



# 桐医会会報

2000. 3. 18 No. 47



2回生クラス会

---

## 目次

### 最終講義特集

・山下亀次郎教授 1999年1月19日(火) .....	1
・大川治夫教授 1999年1月29日(金) .....	10
カナダ McMaster University および University of Toronto における	
臨床実習の報告 (M6, 宇多沢子) .....	20
第2回卒業生メーリングリストのお知らせ .....	23

---

昨年12月4日に、隔年で開いている2回生クラス会を、筑波大学第二期入学者ホームカミングデーにあわせて開催しました。年末にもかかわらず長野、大分からの参加者もあり盛会でした。クラス会の案内は、e-メールでも行いました。「医学2回生メーリングリスト」の記事を御覧になって下さい。次回は来年東京で開催の予定です。

(文 海老原次男)

1999年1月19日（火）

最終講義

## 糖尿病治療の現状と将来

山下 亀次郎 教授

最終講義ということで最初は私自身の研究を振り返りながら少し基礎的なお話をしようかとも思っておりましたが、本日はより一般的な話、知っていたい方が良いかなという話をさせて頂こうと思います。

今日は大きく4つのテーマについて話します。

1. 糖尿病とは
2. 糖尿病治療の課題
3. 糖尿病治療における今後の課題
4. 臨床医としての臨床医学に対する私見

### 1. 糖尿病とは

最初に「糖尿病とは」ということで現在考えられていることをまとめてお話ししたいと思います。次に「糖尿病では合併症がどのような進展をするのか」を述べたいと思います。3つめに糖尿病治療における今後の課題について、最後に私も臨床医ですので臨床医学に対してどのように考えているという私の見解を述べさせていただきます。

糖尿病には2つのタイプがあります。1つめのタイプは若年者、10代20代に多く発症する Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) で昨年来 WHO の指導で1型糖尿病 (type 1 DM) と言うようになりました。type 1 の発症要因ですが遺伝的な素因が関係していて特定の HLA の例えれば DR3 とか DR4 が関係しているのではないかと言われておりますし、また一方では環境因子としてウイルス感染、さらに最近、人口栄養、牛乳などのある成分が関係しているとのデータが欧米では出ておりますが、日本ではまだそれ程はっきりとしたことは言われておらず大きな課題となっています。この疾患は HLA が関連する自己免疫疾患の

一つであり、早い時期から自己抗体が出現します。これは自己抗体免疫疾患の特色であります。急激に発症するそれ以前にじわじわと抗体が出てくる時期があります。発症しますと膵臓の  $\beta$  細胞が完全に破壊されてインスリンの分泌がほとんど壊滅してしまい、インスリンの必要量を全部補わなければいけない状況が出てきます。しかし比較的ゆっくりと進行する Slowly progressive IDDM として30歳代40歳代に発症するものもあります。いずれもコントロールが悪い状態が持続しますと慢性合併症が生じて腎症や神経障害などの余病を伴って進行し、失明や腎不全あるいは心不全のような合併症を起こして死に至ります。このタイプの特色はやはり膵臓の  $\beta$  細胞の機能が完全に廃絶するために一生インスリン注射が必要であるということであり、それなしには命を長らえることができないことです。

もう一つのタイプは30～50歳代の成人に発症する NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus) で、これも WHO の提唱で昨年来2型糖尿病 (type 2 DM) ということになりましたが、インスリン非依存型糖尿病です。この場合にも遺伝子が大きく関係しています。外来で患者の家族歴を詳細にみると、多くは複数の遺伝子の関与が示唆され、発症遺伝子の解析はまだ十分に行われていません。また、過栄養、運動不足、妊娠などの環境因子が関係しております。現在生活習慣病という言葉が使われておりますが、私は環境が関係するということを重視した方が良いのではないかと考えます。このタイプの特色は自覚症状なしに、わずかな血糖の上昇があって、軽い耐糖能障害を呈するという時期を長く経て発症することで

す。このように知らない間に発症するために従来糖尿病はなかなか見つからなかったのですが、今は健康診断が一般的となり少しの血糖上昇も健康診断でつかまえることができるようになりました。血糖が高くなり大変コントロールの悪い状態が5年10年と続きますと先程の1型糖尿病でお話ししたように網膜症、腎症、心筋梗塞などを発症して最終的には臓器の著しい機能障害を起こすという経過をとるわけです。日本の糖尿病の大多数は2型糖尿病で現在700万人以上の患者がおり、40歳以上では10人に1人が糖尿病というような統計学的データが出ています。

2型糖尿病の病態の一つはインスリン分泌不全ですが、この場合には1型糖尿病とは異なってインスリン分泌能廃絶なしにある程度のインスリン分泌が保たれます。一方でインスリン抵抗性という状態、肝臓とか筋肉というのはインスリンが作用して代謝がうまく続くわけですが、それが阻害されている状態、その2つが2型糖尿病の病態を形成しています。耐糖能障害が出て高血糖になるとその高血糖自体が悪循環となりグルコース毒性といわれていますが、インスリン作用不足を助長する（増悪する）ということになります。現在インスリンが不足する場合には2型糖尿病であってもインスリンが使われますし、いくつかの薬剤がインスリン分泌不全に対して使われています。また、インスリン抵抗性を改善する新しい薬剤が出ておりまして、それらをうまく組み合わせて使って、高血糖状態を改善しようという治療法があります。薬物療法の具体的方法は省略させていただきます。

今お話ししたことを見ると、1型糖尿病は10代から20代で発症してインスリン分泌が低下し、一時的には少し回復しますがやがて完全に膵 $\beta$ 細胞が廃絶してしまうという状況になるわけです。一方2型糖尿病はある時期から耐糖能障害がみられるわけですが、無理してインスリンを分泌して耐糖能を維持する状態が続きその後、徐々にインスリン分泌が下がって大体正常の方の50%位に低下します。一つ注意して頂きたいのは2型糖尿病とされる10人～20人に1人は自己免疫

性の反応がゆっくり進む1型糖尿病が含まれていて臨床上の初期経過は2型糖尿病に似ていますが、インスリン分泌がゆっくりと下がってきて最終的には完全に廃絶してしまう。こちらの場合は自己抗体が血清中に存在しています。最近1型糖尿病や2型糖尿病の中に単一の遺伝子の異常によりおこってくる糖尿病の存在がわかつてきました。その種類は大変限られていますが、私たちが日常の臨床でしばしば遭遇するものにミトコンドリア遺伝子異常があります。

ミトコンドリアはご存知のように母系遺伝を示し、母親から子供にミトコンドリアの遺伝子が伝わる。そのためお母さんが糖尿病であり、ミトコンドリア異常の場合には子供に伝わりやすいということがあります。頻度も多くて私共も大変な数を経験しております。これは小田原雅人講師が前にまとめたデータですが、ミトコンドリア3243という遺伝子塩基が1つだけ塩基変異を起こすために糖尿病になります。この場合には難聴や、心臓の機能が低下する等、ミトコンドリア異常に伴ってひきおこされる他の病態も出現します。インスリン分泌が徐々に下がる、それと同時に血糖が徐々に上がる。一見、2型糖尿病のように見えますけど家系をよく調べてみると単一の遺伝子異常によることが確認できます。これが2型糖尿病と思われています患者の1%で認められます。

先程お話ししましたように糖尿病は生活習慣病と言われてきているわけで人類の歴史で振り返ってみると、古代あるいは昔の食生活というのは飢餓あるいは食事が十分とれないことが平常であって、時々獲物が十分獲れるあるいは、たくさん食事ができました。こういう状況では、まだ仮定というかはっきり言えませんけれども1960年代にニールという人が提唱した喫約遺伝子というものを考えると説明しやすいのですが、喫約遺伝子が働いて良好な代謝状態を維持し、健康を維持した。ところが現代の文明社会ですと十分な食料があつていつでも食べられますので、喫約遺伝子が働くということは大変不利な状況、すなわち代謝をいい状態にもっていこう高インスリン血症や肥満になります。そういう状態が続きますと、膵

臓の $\beta$ 細胞が疲弊をおこして糖尿病になっていくというような説、それでこの候約遺伝子として例えば、 $\beta$ 3アドレナリン受容体、これは脂質代謝に大変関係する遺伝子ですけれども、候補遺伝子として当てはまるのではないかと現在検討されています。他にも候約遺伝子と考えられているようなものがいくつかありますけれども、こういうものを仮定できたということは大変この分野の研究を進めるのに役に立っています。十分な食料があるということ、一方では実は自動車の台数が増えると、それにつれて糖尿病の患者さんが増えるというデータがあるのをはじめ、自動車が増えるということはそれだけ、全体でいいますと運動不足になるということでありまして、食事と運動というのは、それぞれが糖尿病発症と関係を持っていると言えると思います。

これは筑波大病院の2型糖尿病の患者さんの血糖を2週間ないし3週間ぐらい経過をみたものです。血糖値は正常ですと大体100mg/dlぐらい(空腹時)ですが、糖尿病患者は入院時には200~300mg/dlと高い数値を示しています。適正な食事を摂取していただくと多くの例で1週間ないし2週間でかなりの程度低下します。たまにこういうふうに上がりますけれどもこの患者さんに問いつめますと必ず、隠れ食いをしたり、夜お腹がすいてしまうので食べた、というようなことを白状するという具合に大変よく患者さんの状態がわかります。

食事療法をしっかりとやりますとある程度血糖が下がるんですけども170mg/dlくらいから下がらなくなってしまう場合に運動療法を加えますと、また大体正常まで血糖値が下がるという例が多くみられます。

入院時、それから2週間たったところでブドウ糖負荷試験をやってみると、血糖値の推移は随分良くなります。しかしインスリン分泌はあまり変化がない、少し上がりますけれども著明な変化はない。それではなぜ血糖値が良くなったかといいますと、初めに申しあげましたインスリン抵抗性が改善して、肝臓ですか筋肉の糖利用が大変良くなっているんだということを示しているとい

うことです。

そういうわけで、食事というものが大変重要なことを認識して、栄養学をしっかりやらなければいけないという観点から、いろんなことを検討してきました。これは日本人のエネルギー摂取における栄養素の構成比ですけれども昭和20年代、学生さんは多分まだ生まれていない時期でありますけれども、この時期というのは食糧難で私共はお芋を食べたり、木々を食べたりして、過ごした時代でけれども、そういう時には穀類が非常に多くて、脂質が少なかった。ところが段々段々食事がよくなって、しかも欧米化して糖質・炭水化物の摂取量がもうここ(H5)では60%を割っておりまし、それから脂質の摂取が全カロリーの1/4を占めるというようなことで、今後、更にこれが増えるというのは日本人の食生活としてはあまり好ましいことではないと考えております。

それと同時に私は食事の内容が非常に重要だらうと思いまして食物繊維に注目しました。食物繊維は昭和25年頃には大体23gを私どもは摂っていました。ところが、年々低下しまして現在では日本人の平均が17g、あるいは最近のデータではもっと落ちて、16gぐらいになっております。というわけで5~6gくらいの日本人の食物繊維の摂取量が減っております。それでは日本人はどのくらい取ったら良いのか、ということはなかなか難しいですけれどもやはり少なくとも、23gのレベルまでは取ることによって私たちの健康状態というのはかなり改善するんじゃないかと考えております。

現在栄養学の中で食品の機能というものをどう私たちが考えているのかといいますと、まず一次機能、従来からの例えば三大栄養素であります栄養分の体内での利用ということです。それから二次機能、これは感覚機能でまず初めはご存知のようにパブロフが条件反射を考え始めました。その後感覚機能が重視され、味覚とか嗅覚これは求心性の繊維で中枢に伝えられ、それが膵臓あるいは消化管に伝わって消化吸収と関係するというものです。逆にまた嫌な臭いというのは食品として大

変その不利な因子を含んでいることがありますから、そういう意味では、この一次機能、二次機能というのは今まで重視されてきました。最近は三次機能といいまして、非栄養素、今まで申し上げました栄養素以外の非栄養素の栄養価というものが大変重視されてきておりまして、生体調節機能すなわち内分泌系に食事がどう関係するか、あるいは免疫系にどう作用するかというような多くの研究が現在なされております。そういうわけで非栄養素の栄養学というのは今私どもの大きなテーマであり食物繊維について検討してみました。

一つの例を示しますけれども、食物繊維、デキストロースこれはシュクロースにちょっと似ているですけれどもそうではなくてソルビトールとグルコースを重合させたもので、大変難消化性のもので、それからCarragenan、これは海藻の食物繊維すけれども、そういうものを5g含んだゼリーを作りました、このゼリーというのは私達に不足していると思われる分の食物繊維を補ってみようということで2週間投与して見ました。血糖値は省略しますけれども、血糖の平均的な変化を示します。HbA1cそれからフルクトサミンの値が2週間の経過で有意に2~3下がり食物繊維の効果としては注目すべきを見つけました。

もう一つ私が注目しましたのは、単糖のグルコースとかフルクトースとかがいくつか結合したものであるオリゴ糖です。グルコースとフルクトースがくついたものがシュクロースすなわち砂糖であります。それにフルクトースがもう一つついたのがケストースといって、それからもう一つフルクトースがついてフルクトースが3になったものをニストースといいます。フルクトースが1~4程度のものがいわゆるフラクトオリゴ糖というんですけども、これはアスパラガスとかタマネギ、ニラ、ライ麦、キビ等に含まれ、天然界にたくさん存在しているということに私は気がつきまして、それでこれにも何か作用があるんではないかということで調べてみました。オリゴ糖を1日8gずつ私共が摂取しますと、血糖とコレステロールが下がるということがわかりました。これらは実は食物繊維と大変に似ている作用を持つ

ていると同時に、大腸に行きまして大腸菌によって発酵されるということも見つけました。

その後1996年のAmerican Journal of Clinical Nutritionという雑誌にフラクトオリゴ糖の摂取が肝臓からのブドウ糖放出を抑制するという論文が載りました。ここでは、先ほどお話ししました大腸での発酵すなわち大腸には約100種類の細菌が存在しますけれども、ビフィズス菌などの良い方に働く菌は発酵して短鎖脂肪酸を作り、脂肪酸は大腸から吸収されて肝臓や脂肪組織で作用することを述べております。私共の臨床的データを裏付けてくれました。

それで今お話ししたようなことをまとめて1993年の糖尿病学会総会のシンポジウムで発表しました。食物繊維あるいはオリゴ糖には、消化管の中では消化吸収を遅延させることから血糖の上昇を抑える作用がある。さらに、大腸でオリゴ糖あるいは食物繊維が大腸菌などにより発酵して短鎖脂肪酸が生じ、これが生体にとって大変重要な働きをしているのだということが認められ、その後たくさんデータが出ております。それからもう一つは生体側の反応として食物繊維はインスリンの分泌を促すことがわかりました。

このように、食物と食事を摂取するということに関しては大変重要なことを含んでいるんですけどもまだまだわからないことが多い、重要な部門であろうと考えています。

## 2. 糖尿病治療の課題

糖尿病治療の課題と合併症の進展ということで、実は筑波大学で私共が診ている患者さん、特に入院患者さんについて少し触れてみます。これは1994年と1997年の統計ですけれども、糖尿病が60%~70%を占めています。しかし、スライドに示してありますように、下垂体疾患、甲状腺疾患、副甲状腺疾患、副腎疾患は全部ホルモン異常を来している疾患でして、このホルモン異常に伴って糖尿病を合併している症例が大変多いわけです。で、こういう内分泌疾患の場合には二次性糖尿病といっておりまして、先程からお話ししてます糖尿病ですか、本態性高血圧に一定の割合で

存在しますので、糖尿病か高血圧を診た場合にはまずはこのような二次性のものでないということを確かめて治療しませんと患者さんにとって大変不都合なことが起きるわけであります。

今日は糖尿病のことを中心にお話ししますけれども、この各年度でどんな治療を私共がしてきたかと言いますと、食事療法だけで治療できる患者さんは減ってきておりまして経口剤を使ったりインスリンを使う患者さんがインスリン非依存型糖尿病でも約50%存在し、かなり糖尿病の状態が悪い人が多いということを意味しております。

それから経口剤のなかでも1992年まではスルフォニル尿素剤だけが使われていたんですけども、1995年以降には、たくさんの種類の経口剤を使うことが可能になりました。それぞれの経口剤で作用機序が違いますので、単独で使う場合あるいは併用で使う場合と、大変使う技術が必要になって参りました。昔の言葉で言うならさじ加減というようなことになるんでしょうか。今はさじ加減などと言うことは薬剤部の先生が聞いたら笑われるかも知れませんが、たいていみんな錠剤になってしまってますから、あまり匙加減などということは意味のないことかもしれません、とにかく適正な指導をするということは専門的にやはりかなりの知識が必要という状況になってきています。

糖尿病の慢性合併症には糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、腎症、動脈硬化があり、先の3つが三大合併症であります。それぞれ神経内科の先生、眼科、腎臓内科の先生との専門的な治療が必要となります。他に糖尿病性壞疽が私共が外来でしばしば診ます合併症です。糖尿病を専門にする先生は糖尿病性壞疽に注意を払わなければいけません。軽い例では、指先、これはもう既にこの組織が壊死をおこして、ミイラ化しているわけですけれども、重症化すると全く痛みを感じません。それは糖尿病性神経障害のために神経が全く機能しなくなっていることもありますし、それから血管障害のために切開をいれても出血することはほとんどありません。筑波大学病院でチーフレジデントをしています高橋昭光先生が大

変一生懸命やって下さいまして、糖尿病性壞疽の治療も私共でも随分良くなってますけれども、重症例では切断が必要になります。このような外科的な大きな治療も必要ですけれども内科医としてある程度糖尿病性壞疽の治療が出来なければならぬということは痛感しているところであります。

こういう風な合併症が何故起こってくるか以前は全くわからなかったんですけども、高血糖が続くという状況になると糖化蛋白が形成されたり、ポリオール経路ではソルビトールがブドウ糖からできる経路が亢進したり、その他ミオイノシトールという細胞にとって重要なものですけれどもこれが低下するなど、いろいろの因子が原因といわれてきています。

糖化蛋白と申しますのはいろんな蛋白質にブドウ糖が非酵素的に結合したものです。普通は生体というのは酵素反応でどんどん進むわけですけれども、非酵素的にこの反応は進みます。ある時期から非可逆的に酵素にブドウ糖がついてしまって可逆反応の機能がおこらなくなってしまうというような状況になります。この反応は今世紀の初めにフランスのメイラードが、食品化学で探しました。現在皆さんよく知っている、コカ・コーラ、しょうゆ、味噌とか色んな褐色で匂いも香ばしい風味のある食品では、自然界でこういう反応がおこっているんだということを発表しました。その後最近になって生体内でも同じようにタンパク質にグルコースがつくんだということがわかりまして、これが糖尿病合併症の成因として作用しているのではないかと提言されてきています。この反応を阻害するものとしてアミノグアニジンという物質があります、現在糖尿病の合併症の腎症においてアメリカで臨床試験を行っているところであります。

ソルビトールというのはグルコースからアルドース還元酵素によって、非常に単純な経路で生成され、細胞内に溜まりますと非常に代謝がゆっくりであります、いろんな細胞の機能を障害するということがわかってきています。このソルビトールが、フルクトースに変化しますとフルクトースは活性のある物質でこのソルビトールとフ

ルクトースが細胞内では大変有害であるというようなこともわかってきています。

現在徳島大学のゲノム情報研究センターのセンター長をしております板倉先生がここの講師をしているときに行った研究で、糖尿病ラットの腎糸球体を摘出しましてその糸球体蛋白が糖化しているんだということを見いだしました。また糖尿病ラットの尿蛋白を測ってみると、分子量の高い蛋白質が、糖尿病では多く検出されますが、アミノグアニジンを加えるとそれがストンと下がるということを発表しました。これも大変注目された研究であります。

それと同時に多くの生体内の酵素も糖化を受けるということがわかつてきました。坂内千恵子講師が修士の学生と一緒にやった研究で、*in vitro*の研究ですけれども、酵素自体も非酵素性の糖化を受けること、つまり super oxide dismutase は活性酸素を消去するのに非常に重要な酵素ですけれども、糖化を受けると酵素活性が落ちてしまうということで、*in vivo*でも多分こういう反応がおきているだろうというものです。

現在ここにおります水谷講師は、動脈硬化を初めとする血管病変に大変重要な因子である血小板由来増殖因子のメッセンジャー RNA が、高血糖によって増えるということを明らかにしました。高血糖という状態が遺伝子レベルでの変化をひきおこしていることを示したデータであります。

また高血糖によって生体に重要な NO が下がるということ、それから必須脂肪酸であります多価不飽和脂肪酸のエイコサペンタエン酸の投与により NO は回復するというようなことを発表しました。ちなみに NO というのは大気汚染の中に含まれる大変有害な物質の一つということで注目されている物質の 1 つなわけです。ところが生体にとってはこれ程重要なものはないくらい重要で、血管拡張をおこして血流を良くし、動脈硬化を防ぐというようなことで注目されておりましす、昨年度のノーベル医学生理学賞はこの一酸化窒素を研究した 3 人のアメリカの薬理学者に与えられたほどです。

高血糖がいくつかの代謝障害を起こしてソルビ

トールを蓄積したり糖化蛋白を作ったり、それから今日はお話ししませんでしたが、protein kinase C を活性化し、いくつかの経路を経て血管障害を起こしてくること、これら一つ一つは一般的に存在するような出来事ですが、私達の生体の中でも重要な意味をもっていることを見いだしました。若い学生さん達には、是非いろんなことに興味をもって、一般的な事象を別の角度から解釈してみるということも重要ではないかなと思います。

### 3. 糖尿病治療における今後の課題

糖尿病の治療における今後の課題をお話しします。現在、糖尿病に関する臨床検査領域において、大変優れた非観血的血糖測定法が開発されています。筑波大学にも最近、ドイツから手法を開発した研究者が来訪され協同研究を行っています。現在の血糖測定は採血して、それから測らなければいけない。これは患者さんにとって大変な苦痛ですし、そのストレスで血糖が上がってしまうということが実際にあります。又、血糖測定に用いる針を他の患者さんに使って肝炎ウイルスなどが感染したケースが以前に報告されておりまして、何とか非観血的な血糖測定法を開発しようとという試みがされています。多分私の予想では 2, 3 年の内には実用化するだろう考えますが、患者さんにとって大変喜ばしいことだと思います。

それから超速効型インスリン、これは Lispro-Insulin といいまして、少しインスリンの構造を変えただけで非常に早く作用を発揮するインスリンが、臨床試験を行っております、これはもっと早い内に使用可能になると思います。それから人工臍島、これは大型のベッドサイドで使用するようなタイプのものは筑波大学にもあります、使って参りましたけれども、携帯型の人工臍島はまだまだこれは時間がかかるだろうと思っております。ハイブリット型人工臍島、これは死亡あるいは脳死の患者さんの臍島をとってきて、カプセル等に入れて免疫的な反応は遮断してしかもブドウ糖に反応してインスリンが出るような装置で、ある程度は使えるようになっているけれども実用化にはまだまだです。

現在問題になっております臍移植ですけれども、欧米では5,000例以上が行われております。生着率も70%以上あります、ある患者さんには大変有効な治療だと思います。この問題は日本では、ご存知のように脳死の問題がまだネックになっておりますけれども、何とかこれを発展させなければいけませんし、本学でも深尾教授を中心として、この治療ができるだけ早くできるようにしようということで、大変努力されております。私どものグループとしましてもできるだけの努力はしていきたいと思っております。しかし、手始めにはやはり臍腎同時移植、すなわち腎症が進んしまってしかもインスリンの分泌が落ちてしまっているかなり合併症の進んだ状況の患者さんに行われるべきであろうと思っております。それにしても欧米ではこういう大勢の患者さんが既にいい状態で移植を受けているということは私達も見習わなければいけないと思います。

糖尿病に対する遺伝子治療はまだ実際に使われるところまでいっておりませんけれども、筑波大学では川上講師を中心に実験的なことをやっております。これは実験的なデータでありますけれども糖尿病のマウスから線維芽細胞を取ってきましたその中にインスリン遺伝子を導入いたします。インスリン遺伝子の上流と下流に遺伝子の発現を人為的に調節する遺伝子を配置し、線維芽細胞導入してからマウスに戻します。そのマウスの血糖を見ますと、糖尿病マウスですから高血糖が続くんですけども、遺伝子を導入したマウスの血糖値は人為的に、例えば戻した部位の皮膚にステロイド軟膏を塗布することでコントロールが出来ることになります。しかし、生理的にはブドウ糖に反応してこれが調節されなければなりませんから、まだまだ臨床にもっていくには大きな課題が残っているという状況です。

これは以前に現在の鈴木誠司講師が大学院時代に川井紘一先生と一緒にやっておられた時のデータですけれども、消化管ホルモンの1つでありますグルカゴンライクペプチド1というのがあり、略してGLP1と呼んでます。このデータから、還流実験でGLP1を投与することでインスリンが分

泌され、GLP1にはインスリン分泌作用があることが明らかになりました。何かこれを糖尿病に使えないかということで、現在実験的あるいは臨床的に、GLP1を投与して糖尿病の状態を良くしようとすることが盛んに行われています。一般に使われることはちょっと時間がかかりますけれども、食前に様々な消化管ホルモンを投与して、インスリン分泌を促して糖尿病を良くしようという様な試みがなされております。そういうわけで、糖尿病の治療にはいくつかの今新しい治療法が開発されておりますので、これから若い人に是非こういう面でも関与していって頂きたいと思っている次第であります。

#### 4. 臨床医としての臨床医学に対する私見

最後に臨床医学に関する私見を述べさせていただきます。1865年に Claude Bernard が実験医学序説を発表しております。岩波文庫で1938年に出版されていますが、私はこれをずっと以前に読んで大変感銘を受けました。Claude Bernard は糖代謝を含め糖尿病に関しても大変先見の明があることを述べております。例えば、血糖一つを取りましても血糖は、内部環境の重要な Factor としてとらえております。彼の研究の中に肝臓からブドウ糖が放出されて血糖が維持されているんだということを盛んに述べている部分がありますが、内部環境の恒常性という言葉でいわれておりますけれども、内部環境を重視したというのは糖の研究において大変重要なことであると思っております。

その後1921年に Banting 先生、実はトロントで開業している全然はやらない整形外科医であったわけですが、時間があるため図書館で一生懸命いろいろ勉強している内に、インスリンの精製をすれば、糖尿病の患者さんを救えるんではないかということで、トロント大学の生理学の MacLeod という教授の元で犬を実験動物としてもらって、誰も実験室にいない夏休みを利用してインスリンの抽出を行いました。Best 先生はその当時大学院生だったんですけども、大変一生懸命研究を手伝ってインスリンの抽出物を造って糖尿病の犬

にそれを与えたらその犬が生き長らえることができたということで、この写真は大変有名なんです。けれども、私はそれよりもこの後ろの小屋みたいな実験室が気になりますて、一体どんなところで、そんないい研究が出来たのかと思って、10年前にトロントを訪ねた時に見に行きました。そうしましたらトロント大学ではすでに小屋といつては失礼でしょうが、汚い実験室がこの奥にあつたんですけども、既に取り壊されていて、立派な研究所が建てられていました。古いものではなくして新しい研究室で研究しようということで、新しい方が大勢入っておりました。しかし、先ほどの小屋みたいな実験室は別の所に移してあります。自由に私共が入って見ることが出来ます。大変質素な実験室で、筑波大学のいちばん古い実験室と比べても比較にならないくらいなものでした。良いアイディアと良い技術を持って研究するということが重要で、良い研究室が完備していかなければならないというのはあまり重要でないのかとこれを見て思った次第であります。

これは織田先生で、専門は肝臓学であり、肝炎の治療を一生懸命やってこられた先生です。以前、先生の元で研究した10年間、私は肝臓や糖尿病をやっておりましたけれど、いろいろ指導していただきました。その時に診断学も重要であると同時に治療学もぜひ進めていったらいいだろうということを盛んにおっしゃって頂きまして、それが私の基本的な考えになりました。そういうわけで数日前に織田先生に、お電話していろいろお話ししたときに、写真を使っていい話を是非してくれという了解を得られましたのでちょっと触れておきたいと思います。臨床医学のあり方として、病因、病態、環境は大変重要なことですけれども、私は臨床医としてずっとやってきて感じることには、目の前に病める患者さんがいればやはり何とかしてあげたいという気持ちが前面にできます。その時にはやはり的確な診断をして治療してあげるということが重要だと思います。以前に織田先生が肝臓病でも、現代のような画像診断でとかがないときには20%以上の誤診率があるということを言っておられたんですけれども、今は

もう診断学でいえば相当程度誤診率は大変低くなっていると思います。それに比較してまだまだ治療学は、糖尿病の面でみましても、合併症が進むということから、まだまだ不十分といわざるを得ない。そういうわけで病気を正常に持っていくあるいはnear normalにもっていくということが私達の使命で、臨床家としての使命でありますけれども、無病息災ということは実際には難しくて、一病息災でいいですから、糖尿病があっても普通の人と生活や同じ様な人生が送れるというようなことにもっていきたいと思います。と申しますのは今、糖尿病がある人に関しましては糖尿病がない人に比べまして10年間寿命が短いというデータが一般的であります。そういうわけでこの10年間を何とか糖尿病のない人のレベルにもっていきたいというのが私の願いであります。

これは1969年に私がアメリカに行って研究を始めた時期の写真で、ピッツバーグ大学医学部の臨床研究部門のスタッフであります。主任教授のField教授がいまして私もこのようにスタッフが集まったところでいろいろ話をしたりしました。この方が兼子先生で、10年以上一緒に研究をしたんですけども、山口大学の教授を数年前に退官されましたけれども、実は残念なことに昨年病氣でお亡くなりになりました。ご冥福をお祈りしたいと思います。ここにご覧いただけますように、たくさんお酒があって、好きなカクテルを作っていますね、かなり遅くまでみんなで話し合ったことがよくあり、私にとって話し合いが研究のいいきっかけになったと思っています。

これは昭和40年ですから34年前になりますが、この頃は内科学の論文は、大概筆頭は教授のお名前でして、今はそんなことは絶対にありませんけれど、実は先程示しました兼子先生と私が中心となってやった研究を「糖尿病の生化学」としてまとめたものです。昭和40年に糖尿病の薬剤としてビグアナイド剤がでて参りました。私も兼子先生と一緒に実験的な研究、臨床データを収集した結果、大変いいお薬だということがわかりまして、是非これを続けて使いたいと思いました。しかし、アメリカでこの薬剤が乳酸アシドーシスを起

こす可能性があるというので使用禁止にされてしましました。で、その後、数年前ですけれどもヨーロッパでこの薬剤が見直されまして再び大変いいお薬であるということになりました。そうしたらアメリカも見習いまして、これはまた大変いいお薬であるとまた使い始め、日本でも最近使用され始めました。筑波大でも使っておりますけれども、昭和40年の時に私は一生懸命このお薬を使えるようにしようと思ったことがあります、大変印象深い薬剤であります。

そういうわけで昭和40年前後に私が考えて先程の「糖尿病の生化学」の中に書いたんですけれども、糖尿病で高血糖を起こしてくる機序にはインスリン分泌不全あるいはインスリン抵抗性の二つの要素があります。また、高血糖が存在するのに食欲が亢進していることも、レブチンが食欲の調節に関与している、あるいは現在薬理の後藤教授のところで進められておりますオレキシンがその機序の解明に大変期待されると思っているわけですが、重要な病態です。それから腎臓、眼、神経などに重症な障害をおこしている機序を解明したかったんですけども、なかなかどういう糸口が

あるか判りませんでした。しかし、最近はこの分野においても筑波大の若い先生方が多くの成果を出しているということは大変うれしいことあります。

これは筑波大学の現在のスタッフでありますて、去年グループ旅行の時に撮った写真で、この写真に写っている方以外にも、大勢の先生方に支えられて今日まで診療、研究ができたということは大変嬉しく、光栄に思っております。それぞれの先生方に心から御礼申し上げたいと思います。この隣は見慣れないと思いますが私の家内です。

そういうわけで、若い先生方に今お話ししたいのはやはり研究に関しては、個性といいますか、独創性をもった研究をすべきであり、臨床としては患者さんを中心に置いた医療、即ち診療していくことではチームワークが必要であって、個人プレーだけではなかなかいい診療はできません。そして患者さんあるいはご家族に納得していただけるような治療をしていくことが、何にもまして重要なこと、これを私の最終的な言葉とさせていただきたいと思います。

1999年1月29日（金）

最終講義

## 鎖肛の発生と遺伝について

大川治夫教授

三井学群長には過分なご紹介をいただきまして大変有難うございます。

この研究につきましては、今までに学群の授業でお話したことはありませんので、大変に有難い機会をいただいたものと喜んでおります。

鎖肛、これは肛門が先天的にないことを言います。詳しくは正常の位置にないことも含んでおります。病名としては直腸肛門奇形といって、一連の先天異常を意味します。この疾患は日本小児外科学会の集計によりましても、新生児期にみられる外科的疾患の中では最も頻度の高いものです。

ここにヒトの鎖肛の模式図を示しますが（図1）、男性型と女性型とは差があります。また骨盤底筋肉群との位置関係により高位型と低位型が区別されます。低位型では直腸は骨盤底筋群の最下部即ち恥骨直腸筋を通って下降しており、会陰部からの切開手術のみで良好な排便が得られるようになります。一方高位型では、直腸盲端は恥骨

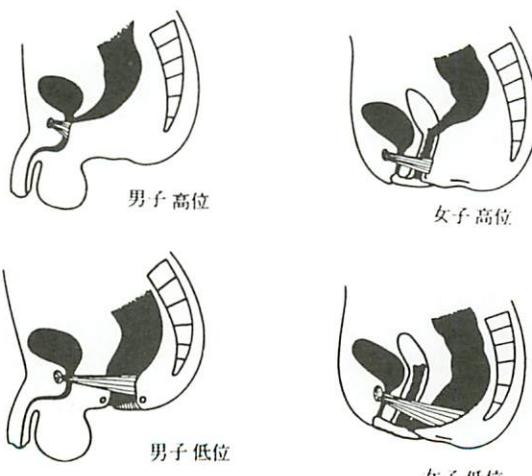


図1 直腸肛門奇形の病型

直腸筋の頭側に終わり、男性型では直腸は瘻孔をもって尿道に通じております。

### 1. 鎖肛ブタ発生に関する調査

私は丁度20年前に澤口教授にお呼びいただきまして筑波大学に赴任しましたが、病院は開院当初であり新生児症例も十分な数ではありませんでした。ところが当時、茨城県は日本一の生産高を誇る養豚県であります、筑波の近辺においても多数のブタが養殖されておりました。そして養豚農家より鎖肛のブタがたくさん生まれるという話を時々聞かされました。これはオスですが、肛門が全く欠損している鎖肛です。しっぽの変形は合併奇形として特徴的なものです（図2）。

ブタ鎖肛の発生頻度に関するアンケート調査が県内養豚家を対象として計画されました。過去5年間の経験について146施設中123施設で鎖肛を経験しており、最も多い施設では80頭も経験していました。

1980年の統計をとりましたが、母ブタの保有数は最大の施設では600頭に及び、そこでは新生仔

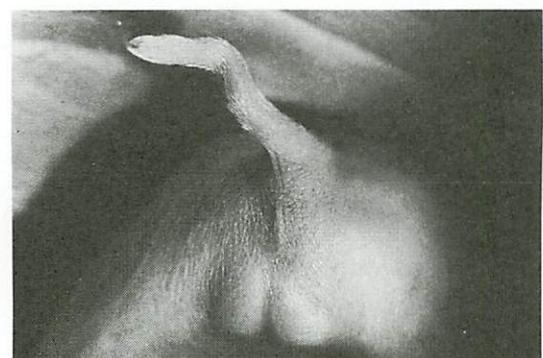


図2

数は9000を越えておりました。

問題の鎖肛ブタの発生率は最下段にありますように、85,563分の151で0.18%という数字が示され、これは欧米の記録とほぼ同等のものと言えました。この頻度はヒトの場合の10倍にあたります。県内の広い地域で、アステリックスのある地域に出向いて生まれたばかりの鎖肛ブタをいただいてきましたが、澤口教授にも何度か同道して戴いたことを懐かしく思い出します。

## 2. ブタ鎖肛の手術式の確立

鎖肛ブタの収集が始まりました。手術法の確立を目指して、標本の解剖、縦断横断切片作成、造影検査など様々な検索が行われました。これは雄性新生仔標本に関する直腸の造影検査です（図3）。直腸尿道瘻が明示されております。

次にヒトの直腸尿道瘻型鎖肛の症例を示しますが、解剖学的にいかに類似しているかをお分かりいただけるものと思います（図4）。

一方雌性では会陰部に膣口が一つ見られるのみで、肛門は見当たりません（図7）。造影所見ですが、直腸瘻型で皮膚面に非常に近いところの瘻孔でつながっていることが示されています（図5）。

手術には麻酔が必要ですが、マスクによるフローセン～笑気麻酔は新生ブタには大変安全なものでありました。最初にヒトでの治療術式にならい、結腸瘻をつくり、半年の成長を待ちましたが、50kgという大きなブタになってしまい、麻酔も手術も難しくなりました。根治手術を行わな

いこのブタを人工交配に用いようとしましたが、射精の時に精液は全く流出せず、失敗でした。

Try and error を色々と繰り返しましたが、結局のところ、到達点は会陰式の一期手術であり、出生直後に会陰式に直腸尿道瘻を引き出し、結紮切離してから、直腸盲端をPull throughして肛門窩皮膚面に縫合固定しました。

大変難しい手術です。これは術後の排便コントロールを気にしない手術ですが、ブタは糞便をどこに垂れ流してもあまり気にしないようでした。

雌性の場合には、会陰部に横切開を置き、太い



図4

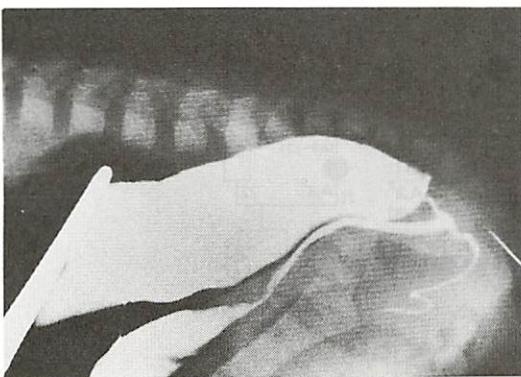


図3

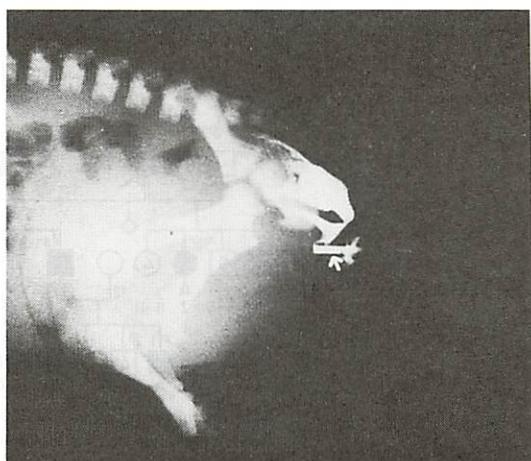


図5

直腸壁を切離してから直腸粘膜を皮膚面に固定し、臍側の瘻孔を閉鎖します。

ブタでは皮膚反応が非常に強く、皮膚粘膜縫合部の縮小狭窄は非常に強いもので、時には瘢痕が骨化してしまうほど強いものです。狭窄を恐れて肛門を大きく作ると、ご覧のようにひどい直腸脱が生じてしまいます。四足動物であるブタでは骨盤底筋群が弱いところを Pull through 手術によりこれを壊していますので簡単に直腸脱が生じます。この状態には外科的な治療を行わなければなりません。

### 3. 遺伝形式の確定

多数の新生ブタの手術に成功し、豚を成育できることより実験的交配が行えるようになりました。5家系の作成を試みましたが、成功したのは2家系のみでした。最初に成功したのはY家系です(図6)。この家系は3代まで成功しましたが、小貝川洪水の被害のため途中で牧場の持続ができず、その後一部がI家系に吸収されました。Y家系の遺伝形式としては、常染色体優性および常染色体劣性遺伝子の存在が想定されております。図7は最初に実験的交配に成功した記念すべき3頭の鎖肛ブタ(雄2頭と中央の雌1頭)です。

I家系では雌肛門前庭型鎖肛V-2(82-7)が発端例です(図8, 9)。V-2が正常同胞間の交配により生じたものであることは確認されています。さらにこれを遡ったII, III代において父娘の

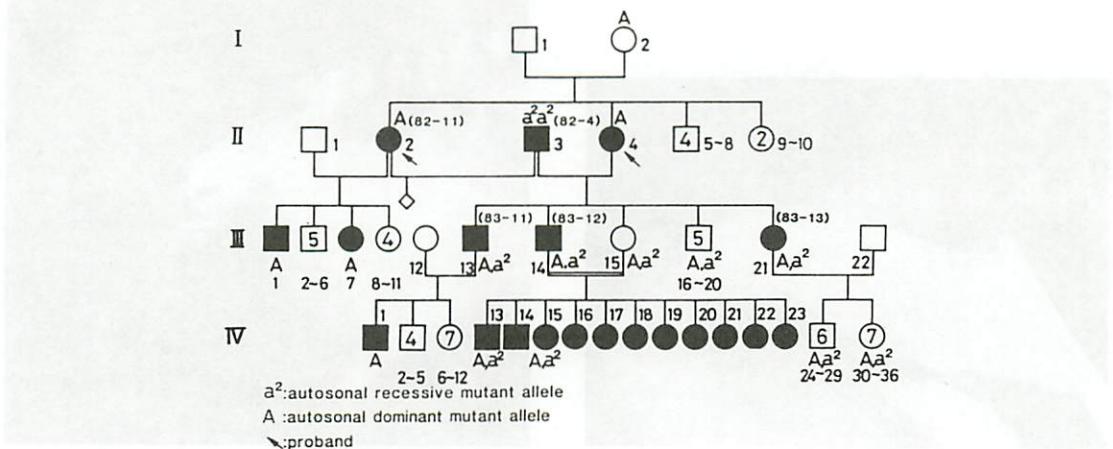
戻し交配が繰り返されていることが確認されています。V-2は82-4あるいはV-5との交配で一度も鎖肛を得られず、82-4とは異なる遺伝子座の劣性遺伝子の存在が想定されました。

83-10は直腸尿道瘻型鎖肛で、治療後にS Farmより導入され、I Farmでの交配実験に用いられた優秀な雄です。先ず82-7との交配により、この鎖肛雌がはじめて5生産仔中に1頭の雌鎖肛をみとめ、第2産で8頭中の1頭の鎖肛を見ています。第3産では11頭すべてが正常でした。従ってこの場合の鎖肛の発現には両者のもつ常染色体性劣性遺伝子の作用はなく、83-10がもつ常染色体優性遺伝子の作用によるものと考えました。これらの分析は近藤郁子博士の研究によっておりまます。

結局、今まで継続に成功している家系はこのI家系のみです。



図7



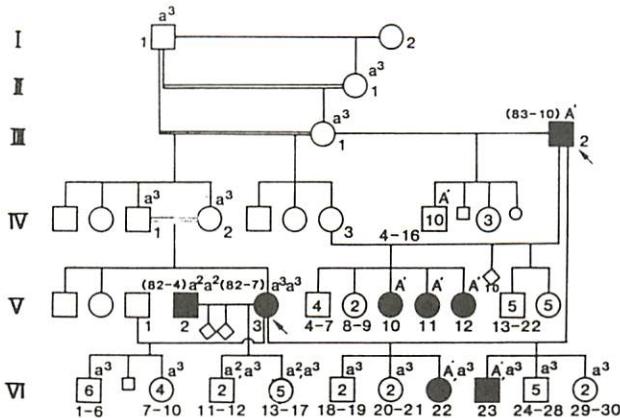


図8 Pedigree of Pig Family (I Farm)

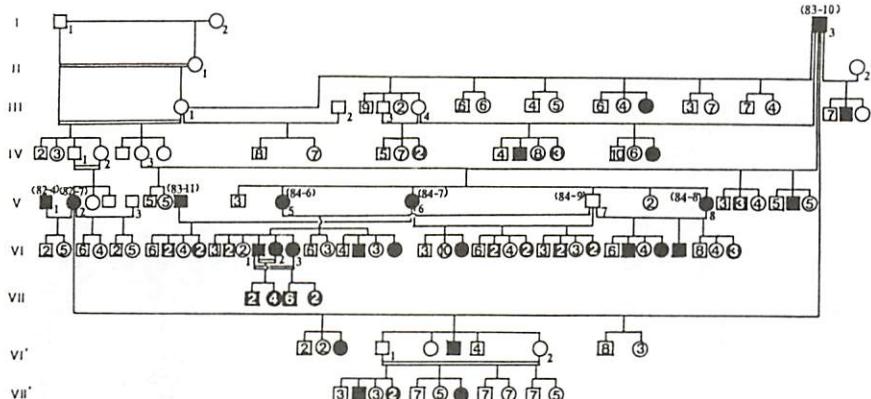


図9 Pedigree of Pig Family (I Farm)

最初から遺伝子検索を最終目標にしておりましたが、染色体異常の有無は重要な項目であることから、最初の研究段階で詳細な検索を行いました。

1983年当時ブタ染色体のG banded karyotype分析では267バンドまでが行われていたが、我々は高精度分染法により650バンド程度までの解析を行いました。結果としては鎖肛ブタにおける染色体異常は認めていません。

これは金子道夫博士の研究によるものです

#### 4. 発生学的研究

鎖肛ブタ家系が確立され、鎖肛ブタの大量生産が可能になった時点より、念願のviableな鎖肛胎仔を得ることが可能になりました。26日令の胎仔を示しましたが、発生学的研究に最も利用しやすい断面は矢状断でした。横断面による研究をしば

らく行ってから気がついたことでした。

胎仔の全体像を知る意味で実例として示しましたが、26日令で、頭部、心臓、肝臓、尾部、ブタに特有な大きな中腎、臍帯そして生殖結節genital tubercleが示されています。35日令では肝臓は腹腔内に大きく発達し、腸管は腹腔にはぼ戻っています。中腎は退化しています。

#### 5. 発生機序に関する研究

材料が整い、本格的な発生学的研究が始まりました。検索対象は胎令22~60日の合計108胎仔です。前額断にて6 μmの連続切片を作り、HE染色を原則としました。必要に応じて三次元立体再構築像（池袋賢一博士の研究による）を作成しました。顕微鏡画像をビデオカメラにて直接とりこみ、400~700切片からの画像より三次元画像を再

構築し、未知の立体像を確認しました。

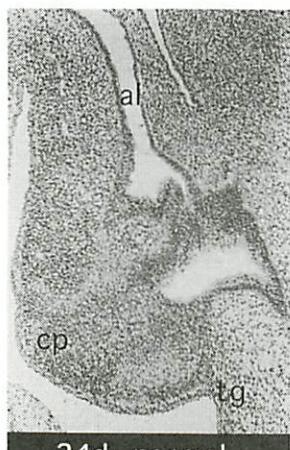
24日令の正常例において正中矢状断を示します(図10)。内腔にある総排泄腔より正中断面において生殖結節表面に達する cloacal plate が存在します。これは横断面に見られるように、幅7~8層の細胞層よりなる板状の組織であり、教科書記載では決して示されていない組織像です(図11)。

正常例では cloacal plate は genital tubercle の尾部に近いところまで存在しており、cloaca の分離が行われる際に cloacal plate に導かれて ventral cloaca と dorsal cloaca の夫々が分離して tail groove の尾部に近い部分で外表面に開口する(図12)。雌性ではほぼこの位置が尿生殖洞として保

たれるが、雄性では尿生殖洞開口は再び閉じて、その後の genital tubercle の成長、延長に伴って長い陰茎尿道が形成されて行きます(図13)。

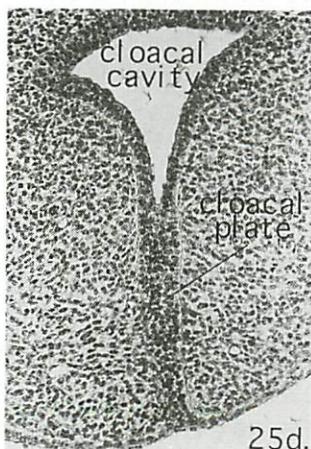
鎖肛では genital tubercle の尾部に近い部分での cloacal plate の欠損がみられ(図14)、この部分の外表面に直腸肛門に続く dorsal cloaca が誘導されないためと結論している。ventral cloaca は尿生殖洞として外表面に開口するが、dorsal cloaca はその後も ventral cloaca との連続を保ったままの形態を留める(図15)。この胎令における複雑な発生を三次元立体再構築造より解析し、理解しました(図16)。

雄性鎖肛では dorsal cloaca の末端部は後の直腸尿道瘻として持続することになります(図17)。我々の研究では100年以上前に成立し、ずっと教科書に記載され続けて来た尿生殖洞と直腸との間が隔膜により二次的に閉鎖するという発生過程に



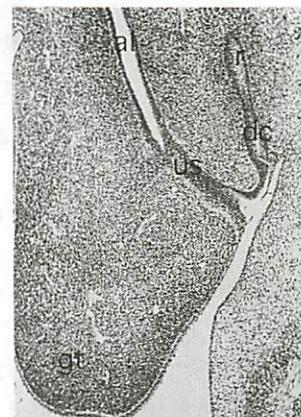
24d. normal

図10



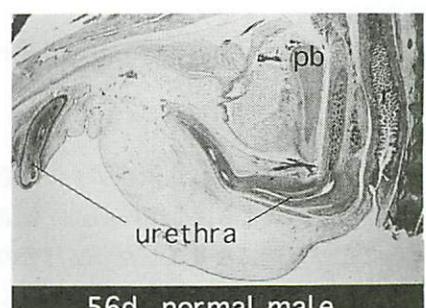
25d.

図11



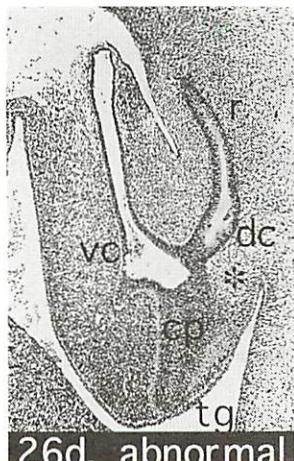
27d. normal male

図12



56d. normal male

図13



26d. abnormal

図14

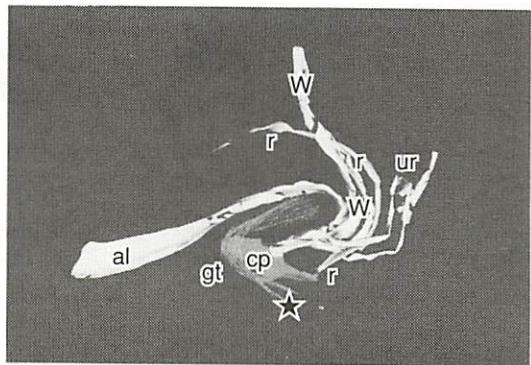
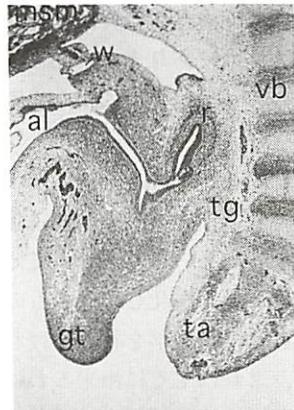
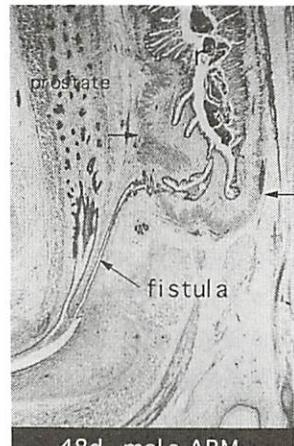


図16



31d. male ARM

図15



48d. male ARM

図17

おける所見（図18）は実際の鎖肛胎仔では認められませんでした。

## 6. 内肛門括約筋および肛門管の発生

dorsal cloacaをもとに発生する正常肛門管の発生学については教科書の記載は混乱しています。この部分における dorsal cloaca の関与を考えていないためであります。26~30日令での発生学的観察において、尿生殖洞および直腸肛門が分離する時点での直腸の腸管部分は腸管筋層を備え持つ部分のみで、それに続く遠位側は腸管筋層を持たない dorsal cloaca に起源する器官であります。この胎令では識別ははっきりと行えます。その後

複雑な変化を経て出来あがる肛門管の粘膜構造は dorsal cloaca に起源するものであります。

その後、内肛門括約筋として直腸内輪筋の最下端の筋肉が肥厚して下降して、dorsal cloaca に起源した肛門管の部分を内肛門括約筋としてカバーするものです。図において、矢印より口側は直腸粘膜であるがそれより肛門側は dorsal cloaca の粘膜を持つ肛門管であります。肥厚して下降した内肛門括約筋が肛門管部分をカバーしているわけです。

一方、鎖肛の諸病型においては、直腸盲端の末端近くの粘膜は dorsal cloaca 起源の粘膜でこれに続く瘻管の粘膜も dorsal cloaca 起源の粘膜で

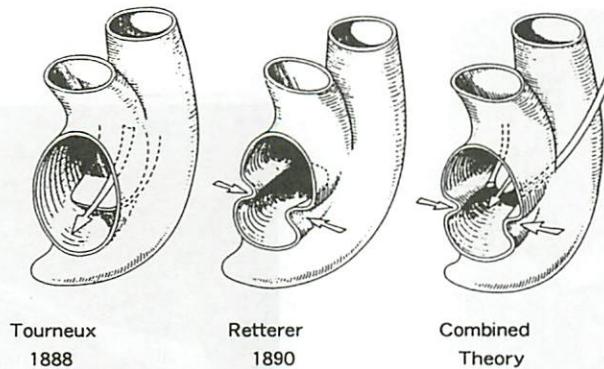


図18 Partition of the Cloaca

あります。発生初期の型を保って瘻管として残る雄性高位型直腸尿道瘻では ventral cloaca 起源の尿生殖洞に至るまでの瘻管が直腸盲端の末端部とともに正常胎仔の肛門管に相当する粘膜構造を持ち、後には歯状線までも持つようになります。

## 7. 鎮肛発生における雌雄差

正常発生において cloaca の分離が起こる30日令までは、発生形態学的には雌雄差は全くなく腹部の生殖原基を組織学的に判別しなければ区別は出来ません。ブタ鎮肛では雄性で後腸より尿生殖洞への連絡は直腸尿道瘻として残ります。これより末梢にある陰茎尿道は発達延長しますが、瘻孔はそのままの位置に残り、病型としては高位あるいは中間位ということになります。

一方雌性では、尿生殖洞への膣管の開口部即ち Müller 結節が皮膚面近くまで下降して、前庭部に接する位置をとります。Müller 結節より更に末梢部に位置する直腸尿道瘻は Müller 結節に伴われて下降して最終的には皮膚面に近い部位に位置を取ります。即ち、雄性では高位を取るべき原基から雌性では肛門（直腸）前庭瘻が発生することになります。

実際に同一発生因子しか存在しないはずのわれわれのブタ家系内の交配結果を見ると、雄性ではほとんど高位型であり、雌性ではほとんど低位型でしめられていることが記録されております。

## 8. 系統発生学的検討

研究の過程で当然のことながら、鎮肛の系統發

生学について興味をもち、進化学的考察を行いました。この際、私は「個体発生は系統発生を繰り返す」というヘッケルの言葉を根本原則と考えております。ここですべての脊椎動物が総排泄腔をもつことが大原則であります。進化の結果として高等哺乳類のみが、胎児期に限り総排泄腔を持っています。

5億年の歴史を持つ脊椎動物の系統樹に示されるように、進化の頂点に立つ人類は魚類から始まる系統樹のなかで長い年月をもって、両生類、爬虫類を経て哺乳類に進化してきたものと言われます。各類の動物の発生学を行わなければならぬわけですが、これはすぐに出来るわけではなく、まず成体における比較解剖学的手段による研究を行いました。修士課程院生として参加していただいた生物学専攻の柏 英樹氏によるところが大きいものです。

比較解剖学的検討を両生類からはじめましたが、実際の解剖学的検討をまとめた柏氏の説明図によりました。両生類アフリカツメガエルでは総排泄腔の腹側に膀胱があり、総排泄腔の背側より中腎管が入っています。両生類有尾類では、構造はほぼ同じであるが、雄は総排泄腔の前部に偽陰茎を備えています。

爬虫類になると変化があり、クサガメでは腎臓は後腎組織となり尿管および生殖管が総排泄腔の腹側に開いています。亀類に特有な副膀胱があり、総排泄腔腹壁に陰茎が形成されています。

ここで哺乳類に至りますが、下等哺乳類である単孔類のハリモグラは総排泄腔をもっています

(図19)。単孔類の総排泄腔では新たに尿生殖洞が出来て、その頭側の膀胱の頸部に尿管と中腎管が開いています。総排泄腔の腹側壁中に哺乳類らしい管状の性器が形成され、尿生殖洞の遠位端附近に連絡しています。すなわち単孔類の尿生殖洞は総排泄腔への開口と性器を通した開口の二つをもっているわけです。

すべての有胎盤類の祖先と考えられている食虫類のうち、ジャコウネズミでは、直腸と尿生殖器の開口が皮膚のひだに覆われています。しかし、これはすでに総排泄腔が尿生殖器と直腸肛門と完全に分離した状態です(図20)。

次が進化の頂点にいる我々人類です。われわれの行った哺乳類の正常発生学では、胎児期にのみ総排泄腔をもします。胎児期に総排泄腔の分離が起らないうまに発生が進んでしまうと鎖肛が発

生することができると思います。

まとめとしては、高等哺乳類が進化の過程で獲得した総排泄腔分離のための遺伝子の欠損、欠失などにより直腸肛門奇形が発症するのであろうと考察しています。

## 9. ブタ鎖肛遺伝子の解析

この研究をはじめた当初より鎖肛遺伝子の解析を考えて来ましたが、実際に解析をはじめたのは最近のこと、これまでには長い準備期間であったといえます。

鎖肛遺伝子解明の問題点として挙げられるのは、鎖肛が比較的稀な疾患である、形態的な発生異常の遺伝子解析は困難なことが多い、これまでに鎖肛遺伝子の報告は全くない、遺伝形式が複雑で、複数の遺伝子が関与している、自然発症する

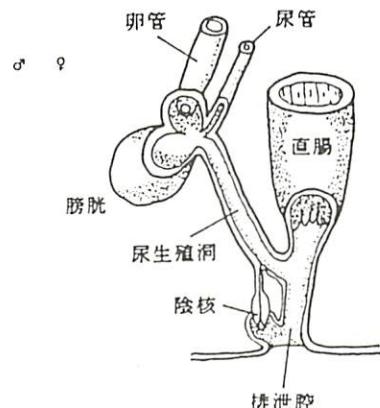
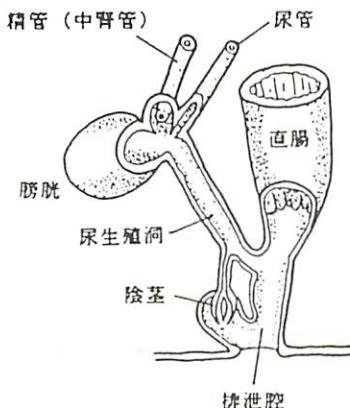


図19 単孔類(ハリモグラ)

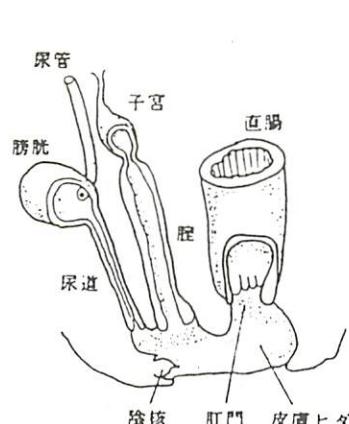
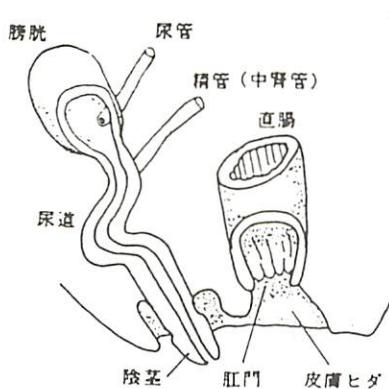


図20 食虫類(ジャコウネズミ)

家系の維持は困難である、疾患モデル動物の作成と維持が技術的に困難である、鎖肛ブタ家系の維持には近親交配が必要である、ブタの詳細な遺伝子地図を必要とする、などがあり、これらのすべてをクリアーして初めてこの研究が可能となったものです。

81～87年の交配実験により鎖肛同士の交配により30%の鎖肛が発生していましたが、これを続けた結果として87～96年にはこの交配の結果が60%を越えるものにまで上昇しました。これにより遺伝子が徐々に濃縮して行ったことが示されています（表1）。

遺伝子のマッピングの手順についてまとめてみます。先に述べたように、家系図より推定された遺伝形式は常染色体優性遺伝および常染色体劣性遺伝であります。この段階でこの鎖肛ブタ家系（Landrace Large White）に全く異なった家系のブタを導入して、この場合中国ブタ梅山豚を用いましたが、更にわれわれの筑波鎖肛ブタに対して戻し交配を行いました。

最終的な遺伝子解析には、堀 哲夫講師がヨーロッパのブタゲノム計画に参加して、スエーデン農業大学のL. Andersson教授との共同研究を行いました。

I家系の家系図をアレンジしてありますが、今回の交配実験に用いた鎖肛豚はA B C D Eの5頭です。

梅山豚との交配の結果は、鎖肛ブタは白色ランドレースであり、梅山豚は黒色であることより、白黒のぶちになっています。戻し交配された筑波

鎖肛ブタは10頭であります。

F1を用いた交配の結果を表2に示しました。F1同士の交配では1/74しか鎖肛は発症していません。戻し交配では29/315で9.2%です。複数の劣性遺伝子の存在が伺われます。そして発生の雌雄差はありませんでした。

ブタ鎖肛遺伝子の解析には、マイクロサテライトの解析にABI 377シークエンサーを用いた。連鎖解析用のマーカーとしては100個以上のマイクロサテライトマーカーを用い、遺伝子連鎖解析ソフトとしてはCRI-MAP 2.4 software を用いました。解析の対象としてはこのような内訳の合計82頭を用いました。

結果として、ロッドスコア-3.7で、ブタ15番染色体上の遺伝子マーカーと連鎖するものを確認しました（表3）。ブタでは機能を有する遺伝子はいまだ425を数えるのみで、ヒトの場合の最近のデータが35,000であるのと比べると非常に研究が進んでいないことがわかります。

Chr15においても15を数えるのみです。染色体上このようにマップされていますが、いまだ情報が全く不足しています。われわれも参加しているヨーロッパの共同研究グループを中心にブターヒ

表2 F1を用いた交配の結果

F1 同士の交配	鎖肛の発症	1/74	(1.35%)
戻し交配	鎖肛の発症	29/315	(9.2%)
	affected	not affected	
オス	13	148	
メス	16	138	

表1 ブタ鎖肛発症頻度

1981年～1987年		発症数	全出生数	発症頻度 (%)
父	母			
鎖肛	鎖肛	15	50	30.0
鎖肛	鎖肛のsib	16	47	34.0
鎖肛のsib	鎖肛	19	71	26.8
鎖肛のsib	鎖肛のsib	12	53	22.6

1987年～1996年		発症数	全出生数	発症頻度 (%)
父	母			
鎖肛	鎖肛	122	197	61.9
鎖肛	鎖肛のsib	25	86	29.1
鎖肛のsib	鎖肛	9	38	23.7

表3 ブタ鎖肛遺伝子の解析  
マイクロサテライトの解析 ABI 377シーケンサー  
連鎖解析用のマーカー 100個 以上のブタマイクロサテライトマーカー  
遺伝子連鎖解析ソフト CRI-MAP 2.4 software

対象	F 0 (B, C, E, Meishan)	4頭
	戻し交配されたつくば鎖肛ブタ	10頭
F 1		39頭
F 2 鎮肛発症例		29頭

結果 ブタ 15番染色体上の遺伝子マーカーと連鎖 (lod score = 3.7)

ト比較遺伝子地図が最近発達してきており、この研究の将来としても研究の進んでいるひとの遺伝子のデータを利用して行く予定です。

最後のまとめとしてわれわれがブタを用いた利点としては、茨城県には養豚家が多く、ブタは解剖学的にヒトと類似する、大動物である、鎖肛の診断は他の内臓奇形に比べると容易である、自然発生モデルとなるブタが存在する、小児外科的な処置により救命、その後繁殖が可能である、ブタは多産で、性成熟も比較的早い、最近ブタの遺伝子地図が急速に充実してきた、などの多くの利点が挙げられるわけです。

講義を終わるにあたり、本研究に際してこれまで御世話になって参りました井坂 慎氏を中心とする茨城県下の養豚業者の皆様に心より御礼を申し上げます。研究に際していろいろご援助戴いた動物実験センターの皆様に感謝致します。

共同研究者としての小児外科の教官、技官、大学

院生諸氏、ユトレヒト大学の SCJ van der Putte 博士、ハーバード大学の D Kluth 博士、スウェーデン農業大学の L Andersson 教授に深謝致します。

#### 図(組織像)の略号の説明

- al: allantois
- cp: cloacal plate
- dc: dorsal cloaca
- gt: genital tubercle
- f: fistula
- pb: pubic bone
- r: rectum
- ta: tail
- tg: tail groove
- ur: ureter
- us: urogenital sunus
- vb: vertebra
- w: Wolffian duct
- ★: dorsal defect of cloacal plate

# カナダ McMaster University および University of Toronto における臨床実習の報告

筑波大学医学専門学群 6 年（平成11年度） 宇多 沢子

私は、筑波大学医学専門学群の制度を利用して、カナダの McMaster University および University of Toronto で、3月終わりから6月半ばまで、合計10週間の臨床実習を行うことができた。以下にそこでの経験をまとめてみたいと思う。

## 1. McMaster での実習

McMaster はトロントから車で1、2時間の所にある工業都市、Hamilton にある。市内にはいくつかの病院があり、それらがすべて McMaster University の health science center という形で、大学に付属した教育病院となっている。その中の一つ、Hamilton General Hospital で働く McMaster の staff, Dr. Bednar がわたしを clerk として引き受けた下さった。

McMaster での1ヶ月は、Dr. Bednar につく、いわゆる clerkship という形で行った。一日中 Dr について、その仕事の手伝いをさせてもらうのである（というより邪魔になっていることが多い）。Dr. Bednar は、この GH のすぐとなりに office を持つており、主に、椎間板ヘルニア、脊椎管狭窄症、脊椎すべり症など back の患者をとる back surgeon である。病院では、週4～5件ずつそれら患者の手術を行っている。その他、病院に勤める整形外科医の分担として、週に1回～2回の on call、週1回の fracture clinic をもっている。

私はこれらの仕事にずっとついて回っており、elective surgery としては、back の患者の手術を多数行った。また on call の日には、救急患者として運ばれてきた整形外科の患者に対応する。事故で運ばれてきた肘と膝の open fracture、骨盤

骨折や脊椎骨折などの患者が運ばれてきて整復固定手術を行った。また印象的だった患者としては、脊椎の手術後に、ガス壊疽を来て死にかけたおじいさんや、機械に足を挟まれて下腿切断となった若い男性もいた。おどろくことに、Dr. Bednar は、この時期ちょうどレジデントがついていなかったこともあって、殆どの手術を一人で行っていた。つまり Dr と、看護婦が一人と、あとは私が入って3人で手術をしていたわけである。それに私が驚いていると、「勿論レジデントの教育のために、レジデントがいれば手術をしてもらうけれど、基本的には自分でも自信をもって手術をやれなければ駄目なんだ」と言う。Back の手術はとても細かい。これに比べ骨折の整復は、大工の仕事のような力仕事である。そのどちらの場合も、常に大胆かつ繊細かつ迅速に行われるそれら手術に、私は惚れ惚れとする毎日だった。

日本でも腰痛患者は増加の一途をたどっているが、それはカナダでも同じである。腰痛患者は後を絶たず、実際 Dr の患者も手術の待ち時間が6ヶ月という状態が続いている。しかし、カナダでは医療費が全額補償され、また腰痛で仕事を休んでも収入が全く減らない！という事情もあり、これらの要素も、腰痛患者の増加にどうも一役買っているらしいのである。このため office ではできるだけ適切に患者を選別することが非常に重要なってくる。このため、患者の病歴聴取や身体所見は無駄なく、かつ綿密に行われていた。

Dr. Bednar のようなドクターに出会えたことは私の人生にとって本当に幸運だったというほかない。非常にパワフルで、非常に教育熱心で、非

常に勉強家で、莫大な知識を持っている。一日中話続け質問し続けることをやめない（明け方に骨折の整復をしている間も！）。その話は多岐にわたっており、例えば髓内丁をうつ手術をしていたら、その歴史的発展について話し始めるといった具合。論文もたくさん出版している。しかし聞いていて、とても気になったのは、カナダの医療システムに対する医者達の大きな不満である。カナダの保険システムは公営医療方式で、患者は直接医療費を払わず、政府から医療機関へ予算として医療費が割り当てられる。この方式は、みんなに医療が保証されることでは素晴らしいのだが、モラルハザードの問題と、予算に医療が左右されてしまうという問題を含む。実際、オンタリオ州でも、医療費がカットされ予算不足により医療が滞っているという現状がある。例えばERにはいつでも患者があふれしており、ベッドが空かなくて3日間もERに放っておられた挙げ句にストレッチャー上で死亡したなどというケースがGHでもあった。患者はいつも“Excuse me!!”と叫んでいるが、そこには看護婦がいない。また、予算不足のためにドクター達は自分のelective surgeryを入れようと必死になってORの取り合いをしている。このような状況に辟易して、最近では多くの医者がアメリカへ流れているという。

## 2. University of Torontoでの実習

U of T付属の病院の一つ、Toronto East General Hospitalの産婦人科で実習を行った。ここには全部で6人のstaffがあり、それぞれが自分のelective surgeryをORで行っている。それとは別に、labor and deliveryのフロアでは、スタッフの先生の中から1人と、residentが1人担当となって、24時間体制のon callシステムを取っている。そのon callのドクターが基本的にお産とERの患者を引き受けるわけだ。私も2週目からはこのローテーションに入れてもらい、週2～3回、24時間体制で働くようになった。

お産は非常にたくさんあった。多い日には、2件の帝王切開を含む13件のお産！という日に当直に当たったこともあり、全部で100人以上は赤

ちゃんを取り上げたように思う。基本的に、スタッフの先生と、看護婦が1人と、そして私とで分娩介助していたが、正常分娩の場合は分娩介助から会陰縫合まで、殆どやらせてもらえた。スタッフが間に合わず、私と看護婦とだけで子供を取り上げたことも幾度かあった。帝王切開は、この病院では10～20%程度で、平均すると一日1件である。

トロントはハミルトンと違い、人口の52%が移民という都市である。したがって、患者も移民が多く、中国人、イスラム系、インド系の人が特に多かった。お産もそれぞれ微妙に民族を反映しており、見ていて私はとても面白かったのである。例えば、イスラムの女の人は「アラー、アラー」とアラーの神を呼びながらお産をするし、旦那さんは廊下で祈っているし、中国人の旦那さんは恥ずかしがって分娩室に入らなかったりするし、といった具合である。

日本との大きな違いは、殆ど全例で硬膜外麻酔をしてお産をすること、そして医者と助産婦との関係である。助産婦は医者と同じようにofficeを構えて、単独で妊婦を患者としてとっている。しかしカナダでは医者の資格はおろか、看護婦の資格を持っていなくても、助産婦になってしまふのである。彼女らは、分娩を自然形態に近づけようと努力しており、独自に分娩介助を行っているが、問題のある分娩の場合のみドクターを頼ってくる。このような関係にあって、ドクターと助産婦との対立は当然とても強く、病棟内でもそれを感じることが多々あった。

さて、ORでは毎日のように手術が行われております、お産の無い間は、手術に手洗いをして入れてもらった。癌の患者は基本的にoncologyチームにまわしてしまうので、患者は子宮筋腫や内膜症、卵巣囊腫、子宮脱などが多かった。子宮や卵巣摘出の他、腹腔鏡による検査、避妊手術も数多く行われていた。一番印象的だった手術は、エイズ患者に対して行った帝王切開だった。帝王切開は、かなり出血したり羊水が飛びだしたりする手術であるということもあって、私は実際のところかなりupsetしていたことを認めざるを得ない。

(一度など針の上に手を不注意に持つていて怒鳴られてしまった。)

on call の間は前述のように ER から婦人科へコンサルテーションされてきた患者にも対応する。この件数も非常に多く、その殆どが流産で D&C に回された。しかし中には、前置胎盤の出血例や、卵巣捻転、卵管妊娠に加え、頸管妊娠など、非常に興味深い症例もあった。

ひっきりなしにお産が行われているフロアということもあるってか、この病棟はナースたちも非常に元気でしっかりしていて、活気に溢れたフロアであった。非常にプライドをもってこの仕事をしているように思えたし、始めはその迫力に私は負けそうになっていたけれど、一緒に仕事をしてゆくうちに、仲間になって行けたことがとても嬉しかった。

10週間のうちにいろんな人に会い、いろんな患者に会った。日本でもカナダでも医療として行われていることには基本的に同じことである。それは、医療が科学に基づいたものである以上当然のことではあり、全く別の世界が待っているのかと思ってカナダへ向かった私を安心させもし、少し

だけ拍子抜けさせもした。だがそこで働く人の態度にはやはり差が感じられた。ドクターが皆、それぞれのオフィスをもって診療に当たっているシステムは、医者のクオリティを高め、パワフルに働く医者を育てる同時に、ドクター間での協力をしやすくしていることもあると感じられたし、自分の使っている病院にきた例えは ER の患者などを診ることを非常にいやがったりするなど、どうかなと思われる場面も何度かあって、考えさせられました。

しかし、どのスタッフも、学生がいろんなことを体験したいという気持ちには非常に積極的に答えて下さり、色々やらせてもらったことはとても楽しかった。(人手不足でもあった、確かに。)

学生という立場から、このようにしてカナダの医療を実体験できたことを本当に幸運だったと思っている。この実習にわたしを送り出すために、本当にいろいろとお世話して下さった三井利夫学群長、大川治夫先生、松井陽先生、岩川真由美先生、coordinator の Kim や Sheila、応援してくれた友人、皆様に本当に感謝しています。

## 第2回卒業生メーリングリストのお知らせ

筑波大学医学専門学群  
第2回卒業生メーリングリスト参加者一同

全国各地で御活躍中の桐医会会員の皆さん、こ  
んにちは。筑波大学医学専門学群第2回卒業生の  
メーリングリスト（愛称：T2DOC）について紹  
介させて頂きます。

最近のインターネットを利用した情報革命は  
我々の医療の分野でも目覚ましいものがあります。  
皆様も日々の診療で最新の情報を得るため、  
あるいは情報交換のためにインターネットを利用  
されていることだと思います。

私たち（第2回卒業生の有志）は、同窓の友人  
同志で、当初数人から同報通信を利用したメール  
のやり取りをしはじめました。徐々にメールアド  
レスを持つ仲間を探し出し、そういうしているう  
ちに、同窓生のメーリングリストを作ることを思  
いつき、昨年の6月に立ち上げました。

メーリングリストというのは、登録を希望する  
メンバーのメールアドレスをホストコンピュー  
ターのリストに登録しておき、そのリストのアド  
レスにメールを送るとそのメールは、登録された  
メンバー全員に同じ内容で配信されるという機能  
です。メンバーになるには面倒な設定は不要で  
す。電子メールを出して受け取れる環境さえあれば  
オーケーです。一度登録されれば、来たメール  
に返信するだけで、メーリングリストの全員に同  
じメールが届きます。運営するにはサーバーと呼  
ばれるコンピューターが必要ですが、我々の場合  
は同級生の一人が自前のサーバーを持っており、  
そのサーバーに間借りしていますので、メーリン  
グリストの運営、登録等の費用はかかりませんでした。  
現在の管理人はボランティアですが、「新規の登録もほんの30秒程度で出来ます。その後は  
自動でメールが流れますので、負担というより樂

しみですね。」とのことでした。

メーリングリスト（ML）の名前は「T2DOC」  
としました。筑波の2回生のお医者さんというこ  
とです。単純ですが、この名称は拡張性がある  
(各学年ごとにT3DOC, T4DOCとか…)ので選  
びました。発足から約半年で登録メンバーは39人  
に増え、飛び交ったメールは400通を越えました。

同級生という気安さで、一般には聞きにくいこ  
とも聞けるし、楽しいメール、厳しいメール、有  
益なメール、その他様々な情報が流れます。特  
に、上下の板挟みに苦しむ勤務医にとって、孤立  
しがちな開業医にとって、同級生の話は身につま  
れたり、はげまされたり…。しかも、距離には  
全く無関係です（現在もっとも遠方は沖縄で  
す）。時間もこちらは都合のいいときに送って、  
皆も都合のいいときにメールをチェックする。電  
話のように相手の都合を気にする必要もありません。  
我々の間では“電腦同窓会”と呼び、メール  
を流したり、メールが流れてたりするのが樂  
みなのです。

このメーリングリストの管理人のアドレスは  
[listmaster@md-tkb.gr.jp](mailto:listmaster@md-tkb.gr.jp)です。参加御希望の方は  
メールをいただければすぐに登録いたします。た  
だし、現状では参加資格は第2回卒業生…6年間  
のうち一時でも同級生として…に限定していま  
す。質問などもこちらへどうぞ。もし可能なら、  
他の同級会のメーリングリストと相互に情報交  
換したり、さらには、桐医会全体のメーリングリ  
ストもあると便利だし、楽しいかも知れませんね。

これまで、他の同級会や同窓会でのインター  
ネットを利用したメーリングリストの様な新しい

機能を導入したという話は聞いていませんので、我々の試みを桐医会誌に公表いたしました。参考にしていただければ幸いです。

追伸：他の学年でメーリングリストを立ちあげている学年があれば、お知らせ下さい。お互いに情報の交換をしましょう。また、最近では無料で簡単にメーリングリストを提供してくれるサービスもあります。無料だからといって決して馬鹿にし

たものではなく、画像を見せ合ったり、過去のメールをWEB上で見ることのできるサービスも出てきました。自分の同級生のメーリングリストを作つてみたい、でも、サーバーが無いと、お困りの方々にはそのようなサービスをお教えいたします。お気軽にメールを下さい。簡単に自分のメーリングリストが主宰できます。それも、無料で…お試しあれ。

## 第20回桐医会総会・シンポジウムのお知らせ

日時：5月20日（土）

15：00～15：30 総会「20年の軌跡」

15：30～17：30 シンポジウム

場所：筑波大学医学専門学群4 A411

多数のご参加をお待ちしています。

お気楽においで頂ければ幸いです。

## 編集後記

本年度も最終講義の掲載が遅くなり、退官された先生方や卒業生の皆様にご迷惑をおかけしましたことを、編集部よりお詫び申し上げます。また、こちらの不手際がありましてシンポジウムの掲載が遅れしており、原稿を依頼しました先生方には大変ご迷惑をおかけしております、大変申し訳ありません。

第47号は、最終講義、海外臨床実習でお届けさせていただきましたが、いかがでしたでしょうか。ご意見、ご感想等ございましたら、お気軽に編集部までお寄せ下さい。

次回の総会は、記念すべき20回目の総会となります。卒業生の方の今までの足跡をこの機会に振り返り、今後の皆様方の活動と卒業生の皆様の参考になればと思っております。（が）

桐医会会報 第47号

発行日 2000年3月18日

発行者 山口 高史 編集 桐医会

〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

筑波大学医学専門学群内

印刷・製本 株式会社 イセブ