

妊娠悪阻における味覚異常に関する研究

自衛隊中央病院産婦人科

*都立築地産院

**自衛隊中央病院第三歯科

***三宿病院検査科

水本 賀文 奥山 輝明* 遠藤 了一*** 中島 英之**
 平松 久和 堀江 稔 升田 春夫* 小林 信一*
 佐伯 光 安部 正雄

Studies on Hypogeusia in Hyperemesis Gravidarum

Yoshifumi MIZUMOTO, Teruaki OKUYAMA*, Ryoichi ENDO***,
 Hideyuki NAKAJIMA**, Hisakazu HIRAMATSU, Minoru HORIE,
 Haruo MASUDA*, Shinichi KOBAYASHI*,
 Hikaru SAEKI and Masao ABE

Department of Obstetrics and Gynecology, SDF Central Hospital, Tokyo

**Tokyo Metropolitan Tsukiji Maternity Hospital, Tokyo*

***Third Department of Dentistry, SDF Central Hospital, Tokyo*

****Department of Clinical Laboratory, Mishuku Hospital, Tokyo*

概要 妊娠初期に妊娠悪阻、味覚異常および血中における微量元素の変化が認められる。そこで我々は妊娠悪阻の妊婦に味覚試験を実施して妊娠悪阻と味覚異常との関連を明らかにして、悪阻における味覚障害に関与すると推測される種々の因子を検討した。悪阻の妊婦38名、悪阻のない妊婦12名および対照として非妊娠婦人22名をロ紙ディスク法と電気味覚計を併用して味覚検査を実施した。さらに悪阻における栄養代謝異常と scavenger system の機能をも検討するため過酸化脂質（以下LPO）のみならず、血中微量元素、脂質およびビタミンE（以下VE）を併せて測定して以下の結果を得た。1. ロ紙ディスク法による味覚検査では悪阻群で甘味の味覚が有意に低下していた($p < 0.05$)。2. 電気味覚計による味覚検査では悪阻群および非悪阻群は対照群と比較して舌尖、舌根および軟口蓋で味覚閾値が有意に低下していた（軟口蓋での非悪阻群： $p < 0.05$ 、ほかは $p < 0.01$ ）。3. 錯味（異味覚）は悪阻群が有意に多く認められた($p < 0.05$)。一方、苦味の錯味は認められなかった。4. 悪阻群および非悪阻群では対照群と比べて亜鉛とマグネシウムの有意の低下が認められた ($p < 0.01$)。一方、銅は有意の上昇が認められた ($p < 0.01$)。5. 総コレステロールとリン脂質が悪阻群で有意に低下していた ($p < 0.05$)。6. VEは三群において有意差は認められなかった。しかし、悪阻群においてLPOが有意に上昇していた ($p < 0.01$)。以上より甘味覚低下および錯味の増加は悪阻に特有の現象であり、とくに苦味は悪阻の影響を受けにくい味質であることがわかった。また電気味覚計による味覚閾値の低下は妊娠に特有の現象であることがわかった。さらに悪阻では生体内の抗酸化機序の障害が考えられ悪阻の原因の一部である可能性が考えられた。したがって味覚異常をきたす物質の究明さらに感覚器の特徴を追求することにより悪阻の予防のみならず、幅広い治療の一助になるものと考えられた。

Synopsis We measured changes in gustatory sensitivities and gustation threshold levels and those of some trace elements, vitamin E and lipids in the serum of 38 patients suffering from hyperemesis gravidarum, 12 normal pregnant women in the first trimester and 22 healthy non-pregnant women by means of filter discs and an electrogusto meter (EGM) and we obtained the following results.

1. Gustatory sensitivity to sweetness was found to be significantly lowered in the patients with hyperemesis gravidarum when tested with filter discs ($p < 0.05$).

2. Gustation threshold levels were significantly lowered in the patients with hyperemesis gravidarum and the normal pregnant women tested with the EGM ($p < 0.01$).

3. There was considerable heterogeusia of women in the patients with hyperemesis gravidarum ($p < 0.05$).

4. Zn and Mg in serum decreased ($p < 0.01$), but Cu increased significantly in the patients with hyperemesis gravidarum and the normal pregnant women ($p < 0.01$).

5. Total cholesterol and phospholipid in serum significantly decreased, but lipid peroxide in serum significantly increased in the patients with hyperemesis gravidarum ($p < 0.01$).

These results suggested that the gustatory test was helpful in investigating hyperemesis gravidarum and that biological defense systems (scavenger systems) to free radicals were damaged in patients with hyperemesis gravidarum.

Key words: Hypogeusia • Heterogeusia • Hyperemesis gravidarum

緒 言

妊娠悪阻は妊娠初期に悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状を伴い、食物の摂取が損なわれて栄養障害をきたす疾患である。一般に舌および口腔粘膜に存在する乳頭内の味らいによって感知される味覚は甘味、塩味、酸味および苦味の四つの基本味質から構成される。そして4味質の複合により味覚として感覚される¹⁾。味覚は妊娠、糖尿病および透析などによる生体の変化により影響を受けている^{2)~4)}。他方、亜鉛(以下Zn)の低下が味覚に関与していると考えられている¹⁾。またZnの低下および銅(以下Cu)の上昇などの微量元素の変化が妊娠初期より指摘されている^{5)~7)}。

今回、我々は口紙ディスク法と電気味覚計を併用して対象について味覚検査を定性的並びに定量的に実施し、過酸化脂質(以下LPO)のみならず、血中微量元素、脂質およびビタミンE(以下VE)を併せて測定し、悪阻による栄養代謝異常とscavenger systemの機能も検討した。

対象と方法

平成3年4月から平成5年3月までの当院および関連施設における妊娠悪阻の妊婦38名、悪阻の

ない妊婦12名および対照として非妊娠婦人22名を本研究の対象とした。悪阻の妊婦は悪心および嘔吐の自覚症状、非妊娠時から妊娠に伴う体重減少および尿中ケトン体を認める例とした。一方、悪阻のない妊婦は悪心と嘔吐の両方の自覚症状を認めないか、軽度の悪心のみで非妊娠時から妊娠に伴う体重減少のない妊婦とした。三群の年齢は悪阻群、非悪阻群および対照群の順にそれぞれ 28.0 ± 2.9 歳、 28.9 ± 4.0 歳および 27.0 ± 5.2 歳であった。三群の身長は順に 158.1 ± 5.6 cm、 159.3 ± 5.4 cm および 160.2 ± 4.5 cmであり、また体重は順に 52.7 ± 8.4 kg、 54.9 ± 6.0 kg および 51.5 ± 5.8 kgであった。妊娠週数は悪阻群は 10.2 ± 2.8 週で、一方非悪阻群は 11.6 ± 2.4 週であった。

味覚検査は三和化学研究社製の口紙ディスク検査⁸⁾並びにNagashima Medical Instrument社製の電気味覚計を用いて左右の舌尖、舌根および軟口蓋の6カ所について昼食2時間後の一定時間に測定した。口紙ディスク検査では味覚の4味質についてそれぞれ濃度の低いものから5段階に調整されている検査液を味覚度IからVに対応させた(表1)。電気味覚計では左右差8dB以上の症例は

表1 口紙ディスク法における各味質の検査液濃度と味覚度

味質	味覚度				
	I	II	III	IV	V
甘味：精製白糖 (g/l)	0.3	2.5	10	20	80
塩味：NaCl (g/l)	0.3	1.25	5	10	20
酸味：酒石酸 (g/l)	0.02	0.2	2	4	8
苦味：塩酸キニーネ (g/l)	0.001	0.02	0.1	0.5	4

除外した。また味覚異常の一つである錯味は味覚度Vで検査液と異なる味覚を感じたものとした。また、血清検査ではVE、総コレステロール(以下TC)、中性脂肪(以下TG)、リン脂質(以下PL)およびLPOを検討し、加えて味覚に影響を与える物質としてZn、Cu、マグネシウム(以下Mg)、および鉄(以下Fe)を測定した。測定方法は、VEは阿部と勝井の方法⁹⁾をまたLPOはYagiの蛍光法¹⁰⁾を用いた。TCはコレステロールオキシダーゼ-DAOS法を、TGはグリセロール-3-リン酸オキシダーゼ-DAOS法をまたPLはコリンオキシダーゼ-DAOS法を用いた。ZnとMgは原子吸光法を、CuとFeは比色法を用いた。統計処理は、電気味覚計による味覚閾値と血清の測定値はt検定(StudentおよびAspin-Welch)を用いた。味覚感度および錯味数の比率は χ^2 検定を用いて、有意水準(危険率)5%をもって評価した。

結 果

1. ロ紙ディスク法による味覚感度

甘味、塩味、酸味および苦味の各味質の味覚感度をロ紙ディスクを用いて測定した。舌尖、舌根および軟口蓋の3カ所について味覚感度を測定した。味覚感度の分布は味覚度IIIでもって評価した。しかし舌根における酸味と苦味は味覚度IIを用いた。悪阻群の甘味の味覚感度が3カ所すべて対照群に対して有意に低下しているのが認められた(図1, $p<0.05$)。他の味質については有意差は認められなかった(図2)。

2. 電気味覚計による味覚閾値

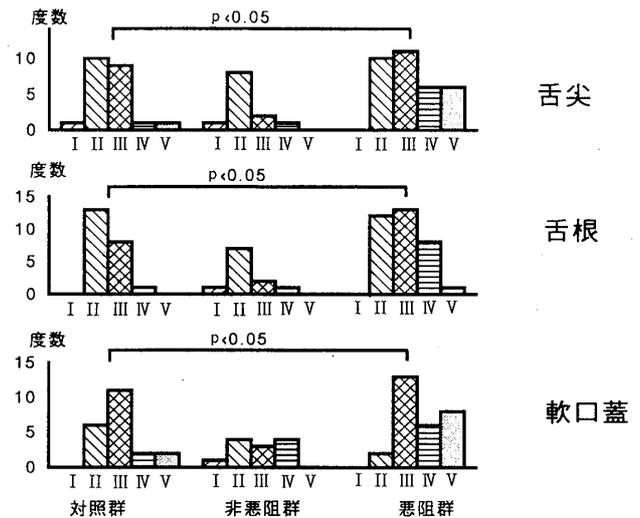


図1 ロ紙ディスク法による甘味覚値ヒストグラム。悪阻群は対照群に対して舌尖、舌根および軟口蓋において甘味覚値の有意の低下を認める ($p<0.05$)。

電気味覚計を用いて味覚閾値を測定した。悪阻群の味覚閾値は舌尖、舌根および軟口蓋の順にそれぞれ 4.4 ± 1.5 dB, 4.7 ± 1.9 dB および 5.5 ± 3.3 dBであった。一方非悪阻群の味覚閾値は順に 4.3 ± 1.1 dB, 4.3 ± 1.9 dB および 6.3 ± 4.7 dBであった。対照群の味覚閾値は 8.7 ± 4.8 dB, 8.2 ± 4.9 dB および 11.8 ± 5.2 dBであった。悪阻群および非悪阻群は対照群に対して舌尖および舌根で有意に味覚閾値が低下していることが認められた($p<0.01$)。さらに軟口蓋でも有意に低下していることが認められた(悪阻群: $p<0.01$, 非悪阻群: $p<0.05$, 図3)。

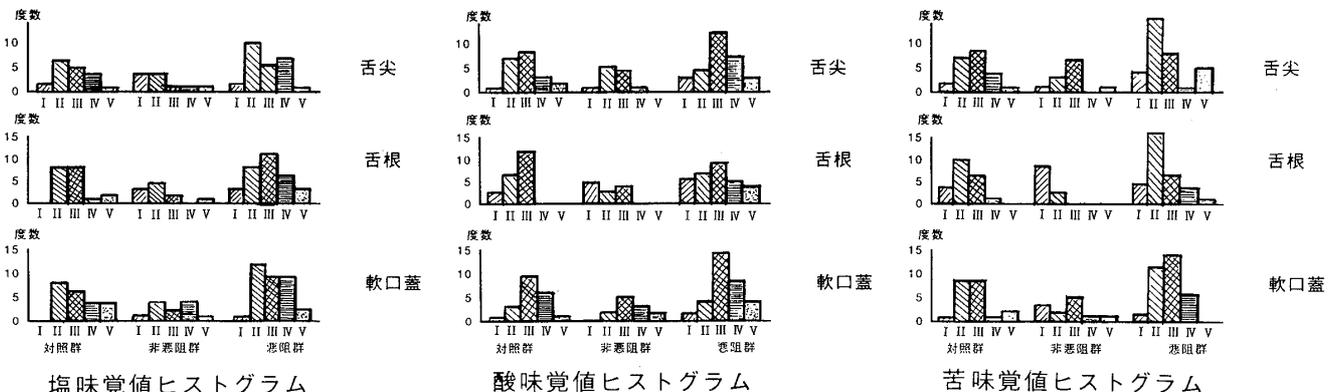


図2 ロ紙ディスク法による塩味、酸味および苦味覚値ヒストグラム。塩味、酸味および苦味の各味質について対照群、非悪阻群および悪阻群の三群の間に有意差は認められない。

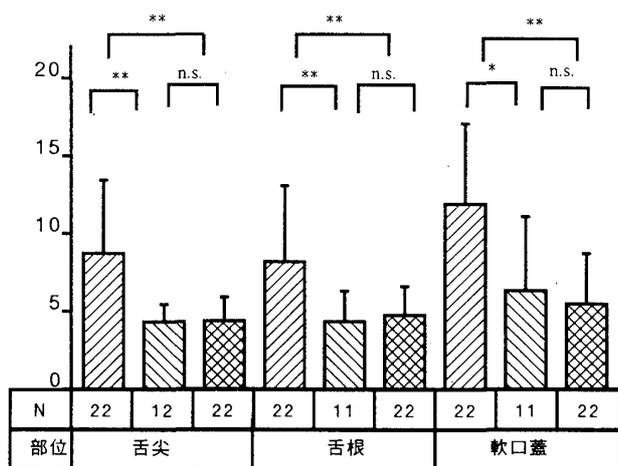


図3 電気味覚計による味覚閾値

斜線 対照群 縦線 非悪阻群 格子 悪阻群

** p < 0.01 * p < 0.05

悪阻群および非悪阻群は対照群に対して舌尖, 舌根および軟口蓋において味覚閾値の有意の低下を認める (軟口蓋での非悪阻群: p < 0.05, ほかは p < 0.01).

3. 錯味

味覚異常の症状の一つである錯味は対照群では22名中2名(9%)に, また非悪阻群では12名中3名(25%)に認められた。一方悪阻群では, 錯味が38名中12名(31.6%)に認められた。錯味数は悪阻群が有意に高値であった(p < 0.05)。次に錯味を味質別に検討すると, 対照群において塩味

から酸味へ, また甘味から苦味への錯味が1例ずつ認められた。非悪阻群では塩味から苦味への錯味が2例, また甘味から苦味への錯味が1例認められた。一方悪阻群では甘味から苦味への錯味が6例, 酸味から苦味への錯味が5例, また塩味から苦味への錯味が3例認められた。さらに塩味から酸味へ, また酸味から塩味への錯味が2例ずつ認められ, 加えて甘味から塩味へと塩味から甘味への錯味が1例ずつ認められた。しかしながら, 苦味においての錯味は認められなかった。

4. 血中 Zn, Mg, Fe および Cu の測定値

血中 Zn は対照群, 非悪阻群および悪阻群の順にそれぞれ $95.4 \pm 13.8 \mu\text{g/dl}$, $80.9 \pm 8.9 \mu\text{g/dl}$ および $75.0 \pm 13.8 \mu\text{g/dl}$ であり, 対照群に比べて悪阻群および非悪阻群の両群において有意に低下していた(p < 0.01悪阻群, p < 0.05非悪阻群)。さらに悪阻群は非悪阻群と比べて Zn の低下傾向が認められた。Mg は順に $1.84 \pm 0.06 \text{mg/dl}$, $1.64 \pm 0.09 \text{mg/dl}$ および $1.70 \pm 0.09 \text{mg/dl}$ であり, 対照群に比べて悪阻群および非悪阻群では有意に低下していた(p < 0.01)。一方 Cu は順に $82.9 \pm 8.79 \mu\text{g/dl}$, $127.5 \pm 26.04 \mu\text{g/dl}$ および $110.6 \pm 20.5 \mu\text{g/dl}$ であり, 有意の上昇が認められた(p < 0.01)。Fe は順に $104.1 \pm 41.9 \mu\text{g/dl}$, 116.7 ± 39.7

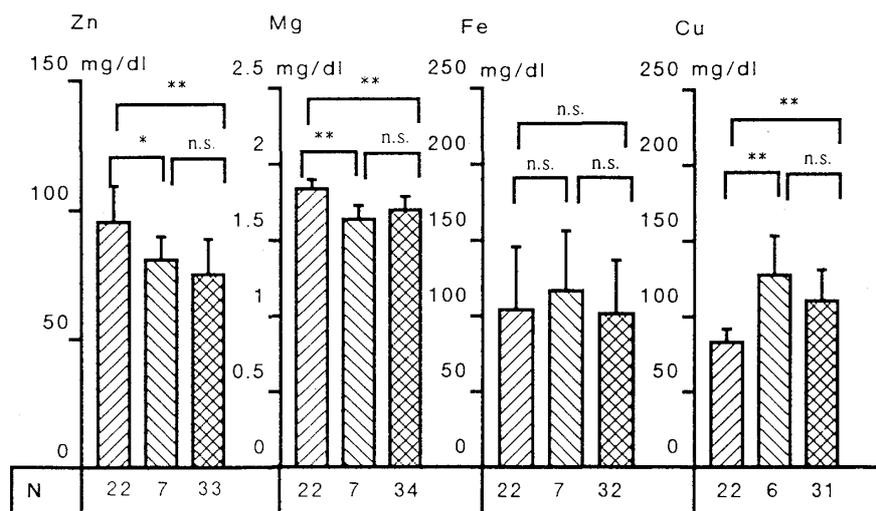


図4 血中 Zn, Mg, Fe および Cu

斜線 対照群 縦線 非悪阻群 格子 悪阻群

** p < 0.01 * p < 0.05

悪阻群および非悪阻群は対照群に対して Zn および Mg の有意の低下 (p < 0.01) 並びに Cu の有意の上昇 (p < 0.01) を認める。

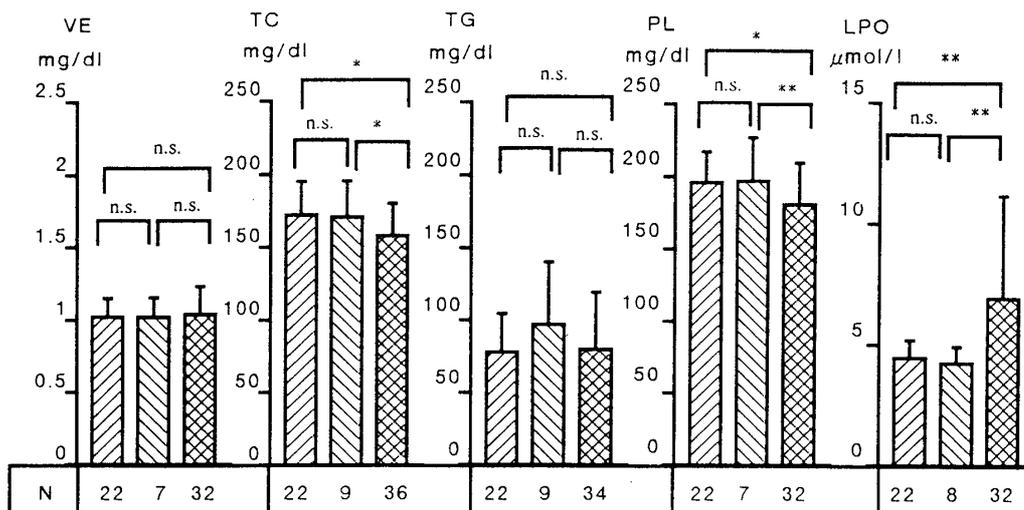


図5 血中 VE, TC, TG, PL および LPO

▨ 対照群 ▤ 非悪阻群 ▩ 悪阻群

** p<0.01 * p<0.05

悪阻群は他の二群に対して TC (p<0.05) と PL (対照群: p<0.05, 非悪阻群: p<0.01) の有意の低下並びに LPO の有意の上昇 (p<0.01) を認める。

μg/dl および $101.6 \pm 35.2 \mu\text{g/dl}$ で有意差は認められなかった (図4)。

5. 血中 VE, TC, TG, PL および LPO の測定値

TC は対照群, 非悪阻群および悪阻群の順にそれぞれ $172.0 \pm 23.3 \text{mg/dl}$, $170.6 \pm 25.0 \text{mg/dl}$ および $158.0 \pm 22.3 \text{mg/dl}$ であり, TC は対照群および非悪阻群に比べて悪阻群において有意に低下していた (p<0.05)。PL は順に $195.9 \pm 21.3 \text{mg/dl}$, $197.1 \pm 30.0 \text{mg/dl}$ および $180.8 \pm 28.9 \text{mg/dl}$ であり, PL は対照群および非悪阻群に比べて悪阻群において有意に低下していた (p<0.05)。一方 LPO は順に $4.45 \pm 0.73 \mu\text{mol/l}$, $4.23 \pm 0.69 \mu\text{mol/l}$ および $6.93 \pm 1.92 \mu\text{mol/l}$ であり, LPO は対照群および非悪阻群に対して悪阻群において有意に上昇しているのが認められた (p<0.01)。また VE は順に $1.02 \pm 0.14 \text{mg/dl}$, $1.02 \pm 0.13 \text{mg/dl}$ および $1.04 \pm 0.19 \text{mg/dl}$ で, TG は順に $77.9 \pm 26.4 \text{mg/dl}$, $97.0 \pm 43.0 \text{mg/dl}$ および $79.8 \pm 39.6 \text{mg/dl}$ であり, 両者とも各群には有意差が認められなかった (図5)。

考 察

妊娠悪阻は妊娠初期に悪心, 嘔吐, 食欲不振などの消化器症状を伴い, 食物の摂取が損なわれて栄養障害をきたす疾患である。妊娠悪阻にはヒト絨毛性ゴナドトロピンや甲状腺ホルモンなどの内

分泌因子の関与が指摘されているが¹¹⁾, まだ解明されていない点もある。したがってその病因を解明することは妊婦並びに胎児を管理するうえで重要なことである。近年, 妊娠初期には妊婦の味覚異常が指摘されている²⁾。一般に味覚は可溶性の化学物質が舌および口腔粘膜に存在する乳頭内の味らいの受容器で感知され, その刺激が脳神経を通じて大脳皮質に達して認識されると考えられている⁴⁾。他方, 微量元素は酵素や補酵素の活性, ホルモン作用に関与し, ビタミンとともに生体の活動性維持に重要な役割を担っているのみならず¹²⁾, Zn はその低下が味覚に関与していると考えられている¹⁾。今日までに妊娠初期で Zn の低下および Cu の上昇などの微量元素の変化が諸家により報告されている⁵⁾⁻⁷⁾。

したがって妊娠悪阻の解明には味覚異常と微量元素の変化との関連を明らかにすることが重要であると考えられる。

口紙ディスク法による味覚検査によると, 悪阻群において味覚の4味質のうち甘味の味覚が舌尖, 舌根および軟口蓋すべての部位で低下していた (p<0.05)。一方, 非悪阻群と対照群の味覚は有意差を認めなかった。この結果より舌の味らいに固有の受容器をもつ甘味の味覚低下は妊娠悪阻に特有な現象と考えられた。最近, 甘味の味覚受

容器には特有の guanine nucleotide-binding regulatory protein (以下 G タンパク) が存在し、その刺激伝達には G タンパク, phosphodiesterase, Cyclic GMP 系が関与していると報告されており¹³⁾, その受容器は外部環境で容易に障害されやすい性質がある¹¹⁾. 他方, 甘味の味覚感度は黄体期や妊娠により低下することより, ホルモンの中枢への関与が推察されている¹⁴⁾. しかし末梢の受容器と異なり, 中枢における各味質の固有の認知機構は不明である. 以上のことより, 悪阻による味覚異常は神経伝導路や中枢レベルよりむしろ末梢の舌の味覚受容器レベルでの障害が生じているものと考えられた.

電気味覚計による定量的な検査により悪阻群および非悪阻群の味覚閾値は非妊娠群に比べて低下していることが認められた (軟口蓋での非悪阻群: $p < 0.05$, ほかは $p < 0.01$). また, 悪阻群と非悪阻群には差がないことより, 味覚閾値の低下は悪阻にかかわらず妊娠に特徴的な現象と考えられた. さらに電気刺激は口紙ディスクの味質による化学刺激と部位の差があることが指摘されている⁸⁾. したがって悪阻にみられる味覚異常は複雑なメカニズムにより認知されていることが考えられた.

錯味は本来の味が別の味として感じる現象で味覚異常の一つであるとされている. 味覚受容器レベルにおける錯味現象には, 甘味の受容器に関係するギムネマ酸やミラクルフルーツがある¹¹⁾. 同様に低濃度溶液でみられる検知閾値と認知閾値の解離による錯味現象には食塩がある¹¹⁾. 今回の検査においては, 錯味は最高濃度で判定した. したがって悪阻に多く認められた錯味という味覚は検知閾値と認知閾値の差による影響は考えにくく, 受容器から伝導経路を経て中枢レベルでの味覚と考えられた. 次に味質をみると, 甘味から苦味と酸味から苦味への錯味が多く認められ, 他の味質から苦味への錯味が多く認められた. しかし苦味においてはそれは認められなかった. したがって苦味は妊娠悪阻の影響を受けにくく, 特徴ある味質であることが考えられた.

微量元素においては妊娠に伴うホルモン代謝の

変化で Zn と Mg の低下および Cu の上昇が指摘されている^{5)~7)}. Cu は神経のミエリンの成長と維持に必要であり, Zn は多くの酵素活性やタンパク合成に必要である⁶⁾. さらに Mg も ATP などの酵素反応に必須の元素である⁶⁾. Cu の上昇は結合タンパクであるセルロプラスミンの増加によるものと考えられている⁶⁾. Zn と Mg はアルブミンと結合しており, 妊娠中はアルブミン濃度の低下により Zn と Mg が低下すると考えられている⁷⁾. 今回我々の測定における Zn と Mg の低下および Cu の上昇は妊娠による現象と考えられた. 他方, Zn の低下と Cu の上昇は妊娠悪阻と関連がないという報告もあるが⁵⁾, Zn の低下は味覚障害に強く関与し, 他の微量元素をも含み関連があるものと思われた.

一般に妊婦において, 妊娠の経過に伴う脂質代謝の亢進により, 各脂質とともに LPO および抗酸化に関与する VE の上昇が認められている¹⁵⁾. これは妊娠に伴う代謝の変化による生体の反応であると考えられる. 実際, 胎盤において LPO の生成は妊娠初期ほど高いと報告され¹⁶⁾, 抗酸化を担うカタラーゼおよび superoxide dismutase (以下 SOD) は低値を示すが, 妊娠経過とともに上昇している¹⁶⁾. 現実には抗酸化を担う SOD は Zn, Cu を, glutation peroxidase はセレン (以下 Se) を活性中心となっている¹¹⁾¹⁷⁾. さらに VE, ビタミン C およびカロチンなどビタミン類や Se, Zn, Cu などの微量元素はすべて体外から供給される物質である. したがって妊娠初期は抗酸化機序が破綻しやすい状況下にあるものと推定された. 悪阻による摂取不良により, 微量元素およびビタミン類が容易に不足状態になり, LPO の上昇は脂質酸化の防御能力を超えていることを反映していると考えられた. したがって妊娠悪阻では抗酸化機序の破綻がおきている可能性が考えられた. さらに今回 Zn と VE は非悪阻群と差が認められなかったため, Zn や VE 以外の因子による抗酸化機序の破綻の可能性も考えられた.

以上妊娠悪阻にみられる味覚異常と Zn, Cu などの微量元素の変化を明らかにし, さらに LPO の変化より悪阻における抗酸化機序の破綻の可能

性を示した。今後味覚異常をきたす物質の究明並びに感覚器の特徴を追求することにより妊娠悪阻の病因の解明さらには悪阻の予防のみならず、幅広い治療の一助になるものと考えられる。

稿を終わるにあたり、本研究を遂行するうえで御協力を頂いた愛育病院産婦人科部長の堀口貞夫博士並びに御助言を頂いた東京大学医学部人類生態学教室教授の鈴木継美先生（現国立環境研究所）に謹謝し、助手の本郷哲郎博士に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は第85回日本産科婦人科学会関東連合地方部会で発表した。

文 献

1. 佐藤昌康. 味覚の生理学. 東京: 朝倉書店, 1991; 1-187
2. 渡利英道, 和泉宏彌, 田中俊誠, 藤本征一郎. 女性と味覚. 臨婦産 1992; 46: 115-119
3. 石谷精司, 西出 巖, 湯川 進, 野本 拓. 透析患者における味覚障害諸因子の検討. 透析会誌 1990; 23: 1179-1184
4. 鳥居邦夫, 弓狩康三. 味覚受容と生体における役割. 生活衛生 1986; 30: 182-200
5. *Tabbakh GEI, Darwish E, Sebaie FEL, Galal S, Maradny EEL, Loutfi I.* Study of serum copper and zinc in cases of hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 1989; 29: 207-213
6. *Henkin RI, Marshall JR, Meret S.* Maternal-fetal metabolism of copper and zinc at term. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 131-134
7. *Sheldon WL, Aspillaga MO, Smith PA, Lind T.* The effects of oral iron supplementation on zinc and magnesium levels during pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 892-898
8. 奥田雪雄. ロ紙ディスクによる味覚検査法—ロ紙ディスク味覚検査—. 日耳鼻誌 1980; 83: 1071-1082
9. 阿部皓一, 勝井五一郎. 血清トコフェロールの蛍光定量. 栄養と食糧 1975; 28: 277-280
10. *Yagi K.* A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem Med* 1976; 15: 212-216
11. *Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM.* The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1333-1337
12. 丸茂文昭, 周 立民. 微量元素異常. 日本臨床 1992; 50: 506-511
13. *Mclaughlin SK, Mckinnon PJ, Margolskee RF.* Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins. *Nature* 1992; 357: 563-569
14. *Dippel RL, Elias JW.* Preferences for sweet in relationship to use of oral contraceptives and pregnancy. *Horm Behav* 1980; 14: 1-6
15. 柵木充明. 妊婦血清リポタンパクにおける過酸化脂質と α -トコフェロールの動態. 日産婦誌 1981; 33: 1147-1156
16. 竹原良記, 吉岡 保. 妊娠経過にともなうヒト胎盤の過酸化脂質と α -tocopherolの関連についての検討. ビタミンE研究会編 ビタミンE研究の進歩III 東京: 共立出版, 1993; 196-201
17. 福沢健治. 生体内抗酸化防御システムと抗酸化医薬品. 大柳善彦, 吉川敏一編 フリーラジカルの臨床 Vol 3 東京: 日本医学館, 1988; 41-52 (No. 7433 平5・9・17受付)