

財団法人
大阪難病研究財団

*The Osaka
Medical Research
Foundation
for
Incurable Diseases*

医療法人錦秀会
創立40周年記念講演会

難病医学セミナー

1996年10月26日(土)
於：阪和記念会館

目 次

【 ガンの遺伝子診断 3 】

講 演：東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター長 中村 祐輔 先生

司 会：大阪大学教授 門田 守人 先生

【 新しい血圧調節のしくみ ~循環器系における情報伝達~ 11 】

講 演：国立循環器病センター研究所長 松尾 壽之 先生

司 会：医療法人錦秀会 常務理事 和田 博

【 ヘルスケア—リフォームと21世紀の病院像 23 】

講 演：国立医療病院管理研究所主任研究官 川 淵 孝一 先生

司 会：医療法人錦秀会 理事長 藪本 雅巳

ご挨拶

医療法人錦秀会は、30年間救急一筋に努め、はや創立40周年を迎えることができました。これもひとえに皆様のご芳情の賜物と感謝いたしております。ここ数年間は、時代の波とともに老人医療の方向に進んでまいりましたが、この40周年を契機といたしまして、保健と医療、そして福祉を統合した新しい病院の形態へと向っていきたいと思っております。

我々スタッフ一同今まで以上に鋭意努力してまいり所存ですので、今後とも皆様の御支援、御指導のほどをよろしく願いたします。

さて、この40周年を記念いたしまして、昨年10月26日に阪和記念会館におきまして、各分野における最高峰の先生方をお招きして講演会を開催いたしました。お忙しい中、ご講演を引き受けて下さいました先生方、また司会の労を取って下さいました先生方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

今回の貴重な内容を、より多くの関係者の方にご覧いただきたく、ここに財団法人大阪難病研究財団の難病セミナーの一環として報告書をまとめました。広く医療に携わっておられる方のご参考にしていただければ幸いです。

最後に、この講演会開催にあたっては、大阪府立看護大学学長であられた曲直部壽夫先生にいろいろご指導を賜り、司会も快諾いただいておりますが、残念ながらご出席も適わず、講演会後の12月17日に御逝去されました。あらためて生前の先生のご指導とご厚情に感謝申し上げますとともに、先生のご冥福を心よりお祈り申し上げます。

財団法人大阪難病研究財団
理事長 籾本秀雄

医療法人錦秀会
理事長 籾本雅巳

がんの遺伝子診断



講演

東京大学医科学研究所
ヒトゲノム解析センター長

中村祐輔先生

中村祐輔先生は、大阪大学医学部を卒業後、大学や病院での2年間の外科研修を経て遺伝子の研究に入られ、アメリカのユタ大学にご留学。独特のアイデアで家族性疾患の遺伝子診断を研究されました。帰国後は、東京のがん研究所生化学部長として活躍され、平成6年、東京大学医科学研究所の教授にご就任。今は教授に加えてヒトゲノム解析センター長という重席もお務めです。そして4月からは大阪大学バイオメディカル教育センター臨床遺伝学研究部の教授職も併任され、基礎の立場から臨床を支えておられます。



司会

大阪大学教授

門田守人先生

今の医療や医学の研究にとって遺伝子は非常に大切です。がんの話は半分ぐらいで、遺伝子とはどんなもので、なぜ大事であって、どれほど21世紀の医療に重要な役割を果たすかをお話します。

我々の身体は、精子と卵子の受精した受精卵からスタートします。この受精卵の中には、我々の生命の情報となる全ての暗号が入っています。この受精卵には、両親からも

らった遺伝子が半分ずつあります。我々の身体は1個の細胞からスタートし、2個、4個、8個と分かれ、最終的に、大人の身体で60兆個の細胞を持ちます。1個の細胞が60兆個になる過程で細胞がどんどん分裂し、全く同じ遺伝子が引継がれるわけです。

遺伝子是我々の身体の仕組みをコントロールしている全てであり、この受精卵に含まれている遺伝暗号と、大人になったときの心臓や肺の細胞にも全く同じ遺伝暗号が含まれています。従って遺伝暗号は、我々の命のプログラム全て

であり、これに異常が起きると我々の生命は成り立ちません。ところがこの受精卵のときの遺伝子と大人になった細胞の中の遺伝子は同一なのに、なぜいろいろな身体の臓器が出来上るのでしょうか。それを解く鍵が、遺伝子のスイッチの「ON」・「OFF」なのです。心臓、肝臓、肺などの臓器がそれぞれ違う細胞から成り立っているというのも、各細胞でスイッチが「ON」になっている遺伝子、あるいは「OFF」になっている遺伝子が違うからです。ある遺伝子は心臓でだけ働きなさい、ある遺伝子は肝臓でだけ働きなさい、というふうに、それぞれの遺伝子はいつどんなときにどの場所で働くかということが決められます。それが狂うと我々の身体は成り立ちません。従って、遺伝子のスイッチの「ON」「OFF」、つまりスイッチをつけたり消したりする仕組みというのは、我々の身体にとって非常に重要であり、狂うと様々な病気になったり、あるいはがんができてしまいます。実際その遺伝子と呼ばれているものは10万種類あり、両親から10万種ずつ遺伝子をもらうわけです。

DNAが遺伝子の基になっており、このDNAの中の暗号によってどんな蛋白質を作るかということが決められます。従って10万種の遺伝子があれば、10万種の蛋白質が存在し、その蛋白質を何時どの時にどれだけ作るかということによって我々の生命が維持されるのです。

DNA遺伝子というのはAとCとTとGという4つの遺伝暗号からできています。“あ”“い”“う”“え”の4つしかないわけです。これら4つの遺伝暗号の並び方によって全て我々の身体が決められ、この遺伝子と病気のかかわり方がどうなっているかが問題となります。よく耳にする遺伝病というのは、10万種の遺伝子のうちのある遺伝子が壊れて病気になるというような、病気になることを避けられない病気のことです。今迄遺伝子というと、なんとなく特定の遺伝病というものだけに関連すると考えられてきましたが、最近では高血圧、糖尿病、がん、あるいは感染症のようなものも、遺伝子が病気になるならに大きく関連していることがわかってきました。

エイズ感染でも、ある人はエイズのウィルスが入ってもウィルスが増えないことがあります。増えない人を調べていると、ある遺伝子に

欠陥があるとウィルスが育つことができないということがわかり、結局感染症においても遺伝的な要因が違ふことによって、病気になったりならなかったりします。高血圧、糖尿病でも同じです。糖尿病でも、ある遺伝子に異常があるとちょっと糖分が付加される、あるいはストレスによって病気になりやすいということがわかってきました。一部のがんもこうした部類に入るかもしれません。

従って、今の研究というのは、病気のなりやすさを調べ、後天的な要因をコントロールすることにあります。つまりある人が塩分を取り過ぎると高血圧になりやすいということが遺伝子レベルでわかれば、その人は極力塩分を取るのを控えるようにするわけです。21世紀の医療は、病気の治療ではなく、遺伝子診断による病気の予防がキーワードになるでしょう。

おもしろい研究成果がアメリカから報告されました。病気と遺伝子の関係を調べています。それは、一卵性双生児と二卵性双生児を比較し、一方が病気の場合もう一方が病気になる確率を調査したものです。てんかんの場合、二卵性双生児では両方共てんかんになるのは20パーセントですが、一卵性双生児の場合には80%以上が両方共てんかんの発作を起こします。一卵性双生児では遺伝子が全く同じですが、二卵性双生児は基本的には兄弟と変わらず、半分ぐらいしか一致しません。従って、てんかんという病気は、実は遺伝的な要因が非常に大きいことがわかります。100%一致しないのは、後の何十パーセントかは環境要因が関係し、それぞれの病気の遺伝子の重みというのがこれから判定できるのです。

消化性潰瘍では、一卵性双生児の場合、一方が潰瘍になるともう一方が潰瘍になる割合は70%です。つまり胃壁が何かに弱い、あるいはストレスに対して非常に弱いためにイライラして胃酸の分泌が増えるから起こるのであって、結局遺伝的な要因が関係してくるということがわかります。割合は別として、一卵性双生児と二卵性双生児の差は大きいものとして、リウマチ性関節炎、吐血性心疾患、高血圧症などがあり、これらの病気においても、遺伝的な要因がある程度重みを持っているということがわかります。

会話障害や情緒障害、また自閉症などでも同

じような研究があり、特に自閉症と呼ばれている病気は、一卵性双生児だと一致率は60%、二卵性双生児だと10%以下です。自閉症は、なんとなく環境によって閉じ込めるといふふうに考えられがちですが、実は生まれた時点で、外との交流ができないような遺伝的な異常が大きな要因となるのです。

アルコール依存症ではおもしろいことがわかります。男性では一卵性双生児と二卵性双生児に差がありますが、女性の場合では一卵性双生児と二卵性双生児には差がありません。女性の場合は育った環境がかなりアルコール依存症に大きな役割を果し、男性の場合には遺伝子の重みをもっと大きいことがわかります。

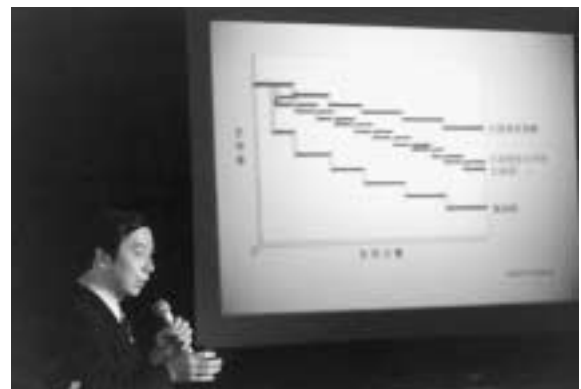
様々な性格的要因や一般教養や言語の認識についても研究が進んでいます。例えば外交性について、一卵性双生児の場合、両方共外交的であるのは50%、二卵性双生児だとかなり性格は変わります。外交性に関する遺伝子レベルでの報告によると、ドーパミンレセプター中でアミノ酸が何個かくり返している部分があり、この部分が少し長い人と少し短い人がいます。長い人は外交的、短い人はそれほど外交的でないという遺伝子の裏付けが示され、性格的要因に関しても実は遺伝子が大きな役割を果していることがわかってきました。

次に酒好きな性質に関するネズミを使った興味深い研究があります。普通の水とアルコールの入った水を置きます。ある種のネズミはお酒が好きで、水分の8割ぐらゐはアルコールの入ったものを飲む。また、2割ぐらゐしかアルコールの入ったものを飲まないネズミもいる。お酒が強い弱いじゃなくて、お酒が好きか嫌いか、つまりアルコールを飲んだときにいい感じを持つかどうかというようなことでさえ、やはり遺伝子が関係しているということがわかってきました。今アメリカとかロシアでは結構アル中というのが大きな問題ですので、このような動物のモデルを使って、一体どういう遺伝子でどういう変化があるとお酒が好きになるのか、あるいはお酒が嫌いになるのかという研究も行なわれているわけです。従って、がんに限らず様々なレベルで遺伝子というのは非常に大きな注目を集め、もともと思いもつかなかったようなことでさえ遺伝子が重要な役割を果しているということがわかってきました。

次に、今日のタイトルである「がん」の話に移ります。最終的には、がんというのは遺伝子の病気であると言っていいと思います。ただし、がんの場合には1つの遺伝子が関係するのではなくて、いくつかの遺伝子が関係します。年齢が高くなるほど大腸がんの発生率はどんどん増えてきます。この意味は、我々が生きている間に、遺伝子にとっても不健康なことをいろいろするわけで、例えば皮膚がんの場合だと紫外線の影響で遺伝子に傷がつき、胃や腸などでは食べ物の中に入っているいろいろな物質が遺伝子を傷つけます。傷つくことによって細胞はダメージを受けますが、1つの遺伝子だけが傷ついててもがんになりません。しかし、いくつかの遺伝子がダメージを受けるとがんになるわけで、加齢とともにがんの発生率が増えるのは、年を取るにしたがってどんどん遺伝子に傷がつく、それが積み重なることによってがんができるわけです。

もう一つ重要なことは、大腸がんの場合には、過去15年間の間に発生率が3倍に増えていいます。それは我々が、それだけ大腸の細胞に傷つきやすいようなライフスタイルや生活様式、あるいは食生活へ変化している傾向にあることを意味します。大腸の粘膜からポリープができ、ポリープが大きくなる、そしてがん化するのです。それぞれの段階でどんな遺伝子が関係しているのかということもわかってきており、APCと呼んでいる遺伝子が壊れるとポリープができます。このAPCというのは我々が5年ぐらゐ前に見つけた遺伝子です。

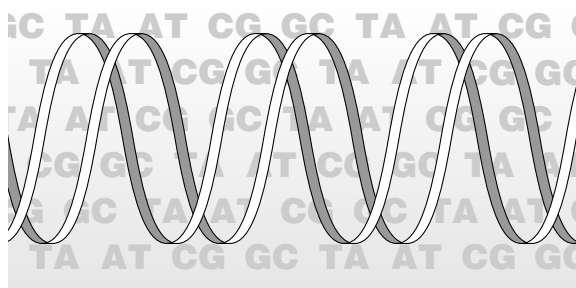
それからもう一つ、K-rasという遺伝子に傷がついて、この遺伝子が壊れるとポリープは大きくなってがんに近づきます。更にP53と呼ばれる遺伝子に傷がつくと、がん化します。つ



まり遺伝子の異常が3つ重なってくるとポリープができ、ポリープが大きくなってがんができる、というプロセスが起こるのです。このようながんに関係する遺伝子は「がん遺伝子」と「がん抑制遺伝子」に大きく分かれます。

がん遺伝子というのは、車にたとえるとアクセルのような役割をもつ遺伝子で、がん抑制遺伝子は、ブレーキの役割をもつ遺伝子です。がん遺伝子が壊れると、アクセルをむやみにふかすような壊れ方になってしまいます。それに対してがん抑制遺伝子は、細胞がどんどん増えるのを防ぐブレーキの役割をしているわけで、これが壊れるとブレーキが利かなくなります。遺伝子の異常が重なると、アクセルはものすごくふかした状態になり、逆にブレーキが利かなくなります。従ってアクセルを思いっきりふかしても、止めるためのブレーキが利かない状態、つまりがん細胞になるわけです。これ以外にもう一つ修理屋の遺伝子がありますが、後ほど触れます。基本的にはアクセルの遺伝子とブレーキの遺伝子が壊れることによって、細胞は無秩序に増えていくわけです。

壊れ方について専門的な説明をします。4つの遺伝暗号であるAGCTは、基本的には遺伝暗号は3つが一組になって、どんなアミノ酸とか蛋白質をつくるのかを決めているわけです。細胞の核の中には60億、AGCTという遺伝暗号があって30億は母親、30億は父親に由来します。正常な蛋白質は周りの環境に従って適当な早さで増えなさいという指令を出しますが、1個が傷ついて変わるとその蛋白質の性質が変わり、今度は鬼のようになります。この悪代官みたいなものが細胞に「どんどん増えなさい」という指令を送り、アクセルが蒸かされたような状態になります。そうっとおとなしくしていればいいのに、少し蛋白質の状態が変わる



ことによって、ムチでバシバシ叩いて細胞をさらに増えさせるような機能を持ってしまうわけです。

それからもう一つ、遺伝子の増幅という現象が起ります。正常な状態で1個の遺伝子が1個の蛋白質をつくるとします。ところが何かの弾みで遺伝子が突然増えてしまうことがあります。つまり1個でいいのに、遺伝子が何十倍にも増えてしまうのです。つまり小さな車のエンジンが突然大きくなり、アクセルを踏んだ途端に暴走してしまったような状態を指します。1個の蛋白質が適当な早さで細胞を殖やしていればいいのに、遺伝子そのものが増えることによってたくさん蛋白質ができ、細胞をアクセルをふかしたような状態にしてしまうわけです。アクセル役の遺伝子が知らない間に細胞の中で非常に増え、そこにエンジンがのっかかっているような状態になると、がんは非常にタチが悪くなります。

例えば食道がんの場合、アクセル役の遺伝子が増えているかどうかで患者の予後に差がでます。増えている場合には非常に患者の予後が悪く、約3年後にはもう10%ぐらいしか生存しない。ところが、そうした現象が認められないがんでは、3年後には半分ぐらい生存しています。遺伝子が増えることによって、どんどん細胞が増えて転移しやすくなり、患者の予後を非常に悪くしているわけです。

また、白血病には特異的な遺伝子の変化があります。例えばある蛋白質をつくる遺伝子の染色体と、別の蛋白質をつくるBという染色体があるとします。白血病の場合、この染色体同士がちぎれて置き変ってしまうという現象が起こります。つまり染色体が切れて置き変わり、この2つの遺伝子が間違っくっついてしまう。そうするとこの遺伝子は全く新しい蛋白質をつくってしまいます。この本来身体の中のない蛋白質は実は悪い役目をして細胞にもっと増えるように指令を送ります。これは白血病に特異的で、こうした遺伝子の異常をもとに白血病細胞がどれぐらい残っているか、あるいは治療を開始すべきかどうか、微妙な判断を行うのです。遺伝子レベルで細胞がどれぐらい微細に残っているかを調べるのに応用されているのです。つまり、遺伝子の異常というのは診療の現場から全く離れているわけではないのです。

それに対して、がん抑制遺伝子の変化はさらに特異的で、どのようにがん抑制遺伝子が壊れるかというのも決っています。本来細胞の中には、両親からもらったがん抑制遺伝子がそれぞれ1個ずつあります。1個壊れても、まだブレーキを利かせることができます。これはまさに自転車と同じで、自転車の場合には前輪と後輪、どちらかが利いていればよい状態です。ところが両方壊れると、ブレーキがかからなくて事故を起こします。このような2段階の変化によってブレーキ役の遺伝子が壊れると、細胞は増えることに対する抑制が利かなくなり、さらに増殖を早めるわけです。すでに遺伝暗号を微細に調べる方法は確立し、AGCTの遺伝暗号がどういふふうになっているのかを調べるのが可能です。

さらに大切な点として、がん抑制遺伝子の場合、染色体が切れてしまうという現象が起ります。それも非常に簡単に見付けることができます。遺伝子の研究の進歩によって、その遺伝子が母親からのものなのか、父親からのものなのかも区別できます。人の身体の中には、非常に単純に繰返しているような配列があります。例えば“ああああ”、“いいいい”、“ああいい”などの単純な遺伝暗号が繰返して並んでおり、それが長かったり短かったり、個体間によって差があるということが判明しました。それを応用して両親の染色体を区別する方法を開発し、それを契機に様々ながんの抑制遺伝子の研究が進み、他の用途にも使えるということがわかってきたのです。

その一つは、犯罪捜査です。2種類の遺伝子を順番に、それぞれの遺伝子が両親のどちらからきて、またおじいさん、おばあさんのどちらからきたかということ調べるのです。個人個人によってパターンが違うので、個人鑑別もできます。足利の少女誘拐事件でも使われましたし、FBIでも犯罪捜査に使用しています。

親子鑑定にも有効です。必ず子供の遺伝子は両親どちらかと合うわけですから、そうでない場合、親子関係はないと言えます。だから両親の染色体の区別は、がんの研究にも役立つうえ、法医学において科学的に非常に精度の高い親子鑑定にも効力を発するのです。

大腸がんがいろいろな遺伝子の異常の重なりで起こることは説明済みですが、これはある事

実に基づいて順番に遺伝子異常が起こる現象を示したものです。大腸からポリープを取り、大きなもの、小さなもの、あるいは良性の腫瘍、悪性の腫瘍を比較することにより、どの遺伝子の異常がどのあたりにあるかを見付け、どういう形でがんができてくるのかということを追跡することが可能となります。遺伝性のがんでも、どういう遺伝子に傷があるとがんが遺伝するのかということが判明し、現在ではいろいろながんの遺伝子診断を可能にしています。

がんの遺伝子診断には、違う意味をもつ3通りがあります。1つ目はがんの予知、すなわちがんが全くない人が、がんができていくかできにくいかを判定をする遺伝子診断です。2つ目は、がんを見付けるための遺伝子診断です。前述の通り、白血病では非常に特殊な遺伝子の異常があるため、遺伝子を調べることによって白血病のがん細胞が残っているかどうかということを見つけるのに使います。現在では痰を使って肺がん細胞があるかを調べる試みもされています。また、尿や便を使って大腸・肺・膀胱の腫瘍の有無を調べることも可能ですし、膵臓から膵液を取ってきて膵臓にがんができていないかどうかということも我々は調べています。これは一般のレントゲン検査とか内視鏡検査と同じようにがんを見付けるための遺伝子診断です。

3つ目は、すでにがんができてしまった人の拡がりやがん細胞の性質を判定するための遺伝子診断です。大腸がんのリンパ節転移を遺伝子で調べてみると、その人が再発するか再発しないか、あるいはがん細胞が散らばっているかどうかということが非常に正確にわかります。抗癌剤で治療する場合でも、そのがん細胞は抗癌剤や放射線治療に効きやすいか効きにくいかということ判定するような遺伝子診断があります。

このように、がんの遺伝子診断には全く違う3種類の性質があって、それぞれ様々な倫理的な問題もあり、また方法も違うのです。

家族性大腸腺腫症の家系を調べることによって、APCという遺伝子を見つけましたが、この病気は発症前、がんや腫瘍ができる前に診断ができるのです。遺伝暗号というのは3つで一組です。3つ揃ってはいはじめて、ある意味を持つわけです。その中でいくつか欠けるとわからない遺伝暗号になり、実際遺伝暗号としては役に立たなくなります。がんを抑える遺伝子

が欠けるとブレーキが利かなくなります。遺伝的に一段階異常が進んでいる患者では、大腸にポリープがたくさんできやすくなるのです。正常な遺伝子を2個持っている、ブレーキの遺伝子は二段階の変化で壊れますが、遺伝的に一段階壊れていると一段階で壊れることになり、非常にがんができてやすくなるわけです。従って、数千個ものポリープができてしまうのです。現在では、採血しなくても口をゆすがせて、口の中から脱落してくる粘膜を取るとか、あるいは尿の沈渣を取れば、痛い思いをさせなくても診断ができるまでに技術は上ってきています。

もう一つ大切な点として、前述した“遺伝子を修理する遺伝子”があるのです。遺伝子に異常があると、大腸がんが非常にできやすくなります。そうした家系は明らかに遺伝性大腸がんの家系であるということが言えます。ある患者では、大腸がんプラス子宮体がん、大腸がんプラス卵巣がんができることもあります。1回大腸がんの手術をしたのに別の場所に大腸がんができることも珍しくありません。

遺伝性のがんの原因は、先ほどのブレーキとかアクセルの原因ではなく、実はDNAに傷が入ったときに修理する遺伝子の異常であることもわかってきました。一つの細胞には60億の遺伝暗号があり、細胞が1個から2個に増えるのに全く同じ節を60億作る必要があるわけですが、時々間違いも起こります。例えば間違っても、身体の中には削り取ってまた元通りにするという修理屋が存在するのです。ところが、この修理屋に異常がある場合には、例えば放射線や食べ物で傷がついても元に戻せません。元に戻せないと、次の細胞分裂のときに傷として残り、結果として、アクセルとかブレーキの遺伝子が傷つき、普通の人に比べて何倍、何十倍もがんができてやすくなってしまいうわけです。

これまでに20いくつかの遺伝性のがんに関係する遺伝子が判明し、最近では遺伝性の乳がん・卵巣がんについては診断できるようになりました。調査によると、日本人女性で約5万人ぐらいが遺伝する乳がんの異常をもっていません。遺伝するがんは決して他人事ではありません。

遺伝子診断としては、痰、便、尿、あるいは血液とかを使って、身体の中にがん細胞ができていないかを調べる遺伝子診断が可能になりつ

つあります。我々のデータでは、便を使って遺伝子レベルでも検出可能ですが、そうした診断を下せる人は3人に1人であり、なかなか実用的なところにまで至っていません。

最後になりますが、がんに対して抗癌剤治療をするとき、あるいは放射線治療をするときに、予め判定できないか考えています。昨今、抗癌剤は毒であるとか抗癌剤は意味がないとかで抗癌剤治療が叩かれています。実際問題なのは、やってみるまで効くか効かないかわからないのに抗癌剤を使っている実情なのです。抗癌剤が有効な人は、生存日数は当然長くなるはずですが、ところが無効な人、全然がん細胞には効果がない人に抗癌剤を使うと逆に患者を苦しめて、むしろ何もしないより悪い結果になってしまうのです。がん細胞には個性があるので、同じ大腸がん、同じ乳がんでもそれぞれ違った性質を持っています。違った性質は、遺伝子の壊れ方の違いからくるのです。全ての大腸がんが同じ遺伝子の変化を持つのではなく、異常の起り方も違います。遺伝子の異常が違えば、当然薬の効きやすさが違うはずですが、最近、非常に重要な役割をもつ遺伝子を見つけました。その遺伝子が働いていないとがんに対して強くなる性質を持つ遺伝子です。近い将来、抗癌剤を使う前にそれが有効か無効かをある程度判定した上で、抗癌剤治療の指標ともっていけるよう考えているのです。

現在、がんの遺伝子診断として実際に使われつつあるのは発症前診断で、遺伝性乳がん、家族性大腸腺腫症は、発症前診断が可能です。実際がんを見つけるほうに目を移すと、血液の中に残っている白血病細胞を遺伝子レベルで診断するというようなことは、実際もう検査室レベルで行なわれています。5年前には全く行なわれていなかったことが5年後にはこういう形で使われているのです。おそらく5年後には、がん患者に対して抗癌剤で治療する前に予め効くか効かないかを判定し、それを指標にしてこの人は徹底的に治療するとか、この人はこういう治療は避けたほうがいい、というような形で遺伝子診断が使われてくる、と信じて研究が続いています。遺伝子というのは、決して遠く離れたところにあるのではなく、がんについても遺伝子で非常に研究が進んでいることを御理解していただければ幸いです。

Q & A

司会

中村先生どうもありがとうございました。難しいことををわかりやすく人に話すことができるのが偉い人の共通したところだと思います。暗いイメージの遺伝の話をご非常にわかりやすく話してくださいました。遺伝というものが、我々が日頃思っている以上に、様々な素因で影響されていることを示していただきました。“遺伝的要素もあるんだ”と漠然と言っていたことを、具体的にお話しいただいたわけです。また、がんの遺伝子診断においても、がんが発生するまではがんを促進するがん遺伝子、それと何かがんになることを抑えていて、それが壊れたときに出てくるがん抑制遺伝子、この二つがあること。そしてもう一つの因子として、遺伝子が傷ついたときに修復する機構があり、それがおかしくなってくると1つのがんだけじゃなくて他のがんの発生にも影響する、という発生メカニズム。さらにその診断。診断とって単純に一つのことではなくて、発症前からできる診断、さらには予防因子つまり悪性度の問題、さらに治療の効果の有無についての診断、という3つの大きく異なった診断についてお話しいただきました。

せっかくの機会ですから、ご質問をお受けいたします。

Q

大変すばらしいお話をありがとうございました。少し乱暴な質問かもしれませんが、抑制遺伝子とか、促進遺伝子というのは何種類ぐらいあるとお考えですか。

A

抑制遺伝子はたぶん30か40ぐらいあると思います。がん促進遺伝子のほうは、今のところ、ヒトのがんで異常が見つかっているというのは、まだ6種類か7種類ぐらいしかありません。両方合わせて50ぐらいがいろんな組合せで決ってきて、いろいろな表現形の違いとか性質の違いを作っているのではないかと思います。

Q

まだ全部明らかにはなっていないのでしょうか。

A

まだまだです。人の遺伝子でまだわかっているのは6%か7%ぐらいしかありませんから、まだまだ見つかると思います。

Q

先ほどのがんの遺伝子のお話で、がんにはいろいろな顔があり、たちのよくないやつは治療しても予後が悪いとおっしゃいましたが、昔はがんは治療法、特にメスを持つ先生の技術ががんの予後にかかなり影響を与えるんだと、つまり手術する人間は、このがんは進行しているけれど治したのは俺の手術の力だというふうに勝手に言っていたのですが、それは殆ど間違いですか。

A

私は、かの慶応の先生とは意見が違います。やはり段階的にがんは悪くなってくるわけですから、ほっておけば当然悪くなります。だから検診をした時点でその人の運命が決まっているというような意味で申し上げたのではなく、やはり早く見つけて早く治療するというのは非常に重要だと申し上げたいのです。例えば甲状腺のがんを見つけたとします。おとなしいがんが、ある日突然悪くなっている。遺伝子を調べてみると、新たな遺伝子の異常が加わっていることがわかります。また、ある遺伝子の異常が加わると、神経膠腫が悪性神経膠腫になるのです。

Q

最近、がん告知が問題となっています。いろんな遺伝子診断が可能になっても、実際はなかなか治療に結びつかないということが現状ではないかと思います。そうすると、遺伝子診断による告知というのはどうなんでしょうか。発症前診断について何かお聞かせ下さい。

A
 いろいろな考え方の人がおられます。ここに座っておられる宇都宮先生は積極的にやられている立場ですけれども、結局何となく遺伝子診断を考える場合には、みんな悪い結果が出たときしか想定していないのです。少なくとも家族性大腸腺腫症では、遺伝性の大腸がんにしてもそうですが、本人はがんになるのが怖いわけです。たとえば先ほどの家系で、親もがんで死ぬ、おじさんもがんで死ぬ、おじいちゃんもおばあちゃんもがんで死んでいるという人には、精神的に大きな負担がかかっている場合があるわけです。陰性に出た場合には言う方も楽だと思えますし、本人もそうした精神的な負担からリリースされるわけです。今のところ、悪い遺伝子を持っていなくても、定期的にずっと検診を受け続けなければいけません。しかし、陰性に出れば、その時点で普通の人レベルに持って行けるわけで、少なくとも数十年間、ポリプができるのではないかというような精神的な苦痛から逃れられるのです。陰性の結果が出た場合のプラス効果というのはすごく大きいわけです。

それに対して陽性というか、がんになるという結果が出た場合にはどうでしょう。だれでもできるだけ早い時点でがんを見つけようと検診されるわけですから、その延長線上で、がんができる前にできるかできないかということを知っていてもいいんじゃないでしょうか。できるだけ早い時点で見つければ、今では内視鏡的な治療も可能です。患者の精神的な負担という悪い面だけを考えずに、患者の死をいかに防いで、いかに治療を短くするかというふうにプラスで考えればいいのではないかと思います。特に遺伝性のがんの場合、発症年齢が20代、あるいは最近では19歳の大腸がんの例も我々が調べた中にはあります。その人達は当然検診には引っかけられないわけです。そうした目で、患者を救うためにはどちらの方がプラスになるのだろうかということを考え、その後の精神的なケアをいかにすべきかというふうに考えていただければ、我々のやっている研究が役に立つというふうに思います。

Q
 実際の家族では、特にある家系においてそうした考えに協力的なのでしょうか。それとも、むしろそういうものに対して拒否的なのでしょうか

A
 ある新聞に叩かれて大喧嘩したのですが、何も我々は、無理やり採血し、いやがる人に無理やりあなたはがんになりますと言っているわけではありません。あくまでも、本人が希望し、本人が検査を受けたいというのが最初的前提ですから、非協力的な人に対して無理やり診断しているわけではないということをきちんと理解していただきたいと思います。

司会
 ありがとうございます。まだたくさん質問もあるかと思いますが、時間を超過いたしましたのでこのあたりにしたいと思います。ノーベル賞をもらった利根川進先生が、いい仕事ができる人について3つ挙げておられます。一つは運、もう一つはセンス、もう一つはハードワーク。おわかりのように、中村先生、運はわかりませんが、センス、ハードワーク、まさにその通りの先生だと思います。これからもどんどん私たちのホープとして頑張りたいと思います。どうもありがとうございました。

新しい血圧調節のしくみ

～循環器系における情報伝達～



講演

国立循環器病センター研究所長

松尾 壽之 先生



司会

医療法人錦秀会常務理事
大阪大学名誉教授

和田 博

今回のご講演は、大阪府立看護大学学長の曲直部先生が大変熱心に松尾先生を口説き、来ていただける運びとなりました。厚く御礼申し上げます。松尾先生は、昭和3年東京でお生まれになり、広島高等学校そして東京大学医学部薬学科を卒業され、同大学院にて有機化学を研究。理化学研究所の研究員をされた後、Tulane 大学に留学されています。そして帰国後、大阪大学医学部においてになりました。というのも、かの山村先生が「ぜひうちへ来て研究せい」と、自分のツベルクリンの研究に引っ張ってこられ、宮崎医科大学にお移りになる前の2年間、私の研究室で助教授をされることになったわけです。

松尾先生は、理化学研究所時代からすばらしい仕事をしておられました。蛋白質のC末端をトリチウム化して、松尾法で決めるというものです。これが今日までの先生の研究の基になっています。今日はその話はないと思いますから、少し紹介させていただきます。ちょうど私もその時酵素GOTの研究をしており、そのC末端が決まらな

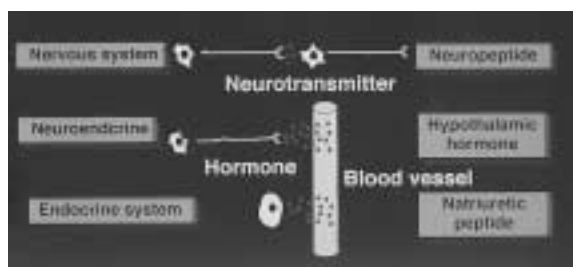
いため先生の所にご相談に伺い、明らかになったという経緯があります。そのC末端微量決定法がその真価を發揮したのは次の仕事です。当時Tulane 大学にシャリーという研究者がおり、脳下垂体ホルモンの一つ黄体形成ホルモン(LH)の分泌を促す LH-遊離ホルモン LH-RH (Leutenizing Hormone-Releasing Hormone)を、ブタの視床下部約16万頭分から0.2ミリグラムを精製するのに成功されました。この構造を決めるのに、世界で誰か、これは松尾先生しかないということで、引っ張られ、そこでLHRHが10個のアミノ酸からなるペプチドであることを決められたのです。このことについては「ノーベル賞ゲーム」という、ベストセラーになった本にいろいろ書いてあります。その後、シャリーとその競争相手のギルマンがノーベル賞をもらって、松尾先生はもらわなかったいきさつがあります。

それ以後のご活躍は、直接ご本人からお聴きしたいと思います。

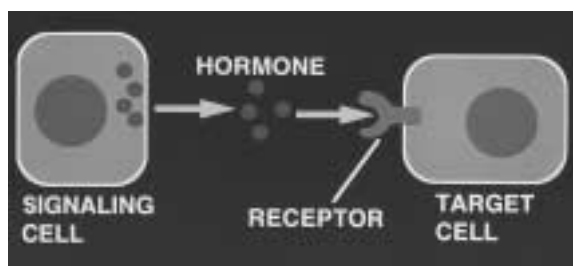
私は全く医学とは別の有機化学を研究していましたが、先程のシャリーとの仕事、山村先生のご紹介、さらには和田先生とのご縁で医学界に入りました。本日は生化学の立場から、「新しい血圧調節のしくみ」についてお話ししたいと思います。こうした研究を、医学の領域で仕事をしている方々によって育てていただくのが願いです。

生 | 体内情報伝達とホルモン

我々の身体は実に60兆を越す細胞の集団であり、いわゆる五臓六腑といわれるように、様々な機能を担う臓器の集合体として成り立っています。そして、その一つにでも故障があると、全体としてまとまった健全な機能をはたしません。健康であるためには、身体のどんな部分の異常でも的確に感知して、60兆の細胞にそれを伝え、すべての細胞が過不足なく動く仕組みが不可欠で、事実、そういう細胞と細胞との間の情報連絡装置が実に精巧に身体に構築されているのです。最近10年、あるいは15、6年のうちに、そういう細胞間の話し合い、すなわち情報伝達のシステムがかなり解明されてきました。



スライド(1) ペプチド性細胞間の情報伝



スライド(2) ホルモンによる細胞間の情報伝達

細胞間の情報伝達には様々な形がありますが、ペプチド(蛋白質の小型のもの)が重要な役割を果たしていることがわかってきました。神経系では情報伝達物質として、内分泌系ではホルモンとして、それぞれが細胞から他の細胞に一つの情報を与える言葉として使われています。

基本的に一つの細胞が外部環境の変化を感知すると、それを他に知らせるためにホルモンや神経伝達物質(総称リガンド)、つまり細胞が他の細胞に話しかける言葉を発します。そして他の細胞がそこにあるレセプター(受容体)、つまりリガンドと特異的に結合することによって、初めてその言葉が次の細胞に伝わります。いわばその言葉を聞き分ける耳がレセプターというわけです。すでに神経系ではアセチルコリン、アドレナリンなどの神経伝達物質があり、レセプターも解明されていますし、またホルモンにはインシュリンなど多くのホルモンが同定され、そのレセプターも対応ができています。しかしまだ発見されていない言葉もあるに違いありません。我々はこの未発見の言葉を発掘しようとした。一つでもわかれば、対応する耳であるレセプターとの関係も解明します。こうして、我々の身体に存在しているが、まだ知られていない情報伝達の仕組みを明らかにしたいというわけです。その一つとして、血管の拡張あるいは血圧の降下に役立つような新しいホルモンを2、3種類見つけることができました。

LHRHの仕事が私を有機化学から医学の世界に導いてくれました。大阪大学で山村先生、和田先生と一緒に新しい言葉を発掘する方法論を確立し、宮崎医科大学に移ってから脳内のモルヒネ様ペプチド、今日お話しする心房性ナトリウム利尿ペプチド(血圧降下ペプチド)を見つけることができました。また最近副腎髄質から見つけたアドレノメデュリンという血圧降下物質などについて解明していったわけです。

LH-RH
 $\text{pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH}_2$
 (1971)

スライド(3) ペプチドの構造

まずシャリーのところで、LH-RH に関してアミノ酸 10 個からなるペプチドの構造を決めることができました。

この未知の物質が同定されることによって、合成 LH-RH が得られます。そして、特異的な抗体が作成され、ラジオイムノアッセイによる LH-RH の定量法が確立されます。これを用いて、存在位置や分泌の挙動が明らかになります。ついで分泌する細胞あるいはそのレセプター、というように研究は進展します。特に LHRH の発見をきっかけに、神経細胞からホルモンが分泌されるという“神経内分泌”という新しい概念が生まれました。

それほど大きな反響を呼んだ仕事でしたから、シャリーは、ギルマンおよびヤーローと一緒に 1978 年にノーベル賞を受賞しました。しかしシャリー、ギルマンはお互い兄弟弟子であるにもかかわらず仲の悪さは有名で、2 人の確執のエネルギーがこの視床下部ホルモンの研究になったとも言われています。ニューヨークタイムズに掲載されたノーベル賞授与式の時の写真の表題が、「授与式の当日でもお互いにそっぽを向いていた」だったほどです。



スライド(4) ノーベル賞授与式でのシャリーとギルマン

- 1) 組織に熱を加えることによってプロテアーゼを失活させる
- 2) 微量で分離・分析する
- 3) in vitro アッセイ：平滑筋を収縮・弛緩させる

スライド(5) 微量レベルでのペプチド研究に関する我々独自の的方法論

ニューオリンズの病院裏手にあったみすぼらしい実験施設でシャリーの仕事が出来上がったわけです。私はその仕事に非常に感銘を受け、まだまだ生体内には未知のホルモンや神経伝達物質といったものがありそうだという感触を得ました。LH-RH 研究のためにシャリーは 16 万 5 千頭ものブタの視床下部、ギルマンは 200 万頭の羊をオーストラリアの牧場から集めなければならなかったのです。そうした状況下で新しい物質を探求するには、方法論をはっきり確立させ、小動物あるいはより少数の動物で対処しなければその後の展開はないと痛感し、方法論について様々な問題を検討しました。ペプチドは、酵素で非常に分解しやすい性質があるので注意が必要です。また、もっと微量で分離する方法、あるいは分析する方法を検討しました。分離法は高速液体クロマトグラフィという新しい方法が開発されたので解決できました。構造解析の微量化には、もっとも苦心したところですが、改良を重ねて、独自の分析法を確立しました。さらに、遺伝子のメッセンジャー RNA の解析と分子生物学の的方法論を組み合わせることによって、飛躍的に微量で分析が可能となったのです。

それまで 16 万 5 千頭もの大動物の脳を集めなくてはできなかったような仕事が、ブタや大動物だと数十頭から数百、鶏のような小動物でも 2 千羽も集めれば脳研究ができる我々独自の的方法論が確立したわけです。

そして幸いにも様々なモルヒネ様の活性ペプチド、あるいは平滑筋を非常に収縮させるペプチドが見つかってきましたが、今日は特に心臓を中心に血圧調節に関わっている ANP、

LH-RH ブタ (1970)		精製量
脳(ブタ)	165,000	240μg
ニューロメジン(1985)		
脳(ブタ)	50	1.0μg
LH-RH ニワトリ(1982)		
脳(ニワトリ)	2,000	0.3μg
BNP ブタ (1986)		
脳(ブタ)	200	1.5μg
ANP ラット (1984)		
心臓(ラット)	20	3.0g

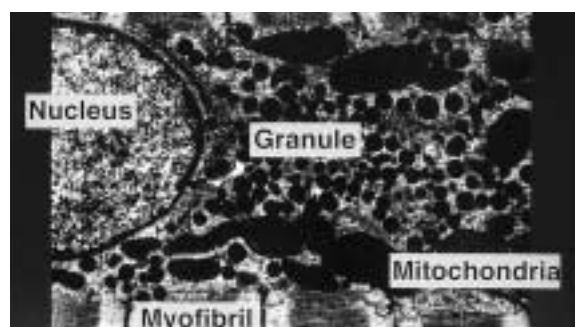
スライド(6)

BNP、脳内で働いているCNP、またアドレノメデュリンという新しい血圧調節物質についてお話しします。

ナ | トリウム利尿ペプチドの研究

ラット心房電顕図を見ると、心房・心室には筋原線維が走っています。ところが、この心房と心室の大きな違いは、心房には球状の顆粒が非常に多く、心室にはまったくないのです。これは既に1956年キッシュによって指摘されています。その後ロックフェラー研究所のジャミエソン、パラディの2人が哺乳動物の心房にだけ特異的に顆粒が存在することを見つけました。形態学的に内分泌細胞に存在する顆粒に非常に形が似ているということから、もしかすると心臓がポンプ以外に内分泌器官の役割を持っているのではないかという大きな疑問を投げかけたのです。血圧調節の専門家・内分泌学者あるいは腎臓の薬理学者など世界で40～50ぐらいのグループが、この顆粒の性質を見きわめようと研究を始めていました。そして1979年、カナダの病理学者であるデボールドが、絶水状態に置いたラット、あるいは食塩を過剰に投与したラットでは、心房顆粒の数が大きく変動することを発見しました。彼は、この顆粒の成分が体液の容量調節あるいは塩濃度のホメオスターシス（恒常性）の維持に関係があるという仮説を立て、ラットの心臓をすりつぶし、他のラットに投与したところ、非常に著しい利尿作用と尿中への食塩の排出があることを明らかにしました。新しい血圧調節性物質として、多くの研究者が精製と構造研究を始めました。

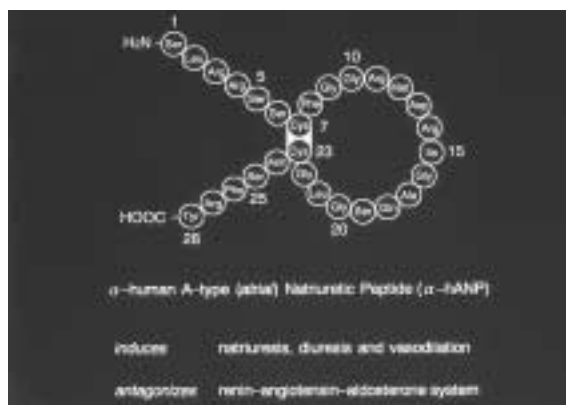
ところがこのペプチド性の物質、特に情報伝達に関わるものは、信号を伝えた後は必ず速やかに分解されて除かれなければならなかった



スライド(7) ラット心房電顕図

のです。もともと信号の伝達ですから、大量にはありません。特にペプチド性の物質は、生体内のプロテアーゼ（蛋白質分解酵素）で容易に分解するため、1983年頃までは研究がはかどりませんでした。

我々はその時期に先述した方法論を確立していました。特に、体内に存在する蛋白質分解酵素、これは健常な身体、生きている組織の中では秩序だった働きをしますが、生化学者がそこから物を採ろうとしてすりつぶすと、実にランダムに働きます。これが精製を手こずらせた大きな原因だとわかり、我々は1983年の半ばに、亡くなった女性の心臓を1つ頂き、その1個の心房からペプチドを分離して構造を決めました。これがまさに長年言われてきた心臓の血圧降下性物質なのです。麻酔ラットに投与すると、非常に著明な利尿効果を現し、あるいは尿中へのナトリウムの排泄を促進し、血管拡張が起こり、血圧の持続的な降下を行います。また、生体内の昇圧系であるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と拮抗して血圧を降下させる働きを持つ物質である、ということもわかり、我々はこのに対して心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）と名付けました。ところが後に、これは脳中にも若干あり、またB、Cという兄弟が発見されたため、今では、Aタイプのナトリウム利尿ペプチド「ANP」と呼んでいます。こうして見つかった物質は、臨床の先生方の非常な興味を引き、日本でのANPに関する生理的研究、薬理的研究、臨床応用がますます進み、昨年夏に厚生省の倫理課を経て、今は急性心不全の薬として実際に使われ始めています。



スライド(8) ANPの構造決定

次に生理作用をまとめてみます。血圧が上昇した場合、体液量が増えた場合、あるいは塩濃度が上昇した場合、これらの刺激が心房に伝わります。すると ANP の生合成あるいは分泌が促進されます。これが心房が話す言葉で、そしてその言葉を受け取るレセプターが、一つは血管壁、もう一つは腎の皮質に多く存在します。ANP はこれらのレセプターを介して、血管の拡張、腎血流量の増加、あるいはナトリウム利尿を促進し、血圧を下げ、恒常性を維持するために働きます。一方、傍系球体や副腎に作用して、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と拮抗することによって血圧を下げる、という機構が受け入れられています。

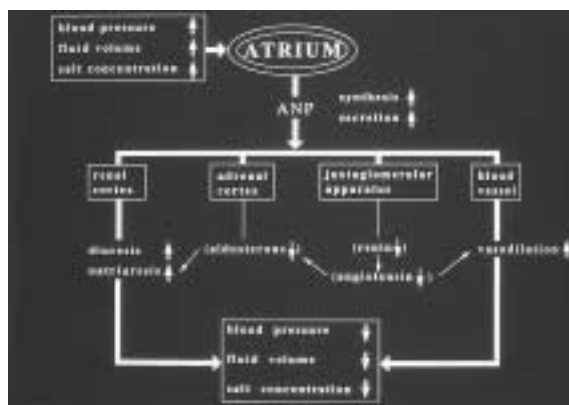
この ANP を放射活性のあるヨードで標識してラットに投与すると、腎皮質に沈着します。そこにレセプターが存在することが明らかです。また、ラットの肺に非常に大きなレセプターの集団があります。これは過剰な ANP を排泄するよう働くだらうと言われていています。奇妙なのは眼球にもレセプターがあることです。これは眼胞水の調節を行っているのではないかと

いうことで、緑内障の治療の可能性が示唆されています。

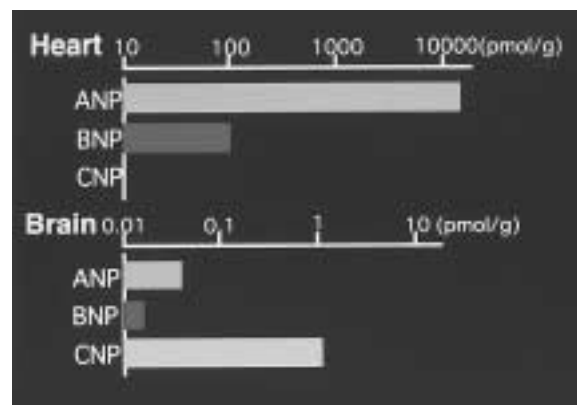
一つの ANP が見つかり、不思議なことにその兄弟分が見つかったのです。京大医学部の真崎教授が見つけたエンドセリンも、ET1、2、3 という 3 人兄弟がありますが、ANP にも一見非常によく似た BNP、CNP があります。しかもアミノ酸の配列は一部似ているだけであとは違う、そういった兄弟が見つかりました。

心房中と脳内の分布を見ると、ANP が非常に多く、BNP はその数パーセントに過ぎません。ところが 3 番目の CNP は、心臓には全く存在しません。脳中には ANP、BNP、CNP の 3 つともありますが、一番多いのが CNP です。兄弟同士ですが、少しずつ様子が異なります。

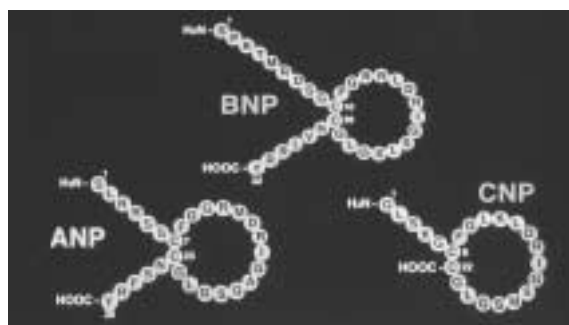
京大の井村先生のグループの研究です。心不全の患者の ANP の分泌、血中濃度が、 10^{-10} 、 10^{-9} 、 10^{-8} 度という重篤度 (NY 心臓学会の判定基準) に応じて上がってきています。健常人では ANP のほとんど 1 割以下の BNP が、病態の重篤度と比例して上昇し、 10^{-8} 度では ANP



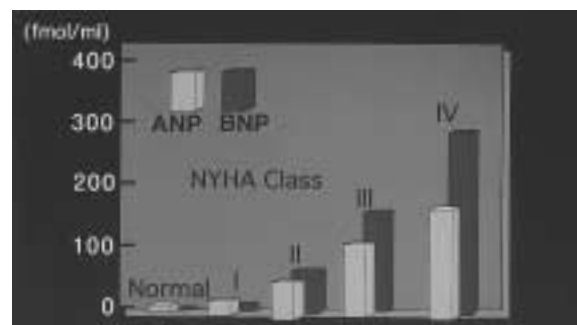
スライド(9) ANP の生理作用



スライド(11) ANP, BNP, CNP の分布 (心臓と脳)



スライド(10) ANP, BNP, CNP : ナトリウム排泄ペプチドファミリー



スライド(12) 心不全患者の ANP 及び BNP の血中濃度

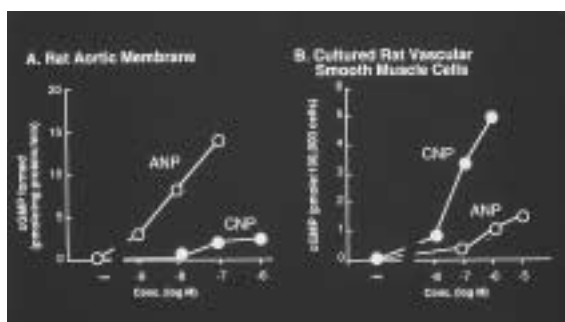
を越えていきます。この理由はまだ解明されていませんが、特にうっ血性心不全の進行と ANP・BNP との深い関連が示唆されています。

利尿活性については ANP、BNP はほとんど同じですが、利尿活性は CNP は非常に弱い。ところが、平滑筋の弛緩活性は、CNP が非常に強く、ANP、BNP もかなり強い。これが血管の拡張に働いている大きな原因です。

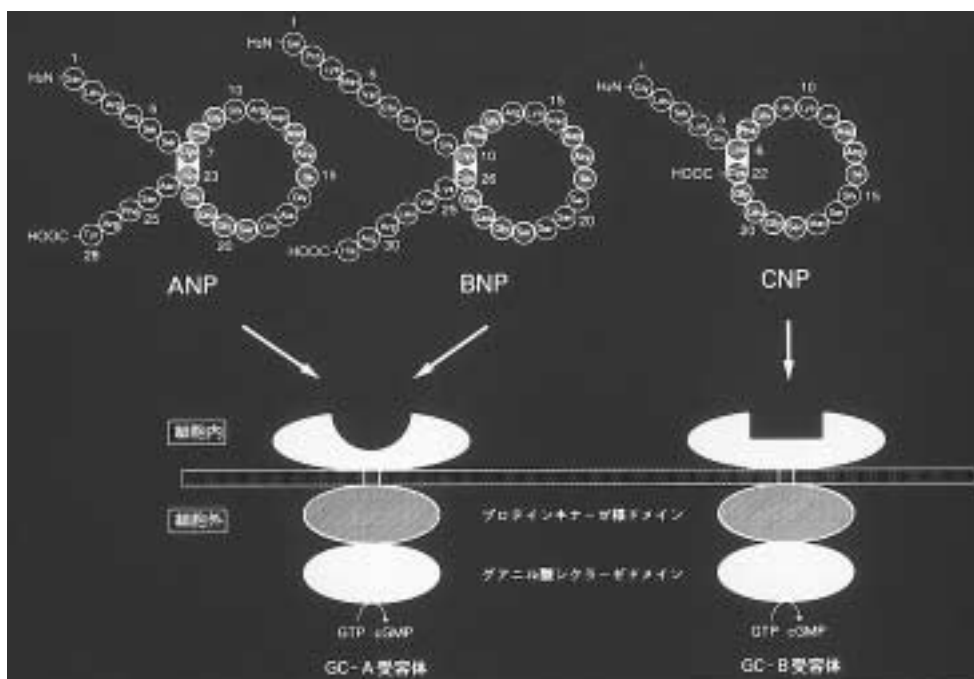
このように、3 つは兄弟でありながら、ANP、BNP が同じような作用を示すのに対して、CNP だけかなり異なるということから、レセプターが違うのではないかということが初めから予想されていました。そして、ANP と BNP に対しては A レセプター、CNP に対しては B レセプターが特異的に対応することが明らかになりました。ここに挙げている C レセプターはクリアランス・レセプターと呼ばれ、先のオートラジオグラムにも見られるように肺に非常に多いレセプターです。ANP、BNP、CNP いずれとも結合して、分解に役立っていると言われています。A、B 両レセプターは cyclicGMP を産生するよう働きます。ANP、BNP は A レセプターを介して血管拡張あるいはナトリウム利尿に働きます。CNP は、B レセプターと結合して細胞の分化・増殖に関係

し、それらを抑制する作用があることが最近わかってきています。その他脳内の働きとして、飲水行動、あるいはラットの食塩嗜好性を抑える作用があります。過剰に採りすぎた水分・塩分は ANP、BNP によって外に排出されますが、CNP は行動的に過剰の水分・塩分を採らないようになっているのではないかと議論されています。今注目されているのは、この細胞増殖の抑制作用です。血圧調節物質でありながら、次のような異なった作用を発現しているということです。

左図はラットの動脈の血管平滑筋画分です。それに対して ANP は非常によく効いて cyclicGMP を産生しますが、CNP はあまり効



スライド(14) ラットの動脈および血管平滑筋の培養細胞における cGMP 産生への CNP、ANP の効果



スライド(13) ANP, BNP, CNP とそのレセプター

きません。しかしこの血管平滑筋を培養すると細胞の遺伝子の発現が変わってきます (phenotypeが変わる)。それを裏付けるように、今度はCNPに対して非常に鋭敏になってきます。つまり血管平滑筋は、通常、健全な状態では収縮型のタイプであり、ANPレセプターが多いためANPに主に反応してcyclicGMPを産生し、血管拡張に働いているということです。

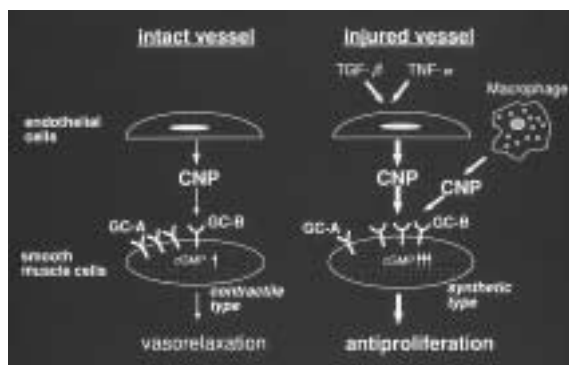
これは損傷を受けて異常増殖したりすると、合成型の細胞に変化して中の遺伝子発現が変わり、CNPのレセプターが極めて多くなり、CNPに対する感受性が上がるという現象です。つまり異常増殖を始めた合成型の血管平滑筋のCNPを加えると、抑制に働くことがわかってきたのです。

動脈硬化における発症の初期段階をご想像下さい。通常、内膜に損傷を与えると、内膜を構成した収縮型の平滑筋が合成型に変わり、増殖を始め、内膜の肥厚が見られます。しかし損傷を与えた後、すぐにCNPを投与したものは、肥厚が抑制されています。血圧調節系に属すると思われた物質が生体内で血管内膜の損傷の

修復に関わっているのではないかと、あるいはこれをうまく使えば動脈硬化症の進行を初期段階で抑制できるのではないかと、注目しているところです。

ANPとBNPは心臓、CNPは脳にあると述べました。しかし、このCNPのレセプターをよく調べてみると、血管壁あるいは内皮細胞にかなり多いことがわかります。(スライド15参照)CNPの分泌源は脳以外にもあるのではないかと調べたところ、一つはマクロファージがCNPを産生する、また血管内皮細胞が、ある条件下でCNPを産生することが、京大の中尾教授のグループによって明らかになりました。このことから、ANP・BNPは心臓からのホルモンとして血管平滑筋に作用するが、CNPは、内皮細胞あるいは炎症を起こした段階で動員されたマクロファージから分泌され、合成型血管平滑筋の異常増殖を抑制するよう働く、つまり循環器系とは違った形で機能していることが最近になってわかってきました。

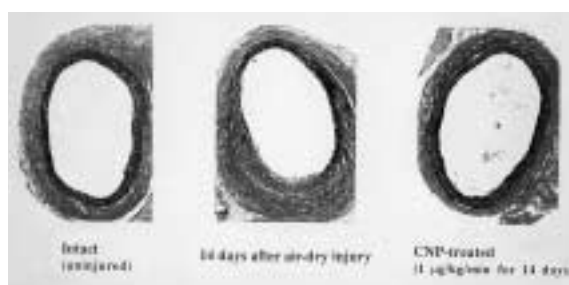
昔からレニン・アンジオテンジンははじめ、循環調節因子は多く知られています。レニン・アンジオテンジンの欠陥による高血圧症は全体の約1割と言われており、残りの9割は本態性高血圧症として未だに原因が解明されていません。そうしたことも含め、新しい循環調節因子の仕組み、レセプターとのつながり、またネットワークがどのように互いに調節し合っているか(情報伝達系のcross talk)などです。



スライド(15) CNPによる血管平滑筋の増殖抑制作用の模式図

アドレノメデュリンとPAMP(新しい血圧降下性ホルモン)

複雑になるばかりの難しい世界ですが、また一つ新しい血圧降下性の物質が見つかりました。国立循環器病センター生化学部の寒川部長と、宮崎医大の北村君の共同研究ですが、ヒト



スライド(16) ラットの総頸動脈の内膜肥厚とCNPによる抑制効果



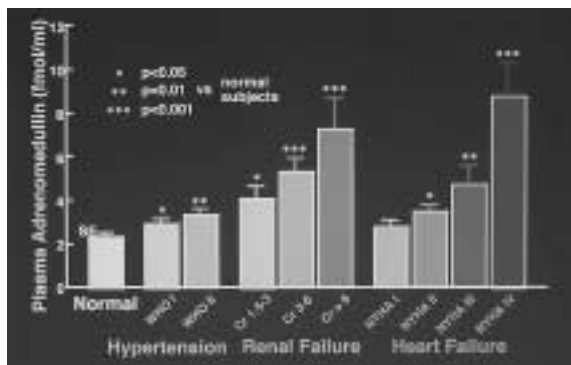
スライド(17) アドレノメデュリンアミノ酸配列

の pheochromocytoma (副腎髄質性褐色細胞腫)の中から、アミノ酸の数が52個の長いペプチドを見つけました。cyclicANPを増長する作用があります。ANPがcyclicGMPをセカンド・メッセンジャーとして働くホルモンであるのに対し、これはcyclicAMPを介して働くものです。また非常に持続性の強い血圧降下性を示します。構造式を見ると、ホモロジー(類似性)が非常に高いペプチドは見あたりませんが、構造的に若干共通していて関連性があるものとしてはCGRP(Calcitonin Gene-Related Peptide)があります。カルシトニン遺伝子に関連するペプチドです。実際は血中になく、脳内ペプチドとして血圧降下力が一番強いと言われている物質ですが、これとほぼ同様の血圧降下活性を示します。

この血漿中のアドレノメデュリンの濃度を様々な循環器疾患等の患者で調べてみると、高血圧、腎不全あるいは心不全の患者で、いずれも重篤度に依じて増大していることから、まだ本当の役割は血圧降下活性ぐらいしかありませんが、循環器疾患との強い関連が示唆され、今盛んに研究が進んでいます。

またアドレノメデュリンの作用は、血小板中のcyclicANPを上げ、血圧降下活性、血管の拡張活性、利尿活性およびナトリウム利尿活性も併せ持ちます。またアルドステロンの分泌を抑えます。あるいは飲水行動を抑制したり、エンドセリンの分泌やACTHの分泌を抑えます。いずれも血圧を下げる側に働いているホルモンであることは間違いないようです。

このホルモンのアミノ酸配列がわかると、その前駆物質である大きな蛋白質の構造が決定



スライド(18) 循環器疾患患者の血漿中アドレノメデュリン濃度

できます。この前駆体蛋白質が特異的な加水分解酵素で切断され、成熟ホルモンに転換されるという仕組みです。この前駆体の構造を見ると、アドレノメデュリン以外にも、ホルモンになるための様々な条件を整えたアミノ酸の配列が含まれています。これをアドレノメデュリン前駆体に由来するという意味で、PAMP(Pro-Adrenomedullin derived peptide)プロアドレノメデュリンと名付けました。これはペプチドとして見つかったのではなく、遺伝子の解析、メッセンジャーRNAの解析から推定したものです。この存在を確かめてみると、推定通り生体内の血中および副腎髄質中から見つかりました。

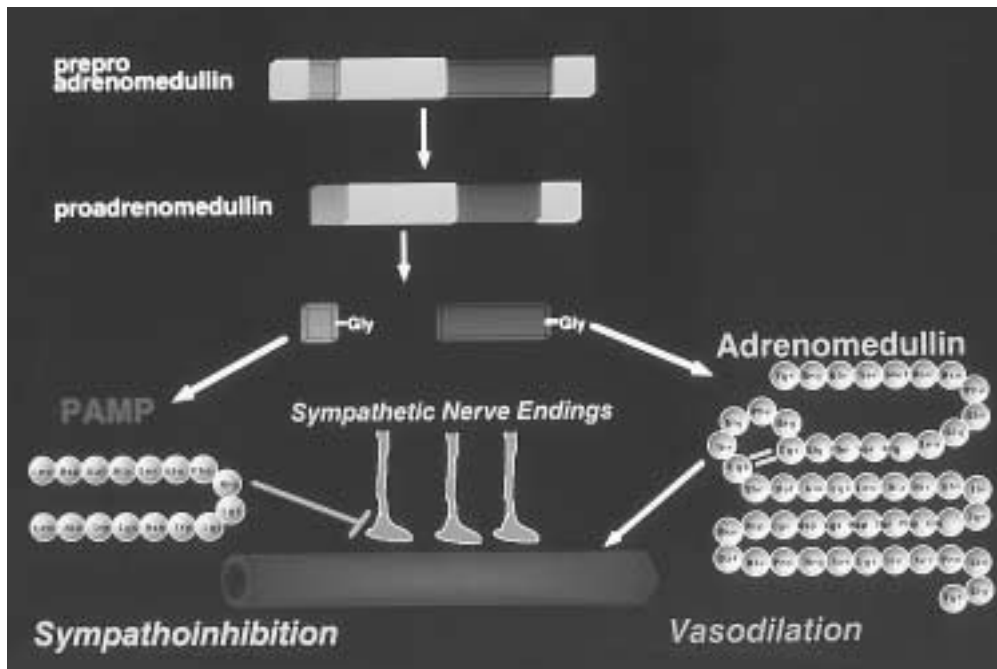
先ほどのアドレノメデュリンが持続性であったのに対し、PAMPは強力だが非常に短期間の血圧降下を行うことに違いがあります。

PAMPあるいはアドレノメデュリンなどのメッセンジャーRNAを産生する組織を調べると、肝臓を除くほとんどの臓器から合成されています。特に副腎は非常に大きな位置を占めており、内皮細胞、あるいは血管平滑筋などもアドレノメデュリンの分泌源であることが判明しました。

最近、東大の藤田教授のグループが非常におもしろいことを見つけました。アドレノメデュリンとPAMPは一つの前駆体から両方ができるのですが、アドレノメデュリンは血管を拡張させるのに対し、PAMPは血圧降下活性が短時間で、血管に直接働くのではなく、血管に開いている神経終末に働いているのです。ここからの神経伝達物質の分泌を抑制することによって、血管の収縮を抑制するという異なった機構で血圧調節を行う仕組みになっています。また同じ前駆体の中で血圧調節を見るとその効き方が違います。さらに前駆体は、内皮細胞、あるいは血管平滑筋に非常に多く存在し、肝臓、脳



スライド(19) アドレノメデュリン前駆体の構造



スライド(20) アドレノメデュリンとRAMPの作用機序

を除く各所に存在しています。それぞれの臓器でPAMPとアドレノメデュリン両者の関連がいろいろな形で存在するのではないかと考えられます。事実、副腎髄質では、この両者がアドレナリン顆粒からのアドレナリンの分泌を抑制していることもわかってきました。

このように、生体内の情報伝達に関わる未発見のペプチドについて、検索、研究を進めてきました。どのペプチドが生体にとって重要か、あるいは非常にマイナーな調節物質であるかは、これからの研究が決めるものです。しかし、副腎髄質や内皮細胞、血管平滑筋が話しかける言葉が新しく見出され、それらが血管内皮細胞や血管平滑筋に作用して血圧を下げるという事実が判明したのです。これが循環器系の新たな理解に役立てばと思いつつ、新しく生まれたアドレノメデュリンあるいはPAMPの将来を見守りたいと思います。

結 | び

古くから知られているレニン・アンジオテンシンに関しても、最近、遺伝子解析の力をかりて、高血圧発症との因果関係が明らかになってきました。またナトリウム利尿ホルモン系、アドレノメデュリン系などが、循環器系の新しい側面を展開する切り口になるでしょう。血液の中に流れるこれらの物質が血管内皮を介して血管平滑筋に情報を与えるわけで、血管内皮は血液と血管平滑筋の間のインターフェースであると考えられています。血液と内皮の間ではPDGFやPAF、そして血管内皮から平滑筋の間ではプロスタグランジン類、エンドセリンなどの因子が作動しています。これらの欠陥、欠損、あるいはレセプターの異常などが、高血圧の発症、動脈硬化症の進展、あるいは環境因子に対する感受性に関係してきます。これらの研究は、これまで主に生化学的方法論に頼ってきましたが、今日では、分子遺伝学あるいは分子生物学という、非常に利用度の高い、しかも誰にでも習熟できる大きな武器がでてきました。臨床の先生のように問題点を自分の目で見つける立場の人が、積極的に活躍する時期が来ています。このようなペプチドの存在をどこか頭の片隅に置いていただいて、新しい展開を見つけていただければと願っています。

Q & A

司会
どうもありがとうございました。先生の最近の研究を中心にお話しいただきました。しかし ANP を研究されていたのは宮崎ですね。

A
はい。そして BNP、CNP は循環器病センターで研究しました。

司会
ANP の同定は、心臓の心房にもホルモンがあることを示しているのですね。血液は心房に戻ってきますが、心臓が膨れた時に出るんですか。

A
はい、そうです。おそらく、パロレセプター（圧受容体）が関係してくると思われます。心臓が血液を送るポンプとしてだけでなく、ホルモンを分泌する内分泌器官でもあるということが証明されたわけです。実際に心臓の血液が増えるとその刺激で分泌が促されます。ただ、最初心房から出て、すぐに肺循環に入ってきます。肺にはクリアランス・レセプターがたくさんあるので、そこでかなり分解するわけですが、その意義は明らかではありません。ANP のおもしろいところです。

司会
ANP 以外に BNP、CNP は、現在世界の話題になっています。先生は本来有機化学者で、C 末端の松尾法といえばトリチウム法のことですね。先生は微量アッセイがお上手で、特に ANP は、鶏の直腸を使われたわけですが、直腸の収縮が微量で変化があるからですね。「何でもいい。生体が反応したらいい。」というのがご持論です。血圧に限らず、何かが感応するとそれを微量に使う。その辺が先生のすごいところで、いくらでも新しいのを見つけれられるのでしょう。

A
医学、生体を知らない者の乱暴なところ。本来インシュリン研究のように、一つの生理現象に着目し、その本体は何かと探するのが王道であるのは確かです。しかし、そういうものはほとんど見つかってきています。どうしても、新しいアプローチを考えなければならないのです。

司会
時間がオーバーしかけているんですが、ぜひこの機会に一言、二言お聞きになりたい方、どうぞご遠慮なく。

Q
腸の平滑筋を使ったり、実際ナトリウム利尿を動物で実験している時から、足りないということで、いろんなものを抽出精製されているわけですが、実際に 16 万頭のブタから LH-RH、そして 1 つの心臓から ANP、それから一人の pheochromocytoma からアドレノメデュリンという、その過程において抽出精製法の進展があると思われるのですが、もう少し具体的に教えていただけますか。

A
一番の問題は、蛋白は生体のプロテアーゼで分解するんだということです。しかし生体が生きている時は非常に規則的な作用をしているのに、中から物質を取り出そうと思って組織を壊すとランダムに働き、蛋白質やペプチドをずたずたに分解してしまいます。だから 16 万 5 千頭ものブタを集めなければならなかった。そこで、いかに初期段階にプロテアーゼを失活させるかということで、いろんな阻害薬を加えてみたのですが、なかなかうまくいかなかった。最後に、こういう酵素類は熱に弱く、ホルモンは割に熱に安定なので、蛋白質分解酵素を熱で壊してしまうのが一番早いのではないかと考え、成功しました。また、未知の物質を探す時に一般的なアッセイ法はないのです。見つかってから初めて正確なアッセイ法が確立さ

れるのですから、先ほどの和田先生が言われたように、何か生体内で機能しているという手がかりを自分で決めないといけない。となると、血管・平滑筋の組織の表面はレセプターだらけじゃないかと思うくらい薬理的に様々に反応します。そういったもので、弛緩、収縮、あるいは血圧に対する変動を与えてくるものであれば、未知の活性のファースト・スクリーニングに使えるだろうというわけです。その他の特長は、HPLCの導入を早めに行ったこと、一方、分子生物学の導入は非常に遅かった。小さなグループを、精製と分子生物学のグループに分けるのがまだ危険だったこともありますし、当時の分子生物学はまだ素人がすぐできるといった状態ではありませんでした。専門家との共同研究によらざるを得ませんでした。5、6年たってから我々も十分使えるようになってきたので、今は両面から攻めているところです。

司会

ご紹介の時、忘れていたのですが、松尾さんは昭和59年に武田医学賞、62年に朝日賞、平成元年に日本学士員賞を受賞され、後残っているのはもう一つだけだというような気もいたします。そのもう一つはぜひ先ほどの中村先生と共に松尾先生に取っていただきたい。錦秀会で講演したから取れるというものではありませんが、もし取られた時は、必ずここでもう1回講演会をやりますから、皆さんご出席をお願いします。

ヘルスケア・リフォームと21世紀の病院像



講演

国立医療病院管理研究所
主任研究官

川 渕 孝 一 先生

川渕先生には、今までの講演内容とは異なり、病院マネージメントのお話をさせていただきます。先生は、一橋大学を卒業後、シカゴ大学でMBAを取得。平成元年から厚生省の病院管理研究所、経営管理部に勤務され、現在は主任研究官として活躍されています。



司会

医療法人錦秀会理事長

藪 本 雅 巳

現在の日本の医療保険制度は深刻な財政危機に直面しています。従来、医者に対してはプロフェッショナル・フリーダムで、出来高払いという支払方式を原則にしてきました。しかし、この支払方式が果たして現在のままでよいのかということについて今日はお話したいと思います。

70 歳以上の老人一人当たりの医療費は、北海道が最も高く、95万8千円、一方最も低い県は長野県で、49万2千円です。大阪は3番目に高く、平均医療費が85万2千円となっています。なぜこのように県によって

バラツキがあるのでしょうか。北海道にはお年寄りが多い、あるいは病気がちだ、などの意見はありますが、高齢化率はあまり変わりません。私が問題にしたいのは高い県に何か問題があるのではないかということではなく、一番高い北海道と一番低い長野県の間約2倍の格差があるのはなぜかということです。東日本と西日本をどこで分けるかという問題はありますが、西日本は比較的医療費が高いとよく言われます。しかしその理由は今まで追求されていません。統計的に見れば西日本は人口当たりの病院数、病床数、医師数が多いと言えます。つまり一人当たりの病床数、病院数が多い地域は、医療費が高いという図式が成り立ちます(相関係数は約0.9)。このことはある意味では患者さんが

表1 老人一人当たりの医療費の地域格差

順位	県名	老人1人当たり医療費
1	北海道	958,051
2	福岡県	875,643
3	大阪府	852,514
4	高知県	825,742
5	長崎県	815,140
6	京都府	808,687
7	熊本県	806,187
8	石川県	797,947
9	徳島県	782,320
10	佐賀県	767,191
11	山口県	759,082
12	富山県	746,483
13	愛知県	737,347
14	沖縄県	736,589
15	広島県	732,289
16	愛媛県	696,139
17	鹿児島県	694,973
18	大分県	694,178
19	青森県	685,930
20	岡山県	685,109
21	香川県	683,794
22	東京都	682,254
23	宮崎県	670,570
24	兵庫県	661,810
25	秋田県	651,284
26	奈良県	649,106
27	福井県	635,579
28	岩手県	628,525
29	神奈川県	621,771
30	鳥取県	607,664
31	福島県	605,479
32	埼玉県	605,083
33	和歌山県	603,552
34	三重県	589,498
35	島根県	586,220
36	群馬県	586,900
37	岐阜県	584,650
38	新潟県	582,601
39	宮城県	568,908
40	滋賀県	566,678
41	静岡県	562,613
42	栃木県	551,921
43	茨城県	549,979
44	千葉県	536,184
45	山梨県	535,204
46	山形県	499,905
47	長野県	492,929
全国平均		684,627

医師に診てもらいやすいということですが、それが本当に国民の医療に対する満足につながっている、とは必ずしも言い切れません。なぜならば、これまで医療界はブラックボックスと言われていた、つまり人間の基本的な欲求、人間の一番大事な部分である医療についての情報開示があまりなされてこなかったからです。

厚生省がレセプトの開示、つまり医療の中身を国民に知らしめる必要があると発表したということが報じられています。レセプト（診療報酬明細書）とは、患者が病院や開業医にかかった時、その医療機関が健康保険組合や市町村に送って、医療費を請求する書類のことです。これまでプライバシー保護ということで、レセプトを開示してきませんでした。最近、薬害エイズの問題をはじめとして、医療界に対する不信が起こり、カルテの開示、あるいはレセプトの

1998年(平成8年)10月4日(金曜日)

厚生省が患者が医者にかかった際の医療報酬の明細である診療報酬明細書(レセプト)を患者本人の要求があれば原則として開示する方針を固めた。これまでプライバシー保護などを理由に開示を拒否していたが、「診療の内容を知りたい」という患者側の要望に応える。薬害エイズ問題など医師が医療を拒否することによって生じる医療不正請求の防止、医療機関による医療不正請求の防止にも役立つとされる。厚労省は年内にも全国の健康保険組合など医療機関に「診療報酬明細書」を送ることは「希望」を呼び掛ける。

診療報酬明細書 患者に原則開示

厚生省、年内にも実施

透明性を高め不正請求防ぐ

医療費の流れ

レセプトは病院や診療所、クリニック(診療録)は患者のなりの医療機関が患者の診療内容に基づき、第1者に請求するために、第2者(健康保険組合や市町村)から送付を受けた医療機関や企業の健康保険組合、健康保険者に送付する。厚生省の方針によるレセプトを開示できるのは、原則として患者本人(未成年者の場合は保護者)も、病名なども記載してある。

レセプトは病院や診療所、クリニック(診療録)は患者のなりの医療機関が患者の診療内容に基づき、第1者に請求するために、第2者(健康保険組合や市町村)から送付を受けた医療機関や企業の健康保険組合、健康保険者に送付する。厚生省の方針によるレセプトを開示できるのは、原則として患者本人(未成年者の場合は保護者)も、病名なども記載してある。

レセプトの開示は、患者の権利として認められ、医師が拒否できない。医師が拒否する場合は、医師が拒否する理由を説明し、患者に知らせなければならない。医師が拒否する場合は、医師が拒否する理由を説明し、患者に知らせなければならない。

レセプトの開示は、患者の権利として認められ、医師が拒否できない。医師が拒否する場合は、医師が拒否する理由を説明し、患者に知らせなければならない。医師が拒否する場合は、医師が拒否する理由を説明し、患者に知らせなければならない。

図1 10月4日の日本経済新聞の切り抜き

開示を要求する市民グループもあります。さらに最近の大阪高裁の判決（出産時に子供が死産したが、医療の内容について不信があったため、レセプトの開示を要求。医療機関側から、レセプトはプライバシー保護の観点から開示はできないと断られたので、訴訟を起こした。判決は、母親が自らの情報の公開を求めたのだから、プライバシーの保護をする理由はなく、公開すべきである、というものであった。）を挙げ、このような状況を踏まえて、今月（10月）内にもレセプトの開示を実施するというものです。但し、レセプトを通じて患者が自分の病名を知り、悪い影響を与えるケースもあるので、開示する場合には、医療機関の同意が必要であるという条件付きです。

それならば、医療機関が断った場合はどうなるのでしょうか。米国では、カルテは患者さんのもので、患者の要求があれば、コピーを渡します。一方日本の今の医療界にあっては、カルテは医師の持ち物です。請求書であるレセプトもまた、患者に対して開示できないというのでは納得がいきません。

今レセプトの審査は、1枚約0.1秒で行われているのが現実です。科学的な方法の必要性が問われると同時にレセプトやカルテなどの情報開示の必要性も、これからの一つのキーワードとなるでしょう。冒頭で述べた老人の医療費の地域格差についても、この情報開示の必要性が議論の対象となるのです。

厚相の諮問機関に医療保険審議会があります。今、健康保険組合は1300億円、政府管掌健康保険は2800億円の赤字で、今年度は積立金の取り崩しに入るといふ段階にきています。国民健康保険は、半分は補助金、つまり税金でまかなわれています。東大阪を例に挙げると、33%は国民保険税滞納という状況です。

日本ではこれから未曾有の高齢化社会を迎えます。現在人口が1億2千4百万人（先進諸国で1億人を超えている国は、米国とロシアだけ）。日本の高齢化社会は規模が大きく、また高齢化のスピードが非常に速いというのが特徴です。現在のペースだと、14年後には5人に1人が65歳です。この高齢化社会を、果たして現在の医療制度のままで支えていけるのでしょうか。まさに今の医療費27兆円を、これからどうやってファイナンスしていくかという問

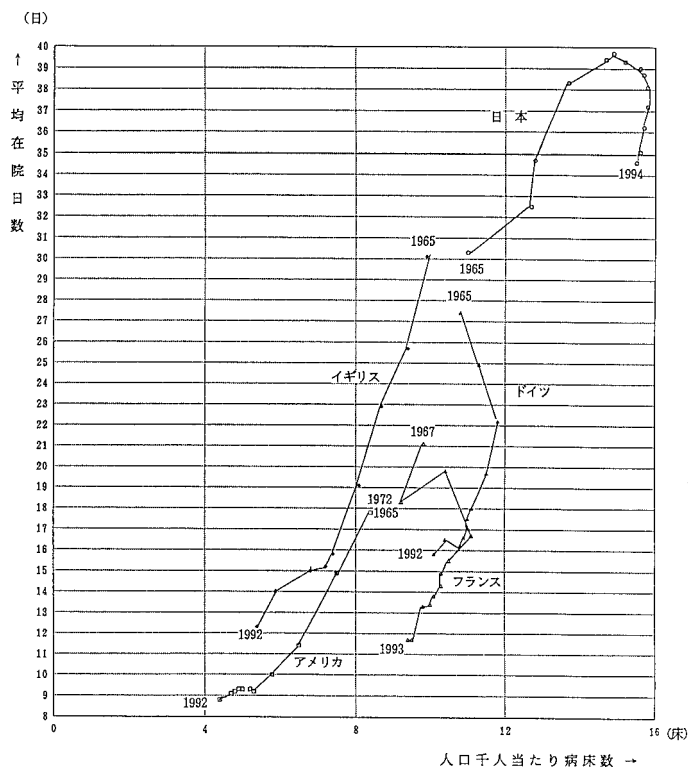
題に突入するわけです。

日本における1965年の平均在院日数は30日前後で、当時ではドイツ、イギリスと変わりません。ところが日本だけは諸外国と異なり30年間一貫して人口当たりの病床数を増やしてきました。国民皆保険以降、民間病院を中心に168万床まで増やし、そして一般病棟での在院日数も30日前後から39.5日まで増えました。昭和60年に、第1次医療法改正で病床規制をしましたが、かけ込み増床という問題が起こり、かえってベッド数は増加しました。そして看護婦不足という問題が起こったのです。最近ようやく、病床数は168万床から166万床へ、病院数も10,096から9,606まで減りました。

諸外国で平均在院日数が減っている理由は、人口当たりの病床数が減った結果、1床当たりの回転率が増えたからです。また急性期病床を減らし、一方でナースিংホームを増やし、さらに在宅ケアにマンパワーを付けるという方策を採りました。そしてどの国でも、平均在院日数を短くすれば、1床当たりの職員数を増やします。米国の場合、1床当たり3.6人です。オープンシステムなので医師数は含まれません。

しかし日本では先述の通り、昭和60年の医療法改正で病床規制をしましたが、逆効果に終わりましたし、急性期病床と療養型病床を区別するような措置もとりませんでした。平成4年に第2次医療法改正が行われ、基本的には大学病院を特定機能病院とし、紹介率を廃止し、そして一部の民間病院に対しては療養型病床群（日本版ナースিংホーム）への転換が行われました。具体的な数字としては166万床のうちの19万床については2000年までに療養型へ移行するというものです。

現在になって日本でも、平均在院日数が39.5日から34.5日まで減りました。しかしその理由は、日本の診療報酬が入院時医学管理料の逓減制という制度で、在院日数を短くすればするほど点数が上がるという仕組みができたからです。決して、病床数を減らしたことと直接関係するものではありません。また職員数が非常に少ないという現実もあります。最近「物からサービスへ」ということがよく言われます。日本でもドイツ、フランス並みに1床当たり



出典 【平均在院日数】
 日本：医療施設調査・病院報告（厚生省大臣官房統計情報部）平均在院日数（一般病床）
 その他：OECD Health Data
 【人口千人当たり病床数】
 OECD Health Data

図2 平均在院日数と病床数の関係

1.2 人程度の職員は必要です。現在のところ、大学病院ですら 1 床当たり 1.47 人です。

日本では、白内障の平均在院日数が 10.7 日、虫垂炎の場合は 9.8 日です。一方米国では、手術の過半数は「One Day Surgery」つまり「日帰り手術」と言われ、白内障の場合、1.2 日、虫垂炎の場合、4.5 日です。白内障の医師に言わせれば、「5 日でもできるが、診療報酬が安過ぎるために、5 日だと経営ができない」とのことです。つまり、いくら医師の腕が良くても、一定の患者数を集めなければ病院経営が成り立たない、という図式が日本にはあります。

私は、留学する直前に日本で盲腸の手術をしましたが、その後米国で抜糸をしました。抜糸は自分で行ったのですが、このとき 2 日で退院しました。白内障では、25.9 日も入院しています。これはおそらく、21 日入院しないと 5 千円下りないという生命保険商品も原因の一つ

だと思えます。

今、医療保険財政が非常に逼迫しています。保険料値上げの議論の前に、今の医療費の中に無駄遣いがないのか、という議論が必要です。たとえば生命保険会社から 5 千円もらうために 1 泊余計に入院するような場合、その内の一部を受益者が負担すればいいのではないかということです。診療報酬を改善して、一番努力する者が報われるような制度にするにはどのような方法をとればいいのでしょうか。

診療報酬に関しても諸外国との大きな違いがあります。

例えば米国では疾病群別包括支払方式をとっています。まず疾病を 25（眼科、泌尿器科など）に分類し、さらに、例えば外科系については、主要な合併症及び併発症の有無、術式によって、また内科系については、主要な診断面や併発症の有無によって分類します。こうすることによって加算していく方式です。

また米国の開頭術のデータですが、3508 症

白内障

(日)

	1975	1978	1980	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993
日本	20.6	...	18.9	13.9	10.7
・25~34歳	10.0	...	19.7	13.4
・35~44歳	13.7	...	12.2	10.2
・45~54歳	19.2	...	14.5	11.1
・55~64歳	19.8	...	14.2	12.1
・65歳以上	21.3	...	20.5	10.4
ドイツ	13.1	10.6	10.0	9.2
フランス	7.1
イギリス	11.4	9.5	8.4	6.4	5.4	4.1	3.5	3.3	2.6	...
アメリカ	5.2	4.2	3.6	2.0	1.7	1.8	1.4	1.5	1.3	1.3	1.1	1.2

虫垂炎

(日)

	1975	1978	1980	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993
日本	10.2	9.5	10.1	10.2	...	9.5	9.3	9.8
・25~34歳	9.6	9.5	9.9	8.8	...	8.8	8.6	8.9
・35~44歳	12.4	10.4	10.7	10.2	...	10.8	10.1	10.1
・45~54歳	13.0	11.6	11.8	13.2	...	12.3	11.7	11.7
・55~64歳	15.1	13.3	12.1	14.8	...	14.4	13.1	14.6
・65歳以上	21.9*	17.0*	20.5*	16.6	...	21.5	17.8	16.0
ドイツ	12.3	10.3	9.0	8.9	8.8
フランス	...	9.4	7.1
イギリス	7.8	6.9	6.2	5.6	5.9	5.0	5.0	5.5	4.9	...
アメリカ	6.4	5.9	5.5	5.0	4.8	4.7	5.2	4.9	4.4	4.2	4.4	4.5

*(70歳以上)

胆石症

(日)

	1975	1978	1980	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993
日本	35.4	...	33.4	33.7	25.9
・25~34歳	25.0	...	19.8	16.0
・35~44歳	26.5	...	24.8	17.4
・45~54歳	31.7	...	30.6	22.2
・55~64歳	36.8	...	31.3	23.8
・65歳以上	45.2	...	42.9	33.7
ドイツ	22.2	20.0	17.7	17.6	17.2
フランス	...	19.6	16.0	...	11.5
イギリス	7.1	10.4	11.3	9.9	9.7	8.8	8.3	7.6	6.3	...
アメリカ	10.3	9.9	9.3	7.5	6.9	7.0	6.5	6.3	5.8	5.0	4.4	4.2

資料：「OECD Health Data」

日本については、厚生省統計情報部「患者調査」(退院患者の平均在院日数)
(1985年欄のデータは1984年のもの。)

表 2 症例別平均在院日数の国際比較

例で平均在院日数が21.24日、平均医療費が6万1千332ドル、そして死亡率が21.59%です。州によって違いはあるものの、これを病院ごと、医師ごとに開示します。米国だけでなく、オーストラリア、スウェーデン、デンマーク、ポルトガルなどでも、各国の医療システムに合った形でデータを取っています。これによって、病院間あるいは医師間での共通言語ができます。今まで医者が、この患者は重症だ、と言っても、その重症度はわかりませんでした。しかしこの開示を見れば、平均在院日数が違えば、医療費も違うわけです。患者に対して一定の治療をし、一定の治療パフォーマンスをあげることで、つまり医療の質が評価されるのです。

日本の場合、病院の大小の区別なく、また公立と民間の区別なく同じ出来高払い制度です。これは日本の病院が、開業医から始まり大きな病院に、中には大学病院にまで発展するという性質のものであるからです（杏林大学・順天堂大学などは、元は小さな診療所）。診療報酬体系はドクターフィーが中心で、他に薬、注射、検査費などがあり、現在では全体の約3割が薬剤費となっています。事務員の給与、オーダリング・システムの導入、施設の建て替え、医療

機器に関するコストなどは全て、医師の診療報酬の中に入っています。看護料金という項目が最近できましたが、外来の看護費、手術の看護費などは考慮されていません。組織医療に伴うコストとドクターフィーの区別がないのです。腕が良くても患者を集めなければ収入にならない、また薬を多く出しさえすれば点数が上がって収入になるとは、まさにこのことでしょう。

平成2年4月から老人入院医療管理料の定額制に基づき、介護力強化病院では一日の投薬、注射、検査、看護をまとめて料金を定額にする「丸め」を適用しています。ここで問題なのは、重症な患者さんを引き受ける利点が全くなってしまうことです。ところがこの制度が開始されてから、薬の量が3～4割減り、さらに患者さんが元気になるという現実も起きています。これは、介護スタッフが増えていることの結果です。

1カ月前オーストラリアでDRG国際会議が行われました。諸外国では、大抵の民間病院は非常に快適なサービスを提供する分、料金は割高ですが、この分を患者負担（民間保険適用）としています。一方公立病院は、救急医療や不採算医療を行っています。つまり民間と公立とで役割が分担されているのです。ところが日本では公立、民間の区別なく行われています。従ってある意味では、錦秀会のような民間病院に依存することによって（9606病院の7割以上は医療法人か個人病院）医療費を抑え、国民全体の健康水準を保つことができたとも言えます。

今の日本の出来高払いでは、たくさん薬を出し、1日に何人もの患者さんを診るのが偉いということになります。今回の平成8年4月の診療報酬改正で、ずいぶん定額制が導入されました。しかしやみくもに一律定額制ではなくて、重症な患者さんに対しては「手間ひま度合い」を指数化する必要があります。2年後の診療報酬改定では、急性期医療についての包括化が試みられますが、支払方式に関連させるかは別にして非常に重要です。

次に、医師数について述べます。医療保険審議会で保険医の定年制度が取り上げられています。高齢化社会にむけて医師の需要も伸びていますが、近年供給数が非常に増えており（年間およそ7700人が医学部を卒業）

AP-DRGs For Craniotomy

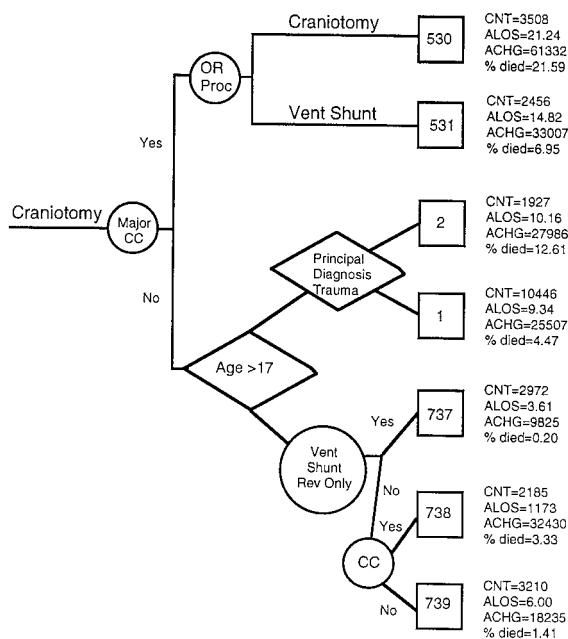


図3 開頭術のデータ

実質所得が減ることになります。ドイツには、今人口10万人当たり320人の医師がおり、給与は1970年でサラリーマンの6倍強、現在では約4倍です。保険医の定年は1999年から68歳以上になるということです。

一方日本では、人口10万人当たり181人の勤務医がおり、その給与は約3倍です(全国公私病院連盟 調査)。まだドイツよりは少ないので、今すぐ保険医定年制の必要はありませんが、このままだと2000年には、人口10万人当たり200人を超えます。医師の数が多いということは、医師の選別ができるという点で国民から見れば非常に良いことですが、先にも述べたとおり、その質が問題であるので、一概に良いとは言えません。現在日本では、病院倒産ではなく診療所への転換などのために、病院数、病床数が減ってきています。一つの病院に職員が集まるので、ある意味ではいい方向に進んでいると言えます。

一方、有床診療所も減っています。有床診療所は、(1)小児科や産科といった回転の早い診療所と(2)内科系の比較的回転の遅い診療所の2タイプに分類されます。後者は、今後医療法の改正に伴って、やむを得ない場合を除いて48時間以上の入院はできなくなります。ところが実際は入院が長期にわたる場合もあります。従って、医療施設の機能体系化、つまりプライマリー・ケアでかかりつけの医師を持ち、2次医療、3次医療という形で紹介するというネットワークを構築するということが今後必要となるでしょう。

第3次医療法改正は、公的介護保険法案とともに行われるでしょう。公的介護保険法案のポイントは2つあり、1つは、有床診療所にも療養型病床群の設置を認め、小規模入院施設を作っていくこと。これは将来的には公的介護保険による在宅ケアの拠点基地となります。2つ目は、中核的な医療機関としての地域医療支援病院の建設です。地域医療支援病院とは、(1)地域にあって救命救急を熱心に行っている病院、(2)インターンシップ制度に熱心な病院(臨床研修)、(3)紹介率の高い病院と定義づけることができます。これについては医師会の賛同を得ており、比較的スムーズに進むでしょう。

またインフォームド・コンセントについても何らかの形で言及されることになると思いま

す。内閣総理大臣の諮問機関である社会保障制度審議会が33年ぶりに社会保障体制の再構築として勧告しましたが、その中で、インフォームド・コンセント、患者の自己決定権という言葉が使われています。たとえば今、カルテの電子化を行っている病院があります。医療法、医師法が古いものなので、カルテは5年間保存しなければならない、あるいは紙に印刷しなければならないという規制が現在有ります。しかしどこかでそのような試みがあればそれをモデルにして議論が展開できるということがあります。インフォームド・コンセントについても、今は法律で規定されてはいませんが、各地の病院で実践されることによってそれが本格的な議論へつながると言えるでしょう。

ウィリアム・モーロイ医師はカナダのハミルトンでレット・ミー・ディサイド(Let Me Decide)運動を実践しています。(詳しくは拙著「最期の選択—大往生するための本(エイデル研究所)」参照。)今まで医師は、間違っても終末医療や延命治療に対して「ノー」とは言えなかったのが、患者が事前指定書を書くことによって自ら最期の選択をすることができるようになったのです。実際にナーシングホームに行くと、医師や看護婦に聞いたのですが、この運動のおかげで、医療や看護がしやすくなったということです。日本でも国保の京北病院のケースがあり、あるいは東海大学の徳永医師が同様のことを訴えています。諸外国とでは国民感情も国民性も違いますが、21世紀を前に、情報開示と、患者さんが主人公であり最終的に自己決定権を持つ、ということがキーワードになるでしょう。

最 後に私の試案をまとめます。第一に、医療を提供している側に対しては、これまでの急性期一辺倒を療養型病床群に変えていくことを希望します。医療界からは反発があるかもしれませんが、患者のクオリティ・オブ・ライフを考えると、80歳以上のお年寄りに気管切開するのが本当に必要なのか、と思うのです。公的介護保険ができれば、この療養型病床群については医療保険ではなく介護保険の形で支払われ、位置づけも医療施設という形から介護施設という形になるでしょう。医療だけではなく、むしろ介護の方に重きを置いていく

という形が理想です。第二に、医師数については、当面は今まで通り制限の必要はないと思います。第三は医療の標準化です。日本の産業界が成功した理由は、ガイドラインを作ったことです。ところが医療界にはガイドラインがありません。この医療・看護の標準化をしないと、先に述べたような医療の質の評価はできません。疾病群別包括支払方式のような医師間あるいは病院間の共通言語を作らないことには、なぜ北海道の医療費が長野県より2倍も高いのかということも議論できないわけです。公立、民間病院共に同じ出来高払いの診療報酬体系は、患者の立場からは平等であると言えますが、今後、官と民による守備範囲の分類、ドクターフィーについては開業医・大学・民間病院の区別等に関する議論が、21世紀を控えて必要となります。

第四として、患者さんに対しては、もう少し自己負担をしていただくことが必要となります。情報がなかったために、複数の医師にかかる、いわゆるドクター・ショッピングしている方もいます。申し訳ないですが、そのような方の自己負担を少し増やしていかないと、これからの若い世代は社会保障費を負担できないという状況になっていくでしょう。今、国債と地方債と国鉄の借金を全て足すと440兆円になります。これは国民一人当たりになると360万円にも

なります。すべていやなことは後回しにしているわけですが、少し患者さんにも受益者負担をしていただく必要があると思います。

最後に、診療報酬についてはドクターフィーとホスピタルフィーを分離する必要があります。前者については、診療科間の格差を是正する必要があります（同じ診療報酬でも利益率が異なる。眼科がとりわけ高く、小児科は極めて低い。）。後者については、（1）患者の重症度、（2）投入コスト、（3）治療効果を考慮する。建て替えについては社会的資本に妥当する病院だけ救うといったことが検討されるべきです。薬については画期性、非画期性をはっきりさせることが必要です。これはまったく私の試案で、国の方針ではありませんが、保険者との契約料金制を導入するののも一つの案です。これは現在ドイツで行われていますが、毎年、医療機関と保険者が契約するかどうかを決め、場合によっては支払方式、支払金額も契約制にします。こうすれば、ある意味で良質の医療を提供した医療機関は、それなりの金額を支払われるということにつながります。

21世紀を明るい社会にする、明るい病院にするために、医療制度を変える、そして病院も変わらなくてはいけないということについてお話ししました。

Q & A

Q

先生、どうもありがとうございました。医学の方の主張も激しいんですが、医療経済の方の主張も非常に激しくて、数年前なら、何名かお帰りになる方もおられたんですが、今日は首を縦に振っておられる先生方もおられて安心いたしました。何かご質問その他ございましたら、どうぞ。

Q

私は臨床医なので、実際に医療経済については計算したことがないのでわかりませんが、今後は丸めの方向に行くだろうという傾向を感じました。ただ医療の経費を縮めていくと、

医療費の中で占める医療産業の冷えというものを考えなければいけないと思います。その辺のところをどう計算されていますか。通産や農林を含め、医療費の企業による分担も考えるべきだと思います。あと、医療費27兆円とのことですが、これはそんなに大変な金額なのでしょうか。

A

今売上高27兆円の医療界は保険診療です。例えば全体の患者さんの中で差額室料等の自由料金を支払っている人が1.2%で、99%は保険診療という、つまり貸し倒れのない業界です。そういう意味では、昭和36年の国民介

護保険は有意義なものです。ところが大蔵省は、もう税金は投入したくないと言い、一方保険者も保険料を上げたくないと言う。それならば医療費の無駄を省こうという議論になります。すると医師の方から、「ちょっと丸めたら薬が3割減った」とか、「検査入院はベッドを埋めておかないと儲からないからしている」、あるいは「脳循環改善剤は効かない」等の意見が出てきたので、医療不信につながるのです。基本的には財源は、(1) 税金、(2) 社会保険料、(3) 自己負担の3つです。今それぞれ3割、6割、そして1割です。今まで先生方が言わなかったお金の話を、もっと国民に言う必要があります。中には謝礼をもらっている先生もいます。闇の診療報酬ではなく、表だった診療報酬の議論をすべきです。自由診療の議論が行われているのはこういうことからです。

医療産業への波及効果については、平成6年度の厚生白書にありました。問題は、医療費が増えても、他の業界が潤うということはほとんどないことです。まだ道路を掘り返した方が、つまり土建屋にあげた方が医療費の波及効果は大きいです。しかし、医療界が福祉も取り込んでいけば、雇用を生み出していくはずで、特

に、公的介護保険は、ある意味で新たな財源になり得るのではないかと思います。そうすると雇用も生み出していき、大きなものになるでしょう。ただ、今のところ、物からサービスに医療費を移しています。

今、製薬メーカーあるいは製薬卸の売上が伸びていない、医療機器メーカーが1兆円産業から伸びていないとかということが非常に心配されています。しかし厚生省も通産省のように、国際競争力のある製薬メーカーを作っていかなければなりません。今は、アメとムチの政策で、現在400社ある製薬メーカーを、もう少し合併していけばいい形に進んでいくのではないかと思います。これは私見ですが、以上です。

司会

どうもありがとうございます。川淵先生が言われることは、試案とおっしゃっていますが、僕の経験から言いますとほぼ正しく、大体、その通りになっていくような気がしています。

それではこれをもちまして本日の錦秀会創立40周年記念講演会を終了させていただきます。

皆様どうもありがとうございました。

財団法人 大阪難病研究財団

〒558 大阪市住吉区苅田9丁目14-25
TEL: 06-609-2260 FAX: 06-692-8571
