

退官記念講演

広島大学医学部における45年

山木戸 道 郎

広島大学医学部内科学第二講座教授

平成12年3月2日

(於：広島大学医学部第5講義室)



### 山木戸 道郎 教授 略歴

- |          |  |
|----------|--|
| 昭和36年3月  | 広島大学医学部医学科卒業                             |
| 昭和37年3月  | インターン修了（北海道市立赤平総合病院）                     |
| 昭和41年3月  | 広島大学大学院医学研究科博士課程内科系内科学（第二）専攻修了<br>(医学博士) |
| 昭和41年4月  | 広島大学医学部副手                                |
| 昭和41年5月  | 広島大学医学部助手                                |
| 昭和42年9月  | アメリカ合衆国ハワイ州ハワイ大学医学部内科学講師                 |
| 昭和44年10月 | 広島原爆障害調査委員会臨床部研究員                        |
| 昭和45年8月  | 厚生技官（国立予防衛生研究所）<br>(広島原子爆弾影響研究所臨床研究部勤務)  |
| 昭和46年2月  | 広島大学医学部附属病院講師                            |
| 昭和56年2月  | 広島大学医学部助教授                               |
| 昭和63年1月  | 広島大学医学部教授                                |
| 平成12年4月  | 広島大学名誉教授                                 |

ご紹介ありがとうございました。また、今日のすばらしい企画をしていただきました保健学科の田中先生には、心からお礼申し上げます。すでに5人もの先生方のお話を聞かれ、皆さんも多少お疲れでございましょうから、出来るだけ手短かにやっていきたいと思ひます。

私どもの第二内科は、呼吸器、循環器、糖尿病、腎臓といった分野で活躍しておるわけですが、私は主として呼吸器、そして糖尿病分野で仕事をしてきましたので、その辺をお聴きいただきたいと思ひます。ご承知の方もあろうかと思ひますが、まず、我々の研究テーマの一つであります大久野島の毒ガス傷害者の研究についてお話させていただきます。

1. 大久野島毒ガス傷害に関する研究

これは大久野島の航空写真です。次の写真は今でも残っておりますが、砲弾を入れておった倉庫です。これは毒ガスを作っておった所で、この建物の中で毒ガスを入れた釜をこの上に置いて貯蔵していたわけですが。その他材料の入っている場所、倉庫みたいな所や工場を動かしていた発電所などが現在でも残っております。

大久野島の毒ガス工場は旧日本陸軍によって昭和2年に建築が開始されまして、昭和4年から操業して昭和12年頃が最盛期だったというふうに聞いております。当時の服装でございしますが、一応防護服のようなものを着て作業をしていたわけですが、所詮毒ガスですから隙間から漏れて入るそうです。仕事が終わって帰る時には皮膚に水泡が出来て、毒ガスの跡ということが残るわけです。この毒ガス工場も昭和23年に閉鎖され、現在きれいな国民休暇村になっておりますので行かれた方もあろうと思ひますが、大変様変わりしております。

当時作られておったガスの種類ですが、イペリット、ルイサイトといった猛毒のびらん性のガスが中心で、こ

れらは揮発性でいったん土壌とか家屋、家具等に付着しますと、強力な毒性を発揮しながらゆっくりと蒸発する。つまり先ほど見ていただいたように、2、3時間後に疼痛を覚え、水泡が発生致します。特に脇の下とか陰部辺り、汗の溜まるところによくできるんだそうですね。その他ジフェニールシアンアルシン、これはくしゃみガスで、あとホスゲン、すなわち窒息性ガス、特にこれらの4つが主な産物であったそうです。

私はハワイ大学で臨床免疫学を勉強して参ったものですから、こういった毒ガスの傷害が慢性的にはどのように人体に影響するんだらうとずっと考えてきたわけです。ここでは病理の教室でやっていただいた成績を示しますが、毒ガス傷害者には basal cell hyperplasia, goblet cell hyperplasia, squamous cell metaplasia といった変化が

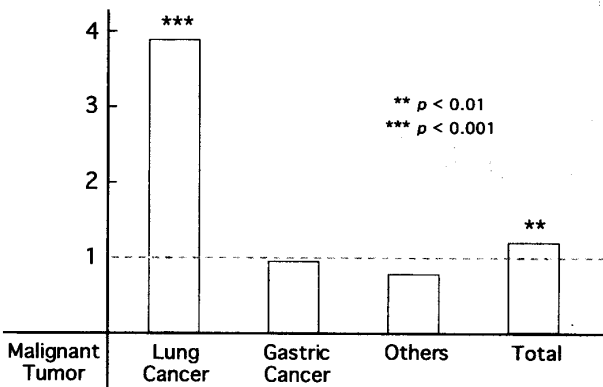


図1 毒ガス傷害者における悪性腫瘍の標準化死亡率

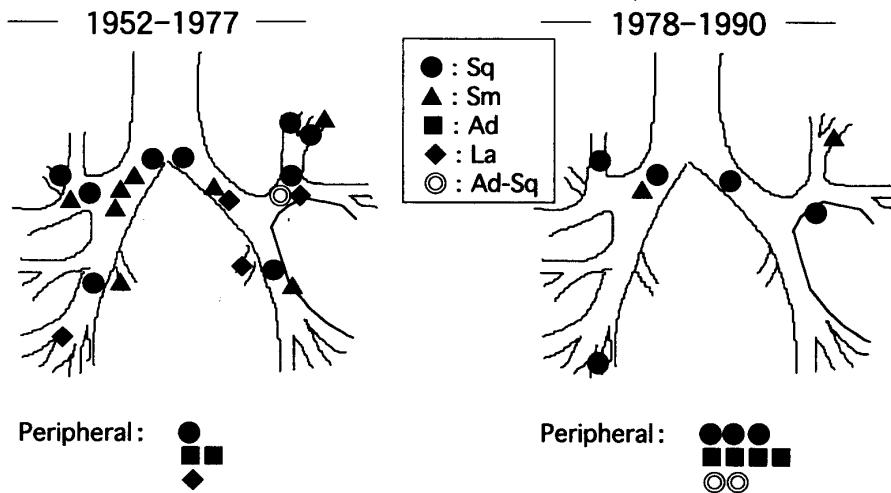


図2 肺癌発生部位の変化 (剖検例)

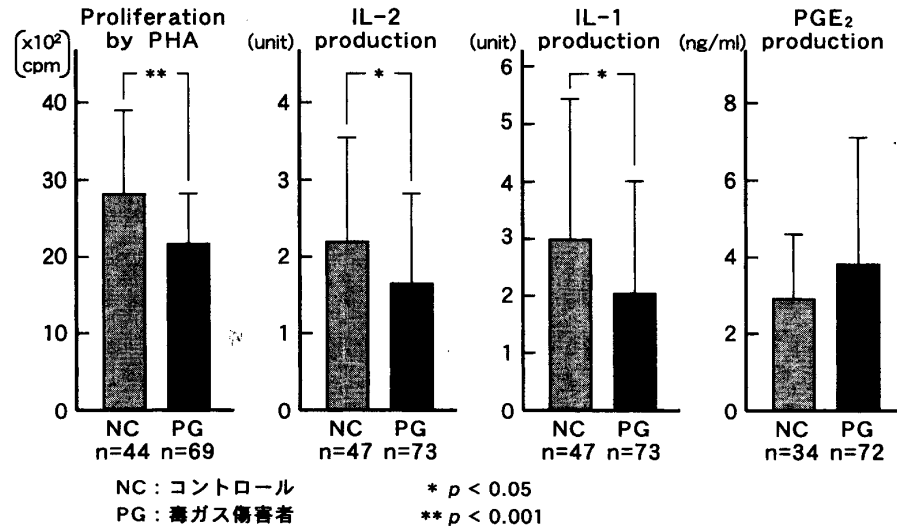


図3 毒ガス傷害者のTリンパ球・単球の機能

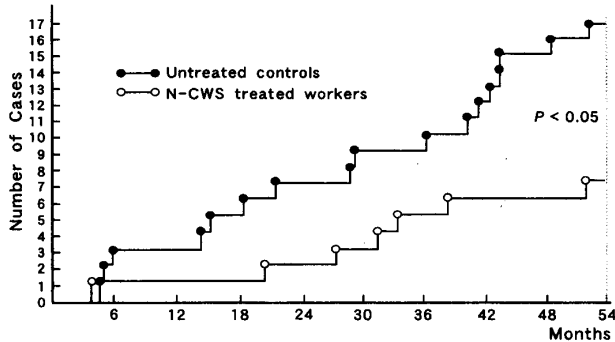


図4 毒ガス傷害者における N-CWS 投与による発癌予防 (April 1984~October 1988)

非常に高頻度に出てくる。毒ガス傷害者というのは、急性傷害として先ほどの水疱とか、あるいは結膜炎、気道炎が出てくるわけですが、慢性傷害として慢性気管支炎、肺気腫、細気管支炎あるいは肺癌というふうな疾病がみられています。これは全国の男性の肺癌の発生率を基にして毒ガス傷害者の肺癌の発生率を比べていますが、約4倍ぐらいの発生率があるということがわかったわけです(図1)。ただしはじめ毒ガス傷害者にみられた肺癌というのは中枢側の未分化癌と扁平上皮癌なんですが、現在では末梢型腺癌が増えてまいりまして、いわゆる日本の肺癌と同じ傾向になってきております(図2)。

少し免疫があったことをお話しするんですが、仕事の内容がイペリットやルイサイトを作っていた人達をA群

としまして、それに関連した作業の方をB群、そして全く毒ガス製造に関係の無い人というふうに分けてみますと、A、B群という危険度の非常に高かった人達というのは HGPRT の遺伝子突然変異が高率にみられる、と同時に5年以上勤務すれば有意差をもって高い異常がみられる、という成績が得られました。次に傷害者のT-リンパ球および単球の機能を検討したわけですが(図3)、NCがノーマルコントロール、PGが毒ガス傷害者です。PHAの反応をみますと毒ガス傷害者は低い、さらにIL-2の産生もやはり低い、IL-1も低いというふうなことがみられたわけです。

そこで阪大の山村教授がお作りになった N-CWS というものですが、免疫能を亢進させるだろうということで作られたわけですが、私どもも毒ガス患者では免疫能が低下していることを確認致しましたので、これを使わせていただいて癌の予防を5年間ほど試みたわけです。open circleの方がN-CWSを注射した方で、癌の発生が7例、注射しなかった closed circleの群では癌の発生が17例ということで、両群間に有意差が出ました(図4)。この結果をふまえて発癌予防を何とかしようと思ったのですが、残念なことにN-CWSはとうとう薬にならず、現在は使われておりません。

では、どうして毒ガス傷害者に癌が多発するのか、その発癌機序を解明して発癌予防に役立てようと、分子医学的解析も行ってきました。これは私の教室で取り組んできました分子解析の一覧ですが(表1)、その一環として、毒ガス傷害者肺癌の遺伝子解析も行いました。その1例を示しますが(表2)、この症例の肺癌細胞は多くの遺伝子変異を蓄積しており、それを反映してか、根治的手術を行ったにもかかわらず本症例は早期に再発し予後不良でありました。しかしこのような遺伝子変異が、他の毒ガス傷害者肺癌に必ずしも共通してみられるわけで

表1 最近10年間に検討した分子医学研究

分野 疾患	遺伝子・分子・染色体
呼吸器／膠原病	
肺癌	<i>TP53, RB1, FHIT, 3p14, 1p34, MYC, MYCL, MYCN, KRAS, KIT, <math>\gamma</math>-GCS, CYP3A4, COX-2, CEA, MRP, UGT, telomere/telomerase</i>
びまん性肺疾患／ 気管支喘息	<i>IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, PDGF, IGF1, TGF <math>\beta</math>, TNF <math>\alpha</math>, CD44, GMCSF, RANTES, MCP1, MIP1 <math>\alpha</math>, MIP1 <math>\beta</math>, telomere/telomerase, ACE</i>
閉塞性肺疾患	mEPHX
感染症	<i>dnaJ</i> (結核), <i>IFN <math>\gamma</math> R1/IL-12R</i> (非定型抗酸菌症)
膠原病	HLA (慢性関節リウマチ), <i>TPMT, telomere/telomerase, ANXA1</i> (lipocortin)
内分泌／代謝	
糖尿病	<i>ADRB2</i> ( $\beta$ 2-adrenergic receptor), <i>ADRB3, FABP2</i> (fatty acid binding protein 2)
糖尿病性腎症	<i>ACE, AGT</i> (angiotensinogen)
高脂血症	<i>APOE</i>
循環器	
虚血性心疾患	<i>TGF <math>\beta</math>, HGF, oxidized LDL, tenascin, ACE, AGT</i> (angiotensinogen)
腎臓	
IgA腎症	HLA, IL-2R, IL-6, IL-12, MCP1, MIF, PDGF, TGF $\beta$ , extracellular matrix components
ループス腎炎	HLA, Fas ligands, IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10, IL-12
ANCA-関連腎炎	MPO-ANCA, PR3-ANCA, MIF

表2 毒ガス傷害者肺癌の遺伝子解析例

73歳 男性 1941～大久野島毒ガス工場徴用工
職種・期間：イペリット製造 28ヶ月就業
病理：左S6原発 Ad-Sq IIIA期
分子解析：癌抑制遺伝子
<i>TP53</i> アリル欠失・一塩基欠失 (17p)
<i>RB1</i> アリル欠失 (13q)
<i>FHIT</i> アリル欠失 (3p)
1p34-tel 領域欠失 (1p)
癌遺伝子
<i>MYC</i> 増幅・高発現
テロメア延長・テロメラーゼ高活性
転帰：術後6ヶ月で死亡

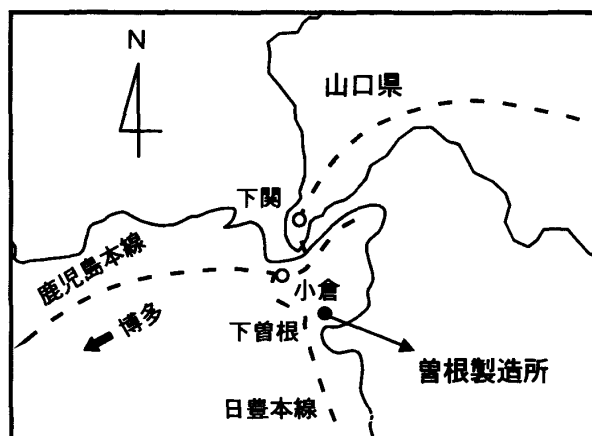


図5 北九州曾根毒ガス弾製造所所在地

はなく、持続する慢性的の気道炎症が、非特異的に遺伝子変異頻度を上昇させたのかもしれない。

毒ガス傷害者はもともと、忠海地区だけにおられるのだらうと思われていて、研究並びに救済を進めてきたわけですが、1990年に、北九州小倉地区に曾根製造所というものがあるということで調べてみますと、約300人の毒ガス傷害者の方がいらっしゃるということがわかったわけです(図5)。ここでは、大久野島で製造された毒ガスを砲弾に充填する作業が行われていたわけで、この曾根地区の傷害者の公的救済は、検診結果をもとに1993年から実現しました。さらについ最近のことですが、1998年に神奈川県寒川町という所に相模海軍工廠というのがあったことがわかりました(図6)。われわれが取り組んで参りました忠海や、その後判明した曾根地区は陸軍でありますけれども、海軍でも毒ガスが製造されていたことは全く知らなかったわけです。新聞社の方を通じてそういうものがあることを知り、向こうの方から検診に来てくれと依頼され、私以下呼吸器スタッフ6名で、肺機能装置から採血セットまで持参して検診を行って来たわけでありました。その報告書が唯一の専門的資料となり、この旧相模海軍工廠毒ガス製造工場退職者にも、公的救済の道がやっと開けることになりました。そういうことで、日本全国3カ所で毒ガス患者の診療が行われている、そういうことになったわけでありました。

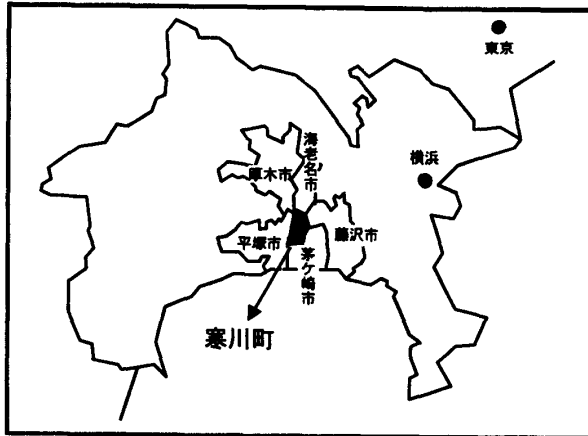


図6 旧相模海軍工廠毒ガス製造工場所在地

現在大久野島に毒ガス資料館というものが出来ておりまして、この中に当時使っておりました毒ガス製造器具とか、色々な資料を展示しております。またここには私の恩師西本先生が浄財を集められてお作りになった慰霊碑があります。毎年慰霊祭を行っております、1年間に100名ぐらいの方が亡くなっておられます。5年前でしたか、私は中国に行つて参りました。と申しますのは、中国で毒ガスを使ったとかあるいは毒ガスを埋められたという情報があつて行つて来たわけです。川の掃除をやつておりましたら、毒ガスの砲弾が引かかつてきて、それを手でつづいたものだからやけどしたということで、それを何とかしてくれという話で会談したわけです。私らが行く1週間前に掘り出されたという砲弾ですね、殆ど名前はわからないんですけど、一部に大久野島で作つ

たというふうに考えられる印が残っている、これはたぶん日本のものだろうということで処理しなければいけない、全部日本の予算で処理するそうですが、なんと2兆円事業だそうです。毒ガスの問題はまだまだ終わつてはいないのだということを改めて実感させられたわけです。

## 2. ハワイ・ロサンゼルス医学調査について

以上が毒ガス傷害者のお話しですけど、次が糖尿病に関連したお話しをします。この写真の方、マナゴオサメさんという人で、ハワイ島のコナに行かれた方のご存じかもしれませんが、マナゴホテルというのがハワイ島のコナにあります。非常に歴史の長いホテルですが、1917年から営業をしております、最近ではガイドブックにも載っているくらい、ちょっと有名になっています。これは100歳の記念の写真なんです、ホテルのオーナーのお母さんであります。

私の前の前の先生である和田先生と西本先生が昭和38年頃にアメリカの学会に行かれたんですね、それで帰りにハワイ島によりましてこのホテルに泊まれた。でこのおばあちゃんのアクセントが広島弁だということだといへん懐かしく思われ、「おばあちゃん広島ですか」と聞かれたそうです。ところが「いや、私は熊本です」と答えられた。ハワイ島では広島弁がスタンダードな日本語だということだったわけです。そこで和田先生はやはりえらいですね、ハワイ島にはたくさん広島出身の日系人の方がいるのだから、広島県の人たちと比べてみれば健康状態が比較できる、と同時にこの国の人達は日本人より4、50年先に欧米化された生活をしているから、日本人の未来が占めるのではないかと。そういうことで昭和45年からこの調査が始まりました。

ちょうど私昭和42年から44年までハワイにおりまして、そこらのレールがけをさせていただいたということです。当時日系人の方の出身地を調べてみると、広島県が854名ということでやはり一番多かった。あと九州と山口県が多かったというふう聞いております。ハワイへの日本人の移民は、1885年からハワイ王朝がサトウキビ栽培のために農作業に従事する移民を送って欲しいということで始まったそうです。当時のハワイの日本人の住まいですが、大変お粗末なものであったそうです。そのうちサトウキビがだめになりまして、コーヒーに移って来ました。これはコーヒーの豆ですが、こんなサクランボみたいな格好をしておるんです。その頃は機械でとるわけにいかないの、一粒一粒手でとっていた。1900年の初めの頃は背中いっぱいこれをとつても、一日1ドルくらいであったということです。

私どもは最初に1970年にハワイに行きまして、現在までに10回行っております。だいたい3年に一回の行事です。最初はハワイだけでやっておったのですけれども、その後1978年からロサンゼルスを加えまして、このときは一夏にハワイで469名、ロスアンゼルスで271名の検診をしております。その後はロサンゼルスでも7回の検診を行つて、ロスは少し大きい広島県人会がありますから700から800名が参加しています。

日系人の方の栄養摂取状況をみますと、摂取エネルギーは男性では約2300キロカロリーくらい、女性では1700キロカロリーと日本人と大差ありません。その成分別の内訳ですが、複合糖質これはご飯だと思つてください、日系人は日本人より少なくなっています。ところが単純糖質、これは果糖や砂糖とかですね、日系人が明らかに多く摂取しています。次に脂質と蛋白質ですが、特徴的なのは動物性のもを日系人が多く摂取しているという

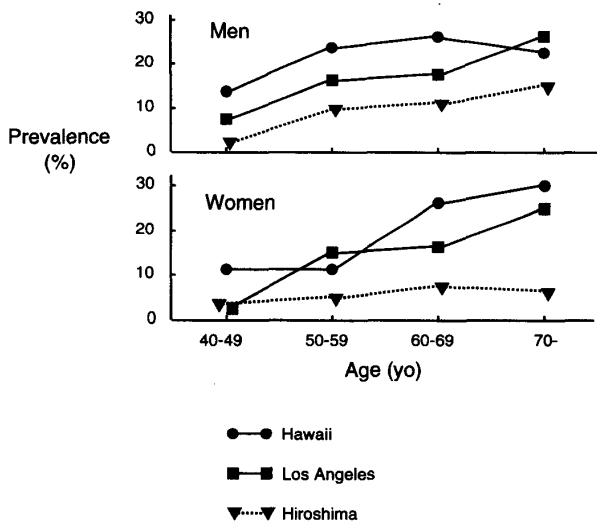
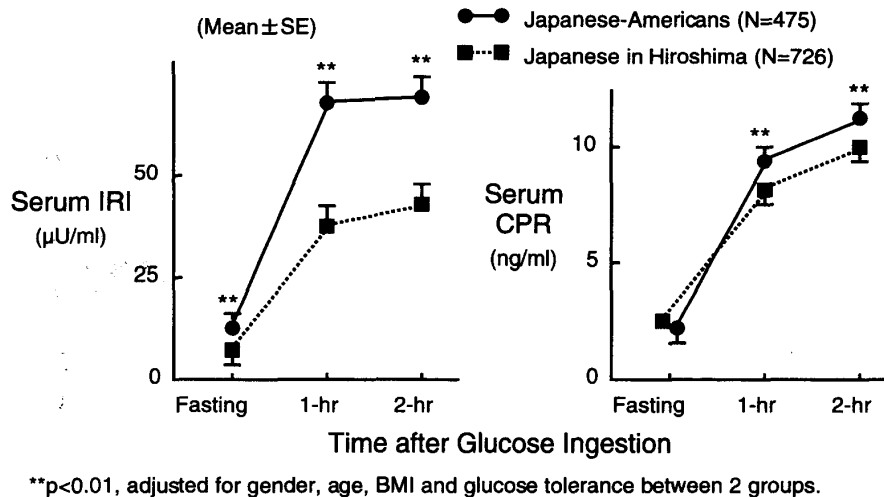


図7 日本人と日系人における糖尿病の頻度の比較

ことです。次に生活活動強度をみてみますと、日本人は非常に良く動いていますが、ハワイの人達はあまり動いてない。ロスアンゼルスは多少動きがいいのですが、概して日系人は運動量が少ないということがわかりました。こういったことが後々のハワイの人達あるいはロスアンゼルスの人達の様子を形作ったんだらうというふう

に現在考えております。そこで体格を body mass index という指数で示します。これが25以上を肥満と定義すると、アメリカの日系人の人達は非常に肥満した方が多いということです。また糖尿病の頻度を調べてみますと（図7）、男女ともどの年代別にみても、全てハワイ・ロスの人達の頻度が高くなっている。全体で2倍から3倍くらいの頻度になっているといわれております。面白いのは、ブドウ糖負荷試験の時にインスリンの血中濃度を調べてみますと（図8）、日



\*\*p<0.01, adjusted for gender, age, BMI and glucose tolerance between 2 groups.

図8 日本人と日系人におけるインスリン分泌能の比較

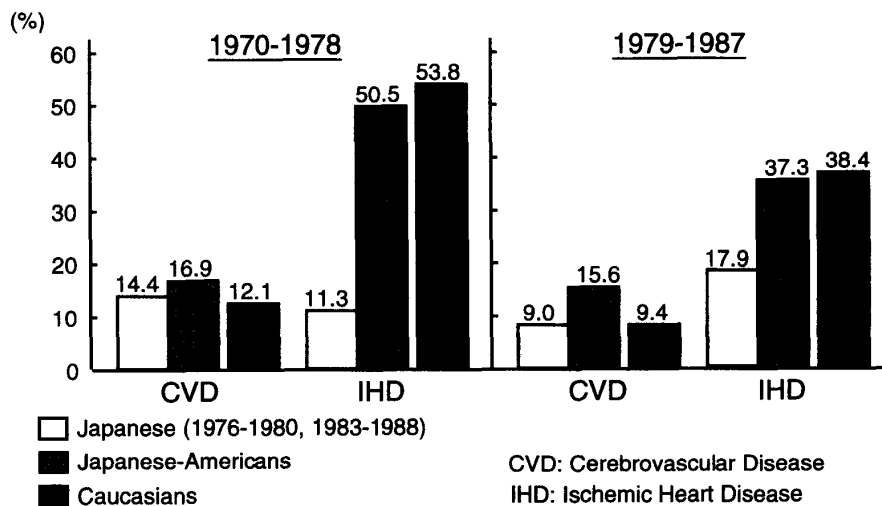


図9 糖尿病患者における大血管障害による死亡の内訳

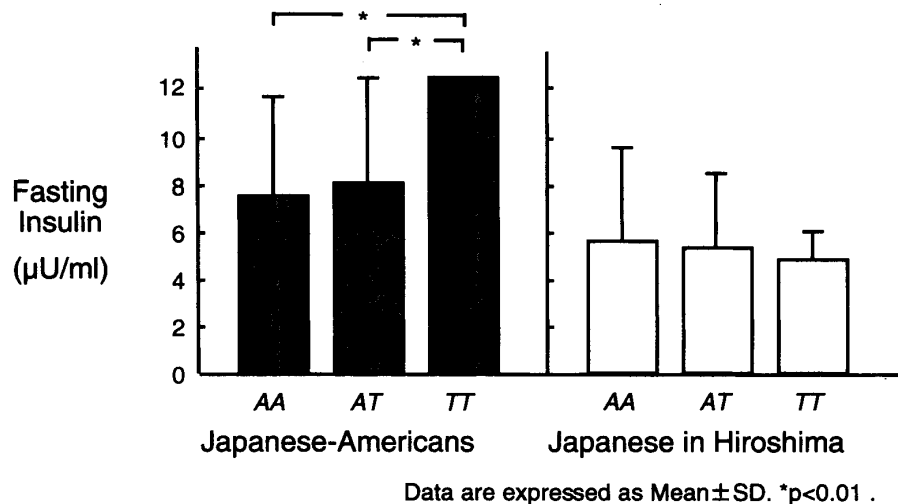


図10 FABP-2 遺伝子多型による血中インスリンの比較

本人というのはこの程度の反応しか示さないわけですけど、アメリカの日本人ってのは非常に分泌量が多いですね。どういうことかと言いますと、例えば200の血糖値を保つために、日本人であれば大体10マイクロくらいのインスリンで足りるのに、向こうの人達というのは非常に高いインスリンでないと保てない、つまりインスリン抵抗性が出ておるということを第二内科が日本人で初めて立証したわけです。

糖尿病の合併症というのはいろいろなものがあるわけですけど、その中で血管障害というものに注目しました(図9)。1970年代には日本人と比べて日系人の虚血性心疾患で亡くなる率は非常に高い、ハワイに住んでいる白人並に高いのだということがわかりました。1980年代になると日系人は少しアメリカという国の施策としても食事の内容を変えただろうと思われませんが、この時期になってきますと少し頻度が落ちてきますけど、やはり虚血性心疾患で亡くなる率は日本人より大幅に高いということがわかりました。前回1998年のハワイ検診では頸動脈の内膜・中膜複合体の厚さをエコーの機械を現地へ持ち込んで測って参りました。でこれを見てみますと、性、年齢や耐糖能を合わせても日系人は日本人より頸動脈が細くなっているということが初めてわかったわけです。

そこで総コレステロールとかトリグリセライドの値をみてみますと、いずれの年代においても男女ともに日本人よりも日系人のほうが高脂血症を示しているということがございます。またレムナントと呼ばれるリポ蛋白の代謝産物ですが、日系人は日本人よりも高い値を示している。その原因を考えてみると、先ほど述べたようにインスリン抵抗性があるために、VLDLのオーバプロダクションを起こしてくる、しかしリポ蛋白リパーゼの活性は低いので代謝がうまくいかずレムナントがたまってくる、またHDLの産生は悪くなるということで、これらが動脈硬化を促進しておるだろうと推察されるわけでありす。

先ほど毒ガス傷害の研究のお話を申し上げましたが、現在は同じ毒ガスの研究でもその主力は遺伝子レベルの解析に移っています。最近の第二内科の仕事というのは、糖尿病や循環器、腎臓といったグループでもこういった遺伝子を研究しているのが現状であります。少しそのあたりを紹介させていただきます。

Fatty acid binding protein というのがあります。腸管からの遊離脂肪酸の吸収に非常に大切な役目を果たしている蛋白だそうです。この蛋白の54番目のアラニンがスレオニンに変化することにより、脂肪酸の腸管からの吸収が非常に増えてインスリン抵抗性の増強を促し、ひいては動脈硬化が進むだろうということが考えられます。でこの遺伝子変異があると日系人ではインスリン抵抗性が強くなるんですが、日本人ではそうならなかった(図10)。つまり昔の日本人の生活では問題にならなかったけれども、今のように生活習慣が欧米化しますと、こういった遺伝子の変異を持った方は糖尿病などにかかりやすくなるだろうということが推察されたわけでありす。こういう解析がおそらく将来の日本に住む日本人のために、どういうふうな注意をすればいいだろうという様なことを教える一つの材料を提供しているのではないかと考えられたわけです。

以上たいへん粗雑な話でございましたけれども、本日は皆様に長時間お付き合いいただきましたこと、厚く御礼申し上げます。これらの研究は多くの先輩や同僚の皆様にご協力いただき、ようやく今日の形になったものであります。この場を借りて深謝いたします。本当に有り難うございました。