



桐医会会報

1996. 7. 31 No. 39



あの7回生が遂に集まつた！

目次

最終講義

| | | | |
|----------|------------|-------|----|
| ・藤井 敬二 | 1996年1月11日 | | 1 |
| ・福富 久之 | 1996年2月6日 | | 8 |
| ・滝田 齊 | 1996年2月2日 | | 49 |
| ・小形岳三郎 | 1996年2月9日 | | 56 |
| 7回生同総会報告 | | | 73 |

1996年1月11日(木)

最終講義

実験腫瘍学序論 —個人史的な考察—

藤井 敬二

はじめに

最終講義を始めるにあたり、阿部学群長はじめ各関連の諸先生方には、今日までの御厚情、御指導、御鞭撻に対し心から御礼申し上げます。また、長年にわたって研究、教育に御協力戴いた6階組織標本作製室、動物センター、病院病理、フォトセンター、学群、カリキュラム室の技官の方々様方の暖かい御支援に、この場をかりて深く感謝しお礼申し上げます。

只今、阿部学群長の紹介にもありました、私は昭和36年(1961年)に恩師である東北大学名誉教授佐藤春郎先生の主宰する東北大学抗酸菌病研究所肺癌部門の大学院に入学しました。大学院では、実験病理学の基礎を学び修了後、アメリカ合衆国ボストン小児病院小児癌研究所環境毒性発癌部門サムエル エブシュタイン博士のもとに留学いたしました。その後、研究所などを経て、縁があつて筑波大学に21年間お世話になりました。顧みますと大学院から現在まで数えて35年の永きにわたり、主に実験病理学、実験腫瘍学、化学発癌の分野で研究を続けてきましたことになります。

何故、現在の私がここにあるのか。一言でいえば、大学院で“吉田肉腫の細胞に出会ったのがきっかけで、ネズミを使い発癌(腫瘍発生)の研究にのめり込んでいった”ということになります。

本日の最終講義は、その始めから、その後いくつかの研究のうち、時代を追って、研究の個人史を大きく分け幾つかの研究主題のうち7つについて順次簡略に話をしたいと思います。

1. ドンリュウラットの吉田肉腫に対する抵抗性獲得¹:

吉田肉腫(YS)は、1943年シロネズミにオルト

アミノアゾトルオール(アゾ色素)を経口投与した後、亜砒酸を皮膚に塗布した群の、一頭のシロネズミに発生しました。腹水が貯留しており、その腹水を調べると、一個一個がバラバラな異常な細胞が浮遊し増殖していました。この細胞を取り別な同じ種類のラットの腹腔内に移植すると、腹水を貯留し腫瘍死しました。その後YS細胞はシロネズミに移植継代が可能となり平均7日で略100%腫瘍死を続けました。

その当時、YS細胞の発生起源については、肝のクッパー細胞か、肝細胞由来ではないかという予測がなされ、同一条件下で再度の実験が繰り返されていました。吉田肉腫を再現させるための実験結果からは、肝細胞癌が多発し、それらから同系移植して継代可能となる腫瘍は、すべて肝癌の腹水型がありました。そして、吉田肉腫と全く同じ生物学的特性をもつ腹水腫瘍は一つも出来ませんでした。この際、移植継代可能になった腹水肝癌が、その後、癌の生化学的研究に利用された約100系に及ぶ腹水肝癌各系の樹立となりました。

YS細胞は、一ケの細胞をドンリュウラット腹腔内に移植すると、47%は腫瘍死するという報告があります。また、普通に継代移植(1000万個)すると、移植後7日から10日までに略100%が腫瘍死します。しかし、たまに吉田肉腫を移植すると少数ですがYS移植陰性のラットが出現します。このようなラットは、その後YSを再度移植しても、YS細胞は腹腔内で全く増殖しませんでした。即ち、ドンリュウラットがYSに対して抵抗性を獲得したことになります。

そこで、私に与えられた課題は、どのような条件をドンリュウラットに処置すればYS陰性ラットが得られるか、その条件探しでありました。

表1 Survival Rate of the Donryu Rats Transplanted with Yoshida Sarcoma Cells Following Heterografts

| Mode of Transplantation | No. of Tumor Cells Inoculated | | | | | |
|------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | 10 ³ | 10 ⁴ | 10 ⁵ | 10 ⁶ | 10 ⁷ | >10 ⁷ |
| Heterotransplantation | — | — | — | 200/218 (91.7) | 88/99 (88.9) | 44/46 (95.8) |
| Homotransplantation following Heterotranspl. | 75/89 (84.3) | 61/90 (67.8) | 34/67 (50.7) | 32/85 (37.6) | — | — |
| Homotranspl. following Heterohomotransplant. | — | — | — | 24/33 (72.7) | 134/153 (87.6) | — |
| Homotranspl. following Heterohomo-homotranspl. | — | — | — | — | 79/80 (98.9) | — |

種々の方法でドンリュウラットを処置してみましたが、最も効率が良かった方法は、マウスの腹水腫瘍を移植し、一定期間後にYSを移植する方法でした。ラットにマウスの腹水腫瘍を移植すると、マウスとラットは異種ですから、移植は成立せずマウス腫瘍は腹腔内から消失します。このような処置をしたあとにYSを移植しますと、YS移植陰性ラットが得られ、腫瘍死せずに治癒しました。この条件設定の確立が、私の学位論文となりました。

当時の免疫学は、液性免疫が主流で、細胞性免疫はリンパ球が関与している位しか知られておらず未だT, B細胞の概念のない時代がありました。

当時、話題となっていたのは、YS移植で陰性化したラットを集め、再度、YSを大量に移植すると、YSの細胞は本来バラバラな一個一個の細胞であったものが、凝集し“島”を形成する症例が出現することでした。この現象を、我々は、YSが先祖返りをしてYSの起源細胞(肝細胞?)に戻ったのではないかと想像していました。現在に至るまでYSの細胞起源については明かにされていません。(表1)

2. マストミスによる胃腫瘍の発生^{2,3,4}:

1963年(昭和38年)アメリカNCI, NIHから胃癌が好発するネズミ(南アフリカ原産マストミス)が

日本に始めて輸入され、東北大学抗酸菌病研究所肺癌部門で飼育されることになりました。マストミスは、大変気性が荒いので取り扱いに気を配る必要がありました。まず(1)自然発生腫瘍特に胃腫瘍の発生率と発生時期を知ること、(2)純系化(20代以上兄妹交配し7年位かかる)することを目的として飼育をはじめました。腫瘍発生を知るためにには、動物数を揃え、一生涯飼育する必要があり最低3年はかかる研究でした。

純系化は、兄妹交配し4-5代になると産仔数が減少し一定数を確保することが困難となり、その後、新潟大に輸入されたマストミスと交配し種族保存をはかりましたが、その維持には苦慮をしました。その後動物は筑波大学で飼育を続け交配維持を続けましたが、産仔数が減少し更に胃腫瘍発生率も低下し残念ながら純系化は諦めざるを得ませんでした。

胃腫瘍は、胃腺組織から発生する癌で、早期に粘膜下に浸潤し肺転移をおこしていました。しかし、電顕的に内分泌顆粒が見つかり胃カルチノイドと決定され、ヒト胃癌のモデルとしては特異なものと位置づけされました。胃カルチノイドの発生率は、東北大抗酸菌病研究所の成績が最も高く、同系統でも、施設を移動するに従って低下傾向を示しました。(表2)

表2 Incidence of tumor in Mastomys

| Source | Sex | No. of animal examined | Stomach | Adrenal | Thymus | Pituitary | Liver | Others |
|---------|-----|------------------------|---------|---------|--------|-----------|--------|----------|
| Sendai | M | 76 | 46(61) | 7(9) | 5(7) | 3(4) | 0 | 1(1)* |
| Colony | F | 82 | 46(56) | 6(7) | 8(10) | 2(4) | 4(5) | 7(9)** |
| Niigata | M | 131 | 1(1) | 18(14) | 3(2) | 1(1) | 4(3) | 5(4)*** |
| Colony | F | 101 | 1(1) | 10(10) | 3(3) | 2(2) | 12(12) | 6(6)**** |

* : One lung adenoma.

** : Three kidney adenomas, two lung adenomas, 1 granulosa cell tumor and 1 hemangiosarcoma of the ovary.

*** : Three kidney adenomas, 1 squamous cell carcinoma and 1 squamous papilloma of the ear duct.

**** : Two kidney adenomas, 1 leiomyoma and 1 hemangioma of the uterus, 1 prostatic adenoma and 1 lymphoma of the spleen.

South African Cancer Bulletin 24, 234-238(1980)

3. 魚のこげによるラットの腫瘍発生 (1984-88)^{5,6,7}:

本研究は、“魚の焦げ”のなかに発癌性のある物質が発見されたという、昭和60年(1985)国立癌センター研究所杉村隆先生の研究報告に触発されて計画したものです。

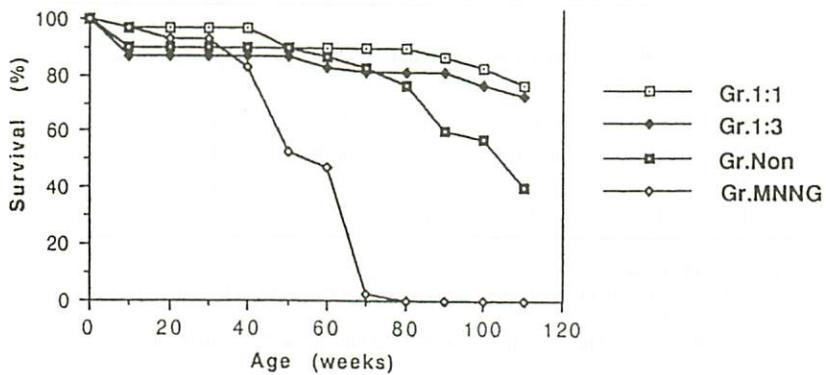
我々日本人の食生活では、魚を焼いて食べることが多いので、焦げた魚が日本人の胃癌の発生に影響をおよぼしていたら大変なことだという思いから研究が始まりました。

最初ネズミに魚の焦げを食べさせるのにはどうしたらよいか考えました。一般的にはネズミは固形飼料で飼育しているので餌に混ぜる方法がやりやすい方法です。そこで、固形飼料の成分を調べてみると、蛋白源として魚粉が利用されていることが分かりました。魚粉を購入しフライパンで魚粉を焼き、固形飼料に混入しました。投与量は、ネズミの一日消費量から計算し一定量を与えまし

た。対照群は普通食を飽食させたものとしました。

結果：胃癌の発生は認められませんでした。しかし、栄養状態が、ラットの生存期間と、自然発生腫瘍に影響を及ぼしているという、興味ある結果が得られました。すなわち、魚の焦げを食べさせられたラットは、体重の増加が悪く痩せていましたが実験終了時まで多くの動物が生存を続けました。また、自然発生してくる腫瘍の発生率は、“魚の焦げ”を食べさせたラットの群が、普通食を飽食させた群と比較して低い傾向がありました。この結果は、魚を焦がせば癌原性物質が発生する報告はありますが、1)魚の焦げを極限の量ネズミに食べさせても胃癌の発生には結びつきませでした。そして、2)栄養が悪い状態では、普通食を飽食させたネズミより長生きし、しかも自然発生腫瘍の発生率も減少するという、長寿の維持と腫瘍発生を少なくするために、飽食を戒めるという、示唆に富む結果がありました。(表3)

表3 Experimental groups and survival of Wistar rats



4. 新生仔マウスを使用した化学発癌⁸:

この課題は、アメリカ留学(昭和41年、1966年)から筑波大に至る、最も長期にわたり研究を続けたものであります。

一般に、化学物質の癌原性試験は、現在、厚生省或いは、農林省の指針によれば、ラット或いはマウスなど齧歯類を使用し、被検物質は動物が耐えうる最大耐量を含む3段階の用量で、物質がヒト体内に入るのと同じ経路で動物に生涯にわたり投与を続け、腫瘍発生について組織学的に検索するという方法がとられています。このような実験は、一化合物をテストするのに、動物が、一用量、一群：雄50、雌50計100頭、3段階の用量で300頭、それに対照群100頭、総計400頭が最低必要となります。ラット、マウスと2種類の動物で実験を組むと800頭が必要です。これらを一生涯飼育すると実験期間は最低3年かかります。更に組織を検索すると、結果を得るまで最低3年以上は必要となります。

このように、一化合物について癌原性をテストするのに、数多くの鼠と3年の長期間飼育をするので、設備、経済性、そのための労力は莫大なものであります。従って、より短期間で、確実な結果がえられる方法の研究、開発が模索されていました。

このような折、昭和41年(1966年)、丁度、アメリカへ留学する機会があり、Boston, Children's Hospital Medical Center, Children's Cancer Research Foundation(所長 Sidney Harber 小児白血病の化学療法で有名)Environmental Toxicology

and Carcinogenesis Dr.S.S.Epstein の研究室に留学しました。この研究室では新生仔マウスを使い種々な化学物質をテストする研究を幅広く手掛けておりこの研究に参加することになりました。これがその後マウス新生仔法研究のきっかけとなりました。

発癌性が疑われる物質を、齧歯類でテストした場合、得られた結果が、果たしてヒトにどの程度外挿出来るかについては論争が尽きない問題であります。発癌試験法では方法論的に、1)方法が簡便であり、実験は容易でなければならない。2)得られた結果が、成熟ラット及びマウスで一生かけて実施して得られた発癌試験の結果と類似性があること。3)一般の発癌性試験法により期間が短縮されること。4)経済的であること。などの条件が満たされることが必要であります。

私共の方法は、新生仔期マウスに被検物質の最大耐量を一回皮下注射します。その後、離乳し、各性別に分けて飼育し、一年間経過観察します。結果は全臓器の腫瘍発生を検索し解析しました。45化合物につい纏めた結果がCarcinogenesisに発表した論文です。

結論は、新生仔期マウス法は、従来の成熟期齧歯類を使用した癌原性試験と比較して遜色ない結果であります。更に、細菌の変異原性試験法であるAmesテストと比較しても一致率が高い結果でした。即ち、新生仔期マウス法は従来の癌原性試験法の結果に匹敵する結果がありました。(表4)

表4

| | NMTA/AMCT | NMTA/ARCT | ARCT/AMCT | NMTA/AT |
|----------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Sensitivity | 22/26(84.6)* | 23/25(92.0) | 23/24(95.8) | 18/20(90.0) |
| False positive | 1/8 (12.5) | 1/10(10.0) | 2/8 (25.0) | 1/7 (14.3) |
| False negative | 4/26(15.4) | 2/25(8.0) | 1/24(4.2) | 2/20(10.0) |

Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity (1961-88).
IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals for man Vols 1-41.

NMTA: Newborn Mouse Tumorigenicity Assay

AMCT: Adult Mouse Carcinogenicity Test

ARCT : Adult Rat Carcinogenicity Test

AT: Ames' Test

* : Percentage

5. ストレス刺激が化学発癌に及ぼす影響⁹ :

本研究は、社会医学系山本弘明助教授との共同研究によるものです。

現代の我々の生活環境では、種々なストレスを受けながら生活しているといつても過言ではありません。ストレスと言うと、ヒトでは精神面が重視されているのが現状ですが、動物に精神的ストレスを与えてそれがヒトと同じようなストレス刺激として作用しているかどうかを知る客観的な計測方法は見当たりません。そこで、ネズミを水攻めで胃潰瘍を発生させる方法からヒントを得て、温度刺激をストレス刺激として作用させる考えに達しました。温度は定量的に与えられ、結果を客観的に評価出来ると判断しました。まず低温をストレス刺激として作用させました。大型冷蔵庫に一定時間(一日2時間、一日おきに週3回)一定期間(3,6ヶ月)負荷を与えました。予備実験で摂氏0, 4, 7度Cの条件下にマウスを暴露し体温の降下を記録しました。その結果、最適な温度条件として0度Cの冷蔵庫に一日2時間が適當であるという結論に達しました。更に、ストレス刺激による生化学的变化の指標として、ラジカルスカベンジャーである還元型グルタチオン量の変化

を測定しました。

実験中にマウスを冷蔵庫に入れたまま時間を忘れ、動物を全例死亡させるハプニングが発生しましたが、その際の解剖で面白い結果が得られました。予想では、ストレス刺激を負荷すると生体内では、酸素ラジカルが発生し発癌は促進され、腫瘍発生率は上昇するのではないかということでありました。しかしながら、新生仔期マウスに癌原物質DMBAで処置し、離乳後0度Cの寒冷ストレス刺激を負荷し3ヶ月経過した群で、寒冷ストレス刺激を負荷しなかった群と比較して、明かに肺腫瘍発生率が低下し、発生個数も減少する結果を得ました。

寒冷ストレス刺激負荷3ヶ月はハプニングから得られた結果ですが、その後更に、6ヶ月間低温下に負荷した群でも、肝腫瘍発生も抑制される結果がえられました。寒冷ストレス刺激を負荷すると、肝の還元型グルタチオン量は減少しますが、肺では肝の約1/4量と少なく、しかも寒冷ストレス刺激により殆ど変動しませんでした。還元型グルタチオンが発癌のプロモーション過程に直接関与しているとはいえない結果でした。(表5)

表5 Effect of cold stress on incidence of lung tumour in mice administered 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) neonatally. DMBA (1 mg or 10 mg/kg) was injected neonatally in ICR male or female mice. Cold stress was applied by housing the mice in a cold room (at 0 ± 1°C for 2h) three times per week (every other day) for 3 months from the age of 1 month onwards. Control (unexposed) mice were housed in a room at 22-24°C for the corresponding term

| DMBA (mg/kg) | Cold stress (exposure term) | Sex | Incidence (%) |
|-----------------|--------------------------------|-----|---------------|
| 1 | Unexposed | M | 2/10(20) |
| 1 | Unexposed | F | 4/10(40) |
| 1 | Exposed (3 months) | M | 0/24(0)* |
| 1 | Exposed (3 months) | F | 0/24(0)* |
| 10 | Unexposed | M | 9/11(81.8) |
| 10 | Unexposed | F | 9/11(81.8) |
| 10 | Exposed (3 months) | M | 16/30(53.3)* |
| 10 | Exposed (3 months) | F | 10/33(30.3)* |

* Significantly different from the corresponding unexposed controls ($P < 0.05$)

6. 化学発癌の抑制に関する実験的研究

(脂肪、カルシュウムと実験的大腸腫瘍発生)

本研究はエレクティブM 4からM 6まで3年に亘る研究の成果です。現在M 6宮内幸男、丸山秀和両君が自主的に、文献検索から始まり、作業仮説をたて、実験系を計画し、約2年にわたり実験を続けたものです。現在データーを整理中で結論には尚十分な考察が必要な段階にあります。

本研究の目的は、脂肪とカルシュウムが大腸癌発生に影響を与えていたか否かについて明かにすることです。残す作業は病理標本の作製と顕微鏡による診断があります。ここでは、実験方法と、肉眼所見の結果について簡略に述べます。実験群は、マウス新生仔、乳仔期に1,2-Dimethylhydrazine(皮下投与で特異的に大腸腫瘍を発生させる化学物質)を投与し、離乳後、飼料は、大豆油を12%添加した飼料と普通食(4.5%大豆油)、飲料水は、4%乳酸カルシュウムを溶解した水と水道水を組み合わせた4群です。

結果は、DMH投与によりマウスの大腸では、食餌内の脂肪量の増加が大腸腫瘍の発生率を増加させる傾向でした。しかし、乳酸カルシュウム水は、腫瘍発生に一定の効果は与えませんでした。(表6)

7. ヒト消化管癌のヌードマウス移植と化学療法¹⁰ :

本研究は、ヒト消化管癌をヌードマウス(BALB/c nu/nu)に移植して、ヒト胃癌の移植系の樹立をする過程で経験したものです。本研究には、生物界全般にわたる重大な問題をはらんでいると思われます。私の科学的な常識から考え難い事実が起こっていたからです。

研究目的は、ヒト胃癌をヌードマウスに移植し、制癌剤の化学療法モデルを作製するための基礎実験がありました。

移植系として成立したヒト胃癌の生物学的特性について、当時筑波大基礎医学系人類遺伝におられた現愛媛大衛生学近藤郁子教授に染色体の分析をお願いし、亦、微生物におられた現茨城県立医療大微生物学岩村幸雄教授にDNA分析を依頼しました。その結果は、染色体は棒状で40本、DNA分析ではマウスのみでヒトのDNAは入っていないという報告がありました。我々が、細胞培養で常に問題とされるのは、継代されている細胞の生物学的特性が変化していないか、亦、継代中に他の細胞が混入していないかです。これはin vitroの話ですが、このような事象がin vivoでも起こっていない保証はありません。この経験は、

表6 Incidence of colonic and ano-tail tumor

(Macroscopic)

| Treatment | N | Colonic tumor | Ano-tail tumor |
|-------------------------------|----|---------------|----------------|
| 4.5% Soy bean + water | 39 | 3(7.6) | 11(28.2) |
| 4.5% Soy bean + 4% Ca lactate | 83 | 16(19.3) | 12(14.4) |
| 12% Soy bean + water | 42 | 6(14.3) | 11(26.2) |
| 12% Soy bean + 4% Ca lactate | 42 | 3(7.1) | 15(35.7) |

ヒト胃癌の移植系が、継代中にマウスの細胞を癌化させて、これがいつのまにか継代されていたヒト胃癌の細胞を駆逐してしまったことです。現在、ヌードマウスで継代されている細胞は、敷石状に配列し腺腔形成は見られませんが、形態的には間質系の細胞とは考えにくい形態がありました。

現在、最も気がかりなのは、何故ヒトの胃癌細胞をヌードマウスに移植している内にマウスの細胞が癌化したのか、また、変異したマウス細胞の由来は何処かです。もしも、ヒトの胃癌細胞がマウスの細胞を癌化させたとすると、その逆も成り立つこととなり、DNAを扱った研究が急速に進行している現在、生物界全体に関する倫理上の問題も含まれている様な気がしてなりません。その原因の解明は細胞の癌化を考えるうえで大切であると考えています。

以上、7つの研究主題について述べてきましたが、えとの“ねずみ”歳に最終講義をするというのは、何かねずみに因縁があるのではないかと考えたりしています。筑波大で私の犠牲になった数多くのネズミ(平成8年3月現在カード登録総数4773頭+アルファー)に感謝して終わりとします。

学生諸君には、その若さ溢れる活力がいつも私の研究を続けて行く上で大きな支えとなりました。特に、M4エレクティブ、現在進行中のM1

セミナーなどは、なかでも思い出の深いものがありました。学生諸君には、月並みな言葉かもしれませんのが、孔子、論語にある“温故知新”と言う言葉を捧げたいと思います。今以て私もこの言葉の含蓄の深さにうたれるからです。科学を研究する際にも大切な言葉であると思います。現代科学の先駆けとなった、19-20世紀の歴史的事実とその背景をよく知りつつ、明日への新しい発見に繋げていって欲しいのです。

本日は御清聴有難うございました。

文献

1. Tohoku J Exper Med (1967) 91, 397-407.
2. Gann Mono. No. 3 (1968) pp 37-44.
3. Gann (1968) 59, 145-150.
4. Gann Mono. No. 8 (1969) pp 9-13.
5. Nutr Cancer (1987) 9, 185-193.
6. Carcinogenesis (1987) 8, 1721-1723.
7. Cancer Letters (1988) 41, 75-80.
8. Carcinogenesis (1991) 12, 1409-1415.
9. J Cancer Res Clin Oncol (1995) 121, 393-396.
10. 抗研誌(1989) 41, 293-298.

本稿は、平成8年1月11日(木)第4時限最終講義の草稿に手を加えたものである。

1996年2月6日(火)

最終講義

内視鏡的消化器病学

—私の学んだ道—

福富久之

学群長阿部先生には、過分な御紹介をいただきましてまことにありがとうございます。

本日ここに退官最終講義の機会を与えられましたことを、又多数の方々の御出席をいただきましたことを心から感謝いたします。

私が本学にまいりまして早や19年の歳月が流れました。無事退官の日を間近にむかえることが出来ましたことは多くの先輩の方々を始め、私をささえて下さった同僚、後輩、教室の方々のおかげと衷心より感謝申し上げる次第であります。

私は大学で学位を取得いたしましてから1963年、開院1年後の国立がんセンターに赴任いたしました。

がんセンターには退官された田坂教授が副院長として又、私の恩師であります、本学の名誉教授、初代臨床医学系長の崎田先生が外来部長としておられました。このすばらしい邂逅によりまして私は消化器内視鏡の診療と研究に従事することになりました。

癌センターには、14年間在職いたしましたが1977年崎田教授のすすめで筑波大学に転じ通算33年間内視鏡的な消化器病学を主軸として臨床に研究に従事してまいりました。

従いまして最終講義の題名を内視鏡的消化器病学　—私の学んできた道—とさせていただきました。

学生諸君もおられますので、教科書的な解説を加えさせていただきます。

消化器内視鏡の歴史

最初に消化器内視鏡の歴史について述べてみます。消化管に始めて内視鏡を挿入したのは Kussmaul であります。

Kussmaul はフライブルグ大学の内科教授で、結節性動脈周囲炎、クスマウルの大呼吸、失語症などで有名な先生であります。彼は呑刀師に教えをこい、1868年硬性の管を胃内に挿入することに成功したようですが、胃の一部をかいまみるだけで詳細に観察し病変をとらえることは出来なかったようあります。レントゲンが X 線を発見した17年前のことであります。以後、硬性胃鏡は種々改良を加えられましたが大きな進歩はありませんでした。

消化器内視鏡の歴史

- 1868年 硬性胃鏡 (Kussmaul)
- 1932年 軟性胃鏡 (Schindler)
- 1950年 胃カメラ (Olympus)
- 1957年 ファイバースコープ (Hirschowitz)
- 1981年 電子スコープ (Welch-Allyn)
- 19--年 内視鏡カプセル

Fig 1 消化器内視鏡の歴史

1932年 Schindler は軟性胃鏡を作製しました。この胃鏡は短焦点リレーレンズにより光軸がまがっても像が結実するように作られ、44枚のレンズを組みこみ34°曲げることが出来たとのことであります。彼はこの器機によって胃内部を観察し数多くの業績をあげました。内視鏡の父といわれている人物であります。

1950年東大分院の宇治は、オリンパスの杉浦、深見等と共に先端にフィルムとフラッシュランプを装着した胃カメラを発明しました。初期のカメラは臨床的に応用するには不完全でありましたが、これを崎田、芦沢等がオリンパスと共に手を加え改良し、1960年には通用器としてV型胃カメラが誕生しています。

1957年、細いファイバーを束ねて屈曲させても結像させることの出来る内視鏡が Hirschowitz のもとで作られ1960年頃に日本に輸入されてきました。日本ではただちに独自のファイバースコープを作り、さらに胃カメラとドッキングさせてファイバースコープ付胃カメラを誕生させました。

1981年 CCD (電荷結合素子 Charge coupled device) を利用した電子スコープが Welch-Allyn によって作られます。この原理は我々が日常ホームビデオに使用しているものと同様であり画像処理の容易である点から急速に従来のファイバースコープにとって変わって現在中心的な内視鏡になっています。そして、次の時代は Endocapsel になってゆくだろうと予測されています。

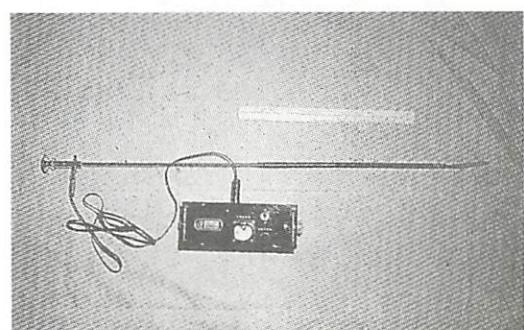


Fig 2 左：シンドラーの内視鏡 右：シンドラーの検査法

写真(Fig 2)はシンドラーの内視鏡であります。軟性といってもかなり直線的な内視鏡であります。写真(Fig 2左)はシンドラーが Gabriele (ギャブリエル) 夫人の介助によって検査をしている

ところです。

夫人の頭の持ち方、唾液を排出させるための彼女の指の介助など理想的なもので Schindler は夫人の介助なしには内視鏡検査ができなかったとのことであります。(1939)

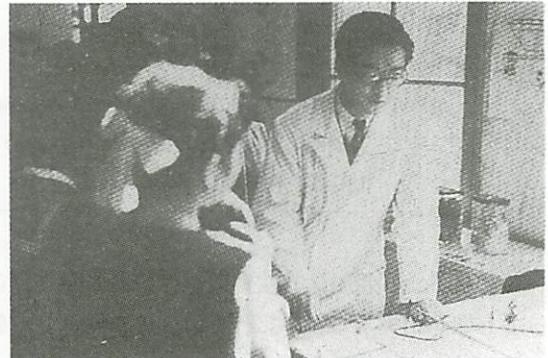
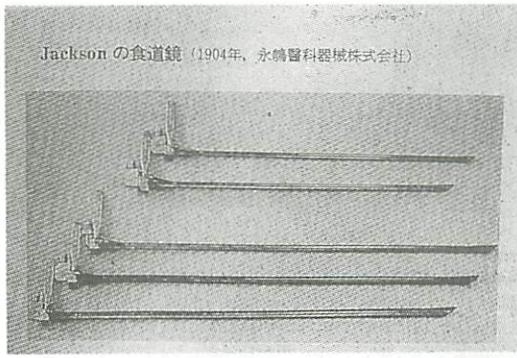


Fig 3 左 : Jackson の食道鏡 右 : 学園祭

ここにあげた写真 (Fig 3) は Jackson の食道鏡であります。1900～1970頃まで使用されていたもので、吸引細管と豆電球のついた電桿をもっています。金属の棒を挿入するためには、いかに体位が重要かがわかります。右は私が学生時代、学園祭に癌をテーマに胃癌、食道癌の展示を担当しました。外科より Jackson の食道鏡をかりてまいり一般の人達に展示し説明している姿であります。

女学生が「こんなのもをのむの」といっておどろいている中で、使ったこともない内視鏡をみて得意になっている所です。

ふり返って、この内視鏡が私の人生の主軸となろうとは当時思ってもみなかつたことであります。

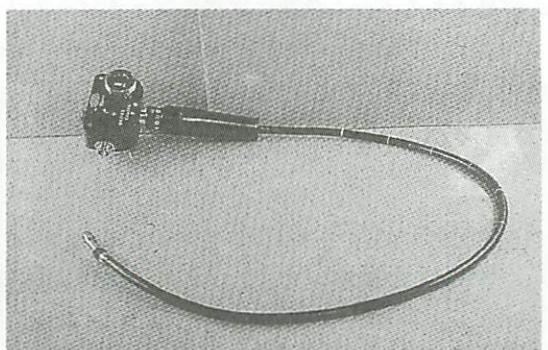
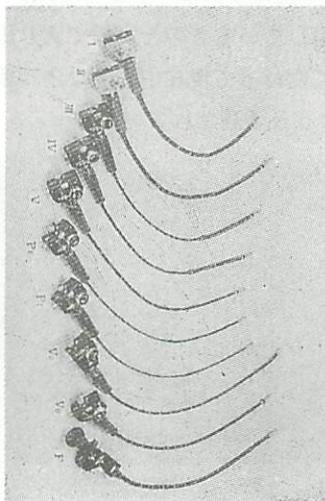


Fig 4 左 : カメラの歴史 右 : V型胃カメラ

カメラは I 型から V 型へさらに P 型、Va 型、Vb 型とすすみ最後は GTF (ファイバースコープ付胃カメラ) となります (Fig 4)。

右は V 型胃カメラで一番通用されたものです。私が最初に使ったのはこの V 型胃カメラであります。



Fig 5 左:P型先端 右:検査法

これ(Fig 5)は同種のP型胃カメラの先端です。レンズ、フラッシュランプ、フィルム装着部よりなっています。フィルムは4~5mmが用いられました。

胃カメラ検査は見ることが出来ませんので、挿入後背臥位をとり空気を入れフラッシュをたき腹壁より胃の形を認識してから撮影を始めました。もし光らなければよい写真はえられません。

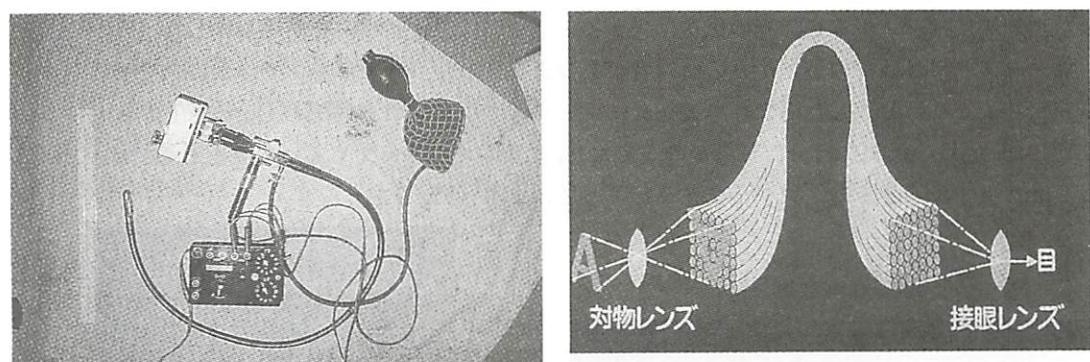


Fig 6 左:Hirschowitz Fiberscope 右:ファイバースコープの原理

左スライド(Fig 6)がHirschowitzのFiberscopeです。先端の硬性部が長くきわめて挿入しにくい器種です。

ファイバースコープの原理は、3万~5万のファイバーをたばね屈曲しても像を結ぶように工夫されています。ガラスファイバーは中央に高屈折率ガラスを外側に低屈折率ガラスをかぶせ光が全反射して外に出ることなくファイバー内を光が通過するように工夫されています。

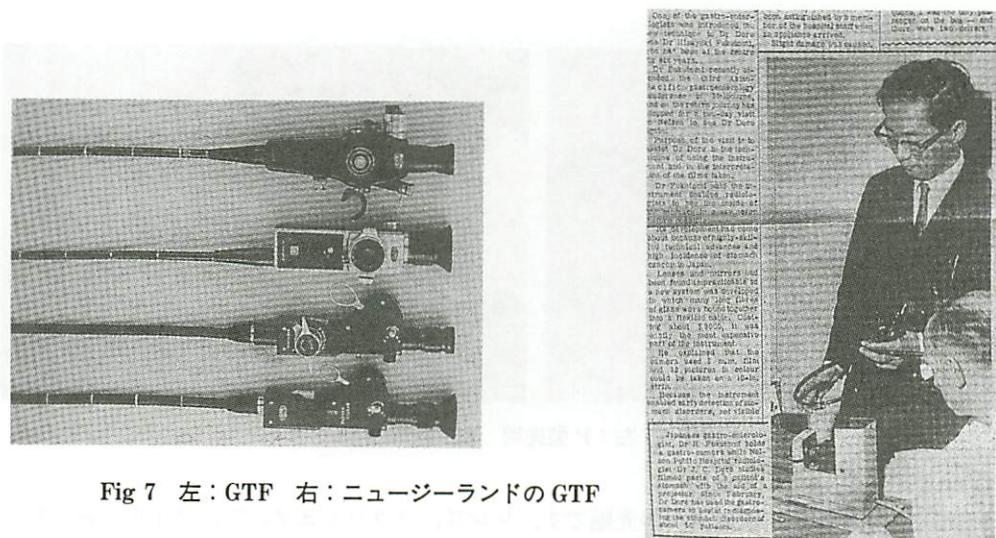


Fig 7 左:GTF 右:ニュージーランドのGTF

Hirschowitz ファイバースコープが日本に輸入されるやいなや一年で町田が国産ファイバースコープを、次いでオリンパスが、カメラをドッキングさせたファイバースコープ付胃カメラを作りました。先端にはフィルムを、光の伝送、ファインダーにはファイバーを使用しました (Fig 7左)。

癌センターには多くの外国からの研修者があつまりました。メルボルンで学会のありましたさい是非立ちよってほしいとたのまれニュージーランドのネルソン市立病院の Dore 先生のもとにまいりました。翌日の新聞に自分の写真がのっており、ホテルにたのんでもらってきたものです。GTFA と 5 mm フィルムとそのプロジェクターが写っています (Fig 7 右)。

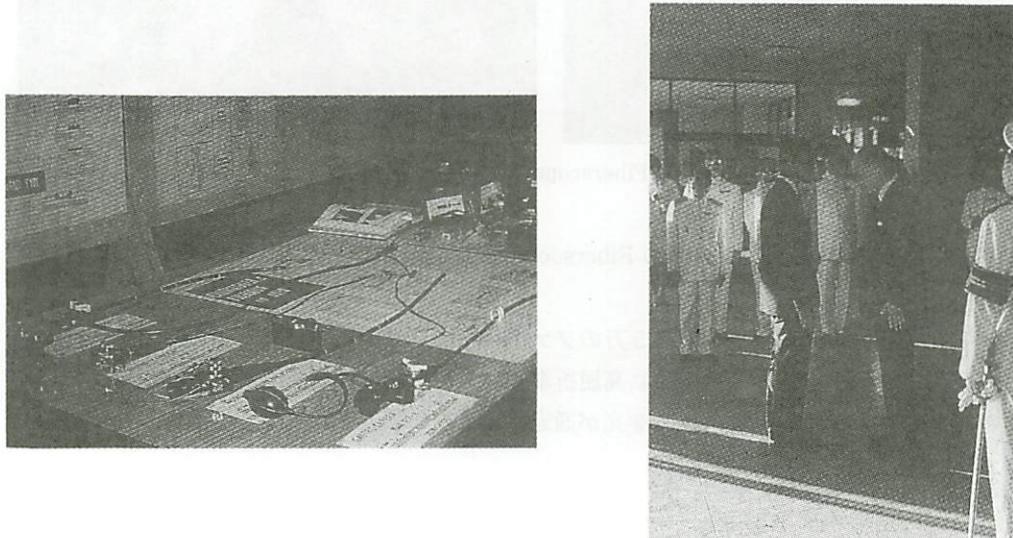


Fig 8 左:タイがんセンターのカメラ展示 右:国王と久留先生

1968年、私は国立癌センターより第一次のタイ国立がんセンター設立の指導医として3カ月派遣されました。

開院式のさい国王の出席があり、そのために内視鏡機器を展示いたしました。写真からわかるように、V型胃カメラ、GTF 及び生検用のファイバースコープが展示されています。これらは日本より寄贈したものであります (Fig 8 左)。

癌センター院長、久留先生と国王の対面の写真です。

このように内視鏡は世界に普及していきました (Fig 8 右)。

次いで Panendoscopy の時代がきます (Fig 9)。

細経化したこと、直視であること、スライドの如く先端が360°もまがることで食道、胃、十二指腸をくまなく観察撮影し生検することも出来ます。

同時に大腸ファイバー、十二指腸ファイバーが作られ、全消化管をカバーすることが出来るようになりました。

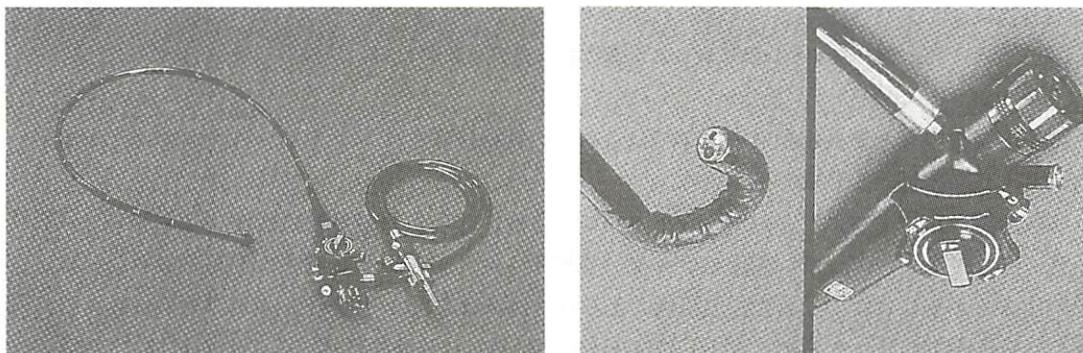


Fig 9 左 : GT-P 右 : GT-P

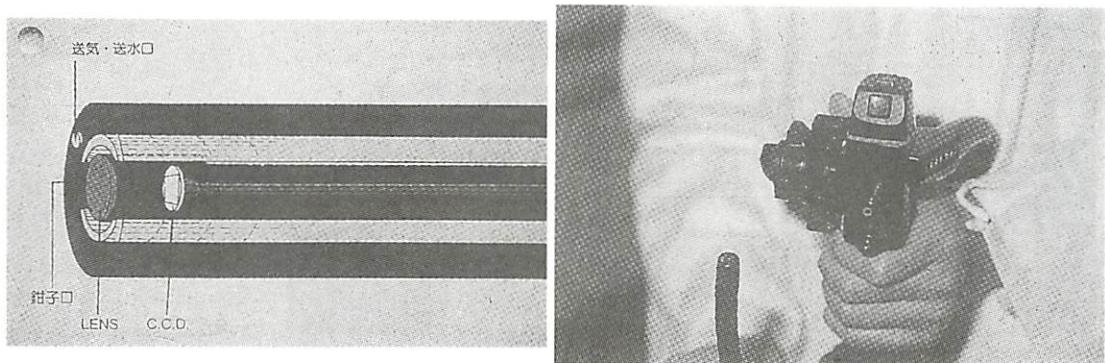


Fig 10 左 : 電子内視鏡先端 右 : 電子内視鏡

1981年電子内視鏡の時代になります。

先端に CCD 電荷結合素子 Couple chage Device を装着し、光を受像しこれを三原色 RGB に分け電送し、再びプラウン管上に結像させる方式で家庭ビデオと同じ方式をとっています。

内視鏡は従来通り 9 mm の経をもち、現在ほとんどの施設で使用されるようになりました (Fig 10)。

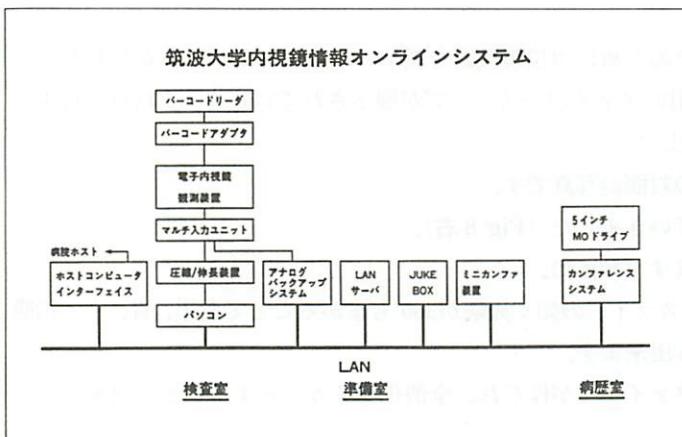


Fig 11 左：オンラインシステム 右：光ディスク LAN サーバー Jux Box

電子内視鏡の導入と共に我々の大学ではこれらの映像情報をオンラインシステムで保存、抽出、出来るように設営いたしました。

病院の持つホストコンピューターとドッキングさせ、氏名、登録番号の情報などをバーコードリーダーで呼び出し、プラウン管上にデーターを標示させ、いちいち記入する手間をはぶき、誤記を予防出来るようにいたしました。内視鏡でえられた画像は1/2、1/10に圧縮され、光ディスク内に保存し、又必要あらばただちにとり出して500m先の討議室に映像を転送することを可能にしました。

これらのオンラインシステムの装置は世界で最初の試みであります。右図はサーバー、デュックボック、圧縮装置等の機器であります (Fig 11).

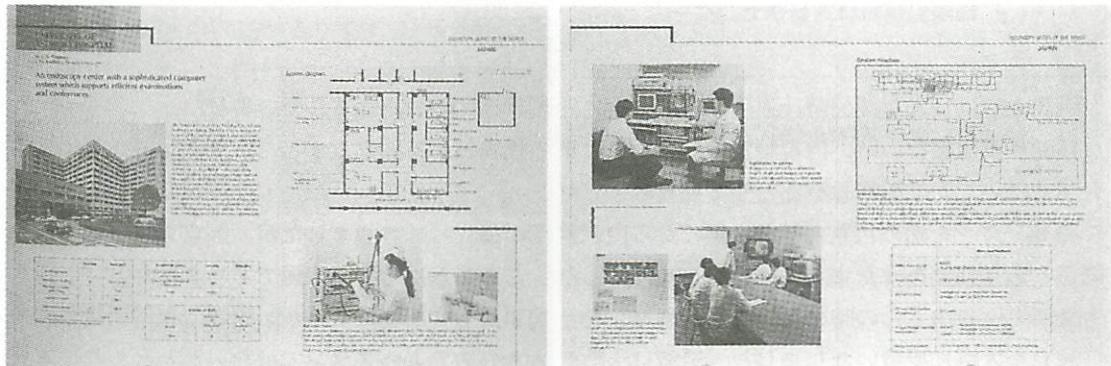


Fig 12 左：世界の内視鏡室 右：同

この筑波大学の内視鏡室については、オリンパスが作った「世界の内視鏡室（Endoscopy suites of the world）の中で sophisticated computer system（精巧なコンピューターシステム）をもった内視鏡室として紹介されました（Fig 12）。

我々の大学と内視鏡室の配線図、バーコードを使用しているところ、患者に画像を示して説明し

ているところ、カンファレンスで討議しているところなどが紹介されています。

電子内視鏡の利点は

①画像ファイリングの保存、再生、転送

②画像処理としての強調、解析、抽出、計測

(A)色調：濃度変換、色調強調、計測

(B)形態：輪郭強調、二値化、パターン抽出、圧縮膨張、フィルタリング処理、距離、面積、立体計測

③機能計測と画像化、不可視情報の映像化などが可能あります。

図 (Fig 13) はIII + IIc の早期癌とその血流画像化をはかったもので R/B 处理をほどこしています。青いところが潰瘍で最も血流が低下している所で赤い部分が血流がよい所を示しています。

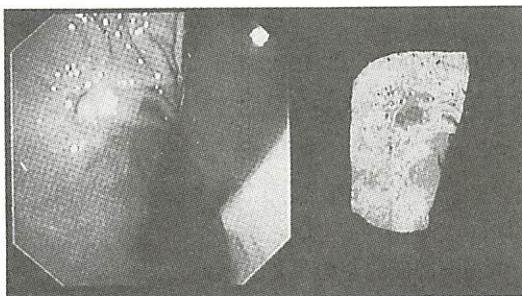


Fig 13 血流の画像化

筑波大学附属病院

- ・ 検査部(1976)
- ・ 内視鏡室(1983)
- ・ 光学医療診断部(1994)
- ・ Department of Endoscopy
- ・ 国際内視鏡研究研修センター

筑波大学は1976年開院時、臨床検査部の中に内視鏡部門が組み込まれていました。

1983年及川教授の時、内視鏡室の名のもとに学内規約として独立しました。そうして1994年京都大学について光学医療診療部として独立しました。

癌センターを始め私立大学では早くから内視鏡部が独立しておりましたが、国立大学では予算の関係もあり独立をはたすことが出来ませんでした。このことは学会の悲願でありました。

文部大臣森山さんの時に、崎田名誉教授、学会理事長と文部省にまいり、国際内視鏡研修センター設立を大臣に要望いたしました。筑波は土地が大きいのでよいプランではないかと云われ、大学で第一となって申請してはとの意見をいただいたことがあります。センターにはなりませんでしたが光学医療診療部として認可されました。

光学医療診療部という名前は不適当な名前です。英訳を京大と相談し Department of Endoscopy といったしました。新たに申請して内視鏡部としたいものと思っています。そのさいはもっと大きなスケールで国際内視鏡研修研究センターとして飛躍し、腹腔鏡的手術施設を含み、レーザー施設を共用し、充実した研修施設の設立をはたしてほしいと思っています。これからの方々にその夢をバ

トンタッチしておきたいと思います。

関係諸先生にもよろしくお願ひ申し上げる次第であります。

次の時代は内視カプセルの時代です。

Small

Light

wireless

movable

Disposable

である必要があります (Fig 14).

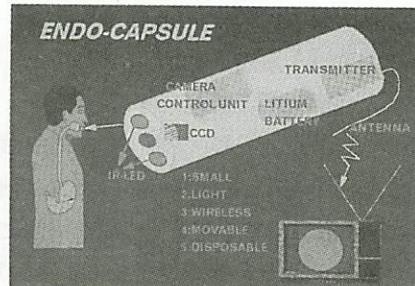


Fig 14 Capsule

CCD Camera と Contral unit 電池, Transmitter と Antenaなどを考えてみました。とにかく無線で映像をキャッチしたいと考え、犬で実験を試みましたが成功せずに終ってしまいました。

将来の大きな課題でありましょう。

消化器疾患と内視鏡

さて疾患をとりあげて私のたどった内視鏡の研究をのべてみたいと思います。

初めの（内視鏡）カメラは側視되었습니다。従って内視鏡像の解析は胃からスタートしたものであります。

その原点は胃炎がありました。そして一つは急性胃炎から潰瘍へ、一つは慢性胃炎から腸上皮化生、ポリープへ、そして癌が大きな問題となります。もう一つ機能的疾患として Non ulcer dyspepsia の存在があります (Fig 15)。

私が癌センターに着任したころは、胃炎が完了し早期癌と胃潰瘍が主として研究の対象とされておりました。従って私は胃ポリープを研究の対象にしようと思いポリープの内視鏡像を検討しました。

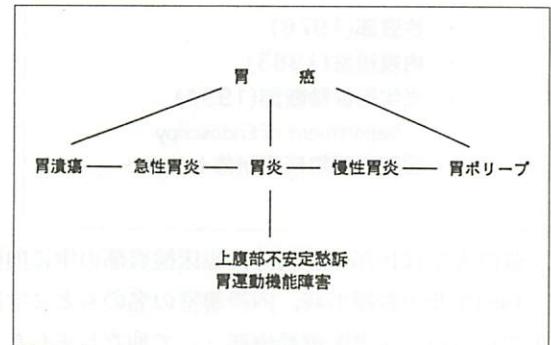


Fig 15

1960年代は、分類学の時代であります。一つは早期胃癌の分類であります。日本消化器内視鏡学会、胃癌研究会で作られたもので世界的に使用されている分類であります。

ついで Schindler 分類、表層性、萎縮性、肥厚性を改正した田坂、崎田の分類があり、現在の内視鏡診断にひろく用いられています。

近年 Helicobactor pylori 菌が胃内に発見され胃炎、潰瘍、癌と密接な関係があるとして胃炎の Sydney 分類が発表されました。

分類学の時代

- ・早期胃癌の分類
 - ・日本消化器内視鏡学会胃癌研究会
- ・慢性胃炎の分類
 - ・Schindler分類一田坂・崎田分類、佐野分類
- ・胃炎の分類
 - ・Sydney分類一胃炎研究会分類
- ・胃潰瘍の分類
 - ・崎田・三輪分類
- ・隆起性病変の分類
 - ・山田・福富分類

我々は従来日本で呼称されている伝統ある分類を新ためて集大成し Sydney 分類にまけない分類を作ろうと、東大分院（大原）を始めとする胃炎研究会のメンバーで、新しい分類を作っている所であり、すでに私案を発表しています。

次にあげる潰瘍の時相分類は、崎田、三輪分類でひろく使用されています。

潰瘍薬の治験にさいして潰瘍の経過と治癒の確認は必ず内視鏡を用いてこの分類を使用しております。隆起性病変の分類は1966年、山田先生

と私が発表したものです。

病理的な分類でないことで、病理の先生方から批判がありましたが、臨床家の先生方から有用性をみとめていただき今でも使用され教科書にも登場することが出来ました。以上の分類について簡単に解説しておきます。

右スライドは胃粘膜の構造を示したもので、粘膜、粘膜下層、筋層、漿膜下層、と漿膜の5層からなっています。

この5層の構造は、超音波内視鏡でとらえることが出来ます。この超音波内視鏡は癌の深達度、潰瘍の深達度、治癒像、粘膜下腫瘍の診断に有用です（Fig 16）。

早期癌とは、粘膜又は粘膜下層に限局した癌でリンパ節転移の有無は問わないとしています。なぜリンパ節転移を問わないかとの質問を多くうけますが、定義が下されたころまだ早期癌の診断出来ず、切除して始めて癌であることがわかり、リンパ節を廓清していなかったこともあり定義からはづしたものと思われます。

CLASSIFICATION OF EARLY GASTRIC CANCER

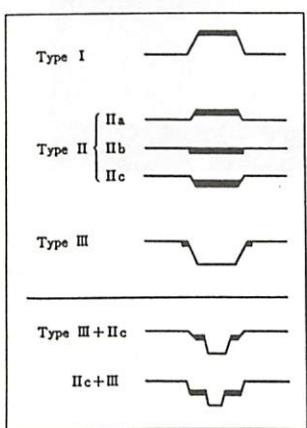


Fig 17 早期癌分類

分類は

- 隆起型 I
- 表面隆起型 IIa
- 表面平坦型 IIb
- 表面陥凹型 IIc
- 陥凹型 III

としています（Fig 17）。

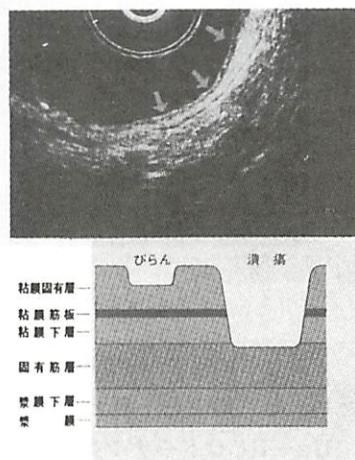


Fig 16 超音波

早期癌の5年生存率に関しては m の癌で99.8%、sm 癌で95.5%ときわめて良好であり、このことが早期癌の状態で発見することの必要性を実証しています。

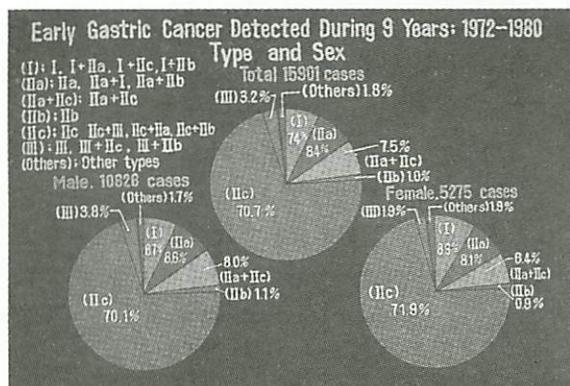


Fig 18 型別分類 IIc 多し

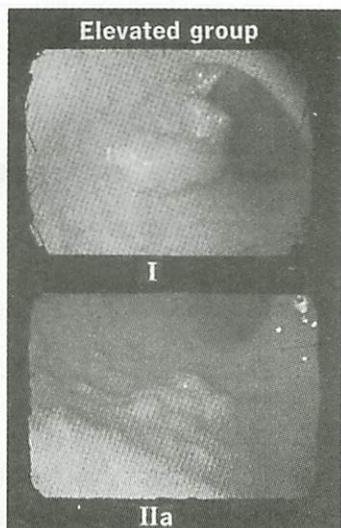


Fig 18 IIa

1972—1980年間の早期癌の全国集計であります。この分類は筑波大学におられた崎田先生の名前でおこなわれ、我々が協力して集計したものです。

15901例の早期癌の型別分類では IIc が約70%をしめています。男女とも大きな差はありません。

年齢と性では、60代にもっとも多く、50代、40代、70代の順になっており、男女を比較すると男女比は約 2 : 1 で、若年者の癌が、男性に比較して女性が多いことが特徴としてあげられています。

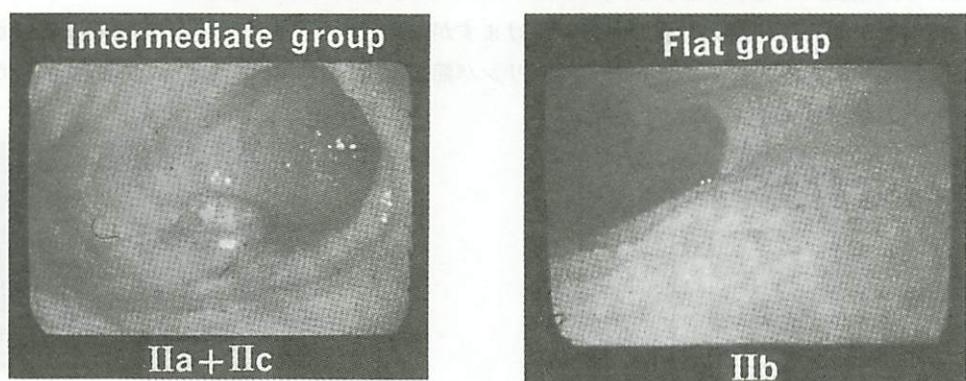


Fig 19 左: IIa + IIc 右: IIb

I型とIIa型の内視鏡像です (Fig 18)。I と IIa の区別は、IIa が粘膜の厚さの 2倍～3倍程度とし、それ以上を I型としています。

IIa+IIc はドーナツ型で小さな病変の割に深達度が深く、Sm である場合が多い傾向にあります (Fig 19 左)。

IIb 型の内視鏡です。萎縮性胃炎との鑑別が困難です (Fig 19 右)。

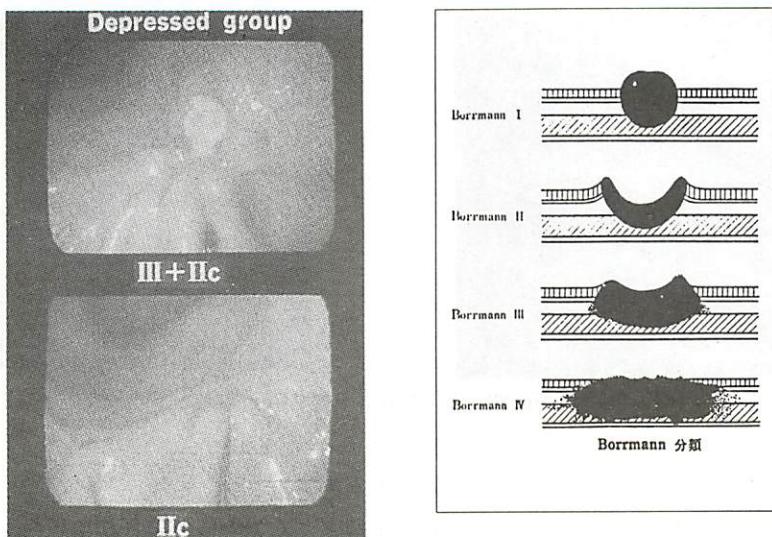


Fig 20 左上：III+IIc 左下：IIc

右：Borrmann 分類

IIc と IIc+III, III+IIc は一つの Group で時期によって型が変動します。写真でみられる III+IIc と IIc の内視鏡像は同一の患者で、1カ月の間隔で潰瘍が潰瘍瘢痕となり、III+IIc が IIc となっています。云わゆる Malignant cycle であり、潰瘍の癌化を否定する現象であります (Fig 20).

進行癌は Borrmann 分類が採用されています。

Bor 1 腫瘤型

Bor 2 潰瘍限局型

Bor 3 潰瘍浸潤型

Bor 4 びらん浸潤型

であり、深達度が深くなるにつれ五年生存率も低下してきます (Fig 21 22).

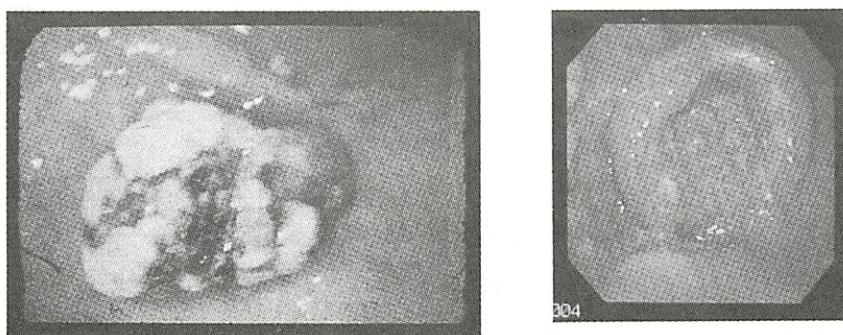


Fig 21 左：Bor 分類 右：Bor 2

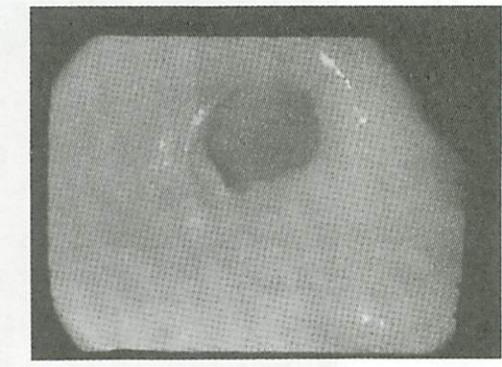
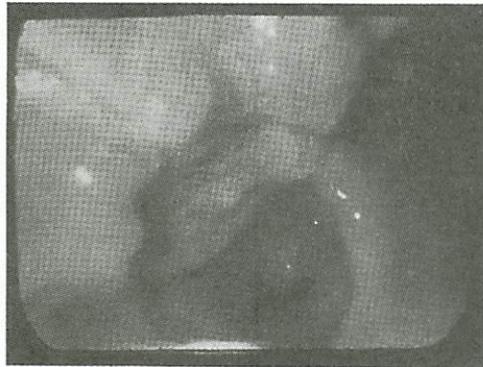


Fig 22 左: Bor 3 右: Bor 4

次に胃十二指腸潰瘍に関する分類について述べてみます。

崎田、三輪分類は癌センターにおられた大森先生によって始めに分類されました。先生は表の如く無苔期（活動期）、薄苔期（治癒過程期）、厚苔期（治癒期）の三期に分けました。

先生は残念ながら若くして交通事故でなくなられました。このスライドは先生の作られたスライドであります (Fig 23)。このあとをうけて三輪先生が集大成され Active stage ($A_1 A_2$)，Healing stage ($H_1 H_2$)，Scar，Red scar (S_1)，White scar (S_2) に区分しました。

その区分方法は白苔の厚さ、大きさ、出血、辺縁部の浮腫の有無、再生、紅暈の状態、辺縁の輪郭、ひだの集中などでなされます。

これらは A_1 , A_2 , H_1 , H_2 , S_1 , S_2 となり再び A_1 として発生するという Cycle をつくって、潰瘍の自然史を形成します (Fig 24, 25)。

| [時期と經過の分類] | |
|---------------------------------|------------|
| 潰瘍が至過もみるにちり、潰瘍底の状態から時期を3つに分ります。 | |
| 1. | 厚苔期（活動期） |
| 2. | 薄苔期（治癒過程期） |
| 3. | 無苔期（瘢痕期） |

| 潰瘍の時相診断規準 | | | | | | | |
|-----------|----|---|----|-----------|-------------|-----------|----------|
| 現象 指標 | 白苔 | 苔 | 出血 | 辺縁部 浮腫 | 辺縁部 再生紅暈 | 辺縁部 輪郭 | 皺襞 集中 |
| A_1 | 厚苔 | 大 | + | + | - | 鮮明 | - |
| A_2 | 厚苔 | 大 | - | - | + | 鮮明 | + |
| H_1 | 薄苔 | 中 | - | - | + | 鮮明 | + |
| H_2 | 薄苔 | 小 | - | - | + | やや 不鮮明 | + |
| S_1 | 無苔 | 無 | - | - | + | 消失 | + |
| S_2 | 無苔 | 無 | - | - | - | 消失 | + |

Fig 23 左: 大森分類 右: 崎田、三輪分類

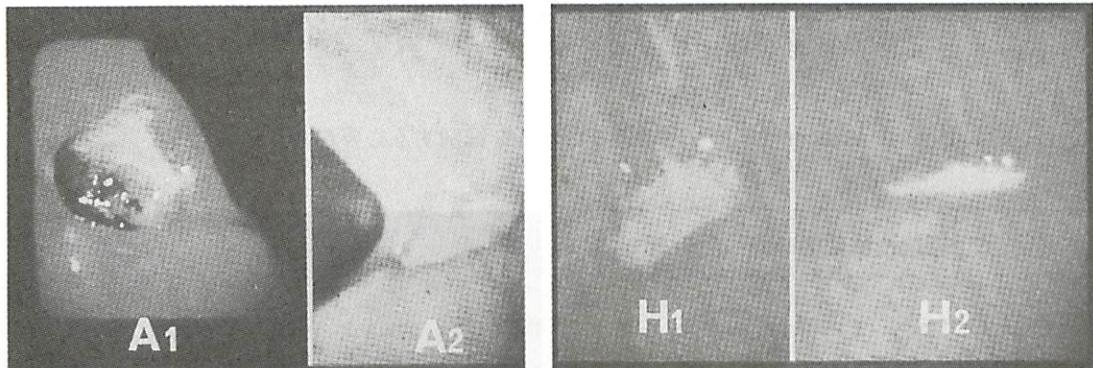


Fig 24 左：A₁ A₂ 右：H₁ H₂

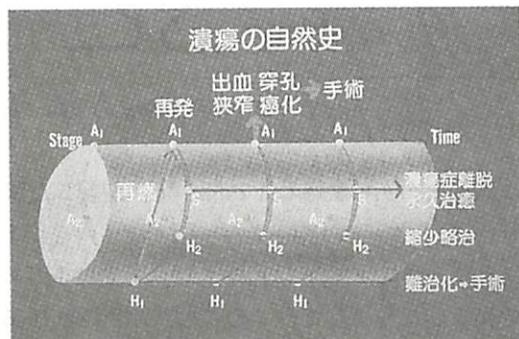
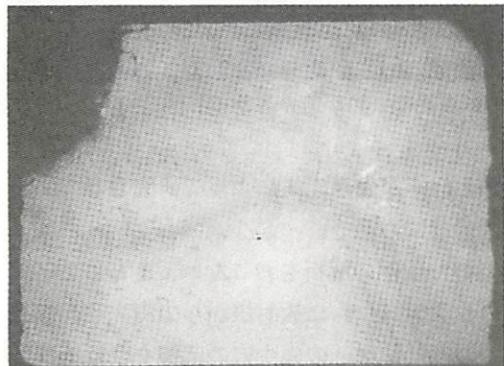


Fig 25 左：S₁ 右：潰瘍の自然史

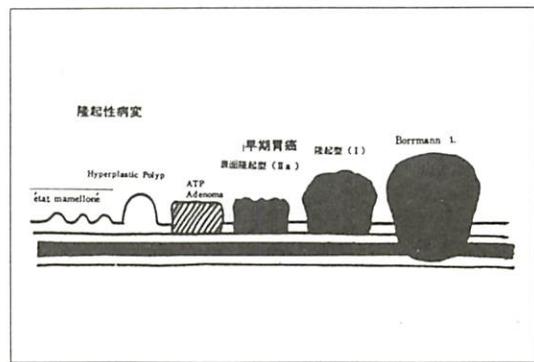
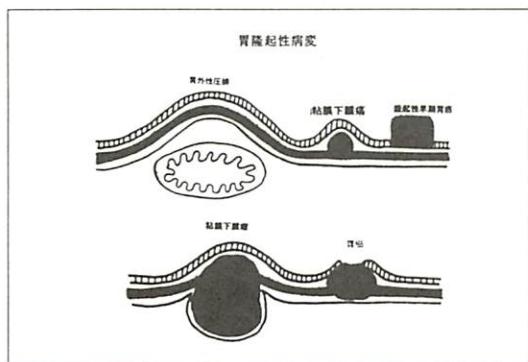


Fig 26 左：隆起性病変 右：同

次に隆起性病変であります。胃内に隆起をみとめた場合は、胃外からの圧迫ではないか、粘膜下腫瘍ではないか、粘膜性のものではないかを鑑別する必要があります。しかし、時に鑑別のむづかしい場合もあります。

粘膜性の病変としても以下の如きものを区分することができます (Fig 26).

Hyperplastic polyp (過形成性ポリープ)

Adenoma (腺腫)

IIa, I, Borl の Cancer (癌) などでありこれらを鑑別する必要があります。

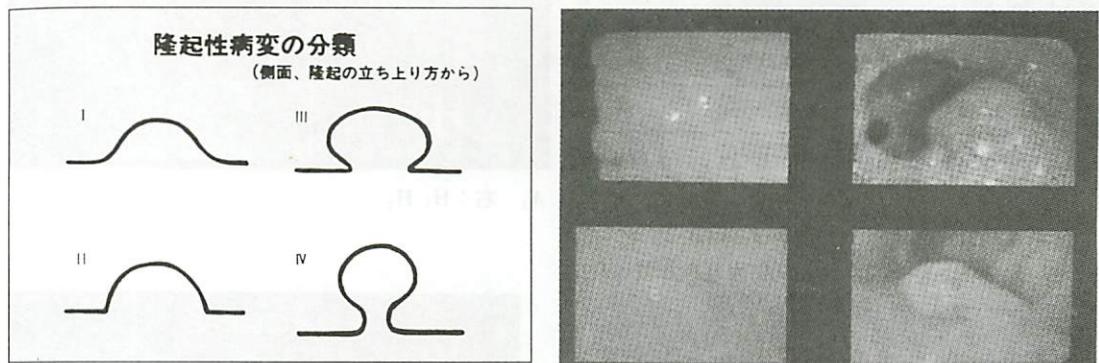


Fig 27 左：隆起性病変の分類 右：4つの内視鏡像（30年前のスライド）

癌センターに就職した1962年頃、前記した潰瘍の分類と経過が大森先生によって研究されました。

私はそこで Polyp に目をつけ、すでに 1 万に近づいていた症例の解析をおこない、まとめて病院で発表いたしました。このことが注目され1966年学会のシンポジウムに放射線から山田先生が内視鏡から私が選出されて発表することになりました。多くの癌センターの先生方の応援をうけ病理の標本とレントゲン、カメラの対比研究が実施されました。茎のあることが良悪性に関係があること。

Polyp の定義がはっきりしていないこと、粘膜下腫瘍と粘膜腫瘍の区別が大切なことなどを考えて隆起全体を 4 つに分類いたしました (Fig 27)。病理所見を考慮に入れない簡単な分類であったため病理の先生方には意味のない分類との意見をうけましたが、臨床家にとっては簡便であったため思いもかけず全国的にこの分類が採用され繁用されるに至りました。

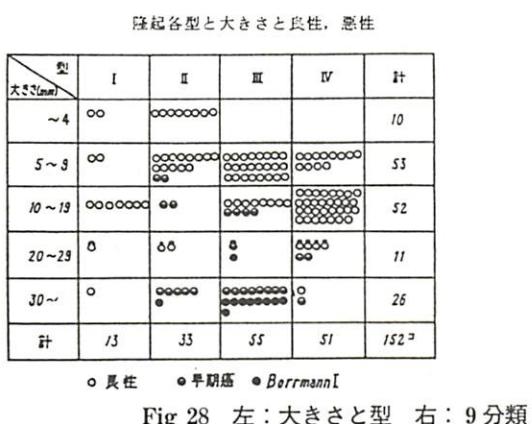
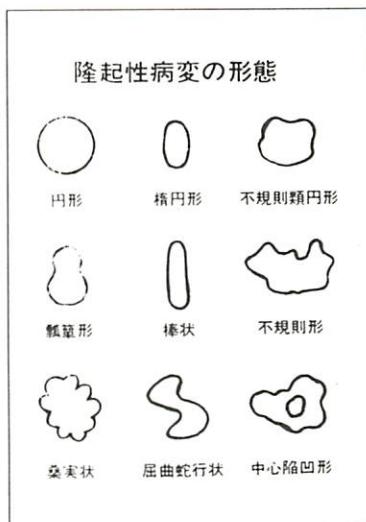


Fig 28 左：大きさと型 右：9分類



大きさとこの分類との関係ですが、有変性で2cm以下のものはほとんどが良性で亜有茎性では1cm、無茎性では0.5cm以下では良性であるといった結果がえられました。

私はただちに側面像ではなく正面像をとらえて、円形、橢円形、不規則橢円形、ひょうたん型、棒状、不規則型、桑実状、屈曲蛇行形、中心陥凹型に分けて報告いたしました(Fig 28)。円形から逸脱すればするほど悪性であること、その中間の(橢円形)ひょうたん形は Adenoma が多いことが結論でありました。

しかしこの分類は何らひろがることもなく、うづもれてしまいました。山田先生も表面性状を区分して報告しましたが、繁用されることはありませんでした。分類は簡便であることが必要なのであります。

診断学へのアプローチ

微小胃癌，小胃癌
表面平坦型(IIb)胃癌
若年者胃癌
mp 胃癌
大腸の早期癌

微小胃癌の特徴

| | | | |
|-----------------------------|--|------|---------|
| elevated type (IIa) | | 単房性 | 多房性顆粒状 |
| | | 円形 | 不規則性 |
| flat type (IIb) | | 発赤 | 白苔 蒼白 |
| | | 出血 | |
| deprressed type (IIc) | | 星芒状 | 不規則線状 |
| | | ひだ集中 | |
| intermediate type (IIa+IIc) | | | 周辺顆粒状隆起 |

Fig 29 左：診断学のアプローチ 右：微小癌の特徴

以後、私は診断の困難な微少癌の研究、表面平坦型IIbの研究をいたしました。又、若い女性の進行胃癌の症例を担当したことがきっかけで、若年者胃癌の研究をいたしました。思いのほか早期胃癌が若年者の中にも見られ Malignant Cycle を思わせる症例もありました。又、大腸ファイバーが

導入されてきました。癌センターでは最初に外科の北條先生とペアをくみ大腸ファイバーにとりくみました。なかなか回盲部まで入らず苦戦いたしました。当時弘前におられた田島先生が「逆の字挿入法」を提唱しておりましたので、研究班員一同で見学にいったこともありました。胃の内視鏡検査は、空気を入れて視野を十分とて挿入する方法が一般的でしたが大腸ではかえって挿入を困難にすることがわかるまでかなりの時間が必要でした。

現在でも大腸挿入にはかなりの経験がいります。便潜血反応で多くの人がチェックされ、大腸検査にまわってきますがこれらの患者さんに上手に苦痛なく検査出来る内視鏡検査医が少ないのが現状です。これらが出来る人を育成することが大切であり、又これらを教授する人も不足しております。

名人が大学に残りにくいという現実があり、研修センターの必要性がさけばれているところであります。又 mp 胃癌を研究しました。早期癌と進行癌の橋渡しをする癌で IIc Advanced Cancer, IIc mp 癌、といった名称でとりあつかわれているもので、早期癌の特徴と進行癌の特徴をあわせもっています。

この中で今もなを問題となるのが、微少胃癌であります。1 cm 以下を小胃癌、0.5cm 以下を微小胃癌といっています。表示するように小さな円形、不規則隆起、多房性顆粒状隆起、発赤、白苔、出血で見い出されるもの、星芒状の小陥凹、周辺顆粒状隆起をともなう IIa+IIc 型など種々の type がみられます。たんねんに生検することが発見する道なのでしょう。

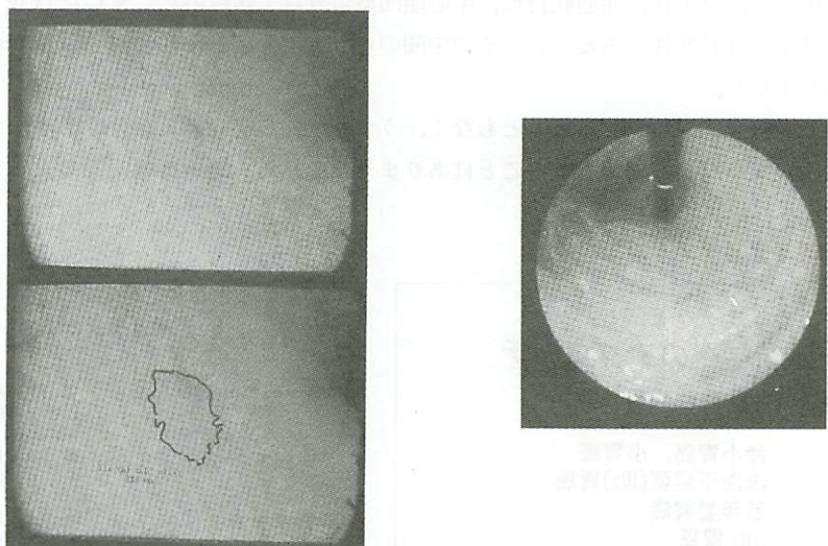


Fig 30 左 : IIa 右 : IIc

7 × 6 mm の IIa m ul (-) の分化型腺癌です (Fig 30 左)。0.4cm の発赤した IIc 型早期癌です (Fig 30 右)。いろいろな type のものが発見されています。

疾患の自然史とその追求

- 早期胃癌から進行胃癌へ
- 胃隆起性病変の自然史
- 胃潰瘍性病変の自然史
 - malignant cycle
- 大腸癌の自然史
 - Adenoma-carcinoma Sequence
 - De novo cancer
- 実験胃癌

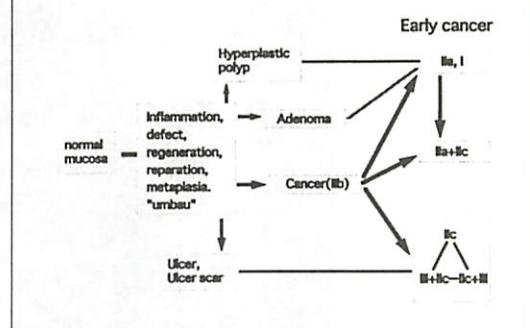


Fig 31 左: Natural history 右: 良性病変から癌への経路

次に疾患の自然史に対する追求がおこなわれ、この問題に関して厚生省の研究班も結成されました。

早期胃癌から進行癌への道程、隆起性病変、胃潰瘍病変の自然史を中心に検討されました。

隆起性病変の経過は小発赤隆起-Polyp の芽から Hyperplastic polyp へ成長します (Fig 31)。しかし、Hyperplastic polyp の癌化は 1 例報告した以外ほとんど経験しなかったこと。Adenoma の癌化は考えられるが、組織判定上の問題があり癌とよむか腫瘍とするかの点で病理学者間に意見の一一致しないものもあり、その癌化についての結論がつきにくい状態でした。現在一応 Adenoma は、内視鏡的切除の対象になっています。胃内病変の多くは癌は始めから癌だという考えが一般的であり、Polyp の癌化、潰瘍の癌化は否定的であります。又、Malignant cycle 即ち病巣内に ulcer が発生し治癒し再び ulcer が発生するといった症例が発見され、又 ulcer 治療の経験からみても癌にならない。なっても違ったところに出てくるといった経験からも潰瘍の癌化は否定的です。

しかし中には、潰瘍を長期生検で経過をみているうちに \oplus に転じたという報告も癌センターで経験しております、低率ながら潰瘍の癌化もみられるのではないかと考えています。

今大腸癌は、Adenoma-Carcinoma Sequence 説と癌は始めから癌とする De novo cancer 説があり外国では前者を、日本では後者の経路を考える人が多いようです。この 2 つの経路がどの位の割合なのか今後の課題です。大腸のほとんどが隆起性癌ですが、近年 IIc 型癌が発見され、遺伝子の解析のもとで検討が加えられています。

実験胃癌

1970年頃、癌センターの杉村はニトロソグアニジンを用いて、胃癌の作製に成功しました。私はただちに実験的に胃癌を作り、その内視鏡像をみてゆこう。そしてその実験を通して癌の初期像を把握したいと考えました。

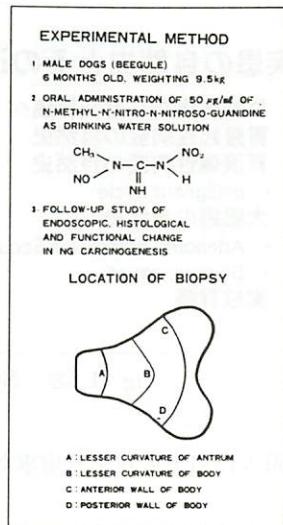


Fig 32 左:犬 右:Method

ビーグル犬に対し、50mg/d 1 の N-methyl-n'-nitro-n-nitroso guanidine (MNNG) を飲料水に混ぜて投与いたしました。経時的に内視鏡像を観察し組織を採取するのです。1年以上経過をみましたが、なかなか思うようには癌ができてくれませんでした。そこでMNNGよりENNGに変更しましたところ、発癌に成功し種々の病変を作ることができました (Fig 32)。

スライドは投与経過中にみられた ulcer であります (Fig 33 左)。

又疣状の Polyp の出現をみるような case もありました (Fig 33 右)。

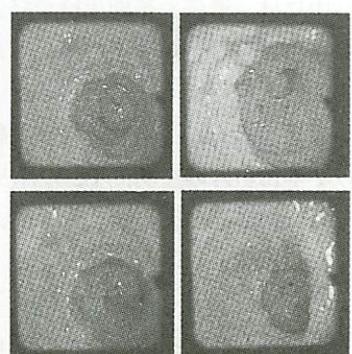
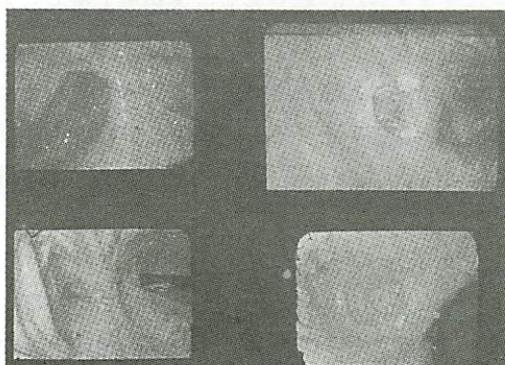


Fig 33 左:ul 右:Polyp

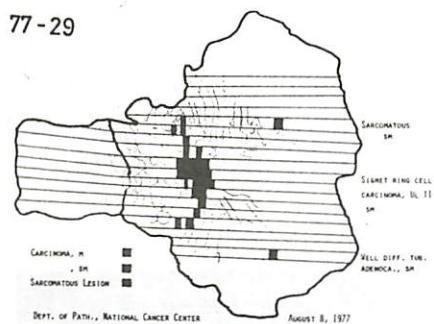
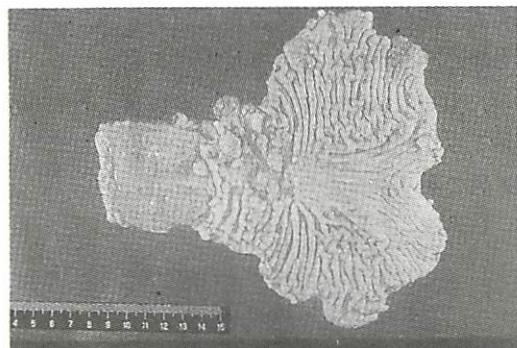


Fig 34

犬の胃の肉眼標本です。ENNG 投与による投与実験で、隆起性病変を主体とした癌がみられています。即ち、未腺、分腺、肉腫の出現がみられています。

そのシェーマで m.sm の Carcinoma. Sarcomatous Lesion (sm). Signet cell carcinoma ul II (sm). well defferentiated adeoncarcinoma (sm)などの病変がみとめられます (Fig 34)。

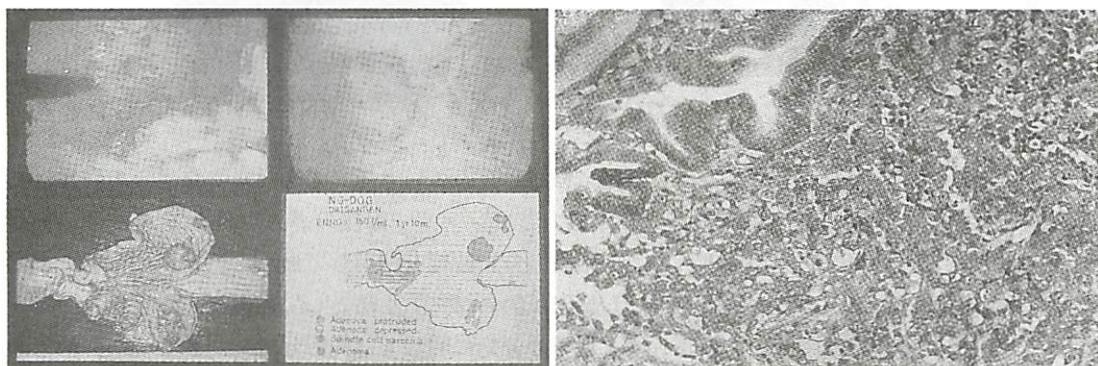


Fig 35 左：標本 右：未腺

ENNG 1年10ヶ月の症例です。

Adenocarcinoma (隆起型癌), Adenocarcinoma (陥凹型癌), Spindel cell sarcoma (肉腫), Adenoma, esphagus Ca などがみられました (Fig 35)。何とかして早く癌作りたいと考え犬の名前を大三元としました。そのためか、いろいろなタイプの腫瘍、癌、肉腫、腺腫を作ることに成功しました。その一部の組織像です。遺伝子解析をしてみたら Vollgelstein の段階説への証明になるかもしれません。

胃粘膜分光分析(蛍光)

このような仕事をしておりましたところ、崎田先生より筑波大学にこないかとの御依頼があり、1977年筑波大学に赴任することになりました。

癌センターは症例の宝庫でしたが、新しい大学には症例がありませんでした。又動物センターでも発癌実験は特殊動物センターがないとのことで不可能がありました。

ここで私が始めたのは、Laser endoscopy あります。時を同じくして、癌センターから我々のもとに熊谷先生が研究生としてこられました。先生は光を胃粘膜におくり反射にて返ってくる光を計測し、図のような二峯性の曲線をとらえていました。IIc の部位によってその曲線がことなること。その曲線はヘモグロビンの吸収曲線に類似し、おそらく酸化と還元に関係しているのではないか、又これらが早期癌の診断に役立たないかという意見がありました (Fig 36)。

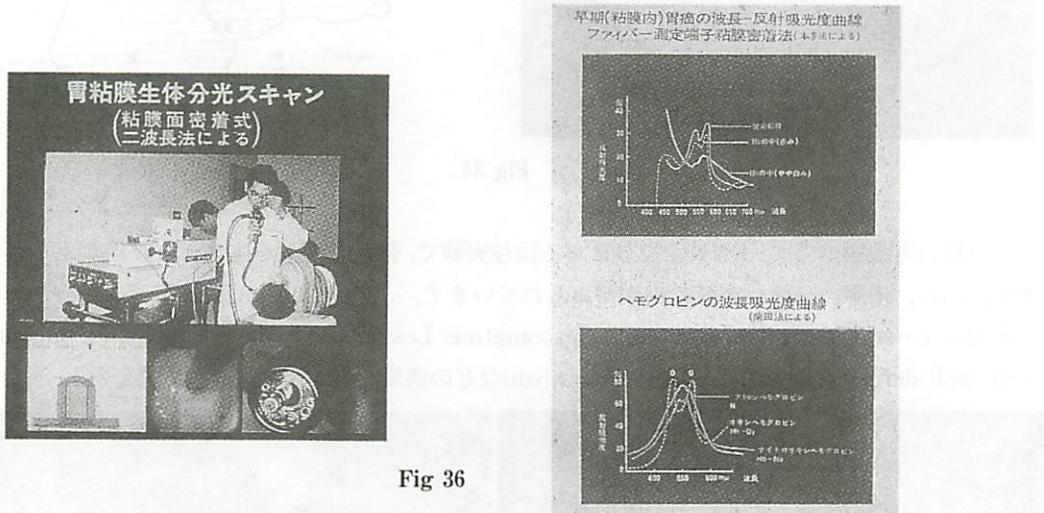


Fig. 36

そしてレーザー光を導入してもっと詳細に検討したいという考えがありました。この問題は内視鏡的研究として興味ある主題と考え先生と協力してレーザー器機の導入をはかるにしました。当時阪大でも類似の研究がなされ、この粘膜の分光曲線を利用して血流の測定が出来ること、酸素飽和度を知ることが出きることを確認し臓器反射スペクトル法として血流測定器を作り、特許を取って申請するという段階にありました。粘膜の分光に関しては先行していたのですが、結果的には先をこされたことになったわけであります。そこでレーザー器機も阪大で購入していない会社のものをと、コヒレント社のものを導入いたしました。これが我々のレーザー研究の始めであります。ここで Laser について少し解説しておきます。

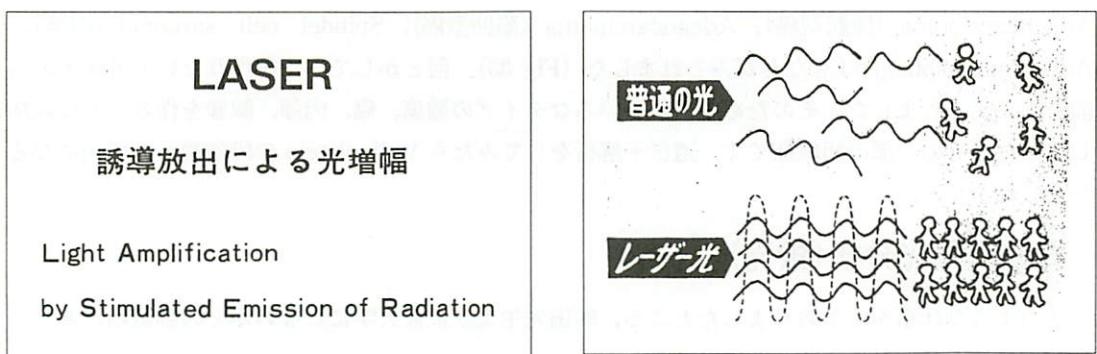


Fig. 37 左: Laser 定義 右: 波長

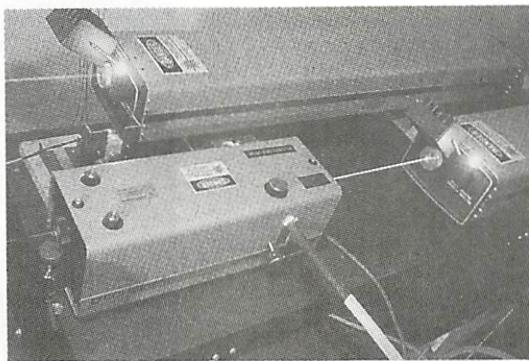


Fig 38 Laser

Laser とは Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation の頭文字をとったものでマイマンの発明によるものです。日本訳は、誘導放出による光増幅。です。

普通光は波長もことなり、方向もことなり幼稚園の子供のようにばらばらですが、レーザー光は波長も時相も一致して軍隊の行進のような光あります (Fig 37)。

レーザーがもつ技術的な特徴は

- ①光強度をきわめて高くすることが出来る。
- ②光の周波数制御でき、きわめて単色性がよい。
- ③光波の空間的制御ができる。
- ④光波の時間的制御ができる。

ことです。強い光より焼灼が可能です。

488nm とか 514.5nm とか 630nm とか きまったく波長が出てきます。光の方向性がよく一点にあつまります。又パルスといってきわめて短い時間の発振がなされ、ナノ秒とかピコ秒の光を発することが出来ます。

スライドはアルゴンレーザーで、手前は色素を還流する装置でこれにレーザーをあたえると波長を変換することが出来ます。これをダイレーザーと呼んでいます。即ち 514.5mm の光を 630mm の光にかえることが出来ます。背後にあるのはクリンプトンレーザーであります (Fig 38)。

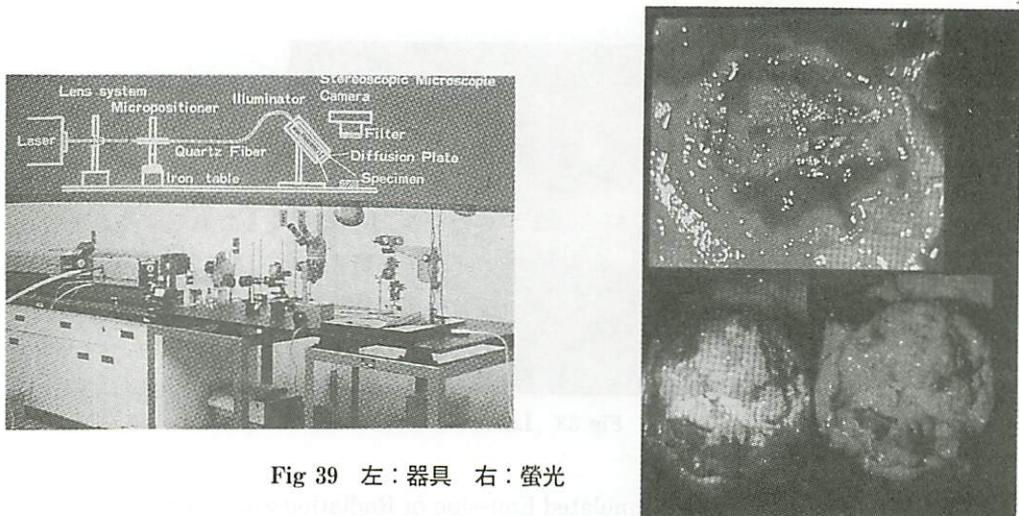


Fig 39 左：器具 右：螢光

しかし予想に反して購入したレーザーでは思うように波長を数多く出すことが出来ず、粘膜分光は出来ませんでした。専門家の意見と指導をうけるべく我々は、電送研の桜井健二郎部長と相談し、主任研究員、加藤大典先生をご紹介いただき先生と共同実験することになりました。動物の臓器や焼灼潰瘍に対して光をあてて螢光等の有無を観察しました。そうして、癌の手術標本をアンゴンレーザーで照射し O-55 フィルターでカットいたしましたところ癌巣に一致して螢光があることを発見いたしました。

そこで、図 (Fig 39 左) に示すような実験装置を作り、手術標本を検索しました。この実験には意欲的に川北先生があたり、又宮川先生がバトンタッチし多くの症例を検索しました。

スライド (Fig 39) は、上が正常の写真、右下がアンゴンレーザーで照射したもの。左は O-55 フィルターを通して撮影したもので、癌巣内の螢光をみとめます。

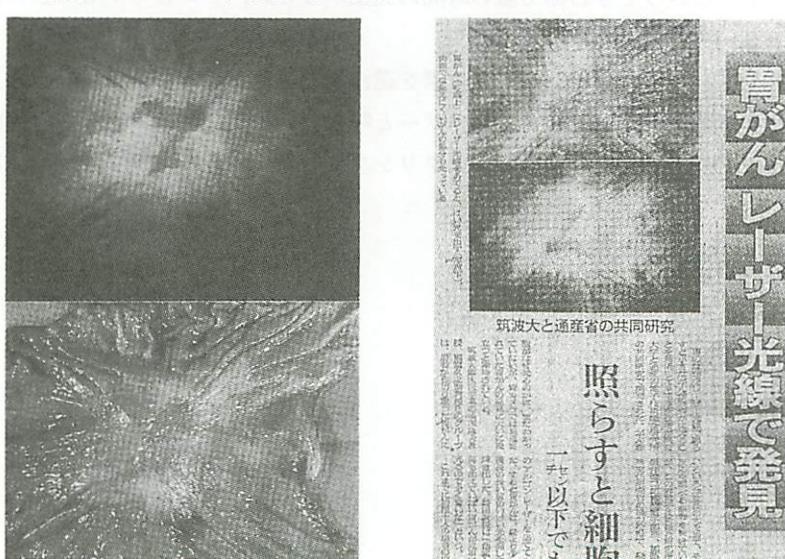


Fig 40 News

写真は早期癌にレーザーを照射したもので癌巣に一致して IIc の部分が光っています。7とぬけているところは、潰瘍瘢痕部で癌浸潤はありませんでした (Fig 40)。この事実は新聞で報道されました。胃がん、レーザー光線で発見・筑波大と通産省の共同研究というみだしで招致されました。加藤先生が電送研にきていた新聞記者に話したことによるものです。いまだ明確でないものを発表することは、いささか問題あるところですが、このことで研究費もつき、又他学系の先生の応援もいただき、よい結果をもたらしてくれました。

そもそも螢光とは、ある特定の物質の原子又は分子に放射エネルギーが吸収された後、この物質が逆に放射エネルギーを出す現象を言います。出てくる放射エネルギーは、初めに入った放射エネルギーより周波数が低く（波長が長く）なるとされています。

| Stomach lesion | Grade of autofluorescence | | | | Total |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|-------------------------|
| | - | ± | + | + | |
| Advanced cancer | Borrmann I 2~3 4 | 1 | 7 | 7 | 1 7 22 2 |
| | + ++ +++ | 1 | 1 | 1 | |
| Early cancer | I papi-tubular tubular mucosal Ia + (B) poor, diff. tubular | 2 | 1 | 5 | 2 1 20 5 20 |
| | 1 7 | 3 | 1 | 1 | |
| Benign lesion | benign ulcer hyperplastic polyp xanthoma submucosal tumor | 2 | 5 | 4 | 5 2 4 2 |
| | 2 | 8 | 1 | 4 | |

— : weaker than
± : same as
+ : stronger than
++ : very stronger than | normal mucosal fluorescence

Fig 41 左：auto fluorescence & stomach lesions

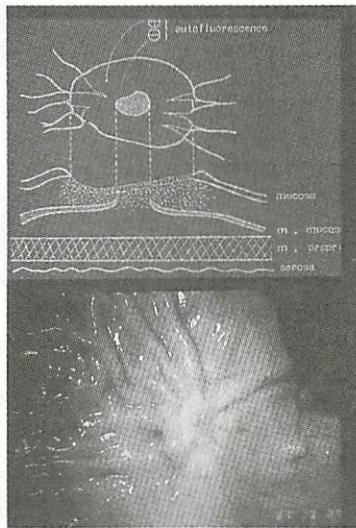


Fig 41

私達がしらべた疾患と螢光の特徴は、Borrmann 2, 3型の進行癌、IIc の陥凹性早期癌で、組織学的には未分化型癌の粘液細胞性腺癌がよく光り、隆起性癌はかえってシルエットとなって正常粘膜より低い螢光を表します (Fig 41)。

潰瘍、ポリープには螢光はとぼしく、一方キサントーマ、血管断端などはよく光りました。そしてその螢光は、粘膜筋板の維持されているころにみられ、筋板の破壊された潰瘍形成部分には少ないことがわかりました。我々は螢光の波長を測定しようと考へ、物質工学の弁田教授のお力をいただいて、螢光スペクトラム分析装置、サンプルチェンバーを試作いたしました (Fig 42)。

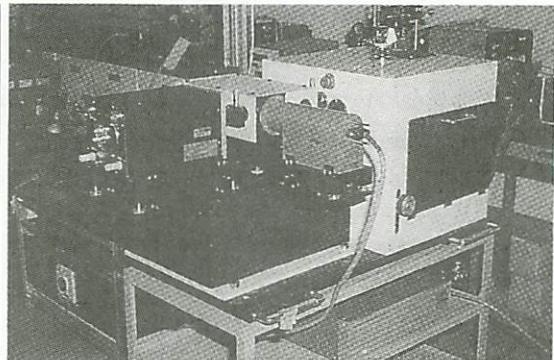
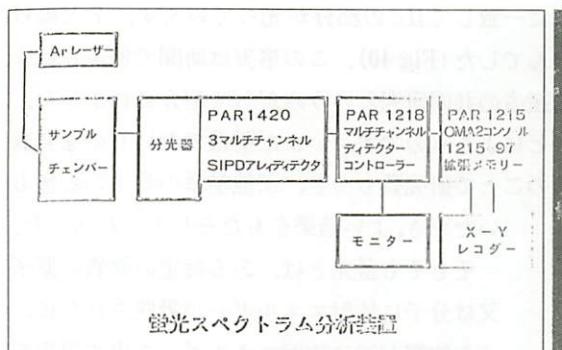


Fig 42 左：スペクトラム分析装置 右：装置

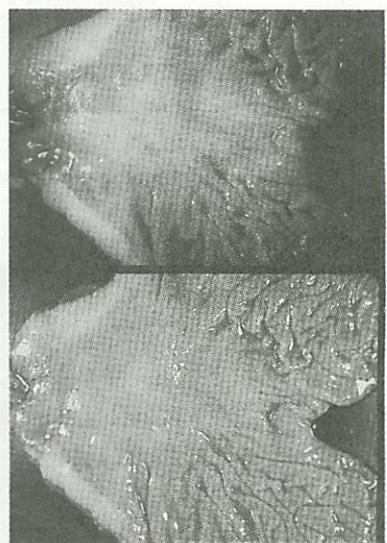
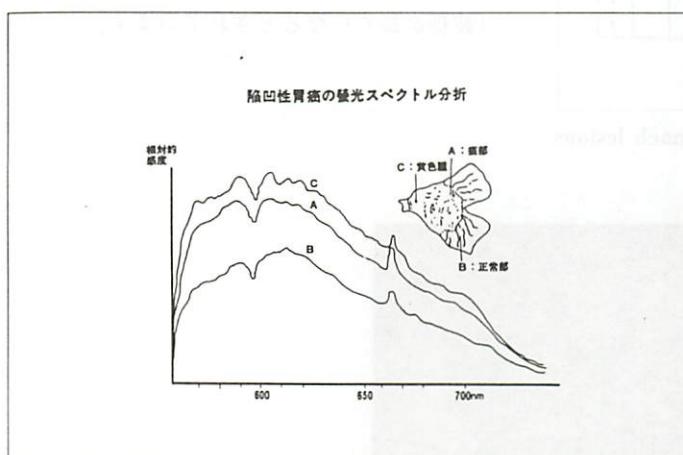


Fig 43 左：陥凹 右：螢光

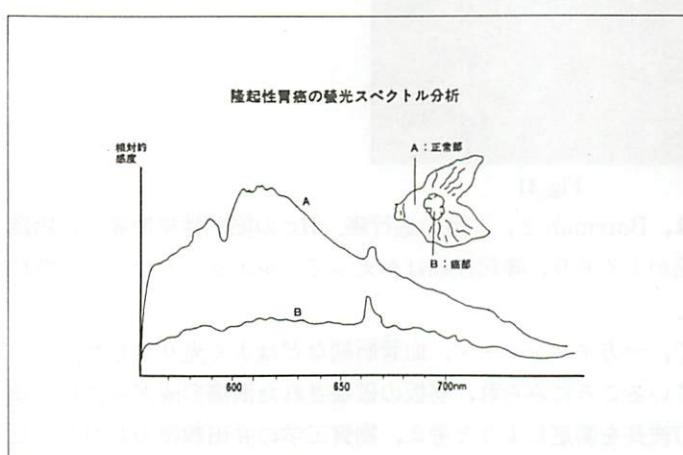


Fig 44 左：隆起 右：螢光

そうしてえられたのが、図 (Fig 43) の如き蛍光曲線です。正常組織の蛍光と癌巣の蛍光曲線のパターンは全く同一であります。ただし癌巣の蛍光の Intensity が強いということであります。隆起性癌については、むしろ蛍光はとぼしくシルエットとなって表現されます (Fig 44)。

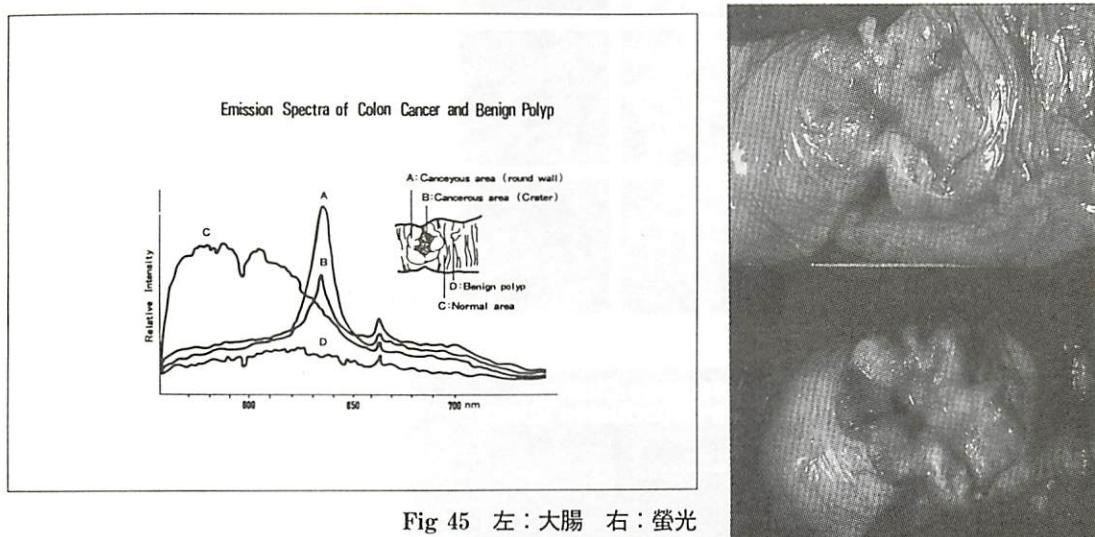


Fig 45 左：大腸 右：蛍光

蛍光にはもう一つの蛍光があります。図 (Fig 45) に示したものは大腸癌にみられたもので、この赤い部分の蛍光は630mm に一致してポルフィリン体の吸収曲線に一致しておりました。黄色蛍光は癌浸潤のために粘膜層が薄くなり、粘膜筋板の蛍光をとらえているのではないかとも考えられましたが、赤色蛍光は癌巣に生じたポルフィリン体がもたらすものとの結論しました。蛍光があるという事実から何とかしてこの蛍光をとらえようと、ノクトビジョン (高感度カメラ)などを用いて試みましたが、不確実な蛍光像をみるとどまり、臨床応用は成功しませんでした (Fig 46)。

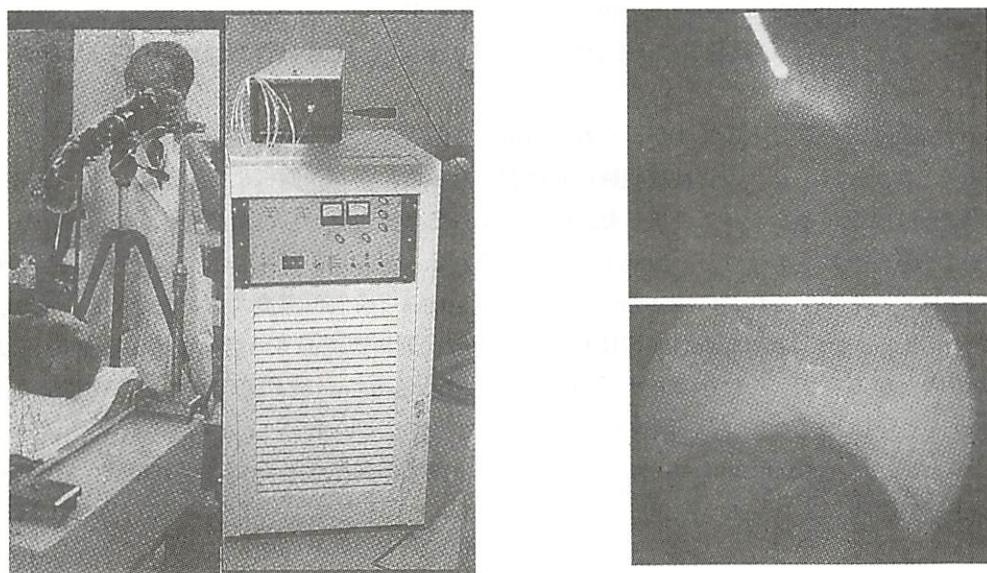


Fig 46 左：ノクトビジョン 右：内視鏡蛍光

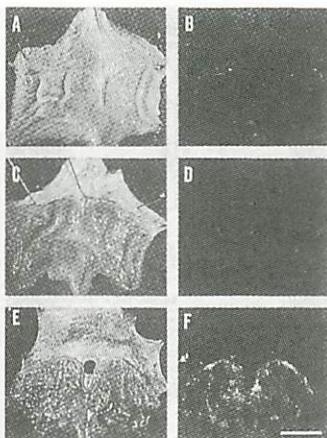


Fig 47 萤光

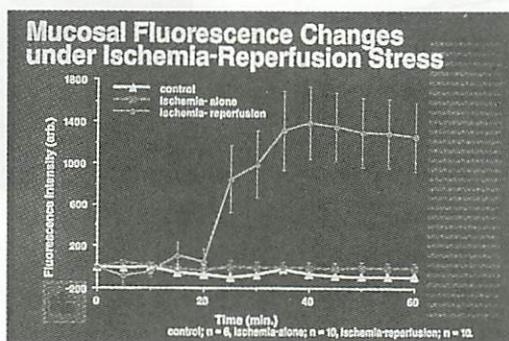


Fig 47 虚血再還流

螢光の問題は一時中断していましたが、この螢光現象に松井君が興味をもちラットの虚血再還流実験でえられるラット胃粘膜を、390mmで照射し、0-60でカットし螢光を観察したところ障害部位に一致して螢光のあることをみい出しました (Fig 47).

A は正常のラットの胃、C は脱血により乏血状態にした時のもの、E は再び血液を注入したものです。

このさい胃粘膜障害がおこるのでですが、それに対応して障害部に螢光が出現しています。

虚血再還流、ストレスラットの胃粘膜組織像を検討いたしましたが、同様に螢光がみとめられました。再び螢光に視点があつまつきました。脱血によってラット胃の粘膜に虚血をおこしましてもあまり胃には障害がおきませんが、血液を入れて還流させると急速にびらん出血が発生する現象が従来報告されています。これが、Ishemic reperfusion stress (虚血再還流ストレス) であります。何故、障害が出来るかの説明に Porks 等は hypoxanthin 代謝再還流のさい活性酸素が発生し、これが障害の原因となるとし、これを消去する SOD (Superoxide dismutase), Catalase, DMSO, など Scavenger (そうじ人) によって、障害が予防されると報告しています (Fig 47).

図はこの Ishemic reperfusion stress をあたえると、螢光が発生するという事実を螢光の Intensity を測定して説明しております。

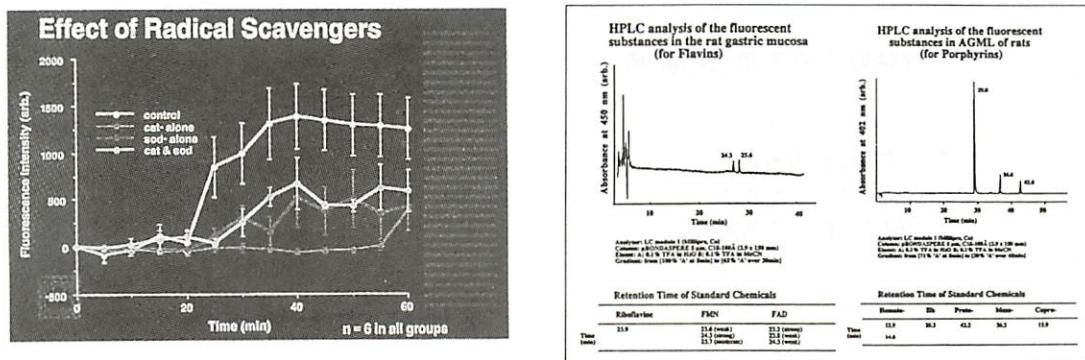


Fig 48 Effect Radical Scavenger

表 (Fig 48 左) は、この蛍光が SOD, Catarase などの活性酸素除去物質 Scavenger を与えると蛍光、感度が減少することを示しています。このことは、蛍光の発生に活性酸素の関与が考えられます。右図 (Fig 48 右) は蛍光物質をとりだして HPLC 高速 (液体クロマトグラフィー) にて分析したものです。図示しますように、蛍光物質はフラビンや (Riboflavin, FMN, FAD) やポルフィリン (Hematoporphyrin Protoporphyrin Metaporphyrin Cryptoporphyrin) 体であることがわかります。おそらくポルフィリンの中央に鉄があり血液の赤血球内のヘムを形成しているが、活性酸素などの作用で鉄がはなれポルフィリン体が出てくるではないかと推測しています。

胃粘膜血流

内視鏡像を支配するものは形と色であり、色を支配するものは主として血流であります。胃粘膜分光でスタートし蛍光の発生論を考えた時点でも又我々が常に思考の中にとらえたものは、血行であり胃潰瘍発生の根幹も血流であり、又癌の病態も血管構築の異常にもとめられるものであります。血流の内視鏡的測定の開発は多くの施設で開始されました。その突破口を筑波大学でスタートさせました。それが水素クレアランス法であります。さらに水素吸入によらぬ電解式組織血流法が、そして我々のアプローチの不十分さのために阪大で作られた臓器反射スペクトル法、ついでレーザードブラー法、レーザースペックル法があります。現在の主流はレーザードブラー法が主に用いられています。

図 (Fig 49) は、宮本君、島倉君を中心とすすめられた水素クレアランス法の概要です。水素を吸入し、血中にに入った水素イオンが胃粘膜に達しオーシュアウトされてゆく過程を電極で感知し、その水素のクレアランスを測定し胃粘膜の血流とするものです。

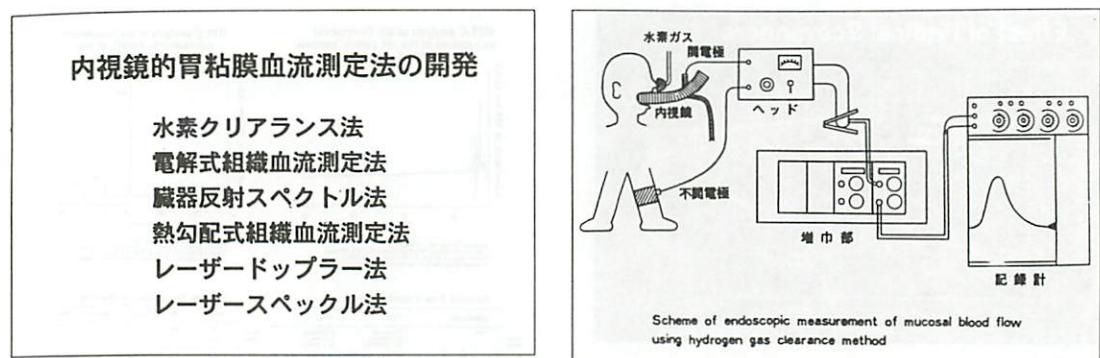


Fig 49 左：内視鏡的胃粘膜血流測定法 右：水素クリアランス法

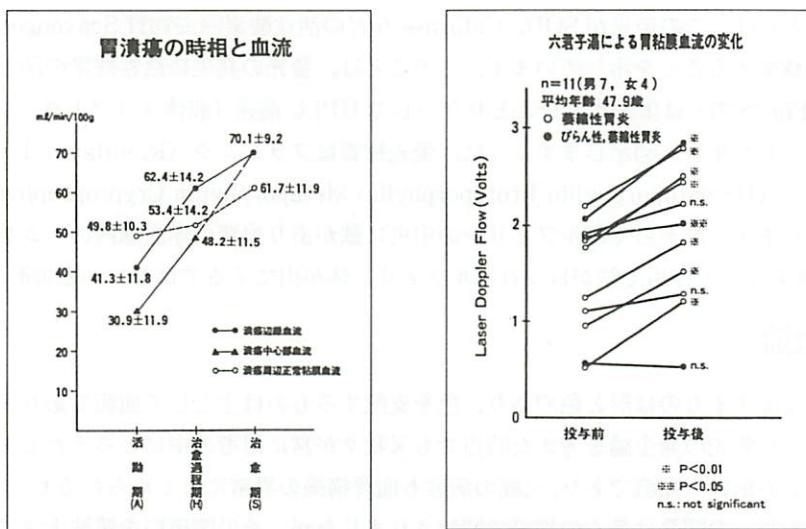


Fig 50 左：ulcer stage Blood Flow 右：六君子湯と血流改善

水素クリアランス法にて胃潰瘍の血流動態をみたもので、A (Active) stage では、血流は低下しておりますが治療するに従って血流が上昇してゆく過程がみられます。つづいて胃癌の血流についても検索し報告しています。内視鏡的血流測定法は薬物効果をみる上にも有用であります。図表は六君子湯を散布し、胃粘膜血流を内視鏡的に測定した時のもので血流が増加しているのがわかります (Fig 50)。NUDに対する六君子湯の有効性の基礎となったデーターであります。このような基礎データーから東洋医学への関心がおき、西洋医学的立場から再検討することに意義があると考えるようになりました。

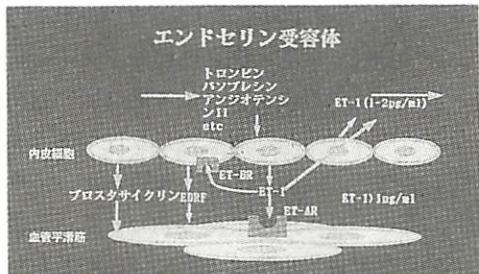
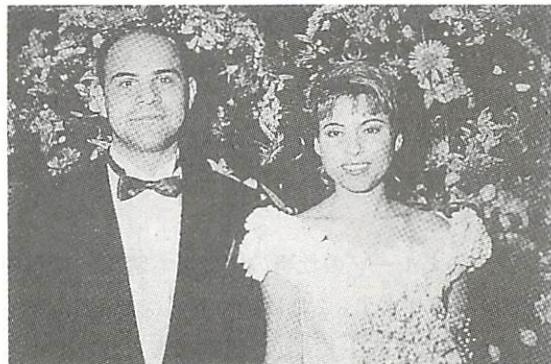


Fig 51 左：ラザラトス 右：エンドセリン

1990年ギリシャからラザラトス、スピリドンという青年が筑波大学にまいりました。優秀な学生で日本語も上達し内視鏡にも熟達しました。

大学院に入学したのでエンドセリンと胃粘膜障害についてのテーマを与えて頑張ってもらいました。御存知のようにエンドセリンは1988年、本学、柳沢、眞崎、後藤等によってブタ大動脈内皮細胞培養、上清中より発見された血管収縮物質であり21個のアミノ酸によりなっております(Fig 51)。エンドセリン ETI は内皮細胞より分泌されエンドセリン受容体に作用し、血管の平滑筋を収縮させます。又内皮細胞にも Receptor がありこれから EDRF 血管拡張物質を放出して調節します。内皮細胞にはさらにトロンビン、パゾプレシン、アンギオテンシンなどによって調節されています。このエンドセリンを胃粘膜下に注入したところ胃潰瘍の発生に成功しました。

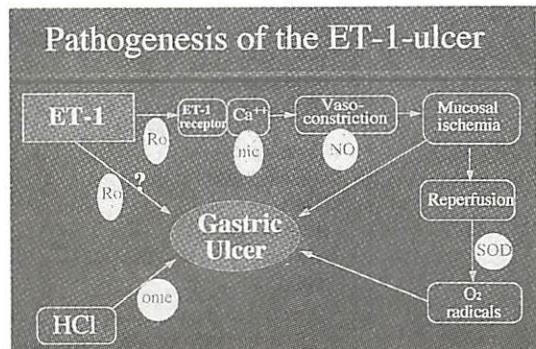
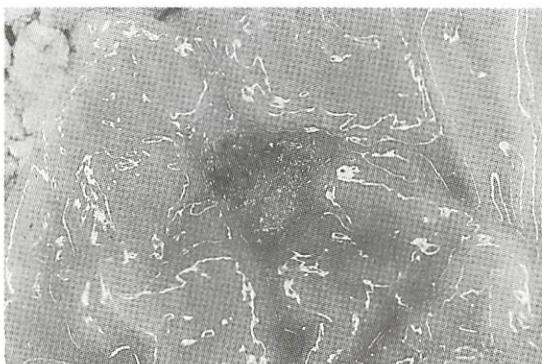


Fig 52 左：ULCER 右：pathogenesis

48時間後に生じた Endothelin 潰瘍の写真であります (Fig 52)。この実験潰瘍の形成にたいしていろいろな実験をおこない、ETI が何故潰瘍を発生せしめたかを追求しました。まず ETI の receptor の Antagonist であるロッシュのボセンタンを投与すると潰瘍発生をおさえます。Ca⁺⁺が平滑筋の収縮をひきおこしますが、Ca 抗拮抗剤であるニカルジピンを与えると潰瘍の発生を予防します。又血管拡張剤 EDRF の NO は ulcer をおさえます。ET-1 の血管収縮は、粘膜の乏血をおこし再還流によって活性酸素を生じ ulcer を形成させます。これに SOD を投与し、活性酸素をおさえますと

ulcer の形成を予防します。また ulcer は HCl 投与で悪化しますが、Omeprazol によって潰瘍発生をよくせしめます。現在樋村先生を中心に研究がすすめられています。

こうした血流に関する基本的な研究は潰瘍の治療法に関して貢献をすることでしょうがそれに到るまでにはなを基礎研究の必要性があります。何故かをとうてゆくと徐々に臨床分野から生物学、量子生物学、遺伝子工学へと遠ざかってゆく傾向があり、たえず臨床へのフィードバックを考えてゆくことが臨床医学にたづさわっている者の道と考えています。

次の内視鏡的治療の分野についてお話しします。我々のグループの仕事の中で最も臨床的に有用性の高い研究あります。レーザー療法として焼灼療法があります。これは始めドイツの Frühmorgen, Kiehabor 等によって止血に対して使用されたのか最初であります。日本に導入されてからは主として癌の治療に用いられてきました。我々も初期の段階でドイツのメサーシュミット社のヤグレーザーを導入し、癌焼灼療法を開始いたしました (Fig 53)。

レーザーによる内視鏡治療としては、焼灼療法のほかに温熱療法や光化学療法があります。又、レーザー以外に高周波によるポリベクトミーや高周波焼灼、Strip Biopsy やヒートプローブ法、マイクロ波療法などがあります。

これらの全ての方法を用いて、内視鏡治療法の優劣を対比しました。

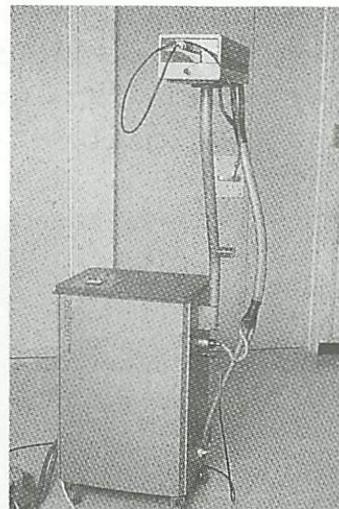
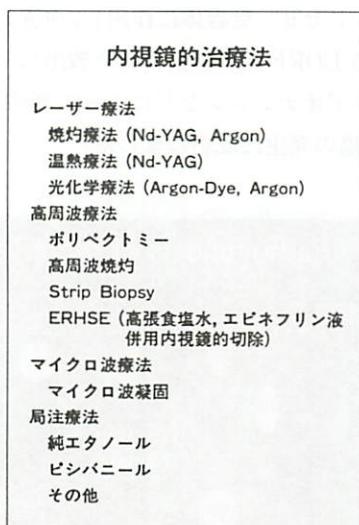


Fig 53 左：Endoscopic therapy 右：YAG

癌のレーザー内視鏡治療

焼灼療法（接触法、非接触法）

Nd-YAG レーザー (1.060nm 10–100W)

Argon レーザー (514.5nm 5–20W)

温熱療法（接触法、非接触法）

Nd-YAG レーザー (1.060nm 1–3W)

光化学療法、PDT（接触法、非接触法）

Argon-Dye レーザー (630nm 0.1–1W)

Argon レーザー (514.5nm 0.1–1W)

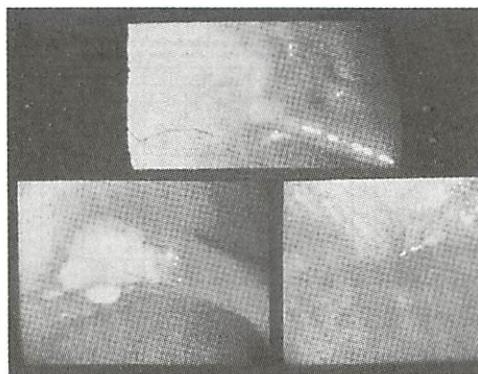


Fig 54 左 : Laser Endoscopy 右 : IIc

レーザー内視鏡としては、YAG (1060nm) が主として用いられます。光化学療法では630nmが用いられるためエキシマレーザー、アルゴンダイレーザーが用いられています。写真は手術不能のIIa型早期癌の症例であります (Fig 54)。1 w 後、1 m 後の写真で潰瘍の瘢痕となり、生検も⊖となりました。

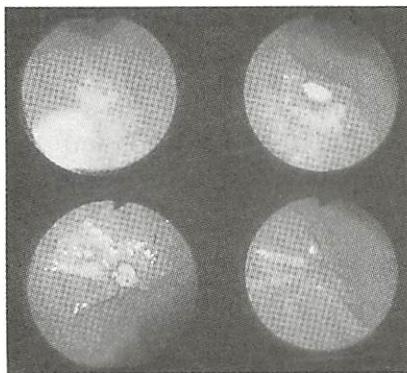


Fig 55 左 : IIc 右 : Result

Result of Laser Photocoagulation Therapy in Early Gastric Carcinoma

| | Recurrence | + | - (%) |
|-----------|-----------------|---|---------|
| Type | I and IIa | 0 | 11(100) |
| | IIc | 2 | 7 (78) |
| | IIa+IIc | 2 | 1 (33) |
| | IIc+III | 2 | 0 (0) |
| Size | >10mm | 0 | 13(100) |
| | 10–15mm | 1 | 5 (83) |
| | 15<mm | 5 | 1 (17) |
| Depth | m | 2 | 18 (90) |
| | sm | 4 | 1 (20) |
| Histology | well-different. | 1 | 18 (95) |
| | un-different. | 5 | 1 (17) |
| Location | A | 2 | 8 (80) |
| | M | 2 | 5 (71) |
| | C | 2 | 6 (75) |
| Total | | 6 | 19 (76) |

IIc 型の病変で、レーザー焼灼によって治療いたしました。小胃癌では内視鏡的に治療せしめることができます。中原先生を中心に多数例が検討されました。

内視鏡的な治療の条件としては表にまとめたように、I, IIa 型がよい。大きさは 1 cm 以下がよい。深達度は m がよい。組織像では、分腺がよい。といった成績であります (Fig 55)。

ここで問題になるのは、局所治療がなされてもリンパ節が転移していくことはあります。

Early Gastric Cancer Detected during 8 Years : 1972-1980.
Type, Size, Invasion and Lymph Node Metastasis.

| Type | Invasion | Mucosa | | Submucosa | | | | |
|---------|----------|--------------------|------|--------------|------|---|-----|---|
| | | Meta. Size (mm) | + | (%) | - | + | (%) | - |
| I | -5 | 5 (0.9) | 10 | 6 (6.0) | 1 | | | |
| | 6-10 | 10 (0.9) | 48 | 10 (0.9) | 7 | | | |
| | 11- | 10 (3.1) | 324 | 74 (25.2) | 282 | | | |
| IIa | -5 | 5 (0.5) | 33 | 1 (25.0) | 4 | | | |
| | 6-10 | 10 (0.5) | 102 | 2 (13.3) | 15 | | | |
| | 11- | 18 (3.4) | 530 | 69 (31.2) | 221 | | | |
| IIa+IIc | -5 | 5 (0.0) | 3 | 0 (-) | 0 | | | |
| | 6-10 | 10 (0.0) | 22 | 1 (6.7) | 15 | | | |
| | 11- | 11 (4.8) | 228 | 154 (37.7) | 408 | | | |
| IIb | -5 | 2 (4.0) | 50 | 9 (18.0) | 2 | | | |
| | 6-10 | 3 (9.1) | 33 | 9 (0.0) | 2 | | | |
| | 11- | 5 (7.4) | 68 | 6 (0.0) | 22 | | | |
| IIc | -5 | 5 (3.5) | 123 | 5 (18.5) | 27 | | | |
| | 6-10 | 9 (2.2) | 418 | 18 (10.8) | 166 | | | |
| | 11- | 172 (5.4) | 3178 | 522 (18.6) | 2806 | | | |
| III | -5 | 1 (33.3) | 3 | 0 (-) | 0 | | | |
| | 6-10 | 5 (0.5) | 16 | 2 (22.2) | 9 | | | |
| | 11- | 7 (5.8) | 120 | 26 (22.0) | 118 | | | |
| Total | -5 | 8 (3.5) | 228 | 6 (17.6) | 34 | | | |
| | 6-10 | 12 (1.9) | 639 | 23 (10.7) | 214 | | | |
| | 11- | 223 (5.0) | 4446 | 845 (21.9) | 3857 | | | |
| All | | 243 (4.6) | 5313 | 874 (21.3) | 4105 | | | |

(T. Sakita, Gastroenterological Endoscopy, 25 : 311, 1983)

内視鏡による癌治療の適応

1. 適 応
重篤疾患、高齢、手術拒否患者における早期胃癌

2. 根治的治療の適応
リンパ節転移のないもの
大きくないもの
浅いもの
有茎性 I 型早期胃癌 (m)
1cm 以下, IIa 型早期胃癌 (m)
1cm 以下, IIc 型早期胃癌 (m, ul(-), 分腺)

3. 姑息的対症的治療
癌病巣よりの出血、狭窄解除
腫瘍体積の縮少 (進行癌)

Fig 56 左 : Lyn meta 右 : 条件

全国集計からリンパ節転移がないという条件を検索してみました (Fig 56).

I では m, sm, 1 cm 以下, IIa も m, 1 cm 以下なれば100%陰性です。小さい病変でも meta がみられます。これらの条件を整理して癌治療の条件を表示しますと①適応は重篤疾患、高齢手術拒否患者における早期癌。

②根治的治療の適応として

リンパ節転移のないもの、大きくないもの、浅いもので有茎性 I 型早期癌 (m) 1 cm 以下, IIa 型早期胃癌 m, 1 cm 以下 IIc 型早期癌 m, 1 cm 以下, ul(-), 分腺といった条件があげられます。

③姑息的対症的治療として

癌病巣よりの出血、狭窄解除、腫瘍体積の縮小、などがあげられています。

我々はレーザー治療と同様マイクロ波治療も実施し比較しました。又高周波による粘膜切除術を実施しています。いづれも小さい早期癌なら根治可能であります。

光化学療法

HPD 2.5-5.0mg/kg 静注
静注48-72時間後照射
Argon Dye レーザー(630nm)
YAG OPO レーザー
エキシマ ダイレーザー
0.1-1W , 15-30分
日光皮膚炎に注意

Fig 57 光化学療法

次に私達の目ざしたものは Photodynamic Thesapy 光化学療法と Laserthermia レーザー温熱療法であります。光化学療法の歴史は表 (Fig 57) の如くで、1900年初頭から主として動物実験にて eosin, hematoporphyrin, acridineorange が用いられておりましたが、1978年 Duogherty 等が HPD を用いヒトの癌治療に応用してから急速にひろまり日本でも東京医大、早田らによって実施

されました。その方法は HPD を静注し48時間後630nm の光で照射し光化学作用で癌を障害させようとするものです。副作用として日光敏感症、皮膚炎をひきおこすことなどがあり、我々はつとめて基礎的実験に主眼をおいて研究してきました。

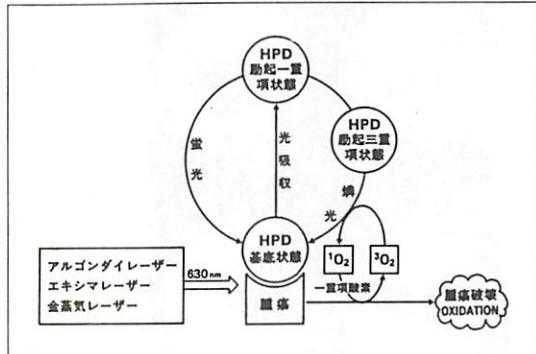
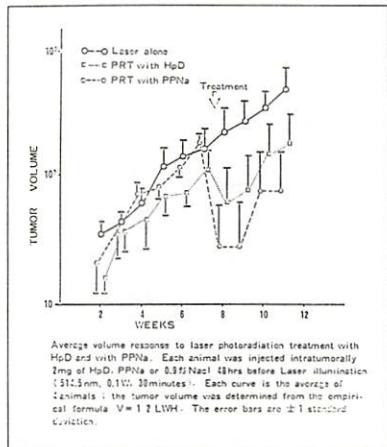


Fig 58 左：ラット 右：singlet oxygen

表 (Fig 58) はラットに移植した腫瘍組織に対し HPD, PPNa を投与し、PDT 治療をすると潰瘍の増殖がおさえられることを示したもので、その有効性の機序に対しては、腫瘍に集積した HPD に630mm の光を与えると HPD は励起一重項状態に励起され、再び三重項状態にもどるさい酸素を一重項酸素としそれが腫瘍を破壊すると説明されています。

もう一つは HPD が何故腫瘍の集積をするかという問題であります。

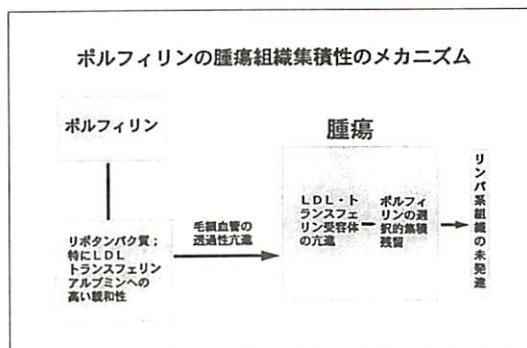
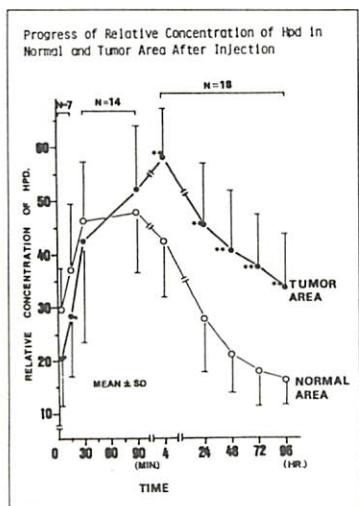
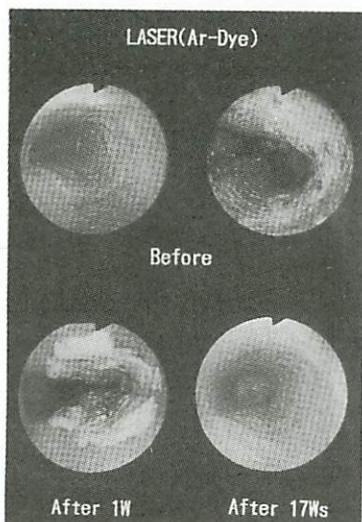


Fig 59

スライド (Fig 59) は投与後の HPD の濃度の変化をみてみますと、急速に腫瘍内に集まり、時間と共に腫瘍から排泄されます。48時間、72時間、で最も正常と腫瘍との濃度差がひらくことから注射後 2 日たってから照射することがのぞましいことを教示しています。

集積性の理由は腫瘍細胞に LDL・トランスフェリンを始めとするレセプターの亢進があり、LDL

とポルフィリンの結合物が摂取されとり入れられやすいこと、又リンパ組織が不十分で排泄がおこなわれにくいためと説明されています。



| 光感受性物質 | |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ポルフィリン系 | ヘマトポルフィリン誘導体 (HPD) photofrin I photofrin II HPO 3000 (Hematoporphyrin oligomer) |
| 金属ポルフィリン誘導体 | ATX-70 (ポルフィリン Ga (III) 誘導体) ATX-S10 Mn Deriv. (ATN-15F, ATN-10) Zn Deriv., Mg Deriv., In Deriv., Fe Deriv., Co Deriv., Sn Deriv. |
| フェオフォルバイド系 | Phenophthalein A pH 1126 (フェオフォルバイド誘導体) |
| フタロサイアニン系 | Zn SPc Al SPc |
| クロリン系 | Chlorin mTHPC, ME2906 |

Fig 60

早期食道癌による HPD による治療であります。HPD 投与後48時間、アルゴンダイレーザーを照射し治癒せしめた症例であります (Fig 60)。(国立がんセンター)

近年、光感受性物質が開発されています。HPD, photofrine II, がもちいられ、PH1126, NPe6, mTHPC, ATX-S10, なども注目されています。photofrine II は本年厚生省の認可がおりる予定で、光化学療法が再び新しく発展するものと期待しています。

光るという事実があるならばこれをとらえてみたい。

というのが我々臨床家の願いであります。



Fig 61 左 : YAG OPO Laser

形態学的めざすところは、不可視情報の映像化にあります。最近石川島播磨重工で新しい機器を試作し、我々のところでも検討するように依頼されました。

図に示しましたように、種々のレーザー光がえられる YAG POP LASER で YAG のパルスレーザーは1064mm で焼灼が、高調波装置で発生させた355mm で螢光励起に、又シグナル光として630mm で光化学治療が可能です。この機械は OPO Optical Parametric Oscillator の介入によるもの

であります。こうした新しい機械の開発によりさらに新しい螢光や癌治療のアプローチが飛躍するものと考えております (Fig 61)。

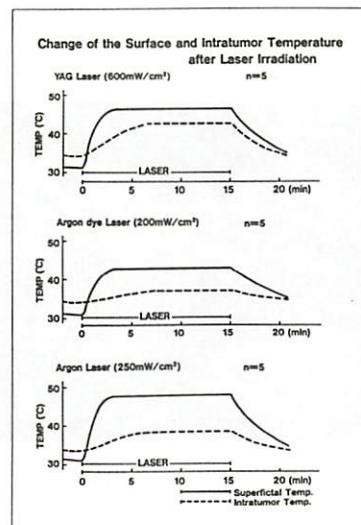
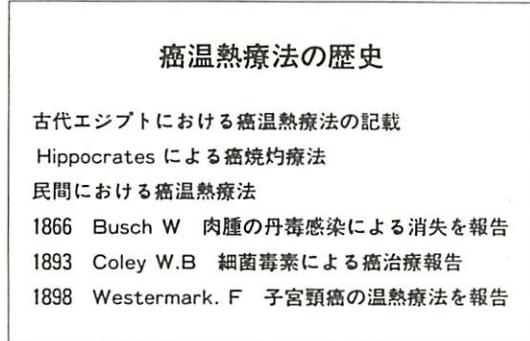


Fig 62 左：温熱療法 右：アルゴンとヤグ比較

癌には温熱療法があります。古代エジプトにおいてすでに癌温熱療法の記載がみられています。又 Hippocrates による癌焼灼療法の記載があり、1866年には Bush が肉腫の丹毒感染による消失を報告しており、1893Coley 等は細菌毒素による癌治療を報告し、1888Westermark は子宮癌の温熱療法を報告しています。我々も内視鏡的温熱療法の研究をいたしました。表は、どのようなレーザーがすぐれるかをみたものであります (Fig 62)。YAG と Argon-Dye レーザー、アルゴンレーザーを用い、腫瘍表面と腫瘍内部の温度を比較しております。腫瘍内部を最も高くするもの、即ち深部を加温が出来るものは YAG レーザーでありこのことから、YAG レーザーを用いることにいたしました。

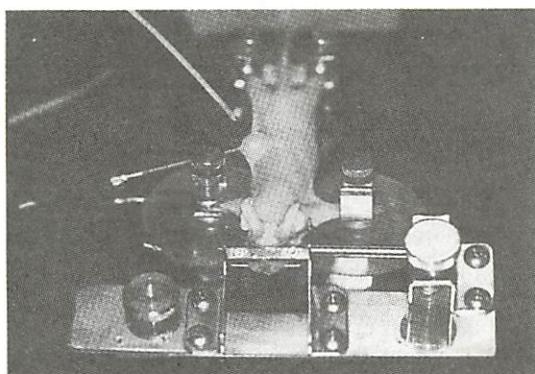
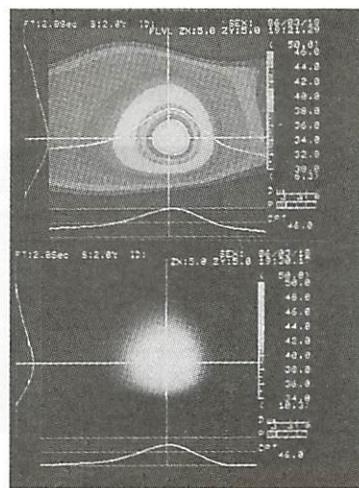


Fig 63



ヌードマウスに腫瘍を移植し、これに対し実験的に YAG レーザーを照射しました (Fig 63)。

又そのさいの照射時の病変の温度とその等温線、等温範囲をチェックしたものであります。たえず温度を一定にするようにつとめました。

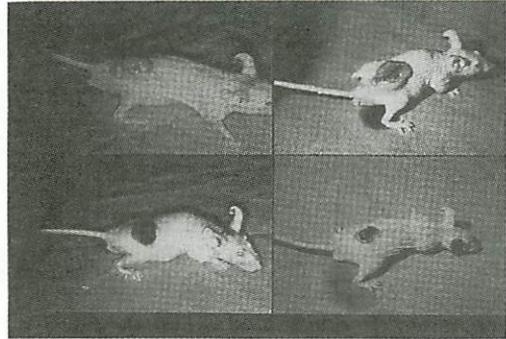


Fig 64 左：レーザー照射ラッテ 右：照射方法

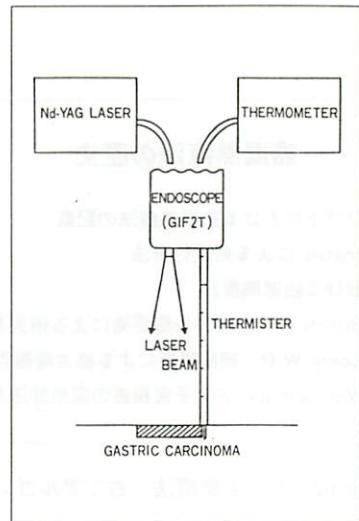


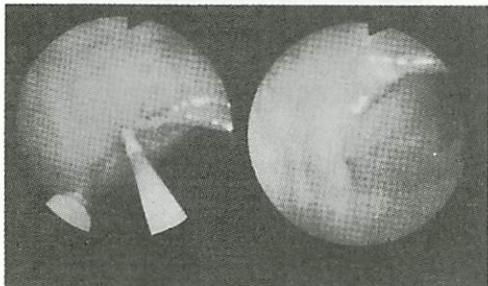
写真 (Fig 64) はヌードマウス移植腫瘍に低エネルギーの YAG を照射したものです。上段は最初の状態、未治療 3W 後の状態、下は照射直後、照射後 3W の状態であります。よく炭化し、縮小しているのがわかります。

このような基礎的実験を実施した上で内視鏡的温熱療法を開始しました。

照射形式はレーザー非接触法で、中央に Thermister を設置しております。平井先生を中心に11例おこなったのですが1例は成功しましたが、他は完全に治癒することが出来ず、レーザー焼灼法を追加することになりました。光化学療法と温熱療法の併用療法、照射時間と間隔など基礎的研究をすすめており今後の改善がのぞまれるところです。

写真 (Fig 65) は早期癌に、YAG レーザーを照射している所です。

中央に Themister があり、離れて YAG レーザー照射ファイバーがあります。



消化器内視鏡学の将来

苦痛のない検査法の開発

不可視情報の映像化

新しい内視鏡的治療法の開発

消化器疾患の病態解明への内視鏡的アプローチ
(血流、酸分泌、運動、情報伝達、感染症)

消化器癌の細胞診断、遺伝子診断

Fig 65 左：照射中 右：消化器内視鏡学の将来

内視鏡学の将来

以上、内視鏡的治療について概略を述べてまいりました。

ふり返って消化器内視鏡学の将来はどの方向にゆくのでしょうか。

一つは苦痛のない検査法の開発であり、Endocapsuleへの道であります。

一つは不可視情報の映像化の方向です。映像処理、拡大、色素導入、螢光などを通して脈管、血流、代謝産物などを可視化し癌巣なり病態生理画像を描出することです。

そうしてさらに新しい内視鏡的治療法の開発があります。機器の進歩及び関連する分野（癌親和性物質、光感受性物質）の進歩におうところが大きいものと思います。

内視鏡は形態的アプローチが中心ですがさらに血流、酸分泌、運動、情報伝達、感染症(Hp)の解明など生理、生化学的なアプローチの展開が期待されます。

そうして消化器癌の診断と治療に対し生検組織を介して対象とする個人の細胞培養、個人の遺伝子の解析が日常化し、それらが診断と治療にかかるとの出来ぬ手段となるものと信じています。

最近の話題として最後に3つばかりつけ加えさせていただきます。

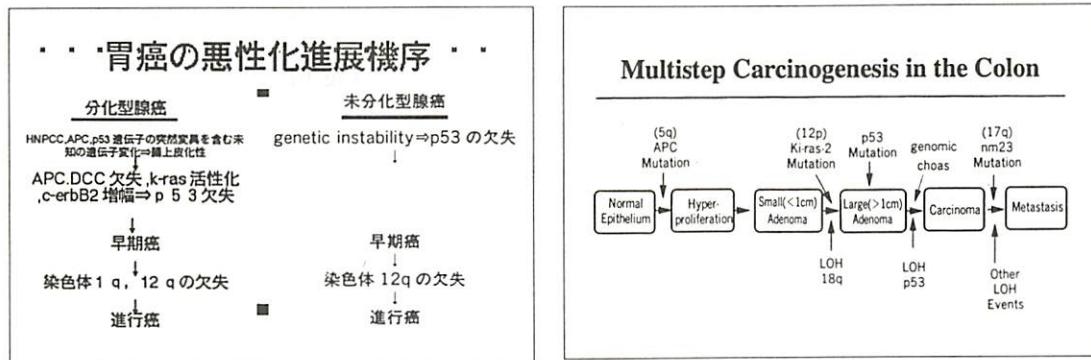


Fig 66 左：胃、Ca 遺伝子解析 右：大腸 Ca 遺伝子解析

一つは、癌の遺伝子解析であります。どの遺伝子が変異をおこせば悪性化するのか、どの遺伝子が変異をおこせば転移が起こるのかが問題とされており

APC
DCC
P53

が大きくクローズアップされています (Fig 66)。

Vollgelstein は大腸癌の段階的な悪性化を遺伝の変異状態から仮説をたてています。

まず APC の Mutation

ついで K ras の Mutation をあげ

ついで p53 の Mutation をあげ

Hyperproliferation から Adenoma, Ca の経路を考えています。そして近年発見されている IIc 型大腸癌は p53 の変化が急に発現したものとの意見もあります。胃癌においても分化型癌は段階的に、未分化型癌は急速に変異して発症すると推定しています。

今後生検を実施し遺伝子を解析すれば、癌であるか否か、きわめて悪性か、転移しそうか否かなどという情報がえられるものと期待している所であります。

| Helicobacter Pylori 陽性率 | | | | |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | 胃炎 | 胃潰瘍 | 十二指腸潰瘍 | 胃十二指腸癌 |
| Marshall | 55% | 77% | 100% | |
| 下山 | 60% | 88% | 91% | |
| 池沢 | 49% (18/37) | 81% (67/83) | 95% (60/63) | 100% (24/24) |

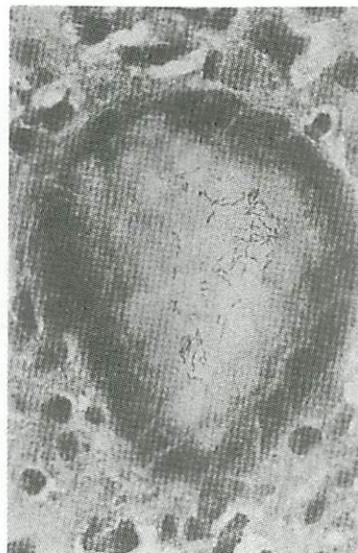


Fig 67 左：Hp 感染の統計

次に *Helicobactor pylori* の問題があります。

生検によってえられた組織から発見された細菌 Hp であります (Fig 67)。

1893年頃から Bizzozero が胃内にラセン菌が存在すると報告していますが、1979年 Warren がヒト胃前庭粘膜にラセン菌を発見。Marshall がこの菌の分離培養に成功しました。グラム陰性のラセン状短桿菌で一方の極に4～7本の有鞘鞭毛をもっています。

この菌は尿素を分解するウレアーゼを分泌する作用があり、これによって NH3 (アンモニア) 及び HCl と合併したモノクロラミンなどによって、又粘液分解酵素、空胞化毒素、白血球による活性酸素によって、胃粘膜障害がひきおこされると説明されています。

この Hp がどの位感染しているかを池沢君にしらべてもらったところ、筑波大と学園病院の患者さんでは胃炎50%，胃潰瘍85%，十二指腸潰瘍95%，胃潰瘍、十二指腸潰瘍合併100%というデータがでました。今 Hp 感染の潰瘍症の治療には除菌が必要なこと、胃炎、胃癌との相関があることなど、胃疾患のすべてに Hp が重要な病因となっていると云われています。

Hp の問題も、内視鏡的手段をもって解決していかねばならぬ問題と考えています。

| 集検実績 | | | | | |
|------|---------|-------|-------|------|--------|
| | 受診者数 | 要精検率 | 精検受診率 | 発見率 | 早期癌の比率 |
| 胃癌 | 103,582 | 13.3% | 74.6% | 0.13 | 61.5% |
| 大腸癌 | 88,997 | 7.0% | 63.5% | 0.12 | 72.5% |

| 集団検診から精密検診 | | |
|------------|----------------------------|----------------|
| | 集検法 | 精密検査 |
| 胃癌 | 間接レントゲン(7枚法) | |
| | 直接レントゲン | 内視鏡検査 |
| | 血清pepsinogen法(PG I /PG II) | |
| 大腸癌 | 免疫学的便潜血反応 | ①全大腸内視鏡検査 |
| | | ②S状結腸内視鏡検査及び注腸 |

Fig 68

三番目に胃集検、大腸集検の問題をあげておかねばなりません。私は19年間茨城県の胃がん読影

委員会をとうして、又県の成人病予防管理協議会をとうして癌検診の精度管理につとめてまいりました。集検成績は表示したように胃癌では103,582人の受診者に対し要精検率13.3%，発見率0.13%，早期癌比率61.5%といったデーターが出ております（Fig 68）。

大腸癌も88,997人の受診者に対し発見率は0.12%となり、全国的な水準を示しています。

その検診のシステムは間接レントゲン→内視鏡、潜血反応→内視鏡が基本であり、必須の検査であります。このためにはもっとすぐれた内視鏡医を育成していかなければなりません。関係各位に大いなる御支援をいただきたいものとこの場に立って心からお願い申し上げる次第です。

まとめ

医学とは実地の医術（Medicine）と医術の基礎をなす理論（Medical sciences）の二つからなる。

医学も学問であるかぎり Medical sciences こそが医学と呼ばれるべきとの考え方が一般的であるが医学の存在理由は Medicine にあるのであって Medical sciences はその土台にすぎない。理論と応用という言葉を対立させるなら、医学はその応用をこそ本質とするものである。

—澤瀉久敬 医学概論—

医学の目的は患者の苦しみをのぞき豊かな健康を与えるための理論と技術の追及とその実践にある。

即ち正しい医学は学術道のいざれをも含まねばならない。

Fig 69

以上私のたどってきた道をふり返って述べてまいりました。

医学は、Medicine（実地の医術）と Medical science（医術の基礎をなす理論）に分けられますが、医学の存在理由（レゾンデートル）は実は Medicine にあり Medical science はその土台にすぎないと澤瀉久敬氏が述べておられます。私も又臨床医学の目的は、病にくるしみなやんでいる人達をその苦しみから解放させ、ゆたかな健康をあたえることであり、その理論と技術の追及と実践こそが責務であると考えてまいりました。

そしてたえず学（学問）と術（技術）と道（思いやり）の心づかいがバランスよくたもたれていることが臨床医学、医療の根幹であると思ってきました（Fig 69）。

Science や Nature をかざる論文を作ることは出来ませんでしたが、内視鏡を用い、早期の癌を発見することによって多くの人達を救命出来たと自負しております。そしてそれが臨床医として、又臨床医学を学び研究する者にとっての大切な指命ではないかと考えています。

近年、評価が問題になっておりますが、ことに医学の分野は他の分野とことなって研究、教育以外に医療の分野があります。

すぐれた手術、すぐれた検査の技法に関する評価、あたたかく患者に接する姿勢の評価、地域医療をみつめ行動する評価などがあります。できやすい評価ができにくい評価を圧迫し真の評価がなされなくなってしまうことはなりません。

評価はそれらを Total にしたものでなくてはなりません。

学生諸君も将来、学術道をそなえたよき医師、よき医学者となるよう生涯かけてつとめてほしいと思います。

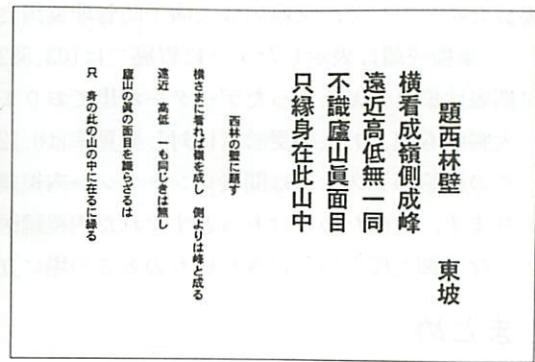
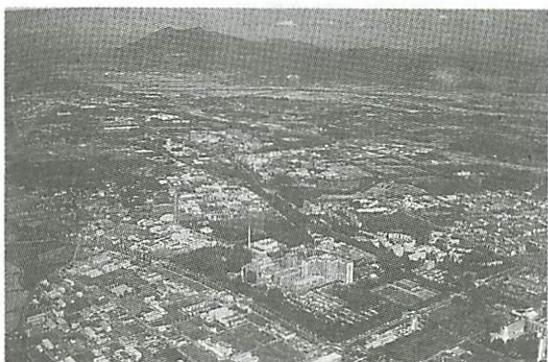


Fig 70

最後に私の好きな詩をあげてしめくくりとさせていただきたいと思います。

横さまに看れば嶺を成し 側よりは峰と成る
遠近高低一も同じきは無し
廬山の眞の面目を識らざるは
只身のこの山の中に在るによる

東坡の詩であります。

横からながめれば一つづきの連山片側からみればひとつそびえる峰。
山々の形は遠き，近き，高き，低き，どれ一つとして同じではない。
だが 山の眞の姿を知らずにいたのは私がこの山の中にいたためだった。
と云う意味であります。

物事の姿を見る場合，その見る立場によっていろいろちがった姿として認識される。
特に近づきその中に入ってしまうと全体がわからなくなってしまうということであります。
人間も同じで，還元主義に立ってこまかくこまかく追及することによって，全てを知ることが出来るでしょうか。一歩さがっていろいろな角度で人をみること，哲学的に，文学的に，倫理的に，心理学的に，いろいろな角度でみることが大切ではないかと思います。大きな視野に立って人を，医学を，医療を考えてほしいと思っています。

19年前私が初めて本学の教壇に立ったとき，この詩を黒板に書きました。
若い自分に氣おいがあったのでしょうか。学生諸君は，きみょうな顔をしておりました。以後そのような話はしませんでしたが19年ぶりに再びこの詩を送り，最後の講義のしめくくりとしたいと思います。

本日は多数の教官の方々を始め，いろいろな分野の方々の御出席を賜り恐縮にたえません。深く感謝いたします。では学生諸君，長時間にわたる御静聴ありがとうございます。

おおきな夢をもって大いなる明日に飛躍して下さい。心から御発展をお祈り申し上げます。

子どもの言葉の発達

臨床医学系小児科

滝 田 齊

阿部先生、過分のご紹介をありがとうございます。また、嵐のような強風の中をお集まりいただいた皆様に厚く御礼申しあげます。

私の最終講義は、専門の小児消化器病学を離れて、「子どもの言葉の発達」というテーマにさせていただきました。このテーマを選んだ理由は、十数年前から小児とくに心身障害児の言葉の発達に興味を持ち、折に触れてその方面的資料に目を通してきましたので、大学を去る前に一度講義をしたいと思っていたからであります。また、5年前から外国語センターへ行くようになって、文科系の先生方の研究に触発されたことも理由のひとつであります。

ヒトだけに与えられた言語習得能力

親にとってもわれわれ小児科医にとっても、子どもの成長・発達の過程で言葉の発達ほど感動的なものはありません。満1歳でやっと意味のある単語を二つ三ついえるようになった子が、満5歳になるともう文法の基本を身につけ、2,000語以上の語彙を自由に操って会話をする。このような能力は一体どこから生まれてくるのでしょうか。人間の知的能力の中で、言語習得能力はその最たるものであるといわれています。デカルト René Descartes (1596-1650)は、その能力はヒトという種にだけ与えられた特別なもので、人は生まれたときからその能力をもっているといっています。この説には誰も異論はないと思いますが、問題はその言語をどのようなシステムで習得するのかということであります。

言語中枢の発見

ご承知のように、言語機能が脳の一部に局在していることを発見したのは、プロカ Pierre Paul Broca (1824-1880)とヴェルニッケ Karl Wernicke (1843-1905)であります。その局在部位はそれぞれプロカ領域、ヴェルニッケ領域と呼ばれ、前者は運動性言語中枢、後者は感覺性言語中枢とみなされています。

プロカが運動性言語中枢の局在を確信したのは、1861年、パリのビセートル病院でルボルニュ Leborgne, ルロン Lelong という51歳と84歳の構音失語の男性に相次いで遭遇し、その剖検に立ち会い、左第3前頭回に共通の病変の存在することを見い出したからであります。これが大脳皮質機能局在の問題に歴史的な一石を投ずる結果になりました。ときに、プロカ37歳のことでした。ちなみに、ドイツの神経科医ヴェルニッケが感覺性失語症の報告を行ったのは1874年、さらに若い31歳の時でした。

さて、言語中枢の発達については、胎児期からさまざまな研究が行われています。脳全体の発達、運動性および感覺性言語中枢の発達などであります。しかし、運動性言語中枢の発達については、まだ定量的なデータは得られていません。

胎児の脳の発達

脳は、図1のように、受精後5週までに前脳、中脳、後脳に分化します。髓鞘形成も5週頃から始まり、生後2~3年までに大部分が完成します。聴覚刺激に対する反応は在胎19週からみられます。開眼、眼球運動は25週頃から認められます。

胎児期から乳児期へかけての脳の発達を図2に

言葉の発達：胎児期

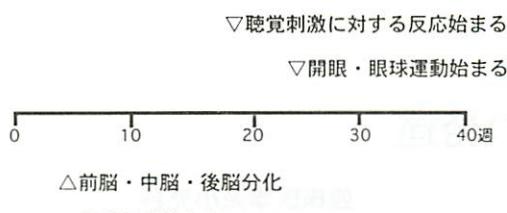


図1

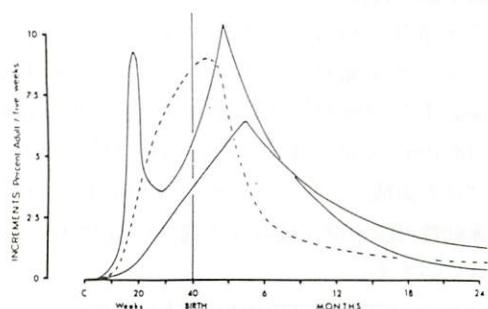


Figure Velocity curves of the various components of human brain growth.
Solid line with 2 peaks = DNA; dashed line = brain weight;
single peak solid line = cholesterol. (Brasel JA, Gruen RK. 1986.)

図2

示します。DNAは在胎20週と生後3か月を中心とする2つのピークがあります。前のピークは神経細胞の、後のピークは神経膠細胞Neurogliaの急激な増加を表しています。点線は脳重量の増加で、胎生後半から乳児期初期にかけて著明に増加します。頭囲でみると、成人の標準値に比べて、出生時は60%，1歳は80%，3歳は87%と驚異的な伸びを示します。一峰性の曲線は髓鞘形成の指標とされるコレステロールの推移であります。受精後5週頃から増え始め、生後6か月頃ピークになって、2～3歳まで高値の続くことがわかります。

聴覚刺激に対する胎児の反応をみると、図3のように、在胎19週で500Hz, 21週で250Hz, 23週で100Hzに反応し始め、27週までに97%の胎児が500Hzと250Hzに反応しました。1,000Hzと3,000Hzには29週と31週で最初の反応がみられました。胎児全員が1,000Hzに応じたのは33週、3,000Hzに応じたのは35週でした。

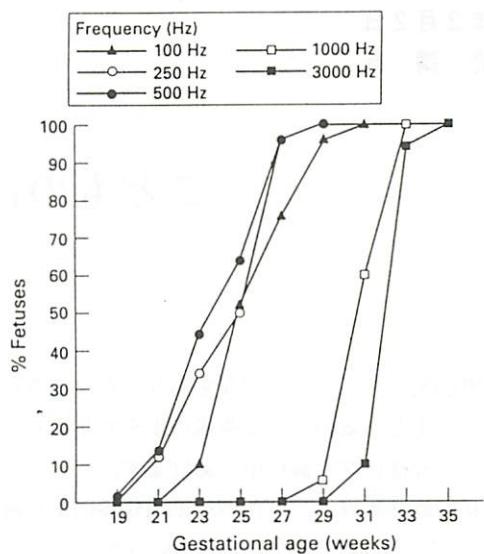


図3

普通の会話をしている成人男性の声の高さが100～200Hz、女性のそれが200～400Hzですから、胎児は胎生19週から母親の声を聞き、23週から父親の声を聞いていますことになります。また、反応を引き起こす聴覚刺激の大きさは、在胎週数が進むにつれて低下しました。最も低値を示したのは、500Hzと250Hzでした。このことは、在胎週数の少ない胎児ほど反応を起こすためには強い聴覚刺激を必要とすることを示しています。

小児の発達段階

出生後の言葉の発達は、認知発達、情緒発達、神経運動発達、身体発育と密接に関係します。このうち、認知発達と情緒発達はとくに深い関係がありますので、その発達段階についての代表的な理論を概観しておきたいと思います(表1)。

オーストリアの精神科医で精神分析学の創始者フロイト Sigmund Freud (1856-1939)は、小児の発達を1. 口唇一感覺期、2. 筋肉一肛門期、3. 移動一性器期、4. 性欲潜在期、5. 思春期・青年期の5段階に分けています。これはひとくちでいうと、幼児の身体を性的エネルギーと攻撃的エネルギーのいわば発電所であると考える理論であります。

フロイトの理論を改めて紹介したのは、これが

表1

| 小児の発達段階 | | | | | |
|---------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------|-------------------|
| 理論 | 乳児期 0-1 | 幼児期 1-3 | 幼児期 3-6 | 学童期 6-12 | 思春期 12-20歳 |
| Freud | 口唇- 感覚期 | 筋肉- 肛門期 | 移動- 性器期 | 性欲 潜在期 | 思春期 青年期 |
| Erikson | 基本的信頼 対 不信 | 自律 対 恥と疑惑 | 自発性 対 罪悪感 | 勤勉 対 劣等感 | 同一性 対 役割の混乱 |
| Piaget | 感覚 運動器 I~IV | 感覚 運動器 V~VI | 前操作期 | 具体的 的操作期 | 形式的 的操作期 |

言葉の発達：乳児期

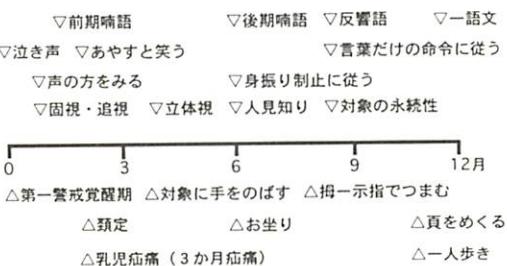


図4

20世紀後半を代表する発達理論、エリクソン Erik Homberger Erikson (1902-1994) の心理社会的発達理論に決定的な影響を与えていたからであります。エリクソンは精神分析学者として、人間の発達を8段階に分けています。そのうち、小児期に含まれる5段階を示しますと、1. 基本的信頼対不信、2. 自律対恥と疑惑、3. 自発性対罪悪感、4. 勤勉対劣等感、5. 同一性対役割の混乱であり、これらはフロイトの発達段階に極めて類似しています。

一方、スイスの心理学者ピアジェ Jean Piaget (1896-1980) は、小児の発達段階を認知発達の立場から 1. 感覚運動期、2. 前操作期、3. 具体的操作期、4. 形式的操作期の4期に分類しました。感覚運動期は、さらに I - VI段階に細かく分かれています。その中には、対象の永続性-視界から消えた物の心象を保持する能力(8ヶ月) - といった重要な概念も提起されています。感覚運動期というのは原始的反応の時期から表象的思考の始まるまで、前操作期というのは論理的思考が始まるまで、具体的操作期というのは論理的思考が現実の範囲に留まっている時期、形式的操作期というのは論理的思考が具体的な範囲から抽象的範囲に広がった時期をいいます。

乳児期の言葉の発達

乳児期のコミュニケーションは、図4のように、出生直後の第一警戒覚醒期 first alert-aware period に始まります。新生児は確かめるような、警戒するような目つきでゆっくり周囲を眺め回し

ます。約40分続きます。視線は合いますがあやしても反応は返ってきません。その後入眠と覚醒を繰り返しますので、この時を逃すと母親と新生児との対面の機会は数日間巡っていません。泣き声もコミュニケーションの重要な要素です。通常母親は数種類の泣き声を聞き分けることができるといわれています。赤ちゃんの泣き声は生後6週頃最も強くなります。興味深いのは、これが乳児痛痛(3ヶ月痛痛)の時期と一致することです。これは生後6週と12週前に起こりやすく、モチリンという腸管運動を活発にする消化管ホルモンの一過性上昇がその原因と考えられています。もちろん、母親なら普通の泣き声か乳児痛痛かはすぐにわかります。

言語は、音韻、意味、文法、伝達の四つの部分に分けられます。このうち乳児期に発達するのは、音韻すなわち音声であります。1ヶ月になると、乳児は泣き声以外に cooing といって鳩がクークー泣くような、のどを鳴らすような音を発するようになります。前期喃語といいます。6ヶ月ごろには、乳児は多様な種類の音をだせるようになります。母音だけでなく子音も含まれます。また、母音と子音を組み合わせ、音節を発声し始めます。後期喃語といいます。10ヶ月には、反響言語すなわちおうむ返しの言葉をいうようになります。これを初語と取り違えて喜ぶ親がいますが、これは意味のある言葉すなわち自分の意思を伝えようとするいわゆる一語文とはことなります。この頃になると、乳児が発することのできる音の種類が減少してきます。乳児は母国語に含まれる音をより

頻繁に発するようになります。それ以外の音は徐々にいわなくなっています。初語は、ママ、パパといった親への呼びかけが圧倒的に多く、これは世界共通の現象です。

聴覚刺激に対する反応をみると、1か月前に声の方、とくに女性の声の方をみるようになります。このことは、胎児が250Hzと500Hzの音によく反応することと考え合わせ、誠に興味深いものがあります。2か月になると、あやすと笑い、4か月には4-month-old flirts and coosといって、あやすとのどを鳴らして喜ぶようになります。7か月には身振りを伴う制止に、9か月には言葉だけの命令に従うようになります。視覚の発達をみると、1か月には固視・追視が、4か月には立体視が始まっています。6か月からは人見知りがみられます。8か月にはピアジェのいう対象の永続性を理解するようになります。

幼児期の言葉の発達

幼児期前半は、図5のように、音韻に加えて文法、語彙、意味が爆発的に発達します。12か月を過ぎた頃から、一方ではJargonという意味のわからない音声を盛んに発しながら、他方では身近な物の名をいうようになります。18か月には二語文を話し始めます。ここで初めて単語を順序づけて並べる必要性が生じてきます。真の文法の始まりです。絵を指して名前をいったり、身体の一部の名称をいえるようになるのもこの頃です。語彙数は18か月に10~15語であったものが、24か月には100語以上、36か月には300語以上に急激に増加します。30か月には自分を一人称で呼ぶようにな

言葉の発達：幼児期（1~3歳）

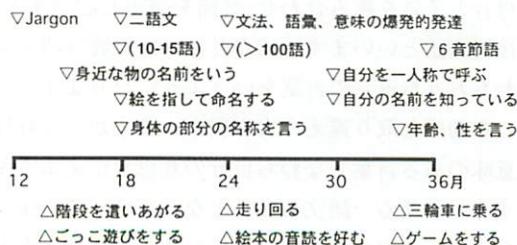


図5

ります。この頃には自分の名前を知っています。36か月になると、6音節語がいえ、三つ数えることができ、年齢、性をいうことができるようになります。

幼児期後半は、図6のように、音声的、文法的発達がさらに進み、多くの言葉の意味を習得します。伝達技能もめざましく発達します。ただし、この時期はピアジェのいう前操作期で、会話らしきものをしていても多くは自己中心的伝達で、会話がかみ合いません。具体的にいいますと、3歳で電文のような言葉をいっていたのが、5歳で10音節語をいえるようになります。6歳で文法の基本を身につけ、文法的発話をすることができます。語彙数は2,000語以上になります。

NatureかNurtureか

このような驚異的な言葉の発達、とくに文法の習得がどのようなメカニズムで達成されるのか。そのメカニズムはNatureかNurtureか、すなはち子どもに生まれながらにして備わっているのか、あるいは学習によって育まれるのか。この点については、現代知性の2巨人といわれる、スキナー Burrhus Frederic Skinner (1904-1990)とチョムスキー Noam Chomsky (1928-)との有名な論争があります。

実はこの論争以前にも、こどもには生まれながらにして母国語を習得する能力が備わっているという考え方方が古くからありました。エジプトのプサメティコス一世 Psamtik I (663-609)は、「エジプト人が世界中で一番古い民族である」という言い伝えを証明するために、生糸のエジプト人の家

言葉の発達：幼児期（3~6歳）

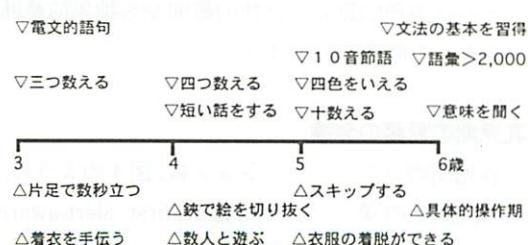


図6

庭から新生児を二人つれてきて羊飼いに与え、羊の群の中で育てることを命じました。そしてこのこどもたちには一言も言葉を聞かせないよう厳しく命令しました。ブサメティコス一世は、このこどもたちが初めて発する言葉が何語であるかを知りたいと思ったのであります。2年後のある日、羊飼いが羊小屋に入っていくと、二人のこどもが駆け寄ってきて、「ベコス」という言葉を発しました。これは古代国家フリギア Phrygia の「パン」を意味する言葉であることが判りました。そして、エジプト人はこの事実から、自分たちは2番目に古い民族であると信ずるようになったと言い伝えられています。

スキナーの習慣形成説とチョムスキーの言語獲得装置説

さて、アメリカの心理学者で新行動主義の提唱者として知られるスキナーは1957年、その著作「言語行動」の中で、こどもの文法学習が他のすべての学習と同じように、模倣と強化を通して起こると主張しました。この学習は、こどもが大人や年長児の文を模倣することから始まる。こどもの発話が理解できると、親はこどもの要求をかなえることで、こどもの発話を強化します。また、親はこどもが非文法的な文を発すると、それを文法的に正しい形にいいかえて、こどもの発語を形づくりていきます。すなわち、言語形成の習慣形成説であります。

アメリカの言語学者で、チョムスキー革命ともいわれる変形生成文法を1957年、29歳の若さで発表したチョムスキーは、1959年、スキナーの著作「言語行動」の書評の中でスキナーの説に強く反論しました。チョムスキーの主張は、3歳児でさえ大人の発言としては聞いたことのない文をたくさん作るという明白な事実に基づいています。ごく僅かな情報しか利用できない小さなこどもたちが、どのようにして言語体系や言葉に関する知識を習得して、夥しい数の文を作りだし、理解するようになるのか。それは模倣や強化や習慣では到底説明することはできない。このような考え方から、こどもには言語獲得装置 Language acquisition

device (LAD) が生得的に備わっているという理論を発表しました。興味深いことは、言語獲得装置を発表したときに彼が証拠はまったく提示せずに「こどもにとって文法に含まれる複雑な概念を思いつく機会はほとんどない」という仮説として発表した、ということです。

文法習得という問題に限ってみると、チョムスキーとスキナーの論争は前者の圧倒的勝利に終わったようにみえます。しかし、私は、こどもが言語に曝されれば言語獲得装置が作動するという理論だけでは、こどもとくに障害児の言語発達を説明することは難しいと思います。後に述べるように、言語獲得を補助する何らかの相互作用が必要であると思います。

プロカ以後の言語中枢の研究

以上のような言語発達に関連して、現在医学的には何がどこまで判っているのか。ここで、プロカ以後の言語中枢の研究の一端を紹介してみたいと思います。

現在、言語機能との関連が明らかになっている大脳皮質領域(図7参照)は、プロカ領域(下前頭回の弁蓋部と三角部、Brodmann (1868-1918) の44野と45野)、ヴェルニッケ領域(上側頭回22野の後半部)、上前頭回の補足運動野を含む領域、下頭頂小葉、側頭葉後下部領域の5か所であります。これらの領域は、45野を除いて、皮質Ⅲ層に巨大錐体細胞を有するという共通の特徴を持っています。系統発生的にき

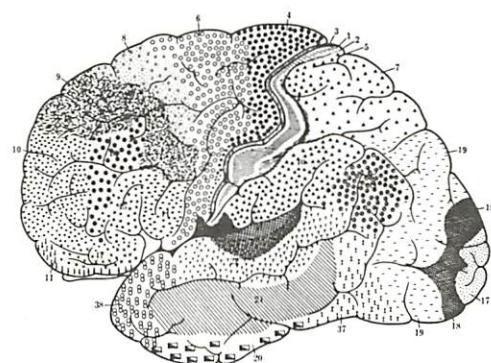


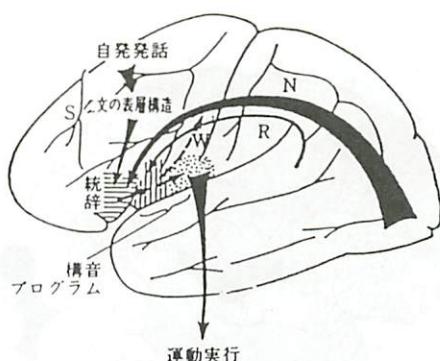
図7

わめて新しい皮質構造であるとともに、大脳皮質電気刺激試験において、側頭葉後下部を除く4か所の領域は刺激によって発話の中止が生ずることが知られています。側頭葉後下部は、最近漢字の読み書きに関する領域として注目されています。

44野と45野は形態的、機能的に差異のあることが知られています。すなわち、44野は無顆粒型で、髓鞘形成は3歳で完了しますが、45野は顆粒型で、髓鞘形成は10歳をすぎてようやく完成するといわれています。

また、発話の機能も両野で異なり、図8のように、復唱や呼称のように聴覚刺激によってひき起こされる発話活動は、ヴェルニッケ領域から上縦束を経て44野へ送られてくる入力によって営まれるのに対し、中前頭回から45野を経由して44野に入ってくる入力は、自発発話の活動、とくに文の形成と統辞に関する機能を営むといわれています。一方、書字活動においては、44野から上肢の運動を司る運動前野および運動野への経路が重要な役割を果たしていると考えられています。

優位半球は言語中枢に関してできた概念ですが、最近の研究では右利きの96%と左利き、両利きの70%が言語上左半球優位であるとされています。また、言語表現に関する部分、すなわち言葉の強弱、高低、音色、メロディーや感情表現に関しては右半球優位であることが判ってきました。



発話の神経回路の仮説的模式図

図8

これまで述べてきたことは、正常な子どもの言葉の発達や正常な言語中枢に関するものです。人間の知的能力のひとつは言語習得能力であるといわれています。その知的能力に生まれつき障害のある子どもの言語習得は一体どうなるのでしょうか。

「美香は16歳」と「クシュラの奇跡」

最後に、二人のすばらしい少女の言葉の発達の記録を紹介させていただきます。1977年3月20日、銀座6丁目みゆき通りの「銀座絵画館」前は時ならぬ熱気に包まれていました。精神薄弱、難聴、てんかんと三重苦を背負った是枝美香さん、16歳の水彩画60点が絵画館の壁いっぱいに掲げられたのです。知能指数52、聴力損失60dB、視力右0.5、左0.4でした。このランプ(写真1)は12歳のときの作品です。小学校1年のとき絵の先生島田爽さんに出会ったのが、その才能を開花させるきっかけとなりました。作品集「二つの太陽」の表紙を飾っている絵も12歳の作品です。私がこの少女のことを知ったのは、たまたま育児の本の制作にかかわっていた出版社から私の本と前後して、「美香は16歳」という本が出版されたからです。それを読んでまず感動したのは、言葉の発達の記録でした。満1歳のとき脳性麻痺といわれてすっかり諦めていた言葉を、正確には音声を、3歳半のわが子から初めて聞いたときの驚きと喜び。それか

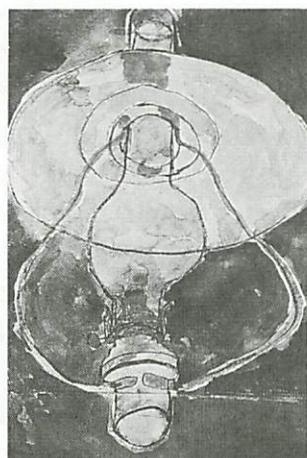


写真1

らは言葉の先生について親子の必死の努力が始まりました。6歳でやっと二語文という遅々とした進み方でしたが、中学では「きれいな発音ですね。これだけの言葉をよく覚えましたね。」といわれるくらいに上達しました。

つぎに、「クシュラの奇跡」という本(写真2)をお目にかけます。副題に「140冊の絵本との日々」と書かれています。これは、クシュラという重度の障害を背負ったニュージーランドの少女が、聰明で粘り強い両親の愛情に支えられて、絵本の世界から言葉を習得していく過程を生き生きと描いた感動の記録です。著者はクシュラの祖母ドロシー・バトラー Dorothy Butler で、ピアジェの発達理論に造詣が深く、1975年、オークランド大学教育学部からこの著書に対して学位が授与されました。1983年の春、私は訳者の百々佑利子さんがこの本を翻訳しようと東奔西走していることを知りました。障害児の本は売れないという出版界の偏見のため、自費出版を覚悟の上で準備を進めているという話でした。私は直ぐに無償の協力を申し出ました。そして翌年、難産の末にこの本が出版されました。評判はたちまち関係者の中に伝



写真2

わって、1995年現在、第31刷を数えるに至っています。

この二つの記録は、肉親の看護や治療教育が障害児にいかに多くの実りをもたらすかを如実に物語っていると思います。また、そこに小児科医の道も示されているように思います。

ご静聴ありがとうございました。

1996年2月9日(金)
最終講義

がん細胞を診つづけて

筑波大学基礎医学系病理

小形岳三郎

はじめに

阿部学群長には過分な御紹介を頂き有難うございました。また、お忙しい時間をさいて、多くの先生方が御出席して頂きまして恐縮しております。筑波大学での研究生活を永らく無事に続けて頂いたのも、皆様先生方のお陰と深く感謝しております。年が経つのは速く、開学当時、学群、学系、病院の設立に参加したのがこの前のような気がします。

さて、私の大学卒業後、癌病理形態学の権威であった瀧澤延次郎先生の門を叩いて以来、ほぼ40年の歳月になります。当時「組織標本には病気の本質が存在する。見るのはなく診なくてはならない」と教え込まれました。もう一人の恩師である免疫病理学の岡林篤先生も、馬杉先生のつくられた馬杉腎炎の組織標本を傍らに置き、毎日一度は目に見て、考えに更けておられたことを思い出します。両恩師ももうこの世にはおられませんが、このような環境にて育てられた私は、病理標本を観察する際、常に目に見えている奥には何があるかを心掛けてきました。本日の講演は、そのような観点から、がん細胞を例にとってお話ししたいと存じます。

病気そのものを対象とする人体病理形態学は、ある作業仮説のもとに行う実験的研究と基本的に異なります。形態的に色々な顔をもつ病理標本から病気の本質をつかみ取るには容易ではありません。このことが病理学では長年の経験が重要視される所以でもあります。種々の病気を病理標本より診断するだけで、昔は十年の研修期間が必要であると言われたものです。

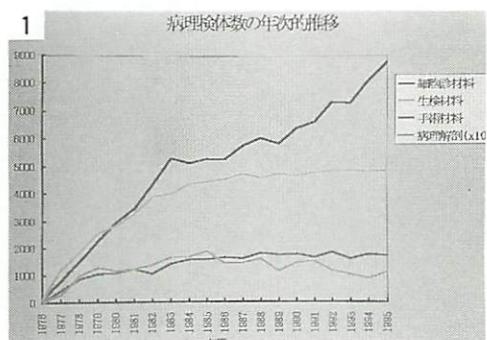
私共病理医が毎日診断している対象のうち最も

多いものは悪性腫瘍の診断であります。病理医の力量もそれにつきるといつても過言ではありません。腫瘍の病理診断は最終診断であって、特に、良性・悪性の判定は、患者の生死のかかわるもので誤診は許されるものではありません。最近のがんの研究はもっぱら遺伝子の研究ですが、がんの診断は依然病理学的診断が最終診断であり、未だそれに替わる方法はありません。腫瘍の病理学的診断の根拠になっている腫瘍の形態学的特徴は、長年の病理学者の経験に基づいているものであって、未だ細胞生物学的見地から充分に説明されておりません。

筑波大学附属病院病院病理での腫瘍診断

[スライド1]

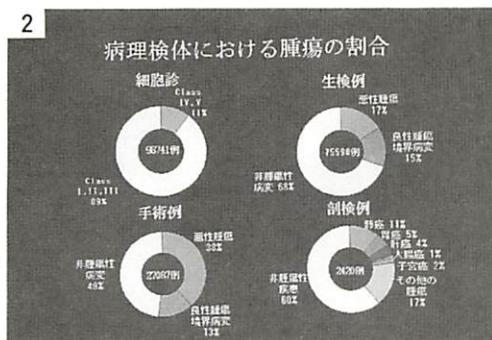
筑波大学では、全ての病理標本を病院病理にて処理してまいりましたので、多くの病理標本を見させていただきました。スライドは、病院病理で扱った細胞診、生検、手術標本の病理診断、剖検症例の症例数の年次的推移を示しております。剖検数が少ないことは、臨床の興味の対象が変遷したことに基づくと思われますが、以前堀教授が指



摘したように、卒後教育に対する本学の甘さにも原因があると思われます。

[スライド2]

スライドは病理診断のうちで腫瘍診断の比率が如何に多いかを示しています。細胞診ではがんの症例の割合は10%程度ありますが、その大部分が癌・非癌の判定であります。表には示しておりませんが、生検においてもがんの有無を要望されるものが約半数を占めます。



がんの特徴とがんの診断

腫瘍は、初めて病気の概念を系統づけた現代病理学の先駆者 Achoff によって、1913年すでに「細胞の自律的な増殖」と定義づけられています。1952年には Willis が多数の腫瘍を光顕的に検討し、腫瘍の自律的増殖の形態学的性格を明らかにしました。腫瘍といっても、その細胞は発生母地の細胞にて異なり、また、分化度によっても様々で、形態的にもその生物学的特徴も異なります。勿論、それぞれ良性の腫瘍と悪性の腫瘍があります。多くの病理学者の努力により、種々の腫瘍の形態学的特徴が明らかになり、その膨大な知識のもとに現在腫瘍の診断がなされています。一方、癌遺伝子および癌抑制遺伝子が次々と発見され、がんは遺伝子の異常によって起こる一種の遺伝子病であることが明らかになりつつあります。しかし、ヒト癌の遺伝子解析も、病理形態学的に診断された症例についてなされているため、病理形態学の判定基準が異なれば、おのづから遺伝子解析の結果の解釈も異なってくることも知っておくべきであります。

浸潤性増殖や転移の明らかな進行癌では、良・悪性の判定は容易であります。近年早期癌の症例が治療の対象になるにつれ、良性悪性の境界病変の診断や未だ浸潤性増殖の明らかでない極く早期の時期での診断が要求されます。このような早期のがんでは、浸潤性増殖や転移といった生物学的特徴ではなく、細胞自身の形態学的特徴から良・悪性の判定をせざるを得ない。現実に細胞診の場合は、細胞レベルで診断することから、細胞所見より良・悪性の判定をする時代になっています。

[スライド3] 診断精度

例として、乳癌の細胞診の診断精度をスライドにて示します。現在用いられている細胞診の基準によれば、細胞1個でもほぼ90%の確率にて良・悪性の判断可能な時代になっています。

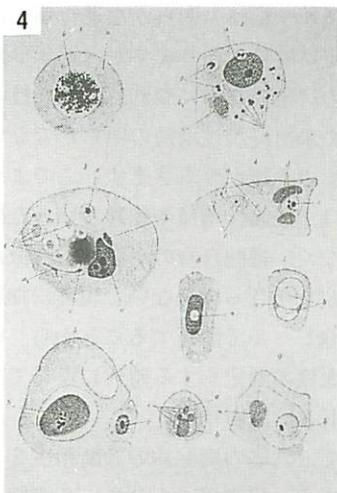


細胞異型の概念

一般に、がん細胞はその発生起源である細胞の分化形質を必ず受け継いでいます。しかし、一方において必ずその発生起源の正常細胞がもつ分化形質から偏倚、逸脱、即ち脱分化しているという特徴があります。この脱分化の形態学的表現を「異型性」という言葉で表わされています。この「異型性」という形態学的特徴に基づいて日常良性・悪性の病理形態学的診断が行われているのであります。

[スライド4]

スライドは Achoff の教科書の初版にのっている「がん細胞の形態像」です。現在の考えからみると、がんに特異な所見とは必ずしも言えませんが、当時より、がん細胞が正常の細胞より形態的

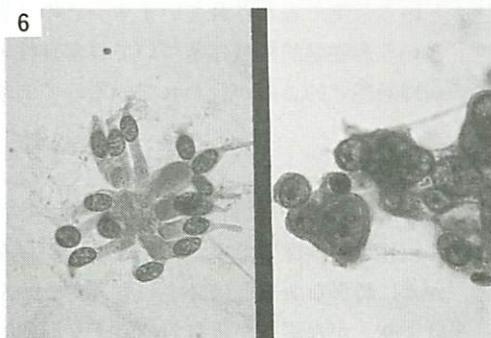
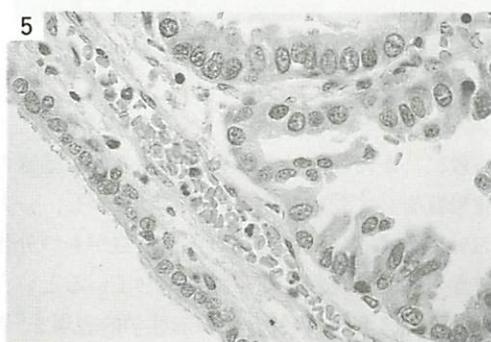


に異なることを指摘しておりました。

[スライド5, 6]

スライドでは、正常の細気管支上皮と肺腺癌とを示しております。肺末梢原発の腺癌は起源である細気管支上皮細胞と一見類似していますが、よくみると異なります。この正常の細胞より異なっている形態学的变化を異型といいます。

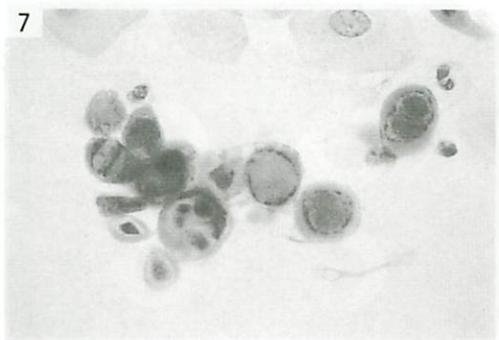
細胞の異型は前癌病変よりみられ、がんのprogressionとともに進行するのが常であります。例えば、子宮頸部のdysplasia, CIS, 浸潤癌



へと細胞異型度は進行します。従って、細胞異型は必ずしも悪性腫瘍に特異的な事象ではありません。

[スライド7]

また、細胞核の形態的異常は腫瘍性病変に特異的事象でもありません。ウイルス感染や放射線照射後では、著しく異常な核をもった細胞を見ることがあります。スライドはヘルペスウイルス感染細胞を示します。



細胞異型の因子の種類

[スライド8]

がん細胞では細胞質及び細胞膜に於ても脱分化による変化は存在します。しかし、これらの変化はがん細胞の由来する細胞の種類により著しく異なるところから、通常がん細胞を形態的に診断する場合、核の異型を特に重視します。がん細胞の判定基準ともなっている核異型を示す形態的指標は著しく多いが、一般にその代表的指標は、N/C比の増大、核の腫大、核の多形性、大小不同性、hyperchromia, 核クロマチンの凝集等であります。

細胞異型の種類

A. 細胞全体の形態異常

N/C比、大小不同、多形性

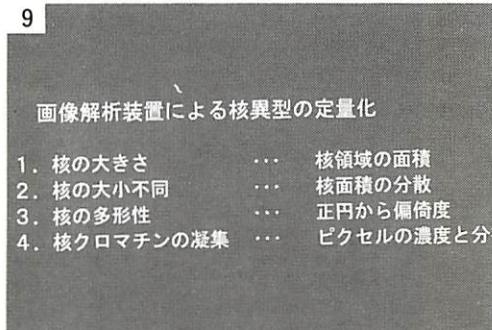
B. 核の形態異常

核の腫大、大小不同、多形性、
核クロマチンの增量と異常凝集

核異型の定量化

{スライド9}

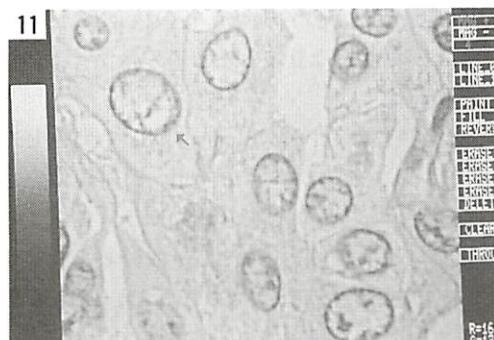
がんの診断には極力主観的判定は避けなくてはなりません。しかし、通常の顕微鏡による観察では、判断する病理医の経験により左右され、主観的判定に陥る危険をはらんでいます。また、異型の細胞生物学的意義について追求する際には、異型度の定量化は欠かせません。最近、画像解析装置が普及するにしたがって、核の形態量を各因子に分けて定量化することが可能となり、核異型の客観的解析が可能となりました。



{スライド11} 核の形態量測定

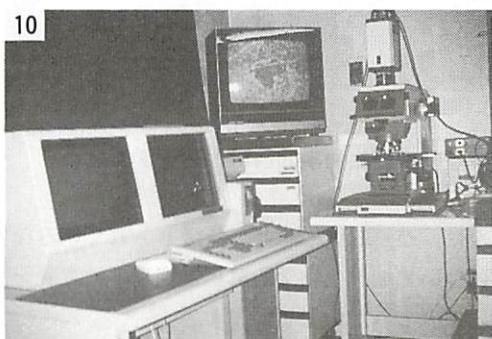
スライドは画像解析装置上でのがん細胞の擬似画像を示します。通常の組織標本や細胞標本を顕微鏡下に画像装置を取り込み、擬似画像面にて、核の大きさ、形等の形態量を計測します。

実際には、核の大きさは画像内の核領域の面積、核の大小不同は核画像の面積の分散度、核の多形性は核画像の正円からの偏異度、また、核のクロマチンの凝集度はクロマチンパターンを構成する種々のピクセルの濃度、相互関係等に分解解析することによって評価します。

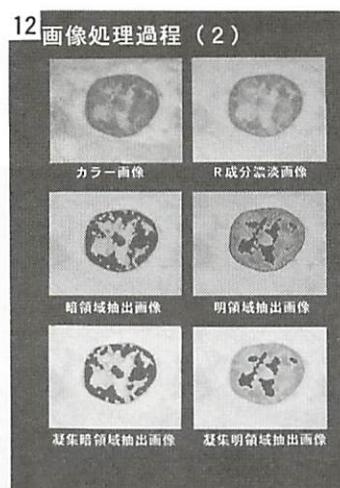


{スライド10} NASCCA

スライドはカラー画像解析装置の外観です。この装置を用いて、我々は細胞の核の形態量、chromatin texture、chromatin 量等を同時に計測するソフトを開発し、NASCCAと命名し、特許を取得しました。この装置を用いることによって、核の形態的情報と濃淡分布の情報を定量化することによって核異型を客観的に評価することが可能となりました。



{スライド12, 13} 核 chromatin texture の測定
核クロマチンの分布は画像解析装置の画面上でスライド12のように次々に処理して測定します。クロマチンの凝集度の評価は、スライド13の様な数式にて求められた数値にて行います。



13 Parameters of Chromatin Patterns

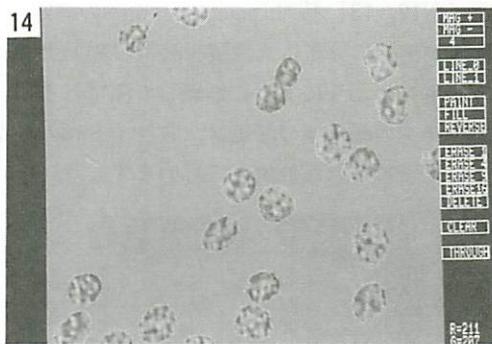
| Parameters related to Marginal Chromatin Patterns | |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Margination 1 | = Mean Marginal Luminosity Mean Luminosity of Nuclear Area |
| Margination 2 | = Marginal Dark Area Whole Dark Area |
| Margination 3 | = Variance of Marginal Luminosity |
| Parameters related to Whole Chromatin Patterns | |
| Heterogeneity | = Dark Area + Light Area Nuclear Area |
| Condensation | = Gathering Dark Area + Gathering Light Area Nuclear Area |
| Granularity | = Gathering Dark Area + Gathering Light Area Dark Area + Light Area |
| Clumping | = Gathering Dark Area Nuclear Area |
| Clearing | = Gathering Light Area Nuclear Area |

{スライド14, 15} 核DNA量の測定

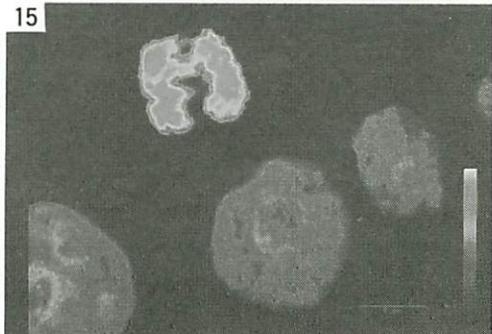
細胞をFeulgen染色等のDNA染色を行えば、細胞を観察しながら各細胞ごとの核DNA量計測することが可能となりました。このスライド14はその二値化像です。

スライド15は、Propidium iodideで染色したDNAのコンフォーカル・レーザー顕微鏡像を示しております。DNAの量を疑似カラー標示することによって、核内のDNAの量的分布を判定することができます。このスライドで、DNAが著しく凝集している細胞はM期の細胞であります。

14



15

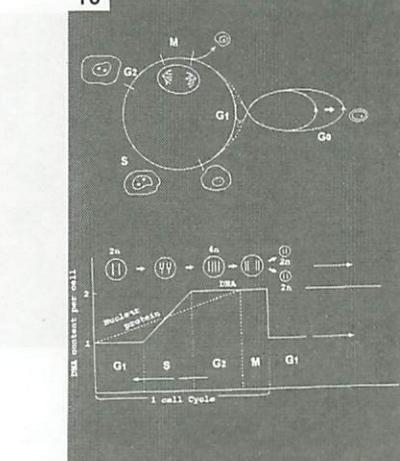


{スライド16, 17} 核DNA量とcell cycle

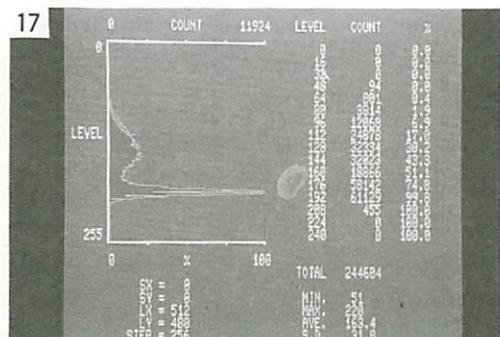
スライド16はDNA量とcell cycleの各phaseとの関係を示します。このようにDNAの量を測定することによって、同一組織内のG0, G1, S, G2期の細胞の比率より、その組織の増殖状態や細胞周期阻害状態等を解析することが可能であります。

スライド17は通常の病理標本をFeulgen染色し、NASCCAにて測定したDNA histogramです。このimage cytometryの測定精度は殆どflow cytometryの精度に匹敵します。

16



17



核異型の細胞生物学的解釈と病理学的意義

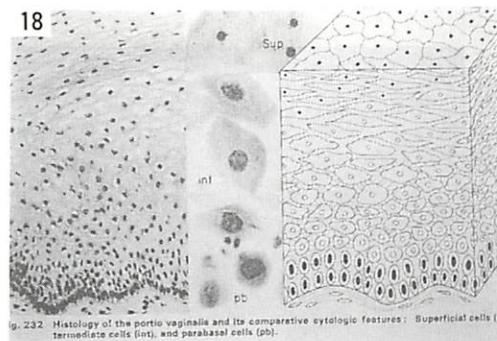
次に、がん細胞の診断に特徴とされている核異型について細胞生物学的解釈と病理学的意義を簡単にのべてみたいと思います。

(1) N/C 比

がん細胞にみられる脱分化の指標と一つに、核と細胞質との面積比 nucleo-cytoplasmic ratio (N/C 比) の増加が上げられます。

[スライド18] 細胞分化と N/C 比

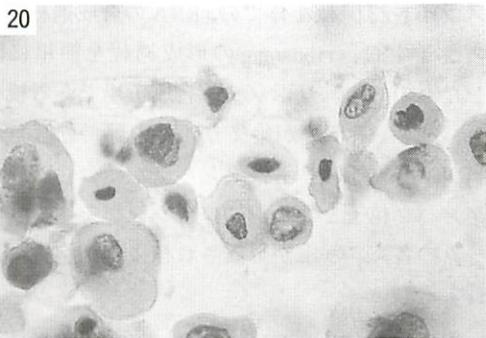
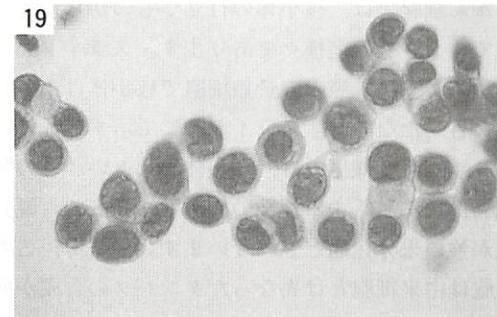
スライドの正常の重層扁平上皮でおわかりの様に、基底細胞は N/C が大きく、上皮の上層へ分化が進むほど N/C 比は小さい。このことは細胞質の容積が細胞の分化によって増加するためであります。



[スライド19, 20]

スライド19は未分化な扁平上皮癌細胞で、スライド20は高度に分化した角化扁平上皮癌細胞であります。このように癌細胞に於ても分化することによって細胞質は豊富となり、N/C 比は小さくなります。

細胞レベルの良・悪性の判定に N/C 比を重要視するのは、がんは正常組織に比較して分化度が低い細胞が増殖することが多いことを参考にしているが、一方、同程度に分化した細胞でも、がん細胞は正常細胞より核が大きいために N/C 比が大きくなるためであります。

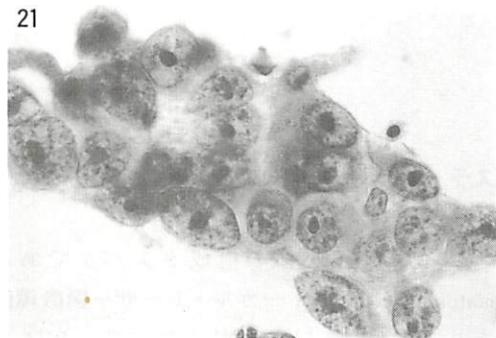


(2) 核小体の大きさ

核小体ががん細胞ではときに著しく大きく、そのことが診断の糧になることがあります。

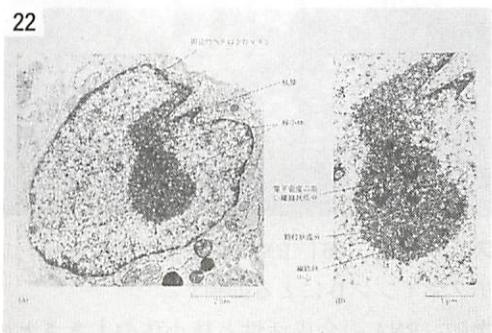
[スライド21] 乳癌髓様癌細胞の核小体

核小体は酸性タンパクが多く、Papanicoloou 染色では赤く染色されます。



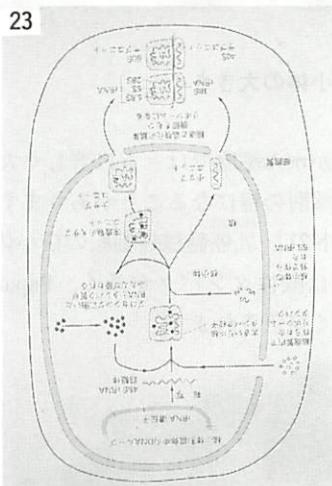
[スライド22] 核小体の電顕像

核小体の電顕像では、核小体は一部核膜に接し、それ自身は三つの成分 granular component, fibrillar center, dense fibrillary component よりなります。



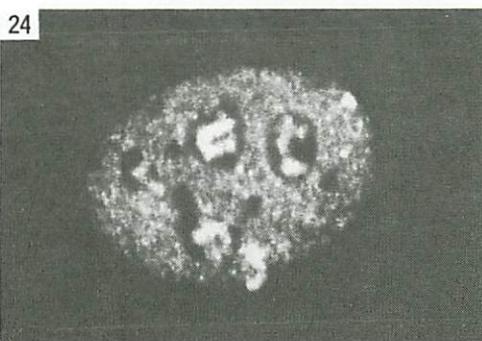
[スライド23] 核小体でのrRNAの合成過程

スライドは、ribosomeの形成過程を簡単に図示したものです。リポソーム合成功場である核小体へ、rRNA遺伝子が集まり、その部で転写されたrRNA前駆体にリポ核タンパクが結合し、リポ核タンパク粒子となる。プロセシングをへてリポソームの各ユニットが形成され核より細胞質へと移動する。



[スライド24] リポ核タンパクの一種のヌマトリリンの分布

スライドは核小体の構成タンパクであるnumatorinのコンフォーカル・レーザー顕微鏡像であります。numatorinは核小体内で、rRNA合成にかかわる酸性タンパクでdense fibrillary componentに集簇してみられます。



[スライド25, 26] RNAの合成活性の実例（アクチノマイシンDによる抑制）

次に、RNAの合成活性と核小体の大きさとの

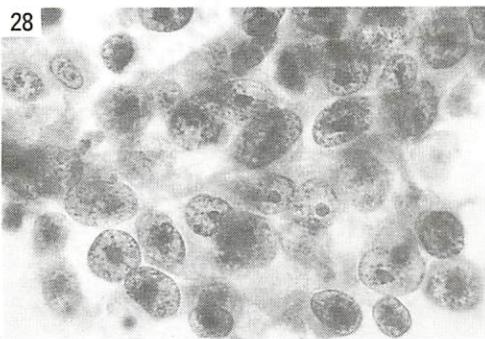
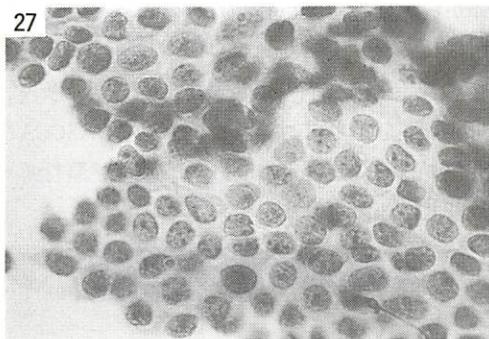
関係を示す実例として、RNA polymerase Type1-2のinhibitorであるアクチノマイシンD添加による核小体の大きさの変化を示します。スライド25は添加前のHela細胞のpremessenger RNAタンパクをコンフォーカル・レーザー顕微鏡にてみたものです。核小体の部位が明瞭に抜けでみられます。スライド26は低濃度のアクチノマイシンD添加後のHela細胞で、核小体が小さく不明瞭になっています。このことは、リポソームRNA製造装置である核小体の大きさは、タンパク合成と密接な関係があることを示しております。



[スライド27, 28] 乳癌腺管癌細胞および髓様癌細胞の核小体

がん細胞では、核小体の目立つものから殆ど認識できないもの迄種々であります。スライド26にて示すように乳癌の腺管癌細胞で核小体は小さく殆ど目立たないが、スライド30にて示すように同じ乳癌でも髓様癌では、核小体が大きい。この髓様癌は次にお話する種々の異形度が高度で、脱分化が強い未分化癌とされています。従って、この細胞は由来細胞とは異なったタンパクの合成が盛

んである可能性があります。その一つの現象として正常の乳腺細胞では発現しない MHC class II 分子の産生が盛んであることが我々の研究でわかつてきました。

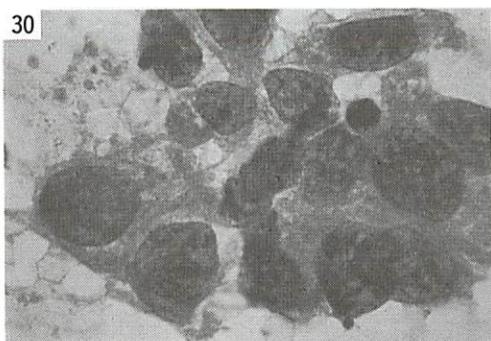
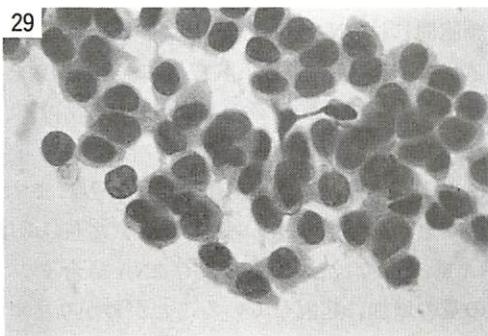


(3) 核の大きさと hyperchromasia

腫瘍細胞の核特に悪性腫瘍の核は、一般に大きく、ヘマトシリンにて濃染し、hyperchromasiaであることが多い。

[スライド29, 30] 正常気管支上皮細胞と肺癌細胞の核

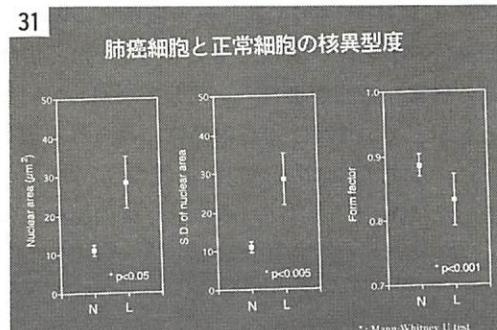
スライド29は気管支上皮の細胞核を示します。スライド30は肺癌細胞の核を示します。一般にがん細胞の核は大きさが増し、大小不同がみられる。



また、核クロマチンの量が増加し、hyperchromasiaを示します。

[スライド31] 核の大きさ、大小不同、核の多形性の定量的解析

スライド31の如く、画像解析装置にて核の大きさ、大小不同、核の多形性を数量化して、正常細胞とがん細胞とを比較してみると、両者に明らかに差異がみられる。

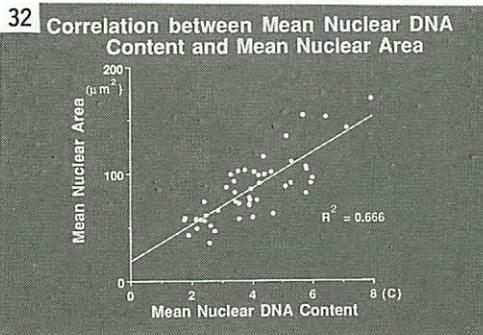


核の大きさと DNA 量との関係

[スライド32]

スライド32は、肺癌症例毎にがん細胞の核の大きさとDNA量の平均値をプロットし、両者の関係と図示したものです。このように、細胞核の大きさは、核内のDNA量にはほぼ比例することが明らかになりました。

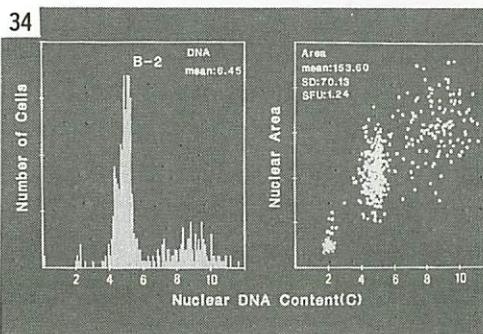
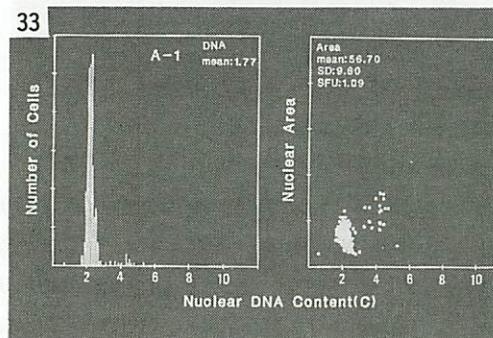
核のDNA量が多くなる原因としては二つの要因がある。一つの要因は、DNAの合成に伴うもので、細胞周期に入っている細胞では、DNAが増量する。正常の細胞でもG2期の細胞核のDNA量は4CとなりG0/1期の二倍のDNA量をもつ。もう一つの要因は、DNAが異常に増量する場合で、DNA aneuploidyといわれる現象であります。



[スライド33, 34] dipoidy と aneuploidy 細胞の核の大きさ

スライド33の左にはDNA histogramを、右にはDNA量と核の面積との関係を示します。この腫瘍はhistogramに示すように2Cにpeakをもつdipoidyの細胞よりなり、S期の細胞はわずかにみられます。このS期の細胞の核はG0/1期の細胞の核より大きい。

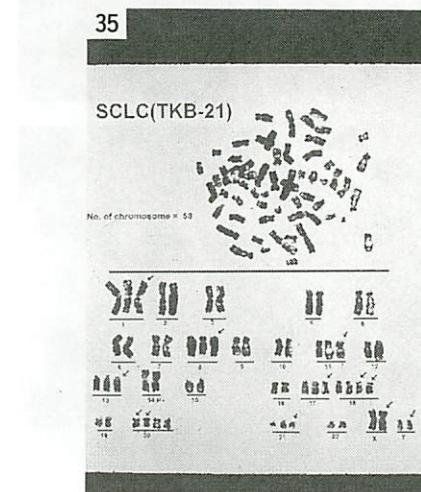
スライド34は、DNA量と核の面積との関係をaneuploidの腫瘍で示したもので、約4.5倍体である異常な細胞がクローン化して増殖していることを示しています。9Cの部位にみられる細胞は、この異常なクローンの細胞群のG2/M期の細胞と考えられる。右のDNA量と核の面積との



関係を示すグラフでは、約4.5Cの細胞の核は、正常の2Cの核の3倍以上の面積を示し、9Cでは更に大きくなることを示しております。

[スライド35] 癌細胞の染色体像

昔から癌細胞の染色体数が異常に多くなることは知られておりました。スライドは肺小細胞癌の細胞の染色体像で、染色体数が異常に多く、aneuploidyを示します。われわれのNASCCAでの計測結果では、aneuploidyの症例が進行癌の70%以上に認められました。



核の大きさとRNAタンパクの量との関係

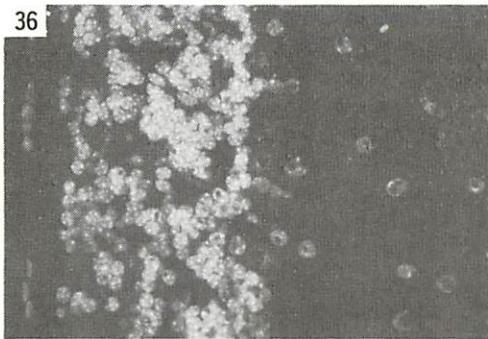
[スライド36, 37] 小脳皮質神経細胞のDNA及びhnRNPの免染像

核の大きさが、DNAの量だけでなく、RNAの量にても左右されることを、G0期である神経細胞を例にして説明します。

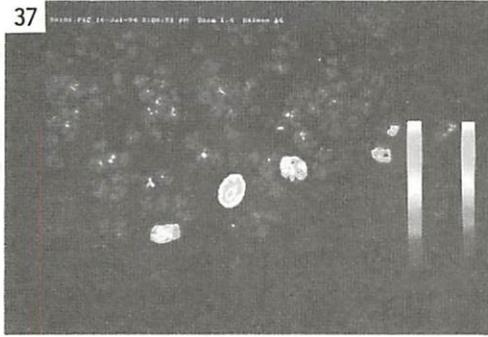
スライド36は小脳皮質にてDNAを染色したものです。ご存じの如く、顆粒層の細胞に比較しプルキーエ細胞の核は著しく大きい。しかし、両者の細胞間にはDNA量に差異がみられない。

スライド37は、同じ小脳皮質にてhnRNPを染色したものです。顆粒層の細胞の核には殆ど染まりませんが、プルキーエ細胞の核には多量にRNAに結合するhnRNPの存在が認められます。この結果から、プルキーエ細胞の核が大きいのは、DNA量ではなく、RNAおよびRNA結合タンパクの量の増加に起因していることがわかります。

36



37

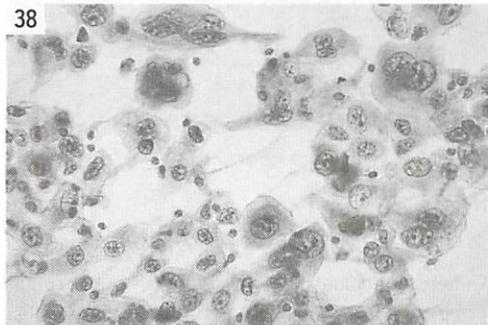


(4) 核の形状（多形性）

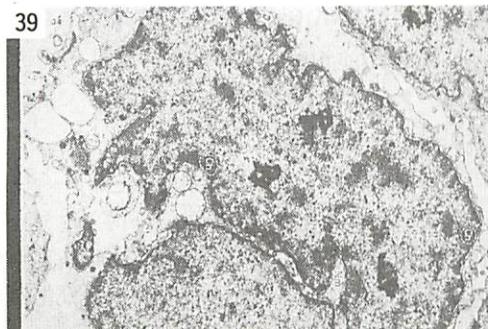
核の多形性がみられることもがん細胞の一つの特徴にあげられます。

[スライド38, 39] 肺大細胞癌の細胞像と電顕

38



39



像

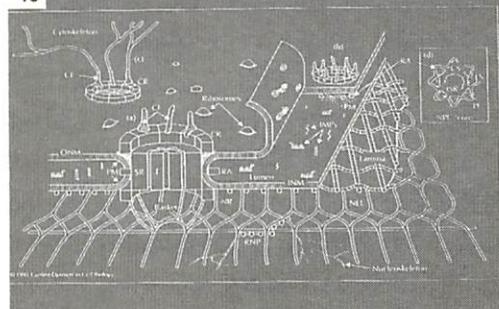
スライドは肺大細胞癌の細胞で核の多形性の強いことを示します。その電顕像では、核に大きな切れ込みがみられます。

[スライド40, 41] 核膜の構造

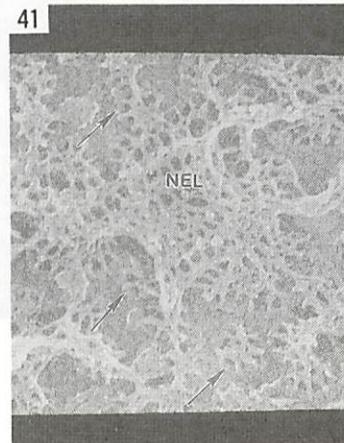
核の形を規制している要因として、核膜に付着する種々の纖維性タンパクの存在が考えられる。スライド40で示すように、核膜を裏打ちして nuclear lamina と nuclear envelope lattice が網目状にみられ、その、nuclear envelope lattice には RNA結合タンパク (RNP) が付着して存在することが最近明らかになりました。また、まだその存在は確認されていないが、纖維状の構造タンパク nucleoskeleton も付着していると考えられています。これら核内タンパクは核の形を規定していることは充分考えられる。

スライド41は、核膜の内面よりみた電顕像で、nuclear envelope lattice の格子状構造を示しております。矢印は核の小穴を覆っている bascket を示しています。

40



41



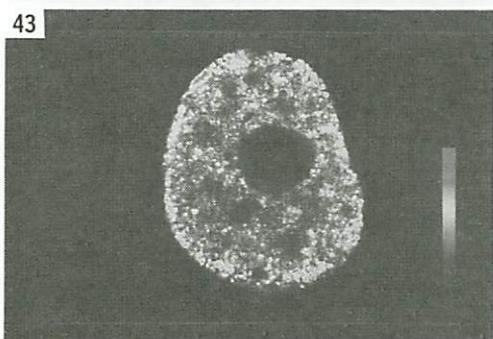
{スライド42} hnRNP-U の共焦点レーザー顕微鏡像

スライドは、核の hnRNP-U タンパクを共焦点レーザー顕微鏡でみたものです。このタンパクが主として核膜に沿って分布していたことがわかります。この hnRNP-U タンパクは、核内の足場構造を形成するタンパクで、DNA の scaffold attachment region に付着する。そこで核内に多量に存在する DNA の糸を核膜に固定し、その核内の 3 次元分布を規定していると考えられています。このような足場構造のタンパクも核膜の形を規定する可能性があります。



{スライド43} RNA タンパクの纖維性構造

また、RNA タンパクには、ケラチン類似のアミノ酸配列を有している蛋白があることも知られています。スライドでは RNA タンパクのうち纖維性構造を呈すものを示しております。がん細胞の場合、これら核内蛋白の異常が遺伝子異常にによって生じ、核の形に影響を及ぼすことが充分想



像される。しかし、どうしてがん細胞は多形性に富むのかについては未だ解明されておりません。

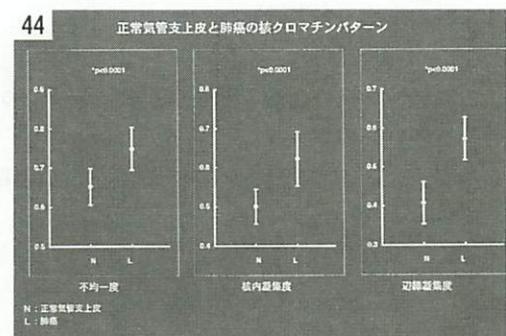
(5) 核クロマチンの凝集度

最後にがん細胞に特異なクロマチンの異常凝集について触れます

悪性細胞では、スライド37にて示したように、間期においても核のクロマチンが異常に凝集することが多い。がん細胞の核は正常細胞の核よりクロマチン間の透明度が高いことはよく知られた核異型の一つで、クロマチンの凝集度の高い結果であります。細胞診の際よく使用する核縁の肥厚という表現も一種のクロマチンの凝集的一面を表しています。

{スライド44} chromatin texture の画像解析

スライドに示すように、正常細胞と癌細胞とのクロマチンパターンは明らかに差異がある。

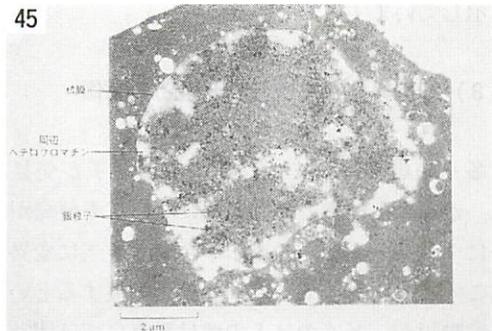


{スライド45} クロマチン凝集と転写活性との関係

クロマチンは、電顕にて観察すると、凝集度の強い heterochromatin と凝集度の低い euchromatin とに分けられる。スライドは、³H-ウリジンを短時間与えて RNA 合成の場所を標識したものです。heterochromatin に相当する部位は白く抜けでみえ、クロマチンの凝集している部位では転写活性がないことがわかります。

がん細胞がクロマチンの凝集度が増すことは、スクレオソームがときほぐれない部位が多く、転写休止や低下をきたしていることを反映していると考えられる。このことががん細胞の脱分化の原因の一つと考えられる。

45



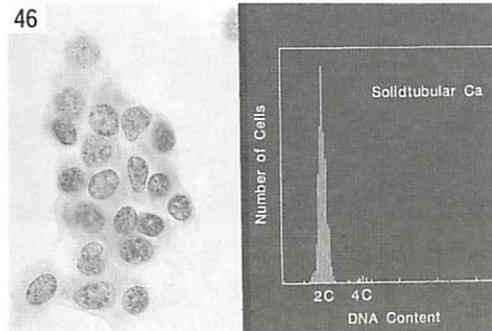
(6) 核異型と DNA ploidy との関係

今までがん細胞に特徴といわれている核の種々の異型を述べてきました。このような形の異常とがん細胞によくみられる DNA ploidy の変化との関係を触れます。

{スライド46} diploidy がん細胞の異型と DNA histogram

スライドで示すように、diploidy のがん細胞の異型度は軽度で、核は小さく、大小不同もなく、クロマチンの異常凝集もみられない。

46



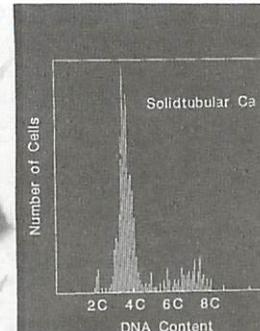
{スライド47} aneuploidy がん細胞の異型と DNA histogram

スライドで示すように、aneuploidy のがん細胞の異型度は高度で、核は大きく、大小不同に富み、クロマチンの凝集も強い。

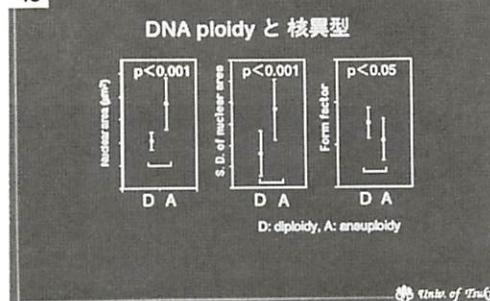
{スライド48} 核異型と DNA ploidy との関係

スライドで示すように、核異型を各形態因子にわけて画像解析した値を diploidy の癌細胞と aneuploidy の癌細胞とで比較しますと明らかに差異が認められます。

47



48



{スライド49} chromatin texture と DNA ploidy との関係

核の chromatin texture 即ち、クロマチンの凝集度も DNA ploidy と有為な相関が認められます。

即ち、aneuploidy のがんは、diploidy のがんに比較して癌細胞の異型度が有為に高いことを示している。また、diploidy を示す癌では、癌と非癌との間に異型度を示す種々の因子に有為差が認められない。このことは、おそらく DNA の量の異常が核内タンパクの量質ともに異常を来たし、細胞核の形態の異常に強く影響を来たしたものと考えられます。

49

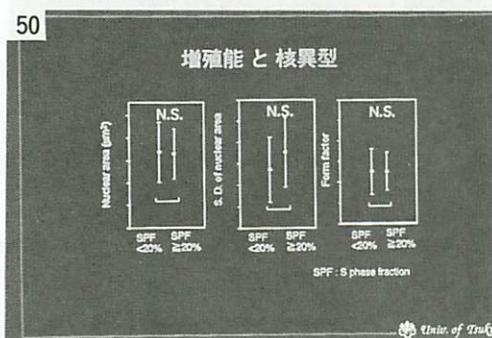


(7) 核異型と細胞増殖との関係

NASCCAによるDNA histogramより、S phase fraction (SPF)を求ることによって、顕微鏡標本より癌の増殖率を測定する事が可能であります。そこで癌細胞の異型度と細胞増殖度とを同一細胞にて計測し、それらの関係を検討しました。その結果、

{スライド50} 細胞核形態量と SPF との関係

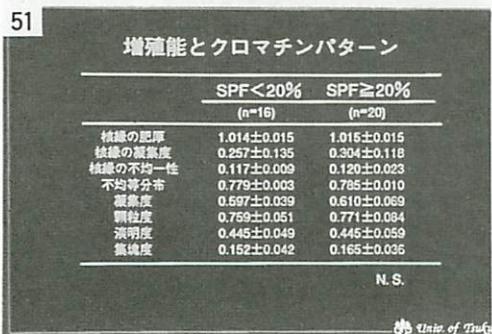
スライドで示すように、異型を示す核の形態量と SPF との間には、有為な関係が認められませんでした。



{スライド51} 核 chromatin texture と SPF との関係

更に、スライド50で示すように、核のクロマチンパターンを示す chromatin texture の値と SPF との間にも有為な関係は認められませんでした。

以上の結果から細胞の異型度と増殖度とは無関係であるという結論になります。このことは、「増殖度が高いほど癌の悪性度が高い」また、「細胞異型が強いほどその癌の悪性度が高い」という従来から信じられていた事実と一見矛盾する。形態学的变化からの癌の悪性度の判定の困難性の一例



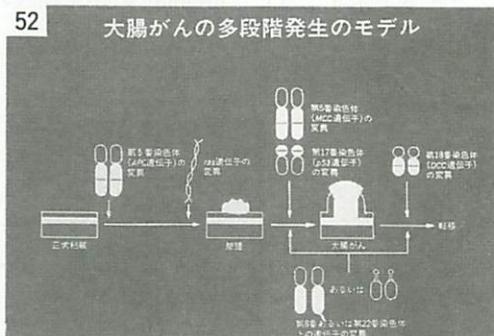
を示しています。

(8) 細胞異型と癌遺伝子発現との関係

多くの癌遺伝子または癌抑制遺伝子が発見され、がん発生機構との関連性についての研究が進むにつれ、いくつかの遺伝子がつぎつぎに変異を起こすことによってがんが発生・進展するという多段階説が、多くのヒトの悪性腫瘍にて証明されつつある。そこで癌細胞の核異型と癌遺伝子・癌抑制遺伝子との関係を簡単に触れます。

{スライド52} 大腸癌の発癌過程と遺伝子の異常との関係

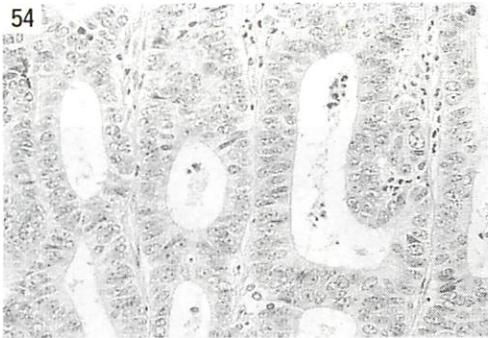
スライドは、現在信じられている大腸の腺腫から癌の発生における多段階説の図で、遺伝子が次々と変異または欠失して進行するといわれています。このことが明らかになってすでに 6 年以上になります。



{スライド53, 54} 大腸の腺腫と腺癌

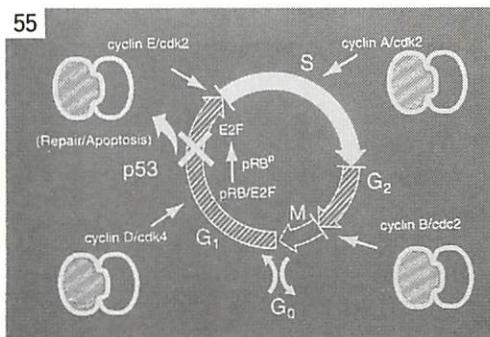
スライド52は大腸の腺腫で、スライド53は大腸の早期癌の細胞です。このように、核の異型は腺腫より癌の細胞は高度であります。





[スライド55] Cell cycle とサイクリン及びCdk

最近では、Cell cycle とサイクリン及びサイクリン依存性キナーゼ (Cdk) との関係が解明され、がん抑制因子である p53 と RB と Cdk の阻害タンパクとの関係が明らかになってきました。



[スライド56] 気管支上皮細胞の p53過剰発現と DNA ploidy

スライドは、気管支上皮の p53 タンパクの過剰発現と細胞異型に強く影響を示す DNA ploidy について、dysplasia から microinvasive carcinoma の病変にて検索した結果を示します。mutant type の p53 タンパクは、DNA diploidy を示す dysplasia の時期に過剰発現し、DNA aneuploidy はその後即ち明らかに癌細胞と判定される時期にみられた。このことは、p53 の mutation のため、損傷を受けた DNA の修復機構が充分に働かない結果、その他種々の mutation が進行し aneuploidy の比率が高くなつたと推察されます。

異型度を左右するであろう多数の DNA 損傷には、細胞増殖に関連する特定な遺伝子の変異のみでなく、細胞増殖には無関係な irrelevant な変異が増強されることによって、DNA も aneuploidy

を示す頻度が高くなり、形態的にも異型と呼ぶ形態的変化が進行すると考えられる。

上皮内癌、微小浸潤癌、進行癌とがんが進行するほど、一般に細胞異型度が高度となることはよく経験する。今後、遺伝子解析が進み、malignant phenotype に直接関与する変異とその他の変異とを正確に識別することが可能であろう。しかし、現在わかっているがん遺伝子・がん抑制遺伝子の知識のみで、がん細胞に現われる形態学的変化を説明出来ない。従って、遺伝子解析ががんの形態学的診断に取って換わるにはまだ永い道のりがあると考えられる。

p53 Overexpression and DNA Ploidy in the Process of Bronchial Carcinogenesis

| | p53 OE | DNA Ploidy |
|----------------------------|--------|------------|
| Normal mucosa (17) | 0 % | 0 % |
| SM without atypia (24) | 0 % | 0 % |
| SM with mild atypia (14) | 0 % | 0 % |
| SM with severe atypia (12) | 25 % | 0 % |
| Early invasive cancer (25) | 64 % | 76 % |

SM: squamous metaplasia

(): number of lesions

OE: overexpression

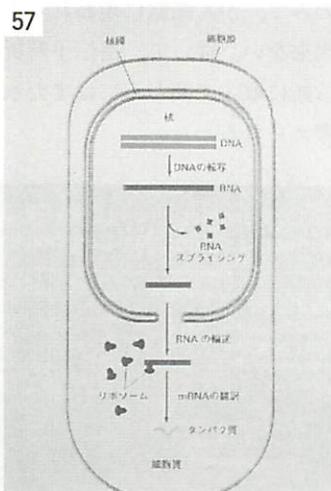
(9) 核の構造と機能

通常用いている病理標本は、主としてヘマトシリジン染色にて核の状態を判断している。ヘマトシリジンが DNA とタンパクの両者の塩基に affinity がある特徴を利用しているにすぎない。がん細胞の脱分化の形態的所見である異型という構造的変化を解釈するには、核の基本的機能に立ち戻って考えてみる必要があります。細胞の脱分化は核のどのような機能の異常に関係しているかを確かめ、その機能異常が核の構造の変化とどのように結びつけられるかという地道な研究が欠かせない。

[スライド57] タンパク合成の過程図

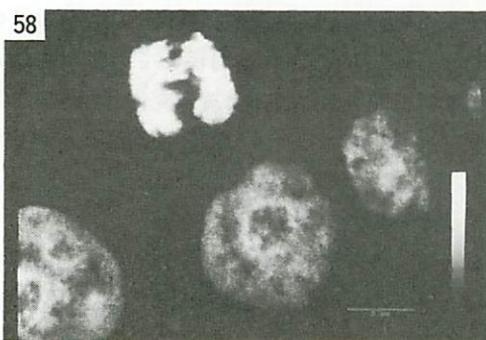
スライドは、核内の DNA よりの転写された RNA から、細胞質内の ribosome でのタンパク合成への簡単な道のりを示す図であります。DNA より転写された premessenger RNA である

heterogenous nuclear RNA (hnRNA) が splicing によりイントロンを除かれて messenger RNA となり、核より細胞質へ移動する。従って、核内の出来事と形態との関係を厳密に理解するには、これら各過程にての変化を個別に追跡すべきであります。例として、Hela 細胞を用いて観察した各過程の代表的エレメントの核内分布を次に示します。



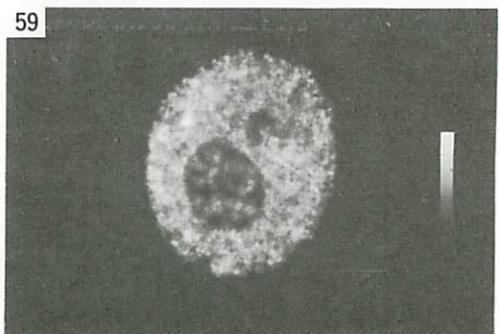
[スライド58] DNA の三次元分布

スライドは、DNA を propyidium iodide 染色したコンフォーカル・レーザー顕微鏡の蛍光写真で、核内の DNA の分布を示しております。この方法を用いれば、ヘマトシリンよりは正確な DNA 像として認識できる。スライド中央の細胞にて示すように、rRNA をコードしている DNA の部位が核小体の周りに集まっていることも識別可能であります。



[スライド59] hnRNA の核内分布

スライドは、DNA より転写後の premessenger RNA である hnRNA の分布を示しております。



[スライド60] snRNP の核内分布

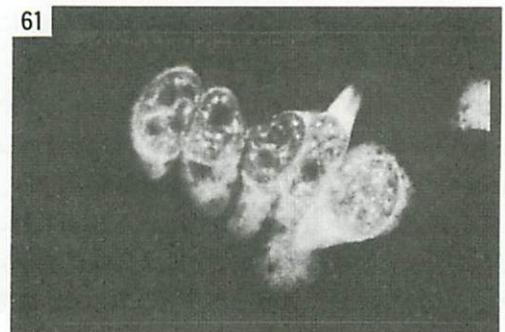
スライドは、premessenger RNA の splicing の際に生じる splicisome の分布と示しております。



[スライド61] mRNA の核内分布

スライドは、OligoDT による FISH 像で、mRNA の核内分布の例であります。

以上の各段階の RNA の核内分布は、細胞の種類、発現する形質の種類、細胞の活性化の有無によって異なることから、それぞれの場合について今後検討しなくてはなりません。

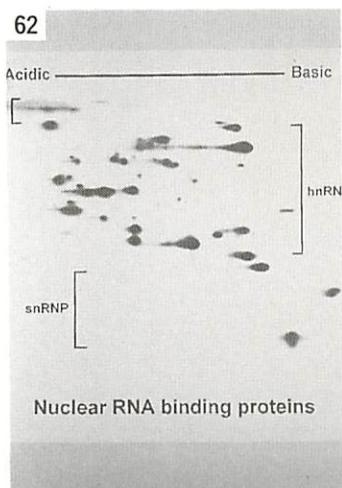


(10) 核の機能とriboprotein

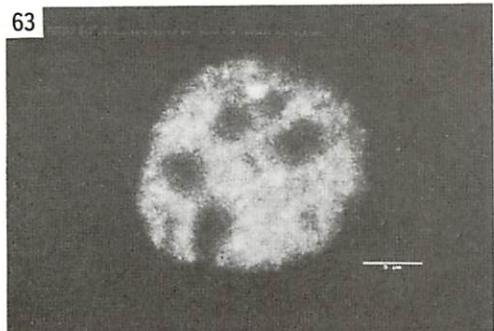
核内には、今見てきたDNA、RNAのみではなく、それらの構造と機能の維持には欠かせない種々のDNA結合タンパクとRNA結合タンパクが存在します。ここでは、最近著しく解析されつつあるRNA結合タンパクについて簡単に触れます。このRNA結合タンパクは細胞の形質発現即ち細胞の分化と関係の深いもので、細胞の脱分化を解析するにはこの機能の解析が欠かせない。

[スライド62] 核内RNPの2次元電気泳動像

スライドは、核内RNA結合タンパクの2次元電気泳動像を示します。上部にhnRNPを、最上部と下部にsnRNPを示します。現在ここで示すように20種のhnRNPタンパクが同定されています。しかし、これらの機能に関して、先に核異型の各所見と対応して2、3紹介してまいりましたが、その多くは、未だ解明されておりません。



[スライド63] 核内の塩基性タンパク

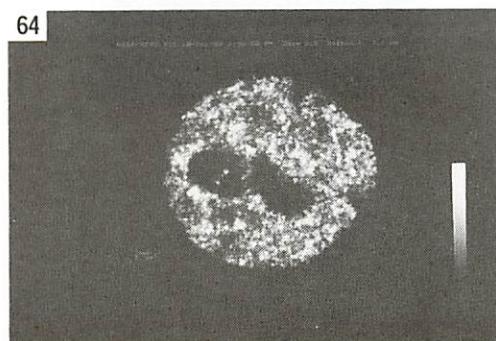


スライドは、塩基性のhnRNPの一種であるA1タンパクに対する抗体にて、そのA1タンパクを染色したものです。

[スライド64] 核内の酸性タンパク

スライドは、酸性のhnRNPの一種であるCタンパクに対する抗体にて、染色したものです。

これらRNA結合タンパクは、RNAのプロセッシングに関与し、DNAの高次元構造や転写因子と同様、細胞の形質発現を左右する重要な因子であります。本日の主題であるがん細胞の異型の本質即ち脱分化の機序を解明するためには、DNAの変異のみでなく、転写調節、splicingの異常をすることが必要であります。その意味から、RNA結合タンパクの機能面からの追求を欠かせません。これらの研究が進んではじめて、がんの脱分化の形態学的意義が解明されよう。



おわりに

瀧澤先生の時代には、がん細胞が周囲の正常組織を破壊性に増殖していることを知ることに診断の根拠を求められた。当時、上皮内癌の概念が日本にも持ち込まれたが、上皮内癌の細胞が癌細胞である証拠を示せという大論争がありました。その後、多くの病理学者の努力により、現在では、細胞レベルでがん細胞の診断ができる時代になった。しかし、がん遺伝子の時代になっても、依然その細胞の異型の根拠は解決されておりません。

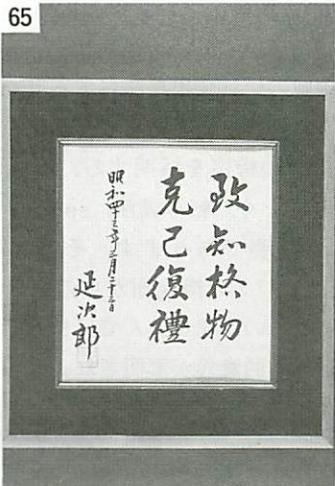
本講演にて、われわれが日常無意識に患者の診断、治療している手段に、まだ解明しなくてはならないことが数多く存在していることを、がんの核異型を例にとってお話をしました。頭脳明晰

な本学学生諸君、卒後若い力を發揮されて、医学・医療に大いに貢献されることを願って止みません。

[スライド65] 「致知格物 克己復礼」

これは私の座右の目である恩師瀧澤先生の書です。

65



「致知格物」は中国の古書「大学」に記されている言葉です。すべての物事は理があるから、物事をよく観察してこそ、物事の真実を知ることができるという意味で、病理形態学を志すものにとっては、常に心掛けなくてはならないことです。

「克己復礼」は、論語の言葉でご存じの方も多いと思います。現代は自己主張の世の中ですが、人間を対象とする我々にとっては、己に克つこと、即ちものごとに謙虚であることの大切さを知るべきと考えます。

ご静聴有難うございました。

最後に、管間講師をはじめ私とともに苦労をともにした数多くの同僚に感謝致します。

7回生同窓会報告

卒業して10年目に入る頃から、偶然どこかで同級生と会うと、そろそろ(同窓会を)やらない?というような話が出てきて、そうだなと思ったりしていました。よく考えると、音頭をとってくれ、という意味に解釈できて、まあそれも了解できるのでやりますか、と思っていると、大学にいる何人かも皆同じように考えていることがわかり、最終的に踏み出したのは、武田(山下)さんの元気なノリのよさと、新津さんのかわいさとした事務処理能力によるところが大きいと思います。これに独自の連絡網を誇る野口(中野)さんや小林(加藤)さん、偶然通りかかった鮎澤君が加わって鍋を囲んでの幹事会がさっそく発足しました。

同窓会を開くにあたって、できるだけ多くの人に集まつてもらうことを最優先に考えました。したがって、7回生を通過した全ての人に声をかけるようにし、入学や卒業が多少異なりましたが、それは頓着しませんでした。これにより、懐かしさが倍増することになりました。学会や異動の季節をはずして、平成8年2月24日山水亭で行われました。あとは、往復はがきの返信用にメッセージ欄をもうけて、それからメッセージ集をつくり当日配布しましたが、これはなかなか好評かつ傑作がありました。

同窓会がどんなものかということは、独特の懐かしさや、にぎやかさ、照れくささなどがいりまじって、その年齢に達した人でないとわからないかも知れません。2次会まで大勢の人が残り、あの7回生の雰囲気が最後まで漂っていた、と思います。出席できなかった人は是非今度参加してもらいたいし、そもそもその年齢でまだ同窓会をやってない回生は、味わってみてもらいたいと思います。ちなみに、次回については、当日アンケートをとった結果、4年後という意見が最も多かったので、7回生は4年毎に、つまりオリンピックの年に同窓会を行う、ということになりそうです。これも7回生らしいかな、と思っています。

堀 孝文

第1回同窓会報告

誰も予想しなかった国試合格率100%の偉業(?)を成しとげ、医師としてのスタートをきったあの日から10年、さらに、あの「虹の理論」に5時間かけて取りくんだ日から16年、本当にいろいろなことがありました。

そろそろ10年…の声が大学界隈でちらほら聞かれるようになり、あいかわらずまじめな堀くんが主任幹事として手をあげてくれたのが昨年秋でした。そして、新津、鮎沢、武田(山下)、小林(加藤)、野口(中野)という不思議な組み合わせの幹事会が発足、実際に手際のいい分担制で準備は進みました。

幹事会としては、みんなが学生時代の「ノリ」を思い出してくれば、かなりの出席率が期待できると考えてはいたものの、返事の締め切り日には妙にそわそわしてしまいました。しかし、期待は裏切られることなく最終的には近況報告は90通というみごとな回収率になりました。また、それぞれの文章が10年前、16年前のそれぞれを彷彿させるところが興味深く、編集作業中につい読みふけってしまいました。特に、近況報告集の巻頭を竹内くんの一言で飾れたことは本当に感慨深いものがあります。

同窓会当日の出席率も上々で、懐かしい「M1名鑑」を持参の人もいれば、救急用の輸液セットを持ってきてくれた人もいました。まず、阿部くんに黙祷し、開宴、そのあとはすぐにみんなぐちゃぐちゃのどんちゃん状態、最後にはなんとなく学生時代の仲良しグループに分かれているところも多かったようですね。

7回生及びその関係学年の皆さんのご協力により、第1回同窓会は成功だったと考えております。本当にありがとうございました。尚、幹事会では次回への準備も怠りなく、アンケートも集計しております。今後の開催時期、場所などの方針も皆さんの御希望を考慮しつつ、検討していきたいと思います。今回、残念ながら御出席いただけなかつた方は是非とも次回をお楽しみに…、また、幹事会のメンバーはいつでも交替可能ですので、興味をお持ちの方はご連絡下さい。

野口佳子

10年目の近況報告

筑波大学医学専門学群7回生

第1回同窓会(1996年2月24日、つくば山水亭)開催記念

お久しだ振りです。

竹内仁志

最後の7回生だった私も、ようやく医師へのスタートを切りました。

筑波での生活は全て懐しく思われます。今の時点までに、皆様、様々な経験を積まれたことでしょう。新米の私としては是非出席してみんなのいろいろな話を直接聴きたい気に行きました。一年目のため出席できなくてとても残念です。

本部 正樹 近況報告

本年度4月に介護福祉士養成校である、京都福祉専門学校を開学し、校長に就任します。また、南京都高校からは、3年生の齊藤和己君がダイエーにドラフト1位で入団しました。みなさん応援よろしく。

ちなみに、医師としての活動は、近所の総合病院で週1回の外来をやらしてもらっています。

京都福祉専門学校

〒611 京都府宇治市小倉町春日森25

Tel (0774) 21-7088

吉野郎(北海道)へ引越し3ヶ月。(1996年1月より)

医療における⁷技術と医事法制を
からめの活動を行なっておりました。

五十嵐雅哉

すつかしいお説い、どうもありがとうございます。
元起人の皆様 御音質様です。出席に、
久しぶりの方々ともお話をできることを楽しみにして
います。

私は今は東京医科歯科大学難治疾患研究室
犯罪精神医学研究室にいます。(漢字多く名前で
つかれます) 被害者相談をやっております。精神
医学の名前で言えば Trauma Counseling です。
新しい分野なので手探りで進んでいく感じです。
今年は阪神大震災のサポート活動を行ないました
(今も継続中です) 本当に大変だったし、
考るにとも多い年でした。大切にてきた原稿や
論文を抱えて年越です。 小西聖子
29/Dec/1995

8年間の臨床生活(外科、
消化器科)の中、現在は大学院
で勉強しています。

「生物学的情報伝達の基礎と
その臨床応用」 というテーマ。
1年から素粒子物理の先生に
教えてもらひて研究させてもら
っています。 「量子力学」
の基礎を学びます。

皆さん、お元気ですか。 鮎沢聰

大学がこ小程序、雑用の多い所
ですね。思ひ出せんじで。

石井幸雄

麻酔科レジデント卒業後、1ヶ月間タク
育児休暇をとり、1993年6月から三井記念病院に
勤務しています。木戸先生とも同じ病院なのでか
ゆくくり話をすら暇もなく、オペ室の手先の場
などで、「ヨハ!」とか、「元気?」とかなどと言って、
お互いの生存を石賓記しています。
家に帰れば、サルのように元気な3歳の娘を
相手に本気でケンカしたりして、反対する毎日
です。

4日から14は、府西牛糞の大学院に
行く予定なのですが、前例もなく、
果て、どうなるのか、日々不安な気持ち
でいます。今回生の皆様会えるのを楽しみ
に、今日も出血と戦っています。辻真理子

ご案内ありがとうございます。
3年生を表裏と2回学んで福島
です。その後は何とか卒業し、筑波
大学泌尿器科グレードに入りました。
7年間 臨床研修の後、一昨年の4月
から、東京大学医学部疫学・生物統計
学教室に研究生として通っております。
この教室には奥山君の知りあいか
助手としておられたり、社会医学系の
村上先生の息子さんか、大学院生として
おられたり、この業界の狭さとつなが
感ございます。

樋口津史郎

石井映美

发起人の矢玉翁、お忙いところ御世話
下さり本当に有難う。毎年名簿が届けられ
て皆さんの動向を興味深く併記させて
もらひ、如何、手帳、年賀状など矢玉翁の
近影と見事に並んで置かれてゐる。まことに
心懐いてます。

職場で可と水戸と茨城県で高速
道を毎日走る。私事で黒川はいつも地
元の何とかணきいはします。一人で七ヶ
ヶ島駅近くの居酒屋で朝食と徹力
で車の洗浄、電動洗車を行なう。

田管菜奈子
E72の希望であった公衆衛生の道に
その後心はどこか 現在に至ります。
一心は 2年弱 一般臨床研修を経て
現在は 土曜日 在宅医療と オンコ外来(?)
を 週2回で 他日は ほとんど コンサルタント
に 石井へ 請義と 月3回 という感じです。
学生時代、 進級の心配でいたから
友達の 友情にはいつも 助けられ 神業して私は
医学系の立場にはつたとも 気ばかりいきなり
でいい、 苦労している学生の気持ちを 共感できる
帝京大学 という場で 教育には 非常に貴重な要素! の
所です。 実際に2021年3月 卒業式が開催!

前略 同窓会のため
近況報告をいたし
ます。

現在は、山梨県に2ええに
してあります。山梨北山いひひで
いはく居ます。そろそろ奥さんの収入だけで
楽々居ようかと計画してます

西岡雄一

一戸建乙に引越し(子、T=)

新住所：つくば市桜2-29-4

新tel No.: 0298-50-6055 (FAX ~~送付~~)

日7年7月まで助手としていた。

会員研究生です。

現任職中。

私生子の夫と子供一人(娘)あり。

充實乙子可。

山海知子

消化器外科専門医 目ざして
奮闘しています。具体的には
船橋市立医療センターで外科+救急
(3次)をやっています。私はとにかくすばらしい
スタッフが揃っていますので、何があり(たら)
TEL 0474-38-3321まで連絡
ください。

皆さんの幸せを祈っています。 1996.1.7.
松田克也

連絡遅くなりすみません。 香西孝純

卒業後は大蔵府に入り 神津病院と内閣内閣省へ
研修をし、併せて内閣内閣省へ赴き、
地域精神保健に力を入れて未だにやりました。
という事が、自分が開業するまではやるつもり
と思い、H6年5月に 精神病クリニックを開業しました。
切角、大蔵府で人気(?)となりました。
保健所や行政と非常に連絡を取りながら、アドバイスの
認可をもらいました。
S63年に精神科病院のOTRと結婚し
6歳と3歳の子の父親もやっています

附属病院 → 北茨城市立総合
病院 → 茨城記念病院
→ 茨城総合病院 → 附属病院
→ 茨城記念病院 → 茨城病院
です。 4年目を迎えてます。
21日(木)午後と22日午前から
手術とからくり月曜で4回
みかみ病院で午後と予定していました。
両院とも準備が整いました。
魚津因信司

本田克也
大学院を出て松本に約3年、それから
大阪に来て2年になります。
全くの放浪生活ですが、それに満足して下さい。
私は筑波に約15年住んでいたせいで、
時おり思い出すのは第2の故郷である
筑波大学の風景です。
いつの日いか筑波へ帰る日がくることを
夢でています。
大学院終了後、Bostonに5年ほど留学しプライマリー
・ケアを中心に内科の研修をしました。感染症科にも
籍を置き、滞米中に300人余りのHIV陽性/AIDS患者を
診療しました。日本でもHIV感染患者は増加していると
言われています。何かお役に立てることがあればいつ
でもご連絡下さい。現在は筑波大学病院呼吸器内科で
チーフレジデントをしています。今年はチーフ2年にな
ります。7回生の皆様にはしっかりとお世話になっ
て、同級生の紳に感謝しているところです。

武田(山下) 裕子 (病院) 0298-53-3525/3526/3848

新生児科医として今の病院に勤務する事になりました。
少しこと少し、この間に40人以上の赤ちゃんを
育みました。(自分の子ではありません!)
・浦川さくら (女性39歳) (妊娠23週)、左腎臓剥離
23週胎死 (女性30歳) 21週胎死スクリーニングで見つかりました。
この小さな壁のときに、真正面直視で受けたときは、全く
正前に育った子の人生の、はじめの一歩の手助けにならなければ
いけないと思、21週。 (シンセモウルモード)
肺発達率50%位で、肺や心臓などの器官もまだ未熟。
EKGの回(大人の回)には戻れないと…
四肢はまだないままで、立派な「大人の足」ではない。
…、21週スクリーニング。

現在 陽子系医学利用研究センター
で主に肝癌の治療を行なってます。
但し、3月一杯が任期が切れて
しまい、それ以降については就任
未定です。 フジ太郎に予約がい
ません

千葉 俊也

学生時代からやりたかったMRのMRの仕事をしてから20年になります。MR imagingの奥深さは常に感心しております。今から日進月歩のMR technologyについてよくお話しです。大学院時代にMayo Clinic MR研究部門留学してMR10台研究専用1台、PhD全員20台以上あるアーティカルで肌の疼痛を感じ、現状はいつも朝から晩までMRをうろこす。CT、単純骨頭レポートも追いかけてもアラミングとは言えない毎日です。夜中や週末まで大学院で家庭アーテスモモニコツ生活。10年前に想像した医師像とはこんなものかとよく並んで思ひります。今后もよろしくお願いします

新津 守

筑波大学呼吸器外科で、レジデンシを終了後サンフランシスコ(UCSF)に2年間留学して今は筑波記念病院で外科学をやっています。ようやく学位審査も終え、次のstep upを目指しています。妻は元気に米国で「家」ていう'Shadow box'といつ切り絵細工の先生をやっています。子供は長男が小学校長女がこの春生まれます。この子も硝波近傍で一生を過ごしてほしいです。どこか良い就職先があれば教えて下さい。
補註: 真理

是非参加いたいのですが、日にぶん遠いもので申し分けられません。ネットワークはfacultyとして利用したいですが、最近の不景気でいいリスナーがとても少なくてす。いつもどこかにいる感じであります。本日も他の科Chairmanが来られました。まことにです。

今年の冬もとっても寒く、連日-20℃以下です。人間の住める場所ではありません。早く日本に帰りたいです。ヨリカのXmasはますますです。最後まではハンドルがもつかせれません。

僕にも皆さんの泣泣の顔を見たい。それは又、

1/2/96

宮中清一

東大医研で移植の仕事をしています。「脳死」がわかるか認められるまで、今は移植手術を年に10例くらいやっています。95年に世界移植者スポーツ大会に同行して、移植者の健脚ぶりには驚かされました。医研病院は総合病院ではないので、いつもみんなにTELで相談にいきます。これからよろしくお願いします。
安藤裕一

昨年4月から「北海道家庭学校」という私宅の教諭院(非行子女の治療教育施設)で働いています。遠軽(えんがる)という、道の東部、根室(ねむろ)湖の近くにあります。一応は中等教育所(医師1人、看護婦0人、敷地面積400万平米)もありますが、医者としては年間全体の一割弱。本業は「教諭」で、午前中は中学生に理科と数学を教え、午後は作業を行います。農作業(野菜・花も作る)、山作業(木太かつら、4エンチ木太たり)、船釣りで忙しいです。最近は除雪が大仕事です。家の周りもうすぐ雪場で、日々最大の職務上の難字事項は、「生徒に負けずに滑る」になることです(児童180人未満)。ちなみに、木太を書いて、3月13日現在、外気温は-16℃です。道東方面に遊びます機会があつたが、貝物は未せんか。いいとも32度。

富田 手

今年でようやくロボット外科学のレジデンント終了となりました。外科学、胸外科学、胸部疾患の認定医もとれた所で、4月からは心臓科医です。木下朋雄

昨年9月にカナダから帰ってきて、

まだ今休集中で、毎日子供と一緒にわくわくしながら過ごしています。

越智(喜泥)美佐子

戸田郁子

筑波大 医院専門学群ワタナベ 様 こんばんは!
大変仰無沙汰しております。辞業後もう10年を
過ぎました。SLT 本当に信じられない気持ちです。
この10年 公私ともいろいろなことがあります。
現在、自分の好きなことを自由にでき、患者さんと環境で happy
に暮らしています。度重不詳と麻酔科の眼科に属し、
94年夏より Boston と Harvard Univ. Schepens Eye
Research Institute に留学し、Surgery 在院中のモテル
マネージャーとして勤務していました。因って一度は 麻酔科の
クリニックで臨床をしておりました。当時の卒業生もたくさん
いましたが、留学してから印象が残る方も多くいます。
勤務は遊びではなく、専門性を磨くためでした。
お仕事も遊びもどちらも楽しんでいます。
年会場が毎年違うのが一年には日本は4回り、留学前より
やましいは厚木病院(西千住)と横浜マリク病院に度々予定で
本日は横浜 2・3歩以外に出向かず、休憩を取らなかった。
暖かくなりながら お様いつも遊びにいらしてください!

・ 昨年暮れ、引越しました。

同窓会名簿は以下に変更され
日暮区日暮里 4-20-22

レジデンス病院 205号室
tel) 03-3792-9974

・ 松枝に子供、女 3歳

・ 女子に女 3歳

・ 平井に女 孫 3歳

松本滋

東京での研究会のため。

出席できませんでした。残念です。

茨城を離れることがなく、10年が
たちました。

泉先生と一緒に、小児の
造血腫瘍疾患、骨髓移植を
勉強しています。 小池和俊

牧 真一

医学研究科にいます

専門はアドバイス医学です

心待ちにしていた同窓会ですか。あいにく海外に居るため出席できません。あと一年したら日本に戻り聖マリアンナ医科大学の皮膚科に勤務する予定です。パリに来て4年たちました。学会等でこちら方面にお越しの際は是非ご連絡ください。

井上(川松)ちゆき

卒後10年のうち、特に2児を抱えてから6年間の日々は、ジェットコースターのように過ぎ去りました。後ろを振り返る余裕がありませんでしたが、幸いに周囲の人材に恵まれ、なんとかやってきました。感謝々々。小児科医としても、ようやく肩肘張らずに働くことができるようになり、自分の行く末を少し考えたいと思っております。それから、戦友の我が夫にもこの場を借りて一言。ありがとうございます。戦いはまだまだ続くぞ、がんばろう！

平野千秋

M3を2度やり7年かけて卒業し、国試も2度受験した私も臨床経験8年目に入っています。筑波大のシティントを6年間、東京女子大第二病院で助手を1年間経験し、昨年4月より筑波大学大学院に入学し、久しぶりの学生生活をenjoy しております。研究テーマは静脈皮弁の微小循環で、医工学の研究室に所属しています。また東京女子体育大学へ週1日非常勤講師として講義を行っていますが、あらためて筑波大学のレベルの高さを実感しております。ラグビー部も過去最高の成績をあげ、充実した日々を送っています。

夏井裕明

医者になって10年めでは一人前にならうと思っていましたが、まだまだ先は遠く、精神医学の奥は深いと痛感してみます。人に教え、人を育てることはさらに難しいとも思います。

卒後10年になりました。なんとなく皆で集まろう、同窓会をやろう、と自然発的に今回の企画が出てきたのはアリ生らしくていいな、と思っています。

今日に桐原会の方をやっているので、何か注文がありましたら御連絡下さい。会費も払って下さり

堀孝文

土浦協同病院 ICU、麻酔、救急、
ICU、ペルカニウム全般に涉躍中。

田中誠

県内在住 勤務しながら すかり 御無沙汰しております。幹事の皆様 お忙しいのに本当に御苦労様です。今年は施設の開設で新しい仕事が始まり、更に一人息子の小学校入学と節目の年にひびこ思っていましてが、思いがけなく 卒後10年より室内か毎日出でこの年月を改めて意識しました。並行田舎でハーブや野菜を育て 大字や研究とは 絶えず生活しておりますので、お会いして「中央」の様子をきかせて頂くことを楽しみにしています

高野美恵子

業績不振にみじめ 日立製作所の病院で経営改善の嵐に吹かれながら 神経内科の臨床に格闘中！

おかげ様で一人身を貫いております。
「30万人、日立医療圏を支えるのだ」と
けなげな自負心と青い海が広がります
であります。

今年のテーマは「愛と実存」です。

岩本浩之

杏林大学付属病院の高度救命救急センターで働いています。Skin Bank や Tissue Engineering の研究もしております。

武田多一

昨秋 長女 亜美が生まれた。

友部の田舎暮らし早4年。

2023陽のあたるところに出かけようと
思ふ二箇箇…

松枝清

みんなに会えずに残念です。
しばらくは研究中心の生活
を送ろうと思い、板倉先生が
教授をしている寄附講座（徳島
大学臨床分子栄養学）に移りました。
臨床のdutyが少ないので
充分な時間を研究にあてることが
でき充実しています。徳島に
来たときには声をかけて下さい。
鳴門のうす潮など 御案内
します。

山岡孝

現在は船橋市の佐々木病院とさ.
開設病棟の担当病院の常勤医です。
臨床に追われる日々ですが、毎晩「マコ」
などの時々書いておきますので、機会が
あればひそかに見渡下せ。
(当時はまだ参加していなかった)
齊藤環

前略

二数年 ふと季節折々の物語の風や
思ひ出され 同窓会と心待ちにしていた
ある 2月29日.....
「会いたいよー 会いたいよー」の望みは
「あ 痛いよー 痛いよー」の叫びと
2月29日と2月22日 2月22日 2月22日
(予定日と予定日と予定日) 無事女児
誕生!
皆様へ御健康新幸を
心よりお祈り致して おります
かしこ
伊本みつ恵 拝

陳 あらため 泉です。

卒業→大学病院小児科→北茨城に
各1年ずつ居た後、水戸の県立こども
病院に勤めています。

こどもは 血液、内分泌、糖尿病を
主として扱います。

アラカルトいじめさんたちとは、10年経って
より一層アラカルト強くなっていることはない
かと、思っています。

泉 維昌

阪神、淡路大震災はたいへん御心配をおかけ
いたしました。御見舞いいただいたときに、この地面を
やりてお礼申し上げます。アリカルト強いました。
僕の家は半壊でごめんなさい住んでいます。税金の還付
や義援金などもいたたいて、復旧が早いので、家計が
スケスコにはまることはなかったのですが、木々といいます。

卒後10年目となりましたが、学生の当時「10年後には
どうなっていますか?」と想像し、食事をながら話した
ことがあります。当時の言葉は夢だったのが、今は
想像していない現状です。なんと3度が3人と
なり、この震災は精神的に多いしまい、小西さん
お元気で生きていらっしゃるのを心からおめでたしました。

今け 東灘保健所で重く震災後の復興
全国的に報道されたところがあります。神戸が1位
などありますらどうぞお立ち寄り下さい。

白井千香 Chika

在ダラス5年めになりました。

8才、4才2才、3才の母親となり、アメリカのcountryを加えて
女帝として我が家に君臨しています。
外国生活の中で、家庭が仕事を支える生活の基盤であり、
inspireされる人との出会いが何よりもかけがいのないもの
だと痛感しています。3回の出産を経験し、片時もScience
から離れられ(られ)なかたのは、アメリカ社会全体のシステムへの
良さと、理解あるhusbandのおかげと感謝しています。
勤務先のテキサス大学は、現役 nobel laureates を
4人持つ全米唯一の機関で、特に基礎研究が強く、
最近急上昇中の大学です。
レジデンチ時代は、幸か不幸か臨床の医療場を経験
してきましたが、一昨年ラット咬傷によるanaphylactic shock
と万歳、力死に一生を得ました。それにも負けず、
epinephrine pen を片手に、主人との共同研究でエンドセリン
変換酵素の Knockout マウスを開発を行っています。
卒後10年間は、自己的 identity を確立すべく成り振り
構造が不安定でござりましたが、ここで研究員としての幅を
拓げ、じっくりと腰を落ち着けて将来を考えてみたいと
願っている今日このごろです。

柳沢(小林)裕美

技術の研究から慣れる研究生活をあと数ヶ月となり、そろそろ荷物を預け、5月頃箱根湯本にて就寝。そこへ脳外科の施設に就きました。Philadelphiaで活動する2年間の予定をあと2ヶ月とすこし貯金も残高も長いことにはじめ、2018年1月のいいVacationでした。

卒業して既に10年近く経つ中で、思ひ出す。年少の頃は会いたく思えなかった。自分の名前不運なFaru。

Pennsylvania大学、午後8時

当日はアメリカで行なわれる学会に出席のため、同窓会には出られません。申しわけありません。10年ぶりに皆さん元気な顔を見らるると思っていましたが、残念です。

さて私は、現在大学院で生体磁気計測の仕事をしています。CT、MRIに続く次の大型医療検査器械による可能性が高く、我々は特に循環器領域において応用しようと研究をすすめています。しかし生体磁気計測の研究は循環器のみならず、脳外科、精神科あるいは放射線科等広い分野での応用が期待でき、それだけに今後同級生の皆さんのアドバイスが必要になる時があると思います。

その時はよろしくお願ひします。 野田泰永
また声をかけてやって下さい。 Y. Noda

7回生の皆様方すっかりご無沙汰しております。もう卒後10年であるとのこと、最近やっと試験の夢をみなくなったのは、このせいだったんですね。残念ながら同窓会には出れそうにありませんので、近況報告させて頂きます。

日赤医療センターの小児科シニアレジデントから北海道の伊達日赤病院に赴任し、はや6年余が過ぎました。子供の多いところで仕事をしたい、この希望は叶えられましたが、23週の超未熟児から、悪性腫瘍の末期までなんでもやるのは結構疲れます。しかしながら、小児科2名ですので、交代で休みをとっては、中毒患者といわれながらも競技スキーに熱中しています。子供は4人で、この春には5人目誕生の予定です。みな道産子で、私にとって子供達はこの地での歴史そのものです。

御来道の折りには是非お寄り下さい。 新田温英

留年落第の原因となたモチベーションの欠如は就職後も進行なく発揮され、上司から叱られ放しの毎日が続いています。日々のモチベーション不足も日々飛ばされて、自分の身の上から心配で色々と勉強していく相談者よりも手始め知識の良いことをしばしばして、誤差化するに苦労してます。

週4日半は保健所にて、半日だけ精神科の外来の真似事のようなことをしていますか。精神科医と言うのは程遠い(在宅指定医もとてーな)現実です。

3月に引越す予定になります 箱崎健明

7回生入学生、10回生卒業の
三島です。またニンテンドー学生
をしています。(今度はいよいよ
(大学院)
せぬ様卒業行なつりますが...)

皆、頑張っていようで色々
な所で、7回生の名前を覗き
いつづけ。7回生のPowerを感
じて今日はこの頃です。

今日は出席できませんでしたが、幹事
のちや、次回ナゼビ、よんて下さい!

Iopamiron[®] 整形外科
三島 初

留学中のため参加できず、とても残念です。
現在米国ニュージャージー州の医科歯科大学で、
Smith-Lemli-Opitz Syndromeと肝癌における
コレステロール代謝の研究をしています。

知ってる人がいたら
元らい!!

がキ共が小さいので、せっかくアメリカにいるのに、ほんと旅行にも行けませんか!先日、ヤーハイ行つたナイアガラの滝で、谷中君に偶然出会いました。

楽しい会になることをお祈りいたします。

本多 郁

日本中の秦麻呂といふ
ところの脳神経外科部長を
張ります。

うそとうその中の男旦の
父もやります。

当日は出席でモモシカ
井に「けいぬ」の情報を
聞きこします。

声スルトトト、(アリカニ)ハシルモノ。

で、5月から6月、7、8回生を両方から
呼んで、7月から和田幸也2万(屋崎純太)
3人とも男です(6月、5月、11月)で、ラバートニ^ニ
充実してます。仕事の方も1月より
育休から復帰し、現年退会期日外未
担当です。ちと忙しいですが、吉澤勝江
東洋文化病院、500床位、250台の医療
とPCTの開発がついであります。8割が
精神科病院ですが、不登校や子供の仕事等。
2月、3月、4月のカタマリで、とく樂しく仕事をしています。

シートカルトレーカー

現在、物好きにも3回目の大「ま」をやっています。中西真理
さらに物好きにも、今月から4ヶ月にわたるスリスリ
医師国家試験を控えています。進りまくっています。
うーん、何かある。強め垦今も風でいいと、2月に
日本に行けるかどうか、わかりません。
10年ぶりの同窓会といふのは、危機感的であります。
今のところは、こちらの医師国家試験が
第一優先順位にあるので、まだ参加できるかどうか
不確定です。

1990年の春、主人の母の体調が悪化してるので、
スリスリに手を貸す。何とかこの国でも医者とし
難かづるようにするために、何かあるかで、から。
たんだん体力の衰えていく義母の援助と、
今から選ぶと、大変な薬剤の毎日でした。義母が
一日生きる間に、多くて2回あります。国際試験会場
終了後、一度日本に戻って二年ほど日本で働き
またスリスリを助かるかと今のところ考えてます。

初期研修(2年)を湖北総合病院で
終え、山梨医大第一内科(消化器)
～4年以後、平成4年6月から
湖北総合病院で仕事をしています。

臨床研修指定病院として、研修医の
指導をしており、消化器(主に肝癌のTAE
やPEIT)の仕事をしているが、在宅
医療も担当して日々を過ごして
います。ちなみに、湖北では“オム”
の看護士が入院し一躍有名にな
りましたが、その病院です。

同窓会を企画していましたが、
アリビレクであります。昨年10月8日
ついでにカントリーホテル内科に勤務し
主に糖尿病、内分泌の診療に携わって
います。内科専門医と糖尿病認定医
を取得しましたので、少し忙さで、それで
ソムリエとして活動しました。糖尿病の
血管障害について学会論文を書きました。
最近、パソコン通信とインターネットを始め
ました。E-mail ID: VYR01606@niftyserve.
or jp. お問い合わせ日とE-mailを
おしえてください。直営会員登録

4月1日付で群馬大 皮膚科

へ移動します。

(住所は未定です)

村下 理

95年12月より留学中です。

腹部一日目

当日用事があり出席できなくなってしまった
残念です。

レジデンント終了後 大学院に入り、今は学位論文の審査も無事終了して卒業を待つ身です。

春からは 武者修行をするため渡米の予定です。更に10年後に飛躍していらっしゃるようにがんばってくつもりです。

中年になつて（もうなつてしまつた人、ごめんなさい！）
また同窓会が開かれたり、是非参加したいと思ひます。

市川喜仁

松浦康弘

御無沙汰でございます。
本当に早いものでもう10年になります。
現在は千葉大学のオフィス内に在籍している。昨年(1995)10月から都立駒込病院の輸血科に出でています。
患者を診ることもなく片道2時間弱の通勤という
サラリーマン暮らしでござります。
血友病患者の生活から大分改善がありとどいています。
今回は運動会や自分のところが来なかたため
参加できました。同期の人とは長谷川先生と学会
で会う位で、他の人は付きていなさった気が
ないので、次回は参加したいと思います。

松浦 康弘

7回生の皆様

お変わりございませんか？
私は4才の双子の姉と弟で、
育児と仕事で超多忙な毎日を過ごしています。

伊藤千枝子
(旧姓栗原)

松浦 英一

長谷川雄一

仕事： 大学で血液内科の助手として
働いています。 LTPがテーマでしたから
造血細胞移植等 何でもします(便利屋
であると自らでも思ひます)。今の自分と自分が
とりまく状況にはX。何とかします。

家庭： 尊敬する妻と3人の子供が居ます。
子供と十分遊べないばかりか、よく考え方で
怒ります。また体当りの育児ですが
子供達もよくついてくるよ。

近い目標： 水泳のタイムランの100%成功、昨年あきり
のれなか7:00、月1度は…。スウェーデン語
を学び、少しは辛棒がよくなる、よく考えると
少しあエストをしてしまうね！

昨年、次男が誕生し、あと1ヶ月
で3人の父親になります。(まだ4ヶ月)
血液科の方々、家庭内での重宝が
なくてすみます。

現在大学の心身障害医学系に所属
し、人間学類で講義をしております
一方 医者です。久しくぶりに
同期生に会えると…などと…身み
じこです。 竹田一則

緋乃鶴

94年9月より、米国ボストンの Dana-Farber
Cancer Instituteへ留学中です。 Div. of
Hematologic Malignanciesにて、多発性骨髄腫
に関する研究に従事しております。
日本5回に長男が生まれ、毎日、こんでしま
ります。ボストンは、鍋波の卒業生も多く、山下さん
と、同じマササチューセッツに住んでいらっしゃり、日本たいへん
晴ります。鍋波が身边に感じられる、不思議な
感じです。

循環器外科を専攻して7年になります。
大学に1年、TMCに1年研修後、東京に
出てきて5年。三井記念病院で主に
成人の心・血管手術（CABG、弁置換、
大血管手術など）を学んでいます。ほとんど
と臨床のみで、朝5時半起床、6時か
う回診という生活が5年つづっています。
忙しそうなためか（？）未だ独身であります
が、こんな生活はもういやで、そろそろ
羽を休める場所が欲しいと思う今日
この頃であります。

木川 義太郎

甲府は、空気がきれいで、富士山が
よく見えて、どこも住みやすい所です。
親子で、気に入っています。しばらく
居るつもりですが、遊びでいらして下さい。

西岡 順子

宮垣 武詞

当月は産業医研修会が予定されており、終了
から方6時頃とんで、今日は残念ながら
欠席させていただきます。
同期の皆さんのが校講師となり、関連
病院の医長になられたのもしく思はず。
皆、一人になっているがあとたのもしく思はず。
こちらは相変わらず健診業務に追われる毎日
ですが、比較的時間に余裕のある行事なので
アフターワークを行方にい)兼ねてます。
最近はスボーツクラブでエアロビクスに行きました。
いつも3人（オードで！）ごひきりインストラ
クターおねがさんを追いつけてます。（でも
私はまだシングルはつま～御遠慮なワタシ）

今春から長女が小学生となるので

つま～の近くに引越ししました。

山本祐二

山内孝義

ひたちなか市（勝田市と那珂湊市の合併して
つく）の日立製作所水戸製作所にて
働いています。海の近くで、とても
環境良好です。
単位論文が終わってから（7月）
ところが、夏にはコロナ禍でなかなか
いけません。 山内孝義

筑大の（消化）レジデント6年修了



日立製作所土浦健診センター内科

↓
研究生



現在 筑大大学院にて研究のマネジメント
と内視鏡検査を主にやっています

おんばなけの娘の母もやっています

小林（旧姓藤）裕子

有岡宏子

（宇都宮）

お誕生日おめでたし祝あらせん

そして 今回の幹事役の皆さん、御階級様で
ございます

卒業して10年。もうそんだけ経ったのかと
感嘆深い思いです。その間 気きの友人達とは
殆んど手紙か電話の連絡でしたから、今は

是非 逢て顔を見たい！ と思って楽しみにして
いたのですが、どうしても都合がつかず、残念です。

仕事家事両立と“両立”なんて言葉からは、ほん

遠いかんじですが、家族や職場の上司 同僚に
支えられて、やっとここまで続けてこれたというところ

です。これからもプライベートで頑張っていきたいと
思っています

有岡宏子（旧姓宇都宮）

現在、都立王子小児病院 心臓血管科に
勤務しています。小さい病院ですが、心臓血管
のレベルが高いため、多くの症例を経験でき
ます。私生活では卒業後2ヶ月目に手術した
長女は小さく、次女は小さくしてから2歳で
小学校へ通っています。また、昨年9月に
3女(出生体重1300g)が誕生し、都立王子
の病院で約2ヶ月一箇所に通っていました。
さらに、今月4月より本国、ペニンシュラアヘ
留学する予定になりました。卒業前に丈柄山の
斜面を登車山で約5年間は登りました。
当日の10月には留学前にあとは月と見込み
でいます。 鈴木保之

野口(中野)佳子

6年間のレジデント(呼吸器内科)修了後、
大学院で培養系を用いて気道上皮細胞の分
化などについて研究しています。

なんとか卒業はできそうですが、家には
6歳と3歳の男女をかかえており、4月から
の臨床現場への復帰がたいへん不安です。

循環器内科の6年間を終え
現在は気波記念病院にてあります。
日々の業務は忙殺され、気が
つけば、患者だけでなく、施設を
訪れる様な毎日。
10年目のテロは「疲れじて
帰る」 横本 強志

ついでに留学中の義父席と
させていただきます 本田季里

大学病院北隣りの 蒼波技術短期大学
(附属理学療法学科)で、主に視覚障害の
学生に医学関連の講義を行っています。

附属診断所(鍼灸の施術所も併設されています)
で、週2回診療当番を行っています。

医療技術短期大学や県立医療大学とよく
間違われますが、放射線科医ですか、医師の資格に力を
入れていますが、これからはマッサージも欲しいです。現在放療
の仕事は一休会して、鍼、物理療法、精神医学関係の
研究を行っています。暇のあつた方は、御連絡下さい。
蒼波技術短期大学(TEL 0298-58-9560 (直通)
FAX 0298-58-9563 (代行))

吉田 次男

その1 都立神奈川病院リハビリテーション科で
神経疾患を中心とした神経疾患のリハビ
リテーションを行なっています。人村聰、
中川リハビリテーションの普及に尽力されています。

その2 東京都サマーハイツ会 医事委員として
ドリームドーム・コントローラー、高校生を対象
の医事会に参加しています。更に昨秋より都立
久留米高校のチームドライバーに就任。自らモ
ーティング活動を展開しています。

その3 妻と一人娘(2才)と3人家族です。
三宅 直之

レジデント6年目から現在の病院
(石岡市医師会病院)にうまれて、
もう5年目になります。何の研究活動もせず、日々の忙
せきの日々で、これまでの人生と
思ひながらも日々前にはどんどん
過ぎてゆきます。

* 病院起人のみほさぶ
近藤が遅くなつて申し訳ありません。
加島仁介

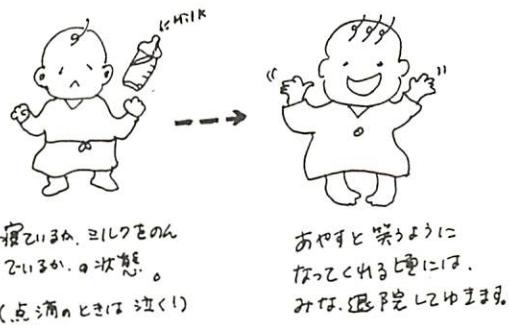
現在、済貧医大精神科の医師に属してひじて
一昨年(4月) 公立高島協同病院での医師
西岸の病院に一人医長として勤務してひます
全くの病院で患者化も手術でみんないた人
から(マイナス)であります

17年4月には終了し、今年4月には病院が人間23
予定です。

皆様は不満の事序へ出た事も滅多になく
学びながらひます

守和 実

こういう新生児室に勤務していきます。



金羽持順子

92.10~東大脳部外科12

おります。(名前)の仕事は私の
専門でちいものです)

〒170 豊島区東池袋 5-39-16

グランドメソン東池袋 902.

守和 博

Tel 03-3986-3185.
Fax 044-766-2188

現在川崎市立井の頭病院外勤にて
勤務中の日々になります。(TEL 044-766-2188)
一般外勤の方々、骨折、乳腺、食道、胃腸
疾患等、さらに末梢血管までおこなっています。

桜井孝志

卒後10年目にして西南医療センター(旧・
猿島協同病院)に勤務。相変わらずの風
景屋で猿島の住民を困らせているのかも
知らない。地域医療に専念と腰を固まる
べきなの? またまた迷いの多い10年目。

村松 俊樹

サッカーの町、鹿島の
6+年 総合病院
えうこころ
(-産婦人科部署)
働かれております。

近くの患者さんから問い合わせ
ご紹介下さい。鍋島雄一

都合で欠席させて頂きましたが、みんな
おじさん、おばさんになってるのでしょうか。
私も 3才の女の子と 1才8ヶ月の男の子。
父親です。

仕事では、現在 川崎・病院で
整形外科 しています。

川崎市川崎区大島3-2-2-103.

戸田孝行

現在つくばから40分の猿島の
病院で丁2の先生と2人で産婦人科
やってます。こちらに赴任して5年目
1000人以上の出産がありました。
体力的に最近キツイと思うようにな
りました。あまり勉強しませんが
はんなことから4月から大学にもど
ることになりました。

西出 健

みがさん、ごめんなさいあります。

へいかがお過すこいでしょうか?

私は昨年4月、少し方向転換をして
足立区にある東和病院というところに、一
般外科をいたります。

月日の経つのは早いもので、上の子は今
年4月から小学校、下の子は幼稚園で
す。

今回、残念ながら同窓会には参加
できませんが、次回お会いできる機会
を楽しみにております。

島田知則

桐医会会報 第39号
発行日 1996年7月31日発行
発行者 山口 高史 編集 桐医会
〒350 茨城県つくば市天王台1-1-1
筑波大学医学専門学群学生担当気付
印刷・製本 株式会社 イセブ