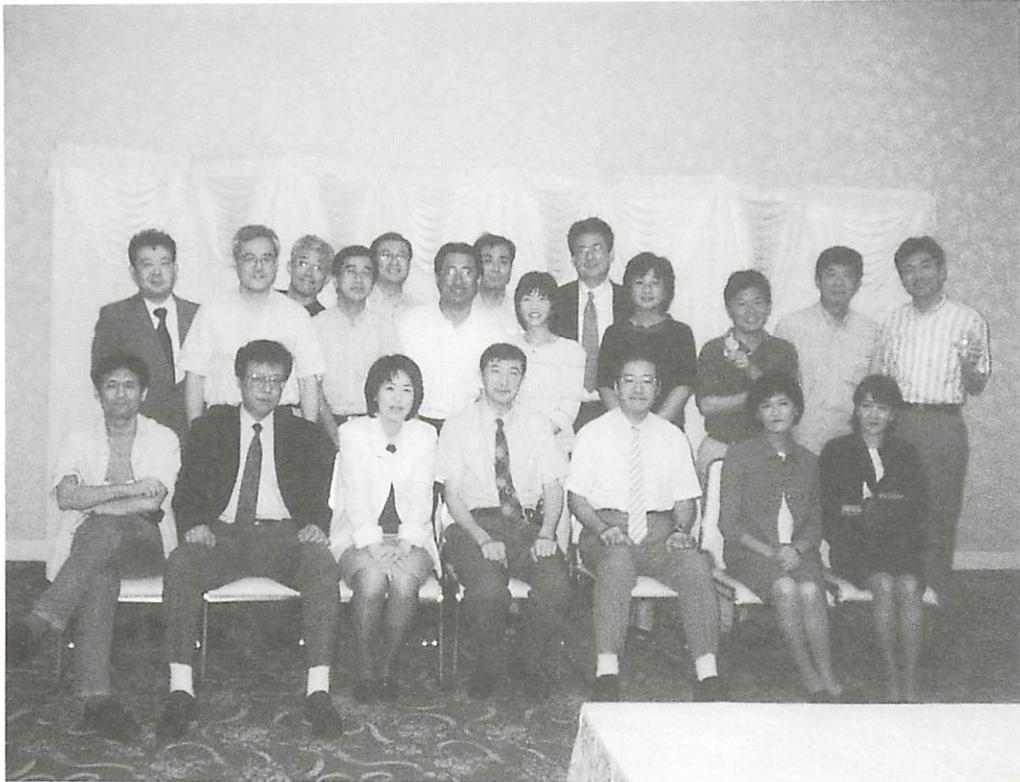




桐医会会報

2004. 3. 30 No.55



第3回生同窓会（座談会終了後，行なわれました）

目次

☆最終講義 下條信弘教授	1
☆最終講義 大島宣雄教授	13
☆最終講義 加納克己教授	38
☆第3回生座談会	48
☆川上 康先生 教授就任挨拶	57
☆7回生同窓会報告	59
☆事務局より	63

郵便はがき

3058575

恐れ入ります
が50円切手を
お貼り下さい

郵便はがき

3058575

恐れ入ります
が50円切手を
お貼り下さい

茨城県つくば市天王台 1-1-1

筑波大学医学専門学群内

同窓会 桐医会事務局
行

通信欄

茨城県つくば市天王台 1-1-1

筑波大学医学専門学群内

同窓会 桐医会事務局
行

通信欄

E-mail: touikai@md.tsukuba.ac.jp

Tel & Fax: 029-853-7534

E-mail: touikai@md.tsukuba.ac.jp

Tel & Fax: 029-853-7534

変更届・訂正届

年 月 日

フリガナ		回 生	名簿・会報等の送り先	
氏 名 (旧 姓)			<input type="checkbox"/> 現住所 <input type="checkbox"/> 勤務先 <input type="checkbox"/> 帰省先	
現住所	〒		E-mail	
			TEL	
				FAX
勤務先等	所 在 地			
	〒		TEL	
			FAX	
	機 関 名	専 門	身 分	

<変更・訂正箇所> 氏名 住所 勤務先 その他

変更届・訂正届

年 月 日

フリガナ		回 生	名簿・会報等の送り先	
氏 名 (旧 姓)			<input type="checkbox"/> 現住所 <input type="checkbox"/> 勤務先 <input type="checkbox"/> 帰省先	
現住所	〒		E-mail	
			TEL	
				FAX
勤務先等	所 在 地			
	〒		TEL	
			FAX	
	機 関 名	専 門	身 分	

<変更・訂正箇所> 氏名 住所 勤務先 その他

水銀化合物の組織分布とそれに伴う生体影響

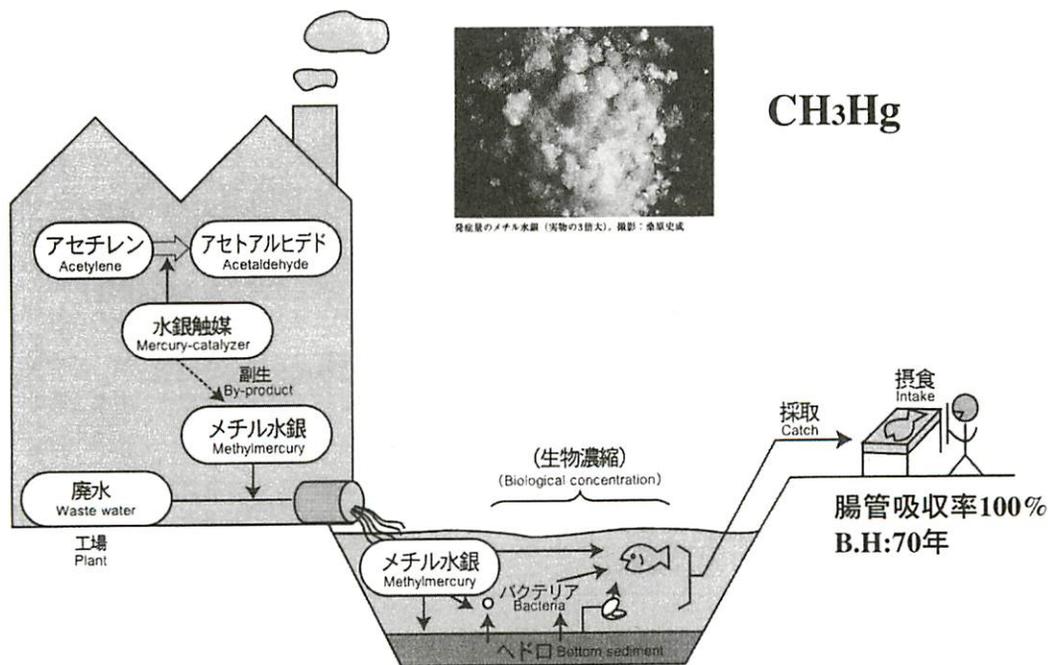
下條 信弘 教授

最終講義のタイトルは「水銀化合物の組織分布とそれに伴う生体影響」ですが、私が本研究に取り組んだ背景から説明します。水銀化合物は汚染金属の代表的な金属の一種ですが、その化学形態の違いによって有機水銀、無機水銀及び金属水銀に大別され、その毒性も異なっています。有機水銀にはアルキル水銀、アルコシキ水銀等がありますが、アルキル水銀であるメチル水銀が生物学的半減期が長く、中枢神経を攻撃します。しかし、他の有機水銀は生体内で無機水銀に分解されやすいのが特徴です。

メチル水銀の環境汚染の事例について説明しま

す。第一の水俣病(熊本)は水俣湾で取れた魚介類を多食した主に漁業従事者に Hunter-Russell 症候群が1953年頃から発生し、胎児水俣病や小児水俣病がみられました。第二の水俣病(新潟)は阿賀野川流域の川魚を摂取する漁業従事者に1963年頃から発生しましたが、魚類の摂取を禁止したので、Hunter-Russell 症候群の発生頻度は第一の水俣病よりも低い傾向でした。

水俣病の原因物質であるメチル水銀の発生過程と人体への侵入経路は次の通りです(図1)。すなわち、アセチレンからアセトアルデヒドを工業的に合成する際、触媒として用いた金属水銀がメ



「水俣湾環境復元事業の概要」を改変

図1 メチル水銀がアセトアルデヒド工場から発生し人体に至る経路

チル水銀に副産物として生成し、河川に放流したことによる。河川や海の水銀は食物連鎖によって生物濃縮され、食物連鎖の頂点に立つ人間に高濃蓄積したことが原因です。メチル水銀の毒性が強い原因は、血液-脳関門を通過し中枢神経を攻撃すること、腸管からの吸収率が100%近いこと、生物学的半減期が70日と長く排泄速度が遅いこと等が取り上げられます。

一方、イラクの有機水銀中毒はイモチ病の農薬であるメチル水銀で処理された種モミを自家製のパンとして食べた住民が1971年に患者として6,500人発生し、その内460人が死亡した事件です。但し、少数の患者で数年後に回復した例もあり、日本の水俣病と病態像が異なっていますが、その理由はまだ不明です。

私が久留米大学医学部に助手として在籍していた時、「有明海に第3の水俣病の発生」としてマスコミに報じられ、社会問題となりました。教授の指示により疑いが持たれた患者の臍帯と、当大学の産婦人科の医師の協力を得て採取した正常人の臍帯の水銀を測定したが両者間に差が認められず、第3の水俣病は否定されました。

世界的に水銀の権威者で知られている米国 Duck 大学の Gold water 教授の研究室にお世話になっていた時、使用済みのバッテリーを投棄した米国の湖の魚類にメチル水銀が蓄積していたことを話されました。水銀は微生物によってメチル化されることは知られていますが、水銀の存在下にメチル基ドナーがあればメチル水銀が合成する

ことが考えられました。

帰国後、使用済みの水銀電池、銀電池、アルカリ電池、マンガン電池の4種類の電池の総水銀とメチル水銀を測定しました(表1)。その結果、濃度の違いはあるけれども、いずれの電池からも総水銀は検出されましたが、メチル水銀は水銀電池と銀電池からのみ検出されました。このことは、投棄された電池は微生物によるメチル化の他に、電池の放電によってもメチル水銀が合成されるものと考えました。

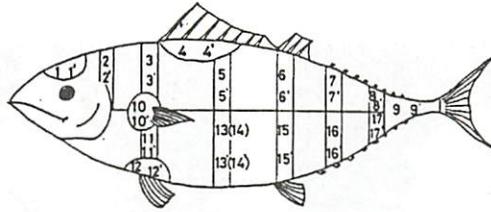
塩化第二水銀や硫酸水銀の水溶液に自動車の排気ガスを導入するとメチル水銀が合成されることを GC-Mass で同定することができましたので、自動車の排気ガスにもメチル基ドナーが存在すると思われました。

まぐろは魚介類のなかでも高濃度のメチル水銀を蓄積することが知られています。しかし、セレンウムが結合したグルタチオンペルオキシダーゼの拮抗作用によってその毒性は軽減されるとされています。しかし、ダイエットの為にまぐろを多食した米国人の女性に軽い Hunter-Russell 症候群が出現した報告もあります。これらを確認するために大型と小型のまぐろの17部位の水銀とセレン濃度を測定しました(図2)。当時メチル水銀は脂溶性であるために腹部(トロ)に多く存在することが学会で定説になっておりました。しかし、私の測定結果では、定説とは逆に腹部に低く、背部や尾部に高濃度に分布しており、メチル水銀は SH 基に親和性が強いことにより、脂肪組織より

表1 バッテリー中のメチル水銀の生成

Type of dry cell	No. of sample	Amount (μg) of MMC/cell	Conc. of MMC	Amount (mg) of T.Hg/cell	Conc. of T.Hg
Mercury	Mean ($N = 9$)	MMC (μg)	MMC (as Hg) (ppm)	T.Hg (mg)	Hg (mg/100mg)
		41.50 ± 45.27	26.28 ± 27.73	597.4 ± 349.51	34.49 ± 15.61
Silver	Mean ($N = 28$)	1.96 ± 5.48	1.61 ± 4.01	10.5 ± 6.38	1.18 ± 0.59
Ruben-Mallory (alkaline)	Mean ($N = 9$)	N.D.	N.D.	196.9 ± 251.38	1.32 ± 0.37
Leclanché-type (Manganese dioxide)	Mean ($N = 6$)	N.D.	N.D.	(μg) 164.3 ± 192.71	(ppm) 8.73 ± 8.64

N.D. = not detected.



Thynnus orientalis [large size : 111 kg
(No. 1-17), small size : 43 kg (No. 1'-17')]]

Distribution of total mercury, methyl mercury chloride and selenium in the large sized tuna (ppm).

Sample NO	Total Hg	MMC	MMC Total Hg (%)	Se
1	1.523	1.376	90.3	1.057
2	1.667	1.249	74.9	1.019
3	1.529	1.392	91.0	0.913
4	1.706	1.224	71.7	1.565
5	1.651	1.381	83.6	1.288
6	1.814	1.458	80.3	0.893
7	1.630	1.607	98.6	1.030
8	1.950	1.874	96.1	1.185
9	1.663	1.540	92.6	1.129
10	1.325	1.213	91.5	1.929
11	1.296	1.227	94.6	1.092
12	1.403	1.245	88.7	1.653
13	1.544	1.093	70.7	2.132
14	1.684	1.345	79.8	2.453
15	1.762	1.389	78.8	1.536
16	1.506	1.493	99.1	0.646
17	1.568	1.552	97.7	0.999
M.±S.D.	1.598±0.165	1.390±0.182	87.18±9.213	1.368±0.506
M. × 10 ⁶ M	0.797	0.556	—	1.732
M. Se × 10 ⁹ M	0.460	0.321	—	—

Distribution of total mercury, methyl mercury chloride and selenium in the small sized tuna (ppm).

Sample NO	Total Hg	MMC	MMC Total Hg (%)	Se
1'	0.641	0.551	84.6	0.782
2'	0.701	0.343	48.9	1.303
3'	0.770	0.465	60.3	0.605
4'	0.815	0.802	98.4	0.801
5'	0.829	0.739	89.1	1.794
6'	0.871	0.854	98.0	1.392
7'	0.981	0.667	67.9	0.706
8'	0.873	0.829	94.9	0.903
9'	0.651	0.452	69.4	0.957
10'	0.713	0.463	64.9	2.482
11'	0.694	0.394	56.7	1.616
12'	0.614	0.309	50.3	2.053
13'	0.807	0.487	60.3	2.434
14'	0.754	0.715	94.8	4.784
15'	0.822	0.774	94.1	1.706
16'	0.836	0.581	69.4	0.528
17'	0.550	0.525	95.4	0.752
M.±S.D.	0.760±0.110	0.585±0.176	76.32±17.99	1.506±1.052
M. × 10 ⁶ M	0.379	0.234	—	1.880
M. Se × 10 ⁹ M	0.202	0.125	—	—

図2 マグロ組織中の水銀とセレンの分布

も筋肉組織で結合しているものと考えました。

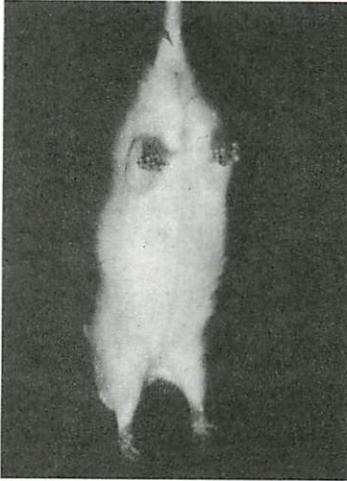
第一及び第二の水俣病とイラクの水俣病が同じメチル水銀中毒であるのにその病態像がやや異なっており、温度環境による修飾が考えられました。WHOの依頼を受けて異なった温度環境下でのメチル水銀によるラットの後肢交叉現象(図3参照)の出現時期と脳中の水銀濃度について検討を行いました(図4)。

その結果、33℃では35日までに15匹中15匹が、22℃では42日までに15匹中13匹が、11℃では51日までに15匹中9匹の後肢交叉現象が確認され、温度条件が高い順に発症時期が早くその頻度が高いことが明らかになりました。また、脳中のメチル

水銀濃度は33℃と22℃ではほぼ同じでしたが、11℃ではほぼ半分の濃度で推移しており、温度環境は発症時期と脳への水銀の蓄積を修飾したと考えました。

ラットのメチル水銀の発症の判定として最も使われる方法は、後肢交叉現象の出現が用いられます。しかし、これは中毒がかなり進行した段階で見られます。そこで前駆症状の確立としてANI-MEX III Aを用いてラットの自発行動量の変化ならびにリズム解析を行いました(図5)。夜行性のラットは暗期の行動量が明期の行動量の4.6倍でした。しかし、メチル水銀を連続投与した場合、暗期の行動量は次第に低下し、後肢交叉現象が出

対照群



メチル水銀投与群



図3 メチル水銀 (5 mg/kg/3 days) 投与ラットの後肢交叉現象

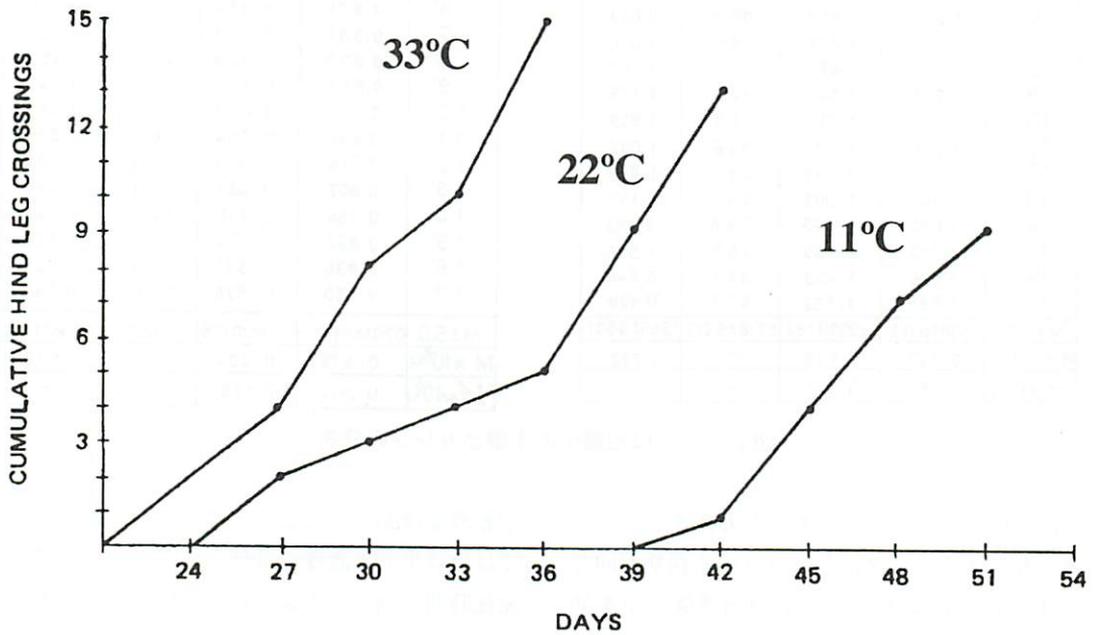


図4 異なる温度環境下でのメチル水銀 (5 mg/kg/3 days) 投与ラットの後肢交叉現象の出現頻度

現した時点では暗/明比は1.8となりました。更に死の前日のその比は0.9となり、中毒の進行によって暗/明比が低下していくことが確認されました。

ラットには24時間周期のサーカディアンリズムとそれよりも短いウルトラディアンリズムがあります。高速フーリエ変換によるリズム解析を行ったところ (図6)、メチル水銀の連続投与によつ

てサーカディアンリズムの消失は見られませんが、ウルトラディアンリズムは経日的に減少し、死亡の直前には消失しました。特に4.8時間リズムの消失が顕著でした。この様に行動量変化やリズム解析はラットのメチル水銀中毒の前駆症状の検索に有効と考えました。

メチル水銀の中毒指標として生体試料の血液や頭髪中の水銀値が測定される。魚食民族である日

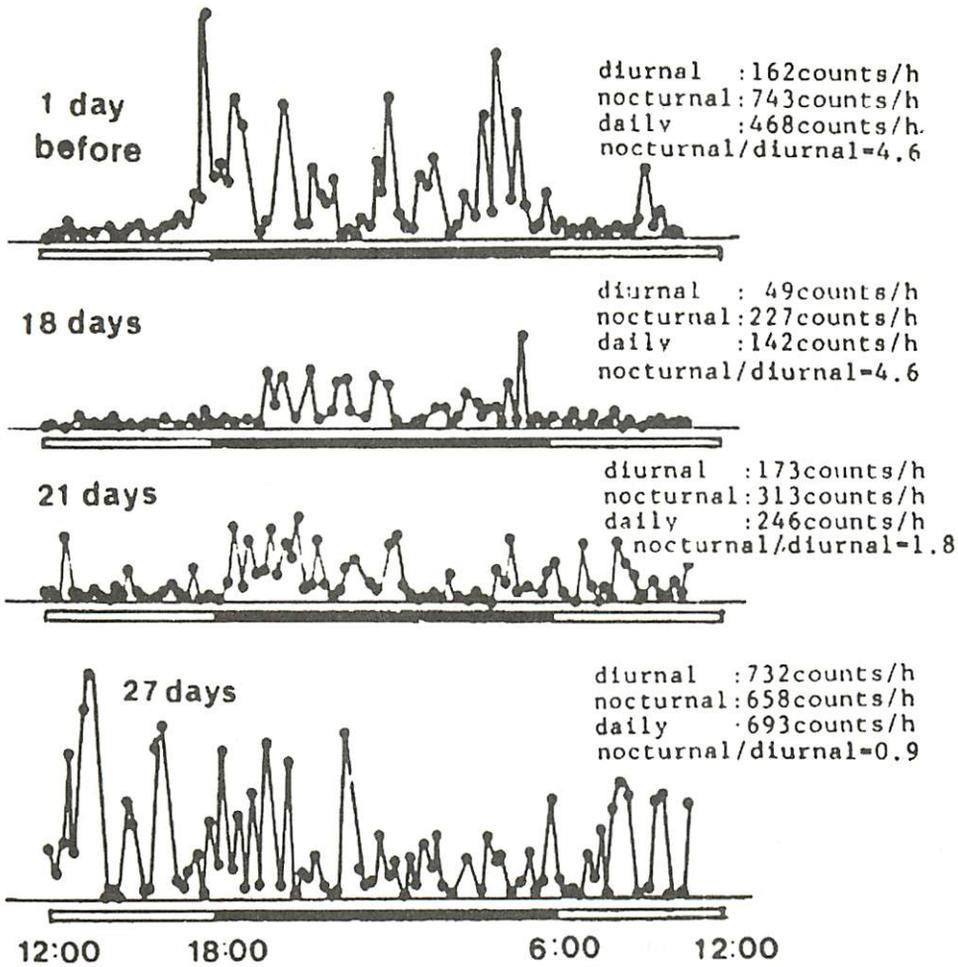


図5 メチル水銀投与ラットの明期・暗期の自発行動量変化

本人は菜食主義者に比べてその濃度が高いことが知られています。そこでラットにメチル水銀5 mg/kgを5日間投与したところ、血液中の水銀濃度は6.5日に180ppmのピークを示し、獣毛中では10日に1200ppmのピークとなりました。すなわち、血液から獣毛への移行は3.5日の時間差をみました。

メチル水銀投与開始後、14日目の獣毛1本をアクリル樹脂で固定した後、1mm毎に20 μ m幅にマイクロームで切断し、非破壊放射光蛍光X線(SR-XRF)分析を用いて水銀濃度を測定したところ、投与開始後10日目に最高値を示しました(図7)。また、この水銀の分布は硫黄の分布と一致しており、メチル水銀がSH蛋白と結合した状態で獣毛に分布しているものと考えられました。こ

の方法は、わずか頭髮1本で、メチル水銀の曝露時期の推定が可能となります。

このように、メチル水銀がタンパク質のSH基と共有結合すると酵素が不活性化することが予想されます。しかし、グルタチオンが多量に存在すると、メチル水銀とタンパク質との結合に競合してメチル水銀-グルタチオン結合体となり、タンパク質は活性型となることが考えられます。そこで、脳内でSH基をもつSODの活性変動を調べました。

メチル水銀を10mg/kgの用量でマウスに1回皮下投与すると、脳内の水銀濃度は1日から5日まで最大値になります。この際、メチル水銀投与後Cu,Zn-SOD活性は殆ど変動しませんが、Mn-SODは投与5日目で対照値の約60%まで低下しました。

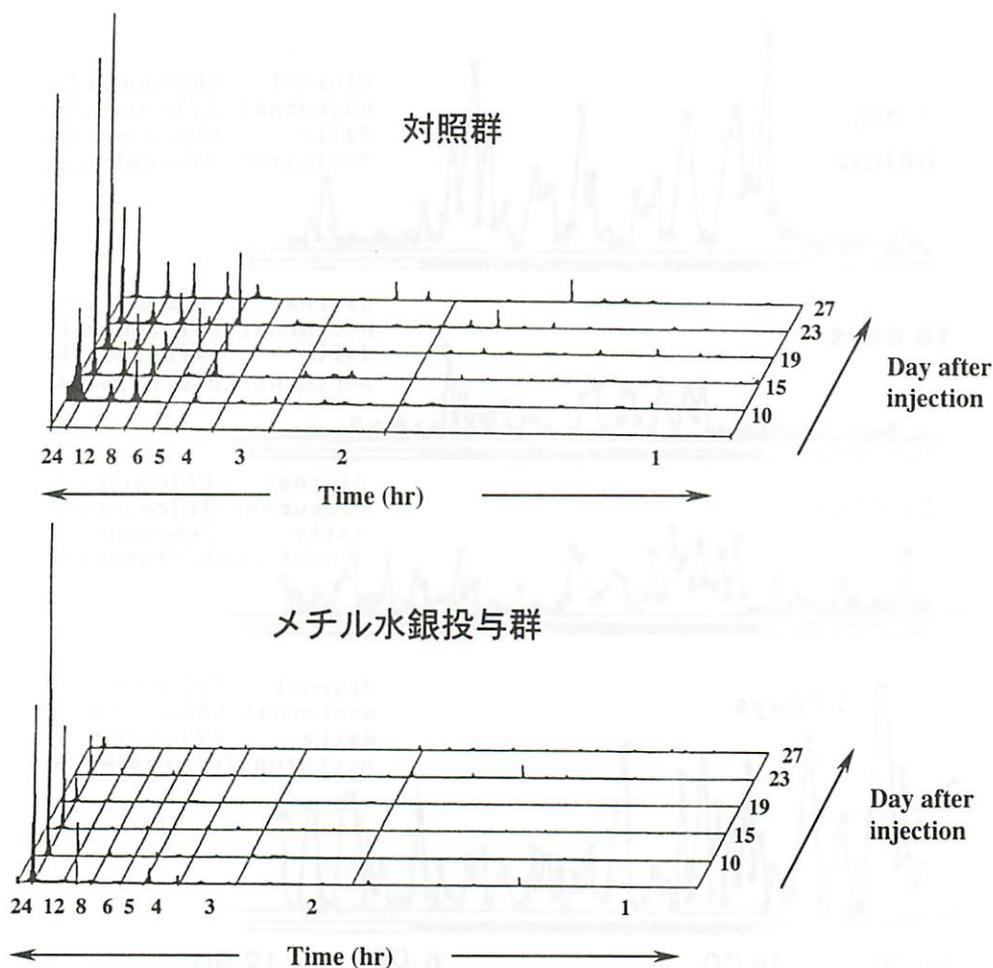


図6 高速フーリエ変換によるリズム解析

そこで、ノーザンブロット分析およびウエスタンブロット分析を行いました。メチル水銀投与によるマウス脳内のSOD分子種のmRNAおよびタンパク質量は変化が見られませんでした。このことはメチル水銀がMn-SODを選択的に機能障害するのではないかと考えました。

その仮説を証明するためにマウス600匹からCu,Zn-SODとMn-SODを単離・精製しました。これらを使用してインビトロ実験を行ったところ、インビボの結果と同様にメチル水銀とCu,Zn-SODをインキュベートしても活性低下は殆どみられませんが、Mn-SODの場合は対照値の約40%まで活性が低下しました。しかし、グルタチオンを反応系に共存させると活性低下はこのように顕著に抑制されることから、メチル水銀によるMn-SOD活

性低下はこのタンパク質中SH基の修飾と関係することが示唆されました。そこで、有機水銀とSOD分子種とのインタラクションを調べてみました。

アガロースゲルにこのようなスプレーを施し、そしてアシル水銀を結合させたものをカラムに充填させてSOD分子種との相互作用をここに示すような溶媒を溶出液として用いて検討しました(図8)。Cu,Zn-SODとMn-SODをこのカラムにアプライすると、両分子種共に結合してカラムから溶出されません。Cu,Zn-SODの場合はNaClでカラムを洗っても溶出されませんが、非イオン性界面活性剤であるTween20で溶出が見られ、疎水結合が関係していることを示唆しています。一方、Mn-SODの場合は2-メルカプトエタノールのよ

うな SH 化合物でのみ溶出が観察されました。この結果は Mn-SOD と有機水銀とのインタラクションに SH 基が重要であるという考えを強く支持しています。

更に、どうにかしてメチル水銀が Cu,Zn-SOD ではなく Mn-SOD だけ選択的に結合していることを証明しようということになったわけです。これに関しては先程お示した SR-XRF 分析をうまく応用して行いました (図 9)。すなわち、SOD 分子種をそれぞれメチル水銀とインキュベートした後、ここに示すような等電点電気泳動を行うことで SOD と結合しない未反応のメチル水銀を分離します。そしてゲルをスキャンすることでメチル水銀を検出しました。その結果、予想通り、Cu,Zn-SOD はメチル水銀とは結合しませんが、

Mn-SOD はこのように確かにメチル水銀が結合していることがわかりました。また、事前に過剰量のグルタチオンを添加しておく、このメチル水銀の結合は消失しております。

メチル水銀は酸化ストレスを生じる重金属ですが、生体応答として期待される SOD 分子種のアップレギュレーションは殆ど見られません。それどころか、選択的に Mn-SOD の活性低下を引き起こします。その理由は Cu,Zn-SOD はサブユニットあたり SH 基が 3 個存在しますが、2 つは S-S 結合しており、残りの 1 つは分子内に埋もれており、メチル水銀が結合できない。一方、Mn-SOD はサブユニットあたり 2 個の SH 基が存在し、1 つは分子内に埋もれていますが、もう 1 つは C 末端側からすぐに位置しており、容易にメチル水

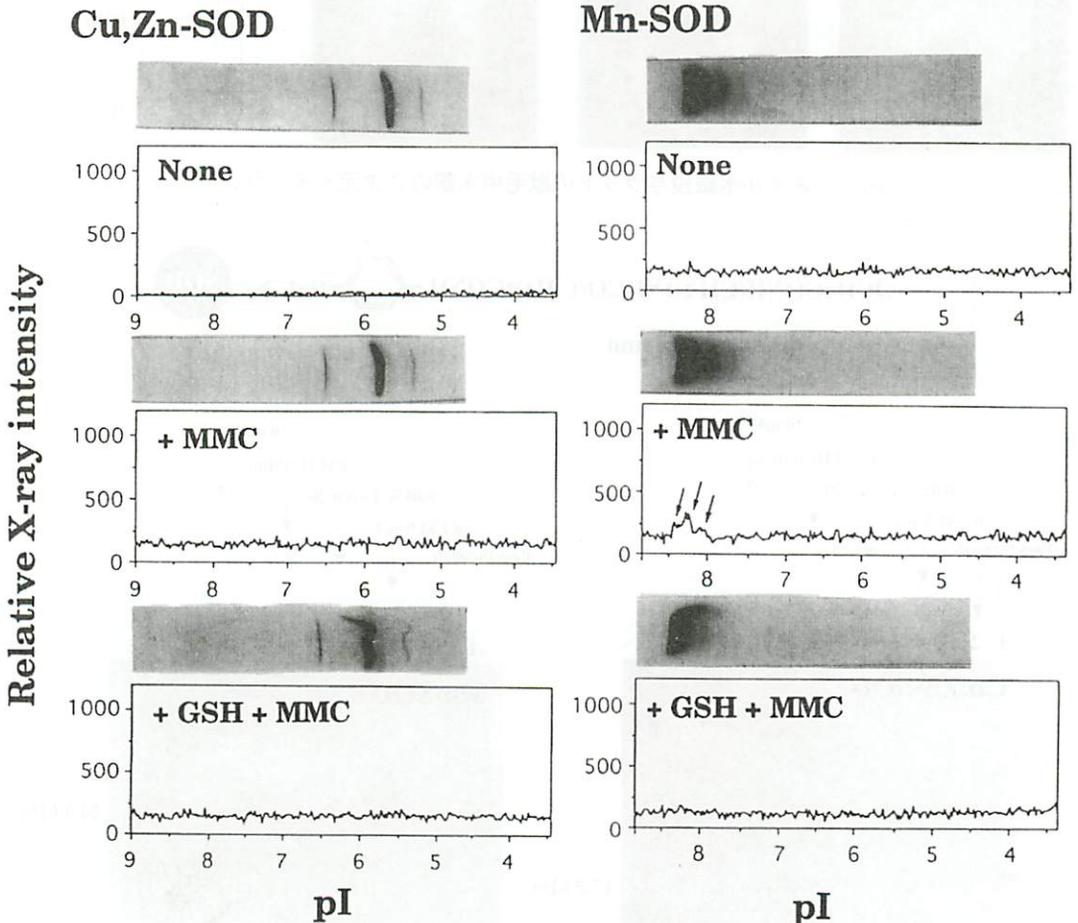


図 9 SOD 分子種特異的なメチル水銀との結合

銀と反応が可能であり、この196番目のシステイン残基とメチル水銀の結合が酵素活性低下の原因であることが示唆されました(図10)。

メチル水銀による Mn-SOD の機能障害と酸化ストレスとの関係をまとめますと、キャストリングボードを飾るのはグルタチオン、Mn-SOD、メチル水銀と SH 基タンパク質です。メチル水銀が生体内に侵入すると生体応答としてグルタチオン合成に係る酵素が発現誘導されてグルタチオン量が上昇します。メチル水銀はグルタチオンと結合することが考えられますが、メチル水銀の投与量が多いと、メチル水銀は反応性の高い SH 基を持っているタンパク質、たとえば Mn-SOD と結合します。Mn-SOD がメチル水銀と結合するとスーパーオキシド消去能が低下するので、これに起因する酸化ストレス毒性が生じると思われます。しかし、東北大の長沼先生らが発表したように、Mn-SOD を細胞に高発現しておく、メチル水銀と結合しない Mn-SOD も存在するために酸化ストレスに起

因する毒性から回避できることが予想されます。

次に無機水銀の毒性メカニズムについて説明します。無機水銀を動物に投与し、シンクロトロン放射光蛍光 X 線解析した結果、特に腎臓の外層外帯に水銀が局在します。無機水銀をラットに投与すると、誘発されるアポトーシスは特異的に近位尿細管細胞で観察され、興味あることにアポトーシスを起こしている近位尿細管に高い水銀の蓄積が認められます(図11)。これらの結果より、我々は、無機水銀は腎臓の外層外帯に局在するタンパク質と結合するためそこに局在するのではないのか、またそうであればそのタンパク質は機能障害が生じ、結果的にアポトーシスが誘導されているのではと予想したわけです。調べてみるとひとつの酵素タンパク質が見つかりました。それが非肝臓型アルギナーゼ II (以下 AR II と略します) です。AR II は腎臓の外層外帯に局在するタンパク質で、細胞増殖等に働くポリアミンの生合成に関係することが知られています。興味あるこ

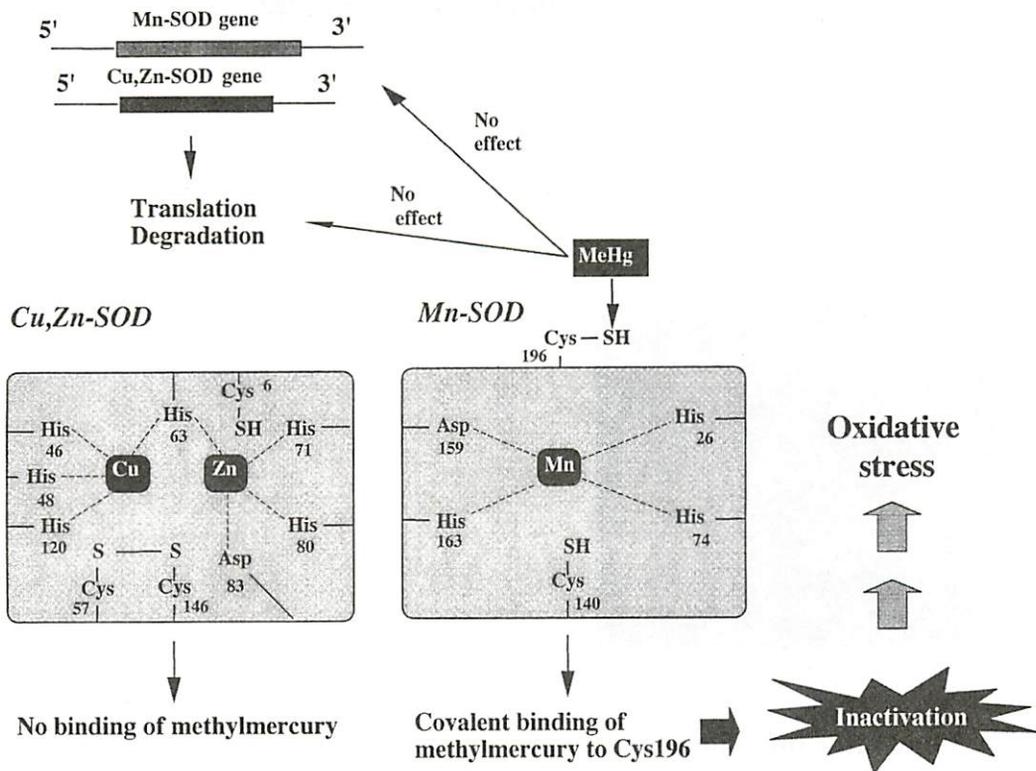


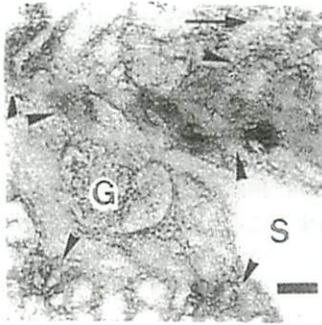
図10 メチル水銀曝露による Mn-SOD 活性低下メカニズム

とに、最近の報告では AR II は抗アポトーシス因子として働いていることが明らかにされています。このような知見は無機水銀によるアポトーシス誘導と AR II の機能障害との関係を示唆していることから、我々は無機水銀をラットに投与して腎臓中アルギナーゼ活性を調べてみました。無機水銀 (1 mg/kg) 投与後、時間と共に水銀の腎臓中の蓄積と比例して AR II の活性低下が観察されました。無機水銀投与 7 日目でも水銀の蓄積は腎臓中で見られますが、AR II 活性低下もまだ認められ

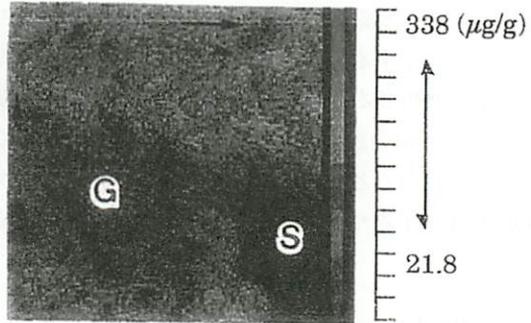
ています。

図12に示すように、無機水銀をラットに投与すると腎臓でアポトーシスの指標のひとつである DNA のラダーが時間と共に観察されます。無機水銀によるアポトーシス誘導と AR II 活性低下との関係を調べてみると、驚くほどアポトーシス誘導と AR II 活性低下の間には逆相関が存在しました (図12)。すなわち、AR II 活性が低いほどアポトーシスは誘導されることが示唆されました。AR II 以外のいくつかの酵素についてもプロット

TUNEL Staining

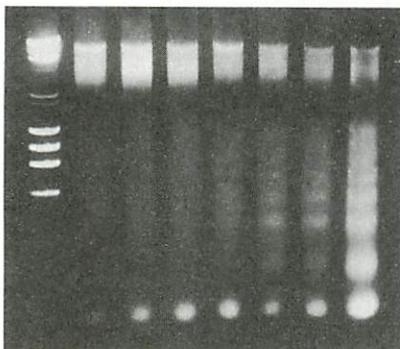


SR-XRF imaging of Hg



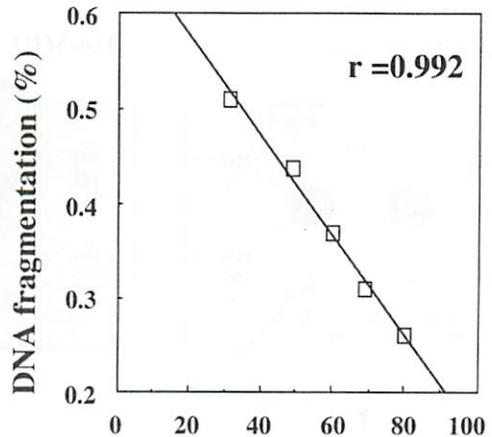
Allow heads, apoptotic cells; G, glomerulus; allow, distal tubule; S, space, not tissue.

図11 無機水銀 (4 mg/kg) 投与ラット腎臓中水銀およびアポトーシス陽性細胞の分布



M C 3 7 12 16 24 48

Time after injection (hr)



ARIII activity (% of control)

図12 HgCl₂ (1 mg/kg) 投与ラット腎臓中アポトーシスの誘導と ARII 活性との相関性

してみました。このような相関性は殆ど見られませんでした。

そこでメチル水銀毒性に対する Mn-SOD の時と同様に、無機水銀毒性に対しても AR II が耐性因子として働いていることが考えられましたので、無機水銀曝露によってアポトーシスが観察される近位尿管細胞である LLC-PK1 細胞に AR II を高発現することにしました。図13は上がウエスタンブロット分析、下が酵素活性の結果を示しています。このように AR II 高発現により AR II タンパク質は対照に比べて顕著に増え、また酵素活性も約5倍増加しました。そこで、これらの細胞を用いて無機水銀による細胞活性の感受性の違いを検討しました。その結果、無機水銀の曝露濃度を上昇していくと、AR II 高発現細胞の方が無機水銀の細胞毒性に対して耐性であることが明らかとなりました。次に、無機水銀によるアポトーシスに対しても耐性か否かを調べてみました。

図14に示すとおり、無機水銀曝露によって DNA ラダーが生じますが、AR II の高発現により

顕著に抑制されました。これらの結果より、メチル水銀毒性に対する Mn-SOD の場合と同様に、無機水銀毒性、特にアポトーシス誘導に対して AR II は耐性遺伝子であることが示唆されました。我々は別の実験より、肝臓型アルギナーゼ (ARI) が水銀と SH 基を介して共有結合し、その結果、本タンパク質の不溶化を生じることが酵素活性低下と関係することを明らかにしていますので、AR II の機能障害も同様なメカニズムが少なからず考えられます。

金属水銀は古くから金の精錬に使われた金属であり、今日でも中国の奥地の金の採掘作業者に歯肉炎や腎障害が見られます。無機水銀の腸管からの吸収率は2~3%であるのに対し、金属水銀の肺胞からの吸収は66~81%にも達し、血中のカタラーゼによって2価の水銀に酸化されて毒性を発現します。そこで、酸化還元酵素活性による組織への水銀の取り込みについて検討しました。運動負荷としてマウスに1日あたり1時間水泳を9週間行ったら、赤血球、腎のカタラーゼ、グル

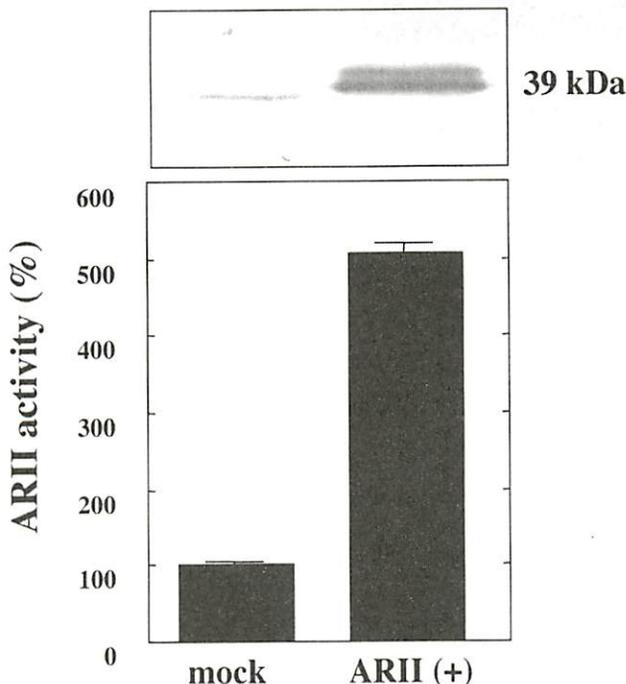


図13 ARII 高発現 LLC-PK₁細胞中 ARII 活性およびそのタンパク質含量の検討
80~100%コンフルエントに達した細胞よりサイトソルを回収し酵素源とした (n=3)。対照群の ARII 活性は $0.16 \pm 0.003 \mu\text{mol}/\text{mg}/\text{min}$ であった。

タチオンペルオキシダーゼ、SOD 活性が上昇しました。

その後、 3 mg/m^3 の水銀蒸気で1時間曝露し、経時的に脳、全血、腎中、whole bodyの水銀濃度を測定しました(図15)。その結果、カタラーゼ活性の上昇によって金属水銀は2価の水銀となり全血の水銀の蓄積が見られました。この濃度上昇

が脳への水銀の蓄積に反映されることが示唆されました。腎の水銀濃度は経時的に変化しましたが、whole bodyの水銀量の変動はみられませんでした。このことは運動負荷によって抗酸化酵素の活性は上昇させ、金属水銀は2価の金属に酸化されて、臓器分布に変動を与えるが、水銀の生体への取込み量に差は見られないと言えます。

HgCl ₂	-	-	+	+
ARII	-	+	-	+

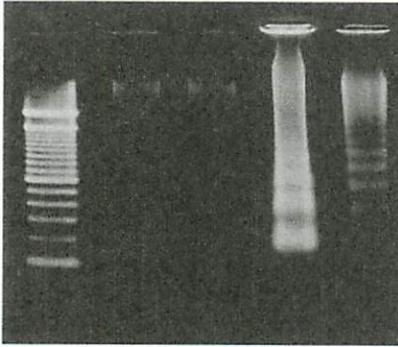


図14 無機水銀によって誘導されるアポトーシスに対する ARII 高発現の影響
80% confluent の各細胞に HgCl₂ (30 μM) を暴露し、暴露後12時間の各細胞より断片化 DNA を抽出し1.5%アガロースゲル電気泳動により DNA ラダーを検出した。

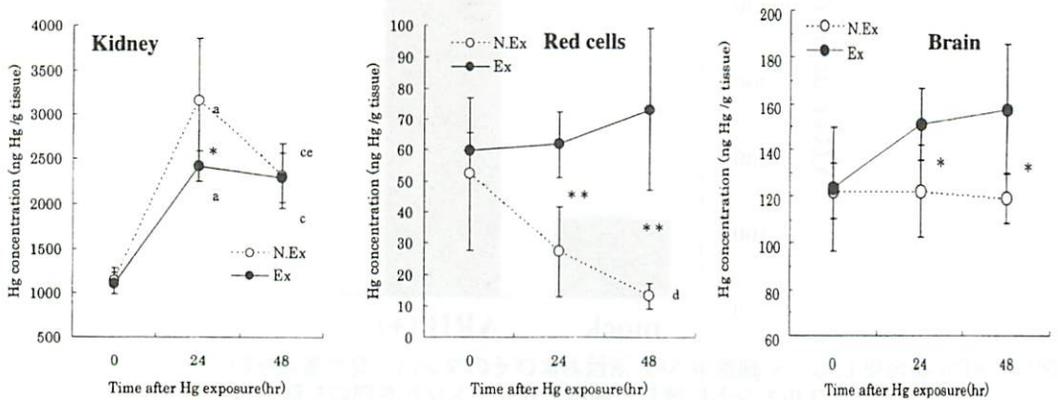


図15 水銀蒸気曝露ラット組織中水銀濃度に対する運動負荷の影響

2004年2月2日(月)

最終講義

人工臓器学から再生医工学へ —工学者の視点から—

大島宣雄 教授

本日は、皆様には、私の最終講義のために、学年度末のご多忙のなかを多数の皆様がご出席下さいまして、厚く御礼を申し上げます。

もともと、このような晴れがましい講義や、退職に伴う儀式は辞退させていただきたいと常々言ってきたのですが、講義だけでも責を果せという、友人でもある学群長の指示でありますので、今日の日をこのような形で迎えることとなりました。

ただ、過去に退官された先輩教授の最終講義のような、ライフワークの研究史をお話できるような研究業績もありませんので、本日の私の話は、通常の講義—特に、医学類と看護・医療科学類の2年次、3年次、あるいは医科学研究科の学生の皆さんを対象とした通常の講義に多少は個人的な回想を交えて、スライドに示しましたような主題について、すこしお話をさせていただきます。

さて、人工臓器に関する研究は、現代の先端的な医科学の研究と比べますと、研究の目的や意義が直観的に理解しやすい—おそらくは、小学生でもその必要性が理解できる研究対象であろうかと思われま

す。タイトルバック(図1)に使いましたのは、ギリシア神話の“イカロスの翼”のさし絵を、私の息子たちや娘が昔読んだ絵本から借用してきたものです。

この神話のあらましは、皆様もよくご存知のように、大空を飛びたいと願ったイカロスは、その父ダイダロスが作った鳥の羽根をロウで固めた人工の翼を使って父と共にクレタ島の牢獄を脱出しますが、「決して太陽に近づいてならない」とい

う父の戒めを守らなかったイカロスは有頂天になって空高く上り、ロウが溶けて、シチリアの青い地中海深くに墜落するというストーリーであります。

ギリシア神話の背景となる時代は、紀元前1500年前後のことではありますが、私はこの神話には、最も素朴な形で、「万能でありたい、不老不死でありたい」という、人類の永遠の願望をみるように思います。

しかし、神話では、科学の歴史を語ることはできません。現在の人工臓器に繋がる最も古い記録として、これまでに私が集めることができたのは、このアンブロワーズ・パレによる人工の手の正確なデザインであります(図2)。この原図は、1551年に描かれ、今はウィーンの国立博物館に収蔵されているようであります。

パレは、医学に携わる人なら誰でも、一度はその名を聞かれたことがある、「近代外科学の父」として尊敬を集めている偉大な医師であります。

「私が包帯をし、神、これを癒し給う」という名言は、理髪外科—床屋外科—として人生のキャリアをスタートしながら4代にわたるフランス国王の侍医になった、パレの謙虚な人柄を忍ばせるものとして伝えられる、あまりにも有名な話であります。私は医学史を専門とするものではありませんので、これ以上は立ち入りませんが、人工臓器との関わりでは、彼が特に、身体不具の方の治療に深い関心を持っていたために、このように、手の動き、機能をよく観察して、精密な設計図を残したものと思われま

す。これまでの話を時系列的に位置づけると、図3のようになります。中世からルネッサンスにかけ

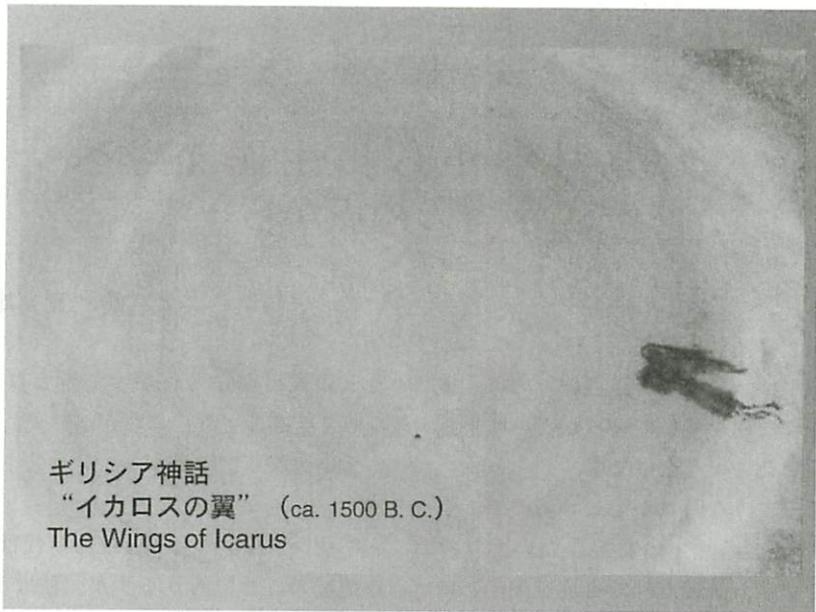


図 1

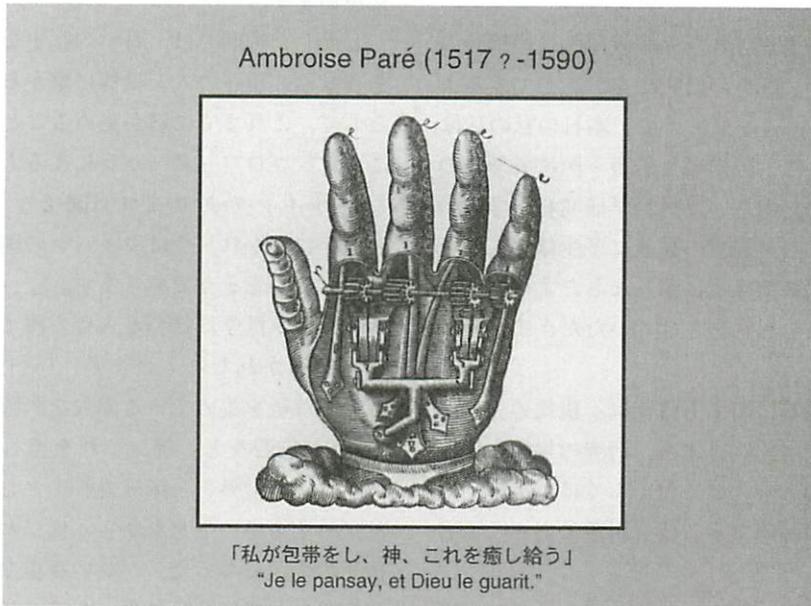


図 2

ては、人工臓器に関してもいくつかのエピソードが残されています。例えば、解剖学の巨人ベサリウスが川辺に茂る葦の茎を人工血管に用いようとしたなどというエピソードも私にはたいへん面白いのですが、正確な記録に乏しいので省略することとし、近代科学の一つの分野としての人工臓器

の研究の大きな流れを示そうとしたものがこの図です。

このなかで、特に大きなエポックを画したのは、オランダ人の Kolff によって1943年にはじめて人工腎臓の臨床応用が成功し、そのほかの人工臓器の開発が1950年代に急速に発展を遂げ、現代の隆

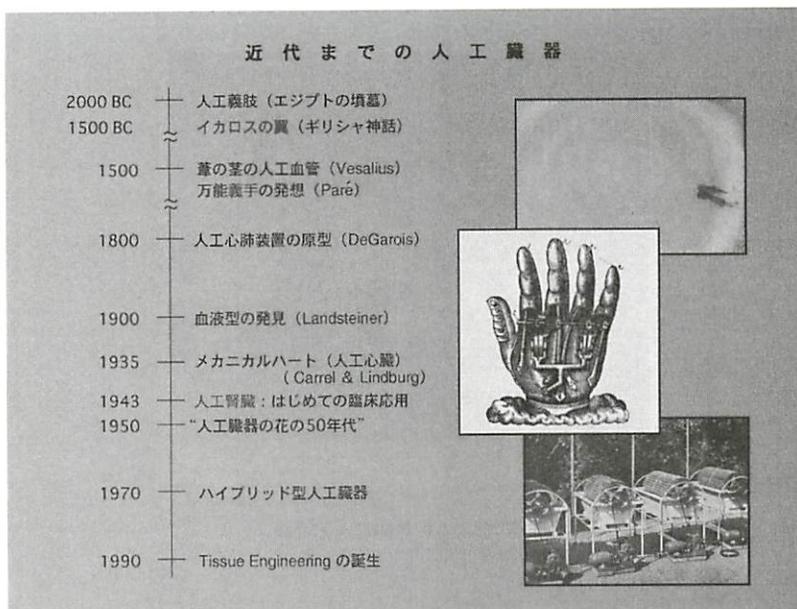


図 3

盛の基礎が築かれたということでもあります。

その後の、1970年代からのハイブリッド型人工臓器から、1990年代の再生医工学 tissue engineering への変遷は、これからお話する話題の中心となります。

前のスライド (図3) の隅に示したこの写真 (図4) は、人工臓器の歴史を語るうえで忘れることのできないものの一つです。オランダ人の内科医 Kolff は、ナチスの軍靴の迫りつつあるオランダの Kampen という小さな街の病院で人工腎臓の開発に苦闘を続けておりましたが、ついにアメリカへの亡命を決意し、彼が苦心して作った4台の人工腎臓を第二次世界大戦の戦火を避けて世界の4都市に疎開させるために病院の庭に集めて記念の写真を撮ったものです。大戦後に、この4台のうちの1台はニューヨーク、1台はロンドン、1台はモントリオールに残されておりましたが、ポーランドに送られた最後の1台は、“鉄のカーテン”の向こうに消えたと、Kolff 教授の回想記には書かれています。

「回転型」と呼ばれるこの人工腎臓は、オランダやドイツで好んで食されるソーセージの皮であるセルロースの長いチューブ約 35m をドラムの周辺に巻き付けて、その中に患者の血液を入れた

ものを透析液の槽の中に浸してドラムを回転させて血液を浄化するというものでした。Kolff の初期の臨床応用では、15人に応用してたった1人の老婆を救命できたただけでしたが、その後アメリカで改良され、小型化された Kolff 型人工腎臓は、1950年から始まった朝鮮戦争において、兵士の挫滅症候群 crush syndrome — 9年前の阪神大震災でも多くの方の命を奪ったものですが—の治療に威力を発揮し、兵士の死亡率が激減したことから、その有用性が広く認識されるようになり、急速に普及しました。

現在、人工臓器による透析を受けている患者さんは、わが国で約22万人、世界中では120万人以上と推定されています。

イントロダクションはこの程度にして、その後の人工臓器の発展はどのようなものであったかを非常に大雑把に見ておきたいと思います。

この図5は、1487年に描かれたダ・ヴィンチの“人体の調和の図”にオーバーラップさせて、これまでに臨床応用がなされ、あるいは開発が試みられてきた人工臓器を視覚的に表そうとしたものです。図が細かくて判然としないのは十分に承知しておりますが、この図で伝えたいことは、ほと

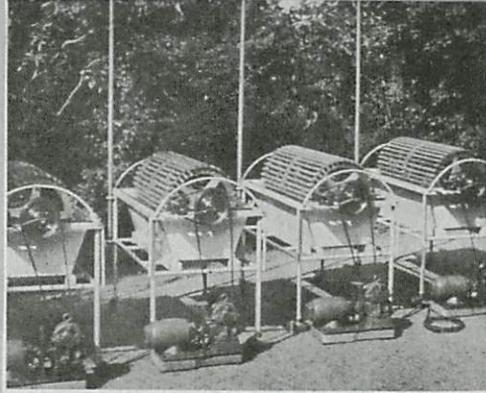


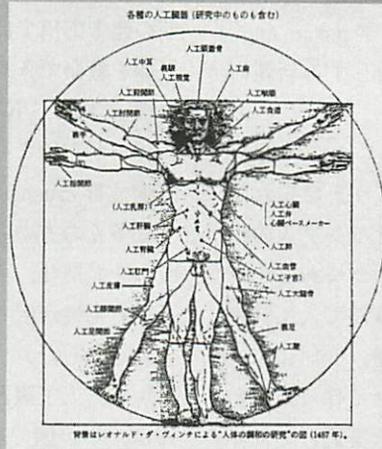
FIGURE 1. The first Kolff rotating artificial kidneys awaiting the end of the war to be sent to other countries. In the garden of the hospital at Kampen, September, 1944.

W. Kolff, Ann. Intern. Med. 62, 608, 1965

Kolff による世界初の人工腎臓

第二次世界大戦の戦火を避けて世界の4都市に送られるのを待っている、ドラム型人工腎臓 (1944)

図 4



各種の人工臓器

背景はダ・ヴィンチの“人体の調和の研究”の図

図 5

んどすべての人体の臓器、器官の人工的な代替物がこれまでに研究されてきたという点であります。ごくわずかな例外は、脳と消化管であります。それは、栄養物質は輸液で補うことができますし、脳は精神活動の中核となるものですから、今の時代には、これらの臓器の人工的代替物の必要性は

ほとんど認められないことは明らかであろうかと思われま。

先程も少しふれましたが、人工臓器の開発の流れは、三つのカテゴリーに大別されると、私は考えております (図6)。

すなわち、i) 初期の純人工的な素材からなる

年 代	人工臓器の流れ	臨床応用などの代表的事例
1940年	純人工的人工臓器 (purely artificial organs)	人工腎臓 (1943, Kolff)
1950年		人工血管 (1951, Grindlayら) 心臓ペースメーカー (1952, Zollら) 人工心臓弁 (1953, Hufnagelら) ハイブリッド人工肝臓 (1958, 堀ら)
1960年	ハイブリッド型人工臓器 (hybrid organs or bioartificial organs)	生体弁
1970年		
1980年		
1990年	再生医学的人工臓器 (tissue-engineered organs)	Tissue Engineering 論文 (1993, Langer and Vacanti)
2000年		再生医学的人工皮膚 再生医療ベンチャー等の設立

図 6

純人工的人工臓器、ii) 70年代前後から開発が試みられたハイブリッド型人工臓器—すなわち、半人工的-半生物学的な人工臓器の「あいのこ (ハイブリッド; hybrid)」としての人工臓器—そして、iii) 90年以降に世界的ににわかに注目を集めるようになった再生医学的人工臓器であります。

これらの人工臓器の臨床応用が最初に成功した例をみてみますと、面白いことに、1950年代に、人工の血管、心臓ペースメーカー、人工心臓弁、また図の簡単のためにそれ以外は省いておりますが、それらの臨床応用が相次いでおります。私はこの時代を「人工臓器の花の50年代」と呼んでおりますが、その背景には、1940年前に発明され、工業化が進んだ、トランジスタや合成高分子などの技術の急速な進歩が与っているのは容易に理解して頂けると思われます。

しかし、当然予測されるように、精巧な人体の機能を純人工物で置き換えることには、性能の限界があり、さまざまな合併症の原因となるところから、生体組織の一部を人工臓器のなかに取り込む—例えば、ブタの弁を成型処理した生体弁のようなハイブリッド型、ないしバイオ人工臓器—が必要とされるようになりました。

次いで、再生医学がたいへん注目されるよう

になった契機として、1993年の有名な総説がありますが、この点は、後にまたふれたいと思います。

ところで、人工臓器の普及がどれくらいの数の患者の救命と延命に貢献してきたかは、図7からある程度推察可能です。患者数という点で最も特徴的なのは、やはり人工腎臓であり、1987年には、日本だけで約7万人、96年には12万人、そして先にも述べたように現在は約22万人が血液透析の恩恵に浴しています。世界中での使用数の正確な統計はありませんが、おそらくは数千万人の人々の生命が人工臓器に関わっていると考えられます。このことは、医療産業の視点からも重要であり、後に述べる再生医学のみに限っても、その潜在的需要は、日本だけで、年間、数兆円から40兆円が見込まれるとの推測がなされています。

さて、ここで、工学 engineering で用いられる手法や理論が人工臓器の進歩にどのように役立ったか、また、その限界はなにかについて、以下、二、三の例でみてみます。

人工腎臓 (図8) は、透析、吸着、濾過という物理化学的にはまったく異なった原理を基礎としていますが、わが国で用いられている人工腎臓の96%は透析を基礎とするものであり、その約半分

はホローファイバー、すなわち中空繊維型のものが用いられています。この型式の装置—モジュールとも呼ばれます—の技術が確立されたのは、1970年代であり、現在では人工肺や人工肝臓などにも広く用いられています。しかし、この装置のなかでの物質の移動のプロセスのダイナミクスに

ついては、医療従事者にさえも十分よく理解されているとはいえません。

化学工学という工学の一分野が1960年代になし得た最も大きな貢献は、膜を介する物質移動現象の解析において、「境膜説」という考えを確立したことにあります（図8の右パネル）。

**主な人工臓器の臨床応用の概数
(日本)**

	1987年 (人)	1996年 (人)
心臓ペースメーカー	8,000	20,000
人工血管	500	15,000
人工弁	1,000	10,000
人工心肺	20,000	34,000 (膜型のみ)
人工心臓 (補助心臓)	30	30
人工腎臓 (慢性透析)	70,000	120,000
人工骨・関節	700	62,000

図 7

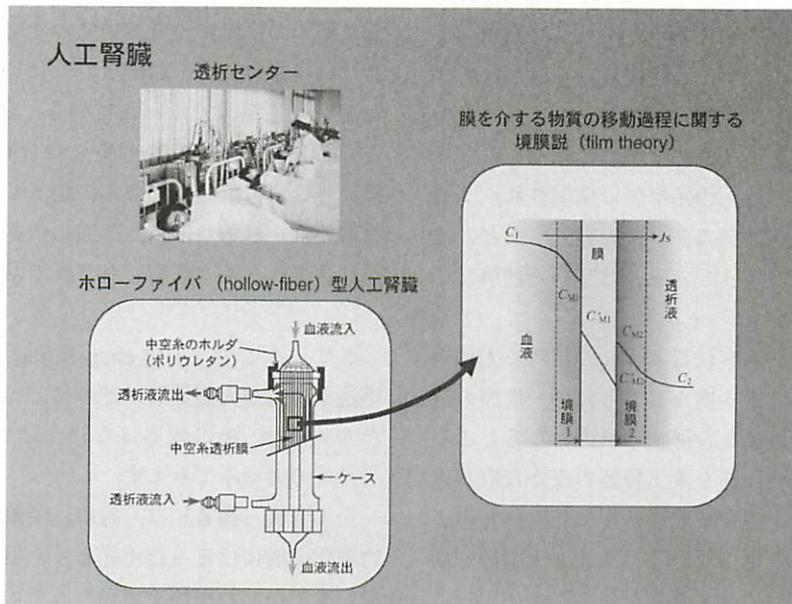


図 8

この考え方の重要な点は、次のようなものです。まず、物質が移動するにはなんらかの推進力の差が存在する必要があります。膜を介する物質の透過の場合には、推進力は濃度の差になり、例えば、血液側から透析液側に物質が移動します。この際、移動に対する抵抗は移動の経路によって異なります。膜が移動の抵抗になることは容易に理解できますが、実は膜の両側の液体の流れは、膜に接するところでは流れが静止していますので、膜の両側に滞んだ層ができ、この部分も膜と同じように抵抗を与えることとなります。このような、抵抗が集約された仮想の薄い流体の膜を考え、これを「境膜」と呼びます。すなわち、物質の移動に対する全抵抗は、膜自身の抵抗と血液側および透析液側の境膜抵抗の和となり、その相対的比率は、膜の性状とともに、透過する分子の大きさ、流れの状況によって異なってきます。このような考え方に立てば、膜だけでなく、流れの状況が装置の性能に大きく影響することが理解できます。また、血液透析の合併症の一つである osteoporosis (骨粗鬆症) は、低分子量の Ca^{++} が抜けすぎるために起こることや、高分子量の β_2 ミクログロブリンが抜けにくいために沈着して、手根管症を合併し

やすいことなどが理解しやすくなります。

次に、私の研究にも深い関係があった人工心肺装置について述べます (図9)。

人工心肺装置は、心臓外科手術には不可欠な装置であります。すなわち、直視下に心臓内の患部の手術を行うには、心臓に戻ってくる5L/分もの大量の血液を心臓と肺をバイパスさせて血流循環を維持する、いわゆる体外循環の手法が確立される必要があります。

図9の右上のパネルは、気泡型人工肺を用いる心臓外科手術の実際であり、術者は私の恩師の一人であられる榊原 任教授です。上下大静脈に挿入された脱血カニューレを介して血液は落差で人工肺に入り、底部から酸素の気泡を吹き込んで、気泡の表面でガス交換を行わせ、動脈化された血液をローラ型ポンプで大動脈に送血するという方式です。この型式は、簡便ではありますが、酸素の気泡が直接に血液と接触するため、赤血球の物理的損傷、いわゆる溶血 (hemolysis) が大きいことが欠点とされていました。

このような点から、生体の肺の構造により近い膜型人工肺の開発が1970年代以後多く試みられる

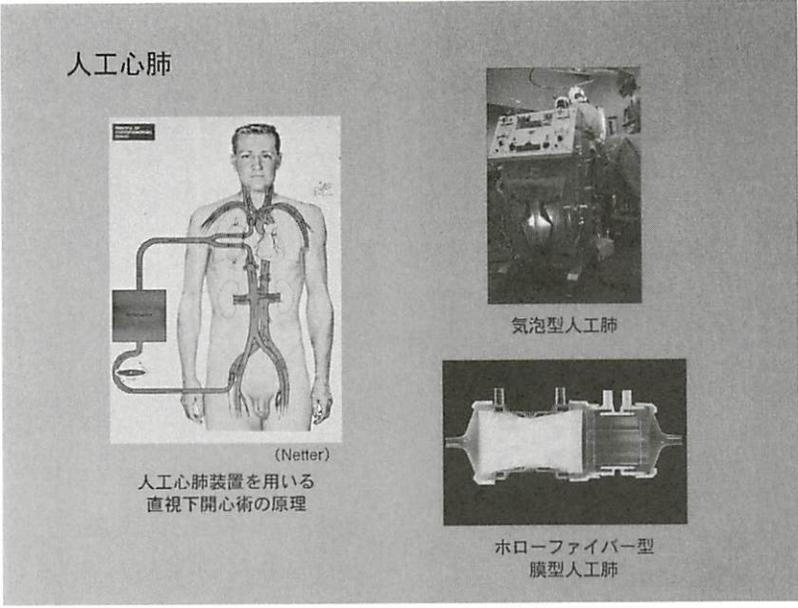


図 9

ようになりました。図9の右下のパネルに示すのは、ホローファイバー型人工肺で、熱交換器を内蔵する型式のものです。ホローファイバーという型式は、先に述べた人工腎臓とも共通するものであり、その性能には多くの工学的因子が関与していることは、容易にご理解いただけると思います。

ただ、人工腎臓の場合と異なって、人工肺では、膜に接している片側の流体は純酸素ガスですので、この場合には、ガス側には境膜抵抗は存在せず、膜の抵抗と血液側の境膜抵抗だけになり、しかも重要なことは、膜の抵抗は相対的に非常に小さいのであります。従って、膜の抵抗を多少小さくしても、全体の抵抗にはほとんど影響がないのです。多くの方は、ガス交換の性能のいい人工肺を作るためには、酸素透過性能のよい膜を開発する必要があるとお考えになるでしょうし、実際に、日本のメーカーは、そのような課題に無駄な時間と労力を費やした訳ですが、それはあまり意味がなかったこととなります。

ところで、私の学位論文のテーマは、「気泡型人工肺の改良」に関するものであります。たいへん古いことなので、お話するのも気がひけるのですが、最近、立花 隆先生と対談させていただ

く機会があり、中公文庫にその記事が載っておりますので、すこし話しをさせていただきます(図10)。

研究の具体的な成果は、ここに示すような多孔板邪魔板付人工肺として実用化され、約2万例の開心術に問題なく用いられました(図10の左下パネル)。私のアイデアはきわめてシンプルで、2mm程度の円形の穴をあけた一ちょうどレンコンを輪切りにしたような薄い板；これは工学では邪魔板(baffle)と呼ばれます—を5枚程度、気泡塔のなかに挿入して、血液と気泡の動きを制御するというものであります。

先程も述べましたように、気泡型人工肺の大きな欠点は、溶血が大きく、長時間の手術には用いられないということでありましたので、血流の邪魔になるような板をいれれば、ますます溶血が大きくなると、共同研究者である外科医達は、私が工学的なデータをいくら示しても納得してくれませんでした。それならばということで、手術室に外科医に集まっていたいただいて、いわば一種の公開実験を行いました。その実験で、従来のものとは気泡の状態が全く違うことを納得していただき、なんと一週間後には、私の人工肺の臨床試験がた

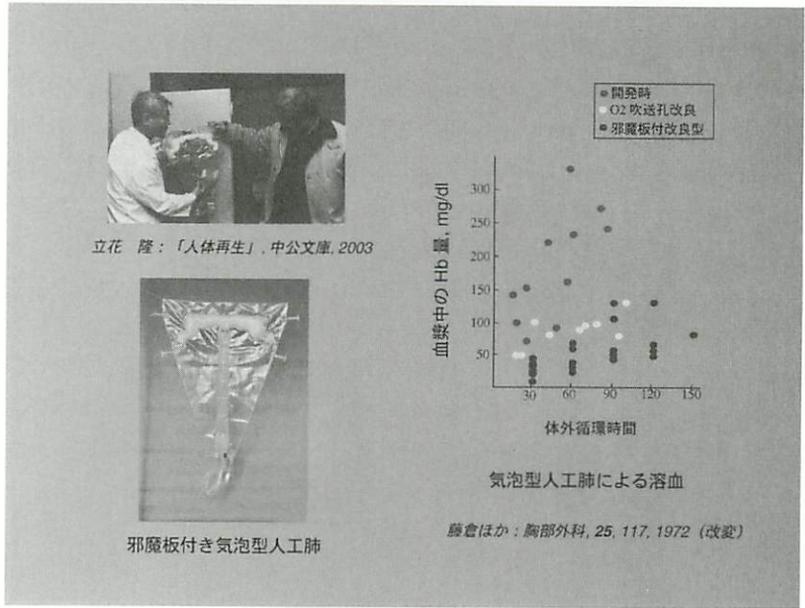


図 10

て続けに行われました。初期の臨床例での溶血のデータは、従来型や気泡吹出し部を変えたものに比べてはるかに低く、邪魔板の劇的な効果が示されました(図10の右パネル)。このことから、先入観にとらわれてはいけないということが、教訓としていえるかもしれません。

先ほど申しました公開実験で見ていただいたのは、スラッジと呼ばれる図11の左パネルの(a)のような大きな泡が、邪魔板を挿入するとなくなって、気泡が(b)のように細かく分散される効果があることでした。血液には特に界面活性物質が豊富に含まれていますので、気泡はビールの泡のように細かな泡となり、ガス交換のための表面積も格段に増える、予期した以上の効果が生じます。

また、たいへん面白いことに、図11の右パネルのように、私が30年以上も前に描いたスケッチと同じような絵が最近の化学工学の専門誌にも掲載されており、気泡の動きは、現在も完全には理解されていない複雑な現象であることが分かります。

次に、人工弁は純人工的臓器からハイブリッド型人工臓器への変遷と、そのような生体組織を利

用しなければならない必要性を典型的に示す好例であります。

心臓弁膜症などの重症の弁機能不全の外科的治療のために用いられた初期の人工弁は図12の左パネルのように、昔なつかしい清涼飲料水のラムネビンの栓に使われた玉を連想させる、きわめて機械的な構造のものであります。

この弁には幾つかの欠点がありますが、そのうち二つの重要な問題点は、第一には、ボールと弁座の隙間の血流が滞る部分に、いわゆる血栓—血液の凝固塊—が生じ、それが血流によってはがされて、重要な臓器の血管に詰まる塞栓症の原因となること、第二には、ボールはこの図では下方から駆出される血液の流れに対して大きな抵抗になることであります。

このような欠点を克服するために改良された傾斜ディスク弁(図12右上)では、丁番機構をなくして血栓の形成を少なくしていますが、血流に対する抵抗はなお少なくないものがあります。

このような点から、また力学の視点からみても、生体の弁は非常に優れた構造と機能を有しています。

図12の右下のパネルに示す弁は、ブタの大動脈

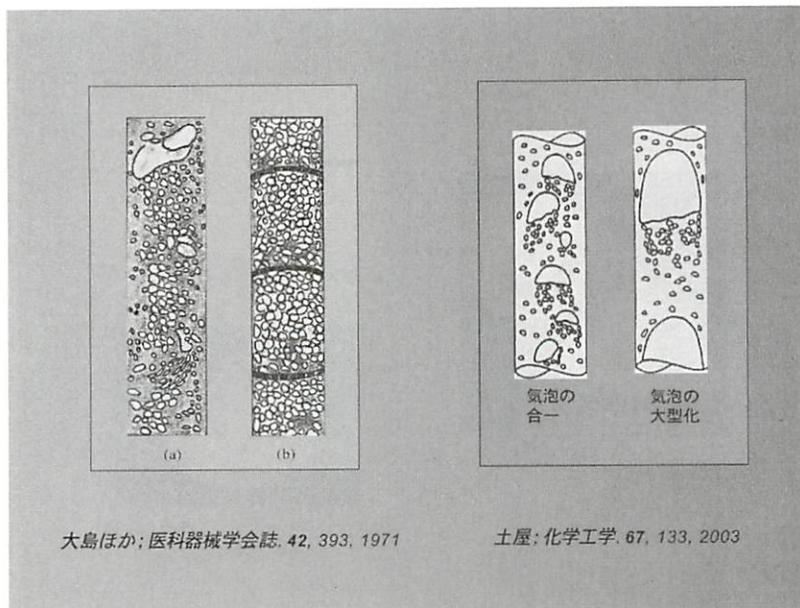


図 11

弁をグルタルアルデヒドなどで処理して成型した生体弁といわれるもので、半人工的-半生物学的-すなわちハイブリッド型-人工臓器の典型であります。

弁の三尖構造は、生体組織そのものからとったものですから、血流抵抗はほとんど無視できるほどであり、また血栓形成性も少ないことから、1970年代以降かなり広く用いられてきたものです。

さきほどは、人工臓器を体内に埋め込んだときの生体反応の一つとして血栓が形成される問題があることを述べました。もう少し広く人工臓器の生体適合性を考えてみますと、非常に多くの因子が関与する現象であることが分かります。それには、材料（バイオマテリアル）の化学的、物理化学的性質のほかに、未解明の現象を含む生体の反応が関わってきます（図13）。

この生体の反応は、血液の反応、免疫反応、組織反応に分れますが、このうち特に血液に対する反応が最初の大きな障害となりました。これは、初期の人工臓器には血液循環系に関するものが多かったということのほかに、生体の防御反応としての血液の凝固反応が、体内で異物と接触することによって活性化されて血液が凝固して血栓が生

じ、それが流血によってはがされると、塞栓症の原因となることが重大な問題でした。従って、人工材料が血栓を形成させないような性質—いわゆる抗血栓性—が狭義の生体適合性として重視された訳です。

図14は、このような血栓形成過程が血流に接している人工材料（バイオマテリアル）の表面でどのように起こるかを模式的に示した図であり、血小板が材料表面に接触することによって凝固反応が連鎖的に急速に進行して fibrin が生成され、これが血小板をからめた白色血栓となり、やがて赤血球も凝集して赤色血栓となります。これまでの現象は通常の条件では、分のオーダーで生じます。

このような現象は、材料に接している血液が流れている状態で起こりますので、血液の成分がどのように移動して材料表面に達するかは非常に重要となります（図14の左パネル）。

このような点で、明治時代の大病理学者 Virchow が唱えた血栓症の成因に関する3因子—すなわち血液の凝固を伴う病態の3大因子 triad—としては血液の因子、血管壁の因子とともに、血流の因子が重要であるという洞察は、時代を越えて先駆的であります（図14の右パネル）。

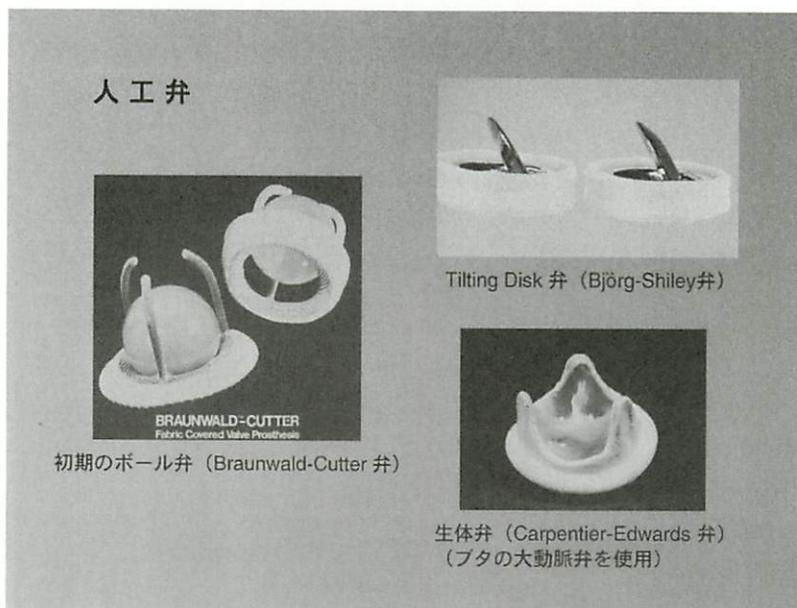


図 12

これを人工材料表面の血栓形成過程に当てはめれば、図中の青色で示した因子が重要だということになります。

私の駆け出しの頃の個人的な回想は、今日の講義を聞いていただいている皆様には、ほとんど興

味のない話でありましょう。しかし今日は、一応最終講義と銘うっていますので、私の恩師の方々からなにを学んだと思っているかは、学生諸君にはお伝えしておくこともこの講義の目的の一つであります。

先に述べた人工肺に関する研究は、科研費の補

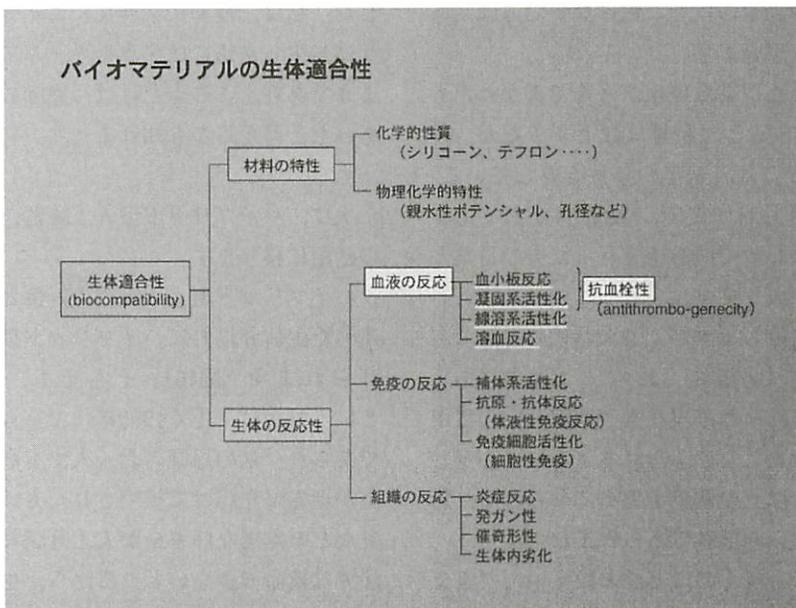


図 13

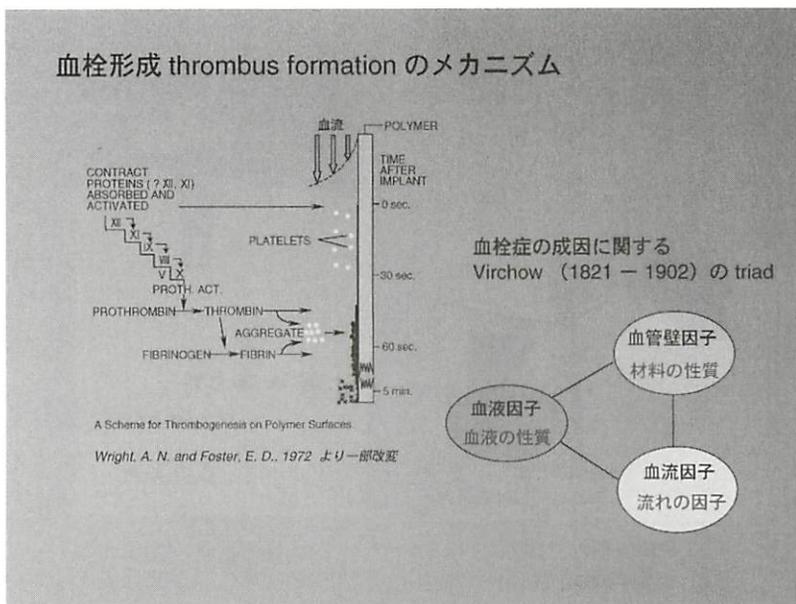


図 14

助を受けて、私が押しかけで東京女子医科大学の日本心臓血圧研究所の実験室を使わせていただいで行ったものです。当時の所長であられ、後に筑波大学の初代副学長になられた榊原 仟（しげる）先生（図15左）は、改めてご紹介の必要もないほど高名な日本の心臓外科のパイオニアでいらっしゃいましたが、この色紙や二科展に入選するほどの腕前の先生の絵をご覧になった方は、あまり多くないと思います。

色紙に書かれた言葉は先生が好んで書かれたもので、「胸壁と心臓との距離は数センチだが、外科医が到達するには二千年の年月を要している。科学の進歩には月日が要る。」と、書かれてあります。日本ではじめて開心術を行った方の言葉として、説得力があります。

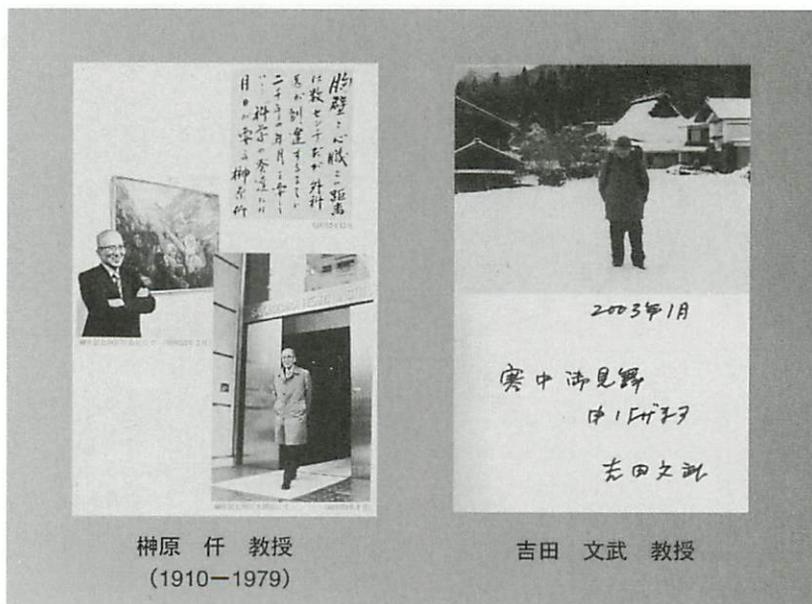
時代は多少前後しますが、京大時代の恩師である吉田文武教授（図15右）は、このお葉書にあるように91才を迎えられた現在も、京都北山の雪中のハイキングを楽しんでおられるように、心身ともに、弟子の私以上の健康を保っておられる、驚嘆に値する真からの学者であられました。

吉田教授からも多くのことをお教えいただきましたが、そのなかで特にいまでも新鮮にひびくお教

えは、「研究を支えるのは、あくなき実験への意欲である。—これを先生は、The Will to the Experiments と表現されましたが—」であるとか、「人のマネをするな。人が避ける道を選べ」というようなお言葉でありました。このような、いわば私の育った大学の雰囲気、学風のなかで研究生生活をはじめられたのは、私の幸運の一つでありました。私は、最初に学群長にご紹介いただいたように、少し常識にはずれたキャリアを自ら選んだようであり、この点だけは、恩師の教えに忠実であったと言えるかも知れません。

次に、ハイブリッド型人工臓器、特に人工肝臓の話題に移ります。

ハイブリッド型人工臓器の好例としては、先に述べた生体弁以外にハイブリッド型人工肝臓が挙げられます（図16）。そもそも、この「hybrid」という概念は、古く1950年代に、もと本学副学長であられ、私の恩師の一人でもある堀 原一先生が世界に先駆けて提唱されたものです。劇症肝炎などの重篤な肝不全が人工腎臓などの血液浄化法では救命できないところから、生体の肝臓組織を利用するという発想が必要となってきた訳であ



榊原 仟 教授
(1910—1979)

吉田 文武 教授

図 15

ります。幾つかの試行錯誤の後に、1958年に堀先生は、4匹の生きたイヌの循環系と患者の循環系をセロファン膜を介して接触させる、いわゆる交叉循環 cross-circulation 法を用いて、イヌの肝臓に患者の肝機能を代行させる方法を確立されました。この図（図16左パネル）はそのようなハイブリッド型人工臓器の嚆矢となったモニュメントの一つとも言えるものです。

堀先生の人工肝臓は、東大病院で4人の患者に臨床応用がなされ、このうち1人の患者の覚醒に成功します。ただ問題は、生きたイヌを手術室に持ち込むことであり、そのことが手術部看護婦長の逆鱗にふれ、その後、この先駆的試みが許されることはありませんでした。当時、堀先生はまだ30歳前の意気軒昂な外科医でありましたが、婦長の威厳には勝てなかった訳です。その後、この型式の人工肝臓を開発する試みが世界中で行われましたが、目覚ましい成果は得られませんでしたが、しかし、1970年代以降に再評価され、いわばリバイバルの動きが起って参ります。

私が堀先生の直接のご指導下にあったのは、東京女子医科大学の理論外科時代の2年でありましたが、その後も現在に至るまで、私は堀教授の大

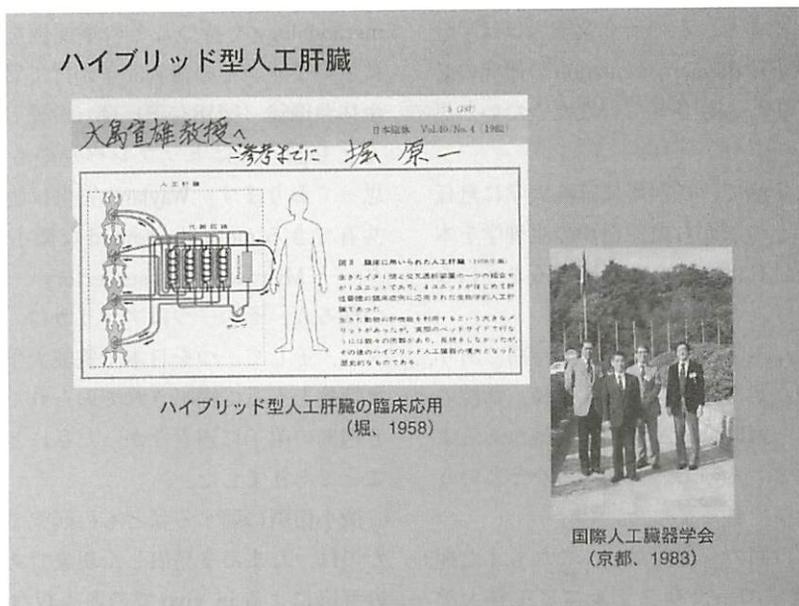
きな傘の下で研究や教育を続けることができたと思っています。この間、非常に多くのことを教わってきましたが、特に研究の面では、先生の原一というお名前のように、オリジナルな、only one の仕事の重要さを強調され、若い研究者を常に encourage していただいたと有難く感じています。

ハイブリッド型人工肝臓の開発は、1979年から堀先生が委員長を務められた国のプロジェクトに採択され、私もプロジェクトの評価委員として人工肝臓の研究に着手することとなります（図17）。

このプロジェクトでは、代謝器を中心とする人工肝臓のモジュール本体と、その機能をモニターする生体情報監視の開発が日本を代表する二つのメーカーに委託されました。

しかし結果的には、当時の技術がまだ十分に成熟しておらず、臨床応用の可能な国産のハイブリッド型人工肝臓を開発するという目標の一つは達成されませんでした。

ここで、人工弁や人工肝臓などのハイブリッド型人工臓器の意義を小括してみますと、第一には、純人工物から成る純人工的人工臓器の性能の限界



将来期待されるハイブリッド型人工肝臓

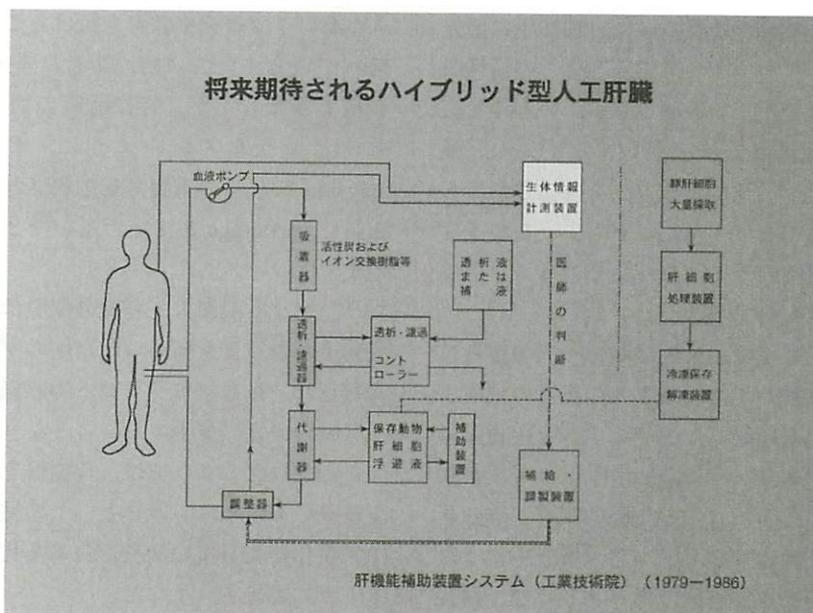


図 17

を生物組織を利用することによってある程度克服可能であることがいくつかの臓器で実証されたこと、第二には、そのような研究の流れが次の時代の主流となる再生医工学の誕生を準備し、底流を支えてきたことにあると、私は考えています。

さて、ここで、主題から外れるとあるいはお感じになるかも知れませんが、私自身のなかでは、一貫したテーマであり、私の研究業績のほぼ半分を占めている微小循環 microcirculation の研究の必要性について、少しふれさせていただきたいと思えます。

東京女子医大を経て、1974年に筑波大学に赴任致しましたが、その頃から血液循環の生理学を本格的に勉強しなければならないと感じるようになりました。

しかし当時は、本学のまさに草創の時期であり、カリキュラムの立案や、学群棟、学系棟、病院の設計のために、一週間に約20回もの会議があるような状況にありましたので、留学するなどということは夢のまた夢でありました。

そこで夏休みの間の6週間だけ、これもまた押しかけの私費留学で、カリフォルニア工科大学 CALTECH の Wayland 教授の研究室で微小循環研

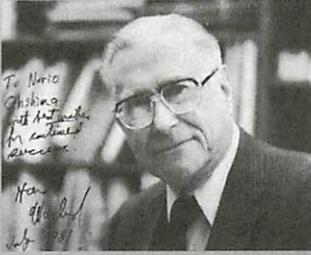
究の手ほどきを受けることができました (図18)。

CALTECH は、皆様もご承知のように、パロマ天文台や NASA のジェット推進研究所をもち、optics の分野で世界最高水準の大学であり、そこで私が出会って圧倒されたのは、図18右上のパネルに示す、ヒトの背丈の1.5倍はある megascope でありました。

Wayland 先生からは、私は、特に研究の方法論 methodology を持つことの重要性を教わったように思います。その後約30年かけて私が作ってきた生体顕微鏡 (図18右下) は、設備としては、少なくとも国内ではトップレベルのものになったと思っております。Wayland 先生は晩年、研究者が共有できる method-oriented な微小循環研究センター—Microscope Observeratory—を世界中で三つ作ろう、その一つはアメリカに、一つはオランダに、そして一つを日本で筑波大学に設置しようと情熱をもって提唱されておられたのは、たった6週間の弟子に過ぎなかった私にとって、光栄なことでありました。

微小循環に関する私どもの研究で最も役に立ったのは、たまたま見出した現象である、光と色素の反応による in vivo での血小板血栓の形成法を確立したことにあります (図19)。これは、蛍光

微小循環の視点



Prof. Harold Wayland
(1909-2000)



CALTECH の生体顕微鏡
Microscope ならぬ "Mega"scope



筑波大医工学研究室の生体顕微鏡

図 18

光一色素反応による生体内血栓形成法
(Sato & Ohshima, 1984)

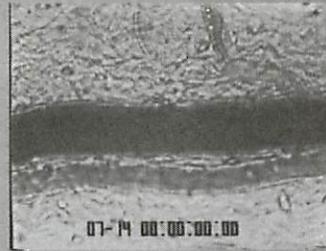
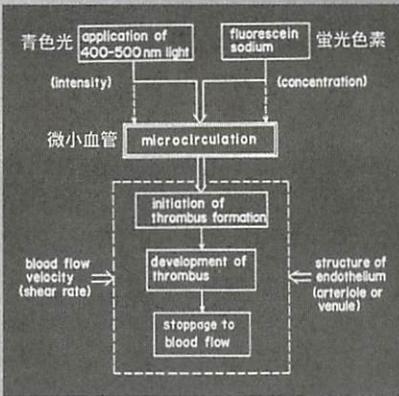


図 19

色素をトレーサとして血液成分をラベルする実験を行っている過程で、蛍光色素を励起する青い光の強さと蛍光色素の濃度の組み合わせのある一定の条件のもとで血小板が血管内皮に粘着しはじめ、それが分のオーダーで急速に生長して血小板血栓となり、血管の内腔を栓ぎ、血流が杜絶するという

現象です。

この現象は簡便で再現性があり、また血小板が粘着しはじめる時間、血流が杜絶するまでの時間を指標として、血栓の形成のし易さを定量的に評価できるという利点があります。

このような我々の方法の利点を利用すれば、先

に述べたような血栓の形成のメカニズムの研究や抗血小板凝集薬の薬理効果の評価に有効に利用することができます。

このような現象が起こるメカニズムとしては、蛍光色素と光の作用により活性酵素が産生され、これが血管内皮細胞に軽微な損傷を与えることに

あると、今では私たちは考えております。

また、血管新生の現象も再生医工学の重要な研究領域の一つであります(図21)。私たちは、腫瘍の微小循環モデルを確立し、腫瘍のなかでの血流動態を解析する手法として利用してきました。

蛍光色素の大きな利点の一つは、適当な色素の

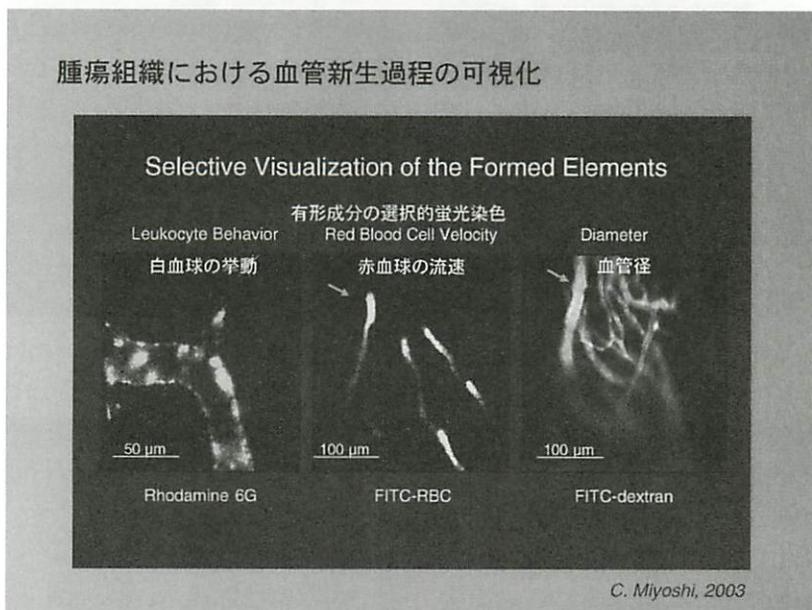


図 20

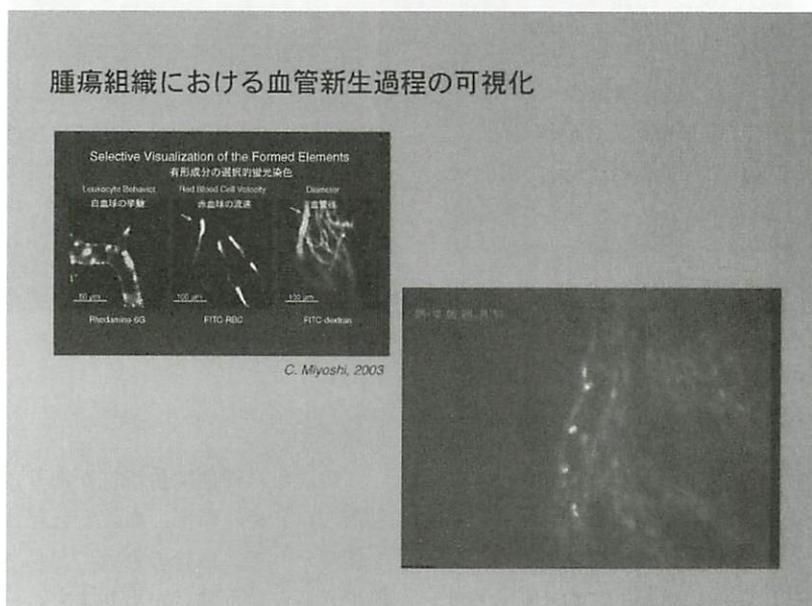


図 21

種類を選ぶことによって、白血球や赤血球、血漿だけを別々に染色でき、その動きや時間的な変化を精密に測定することができることにあります。このような手法を使えば、血管の新生を促進する因子や、あるいは逆に、腫瘍の治療のために血管新生を抑制する物質の効果を定量的に評価することが可能となります。

ここで、蛍光色素を用いる微小循環動態の可視化実験の一例を動画（図21右パネル）でご覧いただきたいと思います。

ところで、1987年ごろからアメリカでは“tissue engineering”—再生医工学—なる言葉が使われはじめ、NIHなども直ちに反応して国際的なシンポジウムなどが活発にorganizeされています。社会的にもこのような分野の必要性を認知させるきっかけとなったのが、図22に示す、この奇妙な「耳ネズミ」の出現でした。

ボストンの高分子工学者のLangerと小児科医のVacantiは、ひとつセンセーショナルな実験をやってみようということで、ポリグリコール酸：PGAという高分子をヒトの耳の形に成型し、この足場の上に耳の軟骨の細胞を培養したものを

ヌードマウスの背側に植え込みました。しばらくして、このようにヒトの耳を背負ったマウスができて動きまわっているということで、BBCやNHKテレビでも放映されて、人々の関心を集めたデモンストレーションでありました。グロテスクではありますが十分にヒトを驚かすインパクトのあるものでした。

学術的な文献としては、図23に示す、Science誌に1993年に発表されたそのLangerとVacantiの総説が一つのエポックを画し、tissue engineeringという研究分野が広く認知されるようになります。この言葉は直訳すれば「組織工学」となり、実際にそのようにも使われていますが、社会工学的な分野と混同される恐れがありますので、再生医工学と呼ばれることが多くなっています。LangerとVacantiの定義によれば、「再生医工学とは、臓器・組織の機能を再生し、維持し、改善する生物学的な代替物を開発するために、工学と生命科学の原理を応用する境界領域の一つである」と、かなり広く定義されています。

このような目的を達成する方法として重要な三つの因子を定式化したものが図24です。再生医療では動物またはヒトの細胞培養技術を基礎として

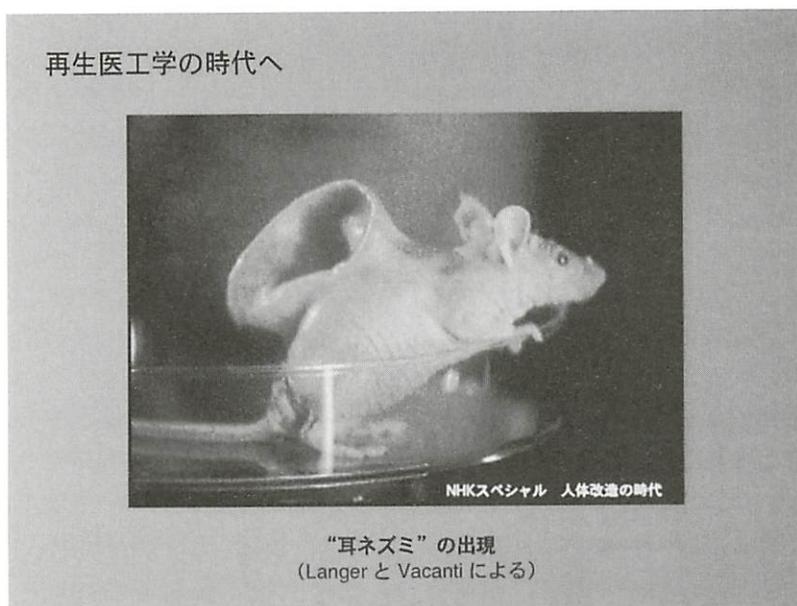


図 22

いるので、「細胞」は当然、最も重要な構成要素となります。また、細胞が成育するにはその「足場; scaffold」が必要です。これは先の耳ネズミの耳の骨格に相当するもので、例えばコラーゲンやゼラチンあるいは生体で分解し得る生分解性のポリマーなどから成る三次元的な足場を指していま

す。第三の因子は、足場の上での細胞の増殖を刺激するシグナル分子であり、例えば成長因子 growth factor, サイトカイン, 細胞外マトリックスなどであります。

近年の再生医工学の進歩は、発生生物学や細胞生物学の進歩によって、細胞の増殖と分化を制御

再生医工学の定義

Tissue engineering is an interdisciplinary field that applies the principles of engineering and the life sciences toward the development of biological substitutes that restore, maintain, or improve tissue function.

*R. Langer & J. P. Vacanti
Science, 260, 920, 1993*

図 23

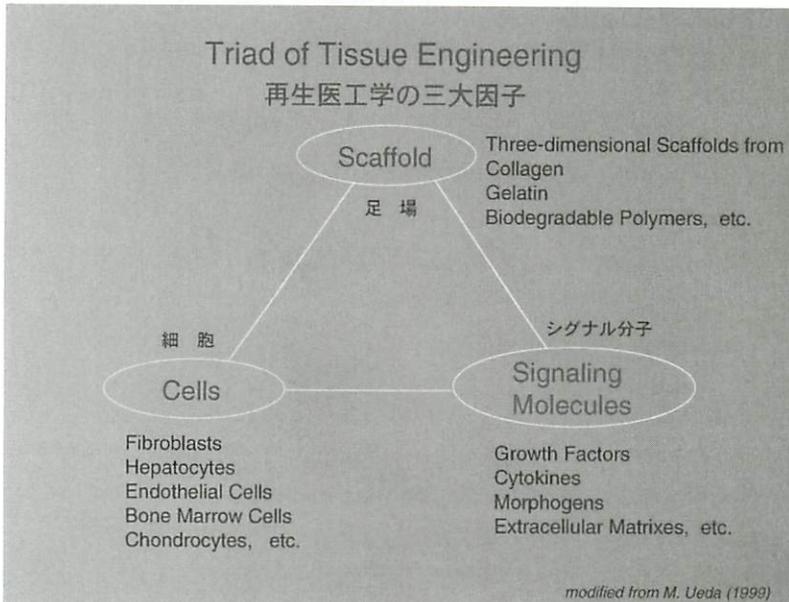


図 24

する分子機構のメカニズムが明らかとなり、臓器の再生が可能となったという点で重要な意味があります。

ここでいささか乱暴な表現を致しますと、ハイブリッド型という発想の段階では、生物と人工物の融合を指向していたのに対して、再生医工学では、シグナル分子の関与を明確に意識している点でハイブリッド型との発想の違いがあり、医科学との接点により広く、かつ scientific になっているように、私は考えています。

わが国における人工臓器や再生医工学の研究のレベルは、欧米に比べて遜色がなく、多くの分野で世界をリードしていると言っても過言ではありません。ただ大きな弱点は、「プロセス」という視点の重要性がこの分野に従事する工学者にさえ十分に理解されていない点にあります (図25)。

先程、人工腎臓の原理にふれた際に、臓器機能を動的な現象として理解する必要があることを述べましたが、これは言葉を換えれば、プロセスという視点、すなわち自然現象や人体の機能、またそれを代行する人工臓器の機能を動的過程として理解することが必要であることを意味しています。

シャーレの上で細胞がいかにうまく培養できて

も、それがバイオ人工臓器の開発に直結するものではありません。再生医工学に従事する高分子化学者のなかには、このことを理解せず、試験管レベルでの成績を誇大に宣伝する人が少なからず存在しており、学会等で、私はそれを批判し続けてきました。

そこで、先に述べた再生医工学の triad に加えて、私が提唱している、tissue engineering を支える四つの柱を示したものが図26です。すなわち、生物学的要素と医科学の基礎に加えてプロセス工学を含む工学の基礎のうえに、人工臓器の設計要素として、材料、装置、モジュール、プロセス、システムのレベルで工学的な検討が加えられ、性能の改善が図られる必要があると、私は考えております。

私の研究室では、平成8年以来、日本学術振興会の未来開拓学術研究推進事業や本学の TARA プロジェクトに採択されて、バイオプロセス工学的視点からのバイオ人工臓器の開発に携わってきました。図27はプロジェクトの全体像であり、肝臓、骨髄、軟骨、血管などの機能再生を目標としております。

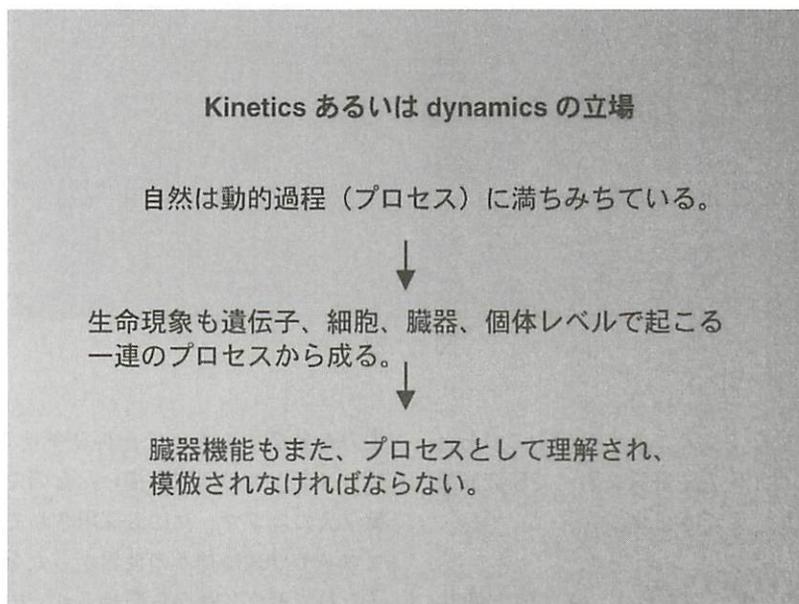


図 25

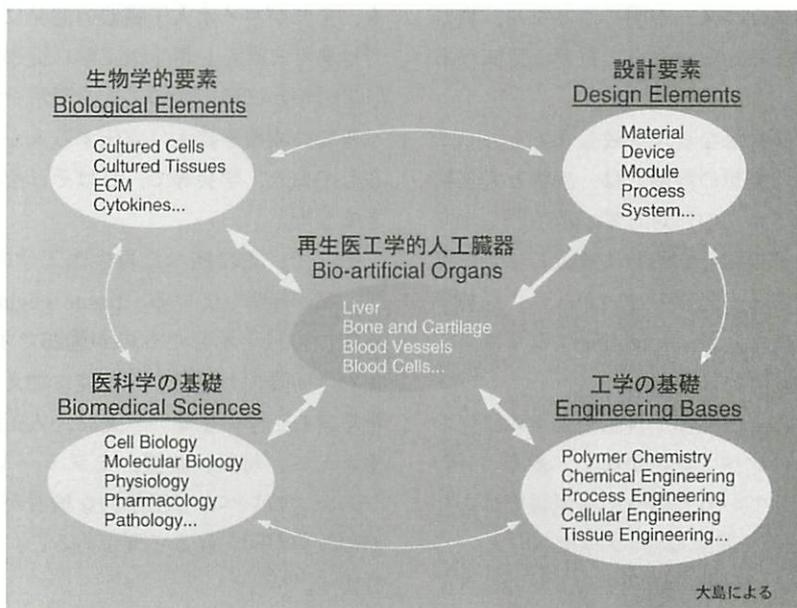


図 26

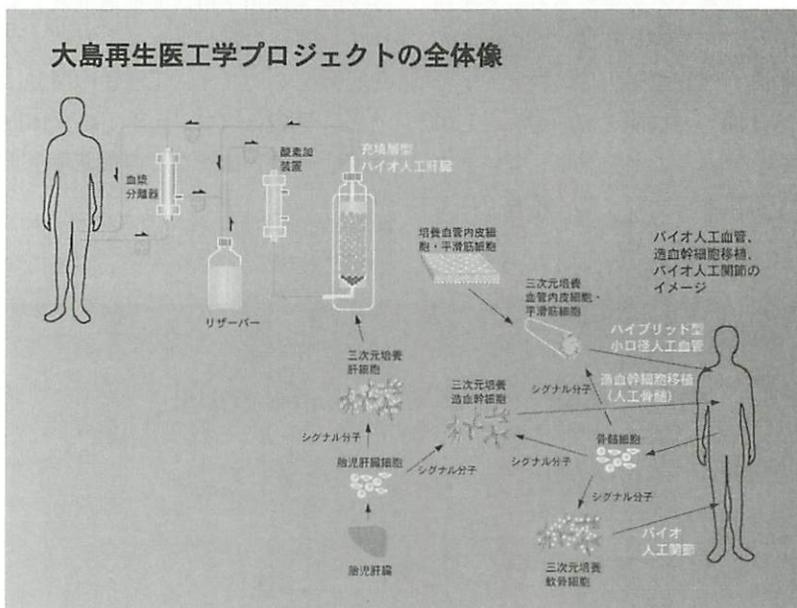


図 27

残りの時間も少なくなりましたので、このあと少しの時間は、バイオ人工肝臓に限って研究成果の一端を話させていただきます。

さて、肝臓は、広く知られているように再生能力のきわめて旺盛な臓器です。図28は、その再

生力を象徴するもので、再びギリシャ神話から、プロメテウスの刑罰を描いたもので、アメリカ肝臓学会のロゴマークにも採用されているものです。プロメテウスは神々の世界から火を盗んで人に与えた科でゼウス神から罰せられ、山上に縛られて鷲に肝臓をついばまれる刑を受けます。しかし、

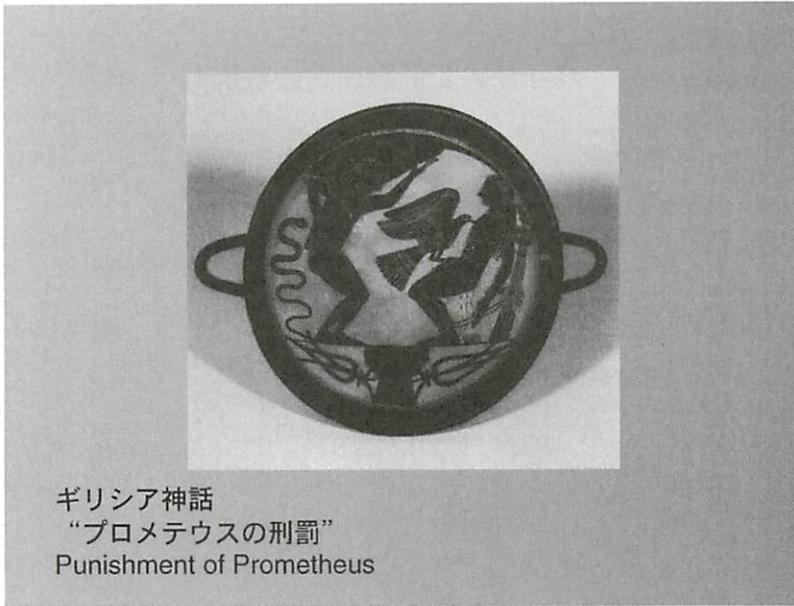


図 28

肝臓は夜のうちに再生しますので、プロメテウスは、来る日も来る日も驚に肝臓をついばまれ続ける訳です。

この肝臓の旺盛な再生能力によって、現在広く臨床的に行われている、部分生体肝移植が可能となる訳ですが、それは生体内での話しであって、現在の技術では、体外では肝臓を再生させることはできません。

このような点から、肝細胞を体外で大量かつ高密度に培養する方法が求められ、図29に示すように、これまでに非常に多くの試みが行われています。先に述べた、プロセスのスケールという点では、test tube スケールからベンチないし机のスケール、パイロットスケールまで様々であります。私の研究室で行ってきたのは、多孔質の担体を用いる三次元培養法に基づいています。

実用されるであろう装置の本体のイメージは図30に示すようなもので、私達はこれを充填層型と呼んでいます。この型式のものは世界中にはありません。肝細胞培養の足場となる多孔質の基材は、PVFという樹脂を数ミリ角に細切したものをを用いており、それらがギッシリと充填されて、その中で肝細胞が培養されています。血液あるいは培地はこの装置の下部から供給されてゆっくり

と上昇する間に培養肝細胞と接触し、肝細胞が代謝機能を代行します。

図31は先にお示しした我々のバイオ人工肝臓モジュールのなかで培養されている肝細胞の走査電子顕微鏡写真です。肝細胞はブドウの房のようになって、背景になっている多孔質の樹脂の骨格の表面や内部にギッシリと詰まっています。この細胞密度は、基材 1 cm^3 あたり 10^7 個オーダーになり、これまでに内外で報告されているもののなかでは最高のレベルの細胞の密度を達成することができました。この数字は別の表現をしますと、角砂糖1個程度の足場の基材のなかに約1000万個の肝細胞が培養できていることとなります。ヒトの肝臓の機能を代行するには、約 10^{10} 個の肝細胞が必要となると考えられていますので、もしこの筑波大式の人工肝臓をヒトに用いるとすると、約1Lの足場基材が必要となる計算となります。現在、私の研究室では、充填層部分が約600 mlまでスケールアップしたものを試作して、ブタを用いた性能評価実験を行っており、モジュールの大きさや性能の面では、実現可能な目標に近づいていると言えます。

バイオ人工肝臓に限って、今後の課題を少し展

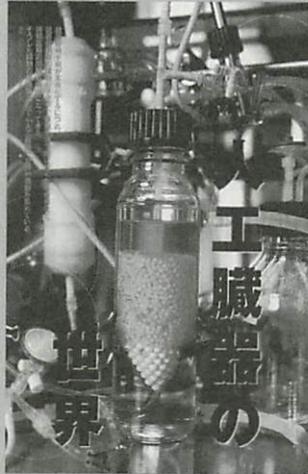
バイオ人工肝臓開発の現況

スケール	培養方法
試験管レベル	培養皿
↓	浮遊培養又は単層培養
ベンチスケール	マイクロキャリアビーズ (Demetriou)
↓	ホローファイバ
パイロットスケール	(Sussman®, Gerlach, 岩田)
↓	積層平板型 (松下)
臨床応用	三次元培養
	包埋培養 (Cerra, 小玉, Dixit)
	スフェロイド (小出, 酒井)
	多孔質担体 (大島, 船津, 永森®)

© は株化細胞の利用

図 29

筑波大式充填層型人工肝臓



週刊朝日: 8月20・27日合併号, 1999

図 30

望してみますと、図32に示すように、現在の到達点はモジュールの性能という面では、ある程度満足できます。しかしながら、日常的な臨床応用を可能にするという究極の目標の前には、多くのハードルが残されています。

特に、肝細胞が体外では増殖しない問題が克服

できれば、バイオ人工肝臓の実現に向けて非常に大きな進歩となることは確かと思われます。また、シグナル分子としての成長因子 growth factor の探索は再生医学だけに止まらない大きな課題です。あるいは、肝臓の複雑な三次元的構造を模倣するような生体模倣工学を確立するには、発想の転換

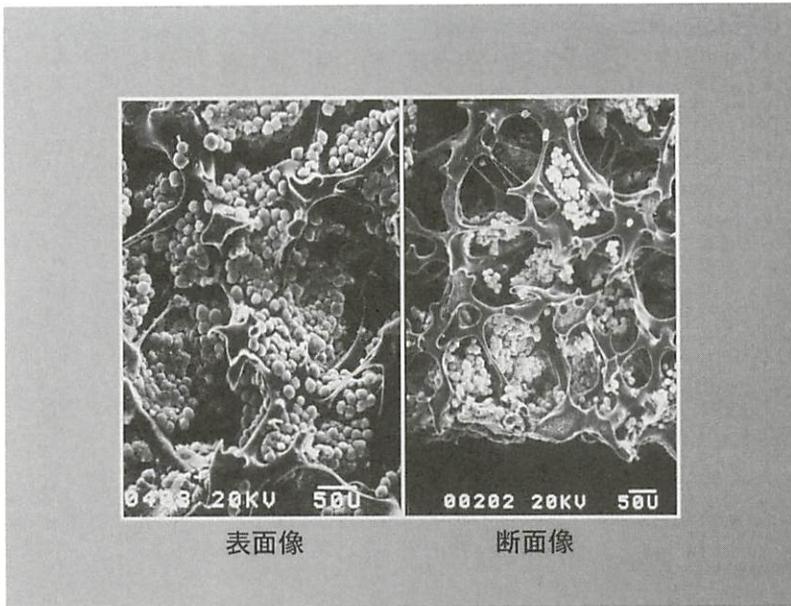


図 31

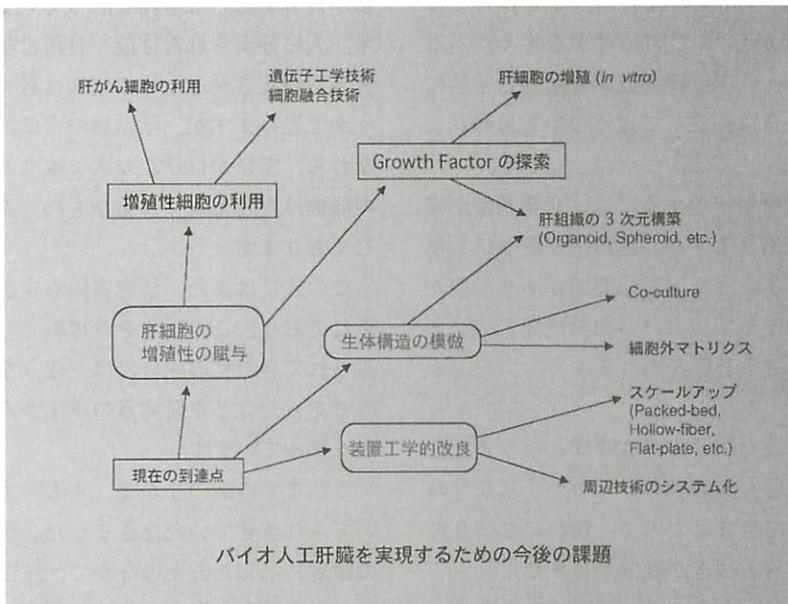


図 32

が必要なようです。

最後に、再生医工学や再生医療が抱えている問題、あるいは特殊性について、すこし問題提起をしておきたいと思います (図33)。

再生医工学の人工臓器のターゲットとしては、皮膚、軟骨、血管、肝臓など多様な用途が期待さ

れています。そのためには、再生医工学の第一の因子である細胞の供給源をどのように確保するのかは、再生医療の成否を支配する要因であります。また一方で、scienceの視点からしても、我々は、まだ細胞や臓器の発生や再生のメカニズムについて、ほんの一部を知り得ただけと言えないでしょ

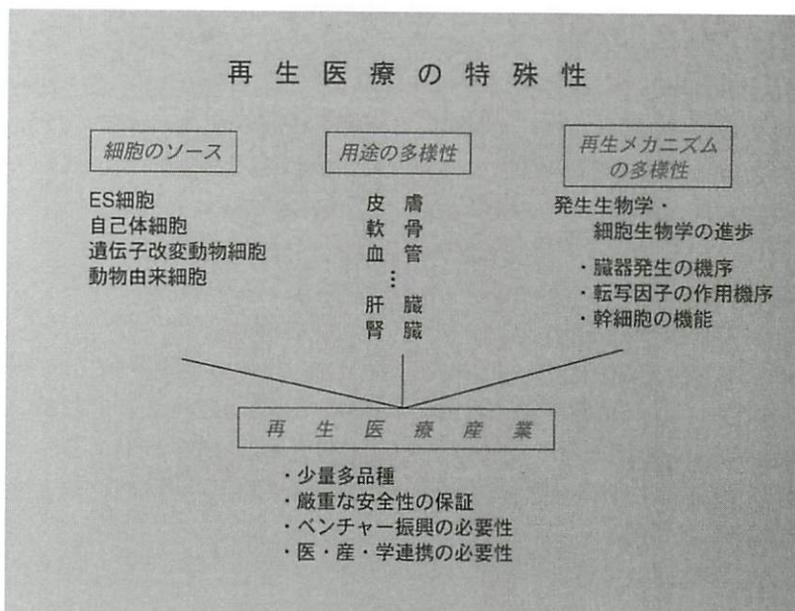


図 33

うか。たとえば、「肝臓の細胞が、なぜ体外では再生されないのか」、この間に対する答えがある程度示されれば、人工肝臓の臨床応用が日常的に行われるような日は、決して遠くないと思われます。

また、再生医療が定着するには、産業基盤が確立される必要がありますが、他の医療機器にも増して、図33に示すような困難な問題があり、個々の研究組織や医療機関における開発研究のベクトルを束ね、支援する必要があります。

そろそろ、講義を閉じるべき時間となりました。これまで私の恩師のお言葉のいくつかを私なりの解釈でお話ししてきましたので、最後に私自身のメッセージを述べるべきかも分かりません。

図34の上半分は、かなり前に酔眼で書きなぐったメモで、ゴミ箱からあやうく回収したシワだらけの京大式KJカードであります。その題は「研究成果方程式」となっています。

式中の変数は下に定義したとおりであり、特別に注釈の必要はないように思いますが、私自身はここに「ひたむきさ」関数と名づけたことに、ある程度、私の研究に対する姿勢を示そうとしたものです。また、この「ひたむきさ」という言葉は、

私が最も美しい日本語と思っているものの一つです。人に与えられた才能や長所は様々で、それを大きく開花させるための支援は教育の本義であろうかと思いますが、学ぶ側の自助的プロセス、すなわち、なにかにひたむきに取り組んだ修行時代の経験はたとえ難く貴重なものであると、私は信じております。

この式にはまた、研究室固有定数なるものも示されており、この10年を管理職としての任務に忙殺されてきた私の場合には、限りなく0に近いものであったことを研究室の学生さんには申し訳なく思っています。

これまでの話のなかで、4人の恩師の方々についてふれさせていただきました。最後のスライドの謝辞に示した方々のなかで、江口 彌 教授は、私の卒業研究を指導していただいた最初の恩師です。もし、いまの私に、研究に対する厳しさがあるとすれば、それは先生から受け継いだものです。

また、これまでなんとか教育と研究を続けてこられたのは、多くの友人の皆さんの励ましによるものです。

本日は、研究室のOB・OGの方々のお仕事にはほとんどふれることはできませんでしたが、厳し過ぎる教授の下で、これらの方々が払われた努

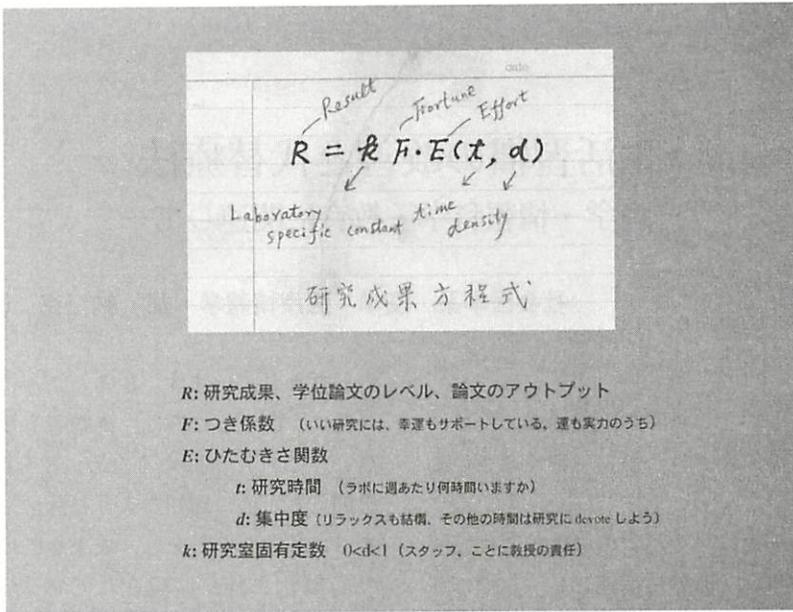


図 34

力と忍耐に敬意を表し、心からお礼を申し上げます。

ご静聴、有難うございました。

感謝をこめて；

恩 師

京都大学 吉田文武 教授

故 江口 彌 教授

東京女子医科大学

故 榊原 仟 教授

堀 原一 教授

カリフォルニア工科大学

Late Prof. Harold Wayland

多くの同僚、友人諸兄姉

スタッフ

赤塚孝雄、佐藤正明、菊池佑二、大川敬子、
柳 健一、三好浩稔、保田一子、岡崎さつき、

伊藤百世、秘書の皆さん

研究室 OB・OG

塩田道治、中道修平、新宮保彦、安田 晃、
草野 元、原正一郎、佐貫俊幸、小田直人、
和田元次、鄭 筱祥、恒次利幸、田村容子、
鹿熊秀雄、中西 毅、名取友美、桜庭伸一、
斧原正幸、本間 覚、郭 功全、
M. Abd-El Haleem、梁 偉雄、伊藤孝之、
古川克子、藤田 昭、夏井裕明、馬 徳懐、
鈴木俊繁、楊 宗樺、瀬藤昌也、王 淨、
甘 霈、菅原理裕、伊藤千香、Thein Tun、
山口真二郎、江橋 具、Tun Aung、赤川英毅、
Lazaro A. Loaiza、須藤充昭、鈴木 聡、
村尾真里子、田口絵里、高木健太郎、佐藤千秋、
蛇川亜香里、馬本直樹、小山寿恵、森田美沙、
福田利男、藤森 徹、竹田 守、田尾龍治、
張 堅、中原東郎、ほかの皆さん

生活習慣の改善と代替療法

—疫学・情報科学・教育に関連して—

社会医学系 疫学・医療情報学 加納克己 教授

1. はじめに

本日は、お忙しいところ私の最終講義のために大勢の方がご出席くださり、誠に有難うございます。

さて、本日の演題は『生活習慣の改善と代替療法—疫学・情報科学・教育に関連して—』でございます。限られた時間ではありますが、できるだけこの演題に沿ってお話できればと思います。

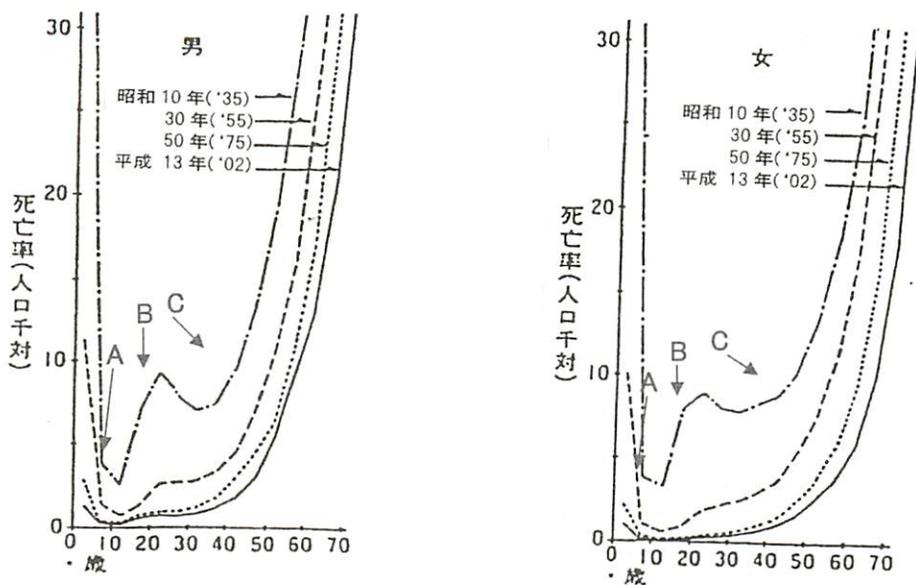
2. わが国の疾病構造

初めに、よくお聞きのことだと思いますが、わが国の疾病構造の変遷と現状について、簡単にお話したいと思います。今さら説明するまでもなく、わが国の疾病構造は比較的短い期間に大きく変わり、感染症から非感染症へと変遷し、最近では成人病・生活習慣病である三大死因の脳血管疾患、悪性新生物、心疾患による死亡が全死亡の約60%を占めます。感染症・伝染性感染症を横軸にして慢性非感染症、非特異的な疾患である成人病・生活習慣病を縦軸として経年的に見ると、反比例、逆相関の関係があります。これらはどこの国でも当てはまります。特に先進国ではきれいな逆相関が認められます。年齢階級別の死亡率がどのようになっているのかを、昔と現在で比較すると(図1参照)、昔はW字型で、幼年期の死亡率がかなり高い。それから青年期の死亡率もかなり高い。そして人生わずか50年と言われるように、50歳頃になると急に死亡率が高くなって、反L(エル)字型になっています。Bのところは、特に結核を中心とした死亡率が低下したので、その後U字型のようになりました。最近ではAのところも低下し、例えば乳児死亡率に関しては、世界で最も低

いと言われています。Bのところに関しても非常に低い。Cのところは、高齢者も多く、死亡率が高い。このAを抑えるため、Bを抑えるため、Cを抑えるために周知のように医学や医療は、これまでに多大な努力をし、成果を納めました。人口の高齢化に伴い、現在はCの老人保健対策がQOLや福祉とも関連し非常に重要視されるようになってきております。

世界には現在200近くの国あるいは国に準じた地域があって、人口は60億を越えていますが、大部分は開発途上国です。そこでは先ほどお話したような死亡率はUまたはW字型のパターンを描いていますが、いずれは日本がたどったのと同じような、U字型から反L字型になってくるだろうと推測されます。高齢化現象は何も先進諸国ばかりではなくて、多くの開発途上国でもいずれ非常に早い時期に起こってくるだろうと思われま

す。図2をご覧ください。これは何を見ているかというと、世界の多くの国々の中で、日本の疾病構造がどのような国に近いかを調べたものです。個々の疾患について、例えば脳血管疾患・脳卒中が減ってきた。癌が増えてきた。心臓病も増えてきているというように、それぞれの疾患について調べるということは、これまでも多くなされてきましたが、色々な疾患について、多方面から同時に、日本の疾病構造はどのようなものであるかを調べたものです。いわゆる多変量解析的な手法を使って、多次元的な視点から日本の疾病構造を調べたものです。指標として癌や心臓病、感染症など主要な12の死因を使っています。国によって信頼のできないデータもありますので、比較的信頼できる国のデータを使って、12次元空間の中に



資料 厚生省「人口動態統計」

図1 死亡率の性・年齢階級別年次比較
W字型→U字型→反L字型

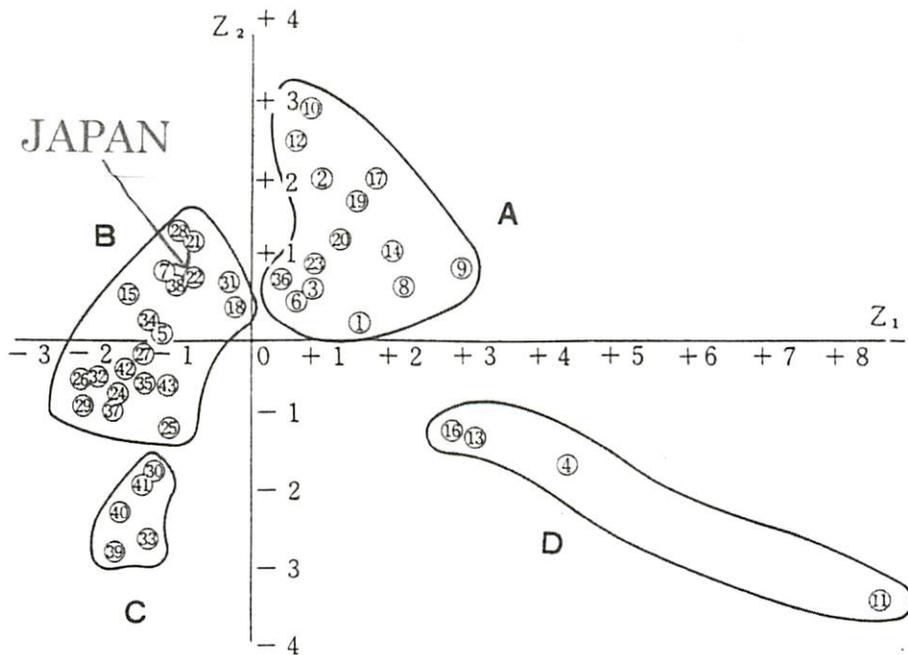


図2 Display of Countries by first (Z_1) and second (Z_2) scores.

43の国または国に準じる地域をプロットした時に、日本がどこに位置づけられるかを調べたものです。

多変量解析の1つである主成分分析(Principal Component Analysis: PCA)を使っております。数字の22が日本ですが、22はBのグループの中に入っています。Bのグループは欧米諸国です。これは30年ほど前の、私が本学に赴任した頃のデータを使っていますが、その頃に、もう既に日本の疾病構造は、明らかに欧米先進国のそれに近い状態でした。Bの国は白色人種の国です。Aとか、CとかDという国はそうでない国ですが、日本は黄色人種の国でありながら、疾病構造は白人の国々と同じであるということをこの図は表わしています。疾病は人種よりも後天的な、広く言う環境的要因、食生活を含めた文化的な背景のある生活習慣などに強く影響を受けるということを示しています。

日本の今の疾病構造の跡をたどっているのは、恐らく韓国とか、台湾、中国などだろうと思います。昔、日本でも明治の頃には、コレラで亡くなる人は年間数万人に及んでいました。赤痢、その他についても同じような状態でした。例えば今では信じられないようなことですが、コレラで1年間に10万人以上が亡くなくなった年もあります。

赤道直下のシンガポール、この国はクリーン&グリーン・シティと呼ばれていますが、ゴミなどは落ちていません。空き缶も転がっていません。環境衛生は非常にいいです。多くの人達が、欧米の文明諸国と同様な豊かな生活をおくっています。赤道直下の国でありながら、伝染性の感染症、伝染病で亡くなる人は非常に少ない。人種的にはDNAは我々とほぼ同じと考えてよいと思いますが、その疾病構造は日本と同様に欧米のそれと非常によく似ていて、その背景には経済や教育水準の高さなどが複雑に関係していると思われる。

3. 疫学と疾病発生要因

疾病の要因(リスクファクター)を調べるのに人間集団を対象にして研究する方法として疫学があり、遺伝子、性、年齢、ウイルス、細菌、化学物質、気候、栄養、運動、喫煙、飲酒、ストレス

など、様々な要因が考えられます。これは、 $Y = F(X_1, X_2, \dots, X_n)$ のように表現することもできます。疫学でチェックすべき要因が X_1 から X_n です。Yは疾病です。 X_1 から X_n は生活習慣に関連して言えば、それは栄養・食生活であり、運動・身体活動であり、休養であり、喫煙であり、飲酒などです。これは制御できる、コントロールできる要因です。一方、性とか年齢、遺伝子などは制御できません。または制御困難です。この制御できる要因を変えることによって、特に癌、心臓病、脳卒中、糖尿病などの慢性非感染症、成人病は完全でないにしても予防できます。このため、成人病は最近では生活習慣病(lifestyle related disease)とまで言われるようになりました。

4. 生活習慣と健康

ところで、健康や疾病予防に関連するものとして昔から色々言われてきました。貝原益軒は言うまでもなく、医聖ヒポクラースもその著述したもので、気候や水、土などや生活習慣などが病気や健康に関連することを指摘しています。勿論、現代の科学からみれば、経験的な、あるいは直感的なもので科学的な根拠・エビデンスに基づいたものではありません。

このようなものと比べればはるかに科学的な根拠に基づくものとして、疾病予防、健康保持のためのカリフォルニア大学ロサンゼルス分校UCLA公衆衛生学部のプレスロー教授の提唱する7つの生活習慣があります。

たった7つの生活習慣を守ることによって、疾病の予防、健康の保持増進になるのか、多くの人は疑問に思うと思います。しかし、これにはちゃんとした根拠・エビデンスがあります。大規模な集団を使っての疫学調査の結果を分析し、検討すると疾病の予防になり、寿命にまで影響しているということがわかっています。プレスローは疾病予防・健康保持には7つの生活習慣を守ることが大切だといいます。これは『プレスローの7つの健康習慣』と言われてしています。

『1. 適度な睡眠をとる』、『2. 朝食はほぼ毎日とる』、『3. 規則正しく1日3回の食事をとり、

間食をあまりしない』、『4. 適性な体重・標準体重を維持する』、『5. 適度の運動（身体活動）をする』、『6. 過度の飲酒はしない』、『7. 喫煙をしない』。これらは、昔からよく言われているようなことですが、これには根拠があります。これらを6つ以上守っている場合、45歳の人ならあと33年近く生きられるのに、これらをあまり守っていない人は、例えば4つか5つぐらいただと、26年ぐらしか生きられないということです。これら以外に重要なものとして大阪大学の森本兼義教授のように心の健康・ストレスの防御を加える人もいます。また私の大学時代の恩師である秋山房雄先生は『生活のリズム』を重視しています。

このようなプレスローの生活習慣と同じような考え方に基づくものとして国立がんセンターの唱える『がん予防12ヶ条』があります。12ヶ条はまず、『1. バランスのとれた栄養をとる』、これは非常に抽象的な言い方ですが、厚生労働省は1日に30品目をとればバランスの取れた栄養になると言っています。数字で具体的に言うともわかりやすいと思いますが、バランスの取れた栄養をとるといって非常にわかりにくい。1日とにかく30品目とりなさいということです。これを守れば、恐らくバランスのとれた栄養になるのだろうと思われまゝ。『2. 毎日変化のある食生活をする』、『3. 食べすぎを避け、脂肪を控え目にする』、『4. お酒はほどほどにする』、『5. タバコは少なくする』、『6. 適量のビタミンと繊維質のものを多くとる』、『7. 塩辛いものは少なめに、熱いものはさましてからにする』、『8. こげた部分は避ける』、『9. カビの生えたものに注意する』、『10. 日光に当たり過ぎないようにする』、『11. 適度に運動する』、『12. 体を清潔にする』、これらには、程度の差こそあれ、それぞれ疫学研究などによる根拠・エビデンスがあります。アメリカでは、これら以外の項目も加えがん予防の15ヶ条を提唱しています。

『7つの健康生活習慣』も『がん予防の12ヶ条』も主に慢性非感染症、いわゆる成人病＝生活習慣病に関連したものです。

ところで、アメリカの医師たちは健康的な生活

習慣をどのように考えているのかという調査があります。これは“American Journal of Public Health”に掲載されたものです。当然ながら、タバコを吸わないことが非常に重要だとする人が多いです。過剰のカロリーをとらないことも重視しています。これは多くのアメリカ人を見ればすぐわかると思いますが、日本の肥満はアメリカと比べればそれほどのことではありません。向こうの人たち、アメリカ人は本当にひどい肥満だと言えます。肥満は文明によるモータライゼーション、電化、それによる運動不足、過剰摂取による栄養過多、それらによる『人類の家畜化』の結果だともいえます。Framingham Studyなど、多くの疫学研究からも、太り過ぎは虚血性心疾患などのリスクファクターであり、健康に非常に悪いということがわかっています。

生活習慣に関するリスクファクターは、日本を含め世界中で研究されており、これまでに述べてきたようなことが明らかにされています。いま重要なことはリスクファクターを明らかにすることは勿論研究の上で非常に重要ですが、一方、明らかにされたりリスクファクターを少なくするように日常生活習慣を変えること（lifestyle modification）も疾病予防・健康管理の上で非常に重要であります。そこで、生活習慣の実態について調査したものについてご紹介します。

5. 健康生活習慣の実態

健康生活習慣についての実態を茨城県で最も高齢者比率が高く、日本の将来を象徴しているような地域である里美村で調査をしました。調査時点では茨城県で最も高い高齢化率で、65歳以上が全人口の25%以上を占めていました。当然ながら高齢者は若い人とは少し違います。図3に示すように男性と女性でも、違う結果が得られています。

次はハワイで調査したものです。ハワイの日系人は今なお全州民の20%以上を占めています。ハワイの平均寿命はアメリカ50州の中で一番良いです。日本の平均寿命は世界で1位、高齢化社会になりつつありますが、ハワイでは日本より先に、少なくとも日系人の中で高齢化が進んでいたと思

われます。例えば、食生活は非常に理想的です。和洋折衷で、お年寄りの食生活は日本の食生活に近い状態です。肥満の人もあまりいません。勿論、気候的要因も長寿に非常にプラスに作用しているのだと思います。そのハワイの日系人の生活習慣について調べました。

調査した地域は、オアフ島の北部で、昔は多くの日系人がサトウキビ畑やパイナップル畑で働いていました。彼らの多くはハレイワ地区に住んでいます。この地区で調査をした結果です。里美村と年齢構成が同じにしてあります。どのように違うかということ調べてみました。

表1に示すように睡眠時間は、ハワイでは7～8時間寝るのは比較的少ないです。年中快適な気候ですので、お年寄りの方は昼間からうとうとして過ごしていることが結構多いのではないかと思います。夜まとめて連続して眠ることは少ないということではないかと思えます。それから腹八分目にしていますか、食べ過ぎをしていませんかということですが、これは日本と少し違います。男性については30%、女性については20%ぐらいが『はい』と答えて、その他は『そうでない、いえ』と答えています。『タバコを吸いますか』

というのが際立って違います。ご存知のように日本の喫煙率は先進国の中で最も高く、特に男性の喫煙率が非常に高い。女性も上がってきています。しかし、ハワイでは非常に喫煙率が低く、男性15%、女性10%です。

今から30年ぐらい前に、ハワイ大学に留学していた時に、ハワイの子供達は日本の子供達と比べて肥満なのかどうかについて調べたことがありますが、今回の調査結果とほぼ同じでした。Body Mass Indexを用いて比較すると男性日系人は日本人よりも肥満ですが女性に関してはそれほどではありませんでした。身長は男女ともにハワイと日本ではそれほど差は見られませんでした。身長は遺伝的要因を強く受けていると思われます。男性においては日系人のほうが日本人よりも肥満であるのに対して、女性ではそうでないのは、女性は肥満についての関心が高く、日頃食生活などによく気を付けて体重管理をしていることが反映された結果だろうと思います。

ところで、わが国の年齢別の死亡率を見ると男性と女性では、かなりの差があります。この差は男女の生活習慣の違いが少なからず関係しています。人生80年と言われてはいますが、正確には女性に

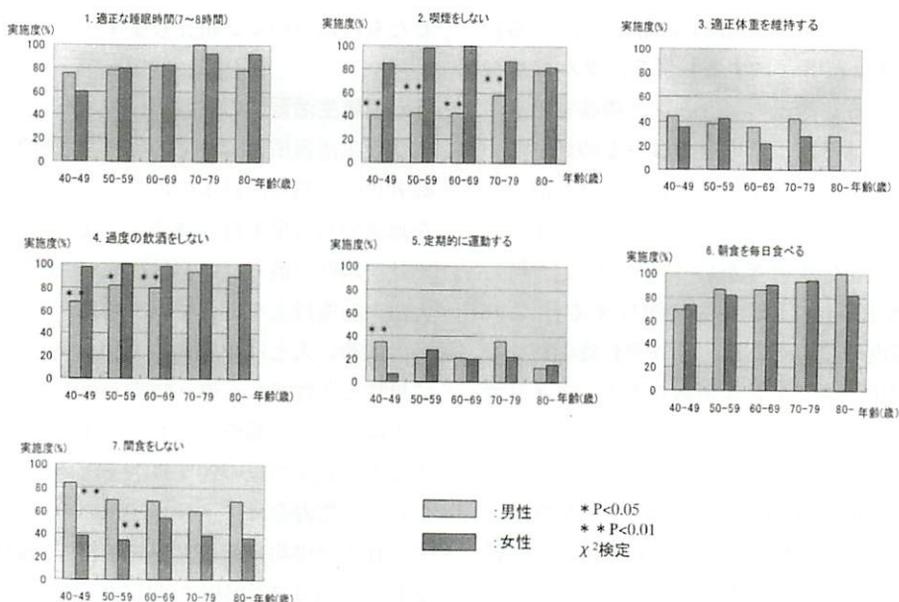


図3 健康生活習慣の実態 一茨城県里美村一

ついで言えることで、男性はそれより5年ぐら短い。現在、100歳以上の人が2万人を超えておりますが、7～8割が女性です。

先進諸国では、平均寿命は男性と女性に数歳の差があります。開発途上国では当然疾病構造、死因構造が違います。成人病、慢性非感染症による疾患がその主な死亡原因ではありません。伝染性疾患、感染症、その他栄養障害とか、そういうものが死因に占める割合が大きいの、男性と女性の差はずっと小さくなっています。

生活習慣は一朝一夕に形成されるものではありません。したがって生活習慣病の予防には若い頃の生活習慣が非常に重要です。学校教育でもこのような観点から積極的に取り組むべきだと思います。20年前に文部省検定の保健の教科書を書きました。少し大袈裟に言えば、内容はまるでミニ医学書のように、喫煙や飲酒の健康への害などは殆ど書かれていませんでした。これが保健の教科書といえるのかと思いましたが、指導要領に縛られ、どこの出版社の教科書も似たりよったりでした。今は改善されていますが、当時、非常におかしい

と思っておりました。生涯保健の観点から、もっと役に立つ教育内容が望まれます。疾病予防・健康管理を重視する社会医学の教科書も、もっとこのような行動科学的な視点からのエビデンスに基づいた健康教育・保健指導の必要性が強調されるべきだと思います。

6. 生活習慣の改善と健康の危険度評価

さて、人口の高齢化とともに成人病が増えていますが、この成人病—心臓病、脳卒中、癌、糖尿病などの慢性非感染症が増えることには生活習慣が非常に関連している、ただ薬で治せばいいというものではないということで、今から20数年ほど前にカナダの首都オタワで健康会議が開かれ、ヘルスプロモーションの概念が提唱されました。当時アメリカのカーター大統領は、この会議に非常に関心をもっていたようです。彼はアメリカ大統領として日本を訪問した際、健康のため日課として行っていたジョギングを皇居一周で行いたいと希望していました。しかし、警備上の問題もあり、実現できませんでした。そこで自分の健康のため

表1 ハワイ日系人の健康生活習慣の実態

質問	「はい」	「いいえ」	統計学的検定
Q1 決まった時間に寝ますか？ Do you go to bed at a regular time?	男75.6% 女72.7%	24.4% 27.3%	$\chi^2=0.174$ $p=0.677$
Q2 1日に7・8時間寝ていますか？ Do you sleep for 7-8 hours a day?	男35.6% 女36.8%	64.4% 63.2%	$\chi^2=0.030$ $p=0.864$
Q3 食事は規則正しく朝・昼・夕にとっていますか？ Do you eat meal three times a day?	男82.2% 女93.5%	17.8% 6.5%	$\chi^2=4.806$ $p=0.028$
Q4 薄味のもの食べていますか？ Do you avoid high-salt foods?	男67.4% 女89.6%	32.6% 10.4%	$\chi^2=11.741$ $p=0.001$
Q5 腹八分目にしていますか？ Do you overeat?	男31.5% 女19.2%	68.5% 80.8%	$\chi^2=3.150$ $p=0.076$
Q6 栄養のバランスのとれた食事をしていますか？ Do you eat balance meals?	男69.6% 女90.6%	30.3% 9.3%	$\chi^2=10.926$ $p=0.001$
Q7 定期的に運動をしていますか？ Do you exercise regularly?	男54.4% 女50.0%	45.6% 50.0%	$\chi^2=0.431$ $p=0.614$
Q8 怒ったり、興奮しないようにしていますか？ Can you handle stress and anxiety well?	男75.3% 女73.0%	24.7% 27.0%	$\chi^2=0.113$ $p=0.737$
Q9 休養をとって無理をしないようにしていますか？ Do you make time to relax?	男87.8% 女94.8%	12.2% 5.2%	$\chi^2=2.507$ $p=0.113$
Q10 物事にこだわらないようにしていますか？ Are you a person who tends not to worry about things?	男47.8% 女49.3%	52.2% 50.7%	$\chi^2=0.042$ $p=0.842$
Q11 できるだけ体を動かして、自分でできることは自分でしていますか？ Do you try to perform all physical actions which you can do?	男88.9% 女88.2%	11.1% 11.8%	$\chi^2=0.022$ $p=0.883$
Q12 タバコを吸いますか？ Do you smoke?	男15.7% 女10.4%	84.3% 89.6%	$\chi^2=1.024$ $p=0.312$
Q13 酒を飲みますか？ Do you drink alcohol?	男40.0% 女3.9%	60.0% 96.1%	$\chi^2=30.219$ $p=0.000$

に、わざわざ横田基地まで出かけ、日課として行っていたジョギングをするほどの方でした。彼の卒業した大学はエモリー大学で、アトランタにあります。疾病予防センター CDC のあるところです。この母校エモリー大学にカーター・センターを設立し、生活習慣に関連して健康の危険度を評価することを目的に有限のプロジェクトが作られました。それが健康危険度評価法 (Health Risk Appraisal: HRA) の開発です (図4 参照)。

アメリカでは当時日本のような健診システムが普及していませんでした。医療費が非常に高騰しているが、文明の利器であるコンピューターを用いて、医療費の高騰を抑え、国民の健康保持・増進に役立たせたいという背景があつて、このようなものを開発しようとしたのだと思います。大学の中に会社を作って開発しておりました。国立大学の筑波大学の中にも、今では株式会社がありますが、アメリカでは珍しいことではありません。私は HRA のことをよく知りませんでした。肺がんが将来、癌の中で1位になるだろうから、コンピューターを用いて、健康の保持、疾病予防に役立てることができないだろうか考えたことがあります。その当時、ここ本学の医学専門学群では CAI (Computer Assisted Instruction)、コンピューターを使った医学教育を熱心に進めようとしていました。実際に基礎、臨床、社会医学領域の教育用プログラム、コースウェアを開発し、授業にも一部取り入れておりました。私はこれらのプログラムの開発に関わっていたのですが、丁度

その頃、わが国では肺がんの死亡率が高くなりました。喫煙と肺がんの関係は、ドイツにおけるミューラーらの今から50年以上も前の研究に始まり、イギリスのドルとハモンドの研究、アメリカにおける幾つかのコホート研究、わが国の平山らの研究があります。肺がんはクロムやニッケル、アスベスト、あるいは大気汚染なども原因とされていますが喫煙が主要なリスクファクターであることは明らかです。

わが国は、喫煙率が先進国の中で最も高く、特に男性の喫煙率が非常に高い。この状態は改善されつつありますが現在も続いております。そこで、コンピューターに国内で販売されている全ての種類のタバコについて、1本あたりのタール量とニコチン量を記憶させ、1日の平均喫煙本数と過去の喫煙年数を考慮に入れ、関連の文献を調べ、それを根拠にして肺がんになる危険性と個人の余命、寿命を算出するプログラムを開発しました (図5 参照)。これは BASIC 言語を用いて、当時広く用いられていた8ビット CPU 搭載のパソコンでできるようにしました。8ビット CPU のパソコンですのでディスプレイに漢字表現はできませんが、健康教育のひとつの方法として利用できるものだと思います。その後、コンピューターは周知のように著しく、飛躍的に進歩しました。

ここに示すシステムの開発 (図6 参照) は、今お話しした考えの延長上にあり、平成5年度に科学技術庁からの研究助成を得て茨城県健康科学センターと共同で、先ほど話にでてきた茨城県里美村

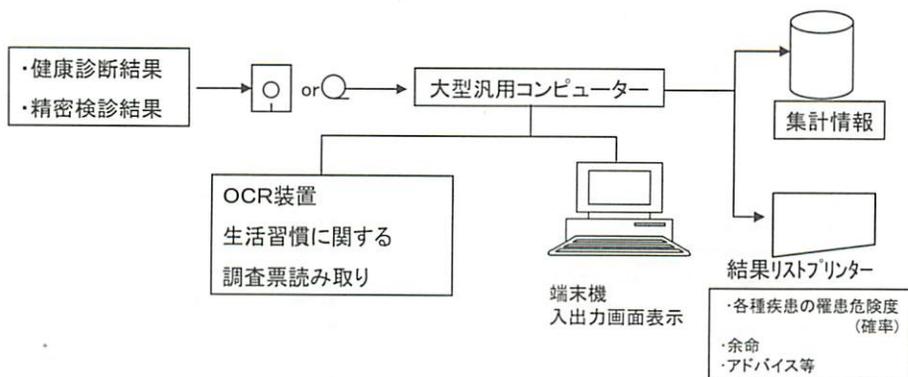


図4 Health Risk Appraisal (HRA) 概念図

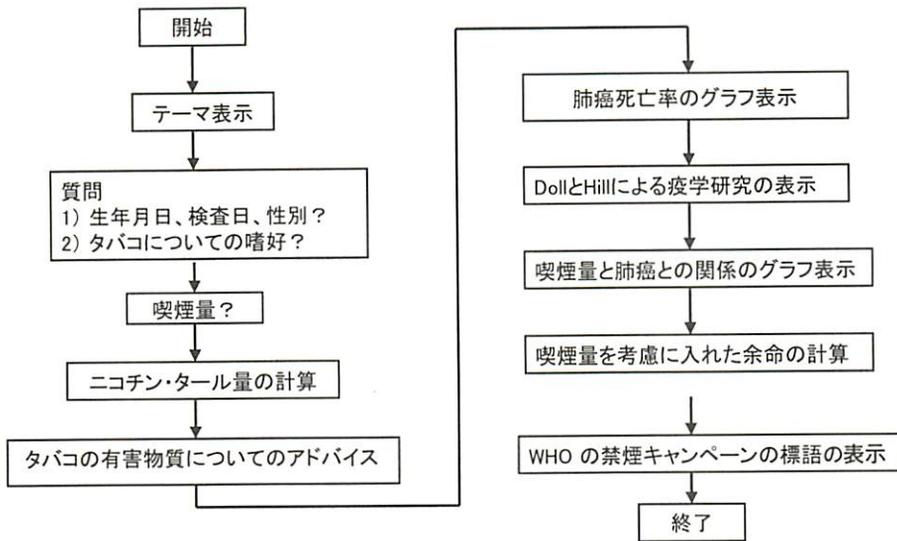


図5 プログラムの流れ BASIC 言語使用

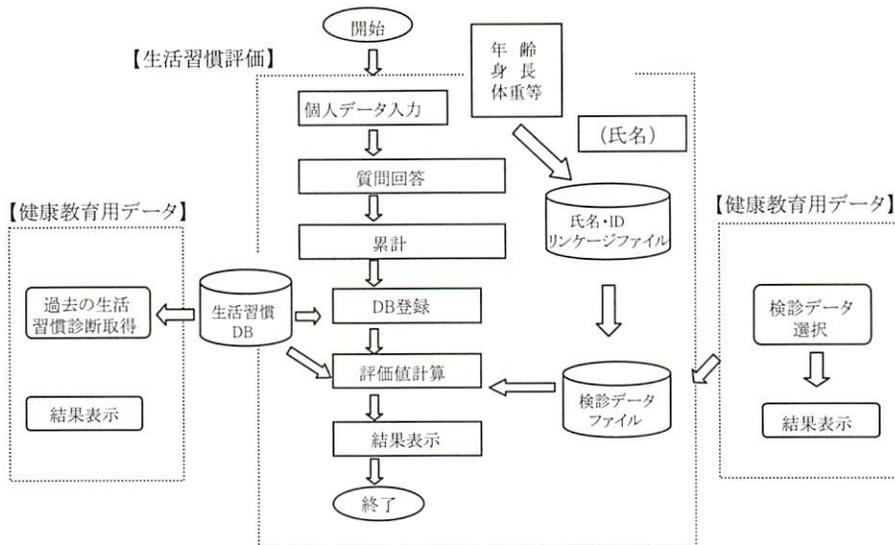


図6 生活習慣評価システムの構成及び処理概要

で実用試験を試みました。このシステムの概要についてお話しします。

プログラム言語は Visual Basic です。個人データは氏名、年齢、性、身長、体重などを入力すると生活習慣に関する質問項目が表示され、利用者は『はい』または『いいえ』をマウスでクリックして回答を入力します。質問項目は過去の病歴、食生活、運動習慣、喫煙習慣、飲酒習慣、保健医療行動、休養、社会活動の合計96項目です。各質

問は、各回答毎に点数化し、集計、登録します。集計は質問項目の分類毎に行います。既日に登録されたデータと併せて各分類の平均値、偏差値、得点による順位、利用者のBMI (Body Mass Index)、標準体重が計算されます。検診データの取得は、入力された氏名をもとに検診情報から血圧、コレステロール値などを取得します。結果はグラフや表で視覚的に表示し、現在の生活習慣をそのまま続けた場合、将来どのようなのか、

どのような病気になる危険性があるのか、生活習慣のどのようなところを改善すべきかについて表示できるようになっております。このようなシステムについての利用者の評価ですが、システム利用後、生活習慣の悪いところを直すかどうかについて尋ねたところ、殆ど全員が『すぐに直そうと思った』と答えていました。このようなシステムが身近にあったら役に立つかどうかという問いに対しては殆ど全員が『役に立つ』と答えており、健康教育や保健指導に十分役立つことがわかりました。

これは、まだインターネットが普及していないときに開発したシステムですがここ数年IT革命と言われ、特にインターネットの普及により、世の中の状況が随分変わりました。革命的な、劇的な変化だと言っても過言でないと思います。インターネットには国境はありません。そこで国際規模のインターネットによる疾病予防と健康教育及び疫学研究のためのソフトウェアの開発を平成13年度のCOEを用いて試みております。

インターネットが広く普及し、研究や啓蒙活動に利用すれば大きな貢献ができると考えられます。社会医学では人間集団を対象にした調査がしばしば実施されますがインターネットを利用した情報の収集法は大規模に調査を行うことができる潜在的な可能性があります。また調査結果を瞬時に配信することも可能となります。最近のインターネットを用いた調査は、医学関係に限りませんが、既に世界各国で1500件以上に及んでおります。このようなインターネットなどのITを用いて研究を行うことについては、方法論的問題やセキュリティを含む技術的問題など、解決すべき問題が山積しています。そこで、インターネットによる健康調査システムを開発し、問題点や健康情報の発信としての効果について明らかにすることを試みました。

開発したものは入力情報として性、年齢、身長、体重、喫煙、飲酒、プレスローの7つの生活習慣、がん予防12ヶ条などであり、出力情報としては、多重ロジスティック回帰モデルによる関連の疫学研究を参考にして、個人の健康リスク、寿命予測、生活習慣の改善に有用な健康情報などが提供でき

るものです。WHOやNIHなどにもリンクしています。国際共通語としての英語やスペイン語、中国語を用いて使うことができるようになっております。

ITは社会医学領域で疾病予防や健康管理などに十分活用できると言えます。

7. 代替療法と疫学研究

以上、これまでお話したことは全て疾病予防のための生活習慣の改善に関したのですが、実際に一般の地域住民を対象にして調査をすると、このようなもの以外にいわゆる代替療法が広く用いられております。

本年度の科学研究費(科研費)を用いて、その実態について調査したものをご紹介します。ここで、代替医療(alternative medicine)と言わずに特に代替療法(alternative therapy)としたのは、ここで言う方法は科学的に証明された医療(medicine)に必ずしも替わりうる方法とならず、誤解を避けるためです。対象者はつくば市内で住民台帳より無作為に抽出された人です。様々な種類の代替療法が使われています。約60%が何らかの代替療法を実施しており、その目的は約70%が健康の維持・増進のためであり、20%は病気治療のためでした(図7参照)。驚くべきことに40%以上の人が、何らかの効果を認め、効果がないとする人はごくわずかでした(図8参照)。

果たして、本当に効果があるのか、これらの方法の有効性や安全性などについての科学的な研究が求められるところでもあります。アメリカではNIHが巨額の研究費を使って取り組んでおります。わが国でもこのような実態についてもっと考える必要があろうかと思えます。代替療法の科学的根拠、エビデンスを明らかにするために動物実験だけでなく、人間集団を対象にした疫学研究デザインによる研究が望まれます。

8. おわりに

私が、本学に赴任したのは昭和49年のことであり、爾来30年近くになります。多くの先生方、多くの職員、多くの学生に支えられながら今日に至りました。何もできないまま、あつと言う間に過

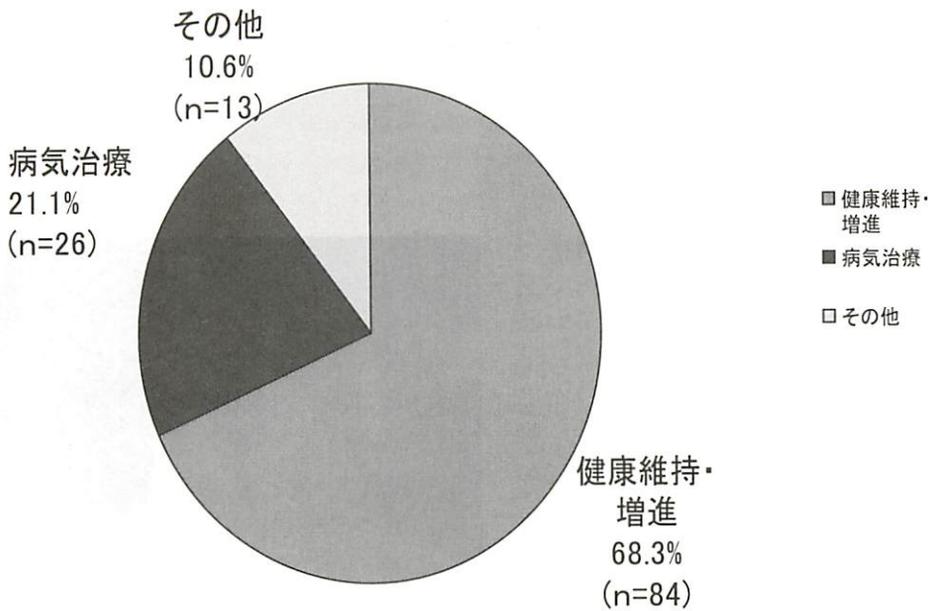


図7 代替療法の使用目的

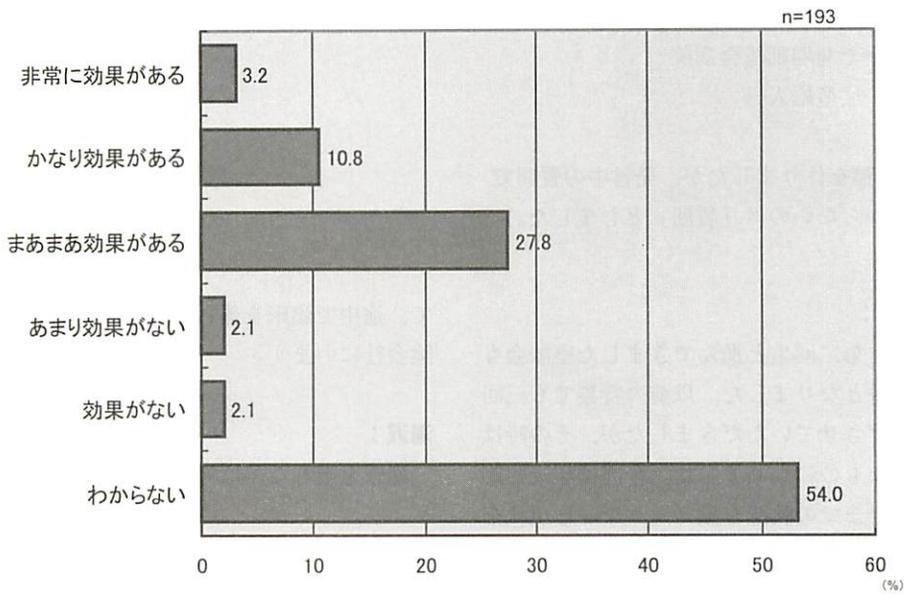


図8 使用した代替療法の効果

ぎ去ったような気がいたします。『光陰矢の如し』、『少年老いやすく、学なり難し』という言葉を実感しております。幕末の儒学者佐藤一斎は、『少(わか)くして学べば壮にして為すあり、壮にして学べば老いて衰えず。老いて学べば死して朽ちず』とっております。この言葉を念頭に健康に

留意し、充実した生活を送るよう努めたいと思います。

本学群、本学の一層の発展と皆様のご活躍とご多幸を祈念して、最終講義を終えたいと思います。

拙い、雑駁な話でしたが長い間、ご清聴、誠に有難うございました。

第3回生座談会

日時：平成14年6月21日（土）

場所：八重洲倶楽部（東京駅）

シンポジスト

（五十音順）

- 寺田 康：大和徳洲会病院
心臓血管外科
- 野末 睦：庄内余目病院
外科
- 藤崎 安明：国保多古中央病院
外科
- 向山 潔：安田生命浦和診査センター
- 村島 温子：国立成育医療センター
母性内科
- 湯沢 賢治：筑波大学臨床医学系
消化器外科

司会

- 宮川 創平：刈羽郡総合病院
産婦人科

（録音から原稿を作りましたが、発言中の質問で質問者がわからないのは「質問」としました。）

宮川（司会）：

第一回生、第二回生と進んできました座談会も第三回生の番となりました。以前の特集でも三回生を取り上げさせていただきましたが、その時は歴史みたいなものになりました。今回は卒後約20年を迎え、今までの軌跡を振り返りながら現状をお話していただくことで、我々が今やっていることのまとめとこれからの展望を考えることで、後輩の皆さんの何らかの参考となればと思います。

一人ずつ、20年を振り返っていただいて、途中で質問も受けながら話を進めていきたいと思えます。

端から順番に行きましょう。向山君から。

向山：

大学卒業して消化器外科に入って一生懸命やっ



藤崎 野末 向山 寺田 湯沢
宮川 村島

て、途中で臨床を離れ、現在は安田生命という保険会社にいます。

湯沢：

臨床を離れたのは何年目でしたか？

向山：

6年目です。5年間研修医で筑波大学にいて、6年目で離れました。

村島：

それは、どういう思いで？

向山：

家（マイ・ホーム）に帰りたくなったという非常に我儘な理由で。消化器外科の時は家に帰らな

かった。それはそれで良かったのだけれども、家族が増えて、家族と団らんしようと思った途端に、中途半端な動き方では振幅が大きすぎたのです。保険会社でサラリーマンをやっています。帰らなかった5年間はすごく良い勉強の時間帯で、若い先生方には是非お願いしたいのは、患者さんとその家族に常に接して（出来れば24時間）。そうすれば、得るものも多いのではないかと僕は思っています。夜の病院で、だんだんドクターの数が減ってくると、自分の専門外のことにいくらでも手が出せるようになってきて、とても色々勉強させてもらったなあ。今の若い先生方の話を伝え聞くと、「時間外ですから。私の時間じゃありませんから」とお帰りになる先生もいるとか……少し寂しい思いをしているのですけれども。心筋梗塞の患者さんが運ばれてきて……教科書でしか読んだことがなかったので、他にドクターいなかったの、PPCをどんどん使って、生まれて初めて使ってみて「ああ効くんだなあ」って。他にいないから出来ることであって、誰かいたら、循環器の先生にお任せしちゃうしかないんだけど、やってみたら効くじゃないって。とにかく、患者さんと接していることをこれからの先生方に望みますね。

宮川：

患者さんと雑談していると、いろいろな話をしてくれるようになって良いんだけど、普通の回診だけだと20秒くらいで終わっちゃうものね。

向山：

回診の時も、本来家族を外に出さなくて済むような回診が出来るようになったらすごく良いんじゃないかな。家族にも一緒に分かち合って貰うようなそういう回診方法があっても良いのではないかなと思ったりしますけれども。

藤崎：

私は、筑波大学には残りませんで、卒業と同時に千葉大の第一外科というところに入局しました。当時は、筑波大学には定員がありましたよね。

まあ出身が千葉ということもありまして。千葉大は筑波大と違って、科によっても研修のシステムが違うのですが、だいたい一年間が大学院で研修医、それ以降、内科だと2年くらい、我々第一外科は当時3年、一年毎に関連病院で研修を積むという形でした。1年毎に抽選をして自分の行きたい病院を決める。私は、研修を終えて大学に戻って研究グループに所属して学位を取りました。それが、当時の第一外科の標準コースでしたね。その間、人によっては海外に留学する者もいました。なるべく平等にということで、例外を作らない、例えば2年同じ病院に研修に行ったりするのを許さないとか。大学を終えた後、スタッフで残る者と、外の病院に就職する者とに分かれました。ほとんどの者は外に就職しました。私も、1990年ですね。自分の出身地の多古中央病院という、当時は100床の町立の小さな病院に勤めました。現在14年目になります。小児科と内科と外科と整形外科の4科の病院で総合病院ではないので、例えば当直をしていますいろいろな科を診なければならぬです。田舎の病院なので。脳外科から、耳鼻科から一応なんでも診ています。頭のCTも、レントゲン技師さんがいない場合は自分でとったり、骨折なんかも、写真は撮れなくても透視で診られるので、判断したり、小児科の子供も一応診て投薬したりします。小児科の先生が必要な時は呼んだりしますが。そんなふうに自分の専門外を診なければならぬというのは、ちょっとストレスになることはあるのですが。近くに成田の日赤病院と、皆さんご存知の旭中央病院というマンモス病院があるので、高次救急に関しては受け入れてもらえます。例えば心筋梗塞がきた場合には、点滴をし、救命処置をして他の病院に送ったりします。人手がいる場合は召集かけるけれどもね。今、所属は外科なんだけど、大きな病院のように内科で診断されて毎日が手術日で手術ばかりしているというのではないんです。自分達で健診などでも病気をみつけて、診断して、手術して、術後も、その先ずっとという患者さんもいたり……最近では、いろいろなことやらなければいけないので、癌末期の方の在宅診療をやったり。看護婦さ

んと協力して、訪問看護と訪問診療を何人かでやったりしています。訪問看護ステーションを持っていて、病院と福祉が共同で生まれてから死ぬまでみれるようなシステムを町でやろうとしています。もちろん病院だけでなく、老人ホームに紹介したりもしています。

質問：

訪問看護の死亡確認は誰がやってるの？

藤崎：

死亡確認は、いろいろなケースがあって。身体が空いていれば医師が死亡確認に行く場合もあります。数的には内科の先生が多いですね。常勤が今は11名。介護病棟を去年作ったので、166床です。健診業務の会社健診、町の健診、それから寝たきりの老人の褥瘡処置だとか、そういう意味で、本当の一線の外科医の仕事とは内容が違うと思います。

村島：

経営母体は？

藤崎：

経営母体は町立。身分は、多古町職員という地方公務員です。

質問：

もし、筑波大学が全員受け入れるとってたら、残った？

藤崎：

ん～ 定員がなくてフリーだとしたらね。でも、たぶん残らなかったと思いますね。やはり、地元にはいずれは戻らなければならないと思っていたから、筑波大でトレーニングしてから千葉大に行くよりも最初から行く方が良かったかと思いましたね。

野末：

私は、卒業してレジデント、大学院へと行って、それで、だいたい10年ですね。レジデントは筑波

大学にいました。考えてみると、医者でも職業人でも、だいたい40年掛かると言うんですけど、最初の10年は、レジデントと大学院とで、自分の基礎的な力をつけたと思っています。その次の10年は、筑波大学の消化器外科の講師と、それから、ボストンへの留学2年、筑波記念病院での2年。最初の10年で作った基礎的な力を、研究面はボストンで、臨床面は筑波大学と記念病院とで、両方の分野を講師で経験したのですけれども。消化器外科での教授選があって、私も力ないのに出たのですけれども、最初のところで負けまして。そろそろ、20年経って起承転結の転で、転機を考えたのですが、その時、何をやりたいかなあと思って。臨床も非常に楽しかったし、やりがいもあるのですけど、管理職もやりたいな、と思って、どうしようかなと思っていたところ、今日も来てる寺田先生から、徳州会もいいんじゃない、1回会ってみたらということで、徳田虎雄理事長と会いまして、3回ほど会って決めたのですけれども。その大きな理由は、一つは、使い古されているかもしれませんが、理念なんですね。命だけは平等だということ、いつでもオープンしているという理念が良いということ。それと同時に、もうちょっと僕に魅力的に映ったのは、全国規模であるということ、さらに、最近では、国際的にも、医療の恵まれない所に進出して行こうという視野の広さですね。それに一番惹かれるものがあって。今は、山形県の庄内地方の庄内余目病院というところで医者をやっています。324床の田舎の病院で、ある意味では僻地ですけど、でも今年の4月から心臓血管外科、循環器科として、2人の優秀な先生に来ていただいて、彼らは心臓カテーテル検査もやるし、手術もやるという。非常に病院の規模としては良いと。それから、これからは心臓外科の手術というのは、限られた施設でしか出来ないし、なかなか採算もとれないといった状況になったときに、カテと心臓の手術とを器用にこなしてゆくというのは、中規模病院には非常に大事な考えではないかと思うのですが、そういう方向性を持った病院として再建したのです。もし、卒業生で、手術もやるしカテもやりたいという人がいた

らは是非来て下さい。非常に有効な研修が出来るんじゃないかなと思います。それから、すごい高齢化地域です。高齢化率が非常に高い。26, 27%という所ですので、今は病院の新たな柱としてヘルシーエイジングというコンセプトで、メモリークリニックと称して物忘れを予防したり、筋力トレーニング、これは、筑波大の体育系の久野先生に来ていただいて筋力トレーニングを取り入れた転倒予防など、それから体力年齢向上、あとは、禁煙外来で予防をすとか、そういうことに力を入れて、なんとか元気なお年寄が元気に働いて町全体も元気になってもらえたらなと思ってます。徳洲会系の医療法人ではありますが、先ほどの藤崎先生のような町立病院的な性格があります。町にひとつしかないし、最大の雇用先です。そうになると、町の政策ともいろいろ関連して決めてゆくこともあり、非常に楽しんでやっています。

藤崎：

それにしては随分大きいね。

野末：

まあ、入院患者数は324床といいながらも、今は実際230人位。とにかく医者が少なくて医療法を満たさないのは勿論ですが、6割を切らないように汲々としていますけれども、でも、どうですかね。医者も数だけいてもしょうがない、優秀な、優秀という意味には謙虚であるとかいうことも含んでいるのですが、そういう医者だけになってきているので非常に働きやすい職場になっています。あとは、さらに一緒に働いてくれる人が来てくれれば良くなるかなと。

村島：

地元のUターン組が多いのですか。それとも、山形大の方？

野末：

山形大は、卒業生の2～3割しか残らないから山形大の関連病院をカバーするだけで精一杯なんです。それから、これは山形の人が読むと怒っ

ちやうかもしれないけど、山形の優秀な男の人は皆外に出て行っちゃう。で、戻って来ない。女性は非常に優秀な人がいますよ。飛行機で羽田から1時間で割合に便利で僕もつくばから単身赴任ですけど、朝4時半か5時頃に出て行くと、その日9時の診療に間に合いますので。

藤崎：

総合病院ですか？

野末：

内科、外科、脳外科、循環器科、あとは非常勤で支えていますね。

宮川：

医者が少ないのは山形県全部？

野末：

全部少ないです。

宮川：

新潟県もだよ。

質問：

徳洲会病院というものを、僕なんか傍からしか全然わからないけど、徳田虎雄先生の理念には非常に共鳴するところがあって、若い医者になりたいと思っている人の中にはいっぱい共感する人がいると思うんだけど。実際お会いになって、良いところ、悪いところってありますか？

野末：

まず、良いところはですね。僕はいろいろな指導者に会っていますが、オープンな場所で言っていることと内輪の会議だとかの発言、あるいは実際やっていることとのズレが非常に少ない。

宮川：

裏表がない？

野末：

ん、非常に尊敬できる場所だと思っています。それと同時に、全国に51、そして今日52番目の病院がオープンしていますけれども、それだけ広めてくるだけあって、微妙なバランス感覚と先を見越した柱の作り方の巧さ。最初は救急医療。命だけは平等だと言って離島僻地ということをやっていたんですけど、そのうち、高度先進医療と彼は言っていますが、簡単にいうと心臓系ですね。そろそろオープンになっているので言ってもいいかと思いますが、ひとつはゲノムですね。東大医科研の中村祐輔先生達と組んで、文部科学省から110何億もらって、ウチと私立系の病院を主体としてプロジェクトがまさにこの7月から始まっています。もうひとつはヘルシー・エージングですね。アンチ・エージングセンター、これをやっていくこと。あとは、国際化。今、ブルガリアのソフィアに病院を造っています。これからモンゴル、アフガニスタン、フィリピン……アジア系にも病院を造って向こうの人達を受け入れてあげようということで、毎週研修を行なっています。

藤崎：

人を集めるのが大変なんですよ。難しいんですよ。

野末：

もう大変。すごく増えているのと、厳しいので辞めていくのと。悪いところは、人が少ないから、汲々としちゃう。それと、毎年レジデントが100人くらい入ってくるんですが、実践的な教育の3年目くらいまでは良いけど、その後の専門教育をどうやっていくかというところに課題があると思います。本当は、大学と僕らとの垣根を取り払って自由に行き来できれば本当に良いと思うんです。徳洲会に対して偏見というものが世の中に多いんだけど幸い筑波大学にはそういうものがほとんど感じられないので、タイアップしてやっていると、すごく良いコラボレーションが出来るんじゃないかなと、僕は思っています。

宮川：

24時間体制？

野末：

これは、僕のような田舎の所でも放射線技師は24時間泊まっているし、検査技師も24時間泊まっているので、財政割に合わないんだけど、夜間も大丈夫。検査技師も8人くらいいるし、透析も100人やってるし。経営も、僕が行った時はいろいろな意味で厳しかったんだけど、最近はやっとなんか安心してはいます。だいたい、1年やって黒字にならないと院長はクビになるという、そういう厳しさはある。この前、クリアして合格しましたが。いわゆる本当の意味で儲け主義ということはないですね。全然ない。これは、もし、徳洲会に対して疑っている人がいたら言いたいです。政治ということでは、彼はやっていますよ。これだけのグループが大きくなる為には、政治的配慮も必要な訳ですよ。政治がなかったらこれだけのグループにはならなかったと彼も言っています。だけど実際僕達が政治活動をやっているか、あるいは、入ると自由連合に投票しなければならぬか、そんなことはある訳なくてほとんど影響はないですね。

質問：

極端な話、共産主義の先生でも普通に入れる？

野末：

はい、いらっしゃいますよ。徳洲会病院は筑波大学の学生の実習病院になっていますし、僻地医療の研修で、是非M6の学生に来てもらいたいということで、それについて推してくれている先生もいらっしゃるし。筑波大学の中に偏見があるとしても、非常に他に比べて少ないと思います。

宮川：

宮川です。皆さんの思惑とは別に。また、あまり筋の通ったものはなくて、安易にあちこち行っておりました。まず、大学で研修したんですけど、卒業したところで研修出来れば良いかなというこ

とで最終的には残りました。6年間のレジデントで、あちこち回って、最後は総合守谷第一病院で10年間お世話になりました。その後、僕は故郷が新潟なので、父親が亡くなったのを契機に新潟の病院に戻っていますが、どうせ戻るなら最初から新潟に行けば良かったのかなど。でも、当時は戻るという気持ちが全然なかったので、流されて、流されて、教授のいうままにあちこち回ってきました。今でも、あまりこれから先どうするっていうのは、医者としてはあまりないので、学生さん達の参考になるかどうかわかりません。父は開業医でしたが死亡と同時に医院は閉鎖となりましたので現在は近くの総合病院の勤務医です。今は、江戸時代の本から、明治、大正、昭和と捨てきれないできたものを整理して、診療の傍ら、本のリストを作るといったことをしています。

村島：

先生で何代目なんですか？

宮川：

産婦人科医としては4代目。医者としては5代目。初代は内科だったみたい。

藤崎：

こちらの病院から向こうの病院に移れることに関しては問題はなかったのですか。病院も定員とか決まってるじゃないですか。

宮川：

さっきお話したように、医者が少ないので。新潟も今一人医長の病院が多いのです。その一人医長のところも医師を出さないということで、どんどん閉鎖しています。近くのところと統合する形になります。患者さんは、その分遠くへ通わなくちゃいけないということで、患者さんは大変です。厚生連の病院は離島手当てとか僻地手当てという言葉があるくらい優遇処置はあるけれど絶対数が少なすぎます。

質問：

この先、何年いますか。

宮川：

柏崎にはずっといます、実家だからね。ただ、今の病院は定年が60歳で希望すればいられるみたいだけれど、自分で60と決めているので、あと8年？

村島：

今、当直は一月に何回くらい？

宮川：

今、常勤は2人しかいないから、一日おきですよ。病院全体の当直は、50過ぎたらやらないということになっているはずなんだけど。院内待機でなく自宅待機ですが、夜呼ばれると次の日辛いですよね。非常に看護師さん達はよくやってくれています。ぎりぎりまで全部やってくれているから、ちょっと行って様子を見れば良いというだけで済むのでその点は楽です。入院から分娩経過まで前の病院と同じことをやっていたら、たぶん死んじゃうと思いますよ。医師の数は増えないと思うから、なんとかやっていかないと。今日此処に来てるでしょ。そうすると、相棒が残っているわけですよ。ひとりで手術出来ないから、緊急の時には開業した先生を頼んで呼んでいるんです。

村島：

これを読んだ学生さんから婦人科希望者出るかもしれない。話が反れてしまうんですけど、産婦人科医と小児科医の確保で今、国が予算付けて研究斑作っているみたいなんだけど、実際問題としてそんなに減っていないらしいけど、何故？片寄っているのかしら。

宮川：

数は減ってなくても皆どんどん開業しちゃう。産科は辞めちゃうでしょ。産科医は少なくなる。

藤崎：

婦人科として開業しちゃう？

質問：

出生数が減ってきて、産科って、一般的には斜陽じゃないかとずっと言われ続けているんだけど、そうでもないんですか。

宮川：

ゼロにはならないじゃない、絶対に。数は減っているから、まあやり方次第なんでしょうかね。柏崎市で年間700人生まれているけど、今はその開業している先生と半々くらいで分けている感じです。前は今勤務している病院だけでしたから年間700人だもの、一日2人でしょ、地獄のような日々だったと思いますよ。先生方もその頃は若かったけど、次の世代を考えないといけない。

藤崎：

婦人科としての病気が多いのですか。僕ら、産婦人科というとお産が多いのかなって。

宮川：

いやいや、必ずしもそうとは限らないので、お産が少なくなっている現状では生殖年齢以降の更年期とかに目を向けていくべきなんでしょうね。

湯沢：

湯沢です。僕は一貫してずっと大学なのですが、卒業してすぐレジデントになって2年ローテーションした後に大学院で、その辺は野末君と一緒に10年経って教官になって、教官になって12年、途中2年アメリカのヒューストンで移植をやっていました。基本的には消化器外科をずっとやってきて、自分の専門とするのはずっと一貫して移植です。移植でも、腎臓移植と脾臓移植をやってきて今に至っているというところですよ。あまり癌はやりたくなくて、ずっと移植をやってきました。まあ消化器外科の本道ではないのかもしれませんが、移植をやりたいとずっとやってきました。教官になって12年になります。当初、消化

器外科には5人いたのが今はひとり。そもそも大学に3回生が教官で20数人いた時期もあったのが、今は臨床系で10人くらい。3回生では基礎や社会に教授が出ていますが、臨床系では今のところいません。大学もずいぶん変わってきました。

村島：

村島です。私は卒後、研修は虎の門病院にできました。何故かという学生時代一番やりたかったのは循環器内科でして、大平元首相が亡くなられて有名になった虎の門病院で研修したいなあと思然とした思いで行ったのですが。もともと周りに医者がいないのでモデルがなかったというのがいいのか悪いのか分からないのだけれど、とにかく普通のお医者さんになりたいと思って大学に行ったので。循環器やりたいと思ってるまま虎の門病院に行って循環器科を回ったら、虚血性心疾患ばかりで、脂ぎったおじさんばかり。一方で、腎臓科をローテーションした時、膠原病患者さんを診ていたらわけのわからない病気で。若い女性が治らない病気を抱えていてというのを診ていて、こちらのほうが自分が役に立てるかなあと思って。3年の研修終了した段階で、膠原病やるなら順天堂が良いって紹介してもらいました。順天堂へ行って、しばらくして結婚したら子供が出来て、中途半端な状態だったけれど膠原病の勉強は続けていた。他の先生達に比べると、内科の中でもより内科的なところで技術が身についたという実感なくて、ある時、産休で悶々としていた時に旦那に愚痴ったことがあって。そしたら、「リウマチが診れるだけで十分な技術じゃないか」って。「ああそうか」って納得。3人目を生んだ時は、ある程度膠原病も内科医としても10年くらいキャリア積んでいたんで、バイトでもそこそこ暮らしていけるような時でリタイヤも考えていたんですけど。大学病院で産後ベッドに横たわっていたら、医局長が「先生、戻って来いって教授が言ってるよ」って言われて、「そうか、まだ私も必要とされているのかな」と思って、産休明け大学へ戻るようになって。教授がそのときに与えてくれたテーマが“膠原病と妊娠”で、自分の出来る限りの範

囲で臨床研究をしたり、学生を教えたりとかやっているうちに、新しく国が成育医療センターをつくるにあたって“母性内科”というのをつくりたいので人を探しているんだけど、という話をたまたま大阪の先生から聞いて、迷いに迷ったんですけど。私って、いままで新もの好きとか興味を持つままに流れてきたので、えいっという感じで。結構忙しくて、時々、なんで私はこんな道を選んだんだろうと思いつつ、でも、エキサイティングな毎日を送っています。合併症妊娠と妊娠合併症を扱っていて、今日も、血球貧食症候群の妊婦さんでシクロスポリンまで使ってやっと治まって回復したので来れたんですけど。

質問：

そういう特殊な患者さんだけがいない病院なの？

村島：

わけがわからないと運ばれてきたり。もともと膠原病だけど赤ちゃんほしい人とか。

女性医師は仕事を楽しんでいる人が多いと思う。女性の多くは計算がないからだと思う。出世とか、例えば将来大学に残って教授に上り詰めたいとかそういうことが。これからそういう女性が出てくると思うし、今いても良いとは思うんだけど。最近、産科医が何故少ないかという小児科医と産科医の女医確保の為のシンポジウムを聞きに行ったら、今でも、女性医師というのは条件が多少悪くても自分の興味を満足させるところで働きたい、出世とかそういうことじゃなくて。という人が多いんじゃないかと思う。でも助言したいのは、学位とか、専門医とかはしっかりおさえておいた方がよいということでしょうか。

質問：

一言じゃ括れないと思うけど、後輩の女子学生達に。医師としての生活と育児、結婚生活というのはごく普通に両立出来るもの？ 勧める？ 結婚、出産、育児。勧めるって言い方変だけど。何て言うんだろう、うまく言えないんだけど、女性として必要なことじゃないですか？

村島：

あっ、必要なことだからやっぱり勧めますよね。勿論、シングルで頑張ってる先生達いるし、それはそれで否定するわけではないけど、やはり人間として普通の生活をして、その上に医者ってあるんじゃないかと思うので。でも、それにはかなり周りの理解がないと……

質問：

旦那もドクターのほうが良い？

村島：

周りを見ていると色々。関係ないみたいですね。

寺田：

寺田です。僕は大学の外科のレジデントで循環器の心臓血管外科を専攻して、レジデント終わった後三井記念病院に7年いて、大学へ戻ってきて7年いて、去年の4月から大和徳州会病院で院長と心臓血管外科医をやっています。通していろいろみると、まあこの1年が一番密度が濃かったなという印象を持っています。この1年で自信がついたことは、病院経営ということと組織を動かすということです。

痛感しているのは、医療環境というのが物凄く厳しいということです。経営基盤が弱い赤字の病院は、これから良い医療をやっていますと言う資格が無いというくらい。だって自分達の給料出せないんだもの。国が税金出す病院はもっと絞られて、選別してゆくという時代になるのではないかと、そういう感じがしています。

筑波との繋がりは、今年から外科と産婦人科の院外実習でM6の学生さん達に来てもらうことになりました。自分が臨床実習で初めて病院へ行ってお客さんみたいにされて嫌な思いをした、そういうことをしないようにと。筑波の学生といろいろ話をして、また、そういう形で卒業生として母校と繋がりを持てて良かったと思っています。

神奈川に行って感じるの、筑波が、母校が見えないということです。何をやりたいのか、指導

者がいないのです。旗振の指導者が。研究をやりたいのか、教育をやりたいのかよく分からない。そのぶん、東大の医科研とかのパワーを感じるんですよ。あそこは研究でやるって旗振っているでしょ。ゲノム医療、ゲノム解析を東大の医科研との協同研究でやっているのですが、中村教授ってもう半端じゃない。経費がね、2年で40億とか。

村島：

国を背負ってるようなもんだものね。

寺田：

今回、補正予算が80億ですよ。ほんと。だって7階建のビルが建っちゃうんだもの、まず。研究棟建ててから始まるというね。筑波も大学院大学で研究をやるというならね、去年インパクト・ファクターをいくつか出したか分からないけど、中村先生のところは一年間で400ですよ。大学院生90人使って。そういう戦略をね、筑波も旗振るならもっと強烈に振らないとダメです。結局何やっているのか全然見えない。学生も見えない。だから、残って良いのか外へ出たほうが良いのかってそういうところで迷っているのではなくて、俺はこれをやりたいって人が少ないような、ちょっとその辺が残念な気がします。

グループで、経営っていうところでは、去年の4月僕と野末が徳洲会に入った時に、筑波の学者が病院経営出来るのって言われていたらしい。1年で医局をまとめられなかったり、経営赤だったらクビの予定だったらしいんです。それはもう4月にクリアしました。去年との同月比というのが、1年経つと出てくるでしょ。僕は民族主義にはなりたくないけど、やはり筑波の学生、ああ良いなと思ったり、そういう気持ちがあるんです。同じ医者雇うなら筑波から雇いたいかなって。きっと、東大がそういう繰り返し繰り返しで、

100何年の歴史があるのだと思うのです。フェアでありさえすれば同窓生というのはもっと人脈を作っていっても良いと、痛感しています。そういう意味でも楽しい。この組織が良いかな、悪いかなってどんなふうにして見切るかって自信が付きましたよ。逆に自分がどうみられているかということも分かってきたし。野末のところとは、お伺い立てないで、院長同士で書類も書かないで、その話が最終決定だから、お互いに病院を行き来して、そういう意味で運動場がすごく広がって面白いのです。

それからゲノムの研究に関してですが、東大のデータバンクが、私大と徳洲会で、ひとつの組織と契約出来ないのでデータバンクの会社を作って、その会社と契約をする。皆、検体をその会社に治める。その会社の社長が三井利夫前教授です。もうそろそろ動き出したらテレビに出てくる頃です。

村島：

確かに、徳洲会とかのほうが組織としてはやりいいでしょうね。

寺田：

やりいい。反対意見を言う勢力があまりないから。凄いペースで集まる。……

宮川：

それでは、ひと通り終えたのですが、まとめてといっても無理ですね。それぞれの生活というか、歴史があって、いろいろな人がいて。すべての場合を網羅しているわけではないですがこれからの皆さんの参考にしていただければ、と思います。

追記： この後、場所を変えて深夜まで飲み会が続きましたが、それは録音しておりません。とても原稿に出来る内容ではありませんでした。

こんな臨床検査室があるといい



臨床医学系教授 川上 康

はじめに

中井利昭名誉教授が御退官された後、検査部長をさせていただいております5回生の川上と申します。代謝内分泌領域を専門分野として内科診療をしておりましたので、何故検査部に？とお思いになられた方も多いと思います。しかしながら代謝内分泌内科はホルモン検査とかと関連して臨床検査領域と接点があり、さらに近年臨床応用され始めた遺伝子治療・遺伝子診断を手がけていることも理由です。と書いてはみましたが、私自身検査医学分野の教授になるとは夢にも思っておりませんでした。

と申しますのは、M6の卒業試験で検査医学のコースで激敗いたし、追試を受ける、当時の学群長には呼び出されるなど散々な目にあったからです。天気までは覚えていませんが、年の瀬の寒い日でした。ぎりぎりにならないと仕事を完成できない性格は当時からで、覚えなといけない項目をリストアップして安心したせいか、試験前夜に傍らにあったスキー場案内のパンフに手を出したのがいけなかった。年末にスキーにいった骨折すると国試で松葉杖なんてことになったりしてなとか思いながら、パンフを見ていたところまでは記憶にあるのですが、目が覚めたら翌朝でした。試験結果は当日の気温よりも寒かったのです。いまだに自転車操業を得意としている私ですが、筑波大学附属病院の検査部サービスを向上すべくいろいろと考えております。

高齢化や経済不況の影響で、臨床検査部においても経営を考慮した医療が求められており検査部をとりまく環境も激変しています。検査部の存在意義は病院診療を高い水準で維持するべく診療科にサービスを提供することです。診療サービスとして検査部がおこなうことには様々な方策があり

病院により異なると思いますが、以下にいくつか私見をあげてみます。

病院診療に対して検査部が貢献すべき重要なこと

検査結果を正確に早く報告することが重要なことはあたりまえですが、早朝に入院患者の検査結果がでているメリットははかりしれないものがあります。多くの病院で入院患者の採血は早朝に行われますが、例え午前中に測定結果がでていても、その数値を医師がみるのは、午後になってからです。この理由は、医師の多くは午前中には外来・手術に従事しており、気になっている入院患者の検査結果が出て調べることができないためです。そのため、既に朝に異常な検査値を示している患者さんの治療開始が夕方にならずに済むことがあります。外来や手術を始める午前8時前に、少なくとも中重症患者のデータがわかっているならば、早急に対処することが可能です。早朝から検査機器を動かすことは検査技師の方々の負担も多いと思いますが、上述のメリットを考えれば必要なことだと思います。

患者さんの病態を知ることも重要なことです。規模の大きな病院では難しいことではありますが、重症患者さんの病態を理解する目的で、検査室から病棟に積極的に出かけていくことが必要だと思います。例えば造血器腫瘍の患者さんでは、病態や病期によってどこまで詳細な検査をおこなうかが異なってくるはずですが、また、病棟に出ることで多くの部門の構成員との交流もより密となり、検査室への要望の本質を理解することが可能となるでしょう。検査室に寄せられる要望をしっかりと聞いた後に、病院の診療レベルをあげるには何からすべきか優先順位を決め地道に対応することが必要だからです。

遺伝子診断と遺伝子治療

検査部の仕事で最も重要なものは日常的な検査ですが、疾患の原因となる遺伝子変異を明らかにする遺伝子診断も近年は臨床応用されています。単一の遺伝子変異によって発病する病気である単一遺伝子疾患は約5000種類ほど知られていますが、現時点では1100種類しか原因遺伝子が同定されていません。しかし全ゲノム解析によって今後数年でほとんどの原因遺伝子が同定されると予想されており、将来的により遺伝子検査の重要性が増すことが予想されます。生活習慣病などの多因子遺伝疾患の原因遺伝子同定はかなり先になると思いますが、例えば糖尿病にかかりやすいか、糖尿病になった場合に合併症をおこしやすいかといった遺伝的背景が検査によって各人ごとに予想できる

時期も将来くると思います。ただし、こうした検査費用はさらに国民医療費を増加させるためはたして保険医療に包括すべきかは難しい問題です。

遺伝子治療は過度に期待された時期、危険性が強調されすぎた時期を経た後に現在は、理論的な治療戦略をたて、適応疾患を選択すれば十分な治療効果が期待できると考えられるようになってきました。一人の症例あたりの医療費が高額であることが、弱点ですが適応症例が増加すれば費用も抑えられると考えます。

診療へのサポートを最大限に重視しながら、遺伝子診断、遺伝子治療臨床研究を今後も進めていきたいと考えておりますので、どうか皆様よろしくご厚意申し上げます。

7 回生同窓会報告



さる2月21日（土）に3回目の7回生同窓会が開かれました。つくばのホテルオークラフロンティアに45名が集まりました。二次会へはその約半数が流れ、そのまた半数が三次会へ突入し、盛会でありました。

7回生の同窓会には2つの大きな原則があります。一つは、一度でも7回生に在籍したことのある人が参加できるということ。いろいろな事情で入学年度や卒業年度が異なっても、7回生に在籍したことがあれば私たちの仲間です。もう一つは、4年に1回オリンピックの年に開催すること。これは、1回目の同窓会を卒業後10年目の1996年に開き、その年がアトランタオリンピックの年であったからです。その流れで2回目を2000年のシドニーオリンピックの年に行いました。そして今年、2004年はアテネオリンピックであり、3回目が開かれたわけです。

メールでやりとりできる時代ではありますが、会って話すのはまた格別です。その至福の時を過ごした参加者に、感じたままを寄せていただきました。

前略 タケウチ君



国立水戸病院小児科 泉 維昌 (旧姓陳)

同窓会の連絡は届いていたのだろうか。今回は来ると思っていたのに、会えなかったのが残念だった。確かに岡山は遠い方に属するかもしれないけれど、当日は本間さんが長崎から来ていたし、沖縄から駆けつけた人もいたのだから、是非君も顔を出して欲しかった。

沖縄ってのは、もちろん富山君のこと。卒業当時と比べて彼は相変わらずだった。どんな風に相変わらずかって、無口で大人しくて真面目な印象の方じゃなくて、仲間うちで飲んだり騒いだりする時のあけすけで、陽気で茶目っ気のある方面が相変わらずだった。たぶん、故郷では100%そっちでやってるんだろうな。彼は整形外科だよ。そして風貌が一番若い！って中野さんがしきりに言っていた。そんなに僕と変わらないと思ったけど。

卒業して18年にもなると、顔の判別が困難になってることもある。「ヨッ」とか肩を叩かれても、どうしても名前が出なかつたりしてね。判別不能で遠くからヒソヒソと「あれ、誰だっけ？」なんてね。そんな話をすると、引っ込み思案の君はますます来られなくなってしまうかもしれない。でも声を聞けばたいてい分かる。ある時期キョウダイ以上に長く一緒にいたからね、会えば時代なんてすぐにワープしてしまう（ワープなんて言葉も今では死語かな）。

同期の半分くらいは来てたと思う。一次会は第一ホテル（経営母体が変わって違う名前になった）で立食パーティ。学会後の懇親会に少し似ていたせいか、はじめは少しごちなかった。僕だけかな？

自由に歩き回れて良かったけど、広かったんでちょっと足がくたびれた。次は座敷にしようって言ったら年寄り臭いかな。若い頃はこういうバイキング形式だと、ガーって群がって一気に食い尽くす、みたいなどころあったじゃない。さすがに

皆40歳過ぎると大人しくなって、チョコチョコボとしか食べてなかった。結構、昔の体型を維持しているのが多くて感心もした。感心してる場合じゃないか。でも学生の頃って10年先のことはまるで考えてなかったよね、僕だけかな？

学生の頃よく遊んだメンツで集まっちゃうのは仕方ないかな。そういえば勉強会単位ってくりもあつたっけ。役割分担ってのも変わらないものだね。集まると議論をしたがるヤツ、それでも黙って聞いているヤツとかはだいたい決まっていた。だから今でも一緒にいて楽なのかも。岩本君が言うと言得力があつたり、村松君が意外と優しいこと言ったり、樋之津君がちょっと良いこと言ったり。すぐ茶化しちゃう奴とかも相変わらず（これ僕ね）。声の大きい松井君が今年は来てなかったんで、なんだか静かだったのはそのためかも。彼がいたら芥川賞を取った女子大生の作品に対して何かひとくさりぶっていたに決まってる。僕も一応、それ用のネタを仕入れて行ったんだけど、使えなくて残念。当日はお互いに消息を確かめあつてるうちに2時間なんてアツという間だった。それで二次会は相変わらずラ・リラ。覚えてる？君は行くとしたらアドリブが多かつたっけ。

18~20歳の頃僕たち、何考えてたっけ。もう一度戻れたら君は戻りたいかい？あんなに試験が多いと知ってたらツクバは選ばなかった？なんてね。教育は濃かつたな…って今回は話には出たよ。選ぶと言ふような立場じゃなかつたし、僕は親元を離れてみたかつたからツクバの学生生活は好きだったよ。試験はもうご免だけど。

卒業したての頃は大学病院に就職したので、同級生が多くて実習の延長のような気分だったけど、年数が経って、あちこちの病院に散り散りになり、ようやく同窓会の意味をしみじみ感じるようになる。みんなと会った後で家で片付けものをしながら猛然と初心に帰つたり、もう少し頑張ろうとい

う気持ちになったりするんだらうな・・・僕には
そういうの無いけど。

田宮さんが教授やってるの知ってた？ちょっと
感慨深いだろ？僕は会うなり失礼な発言もしたん
だけど、彼女は本気にしないでくれたかな。いつ
も前向きだったからね、ある意味。本田さん（本
多君じゃないよ）は法医学の教授になってるんだ
けど来れなかったみたい。忙しいんだらうか。法
医学と言えばM1の頃、原田先生の研究でワイン
を飲ませてもらって毛根を抜かれたっけ。今じゃ
勿体なくて毛根は1本もあげたくないけど。美味

しかったよな、あのドイツワイン・・・

なんの話だっけ？ところで、君は桐医会の会費
は払っているのだからね？未払いでも会報や名簿
を送ってきてくれるのが有り難いし、毎年届くと、
1時間くらいあちこちめくって眺めてしまう。そ
んなのって小市民的かな。

今回の集合写真、送ります。とにかく、次は4
年後の北京オリンピックの年だから、今から頭
に入れておいてくれよ。よろしく。

草々

学生時代の自分と対話した日

長崎大学医学部分子統御医学講座 免疫機能制御学領域
本間 季里

三年前の気持ちの良い春の宵、私と大学の同級
生だったH君は長崎市内の居酒屋で卒業以来の
再会を楽しんでいた。私は長崎大学医学部の免疫
学教室に基礎医学の教官としての職を得て1999年
夏から長崎に住んでおり、学会で長崎に来たH
君との再会を果たしたのだった。その居酒屋はお
世辞にもきれいとは言えないが美味しい魚を食べ
させてくれる店だった。絶品のもずくやおこぜの
刺身を食べつづいたかお酒を飲んで酔いがま
わった頃、H君が言い出しにくそうに遠慮がちに
こう聞いてきた。「ところで本間さん、実験ちゃ
んとやれてるの？」力強く「もちろん！」と言
った後大笑いした。私は学生の頃、実習で生理食塩
水と三角フラスコ、みたいに2つ以上の単語が出
てくるともう頭が混乱し思考停止状態になりいつ
も実習を放棄していた。ブタのDNAを抽出する
実験ではガラスの試験管をぶち抜きブタのDNA
を浴びた。今思うとトランスフォームした大腸菌
からプラスミドDNAを精製するという実験だ
ったのではと思うが、数人の同級生がエタノール入
りの噴霧器を持ってそろそろと近付いてきて、
「その手付き、やると思ったんだ！」という声と
共に私を大腸菌と一緒にエタノールまみれにした。

私は派手に大腸菌をまき散らしたらしかった。ま
た、骨学の試験で頭蓋底の模型を見せられ「(大
脳側に隆起しているところを指して)この部分
が隆起しているのはどういう理由ですか？」と質
問され(答えは「その下には三半規管が入るから
です」というものだった)、「筋肉でも付くん
ですか？」と答えた。その瞬間に一緒に試験を受
けていた者は吹き出し、当然だが私の試験はそこ
でおしまいになった。単純に私は頭蓋底の模型の
どちらが脳みそ側でどちらが顎側か解らなかった
だけで脳みその周囲に筋肉があるとはあの時だ
って思っただけではなかった。だが、いまでも「本
間の脳みそには筋肉が付いているからなあ」と言
われている。そしてそれ以来、頭蓋底の模型は目
にしていなくて今ならちゃんと区別が付くかやっ
ぱり自信はない。私はそんな学生だった。だから
学生時代の同級生であるH君が冒頭の質問をする
のも無理はなかった。勉強しなかったからとい
って私は遊びに邁進していたかという私はそう
いう学生でもなかった。遊ぶわけでもなく勉強
するでもなく、ただ無為に毎日を過ごしていた
記憶しかない。引きこもりに近い状態であった
(だがこれも「引きこもりってというのは自分の
部屋から出

られない、ってことで、本間さんの『他人の部屋に勉強会に参加するみたいに来ておきながら昼寝だけして帰る』のであってそんな引きこもりがあるか」と却下された。そんなこともあったらしい)。だから私は学生時代にすべきことをしなかったという思いがどこかにいつもあった。心の中に大学生のまま止まってしまったもう一人の自分がいつもいた。そのもう一人の自分はいつも黙って寂しそうにしていた。そして私は同窓会に出ても楽しく過ごせるか不安であった。

一回目の同窓会はアトランタオリンピックの年で私はアメリカに留学中であった。二回目はシドニーオリンピックの年で長崎に移ったばかりで余裕がなかった。だから今回が初めての参加になった。不安な気持ちで会場に一步足を踏み入れた途端懐かしい顔が私に近付いてきた。後はもう次々かつての同級生との再会を楽しむだけだった。私の水割りがなくなるとどこで観ているのか、すかさず新しい美味しい水割りを持ってきてくれるHS君もいた。二次会では乾杯の挨拶を頼まれた。元気に三次会までいった。そして記憶は途切れがちになった。

翌日は初夏を思わせるような陽気であった。家族連れでにぎわっているつくばセンターの辺りを夕べは楽しかったなあと考えながら散歩した。その時、自分の学生時代も結構悪くなかったんだなあ、私は自分の殻に閉じこもっていた記憶しかなかったけど周りは私という存在を暖かく受け入れてくれていたんだなあという思いで満たされた。自分の大学時代の時間をやっと素直に肯定できた。寂しくて悲しい顔をしたあの頃の自分にやっと「もうそんな顔しないで。あなたは結構良い学生時代を送っていたみたいよ」と言ってあげられた。

同窓会にはそういう意味もあったんだと初めて気付いた。

さて、その朝の話である。目が覚めると当然二日酔いである。それはいい。だが肘内側におおきな青痣もできていた。気に入っていた髪止めも壊れていた。夕べの記憶も途中からない。きつとどこですっ転んだに違いない。「またやっちゃった」と思った。そういえば、三年前のH君との長崎での再会の話も、私は一軒目で仲良く別れたつもりでいたが、あの日は三軒もはしごした、ってこともゆうべ初めて知ったんだっけ。でも夕べはきつと幹事やってたH君が送ってくれたんだと信じていたがその後のメールでH君は送ってもくれなかったことが判明した。私はどこでどう転んだのか未だに不明である。しかし、結構ちゃんと帰っているもんなのである。

翌日から再び長崎での日常が始まった。先週末までは心の中で行き場のなかった大学生の頃のもう一人の私と、今私は素直に対話できる。それは先週末までの自分と大きく違う点であった。だが私は表面上は相変わらずの毎日を送っている。すなわち、「あのさ、同窓会でケイコツがうんぬん、って話が出たんだけどケイコツ、って手の骨だっけ、足の骨だっけ」とこっそり大学院生に聞いて顰蹙を買ったり「1mlって何グラム?!」と聞いて歩いたりしている。次回は4年後、北京オリンピックの年である。



お詫びと訂正

桐医会 会員名簿2003（平成15年9月1日発行）で下記の先生方が名誉会員一覧から欠落しておりました。お詫びしてご報告させていただきます。

（敬称略）

稲田哲雄

現住所 〒274-0063 千葉県船橋市習志野台6-26-8 0474-66-0339

小磯謙吉

現住所 〒300-0810 茨城県土浦市永国台2-55 029-824-0116

勤務先 せんば東京高輪病院 03-3443-9191

〒108-8606 東京都港区高輪3-10-11

桐医会 会員名簿2003（平成15年9月1日発行）で下記のとおり内容に誤りがございましたので、お詫びして訂正いたします。

（敬称略）

水山和之（5回生）

誤：現住所 〒169-0051 東京都新宿区西早稲田3-4-26-906 03-3202-2465

正：現住所 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-32-801 03-3239-1839

矢田部佳久（13回生）

誤：勤務先 空欄

正：勤務先 日本テレビフットボールクラブ ヴェルディクリニック 044-946-3030

〒206-0812 東京都稲毛市矢野口3294

松崎有未（15回生）

誤：現住所・勤務先 空欄

正：現住所 〒113-0021 東京都文京区本駒込5-71-8 K202 03-3827-2642

勤務先 慶應義塾大学医学部 生理学教室 03-5363-3747

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

松波克弘（15回生）

誤：現住所 〒113-0021 東京都文京区本駒込5-71-8 K202 03-3827-2642

勤務先 慶應義塾大学医学部 生理学教室 03-5363-3747

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

正：現住所 空欄

勤務先 東京女子医科大学消化器病センター 外科 03-3353-8111

〒162-0054 東京都新宿区河田町8-1

会費納入のお願い

桐医会会員の皆様には日頃より桐医会の活動にご理解とご支援をいただき誠にありがとうございます。さて昨年度より、会費の納入方法を選択できるように変更いたしました。いずれかの方法で納入くださいますようお願い申し上げます。

支払い方法	用紙	期限	手数料	備考
郵便局振込み	同封の振込用紙	なし	100円	
コンビニエンスストア振込み	同封の振込用紙	2004.6.30	100円	全国ほとんどのコンビニで利用可能
銀行自動引落とし	同封の申し込み用紙(押印して返送して下さい)	2004.6.25(申込み) 2004.7.27(引落日)	100円	常陽銀行の場合、事務委託した「日本信販」と印字されます
桐医会事務局での現金払い	なし	なし	なし	

年会費は従来通り3000円ですが、手数料など必要経費として100円を負担していただくこととなります。また同封した振込用紙には平成15年度までの滞納分も含めて請求させていただきました。

皆様のご理解とご協力をお願い申し上げます。なお、ご不明な点は桐医会事務局までお問い合わせください。

桐医会事務局

筑波大学医学同窓会

E-mail: touikai@md.tsukuba.ac.jp

Tel&Fax: 029-853-7534

訃 報

ご逝去の報が同窓会事務局に入りました。
ここに謹んでご冥福をお祈りいたします。

名誉会員 北川 俊夫 先生（平成15年9月18日逝去）

名誉会員 大菅 俊明 先生（平成15年11月27日逝去）

名誉会員 杉下 靖郎 先生（平成15年12月17日逝去）

名誉会員 中井準之助 先生（平成15年3月1日逝去）

第24回桐医会総会のお知らせ

日 時：2004年5月15日（土）16：00～

場 所：筑波大学医学専門学群 4A411

多数のご参加をお待ちしております

編集後記

現六年生は今年度で卒業します。1998年筑波大学医学専門学群に入学し、桐医会学生役員として主に名簿、会報の発行、郵送、少しですがOB訪問で会報にも参加させて頂きました。ありがとうございました。

筑波大学附属病院内
財団法人 桐仁会

Tel 029-858-0128

Fax 029-858-3351

桐仁会は、保健衛生及び医療に関する知識の普及を行うとともに、筑波大学附属病院の運営に関する協力、同病院の患者等に対する援助を行い、もって地域医療の振興と健全な社会福祉の発展向上に寄与することを目的として設立された財団法人です。

1. 県民のための健康管理講座
2. 筑波大学附属病院と茨城県医師会との事務連絡
3. 臨床医学研究等の奨励及び助成
4. 病院周辺の環境整備
5. 患者等に対する援助
6. 患者様、教職員及び見舞い等外来者の方々のために、次の業務を行っております。

●売 店

飲食料品、日用品、衣料品、切手類、生花、図書等、及び病棟への巡回販売

●薬 店

医薬品、衛生・介護用品、化粧品、診察・診断用具(打鍵器等)、聴診器リットマンキャンペーン

●窓口サービス

付添寝具の貸出、貸テレビ、宅配便、DPE、レンタル電話、クリーニング等

●その他

各種自動販売機、公衆電話、コインランドリー等

●喫茶室 ●食堂 ●理容室 ●外来駐車場の整理業務

桐医会会報 第55号
発行日 2004年3月30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