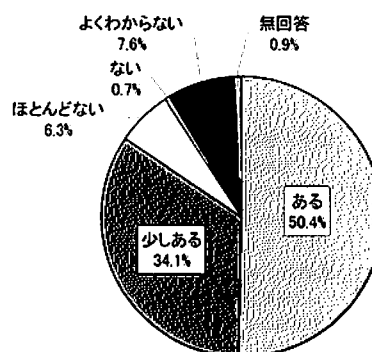
医療制度改革論議に関心があるかという問いに対しては、「ある」「少しある」で約85%が関心があると答えている(グラフ参照)。

では、具体的に何に関心があるか。1番目は医師の質的向上である。つまり、質の向上に関心があるということは、裏返せば懸念、不安があるということではないか。(グラフ参照)。

以前の研修制度の問題点としては、まず2年間で努力義務にすぎなかった、ということがある。また、2年間で何をやるという目標もなかったために、プログラムが不明確であったり、ストレート研修中心であった。さらに身分、処遇が不安定で研修医のアルバイトなども多く、それが事故につながったともいわれる。

平成13年度の旧制度の下では、研修対象者のうち12.6%が実は研修を実施していなかった。14年の医師調査では、約95%が病院、診療所で臨床を行っている。老健施設も患者さんを相手にするという意味で加えると、96%の医師が患者さんに接しており、接していないのは4%だけである。

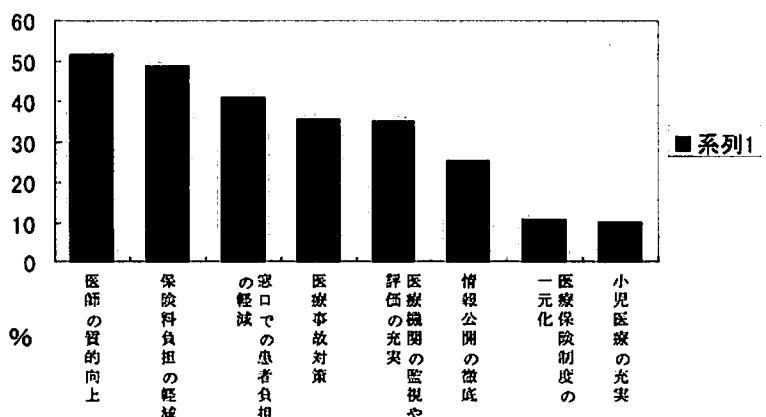
医療制度改革論議に関心があるか



出典:「医療再生」(日本経済新聞社 編)

医療制度改革に何を求めるか

(3つまで選択)



出典:「医療再生」(日本経済新聞社 編)

旧制度の医師臨床研修の問題点

1. 研修は努力義務
2. 研修プログラムが不明確
3. 専門医志向のストレート研修中心
4. 施設間格差が著しい
5. 指導体制が不十分
6. 研修成果の評価が不十分
7. 身分・処遇が不安定 → アルバイト
8. 研修医が都市部の大病院に集中

(大病院と臨床研修病院(規模や剖検の基準)) 5

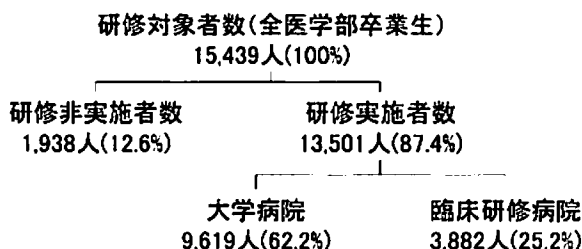
わが国における医師の現状(平成14年)

総合病院または専門病院	44.2 %
大学病院	16.4 %
診療所	34.4 %
老人保健施設	0.9 %
その他	4.1 %
合計	100.0 %

・総医師数 262,687人
 ・人口10万人当たり医師数 206人
 ・医学部設置校数 80校 7

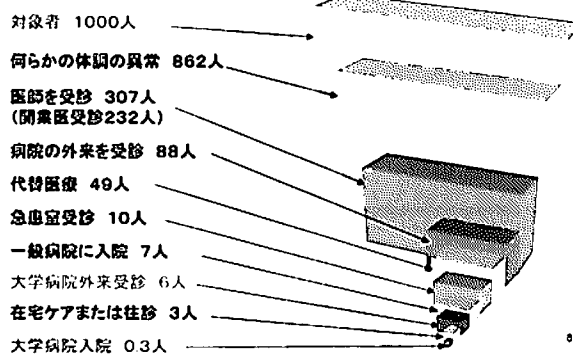
医師臨床研修実施者の状況(1)

(平成13年度)



わが国の一般住民における健康問題の発生頻度と対処行動

Fukui, T et al. JMAJ 2005; 49: 163-167(調査期間: 2003年10月1日-31日)



しかし、12.6%は実施していなかった。つまり、この差に当たる人たちが研修をきちんとやらずに臨床をやっていた可能性があるのである。

臨床を行った人の比率としては、7対3もしくは8対2の割合で大病院のほうが多かった。しかし、実際に大病院に勤務する人は16%しかない。

住民1000人当たりが病気になる場合、どう行動をとるか、『New England Journal of Medicine』のデータが有名だが、今年、日本のデータが公表された。これによると、何らかの体調の異常のある者は1000人中862人、うち医師を受診した者が307人、一般病院入院が7人という状況である(グラフ参照)。

では、この中で「大病院に行った人」というと、外来受診が6人、入院は実に0.3人である。即ち、実際に体調に異常があった人の中で、大病院に関わる人の数は非常に限られているということであり、症例数もしくはコンディジーズに関して、どうしても限られてしまうことが、このデータからもわかる。

高齢社会を迎えて複数疾患を抱えた患者さんが増え、生

活習慣病が増えたことから、全人的・診療科横断的な医療の必要性が高まってきているが、一方、育てている医師はむしろ高度化、専門化、細分化に対応するものに重点が置かれていたのではないかと、即ち、需要と供給の間にミスマッチがあったのではないかと考えられる。

専門医のあるべき姿は、広いベースの上に高さを積み上げ、高くしていくことであると思われる。しかし、あまりベースを気にせず、頭でっかちの「いわゆる専門医」が育ててきたのではないかと。

旧制度の下で2年間の研修修了時において、「あまり自信がない」あるいは「できない」という技術があるかという問いに対して、7割の人が「直腸診で前立腺の異常を判断する」自信がないかできない。「鼓膜を観察し異常の有無を判定できる」については8割が自信がないか、できない。また、9割の人が「眼底所見で動脈硬化を判定できる」自信がないか、できないといっている。

生活習慣病から高血圧、糖尿病が増えているなか、眼底を診る時は眼科の先生にお願いしなければならないわけである。となると、いったい眼科の医師が何人必要となるの

医師の需要と供給における質的不均衡

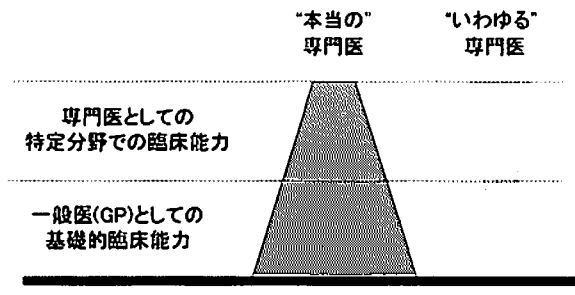
1. 高齢化社会を迎えて、複数疾患を抱えた患者の増加、生活習慣病の増加
 - 全人的・診療科横断的医療、予防医学の必要性 (需要)
2. 医学の進歩による医療の高度化、専門化、細分化
 - ストレート研修による高度専門医療を志向したいわゆる専門医の増加 (供給)

「自分はちゃんとやってる」は通用するか？

- 喫煙 → 歩きタバコ禁止条例
- 飼い犬のフン → 飼い主会
- 医師の質 → 医師卒後臨床研修制度



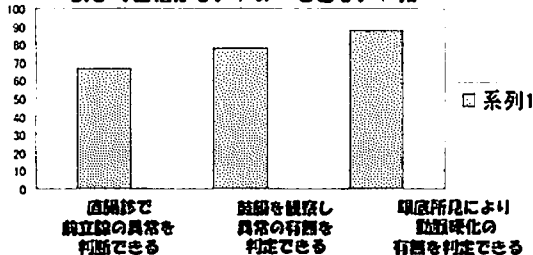
専門医のあるべき姿



が通じるか。

地方労働局や、大量の処分者を出した社会保険庁等の問題が報道されている。私は厚生労働省の職員だが、「私は保険庁に行ったことはない、医系技官だからそんなところには将来も恐らく行かないし、われわれはちゃんとやっている」と言っても、賛成してくれる方がいるだろうか。「同じ厚生労働省のくせに何を言っているんだ」と感じられるのではないか。医師についても国民からは似たようなことが実は感じられているわけで、やはりこれは医療界全体で取り組まなければならない問題ではないかと考える。

2年の研修終了時において「あまり自信がない」or「できない」技



平成19年度厚生労働科学研究「国民健康増進の促進の向上(特に国民の健康増進)及び国民健康の向上に関する研究(主任研究員 野村 浩貴)より集計

医師臨床研修制度改善のあゆみ

医師臨床研修制度改善のあゆみ

- 昭和23年 卒後1年のインターン制度を開始 (GHQの指導)
- 昭和43年 臨床研修制度創設(「努力義務」としての研修)
- 昭和53年 「プライマリ・ケアを含む臨床研修の実施について」 (通知)
- 昭和55年 ローテート方式導入
- 昭和59年 病院群による臨床研修病院の指定
- 昭和60年 総合診療方式導入
- 平成6年 医療関係者審議会提言「必修化、内容改善」
- 平成8年 医療関係者審議会中間意見書
- 平成11年 医療関係者審議会「医師臨床研修必修化について」とりまとめ
- 平成12年 医師法、医療法改正
- 平成16年 施行

だろう。こういったことが、古い制度の下で起こっていたのである。(グラフ参照)

話は変わるが、喫煙者は「私はちゃんと灰皿のあるところで吸っている」あるいは「携帯用灰皿を持っている」と言うが、一部の心ないポイ捨てをする人のために、多数の住民が迷惑をして、ポイ捨て禁止条例を作らざるを得ない状況になった。また、犬の糞を始末しない一部の心ない飼い主のために、住民が迷惑するので飼い主会が必要となる。

医師の質の問題にしても、国民から見れば、医者は皆一緒ではないか。自分のところはちゃんとやっている、自分のところの研修は問題ないといっている、果たしてそれ

昭和43年にそれまでのインターン制度が廃止され、今の前の臨床研修制度ができた。平成6年に医療関係者審議会から、すべての医師が幅広い基本的な診療能力を身につけることができるように、必修化、内容改善すべきという提言が出された。

通常であれば、審議会で提言が出てから数年で新しい制度が走りだすのだが、臨床研修制度の場合、法改正まで実に6年かかり、さらに施行まで4年を費やしている。即ち、提言が出てから実際にこの制度が走りだすまで10年かかっ

医師法等の一部改正

(平成12年改正、平成16年4月施行)

1. 診療に従事しようとする医師は、2年以上臨床研修を受けなければならない
2. 臨床研修に専念しなければならない
3. 臨床研修修了を医籍に登録、修了登録証の交付
4. 臨床研修未修了者の診療所開設は知事の要許可
5. 病院・診療所の管理は臨床研修修了者に限定

14

第150回国会参議院国民福祉委員会附帯決議

(平成12年11月)

「医師及び歯科医師の臨床研修については、インフォームドコンセントなどの取組や人権教育を通じて医療倫理の確立を図るとともに、精神障害や感染症への理解を進め、更にプライマリーケアやへき地医療への理解を深めることなど全人的、総合的な制度へと充実すること。その際、臨床研修を効果的に進めるために指導体制の充実、研修医の身分の安定及び労働条件の向上に努めること。」

15

ているわけである。これだけの年月のかかるケースは珍しいが、この間、様々な立場の先生方がご意見を戦わせ、議論されて、ようやく始まったのがこの制度であるということ。ぜひ認識していただきたい。

病院に行って研修医と話をすると、「あと1～2年でこの制度はなくなると聞いたが、本当か」という質問をする人が結構多い。10年間の大変な議論を経て、やっと法律改正して始まったものを、まだ修了者も出ていないうちから、1～2年でやめるなどということはあり得ない。

これまでの先生方の苦勞を反古にはいけない。この制度はなかなか難しいところはあるが、10年の議論を経たなら10年の経過と成果を見て、きちんと評価をして、その上で修正すべきところを修正するというのが本当ではないか。

医師法が改正され、2年間必修等が定められたが、法改正が行なわれた時に、参議院の国民福祉委員会で付帯決議が付けられた。医療倫理の確立あるいはプライマリーケアや全人的医療、研修医の身分の安定が決議されたわけだが、わが国の意思決定の最高機関である国会で行なわれた決議ということから、やはりこれは国民の声であるということ。を認識していただきたい。

新研修制度の到達目標、予算

臨床研修の到達目標としては、さまざまな目標がある。この研修制度の場合、医療人として必要な基本姿勢、態度が行動目標として、全人的な医療という観点から入っているわけだが、中でも医療の社会性、特定の現場の経験とい

臨床研修の到達目標

I 行動目標

医療人として必要な基本姿勢・態度

- (1)患者－医師関係、(2)チーム医療、(3)問題対応能力、(4)安全管理、(5)症例呈示、(6)医療の社会性

II 経験目標

A 経験すべき診察法・検査・手技

- (1)医療面接、(2)基本的な身体診察法、(3)基本的な臨床検査、(4)基本的手技、(5)基本的治療法、(6)医療記録、(7)診療計画

B 経験すべき症状・病態・疾患

1. 頻度の高い症状(35項目。うち20項目は必修、レポート提出)
2. 緊急を要する症状・病態(17項目。うち11項目は必修)
3. 経験が求められる疾患・病態(88項目。うち70%以上の経験が望ましい)
 - (1)A疾患:入院症例レポートが必修: 10項目
 - (2)B疾患:外来、入院での経験が必修: 38項目
 - (3)外科症例(手術を含む)1例以上の受け持ち一症例レポート

C 特定の医療現場の経験

- (1)救急医療、(2)予防医療、(3)地域保健・医療、(4)周産・小児・成育医療、(5)精神保健・医療、(6)緩和・終末期医療

健康の定義(WHO)

- 健康とは、肉体的、精神的および社会的に完全によい状態にあることであり、単に疾病または虚弱でないということではない。

う目標が非常に大きな特徴であろう。

これまで研修は大きな病院で行なわれていたが、医療の社会性や地域保健・医療などは、なかなか病院の中だけでは学びにくいものといえよう。

WHOの健康の定義を持ち出しているが、この中では「肉体的、精神的及び社会的」という言葉を入れている。では、社会的な健康あるいは社会性とはどういうことなのか。私は、今回の必修7科目のうちの1つである地域保健・医療で学べることはないかと思う。

私自身、慶應では研修を受けなかったが、岩手県で救急研修を受け、その後、田舎の保健所に行って保健婦さんについて結核や精神疾患の家庭訪問に行ったり、福祉事務所のケースワーカーについて生活保護家庭を訪問したりした。そこで、やはり病院の中で見せる患者さんの顔はその患者さんのごく一部でしかないと感じた。病院で薬をあげて

18

地域保健・医療研修の意義

(1) 全人的医療の修得

- 人=肉体+精神+社会(家庭、地域、職場、学校等)
- 家庭訪問、往診、地域活動等を通じた、患者の社会的側面の学習

(2) 様々な保健・医療・福祉制度、患者支援組織・団体の学習

- 医療費公費負担(難病、精神通院等) } → { 患者の負担軽減
- 介護保険、福祉制度、家族会等 } → { 患者の社会復帰支援

(3) 臨床医の届け出等の意義の学習

- 食中毒、感染症等 → 届け出に基づく対策
- 衛生統計(死亡、疾病等) → 地域での活用

(4) 予防医療の学習(地域保健、職域保健等)

- 健診、検診、予防接種、健康づくり活動、介護予防等

(5) 医療安全の学習

- 医療監視への立ち会い・・・監視する側から見た医療安全対策

医師臨床研修費補助金について

医師臨床研修の必修化は、良質かつ適切な医療の提供に向けた改革の基礎として不可欠なものであり、新制度の円滑な実施を図るため、研修を行う病院に必要な支援を行う。

平成17年度予算 182億円(16年度:171億円)
(15年度:43億円)

1. 教育指導経費 135億円(16年度:111億円)

- ・指導医の指導時間の延長
- ・プログラム責任者(副院長クラス)の配置
- ・研修管理委員会の設置 等

2. 導入円滑化特別加算 47億円(16年度:60億円)

- ・研修医にアルバイトを行わせず、適切な指導体制を確保した宿日直研修を支援することにより、新制度の円滑な導入・定着を推進する。

20

置がまったく違うということがあるようだ。つまり、血流は局所的に制御され、しかも神経活動依存的に制御されているということが分かる。

私どもは15年間ほど代表的な GPCR であるエンドセリン受容体の研究を続けており、構造を解こうとしている。それとさまざまな生物学的機能などに関する研究も行っており、この受容体の重要性は製薬メーカーをはじめとして十分認識されていると思われる。このエンドセリン、エンドセリン受容体のカスケードなどを通して血管平滑筋によって血流が制御されていることが良く分かっているわけだが、脳の毛細血管には血管平滑筋がない。だから、どのような機構によって、神経活動依存的な血流の制御が脳で行われているかは興味深い未知の問題である。脳の毛細血管には平滑筋が無い代わりにアストロサイトが血管を取り巻いている。面白いことに、このアストロサイトのエンドフィートに結晶性の格子構造が見えており、これが AQP4 でできていることが分かってきている。

AQP4 にはスプライシング・バリエーションが存在しており、短いフォームを AQP4M23、長いスプライシング・バリエーションを AQP4M1 と呼ぶが、23番目のメチオニンから始まる AQP4M23 は大きな格子状のアレイができるし、M1 からの N 末端配列を含んで発現するとアレイ構造が消えてしまう。ちょうどこのアストロサイトにある格子状構造は、この2つのスプライシング・バリエーションが50%程度ずつ発現されている時にできるような構造の大きさに似ているわけである。この興味深い水チャネルを研究するために、佐々木先生と共同研究を開始した。AQP4 はスプライシング・バリエーションが存在するので、構造研究に必要な均一なタンパク質を精製する必要から組み替え遺伝子の発現系を用いる事とした。バキュロウィルスを用いた Sf9 細胞の発現系で1リッターカルチャーから、3 mg 程度の AQP4M23 を精製出来る様にした。

ところで、電子線結晶学にはウィークポイントがあり、電子線結晶学者は X 線結晶学者と競争することがまったくできない状況である。なぜかというと、結晶化条件が良いか否かをチェックするとき、3次元結晶の場合は光学顕微鏡の下で数秒の間に判断できるが、2次元結晶の場合には1個の結晶化条件を検査するために30分程度はかかり、まったく勝負にならないわけである。その問題を解決するひとつの方法として、電子顕微鏡が結晶化条件を自動で検査してくれるような電顕を開発して、放っておいても結晶化条件の検査ができるようなシステムを作ろうとしている。私どもはこのような努力と2次元結晶を作製する条件をどの順番で変化させると効率よく結晶が作製できるかの経験を積んでいっている。幸運なことに AQP4 の2次元結晶が作製できたが、不思議なことにこれは AQP0 と同じ2層の膜が重なった結晶で、AQP0 の場合には線維細胞を強固に接着する機能を持っているために2次元結晶でもしっかり2つの膜が接していたが、AQP4 の場合はその膜の接着性が弱いようで、2枚の膜の相互作用位置が異なる2次元結

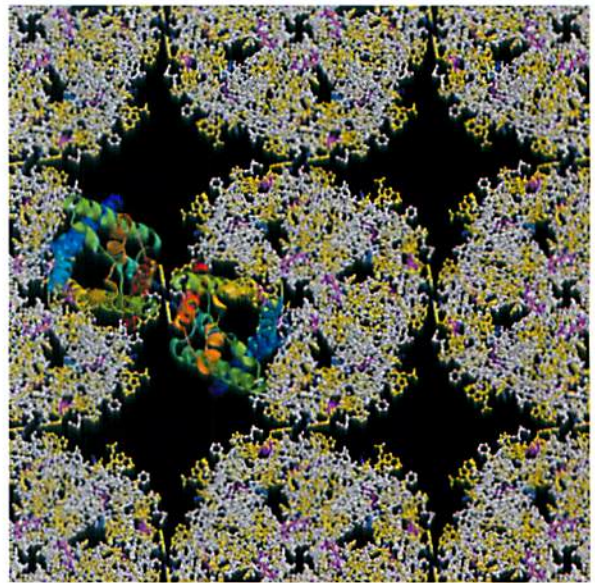


図5 アストロサイトの orthogonal array と同じ4量体間の相互作用で形成された結晶内の AQP4 の構造。

晶が見られており、高い分解能の回折点を与える結晶の場合でもこの様な2枚膜のズレがある。それゆえ、そのままデータを集めると構造が解けない事が明らかとなってきた。その問題を解決するために、高い分解能の電子線回折像を撮ると同時に、その同じ結晶から電子顕微鏡像も撮影して、1種類の相互作用をしている結晶だけを選び出した。AQP4 の構造を解いてみると、基本的な構造は、AQP1 や GlpF などとほとんど同じであったが、特徴的な 3_{10} ヘリックスという不安定なヘリックスが長いCループに見られる新しい構造部分が明らかになった。この電子線による構造解析の良いことは、アストロサイトの orthogonal array と同じ4量体間の相互作用で結晶が形成されており、アルギニンとチロシンの結合でこの結晶、すなわち、orthogonal array が安定化されていることが分かってきた(図5)。

ところで、蚊は肺があまり発達してなくて、我々の体に止まっているときに、肺に相当するトラキオラという器官に水がたまってしまう。飛び立つときにセミがおしっこをするように蚊もマルピーギアンチューブ、すなわち排泄管のほうへ水を押し出して飛び立つわけである。蚊にはアイダスアイジップティという学名がついているのでこの時機能している水チャネルを aeaAQP と呼んでいる。

aeaAQP の場合はいつも、orthogonal array のようなアレイ構造をとっており、それが壊れることはない。AQP4 の場合には22個の真ん中あたりに9番目にあるアルギニンが保存されているが、aeaAQP の場合はそれが無い。AQP4M1 のN末端側の22残基のペプチドを作製してアルギニンがあるペプチドを加えると結晶が壊れるが、それら全てのアルギニンをリジンに変えると結晶が壊れないとい

うことになる。つまり N 末端側のアルギニンを持っている部分が発現されると、orthogonal array を安定化する機構の、チロシンとアルギニンの相互作用に対して拮抗的にアルギニンが働いてチロシンを奪うことにより、残されたアルギニンの正の電荷の反発力が働き、AQP1 の場合には結晶性がなくなってしまうと考えられる。アレイ構造を崩すような役割が N 末端側にあり、わざわざそういう機構を持っていることにより、この orthogonal array の大きさを制御しているという、興味深い結果が分かってきた。

AQP4 は視床下部のグリアラメラにも大量に存在することが分かっており、グリアラメラというのは細胞と細胞が層状に重なっており、水晶体線維細胞の膜の重なりと同じような構造で、2 層の膜が接着している。今回新しく発見された 3_{10} ヘリックス構造が互いに相互作用することにより、グリア細胞を接着しているらしいということが分かってきた (図 6)。この 3_{10} ヘリックスの接着構造が、結晶化するときのアーティファクトかもしれないため、私どもはエンドジナスには細胞接着性の分子を発現していない Lセルを使って、ステイブルに AQP1 や AQP4M23 を発現して、AQP1 の場合には接着性が出ないが AQP4 を発現すると接着性が出ることを確認した。その結果から、確かに AQP4 が細胞の接着機能を担っていること、しかも非常に

弱い接着性の機能を持っていることが分かるようになった。

AQP0 の場合はチャンネルがまっすぐ通っているが、この AQP4 の場合はスタガードにずれているために、この水チャンネルが水を通った時どうなるかという、恐らくこの 2 つの接着している膜を引きはがす力になるだろうと思うわけである。つまり細胞接着と水チャンネルが同じ分子の中にあるということは、視床下部におけるグリアラメラは浸透圧のセンシングや温度、グルコースのセンシングをしていると考えられており、この膜の接着や解離がそのセンシング機能を担うことが出来る可能性があることからして、大変興味深いものである。

また非常に興味深いのは、ドーパミンによって、AQP4 の水の透過性が落ちるという話があり、それはセリンの 180 番がドーパミンシグナルでリン酸化されることにより、水の透過性が落ちる。構造的に見ると、C 末には正電荷を有するアミノ酸残基のクラスターがあるため、180 番のセリンがリン酸化されれば C 末部分がチャンネルのふたをする可能性があり、それがゲーティング機能を果たしているのかもしれない。このことを証明しようとする、リン酸化された 180 番の変異でアスパラギン酸に変えたものを発現した構造を今研究しているところであり、確かに C 末によってふたをされているかについてはそのうちにお話できるとかと思うが、そういう可能性をも考えて、この AQP4 のゲーティングの機構も大変面白いものであり、私どもは AQP4 の研究を引き続き行いたいと思っている。

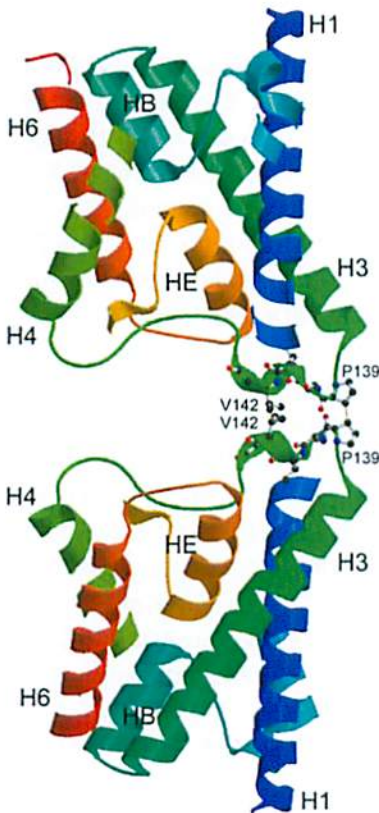


図 6 短い 3_{10} ヘリックスにより 2 つの分子が接着しており、細胞を接着できる構造。

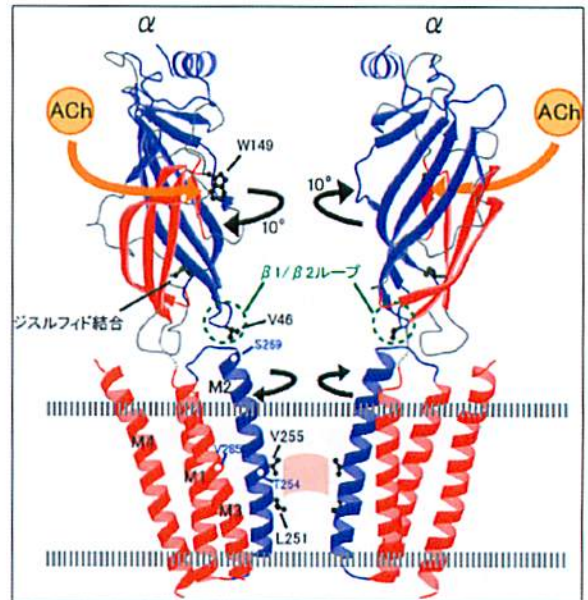


図 7 アセチルコリン受容体の構造とゲーティングモデル。

研修医の平均給与(年収)の比較

厚生労働省医政局医事課医師臨床研修推進室調べ

(単位:円)

	平成15年度(旧制度)	平成16年度(新制度)	差引増△減額
臨床研修病院	4,245,413	4,223,636	△ 21,777
国立①	2,897,122	3,836,323	939,201
公立	4,286,721	4,186,919	△ 99,802
公的	4,547,842	4,284,070	△ 263,772
その他	4,635,405	4,378,282	△ 257,122
大学附属病院	2,040,051	3,179,289	1,139,238
国立②	2,383,418	3,433,817	1,050,399
公立	2,309,335	3,763,542	1,454,207
私立	1,461,016	2,749,984	1,288,968
全 体	2,645,810	3,653,496	1,007,686

国立①：厚生労働省(国立病院機構)、防衛庁、日本郵政公社、労働福祉事業団(労働者健康福祉機構)
 国立②：文部科学省(国立大学法人)
 公立：都道府県、市町村
 公的：日本赤十字社、社会福祉法人恩賜財団済生会、厚生労働省協同組合連合会
 その他：上記以外の公益法人、医療法人等

もなかなか飲まない患者さんや、一度治って退院したはずなのに同じような病気や怪我で戻ってくる患者さんもいるが、患者さんはやはり家庭や地域を見ないとなかなかかわからない。これはぜひ若い研修医のうちに経験しておくべきことである。そのためには保健所に行って、座学で学ぶというのではなく家庭訪問をしたり、あるいは診療所から往診に行ったりということを積極的にやるべきだと思う。

もう1つ、地域保健・医療研修の意義においては、さまざまな制度を知ることが大きい。単に制度を覚えるということではなく、生活者としての患者さんを支援するために、お金の面の支援、あるいは生活面の支援、また精神的な支援として家族会等さまざまな制度や組織・団体があるということを知っておいていただきたい。

届出については、単に統計的に必要だというだけではなく、例えば食中毒は医師が届け出て初めてアクションがとられるわけである。即ち、届出が遅れば、O157の感染が広がってしまうかもしれないわけで、社会防衛における医師の役割、責任をぜひ知っていただきたい。最近では児童虐待の関係で病院からの届出が早かったために救われたというケースも出ているので、だいぶ意識が高まっていると思うが、こういったことをぜひ地域保健・医療の場で身につけていただきたい。

次に金銭的な話をすると、古い研修制度の下では補助金は43億円しかなかったが、新しい制度になって約4倍、171億円に増加した。今年度、さらに増加したが、国の予算は非常に厳しいところである。そういう中において、これだけの伸びを見せるというのは異常事態に近いとも言えよう。では、なぜそれが起こったのか、私は医療の質の向上に対する財務省の期待があったからではないかと考える。

こういう補助金や病院長等の先生方、現場の先生方のご努力もあって、古い制度の下では研修医の平均給与は臨床

研修医は認識すべし!

国費(税金)の支援により 養成されていることを



研修病院が420万円、大学付属病院が204万円と倍以上の差がついていたものが、新制度では大学病院は100万円以上も上がり、差がだいぶ縮まってきた。また、全病院の平均が260万円だったものが目標の360万円に、1年目にして達成された。これは本当に先生方の努力のおかげであり、心より感謝申し上げたい(表参照)。

ただ、大学病院はずいぶん増したが、なぜか研修病院は下げている。360万という目安を出してしまったために、その程度でいいのかとって下げたのか、それはわからないが、このような状況がある。

以上のことから、研修医の方々には、「自分は勝手に研修しているのではない、多くの税金が投入されているのだ」ということをぜひ知ってもらいたいし、指導される先生方も教えてあげてほしい。

初期臨床研修はどこで行なわれているか？

区分	大学病院	臨床研修病院
旧制度 (平成13年度)	71. 2%	28. 8%
新制度1年目 (平成16年度)	55. 9%	44. 1%
新制度2年目 (平成17年度)	49. 2%	50. 8%
新制度3年目？ (平成17年度マッチング)	48. 3%	51. 7%

資料：平成13年度「研修医の処遇に関する調査」(厚労省・文科省)
平成16、17年度 厚労省医事課調べ(国試合格発表後)
平成17年度マッチング マッチング協同会調べ

24

都道府県	平成15年度 採用実績①	平成16年度 採用実績②	増減 ②-①	平成17年度 採用実績③	増減 ③-②	増減 ③-①
北海道	288	328	40	319	△ 9	31
青森県	58	58	2	49	△ 9	△ 7
岩手県	38	58	20	65	7	27
山形県	58	42	△ 14	58	16	2
埼玉県	118	195	77	177	△ 18	59
東京都	1,707	1,313	△ 394	1,290	△ 23	△ 417
長野県	104	90	△ 14	112	22	8
京都府	411	268	△ 143	312	44	△ 99
大阪府	689	578	△ 111	588	10	△ 101
広島県	181	134	△ 47	143	9	△ 38
福岡県	548	432	△ 114	483	31	△ 83
長崎県	105	74	△ 31	103	29	△ 2
沖縄県	81	139	58	127	△ 12	46
全国合計	8,168	7,392	△ 774	7,528	134	△ 640

日本医師臨床研修マッチングプログラムの影響

大学病院と臨床研修病院の研修医の比が旧制度は7対3だったが、マッチングが始まってからはその差は縮まり、今年度はついに臨床研修病院が若干多くなった。10月27日に今回のマッチングの結果が発表されたが、さらにその差が少し広がりを見せた(表参照)。

最下段以外の数字は実際に在籍している研修医の数である。たとえば、新制度の2年目については、昨年の中頃のマッチングの時は、大学病院が53%、臨床研修病院が47%だったが、春の国家試験で大学病院のほうがずいぶん落ちてしまい、比率が逆転してしまった。また、来年の国家試験も同じような傾向になると、これが広がってしまって危ないと思うので、ぜひ国家試験に落ちないように指導していただきたい。

古い制度の下では、研修病院は原則として300床以上となっていた。そのため、300床未満の病院では、わずか60人しか研修を受けていなかった。

今年新しい制度でその規制を撤廃したところ、中小の病院がどんどん参入してくるようになり、今年度は300床未満の病院で300人くらい新たに研修を始めた。昨年度から始めている人も加えると、2学年で約500人が300床未満の病院で研修をしているということからも、中小病院での研修が増えていることがわかる(表参照)。

これは都道府県のデータだが、マッチングが始まる前は都市部に集中するといわれていた。しかし、例えば東京都の場合、1年目に394人減って、2年目に23人減った。つまり、古い制度に比べて今年は417名減っている。全体に初年度は都市部から出ていく傾向があり、昨年は少し揺り戻しがあったが、それでも京都、大阪などは古い制度に比べて100人くらいずつ減っている。片や北海道は31人増えて、沖縄は46人、岩手は27人増えている。例外は一部あるにしても、必ずしも大都市に集まるわけではなく、地方に出ているのではないか。(表参照)。

このデータを示したところ、「そうはいいっても同じ県内では県庁所在地に偏在している、これは見せかけだ」とい

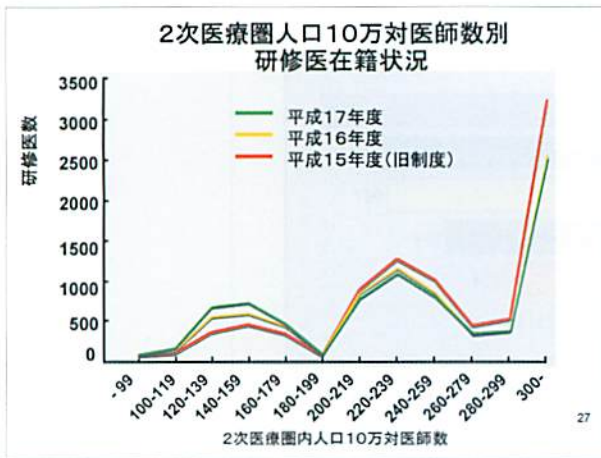
病床規模別 病院数・研修医数

(単独・管理型臨床研修病院)

(単位:施設、人)

区分	平成15年度		平成16年度		平成17年度		平成17年度(2学年分)					
	病院数 (%、研修医が在籍する 病院数)	研修医数	病院数 (%、研修医が在籍する 病院数)	研修医数	病院数 (%、研修医が在籍する 病院数)	研修医数	病院数 (%、研修医が在籍する 病院数)	研修医数				
~99床	0	(0)	0	2	(1)	2	2	(2)	4	2	(2)	6
100床~199床	0	(0)	0	42	(20)	48	55	(26)	68	55	(33)	111
200床~299床	18	(16)	50	122	(63)	143	141	(62)	233	141	(62)	350
300床~499床	238	(165)	735	408	(283)	1,076	435	(332)	1,349	438	(362)	2,424
500床~699床	163	(128)	819	183	(161)	1,150	169	(172)	1,329	169	(162)	2,558
700床~999床	58	(32)	531	58	(35)	589	58	(56)	682	58	(57)	1,381
1,000床~	10	(10)	82	12	(11)	116	12	(12)	148	12	(12)	275
計	485	(371)	2,237	827	(594)	3,262	893	(693)	3,824	893	(744)	7,125

※研修医数については、厚生労働省医政局医事課調べの数字である。
また、平成16年度の数字には、精神科専科研修を行う16病院を含まない。



われた。そこで調べたのが、2次医療圏人口10万対医師数別研修医在籍状況のグラフである。

横軸に二次医療圏当たりの人口10万対医師数をとり、右側に行くほど医師が多い地域、左側に行くほど医師が少ない地域となる。縦軸には研修医の数をとっている。16、17年度では、古い制度に比べて、今まで医師が多かったところは研修医の数が減り、逆に医師が少なかったところでは増えているということがわかる。窪んだ辺りが平均だが、だいたいそこで逆転している(グラフ参照)。

すなわち、マッチングが始まる前は、マッチングによって大都市の大病院に研修医が集中する、自由に選択されたらそういうことが起きるといわれていたが、実際ふたを開けてみると、むしろ今まで医者がいなかった地域、あるいは中小病院にも研修医が流れ始めたことが、このデータからわかる。

臨床研修医アンケートの結果から見えるもの

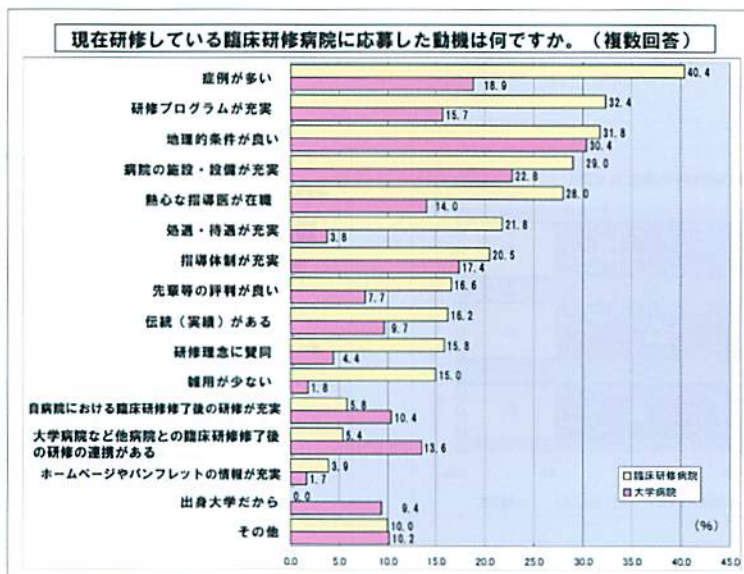
今年の3月、1年目の最後の研修医に行なったアンケートで、なぜその研修病院に応募したのかと問うた。研修病院を選んだ理由としては、「症例が多い」、「プログラムが充実している」というものが多い(グラフ参照)。

3番目に「地理的条件」というものが入っているが、これは設問の設定ミスだと思う。すなわち、地理的条件は「実家に近い」、「都市部に近い」、「自分の居住地に近い」の3種類に分けるべきだった。同じ研修医を対象にマッチング協議会が行った調査では、この3種類が全部分かれているが、都市部に近いというのを選んでる者が意外と低かった。複数回答なので、プログラム内容も大事けれども都市部も選んだ理由だということなら、こちらにも○をつけるはずである。にもかかわらず非常に少ないというのは、都市部であることが理由としてはそれほどでもないということがわかんと思う(グラフ参照)。

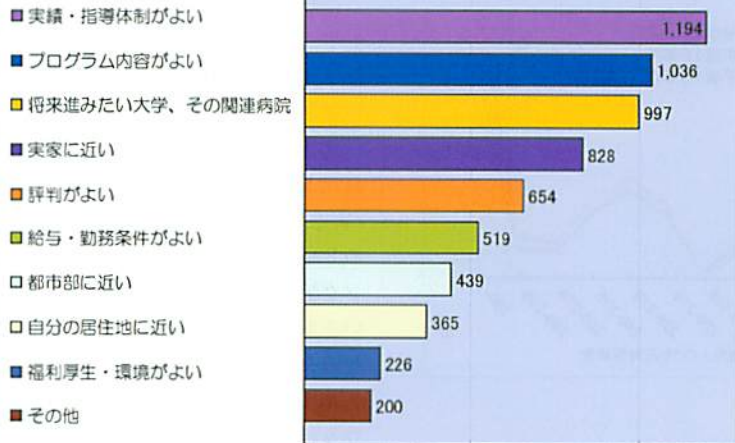
同じ問いの回答について、研修病院を病床規模別に分けたものでは、青が300床未満、斜線のもの300床から500床、白に点が500床以上という規模を表している(グラフ参照)。

300床未満の小さい病院で一番多かったのは、「熱心な指導医が在職している」という理由だが、次に「研修理念に賛同して」というのがほかの規模を抜いて圧倒的に多い。すなわち、小さい病院でも非常に熱心な指導医がいたり、明確な理念を掲げて熱心にやれば、研修医が来てくれる可能性は十分あるということではないか(グラフ参照)。

研修体制に満足しているかについては、残念ながら大学病院は少し低い。その理由としては、大学病院の場合は待遇・処遇が悪いことが挙げられている。しかし、大学病院の給与も上がってきているので、これについては徐々に解消されていくと思われる。ほかには、研修に必要な手技の

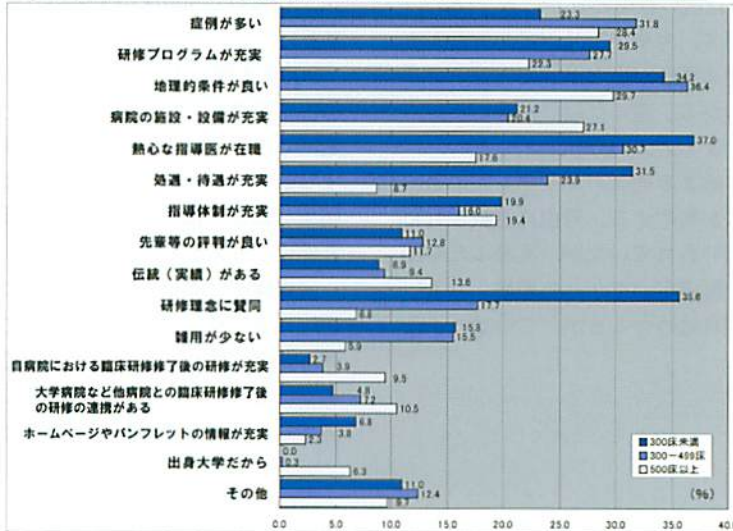


平成16年度マッチング参加者アンケート(2,395名)

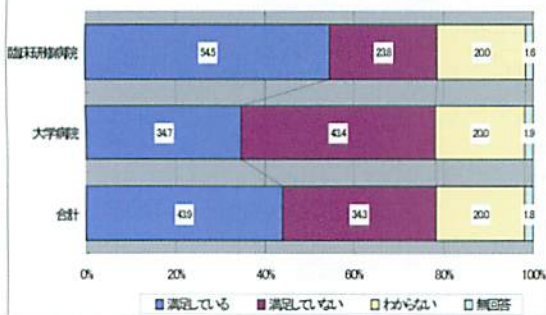


資料: 医師臨床研修マッチング協議会⁰

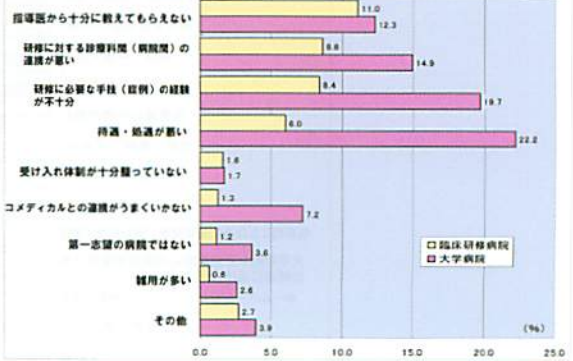
現在研修している臨床研修病院に応募した動機は何ですか。(複数回答)

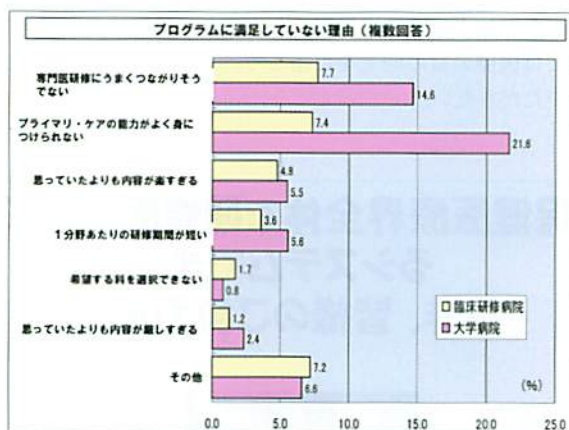
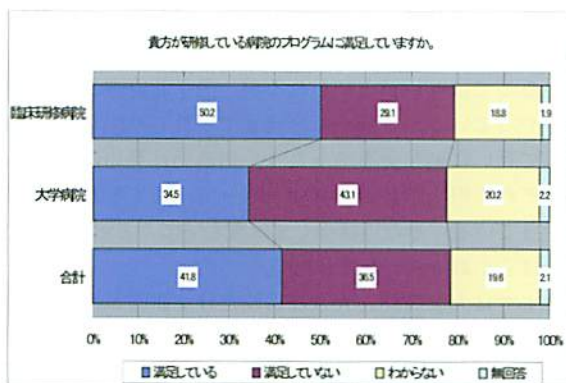


貴方が研修している病院の研修内容に満足していますか。



研修体制に満足していない理由(複数回答)



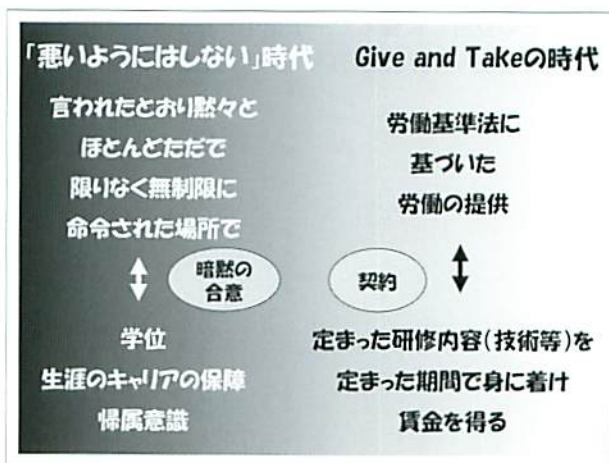


経験が不十分、診療科間の連携が悪いということが、やはり挙げられている。臨床研修病院側では、指導医から十分に教えてもらえないという不満が多いということである（グラフ参照）。

「プログラムに満足しているか」という問いに対しては、やはり似たような傾向を示している。大学病院では「プライマリ・ケアの能力がよく身につけられない」、臨床研修病院では「専門医研修にうまくつながりそうではない」ということが挙げられている。大学病院でも結構「専門医研修にうまくつながりそうでない」ということが多いのは不思議な気がする。期待ほどではないということなのか、これについてはよくわからない。

現在の進路選択のイメージとは

先生方は自分が何科を選ぶかという時にどのような選び方をされただろう。昔の場合、いくつかの医局を回って酒など飲ませてもらい、医局の雰囲気やいろいろ話を聞いて、ここにしようと思ったのではない。自分の場合も、いろいろな診療科、医局の説明を聞いたが、なかなか踏ん切りがつかなかった時に、ふと厚生省というものがあるというのを知って入省してしまい、今に至ったが、いずれにしても結構選択はいい加減なものだったかもしれない。



しかし、今の研修医は違う。考える人になっている。自分でいろいろなプログラムを見て自分の進路を決める。選ぶ範囲も自分の大学だけではなくて、いろいろなところを見ており、だいぶ違ってきていると思う。

過去は、言われたとおり黙々と、ほとんどただで、限り

今後の検討課題

- 指導医のための指導ガイドライン作成
- 新制度に対する評価
- 卒前臨床教育-卒後初期臨床研修-卒後後期臨床研修の間で連続性を持ったカリキュラム内容の調整(人格涵養、ジェネラリストの養成、専門医制度との整合性)
- 医師の生涯にわたる教育、キャリアパス 40

なく無制限に、命令された場所で働けば、学位やキャリアの保障がもたらされた時代だった。しかし、今はこの制度によってだいぶ変わってきたことを認識しなければならない。暗黙の合意の時代から契約の時代が変わってきたということではないかと思う。

今後の課題

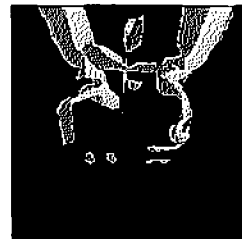
今後の課題としては、現在、指導のガイドラインを作成している。8割方できているが、いまできているものから順に、保健医療科学院のホームページで公表中である。試行版として出しているの、直したほうがいいところのご意見をいただいて、最終的には平成19年をメドに完成版にしたい。

次に、省令で5年以内に見直しをすることになっているので、その見直しに備えて、1期生が修了する来年3月から研究費を使って評価を行い、必要な見直しにつなげたい。

次についてだが、この制度が始まってから、ずいぶん文部科学省と連携が悪いのではないかと、バラバラなことをしているのではないかとされるが、医学教育課とは大変仲良くやっている。卒前から卒後まで一貫した医学教育を目指して互いに勉強会をやったり、あるいは互いの検討会にそれぞれの担当課長がオブザーバーで出席するというのもやっている。その辺は少しずつ変わってくると思うので、今しばらくお待ちいただきたい。

今までは大学病院と大きな病院だけで研修が行なわれていたが、今度の制度によって中小病院、診療所、保健所等さまざまな医療機関、それから医師だけではなく看護師、保健師、栄養士、薬剤師等さまざまなコメディカルの人々も含めて研修医を育てるという制度に変わったと思う。まだ至らない点はあると思うが、より良い医師の育成、ひいては医療の質の向上を目指して、今後とも皆様のご協力をいただきたい。

**保健医療界全体で研修医を育てるシステムです。
是非、皆様のご協力を！**



41

Ⅲ. 独法化により国立病院はどう変わったか

独立行政法人国立病院機構理事長

やざきよしお
矢崎義雄

はじめに

平成16年4月、国立病院・療養所が独法化された。独法の趣旨は、今まで官庁会計だったものを企業会計にして、効率を高めて、中期目標を立ててそれに沿って活動を行っていくということである。

「国立病院機構」の組織

全国1法人の公務員型法人

- ・全国154の病院を一つの法人として運営
- ・役員及び職員の身分は国家公務員(特定独立行政法人)
- ・病院数 146(平成17年4月)
- ・病床数 約6万床(全国の病院病床の4%)
- ・職員数 約5万人(うち医師が約5000人)
- ・事業規模 7500億円
- ・借入金残高 7500億円

(注1)国立病院機構は、国立病院・療養所の再編成業務を引き継ぎ、最終的には144病院となる(平成23年予定)

2

国立病院機構は1つの法人組織で、職員の身分は公務員型である。病院数は最初は154だったが、統廃合を進めた結果、現在は146である。職員数は非常勤を入れると5万3000人だが、小泉改革の報告では公務員型の特定独立行政法人の人員を7.1万人削減することだから、われわれの5万人もその中に確実に入っていると考えられ、間もなく非公務員型になるのではないと思われる。事業規模は7,500億で財投を中心として固定負債が7,500億、収入と同等の借金を抱えての出発である。

今までの国立病院は、赤字が出てでも一般会計から補てんされ、運営が非効率、親方日の丸である。あるいは国立のブランドに依存して患者サービスが悪い。あるいは孤高を保って地域との、特に医師会との密接な連携が不足している。働いている人たちとしてはやはり行政主導の運営で、その現場の医療ニーズに合った対応ができないという、両方からストレスがたまっていた医療現場ではなかったかと思う。

今までは個々の病院が本省に人事や予算、組織の変更を願い出ても、返事がくるのは1年後だった。時代はどんどん変わるのに、1年間のタイムラグがあったわけであり、しかも、どの案件が通っているかわからなかった。

今度は個々の病院が自分の身の丈に合った運営ができるということで、本部は管理監督ではなく、個々の病院がうまくできるようにサポートするという立場にある。

私は発足の時に3つのキーワードを申し上げた。まず、自分たちの自主的な意思決定ということである。今までは監督官庁の指示の下に動いていたが、自分で方針を決定してすぐ実行に移せる迅速主義と現場主義であること、現場の医療ニーズあるいは病院のニーズに合った方向を決定し、実践することができるわけである。それから今までの公務員とは違った、一生懸命働いた人が報われるようなシステムを作ろうということを出発したわけである。

国立病院機構の使命

国立病院機構の病院の使命とは何か、国民に満足される質の高い医療を効率的に提供するという事は医療機関の基本だが、われわれに付加された使命としては、各病院の特色を生かしたいいわゆる政策医療の提供が挙げられる。これは感染症や重症心身障害、筋ジストロフィー、神経難病、小児難病のように公的機関あるいは民間の医療機関がなかなかアプローチしにくい医療を行なうことにある。

もう1つは普通の医療法人と違って、臨床研究を行なっていて、わが国の医療の質を高めるということである。臨床研究の内容は、大学病院の臨床研究とは違って、実際の医療現場からわが国のEBMのエビデンスを作りだす、あるいは治験などを促進するという使命がある。また、教育研修を通じて、質の高い医療人の育成を行う。災害時あるいは健康被害時の医療支援として、例えば地震などの災害、SARSあるいは来年危機が来るといわれている鳥インフルエンザへの対応等も、われわれは使命として対応していかなければならない。

政策医療で、国に代わって医療を行なっているのだが、実際には運営交付金はこのような医療分野には40億円しか来ていない。予算では運営交付金は521億で、実際は516億だが、その大部分は退職金や恩給あるいは整理資源等、

<診療業務>

(1) 患者の目線に立った安心できる医療の提供

- ・患者満足度調査に基づく医療サービスの改善
 - 予約制を含めた診療時間の見直しなど
- ・医療安全対策の充実
 - リスクマネジメントへの取り組みの強化
 すべての病院に医療安全管理室を設置
 200床以上の141病院に専任職員を配置
- ・セカンドオピニオン制度の導入
 - 他の医療機関へ紹介できる体制
 - 専門窓口を60病院で設置 ← (全国で受け入れ)
- ・救急医療の受入数の増加
 - 584,103件(+5.3%) ← (10%)
 うち小児救急165,143件

9

義務的経費がほとんどである。大学病院は国立であれば数十億以上100億近く、私学にあっても私学助成金で何十億と来るのだが、われわれは146の病院で40億しかもらっていないということを声高に申し上げたい。

われわれの1つの目的は医療の質の向上と医療サービスの充実であり、これは病院の基本である。その上に立って経営基盤の確立をしようということが、昨年1年間の取り組みである。患者さんの目線に立つと、例えば予約時間に対するものなどが病院への不満としては一番大きい。そこで患者さんの満足度調査を行なって、患者さんの不満のありかを調査し、その点を改善して医療サービスの改善を進める。

あるいは医療安全対策の充実としてリスクマネジメントの取り組みが挙げられるが、多くの病院は忙しい師長に併任でリスクマネジャーの職務を付与しているの、忙しい上にさらに忙しくなり、結局リスクマネジメントがしっかりできないという事態となってしまう。特定機能病院だけに専任の職員をと先ほど岩尾前局長から話があったが、われわれは200床以上、146病院のうち141の病院に専任のリスクマネジャーを置いて、医療安全をしっかりやろうと努

めている(表中のカッコ内数値は中期日標値)。

また、患者さんの自分の受けている医療に対しての疑問に関して、ほかの医療機関でセカンドオピニオンが得られるような正式の専門窓口をすべての病院で設置しようという運動をしており、現在60病院で設置されている。あるいは、今まで苦手であった国立病院での救急医療を受け入れを行っている。

クリティカルパスは料理でいえばお品書きのようなもので、胃ガンで入院すれば手術までどのくらいの検査をして、何日で退院できるかということである。クリティカルパスを行うと病院の運営でどういう効果があるか。医師が自分ではあなたは何日くらいで退院できるということではなく、病院でクリティカルパスを作ることによってチーム医療ができるわけである。もちろん看護師さんの協力なしではできない。患者を中心に置いたチーム医療を徹底するには、クリティカルパスを作ることが一番重要なことで、これは昨年どんどん浸透してきたところである。

もちろん病診連携で、紹介率、逆紹介率をアップさせるよう努めている。われわれの病院のうち3分の2は旧療養所で人里離れたところに建っているので、紹介、逆紹介ができない病院が多い。それでこの数字なので、最近初診料は保険適用しないと厚労省が試算を提出したが、国立病院機構ではそういうことがあってもたじろがない医療を推進している。即ち、外来に収入を頼らないということであり、われわれの医療をしっかり提供するということである。

また、長期療養型でほとんど一生入院している方、あるいは人工呼吸器を付けている方がおられるが、わが国の人工呼吸器装着の患者さんの80%以上はわれわれの病院がケアしている。そういうものをちゃんと安全管理できるよう、全病院の検討会で報告書もまとめたし、長期療養患者のQOLを向上するために療養介助職というボディタッチができて夜勤もできるという新しい職種を作って、看護師さんのケアのサポートをし、患者さんにも手厚く看護できるようなシステムを作っているところである。

災害時における活動としては、中越地震の時に全国の病

<診療業務>

(2) 質の高い医療の提供

- ・クリティカルパスの活用
 - 126,827件(+30.2%) ← (50%)
- ・病診連携・病病連携の推進
 - 紹介率 40.5%(+3.7%)
 - 逆紹介率 28.7%(+4.3%) ← (5%)
- ・長期療養患者のQOLの向上
 - 重症心身障害児等を受け入れ病院の
 患者家族の宿泊室等の設置 61病院(+13%) ← (10%)
 - 長期療養者にQOLの向上に資する
 療養介助職の創設(H17.4.1導入)
- ・人工呼吸器の標準化等に関する報告書の取りまとめ
- ・高度な先進的医療の推進 - 脳島移植など

10

<臨床研究>

- ・ネットワークを活用してデータを集積し、
 エビデンス(Evidence)の形成
 - 多施設大規模臨床研究を開始
 - わが国の結核患者の入院期間を適正化
 (結核患者の退院基準)
- ・質の高い治験の推進
 - 治験窓口の一元化
 - 依頼者向け一括説明会の開催(東京、大阪)
 700人以上が参加
 - 治験症例数3,560件(+27.6%) ← (20%)

※括弧は前年度比率

13

院から64班、約350人の看護班を小千谷地区を中心に活動を展開し、自治体から感謝されているが、ここはやはり国の機関の1つとして頑張るところではないかと思っている。

臨床研究に関しては、146の病院のネットワークを生かした臨床研究が極めて重要である。国際観察研究であるREACH Studyでは五千数百例が登録された。この登録症例数はわが国で初めての数であり、その40%近くはわれわれ国立病院機構が患者登録して、患者のケアをしているわけである。

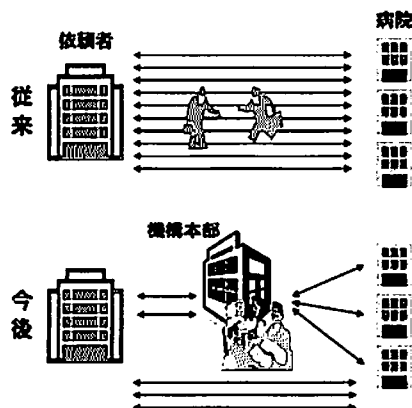
EBMのエビデンスを作るための臨床研究を9つ走らせているが、1年でその実施率は90%以上となっている。これは極めて画期的なことであり、各病院の病院機能評価にEBMのエビデンスをどのくらい作ることに貢献しているかで点数を付けている。病院長はその点数が悪いと業績給に反映するので、皆さん大変よくやってくださっていると思う。

例えばわが国の結核患者の入院期間は欧米に比べると数倍長い、しっかりした退院基準は日本の結核学会も作っていない、われわれは80%の患者さんを受け入れているので、しっかりした退院基準を作り、その退院基準が本当にエビデンスになるかどうか、現在フォローアップを行っている。これは、やはり国立病院機構でないといけない臨床研究である。

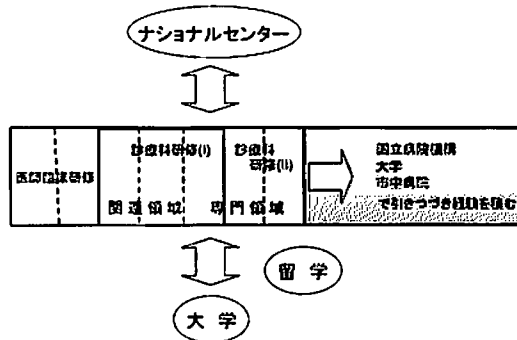
わが国で治験は高い、時間がかかる、質が悪い、実施率が低いといわれている。われわれは本部に中央治験支援室を作り、そこで依頼者と契約、あるいは倫理的な面の詰めを行なって、個々の病院で実施している。今までは依頼者側が個々の病院に出向いて説明して契約しなければならなかったが、こうすることでわれわれの治験における位置づけも極めて重要になるのではないかと考える。

教育研修については、医師臨床研修の初期の研修、卒後の研修、その後のいわゆる後期臨床研修もきっちりやろうということである。2年間の研修の後、すぐ専門だけをやるのではなく、広い幅を持った専門領域の医師を育てよう

本部依頼の治験の進め方(イメージ)



後期臨床研修プログラム



というコースを作って、高度先進医療を行っている大学やナショナルセンター、あるいは海外の留学までを含めたプログラムを作成している。ただ、われわれは大学と違って、今いる研修医に対する広報が十分にいきわたっていないので、どのくらい来てくれるか予測がつかない。

国立病院機構の経営基盤の変化

このような医療の質の向上をした後、経営基盤はどう変化したか。最初は500億くらいの赤字で、経営改善で恐らく215億まで赤字が減るだろうという見込みであったが、経営努力によって7400億の事業規模でわずか16億の損失、総収支率は99.8%でほぼプラスマイナス0まで持っていくことができた。

では収入が急激に増えたかということ、そうでもない。一番はやはり計上費用の削減で、特に人件費の削減である。こう説明をしたところ、「看護師をずいぶんリストラしてこういう成績を残したのではないか」と言われた。今までは看護師を1人を増やすのにも厚労省にお伺いを立てて許可をもらっていた。しかし、われわれは1年間で1000名の看護師を増やしたわけである。これは上位基準をとって、患者さんのケアをよくしようということであり、いわゆるリストラで稼いだものではない。

われわれは公務員の給与法を廃止した。身分は公務員型だが、われわれ独自の年功序列でない、年齢で寝かせたカーブを描く給与体系を作り、業績給を導入した。全職員ではなく、今のところ管理職と医長以上の医師が対象だが、今後はもっと広げたい。

また、調整額という特別給与手当を廃止した。これは手当ではなく、ボーナスや本給、退職金に関わる公務員の既得権だが、これを廃止し、暫定的な措置として手当は退職金等に反映しないものとした。新しく入った人には、手当も給付しないことにした。それから療養介護職などの導入、あるいは機器・薬品などの共同購入で経費節減が実現したわけである。

＜損益計算書＞ (単位:億円)

	16計画	16実績	差額
経常収益	7,418	7,461	43
医業収益	6,800	6,826	26
運営費交付金	521	516	△5
その他収益	97	119	22
経常費用	7,617	7,459	△158
人件費	4,332	4,238	△94
材料費	1,628	1,595	△33
経費	876	844	△32
減価償却費	554	563	9
支払利息	227	219	△8
経常利益(損失)	△199	2	201
臨時利益	149	233	84
臨時損失	165	250	85
当期損失	△215	△16	199

総収支率 97.2% → 99.8%
 経常収支率 97.4% → 100.0%
 医業収支率 101.4% → 103.6%

18

同時代を含めて今まで借入金が年々増えていったが、これを大幅に下回ることになり、固定負債を減らす方向に転換した。これについては東京医療センターの松本先生をはじめ病院長の先生方の多大なご支援をいただいて実現したと思う。

国立病院機構の

経費(とくに人件費)の節減

- ・機構独自の給与体系
- ・基本給と業績給の組み合わせ
- ・調整額の廃止、手当化
- ・療養介助職などの創設
- ・機器、物品の共同購入(WTOとの関連)

19

終わりに—今後の課題

17年度以降の課題は、やはり赤字病院を自立できるよう支援しないといけないということである。また、大部分の病院は施設が老朽化しているので、すべての病院が患者さんにある程度満足できるような施設に変えていかなければいけないというタスクフォースがある。今後も努力していきたいと思うので、先生方からも国立病院機構を大切にサポートしていただければありがたい。

IV. 医療提供体制の改革－日本医師会の立場から

全日本医師会副会長

さくら いひでや
櫻井 秀也

はじめに－日本医師会とは何か

医療提供体制について、日本医師会の立場から述べよということなので、まず日本医師会とは何かを申し上げたい。

日本医師会とは名前のとおり日本の医師会であり、1つしかない。基盤になっているのは地域の医師会。地区医師会であり、東京でいえば40近い地域の医師会があるが、必ずしも行政区とは一致していない。全国的には850ほどの地域の医師会があるが、地区医師会ということでは、920ほどある。

850と920の差の70は何か、大きな部分が大学医師会である。例えば慶應は慶應医師会を作っている。信濃町には新宿区医師会という地域の医師会もあるが、慶應医師会もあり、区内には東京女子医大の医師会もある。同じ新宿の中には東京医大にも医師会がある。そんな形になっているので、本当の地域の医師会とその他の医師会で、いわゆる広い意味で地区医師会と言っている医師会があって、それが920ほどあるのである。

東京でいうと、先述した本当の意味の地域の医師会のほかに、大学医師会が12ある。東京は大学が13あるが、杏林大学だけは独自の医師会を持っておらず、三鷹医師会に所属しているので、12の大学医師会となる。

もう1つ、東京は特別に東京都の都立産院医師会という、都立病院と都立産院の先生方が横のつながりで医師会を作っている。

次に、東京都でいえば東京都医師会だが、全国に都道府県医師会がある。これは都道府県に1個ずつだから47個あり、それで日本医師会が1つという形になっているのである。

3層構造的な形になっているが、上下関係ということではない。ほとんどの医師会が民法34条に基づく社団法人格をもった公益法人の団体である。慶應医師会は社団法人格を持っている。東京の大学医師会のうち古い5つの医師会だけが社団法人格があり、新しい大学医師会は社団法人格を持っていない。

医師会とは、原則的に公益法人の団体の集まりだということである。

かかりつけ医に対する国民のニーズ

地域医療提供体制はかかりつけ医を中心にということだが、まず、かかりつけ医とは何か、古くから国民は、開業医に対して「かかりつけ医」と呼んでいた。それを「かかりつけ医の推進」という形で医師会の事業の中に入れようと言いだめたのが、三四会員村瀬日本医師会会長である。村瀬会長がかかりつけ医を定着させようと言いだめ、それ以来、日本医師会はさまざまな活動を行ってきた。厚生省もそれを押し進めようということで、地域医師会を中心に、かかりつけ医推進事業をやってきた。かかりつけ医に関するアンケート調査で、かかりつけ医を選ぶ時どんな基準でどういう人を選ぶかと聞いている。1番、アクセスのよいこと。2番、十分説明をしてくれる人。3番、振り分け機能を持ち、いざという時に適切な医療機関を紹介してくれること。4番、とにかく近くにあること。5番、往診をしてくれる。6番、在宅医療をやってくれる。7番、医療レベルが適正な水準を保っていることとある。

しかし、かかりつけ医は住民が選ぶものだから、どうでなければかかりつけ医であるとかないとかいう定義はない。選んでもらえばいいということで、私は一般の人に話す時は、どんな人でもいいからあなたとウマの合う医者がかかりつけ医として探すように、ウマが合う医者があなたのかかりつけ医だというような言い方をしている。

かかりつけ医に対する国民のニーズ

1. Access のよいこと（休日、時間外） Accessibility
2. 十分な説明（治療法、病氣） Informed Consent
3. 適切な紹介機能（医療での診診病診）⇒ ふりわけ機能
4. 近接性（なるべく近くにあること）
5. 往診応需態勢にあること（医療の出前）
6. 在宅医療の実践
7. 医療レベルが適正な水準を保っていること 高医療水準

地域医療提供体制の考え方

地域医療提供体制について、医療の日常性と非日常性の視点から考えてみた。「日常的」と「非日常的」を対比させ、「連続的」に対しては「単発的、突発的」、「慢性的」に対しては「一時的」、「一般的」に対して「専門的」ということである。

言い換えると、比較的好くかかる病気や怪我あるいは普通の状態に対して、めったにかからない病気や怪我、普通ではない状態を上下に分けて考え、その医療の内容を記してある。日常的な医療とはいわゆる予防的も含めた一般医療であり、救急的なものであれば、応急や初期救急と呼ばれるものである。それに対応するのは、一般に対しては専門であり、高次医療であり、高度先進医療である。救急でいえば2次救急、3次救急はめったにないことへの対応ということである。

医療機関は普通の診療所、無床、有床の診療所、中小病院が日常的に対応し、専門病院、大学病院等大きな病院、特定機能病院はもちろんのこととして、それらが非日常性的なことに対応するところだろう。それを担当する医師としては、日常的なことを担当するのがかかりつけ医で、非日常性的なことを担当するのが専門の医師であろう。多くは前者が開業医で、後者が勤務医ということだが、両者の間を点線にしたのは、連続性のものであって上下が分けられるはずがないからである。

つまり、概念としては、日常的なことを日常的にやっていくのがかかりつけ医で、非日常性的なことが起きた時は専門の先生に頼む。それがいわゆる病診連携であり、医療機能の連携と考えたらいいのではないかというのが、この考え方である。

患者さんからいえば、日常的なことはウマが合う医者に

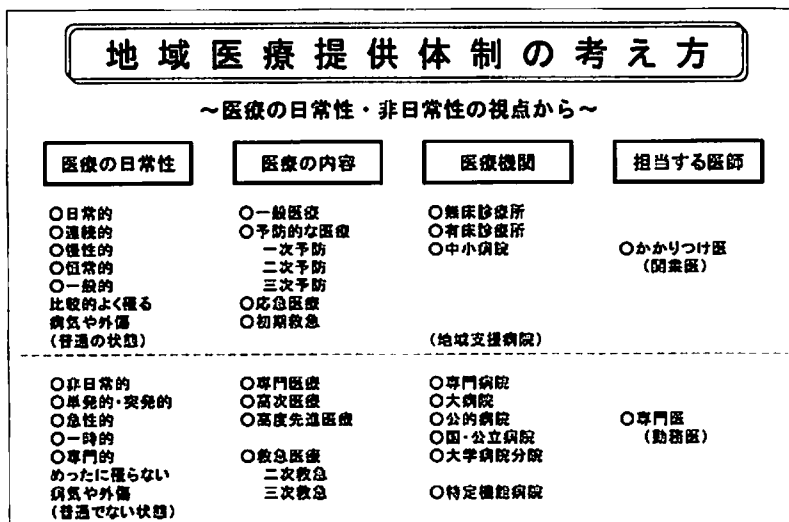
任せおけばいいわけである。例えば心不全状態があって、循環器内科の専門医にかかってコントロールしてもらって、ジギタリスをもらったりしている人がいるとする。その人にとっては心臓の具合が悪いことは日常的なことだから、慶應病院の心臓内科の先生がかかりつけ医であってもかまわない。かかりつけ医が開業医でなければいけないというわけではなく、専門医であっても、かかりつけ医の機能は持っているはずである。

しかし、誰もが心臓が悪くて動くとき心不全を起こすわけではないから、それはその人にとっての日常的事業ではないから、普通の人の日常的事業ではない。だから、普通の人のために専門医がかかりつけ医になるということは原則的にはない。そう考えると、説明できるのではないかと。

患者さんを取り巻く形でかかりつけ医があって、いろいろな医療機関との連携がある。診療所同士の連携も含めて診診、病診、病病連携を医療機能連携がある。生涯保健事業も臨床研修問題もしかり、この患者さんとかかりつけ医の結びつきと病診連携、医療機能連携という医療提供体制がうまくいくための環境整備であったり、基盤整備のための手段であると考えべきだろう。

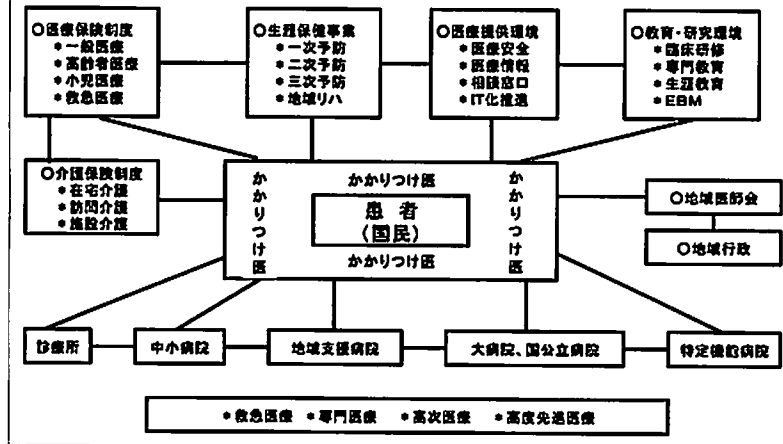
例えばIT化についていうと、経済界はコンピュータが売れて儲かればいいわけだが、われわれ医療従事者にとっては患者さんのためにどういいう医療提供体制ができるかが問題となる。電子カルテ化して、コンピュータを入れた方がいいが、患者さんを見ないでコンピュータに打ち込み終わったら、今日の診療は終わりというのは、患者さんのための医療ではない。自分たちの効率性の追求や、やりやすさのためだけにやっていることになってしまう。

また、新しい臨床研修については、ぜひ進めてほしい。日本医師会も協力して行ったものであり、先生方のご協力を仰ぎたい。



地域医療提供体制のあるべき姿

～かかりつけ医を中心とした包括的医療提供システム～



第10回慶應医学賞授賞講演

日 時 平成17年12月6日(木) 16時30分~18時

場 所 慶應義塾大学信濃町キャンパス(医学部)

北里記念医学図書館2階北里講堂

構造生理学の登場とその展望

京都大学大学院理学研究科

藤吉好則

構造生理学という言葉はあまり認識されていないかもしれないが、生理学について、*physis* は *Nature*, *logos* は言葉というラテン語で、生命を論理的に理解する学問という意味と理解するが、それに分子構造の詳細から研究するという意味を付加して、一応構造生理学という言葉を使っている。しかしこの言葉が現実的に意味を持つようになったのは、私どもの仕事によるというよりむしろ、2003年にノーベル化学賞を P. アグレと同時に受賞した、R. マッキノンの仕事によってであると考えられる。

生理学の大問題であった、大きいイオンが小さいイオンより速く透過するという非常に不思議な機構が R. マッキノン等によって解明された。すなわち、 K^+ イオンチャネルでは 1.33 \AA の半径の K^+ イオンが 0.95 \AA という小さい Na^+ イオンよりも1万倍速く通過する。電気生理学で詳しく調べられていたが、その機構が構造からきちんと説明できたのは、KcsA というバクテリア由来の K^+ チャネルの構造を解いた仕事によるわけである。その後 R. マッキノン等は、抗体を結合させることにより分解能を上げて速いイオンの透過性についても非常にきれいに説明した。

続いて彼らは、もうひとつの生理学的重要問題であるゲーティングの機構について、すなわち、電圧依存的にゲーティングをするという機構を明らかにするために、バクテリア由来の KvAP という電圧感受性チャネルに抗体を結合することによって X 線結晶学を用いて構造解析し、いわゆるパドルモデルを提案した。ところが、彼等がこの構造を2003年に出した直後の1年間に7報ほど「これは間違っている」という論文が出て、ある意味で袋だたき状態になっている。その後オキシドリダクテースの β サブユニットとの複合体を形成した Kv1.2 の構造を解いたが、残念ながら膜貫

通部分は温度因子が高く、膜貫通部位の構造が完全に解けたと考えるのは困難である。その後も引き続き PNAS や最近の Cell の論文などで、このパドルモデルが正しいことを R. マッキノンたちは主張しているが、まだ非常にコントラバーシカルな状態が続いている。最近、*Nature* にもこれを批判するような論文が出て、イオン選択性の機構についても疑問な点が残るが電圧感受性についてはまだ結論が出ないという状態が続いている。

それらに本当の意味で決着をつけるには、膜タンパク質が膜の脂質の圧力を受けた状態で、自然な膜の中にある状態の構造を解くことが必要である。そのためのひとつの研究方法として、電子線結晶学が良い候補となる。3Å ぐらいの分解能で解析できれば脂質分子を含んだ構造を知ることができる。しかし、非常に薄い試料からでも構造の情報を取り出せる電子線は、物質との相互作用が大きいわけで、相互作用が大きいということは激しく電子線損傷を起こす可能性があり、電子線が多く照射されるとタンパク質の結合が切れて壊れてしまう。この問題を解決する可能な唯一の方法は試料を低温にすることで、例えば電子線の当たっているところで試料が 8K 以下になる条件では、室温に比べて20倍ぐらい電子線損傷が軽減されるということになる。

このような理由から本当に使い物になる電子顕微鏡が必要とされ、1983年から作り始めプロトタイプが86年にできたが、その後分解能や使いやすさなどの問題を改良しながら、使い勝手の良い装置が出来てきている。これは実際に液体窒素を入れているところで、液体窒素に完全に熱シールドされた中に液体ヘリウムタンクがあり、輻射熱を最少にするために金メッキされている。1.5K まで冷却できるポットに試料ホルダーが挿入されるようになっていて、超流動

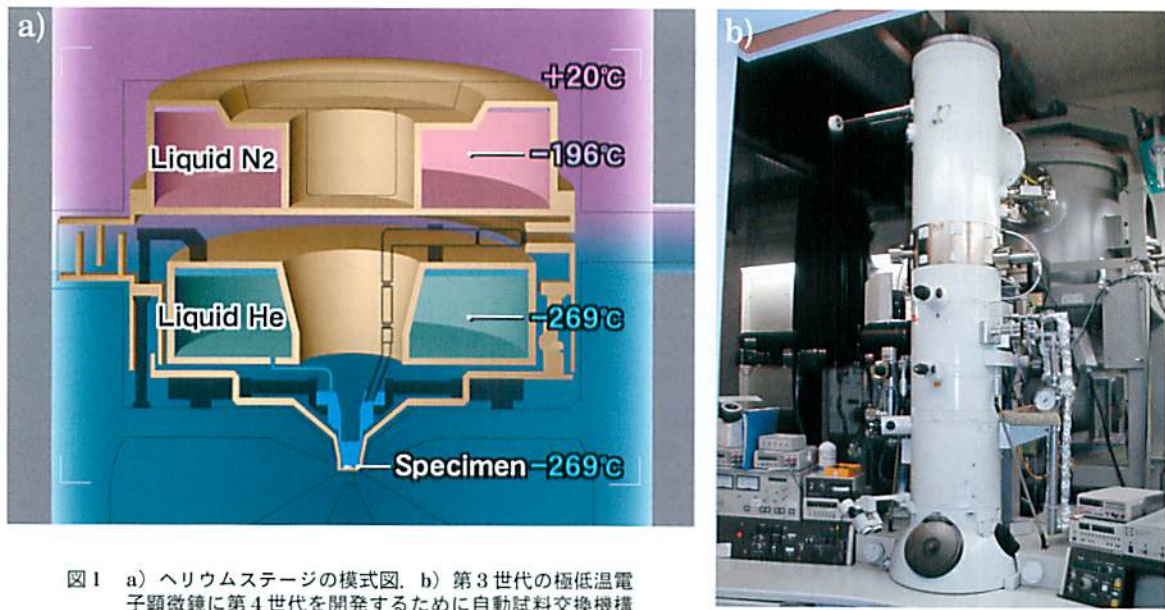


図1 a) ヘリウムステージの模式図。 b) 第3世代の極低温電子顕微鏡に第4世代を開発するために自動試料交換機構を装着した状態。

のヘリウムがこのキャピラリを通してこのポットを1.5Kにまで冷却するようになっている。液体ヘリウム温度に冷却した状態で、2Å以上の分解能が安定に達成される(図1)。この装置は効率の良い試料交換システムを備えており、試料観察が終わった直後から10分以内に新しい試料を作製し交換して、2Åの分解能の像を撮影できる。

最近新しい構造を解析した膜蛋白質の例が、マイクロゾーマルグルタチオン転移酵素(MGST1)である。我々の体の中は酸化ストレスを受けているのでそのストレスからの防御や、いろいろな毒性化合物が進入してがん化させられる危険性を防御する機構が存在している。例えば、DNAの塩基の中に入り込んで細胞をがん化させる危険性を有する疎水的な芳香環化合物は、P450のファミリーのタンパク質で化学修飾を受けた後、グルタチオン転移酵素がグルタチオンを付加して可溶性にして毒物を排泄することにより我々の体を防御している。私自身が興味を持っているのは、この酵素がプロスタグランジンE2合成酵素のファミリーに属していることである。睡眠は我々の意識の制御にも関係していると考えられるので、アラキドン酸から合成されるプロスタグランジンの系は非常に興味深い。このタイプの酵素が面白いのは、アラキドン酸からプロスタグランジンH2がルーメン側で合成された後、この酵素の3量体が形成するチャンネルを通して細胞質側に出て、そこでプロスタグランジンH2をE2へと変化させられるということである。プロスタグランジンE2は、例えば興味のない私の話を長く聞いていると眠くなるような場合に目を覚ますという意味でも重要であるが、プロスタグランジンD2と共に早石先生等の素晴らしい研究がある。それらに関係する酵素分子として、これから研究しなければいけない問

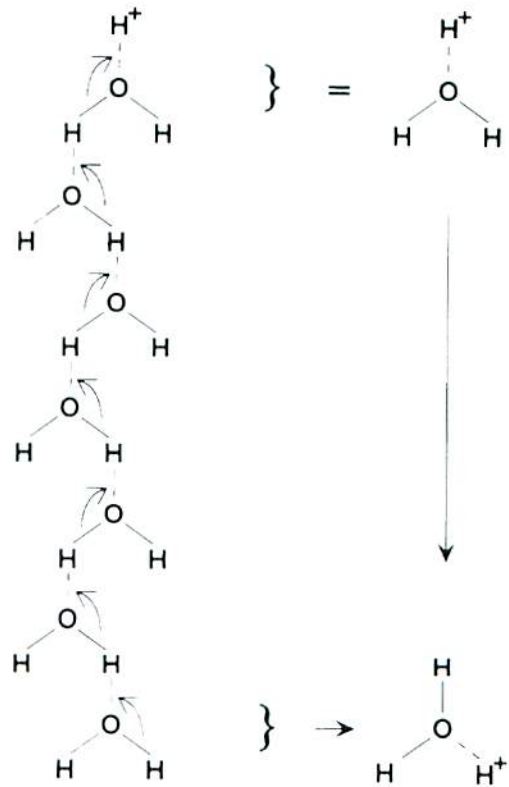


図2 プロトンの伝搬機構。ヒドロニウムイオンが物理的に移動しなくても水素結合の相手を変えることで、プロトンは抜けてしまう。

題だと思っている。

次に P. アグレの水チャネルの存在を証明する素晴らしい仕事の直後、佐々木先生たちの AQP (アクアポリン) 2 の研究などがあり、13種類の水チャネルの話が詳しくあると思うので、まず構造的な側面から簡単に予習をしたい。

AQP1 はその発見から私どもが構造を解くまでに10年ぐらいあり、その間に生理的な機能解析が進んだ。水銀イオンによって AQP1 の水透過性がブロックされた。AQP1 の場合には水だけを選択的に透過しながら、1秒間に20億分子という非常に速い水の透過をするということも明らかになってきた。AQP1 は非常に速い水透過をしながらプロトンブロックして pH を変えない。エネルギーを消費してプロトンのポンピングを行っているのに、プロトンが抜けてしまったら困るし、pH が変わると細胞が死んでしまうので、このプロトンのブロックは非常に重要だが、プロトンの移動にはヒドロニウムイオンが物理的に動く必要はまったくなく、水が形成する水素結合ネットワークにおいて結合のパートナーを変えれば簡単にプロトンは抜けてしまうわけである(図2)。これをブロックしようとする、水素結合を断ち切らなければならないが、それには10 kcal/mol ぐらいの非常に大きなエネルギー障壁ができて速い水の透過は不可能である。1秒間に20億分子というような速い水の透過を実現しながらプロトンブロックするのは不可能と思えるわけである。

その問題にきちんと答えを出すために、P. アグレのところで AQP1 が精製され、T. バルツが1μm 弱ぐらいの大きさの2次元結晶をつくり、私どもはこれを使って構造解析した。一応、1997年には立体構造モデルを作っていたが、その時の Nature には原子モデルを発表しなかった。分解能が3.8Åと不十分であったため、次に述べるような水チャネルの驚くべき構造のために3年という時間をかけたので、構造の発表をしたのは2000年であった。

解析された構造は非常に不思議で、3本のヘリックスからなる同じような2つの束がまず形成され、それぞれの束の中の2番と5番のヘリックスで2つの束がきちんと接する様にうまく相互作用して、その後2番目と5番目のループが膜の中に挿入されてその途中から短いヘリックスが形成される事によってこの分子は構造を形成することができる。この場合に2番と5番のヘリックスには強く保存されているグリシンが存在し、鍵と鍵穴の様に2つのヘリックスの凹凸がぴったり合うように、2つのヘリックスの束が安定に接する構造をとっている。

構造は普通、疎水的な表面を黄色で示すが、水チャネルであるにもかかわらずチャネルの内面が黄色で示される様に疎水的で、これも最初は構造モデルを間違えたかと思った理由でしたが、水は相互作用の弱いチャネル内壁の方が速く動くであろうことを考えると、速い水の透過を実現するためには都合の良い表面になっていると思われる。

水チャネルが驚くほど異常な折れ畳み構造を形成している重要な理由は、短いヘリックスをチャネルの1方の側に

配置する構造を形成するためであった。すなわち、2番目と5番目のループが膜の中に深く入り込み、それらのループにおいてほとんど完全に保存されているアスパラジン、プロリン、アラニン(NPA)の3つのアミノ酸残基部分から短いヘリックスがスタートし、この2本のヘリックスがアミノ末端側で角を突き合わせるようにチャネルの1方の側に配置した構造をとっている。この2本の短いヘリックスは、プロリン・プロリンが相互作用して角突き合わせの構造を安定化しているが、アスパラジン残基がNPA配列の中でも非常に重要であり、アスパラジンのカルボニル基が主鎖のNH基と水素結合をつくることにより短いヘリックスをスタートさせている。その水素結合はヘリックスをスタートさせる役割だけではなく、結果として2個のアミド基がチャネル内でチャネル軸に平行に2.8Å離れて突き出した構造になっている。このアスパラジン以外は完全に疎水的なアミノ酸残基により、私どもがコンストリクションと呼んでいる狭いチャネル部分が形成されている。この穴径はファンデアワールス表示で3Åぐらいと狭く、水分子の径が2.8Åであるので水が1分子だけ通るのにちょうど良い大きさで、水和したイオンや水に溶けている低分子などがここを抜けられないように非常に狭くなっているわけである。

AQP1 の場合にはチャネル内に189番のシステインのメルヒドロリル基・SH基が突き出ており、水銀が来ると結合する。そのためにチャネルが塞がれて水透過が阻害されるので水銀イオンによる利尿作用が起こる。つまり AQP1 では水透過が水銀イオンによってブロックされ、水銀イオンを除けば水の水透過性が復活する。

水チャネルの異常な構造を少し強調しながら、チャネルの片側に短いヘリックスが配置されているということを示したが、図3a)の模式図の背で示しているヘリックス部分が、静電的に正の電場を与える。水分子がこのチャネル内に入るときには酸素から入り、ちょうどNPAの狭いところに来るとチャネルに対して垂直方向を向き、そのチャネルから出るときには水素から出る。チャネルの反対側から入るときもあるが、その時にも酸素から入りNPAで垂直方向を向いて水素から出るという動きをするわけである(図3a)。

水分子の動きを分子動力学計算で示すと、NPAの2本のヘリックスのあいだから見た場合に赤いボールが正面に向いているということは、NPAの場所すなわちコンストリクションに来る水分子は、酸素をアスパラジンのアミド基の方に向けているために自然に水素結合を形成する。水素結合ができると水分子の分子軌道から、2つの水素はチャネルに対して垂直方向を向かされる。そのために、隣り合う水分子との距離が遠くなり、水素結合を形成できなくなるわけである。

以上の結果をまとめると、最初の疑問の水銀イオンは、システインの189番に結合して3Åの狭いコンストリクション近くをブロックするので水を通さなくなる。水だけを選

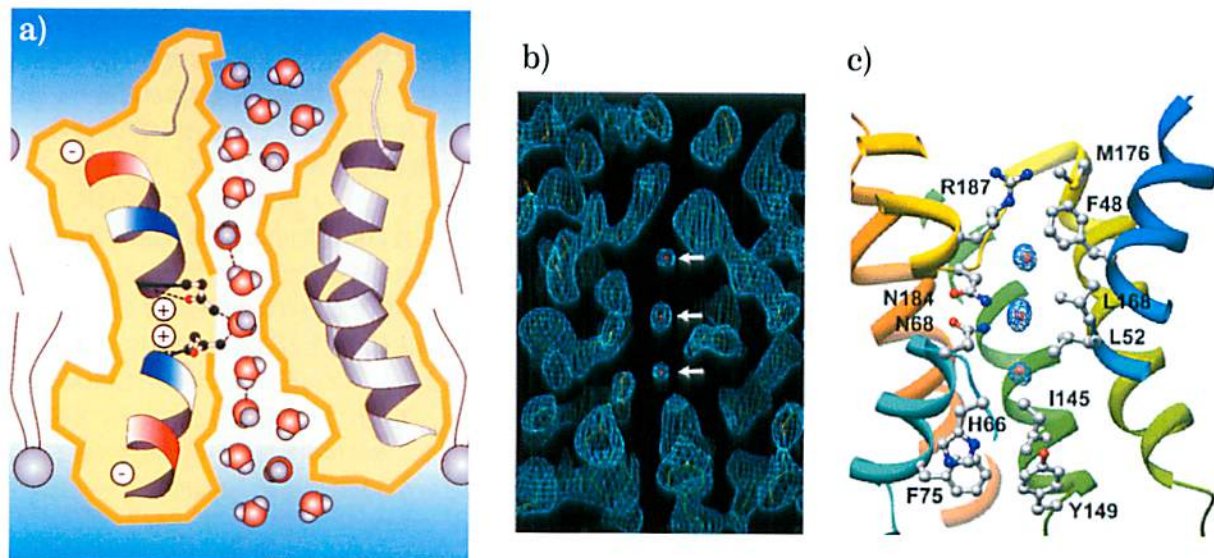


図3 a) 水チャネル内の水を含む AQP1 の構造を表す模式図. b) 電子線結晶学で解析された水チャネル, AQP0 の密度図. c) AQP0 の構造とそのチャネル内の水分子.

択的に透過する機構は 3\AA の穴が 2.8\AA 径の水だけを通し、それより大きい物質は通れないことで実現される。

非常に速い水の透過については簡単に説明することはできないが、疎水的なチャネル表面を持っていることが重要である。コンストリクションに來た水分子は短いヘリックスが作る正電場で水チャネルにおいて完全に保存されているアスパラジンの方に酸素を向ける様な配向が起こるのでアスパラジンのアミド基と水素結合を容易に形成できる。完全に独立して水分子だけを孤立させると 10kcal ぐらいのエネルギー障壁になるが、アスパラジンとの水素結合の形成によりエネルギー障壁が 3 kcal/mol 程度と低くなり、毎秒50億程度の水分子を透過しても良いことになる。しかもこの水分子で水素結合が断ち切られているため、プロトンが水素結合のネットワークを通して伝搬されてしまうことはなく、プロトンがブロックされることになる。これを H-ボンドアイソレーション機構 (H-bond isolation mechanism) と名付けて2000年の Nature に発表した。この機構を説明する模式図 (図3 a)) は私が適当に書いたある種の漫画であり、確かに水がアミド基と結合し、コンストリクションにある水分子が外にある水分子と水素結合できないということを見て確認した訳ではない。

AQP0 は水晶体線維細胞を接着させる役割をしているということが分かっており、白内障とも関係する。AQP0 が膜を接着する役割のためであろうと思われるが、膜2層からなる非常に良い2次元結晶ができており、高い分解能の回折像を撮ることができた。

このような優れた結晶ができて、良いデータを収集するためには技術的な前進が必要である。普通にカーボン

蒸着すると凹凸のある炭素膜になり、その上に2次元結晶を貼り付けると、結晶が薄い紙のようなものであるためにねじれ曲がり、回折パターンがぼけてしまう。特に傾斜試料からの良い回折データを撮ることができない。そのためには原子レベルで平坦な膜をスパークのない蒸着方法で作製し、その上に結晶を張り付けなければならない。また、通常に使われている銅グリッドは、低温にすると熱収縮が激しくてカーボン膜の熱膨張係数と全然違うので、カーボン膜にしわができてしまう。この問題を解決するためにはモリブデングリッドを使用しなければならない。しかし市販のモリブデングリッドは表面が非常に粗いために、原子レベルで平坦なカーボン膜でもしわになり、2次元結晶をまっすぐに保つことができない。そこで宝石店に依頼し、非常に高価なモリブデン製のグリッドをつくり、結晶を平面的に保てるような支持膜づくりに成功して、高分解能のデータ収集が出来るようになってきた。

もうひとつ私どもが困った問題は、傾斜しない像は比較的簡単に良質の像が撮影できるが、傾斜した試料の場合には、電子線が試料に帯電を生じさせるために電子ビームの方向が瞬時に傾いてしまうことである。この電荷がたまること、チャージアップにより像が瞬時に動く問題を解決するためには、対称に試料をつくるのが有効であると考えた。カーボンサンドウィッチという方法を開発することによって、これまでのカーボンに載せるだけの方法では、良い像が撮影される成功率はわずか2%、100枚ほど撮影してもたった2枚だけ良い像が得られるということ、多くの悪い像を捨てて気が遠くなるほど無駄な像を撮影することで構造解析していた。バクテリオロドプシンの場合には延々と像

を撮り続け、ほとんど失敗するのだがこれらを全部捨て、偶然に撮影できた良い像、およそ2%で立体構造を解いていた。しかし、このカーボンサンドウィッチ法にすると成功率は95%に向上できるわけである。

また、凍結する直前に少量の水が蒸発して塩濃度が変化すると、3Å程度の低い分解能の場合は問題ないが、3Å以上の分解能では結晶性に影響が出てくる。この問題もカーボンサンドウィッチ法で試料から水が蒸発するのを防ぐことが出来て、1.9Åという高い分解能の回折データを収集することが可能になった。1.9Åの分解能では、芳香環の中に穴が開いて見える高分解能の密度図が得られるようになり、水分子もしっかり見えるようになった(図3b)。その結果、タンパク質の構造から類推して水分子の位置を描いていたが実験的に水分子を観察することにより、コンストラクションにある水分子は確かに2つのアミド基と水素結合を形成する位置にあり、隣り合う水分子とは水素結合を作れないことが確認された(図3c)。これによって、実験的にH-ボンドアイソレーション機構が証明された。この構造解析の重要性は、膜蛋白質が脂質膜の中で解析されているため膜の圧力を受けた状態の中で水を含む構造が解析できたということである。

面白いことにAQP0は3次元結晶でも解析されたが、3次元結晶と2次元結晶ではパッキングが全く異なっている。2次元結晶の場合は、水晶体線維細胞が層状に重なっている構造に近い細胞接着の構造が見えている。つまりレンズを形成する水晶体線維細胞が接着している状態が2次元結晶の解析で明らかになった。一方、3次元結晶の場合には興味深いことにAQP0の細胞外側と細胞質側を接する形で相互作用して3次元結晶ができており、C末端とN末端が

切断されない状態で結晶になっている。この構造を精密化すると、C末端とN末端でさまざまなアミノ酸の相互作用が見えてきたが、3次元結晶の場合は水が透過する構造であった。CとN末端がレンズ発生の過程で分解酵素によって切断されて細胞外のAループの方向が変化すると、AQP0が接着できなかつた構造が接着できる構造になる。また、CとN末端の相互作用がなくなり細胞の接着ができるようになると水の透過がブロックされ、チャンネル内には3分子だけの水が閉じこめられた状態になる。つまり、発生の段階で水晶体が形成される過程の初期には細胞膜を水が透過できるが、レンズが形成された後、毛様体筋で水晶体レンズが引っ張られても細胞から水が抜けて委縮してしまわないように、水晶体線維細胞が水を内包できるような構造になるという非常に興味深いAQP0のゲーティングの機構が分かってきた。

電子線結晶学の解析によるAQP0の高分解能の構造解析から、脂質分子の構造を直接観察できるようになってきたことは重要であろう。細胞と細胞を接着しているAQP0の4量体は隣の4量体と直接は接しておらず脂質分子が周りを取り巻いて、脂質分子とだけ直接強く相互作用しているという構造が解明された(図4a)。その構造は、規則的に配置した脂質分子が、水晶体の線維細胞膜の中にAQP0をしっかり埋め込み、2つの細胞膜を強く接着する構造となっているわけである(図4b)。

さて我々が興味を持って研究している別の水チャンネルについてお話しする。新潟大学の中田先生が大変面白い本を書かれているが、その中で英語を話している時の脳の活性化領域がファンクショナルMRIの像で示されている。ネイティブスピーカーと日本人では活性化されている脳の位

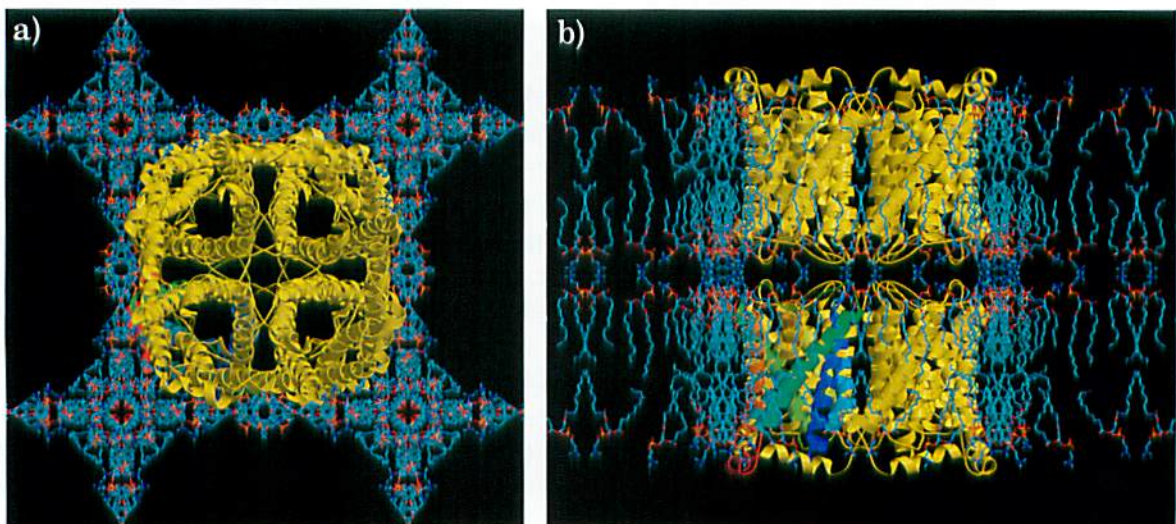


図4 a) 脂質膜の中のAQP0の4量体構造と脂質分子。膜に垂直方向から見た構造。b) 脂質膜の中で2つの膜を接着しているAQP0の構造と脂質分子。膜面に平行方向から見た構造。

電子線結晶学の長所は、例えばアセチルコリン受容体の場合のように、アセチルコリンをスプレーして急速凍結することにより、神経筋接合部でアクティブゾーンからアセチルコリンが放出されたと同じような状態で構造解析が出来ることである。しかもこの例の場合には、シナプス後膜を取ってくれば、界面活性剤などで可溶化処理をすることなく、インタクトな膜のままでも結晶が成長して構造解析できることである。図7に示す様に、アセチルコリンの結合に伴って、アセチルコリン結合ドメインの内側の β シートが右回りに10度回転し、その動きがバリンの46番だけで接した、チャンネルを形成しているM2ヘリックスに伝わり、6Åのコンストリクションが9Å程度に拡がること示唆される。6Åのコンストリクションを水和したイオンは通ることが出来ず、チャンネルに詰まった状態であるが、これがM2ヘリックスの右回転の動きによってコンストリクションが9Åに開くことによりチャンネルが開いて、イオンは水和したまま通り抜けることができる。アセチルコリンはそれほど速く結合部位から離れることはできないので、イオンチャンネルは開いたままになってしまう。イオンチャンネルが開いた状態が続くとカルシウムイオンなどが流れ続けてしまい、細胞死が起こるので重篤な病気になる。それゆえ、脱感作状態になる必要があり、バリン46番がM2ヘリックスの頂上に絶妙に接して、10度回転した時にこれが離れてM2ヘリックスが閉状態に戻るといことで、チャンネルが脱感作状態になる。この様にアセチルコリン受容体は、リガンドが結合した状態でもチャンネルを閉じることができるという機構が予測できるが、これを支持する先天性疾患が知られている。セリンの169番がイソロイシンに変異している場合には、バリンとイソロイシンの相互作用が強くなりすぎるために、アセチルコリン結合ドメインが10度回転してM2ヘリックスが回転した後もバリンからM2ヘリックスが外れないためにチャンネルの開いた状態が続くことにより、イオン濃度の制御が出来なくて細胞死を招くことになる。このように、先天性の筋無力症の様な重篤な病気が1つのアミノ酸残基の変異から起こることが構造研究から説明できた。

その他にアセチルコリン受容体の構造研究の重要性は、5-hydroxytryptamine receptor すなわちセロトニン受容体やグリシン受容体、GABA受容体など同じファミリーに属していることである。これら重要な受容体に対する構造の情報を与えるので、アルコールの問題や麻酔薬などの効果の研究にも役に立つ。M2ヘリックスが右回転した時にチャンネルの表面に出てくるセリン残基がロイシンに変異する家族性てんかんの例についても構造的な理解が可能になってきた。この構造が発表されたことによって、構造を参考にしたいいくつかの電気生理学的な研究も発表されるようになってきた。

これまで話した例のように、2次元結晶ができると立体構造を原子レベルの分解能で解析できるが、結晶化できない場合には構造研究が全く不可能かという、そうではな

くて、結晶を作製しなくても立体構造が解析できる単粒子解析法が電子顕微鏡学者の間では大いに注目されるようになってきた。氷包埋法を用いて大きいタンパク質分子の像を撮影すると、いろいろな方向から撮影された分子の像が見えるわけであるが、電子線損傷のために電子線を十分に照射して像を撮影することはできないので、非常にシグナルとノイズの比が悪い像になる。電子顕微鏡像から求める粒子の像を選び出すのさえ、トレーニングを積んだ人で、しかも非常に忍耐と努力をする人だけしか解けないという困難な解析手法であった。しかし、佐藤主税さんたちがニューラルネットワークを活用した素晴らしいコンピュータシステムを開発したので、自動で粒子を選び出し分類し、構造解析ができるようになった。この様なシステムを開発する途上では、多くの努力の末に電圧感受性ナトリウムチャンネルの立体構造が解析された。このシステムがだんだん開発されてきて、御子柴先生と佐藤さん等との共同研究によって、生物学的に重要なIP₃受容体の立体構造が単粒子解析法を用いて解析されたわけである。

このような受容体やチャンネルは、細胞の機能によって細胞内での局在が制御されている。例えば、シナプス後膜には多くの受容体やチャンネルの局在がシナプス後肥厚に存在する足場タンパク質等によって制御されていて、記憶や学習などの神経の機能を担っている。それゆえ、受容体やチャンネルの構造を解いていく必要があると同時に、足場タンパク質などによるこれらの局在制御機構を解明する必要がある。例えば、IP₃受容体の場合には、IP₃の産生の制御に関わる代謝型グルタミン酸受容体との相対的な位置が、発現されるホーマーの種類によって制御されている。このような機構をきちんと理解するには、2次元結晶や3次元結晶を用いて高分解能の構造解析を行い、結晶化が難しい場合には単粒子解析でダイナミックな構造変化を次々解析し、そして次にやるべきことは、例えばシナプスの結合全体を生じた状態できちんと観察できるようにする必要がある。そのために、電線トモグラフィーができるような極低温電子顕微鏡システムを開発しており、高分解能で解けた構造を、比較的低い分解能で解析した電子線トモグラフィーの像にはめ込むことによって、擬似的にでも複雑な細胞やその接合部の構造を立体的に構築できる可能性がある。

私どもは大きすぎる目標であると思っているが、できれば分子レベルで人の個性の形成機構も理解できるような、遺伝子がまったく同じ人間を違う環境の中に置いたとき、違う個性が形成される機構を理解したい。例えば英語を話す環境と日本語を話す環境にヒトを置いた場合、遺伝子ではなく、外界の情報依存的に性格や脳の機能が決まっていくことを理解できるようにしたいわけである。高橋智幸先生の指導で電気生理を立ち上げることができ、遺伝子改変マウスをつくることも含めて総合的に研究を進めることにより、それらが理解できたらと考えている。

話を終わる前に、共同研究者について1言述べたい。AQPIについてはP、アグレやA、エンゲル達との非常に

良い共同研究ができて、村田、光岡、平井の3人の第1著者の研究者等と共に行った。AQP0は我々のところにもいて現在 Harvard Medical School で研究グループを主宰している T. バルツのグループとの仕事で、今後とも共同研究を続けていくパートナーである。アセチルコリン受容体は、宮澤君の寄与も大きい。N. アンウィンが長く行ってきた仕事で、私はテクニシャンとしての役割をしたに過ぎない。AQP4については、廣明さんや谷さんが非常に大きな寄与をしているが、佐々木先生とのこれもまた素晴らしい共同研究の成果であり、細胞接着などについては溝口先生との共同研究の結果である。MGST1についてはP.

ホルン、H. ヘーベルトとの共同研究である。トモグラフィーは岩崎君や宮澤君との共同研究である。ホーマーについては、入江君はじめ多くの方々との共同研究である。IP₃受容体は佐藤さんや御子柴先生、ナトリウムチャンネルは佐藤さんとの共同研究によるものである。エンドセリン受容体は、いろいろなの方々との共同研究で進めている。今日お話しした結果は、これらの素晴らしい共同研究の結果であり、私がやれたことはごく限られた部分であることを申し添える。最後に、このチャンスを与えていただき、心から感謝申し上げる次第である。

第15回クリニカル・ビデオフォーラム (CVF) のご案内と演題募集

会 期：2007年2月17日(土) 午前9時より午後5時まで

会 場：大手町サンケイプラザ 3階
千代田区大手町1-7-2 TEL：03-3273-2257～9(代)
(最寄駅：地下鉄大手町駅A4・E1出口直結
JR線 東京駅 丸の内北口より徒歩7分)

主 題：標準手術か機能温存手術

要 望 演 題：(応募)

1. 最先端診断技術
2. 癌の最先端治療

一 般 演 題：(応募)

要望演題以外で本フォーラムに適していると思われるもの。
テーマは自由です。

発 表 形 式：VTR (VHS, S-VHS) もしくはPC (動画) に限ります (スライド不可)。

演 題 申 込：クリニカル・ビデオフォーラム ホームページ
<http://www.c-v-f.com>
よりお申込みください。

演 題 締 切：2006年9月15日(金)

当 番 世 話 人：加藤 治文 (東京医科大学教授 外科学第一講座)

代 表 世 話 人：北島 政樹 (慶應義塾大学医学部教授 外科)

常 任 世 話 人：今井 裕 (東海大学医学部教授 画像診断学)

西元寺克禮 (北里大学医学部教授 内科)

幕内 博康 (東海大学医学部教授 外科)

宮野 武 (順天堂大学医学部附属練馬病院 院長)

(五十音順)

お 問 い 合 わ せ：東京医科大学 外科学第一講座 第15回 CVF 事務局
〒160-0023
東京都新宿区西新宿 6-7-1
TEL：03-3342-6111 (内線5070～2)
FAX：03-3349-0326
E-mail：surg1@tokyo-med.ac.jp
事務局担当：平野 隆・村上真美・田島里美

慶應医学会における個人情報の取扱いについて

慶應医学会では会誌の発送、組織運営の改善や円滑な管理を行うために、会員の皆様から取得いたしました個人情報（特定の個人を識別できるもの、以下同様）を利用しています。その取扱いに際しましては、個人情報の保護に関する法律をはじめ個人情報保護に関する諸法令、およびガイドラインに定められた義務を遵守し、適正かつ安全に管理しています。以下慶應医学会における個人情報の取扱いについて基本方針を説明いたします。

1. 個人情報の利用目的

本学会は、(1)会誌の発送、(2)これに関する会員の皆様への連絡、(3)学会運営の改善や管理を目的として会員の皆様から取得いたしました個人情報を利用し、これらの目的以外に利用することはありません。万一これらの目的以外に個人情報を取得することが必要となった場合には、その都度、利用目的を明示いたします。

2. 個人情報の取得方法

本学会は、以下の方法で会員の皆様の個人情報を取得しております。

- (1) 入会、退会、登録内容の変更などの申請やお問合わせなどによる直接的な取得
- (2) 慶應義塾からの間接的な取得

3. 個人情報の第三者への提供

- (1) 本学会は、会員本人に連絡が取れない時に、会員本人の所属先の関係者へ連絡する場合を除き、取得しました個人情報を第三者に提供することはありません。
- (2) 本学会は、活動の年次報告などの中で、統計的な資料を公表する場合がありますが、この場合特に事前の同意をいただいていない限り個々の会員を特定できる情報は公表いたしません。

4. 安全管理措置・委託先の監督

本学会は効率的に会員宛のサービスの提供を行うため、本学会が信頼できると判断し、機密保持契約を締結した法人等（以下、「業務委託先」とします）に個人情報を提供した上で業務を委託することがあります。業務委託先に対しては必要な目的の範囲内で必要な情報のみを開示し、サービスの提供を目的とする以外での情報の利用を禁止しております。

5. 個人情報の適切な管理

取得した個人情報を利用範囲内で正確・最新の内容に保つよう努め、不正アクセス、個人情報の紛失・破壊・改ざん・漏洩等を防止するために必要かつ適切な安全管理措置を講じます。

以上

『慶應医学』投稿規定

本誌は原著論文、学位申請論文、綜説、講座、シンポジウム、症例報告あるいは座談会の記録、学会または研究会の抄録、話題、雑報などを掲載します。原著論文は、その内容が過去に他誌に掲載されたり（ただし、抄録のみの掲載は該当しない）、あるいは現在投稿中もしくは掲載予定でないものに限り、新知見の所在が明確で、論旨が一貫して明解な論文をお寄せ下さい。記述は簡潔にし、類似する図表は省略して下さい。学位申請論文に関しては「学位申請論文」投稿の手引きを参照して下さい。

本誌に投稿する場合は、人を対象とする場合にはヘルシンキ宣言を遵守したものであることが必要です。また、動物実験に関しては関連の法規に従い、動物福祉の精神に基づいて倫理的に実施されたものであることが必要です。

論文の受付

原著、学位申請論文投稿は慶應医学会会員に限り、掲載の採否は編集委員会にて決定し、採用となった場合は速やかに掲載証明書を発行し掲載巻号を通知いたします。

原稿はオリジナルとコピーを一部ずつ下記あてに届けて下さい。

〒160-0016

東京都新宿区信濃町 35 信濃町煉瓦館 3 階
財団法人国際医学情報センター学会事務室
慶應医学会「慶應医学」編集室

TEL 03(5363)3736 (直通)

E-mail: keio-igakkai@imic.or.jp

受付時間：平日 午前 9：00～午後 5：00

(土曜日は受付をしません)

初校の校正は著者をお願いします。校正期間は 3 日間です。校正では大幅な修正はできません。図表の校正も初校のみとなります。

印刷費は著者負担ですが、著者の負担を軽減するため、当分の間、1 篇につき印刷費の内 3 万円を本会より補助いたします。

論文原稿の作成上の注意

1. 原稿 文章は現代かなづかいにしたがって平仮名混じりとする。A4 判の白紙に横書き（35 字/行×23 行の約 800 字詰）で、上下を約 2.5 cm ずつ、左右を約 3 cm ずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないよ

うにする。変換できない文字や記号は手書で明瞭に書き入れる。第 1 ページには、表題・著者名・所属を和文と英文で記入し、図表の数、希望別刷部数（50 部単位）、連絡先（郵便番号、住所、所属、電話および Fax 番号、e-mail のアドレスなど）を必ず記入する。編集や印刷上の注意事項があれば朱書で指示を入れる。原稿には頁数を各頁の右下に記入する。

2. 表題 論文の内容を表記した簡潔で明瞭な表題（40 字程度）をつけること。（“……の研究” というような大雑把な表記は避け、新事実を明瞭に表記する。）20 字以内の略題（running title）をつける。2 篇以上の原稿を同時に提出する場合はそれぞれに別の表題をつける。

3. Key Word 英語を原則とし Index Medicus の subjects にあるもので、5 項目以内を用意する。固有名詞以外は小文字とする。

4. 英文抄録（ABSTRACT）英語での表示とする。

1) 読者が一読して論文の主旨が明確にわかるもの。

2) 150 語ないし 200 語以内にまとめる。

3) ダブルスペースで A4 判の用紙にタイプする。

4) 題名にすでに表記されているものを最初の文章で繰り返さないこと。

5) 日本で特有の薬品テスト方法などについてふれる場合は、本文中にその説明がなくてもできるだけ説明を加えなければならない。

6) 数字が文頭にある場合はスペルアウトし、文中ではアラビア数字を用いる。

5. 緒言 見出しなしで始める。研究の位置づけを明記し、実験・研究の目的を明示する。しかし過大な歴史的考察は好ましくない。

6. 項目の記述 原則的に英文抄録（ABSTRACT）、研究・実験または検査の方法、研究成績または実験結果、考察または考案、結論または総括、謝辞、文献、のような順で記述する。ただし、綜説・講座はこの限りではない。

略語は各分野を通じて周知のもの以外は使わない。

7. 考察の内容 自己の所見と他人のものとの比較で異同を云々するだけの場合、「研究結果及び考察」の一章にまとめるようにする。

8. 結論または総括 刷り上がり半頁（原稿用紙 2 枚半位）以内にまとめ、一読で研究方法の概略も含めて所見および結論のポイントがつかめるようにする。

9. 見出しの振り方（参照例）

研究成績

1. 臨床的事項

1) 頻度

a) ……………

(1)……………

(i)……………

10. 外国語 原語もしくはカタカナで書き、原語の場合は小文字（固有名詞やドイツ語の頭文字は大文字）とする。普通名詞は文頭に限って大文字とする。

11. 図（写真） そのまま印刷できる鮮明なものを用いること。光沢のある白い印画紙の上に焼き付けたものかそれに準じたものとする。手書は受け付けない。大きさは原則として横幅8 cmもしくは16 cm、縦（最長）23 cm以内のものを用意する。電子顕微鏡写真および光学顕微鏡写真は倍率を明示すること。原図の裏に著者名・図番号・天地の指示（矢印）を鉛筆書きし、A4判の紙に貼付する。特に大きさや配置に希望のある場合は明記すること。原寸大として図に書き込まれている字の大きさは、最低1.5 mmの高さが必要である。これ以下の大きさは印刷不可。

12. 図表の名称 第1図、第1表として、本文中と図表の名称を統一すること。図表の題名は写真板に含めない。図表中の文字・単語は英語でもよいが、図表の題名および説明文は日本語で記載すること。なお、定量的な実験あるいは検査の記述は表よりグラフを用いたほうがよい。同一のデータを図と表の両方で示すことは避けること。また、本文中の右欄外に図表の挿入箇所を朱書きで指示する。

13. 謝辞 できるだけ簡単にし、ここに研究費の出所なども記載する。

14. 文献 本文中では引用された順とし、“Smith¹⁾によれば、……という報告がある^{2, 3)}。”のように肩に番号をふる。文献表は本文とは別とする。共著者のある場合すべての著者名を書き、スタイルはバンクーバー方式とする。論文のタイトルの文頭のみ大文字とし、あとは小文字で書く。雑誌名は公式の略号を用い、頁は最初と最後を必ず書く。（下記の例を参照する。）

論文：1) Counihan T, Messer AL, Sprague HB : The initial vibrations of the first heart sound. *Circ Res* 3 : 730-732, 1968

2) 田中一郎, 山田二郎 : 膠原病の成因. *慶應医学*, 42 : 162-198, 1965

著書：3) Link GKK : Bacteria in relation to plant diseases. *Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology*. (Ed) Jerdan EO, Falk IS, Univ Chicago Press, Chicago, p. 590-606, 1967

4) 後藤修二 : 鼓室成形手術. *耳鼻咽喉科手術書* (堀口申作編集). 医学書院, p. 134-160, 1961

15. 略号 本誌の性格上、関連領域では周知のものでもなるべく避けること。やむを得ず使用する場合は、始めにスペルアウトし、以下（…と略す）と断わりを入れること。多くの略号が頻回に使用される場合は、論文の始めの方に一覧表を付けるなどの配慮をすること。

16. 単位, 符号 基本単位 : $10^3 \rightarrow k$, $10^6 \rightarrow M$, $10^{-6} \rightarrow \mu$, $10^{-9} \rightarrow n$ として符号の前に付ける。略称のピリオドはつけない (g. でなく g)。長さ : A, nm, μm , mm, cm, m, km. 面積 : mm^2 , cm^2 , m^2 , $a = m^2 \times 10^2$, $ha = a \times 10^2$. 容積 : m^3 , mm^3 , ml, dl, l. 質量 : pg, ng, μg , mg, g, kg. 時間 : hr, min, sec, msec (本文中でジ・フン・ビョウと読む場合は時・分・秒と書いてもよい)。電気諸単位 : (volt) ; μV , mV, V, kV, MV, (ampere) ; μA , mA, A, kA, (ohm) ; m Ω , Ω , k Ω , M Ω , (watt) ; μW , mW, W, kW, MW, (farad) ; pF, μF . 放射能諸単位 : (becquerel) ; Bq, kBq, MBq, (sievert) ; mSv, Sv. 放射性同位元素 : ^{131}I , ^{14}C , 3H .

17. 本誌に掲載された論文等の著作権は慶應医学会に帰属する。

18. フロッピーディスクによる入稿について 印刷工程の効率向上を図るため、フロッピー入稿を希望する。受理が決定した最終稿を入力したフロッピーディスクを印字原稿と共に提出する。入力テキスト形式で行うこと。使用したパソコン、ワープロ、ソフト名、ソフトの版等を著者名、略題とともにフロッピーディスクのラベルに記載する。

19. 論文作成に関する参考書を下記に示すので、参照のこと。

1) O'Connor M and Woodford FP : Writing scientific papers in English, *Excepta Medica*, Amsterdam, 1979

2) CBE Style Manual Committee : Council of Biology Editors style manual : A guide for authors, editors, and publishers in the biological sciences, 4th ed. Council of Biology Editors, 1978

3) Day RA : How to write and publish a scientific paper. ISI press, Philadelphia, 1979

20. その他 詳細に関しては事務局にお問い合わせ下さい。

(2003年1月)

「学位申請論文」投稿の手引き

「学位申請論文」について

「学位申請論文」は、「慶應医学」に掲載された Thesis である。学位を取得する目的で Thesis を提出することは国内外を問わず広く行われている。「慶應医学」では、従来の「原著」論文に Thesis 的要素を入れた論文を「学位申請論文」として掲載することにより、学位取得のための論文に関し、申請者の便宜をはかった。「学位申請論文」の設置に伴い、「原著」論文は学位取得をかならずしも目的とせず、むしろ一般的な原著論文として取り扱われる。「学位申請論文」は日本語を原則とするが英語での投稿も受付ける（英文投稿規定を希望する者は事務局に申し出ること）。「学位申請論文」についての留意点を以下に説明する。

1. 学位取得の十分条件ではない。

「学位申請論文」に受理された後に行われる学位審査等の手続きは、原著論文による場合と同様に行われる。「学位申請論文」の設置は、学位審査についての手続きを変更するものではない。

2. 二重投稿が回避できる。

「学位申請論文」は原著論文ではないので、その内容の一部あるいはすべてが、他誌（使用言語を問わない）にすでに出版されているか、あるいは印刷中であっても二重投稿にはならない。

また、「学位申請論文」に使用した内容を他誌へ投稿することも許されるが、「学位申請論文」の主たる内容は、著者が中心となって行った研究で既発表（印刷中を含む）のものとする。

また、「学位申請論文」の基礎となった既発表の原著論文は、将来、他者の「学位申請論文」として二重に使用することはできない。

他誌へ投稿する予定のない原稿は、「慶應医学」の「原著」として投稿されることをお勧めする。

3. プライオリティーを主張することはできない。

「学位申請論文」は論文検索のデータベースからは除外される可能性がある。「学位申請論文」を著者の業績リストに記載する場合は、原著論文とは別にして、学位申請論文と明記すべきである。

論文作成上の注意

「学位申請論文」は、申請者がファーストオーサーである論文をまとめて、Thesis として作成されたもので

ある。

論文作成上の注意としては、従来の「慶應医学」投稿規定を範とし、論文作成上の注意のうち、2. 表題、3. Key Word、6. 項目の記述、7. 考察の内容、8. 結論または総括、9. 見出しの振り方、10. 外国語、12. 図表の名称、14. 文献、15. 略号、16. 単位、符号については同様に注意されたい。「学位申請論文」が従来の投稿規定と異なる注意点のみを以下に記載する。

1. 原稿について：表紙ページ右上に、「学位申請論文」と記載すること。英文でのタイトル・著者名・所属は不要である。さらに、「学位申請論文」の内容の一部あるいは全部が、すでに原著として他誌に印刷中、あるいは出版済みの場合は、他誌の別刷（2部）、もしくは印刷中であることを証明する書類を添付すること。

4. 英文抄録（ABSTRACT）は不要である。

5. 緒言について：「学位申請論文」が「原著」論文よりも Thesis に近い性質であることを踏まえ、「原著」論文以上に研究の背景についての十分な説明が必要である。

11. 図表（写真）について：掲載する図表はオリジナルの外、すでに原著として、他誌に印刷中、あるいは出版済みの論文から引用して用いること。これら図表の主要な部分は学位申請者が、ファーストオーサーまたは主たる貢献者である論文から引用することが必要で、かつ著作権に関する許可を出版社より得たものに限る。出版社に転載許可を求める書式は編集部へ申請されたい。これらの場合（印刷中、印刷済み）には、当該論文の一部あるいは全部が、学位申請者の学位申請論文として使用されることにつき、共著者の承認が必要である。この書式も編集部へ申請されたい。ただし、学位申請者がファーストオーサーでない場合には、学位申請者がその論文の主たる貢献者であることを証明する共著者の署名も必要である。これらの書類への記入はできる限り手書きを避けること。

引用した図表を用いる場合、各図表の説明文の最終部分において、次の様式によって出展を明らかにすること。英文例：(Keio T et al : Nature 690 : 76-77, 1994 の Fig 1 を許可を得て転載)、和文例：(慶應太郎、他：内科、87 : 112-118, 1994 の第2図を許可を得て転載)。また、これらの図表、データのうち学位申請者がファーストオーサーでない論文から引用した場合には「図 X は（筆頭著者氏名）の論文から引用したが、このデータに関しては学位申請者がその主たる貢献者であり、共著者の同意を得て転載した」旨を謝辞の最後に記載するものとする。

図表は印刷に耐えうる鮮明な原図を用いること、図表に関する注意点は、投稿規定に基づくものとする。

13. 謝辞について：通常の謝辞に続き、段落を変えて、次の形式で「学位申請論文」に含まれる論文を記載すること。なお、本項目に記載された論文を、「慶應医学」の「学位申請論文」のために他の申請者が再使用することはできない。「本論文は、Keio T, Yotsuya M, Shinano O : The initial vibrations of the first heart sound. Lancet 22 : 345-349, 1992 の一部、Keio T, Link GK : Bacteria in relation to plant diseases. N Engl J Med 573 : 34-38, 1993 の一部、および慶應太郎、田中一郎、山田二郎：膠原病の成因。内科，87：112-118, 1994 の一部を含む。」

14. 文献について：「学位申請論文」のもととなった原著論文を本文中で必ず引用し、文献リストにのせる。

本来、研究はオリジナルなものであり、研究者はそれを発表することが当然の務めである。「学位申請論文」は学位申請のための Thesis であり、本来の意味での論文ではない。したがって、「学位申請論文」の内容が一般の学術誌に発表されたものと同じであることは当然であろう。「慶應医学」では、オリジナルな研究は「学位申請論文」に先立って他誌へ投稿し、受理された後に「学位申請論文」として投稿されることを原則と考えている。

「慶應医学」では原著も掲載しているので、「慶應医学」への発表をもって研究を終了し、他誌へ投稿する意志のない方は「原著」としての投稿を選択されることをお勧めする。

なお、ご不明の点については事務局にお問い合わせ下さい。

(2002年5月)

用字用語の統一（括弧内は用いない）

明らか		その、それ、	（其の、夫れ）
あらゆる	（凡ゆる）	ただ	（只、唯）
あるいは	（或は）	ただし	（但し）
いう	（云う、言う）	たとえば	（例えば）
いずれ	（何れ）	ため	（為）
いたします	（致します）	ついて	（就て）
いたずらに	（徒に）	ないし	（乃至）
いただく	（頂く、戴く）	なお	（尚、猶）
いる	（居る）	ながら	（乍ら）
おいて	（於て）	など	（等）
行う	（行なう）	ならびに	（並びに）
おそらく	（恐らく）	ほとんど	（殆ど）
および	（及び）	ほぼ	（略之）
かかわらず	（拘、関、係らず）	また	（又）
かつ	（且つ）	まだ	（未だ）
かなり	（可成り）	まで	（迄）
かねて	（予て）	むしろ	（寧ろ）
ここ	（此处）	もし	（若し）
この	（此の）	もって	（以て）
これ	（之、是）	やすい	（易い）
ことに	（殊に）	やや	（稍々）
しかし	（併し、然し）	ゆえに	（故に）
したがって	（従って）	ように	（様に）
しばしば	（屢々）	よる	（因る、依る）
少ない		わかる	（判る、分かる）
すなわち	（即ち）	わたって	（亘って）
すべて	（総て、全て）		

編集後記

巻の雑誌にはよく永久保存版と銘打った号があり、しかし保存するかどうかは読者が決めることで、雑誌の側から押しつけるのはどうかと思いますが、『慶應医学』の月号は、異例なほど多数の聴講者であふれた第85回慶應医学会シンポジウム『医療提供体制の改革』講演録をはじめとする玉稿が揃い、永久保存版と銘打ちたい仕上がりになりましたので、保存するかどうかはともかくとしても、是非お読みください。

(村松太郎)

編集委員 (◎副会長, ○理事)

◎相磯貞和 ○岡田保典 ○末松 誠 ○戸山芳昭
櫻庭 了 上田政和 梅澤明弘 斎藤英胤
林 松彦 村田 満 村松太郎

平成 18 年 9 月 18 日 印刷

平成 18 年 9 月 25 日 発行

編 集 者 池 田 康 夫

発 行 者

印 刷 所 学術図書出版株式会社

電話 (3948) 7516 番

印 刷 者 富 田 進

発 行 所 慶 應 医 学 会

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35番地

慶應義塾大学医学部企画室

電話(3353)1211(大代)内線64023

振替口座00170-7-54424番

©Published by The Keio Medical Society, 2002

本誌の内容を無断で複写・複製・転載すると、著作権・出版権の侵害となることがありますのでご注意ください。

複写される方へ

本誌に掲載された著作物を複写したい方は、財団法人複製センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の方でない限り、著作権者から複写権等の行使の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル (中法) 学術著作権協会
電話(03)-3475-5618 FAX(03)3475-5619 E-mail: jaacc@mtd.biglobe.ne.jp

著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、直接本会へご連絡下さい。

アメリカ合衆国における複写については、次に連絡して下さい。

Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA
Phone 1-978-750-8400 FAX 1-978-646-8600

Notice about photocopying

In order to photocopy any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copy right owner of this publication.

Except in the USA

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

6-41 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

TEL: 81-3-3475-5618 FAX: 81-3-3475-5619 E-mail: naka-atsu@mju.biglobe.ne.jp

In the USA Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone: (978)750-8400 FAX: (978)750-4744

広告掲載：〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-6 大石グリーンビル 株式会社 大矢商会

慶應医学 第83卷第3号別頁
平成18年9月25日

学位論文

慶應医学会

学位論文

本邦中高年女性における不定愁訴の実態についての検討

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

(指導：野澤志朗教授)

池田 俊之

(平成17年1月26日受付)

Key Words : climacteric symptoms, menopause, estrogen, aging

緒言

更年期と呼ばれる閉経前後約10年間に中高年女性は、身体的および精神的な失調を来しやすいことが知られており、日常生活に支障を来す諸症状を一般に更年期障害として医療介入の対象とされ、近年は欧米だけでなく本邦でも多くの医療機関において更年期障害の治療が行われるようになった。更年期における中高年女性の身体的および精神的变化は、卵巣機能低下に起因する女性ホルモンの分泌低下だけでなく加齢や社会心理学的要因などにも修飾されることにより様々な不定愁訴として出現する。そのため、更年期障害の概念は年代や地域によっても異なり、更年期障害の診断に明確な診断基準は存在しないのが現状である。

本邦における更年期障害とは、更年期に現れる多種多様な症候群で、器質的变化に相応しない自律神経失調症を中心とした不定愁訴を主訴とする症候群と定義されている¹⁾。これは歴史的に1953年東北大学の九嶋が東北地方の農村部の女性を対象とした研究結果として、更年期障害の主な病態は不定愁訴であり、その病因は自律神経障害である、と位置付けたことに由来している²⁾。この学説は本邦において多くの研究者に引き継がれてきたが、1982年に鹿児島大学の森は、更年期障害の成因は卵巣機能の低下による身体的変化に、社会的・家庭的環境要因が加わることによるとする概念を提唱した³⁾。そして特に日常生活に支障を及ぼす身体的および精神的な不定

愁訴を更年期障害とし、日常生活に支障を及ぼさない程度のもは更年期失調として区別した。この概念を発展させる形で、1985年群馬大学の五十嵐は、更年期の不定愁訴を卵巣機能の低下すなわちエストロゲンの低下と関連付けて評価することを主張し、特に更年期に見られる症状(更年期障害; climacteric symptoms)と老年期に見られる症状(老年期障害; senile symptoms)を明確に区別すべきであるとした⁴⁾。森の説は、第1回国際閉経会議で検討された climacteric syndrome の概念および五十嵐の説は、欧米から普及したホルモン補充療法における適応症状の概念に一部共通点を認めるが、欧米における更年期障害の概念は卵巣機能低下が密接に関連する「hot flush (ほてり)」が主体であり、その他の諸症状は不定愁訴として相対的に軽視される傾向にある。

これまでの知見より、我々は更年期における中高年女性の身体的および精神的变化は人種間共通ではなく、本邦と欧米では更年期障害の診断根拠となる諸症状の出現頻度に違いが存在し、その結果として更年期障害の概念にも差異が生じていると考えた。この仮説を検証する目的で、これまでに共同研究者らは当科更年期外来の初診患者1,069例を対象とした調査研究を行い、その結果、更年期外来を受診した中高年女性に認められる諸症状として「全身倦怠」や「肩こり」が、欧米では最高頻度で認められる「hot flush」や「発汗」よりも症状の出現頻度および重症度が高いことを報告した⁵⁾。ただし、調査対象は首都圏にある大学病院の更年期専門外来を受診

本論文は、Ikeda T, Makita K, Ishitani K, Takamatsu K, Horiguchi F, Nozawa S : Status of climacteric symptoms among middle-aged to elderly Japanese women : Comparison of general healthy women with women presenting at a menopausal clinic. J Obstet Gynaecol Res 31 : 164-171, 2005 の一部を含む。

表1 慶應式調査票

症状群	症状の種類	重症度			
		強	中	弱	無し
1. 血管運動神経障害様症状	1. 顔が熱くなる(ほてる)				
	2. 汗をかきやすい				
	3. 腰や手が冷える				
	4. 息切れがする				
2. 腰背痛	5. 腰が痛い				
	6. 背中が痛い				
3. 関節・筋肉痛	7. 肩こりがある				
	8. 手足の節々の痛みがある				
4. 全身倦怠	9. 疲れやすい				
5. 神経痛	10. 興奮しやすい				
	11. イライラする				
	12. 神経質である				
	13. 不安感がある				
6. 頭痛	14. 頭が痛い				
7. ゆううつ	15. つまらないことにくよくよする				
	16. ゆううつになることが多い				
	17. 意欲がわかない				
8. 睡眠障害	18. 夜なかなか寝つかれない				
	19. 夜眠ってもすぐ目を覚ましやすい				
9. 知覚障害様症状	20. 手足がしびれる				
	21. 手足の感覚が鈍い				
10. 心悸亢進	22. 心臓の動悸がある				
11. 眩暈	23. めまいがある				
	24. はきけがある				
12. 蟻走感	25. 皮膚をアリがはうような感じがする				
13. 認知機能障害様症状	26. もの忘れする				
	27. 覚えられない				
14. 皮膚症状	28. 皮膚のしわが気になる				
15. 毛髪症状	29. 髪の毛のボリュームが少なくなる				
16. 膀胱症状	30. 尿が近い				
	31. 排尿が間に合わない				
	32. 尿漏れがある				
17. 膣症状	33. 帯下感				
	34. 膣の乾燥感				
	35. 膣の掻痒感				
	36. 性交時に痛みがある				
18. 咽喉症状	37. のどがかえるような感じがする				
19. 眼症状	38. 目の痛みがある				
	39. 目の乾いた感じがする				
20. 消化器症状	40. 腹部膨満感がある				

Kupperman の更年期指数をベースに広く更年期周辺の更年期疾患のケア目的で作成した。

した主に主婦やホワイトカラーを中心とした中高年女性患者であることから、対象患者に出現する症状には日常生活に支障を来す程度の重症感が存在し、かつ症状に対する治療意識が高い集団と考えられる。これらを考慮すると、日常生活に支障がない一般健常中高年女性における不定愁訴の実態とはその内容が異なる可能性が考えられ、これらの結果のみから本邦中高年女性の更年期における身体的および精神的諸症状の特徴を結論づけることは困難である。しかし、本邦のみならず世界的にも中高年女性の更年期における身体的および精神的諸症状、特に不定愁訴に関する検討がほとんどなされていない。

そこで、本研究では本邦中高年女性にみられる不定愁訴の実態について検討する目的で、都市近郊地域とされる埼玉県在住の一般健常中高年女性を対象としたアンケート調査を施行した。その際、先の論文でも使用した慶應式調査票を用いて、各症状における出現頻度や症状の程度について閉経時期との関連も含めて解析した。また、同時期に当科更年期外来を受診した初診患者を対象とした同内容の調査結果と比較検討を行った⁶⁾。

対象および方法

1. 対象

平成13年4月から平成16年3月までに埼玉県内各地域の保健センターに検診や講演会などで訪れた40歳以上60歳未満の398名の女性（年齢50.5歳±4.7：平均±標準偏差）を研究対象とした。研究対象者を選定するにあたり、調査時点において高血圧や糖尿病など特定の慢性疾患にて医療機関に通院してなく、さらに、うつ病や甲状腺疾患など更年期の不定愁訴と紛らわしい症状による医療機関受診歴を有しない一般健常中高年女性とした。

2. 慶應式調査票によるアンケート調査

これらの対象者に対して、本研究の主旨を十分に説明し同意を得た上で、慶應式調査票への記入を依頼した⁷⁾。慶應式調査票は、更年期症状の客観的指標としてわが国においても広く用いられてきた Kupperman の更年期指数をベースにして我々が日本人の更年期症状に見合った調査票として作成したもので、その内容詳細を表1に示した。本調査票は、Kupperman の更年期指数に取り上げられている血管運動神経障害様症状、知覚障害様症状、不眠、神経質、憂うつ、眩暈、全身倦怠、関節痛・腰痛、頭痛、心悸亢進、蟻走感の11の症状群 (syndromes) と17症状 (symptoms) に、更年期女性

の退行期疾患に幅広く対応するという観点から新たに認知機能障害様症状、皮膚症状、毛髪症状、膀胱症状、膣症状、咽喉症状、眼症状、消化器症状の8症候群を加え、さらに腰・背部痛を腰痛と背部痛のそれぞれ独立した項目とし、神経質の症状群にイライラする、不安感がある、また、憂うつ感の症状群に意欲がわからないを、それぞれ追加することにより最終的に計40の症状から構成されている。また、Kupperman の更年期指数に述べられている各々の症状に対する重みづけはせず、加えて各症状の重症度の推移で治療効果判定を行うことが特徴である。すでに10年間以上にわたり当科更年期専門外来にて臨床的な使用実績があり、文献的にも本調査票の有用性に対して評価が確立されている⁸⁾。

3. 各症状における評価方法

対象者の各症状における重症度を評価する目的で本調査票では、無（現在その症状を認めない場合）、弱（その症状が軽度で、日常生活に支障のない程度の場合）、中（その症状が中等度で、日常生活にやや支障があり、病院での相談も考えたい程度の場合）、強（その症状が高度で、日常生活に支障があり、病院での治療を希望する程度の場合）の4段階の基準による選択肢を設け、それぞれ該当するものを対象者に選択記入する方法をとっている。そしてこれら40項目の評価指標として、症状毎に以下の2項目を算出した。

- 1) 有症率：調査した全症例数に対するその症状を有した症例数の割合（%表示）。
- 2) 重症率：調査した全症例数に対する重症度が強に該当した症例数の割合（%表示）。

これらの対象者から得られた結果を、ほぼ同時期に慶應義塾大学病院産婦人科更年期外来を受診した初診患者309例（年齢51.9歳±7.2：平均±標準偏差）に対して初診時に行った調査結果と比較検討を行った。更年期外来は自ら更年期障害を疑って来院した患者が多数を占めるが、一般の産婦人科外来や他科から更年期障害の疑いにて紹介された患者も含まれている。

また、月経の状態について選択肢による記載項目を設けており、一般健常中高年女性を対象として、閉経前期 (premenopause；月経が正順の状態)、閉経周期 (perimenopause；閉経前で月経が不順の状態)、閉経後3年未満の閉経早期 (early postmenopause)、閉経後3年以上の閉経後期 (late postmenopause) の4群に分類し、4群間における各症状の有症率と重症率を比較検討した。

表2 対象2群における臨床特徴

	一般健常中高年女性 (n=398)	当科更年期外来初診患者 (n=309)
年齢(歳)	50.5±4.7	51.9±7.2
身長(m)	1.57±0.03	1.57±0.05
体重(kg)	52.1±4.8	52.6±8.6
Body Mass Index	21.2±3.1	21.6±2.3
月経の状況(例)		
閉経前期	127	33
閉経周期	68	64
閉経後	195	164
不明	8	28

対象群の臨床背景(年齢, 身長, 体重, Body Mass Indexの平均値±標準偏差)と月経の状況(閉経前期, 閉経周期, 閉経後, 不明)による分布をまとめた。

(Ikeda T et al: J Obstet Gynaecol Res 31: 164-171, 2005のTable 1を一部改変し, 許可を得て転載)

4. 統計学的解析

統計解析は独立2群によるt検定および χ^2 独立性の検定を用いて解析し, p値が0.05未満を統計学的に有意な差とした。

結 果

1. 対象2群の臨床的特徴

表2に本研究で調査を行った都市近郊在住の一般健常中高年女性集団(n=398)と当科更年期外来患者集団(n=309)の2群における臨床背景を示した。これら2群間において年齢, 身長, 体重, Body Mass Indexのいずれの項目にも有意差を認めなかった。

2. 更年期不定愁訴40項目の有症率

第3表に「慶應式調査票」にある40項目の有症率を高い順に示した。その結果, 一般健常中高年女性では「覚えられない」が有症率88.7%で最も高く, 以下「髪の毛のボリュームが少なくなる」(84.9%), 「もの忘れをする」(81.1%), 「皮膚のしわが気になる」(73.6%), 「尿が近い」(69.8%)の順で有症率が高い傾向を示した。

更年期外来での調査結果において, 先の論文における結果⁵⁾と同様に最も有症率が高かった「疲れやすい」(92.1%)は, 一般健常中高年女性では第9位(52.8%), 次いで有症率が高値を示した「肩こりがある」(89.4%)は一般健常中高年女性では第6位(67.9%)であった。

また, 従来から低エストロゲン状態に起因した更年期障害の代表的症状とされている「顔が熱くなる(ほてり; hot flush)」は, 今回の検討では一般健常中高年女性で第17位, 更年期外来初診患者では第13位であり, また「夜眠ってもすぐ目を覚ましやすい(夜間覚醒; insom-

nia)」は各々第24位, 第11位であった。

3. 更年期不定愁訴40項目の重症率

第4表に「慶應式調査票」の40項目の重症度を評価する重症率を高い順に示した。その結果, 「腰が痛い」が15.3%と今回検討した中では最も重症率が高く, 以下「肩こりがある」(12.5%), 「不安感がある」(11.9%), 「イライラする」(11.5%), 「神経質である」(11.2%), 「くよくよする」(10.8%), の順で重症率が高い傾向を示した。

更年期外来での調査において最も重症率が高かった「肩こりがある」(29.3%)は一般健常中高年女性では第2位(12.5%)であったが, 次いで重症率が高かった「疲れやすい」(22.7%)は一般健常中高年女性では第24位(6.8%)を示した。

「顔が熱くなる(ほてり)」は, 一般健常中高年女性で第9位, 更年期外来初診患者では第12位であり, また「夜間覚醒」は各々第15位, 第11位を示した。

4. 閉経時期による有症率の差異

第5表に一般健常中高年女性における月経の状況(閉経前期, 閉経周期, 閉経早期, 閉経後期)と臨床背景(年齢, 身長, 体重, Body Mass Index: 平均値±標準偏差)を示した。

図1には, 今回一般健常中高年女性で最も有症率が高かった「覚えられない」と, 次いで有症率が高値であった「髪の毛のボリュームが少なくなる」の, 図2には, 従来から低エストロゲン状態に起因した更年期障害の代表的症状¹¹⁾¹²⁾とされている「顔が熱くなる(ほてり)」と「夜間覚醒」の2症状に関して, 対象を閉経時期別に閉経前期(Pre), 閉経周期(Peri), 閉経早期(Post-E),

表3 腹應式調査票を用いた対象2群における有症率の比較

一般健常中高年女性		当科更年期外来初診患者	
症状の種類	有症率 (%)	症状の種類	有症率 (%)
27. 覚えられない	88.7	9. 疲れやすい	92.1
29. 髪の毛のボリュームが少なくなる	84.9	7. 肩こりがある	89.4
26. もの忘れする	81.1	26. もの忘れする	79.5
28. 皮膚のしわが気になる	73.6	12. 神経質である	78.7
30. 尿が近い	69.8	13. 不安感がある	76.1
7. 肩こりがある	67.9	3. 腰や手が冷える	75.8
5. 腰が痛い	58.5	11. イライラする	75.6
3. 腰や手が冷える	56.6	2. 汗をかきやすい	74.9
9. 疲れやすい	52.8	15. つまらないことにくよくよする	73.4
17. 意欲がわかない	52.8	5. 腰が痛い	72.3
2. 汗をかきやすい	47.2	19. 夜眠ってもすぐ目を覚ましやすい	71.4
13. 不安感がある	47.2	16. ゆうつになることが多い	71.3
11. イライラする	45.3	1. 顔が熱くなる (ほてる)	70.0
15. つまらないことにくよくよする	43.4	17. 意欲がわかない	67.3
32. 尿漏れがある	43.4	30. 尿が近い	65.6
16. ゆうつになることが多い	41.5	18. 夜なかなか寝つかれない	64.8
1. 顔が熱くなる (ほてる)	39.6	10. 興奮しやすい	63.6
14. 頭が痛い	39.6	8. 手足の節々の痛みがある	63.5
31. 排尿が間に合わない	39.6	4. 息切れがする	63.1
8. 手足の節々の痛みがある	37.7	14. 頭が痛い	62.8
20. 手足がしびれる	37.7	27. 覚えられない	61.6
4. 息切れがする	35.8	28. 皮膚のしわが気になる	61.0
12. 神経質である	35.8	22. 心臓の動悸がある	58.6
19. 夜眠ってもすぐ目を覚ましやすい	35.8	29. 髪の毛のボリュームが少なくなる	56.4
34. 膣の乾燥感	35.8	6. 背中が痛い	55.5
10. 興奮しやすい	34.0	23. めまいがある	53.2
39. 眼の乾いた感じがある	34.0	20. 手足がしびれる	51.1
6. 背中が痛い	32.1	40. 腹部膨満感がある	49.0
40. 腹部膨満感がある	32.1	39. 眼の乾いた感じがある	48.2
18. 夜なかなか寝つかれない	30.2	38. 眼の痛みがある	42.4
33. 帯下感	30.2	37. のどがつかえるような感じがする	35.1
37. のどがつかえるような感じがする	30.2	24. はきけがある	34.0
21. 手足の感覚が鈍い	26.4	36. 性交時に痛みがある	32.5
38. 眼の痛みがある	26.4	33. 帯下感	31.7
23. めまいがある	24.5	21. 手足の感覚が鈍い	30.9
22. 心臓の動悸がある	22.6	34. 膣の乾燥感	30.0
24. はきけがある	18.9	32. 尿漏れがある	27.1
35. 膣の掻痒感	18.9	35. 膣の掻痒感	18.8
36. 性交時に痛みがある	18.9	31. 排尿が間に合わない	17.1
25. 皮膚をアリがはうような感じがする	15.1	25. 皮膚をアリがはうような感じがする	15.7

対象2群における各症状の有症率を算出し、頻度順に示した。

(Ikeda T et al : J Obstet Gynaecol Res 31 : 164-171, 2005 の Table 3 を一部改変し、許可を得て転載)

表4 慶應式調査票を用いた対象2群における重症率の比較

一般健常中高年女性		当科更年期外来初診患者	
症状の種類	重症率 (%)	症状の種類	重症率 (%)
5. 腰が痛い	15.3	7. 肩こりがある	29.3
7. 肩こりがある	12.5	9. 疲れやすい	22.7
13. 不安感がある	11.9	3. 腰や手が冷える	17.7
11. イライラする	11.5	18. 夜なかなか寝つかれない	16.9
12. 神経質である	11.2	2. 汗をかきやすい	16.8
15. つまらないことによくよする	10.8	13. 不安感がある	16.5
26. もの忘れする	10.6	5. 腰が痛い	14.7
27. 覚えられない	10.5	12. 神経質である	14.2
1. 顔が熱くなる (ほてる)	10.1	8. 手足の節々の痛みがある	13.5
3. 腰や手が冷える	9.8	17. 意欲がわからない	12.5
16. ゆううつになることが多い	9.7	19. 夜眠ってもすぐ目を覚ましやすい	12.4
17. 意欲がわからない	9.6	1. 顔が熱くなる (ほてる)	11.9
18. 夜なかなか寝つかれない	9.2	11. イライラする	11.0
8. 手足の節々の痛みがある	8.9	15. つまらないことによくよする	11.0
19. 夜眠ってもすぐ目を覚ましやすい	8.7	14. 頭が痛い	10.4
21. 手足の感覚が鈍い	8.6	16. ゆううつになることが多い	10.2
23. めまいがある	8.2	20. 手足がしびれる	9.9
28. 皮膚のしわが気になる	8.0	30. 尿が近い	9.2
29. 髪の毛のボリュームが少なくなる	7.8	6. 背中が痛い	9.1
30. 尿が近い	7.7	40. 腹部膨満感がある	8.4
36. 性交時に痛みがある	7.3	4. 息切れがする	8.1
40. 腹部膨満感がある	7.0	22. 心臓の動悸がある	7.2
2. 汗をかきやすい	6.9	23. めまいがある	7.2
9. 疲れやすい	6.8	28. 皮膚のしわが気になる	7.2
10. 興奮しやすい	6.4	10. 興奮しやすい	7.1
20. 手足がしびれる	6.1	26. もの忘れする	6.4
24. はきけがある	5.9	29. 髪の毛のボリュームが少なくなる	6.4
31. 排尿が間に合わない	5.4	27. 覚えられない	6.1
32. 尿漏れがある	5.1	37. のどがつかえるような感じがする	4.6
34. 膣の乾燥感	4.8	38. 眼の痛みがある	4.2
35. 膣の掻痒感	4.7	36. 性交時に痛みがある	4.1
37. のどがつかえるような感じがする	4.5	21. 手足の感覚が鈍い	3.5
38. 眼の痛みがある	4.0	33. 帯下感	3.1
4. 息切れがする	3.7	34. 膣の乾燥感	3.1
6. 背中が痛い	3.2	24. はきけがある	2.7
14. 頭が痛い	2.9	25. 皮膚をアリがはうような感じがする	2.3
22. 心臓の動悸がある	2.4	32. 尿漏れがある	1.9
25. 皮膚をアリがはうような感じがする	2.2	35. 膣の掻痒感	1.9
33. 帯下感	2.1	31. 排尿が間に合わない	1.6
39. 眼の乾いた感じがする	1.8	39. 眼の乾いた感じがする	0.4

対象2群における各症状の重症率を算出し、頻度順に示した。
 (Ikeda T et al: J Obstet Gynaecol Res 31: 164-171, 2005のTable 4を一部改変し、許可を得て転載)

第5表 一般健常中高年女性における臨床特徴

	premenopause (n=127)	perimenopause (n=68)	post-E (n=124)
年齢(歳)	48.6±3.1	49.3±3.5	52.5±3.2*
身長(m)	1.57±0.04	1.57±0.02	1.56±0.06
体重(kg)	53.7±5.3	53.1±6.2	54.0±5.5
Body Mass Index	21.7±2.5	21.3±1.9	22.4±2.1

*VS premenopause (p<0.001)

臨床背景(年齢, 身長, 体重, Body Mass Index の平均値±標準偏差)と月経の状況(閉経前期, 閉経周期, 閉経早期, 閉経後期)による分布をまとめた。

(Ikeda T et al : J Obstet Gynaecol Res 31 : 164-171, 2005 の Table 5 を一部改変し, 許可を得て転載)

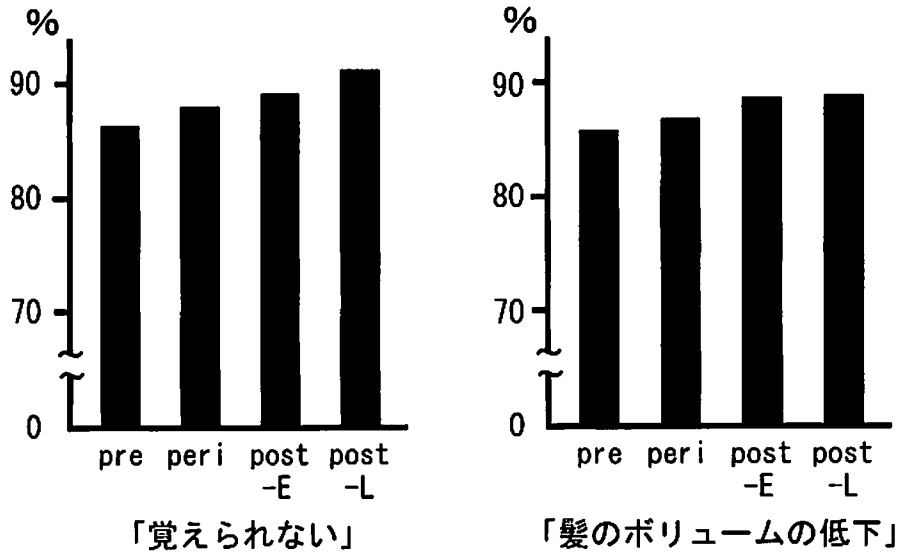


図1 月経状況による有症率の比較

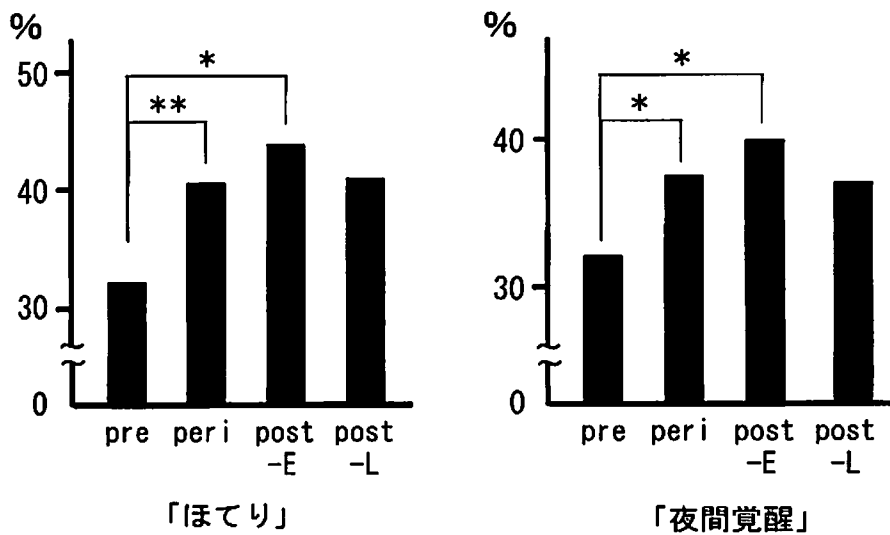


図2 月経状況による有症率の差異

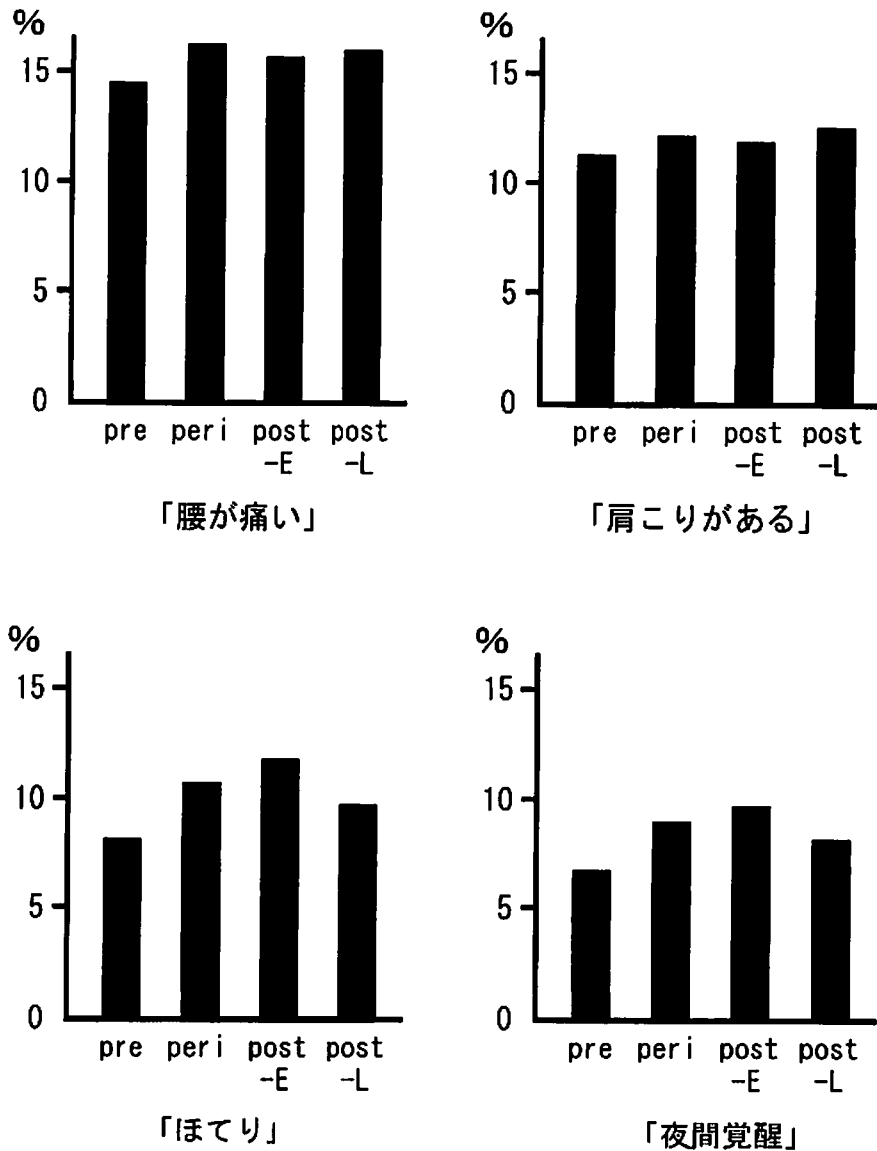


図3 月経状況による重症率の比較

閉経後期 (Post-L) の4群に分類し、各々の有症率を示した。

その結果、2で示したのと同様に「覚えられない」は、Pre 86.3, Peri 87.8, Post-E 89.0, Post-L 91.0 (%) と、4群どの時期にも有症率が最高値を示したが4群間に有意な差は認めなかった。同様に「髪のボリュームが少なくなる」でもPre 85.5, Peri 86.0, Post-E 88.8, Post-L 89.1 (%) と4群間に有意差を認めなかった。

一方、「顔が熱くなる(ほてり)」と「夜間覚醒」では、各群の有症率は各々Pre 31.9, Peri 40.5, Post-E 43.9, Post-L 40.9 (%) およびPre 32.1, Peri 37.1, Post-E 40.0, Post-L 36.4 (%) と、閉経前期よりも閉経周期や閉経早期に有症率が有意に (* $p < 0.01$ ないし

** $p < 0.05$) 高値を示した。

5. 閉経の時期による重症率の比較

図3には、今回一般健常中高年女性で最も重症率が高かった「腰痛が痛い」と、次いで高値であった「肩こりがある」の2症状、および更年期障害の代表的症状とされている「顔が熱くなる(ほてり)」と「夜間覚醒」の2症状についての閉経時期別の重症率を示す。

その結果、3で示したのと同様に「腰痛が痛い」と「肩こりがある」では、各群の重症率は各々Pre 14.9, Peri 15.5, Post-E 15.3, Post-L 15.4 (%) およびPre 12.2, Peri 12.7, Post-E 12.4, Post-L 12.9 (%) と4群どの時期にも重症率が最高値を示したが、4群間に有意な差

は認めなかった。

一方、「顔が熱くなる(ほてり)」と「夜間覚醒」は、各群の重症率は各々Pre 8.4, Peri 10.7, Post-E 11.5, Post-L 9.8 (%) および Pre 6.9, Peri 9.3, Post-E 9.5, Post-L 8.9 (%) と、4群間に有意差を認めなかったが、閉経前期よりも閉経周期や閉経早期に重症率が高い傾向を示した。

考 察

更年期女性における卵巣機能の低下は必発であり、そのため年齢的な幅はあるものの女性は必ず閉経を迎えることから、それに伴って認められる身体的/精神的症状は更年期女性なら誰でも経験するものと言える。しかし、実際にはそのような症状をほとんど認めず更年期を過ごす者から医療機関での適切な治療が必要な程度の症状を認める者まで多種多様であり、なぜそのような個人差が生じるのかについても全く解明されていない。またこのような症状の出現に少なからず影響を及ぼすと考えられる職業、居住地域、家族背景などの社会的因子について検討した報告もあまりない。これまでに欧米人と日本人における更年期症状の差異を比較的大規模に調査した報告としては、1980年代に Lock が行った横断的調査^{13,14)}が有名である。これによれば、日本においては3つのサブサンプルで構成される45歳以上50歳以下の日本人女性1738名を対象に横断的調査が実施されている。すなわち3つのサブサンプルとは、神戸市在住の中流階級女性525人、長野県、島根県、滋賀県在住の農業に従事する女性650人、京都市内およびその周辺の工場働く女性550人であり、これらの3つのサブサンプル間に認められた差異としては、都市部に在住する中流階級女性では農業に従事する女性と比較して hot flush と sweat がわずかに少ないという点だけであり、カナダのマニトバ州の女性1039名およびアメリカマサチューセッツ州の女性5505名の3群での比較検討からみると、日本人女性はこれら3つのサブサンプルともに hot flush や night sweat のみられる頻度が北米における2つの州のサンプルと比較して menopausal status を問わず、有意に低いことが示されている。しかし、Lock がこの調査を行った1980年代前半は、わが国では更年期女性のヘルスケアの問題にほとんど関心が払われておらず、まして一般社会において更年期や閉経が大きく取り上げられることはあまりなかったため、更年期を取り巻く諸問題に婦人科医が積極的に取り組むようになった1990年代以降の実態とは大きく異なる可能性が考えられる。最近

の一般健常日本人女性における更年期障害の実態を知る上で興味ある報告としては、1997年に日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会が行った40歳から65歳までの一般女性2273人を対象としたアンケート報告がある¹⁵⁾。それによれば、更年期障害として一般女性が認識している症状としては、頻度の高い順に肩こり、疲労感、hot flush、頭痛、腰痛、発汗、不眠、いらいら、皮膚の掻痒感、動悸、気分が沈む、めまいが挙げられている。しかし、共同研究者らの先の報告まで⁵⁾医療機関を受診した日本人女性にみられる諸症状を検証した報告はほとんど無い。さらにこの1997年の日本産科婦人科学会の調査でも独自のアンケート用紙で調査を行っており、同じ調査票というスケールで医療期間を受診した女性にみられる症状群と比較検討した報告は皆無である。

そこで今回、一般健常中高年女性の不定愁訴の実態について検討する目的で、地域をある程度限定し、同じ調査尺度として「慶應式調査票」を用いて調査研究を行い、一方、大学病院の更年期外来を受診した中高年女性の調査結果との比較検討を試みた。埼玉県は、首都東京都の北部に隣接し、東京のベッドタウンとして人口増加の著しい地域であり、先の論文の対象者にも埼玉県在住者は数多く含まれている。

その結果、今回の対象者全体の有症率として、一般健常中高年女性において高かった症状は、「覚えられない」「髪の毛のボリュームが少なくなる」「物忘れをする」「皮膚のしわが気になる」といった必ずしも低エストロゲン状態に起因した諸症状ではなく、どちらかと言うと加齢的变化の要素が強い症状であった。すなわち、更年期外来を受診するような程度の強い更年期不定愁訴を有しない一般健常中高年女性においては、むしろこのような加齢变化的症状に関心が向いていることが判明した。

一方で、一般健常中高年女性においてその重症率が高値を示した症状は、「腰が痛い」「肩こりがある」などであり、大学病院の更年期外来受診者と一部類似する傾向を示した。また、一般健常中高年女性では「不安感がある」「イライラする」「神経質である」「くよくよする」といった精神症状で重症率が高値を示し、更年期外来受診者では「疲れやすい」「腰や手が冷える」といった身体症状において重症率が高値を示す傾向が認められた。

また、欧米において更年期症状の代表的症状^{20,22)}とされている「hot flush」「発汗」「不眠」に関しては、一般健常中高年女性に対する今回の検討からも、先の更年期外来における共同研究者の研究結果と同様に⁵⁾、有症率としても重症率としても最頻度の症状ではなかった。このことから、かつて Lock が行った横断的調査と同様

に、現在の一般健常日本人女性においても北米の更年期女性と比較してこのような症状は依然として有意に低い可能性も考えられる。

今後も、同じ尺度(調査票)を用いた検討を、複数の地域を設定し、職業等で層別するなどさらに拡大し、また、横断研究だけでなく縦断研究、前向き研究を計画していくことで、日本人女性全体としての更年期症状群における実態の解明とその症状の程度に影響を及ぼす因子の究明が図られるのではないかと考えている。

総括

本邦中高年女性にみられる不定愁訴の実態とその特徴を探索する目的で、埼玉県在住の一般健常中高年女性を対象として、「慶應式調査票」を用いてアンケート調査を行い、同時期に当科更年期外来を受診した初診患者を対象とした調査結果と比較検討することで、以下の事実を明らかにした。

1. 一般健常女性において認められた症状で頻度の高いものは、「覚えられない」「髪の毛のボリュームが少なくなる」「物忘れをする」「皮膚のしわが気になる」といった加齢的变化の要素が強い症状であった。

2. 一般健常中高年女性において重症度が高い傾向を示した症状は、「腰が痛い」「肩こりがある」であり、大学病院の更年期外来受診者の結果と類似していた。また、一般健常中高年女性では「不安感がある」「イライラする」「神経質である」といった精神症状の重症度が高い傾向を示した。

3. エストロゲン低下に起因した更年期障害の代表的症状とされている「hot flush」や「不眠」に関しては、一般健常中高年女性においても更年期外来受診者と同様に、必ずしも最頻度かつ重症度の高い症状ではなかった。

以上の調査結果より、更年期外来を受診していない一般健常中高年女性における更年期不定愁訴は、更年期外来受診者と同様に、欧米とは異なる特徴を示すことを明らかにした。

欧米とは異なる日本人中高年女性全般における更年期不定愁訴の特徴が存在することを示唆する本研究は、日本人の更年期障害における疫学的データの蓄積となり、将来的には日本人全般における更年期不定愁訴の実態の解明につながる可能性を有すると考える。

謝辞

本稿を終えるにあたり、懇切なご指導とご校閲を賜り

ました慶應義塾大学医学部産婦人科学教室野澤志朗前教授に深甚なる謝意を捧げます。また、本研究に際して直接御指導頂きました慶應義塾大学医学部産婦人科学教室牧田和也博士に深く感謝致します。さらに、多大なるご助言を頂きました慶應義塾大学医学部産婦人科学教室婦人科病理研究室の諸先生方に感謝致します。

文献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語解説集(第2版)。金原出版、39-40、1997
- 2) 九嶋勝司：自律神経性婦人疾患に就て。日産婦誌、5：91-94、1953
- 3) 森 一郎：加齢と婦人科学—現況と未来像—。日産婦誌、34：1161-1162、1982
- 4) 五十嵐正雄：老年期障害—新しい概念の提唱—。日産婦誌、40：1459-1464、1988
- 5) Kasuga M, Makita K, Ishitani K, Takamatsu K, Watanabe K, Plotnikoff GA, Horiguchi H, Nozawa S : Relation between climacteric symptoms and ovarian hypofunction in middle-aged and elderly Japanese women. *Menopause* 11 : 631-638, 2004
- 6) Ikeda T, Makita K, Ishitani K, Takamatsu K, Horiguchi F, Nozawa S : Status of climacteric symptoms among middle-aged to elderly Japanese women : Comparison of general healthy women with women presenting at a menopausal clinic. *J Obstet Gynaecol Res* 31 : 164-171, 2005
- 7) Kupperman HS, Blatt MHG, Wiesbader H, Filler W : Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab* 13 : 688-703, 1953
- 8) 牧田和也, 太田博明, 小武海成之, 隅田能雄, 池田俊之, 増澤利秀, 野澤志朗：当教室中高年健康維持外来の開設5カ月における現況について。日更医誌、1：86-92、1993
- 9) Takamatsu K, Ohta H, Makita K, Horiguchi F, Nozawa S : Effects of counseling on climacteric symptoms in Japanese post-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 27 : 133-140, 2001
- 10) Andrews MC : 7. Hormonal changes in the perimenopause and clinical consequences. *The Menopause Comprehensive Management* 4th Ed. The Parthenon Publishing Group New York, 79-86, 2000
- 11) Hurd WW : Chapter 29 Menopause. *Novak's Gynecology* 12th Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 981-1011, 1996
- 12) Dawood M : 27. Menopause. *Text book of Gynecology* 2th Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 603-629, 2000
- 13) Lock M, Kaufert P, Gilbert P : Cultural construction of the menopausal syndrome : the Japanese case. *Maturitas* 10 : 317-332, 1988
- 14) Lock M : Ambiguities of aging : Japanese

- experience and perceptions of menopause. *Cult Med Psychiatry* 10 : 23-46, 1986
- 15) Lock M : Encounters with aging : mythologies of menopause in Japan and North America. Berkeley, University of California Press 1993
- 16) Lock M : Menopause in cultural context. *Exp Gerontol* 29 : 307-17, 1994
- 17) Lock M, Kaufert P : Menopause, local biologies, and cultures of aging. *Am J Hum Biol* 13 : 494-504, 2001
- 18) Lock M : Symptom reporting at menopause : a review of cross-cultural findings. *J Br Menopause Soc* 8 : 132-6, 2002
- 19) 広井正彦：生殖・内分泌委員会報告（更年期障害に関する一般女性へのアンケート調査報告）-，*日産婦誌*，49：433-439，1997
- 20) Dennerstein L : Well-being, symptoms and the menopausal transition. *Maturitas* 23 : 147-157, 1996
- 21) Kroenberg F : 15. Hot flashes. *Treatment of the Postmenopausal Women Basic and Clinical Aspects* 2nd Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 157-177, 1999
- 22) Freedman RR : 14. Menopausal hot flushes. *Menopause Biology and Pathobiology*. Academic Press, San Diego, 215-227, 2000
-

学位論文

日本人脊椎骨の解剖学的，放射線学的研究

慶應義塾大学医学部整形外科学教室

(指導：戸山芳昭教授)

のしりけんや
野尻賢哉

(平成17年9月16日受付)

Key Words : Japanese, spine, anatomy, radiology

緒言

脊椎の変性疾患や外傷，変形，腫瘍など，脊柱支持性の破綻を来す脊椎疾患に対して，脊椎後方固定術による脊柱再建が一般的に行われる。その際には変形の矯正や即時支持性の獲得を目的に内固定材を必要とする場合が多い。1960年代に開発された椎弓根スクリュー法¹⁾は，後方から椎弓根に刺入したスクリューをロッドやプレートに連結させ，脊椎を固定する方法である。椎弓根が脊椎の中で最も力学的に強固な部位であることから，本法により極めて安定した固定性が獲得される。したがって，現在最も一般的な脊椎内固定法として広く行われている。しかし，椎弓根スクリュー法には神経根損傷，椎弓根損傷，血管損傷，スクリューの折損などの合併症を伴う場合がある。過去の臨床例の報告では，椎弓根外へのスクリューの逸脱や椎弓根の破壊が，Sapkasら²⁾は3.63%，Essesら³⁾は7.5%に生じたと述べている。これらの合併症を回避するためには，スクリューの椎弓根への正確な刺入が不可欠であり，その前提として椎弓根の解剖学的な知識が必要である。このような背景から，多くの椎弓根の解剖学的研究が近年行われるようになった。研究の方法としては骨標本の直接計測^{4, 14)}，CT^{15, 19)}やX線²⁰⁾を用いた骨標本や生体の画像計測などが報告されている。しかしながら，従来の報告の大半は海外のものであり，これらの計測結果に基づいて開発され，使用される内固

定材が実際の臨床の場では日本人患者には適合しない場合が散見される。西洋人よりも体格が平均的に小さい日本人をはじめとした東洋人脊椎^{9, 13, 17, 21-28)}の形態計測の報告は少ない。

胸椎の椎弓根は腰椎よりも細く，椎弓根スクリューを刺入することが困難であるため，胸椎にはスクリューの代わりに手技的により容易なフックを椎間関節や椎弓に設置する方法が一般的である。しかし，胸椎椎間関節や椎弓に関する解剖学的な報告も国内では渉猟し得る限り見られない。

そこで今回我々は，日本人の胸腰椎晒浄骨標本の直接計測および腰椎疾患腰椎のCTを用いた画像計測を行い，日本人胸腰椎の詳細な形態計測を行った。その目的は胸腰椎に対する内固定材を用いた手術や，日本人に適した胸腰椎の内固定材を開発する際に参照しうる基礎的な解剖データを得ることである。

対象および方法

A. 晒浄骨の形態計測

1) 対象および計測方法

東京慈恵会医科大学解剖学教室所蔵の日本人の晒浄骨で，破損や加齢性変化が明らかな標本を除外した103体(男性56体，女性47体)を対象とした。対象は西暦1883-1946年に生まれ，1950-1992年に死亡し，死亡

本論文は Nojiri K, Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y : Morphometric analysis of the thoracic and lumbar spine in Japanese on the use of pedicle screws. Surg Radiol Anat 27 : 123-128 ; 2005 の一部，また，Nojiri K, Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, Momoshima S : Comparative assessment of pedicle morphology of the lumbar spine in various degenerative diseases. Surg Radiol Anat 27 : 317-321 ; 2005 の一部を，許可を得て引用した。

表1 頤骨標本の死亡時年齢分布

年齢(歳)	男性	女性
20-29	3	3
30-39	5	3
40-49	10	5
50-59	17	13
60-69	11	12
70-79	7	9
80-	3	2
Total	56	47

(Nojiri K et al : Surg Radiol Anat 27 : 123-128, 2005 の Table 1 を許可を得て転載, 改変)

時年齢は20-85歳(平均55.6歳)であった(表1)。計測はすべて著者が行った。全ての計測は3回行ってその値を平均した。距離の計測は測定精度が1/100 mmの電子ノギス(NSK社製, 東京)を用いて1/10 mmの単位まで計測した。角度は直接計測が困難なため, デジタルカメラ(Cyber Shot®, 300万ピクセル, Sony, 東京)を使用して椎骨の下面と側面を撮影し, 画像をパーソナルコンピュータ(Vaio®, Sony, 東京)にとりこみ, 画像解析ソフト(Scion version 4, Scion Corporation, MD, USA)を用いて0.1度の単位まで計測した。椎骨の撮影は椎体上面が地面と平行になるよう

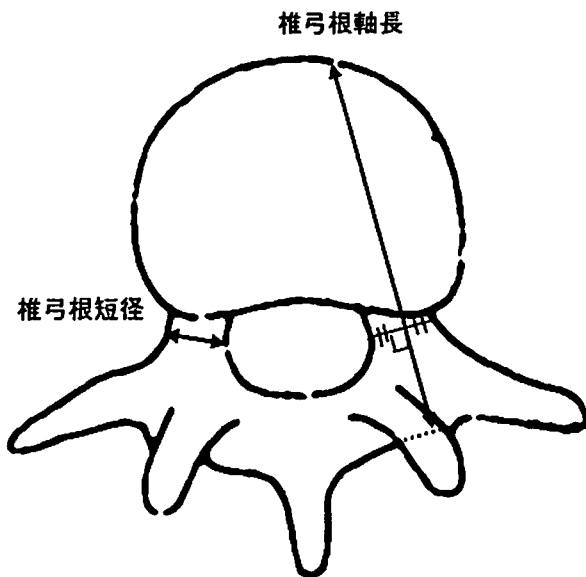


図1
椎弓根短径: Berryら⁴⁾の方法に従い, 椎弓根最狭部の最小径を短径とした。椎弓根軸長: 椎弓根軸は Zindrickら¹²⁾の方法に従い, 椎弓根の最狭部の垂直二等分線とし, 椎弓根軸長は椎弓根軸上で椎弓後縁から椎体の前方までとした
(Nojiri K et al : Surg Radiol Anat 27 : 123-128, 2005 の Fig. 1 を許可を得て転載, 改変)

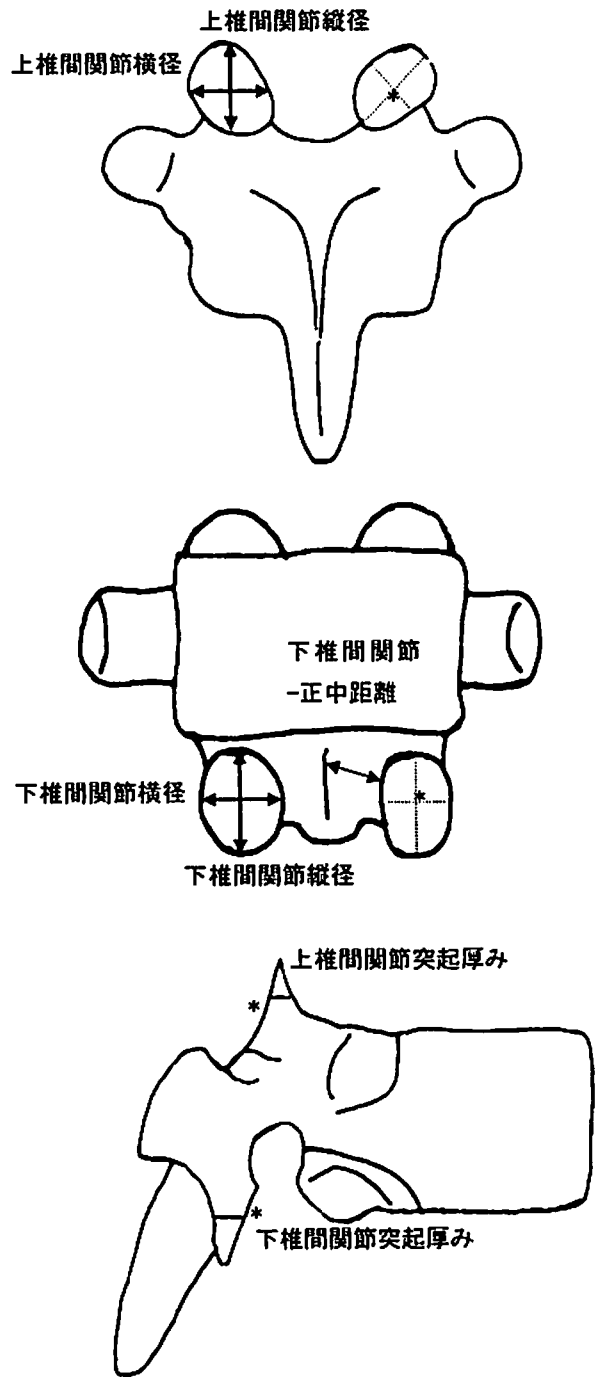


図2
上・下椎間関節縦, 横径, 上・下椎間関節突起の厚み: Ebraheimら³⁾の方法に従い, 椎間関節面の最大径と最小径の交点を中点として, その中点を通る垂線を縦径, 水平線を横径とし, 前後を厚みとした。下椎間関節-正中距離: 椎弓内側面の下椎間関節の内側から正中までの最短距離とした。
(Nojiri K et al : Surg Radiol Anat 27 : 123-128, 2005 の Fig. 2 を許可を得て転載, 改変)

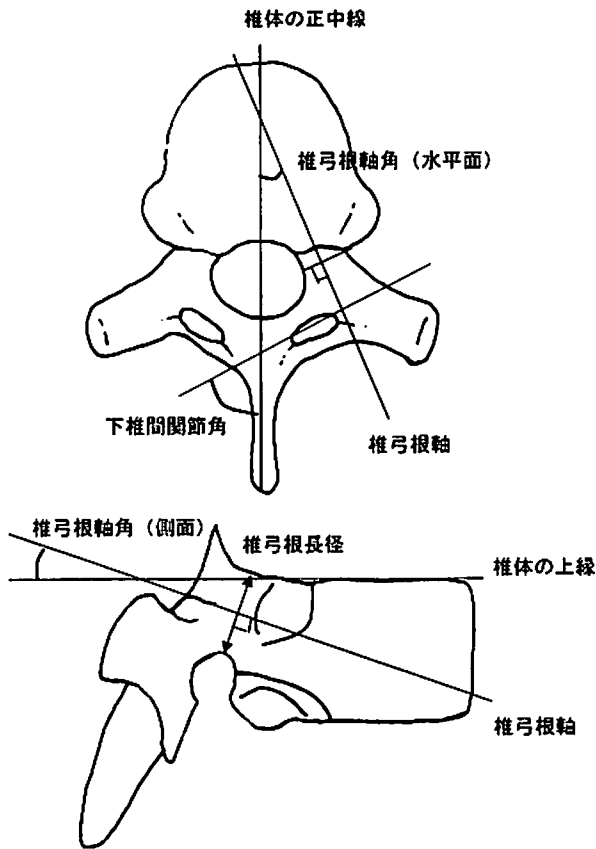


図3

椎弓根長径：椎弓根最狭部の最大径とした。椎弓根軸角（水平面、側面）：Olszewskiら³⁰⁾の方法に従い椎弓根軸と椎体の正中線とのなす角を椎弓根軸角（水平面）とし、内側方向を（+）、外側方向を（-）、椎体の上縁と椎弓根軸とのなす角を椎弓根軸角（側面）とし、尾側方向を（+）、頭側方向を（-）とした。下椎間関節角：下椎間関節面と椎体の正中線とのなす角とした。

(Nojiri K et al : Surg Radiol Anat 27 : 123-128, 2005 の Fig. 3 を許可を得て転載、改変)

椎体を把持器で固定した状態で椎体下面からと、棘突起の正中軸面が地面と平行になるように把持して椎体左側からと、それぞれ100 cmの距離から行った。また、標本の身長を推定するために、大腿骨標本の計測は計測器からの直接計測で、藤井の推定式²⁹⁾（身長（cm）：男性＝ $81.3 + 1.88 \times$ 大腿骨の最大長（cm）、女性＝ $72.8 + 1.945 \times$ 大腿骨の最大長（cm））を用いて推定身長を求めた。

計測部位に骨棘などの変形があれば、その部位は除いて計測した。

2) 計測項目

椎弓根短径、椎弓根長径、椎弓根軸長：T8-T12、L1-L5 高位の計測を行った。Berryら⁴⁾の方法に従い、椎弓根最狭部の最小径を短径、最大径を長径とした。椎弓根軸は Zindrickら¹⁹⁾の方法に従い、椎弓根の最狭部

の垂直二等分線とし、椎弓根軸長は椎弓根軸上で椎弓後縁から椎体の前方までとした（図1、3）。

椎弓根軸角（水平面、側面）：T1-T12、L1-L5 高位についてデジタル画像から計測した。Olszewskiら³⁰⁾の方法に従い椎弓根軸と椎体の正中線とのなす角を椎弓根軸角（水平面）とし、内側方向を（+）、外側方向を（-）、椎体の上縁と椎弓根軸とのなす角を椎弓根軸角（側面）とし、尾側方向を（+）、頭側方向を（-）とした（図3）。

上・下椎間関節の縦横径、上・下椎間関節突起の厚み：T1-T12 高位の計測を行った。Ebraheimら³¹⁾の方法に従い、椎間関節面の最大径と最小径の交点を中点として、その中点を通る垂線を縦径、水平線を横径とし、前後を厚みとした（図2）。

下椎間関節-正中距離：T1-T12 高位の計測を行った。椎弓内側面の下椎間関節の内側から正中までの最短距離とした（図2）。

下椎間関節角：T1-T12 高位をデジタル画像から計測した。下椎間関節面と椎体の正中線とのなす角とした（図3）。

B. CTを用いた形態計測

1) 対象

対象は2000-2002年に慶應義塾大学病院で脊椎疾患に対し手術を行う前提で、脊髓造影後にCTを行った136例（男性91例、女性45例）とした。全例で検査の前に、CT画像を研究に使用することに関してインフォームドコンセントを得た。年齢は21-86歳で平均年齢は58.4歳（男性56.6歳、女性62.2歳）であった。対象疾患の内訳は、L4変性すべり症25例（DS群：男性9例、女性16例）、腰部脊柱管狭窄症54例（LCS群：男性41例、女性13例、狭窄高位：L4/5 21例、L3/4-4/5 17例、L3/4 5例、L2/3-4/5 5例、L2/3-3/4 2例、L5/S 2例、L1/2-3/4 1例、L3/4-5/S 1例）、腰椎椎間板ヘルニア42例（LDH群：男性32例、女性10例、ヘルニア高位 L1/2 1例、L2/3 4例、L3/4 2例、L4/5 25例、L5/S 10例）、対照群15例（Control群：男性9例、女性6例、腰椎疾患を有さない頸胸髄腫瘍）であった。なお、前屈位単純X線でL4の前方すべりが10%以上の患者をDS群とした。手術時に明らかに脱出したヘルニアを認めた群をLDH群とした。ヘルニアに狭窄症を合併した症例はLCS群とした。平均年齢はDS群：67.2歳（男性70.0歳、女性65.7歳）、LCS群：66.4歳（男性65.3歳、女性70.0歳）、LDH群46.4歳（男性45.5歳、女性49.0歳）、対照群48.9歳（男性43.1歳、

女性57.7歳)であった。

2) 撮像および計測方法

CTの使用機種は Lemage Supreme scanner (General Electric Inc, Waukesha, WI) であり患者は腹臥位として L1-L5 まで 2 mm 間隔のスライスで各椎体上縁と平行にガントリーを設置して撮影した。得られた DICOM 形式の画像ファイルから各椎弓根の中央部のスライスを選択し、パーソナルコンピュータ (Sony, Vaio[®], Tokyo, Japan) に取り込んだ。画像解析ソフト (Scion version 4, Scion Corporation, MD, USA) を用いて、L1-L5 の両側の椎弓根短径、椎弓根軸長、椎弓根軸角を計測した。計測法は Zindrick ら¹⁹⁾ に従い椎弓根短径は椎弓根の最狭部の幅とし、椎弓根軸長は短径の垂直二等分線で椎体の前縁から椎弓の後縁までの距離、椎弓根軸角は短径の垂直二等分線と椎体の正中線とのなす角とした (図 4)。計測はすべて著者が 3 回行い、その平均値を計測値とした。

統計は統計解析ソフト SPSS (SPSS Inc.; IL, USA) を使用し、Student's もしくは paired t-test を性差、左右差の検定に使用し、年齢と各計測値の相関は Pearson の相関係数を用いて評価した。CT 計測値の疾患群の比較には Analysis of variance (ANOVA/Scheffé's post hoc analysis) を使用した。いずれの検定も危険率 5% 未満で有意差ありとした。

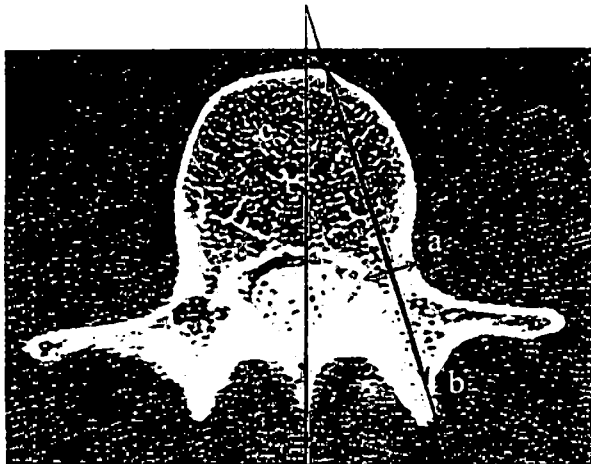


図 4

計測法は Zindrick ら¹⁹⁾ に従い椎弓根短径は椎弓根の最狭部の幅とし、椎弓根軸長は短径の垂直二等分線で椎体の前縁から椎弓の後縁までの距離、椎弓根軸角は短径の垂直二等分線と椎体の正中線とのなす角とした (Nojiri K et al: Surg Radiol Anat 27: 317-321, 2005 の Fig. 1 を許可を得て転載、改変)。

結 果

A. 晒浄骨を用いた形態計測 (表 2)

推定身長: 藤井の推定式を用いた結果、標本の推定身長は男性 160.1 ± 7.0 cm, 女性 148.9 ± 4.1 cm であった。

椎弓根短径: T8 (男性 5.1 ± 1.2 mm, 女性 4.8 ± 0.9 mm) が最小で T12 (男性 8.1 ± 1.6 mm, 女性 7.7 ± 1.5 mm) まで徐々に増加し、上位腰椎で再び減少し、下位腰椎にかけて再度大きくなり、L5 (男性 11.1 ± 1.7 mm, 女性 10.6 ± 1.5 mm) で最大となった。

椎弓根長径: T8 (男性 11.7 ± 1.3 mm, 女性 10.9 ± 1.3 mm) が最小で T12 (男性 17.0 ± 2.8 mm, 女性 16.6 ± 1.5 mm) まで増加し、上位腰椎で減少、中下位腰椎で増加し L5 (男性 20.7 ± 3.0 mm, 女性 20.2 ± 2.3 mm) で最大となった。

椎弓根軸長: T8 (男性 38.2 ± 3.4 mm, 女性 36.6 ± 2.8 mm) が最小で T11 (男性 38.8 ± 3.6 mm, 女性 36.7 ± 2.9 mm) までほとんど変化がなく、T12 (男性 39.9 ± 4.0 mm, 女性 37.7 ± 3.3 mm) から最大の L3 (男性 45.0 ± 3.7 mm, 女性 43.6 ± 3.4 mm) まで長くなり、下位腰椎にかけて短くなった。

上椎間関節縦径、横径、上関節突起の厚み: 縦径は T1-12 の全高位でほとんど変化はなかった。横径は T1 (男性 11.3 ± 1.5 mm, 女性 10.4 ± 1.7 mm) が最大で、T7 (男性 9.0 ± 1.3 mm, 女性 8.3 ± 1.2 mm) まで減少し、下位胸椎にかけ増加し、T12 で減少した。厚みは男性で T1-T5, 女性で T1-T4 まで次第に減少し、中下位胸椎で増加し T12 (男性 4.3 ± 0.8 mm, 女性 4.2 ± 1.2 mm) で最大であった。

下椎間関節縦径、横径、下関節突起の厚み: 縦径は T1 (男性 9.2 ± 1.6 mm, 女性 8.4 ± 1.3 mm) で最小値を示し、T5 まで次第に増加し、女性は T7, 男性は T8 まで減少し、下位胸椎で増加し T12 (男性 11.1 ± 1.9 mm, 女性 10.4 ± 1.7 mm) で最大であった。横径は T1 から T6 まで減少したのちに増加し、T10 (男性 10.8 ± 1.5 mm, 女性 9.9 ± 1.5 mm) で最大であった。厚みは T1 から減少し T6, 7 で最小、下位胸椎で増加し T12 (男性 5.0 ± 0.9 mm, 女性 4.8 ± 0.9 mm) で最大であった。

下椎間関節-正中距離: T1-4 まで減少し、T6 から次第に増加し、T12 (男性 8.8 ± 1.5 mm, 女性 8.4 ± 1.3 mm) で最大であった。

椎弓根軸角 (水平面): T1 から T12 まで徐々に減少し、最小の T12 (男性 -1.2 ± 5.7°, 女性 -0.8 ± 6.6°) では、椎弓根軸は外側方向に向いていた。L1 か

表2 a) 椎弓根短径, 椎弓根軸長, 椎弓根軸角の計測結果

	椎弓根短径		椎弓根長径		椎弓根軸長	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
T8	5.1±1.2	4.8±0.9*	11.7±1.3	10.9±1.3**	38.2±3.4	36.6±2.8**
T9	5.4±1.3	5.0±1.0**	12.4±1.3	12.1±1.4	38.8±3.4	36.7±3.0**
T10	6.0±1.3	6.0±1.4	14.5±1.7	14.1±1.9	38.8±3.3	36.8±2.9**
T11	7.6±1.6	7.0±1.3**	16.3±1.7	16.0±1.7	38.8±3.6	36.7±2.9**
T12	8.1±1.6	7.7±1.5	17.0±2.8	16.6±1.5	39.9±4.0	37.7±3.3**
L1	7.4±2.0	6.9±1.5*	15.9±2.8	15.2±1.4*	42.5±3.7	40.6±3.3**
L2	7.8±1.7	7.4±1.5	14.8±1.6	14.4±1.2*	44.0±3.5	42.7±3.4**
L3	9.1±1.7	8.9±1.6	14.7±1.3	14.2±1.1**	45.0±3.7	43.6±3.4**
L4	10.1±1.7	9.7±1.4*	15.5±2.0	15.0±1.8	44.3±3.6	43.0±3.3**
L5	11.1±1.7	10.6±1.5*	20.7±3.0	20.2±2.3	43.4±3.7	41.2±5.5**

表2 b) 上・下椎間関節縦, 横径および上・下椎間関節突起の厚みおよび下椎間関節-正中距離の計測結果

	上椎間関節縦径		上椎間関節横径		上関節突起厚み		下椎間関節縦径		下椎間関節横径		下関節突起厚み		下椎間関節-正中距離	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
T1	9.2±1.5	8.7±1.3*	11.3±1.5	10.4±1.7**	3.3±0.8	3.1±0.5*	9.2±1.6	8.4±1.3**	10.3±1.4	9.8±1.5*	4.5±0.7	3.8±0.6**	7.9±1.1	7.4±1.1**
T2	9.2±1.3	8.5±1.2**	10.6±1.4	9.9±1.3**	3.3±0.6	2.8±0.6**	9.4±1.3	8.5±1.2**	10.2±1.2	9.3±1.4**	4.2±0.7	3.6±0.6**	6.3±1.1	5.7±1.0**
T3	9.2±1.3	8.2±1.0**	9.9±1.3	9.1±1.2**	3.2±0.6	2.8±0.5**	9.6±1.6	8.8±1.2**	10.0±1.5	9.2±1.2**	4.3±0.7	3.6±0.7**	5.4±0.9	4.8±0.8**
T4	9.1±1.2	8.2±1.0**	9.7±1.3	8.9±1.1**	3.1±0.6	2.7±0.5**	10.0±1.5	9.1±1.2**	9.6±1.5	8.9±1.3**	4.3±0.8	3.6±0.6**	4.9±1.0	4.3±0.7**
T5	9.3±1.3	8.5±1.1**	9.4±1.4	8.7±1.3**	3.0±0.7	2.8±0.5*	10.0±1.6	9.4±1.4**	9.4±1.3	8.6±1.2**	4.2±1.1	3.5±0.6**	4.9±0.9	4.3±0.7**
T6	9.3±1.4	8.6±1.1**	9.2±1.3	8.5±1.1**	3.2±0.6	2.9±0.5**	9.7±1.2	9.0±1.1**	9.1±1.2	8.5±1.1**	4.0±0.7	3.5±0.8**	5.1±0.9	4.7±0.9**
T7	9.3±1.4	8.3±1.1**	9.0±1.3	8.3±1.2**	3.2±0.6	3.0±0.5**	9.7±1.4	8.9±1.1**	9.3±1.1	8.7±1.1**	4.0±0.7	3.5±0.6**	5.2±0.8	4.6±0.8**
T8	9.3±1.4	8.3±1.1**	9.1±1.1	8.5±1.1**	3.4±0.6	3.2±0.5*	9.6±1.3	9.2±1.4*	9.8±1.3	9.2±1.2**	4.1±0.7	3.6±0.7**	5.2±0.9	4.7±0.7**
T9	9.3±1.3	8.5±1.2**	9.6±1.3	9.0±1.3**	3.6±0.6	3.4±0.6	10.0±1.4	9.3±1.3**	10.5±1.5	9.6±1.4**	4.3±0.7	3.8±0.7**	5.3±0.8	4.9±0.9**
T10	9.5±1.5	8.8±1.3**	10.0±1.5	9.2±1.3**	3.8±0.6	3.6±0.7	10.3±1.5	9.7±1.5**	10.8±1.5	9.9±1.5**	4.3±0.9	3.8±0.6**	5.4±1.0	5.0±0.9**
T11	9.7±1.4	8.8±1.1**	10.4±1.5	9.5±1.1**	3.9±0.7	3.5±0.7**	10.4±1.7	9.7±1.7**	9.7±1.3	9.2±1.4*	4.5±1.0	4.5±1.0	6.9±1.5	6.6±1.4
T12	9.7±2.0	9.2±1.8	9.7±1.1	9.2±1.4**	4.3±0.8	4.2±1.2	11.1±1.9	10.4±1.7**	8.8±1.2	8.1±1.1**	5.0±0.9	4.8±0.9	8.8±1.5	8.4±1.3

*P<0.05, **P<0.01 vs. 男性

(Nojiri K et al : Surg Radiol Anat 27 : 123-128, 2005 の Table 2 を許可を得て転載, 改変)

ら L5 までは徐々に増加し, L5 (男性 37.1±8.8°, 女性 34.3±9.2°) で最大であった (図5).

椎弓根軸角 (側面) : T3 (女性 20.0±7.0°), T4 (男性 20.8±7.1°) が最大で, L4 (男性 -4.1±8.8°, 女性 -3.9±7.6°) で最小だった (第5図).

下椎間関節角 : 胸腰移行部である T12 (男性 140.8±16.8°, 女性 136.5±16.2°) 以外は T1 (男性 71.8±6.5°, 女性 70.0±7.9°) から T11 (男性 86.5±19.0°, 女性 88.6±23.0°) までの高位で大きな変化はなかった (第5図).

T4, T5, T9-12 では, 上椎間関節よりも下椎間関節で縦径が有意に大きかった. 横径は T9, T10 で下椎間関節が上椎間関節よりも有意に大きく, 逆に, T1, T8, T12 では有意に小さかった. 下関節突起の厚みはすべての高位で上関節突起よりも有意に大きかった.

男性は女性よりも椎弓根や椎間関節は大きい傾向にあったが, 椎弓根軸角や下椎間関節角には明らかな性差を認

めなかった. また, 年齢と各計測値には有意な相関関係は認めなかった.

B. CT を用いた形態計測

全症例の平均椎弓根短径は L1 (男性 : 7.86±1.47 mm, 女性 : 6.68±1.32 mm) において最小で, 下位腰椎にかけて増加し, L5 (男性 : 15.62±2.46 mm, 女性 : 14.21±2.11 mm) が最大であった. 椎弓根軸長は L1 (男性 : 49.92±3.16 mm, 女性 : 47.42±3.16 mm) において最小で, L3 (男性 : 52.32±3.38 mm, 女性 : 49.03±3.79 mm) で最大であった. 椎弓根軸角は L1 (男性 : 11.42±4.47°, 女性 : 11.28±4.45°) で最小で, 下位に従い増加し, L5 で最大であった (男性 : 28.05±7.62°, 女性 : 28.79±6.23°) (図6). 椎弓根短径および椎弓根軸長にはすべての高位で男女間に有意差を認め (椎弓根短径 p=0.00021-0.00079, 椎弓根軸長 p=0.00012-0.00054). 一方, 椎弓根軸角には有意差を認

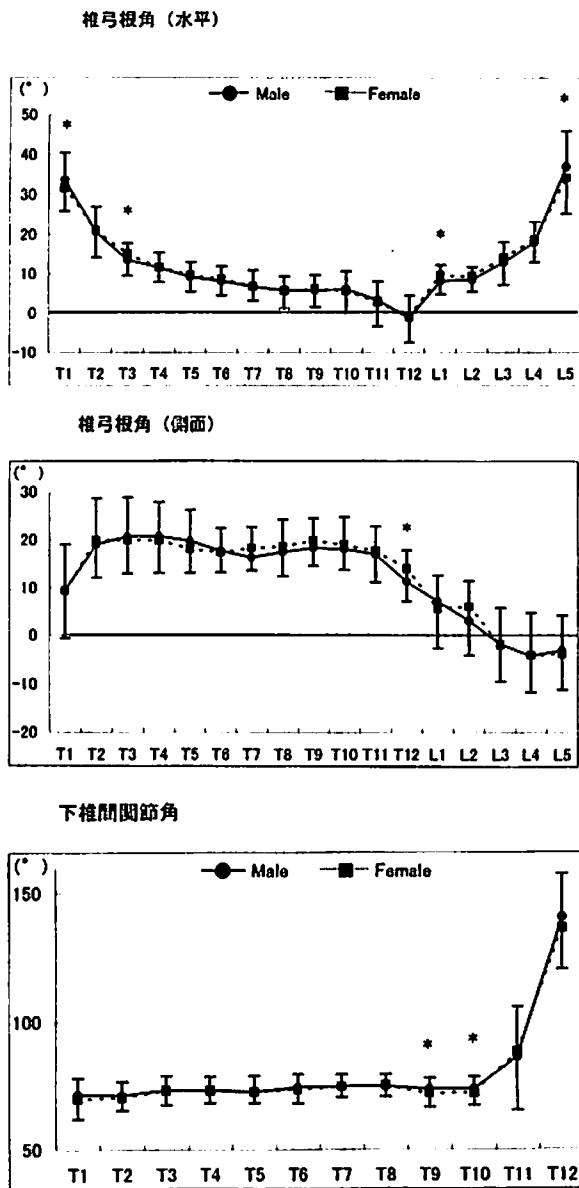


図5 * p<0.05 男女間に有意差を認めた。椎弓根軸角(水平面): T1からT12まで徐々に減少し、最小のT12では、椎弓根軸は外側方向に向き、L1からL5までは徐々に増加し、L5で最大となった。椎弓根軸角(側面): T3、T4が最大で、以降減少しL4で最小となった。下関節突起角: 胸腰移行部であるT12以外はT1-T11ですべてのレベルで大きな変化はなかった (Nojiri K et al: Surg Radiol Anat 27: 123-128, 2005のFig. 4, Fig. 5を許可を得て転載、改変)。

めなかった (p=0.13-0.94)。晒骨の直接計測との比較で椎弓根軸長はすべての高位でCTの計測値が明らかに大きかった。椎弓根短径はL1-4では明らかな差はないが、L5(男性: 11.1 mm, 女性: 10.6 mm)高位のみCTの計測値が大きかった。またすべての高位で有意な左右差も認めなかった。

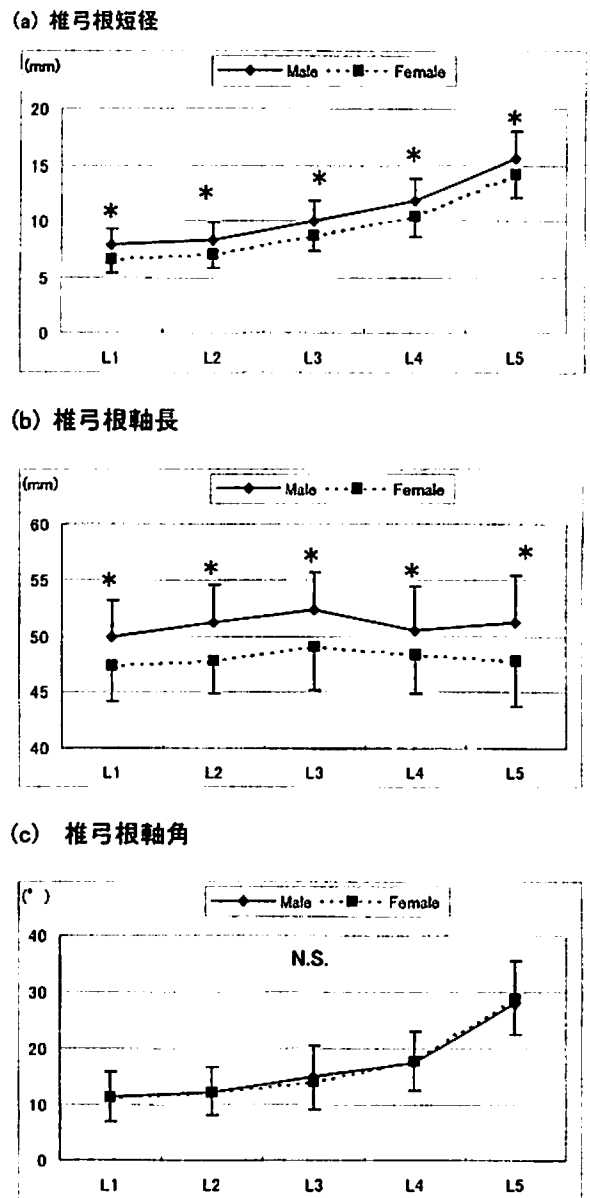
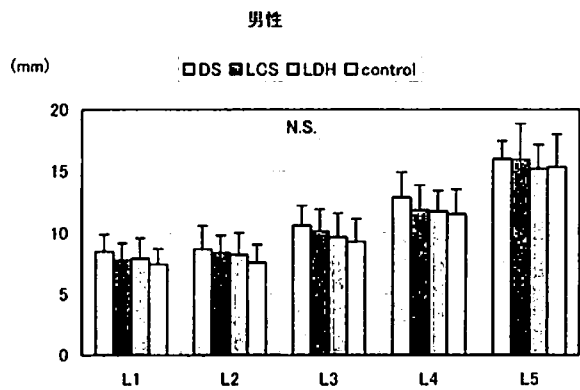


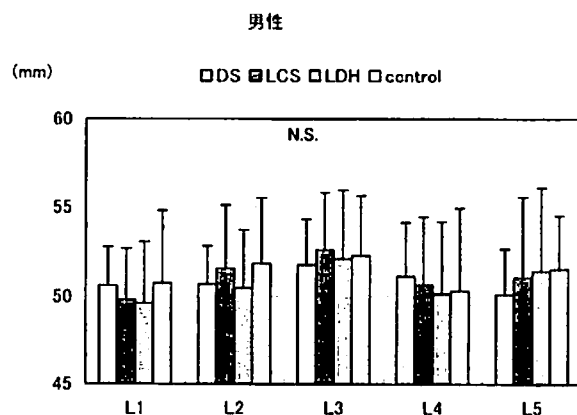
図6 CTの計測結果 * p<0.01 男女間に有意差を認めた。N.S. 男女間に有意差を認めなかった。椎弓根短径および椎弓根軸長にはすべての高位で男女間に有意差を認めた。一方、椎弓根軸角には有意差を認めなかった (Nojiri K et al: Surg Radiol Anat 27: 317-321, 2005のFig. 2を許可を得て転載、改変)

4群別の結果を図7に示す。椎弓根短径は男性でDS群がコントロール群に比較して大きく、女性でDS群がコントロール群に比較して小さい傾向にあったが、男女ともに有意差は認めなかった。椎弓根軸長は女性でDS群がL2-5のレベルで小さい傾向にあったが、有意差は認めなかった。椎弓根軸角はDS群およびLCS群でLDH群およびコントロール群に比較し小さい傾向にあった。

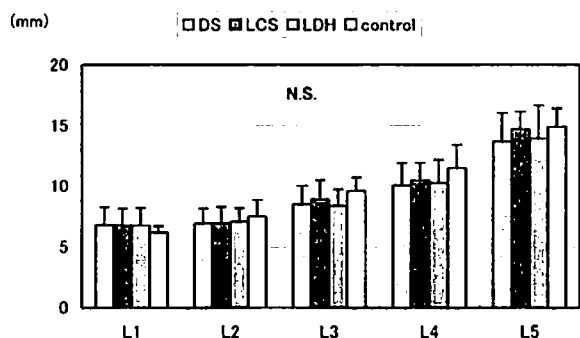
a 椎弓根短径



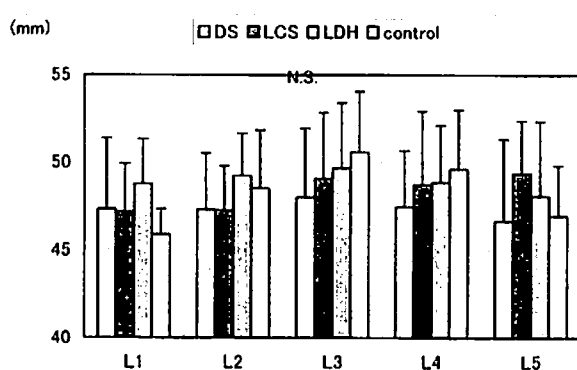
b 椎弓根軸長



女性



女性



c 椎弓根軸角

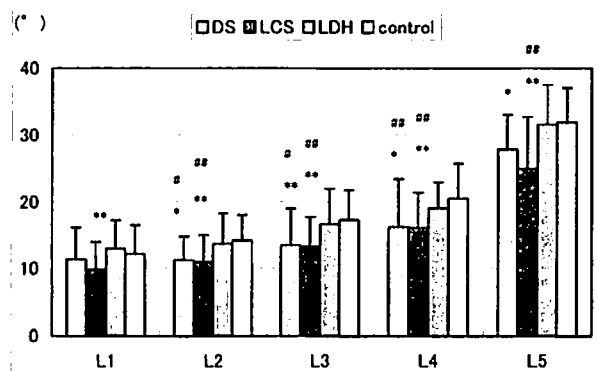


図7 各計測値の疾患別による比較

椎弓根短径および椎弓根軸長は男女ともに4群間の比較では有意差は認めなかった。椎弓根軸角は男性でLCS群がLDH群に比較し各レベルで、女性でDS群がコントロール群に比較し、L2-4のレベルでそれぞれ有意に小さかった。また椎弓根軸角はDS群およびLCS群はLDH群およびコントロール群に比較し小さい傾向にあった。*p<0.05 vs LDH, **p<0.01 vs LDH #p<0.05 vs Control, ##p<0.01 vs Control

(Nojiri K et al : Surg Radiol Anat 27 : 317-321, 2005 の Fig. 3 を許可を得て転載、改変)

考 察

脊椎形態の詳細な把握は安全な脊椎手術を行う上で不可欠である。本邦における脊椎の形態計測の報告は散見されるが、いずれの報告も標本数が少なく、年齢分布などに偏りがあるなどの問題点があった。武田ら²²⁾の報告では晒浄骨の対象数が20体と少なく年齢や性別が不明

であり、小西池ら²³⁾は屍体標本46体であるが平均年齢76歳(63-90歳)と年齢にかたよりのある点が問題と思われた。また本邦での報告は腰椎の計測のみで、胸椎を対象とした、まとまった報告はない。

我々は日本人で幅広い年齢層を計測するために、慈恵会医科大学解剖学教室所蔵の晒浄骨を対象とした直接計測を行った。また、腰椎疾患患者の腰椎を対象とした

CT 画像からの画像計測を行い、直接計測との比較および疾患別での比較を行った。

A. 直接計測による椎弓根形態

椎弓根スクリュー刺入時には椎弓根短径および椎弓根軸長は最適なスクリューの径や長さを、また椎弓根軸角はスクリューを最適な方向に刺入する上で重要な指標となる。今回の椎弓根短径の結果は従来の報告とほぼ同様であったが Ebrahiem⁶⁾や Olsewski³⁰⁾の結果よりも小さく、Scoles¹²⁾の結果よりもほぼ同様か大きい結果となった(第3表)。Scoles らの標本は出生年が1893-1938年と明らかに古かったことが一因と考えられる。我々の晒浄骨の結果では L3-L5 までの椎弓根短径で 7 mm 以下は 5.3% (33/618)、5 mm 以下の短径は認めなかったことから、L3 以下では 5 mm 径のスクリューは正しい方向に刺入すれば椎弓根を穿破する可能性は低いと考えられる。一方、L1 の椎弓根短径は 5 mm 以下が 7.8

% (16/206)、7 mm 以下が 50% (103/206) であった。このレベルの正確なスクリューサイズの選択が必要である。T8 や T9 での椎弓根短径は 4 mm 以下がそれぞれ 17% (35/206)、13.1% (27/206) であった。臨床で用いる脊椎インプラントの最小スクリュー径は 4.5 mm であるが、4.5 mm 径のスクリューは容易に椎弓根を穿破する可能性が考えられた(第4表)。

椎弓根長径と椎弓根軸長も従来の報告と同様の傾向を示した。長径は尾側ほど大きくなり、例外として中位腰椎で減少した。椎弓根軸長は中位腰椎が最大となり下位腰椎で減少した。L5 の椎弓根軸長が 40 mm 以下は 23.7% (49/206) であり、長さ 40 mm のスクリューは椎体前面を穿孔する可能性が十分に考えられた。

椎弓根軸角(水平面)は椎弓根スクリューを正しく刺入する方向に関して重要な指標である。Louis³²⁾や Roy-Camille³³⁾はスクリューを垂直方向に挿入することを勧め、一方、Krag¹⁸⁾や Zindrick¹⁹⁾は内側に向け挿入した

第3表 椎弓根短径の他家との比較

		T8	T9	T10	T11	T12	L1	L2	L3	L4	L5
野尻 Japan	男性	5.1±1.2	5.4±1.3	6.0±1.3	7.6±1.6	8.1±1.6	7.4±2.0	7.8±1.7	9.1±1.7	10.1±1.7	11.1±1.7
	女性	4.8±0.9	5.0±1.0	6.0±1.4	7.0±1.3	7.7±1.5	6.9±1.5	7.4±1.5	8.9±1.6	9.7±1.4	10.6±1.5
Hou China	男性		6.0±1.1	7.0±1.3	8.6±1.7	8.8±1.6	7.2±1.3	7.6±1.2	9.4±1.6	10.8±1.4	12.8±2.7
	女性		5.2±0.9	6.4±1.4	7.5±1.7	7.5±2.3	6.6±1.0	7.1±1.5	9.0±1.8	10.2±2.2	13.0±2.7
Scoles America	男性		3.9±0.9			7.4±1.7	8.3±1.4		9.1±1.5		9.7±2.0
	女性		4.1±1.3			7.2±1.8	6.5±1.8		7.9±1.5		10.2±1.4
Ugur Turkey	男性	5.7±1.4	6.2±1.3	6.4±1.3	7.8±1.9	7.9±1.8					
	女性	5.4±0.9	5.9±0.5	5.4±1.1	6.1±0.5	6.4±0.2					
Olsewski America	男性						9.5±2.9	9.6±2.2	11.7±2.5	14.7±2.7	17.4±3.4
	女性						7.7±1.9	7.9±1.9	9.6±2.4	12.5±2.3	16.2±1.9
Ebraheim America	男性	5.0±0.5	5.3±0.9	5.6±0.5	8.3±0.7	8.0±0.9	7.4±1.3	8.4±1.4	9.8±1.8	12.8±2.0	18.3±1.7
	女性	4.6±0.5	5.5±0.8	6.0±0.8	8.8±0.5	9.4±0.5	7.5±1.6	7.9±1.2	9.7±1.4	12.5±1.8	17.6±3.1

(mm)

椎弓根短径は従来の報告とほぼ同様であったが Ebrahiem や Olsewski よりも小さく、Scoles よりもほぼ同様か大きかった。

第4表 椎弓根短径の計測値の分布 (%)

	T8	T9	T10	T11	T12	L1	L2	L3	L4	L5
2-3.99 mm	17.0	13.1	7.8	0.5	0	0.5	0	0	0	0
4-4.99 mm	37.9	32.0	16.5	4.4	1.4	7.3	2.8	0	0	0
5-5.99 mm	28.1	30.6	28.2	15.0	11.2	18.0	11.7	2.8	0.5	0
6-6.99 mm	11.7	18.0	26.2	23.8	13.1	24.2	22.3	9.7	1.9	1.0
7- mm	5.3	6.3	21.3	56.3	74.3	50.0	63.1	87.4	97.6	99.0

L3-L5 で 7 mm 以下は 5.3% (33/618) で、5 mm 以下は認めなかった。一方、L1 の椎弓根短径は 5 mm 以下が 7.8% (16/206)、7 mm 以下が 50% (103/206) で、T8 や T9 は 4 mm 以下がそれぞれ 17% (35/206)、13.1% (27/206) であった。

ほうがより安全と述べている。今回の計測結果では椎弓根軸角（水平面）はT12で最小で、Kim²⁹⁾やZindrick¹⁹⁾の報告と同様であった。椎弓根軸角（側面）は胸椎から上位腰椎までは尾側を向き、L3からL5は頭側を向いていた。それゆえに矢状面での刺入方向も十分に注意すべきである。

2) CTにおける椎弓根形態

椎弓根短径はCTを用いた画像計測値が直接計測値より下位腰椎で大きかった。武田らが述べているように椎弓根の形態は特に下位腰椎で前額面に水平化するため、CTでは計測値がより大きく出ると報告される一方、Olsweski³⁰⁾は直接計測でもCTからの計測でも明らかな差はなかったと述べている。術前にスクリューの径や長さ、方向をCT画像に基づきプランニングして決定することが多いが、その際に直接計測値との差を考慮する必要があると考えた。

過去のCTを用いた椎弓根の解剖学的な研究では、Krag¹⁰⁾は腰椎疾患を行した41人の患者で91椎体の椎弓根を計測し、椎弓根短径は例外を除いてT10以下のレベルでは5mm以上で、また下位腰椎では7mm以上であり、ほとんどの下位腰椎では6mmや7mmのスクリューは適合すると述べている。Bernard¹⁵⁾も腰痛を有する154人の患者のL2からS1の椎弓根短径を計測しL4-S1はほとんどが7mm以上であったと述べている。Cheung¹⁷⁾は腰椎疾患を有する100人の中国人の椎弓根短径および椎弓根軸角を計測し、性差や左右差は認めず、また年齢との相関も認めなかったと述べ、また椎弓根軸角はL1-4のレベルで中国人は西洋人に比較し大きいと述べている。

3) 疾患別椎弓根形態

疾患による椎弓根形態の差異についての過去の研究は極めて少ない。手術が脊椎疾患患者に行われることを考えると、疾患別椎弓根形態に関する知識は不可欠である。

Robertson³¹⁾は104人の患者を3群間に分類し[L4変性すべり群(DS群)、椎間関節に変形性変化を有する群(OA群)、正常群(NP群)]、L3-5を3群間で比較している。椎弓根軸角はL3-4のOA群とL5のDS群はNP群に比較し有意に小さいと述べ、椎弓根短径はL5のDS群でNP群やOA群に比較し有意に小さいと述べている。われわれは疾患別椎弓根形態の比較をRobertson³¹⁾より多くの対象数および高位で行った。今回の研究では椎弓根短径や椎弓根軸角には疾患別に差を認めなかったが、椎弓根軸角には差を認めた。すなわちDS群やLCS群はLDH群や対照群に比較し有意に椎弓根軸角が小さかった。LCS群やDS群の患者は

LDH群と比較して年齢が高いため椎弓根の矢状面化は加齢が関与している可能性があるが、Cheung¹⁷⁾の計測結果では年齢と椎弓根軸角には有意な相関を認めないと述べ、また、われわれの晒浄骨の研究³⁵⁾でも年齢と椎弓根軸角との間に有意な相関を認めなかったことから、LCS群やDS群における椎弓根の矢状面化は発育性である可能性が高いと考えられた。

4) 胸椎椎間関節の形状

胸椎の後方固定術においてフックは椎弓根スクリューよりも安全に設置しうることから広く用いられているにもかかわらず、胸椎の椎間関節の形状に関する詳細な報告は少ない。本研究において下椎間関節の縦径は上椎間関節に比べ大きい傾向にあったが横径は明らかな違いは認めなかった。下関節突起の厚みは上関節突起よりもすべての高位で有意に大きかった。正中-下関節突起間距離は椎弓にフックを選択する際には重要な指標であり、中位胸椎で小さい傾向であった。T1-11までの下関節角はほとんど同じであったが、T12のみ関節角はより矢状面化していた。これらの結果から、胸椎椎間関節や椎弓にフックを設置する際には関節の大きさや向きを十分に念頭に置く必要がある。

5) 本研究の限界

本研究の限界の一つは、晒浄骨標本が古く、推定身長が男性160.1±7.0cm、女性148.9±4.1cmと現代日本人の平均身長⁴¹⁾(50-59歳：男性166.2cm、女性153.2cm)と比較すると明らかに小さいことである。従って、椎弓根径などの計測値が現代人の実際の値より小さい可能性は否定し得ない。しかし、臨床の場では脊椎インプラントを用いる手術は高齢者の変性疾患に対して行うことが最も多いことから、本研究の結果は臨床的に意義あるものと考えられる。

総 括

日本人脊椎骨の胸椎および腰椎の解剖学的、放射線学的計測を行い、以下の結果を得た。

1. 日本人の胸腰椎の椎弓根および椎間関節における解剖学的計測を行い、標準値を明らかにした。
2. 日本人の生体腰椎における椎弓根の放射線学的計測を行い、標準値を明らかにした。
3. 放射線学的計測から疾患による椎弓根軸角の差が明らかになった。腰部脊柱管狭窄症や腰椎変性すべり症の椎弓根軸角は腰椎椎間板ヘルニアやコントロール群に比較し有意に小さかった。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました慶應義塾大学医学部整形外科教室戸山芳昭教授に深甚なる謝意を表します。本研究に際し、直接ご指導、ご校閲をいただきました慶應義塾大学医学部 JMM 寄付講座運動器機能再建・再生学 松本守雄助教授に深謝いたします。また晒浄骨を提供下さった東京慈恵会医科大学解剖学教室第一の山下廣名誉教授、竹内修二講師に感謝いたします。

文 献

- 1) Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C : Plating of thoracic, thoracolumbar, and lumbar injuries with pedicle screw plates. *Orthop Clin North Am* 17 : 147-159, 1986
- 2) Sapkas GS, Papadakis SA, Stathakopoulos DP, Papagelopoulos PJ, Badeskas AC, Kaiser JH : Evaluation of pedicle screw position in thoracic and lumbar spine fixation using plain radiographs and computed tomography. *Spine* 24 : 1926-1929, 1999
- 3) Esses SI, Sachs BL, Dreyzin V : Complication associated with the technique of pedicle screw fixation. *Spine* 18 : 2231-2239, 1993
- 4) Berry J, Moran J, Berg W, Steffee A : A morphometric study of human lumbar and selected thoracic vertebrae. *Spine* 12 : 362-367, 1987
- 5) Chaynes P, Sol JC, Vaysse P, Becue J, Lagarrigue J : Vertebral pedicle anatomy in relation to pedicle screw fixation : cadaver study. *Surg Radiol Anat* 23 : 85-90, 2001
- 6) Ebraheim N, Rollins J, Xu R, Yeasting R : Projection of the lumbar pedicle and its morphometric analysis. *Spine* 21 : 1296-1300, 1996
- 7) Ebraheim N, Xu R, Ahmad M, Yeasting R : Projection of the thoracic pedicle and its morphometric analysis. *Spine* 22 : 233-238, 1997
- 8) Hou S, Hu R, Shi Y : Pedicle morphology of the lower thoracic and lumbar spine in a Chinese population. *Spine* 18 : 1850-1855, 1993
- 9) Kim N, Lee H, Chung I, Kim H, Kim S : Morphometric study of the pedicle of thoracic and lumbar vertebrae in Koreans. *Spine* 19 : 1390-1394, 1994
- 10) McCormack BM, Benzel EC, Adams MS, Baldwin NG, Rupp FW, Maher DJ : Anatomy of the thoracic pedicle. *Neurosurgery* 37 : 303-308, 1995
- 11) Panjabi MM, Goel V, Oxland T, Takata K, Duranceau J, Krag M, Price M : Human lumbar vertebrae. Quantitative three-dimensional anatomy. *Spine* 17 : 299-306, 1992
- 12) Scoles P, Linton A, Latimer B, Levy M, Digiovanni B : Vertebral body and posterior element morphology : the normal spine in middle life. *Spine* 13 : 1082-1086, 1988
- 13) Tan SH, Teo EC, Chua HC : Quantitative three-dimensional anatomy of lumbar vertebrae in Singaporean Asians. *Eur Spine J* 11 : 152-158, 2002
- 14) Uger HC, Attar A, Uz Aysun, Tekdemir I, Egemen N, Genc Y : Thoracic pedicle : Surgical anatomic evaluation and relations. *J Spinal Disord* 14 : 39-45, 2001
- 15) Bernard TN, Seibert CE : Pedicle diameter determined by computed tomography. *Spine* 17 : s160-163, 1992
- 16) Berlet GC, Boubez G, Gurr KR, Bailey SI : The USS pedicle hook system : A morphometric analysis of its safety in the thoracic spine. *J Spinal Disord* 12 : 234-239, 1999
- 17) Cheung KMC, Ruan D, Chan FL, Mch DF : Computed Tomographic osteometry of asian lumbar pedicles. *Spine* 19 : 1495-1498, 1994
- 18) Krag MH, BeynonBD, Pope MH, Frymoyer JW, Haugh LD, Weaver DL : An internal fixator for posterior application to short segments of the thoracic, lumbar, or lumbosacral spine. *Clin Orthop* 203 : 75-98, 1985
- 19) Zindrick MR, Wiltse LL, Doornik A, Widell EH, Knight GW, Patwardhan AG, Thomas JC, Rothman SL, Fields BT : Analysis of the morphometric characteristics of the thoracic and lumbar pedicles. *Spine* 12 : 160-166, 1987
- 20) Robertson PA, Stewart NR : The radiologic anatomy of the lumbar and lumbosacral pedicles. *Spine* 25 : 709-715, 2000
- 21) Okuyama K, Sato K, Abe E, Onuma S : Vertebral pedicle diameter as determined by computed tomography : inaccuracies observed by direct measurement of cadaveric lumbar spine. *Skeletal Radiol* 23 : 551-553, 1994
- 22) 武内直樹, 金田清志, 鎧邦芳, 児玉讓次 : 腰椎椎弓根の解剖学的計測と Pedicular Screwing. 整形外科 MOOK60 : 299-304, 1990
- 23) 原真一郎 : 腰椎椎弓根形態の解剖学および X 線学的研究. 長崎医学会雑誌 67(4) : 252-257, 1992
- 24) 小西池泰三 : 腰椎椎弓根の解剖学的計測. 中部整災誌 37(3) : 606-612, 1994
- 25) 坪内俊二, 鈴木信治 : Pedicle Screw Fixation 法-椎弓根の形態と刺入部位について. 中部整災誌 33(2) : 743-745, 1990
- 26) Chadha M, Balain B, Maini L, Dhaon BK : Pedicle morphology of the lower thoracic, lumbar, and S1 vertebrae : an Indian perspective. *Spine* 28 : 744-

本研究の一部は第30, 32回日本脊椎椎髄病学会(2001年, 高知)(2003年, 福岡), 第16, 17回日本整形外科学会基礎学術集会(2001年, 広島)(2002年, 青森), および第51回東日本整形災害外科学会(2002年, 福島)にて報告した。

- 749, 2003
- 27) Kadioglu HH, Takci E, Levent A, Arik M, Aydin IH : Measurements of the lumbar pedicles in the Eastern Anatolian population. *Surg Radiol Anat* 25 : 120-126, 2003
- 28) Mitra SR, Datir SP, Jadhav SO : Morphometric study of the lumbar pedicle in the Indian population as related to pedicular screw fixation. *Spine* 27 : 453-459, 2002
- 29) Fujii A : On the relation of long bone lengths of limbs to stature. *Jyuntendo Taiikugakubu Kiyo* 3 : 49-61, 1943 (in Japanese)
- 30) Olsewski J, Simmons E, Kallen F, Mendel F, Severin C, Berens D : Morphometry of the lumbar spine : anatomical perspectives related to transpedicular fixation. *J Bone Joint Surg* 72A : 541-549, 1990
- 31) Ebraheim N, Xu R, Ahmad M, Yeasting R : The quantitative anatomy of the thoracic facet and the posterior projection of its inferior facet. *Spine* 22 : 1811-1817, 1997
- 32) Louis R : Fusion of the lumbar and sacral spine by internal fixation with screw plates. *Clin Orthop* 203 : 18-33, 1986
- 33) Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C : Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating. *Clin Orthop* 203 : 7-17, 1986
- 34) Robertson PA, Novotny JE, Grobler LJ, Agbai JU : Reliability of axial landmarks for pedicle screw placement in the lower lumbar spine. *Spine* 23 : 60-66, 1998
- 35) Nojiri K, Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, Momoshima S : Comparative assessment of pedicle morphology of the lumbar spine in various degenerative diseases. *Surg Radiol Anat* 27 : 317-321, 2005
- 36) Nojiri K, Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y : Morphometric analysis of the thoracic and lumbar spine in Japanese on the use of pedicle screws. *Surg Radiol Anat* 27 : 123-128, 2005
- 37) Davis PR : The medial inclination of the human thoracic intervertebral articular facets. *J Ant* 93 : 68-74, 1959
- 38) Ebraheim N, Xu R, Ahmad M, Yeasting R : The quantitative anatomy of the thoracic facet and the posterior projection of its inferior facet. *Spine* 22 : 1811-1817, 1997
- 39) Panjabi MM, Oxland T, Takata K, Goel V, Duranceau J, Krag M : Articular facets of the human spine. Quantitative three-dimensional anatomy. *Spine* 18 : 1298-1310, 1993
- 40) Panjabi MM, Takata K, Goel V, Federico D, Oxland T, Duranceau J, Krag M : Thoracic human vertebrae. Quantitative three-dimensional anatomy. *Spine* 16 : 888-901, 1991
- 41) 厚生労働省：健康局「国民栄養の現状（平成14年国民栄養調査結果）」

慶應医学 第83卷第3号号外
平成18年9月25日

博士（医学）学位論文

内容および審査要旨

第181号

慶應義塾大学

論文の内容および審査要旨公表

本学では大学院医学研究科の行う論文博士の審査および試験に合格した次の者に対し、博士（医学）の学位を授与したので学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定により、その論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨を公表する。

慶應義塾大学

学位授与年月日 学位記号	氏名	生年月日
平成18年 6月12日 慶大博士乙第4047号	青 木 成 史	昭和44年10月23日
同 同 第4048号	荒 木 幸 仁	昭和44年 8月15日
同 同 第4049号	堀 田 拓	昭和37年10月 6日
同 同 第4050号	増 田 正 次	昭和47年 7月26日
同 同 第4051号	横 山 春 子	昭和43年 2月13日
同 同 第4052号	萬 谷 京 子	昭和44年12月30日
同 同 第4053号	麻 賀 創 太	昭和48年10月19日
平成18年 7月10日 慶大博士乙第4054号	池 田 麻 子	昭和48年 3月21日
同 同 第4055号	福 田 健 太 郎	昭和45年12月 1日
同 同 第4056号	星 本 相 淳	昭和45年11月14日
同 同 第4057号	堀 口 崇	昭和40年 8月15日

目 次

青木 成史	Prognostic significance of dysadherin expression in advanced colorectal carcinoma (進行大腸癌におけるdysadherin発現の検討)	3
荒木 幸仁	Adenoviral GDNF gene transfer enhances neurofunctional recovery after recurrent laryngeal nerve injury (反回神経障害ラットへのアデノウイルスベクターを用いたGDNF遺伝子導入 による喉頭機能回復効果の検討)	4
堀田 拓	Type II collagen synthesis in the articular cartilage of a rabbit model of osteoarthritis : expression of type II collagen C-propeptide and mRNA especially during early-stage osteoarthritis (家兎変形性関節症モデルの関節軟骨におけるII型プロコラーゲンCペプチド (pCOL II-C)の局在)	5
増田 正次	Nuclear factor-kappa B nuclear translocation in the cochlea of mice following acoustic overstimulation (強大音曝露後のマウス蝸牛NF- κ Bの細胞核内移行)	6
横山 春子	Acetaldehyde inhibits the formation of retinoic acid from retinal in the rat esophagus (アセトアルデヒドは、ラット食道におけるレチナールからのレチノイン酸産生 を阻害する)	7
萬谷 京子	TSU-68 (SU6668) inhibits local tumor growth and liver metastasis of human colon cancer xenografts via anti-angiogenesis (TSU-68 (SU6668)は血管新生阻害を介してヒト大腸癌の増殖および肝転移を 阻害する)	8
麻賀 創太	Identification of a New Breast Cancer-related Gene by Restriction Landmark Genomic Scanning (ゲノム二次元電気泳動法による新たな乳癌関連遺伝子の同定)	9
池田 麻子	Suitability of Calcium Phosphate Cement for Injection Laryngoplasty in Rabbits (ウサギを用いた声帯内注入術におけるカルシウム骨セメントの適合性)	10
福田健太郎	ISCHEMIA-INDUCED DISTURBANCE OF NEURONAL NETWORK FUNCTION IN THE RAT SPINAL CORD ANALYZED BY VOLTAGE-IMAGING (虚血負荷によるラット脊髄神経回路網機能障害に関する膜電位イメージング 解析)	11
星本 相淳	Mechanisms of the Growth-inhibitory Effect of the RNase-EGF Fused Protein Against EGFR-overexpressing Cells (EGFR過剰発現細胞に対するRNase-EGF融合タンパクの増殖抑制作用機構)	12
堀口 崇	Postischemic Hypothermia Inhibits the Generation of Hydroxyl Radical following Transient Forebrain Ischemia in Rats (虚血後から開始した低脳温はラット一過性前脳虚血後に生じるヒドロキシラジカル の産生を抑制する)	13

Prognostic significance of dysadherin expression in advanced colorectal carcinoma

(進行大腸癌におけるdysadherin発現の検討)

青木 成史

内容の要旨

我が国での大腸がんの罹患率は過去20年間で急速に増加している。外科的治療の発達により、進行癌であっても根治術が可能となり、補助化学療法を組み合わせることで患者予後が改善されてきている。大腸癌の浸潤・転移の機構を解明することが患者予後のさらなる向上に寄与すると考えられる。

E-cadherinはカルシウム依存性の上皮細胞接着因子であり、正常上皮組織の発生あるいは極性の維持において重要な役割を果たしているが、癌細胞ではE-cadherinの機能低下により細胞間相互作用が破壊し、癌組織の浸潤・転移をもたらすと考えられている。新規膜タンパクdysadherinはE-cadherinによる細胞接着を抑制することで癌細胞の浸潤・転移に関与すると考えられている。Dysadherinの臨床病理学的意義を解明することを目的として、進行大腸癌におけるdysadherinおよびE-cadherinの発現を免疫組織化学的に検討した。1990年1月から1990年12月に国立がんセンター中央病院で切除された大腸癌のうち、Dukes B, Cに分類された進行大腸癌82例のホルマリン固定・パラフィン包埋切片を対象として用いた。臨床病理学的因子とdysadherinおよびE-cadherinの発現との関連の統計解析にはchi-square testまたはANOVA testを用いた。生存分析にはKaplan-Meier法を用い、long-rank testで評価した。P<0.05をもって統計学的有意差として扱った。多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。

Dysadherinの発現はリンパ球、血管内皮細胞に認められ、これを内的正常対照とした。また正常大腸上皮細胞には発現が認められず、これを内的陰性対照とした。癌組織でのdysadherinの発現は癌細胞境界の細胞膜に認められたが、同一癌巣内でも不均一な傾向があり、一部の症例では浸潤部で優勢であった。Dysadherin陽性癌細胞が癌部の50%未満である症例(Dys(-))は61.0% (50/82)で、50%以上である症例(Dys(+))は39.0% (32/82)であった。Dys(+)症例は術後肺転移と有意に相関し(P=0.003)、予後が有意に不良で(全生存率; P=0.0099、無再発生存率; P=0.0036)、多変量解析で独立した予後因子であった。

E-cadherinの発現は正常大腸上皮細胞では細胞境界の細胞膜に認められ、これを内的正常対照とした。一切片に含まれる全癌細胞中80%以上の癌細胞でE-cadherinが正常上皮と同程度発現している症例をE-cadherin陽性(E-cad(+))とし、それ以外をE-cadherin陰性(E-cad(-))とした。E-cad(+)の症例は62.2% (51/82)で、E-cad(-)の症例は37.8% (31/82)であった。臨床病理学的因子の中ではリンパ管浸潤のみがE-cadherinの発現と有意に相関していた(P=0.046)。生存分析ではE-cad(-)の症例には有意に予後が不良であった(全生存率; P=0.0196、無再発生存率; P=0.0188)。

DysadherinとE-cadherinの発現を組み合わせると、Dys(+)+E-cad(-)の症例群が最も予後不良で、Dys(-)+E-cad(+)の症例群が最も予後良好であった。Dysadherinの発現が進行大腸癌患者の予後の指標となり、E-cadherinの発現と組み合わせると、より正確に予後を予測できると考えられた。また、Dys(+)細胞は必ずしもE-cadherin陰性とはならず、dysadherin発現の機能的意義はE-cadherinによる細胞接着を抑制するのみではないことが示唆された。

論文審査の要旨

Dysadherinは多くの癌細胞において高発現する一回膜貫通型の糖タンパクで、E-cadherinによる細胞接着を抑制することで癌細胞の浸潤・転移に関与する可能性が示唆されている。一方で、E-cadherinの発現低下は大腸癌細胞の浸潤能増加に関与し、大腸癌患者の予後不良因子となっている。本研究では進行大腸癌におけるdysadherinの発現の臨床病理学的意義とE-cadherinの発現との関係について検討を行った。

審査では、まずdysadherinの基礎的実験について質疑がなされた。Dysadherinを導入することでE-cadherinのタンパクレベルでの発現が低下する分子機構について質問があり、多くの検討がなされているが、未だ明確には説明されていないとの説明がなされた。DysadherinはE-cadherinの発現を低下させること以外の機能を有しているかとの質問があり、未だ不明な点が多いが、アクチンの再構成に関与する可能性を示唆する報告があると回答された。

さらに、dysadherinの癌部での発現形態について質疑がなされた。Single cell levelで検討した場合のdysadherinの発現とE-cadherinの発現との間の相関関係について質問があり、浸潤先進部ではdysadherinの高発現およびE-cadherinの発現減弱を認める傾向があったが、浸潤先進部でのdysadherin高発現症例と予後との間に、有意な相関関係は認めなかったと説明された。原発巣と転移巣とのdysadherinの発現の相違点について質問があり、dysadherinの発現に相違は認めず、同一癌巣内でのheterogeneityをいずれでも認めたとの説明がなされた。Dysadherinの発現が肝転移とは相関せず、肺転移と相関したことについて質問があり、肺組織とdysadherin発現細胞との親和性が高い可能性が示唆されるものの、本研究では症例数が十分とはいえず、基礎的実験も含めて、さらなる検討が必要であるとの回答がなされた。

血中dysadherin濃度を測定することで腫瘍マーカーとして応用できる可能性があること、また、dysadherinの発現のheterogeneityに、cytokine等の周囲の環境因子が関与している可能性があることが指摘された。

以上のように本論文には今後検討すべき課題が残されているが、進行大腸癌におけるdysadherinの発現とE-cadherinの発現との関係、および予後との関係を明らかにした点で、意義のある研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹
内科学 日比 紀文 病理学 岡田 保典
先端医科学 河上 裕
学力確認担当者: 池田 康夫、日比 紀文
審査委員長: 日比 紀文

試問日: 平成18年5月10日

Adenoviral GDNF gene transfer enhances neurofunctional recovery after recurrent laryngeal nerve injury

(反回神経障害ラットへのアデノウイルスベクターを用いた GDNF遺伝子導入による喉頭機能回復効果の検討)

荒木 幸仁

内容の要旨

反回神経障害に起因する音声障害や嚥下困難、誤嚥性肺炎などは、重大なQOL低下をきたす。反回神経再支配による動的な声帯再運動化は、神経損傷後の筋萎縮や運動ニューロンの脱落、神経過剰支配など様々な問題により困難な場合が多い。一方、神経保護作用や神経再生作用を有する様々な神経栄養因子が発見され、神経障害治療への期待が寄せられている。中でもGDNFはin vivoやin vitroにおいて運動神経に対し強力な作用を有することが示されている。近年 drug delivery systemとしての遺伝子治療を用い、DNA導入により神経栄養因子を発現させ、一度のベクター投与で長期間、一定レベルの栄養因子を供給する治療の研究が行われている。ラット反回神経性減モデルにおけるアデノウイルスを用いたGDNF遺伝子導入による神経機能の回復効果を検討した。

12週齢SDラットの左反回神経性減部へのベクター直接注入法にて遺伝子を導入した。治療遺伝子としてヒトGDNF cDNAあるいはレポーター遺伝子として β -galactosidase遺伝子を挿入した非増殖型アデノウイルスベクター(順にAxCAhGDNF、AxCALacZ)を作成し、まず神経へのベクター注入による運動神経核(疑核)への外来遺伝子導入の可否を検討した。続いて治療遺伝子(GDNF)導入による神経機能回復効果について、神経伝導速度ならびに声帯可動性の回復を検討し、機能回復の裏付けとなる反回神経の形態学的検討も行った。

疑核における遺伝子発現は、AxCALacZ注入ラットではX-gal組織染色にて、AxCAhGDNF注入ラットではRT-PCR法およびGDNF免疫組織染色により確認した。続いてAxCAhGDNF注入による神経機能回復効果を神経伝導速度にて検討したところ、2週後・4週後ともにControl群(AxCALacZ注入または性減のみ)と比較し、統計学的に有意な改善を認めた。また声帯可動性も2週後・4週後ともにControl群(AxCALacZ注入および性減のみ)と比較し、統計学的に有意な改善を認めた。2週後のAxCAhGDNF注入ラットおよび神経性減ラットの反回神経切断面の軸索径を比較したところ、AxCAhGDNF注入ラットで径の太い軸索を多く認める傾向を示し、平均値において統計学的有意差を認めた。

AxCAhGDNFの注入後、逆行性軸索輸送により疑核でGDNF遺伝子が発現、神経軸索の保護・再生効果を認めた。軸索再生により神経伝導速度は改善し、声帯可動性の早期回復を導き、障害の長期化に伴う喉頭筋の萎縮や疑核運動神経の脱落、運動神経軸索の変性、神経筋接合部の脱落などを防ぎ、良好な喉頭機能の維持が期待された。将来的に、反回神経障害に対しGDNF遺伝子導入により、神経機能改善を目指した治療を行える可能性が示唆された。

論文審査の要旨

反回神経障害に対する理想的な治療は声帯再運動化であるが、再生不良や過剰支配などの問題により、十分な効果は期待できないのが現状である。そこで本研究では反回神経性減障害ラットに対し、非増殖型アデノウイルスベクター注入法を用いたヒトglial cell line-derived neurotrophic factor (hGDNF) 遺伝子導入による神経機能回復効果について検討した。まずX-gal酵素組織染色、GDNFに対するRT-PCR、GDNF免疫染色にて疑核での外来遺伝子の発現を確認し、反回神経伝導速度測定、声帯可動性観察、および反回神経軸索径測定にて機能評価した。その結果、反回神経伝導速度および声帯可動性の回復促進を認め、hGDNF遺伝子導入による機能回復効果が示された。

審査においては、まずアデノウイルスベクター注入による発現期間、hGDNFの疑核における発現の強度および経時的変化について質問された。本実験では経時的な検討は行っていないが、他の報告から発現のピークは1週間後、一度の投与で4週間程度の持続的効果を期待できると回答した。また、GDNF蛋白の直接投与との効果の違いについて、一度の投与で長期間の効果が期待できる点で、遺伝子導入の方が効率的と考えられると回答した。疑核におけるhGDNF発現確認法での技術的問題の指摘があり、ウイルス由来であるか検討が必要であるとの指摘があった。続いてウイルス以外の遺伝子導入法についての質問があり、ウイルスの副作用などの問題もあり、現在非ウイルスベクターを高率に導入・発現させる技術についても検討中であると回答した。また、性減モデルの妥当性についての質問があり、同一検者が同一手技で行うことで一定性は保たれると回答した。性減後の注入時期、注入部位の違いによる効果の違いについての質問では、臨床応用の場合障害直後のみでなく障害発症後時間が経過後でも効果が期待できるのか、検討すべき課題であるとされた。障害部位への注入による導入効率向上、障害部位以外への追加障害を加えない、またシュワン細胞などへの感染による局所での効果も期待される点から性減部への注入は妥当との指摘もあった。また他のベクターや神経栄養因子での検討の必要性も指摘された。本実験結果が示したhGDNFの効果、神経の再生を促した結果か、神経障害を軽減した結果であるのか、また作用機序が不明でありautocrine、paracrineどちらが作用したか等についてレセプターの発現などを検討し、効果発現のメカニズムの解明が今後の臨床応用には不可欠であるとの意見が述べられた。

以上のように、今後さらに検討を加えるべき点が多く残されているものの、反回神経麻痺に対する新しい治療法を確立するための重要な研究であり、神経機能評価という臨床的にも価値ある有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 耳鼻咽喉科学 小川 郁
生理学 岡野 栄之 解剖学 仲嶋 一範
内科学 鈴木 則宏
学力確認担当者: 池田 康夫、岡野 栄之
審査委員長: 岡野 栄之

試問日: 平成18年4月19日

Type II collagen synthesis in the articular cartilage of a rabbit model of osteoarthritis : expression of type II collagen C-propeptide and mRNA especially during early-stage osteoarthritis

(家兎変形性関節症モデルの関節軟骨におけるII型プロコラーゲンCペプチド (pCOL II-C) の局在)

堀 田 拓

内容の要旨

変形性関節症 (OA) は関節軟骨の破壊を初発病変とした退行性疾患であるが、骨棘形成などの修復反応が見られるのが特徴であり、軟骨細胞による細胞外マトリックス合成能はこの修復力の一つの指標となる。軟骨細胞によるII型コラーゲン合成過程の副産物であるII型プロコラーゲンCペプチド (pCOL II-C) は、II型コラーゲン合成能を反映すると考えられているが、OAの発症過程における局在についての知見は少ない。しかし末期例中心のヒトOAの検体でpCOL II-Cの局在を早期から追うことは困難である。そこで本研究では家兎OAモデルを作成し、OAモデルにおける関節軟骨のpCOL II-Cの免疫染色と*in situ* hybridizationを経時的、部位別に評価することにより、OA関節軟骨のII型コラーゲン合成能の変化を検討した。

Colomboらのpartial lateral meniscectomyにより日本白色家兎 (n=24) の膝関節にOAを作製し、1週後、2週後、4週後に膝関節を摘出した。変性が見られない部分を健常部、軟骨に生じるerosionの中心部を変性中心部とし、erosionに隣接する部分を傍変性部として、部位別に組織学的検討を行った。OAの程度は組織学的変性度スコアリングによって評価し、pCOL II-Cに対する免疫染色とII型プロコラーゲンmRNAに対する*in situ* hybridizationを施行した。

免疫染色によるpCOL II-C陽性軟骨細胞の出現率は、術後1週では健常部で平均 $2.5 \pm 1.8\%$ 、傍変性部で $18.4 \pm 14.4\%$ 、変性中心部で $32.9 \pm 19.7\%$ 、術後2週では健常部で平均 $1.9 \pm 2.2\%$ 、傍変性部で $47.0 \pm 11.6\%$ 、変性中心部で平均 $23.9 \pm 19.0\%$ 、術後4週では健常部で平均 $9.8 \pm 5.9\%$ 、傍変性部で平均 $52.0 \pm 12.8\%$ 、中心部で平均 $15.3 \pm 14.0\%$ であった。またpCOL II-C陽性細胞率は中等度変性までは変性度スコアの増大とともに増加していくが、中等度以上の変性では減少していった。*in situ* hybridizationでは、術後1週では変性中心部の軟骨細胞でmRNAの発現が増強していたが、術後2、4週では傍変性部の軟骨細胞で発現が増強していた。

本研究より、家兎OAモデル関節軟骨におけるpCOL II-Cの局在とII型プロコラーゲンmRNAの発現増強部位は、変性が進むにつれて変性の中心部からその周囲へと移動することがわかった。また、家兎OAモデルにおける関節軟骨のII型コラーゲン合成能は変性が進むにつれて亢進するが、変性が高度になると逆に低下することが示唆された。

以上の結果より、OA関節軟骨においては軟骨細胞には軟骨破壊過程においても修復能が存在し、破壊の進行とともに修復能が変動していくことが示唆された。

論文審査の要旨

II型プロコラーゲンCペプチド (pCOL II-C) は、軟骨細胞のII型コラーゲン合成能を反映すると考えられているが、変形性関節症 (OA) の発症過程における関節軟骨内の局在についての知見は少ない。しかしヒトOAの検体での経時的検討は困難であるため、本研究では家兎OAモデルを作成し、OAモデルにおける関節軟骨のpCOL II-Cの免疫染色と*in situ* hybridizationを経時的、部位別に評価することにより、OA関節軟骨のII型コラーゲン合成能の変化を検討した。家兎OAモデルにおける免疫染色でのpCOL II-C染色増強部位は、術後1週では変性中心部、術後2、4週では周囲の傍変性部であった。またpCOL II-C陽性細胞率は中等度変性までは変性度スコアの増大とともに増加していくが、中等度以上の変性では減少していった。*in situ* hybridizationでもmRNA発現の経時的、部位別増強部位は免疫染色と同様であり、家兎OAモデル関節軟骨におけるpCOL II-Cの局在とmRNAの発現増強部位は、変性が進むにつれて変性中心部から周囲へと移動することを明らかにした。また、家兎OAモデルにおける関節軟骨のII型コラーゲン合成能は変性が進むにつれて亢進するが、変性が高度になると逆に低下することが示唆された。

審査では、まず本OAモデルにおけるerosionを中心とするOA変化の生じるメカニズムについての質問がなされた。本OAモデルにおけるerosion発生初期はmechanical stressであるが、その後の進行には軟骨細胞からの化学的な刺激の関与も考慮されると回答された。また、本OAモデルとヒトOAとの差と類似性についての質問がなされ、本OAモデルにおけるOA変化の進行は急性でありヒトOAの慢性な病態との差はあるが、ヒトOAが半月板損傷などの外傷後に進行することをふまえ、特に外傷後のOAの病態に類似しているとの回答がなされた。さらにII型プロコラーゲンのN末端ではなくC末端に着目した理由についての質問がなされ、歴史的にpCOL II-Cが当初chondrocalcinとして発見されており、特に関節液内のpCOL II-Cでの研究が進んでいたことから今回もC末端を研究対象としたが、N末端については検証していないと回答された。また染色性評価の客観性や図表の作成方法などについて指摘を受けた。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、家兎OAモデルの関節軟骨のpCOL II-Cの局在の変化が変形性関節症における関節軟骨の修復能の変化を反映しており、将来的に変形性関節症の病態解明の手がかりになりうる可能性を示唆した点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科 戸山 芳昭
病理学 岡田 保典 リハビリテーション医学 里宇 明元
医化学 末松 誠
学術確認担当者:

審査委員長: 岡田 保典

試問日: 平成18年5月9日

Nuclear factor-kappa B nuclear translocation in the cochlea of mice following acoustic overstimulation (強大音曝露後のマウス蝸牛NF- κ Bの細胞核内移行)

増田 正次

内容の要旨

強大音曝露後に生じる蝸牛音響障害には様々なメカニズムが関与している。よって、蝸牛音響障害の治療のためには、単一の障害経路を治療のターゲットにするより、複数の経路をターゲットに治療をした方が効果的であると考えられる。その点、転写因子は一つのストレスに応じて複数のストレス応答因子の発現を調節しており、治療の良いターゲットになる可能性がある。そこで、我々は転写因子の一つであるnuclear factor-kappa B (NF- κ B) に注目した。NF- κ Bは、p65やp50等、数種の分子のホモまたはヘテロ二量体からなり、阻害蛋白が結合しているために細胞質に不活性化された状態で存在し、細胞にストレスが加わると阻害蛋白が分解され核内へ移動後、特定のDNA領域に結合し下流の遺伝子の発現を調節する。例えば、inducible nitric oxide synthase (iNOS) はNF- κ Bにより発現が亢進し、過剰なiNOSの発現が一酸化窒素の発生を惹起し組織障害を引き起こすことが知られている。今回我々は、強大音曝露後の蝸牛におけるNF- κ BのDNA結合活性の経時的変化をゲルシフト分析(electrophoretic mobility shift assay: EMSA)により、p65またはp50のいずれがDNA結合活性に関与しているかをスーパーシフト法により、NF- κ B活性化の局在とiNOS発現との関係を免疫組織染色により分析し、NF- κ Bが蝸牛音響障害においてどのような役割を担っているかを検討した。

5週齢のC57BL/6Jマウスを強大音に曝露させた。曝露前、曝露後2、6、12、24、72時間後に蝸牛を摘出し、EMSAを用いたところ2時間をピークに6時間まで騒音曝露前と比較し有為にNF- κ BのDNA結合活性が上昇していた。また、スーパーシフト法によりp65を含む二量体がこのDNA結合活性上昇に寄与していることが示唆された。2時間後の検体を用いた免疫組織学的検討でも、EMSAの結果に一致してNF- κ Bの核内陽性像が確認された。このようなNF- κ Bの活性化は蝸牛外側壁で生じており、感覚細胞を含むコルチ器では観察されなかった。また、NF- κ B核内陽性像を示す細胞に局限してiNOSの陽性像も認めており、蝸牛音響障害においてNF- κ BがiNOSの発現を調節している可能性が示唆された。よってNF- κ BがiNOS発現を通して、蝸牛に障害的な役割を果たしていると考えられた。一方で、NF- κ Bの核内陽性像が見られた外側壁の細胞では明らかな形態的变化を認めなかったのに対し、核内陽性像が見られなかったコルチ器の感覚細胞では細胞の変性を認めた。

このことは、NF- κ Bが蝸牛という器官のレベルでは障害的に機能している一方で、細胞個々のレベルでは保護的に機能している可能性を示唆しており、NF- κ Bが治療のターゲットになり得るかどうかはさらなる検討を要すると考えた。

論文審査の要旨

蝸牛の音響障害は様々なメカニズムにより生じるため、その治療では複数のメカニズムをターゲットにしたほうがより効果的であると予想される。その点、NF- κ Bは約200の遺伝子の発現をコントロールしており、音響障害においても良い治療のターゲットとなり得る。本研究は、強大音曝露数時間後にマウス蝸牛外側壁において活性化されたNF- κ Bが、iNOSの発現を上昇させることでコルチ器の外有毛細胞障害を含めた蝸牛障害つまりは感音難聴の出現に関与している可能性を示した。一方で、蝸牛外側壁ではNF- κ Bの活性化が細胞保護に働いている可能性も示唆した。

審査では、まず本研究の実験方法に関して、iNOSがNF- κ Bの転写制御を受けていることを明確に示すためにクロマチン免疫沈降法を用いるべきであるとの指摘があった。また、蝸牛におけるゲルシフト移動法の至適条件、免疫組織染色で使用した抗体の抗原特異性について更に検討を加えるべきであるとの指摘があった。次に、音響障害におけるNF- κ Bの役割に関する考察について以下の議論があった。蝸牛外側壁においては、NF- κ Bの活性化が細胞障害に働くiNOSだけではなく、細胞保護に働く蛋白の発現も促進しているのではないかと質問に対しては、NF- κ Bが蝸牛内グルタチオンの上昇に寄与しているという報告もあり、NF- κ Bが蝸牛に対して保護的に働く可能性も考えられるため、なるべくNF- κ Bの外有毛細胞障害作用を抑え、蝸牛外側壁における細胞保護作用を失わないような投与薬剤、方法、量の検討を要すると回答した。このような作用の二面性という点ではiNOSもまた組織保護にも障害にも働く可能性があるが、蝸牛においてはiNOS阻害薬が蝸牛保護に働くという報告がある。今後、他臓器において示されているステロイドのNF- κ B抑制機序、NF- κ B decoy 利用によるNF- κ B抑制効果応用の可能性について検討したいと回答した。また、蝸牛外側壁でNF- κ Bが活性化を示す細胞が線維細胞なのか、蝸牛内に浸潤するマクロファージなのかを明確にするためCD45等の白血球マーカーの免疫染色を用いる必要性があることを述べた。次いで、本研究におけるNF- κ Bのサブユニット構成の違いの意義、すなわちp65を含む二量体とp50を含む二量体のDNA結合能の差は、構成蛋白の異なるNF- κ Bが異なる機能を有している可能性を示唆するのではないかと指摘を受けた。これに対しては、NF- κ Bの構成の違いによりDNA結合能を発揮し易い細胞内酸化ストレス強度や塩基配列が異なり、結果として標的遺伝子の違いを生じるという報告に一致する結果であると回答した。また、細胞種によって、相互作用をきたす他の転写因子、転写補助因子等の活性度や異なることもNF- κ Bが異なる作用を有する一因になっている可能性があるとして付け加えた。

以上、今後NF- κ Bをターゲットとした感音難聴の治療を計画するには研究方法の改善を要するが、音響障害にNF- κ Bを介したiNOSの発現が関与している可能性を示したことは臨床的にも意義深く、更なる発展が期待される研究と評価された。

論文審査担当者 主査 耳鼻咽喉科学 小川 郁
生理学 岡野 栄之 内科学 鈴木 則宏
解剖学 仲嶋 一範
学力確認担当者: 池田 康夫、岡野 栄之
審査委員長: 岡野 栄之

試閱日: 平成18年4月20日

Acetaldehyde inhibits the formation of retinoic acid from retinal in the rat esophagus

(アセトアルデヒドは、ラット食道におけるレチナールからのレチノイン酸産生を阻害する)

横山 春子

内容の要旨

近年、レチノイン酸 (RA) がレチノール (ビタミンA) からレチナールを経た二段階酸化で形成されることが示されている。その第一段階の酸化にアルコール脱水素酵素 (ADH)、第二段階の酸化にアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) が関与している可能性も報告されている。申請者はすでに、ラットの食道粘膜にそのRA産生系が存在し、その第一段階の酸化にADHが関与していることを報告した。本研究は、そのRA産生系の第二段階の酸化系を検討し、その系に対するアセトアルデヒド (AcH) の影響を検討したものである。

Wistar系雄性ラットの食道粘膜をソニケーション処理し、蛋白量500 μ gに調整し、3 μ gの*all-trans*レチナールを加え、37 $^{\circ}$ Cで20分間反応させ、*n*-ヘキサンでレチノイドを抽出し、申請者が確立した高速液体クロマトグラフィー法で新生された*all-trans* RA (ATRA) を定量分析した。さらに、この系に、 β -nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) を含む種々の補酵素を加え、産生量の変化を観察した。さらに、その補酵素の存在下に、この系に対するALDH阻害剤のphenethyl isothiocyanate (PEITC) の影響、さらにAcHの影響を検討した。また、AcHを加えた後透析処理した検体のATRA産生能を検討した。一方、ラット食道粘膜のAcH酸化能をNADの消費率から測定した。測定値はFisher試験をpost hoc testにした一元配置の分散分析で統計処理した。

ラット食道で*all-trans*レチナールからNAD依存性にATRAが産生された。そのATRA産生は、PEITCにより用量依存性に抑制された。また、50 μ M以上のAcHもATRA産生を抑制した。しかし、透析膜を用いてAcHを除去すると、AcHが100 μ M以下の場合にはATRA産生能が回復した。またラット食道におけるAcHの酸化能はAcHの濃度が50 μ Mの時に最大であった。

以上より、ラット食道にはNAD依存性に*all-trans*レチナールからATRAを産生する系が存在し、この系にALDHが関与していることが示された。また50 μ MからのAcHが、そのATRA産生を抑制し、一方、食道粘膜のAcH酸化能は50 μ MのAcHに対して最大であったことから、AcHによるラット食道粘膜のRA産生の阻害は、ALDHにおけるレチナールとAcHの競合阻害であることを示唆する。大量飲酒は食道癌の危険因子であり、AcHの蓄積がその発症に関与しているとされる。RAが細胞の正常な分化誘導に重要な因子であることから、食道粘膜局所における、AcHによるRAの供給阻害が、大酒家の食道癌の発生の機序に関与している可能性がある。

論文審査の要旨

近年、レチノール (ビタミンA) が二段階酸化を受け、レチナールを経て細胞の正常な分化や増殖を司る分子であるレチノイン酸へ代謝されることが示されている。申請者は、その二段階酸化系がラット食道粘膜に存在すること、およびその一段階目の酸化の責任酵素がアルコール脱水素酵素であることを既に報告した。本研究は、その研究に引き続くものであり、その経路の第二段階目の酸化の責任酵素がアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) であることを示したものである。さらに、ラット食道粘膜において、ALDHの基質になりうるアセトアルデヒドがレチナールからのレチノイン酸の形成を阻害することを示し、アセトアルデヒドが、食道粘膜においてレチノイン酸が発揮する作用を阻害することで、癌を含む種々の病態を発生させる可能性に言及したものである。

審査においては、まず、本研究における食道粘膜と筋層の剥離方法の記載が不正確であること、また、申請者が用いた方法では、論文で食道粘膜としている分面には少なくとも粘膜下層が混入していた可能性が指摘された。次に、なぜ食道が研究の対象として選択されたのかが質問された。それに対して、レチノイン酸代謝異常と食道癌の関係を示唆する報告があること、および血中アセトアルデヒド濃度が高くなるALDH2の不活性型遺伝子を有する大酒家で食道癌の有病率がさらに上昇するという報告があることが本研究の背景であると回答された。その回答に対し、胃、大腸などについても同様の検討を行うべきとの指摘があり、またなぜ大酒家において、発癌が食道に臓器特異的に起こるのか考察するべきとの指摘があった。また、アセトアルデヒドによるレチノイン酸産生阻害が拮抗阻害であることを明確にするために、Lineweaver-Burk式を用いた検討を加えるべきであると指摘を受けた。さらに本研究は、アセトアルデヒドによるレチノイン酸産生阻害が食道癌発症に寄与することを直接証明したのではなく、臨床例を用いるなどして研究を深めるべきとの指摘を受けた。加えて、食道粘膜に発現するALDHのアイソザイムおよび、本系に関与するアイソザイムは何であるかが質問され、申請者はALDH1A1と3A1が食道粘膜に発現していることを示しており、レチナールへの親和性からALDH1A1が本系の責任酵素であると推定していることが回答された。その回答に対し、近年、ALDH3が、酸化ストレスの調節に関与しているとする報告があるとの指摘があり、レチノイン酸代謝のみならず、酸化ストレスの観点からも食道の病態研究の発展が可能であるとの指摘を受けた。

以上、本研究は、今後検討を加えるべき点が多く残されているものの、食道におけるレチノイン酸産生系の実態を明らかにし、大酒家における食道癌発症の機序解明の手がかりになりうる可能性がある有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 日比 紀文
医化学 末松 誠 外科学 北島 政樹
病理学 岡田 保典
学力確認担当者：池田 康夫、末松 誠
審査委員長：末松 誠

試問日：平成18年3月6日

TSU-68 (SU6668) inhibits local tumor growth and liver metastasis of human colon cancer xenografts via anti-angiogenesis

(TSU-68 (SU6668) は血管新生阻害を介してヒト大腸癌の増殖および肝転移を阻害する)

萬 谷 京 子

内容の要旨

TSU-68 (SU6668) (VEGF, basic FGFおよびPDGFのチロシンキナーゼ受容体阻害剤)の血管新生阻害を介した腫瘍増殖抑制効果を、ヒト大腸癌株の皮下移植・肝転移モデルを用いて、実験的に明らかにすることを目的とした。

TSU-68の腫瘍増殖抑制効果は、severe combined immuno-deficient (SCID) マウス可移植性ヒト大腸癌 (HT-29, WiDr) の皮下移植モデルを用いて検討した。治療群にTSU-68 200mg/kgを、対照群に同量の溶媒を1日2回連日15日間強制経口投与し、抗腫瘍効果は相対推定腫瘍重量の最小比と実験終了時の実測腫瘍重量により判定した。腫瘍組織を用いてHE染色、CD31免疫染色、Ki-67免疫染色を行い、血管数 (CD31) およびKi-67陽性細胞数を比較した。肝転移抑制効果は、HT-29とWAV-Iの単離細胞浮遊液を用いてSCIDマウスで脾注肝転移モデルを作製し検討した。脾注翌日から1日2回連日28日間TSU-68を強制経口投与した。29日目に肝重量と肝表面転移結節数を測定した。血管新生抑制効果はdorsal air sac (DAS) 法を用いて検討した。ヒト大腸癌 (HT-29, WiDr, WAV-I) の単離細胞浮遊液をMillipore chamberに充填してSCIDマウスの背部皮下に挿入し、1日2回連日6日間TSU-68を投薬し、7日目に新生血管数を測定した。統計学的分析には、Student's t-testを用い、P値<0.05を有意とした。TSU-68は皮下移植腫瘍組織の増殖を抑制し、実験期間中のT/C最小値はHT-29で20.4%、WiDrで36.8%といずれも有効と判定された。実験終了時の治療群の実測腫瘍重量の平均値は、対照群に比してHT-29では38.4% (P<0.017)、WiDrでは64.8% (P=0.09) と増殖抑制を認めた。CD31免疫染色による腫瘍血管数は両細胞株において対照群に比して治療群の方が有意に低下していた。Ki-67 labeling indexは、HT-29では両群の間で変化がなく、WiDrでは治療群の方が軽度減少していた (P=0.07)。脾注肝転移モデルでは、肝重量は治療群において有意に減少した。肝表面の結節数は両細胞株とも両群間に有意差を認められなかった。DAS法では各腫瘍株においてTSU-68の血管新生阻害効果を認められた。

TSU-68は、血管新生阻害を介して大腸癌の増殖・肝転移を抑制することから、今後大腸癌の治療に有用である可能性が示唆された。

論文審査の要旨

癌細胞は増殖の過程では、周囲の血管から新生血管を誘導することが重要であることが知られている。本研究では、ヒト大腸癌株の皮下移植・肝転移モデルを用いて、TSU-68 (VEGF, basic FGFおよびPDGFのチロシンキナーゼ受容体阻害剤)の血管新生阻害を介した腫瘍増殖抑制効果が実験的に示された。

審査では、実験に用いた細胞株の特色および肝転移モデルの選択理由について確認がなされた。腫瘍組織皮下移植モデルにおいては、治療群が対照群と比して血管数は減少しているがKi-67 labelling indexは減少せず腫瘍の重量が減少していることが検討され、腫瘍血流低下によるアポトーシスが影響している可能性が示唆された。このことについては皮下移植HT-29治療群がほとんど増殖していない点から、残存腫瘍細胞の増殖能が保持されている一方血流低下によるアポトーシスによる細胞消失が平衡し、結果として腫瘍増殖が停止したものと推定された。この皮下移植モデルにおける細胞動態が、肝転移モデルにおいても再現されているかを確認するために、転移巣における血管密度・Ki-67labelling indexなどの検索を行なうのが望ましいのではないかと指摘があった。血管新生を直接検討したdorsal air sac法で、細胞株における血管新生の差についての質問がなされ、腫瘍細胞株における各阻害剤の発現の相違が推察されると回答された。TSU-68のpharmacokineticsについての検討が行われ、マウス投与量と臨床におけるヒト投与量の関係についての討議が行われた。血管新生阻害剤は単剤で臨床効果を発現することは難しく、欧米で広く用いられている抗VEGF単クローナル抗体bevacizumabについても既存の抗癌剤に対するon/off試験により抗腫瘍性が確認されている。TSU-68についても単剤投与ではなく既存の抗癌剤との併用効果が検討されると予測されるため、基礎的検討では血管新生阻害効果の作用機序を明らかにし、今後は適切な既存抗癌剤との併用を確認する必要がある。腫瘍株の血管新生能の相違とTSU-68の奏効性については現在のところ明らかではない。しかしbevacizumab感受性の予測因子 (血清中VEGF、腫瘍のVEGF受容体など)も解明されておらず、抗血管新生阻害剤の作用機序にはなお不明な点が多い。

これまで多くの血管新生阻害を目的とする小分子化合物が前臨床試験において検討されてきたが、現在広く臨床に応用されているのは単クローナル抗体bevacizumabのみである。本剤は経口可能な小分子化合物で毒性も低く、今後臨床応用に有望な化合物と考えられる。本剤の作用機序はさらに解明する必要があるが、本論文はその基礎をヒト大腸癌モデルで確認した点で外科腫瘍学上有用な研究と考えられた。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹
内科学 日比 紀文 病理学 岡田 保典
病理学 坂元 亨宇
学力確認担当者：池田 康夫、日比 紀文
審査委員長：日比 紀文

試問日：平成18年5月9日

Identification of a New Breast Cancer-related Gene by Restriction Landmark Genomic Scanning

(ゲノム二次元電気泳動法による新たな乳癌関連遺伝子の同定)

麻 賀 創 太

内容の要旨

ゲノム二次元電気泳動法 (以下RLGS) はゲノムDNAを制限酵素で切断し電気泳動を行うことで、DNA断片を平面上にスポットとして描出する手技である。RLGSの利点として、第一に、ゲノム検索の効率がよいという点があり、第二にスポットの変化が様々な遺伝子変化を反映し、特に制限酵素Not I を使用すれば、遺伝子のメチル化を捉えられるという点がある。今回は乳癌および正常乳腺組織を対象にRLGSを行い、その分析により新たな乳癌関連遺伝子を同定したので報告する。

まず、RLGSには14例の乳癌切除検体から得られた癌組織と正常乳腺組織を用いた。続いて遺伝子発現を確認するために行ったRT-PCRには、6種類のヒト乳癌細胞株、MCF-7、MDA-MB-435、T-47D、MDA-MB-231、SK-BR-3、BT-20と9例の乳癌組織を用いた。RLGSでは、まずゲノムDNAをNot I で処理後5'-端を³²Pで標識し、Puv II 処理を行い、第1回目の電気泳動を行った。終了後Pst I 処理を行い、平面状のゲルで2回目の電気泳動を施行し、オートラジオグラフィでスポットを描出した。癌組織と正常組織のスポット変化を目視で分析し、特徴的な変化のあるスポットにつきNot I トラッパーを用いてクローニングし塩基配列を同定した。Webで遺伝子領域を検索、発現をRT-PCRで確認した。

RLGSの結果、特徴的な変化を認めたスポットのうち2個に注目し、スポットA、Bと命名した。スポットAは4例の癌組織でのみ認められた。スポットBはすべての癌組織ならびに正常乳腺で認められたが、4例の癌組織では濃いスポットとなった。クローニングの結果、スポットAはvoltage-dependent calcium channel $\alpha 1H$ subunit gene (CACNA1H) の領域に98%の相同性が、スポットBは17q12領域、Grb7 gene の近傍に98%の相同性が認められた。RT-PCRの結果、3種のヒト乳癌細胞株と6例の乳癌組織でCACNA1Hの発現が確認された。

メチル化によるRLGSのスポット変化では、その濃度差が周囲の2倍以下となり、遺伝子増幅では一般にそれ以上となる。スポットAの濃度は他とほぼ等しく、CACNA1H遺伝子のメチル化を反映していると推測される。CACNA1Hのメチル化は成人T細胞白血病で報告がある。一方スポットBは著明に濃度が高く、遺伝子増幅を表現していると推測される。17q12領域にはcrbB2遺伝子が存在し、乳癌でこの遺伝子の増幅が認められるとき周辺遺伝子も同時に増幅することが知られており、スポットBの領域もここに含まれる。

今回乳癌におけるCACNA1Hの発現が確認された。甲状腺髄様癌、消化管原発神経内分泌腫瘍、網膜芽細胞腫でこの遺伝子の発現が確認されているが、乳癌ではSage tagの確認がされているのみである。なおこの遺伝子の機能については今後更なる検討が必要である。

RLGSにより、乳癌においてCACNA1Hと17q12領域の変化が確認された。前者はメチル化による遺伝子発現が示唆され、後者は遺伝子の増幅が示唆された。続いてRT-PCRによりCACNA1Hの乳癌における発現が確認された。

論文審査の要旨

乳癌においては、これまでに様々な遺伝子変化が報告され、特定の遺伝子をターゲットとした治療法もすでに開発され始めているが、なお未知られる部分も大きい。本研究では、まずヒト乳癌組織と同一患者の正常乳腺組織を用いてゲノム二次元電気泳動法 (RLGS) を行い、そこから得られるprofile上のスポット変化を検索し、変化を認めるスポットのクローニングを行うことで、乳癌における遺伝子変化について検討を行った。クローニングの結果、Voltage-dependent calcium channel $\alpha 1H$ subunit gene (CACNA1H) とGrb7近傍の17q12領域に一致したため、この結果をもとにCACNA1Hの発現をRT-PCR法で検討し、ヒト乳癌細胞株と乳癌組織の両方で発現を確認した。

審査では、まずRLGSにおけるスポット変化がいかなる遺伝子変化を反映しているかについての質問がなされた。RLGSにおいて制限酵素Not I断片を標識していることから、癌組織でスポットの出現を認めるCACNA1Hでは脱メチル化が、スポットの濃度上昇を認める17q12領域では増幅が示唆されると回答されたが、脱メチル化の確認についてはなお不十分な点があると指摘された。次に、CACNA1Hの発現が乳癌において果たしている意義について質問がなされた。CACNA1Hは神経細胞において発現し、神経伝達物質の分泌に関与しているが、乳癌において発現しているという報告がこれまでにないこと、Ca channel blockerであるベラパミルによってMCF-7の増殖抑制が認められたとの報告はあるが、CACNA1Hの関与については不明であるとの回答がなされた。さらに、CACNA1Hの発現と患者背景との間に何らかの相関があるか否かについて質問がなされた。これについては、RLGSでスポットの出現を認めた症例とRT-PCRでCACNA1Hの発現を認めた細胞株はいずれもER陽性であったが、CACNA1Hの発現を認めた乳癌組織の中にER陰性のものが含まれており、ERとの十分な相関性は確認できなかったと回答された。しかし、確率的にはER陽性でCACNA1Hの発現が多く認められており、症例の蓄積により有意差が出る可能性があるかと助言された。今回の研究では2つのスポットしか検討していない点について質問がなされたが、これに対しては、さらにいくつかの変化を認めるスポットについても検討したが、十分な結果が得られなかったこと、理由は不明であるが肝細胞癌などと比較し乳癌ではスポット変化に乏しいことが挙げられると回答された。この回答に対し、乳癌でスポット変化が乏しい理由として、乳癌においては、肉眼的に癌組織と考えられる部分であっても、間質などの正常部分の混入が多いことが挙げられるとの指摘がなされた。

以上のように、本研究ではなお検討すべき課題を残しているものの、乳癌においてこれまで未知であったCACNA1Hの発現が初めて確認されたという点において、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹

病理学 坂元 亨宇 分子生物学 清水 信義

先端医科学 河上 裕

学力確認担当者: 池田 康夫、坂元 亨宇

審査委員長: 坂元 亨宇

試問日: 平成18年6月15日

Suitability of Calcium Phosphate Cement for Injection Laryngoplasty in Rabbits

(ウサギを用いた声帯内注入術におけるカルシウム骨セメントの適合性)

池田 麻子

内容の要旨

声帯内注入物質の理想的な条件は、組織反応が少ない、性質が劣化しない、腫瘍化しない、注入し易い、組織吸収されにくく移動しない、準備が容易な事である。今日まで様々な注入物質が用いられてきたが、各々が一長一短であり条件を完全に満たすものはない。カルシウムハイドロキシアパタイト（以下Calcium hydroxylapatite, CaHA）は近年喉頭におけるインプラントとしても紹介され、臨床の場においてその組織親和性が証明されている。一方でリン酸カルシウム骨セメント（以下calcium phosphate cement, CPC）は粉剤と液剤を混合するとペースト状となり、注入後は生体内で水和反応がおこり経時的にCaHAに組成変化し自己硬化するという特徴を持ち、骨折部や骨欠損部の補修などの外科領域で広く使用され安全性が確立されている。そこで我々はCPCが新たな声帯内注入物質になり得るものと考え目を付いた。本研究ではウサギを用いた声帯内注入術を行い、CPCの注入物質としての適合性を検討した。

すべての実験における動物モデルは反回神経切断による声帯運動麻痺を確認後、CPCをparaglottic spaceに注入した。まず、第一に空气中でCPCを完全に硬化後7日間生理的食塩水に浸漬させたコントロールCPCとの比較を行い、CPCが喉頭組織内においても完全にCaHAへ組成変化することを走査電子顕微鏡にて観察し確認した。ついでCPC注入後1, 3, 6ヶ月における注入後CPCの容積及び安定性の検討を行った。残存容積を切片上で顕微鏡下に計測し、残存率を算出した。平均残存率は91.7%であり、吸収はわずかと考えられた。また破裂軟骨レベルにおいて撮影したマクロ写真でCPCは白色のブロックとして観察され、注入後すべての期間においてparaglottic spaceに安定して存在していることが示された。さらに同検体を用い組織反応における病理組織学的検討を行った。組織反応評価は同一の病理学医が顕微鏡下に観察し分類を行った。注入後すべての期間において、CPCはparaglottic spaceに安定して存在しており、その周囲は被膜で覆われていた。CPCに対する組織反応評価は、注入後1ヶ月は無から中等度、3ヶ月は軽度から中等度、6ヶ月は中等度であり、この結果は自家組織である脂肪注入時に対する反応と同等の評価であり、CPCの組織親和性が優れていることが示唆された。

本研究においてCPCは声帯内注入物質として組織親和性が高く、吸収されにくく、移動しないことが示され、新たな注入物質としての有用性が示唆された。更にCPCの特徴は自己硬化とCaHAへの組成変化に起因する硬性であり、この特徴から“注入可能なCaHAブロック”という概念を持つ事で従来の声帯内注入術に比べその適応の拡大が期待される。

論文審査の要旨

片側声帯麻痺は耳鼻咽喉科医が日常頻繁に遭遇する疾患であり、嚥声や頭嚥をきたすため患者のQOLに大きく影響する。患者のQOL改善のためには外科的治療が有効であり、その治療法である声帯内注入術は低侵襲且つ整容的利点を持つ。しかし、一方で既存の注入物質には完全に理想条件を満たすものがない。本研究では注入物質としてのリン酸カルシウム骨セメント（CPC）の妥当性を検証する目的で、1) 声帯内注入後のCPCの組成変化、2) 残存容積及び安定性、3) 組織反応について検討した。CPCは喉頭組織内においてカルシウムハイドロキシアパタイト（CaHA）に組成変化し、自己硬化することが示され、注入されたCPCは安定してparaglottic spaceに存在し、その残存容積率は平均91.7%であった。また、注入後いずれの時期においても異物反応は軽微であった。以上より、CPCは声帯内注入物質として組織親和性が高く、吸収されにくく、移動しないことが示され、新たな注入物質としての有用性が示唆された。

審査では、まず喉頭組織内におけるCPCのCaHAへの組成変化を観察した実験で、板状CaHAと針状CaHAの比率がコントロールと異なる印象を受けるとの指摘がなされた。また、喉頭に注入されたCPCのマクロ像に関して、その注入量及び切片作成の正確性について質問があったが、注入量のばらつきは手技上の問題であり、すべての切片は各々破裂軟骨レベルで同一の比較であると回答した。ついで、実験動物としてウサギを用いた理由について質問があったが、声帯内注入物質の検討を行う過去の実験の多くで使用されており、他の動物と比較して実験手技が容易且つヒト声帯構造と比較的類似しているため選択したと回答した。また、CPCの粉剤と液剤の混合比の設定決定について質問があり、本実験で使用したツベルクリン針を容易に貫通可能で、かつ硬化が速やかに行われる比率を算出したと回答したが、予備実験として混合比を変えた場合の結果を比較すべきであるとの指摘があった。また、硬化CPCの骨強度が強いことが声帯振動に影響を及ぼすのではと指摘がなされたが、注入部位を声帯筋内もしくは声帯筋と甲状軟骨間の軟部組織に正確に注入することで問題は回避できると回答した。CPCを軟部組織内に注入した場合、周辺組織との一体化が起こらないことから組織内でのCPCの移動が懸念されたが、本研究ではすべての観察期間で注入部位に安定して存在していることが示された。最後に本研究は臨床応用を見据えた実験であることから、観察期間がより長期間であること、さらにその機能評価実験を行うことが望ましいとの助言を受けた。

以上のように、本研究ではさらに検討されるべき課題を残しているものの、声帯内注入術における新たな注入物質としてのCPCの有用性を明らかにした点で、今後の臨床応用に向けて有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 耳鼻咽喉科学 小川 郁
整形外科学 戸山 芳昭 病理学 岡田 保典
形成外科学 中島 龍夫
学力確認担当者: 池田 康夫、戸山 芳昭
審査委員長: 戸山 芳昭

試問日: 平成18年6月7日

ISCHEMIA-INDUCED DISTURBANCE OF NEURONAL NETWORK FUNCTION IN THE RAT SPINAL CORD ANALYZED BY VOLTAGE-IMAGING

(虚血負荷によるラット脊髄神経回路網機能障害に関する膜電位イメージング解析)

福田 健太郎

内容の要旨

脊髄循環障害による虚血が惹起する髄内神経活動の障害は脊髄病態生理学上の重要な問題であるが、その発生メカニズムはニューロンネットワークレベルではほとんど解明されていない。脊髄内の神経活動は、多数の神経細胞間の複雑な相互作用により形成されるため、その病態をニューロンネットワークレベルで解明するためには髄内神経活動の多点同時解析が必要である。そこで本研究では膜電位感受性色素を用いた光計測法によって、ラット脊髄における急性の虚血、低酸素および低グルコース負荷の影響についてのイメージング解析を行った。

幼若ラット頸髄スライス標本を対象とした。虚血、低酸素、低グルコースの各負荷は、それぞれ酸素およびグルコース、酸素のみ、あるいはグルコースのみを灌流人工脳脊髄液から除して行った。脊髄後根の電気刺激により後角内に興奮が伝播したが、これはシナプス前性興奮すなわちfast component (FC) と、シナプス後性興奮すなわちslow component (SC) とから形成されていた。虚血負荷によりSCはFCに比べて有意に抑制された ($P < 0.0002$)。lamina III-IVではlamina I-IIに比べて早期にシナプス後性興奮が抑制された。一方、神経線維は虚血に対して耐性を示した。後角内においてはFCが十分に残存していれば、たとえSCが低下していてもその抑制は可逆的であった。FCの抑制が虚血負荷前の20%以下の群と20%以上抑制された群とでは虚血解除後のSCの大きさに有意差を認めた ($P < 0.05$)。長時間の虚血負荷によりSCはほぼ消失し、FCも虚血負荷前の59±8%まで低下し、組織学的には細胞死が認められた。低酸素および低グルコース負荷による神経活動の障害は虚血によるそれと比較すると軽度であった。長時間の虚血負荷は前角内においては運動神経細胞の細胞死を伴い、前根の逆行性電気刺激による神経興奮の障害をきたした。免疫組織染色ではこれらの細胞死にアポトーシスの所見は確認できなかった。

今回、虚血、低酸素、低グルコースの各負荷による脊髄神経活動への影響について、膜電位イメージング法を応用することにより、脊髄内部のニューロンネットワークレベルで時間的空間的な障害パターンを解析することに初めて成功した。これらの負荷により後角内では、シナプス伝達が、特に深層において早期に抑制されることが判明した。このようなシナプス伝達抑制は可逆的であったが、より高度な虚血負荷ではシナプス前性興奮の抑制を伴い神経細胞の細胞死に至る不可逆的な機能障害が起こることが明らかとなった。前角内においても虚血負荷に伴って運動神経細胞の細胞死に至る不可逆的な機能障害が負荷後20分目以降に急激に発生した。本研究の成果は様々な虚血性脊髄機能障害の病態生理学的メカニズムの解析にあたり有用な基礎的知見を示唆するものと考えられた。

論文審査の要旨

虚血による脊髄機能障害の病態生理機構を神経回路網レベルで解明するためには、多数の神経細胞間の複雑な相互作用により形成される髄内神経活動の多点同時解析が必要である。本研究では膜電位感受性色素を用いた光計測法により、脊髄における虚血、低酸素および低グルコース負荷の影響についての動画解析を行った。脊髄後根刺激により後角内に伝播する興奮は、シナプス前性のfast component (FC) と、シナプス後性のslow component (SC) とから形成されていた。虚血負荷によりSCはFCに比べて有意に抑制され、まずシナプス伝達障害が起こると考えられた。FCが十分に残存していれば、SCが低下していてもその抑制は可逆的であった。後角深層では浅層に比べてより早期にSCが抑制された。一方、神経線維は虚血に対して耐性を示した。長時間の虚血負荷によりFCも著しく抑制されると不可逆的な機能障害が起こり、組織学的には細胞死が認められた。低酸素および低グルコース負荷による障害は虚血によるそれと比較すると軽度で可逆的であった。前角では長時間の虚血負荷により運動神経の細胞死を伴った興奮の障害をきたした。免疫組織染色ではこれらの細胞死にアポトーシスの所見は確認できなかった。以上、虚血負荷による脊髄神経活動への影響について、神経回路網レベルで時間的空間的な障害パターンを解析することに初めて成功した。

審査では、まず後角内でも部位により虚血の影響が異なる理由について質問がなされた。これに対して、二次ニューロンの特性による違いのほか、深層では浅層よりも多くのシナプスを介していることも関与しているであろうと回答された。次に髄内の血流分布による違いは検討できないのかとの質問がなされた。これに対して、本研究は摘出脊髄の灌流標本によるものであり不可能であると回答された。次に、標本が800-1000 μm と厚いが、深層部で細胞死が見られたのはこのためではないのかとの質問がなされた。これに対して、前根後根を完全に付着した1髄節分のスライスであるため標本は厚くなるが、観察領域は断面から5-200 μm 程度の表面灌流で酸素供給可能な部位であり、ここでいう深層部とは後角内の背側からの深層部であること、対照標本では細胞死が見られなかったことから虚血負荷によるものと考えられると回答された。さらに虚血負荷について、酸素とグルコースとを除くことによってなされているが、実際の虚血は循環不全によるものであり、あくまで環境変化による本研究の結果をin vivoでの虚血による機能障害に反映させるには注意が必要であるとの指摘がなされた。

以上のように、本研究はなお検討すべき課題を残しているものの、虚血負荷モデルにおける脊髄神経回路網機能障害の過程を初めて動画として解析し得た点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科学 戸山 芳昭
解剖学 仲嶋 一範 内科学 鈴木 則宏
生理学 柚崎 通介
学力確認担当者: 池田 康夫、仲嶋 一範
審査委員長: 仲嶋 一範

試問日: 平成18年6月27日

Mechanisms of the Growth-inhibitory Effect of the RNase-EGF Fused Protein Against EGFR-overexpressing Cells

(EGFR過剰発現細胞に対するRNase-EGF融合タンパクの増殖抑制作用機構)

星 本 相 淳

内容の要旨

Epidermal growth factor (EGF) は細胞増殖調節因子であり、そのレセプターであるEGF receptor (EGFR) は様々な癌細胞において過剰発現していることが知られている。そのため、EGFRに対する分子標的治療は非常に合理的であり、既に臨床応用されているものも含め多くの分子標的治療薬が報告されている。我々は臨床応用可能な、より副作用の少ない分子標的治療薬の開発を目指し、ヒトEGF (hEGF) にRNA分解酵素であるヒトribonuclease1 (hRNase1) を化学的あるいは遺伝子工学的に結合させた融合タンパクhRNase1-hEGFを作製し、EGFR過剰発現細胞に対する増殖抑制効果を明らかにしてきた。しかしながら融合タンパクがEGFRを介して癌細胞内にinternalizationされているか、あるいは融合タンパクのRNase活性そのものが増殖抑制効果に寄与しているかといった点については証明されていなかった。そのため今回、我々はRNase-EGF融合タンパクの増殖抑制効果のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

RNase活性を細胞質内で阻害するRNase inhibitorの結合部位を削除したhRNase1すなわちdes.1-7 hRNase1遺伝子とhEGF遺伝子を結合させた発現プラスミドを作製し、既に報告している融合タンパクhRNase1-hEGFの発現プラスミドとともに発現用宿主大腸菌より融合タンパクの発現・精製を行った。FITCで標識したhRNase1-hEGFはEGFR過剰発現細胞株であるA431細胞に添加後30分で細胞膜上に強く認められ、18時間後にはA431細胞の細胞質内に広範囲に分布していた。hEGFで前処理したA431細胞やEGFR欠損細胞株であるH69細胞にはinternalizationされなかった。細胞質内でRNase inhibitorによる相互作用を軽減するために作製したdes.1-7 hRNase1-hEGFはhRNase1-hEGFと比較して約250倍のRNase活性の低下を認めたにもかかわらず、A431細胞に対する IC_{50} はそれぞれ0.55 μ M、0.35 μ Mで、des.1-7 hRNase1-hEGFが1.5倍の低濃度で増殖を抑制し、 10^{-7} Mから 10^{-6} Mにおいて増殖抑制効果に統計学的有意差を認めた。いずれの融合タンパクもH69細胞に対しては増殖抑制効果を認めなかった。

今回の実験結果から融合タンパクはEGFRを介してinternalizationされていることが証明され、またRNase inhibitorとの親和性を低下させることによってRNase-EGF融合タンパクの増殖抑制効果が増強したことから、融合タンパクのRNase活性そのものが増殖抑制効果に寄与していることが明らかにされた。

論文審査の要旨

本研究では、従来より報告してきたRNase-EGF融合タンパクのEGFR過剰発現細胞に対する増殖抑制効果の作用機構について、EGFRを介したinternalizationを可視化する実験により証明した。さらに、細胞質内でRNase活性を強力に阻害するRNase inhibitorの結合部位をhRNase1より削除したdes.1-7 hRNase1とhEGFの融合タンパクを遺伝子工学的に作製し、EGFR過剰発現細胞に対する増殖抑制効果を検討することによりinternalizeされた融合タンパクのRNase活性が増殖抑制効果に寄与していることを明らかにした。

審査ではまず、融合タンパクの精製方法、可視化実験の結果に対する解釈について確認がなされた。続いて、融合タンパクのRNase活性が増殖抑制効果に関与していることが本研究結果より充分説明できるかとの質問がなされた。Des.1-7 hRNase1-hEGFはhRNase1-hEGFに比して著明なRNase活性の低下を認めるものの、hRNase1のN末端に存在する7つのアミノ酸を削除したdes.1-7 hRNase1はhRNase1に比してRNase inhibitorに対する親和性が著しく低下することが報告されていること、inhibitor結合部位をmodifyするのみで増殖抑制効果が有意に増強したことから、EGFRを介したsignal transductionのblockではなく細胞内にinternalizeされた融合タンパクのRNase活性が増殖抑制効果に寄与していることで説明できると回答された。実際に細胞内で発揮される融合タンパクのRNase活性の評価については今後の検討課題と指摘された。

さらに、A431細胞が高濃度のdes.1-7 hRNase1-hEGFにおいても20%以上のcell survivalを認めた点に関して質問がなされ、細胞膜上に存在するEGFRのdown regulationにより融合タンパクがinternalizeされにくくなるためと考えられると回答された。標的細胞としてA431細胞を選択した理由についてはA431細胞が他のEGFR発現細胞である食道癌あるいは乳癌細胞株より10倍から100倍EGFRを過剰発現していることが報告されていると回答されたが、融合タンパクの増殖抑制効果がEGFR数にdependentかどうか他の細胞株での検討が必要であるとの助言がなされた。

以上のように、本研究は今後、in vivoでの増殖抑制効果、正常細胞への影響などさらに検討されるべき課題を残しているものの、現在まで明らかにされていなかったRNase-EGF融合タンパクの増殖抑制効果のメカニズムを証明した点で有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹
先端医科学 河上 裕 病理学 岡田 保典
病理学 坂元 亨宇
学力確認担当者：池田 康夫、河上 裕
審査委員長：河上 裕

試問日：平成18年6月13日

Postischemic Hypothermia Inhibits the Generation of Hydroxyl Radical following Transient Forebrain Ischemia in Rats

(虚血後から開始した低脳温はラット一過性前脳虚血後に生じるヒドロキシラジカルの産生を抑制する)

堀 口 崇

内容の要旨

近年の動物実験の結果、虚血再灌流後に開始した軽微低脳温が一過性前脳虚血後の避発性神経細胞障害を軽減させることが明らかとなった。しかしながら、脳保護機序の解明は十分になされていない。本研究では、雄性ウィスターラット (300-320g) を用いて20分間の一過性前脳虚血を負荷し、虚血中および再灌流後に産生されるヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) がサリチル酸と反応した結果生成される2,3-および2,5-dihydroxybenzoic acid (DHBA) と、ラジカル産生に重要な役割を果たしているアデノシンの代謝産物であるキサンチンの細胞外濃度を微小透析法で、また線条体の脳血流を水素クリアランス法で120分間にわたって経時的に測定し、虚血後常温群 (37°C: NT群) と虚血後低温群 (32°C: HT群) の二群間で有意差を検討した。

NT群では、2,3-および2,5-DHBAの測定値は再灌流と同時に有意に上昇し、虚血前値の各々2.9および2.7倍まで増加した。一方、HT群においては、NT群で認められた2,3-および2,5-DHBA増加が有意に抑制されていた。アデノシン濃度は両群ともに虚血と同時に上昇し、再灌流と同時に速やかに下降した。再灌流後、HT群でアデノシン濃度が高値となる傾向を示したが、統計学的有意差を認めたのは再灌流10分後のみであった。キサンチン濃度は両群ともに、虚血と同時に上昇し、再灌流後は緩やかに下降を始めた。しかし、再灌流後のキサンチン濃度は、HT群でNT群よりも有意に低値を示した。脳血流は、一過性過灌流の後に虚血前値の約60%まで低下する虚血後避発性低灌流を示したが、両群間で有意差を認めなかった。

虚血脳の治療には早期の血流再開が必要であるが、再灌流によって新たに生じる神経細胞障害の予防も重要である。再灌流障害の主な原因の一つとして組織障害性の強い $\cdot\text{OH}$ の関与が挙げられるが、 $\cdot\text{OH}$ の生成機序として、アラキドン酸代謝、白血球の活性化などに加え、キサンチンオキシダーゼ (XO) が触媒するヒポキサンチン、キサンチンとの化学反応が重要であると考えられている。XOは正常脳においては少量しか存在しないが、虚血および再灌流によってキサンチン脱水素酵素 (XD) が大量にXOに変換される。キサンチン、ヒポキサンチンを生成するアデノシン代謝の速度は温度依存性であり、本研究では、虚血後低脳温によってキサンチン生成が抑制されることが明らかとなった。一方、虚血後の温度変化は脳血流に明らかな影響を及ぼさなかった。以上より、虚血再灌流後に脳温を低下させる方法は、虚血脳にとって重要な脳血流を維持しながらキサンチン生成を抑制する結果、 $\cdot\text{OH}$ 産生を減少させて脳保護作用をもたらす、再灌流障害予防に適した治療戦略である可能性が示唆された。

論文審査の要旨

虚血再灌流後から開始した低脳温がもたらす脳保護作用機序は十分に解明されていない。本研究では、ラット一過性前脳虚血再灌流後に産生されるヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) に着目し、 $\cdot\text{OH}$ がサリチル酸と反応して生成される2,3-および2,5-dihydroxybenzoate (DHBA) 濃度、アデノシンおよびキサンチン濃度、局所脳血流の経時変化を、虚血後常温 (37°C) 群と虚血後低温 (32°C) 群との間で比較検討した。その結果、虚血後から開始した低脳温は $\cdot\text{OH}$ の産生を抑制し、その機序にはキサンチン産生抑制が関与していること、温度低下は再灌流後の脳血流を低下させないこと、が明らかとなった。

審査ではまず、2,3-DHBAと2,5-DHBAの経時変化のパターンが異なる理由について質問がなされ、2,5-DHBAの変化にはチトクロームP450によって生成される経路も関与している可能性があるとの回答がなされた。次いで、温度による代謝への影響がアデノシンとキサンチンで異なる理由が質問され、アデノシンがイノシンへ変換される反応は細胞外でも生じ得るが、イノシンからキサンチンへの変換は細胞内で生じる反応であり、トランスポーターが温度による影響を受けた結果であるとの回答がなされた。さらに、温度低下が白血球の活性化を抑制したことを確認し得る方法について質問がなされ、cranial window下に観察する、または、myeloperoxidaseを用いた免疫組織化学が考えられるとの回答がなされた。続いて、虚血中のキサンチン産生に関わる酵素は何かという質問に対し、キサンチン脱水素酵素であるとの回答がなされたが、虚血によるNAD消費によってキサンチン脱水素酵素活性が抑制され、キサンチン酸化酵素が関与している可能性があるとの指摘を受けた。一方、同じカラムで定量されるDHBA以外のピークを分析し、鉄のキレート剤を使用すれば、同一実験系でキサンチン酸化酵素以外の経路、例えばperoxynitriteが関与する $\cdot\text{OH}$ の定量が可能となり、得られるデータと解釈がさらに拡大できるとの指摘がなされた。また問題点としては、側頭筋ではなく脳の温度を測定する必要性と、ヘモグロビン酸素解離曲線と温度の関係を考察する必要性、加えて、代謝のパラメーターを同時に測定し血流と代謝の関係を十分に考察する必要性が指摘された。更に、臨床応用を考える上で、32°Cに達するまでの温度が一定ではない時間帯に生じるパラメーターの変化についても、検討を要することが指摘された。

以上、本研究は今後さらに検討すべきいくつかの課題を残しているが、各パラメーターの精密な経時的定量をin vivoで行ない、虚血後から開始した低脳温の脳保護作用機序に $\cdot\text{OH}$ 産生抑制が関与していることを明確に示した点において、有意義な論文であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 河瀬 斌
内科学 鈴木 則宏 解剖学 仲嶋 一範
医化学 末松 誠
学力確認担当者: 池田 康夫、鈴木 則宏
審査委員長: 鈴木 則宏

試開日: 平成18年5月24日



広範囲経口抗菌製剤

指定医薬品、処方せん医薬品*

クラビット[®]錠・細粒

Cravit[®] (レボフロキサシン製剤)

薬価基準収載

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

★効能・効果、用法・用量、禁忌および使用上の注意等につきましては、
製品添付文書をご参照ください。

いのち、ふくらまそう。

第一製薬株式会社

資料請求先
〒103-8234 東京都中央区日本橋三丁目14番10号
ホームページアドレス
<http://www.daiichipharm.co.jp/>

前立腺肥大症に伴う
尿勢低下にも、
夜間頻尿にも。



- ◎のみやすい口腔内崩壊錠なので、
これまで以上の服薬コンプライアンスが期待できます。
- ◎水なしでも服用できるので、お年寄りや嚥下困難な
患者さんや、水分制限のある患者さんにも適しています。
- ◎微小な徐放性粒子の開発で、サラッとした服用感を実現しました。
- ◎ハルナールカプセルと生物学的に同等で、有効性・安全性は同じです。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 塩酸バルデナフィル水和物を投与中の患者

【効能・効果】前立腺肥大症に伴う排尿障害
【用法・用量】通常、成人には塩酸タムスロシンとして0.2mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
【使用上の注意】(抜粋)
1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)起立性低血圧のある患者[症状が悪化するおそれがある。] (2)重篤な肝機能障害のある患者[血漿中濃度が上昇するおそれがある。] (3)重篤な腎機能障害のある患者[血漿中濃度が上昇するおそれがある。] (薬物動態)の項参照) (4)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
2.重要な基本的注意 (1)本剤が口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。(2)本剤の過剰投与により血圧低下が予想されるので、投与量には注意すること。(3)立位血圧が低下することがあるので、体位変換による血圧変化に注意すること。(4)本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法等、他の適切な処置を考慮すること。(5)めまい等が

あらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。(6)本剤投与開始時に降圧剤投与の有無について問診を行い、降圧剤が投与されている場合には血圧変化に注意し、血圧低下がみられたときには、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
3.相互作用【併用禁忌】(併用しないこと)塩酸バルデナフィル水和物(レビトラ)
【併用注意】(併用に注意すること)降圧剤、クエン酸シルデナフィル
4.副作用 ハルナールカプセル承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例4,724例中、ハルナールカプセルとの関連が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)は104例(2.2%)に発現し、主なものはめまい、胃不快感等であった。(ハルナールカプセル再審査終了時) (1)重大な副作用 1)失神・意識喪失(頻度不明):血圧低下に伴う一過性の意識喪失等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。2)肝機能障害、黄疸(頻度不明):AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、黄疸等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

■その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。



前立腺肥大症の排尿障害改善剤(塩酸タムスロシン口腔内崩壊錠) 薬価基準収載
ハルナール[®]D錠 0.1mg / 0.2mg
 指定医薬品、処方せん医薬品(注意・医師等の処方せんにより使用すること) **Harnal[®]D**

製造販売 **アステラス製薬株式会社**
 東京都板橋区蓮根3-17-1
 【資料請求先】本社/東京都中央区日本橋本町2-3-11