

昭和初期から中期にかけて発表された 内科学論文の先見性と現代的解釈

Perspectives and current understandings of medical manuscripts published in
the early to mid Showa era in our department.

金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学（旧内科学第一講座*）

篁 俊成¹、和田 隆志²、酒井 明人³、水腰英四郎¹、高村 雅之¹、
古市 賢吾⁴、古荘 浩司⁵、御簾 博文⁶、金子 周一¹

(TAKAMURA, Toshinari. WADA, Takashi. SAKAI, Akito. MIZUKOSHI, Eishiro. TAKAMURA, Masayuki.
FURUICHI, Kengo. FURUSHO, Hiroshi. MISU, Hirofumi. KANEKO, Shuichi.)

*現在の所属は¹金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学、²金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学、³金沢大学附属病院光学医療診療部、⁴金沢大学附属病院血液浄化療法部、⁵金沢大学医薬保健研究域保健学系、⁶金沢大学医学部地域連携腫瘍内科講座

はじめに

内科学第一講座は金沢大学医学部の歴史とともに歩み、明治16年の内科学教室開設を起源とする。以来、「病気を診るのではなく病人を診る」全人的医療を基盤に、内科医としての基本的な知識と技術を徹底的に習得させることを連綿と行ってきた。現在、教室では、全人的医療を基盤とする内科学のうえに、消化器、糖尿病・内分泌代謝、腎臓・膠原病・高血圧、循環器の専門内科が臨床研究および基礎研究を進めるとともに、これらの臓器別の専門内科の枠を超えて患者を大切にす医療を実践することによって、若い医師を育成しようとしている。

そこで、現在の教室で行っている臨床および基礎の研究が数十年の後にどのような評価が下されるかは大きな課題の一つである。

本研究では、昭和初期から中期にかけて金沢大学内科学第一講座より発表された内科学論文に対して、内容を概説し、現代医療・医学と対比させることによって、論文内容の先見性と現代的な解釈を加えた。現在教室が行っている教育及び研究の方向性が正しいことを示す結果が示されたので報告する。

方法

保存している歴代教授時代の論文のなかでも、昭和7年から昭和36年にかけて在任された第14代・谷野富有夫教授時代の教室に保管されている201編、および昭和36年から昭和49年にかけて在任された武内重五郎教授時代の教室に保管されている380編の出版された論文の中から、領域が

異なる代表的な論文8編を選出し、各領域の専門医 内分泌・代謝内科 篁 俊成、御簾博文、腎・高血圧内科 和田隆志、古市賢吾、消化器内科 水腰英四郎、酒井明人、循環器内科 高村雅之、古荘浩司 によって論文の内容を概説し、現代医療・医学と対比させることによって、その先見性と現代的な解釈を加えた。論文から直接に引用した文章には“ ”で示した。昭和の間にも論文の記載方法は大きく異なっており、見出しの語も統一されていないため、本論文ではそれらを統一することなく、できるだけ元の論文の見出しの語句を用いて、見出しの語句にそれぞれ番号を付けた。元となる論文の記載方法に従い、それぞれの記載に従って読み解く形式でそれぞれの専門の内科医が解析し、考察した。

結果

1. 糖尿病の臨床に関する論文

1. 緒言

「糖尿病の統計学的観察」と題された本論文¹⁾は、谷野内科時代の昭和10年(1935年)に東京日本医事新誌に発表された。日本人の糖尿病患者の頻度と特性を諸外国のデータと比較しながら詳細に解析した大部の原著である。

著者らは研究背景として、ニューヨーク、伯林(ベルリン)と巴里(パリ)において、1800年代後半から1900年代にかけて人口十万人あたりの糖尿病死亡率が「逐年増加」していることを引用した上で、イントロ(緒言)で、“糖尿病の統計的観察に関しては多数諸家の報告あるも、本病のごとく地方的関係生活状態を云^{うんい}為されたるものにおいては諸処に於いて統計的調査を試むる必要ありと信じ、又年と共に逐次増加の傾向を示すと云はるるを以て、余等は 大正十三年以降昭和七年に至る満九ヶ年に於ける当大学附属医院第一内科外来糖尿病患者の統計的観察を行ひ、諸家の報告と比較し当地方に於ける糖尿病発生の関係知らむと欲す。”と、研究の目的を述べている。

まず古典の言葉遣いの美しさに打たれる。旧漢字をワープロで打つことができないのがもったいない。こんな言い回しで論文を書いてみたいと思うのは私だけであろうか。

著者らは、異なる調査間で糖尿病頻度がばらつく理由に言及し、“是れ只主訴或は臨床的所見が糖尿病を推測し得べき場合においてのみ検尿を実施し、軽症患者を看過する場合もあるべく”との可能性を指摘している。

そこで今回、著者等は 大正13年から昭和7年に至る満9年間における第一内科外来患者42,828人の糖尿病頻度をいわば定点観測することにより、糖尿病の頻度を正確に調査している。

エクセルやファイルメーカーといったPCでのデータベースソフトなどなかった当時、これだけの膨大な患者数の解析を可能にする系統だったデータベースを構築しておられたことに圧倒される。

2. 糖尿病発生頻度

第一内科外来患者42,828人中、糖尿病患者は297人(0.69%)であった。経年的に観察すると、大正11年から昭和7年の間、3年ごとの糖尿病頻度は0.47%、0.72%、0.98%と逐年増加していた。このデータは、明治32年から43年までの東京、あるいは京都での頻度と比較すれば高く、調査年

度が新しいほど有病率が上昇している傾向があることを示唆している。一方、同年代に大阪で行われた4つの調査結果1.13～4.80%“に比すれば、遙かに小なる頻度”との見解を示し、その理由として次のように考察している。“是れ、当科を訪る患は多く北陸地方の農民にしてその文化は都会人に比して低く、生活様式簡素にして糖尿病発生頻度少しと思惟せられ、これ糖尿病は有識階級に多く、貧者より富者に多きことは東西の諸家皆認むる所にして一種の贅沢病なりと言はるるをよく物語るものならんと考へらる。”しかしながら、その北陸地方においても逐年増加傾向を辿っている結果に関し、“時代の推運と共に当地方に於ける生活次第に都会化し、複雑化するによるものならん。”と、将来の糖尿病患者の世界的増加を予言している。

3. 糖尿病患者年齢及び性

糖尿病患者297人の年齢層別頻度を観察すると、46～55歳で35.4%と最も頻度が高く、次いで56歳以上(24.9%)、36～45歳(22.2%)と続いた。ジョスリン糖尿病研究所を創設したJoslin、ジョンスホプキンス大学を創設したOslerをはじめとして、“泰西諸家の報ずる所”でも、40～60歳に頻度のピークがあり、著者らの結果と合致する。

男女比は、2.9:1と圧倒的に男性優位であったが、興味深いことに、“男性においては若年甚だ少なき(十五歳—二十五歳四.九八%)に反し、女性に於いては比較的高率(十三.六%)を示せり。”一方、高齢層では若干男性で頻度が高い傾向にあった。

すなわち、“女性に於いては男性に比し若年者に於ても比較的多数の糖尿病患者あるを知る。”“年齢の増加に伴う罹患率上昇は男性に於いて著名なることを認め得べし。”

自己免疫病が女性優位であることと関連があるのだろうか、原因はよくわかっていないが、現在では、1型糖尿病は女性で頻度が高いことが知られている。著者らは言及していないが、若年発症糖尿病の中には1型糖尿病が比較的多く含まれている可能性を考慮すれば、本論文の観察精度が高いことを示唆している。

4. 糖尿病の主訴

著者らは、全糖尿病患者の主訴を解析した結果、“糖尿病を推測し得る症状を主訴とする患者は其の約半数に過ぎず、其他は糖尿病に固有ならざる不定症状のみを訴ふるものなり。”と観察し、日常診療で後者のような不定愁訴を訴える患者に対して検尿検査をしなければ、神経症状として看過してしまう懸念があることを指摘している。

当時、糖尿病の診断は検尿に頼らざるを得ず、“是検尿が吾人臨床家にとりて如何に重要にして、常にゆるがせにすべからざるものなりやを物語るものなりと思惟す。”と、臨床検査の重要性を説いている。

5. 糖尿病の合併症

当時、糖尿病合併症でもっとも脅威だったのは、肺結核であったようだ。歴史をさかのぼってみると、1942年ようやく、ペニシリンGが単離・実用化され、第二次世界大戦中に多くの負傷兵や戦傷者を感染症から救った。抗結核薬の発見としては、ストレプトマイシンが1944年、パラア

ミノサリチル酸が1946年、イソニアジドが1952年、カナマイシンが1967年。BCGが利用されたのは1921年と古いのだが、WHOが加わって国際結核キャンペーンが行われたのは1947年以降であったようだ。

したがって、著者らはまず、糖尿病患者の肺結核合併率に関する世界の報告をレビューしている。欧米での報告によると、同合併率は37.0～61.8%にも上っており、糖尿病がいかに免疫力不全状態をもたらす疾患かを物語っている。

一方、金沢大学第一内科に通院中の糖尿病患者における肺結核の合併率は7.1%であった。本邦の他施設からの報告でも、その合併頻度は4.4～19.3%であり、“西欧諸国に比し遙かに低率なり”と述べている。金沢大学第一内科や日本の血糖コントロール水準は欧米よりも優れていたのかもしれない。それにしても、現在からは考えられない高い感染症合併率である。1921年にインスリンが発見される以前、糖尿病の死因のほとんどは高血糖昏睡であったと記載されているが、当時の2型糖尿病患者の死因の中で、感染症はかなりのウェイトを占めることが予想される。世界の発展途上国で今もこのような状況が続いていることは、現在、世界で10秒に一人が糖尿病で命を失っていることと無縁ではないであろう。

ちなみに、1991～2000年の日本人糖尿病の死因の第1位は悪性新生物(34.1%)、第2位は腎症、虚血性心疾患、脳血管障害等の血管障害(26.8%)、そして第3位が感染症(14.3%)であった(糖尿病 50:47-61, 2007)。

次に、当時注目されていた合併症は、腎臓疾患である。本論文では、金沢大学第一内科に通院中の糖尿病患者中の蛋白尿の頻度は、24.6%と報告している。著者らは、これらの中で、尿中の円柱や赤血球といった腎炎所見を認める場合に腎臓病と定義し、その頻度は9.1%であり、56歳以上の患者で特に多いことを記載している。糖尿病に合併する腎臓病合併頻度が10人に1人と結論づけている。当時、腎不全の主要な原因は慢性糸球体腎炎であり、糖尿病腎症に対する認識や疾患概念は十分に確立していなかったように思われる。著者らがまとめたところによると、当時の糖尿病患者が蛋白尿を合併する頻度は、欧米では10.0～98.7%、日本では6.1～63.3%であった。著者らは腎炎所見を有する患者に注目しているが、蛋白尿のみを呈する患者こそが、糖尿病腎症患者ととらえるべきかもしれない。

糖尿病患者数の増大とともに、糖尿病腎症患者もまた増え続け、1997年に糸球体腎炎を抜いて、透析導入原因の第1位となり、現在では腎不全の原因の40%を占めている。しかしながら、近年、血糖コントロールの手段が多様化したことに加え、レニン-アンギオテンシン系作動薬やカルシウム拮抗薬をはじめとして、強力な降圧薬が登場し、それらを用いて集約的にリスク介入することで、腎症のRegression(回復)さえあり得ることが示されてきた。厚生労働省が平成14年にまとめたデータでは、日本人糖尿病患者の腎症合併率は15.2%。これを限りなくゼロに近づけることが次世代糖尿病医療に課せられた命題といえる。

6. 結語

肥満症・糖尿病は、血管の病気と癌を促進する。すなわち、肥満症・糖尿病は、日本人の死因の60%に関与している悪性新生物、脳血管疾患、心疾患、腎不全などのリスクを押し上げることで、人類の未来を脅かしている。

次の20年間で糖尿病患者数は72%増加すると推測されている。特に体質的にインスリン分泌力

の脆弱な民族であるアジア人は、爆発的経済成長と相まって、患者数が91%増加すると推測されている。

このような疫病ともいえる、肥満症・糖尿病の爆発的増大をうけ、2006年12月、国連は、エイズに次いで、「糖尿病の世界的脅威を認知する決議」を加盟192カ国の全会一致で可決した。そして、国際糖尿病連合 (IDF) ならびに世界保健機関 (WHO) が定めていた11月14日を「世界糖尿病デー」として指定したのである。2007年のこの日、石川門、東京タワーをはじめ、ニューヨークではエンパイアステートビルなど、世界中のモニュメントがブルーにライトアップされた。

11月14日は、インスリンを発見し、ノーベル賞を受賞したバンティング博士の誕生日である。バンティングとベストによりインスリンが発見された1921年からやがて100年。その間、ヒトの遺伝的体質は大きくは変わることはない。しかし糖尿病が爆発的に増えて続けているのはなぜだろうか。

糖尿病が現在のようなpandemicな広がりをみせるまさに夜明け前に発表された本論文は、糖尿病に対する武器が不十分な時代だったからこそ、糖尿病の本来の怖さを浮き彫りにし、現在の糖尿病医療がどこまで成し遂げ、何が不十分なのかを啓示しているかのようである。

II. 不整脈の治療に関する論文

1. 諸言

本論文²⁾は恒久性不整脈と題して、日本人において最も頻度の高い心房細動についての総説である。

この論説を紐解く前に世界的な心房細動研究の歴史を顧みた。1906年にEinthovenが、初めて心房細動心電図の記録を報告し、1909年にはMachenzeiがジギタリスによる陰性変伝導作用を報告している。1913年にはRobinsonが迷走神経刺激による心拍数コントロールを報告し、1913年にはWenkebachがキニジンによる除細動効果を報告している。

本論説では、恒久性不整脈（心房細動）を不整脈の40%と認識し、持続性と一過性に分類するとともに、前者はさらに心拍数80bpm以上の頻脈性心房細動と心拍数60から80bpmの比較的心拍数の少ない心房細動に分類、後者は短期間持続する心房細動と発作性心房細動に分類し、それぞれに対する治療指針を欧米の論文を引用しながら解説している。

2. 心拍数80bpm以上の頻脈性心房細動

頻脈性心房細動は心臓弁膜症や左室機能障害のため心機能が代償しきれなくなった結果発症するものと、基礎心疾患の存在しない患者において運動などの負荷によって発症するものがあり、心拍数が130から150bpmを超える場合、数日のうちに循環障害の原因となることがあり、可及的速やかに徐拍化することが重要であることを力説している。

具体的な治療法としては陰性変伝導作用を有するジギタリス製剤の使用を薦めており、具体的な投与量や投与方法についても、Machenzeiの論文を引用しつつ詳細に解説しておられる。驚くべきことにジギタリス製剤の抗コリン作用や催不整脈作用、さらには中毒にまで言及しており、これを予

防するためのカンフル（樟脳精製局所刺激薬）、カフェイン、テオブロミンなどの使用、可逆性コリンエステラーゼ阻害剤であるフィズスチグミンの併用の有効性にも言及しておられる。

最後にジギタリスそのものの徐拍化効果は60%以上と高いが心房細動の停止効果は期待できないことも経験上報告しており、現在の医療レベルと同じ見識を持っておられる。

3. 心拍数60から80bpmの比較的心拍数の少ない心房細動

非頻脈性心房細動は、器質的心疾患の有無に関わらず頻度は30%程度であり、循環動態が維持されているものが多いと述べておられる。治療指針として、さらなる心拍数低下は患者の臨床症状軽快や血行動態改善に効果がないため、左室収縮力増強が有用である場合が多いと述べておられた。このためにはジギタリスを多量に用いる必要があり、経口投与では中毒症状を引き起こすのみであると言及しておられる。そのかわりにジギタリス製剤の間欠の静脈内投与が有益であるとしている。

一方でジギタリス製剤の持続投与と間欠投与の臨床的有効性の問題提起を行い、間欠投与では、一時的に軽快しても、患者の精神的または肉体的ストレスで増悪することが多いため、これを予防する意味でのジギタリス製剤の少量内服は臨床上有用であるが、この場合でもジギタリス中毒や催不整脈作用に十分注意すべきことにも言及しておられる。さらに洞調律への回復を期待した（リズムコントロール）キニジンの使用についてもGeorugの論文を引用しつつ詳しく解説し、奏効率が33%程度であるが高血圧を背景とした心房細動には著効することと、副作用（消化器症状、精神症状、呼吸器症状など）に注意しつつ使用する必要性を力説しておられる。

最後に非頻脈性心房細動においては精神的ストレスの除外の他、禁煙、禁酒など摂生の重要性についても言及しておられる。

4. 短期間持続する心房細動

短期間持続する心房細動という分類は現代の循環器病学では見当たらないが、肺炎などの感染症の経過中、または、その治療後に一過性に出現する心房細動と定義し、原因疾患の治癒後数日から数ヶ月経過することで自然に洞調律に復するため特に治療は必要ないとしている。

5. 発作性心房細動

発作性心房細動は発症早期の心拍数の上昇が特徴であり、器質的心疾患に合併することは少なく迷走神経の興奮に関連するものと、心房筋の自動能亢進に起因するものと推察しており、現在の自律神経関与による分類である迷走神経依存型心房細動と交感神経依存型心房細動といった分類に通じると考えられる。この場合の治療としては、抗不整脈であるキニジンの使用については3.で述べられている場合と同じで、副作用に注意しながら治療をすすめる必要があると述べるとともに、1914年のWenkebachのキニジンの効果に関する報告を引用して、投与方法や投与量に関しても、詳しく解説しておられる。

また迷走神経依存型心房細動に対して、抗不安作用のあるカンフル（樟脳精製品）や抗コリン作用を有するアトロピンなどを少量使用することの有効性について記述しているが、これは現代の迷

走神経反射に対する加療に通じるところがある。この時代に自律神経の関与を考察しているところは非常に興味深い。

最後にアルコール摂取、喫煙、コーヒーなど自律神経に影響を与える嗜好品の悪影響についても言及しており現在の認識が、この時代から築かれていたことに感心させられた。

6. 考察

現在でも心房細動は世界的に最も頻度の高い不整脈であり、高齢になるほど、その発症率は指数関数的に増加することが認識されている。除細動目的の抗不整脈薬としてIa群、Ic群はもちろん、III群さらにはマルチチャネル遮断薬の有効性が確認されると同時に、一部の心房細動に対するカテーテルアブレーション治療などの先進医療も進歩している。しかし、心房細動の発生メカニズムや原因が、種々の症例において異なっていることが、その治療法の選択に複雑さを残している。分類としても発作回数による分類、発作停止様式による分類、基礎心疾患による分類、自律神経関与による分類、症状の有無による分類など多岐にわたっており、原因としても加齢、物理的心房負荷、心筋虚血、炎症、中毒、ホルモン異常、代謝異常、薬剤、遺伝など多岐にわたる。一方で、2002年にAFFIRM Studyが発表されリズムコントロール（洞調律維持）、レートコントロール（徐拍化）いずれにおいても塞栓症予防が重要であることが認識され、ワーファリンによる抗凝固療法の必要性が啓蒙され始めている。その後AFFIRM StudyやRACE Studyのサブ解析で生活の質の改善には洞調律維持が有益であることも報告されている。

これらのことを背景に、日本循環器学会2006年改訂版の「不整脈薬物療法に関するガイドライン」では、①再発性発作性心房細動や持続性心房細動に対しては、患者の背景や自律神経などの心房細動発症に関わる因子を、個々の例で検討し、薬剤（抗不整脈薬、 β 遮断薬など）を選択し、再発予防や洞調律維持を図り症例によってはカテーテルアブレーションも考慮される。②明らかな原因を認め、この原因を除去することで再発の危険性がないと考えられる一過性心房細動は予防治療の適応とならない。③複数の抗不整脈薬療法、非薬物療法にもかかわらず再発を繰り返す心房細動、心臓弁膜症や高度心機能障害例に生じた心房細動、高齢者の心房細動、左房拡大が顕著な例の心房細動、永続性心房細動はレートコントロール+抗血栓療法が適応となる。

7. 結語

今回の谷野先生の論説を熟読してみると、選択肢は多種多様になってきているが心房細動に対する治療概念は普遍であることを確認するとともに、技術の進歩に胡座をかいてはいけなことをあらためて感じた。

谷野先生は、大正11年（1922年）の日本で、心房細動を既に頻度の高い不整脈として認識し、その疫学、病態、加療方法にいたるまで詳細に考察されており、現在の治療指針の基礎となる知見が示されている。現在のような、心臓電気生理学に関する基礎研究や、機器の発達していない時代に、病人の身体所見と、経験から、非常に多岐にわたる細かな考察が記述されており、先人の偉大さに今更ながら感服した。

III. 心腎連関に関する論文

1. 諸言

「心と腎との相関」との表題が示すように、本論文³⁾は心と腎を例にあげた臓器間ネットワークを明快かつ詳細に記載し、昭和38年(1963年)に総合医学に掲載された総説である。現在、腎不全による透析症例は世界中で増加の一途を辿り、本邦でも約27万人に上っている。この透析症例数は、ここ30年の間で、本邦で約8倍、米国で約9倍、くわえて全世界で約13倍に増加していると計算されている。さらに、腎臓病は心血管事故の独立した危険因子であり生命予後に大きな影響を与えることが多くの臨床研究で判明してきた。したがって、腎臓病の進展機序の解明とその治療戦略の構築は医学的、社会的そして医療経済上の重要な課題と認識されるようになってきている。本論文の序文では、そういった現状を先取りする形で、「心と腎との相関を一方の変化が他方にどのように影響を与えるかという面から眺める」という視点を提示している。本論文では、この趣旨に基づき、心不全の腎機能におよぼす影響、うっ血性心不全の成因における腎の役割、腎疾患の心へおおよぼす影響についてわけて述べられている。

2. 心不全の腎機能におよぼす影響

この項目では、急性心不全、うっ血性心不全にわけて腎機能におよぼす影響を論じている。このうち、急性心不全では、心筋梗塞や心タンポナーデによる急激な心拍出量の減少は急性循環不全をおこし、腎よりも vital な器官に血液を多く送らなければならないため、腎血流は減少すると記載されている。このような循環不全が4-7時間以上続けば重篤な腎血管収縮をおこし、腎実質障害、皮質の尿細管壊死を招来し急性腎不全が生じると明記されている。最近では、用語としても、急性腎不全 (acute renal failure) から急性腎障害 (acute kidney injury) が用いられる傾向にある。これは不全状態に至らない軽微な腎障害であっても、腎予後に関与する、あるいは心腎連関に代表される臓器間障害ネットワークに関与することが判明しつつあることも一因である。さらに、この虚血ならびにその後の再還流の詳細な機序が次第に明らかになってきていることがこの分野の進歩といえる。とくに、虚血再還流後の急性腎不全の一部は可逆的であり、腎の再生・修復機転を考える上でも、とても重要な臨床像と考えられている。

3. うっ血性心不全の成因における腎の役割

本項目では、Warren & Steadが1944年の Arch Int Med に発表した「うっ血性心不全における浮腫の成因は腎からのNaの排泄が減少するためである」という論文をまず引用している。そのうえで、腎からのNaの排泄減少は、糸球体におけるNa濾過の減少、または尿細管でのNa再吸収の増加、あるいはこの両者の合併のいずれかによりおこると推論している。

このうち、まず糸球体濾過量 (GFR) の低下とNa貯留について論じている。当時の先進的な論文である、Bargeらのイヌを用いた実験的右心不全モデルに等張性食塩水を静注するとGFRが変化ないにもかかわらず、Na排泄が減少する研究 (Am J Physiol 1955) を引用している。さらに、Warren & Steadらのうっ血性心不全の患者に浮腫が認められるにも関わらずGFRの正常なものもあり、その回復期にGFRが不変なのにNa・水の排泄が増す、という臨床的事実から、Na貯留に

はGFRの低下は必須のものではなく、むしろ尿細管での再吸収の増加が主因であるという考え方が重要視されてきていると記載されている。本論文では、Na再吸収増加の機序として、神経性因子、血行力学的因子、体液性因子の関与が記載されている。神経性因子については、うっ血性心不全において、baroreceptorを介し腎神経の緊張亢進をきたすと同時に副腎皮質にも働きアルドステロン分泌を亢進する機序により説明しようとする説を紹介している。くわえて、体液性因子として、このアルドステロンの分泌亢進の重要性が強調されている。まさに、その将来を見通す鋭い眼力の通り、アルドステロンと尿細管におけるNa再吸収増加の機序は分子レベルで急速に明らかにされてきている。とくに上皮型Naチャンネル (ENaC) は糸球体で濾過されたNaの最終的な排泄量を調節する重要なチャンネルであることが判明してきた。最近では、このENaCの調節機構が次々に判明し、セリンプロテアーゼをはじめとした活性化機構にくわえて、inhibitory domainの同定もなされ、機序解明が進んでいる。このなかで、アルドステロンはENaCおよびセリンプロテアーゼのプロスタシンの発現を増強し、その両者の相互作用によってNaの再吸収を増加させることが判明している。多くの研究者が参入している領域であり、今後のさらなる学問的進歩が期待される。

4. 腎疾患における心

冒頭に述べたように、目下のところ心血管事故対策として、糖尿病、高血圧、メタボリックシンドローム等の対策の重要性が指摘されているなか、これらと同等あるいはそれ以上の強い危険因子である腎臓病が健康課題としてようやく認識されるようになってきている。まさに、その現状を予言するかのように、詳細な臨床的な観察をもとに、“腎疾患により二次的におこった高血圧や、腎不全による水・電解質の代謝異常および酸・塩基平衡の乱れは心に大きな影響を与え、腎疾患自体よりも心不全で死亡することがよくみられる”と明記されている。その観点から、急性腎炎、急性腎不全、慢性腎不全の経過中に現れる心障害を取り上げて考察がされている。

急性腎炎における心不全の成因は“高血圧・心筋障害・hypervolemiaの3つの関与が考えられているが、そのどれがもっとも重要であるかはまだ確定されていない”と記載されている。さらに、急性腎不全では、高血圧症の重要性が強調されている。このなかで、慢性腎不全における心はいろいろな因子により影響を受けると記載されている。“冠不全、水・電解質代謝異常さらに高血圧などにより心不全をおこすことが多い。尿毒症の末期には心膜炎がしばしば発生し、終末が近づいた指標となる”と記し、“しかしその成因はまだ不明である”と結んでいる。この成因については、いまだ十分に明らかにはなっていないが、世界中の臨床家、研究者たちがこぞって検討をすすめている領域である。CKD診療ガイド2009ならびにエビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009においても、この成因についてふれている。ことに、後者では、non-traditional risk factorとして、新規の種々の候補因子をあげているが、今後の十分な検討が必要であると記載されている。著者らも、心、腎はじめ臓器間ネットワークには大変興味を抱いている。全身あまねく存在し、かつ瞬時に情報が共有される可能性があるものとして、新規骨髄由来細胞、fibrocyteに注目している。臓器不全の予後を規定する線維化という観点から取り組んでいる。さらに、実際に著者が担当させていただいた患者から端を発し、世界に先駆けてエリスロポエチン阻害に関わる因子を見いだすことができた。エリスロポエチンは心、腎はじめ臓器修復・再生にも関与することが次第に明らかになりつつあり、これを阻害する因子の存在は新たな障害機序として注目される。これらの独自の視点も交えて、この分野で研究を今後も展開していきたいと考えている。

5. 結語

武内先生、水村先生が記載されたこの論文から、臨床的なエビデンスとしての先進研究紹介、かつそれらの結果を踏まえた深い考察、将来を見通したその鋭い視点、視線、洞察と多くのことを学びそしてお教えいただいたと感謝する。今回あらためて熟読させていただくにあたり、病態の本質を見通す鋭い洞察に対し感銘を禁じ得ない。それと同時に、まだまだ臨床的に不明な点が多く残されていることを浮き彫りにし、後輩である私たちを叱咤激励していただいていると強く感じた。今後、私たちも第1内科で培った臨床の目をもちながら、患者のためさらに臨床・研究に邁進する覚悟である。

IV. 糖尿病と肝障害に関する論文

1. 緒言

本論文⁴⁾は武内内科時代の昭和39年に最新医学に発表された。糖尿病における肝障害と肝硬変における糖代謝異常を諸種の観点より検討し、両者の病因的関係について臨床例に基づいて考察したものである。B5判サイズで16頁、掲載されている図表は41点、これに肝臓の腹腔鏡像や肝病理組織像の写真が合計16枚、引用文献63編と、現在の論文構成からすると4～5本の論文に相当する原著である。内容に関しては後に詳細を述べるが、論文名である「糖尿病と肝障害」は、最近の糖尿病や肝臓病雑誌の総説に登場しても違和感を覚え、日進月歩の医療界において、昭和の時代から輝き続ける不朽のテーマのようでもある。

“糖尿病と肝疾患との相互関係については以前より注目されており、現在までに糖尿病における肝障害、および肝疾患における糖代謝異常の両面から数多くの報告がなされているが、その成績は必ずしも一致しているとはいえないようである。”

著者らはこのような書き出しで研究背景を述べ、糖尿病における肝障害と肝硬変における糖代謝異常を諸種の観点より検討し、両者の病因的関係について臨床例に基づいて考察することを研究の目的として掲げている。Blumbergによるオーストラリア抗原（後にB型肝炎ウイルスの表面抗原、HBs抗原と同定）の発見は本論文出版と同じ年であり、C型肝炎ウイルスの検出系（HCV抗体）が確立されたのが平成に入ってからであることを考えると、当時、肝障害の原因を探索することにおいて、著者らの研究には相当な困難があったものと推測される。今回はとくに糖尿病における肝障害と両者の因果関係についての研究にフォーカスを当て、本論説を書かせていただく。

2. 糖尿病における肝障害

糖尿病における肝障害について「肝機能検査異常」と「肝の形態学的異常」の2方向から研究は進められている。対象とした症例は昭和28年4月より38年6月までの入院糖尿病患者172例である。また同期間に入院していた患者（肝・胆道疾患、腫瘍性疾患、感染症、膠原病、甲状腺疾患、心不全、腎不全、ネフローゼ症候群を除く）169例を対照群として比較検討している。

糖尿病の診断は当時の糖尿病学会の診断基準である坂口食試験と飽食試験によりなされている。糖尿病の病型は、患者の体重・発病年齢・インスリン感性指数・空腹時血糖（重症度）・罹病期間

のそれぞれより詳細に分類されており、対象症例の概略は肥満型(標準体重>10%) 20%、中等型(標準体重±10%以内) 40%、やせ型(標準体重<10%) 40%であり、発病年齢25～55歳が約70%と最も多く、インスリン感性型40%・不感性型60%、重症型・軽症型・中等症型がそれぞれ約20%・40%・40%という頻度であった。「肝機能検査異常」の検討では、糖尿病患者において黄疸指数で27.6%、BSP排泄試験45分値で26.9%、血清トランスアミナーゼ値(GOT)で13.5%、血清コリンエステラーゼ値で34.3%とかなりの頻度に異常を示すものがみられているが、その異常の程度はいずれも軽度であったとしている。また肝機能検査の異常率を糖尿病の各病型について比較すると、黄疸指数では重症型に、BSPではインスリン不感性型に、コリンエステラーゼ値ではインスリン感性型に統計学的有意差をもって多かったとしているが、その他の点では各機能検査の異常と糖尿病型との間には特に関係がみられなかったとしている。さらに糖尿病の合併症の有無について肝機能検査の異常率を比較すると、合併症を有するものに黄疸指数の異常を示すものが多かったが、その他の点では著変なく、各合併症間においても肝機能の異常率に差はみられなかったとしている。

以上の結果から、結論として“糖尿病の肝機能検査においては、軽度の変化ではあるがかなり高率に異常がみられることは確かであるが、この肝機能検査の異常のすべてがただちに糖尿病自身に由来する肝障害を示すものと判断するのは困難である”としている。

「肝の形態学的異常」についての検討では、最初に触診による糖尿病患者の肝触知率が19.3%であったことが記載されている。現在も第一内科では身体所見の重要性が日々説かれているが、研究論文におけるこうした記載は新鮮な驚きであった。本項では腹腔鏡検査が施行された17例について、糖尿病患者における肝の肉眼的形態が詳細に検討されている。肝表面が黄色斑点状、凹凸不平ないし波状を示すものが約半数例にみられたことが記載されている。22例の生検肝の組織学的所見では、主として小葉中心部における肝細胞の脂肪沈着が53.2%、肝細胞核の膨大ないし空胞化が40.9%に認められたとされている。そのほか線維増生、肝細胞の水腫様腫脹、細胞浸潤、胆管増生などの変化がそれぞれ9.1%、27.3%、18.2%、13.2%の症例にみられたとされている。これらの組織変化と糖尿病型、肝機能検査の異常との関連を詳細に検討した結果、糖尿病における肝の形態学的変化の特徴として、脂肪肝および核グリコーゲンの増加が挙げられ、そのほか比較的軽微ではあるが肝炎様の所見を示すものが存在することを記載している。残念ながら飲酒歴と肝組織像との関連については記載がないため、アルコール性肝疾患の症例がどの程度含まれていたのかは不明であるが、当時まだ疾患概念として認知されていなかった非アルコール性脂肪肝炎(NASH)・非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の症例もまた対象の中に含まれていたであろうと推察される。これらの疾患概念はLudwigによって提唱された概念で、昭和55年にMayo Clinicのproceedingに発表されている。また、同疾患の組織分類では年代順にBruntら(平成11年)、Matteoniら(平成11年)、Kleinerら(平成17年)がそれぞれ論文発表しているが、これら3分類に共通し、その骨格を成す組織像は、まさに本論文が糖尿病患者の肝組織像の特徴として唱えている「小葉中心部における肝細胞の脂肪沈着」、「肝細胞の水腫様腫脹」、「炎症(細胞浸潤)」、「線維化(線維増生)」であり、著者らの鋭い観察眼を物語っている。

3. 糖尿病と肝硬変の合併例について

本検討は昭和36年4月以降の入院患者1300例について調査し、糖尿病と肝硬変の合併を認めた10例のうち、1例のHemochromatosisを除く9例について考察されている。両疾患の合併頻度は同

期間に入院した対照群の約3倍で明らかに高く、合併例の病因には両疾患がなんらかの因果関係を有していると推定している。さらに両疾患の因果関係を解明するために、両疾患の罹病期間に注目して詳細に検討されているが、9例のうち、明らかな肝疾患の先行が1例、糖尿病の先行が1例に認められ、他の7例については先行疾患を明確に判定することはできなかったとしている。次に、肝の組織学的検査が行いえた8例において、形態学による因果関係の解明が進められている。8例中4例が上田・武内の分類（原著は肝硬変症の分類というタイトルで、臨床の日本、第6巻、1139-1145頁に記載されている）によるA型、4例がB型硬変であり、門脈性硬変に相当するC型硬変は1例もみられなかったとしている。さらに飲酒歴や治療経過についても詳細に調査されている。飲酒歴については9例中5例において1日平均3合以上の飲酒家であり、肝硬変群・対照群に比して飲酒家が多いことに注目すべきであるとしている。治療経過を追えた症例の検討からは、糖処理能の改善とともに肝機能の回復がみられる症例が存在することを挙げ、糖代謝の改善が肝病変に好影響を与えていることが推察されたとしている。

両疾患の合併例の臨床的特徴としては、糖尿病のみの群に比してインスリン感性が低いこと、空腹時血糖値が比較的低いにもかかわらず食後の過血糖の強いことが注目されるとしている。この記載はまさに現在明らかにされているNASH・NAFLDの病態における特徴を表現しており、本研究の対象の中に同疾患が含まれていたことを示唆するだけでなく、その病態を当時すでに的確に指摘していた先生方の考察力には驚きを隠せない。

4. 考案

以上の結果から糖尿病と肝障害の関係について、糖尿病にはかなりの頻度で肝機能異常が認められること、同疾患における肝の形態的特徴として脂肪肝、核グリコーゲンの増加、肝細胞の水腫様腫脹、肝炎様所見、線維増生を認めることを挙げている。そして肝の形態と機能異常と糖尿病型の間には有意な関係がないことから、糖尿病の肝障害の発見には肝生検が必要であるとしている。

この時代すでに諸家からの報告では、脂肪肝より肝硬変への移行が報告され、その肝硬変組織像は通常、門脈性肝硬変（上田・武内のC型）を示すとされていたが、本研究では、糖尿病の脂肪肝は高度のものが比較的少ないこと、脂肪肝より肝硬変への移行の中間型と考えられる症例を認めなかったこと、糖尿病と肝硬変の合併例においてC型硬変が1例もみられなかったことより、糖尿病から脂肪肝を経て肝硬変へと移行する症例は比較的少ないのではないかと推測している。また、糖尿病に肝硬変が合併する機序としては、糖尿病に由来する脂肪肝が関与していることが示唆されるものの、これのみではなく、肝炎・アルコールなどの今一つの肝障害性因子が加わる必要があると推察している。「糖尿病に肝硬変の合併する機構」として、著者らの考察を最も的確に示した図が掲載されていたので、そのまま記載させてもらった。



図の中には脂肪肝を肝硬変へと進展させるプラスαの因子として、肝炎とアルコール、そしてその他という項目が記載されている。

現在、脂肪肝はその原因としてアルコール性と非アルコール性に大別され、いずれにおいても肝硬変へと進展する症例が存在することは周知の事実である。また、脂肪肝から脂肪肝炎や肝硬変への進展にはその他の因子が加わる必要があるということもほぼコンセンサスが得られている。最近の研究では、腸管からのエンドトキシン、酸化ストレス、アディポネクチンやレプチン、TNF- α といったアディポサイトカインがそうした因子であろうと考えられているが、その詳細な機序については未だ結論が出ていない。

45年前にすでにこうした仮説を提唱されていた先輩方の洞察力に感動を覚えるとともに、未だ明らかにされていない脂肪肝から肝硬変への進展メカニズムを分子レベルで解明し、患者さんへの治療に繋げていくことが、現在この分野の研究に携わる現役医局員の使命であることを実感させられた。

5. 結語

インターネットがないのは勿論のこと、おそらく海外の文献を手に入れるのにも苦労があったと想像される時代の論文である。また、この時代、検査においてもそのほとんどが第一内科の中で、医師自身の手で行われていたと聞いている。まさに自分の手で患者さんの診察や検査を行って結果を考察し、さらには足を使って研究資料を集め思考を練り上げていった諸先輩方の姿が目につく。この論文から著者が感じたメッセージは、「医学の進歩は日々患者さんに向き合い、『手考足思』の実践の中から生まれる」というものであった。

学生時代、また第一内科入局後も武内重五郎先生の「内科診断学」を用いて勉強していた私にとって、本論文を読み、あらためて武内内科時代の第一内科の諸先輩方の先見の明に、敬意の念を抱かずにはいられない。

V. 脂質異常症と冠血管病変に関する論文

1. 諸言

武内重五郎先生が、第一内科の教授になられてから7年目に発表された、心筋の小動脈や細動脈に対して、高血圧と高コレステロール血症がどのような影響を与えるのかを、動物モデルを用いて病理学的に検討した英文原著論文⁵⁾である。

この論文が発表されたのは1968年（昭和43年）。時代としては日本人の死亡原因に占める脳血管死の割合がピークを迎え、逆に心疾患死が増加し始め、日本人の生活スタイルの欧米化が問題視され始めたころである。動脈硬化に関する研究としては、高血圧や高コレステロール血症の併存により冠動脈硬化の進展が加速されることが実験動物や人の剖検組織から明らかにされ、虚血性心疾患の病態解明が進んできていた。とはいえ、現在では当たり前に行われる冠動脈造影は、前年の1967年にJudkinsが左右冠動脈造影用の特殊な形状のカテーテルを考案して大腿動脈からの冠動脈造影が確立されたばかり、さらに臨床的に冠動脈形成術（PTCA）が導入されるのは、それから10年後の1977年になってからのことである。また、心筋血流の直接的評価として核医学的検査が導入されるのはさらに後のことで、初代久田欣一教授が日本で初めて金沢大学に核医学講座を開講されたのは1973年のことである。より細い動脈に関してはどうかというと、腎・脳・脾といった

臓器では高血圧によって細動脈硬化が加速されるものとされ、特に腎においては既に細動脈の変化に関して多くの研究がなされていた。

この論文では、ウサギの腎動脈狭窄作成による Goldblatt 高血圧モデルが用いられている。この方法による研究も含め、武内重五郎先生は、腎循環や肝循環に関する研究を多く発表しておられ、前述のような時代背景の中で、虚血性心疾患に及ぼす心筋の小動脈や細動脈の変化にいち早く着目し、同様の高血圧モデルを用いて、心筋細動脈が高血圧と高コレステロールの影響を受けるのかどうかを明らかにしようと、この研究を企画されたのだと思われる。

2. 対象と方法

実際の実験は、58羽の白ウサギを用い、Goldblatt手術による高血圧の有無と、ラノリンと綿実油といった高コレステロール食を与えることによる高コレステロール血症の有無を組み合わせ、5つのグループに分けている。左心室、右心室、心室中隔の組織を染色し、径が30から500 μm の血管について、外膜・中膜・内膜と内弾性板の面積を測定し、中膜/血管径比を算出、検討された。

3. 結果

高血圧群ではそれ以外の群に比べて、細動脈レベルの中膜/血管径比は有意に高値であった。(その程度は術後経過や高血圧の程度との関連はみられなかった。)一方高コレステロール群では、中膜/血管径比に変化はみられなかった。

内膜の変化に注目してみると、高血圧群では、内膜の変化の中心は内膜肥厚や内弾性版の分裂・増殖であり、右室よりも左室で多く、また、心外膜側よりも心内膜側で多く見られた。一方、高コレステロール群の内膜変化は泡沫細胞形成が中心であったとしている。

4. 考察から

以上のような結果から、心筋においては、高血圧により細動脈の中膜肥厚をきたし、高コレステロール血症ではこのような変化は見られず、心筋においても、腎や脳と同様に細動脈レベルの硬化性病変形成に関しては、心血管病変に対する高コレステロール血症の悪影響が強調されてきた中で、血圧の影響が大きいことを示したことは意義深いと思われる。さらに、この時点において、病理学的に見られる細動脈壁の肥厚は中膜平滑筋繊維の明らかな腫大や血管壁への異常物質の出現による可能性もあると指摘している。

最近では細動脈硬化に関して、糖尿病でよくみられる硝子様細動脈硬化は、硝子性肥厚が生じ、細動脈壁が変性し、内腔が狭窄し、特に腎臓においてびまん性虚血を引き起こすものとして扱われる一方、高血圧でしばしば生じる増殖性細動脈硬化は、典型的には層状の同心肥厚および管腔狭窄を生じ、ときにフィブリノイドの沈着および血管壁の壊死(壊死性細動脈炎)を伴うものとして区別されることが多いようである。

また、武内重五郎先生は、細動脈内膜の病理学的変化を左室心外膜側、心内膜側と右室で詳細な検討を行い、内皮の変化は一元的に高血圧では説明出来ず、左室内や血管内の機械的要素によって影響を受け、小動脈や細動脈の循環と一部関係しているのであろうと、それまであまり知られてい

なかった心筋の細動脈硬化に関して、心臓という動的臓器の特徴を考慮した、特異的な変化を捉えて考察されている。

そして最後に、今回の病理学的検討の結果を踏まえて、心筋の細動脈硬化が心筋虚血に及ぼす影響について考察しておられる。当時は冠動脈造影所見などによる虚血性心疾患の冠動脈の所見も得られず、ましてや心筋核医学検査などにより心筋血流の増減に関する検討も十分に行えない状況であったにも関わらず、細動脈の病変が心筋虚血に大きな影響を及ぼしているのか否かに関して、対立する内容の論文を引き合いに出しながら考察されており、その後の虚血性心疾患の考え方にも大きな影響を及ぼしていると思われる。

5. 結語

近年、細動脈硬化は高血圧により脳や腎臓、網膜の細動脈に起こる変化として扱われ、心臓で問題にされることは少なくなっている。心臓の細動脈は、血流の調節に重要な役割を担っているが、その硬化性変化により、狭心症を生じるとは、あまり考えられていない。ところが、最近の循環器のトピックでもある拡張性心不全に関し、高血圧に伴う細動脈レベルの変化もその一因として検討されてきており、そのような点も含め、この論文でなされたような基礎的研究が、今後の臨床発展に再び関与してくる可能性を十分に秘めているものと思う。

最後に、臓器別臨床や研究が大勢を占めるようになった今でも、第一内科では強い研究室間の横のつながりを利用して、臓器を超えた研究を進めている。ひとつの臓器で行ってきた研究を他の臓器にも当てはめ、全人的に検討し、発展させていく考え方は、この時代から引き継がれている伝統なのだ、と感銘を受けた次第である。

VI. 高齢者の栄養に関する論文

1. 諸言

日本が、いわゆる高齢化社会に突入した、すなわち65歳以上の人口が総人口の7%を越えたのは、昭和45年頃だとされている。本論文⁶⁾は、その9年前の昭和37年に最新医学に発表された老人の栄養に関する総説である。B5版サイズで11ページ、掲載されている図表は26点、引用文献51編からなる原著である。

2. 栄養と寿命

本論文は、最初に“栄養が何らかの形で寿命に影響するであろうということは以前から注目されている。Mc Cayは自由食のラットは制限食を与えられたラットより短命であったことを報じ、その他の学者によっても原生生物から哺乳類にいたるまで、一定範囲内の低栄養状態においた方がより長命であったとされている。”と述べることで、栄養摂取と寿命の間の深い関係について述べている。この古くから知られる“過剰栄養は生物の寿命を短縮させる”という現象は、最近になってその分子メカニズムが解明されてきた。摂取カロリーを制限された細胞や動物では、サーチュイン(Sirtuin)と呼ばれるタンパクの活性が上昇する。このサーチュインは、脂肪化や炎症を抑制する

ことで細胞の寿命を延長させる“長寿タンパク”であることが明らかにされた。赤ブドウの皮に含まれるポリフェノールの一種であるレスベラトロールにこのサーチユインの活性化作用があることが報告され、最近になって赤ワインが健康に良いと注目を浴びている。レスベラトロールよりも活性の強いサーチユイン活性剤の開発が世界中の製薬メーカーで行われている。第一内科においても、肝臓由来ホルモンのなかにサーチユイン活性を低下させるものがあること、このホルモンの肝での産生が糖尿病患者では亢進していることを確認しており、現在さらなる研究を進めているところである。

3. 高令者の体重

次の項目では、外来通院中の中老年者の体重に関する自験データが提示されており、“われわれの外来患者についての成績では肥満者は12%、低栄養者は43%であり、本邦においては低栄養に対する対策も重要と思われる。”と述べられている。これは、昭和37年時の日本人の栄養状態を考えると当然の記載と思われる。しかしその後、“わが国でも近年栄養状態の改善が著しく、肥満者増加の傾向がみられ肥満に対する対策も重要な問題となってくるとと思われる。”と記載されており、まさに本邦における肥満人口の増加を予言するような内容かと思われる。続いて、“肥満に対する対策として摂取カロリーを減らすことが唯一の道であるが、過去長い間の食習慣を変えることは高令者にみられる頑固さとあいまってきわめて困難なことであり、医師の強い忍耐が要求されるであろう”と述べられており、現在と同じく50年前も医師による高齢者に対する食事指導が困難であったことが感じられる。

4. エネルギー代謝

この項では、高齢者の代謝について、“年令の増加とともに組織の酸素摂取の低下がみられ全体としては基礎代謝量の低下としてあらわれる。この低下は筋肉などの活発な組織の減少、脂肪など不活発な組織の増加、体表面積の減少などによるものである。”と説明されている。高齢者の基礎代謝低下に関して、最近のNew England Journal of Medicine誌で、成人においても新生児と同様に強力な熱産生組織である“褐色脂肪組織”が残存していること、高齢者では褐色脂肪組織の活性が低下しており、これによる熱産生の低下が高齢者の肥満発症に寄与する可能性が報告された。この褐色脂肪組織の活性や量を高める薬剤を発見することが、新規抗肥満治療法の開発につながると期待されている。

さらにこの項において、老人の代謝について“酸素消費量の低下は筋のみならず脳・心筋・肝・腎などにもみとめられ、これは性腺機能の低下、老人性食欲不振、成長ホルモンの減少などが原因と考えられている。”と記載されている。最近内分泌専門医の間では、『成長ホルモン分泌低下による肥満・代謝異常』や『加齢にともなう男性ホルモン分泌低下によるQOL低下』がトピックとなっている。現在では、成人成長ホルモン分泌不全に対するホルモン補充療法は健康保険の適応となった。加齢に伴う男性ホルモン分泌低下（俗にいう男性更年期）については、男性ホルモン補充療法がQOLを改善しうるかどうかを金沢大学附属病院泌尿器科および代謝内科にて臨床試験中である。

5. 蛋白代謝

“摂取量の低下のみならず吸収、合成力の低下、需要量の増加などにより蛋白欠乏の状態は老人においては特におこり易いようである。血清総蛋白は若年者と差はなく、血清アルブミンは高令者で低下の傾向を示し、他の分画では若年者と差はみとめなかった。”との記載とともに、年齢別にみた患者の血清総タンパク、アルブミン、ガンマグロブリンに関する自験データが提示されている。現代では我々臨床医は血清アルブミンを長期の栄養をあらわす指標として当たり前のようになっているが、そこに至るまでには第一内科の諸先輩方の症例に対する詳細な観察と考察があったのだと感じさせられる。このような、実際に自分達がみている患者さんのデータを集積し、詳細な観察、考察をおこなうことで新たな事実を見出して診療に生かしていくという当時の第一内科の姿勢は、まさに今でいうEBM (Evidence-based medicine) の先駆けであるように思う。

6. 脂肪代謝

本項ではまず、“高令者の脂質代謝については動脈硬化症との関連において数多くの業績があり、特にその食餌性因子との関連が注目されている。”と記載され、患者の年齢と血清総コレステロール値の自験データが示されている。その結果、“血清コレステロールは中年者において高く、高令者ではかえって減少をみた”と報告されている。本邦では2000年12月に血清脂質値と冠動脈疾患発症率の関係を調査した研究であるJ-LIT試験 (Japan Lipid Intervention Trial) が報告され、低コレステロール血症の方は悪性新生物によってむしろ死亡率が高いことが示されている。本論文の高令者は血清コレステロールが低値とする観察結果はその後のJ-LIT研究の結果を先取りするものであると思う。

7. 糖代謝

本項では“高令者では糖認容力の低下があることがよく知られており、活動力の低下、肥満、脂肪の過剰摂取なども関連があると考えられている。われわれの成績でも空腹時血糖が若年者と差がなく、糖認容力が高令者においてあきらかな低下がみとめられた。老人では特に糖質に偏した食餌になりやすく、より糖処理に対する負担が大となっていると考えられる。”と記載されている。この記載は現在でいうところの“インスリン抵抗性”の本質を言い当てた記載であるといえる。すなわち、高齢者や肥満者は血糖値が正常であるにも関わらず、肝臓や骨格筋でのインスリンの感受性が低下しており、代償性高インスリン血症になっているわけである。しかし、ヒト血中インスリン濃度を測定できなかったはずの当時の日本で、インスリン抵抗性という生命現象をすでに観察していた当時の第一内科の諸先生方は、まさに慧眼の持ち主であったというほかないであろう。

8. 高令者の代謝の特徴

この項で、“老年の特徴としてあげられるのは個人差の大きいことである。暦上の年齢と老化現象は必ずしも並行せず、また個々の臓器においても老化の程度は異なっており、暦上の年齢から画一的な食餌計画をきめることは不適當で、個々の症例に各々異なった栄養対策がたてられるべきで

あろう。”と述べられている。最近言われている個々の患者さんの個性に合った医療を提供しようという“オーダーメイド医療”の理念が50年前の第一内科には既に備わっていたように思われる。さらに、“社会生活からしりぞいた老人の一番大きな楽しみは食べることでありともいえる。暦上の年齢からわりだされる単純な制限食餌が老人においてはほとんど守られないということは実地家のよく経験するところである。栄養計画にあたっては十分老人の好みにあったもので楽しい食事であるように気を付けなければならない。”と記載されている。この文章は実地の臨床家ならば大きく頷かざるを得ないものであろう。数年前、患者さんが語る物語に焦点をあて、患者さんの背景や人間関係を理解して全人的に患者さんにアプローチしていく医療が、Narrative Based Medicine (NBM)、あるいはPatient-oriented Medicine (POM) として英国から発信され、今では世界中に広まりつつある。しかし、第一内科では50年前からすでにEBMのみならずNBMが実践されていたということを強く感じさせる内容だと思う。

9. 食餌の実際

本項では、“老年者にみられる諸種の異常は長期にわたって存在してきた欠陥の蓄積したあらわれであり、老年における諸変化は中年においてすでに始まっているといわねばならず、老化の予防という意味ではすでに20代から健全な食餌の摂取に心がけねばならない。”とまとめられている。本邦では、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣が発症原因に深く関連した疾患を成人病と呼んできた歴史がある。しかしながら、生活習慣の欧米化に伴って成人していない子供や小児であっても肥満や2型糖尿病を発症するケースが多く認められる昨今では、成人病の名称は姿を消し、『生活習慣病』という名称が多く使用されるようになってきた。さながら本項の記載は、日本人における『生活習慣関連疾患の発症の若年化』を予知し、その未来に警鐘を鳴らすかのようなものである。

10. 結語

本論文は今から50年前に書かれた論文であるにも関わらず、高齢者の栄養の特徴ならびにその管理について臨床家の視点から詳細に述べられており、まさにその後の日本における高齢社会、生活習慣病社会の到来を予知するかのような内容である。現在の栄養学の教科書にそのまま載せてもまったく遜色がないほどの記載が多く認められ、あらためて、50年前にこれだけの鋭い観察と考察を持って高齢者の診療にあたっておられた第一内科の諸先輩の先生方に、畏敬の念を抱かずにはいられない。

著者は研修医だった頃に、『食事療法はすべての内科的治療の基礎である。肝疾患であっても腎疾患であっても、食事指導をすることなしに患者さんを退院させることがあってはならない』とのお叱りの言葉を消化器の指導医の先生からいただいたことがある。今回の総説を読んで、“栄養への介入はすべての内科医に必須である”という理念は50年も前から第一内科で生きていたのだとあらためて感じさせられた。著者が本論文を読んで大きな共感を覚え、現代の教科書に転載できる内容だと感じたのも、50年前の第一内科の先生方の考え方の一端が50年後の我々にちゃんと伝承されているからなのかもしれない。今後、このような“第一内科イズム”を若い医学生、研修医たちにしっかり継承していくことが2010年に生きる我々の使命であると思う。

VII. 糖尿病と肝障害に関する論文

1. 諸言

本論文^{7) 8)}は武内内科時代の昭和45年に発表された。糖尿病と肝障害について、臨床研究と基礎研究の二部構成になっている。Clinical Studiesは15頁、図表13点、引用文献66編、Experimental Studiesは13頁、図表16点、引用文献13編からなる原著論文で糖尿病と肝障害についてひとつの当教室の集大成といえる論文である。

2. Clinical Studies

イントロダクションでは糖尿病と肝障害について諸説があること、肝生検が行われるようになってから肝硬変と糖尿病の合併はしばしば見られることが述べられている。その上で糖尿病と肝硬変について、偶然の合併なのか、糖尿病が原因か、肝硬変が原因か、可能性が3通りあると述べている。この論文では第二の可能性、すなわち糖尿病が先で（原因で）肝硬変が生ずるのか、臨床と基礎両面で検討すると目的を述べている。臨床症例の解析であるClinical Studiesでは糖尿病患者における肝障害、糖尿病にウイルス性肝炎が合併した3症例、そして肝硬変と糖尿病の関連について述べられている。

対象は昭和36年4月から昭和40年8月までに入院した糖尿病174例、肝硬変84例である。糖尿病患者における肝障害については肝機能検査異常と肝の形態学的異常について述べられている。これは先述の昭和39年最新医学誌に発表された「糖尿病と肝障害」における内容で述べられたものを踏襲している。急性ウイルス性肝炎と肝硬変合併を除いた糖尿病36例の肝組織を評価している。所見として軽度以上の脂肪沈着は54.8%、細胞浸潤は16.7%に認められた。線維増生はvery slightly increasedが27.8%に認められたが、それ以上の程度は認められなかった。

次に糖尿病に急性ウイルス性肝炎が合併した3症例が提示されている。ウイルス自体が明らかでない時代なので詳細な臨床経過の観察が示されているが、糖尿病合併として際立った特徴は無かったようである。

臨床データの最後として肝硬変合併糖尿病症例が検討されている。まず武内内科に入院した症例では入院症例中肝硬変症例は4.29%、糖尿病がある入院症例中肝硬変症例9.19%と糖尿病と肝硬変の深いかかわりを示している。飲酒量と糖尿病、肝硬変の関係では3合10年間以上の大酒家の頻度は肝硬変単独症例68例中9例（13.2%）、糖尿病単独158例中13例（8.3%）、肝硬変合併糖尿病16例中7例（43.8%）と大酒家の頻度が肝硬変合併糖尿病群に明らかに高いことを示している。糖尿病と肝硬変のどちらの病歴が長いかを明らかにすると、ちょうど糖尿病歴が長い症例が6例、肝硬変歴が長いものが6例であった。

臨床データから得られたClinical Studiesのパートの結論として「糖尿病と肝硬変には確かな関係があることは臨床データから明らかである。しかしながら糖尿病が原因として肝硬変に至る可能性は少ない。肝炎ウイルスや過量のアルコールなどいくつかの追加因子が加わることが、糖尿病が肝硬変に至るに必要である」と述べている。

3. Experimental Studies

臨床データで得られた結論、仮説を実証するような基礎研究データをこのパートで提示している。すなわち糖尿病（のみ）が原因で肝硬変になる可能性は少なく、何らかの肝悪化因子が加わる必要がある、とする仮説である。ここではラットを用いた基礎実験で、糖尿病ラットを長く飼育すると肝硬変になるか、さらにこのラットに実験的肝硬変ラット作成に用いる四塩化炭素、或いはアルコールを投与してラット糖尿病の有無により違いがあるか検討されている。当時は、アルコールの肝臓への障害は低栄養が原因であるとする考え方が多い中で、当教室ではアルコールの肝臓への直接障害を証明した研究がなされており、ひとつの業績となっていた。ラットに対する実験の蓄積などもあり、このような検討も可能であったのであろう。

ラットにAlloxanを投与すると膵 β 細胞が破壊されて糖尿病を発症する。まずはじめに、この糖尿病ラットを9ヶ月間から1年間飼育して肝組織を見てみると、約半数で脂肪沈着、水腫様変化を認めるものの、線維化は認めなかった。

次に肝硬変を作成できる四塩化炭素をこの糖尿病ラットに投与している。糖尿病ラット6匹、コントロールラット7匹にそれぞれ四塩化炭素を投与し比較している。まず四塩化炭素で起こる肝障害はGPT値、GOT値ともにピークの値に変わりはないが、5日後にも糖尿病ラットのほうで異常値が継続していた。投与7日後で肝組織をみると、コントロールラットでは小葉改築を示す肝線維化を認めたのは1例、中等度線維化が1例、残りは極軽度であった。一方、糖尿病ラット+四塩化炭素では小葉改築を示す肝線維化を4例、中等度線維化が2例と明らかに四塩化炭素モデルラットにおいて糖尿病が加わると肝線維化の程度に悪化することが示された。これにより糖尿病に肝障害をきたすひとつの因子が加わることにより肝硬変にいたるひとつのストーリーが基礎実験でも立証された。

最後に糖尿病ラット、コントロールラットそれぞれにアルコールの長期投与を行った。糖尿病ラット、コントロールラットともにアルコール長期投与を行った群ではアルコール投与を行わない群に比較して肝組織において脂肪沈着の程度には差を認めたが、肝線維化はどの群にも認められず、臨床データから悪化因子として候補のひとつであったアルコールは今回の基礎実験からは確認できなかったとしている。

基礎実験のまとめとして「糖尿病ラットを長期観察したが、肝線維化は認められなかった。肝線維化をきたす薬剤を投与すると、糖尿病ラットでは肝線維化がより顕著であった。」としており臨床データより得られた糖尿病（のみ）が原因で肝硬変になる可能性は少ないが何らかの肝障害をきたす因子が加わることにより肝硬変に至るとした仮説のひとつが証明されたことになる。

4. 結語

Clinical Studiesで臨床データに関して詳細に解析してひとつの結論、仮説を導き出し、Experimental Studiesにおいてこの臨床から得られた結論を実際に基礎実験で確認するという流れである。臨床である症例から得られた疑問を、広く当てはまるか多数の症例でまとめてみる。臨床をまとめて得られた仮説、結論のメカニズムを探るために基礎実験で詳細につめる。この2つの流

れがこの論文では非常にきれいに、詳細に流れていく。そして基礎で得られたことをまた臨床に還元していく。臨床から基礎、基礎から臨床というリサーチの流れは、著者も教え込まれた当教室に連続と続くマインドである。近年、全国的に、「研究はしたくない」、「博士号はいらない」という若い医師が増えている。当教室では諸先輩先生がたのご協力を得て、多数の若い先生が臨床と同時に研究をがんばって続けているのは、この論文に流れるマインドがきちんと受け継がれているためと思われる。

C型肝炎ウイルスが発見されるのはこの論文後さらに18年を要するわけだが、C型肝炎感染にアルコール摂取が肝線維化に悪影響を与えることはすぐに多数の報告があった。しかしながら教室を含め、C型肝炎感染に糖尿病が合併すると、肝硬変への進展がはやい、肝癌の合併率が高いことを報告するまでにはC型肝炎が発見されてからさらに10年以上は月日を要した。まだ肝炎ウイルスがB型のみ発見されたばかりで、現在のウイルス性肝炎の状況が全く明らかでなかった時代において正確な臨床的観察、基礎実験において糖尿病における肝障害、そして肝障害をきたす原因があるときの糖尿病の悪影響をこれほど適切に指摘していたことは敬意の念を抱かずにはいられない。

VIII. 腎炎に関する論文

1. 諸言

本論文⁹⁾は、昭和47年に発表されたもので、その当時集積されつつあった腎生検標本の所見と臨床的な所見から、急性腎炎が慢性化する機序について文献的な考察と、金沢大学第1内科症例の解析が示されている。現在においても、非常な難題であり、多くの研究者の研究の的となっている炎症の慢性化を、腎炎という視点から解説されている論文であり、本文中の端々に、現在においてもなおお色あせない鋭い指摘、考察がちりばめられた内容に感動した。

ここでは、本論文の背景と目的について示されている。病理学的な診断、解析を背景とした腎臓病学の発展を背景に“このような進歩にもかかわらず腎炎を慢性化させる機序については現在なお不明の点が多いのである”と書かれている。この論文が書かれてから約40年たった今、まさしくこの問題に対峙している著者に心迫る一文であった。炎症は種々の外的刺激による組織傷害及びそれに対する組織修復機構である。ところが近年、がん、動脈硬化、肥満、あるいは、アルツハイマー病と言った加齢に伴い増加する疾患にまで、慢性的な炎症が深く関与していることが示唆されている。しかし、多くの急性炎症の機序が次々に解明される一方で、急性炎症が慢性化する機序、逆に言うと、炎症が収束する機序は現在においても、十分には解明されていない。そして、この炎症の慢性化機序の解明は、疾患の予防、健康長寿など現代社会に向けて医学が直面する喫緊の課題の一つと考えられている。この様な現在にも通じる課題をその当時どのように解説・考察されているか、早速本文に進みたいと思う。

2. 急性腎炎の慢性化

本項では、急性連鎖球菌感染後性糸球体腎炎を代表例として、“これら急性の糸球体障害後の経過の相違—いいかえれば病変が治癒に向かうか、または慢性化するかを規定するのにどのような臨床的ならびに病理学的因子が働いているかを以下検討しよう”として、主に文献的な解説と考察が

なされている。初めに、タンパク尿・血尿の持続に関連した臨床的因子についての解説がなされている。その中で、年齢と同時に性差についても言及されている。具体的には、経過が遷延化しやすいのは、年長女児であり、その理由として、“思春期から成人への成熟の転換期に伴う組織学的・内分泌学的因子の関与”を想定されている。医療における性差に関しては、重要な問題であると考えられるが、実際には、十分な検討がなされていないことが多いと思われる。ようやく最近になって、性差医学という分野が注目されるようになりつつ有るが、武内教授は、この論文を書かれた時点で、その重要性を指摘しておられる。

3. 潜在性腎炎および慢性腎炎の予後

本項では第1内科の1961年6月から68年8月までの115例について、平均観察期間36ヶ月の病理学的検討を中心に示されている。ここに示されている通り、第1内科の腎生検は、武内教授が1961年5月に教授になられて間もない同年9月に第一例目が施行されており、昨年ちょうど50年目に当たる、節目の年である。本論文に示されている検討は、第1内科の腎生検創成期の解析の一つといえる。この項のはじめに臨床への姿勢が鋭く現れた一文が有る。少し長いがそのまま引用すると、“われわれは、前述のごとく急性腎炎経過後6ヶ月以上タンパク尿、血尿が持続して潜在期に移行したと考えられる症例とともに、偶然発見されたタンパク尿または慢性に経過するタンパク尿などの症例で腎機能、血圧がほぼ正常であり、初回診察時に将来治癒するかまたは慢性腎炎となるかのいずれの可能性もはらむものという意味において、これらの症例を潜在性（糸球体）腎炎とよんで経過を観察している”。現在、慢性腎臓病（CKD; chronic kidney disease）の概念では、タンパク尿を認めたり、腎機能が低下したりしているCKD症例では、腎機能の低下スピードが健常者に比して早い事が明らかになってきている。しかし、この様な長期予後が問題となる40年以上前から、長期予後を見据えた臨床的視点から腎生検標本を解析しておられる、臨床に立脚した鋭い視点に感銘を受けた。

解析の内容は、メサンギウム細胞増殖に伴うメサンギウム領域の拡大を主体とした解析であり、再生検時の組織移行なども含め、臨床所見と共に詳細に記載されている。そして、そのなかで“我々は、病因に関しては、不均一な症例群を扱っていると言うことになる。これが自然の進行にいかなる意味を持つかについては将来の検討にまきたいと思う”と記されている。つまり急性連鎖球菌感染後性糸球体腎炎という急性腎炎後の症例を主体に検討しながらも、臨床的に慢性化という視点で見逃してはならない症例がいることを鋭く指摘し、その組織解析から、病因的に異質のものを含んでいることを的確に記載しておられる。この指摘は、組織の所見から考えても、メサンギウム増殖性のIgA腎症を含んだ解析であったことが推測されるが、フランスのJ. BergerとN. HinglaisのIgA腎症の記載とほぼ同時期に平均3年間の経過観察及び再生検所見を含めた組織変化を正確に記載し長期予後に言及しておられる点は本論文の特筆すべき点と思われる。

さらに本解析に加え1968年および1970年に日本腎臓学会誌に発表された御自身の論文を引用されて、現在にも通じる結果を示しておられる。つまり、メサンギウム増殖の少ない症例では予後良好であるが、尿細管・間質の病変の推移は糸球体の変化にほぼ平行しており、予後に重要な因子であることを指摘しておられる。現在、腎予後に関する最も強い予後規定因子は、間質病変であることが明らかになっているが、第1内科の極初期の腎生検病理所見からそのことをすでに指摘しておられる慧眼には平伏する。また、臨床的指標としても、一日0.5g以上のタンパク尿が予後不良

の因子として上げられている。この一日0.5g以上のタンパク尿は、現在のCKD診療ガイドライン2009でも腎生検を考慮する指標として取り上げられている値であり、そのすぐれた臨床的観察力に、ただただ感動するばかりである。

4. 免疫学的機序について

最終項は免疫学的視点からの慢性化の機序を、文献を引用しながら解説と考察をされている。その中で、“腎炎の発症が免疫学的機序に基づくことが明らかになってきているので、腎炎の慢性化または進行も同様に何らかの免疫学的機序により推進されている可能性は十分考えられましょう”とし、“急性腎炎の慢性化に免疫学的機序が関与しているという可能性がかなりはっきりと打ち出されてきた”と免疫学的機序の重要性を強調されている。この免疫学的機序の関与は、本文の冒頭でも触れたように、極めて難問であるとともに、重要な問題として今なお、我々の前に立ちはだかっている課題である。現在においても、炎症制御の破綻が炎症の慢性化につながると考えられてはいるものの、実際どのような因子が慢性炎症をひきおこし、炎症を遷延化させるのかは明らかではない。おそらく、多くの因子が時間的、空間的に複雑な相互作用をする動的な反応の存在が推測される。武内教授はこの慢性化機構の重要性について指摘され、その解明の鍵が免疫学的機序に有ることを示唆されている。

一方、この様な、基礎的な観点とともに、常に臨床的な重要なポイントを平行して記載されておられる。つまり、“急性腎炎罹患後尿タンパクが陰性化しても、組織学的な治癒はなおかなり時間がかかる”と言うことを指摘され、“尿タンパク陰性後も予後追跡の必用性”を強調されておられる。現在、これまで一過性の腎障害と考えられていた急性腎障害（急性腎不全）（AKI; acute kidney injury）の症例でも、急性期の障害から回復したと思われた後の腎予後あるいは生命予後にも影響あることが徐々に明らかになりつつある。この様な問題は、種々の治療法により、急性期病変が徐々に治療可能になり長期予後の問題が明らかになってきた現代において注目されるようになってきたものと考えられる。しかし、本論文を通じて、武内教授は、急性期病変を見れば、慢性期のことを推測され、基礎のデータを見れば臨床の重要なポイントを指摘すると言った、常に大局に立ち、全体を見渡す姿勢をお持ちであったことが示されていると思われる。

5. 結語

まとめでは、今後の課題として、急速進行性腎炎症候群の臨床的重要性、糸球体に沈着した免疫グロブリンの解析など、今後の研究の方向性を示しておられる。今回、この約40年前の論文を読む機会を得て、大変多くの刺激と感動を受けた。炎症の慢性化機序と言う命題に対して、その当時の知見と独自の視点を持ちながら、病理学的データの的確な解釈と、臨床的視点、時間的、空間的広がり認識しながら書かれておられる、認識の高さ、視野の広さに多くのことを学ばせていただいた。現在においても不明な点が多い、炎症の慢性化機構の解明と制御に関しての研究は、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業であるCRESTや‘さきがけ’の研究課題としても取り上げられている。この時期に、本論文を読む機会を得たことを大変奇遇に思いながら、読ませていただいた。

考察

今回昭和7年から49年に教室から発表された論文をとりあげたが、この論文の他にも572編の論文が教室から発表されている。代表論文を引用するにあたって、結核に関する論文など今日の課題からはずれた論文は引用せず、現代的な課題をとりあげた。これらの論文は、今日の課題として評価できるという利点のある一方で、その解析に用いる方法が大きく異なっていたことは欠点であった。このため、得られている結果の解析に困難を要するものであった。そこで数十年間に及ぶ科学的技術の進歩を乗り越えて得られている結果や、考察を評価した。今回とりあげた論文が今日においても重要な結果を示しており、考察を含めて先見性の高さ、方法の適格性などに驚かされた。

医療、医学研究ともに、本来は全身をひとつの大きなシステムとして捉えて進化してきたが、診断治療の進歩、知の蓄積に伴い細分化されて、近年は臓器別に深められてきた。しかし、医療は臓器別診療体制を進めるなかで失ってきた全人的医療への回帰を目指して、再び連携を模索し始めた。医学も、臓器・細胞を超えて普遍的な生命現象が解き明かされるにつれ、ボーダーレス時代を迎え、生命の恒常性と破綻をもたらす臓器間ネットワークの解明が21世紀医学の大きな命題となっている。問題解決の方法論としても、個体レベルから細胞レベル、タンパクや遺伝子などの分子レベルで生命現象のメカニズムが探求されてきたが、近年では再び分子生物学的な手法に加えて生理学的な手法により個体レベルで理解することが求められてきた。このような流れは、そのまま金沢大学内科学第一の変遷と重なる。すなわち現在、私たち教室員は今一度教室の原点に回帰しようとしている。そのような状況の中で、教室の古の知見を紐解き、現代的解釈を施し、それらの先見性に触れることは、今後進むべき道を考える上で意義が大きい。

今回取り上げた昭和初期から中期にかけて発表された8本の内科学論文に貫かれた医学研究の姿勢を以下にまとめる。

1. 現代と比較して医療のテクノロジー発達が不十分で患者の検査情報に乏しい時代だからこそ、むしろ臨床的観察がきめ細やかにかつ研ぎ澄まされていた。これにより現代の医師がとかく見落としがちなの洞察に満ち、現代の医療を驚くべき精度で予測していた。このことは現代の医師が患者の膨大な検査情報のみに依存して診断と治療をすすめることに警鐘を鳴らす。膨大な情報に振り回されることなく、まず患者の声をよく聴き、身体所見を詳細に観察することが重要である。
2. 疾病に対する治療手段が不十分な時代だったからこそ、疾病の本来の怖さを浮き彫りにし、医療がどこまで成し遂げ、何が不十分なのかを啓示している。
3. 診断や治療の概念は、医療・医学の進歩とともに変化する部分がある一方で、普遍的な部分が少なからずある。したがって、技術の進歩に胡座をかいてはいけいない。
4. 臨床研究をまとめるにあたり、広い視野をもって大局に立ち、全体を見渡す姿勢が重要である。
5. 医学の進歩は日々患者さんに向き合い、『手考足思』の実践の中から生まれる。
6. ひとつの臓器で行ってきた研究を他の臓器にも当てはめ、全人的に検討し、発展させていく。
7. 臨床の教室の強みのひとつは、臨床から多くの知見、材料が得られることにある。
8. 臨床研究から生まれた仮説を検証するために、基礎研究をデザインし、基礎研究からまた新しい診断法、治療法につながるものを見出していく。

このように先見性を持って、その時代にあった最先端の方法を用いて研究を行うことの重要性が

示されている。同時に内科学の研究には、病歴や身体所見、考察の行い方など、数十年たっても用いることのできる知識と技術の習得が重要であることが示された。このことは、現在教室において進めている全人的な内科と医療を徹底して追求し、それを基盤として専門性を高めるという方法の正しさを証明していると考えられた。現在教室で行われている臨床及び基礎の研究が、今回解析した研究と同様に数十年の後にも高い評価が得られることを期待したい。

文献

- 1) 堂森芳夫, 加登周一. 糖尿病の統計学的観察. 東京日本医事新誌. 第2928巻. 115～155頁. 昭和15年5月.
- 2) 谷野 富有夫. 恒久性不整脈ノ療法. 治療新報. 第21巻第8号. 435～440頁. 大正11年4月15日.
- 3) 武内重五郎, 水村泰治. 心と腎との相関. 総合医学. 第20巻第10号. 725～730頁. 1963年10月.
- 4) 武内重五郎, 高田 昭, 杉岡五郎, 沢田大成, 船木悦郎, 江幡謙次, 谷内荘成, 中田喜夫, 広瀬昭一郎. 糖尿病と肝障害. 最新医学. 第19巻第2号. 329～344頁. 昭和39年2月.
- 5) Jugoro Takeuchi, M.D., Akira Takada, M.D., Shuichiro Sakai, M.D., Keijiro Nishide, M.D., Nobuo Ohya, M.D., and Kenji Kitamura, M.D. The Quantitative Appraisal of Coronary Vascular Lesion in Experimental Hypertension and Hypercholesterolemia with Special Reference to Intramural arteriosclerosis. Japanese Heart Journal. 9 (5) : 473-486 1968.9
- 6) 武内重五郎, 高田 昭, 向井富治, 田中康夫, 船木悦郎. 高令者の栄養. 最新医学. 第17巻第3号. 518～528頁. 昭和37年3月.
- 7) J. Takeuchi, A. Takada, Y. Nakada, K. Ebata. Clinical and Experimental Studies of Liver Injury in Diabetes Mellitus. I. Clinical Studies. ACTA HEPATO-SPLENOLOGICA. Vol. 17, No. 4. p.295-309 (I) , 1970.
- 8) J. Takeuchi, A. Takada, Y. Nakada, G. Sawae, Y. Okumura. Clinical and Experimental Studies of Liver Injury in Diabetes Mellitus. II. Experimental Studies. ACTA HEPATO-SPLENOLOGICA. Vol. 17, No. 4. p310-322 (II) , 1970.
- 9) 武内重五郎, 中本 安. 「腎炎のすべて」炎症の慢性化. 内科シリーズNo.9. 149～161頁. 1972年11月.