

58巻4,5号

目次

特集：Evidence-based Nutrition（健康食品の科学的根拠）

巻頭言	山本 茂 片岡 善彦 ...	183
抗酸化食品の健康増進効果の科学的根拠 - 抗酸化機能は体を良くするか? -	寺尾 純二 ...	184
アミノ酸にダイエット効果を期待できるか?	岸 恭一 ...	189
低 Glycemic Index 食品は2型糖尿病の発症を予防し治療効果を有する	栗根 尚美他 ...	194
魚油（n-3系脂肪酸）の摂取と疾患予防	宮本 賢一他 ...	201

教授就任記念講演

総説：

少産少子化時代の産婦人科医療の役割	苛原 稔 ...	205
-------------------------	----------	-----

総説：

MRIを用いた脳機能・代謝評価の検討と問題点	原田 雅史 ...	214
------------------------------	-----------	-----

原著：

2型糖尿病患者の尿中アルブミンおよび尿中IV型コラーゲンに関する臨床的検討 - どちらが糖尿病性早期腎症の発見に有用か -	三谷 裕昭 ...	220
--	-----------	-----

第9回徳島医学会賞受賞論文

原著：

21世紀の冠動脈インターベンション	岸 宏一他 ...	227
-------------------------	-----------	-----

第9回徳島医学会賞受賞論文

プロシーディング：

次亜塩素酸ナトリウム液の有効利用に関する検討	桑原 知巳他 ...	234
------------------------------	------------	-----

学会記事：

第9回徳島医学会賞受賞者紹介	桑原 知巳 岸 宏一 ...	236
----------------------	-------------------	-----

第225回徳島医学会学術集会記事（平成14年度夏期）		237
----------------------------------	--	-----

雑報：

第14回徳大脊椎外科カンファレンス記事（平成14年）		254
----------------------------------	--	-----

投稿規定：

Vol 58 , No 4 5

Contents

Feature articles : Evidence-based Nutrition

J. Terao : Antioxidant foods and health promotion -what we know and what we don't know ?-	184
K. Kishi : Are amino acids effective in reducing body fat ?.....	189
N. Awane, et al. : Low glycemic index diet is effective for the prevention and the treatment of diabetes mellitus	194
K. Miyamoto, et al. : Roles of fish oil (n-3 fatty acids) in health and chronic disease	201

Reviews :

M. Irahara : The mission of gynecologist for Japanese women in the period with the decrease of the number of times of pregnancy	205
M. Harada : Evaluation of function and metabolism of the brain using MRI	214

Originals :

H. Mitani : A clinical study on urinary albumin and urinary type IV collagen in patients with type 2 diabetes mellitus.....	220
K. Kishi, et al. : Coronary intervention in the 21st century	227

Proceeding :

T. Kuwahara, et al. : Effective use of sodium hypochlorite solution acidified with acetic acid	234
---	-----

特集：Evidence-based Nutrition (健康食品の科学的根拠)

【巻頭言】

山本 茂 (徳島大学医学部実践栄養学講座)
片岡 善彦 (徳島県医師会)

昨今、私たちの周りには様々な健康情報が溢れています。テレビや雑誌も世間は健康ブーム。「この栄養素は体に抜群の効果を発揮する!」。「この食品はこの調理法で食べるのがいい!」。こんな言葉をあらゆる場所で見聞きするようになりました。そんな中、私たちは、その莫大な情報に振り回されているように思えます。自分に思い当たる体の不調に、ある番組の話題が一致していようものなら、真剣にメモを取り、ある食品が体に良いと知れば早速、買いに走る程の騒動ぶり。スーパーマーケットやドラッグストアには、数え切れない程のサプリメントや健康食品がところ狭しと並べられています。ほとんどの消費者が、それらの商品の宣伝文句だけを比較し何も疑うことなく購入しているようにも思います。しかし、いやだからこそというべきでしょうか、このような行動の背景には栄養学の知識不足があることは明らかです。例えば、蛋白質について知っている人はどれだけいるのでしょうか。これがアミノ酸やペプチドとなると、ほとんどわからないでしょう。さらに、それらが栄養学的にどのような効用をもっているのかということになると、ますます複雑になってきます。多くの医師にとっても、案外と栄養については知られていないことが多く、患者の質問に答えるのに苦労することも多いかと思えます。

このような時代の流れとも言うべく、今回の特集では、「私たちを取り巻く情報には確かな根拠があるのだろうか?」といった本来、私たち

自身が疑問に抱くべき内容を取り上げてもらうことにしました。講演の内容は、最近巷で噂になっているような話題ばかりでした。長寿、がん、心臓病等々、何にでも効果がありそうに言われる抗酸化物について「抗酸化食品の健康増進効果の科学的根拠」、今、若者の間で流行っているダイエット法の一つを取り上げ「アミノ酸にダイエット効果を期待できるか?」、国民病とも言える糖尿病の予防・治療のために「低Glycemic-Index食品は糖尿病予防および治療効果を有するか?」、魚油以外は患者にされている雰囲気の中で「魚油は健康にいいか?」について講演していただきました。

また最近、増加してきていると言われるアレルギー疾患について。栄養学の立場、免疫学の立場、臨床の立場と、さまざまな視点から講演いただきました。

そして、まだ現実には少し遠いが、科学の夢のような講演も興味深いのではないかとの考えから、「宇宙医学と未来医療」と題して、無重力や宇宙酔い、筋力や骨の退化のメカニズム、免疫力低下の食事による予防などについても講演いただきました。

これら講演の詳細は、後に続く各演者の論文をご参照下さい。飽食と情報過多の時代に生きている以上、私たちに選択という問題はつきまといまいます。できるだけ確かな情報を入手し、賢く健康食品を生活に取り入れ、楽しく健康を維持しようではありませんか。

総 説

抗酸化食品の健康増進効果の科学的根拠

- 抗酸化機能は体を良くするか? -

寺尾 純 二

徳島大学医学部栄養学科食品学講座

(平成14年9月9日受付)

(平成14年9月13日受理)

食品機能研究に関する世界の潮流

健康増進や疾病予防に対する関心が高まるとともに、日常摂取する食品にその効果を期待するのは当然である。食品には「栄養機能」(一次機能)「嗜好機能(二次機能)」とならんで体調節機能(三次機能)があり、とくに免疫系、内分泌系、神経系、循環系、消化系の変調を修正するとされる食品の三次機能の研究は世界に先駆けて日本でスタートし、「機能性食品科学」(Functional Food Science)として結実しつつある。一方、本研究を基盤に平成3年旧厚生省は「特定保健用食品」(Foods for Specified Health Uses: FoSHU)制度を発足させた。平成13年には個別許可型の「特定保健用食品」と規格基準型の「栄養機能食品」からなる「保健機能食品」制度に衣替えすることで、欧米諸国で急速に進行しつつある「生活習慣病予防への食品機能の応用」の流れに対応した。

米国では、がんと食事栄養に関する多くの疫学研究成果をうけて1990年米国国立がん研究所(NCI)を中心に植物成分によるがん予防機能の解明を目指した「デザイナーフーズ」計画が開始された。この計画で示されたがん予防食品の多くは米国の「食品添加物法」にあるGRAS (Generally Recognized as Safe)として食習慣があるため一般に受容性をもつ食品素材であり、安全面には問題がないと考えられた。一方、「栄養表示と栄養教育に関する法令Nutritional Labeling and Education Act; NLEA 1990」が1994年から実施され、食品に対する健康強調表示(ヘルスクレーム)が許可されることになった。12項目の食物(diet)と疾患(disease)の関係が現在承認されている(表1)。注目すべき点は、わが国では認められていない疾病危険要因(リスク)低減強調表示(reduction of disease risk claim)ができることである。

一方、EUは1996年 International Life Science Institute (ILSI)欧州支部と共同で「機能性食品科学」のプロジェクトを立ち上げ、大規模な研究を推進している。このように、日本で開始され、法的根拠が与えられた「機能性食品」は、日本ばかりでなく欧米で発展拡大している。

特定保健用食品と栄養機能食品^{1,2)}

わが国では1991年に特定保健用食品の制度がスタートし、健康の維持増進や特定の保健に役立つ食品が制度化した。ただし、特定保健用食品は明確に医薬品とは区別され、疾病治療予防やリスク低下などの効能は表示できない(表2)。平成13年4月1日に厚生労働省は栄養改善法を改正し、新たに保健機能食品制度を立ち上げ、従来の特定保健用食品と新規な栄養機能食品に仕分けした(図1)。

特定保健用食品は身体の生理学的機能や生物学的活動に関与する特定の保健機能を有する成分を含み、健康の維持増進や特定保健の用途に資する食品である。栄養機能食品は身体の健全な成長、発達、健康の維持に必要な栄養成分の補給・補完を目的とした食品とされており、栄養成分とは、食品に含有されるビタミン類、ミネラル類、たんぱく質、脂肪酸、食物繊維等の他、ハーブも含まれる(ただし、現在規格基準化されたのはミネラル類とビタミン類のみである)。特定保健用食品は国に個別に機能を示す有効性や安全性の科学的根拠に関する審査を受け許可を必要とするのに対して、栄養機能食品では国が定めた規格基準に適合すれば、許可申請や届出は必要がない点が異なる。特定保健用食品としては279品目が許可されている(平成13年10月23日現在)。

世界に例をみない先進的なわが国の特定保健用食品制

表1 米国FDAにより承認されている食品及び食品構成成分と疾病の関係

①カルシウムと骨粗鬆症	calcium and osteoporosis
②食事脂肪と癌	dietary lipids and cancer
③ナトリウムと高血圧症	sodium and hypertension
④飽和脂肪, コレステロールと冠状動脈心疾患のリスク	saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease
⑤食物繊維を含む穀類, 果物, 野菜と癌のリスク	fiber-containing grains, fruits and vegetable and risk of cancer
⑥特に水溶性食物繊維を含む果物, 野菜, 穀類と冠状動脈心疾患のリスク	fruits, vegetables, and grain products that contain fiber, particularly soluble fiber, and risk of coronary heart disease
⑦果物, 野菜と癌のリスク	fruits and vegetables and risk of cancer
⑧葉酸と神経管欠損症	folate and neural tube defects
⑨糖アルコールとう蝕	dietary sugar alcohols and dental caries
⑩ある種の食品(オーツ麦及びサイリウム種子)の水溶性食物繊維と冠状動脈心疾患のリスク	soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease
⑪大豆タンパクと冠状動脈心疾患のリスク	soy protein and risk of heart disease
⑫植物ステロール及びスタノールエステルと冠状動脈心疾患のリスク	plant sterol and plant stanol esters and risk of coronary heart disease

表2 特定保健用食品の健康表示(保健の用途表示)例

「お腹の調子を整える」
「虫歯になりにくい」
「血圧が高めの方に」
「コレステロールが気になる方に」
「カルシウムの吸収を促進します」
「血糖値が気になる方に」
「鉄不足で貧血気味の方に」
「食後の血中中性脂肪が上昇しにくく, 体脂肪がつきにくい」

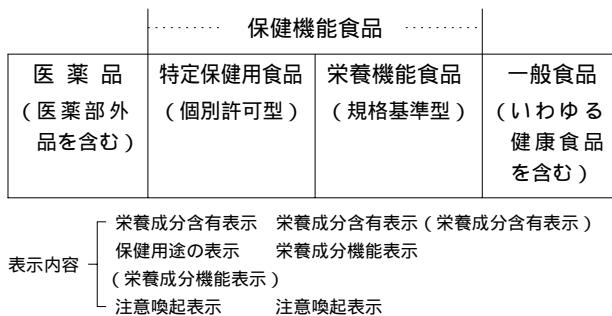


図1 保健機能食品の位置づけ

度であるが、問題点も多い。とくに、保健の用途の範囲と表示が制限されていること(食薬区分の問題)、評価法が難しい(医薬に比べて明確でない)、消費者等への啓蒙が不十分で利用が少ないことが問題である。これらの点を乗り越えて、わが国独自の制度が発展して国民の健康の増進に役立つことが期待される。

酸化ストレスと抗酸化食品

生体内の酸化 - 抗酸化平衡の破綻で生じる酸化ストレスは動脈硬化症などさまざまな生活習慣病の重要な要因であることが明らかになってきた(表3)。そこで、生体内の抗酸化システムに働いて、生体内酸化 - 抗酸化平衡の維持に寄与するという意味での「抗酸化」食品を疾

病予防へ利用することは魅力的なテーマである。食品中にはさまざまな抗酸化成分が存在し(表4)、培養細胞や実験動物レベルでは、これらの抗酸化成分が疾病に関係する機能を有することが数多く報告されている。しかし、上述のようにわが国で抗酸化機能が「特定保健用食品」として表示された例はなく、栄養機能食品におけるビタミン・ミネラル表示に「ビタミンEの抗酸化作用」があるに過ぎない。すなわち抗酸化食品として公的に認められたものは存在しない。ところが、食品の健康増進作用の科学的解明と疾病予防食品開発を目指し欧州連合(EU)で発足した「機能性食品科学プロジェクト」では酸化ストレスによる障害バイオマーカーの開発と抗酸化物によるその制御がひとつの主要テーマとなっている。抗酸化食品の健康増進機能の科学的根拠を得るためには、

表3 酸化ストレスが関与する病態・疾患

浮腫	血管透過性亢進	虚血（一再灌流）傷害
老化	動脈硬化	炎症
虚血性心疾患	脳虚血	胃粘膜傷害
急性膵炎	クローン病	潰瘍性大腸炎
虚血性腸炎	薬剤性肝障害	パラコート中毒
肺気腫	化学発癌	がん転移
成人呼吸窮迫症候群	ショック	DIC
白内障	未熟児網膜症	自己免疫疾患
糖尿病	ホルフィリン血症	溶血性疾患
地中海性貧血	パーキンソン病	アルツハイマー病
てんかん発作	紫外線障害	放射線障害
凍傷	熱傷	

表4 抗酸化物質を含む食品

ビタミンE	ナッツ類・緑黄色野菜・果物・植物油脂
ビタミンC	野菜・果物
カロテノイド	緑黄色野菜・果物
コーヒー酸誘導体	ダイズ・コーヒー豆・米ぬか
フラボノイド	玉ねぎ・ブロッコリー・ダイズ・茶葉
セサミノール	ゴマ種実
香辛料（フェノール類）	クローブ・ジンジャー・ローズマリー・セージ・ターメリック・タイム
フィチン酸	豆類・穀類・芋類

生体の酸化障害を正確に反映するバイオマーカーが必要不可欠である。8 - ヒドロキシグアノシンで代表される酸化修飾 DNA 塩基やジチロシンなどを含む酸化たんぱく質、ヒドロキシノネアルやイソプラスタン等の過酸化脂質などについてヒトに適用できる簡便な測定法を開発する必要がある。

作用機構の解明も急がなければならない。抗酸化食品の作用機構としては、生体障害に関わる活性酸素種（Reactive Oxygen Species）を直接的に捕捉消去する作用とともに、細胞内外の酸化状態を変えることにより、間接的に生体内のレドックス制御系を制御する可能性がある。細胞内外の酸化型と還元型グルタチオン比、酸化型と還元型チオレドキシニン比の変化や過酸化水素・過酸化脂質の蓄積は NF- κ B をはじめとする様々な転写調節因子を活性化することにより、細胞の増殖分化誘導やアポトーシス、ネクローシス、細胞間情報などを制御する。したがって、抗酸化食品の摂取は生体のレドックス制御に関わることにより様々な生理機能を発揮する可能性がある。このような見地から抗酸化食品開発を再構築すべきであり、そのためには食品中に含まれる抗酸化成分の

生体利用性（バイオアベイラビリティ）を解明する研究が望まれる。特に、摂取後の生体への吸収やその後の代謝を解明しなければならない。私達は植物性食品中の抗酸化成分としてのフラボノイド化合物に注目してその生体吸収や代謝機構に関する研究成果を積み上げてきたが、国内外でこの分野の研究は活発になりつつあり、ようやくその全貌が明らかになるうとしている。これらの諸問題を解決することにより、科学的根拠に基づいた抗酸化食品が利用可能となると期待される。

ヒト介入試験の評価と今後の問題

さて、抗酸化食品が疾病リスク低減作用や予防作用をもつかどうかは最終的にヒト介入試験で評価する必要がある。抗酸化ビタミンであるビタミンEでは、冠動脈疾患患者の介入試験において相反する報告がある。すなわち、英国で行われた CHAOS スタディ³⁾では、冠動脈硬化症患者2002名にビタミンEを毎日400ないし800IU、2年半投与したところ心筋梗塞発症リスクが0.53に低下したことが報告された。同様のイタリアの GISSI スタ

表5 βカロテンの大規模介入試験結果

	Linxan	ATBC	CARET	PHS
対 象	中国河南省林県住民 (3万人)	フィンランド男性喫煙者 (3万人)	米国喫煙者・アスベスト 作業者 (2万2千人)	米国男性医師 (1万8千人)
摂取量と方法	βカロテン(15mg) ビタミンE(30mg) セレン(50μg)を毎日投与	βカロテン(20mg) ビタミンE(50mg) を毎日投与	βカロテン(30mg) ビタミンA(25,000U) を毎日	βカロテン(50mg)と アスピリンを一日おき
期 間	1986~91	1985~93	1988~98	1982~95
結 果	全がんで13%, 胃がんで 21%死亡率が低下	肺がん罹患率が18%上昇	肺がん罹患率が28%上昇 投与中止	がんの罹患率に影響なし

ATBC, Alpha-tocopherol Beta-carotene Cancer Prevention Study,
CART, beta-Carotene and Retinol Efficiency Trial
PHS, Physicians' Health Study

ディ⁴)では心筋梗塞患者11324名にビタミンEを毎日300mg 3年半投与した結果、心筋梗塞再発リスクに影響を与えなかったと発表された。イスラエルのSPACEスタディ⁵)は心臓血管病患者196名にビタミンEを毎日800IU投与したところ心筋梗塞発生リスクが0.46に低下した。カナダのHOPEスタディ⁶)では心臓血管病変患者9541名にビタミンEを毎日400IU投与しても4年半後の心筋梗塞発症リスクに影響しないことが示された。このように抗酸化物質として広く認知されているビタミンEでさえも疾病予防には否定的な報告があり、疾病予防機能を証明することは難しい。

がん予防物質として期待されたβカロテンのヒト介入試験がLinxan study⁷)を除いて否定的な結果(ATBC⁸), CARET⁹), PHS¹⁰)になったこともよく知られている(表5)。多くの疫学調査は抗酸化食品と疾病予防の関連性を示しているが、抗酸化食品を健康増進や疾病予防に利用するためには、その科学的根拠を確立することが必須であり、ヒトでの作用評価およびその作用機構説明がますます急がれている。

文 献

- 1) 新開発食品保健研究会 編: 保健機能食品制度の手引き Q&A 新日本法規 2001
- 2) 細谷憲政 編著: 健康強調表示, 第一出版 2001
- 3) Stephens, N.G., Parsons A., Schofield, P.M., Kelly, F., *et al.*: Randomised controlled trial of vitamin E in Patients with coronart disease: Cambridge Heard Antioxidant study (CHAOS) Lancet 347: 781-786,

- 1996
- 4) GISSI Prevention Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevention trial. Lancet 354: 447-455, 1999
- 5) Boaz, M., Smetana, S., Weinstein, T., Matas, Z., *et al.*: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE) randomized placebo-controlled trial. Lancet 356: 1213-1218, 2000
- 6) Yusuf, S., Dagenais, G., Pogue, J., Bosch, J., *et al.*: Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. N. Engl. J. Med., 342: 154-160, 2000
- 7) Blot, W.J., Li, J.Y., Taylor, P.R., Guo, W., *et al.*: Nutrition intervention trials in Lixian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J. Natl. Cancer Inst., 85: 1483-1492, 1993
- 8) The alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study group: The effect of vitamin E and carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N. Engl. J. Med., 330: 1029-1035, 1994
- 9) Omenn, G.S., Goodman, G.E., Thornquist, M.D., Balmes, J., *et al.*: Effect of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular dis-

ease. *New Engl. J. Med.*, 334 : 1150-1155, 1996
 10) Hennekens, C.H., Buring, J.E., Manson, J.E., Stampfer, M., *et al.* : Lack of effect of long-term supplementa-

tion with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *New Engl. J. Med.*, 334 : 1145-1149, 1996

Antioxidant foods and health promotion

- *what we know and what we don't know ?* -

Junji Terao

Department of Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

In Japan, the law "Food for Specified Health Uses : FoSHU" was started in 1991 as a result of advanced research on functional foods. Recently, research and development of functional foods has been a worldwide trend in food industry. Antioxidant activity is believed to be one of the important functions to estimate the physiological role of functional foods. Antioxidant foods containing a lot of antioxidant components, that is, vitamin E, vitamin C, carotenoids, flavonoids and so on, seems to be effective to promote human health because antioxidants can protect the body from severe oxidative stress leading to a variety of diseases. However, the scientific evidence has not been enough yet to explain the health promotion and disease prevention by the usage of antioxidant foods. Human studies, in particular, well-organized intervention studies, should be required to break through this situation.

Key words : functional foods, antioxidant, intervention study, health promotion, oxidative stress

総 説

アミノ酸にダイエット効果を期待できるか？

岸 恭 一

徳島大学医学部栄養生理学講座

(平成14年9月20日受付)

(平成14年9月25日受理)

はじめに

巷ではアミノ酸があたかも新しく見つかった物質であるかのように取り扱われ、アミノ酸サプリメント商品は学術雑誌で証明されていないような効用を宣伝している。アミノ酸の効用がテレビ番組で取り上げられ、また健康雑誌には特集が組まれ、アミノ酸バイブルと銘打った書物も出版されている。アミノ酸が体脂肪燃焼作用を持つと称して、ダイエット用のアミノ酸製品が何種類も販売されている。しかし、それらが本当にダイエット効果を持つかどうかは明らかではない。そこで、まずアミノ酸の機能について述べ、その後でアミノ酸ダイエットの科学的根拠について考察してみたい。

1. アミノ酸とタンパク質の比較

静脈栄養法や成分栄養法では結晶アミノ酸混合を用い、一部ペプチド態でも投与される。しかし、通常われわれはアミノ酸を食タンパク質の形で経口摂取している。アミノ酸はタンパク質を構成しているものだけでも20種類と数が多く、機能も多彩である。量的に最も多い用途は体タンパク質合成の材料となることである。また、アミノ酸の炭素骨格は酸化されるとエネルギーを供給する。アミノ酸がタンパク質合成に用いられるかエネルギー源となるかは、糖質および脂質の摂取量によって異なり、エネルギー摂取が不足するとタンパク質合成に用いられる割合は低下する。身体活動状態によってもその割合は変化し、アミノ酸は安静時に必要なエネルギーの約15%を供給するが、激しい運動時には20%を超える。また、下で述べるように個々のアミノ酸はそれぞれ特別な生理作用を有している。

糖質や脂質と異なり、アミノ酸やタンパク質は体内に

余分に貯蔵されることはなく、正常の場合には血中及び組織中の濃度は恒常性を保っている。体内に貯蔵がないので、必須アミノ酸の摂取量が少ないと早期に不足の影響が現れる。

消化器系が正常で、食欲不振がない場合、栄養的にはタンパク質をアミノ酸の形態で摂取する意味はほとんどない。消化する必要がなく、吸収が速いことは運動前や運動中等では有利であるが、一般には消化吸收の速度は問題にならない。多くのアミノ酸は味がまずく、食タンパク質のおいしさとは比較にならない。結晶アミノ酸は高価であり、静脈栄養や成分栄養のようにアミノ酸でなければならない場合や、薬理効果を目的とする以外は用いる必要はない。薬理的な効果をねらうのであれば、食品タンパク質と異なりアミノ酸組成を自由に定めることができることは長所になる。しかし、アミノ酸はバランスが重要であり、その組成を誤るとアミノ酸アンバランスを招き生体に障害を与える。

2. アミノ酸の生理作用

アミノ酸は体内で、アミノ酸そのもの、その代謝産物、あるいはペプチドとなり種々の働きをしている(表1)¹⁾。例えば、アルギニンは免疫能増強、創傷治癒の促進、成長ホルモン等のホルモン分泌刺激、一酸化窒素(NO)の前駆体などとしての作用を持つ。トリプトファンやチロシンは、それぞれセロトニン、ナイアシン及びカテコールアミン、メラニン、サイロキシンの前駆体となっている。グルタミンは筋タンパク質の合成促進、分解抑制、腸やリンパ球のエネルギー源、毒性のない窒素輸送体として働いている。その他、アミノ酸から作られる生理活性物質は多く存在する。

アミノ酸のエネルギー源としての働き、タンパク質合

表1 アミノ酸の生理機能¹⁾

機能	例	関係するアミノ酸
材料, 調節 エネルギー源	タンパク質合成 クレアチン合成 (ATP 産生)	ロイシン (すべてのアミノ酸) グリシン, アルギニン, メチオニン (すべてのアミノ酸)
細胞増殖 神経伝達	プリン, ピリミジン合成 セロトニン, カテコールアミン	グルタミン, グリシン, アスパラギン酸 トリプトファン, チロシン, グルタミン酸, グリシン, アスパラギン酸
循環の調節 免疫能増強	一酸化窒素 リンパ球増殖	アルギニン グルタミン, アルギニン
抗酸化作用 転写調節	グルタチオン, タウリン CHOP 発現	シスチン, グルタミン酸, グリシン ロイシン
窒素輸送 ホルモン分泌	脳から肝などへ 成長ホルモン, インスリン	アラニン, グルタミン アルギニン, ロイシン
生理活性物質	ヒスタミン, カルニチン	ヒスチジン, リジン

成の材料や生理活性物質の前駆体としての機能の他, 最近ではアミノ酸の信号物質としての作用が注目されている²⁾。このような多彩なアミノ酸の機能を利用して, 以前から臨床的にも多方面で治療に用いられてきた(表2)。

3. サプリメントとしてのアミノ酸

近年, タンパク質関連のサプリメントとして, 単一アミノ酸またはアミノ酸混合, ペプチドあるいは intact なタンパク質の形態で数多く販売されている。中でも, アミノ酸サプリメントは一つのブームとなっており, アミノ酸のもつ多様な働きが注目されている(表3)。

あるテレビ番組では, アミノ酸を, 免疫力アップアミノ酸, 肌再生アミノ酸, 脳機能活性アミノ酸, 体力アップアミノ酸, 脂肪燃焼アミノ酸等に分類した。しかし,

表2 アミノ酸の医薬への利用例

アミノ酸の種類	効能
アルギニン	高アンモニア血症, 成長ホルモン分泌刺激
アスパラギン酸	肝機能亢進
システイン	湿疹, 蕁麻疹
グルタミン	消化性潰瘍
メチオニン	抗脂肪肝
アミノ酸混合	静脈栄養, 成分栄養

表3 市販されているアミノ酸サプリメントの例

商品等に表示されている効用, 目的	含まれているアミノ酸
体脂肪燃焼 脂肪が気になる方に 脂肪燃焼アミノ酸	アルギニン, リジン, オルニチン メチオニン リジン, プロリン, アラニン, アルギニン
ダイエット	17種のアミノ酸
スポーツ トレーニング	ロイシン, イソロイシン, バリン, アルギニン等 グルタミン
免疫力アップ 脳の活動を高め, 気分高揚	アルギニン, グリシン, メチオニン チロシン, フェニルアラニン
リラックスした精神状態 (抗ストレス)	γ アミノ酪酸
アミノ酸補給	20種のアミノ酸

分類の根拠は明らかではない。効用の根拠は薄弱であるにも関わらず、ダイエットアミノ酸として痩せ願望の者が飛びつきやすい商品名をつけて健康食品売り場で売られ、インターネット上でも市販されている。

米国では個々のアミノ酸がドラッグストアで販売されているが、睡眠薬代わりにトリプトファンを服用して eosinophilia-myalgia syndrome を起こした例が報告されている。これは、トリプトファンの過剰摂取による毒性ではなく、トリプトファン製造過程の汚染に起因するものであったが³⁾、多くのアメリカ人が単一のアミノ酸を多量に長期間摂取していることが示され、アミノ酸過剰摂取に警鐘を鳴らす契機となった。

4. アミノ酸サプリメントのダイエット効果

あるテレビ番組で、“脂肪燃焼アミノ酸”としてリジン、プロリン、アラニン、アルギニンが紹介された。それに従ったダイエット用のアミノ酸がいくつか販売されている。しかし、4つのアミノ酸が脂肪燃焼アミノ酸とされた理由が明確ではない。プロリンはコラーゲンに多く含まれ、アラニンはグルコースに転換されやすいアミノ酸として知られているが、とくに脂肪代謝との関係があるとは考えにくい。リジンはカルニチンの前駆体であり、カルニチンがアシル CoA のミトコンドリア内への輸送に関与し、脂肪酸の酸化に必要であることから、リジンが脂肪燃焼アミノ酸として挙げられたのであろうか。リジン添加により、体脂肪分解が亢進するという報告は見あたらない。アルギニンに成長ホルモン分泌促進作用があることはよく知られ、臨床検査にも用いられている。しかし、その検査では、体重1kg当たり0.5gを30分かけて静注することになっており、体重60kgの者では30gという多量になるが、市販のアミノ酸ダイエット中のアルギニン量は1g以下であり、本当に成長ホルモン分泌が促進され、体脂肪が燃焼するという証拠は示されていない。アルギニンに限らないが、多くのダイエット製品中の個々のアミノ酸量は数百mgから1g強の量であり、そのような量で特別の栄養学的あるいは薬理学的効果は期待しがたい。ある商品では、アルギニンがリパーゼを活性化し、体脂肪を分解すると説明されているが、文献が示されていないので確認のしようがない。

スポーツ選手は、アルギニンの成長ホルモン分泌促進作用を期待しているが、経口摂取で成長ホルモン分泌を有意に起こす量は、胃の不快感と下痢を起こす。また、

アルギニンの成長ホルモン分泌促進作用は個人差が大きく、鍛錬度、性、年齢、食事によっても異なる。実際、アミノ酸補足で、スポーツマンが期待する効果は得られていない⁴⁾。また、レジスタンス運動直前の1.5gのアルギニンと1.5gのリジンの摂取は、運動による成長ホルモン分泌を変化させなかったと報告されている⁵⁾。

フェニルアラニンやチロシンは、ノルアドレナリン、アドレナリン、サイロキシンなどの脂肪分解促進、エネルギー代謝亢進をもたらすホルモンの前駆体となっていることから、これらアミノ酸の摂取がダイエットに役立つ可能性はあるが、効果の有無、効果量、摂取条件、副作用などは調べられていない。

タンパク質を摂取すると、その摂取カロリーの約30%が直接熱となって失われる。これは食事性産熱(dietary thermogenesis)と呼ばれ、糖質では5%、脂質では4%に過ぎない。すなわち、同じカロリーを摂取してもタンパク質で摂取した方が太りにくいということになる。アミノ酸の形で摂取しても食事性産熱がタンパク質よりも大とはならないので、この点ではアミノ酸がタンパク質よりも有利とは言えない。

5. 市販のアミノ酸サプリメントの問題点

食事サプリメントは薬ではないので、成分、用法、用量が記載されているものであっても、適用、効果の現れる期間、副作用、禁忌、使用期限等は明示されていない。また、肝心の作用、効能についても根拠が明らかでないものが多く、多人数の被験者による二重盲検法等を用いた科学的なデータに基づいているものはほとんどない。不正確な表現や、因果関係のない事柄を羅列し、消費者を誤った方向に誘導しかねないものもあり、なかには明らかに誤っていると思われる説明も見られる。

アミノ酸は体タンパク質を構成しているアミノ酸だけでも20種あり、栄養学的にはそれら相互のバランスが重要である。このアミノ酸の間の相互作用はアミノ酸栄養の理解を複雑にしており、安易に単一アミノ酸あるいはアミノ酸混合を摂取すると、欠乏、過剰あるいはインバランスを起こす⁶⁾。また、他の栄養素、薬物と相互に作用する可能性もある。従って、特定のアミノ酸を多量に長期間摂取することは危険ですらある。アミノ酸アンバランスによる障害はタンパク質が不足している場合に現れやすいので、元の食事を是正せずに不適切なアミノ酸サプリメントをとるのは避けるべきである。

アミノ酸の生理機能の多様性から考えて、アミノ酸をダイエットに利用できる可能性はあるが、現時点では信頼のおけるデータが不足しており、現在市販されているアミノ酸ダイエット製品が効果があるという証拠は見られない。アミノ酸サプリメントについても他のサプリメントと共通する多くの問題が残されている。今後、タンパク質、ペプチド、アミノ酸の3つの形態について短所と長所を検討し、アミノ酸が脂肪を燃焼させるメカニズムを明らかにし、副作用等についても調べ、科学的な視点から信頼のおける製品を開発する必要がある。

文 献

- 1) 岸 恭一, 二川 健, 六反一仁: アミノ酸の生理作用 - とくにシステイン. 臨床栄養, 100: 150-154, 2002
- 2) Battezzati, A. and Riso, P.: Amino acids: Fuel, building blocks for proteins, and signals. Nutrition, 18: 773-774, 2002
- 3) Anonymous: Analysis of L-tryptophan for the etiology of eosinophilia-myalgia syndrome. M. M. W. R., 39: 589-591, 1990
- 4) Chromiak, J. W. and Antonio, J.: Use of amino acids as growth hormone-releasing agents by athletes. Nutrition, 18: 657-661, 2002
- 5) Suminski, R. R., Robertson, R. J., Goss, F. L., Arslanian, S., *et al.*: Acute effect of amino acid ingestion and resistance exercise on plasma growth hormone concentration in young men. Int. J. Sport Nutr., 7: 48-60, 1997
- 6) Harper, A. E., Benevenga, N. J. and Wohlueter, R. M.: Effects of ingestion of disproportionate amounts of amino acids. Physiol. Rev., 50: 428-558, 1970

Are amino acids effective in reducing body fat?

Kyoichi Kishi

Department of Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Proteins are constructed from about 20 amino acids. Apart from the role as building blocks for proteins, amino acids are an important fuel for several tissues and are the modulators of the intracellular signaling pathways. Although the chemical properties of amino acids have a number of common features, each amino acid do have a variety of unique functions. Amino acids are the precursor of various biologically active compounds, such as neurotransmitters, hormones, purines, pyrimidines, creatine, carnitine, taurine, and so on. Furthermore, some amino acids stimulates hormone secretion and promote protein synthesis.

On the basis of their diverse functions, amino acids are used as dietary supplements for pharmacological as well as nutritional purposes. Some amino acids, notably lysine, proline, alanine and arginine purport to be the diet amino acids. Little scientific literature, however, was found on the effectiveness of those amino acids for reducing body fat.

Amino acids interact with each other and may interact with other nutrients or drugs as well. These interactions may cause adverse effects on health when one or mixture of amino acids is given in large amounts for long time. Considering a variety of functions of amino acids they would be potentially effective for the diet. However, there is a need for carefully controlled, double-blind studies to observe potentially beneficial as well as harmful outcome.

Key words : amino acid, protein, diet, supplement, body fat

総 説

低 Glycemic Index 食品は 2 型糖尿病の発症を予防し治療効果を有する

栗根尚美¹, 新井英一¹, 武田英二¹, 松村晃子²,
高橋保子²

¹医学部病態栄養学講座, ²医学部附属病院栄養管理室

(平成14年8月26日受付)

(平成14年9月4日受理)

1. 糖代謝調節機構

経口的に摂取された食物中の炭水化物は腸管からグルコースとして吸収されるが, グルコースを代謝するためにインスリンが分泌される。インスリン分泌は, 食物の刺激により腸管から分泌されるインスリン分泌ホルモン (Gastric inhibitory polypeptide, Glucagon-like peptides 等) による分泌, 門脈の血糖上昇率に対応した分泌すなわち第1相分泌および末梢血血糖上昇に対応した分泌すなわち第2相分泌がみられる。インスリンは門脈中に分泌されると, まず肝臓それから筋肉や脂肪組織などの末梢組織でインスリン受容体を介して作用する。インスリンが肝臓に作用すると, 解糖系, グリコーゲン合成系, 脂質合成系およびグルコース取り込みを促進させるとともに脂質分解系および糖新生系を阻害して, 肝からの糖放出を抑制する。その結果, 腸管から吸収されたグルコースの約60%は肝臓に取り込まれ, 肝に取り込まれなかった残りの40%は末梢血での血糖値上昇をもたらす。第2相のインスリン分泌により筋肉や脂肪組織への糖取り込みは亢進して, 血糖値は前値に復することになる。このように, 血糖値は肝臓での糖取り込み, 糖新生および糖放出と末梢組織 (主に筋肉) での糖取り込みにより調節されている。

肝臓, 骨格筋や脂肪組織に取り込まれたグルコースは, 40%が酸化され, 60%が非酸化過程により肝臓や骨格筋でグリコーゲンとして貯蔵される。このように空腹時血糖値は肝臓からの糖放出, すなわち糖新生とグリコーゲンの分解によって調節される。一方, 食後血糖値は, 肝臓への糖取り込み, インスリン分泌, 末梢組織特に骨格筋への糖取り込みにより調節されている¹⁾。

2. 2 型糖尿病発症

日本では2型糖尿病は600~700万人で, 診断されていない患者を含めると1,100~1,300万人いると考えられている。糖尿病発症には遺伝因子に加えて環境因子が関与している。遺伝因子としては, 第1相インスリン分泌の低下が注目されている。第1相分泌が低下すると食後高血糖が生じ食後インスリン分泌の亢進すなわち高インスリン血症が生じ, インスリン抵抗性が認められるようになる。その結果, 高血糖が持続してグルコース毒性のためにβ細胞が障害されてインスリン分泌不全となり空腹時高血糖を来すようになる。さらに, インスリン抵抗性あるいはインスリン分泌不全が生じると高血糖だけでなく, 遊離脂肪酸 (FFA) 濃度の増加などの脂質代謝異常が認められる。FFA 濃度の増加は肝臓や末梢組織のインスリン抵抗性をさらに悪化させる。2型糖尿病では血中 FFA 濃度の増加あるいは脂肪酸酸化の促進とともに, 肝臓への糖取り込みと解糖系は抑制され, 肝臓でのグルコース産生が増加する。このような過程を経て耐糖能障害 (IGT) から糖尿病発症に至る²⁾。

したがって, 2型糖尿病の発症を予防するためには, 食後血糖値を食前のレベルに復するためのインスリン必要量を少なくして, インスリン抵抗性を予防することが必要である (図1)。すなわち, 同じエネルギー量の炭水化物を摂取しても食後血糖値および食後インスリン分泌を抑制することが必要である。このように食後血糖値は糖尿病発症に深く関与することから, Glycemic Index (GI) および Glycemic Load (GL) という概念が注目されている。

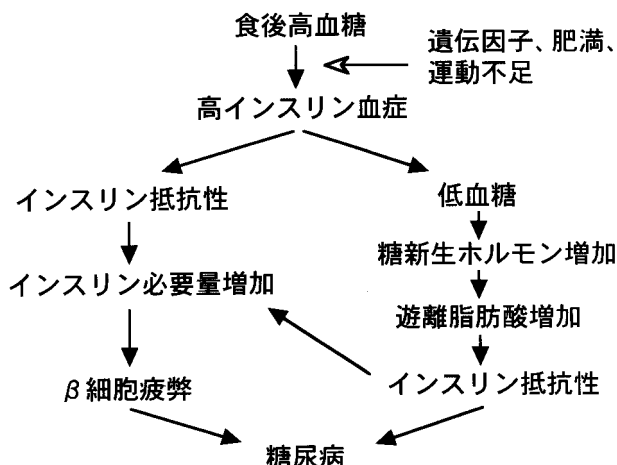


図 1 食後高血糖と 2 型糖尿病発症との関係

3. 食後高血糖と GI および GL

食後血糖値を決定する因子として、上記したインスリン分泌、肝臓への糖取り込み、末梢組織特に骨格筋への糖取り込みに加えて、生体の胃腸管蠕動、腸管ホルモン分泌を含めた消化機能、吸収機能、食物中の炭水化物の性状、調理法、分子サイズ、繊維、脂質、タンパク質が関与すると考えられる^{3,4)}。これらの因子を考慮したうえで、食後血糖値上昇の程度を数量化した指数として、GI という概念が、Jenkins らによって提唱された⁵⁾。GI

はブドウ糖と同等量の炭水化物を摂取したあとの血糖反応曲線下面積 (AUC: area under the curve) と定義される。すなわち 50g のブドウ糖を経口的に摂取したあと、15, 30, 45, 60, 90, 120分に採血し、血糖値を測定して変動曲線を描く。このカーブと炭水化物負荷前の値から水平に引かれた基線の間で作られる AUC を 100 とする (図 2)。

種々食品の炭水化物量として 50g を摂取した場合の GI は、豆類は 31 ± 3, 乳製品は 35 ± 1, 果物は 50 ± 5, ビスケットは 60 ± 3, シリアルは 60 ± 3, 朝食用シリアルは 65 ± 5, 野菜類は 65 ± 14, 糖類は 71 ± 20, 根菜類は 72 ± 6 である。このように、食後血糖値の上昇の程度は食品形態や食品中炭水化物の種類によって一定ではない。さらに、95年に約600種類の西洋食品についての GI および 50g のブドウ糖を基準としたものだけではなく、精白パンを 100 とした GI も示された⁶⁾。また、GI と同様の概念として食品中に含まれる異なる炭水化物量とそれぞれの炭水化物の GI との積の総和を GL として評価されている。

4. 2 型糖尿病発症の予防

1) 短期間の研究からみた GI および GL の意義

2 型糖尿病発症の予防と GI および GL に関するエビデンスについて提示する。まず短期間高 GI 食を摂取し

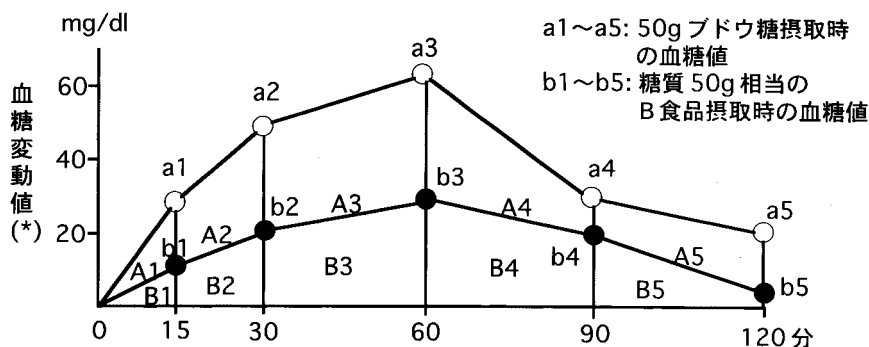


図 2 Glycemic Index の算出方法
時間の経過とともに血糖値は上昇し、下降する。この山の面積が食べた食品の血糖値の上昇量を示す。ブドウ糖 50g を基準とすると (a の形作る山), 山が低い食品 B のほうが GI が低いということになる

* 血糖変動値は摂取前の血糖値を 0 として算出する

$$\text{食品 B の GI} = \frac{B_1 + B_2 + B_3 + B_4 + B_5}{A_1 + A_2 + A_3 + A_4 + A_5} \times 100 (\%)$$

(A は 50g ブドウ糖)

$$B_1 = \frac{b_1 \times 15}{2} \quad A_1 = \frac{a_1 \times 15}{2}$$

$$B_2 = \frac{(b_1 + b_2) \times 15}{2} \quad A_2 = \frac{(a_1 + a_2) \times 15}{2}$$

$$B_3 = \frac{(b_2 + b_3) \times 30}{2} \quad A_3 = \frac{(a_2 + a_3) \times 30}{2}$$

$$B_4 = \frac{(b_3 + b_4) \times 30}{2} \quad A_4 = \frac{(a_3 + a_4) \times 30}{2}$$

$$B_5 = \frac{(b_4 + b_5) \times 30}{2} \quad A_5 = \frac{(a_4 + a_5) \times 30}{2}$$

たときはインスリン抵抗性を増加させることがラットで示された^{7,8)}。また、婦人で調査した結果でも、高GI食では低GI食に比して、高血糖から高インスリン血症がみられ、さらに低血糖によるコルチゾール、グルカゴン、成長ホルモン増加を介してFFA増加が見られインスリン抵抗性を示した^{9,10)}。肥満者では体重とは関係なく、低GI食でインスリン抵抗性は改善した¹¹⁾。さらに、朝食に高GI食を摂取すると、昼食は同じものを食べても食後血糖やインスリン濃度は高値を示した¹²⁻¹⁵⁾。このように、短期間の調査で高GI食は食後高血糖およびインスリン抵抗性を生じることが示された。

食事の炭水化物と脂質の関係を見ると、高炭水化物摂取は血中中性脂肪(TG)を上げて高密度リポタンパク質(HDL)レベルを低下させる¹⁶⁾。しかも、2,810名の1型糖尿病患者を対象としたEURODIAB multicenter studyでは、血糖値のコントロール状態およびHDL濃度は摂取する食品のGIと強い相関関係が認められた¹⁷⁾。すなわち、食事のGIが低い程、糖化ヘモグロビン濃度が低く、HDL濃度が高く保たれることが示された。さらに、血糖値のコントロールおよび血中コレステロールは低GI食で良好であった¹⁸⁾。また、高脂血症患者が低GI食を1ヶ月摂取すると、体重変化させることなく血中低密度リポタンパク質(LDL)およびTG濃度が低下し、GIとHDLは負の相関を示すことから、低GI食は冠動脈疾患を予防すると考えられる¹⁹⁻²¹⁾。

摂取する食品の炭水化物量、GI、GLと空腹時TGとの関係を閉経後婦人で調査した研究では、それぞれは空腹時TGと有意な相関が認められたが、GLが最も強く影響を与えることが示された¹⁸⁾。また、GLと空腹時TGとの関係をBMI(kg/m²)が25以上と25以下の閉経後婦人で調べた研究では、GLが増加するにつれてTGは増加したが、BMIが25以上の時は、25未満に比して4倍増加した²²⁾。これらの結果から高GL食はインスリン抵抗性を増悪させると考えられた。

2) 大規模研究からみたGIおよびGLの意義

84,360人の婦人に対して61種類の食品の摂取頻度について調査し、1980-1986年の糖尿病発症との関係について検討した²³⁾。炭水化物量や脂肪摂取量と糖尿病発症との関係はみられなかったが、精白パンやポテトを摂取することが糖尿病発症と深く関与していた。同様に、65,173人の婦人で1986-1992年の間に糖尿病と診断された915人で調査した結果では、糖尿病発症に強い影響を与える

因子はGLであり、穀物繊維は糖尿病の発症を予防した。高繊維食摂取で低GL食を摂取したときの糖尿病発症は、低繊維で高GL食を摂取したときの40%であった²⁴⁾(表1)。42,759人の男性で検討した結果でも、高繊維および低GL食に比して低繊維および高GL食では糖尿病発症率は2.17倍高値を示した²⁵⁾(表2)。1980-1986年に3,300人の糖尿病発症者を調べた調査でも糖尿病発症にはGLが強く関与していた²⁶⁾。

食物としては、ポテト、精白パン、ソーダドリンクが糖尿病発症を増加させる因子と考えられた。非精製穀物摂取、GI、繊維含量と糖尿病との関係を婦人で調べた調査では、非精製穀物を摂取しているヒトは糖尿病発症が27%少なく、精製穀物の割合が多くなれば糖尿病発症は多くなった²⁷⁾。また、35,988人の婦人について6年間調査した結果でも、炭水化物量は関係なかったが、非精製穀物と繊維摂取が糖尿病発症を低下させた²⁸⁾。

表1 食物中GIおよび穀物繊維摂取量と女性の2型糖尿病発症との関係²⁴⁾

	低GI食 < 143	中等度GI食 143~165	高GI食 165<
高繊維含有食 5.8g/日<	1.00	1.28	1.51
中等度繊維含有食 2.5~5.8g/日	1.62	1.80	2.17
低繊維含有食 <2.5g/日	2.05	2.30	2.50

GI: Glycemic Index
低GI食で高繊維含有食を摂取しているときを1.00とする。

表2 食物中GIおよび穀物繊維摂取量と男性の2型糖尿病発症との関係²⁵⁾

	低GI食 < 133	中等度GI食 133~188	高GI食 188<
高繊維含有食 8.1g/日<	1.00	0.60	0.81
中等度繊維含有食 3.2~8.1g/日	1.06	1.10	1.03
低繊維含有食 <3.2g/日	0.97	1.04	2.17

GI: Glycemic Index
低GI食で高繊維含有食を摂取しているときを1.00とする。

表 3 糖尿病患者の血糖コントロールに対する低 GI 食の効果

糖尿病	期間 (週間)	食事 GI の変化率 (%)	糖化タンパク質 変化率 (%)	文献
1 型 (n = 7)	6	- 12	- 27 (F)*	27
1 型 (n = 8)	3	- 14	- 27 (F)*	28
2 型 (n = 8)	2	- 23	- 67 (F)*	29
1・2 型 (n=24)	4	- 7	0 (H)	30
2 型 (n=15)	2	- 27	- 37 (F)	31
2 型 (n = 6)	6	- 28	- 11 (H)*	32
2 型 (n=16)	12	- 13	- 11 (H)*	33
1・2 型 (n=18)	5	- 26	- 17 (F)	34
2 型 (n=25)	12	- 5	- 16 (F)	35
平均	7.3	- 15	- 10.2	

GI : Glycemic Index , F : fructosamine , H : glycated hemoglobin , * : p < 0.05

5 . 糖尿病治療と GI

1 型及び 2 型糖尿病患者で、血糖コントロール状態を糖化蛋白濃度で評価した研究をまとめると、低 GI 食で糖化ヘモグロビンは平均で 10% 低下し、合併症は約 10% 低下すると考えられた^{15 29 38)} (表 3)。このように高 GI 食より低 GI 食の方が高血糖を予防できることが示された³⁹⁾。近年、63 人の 1 型糖尿病患者に 4 週間にわたって低 GI 食と高 GI 食を摂取させたところ、低 GI 食を摂取したときは、血糖値が 9% 低下し、さらに低血糖発作が約半分に減少した⁴⁰⁾。このように低 GI 食は糖尿病治療にとっても有効な手段であると考えられた。

6 . おわりに

以上より低 GI 食および低 GL 食は 2 型糖尿病の発症を予防し、患者の血糖コントロール治療手段として有用と考えられる。しかし、ダイエットを目的とした啓蒙書や雑誌記事にはエネルギー量を無視した GI および GL についての間違った記載が多い。GI および GL に関する正しい知識を得ることで、健康保持のための効率の良い栄養管理が可能である。

文 献

- 1 . 清野裕 : 糖質 , 医師 , 管理栄養士のための栄養代謝テキスト , (山下亀次郎 , 清野裕 , 武田英二 , 共著) , 文光堂 ,1997 ,pp1 20
- 2 . Pratley, R.E., Weyer, C. : The role of impaired early

insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetol.*, 44 : 929 945 ,2001

- 3 . Krezowski, P.A., Nuttall, F.Q., Cannon, M.C., Bartosh, N.H. : The effect of protein ingestion on the metabolic response to oral glucose in normal individuals. *Am. J. Clin. Nutr.*, 44 : 847 856 ,1986
- 4 . Thorne, M.J., Thompson, L.U., Jenkins, D.J. : Factors affecting starch digestibility and the glycemic response with special reference to legumes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 38 : 481 488 ,1983
- 5 . Jenkins, D.J., Wolever, T.M., Taylor, R.H., Barker, H., et al. : Glycemic index of foods : a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34 : 362 366 ,1981
- 6 . Foster-Powell, K., Miller, J.B. : International tables of glycemic index. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62 (suppl) : 871S 893S ,1995
- 7 . Byrnes, S.E., Miller, J.C., Denyer, G.S. : Amylopectin starch promotes the development of insulin resistance in rats. *J. Nutr.*, 125 : 1430 1437 ,1994
- 8 . Higgins, J.A., Brand Miller, J.C., Denyer, G.S. : Development of insulin resistance in the rat is dependent on the rate of glucose absorption from the diet. *J. Nutr.*, 126 : 596 602 ,1996
- 9 . Frost, G., Leeds, A., Trew, G., Margara R., et al. : Insulin sensitivity in women at risk of coronary heart disease and the effect of a low glycemic diet. *Metabolism* 47 : 1245 1251 ,1998
- 10 . Jenkins, D.J., Wolever, T.M., Ocana, A.M., Vuksan, V.,

- et al.* : Metabolic effects of reducing rate of glucose ingestion by single bolus versus continuous g sipping. *Diabetes* ,39 : 775 781 ,1990
- 11 . Pereira, M., Jacobs, D., Pins, J., Raatz, S.K., *et al.* : Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 75 : 846 855 ,2002
 - 12 . Jenkins, D.J., Wolever, T.M., Taylor, R.H., Griffiths, C., *et al.* : Slow release dietary carbohydrate improves second meal tolerance. *Am. J. Clin. Nutr.*, 35 : 1339 1346 ,1982
 - 13 . Liljeberg, H., Bjorck, I. : Effects of a low-glycaemic index spaghetti meal on glucose tolerance and lipaemia at a subsequent meal in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 54 : 24 28 ,2000
 - 14 . Wolever, T.M., Jenkins, D.J., Ocana, A.M., Rao, V.A., *et al.* : Second-meal effect : low-glycemic-index foods eaten at dinner improve subsequent breakfast glycemic response. *Am. J. Clin. Nutr.*, 48 : 1041 1047 ,1988
 - 15 . Liljeberg, H.G., Akerberg, A.K., Bjorck, I.M. : Effect of the glycemic index and content of indigestible carbohydrates of cereal-based breakfast meals on glucose tolerance at lunch in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 69 : 647 655 ,1999
 - 16 . Mensink, R.P., Katan, M.B. : Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins : a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler. Thromb.*, 12 : 911 919 ,1992
 - 17 . Buyken, A.E., Toeller, M., Heitkamp, G., Karamanos, B., *et al.* : Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes : relations to glycated hemoglobin and serum lipids. *Am. J. Clin. Nutr.*, 73 : 574 581 ,2001
 - 18 . Liu, S., Manson, J.E., Stampfer, M.J., Holmes, M.D., *et al.* : Dietary glycemic load assessed by food frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting triacylglycerols in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 73 : 560 566 ,2001
 - 19 . Jenkins, D.J., Wolever, T.M., Kalmusky, J., Giudici, S., *et al.* : Low-glycemic index diet in hyperlipidemia : use of traditional starchy foods. *Am. J. Clin. Nutr.*, 46 : 66 71 ,1987
 - 20 . Ford, E.S., Liu, S. : Glycemic index and serum high-density lipoprotein cholesterol concentration among US adults. *Arch. Intern. Med.*, 161 : 572 576 ,2001
 - 21 . Frost, G., Leeds, A.A., Dor6, C.J., Madeiros, S., *et al.* : Glycaemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration. *Lancet* 1 ,353 : 1045 1048 ,1999
 - 22 . Jeppesen, J., Schaaf, P., Jones, C., Zhou, M.Y., *et al.* : Effects of low-fat, high-carbohydrate diets on risk factors for ischemic heart disease in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 65 : 1027 1033 ,1997
 - 23 . Colditz, G.A., Manson, J.E., Stampfer, M.J., Rosner, B., *et al.* : Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 55 : 1018 1023 ,1992
 - 24 . Salmeron, J., Manson, J.E., Stampfer, M.J., Colditz, G. A., *et al.* : Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA*, 277 : 472 477 ,1997
 - 25 . Salmeron, J., Ascherio, A., Rimm, E.B., Colditz, G.A., *et al.* : Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care*, 20 : 545 550 ,1997
 - 26 . Hu, F.B., Manson, J.E., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., *et al.* : Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N. Engl. J. Med.*, 345 : 790 797 , 2001
 - 27 . Liu, S., Manson, J.E., Stampfer, M.J., Hu, F.B., *et al.* : A prospective study of whole-grain and risk of type 2 diabetes mellitus in US women. *Am. J. Public Health*, 90 : 1409 1415 ,2000
 - 28 . Meyer, K.A., Kushi, L.H., Jacobs, D.R. Jr, Slavin, J., *et al.* : Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71 : 921 930 ,2000
 - 29 . Collier, G.R., Giudici, S., Kalmusky, J., *et al.* : Low glycemic index starchy foods improve glucose control and lower serum cholesterol in diabetic children. *Diabetes Nutr. Metab.*, 1 : 11 19 ,1988
 - 30 . Fontvieille, A.M., Acosta, M., Rizkalla, S.W., Penforinis, A., *et al.* : A moderate switch from high to low glycemic-index foods for 3 weeks improves metabolic control of type 1 (IDDM)diabetic subjects. *Diabetes Nutr. Metab.*, 1 : 139 143 ,1988
 - 31 . Jenkins, D.J., Wolever, T.M., Buckley, G., Lam, K.Y., *et al.* : Low-glycemic-index starchy foods in the diabetic diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, 48 : 248 254 ,1988
 - 32 . Calle-Pascual, A.L., Gomez, V., Leon, E., Bordiu, E. :

- Foods with a low glycemic index do not improve glycemic control of both type 1 and type 2 diabetic patients after one month of therapy. *Diabet. Metab.*, 14 : 629 633 ,1988
- 33 . Wolever, T.M., Jenkins, D.J., Vuksan, V., Jenkins, A.L., *et al.* : Beneficial effect of a low glycaemic index diet in type 2 diabetes. *Diabet. Med.*, 9 : 451 458 ,1992
- 34 . Wolever, T.M., Jenkins, D.J., Vuksan, V., Jenkins, A.L., *et al.* : Beneficial effect of low-glycemic index diet in overweight NIDDM subjects. *Diabetes Care.*, 15 : 562 564 ,1992
- 35 . Brand, J.C., Colagiuri, S., Crossman, S., Allen, A., *et al.* : Low glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care.*, 14 : 95 101 ,1991
- 36 . Fontvieille, A.M., Rizkatla, S.W., Penfomis, A., Acosta, M., *et al.* : The use of low glycaemic index foods improves metabolic control of diabetic patients over five weeks. *Diabet. Med.*, 9 : 444 450 ,1992
- 37 . Frost, G., Wilding, J., Beecham, J. : Dietary advice based on the glycaemic index improves dietary profile and metabolic control in type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.*, 11 : 397 401 ,1994
- 38 . UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(Ukpds 33) *Lancet* ,352 : 837 853 ,1998
- 39 . Wolever, T.M. : The glycemic index : flogging a dead horse? *Diabetes Care.*, 20 : 452 456 ,1997
- 40 . Giacco, R., Parillo, M., Rivellese, A.A., Lasorella, G., *et al.* : Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.*, 23 : 1461 1466 ,2000

Low glycemic index diet is effective for the prevention and the treatment of diabetes mellitus

Naomi Awane, Hidekazu Arai, Eiji Takeda, Akiko Matsumura, Yasuko Takahashi

Department of Clinical Nutrition, and Division for Nutrition Treatment, University Hospital, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

The incidence of type 2 diabetes should be reduced either by decreasing insulin demand or by improving insulin sensitivity. Jenkins *et al.* found that a low-glycemic-index diet containing mainly intact whole grains significantly reduced C-peptide concentrations compared with a high-glycemic-index diet containing primarily refined grain product. In this review, we examine evidence relating dietary glycemic index and glycemic load to type 2 diabetes incidence and the role of the form of dietary carbohydrate in the management of diabetes. Both metabolic and epidemiologic evidence suggests that replacing high-glycemic-index forms of carbohydrate with low-glycemic-index carbohydrate will reduce the risk of type 2 diabetes. Among patients with diabetes, the weight of evidence suggests that replacing high-glycemic-index with low-glycemic-index forms of carbohydrate will improve glycemic control and reduce hypoglycemic episodes among those treated with insulin.

Key words : glycemic index, glycemic load, type 2 diabetes, insulin sensitivity

総 説

魚油 (n 3系脂肪酸) の摂取と疾患予防

宮 本 賢 一, 桑波田 雅 士, 瀬 川 博 子, 伊 藤 美 紀 子

徳島大学医学部栄養化学講座

(平成14年9月10日受付)

(平成14年9月12日受理)

はじめに

グリーンランドに住むイヌイットでの一連の先駆的な疫学調査を発端として、魚油に特異的に豊富に含まれる n 3系脂肪酸のエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) の生理機能、特に循環器疾患の予防効果を中心とした機能の解明が急速に進展した。

FAO と WHO のデータを利用した、1961-1991年の30年間における36カ国に及ぶ地域相関研究でも、魚の摂取量と全死因、虚血性心疾患、脳卒中の死亡率との間に逆相関が観察され、魚摂取の有効性が立証されている¹⁾。

一方、これらの高度不飽和脂肪酸は非常に酸化を受けやすく、油そのものとしての酸化はいうに及ばず、体内に摂取されてからも酸化を受けて、過酸化脂質・フリーラジカルを生成しやすい性質を併せもっていることも事実である。サプリメントとしての摂取も考慮する時、その生理的有効性のみならず、多量摂取の安全性についても検討する必要がある。本稿では、n 3/n 6系脂肪酸の摂取の問題点について解説する。

EPA/DHA の構造

n 3系脂肪酸である α リノレン酸、およびエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) の化学構造式を図1に示す。ヒトは、n 3系脂肪酸の α リノレン酸と n 6系脂肪酸のリノール酸を体内で合成できないので、それぞれ食事から摂取する必要がある。従って、n 3系脂肪酸の EPA と DHA は食事、特に魚介類から直接摂取あるいは、 α リノレン酸から生合成される必要がある。

生体内の脂肪酸代謝変換

n 3系と n 6系脂肪酸は生体内で相互変換している。n 3系脂肪酸の α リノレン酸は、EPA を経て DHA に変換される。また、n 6系のリノール酸は、 γ リノレン酸を経てアラキドン酸に変換される。これらの代謝過程においては、n 3系と n 6系脂肪酸がお互いの代謝過程において干渉しあうことが考えられる。つまり、サプリメントのような形で片方の系列の脂肪酸を多量に摂取すると、もう一つの代謝系が抑制される。このことより、n 3系と n 6系脂肪酸は適正な比率で摂取する必要がある^{1,3)}。このため、n 6/n 3比が4となるような食事が推奨されている。

n 3系脂肪酸の生理作用

すでに n 3系脂肪酸の生理機能について多くの報告

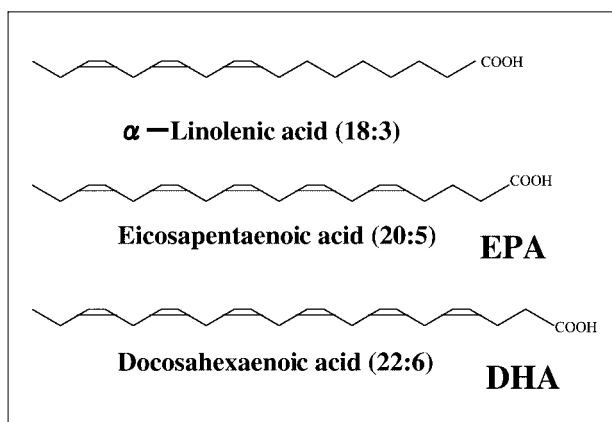


図1 n 3系脂肪酸である α リノレン酸、およびエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) の化学構造式
これらの脂肪酸は魚油に多く含まれている。

がなされている(表1)。EPA, DHAの摂取とその生理作用を考える上で、重要な疫学調査がある。これは、全く魚を食べない研究対象が存在したことである。この研究はオランダのZutphenで実施されたので、Zutphen Studyと呼ばれている^{4,5)}。この研究では、852人の中年男性を1960年から20年間追跡し、その間78人が冠動脈性心疾患で死亡した。魚食と死亡は逆相関し、一日平均30gの魚(週に1-2回の魚料理)を食べるだけで、全く食べない人(全体の約19%)と比較して冠動脈性心疾患による死亡が半分以下となることが明らかになった。この報告では、魚の摂取量が最も多い群で、一日に平均67gの魚から、EPAを平均0.4g摂取したと報告されている。これらの報告をもとに、世界中で行われた疫学調査を総括すると、EPAおよびDHAによる冠動脈性心疾患の予防効果が得られる最小量は、一日当たり0.45g程度と考えられる。平成10年国民栄養調査では、ほぼ倍量のEPAとDHAを、毎日の食事から摂取していることになる^{2,3)}。

n 3系脂肪酸の多量摂取による影響

魚油に含まれる高度不飽和脂肪酸には心疾患予防効果などの生理作用が明らかにされているが^{6,7)}、反対に多量摂取における問題点も指摘されている。EPA/DHAのような高度不飽和脂肪酸は、非常に酸化を受けやすく、過酸化脂質・フリーラジカルを生成しやすい(表2)。これらの脂肪酸の多量摂取が長期間に及び、過酸化脂質の生成が高レベルで維持され続けると、抗酸化剤としてのビタミンEの低下を伴って生体に障害を与えることが危惧される。

表1 n 3系脂肪酸の生理作用

1. 抗心血管系疾患
2. 抗アレルギー作用
3. 抗炎症作用
4. 抗がん作用
5. 記憶学習機能維持作用
6. 情緒安定化作用
7. 抗糖尿病作用
8. 抗皮膚炎作用
9. 体脂肪蓄積抑制作用
10. その他

血液凝固に関して

グリーンランドのイヌイットを対象にした研究では、傷口からの出血時間が長く、鼻、尿路、分娩等でも出血傾向がある^{8,9)}。また、脳卒中(脳出血)の発症率も高く、n 3系脂肪酸摂取による血小板凝集低下との関連が示唆されている。おそらく、n 3系脂肪酸として7-10g/日程度、EPAとDHAとして6-8g/日程度の摂取量で出血時間が長くなるものと考えられる。

心臓ミトコンドリア機能障害

DHAは心臓に蓄積しやすく、心筋ミトコンドリア構成リン脂質の一種であるカルジオリピン中のリノール酸と置き換わることにより、電子伝達系のチトクロームcオキシダーゼ活性を阻害し、ミトコンドリアのエネルギー産生機能が障害されることが、動物実験で報告されている^{10,11)}。

腎臓障害

魚油の豊富な飼料(21.1%魚油)を6カ月間、動物に投与すると、対照のサフラワー油群と比べて腎尿細管と腎糸球体の機能変化をもたらすことが報告されている。すなわち、たんぱく尿の発現と糸球体濾過量の低下が起こる。これらは、腎臓での長鎖n 3系脂肪酸の取り込みによるアラキドン酸代謝(プロスタノイド生成)の変

表2 n 3系脂肪酸の酸化されやすさ

Peroxidization Index (P-Index)

不飽和脂肪酸の過酸化反応速度は、二重結合に挟まれた活性メチレン基の数によって異なる

$DHA > EPA > \text{アラキドン酸} > \alpha\text{-リノレン酸} > \text{リノール酸}$

DHAやEPAを摂取することで、生体内の脂質過酸化反応を著しく亢進させる可能性がある。同時にビタミンE、ビタミンCを摂取する。

フリーラジカル病; 動脈硬化, 糖尿病, 心疾患, アルツハイマー

これらの高度不飽和脂肪酸は非常に酸化を受けやすく、油そのものとしての酸化はいうに及ばず、体内に摂取されてからも酸化を受けて、過酸化脂質・フリーラジカルを生成しやすい性質を併せもっていることも事実である。n 3系脂肪酸の過剰摂取はフリーラジカル病発症との関与も報告されている。

化と脂質過酸化との関連が示唆されている^{12,13)}。さらに、糖尿病や高血圧において、n 3系脂肪酸多量摂取により、病態が悪化するケースが報告されている¹⁴⁾。

サプリメントとしての EPA/DHA の摂取

近年、n 3系脂肪酸、特に DHA の神経系及び網膜に対する有効作用や炎症および癌細胞の増殖抑制効果等も解明されつつある (図 2)。従って、魚を食べる習慣が少なく、心臓病を始めとした循環器疾患が上位を占める欧米では、これらの脂肪酸をサプリメントとして摂取し、その生理的有効性を積極的に健康の保持・増進に利用しようとする傾向がうかがえる。日本においても、DHA の「健脳効果」というようなキャッチフレーズの下に、記憶・学習能に対する作用が一般の人々の関心と呼び、いわゆる健康食品の一つとして、EPA/DHA のサプリメントは安定した市場を確保している。

EPA/DHA の摂取量 (上限値)

過去の報告を参考にすると、健康人では一日当たり長鎖 n 3系脂肪酸の総摂取量として 5 g 程度、EPA と DHA としては 4 g 程度までなら安全上特に問題はないと考えられる。また、前述したように n 6/n 3脂肪酸比は 4 が推奨されている (表 3)。一方、EPA/DHA をサプリメントとして摂取する場合を考えると、国民栄養調査の結果からは、一人一日当たり EPA と DHA として 0.9 g 程度摂取しているので、この分を差し引いた量をサプリメントとしての許容上限摂取量と考えるべきであり、一日当たり 3 g 程度と考えられる¹³⁾。

おわりに

食事中的 n 6/n 3系脂肪酸のバランスが成長、発達

表 3 推奨される n 6/n 3系脂肪酸比

・脂肪摂取に関して
1) 脂肪酸摂取比率 n 6/n 3比: 4/1 が適正 (現状は 4/1。即ち、全く良好。)
2) DHA や EPA アレルギー改善作用 アレルギー性の人では、n 6/n 3比: 3/1 or 2/1 とする

および心疾患や慢性疾患の予防に重要であることが知られている。その適切な摂取比は、国際委員会等で公表されている。とくに、欧米では、食事中的 n 6系脂肪酸の摂取を制限し、n 3系脂肪酸の摂取を増やすよう勧告している。しかしながら、とくに n 3系脂肪酸は酸化を受けやすく、過酸化脂質やフリーラジカルを生成しやすい。よって、許容量を考える場合には、n 3系脂肪酸 (エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸) の薬理学的作用も考慮する必要がある。

文 献

- 1) Zang, J., Sasaki, S., Amano, K., Kesteloot, H.: Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: An ecological study. *Prevent. Med.*, 28 : 520 529 ,1999
- 2) 平原文子: 日本人の食事脂質の質と量の年次変化 . *脂質栄養学* 4 : 73 82 ,1995
- 3) Sugano, M., and Hirahara, F.: Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71(Suppl.): 189S 196S ,2000
- 4) Kromhout, D., Bosschieter, E. B. and Coulander, C. L.: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 312 : 1205 1209 ,1985
- 5) Exler, J. and Weihrauch, J. L.: Comprehensive evaluation of fatty acids in foods. *J. Am. Diet. Assoc.*, 69 : 234 248 ,1976
- 6) Simopoulos, A.P.: Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70 : 560 569 ,1999
- 7) Dewailly, E.E., Blanchet, C., Gingras, S., Lemieux, S., *et al.*: Relations between n-3 fatty acid status and cardiovascular disease risk factors among Quebecers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 74 : 603 611 ,2001
- 8) Bang, H. O., Dyerberg, J. and Hjorne, N.: The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta. Med. Scand.*, 200 : 69 73 ,1976
- 9) Dyerberg, J., Bang, H.O. and Hjorne, N.: Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am. J. Clin. Nutr.*, 28 : 958 966 ,1975
- 10) Bang, H.O. and Dyerberg, J.: Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N. Engl. J.*

- Med., 313 : 822-823, 1985
- 11) Yamaoka, S., Urade, R. and Kito, M. : Mitochondrial function in rats is affected by modification of membrane phospholipids with dietary sardine oil. *J. Nutr.*, 118 : 290-296, 1988
- 12) Logan, J. L., Michael, U. F. and Benson, B. : Dietary fish oil interferes with renal arachidonic acid metabolism in rats : correlation with renal physiology. *Metabolism* 41 : 382-389, 1992
- 13) Wickwire, K., Kras, K., Gunnett, C., Hartle, D., et al. : Menhaden oil feeding increases potential for renal free radical production in BHE/cdb rats. *Pros. Soc. Exp. Biol. Med.*, 209 : 397-402, 1995
- 14) Berdanier, C.D. : ω -3 Fatty acids : a panacea? *Nutr. Today* 29 : 28-32, 1994

Roles of fish oil (n-3 fatty acids) in health and chronic disease

Ken-ichi Miyamoto, Masashi Kuwahata, Hiroko Segawa, and Mikiko Ito

Nutritional Science, Department of Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

A balance n-6/n-3 ratio in the diet is essential for normal growth and development and should lead to decrease in cardiovascular disease and other chronic disease. An adequate intake has been estimated for n-6 and n-3 essential fatty acids by an international scientific working group. For Western Societies, it will be necessary to decrease the intake of n-6 fatty acids and increase the intake of n-3 fatty acids. However, they are highly unsaturated and therefore more sensitive to oxidation damage. Nutritional recommendations for disease prevention should take into account the pharmacological properties of n-3 fatty acids (eicosapentaenoic acid, EPA and docosahexaenoic acid, DHA).

Key words : fish oil, oxidation, fatty acid, EPA, DHA

総 説

少産少子化時代の産婦人科医療の役割

苛 原 稔

徳島大学医学部発生発達医学講座女性医学分野

(平成14年9月20日受付)

(平成14年9月26日受理)

はじめに

日本は現在、かつて人類が経験したことのない少産少子化時代と長寿時代を迎え、常に種の保存を第一とする生物としての「ヒト」の範疇を超えた未体験ゾーンを経験している。特にリプロダクション(生殖)の主要な役割を担ってきた女性においてはその役割が大きく変貌し、そのライフスタイルの変化が女性の身体機能にも影響を与えるようになってきた。その結果、女性は今まで予期されなかった身体的リスクを負うことにもなっている。このような現実の中で、生殖と女性骨盤内外科を担当してきた産婦人科医療にも大きな変革の必要性が生じている。すなわち、産婦人科医には女性の一生の健康管理を担当する新しい積極的な役割が望まれている。そこで本講演では、少産少子化に伴う女性の身体機能の変化と、それに対して産婦人科医にはどのような役割を果たさなければならないかについて、私見を述べてみたい。

1. 少子化の進行とその要因

我が国における少産少子化の進行は予想を超えた速度で進行している。過去50年間の出産数の推移をみる(図1)と、第2次世界大戦直後のベビーブーム世代では年間270万人が出生していたが、長期漸減した結果、平成11年には年間118万人と半分以下になっている¹⁾。それにつれて、一人の女性が一生の間に生む子供の数を示す特殊合計出生率は1.34まで低下し、世界でも最も女性が子供を生まない国のひとつとなり、このままの出生率の低下が持続すれば、次世紀初頭には日本の人口は数百人になるとの驚くべき推定数値が世間を驚かせている。

このような急速な人口の減少は当然国家の社会基盤を

揺るがす大問題であり、国も遅蒔きながら数年前から様々な施策を発表しその対策に乗り出しているが、その動きの遅さをみると深刻な危機感はないように思える。しかし、常に妊娠出産に立ち会う我々産婦人科医の目からすると、この人口減少は一刻の猶予もなく、真剣に少子化に対処しなければならない曲り角に立っていると感じられる。

日本における少産少子化の直接的原因を考えると、1)非婚や離婚が増加して子供を生まない男女が増加していること(図2)、2)女性の晩婚傾向の進行とともに生殖適齢期の短縮や不妊症の発生が増加するため、出産する児の数が減少していること(図3)、3)日本社会では諸外国に比較して文化的な要因もあり婚外出生が少ないこと、などが挙げられる²⁾。特に、晩婚は不妊夫婦の増加の原因として大きい位置をしめる(表1)³⁾。その理由としては、1)女性の排卵障害の増加、2)子宮筋腫や子宮内膜症などの女性良性疾患の増加、3)骨盤内感染症の罹患率の上昇、4)環境因子による精液所見の悪化など男性側因子の増加、などが考えられる。

また、日本における少産少子化の社会的背景としては、1)女性の社会進出の活発化に伴い、仕事と子育てとの両立が難しいために子供を生またくない女性が増えていること、2)子供の時から個人主義教育が一般化し、家族を持って苦労するより自分個人を大切にしたいとする考え方のため、子育ての体力的、心理的負担を苦痛と感じる世代が増加していること、3)国の政策の遅れのため、子育て環境の整備が遅れ、一方で教育費の高騰に耐えられない事実も存在すること、さらには、4)渾沌とした社会情勢から高い子供の将来に希望が持てない、ことなどが考えられる。

リプロダクションの最前線に立つ産婦人科医は、この

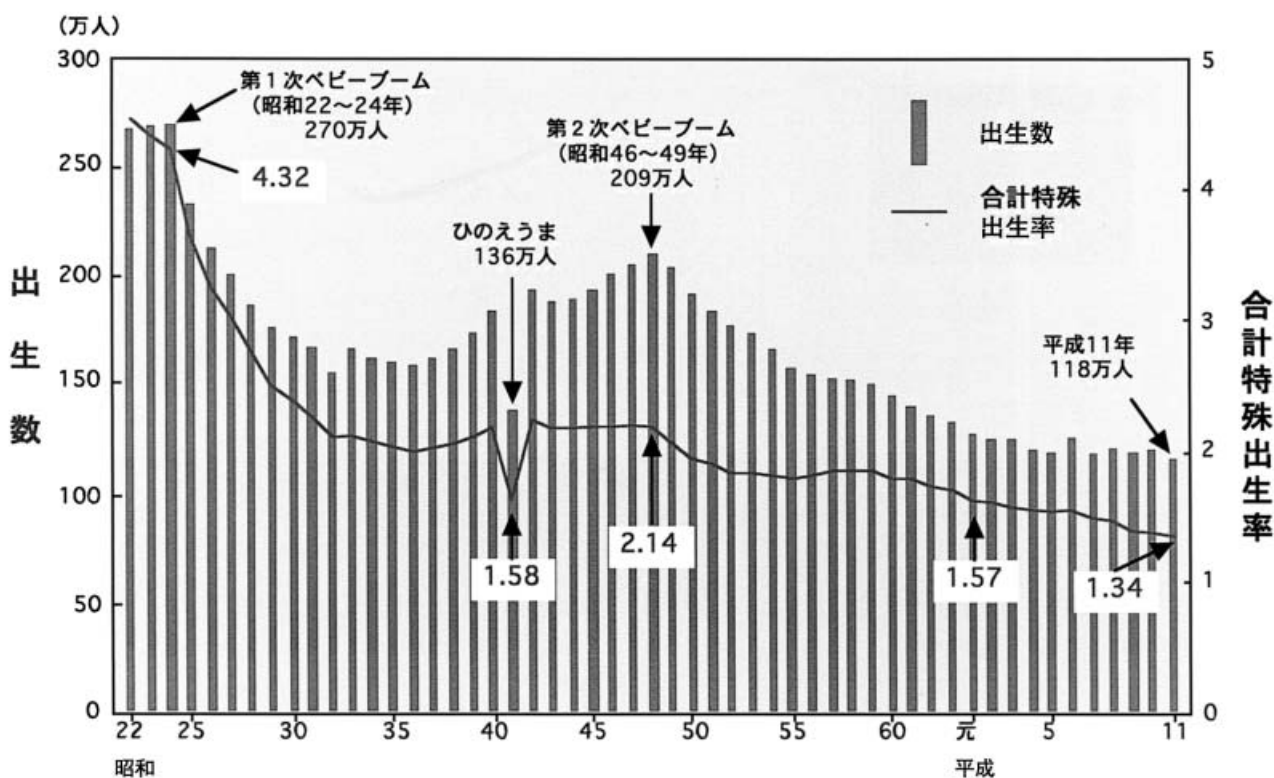


図1 出生数および合計特殊出生率の年次推移

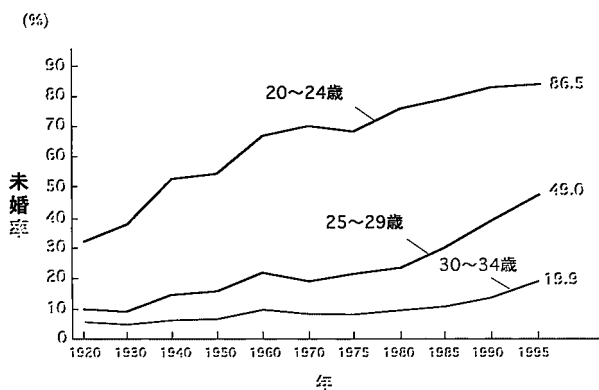


図2 年齢階層別の女子未婚率の推移

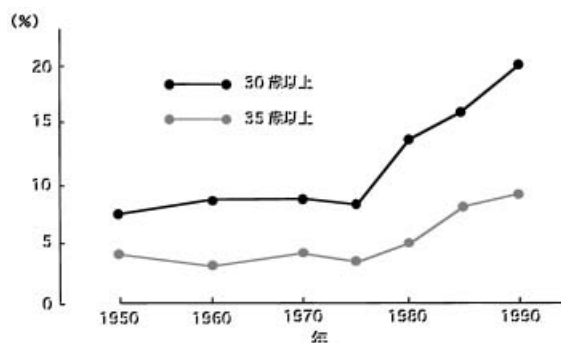


図3 第1子を30歳又は35歳以上で出産する割合

現実を踏まえて、行政や研究機関と密接な連携をしながら、少産少子化に対処する重要な任務を常に考える必要がある。

2. 晩婚・少産と女性の健康への影響

女性の諸臓器の機能は、リプロダクションを担当する上で極めて合目的にできている。明治から昭和初期にかけて生まれた世代の女性は、頻回の妊娠、出産、授乳

表1 女性の年齢と不妊率

年齢(歳)	不妊率(%)
20~24	7.0
25~29	8.9
30~34	14.6
35~39	21.9
40~45	28.7

を通して、このリプロダクション機能を長期間活用して来たわけであり、それが女性の内分泌環境の特徴となっていた。すなわち、一般に女性が月経周期を有する期間は12歳～50歳の約38年間であるが、1回の妊娠、分娩、授乳期間により2年間月経周期が停止するとして、最少でも3～4人以上の子供を生むのが通常であった時代では、通産10年程度の月経周期の停止期間があったわけである。この期間は、極端な高女性ホルモン状態と低女性ホルモン状態が短期間に起こるとともに、卵巣機能の休止という特別な内分泌環境を呈するわけであり、このことが女性臓器の異常発生を防止するのに都合良かったかもしれない。しかし、最近の晩婚と少産のため、女性が経験する月経周期回数は増加し、このような特殊状態の期間が短縮あるいは消失するようになると、特に生殖臓器を中心に様々なリスクが高まっている。

具体的には、良性疾患としては、妊娠や分娩を経験しないために、子宮内膜症や子宮筋腫のリスクが有意に増加すると(表2～表6)報告されている^{4,8)}。また、悪

性疾患としては乳癌、子宮内膜癌、上皮性の卵巣癌の増加がある。これらはいずれもホルモン依存性疾患であり、晩婚・少産化で増加する内分泌環境の変化妊娠・授乳期間の短縮などの影響のために、性成熟中に暴露される

表4 妊娠と子宮内膜癌の相対危険率⁶⁾

因子	相対危険率 (95%信頼区間)
妊娠回数	
0	1.0
1	0.9 (0.5~1.5)
2~3	0.6 (0.4~0.9)
4~5	0.4 (0.2~0.6)
6	0.3** (0.2~0.6)
最終妊娠年齢 (歳)	
<25	1.0
25~29	0.8 (0.5~1.1)
30~34	0.6 (0.3~0.8)
35	0.5* (0.3~0.7)

*p<0.05 **p<0.0005

表2 分娩と子宮内膜症の相対危険率⁴⁾

因子	相対危険率 (RR)
分娩回数	
0	1.0
1	0.4
2	0.3
trend	p<0.001
初産年齢 (歳)	
24	1.0
25~29	1.4
30	1.0

表5 分娩回数による上皮性卵巣癌のオッズ比⁷⁾

分娩回数 (20週以上)	オッズ比 (95%信頼区間)
0	1.0
1	0.6* (0.5~0.8)
2	0.5* (0.4~0.6)
3	0.5* (0.4~0.6)
4	0.4* (0.3~0.5)
5	0.3* (0.2~0.5)
6	0.3* (0.2~0.4)
全体 (1)	0.5* (0.4~0.6)

*p<0.001

表3 分娩と子宮筋腫のオッズ比⁵⁾

因子	オッズ比 (95%信頼区間)
分娩回数	
0	1.0
1~2	0.6 (0.4~0.9)
3	0.6 (0.4~1.0)
trend	p<0.01
最終分娩年齢 (歳)	
29	1.0
30~34	0.8 (0.6~1.2)
35	0.5 (0.3~0.8)
trend	p<0.05

表6 分娩と乳癌の相対危険率⁵⁾

因子	相対危険率 (95%信頼区間)
初産年齢 (歳)	
24	1.0
25~29	1.3 (1.1~1.5)
30~34	1.7 (1.4~2.1)
35	2.3 (1.9~2.8)
出産なし	1.6 (1.3~1.9)
出産数	
1	1.0
2	1.0 (0.8~1.2)
3	0.7 (0.5~0.9)

女性ホルモン，特にエストロゲンとプロゲステロンのホルモンバランスの変化が，これらの疾患の発症機転に深く関与していることが報告されている。今後は，より詳細かつ広範に性成熟期の女性の疾病の増加を調査し，その対処をして行かねばならないと考えられる。

3．長寿社会と女性の疾患

女性の平均年齢は85歳を超え，日本は世界一の長寿社会を実現している。しかし，閉経年齢は50歳と変わらないため，一般に女性は閉経後の低エストロゲン状態を35年間過ごすことになる（図4）。特に，今後は戦後のベビーブーム世代が閉経期を迎えており，2010年の予測では概算で3,000万人の女性が閉経期以降の女性となると推定される（図5）。

従来ヒトは，性成熟期が終了して子供を生めなくなる時期に一致して死亡していたわけであり，日本でもほんの50年前までは平均寿命は50歳であった。そのため，女性の低エストロゲン状態に基づく疾病の増加はほとんど注目されることはなかったわけである。しかし，最近の平均寿命の著しい延長の結果，低エストロゲン状態に起

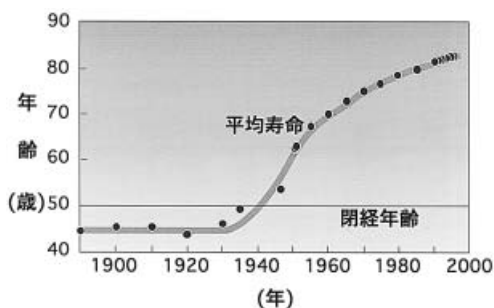


図4 本邦女性の平均寿命の推移と閉経後期間の延長

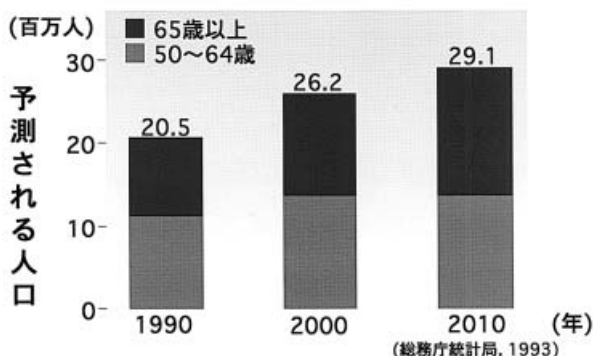


図5 日本における50歳以上の女性人口予測

因すると思われる疾病（図6）⁹⁾，例えば骨粗鬆症による骨折，高脂血症による脳血管障害や循環器疾患の発生が急速に増加して来ている。これからの労働人口の減少による社会保障システムを支える経済的な基盤の揺るぎを考えると，これらの疾病の発生を予防して，女性に健康な老後を過ごしてもらうことは，社会的にも経済的にも重要な意味を持つはずである。この見地から，今後は積極的に老人医療における女性疾患への対処を考えねばならない。

現在，この目的から様々な予防医学への取り組みが始まっている。我々産婦人科医は女性の一生のライフヘルスを守る使命があるわけであり，積極的に取り組む必要がある。なかでも，女性ホルモン療法（Hormone Replacement Therapy：HRT）は，予防医学的観点から今後普及させねばならない領域である。

HRT（表7）は，いわゆる更年期障害の治療法として有用であるばかりでなく，骨量の増加効果，脂質代謝の改善効果をはじめ，表8に挙げた更年期以降の女性に

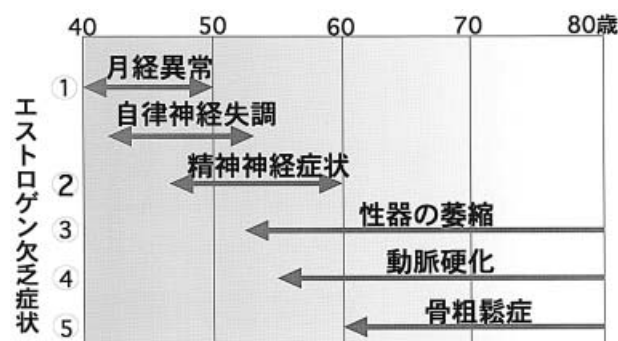


図6 女性の加齢に伴うエストロゲン欠乏症の出現

表7 ホルモン補充療法の歴史

1920年	欧米で更年期症状が医学的に取り上げられ，エストロゲン欠乏説に従って，エストロゲン補充療法（ERT）の必要性が認識され始める。
1939年	Ayerst（エルスト）社が妊馬尿から結合型エストロゲンの抽出に成功
1941年	結合型エストロゲン（プレマリン）がカナダで発売
1942年	結合型エストロゲン（プレマリン）が米国で発売
1960年	結合型エストロゲンを中心としたERTが普及
1964年	結合型エストロゲン（プレマリン）が日本で発売
1975年	米国でERTにより子宮内膜癌の発生率が4.5～13.9倍に増加することが報告される
1980年	黄体ホルモンの併用による子宮内膜癌の発生抑制が明らかとなる

関連する様々な疾患に効果があると報告されている（図7）¹⁰。もちろん，HRTには副作用も存在するので，施行にあたっては利点と欠点を十分説明し，常にその発生を念頭において，上手に使用するべきである。

表8 ホルモン補充療法に効果があると考えられる疾患

1 更年期障害	6 老人性腔炎
2 骨粗鬆症	7 アルツハイマー病
3 高脂血症	8 白内障
4 性交痛	9 歯の喪失
5 尿失禁	

4. 生殖医療の役割と問題点

少産少子化の一方で，人類は生殖補助医療という神の手に近い技術を手にした（表9）。今まで不可能と思われた重度の卵管閉塞や精子異常の治療成績を著しく向上させ，子供に恵まれないカップルに希望の灯を点したことは，技術が社会や文化を変える力があることを示している（表10）¹¹。最近の日本における不妊治療の一般化と成績向上にはひとえにこの技術の進歩に因っている。現在，日本においては約500を超える施設で体外受精胚移植や顕微授精などの生殖補助医療が実施され，そこで

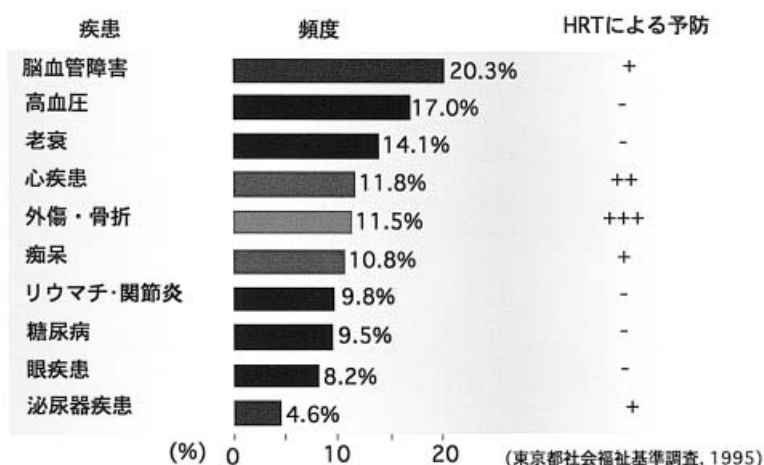


図7 我国の寝たきり老人の発生原因とHRTの予防効果

表9 生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology）の歴史

人工授精（AIH） （AID）	1797	Hunter が人工授精に成功
体外受精胚移植（IVF-ET）	1978	Edwards と Steptoe が体外受精児の出産に成功
凍結・融解胚移植	1983	Trounson らが凍結胚の融解胚移植，妊娠に成功
配偶子卵管内移植（GIFT）	1984	Asch が配偶子卵管内移植による出産に成功
困卵腔内精子注入法（SUZI）	1988	Sathananthan が困卵腔内精子注入法（SUZI）による顕微授精で妊娠に成功
体外成熟培養（IVM）	1991	Cha らが体外成熟培養した卵を体外受精に応用し妊娠に成功
卵細胞質内精子注入法（ICSI）	1992	Palermo らが卵細胞質内精子注入法（ICSI）により妊娠に成功

表10 わが国における不妊治療受診患者数の推定

治療法	推定患者数	%
排卵誘発治療	165,500	58.1
人工授精	35,500	12.5
体外受精	17,700	6.2
顕微授精	14,500	5.1
その他	51,600	18.1
合計	284,800	100.0

は年間約60,000周期の治療が行われ、その結果毎年10,000人が出生している(図8)¹²⁾。すなわち、日本で生まれる子供の1%は生殖補助医療により妊娠した子供達である。

しかし、このような生殖補助医療の普遍化を単純に喜んでいるばかりではすまない現実もまた一方で存在する。生殖医療が抱える問題点としては、1)多胎妊娠¹³⁾や卵巣過剰刺激症候群¹⁴⁾などの不妊治療による副作用の発生(図9,表11)、2)母体合併症、児の異常(図10)、次世代への影響など不妊治療による異常の誘起、3)不妊治療の経済的負担、4)不妊治療に関わる倫理問題などが考えられる。

例えば、生殖補助医療技術の進歩に沿うように多胎妊娠が増加している。多胎妊娠は母体の合併症や胎児・新生児の異常などの医学的問題を引き起こすばかりでなく、

未熟児が出生することで新生児医療施設のベッドを長期間占有し、その管理に必要な医療補助も高額になっている。また、育てる家族の経済的、心理的な問題も見逃せない。他方、卵巣過剰刺激症候群では重篤になれば死亡例が発生するなど、大きな問題がある。もともと健康な

表11 卵巣過剰刺激症候群のために入院した周期の割合

排卵誘発症例	
治療周期数	17,951
入院周期数	95
"の割合	0.53%
ART症例	
治療周期数	6,369
入院周期数	357
"の割合	5.61%

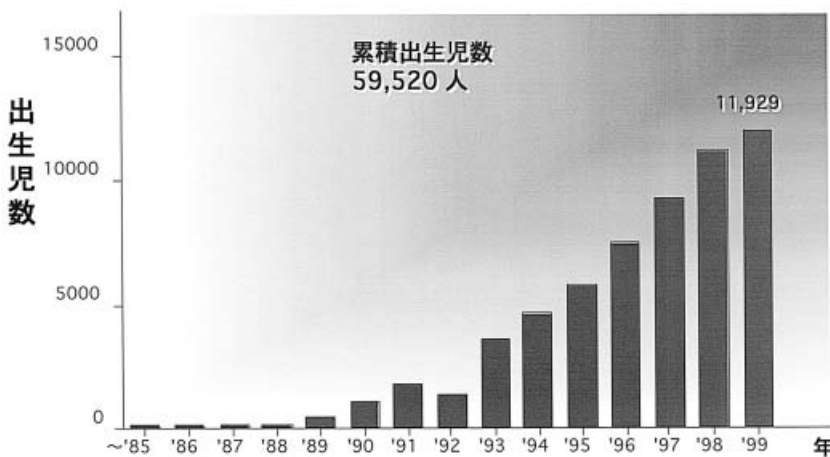


図8 生殖補助医療による出生児数の推移

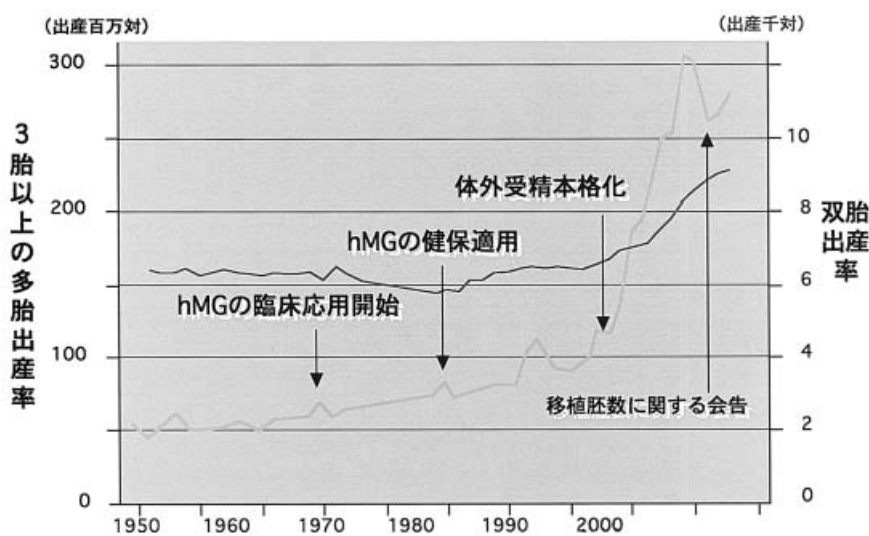


図9 多胎の出産率の年次推移

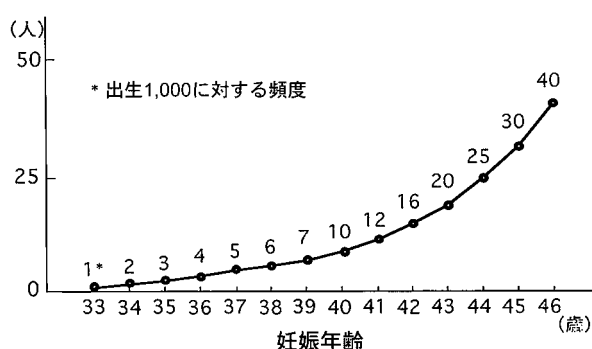


図10 母体の妊娠年齢と出生児のDown症発生頻度

患者を相手にしている以上、このような治療による副作用の発生は避けねばならない。妊娠率の向上を追求すればこれらの副作用が増加するが、一定の妊娠率に達した現在、今後は質の高い妊娠をめざす必要があり、副作用を起こさない不妊治療を目指さねばならない。

生殖補助医療を受けるための治療費は、現在健康保険の適応外であり、治療を受ける若い世代からするとかなり高額である。さらに、自由診療であるため、施設により様々な価格設定を行っており、公的機関でのチェックシステムが未完成な日本の現状を見ると、商業主義に陥りやすい状況も指摘されている。少産少子化の対策のひとつとして、不妊治療の保険収載は検討して行かねばならない。生殖補助医療を保険収載するにあたっては、1) 適応技術の選択(どの技術を保険収載するか)、2) 適応範囲の制限(年齢、回数等による制限を設けるか)、3) 経費算定の方法(どれくらいが適当か)、4) 実施施設の認定(技術の修練度を加味するか)などの解決しなければならぬ課題がある。

また、技術は正しく使用すれば大きな幸福をもたらすが、使い方を誤れば生物としての人類を根本的に破壊することもできる。生殖補助医療には、クローン技術を始め、人類の存在を揺るがず技術に繋がるある側面を持っており、ある面では核技術以上に問題を抱えた技術である。生殖医療を担当するものは常に倫理的な立場を堅持することを忘れてはならない。特に、現在話題となっている非配偶者間体外受精を許可するにあたっての倫理的および法律的問題点を考えてみると、倫理面では、生殖医療の担当者に対して倫理面の教育の徹底、商業主義の排除、個人情報管理と秘密の保持などの諸問題を考えねばならない。また法律面では、新しい親子関係の確立と民法の改正、生殖医療に関する法的整備と違反に対する監視、公的管理運営機関の設置と指導の徹底など、新

しい法律の制定と運営機関の設置が必要である。

おわりに

少産少子化と高齢化の時代を迎えて、産婦人科医の役割は大きく変貌しており、それに応じて期待も高まっている。我々はその時代の変化を迅速に捕らえながら、産婦人科医療を改革して行かねばならない。それは産婦人科医のみでは可能でなく、他科との密接な連携の上で初めて可能になることである。

謝 辞

第225回徳島医学会において講演の機会をお与えいただいた徳島大学医学部栄養学科実践栄養学講座、山本茂教授ならびに同感覚情報医学講座耳鼻咽喉科学分野、武田憲昭教授、さらには座長をお引き受けいただいた徳島大学医学部発生発達医学講座小児医学分野、黒田泰弘教授に深謝申し上げますとともに、徳島医学会の関係者各位に御礼申し上げます。

文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向・厚生指標(臨時増刊), 厚生統計協会, 東京, 2000 pp 43-47
- 2) 国立社会保障・人口問題研究所：平成9年11回出生動向基本調査 - 第II報告書, 厚生統計協会, 東京, 1999 p.78
- 3) Menken, J., Trussell, J., Lausen, U.: Age and infertility. *Science* 233 : 1389-1394, 1986
- 4) Candiani, G.B., Danesino, V., Gastaldi, A., Parazzini, F., *et al.*: Reproductive and menstrual factors, and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.*, 56 : 230-234, 1991
- 5) Parazzini, F., La Vecchia, C., Negri, E., Cecchetti, G., *et al.*: Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: A case control study. *Obstet. Gynecol.*, 72 : 853-857, 1988
- 6) McPherson, C.P., Sellers, T.A., Potter, J.D., Bostick, R.M., *et al.*: Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa women's study. *Am. J. Epidemiol.*, 143 : 1195-1202, 1996
- 7) Whittemore, A.S., Harris, R., Itnyre, J.: Characteris-

- tics relating to ovarian cancer risk.: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancer in white women. *Am.J. Epidemiol.*, 136 : 1184-1203, 1992
- 8) Kelsey, J.L., Gammon, M.D., John, E.M.: Reproductive factor of breast cancer. *Epidemiol Rev.*, 15 : 36-47, 1993
- 9) 苛原 稔: HRTの副作用と対策. 女性ホルモン補充療法マニュアル・第2版(青野敏博編), 医学書院, 東京, 1999, pp. 181-188
- 10) 苛原 稔: HRTの適応と禁忌. 女性ホルモン補充療法マニュアル・第2版(青野敏博編), 医学書院, 東京, 1999, pp. 150-158
- 11) 矢内原巧: 生殖補助医療技術についての意識調査集計結果. 厚生科学研究・生殖補助医療技術に対する医師および国民の意識に関する研究・平成10年度研究報告書(矢内原巧編), 厚生省, 東京, 1999, pp. 1-99
- 12) 中野仁雄: 平成12年度倫理委員会登録・調査小委員会報告. *日産婦誌*, 53 : 1462-1493, 2001
- 13) 苛原 稔, 青野敏博: 多胎妊娠. 新女性医学体系 15・不妊・不育(吉村泰典編), 中山書店, 東京, 1998, pp. 383-395
- 14) 苛原 稔, 青野敏博: 卵巣過剰刺激症候群. 新女性医学体系 16・生殖補助医療(久保晴海編), 中山書店, 東京, 1999, pp. 73-82

The mission of gynecologist for Japanese women in the period with the decrease of the number of times of pregnancy

Minoru Irahara

Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

For recent 30 years, the number of the times of pregnancy and delivery which Japanese women experienced has decreased continuously. These decreases have influenced women's health and reproductive functions and are caused for the increment of several diseases.

It has been reported that the incidence of appearance of endometriosis and uterine fibromas are increased in parallel with decrement of the number of times of pregnancy and delivery. Furthermore, we have well-known that these decrements also increase the incidence of occurrence of uterine endometrial cancer, ovarian cancer and breast cancer in malignant diseases.

The length of life in Japanese women is remarkably extended, and the women's life period after menopause is considerably longer because the average of age of menopause in them is not changed. After menopause, women's reproductive function is remarkably suppressed and its activity of production of estrogen is diminished. Low level estrogen is due to a lot of diseases, for example, climacteric syndrome, osteoporosis, hyper cholesterolemia, etc.

Recent progress in treatment for sterility is remarkably. But, on the other hand, it also occurs a lot of problems. Positive treatment for sterility is caused to some side effects, multipregnancy and ovarian hyperstimulation syndrome. The treatment for old aged women is due to increasing babies with malformation. The assisted reproductive technology has serious ethical and economical problems.

These situations require gynecologists to know the change of women's health and reproductive function by decreasing the number of the times of pregnancy and delivery and to be a general physician for women through their whole life.

Key words : a few times of pregnancy and delivery, reproductive health, the mission of gynecologist

総 説

MRI を用いた脳機能・代謝評価の検討と問題点

原 田 雅 史

徳島大学医学部保健学科診療放射線技術学講座

(平成14年9月18日受付)

(平成14年9月21日受理)

MRI で脳機能を評価する方法としては局所の酸素飽和度の変化を検出する Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) 法と血流量を測定する方法及び乳酸等の代謝物を対象とする方法があるが、最近では比較的簡便で検出感度の高い BOLD 法が用いられることが多い。しかしこの方法にも原理的に神経細胞の電気活動を検出していない点などで問題点がある。また代謝物を MRI で測定する方法として MR spectroscopy (MRS) の方法があるが、感度がやや低いために精度の良い測定と装置のコンディションの維持等が問題である。

このように MRI による脳機能や代謝の評価には気をつけるべき問題点が少なからず存在するが、非侵襲的に繰り返し臨床患者に応用できる点など魅力的な利点も多い。従って、検出された結果の原理的な背景をよく理解した上で、問題点や欠点を克服する工夫を行い、慎重な解釈を行えば、これまで得ることができなかった貴重な臨床情報を取得することができるようになることを期待される。

はじめに

脳のメカニズムは最近のニューロサイエンスの進歩により多くのことが知られるようになってきており、MR を用いた方法もニューロサイエンスの領域で少なからぬ貢献を果たしている。今後 MR による機能検査は臨床面においても有用性が期待されるが、手法の特徴からくる限界や誤った情報を提供する危険性も有しており、十分な知識と技術に裏付けられた慎重な判断が必要と考えられる。また、代謝の変化が脳機能へ及ぼす影響も知られており、脳代謝を測定する方法として MRS の臨床診断における可能性についても検討する。

1. 脳機能と MR

神経細胞はほとんどグルコースのみをエネルギー源としていることから脳血流低下による低酸素状態に非常に弱いとされ、脳の働きを考える上でも血流と代謝が重要な要因であり、これらとの関係を知ることが要求される。代表的な手法としては下記のようなものがある。

血流：1) 造影剤投与による dynamic scan method

2) スピンラベリングによる T1 contrast method

代謝：MR spectroscopy (MRS) & spectroscopic imaging

機能：Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) method

1-1. BOLD 法による fMRI

BOLD 法は約10年ほど前に Ogawa らにより報告され¹⁾、その後 fMRI として広く使用されるようになった。これは毛細血管レベルでの血液中のヘモグロビンの性質と濃度の変化に基づいた信号変化を利用している。脳賦活に伴う変化は oxyhemoglobin の脱酸素化 (deoxyhemoglobin の増加) よりも血流増加による deoxyhemoglobin 濃度の相対的な低下をきたし、MRI 信号の上昇として認められることができる。この MR 信号の変化をピクセルごとに統計学的に検討し有意差のある部分を mapping したものが BOLD 法による fMRI である。

MRI の測定には高速撮像法である T2* 強調画像 (T2* WI) のエコープラナー法 (EPI) を用いることが多いが、T2* WI であればどの撮像方法でも可能で、枚数は制限されるが FLASH 等の方が望ましいという研究者もいる。測定時に最も問題となるのが task にともなった体動であり、動かないように頭部を固定することが重要である。task の種類としては、簡単な指や足の動きや感覚刺激によるもののほか、スクリーン等を利用した視覚刺激や言語や記憶といった高次機能に関する

task も行うことが可能である。しかし、狭い装置内で行う関係上制約も多く、特に頭部が動きやすいtaskは敬遠した方が望ましいと思われる。

測定されたデータは撮像装置付属のソフトでも評価でき、最近ではリアルタイムに賦活を観察できるソフトも開発されているが、統計処理の向上のためにはやはりワークステーションに転送してfMRI用の専用ソフトで解析することが現時点では要求される。代表的な一般用のfMRI用解析プログラムとしては表1のようなものがある。その中でもSPMとよばれるものが最も利用されているようであるが、性能や解析手法に表に示したような特徴があり、使用目的や研究環境にあわせてものを使用すればよいと思われる。解析の流れとしては、

motion correction masking and filtering
normalization study design の決定
statistical analysis cluster の検出と P 値の決定
mapping (重ね合わせ)

という手順で行うのが一般的と思われる。statistical analysisの方法としては、t-testによるもののほか、non-parametricな方法やcross-correlation法に加えて、最近ではprior-knowledgeのいらぬindependent component analysis (ICA)等の方法も紹介されている²⁾。

BOLD法によるfMRIの臨床報告も次第に増加しているが、最近BookheimerらによるAlzheimer病におけるfMRIの検討が報告された³⁾。我々もAlzheimer病が疑われる患者に対ししりとり(word chain game)をtaskとするfMRIを施行し、正常者に比べて非優位半球をふくめたひろい領域にhemodynamic changeを認めた(図1)。

このように今後は脳高次機能の解析にfMRIの応用が

期待されるが、いくつかの点で問題があるように思われる。まず第一にBOLD効果による信号変化は血流量の変化を基礎としており、本来神経活動のある領域と関係ない領域にも変化が検出される可能性がある点である。またニューロンのコネクティビティーの高い領域はhemodynamic changeの相関性も高いことが示唆されており⁴⁾、今後賦活を施行しないベースラインにおける検討も含めて神経活動と血流との相関性について研究をすすめていく必要があると思われる。第二の問題点に検出すべきhemodynamic changeがboxcar typeの変化をとるとは限らず、boxcar typeの統計処理では限界があると思われる点である。そのためには既知情報を必要としないICAのような方法が必要となるが、その場合抽出された反応が神経活動から生じたものかどうかの判断が難しいと思われる。第三は、motion correctionの限界である。体動の抑制が可能であっても、呼吸や脈拍による影響も今後補正していく必要があるが、精度の向上をはかるほど臨床患者への応用へのハードルが高くなってしまいう傾向がみられる。第四は、特に高次機能の場合患者がtaskを正確に施行できたかどうかの確認が難しく、臨床応用可能なパラダイムの設定に苦慮する点である。これらの点がfMRIに課せられた今後の課題であり、今後解決していく必要があるが、少なくとも現時点でfMRIを臨床応用していく際には、このような問題点があることを認識し、できるだけこのような問題を回避するとともに、解釈においても問題点に配慮しながら慎重に行う必要があると考えられる。

1 - 2 . BOLD法以外のfMRI

血流の変化を直接知る方法として、スピンラベリング

表1 fMRIの代表的な処理プログラム

Feature	SPM 99	Stimulate	Medx	FSL
URL	www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm	www.cmrr.drad.umn.edu	www.sensor.com	www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html
Platform	SGI, SUN, (MATLAB)	SGI, SUN	SUN, Linux	SUN, SGI, Linux, MACOSX
Statistical	t-test, F-test	t-test, correlation, temporal statistics	t-test, correlation, temporal statistics, non-parametric, IRVA	t-test, correlation, ICA
3Doutput	Yes	No	Yes	No
ROI analysis motion correction	No	Yes	Yes	No
	Yes	No	Yes	No

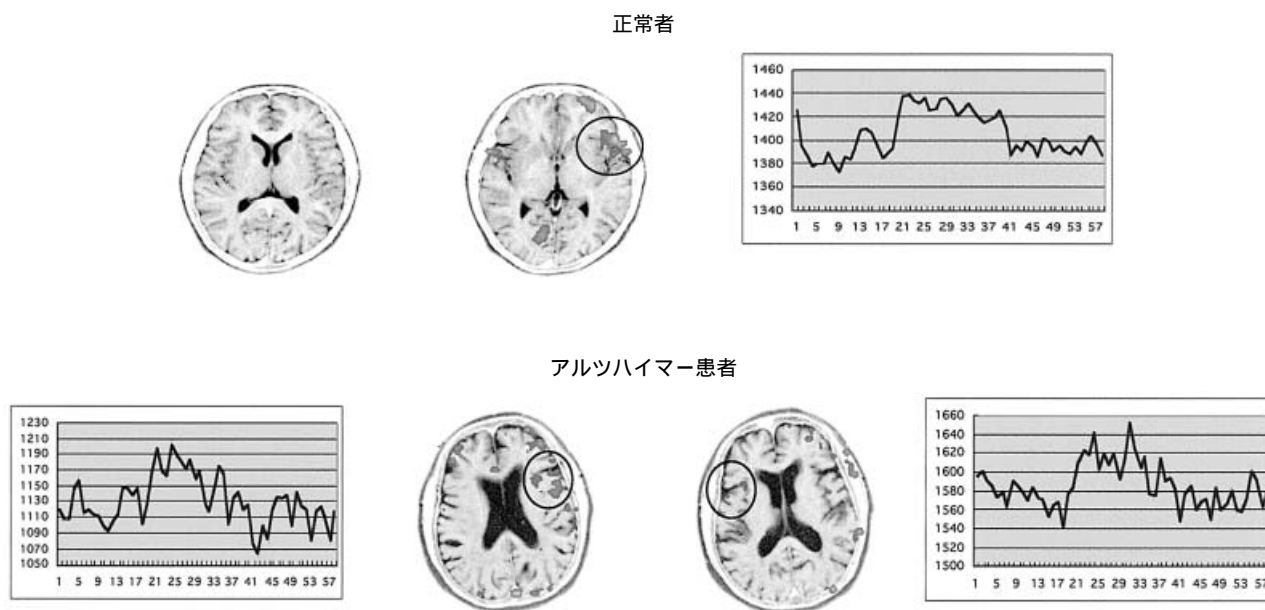


図1 しりとりによるfMRI

による perfusion MRI が fMRI に応用可能である。実際スピラベリングの一法である flow-sensitive alternating IR (FAIR) 法は当初より、脳機能の評価法として報告されており、task による脳賦活部位近辺での血流量の増加が示唆されている⁵⁾。

また代謝の変化から脳機能の状態を評価する方法としては MRS を用いたものがいくつか報告されている。proton MRS を用いて賦活部位での乳酸の増加がみられており⁶⁾、また別の報告では賦活部位でのグルコースの減少が示唆されている⁷⁾。今後 BOLD 法の機序の解明にも、このような手法が有用と考えられ、応用も広がる可能性がある。

2. MRS の臨床応用

現時点で臨床用として供給される MRI 装置で測定可能な方法はほとんど proton MRS のみであり、一部の装置でのみ³¹P-MRS が可能となっているようである。従って観察できる代謝物も限られたものであるが、これらうまく利用すれば形態のみでは評価できない疾患や機能的な異常が評価可能である。

MRI 以上に局所磁場の均一性とパルス幅や周波数の精度に高いクオリティーが要求され、装置の性能により得られるスペクトルの質が変わるため常に装置の状態に気を配る必要がある。また後処理についても最近の装置

は自動化されているが、代謝物濃度を定量しようとする一部は独自に計算する必要がある。proton MRS で観察できる主な脳内代謝物としては下記のようなものがある(図2)。

- 1) N-acetyl aspartate (NAA): 成人では神経細胞に特異的に存在し、neuronal marker として扱われている。小児では oligodendrocyte にも存在することが報告されている。NAA は脳内のオスモライトあるいはアセチル基供与体としての機能が示唆されているが、まだはっきりとしていない。NAA はアスパルギン酸と acetyl-CoA からアスパルギン酸 N アセチルトランスフェラーゼによって合成される。
- 2) creatine and phosphocreatine (Cr): エネルギー代謝に関係する代謝物であるが、Cr の総量として検出され両者を区別することは困難である。神経細胞より astrocyte に多いとされ、グリアの増殖の時に総量が増加する傾向にある。虚血等の病変においても総量が増加することが少ないため、内部指標とされることもあるが、年齢による変化も最近報告されている。
- 3) choline containing substances (Cho): 細胞膜のリン脂質の材料となる物質であり、細胞膜の合成あるいは破壊の時に増加する物質を含んでいる。合成か破壊かの区別はこの信号のみでは困難である。悪性リンパ腫等の細胞膜の代謝が亢進している場合に上

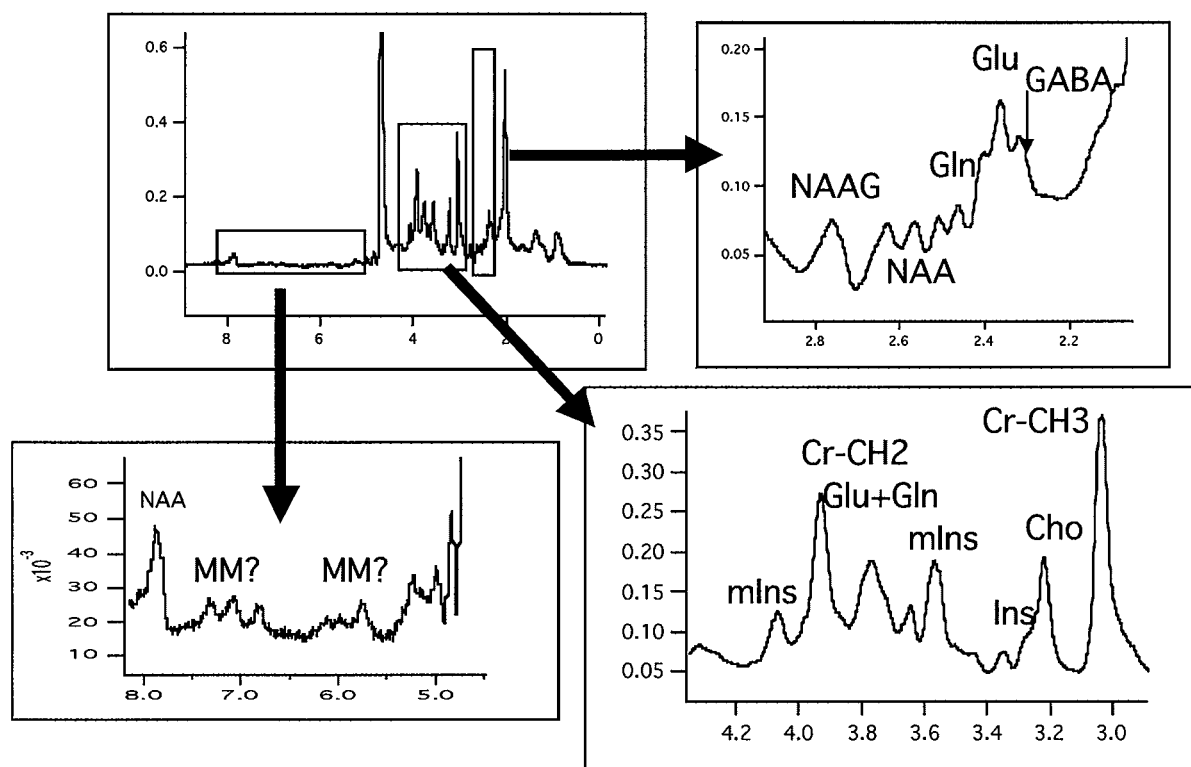


図2 プロトン MRS で観察されるピークと代謝物

昇するとされている。小児では相対的に多く、成長により相対的に低下していく。

- 4) myo-inositol (myo-Ins): 短い TE での測定により観察可能である。細胞内の浸透圧保持に利用されているとも考えられており、その他の生体での役割は明確ではない。グリア細胞内におおくグリア増生の指標とも考えられている。アルツハイマー病や異染性白質変性症等で上昇することが知られている。正常新生児でも高値である。
- 5) Glutamine and Glutamate (Gln and Glu): Glutamate は神経系の最も重要なトランスミッターで、中枢神経の興奮性シナプスはほとんどすべて Glutamate を伝達物質としている(図3)。この代謝物は多峰性の信号としてみられるために解析方法に工夫が必要である。このピークの近傍に γ アミノ酪酸 (GABA) の信号も存在することが知られており、測定を工夫することにより検出することができる。有用な疾患: 興奮性シナプスの異常(精神分裂病, 強迫神経症等), 肝性脳症では増加が報告されている。
- 6) lactate: 嫌気性代謝の際に生成される産物であり、

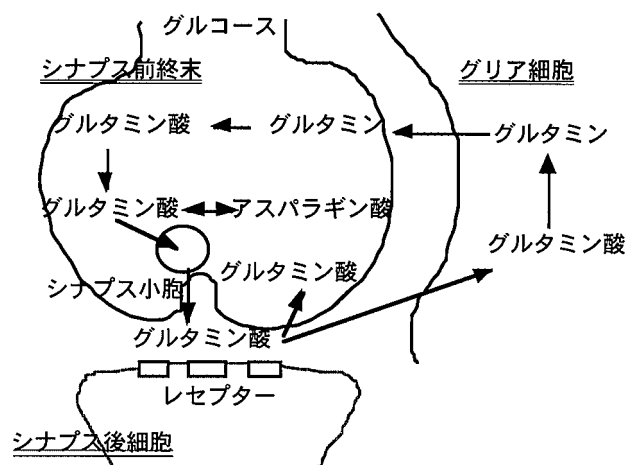


図3 グルタミン - グルタミン酸サイクル

嫌気性代謝の亢進により増加すると考えられる。但し生体内では産生と洗い出しの両者の相互関係で局在濃度が決定されると考えられる。J coupling の関係で TE = 136ms での SE 法では反転する二峰性のピークとして認められる。

- 7) macromolecules: nucleotide やペプチドのような大

きな代謝物と考えられるが、どの代謝物を特定することは困難である。腫瘍における増加と治療による形態に先行する変化が示唆されている。

これらの代謝物の濃度を定量化するためには緩和時間の影響の少ない条件 (long TR, short TE) で測定するか、緩和時間を測定して補正する必要がある。我々の経験では long TR, short TE での測定のほうが臨床応用しやすい印象を持っている。また、定量化のほかに、代謝物を画像化することも重要な課題である。そのためには脳実質の外側にある脂肪からの信号を抑制する必要がある、その精度も次第に向上してきている。今後 MRS の方向性としては疾患により定量法と画像化を適宜選択し、応用することになると考えられる。

文 献

- 1) Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S., Glynn, P. : Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson Med.*, 14 : 68 78 ,1990
- 2) Mckeown, M.J., Makeig, S., Brown, G.G., Jung, T.P., *et al.* : Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum. Brain Mapp.*, 6 : 160 188 ,1998
- 3) Bookheimer, S.Y., Strojwas, M.H., Cohen, M.S., Saunders, A.M., *et al.* : Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl. J. Med.*, 343 : 450 451 ,2000
- 4) Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, VM, Hyde, J.S. : Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson Med.*, 34 : 537 541 ,1995
- 5) Kim, S.G. : Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique : application to functional mapping. *Magn. Reson Med.*, 34 : 293 301 ,1995
- 6) Prichard, j., Rothman, D., Novotny, E., Petroff, O., *et al.* : Lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89 : 5829 5831 ,1991
- 7) Merboldt, K.D., Bruhn, H., Hanicke, W., Michaelis, T., *et al.* : Decrease of glucose in human visual cortex during photic stimulation. *Magn. Reson Med.*, 25 : 187 194 ,1992

Evaluation of function and metabolism of the brain using MRI

Masafumi Harada

Department of Radiologic Technology, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Several methods have been introduced in order to evaluate brain function using MRI. One is the blood oxygen level dependent (BOLD) method, which detects oxygen saturation level in a capillary region, and other is the method of flow volume measurement. Each method can detect activated regions in the brain depending on a kind of tasks and give us functional geometric information of activated brain. However, the activated pixels are not detected depending on electric activity of neurons, but the hemodynamic changes using MRI. Then there may be some cases with discrepancy between true activation of neurons and depicted activation areas by MRI. It will be important to consider difference of mechanism to depict activation when the result of functional MRI is interpreted.

To evaluate metabolism in the brain, MR spectroscopy (MRS) is useful for both scientific research and clinical diagnosis. But the sensitivity of MRS is relatively lower than radioisotope methods, and our attention should be paid to maintenance of instrument condition and accuracy of the MRS measurement.

MRI has huge possibility to detect function and metabolism in the brain noninvasively, but it will be important to understand background mechanism of used technique and avoid misinterpretation.

Key Words : MRI, function, metabolism, BOLD, MRS

原 著

2型糖尿病患者の尿中アルブミンおよび尿中Ⅳ型コラーゲンに関する臨床的検討

- どちらが糖尿病性早期腎症の発見に有用か -

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成14年5月20日受付)

(平成14年7月25日受理)

糖尿病性腎症の早期発見とコントロールは慢性腎不全への予防の第一歩とされており、合併症の高血圧の治療も重要視されている。今回、2型糖尿病患者において尿中アルブミンと尿中Ⅳ型コラーゲンを各々測定し、どちらが糖尿病性腎症の指標に有用であるかを比較検討した。対象は2型糖尿病215例(65.9±10.8歳)で、尿中アルブミンと尿中Ⅳ型コラーゲンのレベルを治療別に比較すると、両群とも食事療法群<Su剤群<インスリン治療群と順に漸増し、加齢との関係においてもその傾向を示したが、罹病期間とは有意の変化を認めなかった。試験紙法陰性患者における随時尿中アルブミン陽性率は18.3%、尿中Ⅳ型コラーゲンは11.0%で、2型糖尿病の早期腎症の初期と考えられる食事療法群のその陽性頻度は前者52.5%、後者38.5%と尿中アルブミンの陽性率が高値であった。以上、尿中アルブミン測定が糖尿病早期腎症発見に簡易的で有用であると推察された。

近年、糖尿病腎症による腎不全が漸増し、慢性血液透析患者の第1位になっている¹⁾。そのために、糖尿病の高血圧等を含めた合併症のコントロールが重要となり^{2,3)}、早期糖尿病性腎症の管理の必要性が示されている^{4,8)}。今回、これら早期腎症の診断に有用とされている尿中Ⅳ型コラーゲンと尿中アルブミンを2型糖尿病において比較検討し、2~3の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は2型糖尿病患者215例(女性109例:67.2±10.3歳、男性106例:63.5±10.7歳)で、発症年齢53.0±

11.8歳、罹病期間12.8±9.8年、BMI24.0±3.3kg/m²およびHbA1c7.5±1.7%である(表1)。随時尿中アルブミンおよび早朝第一尿中アルブミンはネフェロメトリー法(N抗血清アルブミンKit,以下,LA法)、早朝第一尿中Ⅳ型コラーゲンは酵素免疫測定法(パナウリアuⅣ.C Kit,以下,EIA法)より測定し、クレアチニン補正值で示した。正常範囲レベルは各ラボの数値を参考にし、LA法は12.175mg/g.Cr, EIA法は4.9μg/g.Cr以下(40歳以上)とした。

有意差検定はstudent's t testおよび χ^2 検定により、各表の数値は平均値±標準偏差(M±SD)で示した。なお、明らかな慢性腎炎(3例)とネフローゼ症候群(3例)は本研究より除外した¹⁾。

結 果

対象の2型糖尿病215例の平均的臨床像を表1に示す。尿中アルブミンおよび尿中Ⅳ型コラーゲンレベルは表1のごとく、各病期の糖尿病が分布しているためその分散は大きかったが、尿中アルブミンは早朝尿が随時尿より低値であった(糖尿病学会での正常随時尿24.6mg/g.Cr以下⁹⁾)。なお、随時尿中アルブミンと尿中Ⅳ型コラーゲンの相関係数は $r=+0.719$ 、早朝尿中Ⅳ型コラーゲンと同じサンプルの尿中アルブミンの相関は $r=+0.788$ 、随時尿中アルブミンと早朝尿アルブミンとの相関係数は $r=+0.896$ と各群とも明らかな有意の変化を示したが後者が最も高かった。

2型糖尿病を治療別に検討すると(表2)、各項目とも一定の傾向を示しており、それらは加齢、罹病期間と

表1 対象および方法

対 象	2型糖尿病 215例(女性 109例, 男性 106例)
年齢	65.9±10.8歳(女性 67.2±10.3, 男性 63.5±10.7)
発症年齢	53.0±11.8歳(女性 55.4±11.1, 男性 50.5±11.9)
罹病期間	12.8±9.8年(女性 12.8±10.0, 男性 12.9±9.7)
BMI	24.0±3.3kg/m ² (女性 23.9±3.7, 男性 24.1±2.8)
HbA1c	7.5±1.7%(女性 7.2±1.3, 男性 7.8±1.9)
随時尿中アルブミン	116.0±294.2mg/g.Cr#
早朝尿中Ⅳ型コラーゲン	5.88±4.20 μg/g.Cr##
早朝尿中アルブミン	91.7±263.7mg/g.Cr#

: LA法, ## : EIA法

表2 治療別2型糖尿病の臨床像

症 例	年 齢	発 病	期 間	BMI	HbA1c	U-Alb	U-IV Co	[U-Alb]
食事療法 (n=67)	64.5 ±13.2	58.4 ±11.8	7.0 ±6.8	24.3 ±3.3	6.2 ±1.1	49.9 ±112.7	4.74 ±2.94	[38.0 ±105.6]
Su 剤療法 (n=112)	65.0 ±11.5	51.5 ±10.5	13.9 ±8.8	24.0 ±3.1	7.9** ±1.6	90.0** ±181.3	6.11** ±4.22	[80.7** ±235.9]
Ins 療法 (n=36)	66.9 ±12.9	48.1 ±9.8	20.4 ±10.9	23.0 ±3.6	8.4** ±1.5	280.4* ±543.0	6.76 ±5.41	[165.7* ±285.0]

Su : Sulfonylurea, Ins : Insulin, U-Alb : 随時尿中アルブミン, U-IV Co : 尿中Ⅳ型コラーゲン, [] : 早朝第一尿アルブミン
*p<0.05, **p<0.01

ともにBMIおよびHbA1cに認められ、尿中アルブミンおよび尿中Ⅳ型コラーゲンレベルも病期と平行して漸増し、食事療法群からSu剤群へ、さらにインスリン治療群への均一的グループの病態が推察される。特に、尿中アルブミンは食事療法群時期において平均値ですでに陽性になっているが、尿中Ⅳ型コラーゲンは正常上限であった。

臨床経過を詳細に検討するため、各年齢と罹病期間との関係を表3に示した。尿中アルブミンおよび尿中Ⅳ型コラーゲンは60-70歳まで加齢とともに明らかな漸増を示したが、80歳前後になるとその値は低下した。罹病期間との関係のみをみると、年齢ほどの一定の傾向は認められず、2型糖尿病の罹病が長期間であっても必ずしも蛋白尿は増加を示さなかった。ただ、49歳以下で罹病5年以下の腎症前期群では明らかにそのレベルは低値であった。なお、統計学的に有意の相関は認められなかった。

次に、一般外来で行なわれている試験紙法(ウロピースS)による蛋白尿半定量と尿中アルブミンおよび尿中Ⅳ型コラーゲン陽性有無との比較を行った(表4)。顕

性蛋白尿陰性群における随時尿アルブミン陽性率は18.3%、尿中Ⅳ型コラーゲンは11.0%、両者では31.7%であり、高血圧合併は前者が多かった(臨床的に尿路感染症状を示す症例は除外)。なお、糖尿病性腎症の病期分類と網膜症との関連性に関する検討は行っていないが、顕性蛋白尿陰性の糖尿病性腎症早期にmicroproteinuriaは60%が陽性を示した。そのレベルは表5のごとく、試験紙法(-)から(+++)まで両者とも正相関的に増加を示した。なお、その感度は尿中アルブミンが高かった。さらに、詳細に検討するために各々の蛋白尿陰性群における他のパラメーターのレベルを検索した(表6)。感度は尿中Ⅳ型コラーゲン陰性群の随時尿中アルブミンが最も高い陽性率(46.2%)を示した。

同一病態を呈する小グループ、すなわち、2型糖尿病の各病期が連続的に変化していくと考えると食事療法群における蛋白尿の有無は重要であるためその検討を行った(表7)。これらのグループを糖尿病性腎症第1期~2期と仮定すると、尿中アルブミンは52.5%、尿中Ⅳ型コラーゲンは38.5%が陽性であった。

次に、合併症としてトリオパチー以外に高血圧、高脂

表3 年齢と罹病期間との関係

年 齢	49	50-59	60-69	70-79	80
随時尿中アルブミン	23.8 ± 39.5 (10)	92.4 ± 338.1 (44)	99.7 ± 236.9 (65)	165.4 ± 315.6 (61)	108.1 ± 125.0 (18)
尿中Ⅳ型コラーゲン	3.49 ± 2.24	5.19 ± 4.07	6.16 ± 4.75	6.46 ± 4.19	6.40 ± 3.38
早朝尿アルブミン	8.92 ± 3.89 (8)	23.0 ± 23.0 (32)	126.2 ± 303.2 (48)	93.3 ± 230.3 (47)	78.2 ± 141.2 (15)

罹病期間	5	6-10	11-15	16-20	21
随時尿中アルブミン	36.4 ± 64.4 (53)	132.9 ± 330.6 (48)	71.3 ± 154.1 (33)	260.0 ± 551.2 (27)	158.4 ± 289.2 (37)
尿中Ⅳ型コラーゲン	4.42 ± 2.56	5.77 ± 3.61	7.25 ± 5.12	5.64 ± 4.64	6.58 ± 4.71
早朝尿アルブミン	15.2 ± 19.5 (34)	65.0 ± 159.5 (31)	63.3 ± 126.4 (28)	180.9 ± 382.1 (24)	132.7 ± 293.4 (37)

(): No

表4 2型糖尿病の顕性蛋白尿患者における尿中アルブミンおよびⅣ型コラーゲンの陽性頻度

試験紙法	(-)	(±)	(+)
随時尿中アルブミン (-) / Ⅳコラーゲン (-)	39.0% (28.9%)	20.0%	11.8%
(+) / (-)	18.3 (32.0)	26.0	29.4
(-) / (+)	11.0 (8.0)	13.0	5.8
(+) / (+)	31.7 (32.0)	40.0	52.9

(): Hypertension

表5 2型糖尿病の顕性蛋白尿有無による尿中アルブミンおよびⅣ型コラーゲンレベル

	随時尿中アルブミン	尿中Ⅳ型コラーゲン	[尿中アルブミン]
試験紙法 (-)	25.9 ± 25.9	5.25 ± 3.76	[23.2 ± 34.8]
(±)	72.7 ± 79.8**	7.61 ± 4.68	[90.3 ± 137.5]**
(+)	284.0 ± 357.4**	7.02 ± 5.33	[202.2 ± 156.9]**
(+ +)	797.6 ± 668.0**	9.62 ± 5.59*	[772.2 ± 494.5]**

*p < 0.05, ** < 0.01

血症および虚血性心疾患が重要であるため、これらの観点より蛋白尿レベルを検討した(表8)。各群とも分散が大きかったが、蛋白尿への影響は高血圧の関与が最も高く、虚血性心疾患への関係はその糖尿病経過後の病態

と考えられ、高脂血症の糖尿病性腎症への有意の関与は少ないようである^{10,11})。また、糸球体輸出細動脈の拡張による糸球体内圧低下作用を有するとされている ACE I/ARB と Ca 拮抗剤の各治療群の尿中アルブミンとⅣ

表6 尿中アルブミンおよびⅣコラーゲン陰性群における尿中Ⅳ型コラーゲンおよびアルブミンのレベルとその陽性率

随時尿中アルブミン陰性群の尿中Ⅳ型コラーゲン	4.13 ± 2.56 (n = 53)	26.4%
早朝尿アルブミン陰性群の尿中Ⅳ型コラーゲン	4.08 ± 2.14 (n = 81)	24.7%
尿中Ⅳ型コラーゲン陰性群の随時尿中アルブミン	80.0 ± 205.5 (n = 81)	46.2%
尿中Ⅳ型コラーゲン陰性群の早朝尿アルブミン	34.2 ± 107.3 (n = 80)	25.0%

表7 食事療法群における随時尿中アルブミンおよび尿中Ⅳ型コラーゲンの陽性頻度

随時尿中アルブミン	17.5	(-)	47.5% (29)	┌
	17.5 <	(+)	52.5% (32)	
早朝尿Ⅳ型コラーゲン	4.9	(-)	61.5% (24)	└
	4.9 <	(+)	38.5% (15)	

**p < 0.01

表8 動脈硬化性疾患合併2型糖尿病患者の尿中アルブミンおよび尿中Ⅳ型コラーゲン

合併症	随時尿中アルブミン	Ⅳ型コラーゲン [アルブミン]
HT(+)	174.9 ± 324.0 (n = 70)	6.79 ± 5.87 [128.8 ± 94.5] (n = 56)
HT(-)	86.9 ± 268.9 (n = 145)*	5.70 ± 4.20 [62.0 ± 175.6]* (n = 97)
HL(+)	147.7 ± 313.9 (n = 61)	5.33 ± 3.34 [84.5 ± 172.1] (n = 51)
HL(-)	103.9 ± 282.4 (n = 154)	6.04 ± 4.46 [86.4 ± 249.8] (n = 102)
IHD(+)	220.5 ± 435.8 (n = 31)	6.17 ± 4.50 [113.4 ± 174.0] (n = 22)
IHD(-)	97.6 ± 254.7 (n = 184)*	5.88 ± 4.15 [85.1 ± 240.0] (n = 131)

HT : Hypertension, HL : Hyperlipidemia, IHD : Ischemic Heart Disease
*p < 0.05, **p < 0.01

表9 高血圧合併2型糖尿病の治療別尿蛋白レベル

	随時尿アルブミン	早朝尿アルブミン	Ⅳ型コラーゲン
ACE-I/ARB (n = 13)	179.2 ± 245.0	177.4 ± 441.6	4.56 ± 2.82
Ca拮抗剤 (n = 48)	172.6 ± 307.5	132.3 ± 283.5	6.35 ± 4.39

型コラーゲンレベルを検討したが(表9),各項目とも有意の変化は認められなかった。ただ,後者は中等度以上の高血圧を対象としている。

考 察

今回,経時的にも均一的と考えられる2型糖尿病患者について,尿中アルブミンおよび尿中Ⅳ型コラーゲンレベルを臨床的に比較検討した。

尿中アルブミンの顕性蛋白尿は一般的300mg前後/日以上とされているが^{1,2)},糖尿病性腎症早期にはメサンギウム領域の拡大と糸球体基底膜の陰性荷電低下(charge selectivity loss)が惹起される^{2,12,13)}。従って早期に尿中アルブミンの漏出が始まり,腎症としてのmicroalbuminuriaが敏感に反映される。すなわち,糸球体基底膜間のporeは55で,直径36のアルブミンは通過してしまうが,negative chargeでその漏出を防いでいる。一方,トランスフェリン(MW = 77,000)は陰性荷電が弱く,アル

ブミン (MW = 69,000) よりやや分子量は大きい、糖尿病性早期腎症のマーカーともなっている^{14,15)}。これらの蛋白尿はともに糸球体血管病変、すなわち、基底膜内皮細胞の charge loss と size loss²⁾を示している。

他方、細胞外基質の一つであるⅣ型コラーゲンは糸球体基底膜やメサンギウム基質の構成成分で、糖尿病性腎症の特徴であるメサンギウム領域拡大部や糸球体基底膜肥厚および尿管間質の病変部位に発現増加している^{16,17)}。しかし、血中Ⅳ型コラーゲンは糸球体を通過できない。これら、尿中Ⅳ型コラーゲン測定が糖尿病早期腎症に有用と報告され^{13,16,18)}、運動負荷で変動する尿中アルブミンより、日間変動が少なくその意義が認められている¹⁸⁾。尿採取の簡便さからは ADA の診断基準でも示しているように、随時尿中アルブミン重要¹⁾であるが、随時尿による高感度Ⅳコラーゲン測定の報告¹⁹⁾もある。ただ、病変部位や合併症によって両者間に差異の存在の可能性が推察される。すなわち、尿中アルブミンやトランスフェリンが血中蛋白質の糸球体漏過異常を示すのに対し、尿中Ⅳ型コラーゲンは糸球体や尿管組織の脱落を意味するものと考えられる。しかし、必ずしも基底膜肥厚やメサンギウムの拡大が細胞膜電位低下に先行するとはかぎらない。

次に、臨床的に糖尿病の経過とともに normo~microproteinuria から macroproteinuria に除々に進行性とされ、一般的に5年間以上の罹病を必要²⁾とするとされている。事実、今回の成績で病期5年以下のグループでは、その平均値でみると、随時尿アルブミン36.4mg/g Cr と軽度増加し、尿中Ⅳ型コラーゲンは4.42μg/g Cr (早期尿中アルブミン15.2mg/g Cr) と正常上限を示した。従って、糖尿病発症から顕性腎症に至るには臨床的に10年以上の罹病を要するものと思われる。これらを、治療別観点から検討すると、罹病期間依存性ではないが蛋白尿は、食事療法群<Su剤群<インスリン治療群と漸増したが、大石²⁰⁾らは有意の報告を示していない。しかし、蛋白制限でも尿蛋白は減少⁸⁾しており、その病態は一様でない。これらは高血圧などの合併症により左右され、早期より血糖と血圧のコントロールが重要であるとの報告¹⁷⁾が多く、さらに、糖尿病性網膜症と尿中アルブミンとの関係において認められている^{21,23)}。2型糖尿病腎症第1~2期にすでに40%の糸球体過剰漏過が認められ¹⁾ており、その hyperfiltration に加え、高血圧による糸球体内圧の上昇はさらに蛋白尿出現を加速させる。今回の成績からは、尿中アルブミンにおいて、高血圧治

療群と非高血圧群の間に有意差が認められた。これらの予防に糸球体輸出動脈拡張、リモデリング、腎保護作用を有する ACE-I/ARB の有用性が多く報告^{17,24)}されているが、臨床的に retrospective な高血圧を対象とした今回の成績からは両群間に有意の変化は認められなかった。以上より、糖尿病発症初期より血糖 (HbA1c 6.5%以下) や諸種の合併症⁷⁾、とくに、顕性蛋白尿になると回復が困難となるため、糖代謝と高血圧 (血圧125~130/75~85とする) のコントロールが腎不全への予防^{16,25)}に最も重要であると推察された。

なお、本論文要旨は阿南市医師会症例報告会 [2002, 3] で発表した。

謝 辞

本論文作成に御協力いただいたシオノギラボ、阿南市医師会病院臨床検査室およびオオモリ薬品四国、三木淳氏の各位に深謝します。

文 献

- 1) 槇野博史, 四方賢一, 和田 淳: 糖尿病性腎症の診断と治療. 日内会誌, 90: 350-358, 2001
- 2) Viberti, G. and Keen, H.: The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes*, 33: 686-692, 1984
- 3) Hasslacher, C., Stech, W., Wahl, P., and Ritz, E.: Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 28: 6-11, 1985
- 4) Mogensen, C.E.: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 310: 356-360, 1984
- 5) Parving, H.H., Oxenbøll, B., Svendsen, P.A., Christiansen, J.S., et al.: Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta. Endocrinol.*, 100: 550-555, 1982
- 6) Viberti, G.C., Bilous, R.W., Mackintosh, D., Bending, J.J., et al.: Long term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in insulin dependent

- diabetes. *Brit. Med. J.*, 286 : 598 602 ,1983
- 7) 吉川隆一：糖尿病慢性合併症：診断と治療の進歩．糖尿病性腎症．日内会誌 85 : 546 550 ,1996
- 8) 和田 淳，槇野博史：蛋白制限食は糖尿病性腎症の進行を抑制できるか．EBM ジャーナル 5 : 641 645 ,2000
- 9) 糖尿病性腎症合同委員会：尿中アルブミン濃度の正常値についての検討．糖尿病 44 : 467 472 ,2001
- 10) Penno,G., Chaturvedi,N., Talmud,P.J., Cotroneo,P., *et al.* : Effect of angiotensin-converting enzyme(ACE)gene polymorphsim on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients. Findings from the EUCLID randomized controlled trial. *Diabetes* 47 : 1507 1511 ,1998
- 11) Gæde,P., Vedel,O., Parving,H.H. and Pedersen,O. : Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : the steno type 2 randomised study. *Lancet* 353 : 617 622 ,1999
- 12) 田中剛史，矢野 裕，恒矢保雄，田中 武 他：尿蛋白陰性インスリン非依存性糖尿病患者における尿中微量アルブミン値の意義．ホと臨 35 : 211 215 ,1987
- 13) 高地浩子，三浦順之助，大澤真里，内潟安子 他：1型糖尿病における尿中ポリオール代謝産物と尿中Ⅳ型コラーゲン排泄．糖尿病 45 : 173 180 ,2002
- 14) 古川尚志，板垣英二，小沢幸彦，林 栄時 他：糖尿病患者における尿中トランスフェリン測定の有有用性．臨床検査 39 : 367 370 ,1995
- 15) Bernard,A.M., Ouled Amor,A.A., Coemaere-Vanneste, J., Antonie,J.L., *et al.* : Microtransferrinuria is a more sensitive indicator of early glomerular damage in diabetes than microalbuminuria. *Clin. Chem.*, 34 : 1920 1921 ,1988
- 16) 小此木英男，土田弘基，西村元伸，浜口欣一 他：糖尿病性腎症におけるⅣ型コラーゲンの1日尿中排泄量と腎組織病変との関連．*Ther. Res.*, 20 : 1069 1071 ,1999
- 17) Falk,R.J., Scheinman,J.I., Michael Mauer,S., and Michael F. : Polyantigenic expansion of basement manbrane constituents in diabetic nephropathy. *Diabetes* 32 : 34 39 ,1983
- 18) 磯野元秀，羽田勝計，戸川雅樹，鹿野 勉 他：インスリン非依存性糖尿病患者における尿中Ⅳ型コラーゲンの解析．糖尿病 39 : 599 604 ,1996
- 19) 古田島 伸，福村幸仁，小幡賢一，小林 功：インスリン非依存性糖尿病患者における随時尿を用いた尿中Ⅳ型コラーゲン測定の意義．臨床病理 46 : 277 282 ,1998
- 20) 大石まり子，飯田孝陽，小出操子，東 淑江 他：インスリン非依存性糖尿病における尿中微量アルブミン測定の臨床的意義．IRYO 42 : 679 683 ,1988
- 21) 猪股茂樹，大沢佳之，伊藤万寿雄，井上正則 他：糖尿病における尿蛋白分析の臨床的意義．糖尿病 429 435 ,1987
- 22) 脇坂正則，井上謙次郎，諸富康行，布井清秀 他：インスリン非依存性糖尿病患者の随時尿アルブミンの測定意義とその変動．臨と研 68 : 115 118 ,1991
- 23) 八代 均，劉 紅，後藤 尚，富山月子 他：試験紙法で尿蛋白陰性NIDDM患者におけるアルブミン指数の測定意義．弘前医学 40 : 186 192 ,1988
- 24) Kasiske,B.L., Kalil,R.S.N., Ma,J.Z., Liao,M., *et al.* : Effects of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes :A meta-regression analysis. *Ann. Int. Med.*, 118 : 129 138 ,1993
- 25) Bangstad,H.J., Østerby,R., Dahl-Jorgensen,K., Hartmann, A., *et al.* : Early glomerulopathy is present in young type 1(insulin-dependent)diabetes patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 36 : 523 529 ,1993

A clinical study on urinary albumin and urinary type IV collagen in patients with type 2 diabetes mellitus

Hiroaki Mitani

Mitani Clinic, Anan-shi, Tokushima, Japan

SUMMARY

It is important that the control and the detect of diabetic early nephropathy are the first step of the protect of diabetic complications.

In this study, in order to determine to be useful the predictor of diabetic nephropathy urinary albumin (creatinine ratio) and urinary type IV collagen were measured by LA and EIA methods in type 2 diabetes mellitus.

The subjects are 215 patients with type 2 diabetes mellitus (Age : 65.9 ± 10.8 yo., Onset : 53.0 ± 11.8 yo., Duration : 12.8 ± 9.8 ys., BMI : 24.0 ± 3.3 kg/m/m., HbA1c : $7.5 \pm 1.7\%$), and then urinary albumin (single voided) and urinary type IV collagen levels (first voided morning urine) were 116.0 ± 294.2 mg/g. Cr and 5.88 ± 4.20 μ g/g. Cr (mean \pm SD) respectively.

To have compared with urinary albumin and urinary type IV collagen by treatments on the each groups, there were gradually increased Diet group < Glibenclamide (SU) group < Insulin therapy group, furthermore the factor of age ran pararell with clinial courses, but the duration of diabetes were not related with these proteinuria.

The positive ratio of single voided urinary albumin in no clinical proteinuria were 18.3%, 11.0% for urinary type IV collagen, while in the diet group to be thought about the early stage of diabetic nephropathy, it's positive ratio of urinary albumin were 52.5% and 38.5% for type IV urinary collagen respectively. Accordingly, in order to find out the early stage of diabetic nephropathy the sensitivity of the former was more than the later.

These results suggest that the maker as the progreesion of early diabetic nephropathy might be useful to measure the single voided urinary albumin in comparrison with urinary type IV collagen.

Key words : Type 2 diabetic nephrophaty, urinary albumin and urinary type IV collagen

原 著 (第9回徳島医学会賞受賞論文)

21世紀の冠動脈インターベンション

岸 宏 一, 日 浅 芳 一, 友 兼 毅, 山 口 浩 司, 小 倉 理 代,
尾 原 義 和, 尾 形 竜 郎, 弓 場 健 一 郎, 楠 完 治, 高 橋 健 文,
細 川 忍, 大 谷 龍 治

徳島赤十字病院循環器科

(平成14年9月5日受付)

(平成14年9月18日受理)

冠動脈インターベンションは、バルンでは良好な成績が得られなかった病変にもロータブレード (ROTA), new DCA および特殊なガイドワイヤーなどの new device が使用可能となり、良好な成績が得られるようになってきた。本研究の対象は2001年1月から12月までの間に当院で施行したROTA症例、慢性完全閉塞 (CTO) 症例および new DCA 症例であり、それらの初期成績について検討した。ROTA 施行は99例で、平均 68 ± 12 歳、病変長 15.9 ± 9.9 mm、対照血管径 2.7 ± 0.6 mm、難易度が高いB2 + C型病変は82例 (83%) であり、成功率は98%であった。(2) CTO に施行したのは61例で、平均 63 ± 9 歳、閉塞長 22.8 ± 13.3 mm、対照血管径 2.6 ± 0.7 mmであり、成功率は82%であった。(3) DCA は左前下行枝入口部に対して5例に施行し、全例とも拡張に成功した。

以上より、new device によりインターベンションの治療範囲は拡大されたが、再狭窄は依然として未解決である。欧米では drug eluting stents により、再狭窄は劇的に減少したと報告されており、今後の本邦での使用が期待される。

近年、インターベンションという用語は経皮的侵襲的カテーテル治療の代名詞として頻りに使用されるようになった。バルンカテーテルを用いた経皮的冠動脈形成術 (Plain Old Balloon Angioplasty : POBA) は1977年に初めて臨床応用されて、1980年代には冠動脈バイパス術とともに冠動脈硬化性病変に対する血行再建術の中心的治疗方法として確立されるようになった。しかし、依然としてバルンでは解決しえない急性冠閉塞、非適合病変、再狭窄などの問題点が残されていた。冠動脈ステントは急性冠閉塞や再狭窄率を減少させると報告され¹⁾、本邦

でも1993年より使用可能となり、2000年には冠インターベンションの約62.8%を占めるようになった²⁾。近年、ロータブレード (高速回転性粥腫切除術) や新しいDCA (方向性粥腫切除術) および慢性完全閉塞用の特殊な硬いガイドワイヤーが使用可能となり、さらに良好な成績が得られるようになった。本研究の目的は新しいデバイスの有効性について検討し、冠動脈インターベンションの展望について検討することである。

対象と方法

対象は2001年1月から2001年12月までの間に徳島赤十字病院循環器科で冠動脈インターベンションを施行した995例である。これらの症例のうち、ロータブレードを施行した99例、慢性完全閉塞に対してインターベンションを施行した61例および新しいDCA を施行した5例について検討した初期成績を検討した。

結 果

(1) ロータブレード

ロータブレードはカテーテルの先端に $30\mu\text{m}$ の微小ダイヤモンド粒子でコーティングされた卵円形のチップが付着しており (図1)、150,000~190,000回/分の高速回転で病変部を通過し、プラークを粉碎する装置である。バルンでは十分拡張できない石灰化病変やびまん性病変に対して有効である。ロータブレードが有効であった典型例を示す。症例は56歳男性で、10年前より慢性腎不全のため血液透析が導入されている。労作時の胸痛が生じるようになったため、冠動脈造影検査を施行したとこ

る、右冠動脈の中間部に蛇行が強く、著明な石灰化を伴った高度狭窄を認めた。径2.0mmのバーサイズでロータブレードを施行し、ステントを留置することにより拡張に成功した。6ヵ月後の追跡造影検査でも再狭窄は認め



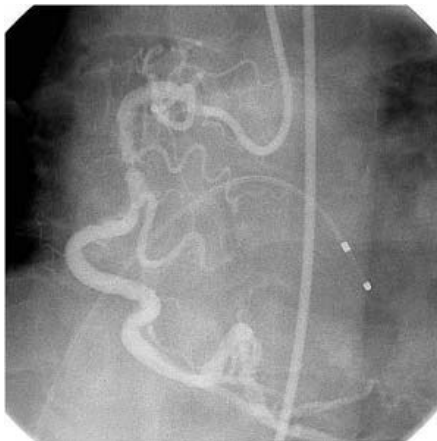
図1 ロータブレード（高速回転型粥腫切除術）
カテーテル先端にダイヤモンド粒子が包埋された紡錘型金属チップを有し、高速回転させることにより硬い病変巣を削りとばし、その破砕片は赤血球径よりも小さくなる。

なかった（図2 a, b, c）。

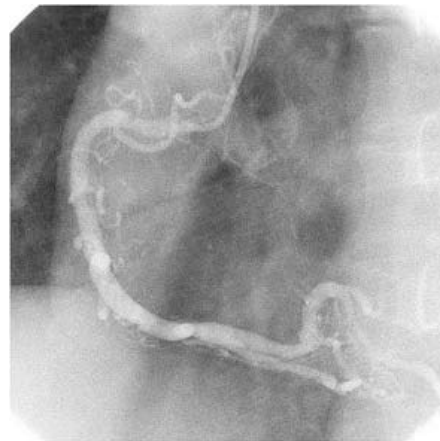
ロータブレードを施行した症例は99例であり、平均年齢は 68 ± 12 歳、男性65例であった。病変形態は難易度が高いB2型およびC型病変が多く、全体の83%を占めた。治療した対照血管の血管径は 2.7 ± 0.6 mmであり、病変長は 15.9 ± 9.9 mmであった。初期成功率は97例（98%）であり、合併症は2例に生じた。その内訳はロータブレードによる切削後にslow-flowとなり、非Q波梗塞を生じた症例と腎不全より多臓器不全となり死亡された症例であった（表1）。

(2) 慢性完全閉塞

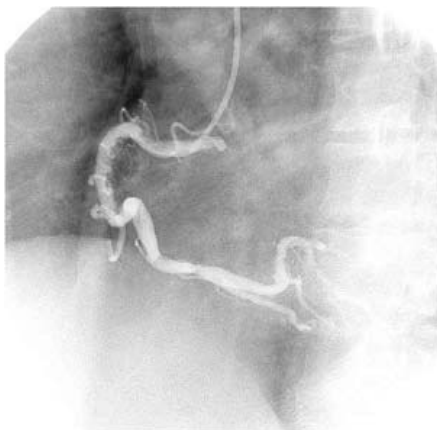
慢性完全閉塞とは1)閉塞してからインターベンションまでの期間が1ヵ月以上経過していると考えられ、2)診断カテーテル検査時およびインターベンション時の双方において、順行性に末梢への血流がないか、または明らかなbridge collateralにより末梢が造影され



a



b



c

図2 右冠動脈に対するロータブレード
a) 右冠動脈中間部に蛇行した著明な石灰化を伴う90%狭窄を認める。
b) 径2.0mmのバーでロータブレードを施行し、最終的にステントを留置し、拡張に成功した。
c) 6ヵ月後の確認造影でも再狭窄は認めなかった。

表1 2001年1月から12月までのロータブレード施行症例

症例	99例
年齢	68 ± 12歳
男性	65例 (66%)
病変形態 (ACC/AHA 分類)	
B1型	17例 (17%)
B2 + C型	82例 (83%)
対照血管径	2.7 ± 0.6mm
病変長	15.9 ± 9.9mm
最小血管径 (MLD)	
術前	0.7 ± 0.5mm
術後	2.5 ± 0.6mm
初期成功	97 (98%)
合併症	2 (2%)
非Q波心筋梗塞	1 (1%)
腎不全 (死亡)	1 (1%)

る閉塞性病変と定義される。ガイドワイヤーの通過が難しいため、インターベンションの成功率は低く、難易度が高いC型病変に分類される。当科での慢性完全閉塞枝に対するインターベンションの適応は、1)側副血行で末梢が造影される、2)血行再建をするに足りる灌流域と末梢血管径を有していると考えられる病変形態であること、3)閉塞期間、閉塞長、閉塞形態は訪わない、4)1枝疾患で灌流域が dyskinesia または壁厚の非薄化がみられる場合は原則的には適応外とする、を原則として施行している。近年、我々は従来のガイドワイヤーでは通過不可能な硬い慢性完全閉塞病変に対して、先端が先細り状の新しいガイドワイヤー (Neo's conquest) を使用できるようになった。Neo's conquest ガイドワイヤーが有効であった症例を示す。症例は63歳男性である。冠動脈造影検査では、右冠動脈中間部および遠位部に完全

閉塞部を認めた。病変部が硬く、以前のガイドワイヤーでは通過が困難であった。Neo's conquest ガイドワイヤーを使用することにより、病変部の通過に成功し、最終的には冠ステントを留置することにより良好な拡張が得られた (図3 a, b)。

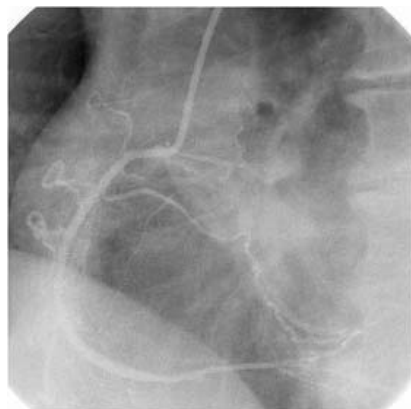
慢性完全閉塞枝に対してインターベンションを施行したのは61例 (62病変) であり、男性52例、平均年齢は63 ± 9歳であった。左前下行枝は31病変、右冠動脈は21病変、左回旋枝は10病変であった。対照血管径は2.7 ± 0.7mm、閉塞長は22.9 ± 13.3mmであった。初期成功率は51病変 (82%) であった。拡張成功後の最小血管径は2.6 ± 0.6mmであった。病変枝別の成功率は、左前下行枝が27病変 (87%)、右冠動脈が15病変 (71%)、左回旋枝が9病変 (90%) であった (表2)。

(3) New DCA

冠動脈狭窄部のプラークが存在する方向にカッターを向けて、プラークを切除し内腔を拡大する方法である (図4)。DCA が適応となるのは入口部や偏心性および分岐部病変などである。しかし、以前の DCA device は大口径のカテーテルを使用しなければならず、シャフトが硬くて、病変通過性が悪いことより使用しなくなっていた。2001年の7月より、改良された new DCA が使用可能となり、当科でも再び使用できるようになった。New DCA を施行した症例を呈示する。症例は76歳女性である。冠動脈造影上、左前下行枝の入口部および近位部に90%狭窄を認めた。DCA にて約20回切除し、良好な拡張が得られた (図5 a, b, c, d)。当科で施行した5症例を示す (表3)。男性は3例、平均年齢は63 ± 8歳であり、病変は全例とも左前下行枝の入口部であり、DCA 施行



a



b

図3 右冠動脈完全閉塞に対するインターベンション

- a) 右冠動脈造影では中間部と遠位部に完全閉塞を認める。
b) CONQUEST ガイドワイヤーで病変の通過に成功し、最終的にはステントを留置し、良好な拡張に成功した。

表2 2001年1月から12月までの慢性完全閉塞枝に対するインターベンション

症例	61例
病変枝	62病変
年齢	63 ± 9 歳
男性	52例 (85%)
標的病変	
左前下行枝	31病変 (50%)
右冠動脈	21病変 (34%)
回旋枝	10病変 (16%)
対照血管径	2.7 ± 0.7mm
閉塞長	22.9 ± 13.3mm
拡張後最小血管径 (MLD)	2.6 ± 0.6mm
初期成功	51病変 (82%)
左前下行枝	27病変 (87%)
右冠動脈	15病変 (71%)
回旋枝	9病変 (90%)
合併症	0 (0%)



図4 DCA (方向性粥腫切除術)

DCA カテーテルは先端にカッターが内蔵された開窓部と開窓部を粥腫に押しつけるバルーン部よりなり、切除された粥腫片は先端に収納される。

により拡張に成功した。対照血管径は 3.2 ± 0.3 mmで、DCAにより、最小血管径は術前 1.4 ± 0.5 mmから術後 2.9 ± 0.3 mmに改善した。

考 察

冠インターベンションの歴史は20年余りであり、動脈硬化性の狭窄病変をいかに安全にかつ確実に拡張するかというのが一貫したテーマである。バルーンを用いた経皮的冠動脈形成術 (POBA) は約15年ほどで器具の進歩がほぼプラトーに達し、バルーンという特性から乗り越えられない治療の限界点が明らかとなった。その弱点を補

うために開発された新しい器具は new device と呼ばれ、その進歩はめざましく、インターベンション治療の選択肢は著しく増加した。New device には大きく分けて粥腫を除去するアテレクトミーと血管を内腔側から支持するステントの2つがある。

高速回転型アテレクトミー (ロータブレーター) はバルーン不適合病変の中でも特に石灰化病変に対して唯一有効な device であり、硬い病変層を粉碎し、切除片は赤血球径よりも小さく粉碎されて最終的に網内系で処理される。冠動脈穿孔や末梢の slow flow (破砕粥腫片で微小循環障害を生じる) など特有の合併症がある。当科では1997年6月より使用が可能となり、2002年8月までに428病変に施行している。最近では、ロータブレーター単独使用では再狭窄率が高いため、ステントとの併用使用が多くなっている。Williamsら³⁾はロータブレーター施行後に生じる slow flow は血小板の凝集能が亢進するのが原因であり、血小板の b/a 受容体拮抗薬を術前に投与することにより、凝集の亢進を抑制し、結果として合併症である slow flow を予防できると報告している。本邦でも使用可能になれば、さらにロータブレーターによる合併症を減少させることができるのではないかと思われる。

方向性アテレクトミーは動脈硬化病変をカッターで削り取る方法であり、1993年に使用可能となった。しかし、バルーンと比較した CAVEAT 試験⁴⁾や CCAT 試験⁵⁾では再狭窄率がバルーンと同様で合併症が多いと報告された。その後、血管内超音波を用いた ABACAS 試験⁶⁾や BOAT 試験⁷⁾では DCA により、粥腫を十分に切除することにより再狭窄率を減少することを示したが、ステントでも同程度の再狭窄率が容易に達成できるなどのために、近年まで全インターベンションの1%を占めるにすぎなかった。New DCA はカテーテルが改善され、通過率や切除できるプラーク量が増加した。当科では DCA がバルーンより有効であると考えられる入口部病変、偏心性病変などに対して DCA を施行する機会が増加してきている。

冠動脈ステントは血管の内側に金属製の網状構造物を挿入し、バルーンで拡張された血管壁を保持して内腔を確保し、急性期の冠閉塞を予防し、再狭窄を抑制しようとするものである。当科でも1993年からステント留置術を開始し、2001年12月までに278病変にステントを留置した。初期のステントは通過性が悪く、留置困難や脱落および亜急性血栓性閉塞などが問題であったが、新しいス

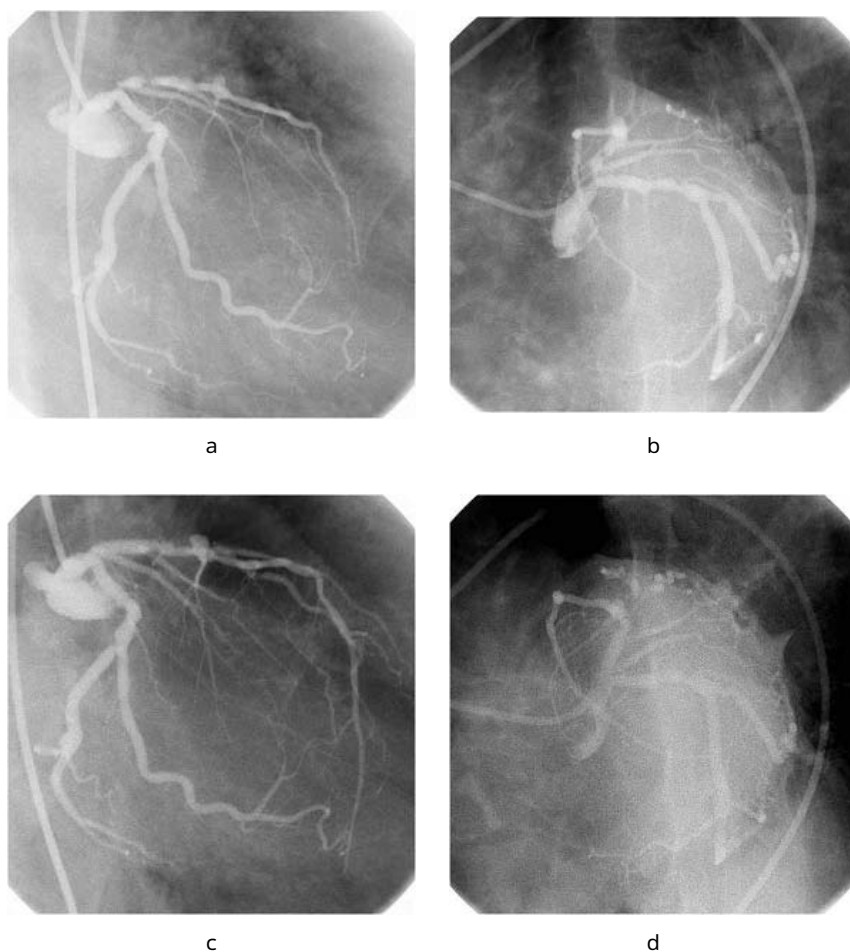


図5 左前下行枝に対するDCA
a, b) 左前下行枝の入口部および近位部に90%狭窄を認める。
c, d) DCA後良好な拡張に成功した。

表3 2001年1月から12月までのnew DCA 施行症例

症例	5例
年齢	63 ± 8歳
男性	3例(60%)
標的病変	
左前下行枝入口部	5例(100%)
対照血管径	3.2 ± 0.3mm
最小血管径(MLD)	
術前	1.4 ± 0.5mm
術後	2.9 ± 0.3mm
初期成功	5例(100%)
合併症	0例(0%)

tentは病変到達性などの改善や抗血小板療法の確立により、これらの問題点は改善されてきた。しかし、依然としてステント留置後に再狭窄をきたす症例が20-25%存在する。特に増殖性(ステントの範囲を超えて内膜増殖が進展する)や閉塞性の再狭窄では、バルンによる再血行再建の頻度が50-83%と許容できないほどに高率で

あり⁸⁾、現在問題となっている。

このように、冠インターベンションの技術的な進歩は、その治療成績の向上ばかりではなく、従来では治療困難であり、冠動脈バイパス術が好ましいと考えられた冠動脈病変にも対応することが可能となった。Parkら⁹⁾は、左主幹部病変に対して冠ステント留置術を施行し、良好な初期成績および予後を報告している。また、Serruysら¹⁰⁾は多枝病変に対する冠ステント留置術とバイパス術を比較し、冠ステント留置術の方が再血行再建術を施行する割合が多いが、短期予後に差はないと報告している。以上より、当科では治療法の決定に際し、冠動脈造影所見だけでなく、患者の年齢や生活背景、合併症の有無などを考慮するようにしている。

しかし、再狭窄は依然として未解決の問題である。最近では抗癌剤として使用されているpaclitaxelやSirolimusなどを塗布したステント(drug eluting stents)の登場により、再狭窄率が激減したと報告されている^{11,12)}。今後は6ヵ月後の再狭窄のみならず、その長期的な有効性

を確認しなければならない。

結 語

従来のバルンでは拡張不十分であった病変は new device を用いることにより，治療できるようになり，インターベンションの適応範囲は拡大した。しかし，術後に生じる再狭窄は依然として未解決の問題である。欧米では drug eluting stents の登場により，再狭窄は激減したと報告されており，今後の本邦での使用が期待される。

文 献

- 1) Serruys, P.W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., *et al.* A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N. Engl. J. Med., 331 : 489 495 ,1994
- 2) 日本心血管インターベンション学会学術委員会：第9回日本心血管インターベンション学会学術委員会アンケート結果．日本心血管インターベンション ,17 : 135 150 ,2002
- 3) Williams, M.S., Collier, B.S., Vaananen, H.J., Schudder, L.E., *et al.* : Activation of platelets in platelet-rich plasma by rotation is speed-dependent and can be inhibited by abciximab (c7E3 Fab ; Reopro) Circulation ,98 : 742 748 ,1998
- 4) The CAVEAT study Group : A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N. Engl. J. Med., 329 : 221 227 ,1993
- 5) Adelman, A.G., Cohen, E.A., Kimball, B.P., Bonan, R., *et al.* : A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty for lesions of the left anterior descending coronary artery. N. Engl. J. Med., 329 : 228 33 ,1993
- 6) Donald, S., Baim, M.D., Donald, E., Cutlip, M.D., *et al.* : Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT) Circulation ,97 : 322 331 ,1998
- 7) Suzuki, T., Hosokawa, H., Katoh, O., Fujita, T., *et al.* : Effects of adjunctive balloon angioplasty after intravascular ultrasound-guided optimal directional coronary atherectomy : the result of Adjunctive Balloon Angioplasty After Coronary Atherectomy Study (ABACAS). J. Am. Coll. Cardiol., 34 : 1028 35 ,1999
- 8) Mehran, R., Dangas, G., Abizaid, A.S., Mintz, G.S., *et al.* : Angiographic patterns of in-stent restenosis : classification and implications for long-term. Circulation ,100 : 1872 1878 ,1999
- 9) Park, S.J., Hong, M.K., Lee, C.W., Kim, J.J., *et al.* : Elective stenting of unprotected left main coronary artery stenosis : effect of debulking before stenting and intravascular ultrasound guidance. J. Am. Coll. Cardiol., 38 : 1054 1060 ,2001
- 10) Serruys, P.W., Unger, F., Souana, J.E., Jaten, A., *et al.* : Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N. Engl. J. Med., 344 : 1117 1124 ,2001
- 11) Sousa, J.E., Costa, M.A., Abizaid, A.C., Rensing, B.J., *et al.* : Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents : one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. Circulation , 104 : 2007 2011 ,2001
- 12) Poon, M., Badimon, J.J., Fuster, V. : Overcoming restenosis with sirolimus : from alphabet soup to clinical reality. Lancet., 359 : 619 622 ,2002

Coronary intervention in the 21st century

Koichi Kishi, Yoshikazu Hiasa, Takeshi Tomokane, Koji Yamaguchi, Riyo Ogura, Yoshikazu Ohara, Tatsuro Ogata, Kenichiro Yuba, Kanji Kusunoki, Takefumi Takahashi, Shinobu Hosokawa, and Ryuji Otani

Department of Cardiology, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Coronary intervention has come to achieve good results with the use of new devices, such as Rotablator (ROTA), new directional coronary atherectomy (DCA), and a special guide wire, even for lesions in which good results were not obtained with plain old balloon angioplasty. In the present study, we evaluated the initial results in patients who underwent ROTA procedures, coronary intervention for chronic total occlusion (CTO), and new DCA procedures in our hospital between January and December 2001. (1) There were 99 patients who underwent ROTA, with an average age of 68 ± 12 years, a lesion length of 15.9 ± 9.9 mm, a reference vessel diameter of 2.7 ± 0.6 mm, and a success rate of 98%. Among these 99 patients, there were 82 patients (83%) with B2 or C type lesion, which is difficult to treat. (2) There were 61 patients with CTO who underwent coronary intervention, with an average age of 63 ± 9 years, an occlusion length of 22.8 ± 13.3 mm, a reference vessel diameter of 2.6 ± 0.7 mm, and a success rate of 82%. (3) There were 5 patients who underwent DCA for ostial lesion of left anterior descending artery and the target lesion was successfully dilated in all these patients.

These results indicated that new devices for coronary intervention have made it possible to treat a wider range of lesions, but restenosis still remains to be solved. In Europe and the U.S.A., restenosis is reported to have been drastically reduced by drug eluting stents, which are expected to be introduced in Japan in the future.

Key words : coronary intervention, rotablator, directional coronary atherectomy, stent, restenosis

プロシーディング (第9回徳島医学会賞受賞論文)

次亜塩素酸ナトリウム液の有効利用に関する検討

桑原 知巳, 黒岩 希実子, 中山 治之, 大西 克成

徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座分子細菌学分野

(平成14年9月10日受付)

(平成14年9月11日受理)

次亜塩素酸ナトリウム液は安価な消毒剤として、病院内や食品工場内で広く使用されている。しかし、次亜塩素酸ナトリウム液はpH 8~9のアルカリ性溶液であり、殺菌成分である次亜塩素酸(HClO)は10%程度しか生成されていない。次亜塩素酸ナトリウム液の殺菌効率を上げるための方法として本消毒剤の弱酸性化があるが、どのような酸がpH調整に適切であるかについて安全性・殺菌効率の面より検討する必要がある。本研究では、種々の酸を用いて次亜塩素酸ナトリウム液を弱酸性化し、その殺菌効率を比較した。

方法と結果

殺菌効率を測定するための被検菌として *Bacillus subtilis* UTB10株, MRSA UTC73株, *Pseudomonas aeruginosa* UTC55株, *Escherichia coli* O157:H7 VT41株, *Legionella pneumophila* JCM7571株および *Salmonella* Typhimurium UTB29株を用いた。*B. subtilis* については70℃, 20分間加熱し、芽胞溶液とした。120 ppm 次亜塩素酸ナトリウム液(富田製薬社製)を6種類の酸(ギ酸, クエン酸, 酢酸, リン酸, 塩酸, 硫酸)を用い、pH

5.0に調整した。各酸性次亜塩素酸水を被検菌懸濁液および芽胞溶液(10^6 cfu/ml)と混合後、25℃で0.5, 2, 10および30分間保温し、混合液中の残存菌数を測定した。本研究で作成した酸性次亜塩素酸水は *B. subtilis* 以外の被検菌を全て30秒以内に殺菌することができた。*B. subtilis* 芽胞に対しては、塩酸, 硫酸および酢酸を用いてpH調整したものでは、10分で全ての芽胞を死滅させることができたが、ギ酸およびクエン酸でpH調整したものでは、30分後においても多数の芽胞が生存していた。塩酸および酢酸添加時の有毒塩素ガス発生量は6 ppm および1 ppm であった。

結 語

次亜塩素酸ナトリウム液の弱酸性化は、本消毒剤の殺菌効率を上げるための有効な方法であるが、添加する酸の種類によってその効果には大きな違いがあることが明らかとなった。酸性次亜塩素酸ナトリウム液を調整するための酸としては、安全性および殺菌効率の面から酢酸が最も適していると考えられた。

Effective use of sodium hypochlorite solution acidified with acetic acid

Tomomi Kuwahara, Kimiko Kuroiwa, Haruyuki Nakayama and Yoshinari Ohnishi

Department of Molecular Bacteriology, Graduate School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Sodium hypochlorite solution is cheap and powerful disinfectant widely used in hospitals and food industries. The bactericidal activity of chlorine solution is considered to depend on the amount of dissociated hypochlorite (HCIO) in the solutions. The most important factor affecting the amount of HCIO in the chlorine solution is pH, and the decrease in pH increases the concentration of dissociated HCIO. Alkaline solutions of both sodium and calcium hypochlorite contain only small amount (about 10% of free available chlorine in these solution) of HCIO. Recently, there are several reports showing the effectiveness of “acidic hypochlorite solution”, which is adjusted pH with hydrochloric acid (HCl) to 5.0, as a powerful disinfectant. However, special attention must be paid to handling and storage of HCl, and the increase of chlorine content in the solution by the addition of HCl might possibly induce toxic chlorine gas production. In this study, the bactericidal activity of acidic hypochlorite solutions, which have been adjusted to pH 5.0 with hydrochloric acid, acetic acid, citrate, lactate, formate, phosphate or sulphate, was investigated using various bacterial strains. The acidic hypochlorite solution prepared with acetic acid showed the equivalent bactericidal activity to that with hydrochloric acid and killed all of the *Bacillus subtilis* spores within 10 min. In addition, the acidic hypochlorite solution with acetic acid killed all of bacterial cells of *Escherichia coli* O157:H7, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* Typhimurium and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* within 30 sec. On the other hand, the solutions prepared with citrate and lactate showed no bactericidal activity against any bacterial strains tested in this study despite of low pH. We proposed that acetic acid is a desirable acid to safely and easily prepare the acidic hypochlorite solution with the equivalent bactericidal activity to the solution prepared by HCl.

Key words : sodium hypochlorite, acidification, bactericidal activity, acetic acid, spore

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

学会記事

第9回徳島医学会賞受賞者紹介

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

第9回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定いたしました。両名の方々には第226回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は本号227ページ～235ページに掲載しております。

（大学関係者）



受賞者氏名：^{くわはらともみ}桑原知巳
生年月日：昭和43年11月5日
出身大学：徳島大学医学部
所属：徳島大学大学院医学
研究科生体制御医学
講座分子細菌学分野
研究内容：嫌気性菌のゲノム解析

受賞にあたり：

この度は第9回徳島医学会賞に選出していただき、喜びで一杯です。選考委員の先生方に深く御礼申し上げます。この研究が、少しでも感染防御に役立つことを願っています。本研究を進めるにあたり、富田製薬株式会社の玉川、服部および村上の3氏には大変お世話になりました。この場をお借りし、御礼申し上げます。

私は平成6年より徳島大学医学部細菌学講座に所属し、大西克成教授の指導のもと、嫌気性菌の病原因子の分子遺伝学的解析を行っています。昨年度から、「未来開拓研究推進事業・ゲノム微生物」のゲノムシーケンズプロジェクトに加えていただき、嫌気性菌のゲノム解析にも取り組んでおります。この度の徳島医学会では、諸先生方の感染防御に対する関心の高さを知ることができ、

今後の教育・研究の励みとなる学会となりました。本当にありがとうございました。今後ともご指導の程、宜しくお願い申し上げます。

（医師会関係者）



受賞者氏名：^{きし ひろかず}岸 宏一
生年月日：昭和41年10月5日
出身大学：徳島大学医学部
所属：徳島赤十字病院
循環器科
研究内容：21世紀の冠動脈インターベンション

受賞にあたり：

この度は、第9回徳島医学会賞に選出していただき有り難うございます。私は平成3年より、徳島赤十字病院循環器科に所属しております。私は循環器の中でも、冠動脈インターベンションを専門としております。以前はバルンを用いた風船療法しかなく、治療困難な症例も経験しました。しかし、近年では冠動脈ステント、方向性粥腫切除術（DCA）や回転性粥腫切除術（ロータブレード）が使用可能となり、冠動脈インターベンションの適応は拡大してます。今後も、最新の冠動脈インターベンションの技術を安全に提供できるように努力を続けていくつもりです。

学会記事

第225回徳島医学会学術集会（平成14年度夏期）
平成14年7月28日（日）：於 徳島プリンスホテル

教授就任記念講演

「少産少子化時代の産婦人科医療の役割」

司原 稔（徳島大発生発達医学講座女性医学分野教授）
座長 黒田 泰弘（徳島大発生発達医学講座小児医学分野教授）

最近の我が国は、かつて人類が経験したことのない少産少子化時代と長寿時代を迎え、常に種の保存を第一としなければならなかった生物としての人類の範疇を超えた未体験ゾーンを経験している。特に reproduction の主要な役割を果たしてきた女性においては、その役割が大きく変貌し、その結果、今まで予期されなかったリスクを負うことにもなっている。その中で、我々産婦人科医には女性の一生の健康管理を担当する新しい積極的な役割が望まれている。

I．少子化の進行とその要因

我が国における少産少子化の進行は予想を超えた速度で進行している。すでに特殊合計出生率は1.3に近付き、国家の社会基盤を揺るがす大問題になりつつある。その要因としては、非婚女性の増加、晩婚傾向の進行、離婚の増加、婚外出生の少なさ、不妊の増加などが考えられ、reproductive の最前線に立つ産婦人科医は、その重要な任務を常に考える必要がある。

II．晩婚・少産と女性の健康への影響

女性の諸臓器の機能は reproduction を担当する上で極めて合目的にできているが、晩婚と少産のため、特に生殖臓器を中心に様々なリスクが高まっている。具体的には良性疾患としては子宮内膜症や子宮筋腫、悪性疾患としては乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌の増加がある。これらはいずれもホルモン依存性疾患であり、長期にホルモンに曝される環境が、これらの疾患の発症機転に深く関与していることが報告されている。

III．長寿社会と女性の疾患

女性の平均年齢は85歳を超えているが、50歳の閉経年齢は変わらないため、一般に女性は低エストロゲン状態を35年間過ごすことになる。その結果、例えば骨

粗鬆症による骨折、高脂血症による脳血管障害や循環器疾患の発生が増加するなど、老人医療における女性疾患への対処は重要な意義を持つ。なかでも女性ホルモン療法は、予防医学的観点から今後普及させねばならない領域である。

IV．生殖医療の役割と問題点

少産少子化の一方で、人類は生殖補助医療という神の手に近い技術を手にした。この技術は、正しく使用すれば大きな幸福をもたらすが、使い方を誤れば生物としての人類を根本的に破壊することができる、ある面では核技術以上に問題を抱えた技術である。生殖医療を担当するものは常に倫理的な立場を堅持することを忘れてはならない。

セッション1

Evidence-based Nutrition（健康食品の科学的根拠）

座長 山本 茂（徳島大実践栄養学講座教授）
片岡 善彦（徳島県医師会生涯教育委員）

1．抗酸化食品の健康増進効果の科学的根拠

- 抗酸化機能は体を良くするか？ -

寺尾 純二（徳島大食品学講座）

健康増進や疾病予防に対する関心が高まるとともに、日常摂取する食品にその効果を期待するのは当然である。食品には「栄養機能」（一次機能）「嗜好機能」（二次機能）とならんで体調調節機能（三次機能）があり、とくに免疫系、内分泌系、神経系、循環系、消化系の変調を修正するとされる食品の三次機能の研究は世界に先駆けて日本でスタートし、「機能性食品科学」（Functional Food Science）として結実しつつある。一方、本研究を基盤に平成3年旧厚生省は「特定保健用食品」（Foods for Specified Health Uses：FoSHU）制度を発足させた。平成13年には個別許可型の「特定保健用食品」と規格基準型の「栄養機能食品」からなる「保健機能食品」制度に衣替えすることで、欧米諸国で急速に進行しつつある「生活習慣病予防への食品機能の応用」の流れに対応した。

一方、生体内の酸化 抗酸化平衡の破綻で生じる酸化ストレスは動脈硬化症などさまざまな生活習慣病の重要な要因であることが明らかになってきた。そこで、生体内の抗酸化システムに働いて、生体内酸化 抗酸化平衡

の維持に寄与するという意味での「抗酸化」食品を疾病予防へ利用することは魅力的なテーマである。食品中にはさまざまな抗酸化成分が存在するが、培養細胞や実験動物レベルでは、これらの抗酸化成分が疾病に関与する機能を有することは数多く報告されている。しかし、わが国で抗酸化機能が「特定保健用食品」として表示された例はなく、栄養機能食品におけるビタミン・ミネラル表示に「ビタミンEの抗酸化作用」があるに過ぎない。ところが、食品の健康増進作用の科学的解明と疾病予防食品開発を目指し欧州連合（EU）で発足した「機能性食品科学プロジェクト」では酸化ストレスによる障害バイオマーカーの開発と抗酸化物によるその制御がひとつの主要テーマとなっている。抗酸化食品の健康増進機能の科学的根拠を得るためには、生体の酸化障害を正確に反映するバイオマーカーが必要不可欠であり、酸化DNAや酸化たんぱく質、過酸化脂質などについてヒトに適用できる簡便な測定法を今後も開発しなければならないであろう。

さて、抗酸化食品が疾病予防作用をもつかどうかは最終的にヒト介入試験で評価する必要がある。抗酸化ビタミンであるビタミンEでは、冠動脈疾患患者の介入試験において相反する報告がある（CHAOS, SPACE, GISSI study）。がん予防物質として期待されたβカロチンのヒト介入試験がLinxan studyを除いて否定的な結果（ATBC, CARET, PHS）になったこともよく知られている。多くの疫学調査は抗酸化食品と疾病予防の関連性を示しているが、抗酸化食品を健康増進や疾病予防に利用するためには、その科学的根拠を確立することが必須であり、ヒトでの作用評価およびその作用機構解明がますます急がれている。

2. アミノ酸にダイエット効果を期待できるか？

岸 恭一（徳島大栄養生理学講座）

通常、アミノ酸は食タンパク質の形で摂取されるが、その一番の用途は、量的には体タンパク質合成の材料となることである。その他、アミノ酸はエネルギー源としても利用され、また個々のアミノ酸はそれぞれ別の生理作用を有している。

1. アミノ酸の生理作用

アミノ酸は、アミノ酸そのもの、その代謝産物、あるいはペプチドとして種々の働きをしている。例えば、

アルギニンは免疫能増強、創傷治癒の促進、成長ホルモン等のホルモン分泌刺激、一酸化窒素（NO）の前駆体などとしての作用を持つ。トリプトファンやチロシンは、それぞれセロトニン、ナイアシン及びカテコールアミン、メラニン、サイロキシンの前駆体となっている。その他、アミノ酸から作られる生理活性物質は多い。

2. サプリメントとしてのアミノ酸

近年、タンパク質関連のサプリメントとして、単一またはアミノ酸混合、ペプチドあるいはintactなタンパク質の形のものなど種々ある。その中で、アミノ酸のもつ多様な働きから、アミノ酸サプリメントは一つのブームとなっている。

あるテレビ番組では、アミノ酸を、免疫力アップアミノ酸、肌再生アミノ酸、脳機能活性アミノ酸、体力アップアミノ酸、脂肪燃焼アミノ酸等に分類した。そして、脂肪燃焼アミノ酸として、リジン、プロリン、アラニン、アルギニンの4つが挙げられている。しかし、分類の根拠は明らかではない。効用の根拠は薄弱であるが、ダイエットアミノ酸として痩せ願望の者が飛びつきやすい商品名をつけてインターネット上でも市販されている。

3. アミノ酸サプリメントの問題点

体タンパク質を構成しているアミノ酸だけでも20種以上あり、栄養学的には相互のバランスが重要である。どれかのアミノ酸を添加すると他のアミノ酸の代謝が影響される。知らずに特定のアミノ酸を多量に摂取することは危険ですらある。

アミノ酸は消化を必要としない分吸収が速いと言われるが本当か、吸収が速ければ効果は大きいのか、味が劣るのに高価なアミノ酸を敢えて使う理由は何か、などについて明らかにする必要がある。

4. 結論

アミノ酸がダイエット効果を発揮する可能性は十分にあると考えられる。しかし、市販の“ダイエットアミノ酸”が、タンパク質やその他のアミノ酸と比較して、脂肪をより強力に燃焼させるかどうかは今後の科学的な研究に待たねばならない。

3. 低 Glycemic-Index 食品は糖尿病予防および治療効果を有するか？

武田 英二 (徳島大病態栄養学講座)

日本では2型糖尿病は600 - 700万人で、診断されていない患者を含めると1,100 - 1,300万人いると考えられている。糖尿病発症には遺伝因子に加えて環境因子が重要である。遺伝因子としては、インスリンの初期1相分泌の低下が注目されている。インスリンの1相分泌の低下によって食後高血糖が生じる。さらに、食後2相インスリン分泌の亢進から高インスリン血症が生じ、インスリン抵抗性が認められる。食後高血糖の要因は、(1)食物中糖質の消化・吸収速度の亢進、(2)血糖上昇に対するインスリンの初期分泌の低下、(3)吸収された糖質の肝臓での取り込み低下と糖放出の亢進、(4)ブドウ糖の末梢組織での利用効率の低下などがあり、これらが複合的に作用して食後高血糖を呈する。高血糖が増長されるとグルコース毒性のためにβ細胞が障害されてインスリン分泌不全となり空腹時高血糖を来し糖尿病の発症進展に至る。したがって、食後高血糖、高インスリン血症の抑制が糖尿病の予防、さらに進展と合併症の予防に重要と考えられる。

食品の Glycemic index (GI) とは、カナダの Jenkins 博士らが1981年提唱した概念で、「ある食物摂取後の血糖値の指標」である。すなわち、GIは食物摂取後の血糖上昇曲線下の面積比を算出した指数である。グルコース投与時の血糖変動曲線の曲線下面積 (AUC) を100として、これに対して各食品での AUC の値をそれぞれの GI としている。

2型糖尿病患者がGIの低い食品を摂取するとインスリン必要量は少なくなり、2週間から数ヶ月で糖尿病の症状が穏やかに改善されることが明らかになっている。さらに、1型糖尿病患者でも、GIが低い食事を摂取するほど、血糖値が低く保たれ、HDL コレステロール値が高くなることも報告された。更年期を迎える女性においても、低GI食では、高HDL コレステロールおよび低トリグリセライド値を示した。近年は、食物のGIを低下させるαグルコシダーゼ阻害剤は糖尿病治療に有効であるが、発病を予防できることも報告されている。

以上より、低GI食品は糖尿病予防および治療効果を有すると考えられる。

4. 魚油は健康にいいか？

宮本 賢一、伊藤美紀子、桑波田雅士、瀬川 博子
(徳島大栄養化学講座)

1970年代当初、デンマークの Dyerberg らにより報告されたグリーンランドに住むイヌイットでの一連の先駆的な疫学調査を発端として、魚油に特異的に豊富に含まれる n-3系脂肪酸のエICOSAペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) の生理機能、特に循環器疾患の予防効果を中心とした機能の解明が急速に進展した。FAO と WHO のデータを利用した、1961-1991年の30年間における36カ国に及ぶ地域相関研究でも、魚の摂取量と全死因、虚血性心疾患、脳卒中の死亡率との間に逆相関が観察され、魚摂取の有効性が立証されている。

近年では n-3系脂肪酸、特に DHA の神経系及び網膜に対する有効作用や抗炎症および癌細胞の増殖抑制効果等も解明されつつある。従って、魚を食べる習慣が少なく、心臓病を始めとした循環器疾患が上位を占める欧米では、これらの脂肪酸をサプリメントとして摂取し、その生理的有効性を積極的に健康の保持・増進に利用しようとする傾向がうかがえる。日本においても、DHA の「健脳効果」というようなキャッチフレーズの下に、記憶・学習能に対する作用が一般の人々の関心を呼び、DHA を含む多くの商品やそのサプリメントが市場に回り、ブームになった時期もあった。現在では、いわゆる健康食品の一つとして、EPA/DHA のサプリメントは安定した市場を確保している。

しかしその反面、周知のごとく、これらの高度不飽和脂肪酸は非常に酸化を受けやすく、油そのものとしての酸化はいうに及ばず、体内に摂取されてからも酸化を受けて、過酸化脂質・フリーラジカルを生成しやすい性質を併せもっていることも事実である。つまり、これらの脂肪酸は、その生理的有効性がクローズアップされるあまり、安全性については大目にみられている懸念がある。サプリメントとしての摂取も考慮する時、その生理的有効性のみならず、多量摂取の安全性についても検討する必要がある。本講演では「魚油は本当に体にいいか？」について考察する。

セッション2

なぜアレルギー疾患は増加しているのか？

座長 中村 克彦（徳島大感覚情報医学講座耳鼻咽喉科学分野助教授）
近藤 彰（徳島県医師会生涯教育委員）

1. 栄養学の立場より

酒井 徹，山本 茂（徳島大実践栄養学講座）

日本では第2次世界大戦以前アレルギー症状を呈する人はほとんどいなかったといわれている。しかしながら、その後、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎の患者はひと昔に比べ、増加傾向を示し平成3年度に行った厚生省のアレルギー疾患調査によると、アレルギー様症状をもつ人は、各年齢層にわたり、男性では33.4%、女性では36.2%の人がアレルギー症状を訴えていると報告されている。

糖尿病をはじめとする生活習慣病は、遺伝的な背景はもちろんのこと、生活環境が重要な発症因子の一つとなることが知られている。アレルギー疾患の発症において、少なくとも時間的に集団レベルでの遺伝子の変異・欠損といった変化が起こったとは考えづらい。また、これまで大気汚染、寄生虫疾患などといった環境要因がアレルギー疾患に関連しているといった報告がなされているが、その詳細な因果関係については明らかではない。文明の西洋化に伴って、食生活は、動物性脂肪、精製食物摂取が増加し、逆に野菜摂取量の低下が認められ、これら栄養摂取レベルの変化がアレルギー疾患を増加させた原因の一つであることが推察される。

近年のめまぐるしい免疫学の進歩より、生体での免疫現象が分子レベルで解明あるいは裏付けがなされている。栄養と免疫反応に関すれば、摂食調節に関わるレプチンが免疫細胞機能に深く関わること、活性化ビタミンDが免疫調節性細胞であるCD4+CD25+細胞の制御に関わること、過酸化LDLの取り込みは抗原提示細胞である樹状細胞の分化誘導に関わることなど興味ある知見が次々と見出されている。また以前から魚に多く含まれるn-3系の脂肪酸は抗炎症作用を有することは知られている。

本セッションでは、栄養とアレルギーに関わる免疫反応に関する最近の研究を紹介すると共に栄養とアレルギー

との関連について考察したい。

2. 免疫学の立場より

九十九伸一，久枝 一，安友 康二
（徳島大病態予防医学講座生体防御医学分野）

アレルギーはスギ花粉など外来抗原に対する生体の免疫応答によって引き起こされる。外来抗原に暴露されると抗原特異的なIgEが産生され、粘膜中の肥満細胞にIgEレセプターを介して結合する。その刺激により肥満細胞内の顆粒中のヒスタミンなどの生理活性物質が放出され、気管平滑筋収縮、血管透過性亢進などアレルギー症状を引き起こす。よってアレルギー疾患の増加は抗原特異的IgEをもつ個体の増加という事ができる。

ヘルパーT細胞はタイプ1(Th1)、タイプ2(Th2)の2つの異なる機能的集団に分類され、いずれかの活性化は他方の抑制に働く事が知られている。アレルギーが惹起される原因としては、IgE誘導に関与するTh2優位な活性化、あるいは抗原非特異的IgEの減少が考えられている。IgEの産生に必須であるTh2が活性化される要因としてはTh1の活性化の減弱、Th2を活性化させる抗原の増加・修飾が挙げられる。また、抗原非特異的IgEの減少はその強力な誘導因子である寄生虫疾患の減少が関与しているとの報告がある。従来からの研究から、環境因子の変化に伴う免疫応答の異常活性化がアレルギー罹患の増加を促しているという報告があり、その増加の原因について環境因子を含む様々な免疫応答攪乱因子の観点から考えてみたい。

3. 臨床の立場より：アレルギー性鼻炎

北村 嘉章
（徳島大感覚情報医学講座耳鼻咽喉科学分野）

わが国におけるアレルギー性鼻炎の患者数は、1960年代半ばから増加し始め、1970年に入り急増した。現在も年々増加傾向にあり、特に近年スギ花粉症の増加は顕著である。東京都のスギ花粉症の有症率は20%を超え、患者数は全国に1,800~2,300万人、その診療費は年間1,200~1,500億円（1994年）と推定され、今や国民病となっている。

アレルギー性鼻炎の増加の原因の1つとして、まず抗

原量の増加が挙げられる。戦後、建材、治水の目的で全国の国有林に広くスギが植林され、1960年後半より花粉産生力の強い樹齢30年以上のスギ林面積が増加した。また最近ではヒノキの人工林も増え、スギ花粉と共通抗原性を持つヒノキ花粉の飛散増加が予想される。さらに道路のアスファルト化は、とくに花粉などの土壌吸収を阻害し、道路からの再飛散を来たし、抗原の暴露機会を増加させている。

次に大気汚染がアレルギー性鼻炎の増加の原因としてあげられる。特にディーゼルエンジンの排気粒子は、抗体産生のアジュバンドとして作用することが分かってきた。

その他、慢性副鼻腔炎などの感染症の減少、高蛋白・高栄養の食生活、社会的ストレスの増加などが挙げられている。

治療については、抗原の除去と回避、薬物療法、特異的免疫療法、手術療法などがある。

アレルギー性鼻炎はアレルギー疾患のなかで唯一外科的治療法が有効な領域であり、内視鏡下鼻内手術の確立とレーザーなどの各種 hot knife の開発によって、様々な手術法が開発されている。電気凝固法、レーザーやアルゴンプラズマ凝固装置による下鼻甲介粘膜蒸散術、鼻中隔矯正術、下鼻甲介粘膜切除術、粘膜下下鼻甲介骨切除術、ハーモニックスカルペルを用いた内視鏡下後鼻神経切断術などである。手術療法の適応は拡大し、鼻閉型、くしゃみ・鼻漏型など症状の病型に基づき術式が選択され、術後成績は向上している。

4. 臨床の立場より：最近のアトピー性皮膚炎

宮岡 由規

(徳島大感覚運動系病体医学講座皮膚科学分野)

1980年代より我が国のアトピー性皮膚炎(AD)が急激に増加している。特にその傾向は大人になっても治らない、大人になってから発症する20歳代の成人型ADの増加が見られている。厚生労働省によるとそのような患者は全人口の2%を占めており、しかも就労の妨げとなるような重症ADが増加し大きな社会問題になっている。しかしながら、世界的にみると成人型ADは話題になっていない。日本特有の現象と言える。同じアジア系民族で、近年環境汚染が激しいといわれる中国、特に上海からの成人型ADはほとんどが軽症であり、重

症例は非常に稀である。また臨床像も大きく異なり、これは、やはり現在の日本の内・外環境の問題が大きく関与していることを示していると考えられる。

一般にADの疫学的データは信頼できるものが少ない。そういう状況のもとで平成6年に行われた日本皮膚科学会大阪地方会の所属医師や患者友の会によるアンケート調査の結果、さらに平成5、6、7年厚生省のアレルギー総合研究事業の疫学調査の結果を中心に報告してみたい。

現在ADの有病率は小児6.9%、成人2.8%である。他のアレルギー疾患である鼻炎、結膜炎、気管支喘息の有病率と比較しても決して高くない。にもかかわらずステロイドの外用をめぐってADのみがスポットライトを浴びて社会的問題となっているのは皮膚科医として複雑な気持ちである。

発症年齢は幼小児期と20~24歳に山がある。性別では女性に多いが、重症例は男性に多い。症状の悪化因子として、ステロイド中止、過労、受験、就職、居住地変更、日光、発汗などが挙げられる。ステロイドの中止は重症例に多く、この原因は医師の指導よりも患者さん自身、周囲の人の意見、マスコミによる報道などが原因であることがある。これは、日本のADの治療で世界各国と最も異なる点で、皮膚科医としての無力さを感じさせられる。

ADは加齢とともに軽症化する傾向は昔とかわらないが、違う点は40歳以上になると重症例が増加するところである。

人口密度が増えるとADは増加している。これは成人、幼小児とも同じ傾向であり、いかにADの発症に現代の環境が影響しているかを伺わせる。

成人型ADの臨床像として特有なのが顔面の酒さ様皮膚炎をはじめとする難治性紅斑、頸部網状色素沈着などで、顔面の症状は成人型ADの2/3にみられる。

合併症として最近当科でも考えさせられているのは、小児のMRSAによる伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性皮膚熱傷様症候群が増加していることである。この場合、抗生物質が効かず症状が遷延化することが多い。

5. 臨床の立場より：気管支喘息

楊河 宏章

(徳島大生体防御腫瘍医学講座分子制御内科学分野)

今回のセッションでは、臨床の立場より、気管支喘息の増加に対する臨床的側面と最近の治療について述べてみたい。

気管支喘息はごく一般的な疾患であり、近年の著しい有病率の増加、喘息死などの理由から社会的に大きな問題となっている。その病態として従来は気管支収縮が強調されていたが、現在はアレルギー性の気道炎症、すなわち Th2 リンパ球や好酸球を中心とした気道炎症が深く関与することが明らかとなっている。また、気管支喘息は可逆性の疾患としてとらえられていたが、近年の研究では慢性炎症はリモデリングをきたして疾患の不可逆性を誘発することが示され、リモデリングの進行抑制が大きな治療目標となった。Th2 リンパ球などによる気道炎症を惹起、増強する因子としては都会の環境、西洋化した生活、ダニ抗原などへの感作、ある種の感染症への罹患、あるいは不罹患などが上げられており、これらが気管支喘息の増加と関連している可能性が指摘されている。

気管支喘息の薬物治療としては、炎症反応を抑制し、リモデリングの進展を阻止することが目標となる。吸入ステロイド剤は現時点で治療の主体と考えられており、その臨床効果に関する知見が集積され、喘息死を減少させる効果も明らかになっている。ただし、日本では普及率が低いことが問題点として残されている。吸入ステロイド剤と最近汎用されるようになったロイコトリエン拮抗剤や長時間作用型 β 刺激剤などとの併用療法も重要な治療法と考えられる。新規の治療法としては、気道炎症に関与する分子をピンポイントで直接制御しようとする試みが進行している。可溶性インターロイキン(IL) 4 レセプターの吸入療法、IL 12の皮下投与、抗 IL 5 抗体の静脈内投与などの臨床試験の成績が報告されているが、最も期待されているのは抗 IgE 抗体である。1999年の第II相試験の成績に引き続き、第III相試験の成績が発表されているが、いずれも喘息の急性増悪の頻度を低下させるといった有望な成績であり、特に症状コントロールのため長期的に経口ステロイド剤の服用を余儀なくされている重症、難治性症例に対する今後の応用に大きな期待を抱かせる。

セッション 3

宇宙医学と未来医療

座長 武田 憲昭(徳島大感覚情報医学講座耳鼻咽喉科学分野教授)

松崎 孝世(徳島県医師会生涯教育委員)

1. 宇宙医学のミニレビューと宇宙酔い

武田 憲昭

(徳島大感覚情報医学講座耳鼻咽喉科学分野)

本セッション「宇宙医学と未来医療」では、徳島大学医学部で宇宙医学の研究を行っている先生と宇宙医学の現状について概説し、将来の医療への応用について考えてみたい。

宇宙飛行士が宇宙環境にさらされた場合、生体には様々な変化が生じる。宇宙医学は宇宙環境が人体に与える影響とその予防に関する学問である。

1: 宇宙酔い

有人宇宙飛行の最初の3日目までの最大の問題点は宇宙酔いである。宇宙酔いは、1961年にソ連のチトフ飛行士が、ガガーリンに次いでヴォストーク2号で宇宙飛行を行った際に初めて報告された。その後の宇宙船の大型化に伴い宇宙酔いの頻度は増加し、最近のアメリカのスペースシャトルでは、宇宙飛行士の約70%が宇宙酔いに罹患する。宇宙酔いは、脳の空間識が障害されて発症すると考えられている。宇宙酔いには個人差が大きいですが、地上のいかなる検査でも宇宙酔いの発症を予測できない。また、地上におけるトレーニングは、宇宙酔いの予防には無効である。現在、NASAの宇宙酔いに対する第1選択薬はH₁ブロッカーのpromethazineである。しかし、宇宙飛行士は次第に無重力環境に適応し、宇宙酔いは軌道投入後1週間以内に発症しなくなる。

2: 循環系のディコンディショニング

無重力環境下では頭部方向への体液の移動が起こり、顔面の浮腫などが生じる。その後利尿が起こり、1週間の宇宙滞在で1.0~2.0ℓの体液が失われる。また、無重力ではNa⁺やK⁺の喪失が起こる。そのため、宇宙食ではK⁺濃度を高めている。また、地球への帰還前には水とNa⁺を服用させ、体液を補充する。

3：筋萎縮

無重力環境では、抗重力筋を中心に廃用萎縮が生じ、宇宙飛行士の運動能力の低下が起こる。運動負荷によりこの筋萎縮は予防できるため、宇宙飛行士は宇宙での生活時間の約20%近くをトレーニングに費やしている。この問題については、国際宇宙ステーションでの宇宙実験を予定している二川 健先生に解説をしていただく。

4：骨の脱カルシウム

無重力環境では骨の脱カルシウムが起こり、高カルシウム血症と同時に尿中や便中にカルシウムが排泄される。しかし、筋萎縮と異なり骨の脱カルシウムには運動による予防効果はない。長期の宇宙滞在では、尿路結石や骨折の危険性が高まる。この問題については、日本宇宙フォーラム（日本宇宙開発事業団）のテーマに選ばれた研究を行っている井上大輔先生に解説していただく。

5：免疫機能の低下

無重力環境ではリンパ球の機能が低下するなどの免疫機能が低下し、感染のみならず発癌の危険性が高まるとされている。この問題については、食事による予防も含めてNASAと共同研究を行っている山本 茂先生に解説していただく。

6：被曝

宇宙ステーションにおける年間の被曝量は、スペースラブのデータから200~300mGyと推定されており、原子力発電所などの職業人の年間被曝量限度50mGyを大きく上回る。さらに、宇宙放射線の被曝は、地上より発癌の危険性が高いと指摘されている。しかし、宇宙飛行士に最も重要な影響を及ぼす放射線は、高エネルギープロトンである太陽風である。ミールでは1回の太陽フレアで約40mGyの被曝が記録されている。現在の宇宙ステーションの宇宙放射線に対する防御は弱く、今後の長期の宇宙滞在では大きな問題である。

宇宙医学は、宇宙環境という人類が新しく手に入れた研究の場を生命現象の解明のために利用することが目的である。徳島大学での宇宙医学の研究が、将来の医療に応用されることを期待したい。

2．無重力による筋萎縮のメカニズムとその予防

二川 健（徳島大栄養生理学講座）

長期間の宇宙滞在を可能にするために、無重力が人体に及ぼす作用の解明が急がれている。なかでも無重力による筋萎縮は重篤な副作用の一つであるが、そのメカニズムは不明のままである。私達は、日本宇宙開発事業団やNASAと共同で、そのメカニズムの解明と栄養学的な治療法（新しい宇宙食）の開発を目指して研究を行っている。

筋肉の萎縮は、筋蛋白質の合成と分解のアンバランスにより起こる。そこで、スペースシャトル（STS 90）に搭載したラットや尾部を懸垂したラットを用いて、無重力やその模擬環境により萎縮した骨格筋で活性化している蛋白質分解酵素を調べた。さらに、この宇宙ラットの腓腹筋で発現の増大する遺伝子をDNAマイクロアレイ法やディファレンシャル・ディスプレイ法で解析した。その結果、ユビキチン-プロテアソーム蛋白質分解経路は無重力環境において筋肉の構成蛋白質を分解するだけでなく、筋細胞内の増殖シグナルをも制御する重要な経路であることがわかった。

一方、無重力による筋萎縮を予防するために、このユビキチン-プロテアソーム蛋白質分解経路を抑制する栄養素を検討した。プロテアソームの阻害剤は生体に有害であり、筋萎縮の抑制効果は見られない。それゆえ、蛋白質分解酵素そのものを阻害するより、分解開始の合図である蛋白質のユビキチン化を抑制することが重要であると考えられた。尾部懸垂ラットの腓腹筋においては酸化ストレスの増加と平行して筋蛋白質のユビキチン化が増大したので、蛋白質のユビキチン化を誘導する因子のひとつとして尾部懸垂により生じる筋肉内の酸化ストレスが示唆された。そこで、尾部懸垂による筋萎縮に対する抗酸化栄養素の阻害効果を検討した。システインの大量投与は懸垂による酸化ストレスを軽減し、懸垂で生じたユビキチン化蛋白質やMHC分解産物の蓄積も抑制した。

宇宙フライトによる筋萎縮に関する知見は、寝たきりなどの廃用性筋萎縮のメカニズムとその予防にも応用可能である。それゆえ将来予定している宇宙実験も紹介し、宇宙生物学（Astrobiology）の発展が医学や臨床の現場に与える影響についても考察したい。

3. 無重力における骨代謝と骨粗鬆症

井上 大輔（徳島大学大学院医学研究科生体制御
医学講座生体情報内科学分野）

骨の恒常性は吸収・形成の平衡により維持されており、この破綻により吸収が優位になると骨粗鬆症をきたす。ヒトを含む陸生の脊椎動物においては、抗重力運動の反作用により下肢骨や脊椎などは大きな力学的負荷を反復的に受けている。このような負荷が殆どない微小重力環境に置かれた宇宙飛行士は、著明な骨塩量減少をきたす。宇宙の微小重力環境下における骨・Ca代謝の変化は、尿中・糞便中Ca排泄の増加を伴う負のCaバランスと、踵骨、脛骨などの荷重骨を中心とした、主に骨形成低下による骨塩量の喪失である。骨形成の低下に加えて比較的早期に骨吸収の亢進も認められる。これらの骨・Ca代謝の変化は地上におけるボランティアによる長期臥床実験においても再現される。

したがって、骨に対する力学的負荷は正常な骨代謝、特に骨形成の維持に重要な役割を持つ。力学的負荷の感知は主に骨細胞が担うと考えられている。骨細胞は最終分化を遂げた骨芽細胞が骨組織内に埋没したもので、骨小管内に沿って突起を延ばし、細胞ネットワークを形成している。骨細胞は力学的負荷に伴う細胞外液の液流変化による剪断ストレス（shear stress）などを感知する。

力学的負荷による初期シグナルとしてはガドリニウム（Gd）感受性のイオンチャンネル（mechanosensitive cation channel：MSCC）による細胞内Caの上昇やインテグリンからのシグナルなどを介したリン酸化カスケードの活性化が重要とされている。その結果、種々の転写因子の活性化やそれに伴う骨形成促進因子の発現誘導が起こる。また、転写を介さないNOやPG産生の増加もみられる。我々は骨に対する力学的負荷によりAP1ファミリー転写因子の一つdelta-fosB、およびAP1の標的であるIL11が誘導されることを見出した。これらの因子はin vivo（マウス）での骨形成促進作用が証明されている。またこれらの誘導は細胞内CaおよびMAPキナーゼの一つであるERKに依存して、転写レベルで起こる。このAP1/IL11カスケードは、力学的負荷のみならずPTHなどの他の骨形成促進刺激によっても誘導される一方、老化やグルココルチコイド過剰症などの骨形成低下を伴う骨粗鬆症病態において抑制されていることから、生理的骨形成やその異常に關与する普遍的な骨形成促進シグナルであることが示唆された。

不動性骨粗鬆症の薬物療法としては骨吸収抑制薬であるビスホスホネートが現在のところ最も有望であるが、エビデンスは乏しい。また骨形成促進作用を持つPTHの間欠的投与は、ラットの不動性骨粗鬆症モデルで骨塩量低下の回復に有効であるとの報告がある。将来、このような骨形成促進薬が開発・臨床応用され、不動性骨粗鬆症の克服により宇宙開発の推進に寄与することが期待される。

4. 無重力による免疫低下と栄養による改善

山本 茂（徳島大実践栄養学講座）

宇宙飛行では免疫機能が低下するが、感染症予防のために常時抗生物質を利用することは望ましくない。食物や食物成分によって免疫増強を行うことができれば好都合である。我々は、グルタミンやアルギニンの免疫増強作用をはじめ細胞増殖作用、腸粘膜の修復作用、老化による脳機能低下などの生理機能について研究を行ってきた。またヌクレオチドが同様の機能をはるかに少量で発揮することを見出した。その理由として、グルタミンやアルギニンを投与することによりヌクレオチドの合成が高まるためであることがわかった。ヌクレオチドは、グルタミンやアルギニンよりも物質的に安定で、味もよいことから、今後、多くの有効利用法が開発されてくると期待される。もちろん、痛風が起こるような過剰摂取は避けなければならないが、グルタミンやアルギニンが有効に使用されている多くの場合、はるかに少量のヌクレオチドで置き換えることができると考えている。これまでのヌクレオチドの有効利用例としては、乳児用調整粉乳や経腸栄養剤などへの添加がある。なお、母乳にはかなりのヌクレオチドが含まれているが、その役割は最近まで不明であった。

ヌクレオチドの生理機能について長年にわたって我々と共同研究を行ってきたテキサス大学ヒューストン校医学部 Kulkarni 教授は、ヒューストンにあるNASAの研究者と宇宙飛行中の免疫力低下の予防をヌクレオチドでできないかと考えて、地上での微小重力環境モデルを用いた研究を行い、効果を示してきた。この研究には、栄養学科助手や卒業生も加わっている。これらの成果から、近い将来宇宙飛行士でのテストが計画されている。

本日は、ヌクレオチドの免疫増強を中心とした生理機能、その微小重力環境での有効利用の可能性などについて

て話をしたいと思います。

ポスターセッション

1. ゴールデンハムスター未熟卵の体外成熟に対するリゾホスファチジン酸の効果

檜尾 健二, 桑原 章, 堤 ゆかり, 田中 優,
苛原 稔 (徳島大発生発達医学講座女性医学分野)
山野 修司 (同保健学科)

【目的】卵胞液内に存在するリゾホスファチジン酸 (lysophosphatidic acid: LPA) は哺乳動物卵子の成熟に重要な役割を果たしていることが示唆されている。本研究ではハムスター未熟卵を用いて LPA の体外成熟に対する効果を検討した。

【方法】雌ゴールデンハムスターから未熟卵を回収し実験に供した。(1) 対照, IGF-I, TGF- α , bFGF, EGF, LPA を含む培養液内で成熟培養を行い成熟率を比較した。(2) 卵丘細胞の有無が核成熟率に与える影響を比較した。(3) 対照, EGF, LPA をそれぞれ含む培養液に G 蛋白阻害剤である百日咳毒素 (PT), または EGF 受容体阻害剤である tyrphostin を添加して培養し, 成熟率を比較した。

【成績】(1) 核成熟率は IGF-I: 60.2%, TGF- α : 63.8%, bFGF: 61.4%, EGF: 82.4%*, LPA: 74.3%**であり, EGF, LPA 群に有意に高い成熟率を認めた (*: $p < 0.001$, **: $p < 0.05$)。(2) 卵丘細胞除去卵では LPA や EGF を添加しても核成熟率は上昇しなかった。(3) LPA の成熟促進効果は PT 及び tyrphostin の添加により消失し, EGF の成熟促進効果は tyrphostin の添加により消失した。

【結論】LPA は未熟卵の成熟を促進することが明らかとなり, その効果は卵丘細胞を介して発現し, EGF の作用経路を経由する可能性が示唆された。

2. 次亜塩素酸ナトリウム液の有効利用に関する検討

桑原 知巳, 黒岩希実子, 中山 治之, 大西 克成 (徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座分子細菌学分野)

【目的】次亜塩素酸ナトリウム液は消毒剤として病院内や食品工場内で広く使用されている。しかし, 通常の使用条件下では, 殺菌成分である次亜塩素酸 (HClO) は 10% 程度しか生成されない。本研究では, 次亜塩素酸ナ

トリウム液の殺菌効率を上げるため, 種々の酸を用いて次亜塩素酸ナトリウム液を弱酸性化し, その殺菌効率を比較した。

【方法】殺菌効率を測定するための被検菌として *Bacillus subtilis* UTB10 株, MRSA UTC73 株, *Pseudomonas aeruginosa* UTC55 株, *Escherichia coli* 0157: H7 VT41 株, *Legionella pneumophila* JCM7571 株および *Salmonella Typhimurium* UTB29 株を用いた。*B. subtilis* については 70℃, 20 分間加熱し, 芽胞溶液とした。120 ppm 次亜塩素酸ナトリウム液 (富田製薬社製) を 6 種類の酸 (ギ酸, クエン酸, 酢酸, リン酸, 塩酸, 硫酸) を用い, pH 5.0 に調整した。各酸性次亜塩素酸水を被検菌懸濁液および芽胞溶液 (10^6 cfu/ml) と混合後, 25℃ で 0.5, 2, 10 および 30 分間保温し, 混合液中の残存菌数を測定した。

【結果と考察】本研究で作成した酸性次亜塩素酸水は *B. subtilis* 以外の被検菌を 30 秒で殺菌することができた。*B. subtilis* 芽胞に対しては, 塩酸, 硫酸および酢酸を用いて pH 調整したものでは, 10 分で全ての芽胞を死滅させることができたが, ギ酸およびクエン酸で pH 調整したものでは, 30 分後においても多数の芽胞が生存していた。塩酸および酢酸添加時の有毒塩素ガス発生量は 6 ppm および 1 ppm であった。以上の結果より, 酢酸による弱酸性化は次亜塩素酸ナトリウム液の効果的かつ安全な使用法と考えられた。

3. 高い運動習性を示すラット系の確立およびその機序の解明

大和 真幸, 岡田 和子, 原田 永勝, 高橋 章,
中屋 豊 (徳島大特殊栄養学講座)
久岡 文子, 篠宮 幸子 (四国大学生生活科学部)

四国大学久岡らは Wister 系ラットから, 自発的に回転カゴ運動において長距離走行をするラットの系を見出した。本研究ではラットの運動量の増加の遺伝的背景を明らかにする目的で運動量の多い動物 (S 群) と通常の市販 Wister 系ラット (C 群) を用いて比較検討を行なった。

【方法】両群ともラットを回転ケージ (運動期) あるいは普通ケージ (非運動期) に入れ飼育した。16 週齢で屠殺解剖した後, 各臓器および血液成分検査を行った。

【結果・考察】両群を 1 ヶ月間, 回転ケージで飼育すると, S 群の一日の平均走行量は C 群の約 5 ~ 8 倍を示した。非運動状態では, C 群と S 群の体重は生後 7 週齢ま

では両群間に差はなかった。7週以降からはS群では有意に低体重を示したが、体重当たりの摂食量には差がなかった。一方S群の体脂肪率は有意に低値を示した。漸増運動負荷試験においては乳酸閾値、最大運動時間に有意差はみられなかった。またヘモグロビン値、ヘマトクリット値でS群が有意に低い値を示したがそれ以外の項目に有意差はなかった。収縮期血圧、心拍数、体重当たりの心臓重量、血漿アドレナリン値においてはS群の方がC群よりも有意に高い値を示した。以上の結果よりS群の高運動習性には、心肺運動能力の差によるものではなく交感神経亢進の関与が示唆された。

4. エストロゲンがミューラー管抑制因子の発現に及ぼす影響の研究

陳 剛, 木下 桂午, 新家 利一, 中堀 豊 (徳島大大学院医学研究科生体制御医学講座分子予防医学分野)

木下 桂午 (徳島大病態予防医学講座臓器病態治療医学分野)

【研究の目的および背景】近年内分泌攪乱物質のヒト性決定や性分化に対する影響が懸念されており、社会的にも重要な問題となっている。性決定や性分化は生物種によって多様性があるため、内分泌攪乱物質のヒトへの影響を評価するためには、ヒト由来の細胞や遺伝子を材料として用いることが望ましい。今回我々はヒト精巣腫瘍由来の細胞株であるNT₂/D₁細胞を用いて、エストロゲン(E₂)が、ヒト性分化の鍵を握る遺伝子の一つであるミューラー管抑制因子(MIS)の発現にどのような影響を及ぼすかを検討した。

【材料および方法】ヒトMISプロモーターをレポーター遺伝子であるルシフェラーゼの上流に挿入したコンストラクトを作成した。このコンストラクトをER α 過剰発現ベクターとともにヒトNT₂/D₁細胞に導入し、種々のE₂濃度でのルシフェラーゼ活性を測定し、E₂がMISプロモーターに及ぼす影響を評価した。NT₂/D₁細胞は脂溶性のホルモンを除去することによって生存できないため、本実験では脂溶性ホルモンの除去を行わずに通常の10%FCS添加DMEMを培地として用いた。

【結果及び考察】通常の10%FCS添加DMEM培地では、ER α はMISプロモーター活性を増加させたが、E₂の濃度の増加に伴ってMISプロモーターの活性は低下した。E₂の濃度はMISの発現に影響を与えたと考えた。

5. 低アルブミン血症高齢者への食事タンパク質付加に関する研究

上田 千鶴, 酒井 徹, 山本 茂 (徳島大実践栄養学)

巴 美樹 (征唯多病院)

小松 龍史 (お茶の水女子大学)

入院高齢者の低栄養状態改善のために2つの研究を行った。研究1では入院高齢者(n=45)の栄養実態調査を行った。期間は平均102日間とし、食事調査は毎食、血液採取と体重測定は毎月1回行った。平均体重は男性40.2kg、女性35.0kgで基準体重より大幅に小さく、エネルギーとタンパク質の摂取量は所要量より低かった。対象者の多くは体重あたりのタンパク質摂取量の所要量を満たしていたが約80%に低アルブミン血症が認められた。研究2では低アルブミン血症の高齢者(n=11)に対しタンパク質補助食品による付加効果を検討した。基本食を1ヶ月供給後、付加20gを3ヶ月間、その後付加10gを2ヶ月間実施した。全期間中のエネルギーならびにタンパク質摂取量は、それぞれ基本食時1095 \pm 150kcal、52.7 \pm 6.0g(1.41g/kg)、20g付加時1212 \pm 34kcal、69.3 \pm 1.7g(1.86g/kg)、10g付加時1173 \pm 25kcal、61.5 \pm 1.2g(1.68g/kg)であった。20g付加時では血清アルブミン値(Alb)は低下し、血清尿素素素(BUN)が増加したが、10g付加時ではAlbは増加し、BUNは低下した。2つの研究の結果、低栄養かつ低体重である高齢者のタンパク質所要量は男性60~70g、女性50~60gが適当であること、体重あたりでは1.13g/kgは低過ぎ1.418g/kg程度が適切であること、またエネルギー摂取量の充足が大切であることが示唆された。

6. 徳島大学医学部附属病院眼科における小児の裂孔原性網膜剥離

石丸 真弓, 松下 新悟, 賀島 誠, 内藤 毅, 塩田 洋 (徳島大感覚情報医学講座視覚病態学分野)

【緒言】裂孔原性網膜剥離の症例のうち小児の占める割合は非常に少ない。今回我々は当科で施行した小児の裂孔原性網膜剥離に対する5年間の手術成績について検討したので報告する。

【対象および方法】1997年1月から2001年12月に徳島大学眼科で行った15歳以下の裂孔原性網膜剥離の患者。年齢、性別、術後観察期間、素因、屈折、黄斑部の状態、裂孔の形態、術式、網膜復位の有無、再手術の回数、術

中・術後合併症，術後最高視力，最終視力等について検討した。

【結果】裂孔原性網膜剥離患者504例のうち15歳以下の小児は12例13眼（2.3%）。男性8例8眼，女性4例5眼。平均年齢11.3歳（4.1～15.3歳）。術後平均観察期間は32.6月（4月～53月）。素因・原因としては，外傷が3例，アトピー性皮膚炎が1例，Wagner病が1例，朝顔症候群が1例，先天白内障手術後無水晶体眼が2例，不明が4例，と多岐にわたった。初回術式は，網膜冷凍凝固1例1眼，強膜バックリング手術7例8眼，硝子体手術4例4眼。完全な網膜復位を得るまでに要した手術回数は，10眼が1回，2眼が2回。網膜復位率は92.3%で，シリコンオイル注入眼の1眼を除き，その他12眼は網膜復位を得ている。術後の視力上昇は8眼で得られ，不変が4眼，悪化が1眼であった。

【結語】小児の網膜剥離は成人と比較して，その要因・背景が複雑なことが多いが，適切な診断，術式の選択を行えば，成人同様，概して良好な結果が得られると考える。

7. 腹腔鏡下根治的前立腺摘除術の経験

井崎 博文，金山 博臣，大西智一郎，黒川 泰史，奈路田拓史，岡本 増己，沼田 幸作，香川 征（徳島大器官病態修復医学講座泌尿器科学分野）
寺地 敏郎（東海大学医学部泌尿器科）

【目的】最近，早期前立腺癌の治療法のひとつとして腹腔鏡下根治的前立腺摘除術が行われるようになってきており，徳島大学医学部泌尿器科においても2001年7月より4例の早期前立腺癌に対して施行したので報告する。

【対象と方法】2001年7月から2002年3月の間に4例の早期前立腺癌に対して経腹膜のおよび後腹膜に腹腔鏡下根治的前立腺摘除術を施行した。手術時間，出血量，術中合併症，術後合併症，尿道カテーテル留置期間，術後入院期間，尿失禁持続期間等について検討を行った。

【結果】年齢は50～70歳（平均59.3歳），術前PSA値は5.21～9.91ng/ml（平均7.96ng/ml），術前臨床病期は3例がT1cN0M0（B0），1例がT2bN0M0（B2），全例術前内分泌療法は施行していなかった。手術時間は240～395分（平均307.5分），出血量は500～1,000ml，輸血は自己血のみであった。術中合併症はなく，術後合併症は尿失禁および性功能障害以外には認めなかった。術後尿道カテーテル留置期間は5～10日（平均7.25日），術後

入院期間は15～25日（平均19.5日）であった。術後尿失禁は2例では1カ月後には消失したが，1例では2カ月後に消失，1例では約4カ月持続した。

【結論】腹腔鏡下根治的前立腺摘除術は手術時間は長いですが安全に施行でき，膀胱と尿道の切断および吻合が直視下に確実にできることから，尿道カテーテル留置期間の短縮および尿失禁持続期間の短縮が可能である。症例を重ねることにより手術時間の短縮および手術成績の向上が期待できる。

8. 徳島市前立腺がん検診の現況と課題

宇都宮正登，川島 周，武久 一郎（徳島市医師会）
金山 博臣，香川 征（徳島大器官病態修復医学講座泌尿器科学分野）
炭谷 晴雄（徳島県立中央病院泌尿器科）
横関 秀明（徳島市民病院泌尿器科）

【目的】平成13年度より徳島市前立腺がん検診が開始されたので，その結果につき報告し検討する。

【方法】徳島市で施行されている基本健康検査において血中PSAを測定し前立腺がん検診を行った。

【結果】平成14年4月1日現在，55歳以上対象男性市民25,416人中13,977人が基本健康診査を受け，このうちPSA測定を希望した市民は9,019（64.5%）に上り，801人（8.9%）においてPSAの上昇を認めた。二次検診施設での精密検査には453人が受診し，受診率は56.6%であった。精密検診の結果，前立腺生検は232人に施行され，121人（26.7%）の市民が前立腺がんの診断に至った。また93人（20.5%）の前立腺がんの疑いを含めると，214人（47.2%）となった。PSA測定者（一次検診受診者）に対するがん発見率は121人/9,019人（1.34%）となった。発見された前立腺癌の臨床病期はB0：48例，B1：16例，B2：16例，C：29例，D1：1例，D2：11例であった。年齢別には55～59歳：3例，60～64歳：11例，65～69歳：22例，70～74歳：36例と，75歳未満が59.5%を占めた。病期Bで75歳未満の症例は47例であった。

【考察】一次検診受診者の1.34%に前立腺癌が発見され，そのうち病期Bが80例（66.1%）と約3分の2を占め，早期前立腺癌の発見に前立腺がん検診が有効であることが示された。

9. 高齢者進行胃癌による消化管狭窄例に対するステント治療

堀江 貴浩, 竹内 尚, 藤原 堅祐, 岡崎三千代, 藤原宗一郎, 山本 浩史, 井内 新 (徳島県立三好病院内科)

近年, 高齢者においても胃癌による消化管狭窄例が増加している。しかし, これら症例のうち, 手術非適応例に対するステント治療は未だ限られた施設にとどまる。これは, 使用可能なステントシステムが限られ, 留置手技に様々な問題点が存在すると共に, 適応に対するコンセンサスが未だ確立されていないことに起因する。そこで, 今回我々は, 平成9年1月から平成14年5月までに, 当科において, ステントを留置した胃癌10例において, quality of life (QOL) の改善や各症例におけるステント留置手技の工夫および問題点に関し検討を行った。QOL改善の評価は, 狭窄症状改善度, 栄養状態改善度, 摂食可能食事形態, 食事摂取可能期間, 入院および在宅可能期間, ステント留置後の生存期間の各項目で行った。狭窄症状は全症例ステント留置後に著明に改善した。食事摂取可能期間は最短14日, 最長224日であった。他の項目に関しては, 症例により大きな差異が認められた。ステント留置手技の工夫として, デリバリーの挿入性を改善する double guide wire 法およびシステム延長法を独自に開発し用いた。さらに, ステントの脱落防止のために, 一部症例では裏打ちステントを, また, 噴門部狭窄例では逆流防止弁を装着し, 逆流症の改善を図った。最後に, これらステント治療例から, 今後のステント留置術の適応に関し検討を行った。

10. 21世紀の冠動脈インターベンション

岸 宏一, 日浅 芳一, 友兼 毅, 山口 浩司, 小倉 理代, 尾原 義和, 尾形 竜郎, 弓場健一郎, 楠 完治, 高橋 健文, 細川 忍, 大谷 龍治 (徳島赤十字病院循環器科)

【背景】冠動脈インターベンションは, 器具や技術の進歩により, バルンでは良好な成績が得られなかった病変にもロータブレード (回転性粥腫切除術), new DCA (方向性粥腫切除術) および特殊なガイドワイヤーが使用可能となり, 良好な成績が得られるようになってきた。

【目的】new device の有効性について検討し, 今世紀における冠動脈インターベンションの展望を示す。

【方法】2001年1月から12月までの間に当院で冠動脈イ

ンターベンションを施行した995例中, ロータブレード (ROTA) を施行した99例, 慢性完全閉塞 (CTO) 61例について初期成績を検討した。また, new DCA を使用した5症例についても検討した。

【結果】(1) ROTA 症例は平均68歳, 病変長 15.9 ± 9.9 mm, 対照血管径 2.7 ± 0.6 mm, 難易度が高いB2 + C型病変は82例 (83%) であり, 成功率は98%であった。(2) CTO 症例は平均63歳, 閉塞長 22.8 ± 13.3 mm, 対照血管径 2.6 ± 0.7 mmであり, 成功率は82%であった。(3) DCA は左主幹部および左前下行枝入口部に対して5例に施行したが, 全例とも拡張に成功し, 重大な合併症は認めなかった。

【結語】バルンでは拡張不十分であった病変は new device により治療できるようになってきた。しかし, 再狭窄は依然として未解決の問題である。欧米では drug eluting stents の登場により, 再狭窄は劇的に減少したと報告されており, 今後の本邦での使用が期待される。

11. ERT (Emergency Room Thoracotomy) を施行した胸部杖創 (よくそう) の一例

仁木 亮介, 岸田 義臣, 武市 和憲, 近清 ひろ, 長尾 美紀, 井内 貴彦, 安田 理, 上山 裕二, 黒上 和義 (徳島県立中央病院救命救急センター) 筑後 文雄, 住友 正幸, 三木 仁司, 黒上 和義 (同外科)

【はじめに】ERT は, 緊急室開胸などと訳される。主に開胸心マッサージを目的に施行されるが, 同時に大動脈遮断や肺門遮断の処置を加えたり, 必要であれば胸腔内大血管や心損傷の処置を行うこともある。今回我々は ERT を必要とした胸部杖創 (よくそう) を経験したので報告する。

【症例】52歳男性。土木作業中3mの高さからうつ伏せに転落。地面から突き出た直径約1cmの鉄筋が左前胸部に刺さり, 救急車で当院救命救急センターに来院した。来院時JCS1, 左前胸部に径1cmの杖創を認めた。胸部X線左血胸を認め, 胸腔ドレナージ施行。その後CT撮影中に心停止となり蘇生術を開始。大量の輸血・輸液でも血行動態が不安定であり, このままでは救命の見込みが無いと判断。救急外来で緊急開胸を施行。開胸心マッサージしつつ左肺門を一括結紮して止血を得た。直後より心拍再開, 洞調律となり収縮期血圧80mmHgとなったため, 手術室へ直行。左肺上葉の肺門部近くに1cmの創を認め, S1 + 2c ~ S3aの葉間面へ抜け背部胸壁ま

で達していた。左肺全摘術施行後 ICU 入室となったが、術後易出血性となり多臓器不全で翌日永眠された。

【まとめ】多くの症例は、ERT 処置の甲斐なく亡くなることが多いが、ERT により劇的に回復する症例があることは事実であり、施行を決断したならば迅速に行動しなければならない。

12. 著明な髄液蛋白の上昇を認めた再発性感覚運動ニューロパチーの 1 例

川畑 佳子, 和泉 唯信, 鎌田 正紀, 藤田 浩司, 前田 耕司, 坂本 季代, 浅沼光太郎, 松本 真一, 坂本 崇, 西村 公孝, 梶 龍兒 (徳島大感覚情報医学講座神経情報医学分野)

橋本 年弘, 安倍 正博 (徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座生体情報内科学分野)

鈴江 淳彦 (徳島大情報統合医学講座脳神経外科学分野)

患者は79歳男性。10年前より両上肢の振戦を認める。

2000年4月両下肢倦怠感が生じ急速に歩行困難が進行し他院に入院した。特に治療を行わずに約3ヶ月でほぼ完全に回復した。2002年5月3日再度両下肢に倦怠感が生じた。翌4日には歩行不能になったため入院した。

神経学的所見では、変動性の意識障害があり、四肢に遠位優位の筋力低下、上肢に軽度の企図振戦、深部反射消失、触・冷・痛覚が四肢遠位優位に低下、振動覚が四肢遠位で消失していた。入院時、髄液蛋白が1377mg/dlと著明に上昇し、血清免疫電気泳動で抗IgG-κ型M蛋白を検出した。

神経伝導検査で感覚神経優位の脱髄所見を認めた。骨髄穿刺はMGUS (monoclonal gammopathies of undetermined significance)を示唆した。慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP) と考えガンマグロブリン大量療法を施行したが無効で髄液蛋白はむしろ増加した (3810mg/dl)。そのため、ステロイドパルス療法および内服療法を行ったところ、筋力低下の改善、髄液蛋白の低下 (879mg/dl) を認めた。筋力の改善に伴い安静時および企図振戦が増悪した。本例はM蛋白を伴うCIDPと考えられ、髄液蛋白が著明に上昇したこと、安静時および企図振戦を併発したことが特徴的であった。

13. Helicobacter pylori (Hp) 除菌療法が著効を示した難治性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の 1 例

宮城 順子, 藤中 雄一, 岩瀬 俊, 山口 普史, 金川 泰彦, 赤池 雅史, 東 博之, 松本 俊夫 (徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座生体情報内科学分野)

症例は61歳、女性。平成4年、四肢の紫斑、血小板減少 (0.5万/μl) が出現しITPと診断。ステロイド療法が無効で、脾摘を施行し一旦血小板数は増加したが再度減少を認め、danazol, cyclophosphamide (CPA) の投与を開始。以後、投与量の増減にてコントロールしていたが、平成13年11月Plt 1.7万/μlと減少し当科入院。prednisolone, danazol, CPA 増量で改善を認めず、dexamethasone (DEX) パルス療法 (40mg/day × 4 days) を施行するも効果はなく、Plt 0.4万/μlまで減少した。ITPの病因に関与が報告されているHpの検索を行ったところ尿素呼気試験にて陽性であったため、平成14年1月amoxicillin (AMPC), clarithromycin (CAM), lansoprazole の3剤1週間投与にてHp除菌療法を施行。直後より血小板数の増加を認め6.8万/μlまで達したが、10日程で再減少し始め、尿素呼気試験でも陽性で除菌は不成功であった。再度DEXパルス療法を施行したが効果なく、二度目の除菌療法で血小板数13.6万/μlまで増加したが効果は一時的であった。Hp薬剤感受性試験でCAM耐性を認めたがAMPCには感受性が高かったため、前述の3剤併用で3回目の除菌療法を2週間施行した。その結果、血小板数は20万/μlまで増加し、除菌療法終了後も低下を認めなかったため、CPAおよびdanazolの減量を行った。本症例はレベル2の難治性ITPであり治療歴も長い、Hp除菌療法により再寛解を得た。また、通常のHp除菌療法では効果がなく、投与期間を延長することにより寛解が得られたことから、除菌不成功例ではプロトコルの再検討が必要と考えられた。

14. 急性肝炎および心膜炎にて入院後一週間目に急性大動脈解離を発症した一例

木村恵理子, 田畑 智継, 田中 英治, 原田 顕治, 蔭山 徳人, 上原 康三, 斎藤 彰浩, 山本 隆, 若槻 哲三 (徳島大病態予防医学講座臓器病態治療医学分野)

大木 崇 (国立療養所東徳島病院)

症例は77歳, 女性。平成12年に腎動脈分岐遠位部の腹部大動脈瘤の手術を受け, 当院心臓血管外科通院中であつた。同13年12月19日に胸痛を主訴として来院した。白血球(12200/ μ l), GOT(1302U/L), GPT(943U/L)およびLDH(943U/L)の上昇を認めしたが, CPK(72U/L)は正常であつた。心電図では発作性に心房細動を認めしたが, 有意なST-T変化はなく, 心筋梗塞は否定的であつた。心エコー法では, 軽度中等度の心嚢液貯留を認めしたが, 局所壁運動異常や弁逆流を認めず, 左室収縮能は保たれていた。造影CTでも大動脈解離を認めないため, 急性ウイルス性肝炎および心膜炎と診断し, 安静のうえ輸液および抗生剤投与にて経過観察した。明らかなウイルス抗体価の上昇を認めなかった。異常血液検査値は自然経過で12月24日にはほぼ正常となつた。12月25日に再度胸痛が出現し, 造影CTを撮影したところ, 今回は上行大動脈から大動脈弓にかけて明らかな解離腔を認め, Stanford type Aの急性大動脈解離と診断された。経胸壁心エコー法では上行大動脈にフラップ様の膜構造物を認めしたが, 大動脈弁逆流は認めなかったため, 急性期は血管拡張剤の投与により血圧コントロールを行い, 慢性期の5月20日に手術を行った。急性ウイルス性肝炎と心膜炎および急性大動脈解離の関連性について考察した。

15. 頭頸部転移を呈した肺癌の2症例

豊田 優子, 稲山 真美, 真鍋 和義, 青野 純典, 吾妻 雅彦, 山本 昭彦, 兼松 貴則, 六車 博昭, 矢野 聖二, 楊河 宏章, 曾根 三郎 (徳島大生体防御腫瘍講座分子制御内科学分野)

合田 正和, 堀 洋二, 中村 克彦 (同感覚情報医学講座耳鼻咽喉科学分野)

吉田 光輝, 近藤 和也 (同生体防御腫瘍医学講座病態制御外科学分野)

久保亜貴子, 松岡 葵, 生島 仁史 (同生体防御腫瘍医学講座病態放射線医学分野)

佐野 壽昭 (同器官病態修復医学講座人体病理学分野)

坂東 良美, 泉 啓介 (同生体防御腫瘍医学講座環境病理学分野)

当科で経験した扁桃転移を示した肺癌の2症例を提示する。症例1は52歳の喫煙男性。平成13年9月頃より嘔声, 咳痰を自覚していたが放置していた。12月より呼吸困難感(H-JⅢ)が出現, 4ヶ月で6kgの体重減少を認めた。近医を受診し, 胸部異常陰影を指摘されH14年1月に当科に入院, 肺扁平上皮癌と診断した。腫瘍による左主気管支閉塞に対し, 放射線療法と気管支鏡下半導体レーザー焼灼を併用し, 閉塞部解除を得た。経過中に左扁桃部の壊死組織を伴う腫瘍病変の出現を認め, 組織生検にて転移巣と診断した。同部に対する放射線治療も奏効を認めた。CBDCAとVNBによる化学療法を継続し部分寛解を得た。症例2は52歳の喫煙男性であり, 左上肺野の巨大腫瘤とともに左扁桃部の腫瘍病巣を認め, 大細胞癌の組織診断を得た。本例は現在, 放射線療法と化学療法を併用し治療継続中である。肺癌の頭頸部臓器への転移頻度は少なく, 重喫煙者患者においては重複癌の可能性も考えられ, その鑑別には詳細な病理組織診断が必要である。さらに若干の文献的考察も加えて報告する。

16. 高ガラクトース血症を契機に発見された, 門脈低形成に肺動脈弁上狭窄症を合併した1例

杉本 真弓, 枝川 卓二, 松田 純子, 森 一博, 伊藤 道徳, 黒田 泰弘 (徳島大発生発達医学講座小児医学分野)

新生児マススクリーニングで発見される高ガラクトース血症において, 肝機能障害や高アンモニア血症, 高胆汁酸血症を伴う場合がある。今回我々は新生児マススクリーニングにて発見された高ガラクトース血症が契機と

なり、カテーテル検査の結果、高度な門脈低形成と診断された一例を経験した。

生後5日目の新生児マススクリーニングにおいて高ガラクトース血症を指摘され、生後2ヶ月半頃より乳糖除去ミルクを開始した。高ガラクトース血症は改善されたものの、アンモニア高値および胆汁酸高値が持続し発達遅延も認め、精査のため入院した。腹部エコー検査では肝内門脈は描出されず、脊柱に並走する静脈性の異常血管を認めた。腹腔動脈および上腸間膜動脈造影では、腸間膜静脈血は肝臓を経由せず異常血管(porto-caval shunt)を介して右房へ流入した。また、本症例では心臓カテーテル検査により圧較差43mmHgの肺動脈弁上狭窄の合併も認められた。

原因不明の肝機能障害や高アンモニア血症、高胆汁酸血症を伴う高ガラクトース血症では、腹部エコー検査やカテーテル検査が必須である。また門脈低形成では、心臓その他の合併奇形の有無も検討していく必要がある。

17. アルツハイマー型老年痴呆に対する塩酸ドネペジル

早期投与の臨床効果と問題点

曾我 哲朗(手束病院脳神経外科)

國友 一史, 八木 恵子(同外科)

佐藤 浩充(同内科)

手束 昭胤(同整形外科)

【目的】高齢化社会を迎え、痴呆性老人の増加が深刻化している。中でもアルツハイマー型老年痴呆(AIz.)の治療や介護への取り組みは、最重要課題である。今回我々は、早期AIz.の薬物療法として期待されている塩酸ドネペジルの臨床効果と問題点を検討したので報告する。

【対象と方法】2001年1月から2002年4月の間に、初期から中期AIz.との診断にて塩酸ドネペジル(3mg~5mg/日)が投与された痴呆患者25名(平均79.8±5.3歳)を対象とした。これらを経過の違いにより3群(A群:薬剤長期投与が可能であったAIz.7例, B群:薬剤投与を中断したAIz.9例, C群:AIz.以外の痴呆要素が強いと判明した9例)に分類して内服状況, 副作用, 臨床効果等に関して比較検討した。

【結果】A群でも4例は、患者や家族の理解が得られず一時中断し、その後再開した経過あり。3例に軽度副作用を認めた。B群では5例が副作用により、4例が内服の拒否や転院により中断した。C群では、副作用を4例、脳梗塞再発を3例に認めた。A群の臨床効果は、

やや軽快1例(14%), 現状維持3例(43%), 症状悪化3例(43%)であり, B群では, 0例(0%), 3例(33%), 6例(67%), C群では, 0例(0%), 6例(67%), 3例(33%)であった。

【結論】AIz.の薬物療法として、塩酸ドネペジルの早期投与は有効性が期待できる。有効性の向上には、初期AIz.のより正確な診断と、投薬管理・副作用・介護に対する家族の理解や協力が重要である。

18. 肺癌に対する放射線・化学療法の検討

上田 宏隆, 佐野 隆宏, 坂東 弘康(徳島県立中央病院呼吸器科)

住友 正幸(同外科)

高麗 文晶, 向所 敏文(同放射線科)

平成11年から14年の3月までに、当院において放射線療法が実施された肺癌97例中、17例は高齢、基礎疾患、PS不良のため単独照射がなされた。37例のsequential併用における先行化学療法はCBDCA+TXTが21例、CDDP+CPT 11が6例、CBDCA+Etopが7例、その他3例であった。CBDCA+Etopはすべて小細胞癌症例であった。43例のconcurrent併用ではCBDCA+TXTが19例、CBDCA+Etopが12例、VNR単剤が4例、CBDCA単剤が3例、その他4例であった。CBDCA+TXTは19例中16例がbiweeklyで投与され、高い忍容性が認められた。非小細胞癌に対する標準的治療法の1つとして期待できると考えられた。

19. 情報不足から病院前除染できなかった化学薬品による重症肺水腫の1例

近清 ひろ, 岸田 義臣, 武市 和憲, 長尾 美紀, 仁木 亮介, 井内 貴彦, 安田 理, 上山 裕二, 黒上 和義(徳島県立中央病院救命救急センター)

鎌村 好孝(同地域医療支援センター)

佐野 隆宏(同呼吸器科)

【はじめに】化学災害は頻度こそ低いものの十分な備えをしていないと地域社会に甚大な被害をもたらす。今回我々は、化学物質を全身暴露し搬送されるも、十分な情報がなかったため病院前除染ができなかった症例を経験したので報告する。

【症例】53歳男性。平成14年5月25日、工場内の配管の撤去作業中、タンクのバルブを開放したところ突然液体

が嘔出し全身暴露した。気分不良と喀血で倒れたのを同僚が発見、救急車で当院救命救急センターに搬送された。来院時、意識清明、血圧200/100mmHg、SpO₂ 65%、両肺野全体に coarse crackle 聴取。胸部 X 線で両肺野びまん性浸潤影あり、化学物質による ARDS と診断、人工呼吸管理のもとステロイド大量投与など行い救命しえた。救急搬入時、身体・衣服に強い刺激臭あり、救急室内で全身・口・眼洗浄を行ったが、室内には刺激臭が充満し、治療にあたった医師・看護師らは全身倦怠感、眼への刺激と搔痒感などを訴え、二次被害が考えられた。原因物質として塩素系弱アルカリ洗浄剤が疑われたが特定に至っていない。

【まとめ】化学災害発生時の対応においては、被災者の保護・治療と二次被害の防止が重要である。今回十分な情報がないまま患者搬入したために、二次被害を引き起こした。化学災害はいつでも起こるものと認識し、十分な情報収集と除染を含めた迅速な対応が必要である。

20. 塩酸ピルジカイド（サンリズム R）を多量内服し心停止した 1 症例

武市 和憲，岸田 義臣，近清 ひろ，長尾 美紀，仁木 亮介，井内 貴彦，安田 理，上山 裕二，黒上 和義（徳島県立中央病院救命救急センター）大森 裕子（同内科）

【はじめに】抗不整脈薬は外来で処方される頻度が高く、塩酸ピルジカイド（サンリズム R）もその例外ではない。今回我々は自殺目的でサンリズム多量内服後に心停止となった症例を経験したので報告する。

【症例】40歳女性。甲状腺機能亢進症、発作性心房細動、6年前より鬱状態の既往。以前から近医より内服薬（サンリズム、メルカゾール）を処方されていた。平成14年5月1日19時頃サンリズム（50）26錠、メルカゾール6錠を内服。朦朧としているところを家族が発見し直ちに当院救急外来受診した。来院時、JCS200、体温35.6、血圧80/50mmHg、心拍数20回/分、末梢では動脈拍動なし。直後に心電図モニターが平坦化したために末梢静脈確保、気管内挿管し人工呼吸開始。胃洗浄、昇圧剤点滴、経静脈のペーシング開始し心拍数60~80回/分へ上昇するも血圧は保たれなかったため、PCPS（経皮の心肺補助法）を開始した。血液吸着、血液濾過透析行い自己洞調律に戻ったが、意識状態は回復せず21日後に死亡した。

【結論】本症例はサンリズム中毒にて心停止を来したが、PCPSを施行することにより心拍再開した。今回残念ながら救命できなかったが、当薬剤の副作用に重篤な心抑制があり、救命のためには迅速なPCPS、血液吸着が必要である。

21. 変革期の医療・福祉・介護の地域連携

手束 昭胤，手束 直胤，佐藤 浩充，手束 典子，廣瀬 亘，日根 其二，三村 康男，近藤 進（医有誠会 手束病院 喜久寿苑）
仁田ミチ子，天野 智子，阿部 啓子，吉原 由美，秋田 英子，吉方 真弓，田口 悦子，河野 貞子（社福）有誠福祉会）

【目的】第3次医療改定で「地域ネットワーク型医療」が打ち出され、昨年4月、介護保険法、昨年3月、第4次医療法で、医療機能分化と連携が叫ばれ、地域医療や福祉の充実、その連携への要請が高まってきた。

【方法】当院は昭和53年来、厚労省の二次輪番制救急病院（93床）で「救急からリハビリまで」をモットーの地域密着型の病院である。又関連施設として介護老人保健施設「喜久寿苑」100床、通所リハビリセンター2ヶ所、クワハウスも併設している。社会福祉法人立で、介護老人福祉施設「神山すだち園」52床、介護保険適用ではないが、身障療護施設「有誠園」100床、デイサービスセンター3ヶ所、訪問看護1ヶ所、ヘルパーステーション1ヶ所、痴呆対応グループホーム9床、ケアハウス30床等、在宅支援施設を運営している。

【考察と結果】当病院は、年、700件の救急搬送を受けており、新入院患者月平均60名、又、退院55名で、比較的急性期を多く扱っている。

上記関連施設より、常時6名は入院し、外来は約130名/月で、まさに、文字通り関連施設として機能している。他の介護保険適用の施設、在宅支援事業所も大体満床に近く、大略、順調に推移している。毎月1回、全関連施設協議会を開催し、相互の連携を深めている。救急を中心とする一般病院を核として、入所施設（老人保健施設、介護老人福祉施設、身障療護、ケアハウス等）又、デイサービス、訪問看護、ヘルパーステーションなど在宅支援施設共々、有誠会トータルケアグループとして、有機的連携の下、高齢者、身障者、患者の視点に立ち、この医療福祉改革期に、地域に信頼され、地域との連帯感をもって、地域活動への連携を深めていかなければな

らない。

22. 慢性閉塞性疾患による異なる TI の FAIR 法と造影剤を用いた perfusion image との比較

米田 和英, 原田 雅史, 森田奈緒美, 西谷 弘 (徳島大生体防御腫瘍医学講座病態放射線医学分野)

宇野 昌明 (同情報統合医学講座脳神経外科学分野)

【目的】FAIR 法は反転時間 (TI) の設定によりコントラストが変化することが知られている。TI の変化による信号強度の変化を検討した。また, 造影剤を用いた perfusion image と FAIR 法とを比較した。

【対象と方法】慢性内頸動脈閉塞 9 名, もやもや病 2 名について FAIR 法と first pass 法による画像を測定した。

FAIR 法は multi-slice で行い, TI = 800ms と TI = 1600ms の perfusion image を作成した。First pass 法では MTT, TTP, rCBF, rCBV のパラメーター画像をした。それぞれの画像の病変部および対側に ROI を設定し, 対側比を算出・統計学的に解析した。

【結果】FAIR の TI = 800 と 1600ms の画像には相関が見られたが, TI = 800ms では病変部の血流が過小評価された。FAIR は MTT と最も相関が高く, 次に TTP と有意な相関が見られた。逆に rCBV との相関は見られなかった。

【考察】慢性閉塞性疾患では TI = 1600ms 程度が血流評価に適切であった。また, FAIR 法は流速や行路長とを複合した情報を持った画像であると推察された。

雑 報

第14回徳大脊椎外科カンファレンス

日時 平成14年8月11日(日)8:30~14:15

会場 ホテルクレメント徳島

一般演題

1. MOB から見た腰部椎間板症に対する手術術式(非固定・固定)の問題点

成尾整形外科病院 平尾 文治, 成尾 政因,
小柳 英一, 浦門 操,
野上 俊光

熊本大学整形外科学教室 成尾政一郎

【目的並びに方法】過去25年間に手術的治療を施行した変性性腰痛疾患は5,988例である。これらの中でLDHが最も多く、3,658例(61.1%)を占める。今回は非固定P群(N=1988), 前方固定群(N=1493)後のMOBからみた問題点を検討する。

【結果】1)術後10年以上経過例(P=61, A=100例)のJOAscoreではGood以上A=93%, P=87%と適応に問題があるが, Aが良い。2)MOB率はA:6.9%, P:15.4%と初回Aが少ない。3)MOBの病因:A: recurrent DH (same level), B:(adjacent level), C: segmental instability, D: postspinal stenosis, E: nerve root scarring or adhesionの4群に分けて検討すると, P群ではAが46.3%と最も多く, ついでDの18.2%であった。A群ではBが最も多く47.6%, ついでDの33%であった。4)再手術迄の期間:初回P群; Aが平均4.7年と最も短く, ついでCの7.1年であり, 初回A群:Bが7年8カ月と最も短く, Dでは16年10カ月と長く, P群より再手術の期間が長く, 長期にわたり安定した成績が得られている。

【まとめ】高齢化社会の到来により, 手術年齢も高くなり, 隣接椎間板の変性が見られる症例はAIF, PLF, INSTRUMENTATION いずれにしても隣接椎間レベルの狭窄を起しやすく, 特に腰仙椎を含む2椎間以上の固定はADL上の問題から行うべきでなく, 非固定か, 簡単な棘間固定を工夫すべきである。

2. 腰椎黄色靭帯ガングリオンの4例

高松赤十字病院整形外科 花岡 尚賢, 八木 省次,
三橋 雅, 宮本 雅文,
西岡 孝, 新居 大,
久保 貴博

腰部脊柱管内に黄色靭帯から発生したガングリオンの手術例4例を報告する。

【対象】男性1例, 女性3例, 平均年齢は57.7歳。

【結果】全例に腰痛を, 2例に神経根症状を, 1例に馬尾症状を認めた。L4/5が3例, L3/4が1例で, MRI上は全例黄色靭帯に接するT1low, T2highの嚢胞性病変で, 脊柱管狭窄を伴っていた。2例に椎弓切除と嚢腫摘出, 2例に部分椎弓切除と嚢腫摘出を行い, 症状は改善した。病理組織は全例黄色靭帯内に生じたガングリオンであった。

【考察】脊柱管内ガングリオンは椎間関節近傍あるいは黄色靭帯内に発生する嚢胞性病変で, しばしばsynovial cystとの鑑別が難しく, 粘性の内容物, 椎間関節との交通がない, 病理組織上lining cellを認めない点が特徴とされるが, 両者の移行例も報告されており鑑別は判然としていない。治療は椎弓切除や部分椎弓切除とガングリオン摘出, 経皮的ステロイド注入等が報告されているが, 今回は全例が椎弓切除または部分椎弓切除とガングリオン摘出にて経過は良好である。

3. 胸椎に発生した多発性骨髄腫の治療経験

麻植協同病院整形外科 田村 竜也, 岡田 祐司,
三上 浩, 米津 浩

多発性骨髄腫は骨髄内で形質細胞が腫瘍性に増殖し, 脊椎の圧迫骨折や麻痺をきたすことが知られている。今回我々は, 胸椎病変により両下肢麻痺をきたし手術を施行した2例を経験したので報告する。

【症例1】66歳, 男性。1週間前より背部から前胸部に痛みがあり, 心窩部以下のしびれと起立困難を来し当院を受診。心窩部以下の知覚鈍麻, 両下肢の筋力低下(MMT3~4)があり, MRIにてTh4に腫瘍性病変を認めた。Open biopsyよりmyelomaと診断され, 3日後に手術を施行した。術後筋力はMMT4~5に回復し, 退院時にはロフトランド1本杖歩行が可能となった。

【症例2】72歳, 男性。1カ月前より腰背部痛があり, 両下肢のしびれと歩行困難を来し当院を受診。両下肢の知覚鈍麻, 筋力低下(MMT0)があり, MRIにて,

Th12レベルの腫瘍性病変による脊髄の著明な圧迫を認めため翌日手術を施行した。摘出組織の病理検査にて myeloma と診断された。術後5カ月の現在二本杖にて歩行可能となっている。

4. 歯突起異形成の長期経過

三豊総合病院整形外科 日比野直仁, 遠藤 哲,
長町 顕弘, 宮武 慎,
油形 公則

環軸椎後方固定術を行ない11年後に経過観察できた歯突起異形成の一例につき報告する。

【症例】13歳, 男性

【主訴】歩行困難, 両手しびれ

【現病歴】5歳頃より転倒しやすいことに両親が気づいていた。7歳頃から跛行が目立つようになり, 13歳で跛行, 両手のしびれが著明になり当科初診となった。

【初診時現症】四肢知覚鈍麻, 四肢腱反射亢進, 痙性歩行がみられた。

【X線所見】歯突起異形成 (Greenberg : agenesis of basal segment) が認められた。SACは前屈位で7mm後屈位で17mmであった。

【治療経過】13歳11カ月でハローベストを併用したGallie法による環軸椎後方固定術を行った。術後知覚障害は消失したが痙性歩行は残存した。

【術後11年の現症】知覚障害は認めず筋力は正常, 巧緻運動障害もなかったが軽度の跛行を認めた。X線所見では環椎から第3頸椎までの骨癒合が得られ, SACは15mmであった。

5. 腰部脊柱管狭窄症術後に前方すべりをきたした1例
徳島県立中央病院整形外科 森本 訓明, 樋口 幸夫,
梅原 隆司, 高見 博文

腰部脊柱管狭窄症に対する手術として, 開窓術, 椎弓切除術などがおこなわれるが, 時に術後の不安定症が危惧されることがある。今回, 椎弓切除後半年より前方すべりを起こし, 現在までにすべりの増強をきたしている症例を呈示し, すべりをきたした原因, 対策, 治療につき, ご教示頂きたいと思います。

【症例】67歳, 女性。

平成9年12月より腰痛, 両側坐骨神経痛, 間欠性跛行出現し, 症状悪化あり。平成10年6月にL4/5腰部脊

柱管狭窄症にたいし腰椎椎弓切除術をおこない, 症状軽快。平成11年2月腰痛, 左坐骨神経痛再発。レ線にて第4腰椎右側関節突起間狭部の骨折とMeyerdingのgrade1のすべりを認めた。保存的に治療し症状軽減。現在, Meyerdingのgrade2のすべり増強を認めるが, 骨折部は骨癒合している。腰痛が持続している。レ線, MRI, ミエロ, CTMを呈示します。

6. 仙腸関節脱臼骨折に対する Galveston 法の応用

高知赤十字病院整形外科 板東 和寿, 十河 敏晴,
内田 理, 浜田 佳孝,
池内 昌彦

【はじめに】骨盤輪の断裂した不安定型骨盤骨折では初期は救命処置が重要で, 状態安定後は骨盤輪の安定性を獲得して早期離床を行い, 疼痛や変形のない骨盤を再建する必要がある。我々はpedicle screw-Galveston法での仙腸関節固定を5例に行った。

【対象】仙腸関節脱臼, 脱臼骨折, 仙骨骨折を伴う不安定型骨盤輪骨折を対象とした。3例に出血性ショックを認め, 内2例に一次的創外固定を行った。受傷後8~21日, 平均15.4日にて手術を施行した。

【方法】仙椎前方骨皮質を貫通する様にS1椎弓根スクリューを刺入した後, 適切な角度に曲げたロッドを上後腸骨棘孔部から腸骨翼内に挿入する。整復位でロッドをスクリュー先端に連結し固定を行う。

【結果】全例術後早期からの離床と4週以内での荷重歩行を行った。矯正損失や歩行に支障となる疼痛の訴えはなかった。

【考察】不安定型骨盤輪骨折いわゆるvertical shear injuryでは仙腸関節の不安定性, 変形の残存が予後不良因子であり, 観血的整復固定術が積極的に行われている。本法は鑑らが1993年報告したが仙腸関節の固定力は強力である。当初の2例はIsola spinal systemを用いた。後3例は3次元的に自由度の大きく連結部が小さいLiberty spinal systemを使用することにより軟部組織の少ない仙骨部でも刺激痛が少なく, コネクションも容易であり手術手技の簡便化が図れた。

7. 広範囲膿瘍を伴う腰椎化膿性脊椎炎の2症例
 大分中村病院整形外科 川崎 賀照, 曾我部 昇,
 山田 秀大, 七森 和久,
 中村 太郎
 明野中央病院 中村英次郎, 井口 竹彦,
 畑田 和男

広範囲に膿瘍を伴う腰椎化膿性脊椎炎に対し、経皮的椎間板腔持続洗浄を行った2例について報告する。

【症例1】70歳、男性、急性発症例で、神経症状なく、L1/2椎間板腔とTH12からL4椎体高位の硬膜外腔さらに両側腸腰筋内に膿瘍を認めた。局所麻酔でエコー下に腸腰筋穿刺排膿を行い、Bacteroides fragilisが検出された。その後、高気圧酸素療法と、抗生剤の投与を行ったが、膿瘍は消失せず、局所麻酔下にL1/2椎間板腔に持続洗浄を行い膿瘍が消失した。現在術後4カ月で椎体破壊なく経過良好である。

【症例2】72歳、男性、他院で化膿性脊椎炎と診断され、3度にわたり、後方から搔爬洗浄が行われたが膿瘍消失せず、L3/4椎間板腔から両側の腸腰筋、硬膜管後方に巨大な膿瘍がみとめられ、L3/4椎体が吸収破壊されていた。まず、L3/4椎間板腔に持続洗浄チューブを留置し、検出された緑膿菌に対して感受性のある抗生剤入り生食で2週間持続洗浄を行った。MRIで明らかかな膿瘍の縮小を認め、炎症所見も正常となった後にL3/4前方固定術を行い、現在術後3カ月で炎症所見なく歩行練習中である。

化膿性脊椎炎の治療として、PNの手技を用いた経皮的病巣搔爬、持続灌流は、保存的治療と観血的治療の中間に位置し、組織診断と起炎菌同定の意義と治療期間を短縮する利点があり、従来観血的治療の対象となった症例に対しても有効な治療方法である。

8. 頸椎と胸椎に重複罹患した結核性脊椎炎の治療経験
 徳島市民病院整形外科 千川 隆志, 竹内 鍊一,
 島川 建明, 小坂 浩史

今回治療に難渋した、頸椎と胸椎に重複罹患した結核性脊椎炎を経験したので報告する。

【症例】76歳、女性、第5/6頸椎と第9/10胸椎のdouble lesionの結核性脊椎炎で、肺結核を合併していた。2カ月間抗結核療法を行い肺結核が鎮静化した後に、第5/6頸椎には前方より病巣搔爬、2椎間前方固定を行った。臥床中の3週で移植骨の転位が生じたが、転位した

位置で骨癒合が得られた。術後6カ月の現在5°の後弯位を生じたが麻痺はFrankel BからDに改善した。本例の第9/10胸椎病変は、内科医より肺結核のシューブや粟粒結核を危惧され、前方より病巣郭清が行えず後方instrument固定術単独を選択した。術後MRI:T2強調像で病巣部椎体の高輝度が減少し、治癒機転が生じていると判断しているが、今後胸椎病変の再燃を念頭に注意深い観察が必要である。

9. 診断と治療に難渋した脊椎感染症例
 高松市民病院整形外科 三宅 亮次, 河野 邦一,
 岸 宏則

【症例1】39歳、男性。診断に苦慮した第11胸椎化膿性脊椎炎の症例。発熱、背部痛にて来院した。病巣は第11胸椎の椎体より椎弓根に広がっていた。さらに骨シンチ、CTにて骨盤にも病巣を認め、病理所見にて異型細胞がみられたことより、転移性脊椎腫瘍を疑った。放射線治療を行いながら原発巣の検索を進めたが、明らかな原発巣はなく、また抗生剤投与により炎症反応は鎮静化した。13カ月後には、椎体に修復像が出現、周辺には化骨形成もみられたことより脊椎炎と最終診断した。

【症例2】49歳、男性。薬剤耐性を示した第1/2腰椎結核性脊椎炎の症例。約2カ月間REP, INH, SMを併用した化学療法を行なった後、病巣廓清術を施行した。術後さらに4カ月間化学療法を継続するも病巣の改善がみられず、第12胸椎にも広がりをもめたため薬剤耐性と判断し、PZA, EBなど5剤の追加投与を行った。5カ月後より検査所見、画像所見に改善がみられ、入院から2年後に退院となった。

10. 仙骨脊索腫の治療経験

国立善通寺病院整形外科 三好 英昭, 藤内 武春,
 大鹵 浩一, 今川 正人
 国立療養所徳島病院 西庄 武彦

今回我々は仙骨脊索腫の1例を経験したので報告する。

【症例】32歳、男性。28歳時より臀部から左下肢にかけての疼痛を自覚、近医で保存療法を受けるも改善せず当科を受診した。初診時仙骨部に腫張を認め、左足関節、母趾背屈力低下、左足背外側の知覚鈍麻を認めた。CT, MRIにて仙骨部にS1/2レベルを上縁とし骨盤内、左腸骨に広がる巨大な腫瘍を認めた。

生検にて脊索腫と診断，侵襲を考慮し3期的手術を行った。前後方進入を併用して腫瘍を全仙骨と腸骨の一部とともに摘出し，自家骨移植とinstrumentationによる再建を行った。現在術後約1年を経過，2本杖歩行可能であり自己導尿，緩下剤にて排尿排便の自己管理も可能である。仙骨脊索腫の手術は，切除縁の決定，再建法，出血，感染など多数の問題点を内包している。手術に際しては個々の症例に応じた綿密な計画の作成と周到な準備が必要と考える。

11. 術後8年を経過した再発仙骨脊索腫の一例

健康保険鳴門病院整形外科 宮武 克年，辺見 達彦，
兼松 義二，藤井 幸治，
吉田 直之，酒井 紀典

【はじめに】我々は仙骨脊索腫摘出術を行い術後8年を経過した再発例を経験したので報告する。

【症例】78歳 男性。H6年8月に鼠径ヘルニアの精査中，MRIにて仙骨部に腫瘍を偶然発見され当科を紹介受診し仙骨脊索腫摘出術を施行した。術後経過は良好であったがH12年1月頃よりCT，MRIなどにて腫瘍の増大，第3腰椎及び左大殿筋などへの浸潤を認めた。H14年6月両下腿遠位の知覚障害の進行とともに左大殿筋内の腫瘍増大による著明な疼痛が出現したため精査加療目的にて当科入院となった。

【考察】根治術として脊椎インストゥルメンテーションを用いた仙骨及び腰椎合併切除などの報告がある。ただ拡大切除は神経障害などにより術後ADLに大きな影響を与えるため年齢，予後を考慮した治療を行うべきである。

TECHNICAL NOTE：最小侵襲脊椎手術の応用

1. 頸椎神経根症に対するMED法の応用

高松赤十字病院整形外科 八木 省次，新居 大，
三橋 雅，宮本 雅文，
西岡 孝，花岡 尚賢，
久保 貴博

近年，腰椎椎間板ヘルニアに応用されるようになったMED法を，頸椎神経根症に対するforaminotomyに応用したので報告する。

【症例】C7 Th1の外側骨棘，C6 7の後外側骨棘，C5 6のヘルニアによるradiculopathyの3例であっ

た。

X線透視下に，ガイドピンを当該椎間の外側塊に刺入する。これをガイドにしてdilatorで筋間を開大し，tubular retractorを設置する。その中に内視鏡を挿入しair-drillとKerrison rongeurを用いてforaminotomyを行い，神経根を除圧する。

平均手術時間は，157分（130～190），出血量は微量であった。3例とも手術翌日からソフトカラーを装着し，離床した。術前の放散痛は消失し，次第に筋力も回復してきた。

本法は，傍脊柱筋に対して低侵襲であり，術後の創部痛が少なく，皮切も短いため美容上も優れている。また神経根，静脈叢も拡大してみえるため，安全で出血量も少ない利点がある。手術時間が長い，手技に習熟すれば，短縮が可能と思われる。

2. 脊椎内視鏡を利用した低侵襲分離部固定術

徳島大学整形外科 西良 浩一，加藤 真介，
安井 夏生

【はじめに】腰椎分離症は年齢により病態が変化し，その病態により手術療法が選択される。当科では，椎間板変性が無く分離部由来の腰痛が主訴である若年者には分離固定を選択しており2002年1月以降，本術式を脊椎内視鏡下に最小侵襲で行っている。今回，術式および治療成績について述べる。

【対象】いずれも男子スポーツ選手であった。18歳の高校野球選手（甲子園常連校）と25歳のプロ競輪選手。両者とも分離椎は第5腰椎であった。

【方法】（STEP I）16mmの皮切・内視鏡の挿入は分離椎L5椎弓下縁レベルとする。内視鏡下に分離部を同定後，硬化部および移植母床となる椎弓を郭清する。

（STEP II）内視鏡下にL5/S関節包を同定し，Buck法による中空裸子刺入部を設定する。ガイドピンが分離部を通過し，頭側椎弓に至った事を，内視鏡とイメージで確認する。

（STEP III）中空裸子を刺入し，分離部および周囲の椎弓背側に腸骨からの骨移植を行う。

術後24から36時間で硬性体幹装具で，立位・歩行を開始した。3カ月後の癒合状況を確認後Damen Corsetに変更した。

【結果】術後X線，CT上，スクリューの刺入位置は，ほぼ計画通り行っていた。骨移植は，分離部腹側部への

充填が不良であったが、分離椎弓部へは十分量行っていた。術後3カ月で1例に骨癒合傾向、1例に骨癒合を確認した。

【考察】今回、分離部固定を行ったのは高校野球選手と競輪選手であった。スポーツ選手に対する分離郭清・固定が、背部筋群に対し内視鏡下で最小侵襲で行えたことは、スポーツ復帰に際する利点は大きい。

多施設臨床試験：意義

徳島大学整形外科 加藤 真介

整形外科医は、対象患者が多く医療経済面からも重要な病態を扱っています。しかし、これが公に十分に認められているかという点、必ずしもそうではないのが現実です。これはEBMにのっとったデータが不十分であることも一因と考えます。EBMの基準を満たす大規模な前向き無作為臨床試験を行うには、それに見合った研究母体が必要です。それに及ばないまでも我々の臨床経験を科学という名に値するものとするには、十分に検討されたプロトコールに従った前向き研究が必要であることは皆さんもご存知の通りです。単一でこれができるような施設は数えるほどであり、多施設研究は不可欠です。徳大脊椎外科研究会を構成する施設は、幸い共通の教育を受けた整形外科医が中心であり、バイアスの少ない施設群を形成しようと思います。

今回は徳大脊椎外科研究会を母体とした、病態解明と治療成績向上を目的とした二つの前向き研究を計画してみました。皆さんの忌憚ないご意見を伺った上で、ご賛同いただける施設間で研究をはじめたいと思いますので、十分なご討議をお願い申し上げます。

多施設臨床試験Ⅰ：

頸椎症性脊髄症の手術療法～前方法か後方法か～

徳島大学整形外科 田岡 祐二

頸椎症性脊髄症の手術法の選択は、脊柱管狭窄がなく2椎間までの少数椎間病変であれば前方除圧固定術を、黄色靭帯のbucklingなど圧迫因子が後方にあるものや、developmental factorを合併するもの、3椎間以上の多椎間病変を有する症例に対しては脊柱管拡大術などの後方法が一般的な適応とされてきた。しかしながら、手術法の決定に際して前方法か脊柱管拡大術かの選択に難渋する症例が少なからず存在する。また、前方法と後方法

の治療成績を厳密に比較し、それぞれの術式の得失を明らかにした報告は少ない。今回術式選択に難渋する症例（具体的には罹患椎間数が2-3椎間、脊柱管前後径が13-15mm、後弯が0度から20度の症例）を対象に、両術式のprospectiveかつrandomizedな比較試験を行い、前方法、後方法の適応、問題点を明らかにしたい。

多施設臨床試験Ⅱ：

腰椎分離すべり症の病態解明

徳島大学整形外科 西良 浩一

腰椎すべり症には分離すべり症と変性すべり症がある。分離の有無はあるものの、両者ともすべり発生の主因として椎間板変性が挙げられている。また、観血的治療法として脊椎固定術が採用されることがある。固定術にはPLFやPLIFなどをinstrumentation併用で行われていることが多いが、病態に則した固定法が選択されるべきである。しかしながら、現在すべり症の、特に分離すべり症の病態が完全に把握されているとは言えない。

当教室では、分離症のすべり発生は、発育期に椎体終板で生じるものであり、中年以降に生じる変性すべり症とは異なる病態であることを提唱してきた。これまで、発育期のMRI像や動物実験から実証してきたが、臨床例よりこの差違について検討を行い、分離すべりの病態を明らかとすることが、本多施設臨床試験の目的である。

【我々の仮説および研究方法】椎間板ですべり変性すべり症と終板ですべり分離すべり症ではすべった位置での線維輪の方向が異なる。変性すべりでは線維輪が前方にひずんでいるが、分離すべりでは線維輪の方向は正常である。したがって、すべりを整復することは、変性すべりでは線維輪方向を正常化させることであり、分離すべりでは、線維輪方向を後方へ変位させることである。従って、分離すべりは、変性すべりに比べ、整復しにくく、さらに、整復位の保持が困難であることが予想される。

【研究Ⅰ：PLF project】可及的整復位での矯正率測定、経過観察中の矯正損失率を変性すべり症と分離すべり症で比較。

【研究Ⅱ：PLIF project】術中椎間板高を正常化（すなわち線維輪方向を正常化）させた時点での矯正率測定、および、可及的整復位での矯正率測定。

四国医学雑誌投稿規定

(1997年5月12日改訂)

本誌では会員および非会員からの原稿を歓迎いたします。なお、原稿は編集委員によって掲載前にレビューされることをご了承ください。原稿の種類として次のものを受け付けています。

1. 原著, 症例報告
2. 総説
3. その他

原稿の送付先

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15

徳島大学医学部内

四国医学雑誌編集部

(電話) 088-633-7104 (内線2617); (FAX) 088-633-7115 (内線2618)

e-mail: shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってフロッピーディスクも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。図の大きさは原則として横幅が10cm(半ページ幅)または21cm(1ページ幅)になるように作成してください。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1, 3) ...]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
- 著者多数
2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
 3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本(一部)
4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法(緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214

四国医学雑誌

編集委員長： 久 保 真 一

編集委員：	伊 東 進	小 野 恒 子
	佐 野 壽 昭	武 田 英 二
	田 代 征 記	福 井 義 浩
	松 崎 孝 世	松 本 俊 夫
	馬 原 文 彦	

発 行 元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Shin-ichi KUBO

<i>Editors</i> :	Susumu ITO	Tsuneko Ono
	Toshiaki SANO	Eiji TAKEDA
	Seiki TASHIRO	Yoshihiro FUKUI
	Takayo MATSUZAKI	Toshio MATSUMOTO
	Fumihiko MAHARA	

Published by Tokushima Medical Association
in The University of Tokushima School of Medicine,
Tokushima 770 8503, Japan

四国医学雑誌 第58巻 第4, 5号

年間購読料 3,000円 (郵送料共)

平成14年10月15日 印刷

平成14年10月25日 発行

発行者：黒田 泰弘

編集者：久保 真一

発行所：徳島医学会

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部内

電話：088 633 7104

FAX：088 633 7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部

印刷人：乾 孝康

印刷所：教育出版センター

〒771 0138 徳島市川内町平石徳島流通団地27番地

電話：088 665 6060

FAX：088 665 6080