



# 桐医会会報

1987. 2. 17 No. 18

## 第8回基臨社祭



本年度も、去る10月10日から12日まで、筑波大学双峰祭の医学専門学群企画として、第8回基臨社祭が開催された。映画「痴呆性老人の世界」公開、監督による講演や、初の試みのステージ企画など多彩な企画で、観客を引き付けようと努力したのであるが、雨にたたられたせいもあってか、動員はいま一つで盛り上がりに欠けるものがあった。

医専学生の参加が少なく、実行委員だけで祭りをしているのではという懸念はあるが、祭りをしたいという想いがある限り、実行委員から学生に働きかけて、そこから祭りを形成していくよう努めていきたい。

(M3 近藤 匡)

### 主な内容

・社会医学関係に進んだ卒業生による	2	・桐医会会員住所変更	11
『これからの地域医療を考える自由集会』開催		・人事異動	12
・新しいスタートに際して	4	・講師紹介	12
・東條静夫教授退官記念講演	5		
「急性糸球体腎炎治療の進歩」			

## 社会医学関係に進んだ卒業生による 『これから地域医療を考える自由集会』開催

去る12月11日、午後6時より、大学会館特別会議室にて卒業生10数名、在校生約30名による上記集会がもたれ、社会医学の道に進んだ先輩方の実情・抱負を語っていただきました。これは同日朝より行われた老化特別プロジェクトの発表会に公衆衛生関係の卒業生が集まるのを利用したものです。井元浩平先生(4回生)、北村明彦先生(6回生)らが中心となって企画され、社会医学の道に進んだ卒業生の親睦を図るとともに、授業以外では社会医学関係の情報が得がたい在校生に対して、社会医学の道を具体的に知ってもらおうということが本会の目的でした。集会のためだけに東京から夕方到着した卒業生もいて、熱のこもった集会になりました。

参加されたのは以下の方々です。(敬称略)

- 3回生 福内恵子 筑波大学大学院を終えて、東京都衛生局へ。現在墨田区本所保健所に勤務。  
4回生 井元浩平 東京都衛生局で行政の立案関係の仕事に従事。  
5回生 佐藤真一 筑波大学大学院に在学中。  
5回生 三宅 智 厚生省医系技官。現在、高知県土佐山田保健所に派遣されている。  
6回生 梅田珠実 厚生省医系技官。茨城県石岡保健所勤務を終えて、10月より厚生省大臣

まず、小町先生より、「せっかくの機会だからどんどん自由な討論をしてほしい」、橋本学群長より「世界もひとつの地域医療としてとらえるくらいの気概で」との御言葉があり、続いて、卒業生数人の詳しい実情報告からはじめました。以下はその要約です。

### 福内先生

在学中から栄養のことに対する興味があり、ドクターの個別の食事指導のあり方なども考えたくてこの道に入りました。大学院在学中は県下の一農村の脳卒中半減対策を中心にして仕事を進め、住民の方々の栄養指導、健康増進に関する研究に取り組みました。今、都内の保健所に来てみて、都会には、また、農村と違った健康問題があることに気がつきます。特に自営業や日雇いの人々は、生計のために勤務時間の長いことが多く、食事の時間もろくにとれないようなこともあります。どのような健康指導をしていったらよいか模索しています。

また保健所の中の医師の役割としては、保健婦さんや栄養士さんが独立してやっておられる1つ1つの仕事に対して、これまでの地域医療に関する経験や、医学の知識などを応用してそれらを統括するという大切な面があります。

官房統計情報部に勤務。

- 7回生 朝倉由加利 東京都衛生局。現在都立広尾病院で臨床研修中。  
7回生 小松ちゅき 同上  
7回生 笹本和子 筑波大学大学院に在学中。  
7回生 田宮菜奈子 東京大学公衆衛生学教室(大学院)。現在埼玉県の関越病院にて臨床研修中。  
7回生 宮垣武司 筑波大学大学院に在学中。

薬を与えてすぐ治る、というドラマチックな面はないけれども地域全体の健康増進を図るというのは長い目で見て夢のある仕事だと思います。

### 井元先生

東京都の、制度とか条例をつくるところにいます。僕は2年間の臨床研修ののちに行政に入ったわけですが、研修してきて良かったな、と思うことが多いります。やはり現場を見てきているので、何が不足しているか、住民の立場に立った発言ができます。事務官は経済面とか、前例を重視しがちだし、医師会のような組織にばかり目が向いてしまうことがあります。『こうした方が患者さんにとってよいのでは』という、利用者からみた発言をするのが我々医系技官の仕事なのです。一般に役所勤めは楽だと思われがちですが、実際のところ、時間的にはかなり忙しい日々を送っています。しかし、住民の側に立った行政ができるか否かは我々の手にかかるので、やりがいのある仕事です。

### 三宅先生

高知県の僕の行っている地域は、高血圧とその予防事業でも有名なところです。現在、産業構造が変化しつつあり、保健所(厚生省)として何が求められているか見直しの時期にきています。ちょうど僕の卒業した頃は老人

保健法制定の真只中でした。しかし実際問題として、検診対象者となても受診しない人もいます。検診を受けた人のフォローとともに、受けなかった人へのアプローチをどうするかという問題、また、保健所の仕事は他の省庁、役所の守備範囲と重なることもあります、そのような情勢のもとで保健所がどのように仕事を進めていくかが今後の課題だと思います。その意味でも私達の地区は高知県のモデル的役割をなっている地区ですので大変にやりがいのある仕事です。

以上の報告のあと、6回生梅田珠実先生が現在の医療行政で議論されることの多い医療の質や効率、家庭医の問題等について問題提起的発言をした後、医系技官についての資料を配って下さいました。

また、大学院を代表して、5回生の佐藤真一先生が、現在取り組んでいる脳梗塞や虚血性心疾患といった、循環器疾患の予防のための最先端の研究内容を発表して下さいました。

その後質疑にうつり、老人医療について、あるいは「組織の中での医師としての発言力や独自性はどの程度のものなのか」「家庭医制度の教育的・財政的基盤は?」「臨床の研修をすることの意義は?」等々、自由集会にふさわしい活発な質問が出されました。また、後ろの席からは小町先生や佐々木順子先生より随時コメントをいただき、活発な討論となりました。途中場所を変えながら9時過ぎまで会は続きましたが、最後に感想を述べた学生の中に、「もっと早くこのような機会が欲しかった」との声が多く、また時間内に討議しつくせなかった話題も多かったため、今後もこのような場を定期的に設けようということを決定して、散会となりました。

この集会についての御問い合わせ、また次回集会についての御質問は下記へお願ひいたします。

内(53) 2696 大学院生 北村明彦

宮垣武司

笹本知子

#### 〈6回生 福田祐典先生よりのメッセージ〉

自由集会においてになれなかった福田先生(環境庁特殊疾病審査室)からは、「公衆衛生に関心のある学生へ」と題したメッセージが送られ、会場で小町先生がお読みになりました。福田先生の御了解を得て、その主文を掲載いたします。先生の日常の御仕事の内容について説明して下さっています。

#### 国での仕事

- 基本的には、国会が大きな行事なので、この予定に振り回されることが多い(現に私も振り回されている)

(編集部注:先生が自由集会にいらっしゃれなかつたのは国会待期のためです)

- 国の役人が夜遅いのは、その理由の1つに国会待期といいうものがあるからである。これは、翌日国会がある場合、
  - ① まずどのような質問ができるか、国会議員に質問をとりにいく。
  - ② 議員に、質問に関連したことについて、いろいろと御説明申し上げる。
  - ③ 予想される質問に対する答弁の作成、他の省庁とも利害がからむ場合は、他省庁にも相談する。環境庁の場合、大蔵、通産、自治、厚生、運輸等が主たる相談相手となることが多い。
  - ④ こうして、できた答えを、おえらいさんに御説明し、OKのサインをもらう。
  - ⑤ こうした手続を踏むと、帰りは午前さまということになるわけです。
- もう1つの大きな行事は、予算の獲得です。これは、大蔵省を相手に、お金をとってくる仕事ですが、最近は、緊縮財政のおりから、省庁内での査定がきびしく、なかなか、自分の案が日の目を見ることがありません。

#### 国での仕事のおもしろさ

これは、何といっても、自ら、法律や制度をつくって、国全体を動かしていく、ということでしょう。例を挙げれば

- 法律としては、老人保健法、公害健康被害補償法の制定、改正。
- 法律にもとづく規制などとして環境基準、自動車の排ガス規制など
- 間接的なコントロールとして診療報酬点数表の点数や、薬価基準などを変えることにより、医療形態に間接的に影響を与える。

また、様々な人々と会うことができます。役所内には、役人としても、法律をおさめた人、薬学をおさめた人等いろんな人がいますし、また、学者、専門家の先生、国会議員の先生、会社の重役等の人々とのおつきあいもけっこう下っのうちから、かなりできます。

#### 国での仕事のつまらないところ、大変なところ

- 給与が少い。地方自治体に比しても、民間に比しても、ましてや、臨床医に比しても…しかし、暮らせます。
  - 自由な時間が少ない。——所属部署にもよるが、役所は組織体であり、突出した行動は制限されるし、国会や、えらい人の都合により、とにかく役所にとめおかれることが多い。
  - 転勤が多い。
- 以上、概略申し上げます。何かのお役に立てば幸甚です。



## 新しいスタートに際して

臨床医学系教授 阿部 師

昨年12月1日付で臨床医学系教授を拝命いたしましたところ編集委員から今後の抱負を書くようにとのご依頼を受けました。この機会に血液グループの近況を紹介し、今後進むべき方向について若干の所感を述べて責の一端を果したく思います。皆様方のご叱正をいただければ幸甚に存ずる次第であります。

さて、周知のごとく本学は開学以来13年余、附属病院の開院以来10年余を経過いたしました。本年3月には8回目の卒業生を世に送り出すことになります。昨今、本学における教育、研究、診療の基盤づくりの段階は終ったともいわれています。しかしながら、血液グループのみを考えても、なお整備、充実を要する当面の問題も決して少なくないように思われます。当面の問題を解決しつつ将来を展望しながら、血液グループの充実、本学の発展に微力を捧げたいと考えております。

血液内科のスタッフは昭和55年1月に4人目の講師が発令され、その後小宮教授の副学長御就任、御退官のほかは移動なく現在に至っております。スタッフはそれぞれ赤血球、白血球(とくにリンパ球)、血小板および血液凝固系の各分野を専門としており、医育機関の研究室としてバランスを保つようになっております。研究グループとしてはこのほかに血液学を研究分野とする臨床病理(輸血)および小児グループ所属の講師が加わっており、研究グループ全体の活性を高めてくれております。グループで進められている研究は大略次の7テーマに要約されます。①造血における骨髄中のリンパ球、マクロファージ、その他造血微小環境を構成する細胞群の役割とその失調病態の解明。②NK細胞の起源と分化。③巨核球前駆細胞の分化・成熟に関する研究。④血小板の生成崩壊機構とその異常に関する研究。⑤血液凝固異常症に関する研究。⑥血球酵素、膜構成蛋白・脂質の異常と血球回転に関する研究。⑦巨核芽球性白血病の診断、治療に関する研究、などあります。これらの研究は「独

創性の高い仕事を」の相言葉のもとに臨床と密着して進められております。研究の質の向上と診療の質の向上は血液内科グループの車の両輪と考えられますので、全員一丸となって今後一層の努力を致す所存でございます。

血液内科として早急に実施しなければならないことがあります。それは骨髄移植療法であります。骨髄移植療法は方法論的には1970年代の初めに米国においてほぼ確立しましたが、我国では1980年以後2-3の施設で行われるようになりました。とくに3年前に健康保険が適用されてから急速に普及して症例数が増加、現在までに350余例に施行されております。本療法は血液領域では重症再生不良性貧血、白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍性疾患が対象とされておりますが、最近は固形癌や免疫不全症候群などにおいても他の療法と組合せて行われるようになってきました。本院ではこれまで諸般の事情から実施に至りませんでしたが、最近本療法の成功率が高くなり、患者側から希望する場合や関連病院から移植を奨められて紹介されるケースも多くなって来ました。今年は何とか各方面のご理解をお願いしたいと考えております。

レジデントは本学1回生が昨年春血液内科コースを修了し、この間内科専門医の資格と学位の取得を果しました。今春修了予定の2名もすでに内科専門医試験に合格、日常臨床の多忙な中、論文の作成に挑戦しており、血液内科レジデントにはよき伝統が形成されつつあるように思います。大学院を卒業した1回生は現在ハーバード大学に留学中、5回生が大学院に在学、免疫学の指導を受けています。これら桐医会員の若い力は着々と力をつけているように思われますが、なお格段の奮起と努力が必要であります。桐医会員の若い力を育てることは私に課せられた最も重要な任務と考えております。皆様のご指導、ご鞭撻をお願いする次第であります。

## 東條静夫教授退官記念講演

### 「急性糸球体腎炎治療の進歩」

本日私は最終講義と致しまして「糸球体腎炎の治療の進歩」という題を選定致しました。それについての経過を少し御説明致したいと思います。私は昭和23年に千葉医科大学を卒業致しまして、一年間の実地訓練を受けて、昭和二十四年第1内科教室に入局致しました。その時の恩師は石川憲夫教授でございます。その石川教授は、馬杉腎炎として世界に有名な馬杉又蔵教授の主治医でございまして、色々と臨床面におきましても、病理面におきましても、御両者は親密に、いつも話し合いを繰り返していましたのでございます。その時の第1内科のメインテーマは結核でございまして、私も結核の1部門を受け持ちまして、昭和28年にここにいらっしゃいますところの大家でございます学群長の橋本先生と同じ病院の、BCG予防接種の肺結核に対する予防効果についての論文で学位をいただいたわけでございます。学位をいただきまして、ほっとしております所、石川教授に呼ばれまして、「君はまだ若いから今度は腎炎の研究をしなさい。私は馬杉先生の主治医であり、いろいろと教示を受けたけれども、それについて私の弟子として1人も腎炎をした人はいない。慢性糸球体腎炎になれば現在は不治の病であり、悲惨な尿毒症となって死亡する事も多い。その事について臨床研究を主体として少しでもよい治療法を発見しなさい。今後君に与えられたテーマはそれである。終生かかってもいいからしっかりやりなさい。」とこう言われたのでございます。そして私は共同研究者の多くの方々と千葉大学で昭和50年まで、その研究を致しました。その後筑波大学に転任致しまして、今まで研究のメインテーマは糸球体腎炎の治療という事で、研究を進めました。その過程におきましては、優秀な幾十人かの共同研究者を得まして、ある程度の成果をあげました。また共同研究者の各部門の研究も、それぞれ、日本の学会・国際学会に発表して多くの成果を上げております。本日は私の研究のメインテーマでございますところの糸球体腎炎の治療について、御説明する訳でございますが、時代の進歩に伴いまして、いかに腎炎の治療は推移したかという事を説明致したいと思います。

#### 1. 一般対症療法

糸球体腎炎、ことに本日の糸球体腎炎は、一次性の糸球体腎炎と、二次性的糸球体腎炎のうちのルーブス腎炎

というものを取り上げまして御説明を致します。

御存知の様に糸球体腎炎の治療は一般対症療法と特殊療法に分かれるわけでございますけれども、この両治療法が、病期と病態に対応致しまして、密接な関連をもって治療を行いませんと、充分な治療を完徹する事はできない訳です。一般対症療法といたしましては、腎臓病学の先達であります笹原平先生や大森憲太先生の頃からいわれております古くして新しい課題でございます。それを大別しますと5項目になります。このうち注意すべき点、私が考えておる点について少しお説明します。

慢性腎炎の患者においては長期の治療を必要とする関係上、患者の生活基準を設定しなければなりません。この事は易しいように思われますが、病期病態、及び患者の経済的・社会的背景、更に糸球体腎炎の関連臓器である脳、心の病態と関連して設定されねばなりません。という事で基準を設定する事は極めて困難です。これは私共の内科で設定しました生活指導基準でございまして、腎機能別に4段階に設定しております(表-1)。特に注意していただきたい事は、腎臓ばかり気をとられることなく心臓の機能にも注目しまして、運動療法等も加味し、可能な限り患者の社会復帰に努めねばならない事です。また女性においては妊娠という事を常に注意しなければなりません。糸球体腎炎の女性が妊娠し継続するに可能な条件としましては、①GFR 70ml/min以上、②高血圧を認めない、③尿蛋白が軽微である、④急性糸球体腎炎が完治している事が必要と言われております。しかしこれも case by case で一つの基準でなかなか満足させる事はできません。腎炎に罹患している患者が妊娠した場合には内科医と産婦人科医が協同してその経過を観察し、出産後も充分観察する必要があると思われます。

次に一般対症療法として大切な事は高血圧対策でございます。腎性高血圧は悪循環的に腎機能障害を悪化させ、主要な risk factor となっております。これに対しては適切な降圧処置をとらねばなりません。この時、降圧によって腎の血流を低下させではありません。従来はこれに適した薬としてα-メチルドバ、ヒドララジンが使われてきました。最近Ca拮抗薬が降圧剤として名声を博しておりますので私共は果たしてCa拮抗薬が腎性高血圧として適切なものか検討してみました。腎機能軽度、中度高度障害人のいずれにおきましても、降圧されたに

表-1 慢性腎炎患者の生活指導基準

区分	1	2	3	4
腎機能 Ccr ml/min S-Cr mg/dl	~90程度 10以下	90~60程度 10~15	60~30程度 15~3.0	30~透析導入前 3.0~
生活一般	普通生活	普通生活～軽度制限	原則として制限 疲労を感じない範囲の生活	制限 疲労を感じない範囲の生活
勤務	普通勤務 肉体的重労働は避ける	普通勤務～軽勤務 肉体的労働は制限 但し軽労働、残業夜勤などを避けることが望ましい	原則として軽勤務 経過、業務の種類により普通勤務も可。残業夜勤は避ける。長時間の通勤は避ける	原則として軽勤務 ないし勤務制限 長時間の通勤は避ける
学業	通学可	通学可	原則として通学可 長時間の通学は避ける 経過により一時休学	病状安定している場合は通学可。 長時間の通学は避ける。経過により休学
運動	軽運動可 但し腎病態の経過をみながら程度調整	原則として運動制限 経過により程度調整マラン、水泳等不可	運動制限 体力を維持する程度の運動は可	運動制限 散歩程度
体育	体育可 但し腎病態の経過により程度調整	原則として体育可 経過により軽運動とする	原則として体育制限 体力を維持する程度の運動は可	体育制限 準備体操程度ないし見学
家事	普通に可	普通に可 経過により程度調整	疲労のない程度に家事可 経過により程度調整	原則として軽い家事 経過により程度調整
医療	経過観察 腎病態により定期的受診	定期的受診 原則として要治療 腎生検必要	定期的受診 要治療 経過により入院治療	定期的受診 要治療 経過により入院治療、状態により透析に移行
妊娠・出産	一般に可 腎病態により腎組織型を検査することが望ましい	原則として可 腎炎組織型と経過により判定、Ccr 70以上が望ましい	不可	不可

も関わらず、腎機能の低下は認められず、むしろ増加傾向を示すことがわかりました。このような事から今後、腎性高血圧にはCa拮抗薬が一つの適応として加えられるという事が実証された訳でございます。

次に、糸球体腎炎の一つの病態と致しまして、高度の蛋白尿、低蛋白血症、特に低アルブミン血症を主徴とするネフローゼ症候群があります(図-1)。図の左側に示

します機序でネフローゼ症候群は発生し、これに対する治療の過程が右側に示されております。この場合に我々が比較的安易に使うものに濃厚アルブミンとプラスマーネートがあります。これらが果たしてどれ位、浮腫、蛋白尿に対して影響があるかを検討してみました(図-4)。これはネフローゼ症候群患者6名に対して濃厚アルブミンを25g静注した時の効果を一括提示したものでございます。確かに濃厚アルブミンの多量の静注により、静注後3、4時間までは血中アルブミン濃度は増加致します。それに伴い、尿量の増加も見られます。けれどもマイナスの結果と致しまして、尿量の増加と合まって尿蛋白が非常に増えてまいります。そして結局2日ないし3日後には血中アルブミンはアルブミン静注前と同じまでに低下してしまう訳です。この尿蛋白量を入れたアルブミンの量と対比してみると、むしろ入れたアルブミンよりも多くの蛋白が尿に出てまいります。こういう事を考えますと、血漿製剤を安易に使用することには問題があると考えます。

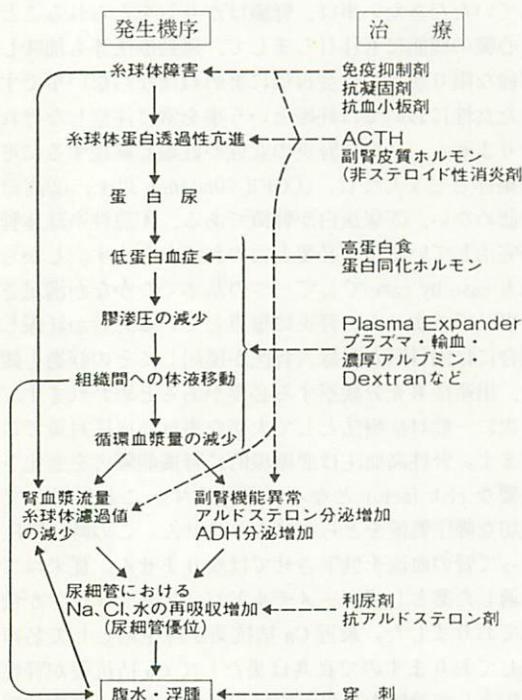


図-1 ネフローゼ症候群の主要微候とその対策

図-4 「ネ」症患者(6例)に対するアルブミン静注の効果

## II. 特殊療法

次に特殊療法について説明致します。糸球体腎炎の治療をまとめてみますとこのようになります(表-2)。

ここでパルス療法について少しお話したいと思います。この原法は、メチルプレドニゾロン1日1gを3日連続投与し、その後経過を見てこれを反復して使用する方法でございます。適応としては、活動性ループス腎炎(びまん性増殖性ループス腎炎)，急速進行性糸球体腎炎，難治性ネフローゼ症候群(膜性，硬化性を除く)であります。

このパルス療法に関しましては、糸球体腎炎のパルス療法研究会が全国的に組織され、検討されました(図-7)。対照群としての従来の経口的ステロイド内服療法に比べ、パルス療法では明らかに完全寛解あるいは不完

表-2 糸球体腎炎の治療

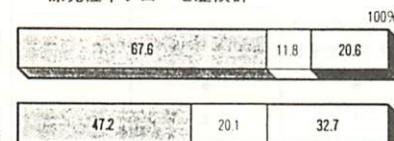
- I. 抗原への対策
  - 1) 抗原の侵入防止
  - 2) 抗原の除去
    - a) 感染巣の制圧：抗生素質・化学療法
    - b) 腫瘍除去
    - c) その他
- II. 抗体産生への対策
  - 1) 副腎皮質ステロイド  
(Steroid "pulse" therapy)
  - 2) 免疫抑制薬  
(Cyclophosphamide, Azathioprineなど)
- III. 血中抗体・免疫複合体への対策
  - 1) Plasmapheresis
- IV. 糸球体障害因子への対策
  - 1) 炎症反応抑制：副腎皮質ステロイド、非ステロイド性消炎薬など
  - 2) フィブリン形成阻止：Heparin, Warfarinなど
  - 3) 血小板凝集阻止：Dipyridamole, Indomethacinなど
  - 4) 沈着フィブリン除去：線溶療法  
(Urokinase)

全寛解の状態にまでなっております。この傾向はループス腎炎において、より顕著でございまして、パルス療法を行った群は conventional なステロイド療法に比べ 82.1% という高率の有効性を示しました。このような劇的な効果を示すことにこの療法の魅力がございます。しかしながらこの療法にはステロイド大量療法というものに宿命的にまとわりつきますところのいろいろな副作用が出てきます。例えば、感染症の誘発、糖代謝異常、電解質代謝異常、血液の過凝固状態の出現、更に現在注目されている副作用として心臓の刺激伝導系の障害がございます。これによって時には突然死することもあると言われております。このような事を考えると、この 1g という用量よりも、より少い用量で同じような効果が得られないだろうか、という事は誰でも考えることです。この点につきまして、現在我々は研究会を組織し、検討中でございます。その一つの成績を紹介します。

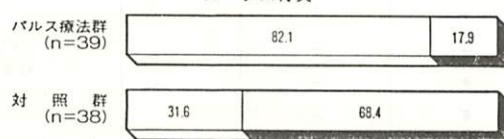
微小変化群のネフローゼ症候群でしばしば再発を繰り返す例で、私達の所へ来る前は 1 日 1 g のパルス療法を何回か施行されてきました。そこで私共は第 1 日 400mg、第 2 日 300mg、第 3 日 300mg、3 日間で 1 g という従来の 1/3 の量でパルス療法を施行しましたところ、2 回の施行で見事な尿蛋白の減少効果が出てきました。前に行った原法と全く同じような時間的速度で尿蛋白の減少効果がみられた訳です。このことから、病期、病態によっては原法に従うことなく、少量でパルス療法を施行することが副作用の面、又医療経済の面からいっても好ましいと考えております。

次に免疫抑制剤の効果ですが、現在我が国においてよく使われておられますのはサイクロフォスファマイド、アザチオプリンでございます。組織所見別に免疫抑制の効果を検討しますと、一番免疫抑制剤が必要になるのは頻回再発型の微小変化を示すネフローゼ症候群であります。頻回再発を免疫抑制薬の使用によって停滞させるこ

原発性ネフローゼ症候群



ループス腎炎



(糸球体腎炎パルス療法研究会、1980)

図-7 ステロイド・パルス療法の効果(6ヶ月後)

とができます。その他ステロイドに抵抗する群に使った場合、一番有効なのは膜性糸球体腎炎、次いで増殖性の変化であり、膜性増殖性や硬化性に対してはその作用は非常に弱いわけでございます。通常この免疫抑制薬は特殊な病型以外はステロイドの維持量と併用で使うのが通例でございます。

これら免疫抑制剤には骨髄抑制、消化管障害、感染症の誘発、出血性膀胱炎などの比較的早期に出現する副作用の他、遅発性の副作用がございます。サイクロフォスファマイドでは無精子症、排卵停止がみられ、サイクロフォスファマイド、アザチオプリンにおいて奇形の発生や悪性腫瘍の誘発もいわれております(表4)。これら遅発性の副作用はより重篤であるにもかかわらず、比較的軽視される傾向にあります。これについて比較的よく検討した論文によると、サイクロフォスファマイド総量10g以上、治療期間120日以上の場合、無精子症や排卵停止がみられることがあります。催奇形、悪性腫瘍誘発についてはまだ一定の見解は得られておりません。

そこで私共はサイクロフォスファマイドを使った時の一番の問題である生殖器障害に対してどう対処するかという事を泌尿器科の御援助により検討してみました。使用した薬はブレジニン、ミゾリビンで、サイクロフォスファマイドに比べ、比較的造血機能、その他に対する副作用が少いと言われております。精液の検査をしてみると、正常では6000万/ml以上、運動率60%以上、奇形率20%以下であるものが、2ヶ月の薬剤使用により、最低精子数500万/ml、運動率70%、奇形率28%という結果でした。このとき精子の減少と相マッチしてFSHの増加とテストステロンの低下が認められております。この事から今後我々がサイクロフォスファマイドあるいはミゾリビンのような免疫抑制薬を使う場合は、定期的に精子、あるいはFSH、テストステロンを測定することによって生殖器障害の様相がうかがえると考えられ、この

表-4 免疫抑制薬の副作用

薬剤 副作用	サイクロ フォスファマイド	アザチオプリン
骨髄抑制	#	#
消化管障害	+	±
肝障害	-	+
脱毛	#	-
感染症誘発	+	+
膀胱炎(出血性)	#	-
無精子症	#	-
排卵停止	#	-
奇形発生	+	+
悪性腫瘍誘発	+	#

ような検査法が今後活用されることが期待されます。この事から今後我々がサイクロフォスファマイドあるいはミゾリビンのような免疫抑制薬を使う場合は、定期的に精子、あるいはFSH、テストステロンを測定することによって生殖器障害の様相がうかがえると考えられ、このような検査法が今後活用されることが期待されます。

続いてオーストラリアの Kincaid-Smith が初めて治療に導入致しましたところの抗凝固療法について御説明します。糸球体内血液凝固が糸球体腎炎の増悪因子の有力な factor であることが明らかになり、これに対する治療法が現在行われるようになりました。抗凝固・線溶療法の適応と致しましては、急速進行性糸球体腎炎、増殖性糸球体腎炎で半月体形成や瘢痕のみられるもの、膜性増殖性糸球体腎炎、巢状糸球体硬化症、紫斑病性腎炎、活動性ループス腎炎、溶血性尿毒症性症候群などがあげられます。病態としては、急速に進行する腎障害、尿中 FDP、プラスミン高値、糸球体内に顕著なフィブリン沈着ないし血栓の存在、腎静脈領域の血栓形成、ならびにステロイドや免疫抑制薬に抵抗する難治性ネフローゼ症候群です。治療方法はここに示します(表-5)。

抗凝固療法の効果を糸球体濾過量の障害度別にみると、治療前の GFR 30ml/min 以下の急速進行性の病態に機を失せず施行すると、57.1% のものが GFR が 30 以上も増加しました。総計では約 50% で GFR が好転致しました。疾患別では活動性ループス腎炎に顕著な効果が得られました。

次に抗血小板療法という項目に入りたいと思います。腎糸球体障害と血小板とはどのように関与しているかということですが、箇条書きしますとこのようになります。

表-5 抗凝固・線溶療法

I. 治療法
(A) 抗凝血薬
(1) ベパリン : 10,000~20,000 単位/日、50~100 単位/kg/日、持続静注、皮下注(2~3 分注) 凝固時間 (Lee-White 法) ≈ 30 分、正常 2~3 倍 部分トロンボプラスチン時間 (1.5~2.5 倍)
(2) ワーファリン : 1~5 mg/日 トロンボテスト (Owren 10~30%)
(3) その他
(B) 抗血小板薬
(1) ジビリダモール : 300~450 mg/日、4~6 mg/kg/日、経口、3~4 分服
(2) インドメタシン : 25~75 mg/日、経口 1~3 分服
(3) その他
(C) 線溶薬
(1) ウロキナーゼ : 3~6 万単位/日、静注 2 週間 $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター (正常 50~70%)
II. カクテル (cocktail) 療法
[ステロイド + 免疫抑制薬 + 抗凝固・線溶薬]

- ①免疫複合体が血小板放出反応、凝集を招来する。
- ②血小板寿命が腎疾患では短縮する。
- ③血小板の活性化が腎障害には認められる。
- ④糸球体内に血小板の関連物質の沈着や血栓が認められる。
- ⑤糸球体腎炎では抗血小板薬が有効である。

このような観点から血小板と糸球体腎炎は密接な関係があり、又、糸球体腎炎の増悪因子の一つに血小板の活性化があることがうかがわれる訳です。現在使用されていますのは、フォスフォジエステラーゼを阻害して、c-AMPを増加させるジピリダモール、サイクロオキシゲナーゼを抑制するインドメタシン、それから血管壁から作られる PG<sub>I<sub>2</sub></sub>の生成、活性を助長するジピリダモール、現在治験中ですが TXA<sub>2</sub>合成阻害剤があります(図-21)。

一般に非ステロイド性消炎葉は尿蛋白の減少効果は急にきれいに起りますが、クレアチニンクリアランスが低下するという欠点があります。なぜこういう事が起るのでしょうか。これを検討する為に私共はピロキシカムを使う前後において血中と尿中のプロスタグランジンを測定しました。そうしますと、腎臓の機能をよく反映する尿中プロスタグランジン(PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>)は、いずれもピロキシカム使用により有意な低下を示しました。このように血流を増加させるような PGE<sub>2</sub> や PG<sub>I<sub>2</sub></sub> の生成が抑制されることによって腎血行動態が減少し、糸球体濾過量が低下すると推測されます。

それでは尿蛋白の減少は何によるのでしょうか。その事について血小板の放出反応にどのような変動があるか示しました。尿蛋白が減少する部分では血小板中のセロトニン濃度が有意な增加を示し、血漿中のセロトニン濃度が低下しております。おそらく血小板からの諸物質、特にセロトニンの放出反応というのが尿蛋白の減少と関係があるのではないかと考えられるわけです。

そこでジピリダモールが血小板にどのように作用する

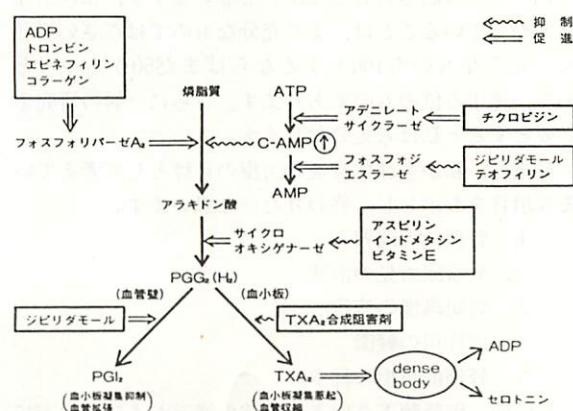


図-21 血小板の諸反応と抗血小板薬

が検討してみました。まず in vitro でヒト血小板に免疫複合体を加えると、セロトニン放出が亢進します。この系にジピリダモールを使用すると血小板からのセロトニン放出が有意に抑制されました。次に臨床において循環免疫複合体とその時のセロトニン放出の関係を検討してみましたところ、免疫複合体の存在するループス腎炎では7例全例に血小板からのセロトニン放出の亢進が認められました。同じく免疫複合体が認められた IgA 腎症では7例中6例、ループス腎炎では8例中6例において、セロトニン放出が亢進しておりました。in vitro と同じような事がやはり生体内においても存在することを推測させるデータであります。

そこで私共は動物実験で更に詳細に検討したわけです。これは家兎に急性血清病型腎炎を作りて血小板の状態、尿蛋白の出現率に着目して実験した結果です(図-23)。6~10日をピークに免疫複合体が出現し、この頃血小板内ではセロトニンが減少し、これと鏡像を描いて血漿中のセロトニンが上昇し、続いて尿蛋白が出現します。これに対してジピリダモールやジラゼブ群のようなアデノシンポテンシエーターの作用を持つ抗血小板薬を投与しますと、血小板内のセロトニン濃度は減少せず、尿蛋白も出現しない、あるいは出現しても軽度ということあります。このように実験腎炎に抗血小板薬を使用すると血小板セロトニン放出反応を有意に抑制し、また尿蛋白の出現、糸球体内免疫複合体沈着および糸球体細胞増殖が阻止されることがわかりました。

ここで更に浜松医科大の本田教授らの実験データを紹介しますと、アミノスケレオシドの nephrosis をラットに起こし、それにジピリダモールを使用すると尿蛋白が軽減し、組織化学的にみると基底膜をとりまくところ

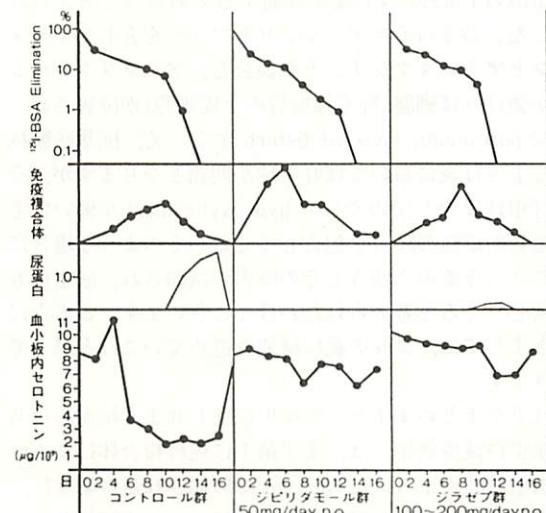


図-23 急性血清病型腎炎における抗血小板薬の効果

の polyanionic layer の保持がみられるということです。メカニズムははっきりしないけれどもジビリダモールの使用によって、いわゆる charge barrier がある程度修復され、尿蛋白が減少するということを言っております。

私共は抗血小板作用としては *in vitro* では比較的強くない作用を示し、アデノシンポテンシエーター作用を持つ薬剤が尿蛋白の減少効果を示すことに着目し、ジビリダモールをはじめとする薬剤には、抗血小板作用ばかりでなく、他に何か機序があるのではないかと常々考えておりました。ここで本田教授らの使ったアミノスクレオシドと、我々の使ったアデノシンポテンシエーターのアデノシンの構造を比べてみると、極めてよく類似しております。にもかかわらず、アデノシンポテンシエーターは尿蛋白を減少させ、アミノスクレオシドは尿蛋白を増加させる。これはどういうことなのか、私は常々疑問に思っておりました。ところが、我々の生化学グループが単離肝細胞を用いて、uremic toxin である methylguanidine の研究を行なっていたわけです。その時彼らはクレアチニンからメチルグアニンができる過程にはおそらく active oxygen が関与しているだろうと想定しました。そして *in vitro* でクレアチニンからメチルグアニン産生の系を作り、各種の活性酵素(active oxygen)を発生させてその影響を検討しましたところ、active oxygen の中の特に hydroxyl radical が関与していることをまず見つけました。次にその hydroxyl radical に特異的な scavenger である DMSO を用い、メチルグアニン産生の系をみると、DMSO の濃度に応じてメチルグアニン産生が低下することがわかりました。これを利用し実験した結果、アデノシンポテンシエーターの作用を示し、しかも抗血小板薬として尿蛋白を減少させるようなものは、hydroxyl radical の生成を抑制するであろうと考えられました。おそらくアデノシンリセプターを介してアデノシンとアミノスクレオシドが競合し、アミノスクレオシドが強ければ細胞(腎毛細血管の上皮細胞)が障害され、次に polyanionic layer が disturb する。又、抗基底膜抗体による腎炎においては好中球が問題となりますが、その好中球を介してのやはり hydroxyl radical が働いて毛細血管の細胞の障害を起こしてくる。そのような場合にもこういう薬剤を使うとその障害が減弱され、尿蛋白も減少してくると考えられたわけでございます。この点につきましては、より広範に研究を進めていこうと思っております。

以上をまとめますと、腎疾患に使われます抗血小板薬の尿蛋白減少効果には、まず第 1 に免疫複合体による血小板活性化が *in vitro*, *in vivo* で抑制される。第 2 に、血小板活性化抑制と尿蛋白減少効果とがよく関係している。第 3 に、糸球体基底膜の陰荷電の減弱を抑制する。

第 4 に、今申しました active oxygen の生成抑制として働くのではないかと考えられます。しかしあ他の因子があるかもしれません。これは今後の研究に待つところであります。

最後にネフローゼ症候群の転帰を治療法の推移によってみたのがこれでございます(図-6)。時代の進歩、進展と、治療法の進歩によってネフローゼ症候群の転帰も非常によくなつたことがおわかりだと思います。

現在日本で糸球体腎炎の治療法としてどういうことが行われているかですけれども、私共が昨年までに全国の施設の1402名を調査しましたが、その結果は抗血小板療法 56.2%, ステロイド 42.1%, 非ステロイド性消炎薬 29% でして、実に抗血小板療法は 56.2% と一番多い使用率が認められているわけでございます。



図-6 ネフローゼ症候群の転帰

### III. おわりに

以上で私の話を終わらせたいと思いますが、私達が今までやっていることは、まだ充分なものではございません。完全なものを 100 とするならばまだ 50 からやっと 60% に達する位のものであります。さらに一層の研究を必要とすると私は考えております。

最後に、私が糸球体腎炎の治療の目標として考えている 5 項目をお示しし、終わりたいと思います。

1. 腎機能の改善
2. 異常尿所見の消褪
3. 腎組織像の修復
4. 副作用の軽微
5. 経済的負担の軽少

長い間、御静聴下さいました学生諸君および先生方に感謝いたします。

## 桐医会会員住所変更(敬称略)

### 名譽会員

小宮正文 前号掲載いたしましたご住所は、北茨城市立病院のものでした。  
〒113 東京都文京区西片1-3-12  
tel. 03-812-1998

### 正会員

#### 第1回生(昭和55年3月卒業)

家城恵子 (勤) 東京大学医学部附属病院 第3内科  
〒113 東京都文京区本郷7-3-1  
tel. 03-815-5411 (内) 8294

本間敏明 (現) 〒319-11 茨城県那珂郡東海村村松  
3370-1 B棟2の2  
tel. 0292-83-0358  
(勤) 国立療養所 晴嵐荘病院 呼吸器内科  
〒319-11 茨城県那珂郡東海村照沼825  
tel. 0292-82-1151

#### 第2回生(昭和56年3月卒業)

中嶋和美 (現) 〒160 東京都新宿区西新宿4-41-10  
ホーレストマンション1104  
tel. 03-376-4799

#### 第3回生(昭和57年3月卒業)

岡本高宏 (現) 〒162 東京都新宿区余丁町6-26-205  
下條仁士 (現) 〒305 茨城県新治郡桜村天久保1-8-14  
松見パレス303  
tel. 0298-52-5727

関藤典子 (現) 〒700 岡山県岡山市奥田西町1-9  
セジュール奥田A-202  
tel. 0862-33-3152

高橋総一郎 (現) 〒168 東京都杉並区下高井戸1-11-4  
tel. 03-328-4688  
(勤) 東京大学医学部 整形外科教室  
〒113 東京都文京区本郷7-3-1  
tel. 03-815-5411

田中敬子 (現) 〒673-05 兵庫県西脇市下戸田647  
病院宿舍11号  
tel. 07952-3-6405

豊間 博 (勤) 横浜市立市民病院 小児科  
〒240 神奈川県横浜市保土ヶ谷区  
岡沢町56  
tel. 045-331-1961

松村高幸 (現) 〒305 茨城県新治郡桜村竹園3-24-1-512-206

松本政雄 (現) 〒170 東京都豊島区東池袋5-41-3  
サニービレッジ101  
tel. 03-988-1827

宮川創平 (勤) 那珂湊中央病院  
山口浩史 (勤) 筑波大学附属病院

#### 第4回生(昭和58年3月卒業)

瀬川和彦 (現) 〒350-02 埼玉県入間郡鶴ヶ島町3-3-19  
tel. 0492-85-2965

袖山治嗣 (現) 〒390 長野県松本市大字岡田町724-1  
ビラワコムB号室  
tel. 0263-46-4753

林 竜介 (現) 〒299-01 千葉県市原市有秋台東1-7-1  
帝京大学有秋台宿舎A-401  
tel. 0436-66-5164

#### 第5回生(昭和59年3月卒業)

辻 泰二 (現) 〒312 茨城県勝田市石川町6-1  
石川アパート205号

水上勝義 (現) 〒305 茨城県新治郡桜村天久保1-10-22  
中村マンション402号  
tel. 0298-51-7791 (3月まで)  
〒156 東京都世田谷区八幡山1-27-8  
メゾン静峯203号 (4月より)

#### 第6回生(昭和60年3月卒業)

窪田早百合 (現) 〒309-17 茨城県西茨城郡友部町鯉淵  
6528-2

(勤) 県立中央病院  
山本達生 (現) 〒305 茨城県新治郡桜村天久保1-10-22  
中村マンション305号  
tel. 0298-55-1708

西岡雄一 (現) 〒130 東京都墨田区両国3-4-9-602  
tel. 03-846-0969

西岡順子 (現) 〒130 東京都墨田区両国3-4-9-602  
(大橋) tel. 03-846-0969

### M 3

原 直範 (誤) 52-5578 → (正) 52-5778

## 人事異動 (1986. 10. 1~1987. 1. 15)

年・月・日	氏名	所属・官職	辞職・採用の別	
61. 10. 1	松井 良樹	臨・講	採用	ハーバード大学医学部
	宮川 俊平	臨・講	採用	筑波メディカルセンター病院
61. 10. 16	吉澤 靖之	臨・講→助教	昇任	
61. 11. 1	大原 潔	タ	タ	
	榎原 謙	臨・講	採用	三井記念病院
61. 12. 1	阿部 帥	臨・助教→教	昇任	
61. 12. 31	稻毛 博実	臨・講	辞職	(稻毛医院)
62. 1. 1	久保田 進	タ	辞職(転職)	放射線医学総合研究所
62. 1. 15	渡邊 宏	タ	辞職	開業(渡辺内科クリニック)

### 講師紹介

第16号会報で筑波大学の講師となられた桐医会々員の先生を御紹介しましたが、その後次の先生方が講師となられましたので御紹介致します。

眼 科	松本雄二郎先生
神経内科	小松義成先生
整形外科	宮川俊平先生
循環器外科	榎原 謙先生

### 整形外科 宮川 俊平

一期生として卒業して6年(現在7年目)、長いようであっという間に経ってしまったという感じである。この間、筑波大学附属病院約2年間で整形外科の基本的な知識、考え方を学び、静岡厚生病院では主に外傷を、国立相模原病院では、主に関節外科を学び、再び大学にもどった後、筑波メディカルセンター病院整形外科を1年半まかされて現在に至った。現在感じることは「臨床医である私にとって、一番大切なことは、患者さんを十分診察すること」である。自分の診る患者が多からうが少なかろうが、自分にとって身につく知識を得ることができるのは彼らからである。自分の研究をするにしても患者から得られる情報ほど貴重なものはないことを痛感する今日この頃である。大学では、股関節疾患を中心に臨床経験をつんでいきたい。

### 編集後記

立春が過ぎ暖い日が続いております。先日、恒例のFarewell partyが催されました。昨年に続き今年も樽酒があいたので、8回生の皆さんもきっとそろって国試に合格なさることでしょう。

(S.I.)

春の陽ざしを待ちこがれています。皆様お元気ですか? 新年度に向けて、恒例の“ヒボクラテス達は、今…”を計画しています。どしどしご近況をお知らせ下さい。お待ちしています。

(Sally)

編集責任者	湯沢 賢治 (3回生)
Staff	飯沼 佐和子 (M5)
	有園 さおり (M4)

桐医会会報 第18号

発行日 1987年2月17日発行

発行者 山口 高史 編集 桐医会

〒305 茨城県新治郡桜村天王台1-1-1

筑波大学医学専門学群学生担当気付

印刷・製本 株式会社 イセブ