

筑波大学医学専門学群同窓会



桐医会会報

1995. 3. 31 No. 36



目次

最終講義特集

・藤木素士教授	1993年12月10日	1
・大菅俊明教授	1993年12月16日	16
・福本貞義教授	1993年1月29日	55
四回生第一回同窓会について		77
桐医会シカゴ支部会		88
お知らせ		89

1993年12月10日(金)

最終講義

水俣病の原因究明と環境管理

藤木素士

定年を迎えるにあたりまして、最終講義の機会を与えて下さいました田村医学専門学群長ならびに関係者各位に厚く御礼申し上げます。また、医学系の先生方のみならず、環境科学研究科、体育研究科などの先生方のご来場に恐縮いたします。そして遠来の皆様を懐しく思います。一週間前に堀先生の最終講義を拝聴し、私も昭和10年代の頃を思い出しました。私は昭和18年に山口県立下関中学校の1年生から飛び級で熊本陸軍幼年学校に入学致しました。陸軍幼年学校は旧陸軍の幹部を養成する学校で、旧中学1, 2年から受験します。陸軍幼年学校で3年の教育を受けた後には陸軍士官学校で旧中学4, 5年生から受験した者と合流します。旧陸軍のエリートコースがありました。父は広島陸軍幼年学校出身で、フィリピンで終戦を迎えております。兄も広島陸軍幼年学校の出身で、陸軍航空士官学校在学中に終戦を迎えております。母と姉は、広島の留守宅で終戦を迎えております。昭和20年8月15日の終戦の日、同期生の多くは涙を流して敗戦を悔しがっておりましたが、私はその時、心の中で、今度は學問で争ってみたいと思いました。陸軍幼年学校は文武両道に秀でた者を育成する教育方針であった故であります。8月30日に復員命令により熊本陸軍幼年学校を後にして、広島に帰宅しました。当時、臨時列車で約30時間かかって真夜中に広島駅に着きました。駅から宇品港までが見渡せる一面の焼野原が目に入りました。プラットホームにゴロ寝して夜明けを待ってから帰宅致しました。自宅は小さな山の下にあり、山のおかげで原爆の直撃をのがれることができ、母も姉も健在でしたが、広島での生活は無理と判断し、復員して帰っていた兄と4

人で母の郷里である熊本に移住することにしました。父は比較的早く復員しましたが、職業軍人であったために公職追放となり、戦後の生活は苦しい日々が続きました。従って、私はアルバイトをしながら生活を支え、勉強いたしました。旧制の熊本薬学専門学校を卒業した後、薬剤師として働きましたが、熊本にも新制度による大学が出来ましたので、再び勉強する事にして、年齢の割にはおくれて熊本大学理学部に入学致しました。理学部生物学科を卒業した頃、水俣病が発生して熊本大学に研究班が組織されました。この水俣病が私の人生を決定したように思います。

水俣病は大変不幸な出来事でした。その原因が熊本大学の研究班によって追究された結果、公害病であったことが明らかになりました。これが、環境汚染を防止しなければならないという考え方の高まるきっかけとなった事はよく知られています。

一 水俣病の発見

1956年4月、脳症状を主訴として、病院を訪れた患者を診察した医師が諸検査を実施しました、的確な診断が出せないまま約1週間を経過しました。ところが、この患者の妹が全く同様の症状を呈して来院しました。家族への詳細な問診の結果、隣家にも同様の症状を呈する患者が存在することが判明しました。医師が水俣病保健所の所員と共に調査したところ、附近には約30名の患者が存在することがわかり、1953年頃からこのような患者がみられたこと、また、附近の海では時々魚が浮き上がるようなことがあったこと、しかもその魚をネコが食べると、ネコも同じく発病することなどの事実が判明しました。しかし、この疾患の本

態は全く不明でありました。

熊本県は熊本大学医学部にこの患者の原因究明についての研究を依頼し、熊本大学では1956年8月に「水俣病研究班」を組織して研究を開始しました。研究班による疫学調査が実施され、飲料水、海水、泥土、魚介類などの試料について、それぞれ班員の専門的立場から原因究明が進められ、1956年11月には「本疾患は伝染性疾患ではなく、一種の中毒症状であり、その原因は水俣湾からとれた魚介類の摂食によるものである」との中間報告を行いました。魚介類を汚染している有毒因子としては、金属などが考えられ、とくにマンガン、セレン、タリウム、水銀などが推定され、それらの物質が研究の対象となりました。

1958年末までの研究結果では、その有毒因子として考えられたマンガン、セレン、タリウム、無機水銀ではそれぞれ動物実験において水俣病と一致した病変を惹起せしめ得ないという結論に達しました。1959年に至り、水俣病の臨床症状ならびに病理所見が、ヨーロッパでの農薬製造に際して発生したアルキル水銀中毒とよく似ていること、後で述べるような水俣湾の底質とイガイに水銀が高濃度で検出されることから、水銀が毒性因子として再び重要視されるようになりました。

一 水俣病発見時の環境条件

【スライド1】

水俣湾およびその周辺の地図を示しております。

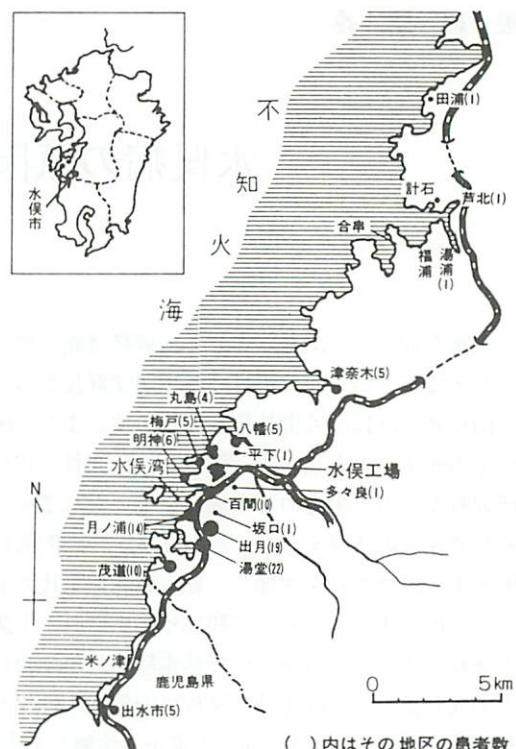
【スライド2】

地図上の数字は各地点の底質中の総水銀濃度を示しております。工場排水溝の水門付近で濃度が最も高く、周辺部になるに従って低下しております。

【スライド3】

地図上の数字は各地点の岩に着生している貝(イガイ)を採取して総水銀を測定した結果を示しております。底質の場合と同様、湾奥部で濃度が高く、周辺部になるにしたがって低下しております。

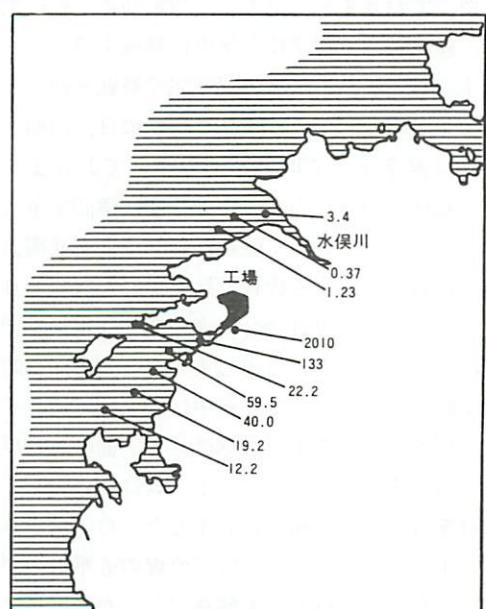
水俣病患者発生地域



† 野村：“水俣病一有機水銀中毒に関する研究”，熊本大学医学部水俣病研究班，p. 13, 1966

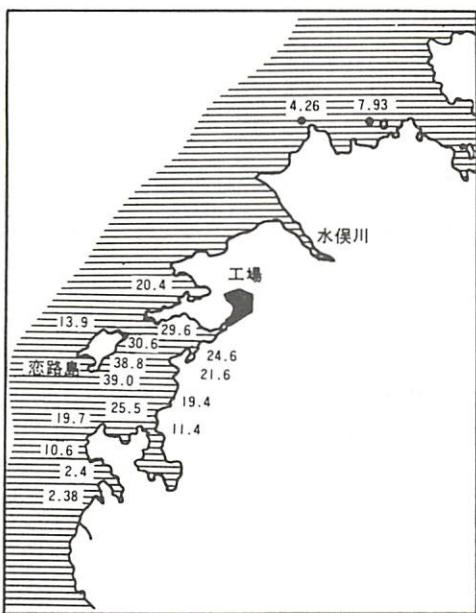
水俣湾内泥土中水銀量

(湿重量当り ppm)



† 図2・3-喜田ら：熊本医会誌, 34(補3): 593, 1960¹¹⁾

水俣地区ヒバリガイモドキ水銀含有量
(乾重量当り ppm)

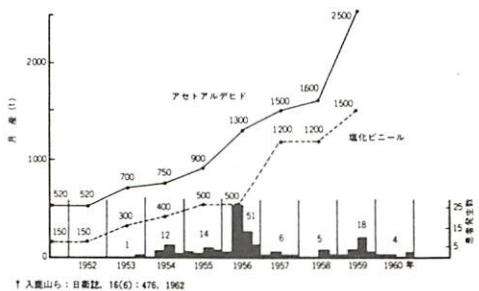


【スライド4】

工場では1932年からアセトアルデヒド、1949年から塩化ビニルの生産を開始しており、とくに1952年頃から生産量が増大しました。これらの生産量と水俣病患者発生の年次変化を示しました。1956年までの生産量と患者発生数はほぼパラレルに増加しております。1956年11月の「水俣病研究班」による中間報告にもとづき、熊本県が水俣湾の魚介類をとらないよう、また、食べないよう指導したことにより、患者の発生数は低下しました。

水俣工場のアセトアルデヒドおよび

塩化ビニールの生産量と水俣病患者発生の年次変化



【スライド5】

工場内の各生産施設の廃水量の年次変化を示し

ました。アルデヒド施設と塩化ビニル施設廃水およびカーバイドアセチレン残渣廃水の3者が1952年当時から排出されており、これらのうち、アルデヒド施設と塩化ビニル施設の2者においてはそれぞれ酸化第二水銀、塩化第二水銀が触媒として使用されてまいりました。また両施設の廃水は1958年まで百間廻水溝を経て水俣湾に排出されていました。

水俣工場廃水量

設 備	廃水量 m ³ /hr	備 考								
		1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960
アルデヒド貯蔵施設	2	2	2	3	4	4	4	6		
塩化ビニル、モノマー水洗廻水	1	2	2	3	3	10	10	10	10	10
硫酸鉄銅、ビーガード廻水						60	60	60	60	60
アルデヒド貯蔵廻水					40	40	70	70	70	70
カーバイドアセチレン廻水	25	30	40	40	60	80	80	110		
カーバイド密閉廻水						250	250			
塩化ガス化廻水							60	80	80	80

注: 八幡ブームからだ木復用路口に掲載される
「新日本水俣工場『水俣病の謎について—その歴史と私達及び管理』」1959.11

【スライド6】

この表は、当時、熊本大学医学部公衆衛生学講座の喜田村教授(後に神戸大学医学部公衆衛生講座教授にご転出、現神戸大学名誉教授)が1960年に報告された水俣湾およびその周辺海域の魚中水銀濃度を示したものであります。魚種により濃度が異なりますが湾内および水俣湾に近い海域の魚には異常に高い水銀が蓄積していました。星印のついてものは弱って浮いていた魚であります。

魚介類の水銀量 (湿重量 ppm. 但し、()内は乾燥 ppm)

水俣地区的もの	不知火地区的もの		対照地区的もの			
	魚種名	Hg量 ppm	魚種名	Hg量 ppm		
魚種地	魚介類名	Hg量 ppm	魚種地	魚介類名	Hg量 ppm	
水俣湾	このしろ	1.62	計 石	すずきみ★	13.5	
ゆ	かたくち	0.27	タ タ ★	52.3	か つ を 肝	0.3
ゆ	いわし		タ 胎のう★	7.1	赤 魚	
タ	こがにから	35.7	タ 皮 ★	10.3	た い 肝	(1.76)
タ	わた	23.9	声 北	ぼら(半鰓)	3.0	
タ	か き	5.61	田 浦	ぼら(半鰓)	3.33	
タ	海 蕎	0.98	磯 ナ	ぼ ら	このしろ み	0.18
タ	いしもち★	14.9	タ —	—	た い み	0.07
タ	いしもち★	8.4	タ —	—	あ じ わた	0.24
水俣川河口	す ず き★	16.6	離 奈 木	ぼら(半鰓)	0.3	
タ	あ さ り	20.0	タ ち 魚★	3.6	さ ま ま さ	0.12
タ	ち ぬ み★	24.1	タ ★	3.28	き び な ご	0.04
タ	わ た し★	23.3	タ ★	7.5	い わ し な た	0.05
タ	さわらみ★	8.72	タ ★	3.63	あ さ り	0.1
タ	お 肝★	15.3	離 奈 島	ぐ ち ★	は ま ぐ り	0.08
タ	か に	14.0	タ ち 魚★	3.64	む し き え び	(0.05)
タ	ば ち ★	10.6	タ ち 魚★	1.09	は ま は ま	
タ	す でんじく★	19.0	八 代	ぼ ら	は た は た	(0.03)
			タ	タ	い り こ	(0.29)

*印は弱って浮いていた魚

【スライド7】

喜田村教授によって報告されたヒト臓器中水銀濃度を示しました。水俣病剖検例では異常に高い水銀濃度を示し、腎に最も高濃度に水銀が蓄積し、次で肝、脳の順でありました。他疾患の剖検例では各臓器ともに極めて低い濃度を示していました。

ヒトの臓器中水銀量

地区	性別	年齢	疾患	剖検例	(重量 ppm)			
					腎	肝	脳	肺
1	男	29	70.5	144.0	9.60	1	0.18	—
2	男	25	34.2	47.5	15.4	2	—	0.11
3	男	34	34.6	99.0	7.80	3	0.54	—
4	男	50	39.5	45.5	8.95	4	0.45	—
5	男	60	42.1	106.0	5.0	5	0.2	—
6	男	60	38.8	68.2	24.8	6	0.38	—
7	男	60	34.7	64.2	7.8	7	1.06	—
8	男	90	—	9.45	8	1.02	3.02	—
9	男	90	36.2	21.2	4.85	9	—	0.27
10	男	95	36.5	22.5	4.43	10	—	0.28
11	男	100	22.0	13.0	2.6	11	—	0.18
12	男	550	26.6	27.4	8.32	12	0.07	10.7
13	男	860	6.35	12.8	1.30	13	—	0.53
14	男	1,000	2.05	3.11	0.09	14*	0.60	2.04
15	男	1,470	5.44	5.9	2.22	15*	0.97	1.01
					1.54			

* 本邦地方に在住した者

† 喜田村ら：熊本医会誌、34(補3)：598、1960**

【スライド8】

喜田村教授によって報告された毛髪中の水銀濃度を示しました。水俣病患者の中には705ppmに達するものがみられました。対照地域では高くても7ppm程度でありました。現在では4ppm～5ppmに低下しております。

毛髪（爪）の中の水銀量

性別	年齢	月	入院日	毛髪量	本邦地区以外の標準量		本邦地区的標準量	
					水銀量	毛髪量	水銀量	毛髪量
4歳 男	1959 10	1959 11	436	成人男子	3.48	成人女子	12.7	
4歳 男	1959 10	1959 11	705	成人男子	0.75	成人女子	—	
5歳 男	1959 7	1959 12	250	成人女子	4.2	—	1.82	
6歳 男	1959 9	—	411	—	—	—	—	
7歳 男	1959 9	1959 9	281	—	1.61	—	19.0	
7歳 男	1959 11	1960 1	431	—	1.25	—	4.46	
7歳 女	1959 8	1959 9	165	—	2.07	—	6.56	
7歳 男	1959 7	1958 7	170	—	0.14	—	72.9	
8歳 男	1959 3	1959 3	96.8	—	1.63	—	65.4	
8歳 男	1959 10	1959 10	21.6	—	2.13	—	101.9 (60.0)	
9歳 男	1959 9	1959 9	13.2	—	—	—	—	
9歳 男	1956 9	1957 5	3.60	—	2.15	—	16.0	
10歳 男	1956 7	—	39.2	—	7.49	—	17.1	
10歳 男	1956 7	1956 8	15.8	—	0.64	—	24.3	
11歳 女	1956 6	1956 7	29.4	—	2.30	—	61.0	
11歳 男	1956 6	—	2.46	—	2.61	—	45.4	
11歳 女	1956 5	—	30.0	—	—	—	13.0	
12歳 女	1956 5	1956 7	18.9	—	—	—	11.5	
12歳 女	1956 5	1956 8	3.01	—	—	—	4.16	

註 第1回 1959年12月～60年1月に實測

† 喜田村ら：熊本医会誌、34(補3)：598、1960

【スライド9】

熊本県衛生研究所が1960年に実施した不知火海沿岸地域住民の毛髪中水銀濃度の調査結果を示しております。水俣湾付近に漁に出ていたという漁師が多い御所ノ浦島の住民に、極めて高い値がみられております。水俣、御所ノ浦などの地域では被検者の約80%が10ppm以上の毛髪水銀値を示

第1回・不知火海沿岸住民の毛髪中の水銀量

地区別成績 (熊本県, 1960年)

地区	標準量	(ppm)				最高
		0~1	1~10	10~50	50~100	
鍋島郡	1.160	76	15.7%	64.4%	1,007%	1,29
電車田	87	2.3%	22	5.5%	93.0%	5
田 須	33	—	6	15	31	1.1%
芦 北	40	18.2%	45.5%	63.0%	33.3%	—
通	24	2.5%	1	19	20	1%
津原	102	11.8%	59.8%	71.6%	22.6%	4.2%
木 俣	199	3.5%	15.6%	50.3%	69.3%	1.5%
合 計	1,645	85	255	1,014	1,354	35
		5.2%	15.5%	61.6%	82.3%	0.4%
						2
						0.2%

註 標準**より黄の割合を正す

(1962年5月国連調査団一部貢)

しておりました。

一水俣病発症ネコ

【スライド10】

喜田村教授によって報告されたネコの臓器中水銀濃度を示しております。水俣の発症ネコ、実験的にメチル水銀を投与したネコ、そして水俣周辺地域ネコの臓器には腎、肝、脳に水銀は高濃度に蓄積しておりました。対照地域では腎、肝で0.2ppm程度、脳で0.002ppm程度しか検出されておりません。

ネコの臓器中水銀量

ppm

大 便	糞	尿	不知火海沿岸標準量				対照地区標準量
			肝	腎	脳	毛	
1	54.030.0	—	—	—	—	—	1.0.0.7
2	27.017.7	—	—	—	—	—	2.3.660.52
3	58.5	—	—	—	—	—	3.3.01
4	101.1	—	—	—	—	—	4.1.180.820.052.2
5	54.512.28.063.02.0.10.6	—	—	—	—	—	—
6	68.0	—	10.4.39.815.8	—	—	—	1.280.090.050.510.13
1	66.0	—	—	—	—	—	2.1.560.290.123.34
2	105.6	—	—	—	—	—	3.1.640.550.133.45
3	145.5	—	18.1	—	—	—	4.0.66.0.250.091.91
4	53.5	—	0.05	—	—	—	—
5	57.5	—	1.25	—	—	—	—
6	78.312.8	—	—	—	—	—	—
7	62.0	—	18.6	—	—	—	—
8	47.615.610.070.0	—	—	—	—	—	—
9	52.515.99.14.21.5	—	—	—	—	—	—
10	7	1.75.2	3.64	2.9	134.2	2.12	—
11	29.7	15.7	2.62	1.68	98.5	2.34	—
12	29.7	3.64	1.68	29.7	31.2	1.1	—
13	54	1.17	—	8.86	26.28	—	—

† 喜田村ら：熊本医会誌、34(補3)：598、1960

【スライド11, 12】

メチル水銀を投与して発症させたネコの写真を示しております。流涎や四肢の麻痺がみられます。

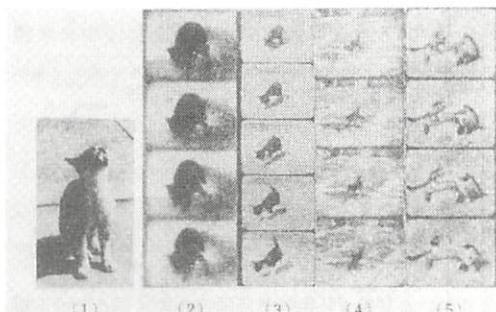
一有毒化機転の究明

このような研究段階の時に、私は衛生学教室に入りました。このように、水銀が水俣病と深い関係を持っていると考えられましたが、触媒として使用されている無機水銀を実験動物に投与しても

実験による水俣病発症猫



CH_3HgCl 投与ネコの症状

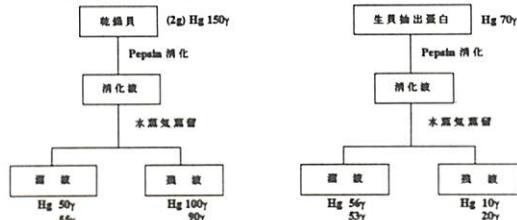


水俣病を発症しないこと、すなわち無機水銀が原因物質ではないこと、臨床症状および病理所見がアルキル水銀中毒に似ていることから、無機水銀が、生産施設から排水溝を経て水俣湾に流出し、魚介類に蓄積するまでの間で有毒化する。すなわち、①排水溝などで微生物によりアルキル水銀化する、②魚介類の体内でアルキル水銀化する、あるいは③工場のプラントの中で副反応で生成するのではないかと考え、これらについて消去法によって研究を進めました。

【スライド13, 14】

水俣湾から採取した貝の中の、実験動物に対する有毒分画には水銀が含まれておりました。その有毒分画の水銀の物理化学的性質を調べたところ、ペプシンで消化または塩酸で加水分解した消化液を水蒸気蒸留すると、水銀は留出し、留液中の水銀は有機溶媒に移行することが判明しました。

ひばりがいもどき消化液の水蒸気蒸留液中の水銀



貝消化水蒸気蒸溜液	クロロホルム抽出		クロロホルム層+残液	
	Hg 50 γ 55 γ	Hg 40 γ 45 γ	Hg 35 γ 40 γ	0 0
\rightarrow エーテル抽出		エーテル層+残液		
\rightarrow 石油エーテル抽出		石油エーテル層+残液		Hg 3 γ
\rightarrow Hg 30 γ		\rightarrow Hg 25 γ		

【スライド15】

このような物理化学的性質を利用して、無機水銀がどの段階で有毒化したかについて研究を進めました。対照海域(非水銀汚染海域)のアサリを用い、種々の無機水銀を含む海水中で飼育したところ、アサリに水銀が蓄積しましたが、ペプシン消化後水蒸気蒸留しても水銀を含む分画は留出しませんでした。すなわち、無機水銀はアサリの体内では有毒化しないことがわかりました。

無機水銀をいたれた海水で飼育したあさりの消化液及びその水蒸気蒸留液と水銀

あさり A (HgSO ₄ 0.3 ppm をいたれた海水で 12 日間飼育したもの)	Hg 118 ppm
" B (HgCl ₂ 0.3 ppm + Na ₂ S ₂ O ₃ 0.3 ppm で 12 日間飼育したもの)	Hg 148 ppm
" C (HgCl ₂ 0.3 ppm + H ₂ SO ₄ 0.3 ppm で 8 日間飼育したもの)	Hg 74 ppm
濃度 抽出	濃度 抽出
あさり A Hg 118 γ —————ペプシン消化————— Hg 0 95 γ	あさり A —————ペプシン————— Hg 0
" B Hg 148 γ —————ペプシン消化————— Hg 0 115 γ	" B —————ペプシン————— 0
" C Hg 74 γ —————ペプシン消化————— Hg 0 70 γ	" C —————ペプシン————— 0

【スライド16】

アサリを塩化メチル水銀を含む海水で飼育すると、水銀はアサリに蓄積し、消化液を水蒸気蒸留すると水銀は留出し、有機溶媒に移行しました。

すなわち、水俣湾の貝の場合と一致することがわかりました。また、工場のアセトアルデヒド施設の触媒滓の有機溶媒抽出エキスを含む海水で飼育したところ、塩化メチル水銀での実験と同じ結果が得られ、消化液を水蒸気蒸留すると水銀は留出し、有機溶媒に移行しました。さらに、実験室で、アセトアルデヒド、硫酸第二水銀、酸化第二水銀および食塩を反応させた反応生成物の有機溶媒抽出エキスを含む海水で飼育したところ、水俣湾でとれたアサリ中の水銀の場合と同じ結果が得られました。このようにアサリの飼育実験から、有毒化は魚介類の体内で起こるのではなく、工場の施設の中で既に起こっていた可能性が示唆されました。この一連の研究に対する熊本医学会賞が与えられました。

水銀化合物をいた海水で飼育したあさりの消化液及びその水蒸気蒸留液と水銀

あさりP (塩化メチル水銀0.3 ppmをいた海水で7日間飼育したもの)	Hg : 70 ppm
あさりQ (水俣工場7t/tガスヒート投水銀滓の有機溶媒抽出エキスHgとして0.3 ppmをいた海水で8日間飼育したもの)	Hg : 53 ppm
あさりR (実験室で7t/tガスヒート、硫酸水銀、酸化水銀及び食塩から合成した有機水銀化合物Hgとして0.3 ppmをいた海水で8日間飼育したもの)	Hg : 52 ppm
あさりP Hg 70μg → $\xrightarrow{\text{HCl}}$ 62μg 残渣 P → $\xrightarrow{\text{HgCl}_2 \text{水蒸気蒸留}}$ 48μg 残渣	
あさりQ Hg 53μg → $\xrightarrow{\text{HCl}}$ 45μg 残渣 Q → $\xrightarrow{\text{HgCl}_2 \text{水蒸気蒸留}}$ 34μg 残渣	
あさりR Hg 52μg → $\xrightarrow{\text{HCl}}$ 37μg 残渣 R → $\xrightarrow{\text{HgCl}_2 \text{水蒸気蒸留}}$ 30μg 残渣	

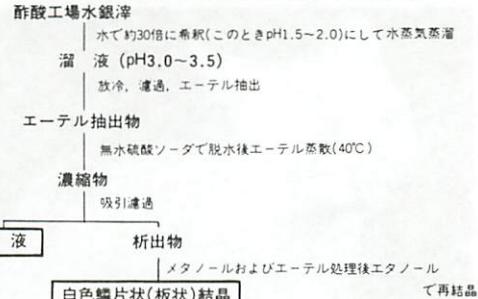
【スライド17】

そこで、アセトアルデヒド施設の中でアルキル水銀が副反応により生成していると考え、触媒滓を水蒸気蒸留し、留液をエーテル抽出し、その濃縮エキスを再溶解し、濾過後析出した結晶をさらに再結晶して白色鱗片状結晶を得ました。その結晶について元素分析を行った結果、実測値は標品の塩化メチル水銀の理論値とよく一致しました。また、融点測定値も標品と一致し、混融試験の結果も、取り出した結晶と塩化メチル水銀とが同一物であることを示しました。

【スライド18】

水俣湾から採取したアサリを図に示した様に処理して白色鱗片状結晶を得ました。この結晶も塩化メチル水銀と同一物であることがわかりました。

酢酸工場水銀滓より有機水銀の抽出方法



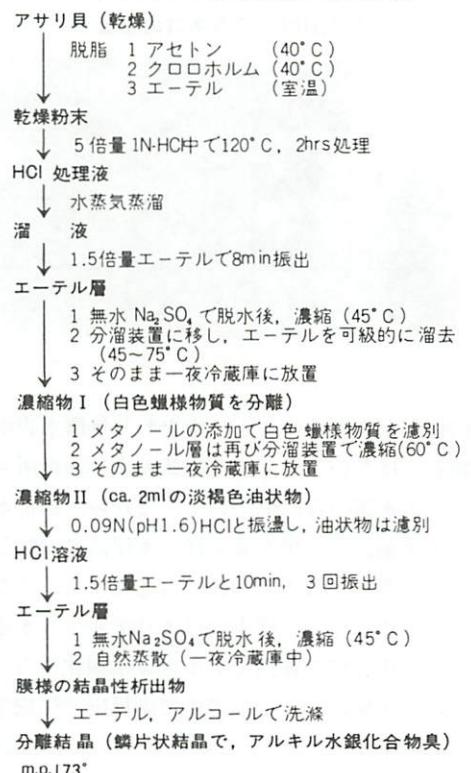
† 入鹿山ら：日新医学，49(8)：536, 1962¹³⁾

表8 抽出結晶と CH_3HgCl の元素分析値

化 合 物	M.P. (°C)	Hg %	C %	H %	Cl %
抽 出 結 晶	実測値(174°C)	79.3	4.97	1.26	13.36
CH_3HgCl	実測値(174°C)	5.02	1.36	13.80	
	理論値	79.89	4.78	1.21	14.12

† 近藤：熊本医会誌，38(5)：355, 1964¹⁴⁾

アサリ貝より有機水銀の抽出方法

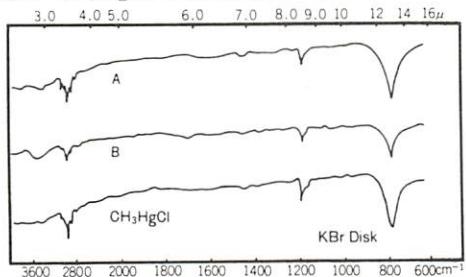


† 入鹿山ら：日衛誌，19(4)：249, 1964¹⁵⁾

【スライド19】

図は取り出した二種類の結晶と標品の塩化メチル水銀についての赤外吸収スペクトルを示しております。三者の吸収波長は一致し、三者が同一化学構造を持つものであることを示しております。当時、ガス・マススペクトログラフ装置があれば簡単に構造を決定することができたのですが、まだ作られていなかったので、当時の研究ではこのようにして、水俣病の原因物質がアルキル水銀の一つであるメチル塩化水銀であることを証明しました。1962年にこれらの一連の研究に対して、朝日科学賞が与えられました(研究班団体授賞)。

アセトアルデヒド工場の水銀滓から抽出した有機水銀(A), 水俣湾産貝から抽出した有機水銀(B)およびCH₃HgClの赤外吸収スペクトル

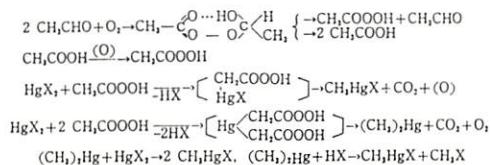


† 近藤：熊本医会誌，38(5) : 353, 1964¹⁵⁾

【スライド20】

アセトアルデヒド施設の中ではアセトアルデヒドや原料のアセチレンのほかに酢酸も少量ながら存在しています。これは、アセトアルデヒドが酸化されて酢酸に変化することによります。この反応も複雑で、アセトアルデヒドが一度過酢酸になり、次に酢酸が出来ると報告されています。過酢酸は水銀イオンとの反応性が高く、水銀イオンが付加した過酢酸となります。これが化学的に不安定なために分解して、メチル水銀化合物と二酸化炭素と酸素原子になるとすると、アセトアルデヒド施設内で、既にメチル水銀化合物が生成していた事実の説明が可能になります。実験室において、過酢酸と無機水銀を反応させた結果、微量ながらメチル水銀を証明することが出来ました。またアセトアルデヒドと無機水銀あるいは、アセチレンと無機水銀を反応させても微量のメチル水

銀が生成しますが、最も出来やすいのは過酢酸で、次ぎにアセトアルデヒド、酢酸、アセチレンの順であります。以上の研究結果から、アセトアルデヒド施設内の副反応からメチル水銀化合物が生成し、これが廃水と共に水俣湾に流出したものであることが明らかになりました。これらの一連の研究は田島講師が中心になって行ったもので、熊本医学会賞を授賞しております。



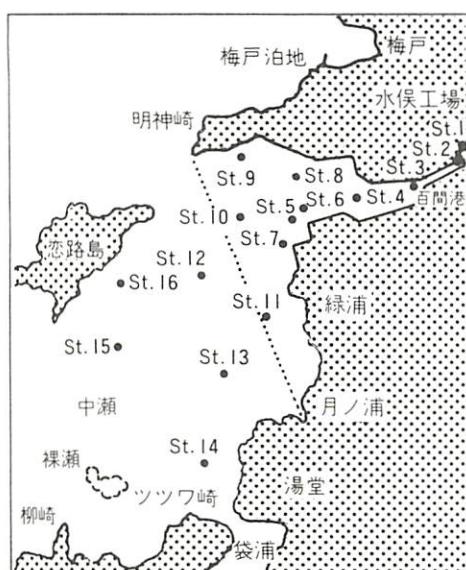
Mechanism of methylmercury formation in the plant

—水俣湾の汚染状況の推移—

【スライド21】

1962年に水俣病の原因物質を同定するまでは水俣湾の水銀による汚染状況について調査するゆとりがなかったのですが、1962年以降は魚介類や底質などについての環境調査を行うことができました。

水俣湾と採泥地点



† 入鹿山ら：日本公衛誌，11(9) : 1, 1964²⁶⁾

水俣湾内の底質については図に示した16地点の底質を採取して総水銀濃度を測定しました。

【スライド22】

1963年、69年、70年および71年の4回の調査を行いました。表は底質の表層における総水銀濃度を示しております。1963年から71年までの間に航路浚渫が行われたために濃度に変化がみられた地点があったほかはその濃度に大きな変化はみられておりません。

水俣湾泥土中の水銀量 (乾重量当り水銀 ppm)

採泥場所	1963年	1969	1970	1971
St. 1	56	53	63	97
St. 2	164	131	83	119
St. 3	104	35	104	118
St. 4	372	129	92	227
St. 5	111	88	25	53
St. 6	152	128	38	60
St. 7	121	19	41	17
St. 8	77	244	253	270
St. 9	713	908	175	586
St. 10	170	189	46	262
St. 11	118	80	30	53
St. 12	31	137	48	37
St. 13	62	50	35	63
St. 14	33	35	8	14
St. 15	28	21	10	32
St. 16	29	19	24	65

【スライド23】

St4, 6, 9の3地点ではコアサンプラーにより採泥し、総水銀の垂直方向での濃度変化を調査しました。表層および表層に近い層で水銀濃度が高く、深い部分になるに従って濃度は低下していました。深い所では4mの深さまで水銀を含む泥土が存在していました。泥土中の水銀はほとんどが無機水銀で、メチル水銀は最も高い濃度でも0.011ppm(湿重量当り)にすぎない濃度でありました。

水俣湾深層泥土中の水銀量

採泥場所	〔湿重量当り、()内は底土の厚さ m〕					
	第1層	第2層	第3層	第4層	第5層	第6層
St. 4 1963年	120-81 (0-0.96)	197 (-1.20)	97 (-1.80)	167 (-2.40)	94 (-3.00)	55 (-3.15)
1969	126 (0-1.1)	84 (-1.2)	49 (-1.8)	45 (-2.2)	27 (-2.8)	12 (-3.0)
1970	32 (0-0.5)	78 (-0.98)	5 (-1.21)	5 (-1.21)	5 (-1.21)	5 (-1.21)
1971	157 (0-0.92)	111 (-1.75)	1 (-2.08)	1 (-2.08)	1 (-2.08)	1 (-2.08)
St. 6 1963年	89 (0-0.5)	61 (-0.98)	69 (-1.37)	1 (-2.04)	1 (-2.04)	1 (-2.04)
1969	99-38 (0-0.3)	38 (-0.9)	68 (-1.2)	3 (-2.5)	3 (-2.5)	3 (-2.5)
1970	17 (0-0.3)	11 (-0.17)	7 (-0.54)	1 (-2.12)	1 (-2.12)	1 (-2.12)
1971	29 (0-0.3)	66 (-0.17)	11 (-0.54)	21 (-2.12)	22 (-2.14)	2 (-2.20)
St. 9 1963年	160-11 (0-0.52)	119 (-0.64)	72 (-1.08)	72 (-2.13)	48 (-2.32)	0 (-2.51)
1969	126 (0-0.5)	67 (-1.33)	52 (-0.33)	27 (-2.12)	2 (-2.10)	2 (-2.10)
1970	170 (0-1.39)	69 (-2.32)	54 (-2.74)	22 (-3.35)	8 (-2.51)	0 (-2.51)
1971	126 (0-0.47)	109 (-1.40)	158 (-2.14)	9 (-3.10)	0 (-3.10)	0 (-3.10)

† 10-11-Fujiki & Tajima "New methods in environmental chemistry and toxicology", International Academic Printing Co., Tokyo, p.222, 1972*

【スライド24】

ところで、無機水銀が底質中でバクテリアによりメチル水銀に変化するのではないかとの考えもありましたので、垂直方向に4層にわけた泥土について、各層的好気性菌、嫌気性菌の菌数を調べました。しかし、メチル水銀が多い層には菌数が少なく、メチル水銀が少ない層に菌数が多いという、泥土中の微生物によるメチル水銀生成に対しては否定的な結果が得られました。

Methylmercury concentration and microorganisms in the bottom sediment of Minamata Bay.

Number of bacteria*	Species of shellfish	Temperature of incubation			
		1st layer 2nd layer 3rd layer 4th layer			
		35°C	22°C	35°C	22°C
Aerobic bacteria	Hormomya mutabilis	213	17	166	46
Anaerobic bacteria	Venus japonica	101	3	58	10
Methylmercury concentration ppm (wet)		0.0034	0.0106	0.0003	0.0005

* Number of bacteria in 0.1 g of the mud

【スライド25】

この表は水俣湾および周辺海域のイガイおよびアサリ中の水銀濃度の年次変化を示したものであります。1969年に85ppm(乾重量当り濃度)であった濃度は漸次低下しましたが、1966年、1968年に再度濃度が高まりました。その後はゆるやかな増減を繰り返しながら低下してきました。

Mercury content of shellfish from Minamata Bay and the neighbouring seashore (Hg ppm/dry weight).

Point collected	Species of shellfish	1960						1961						1962						1963						1965						1966					
		Jan.	Apr.	Aug.	Jan.	Apr.	Dec.	Jan.	Oct.	May	Oct.	Dec.	Jan.	Oct.	May	Oct.	Dec.	Jan.	Oct.	May	Oct.	Dec.	Jan.	Oct.	May	Oct.	Dec.										
Midori	Hormomya mutabilis	85	50	31	56	30	9	12	12	12	12	12	8	28	33	84	28	12	16	21	43	40	81	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5				
Midori	Venus japonica																																				
Myojin	Venus japonica																																				
Koiji Is.	Venus japonica																																				
Osaki	Venus japonica																																				

Point collected	Species of shellfish	1967						1968						
		Apr.	Jun.	Aug.	Oct.	Dec.	Mar.	Jan.	Jun.	Jul.	Aug.	Oct.	Dec.	
Midori	Hormomya mutabilis	8	15	26	24	20	12	8	9	4	4	2	2	
Midori	Venus japonica	7	8	3	16	13	9	10	12	2	2	12	5	5
Myojin	Venus japonica	60	19	48	32	14	45	30	3	1	0.7	2	6	6
Koiji Is.	Venus japonica	6	3	6	5	9	4	3	1	0.6	0.3	0.4	0.3	0.6
Osaki	Venus japonica	1	0.6	0.3	0.4	0.5	0.4	0.3	0.4	0.6	0.4	0.6	0.4	0.6

Point collected	Species of shellfish	1969						1970								
		Feb.	Jul.	Aug.	Oct.	Dec.	Feb.	Jun.	Aug.	Oct.	Dec.	Feb.	Jun.	Aug.	Oct.	Dec.
Midori	Hormomya mutabilis	4	2	1	1	1	1	2	7	16	3	4	4	4	4	4
Midori	Venus japonica	6	7	3	4	6	5	14	2	6	4	3	2	3	2	3
Myojin	Venus japonica	3	4	2	1	2	4	7	7	7	4	3	3	3	3	3
Koiji Is.	Venus japonica	4	4	7	8	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Osaki	Venus japonica	1	0.3	0.7	0.5	0.6	0.8	1.2	1	1	1	1	1	1	1	1

【スライド26】

表は魚類中の水銀濃度の年次変化を示したものであります。貝の場合と同様に変動し、キスについてみると、1961年に23ppm、1963年に3.5ppm、1965年に11.5ppm、1966年に0.3ppmと増減を繰り返しながらも急速に減少してきました。

Mercury content of fish from Minamata Bay (Hg ppm/wet weight).													
Date of collection	1961	1963	1965	1966	1968	1969	1970	1971	1972				
	Mar.	Oct.	May	Oct.	May	Jun.	Jul.	Aug.	Jul.	Oct.	Aug.		
Mercury in fish	23	3.5	11.5	0.3	0.5	0.5	0.5	0.3	0.4	0.2	0.6	0.5	0.4

【スライド27】

1968年に調査した水俣地域住民の毛髪水銀調査の結果を示しております。女性よりも男性に、子供よりも成人に水銀値が高い傾向がみられました。

Distribution of the results of mercury in the hair of inhabitants of the Minamata district according to occupation, age and sex.
Results for the year 1968

Age	Number of persons												
	Patients			Fishermen			General inhabitants			Total			
	14 or less	15 or over	m. f.	14 or less	15 or over	m. f.	14 or less	15 or over	m. f.	14 or less	15 or over	m. f.	
Sex	m.	f.	m. f.	m.	f.	m. f.	m.	f.	m. f.	m.	f.	m. f.	
Mercury concentration	1-4 ppm	5	3	2	4	7	2	8	2	1	11	45	
	5-9 ppm	4	8	5	8	3	2	25	1		41	6	103
	10-14 ppm			2	5	3		6			16	3	35
	15-19 ppm			2	1		5			1		9	
	20 or over			4	1		4					9	
Total	9	13	18	17	10	4	48	3	1	68	10	201	
			57		65			79					

【スライド28】

1968年から70年までの3年間連続して毛髪水銀値の調査をしました。最高値でみて、68年に73.8ppmであったものが70年では9.5ppmに、平均値でみて9.2ppmであったものが3.7ppmに低下しております。

Mercury concentration in the hair from the fishermen in the Minamata district.			
	1968	1969	1970
Average	9.2 ppm	5.5 ppm	3.7 ppm
Maximum	73.8 ppm	18.3 ppm	9.5 ppm
Minimum	2.6 ppm	1.2 ppm	1.2 ppm
Number of persons	65	44	26

【スライド29】

1982年に水俣地域住民352名を、対照として東京都の住民154名について毛髪水銀値の調査を行いました。水俣地域の漁民で最高値に24.1ppm高い値が得られましたが平均は6.15ppmで、通常よりやや高い程度がありました。水俣地域の一般住民では平均値、最高値ともに東京都住民のそ

れと殆ど差はみとめられませんでした。

TABLE Methylmercury Concentration (as Hg, ppm) in the Hair, 1982

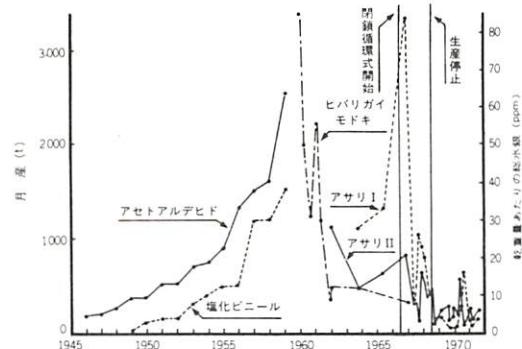
Minamata			Tokyo
Fisherman	General Inhabitant	General Inhabitant	
Average	6.15	3.78	4.29
S.D.	3.87	1.80	2.26
Maximum	24.1	11.8	14.0
Minimum	1.4	0.8	0.7
Number of persons	71	281	154

一臍帶中のメチル水銀濃度と環境汚染—

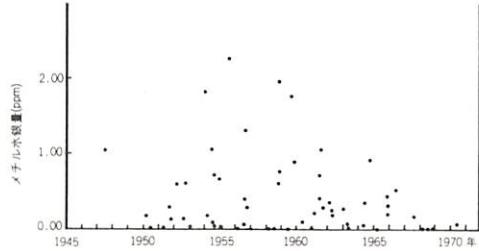
【スライド30】

上段のグラフにはアセトアルデヒドの生産量および水俣湾内の貝中の水銀濃度の年次変化を示し、下段のグラフには水俣地域で出生した住民の臍帶中のメチル水銀濃度の年次変化を示しました。アセトアルデヒドの生産量の増加と、臍帶中のメチル水銀濃度の増加状態が年代的によく一致しており、水俣湾内の貝中水銀濃度の低下と臍帶中のメチル水銀濃度の低下状態も年代的によく一致していることがわかりました。1960年以前の水

a 水俣工場のアセトアルデヒドおよび塩化ビニールの生産量と水俣湾貝類中の水銀の年次変化



b 水俣地方住民の臍帶中のメチル水銀量の生年月による年次変化



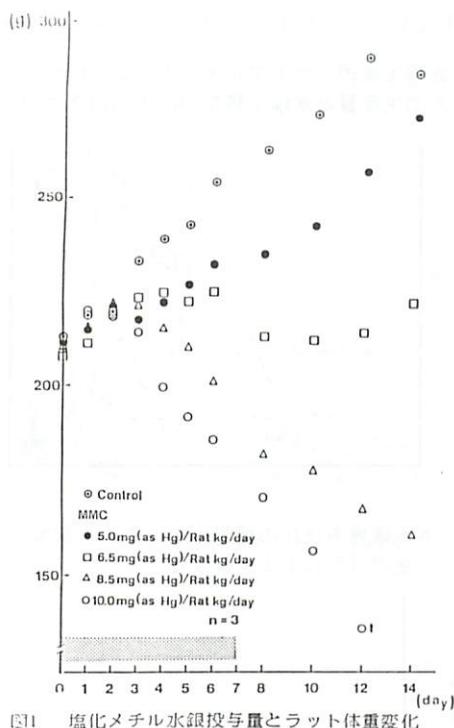
銀による環境汚染については分析資料がなく、科学的に環境汚染状況を知ることが出来なかったのですが、熊本大学医学部の原田正純助教授の協力を得て、水俣地域で出生した方々の臍帯を入手し、そのメチル水銀を測定することにより、1960年以前の環境汚染を推定することが出来ました。

以上、水俣病の原因物質がメチル水銀化合物であることについて化学構造を同定して証明した経過を述べ、さらに水俣地域の水銀による環境汚染の追跡調査を行った結果を述べました。

一メチル水銀中毒の発症閾値

【スライド31】

次に、メチル水銀の発症閾値と安全基準について述べさせていただきます。安全基準を設定する場合、ヒトについての毒性データが得られる場合は、不確定係数としての、いわゆる安全率をさほど大きくとる必要はありません。しかし、通常は動物実験によりデータを得ることになりますの

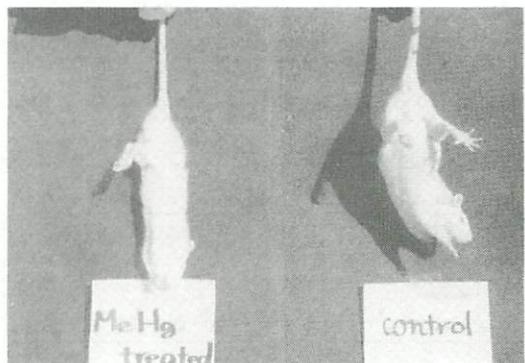


G型雄 Wistar系 オズラット、各群3頭の各投与群における平均体重変化
MMCは HgCl₂ 1000μg (as Hg) / 5%エタノール生理食塩液総量として
●、□、△、○各計画量を投与
・当量には投与量に相当する5%エタノール生理食塩液を投与

で、この場合は安全率を大きくとります。最も重要な事は、発症閾値を知ることであります。図はラットに5.0, 6.5, 8.5, 10.0mg/Kg/day のメチル水銀を、7日間、経口投与した時の体重変化を示します。6.5mg/Kg/day 以上の投与群に後肢マヒ、或は後肢交叉の症状がみられました。しかし8.5mg/Kg/day の場合はその症状が重く、10.0mg/Kg/day では投与終了後5日目に全例死亡しました。

【スライド32】

正常なラットとメチル水銀中毒により後肢交叉を呈したラットの写真であります。ラットの場合、この後肢交叉によって発症したことを判断しております。



【スライド33】

ラットに対して、メチル水銀の投与終了後7日頃に、図に示した体重変化のように軽度に発症するような投与量を設定し、このモデルを用いて毒性の研究を行います。また、発症時の各臓器中メチル水銀量を測定いたします。

【スライド34】

ラットに0.5mg/Kg/day および1.0mg/Kg/day のメチル水銀を80日間経口投与した時の体重変化を示しております。1.0mg/Kg/day 群が86日目で後肢交叉を発現しました。

【スライド35】

8.5mg/Kg/day を7日間経口投与し、投与終了後8日目に後肢交叉を示したラットの臓器中水銀濃度を示しております。メチル水銀の標的臓器である脳についてみると、結合型と非結合型のメチル水銀を合計したメチル水銀濃度は約10ppm

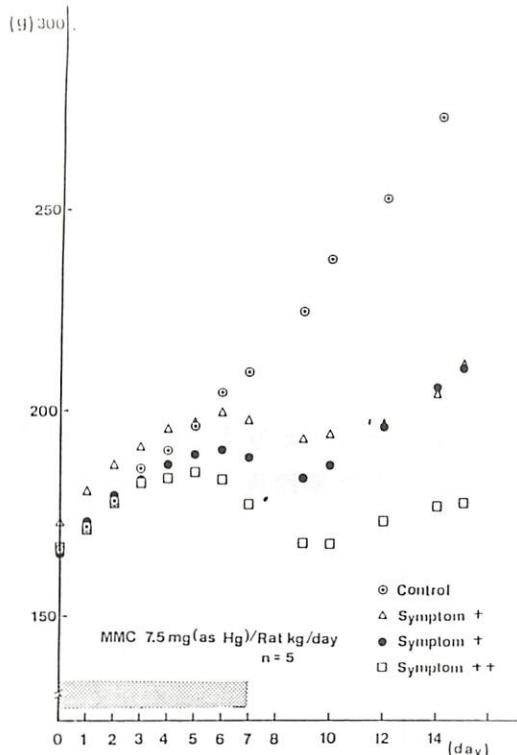


図2. メチル水銀中毒症状とラット体重変化

○:Control
△:Symptom +
●:Symptom +
□:Symptom ++

0回給 MMC 1000ug (as Hg) / 5%エタノール生理食塩浴液として投与

対照群には投与群に相当する5%エタノール生理食塩浴液を投与

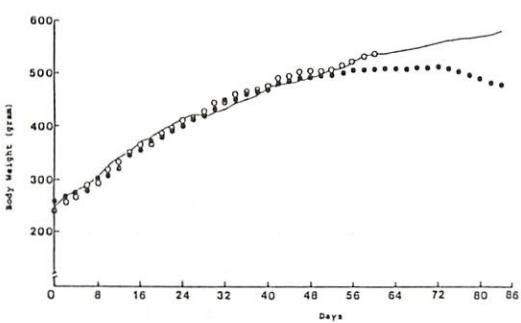
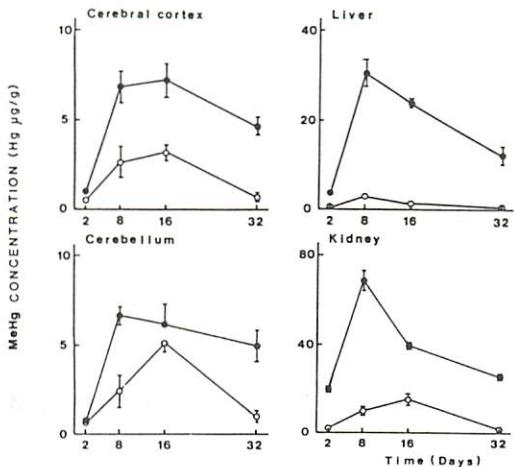


Fig.3 Mean Weight of Rats Administered with Methylmercury Chloride 1.0(○) and 0.5(●) mg (as Hg) /kg Body Weight at Various Duration Compared with Control (—).

となります。

【スライド36】

1.0mg/Kg/dayを80日間経口投与し、86日目に後肢交叉を発現したラットの脳中メチル水銀濃度を示したものであります。後肢交叉を示した即ち発症した時期での脳中水銀濃度は約10ppmであります。このように投与量、投与日数が異なって



Change in the concentration of bound and loosely bound methylmercury (MeHg) in organs (mean \pm SE, n=4).
(●):Bound MeHg, (○):Loosely bound MeHg.

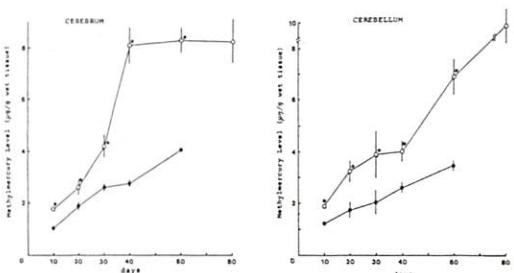
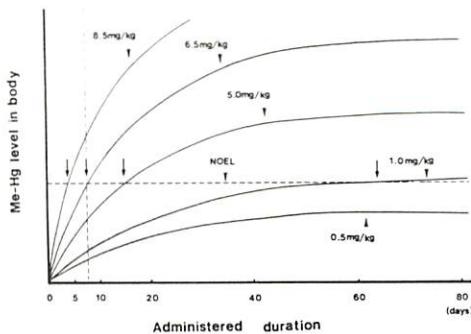


Fig.5 Mean Methylmercury Levels in Cerebrum and Cerebellum of Rats Administered with 1.0(○) and 0.5(●) mg MMC (as Hg) /kg DM at Various Durations. Each value represents mean \pm SD. * = Statistically different ($P < 0.05$) from low dose.

も発症する時点での脳内水銀濃度は一定であることがわかります。

【スライド37】

体内に取り込まれたメチル水銀は約95%は腸管から吸収されますが、生物学的半減期の率で排泄されます。排泄される量は、体内蓄積量が増大するに従って多くなります。従って長時間投与する間に、体内に取り込まれる量と排泄される量が等

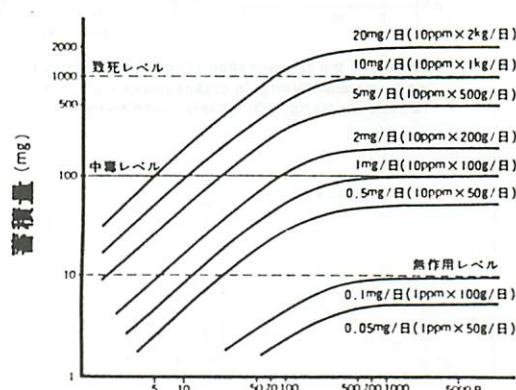


しくなります。図に示したように一日当たりの取り込み量が少ないと体内メチル水銀量は低い値で平衡に達し、多いと高い値で平衡に達します。平衡に達した時、発症閾値以下の蓄積量ならば発症しません。平衡に達した値が発症閾値を越えると発症いたします。

【スライド38】

喜田村教授による、ヒトの場合の摂取量と蓄積量の関係を図に示しております。

図 メチル水銀の人体蓄積推移曲線



† 喜田村：食品衛生研究、21(6) : 597, 1971

【スライド39】

ヒトの場合のメチル水銀の生物学的半減期は、アベルグらの研究により、ラベルしたメチル水銀の経口投与人体実験から図に示したように約70日とされました。

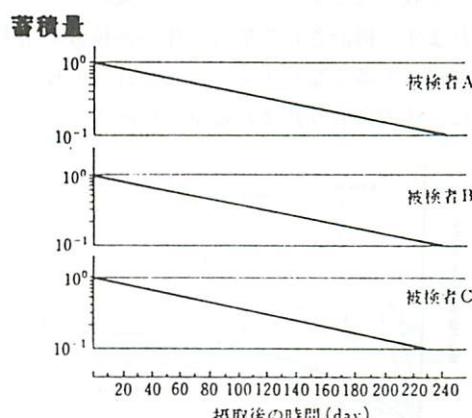
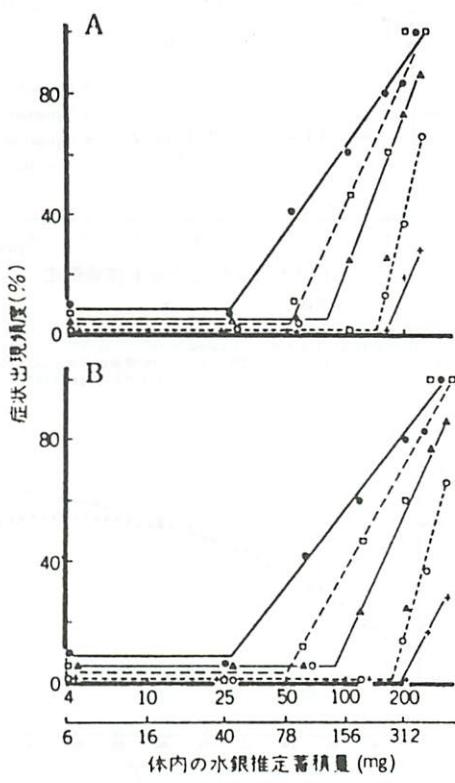


図 ^{203}Hg 硝酸メチル水銀経口摂取後の体内 ^{203}Hg の減衰¹¹⁾

【スライド40】

ヒトの場合のメチル水銀の発症閾値を示したグラフであります。これは、イラクで発生した、農薬のメチル水銀が入ったパンの摂食による中毒事件において得られたデータで、バキアラとメチネンらの2つのグループが調べております。知覚障害が最も低い閾値で発症します。このグラフが示すように、それぞれの症状は、メチル水銀の体内蓄積量がそれぞれの閾値に達するまでは発現しないことがわかります。

図 症状出現頻度とメチル水銀の体内蓄積量



●: 知覚異常, □: 歩行障害, ▲: 言語障害, ○: 難聴, +: 死亡

註 A 発症時の体内蓄積量との関係、B 汚染ハゲ摂食中止時の体内蓄積との関係(横軸のスケールは、上が著者らの回帰分析によるもの、下は Miettinen の算定による)

† Bakir, et al.: Science, 181: 230, 1973¹⁰⁾
和文説明は、科学、44: 170, 1974

【スライド41】

このようにして発症閾値が求められると、その値に安全率を付加して、1日に許容される摂取量を計算することが出来ます。わが国の魚介類の水銀に関する暫定基準値はこのようにして決定されました。市場における食品衛生立入検査で、0.3ppm を越えるメチル水銀が検出された魚については廃棄処分することになっております。このようにして国民の健康が守られております。

魚介類の水銀の暫定的基準値（日本）

$$\text{理論計算 (メチル水銀として)} \\ \frac{\text{週間摂取量限度}}{\text{週間最高摂食量}} = \frac{0.17 \text{ (mg)}}{108.9 \text{ (g)} \times 7 \text{ (day)}} = 0.3 \text{ (ppm)}$$

$$\text{実際的基準 (総水銀として)} \\ 0.3 \text{ ppm} \times \frac{100}{75} = 0.4 \text{ ppm}$$

暫定的基準値を越える魚介類
魚介類中の平均総水銀量が 0.4 ppm を越える場合は、メチル水銀を測定し、0.3 ppm を越えるものが対象となる

【スライド42】

水域の魚介類は水銀を生物濃縮することから、魚介類の水銀の基準値に基づいて、総水銀で 0.4ppm 以上の水銀を魚体中に濃縮させないように、水中水銀濃度を低く保つ必要が生じます。総水銀としての生物濃縮倍率は約1000倍です。従って、環境水中の総水銀の濃度は 0.4ppb 以下にしなければなりません。これは半端な数ですので 0.5ppb に丸めたわけあります。このようにして、水質に関する総水銀の濃度の基準値は 0.5ppb(0.0005ppm)に設定されました。水質の環境基準が決まりますと、次に、総水銀を高濃度に含む底質について考える必要が生じてきます。総水銀を高濃度に含む底質が存在した場合、水銀が溶出して水質の基準値を越えることが考えられます。そこで、スライドに示した式により算出された濃度以上に総水銀を含む底質は、浚渫などによって、除去することが定めされました。

水銀を含む底質の暫定除去基準
(環境庁水質保全局長通知、1973年8月)

汚泥浚渫対象濃度

河川、湖沼： 2.5 ppm 以上

海域： 次式を越える濃度

$$\text{除去基準値 (ppm)} = 0.18 \times \frac{\text{潮汐の差 (m)}}{\text{当該底質の水銀溶出率} \times \text{安全率}}$$

$$\begin{aligned} &(\text{安全率: 非漁業水域} \cdots 1.0, \text{漁業水域} \cdots 1.00) \\ &\text{海域: } 1.0 \sim 2.5 \text{ ppm 以上 (通常)} \end{aligned}$$

例: 港湾 … 9ヶ所 (京浜運河など)
河川 … 17ヶ所

一種々の条件による無機水銀のメチル水銀化一

【スライド43】

厚生省による魚介類の暫定基準値、環境庁による水質の環境基準値、分析法、水銀を含む底質の除去基準等の検討に委員として参加して、これまでに水俣の調査研究で得た知見を環境管理、健康管理に役立たせることができました。しかし、水俣湾の水銀を高濃度に含む底質を浚渫する際に、二次公害を起こすことがないかどうかについて不安がありました。そこで以下の検討を試みました。水俣湾泥土中の水銀はその殆どが無機水銀で、硫化物が多量に含まれることから、水銀の化学形態は硫化水銀であると考えられます。硫化水銀は化学的に安定であり、化学変化を起こし難いことが知られています。しかし、一部に硫化水銀以外の無機水銀が存在するとすれば、そこに酢酸などが共存するとメチル水銀化合物を生成する可能性も生じます。そこで標品の硝酸第二水銀および酸化第二水銀、水俣湾泥土、水俣湾泥土に無機水銀を加えた4種の水銀源に、A: 1.5% 酢酸液、B: 都市下水、C, D, E: 工場原廃水の5種類を、光を照射しながら反応させました。無機水銀のみの場合は、各種の廃液との反応で $0.27 \mu\text{g} \sim 4.17 \mu\text{g}$ のメチル水銀が生成しましたが、水俣湾泥土の場合および水俣湾泥土に無機水銀を加えた場合の両者については、メチル水銀の生成は認められませんでした。このことから、水俣湾泥土中では無機水銀が泥土中の硫化物により硫化水銀となり、硫化水銀は化学的に安定なためにメチル水銀化反応をしなかったものと推察されました。

Formation of methylmercury from inorganic mercury compounds by incubation with waste water samples under the irradiation* with sunlight (Hg μ g).

Source of inorganic mercury	Waste water samples, ** 300 ml				
	A	B	C	D	E
Hg(NO ₃) ₂ 3 mg and HgO 2 mg	0.90	0.36	4.14	2.34	0.27
Mud from Minamata Bay, 50 g (wet) (total Hg: ca. 3 mg, methyl Hg: ca. 0.5 μ g)	water layer precipitate	0.00 0.52	0.00 0.42	0.00 0.50	0.00 0.45
Hg(NO ₃) ₂ 3 mg, HgO 2 mg, and the above mud from Minamata Bay	water layer precipitate	— —	0.00 0.32	0.00 0.51	0.00 0.49

* Time of irradiation; 200 hr.

** A; 1.5%-Acetic acid, B; Sewage, C, D, E; Original industrial waste water.

【スライド44】

硫化水銀が化学的に安定であるとしても、自然界で種々の物理的、化学的あるいは生物学的な影響を受けた場合に、硫化水銀から一般の無機水銀に変化することも考えられますので、水俣湾泥土および標品の硫化水銀に曝気を行い、曝気前と曝気後のメチル水銀、および曝気後1.5%酢酸を加えて反応させた場合についてメチル水銀を測定しました。実験の結果、水俣湾泥土も曝気すればメチル水銀が増加し、酢酸を加えると、さらにメチル水銀量が増加すること、硫化水銀でも曝気後、酢酸と反応させるとメチル水銀を生成することが判明しました。

Effect of aeration on the formation of methylmercury from inorganic mercury under irradiation with sunlight (Hg μ g).

Source of inorganic mercury	Before aeration	After aeration*	Incubated with
			1.5% acetic acid after aeration
Mud (50 g) from Minamata Bay (filtrated by suction)	water layer precipitate	0.00 0.80	0.24 3.20
HgS (5 mg)	water layer	—	1.43

* 150 ml air/min, 40 hr.

【スライド45】

メチル水銀を添加した脱イオン水を水俣湾泥土とよく降り混ぜた後に静置し、メチル水銀が水層部に存在するか或は泥土部に移行するかについて実験を行いました。その結果、添加したメチル水銀は泥土部に吸着されるということが判明しました。

表 水俣湾泥土のメチル水銀吸着性

メチル水銀添加量 (Hg μ g)		0	1.0	5.0
メチル水銀を添加した脱イオン水300mlを水俣湾泥土50g(湿泥)と振とう	液層部	0.00	0.00	0.00
	泥土部	0.44	1.41	5.64

† 表 藤木ら:熊本医会誌, 48(2): 119, 1974⁷⁹

【スライド46】

わが国の水銀汚染地域のうち、食塩電解工場を主たる水銀汚染源とする地域では、周辺海域の魚介中水銀濃度は低く、魚の暫定基準値を越す例は見あたりません。しかしヨーロッパや北アメリカにおいては、電解工場近くの河川や湖で10ppmに達する水銀を蓄積した魚がみられるることも希ではありません。わが国とヨーロッパや北アメリカとの間の条件の差として考えられることは、わが国の電解工場は港に接して存在しているのに対して、ヨーロッパや北アメリカでは原料の岩塩が採掘される所に近い内陸部の陸水域に存在する点であります。そこで表に示したように、種々の無機水銀を、メチル水銀を作りやすいメチル基源と反応させる際に真水、合成下水、海水、3%食塩水などの存在下で実験を試みました。その結果、真水や合成下水存在下でメチル水銀がよく生成する組合せであっても、海水が存在すると、メチル水銀の生成が抑制されることが判明しました。以上の、一連の水俣湾泥土および無機水銀化合物のメチル水銀化反応に関する研究の結果、メチル水銀化を促進する効果と抑制する効果が存在することがわかり、水俣湾の浚渫工事を実施するときに、これらの知見が役立ちました。これらの一連の研究は田島講師が中心になって行ったものであります。

Table 8. The factor of the acceleration and the inhibition for the methyl mercury formation.

Source of inorganic mercury	Acceptor	Solvent	Seeding	Aeration	Condition		Methyl mercury
					U.V. rays irradiation (hr)	Found (Hg μ g)	
HgS (2 mg as Hg)	0.1 g Potassium sorbic acid + 0.2 ml H ₂ SO ₄	Water	—	—	5	<0.01	—
		Synthetic waste water	—	+	5	<0.01	—
	0.1 ml Acetic acid	Synthetic waste water	+	+	5	0.03	0.0015
	0.1 g Potassium sorbic acid + 0.2 ml H ₂ SO ₄	Sea water	—	+	2	<0.01	—
HgSO ₄ (2 mg as Hg)		Sea water	+	+	2	<0.01	—
	0.1 ml CH ₃ COOH	Sea water	—	—	5	<0.01	0.001
		Water	—	—	5	0.40	0.03
		Sea water	—	+	5	<0.01	—
HgCl ₂ (2 mg as Hg)	0.1 g Potassium sorbic acid + 0.2 ml H ₂ SO ₄	Sea water	+	+	2	0.01	0.0005
		Water	—	+	5	20.0	1.0
	0.1 g NaCl	—	—	2	0.26	0.013	
	0.1 g MgSO ₄	—	—	2	21.0	1.05	
	0.4% MgCl ₂ (in water)	—	—	2	0.9	0.045	

一環境管理

【スライド47】

水俣湾内には75~150トンにも達する無機水銀が蓄積していると推定されていました。総水銀を25ppm以上含む泥土の存在範囲は湾内の大部分

を占めていました。わが国では、1973年8月、環境庁により「水銀を含む底質の暫定除去基準」が示され、水俣湾の場合は、25ppm以上の総水銀を含む泥土がその対象となりました。工事を進めるに際しては、水銀を含む泥土の拡散やメチル水銀の生成などの二次公害を起こさないように注意深く実施されました。熊本県は監視委員会を設置し、監視委員会は、直接、海水についての汚濁調査のほかに、魚類やプランクトンの調査を行って、早期に二次汚染を探知することを取り入れるなど、二次公害の防止に重点をおいて工事を監視しました。水質の監視計画では工事水域と一般水域との境界線に基本監視点を設置し、工事中は1日3回、水質の水銀分析を行いました。工事水域内では1日5回濁度を測定しました。測定値が基準値を越えた場合には工事を中止し、その原因を調査し、原因が除去されるまで工事は再開しない方針で進められました。魚介類については表のような項目について調査しました。魚介類は水銀を高い濃縮率で蓄積することから、魚介中の水銀の変動により環境の水銀汚染を知ることが出来ます。これを利用して魚類の調査を行いました。

監視計画一覧（魚介類等）

監視内容	調査項目等	
	仕切網	捕獲網
魚介類搬出・搬入防止	工事水域と一般水域の境界に、網を2箇所設置する。 航路筋においては、音響による魚群・断面位置を観察する。	
		工事水域内に5ヶ所捕獲網を設置し、おおむね1日おきに捕獲魚の取り上げ発表を行う。
魚介類調査	主要11魚種 総水銀年4回(春、夏、秋、冬)。(総水銀値の平均値が0.4 ppmを超える場合はメチル水銀の調査を行う。)	
		メバル、カサゴ、スズキ、クロダイ、ササノハベラ、イシモチ
工事水域	総水銀 月1回 工事着手前の調査値と比較し、監視の参考とする。	
プランクトン調査	動物プランクトン 総水銀 年6回 工事着手前の調査値と比較し、監視の参考とする。	
熱帶的鰐類調査	マダラ、ソジナ 総水銀 月3回 工事着手前の調査値と比較し、監視の参考とする。	
工事水域		

【スライド48】

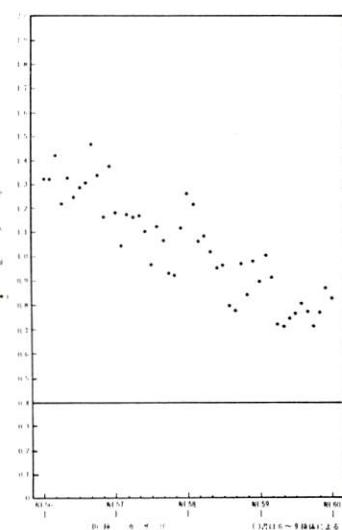
図に工事水域、浚渫区域、埋立区域、仕切網の設置位置などを示しました。

【スライド49】

魚の総水銀の経時変化を示したものであります。工事は泥土の拡散を防止するためにカッターレスポンプにより浚渫され、埋立地では、泥土中の無機水銀が曝気と同じ効果となるような好気



工事水域魚介類監視調査結果水銀値(標準化値)の推移



的条件にならないように常に海水で覆い、メチル水銀に変化しないようにして工事を進めました。工事そのものは完了し、現在は事後の環境調査の期間中であります。

以上に水俣病の発生機序と環境調査の経過の概要と環境管理について述べました。湾内魚介類の水銀濃度が現在でも0.4ppmの暫定基準値を越えるものが存在していますが、一日も早くすべての魚種の水銀濃度が暫定基準以下になるよう願ってやみません。また、このような環境汚染を繰り返さないように人類は努力しなければならないと思います。御静聴ありがとうございました。

1993年12月16日(木)

最終講義

胆石はどうしてできるか —成因論の過去、現在、未来—

大菅俊明

田村昇学群長先生、聴衆の皆様、それからお忙しいところをわざわざ外からも大勢お出でいただきまして、本当にありがとうございます。

考えてみると、昭和49年に筑波大学が開学しましたが、校舎がまだありませんでしたので、講義を代々木の青少年オリンピックセンターで開始いたしましてから20年になります、実はその間、私の研究テーマのひとつ「胆石はどうしてできるか」ということを、学生諸君にお話ししたことは一度もありませんでした。今日始めてお話しする機会を得ましたので、暫くご静聴いただきたいと思います。お話ししなかった理由はとくに何もないでの、たまたまそうなったわけです。

今日の話は、M 6あるいはM 5の諸君を対象にいたしたいと思いますので、少し簡単過ぎるか、あるいはむずかし過ぎるかわかりませんが、お許しをいただきたいと思います。

どのようにお話ししようかと思ったのですが、私が1967年にアメリカへまいりました時に、ちょうどこの分野の研究が一つの大きな波になってきて、その中に巻き込まれたものですから、少しドラマ風に仕立ててみました。私自身回顧してみますと、三幕もののドラマのような研究の流れを感じます。そこで研究開始以来、この25年間に私が行いました仕事を中心にしながら、年代順に世界的にはどのように展開していったか、そしてまた現在それがどのような状態にあるかということをお話し申し上げてみたいと思います。

プロローグ

それでは今日のドラマと言っては大袈裟ですが、プロローグからスタートしたいと思います。

胆石症は非常にありふれた病気で、現在世界中で大体10人に1人が持っていますから、地球の総人口を考えていただくとわかります通り、膨大な数の患者さんであります。しかたくさんの方々がこられて診察するとき、患者さんは大抵「どうして私は胆石ができるのでしょうか」と聞かれますが、これに正確に答えられる人はいなかつたわけです。食事が悪いのですか、体质でしょうかとか、いろいろ聞かれますが、正確な答えをいえる人はおられなかったと思います。

胆石が知られていたのは非常に昔からで、なぜ胆石ができるかという研究は、もう100年前のAschoffの時から始まっています。その頃から関心が持たれていましたが、今日からみれば古典的な学説と言わざるを得ません。一体、病気の成因の研究は学問的にも面白いのですが、最終的には予防、治療につながるものであります。

さて、ビタミンKの発見でノーベル賞を受けられたDamという方が、1952年にハムスターに無脂肪という不自然な食事を与えた結果胆石ができて、それがほとんど唯一のモデルであったわけです。ヒトに近い胆石症の動物モデルができなかつたために、ヒトでは実験することがむずかしいものですから、これが成因の研究が遅れていた理由のひとつかと思います。その間ももちろん日本でも、京都大学、九州大学あるいは東北大学等、いろいろなところでながい間、一生懸命に研究され

貴重な成績が集積されてきました。

第一幕 胆石症は肝臓病か？

第1場 肝におけるコレステロール過飽和胆汁の生成 一 胆石成因の必要条件一

そういう状況の中で、ここから第1幕が始まるわけですが、近代的な胆石の成因論は、1968年、今から25年前のAdmirand & Smallの論文発表から始まったと思います。しかもこの25年の間に加速度的に研究が進展し、現在ではほぼ大筋は解明されてきて、そういうと叱られるかもしれませんのが、いよいよ最後の詰めに入ってきたような印象さえ受けています。そのことをだんだんにお話しして行きたいと思います。

【スライド1】

日本人の胆石は、コレステロールを主成分とするもの、ビリルビンを主成分とするもの、黒色石と大体この3種類であります。胆石は要するに胆道という下水管の中にできたカスのようなものです。ですから胆石の材料になるものは胆汁の成分です。わが国では現在、胆石の約80%がコレステロールを主成分とする石でありますので、本日は、このコレステロール石はどうしてできるか、ということについてお話し申しあげたいと思います。

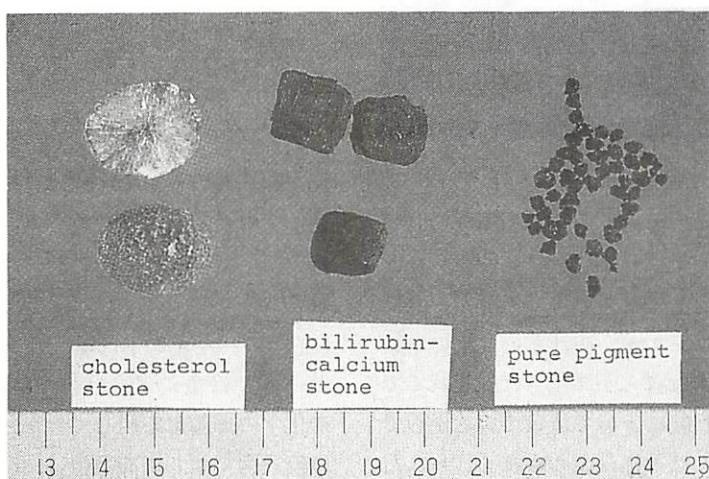
ビリルビン石と黒色石とはまったく別の機序でででききます。ビリルビン石については東北大の楳哲夫名誉教授らの説がよく知られています。

【スライド2】

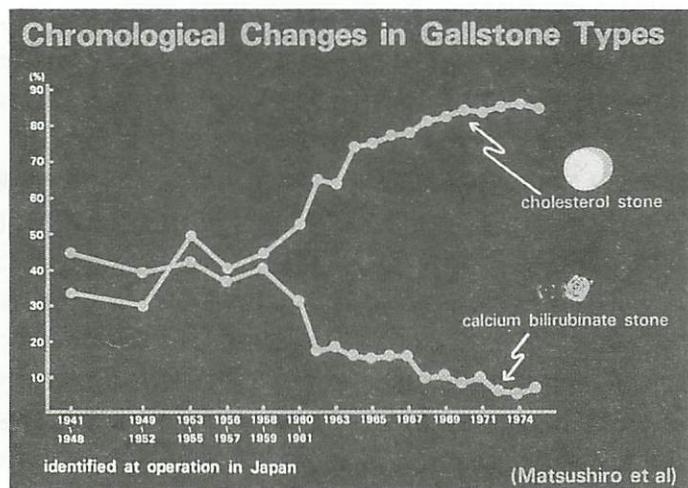
日本では、ちょうどこの時期1945年の敗戦にあたりますが、その後、戦後の日本の食事とか生活習慣が欧米化するとともに、コレステロール石がふえてきました。ある文献には、大正時代には日本ではビリルビン石ばかりでコレステロール石はないと書いてあります。日本では戦後これがどんどんふえてきて、現在では約80%，全国至るところこのような比率でコレステロール石が多くなっています。なぜこうも多くなってきたかということが問題なわけです。欧米においてはコレステロール石がほとんど、アジアにおいては今もってビリルビン石が大部分でありますので、日本の胆石が戦前はアジア型、戦後は欧米型に変わったという事実は胆石の疫学上非常に特殊な位置を占めているわけです。

【スライド3】

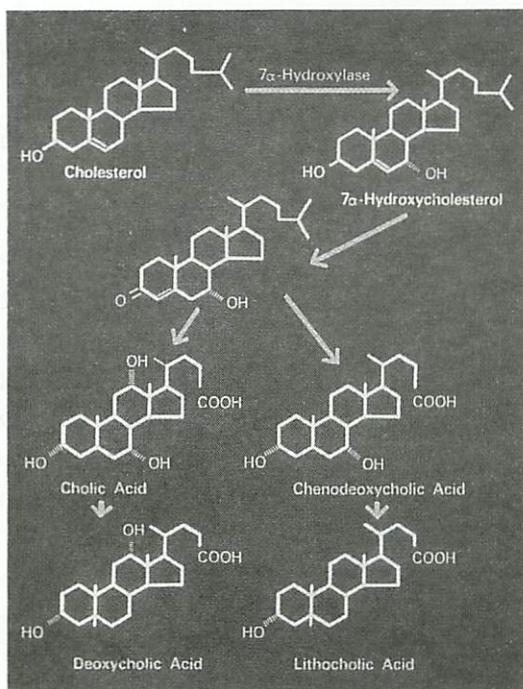
さて、コレステロール石ですから、コレステロールが主成分ですが、コレステロールの化学構造式はこのようにステロイド核を持っていて、このような構造をしています。コレステロールは、細胞の壁のセメントのようなもので、身体に不可欠の要素であります。しかも副腎皮質ステロイドホルモンなどの材料になりますので絶対に必要なもの



スライド1



スライド2



スライド3

ですが、これが胆汁の中にも血清中の濃度と同じくらいにあるわけです。しかしコレステロールは水に溶けない、事実上ほとんど溶けません。水に溶けないコレステロールが、胆汁という水の中に溶けているのは、実は自らが異化され、壊れてできた胆汁酸という石鹼によって溶けているからであります。このへんは神様は大変うまく作られたと思うのですが、水に溶けないものを材料にして、

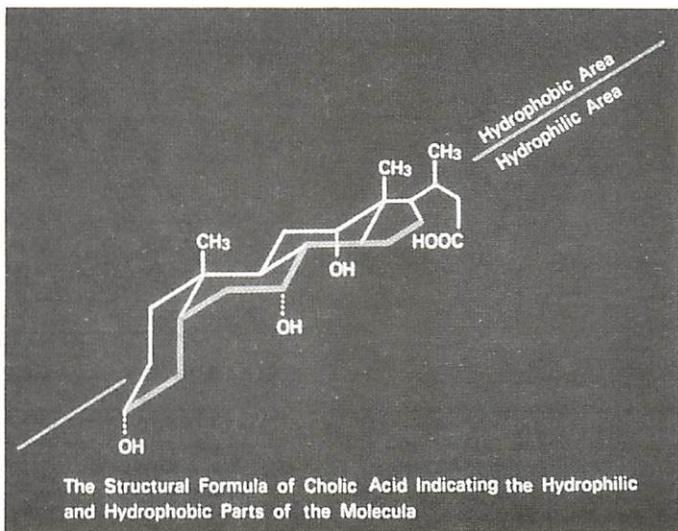
その片割れである胆汁酸がこれを溶かしております。胆汁酸はこれは肝臓でのみ作られます。ここから先は腸の中で細菌が作ります。この四種類が主な胆汁酸です。この他に胆汁の中には代表的な成分として、磷脂質の一種であるレシチンと、ビルリビン、電解質があるわけです。

【スライド4】

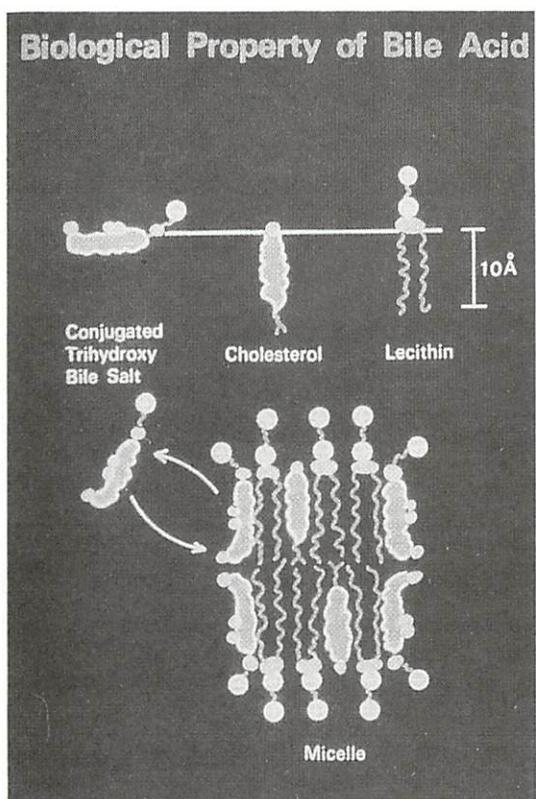
胆汁酸の構造を見ますと、こちらが油で、ここから下が水であるとしますと、ステロイド核は水に溶けずに油の方に引っ張られます。ところが水酸基やグリシン、タウリンのようなアミノ酸のところは水の方に近寄りたがるので。つまり両方に行きたがるわけで、これを界面活性物質あるいは両親媒性物質といいます。つまり石鹼です。石鹼ですから水に不溶性な物質を水に溶かせるわけで、胆汁酸は生体石鹼であるということです。

【スライド5】

それでは、水に溶けない筈のコレステロールが、なぜ胆汁という水の中に溶けているか、ということが非常に不思議な現象であったわけですが、九州大学三宅博教授一門の胆汁の膠質化学に関する研究や、Isakssonのレシチン胆汁酸システム(LBS)のバイオニア的研究があります。これはまた一方では主にアメリカ学派によって、oil(油)の化学の理論を応用してわかつてきました。ここに模式図で示してあるのは、この線から上が水で、ここから下が油です。そうしますと、コレステロー



スライド4



スライド5

ルの化学構造は、大部分が油の方へ行ってしまって、水には溶けません。ところが胆汁酸は石鹼であります、ちょうど界面にきます。それから、

胆汁のもう一つの代表的な成分であるレシチンも、これもやはり生体石鹼であります。水に溶ける部分と、水に溶けない部分を持っています。つまりこの二つが石鹼であります。この石鹼が胆汁の中にたくさん含まれているわけです。

これらがどのような形で胆汁の中に存在しているかといいますと、まずこの胆汁酸が、ちょうどアフリカのシマウマが円陣を描くようにクルッと輪を描きます。これは断面で、この外側にはグルッと胆汁酸が円陣を作ります。その間にレシチンが、入り込みます。そうすると、この構造の真中の部分は油と同じですので、まったく水に溶けないコレステロールも、油に溶けるように挟み込まれて溶けているという構造になっているわけで、こういう分子の塊をミセル micelle といいます。

この micelle に基本原理は体内に共通のものが他にもあります。例えばコレステロールは血液の中にもたくさんあるわけでありまして、胆汁酸の代わりをアポ蛋白が行ってリポ蛋白となっているわけです。要するに水に溶けないものを水に溶かす機序であります。

【スライド6】

1968年、この年が近代的な胆石の成因論研究の夜明けであったと思います。ボストン大学のSmall教授が人工の胆汁をつくりました。人工の

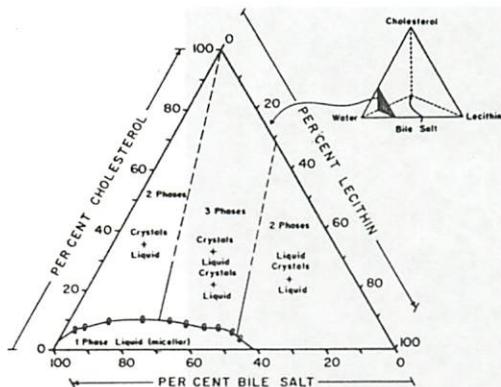


FIGURE 3 The model system. The tetrahedron shown in the upper right corner has been used to represent the physical state of all possible combinations of bile salt, lecithin, cholesterol, and water (21). The section in the tetrahedron taken at 90% water results in a triangular phase diagram which has been enlarged and is shown on the left. This diagram shows the physical state of all possible combinations of bile salts, lecithin, and cholesterol in aqueous solutions containing a total of 10% solids and 90% water. The composition and physical state of the mixtures from which the diagram was constructed are listed in Table II. Closed circles represent mixtures forming one liquid phase. Open circles represent mixtures forming two- or three-phase systems (clear liquid plus cholesterol crystals and (or) islets of lamellar liquid crystal). The line separating the open and closed circles indicates the maximum amount of cholesterol solubilized by any mixture of lecithin and bile salt.

スライド 6

胆汁といっても水と、胆汁酸と、コレステロールと、レシチンの比率をいろいろ変えてみて、どのくらいであればコレステロールが人工胆汁中に溶けるかということを、状態図 phase diagramにして表わしたわけです。高等学校の時にこういう水の相律の図がありましたね。この三角図の縦軸がコレステロールのモル%，横軸が胆汁酸のモル%，それからこの軸がレシチンのモル%で、この3つの比率をどのように組み合わせればコレステロールがどのくらい溶けるかということをやってみて、コレステロール可溶飽和線を定めたわけです。つまり胆汁酸が大体60%とか80%あって、そしてコレステロールが大体10%くらいまであればコレステロールは人工胆汁という液体に溶けるけれども、もしコレステロールがこれ以上入ったならば、これはいろいろな形で結晶になって析出してしまうということを、人工胆汁で示したわけです。この研究はAdmirand & Smallの名で1968年に“Journal of Clinical Investigation”に出ましたが、この発表を契機にして、成因論の研究が爆発的に展開してゆきました。

【スライド 7】

彼は実際のヒトの胆石の手術の時に胆汁を取っ

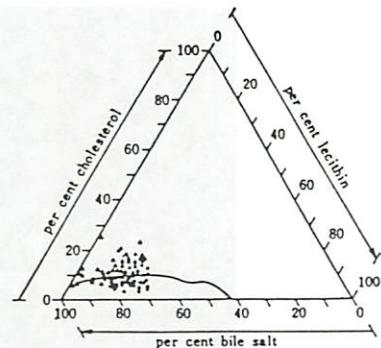


図 130 正常および胆石患者の胆嚢胆汁の脂質構成⁹⁷⁾

●：正常、△：コレステロール微細結晶をふくまない胆石患者胆汁（コレステロール飽和）、▲：コレステロール微細結晶をふくんでいるもの（コレステロール過飽和）

スライド 7

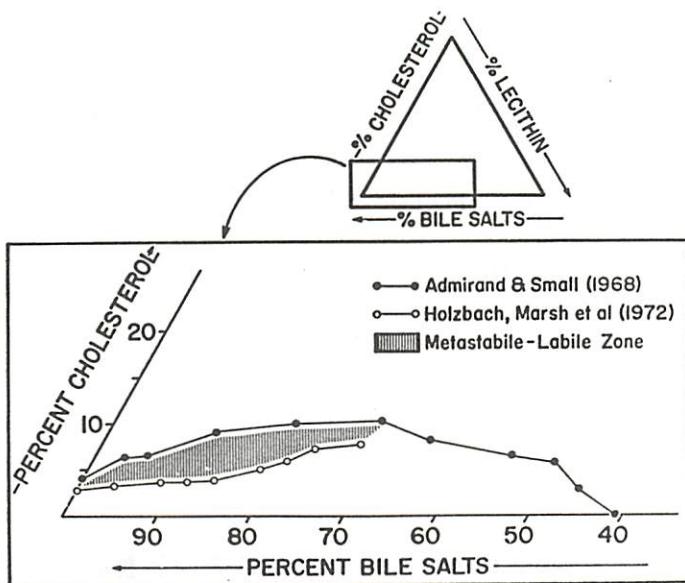
て今の図にあてはめてみました。そうすると、正常の人はこのコレステロールの飽和線以下、つまりコレステロールの量は大体5%くらいしかないのでに対して、胆石の人は20%くらいの濃度を持っているというふうに、きれいに分かれたわけです。それで胆石の人と正常の人では、胆汁のコレステロールの飽和度が違うということをいったわけです。

【スライド 8】

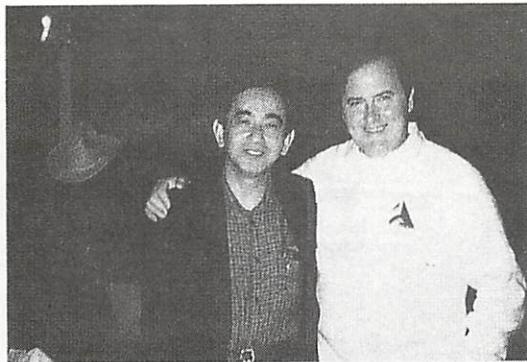
ところがこの図は、その後次第にいろいろな人によって改定されてきました、これはいろいろな研究者によって提唱されたコレステロール、胆汁酸、レシチンの状態図ですが、それ程単純ではない、たとえばこここの領域などでは、コレステロールは液体つまり水と、固体とのちょうど中間の液晶 (liquid crystal) の状態で、準安定状態 metastable な状態で溶けているのだということを示しています。

【スライド 9】

これはボストン大学のCarey教授で、今申しあげた三角形を実際に作った人です。今でも時々手紙を交換しますが、先ほど、われわれの専門雑誌の“Hepatology”的最新号12月号を見ていましたら、彼は今だに先ほどの図を改定しています。もう25年間続けています、その執念たるや凄いものです。



スライド8



スライド9

【スライド10】

それから2年後の1970年に、Small教授たちのグループが新しい考え方を発表しました。アメリカには、チッピワインディアン、プエブロあるいはコマンチとか、レッドフットとか、いろいろなインディアンがいます。インディアンはわれわれの兄弟であるモンゴロイドであり、割合にわれわれに近いものを食べていますが、その中のチッピワインディアンでは、実に若い女性の80%が胆石を発生するのです。

それでSmall教授のグループはそこへ行って、同一人物の、肝臓から出ている胆汁と、胆囊の中の胆汁を、手術の時に比べてみました。そうしま

すと、肝臓から出ている胆汁の方がコレステロールの飽和度が高くて、過飽和になっていたわけです。それで、過飽和になった肝胆汁は、胆囊の中で胆石を析出してちょうど飽和になるのだという、きれいなデータを出したわけです。私どもが追試してもこうきれいには行きませんが、この論文は“New England Journal of Medicine”に出ました。この論文は大事な意味をもっています。

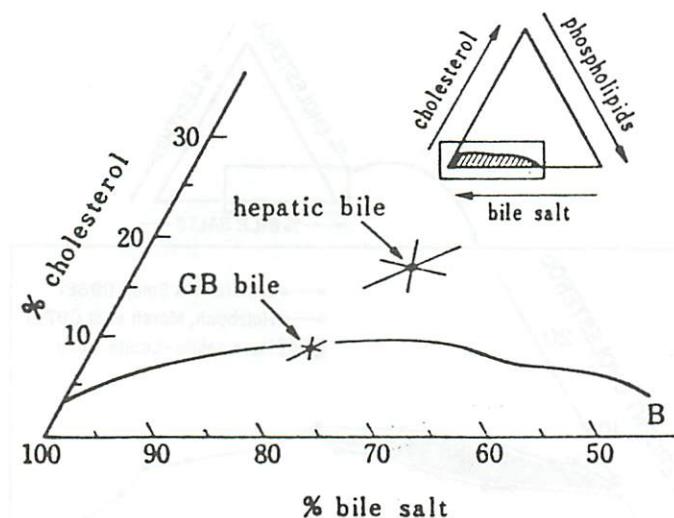
それまで胆石は胆囊の病気だと思われていたのですが、そうではなくて、肝臓の方からすでにコレステロール過飽和になった異常な胆汁が出ていて、したがって胆石症は肝臓病である。肝の代謝病であるという問題を提起したわけです。そこで研究者の目は一斉に肝臓の方へ向いて行きました。

【スライド11】

私は、どのような石ができるのかと思って、アリゾナのインディアンメディカルセンターへ行きました。これはその時に撮ってきた写真ですが、見てみるとやはりコレステロール胆石なのです。インディアンの胆石ですが、こういう石がでています。

【スライド12】

これは私が1967年に留学しました研究所です。

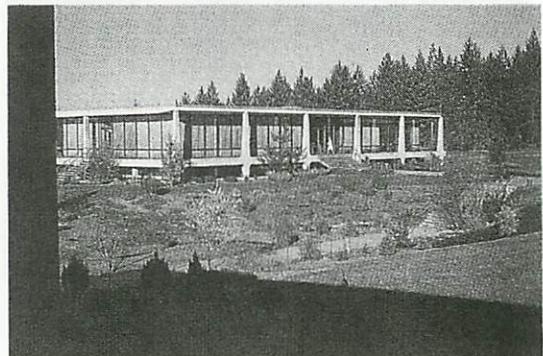


コレステロール胆石患者の胆嚢胆汁
(GB) と肝胆汁の脂質構成の平均値
黒点は平均値で±2S.E. が示されている。

スライド10



スライド11



スライド12

Oregon Regional Primate Research Center といいます。ここは霊長類研究所で、京都大学の霊長類研究所がまだできる前で、盛んに視察に見えていました。当時世界中でアメリカだけにこのような霊長類研究所が六つあります、その中の一つです。広大なものではありませんが、しかしここには約2,000匹くらいのサルが世界中から集められていて、田中直見講師も私のあとでここへ来たわけです。アメリカ本土にはサルはないんですね。先進国でサルがいるのは実は日本だけで、ヨーロッパにもいません。今では筑波にも霊長類研究

所がありますが、先生方もあそこをご利用されたらよいと思いますが、先進国でnativeのサルを利用できるのは日本だけです。ここへ行きましたのは、正確にいうと1967年の12月ですが、その翌年の1968年に、先ほどのSmallの三角図が発表されたわけあります。

【スライド13】

これは私の先生のOscar W. Portman教授でハーバード御出身のMDで、動脈硬化、脂質代謝が専門です。申し分のない紳士であり、研究者であります。私は心から尊敬申しあげています。



スライド13

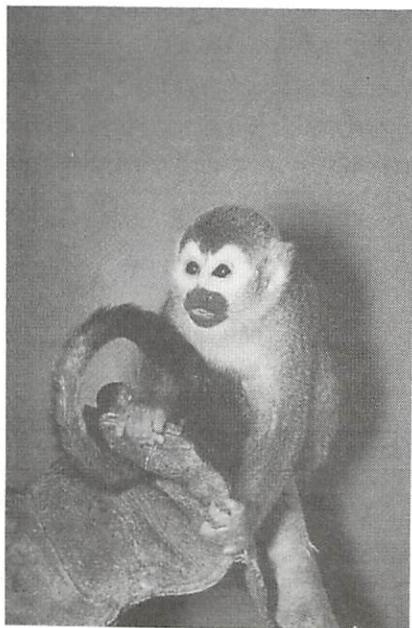
【スライド14】

ブラジル産のリスザル squirrel monkey を使うと、食餌性に非常に動脈硬化を起こしやすくて、3カ月くらいで動脈硬化ができます。私は肝臓が専攻でしたので、なんとか肝臓病に結びつけられないかと思って、動脈壁の脂質代謝や lecithin cholesterol acyltransferase LCAT の肝性起源を

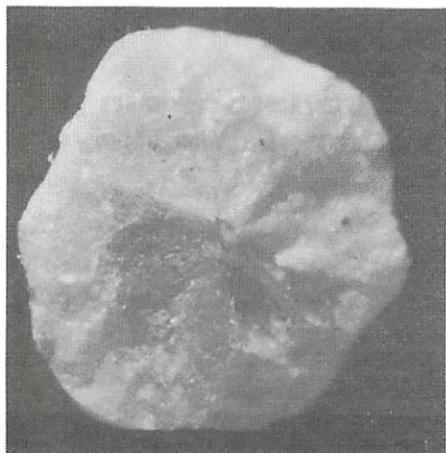
やっていたところ、ある日、立派な胆石を作っているのが見つかりました。それまでサルの胆石を Small らも探していたのにどうしてもできなかつたと言っていましたのでびっくりしました。それは自然にできるものではなくて、食事をいろいろ変えて与えると石を作ることがわかりました。1971年に発表しました。

【スライド15】

それはこういう石であります、人間のコレステロール石に非常に近いのです。



スライド14



スライド15

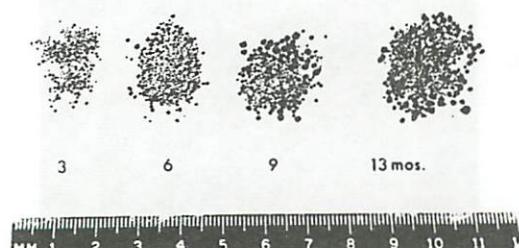
【スライド16】

これはリスザルに胆石を作るような食餌を与えて3ヶ月目、6ヶ月目、9ヶ月目、1年と見て行ったものです。最初は小さな粒が出てきて、それが半年くらいでだんだんふえてきます。これを見ますと粒の大きさがバラバラです。ヒトでも胆石がある日、胆汁の中で一度に多数できてくるのか、あるいは一個ずつだんだん大きくなるのか、見た人は誰もいないわけです。これを臨床で見ていますと両方あるようです。胆石の粒が同じように揃っているものと、このように多分、次から次と新しいnucleationが起こって育ってくるものと、両方あるのではないかと思っています。実験的に作ったリスザルのばあいは、次から次へ胆石ができる行くような気がします。それでちょうどSmallのところで三角図を出したのですから、そして靈長類としては初めての胆石のモデルだったのですから、このメカニズムを解明してやろうということで張り切って研究を始めました。

【スライド17】

まず胆石症に素因があるのかということですが、これは人間で調べることはできません。しかしリスザルの食餌性胆石形成に素因が関係するのかどうかということを調べてみると、例えば石ができるような食事を1年くらいやって、おなかを開けて15匹に胆石があったものを全部掻き出しますと、その4ヶ月後にまたその大部分は胆石を作りました。胆石ができなかったものにはやはりできないということは、これはある程度いろいろな意味での素因、これはもう分子遺伝学の分野に

Gallstones in Squirrel Monkeys



スライド16

入らなければいけないと思いますが、素因という因子が多分存在するであろうというような気がいたします。

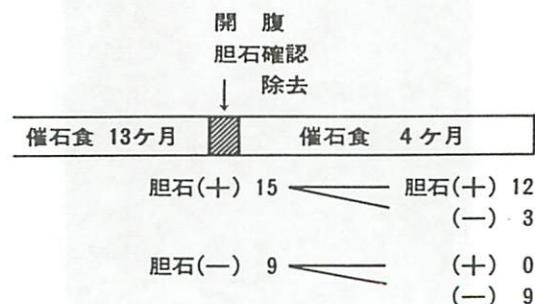
【スライド18】

そこで食事組成をいろいろ変えてみました。先ほどの図ですが、自然の木の実、自然の草食の食事を与えますと、胆汁のコレステロール飽和度は非常に低くて、コレステロールの飽和線がここですから、まだまだコレステロール可溶力に余裕があって、胆石は一つもできてこないわけです。ところがこれに砂糖(sucrose)をたくさん入れますと、胆汁のコレステロール飽和度はかなり上の方にあがってきますて、ある何匹かのサルの胆汁はコレステロール過飽和になって胆石を作ります。この赤い点は石を作ったサルです。さらにバターとコレステロールつまり飽和脂肪を加えてやりますと、胆汁の成分がかなり悪くなって、かなりのサルが胆石を作ってくるわけであります。つまり、胆石は食餌性にできるということがわかります。胆石形成食を元のこの食事chow食に返してやりますと、ちゃんとコレステロール飽和度は下がり、元に戻ります。つまり胆汁の脂質組成、コレステロール飽和度は、食事組成によって変わるものであるということがはっきりわきました。

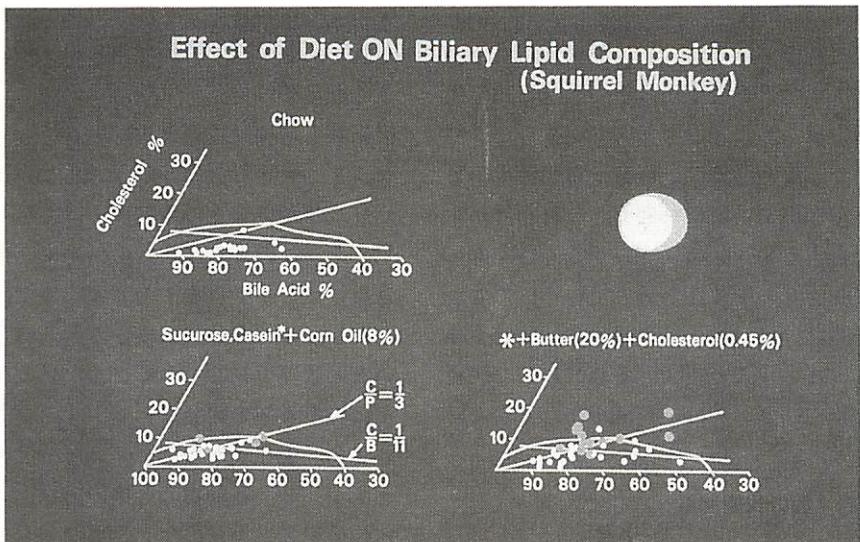
動物実験で非常に非生理的なものを与えても、ヒトにあてはめるには実はあまり意味はないわけです。そこでこれは大方のアメリカ人が食べているような食事に合わせて、飽和脂肪あるいはコレステロールを加えてやってみました。その結果、

素 因

リスザル



スライド17



スライド18

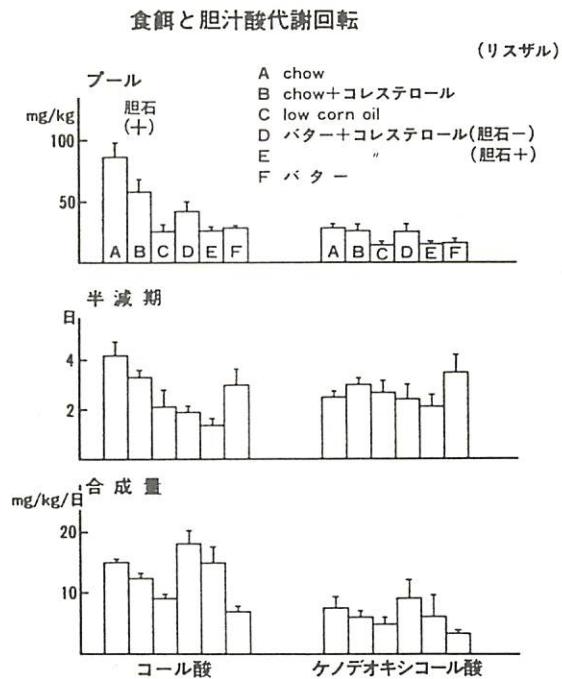
胆汁コレステロール飽和度は食事によって動くということ、しかも可逆的であるという、2つの大事なことがわかったわけです。

【スライド19】

そこで、リルザル胆石モデルの胆汁酸の代謝回転をいろいろ調べてみました。Aは胆石のできない、自然の木の実などのchow食を食わせたものです。図が小さいですから、胆石ができてきたもの、例えばEとかFのあたりだけを比べていただければ結構だと思います。胆石のできないAでは、コレステロールを溶かしている石鹼である胆汁酸のプールが非常に大きく、胆石になると足りなくなってくる、すなわちプールサイズが小さくなります。また半減期(half-life)も、正常なサルでは長いけれども、こちらでは短くなっている、つまりどんどん、どんどん回転しています。しかし合成量はそれ程変わらない、つまり胆汁酸はグルグル代謝回転して寿命が短くなっている一方、それを補うように一生懸命作っているという様子がうかがわれました。

【スライド20】

今の胆汁酸の代謝回転を、プールサイズと比べてみますと、胆石のできない群ではプールが非常に大きくて、turnover rateも非常に低いわけです。それに反して胆石ができる方は、プールが小さく



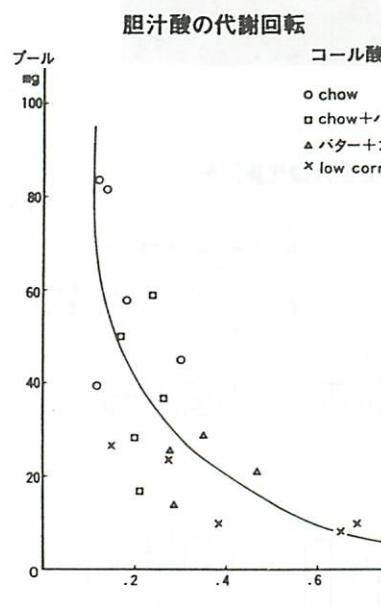
スライド19

て、turnoverが非常に早いのです。因みに人間では、胆汁酸のプールは大体4gで、茶匙4杯くらいのものをわれわれは持っています。胆汁酸がなぜ人間に必要かと申しますと、これはわれわれが食べたビフテキなどの脂肪を溶かすために、先ほどのmicelleの作用によって、脂肪の吸収をする

ために必須なわけです。

【スライド21】

古いスライドで恐縮ですが、その当時1970年代の前半の頃にはこのような考え方でいました。つまり胆石ができる群では、肝臓から胆汁中へコレステロールが出ているけれども、それを溶かす石鹼の作用をする胆汁酸はプールがたくさんあって、それが肝胆汁の中に注ぎ込んでいる、ですからこここの肝胆汁のコレステロール飽和度は低く非常によろしいということです。それに対して胆石のできるサルでは、コレステロールがたくさん肝



スライド20

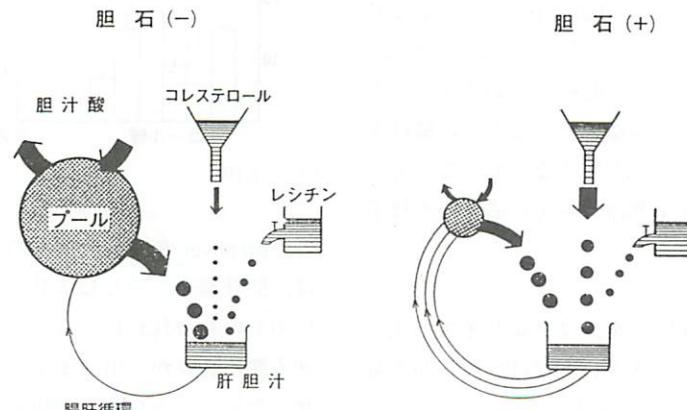
臓の方で作られて、それが流れ出しているのに、それを溶かすべき石鹼である胆汁酸のプールが小さくなっていて、一生懸命に生産し、腸肝循環の回転数も増加していますがそれでも足りないし、レシチンも足らないという考えでいました。これがリスザルモデルの成績から得た私たちの考え方でした。このように病気の動物モデルは人間でできないことがやれますので大いに役に立ちます。ただし、ヒトと共にしているところと、共通していない限界を知っておくことが必要です。このことは抗がん剤の開発などでよくご存じのことあります。現在ヒトの全ゲノム解析計画が進んでいますが、ヒトと動物の肝機能では、アルブミンなどの分泌蛋白などのゲノムは共通して第1位だそうですし、他はかなり違うそうです。残念ながらリスザルはブラジル、ボリビアから輸出禁止になってしまいました。

【スライド22】

その次にやったことは、日本に帰ってから、今日ここへお出でいただきました昭和大学の三田村圭二教授と一緒に、アメリカからリスザルの胆汁を取り寄せて、走査電顕で胆汁を観いて見ました。驚いたことに、これは赤血球くらいの大きさですが、こういう塊りができていました。つまり顕微鏡的胆石です。このくらいになると、コレステロールの結晶が集まっているのがわかります。

【スライド23】

いろいろな写真を沢山とりましたが、例えばこ

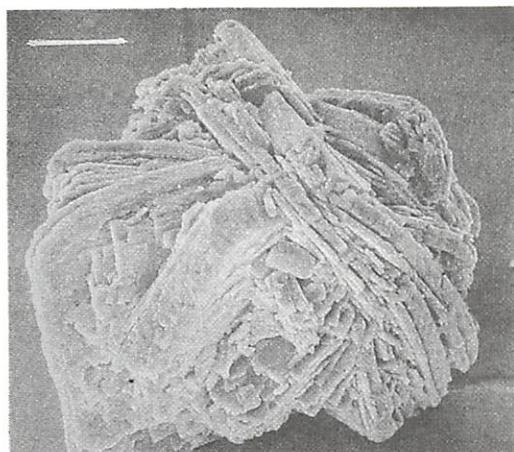


スライド21

れは3ミクロンでこのようなコレステロールの塊りがあり、最終的にはこういう石になります。これは胆石の割面ですが、200ミクロンですから小さい石です。この石の内部はこのようにコレステロールの板状結晶が網の目のように組み立てられているわけです。

【スライド24】

そういう写真を組み合わせて、結晶はどのように育って行くのかということを想像して行きますと、大体1枚のコレステロールの結晶がだんだん凝集して行って、ここから先ほどの肉眼的な石になるのだという風に考えたわけあります。

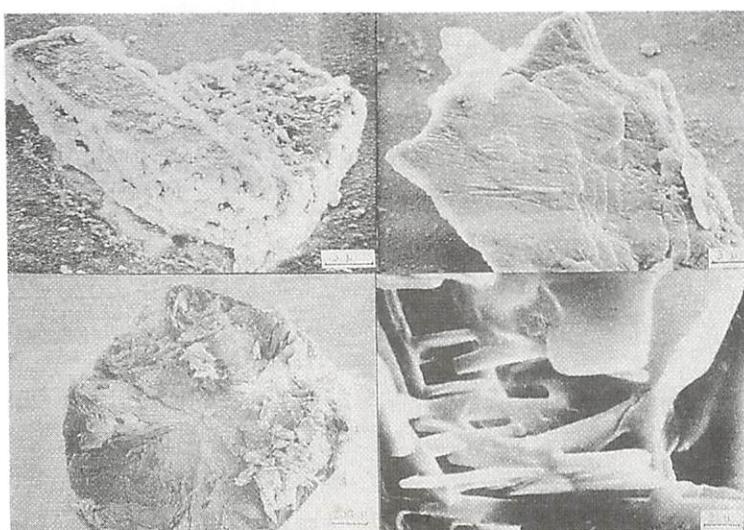


スライド22

実はこういう推測図を作る時に、私は素人ですから、どこへ聞きに行ったらよいかわからなくて、地質学教室の先生のところ、物理化学の教室の先生のところと、各大学に手当たり次第に行って、手当たり次第に掴まえてお聞きすると、相手は学生であったり、偉い先生であったりして、なかなかわかりませんでした。しかし最終的にはやはり専門家がおられました。この裏に国土地理院がありますが、当時はたしか新宿にあった旧地質調査研究所ですが、地図ばかり作っているのかと思いましたら、そこにこういうことを専門にやっておられる先生がいらっしゃいました。その先生は、地球はどうやってできるかというような大きな仕事をしておられます。これは地球ができるのと似たところがあるし、こういう順に並ぶのではないかろうかということで、この方に教えてもらってこういう図を作ったわけです。

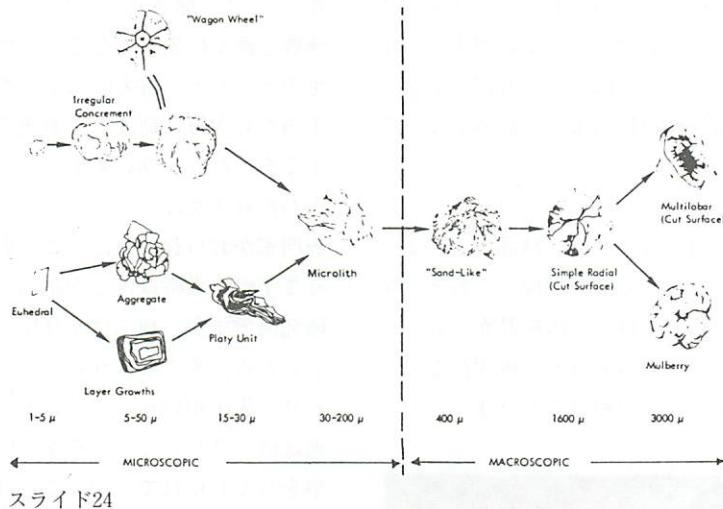
【スライド25】

それでは次は人間だということで、当時私はアメリカから帰っても職がなかったので、浅草の贊育会病院でお世話になっていましたが、そこで外科の先生にお願いして、胆石の手術の時に胆石をいただいて、新橋に日立のショウルームがありました。そこで閉店後に走査電顕を借りて、三田村教授、別府倫兄助教授(順天堂大)と一緒に眺め

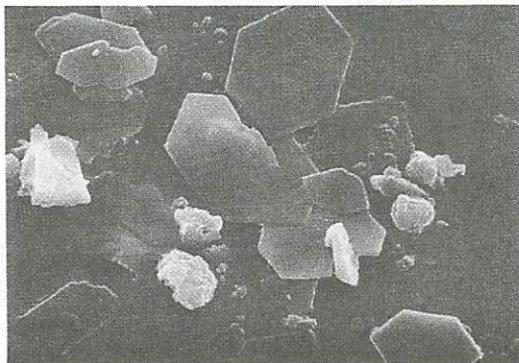


スライド23

コレステロール結晶の成長想像図(リスザル)



スライド24



スライド25

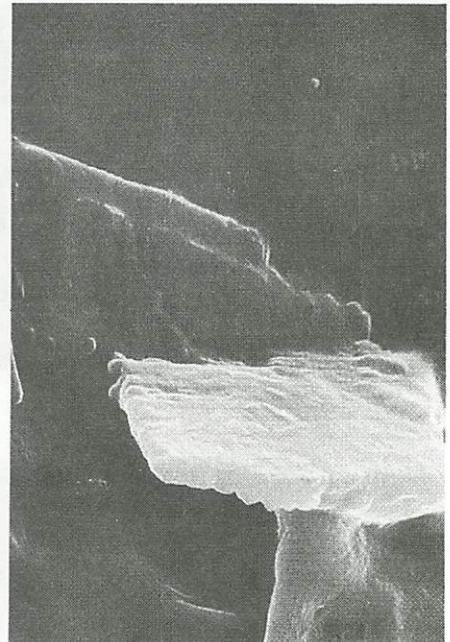
た夜が続いたのです。その時にこういうものが見つかってびっくりしました。これはコレステロールなのですが、大抵の教科書にはコレステロールは平行四辺形になっていますが、これはまだその前段階なのです。このへんにコレステロールの分子がだんだんくっついてきますと平行四辺形になつて、教科書に出てくるような結晶になるわけです。

【スライド26】

非常に小さなのですが、1枚のこういう結晶が見つかるわけです。

【スライド27】

これは大体赤血球くらいの大きさです。これを見ますと、これは何枚かのコレステロール結晶が



スライド26

中心から組み合わされて外方に放射状に配列されていたものと想像されます。

以前から、胆石はどうやってできるかということに、外殻生成説と中心生成説と二つあります。胆石は中心から次第に外に向かってできていくのだという説と、最初は外からできてくる、ちょうど地球のように、外から固まって行って、中はマグマのようになっているという、coacervate に

なってできるのだという説、コアセルベート説といいます、が欧米にも日本にもあって、決着がついていなかったわけです。

しかしこういうものを見ますと、少なくともこの場合は、中心から発生しているように思います。宝石店などのショーウィンドウに、水晶の外側だけ固まって、中に水晶の結晶のようなものがあるものがありますね。大きな塊の中はがらんどうになっていますが、確かに人間の胆石でもああいうものがあります。ですから私は、外殻生成説を全面的に否定するものではありませんが、少なくともこの場合には、中心から生成して行くというふうに思っています。

【スライド28】

これは全体で赤血球の大体2倍くらいの大きさです。このようにコレステロールの板になった結晶が集まっています。こういうところはだんだん成長しているところであります。最も primitive

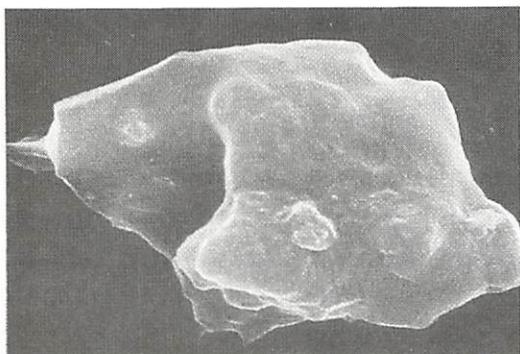
な結晶成長の形は、spiral growth といって、分子がラセン状にくっついて行って大きくなるのです。しかし、spiral growth の像は、残念ながらついに見つけることができませんでした。

【スライド29】

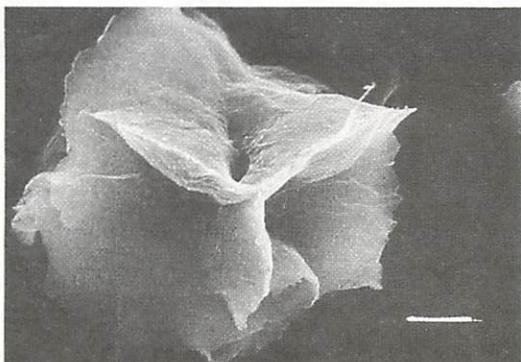
これは赤血球よりやや大きめのもので、こういうものを胆石といってよいのかどうかわかりませんが、こういうものができています。

【スライド30】

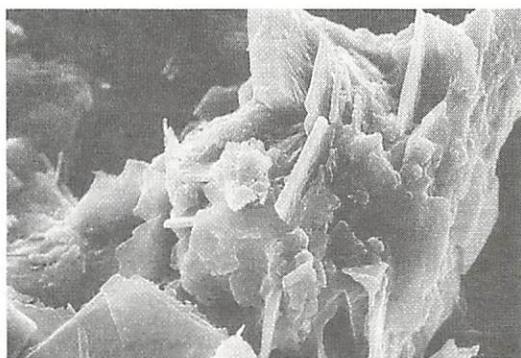
これはできあがった普通の大きな胆石の断面です。ご覧のように、結晶が中心から放射状に他の結晶を押しのけながら伸びて行くのがわかると思



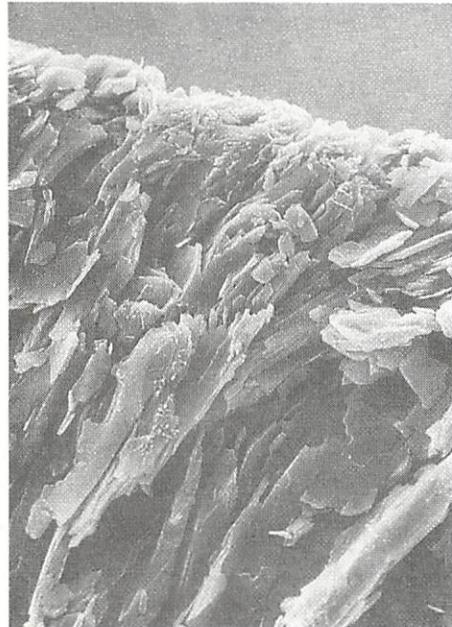
スライド29



スライド27



スライド28



スライド30

います。つまり、中心からだんだん伸びて行って、競合する結晶を押しのけながら育って行く、これを geometrical selection というそうですが、幾何学的な選択をしながら伸びて行くということがこれでわかるわけです。これでしたら、やはり中心から大きくなって行くということです。

【スライド31】

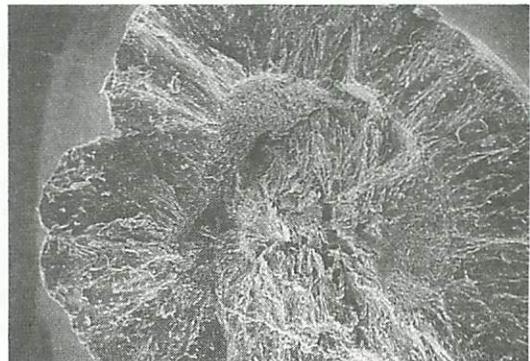
これは肉眼的な胆石を真中から割ったところの走査電顕像で、表面は非常に平滑に見えます。内部はこのよう�습니다。

【スライド32】

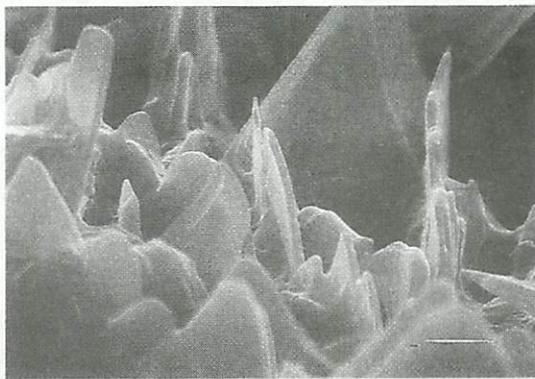
表面は実はこういうトゲトゲで、針のようになっています。胆石と胆囊癌の関係は臨床的にも以前から非常に問題になっていましたが、胆囊癌の患者さんの少なくとも50~60%以上はコレステロール胆石を合併しているといわれます。ですから、胆石があった時には手術法は完成しているのだから、切った方がよいという外科の意見が最近まで強かったわけです。いわゆる予防的な胆摘手術です。実際このような写真をみるとコレステロール結晶は針のようにトケトゲしいものがあり、これが胆囊の壁をこすって、炎症を起こすことも理解できますし、壁細胞は dysplasia を起こしています。病理学者によつては、これは癌の初期ではないかとの意見もあり、つまり Virchow などのいう古典的な発癌の機械的刺激説ですが、そういうものがあつてもおかしくないのではないかということさえ想像されます。しかしこの胆囊癌と胆石の関係は臨床的にも実験的にも今だに決着がついていません。学会でも毎度問題になりますし、私が学会を主催した時も、これをテーマにして全国から統計を出していただいたのですが、胆石が胆囊癌の原因になるのかどうかということは、結論を出せませんでした。

【スライド33】

先ほどのサルにならつていろいろ想像して行きますと、どうも最初はこういう六角形の結晶からだんだん成長し、凝集し、一つの板状の単位を作り、それが次第に固まって行って、肉眼的な結石になるというふうに想像されます。これは推測でありましたが、これを発表しましたところ、その



スライド31



スライド32

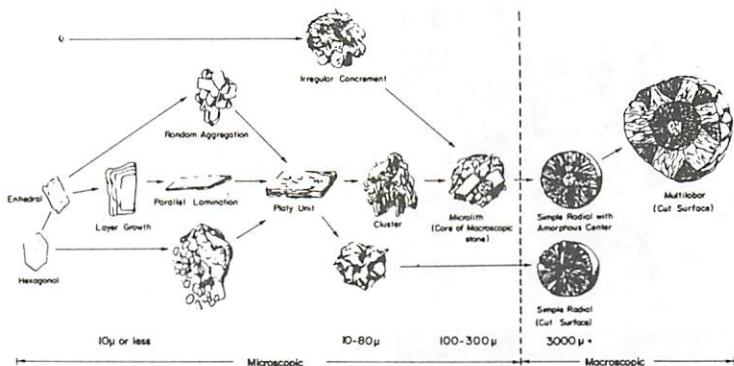
後アメリカの研究者がこれを追試して、この説を支持してくれて現在に至っています。私は一度実際に自分で *in vitro* を作つてみたいと思いながら、ついに20何年間手をつけることができませんでした。

これを発表したのが1974年で、筑波大学は1974年に開学しています。ちょうどその年ですから、きっとずさんな講義をしていたのではないかと思って、学生には申しわけないことをしたと思います。

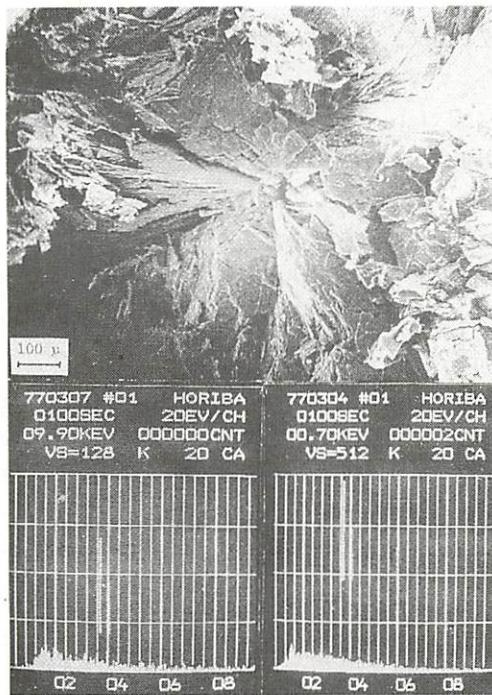
【スライド34】

面白いことが一つあります、これは先ほどのリスザルの胆石の中心部です。サルの場合はこのように中心部に何もないのです。X-ray の走査スキャンで探してみると、これはカルシウムあるいは硫酸ですが、中には何もないのです。この石の生成機序として胆汁のコレステロールの相対濃度が非常に高く、その分子どうしは何も種とな

コレステロール結晶の成長想像図(ヒト)



スライド33

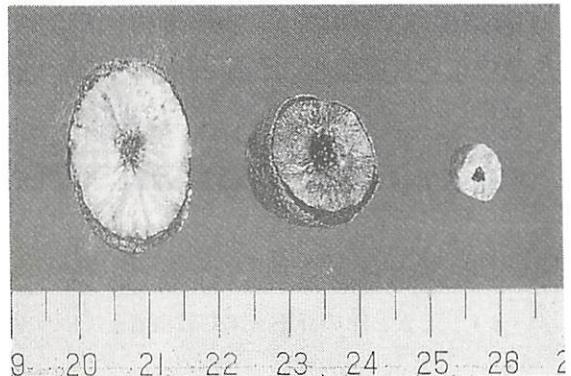


スライド34

る核がなくても結晶を作っていくことで、これを均質核形成 homogeneous nucleation といいます。

【スライド35】

ところが人間では、日本の胆石はコレステロール石が多いのですが、大抵真中に、コレステロールだけではなくて種があるのです。これが胆石生成の一番最初の時期であると思われるのですが、

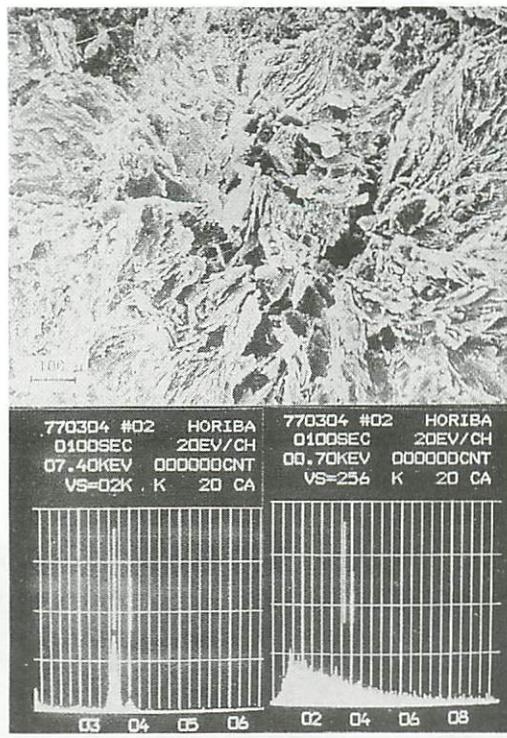


スライド35

この種が何であるかということは、実は今だに決着がついていないのです。

【スライド36】

人間の胆石には中心に種があって、ここをX線走査電顕でみると、カルシウムとか硫黄あるいは他の金属がかなりこの中に入っています。つまり人間の場合には、胆汁のコレステロールの飽和度がサルほど高くありませんので、何か種が必要ということです。人工降雨実験では、ヨード化銀などの種をまくと、それを核にして水滴ができるわけですが、それと同じ理屈です。人間の胆汁の中にはカルシウムやビリルビンのような核となり得る物質がたくさんありますから、多分そういうものが核(nucleus)になって、その回りにコレステロールがくっついて行くのではないかというふうに、勝手に想像しています。

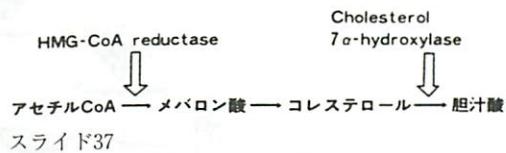


スライド36

これを異質核形成 heterogeneous nucleationといいます。しかしその詳細も未だに決着していません。

【スライド37】

そういうことで、世界の研究者の目は、とにかく胆石の患者では、肝臓から異常な胆汁が出てきている。肝臓すでに代謝異常が起こっているということに向けられました。コレステロールは体の全身細胞で作られます。量的に主なものは肝臓と小腸であります。胆汁酸は肝臓でだけしかできません。レシチンも、これは磷脂質の一つですが、これも肝臓でだけしかできません。コレステロールが肝臓でどのようにしてできるかといいますと、酢酸を材料にして、何十ものステップを通りますが、その時に律速酵素、あるいはkey enzymeというのでしょうか、鍵になるのはこのHMG-CoA reductaseであります。余談ですが、最近、血清のコレステロールを下げる薬で、この酵素活性を抑えるものを日本の学者が発明して、二千億円というマーケットになっているくらい使われています。

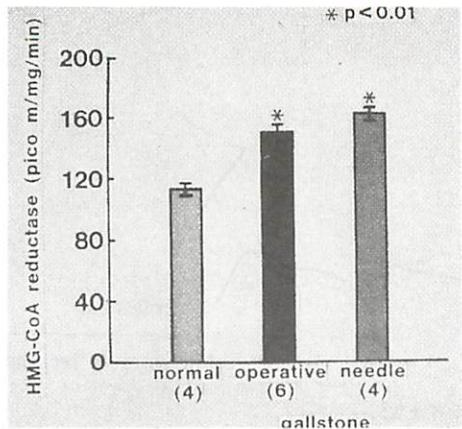


一方、できたコレステロールを壊して胆汁酸にする、この酵素がcholesterol 7α -hydroxylaseであります。したがってこの二つの酵素は非常に重要な酵素ですが、測定法が非常にむずかしかったわけです。最近、奥田九一郎教授がcholesterol 7α -hydroxylaseのクローニングに成功して、ついこの間 Windaus賞を貰われました。いずれにせよ、HMG-CoA reductaseが亢進してコレステロールの生成が高まれば、cholesterol 7α -hydroxylase活性も一緒に上がって、それを壊して胆汁酸にするという、大変うまい仕組みになっています。

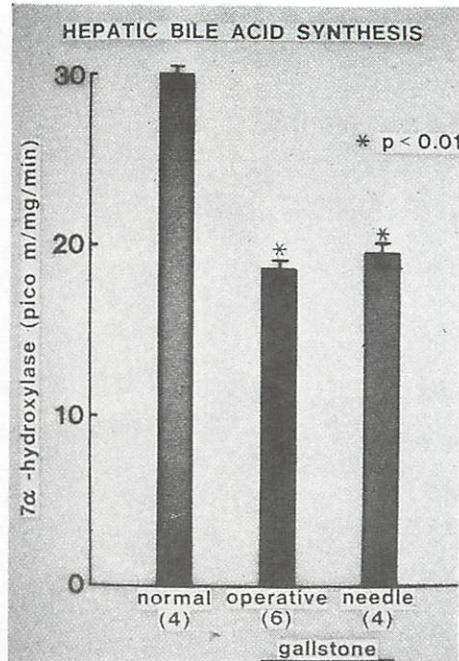
しかしその測定法は困難で、問題があったわけです。この大学ができた時に、gas chromatographymass spectrometry(ガスクロマトグラフィー質量分析計、ガスマス)を、生化学の杉田教授、社会医学の藤本教授と共同で私は臨床医学系の代表として購入していただきました。私の目的はこの両酵素活性をガスマスで測れないものかということで、筑波へ来た時に始めたわけですが、すでにそれから20年たちました。そして今から4~5年前に、宮崎浩教授(昭和大学)のご指導により本多彰君と吉田正君が、ついにこのガスマスで非常に正確に測定する方法の開発に成功しました。その方法を用いた成績は後程述べますが、いずれにせよ、コレステロールの生成と異化はこの二つの酵素が鍵を握っているということを、ご記憶いただきたいと思います。

【スライド38】

そこでアメリカの学者たちは、胆石の患者さんの肝組織をとり、正常に比べてコレステロールを作る HMG-CoA reductaseの活性が上がっていて、肝臓でコレステロールをたくさん作っており、



スライド38



スライド39

【スライド39】

一方、そのできたコレステロールを壊すべき cholesterol 7 α -hydroxylase は、正常の人に比べて肝臓での活性が下がっていて、胆汁酸が作られていない、つまり相対的にコレステロールの生成が肝臓でよけいに作られて、それが胆汁の方に流れてくるのだという説を発表しました。あまりにもきれいな成績ですが、アメリカの学者は今だにこれにこだわっています。先日もこれを発表したグループの Shefer 教授が訪ねてこられまして、私たちの成績はこれに反対なのですが、納得してくれませんでした。

【スライド40】

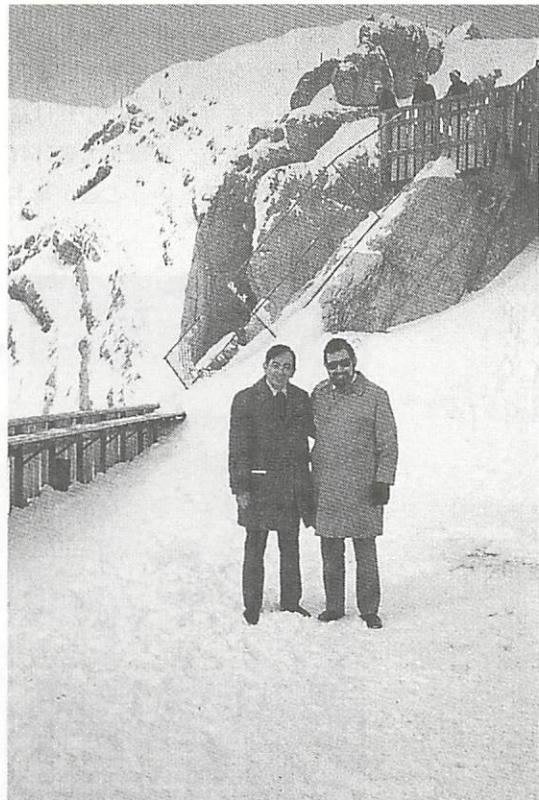
同じグループの一人のニューヨーク大学の Salen 教授で、現在本多君が行っています。私の永いあいだの友人でイタリアで会議があった時の写真です。筑波にも訪ねてきてくれましたし、この分野のリーダーの一人です。

【スライド41】

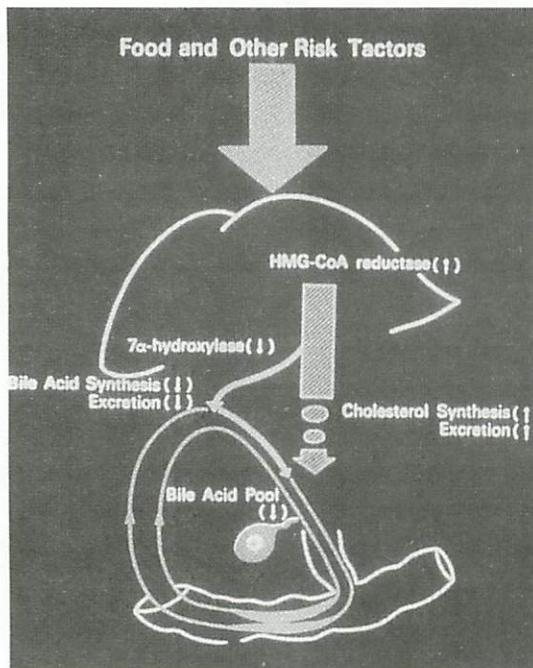
つまりその頃は、胆石というのは肝臓でコレステロール合成酵素が上昇しており、コレステロール合成亢進があり、それを壊すべき酵素の活性が下がっている、ですから、簡単にいえば肝臓でコレステロールがよけいに作られて、どんどん胆汁に出ているから胆石ができるのだ、という考えが一般的、支配的であったわけです。

【スライド42】

コレステロール過飽和肝胆汁の機序は非常に単

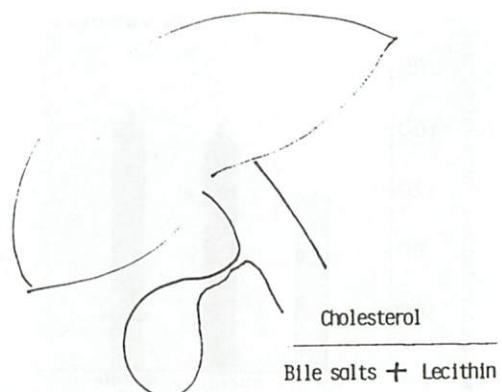


スライド40



スライド41

純でありまして、肝臓から出てくるコレステロールの量と、それを溶かすべき胆汁酸プラスレシチンの比率が一切を決定するということです。もしもこれが1より大きい、つまり過飽和になれば結晶が出てきて胆石になる、一方、分母が大きければコレステロールは溶存されるということが基本



スライド42

原理で、これは今だって変わらないわけです。

【スライド43】

そういう目でみると胆石症にはいろいろなケースが考えられます。文献あるいはその他の成績をいろいろ整理するとこのような表ができます。コレステロールがよけいに胆汁に出てくるような例は、例えばコレステロールをたくさん食べた時、あるいは肥満、それからアメリカのインディアンのように特殊な例でもコレステロールがたくさん出ています。それから糖尿病も胆石の合併が多くて、コレステロールがたくさん胆汁中に出ています。胆汁酸が減っても、相対的な問題ですから、コレステロール過飽和が起こりますが、これは例

コレステロール過飽和胆汁生成メカニズム (コレステロール胆石の危険因子)		
因	例	推測されるメカニズム
1.コレステロール 排泄過剰	食餌（高カロリー、コレステロール、脂肪、減量食） 肥満 高トリグリセリド血症 妊娠 経静脈栄養 経口避妊薬 遺伝（アメリカインディアン） 糖尿病	○リボ蛋白からのコレステロール取增加（LDLレセプター増加） ○HMG-CoA reductase活性亢進 ○コレステロール7α水酸化酵素活性低下
2.胆汁酸排泄減少 (レシチン減少を伴う)	生成減少（胆胱黃色腫症, 12α水酸化酵素活性低下, 高コレステロール血症?, 老化) 腸管排泄過剰（回腸切除（黒色石）), 胆汁酸吸着性降脂血剤	○コレステロール7α水酸化酵素活性低下 ○ACAT活性低下
3.1.と2.との合併	アメリカインディアン クロフィブレート 大多数の胆石例?	

スライド43

が少ないと思います。むしろコレステロールが過剰に出て、胆汁酸、レシチンが減っている、つまりこの1と2の合併というのが、大多数の胆石例ではないかと思われるわけです。これにはいろいろな理由がありますが、時間の関係で割愛させていただきます。ですから、一口に胆石ができる、そして肝臓からコレステロールがたくさん胆汁中に排泄されるといいましても、実はその原因、メカニズムはさまざまであるということが想像され、かつまた部分的に実証されているわけです。

第2場 胆汁酸による経口胆石溶解療法

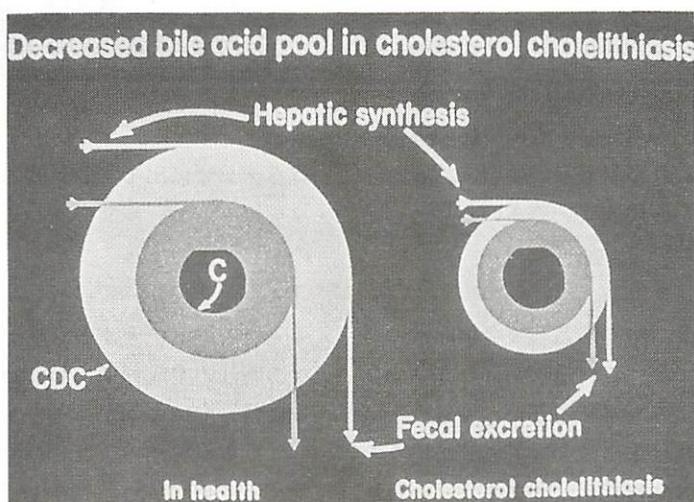
【スライド44】

以上のようなことから、当時の胆石の研究は、成因上肝臓が主役なのだ、肝臓のコレステロール代謝が非常に大事なのだ、という話の方に関心が向いて行きました。その頃、Mayo clinicの研究者たちやVlahcevic教授たちがやはりいろいろ調べていて、どうも胆石の患者さんでは、正常人の胆汁酸のプール約4gに比べて、約1.5gに減っている、つまり石鹼の方がうんと減っているということをいい出しました。そして、これが胆石生成の原因であり、減っているのであれば、これをふやしてやれば胆石が溶けるのではないだろうか、という着想をしました。そこで最初に胆汁

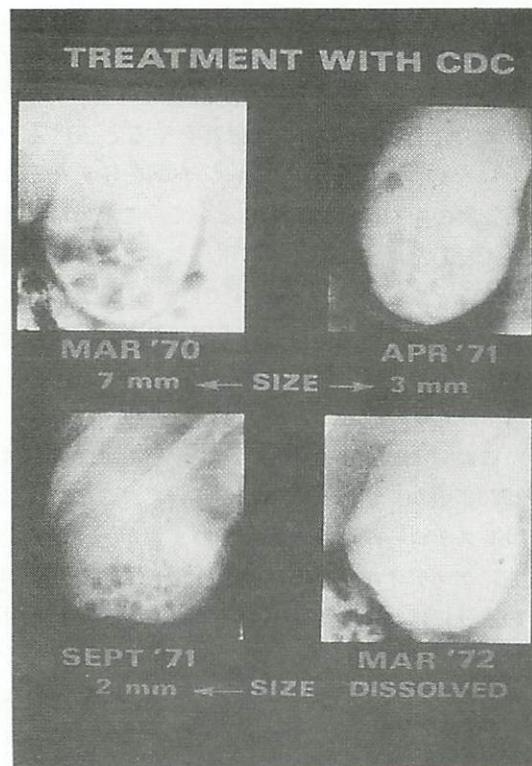
酸の一つであるコール酸をやったところ、溶けませんでした。その後にケノデオキシコール酸をやったところ、見事に胆石が溶けたわけです。それからThompkinsらは燐脂質をやると溶けるのではないかということでレシチンを与えたところ、腸の中で皆分解してしまって、これは溶けませんでした。実は胆汁酸服用によって胆石を溶解しようとするアイデアは、すでにずっと以前に、九州大学の中山文夫教授が米国留学中に論文を発表されていることは特記すべきことあります。

【スライド45】

これはMayo clinicのスライドですが、彼らは1970年頃から溶解実験を始めていて、このようにコレステロール胆石が写っていますが、この人たちにケノデオキシコール酸を飲ませますと、翌年の4月にはかなり小さくなってきて、1971年4月にはもっと小さくなつて、1972年3月にはなくなつてしまつたということで、これを1972年“New England Journal of Medicine”に発表しました。これはセンセーションを起こして、胆汁酸を飲ませれば胆石は溶けてなくなる、手術はいらなくなるということでNew York Timesも大きく報じ、胆汁酸の材料はウシの胆汁ですので、シカゴの屠殺場の株価が大いに上がるというような現象まで起きました。



スライド44



スライド45

【スライド46】

この胆汁酸服用による経口溶解法を開拓したグループのリーダーである、ロスアンゼルスのSchönfield教授(左)と、現在まだMayo ClinicにいるThistle教授(右)であります。このグループの人達は現在全米、ヨーロッパに散っています。

【スライド47】

ところが日本では江戸時代から、後藤昆山という漢学者がいて、さかんに熊胆(ユータン)の効用を説いていました。ご承知のように腹痛の時にこの熊胆をのんで、われわれも子供の頃に治った経験があります。昔から民間薬「くまのみ」として日本で使われていたのです。

【スライド48】

熊胆(ユータン)は、精力剤として今は非常に高価なものだそうですが、これはツキノワグマでなければ駄目なのです。クマノイといつてもいろいろあり、しかもこれは季節によって成分が違うのです。東北の奥の方に行くと「マタギ」といわれる人がいて、彼らがクマを追いかけているのが



スライド46

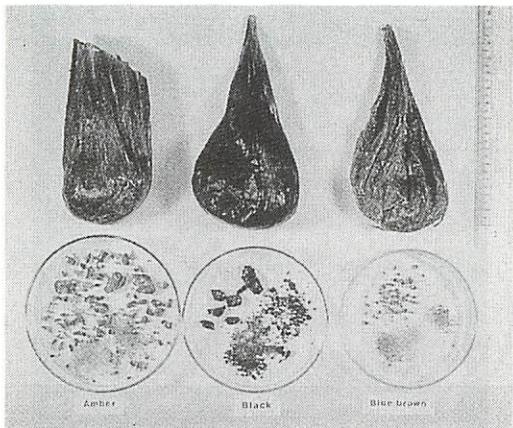


スライド47

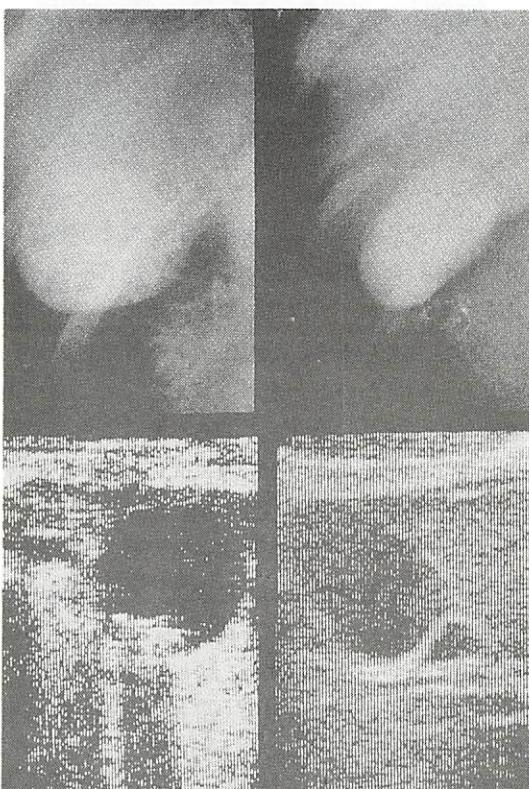
時々テレビに出ますが、熊の胆汁の主成分がウルソデオキシコール酸であります。これは宇治博士のスライドです。

【スライド49】

先ほどのケノデオキシコール酸、これはガチョウの胆汁の主成分で、われわれ人間も生理的に大量に持っていますが、このケノデオキシコール酸と、ウルソデオキシコール酸の化学構造式は、非常によく似ていて、ステロイド核7位のOHの立体異性体の違いだけなのです。それで日本の研究



スライド48



スライド49

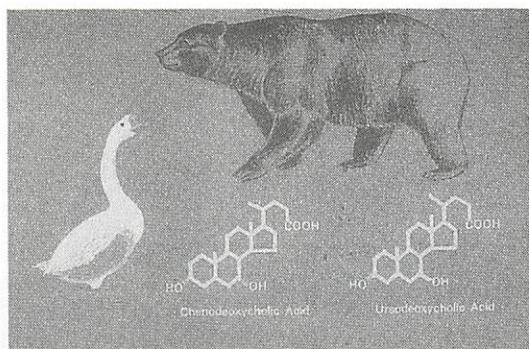
者はこのことに気づき胆石溶解を試みたのです。このウルソデオキシコール酸を胆石患者に服用して貰いますと、これは使用前で、ここに胆石が写っています。胆石がエコーを引っ張っていますが、飲ませますと、約半年～1年で溶けてしまうということがわかりました。つまりクマノイの成分でも胆石は溶解することがわかりました。

【スライド50】

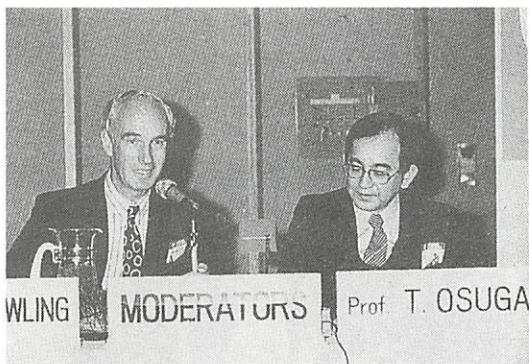
ケノデオキシコール酸のケノというのはガチョウの意味で、ウルソデオキシコール酸のウルソとはクマという意味です。われわれは生理的にケノ酸をたくさん、ウルソ酸をほんの少し持っています。このOH 1個だけが立体異性体で α 位と β 位だけの違いです。ウルソ酸の効果は菅田文夫教授(昭和大学)たちが報告し、旭川医大の牧野勲教授らが1977年 "Lancet" に本格的な治験成績を発表しました。牧野先生は三田村先生、うちの阿部師教授と北大で同級生だったと思います。これが大変反響を呼んで、ケノ酸とウルソ酸のどちらがよいかということが国際的に問題になりました。

【スライド51】

ですからこの頃は侃々諤々(カンカンガクガク)で、国際的にシンポジウムが頻繁に行われて、ケノがよいか、ウルソがよいかという論争が盛んに行われました。これはロンドンのDowling教授です。



スライド50



スライド51

【スライド52】

これはワシントンのFromm教授です、米、欧のリーダーたちです。

【スライド53】

ミュンヘンのPaumgartner教授です(左から3人目)。後のこのグループが胆石の体外衝撃波破砕療法を創始しました。結論的に申しますと、今はウルソ酸の方が副作用がないのでよろしいことになっています。また、ケノ酸は肝のコレステロール合成抑制、ウルソ酸は液晶でコレステロールを溶解するという異なる作用機序も明らかにされました。

【スライド54】

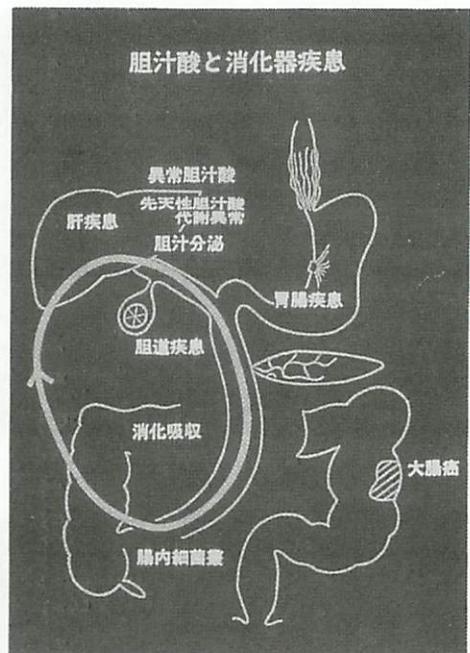
さて、胆石溶解の話に少しずれてしましましたが、先ほどから申しあげている、胆石がなぜできるかというテーマに戻りますと、胆汁酸が主役を演ずることは間違いないわけですが、胆石溶解を機会に、胆汁酸のいろいろな研究が進みました。胆汁酸は肝臓で作られて、性質は石鹼であります



スライド52



スライド53



スライド54

て、ビリルビンと同じように腸肝循環をやっていて、われわれが脂肪を食べるときの消化吸収に役に立つのですが、実はこの腸肝循環は非常に閉鎖的な回路であります。そしてこの閉鎖的回路から漏れるといけないことがおこります。ここでは逆流性胃炎を起こしたり、こちらへ行くと脾炎を起こします。それから消化吸収に大いに関係しますし、肝疾患ともいろいろ深い関係がありますし、大腸癌との関係が今また見直されつつあります。胆汁酸は生体石鹼で生物活性が強いから閉鎖的な回路に閉じ込めて、回路を循環させながら生体是有効利用しているのですね。私どもは、肝疾患で、もし肝臓の機能が悪ければ、肝細胞が取り込めないので胆汁酸は血中に溢れるわけですから、血中胆汁酸測定は肝機能検査として利用できるのではないかと考えました。当時、外国の数グループとしのぎを削りましたが、眞重文子氏(東大中検)、今井一洋教授(東大薬学部)と共同して血清胆汁酸の測定法を開発し、田中直見君にも手伝ってもらい、今は健康保険にも採用されていますが、なかなかよい検査だと自惚れています。欧米ではその意義を充分には認めていない方もありますので、時間があればもっときちんとしてやろうかと思つ

ています。いずれにせよ、胆汁酸はいろいろな病気と非常に関係があります。

【スライド55】

これはロンドンの血清胆汁酸シンポのときのもので、Lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT)欠損症の発見者Gjone教授(中央)とBilling教授(直接ビリルビンはグルクロナイトであることを証明した)(右)であります。

【スライド56】

この当時、胆石溶解療法を契機として胆汁酸の研究が世界的に盛んになり、我が国の研究者も頑張ったわけですが、それまでの基礎的研究をもとにして臨床にも範囲が広まり、辻井正教授(奈良

医大)らをはじめ多くの研究者が活躍しました。筑波のラボでも松崎靖司講師、井廻道夫教授(現自治医大)が測定システムの確立に大いに活躍してくれました。これは中山文夫教授が主宰されたときのシンポジウムのスナップ写真です。前列向かって左からSetchel教授、Soloway教授で、胆石の専門家です。一人おいてカロリンスカのSjövall教授、UCサンディエゴのHofmann教授で、胆汁酸のアメリカの大ボスであります。そのとなりは九州大学の中山文夫教授です。後列左から胆汁酸の比較生化学の穂下剛彦教授(広島大学)、私、東北大の薬学部長をされたステロイドの権威である南原利夫教授、ガスマスのエキスパートである宮崎浩教授、猪川嗣郎教授(鳥取大学)、胆汁生成の木谷健一教授(東京大学)、牧野勲教授です。日本の胆汁酸研究は世界のレベルを抜いておりましたが、それは岡山大学の学長をされた清水多栄先生という非常に偉い方がおられて、その流れをくむお弟子さんたちが発展させて行ったのです。そういう伝統があったからこそ、胆石溶解という国際レースで、アメリカに僅かの差で追いつけたのだろうと思っています。学問は伝統であることを痛感致します。



スライド55

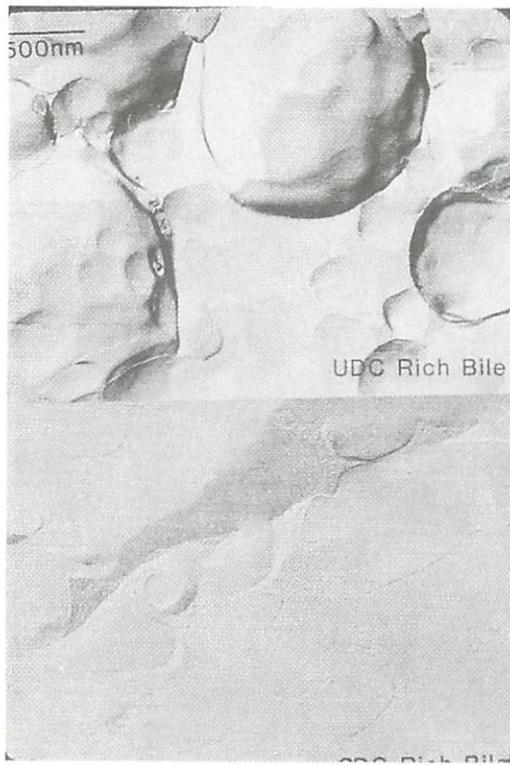


スライド56

題3場 胆汁中のコレステロール運搬様式

【スライド57】

さて、芝居仕立てでいえば、いまは第三場くらいになるのでしょうか、その次の研究の波として起こってきたのは、それではコレステロールは本当に単純な micelle だけで運ばれるのかという問題でした。コレステロールはどのような物理化学的様式によって胆汁内を運ばれるかということに研究が集中して行きました。これは走査電顕の割断法で写したものですが、CDC(ケノデオキシコール酸)の場合には、冒頭に申し上げましたように、コレステロールを micelle という形で溶かしています。micelle は目に見えません。ところがこのUDC(ウルソデオキシコール酸)は液晶(liquid crystal)といって、物理化学的に液体と固体とのちょうど中間の形でコレステロールを溶かしているということがわかつてきました。人間は大部分がこちらで、クマなどはこちらかもしれないというところまで研究が進みました。これをやりまし



スライド57

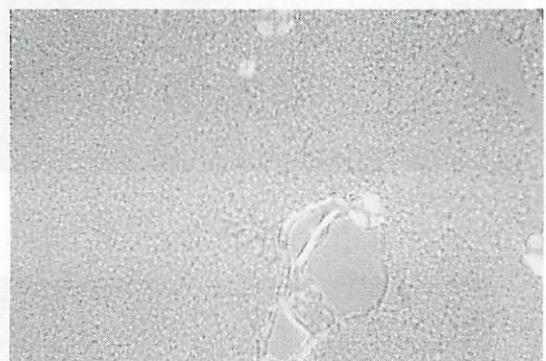
たのは五十君裕玄博士(福岡大学)で、日本の研究者はこの分野でも大いに活躍したわけです。

【スライド58】

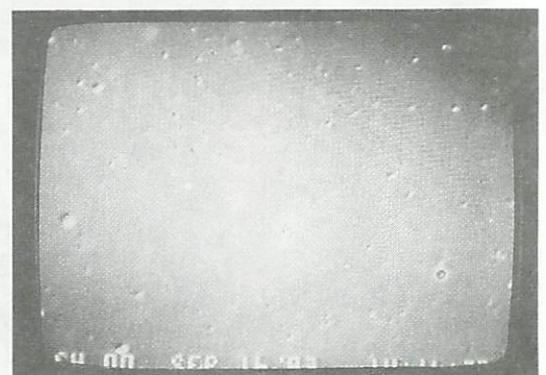
液晶(liquid crystal)というのは、液体でもなければ固体でもない、そのちょうど中間という妙なもので、ウルソ酸の液晶を偏光顕微鏡で見ますと、このようなきれいな色をして目に見えるわけです。今では液晶表示とか液晶パネルなどで身近な言葉になりましたね。この黄と青の粒子がそうです。

【スライド59】

これで大体解決し終わったかにみえていたのですが、ところが1980年代の半ば頃から、どうも人間の胆汁の中のコレステロールが運搬される様式は、胆汁酸レシチンの複合ミセル mixed micelle ではなく、むしろ主役を演じているのは、胆汁酸よりもレシチンである、ということがだんだん明らかになってきました。

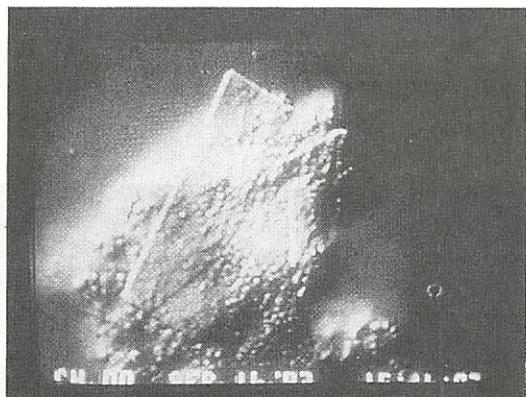


スライド58



スライド59

なぜ人間は胆石ができる、動物には少ないかといいますと、一言でいえば、やはり人間は胆汁酸を作る能力が少ないのでしょうと思います。そして人間では胆汁酸が足りず、レシチンが主役になって、レシチンがコレステロールを担って lecithin cholesterol vesicle、小胞という形で運んでいるということがわかつてきました。小胞ですから目に見えるわけで、これがレシチン・コレステロールの vesicle であります。これは不安定なものであることが大事な性質です。人間では実はこういう形で運ばれていて、安定な micelle ではないということが次第にわかつてきました。



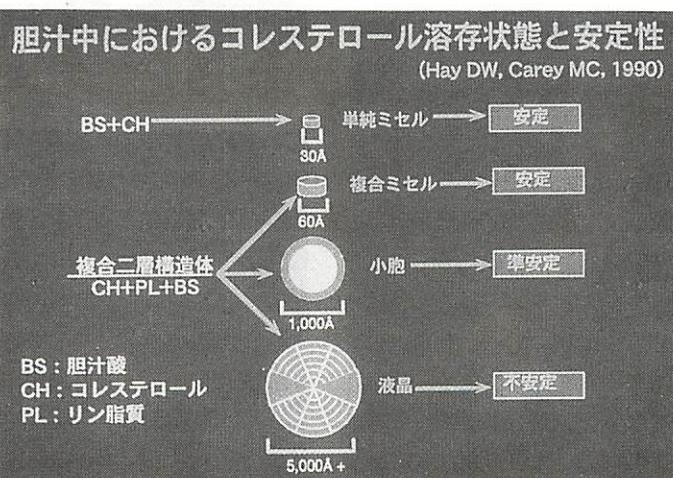
スライド60

【スライド60】

これは *in vitro* ですが、九大の岐部明広博士が発表されたものです。cholesterol lecithin vesicle の中から、今まさにコレステロールの結晶が誕生した瞬間であります。つまり胆石の誕生の瞬間です。これは *in vitro* で、ヒトではないのですが、多分こういう形で始まる、これが胆石の一番の始まりではないかと思われます。

【スライド61】

そういうことで、その後もいろいろ研究が進みました。現在では、コレステロールはどういう形式で運ばれるかというと、要するに胆汁酸とコレステロールとレシチンの比率によって、いろいろな形がある、micelle の形もあれば、小胞の形もあるし、液晶もあって、それぞれは安定性が非常に違っていて、人間の場合には非常に不安定な形のレシチン vesicle で運ばれます。これは準安定か不安定の形なので、いつでも胆石を発生する危険性を持っているということになります。実際に10人に1人が胆石保有者ですし、50歳を越えると4人に1人、80歳を越えると実に50%くらいの方が胆石を持つというデータさえあるわけで、これから高齢者社会に向けて、胆石は非常に重要な位置を占めるわけであります。



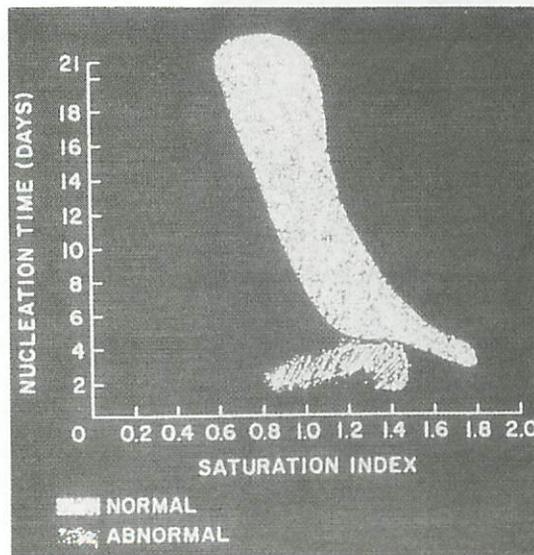
スライド61

第二幕 主役は胆囊か？

第1場 核形成時代 一胆石要因の充分条件一

【スライド62】

ここまでが第一幕でありまして、肝臓が主役であるという話でした。話は第二幕に移ります。時は1979年です。今から14年前ですが、この年、画期的なリポートが出ました。それはクリーブランドのHolzbach教授らからの発表です。Gastroenterologyに出た報告では正常人の胆汁と胆石症胆汁を比べてみると、コレステロールの飽和度もさることながら、nucleation timeといつて、胆汁中からコレステロール結晶が析出して出てくる時間が、胆石症の方では短くて2日くらい。それに対して正常の人では3週間くらいかかるて結晶が析出してくるというものです。つまり胆石症患者の胆汁の中からは非常にコレステロール結晶が早く析出してくるというリポートが出たわけです。この報告の意味するところは、肝臓も大事だけれども、実は胆囊、ことに胆汁そのものにも原因があるので、つまり胆汁の中に、nucleation timeを早く promoteする factorと、inhibitする factorとがあって、胆汁こそが大事であるということになってきたわけです。



スライド62

【スライド63】

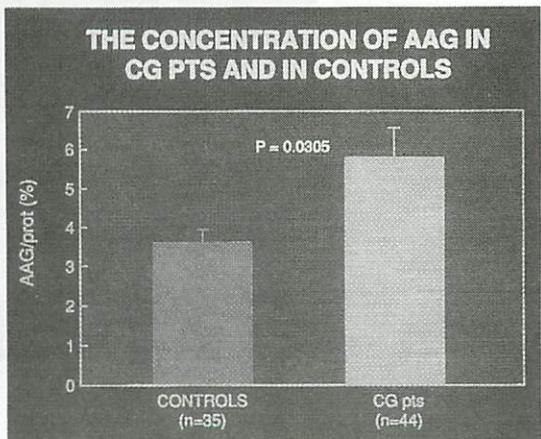
これは今のレポートを出したHolzbach教授で、筑波へ訪ねてくれましたときの写真です。これが消化器内科のグループの面々です。今でも非常に親しくしています。

【スライド64】

Holzbach教授のところに私どもの安部井誠人君が留学して、ごく最近非常に重要な発見をいたしました。それはHolzbach教授のnucleation timeという概念の発表以来、胆汁の中にある筈の促進因子と抑制因子について宝探しが始まったわけです。そしてnucleation抑制因子、例えばA-1とかアポA-2が見つかりましたし、逆にnucleationを促進する因子についても宝探し始まって、今いくつかの候補物質があげられております。その中で促進因子としての強力な蛋白があるということを安部井君が発見して、それを同定



スライド63



スライド64

したところ、 α_1 acid glycoproteinであるということがわかりました、それが今年の“Gastroenterology”に載って、それに対してわざわざeditorialが出ており、皆が今注目しているところであります。

【スライド65】

彼の成績によりますと、その α_1 acid glycoproteinの胆石患者胆汁中濃度は、正常人に比べて高い、それからin vitroでコントロールの青い線に比べて、用量をふやして行きますと、用量依存性にnucleationが早まる(赤い線)、そしてこれが現在もっとも強力なpromoting factorであるというところまで行ったわけです。これはすばらしいデータだと思いますが、宝探しはまだまだ続いています。要は、胆汁の中でコレステロール結晶の析出を促進する因子としては、この蛋白とかいくつかのものがあり、逆に阻止する因子としてはアポA-1, A-2などがあるわけです、さらにムチンも糊のような役割をしますから、その重要性を主張するグループもあり、研究競争が進行中の状態であるというところだと思います。

【スライド66】

つまりコレステロールの結晶の析出には、今のところ、抑制因子としてアポA-1, A-2、それから促進因子としてphospholipase Cあるいはaminopeptidase, mucinなどがいわれていますが、

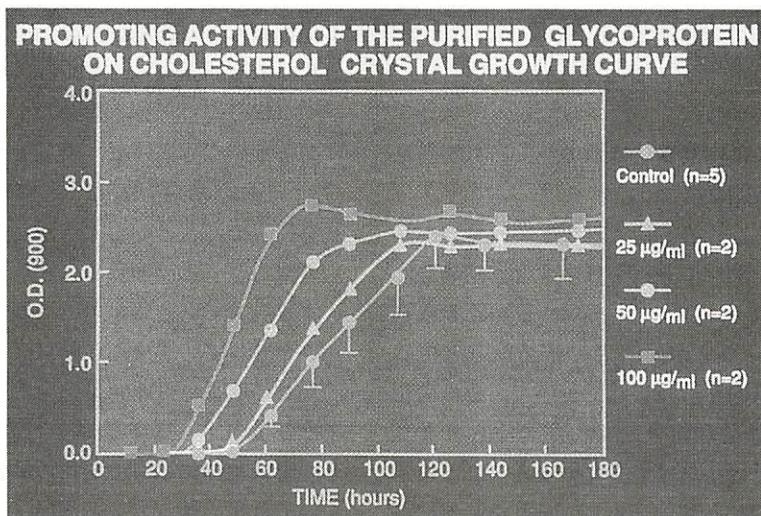
安部井君は α_1 酸性糖蛋白が最も強力な促進因子であるとしたわけです。

第2場 胆囊は結晶製造装置か？

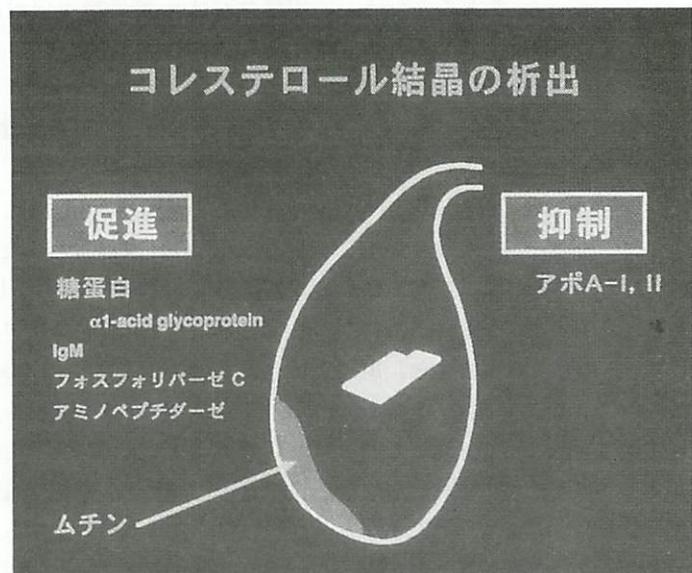
【スライド67】

こうして今、成因論上ふたたび胆囊胆汁に注目が集まっています。しかし全体からみますと、まず肝臓の方からコレステロール過飽和胆汁が出ています。これは胆石生成の必要条件がありますが、充分条件ではありません。われわれ正常人もコレステロール過飽和胆汁を出しています。ことに絶食した後とか、早朝空腹時はコレステロール過飽和胆汁になっています。しかし、それが出ただけでは十分ではなくて、胆囊の中で核形成を決めているpromotingおよびinhibiting factorの網引きは、これは胆石生成の必要条件です。

ここまでが大方の現状理解ですが、私はかねてから、胆囊の役割はそれだけではなくて、胆囊という臓器自体が、結晶が育つために鉱物学的にも非常に大事だということを主張しています。胆囊というのは、考えてみると非常に濃い胆汁の中に、薄いコレステロール過飽和の胆汁が肝からたえず注ぎ込んでいるわけです。また胆囊造影などをやるとわかりますが、胆囊内部も均一でなく造影剤も一様には混ざらなくて、層を作ったりしま

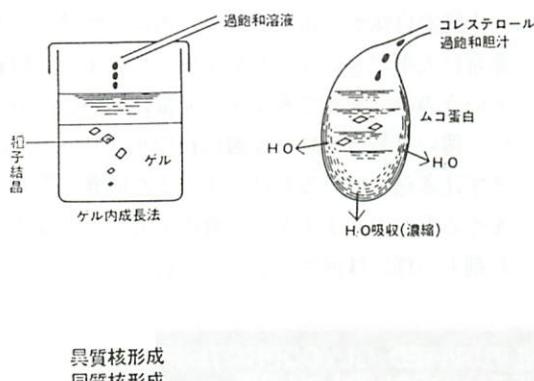


スライド65



スライド66

胆囊内とゲル内結晶成長との類似点



異質核形成
同質核形成

スライド67

す。ですからこの内部環境は熱力学的にも不安定な胆汁の層状状態なのです。

実は大分前に近くの本屋で高校生の教科書を立ち読みしたのですが、それを見ますと、結晶を作る方法が書いてあります。そこでこれはそれを modify したわけですが、明礬の結晶などを作る時には、まず過飽和溶液にしておいて、その上から濃度の薄い過飽和溶液を少しづつ垂らしなさい、それだけでは結晶はできないから、ここに糸で何か種を吊るしなさい、そしてそれを時々揺さぶってやりなさい、と書いてあります。これは胆

石の生成に実によく似ているのではないかと思うのです。胆汁の場合もしもこれが水ですと、分子のブラウン運動があまりに激しくて、分子どうしがぶつかってもなかなか結晶にならないのですが、これが gel のような、糊のような状態だと、分子運動が遅いですから、ゲル内成長といって結晶ができるわけです。胆汁はムチンを含んでおり、コレステロール結晶のゲル内成長に都合がよいのではないでしょうか。しかも恒温、恒圧。時々胆囊が収縮して振動する。核になるものはカルシウム以下わんさとある。

私は freshman の orientation 旅行の時に保険センターからついて行きましたが、地球科学の先生に、こういう考えはどうでしょうかといいました、「それは面白い。どうして神様は、まるで結晶を作ってくれといわんばかりの臓器を体につけたのだろう」といわれました。これも十何年もそのまま放ってありますので1度リポートにしてみたいと思っています。胆囊は、そういう鉱物科学的な結晶成長には非常に都合のよい、人間にとっては都合の悪い臓器であろうかと思います。しかし胆囊は生体にとって無用の臓器かということについては後で触れたいと思います。

第三幕 胆汁相関

—胆汁酸腸肝循環を介する新しい展開—

【スライド68】

さてそこで第三幕に移りますが、私はこれから、胆石の生成には肝臓と胆囊とは密接に関連していく両方重要であろうという意見を述べさせていただきたいと思います。先ほども申しあげましたが、コレステロールを作る律速酵素である HMG-CoA reductase および胆汁酸生成の cholesterol 7 α -hydroxylase の測定方法は、従来極めて不正確であったと思います。そこでうちのガスマスを使って、私たちのグループが非常に正確に測れる方法を開発いたしました。本多君は、肝組織中の両酵素の同時測定、吉田君は血液生化学的に両酵素を測定する方法を開発したのです。それでやって貰いますと、胆石のない人より、むしろ胆石ができる人の方が、肝におけるコレステロールの生成がむしろ落ちています。つまりアメリカの幾つかのグループのいうこととはちがって、これは上がってはいないです。われわれの成績では肝臓でコレステロールの生合成は高まっていないのであります。

【スライド69】

さらに胆汁酸生成の方ですが、これも同じ方法でやってもらいますと、ここだけ見ていただければよろしいのですが、コントロールに比べて、胆石の患者さんではむしろ減っています。つまり、従来いわれていますように、胆石症では肝臓でコレステロール合成が高まっているという説は、私

どもの成績では信じがたいのであります。このことは最近発表したばかりです。

【スライド70】

もう1人、正田純一君がカロリンスカ研究所の Sjövall 教授の所に行きました、新しい発見をしてきました、それは、一番最初に亀の子を出しましたが、肝臓でコレステロールが作られる経路は、従来はそれがオーソドックスな経路として教科書に載っています。ところがそうではなくて、7位よりも、27番目の炭素の位置に OH が入る方が先であって、そこを制御している酸素が非常に大事であるということを見つけてきました、これが今話題になりつつあります。ですからこの胆汁酸の新しい合成経路が従来の系に比較して、肝臓におけるコレステロール生合成に対してどのくらい意味を持っているか、ということが話題になりつつあります。私どもは今一所懸命になって追いかけている最中です。場合によってはこちらが主流かもしれないわけです。

【スライド71】

実際に今までのオーソドックスな pathway の律速酵素であります HMG-CoA reductase の活性と、正田君が見つけてきました 27-hydroxycholesterol 7 α -hydroxylase 活性を、胆石の患者(黒マル)で測ってみると非常によく平行して低下しているということは、いずれにしても、胆石の患者では、肝でコレステロールの生合成が高まっているとは思えないわけであります。このことは前に述べた本多君の成績と一致するものであります。

Table 2. Activity of hepatic HMG-CoA reductase*

Patient group	Subjects (n)	HMG-CoA reductase activity (pmol/min/mg protein)		
		Expressed**	Total***	Expressed/Total****
No gallstones	7	4.4±1.0	29.8±8.7	0.21±0.07
Cholesterol gallstones	11	2.6±0.6	19.0±3.4	0.14±0.01
Pigment gallstones	8	2.2±0.6	19.6±7.5	0.19±0.04

*Data are given as means±SEM.

**Active form of HMG-CoA reductase.

***Fully activated HMG-CoA reductase.

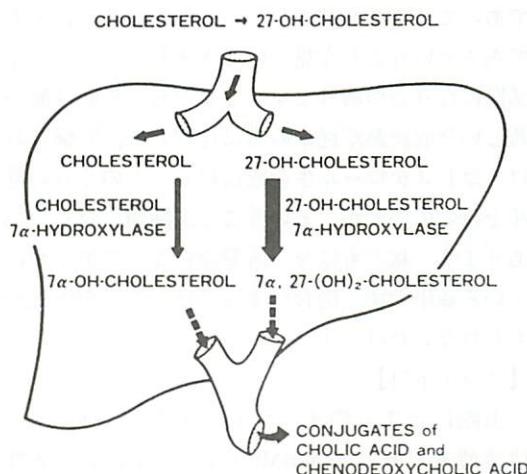
****Ratio of the active form to the total activity.

Table 3. Activities of cholesterol 7 α -hydroxylase and 12 α -hydroxylase*

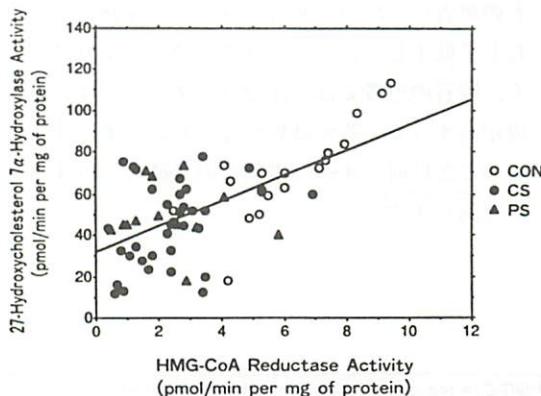
Patient group	7 α -Hydroxylase activity (pmol/min/mg protein)	12 α -Hydroxylase activity (pmol/min/mg protein)
No gallstones	14.0±6.6 (7)	144.0±16.8 (6)
Cholesterol gallstones	4.5±0.9 (11)	188.1±20.4 (9)
Pigment gallstones	6.7±1.9 (8)	198.2±26.5 (7)

*Data are given as means±SEM. Numbers in parentheses, number of patients in whom the determination was carried out.

スライド69



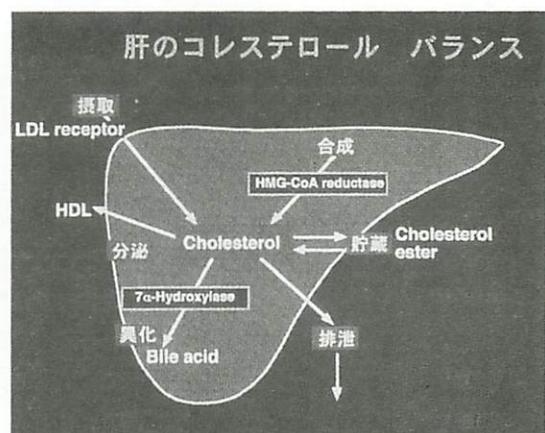
スライド70



スライド71

【スライド72】

それでは一体胆汁のなかのコレステロールの起源はどこなのということです。コレステロールには主に肝臓で作られる内因性のものと、食事などに由来する外因性のものがあり、従来の説は、



スライド72

肝における合成が高まっていて、そして胆汁中に沢山出てくるのだというのが主流の考えです。しかしどもわれわれの成績では肝の de novo 合成は上がっていないのです。そうすると残る道は一つしかありません。それは低比重リポ蛋白 LDL として肝細胞の外から入ってくるものです。LDL のコレステロールのルートがもっとも疑われるのです。LDL の肝へのとり込みについては receptor の cloning ができていますし、われわれのところの浅岡等君が、LDL 的 scavenger pathway の receptor の cloning の手伝いをして帰ってきましたが、現在このへんは循環器病学者の努力で非常に明らかになっています。そこで胆石症でもどうもこのあたりに異常がありはしないかということです。

そこで、今 LDL レセプターの mRNA を測っていますが、もしもここに異常があるならば、胆石症は、場合によってはレセプター異常症であり、molecular biology のレベルでなければ解決できない問題かもしれません。いずれにせよ、今われわれは肝で合成された内因性のコレステロールが胆汁中に出てくるのではなくて、特に食事、あるいは肝臓以外のコレステロールが肝の中に取り込まれて、胆汁中へ出てくる可能性が高いという仮説を立てて、それを実証するべく一生懸命にやっているわけです。

【スライド73】

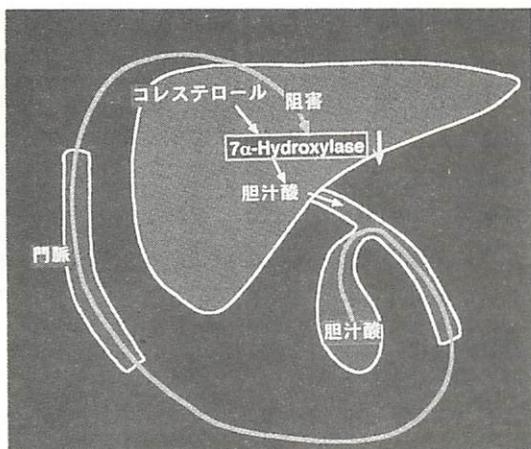
もう一つわれわれが非常に重要と考えているこ

とは、肝臓はコレステロールをそれ程作っていないなくて、外から入ってくるというならば、それはどこからくるのか、疑わしい最も大きなものは、リスザルの実験でもわかりますように、食事であります。しかしどうも食事中のコレステロールが単純に胆汁中に出てくるというだけではなく、コレステロール過飽和胆汁になるためには胆囊の機能が一枚かんでいて非常に大事と思われます。胆囊は胆汁酸の腸肝循環のモーターの役目をしていて、これが正常の人では非常によく収縮しますが、胆石の患者さんではこの収縮が悪いと思われます。胆囊の収縮は、ここにCCK (cholecystokinin) のような消化管のホルモンのreceptorがあるわけ

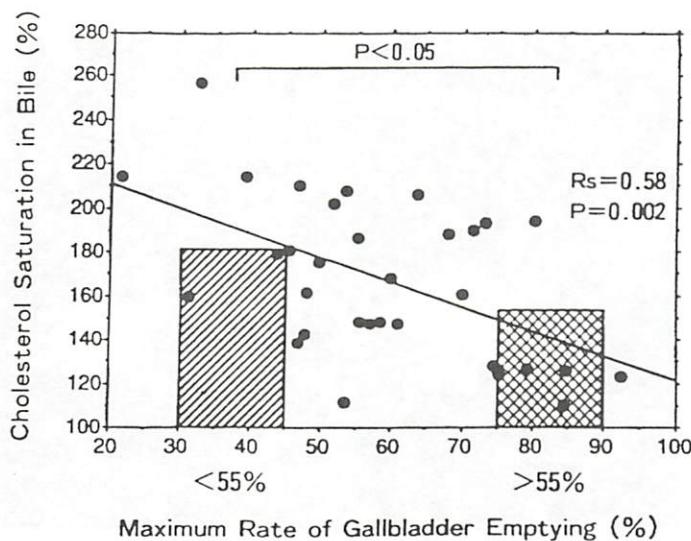
で、異常がないかどうかの研究もしなくてはいけませんが、とくにかく胆囊の機能は非常に重要であろうと思われます。

【スライド74】

これは2、3日前に出たばかりのデータです。これは皆胆石の患者さんで、この人たちの胆囊の収縮率をエコーで調べました。これは胆石の患者でも収縮がかなりよい方で、これは悪い方です。悪い方ほど胆汁中のコレステロールの過飽和度は高い、つまり胆囊の収縮の仕方が悪いほど、肝臓の方に何らかの情報が行って、コレステロールの過飽和胆汁、つまり胆石を作りやすい状態になっているということは、どうもハッキリしているようです。なぜそうなるかは非常に面白くて、いろいろな可能性が考えられます。リスザルモデルでも胆汁酸腸肝循環を遮断すると、胆汁はコレステロール過飽和になります。ヒト胆石患者で胆囊収縮が悪いことはこれに似た状態です。また胆石の中心部にデオキシコール酸が多いことは腸肝循環がスムーズに回転していないことを示します。また胆石患者では血中にデオキシコール酸が多い成績を得ていますが、これは肝の胆汁酸生成系を抑制します。こうしたメカニズムを包括した現象ではないでしょうか。最近、胆囊収縮は胆汁酸腸肝循環を介して肝のコレステロール、胆汁酸生成系に影響しているデータを得ています。そうなると



スライド73



スライド74

胆囊というのは単に胆汁濃縮という役割だけではなく、もっとコレステロールのホメオスタシスにとって役割を果たしている臓器であると思われます。

【スライド75】

そういうことでまとめますと、要するに胆石ができるには、いろいろな外因が働いて、とにかく肝臓から cholesterol supersaturated bile が出て、第2段階では nucleation が起こり、そして第3段階では crystal growth がおきるということです。第2・3段階はもうそれぞれかなりわかってきており、前にも述べましたが、残るのはふたたび第1段階、すなわち胆汁中のコレステロール分子は一体どこからやって来るのかという問題で、胆石成因論もかなり大詰めに近づいてきたということで、先ほど私が少しホラを吹きましたのはそういう意味です。思えば20年以上も前から胆汁コレステロールの起源はどこからというゴールをねらって、協同研究者にも一見バラバラにみえるテーマを出し、測定法の開発から始まって、曲折はありましたが、やっと今日ここまで到達したということです。

【スライド76】

このことを今流行のイラストふうに描きますと、こんな風になり、肝細胞からコレステロールが胆管を流れ下ってきまして、胆囊の中で、レシ

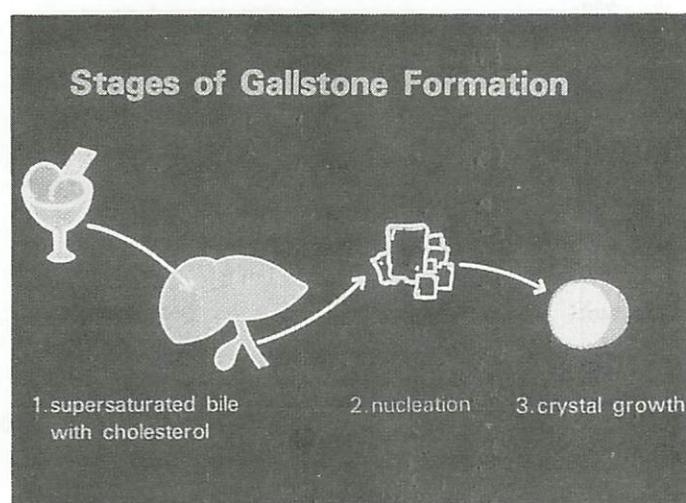
チンに担われてきたコレステロールが結晶になって析出する、という大筋が明らかになってきたわけです。

【スライド77】

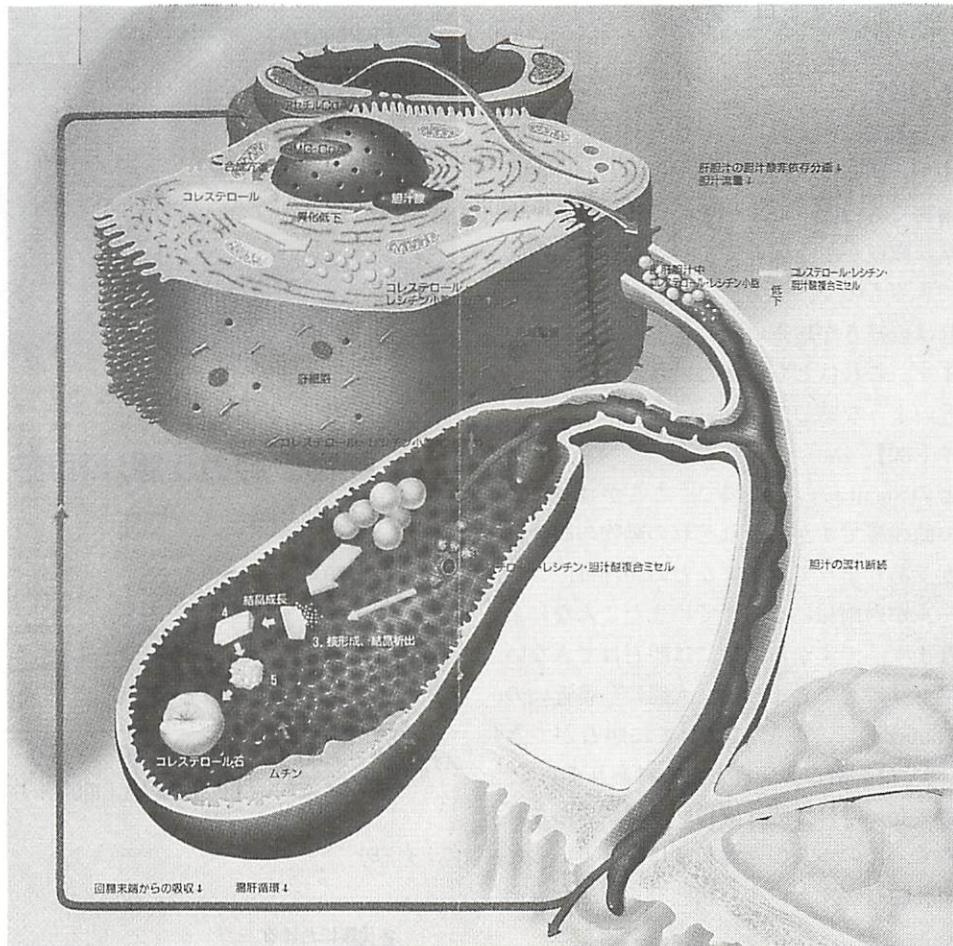
さて私の説といいささかオーバーですが、25年がかりでやってきた考えは、胆石の成因には、肝臓も大事であり、胆囊も大事である。そして症例によっては肝臓の方が主役を占める場合と、いろいろな鉱物学的な意味も含めて、胆囊の方が主役を占める場合がある。すなわち両方とも重要であり、しかも症例によって違う、という考えを前から唱えているわけであります。

【スライド78】

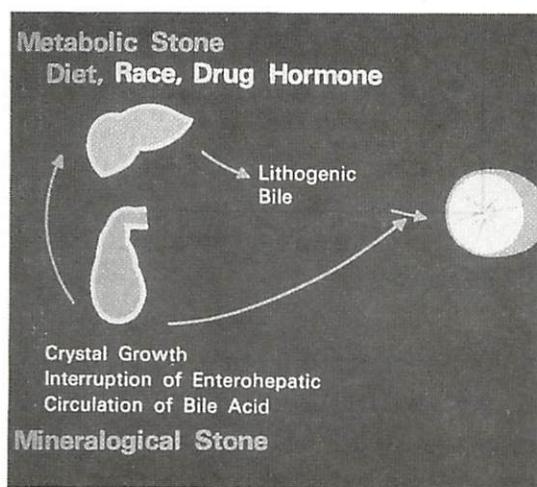
これは1977年、昭和52年の日本内科学会のシンポジウムに発表したときの結論ですが、「コレステロール胆石の成因には、肝臓が一時的役割を果たす場合 — それは素因とか人種、食事、代謝異常とかという場合と、胆囊が主役を占める場合の両方があって、実際の患者さんでは、その比重は個々の症例で異なっていると推測する」というふうに発表いたしましたが、この考えは今でも変わっておりません。そして重要なことは、肝と胆囊は胆汁酸の腸肝循環系によって結ばれていて、肝、胆、胆腸肝相関という三要素が一体となったコレステロール過飽和胆汁生成マシーンが存在するということを強調したいと思います。



スライド75



スライド76



スライド77

総括

コレステロール胆石の成因には、肝が一次的役割を果すばあい（素因、人種、食事、代謝異常）と、胆嚢が主役のばあい（鉱物学的好環境、腸肝循環）とがある。

両者の役割の比重は個々の症例で異なっていると推測される。

スライド78

エピローグ

【スライド79】

最後に、芝居に例えればエピローグに入りたいと思います。胆石は人間だけにできるといいましたが、動物でもほとんどすべての動物にできますが、非常に頻度が少ないので。一番有名なのはウシにできるもので、漢方で牛黄といっていますが、これは絵描きが珍重いたします。黄色い色をしています。これはどちらかというとビリルピン結石に近いような感じです。

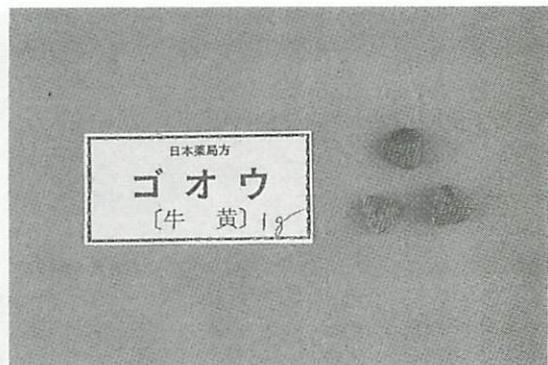
【スライド80】

先ほどの Small らの三角図で、ここがコレステロールの飽和線ですが、それぞれの動物の胆汁はこの程度であります。イヌなどの胆汁は、コレステロールが過飽和になるまでにまだこんなに余裕があります。ですからイヌには胆石はできないし、ニワトリにもできません。人間に一番近いのはヒビ(baboon)で、ヒビにはたまに胆石ができます。人間では終始こういうところにあります。朝食を食べない時には胆汁酸腸肝循環が遮断されているので、このへんの過飽和度に行っていると思います。胆石ができやすい状態です。絶食もそうです。

それから最近アメリカで問題になっていますのは、overweight の人に脂肪摂取を制限してどんどん痩せろと勧めますが、そうすると胆囊は収縮不全となり、胆石ができやすくなっています。そういうことで、胆囊の胆汁の種類やコレステロール飽和度は動物によって違うわけです。

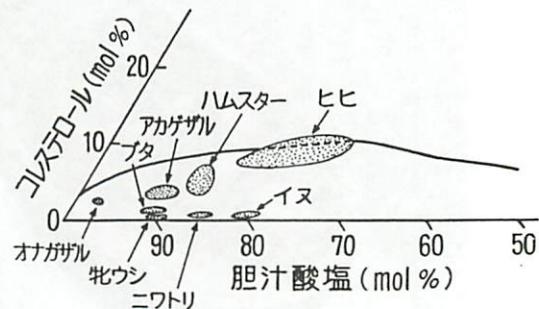
【スライド81】

動物で違うばかりではなくて、同じ人間でも人種によってずいぶん違います。こちらが胆石の発生頻度で、こちらが胆汁のコレステロール飽和度で、100%というとちょうど飽和の状態です。そうしますと、先ほど申しましたアメリカのチッピワインディアンの女性の頻度は80%で、大部分の人が胆石を作っています。逆の極端な例はアフリカのマサイ族で、胆石はできません。そして胆汁もコレステロールの飽和度が非常に低いのです。

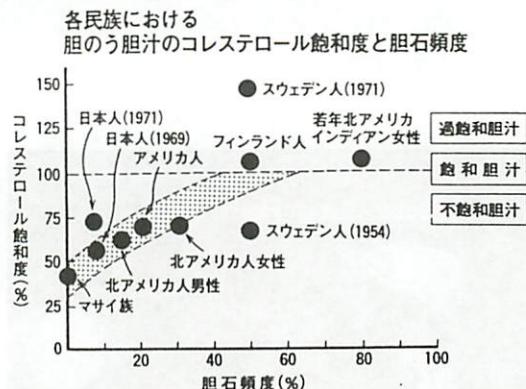


スライド79

動物の胆のう胆汁組成



スライド80



スライド81

こういうことは動脈硬化症などでもいわれていて、マサイ族には動脈硬化症が非常に少ないので。エスキモーなども以前はこちらだったので、生活が次第に西欧化して、今はこちらの方に進んでいます。これで見ますと、スエーデン人と北欧人では、胆石の頻度が50%とか40%とかと

非常に高いのです。日本人は大体10人に1人(10%)くらいで、これからこちらへ行くか、こちらへ行くかは、今後の食生活も大いに関係があるでしょう。

【スライド82】

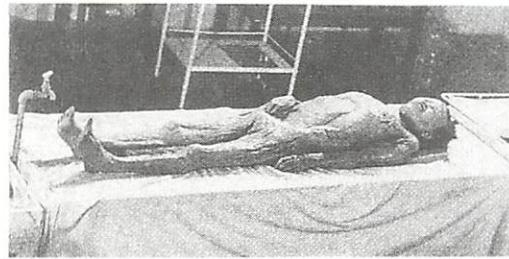
胆石は非常に古い時代から知られていて、お守りや薬品として珍重されてきました。4,000年くらい前のエジプトのミイラすでに見つけられています。これは中国で見つかった長沙馬王堆のミイラで、ご記憶だと思いますが、漢の高貴な女性のミイラが先年発掘されました。湖南医学院からの報告書を研究室の何冰芳先生から手に入れていただいたのですが、これを見ると、この50何歳かの漢の女性ミイラは非常に詳細によく調べられていて、この方が亡くなったのは、胆石の発作で痛みがきて、そして心臓の発作を起こしたというふうに推定されています。余談ですが、腸の中にはメロンの種などがありました。漢の時代ですから今から2,000年くらいにすでにそういうことが起こっているわけです。

【スライド83】

この方はファーテー乳頭のところに胆石の嵌頓がありまして、もっと上方の肝管にも胆石が詰まっています。恐らくこればビリルビン結石であります。エジプトのミイラは分析の報告がないのですが、コレステロール石ではないかといわれています。このように、人類は大昔から胆石を持っていたわけです。

【スライド84】

これから先は、少し私の妄想と研究の夢を申し上げます。まず、なぜ人が胆石を持つようになったかということです。人の胆汁にはdihydroxy胆汁酸が多い、あるいはglycine抱合型が多いということで、これは草食動物型の胆汁なのです。それに対して肉食動物はtaurine抱合型が多いのです。今から150万年くらい前に、アフリカのサバンナで、*Australopithecus*が樹上生活から地上に下り立ちました。この時にはまだ石器を持っていないわけですが、草食の捕食として肉を食べました。この図はライフから採ったorigin of meat eatingですが、どうもこの頃から肉食が始ま

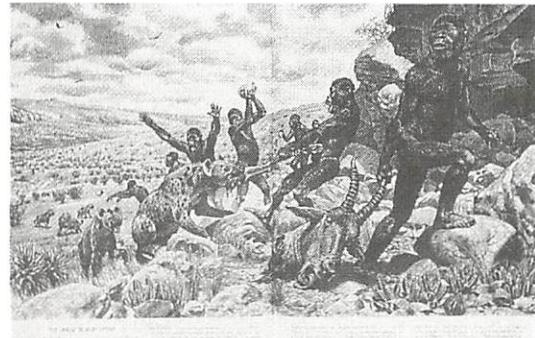


明治五十年代のもの

スライド82



スライド83



スライド84

まりましたが、草食あるいは雑食性の胆汁の組成がそれに追いつかないという、進化の適応のおくれ引きずっているのではないかと思うわけです。亡くなったHaslewood教授などもそんな考えを書いていたように思います。

最近の例では、例えばB型肝炎ウイルスは、今から約1万年前くらいに、人が肉を食べだして、それが動物から移って、そしてそれが約1,500年前、あるいはもう少し前だったかもしれない

ませんが、シルクロードのあたりから四方に散って行ったのだという論文が、今年の学会誌に出ていました。それからC型肝炎ウイルスもそうでありまして、先祖のウイルスはわからないのですが、約1,500年前くらいに人間が動物から感染しました。これらのウイルスは進化が非常に早く、人間の進化の約1万倍から数万倍の早さで進化しているそうです。典型的なものはAIDSでありまして、AIDSでは50年かせいぜい100年の進化のスピードで現在に至っているのであります。進化論の、いわゆる中立説、従来の自然淘汰説に対抗して、木村資生先生の中立突然変異説というのがあります、分子進化学の面から相次いで発表が出ていますが、その意味では人間の胆汁組成は自然淘汰とは無関係の、つまり適応には中立の現象なのかもしれません。いずれにせよ人間が肉を食べ出したあたりで、いろいろなウイルスを拾ったり、代謝性の病気を持ち始めたりしたのではなかろうか、という妄想を逞しくしています。

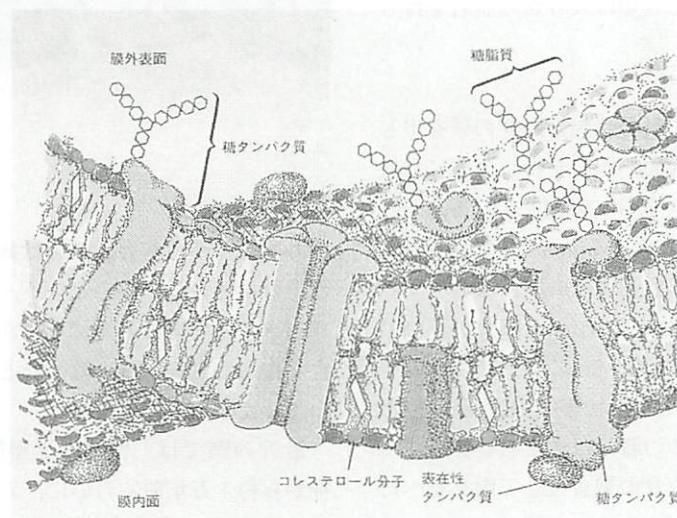
【スライド85】

これは最近のローンの生化学の教科書に出ている細胞膜です。receptorとか、情報伝達のチャネルとか、いろいろ解明されていますが、この図をよく見ますと、細胞膜を構成している基本構造はレシチンであります。黄色のレシチンの二重層の間に赤色のコレステロールの分子が入っているわ

けです。コレステロールの多少によって、あるいはレシチンを構成する脂肪酸の種類によって細胞膜の流動性が変わるのであります。つまり、これは胆汁のcholesterol lecithin vesicleと同じであります。小さな胆石とまではいいませんが、もしもコレステロールが過剰に入れば、これは胆石になるわけです。つまり細胞膜は、胆石の前駆構造の集合体のようなものではないかと思います。このことからまたいろいろなことが考えられます。

【スライド86】

つまり、コレステロールは肝臓で作られます。そしてレシチンも肝臓だけで作られます。これが一方では胆汁の方に流れ出て、胆石という病気になりますし、一方ではコレステロール血症になって、場合によっては動脈壁で動脈硬化症を起こす一因になり得ると思います。実際にアテローム変成のところにコレステロールの結晶が出ていることがあります。もちろんあそこに溜まっているのはコレステロールのエステルであります。遊離型ではありません。動脈硬化の生成機序は現在別の面からいろいろ進んでいますが、体全体のコレステロールホメオスタシスから見ますと、こういう仕組みも関与していると思われるわけであります。換言すれば、胆石は胆汁の動脈硬化症であり、動脈硬化症は血管の胆石症であります。要は両方ともコレステロールの異所的沈着症であります。



スライド85

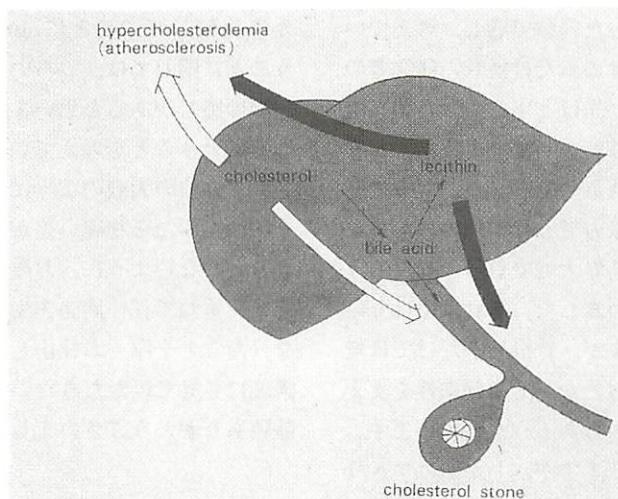
【スライド87】

長々と話してまいりました。このへんで終わりたいと思いますが、本学は昭和49年に開学いたしましたが、これは昭和50年、1975年に集まった医学系の全教官の記念撮影です。ここにはたくさんの方のなつかしい顔があります。榎原任先生を中心にして、阿南功一前学長、崎田隆夫名誉教授以下、これが当時の医学の全教官です。当時これだけの教官でスタートして、ちょうど20年になるわけです。私自身の研究を振り返りますと、誠に卑小な、小さなものでございますが、この時集まりました方々は、とにかく国際的に対抗できる大学を作ろうではないかということで、志を同じくして集

まつたわけであります。爾来20年経ちました。いろいろ紆余曲折はありましたが、協同研究者、それを支援して下さった教官や皆々様方のお蔭で、今、何とか、やっと国際的にも太刀打ちできるレベルに到達したと、私は考えております。この席を借りまして、厚くお礼申しあげたいと思います。

【スライド88】

これは私の田舎です。剣岳が近くにあります。私の家はこの麓のあたりにあります。ときどき歩いていたのですが、ガスが晴れてくると、次の山が見えてくる、また次の山が見えてくるということで果てがないわけです。研究とは登山によく似ていると思います。



スライド86



スライド87



スライド88

私がアメリカに留学した経験で感じ、考えていましたことは、日本にはこれだけ優れた研究者の皆様方がおられるのに、先ほど申しあげた胆石溶解の話などでもおわかりになりますように、どうしても一歩先手を取られるのはなぜかということです。私の先生は立派な方でしたが、いつも、なぜこの人たちに第二次世界大戦で負けたのだろうかということを考えていました。それはやはりいろいろな原因がありますが、竹槍精神だけでは無理です。チームの組織力とか、その効率性を支える社会構造とか、いろいろあろうかと思います。大変生意気なことを申しますが、わが国はアメリ

カに比較して、ことに clinical investigation ということに関しては、いろいろな意味でまだまだ今一歩の感じがあると思います。ぜひ後輩の諸君にはそういうことを考えていただいて、何としても、この前の大戦のように、戦争が終わって、蓋を開けてみたら物凄い差がついていたというようなことのないように、お願い申しあげたいと思います。重ねて長い間諸先生方、皆様方にお世話になったことを厚くお礼申しあげまして、私の最終講義にさせていただきたいと思います。長時間ご静聴ありがとうございました。

1993年1月29日(金)

最終講義

陽子線治療と加速器

福本貞義

ただいまご紹介いただきましたように、今までの医学系としては全く考えられなかった経歴ですけれども、私はこれは1つの新しい学問のトレンドのあらわれではないかと考えておるわけでございます。

それでは、折角でございますので、高エネルギー物理学研究所から見た陽子線治療研究開始のいきさつ、陽子線の特性、治療の現状、あるいは問題点と将来の展望というように欲張りまして、あわせて個人的な感想につきましても若干述べさせていただければと思います。

きょうは本当に年度末でお忙しいところをお忙しい皆さんに来ていただきましてありがとうございました。また、学生の諸君は試験の前で非常に忙しいときで、きょうの話を聞いても試験の合格には多分余り関係ないんじゃないかなということです……。田村先生がそんなことないとおっしゃっておりますので、それではひとつ聞いていただきますように。

実は昨年12月6日だったと思います。TBSの「報道特集」という番組がありますが、どういうテーマは取り上げたかといいますと、地上からマイクロウェーブという波長10センチ程度の電波を上へ送る、それをラジコン機が受けて、これはラジコンの制御に使うのではなくて動力として使う、そういう飛行に成功したというニュースに続けて、実は戦争中に海軍が静岡県の島田に技術研究所をつくり、ここで強力なマイクロ波の発生と研究をしたと。当時、日本が空襲されていたB29を電波で撃墜するんだという目的だったそうです。当時、この研究に一流の物理学者と電子工学者が多数参加をいたしました。

【図1】

図1はテレビを録画してその写真を撮ったものですからちょっと見苦しいんですが、このお2人を拡大させていただくと……。

【図2】

図2を見ていただくと皆さんおわかりだと思います。左がノーベル賞の湯川博士で、右が朝永先生です。



図 1



図 2

特に朝永先生は筑波大学の前身である教育大の学長であられたと同時に、私ども高エネルギー物理研究所の準備研究時代の準備委員長をなされたということで、大変関係の深い方です。

湯川先生のほうは、原子核研究で原子爆弾というような災害をつくりだすものをつくってしまった、何とかその役に立つ手だけはなかろうかということで、パイ中間子の治療ということに非常に関心を持たれて、お弟子さんである元東大教授で東海大教授の中村誠太郎先生には、この方面に非常にご尽力をいただいております。

日本は戦争に破れて、こういう大学からこられた方は全部また大学に戻られたわけですが、海軍の技師さんたちは行くところがないわけです。海軍の技師で、当時この研究所の副所長をしておられた方がそういう開発の研究と金も受けを同時にやっていけばいいんじゃないのかということで会社をつくれました。私はその会社へ入社したわけです。

そういう特殊な会社だったものですから、私と同期の出身校の顔触れを見てみると、東大から3人、東北大2人、大阪から私1人、大阪市大1人、あと早稲田大学というように、当時として会社の規模から考えられないような人間が入って、あだ名として島田理科大学と言っておったわけですけれども、こういう技術屋さんですので経営の才能は欠けるところがあり、結局、経営不振のときに株主から責任を問われて、創設のメンバーはみんな追放されてしまい、現在は東証第2部のただの会社になっております。

1960年前後というのは、ある意味で日本で労働運動の一番活発なときで、そういう会社のごたごたもあって私も若干労働組合のほうにもタッチすることになり、その関係かどうかわかりませんけれども、営業のほうに配転になりました。それでどうしようかと思ったんですけれども、営業に回ったところが意外と営業マンとしての成績がよろしい。私はそう無理をしなくとも次々毎月ノルマを達成していました。だから、ほかの人から「おまえはどうして」と言われるんですけども、別に何もしてないんです。何もうそをつかなかっ

たところがいいんじゃないかと思っています。

しかし、そういう状態で、せっかく今まで勉強してきたことが全く役に立たないというのは非常に虚しいものですから、ちょうど東京大学理学部の西川先生一つこの間まで高工研の所長をなさっていた方ですが、その先生のところで助手を公募なさったということで、それに応募して、マイクロウェーブの技術で探っていました。そこで、今大きな病院には必ずあると思いますけれども、エレクトロン・リニア・アクセルレーターを特に小型化するということで、3分の1の波長、すなわち波長3センチの高周波を使うというのを完成させて、それから大阪大学で高分解能の出量分析器をつくるということで、そちらのほうへ移ったわけです。

しかしながら、移った後も、高工研の前身である準備研究に参加をしておりましたので、当時、新幹線の回数券を買って、毎週往復しておりました。今はなくなりましたけれども、郵便を運んで夜中に飛んでいる飛行機がありました。これは新幹線よりちょっと高いけれども時間が短くて都合がよろしいということで、そういうものをよく利用して、何年か東京一大阪を往復しました。1971年に発足と同時にこちらのほうに移ったわけです。

【図3】

そのとき、研究所発足と同時に建設が始まったのは、一番古い図3上の陽子シンクロトロンです。これはもともとはもっと規模の大きい加速器であったわけですけれども、1分野に、330億という投資は過大である、しかも、もしそれが失敗したら非常にばかばかしいということで計画が4分の1に縮小され、こういう形態になったわけです。

つまり、オリジナルプランというのは、私が担当した初段のコッククロフト・ブリアクセルレーターは変わりないわけですが、最後の40GeV主リングが8ないし12GeVというふうに小型になってしまったわけです。

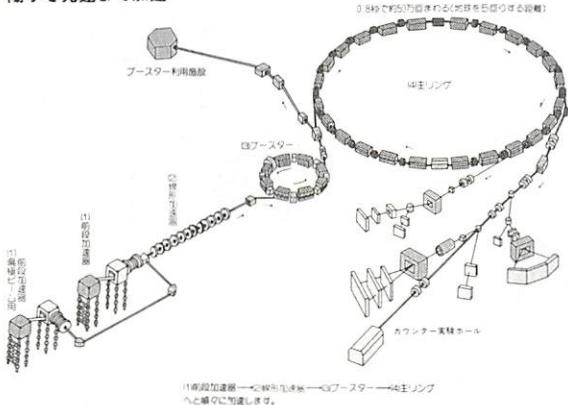
【図4】

その準備研究の阶段で、実は一部は田無にある東京大学の原子核研究所でつくり、こちらへ移設

陽子加速器による高エネルギー物理実験

1) 陽子加速器

陽子を光速まで加速



この陽子加速器は四つの部分から成り、それぞれの部分で順々に陽子を加速し、最終的に120億電子ボルトになります。そのとき陽子の速度は、光の速度の99.7パーセントです。

前段加速器 (コッククロフト・沃尔トン型)

水素原子にひとつずつ電子の付いた負水素イオンを作り、75万電子ボルト(光速の4%)まで加速する。毎秒20回、毎回数十兆個の粒子をリニアックに送り込む。

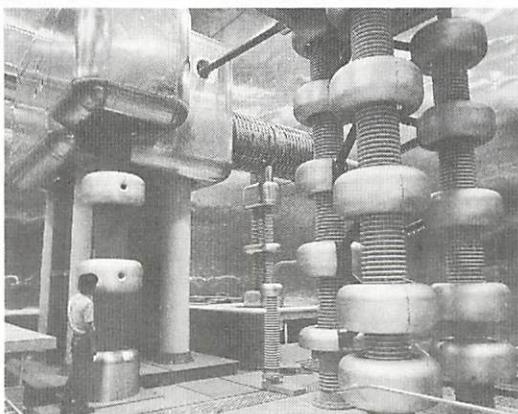


図 3

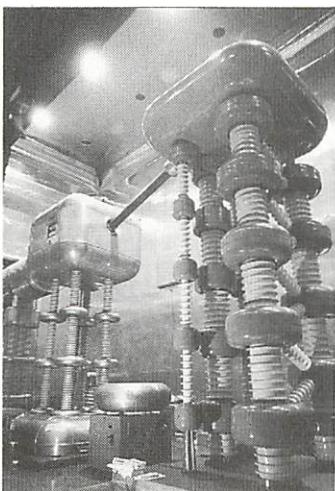


図 4

いたしました。

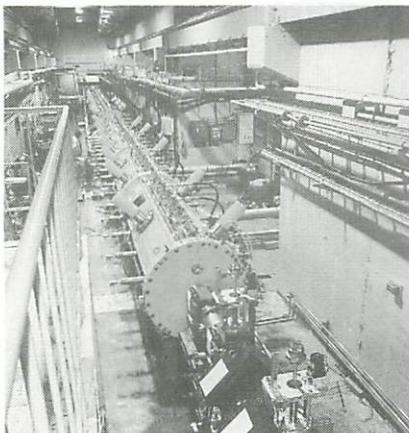
【図5】

その次の加速器が、図5の上のリニア・アクセラレーター(直接加速器)と言われる部分で、奥のほうから手前のほうに陽子を加速いたします。

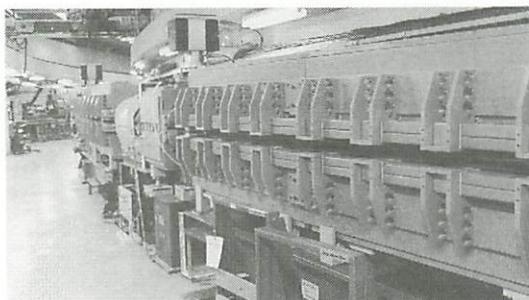
図5の下は最終の大きな主リングと呼ばれるものです。

図3下は2台目のコッククロフト装置です。多分こういうコッククロフト装置を2台つくった人は他に日本にいないんじゃないかなと思います。

古いほうの加速器は、実は準備研究の段階でつくれてこちらへ移設したのでもう20年以上になっており、「そろそろつくりかえてくれないと、こ



リニアック(線形加速器)
長さ21m、12個の電極があり、波長1.5mの高周波電場で陽子を4,000万電子ボルト(光速の28%)まで加速してブースターに送り込む。



主リング
直径18mのシンクロトロン。48個の偏心電磁石と56個の収束電磁石が並ぶ。陽子は60~70万回まわるうちに高周波電場で120億電子ボルト(光速の55.7%)まで加速される。

図 5

れで壊れたと言って文句を言われてもおれは責任持たんよ」と言っております。

【図6】

図6は中に放射線遮蔽のコンクリートが入ってしまったので非常に見にくいんですけれども、ブースター・シンクロトロンという、小さなリングの一部です。

【図7】

こういうのをどういうパターンで運転するかといいますと、図7は横軸が0.2秒間隔で切っており、左から右へ時間が経過します。一番下にポツポツと出ているのは、一番最初のコッククロフト前段加速器からリニアック、ブースターまでのビーム50ミリセカンドおき、つまり1秒間に20発パラパラっと出るわけです。そのうち9発だけを主リングへ入れて加速をする。残りは実は筑波大学陽子線医学利用センターも含まれているブースター利用施設に送ります。

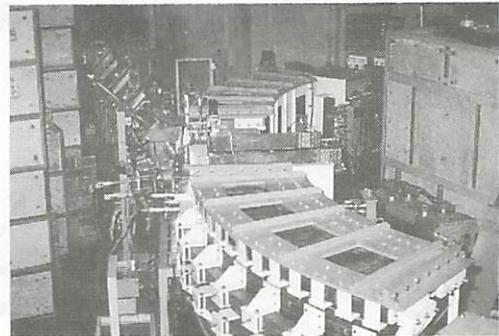


図 6

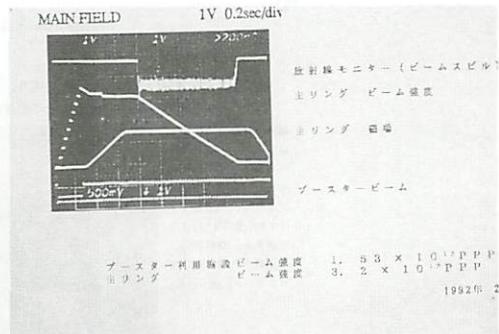


図 7

もともとブースターインジェクターだったものですから、主リングに9パルス入射したらそれでおしまいだったんです。

【図8】

これは私の一番最初にコミットしたところで、少しPRさせていただこうと思って出しました。右はコッククロフトワルトンの加速器です。もともとコッククロフトとワルトンという人が1930年、1931年にこういう加速器をつくり、初めてこれで陽子をリチウムに当ててヘリウム2つに分けたという由緒のある加速器です。人工の原子核反応を初めてやったのと、そのときに初めての粒子と後からできた粒子の質量をはかって、それから放出されたエネルギーと質量とがアインシュタインの関係で結びつくということを確認した由緒のある加速器です。

それから高圧を左へ供給し、中央の高電圧タミナルのところにイオン源の電源があり、イオン

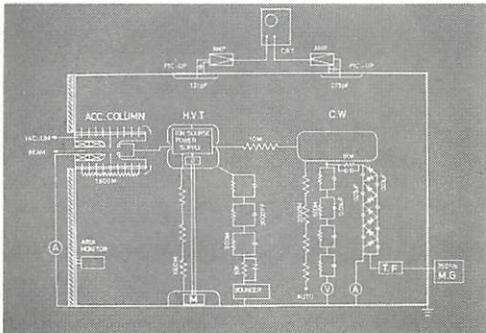


図 8

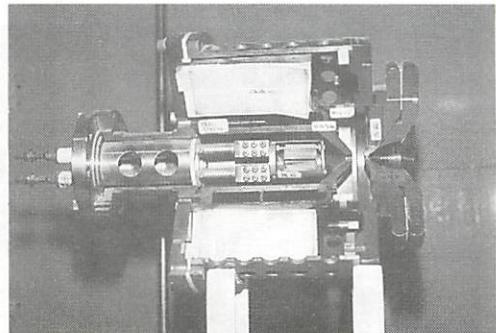


図 9

源本体は左の加速管の中へ置いておく。イオン源に電力を供給して、イオン源内部水素ガスを放電させてプロトンをつくるということです。

【図9】

デュオプラズマトロンと言うイオン源の構造は実は図9のようになっておりまして、これはもともとちゃんとした製品としてつくったんですけども、残念なことに真空漏れができたので、かわいそうにぶった切られて、今、高工研の中の展示室に置かれております。

右が陽極で、中央がカソードで、ここから電子が出て、陽極との間で放電が起こる。円錐形中間電極になっており、陽極との間の非常に強い磁場でプラズマを集めさせる。こういうことで大変いいイオン源でございます。もともとこのイオン源というのは、どうもドイツのフォン・アルデンネという人が、第2次大戦後、ロシアに連れていかれて向こうでつくったようです。我々はこの情報をもちろんアメリカから得たわけですけれども、アメリカの人聞いたら、自分たちは中国の文献からこれを知ってつくったと言っていました。こういうものについての情報が世界を駆けめぐるという時代です。

【図10】

陽子をイオン源から加速するときには、まず電圧をかけてクーロンの反発力で加速するわけですから、ビーム強度が強くなってくると、初めに出ていったイオンが後のイオンに対して反発力を働かせるので、なるべく狭いところでうんと強い電場をかけないと、実はビームはイオン源で

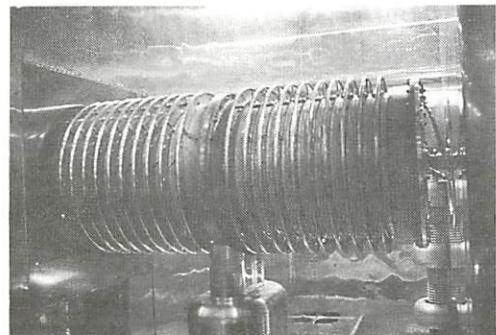


図 10

幾らたくさんつくってこっちへ出てこないということになり、加速管は、いかに狭いギャップに高圧をかけるかということで、いろいろと技術的な競争のようなことをやったわけでございます。

初めこの話を日本の重電のメーカーさんに持っていたら、そんなものはとてもつくれんと。頭を下げて、日立さん、東芝さん、三菱電機さんその他、何とかつくってくれと頼んで回ったんですけども、そんなものできないということでどこも引き受け手がなかったものですから、それじゃ単品買いをして自作するよりしようがないということでやったわけです。

【図11】

図11は外側の碍子です。名古屋はこういう陶器の有名なところで、私は非常に大変かと思っていたら案外あっさりとつくってくれました。

こういうでかい代物です。色が白いから「シロモノ」と言うわけではございませんけれども。

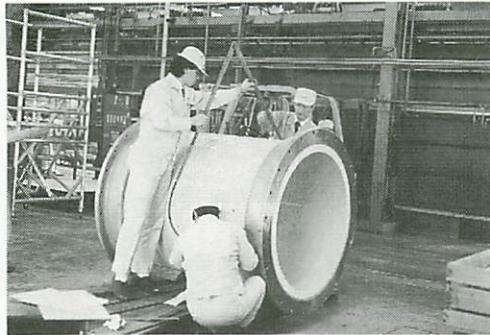


図 11

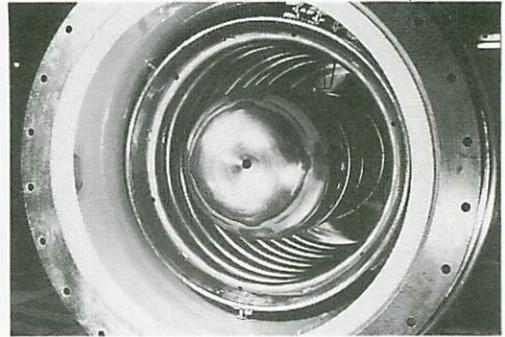


図 12

【図12】

図12は中側で、結局この穴の中をねらってビームを打ち込むわけです。こういう電極はスイスのセルンの情報でチタンの合金がよろしいということで、当時そういう合金は多分ジェット機をつくっているから三菱重工がよかろうと思ってお伺いしたところが、「いや、うちはまだその加工の技術はない、アメリカで」と言われたんですけれども、それはお値段のほうがとても折り合いませんので、チタンの合金でなくても純チタンでいいやということで、当時、神戸製鋼所さんがこういう純チタンの生産では日本一だと言われましたので、そこへつくってもらいに行きました。

1960年の初めごろから、スイスのジュネーブにあるCERNというところは28GeVのプロトンシンクロトロンを動かしており、セルン・プロトンシンクロトロンと呼んでおります。

ほとんど同じころに、ニューヨークのずっと先に大西洋に突き出したロングアイランドというところがあり、その中辺に、戦争中、軍のキャンプであったところが研究所になり、33GeVのシンクロトロンも動いていた。

シカゴの近くのアルゴンヌというところにある12GeVのゼロ・グラディエントシンクロトロンというのも動いていた。

ロシアのセルブコフも60年代の終わりに完成していた。

さらに、アルゴンヌの比較的近くのフェルミ・ナショナル・アクセラレーター・ラボラトリ（FNAL）というところで20から40GeVのシンクロ

トロンをつくっていたという時代です。

そういう状況ですので、今さら12GeVのマシンをつくって、果たしてこれが役に立つだろうかという不安を持っており、ひそかに、これは将来使い道がどういうところがあるかなということを模索しておりましたら、世の中なかなか油断もすきもないといいますか、当時の千葉にある放射線医学総合研究所の梅垣洋一郎先生という方が乗り込んでこられて、この加速器を粒子線の治療に使わせると要求をなさいました。それから東大大学の中性子のグループがこれをぜひ使いたいということがあり、さらに、カナダに行っていた東大の中間子のグループもそういう計画に参加して、結局その3つのグループで先ほどの500MeVのプロトンを使おうという計画が成立したわけです。

日本の場合には、実はこういう面の研究が戦争の影響でかなりおくれており、戦前にも原子核の研究のためのサイクロトロンという加速器が理化学研究所と大阪大学にあったわけですが、これは戦後すぐにアメリカ軍が解体をして、ブルドーザーで東京湾と大阪湾へ放り込んでしまった。

これが出先の機関のあれなのか、ワシントンの命令なのかということで、いろいろとその後のあれを検証されているようですが、どうも単なる出先の計画ではなかったらしい。講和条約までこういう原子核の実験研究は禁止されておりましたので、そういうことで、スタートにおいてこの面の研究は日本は大幅におくれをとったという状況であったわけです。

この陽子加速器は幸いにも予定どおり完成をし

て、1974年に500MeVまでの加速に成功、75年度に目標の8GeVまでの加速に成功し、あと1年たって営業運転と我々は言っておりますけれども、研究所自身が全国大学の共同利用ということになっておりますので、それぞれの実験に使うという名乗りを上げたグループがお使いになって現在に至っております。

建設の最中は、実はつくばというのはまだ当時過酷な状況にあり、私ども高工研の職員がつくばに移住してきた第一号で、アパートは今の竹園2丁目あたりに6棟しかなかったということです。東大通りはもちろんブルドーザーが切り開いただけという状況で、土浦学園線がほぼ舗装してあった。ただし、通行禁止の札が出ているわけですが、あそこを通行禁止にされたら竹園に来る方法はありませんので、通行禁止のさくをかいくぐって、土曜、日曜のたびに土浦で1週間分の買い物をしてきたという状況でした。いつか帰りがけに焼き芋屋のおじさんから焼き芋を買ったときに「どこから来たんだ」と言われて、「桜村のこれこれから来た」と言ったら、「ああ田舎から来たか」とばかにされました。

そういう中で建設の途中もいろいろと障害があり、ちょうど当時、成田空港の事件が非常に先鋭化していた時期です。したがいまして、私どももこういう装置ですから、当然、粒子を通す部分は真空中にしないと、途中でガスに当たってしまいビーム加速することは全然できませんので、真空中というのは必ずついて回ります。真空中にするためには、中をきれいにふいて油とかなんとかを取つてから組み立てるわけですけれども、そのために脱帽のためのアセトンとかアルコールを土浦の薬局から買おうとしたわけです。そうすると、そんな高工研というような得体の知れないところへそんなものを売るわけにいかんということで、どうしても薬局がそういう薬品を売ってくれないんです。

非常に困りましたけれども、当時ちょうど無機材質研究所が既にこちらのほうへ移転しておられましたので、そちらの方に聞いたらやはり同じような事情で、自分たちは東京から薬品を買ってい

ると言われましたので、紹介していただいて、そういうものを東京から買うというような状況でした。

そういういろいろな予想せざる障害のためにいろいろと予定がおくれて、私の担当のところは3月末にビームを出すよと言っていたんですけども、とうとう7月までかかってしまい、3カ月ほど所長さんに顔を合わせるたびに「いつビームができますか」という質問を受けたわけです。

そういう状況でしたので、建設期間に論文を書いて仕事を発表するというチャンスはございませんでした。建設が終わり、私どもの仕事の関係は国内で出しても同業者がいないので議論にならないということで、できるだけそういうのはインターナショナルなコンファレンスに出す。しかも、ちゃんとした雑誌では情報が遅いので、今、私どもの業界で一番情報交換に役に立っているのはそういうコンファレンスとコンファレンスのプロジェクトディングです。

そういうことで、せっかく苦労してつくったものをちゃんと世に問うということをやっておきたいということで、何か出かけていく機会はないかと思っていたところ、先ほどの梅垣先生が日米のキャンサー・リサーチ・プログラムでHigh LET Radiation Seminarというものを組織されて、それが1976年から80年、これには全部私は参加させていただきましたし、稲田先生も全部参加されておられます。

初めにアメリカのローレンス・バークレー・ラボラトリ(LBL)の近くにあるUC・バークレーで会議をやり、それから放射線の研究会があり、あとここに書いたようにローレンス・バークレー・ラボとか、ニューメキシコにあるパイ中間子の治療の研究をやっているロスアラモス・ナショナル・ラボラトリー、先ほどのフェルミ・アクセラレーター・ラボラトリー、プロトンで先進的な仕事をしているハーバード・ユニバーシティのサイクロトロン・ラボラトリとマサチューセッツ・ゼネラルホスピタル、ハンクリバーにある大きなサイクロトロンを持っている、FRIUME—こういうところをチームビジットす

る、だれか加速器の中でこういうところへ一緒に行く人はいないかという話がありましたので、早速「私行きます」ということで手を挙げました。

というのは、MGHへは行っておりませんけれども、私が初めて外国の大学で足を踏み入れたのはハーバード大学でしたし、ローレンス・バークレーもロスアラモスもフェルミもみんな行ったことがありましたので、このチームに加えていただいたわけです。カナダだけは知らなかったんです。

【図13】

右側は今の日本側、代表は癌研の津屋先生だったんですけども、実質的に取り仕切られたのは、梅垣洋一郎先生です。これはアメリカ側のドクター・G.Shelineです。UC・サンフランシスコの方です。

【図14】

これはFNALの中の見学です。これはまことに申しわけなかったんですけども、スローラッシャッターで撮っているときに右端の稻田先生だ

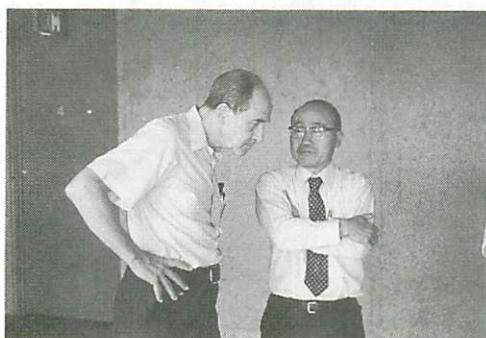


図 13



図 14

け働いてしまわれた。何も悪意でこういうものを撮ったわけではありません。

その左が津屋先生です。中央は浦野さんといってボストンにおられた方。左端は放医研の森田先生です。その右が大沼さんといって、日本人ですとFNALにおいて、今はヒューストン大学の先生をしておられます。

フェルミ・ナショナル・アクセラレーター・ラボラトリというものは、メインリングが周囲6キロあります。形式は、我々はカスケード・マシーンと言っておりますが、入射器のリニアックがあり、ブースター・リングがあって主リングがある。ちょうど高エ研と同じスタイルですけれども、サイズが違う。これは周囲6キロございます。

このリニアックのところを使って、FNALはその後ニュートロンの治療をやっております。

【図15】

放射線の線量というのは学生さんも稻田先生の講義でご存じだと思いますが、トータルの線量の他にionizationの密度が濃いかどうかと言うことで生物学的な効果が変わってまいります。このRelative Biological Effectivenessというのは、同じionizationに対してどれだけ生体のダメージがくるかということを見ているわけです。一般にはX線やコバルトを基準にして、その何倍効果があるかということをみています。カーボンやヘリウムはX線にくらべて線量あたりの生物学的効果が大きいのですが、その一つの例として中性子の治療というのがあります。中央はサイクロトロンを発明してローレンス・バークレー・ラボラトリの



図 15

名前になっているローレンスの弟の、お医者さんのローレンスです。左はストーンというお医者さんで、右が中性子による治療を世界で初めて受けた患者さんです。残念ながらストーンによる戦前の中性子治療というのは患者さんが全部死んでしまったということで、中性子を使った治療は医療には適さないという結論が一時出たわけですが、後に戦後になってイギリスのハマースミス病院が中性子が有効であると主張すると、またあちこちで中性子治療が行われるようになりました。そのころ丁度日米のhigh LETのセミナーをやっておりました時には放医研が中性子の治療をかなり精力的にやっていた時期です。

【図16】

こういうふうに density が違いますと、図16のグラフは種々の放射線を用いて、どれだけの線量が当たったときにどれだけの細胞が生き残るかを表しているのですが、X線と中性子線のカーブを比べていただくと中性子線のほうが同じ線量を照射したときにより多くの細胞を殺す能力があるということを示しております、こういうことで中性子は high LET の代表であります。

【図17】

では他の粒子ではどうかといいますと、low LETだといわれておりますのが photon, electron, protonなどがあります。われわれ物理の者からしますと electron と proton は全く違うものですが、生物学的にみますと同族でありますし、helium をどちらに入れるかということになりますとこれも low LET にいられます。それに対して LET の高いのは neutron から始まりまして carbon, neon, argon とかそれからパイメゾンというのはちょっと特殊でございまして、カーボンとか他の核につかまってしまいましてそこでスターフォメーションといいまして新しい粒子を出します。その時のエネルギーの放出が非常に大きいものですから、その部分は high LET である、しかしその過程にいたるまでは low LET であるというわけです。

お医者さんのグループに同行致しまして研究所をずっとまわって、ボストンに行ったときのこと

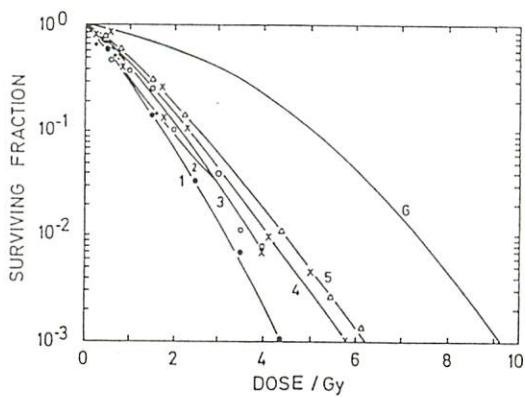


図 16

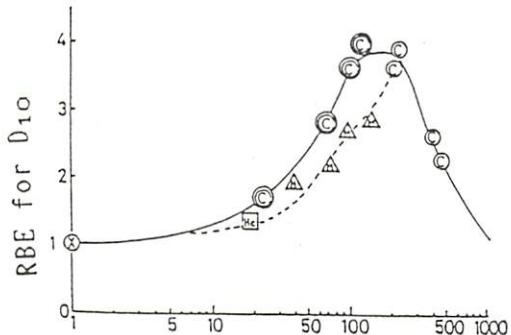


図 17

だと思います。パーティーの席上で米国のお医者さんがたが、日本の放医研の治療をあれは science じゃないといい出しまして、その理由は統計的に有意義が証明できるような randomized clinical trial をやっていないからというんです。一方日本のお医者さん方はアメリカの治療はまるで人体実験のようだと言うことで、私はその時までそのような内容のお話は会議の席上でやり合うものであって、パーティーの席でそのようなシビアが議論がされるものでびっくりしたわけでございます。その時私は隣のアメリカ人に、それならロスマラモスでやられているパイオニアの治療はちゃんと認められるまでにどれくらいかかるのか、今世紀中には認められないのじゃないかと申しましたところが、それはその通りだが randomized trial は避けて通れないんだということでした。アメリカはアメリカなりにそういう厳

しいガイドラインをもうけているようでした。その日米会議で驚きましたこと、私はもともと日米会議に参加するにあたり魂胆がありました、途中カナダのオンタリオの近くのチョーク・リバーというところで加速器のリニア・アクセルレータ・カンファレンスというのがありましたので、ちょっと抜け出してまた戻ってこようと思っていたんです。そういうことをやっていいかとスポンサーの学術振興会に問い合わせましたところ、行ってもいいけれどもこれは日米会議という名目なのでカナダは入っていない、従ってカナダに行った時点から先の旅費は打ちりますよといわれて、しょうがないのでメディカルの一行について回ったわけです。梅垣先生にはかなり気を使っていただいて、このミーティングがつまらなかつたら遊びに行ってもいいよと言つていただきましたが、遊びにゆくにも準備や先立つものがなくてはどうしようもないので、ずっとメディカルのミーティングに付き合わせていただきました。その時に私どもは放医研の先生方から中性子というのは癌の治療に非常に有効だということを伺っていたところ、アメリカから出されたデータでは、最終的な生存率でいえば中性子は conventional な治療に対して何も改善しないんだということでした。これは一体どういうことだとうと思つて非常に衝撃を受けたわけです。ボストンへゆきまして MGH で眼の治療をしていた Herman Suit 先生が、この方は会議では重イオン構造、パイメゾン構造、しかし私達は陽子線を使ってこういう治療をしていますよという非常に地味な発表をなさいますのでそれほど印象に残っていなかったところ、やはりパーティーの席で今度は一転して、おまえの所は是非プロトンの治療をやれとこういうふうにすすめるわけです。プロトンの治療というのは実は 1946 年になりますか、先程のフェルミラボの初代所長となりました R.Wilson がそういうことをやつたらよいのではないかということを提案なさったわけです。1946年のことです。

【図18】

プロトンというのは身体の中に入りました時に、ionization が初めそんなに高くなくて、止る

寸前にワードと高くなるという特性があるので、丁度ここに癌をもつていけば非常に有効なのではないかということです。

【図19】

模式的に書きますと、身体というのはもう水と思つていただきたいいいんですが、エネルギーの低

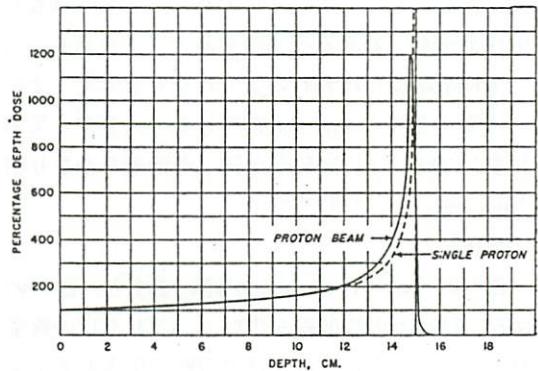
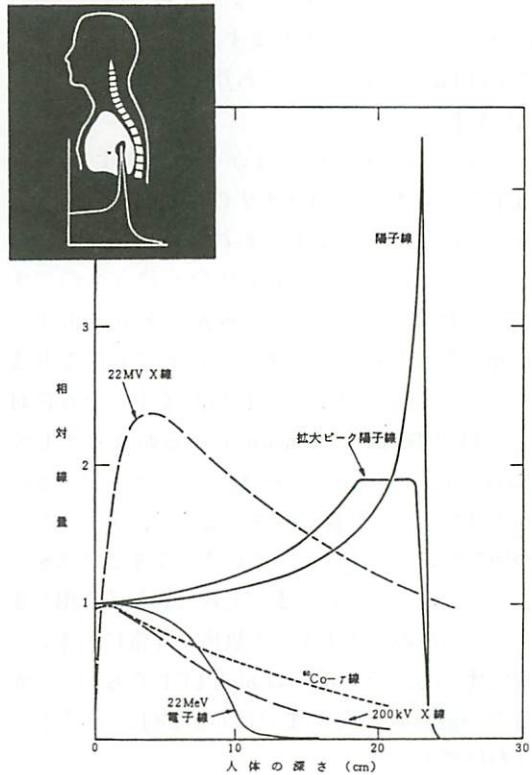


図 18



X, γ, 電子線と陽子線との体内線量分布の比較

図 19

いコバルトガンマ線とかX線というのは身体に入つてから殆ど exponential におっこちてしまいます。エネルギーの高いX線では一旦 build up してそれからまたおっこちるわけです。それと比べて陽子の場合、エネルギーの揃つた陽子だというふうになります。ところが癌というものはこのように一点ではございませんので、ある程度広げなければいけない。そこでエネルギーの違う陽子を色々と混ぜてこう言うふうに一様にしてこれを癌の大きさに合わせるということをやると、癌治療に有効なのではないかというわけです。それで H.Suit という人は私に強くプロトン治療をやりながらと勧めたわけです。もう一つのプロトンの基本的な性質といたしまして、線量分布の他に、先程少し触れましたように、生物学的効果が既存の X 線とそんなに変わらないということがあります。当初 high LET を期待された方は、この理由からプロトンは駄目なんだととらえていたのだと思いますが、Suit は寧ろそれを逆手にとって、生物学的効果が従来のビームと変わらないからすぐに患者さんに適用できるんだ、従ってこれのほうが実用的なんだというのです。

基本的な仕事は、スウェーデンのこの方達が最初にやつたのではないかと私は思っていますが、陽子線治療そのものはアメリカの人達が最初にやっておりまます。翌年東京で日米会議が開催されて Suit 先生も来日されたので、その機会に筑波まで足を伸ばしていただいて高工研で講演をしていただきました。当時は治療の担当を朝倉先生がなさっていたので、朝倉先生と Suit と当時の高工研の西川所長と 3 人でよく話を聞いていただいて筑波でこういうことをしようというご了解を得たわけです。でも私としてはまだ不安でしたので翌年 Philadelphia で日米会議が開かれた時、会議が終わってお医者さん達が日本に戻ったあとに私一人、ボストンに様子を見にゆきました。丁度治療がおこなわれていたのですが、その時の患者は確か学齢前のかわいい女の子が治療を受けていました。どういう病気かと聞きますと、脊髄の近くに癌があって、普通の放射線も使えないし手術も無理なのでここで治療しているんだといいます。実

際に 2 分程照射しているのをテレビで見ていましたが、その女の子は痛くも痒くもなさそうで、こういう治療というのは患者にとっては苦痛の少ない良い治療ではないかと思いました。多分お医者さん以外で日本人でプロトンの治療を見たのは私が最初だったんではないかと思っております。そういうことで、我々は高工研のビームを使って、筑波大でプロトンの治療をするという方向がほぼ確定したわけでございます。

【図20】

【図21】

ところで、これを見ていただければ何であるかおわかりの方もいらっしゃるでしょうが、細いのが広島型、太いのが長崎型の原爆の実物大の模型です。ロスアラ莫斯の博物館に展示されていたものです。こういうものがあるぞと言われて一番初めて行った時にはそんなものは見たくもないやと言っていたのですが、何回か行ったあとにこれでロスアラ莫斯に来るのも最後かなと思い見に行っ

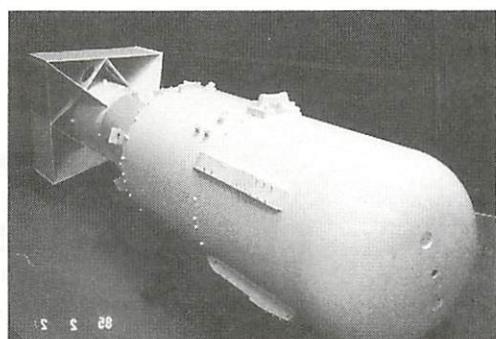


図 20

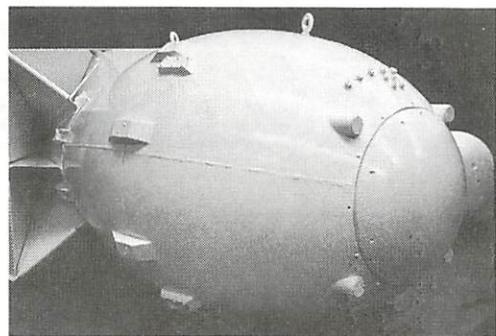


図 21

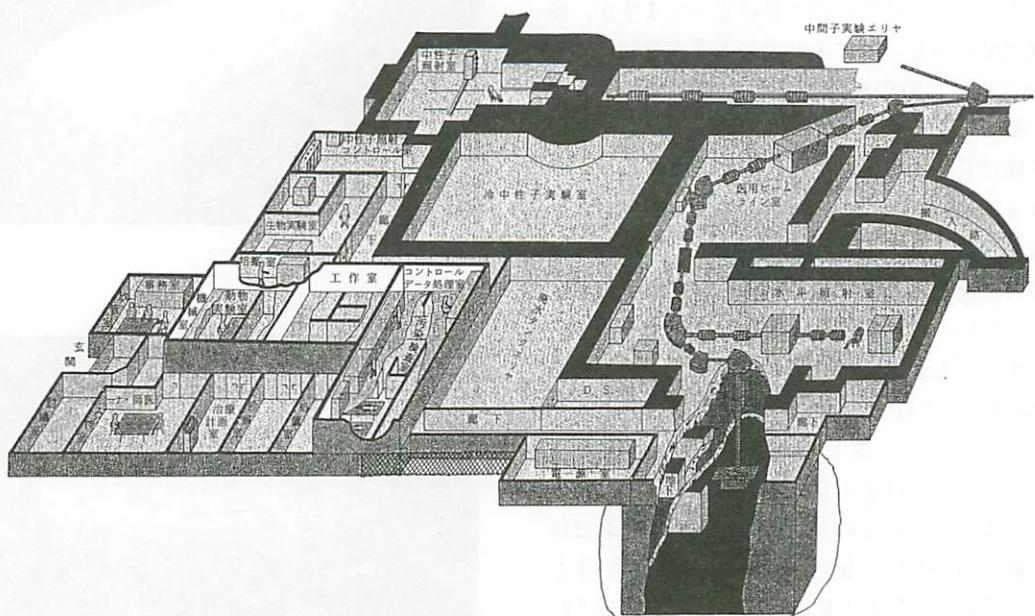
たらこういうものがありました。日本での放射線というのはどうもこれで非常にイメージが悪くなっているんじゃないかなと思います。先だって亡くなられた元京都大学の先生も、この方は高工研の発足にもかなりコミットされた先生ですが肺癌になられましてお医者さんは治療を薦められたのですが、本人は放射線は癌を作るんだと言って拒否されてとうとう亡くなってしまわれました。日本はそういう不利な条件にあるかと思います。ロスアラモスから今迄に何人か高エネに来まして、関西旅行をしたいという時には、私は広島の先生にお願いしてついでに広島の原爆記念館を見せてやってよというんですが、やっぱり相当ショックを受けるみたいです。

【図22】

こういうわけで3つのグループでブースター利用施設をつくるという方針が決まりまして、先程の500MeVのプロトンが右からきて、3つに分かれることですが、中間子というのはちょっとエネルギーを使ったら後のビームは捨ててしまうんです。そこで建設費を安くするという意味で中間子と陽子線を串刺しにしろという要請が非常

に強かったんですが、陽子線のもとが中間子にあつたら、中間子で何か模様替えをする時はこの後ろは入れないわけですから、そういうことでは非常に支障をきたすということであくまで3つに分けるという方向を決めたところで、丁度このころ丸橋先生がこちらの仕事にとりかかられたので、私のほうは身をひきまして、あとはおまかせしたというわけです。メディカルの部分は、来たビームを左に曲げて、水平・垂直のふたつの治療室があると言うことです。

どのくらいエネルギーが要るかということですが、横軸にエネルギーをとってどれだけ水の中に入れるかということですけれど、プロトンでは大体30cmあまりいれると250くらい必要です。もともと500だったエネルギーを250MeVまで下げようということになりました。それにはグラファイトを通して、マグネティク・アナライザーで分けて250MeVになった分だけこちらに持ってくるというシステムになっておりまして、残念ながらビーム強度は入射の数百分の一です。残りはみんなここで広がってしまいますので、途中でストップさせております。そういう efficiency の非常に



粒子線医学センター概観図

悪い方法ですので、高工研の加速器の人達になんとか500まで加速しないで250で取り出してこちらに持ってこれないかと相談したんですが、もともとそういう風に設計した加速器でなかったので、結局こういう気がひけるような efficiency の悪い方法をやったわけです。ところが最近スイスで 590MeV から、深部治療をするのにエネルギーを下げるためにうちとそっくりそのままの方法をとっているということで、我々のやったことが基本的に間違ってなかつたんだというふうに思っております。

その他にビームの性質として要求されることは、ビームの intensity でありまして、平均 10nA あれば 2 分間以内に 3 ないし 5 Gy は照射できるであろうということです。

【図23】

そういうことでプロトンのビームが初めて出ました時に私は加速器のコントロール室におりまして、今日から照射するという日であったので見ておりましたら、ビームが 30 分以上も出ておりまして、止らずに出づけておりますので、これは intensity の計算を間違えたかと思って後で急いで治療室にゆきましたら、北川先生が今日はネズミにかけたんだよというお話で、図のはテスト用のネズミであります。わたしはじめてビームが出たときは、もうすぐに人間に照射をやるんだと思っておりましたら、まずネズミが生贊になっておりました。

【図24】

これは最近の治療室でございます。こちらのほ

うは地下にあります照射室で、上からビームが来ます。

【図25】

これは水平のビームラインで左でセットしてビームは右の方から出でますので、位置合わせをして、水平移動させて右に照射いたします。

【図26】

こういう治療計画を個々にやります。これは肝臓ですけれど、ここに癌があるときは、癌の形を CT で撮りましてそれに合わせた治療計画をうるわけでございます。つまり癌の形がこうなっているからこちらからこういうボーラスというものを作りまして、深いところは深いところまでいくよう、浅いところは浅くなるような仕掛けを作ります。

【図27】

そういうのを作り、更にビームを横に広げ、それから奥行きをつけるというふうにするのがこの照射系でございます。

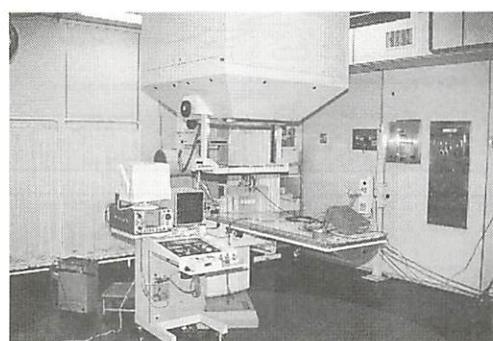


図 24

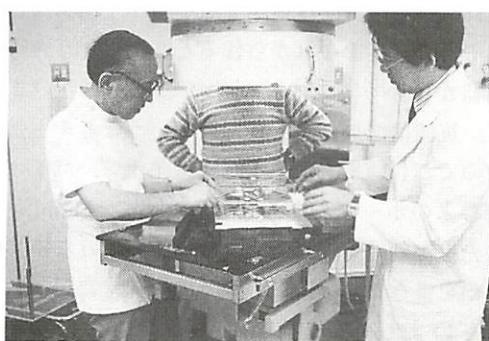


図 23

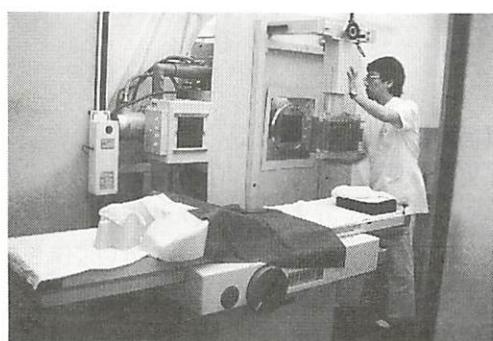


図 25

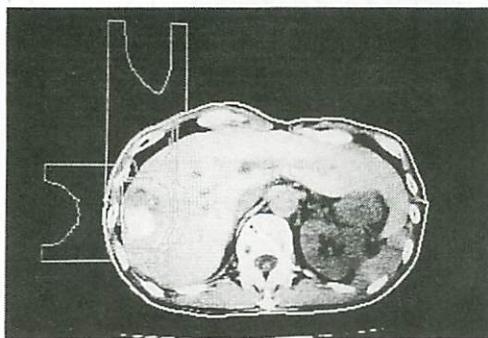


図 26

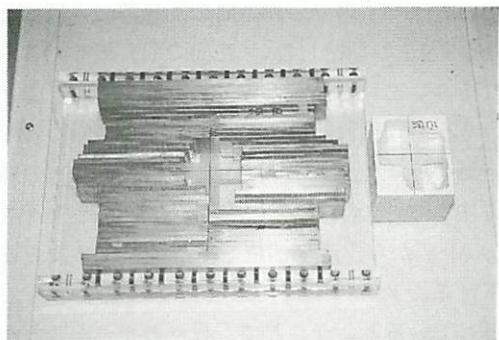


図 28

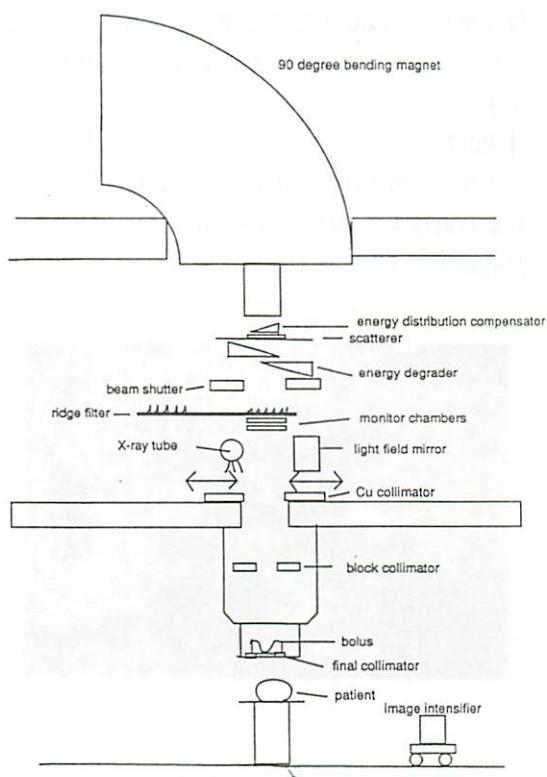


図 27

【図28】

実際の患者さんのすぐ直前に窓、コリメータというものをつくりまして、真ん中だけビームをとうしまして、その上にボーラスを置いて深さを調整するようなことをやっております。

【図29】

これはリッジフィルタといいまして、そのまま

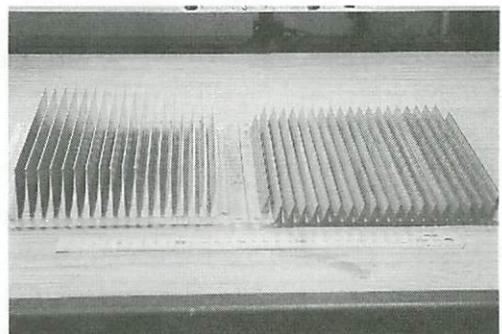


図 29

でいきますと非常にエネルギーの揃った従って、ある点だけスッとピークが立つようなことになりますので、こういうものを通しまして長いところを通ったビームはエネルギーを失って手前で止る、そういう吸収の少ないものは奥までゆくということになります。これを計算して出しまして実際に作って、測定して治療に使っているわけでございます。

【図30】

1980年頃に科学技術庁で原子力の平和利用ということで日本でこれから作るとしたらどういう加速器かということを検討することがございまして、筑波はプロトンが宜しいということを主張したのでございますが、当時は重イオン、パイオンが将来のホープであるということでM.Rajuという先生が効果を表すためにこういうふうな模式的な絵を書きまして、こういうのは非常に説得力がございましてdose distributionつまりプラグピークでどういうふうな制御ができるかで上の方

が宜しいわけでございます。右にいくほどLETが高いんだと、よく見ればhigh LETのアドバンテージというものはこの時点でクエスチョンであったわけですけれども、こういうところがいいという結論になりましたして、次の計画、現在放医研で重粒子線の施設を作っておりますけれども、これをパイにするか重イオンにするかということで両方を支持される方の意見が伯仲しましてプロトンを主張していた筑波がキャスティングボードを握ったことになります。で、我々非常に困ったわけですけれども、色々調べてみるとパイオンの場合にはエネルギーが非常にたくさん出るんですけれども、…

【図31】

これはパイオンが核に捕まった時に何個粒子が出るかと、一番多いのは中性子でございます。カーボンに捕まると平均1.5、酸素で2.2というふうな中性子が出るわけでございます。こういう中性子が出てしましますので、折角どこかにパイオンを入れてもエネルギーはこれでもってスッパ抜けて外へ行ってしまうと。そういうことを裏付けるんじゃなかろうかと思うのは、日米の時にパイオンでバイオロジーをやったけれどもあまり効果がなかったということがありましたので、われわれは第一を重イオン、第二がパイオンでというような方針を出したわけでございます。

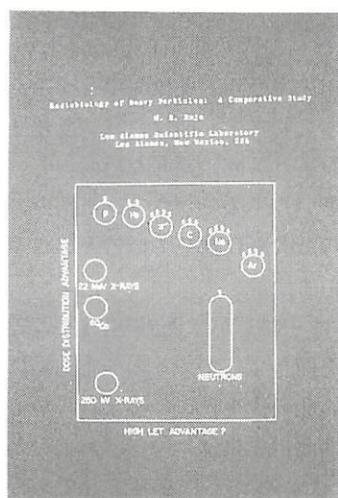


図 30

【図32】

それで筑波大学の施設が軌道に乗りまして、私はまだ高工研のほうの仕事で丁度同じ時期に偏極の陽子加速器をもう一つ作ると、先程お見せしたものをもう一つ作ることになっておりまして、当時こういう図32のRFOという新しい低エネルギーのプロトンを加速する加速器ができた訳でして、こちらを選ぶかコッククロフトを選ぶかということで大分頭を悩ましたのですが、まああちらの方がエネルギーを変えたりする実験の立場からいうと都合のよろしいという面がございましたので、あえてこういうものを採用せずにやりました

H. Blattmann, PSI (1991.7.18)

Produced by Negative Pion

	C	O	Ca
n	2.5	2.2	
p	0.45	0.34	0.74
d	0.33	0.20	0.15
t	0.22	0.22	0.08
^3He	0.03	0.01	0.01
^4He	0.64	0.47	0.32
Li	0.11	---	---

36 Gy Pion

$>10 \text{ keV}/\mu\text{m} = 94\%$

$>100 \text{ keV}/\mu\text{m} = 12\%$
fraction of cells which has experienced a high LET event:

図 31

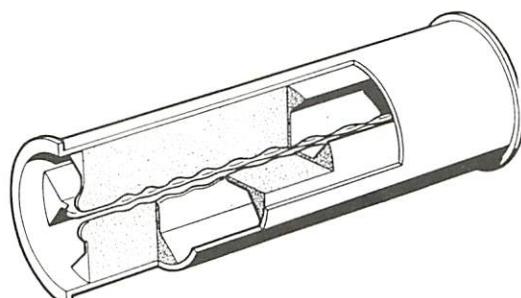


図 32

けれども、単機能であれば現在はこういう加速器が広くつかわれているようでございます。

【図33】

現在高工研がスタートして以来、だいぶ物事は素粒子の世界で変わってきまして、当時は陽子が素粒子だと考えられて、クオーカというのも既に提案があったけれども、まだはっきり認知されておらなかつたんですが、いまやプロトン、中性子やパイオニアは何れも素粒子という枠から落ちて

物質の成り立ち

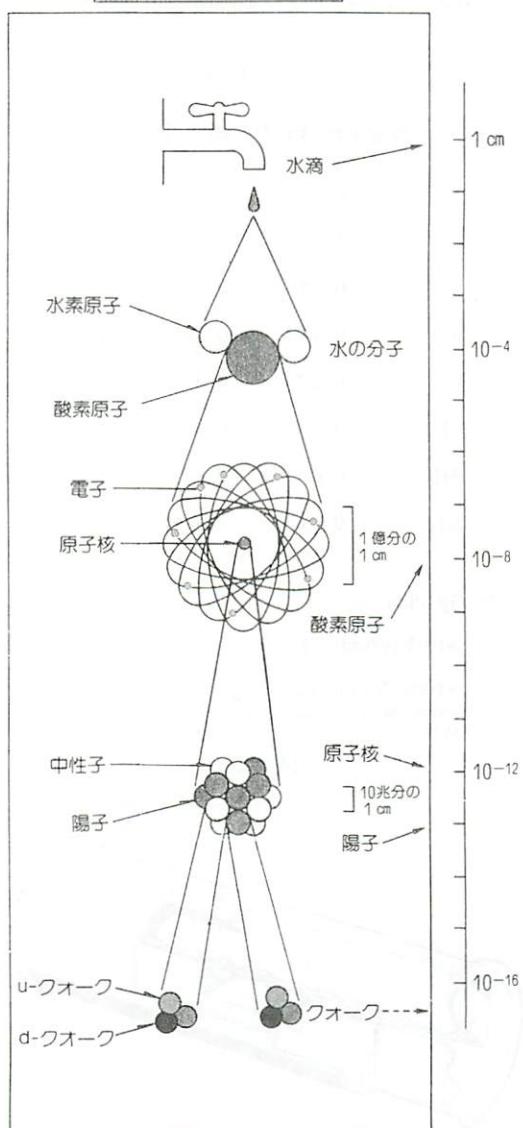


図 33

しまいまして、こういうものを形成しているクオーカークというものが現在、素粒子であると考えられております。プロトンの場合にはu-クオーカークが2つ、d-クオーカークが1つ、中性子の場合にはその逆ということになっております。

【図34】

それに対して電子は素粒子の位置を保っておりまして、これに非常に似ておりますミュータとかタウというものを軽いレプトンと呼んでおります。重い粒子のほうはこちらに変わりまして、これらの粒子間の力を媒介する粒子としてこういう粒子がでてきております。またゲルオンというものは発見されておりません。それから高工研はその後大きな加速器としましてトリスタンという周囲3キロの電子、陽電子の加速器を作りました、その第一の目的はトップクオーカークを発見することであったわけですけれども、残念ながらこのエネルギー領域では見つかりませんでした、トリスタンは一時世界最大のエネルギーになったんですが、その後スイスのCERNで周囲が山手線位の周囲27キロのトリスタンと同じ電子、陽電子の衝突機械を作ったんですが、これはやはり見つかっておりません。

【図35】

これは先程のプロトントライナックの中でございます。これで20MeVを40MeVに上げたということです。

【図36】

この人はMGHのMichel Goiteinという人で、この稲田先生とか、丸橋先生とかそういう仕事をやっておられます。彼はこういう粒子には治療に適した粒子と診断に適した放射線というものがあるんだという主張でプロトンは治療に適し、それからX線は診断に適しているという主張を持ち主でございます。

1985年にFNALが、医療用加速器のワークショップを開きました、その一番初めに筑波の話をしろと。北川先生とご一緒に行くつもりであったところが北川先生は、急に「お前ひとりで行ってこい。」ということになりました、行ったところがいろんな質問に会いまして、結局後で聞いた

物質を構成しているクォークとレブトン

クォークは、同じアップクォークでも、さらに3種類あると考えられており、便宜的に赤、緑、青の3色で区別します。但し、クォーク全体の種類を数えるときには、色の区別は除いて考えます。

区分	世代 I	世代 II	世代 III	世代 IV?	電荷
レブトン	ν_e 電子ニュートリノ e 電子	ν_μ ミューニュートリノ μ ミュー粒子	ν_τ タウニュートリノ τ タウ粒子	?	0 $-e$
クォーク	$u\ u\ u$ アップ $d\ d\ d$ ダウ	$c\ c\ c$ チャーム $s\ s\ s$ ストレンジ	$t\ t\ t$ トップ $b\ b\ b$ ボトム	?	$\frac{2}{3}e$ $-\frac{1}{3}e$

自然界の力とそのもとになっているゲージ粒子

力(相互作用)	力の強さ	力の作用半径	ゲージ粒子
万有引力	10^{-40}	∞	重力子 (グラビトン)
電磁気力	10^{-2}	∞	光子 (フォトン)
強い力	1	10^{-13}cm	グルーオン
弱い力	10^{-5}	10^{-16}cm	W^\pm, Z^0

図 34

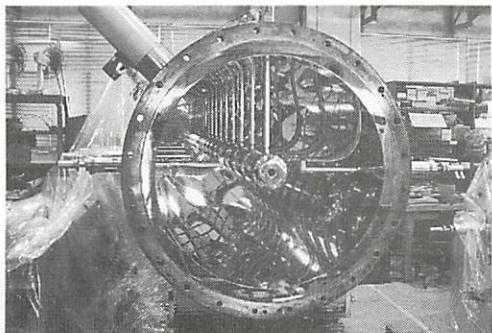


図 35

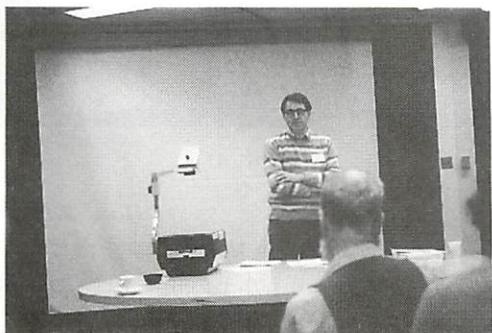


図 36

らプロトンというものは昔何かやったけれどもうまくいかなかったという話があって、それでお前のところは本当にうまくいっているのかということいろいろな質問が出たようです。

Proton Therapy Cooperative Group : PTCOG というものができておりまして、この第1回が先程の1985年のワークショップということですから、筑波はこの会で第一回目の第一番の報告をやったということになります。ロマ・リングの人達はこの時にこの話を聞いておりまして、彼等は非常にスピーディーに、専門の加速器をつくったわけでございます。

【図37】

これはロマ・リンダの施設で、ここ左手前の隅にシンクロトロンがありまして、中央から右に3台がカントリーがあると。

【図38】

加速器の一部です。

The Oxford-Duden Pictorial Dictionary が非常に有名な辞書でありまして、加速器のところを見ますとサイクロトロンと称する絵が出ています。

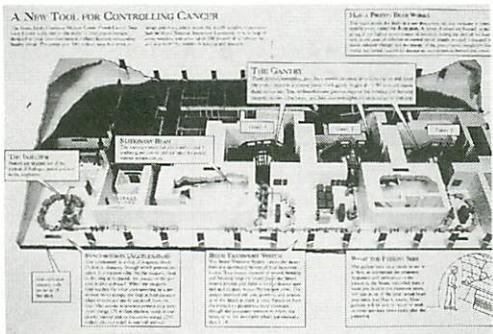


図 37

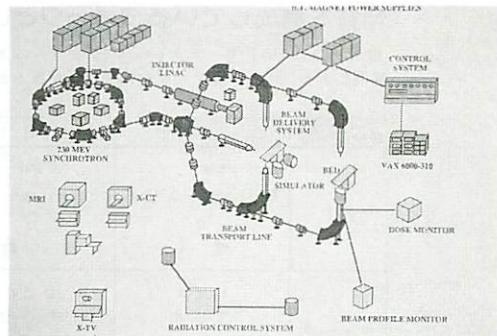


図 39



図 38

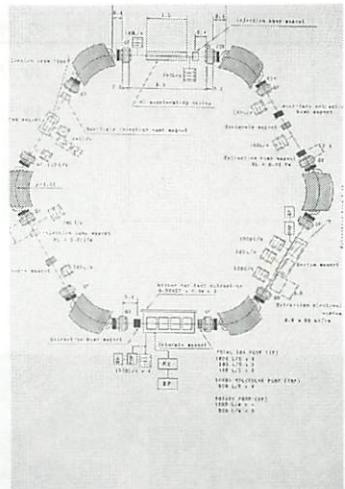


図 40

世の中から見ますとどうもこういうふうなものはサイクロトロンだかシンクロトロンだか、権威のある辞書で1983年が初版の本でもサイクロトロンと書いていますが、これは多分 weak focus no シンクロトロンでございます。

【図39】

高工研というところはシンクロトロンの経験がございますから、高工研の加速器の方に色々と御協力をいただいて、ここでどういう専門機を作ろうかという案をつくりました。

【図40】

リングの部分の平面図でございます。この周囲がこの案では約35mあります。これはかなり技術的には確立した手法でございますので、こういうふうに作れば今のところまず失敗はないという手堅い設計になっております。

【図41】

加速器をおきまして、ここに治療室を置くというレイアウトを作りました。

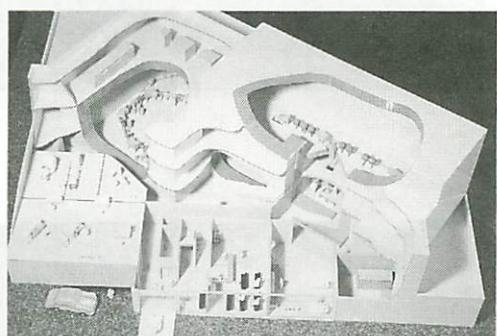


図 41

ところがサイクロトロンのベルギーと日本のメーカーがこれよりも小型のサイクロトロンができるんだというプランを出してまいりました。昔のサイクロトロンというのは磁極がベタの一

様だったわけですが、それではエネルギーの高いのに対応できないので、山谷を作るということで、それから補正コイルを入れることで現在は最近のサイクロトロンでは高いエネルギーまで昔の相対論的な規模で10MeVくらいまでしかいかなかつたものが現在は高いエネルギーまで加速が可能だということになっています。

【図42】

そういうのに基づいてレイアウトを作りました、現在はこちらのほうがスペースが助かるということで、そのかわりこちらに回転の照射系をもうけるという方向で進んでおります。

【図43】

これはすこし前になりますけれど筑波大学の治療の実例で、主にポイントは肝臓とか、あるいは食道とか今までよそでやっておらなかったところに重点がおかれております。

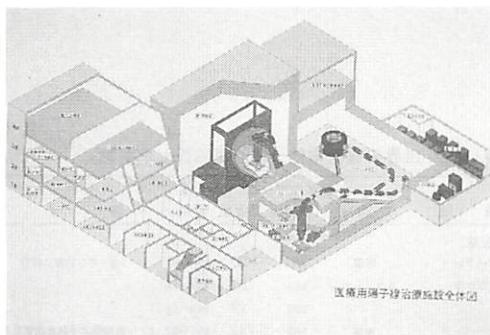


図 42

筑波大学の陽子線治療結果 (1992年2月集計)

部位	患者数 推定(%)	局所治癒率 生存率	3年	後遺症
皮膚	8	7 (87.5)	87.5	0
脳 ゲリオーム	13	3 (23.1)	18.5	3
離膜腫など	9	8 (88.9)	75.0	0
頭頸部	15	11 (73.3)	81.5	0
肺	19	14 (73.7)	54.1	1
食道	23	18 (78.3)	51.6	3
肝臓	30	26 (86.7)	25.5*	0
胃	5	3 (60.0)	61.0	0
腎臓	5	2 (40.0)	60.0	0
子宮	24	21 (87.5)	72.7	3
膀胱	12	8 (66.7)	62.5	2
前立腺	7	7 (100.0)	68.6	0
小児腫瘍	4	4 (100.0)	75.0	0
その他	4	3 (75.0)	100.0	
合 計	178	135 (75.8)	13(7.1%)	

図 43

【図44】

肝臓の実例でこれが照射直後で2年後でこういうふうに縮小しております。

【図45】

素人が見て一番解かりやすいのは食道のところが、こんなのがこんなふうになってて随分効くではないかと思うわけでございます。

癌だけではなくに、脳の動脈奇形というものに対しても御利益がありまして、今朝ほどのNHKのあれではどこかの脳外科の先生がガンマーナイフとおしゃっておりましたけれども、私どもガンマーナイフよりもはるかに陽子線のほうが有効であろうと考えております。

【図46】

これは世界の粒子線の歴史で、初めバークレーがこの辺でやりまして、それからスウェーデンがここでやりまして、それからハーバードがここでやったと、ということで、筑波はここからなんですが、このあと非常に急速にやっているところの数が増えてございます。

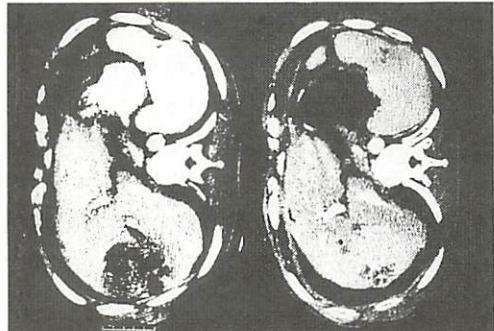


図 44

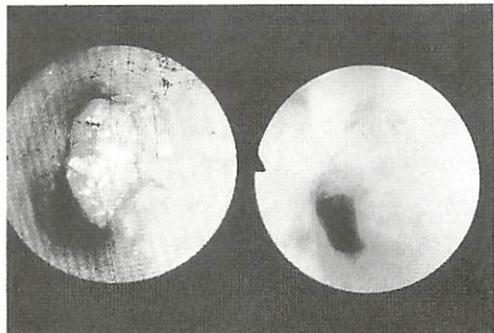


図 45

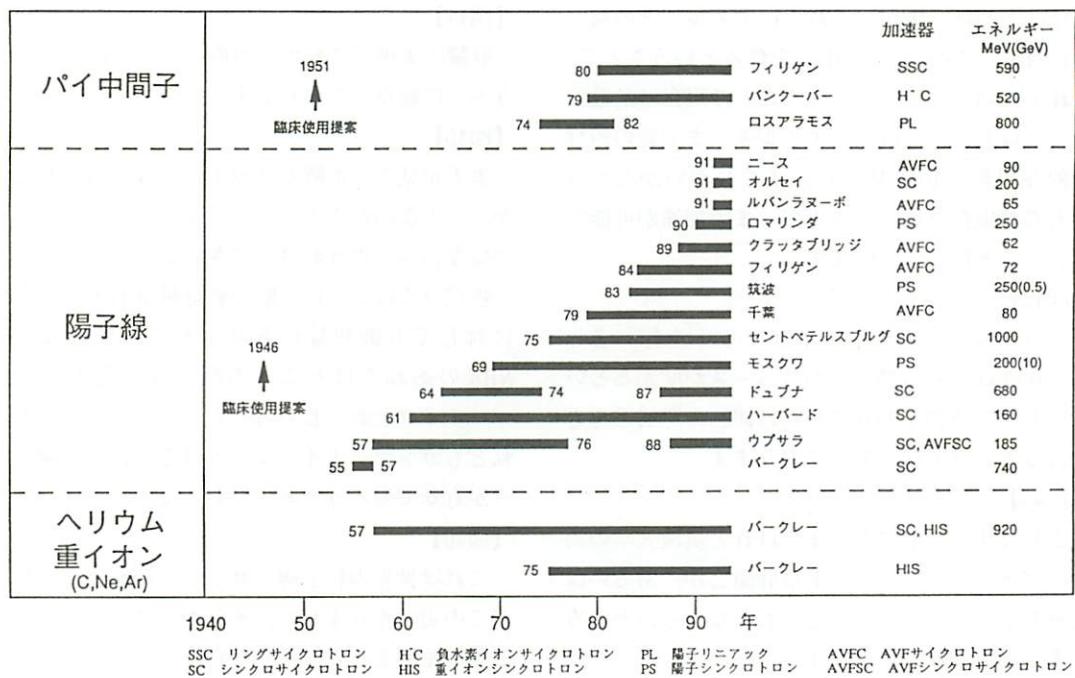


図 46

【図47】

これは患者数と施設で、もうすでに1万人以上のプロトンビームの治療の実績が出ておりまして、アメリカで先程のハーバードとローレンスバークレー・ラボ、これ2つがそのNational Cancer Instituteからお金をもらいまして、次のプロトンの加速器というものをを作る計画を進めております。せっかくこういうふうに計画を立てても、なかなかお金がつかないというのは、大変残念なことでございますけれども1985年頃に、やはりハーバード大学の専門機を作ろうということで、例えば高工研の所長のところにも手紙が来てまして、「一緒にやらんか」というようなことがあったわけでございます。そういうことから考えて、今向こうの方がようやく軌道に乗ろうとしておりますので、金額が大きいので、アメリカと言えどもなかなかそう簡単にはいかないかと思いますが、まあそういうことで、日本の方も少し息の長い取り組みになるかと思思いますけれども、今までのずっと経過を見ているとやはり次の有効な治療の放射線というのはプロトンではなかとうかとい

世界の重荷電粒子線治療施設と患者数					
場所	国	エネルギー (MeV)	治療期間	患者数	備考
<u>陽子線</u>					
パークレー	米国	740	30	1954~57	Heイオン治療に移行
ウブサラ	スウェーデン	185	73	1957~76	
		200	27	1989~92.11	
ハーバード	米国	160	5,742	1961~92.12	医療用陽子線加速度計画
モスクワ	ロシア	200	2,550	1969~92.11	医療用陽子線加速度計画
ドゥブナ	ロシア	200	84	1964~74	
		200	24	1987~92.8	
セントベテルスブルグ	ロシア	1000	719	1975~91.8	
千葉	日本	80	80	1979~92.8	
筑波	日本	250	298	1983~92.7	
フィリゲン	スイス	72	1,246	1984~92.5	新規陽子線チャンネル増設中
クラッタブリッヂ	英国	62	312	1989~92.12	
ロマリンダ	米国	250	369	1990~92.12	(世界初の陽子線治療専用施設)
ルバンラヌーボ	ベルギー	90	14	1991~92.8	
オルセイ	フランス	200	174	1991~92.12	
ニース	フランス	65	144	1991~92.10	
		小計 11,886 人			
<u>パイ中間子</u>					
ロスマラモス	米国	800	230	1974~82.3	(終了)
パンクーバー	カナダ	520	304	1979~92.12	陽子線チャンネル増設計画
フィリゲン	スイス	500	498	1980~91.12	陽子線治療も行なっている
		小計 1,032 人			
<u>重イオン</u>					
パークレー	米国 (ヘリウム)	920	2,054	1957~91.6	医療用陽子線加速度計画
	(ヨウイオン)	500	433	1975~91.6	(サクラメントに設置予定)
		小計 2,487 人			
		合計 15,405 人			

図 47

う気が致しました。まず、こういうような状況でございますので、今後ともご支持お願ひいたしたいと思うわけです。

私と実は一緒に仕事をしますとですね、私には賞がちっとも来ないんですけれども、一緒にやった方には必ず何かの賞が来るというようなことになっておりまして、実は大阪大学で、むこうで高分解能質量分析器を作りまして、途中で、途中と言いましても出来上がってはいたんですけども、筑波に来てしましましたんですが、その先生は原子物理学の方では一番権威のあると思われる仁科賞を貰われました。それから高工研でイオン源をやっておりまして、ちょうどアメリカから、こういうものだという、アイディアといいますか、そういうものが飛び込んで来まして、一緒にやろうというものが飛び込んで来ましたんで、私、それを私の後任の助教授に引き継ぎましたら、これはうまくいきまして、つくば賞を貰ったということになっておりますので、いづれこここのプロトンも何かの賞が必ずくるんじゃないかなというふうに期待をしております。

この経過を、プロトン治療の経過を振り返ってみると、非常に色々な偶然なことがプラス、プラスに働いておりまして、例えば、一番初めに40億のお金がぽんと出てしまったら、これはブースター利用なんていうことはあり得なかった訳で、お金が4分の1に減らされて、それで何とか成績や性能の良い機械を作ろうということで、4分の1のお金でブースターが導入されたことによって、今プロトン治療は可能になった。それから一番初めの、センター長になっていたいただいたのは、諫訪先生、これは高工研の初代の所長で、その方がいらっしゃったから、私、高工研というのは発足できたと思っています。普通の人だったら腹立てて途中で放り出してると思うんですけども、準備研究の段階からガタガタと色々あったもんですから。ですから、この方が誠心意取り組んでいただきまして当センターができました。一番びっくりしたのは、殆どこの施設ができた時に時間の割り振り、つまりマシンタイムで、どの時間帯をどういうふうに使うかという議論の時に、当然ど

こでも良い時間帯を使いたいということでございまして、1日の午後の、いわゆるゴールデンタイムをですね、医学が使うなんていうのはとんでもないということで、大もめにもめたわけでございますけれども、ちょうどその諫訪先生に初代のセンター長をしていただいている、この先生がこうだと言ったら、やっぱり他の物理屋さんもそれを押し切ってと、いうようなこともできなかつたわけで、この時、諫訪先生にセンターをしていただかなかつたなら、おそらく今のセンターも無かつたのではないかというふうに思います。

アダム・スミスは、invisible handに導かれ経済が、自由経済が繁栄できるんだということを言っておりますが、私もこのプロトンの経過を振り返ってみると全く偶然が色々と重なってこういう問題が今、こういうふうな成果があるということになっていったので、これは本当に偶然なのか invisible hand なのか、というふうに思いたくなるような状況でございます。

もう1つ、私、前に日光へ行きました、あすこに「ひぐらしの門」とか何だかがあります。それは完全というのは実はいけないと、言うことでああなっている、どうして完全がいけないんだろうかと若いころにはそう思っていたんですが、高工研でこういう加速器とか、ずっと大きなやつを作ってきて、こういう場合、完全というものを追及していたらいつまで経ってもものはできないということで、ひょっとしてそういうことをあの「ひぐらしの門」は象徴しておるのかなというふうに考えておるところでございます。

時間の配分が悪くて超過しまいました、失礼いたしました。学群長の田村先生、それから臨床医学系長の長谷川先生はじめ、諸先生方に大変よくしていただきましたので、こういう経歴の人間にも拘わらず違和感無しに3年間過ごさせていただきました。この席を借りてお礼申し上げます。

学生の皆さんも、当面、大学の先生と小学校の先生と違うのは何だろうと考えますと、小学校の先生は嘘を教えないんですけど、大学の先生は嘘を襲える。嘘というのは決してその悪意のある

嘘はこれは話にはなりませんが、その時点で正しいという学説が、後で必ずしもずっとそのまま正しいということにはならんと、そういうような意味での嘘を教えるというふうなものが、大学ではないかと思います。あまり、それに逆らうと試験にも合格しないし、ましては国家試験にも合格し

ませんので、ほどほどに生活の知恵でやっていただきたいんですけども、どこかのそういうゆとりといいますか、そういう気持ちは残しておいていただけたらと思います。

時間を超過しまして、ご静聴有難うございました。

四回生第一回同窓会について

6月26日(土曜日)に卒業後初めて行われた四回生同窓会は、我々の世代にとっては懐かしい響きを持つ場所である「割烹一の矢」で行われました。最近卒業された方のために解説いたしますと、我々が低学年であった当時はクラスコンパは学生宿舎の共用フロアで行うのが普通であり、三年生になって宿舎を追い出された後は、極めて多数のコンパが「割烹一の矢」で行われたからであります。卒業生の多くが全国(全世界?)に散らばっており、アクセスの面から東京で同窓会を行うことも一時検討されましたが、卒後初めての同窓会はやはり懐かしい場所でという幹事さん達の粋な計らいで「割烹一の矢」となりました。一時は「追越16号棟前の半円形芝生で集合し、自転車で『割烹一の矢』へ向かう」という案もまじめに取り上げられたように聞いておりますが、卒後10年の体力では不可能であるとの理由で却下されたようです。その「割烹一の矢」もすっかりきれいに建て直され、宴会場にはレーザーカラオケが整備され、久々に訪れるおじさんおばさん達を驚嘆させたのでありました。

出席者は41名でした。昨年度行われた一~三回生の同窓会がそれぞれ38名、20名、20名であったことを考えると、41名という出席者は驚異的であり、ひとえに幹事さん達の努力の賜物であると感謝いたします。これは四回生が依然として従来通りお祭り好きであるのか、あるいは現在の職がみんな窓際族であるのかは、判断いたしません。出席者の多くが茨城、東京近郊からであったのはやむを得ないところですが、遠く岡山から石田博君、富山から林睦子さんの出席があったことも付け加えておきます。

同窓会においては、各自の近況報告はもちろんですが、今回都合で出席できなかった同窓生についても、出席者の知る限りの近況報告がありました。中でも、卒業以来音信不通であった沖縄のヤンバルクイナこと内原利光君の消息を追跡調査し、とうとう現勤務先をつきとめて生存を確認し、

証拠写真を撮ってきた青柳啓之君のレポートは、本年度ドキュメンタリー大賞ものであります。内原君、今後はちゃんと現住所を連絡するように。

卒業生の中には、髪型が変わり、体重も増えて卒業時点のイメージでは鑑別不可能となっている人(宮崎、お前のことだよ)や、髪の毛がますます後退した人(江原さんごめんなさい)もいましたが、話を始めてみればまるで昨日まで一緒に学生生活を送っていたかのように話がはずみ、10年ぐらいの年月では人間の性格がそう変わるものではないとの認識を新たにしました。それぞれの分野においては中堅として大活躍している四回生の面々ですが、こうして気軽に何でも相談でき、悪口も言い合える同窓生の仲間というのは、公私両面において何物にも代え難い貴重な財産であると痛感しています。

都合のつくメンバーは、「割烹一の矢」の一次会のあと二次会へと繰り出しました。ここでもおじさんおばさん達は、「くいだおれ」のネオンと人の洪水に10年の歳月の移り変わりを感じたのでありました。久々に筑波の地を訪れた卒業生が異口同音に口にするのは、医学専門学群棟前の「ゆりの木通り」の「ゆりの木」が、道を覆い隠すまでに成長していることです。我々が筑波大学に入学した当初に植樹された「ゆりの木」は、その後台風が来る度にバタバタと倒れ、歩道を通行止めにしたのを記憶しております。その「ゆりの木」が堂々と並木路を形成している様子は、あたかも我々の入学した頃によちより歩きを始めた筑波の医学が、今やしっかりと土台と枝葉をもって発展していることの象徴のように感じられます。

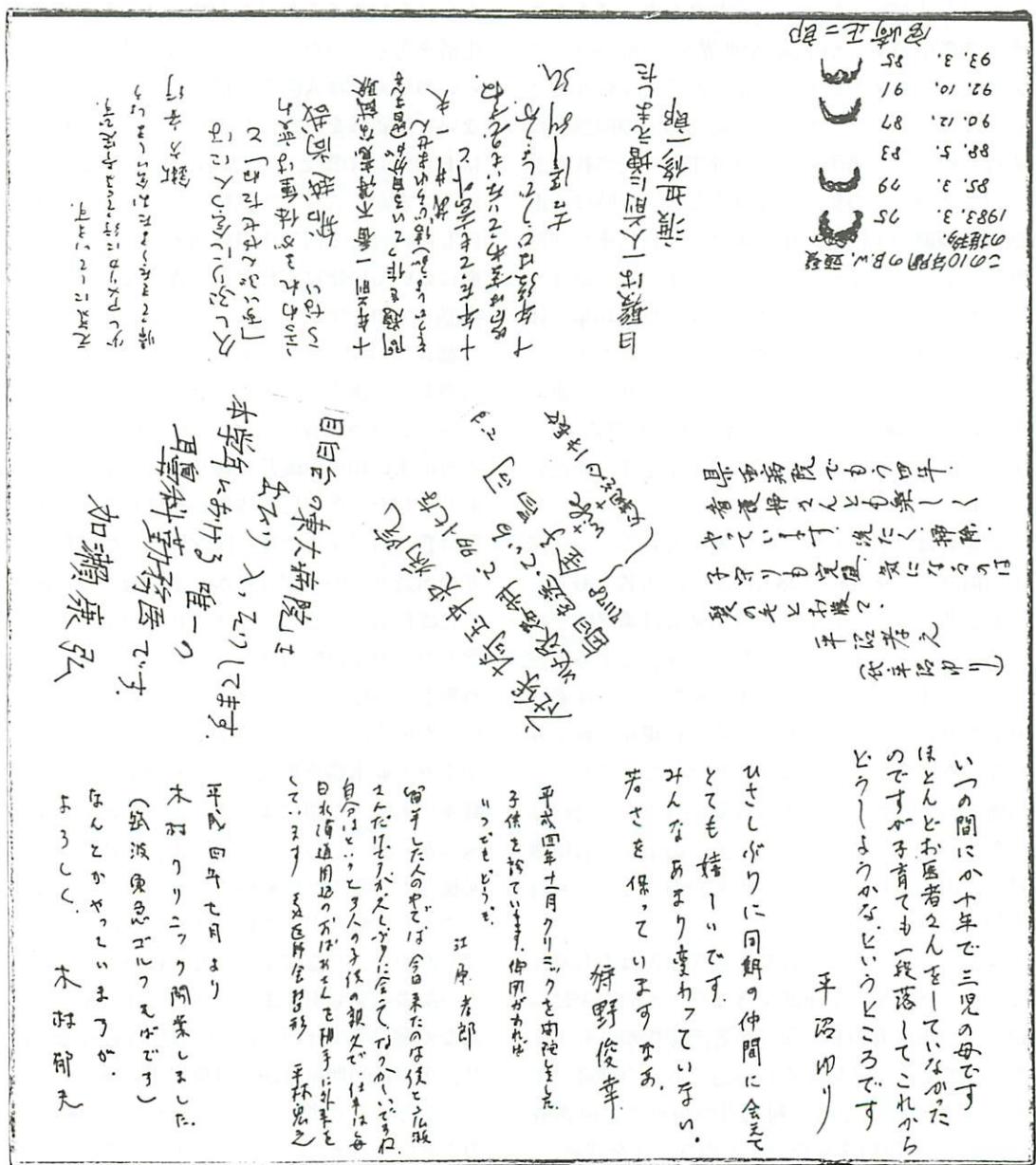
こうして盛会のうちに終了した四回生の同窓会でしたが、こんなに楽しいならば毎年やろうという一部の意見もありましたが、たまにやるからみんなが集まるのだと言う説得力のある論理により、次回は20世紀末か、21世紀の初頭にやろうということになりました。みんなが集まるのはたまのことにするとしても、今回出席できなかつた人

も含めて緊密に連絡を取り合うことの重要性は、今回の同窓会でも度々話題となりました。そのための必要条件として、名簿のアップデートを維持して行くことが肝心かと思います。勤務先や自宅の変更の際は、(これは四回生に限ったことではありませんけれども)是非桐医会まで御一報していただきたいと思います。

最後になりましたが、今回の同窓会の幹事として企画運営して下さった、筑波大学に在職する 8

名の四回生の講師のみなさん、陰の仕掛け人でりながら結局出席できなかった山登敬之君、地元メディカルセンター勤務とすることで走り回って二回会の場所を見つけてくれた青柳啓之君、そして忙しい中都合をつけて出席してくれた皆さんに、楽しい同窓会が実現したことの感謝の意を捧げたいと思います。どうもありがとうございました。

(文責: 村井 正)



III 奇医大(総合診療:7年)
↓
坂波大(専修看護学科修了)

子供 2人(令、令)
6歳 3歳
住所変更届けは二連絡ください
7/11/69 大滝(純)

「知りてよ」といふと、思ひ思ひと、加藤昌也が、

久し振りに車= 竹波= び、<り>しま(= 石田久義子

三井記念病院(総合病院)

現在3人の男
父親です。
慶應久益

三、#記念病院(現)
北茨城県立病院(現)
今宿→後、東洋病院(現)
奥寺 実
1999年 11月17日
1911年1月1日
1881年1月1日

公事下廈浦清報已

卷之二

六月廿四日

自
然
科
學
史
上
的
原
章

時并傳

波羅尼亞之工藝品。

卒業へ 10 年

の型 昨年ご入院してオムソーリー

39 回
93.6.26

皆様お元気ですか？ 僕も結婚して
一児の父になりました。宮内卓

思ひ出しが多めになつた
お会えて感激しました。
皆さんのお顔がとてもよく
見えました。
青柳

筑波大学
医学専門学群
卒団生 同級会

1993.6.26
(会場: 別室 1 階)

星野 千尋 (さとる)

自分は全然変わらない
つもりですが、やっぱり一年は
だいぶ変わったのですね。
私も二児の母です
小松崎(福口)

1993.6.26
筑波大学
医学専門学群
卒団生 同級会
星野 千尋 (さとる)
自分は全然変わらない
つもりですが、やっぱり一年は
だいぶ変わったのですね。
私も二児の母です
小松崎(福口)

出欠の返信はがきに書かれていた

これを見たなら メッセージです。

友達の筆跡を見るだけでも、学生の
顔を（見せてもらったノートを）思い出す

ということかわかりました。（見せて

やった やつもいるけど…
(だけの) 朝事 (大瀧)

お名前： 2/1 原、章浩
7.330 大宮 天沼
住所： 2-1023-102

同級生へ一言： 同志医大 大宮医療センター
も開院して 4月1日に 入ります。

種々問題もありますが、周辺地域からの信頼
を得られてます。省内ヒビレーリ
(?) とにかく お世話 やりまくってます。

おととお会いでは3ヵ月ぶりです。

御苦勞さま！！

お名前： 中島 光太郎

④316.

住所： 田舎市 河原子町牛組ト17-404

同級生へ一言： 0294-38-0211

吉井 順一

お名前： 佐藤 勝田
7.3302-2

同級生へ一言：
友人の結婚式と手がてられ
外食ですが、今日は会席をせ
(?)

子供にメロメロのマイホームハハ。

といいたい子でさが、朝7:30に起動。

夜は11:00までに帰宅と、子供になかなか

額をおぼえてもえず”お邊します!!

お名前：桑野 恒一郎

住所：大分県大分市湯布院町山上2402-4

同級生へ一言：

僕は、名前を4つ、感激1つだ。皆1つ。

お度山の川、お元気ですか？ 7月1日から

おもい3つ(1+3)4つ。遠くに行かせんかい。

4人目 帰り4つ 下2つ。

お名前：高橋 公

お名前：高橋 公

住所：6月1日5日下記大学に
留学することになりました。
~~同級生へ一言~~先生にはどうぞお世話
になリます。

Department of Anesthesiology/CCM
Research Laboratories
The Johns Hopkins University
Baltimore, MD 21205

U.S.A.

お名前：田村 雄

住所：〒143 大田区中央4-8-17

同級生へ一言：せひよくまた会いたいけど、ちふと
この日は忙しくて来られないよ。みんなでうきうきして
いる姿を見たいのが…

(去年の春から学芸大で女子大生と相手に恋愛)
(恋愛精神医学)を教えてくれます。恋愛も週2
回やっています。

来年も同窓会やっくれ！

お名前：山木 万里郎

住所：329-04

住所：栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-157
E-109

同級生へ一言：

93年1月に2年7ヶ月の留学生活をアメリカより帰国し
現在や元いた自治医科大学脳内科学科に在籍しています。
約渡り離れて10年。もう大人になったかと思う程
この10年が早いなよんとも思えます。出席できまいの不
残念ですが、当日の記念写真をあげました。並井へ
送って頂ければ幸甚です。

山木

お名前：高橋 清

住所：大分県中津市大字上宮永299番地の3
高橋クリニック

同級生へ一言：
今度は新居いい感じです。

同級生へ一言：

お名前：小不二山 十一
(不二山)

住所：土浦市北荒川沖町 15-25

同級生へ一言： 10年ひと昔といいますか、たつて
みると、長いようす 短いようす....

医者に付けて10年といえば、3つうば“中堅”という
見方をされますよね。自覚はなかなかできません。

アライバーにて現在2児の母で、毎日、戦争
のようです。(男の子2人と戦うのは「つかつか」
やツイものばかりあります)。

お名前： 三浦 敏

住所：栃木県羽川 818-97

同級生へ一言： 四月上旬に右鎖骨骨折
手術まで車・運転が出来ない
状態です。今回は缺席で
頂きますので、皆様によろしく
お伝え下さいませ。(内)

お名前： 増田 健志

住所：水戸市三の丸3-3-110203

同級生へ一言：

二の度(4月刊)勝田病院に
変りまして。又、4/24 長男、直樹
が生れました。

お名前： 三浦 十一郎

住所： 豊島区駒込5-3-9-210

同級生へ一言：

地味に暮らしています。
都会の生活...
「ドモ届きました」

お名前： 七原 一穂

住所： つくば市小野川 11-57

同級生へ一言：

幹事さん ご芳賀様です。
立派な方ですね。しばらくから
皆様に会いやすくなりました。

お名前： 金木 真之

元93 住所： 大田区大森本町1-8-12-E206

同級生へ一言： 残念ながら、当口は
夏休みで旅行中のため出席できません。

鹿児島市立病院で内分泌外科(乳頭腺,
甲状腺)をやっていますので、御遠々
立てる事ありますから御連絡下さい。

お名前： 古橋 雅子

住所： つくば市松代3-25-3-20X

同級生へ一言：

皆様の御活躍に心強くかつ尊敬申し上げ
ます。私はほんと主婦の生活です。
4月からすこし慢性気管炎(?)が悪化して
て、外出は極力いかせていて、残念ながら
欠席せざるを得ません。

お名前： 松原 旗

住所： 新潟大学医学部内科学第一教室
新潟市旭町通一番町754番地

同級生へ一言： 2年前、カナダに留学し、
帰国直後で、多忙のため申し訳ありませんが
欠席せざるを得ないます。

皆さんの御活躍を新潟からみております。
お元気で！

お名前： 高野 雅四

住所： 2800 N. Lake Shore Drive #1014
Chicago, IL 60657

同級生へ一言：

Brain Tumor & Angiogenesis /

毎日細々と2年ぶりでまた。
色々と帰省したいと思ふが、21年です。

お名前： 三枝 伸一
住所： 1/1玉手市長谷川373-2

同級生へ一言：

カナダ：モントリオール。
アーヴィング大学にて

お名前： 有賀 淳

住所： 3056 Lakehaven CT
Ann Arbor, MI 48105

同級生へ一言： U.S.A.

出たい！ 出てみんなの薄いから見えて
安心している！ と思っておりますが、
5月よりアメリカ、ミシガン州に行っています。
残念ながら行けません。偶然にも佐藤
舟一先生が御出でになりました。アメリカで
同級会をやってきました。みんなによくいく。

お名前： 上原 丈介

住所： T390
松本市三輪木 1-9 707

同級生へ一言：

10年前、たしか、経営者としてそのをさう
医者にさうつけた！ と言っていたが、
今もしかり、自分がさうなってました。 今は、
今、物語を語るときもさうです。 今は、

お名前： 新 健治， 玲子。

住所： 7974
山形市庄内町八反田 13

同級生へ一言： メンタリスト 2A

おはがきとがみりかとおはいはいた。
出席いたいのは、やまやまばかりです。
ついてまで道なりは遠く、急ぎ急ぎの
ときにまたある距離ではありますせんので、
お食いなさい欠席いたします。 お持にならば
おはいください。 次回お見合いであります。
朝までお待ち。 御苦労様ですが、よろしくお望みます。

齊藤 真介

日立市大みか町12-22-30
医療法人 芽根病院

お名前：

住所：

同級生へ一言：

御食いをお祈りしております、
(昨日 お風呂場で体調が悪化した
出発してまだ人でない中はまだ)

お名前： 佐藤 伸一

住所： 佐藤 化成機械有限公司
幸町台4-13-79

同級生へ一言：

おはがきで
重ねはり引出すと
届けます
留守電 土産

お名前：牛山 和寛

住所：つくば市松代3-11-20

同級生へ一言：

学園病院 循環器科に勤務して5年目になります。プライベートでは、既に3児の父(女2男1)。ビール飲み過ぎか、出始めたばかりといふため最近自転車通勤に切り替えました。当直で出席できず残念ですが、また声をかけて下さい。

お名前：千鶴 千恵美

住所：埼玉県朝霞市泉水3-16-30

同級生へ一言：土曜日は遠方診療があり行かないのですが、皆様によろしく。

私は元気であります。現在は糖尿病老人を中心診療しております。半分内科半分精神科といふところです。最近は、どんどん増えていくようでもあるので満床です。では皆様のご健勝をお祈りします。

お名前：山口 淳之

住所：〒152 世田谷区6丁目3-13-503

同級生へ一言：

この日は筑大卒の精神科医の方1回たしかにいたがお子の父、行けません。無念なり! 次はいつかな? 連絡! 同窓会よしかしないエー。またいつかと言ひながらちやっかり幹事やってんじゃねーと、この! とにかく皆さく、早いは昨年創立・東京乾電池に入団しました。水原が早川はもう雇いに来てくれましたよー。またも今度4月、トヨタ!

お名前：鶴田和人

住所：c/o The Chimneys of Oak Creek
1848 Chimney Lane
Kettering OH 45440 USA

同級生へ一言：

2年前ほどオハイオ州在住空室の2軒ほどござります。
1998年3月上旬のNew labにて
木舟から脱臼骨折にて手術を受けたので、
手元にて下記。

お名前：菅原 博

住所：つくば市松代3-311-205
(新規更替おまけ)

同級生へ一言：



お名前：長津 正芽

住 所：〒168
杉並区久我山2-12-11

同級生へ一言：

この7月末に、2年間の留学を終え、帰国致します。
私はカナダトロント市ヘルストンにて、普段せい
割烹一の矢という名前で聞き、箱根でもう6年間の
日々のいろいろな出来事と、樂しく思い出せました。
同級生への一言は、I wish I could join you!
です。樂しい一時を、お見下さい。'93.5.18 長津。

お名前：鶴 12 武 輝

住 所： つくば市松代5-9-13

同級生へ一言：

幹事へ、どうも、御苦労様です。

皆：会いたいと思います。

** 3月から3人(かも、合計3人)で、山形へ
お詫びの旅の日程です。

お名前：村井 正

住 所：〒305-708市福岡前17-7
宇宙センター宿舎2-202

0298-52-5856

同級生へ一言：
10年たつと皆健くなっているので、少しでも
お会いで生きるのを樂しめにしています。

(幹事へ)

近くで遊びで、何か手伝えることがあれば、
声をかけてください。
賃貸：52-2746

寶 昭

菊 池

お名前：

住 所： 〒981-12
名取市増田5-18-5-201
118号 新真錦305号

同級生へ一言：

東京へ
いざ運転
車が手～？

中 貴 稔

お名前：

住 所： 〒981-12
名取市増田5-18-5-201

同級生へ一言：
幹事 御苦労様です。
皆様へ 宜しく。

桐医会シカゴ支部会？

8月7日土曜日、米国イリノイ州シカゴ市近郊に滞在中の桐医会会員が集まり、シカゴダウンタウンに程近いリンカーンパーク内で、バーベキューパーティーを開催しました。出席者は、4回生の高野晋吾(シカゴ市),有賀淳(ミシガン州・アンアーバー市),嶋田和人(オハイオ州・デイトン市),村井 正(旅行中),5回生の原尚人(シカゴ市),8回生の有賀(小松)悦子(アンアーバー市)の皆さんと、そのご家族でした。

6月26日に行われた4回生同窓会が盛況であったことに触発され、在米の4回生を中心に連絡を

つけあって、都合のつくメンバーで集まつたのですが、懐かしい話に花が咲いて楽しい一時を過ごすことができたのみならず、留学中の悩みや日本の国内事情に関する情報交換などの面でも、有意義な会でした。

桐医会会員も世界的規模で活躍する時代にあって、このような会がいろいろな場所で開かれるようになるのも、楽しく意義深いものであると思いました。

(記:村井)



第14回(平成6年度)桐医会総会報告

事務局長 湯沢賢治(3回生)

第14回(平成6年度)桐医会総会は1994年5月22日(土曜日)に筑波大学医学専門学群棟4A-411室において開催された。議事内容を報告する。

1. 平成5年度事業報告

副会長海老原次男氏(2回生)から表1のごとく報告された。

2. 平成5年度会計報告

会計堀孝文氏(7回生)から表2のごとく報告され、4月1日付で、監事2名宮川創平氏(3回生)、長谷川鎮雄氏(賛助会員)の監査をうけた旨、報告された。

3. 平成6年度事業計画

副会長海老原次男氏(2回生)から表4のごとく説明され、承認を得た。

4. 平成6年度予算

会計堀孝文氏(7回生)から表5のごとく説明され、承認を得た。

以上である。

表1 平成5年度事業報告

平成5年

4月	第1回定例役員会
5月	第2回定例役員会
5月22日	第13回桐医会総会開催
6月	第3回定例役員会
7月	「14回生から後輩諸君へ」発行
9月	1993年度桐医会名簿発行 第4回定例役員会
10月	第5回定例役員会
11月	第6回定例役員会
12月	第7回定例役員会

平成6年

1月	第8回定例役員会
2月	第9回定例役員会
3月	第10回定例役員会 桐医会会報35号発行
3月25日	第16回生桐医会加入

表2 平成5年度決算報告

収入

内訳	予算	決算
前年度繰越金	497,928	497,928
桐医会会費	4,047,000	3,387,157
広告代	2,000,000	1,523,857
名簿売上げ	200,000	254,000
保険金手数料	220,000	280,248
預金利子	10,000	302
計	6,974,928	5,943,492

支出

内訳	予算	決算
総会費	440,000	402,196
事務局運営費	300,000	339,303
広報発行費	2,000,000	1,338,933
名簿発行費	2,200,000	1,852,878
通信費	600,000	1,011,240
消耗品費	70,000	3,551
備品購入費	300,000	51,376
事務費	70,000	75,140
書籍購入費	20,000	0
涉外費	60,000	40,000
慶弔費	200,000	0
積立金	300,000	300,000
予備費	44,928	0
学生援助金	140,000	50,000
卒業記念品代	230,000	119,171
繰越金	0	359,704
計	6,974,924	5,943,492

平成6年4月1日

桐医会会长 山口 高史 印
監事 宮川 創平 印
監事 長谷川鎮雄 印

表3 人事

会長	山口 高史(1回生)
副会長	鴨田 知博(1回生)
	海老原次男(2回生)
事務局長	湯沢 賢治(3回生)
会計	堀 孝文(7回生)
	大谷 浩司(10回生)
監事	長谷川鎮雄(賛助会員)
	宮川 創平(3回生)

平成7年

1月	第8回定例役員会
2月	第9回定例役員会
	桐医会会報38号発行
3月	第10回定例役員会
3月25日	第16回生桐医会加入

表5 平成6年度予算

収入

評議委員

1回生	岩崎 秀男	小林 正貴
2回生	富 俊明	星野 稔
3回生	厚美 直孝	島倉 秀也
4回生	塚田 博	増田 義重
5回生	佐藤 真一	竹村 博之
6回生	本間 覚	柳 健一
7回生	堀 孝文	谷中 清之
8回生	柴田 智行	白岩 浩志
9回生	柴田佐和子	三橋 彰一
10回生	金沢 伸郎	鴨下 晶晴
11回生	中村 靖司	西村 秋生
12回生	品川 篤司	毛利 健
13回生	中馬越清隆	須賀 昭彦
14回生	野田 秀平	小原 真紀
15回生	久米阿佐子	鈴木 英雄

表4 平成6年度事業計画

平成6年

4月	第1回定例役員会
5月	第2回定例役員会
5月22日	第14回桐医会総会開催
6月	桐医会会報36号発行
	第3回定例役員会
7月	「15回生から後輩諸君へ」発行
	平成6年度桐医会名簿発行
9月	第4回定例役員会
10月	第5回定例役員会
	桐医会会報37号発行
11月	第6回定例役員会
12月	第7回定例役員会

内訳

予算

前年度繰越金	359,704
桐医会会費	4,359,000
広告代	2,000,000
名簿売上げ	200,000
保険金手数料	300,000
預金利息子	1,000
計	7,219,704

支出

内訳

予算

総会費	450,000
事務局運営費	400,000
広報發行費	1,750,000
名簿發行費	2,000,000
通信費	1,300,000
消耗品費	70,000
備品購入費	200,000
事務費	80,000
書籍購入費	20,000
涉外費	60,000
慶弔費	200,000
積立金	300,000
予備費	39,704
学生援助金	150,000
卒業記念品代金	200,000
繰越金	0
計	7,219,704

平成7年度総会開催のお知らせ

- ・日時 1995年5月20日(土)
- ・場所 医学専門学群棟4A411
- ・演題 「卒後研修のありかた」について
- ・司会 大滝純司(4回生)

桐医会会報 第36号
発行日 1995年3月20日発行
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