



# 桐医会会報

1993. 1. 27 No. 32

謹 賀 新 年



---

目次

---

## 1992年度 最終講義特集

・阿南功一学長	1992年1月22日	1
・岩崎寛和教授	1991年12月20日	9
・根本一男教授	1992年1月8日	25
・岩崎洋治教授	1992年1月24日	28

いずれも最終講義の内容を先生方に直接加筆していただいたものです。

Boston 通信	52
-----------	----

---

1992年1月22日（水）  
最終講義

## 阿南学長 最終講義

阿 南 功 一

○司会 阿南功一先生の最終講義を行いたいと思います。講義の開始に先立ちまして、堀学群長からごあいさつをいただきたいと思います。堀先生、よろしくお願ひいたします。

○堀 皆様ようこそおいでくださいました。本年度、医学専門学群医学3学系教官の中で定年退官を予定されました4教授の最終講義を計画いたしまして、「速報筑波」等で、医学専門学群だけではなくて学内に広くお知らせ申し上げました後、急遽、本日の阿南先生の異例のと言っては大変言い方が不適切ではないかとも思いますが、学長最終講義というのは聞いたこともありませんし、医学専門学群のためだけにやっていただくのもどうかと私どもも考えましたし、学長もそのことをお考えいただいたようでございますが、今まで医学関係ご出身の教授で退官になられる前に最終講義をやっていただけなかったのは、タイミングの都合で小宮正文先生だけがありました。阿南先生はどうしていただいたらよろしいのかを我々関係者でいろいろと考えまして、恐る恐る伺い申し上げましたところ、学群の学生に最終講義を喜んでするという大変うれしいお話をいただけたのでございます。

ちょうどきょうこの時間が、私たちの第6年次学生、つまりこの3月に卒業予定の13回生諸君の正真正銘の最終講義になりました。第3時限までは正規の講義を予定しておりましたが、それをもって6年間の最終講義とするはずではございましたが、ちょうどこの第4時限目が阿南先生の最終講義をしていただくことができる時間になりました、いろんな意味で大変うれしく感じております。

大学の最終講義でございますし、特に異例の最終講義でございますので、M6の諸君の最終講義を主たる目的といたしました。しかしながら、恒例でもございますし、M6諸君だけに聞かせるのでは大変もったいないという意味ではないんですけれども、もったいない機会をおつくりいただきましたので、全学年の学生諸君に知らせました。が、隣の部屋で規定のM5の諸君は講義が同時進行しております。

それから、阿南先生には短期大学の学長も兼ねておられますので、短期大学部長にお知らせ申し上げましたところ、教授会でお諮りいただきましたそうで、ここにも短期大学部の学生諸君も何人か、そして医学関係の教職員、阿南先生のお計らいで、全学には異例の最終講義ということもあるし、「速報筑波」にも載せることなくしております、医学関係の教職員、さらに大学院、これも医学関係だけの学生諸君、レジデント諸君には正式にお知らせをいたしました。

ところが、桐医会という医学専門学群の同窓会がございまして、その在学の卒業生諸君に諮りましたところ、ぜひ知らせてほしいということで、代表者を通じて、1,600人に知らせるることはできませんでしたが、近辺に住んでいる卒業生諸君もこうやって見ますと何人か駆けつけていただいているようあります。図らずも最前列には副学長の諸先生までご出席をいただいておりまして、特に医学関係以外からの副学長を初めとする先生方には、お知らせもしないのにこのようにご出席いただきましてまことにありがとうございます。

もちろん、筑波大学全体にとって大イベントで

はございますが、学長のお計らいで医学関係だけにということを今申し上げた次第ですが、医学関係にとっても今から申し上げる阿南先生のご略歴でおわかりのように最大級のイベントでございまして、少しフォーマルではございますが、阿南先生のご略歴からご紹介させていただきたいと思います。

この中の学生諸君は、阿南先生が医学ご出身の学長であられたということを知らない学生がいるようでございます。考えてみると、なるほど今の6年生も、阿南先生が医学から本部、学長として入学式には訓示を賜ったはずなんですかけれども、それも覚えていないという学生もあるようで、なぜこのように私どもがきょうのこの会を企画したかの理由も兼ねまして、ご略歴をご紹介いたします。

阿南先生には、旧制の第二高等学校、仙台を経て、東京大学医学部、当時は帝国大学医学部にご進学になられて、昭和21年(1946年)、戦争の終わった翌年でございますが、弱冠22歳のときに医学士になられております。今でいう飛び級、戦時のこともあるって、最短距離で進んでこられた若き阿南先生を想像できる秀才であられたと拝察できます。

また阿南先生には、昭和21年、医学部卒業は、全国で初めてインターーン制度が導入され、また医師国家試験を翌年にお受けになられたという、国家試験及びインターーンの第1回の大先輩でもございます。聞くところによりますと、学生の頃から生化学教室——当時、児玉教授という大教授が主宰しておられましたが——にお入りになられ、途中で、今の大学院と違いまして単なる奨学生とか学術振興会の研究員とも違う大学院特別研究生になられて、昭和27年3月には、生化学、特に肝臓関係の酵素のカタラーゼとか、いろんな酵素で学位論文を取得されたのでございます。

同年、昭和27年に東京医科歯科大学医学部の助教授、生化学ご担当、そして昭和39年には教授に昇任されておられました。その頃から筑波新大学の構想が徐々にできておりまして、阿南先生には極めて早期から筑波新大学創設準備の委員になら

れて、医学部門の計画から教官選考、その他すべてをおやりになられたのでございます。正式には昭和48年10月1日に筑波大学が設置されまして、直ちに11月に筑波大学教授基礎医学系、医学専門学群長併任をなさいました。私もそのお手伝いをさせていただいた一人として18年3ヶ月前を思い出しますが、昭和49年4月に第1回生を迎えるに当たりまして、カリキュラムの6年間の大筋を初めとし、学群棟、学系棟及び病院の青写真をお引きになられた眞の意味での創設者のお一人、功労者の医学関係ではトップにお立ちになっておられる先生でございます。

その後、今申しましたように、昭和49年に第1回生、1980年クラスを卒業させる学群長、その途中で昭和53年には医療担当副学長におなりになられ、また途中、調査時間不足で恐縮でございますが、年代がはっきりしないんでございますが学生担当教官室長、それから基礎医学系長を歴任されまして、ご存じの現在、昭和61年4月には筑波大学学長にご就任になられて、今まで、この3月31日をもって、規則により、6年間の2期の任期を満了されてご退官になられる予定でございます。

現在、大正14年生まれでいらっしゃいますので、この2月15日が参りますと68歳におなりでございますが、ごらんになられますように、日常、聲咳に接している私ども、少し若い私なんかでも驚くほどのお元気さで、かくしゃくとしておられます。きょうお願ひいたしましたテーマは、何でも先生が学生に与えていただく言葉をいただければとお願ひいたしましたところ、阿南先生には年末から年を越えてご熟考いただきました、先だって「生と死について」というテーマをいただきました。私自身、どんなお話が出るのやら、全くご内意すら伺っておりませんが、含蓄深い、特にこれから医師として育っていくM6の諸君には恐らく生涯の心の糧になるようなお話しを賜れると思います。

長々とごあいさつ、ご紹介を申し上げましたが、これから、これも異例でございまして、研究グループのホスト役ではなくて学群長、副学群長、3人

できょうの講義を進めることになっておりますので、工藤副学群長にご進行をお願い申し上げてあります。どうぞご静聴をお願い申し上げ、阿南先生にはどうぞよろしくお願ひいたします。

私、生化学を専攻してまいりましたが、もう6年以上前から現場におりませんので、生化学の分野の非常に早い進歩になかなかキャッチアップできませんし、視力障害などを起こしたものですから雑誌等を詳しく読む暇もなくて、生化学のほうは中途退学したような状況です。

戦後、主に先ほど紹介していただきましたが、肝臓の酵素の1つであるタカラーゼの構造と機能ということをずっと細々とやっておりまして、その蛋白酵素という活性を持った蛋白が、もちろん非常に注意深くやれば結晶という形で取り出せて、保存がよければいつまでも活性を示すわけですが、その活性ある物質というのは、蛋白の特に三次元構造と申しますが、それが逆に非常に傷つきやすいと申しましょうか、そういうものであるということ、あるいはそれにカタラーゼが作用する相手である過酸化水素ですから、そういうものがまた蛋白をやっつけることもあるということ、実際に動物の体の中で、肝臓でもその酵素はturn over rateを持っておりまして、つくられては壊れ、つくられては壊れますか、がんをもっている時、最近のいろんな抗がん剤、抗生物質で生産がストップしたり何かするということなんかも実験したことがございます。

生物の細胞を構成しているいろんなオルガネラもあるわけですが、そこに存在しているたった1つの酵素であっても、それが何十万という分子量を持ち、非常に微妙な、ある不安定な構造で、しかも活性を示しているということでありまして、そういうものが地球上の長い歴史の中で生物が生まれ、そのどこかでそういう蛋白がつくられるようになったんでしょうが、1つの蛋白でもそういう状況であります。これを一般的な物理の法則でいいますと、もちろん一次的な構造が二次的な構造を決め、三次的な構造も決めますけれども、そ

れほど長いペプタイドチェーンの場合には、仮に人工的につくっても、生体の中であるような二次構造、三次構造はなかなかとりにくいんだろうと思います。それは細胞の中でつくられるからそういう構造をとるわけですが、ある意味では不安定な構造と言えないことはないわけです。ちょうど坂道の途中のくぼみのところにボールのたまがあるようなものです。それが活性を示すときにくぼみのところを動いていて、何かのはずみでくぼみを通り越したらずっと下に落ちる、要するに三次元構造がバラバラになれば不可逆的な変化が起こっちゃうわけです。

雑な言い方かもしれません、エントロピーの法則を従えば、生物が持っている高分子なりいろんなものの構造はそれにある意味では逆らっているわけです。そういう蛋白がたくさん集まり、ある種の構造をつくっているいろんな生体物質があり、そのオルガネラが集まって、また細胞になって、いろんな細胞から組織ができ、臓器ができ、1つの個体ができているわけですから、生物というもののものが生きているということが不思議ということはないんですが、そういう意味では不安定な存在であるということで、永久にそれがそのままあるということはもちろん考えられないわけです。

本日、「生と死」という題にしてしまいましたが、医の倫理の場合に死ということが昨今は一番問題になっているわけです。安楽死の問題があれば脳死がどうかということ。死を考えるときには、生きている生とは何かということをいろんな角度からまず考えて、どういう状態になったらそれが死だと、そういう議論の進め方が必要なんだろうと思います。もちろん多くの方はいろんな形でそのことを議論しておられるわけであります。

生命の始まりは、もし優性生殖する場合でしたら最初に受精が行われたそこから生命が始まっていくわけですが、皆さんご存じのように、昆虫であれば、魚であれば、地上にあるたくさんの生物のかなりのものは、生殖作用の働きが終わった後に大体死んでいるわけです。昆虫も卵を産めばやがて冬になるものですから、おとなの中は死ぬ。個体

としてはそういうことです、生物それぞれの死が、遺伝子という形では生命が種ごとにつながっている。当たり前のことですが、ところが高等動物になってきますと、生殖能力が終わった後にまだずっと生き続けている動物もたくさん見受けられるわけです。そのところの意味はちょっと難しい、いろんな議論があると思いますが、1つには、比較的長く生きているような動物は、どちらかというと、哺乳動物でいいますと、生まれてから成熟して、おとなになるまでの期間がある年数かかる。少し大きい動物の場合それが多いわけですが、それに子育てにある時間がかかるということ、あるいは何らかの集団的な生活をしているという、いろんなこともあります。よく動物園なんかでは、非常によい状態で飼うと成熟するまでの期間の5倍は生きられるということを言われているわけです。

最近は、人間も含めていろんな動物などを使って、それぞれの臓器、あるいは組織の細胞が何回くらいまで分裂して——肝臓細胞にせよ、胃の粘膜細胞にせよ、置きかわっていくわけです。そういうことも調べられておりますが、これもまた決して無限回ではないわけです。ある回数を繰り返すうちに異形細胞や何かが出てくるということもわかってきております。

私は、医学はもちろん、人間を対象にして、その診断とか治療とか健康を維持するようなことを対象にしているわけですが、人間を考える場合に、これは言うまでもないことですが、この頃いろんな論文等で、特に生物学のほうでしょうか、「人間」と書かないで「ヒト」と書くんです。ネズミ、ネコもみんなカタカナで書くときのヒトというの、どちらかといいますと、人間が持っている生物(主に哺乳類)と共通的な面についてヒトということを考えているんだろうと思うんです。

随分前ですが、非常に印象深かった本にみすず書房から出ているデュ・ボイスという人の書いた『内なる神(インナー・ゴット)』という本があります。別にこれは宗教書でも何でもないんですが、人間が進化の歴史の中で生物の面をたくさん引き

ずつ持ってきてる。現に生物の一種であることを人間が営んでいろいろな産業活動とかその他のことについていろんな例を引き合いに出している本です。そうしますと、ヒトという面で、人間は胎児のときに、これまた発生学でご存じでしょうが、ある程度進化の歴史を非常な速さでたどってくる。魚と似たようなエラができるかもしれません。そして、ヒトという種の場合には、十月十日いても恐らくほかの動物に比べてかなり未熟な状態で生まれてくる。ほかの哺乳動物等でみると、ほとんどは生まれてわずかの時間で立って歩いたり親の後を追いかけて歩いたりできるようになります。カンガルーとか特別なものを別といたします。そして、生まれたときはまず寝ているだけで、手足は動かしますが、生後1年間くらいの間に赤ん坊が立って歩くための背骨とかその他の骨のある発育を特徴的にしていくわけです。

医学の学生諸君なら、大人といいますが、人間の背骨が胸椎のところでどっちが前に出て、後ろに出てるとか、頭の位置がどうなってバランスをとっているかよくご存じでしょうが、それが不思議と、半年ぐらいになれば座って頭を支えられるようになって、1年たてば立ってバランスをとれるように背骨も変わってくる。これは遺伝的に組み込まれた1つのヒトという種に与えられたようなものだと思います。しかし、それと同時に、人間の子供というのは、2週間くらいすれば見えるようになるし、耳はもっと早くから聞こえていくようですが、相当早くにいろんなものをキャッチして、まだ言葉としてはしゃべれなくても、周りのものに対して人間らしいリアクションをだんだんしていくようになるわけです。

皆さん、自分の赤ん坊のときは覚えていないでしょうが、赤ん坊、子供等を見ておりますと、私のうちは猫を飼っておりますし、孫も一緒におりますから、それは動物とは比べものになりませんが、人間らしさ、ヒトという生物の持っている遺伝的な要素、遺伝子の発現によるもの、そういう特徴あるストラクチャーをだんだん発達させていくことがよくわかります。

何が特徴かと私が思うのは、やはり人間は、大脳、あるいは新皮質ともいわれていますが、そこが他の高等動物に比べて非常に発達しているといいましょうか、そういうハードウエアをある程度持っているんだろうと思います。

考えてみると、この頃、生理学が進んでまいりまして、第一次的に我々の知覚と申しましょうか、目で見る視覚、あるいは耳で聞く聴覚等のものについて、入ってきた刺激がどこにまず入っていくか、その第一次に処理する領域がわかり、それが認知されて記憶として蓄えられることがいろいろわかつてまいりました。高等動物、特にプライメットでは、それについては、人間に非常に似ているところが多いですから研究の材料になっております。それから、人間とチンパンジー等では、質的にはかなり似たところまでチンパンジーが来ているというか、チンパンジーと似ているところがあるんだろうと思います。ただ、どうしたことでしょうか、人間の場合には、恐らく1つには、人間のいろんな種類の発音をしやすくしている口の構造を持って生まれているんだと思います。九官鳥は人間を真似して言うことはできますが、人間はそれをもって聞き分けたりできるよう、要するに音として入った情報、目から入った情報を組み合わせて、ある言葉というものを脳の認知領域のどこかに蓄えて、それがある場合には音として、ある場合にはそれが何かの形で出せるような構造になっているはずだと思います。

そこで、私、本日、特に申し上げたいと思ってることは、言語中枢、あるいはもっと上の、我々の認知とか認識とかいう中枢が人間の場合には恐らく恵まれたハードウエアを持っているほかに、そこで適当なプログラムがもし与えられた場合には人間はそれを非常にうまくインプットしていくことができる。そして、それを言葉を通じて自分の周りの者に伝えていくことができる。もちろん、サルはいろんな新しいことを真似します。鹿児島あたりのサルが、塩水でイモを洗って食べだしたら周りが一緒に食べたなんていうことがござります。言葉という形で伝えることは皆無とは言いま

せんが、量的にごくわずかで、ネグリジブルだろうと思います。

ヒトの場合に非常に不思議と思うことは、どこから今の人類、ホモサピエンスが始まったかという議論はいろいろ難しいことなんですが、当初の頃は、人間が立って歩いて、手がフリーになって、手を使うようになって、その刺激で脳が大きくなつたということが言われていたわけです。しかし、その後東アフリカ等でのリーキーフサイの発見とかいろんなものから、脳の容積とか年代とかがわかりまして、今のホモサピエンスの直接かどうかは別として、それに非常に近いものは、生まれたときから脳が大きかったということのようです。もちろん軟部組織である脳は残っていないですからわかりませんが、脳が少なくてあと水分だけたまっているということはないと思いますから、その頃から解剖学的に今と余り変わりない脳を持っていたんだろうと思います。

もう一つ、これは生物学で皆さん習ったんでしょうが、進化の中に有用説というのがあります。使っているからそこがどんどん進むんだと。先ほどご紹介した手を使うから脳が発達したという話ですが、それも今のようなことから、必ずしも正しいと考えにくいわけです。

私、昔ある本で読んだのですが、ニューギニアで部族間の争いがあって、はぐれたみなし子があったのですから、ドイツ人の宣教師が自分の手元で引き取って育て2~3年たつたら、もちろんドイツ語をどんどん覚えて、よくできると思ってドイツの学校にやつたら、並のドイツ人と変わらないような学力をつけるようになった。その子が属していたと思われる部族を探検隊等がいろいろ調べて回つたら、その連中が使っている言葉上の単語は数千しかなかった。恐らくその種族は、何百代、何千代にわたって昔から言葉の数が増えることこそあれ、減ることは余りないでしょうから、言葉の数だけから考えると言語中枢のほうの問題としてはごくわずかしか使ってないで、ほとんどが使われてないような脳細胞が次のゼネレーション、次のゼネレーションが生まれるたびに

ずっと備わっていったわけです。宣教師ですから、神はなぜ人にそれだけのすぐれた脳を授けたんだろうかと言っているわけです。ハードウエアとしては人間は、幸いに、ほかの動物に比べると、チンパンジーと全く違うとは思いませんが、質的に違うと言っていいほど量的な違いもたくさん大きいのがあるんだろうと思います。

もう一つ、いろんなテストをして認知という形で調べますが、人間の場合にはそのほかにいろんな言葉からある概念を頭の中でつくることができます。言葉の約束事もあって、それはある程度共通しててくれるわけです。その概念をいろいろ集めて1つのアイデアもつくれます。それから、これは創造力との関係ですが、いろんな芸術的なものを中に描いて、それを手その他を使って表現することもできます。そして、そのイデアと申しましょうか、形而上学的なそういうものは、人間がヒトとして持っているものがある場合には抑制するとか、ヒトの本能と申しましょうか、そういうものを逆に抑えることもできる。そういうプログラムをだんだんつくっていくこともできるわけですし、教わったものはそういう形で概念ができるいくことも、皆さんよく知っているとおりのことです。

ただ、幾ら学校でいろいろ教わったり考えたりなんかしてそういうところに概念をつけていきましても、残念ながら、人間にだけ比較的特有な大脳のハードウエアのところを除いたほかのところは生物と非常に重なったところがあるわけです。場合によっては、生物は無用な野性を示さないのに、仲間同士でハーレムの争いをしても追っ払うだけなのに、人間の場合にはいろんな手段を使って殺しちゃうとか、そういう野性のことも当然起こります。

私が言いたいのは、人間は、人間に特有な大脳ハードウエア及びソフトウエアと同時に、ヒトという生物としてほかの動物に共通したところも持っている。ですから、ホルモンその他の影響で体のほうの状況が、上部構造というとおかしいですが、脳のいろんなファンクションに影響を持つ

ている。しかし、大脳のファンクションが逆に体のほうにもちらん影響しますし、影響することもできる。先ほど私がストレスで血圧が上がったと冗談を言いましたが、動物も、寒さだとか痛めつけられればストレスを受けます。動物は、きょうはこれから講義しなきゃいけないといってストレスで血圧が上がるかどうかわかりませんが、人間の場合には精神的作用が体に影響を及ぼすということはサイコ・ソマティック・メディシンでも十分にいわれていることです。

それで私は、もう一つ昔読んだ本で非常に印象的だったことで紹介したいんですが、ティヤール・ド・シャルダンというフランスの人が何冊かの本を書いておりまして、日本でも『現象としての人間学』等という本が出ております。こんな話を小田先生の前ではどうも恥ずかしいんですけど、彼はローマカトリックの宣教師で中国に行っていた。キテカントロップスベキネンシス(北京原人)が発見された後のこと、そのことに非常に興味を持ちまして、進化論にかなり共鳴したんです。当時のローマ教会の立場からするとそれはとんでもないことで、破門されたか、されそうになったかわかりませんが、非常な勉強家がありました。今の本の中で彼の言うところは、進化してきて人間になって、人間はまだまだ人間としての進化の途中なんだ、そこから先の人間の進化は、手とか足とか外から見える形態が変わるものじゃなくて、人間のみに与えられたと言つていい脳の中でもっとも精神的ないろんな活動をする、あるいはよりスピリチュアルな社会をつくっていくということです。

人間というのは、歴史的に、お釈迦様が出てきたとか孔子が出てきたとか宗教家もそうだし、ソクラテス、アリストテレスとかそういう人がたまたま出てまいりますと、ほとんどの人間は、その人が人に語ったり何か書いたものをその気になって聞き、あるいは読めば、今まで考えられなかつたような価値観でも少なくとも理解することはできるんです。

これは科学技術でもそうでありまして、ある国

で科学技術をつくったら、農業生産のためであれ工業生産のためであれ、あるいは原子爆弾とか何かでも、ある人がつくれることは、ほかの人も適当な情報が入りさえすればほとんどできちゃう。それだけの大きなキャパシティーといいましょうか能力を持っているということが言えると思うんです。

これは例としておかしいかもしれません、人間は社会をつくっておりますが、例えばアリとかハチのような生物も、ある意味では社会をつくって集団生活しているわけです。ところが、アリとかハチでは、ある状況下では、女王蜂なり何なりの排泄物の中にある物質がトリガーになるんだとも言われているんですが、全部、戦闘的なアリとかハチになったり、あるいはエサをとってくるようなものになる。そうすると、アリなりハチとしての遺伝子は同じなんですが、その遺伝子がどういう体つきのアリになり、どういう行動をとるかというところまで、トリガーになる物質で方向が決められちゃいますとそっちになっちゃうわけです。しかし、それはそれなりで、アリなりハチとして遺伝子をずっと保存していくために必要で、そういうふうに発展してきたわけです。

ところが人間の場合は、遺伝的なものでディファレンシエートされるのは極端に言うと男と女だけで、あとは男だから全部戦士になる、女だから全部何になるということはないわけです。もちろん歴史的には、ある閉ざされた社会で、職業上の世襲性みたいなものができているところでは、ほかから情報が入ってまいりませんと、自分は一生、百姓なら百姓、自分は一生、馬を飼っているとか闘うんだと思って一生を終わった人もたくさんいると思います。

最近のことでも皆さんご存じのように、そういう集団社会とか国家とかの間に情報が行き交うようになりますと、人間は今までそうだと思っていたことが、あるトレーニングと申しますか、ある知識を入れられ、適当に教育されれば、全然ほかの仕事につくこともできるわけです。自分の選択において自由に変わることができる。それが1つの

特徴なんだろうと思います。

それで、自由があるということは、人間の持っている特徴的な脳の中にできたプログラムと申しましょうか、ある概念等々がどういうふうに発現されるか——持っている知識なり何なりを、殺人とか強盗につかうこともできるし、人を助けることに使うこともできる、いろんなことに使えるわけです。

もう一つ、これは生理学者が将来、何らかの形でそういうものを見出してくれると思いますが、もしかすれば、人間の大脳というのは外から情報をプログラムとして与えてくれるんじゃなくて、あるところまで準備されていれば大脳の中で自分でまた別のプログラムをつくる、クリエーションというができるんじゃないかと。私どもが幻想とか妄想とか夢の中で研究のことをいろいろ考えていると何かのときにポッとアイデアが出てきたりするわけですから、教育と申しましょうか、我々が子供のときから一次的、二次的にいろんな情報が入ってきて脳にインプットされていくときに非常にうまいことをやると、新しいアイデアなり何なりを自分自身でつくっていくようなことも可能なんじゃないかと思っております。

人間が人間である1つの特徴と申しましょうか、ほかの生物と量的に非常に違うために質的に違うと言っていい大脳の働きというものは、もちろんヒトという生物としての体と無関係ではありませんが、そこは人間の独特な、あるいは人間の価値そのものを代表していると言えないこともないわけであります。

そこで、脳死ということをどう考えるかということになるわけですが、恐らく戦前、過去の第二次大戦の終わる頃までは、例外を除きますと、体のほうがだめになって心臓が止まったとか呼吸はどうとかいうと、そちらを人工的に長期間にわたって動かして生かしていくということはできないものですから、何分もたたないうちに脳はだめになっていくわけです。逆に、ケガとか脳出血などで脳がやられますと、特に生命に関係の深い脳幹とかあの辺のところがやられますと、あっという

間に息が止まって体のほうも死んでいくということであったわけです。ところが、医療技術が進みまして、極端に言うと首から上と下を別々に生かすような方法ができるようになったために、意識がない状態で長く生きている、それに非常に手間と金がかかるということが生まれてきたわけです。脳がひどくやられている場合には、その人がリカバリーしてもとになることは全く望めず、体だけが生きて心臓が動いているという状態だと思います。

そこで私どもは、今、人間の死はどこかということに悩むわけです。その場合に、ほかの生物とも共通している新陳代謝であるとか血液循環とかが行われなくなった場合を死とすれば、最後に心臓が止まるところでヒトの死と言えると思うんですが、脳がほとんどアウト・リーセスを起こしたような状態で体のほうだけ生きているという場合、ヒトではなくて人間の特性をその人は示さなくなっている場合に、それはヒトとは呼べるけれども人間であるんだろうかという疑問も起こるわけです。

私はここで何も結論めいたことを申し上げられませんが、脳死の問題に関しては、私が申し上げるまでもなく、生物としての体の死と、脳のファンクションと申しますか、人間の先ほどから申し上げているような非常にすぐれたファンクションと精神作用のことをどう考えるかということが1つの問題だろうと思います。

もう一つは、そこまで行ってない人がだんだん年とったり、プロゲノーシスの悪い病気にかかったときに、死というものをどう考えるかという問題があると思います。古代から、エジプトの王様がピラミッドをつくったり、中国の秦の始皇帝もいろんなことをやっています。不老長寿とか、永遠に生きたいということを考えたんだろうと思います。人間の中にヒトという部分が重要なウエートを占めておりますから当然そう考えるんですが、脳のほうのまだ使ってない部分といいますか、あるいはまだプログラムが入っていないような部分で、もし非常にすぐれた人が死ということについて

今までと違った概念と申しましょうか、そういうコンセプションを考え出して、多くの人がうまく受け入れられるようになれば——これは宗教家がそのことを今までやってきているわけですが、死の問題について、将来、人間はもっともっと大脳を開発し、あるものを受け止めるという可能性が十分にあるんじゃないかなと思います。

このことに関して、旧制高校の頃読んだ本の1つにキルケゴールの『死に至る病』という本があります。最初のところしか覚えていませんが、「人間は、恐るべきものを恐れないで、恐れなくていいものを恐れている」という有名な書き出しがあります。人によっていろんな解釈があると思いますが、いまだに私も本当の意味はよくわかりませんが、1つには『死に至る病』という本ですから死のことも書いてありますが、彼は、肉体の死のことを言っているんじゃないなくて、スピリチュアルなものが人間にとて大事だということを言っていたんだと思います。

もう時間になりましたので終わりにしたいのですが、私の話で何ら倫理的な、こうしたらということはありませんが、遠い将来かもしれません、何十億といいる人間の中である画期的な物の考え方を出す人があって、それが多くの共感を生んで、今までほとんどの人の脳に入ってなかったような新しいものが行き渡るようになりますと、例えば今のようないろんな地域紛争その他ももう少しおさまってくれるかもしれませんし、あるいは死という問題についても別な考え方ができてくることもあるんじゃないかなと思っています。若い学生諸君は、脳もやわらかいですし、私たちのように毎日毎日脳細胞が何万個だか減っていく脳と違いますから、医学の研究のことでも忙しいでしょうが、合間合間にはいろんな人の話を聞き、本を読んで、自己啓発もし、友達といろいろ話し合っていかれることを望みたいと思います。

どうもまとまりませんが、以上で終わりといったします。

1991年12月20日（金）  
最 終 講 義

## 「分娩発来機序について」

産婦人科・岩 崎 寛 和

### [はじめに]

こんなに大勢の方にお集まり頂いて少々あがっております。考えてきたことが言えるかどうか心配です。本来はM6の総括講義に当たる時間に最終講義をやらせて頂くので、M6の方にお話する内容をそのままお話しすればいいことになるわけですが、非常に多数の学生さんのみならず教職員の方々、また来賓の方までおみえ頂きまして大変恐縮いたしております。本来なら今申しましたように只の講義をすればいいと思っていたのですが、そもそもいかないので、講義のときにはスライドは使わなかったのですが、今日はスライドを用意致しまして、どうしてそういう研究をやるようになったのかということから簡単にお話ししたいと思います。

今、ご紹介頂きましたように、私は東大を出て東大の産婦人科に入ったわけでありますが、その時の私の恩師は有名な、美智子さんのお産をとりあげた小林教授であります。この方、実は学生時代には講義を聴いておりませんで、インターンの終わる頃に国家試験用の特別講義をお願いしたところが、ものすごい難しいお話を「産科学の本質」という話になりました。国家試験にはまったく役に立ちませんでした。しかし、この先生は入局してから拝見しますと、その当時講師だったのですが、非常に優秀がありました。もうお亡くなりになりましたから多少の悪口をいってもいいと思いますが、当時の教授が一番手術が下手で、助教授の方も活発におやりになるのですが、しばしば患者がAuf dem Tischになる、小林先生のところに持っていくと、患者は非常にglattで早く退

院できて後遺症もない。そこであらゆることでその先生は優秀であるということになりますて、受持患者の手術のときは、教授のときにはまだ検査が終わっておりませんといって講師のときに持つて行くように工夫をする、そうすれば後は安心だと、こういうことでした。私はたまたま家が同じ方向だったので、帰りに一緒になりまして、是非先生の弟子にして頂きたい、とお願い致しまして、快く受け入れて頂きました。教授からテーマをもらうときに「君は小林君からテーマをもらいたまえ」といわれまして大喜びでした。そうして頂きましたテーマは、実は最初はちょっと違っていたんですが、最終的には学位論文は「黄体ホルモンの中枢作用に関する実験的研究」ということでありますて、本来はホルモン屋なわけです。先日、ちょっと学位論文の審査会で私が中枢のことを質問したら、そこにおられる田村教授が「婦人科の教授が何でそんなことをきくんだ」といわれましたが、実はその当時は御存じのLH-RHを世界的に捜しておる時でありますて、私の恩師の小林教授は中枢作用ばかりやっておられて、宿題報告もそういうタイトルでした。私も一役を担わせて頂いたわけですが、黄体ホルモンが排卵を抑制するとか、あるいは使い方によっては排卵を誘発することもある、というようなことをやりまして、無事学位も取れたわけでございますが、学位を取る仕事が終わった後で、その後さらにLH-RHの追求を教室あげてやっておりました。小林先生はその頃にはもう教授になつておられました。中にはリトスパー マム Lithospermum というムラサキツユクサみたいな

草の抽出物を実験したり、あるいはオキシトシンがLH-RH、あるいは逆の働きがあるのでないかというようなことで、来る日も来る日もウサギに注射しては48時間後に開腹して排卵の有無を見ておりまして、とうとうしまいに教授から「いったい君はウサギを何羽使ったら気が済むんですか」といわれました。その当時ウサギも使いましたが、一方ではネズミも一所懸命つぶしまして、いわゆるノイロゼクレチオン(ニューロセクレーション)を一所懸命搜しまして、性中枢はどこであるか、あるいは、おそらく神経分泌であるから組織学的に捕まるのではないかということで、これまた来る日も来る日もネズミの脳を切り出しまして、その組織標本を作って、後でお見せしますゴモリGomori染色というようなものをやったりもしました。いろんなことばっかりやっていましたが、なかなかいい結果が出ません。

たとえばリトスパーマムというのは私の同級生がそれをやりまして、排卵を抑制するというデータをだして赴任していらっしゃったんですね。その後、私が受け継ぎまして、やれどもやれどもウサギやネズミが弱っておかしくはなるんですけども、予想された排卵抑制作用はほとんどない。どうもこれはだめです、というと教授はそれで学位をだした手前、非常に御機嫌が悪い。

その次は今度はオキシトシンでいろいろやってみるんですがやっぱりだめで、教授もあきらめたんでしょう。そのうち私を呼んで「君、横浜市大の講師の席があるんだけれど行かないか」とこういうことでした。そのとき言われたことがまた傑作で「一般病院に行くと医局員を取るのが大変だけど、教職になればその心配はないよ」とこういわれました。そういうことで横浜市大に赴任致しましたが、その時は横浜市大の教授が変わって1年たっておりましたので、言うなれば新任の教授の私は御守りにいったというとちょっと聞こえが悪いんですが、その下で仕事をさせて頂くことになったわけです。ところが、そこは前の教授が宿題報告を終わって東大の教授に転出された後でありましたので、教室の中はまったく研究なんかし

ない状況でした。考えられないでしょうが、病院は大正時代の建物なんですけれども、外来の隣の部屋が2つ3つが研究室になっておって、そこがネズミの巣になっており、引き出しを開けるとネズミが飛び出すといった状況でした。私はまたもや来る日も来る日も研究室の掃除をやっておりました。そういうことでむしろ臨床の方に熱をあげておったんですが、その時の教授(第2の恩師)が分娩発来機序がご専門であります、あるとき「宿題報告をやりたいのだけれどどうだろう」とこういわれましたので、「先生ぜひやって頂きたい、私が先頭に立ってやります」と申しました。そして教室の人々にはその時宣言をいたしまして、鬼軍曹になったというわけです。それからいよいよ宿題報告の研究がはじまったわけですが、私がほとんどの全部やったというとその時の教授に大変失礼であって、教授のアイデアを私は実践したというだけですが、私にとっては忘れられない研究活動であったわけです。従って、今日お目にかけますスライドには当時の(20年前の)スライドが入っていて失礼致します。

もうひとつ言い訳をさせて頂ければ、ここに来てから本当はそれをもっともっと続けなければいけないわけですが、筑波大の教授は、今では段々そうでもなくなってきたが、教授兼医局長兼小使いであります、すべてをやらなければいけない。私は犠牲になってもいいのですが助教授やその頃から来て頂いた講師の人達が世に売れて頂きたい。その人たちのどれ程お手伝いをできたか分かりませんが、そちらを一所懸命やりました。一部からは仕事を続けてやるべきだといわれましたが。結局現在その先生方はよそへ行けば筑波大の久保であり、筑波大の目崎であり、それぞれ学会で誰もが認めるようになっていますのである程度責任を果たしたのではないかと考えております。

それではこういう前置きをしましてスライドをお願いします。

## 分娩発来機序に関する諸説

自律神経支配説

免疫学説

内分泌学説

estrogen急増説

E/P比

胎児副腎皮質説

胎児成熟・胎盤老化説

Oxytocin主導説

Prostaglandin 増加起因説

せん。しかしあとはっきりしたことは判っておりません。

次は、内分泌学説ですが、これは子宮収縮物質と同じように、胎盤というものは胎児胎盤系といわれておりますて、胎児胎盤系が作り出すホルモンはありとあらゆるホルモンをまたものすごい量作っているわけです。たとえばエストロジエンは非妊娠時の数100倍から排泄量だけでみると1000倍位であります。これが何らかの関係があるということは十分考えられるわけですが、余りはっきり言えない。本日は主に内分泌説について申し上げるわけですが、その後オキシトシン主導説に行きたいと思います。

普通はエストロジエンが子宮収縮作用を促進する方向に働いてプロジェステロンが子宮収縮抑制あるいは妊娠維持に働くと考えられております。妊娠末期にプロジェステロンも増えることは増えますが、エストロジエンのほうが急増しますのでその結果E/P比がうんと高くなる。その結果子宮収縮の促進的作用すると考えられるのですが、それだけでは原因とは考えにくいわけです。

次に、胎児副腎皮質説ですが、胎児がだんだん成熟してまいりますと、胎児の副腎皮質機能が高まってきて、それが何らかの関係で母体に影響を及ぼして分娩発來を起こすというのですが、なかなかそちらと結びつきを説明するのも難しいということです。

一番簡単なのは、胎児が大きくなってくるとお腹の中の体積が満杯になる、そうすると鳥が卵の殻を破って出てくるように中にいられなくなるから出てくるという説であります。それから次に胎盤が働いて胎児が成熟する結果生れてくるわけですから、一番盛んなのが胎盤老化説なんですね。一定の妊娠経過が過ぎると胎盤が老化して胎児を栄養しきれなくなった結果、胎児が子宮にいられなくなる、あるいは老化した結果出てくるいろいろな物質が子宮を収縮させるかもしれないということです。しかし、私はこの胎盤老化説には賛成しない、というわけは最近は胎盤の機能不全というのが多くて、私どもIUGR(子宮内胎児発育遅

分娩発来機序は、昔からなぜ分娩が始まるかということについてはいろいろと考えられてきましたので多くの説があります。特に血中のいろいろな物質が測られています。子宮収縮物質はたくさんあります、一番典型的なのはアセチルコリンであります。その他にもセロトニンなどいろいろあります。アセチルコリンは別ですが、多くの物質が妊娠の経過に従って高くなってきますので、これこそは分娩発來の原因物質であるという報告はたくさんありますが、非特異的な収縮を起こすのでは意味がないということがまずひとつであります。

自律神経が一番関係がありそうだというのは、昔からのホルモンの中核支配に話が及ぶ前には自律神経支配説が盛んであったので当然であろうと思われます。潮の満ち引きが関係しているということは良く言われるわけですが、分娩発來とはあまり関係はありません。後ほど申し上げますが、昼間か夜かということは大いに関係があるわけで、自律神経説は極めて重要なことと考えています。

次に免疫ですが、胎児というのは母体にとっていわば異物でありますから、そういうものを排除しようという免疫機序は当然ある筈でありますて、今でもそちらから分娩発來機序を説明しようという試みは多数あるわけです。あるいは近い将来にそちらからかなりの説明ができるかもしれません

延)と申しますが、この妊婦さんが良く紹介されて来られるのですけれど、これは胎盤が老化している、あるいは胎盤機能が悪いのですぐ生まれるかというと必ずしもそうでもなくてなかなか生まれない。それから胎盤機能は悪くはないのですが、同じような結果になります無脳児の妊娠の場合は、胎児の副腎が成長しませんのでこういう内分泌変化が起きなくて、胎盤機能不全と同じ結果になるのですが、これまた決して簡単には生まれてこない。胎児が大きくなっても出てこないということがありまして、私はこの胎盤老化説には反対であります。実際問題、成熟児が生まれてくるときには胎盤はまだ、いい状態で生まれてきますので、むしろ私は胎盤機能がいいことが生まれてくる必要条件だと言いたいくらいです。ただし例外はありますので、それですべてを説明できないのがちょっと苦しいのですが。

その次はいよいよオキシトシンについて述べます。オキシトシンは下垂体後葉から放出されます、作られるのは中枢の視索上核Nucl.supraoptics.ならびに室傍核Nucl.paraventricularisその辺で作られて下垂体後葉に運ばれて放出されるわけです。その作用の中で一番はっきりしていて特異的なのは射乳現象でありまして、乳頭に刺激を与えるとそれが中枢に行って反射的に乳汁が出るというわけです。ところが実際にオキシトシンが分娩発来の原因となるかというところが極めて問題であって、分娩発来の直前に急に増えるという証明がなかなかないのです。それを何とか証明したいというのが私の念願であります本日お話する主なところであります。

その次がプロスタグランジン。オキシトシンはかなり古くから子宮収縮させることが分かっておったんですけど。プロスタグランジンは比較的最近になって急速に研究がされるようになります、しかも局所で作られましてautocrine的に作用すると考えられておりますし、収縮作用もかなり強い。そこでこれは非常に有望な物質ではないかということで、一時は全くこれで説明できるのではないかとも考えておったんですが必ずしも

そうではなくて、今日ではオキシトシンとPG増加起因説を結びつけて何とか説明しようという方向に向いております。

### [分娩発来とは何か？・スライド2]

#### 分娩発来とは何か？

1. 周期的陣痛開始を分娩発来とみてよいか
2. 多くの動物では児娩出のみをみているのではないか
3. 多くの動物では頸管無力症の分娩が生理的であろう
4. 分娩準備状態をどう理解するか
5. 多くの動物は夜間に分娩する？

分娩発来機序と申しますけれど、分娩発来とは何かということは大変問題であります、いつ分娩が起こるのかということが臨床的にはなかなか分からず。それでは、陣痛が起こったときといふのですが、妊娠中から妊娠陣痛といいまして子宮収縮は不規則ながらあります。それを分娩開始といいたしますと、かなり前から子宮収縮が起こっていますので、それは困る。結局規則的な陣痛が始まった時期ということになりますが、それもまたいつかという話になります。これは先程ご紹介頂きましたように、私は産婦人科学会の用語委員長をやっておりました。実は私の恩師、この仕事をしていたときの恩師が、前の前の用語委員長をされておりました。その世話をずっとしてきたものですから、最終的に私が用語委員長をさせて頂くことになったわけです。そういう関係で、分娩開始時期を何とか決めたいということになります、子宮収縮が10分毎に来る場合には、おそらく規則的であり、しかも次第に増強して分娩終了まで終わらない子宮収縮であると考えられるので、その開始時期をもって分娩開始時期としようという案を出しまして、全国の教授方にアンケートを取りまして皆さんの賛成を得たわけです。中にはあの仕事はおまえの最大の仕事だという方もあるのですけれども、そういう統一をしたという

ことがひとつの問題解決の緒でありました。しかし、そこが本当に分娩開始ということかどうかはまだ問題がのこっております。

さて多くの動物のお産では児の娩出しか見えない。近頃はだんだん分かってきましたが、馬とか牛とか猿とかの分娩も胎仔が腔から出てくるところだけが問題となっておりまして、その前の子宮収縮はつい最近まではあまり問題となっておらなかった。これもちょっと話が余談になりますが、今日おいでになると失礼になるかもしれません、農林学系のある学位論文を見せて頂きました。これはプロスタグランジン F<sub>2</sub>α を妊娠しているウシに投与する、そうすると、この仕事はうちの目崎助教授もしておるんですけど、黄体の縮小をきたす(ルテオリーシス)。そのために分娩が起ころのだということで、前の副学長をなされました清水教授はその仕事で世界中をまたにかけて指導をしておられるわけです。その学位論文のときに私が「先生その子宮収縮をお測りになりましたか」と聞いたら「いや、そんなものは測っていない、黄体がなくなれば分娩が起こってくるんだ」というわれたのです。私のほうから言わせると、プロスタグランジンを大量に投与すれば当然子宮収縮が起り、児が生まれてくるのは自明でありますから、むしろそちらを考えたいと思うのですが。まあそういうふうに領域が違うと見る目が違うということです。

もう一つ、多くの動物は夜間に分娩をしております。これは当然のことあります、夜間は外敵におそれる心配が比較的少ないので、分娩というような大変かつ無防備な仕事はそういう時間帯に行われるのが一番安全であるということです。排卵も夜起こることが多いし、そういう生殖という現象は夜に行われる。これは良くお分かりになると思いますが、分娩もやっぱりそうです。従って我々は夜の商売をやっている、ということになるわけで、それも後ほど申し上げます。

これもずっと申しあげて参りましたが、プロスタグランジンは原因か結果か?、オキシトシンは

[本質的な子宮収縮物質は何か?・スライド3]

#### 本質的な子宮収縮物質は何か?

1. Prostaglandins は原因か結果か
2. Oxytocin は分娩発来に関与しているか
3. 胎児の oxytocin が母体の子宮に作用しうるか
4. 子宮筋の収縮物質 (myosin, actomyosin, ATPase) はどのように変化するのか
5. 他の子宮収縮物質が関係しているのか
  - a) 下垂体後葉ホルモン  
Neurophysin, vasopressin, etc.
  - b) 活性アミン  
Serotonin, histamine, acetylcholine
  - c) カテコールアミン  
Adrenaline, noradrenaline, dopamine
  - d) キニン系  
Bradykinin, etc.
6. Estrogen はどのようなメカニズムで子宮筋の収縮性を促進しているのか

実際に分娩発来に関係しているのかどうか。これにちょっと補足致しますと、射乳現象は極めてオキシトシンに特異的な反応であります、これを使ったオキシトシンのバイオアッセイ法がありまして、私も少しそれを手掛けたんですが、今のところ一番有名なのは名古屋大学農学部の横山教授という方が考案された、横山一ティンダルの測定法というのがあります、これが最終的に一番いい方法ということになっています。かなり前に、早稲田大学の生物学の教授で石居先生という方がいらっしゃいますが、今はそうはお考えにならないいらっしゃらないと思いますが、オキシトシンは退化ホルモンである、もう生物学的には意義を持っていないホルモンではないか、と書いておられたんです。私はそれに疑問を持っておったわけあります。

これからオキシトシンのラジオイムノアッセイの話をしますが、こうした研究の発展から、オキシトシンが胎児の方にもかなりあるということが分かって参りまして、それが分娩を起こすんじゃないか、要するに胎児が分娩を起こすのではということも考えられましたが、いろんな動物・ヒトでも生まれたての赤ん坊の臍帯からオキシト

シンを静注してもほとんど子宮収縮が来ないということで、今日ではそういう説はほぼ否定されております。

そのほかいろいろな説が多数ありますが、直接的な関係はどうもなさそうであります。そこでエストロジエンはどのようなメカニズムで子宮筋収縮を促進しているのか、ということが問題になってきます。

[分娩発來の抑制因子は何か？・スライド4]

#### 分娩発來の抑制因子は何か

1. Csapo の progesterone block 説
2. Oxytocinase
3. 子宮頸の括約機能
4. 免疫抑制機構
5. Steroid hormones 代謝の変化を来たす  
原因は胎児成熟のみか
6. Prostaglandin 合成を抑えている機序は何か
7. 自律神經系は関与しているか

促進物質があれば抑制物質があってよろしいわけでありまして、妊娠中は分娩が起らぬいわけですから、なんとかそういう物があるはずであります。

一番有名なのはチャポー Csapo のプロジェステロン・ブロック説というのがありますて、これが子宮壁に胎盤が付着して、その胎盤から多量のプロジェステロンを作られてそれが局所で子宮収縮を抑制しているという考え方であります。どうもプロジェステロンはそれほど強い子宮収縮抑制作用はなさそうであるということが最近わかってきています。

その次は、オキシトシナーゼであります。これはオキシトシン分解酵素でありますて、これも妊娠末期に向かうにつれて、たくさん血液中に現れております。これがオキシトシンの作用を抑制しているのだということでありましたが、どうもちょっと考えにくい。というのは、酵素と基質との関係は、当然その局所において行われる。例えばアセチルコリンとコリンエステラーゼは神経末端で反応が行われるわけでありまして、飛び離れ

たところでそういうことが起こるのはどうも考えにくいと横浜時代に研究会で言いましたところ、ある教授から、君の考えはおもしろい、とほめられました。私はむしろ逆にオキシトシナーゼの量は胎盤機能をあらわすんではないかと考えておりましたが、しかしこれも余り賛同が得られませんで、今のところはちょっと中途半端な関係にあります。しかし、私は今でも少しあは関係していると思うんですが、酵素は一般に肝臓の酵素でも同じ様に、ものが壊れたときに出でてくるものが大部分なので、少々疑問があります。ただ、一つだけ、慶應大学で、胎盤でオキシトシンを作っているという報告が出まして、そうであれば基質と酵素という関係が成立いたしますので、大変意義があると考えておったのですが、残念ながらその慶應の先生方もその物質がオキシトシンであることを一所懸命証明しようとしている間に結局オキシトシンではなかった、ということになりましたので、そのところはちょっと崩れてしまいました。しかし、オキシトシンに近い物質が作られているんであれば、それを壊すためにオキシトシナーゼができているということで一応は説明がつく話ではあります。

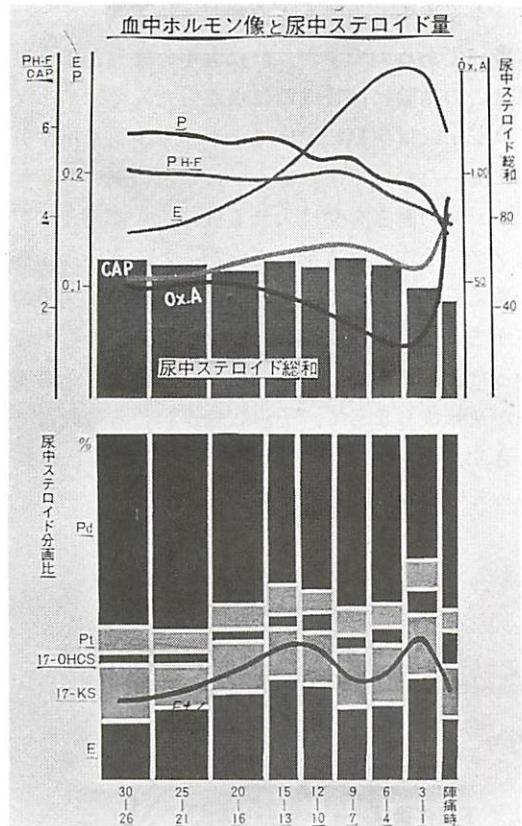
それから、子宮頸部がちょうど風船の口を閉めている様に閉まっていることが妊娠を維持していくうえに大切でありますから、これがゆるんで来れば分娩が起るに決まっております。自然にゆるんで来るのには頸管無力症というのがありますけれども、この子宮頸部を閉じているメカニズムも分娩を抑制している因子の一つになるわけです。

免疫抑制機構は先程申しました。

妊娠中にはステロイドホルモンの代謝に、先程申しましたような大きな変化を来すのは胎児だけではなく胎児胎盤系の成熟とこういうことになっておりますが、それだけであるかどうかというのは少々疑問であります。それからプロスタグランジンの合成を抑えている機序は何であろうか、あるいは自律神経はどのような関与の仕方をしてるのであろうか。こういうのが抑制因子としてい

いろいろと考えられるのですが、なかなか詳細はわかつておりません。

### [血中ホルモン像と尿中ステロイド量・スライド5]



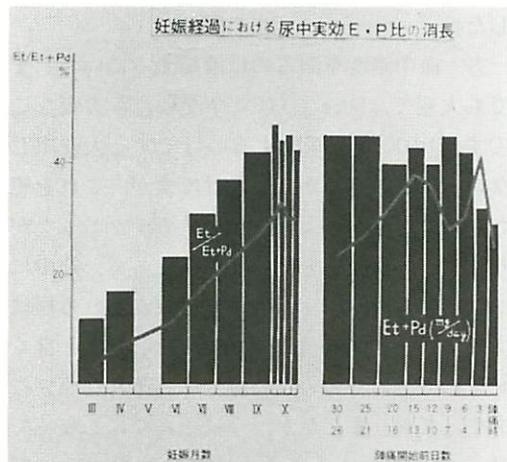
これは先にお話しました昔の宿題報告の内分泌的な結論でありまして、当時ですから主に尿中ステロイドホルモンを測定し、血中ステロイドはごくわずかしか測れなかった。血中ステロイドを測るのはすべてバイオアッセイでケミカルアッセイは一番上のPと書いてある線がケミカルアッセイですが、後はすべてバイオアッセイであります。従って今日ではラジオイムノアッセイでどんどん測れますので、今のデータと違うのではないかとおっしゃる方がいらっしゃるかもしれません、大した違いはありません。もっと私が言いたいのは尿中ホルモンは一日の排泄量を見ておりますので、かなり安定した値を得ることができます。従って、私はこのデータを信じておりますが、ただ一つ問題点は、おなかの大きい妊婦さんに毎回2

リッター入りのポリビンを渡しまして、おしっこを持ってきてもらうのですが、時にこれっぽっちしかない方がいらっしゃいます。きっと、多くの場合、ちょっと取るのを忘れましたということでした。そういう意味では尿中ホルモンを測るのは極めて難しいことであるということを痛感いたしました。

一方、血中濃度を測るのは濃縮するにいたしましても大変で、50ccくらい(今だったら大変なことです)の血液を採取するわけです。大変申し訳ない、今は謝るしかないわけですが、これを患者さんにわからないように採血するテクニックがあります。静脈圧を測っておりまして、途中にミツマタをつけ、ベットの下に血液が流れる様にしておいて、話をしながら50cc採り終ると目くばせをしてやめるというわけです。そんな悪いことをやっておりましたが、今はそんなにしなくても数ccで全部わかる。そうすると、要するに妊娠中のホルモンの産生量が非常に多い、これは妊娠の末期だけを示しておりますが、実はずっと前の方からみるとものすごく増えてきておるわけです。末期になると頂点に達していますから、およそこの陣痛開始から逆算して一ヶ月位前までの変動をみてみると、その中でエストロジエンが非常に増えています。一方プロジェステロンの排泄型であるプレグナンダイオールは一定量であまり増えないわけであります。要するにここまでを見て頂くとよろしいので、エストロジエンが増えてプレグナンダイオールが減る、という関係に、比率的にでありますがなっております。一番上の血中濃度を見て頂きますと、やはりエストロジエンは増えて、プロジェステロンは減ってくるというふうになっております。実は、最初のエストロジエンのピーク時で分娩が起こってもいいはずなんですが、ところがなかなかそうはうまく行かないで、来そうになってはまた遠のいてしまうということがあります。それがホルモン的変動にも現れておって、山が出たのにまたもとに戻ってまた山が来る、というようなことでこの期間がいわゆる分娩準備期間であるというふうに私

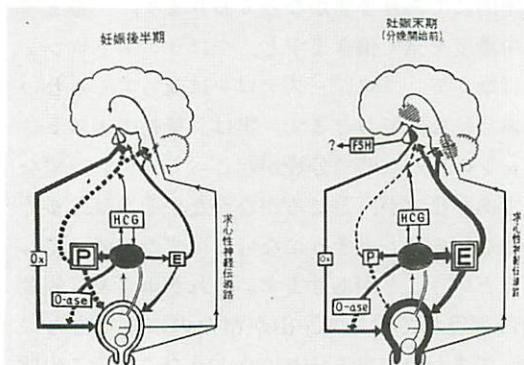
は理解しております。後の方で出てまいりますが、すべてがうまく行くと前の山で分娩が始まるわけでありまして、そういうのが理想型分娩に当たるわけであります。

#### [尿中実効E/P比の消長・スライド6]



それをE/P比とかいろいろ工夫致しまして、示したのがこのスライドです。横軸は妊娠月数でありますから妊娠経過に従って上がってき、一番高いところで生まれるはずなんですが、これでやっても同じ様に山が2つあります。この2つの山があるということが必ずしも意味があるのでは無くて、前の山の方が意味があるので、そこから後はすぐにはなかなか分娩がおこらないよ、ということを意味していると思います。

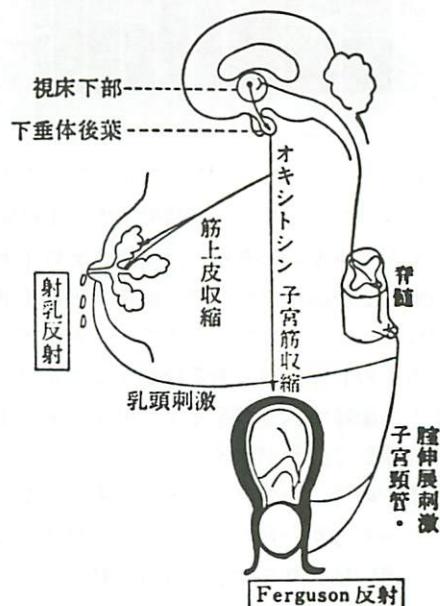
#### [宿題報告の結論・スライド7]



これがその当時の最終結論でありまして、妊娠中は胎盤からプロジェステロンが多量に出てこれが中枢を抑制しておる、あるいは子宮の収縮を抑制しておる。また胎盤からオキシトシナーゼが出てオキシトシンの働きを抑制している、ここには書いてあるのですが、前にも申しましたように私はこの結論には賛成ではなかったんです。エストロジエンは中枢に働いてオキシトシンを出す方向に働いたわけです。あるいは子宮に働いてオキシトシンの働きを受け入れる様に、今で言えばレセプターを作る働きをしていた、とこういうふうに考えられたわけです。妊娠中は収縮抑制因子の方が力が強いので収縮促進の働きがうまく出なかった。ところが分娩開始前になりますとその関係が逆転致しまして、子宮収縮が起こる方向にてきた、というように説明をして宿題報告は終わっているわけであります。

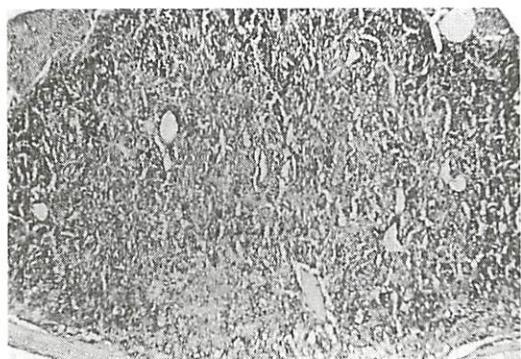
#### [オキシトシンの放出・スライド8]

図4 オキシトシンの放出反射径路



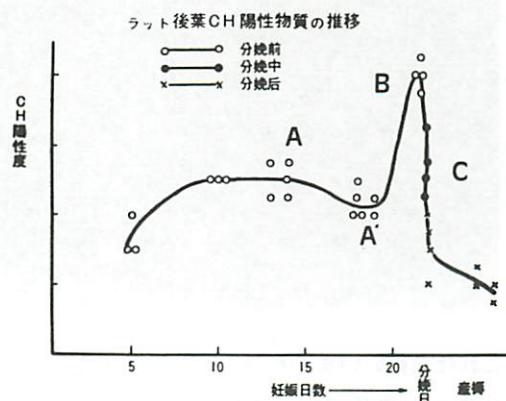
いよいよオキシトシンの話に入りますが、先程言いました様に射乳反射は極めて特異的で、これでやれば他の非特異的な収縮物質は除外することができます。分娩が始まってからの子宮収縮につきましては、一番良くわかっているのはファーガソン Furguson 反射と申しまして、児頭が子宮頸部あるいは膣に入ってきた辺でその部分を開大致しますと、そこにある子宮頸傍神経叢、いわゆるフランケンホイザー Frankenhauser 神経叢を刺激しまして、反射的に脊髄を通って中枢からオキシトシンを放出させる、ということは動物実験的にわかっておりまます。たとえば産褥のヤギを2匹、お腹を切って腹膜同士を縫いつける(パラビオーゼ Parabiose)をやりまして、そして片方の子宮の中にバルーンを入れてこれを広げますと、もう片方のヤギのほうからお乳が出て来るという現象によって証明されていますので、間違いない事実であります。そこまで間違いないのであります。そこまで降りてこない時期、とくに分娩開始の頃には、このような現象は起こらない筈なので、その時点ではどうなのかということが問題なのであります。

[下垂体におけるオキシトシン・スライド9, 10]

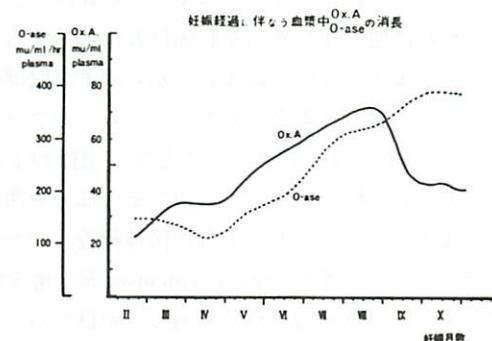


これは先程いいましたラットの下垂体後葉のゴモリ Gomori 染色です。ゴモリとういうのは、クローム・アラウム・ヘマトキシリソ。ミョウバンを使いましたヘマトキシリソで、それを使って染めますと、神経分泌が染まるというわけでオキシトシンと考えられる、今で言えばオキシトシンとかパソプレッシンがくついたニューロフィジンが染まるということになります。妊娠したネズミをずっとおっかけましてその下垂体後葉をこれで染めたわけです。ネズミがうまれるまで一所懸命観察しまして、妊娠中から生まれた瞬間、生まれた直後というふうに殺しては下垂体後葉をとって染めていたわけです。その実験をしてくれた人は非常にまじめな人でクリスチャンでした。この人が徹夜でネズミを見張ってくれまして、これは生まれそうとか、ちょっと怪しいとか、生まれたということを見てそれぞれ標本を作ってくれたわけです。妊娠経過中はあんまりたくさんは染まつておらない(スライド9)のに対し、分娩直前のはかなり濃く染まっている(スライド10)ことがおわかり頂けるだろうと思います。

[ラット後葉CH陽性物質の推移・スライド11]



[Ox.Aの消長・スライド12]



それらを量的に表現したのがこのスライドなんですが、Aが薄かった部分であってBのところが濃かったところであります。そして分娩が始まりますとこのように(C)急激に薄くなつて参ります。従つてここで下垂体後葉からオキシトシンであろう物質が急激に放出されたということがわかるんであります。もう一つは、Bのところで、白丸ですからまだ生まれていないわけですが、分娩前に濃度が高くなつていますから準備状態に入つていると言えるんですが、ヒトではこういう現象の追跡法がないわけであります。おもしろいのは、CH陽性物質の濃度が高まる前にちょっと下がっているところがあるんですけども(A')、これが意味があるのかどうか考えてみました。実は先程申しましたような採血をちょこちょこいたしまして、オキシトシンをバイオアッセイで測定したわけでありますが、そうするとヒトでも同じような感じのところがあるんですね。その実験をしてた人が、「先生、オキシトシンがちょっと下がってきたんであの人はそろそろ生まれますよ」というとやっぱりオキシトシンを下垂体後葉にためこむために生ずる現象ではないかと考えたわけであります、これはまあ都合のいい解釈であります。

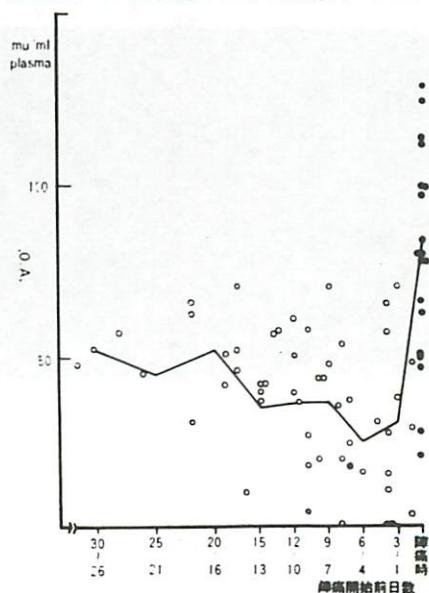
これが実はそうなんですが、ヒトの場合では、オキシトイックアクティビティ、バイオアッセイなのでオキシトシンとはちょっと言いにくいので、良心的にこういったわけです。下はオキシト

シナーゼであります、そうするとオキシトシンは最後に少し下がつて参りましてオキシトシナーゼは上がつてくる、この理由が良くわからない。

そこを陣痛時から逆算してこう並べ直して見ますと、こういう関係が出てまいりまして、今のネズミの現象と非常に良く似ておったということがおもしろかったんですが、この時はオキシトイックアクティビティとしてしか測れなかつたところが残念であります。

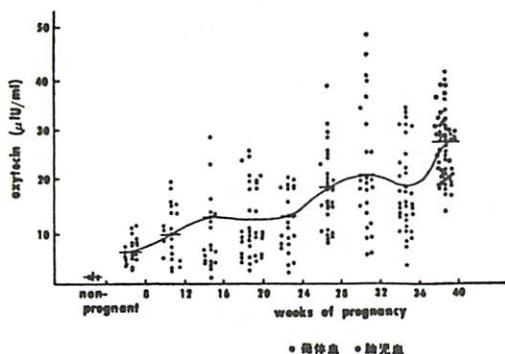
[妊娠末期のOx.A・スライド13]

第54図 妊娠末期における血漿中 Ox.A の変動



[妊娠期間中のオキシトシン濃度・スライド14]

妊娠時・分娩時母児双方の血中 oxytocin 濃度



そこで何とかしてオキシトシンを測りたい、もっとちゃんと測りたいと考えておりましたところ、ますぐラジオイムノアッセイではなくて、オキシトシンを投与してオキシトシンに対する抗体をウサギで作ることができたという文献を見つけました。オキシトシンというのは分子量が1007という非常に小さい物質でありますし、蛋白とまでは行かないポリペプタイドであります。しかも生理的に人間ないし動物が持つておる物質で、免疫ができるというのは私には非常に疑わしかった。しかし、論文が出ている以上できるんではないかと、と半信半疑で帝国臓器に頼みましてオキシトシンの高濃度のものを作ってもらいました、それを New Zealand white rabbit に打ち続けたわけです。そうしてやってみたら実はできてきたんですね、これには極めて感激しました。しかしそれだけではラジオイムノアッセイをやることはできないのです。もっと抗体価の高いものを作らなければならない。その頃そろそろ、ウシのアルブミンなど他の高分子蛋白を使って、それにくっつけてやる抗体作成法が出てきておりまして、その方法を使って、一応オキシトシンのラジオイムノアッセイができるところまでに漕ぎつけたわけです。やったところまでは私は自慢できるのですが、それ以後それ以上にどうしてもいかなくて、このスライドのようにヒトにおける測定データを出せるまでには私は行きませんでした。というのも

うちょっとやれば良かったとは思うのですけれども、もう一つの問題点は、オキシトシンとかそういうポリペプチドはもう合成品がすでにでておったのですが、私は合成品は100%ピュアなものだと思っておったんですけど、クロマトにかけたりして見ると、ショッちゅう重合したりなどして純度はだいたい半分位しかないんですね。そういうもので免疫したもので実際にこんなものが測れるんだろうか、という疑問がありまして、私は一応そこでストップしてしまったのですが、その後懲りずにやった方がこういうデータを出しております。その後もっとこの方面的仕事が出てくるかと思ったらのに出でこないところを見ると、それぞれにやはり壁があってですね、私が経験したのと同じ様な壁を感じているのではないかと思っています。

このヒトにおける成績でも判るように妊娠経過中には徐々に血中濃度は上ってくるということまではわかっておりますが、分娩前に急激にオキシトシンの放出が行なわれるという事実は判っていません。ついでに申しますとオキシトシンは妊娠ではもちろん、男性でも当然必要なはずであって、射精のときに、これは泌尿器科の先生がいわれるよう神経反射でもありますから、私はオキシトシンも関係していると思いますし、そういう仕事もそろそろ報告されております。

ヒツジで血中エストロジエンを測ったものでありまして、やはりヒツジなどでも妊娠末期になると急激にエストロジエンが増えるということを示

[エストロジエンと分娩・スライド15, 16]

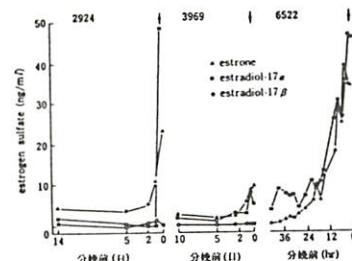


図 1-8-18 ヒツジ胎仔血中 estrogen sulfate 濃度  
W. B. Currie, M. S. F. Wong, R. I. Cox and G. D. Thorburn,  
*Endocrine Factors in Labour* (ed. A. Klipper and J. Gardner),  
p. 95, Cambridge University Press (1972).

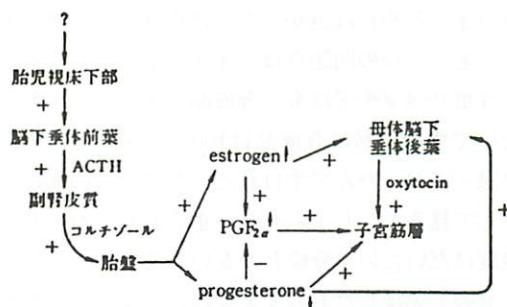


図 3-8-13 ヒツジにおける分娩発来機序。

G. C. Liggins, R. J. Fairclough, S. A. Grieves, J. Z. Kendall and B. S. Knox, *Recent Prog. Horm. Res.*, 28, 111 (1973)

しております(スライド15)。

分娩発来機序の研究で最近一番有名なのはリギンズ Liggins という人で、胎児の視床下部がだんだん成熟してきて副腎皮質が成熟して来ると、そこからであるコルチゾールが胎盤にいて、胎盤で代謝されてエストロジェンが増え、プロジェステロンが減少し、その両方がプロスタグランジン F<sub>2</sub>α を増やして、そして子宮筋に働くと同時にエストロジェンは母体の下垂体後葉に働いてオキシトシンを出して子宮収縮を起こす(スライド16)。このリギンズの説は非常に有名であります。このコルチゾールという所は少々問題であります、胎児の副腎皮質が働いて、デヒドロエピアンドロステロン等が多量に作られて、胎盤と共同作用でこういう関係になっているというのならば、これでよろしいのですが、コルチゾールというところは少々問題である。

#### [分娩発来機序・スライド17]

今、私なりの結論と申しますのは、胎児胎盤系が成熟して今言ったようなことが起こって、それによって、分娩準備態勢が徐々に整備される、そしてそれが頂点になったとき何らかの引き金が引かれてそして分娩が進行する。一旦進行し始めるところのスライドに示すような一連の現象が起こって分娩が進行するわけです。この引きがね、トリガーが何であるか、やっぱりトリガーが何であるかということがよくわからない。そこが最後まで

#### 分娩発来機序(推定)

胎児一胎盤系の成熟

progesterone減少, estrogen 急増

胎児発育による子宮筋伸展の限界

分娩準備態勢の整備

軟産道の熟化

子宮筋収縮能増大(収縮因子の増加)

子宮頸部神経叢の興奮性亢進

視床下部の興奮閾値低下

下垂体後葉内オキシトシン蓄積

etc.

引き金 (?) ← 分娩発來の抑制機構  
分娩進行

子宮筋の自動的収縮

オキシトシンの急性放出

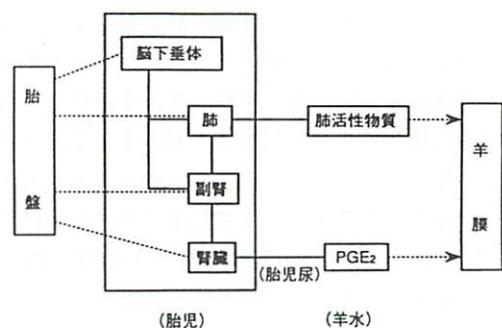
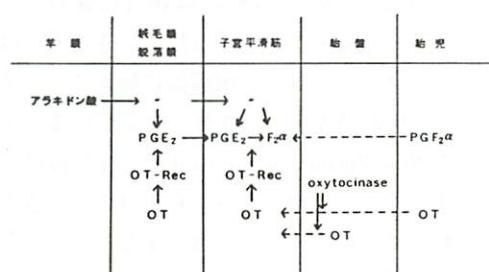
PG E<sub>2</sub>～F<sub>2</sub>αの急増

子宮頸部反射 オキシトシン放出  
(Ferguson 反射)

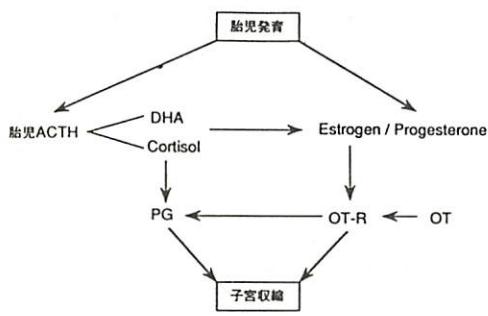
残る問題であります。

[PG と OX・スライド18～20]

プロスタグランジンとオキシトシンの相関



羊水を通じて羊膜に達する胎児からの情報を表す模式図



胎児発育と子宮収縮の関係

その一つの解決と致しまして、実は昭和57年に産婦人科学会のメインイベントと致しまして、宿題シンポジウムと言うのがあるんですが、そのシンポジウム「分娩発来機序をめぐる諸問題」の座長を致しました時に、京都大学の演者から出されたものでありますけれども、今のところはこの説が有力である。というのはアラキドン酸が羊膜、卵膜ですね、に多量に含まれておりますし、その卵膜が破れると酵素活性が賦活されてアラキドン酸がプロスタグランジンE<sub>2</sub>、次いでF<sub>2a</sub>に行く代謝が進行するという報告であります。それはアラキドン酸が大量にたまる胎児が成熟して妊娠末期にならないとそういうふうにならない。一方、エストロゲンによってオキシトシンレセプターの量も増えているところに、オキシトシンが出てくると、そのオキシトシンレセプターに結合し、その結合物が局所のプロスタグランジン合成を促進するというような研究も出て参りまして、オキシトシンの方からもPGを作る方向に働くという説明がなされています。問題は今申しましたように、卵膜が破れるというところが非常に問題で、破れなくても陣痛が起りますので少々問題が残っているわけです。

結局オキシトシンはエストロジエンのレセプターを増やすんだ(スライド20)と、こういうことはソフロという方が(女性らしいのですが)多数の論文をだしております。これは当然考えられるので問題はないところですが、そう致しますと次の問題はこれからPG合成促進の方へ来るのがどういうことかということですが、今も申しましたよ

うにオキシトシンのレセプターにオキシトシンが結合致しますと、その場所でPGの合成を促進するメカニズムがあるのでということになっておりまして、オキシトシンとPGの両方が働いていて子宮収縮が起こる、とそこまでは分かりましたが、まだトリガーが分からぬ。

[成熟児早産・スライド21]

### 理想型分娩

### II 成熟児早産

小林 隆 1967

先程のステロイドが山をつくっては一度下がってまた山を作るというところがありました。前の山の方で生まれるのが良いと申しましたが、私の恩師の小林先生は「成熟児早産が理想型分娩である」といわれています。なぜかと言うと、児は成熟していく、さっき言ったように胎児胎盤系は成熟しておって、そして条件が揃えばバッと生まれる。当然それは早産になる。それが実は極めて胎児にも、新生児にも母体にも極めて理想型である、ということをいわれるわけです。私の今までの説明でお分かり頂けると思いますが、分娩準備期間が長い程、準備態勢が整うのに時間がかかるつていうですから、そういう障害のないほうが理想型に生まれる、ということになります。

[内診スコア・スライド22, 23]

第2表 Bishop の分娩切迫状態評価表

因 子	点 数			
	0	1	2	3
頸管開大度(cm)	0	1~2	3~4	5~6
展 退 度(%)	0~30	40~50	60~70	80~
児 頭 位 置(cm)	-3	-2	-1~0	+1~
頸 部 硬 度	硬	中	軟	
子 宮 口 位 置	後 方	中 央	前 方	

(注) 総合得点9点以上を成熟とする

第3表 梅沢・岩崎による内診点数

所見	点数		
	0	1	2
硬度	鼻翼状	唇状	マシュマロ状
頸管長(cm)	>3	2.9~1.5	1.4>
腔部位置	後上方	やや後方	中央
開大度(cm)	<1.4	1.5~2.9	>3
固定度	移動	やや固定	固定

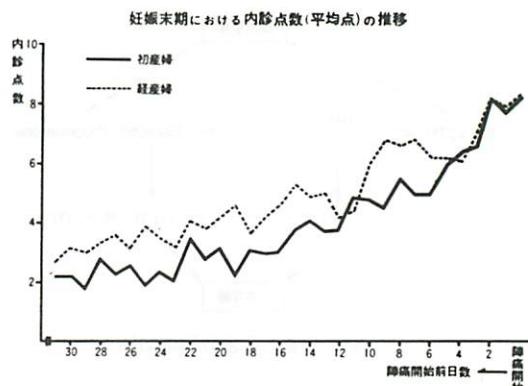
(注) 総合得点8点以上を成熟とする

そういうことの準備状態を良く見る方法としては、極めて臨床的で古いんですけれども、今もって子宮の内診所見で分娩切迫状態評価表というものを作りましてやっております。このビショップ Bishop のスコアというのが有名です(スライド22)。これに至るまでいろんな人がいろんなスコアを工夫してやっておるんですけども、私どもは診断的にはこの点数の3というのはいらない、5センチも6センチも子宮口が開いておれば分娩開始であるからあれはいらないと考えています。

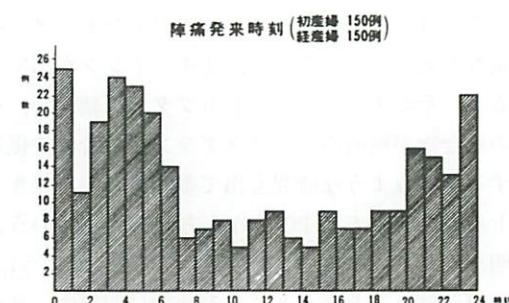
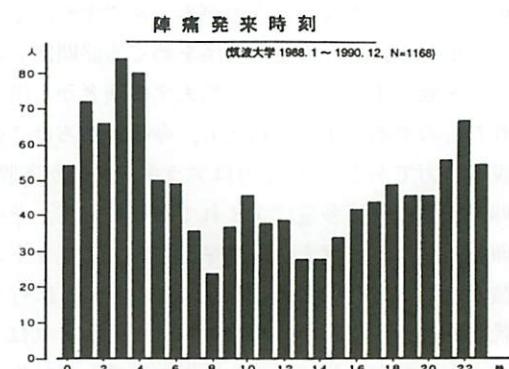
そこで私は私なりの改善案を作ったわけです(スライド23)。これは10点満点でありまして、梅沢・岩崎法などとおこがましく名前をつけたわけですが、ビショップの方が有名になったものですからそれ程これは普及してはおりませんが、内容にはビショップのものと殆ど変わりません。3点がないだけの話であります。まあこういったもので見るのが唯一の予測法でありまして、ホルモンとかなんかを測ってもいつ分娩がおこるというようなことは未だ分からぬ。

#### [分娩発来と内診点数・スライド24]

これをずっと測ってみると、だいたい初産婦でも経産婦でも内診点数で、10点満点のうちの8点になると分娩が2・3日のうちに起こるだろう、と言うことがわかるのであります。これは今でも日本中の産婦人科医がやっておりますし、外国でもビショップというものは一応まかり通っている診察法であります。



#### [陣痛発来時刻・スライド25, 26]



もうこれからがそろそろ結論になるんですが、お産は夜おこる。夜起ると申しますが、赤ん坊が生まれてくる時間をとてみると24時間すべて、同じ頻度で生まれてきます。尚、子供の出生届けを見ると昼間生まれるのが多い。これは産婦人科医が昼間生まれるよう一所懸命計画分娩をして、生ませているわけですね。それによる事故も多少あります。厚生省はそれを問題にしている

わけですが、そういう操作をしなければ24時間平均して生まれてくる。ところが、陣痛が始まる時期をみてますと、これは岩崎まり子さんにやってもらったんですが、初産で150例をやってみますと、明け方あるいは夜中に陣痛が発来しています。経産婦でやっても同じであります。(スライド25)

こちらは佐々木講師が、3年分の統計をとってくれました(スライド26)。今と同じ様なデータであることをご理解頂けると思います。

#### [サルの分娩・スライド27, 28]

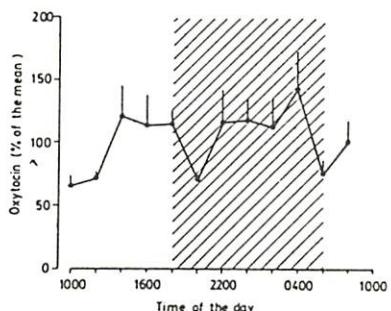


FIG. 2. Mean ( $\pm$ SE) maternal plasma OT concentrations in four pregnant rhesus monkey about 21 days before delivery (150.8  $\pm$  1.8 days gestation). Values are expressed as a percentage of the mean. The shaded area represents the period in which the lights were out. There was no significant circadian variation in this group.

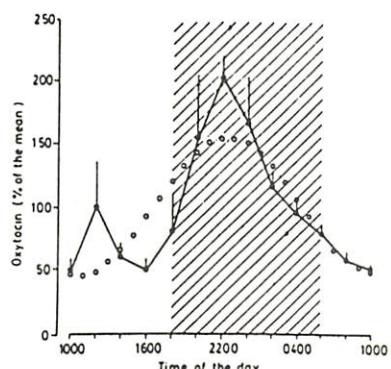


FIG. 3. Mean ( $\pm$ SE) maternal plasma OT concentrations over 24 h in four pregnant rhesus monkeys about 8 days before delivery (163.2  $\pm$  2.4 days gestation). Values are expressed as a percentage of the mean. The shaded area represents the period of the day in which the lights were out. The broken lines represent the best-fit cosine function: OT (percentage of the mean) = 100 + 59 cos 15 ( $t - 22.54$ ), in which  $t$  is expressed in hours and 22.54 is the acrophase in hours ( $P < 0.01$ ).

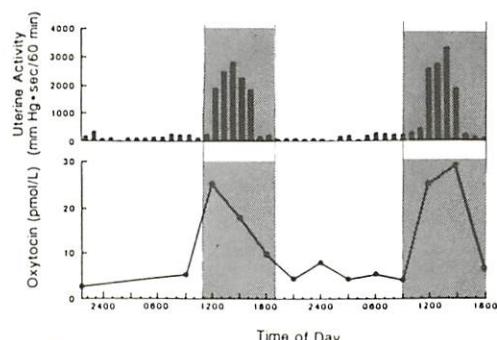
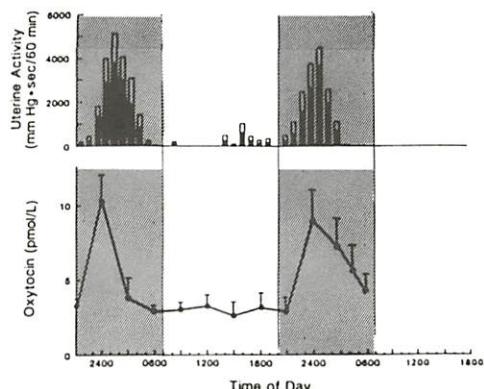
そこで、筑波に靈長類研究所がありますが、あそこの先生にも聞きましたところ、サルでもだいたい夜生まれるんだそうですが、ちょっとでも物

音がすると分娩が止まってしまうんだそうです。だからヒトもサルと同じ様に全く原始的な生活をしておれば、夜陣痛が始まって夜生まれるであろうと考えられるのであります。そこを何とか分かれば一番いい訳ですが。

これはサルで、お産の21日前にオキシトシンの血中濃度を測ってみると、日中と夜中とあまり差がないんです。(スライド27)

ところが、分娩の8日前になりますと夜中にオキシトシンの血中濃度が高くなっています(スライド28)

#### [明暗とオキシトシン・スライド29, 30]



今度は別な人の仕事でありますが、これは明と暗を人工的に作った実験であります。そうしますと前と同様に子宮収縮とオキシトシンの量が平行していますけれども(スライド29)、昼夜を逆転させると暗の時間帯のオキシトシン血中濃度が上昇し、同時に子宮収縮も増強されているという事実が明らかであります。(スライド30)

このように暗と明とでこういう違いがある。従って夜間に分娩が始まると言うことはオキシシンから説明ができると思いますが、そういうことが少しづつ起こってきて、そして結局ある閾値を越えると、分娩が始まる、ということであろうと思います。

[終わりに]

これで私の話を終わらせて頂きますが、どうも纏まりのない話を多数の先生方、最後までご静聴

頂きましてどうもありがとうございました。せっかく皆様お集まりでございますので、御礼を一言いわせて頂きます。つたない私が今日まで勤めてこれましたのは、常に先生方のみならず多くの職員の方々あるいは学生諸君がもりたてて下さったお陰であります、ここに厚く御礼申し上げます。と同時に学生諸君はひとつ頑張って、ますます、筑波大学の名を上げて頂きたいとお願い致します。どうも有り難うございました。

## 最近考えていること ～歯学教育機関から医学教育機関を経験して～

根本一男

昭和30年に東京医科歯科大学歯学部を卒業して以来昭和44年3月まで同大学に、さらに昭和53年11月まで東北大学歯学部にと、筑波大学臨床医学系に赴任するまでは歯学の教育機関で教育に従事してきた。専門分野は歯科補綴学でとくに無歯顎者を対象とする全部床義歯(総義歯)学を主としていたので、東北大学では歯学部に2講座ある補綴学講座の第二講座を担当していた。昭和53年12月から筑波大学臨床医学系教授として外科学(歯・口腔)担当になり現在に至っているが、このポストは通常国立大学医学部では歯科口腔外科講座担当教授に相当する。そして筑波大学での13年余り、医学教育機関における歯・口腔領域の担当者という立場を経験してきた。そこで最近は口腔外科学についての認識が歯学部にいた時と変わってきたので、そのことをお話しして学生諸君と一緒に考えて貰いたいと思っているわけである。そういう理由で、はじめに歯科医療と直接的な関係が少ない口腔外科疾患の一つとして顎変形症について講義を行うことにした。

変形症の成因には、先天的なものと、外傷、感染の後遺症、腫瘍、内分泌障害および栄養障害のような後天的なものがある。診断には頭部X線規格写真所見、顎骨・歯のX線写真所見、顔貌写真所見および咬合模型が重視されるが、全身状態および顎口腔領域以外の変形の有無も検討する必要がある。主な疾患名としては上顎前突症、上顎後退症、下顎前突症、下顎後退症、上下顎前突症、上下顎後退症、開咬症、顎の伸長、顔面肥大症、顔面萎縮症などに分けられている。

治療には咬合の改善が再重要視される。それに伴って発音、顔貌も改善されるので、患者の心理面にも好結果をもたらすことになる。軽症例では歯科矯正治療を行うが、その限界を越える症例では顎骨形成手術(顎矯正手術)が行われる。その時期は顎骨の成長が完了した後としているが通常は身長の停止後である。近年、顎矯正手術は手術術式や麻酔法の改良、抗菌薬や各種手術器具の開発、普及に伴って、安全かつ一般的な手術として行われ、口腔外科学の重要な一分野となっている。

### 顎(骨)変形症

顎の変形に伴い顔貌の非対称、近遠心的、上下的変形などの形態変化をきたす、すべての顎形態異常を包含する用語である。発症部位によって上顎変形症、下顎変形症および上下顎変形症に分類され、また原因によって骨性変形症、歯性変形症および骨性歯性変形症に分類される。障害としては、咬合不全に伴う咀嚼障害が最も重要であるが、その他に言語障害、審美障害およびこれらの障害による二次的な心理的障害などがあげられる。顎

### 顎矯正(外科)手術

顎変形症に対し顎顔面骨を骨切りして骨性に可動化し、理想的な位置へ移動・固定することにより咬合および審美的改善をはかる手術である。顎変形症で、顎矯正手術が希望される症例として最も多いのは下顎前突症である。下顎前突症とは上下顎前歯が逆被蓋を示す不正咬合で、欧米人に比して日本人に多い。臨床的につぎの2つに分けられる。

### (1)構造性下顎前突または顎性下顎前突

上顎骨の劣成長または下顎骨の過成長あるいはその両者により、上顎骨または下顎骨の形態的異常が顎顔面頭蓋全体の構造に不調和を示すもの。構造性下顎前突、顎性下顎前突の他骨格性下顎前突、真性下顎前突ともいわれる。唇顎口蓋裂による下顎前突もこれに含まれる。

### (2)機能性下顎前突または歯性下顎前突

上顎骨と下顎骨の形態には異常がなく、上顎前歯の舌側転位・舌側傾斜や、下顎前歯の唇側転位・唇側傾斜またはそれらの合併により起こる。これは乳歯と永久歯の交換期の異常、口腔習癖などにより引き起こされるもので、機能性下顎前突、歯性下顎前突の他仮性下顎前突ともいわれる。

下顎前突症に対する顎矯正手術として現在一般的に行われているのは下顎枝矢状分割術である。

#### 下顎枝矢状分割術

下顎枝を矢状面で内側および外側骨片に分割し、下顎骨体を至適咬合位に移動・固定する手術方法でObwegeser(1955)により創案された。現在はObwegeser原法、Obwegeser-Dal Pont法(1958)、ObwegeserⅡ法(1946)とあり、それぞれ骨切り線の位置が異なる。オッペゲーザ原法は外側骨片分割線を下顎第二大臼歯外側から下顎角に向かう線としている。オッペゲーザ ダルポン法では外側骨片分割線を下顎第二大臼歯外側から垂直に下顎下縁に向かう線としている。オッペゲーザ原法およびオッペゲーザ ダルポン法は下顎骨体部移動後の骨接触面積が十分であると考えられる場合に選択される。オッペゲーザⅡ法は下顎骨体部の移動が極端に大きく、移動後の骨接触面積が少ないと考えられる場合、内側および外側骨片を部分的に切除し、短縮化させる方法である。

#### [適応]

下顎前突症、下顎後退症、下顎非対称、開咬症、低位咬合、咬合平面の傾斜異常、中心位と中心咬合位の不一致症例など。

#### [禁忌]

下顎の成長によるあと戻りの考えられる場合や、下顎枝の前後幅が狭く内外厚径の薄い場合は

適応ではない。しかしこれらは絶対的禁忌ではない。心理的な障害を考慮した早期手術の実施、骨切り部位や術式の検討、他手術の併用などで良好な成績が得られる。

#### [合併症]

あと戻り、顎関節障害、口腔機能障害、神経麻痺、出血、耳下腺炎、骨膜炎

#### [方法]

(1)術前矯正治療、下顎智歯の抜去、必要な全身検査。

(2)各種診断資料による下顎の移動量と方向の算定。

#### (3)手術

①経鼻気管内挿管による全身麻酔。

②下顎枝外斜線部から下顎第一大臼歯部に至る口腔粘膜の縦切開。

③骨膜剥離。

④まず下顎枝内面ついで外面の骨切りを行う。内外骨切りは外斜線部で連続させ、マイセルを挿入し内外の骨板に分離。

⑤反対側の矢状分割の実施。

⑥下顎骨体部の完全な骨性可動性の確認とその後の所定の位置への移動。

⑦顎間固定。

⑧不要骨片の除去。

⑨分離骨片の金属線やねじによる固定。

⑩創の閉鎖。

#### (4)術後管理およびあと戻りの防止処置。

矢状分割後の各骨片の固定には、当初金属線による骨縫合(囲繞結紉、骨断端縫合)を行っていたが、Spiessl(1974)はねじ止め固定法の併用を考案した。このねじ止め固定法が行われるようになって固定が強固となり、治癒が確実になり、顎間固定が不要もしくは短縮され、早期の開口が可能となっている。

歯学部にいた時の口腔外科との関わりは、自分の専門とする領域(歯学補綴学)の診療上、必要とする口腔外科としての処置を、きちんとして貰うことが重要であると考えていた。つまり一般的な歯科治療(歯科医業…歯科医師のみができる医療)

を中心において、そのレベルの向上に口腔外科の診療も重要であるとの認識であった。しかし筑波大学附属病院の歯科口腔外科では、他の診療施設からの紹介による患者の診療を行っていることもあって、一般的な歯科治療に必要な口腔外科的処置よりも、歯科治療とは別な外科的な処置そのものが非常に重要である診療の方が多くなっている。つまり歯学部付属病院の口腔外科と、医学部付属病院の歯科口腔外科では重点を置くべき診療内容が異なってくるのではないかと考えるようになってきたのである。特に筑波大学附属病院では原則的に紹介来院制をとっているので、そのような特殊性が著明に現れるのではないだろうかと考えようになってきたわけである。

今日は、歯科治療と直接的な関係が少ない口腔外科疾患の一つとして、顎変形症を取り上げ、新

しい手術式と器具の開発により、手術が安全に行われ、顔貌の改善が顕著で、後戻りが少なくなった結果、このような手術が口腔外科領域で広く行われるようになって来ていることを紹介した。

この意図は、歯科的な知識が必要ではあるが、この顎変形症の手術は医業そのもので歯科医業に全く関係なく(医師としてのライセンスで)行えることなので、医学専門学群の出身者で口腔外科学に興味があれば、歯・口腔グループに来て大いに活躍して貰いたいためである。この他にも、口腔外科診療の領域のほとんどは歯科医師のライセンスに関係なく医師が行える領域なので、将来歯科口腔外科を専攻する医学専門学群の出身者が現れ、歯・口腔グループの中心になってもらえるよう望みたい。またそれにより口腔外科学の、さらに歯学のよりいっそうの進歩も期待したい。

1992年1月24日（金）

## 最終講義

# 消化器外科16年のあゆみ

岩崎洋治

堀先生ご紹介ありがとうございました。堀先生には開学前からお世話になっておりますので、ひとしお感慨深く拝聴いたしました。

皆さま方には約20年の間、ご迷惑をおかけしたり、あるいはご指導をいただきました。その上、本日は大変貴重な時間を1時間以上もちょうだいして、このようなすばらしい機会をもたせていただきまして、厚く御礼申し上げます。

付属病院開院以来17年目になりますが、私たちのグループが行いました研究あるいは診療の中から、ある程度臨床的な評価が定まったと思われる事柄について、かいつまんで報告申し上げ、私を支えてくれたグループの面々に謝意を表するとともに、それをまたご指導いただいた諸先生方に、あるいはこの地域の研究所の方々に謝意を述べたいと考えております。また、学生諸君には十数年間、楽しくつき合っていただき、そのことに対する感謝をしながら、私たちのグループの今までの仕事の概略を紹介させていただきます。

昭和52年の正月に撮った写真では、消化器外科グループの医師は8名しかいませんでしたが、現在残っておりますのは、深尾助教授と高瀬助教授のみで、岡村さん、南風原さん、名越さん、竹島さん、更科さん、尾崎さんは、すでに大学を離れて方々で活躍されておられます。これらの方々が、それぞれの専門分野で、筑波大学の研究、あるいは病院の基礎をつくって下さいました。時間があまりませんので一々紹介いたしませんが、本当にありがとうございました。

人間の考えることは、誰でも似たようなもので、私がモットーとしていることも決して斬新なもの

ではございません。私が外科医として、消化器外科をまとめていく上でモットーとしたことは2つございます。その一つは、正常機能はなるべく温存しよう。できれば手術はやらないほうがよろしい。今まで手術で治してきた病気も、手術なしで治せるならば、手術をしないほうがよろしい。もう一つのモットーは、現代の医療技術では治らない、あるいは治りづらい病気に関しては、真正面からぶつかっていこう、というものでした。この二つを私自身の目標と決めて、歩いてまいりました。

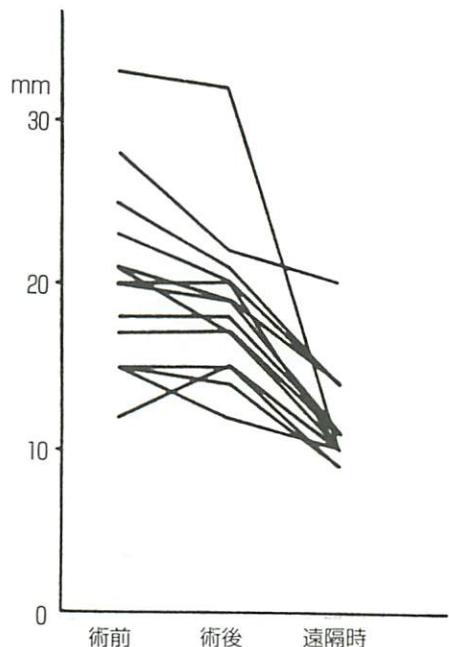


図1：胆管結石摘出前後における肝外胆管径  
結石の摘出後に、拡張していた胆管は再び細くなる

最初に正常機能温存に関する私共の工夫を紹介いたします。例えば胆管結石がありますと、総胆管は拡張します。そのような場合に、乳頭形成術をやっておくべきだという考え方が、当時は常識とされていましたが、私どもはそれをやめまして、胆管の結石を取って、乳頭部はいじらないという方針を堅持しました。かつての竹島講師、川田君らが調べてみると、拡張した胆管は結石さえ取れば再び細くなることを知りました（図1）。アルカリリフォスフォターゼを測りましても、手術後には下がり、胆管結石の場合は、胆管を取り除くだけで十分であり、乳頭形成術は行うべきではないと主張しました。最近では、他の施設でもそういう考え方になってきております。

次に岡村助教授らを中心に行なった、胆管の瘢痕性狭窄に対する手術術式の工夫について述べます。一つの方法としては、空腸のパッチをつくりまして、胆管の狭窄部を切開して広げた部位に、その空腸のパッチを当ててやろうという術式です（図2）。この方法ですと、万一手術後に再び狭

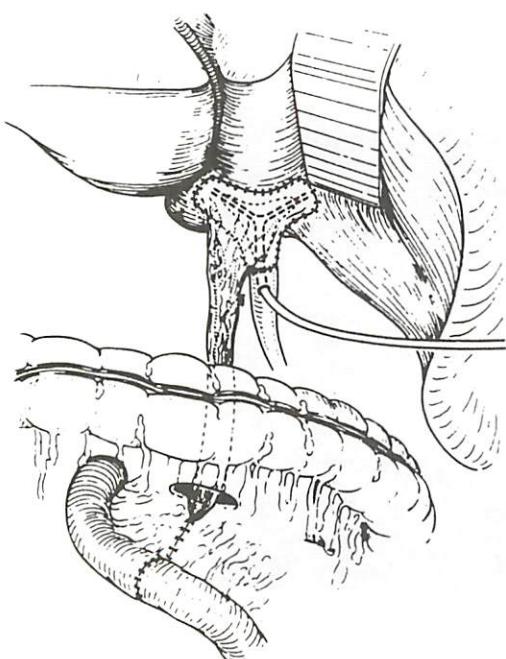


図2：胆管の瘢痕性狭窄に対する空腸パッチによる胆管形成術

この手術術式で、乳頭部の機能が温存される

窄が起りますても、従来行なわれています胆管空腸吻合術を行うことができますし、それよりも本手術術式は、乳頭機能を温存するという利点を持っています。また別の手術術式として、例えば胆囊胆管が残っている患者さんでは、胆囊胆管を、血流を保ちながら、パッチ状に形成して、胆管の狭窄部位に当てる方法を工夫しました。空腸パッチ法は3例に行いました。手術後それぞれ13年、11年、1年8ヶ月が経過していますが、皆さん具合がよろしい。

それから、遺残胆囊胆管のパッチで、狭窄部を広げた3例では、1人が、肝内胆管癌になりました、半年前に手術を受けて現在生存中です。あとの2人は経過良好です（表1）。これらは乳頭機能を温存しようという私共の試みです。

次に紹介する肝内結石症に対する、内視鏡を使っての治療法は、非常に画期的な仕事になりました。折居講師が消化器内科、あるいは工業技術院の先生方のご指導を得て、YAGレーザーのデリバリーシステム（図3）をつくることができたので、この治療法が可能になりました。それ以前にも、内視鏡で肝内結石を治療しようという試みはされていましたが、大きな結石があって嵌頓している場合、それを取りだすことができなかった。先程申し上げましたように、折居君が、YAGレーザーのデリバリーシステムを作り、肝内の胆管の中に内視鏡を入れて、結石をレーザーで壊して取り出す技術を開発しました。まず経皮的に、肝内の胆管にチューブを入れ、そのチューブを太くすることによって、内視鏡を入れるルートを造ります（図4）。あるいは胆囊に石がある場合には、胆囊摘出術をやりまして、その際に胆管内にTチューブを入れておいて、そのTチューブのルートから内視鏡を入れます。左右の肝内胆管に、結石が充満していて、従来治療困難と考えられていたような例でも、内視鏡を用いて、綺麗に結石を取り出すことができます（図5）。胆管に狭窄がある例では、レーザーで狭窄部を切開することも可能です。

肝内結石症に対するもう一つの治療法は、肝切除

術です。例えば肝左葉にのみに、結石が限局している場合は、肝左葉切除で完全に治すことができます。これまでに経験した、48例のプライマリーケース（来院された時に、特別な治療を受けていなかった患者）の遠隔成績では、内視鏡で治療し

た31例中全例が良好か中等で、肝切除を行った8例では、8例とも良好でした（表2）。それから、最近エコーが普及したため、肝内の小さな結石が見つかるようになりました。肝内胆管の末梢に、小さな石がある場合には、症状がなければ別に手

表1：胆管の瘢痕性狭窄に対する胆管再建術の遠隔成績

1. 有茎空腸壁パッチによる修復

年／性	術後観察期間	GOT/GPT	検査値			予後
			ALP	γGTP	BIL	
60/F	13年3月	N	↑	N	N	良好
65/M	11年7月	N	N	↑	N	良好
54/M	1年8月	N	N	↑	N	良好

N=正常

2. 遺残胆囊管による修復

年／性	術後観察期間	GOT/GPT	検査値			予後
			ALP	γGTP	BIL	
55/M	14年2月	↑	↑↑	↑↑	↑	肝内胆管癌
60/F	8年8月	N	N	N	N	良好
69/F	7年3月	N	N	N	N	良好

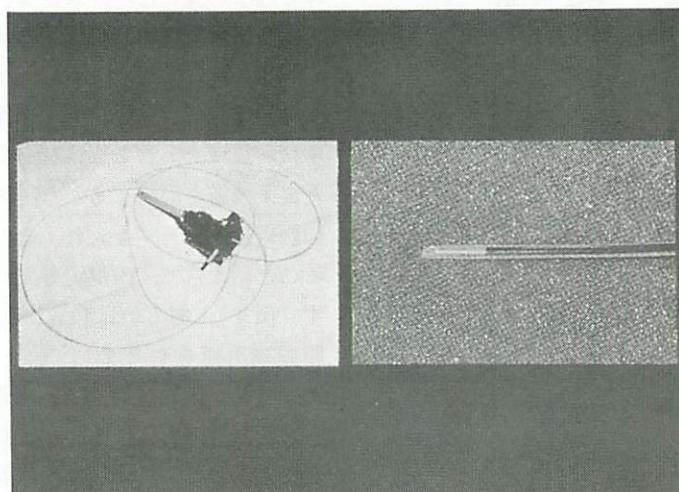


図3：YAGレーザーのdelivery system

左：micropositionerとクオーツファイバー

右：テフロンチューブで覆われたクオーツファイバー

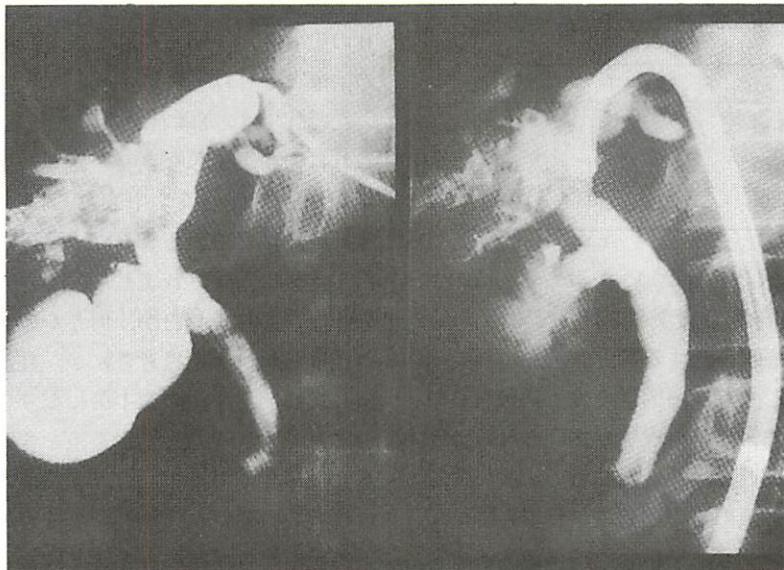


図4：肝内結石症の1例

左：左右の肝内胆管に結石が充満している  
右：左肝内胆管に内視鏡を経皮的に挿入



図5：結石摘出後の胆管造影

表2：肝内結石症の治療成績

I. Primary case 48例

	良	好	中	等	不	良
胆道鏡下切石	26(3)		5		0	
肝切除	8		0		0	
肝管空腸吻合術	0		0		1	
経過観察（未梢型）	8		0		0	

( ) 内は治療後、末梢に遺残

術をしないで、経過を観察することができます。1例、初期の患者さんですが、肝内胆管と空腸をつないだ例では、手術後胆管炎を繰り返して成績がよろしくありませんでした。セカンダリーケース（すでに肝内結石に対する手術を行ったことのある例）、例えば胆管と空腸を吻合したとか、あるいは胆管と胆管を吻合したけれども、再びそこに狭窄が生じた患者さんでは、結石が再発しやすく、内視鏡で結石を取り出しましても、成績がよ

表3：肝内結石症の治療成績  
II. Secondary case example

	良好	中等	不良
胆道鏡下切石	5	1	3
肝切除	5	0	0
肝管空腸吻合術	1	0	0

くありません（表3）。こういうことで、私が千葉大学で、胆管空腸吻合術などを行っていた頃は、肝内結石症は、癌に匹敵するほど、治しづらい病気と思っていましたが、当大学では、折居君らの努力によって、非常によい成績があげられるようになりました。最近では、肝内結石症の治療に関しては、内視鏡が必須のものと認識されています。最初、折居君がレーザーを用いた内視鏡的治療を発表したときには、外科学会の偉い先生方から、かなりにらまれました。特にらんだ人は、肝内結石症の専門家であり、外科学会の大御所であると自負している人たちでした。よく言われますが、新しい技術の導入に反対したり、あるいは新しいことが起ったときに、それを拒否しようとする人は、大体において、その筋の専門家と自称してたり、自分は絶対に偉いんだと思っているような人ですが、逆に、その分野の技術を推進するのも、専門家であるわけです。誰しも、物事の理以外のものにこだわり始めますと、間違いを犯すことがあります。特に権力を持っている人ほど、そういう間違いを犯さないように、いつも自分を第三者的な立場で批判することが必要になってこようかと思います。

余計なことを申しましたけれども、次は食道静脈瘤の話をさせて頂きます。外科でありながら内視鏡の話ばかりで恐縮ですが、これは高瀬助教授が行った大変すばらしい仕事です。高瀬君らが、開発した内視鏡による食道静脈瘤の硬化療法によって、食道静脈瘤による出血で、命を縮めることができ防げるようになったという意味で、我が国の医療の歴史に残る仕事だと思います。これだけの仕事が1つでもできるということは、医師として大変幸せなことだと思います。肝臓の機能が悪い

ので、とても手術はできないという理由で、ひとりの患者さんが紹介されました。食道静脈瘤の治療としては当時、手術しかないと考えられていた時代です。高瀬君がこの患者さんを見まして、これは何か工夫しなきゃいかんということで、1年がかりで食道鏡を中心とした硬化療法の器具と、硬化剤を工夫しました。その患者さんは、また1年後に入院されました。その間に、2回大量の吐血がありましたが、何とか命を長らえてくださいました。その患者さんが、食道鏡を用いた食道静脈瘤硬化療法の第1例になりました。1977年のことです。その後、食道鏡を含めた道具類を改良し、硬化剤の選択には、薬剤部の方々が全面的に協力してくださいました。また硬化療法は、食道静脈瘤の供血路のもとまで、きちんと詰めないと再発しやすいことを発見しました。この食道静脈瘤の硬化療法は再発が多いと言われていますが、もとまで詰めると、再発率を下げができるというのが、高瀬君一派の主張です。そのために、硬化剤の中に造影剤を混ぜまして、どこまで入るかというのを確かめながら、硬化剤を注入することで、流入路のもとまで詰めることを可能にしました。再発はモヤモヤッとした細い静脈瘤として見つかりますが、もう一度内視鏡で詰めることができます（図6）。高瀬助教授、小林講師、渋谷講師らの十数年にわたる結論が、図7にまとめられております。先程申し上げましたように、静脈瘤のもとまできちんと詰めなさい。ただ、側副血行路がある場合は、その側副血行路は生かしておきなさいというのが彼らの考え方です。不完全につまっている場合と、きちんと詰った場合の再発率を見ますと、前者では16例中1例に再発が見られました。後者では10例中7例に再発が起きました。この方法がいかにすばらしいか、これから説明申し上げたいと思います。

グループ1は、肝硬変はあるが、食道静脈瘤がないという112名のグループです。グループ2のほうは、食道静脈瘤を伴った肝硬変の195名のグループです。もちろん食道静脈瘤は、先ほどの高瀬方式によって、硬化療法が行われています。

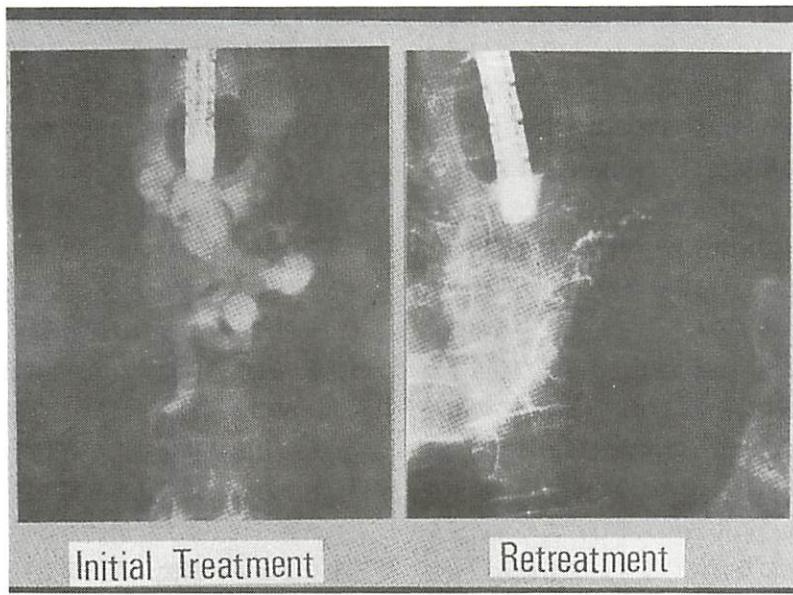


図 6：内視鏡を用いた、食道静脈瘤硬化療法

左：左胃静脈の根部まで、硬化剤を注入

右：硬化療法後に再発した食道静脈瘤に対する、再度の内視鏡的硬化療法

#### 食道静脈瘤と供血路の栓塞範囲と再発

供血路	完全栓塞	不完全栓塞
左胃静脈系	 (2)	 (5)
シャント有する左胃静脈系	 (4)	 (4)
噴門靜脈叢系	 (9)	 (1)
シャント有する噴門靜脈叢系	 (1)	—
総数（再発）	16 (1)	10 (7)

①：左胃静脈    ②：短胃静脈    ③：食道静脈瘤

④：門脈    ⑤：噴門靜脈叢    ⑥：食道静脈瘤以外のシャント

図 7：食道静脈瘤の諸型と内視鏡的硬化療法の要点

その生存曲線を描いてみると、両グループとも、まったく同じです（図8）。このことはチャイルドA, B, C, 各々のグループについて検討しても、全く同じ成績が得られております。と申しますのは、食道静脈瘤からの出血で、命を落とされる方は、ほとんどなくなってしまった、ということになるわけです。実際、患者さんの死因の大部分は肝不全です。食道静脈瘤からの出血は、1%以下に抑えられるようになりました。十数年間にわたる、非常にきめ細かい研究と臨床の積み重ねで、このような成績が得られています。この方法は、日本国中に広まりまして、彼は、日本全国ほとんどの大学から呼ばれて講演をしています。現在、食道静脈瘤の治療法の大半は、この食道鏡を使った硬化療法になっています。薬も最近認可されまして、ようやく一人前の治療法として認められるようになりました。ここで残念に思う事は、肝不全で死亡される人達を、肝移植で救命できなかつたことです。食道静脈瘤は内視鏡で、肝不全は肝移植で治療することが、私どものひとつの目標だったわけです。

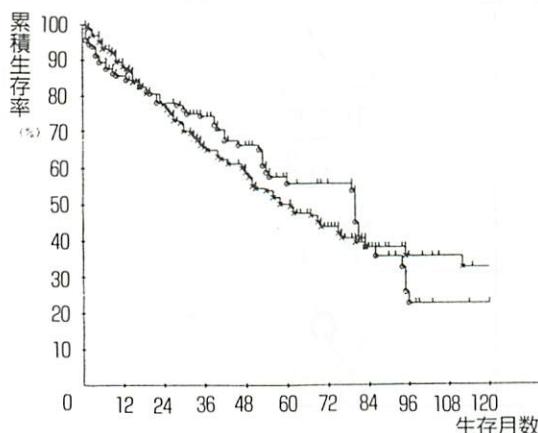


図8：食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の治療成績

Group 1：肝硬変（+）、食道静脈瘤（-）の119名の対照群

Group 2：肝硬変（+）、食道静脈瘤（+）の195名

食道静脈瘤は内視鏡的硬化療法で治療

次は、直腸癌に対する手術前における、照射と局所注射の併用療法に関する話題です。轟講師が、十数年前にマウスを使って行った実験結果が、これから紹介します臨床治療の裏づけになっています。マウスの腫瘍（fibrosarcoma）を移植し、その腫瘍の増殖曲線を比較して、各種治療法の治療効果を検討しました。

その結果、ペプレオマイシン単独、照射単独（700rad×4）あるいは照射とペプレオマイシンの腫瘍内注射の併用よりも、照射とペプレオマイシン+BUDR（増感剤として）の腫瘍内注射の群で、もっとも抗腫瘍効果が著明であるとの結果が得られました。この仕事を臨床に応用したのが、更科講師（現千葉大学講師）です。放射線の大原先生などと更科講師、轟講師、折居講師の共同作業で、直腸癌に対する手術と照射+腫瘍内注射の合併療法を開始しました。最初、全骨盤腔に30.6Gyを照射して、その後、ブースターとして狭い範囲内に、12Gy（3Gy×4）の照射を追加します。そのブースターの4時間前に、ペプレオマイシンとBUDRを腫瘍の中に注射して、照射の局所効果を高めようという治療法を行いました（図9）。その結果、手術単独よりは、手術と術

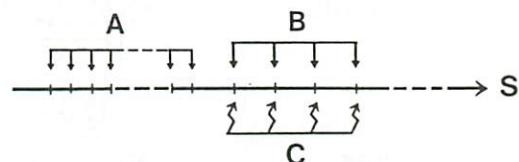


図9：直腸癌に対する術前照射と腫瘍内薬剤注入法

A : 1.8Gy/日×17

B : 3.0Gy/日×4

C : ペプレオマイシンとBUDRの腫瘍内注入

前照射併用群の方が良好な生存曲線が得られ、さらに照射と腫瘍内注射を行った群の生存曲線は、照射と手術の併用群のそれよりも良好であることが、更科講師らによって確かめられました（図10）。この方法は、直腸癌に対する、治療効果を高めるために行ったのですが、もう一つのねらいとして、このような補助的な療法で、顕微鏡的な、非常に小さな腫瘍を抑えることができれば、進行癌でも、

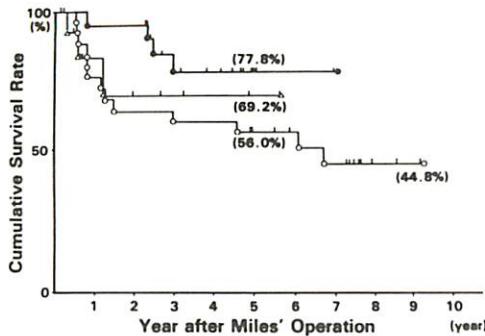


図10：直腸癌患者の生存曲線

- ・—・ 直腸切開術（Miles手術）+術前照射+局注群21例
- △—△ 直腸切開術+術前照射群15例
- 直腸切開術25例

直腸周辺の自律神経を残す事が可能になるだろうと考えたわけです。ご存じのように、直腸周辺は、自律神経（骨盤神経叢）の多いところで、それを切除しますと排尿障害が来たり、性的な障害が来ります。そういうことで、できれば神経を残したい。しかし残すことによって癌に対する根治度が、低まるのは困るということで、このような補助的な治療を行いました。この方法は将来、さらに改良されて、癌の治療成績の改善に役立つことが予想されます。

泌尿器科の先生方のご指導で、直腸癌手術後の患者さんの、膀胱機能を検査しますと、自律神経を切除した例では、失禁が起ります。年寄りが失禁を起こしますと、ご本人も周りの人も大変困ります。

一方、下腹神経を温存しますと、正常な排尿機能を保つことができます。最近、quality of lifeなどとハイカラな言葉で言われていますが、外科医といえども、外科医であるからこそ、正常な機能は、可能なかぎり温存するよう工夫することが必要です。そういう意味でも、私ども消化器外科医も、形成外科の人たちの物の考え方や、技術を学ぶことが望まれると考えております。

ここで話題を変えまして、肝癌の手術前に、肝切除後の残存肝機能を予測する方法に関する、石川講師の研究を紹介いたします。法医学の田中栄

之介先生が、既に前からおやりになっている、トリメサジオンの負荷試験の方法を教えていただきまして、臨床に応用したわけです。ご存じのように、肝癌患者の80%以上は、肝硬変を伴っていますので、どれだけ切除できるかを、術前に正確に評価する必要があります。それで各施設とも、いろいろな工夫をしまして、多変量解析などと難しいことをやっていますが、簡単に、肝臓の機能を量的に、しかも正確に把握できないかということで、この検査方法を導入しました。トリメサジオンは、肝臓のマイクロゾームで代謝されますが、1つのメチル基が取れて、デイメサジオンになるという代謝経路しかありません（図11）。血中のデイメサジオンとトリメサジオンの比（DMO/TMO）を測定しますと、酵素活性を正確に計ることができます。実際の肝疾患の患者さんで、デイメサジオンとトリメサジオンの比を測りますと、病気の種類に応じて、すなわち肝臓の機能に応じて、その値も変動することが分りました。また、ラットで肝臓を3分の2（68%）ぐらい切除します。そうしますと、当然、肝臓の重量は減るわけです。切除した後、肝臓の再生が起りますので、肝重量は再び増えてまいります。肝切除後にDMO/TMO比を測りますと、肝重量とその値は全くパラレルに相関していることが確かめられました（図12）。この検査法は、肝のdemethylase

#### Trimethadione負荷試験の特色

1. Trimethadione は、肝ミクロゾームだけで代謝される。
2. Trimethadioneとその唯一の代謝物 Dimethadioneの測定は容易である。
3. 肝機能を量的に評価できる。

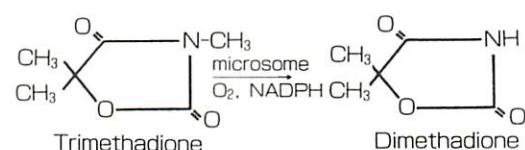


図11：Trimethadioneの代謝

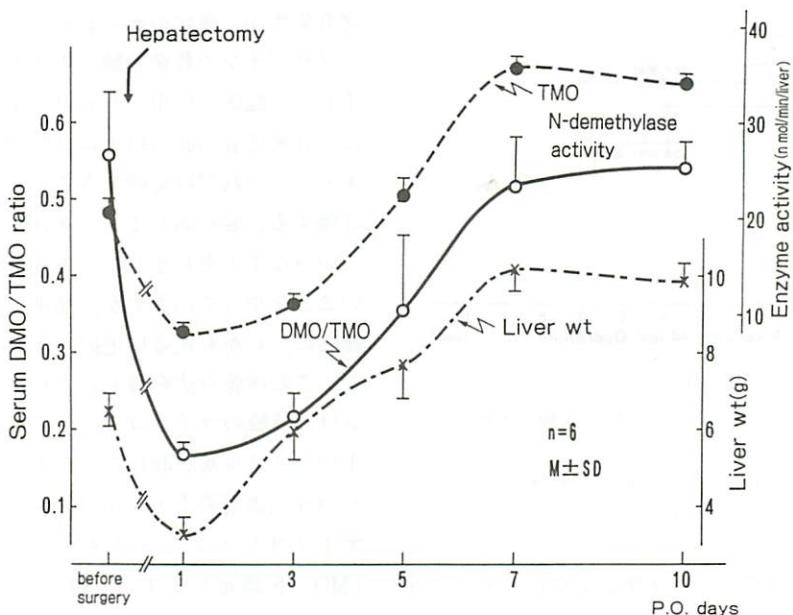


図12：ラットの肝切除後における肝重量と DMO/TMO 値の変動  
両者ならびに TMO N-demethylase 活性が互いに相関している

推定 DMO/TMO = 術前血清 MNO/TMO × 残存肝容積率  
(耐術例  $\geq 0.15$ )

$$\text{残存肝容積率} = \Sigma X / (\Sigma X + Y)$$

T = 肿瘍  
X = 残存肝実質  
Y = 切除肝実質

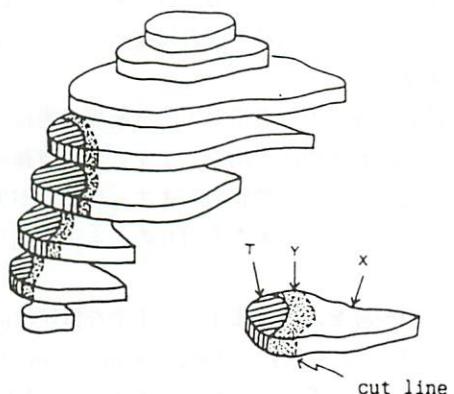


図13：手術前における、肝切除後の推定 DMO/TMO 値の算出方法

活性を計っているわけですが、機能している肝臓の量を、酵素活性をはかることによって、推定することができることが分りました。

実際には手術前に、DMO/TMO 値を測ります。次に肝臓の CT をとりまして、切除する範囲を想定して、切除肝の量から、切除後の DMO/TMO

値を算出します。それが切除後の推定 DMO/TMO 値になるわけです（図13）。肝癌の患者さんで測定しましたところ、肝切除後に肝不全で死亡された 3 名とも、推定 DMO/TMO 値が、0.15 以下でした（図 14）。したがって推定 DMO/TMO 値 0.15 ぐらいが切除限界値であろう

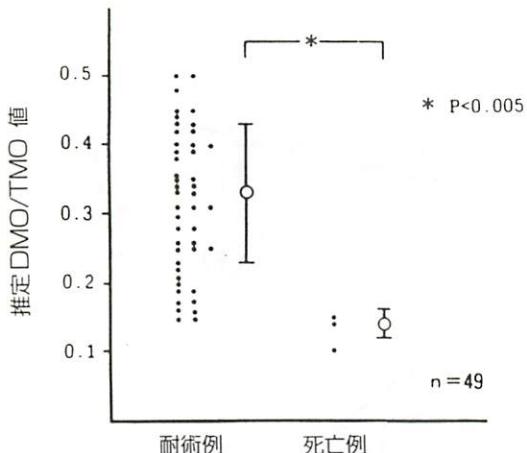


図14：推定 DMO/TMO 値と肝切除後の予後のとの関係  
肝切除後に肝不全で死亡した 3 名は、すべて推定 DMO/TMO 値が、0.15 以下であった

と考えられます。この値は、動物実験の成績とほぼ同じで、石川講師らは、推定 DMO/TMO 値が 0.15 以下になるような症例には、何か術前に処置をして、肝機能の改善を図ったのちに手術をやるか、または推定 DMO/TMO 値が 0.15 以下にならないように、肝切除範囲を工夫しています。それ以後、肝切除後に、肝不全で亡くなった患者さんは零になりました。基礎医学の先生との共同研究で、成果を挙げたひとつの例といえます。このように DMO/TMO 値を、1 つの指標にして肝切除の範囲を決めるこによって、肝硬変を伴った肝癌に対する肝切除は、かなり安全な手術になりました。

ところが、トリメサジョンを使った、この検査法にも泣きどころがございました。閉塞性黄疸の場合に、DMO/TMO 値が高くてしまいます。酵素活性はなかなか難しいもので、閉塞性黄疸になれば低まるかと思うと、そんなに単純ではなく、むしろ高まってしまうことが分り、閉塞性黄疸の患者さんの肝切除量を決める際には、この検査法は使えません。そこで、石川講師は、田中先生とともにカフェインを用いた検査法を開発しています。

現在までに得られた実験結果によりますと、DMO/TMO 値は、閉塞性黄疸の患者さんでは、

高い値が出てしまいますが、カフェインを用いた負荷試験では、閉塞性黄疸があっても高い値が出ないことが分ってきました（図15）。このような検査法を組合せながら、各種の疾患に対する肝切除量の決定が、簡単に、しかも正確に行えるよう現在、研究を進めています。

さて、これからは、挑戦的な手術を中心とした話題に、移りたいと思います。20 年以上前のこと

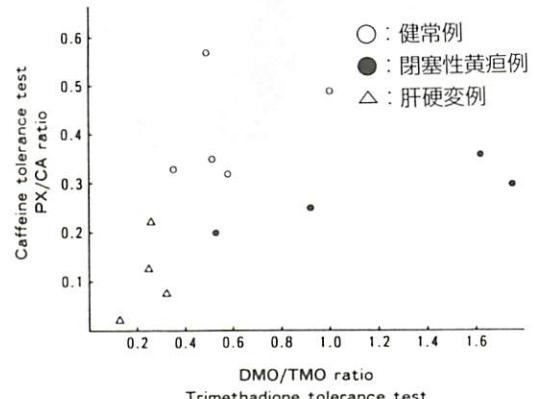


図15：各種肝疾患患者における DMO/TMO 値とカフェイン負荷試験の値との関係

ですが、消化器の領域で、他人があまり手をつけていない病気はないかと探しました結果、選んだのが肝門部の胆管癌でした。当時、岡村先生は千葉大学の助手で、轟講師は、多分、助手にもなっていなかっただろうと思いますが、その人達と語り合って、肝門部胆管癌の手術をやり始めました。診断面では、名越講師が素晴らしい技術で助けて貰れました。肝門部では、胆管が動脈や門脈と複雑に錯綜しています。そのうえ肝臓が覆いかぶさりますから、非常に手術がやりづらい領域です。その上に、尾状葉の胆管が肝門部で分岐して、門脈の分岐部の裏面に入って行くため（図16）、尾状葉胆管枝を切離しないと、門脈と胆管が離れないで、それまで外科医は、あまり手をつけなかったものと想像されます。この肝門部胆管癌に対して一生懸命挑戦を始めました。最初に、肝臓が邪魔になりますので、友人の中山宗春君の助言もありまして、肋骨弓を、無理やり上に引っ張り上げて開大する、開創器をつくりました（図17）。肝

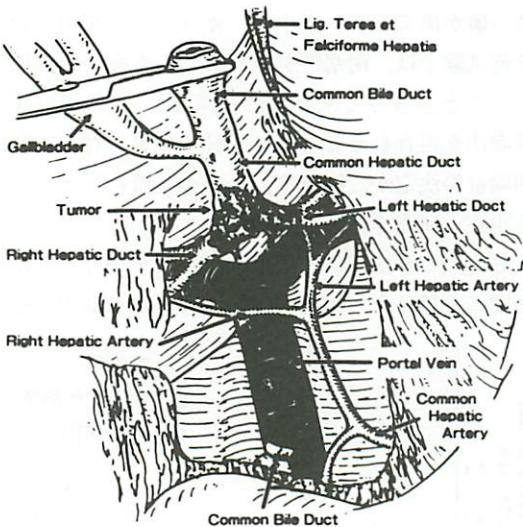


図16：肝門部胆管癌とその周辺

肝門部では、尾状葉胆管が、門脈分岐部の後方を走る

門部胆管癌に対する、手術式の工夫としては、第1に肝の左葉を尾状葉の一部とともに切除して、肝門部の胆管と一緒に切除する、肝左葉切除術兼肝門部胆管切除術を提唱しました（図18）。そうすると、肝の切除断端に数本の右の肝内胆管が出てきますから、これらの肝内胆管断端と空腸を吻合しました（図19）。図20は、肝左葉切除と肝門部胆管切除術を行った例の胆管造影で、数本の右の肝内胆管が、空腸に吻合されていることを示しています。第2の手術式は、肝右葉切除を伴う肝門部胆管切除術です。胆管癌が右肝内胆管に深く浸潤している例には、肝右葉を切除します（図21）。この術式では、左肝内胆管の断端と空腸を吻合します（図22）。第3の手術式は最近、轟講師がやっていますが、肝の中央部を切除して、肝門部胆管とともに癌を切除する方法です（図23）。この術式は、左右の肝内胆管に深く浸潤した、肝門部胆管癌に対して行われます。この術式では、正常な肝臓を残すことが出来るために、かなり積極的に、肝内胆管を、肝内深くまで切除出来ます。その半面、肝臓の真ん中をくり抜くことは、出血も多くて、手術もやりづらいという難点があります。

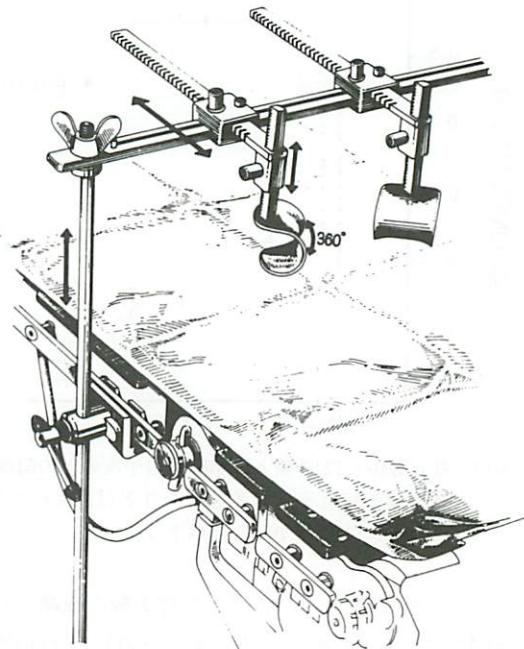


図17：肋骨開大挙上開創器

この開創器によって、肋骨弓が頭側に挙上し、肝臓を直視下に見ることが出来る

ですが、うまくいけば患者さんにとっては大変プラスになります。肝門部胆管は、肝動脈と門脈に接して走っていますから、その癌は肝動脈、もしくは門脈に浸潤しやすく、それがまた手術を非常にやりづらくしています。動脈とか門脈に、癌が浸潤している例では、血管の切除とその再建が必要になります。血管の再建は、移植グループの大塚講師や湯沢講師が担当していますが、肝動脈の再建には、胃十二指腸動脈を使うとか、いろいろと工夫をしています（図24）。このような工夫をして手術を行いましても、肝門部胆管は、肝内に入れりますと枝分れしますので、左右両側の肝内胆管に癌が浸潤した例では、癌を完全に切除することが難しいわけです。そういう人たちのために手術と術中照射の併用を、約20年前から試みてきました。肝門部胆管癌に対する、術中照射と手術の併用は、私どもが一番古いものと思います。肝門部胆管癌に対する手術は、日本人が一番積極的に挑

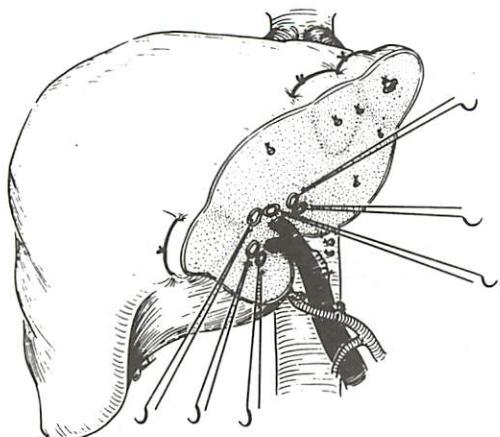


図18：肝門部胆管癌に対する肝左葉、尾状葉部分切除兼胆管切除術

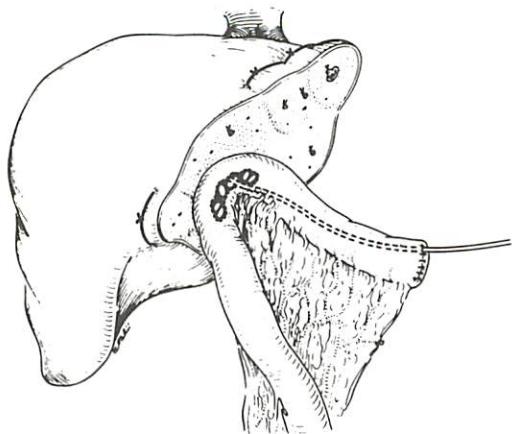


図19：数本の右肝内胆管と空腸を吻合

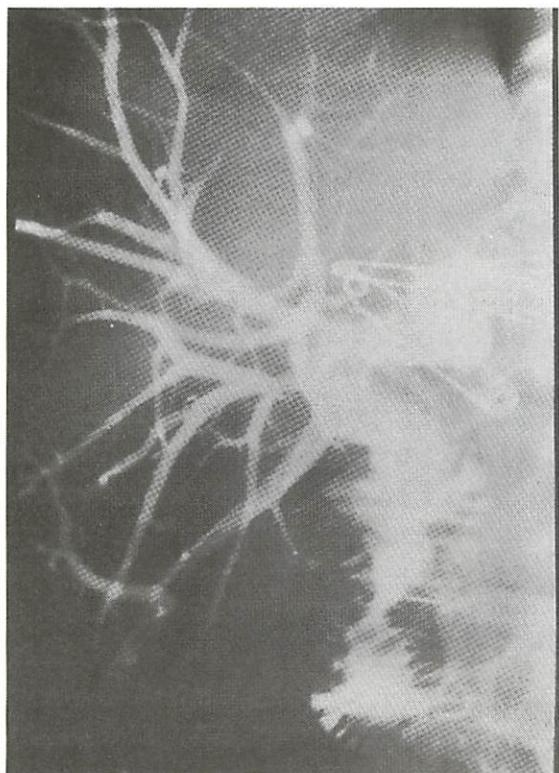


図20：肝左葉切除、尾状葉部分切除兼胆管切除術後の胆管造影像

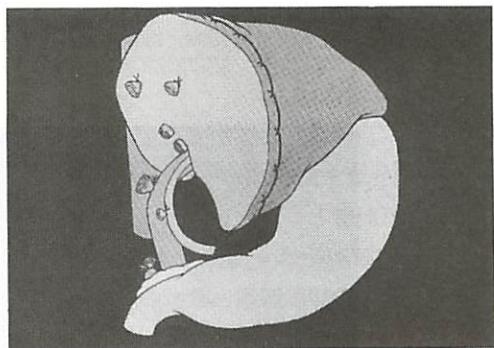


図21：肝門部胆管癌に対する肝右葉、尾状葉部分切除兼胆管切除術

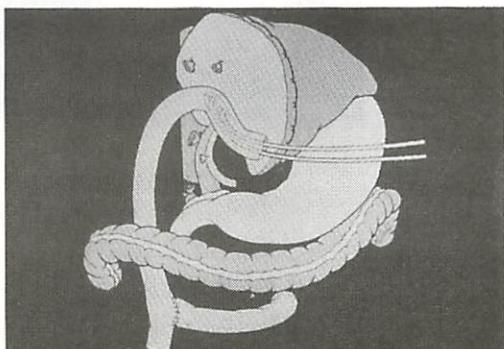


図22：左肝内胆管と空腸との吻合

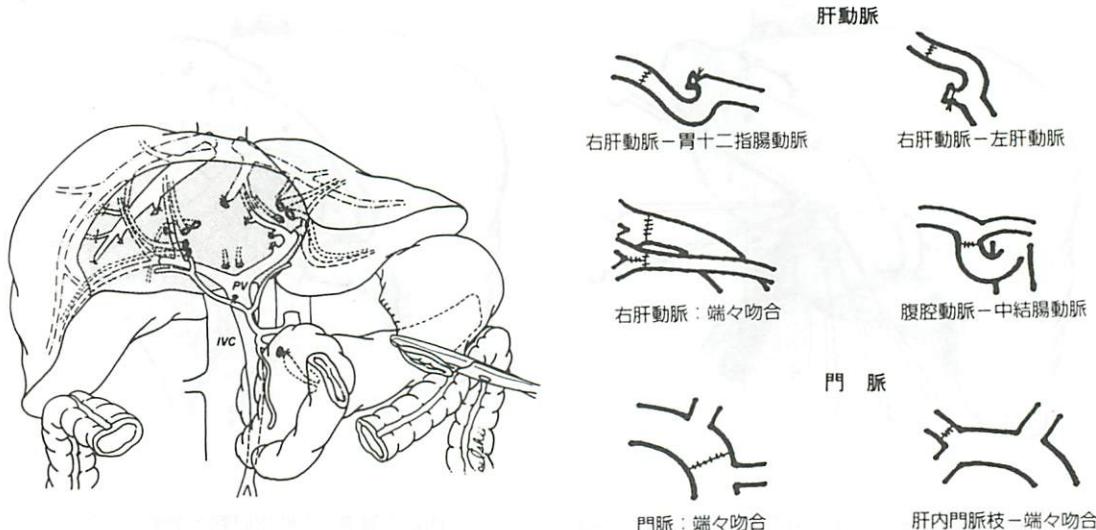


図23：肝中央区域切除兼肝門部胆管切除術  
本図では胃切除術を附加している

図24：肝門部胆管癌患者に行われた肝動脈と門脈の再建術

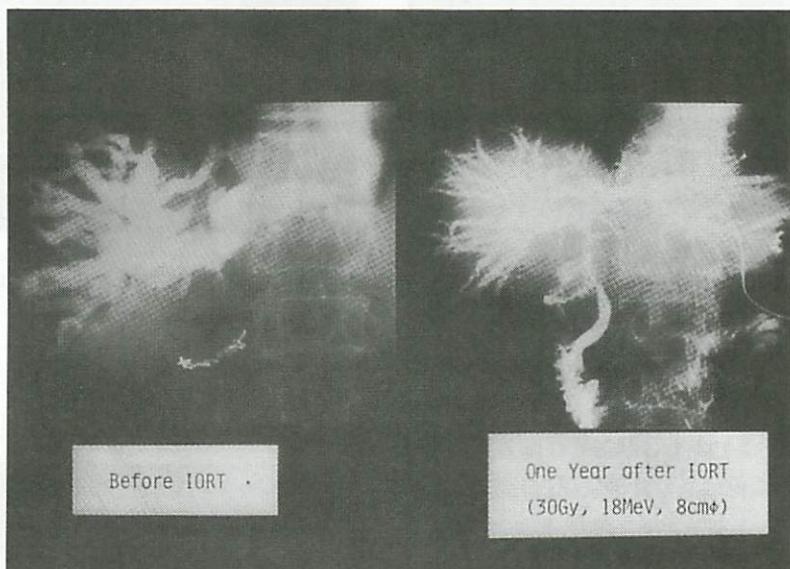


図25：肝門部胆管癌に対する開創照射の1例  
30Gyの一回照射で閉塞していた胆管が1年以上開通

戦しております。日本が世界をリードしている分野です。この胆管造影（図25）は、約20年前の患者さんのもので、胆管癌に対して術中（開創）照射を行いましたところ、癌で閉塞した胆管が開

通して、1年以上黄疸がとれて、患者さんは元気になりました。しかし開創照射だけでは、2年半生存された方がおりますが、大多数の人は、1年前後で亡くなられております。このような経験か

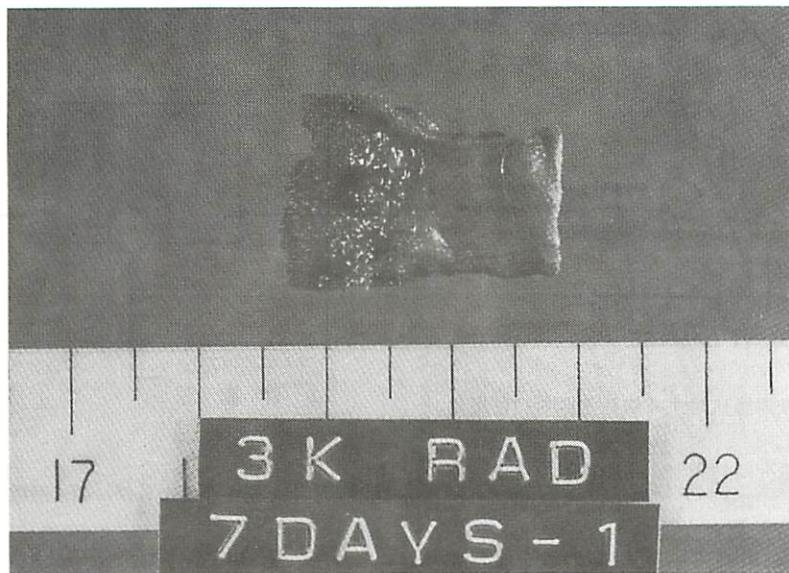


図26：30Gy一回照射した胆管と空腸の吻合（イヌ）

吻合7日後には、胆管と空腸が癒合

ら開創照射が、胆管癌に有効であることがわかりましたので、次に手術と開創照射を併用できないかと考えたわけです。10数年前に、岡村助教授と轟講師が、照射した胆管と空腸が癒合するかどうかをイヌで実験しました。その結果、3,000radの1回照射では、癒合することがわかりました(図26)。

それ以前に、轟講師が、千葉大学時代に放医研で正常な家兎を用いて、肝門部の正常組織に対する、一回大量照射の影響を調べました。その結果3,000radから5,000radぐらいなら、修復可能な障害であることを確かめました。それ以上の線量を照射しますと、家兎は数カ月後に死亡しました。それから当時、京都大学の阿部先生が、約3,000radを、膀胱などに照射しておりました。

一方照射と手術の併用の有用性を、実験で示したのが轟講師でした。腫瘍をコントロールするのに必要な1回照射線量は、腫瘍が大きくなればなるほど、大量必要であることは、すでに分っていましたが、大きな腫瘍も、手術で切除することによって、比較的少量の線量で、腫瘍をコントロールできることを、マウスで確かめました(図27)。

彼の仕事のすぐれた点は、照射と手術を併用した場合に、その効果と正常組織の障害の程度を、同時に調べた点です。正常組織の障害の程度は、下肢の筋肉を腫瘍とともに切除し、同時に照射することによって起る、下肢の短縮の程度を計測して、数値で表しました。その実験成績を要約しますと、

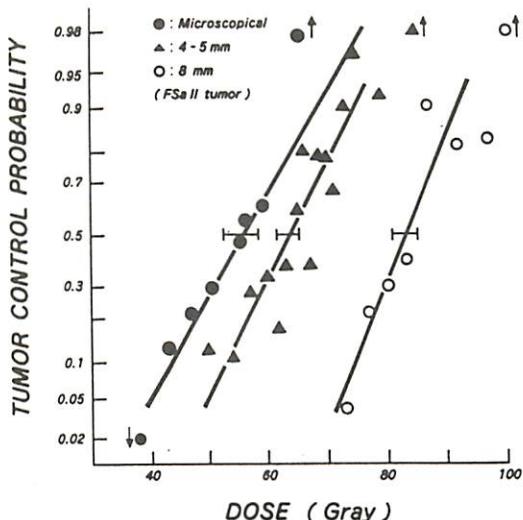


図27：マウスの線維肉腫に対する照射の腫瘍増殖抑制効果と線量の関係

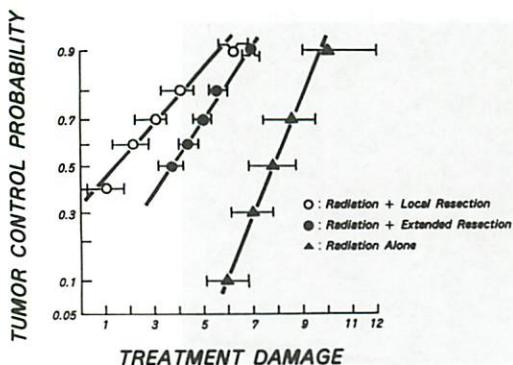


図28：マウスの線維肉腫に対する切除と照射の併用効果  
特に腫瘍増殖抑制効果と正常組織の障害度（下肢の短縮）との関係

目に見える腫瘍は摘出して、癌細胞の数を減らすことによって、腫瘍をコントロールするために必要な線量を、少なくすることが出来る。そのことによって、腫瘍に対する治療効果は高まり、正常組織の障害を少なくすることができるというものでした（図28）。すなわち、切除と照射の併用は、照射のみの場合よりも、効果が大で障害が少ないという、私どもにとって好都合な成績でした。これらの実験成績や臨床経験をもとにして、手術と術中照射の併用の理屈を、次のように設定しました。癌はできるだけ切除する。どうしても切除出来ない部分、もしくは残っている可能性の大きい部位に限定して、出来るだけ狭い照射野に術中照射を行う。照射線量は20Gy以内にして、正常組織の障害を少なくする。また重要臓器がそばにあればそれを保護してやる。20Gy一回照射だけでは不十分なため、手術後に患者さんが回復した後に、より広い範囲、すなわち目に見えない程度の癌が、残っているかもしれない範囲に、外部照射を追加する（図29）。この考え方は、現在術中照射と手術の併用を行っている施設では、大体受入れられています。現在、私どもが用いている照射条件は、表4に示しました。術中照射の線量は10から20Gyぐらい。照射野も出来るだけ狭くしております。エネルギーも少な目にしております。初期の頃は約30Gy照射しまして、照射野も広く、

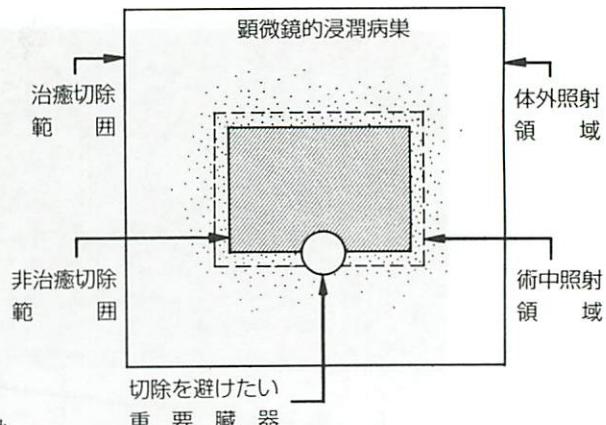
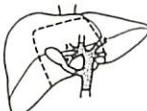


図29：手術と術中照射ならびに術後照射併用の考え方

エネルギーも高い条件で、術中照射を行いましたが、効果よりも障害のほうが増強されてしまいました。術後に体外照射を、少し広い範囲に追加して、不足照量を補うことは、先ほど述べたとおりです。1976年に開院以来、肝門部胆管癌87例を経験しましたが、そのうち61例に切除術をおこないました。切除不能例が26例で切除率は70.1%でした。手術死（手術後30日以内に死亡）は、非治癒切除例43例中2例、切除術ができなかった26例中2名ですが、治癒切除が出来た13例では、手術死亡はありませんでした（図30）。手術術式ですが、19例が右あるいは左の肝切除を受けています。また8例に肝中央2区域切除術が行われ、非治癒切除に終わった場合には、原則として術中照射が併用されています。癌が下部胆管に浸潤している例では、脾臓まで切除します（図31）。

1例をお示ししますが、癌は右の肝内胆管深く浸潤し、左の肝管にも及んでいます。門脈を造影しますと、右の門脈は閉塞し、右の肝動脈も癌に巻き込まれています（図32）。この方は、肝右葉切除と術中照射を受けています。術後に39.6Gyの外部照射を追加しました。このように手がつけられないほどに進行した胆管癌に挑戦しているいるわけで、したがいましてなかなか好成績は得られません。この患者さんは、手術後2年5ヶ月はお元気でしたが、現在癌が再発して入院しておりま

表4：切除術に併用する場合の、術中照射との術後照射の照射条件

切　除　術　式	治癒切除のみ (n = 13)	非治癒切除のみ (n = 10)	非治癒切除 プラス 術中照射 (n = 34)	非治癒切除 プラス 体外照射 (n = 4)
1) 肝門部胆管切除 右、左肝葉切除 尾状葉切除		6 〔1〕	6 〔4〕	7 〔3〕
2) 肝門部胆管切除 肝区域切除 (S1, IVb, V, VIII)		0	0	8 1
3) 肝門部胆管切除 肝区域切除 (S1, IVb)		4	3	11 2
4) 肝門部胆管切除 肝区域(S1, IVb)切除 脾頭十二指腸切除		3	1	3 1
5) 肝門部胆管切除 肝区域(S1, IVb, V) 脾頭十二指腸切除		0	0	4 0
6) 肝門部胆管切除 拡大肝左葉切除 S1, SV 切除 脾頭十二指腸切除		0	0	1 0

〔 〕左葉切除例

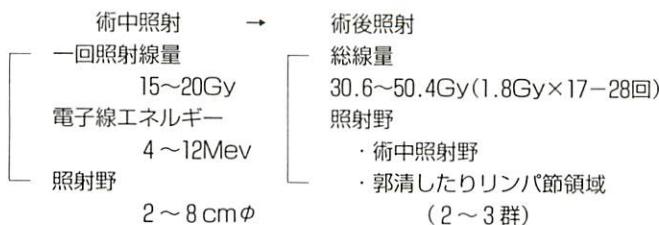
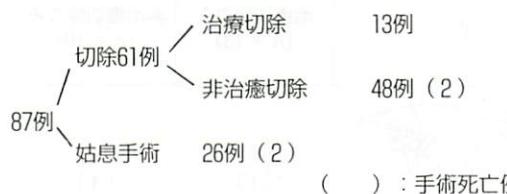


図30：肝門部胆管癌症例と切除率

### 肝門部胆管癌

(筑大・消外・1975~1991)



切除率 70.1% (61/87)

手術死亡率 4.6% (4/87)

図31：肝門部胆管癌に対する治療の内容

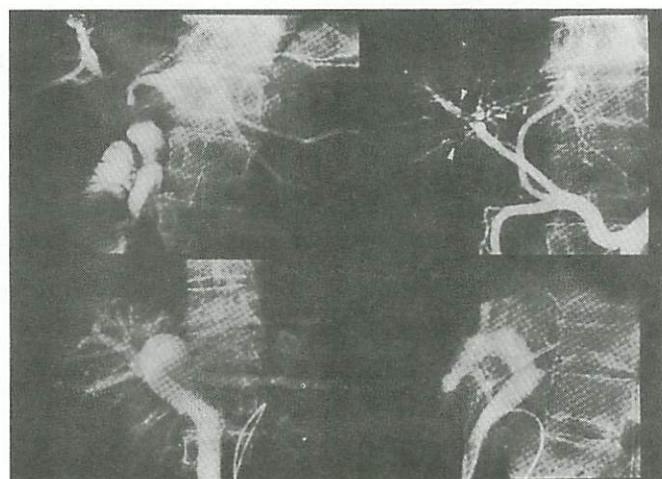


図32：進行した肝門部胆管癌の1例

左上：胆管造影、胆管癌は右肝内胆管、左主肝管、総肝管に浸潤

右上：右肝動脈の狭窄、不整像

下：右門脈枝の閉塞

す。

このように悪戦苦闘していますが、筑波大学でのシリーズでは10例、が5年以上生存されました(表5)。その10例中6例が、左または右の肝切除を受けています。その10名中7名がすでに死亡していますが、死因は3名が癌、2名が肝不全、1名が脳の血管障害、1名が心不全でした。一番長い方は15.7ヵ月生存中です。私どもは、千葉大学時代に、14例の肝門部胆管癌手術をやっておりまして、その内の3例が5年以上生存されました。

た。約20年間やって、たった13例かと言われるかもしれません、全くそのとおりでございます。治療困難ながんに対する外科医の努力は、このような効果しかあげられないというのも、ひとつの厳しい事実です。5年以上生存された患者さんの、切除標本の組織学的検索によれば、症例9、10の方は、肝内胆管断端に、癌の遺残が認められています。5年以上生きておられるということで、多分、術中照射が有効であったと考えられる患者さんです(表6)。そのおひとりである、症例10の

表5：肝門部胆管癌切除後5年以上の生存例

## I. 治療内容と予後

症例番号	年齢性	Stage (pTNM)	術式	再発部位	生存年数(死因)
1*	54 F	IVA (T3, NO, MO)	肝内部胆管切除 肝左葉切除	肝管断端 (再切除)	15.7 健在
2*	65 M	II (T2, NO, MO)	肝内部胆管切除 脾頭十二指腸切除	(-)	8.2 健在
3*	55 M	III (T1b, N1b, MO)	肝内部胆管切除	(-)	6.6 脳出血
4*	37 F	IVA (T3, NO, MO)	肝内部胆管切除 肝左葉切除 尾状葉切除	肝管断端 脾頭周囲リンパ節転移	6.0 (癌死)
5*	72 F	II (T2, NO, MO)	肝内部胆管切除 肝左葉切除 尾状葉切除	肝管断端 肝転移	5.8 (癌死)
6*	48 F	IVA (T3, NO, MO)	肝内部胆管切除 肝左葉切除 尾状葉切除	肝管断端	5.4 (肝不全)
7*	44 M	IVA (T3, N1a, MO)	肝内部胆管切除 肝左葉切除 尾状葉切除	不明	8.1 (肝不全)
8**	47 M	IVA (T3, N1b, MO)	肝内部胆管切除 肝左葉切除 尾状葉切除	肝管断端 胃、肝転移 大静脈、脾周囲リンパ節転移	5.6 (癌死)
9**	77 F	IVA (T3, NO, MO)	肝内部胆管切除 術中照射 (20Gy)	(-)	6.6 (老衰、心不全)
10**	63 F	IVA (T3, NO, MO)	肝内部胆管切除 肝左葉内側下区切除 術中照射 (20Gy)	上腸間膜リンパ節 転移 (部分切除、術中照射)	5.2 健在

\*, 治癒切除, \*\*非治癒切除, PTNM: 組織学的 TNM.

患者さんですが、胆管癌は左右の肝内胆管深く浸潤していたため、肝門部胆管切除術と肝の一部を切除し、肝管の断端に術中照射を行い、術後に外部照射を追加しました（図33）。ところが、18ヶ月後に、脾臓の後側に大きな転移巣が見つかりました（図34）。蘇講師がこの腫瘍を摘出して、同

部に術中照射と外部照射をつけ加えました。2回目の手術の6ヵ月後、それから1年後にCTを撮りましたところ、転移巣は消失し（図35）、患者さんは、初回の手術から5年半が経過していますが、お元気で、今年も年賀状をいただきました。手術と照射が有効だった1例かと思います。肝門

表 6 : 肝門部胆管癌切除後 5 年以上の生存例,

## II. 組織学的進行度と予後

5 年生存例の組織型、局所進展 (pT)、リンパ節転移 (pN)、切離縁、再発形式

症例 番号	組織型 (脳癌)	局所進展 (pT) と リンパ節転移 (pN)	切離縁	再発形式
1	乳頭管状型	T3, NO	hw(-), dw(-), ew(-)	断端
2	管状型	T2, NO	hw(-), ——, ew(-)	(-)
3	乳頭管状型	T1b, N1b	hw(-), dw(-), ew(-)	(-)
4	管状型	T3, NO	hw(-), dw(-), ew(-)	(断端 リンパ節)
5	乳頭管状型	T3, NO	hw(-), dw(-), ew(-)	(断端 肝転移)
6	管状型	T3, NO	hw(-), dw(-), ew(-)	断端
7	管状型	T3, N1a	hw(-), dw(-), ew(+)	不明
8	管状型	T3, N1b	hw(-), dw(+), ew(+)	(断骨、肝 リンパ節 (-))
9	乳頭管状型	T3, NO	hw(+), dw(-), ew(+)	(-)
10	管状型	T3, NO	hw(+), dw(-), ew(-)	リンパ節

T3: 胆管周囲臓器浸潤例, T2: 胆管周囲総合組織浸潤例, T1b: 胆管壁筋層浸潤

N1a: 第一群リンパ節転移, N1b: 第二群リンパ節転移, ew: 胆管剥離面浸潤

hw: 肝側胆管断端浸潤, dw: 十二指腸側胆管断端浸潤.

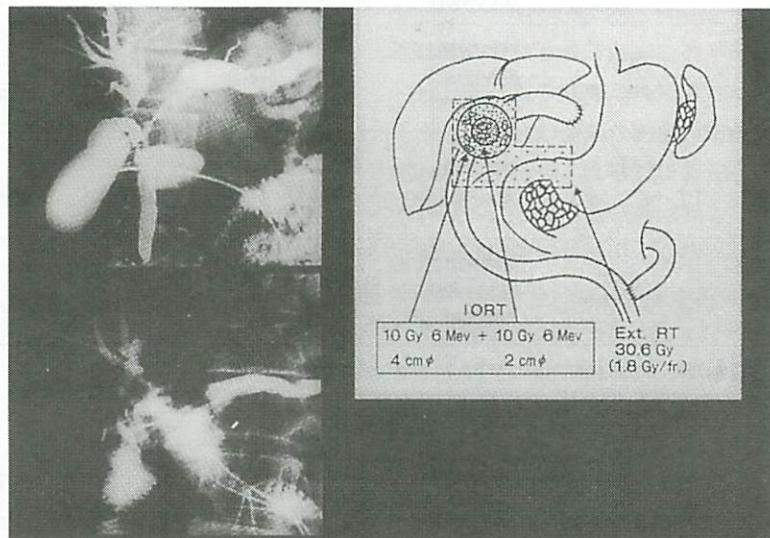


図33：肝門部胆管癌切除と照射後に再発し、再度切除と照射を行った1例

左上：手術前の胆管造影、癌は右肝内胆管、左主肝管総肝管に浸潤

左下：手術後の胆管造影

右：術中照射と術後照射の条件

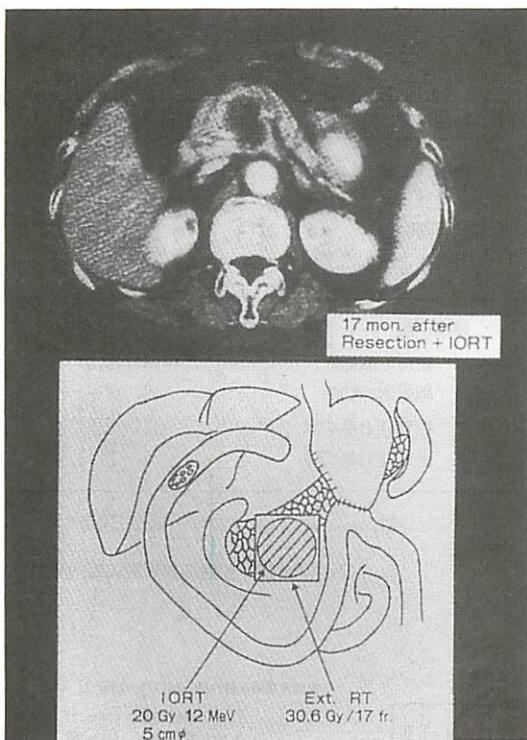


図34：肝後面における腫瘍（再発）とその治療（切除と術中ならびに術後照射）

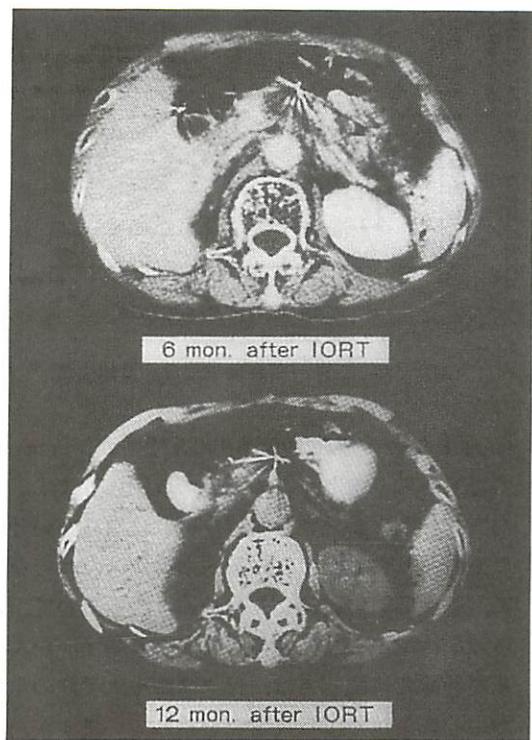


図35：再手術後6ヵ月と12ヵ月のCT像  
腫瘍の再発は見られない

部胆管癌に対する16年間の成績をまとめたのが、このスライドで、私どもが、癌を取り切ることが出来たと判定した治癒切除例の成績は良好で、その5年生存率は、約51.9%でした。癌が残っているかもしれないという非治癒切除に終わった群の5年生存率は、20%であり、切除と術中照射を組合せた群のそれは24.5%でした（図36）。両群間に差はありませんが、このような経験を積み重ね、加えて将来、術中照射自体にも工夫を加えていくと、また違った成績が得られるのではないかと期待しています。消化器癌のなかでも、最も成績が悪い胆囊癌に対しても、蘇講師らが一生懸命になって、切除と開創照射を併用して、その成績の改善に努力しています。進行したstage IVの胆囊癌患者の治療成績では、術中照射併用群の方が手術単独群より、成績が良いように思えます（図37）。胆囊癌の場合も、非常に進行した癌が多くて、

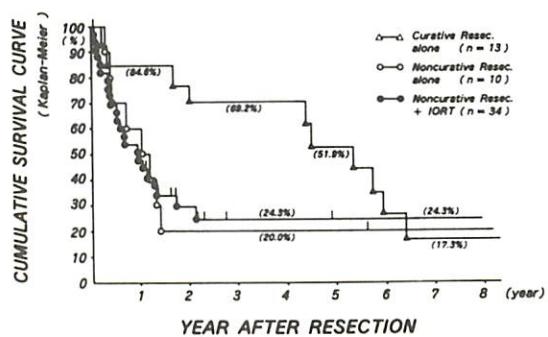


図36：肝門部胆管癌手術後の遠隔成績  
治癒切除：肉眼的にも組織学的にも明らかな癌の遺残を認めない切除  
非治癒切除：切除断端に癌遺残が認められる  
IORT : intraoperative radiotherapy（術中照射）

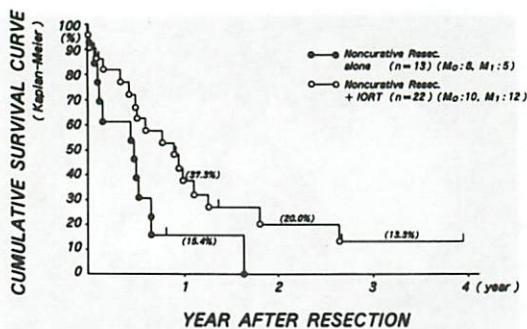


図37: Stage IVの胆囊癌手術後の遠隔成績

stage Iだと5年生存率も100%ですが、stage IVの患者さんと、この程度の成績になります。まだ私どもが挑戦を続けなければならない分野ですし、しかも、ただ外科医のセンスだけでなく、基礎部門の研究なども地道に積み重ねて、新らたな治療法を開発する必要があります。がんの基礎的研究に関しては、野末講師や大学院の学生が中心になって、日夜研究を重ねていますが、近い将来臨床に役立つような成果が得られる事を期待しています。

次に、最悪の治療成績しか得られない膵癌治療について、簡単に触れたいと思います。膵臓癌130例を経験しておりますが、切除率は40%を切っています(表7)。その成績は、治癒切除の群でも、3年生存率が約20%と不良で(図38)、膵癌は胆管癌よりもさらに、5年生存例を得る事が難しい領域です。肝門部胆管癌の、5年生存例を13例経験している施設は、私どもを除きますと世界中にはないかもしれません、膵臓癌はもっと少ないので現状です。

消化器の領域では、食道癌、胆囊癌も含めた胆道癌、膵臓癌、これらが御三家でございまして、最も治療成績が悪い癌といえます。そういう意味で、将来、この地区の研究所の人たち、あるいは基礎医学系の先生方、そういう人たちと一緒にになって、治らない癌に対する治療法の開発を、全く新しい視点から始めなければ成らない時期に来ていると思います。以前は竹島講師が、現在は深尾助教授が、一生懸命になって膵癌の成績向上の

表7: 膵癌治療法別症例数

(1997.1~1992.1 筑大消外)

治療法	症例数(%)
腫瘍非切除	
非手術	31( 23.8)
単開腹	6( 4.6)
姑息手術	45( 34.6)
腫瘍切除	
絶対治癒切除	14( 10.8)
相対治癒切除	19( 14.6)
相対非治癒切除	11( 8.5)
絶対非治癒切除	4( 3.1)
計	130(100.0)

(治癒切除度: 膵癌取扱規約肉眼的分類)

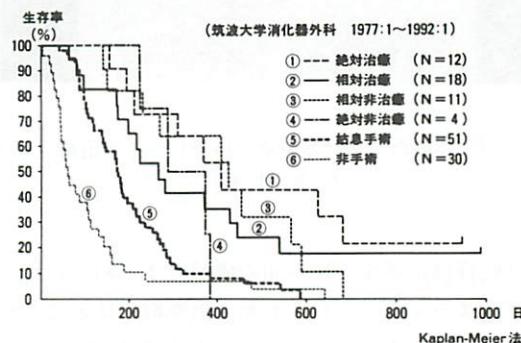


図38: 膵癌手術の遠隔成績

ために工夫を凝らしています。膵癌の手術成績が悪い原因のひとつは、肝転移の率がすごく高いことです。これを抑えようというので、手術中にいろいろな併用療法を試みています。例えば、手術中に各種の化学療法を併用して、肝転移が防げるかどうかを検討してみました。ところが、10例中8例に、手術後2から14ヵ月以内に肝転移が発見されています(表8)。1年以上生存された方は、10例中5名で、2名は現在生存中ですが、このように膵臓癌はいまだに外科医の手を超えた癌あります。

最後に、臓器移植のことについて簡単に触れさ

表8：手術中化学療法を施行した群の手術後肝転移

症例	手術から肝転移発見までの期間(月)	手術から死亡までの期間(月)	死因
1	肝転移不明	17	腎不全?
2	10	21	癌性胸膜炎
3	10	14	肝転移
4	—	(21 生存)	
5	14	17	肝転移
6	11	(21 生存)	
7	5	8	肝転移
8	2	7	敗血症?
9	3	10	肝転移
10	2	6	肝転移

(1991.7.1.現在)

せていただきます。表9に生体腎移植の成績を示します。44例と非常に少ないですが、消化器外科であるということで、症例数を意識的に増やさなかったこともございます。1982年迄は、代謝拮抗剤のアザチオプリンを、免疫抑制剤として使っていました。その成績は3年生着率で約50%前後でした。その後ドナーの血液を輸血してから移植を行ったり、1982年からシクロスボリンを免疫抑制剤として使いました。しかし成績は余り変わっておりません。この成績の悪さは、免疫抑制剤だけのことではなくて、技術的なこともあったかもしれません。ところが1984年頃から、深尾助教授が、責任者としてグループを組んで移植をするようになりますから、成績がよくなりました。特に移植前にシクロスボリンと輸血を併用するようになってから、20例移植しましたが、全例生着しています。最近では、日本の会社からFK506という新免疫抑制剤が出まして、臨床治験を行ってい

ます。最近の腎移植では、急性拒絶反応が少なくております。私が1967年に腎移植を始めた頃は、拒絶反応が必ず起りましたが、最近はひどい拒絶反応を見ることが少なくなりまして、臓器移植も非常に様変わりしたと感じています。多分1988年だと思いますが、小児科からご紹介いただきました、巣状糸球体硬化症の患者さんに移植した腎臓が、機能不全となりましたが、これは原病疾患の再発が疑われています。死体腎移植は13例しか行っていません。その成績は月並です(表10)。これから死体腎移植の数と、その成績向上に向けて努力する必要があります。

ここでモニタリングの話をさせていただきます。10年前から深尾助教授を中心になって、各種の抗体を使って、リンパ球のサブセットの変動について研究してきましたが、移植前後における免疫学的なモニタリングとして使えるものがありました。最近になって、湯沢講師が、T細胞中におけるIL2レセプターのベータ鎖の陽性細胞の率を調べることによって、high responderとlow responderを分けることが出来そうだという成績を得ています。ドナーの輸血をしても、IL2レセプターのβ鎖陽性T細胞の率が、15%以下に抑えられている人(low responder)では、拒絶反応が起りづらいという成績を出しています(図39)。逆に、輸血によってその陽性細胞の率が15%以上になった患者さんは、high responderで、移植後に拒絶反応が起りやすい(図40)。例数が少ないので、本当のことはまだ分りませんが、このような方法が、将来免疫学的なモニタリングに使えますと、免疫抑制方法も、より合理的に行える

表9：免疫抑制法と移植腎生着率(生体腎)

筑波大学 1991年12月

施行年	術前処置	免疫抑制剤	症例数	1年生着率	3年生着率
1977→82	—	azathioprine	8例	63%	50%
81→82	ドナー血輸血	azathioprine	3例	67%	33%
82→88	—	cyclosporine	7例	71%	43%
84→91	cyclosporine併用輸血	cyclosporine	20例	100%	100%
90→91	—	FK506	4例	100%	—
全症例			44例	85	66

表10：免疫抑制剤法と移植腎生着率(死体腎)

筑波大学 1991年12月				
施行年	免疫抑制剤	症例数	1年生着率	3年生着率
1977-81	azathioprine	8例	50%	38%
82-88	cyclosporine	5例	80%	75%
全症例		13例	62	50

ものと期待しています。

わが国では脳死問題などで肝臓、膵臓の移植が普及しませんが、免疫抑制剤の開発は世界一盛んです。デオキシスパーガリンも、日本でつくられ抗生物質ですが、それとシクロスボリンを併用することによって、上手に拒絶反応を抑えることが出来ることを深尾助教授らが証明しました。すなわち、少量のシクロスボリンと、デオキシスパーガリンを併用することによって、拒絶反応を抑えることが出来ます（図41）。これからいろいろな免疫抑制剤が開発されるでしょうが、その特徴をよくつかんで、副作用がなくて、しかも効果のある投与方法をみつけることが、今後の臓器移植の分野で、非常に大切な仕事になろうかと思います。その一例です。また、デオキシスパーガリンの、免疫抑制効果と副作用を調べるために、カニクイザルを使った腎移植実験を行いました。この実験によって、サルの腎移植でも、免疫抑制作用があることが確認され（表11）、また副作用の面からも、使用可能であることが分りました。たかだか10匹足らずの数でございますが、カニクイザルの腎移植はすごく難しくて、非常に難渋したようです。多分このデータをつくるのに、1年以上はかかっているものだと思います。この実験では靈長類研究所の方々に大変お世話になりました。このような実験も学園都市にある大学であるからこそできたものと感謝しています。

肝移植、膵移植は大塚講師が中心となって実験を重ねていますが、臨床での成績がありませんので、省略いたします。

物凄い勢でしゃべってまいりましたが、時間をオーバーしてしまいました。お許しいただいて、

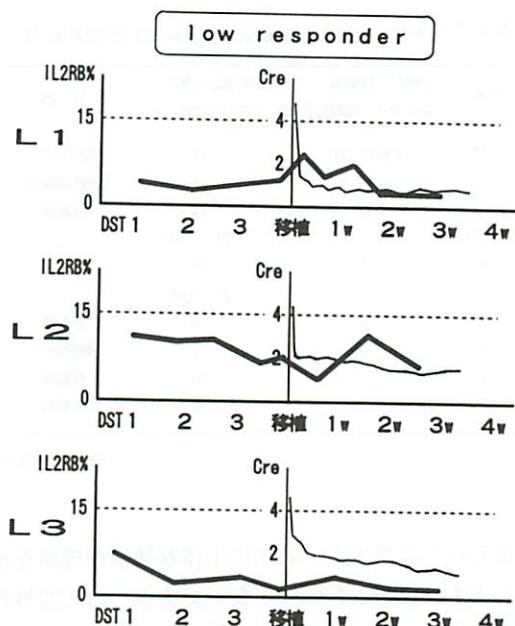


図39：腎提供者からの輸血後に、IL-2 レセプターの  $\beta$  鎮陽性 T 細胞出現率が 15% 以下を low responder とした。3 例とも腎移植後に拒絶反応は見られなかった

1~2分、最後の締めくくりを述べさせていただきたいと思います。

私は先生に恵まれておりまして、ありがとうございます。特に外科関係では、中山恒明先生、あるいはトマス・スターツルのように、医学史に残る外科医お2人に、教えを受けることが出来ました。そのお2人の共通点は何かと申しますと、2人とも、その土地にいる限り、日曜日であろうが正月であろうが、必ず1日1回は病院に来て患者さんを見回っておりました。別に皆さんにそうしろと申し上げているわけではございませんが、だれしも医者であれば、特に外科医は、重症患者さんのことは一日じゅう頭にこびりついて離れません。私も現役で外科をやっている頃は、夜中に患者さんの呼ぶ声が聞こえるんです。病院に行ってみると、患者さんがおかしいんです。私に妄想があるわけではなくて、重症患者さんのことを考えていると、何か起りそうだ、今こんなことが起っているんじゃないかという予感が

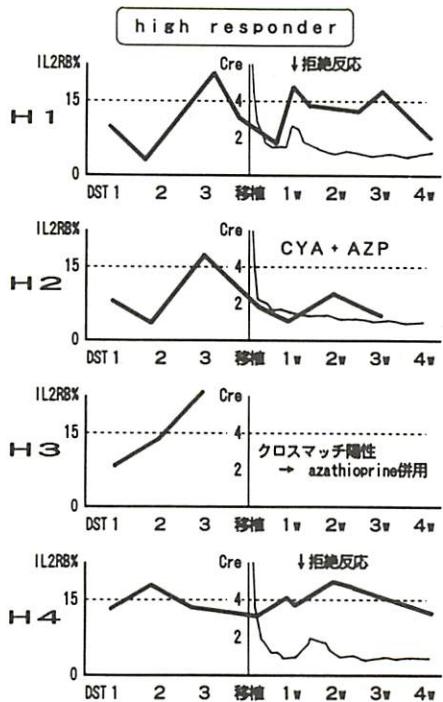


図40：腎提供者からの輸血後に、IL-2 レセプターの $\beta$ 鎖陽性T細胞出現率（high responder群）を15%以上をhigh responderとした。4例中2例では、急性拒絶反応が見られ、1例では交互試験が陽性のため、移植を中止した。残りの1例では、免疫抑制剤としてシクロスボリンとアザチオプリンを併用して、好結果が得られた

するんじゃないかと思うわけです。

患者さんは、手術を受ける場合には、その医者に命を預けるわけです。先ほど申し上げましたように、膵臓癌とか胆管癌とか、食道癌では、あのような悪い成績であるにもかかわらず、私どもに命を託してくださっているわけです。そういう意味で、外科医は、患者さんの信頼にこたえるだけの覚悟が必要ではなかろうかと思います。それを態度であらわすためには、患者さんをしっかり見守るということが最低の条件であるし、と同時に最高の行為だろうと思います。このことは、時代が変わっても変わらないと思いますので、学生諸君、何かのときに思い出していただきたい。

最後に学生さんに申し上げます。1日1分でも

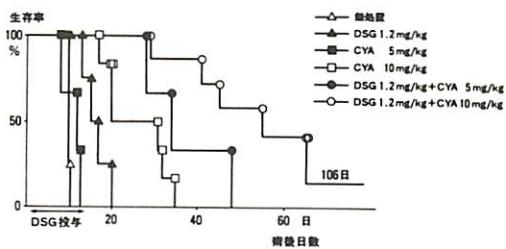


図41：デオキシスパーガリンとシクロスボリン併用の拒絶反応抑制効果（イス）  
デオキシスパーガリン1.2mg/kgとシクロスボリン10mg/kgの併用で、腎移植の生着日数は著明に延長した

表11：デオキシスパーガリンによる腎移植生着日数延長効果（カニクイザル）

実験群	生存日数
A: control	8, 8, 9
B: DSG 3mg/kg	8, 10
C: DSG 6mg/kg	10, 25, 36, >68

いいですから、生きていることに対して感謝していただきたい。感謝の念を忘れなければ、どんな困ったときでも、それに耐えることができるだろうと思います。それから、物の理がよくみえるようになります。不平や不信の心では、本当のことを見ることは出来ません。君らは医者になるとわかりますが、自分より年下の人が病気で亡くなつて行くわけです。そういう患者さんを見るたびに、自分の技術の未熟さを反省し、自分が生きていることに感謝しなさい。その感謝の念を医療を通して、患者さんに返す気持ちになるならば、その人の一生は豊かになるように思えます。

余計なことを申しました。時間をオーバーして申しわけございません。これで最終講義にさせていただきます。きょうはありがとうございました。

—了—

## Boston 通信

1992年7月5日，Boston在住者による桐医会が開かれたのでその様子を報告する。参加者は、鈴木宏昌(1回生)、恵子(2回生)先生夫妻、伊東康(3回生)、ゆたか(3回生)先生夫妻、武田多一(7回生)、山下裕子(7回生)先生夫妻、安藤裕一(8回生)

昨年夏、堀原一先生はじめ筑波の先生方がBostonにみえた時に Museum of Fine Artsで会って以来の再会で在住者の顔ぶれには変更がなかった。場所は伊東先生の発案でバーベキューのでき子供も大人も楽しめるBostonから北東80KmのGloucesterという町の海岸で行なわれた。皆で持ち寄った食事で満腹になりデザートも食べ終わってからようやく真面目?な話が始まった。

**司会(安藤)** 「まず我々の中で1番忙しくしている、レジデントの山下先生から、1、渡米の動機、2、米国に来てよかったです、3、悪かった点、についてお話し頂けますか？」

**山下** 「私は1990年4月より Beth Israel Hospitalに来て1年のインターンを経て現在内科レジデントをしています。渡米の動機は、Primary care, Geriatricsなどアメリカで確立していく、日本で今後必要になると思われる分野の臨床を経験したかったためです。こちらに来てよかったですことは、研修、教育システムがしっかりしているので集中的に幅広い臨床の勉強が出来る、AIDSのような日本ではあまり見られない感染症の症例が数多く経験できる、外来教育、尊厳死、Dr-Pt relationshipのdiscussionが盛んで現実に即した教育が受けられる、ということです。逆に教育のシステムの差、言葉のハンディで初めの1年くらいは苦しかったし効率が悪かったです。」

**司会** 「日本でFMGEMSの試験に合格されてからこちらに来られたわけですが、こちらでも何かテストを受けられましたか？」

**山下** 「Pennsylvania州の開業資格テストに当たるものをおこちらに来て間もなく受けました。アメリカ人に混じって仕事をするうえで何か資格を

持っていたほうが差別されずに仕事が出来るのでないかと思ってのことですが、これが実際に役立っているかどうかは良くわかりません。やはり差別される点はあると思います。」

**鈴木宏昌** 「それは研究室もあるよ。日本人は金持ちだから、給料を払わなくても良い優秀で安上がりな研究員という感じで捉えているところもあると思う。」

**鈴木恵子** 「日本人だけでなくアジアの人間は差別されますね。重要なポストにはめったにつけない。」

**司会** 「山下先生は第一希望の病院で研修をすることが出来たのですね？」

**山下** 「私の場合は筑波大学の先生が直接紹介してくれたためうまくいきましたが、このようなことは稀で、アメリカ人であれなかなか第一希望の病院に行くことは難しいようです。」

**司会** 「武田先生はいかがですか？」

**武田** 「僕は Children's Hospital の外科で肝細胞移植の実験をしています。細胞移植など日本で行なわれていない分野での研究をしたかったというのが動機です。自由になる時間が多いことは良い点ですが、実は色々な分野で日本の方が進歩しているというのが実感です。」

**司会** 「鈴木宏昌先生はどちらでの研究環境はいかがですか？」

**鈴木宏昌** 「僕は Brigham and Women's Hospital の外科代謝栄養学の研究室で、1990年9月より Research Fellow をしています。家内よりも少しだけ早く Boston に来ました。研究室では、栄養や侵襲時の全般についての研究が進められています。“Body Composition”といつて生体の構成成分についての研究も行なわれています。日本で研究していたときと違よい点は、製薬会社など企業に媚びずに研究できることがあります。こちらではお金にならないと思える研究に対しても資金を与えてくれます。経済的に制約されずに自分でプロトコールをつくり研究を進めることが出来る点も良い点ですね。困った点は、日本にいたときは脂肪輸液やアミノ酸輸液をやっていましたが、

こちらでの研究分野は全く門外漢だったため、最初は何をやってよいのかわからず、プロトコールを考えるのに1年近く費やしてしまったことです。」

**司会** 「(鈴木恵子先生はresearcherとしても2児の母としても頑張っていますが)こちらでのポストは日本にいるときに決めていらっしゃいましたか?」

**鈴木恵子** 「私はHarvard School of Public Health, Department of Environmental Healthでサイトカインの研究をしていますが、夫の上司に紹介してもらい日本にいるときに決めてきました。研究室は経済的にも恵まれ、テクニシャンもしっかりといて良い環境にあります。こちらに来て大変だったことは、子供(渡米時幼稚園児)がいじめに会いかなりうつ状態でいたことです。私の住む地域は日本人が多く遊ぶときも日本人の子供と遊ぶことが多いのですが、そのため相手の嫌がらせの文句もわかるので辛かったようです。」

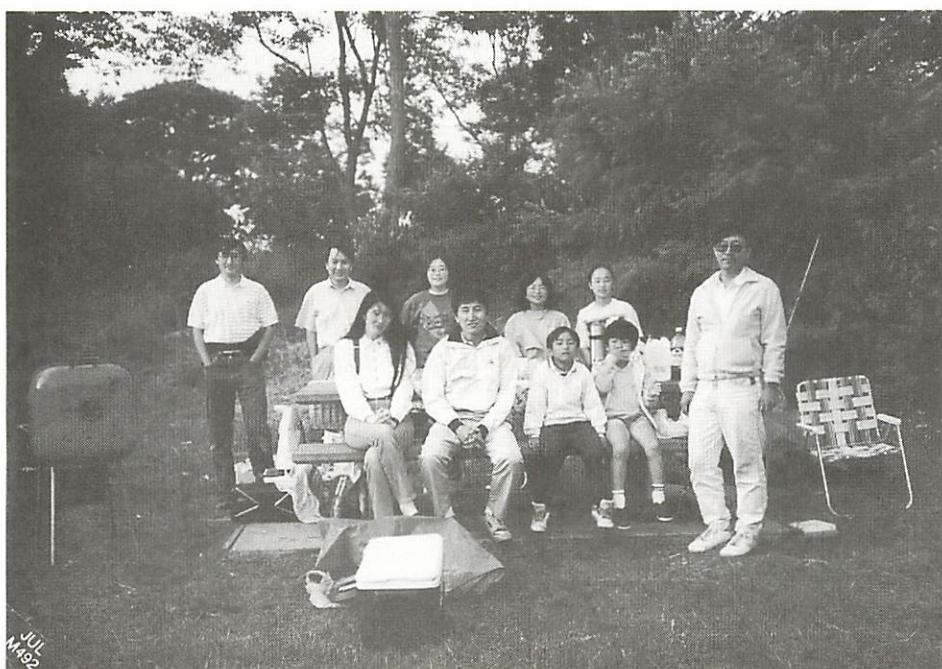
**伊東ゆたか** 「私は1990年8月に夫とこちらにきました。出国前に充分な情報が得られず、ポストンに来てから聞いたことのある研究者の名前を頼

りに何件か電話して交渉して搜しました。そのためMcLean Hospital, Harvard Medical Schoolに決まるまで時間がかかりましたが、上の先生がとても丁寧に指導してくれ、発表の機会も与えてくれるので良かったと思います。主に小児精神疾患に関する神経学的観点からの研究をしています。」

**伊東康** 「私は日本で行なっていた高血圧の研究を発展させたい、新しい経験を積みたいということで論文、学会発表などを頼りに研究テーマが似ている研究室に手紙を出し、返事のあった中からBoston UniversityのCardiovascular Instituteにきました。私のように主に手紙のやりとりだけで選ぶ場合に問題となる点は、既に発表された論文などだけでは、最新の研究情報が得られないことがあります。特に自分が、その研究室で初めての日本人研究者となるとなおさらだと思います。」

**武田** 「ところで安藤先生はどうですか?」

**司会** 「私は卒後三井記念病院で外科の研修をしたのち、現在Massachusetts General Hospitalの外科で移植免疫の研究をしています。研修時代は症例は数多く見ることが出来ましたが研究分野に対してほとんど知識、経験がなかったために基礎



M482  
JUL

の分野を勉強したかったこと、そして学会などで外国人と議論できるようになりたかったことの2つが渡米の大きな動機です。私のいる研究室はmeeting, journal club(抄読会)が頻繁にあり、スタッフが良く指導してくれるので移植免疫の初学者としては大変良い環境にあると思います。私と似た環境の研究室に経験の有る日本人がいますが、彼にとっては時間が取られ過ぎ、しかも自由に研究を進められないで逆に苦痛となるようです。」

**山下** 「美樹さんはこちらの生活はいかがですか」  
(注　ただ一人主婦専業と名のり生活している司会者の妻、筑波大卒業生ではない)

**安藤美樹** 「ボストンでの生活の良い点はいろいろなコミュニティの教育機関、例えば各町にあるAdult Educationとか、Harvard Neighborsといっ

たものが発達している点です。私は英語、キルティング、カリグラフィーなどをやりましたがどれも楽しく参加できました。悪い点は犯罪の多いことです。」

**司会** 「そろそろ遅くなってしまったので終わりにしたいかと思います。本日は皆さんお忙しいところお集まりいただきましてありがとうございました。」

実際はこのような堅い雰囲気で行なわれたわけではないが、内容をまとめるとこのようになる。この記事が海外での生活を考えている先生、あるいは学生に少しでも参考になれば幸いと参加者一同考えている。末筆ながらご協力いただいた先生方に厚くお礼申し上げます。

## おわびと訂正

桐医会会報31号の記事 Reunion in Boston: Part II, August 25, 1991 (17ページ) のなかで、Part I の座談会出席者のうち谷中昭典先生のお名前が抜けておりましたのでおわびして訂正いたします。

## 編集後記

1992年度の最終講義特集をおとどけします。桐医会創設の際に御助力いただいた阿南学長をはじめ、三教授のものです。いずれも講義の内容を各先生に直接加筆していただいたもので、体裁などもおまかせしました。ご協力ありがとうございました。今年度は最終講義が8回予定されており本会報で、おとどけできるよう準備しています。

ご期待ください。

(K. Y)

桐医会会報 第32号  
発行日 1993年1月27日発行  
発行者 山口 高史 編集 桐医会  
〒350 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