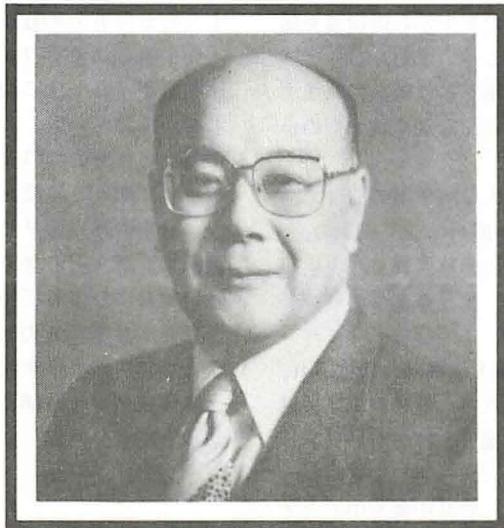




桐医会会報

1990. 6 .20 No.27

藤原喜久夫名誉教授御逝去



本学名誉教授藤原喜久夫先生が、平成2年1月23日に亡くなられた。新聞報道などでご存じの会員も多いことと思うが、平成元年10月25日に交通事故に遇われて後、本学付属病院での3ヶ月間の闘病の末の逝去であった。本号は、藤原先生追悼特集と3教授の最終講義を中心に編集させていただいた。

— 主な内容 —

藤原名誉教授追悼特集	2	教授就任のことば	29
最終講義	7	筑波大学総合情報システムについて	30

藤原名誉教授追悼特集

弔辭

平成2年1月23日、筑波大学名誉教授藤原喜久夫先生には、幽明を異にする世界に旅立たれ、真に痛恨の極みでございます。

本学はもとより、広く医学界全体にとりましても、先生がお亡くなりになられました損失は誠に大きく、その悲しみは筆舌に尽くし難いものがあります。

私どもにとりましては、まだまだ先生から御指導を賜りたいことが数限りなくあるのでございました。

今ここに、先生の御経歴と御業績を振り返ってみると、その偉大さに改めまして尊敬の念を深く致すものがあります。

先生は、昭和21年に現在の千葉大学医学部の前身である千葉医科大学を御卒業され、1年間のインターンの後、直ちに千葉医科大学の腐敗研究所に勤務されて、先生がライフ・ワークとされた微生物学、食品中毒学の研究者としてスタートを切られました。

御卒業の4年後には、早くも千葉大学講師に抜擢され、更に昭和34年には助教授に昇任されて、その翌年には御専門とされた食物中毒の御研究を掘りさげるためにアメリカに1年間留学なさいました。

これによって、先生の微生物学、食品中毒を中心とする環境医学、公衆衛生学の分野における研究者として国際的な評価を得る基礎が確立されました。

帰国されて2年後の昭和38年には、千葉大学教授に昇任され、昭和50年、筑波大学社会医学系教授として筑波の地に御赴任されるまでは、終始一貫して、千葉大学の腐敗研究所、その後、名称を変更した生物活性研究所を舞台に国際的な超一流の御研究を重ねてこられました。

その間、厚生省、通産省、労働省関係の化学品審議会委員、食品衛生調査会委員、変異原性試験等結果検討委員会委員などの行政的活動にも学識経験者として参画され、わが国の保健・医療行政の面でも多大の貢献をされております。

わが筑波大学に関しましては、正式の御赴任は昭和50年4月1日からでございますが、その前の昭和48年本学の創設準備時代からすでに基礎・臨床・社会の医学3学系の、研究体制や教育体制について、新しい筑波方式を作り上げるために精力に指導力を発揮されました。

御赴任になられてからも、昭和53年から、4期、7年間に亘り社会医学系長、並びに評議員として新構想大学の理念の実現に向けて多大な役割を果たされました。

その間における研究業績の大きな進展や、学生の教育につきましては、今更申し上げるまでもありません。数多くの学生や若い医師達が先生を心から尊敬し、お慕いしている姿を、私どもはいつも垣間見ておりました。

この度の不慮の病に際しましても、先生のお教えを戴いた若きレジデント達の献身的な医療・看護の姿が、何よりもその事を証明してくれました。

先生のこれまでの御功績に対しまして、筑波大学は、昭和61年4月1日に、名誉教授の称号を授与させて戴きましたが、お報い申し上げましたが、先生の御厚恩を考える時、とてもこれのみで足りるものではございません。

毎年、次々と筑波大学から巣立って行く多くの医師達が、日本や世界をリードする立派な人材となるよう我々教職員が、一層の努力を重ねますことをお誓い申し上げることによりまして、先生の御恩に報いたいと思います。

どうか藤原喜久夫先生、安らかにお休みください。

ここに筑波大学を代表し、謹んで弔辞をささげます。

平成2年1月26日

筑波大学長

阿南 功一

藤原先生の御功績概略

先生は、大正11年11月21日、北海道に生まれ、昭和2年9月千葉医科大学を卒業、同年9月千葉医科大学副手、同22年4月文部教官に任せられ、同25年6月千葉大学講師、同34年2月同大学助教授、同38年9月同大学教授となり、昭和50年4月筑波大学社会医学系教授に配置換となり、同61年3月停年により退職され、同年4月同大学名誉教授の称号を授与された。退職後、同年4月財団法人茨城県総合検診協会顧問に就任し、大変お元気で第一線で活躍されていたが、平成元年10月25日の交通事故により本学大学病院I.C.U.に入院されていたが、医学系統力を挙げての治療のかいなく、平成2年1月23日亡くなられたものである。

この間、先生は、永年にわたり衛生学、公衆衛生学、微生物学、環境医学の教育、研究にまい進され、筑波新構想大学の設立、管理・運営に参画し、高等教育の発展に貢献するとともに、公衆衛生行政の発展に貢献された。

先生は、研究面においては、腸内感染症、食中毒、中でも黄色ブドウ球菌による食中毒の研究をわが国に初めて導入したほか、腸炎ビブリオによる食中毒の分野で、わが国のパイオニア的研究を推進し、その業績は世界的にも高く評価されている。すなわち、わが国の食中毒発生件数の中、原因食品判明総数の3分の1が魚介類に由来することを明らかにし、更に病原物質判明総数の44.1%が腸炎ビブリオに起因することを示し、わが国の食中毒の中に占める腸炎ビブリオ対策の重要性を早くから指摘した。更に腸炎ビブリオの病原性として、溶血的作用に着目して先駆的研究を行われた。また、腸炎ビブリオに対する有機酸類の殺菌作用に関する研究は、わが国の食中毒軽減対策として効果的成果を示す研究であり、さらに他微生物と腸炎ビブリオとの混合汚染による病原性増強や、魚介類水揚げ現場での海水による魚介類洗浄と腸炎ビブリオ汚染の関係など、腸炎ビブリオに関する疫学的研究に於いて細菌学会、公衆衛生学会等に多大の貢献をされた。

一方、環境微生物関連の研究としては、各種化学物質の毒性に対する安全性検討に際して、「生分解性試験」の方法として、従来のクーロメータ法のみでは不充分であり、人工河川法の導入や、更にご自身らの考案された「嫌気的分解性測定装置」の有用性を示し、通商産業省の化学品審議会にもその成果を反映させ、公衆衛生行政上極めて価値ある成果を得た。

以上の如く先生の研究は、単に研究の領域のみに止まらず、社会的活用をも目指し、先生の「実験室から現場まで」という社会医学の理念を終始貫かれた。その一つの現れとして例えば厚生省の食品衛生調査会委員として食中毒部会長、毒性部会長の要職も勤め、食中毒原因菌の新規指定などわが国の公衆衛生行政に多大の貢献をされた。

一方、PCBの食品汚染を契機として、通商産業省に化学品審議会が設置された当初から、その委員となり、試験法分科会長、試験判定部会長、安全対策部会長を勤め、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」の策定やそれに基づく審査、その後の規制方式の検討についての学術的立場からの貢献と、さらに安全対策の行政的措置の検討を進める重要な役割を永年にわたって果たされた。

他方、先生の食品発癌に関する研究は、労働省の変異原性検討委員会委員としてもその力を發揮され、行政面で指導的役割を果たされた。このようにわが国の衛生行

政の要の部分に常に関わり、事故の3日後にも国的重要な会議を控えておられた。

また、先生の医学教育に関する情熱は極めて強く、千葉大学、筑波大学の在任期間の全てを通じて、卒前の医学生、卒後の大学院生から絶大な支持と評価を得ているが、筑波大学医学専門学群の卒業生の中から公衆衛生関係の研究面、行政面を専攻する医師が他大学に比較して極めて多数輩出するようになったという実績にも深く貢献していると考えられる。

また、先生の大学の管理運営上の功績としては、千葉大学付属図書館分館長、その後、昭和48年からの筑波大学創設準備時代からの新構想大学の企画立案への参画、さらに筑波大学赴任の後、昭和53年4月から昭和60年3月まで4期7年間の長きにわたって筑波大学社会医学系長並びに筑波大学評議員として筑波大学の管理運営に参画し貢献したことは特筆すべきものとされる。

特に社会医学系長在任中である昭和57年4月、来るべき高齢化社会の先駆けとなった「加齢現象の基本的機構の解明」、「加齢現象の病態生理学的解明」、「高齢者に対する積極的治療」、「老化の疫学とその防止」の4項目を研究課題とする「筑波大学老化特別プロジェクト研究組織」発足に際しては、社会医学系の総力を結集してその実現に取り組まれた。

昭和61年4月筑波大学停年退職後は、財団法人茨城県総合検診協会顧問として常勤にて、茨城県全域の住民検診業務の指導と検診実務を自ら聴診器をとり健康診断の現場で担当され、茨城県内の公衆衛生行政に直接貢献された。

以上のように、先生は、研究面においては、多くの先駆的かつ社会的要請に応える優れた業績を上げ、高等教育においては、多くの優れた教育・研究者、行政官を養成し、更に厚生省、通商産業省、労働省の審議会等の委員を歴任するなど国家行政面に多大の貢献をされ、その功績は誠に顕著であった。

文責 大貫 稔
小池 和子

藤原喜久夫先生の思い出

一弟子として、主治医として

筑波大学臨床医学系外科

厚美 直孝(3回生)

平成元年10月25日の夕方、救急車で交通外傷の男性が筑波大学附属病院の外来に運び込まれた。当時救急部に在籍していた小山医師(3回生)と私が直ちに診察と必要な処置を開始したが、突然救急車に同乗して来られた友人と思われる男性が救急外来にかけ込んでくれ、「藤原先生です、・・・前社会医学系長の!」と言われた。その声を聞き、再度患者の顔を見た途端、私の驚きは頂点に達した。すぐさま、「藤原先生、藤原先生!」と必死で呼びかけた。先生は低い声でうなるだけで返答を頂けなかったが、まぎれもなくあの懐かしい先生のお顔であった。とにかく、まず正確な診断をと小山医師とともに先生をストレッチャーでCT室へ運んだ。直ちに頭部の撮影が開始され、CT室へは、脳外科の主だった先生方が集まられた。非常な緊迫感の中で断層図が一スライス毎に表示されるにつれ、とりあえず頭部に関しては緊急手術を必要とするものはなさそうであることがわかり、ほっと安心する間もなく、胸部の画像が映し出され始めた。放射線科の先生方も集まられ、一同の目が縦隔の所見に集中した。外傷性大動脈破裂であった。

思いもかけないところで私は藤原先生と再会することになってしまい、この瞬間から恩師の主治医としての苦闘が始まった。大動脈破裂に対し、緊急で人工血管置換術が施行され、とりあえず大動脈からの大出血の危険性はなくなり、翌日先生は430病棟に帰室された。しかし重度多発外傷のため病状は思うように改善が見られず次第に多臓器不全の様相を呈し始めた。

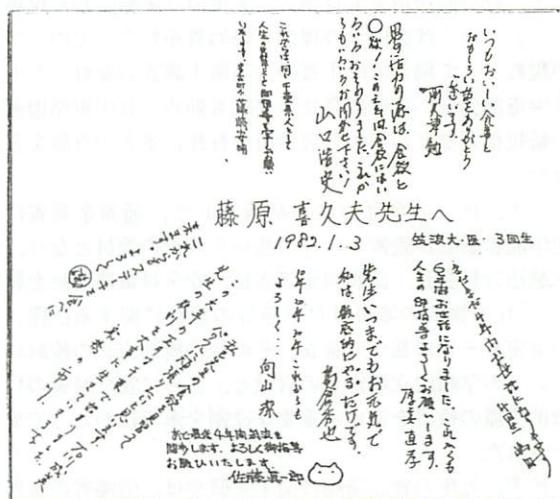
主治医は救急部の間は佐藤幸夫君(9回生)と私が、循環器外科に転科してからは、木川幾太郎君(7回生)と井島宏先生が担当し全力で治療にあたった。名誉教授の大病であり、11月12日および12月12日に、それぞれ救急部山下衛部長および循環器外科堀原一教授の司会で循外、呼外、循内、脳外、代内、感染、神内、救急等関係各科が集まり病状をめぐり熱心な討論が行われた。当時病院で働いていた多くの卒業生レジデントもお見舞いにかけつけ、奥様はじめ御家族を励ましていただいた。しかし徐々に病態は悪化し翌平成2年1月23日18時2分、先生は永眠されたのであった。

私にとって藤原先生は、筑波大学入学時のクラス担任

であり、大変お世話になった恩師である。中でも忘れないのは、入学後初めて都賀のお宅へ大勢でおしかった時のことであり、先生はじめ御家族の皆様から大変おもてなしを受けた。受験勉強から開放され、大学生生活のスタートを切ったばかりの頃、まだお互いの名前も十分覚えていない頃に、お宅のお庭で藤原先生を中心としたバーベキューの準備をしたことはまだ記憶に新しい。やっと準備ができようというその時に、雨模様となりしつぽつ降り始めた時、同級の島倉君が突然縁側で座禅を組み、雨がやむように祈祷を始めた。効果あってか?雨があがり、楽しいバーベキューパーティーとなり先生もまたそう喜んでおられた。

クラスで富士のすそ野へ旅行をしたときのことなど、その後も思い出は多い。先生は何度となく私たちをお招き下さい、正月の都賀のお宅で、また竹園の公務員住家で、大勢集まり例によって食べきれないほどの大変なごちそうをいただき、先生と仲間と愉快に語り合ったことは学生時代の忘れられない思い出である。(寄せ書きは卒業の昭和57年の正月にお宅に集まつた時書いたものです。)こんなときにいつも奥様をはじめ御家族の皆様は絶出でお出迎え頂いたのであった。

今回、治療のかいなく病状が悪化し、残念な転帰となってしまったことに対しなんとも申し訳ない気持ちでいっぱいである。先生が天国へ旅立たれた今も、私たち卒業生は暖かく見守られていることを信じ、御冥福をお祈りすると共に、御家族の皆様がお力落としのないよう、お元気で暮らされますことを切にお祈り申し上げる次第です。



藤原喜久夫先生の想い出

筑波大学附属病院

レジデント

小林 敏貴(6回生)

私が初めて藤原先生とお会いしたのは、昭和54年3月、筑波大学医学専門学群の入学試験の際でした。私の面接試験の主任者であられたのです。質問内容などの詳細は、すでに忘却の彼方となっていますが、その独特的な御風貌、お声は非常に印象深く、人覚えの非常に悪い私でも、大學入学後「ああ、この方だったんだ。」とすぐわかりました。

その後しばらくは、講義で時折お顔を拝見する程度で、時は流れM6となりました。

M6、6月の公衆衛生実習コースの選択の際、公衆衛生のあまり得意ではない私は、遊びの要素の最も入りうるところにしようと、諸先輩方よりの情報収集を精力的に行ないました。そしてその結果、なぜか藤原先生の“那珂港グループ”に属することとなりました。実習の間は、もちろん実習は行ないましたが、+αも期待に違わぬものでした。実験室で、筋線維と見紛うばかりのアニサキスを豊富に持ったカツオを(実習にその肉片をほんのひとかけら使った残り)を3枚におろして皆で食べたこと(余談ですが、翌年の国家試験の症例問題には写真入りでアニサキスが出題され、当然のことながら、こちらの方面でも実習の成果は大いに発揮されました。), あまり必然性があるとは思われませんでしたが、翌朝が少し早いからという理由で、阿字ヶ浦に一泊し騒いだこと、などなど実習内容の記憶はおぼろげであるにも関わらず、+αについては枚挙にいとまがないくらい思い出され、大変楽しい想い出となっています。その後も、那珂港グループとして藤原先生には事あるごとにお声をかけて頂き、筑波の御自宅や北軽井沢の別荘にお招き頂いたり、水戸ではあんこう、そして、築地では寿司とグルメツアーリーに参加させて頂いたりと、奥様、お嬢様ともども本当によく遊んで頂きました。また個人的には、挙式の際にお祝いまで頂戴し、まことにあって感謝の念にたえませんでした。

筑波大学御退官後は、お仕事の場が主に水戸に移られたため、お会いする機会もほとんどありませんでした、年に1度年賀状で御挨拶する程度がありました。そして、お嬢様に久し振りにお会いしたのが、先生が事故に遭われたその当日、病院の玄関でした・・・。

結果は大変不幸なものとなってしまい、非常に残念です。しかし、形あるものは必ず消滅します。先生と御一

緒させて頂いた数々の事が消えてしまうわけではありません。それは永遠に残るものです。私は先生の想い出を胸に、また先生の教えを肝に銘じてこれから暮らしていきたいと思います。

最後に、奥様をはじめ御家族の皆様方、どうぞお力落としのないよう、頑張って下さい。隠ながら応援しております。

藤原喜久夫教授略歴

昭和21年9月	千葉医科大学卒業
昭和22年4月	文部教官(千葉大学腐敗研究所)
昭和23年8月	医師免許取得(第120894号)
昭和25年3月	医学博士学位授与
昭和25年6月	千葉大学講師
昭和34年2月	千葉大学助教授
昭和37年12月	千葉大学大学院医学研究科博士課程併任
昭和38年9月	千葉大学教授
昭和38年10月	千葉大学附属図書館腐敗研究所図書室長併任(昭和44年9月まで)
昭和47年10月	千葉大学附属図書館腐敗研究所分館長併任(昭和49年10月まで)
昭和49年5月	化学品審議会委員委嘱(昭和59年5月まで) (通商産業省)
昭和50年~59年	試験判定部会長
昭和58年~59年	安全対策部会長
昭和50年4月	筑波大学教授(社会医学系)
昭和50年4月	千葉大学教授併任(昭和52年3月まで)
昭和51年6月	食品衛生調査会委員委嘱(現在まで) (厚生省)
昭和53年~57年	食中毒部会長
昭和57年~現在	毒性部会長
昭和53年4月	筑波大学社会医学系長併任(昭和60年3月まで)
昭和53年4月	筑波大学大学院修士課程環境科学研究科併任
昭和55年4月	筑波大学大学院博士課程医学研究科併任 変異原生検討委員会委員委嘱(現在まで) (労働省)
昭和57年8月	微生物工業技術研究所併任 (工業技術院)
昭和59年9月	特許微生物寄託センター建設調査委員会委員委嘱 (工業技術院)

昭和61年3月 停年退官
昭和61年4月 筑波大学名誉教授
昭和61年4月 財団法人茨城県総合健診協会顧問

告、昭和43年。

「科学物質規制法について」、有機合成化学協会誌、昭和50年。

「食中毒の動向とその対策」、公衆衛生、昭和52年。

「病原微生物の混合汚染による病原性増強に関する研究」、食品衛生研究、昭和55年。

「環境汚染物質の安全性検討法、生分解性、蓄積性、変異原性、発癌性との関連」、生態化学、昭和57年。

「諸種化学物質の嫌気的生分解度試験法に関する研究」、日本衛生学雑誌、昭和58年。

「食中毒原因菌追加の意義と経緯」、臨床検査、昭和58年。

「海水による魚介類洗浄とビブリオ汚染の関係について」、食品衛生研究、昭和60年。

「発癌物質の安全管理について」、化学品安全、昭和60年。

藤原喜久夫教授主要論文一覧

「Enterotoxinに関する研究」、日本細菌雑誌、昭和30年。

「腸炎Vibrio(Vibrioparahaemolyticus)に対する有機酸類の殺菌作用に関する研究」、日本衛生学雑誌、昭和39年。

「Vibrio food poisoning in Japan(日本における腸炎ビブリオ食中毒)」、Proceeding of XI the Pacific Congress、昭和41年。

「腸炎Vibrioの病原性に関する研究(1) 溶血性粗毒の家兎小腸Loop透過性に及ぼす影響」、千葉大学腐敗研究所報

最終講義

Crow-Fukase 症候群について

中西 孝雄

はじめに

Crow-Fukase 症候群は、1968年、京大第二内科(主任: 深瀬政市教授)で討議し、初めて1例報告され¹⁾、その後わが国で多数例が発表されるようになり、1974年、高月ら²⁾は本症候群を新しい1症候群として“多発神経炎と内分泌症状を伴う plasma cell dyscrasia”と命名したのである。その後、PEP(pigmentation, edema, polyneuritis)症候群、POEMS(polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes)症候群³⁾、Takatsuki 症候群などと呼ばれていたが、厚生省神経疾患委託研究費のもとに結成された末梢神経疾患研究班は、本症候群を歴史的経緯を考慮して、外国での最初の報告者 Crow(1956)⁴⁾と国の内外から注目を浴びるきっかけをつくった深瀬らの名を冠して Crow-Fukase 症候群と呼び、わが国の多くの施設から協力を得て多数例を検討し、アメリカの学会誌 Neurology(1984)⁵⁾に発表したのである。その後、本症候群は、外国でも、しばしば Crow-Fukase syndrome と呼ばれるようになっている。従って、ここでは Crow-Fukase 症候群と命名し、国内の多施設から協力を得て検討した本症候群の特異な症状について述べるとともに、その成因を呈示することとする。

1) 本症候群の臨床症状について

本症候群は極めて多彩な症状を呈するが、まず始めに初発症状と臨床症状について述べ、その後、病型との関係を示すこととする。

(1) 初発症状

下肢の異常感覚(ジンジン感、ピリピリ感など)と脱力もって発症するものが過半数を占めている(51%)が、下肢の浮腫から始まるものが12%、多発神経炎症状と浮腫を合併して発症するものが14%いる。その他、皮膚症状あるいは内分泌症状をもって初発したものが約5%いる。

(2) 臨床所見

表1に示すように、本症候群は、多発神経炎(Polyneuropathy)、浮腫(Anasarca)、皮膚変化(Skin changes)、内分泌障害(Endocrinopathy)、免疫グロブリン異常(Dysglobulinemia)、臓器腫大(Organomegaly)、その他など(Others)、多彩な所見を呈している(頭文字を列挙すれば PASEDOO となる)。

① 多発神経炎：運動・感覺障害が下肢末端から左右対称性に始まり、徐々に上行する。運動と感覺の両者

が障害されるものが大部分を占め(97%)、まれに運動障害のみのものもあるが、感覺障害のみのものはいまだ報告されていない。一般に運動障害が感覺障害より強く、歩行不能となるものが61%、介助を要するものが13%，不安定なものが13%を占めている。深部反射は減弱ないし消失し、筋萎縮が上下肢に認められる。脳神経が障害されることとはきわめてまれであるが、うつ血乳頭は高頻度(62%)にみられる。

② 浮腫：下腿浮腫が91%にみられ、腹水(62%)、胸水(40%)を高頻度に伴っている。

③ 皮膚変化：暗赤色のび漫性色素沈着が高頻度にみられ(93%)、剛毛(81%)、皮膚硬化(77%)などを合併している。なお、疣状腫瘍(血管腫)が29%にみられる。

④ 内分泌症状：男性では陰萎(78%)と女性化乳房(68%)、女性では無月経(68%)がみられる。

⑤ 臓器腫大：肝腫大(82%)、リンパ節腫脹(65%)が高頻度にみられ、脾腫も39%にみられる。

⑥ その他：微熱(70%)、多汗(66%)、ばち指(56%)などもみられる。

(3) わが国と外国とでみられた病型と臨床所見との関係

わが国における臨床所見を、表1に示すように、骨髓腫の有無により2大別し、骨髓腫を有するものをさらに硬化型、混合型、融解型の三つに分け、骨髓腫を有さないものを髓外性形質細胞腫、M蛋白のみを有するもの、多クローニ性免疫グロブリンのみを有するもの、の三つに分け、各群について各臨床所見の出現頻度を検討したところ、陰萎と脾腫大の出現頻度だけが、骨髓腫を有さない群で高かっただけで(表1*印)、その他の臨床所見に有意差は認めなかったのである。なお臨床所見を表1に示すように7項目に分けたところ、1症例で5項目以上の臨床所見を有するものが97例(95%)にみられたので、5項目以上の臨床所見を有する外国例を集計したところ、表2にみられるように、これ迄に39例が報告されていたのである。すなわち、アメリカ、イギリス、ドイツ、フランス、スペイン、イタリア、スウェーデン、メキシコ、台湾などの各国でみられているが、症例数は本邦例に比べれば少なく、これ迄のところ骨髓腫を有するものが74%を占めており、融解型骨髓腫を合併した症例は1例しか報告されていないが、多クローニ性免疫グロブリン異常のみを有する症例が15%みられており、わが国とほぼ同等の頻度であったのである。

(4) 本症候群と硬化型骨髓腫との関係

表1に示すように、本症候群は骨髓腫を合併しているものが過半数を占めているが、骨髓腫の中で本来出現頻度が少ない硬化型が、本症候群と多数合併しているため、わが国における硬化型の出現頻度を確かめる必要性があ

表 1 Crow-Fukase 症候群の臨床所見(文献 5 より引用)

臨床所見	骨髓腫 (+)			骨髓腫 (-)			合計	
	硬化型	混合型	融解型	小計	腫外性形質細胞腫のみ	M蛋白多クローニング免疫グロブリンのみ		
症例数	31	17	8	56	2	33	11	46
性別(男/女)	21/10	13/4	6/2	40/16	0/2	19/14	10/1	29/17
発症年齢(平均)	46	44	54		41	48		
多発神経炎	31/31	17/17	8/8	56/56(100)	2/2	33/33	11/11	46/46(100)
多発神経炎症状	20/29	7/14	3/5	30/48(63)	1/2	15/30	10/11	26/43(60)
うつ血乳頭	26/27	17/17	8/8	51/52(98)	1/2	31/32	10/10	42/44(95)
脳液蛋白上昇 (≥50 mg/dl)								93/96(97)
浮腫	28/30	16/17	5/8	49/55(89)	2/2	32/33	8/10	42/45(93)
下腿浮腫	21/27	9/14	3/6	33/47(70)	2/2	13/28	5/8	20/38(53)
腹水	15/29	5/13	1/5	21/47(45)	0/2	10/30	5/10	15/42(36)
胸水								36/89(40)
皮膚変化	30/31	16/17	7/8	53/56(95)	2/2	29/33	11/11	42/46(91)
色素沈着	23/28	15/17	3/5	41/50(82)	2/2	26/32	6/9	34/43(79)
剛毛	17/26	11/12	2/5	30/43(70)	1/1	24/29	7/8	32/38(84)
硬化								62/81(77)
内分泌障害	12/20	10/11	3/6	25/37(68)*	10/17	8/9	18/26(69)	43/63(68)
女性化乳房	9/15	6/8	2/4	17/27(63)*	15/16	7/7	22/23(96)*	39/50(78)
陰茎	4/5	1/2	5/7	7/11	2/2	5/9	1/1	8/12(67)
無月経	5/27	5/16	4/8	14/51(27)	1/2	6/29	5/11	12/42(29)
耐捲能異常								13/19(68)
免疫グロブリン異常	21/31	13/17	7/8	41/56(73)	2/2	33/33	0/11	35/46(76)
M蛋白(+)					0/2	0/33	0/11	0/46(0)
骨髓腫(+)	31/31	17/17	7/8	55/56(98)	2/2	22/32	8/10	32/44(73)
臓器腫大	27/31	12/14	4/7	43/52(83)*	2/2	26/33	9/10	37/45(82)
肝腫大	10/28	4/14	0/7	14/49(29)*	2/2	14/32	6/10	22/44(50)*
脾腫大	16/29	10/16	4/7	30/52(58)	2/2	22/32	8/10	32/44(73)
リンパ節腫脹								62/96(65)
その他	23/30	10/14	2/5	35/49(71)	1/1	20/32	8/10	29/43(67)
微熱	14/23	7/11	1/3	22/37(59)	1/2	23/30	5/8	29/40(73)
多汗	16/28	8/14	1/4	25/46(54)	2/2	16/33	7/9	25/44(57)
ばち指								50/90(56)

数字は "所見を有する患者数 / 報告された患者数" を示す。 () 内は%。 * p < 0.05

表2 Crow-Fukase 症候群を有する外国症例(5項目以上の臨床所見を有するもの)

臨床所見	外因例										本邦例
	陽性 (+)					陰性 (-)					
硬化型	混合型	硬化型または混合型	転解型	M蛋白のみ	M蛋白のみ	多クローニン性免疫グロブリンのみ	多クローニン性免疫グロブリンのみ	合計			
				M	F	M	F	M	F	M	
症例	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23	24 25 26 27 28	29	30 31 32 33	34 35 36 37 38 39					97
性別	M M M F M M F M F	M F M M F F M F	M M M M M F	M	F F	M	F M M M M M	M	F	M M M M M M	39
多発神経炎	++ + + + + + + + +	+ + + + + + + + + +	+ + + + + + + + + +	+	++ + + + + + + +	+	++ + + + + + + +	+	++ + + + + + + +	+	39
多発神経炎症状	うつ血乳頭	++ + + + + + + + +	+ + + + + + + + +	- + -	+ + + + + + + +	+	+ + + + + + + +	+	+ + + + + + + +	+	56/89 (63)
脳液蛋白上昇 (≥50mg/dl)	++ + + + + + + + +	+ + + + + + + + +	+ + + + + + + + +	- + -	+ + + + + + + +	+	+ + + + + + + +	+	+ + + + + + + +	+	89/91 (98)
浮腫	+ + + + + + + -	+ + + + + + + + -	+ + + + + + + + +	- + -	+ + + + + + + +	+	+ + + + + + + +	+	+ + + + + + + +	+	26
下腿浮腫	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	30
腹水	-	+	- +	+	+	+	+	+	+	+	53/81 (65)
皮膚硬化	++ + + + + + + - -	+ + + + + + + + - -	+ + + + + + + + - -	- + -	+ + + + + + + +	+	+ + + + + + + +	+	+ + + + + + + +	+	6
色素沈着	++ + -	- - +	- - + +	- + + +	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	36/86 (42)
附毛	++ + + + + + + + +	+ + + + + + + + +	+ + + + + + + + +	- + + + +	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	33
硬化	- + + + + + + + +	- + + + + + + + +	- + + + + + + + +	- + + + +	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	92/97 (95)
内分泌障害	女性化乳房	+	+	+	+	+	+	+	+	+	33
陰茎	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	74/89 (83)
無月経	- + + + + + + + +	- + + + + + + + +	- + + + + + + + +	- - -	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	61/78 (78)
耐候異常	- + + + + + + + +	- + + + + + + + +	- + + + + + + + +	- - -	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	19
免疫グロブリン異常	M蛋白 (+)	+ - + + + - +	+ + + + + + + + +	- - + + + + + +	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	10
骨髄腫	(+)	+ + + + + + + + +	+ + + + + + + + +	- - + + + + + +	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	+ + + + + + +	+	26/89 (29)
扁桃腫大	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13
肝腫大	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	38/47 (81)
脾腫大	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13/19 (68)
リンパ節腫大	その他	++ -	- -	++ + + + + + +	- + + + + + +	+	- + + + + + +	+	- + + + + + +	+	3
熱	++ -	- -	++ + + + + + +	- + + + + + +	- + + + + + +	+	- + + + + + +	+	- + + + + + +	+	27
多汗	++ -	- -	++ + + + + + +	- + + + + + +	- + + + + + +	+	- + + + + + +	+	- + + + + + +	+	6/486 (72)
ばち指	++ -	- -	++ + + + + + +	- + + + + + +	- + + + + + +	+	- + + + + + +	+	- + + + + + +	+	50/75 (67)
						+	+	+	+	+	9
											49/87 (56)

数字は "所見を有する患者数 / 報告された患者数" を示す。 ()内は%。

り、全国アンケート調査をして検討したところ、表3に示す如き結果が得られたのである。

すなわち、硬化型が骨髄腫の中で占める頻度は極めて低く、4.2%であったのである。このことは、国外での頻度が約3%⁶⁾であるということとほぼ一致していた。一方、融解型骨髄腫に慢性多発神経炎を合併する頻度はきわめて低く3%であった。このことは、Crow-Fukase症候群が、骨髄腫の中の大部分を占める融解型と関連性が少なく、むしろ骨髄腫の中では極めてまれな硬化型と密接な関係を有することを示唆していると言える。なお、骨髄腫がみられず、M蛋白のみを有する症例で、慢性多発神経炎を合併している症例が13%みられているが、この頻度も国外での報告とほぼ一致している(IsobeとOsserman: 5.4%⁷⁾、Kahnら: 16%⁸⁾。さて、多クローニング免疫グロブリン異常のみを有し、Crow-Fukase症候群を呈した症例が外国例とほぼ同様(表2)11%にも達していることは、後述するように、病因を考える上で十分考慮しなければならないことである。

2) 本症候群の成因について

本症候群は、嘗てPlasma cell dyscrasiaとも呼ばれていたが²⁾、本症候群には表1、2に示す如く、多クローニング免疫グロブリンのみを有する症例が約11~15%占めているので、これらの症例に形質細胞が如何に関与しているかを確認しておく必要性がある。従って、そのことを筑波大学基礎医学系病理学部門で解明していただいたので、ここでは、その所見について述べることとする。

すなわち、佐久間ら(1983)⁹⁾は、全国19大学、2病院から協力を得て、本症候群のリンパ節生検とか剖検材料を借用し、自験例8例を含めて、光顕および光顕酵素抗体法で詳細に検索し、新しい知見を得たのである。検討した症例数は生検例31例、剖検例16例の計47例であり、対象例をX線で検索した骨病変の有無と血清M蛋白の有無により4群(I群: 多クローニング免疫グロブリンのみ、II群: 骨髄腫のみ、III群: M蛋白のみ、IV群: 骨髄腫とM蛋白を有するもの)に分けたのである(表4)。その結果、M蛋白のみの症例(III群)とか多クローニング免疫グロブリンのみを有する症例(I群)にも、リンパ節内に形質細胞の単クローニング増殖巣、すなわち形質細胞腫が認められ、4群間に差異がみられなかったのである。従って、本症候群の成因には形質細胞が関与していると言えるのである。

さて、本症候群はOsserman¹⁰⁾の定義に従いplasma cell dyscrasiaとも呼ばれている場合があるが、Osserman¹⁰⁾が提唱しているplasma cell dyscrasiaの特徴は、(1)特定な抗原性刺激なしに形質細胞が増生する。(2)電気泳動法による単クローニング(M型)グロブリンまたはそのサブユニットであるBence Jones蛋白やH鎖が証

明される。(3)正常な免疫グロブリンの合成が障害されるとされているので、本症候群をplasma cell dyscrasiaと呼ぶには問題があるであろう。すなわち、本症候群では、多クローニング免疫グロブリンのみを有する症例が約10%占めており、正常な免疫グロブリンの合成障害がみられない症例もあるからである。従って、本症候群と形質細胞との関連性は今後とも慎重に検討すべきであろう。さて、それら4群間でみられた特徴ある所見は、リンパ節の胚中心において蜘蛛状に分岐蛇行する小血管が目立ち、それら血管壁で細胞が増加し、壁が肥厚し特異な形を呈したのである(図1)。佐久間ら⁹⁾はこのような胚中心の病変をangiosclerosisと名づけ、リンパ節病変をangiosclerotic lymphadenopathyと命名したのである。その後大越ら¹¹⁾が、Crow-Fukase症候群26例、hyaline vascular(HV)型Castleman's disease 8例、plasma cell(PC)型Castleman's disease 4例を用いて、リンパ濾胞の増生度、胚中心の萎縮度、胚中心のangiosclerosis頻度、濾胞間組織の形質細胞の増生度、形質細胞の単クローニング増殖度を光顕的に検索し、定量的に疾患群を比較したところ(表5)、胚中心でみられるangiosclerosisの出現頻度がCrow-Fukase症候群の場合高率(28.7%)にみられたが、HV型Castleman's diseaseやPC型Castleman's diseaseでは全くみられなかつたのである(0%)。このことは、Crow-Fukase症候群でみられる胚中心のangiosclerosisが特異なものであり、HV型、PC型Castleman's diseaseとは異なるものであることを証明したのである。従って、本症候群のリンパ節異常をCastlemanリンパ腫類似と本邦でこれ迄表現されていたり、外国ではCastleman's diseaseとも呼ばれていることがあったが、今後そのことは修正をする必要があるであろう。

さて、最近Reulecke et al(1988)¹²⁾は、本症候群症例の血清が、犬やラットの下垂体細胞のみに大量に付着し、他臓器には付着しないことを見出し、下垂体やそれに関連する視床下部に抗体が結合するため、内分泌異常や皮膚変化が起こるのであると指摘したのである。また彼らは、末梢神経障害の成因は不明確であり、恐らく甲状腺機能低下によるものであろうと推定している。この報告は全く新しい知見であるが、我々は、acromegalyの他に、末梢神経障害、浮腫、色素沈着、剛毛、耐糖能異常、免疫グロブリン異常、肝腫大、発汗などのCrow-Fukase症候群に類似する症状を呈した症例を診察、検査し、下垂体腺腫を認めたため、その腺腫を摘出した所、末梢神経障害、浮腫、色素沈着、耐糖能異常、発汗などが改善されたことを経験していたため、最近Reulecke et al¹²⁾の所見を検討したのである。すなわち、Crow-Fukase症候群を呈する剖検例の下垂体を本症候群を呈する症例

表3 骨髓腫の有無による症候群の出現率

骨髄腫の有無		骨髓腫(+)			骨髓腫(-)		
		硬化型	混合型	粘液型	局所性骨髄腫	M蛋白のみ	多クローニング免疫グロブリンのみ
医育機関	母 総	46	55	84	42	222	
	慢性多発神経炎合併	31(67)	12(22)	21(3)	5(12)	45(20)	
	慢性多発神經炎+α	31(67)	11(20)	11(2)	5(12)	24(14)	20
国立病院	母 総	10	25	211	1	71	
	慢性多発神經炎合併	4(40)	5(20)	4(3)	1(1)	9(12)	
	慢性多発神經炎+α	5(50)	4(16)	2(1)	1(1)	7(8)	1
一般病院	母 総	6	30	259	15	241	
	慢性多発神經炎合併	2(33)	2(7)	7(3)	2(12)	14(4)	
	慢性多発神經炎+α	2(33)	2(7)	3(1)	2(13)	11(5)	4
合 计	母 総	82	110	1315	85	541	
	慢性多発神經炎合併	39(48)	19(17)	41(3)	8(12)	38(12)	
	慢性多発神經炎+α	31(38)	17(15)	24(2)	1(12)	54(10)	25
Crow-Fukae 比較算		31	17	1	2	22	11

()内は%を示す。

表4 リンパ節生検症例の臨床所見による区分とその組織所見(文献9より引用)

	I群	II群	III群	IV群
症 例 数	8	2	10	11
X線上の骨病変	-	+	-	+
血清M-蛋白	-	-	+	+
形質細胞のシート状ないし結節状増殖巣を認めた症例数	4	1	3	3
単クローニング増殖症例数	3	1	3	2
胚中心のangiosclerosisを認めた症例数	7	1	9	10

+ : 陽性所見 - : 陰性所見

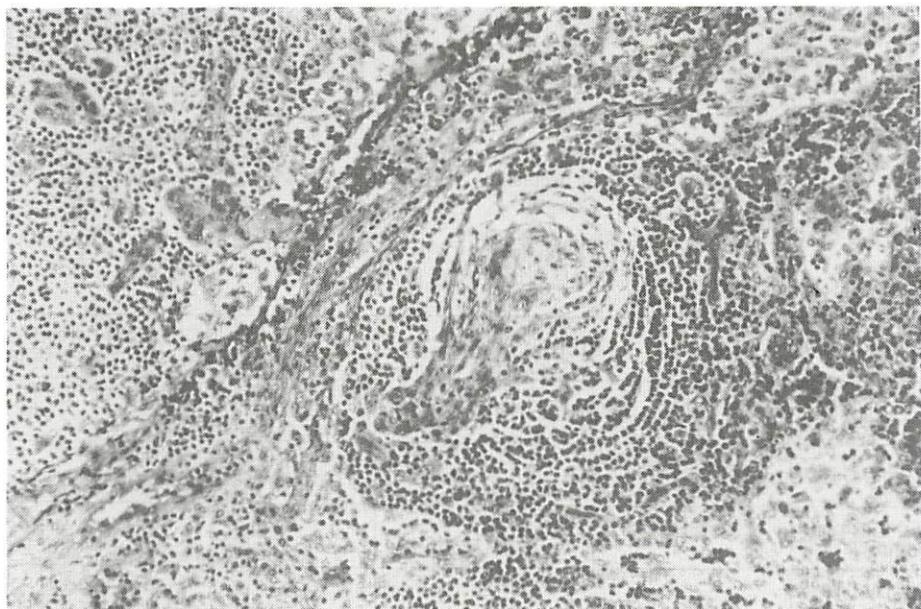


図1 リンパ節胚中心のangiosclerosis

の血清で染色したところ、下垂体細胞が正常血清例に比し著明に染色されたのである。このことは、Reulecke et al¹²⁾が使用した動物の所見とほぼ同等であったのである。従って、本症候が呈するある部分の症状は、形質細胞から產生される生物学的活性物質により、下垂体が障害され、発現する可能性があると考えられる。しかし、検討した症例数は未だ少ないため、今後とも検索する予定である。

おわりに

Crow-Fukase 症候群はわが国では外国に比し多発しているため、今後とも活発な研究がなされ、病因が解明されれば、学問的にも治療のためにも貢献度が高まることとなるであろう。

最後に本研究遂行のためご支援いただいた、厚生省神経疾患研究委託費による末梢神経疾患研究班と、全国調査にご協力いただき資料を提供いただいた各医療施設の先生方に厚くお礼申し上げるとともに、本学で共同研究していただいた病理部門や神経内科の先生方に深謝いたします。

文献

- 1) 京都大学、内科第2講座, Clinical conference (その1)
：多発神経炎および内分泌異常を惹起した孤立性骨髓腫。
日本臨床 26:2444, 1968
- 2) 高月 清、淀井淳司ら：Polyneuropathy および内分泌
症状を伴う plasma cell dyscrasia—新症候群の提唱と本
邦14症例の検討。臨床血液 15:681, 1974
- 3) Bardwick PA, Zvaifler NJ et al : Plasma cell neoplasia
with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M
protein and skin changes : the POEMS syndrome-report
on two cases and a review of the literature. Medicine
(Baltimore) 59 :311, 1980
- 4) Crow RS : Peripheral neuritis in myelomatosis. Br Med J 2:802, 1956
- 5) Nakanishi T, Sobue I et al : The Crow-Fukase syn-
drome : A study of 102 cases in Japan. Neurology 34 :
712, 1984
- 6) Lowbeer L : Occurrence of osteosclerosis in multiple
myeloma. Bull Pathol 10 :396, 1969
- 7) Isobe T, Osberman EF : Pathologic conditions associated
with plasma dyscrasias : a study of 806 cases. Ann NY
Acad 190 :507, 1971
- 8) Kahn SN, et al : Paraproteinemia in neurological dis-
ease; incidence, associations, and classification of mono-
clonal immunoglobulins. J Clin Pathol 33 :617, 1980
- 9) 佐久間秀雄、森 尚義ら：多発性神経炎と内分泌症状
を伴う plasma cell dyscrasia (病理的側面)。病理と臨床
1 :1669, 1983
- 10) Osberman EF : Plasma cell dyscrasias. In Textbook of
Medicine, 15th, ed by Beeson PB, McDermott W et al,
Saunders, Philadelphia, 1979, p 1852
- 11) 大越教夫、佐久間秀夫ら：Crow-Fukase 症候群にお
ける腫大リンパ節の病理形態学的検討。日網会誌 26 :
235, 1986
- 12) Reulecke M, Dumas M et al : Specific antibody activity
against neuroendocrine tissue in a case of POEMS syn-
drome with IgG gammopathy. Neurology 38 :614, 1988

表5 Crow-Fukase 症候群および各種リンパ節病変の
病理組織所見の比較(文献11より引用)

	CFS	MGLH	HV-CD	PC-CD	反応性濾胞過 形成	非特異的リ ンパ節炎
リンパ濾胞の 増生	++	++	++	++	++	-
胚中心の萎縮 少数例に過形成	+~++	++	++	(過形成)	(過形成)	-
胚中心内の angiosclerosis	++	±~+	(硝子化+)	-	-	-
濾胞間組織の 形質細胞の増生	+~++	++	--	++	+	-~±
形質細胞の單ク ローリング増殖	-~++	-~++	-	-~++	-	-

CFS : Crow-Fukase 症候群

MGLH : multicentric giant lymph node hyperplasia

HV-CD : hyaline-vascular type Castleman's disease

PC-CD : plasma cell type Castleman's disease

- : 認めないもの

± : ごく軽度に認めるもの

± : 軽度に認めるもの

++ : 高度に認めるもの

最終講義

心臓カテーテル法

臨床医学系 伊藤 嶽

心臓カテーテル法は心疾患の診断に画期的な進歩をもたらした検査法であるが、その歴史はさして古いものではない。

ヒトの心臓に初めてカテーテルを入れたのは1929年のことであり、ドイツのベルリンの近くで研修中であったForssmannというオランダの医師が、ショックの患者の治療をするのに、薬物を静脈内に注入するより心臓内に直接注入する方が効果的であろうと考えて、自分の腕の静脈から尿管カテーテルを挿入し、看護婦にもたせた鏡に映るエックス線像をみながら右房まで進めることに成功した。この時、彼は25歳であったという。

その後、1941年にコロンビア大学のRichardsのもと留学していたCournandというフランス人が、心拍出量を測定するのにこの方法を利用したことから、心臓カテーテル法が臨床的に実用化され、特に先天性心疾患や後天性弁膜症の診断に大きな威力を發揮することとなつた。

これと歩調を合せて心臓外科が急速な進歩をとげた結果、それまでは対症療法を行はしかった心疾患に対する根治的な手術療法が可能となり、多くの患者が恩恵に浴すこととなった。その功績により、Forssmann, CournandおよびRichardsの3名に対してノーベル賞が授与されている。

心臓カテーテル法は、初めは主として先天性心疾患および弁膜症の診断に用いられたが、次第に応用範囲が拡大され、冠動脈造影による虚血性心疾患の診断、電気生理学的検査による不整脈の診断などにも大きな役割を果たしている。また、心筋生検や心臓・血管の内視鏡検査にもこの技術が応用され、さらにPTCA(経皮経管冠動脈形成術)、PTCR(経皮経管冠動脈血栓溶解療法)などの治療面においても、この手法がめざましい成果をあげている。最近は、僧帽弁狭窄や大動脈弁狭窄に対する弁切開術が、カテーテル法を利用して行われている。Swan-Ganzのカテーテルも治療に直結して用いられるものであり、心筋梗塞の急性期などに血行動態の経時的変動をベッドサイドで追跡して、救急処置の指針を与えるのに役立っている。

心臓カテーテル法と私との出会い

わが国の医学は、戦争によってその進歩が大幅に遅れ

たが、昭和24年(1949年)の夏、東大第二内科(当時は佐々内科)の講師であった小林太刀夫先生(現東大名誉教授)のグループによって、初めて心臓カテーテル法(略して心カテと呼ばれる)が臨床に導入された。私は昭和24年に大学を卒業し、1年間のインターン(実地修練)を終った後、昭和25年に第二内科に入局したが、最初に受持った3人の患者の1人が弁膜症であったため、小林先生やそのグループの先生から指導を受ける機会が多く、何時とはなしに心カテのお手伝いをするようになった。その後、筑波大学に赴任するまで、通称「心カテグループ」の一員として、医局生活を送った。

筑波大学循環器内科での心カテ

昭和52年4月に私が筑波大学に赴任してから平成元年11月までの12年8カ月間に、循環器内科グループで実施した心カテ検査の件数は1,548件である。その内容の概略を紹介して私の最終講義に代えさせていただきたい。

検査件数(図1)：

毎年4月から翌年3月までの各年度に実施した心カテ検査の件数をみると、初期の2年目まではスタッフの数も入院患者の数も少なかった時期であるので、検査件数は少なかったが、3年目以降は年間100~150件の検査を実施している。ただし、89年度は11月までの件数である。

男女比は64:36で、男性が過半数を占めている。

対象症例の内訳(図2)：

形態学的、血行力学的診断を目的として行った心カテ検査の対象としては、虚血性心疾患(470例)が最も多く、次いで弁膜症(219例)、心筋疾患(100例)、先天性心疾患(91例)、大動脈疾患(44例)の順である。そのほかに、電気生理学的診断を目的として、557例の不整脈症例につき検査を行った。男女比は疾患によって差があり、男性が占める割合は虚血性心疾患で79%，弁膜症で41%，心筋疾患で78%，先天性心疾患で45%，大動脈疾患で18%，不整脈で64%である。

対象症例の経年推移(図3)：

年度ごとの検査件数を疾患別に分類して、その経年推移をみると、虚血性心疾患の占める割合が次第に増加しているのが目立つ。これは虚血性心疾患の患者数が増加する傾向の反映であろうが、近年、冠動脈狭窄に対するPTCAが急速に普及して、その適応決定の重要性が増したことも、理由の一つであると考えられる。

対象症例の年齢分布(図4)：

年度ごとの対象症例について、その年齢分布をみると、

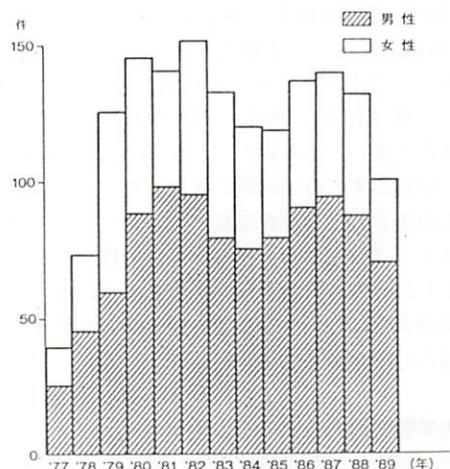


図1. 心臓カテーテル検査件数

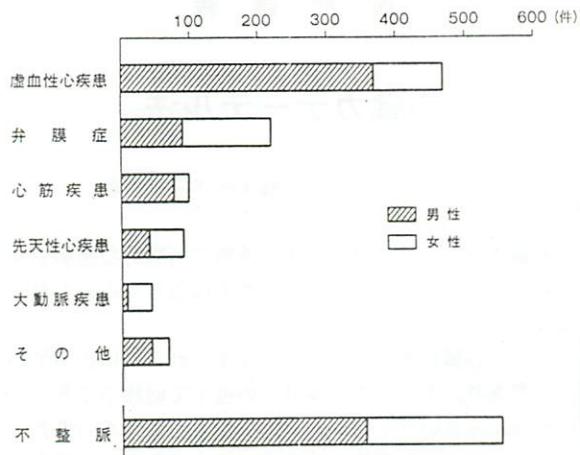


図2. 対象症例の内訳

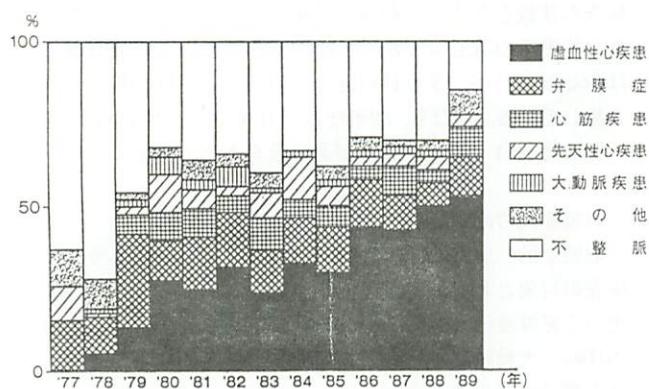


図3. 対象症例の経年推移

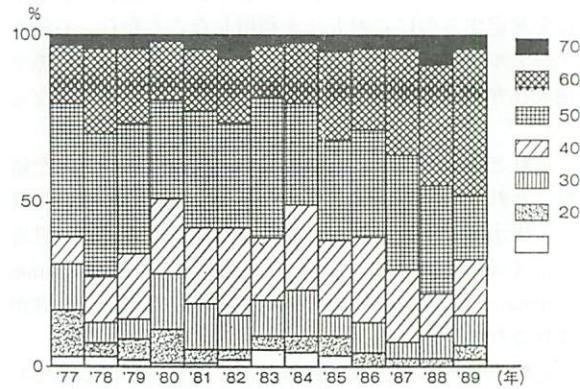


図4. 対象症例の年齢分布

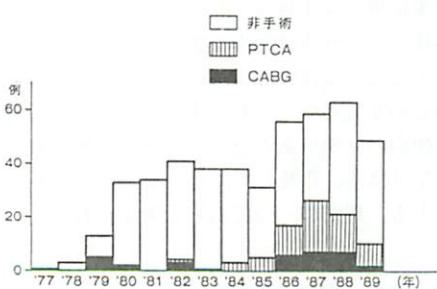


図5. 虚血性心疾患に対する治療の選択

表1. 虚血性心疾患に対する手術非施行の理由
('88~'89)

冠動脈病変が軽度	38
Syndrome X	12
冠スパズム	11
側副血行が豊富	3
心不全が高度	3
冠動脈病変が高度	2

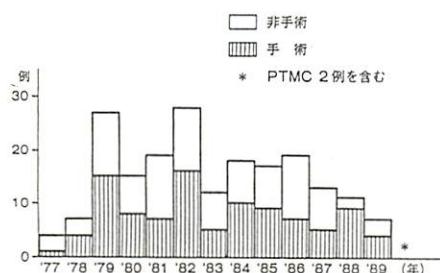


図6.弁膜症に対する治療の選択

60歳以上の高齢者が増加する傾向が認められ、77年度には60歳以上の症例が全体の20%であったのに対して、89年度には47%となっている。これは、対象の中で虚血性心疾患の占める割合が増加したことの結果とみることができる。

虚血性心疾患に対する治療の選択(図5)：

心カテ実施後の虚血性心疾患に対する治療としては、初期には大多数の症例で内科的治療が行われたが、6年前からPTCAを行う症例が急速に増加しつつある。CABG(冠動脈バイパス術)を行う症例も増加する傾向である。

88-89年度の症例のうち手術を行わなかった69例について、その理由を調べてみると、表1のごとく、冠動脈病変が軽度であるため手術は不要と判断された症例が38例で最も多い。次はsyndrome Xと診断された12例である。Syndrome Xとは、運動負荷時に胸痛を訴え、心筋虚血を示す心電図所見が出現するにもかかわらず、冠動脈造影によって異常所見が証明されないものであり、その本態の解明は今後の研究にまたなければならない。11例は心筋虚血が冠動脈のスパズムに起因することが証明されたものである。その他、冠動脈狭窄はあるが、側副血行路の発達が豊富であるので、手術は不要とされたものが3例、すでに非可逆的な心筋病変が生じ、高度的心不全をきたしているため、手術効果を期待できないものが3例、冠動脈病変が高度であるため、PTCAもCABGも技術的に困難と判断されたものが2例である。

弁膜症に対する治療の選択(図6)：

弁膜症に対しては、全期間を通じて、心カテを実施した症例のはば半数(51%)に対して手術が行われている。89年度の手術例のうち2例では、開胸せずPTMC(経皮経管僧帽弁交連切開術)が行われている。

弁膜症に対する手術が行われなかつた理由を、85年度から89年度までの30例について調べてみると、表2のごとく、病変が軽度であるので手術は不要と判断されたも

表2.弁膜症に対する手術非施行の理由('85-'89)

	軽症	合併症	拒否
僧帽弁狭窄症	4	2	1
僧帽弁閉鎖不全症	8	0	1
大動脈弁狭窄症	0	0	1
大動脈弁閉鎖不全症	3	1	3
連合弁膜症	5	0	1

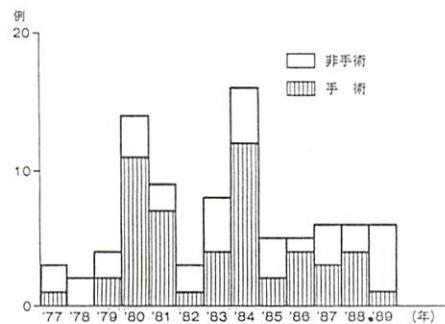


図7.先天性心疾患に対する治療の選択

洞不全症候群	0 50 100 150 (例)		
	ベースメーカー 42例	薬物治療 47例	薬物治療不要 74例
房室ブロック	ベースメーカー 37例	薬物治療 26例	薬物不要 21例

図8.不整脈に対する治療の選択

のが大多数(20例)であるが、非可逆的な心筋病変や他の合併症のため、手術が危険であつたり、手術の効果が期待できないと判断されたもの3例、患者またはその家族が手術に同意しなかつたもの7例も含まれている。

先天性心疾患に対する治療の選択(図7)：

先天性心疾患に対しては、心カテを実施した症例の過半数(58%)で手術が行われている。非手術例の多くは病変が軽く、手術は不要と判断されたものであるが、手術が禁忌とされるEisenmenger症候群も含まれている。

不整脈に対する治療の選択(図8)：

心カテを用いて電気生理学的検査が行われた不整脈症

例の主体をなすのは洞不全症候群および房室ブロックであり、検査の結果によってペースメーカー植込みの適応の判定および薬物の効果の判定が行われた。

洞不全症候群の163例中42例(26%)ではペースメーカー植込みが行われ、47例(29%)では薬物治療が行われた。他の74例(45%)は薬物治療不要と判定された。

房室ブロックの84例中37例(44%)でペースメーカー植込み、26例(31%)で薬物治療が行われ、他の21例(25%)は薬物治療不要と判定された。

心カテ前後の診断の一致率：

心カテの普及により、それ以前は診断の確定を剖検にまたねばならなかった心疾患の生前診断が可能となり、さらにそれが手術によって確認されるようになった結果、多数例についての資料が集積されるとともに、聴診所見や心電図、エックス線所見などの診断的価値が著しく高められることとなった。すなわち、以前はさして注目されなかつた所見や意味が不明であった所見を、心カテによる診断と対比しながら見直すことにより、それらの所見のもつ意味が次第に明らかとなり、診断に役立てることができるようになった。さらに、超音波法、核医学検査法、MRI(磁気共鳴画像装置)などの進歩が加わり、これらの非侵襲的検査の所見から心カテ所見を予測しうることが多くなった。

88-89年度のわれわれの症例についてみると、弁膜症、心筋疾患、先天性心疾患、大動脈疾患は、その病名に関する限り、心カテ前後の診断が全例で一致している(表3)。虚血性心疾患では診断の一一致率が84%であったが、不一致例はいわゆる「胸痛症候群」であり、胸痛の原因として虚血性心疾患が疑われたが、心筋虚血を示す検査所見が証明されなかつた症例である。Syndrome Xと並んで、胸痛症候群の本態の解明も、今後の研究にまたなければならない。

心カテの必要性：

心疾患の病名を診断するまでの段階では、非侵襲的検査による診断的中率が向上しているものの、診断の精

表3. 心臓カテーテル検査前後の診断の一一致率

弁 膜 症	100 %
心 筋 疾 患	100 %
先 天 性 心 疾 患	100 %
大 動 脈 疾 患	100 %
虚 血 性 心 疾 患	84 %

度において心カテに及ばない面がある。たとえば、図9は超音波法による計測値から一般に用いられる簡便法で算出した左室駆出分画を、同一症例につき心カテを用いて左室造影法により求めた値と対比したものであるが、両者間にかなりの不一致が認められる。超音波Doppler法により心内圧を推定しうることがあるが、心カテによる直接測定値と比べれば、信頼度は乏しい。さらに、冠動脈の狭窄・閉塞の有無および程度を知るのに、心カテによる冠動脈造影法に代りうる方法はない。それゆえ、病名とともに病変の重症度を正確に診断し、手術適応を決定するためには、多くの場合に心カテを必要とするのが、現在の実情である。

治療効果と転帰：

心カテの結果により治療方針を決定した症例について、その後の臨床経過を追跡調査した成績をみると、虚血性心疾患では図10のごとく、軽快が非手術例に最も多く、CABG例に最も少なく、PTCA例はその中間に位置する。手術成績の向上を望むのはもちろんであるが、非手術例は病変が最も軽いグループであるのに対し、PTCA例はより進行した病変を有するグループであり、CABG例はさらに高度の病変を有するグループであることを考慮すれば、現時点では容認される成績であろう。一方、PTCAまたはCABGにより軽快した症例の中には、非手術的治療を行っていたならば悪化または死亡の転帰をとったものが多数含まれていると推測されるので、手術療法がもたらした効果を認めるべきであろう。

弁膜症についても図11のごとく、非手術例より手術例に悪化、死亡が多いが、手術例の中には非手術的治療の効果が全く期待できない高度心不全を伴っていた症例が少くないことを考慮しなければならない。むしろ非手術的治療による改善が望めない症例の多くが手術により軽快していることを評価すべきであろう。

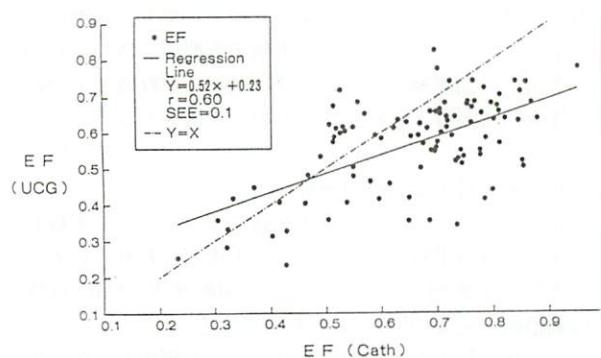


図9. 心臓カテーテル法および超音波法により測定された左室駆出分画の比較

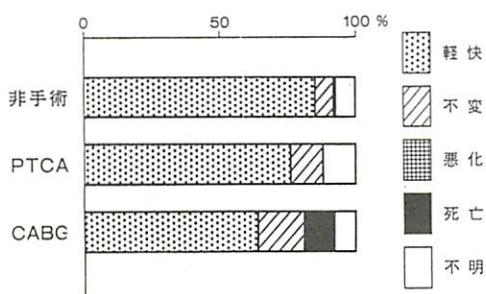


図10. 虚血性心疾患の転帰

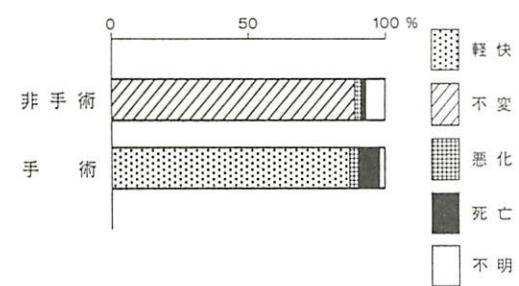


図11. 弁膜症の転帰

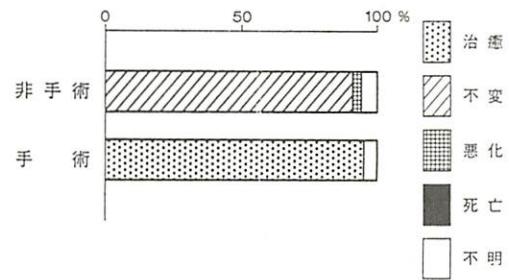


図12. 先天性心疾患の転帰

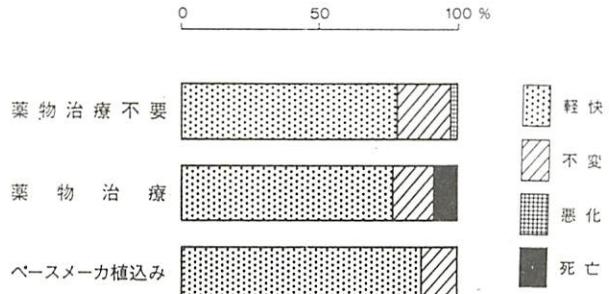


図13. 洞不全症候群の転帰

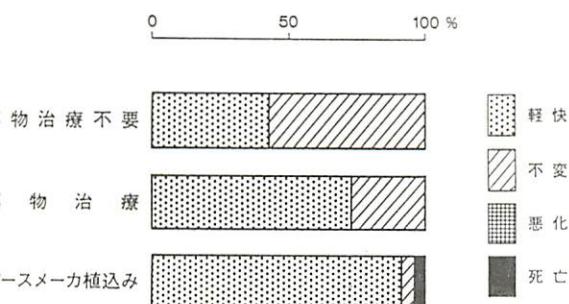


図14. 房室ブロックの転帰

先天性心疾患のうち、内科で心カテを実施するまで生存した症例には、複雑な奇形を有するものが少なく、手術成績も良好である(図12)。非手術例で悪化したものは、手術が禁忌とされるEisenmenger症候群などである。

洞不全症候群のうち、ベースメーカー植込み例は最も重症度の高いグループであり、放置すれば急死をとげるおそれのある例が少くないにもかかわらず、すぐれた治療効果が得られている(図13)。

房室ブロックについても、ベースメーカー植込みを受けた症例の経過は良好である(図14)。

むすび

心カテの普及により、数多くの心疾患が生前に正確に診断され、その結果、外科的治療による根治が可能となり、患者に測り知れない恩恵をもたらした。

しかし、心カテは侵襲的な検査法であり、不注意に行えば重大な危険を伴うので、今後の課題として、心カテに代りうる、あるいは心カテに優る非侵襲的な検査法の開発が望まれる。超音波法、核医学検査法、MRIなどの診断的価値はすぐれたものであるが、心臓に対する手術

の適応を決定するには、多くの場合に心カテが不可欠であるのが現状である。間もなく大学を卒立って活動を開始する諸君の若い頭脳に期待を寄せたい。

また、諸君の大多数が将来は臨床医になることと思うので、研究に熱中する余り患者との人間関係が疎かになることのないよう、常に気を配っていただきたい。病人は体が病んでいるだけでなく、心も病んでいることを忘れないでいただきたい。

「神経芽細胞腫の治療の進歩」

澤口重徳副学長最終講義

1989年12月15日

筑波大学医学専門学群臨床講堂 A

「神経芽細胞腫の治療の進歩」

本日は、6年生を対象として、このように晴れがましい最終講義の機会をおつくりいただき、その上、学生以外の多くの皆様にも御臨席を賜りまして、誠に有難うございました。深く感謝申し上げます。

私は、只今御紹介いただきましたように、医学部卒業後、1年間のインターンを終えて、母校東大の第二外科教室に入局させていただきました。そして、フレッシュマン生活、当時はドイツ語の時代でしたので Neue Herren と呼ばれておりましたが、その Neue Herren の生活1年の後、昭和31年、教授の研究テーマであります心臓外科のグループに配属になりました。

この年には、わが国で心臓外科にたずさわる方々が長年目標としておられました人工心肺による Fallot 四徴症根治手術の成功第1例が報告されたのでありますけれども、当時の心臓外科はせいぜい5～6歳以上の患者さんを治療対象といたしまして、やっと助けているという状態がありました。一方、小児科の病棟へ行ってみると、1歳未満の乳児が重症の先天性心疾患で手術も受けられず亡くなっています。

ある日、私は、盲蛇におじまと申しますか、教室主任に、当時の教室主任と入局1年生の差は大変なもので皆さんには想像もつかない様な状態でございましたが、その私が教室主任でありまた時的心臓外科の第一人者であられる木本教授に、このことをお話しし、「先生は生き残った子供を助けていらっしゃることになると思います」と申し上げたのでございます。先生は「君、そうはいうけれども乳児の心臓の手術をして助けるというのは現在の段階ではとても無理だよ。それには先ず乳児の一般手術が安全にできるようにすることが先決じゃないか」といわれました。

今、思い返してみると、このことが契機になりました。私は学位論文を書き終えた後に小児外科に進むことになりました。

そもそも小児の特殊性ということにつきましては、わが国でも既に古くからある程度認識されており、学会の面からこれをみると、明治の中頃に小児科が成人を対

象とする内科から分化し独立しております。ところが小児の外科的疾患は、成人を手術する外科医によって、成人の知識に準じて治療が行われておりました。

第二次大戦後に、わが国の外科が長い間のブランクを取り戻してようやく世界的な水準に近づいて行ったと思われた頃、小児の外科については欧米に遠くはるかに及ばないという事実が明らかになってまいりました。これはなんとかしなければいかんということになりました、昭和35年に外科、小児科、麻酔科、産科という領域の小児に関心の深い先生方が集まられて、小児外科懇談会が発足致しました。それから4年後、昭和39年に日本小児外科学会が誕生したのであります。

昨年は、日本小児外科学会創立25周年を記念するシンポジウムが開催され、私がそのお世話を命ぜられまして、学会員一同、4半世紀にわたるわが国的小児外科の歩みを省み、今後の発展を期した次第でございます。

本日は、小児外科領域の中でも最も重要な柱の一つであります、悪性腫瘍の外科的治療を取り上げ、とくに神経芽細胞腫(略して神経芽腫)の治療の進歩について申し上げようと存じます。

小児のがん

小児がん全国登録の1969年から1984年までの16年間の集計、19,853例の内訳を疾患別にみると、神経芽腫は白血病について多く、外科治療の対象となる固形がんの中では、最も多い腫瘍であります(表1)。

二番目は何かと申しますと、網膜芽細胞腫で、これは非常に登録率が高い腫瘍です。その次は、小児特有の腎臓がん、Wilms腫瘍であります。

小児の腹部の悪性腫瘍ということになりますと、神経芽腫と Wilms腫瘍は、正に、両横綱ということができます。

表 1
疾患別登録状況(1969-1984)

疾患名	男	女	計(%)
1. 急性リンパ性白血病	2,522	1,958	4,480(22.6)
2. 急性骨髓性白血病	1,282	1,024	2,306(11.7)
3. 神経芽細胞腫	1,058	812	1,870(9.4)
4. 網膜芽細胞腫	768	723	1,491(7.5)
5. ウィルムス腫瘍	454	406	860(4.3)
6. 原発性肝がん	270	164	434(2.2)
7. リンパ肉腫	270	117	387(1.9)
8. 横紋筋肉腫	210	149	359(1.8)
9. 急性単球性白血病	156	111	267(1.3)
10. 頸芽腫	177	77	254(1.3)
その他の	3,907	3,238	7,145(36.0)
計	11,074	8,779	19,853(100.0)

Wilms腫瘍の治療成績をスライドに示しました。これは、私が育った東大第二外科の1967年、昭和42年3月の報告でございます。横軸には手術時の年令をとっています。そして縦軸には手術後生存期間をとっています。中抜きの丸は生存例、そして、塗りつぶしの丸は死亡例を示します。

経験的に小児におきましては、術後2年生存しますと長期生存の可能性が非常に高いということで、2年生存率をもって治療成績が論じられております。Wilms腫瘍におきましては、全例、腫瘍が全摘され、2年生存率は54%がありました。

今から22年前、既にWilms腫瘍におきましてはoverallで2年生存率54%という成績が得られていたのです。

これに対し、神經芽腫はその当時同時に報告されたものでみますと、生存はきわめて僅かであります。神經芽腫31例の中で、腫瘍が摘除できたのは3分の1、僅かに10例であります。そして、2年生存率は2例、6.5%にすぎませんでした(図1)。

このように、神經芽腫はWilms腫瘍と違って、非常に治療の難しい腫瘍であるということを思い知らされました。当時はまだそんな訳で、神經芽腫という名前はWilms腫瘍ほど知られておりませんでした。臨床講義など私どもは聞いたこともありません。系統講義でも名前など出てきませんでした。

爾来、私はこの神經芽腫患者の救命を小児がん研究の最重点課題として参りました。

それから10年後、昭和52年4月、私は、筑波大学に参りました、厚生省がん研究助成金による神經芽腫研究班を組織することになりました。

神經芽腫の生存期間と手術時年令

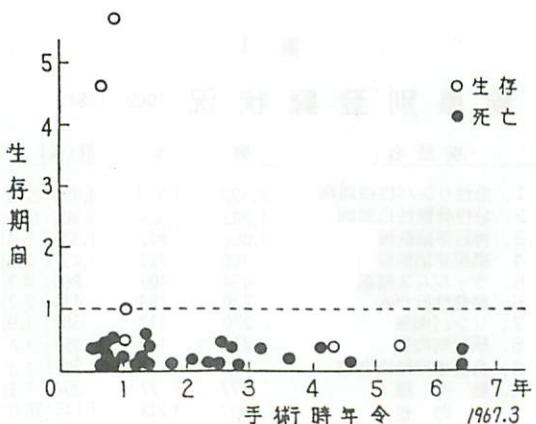


図 1

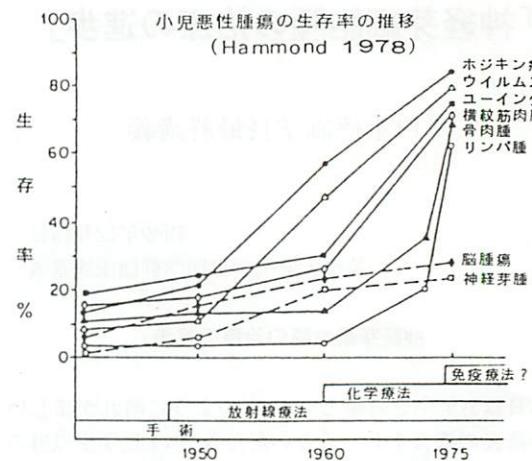


図 2

神經芽腫治療のあゆみ

その研究班の昭和52年から53年にかけて行った集計をスライドに示しました。神經芽腫はⅠ期症例は予後が良好とされておりますのでこれを除きました。Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ期の2年以上生存率を昭和40年以前、41年から45年まで、46年から51年までに分けて比較検討しましたところ、全期間を通じ、有意の差はみられませんでした。

これは、その同じ年、1978年、米国のChildren's Cancer Study Group(CCSG)のChairman, Hammondの報告であります(図2)。

横軸の西暦年数の上にありますのは、手術、放射線治療法、化学療法が導入、併用されるようになった時期を示しております。縦軸には2年生存率が示してあります。

米国におきましては、他の小児がんは非常に治療成績が向上しましたけれども、神經芽腫はわが国と同じように、20%台を低迷しておりました。日本が、日本だけが成績が悪いのではなくて、世界的にこの状態で、神經芽腫だけが取り残された腫瘍がありました。

このように治療成績のきわめて不良な神經芽腫の生存率はその後どうなって行つたでありますか。治療研究の歩みをたどりながら、申し上げてみたいと存じます。

凡そ研究を全国的な規模で組織的に推進するためには、用語の統一が不可欠であります。当時はよく、当教室におきましてはというふうに、それぞれの分類法に基づいて成績などが発表されておりました。組織分類もまたしかりでございました。いろいろな言葉が使われ、聞いている方には必ずしも理解できません。

そこで昭和45年11月、日本小児外科学会の悪性腫瘍委員会が主催しまして、小児科学会の協力を得、さらに小児がんに深い関心を持っていらっしゃる病理と放射線科の先生方の参加を得まして、研究会を開催致しました。

この研究会では、小児固形がんの代表的三腫瘍、すなわち神経芽腫、Wilms腫瘍、肝癌の病期分類と記載規約を検討致しました。この会議が発端となりまして、全国の小児がん研究者は共通の言葉で議論できるようになります。

なお、ここで一言つけ加えておきたいと思いますことは、当時、学会紛争等の影響で、このような研究会を開催することは困難な社会的状況下にありました。財團法人“がんの子供を守る会”的切実な要請と温かい支援がこうした研究の推進に大きな力になったことを忘れることがありません。

また、日本小児外科学会から日本病理学会に、小児腫瘍の組織分類を正式にお願いしました。この日のことを私もはっきりと思い出します。今日のように晴れたいい天気の日でございました。日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の三人の代表が、時の病理学会の理事、太田邦夫教授を東大の病理学教室にお尋ねしました。現在は日本医学会の会長であられる太田先生にこのことをお願いしたのであります。

ご存じのように、日本小児外科学会はまだ発足後間もない年若い学会であり、また、小児外科も若い分野であります。一方、病理学は長い伝統を有する、既に確立されたdisciplineであります。そういう訳で、小児がんに携わる人達が全国各地で病理の専門家の協力を得るために、どうしても病理学会に公認されるような組織分類であるということが望ましいと考えたからです。

日本病理学会は私共のお願いに応えられました、小児腫瘍組織分類委員会を病理学会の中に作られました。そして精力的に作業を進められ、立派な図譜まで刊行して下さいました。これは、その後の小児がんの研究の大いなる礎になったと感謝しております。

神経芽腫とは

ここで簡単に、神経芽腫の臨床像にふれておきたいと思います。

ご存知のように、神経芽腫は全身の交感神経系の細胞から発生しますので、その発生局所の影響もあって、多彩な像を呈します。

初発症状を、小児外科学会が集計した昭和46年から55年までの結果についてみると、腫瘍や腹部膨満という局所症状をもって発現するものも多いのですが、不定の全身症状、甚だしいのは転移による症状をもって発見されるものも少なくありません。

これは右眼窩転移の3歳男児で、眼瞼周囲の腫脹と、皮下溢血が認められます。

これは2歳女児の静脈性腎孟造影(IP)であります。左の上腹部に著明な石灰化を伴った腫瘍陰影があり、左腎

孟が外下方に圧排されております。また、骨盤、大腿骨に転移像が認められます。骨は神経芽腫の転移の好発部位であります。

これは同じ患者のCTでございます。肝、右腎、大動脈、それから先ほどの腫瘍の石灰化は一層はっきりと認められます。神経芽腫では、30~40%に石灰化が単純撮影でもみられます。

次は頭部のCTでございまして、眼窩を形成する蝶形骨の破壊がみられます。それから、右に比べますとここに腫瘍の浸潤増殖像がみられます(図3)。このようにWilms腫瘍と違います。神経芽腫は早期から、浸潤増殖の傾向が非常に強いといふこともまた一つの特徴であります。

骨髄も転移の好発部位であります。このように腫瘍細胞の集塊形成がみられます。この骨髄転移は現在治療として行われている自家骨髄移植の大きな障害となっております。

99m Tc-MDPによる骨シンチグラムをみると、石灰化のある腫瘍につよく取り込まれています。なお、骨盤にも集積像がみられます。

もう一つ、神経芽腫特有の病型を申し上げたいと思います。神経芽腫には遠隔転移を伴う特別の型、特殊型があります。IV期のS、SはSpecial categoryのSでございますが、というのがあります。これはその1例でございまして、生後4か月の乳児で、腹部の異常な膨隆をもって入院して参りました。肝転移による腹部の膨隆であります。このように大きくなりますと、呼吸障害、嚥下困難が著明になって来る患者も少なくありません。このような症例は1歳未満の乳児がほとんどすべてであります。

この患者に2か月間、化学療法を行いました。著明に肝の腫大は縮小しました。それで開腹したところの所見であります。なるほど肝は小さくなっています。

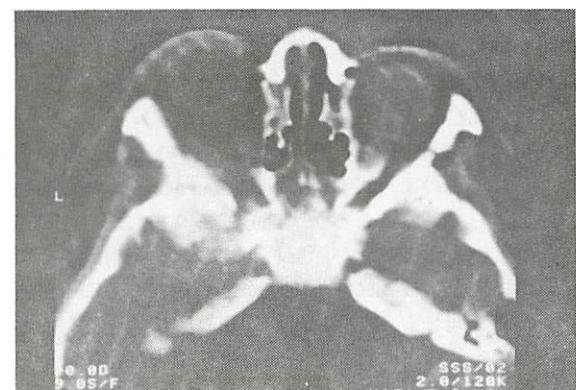


図 3

も、依然として肝両葉にびまん性転移が残っております。原発巣は左副腎で、組織学的には花冠細線維型神経芽腫でありました。手術は試験開腹、生検にとどまっております。

この患者は、現在、中学3年生で、元気に日常生活を送っております。つまりこの患者にとりましては、腫瘍は何等、外科的には治療をされずに、そのまま腹腔内に残った訳ですが、しかし、全く健康になっております。

病期分類であります。これは一般の腫瘍と同じようにⅣ期まで分かれております。腫瘍が原発臓器に限局しているものがⅠ期、腫瘍が原発臓器をこえて浸潤しているが正中線をこえないものがⅡ期、正中線をこえて浸潤しているか、反対側のリンパ節転移があるものをⅢ期、遠隔転移があるものをⅣ期としております。先ほど申しましたように、皮膚、肝、または骨髄の転移があるという点を除くならば、局所に関してはⅠ期またはⅡ期に相当するというものをⅣSと呼んでおります。

進展例で治療の難しい症例をお示し致します。この患者は上腹部の巨大な腫瘍をもって入院して参りました。開腹しましたが、後腹膜への浸潤が非常に著しく、腫瘍摘除は不可能がありました。そこで、試験開腹に終わりました。術後、放射線療法(2,500rad)と化学療法、vincristineとcyclophosphamideによる化学療法を行ったところ、腫瘍は縮小してこのようになりました。そこで2回目、second look surgeryを行いました。58日後でございました。

再開腹しますと、後腹膜に非常に高度な、かつ広汎な癒着がございました。腸を巻き込み、周囲の臓器を巻き込んでおり、完全に摘除することは困難と考えられましたので、線維性被膜下に摘除致しました。

これは摘出標本であります。その断面をみると、このように石灰化が著明な部分があり、それからなお白っぽいところは腫瘍細胞の壊死、線維化を思わせております。この患者は、3か月後に左鎖骨上窩のリンパ節転移が現われて参りまして、それを取ってみると、組織像は典型的な神経芽腫がありました。そして、腫瘍摘除5か月後に死亡しました。

原発腫瘍の腫瘍細胞は壊死に陥っているところが多く、そしてこのように良性のganglioneuroma、神経節腫の像を呈しているところが大部分であります。しかし、さきほどのようにリンパ節転移が現われ、摘出標本をよく調べますと、被膜に腫瘍細胞が認められるところがありますので同じような腫瘍細胞が腹腔内に残存したことは確かであり、局所再発と遠隔転移を来す可能性は十分に考えられるわけであります。

さきほど示したⅣSに代表されるようなものは腫瘍を

ほとんど残しても治ります。一方では、限界まで治療して切除しても、少しでも残存していれば再発転移により死亡するという、この2つの型の特徴がおわかりいただけるかと思います。

1971年から1980年までの日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の集計をみますと、年令別の2年生存率は乳児前期には80%，乳児後期には60%，1歳では30%，2歳以上10%と年令によって急激に低下して行きます。年令が神経芽腫の予後を大きく左右する重要な因子であるということはこれからもお分かりいただけると思います。

病期と2年生存率の関係を同じくその集計で見てみると、Ⅰ期は90%，Ⅱ期は80%，Ⅲ期は40%でした。Ⅳ期であります。Ⅳ期といふのは遠隔転移がある病期であります。そのうちⅣSは皮膚か骨髄か肝に転移があるものです。そして局所はⅢ期に相当して同様の遠隔転移を伴っているのをⅣBとしまして、それ以外をⅣAとしますが、ⅣAが最悪でございまして6.7%，ⅣBは22%，ⅣSは先ほどのように良好で64%でした。なおoverallでみますと依然として33.3%程度というところに留まっております。

なお年令と病期と一緒にみてみると、スライドの網掛けのないところが悪いわけであります。3例中生存はこれでは0、後半6例中1例しか生存しないというふうに、1歳未満のⅣAおよび1歳以上のⅢ期およびⅣ期は成績が著しく不良であります。そこで、進行神経芽腫治療のtargetはこのグループに絞った訳であります。

私ども治療にあたりましては一般論ではなくて自分の目の前にいる患者さんの予後を出来る限り正確に推定するということが非常に大切なことです。

この表は2年未満で死亡したものと、2年以上生存したものを見分けるために行った多変量解析によって分析したものであります。ここに11の要因をあげました。まず原発部位、局所進展度、リンパ節、骨、骨髄、眼窩転移、肝の転移、皮膚の転移、その他の転移、組織像、年令であります。それぞれにカテゴリーがあります。例えば局所進展度ではC0, C1, C2, C3というふうに分けます。そして目の前の患者さんについてカテゴリーの重みを足し算します。

その総和に一定の定数、これは-3.03ですが、を足したものを見分ける評価点といたします。この評価点が正になれば生存、負ならば死亡と判定する訳であります。

昭和52年53年の研究班での集計380例の中で適格症例は141例でございました。この141例について、予測と実際の結果とが的中したものが93.1%であります。昭和54年55年に集計した77例につきまして検討した結果、これは適格症例36例ですが、的中率94.5%であります。これは当時の各種のヒトの癌について報告されていた予

測式と比較して最も高い的中率がありました。しかし、別の見地からしますと、あの素となった因子は治療開始前の因子で、患者の生死がほとんど治療開始以前の因子で決ってしまっているということになり、神経芽腫がこの点からみましてもいかに治療困難であったかということが理解されると思います。そしてまた重大な予後因子は腫瘍に内在しているに違いないと考えられまして、この腫瘍の特性解明に向かって、研究班はいよいよ精力的にその作業を続けた訳であります。なおここで一言付け加えておきますと、こうして私が主任研究者としてかなり執拗に予後予測にとらわれましたのは次の事情もあってのことです。第一は重大な副作用や合併症のおそれがあるような新しい治療法を実施するには十分な科学的根拠が用意されなければならぬということ、これは医師自らに倫理として求められることであります。もう一つは当時の学会紛争の状況下では患者を犠牲にした臨床実験であるというふうな意図的な誤解がなされ、研究活動粉碎、研究班粉碎というふうな非難の標的にされるおそれがあったからであります。内なる声と外からの批判に耐えるためには十分に自分の足場を固めておく必要があったので、皆さんに協力を願い、こうした予後判別予測式の作成に取り組んだ訳であります。

これは52年以前の集計例でありまして縦軸は症例数を示します。この0線より上、斜線の部分は死亡、こちらのほうが生存です。判別評点で正が生存、負が死亡です。従って、この正のものに死亡例がでないように、取りこぼしのないように注意しなければなりません。負のところでは生存例はなかなか得難かったです。ところが53年からの集計を見てみるとこの部分、負のところにも生存例がでてきております。このように僅かながらも成績はよくなってきてているという結果でございます。

以上のことをここで少しまとめておきますと、第一に、乳児期の症例はこれを早く発見して治療する。そして進行症例を少なくする、この際乳児期の症例を治療によって失うことのないよう厳重に注意する必要がある。第二に、進展例の治療は非常に難しいので強力な化学療法を中心化療を行っていく。そのための有効な治療法の確立をめざさなければならない、という2つの課題を持ったわけであります。

マスクリーニング

神経芽腫は神経節細胞に分化していく細胞から発生するわけで、カテコラミン産成能を有し、その終末代謝産物は主に vanillylmandelic acid (VMA) と homovanillic acid (HVA) として尿中に排泄されます。乳児期に尿のマスクリーニング検査でこれを発見し、治療することを目的として VMA マスクリーニングが行われるようにな

なりました。

その要領は3か月の乳児検診の時に採尿セットを配布して使い方を説明し、6か月になったならば採尿して郵送するようにお願いします。送られてきたものについて現在では HPLC 法で測定します。スクリーニング検査陽性と出た場合には精密検査にまわすという方式であります。

神経芽腫に対する尿 VMA マスクリーニングは、1977年、わが国で初めて京都で行われました。わが国で初めてというのは世界で初めてであります。それから名古屋、大阪、北海道、札幌と増えてまいりまして、8年後には全国都道府県で実施されるようになります。発見症例数も著明に増加してまいりました。現在では大体このマスクリーニングを受ける乳児の比率、受験比率は約80%になっております。そして1年間に11,000人から15,000人に一人の割合で神経芽腫が発見されております。それから、尿を調べていただくと小児がんが見つかるということが伝わりまして、乳児の検診率が高くなってきたということであり、これも望ましい副効果ということができるであります。

これにともなって年令分布が変化してまいりました。乳児の症例が多くなり、1歳以上の患者は少なくなってきたということであります。

病期をみてみるとⅠ期は1976年前、1987年、1989年で9, 20, 31%、Ⅱ期は11, 16, 34%。ⅣSはあまり変わっていません。これらⅠ期とⅡ期とⅣSを予後良好群とよんでおりますが、27, 47, 75%と急激に増加しております。そして進行症例は逆に55, 31, 8%と減っております。これはまさにマスクリーニングの影響であります(表2)。

治療を要約してスライドにお示しいたしました。まず手術でありますが、マスクリーニングで発見された患者の手術はほとんど全例90%以上全摘除が行われております。それでもなお化学療法は行われております。化学療法につきましては、どのくらい行うべきかは今後の解

表 2
神経芽腫の病期の推移

	スクリーニング (1989)	小児外科学会集計 (1987)	米国 (1971)
I	103(31%)	28(20%)	42(9%)
II	114(34%)	23(16%)	52(11%)
IV S	30(9%)	16(11%)	27(11%)
III	57(17%)	32(22%)	83(17%)
IV	25(8%)	44(31%)	267(55%)
?	2(1%)		136(55%)
合計	331(100%)	143(100%)	482(100%)
I+II+IVs			246(100%)
		247(75%)	67(47%)
			132(27%)
			83(34%)

決を待つ問題であります。放射線療法はほとんど行われておりません。これでよいと思います。

予後でありますと、非常に良好で97%が生存しております。まれに腫瘍で死亡するものもあります。腫瘍で死亡する症例があるということは心しておかなければならぬ事実であります。そして厳に注意すべきは治療死であります。折角早く発見したのに治療のために死亡させるということのないよう注意しなければなりません。

筑波大学病院で治療した症例をお示しいたします。VMAマスクリーニングで発見され、入院して参った症例でありますが、超音波検査で右の副腎原発であることが診断されました。肝に接して腫瘍がみられます。正中線は越えておりません。しかし、局所リンパ節に転移が認められます。

開腹所見であります。これが右腎、腎静脈であります。少し剥離して見場をよくして撮った写真です。これが腫瘍であります。組織は典型的な rosette 形成がみられまして、花冠細線維型の神経芽腫であります。腫瘍摘除後尿中の VMA, HVA は急速に、翌日には低下しております。

これは札幌市の成績であります。横軸は治療開始後の期間を月数で示しております。縦軸は生存率。これらの症例はマスクリーニングだけではありませんで、神経芽腫の症例全体の成績です。マスクリーニングが行われる以前の、69年から80年の生存曲線に比べまして、マスクリーニングが開始された後の成績が上っております。このように著明な予後の改善が得られるようになりました。

以上、第1の課題であります乳児期に早期に発見し治療することによって進行症例を少なくし治療成績を上げるということについて申しあげました。

進行神経芽腫

第2の課題であります進展例、今まで成績が極めて悪くほとんど助からなかった、手術をしてもほとんど取れない、そういう症例の治療を目標として、研究班は強力な集学的治療の開発に取り組んだ訳であります。

そのために全国的な規模で主な施設を網羅して、ここにあります24施設の協力を得て研究を推進いたしました(図4)。一番はじめにはまず基礎的、臨床的研究を行いました。次の段階で集学的治療の確立というものに焦点を絞り、さらに最後の段階ではプロトコールを全国統一して実施して成果を問うというものであります。

治療には化学療法が中心になります。当時としては Cyclophosphamide(CPM)と Cisplatin(CDDP)が有効であることは分かっていました。しかし、制癌化学療法を進めらうえには第1の矢だけでは足りません。第2, 第3



図 4

の矢を持たなければいけない。そして多剤併用で臨まなければいけない。そこでどうしても有効な制癌剤が必要であります。

これはヒト神経芽腫ヌードマウス移植株で制癌剤の効果を調べたものであります。そしてTNB 9 というのは後に触れます N-myc 癌遺伝子増幅のものでございまして、これでみると CPM, CDDP の他に L-PAM, ACNU, DTIC も有効であり、併用に使えることが分かりました(図5)。横軸に日数、縦軸に腫瘍の増殖を示しております。コントロールと制癌剤投与群と変わりありませんが、ACNU ではコントロールに比べてこのように増殖が抑えられています。そして DTIC においてもまたしかりでございます。そういうわけで L-PAM, ACNU, DTIC, こうしたものを併用することができる、神経芽腫に対して有効であるということを確認いたしました。

次にどういうふうなプロトコールでやるかこれが問題であります。そこでわが国で神経芽腫の化学療法を自分が手がけている、下の人にやらせるのではなくて自分自身で神経芽腫の化学療法を手がけているベテランのなかから、多くの症例を経験し、幾多の辛酸を嘗めた選りすぐりの超ベテラン数名にお集まり頂きまして、場所は神田の学士会館で朝から晩までこれを徹底的に discussion した訳です。まず手始めに今まで使った薬を一つづつ品定めをいたしまして、その使用量と併用について内外の

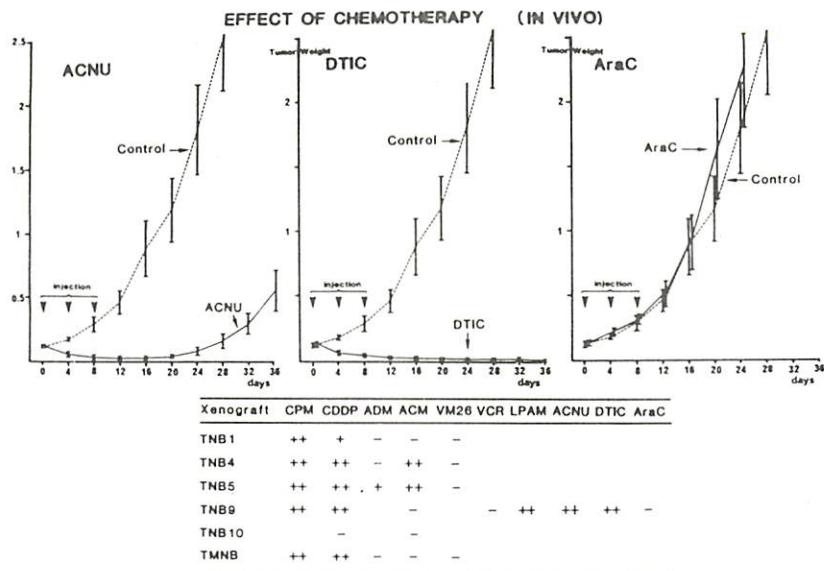


図 5

文献を参考にしながら議論していきました。そしてやっとできあがったのがこのプロトコールです(図6)。

まずA₁プロトコールというのを全症例に4週間間隔で6回行います。CPM, VCR, THP-ADR, CDDPをこういう日数で投与いたします。その後は次に移る訳ですが、VCRをはずします。もともとこれはあまり期待できなかったのですが、使い慣れている、そして効くものもあるということで最初使いますが、その後は外します。あとはCPM, THP-ADRを少し増量してこれを行います。そしてA₂とここにあるプロトコールB、またはプロトコールCと交互に投与する訳です。

症例を3つのコースに振り分け、プロトコールA₂とプロトコールBを交互に施行するコース1、プロトコールA₂とプロトコールCを交互に施行するコース2、骨髄移植を施行するコース3に分けて、全国規模で実施しました。これはお断りしておきますが完全なrandomizationは行われていません。

このプロトコールを作り、もう夕方暗くなってできあがった頃、皆で眺めていました。所でこれを持って家へ帰れるかという話になった訳です。一体こんなひどいものをどうしてやってくれるだろうか。総すかんを食うのではないかと。しかしチャレンジしないでは低迷した神経芽腫の治療成績を脱しきれないということで、細心の注意を持ってやろうと皆で申し合せ、研究班にもお願ひした訳です。

実際に筑波大学で扱った症例を示します。5歳の女児で、病期はⅣA期です。これは腹部CTで、上の写真は

厚生省神経芽腫研究班プロトコール

Protocol A ₁	day	1	2	3	4	5
cyclophosphamide	1.200mg/m ²	▼				
vincristine	1.5mg/m ²	▼				
THP-adriamycin	40mg/m ²		▼			
cis-DDP	90mg/m ²			▼		

Protocol A ₂	day	1	2	3	4	5
cyclophosphamide	1.500mg/m ²	▼				
THP-adriamycin	50mg/m ²		▼			
cis-DDP	90mg/m ²			▼		

図 6



図 7

治療前、下の写真は治療後です。右は左の1つ下のスライドです。腫瘍は、治療後に著しく縮小しており、手術で摘除可能と思われます。

これは開腹所見です。剥離して見易くしてあります。腫瘍は、左腎の内側に接して存在し、全摘除可能がありました。

摘除しましたが、大動脈旁リンパ節転移があり、局所の浸潤、残存も顕微鏡レベルであると考えておかねばなりませんので、術中照射を行ないました。第1助手は大川先生であります(図7)。小児がんに対する術中照射は、千葉大学について本学が始めましたが、今日では全国10施設くらいで行われています。ただし、術中照射の真の評価は厳密な意味では今後の課題であります。

摘出標本をみると、ほとんど壊死に陥っていますが、一部には、このスライドのように腫瘍が残存して認められます。

この患者は、2年の治療を終えて、現在2年間を経過し、disease freeの状態で元気であります。

統一治療プロトコールの治療成績

この統一治療プロトコールによる治療成績を示します。治療対象は、1歳未満のstage IV Aと1歳以上のstage III、およびstage IV A、IV Bであります。本年9月集計の総症例数は177例、そのうち、stage、年令、治療法が適格の症例は145例、3ケール以上治療例は138例、初回からの治療症例(virgin case)は109例であります。

初回治療症例109例の内訳は、stage IVが大部分で、stage IVの中では、予後の悪いIV Aが大部分であり、その中では、骨転移が62例ありました。1例でも助かってたら国際誌に症例報告をするという難物でしたから、何とか助けたいと頑張りました。

進行神経芽腫の原発腫瘍に対する、手術の術式は、全摘・亜全摘が88%、つまり従来はほとんど摘除できませんでしたが、このプロトコールの治療により、ほとんど摘除できるようになりました。

ステージ別生存曲線を見ますと、これはKaplan-Meier法で出してあります。横軸が生存期間、縦軸が生存率であります。2年生存率は、stage IIIが77%、stage IVが54%となりました。stage IVは、しかし、3年生存率が45%と低下しております(図8)。

stage IVの中でも、IV Aは2年生存率49%、4年生存率33%であります。

このスライドで、白は死亡例、青ヌキは生存例を示します。骨転移のある症例と骨転移のない症例を比べて、現在のところ、有意差はなく、こういう好成績を納めています。ただし、違うのは2年後に死亡しているのは、骨転移のある症例ということであります。

年齢別の生存曲線です。2~4歳と5歳以上とで差はありませんが、0歳と1歳は有意に不良であります。0歳と1歳が他の年令層に比して不良ということは日本だけでなく国際的にも、初めて示されたことでございまして、興味深く、広く研究者から注目されています。皆さんはどうお考えでしょうか。

骨髓移植症例の成績を示しておきます。骨髓移植例の生存曲線を示しました。骨髓移植はできる施設でやるしかないわけでございますから骨髓移植を行った症例と行わない症例とを比較することは現段階では不可能であります。2例を除き、他はすべて自家骨髓移植が行われました。このような好成績が得られています。移植症例の予後と非移植症例の予後との比較は今後の検討を要します。

stage IV Aの生存率の推移をみると、1978年から81年まで7%、1982年から85年まで28%、1985年以後は54%と年次を追って改善されていることが明瞭であります(図9)。

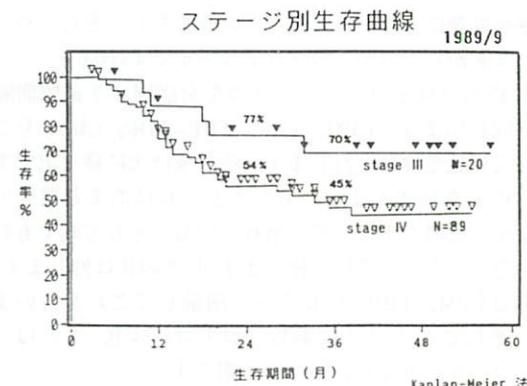


図 8

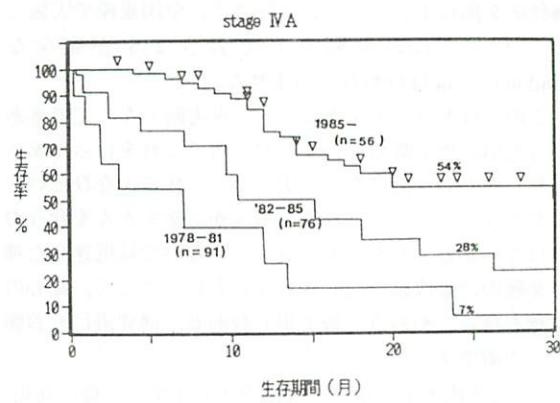


図 9

今年、小児外科の金子講師がヨーロッパの小児がんの学会に行きましたが、ヨーロッパの実情はとてもこれには及ばないようです。それから国際誌に発表されたデータにはこういう規模のものはありませんので比較のしようがないのですが、実情は非常に優れているものであるということです。なお、先週東京で小児外科の集まりがありまして、実は小児がんの研究会が東京で開かれまして、そのため欧米から第1人者といわれる人が集まりました。そして、小児外科の集まりではEvansという方に口演をお願いしました。先ほどの病期分類はEvansの分類といわれ、アメリカのフィラデルフィア小児病院の先生で、神経芽腫の世界的な権威者であります。が、進行神経芽腫の治療について口演をお願いしたところ拒絶されたということです。日本の実情を知っているからであります。それから昨年、札幌で国際小児がん研究会がありまして、これは同時通訳つきであります。私も演者に加わり、D'Angioなど欧米の有名な人たちが演者になりましたが、私が発表致しますと初めて生の話を聞き、本当にとわかった様な次第です。この研究班の治療成績は国際的にも最高の成績でございまして、どうも日本の成績はよすぎるとか、信じ難いとかいう声でございました。それで来年ははっきりと国際誌に発表するつもりであります。

24か月以上生存例は、初回から本プロトコールで治療された症例では109例中44例(40%)であり、その後の死亡は6例に過ぎません。

しかし、他の治療法で治療された後に本プロトコールで治療された症例では、24か月以上生存例は29例中9例(31%)で、その後6例が死亡しております。最初から本プロトコールで治療するということが肝心であります。

最初の方で申し上げましたが、腫瘍に予後を大きく左右する因子が内在しているに違いないということで、現在一番の有力なものは癌遺伝子N-mycであります。神経芽腫では、N-mycの増幅が起こっていることが知られてきました。N-mycの増幅が10より大なる症例は全例が死亡したのに対し、10以下の症例は高い生存率を示しており、N-mycの増幅による予後の差は明瞭であります。

神経芽細胞腫の基本的治療方式

以上を要約しますと、神経芽細胞腫の基本的治療方式の第1は、手術をまず行うものであります。従来はこれが主流をなしておりました。まず手術により腫瘍を摘除し、肉眼的あるいは顕微鏡的残存腫瘍に対して化学療法(chemotherapy)を行い、放射線療法(radiation)を適宜併用する治療方式であります。適応は、stage IとII、及びIIIの一部となります。但し、stage Iで腫瘍が完

全に摘除された場合には、化学療法も行われないことがあります。これら治療と平行して補助療法(supportive therapy)として、感染、出血、栄養等の対策がきわめて重要であります。

基本的治療方式の第2は、手術を化学療法の後に続けておこなう方式であります。これにはsecond look surgeryとdelayed primary surgeryがあります。本質的には化学療法により腫瘍を縮小させた後に手術を行い、術後化学療法と放射線療法を併用する治療法でありますdelayed surgeryとして一括することができ、今やこれが主流となっております。

second look surgeryの適応は、stage III及び診断や進展度が不明ないし不確実な症例であります。delayed primary surgeryは、術前に摘除不能と考えられる場合で、適応はstage III、IVでありIVSもこれに準じて考えることができます。radiationは原則として術後に併用します。

神経芽腫の手術は、第1に、乳児期症例に対しては、拡大手術は不要で、無理な手術は行うべきではなく；全摘困難な症例にはdelayed surgeryを行なうことが大切であります。第2に、進行症例に対しては治療の主体は強力な化学療法であり、delayed surgeryが原則であります。手術時期は、全摘できることと、転移巣が消失していることを基準に決定します(図10)。

神経芽腫治療の現在の問題点(図11)

第1は、乳児期症例の大部分は予後良好群でありますから、治療によって死亡したりあるいは障害を残したりすることのないように厳に注意することが大切であります。それには手術術式、化学療法の確立が求められます。次に、0歳と1歳の少数の予後不良例を早く発見するにはどうしたら良いかということです。第2は進展例、つまり予後不良群は予後の的確な診断が必要であります。N-mycを主体とした予後因子を解析して行くことが肝要です。

次に再発を防止すること。重症例に強力な治療をすると腫瘍が一見消失しますが、治療自体にも副作用があり治療をいつ終了するかが問題です。また予後絶対不良例に対し新たな治療法を解決して行かなければなりません。second neoplasmをはじめとしていろいろな晚期障害が現れてきますから、この防止の方法を考えて行かなければなりません。

神経芽腫の治療に取り組んでから長い歳月であります。これを山登りに例えるならば、20有余年前に立っていた麓の辺りは遠く下の方に小さく見え”遙けくも來にけり”という感が深いのですが、頭をめぐらして上を仰げば、山の頂は雲に閉ざされ、道は険しく行く手

神経芽腫の手術

1. 乳児期神経芽腫
術式 拡大手術は不必要
無理な手術は不適
全摘困難な症例では
delayed surgery
2. 進行神経芽腫
治療の主体は強力な化学療法
delayed surgery が原則
手術時期 全摘が原則
転移巣の完全消失

図 10

神経芽腫治療の現在の問題点

乳児期 = 予後良好群

1. 治療による死亡・障害
→ 手術術式、化学療法の確立
2. 少数の予後不良群の早期診断

進行症例 = 予後不良群

1. 予後の的確な診断
→ 予後因子の解析
2. 再発の防止
→ 治療をいつ終了するか
3. 予後絶対不良群
→ 新しい強力な治療法の開発
4. 晩期障害の防止

図 11

を阻んでいる思いがいたします。

神経芽腫研究班は、本年度から新しい主任研究者に交代しました。第2世代が設備を新たに強化して、険しい山道を登り続けて行く姿を見て頼もしく感じている次第であります。

最終講義を終えるに当り、学生諸君に改めて申し上げるほどのこととはございませんが、私は診療も教育も研究も自分の全生活として生きて来たように思います。そのために多くの方に御迷惑をかけたことも多々あったと思います。

そして、幾多の古人の言葉に導かれて來たような思いがいたしますので、本日、この機会に長い間私の頭を離れなかった先人の言葉を、中国の古典から二つだけ申し上げたいと存じます。

一つは、今から1100年前、中国は唐の時代の終わりの頃、洞山良介の”宝鏡三昧”という、禪の極意とさえ言われる教えの末尾の言葉であります。

「潜行密用は愚の如く魯の如し。但能く相続するを主中の主と名づく」つまり、これまでいろいろ述べてきたことは、これを実践することが肝要である。はたからみれば愚かなうすのろではないかと思われるほどに、ただただ綿密に不言実行していくことである。

「但能く相続する」。ただ能く続けていく。どこまでもどこまでも続けていく。このことが主中の主である。大切なことの中でも最も大切なことであるというのであります。これは生活の上でも私の頭を離れなかったところであります。

もう一つは、今から2500年前、春秋の世に生きた孔子の言葉であります。弟子達がいつものように議論していくのであります。

子曰く、「参や、我が道は一以て之を貫く」と。参とは曾子のことです。参よ、我が道は一つの筋で貫いていると。貫くと言うのは串で突き刺すように貫き通すという意味であります。

曾子曰く。「唯」と。曾子が「はい」と答えた。子出づ。孔子が外に出て行かれると、

門人問うて曰く、「何の謂ぞや」。門人が曾子に尋ねた。一体、先生は何のことを言われたのですか。

曾子曰く、「夫子の道は忠恕のみ」と。先生の道は忠恕にはかならない。正直、誠実と思いやり。真心から出た思いやりで一貫しているということであります。

実は私は恩師であります安倍能成先生から繰り返し教えられました。安倍先生は戦時中は第一高等学校の校長をされ、また戦後は文部大臣をされました。マッカーサーの統治下で、敗戦国の文部大臣ではありましたが、教育にかかわるもの責任者として堂々と主張すべきときは主張したということが語り草になって伝えられております。私は学習院長としての安倍先生に教えをいただいたのであります、結婚式の祝辞でもお話を下さいましたので忘れることが不可能であります。

いよいよ、この最終講義を終える時がまいりました。いろいろなことが思い出されてなりません。

最後のスライドをお願い致します。ある日、静かなたたずまいの禅寺を訪れまして、その庫裏に通されたとき、一枚の色紙が目にとまりました。尋ねますと中村草田男から贈られたということであります。私は暫く佇んで我を忘れていたことを思い出します。年が改まって数え年で1つ歳を加えた草田男が、餅を焼く炭火の焰が強くなったり弱くなるのを眺めながら、過ぎ去った長い歳月の日々を思っている姿が浮かんで来て、しばし私も我を忘れておりました。

「餅焼く火 さまざまの恩に育ちたり」。万感の思いをこの一句に託して、最終講義を終わらせていただきまます。誠に有難うござました。



教授就任のことば

基礎医学系 三輪 正直教授

一昨年10月より併任で、また昨年4月より専任で、基礎医学系(生化学)教授を拝命致しております。

大学卒業後、大学外の研究所にて、研究活動をしておりました私にとりまして、筑波大学での研究、教育に携わり始め、非常に新鮮な気持ちになっております。特に、多くの若い学生さんの教育を行うことは大役であり、毎回の講義の際には、身の引締まる思いがします。

私の講義の担当になる生化学の領域は、近年、遺伝子研究の進歩により、従来の古典的な現象が、遺伝子レベルで解析されるようになっていきます。そして、がんや遺伝病の原因としての遺伝子変化がわかりつつあります。将来、臨床医学を志す学生さんも、これらの新しい学問知識に興味を持っていただき、新しい診断・治療・予防に役立つ臨床研究を行って欲しいと思っております。

研究面では、一つは、従来私は、細胞核内にある核酸類似高分子のポリADP-リボースの合成と分解に関する仕事を行って参りました。この反応は、細胞のDNA修復・分化・増殖等の生命の基本的な現象に関与することが示唆されております。このことを、遺伝子レベルで更にはっきりさせようと思っております。もう一つは、ヒトのがんが発生するときの、ウイルスの役割についての研究であります。たとえば、成人T細胞白血病(ATL)においてはヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV)が、肝が

んにおいてはB型肝炎ウイルスが、子宮頸がんにおいてはヒトパピローマウイルスが、バーキットリンパ腫や上咽頭がんにおいてはEBウイルスが原因として知られています。ところがこれらの場合に共通して言えることは、いずれの場合にも、ウイルス感染が即、発がんに結びつくとは限らず、むしろ発がんしない方が多く、また発がんに至るにも長い潜伏期があることであります。これは、ウイルス発がんとして知られてきたものも、実はウイルス単独ではなくて、その他の要因が加わって発がんするからだと考えられます。それ故に、ウイルス感染した実験動物モデルを作り、化学発がん剤等と組合せた形の実験により、是非このことを証明したいと考えております。日本人でもHTLVの感染者は100万人いるとされています。それらのウイルス保有健康者が、他の発がん要因に曝露されぬようにすれば、ATLの発症を未然に防ぐことも可能ではないかと考えております。これは、他のがんの予防にも共通する重要な研究だと信じます。これらの研究では、常に、世界に通用することを目指して頑張って行きたいと思っております。

まだ着任してからの経験が浅いため、事情がわからず、いろいろ御迷惑をおかけいたすことがあります、筑波大学の発展の為に努力いたしたいと存じておりますので、何卒御指導賜りますようお願い申しあげます。

筑波大学「統合情報ネットワーク」整備計画と医学専門学群「医学教育資料情報システム」について

医学専門学群長 堀 原一

筑波大学では、学内の教育・研究・管理運営等の諸活動を支援するために、「統合情報ネットワーク」の整備計画を検討・立案しています。具体的な検討は統合情報ネットワーク設置準備委員会(委員長：渡辺良雄総務担当副学長、医学部門委員は医学専門学群長ならびに大菅俊明附属病院長)とその下部組織である統合情報ネットワーク設置準備委員会専門委員会(主査：小柳義夫電子・情報工学系教授、医学部門委員は高田彰臨床医学系講師ならびに石井利通病院部医事課長)にて行われており、本年2月には整備計画の具体化についての中間答申案が作成されました。

既に同様の計画は東北大学、京都大学、北海道大学、名古屋大学などで具体化されており、コンピュータ・ネットワークのみならず、電話回線やファクシミリ網などの整備を含めた大学内の情報環境が整えられています。本学では教育活動の支援ということに特徴をもたせた計画を作成しており、講義室はもとより学生宿舎まで情報ネットワークを整備するというような案も提出されています。既に文部省が予算化している他大学の例をみても、数億円規模の大型プロジェクトになるものと思われますが、平成4年度の概算要求に向けて現在準備が進められています。

さて、この「統合情報ネットワーク」整備計画について注意しておかなくてはいけないことは、この計画は情報の通路の整備であって、その通路を利用して何をするのか？ということについては、利用者が考えなくてはいけないということです。例えてみれば、高速道路(情報網)は整備してもらえるが、その高速道路を利用するための車(コンピュータ端末)や、行き先(情報システム)は自分達で予算措置を含めて調達する必要があるということです。もちろん、従来から存在する学術情報処理センターの研究用コンピュータ・システムや、教育用コンピュータ・システムを利用することはできますが、医学部門として何か独自の利用を行うとすれば、それなりのシス

テムを自分達で構築する必要があります。病院部門では、現在新しい情報システムが構築されつつあり、統合情報ネットワークを含めた外部のネットワークの利用ということが考慮されています。

では、医学教育部門である医学専門学群では、どのような計画があるのでしょうか？ここでは、「医学教育資料情報システム」とこれに関連するプロジェクトについて紹介します。

医学教育方法の改善を目標とした複数のプロジェクトが、現在医学専門学群で進行しています。まず、筑波大学大学研究センター第4プロジェクト「大学教育の内容・方法の革新に関する研究」では、医学教育を大学における高等教育の1例として考え、コンピュータを利用することにより、教育の内容と方法がどのように改善されるかという点を検討しています。また、昭和63年度と平成元年度の筑波大学教育研究学内特別経費「臨床教育のためのCAIの開発」および「教育の活性化：問題解決型臨床教育CAI開発」では、コンピュータを利用した臨床医学教育の改善について検討がなされています。さらに、平成元年度大学教育方法等改善経費「コンピューター会議システムを利用した学生相互のグループ学習プロジェクト」により、コンピュータ・ネットワーク利用による教育方法の改善について検討がなされています。

これらのプロジェクトにより、学群の情報処理環境は急速に整いつつありますが、特にM4およびM5学生に対する日本語ワードプロセッサーの貸し出しによる活用は学内・学外より注目を集めています。

コンピュータを利用した教育方法の改善をさらに発展させるために、医学専門学群では平成2年度の概算要求事項として、「医学教育資料情報システム(TIME)」を要求しています。その目的は以下の通りであります。

- (1) 医学教育に必要な情報を迅速かつ正確に収集伝達すること
- (2) その情報を系統的に蓄積し広く共有化すること
- (3) 教育内容とその結果の評価を合理的に行うこと
- (4) その結果、医学教育の内容と方法の革新を図ること

本システムは、次のようなシステムにより構成されます。

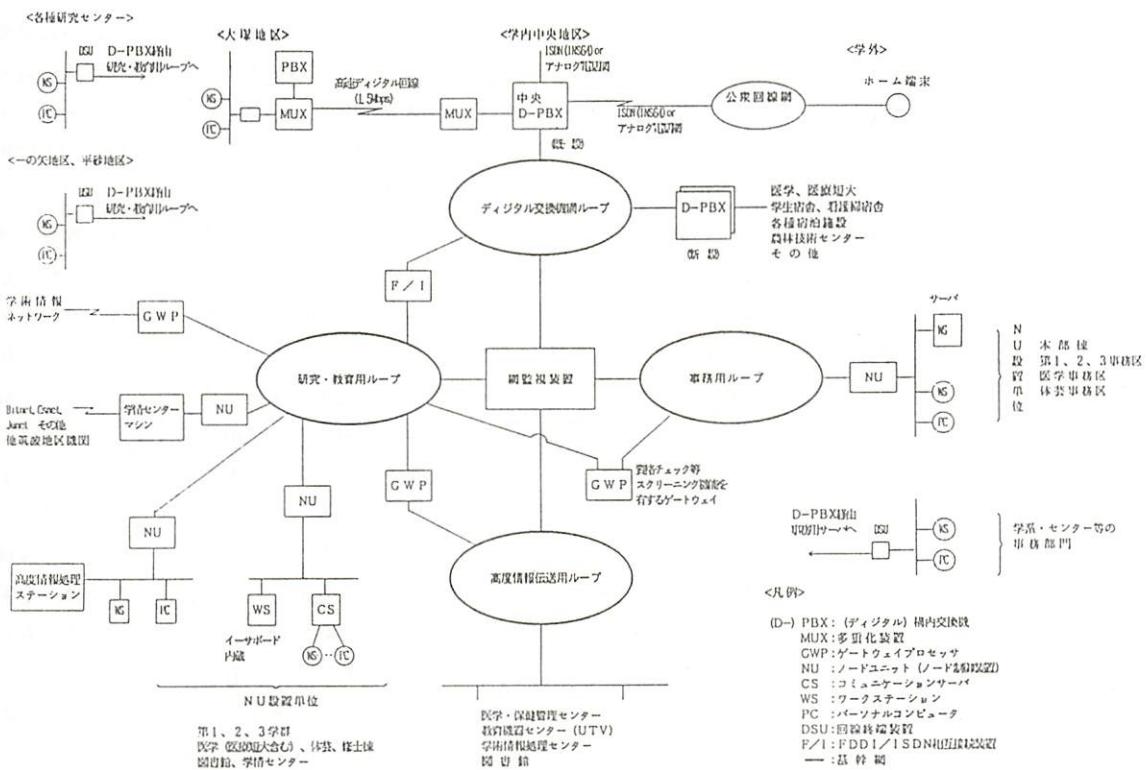
- (1) 医学教育に必要な情報を系統的に蓄積し、多角的に分析するためのコンピュータ・システム
- (2) 情報を効率的に収集配布するためのコンピュータ・ネットワークシステム
- (3) 臨床講義室、多目的実習室にて情報を多人数の学生に提示するためのプロジェクト・システム
- (4) 情報を作成・利用するための学生用端末システム

最近の医学の急激な進歩に伴い、医学教育の場において学生が身につけるべき知識と経験の量は、爆発的に増

加しています。限られた時間のなかで効率よく医学教育を行うと同時に、学生諸君の自己学習を適切に援助するシステムを構築する必要性が高まっていると考えられます。「医学教育資料情報システム」は、このような新しいニードに対応するための情報システムでありたいと考えており、「統合情報ネットワーク」との連携により、その価値を一層高めるものであると思われます。

「統合情報ネットワーク」ならびに「医学教育資料情報システム」とさらにその発展について、皆様からのご意見やご要望をいただけますようお願いいたします。

筑波大学統合情報ネットワーク構成概要(案)



筑波大学附属病院の新しい統合医療情報システムについて

臨床医学系教授
筑波大学附属病院副病院長
同医療情報管理委員会委員長
長谷川鎮雄

昭和51年当時、本院の開院を目前に控え、筑波では医療関係者ならびに文部省関係者が注目するプロジェクトが進行していた。それは、本院の医事会計を中心とした事務業務に全面的にコンピュータ・システムを採用するというものであった。既にこれ以前に医事業務にコンピュータを導入した医療機関はあったものの、国立大学附属病院クラスの大病院での全面的なコンピュータ・システム導入の例は乏しかった。多くの困難な問題を解決しながら準備開発されたシステムは、開院と同時に稼働を開始し、病院の業務の合理化に貢献した。文部省は本院での情報システム導入の成功を契機に、全国の大学附属病院の病院情報システムの整備に着手した。これ以降、コンピュータの能力の著しい向上と価格の低下は、病院情報システムの可能性を高め、病院情報システムを病院の円滑な運営には不可欠なものとしてきた。本院でも、昭和51年に稼働を開始した初代の情報システムは、その後3年から4年毎に機能を強化され、現在は既に5世代めの情報システムに至っている。平成2年1月より稼働を開始した、新しい情報システムについて紹介すると共に、今後の展望を述べてみたい。

新しいシステムの第1の特徴は「発生源入力方式」にある。発生源入力方式とは、読んで字のごとく情報が発生した時点で、直ちにコンピュータに入力ををおこなう方式である。この場合情報とは、例えば処方のオーダー、検査のオーダー、給食のオーダー、予約のオーダー、病床移動のオーダー等であったりするので、発生源入力方式を「オーダリング・システム」という場合もある。従来、処方箋、食事箋、指示箋などの伝票に記入していた情報を、直接コンピュータに入力することにより、情報をより正確にかつ迅速に伝達・蓄積することが可能となる。外来で処方を行う場合を考えてみると、現在は医師

が作製した手書きの処方せんを患者が外来窓口に提出すると、医事課職員が処方の内容をコンピュータに入力して医事会計計算を行い、この後に処方せんは薬剤部に送付される。薬剤部では薬袋作製のために再びコンピュータに必要な情報を入力し、この後に処方された薬を調剤することとなり、情報の入力が3重に重複しており、また、患者も外来窓口と薬局の前で相当な待ち時間を覚悟する必要がある。しかし、発生源入力方式に移行すると、医師が自分の診察室に設置されたコンピュータ端末に直接処方の内容を入力すると、この情報は直ちに医事課外来係と薬剤部にコンピュータ・ネットワークを介して伝達され、医事会計ならびに調剤の業務が開始される。この結果、患者の待ち時間は著しく短縮され、処方内容の転記や再入力によるミスも未然に防ぐことが可能となる。医師も患者の過去の処方歴や検査歴などを端末から検索したり、薬効書の内容を参照するなど、診療に必要な情報を入手することが容易となる。北里大学東病院や自治医科大学大宮分院などの新しい病院では、発生源入力方式が徹底的に導入されており、全国の既存の大学附属病院でも続々と採用されている。

新しい情報システムの第2の特徴は、診療・教育・研究の支援ということを意識したシステムが導入されるという点である。従来、病院のコンピュータは事務的な業務の合理化を目的として存在するという意識が強く存在していた。しかし、発生源入力方式の導入ということとも関係して、今後は診療・教育・研究の支援という視点でシステムの構築を行うことが必要である。現在、レントゲンフィルムなどの病歴資料とそのレポートの電子化、退院サマリーなどの病歴情報のデータベース化、各種検査台帳の電子化などが検討されている。本院では、全国の大学に先駆けて卒後臨床研修部が設置されたこともあり、卒前・卒後を通じた臨床教育に病院の情報システムがどのように貢献できるのかを模索することが、一つの課題になっているものと思われる。

病院情報システムをコミュニケーションの手段としてとらえていることが、本院のシステムの第3の特徴である。多数の端末が病院中に設置され、病院内のほとんど全ての職員がこのシステムを利用するようになると、コンピュータ・システムは電話に次ぐコミュニケーションの手段となっているといえよう。特に、今回はデジタル

構内交換機を導入し、院内のファクシミリネットワークや、モデムホンを利用した院内電子メールシステムなども構築して、コミュニケーションのための新しい手段を提供している。また、現在文部省は、全国の国立大学附属病院のコンピュータシステムをネットワークで結び、医療関係者が共通に必要としている最新の情報や知識を提供したり、大学病院間の共同研究や交流を支援するための、大がかりなプロジェクトを推進している。この大学医療情報ネットワークには、既にいくつかの大学附属病院のコンピュータ・システムが実際に接続されており、本院のコンピュータ・システムも近い将来接続され

る予定である。

現在本院では、医師と看護婦をはじめとするコ・メディカル・スタッフ、ならびに事務職員が、新しい情報システム構築のために多大な労力を注ぎながら作業を続けている。医療分野におけるコンピュータの重要性は今後ますます高まるものと考えられ、医師といえどもコンピュータと無縁であることは困難ではないかと思われる。コンピュータを道具として使いこなし、医療の内容を高めていくしたたかさを現在の医師には求められているのではないだろうか。

編集後記

悲しいことに、本号には藤原先生の追悼特集を掲載することとなった。高らかな声で楽しく講義を進められたお姿が、編集中の小生の脳裏を離れることはなかった。心よりお悔やみ申し上げたい。3教授最終講義の掲載に当たっては、金澤一郎先生、伊藤巖先生、越智五平先生に快く校正の労をお取りいただいた。ここに記して感謝申し上げる次第である。またもや発行が遅れました。ごめんなさい。(せう)

編集責任者 三橋彰一(9回生)
湯沢賢治(3回生)
厚美直孝(3回生)
Staff 武内俊章(M3)
竹内悦子(M6)
Sketto 中馬越清隆(M5)

桐医会会報 第27号
発行日 1990年6月20日
発行者 山口高史 編集 桐医会
〒305 茨城県つくば市天王台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